

376
1976
167

50376
1976
167

THESE

Présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR-INGENIEUR

par

LUC DELAUNAY

**TETRAHYDROPYRIDINES A STRUCTURE D' α -ALCOXY
ENAMINOCETONE OU DE β -CETO IMINOETHER**



Soutenue le 8 Décembre 1976, devant la Commission d'Examen

MM. H. SLIWA

Président

C. GLACET

P. MAITTE

D. COUTURIER

} Examineurs

HO TAN TAI

Membre invité

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

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

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

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

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

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

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

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

PROFESSEURS SANS CHAIRE

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

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

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

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

M. THERY Pierre
M. TOULOTTE Jean-Marc
M. TREANTON Jean-René
M. VANDORPE Bernard
M. VILLETTE Michel
M. WALLART Francis
M. WERNIER Georges
M. WATERLOT Michel
Mme ZINN-JUSTIN Nicole

Electronique
Automatique
Sociologie
Chimie Minérale
Mécanique
Chimie
Informatique
Géologie Générale
Algèbre

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

Je remercie vivement Monsieur le Professeur SLIWA, Directeur de ce laboratoire, de l'aide précieuse qu'il m'a apportée tout au long de ces recherches.

Monsieur le Professeur GLACET a toujours suivi avec attention mes progrès, il juge aujourd'hui mes résultats, qu'il trouve ici l'expression de mon plus profond respect.

Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur le Professeur MAITTE de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) en acceptant d'examiner et de juger ce travail.

Monsieur HO TAN TAI, responsable du service développement de la Société LEVER a, malgré ces nombreuses occupations, accepté de faire partie de ce jury ; je lui en suis très reconnaissant.

Monsieur COUTURIER, Maître de Conférences m'a toujours accordé son amical soutien, je tiens à lui en exprimer toute ma gratitude.

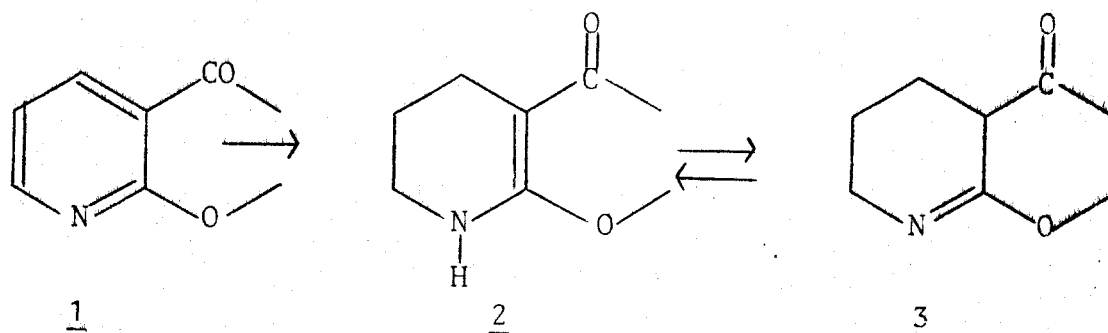
SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	p 1
PARTIE THEORIQUE	p 3
SEMI-HYDROGENATION D'ALCOXY-2 ACYL-3 PYRIDINES	p 3
ETHOXY-2 ACETYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE. SYNTHESE PAR CYCLISATION, ALKYLATION-CONDENSATIONS	p 25
CONVERSION DE L'ETHOXY-2 ACETYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE EN METHYL-2 CARBETHOXY-3 TETRAHYDRO-1,4,5,6 PYRIDINE - OXYDATION DE LA STRUCTURE ENAMINOESTER	p 42
CONCLUSION	p 50
PARTIE EXPERIMENTALE	p 53
BIBLIOGRAPHIE	p 81

INTRODUCTION

Dans le cadre de l'utilisation en synthèse de dihydro et tétrahydropyridines, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail à la préparation et à l'étude de la réactivité de tétrahydropyridines fonctionnelles.

Plus particulièrement, étant donné l'intérêt, d'une part des énaminocétones cycliques, d'autre part des éthers de lactimes, nous avons envisagé d'obtenir des structures où se superposeraient ces 2 types de fonctions, ceci par semi-hydrogénation d'alcoxy-2 acyl-3 pyridines.



On pouvait en effet s'attendre à une tautomérie entre ces deux types de structures tétrahydropyridiniques donc obtenir ainsi des agents de synthèse particulièrement intéressants.

Dans une première partie nous présenterons les résultats obtenus au départ de quelques alcoxy-2 acyl-3 pyridines.

Une seconde partie sera consacrée plus particulièrement à l'éthoxy-2 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine dont nous présenterons un mode de synthèse différent, et les résultats que nous avons obtenus dans l'étude de sa réactivité.

Enfin un dernier chapitre traitera de la conversion de l'iminoéther précédent en énaminoester et de l'autooxydation de ce dernier.

oOoOoOoOoOoOoOoOo

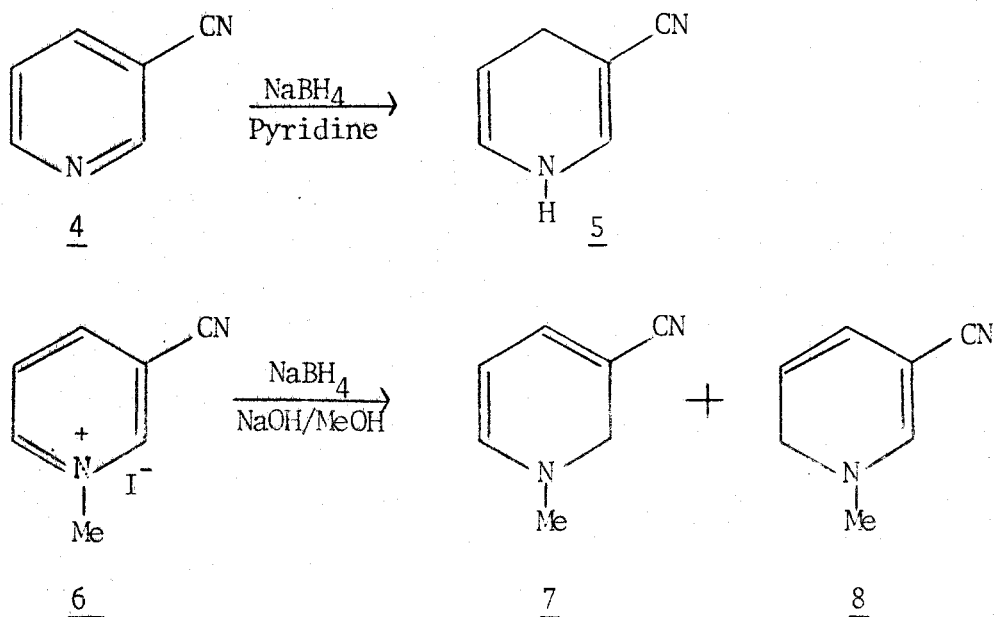
SEMI HYDROGÉNATION D'ALCOXY-2 ACYL-3 PYRIDINES ;

STRUCTURE DES TÉTRAHYDOPYRIDINES RÉSULTANTES.

I - INTRODUCTION

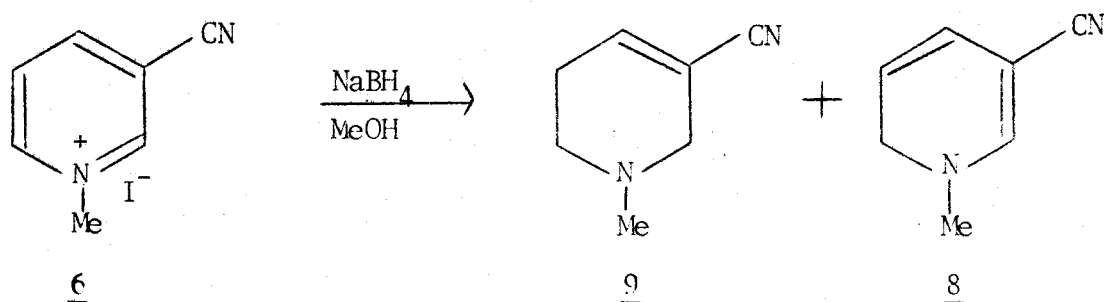
En général, l'hydrogénation partielle d'un cycle pyridinique peut être réalisée soit par réduction chimique, soit par hydrogénation catalytique.

Les dihydropyridines sont fréquemment obtenues par réduction chimique au moyen d'hydrures métalliques ; c'est ainsi que les pyridines substituées en -3 par un substituant attracteur, ou les sels de pyridinium dérivés (1), conduisent aux dihydropyridines correspondantes par action de NaBH_4 comme le montrent les exemples suivants (2,3) .



Si en milieu basique la réduction s'arrête au stade d'une dihydropyridine, par contre lorsque la réduction de ce dernier sel est effectuée en

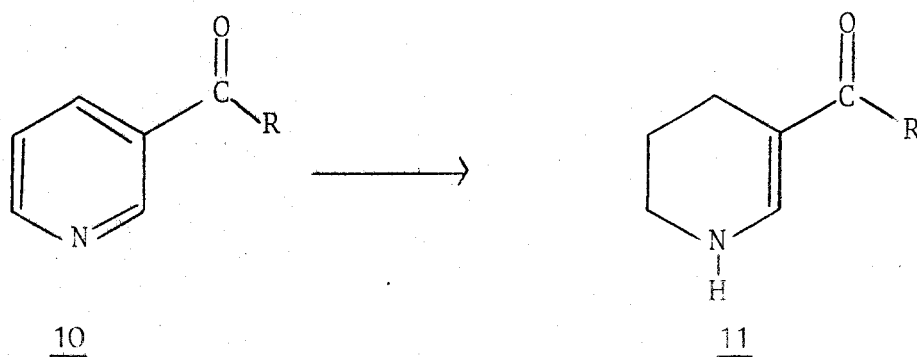
milieu protique, non basique, elle conduit à une tétrahydropyridine par réduction de la dihydropyridine précédente 7 (3)



Toutefois, les tétrahydropyridines ainsi obtenues ne présentent pas la structure $\Delta 1$ - ou $\Delta 2$ -pipéridéine souhaitée, mais possèdent, en général, la structure d'une $\Delta 3$ -pipéridéine (4). On notera de plus que cette méthode ne semble guère pouvoir s'appliquer au cas des acyl-3 pyridines dont le groupement carbonyle est réductible par les hydrures.

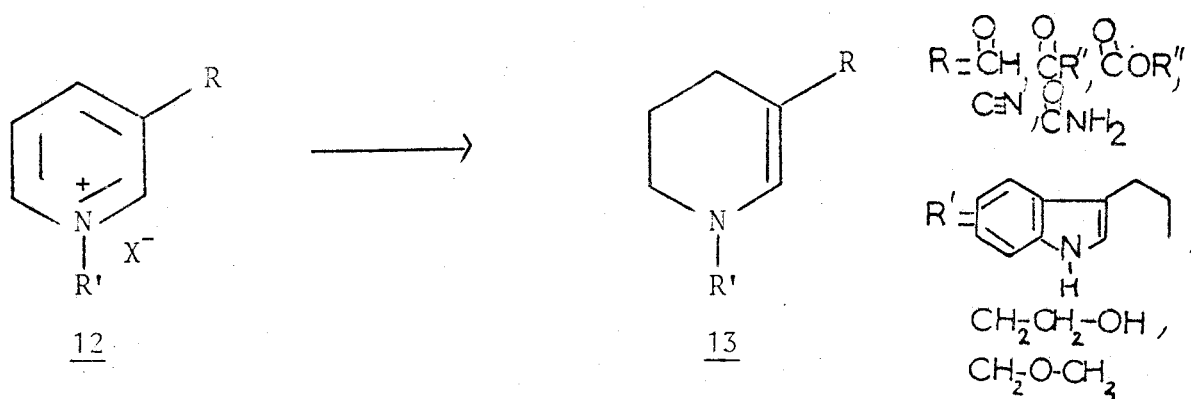
Aussi l'hydrogénation catalytique partielle nous a-t-elle paru plus adaptée à notre problème ; en effet la formation de $\Delta 2$ -pipéridéines à partir de pyridines portant un groupement fonctionnel insaturé attracteur en $-\beta$ de l'azote a été décrite par divers auteurs.

Freifelder (5) mentionne l'hydrogénation partielle de l'acétyl-3 pyridine en acétyl-3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine ; à la suite de ses travaux M.P. Quan et L.D. Quin (6) d'une part, M. Cussac et A.B. Bouchemerle (7) d'autre part ont étendu la méthode à des acyl-3 pyridines plus complexes.

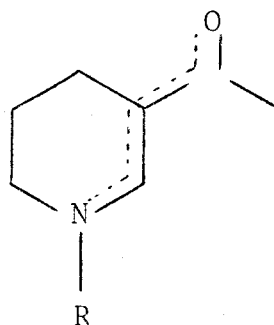


De plus, E. Wenkert et ses collaborateurs (8), (9) préparent de nombreux dérivés tétrahydropyridiniques N-substitués à partir des sels de

pyridinium correspondants.



On notera que la présence d'un substituant insaturé attracteur en -3 semble nécessaire pour que l'hydrogénation s'arrête au stade d'un dérivé tétrahydro. La stabilisation de la double liaison endocyclique assurée par conjugaison, d'une part avec le doublet libre de l'azote, d'autre part avec la liaison multiple du substituant en -3, expliquerait ce phénomène.



Par ailleurs, il convient de signaler que la littérature ne mentionne pas de semi-hydrogénation d'alcoxy-2 pyridines.

En définitive, bien que les exemples de semi-hydrogénation portant sur des sels de pyridinium soient plus nombreux, nous avons choisi d'opérer avec des pyridines non quaternarisées en réalisant l'hydrogénation catalytique d'alcoxy-2 acyl-3 pyridines.

Notre étude a porté sur les 3 composés suivants :

- éthoxy-2 acétyl-3 pyridine
- aza-7 coumaranone-3 (10)
- aza-8 flavone (11)

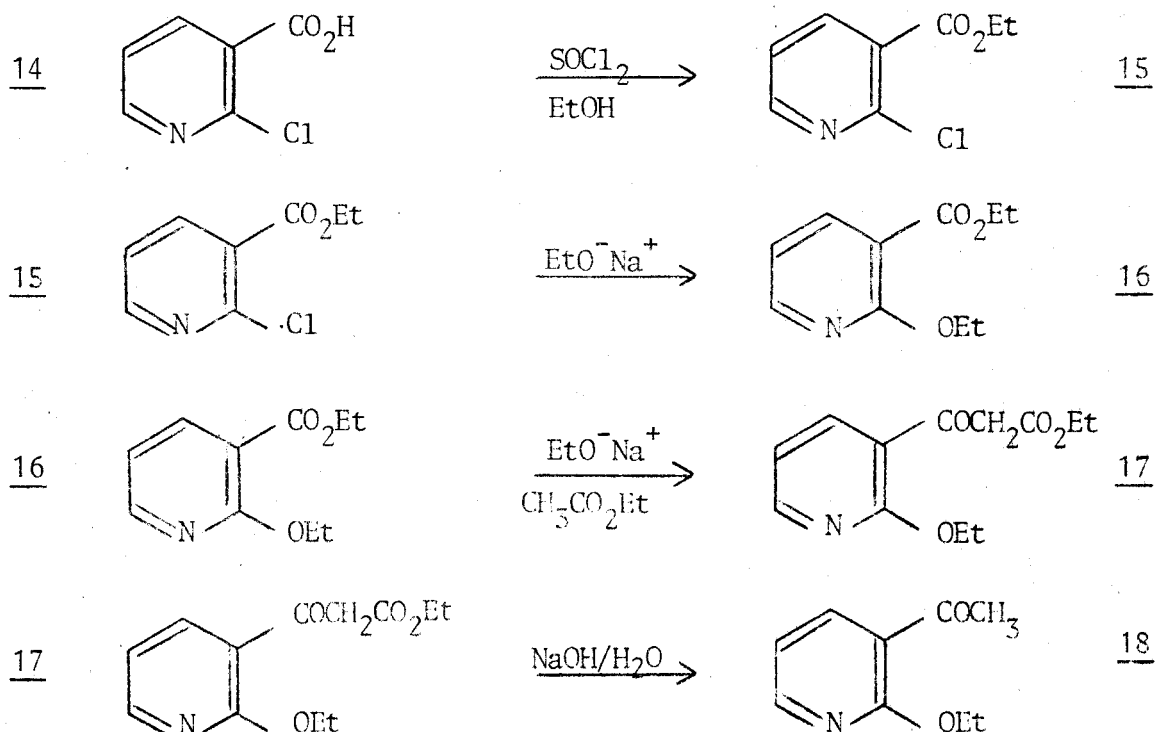
Le premier constitue un exemple simple d'alcoxy-2 acyl-3 pyridine. Les deux autres dérivés présentent une fonction éther et une fonction carbonylée faisant partie d'un cycle fusionné à celui de la pyridine ; leur intérêt était de permettre d'étudier l'influence de cette annellation sur la réaction de semi-hydrogénation et sur la structure des produits résultants.

Après avoir indiqué la synthèse de ces derniers, nous présenterons les résultats des différents essais d'hydrogénation.

II - SYNTHESES D'ALCOXY-2 ACYL-3 PYRIDINES

1) Ethoxy-2 acétyl-3 pyridine.

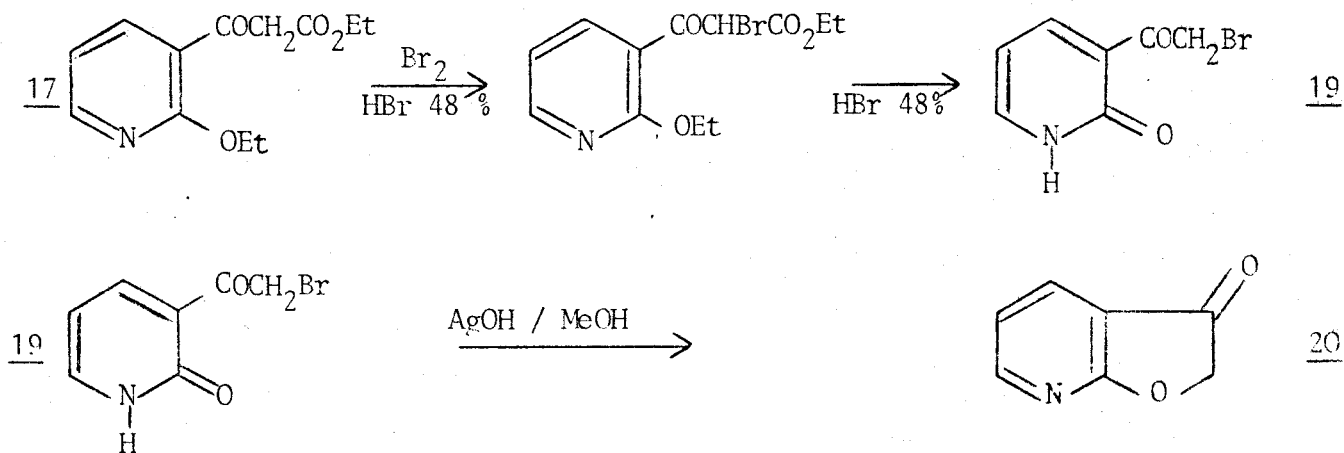
Ce composé nouveau a été obtenu à partir du cétoester 17 déjà décrit (11) ; ce dernier est préparé à partir de l'acide chloro-2 nicotinique au moyen des réactions suivantes :



L'hydrolyse de 17 et la décarboxylation du cétoacide résultant s'effectuent au cours d'une seule étape en traitant le cetoester par une solution aqueuse de soude à 5 % à reflux.

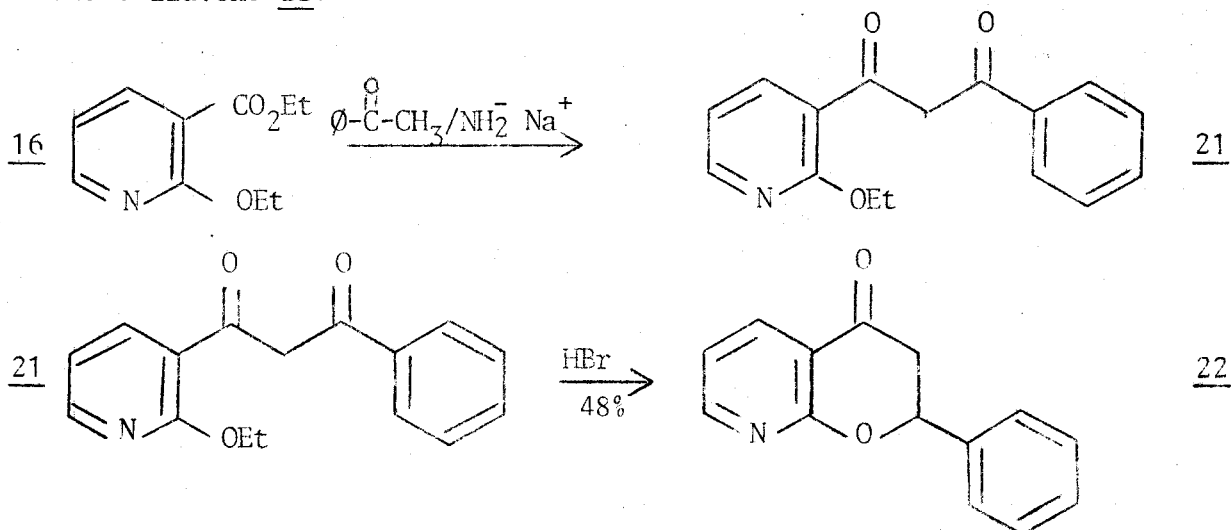
2) Aza-7 coumaranone-3

La matière première de départ est l'acide chloro-2 nicotinique, celui-ci est d'abord transformé en cétoester 17, ce dernier conduisant en deux étapes à l'aza-7 coumaranone-3 20.



3) Aza-8 flavone

Après avoir préparé l'éthoxy-2 nicotinate d'éthyle (11) à partir de l'acide chloro-2 nicotinique, deux étapes sont nécessaires pour obtenir l'aza-8 flavone 22.



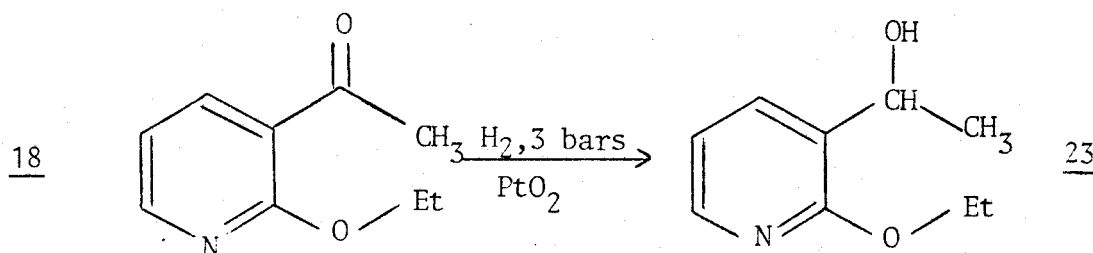
III - HYDROGENATIONS D'ALCOXY-2 ACYL-3 PYRIDINES

1) Ethoxy-2 acétyl-3 pyridine

a) Influence des différents facteurs sur la réaction de réduction :

Les résultats de l'hydrogénation catalytique partielle de l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine dépendent des conditions (pression, température, solvant, catalyseur) utilisées.

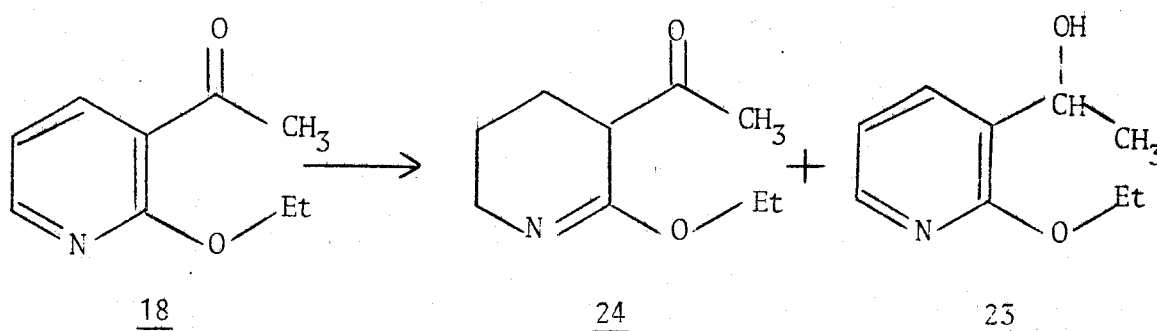
Lorsque l'on emploie comme catalyseur l'oxyde de platine et que l'on opère à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 3 bars, l'hydrogénation réduit sélectivement la fonction cétone conduisant ainsi à l'(éthoxy-2 pyridyl-3)-1 éthanol 23, isolé par distillation avec un rendement de 81 %.



Aussi nous sommes nous tournés vers un catalyseur moins actif (Palladium sur charbon) afin d'obtenir la réduction partielle du cycle pyridinique en tétrahydropyridine tout en conservant la fonction cétone. En fait, ce résultat n'a été atteint que partiellement, dans la mesure où la tétrahydropyridine cétonique est toujours accompagnée de l'alcool pyridinique précédent 23. Des différents essais que nous avons effectués, et qui sont rapportés dans le tableau suivant, il ressort que c'est en opérant, avec ce catalyseur, dans l'éthanol absolu, à 80° et sous une pression d'hydrogène de 4 bars que l'on observe les meilleurs résultats.

Température	Pression	Solvant	Durée de réaction	Résultats
20°	3b	EtOH	50h	Réaction incomplète. Mélange complexe
60°	4b	EtOH	12h	Réaction complète, 30% de tétrahydropyridine <u>24</u>
80°	4b	EtOH	9h	Réaction complète; 40% de tétrahydropyridine
90°	4b	EtOH	9h	Réaction complète; 40% de tétrahydropyridine
80°	4b	MeOH	9h	Réaction complète; 10% de tétrahydropyridine
60°	4b	AcOH	10h	Produits lourds non identifiables

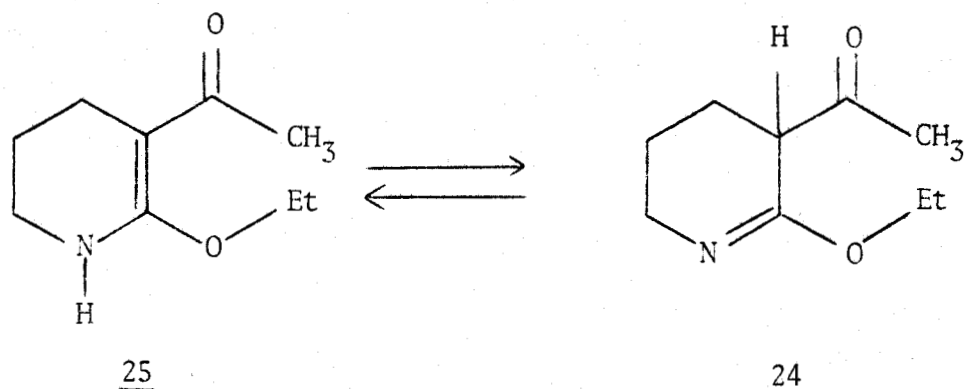
On obtient alors une conversion complète conduisant à un mélange d' (éthoxy-2 pyridyl-3)-1 éthanol 23 (60 %) et d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine 24 (40 %). La séparation est réalisée par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante ; la tétrahydropyridine cétonique est ainsi isolée, avec un rendement de 25 %, sous forme d'un liquide ($E_4 = 85^\circ$).



b) Structure de la tétrahydropyridine obtenue :

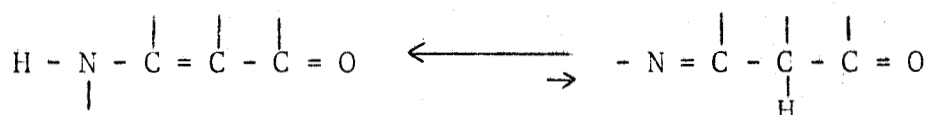
La structure de ce dernier composé 24 a été déterminée par son étude spectroscopique (UV, IR, RMN); de plus, elle a été confirmée par son obtention à l'aide d'un autre mode de synthèse (que nous décrivons dans la seconde partie) et qui est connu pour conduire à des éthers de lactimes.

On pouvait s'attendre, compte tenu des rappels bibliographiques précédents, à ce que la tétrahydropyridine ainsi obtenue possédât la structure d'une énaminocétone.



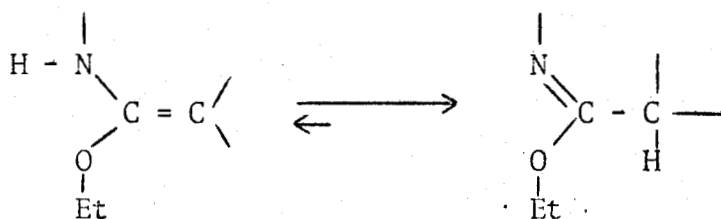
Toutefois, cette énaminocétone est tautomère d'un iminoéther cyclique cétonique 24 et, a priori, il paraît difficile de prévoir dans quel sens sera déplacé l'équilibre correspondant à cette tautomérie. En effet on a une compétition entre deux équilibres différents :

- L'équilibre énaminocétone, cétoimine

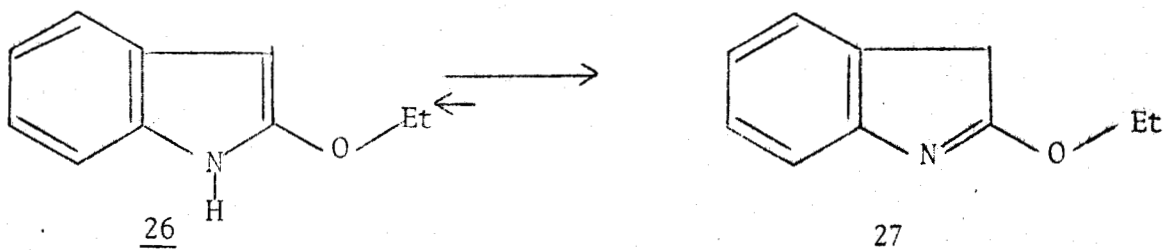


dans lequel il est connu que c'est la forme énaminocétone qui prédomine largement (12, 13, 14, 15, 16).

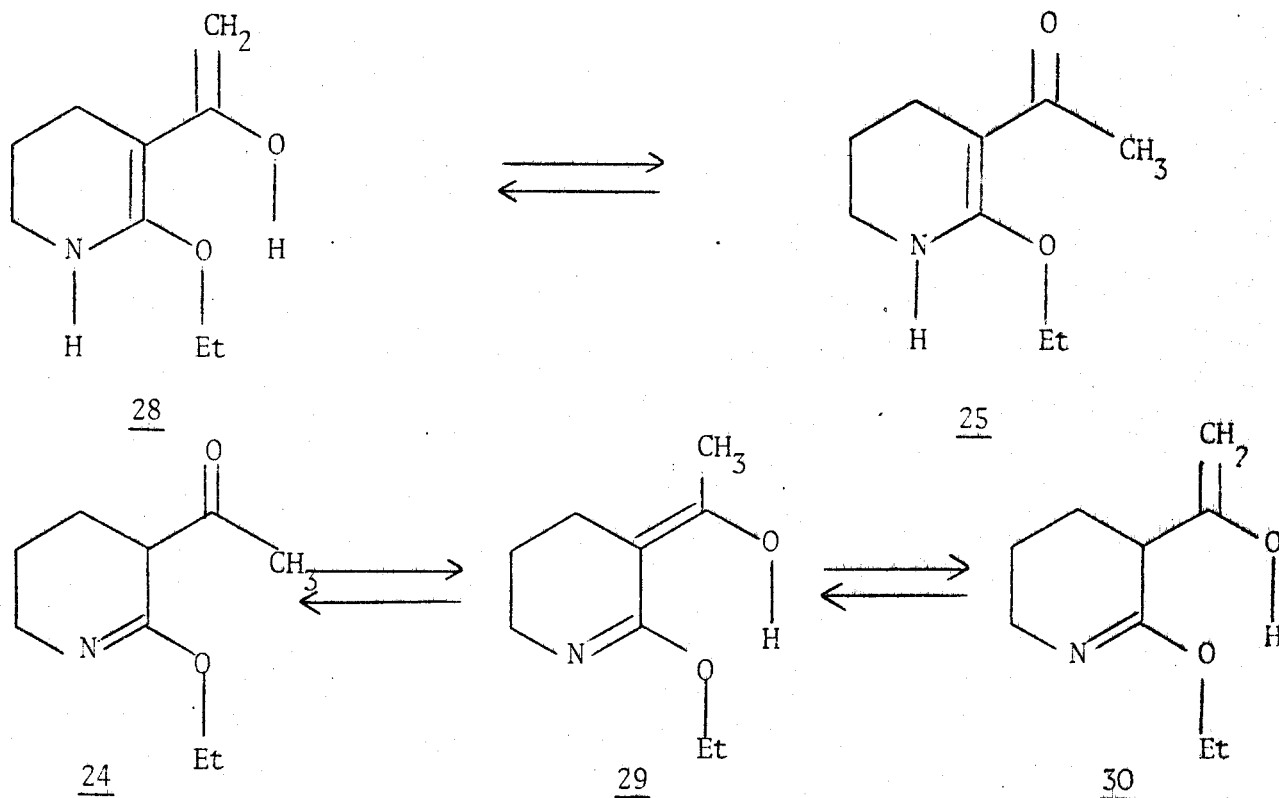
- et l'équilibre iminoéther, α -alcoxyénamine,



qui, lui, favorise très largement la forme iminoéther ; c'est ainsi que l'éthoxy-2 indole existe préférentiellement sous la forme éther de lactime 27 (17) bien que celle-ci fasse perdre l'aromaticité liée à la structure indolique.

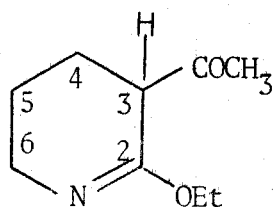


Avant d'aborder l'étude spectrographique de la tétrahydropyridine obtenue il convient de signaler qu'à la tautomérie précédente, entre énaminocétone et iminoéther, on peut superposer une tautomérie cétoénolique conduisant aux différentes formes suivantes :



Le spectre IR qui montre la présence d'une fonction cétone non conjuguée ($\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$) et d'une double liaison C=N ($\nu_{C=N} = 1670 \text{ cm}^{-1}$) est en accord avec la structure 24 et permet de rejeter 25.

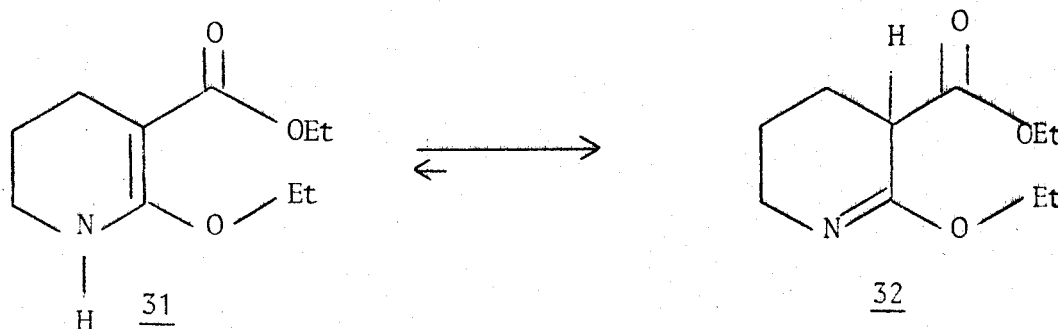
Le spectre RMN (CDCl_3) confirme également la structure d'iminoéther cétonique .



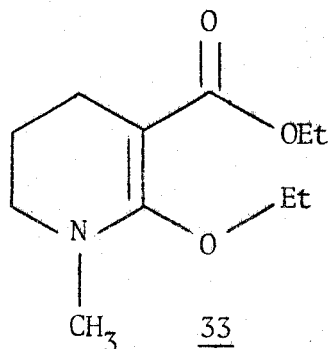
Déplacement chimique *	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,23	3	triplet	CH_3 de OEt
1,43 à 2,13	4	multiplet	CH_2 en -4 et -5
2,25	3	singulet	CH_3 de $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_3$
3,43	3	massif complexe	CH en -3 et CH_2 en -6
4,12	2	quadruplet	CH_2 de O-Et

Par ailleurs on n'observe pas d'échange immédiat H/D en réalisant le spectre RMN en présence d'eau lourde. Ce résultat, joint à l'absence de vibration ν_{N-H} ou ν_{O-H} en IR, élimine donc non seulement la structure 25, mais aussi toute participation appréciable de formes énoliques. Néanmoins, ces dernières sont susceptibles d'intervenir ; elles rendent compte d'un lent échange H/D qui s'observe en RMN (l'échange se produit à environ 66 % pour l'H en -3 et les H du groupe CH_3 , après 24 heures de contact de la solution chloroformique avec D_2O).

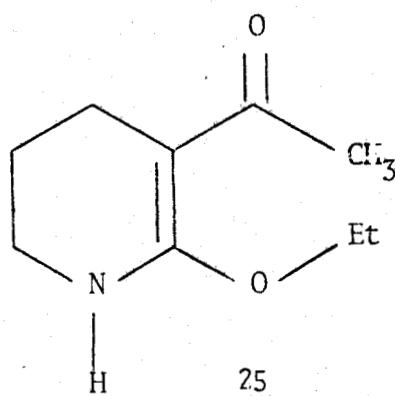
Nous avons cherché néanmoins à déceler la présence éventuelle de la structure énaminoestère par une étude en Ultra-Violet. En effet, cette méthode est particulièrement sensible et a été utilisée par R.G. Glushkov, B.M. Pyatin et V.G. Granik (18) pour mettre en évidence une faible participation de la forme énaminoestère dans l'équilibre tautomère suivant :



Ces auteurs observent dans ce cas une absorption dans l'éthanol à $\lambda_{max} = 283nm$ ($\epsilon = 18$) qu'ils comparent à l'absorption à $\lambda_{max} = 290 nm$ ($\epsilon = 17000$) que donne la structure énaminoestère, bloquée, 33 dans le même solvant .



Dans notre cas, on constate l'absence d'absorption dans cette région, en solution dans l'hexane ; mais en solution dans l'éthanol à 95° on observe effectivement une absorption à $\lambda = 300nm$, ($\epsilon = 2180$) que l'on peut attribuer à la structure énaminoestère 25.



En conclusion de l'étude spectrographique on peut affirmer que la tétrahydropyridine obtenue par réduction ménagée de l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine possède donc la structure d'un iminoéther β -cétonique.

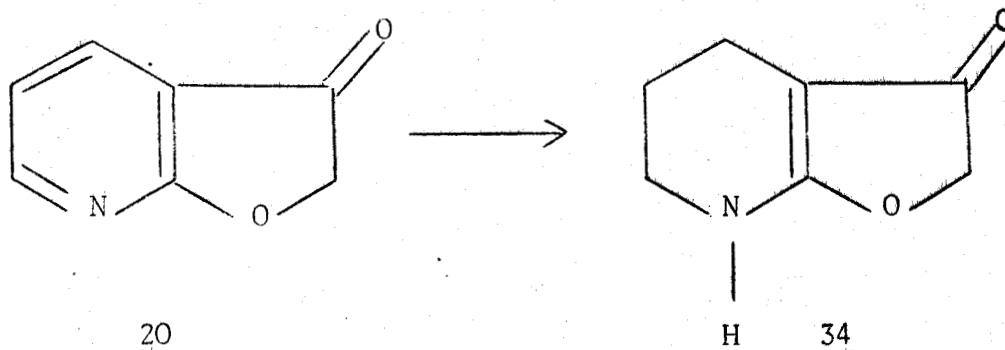
L'intervention d'une structure énaminocétone est toutefois possible en solution dans un solvant polaire mais on notera que la participation d'une telle structure dans un équilibre tautomère reste limitée.

2) Aza-7 coumaranone-3

a) Conditions expérimentales de la réduction :

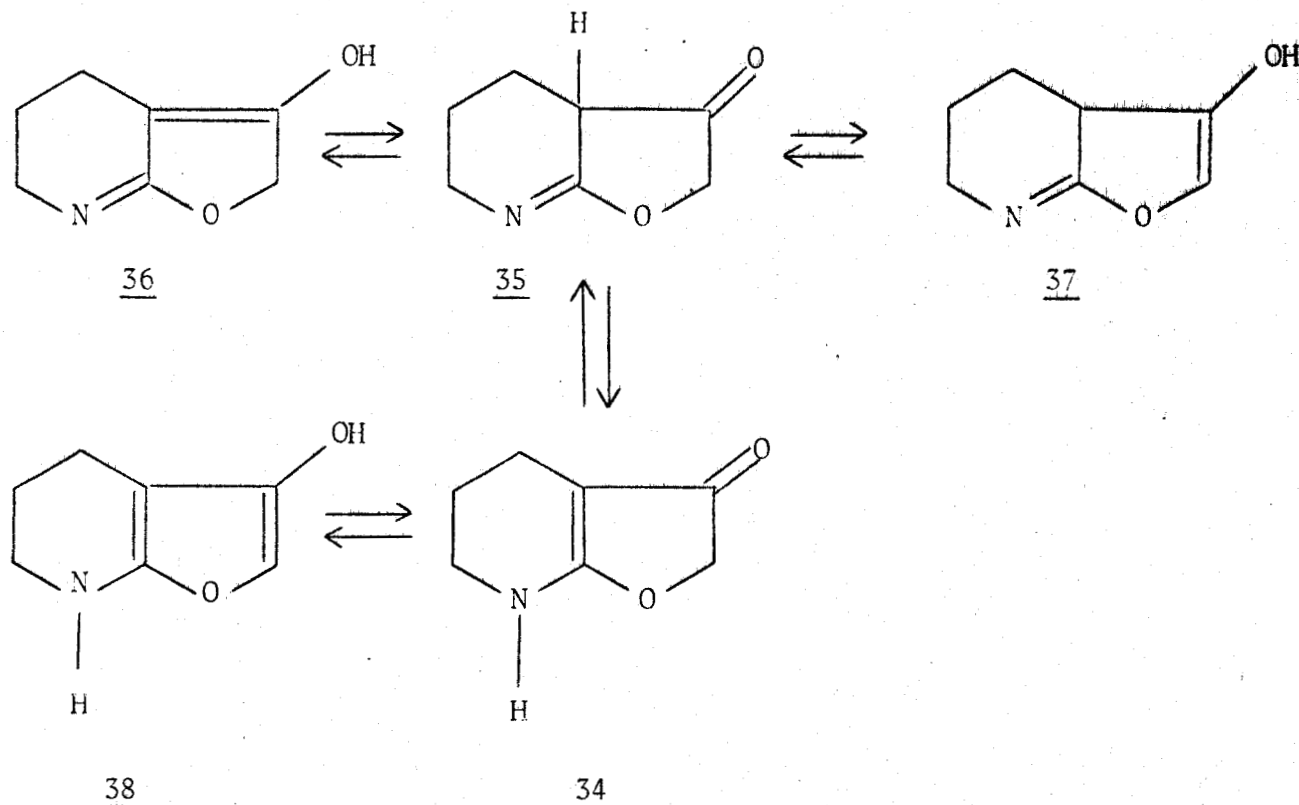
Placée dans les conditions où l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine 28 est réduite en l'alcool pyridinique correspondant 23, l'aza-7 coumaranone-3 se comporte de façon très différente.

En effet, lorsque l'on soumet ce dernier composé à l'hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine, en opérant à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 3 bars, l'hydrogénation porte sélectivement sur le cycle pyridinique, conduisant ainsi, avec un excellent rendement à la tétrahydro-4,5,6,7 aza-7 coumaranone-3 34 ; ce dernier s'isole sous forme cristallisée ($F = 178^\circ$) avec un rendement de 72 %.



b) Structure de la tétrahydropyridine résultante :

Ce dérivé tétrahydropyridinique peut, en fait, exister sous les 2 formes tautomères, iminoéther 35 et énaminoénone 34 ; chacune des structures précédentes peut à son tour donner lieu à une tautomérie céto-énolique comme dans le cas précédent.

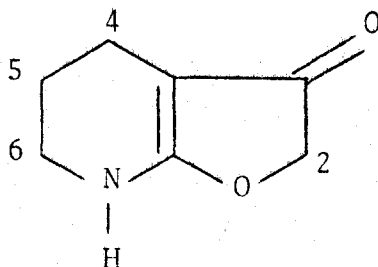


Bien que dans le cas de la tétrahydro-3,4,5,6 éthoxy-2 acétyl-3 pyridine nous n'ayons pu mettre en évidence de telles formes énoliques, on pouvait penser que dans le cas présent certaines de ces formes seraient décelables, notamment la forme 38 qui semble particulièrement stabilisée du fait de l'aromaticité de son cycle furannique.

En fait, l'étude spectrographique montre que c'est ici la structure énaminoénone qu'il convient d'attribuer au produit de réduction de l'aza-7 coumaranone-3.

L'absence sur le spectre Infra-rouge (KBr) des bandes caractéristiques des vibrations de valence C=O et C=N non conjugués permet d'écarter la forme iminoéther β -cétonique 35 ; en effet, dans cette région on n'observe d'absorption qu'à 1600 et 1530 cm^{-1} .

L'étude RMN (CDCl_3) dont nous reproduisons ci-dessous les résultats confirme également cette conclusion.



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,85	2	Multiplet	CH_2 en -5
2,53	2	Multiplet	CH_2 en -4
3,44	2	Multiplet	CH_2 en -6
4,51	2	singulet	CH_2 en -2
8,44	1	singulet	N - H

La structure iminoéther 35 est à éliminer du fait de l'absence de tout signal attribuable au proton tertiaire en α du $\text{C}=\text{C}$. Sont également à rejeter les 2 formes énoliques 37 et 38 car on n'observe ni proton vinylique ni proton aromatique.

Restent donc possibles les 2 structures 34 et 36 que l'infra-rouge ne permet pas de distinguer aisément (l'absorption à 3400 cm^{-1} -KBr- pouvant aussi bien être attribuée à ν_{OH} qu'à ν_{NH} liés).

La distinction a pu être faite en RMN en se basant sur l'observation d'un couplage entre les hydrogènes en -6 et un proton échangeable par le deutérium en présence de D_2O . En effet, on constate alors une simplification du signal à $\delta = 3,44 \text{ ppm}$ (qui ne peut être attribué qu'au $-\text{CH}_2$ en $-\alpha$ de l'azote). Le couplage ainsi mis en évidence doit être attribué au couplage entre les protons du méthylène en -6 et le proton porté par l'azote dans la structure 34 (il serait en effet peu vraisemblable qu'un couplage puisse se produire à travers 7 liaisons dans la structure 36).

Une autre preuve de la présence du proton échangeable sur l'azote et non sur l'oxygène est fournie par la valeur de son déplacement chimique ($\delta = 8,44 \text{ ppm}$). En effet, les déplacements de protons énoliques sont généralement plus élevés.

Un équilibre rapide entre les 2 structures 34 et 36 pourrait rendre compte d'une valeur moyenne de 8,44 pour le déplacement du proton échangeable ; toutefois on n'observerait pas alors de couplage avec le méthylène en - α de l'azote.

En définitive, on peut donc affirmer que le produit de réduction ménagée de l'aza-7 coumaranone-3 possède la structure d'une énaminocétone 34.

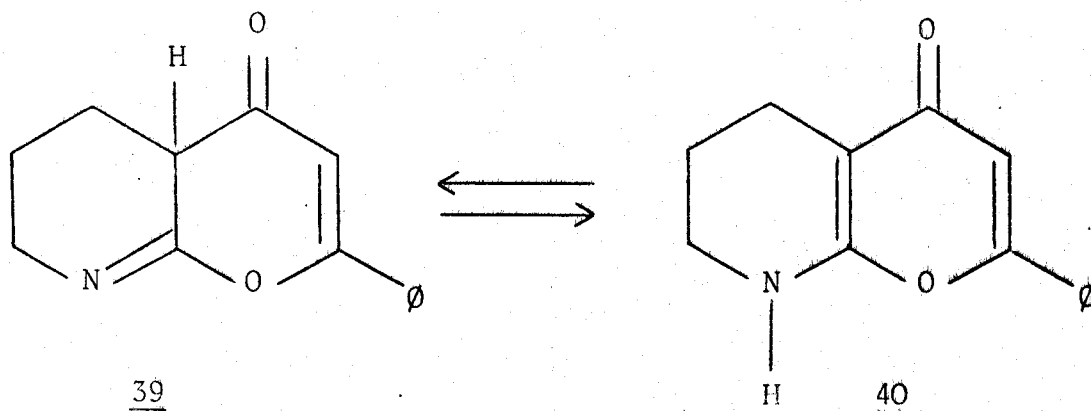
3) Aza-8 flavone

a) Conditions expérimentales :

Comme dans le cas précédent, la réduction ménagée de l'aza-8 flavone peut être réalisée en utilisant l'oxyde de platine sous une pression d'hydrogène de 3 bars à température ambiante. Dans ces conditions on observe la transformation quantitative en tétrahydropyridine.

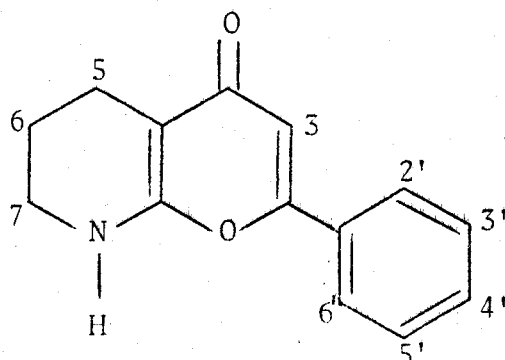
b) Structure :

La structure de cette dernière a été élucidée par l'étude spectrographique. Là encore on peut envisager la tautomérie imino-éther cétonique/énaminocétone.



Comme dans le cas précédent, le spectre infra-rouge (KBr) permet d'écarter la forme iminoéther 39 : En effet on observe une absorption à 1635 cm^{-1} et 1600 cm^{-1} ; ces valeurs ne sont pas compatibles avec l'absorption $\nu_{\text{C=N}}$ des iminoéthers (généralement comprise entre 1660 et 1690 cm^{-1} (19, 20)), ni avec celle d'une styryl cétone (1669 - 1648 cm^{-1} pour la benzalacétophénone (21)). Par contre la bande à 1635 cm^{-1} peut être attribuée au carbonyle d'une énaminocétone (22).

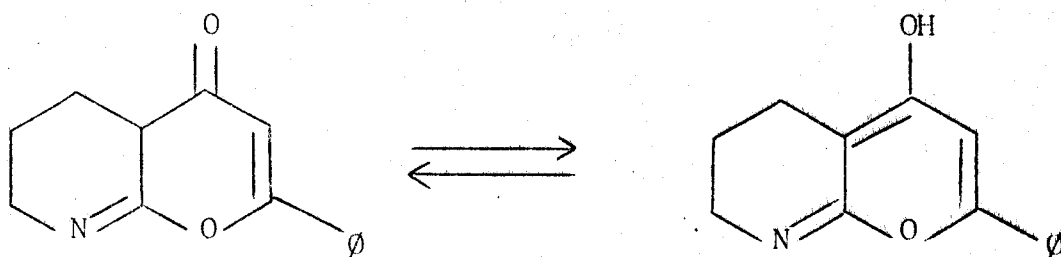
Le spectre RMN (DMSO-D₆) dont nous reproduisons ci-dessous les caractéristiques est en accord avec une structure d'énaminocétone 40.



(Déplacement chimique	: Nombre de protons	: Multiplicité spectrale	: Attribution
(1,67	: 2	: multiplet	: CH ₂ en -6
(2,37	: 2	: multiplet	: CH ₂ en -5
(3,30	: 2	: multiplet	: CH ₂ en -7
(6,55	: 1	: singulet	: H ₃
(7,26	: 1	: singulet	: N-H
(7,53	: 3	: multiplet	: H _{3'} - H _{4'} - H _{5'}
(7,83	: 2	: multiplet	: H _{2'} - H _{6'}

Le déplacement des protons en α de l'azote, faible pour correspondre à une imine, s'accorde parfaitement à une structure d'énamine (23). Quant au proton porté par l'azote ($\delta=7,26$) on vérifie qu'il est échangeable par le deutérium en présence de D₂O (il se caractérise en infrarouge par une absorption ν_{N-H} à 3160 cm⁻¹) ; de plus cet échange s'accompagne d'une simplification du signal à $\delta = 3,30$ ppm. Le couplage ainsi mis en évidence est, comme précédemment, attribué au couplage entre les protons du méthylène en -7 et le proton porté par l'azote dans la structure énamino-cétone 40.

On notera qu'ici la structure énamino-cétone ne peut s'énoliser alors que la forme imino-éther peut donner lieu à une tautomérie céto-énolique.



Toutefois, les arguments que nous avons développés dans le cas de l'aza-7 tétrahydro coumaranone-3 (existence d'un couplage $-\text{CH}_2-\text{NH}-$) nous conduisent à rejeter l'éventualité de cette forme énolique.

En définitive, c'est donc à une structure énamino-cétone que nous a conduit la réduction ménagée de l'aza-8 flavone.

IV - INTERPRETATION DES RESULTATS

La comparaison des résultats obtenus lors des hydrogénations ménagées des 3 alcoxy-2 acyl-3 pyridines étudiées montre que la fonction cétone des deux dérivés bicycliques est plus résistante vis à vis de la réduction en alcool que celle de l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine ; ceci permet alors une réduction quantitative des dérivés bicycliques en tétrahydropyridines. On peut rendre compte de l'arrêt de la réduction à ce stade en invoquant la stabilité de la structure conjuguée d'énamino-cétone que possèdent les dérivés obtenus (on remarquera que cette structure est vinylogue et d'un amide et d'un ester, fonctions difficiles à hydrogéner).

Par contre l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine présente un carbonyle beaucoup plus facile à réduire puisque l'hydrogénation sur PtO_2 fournit uniquement l'alcool pyridinique dont la proportion reste encore importante lorsqu'on opère sur palladium.

La plus grande résistance à la réduction des carbonyles de l'aza-7 coumaranone-3 et de l'aza-8 flavone peut-être expliquée en invoquant les arguments suivants :

- Dans le cas de l'aza-8 flavone, il est connu que les structures γ pyrones sont difficiles à réduire (24). De plus, la réduction catalytique, lorsqu'elle se produit, peut affecter la double liaison $\text{C}=\text{C}$ sans affecter le carbonyle (25).

- Dans le cas de l'aza-7 coumaranone-3 un autre aspect intervient : c'est celui de la plus ou moins grande facilité de passage d'une hybridation

sp^2 à une hybridation sp^3 pour un atome de carbone appartenant à un cycle de taille donnée comparativement à cette même transformation effectuée en série acyclique (concept de "I-strain" de H.C. Brown (26) et E.L. Eliel (27)).

Ici, le passage du carbonyle à la fonction alcool s'accompagnerait d'un accroissement des contraintes stériques au niveau du cycle dihydrofurannique du fait des tensions d'éclipse (contrainte de Pitzer ou de torsion) qui apparaîtraient entre les liaisons C-H et C-OH créées et les liaisons C-H du méthylène en α .

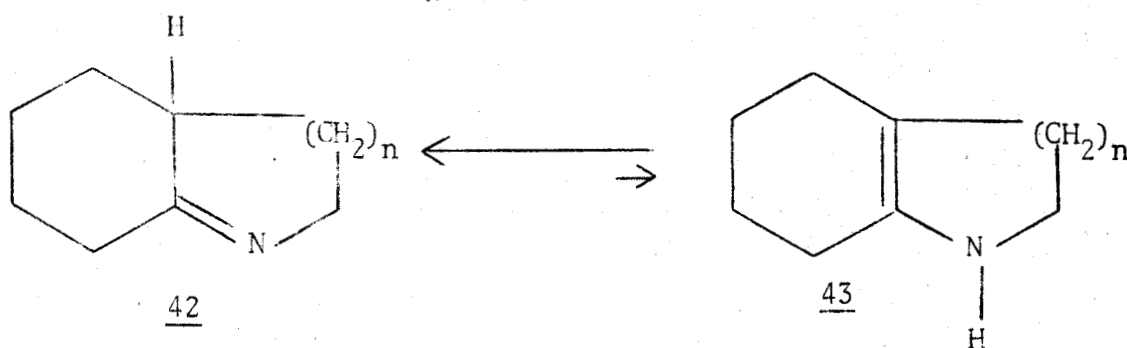
Par contre, la réduction du carbonyle de l'acétyl-3 éthoxy-2 pyridine ne s'accompagne pas d'un tel accroissement de contraintes stériques dans la mesure où la "libre rotation" permet à la chaîne latérale d'adopter une conformation décalée.

Il en résulte une plus grande facilité de réduction du carbonyle dans le produit à chaîne cétonique ouverte. On notera que lorsque le carbonyle est réduit en alcool, la pyridine ne subit plus la réduction ménagée de son cycle.

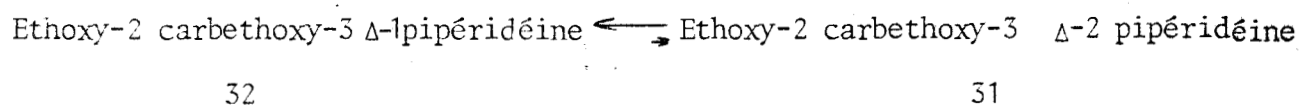
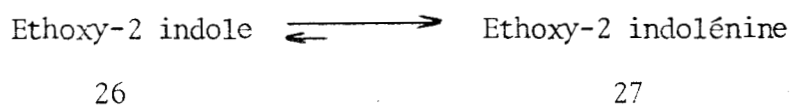
Un autre point méritant commentaire est la différence structurale entre les tétrahydropyridines bicycliques obtenues, qui sont des énamino-cétones, et la tétrahydropyridine provenant de l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine, qui se présente sous la forme d'un iminoéther β cétonique.

On peut rendre compte de cette différence en considérant que de ces deux formes tautomères, la structure iminoéther serait la plus stable, mais que dans le cas des composés bicycliques elle serait désavantagée par suite d'interactions défavorables au niveau des hétéroatomes.

En effet, il est connu que l'équilibre énamine \rightleftharpoons imine est fortement déplacé vers cette dernière forme en série aliphatique. Dans le cas des composés bicycliques tels que 42 la conclusion précédente reste valable : la structure imine est seule présente comme le confirme l'absence de vibration ν N-H en infra-rouge (28).



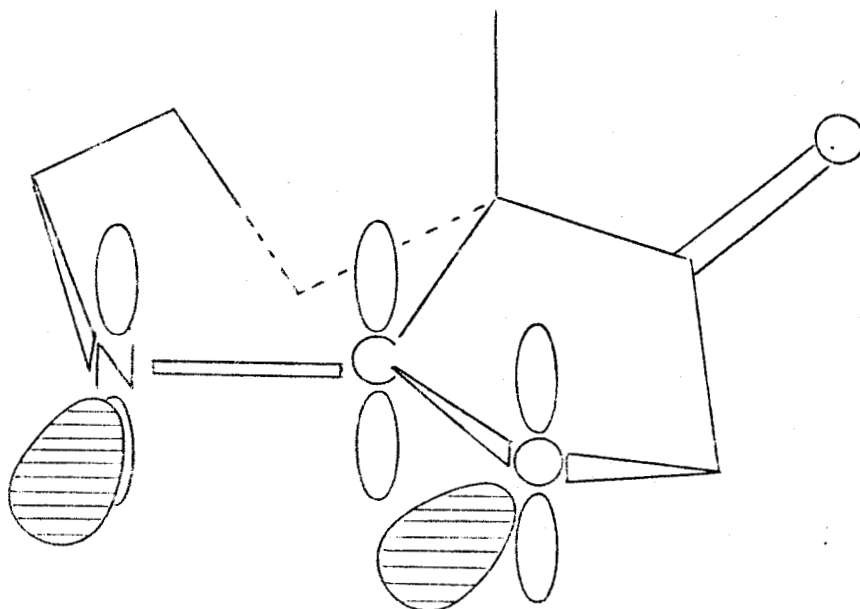
Lorsque l'on passe aux éthers de lactimes simples la forme imine reste encore exclusive. Toutefois, on pourrait penser que la présence en β d'une fonction susceptible de se conjuguer avec la forme tautomère énamine entraînerait un déplacement de l'équilibre tautomère vers cette dernière structure. En fait, même dans ce cas la forme iminoéther reste encore prépondérante comme le montrent les exemples suivants déjà cités :



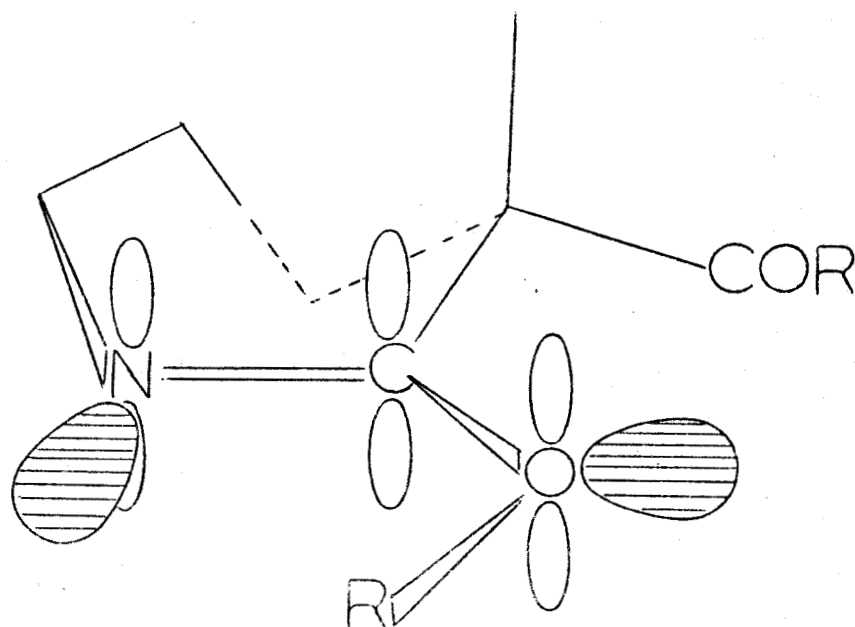
Ainsi donc il est normal que l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine possède la structure iminoéther puisque celle-ci est la plus stable même si l'énamine tautomère bénéficie d'une conjugaison supplémentaire avec un groupe carbonyle. L'anomalie est en fait constituée par la structure énaminoéther de nos dérivés bicycliques.

L'examen des interactions au niveau des hétéroatomes dans chacune de ces structures permet de rationaliser cette constatation.

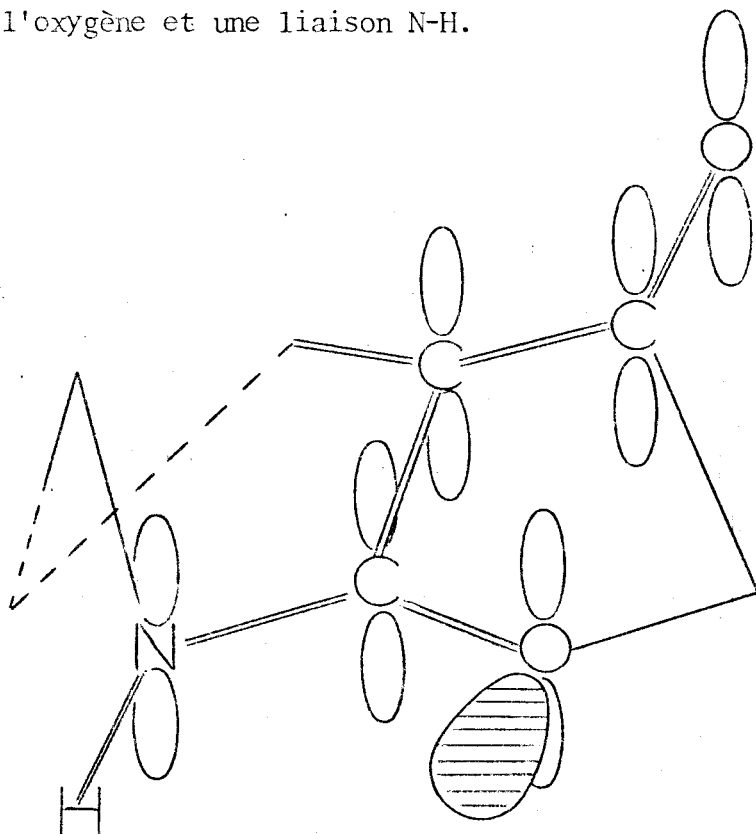
Le schéma suivant montre que si les composés bicycliques possédaient une structure d'iminoéther, il en résulterait une interaction déstabilisante entre le doublet libre porté par l'azote (hybridé alors sp^2) et un doublet libre de l'oxygène que l'on peut considérer comme présentant une hybridation sp^2 du fait de la conjugaison. Cette interaction s'apparente à l'effet "oreille de lapin" ou effet anomère généralisé (29), (30).



Cette interaction déstabilisante peut être évitée dans le cas des composés à fonction éther non cyclique par l'adoption d'une conformation différente, alors possible, au niveau du groupe alcoyle, et qui est représentée ci-dessous :

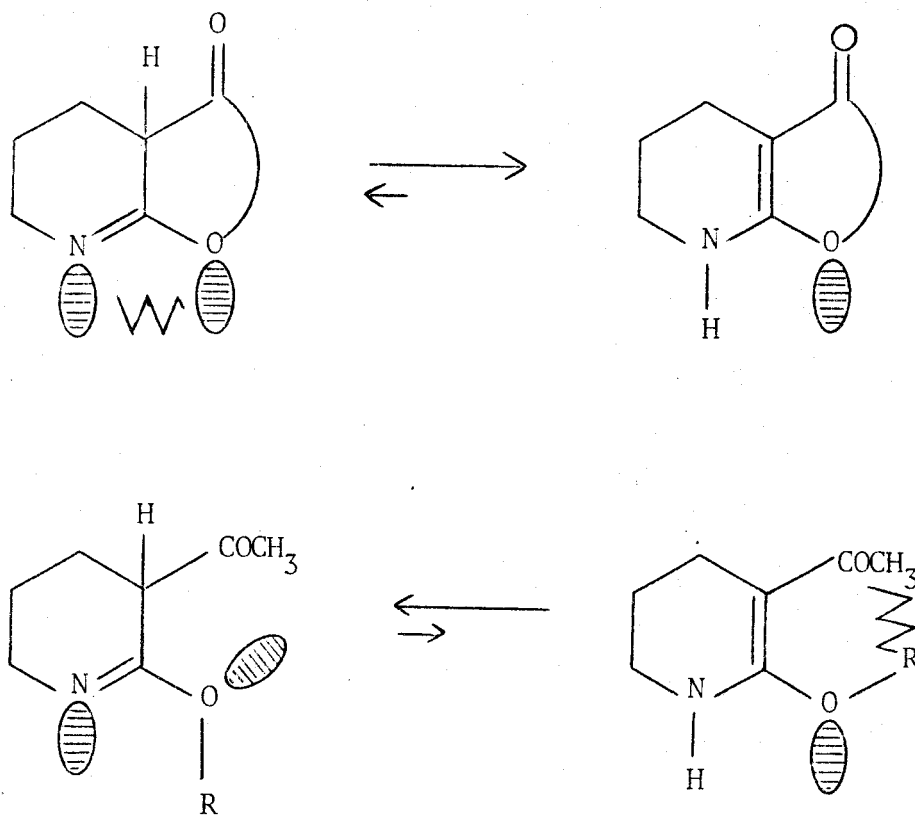


On vérifie par ailleurs que l'interaction déstabilisante se produisant dans la structure iminoéther bicyclique disparaît dans la structure énaminocétone, où elle est remplacée par une interaction entre un doublet libre de l'oxygène et une liaison N-H.



Par contre, l'adoption d'une telle structure dans le cas des composés à fonction éther non cyclique s'accompagnerait de l'introduction de contraintes stériques supplémentaires entre le groupe alcoyle porté par l'oxygène et le substituant cétonique en -3.

En résumé, les structures observées découlent de l'évolution différente, pour des raisons stériques, des équilibres schématisés ci-dessous :



V - CONCLUSION

Les résultats que nous avons obtenus au cours de l'étude de la semi-hydrogénation catalytique d'alcoxy-2 acyl-3 pyridines montrent que cette méthode convient parfaitement pour l'obtention de tétrahydropyridines bicycliques qui se présentent alors sous forme d'énaminocétone. Par contre, si cette méthode nous a permis d'obtenir l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine dont nous avons établi la structure imino-éther

β cétonique, elle présente toutefois l'inconvénient de conduire à un mélange où prédomine l'alcool pyridinique.

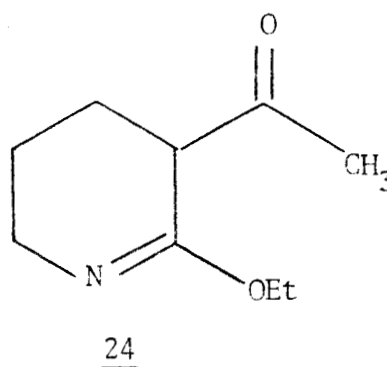
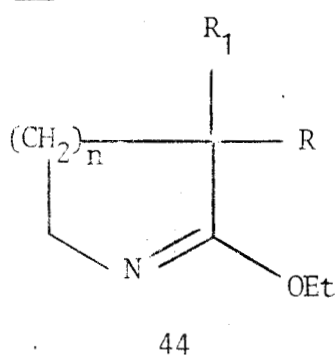
Aussi, avant d'entreprendre l'étude de la réactivité de cet imino-éther β cétonique, avons nous recherché une autre méthode d'accès à celui-ci ne présentant pas cet inconvénient.

ETHOXY-2 ACÉTYL-3 TÉTRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE

SYNTHÈSE PAR CYCLISATION,

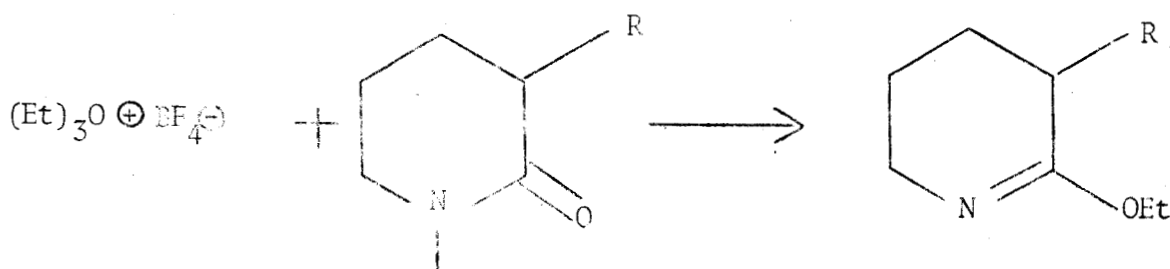
ALKYLATION - CONDENSATIONS

Bien que quelques iminoéthers cycliques β -fonctionnels (44 $n = 1, 2, 3$; $R = \text{CN}, \text{CO}_2\text{R}$) aient été étudiés (31) nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature de composés β -cétoniques. Nous nous sommes donc attachés à l'étude de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine (24).



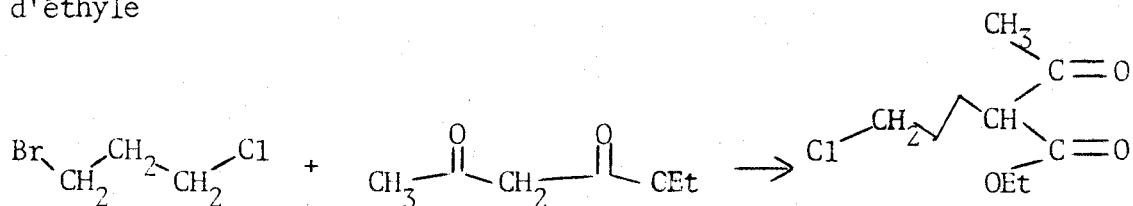
I - SYNTHÈSE PAR CYCLISATION

L'étude structurale effectuée précédemment nous ayant montré que la tétrahydropyridine obtenue par réduction de l'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine possédait une structure d'iminoéther, envisager sa synthèse par action du réactif de Meerwein (32) sur un lactame venait tout naturellement à l'esprit. En effet, cette réaction conduit à un éther de lactime selon le schéma suivant :

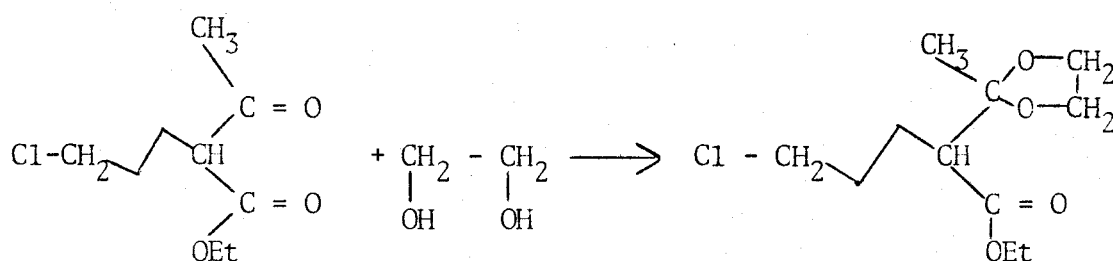


Il nous était donc nécessaire d'accéder à l'acétyl-3 pipéridone-2; ce composé a été décrit par Ploner, Wamhoff et Korte (33) qui effectuent sa synthèse au moyen des réactions suivantes :

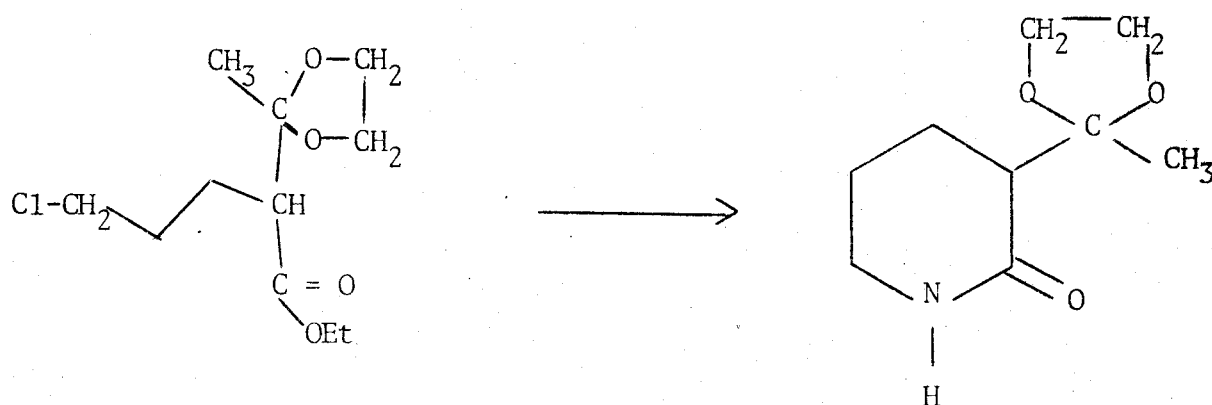
- Condensation du bromo-1 chloro-3 propane et de l'acétyl acétate d'éthyle



- Protection de la fonction cétone par formation d'un dioxolane



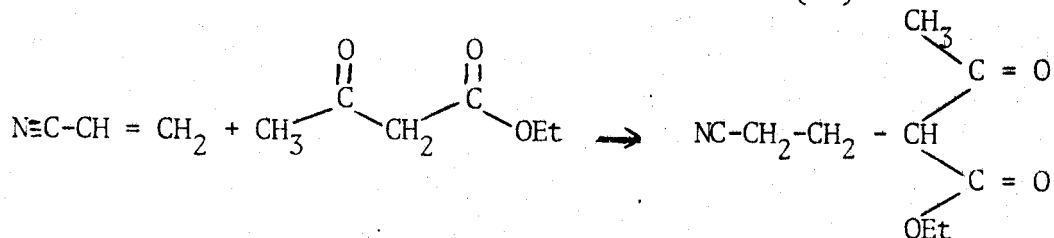
- Substitution du chlore par NH₃ puis cyclisation en lactame par aminolyse intramoléculaire



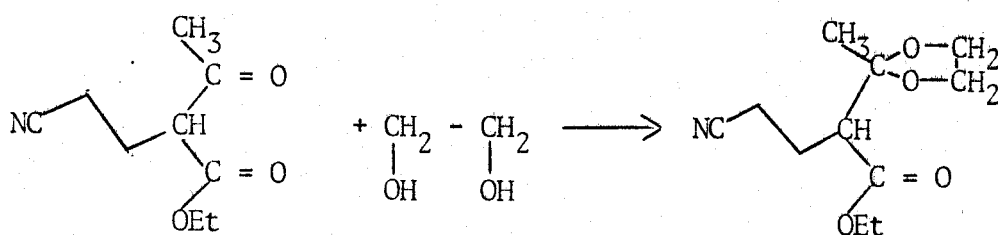
- hydrolyse du dioxolane libérant l'acétyl-3 pipéridone-2.

Cependant, compte tenu du faible rendement de la première étape (25 %) nous avons modifié ce chemin réactionnel de la manière suivante :

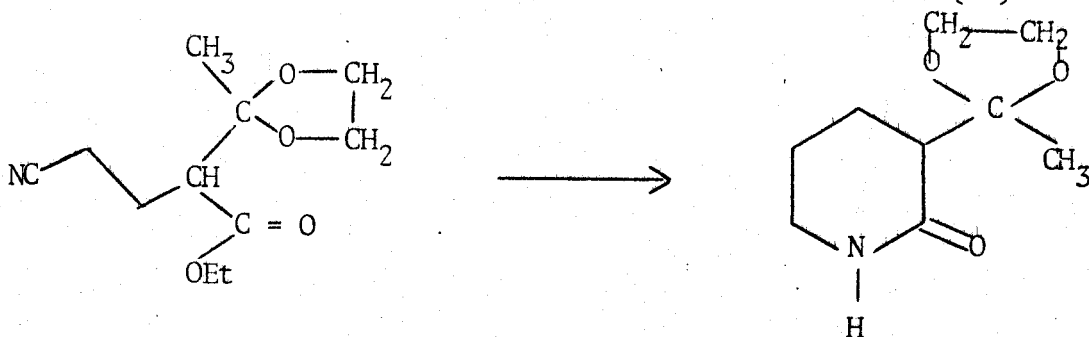
- Condensation entre l'acrylonitrile et l'acétyl acétate d'éthyle ; réaction s'effectuant avec un rendement de 60 % (34).



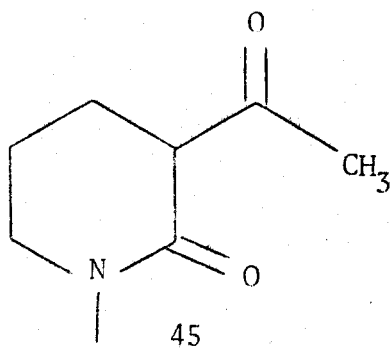
- Protection de la fonction cétone par formation d'un dioxolane



- Hydrogénation catalytique de la fonction nitrile (35), puis cyclisation intramoléculaire de l'aminoester ainsi obtenu (36)

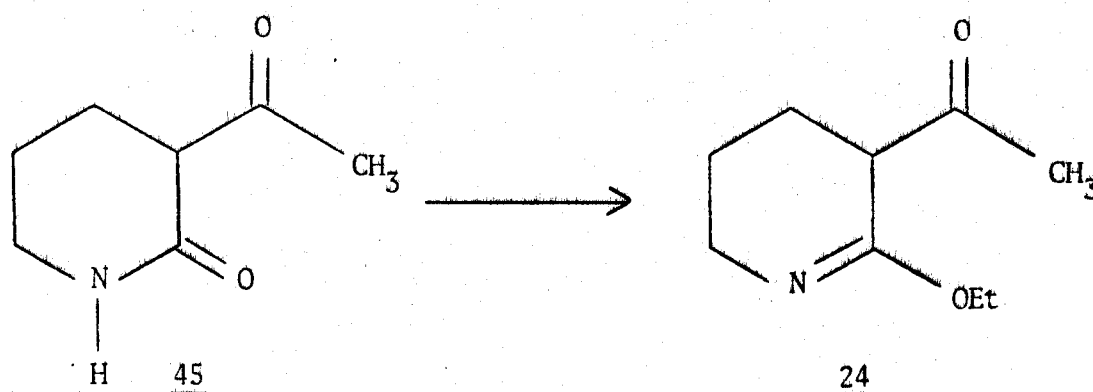


- puis, reprenant alors les travaux de Korte, hydrolyse du dioxolane conduisant à l'acétyl-3 pipéridone-2.



L'acétyl-3 pipéridone-2 (45) ainsi obtenue est alors traitée par le fluoroborate de triéthylxonium qui est un excellent agent de O-alcoylation des lactames (37) (38). Ici une compétition était possible entre l'alcoylation de la fonction cétone et celle de la fonction amide, mais d'après l'ordre des réactivités établi par Meerwein (39), on devait s'attendre à une alcoylation préférentielle de la fonction amide.

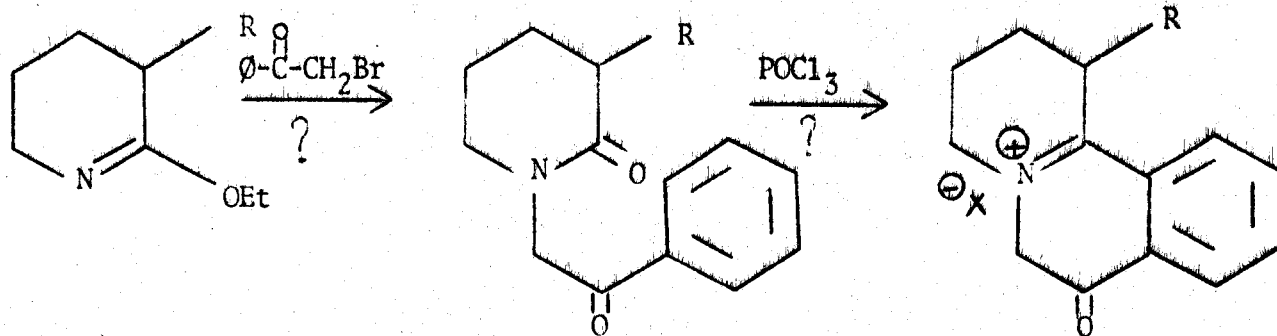
Effectivement, en appliquant la méthode décrite par L.A. Paquette (40) on isole avec un rendement de 43 % un composé liquide dont les caractéristiques physiques et spectroscopiques sont identiques à celles que nous avons observées pour l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine obtenue par hydrogénation catalytique.



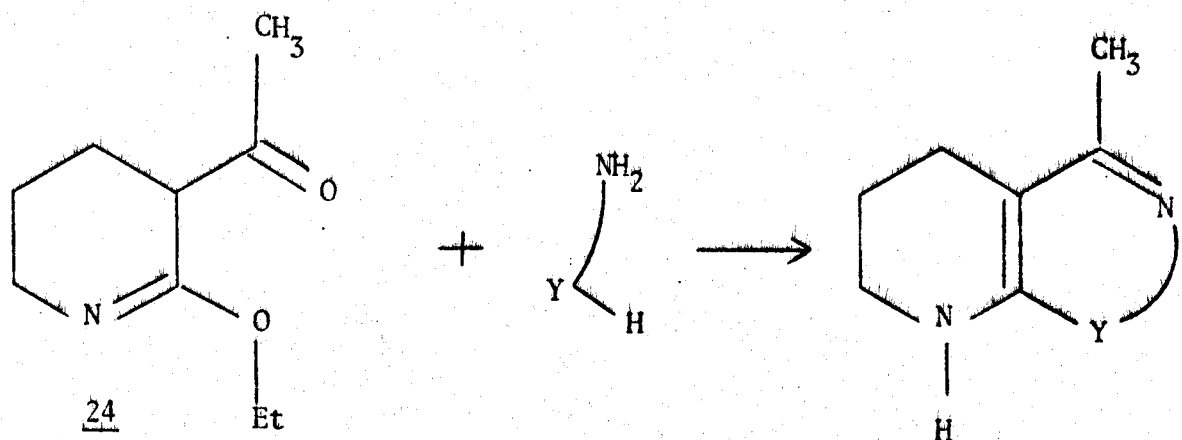
II - ETUDE DE LA REACTIVITE DE L'ETHOXY-2 ACETYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE.

Nous n'avons pas, dans le cadre du présent travail, entrepris l'étude générale de la réactivité de cet iminoéther β -cétonique. Nous nous sommes limités à 2 types de réactions qui étaient destinées à créer des systèmes polycycliques condensés, à savoir :

- La réaction d'alcoylation, qui appliquée au bromure de phénacyle aurait pu, par cyclisation ultérieure, conduire à des dérivés de la benzo [c] quinolizine (41) dont le squelette se retrouve dans les alcaloïdes de la famille de l'Ipecaë comme l'émétine (42).



- Les réactions de condensation avec des fonctions azotées appropriées qui, susceptibles de réagir à la fois sur la fonction iminoéther et sur la fonction cétone, devaient fournir des composés hétérocycliques fusionnés comportant plusieurs hétéroatomes.

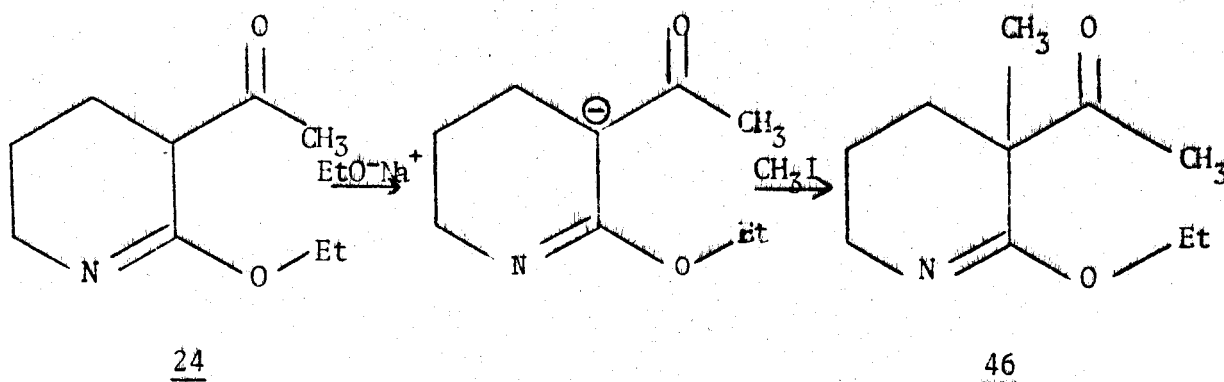


1) Etude de l'alcoylation de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine.

L'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine présente une fonction cétone et une fonction iminoéther dont on peut prévoir l'alcoylation sélective selon les conditions utilisées.

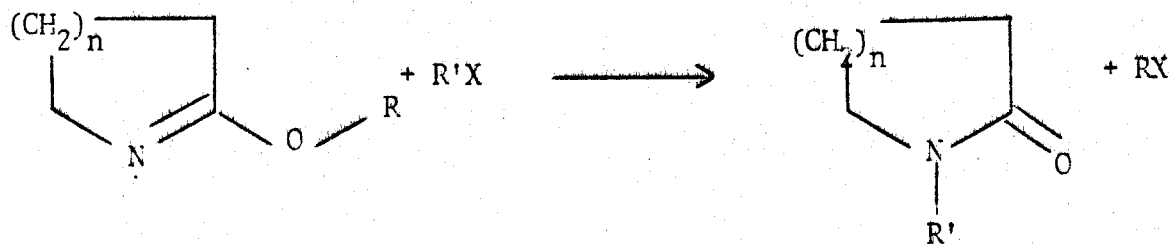
a) La C-alkylation des cétones est une réaction bien connue (43) ; effectuée en présence d'une base, au moyen d'un dérivé halogéné, elle conduit généralement à l'alkylation de l'énolate thermodynamique. De plus la structure de notre dérivé s'apparentant à celle d'un β -cétostér, on peut s'attendre à ce que son alkylation en milieu basique se fasse sur le carbone en -3 du cycle.

Effectivement, par additions successives de l'éthylate de sodium et de l'iodure de méthyle, nous avons obtenu l'éthoxy-2 acétyl-3 méthyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine.

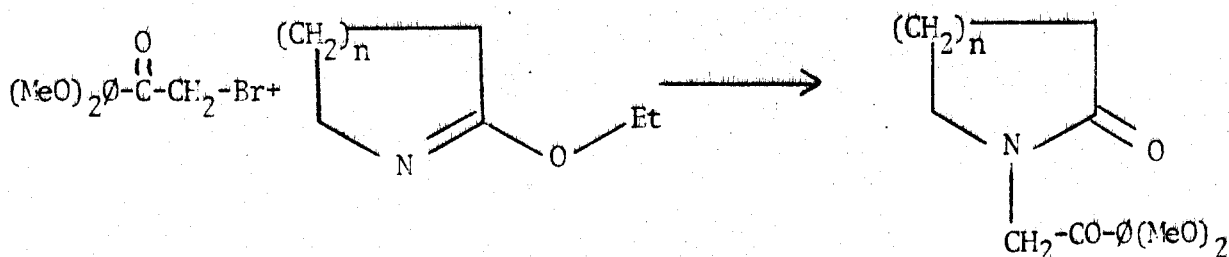


Sur le plan pratique, signalons que la faible différence de température d'ébullition entre l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine 24 et son dérivé méthylé 46 rend leur séparation par distillation malaisée ; aussi avons nous recherché une transformation complète de la cétone (cf. partie expérimentale).

b) Quant à l'alkylation de la fonction iminoéther, elle est généralement conduite en milieu neutre ; il s'agit là d'une réaction générale des éthers de lactimes qui sont transformés en lactames par action des réactifs électrophiles tels le sulfate de diméthyle ou les dérivés halogénés (32).

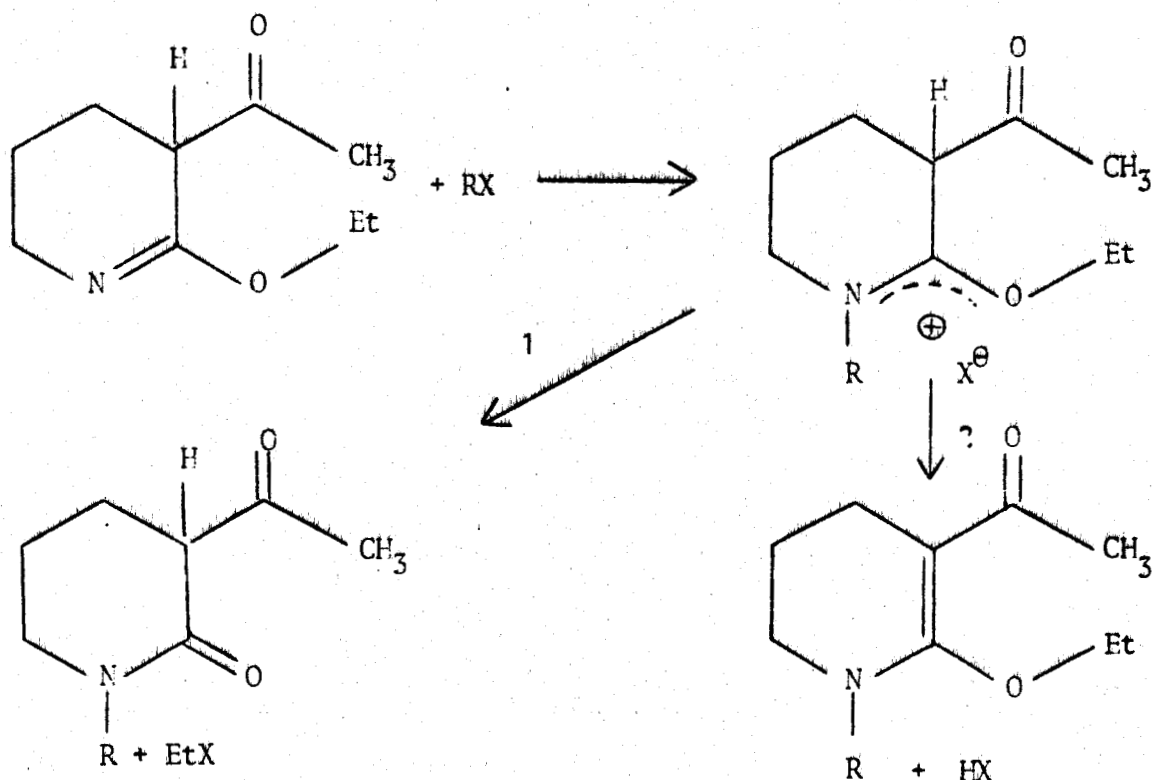


Ainsi, par action du bromure de diméthoxy-3,4 phénacyle, T. Fujü (44) obtient-il, avec de bons rendements les lactames correspondants à différents iminoéthers cycliques (non substitués en position -3).



Les essais d'alcoylation que nous avons tentés, soit par action de l'iodure de méthyle au sein de l'éthanol, soit par action du bromure de phénacyle, dans le benzène, le diméthyl formamide ou sans solvant, se sont tous soldés par des échecs. On récupère généralement les produits de départ si les conditions de la réaction ne sont pas trop sévères. L'utilisation de températures plus élevées et de temps de réactions plus longs s'accompagne de la formation de résines.

On peut remarquer, qu'en cours de réaction, l'ion mésomère formé par N-alkylation peut se stabiliser selon 2 voies différentes :



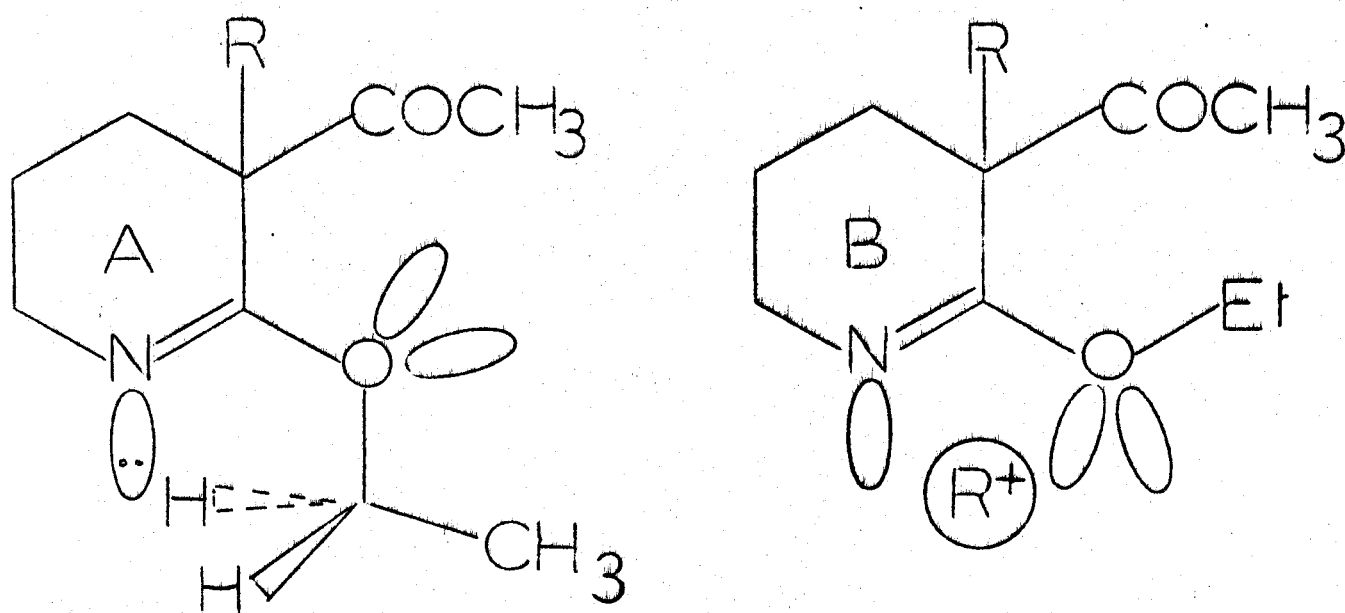
- La première (voie 1) est la voie normale qui conduit au lactame par rupture de la liaison O-C du groupe éthoxy.

- La seconde (voie 2) résultant du départ du proton porté par le carbone en -3 du cycle peut se produire lorsqu'un substituant approprié active cet hydrogène ; il se forme alors un hydracide et une énamine qui est alors facilement polymérisable.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons examiné la réactivité du dérivé méthylé 46, précédemment obtenu, vis à vis du bromure de phénacyle. Bien que 46 ne possède plus d'hydrogène mobile en -3 il n'en n'est pas pour cela plus réactif que 24 puisque, là encore, nous n'avons pu isoler de produit d'alcoylation.

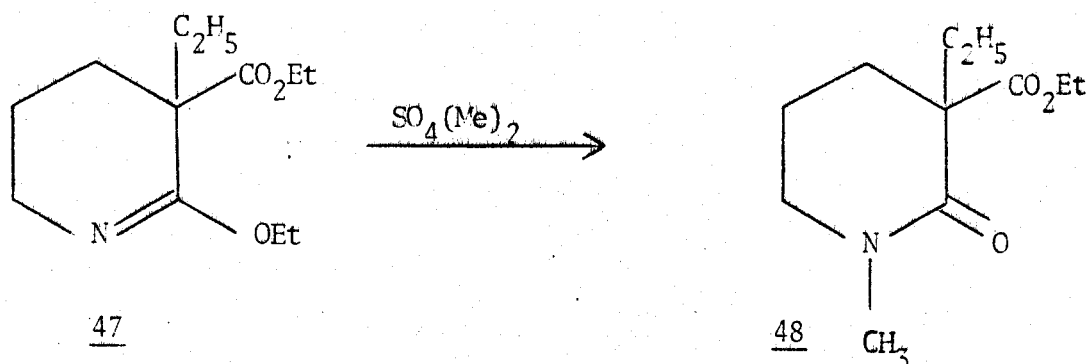
Ce résultat n'infirme pas pour autant l'hypothèse selon laquelle la voie 2 précédente serait cause des échecs observés dans l'alcoylation du dérivé non méthylé. On peut en effet concevoir une cause différente de la non réactivité du dérivé disubstitué en $-\beta$ et qui serait d'origine stérique, cette seconde cause s'ajoutant éventuellement à la première dans le cas des acyl-3 iminoéthers monosubstitués en β .

On peut en effet remarquer que si la conformation privilégiée de la structure iminoether, telle que nous l'avons discutée au chapitre précédent, correspond à la géométrie A, celle-ci n'est pas la plus favorable



à l'attaque de l'électrophile. On peut concevoir que pour des raisons stériques et électroniques, l'attaque de l'électrophile serait plus facile sur la conformation B. Celle-ci ne peut s'obtenir qu'au prix de contraintes stériques supplémentaires dues à l'interaction du groupement éthoxylé soit avec le substituant acétylode 24 soit avec les substituants acétyle et méthylede 46.

Ainsi s'expliquerait l'absence de réactivité de nos dérivés vis à vis du bromure de phénacyle. Signalons toutefois que dans le cas du dérivé suivant 47 l'alkylation a pu être observée par action du sulfate de diméthyle (45) ; il est vrai que ce dernier agent est beaucoup plus actif que le bromure de phénacyle si l'on compare les conditions généralement requises pour alkyler les iminoéthers à l'aide de ces réactifs.



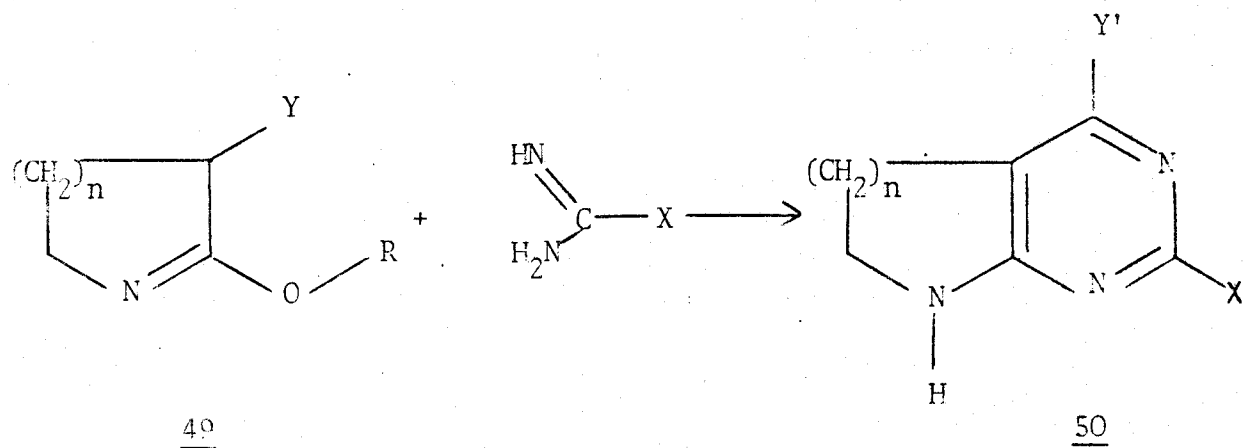
Ce résultat nous a incité à faire réagir le sulfate de diméthyle sur notre iminoéther β -cétonique et bien que la réaction (effectuée à 90° pendant 1h) conduise à un mélange complexe, dans lequel on retrouve une partie du produit de départ, nous avons pu, effectivement, caractériser en RMN et en IR la N-méthyl acétyl-3 pipéridone-2, ce composé ayant déjà été décrit (33).

2) Condensation avec des fonctions azotées

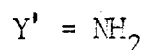
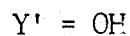
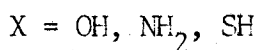
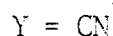
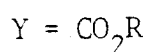
- a) Obtention d'alkyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidines.

La condensation de l'urée, la thiourée et de la guanidine sur les composés dicarboxylés, les esters et les nitriles β -cétoniques et les dérivés maloniques constitue une méthode générale de synthèse bien connue de dérivés pyrimidiniques diversement substitués (46).

Elle a été également appliquée aux éthers de lactimes portant en β de l'azote une fonction trivalente, conduisant ainsi à des hétérocycles fusionnés dans lesquels le noyau pyrimidine est accolé au motif tétrahydro-pyridine ou tétrahydroazépine (19, 47).



$$n = 2, 3$$



Il nous a paru intéressant d'étendre ce type de condensation à l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine pour accéder à des méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidines diversement substituées en -2. Ces dernières diffèrent alors des composés du type 50 par la présence d'un groupe méthyl en position -4 pour lequel on peut escompter une réactivité de type carbanionique susceptible de conduire à des dérivés à chaînes fonctionnelles.

Les conditions dans lesquelles ces condensations sont réalisées sont très diverses. A titre d'exemple, la condensation de la thiourée avec l'acétyl-acétate d'éthyle a été effectuée sans catalyseur (48), en milieu EtOH/HCl (49) en milieu EtOH/EtONa (50) ou par action d'une solution aqueuse de K₂CO₃ (51).

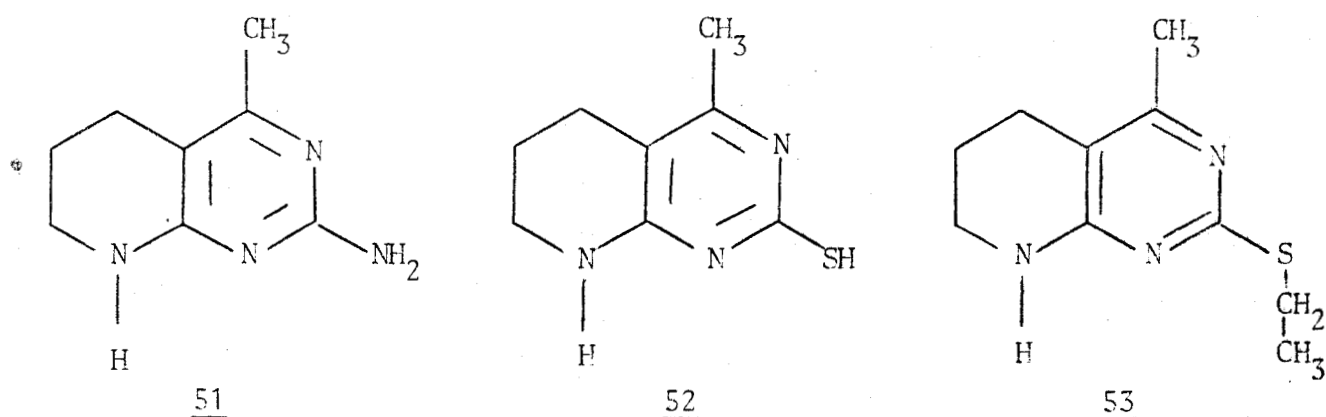
Dans le cas des iminoéthers à fonction β ester 32 R.G. Glushkov et collaborateurs utilisent l'éthylate de sodium au sein de l'éthanol comme agent de condensation, qu'il s'agisse de la réaction avec l'urée, la thiourée ou la guanidine ; les meilleurs rendements sont obtenus avec la guanidine, les moins bons avec l'urée (31).

En reprenant les conditions opératoires décrites par R.G. Glushkov et ses collaborateurs pour la synthèse des composés 50, il ne nous a jamais été possible d'accéder aux méthyl-4 pyrimidines attendues. Seules des modifications expérimentales (milieu acide au lieu d'un milieu très basique)

nous ont permis d'effectuer les condensations avec la guanidine et la thiourée, les rendements restant cependant très médiocres.

Ainsi, l' amino-2 méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,5-d] pyrimidine 51 n'est obtenue qu'avec un rendement de 4,5 % par action du chlorhydrate de guanidine, en présence d'acétate de sodium, à reflux de l'éthanol.

D'autre part, l'utilisation d'un milieu fortement acide (EtOH saturé en HCl) nous a permis de condenser la thiourée et l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine ; toutefois, au lieu de conduire à la thiol-2 méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 [2,3-d] pyrimidine 52, cette réaction mène à l'éthylthio-2 méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidine 53 isolé avec un rendement de 15 %.



Ce résultat peut s'interpréter en considérant la transformation préalable de la thiourée en S-éthyl thiourée au sein du milieu réactionnel ; en effet le chauffage dans l'éthanol du chlorhydrate de thiourée conduit bien au chlorhydrate de S-éthyl thiourée (52).

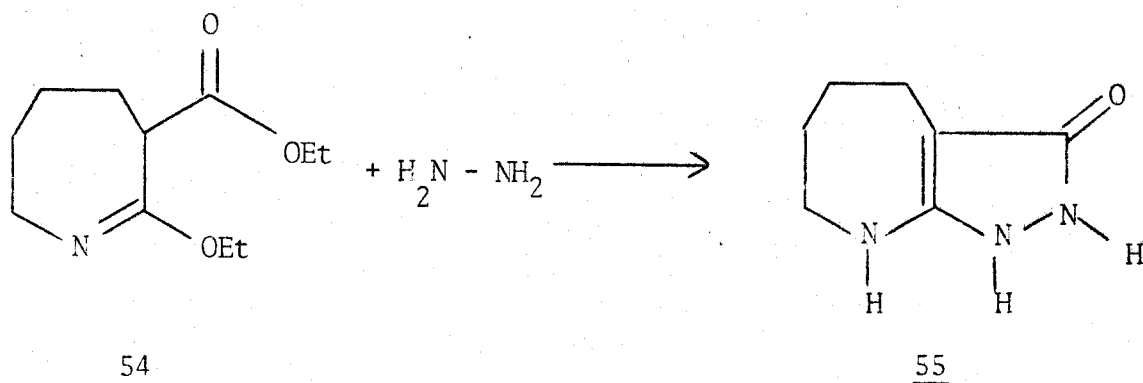
La structure de ces produits de condensation a été déterminée par RMN (cf. tableau suivant).

Attribution	(pyridine-D ₅)	(CDCl ₃)
CH ₃	2,20	2,21
CH ₂ en -5	2,30	2,55
CH ₂ en -6	1,70	1,96
CH ₂ en -7	3,27	3,38
NH	5,17	6,17
	NH ₂ 5,17	S-Et CH ₃ δ=1,33 J=7,5 cps
		CH ₂ δ=3,05

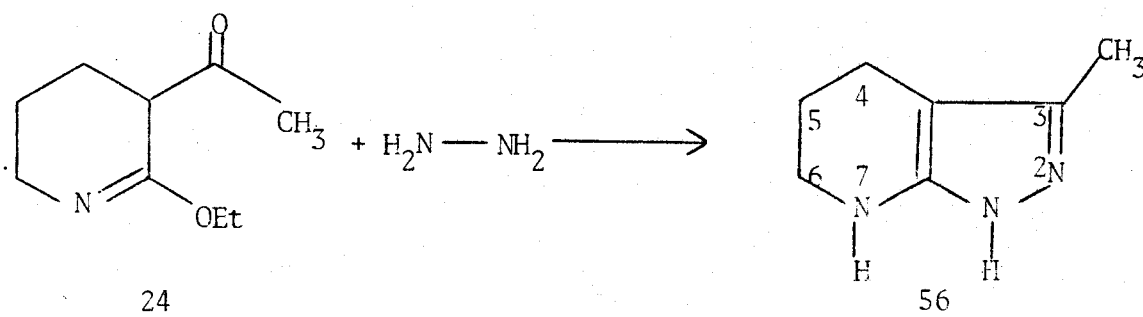
En conclusion, si l'emploi d'un milieu fortement basique ne permet pas, contrairement à ce qui est observé dans le cas de l'éthoxy-2 tétrahydro-3, 4,5,6 nicotinate d'éthyle 32, d'effectuer les condensations avec la thiourée et la guanidine, par contre, ces condensations ont pu aboutir, en milieu acide, aux hétérocycles fusionnés recherchés.

b) Action de l'hydrazine - Obtention de la 1H méthyl-3 tétrahydro-4,5,6,7 pyrazolo [3,4-b] pyridine.

L'action de l'hydrazine sur les éthers de lactimes possédant en -β de l'azote une fonction ester a déjà été décrite par R.G. Glushkov (47). Cet auteur obtient par simple chauffage, à reflux de l'éthanol, de l'hydrate d'hydrazine et de l'éthoxy-2 carbéthoxy-3 7H-tétrahydro-3,4,5,6 azépine 54, la 8H-tétrahydro-5,6,7,8 pyrazolo [3,4-b] azépinone-3 55.



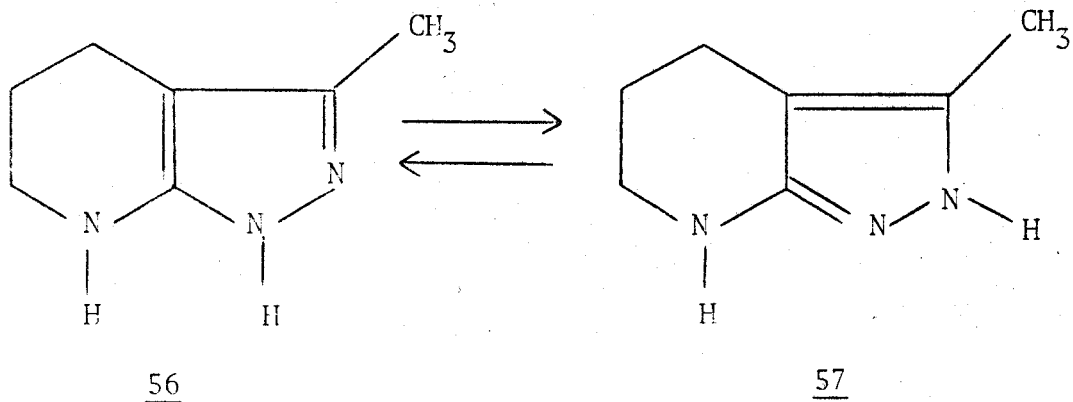
Dans le cas présent, en utilisant les mêmes conditions, nous avons obtenu la méthyl-3 tétrahydro-4,5,6,7 pyrazolo [3,4-b] pyridine avec un rendement quantitatif.



La structure de cet tétrahydro pyrazolo pyridine a été confirmée par son spectre de RMN.

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,82	2	massif complexe	CH ₂ en -5
2,03	3	singulet	CH ₃
2,42	2	massif complexe	CH ₂ en -4
3,17	2	massif complexe	CH ₂ en -6
7,53	2	1 massif aplati	NH , NH

Le signal considérablement élargi (de 6,5 à 8,5 ppm) que l'on observe pour les protons portés par les atomes d'azote, indique que ces hydrogènes subissent des échanges de sites. C'est là un aspect bien connu de la tautomérie des pyrazoles (53) qui s'exerce ici entre les 2 formes suivantes :

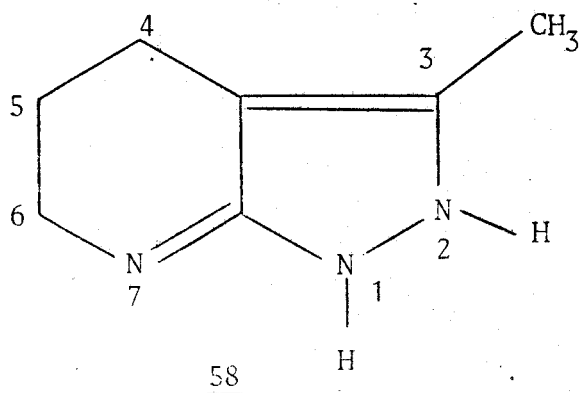


1H-méthyl-3 tétrahydro-4,5,6,7
pyrazolo [3,4-b] pyridine

2H-méthyl-3 tétrahydro-4,5,6,7
pyrazolo [3,4-b] pyridine

Effectivement, le spectre RMN permet de rejeter toute forme tautomère autre, qu'il s'agisse de la forme 3H (du fait de l'absence de couplage avec le méthyl), ou des formes 4H ou 5H (du fait de l'absence de proton tertiaire), conformément aux données de la littérature (54).

L'éventualité d'une structure pyrazolone-imine telle que 58 est à rejeter sur la base de la valeur du déplacement chimique des protons en -6 : ces derniers seraient alors plus déblindés (environ 4 ppm -(55)-)



c) Interprétation de la réactivité de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine vis à vis des réactifs précédents.

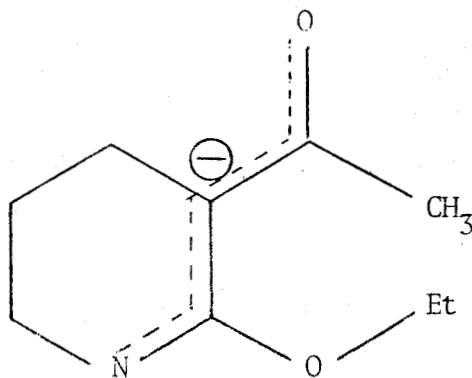
Les résultats que nous avons obtenu montrent qu'on observe une condensation aisée du β -céto-iminoéther 24 avec l'hydrazine mais que la condensation avec la guanidine et la thiourée est beaucoup plus difficile à réaliser ; cette dernière peut s'effectuer en milieu acide mais ne se produit pas en milieu basique contrairement à ce qui a été décrit dans le cas de l'iminoéther 32 présentant une fonction ester en β .

On peut rendre compte de ce comportement au moyen des remarques suivantes :

- Dans le cas du dérivé à fonction ester 32 il semblerait que c'est la fonction iminoéther qui est la plus réactive vis à vis de l'attaque nucléophile par des réactifs de type amidine (19). On notera toutefois que la nucléophilie de ces derniers ne paraît pas suffisante pour produire la réaction en l'absence de catalyse basique (EtONa).

- Dans le cas du β -céto iminoéther, il est vraisemblable que l'ordre des réactivités soit inversé, mais là encore, une activation paraît nécessaire pour que la réaction puisse avoir lieu.

L'activation du nucléophile par catalyse basique est ici plus difficile à réaliser, car, du fait de la plus grande acidité de l'hydrogène en $-\beta$, on forme alors l'anion résonnant 59 comme nous l'a montré l'étude de l'alkylation.



59

Par contre, l'activation par catalyse acide est possible ; rendant les fonctions iminoéther et cétone plus réactive, elle permet d'observer effectivement la condensation. Par analogie avec ce qu'on observe lors de la condensation acido catalysée de l'acétylacétate d'éthyle avec l'urée (56), on peut supposer que c'est alors la fonction cétone qui réagit la première.

Par contre lors de l'action de l'hydrazine l'activation n'est plus nécessaire du fait de la plus grande nucléophilie de l'azote de ce réactif comparée à celle que présente l'azote des amidines (on peut là aussi supposer que la réaction débute par l'attaque du carbonyle).

III - CONCLUSION

L'étude que nous avons entreprise de la réactivité de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine, bien que très partielle, nous permet néanmoins de dégager un comportement similaire au cours des réactions d'alkylation et des réactions de condensation avec des fonctions azotées, à savoir que l'iminoéther β -cétonique étudié présente une réactivité normale de sa fonction cétone mais que par contre la réactivité de la fonction iminoéther est diminuée.

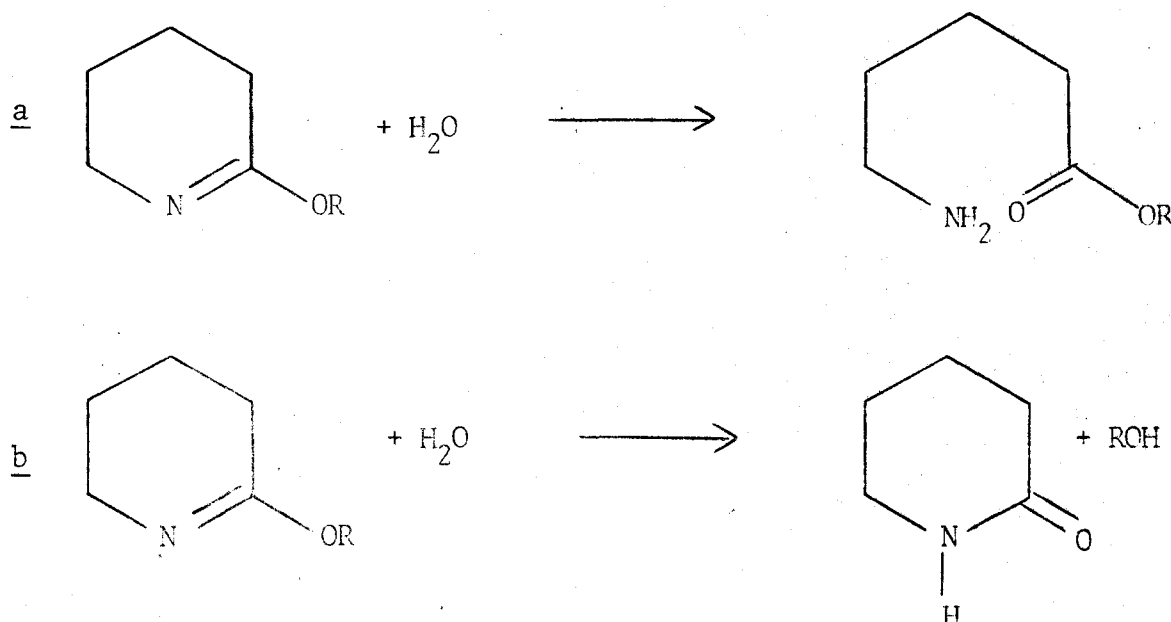
CONVERSION DE L'ETHOXY-2 ACÉTYL-3 TÉTRAHYDRO-3,4,5,6
 PYRIDINE EN MÉTHYL-2 CARBETHOXY-3 TÉTRAHYDRO-1,4,5,6
 PYRIDINE - FACILE OXYDATION DE LA STRUCTURE ÉNAMINOESTER.

La structure iminoéther β -cétonique de 24 laissait entrevoir la possibilité d'une conversion hétérocyclique par ouverture de son cycle au niveau de la fonction éther de lactime suivie d'une refermeture mettant en jeu la réactivité de la fonction cétone portée par la chaîne latérale.

I - HYDROLYSE DE L'ETHOXY-2 ACÉTYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE
OBTENTION DE LA METHYL-2 CARBETHOXY-3 TETRAHYDRO-1,4,5,6 PYRIDINE.

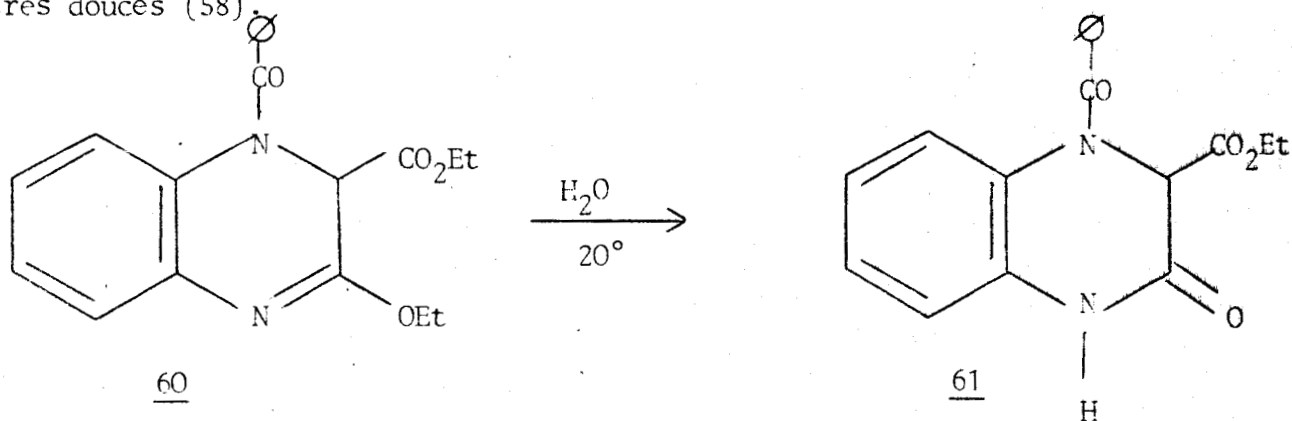
La façon la plus simple de produire l'ouverture de cycle du β -cét-iminoéther consistait à en faire l'hydrolyse.

Rappelons que l'hydrolyse des éthers de lactimes peut suivre deux chemins différents suivant les conditions expérimentales.



En général la voie a s'observe lors de l'hydrolyse acide tandis que la voie b intervient au cours des hydrolyses en milieu basique (57).

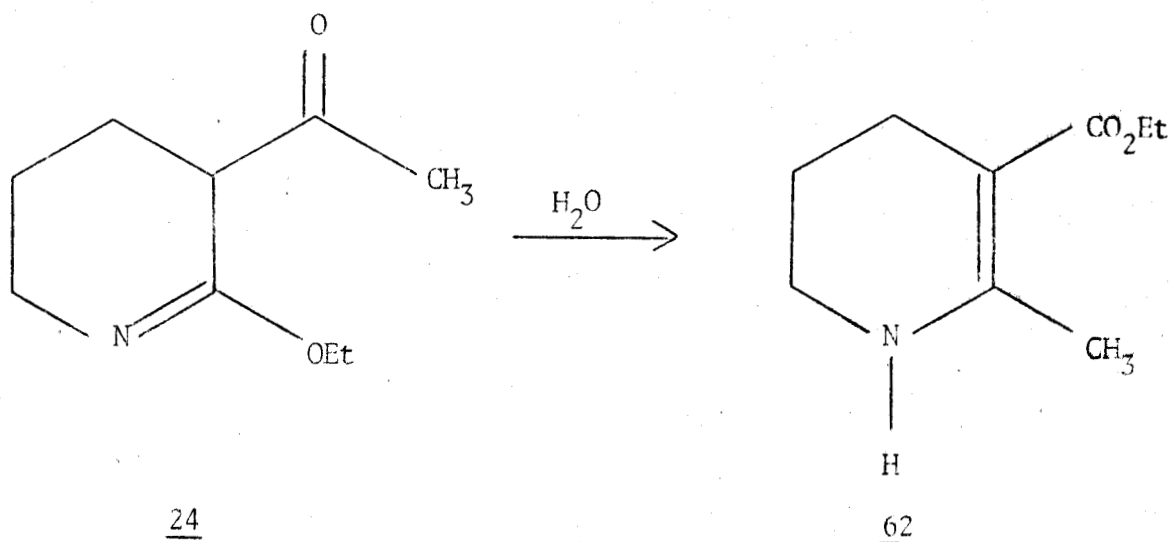
Cette dernière voie a également été observée en milieu neutre par V.G. Granick qui effectue l'hydrolyse de l'iminoéther 60 dans des conditions très douces (58).



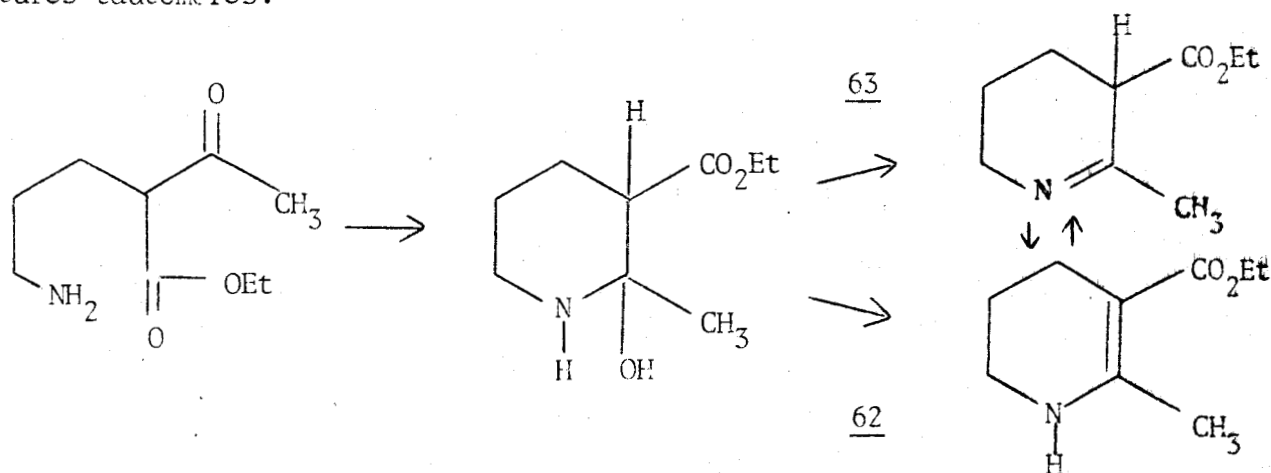
Dans notre cas, l'hydrolyse de l'iminoéther 24, que nous avons effectuée aussi bien en milieu acide, neutre ou faiblement basique, ne nous a jamais permis de déceler l'acétyl-3 δ -valérolactame, produit auquel mènerait le chemin b.

Par contre, dans tous les cas, nous isolons la méthyl-2 carbéthoxy-3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine 62, produit de cyclisation de l'(amino-3 propyl) acétyl acétate d'éthyle caractéristique du chemin a.

La réaction, lente en milieu neutre ou basique est beaucoup plus rapide en milieu acide, comme le laisse prévoir son mécanisme, et permet, si on en évite l'oxydation, d'obtenir quantitativement l'énaminoester.



On notera que la recyclisation de l'aminocétone résultant de l'ouverture de l'iminoéther peut conduire, par déshydratation de l'aminoalcool intermédiaire, soit à l'imine 63 soit à l'énamine qui sont en fait des structures tautomères.



Comme nous l'avons déjà vu au premier chapitre à propos de la tautomérie énaminocétone \rightleftharpoons β -cétone imine on doit s'attendre à ce que l'équilibre entre les 2 structures 62 et 63 soit totalement déplacé vers la structure la plus conjuguée qui est celle de l'énaminoester 62.

Effectivement le composé 62 a déjà été décrit et sa structure énaminooester établie uniquement par IR à l'aide des bandes d'absorption $\nu_{\text{NH}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}$ (ester conjugué) = 1661 cm^{-1} et $\nu_{\text{C=C}} = 1588 \text{ cm}^{-1}$ (59).

Nous avons confirmé cette structure par étude en RMN (voir tableau ci-après) qui montre en particulier :

- L'absence du proton tertiaire correspondant à la structure 63 et par contre l'existence d'un groupement NH (proton échangeable par D₂O, couplage avec le CH₂ en -6).

- Et le blindage du CH₂ en -6 (3,18 ppm) par rapport à une structure imine dans laquelle le déplacement de ce méthylène serait supérieur à 3,5 ppm.

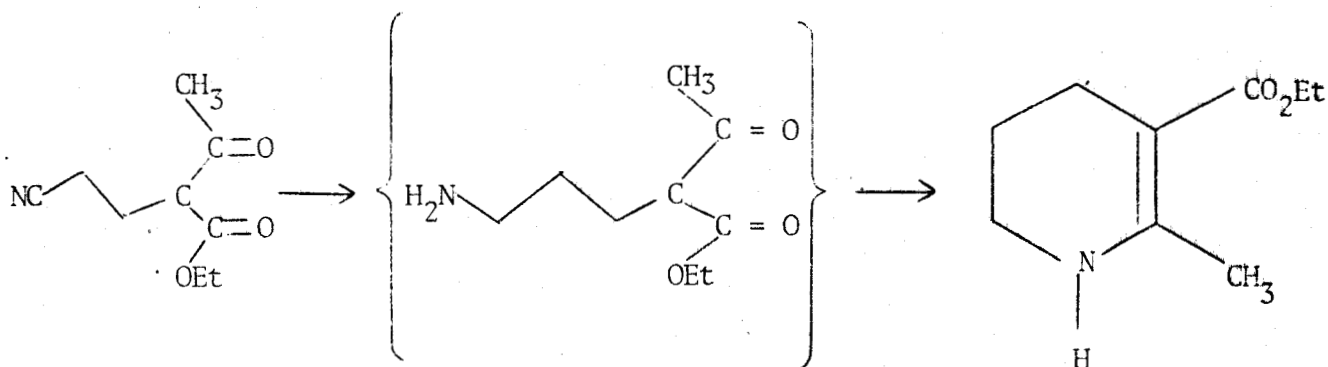
Ainsi, l'éther de lactime réagit donc à l'hydrolyse acide suivant la réaction classique des iminoéthers ; le produit de la réaction se cyclisant en un énaminooester, la méthyl-2 carbéthoxy-3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine ou méthyl-2 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinoate d'éthyle.

II - OXYDATION DU METHYL-2 TETRAHYDRO-1,4,5,6 NICOTINOATE D'ETHYLE 62

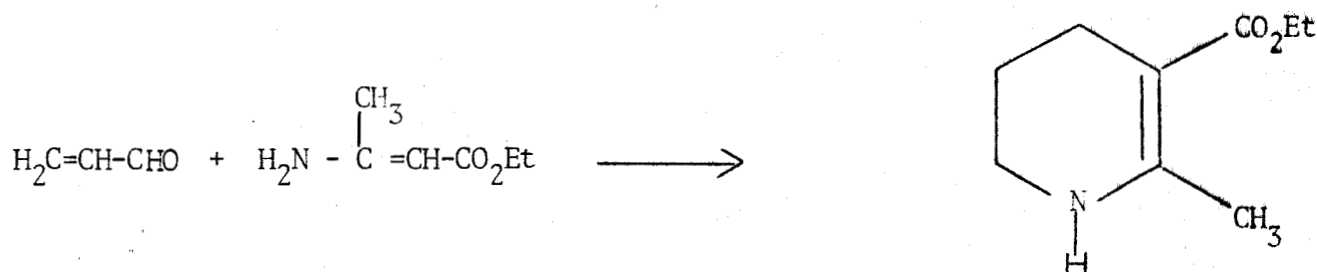
1) Mise en évidence d'une oxydation spontanée de l'énaminoester 62

La méthyl-2 carbéthoxy-3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine 62 que nous avons obtenue au moyen de la conversion hétérocyclique précédente avait déjà été synthétisée :

- Soit par hydrogénation puis cyclisation du (cyano-2 éthyl) acétyl acétate d'éthyle (60, 61, 62).



- Soit par condensation entre l'acroléine et l'aminocrotonate d'éthyle (63, 64).



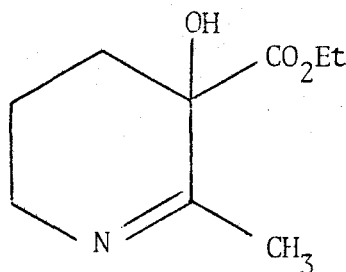
Toutefois, dans cette dernière préparation, les auteurs n'isolent pas le produit qui est en mélange avec les dérivés dihydropyridiniques et pyridiniques correspondants, du fait de la dismutation de la dihydropyridine initialement obtenue par cette condensation.

Comme J Colonge et F. Guignes l'ont déjà signalé (62), les esters tétrahydronicotiniques sont des composés instables, difficiles à isoler et à conserver. Nous avons pu vérifier cette constatation en effectuant l'étude

en CPV d'une solution étherée de méthyl-2 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinoate d'éthyle : nous constatons alors la disparition progressive du signal correspondant au produit de départ et l'apparition d'un second pic que nous attribuons à un produit d'oxydation ; celui-ci peut être isolé sous forme de cristaux qui précipitent progressivement lorsqu'on abandonne à -18°C une solution de l'ester tétrahydronicotinique 62 dans un mélange éther éthylique-hexane (1/1).

2) Structure du produit d'oxydation :

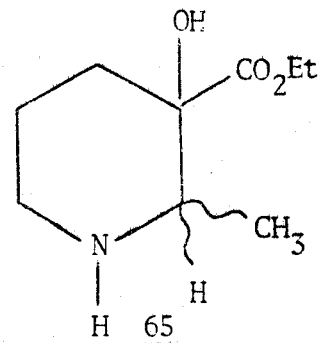
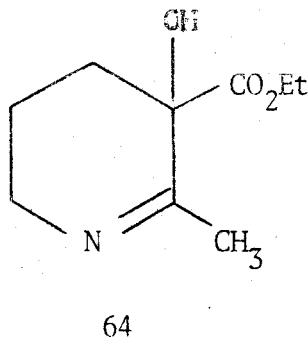
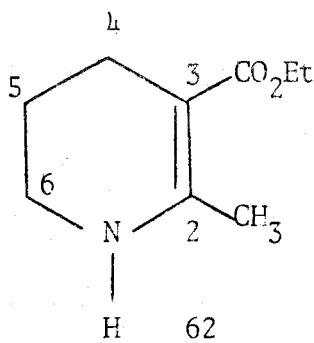
L'étude des cristaux ainsi obtenus (analyse élémentaire, spectre IR, spectre de RMN) montre qu'il s'agit bien d'un composé d'oxydation du produit de départ = l'analyse élémentaire nous conduit à lui attribuer la formule $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$, correspondant à la structure suivante 64.



L'infra rouge montre en particulier l'existence d'une fonction alcool par son absorption à 3520 cm^{-1} (ν_{OH} lié) et la présence d'une fonction imine par son absorption à 1665 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$) distincte de celle du groupe ester située à 1730 cm^{-1} .

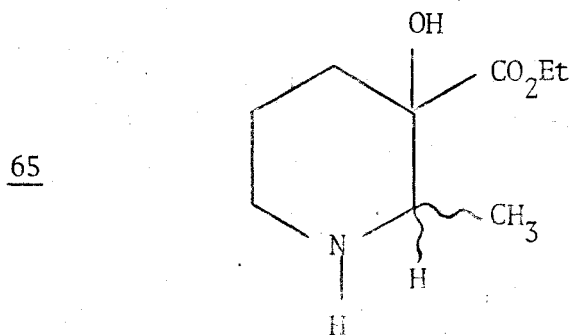
Par ailleurs, en RMN, la comparaison avec le spectre de l'énaminoester initial (tableau suivant) montre bien la transformation de ce dernier en β hydroxy-imine ; en particulier la migration de la double liaison de la position $\Delta-2$ à la position $\Delta-1$ s'accompagne d'un déblindage du méthylène en -6 et d'un blindage du méthylène en -4.

De plus, la valeur observée pour le déplacement du groupe méthyle (1,95 ppm) s'accorde bien avec la structure $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}-$ (55,65).



Attribution	Déplacement	Déplacement	Déplacement
CH ₃	2,20	1,95	1,07 J=6,8 cps CH en -2=2,73
OEt			
CH ₃	1,25	1,32	1,33
CH ₂	4,08	4,30	4,30
CH ₂ en -4	2,28		
CH ₂ en -5	1,78	1,5 à 2,20	1,50 à 2,20
CH ₂ en -6	3,18	3,60	2,30 ≤ δ ≤ 3,30
Protons échangeables dans D ₂ O	6,50 NH	4,60 OH	2,87 NH et OH

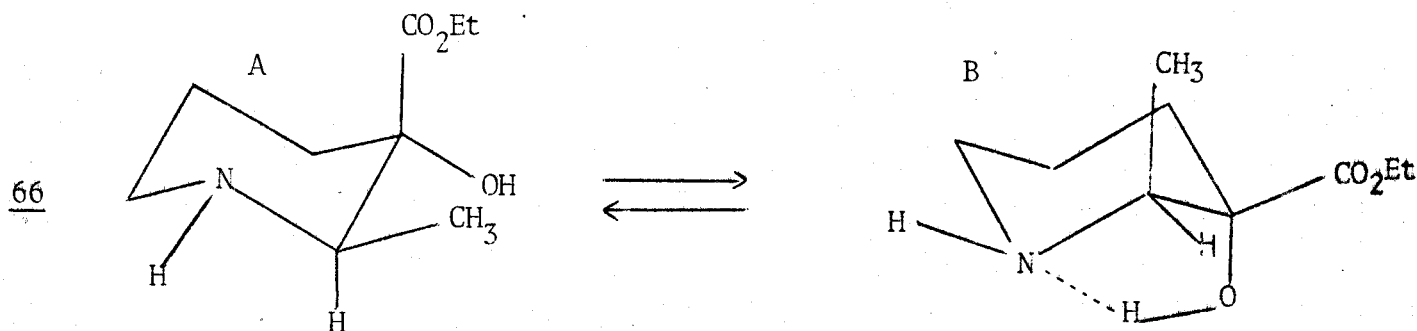
Pour confirmer la structure du produit d'oxydation précédemment obtenu 64, nous l'avons soumis à une hydrogénation catalytique. Le dosage protométrique de l'azote et l'étude spectrographique en RMN et en IR permettent d'attribuer au produit résultant la formule suivante 65



Avant d'en discuter la stéréochimie, on remarquera que cette structure confirme bien la nature du produit d'oxydation ; en particulier

la structure imine de 64 se trouve corroborée par la comparaison des spectres de RMN (voir tableau ci-dessus). C'est ainsi que l'hydrogénation de la double liaison se traduit par un blindage du groupe méthyle (qui se présente alors sous forme de doublet du fait de son couplage avec l'hydrogène introduit en -2) et du groupe méthylène en -6.

Bien que la réduction de l'imine 64 puisse à priori conduire à deux diastéréoisomères nous n'en obtenons qu'un seul comme le montrent d'une part les essais négatifs de séparation d'isomères éventuels en chromatographie sur couche mince, et d'autre part la présence d'un signal unique en RMN, aussi bien pour le groupe méthyle en -2, que pour le groupement carbéthoxy en -3. Il apparaît difficile de préciser cette stéréochimie en l'absence d'étude comparative avec l'autre diastéréoisomère ; néanmoins on peut supposer qu'il s'agit du produit résultant de la "cis" hydrogénation sur la face la moins encombrée de la molécule. L'hydrogène en -2 s'introduit alors en position "cis" par rapport à l'hydroxyle ce qui conduit à la structure 66 susceptible d'exister sous 2 conformations (indépendamment des conformères résultant de l'inversion de l'azote).



On remarquera que ces conformations permettent l'établissement de liaisons hydrogènes intramoléculaires de différents types : N-H...O (l'oxygène pouvant appartenir à la fonction alcool ou ester), O-H...O (avec les atomes d'oxygène de la fonction ester) ou O-H...N (dans la conformation B uniquement).

Le spectre IR obtenu en solution très diluée (10^{-2} M) présente effectivement à côté d'une bande à 3620 cm^{-1} attribuée à $\nu_{\text{O-H}}$ libre, une

bande à 3540 cm^{-1} que l'on peut assigner à $\nu_{\text{O-H}}$ lié de façon intramoléculaire sans pouvoir préciser la nature exacte de cette chélation.

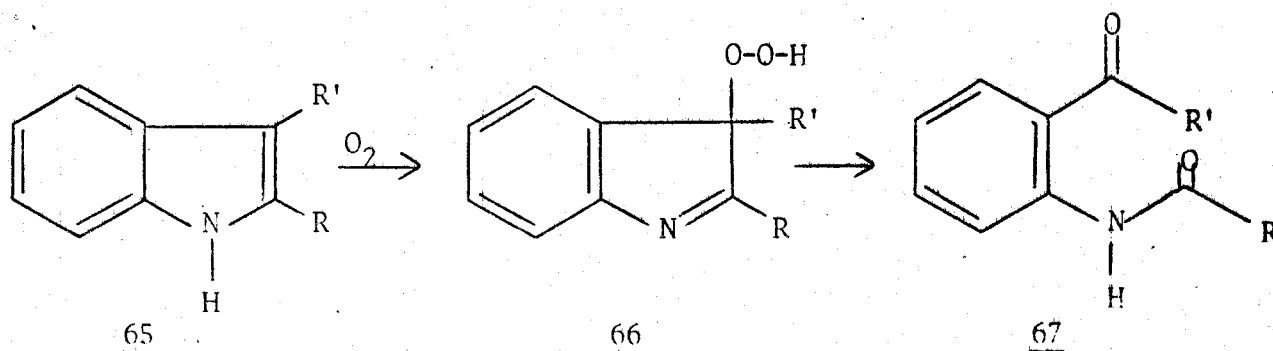
On notera que l'imino ester présentait également une liaison hydrogène intramoléculaire caractérisée par une absorption à 3520 cm^{-1} , cette valeur étant indépendante de la concentration. Mais là encore on ne peut préciser le type de liaison intramoléculaire mis en jeu dans la mesure où deux possibilités demeurent dans ce composé : soit $\text{OH}\dots\text{N}$, soit $\text{OH}\dots\text{O}$ (de la fonction ester).

3°) Interprétation :

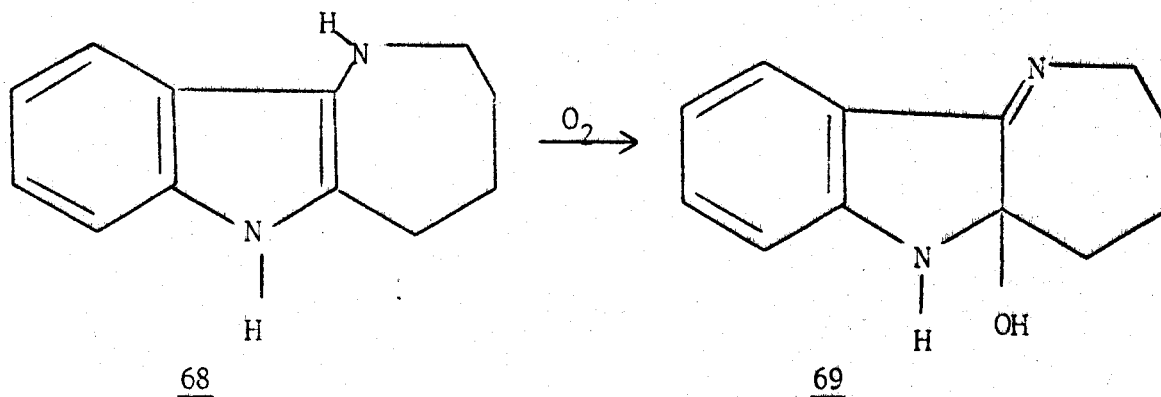
La facilité avec laquelle se produit l'oxydation spontanée de l'énaminoester 62 peut paraître surprenante. En fait, il est bien connu que les énamines s'oxydent aisément pour conduire, en général, à des produits indéfinis (66) alors que l'oxydation d'imines par l'oxygène atmosphérique conduit à des hydropéroxydes qui peuvent être isolés (67-72).

Dans le cas des dérivés indoliques, que l'on peut considérer comme des énamines particulières, Witkop a montré que l'oxydation par l'oxygène conduit également à des hydropéroxydes. Ceux-ci, des hydropéroxy-3-indolénines (73), peuvent généralement être isolés, mais conduisent souvent à des produits carbonylés résultant de leur évolution.

BHS
LILLE

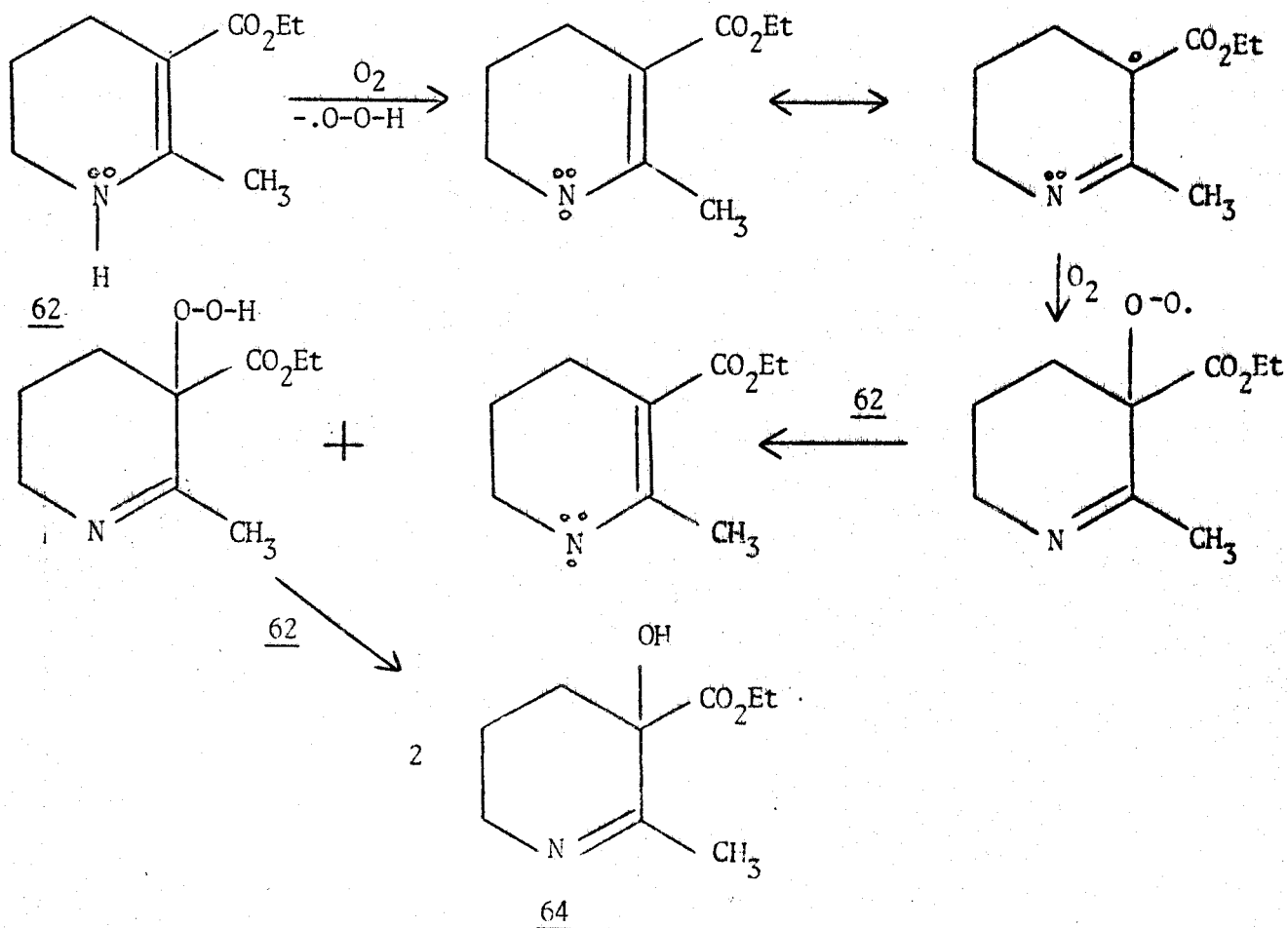


Dans certains cas particuliers on isole directement un alcool ; c'est ainsi que la structure 68 est extrêmement sensible à l'oxydation par l'air, elle conduit à la β -hydroxy imine 69 avec un rendement de 70 % par exposition à l'air en solution dans l'acétate d'éthyle pendant 18h (74).



On notera que dans ce cas, c'est la structure énamine du cycle C qui subit l'oxydation et non celle de l'indole.

Ce dernier cas est à rapprocher de l'oxydation spontanée de l'énaminoester 62 que nous avons observée et pour laquelle nous pouvons proposer un mécanisme analogue ; celui-ci fait intervenir un processus radicalaire conduisant à un hydroperoxyde qui est alors réduit par l'énaminoester.



III - CONCLUSION :

L'hydrolyse acide de la fonction iminoéther de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine nous a bien permis d'observer la conversion hétérocyclique attendue en méthyl-2 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinoate d'éthyle. Si ce produit avait déjà été décrit et son instabilité soulignée, son oxydation n'avait pas été jusqu'alors étudiée. Nous avons pu établir la structure du produit de l'autooxydation, particulièrement facile, de cet énaminoester : il s'agit de l'hydroxy-3 méthyl-2 tétrahydro-3,4,5,6 nicotinoate d'éthyle.

oOoOoOoOoOoOoOo

CONCLUSION

Au cours du présent travail nous avons préparé des structures originales par hydrogénation catalytique ménagée d'alcoxy-2 acyl-3 pyridines en tétrahydropyridines.

Nous avons montré que la tautomérie entre les α alcoxy-énamines et les β céto-iminoéthers résultant de cette réduction était gouvernée par des facteurs orbitaux. C'est ainsi que la structure iminoéther β -cétonique, qui est la plus stable lorsque les substituants de la pipéridine obtenue ne font pas partie d'un cycle, fait place à une structure α -alcoxy-énaminocétone dans le cas de dérivés bicycliques, par suite d'une déstabilisation de l'iminoéther provenant de l'interaction stérique entre les doublets libres des hétéroatomes.

La réactivité de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine, que nous avons également préparée par une autre voie, a été étudiée sous l'angle de son application éventuelle à la synthèse de systèmes polyhétérocycliques. Dans cette structure originale d'éther de lactime substitué en $-\beta$ par un groupe carbonyle, nous avons observé une réactivité normale de la fonction cétone et une désactivation de la fonction iminoéther. Nous avons pu néanmoins élaborer des structures pyrazolopyridinique et pyridopyridinique par condensation avec la thiourée et l'hydrazine.

L'interaction entre les deux fonctions précédentes permet d'observer une conversion hétérocyclique en énaminoester par hydrolyse de la fonction iminoéther ; le méthyl-2 tétrahydro-1,4,5,6 nicotinoate d'éthyle résultant est très sensible à une oxydation spontanée qui le transforme en hydroxy-3 méthyl-2 tétrahydro-3,4,5,6 nicotinoate d'éthyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

SYNTHÈSES D'ACYL-3 ALCOXY-2 PYRIDINES

Parmi les trois produits que nous avons étudiés l'acétyl-3 éthoxy-2 pyridine est un composé nouveau.

L'aza-7 coumaranone-3 ainsi que l'aza-8 flavone avaient déjà été décrits par H. SLIWA (10,11)

Nous rappellerons néanmoins ici les modes opératoires correspondants à leur synthèse, vue la complexité de celles-ci, puis nous exposerons la préparation de l'acétyl-3 éthoxy-2 pyridine. Dans les 3 cas la matière première de départ est l'acide chloro-2 nicotinique (74) devenu commercial.

I - CHLORO-2 NICOTINOATE D'ETHYLE (11)

Dans un ballon de 500 cm³ à 3 tubulures, on place 0,5 mole (78,75 g) d'acide chloro-2 nicotinique. En refroidissant par un bain d'eau glacée on ajoute, par un goutte à goutte assez rapide, 0,75 mole (178,5 g) de SOCl₂. On porte alors à reflux pendant 2 h (jusqu'à obtention d'une solution homogène), puis on chasse SOCl₂, d'abord à pression atmosphérique puis sous le vide de la trompe à eau.

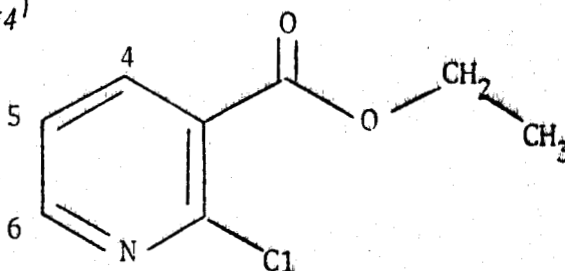
On ajoute alors, en refroidissant, par un goutte à goutte assez rapide 2 moles d'éthanol absolu. Laisser revenir à température ambiante puis porter à reflux pendant 1 h. On chasse ensuite l'alcool sous vide. Reprendre

le résidu avec 100 cm³ d'eau, neutraliser par une solution saturée de Na₂CO₃ jusqu'à pH basique. Extraire à l'éther, sécher sur Na₂SO₄. Par distillation sous vide on obtient 83 g (90 %) de chloro-2 nicotinoate d'éthyle.

$$Eb_{0,1} = 78^{\circ} ; n_D^{20} = 1,5231 ; d_4^{25} = 1,2445$$

Spectre IR : 3030 ν C-H pyridine ; 2965-2850 ν CH₂ et ν CH₃ ;
1730 ν C=O ester conjugué ; 1580, 1565, 1450, 1410 cycle pyridinique ;
1295, 1275 ν C-O ester.

Spectre de RMN (CCl₄)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,42	3	triplet	-CH ₃	7,2
4,41	2	quadruplet	CH ₂	
7,27	1	deux doublets	H ₅	J ₄₋₅ = 7,8
8,10	1	"	H ₄	J ₄₋₆ = 2,1
8,49	1	"	H ₆	J ₅₋₆ = 4,8

II - ETHOXY-2 NICOTINOATE D'ETHYLE (11)

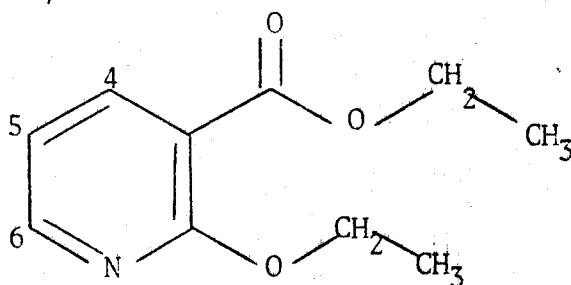
Dans un ballon de 1 l à 3 tubulures, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant portant un tube de garde à CaCl₂, on place 400 cm³ d'éthanol absolu fraîchement distillé sur éthylate de magnésium. On ajoute par petites portions successives 18,4 g (0,8 mole) de sodium. Lorsque celui-ci a entièrement réagi, on ajoute à la solution encore chaude 122,5 g (0,66 mole) de chloro-2 nicotinoate d'éthyle en 1 heure. On note une précipitation abondante de NaCl tandis que la température se maintient du fait de

l'exothermicité de la réaction. On poursuit l'agitation une heure après la fin de l'addition puis on porte à reflux une demi-heure. On chasse ensuite la majeure partie de l'éthanol sous le vide de la trompe à eau puis, en refroidissant, on ajoute une solution de 8,5 g d'acide acétique dans 200 cm³ d'eau distillée. On agite jusqu'à dissolution complète, décante et extrait par 4 portions de 75 cm³ d'éther. On sèche sur Na₂SO₄ et chasse le solvant. La distillation sous vide conduit à 112 g (86 %) d'éthoxy-2 nicotinoate d'éthyle.

$$Eb_{O,2} = 77^\circ ; n_D^{20} = 1,5037$$

Spectre IR : 3030 (f) ν C-H pyridine ; 2950-2870 (m) ν CH₂ et ν CH₃ 1725 (F) ν C=O ester conjugué ; 1585 (F), 1565 (ep) ν cycle pyridine ; 1470 (F), 1440 (F) ν cycle pyridine + δ CH₂ ; 1270 (F), 1125 (F) 1030 (F) ν C-O.

Spectre de RMN (CCl₄)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,33	3	2 triplets enchevêtrés	CH ₃ de O-Et et CH ₃ de CO ₂ Et	J = 7,1
1,39	3			J = 7,1
4,28	2	2 quadruplets	CH ₂ de O-Et et	J = 7,1
4,41	2	enchevêtrés	CH ₂ de CO ₂ Et	J = 7,1
6,80	1	2 doublets	H ₅	J ₅₋₆ = 4,9
8,00	1	"	H ₄	J ₄₋₅ = 7,6
8,14	1	"	H ₆	J ₄₋₆ = 2,1

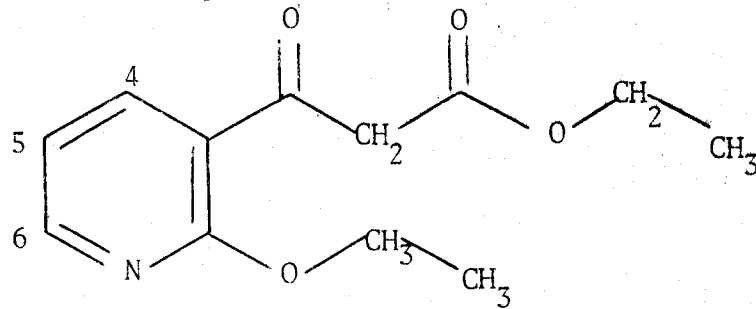
III - (ETHOXY-2) NICOTINOYL ACETATE D'ETHYLE (10)

Dans un ballon de 1 l à 3 tubulures, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant garni d'un tube de garde à chlorure de calcium, on place 103 g d'éthoxy-2 nicotinoate d'éthyle (0,53 mole). On chauffe à 85° à l'aide d'un bain d'huile et on introduit 2,3 g de sodium en fil (0,1 mole) et 8,8 g d'acétate d'éthyle (0,1 mole). La réaction démarre en général après une heure de chauffage à 85°. Sinon on peut la déclencher par addition d'un cm³ d'éthanol absolu. Quand tout le sodium a pratiquement disparu, on ajoute une portion de 2,3 g de sodium en fil et de 8,8 g d'acétate d'éthyle. On effectue de telles additions toutes les 20 mn de façon à ajouter au total 36,8 g de sodium (1,6 mole) et 140,8 g (1,6 mole) d'acétate d'éthyle, tout en maintenant le bain d'huile à 85°. Vers la fin de cette addition le mélange réactionnel devient pâteux ; ainsi, pour faciliter cette addition on ajoute 100 à 200 cm³ de benzène.

L'addition terminée, on chauffe encore pendant 6 h à 85° avec agitation. Après le retour à la température ambiante, on hydrolyse par addition de 100 cm³ d'acide acétique et 200 cm³ d'eau distillée. Après dissolution, on ajuste le pH à 7-8 par addition d'une solution saturée de K₂CO₃. On extrait par 4 portions de 75 cm³ d'éther, sèche sur Na₂SO₄ et distille sous vide. On obtient ainsi 89 g (rendement 71 %) d'(éthoxy-2) nicotinoyl acétate d'éthyle.

$$l_{b_{0,05}} = 113^\circ ; n_D^{25} = 1,519.$$

Spectre IR : 3030 (f) ν_{C-H} pyridine ; 2970 (m), 2860 (f) ν_{CH_3} et ν_{CH_2} ; 1750 (F) $\nu_{C=O}$ ester ; 1685 (F) $\nu_{C=O}$ cétone conjuguée ; 1625 (m) $\nu_{C=C}$ de la forme énolique ; 1585 (F), 1470 (m), 1440 (F) ν cycle pyridine ; 1270 (F), 1240 (F), 1030 (F) ν_{C-O} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$)

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,23	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	$J = 7,15$
1,44	3	triplet	CH_3 de OEt	$J = 7,15$
4,05	1,8	singulet	CH_2 de $\overset{O}{\parallel}C-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-OEt$	
4,21	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	$J = 7,15$
4,54	2	quadruplet	CH_2 de OEt	$J = 7,15$
6,27	0,1	singulet	$=CH-$ (énol)	
7,01	1	2 doublets	H_5	$J_{5-6} = 4,8$
8,24	1	2 doublets	H_4	$J_{4-5} = 7,6$
8,34	1	2 doublets	H_6	$J_{4-6} = 2$
12,76	0,1	singulet	OH énoI	

IV - BROMOACETYL-3 PYRIDONE-2 (10)

Dans un ballon de 250 cm³ à 3 tubulures, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'une colonne à distiller, on place 120 cm³ de HBr à 48 %. En refroidissant par un bain de glace, on ajoute 47,4 g (0,2 mole) d'éthoxy-2) nicotinoyl acétate d'éthyle, puis lentement 10,7 cm³ de brome (0,21 mole). La décoloration du brome, rapide au début, devient progressivement plus lente. Vers la fin de l'addition le bromhydrate se prend en masse ; le bain de glace est alors remplacé par un bain marie tiède. Après dissolution, on termine l'addition du brome à température ambiante.

On adapte sur la colonne à distiller un récepteur refroidi par un

mélange glace-sel, et pourvu d'un tube à dégagement relié à des flacons absorbants contenant une solution de soude. On porte le contenu du ballon à 45°, température à laquelle on observe un début de décarboxylation. La température est alors progressivement amenée à 60° en 1/2 heure. On vérifie que la décarboxylation est alors pratiquement terminée en déterminant l'augmentation de masse des flacons absorbants (8,2 g pour une quantité théorique attendue de 8,8 g).

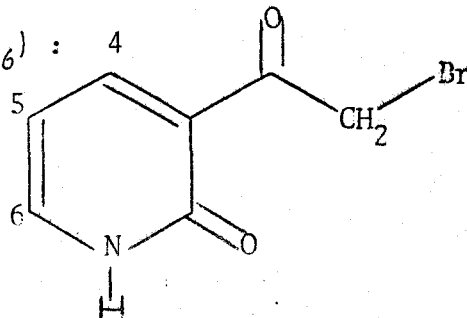
On chauffe ensuite à 80° ; on observe alors la distillation lente de bromure d'éthyle qui devient plus régulière à 90°. On recueille ainsi 30,5 g de bromure d'éthyle (1,4 équivalent) après une heure de chauffage à cette température. Le mélange réactionnel refroidi est versé sur 200 g de glace pilée. Après avoir agité un quart d'heure, on sépare par filtration le solide jaune brun formé. Celui-ci est placé en suspension dans 100 cm³ d'eau glacée dont le pH est ajusté à 6-7 par addition d'une faible quantité d'une solution de Na₂CO₃. On filtre, rince le solide à l'eau glacée et le recristallise dans l'éthanol (1200 cm³) en traitant au noir animal.

On obtient ainsi 21 g de cristaux légèrement jaunes. La solution mère concentrée à 250 cm³ abandonne des cristaux (4,4 g après recristallisation). Le rendement total est ainsi de 58 % en bromoacétyl-3 pyridone-2.

F = 159° (decomp)

Spectre IR (KBr) : 3120 (f) ν_{N-H} ; 3020 (ep) ; 2970 (m) ν_{C-H} ; 2800 (m et large) ν_{N-H} lié ; 1680 (F) $\nu_{C=O}$ acetyl ; 1657 (F) $\nu_{C=O}$ pyridone ; 1610 (F), 1553, 1542 (F) $\nu_{C=C}$ cycle ; 1487 (F) ν squelette ; 1325 (F) ν_{CH} dans le plan ; 1238 (F) ν squelette ; 1155 (F) ; 1000 (F) ; 888 (F) ; 775 (F) ν_{CH} hors du plan ; 700 (F).

Spectre de RMN (DMSO-D₆) :



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
4,86	2	singulet	CH ₂	
6,43	1	2 doublets	H ₅	J ₅₋₆ = 6,4
8,21	1	2 doublets	H ₄	J ₄₋₅ = 7,2
7,85	1	2 doublets	H ₆	J ₄₋₆ = 2,3

V - AZA-7 COUMARANONE-3 (10)

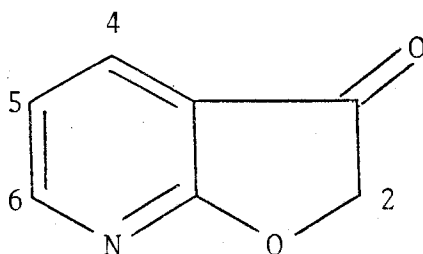
A une suspension agitée de 17,3 g (0,08 mole) de bromoacétyl-3 pyridone-2 dans 250 cm³ de méthanol, on ajoute par petites portions 10,6 g (0,085 mole) d'hydroxyde d'argent fraîchement préparé. Après 1 h d'agitation à température ambiante, on sépare par filtration le précipité d'AgBr. La solution méthanolique rouge est décolorée par agitation sur noir animal, puis évaporée. Le résidu cristallisé dans le minimum d'éthanol conduit à 7,7 g de cristaux légèrement jaunes ; par concentration de la solution mère suivie de recristallisation on obtient 0,8 g supplémentaire (rendement 78 %) d'aza-7 coumaranone-3

F = 95°.

Dinitrophénylhydrazone F = 175° (decomp).

Spectre IR (CHCl₃) : 3030 (ep), 1980 (m), 2940 (ep) C-H ;
 et CH₂ ; 1725 (F) C=O ; 1600 (F), 1478 (F), 1434 (F) cycle pyridine ;
 1275 (F), 1102 (F) C-O.

Spectre de RMN (DMSO-D₆)



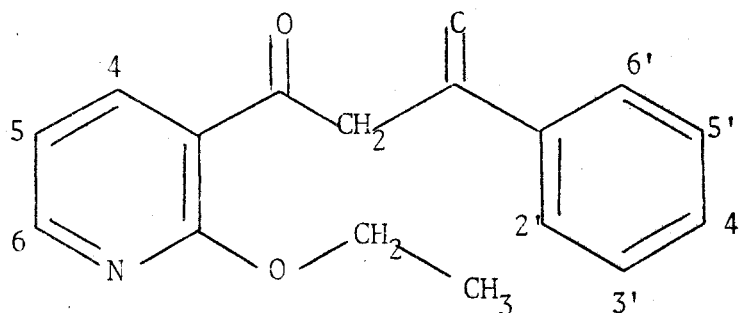
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
4,88	1,84	singulet	2H ₂	
7,25	1	2 doublets	H ₅	J ₅₋₆ = 4,9
7,56	0,08	singulet	=CH énoI	
8,13	1	2 doublets	H ₄	J ₄₋₅ = 7,7
8,60	1	2 doublets	H ₆	J ₄₋₆ = 2
9,60	0,08	singulet élargi	OH énoI	

VI - (ETHOXY-2) NICOTINOYL BENZOYL METHANE (11)

A 30 g d'amidure de sodium technique en suspension dans 500 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 15 g d'acétophénone. On agite 10 mn en portant à léger reflux. Puis on ajoute goutte à goutte un mélange de 45 g d'acétophénone (soit 0,5 mole au total) et de 58,5 g d'éthoxy-2 nicotinoate d'éthyle (0,3 mole) de façon à ce qu'un léger reflux se maintienne sans chauffage. L'addition est faite en une demi-heure. On chauffe alors à reflux 2 heures et laisse revenir à température ambiante. En refroidissant par un bain de glace, on hydrolyse par addition de 300 cm³ d'eau distillée : celle-ci est d'abord ajoutée avec précaution puis plus rapidement lorsque l'excès d'amidure de sodium a été détruit. On agite une heure puis sépare la phase aqueuse à laquelle on ajoute les extraits par 3 portions de 50 cm³ d'eau de la phase étherée. On lave cette phase aqueuse par 2 fois 50 cm³ d'éther, puis on l'acidifie à pH 5-6 par addition de 32 g d'acide acétique. Il en résulte un volumineux précipité qui est filtré, lavé à l'eau glacée et séché sous vide en présence de P₂O₅. On obtient ainsi 43,8 g de produit sec (rendement : 54 %) que l'on peut recristalliser dans l'éthanol à 95°.

F = 82,5°.

Spectre IR : 3030 (eq) ν_{C-H} aromatique ; 2970-2870 (f) ν_{CH_2} et ν_{CH_3} ; 1600 (F) $\nu_{C=O}$ de dicétone (bande large ; 1565 (eq), 1450 (F) ν cycle pyridinine et benzène ; 1235-1210 (m), 1025 (m) ν_{C-O} .

Spectre de RMN (CCl_4)

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,54	3	triplet	CH_3	$J = 7,1$
4,55	2	quadruplet	CH_2	$J_{5-6} = 4,95;$
6,98	1	2 doublets	H_5	$J_{5-4} = 7,6$
7,40	1	singulet	$=\text{CH}-$ (énol)	
de 7,40 à 7,52	3	multiplet	$\text{H}_3'-\text{H}_4'-\text{H}_5'$	
de 7,88 à 8,06	2	multiplet	$\text{H}_2'-\text{H}_6'$	
8,22	1	2 doublets	H_6	$J_{6-5} = 4,95;$ $J_{6-4} = 2$
8,35	1	2 doublets	H_4	$J_{4-5} = 7,6 ;$ $J_{4-6} = 2$

VII - AZA-8 FLAVONE (11).

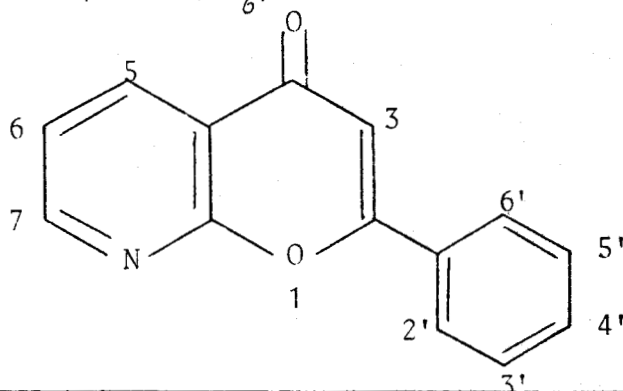
Dans un ballon de 50 cm^3 , on introduit 3,9 g d'(éthoxy-2) nicotinoyl benzoyl méthane et 20 cm^3 d'HBr à 48 %. On chauffe à 110° en distillant le bromure d'éthyle formé : on en recueille 1,25 g en une demi-heure (quantité théorique 1,58 g), on porte à reflux 5 minutes à 120° puis on évapore à sec sous vide de la trompe à eau en chauffant au bain marie à 80° . Le résidu solide est placé en suspension dans l'éther et traité par une solution saturée de Na_2CO_3 jusqu'à obtention d'un pH basique. La suspension

résultante est extraite par 5 portions de 100 cm³ d'éther. Les extraits lavés par 50 cm³ d'eau sont séchés sur Na₂SO₄. L'évaporation du solvant conduit à 2,9 g (rendement 90 %) d'aza-8 flavone. Après 2 recristallisations dans l'éthanol, on obtient 2,1 g (65 %) d'aza-8 flavone.

F = 96°.

Spectre IR (3 % dans CHCl₃) : 3040 (ep), 2995 CH ; 1650 (F) C=O conjugué ; 1623 (F) C=C conjugué ; 1602 (F), 1575 (m), 1495 (m), 1475 (m), 1450 (m), 1425 (F) cycle benzène et pyridine ; 1245-1210 (m), 1130 (m) C-O.

Spectre de RMN (acétone D₆):



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
6,86	1	singulet	H ₃	
7,55	4	multiplet	H _{3',-H_{4'}} H _{5',-H_{6'}}	J ₆₋₅ = 7,8 ; J ₆₋₇ = 4,6
8,02	2	multiplet	H _{2', - H_{6'}}	
8,48	1	2 doublets	H ₅	J ₅₋₆ = 7,8 ; J ₅₋₇ = 2,2
8,70	1	2 doublets	H ₇	J ₇₋₆ = 4,6 ; J ₇₋₅ = 2,2

VIII - ACÉTYL-3 ÉTHOXY-2 PYRIDINE

Dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant, on place 77 g (0,325 mole) d'(éthoxy-2) nicotinoyl acétate d'éthyle et 365 g d'une solution aqueuse de soude à 5 % (1,4 équivalents). On porte à reflux pendant 5 heures. Le milieu

réactionnel, homogène au début, devient progressivement. Après refroidissement on extrait par 4 fois 50 cm³ d'éther, sèche sur Na₂SO₄. Par distillation on recueille 44,1 g (rendement : 82 %) d'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine.

$$Eb_{5,5} = 90,5^{\circ} ; Eb_{0,4} = 63^{\circ} ; n_D^{20} = 1,5176$$

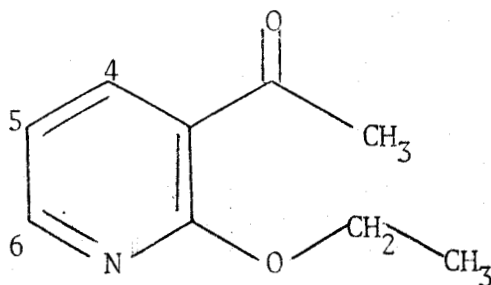
Dinitrophénylhydrazone F = 155°

Analyse C₉H₁₁NO₂

Calc. % : C 65,44 H 6,71 N 8,48
Tr. % : 65,49 6,72 8,47

Spectre IR : 3040 ν_{CH} ; 1680 $\nu_{C=O}$; 1580 ν cycle pyridine

Spectre de RMN (CDCl₃)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,42	3	triplet	:CH ₃ de O-Et	J=7
2,63	3	singulet	:CH ₃ de C(=O)-CH ₃	
4,50	2	quadruplet	:CH ₂ de O-Et	J=7
6,92	1	2 doublets	: H ₅	J ₈₋₆ =5
8,14	1	2 doublets	: H ₄	J ₄₋₅ =8
8,52	1	2 doublets	: H ₆	J ₄₋₆ =2

RÉDUCTION DES ALCYL-3 ALCOXY-2 PYRIDINES

I - RÉDUCTION DE L'AZA-8 FLAVONE

Dans un autoclave, on place 0,1 g d'oxyde de platine et une solution de 2 g d'aza-3 flavone dans 60 cm³ de méthanol absolu. On agite sous une pression d'hydrogène de 4 bars, à température ambiante, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus absorption. On filtre alors le catalyseur et évapore le solvant. Le résidu solide, 2,1 g, est recristallisé dans la méthyl éthyl cétone. On obtient ainsi 1,6 g (rendement 75 %) de tétrahydro-5,6,7,8 aza-8 flavone.

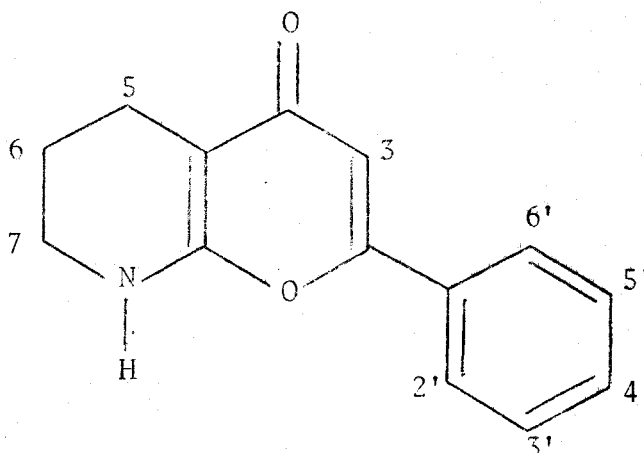
F = 217°.

Analyse C₉H₁₃NO₂

Calc. %	C 73,98	H 5,76	N 6,16
Tr. %	73,50	5,70	6,16

Spectre IR (KBr): 3160 ν_{NH} liés ; 3040 ν_{CH} aromatiques et éthyléniques ; 2950, 2850 ν_{CH_2} ; 1635, 1600, 1570 $\nu_{\text{C=O}}$, $\nu_{\text{C=C}}$ et cycle benzénique ; 1510 δ_{NH} ; 765, 685 δ_{CH} hors du plan.

Spectre de RMN (DMSO D₆)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,67	2	multiplet	H ₆
2,37	2	multiplet	H ₅
3,50	2	multiplet	H ₇
6,55	1	singulet	H ₃
7,26	1	singulet	NH
7,53	2	multiplet	H ₃ , -H ₄ , -H ₅
7,83	3	multiplet	H ₂ , -H ₆

II - REDUCTION DE L'AZA-7 COUMARANONE-3

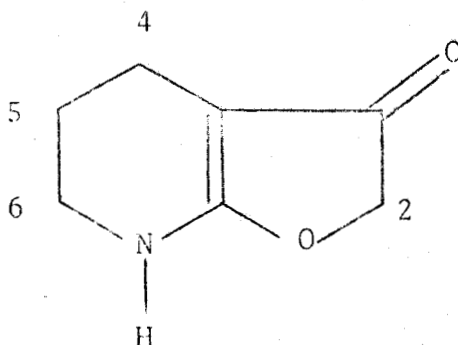
Dans un autoclave, on place 0,1 g d'oxyde de platine et une solution de 4,05 g d'aza-7 coumaranone-3 dans 60 cm³ de méthanol absolu. On agite, à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 3 bars, pendant 3 heures.

Lorsque l'absorption est terminée, on sépare le catalyseur par filtration et on évapore le solvant. Le résidu solide est recristallisé dans le dioxane et on obtient ainsi 3,01 g (rendement 72 %) de tétrahydro-4,5,6, 7 aza-7 coumaranone-3.

F = 178° (décomp)

Spectre IR (KBr) : 3400 ν_{NH} ; $\nu_{\text{C=C}}$ et $\nu_{\text{C=O}}$ conjugués : large bande centrée à 1600 cm⁻¹ avec épaulement à 1660 cm⁻¹.

Spectre de RMN (CDCl₃) :



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,85	2	multiplet	H ₅
2,33	2	"	H ₄
3,44	2	"	H ₆
4,51	2	singulet	H ₂
8,44	1	singulet élargi	NH

Analyse : C₇H₉NO₂

Calc. % : C 60,41 H 6,52 N 10,06

Tr. % : 60,02 6,48 10,09

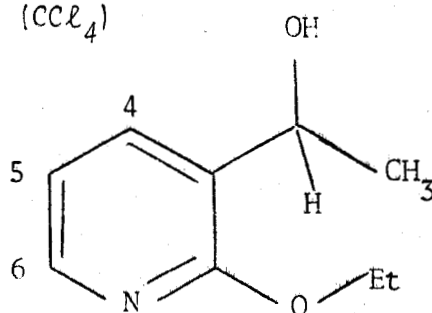
III - REDUCTION DE L'ETHOXY-2 ACETYL-3 PYRIDINE

1°) En présence d'oxyde de platine :

Dans un autoclave, on place 0,2 g d'oxyde de platine et une solution de 6,6 g d'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine dans 25 cm³ de méthanol absolu. On agite, à température ambiante, sous une pression d'hydrogène de 3 bars, jusqu'à ce que l'absorption cesse. On sépare alors le catalyseur par filtration et on évapore le solvant. Le spectre de RMN montre que l'on obtient quantitativement l'éthoxy-2 (hydroxy-1) éthyl-3 pyridine. Par distillation on obtient 5,35 g (Rendement 81 %) de produit.

$$Eb_{0,07} = 67^{\circ} ; n_D^{21} = 1,5092$$

Spectre IR : 3350 ν_{OH} ; 3040 ν_{CH} aromatiques ; 2980, 2950, 2900, 2870 ; ν_{CH_2} et ν_{CH_3} ; 1595 ν_{cycle} pyridine.

Spectre de RMN (CCl_4)

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
1,33	3	triplet	CH_3 de O-Et	$J=7$
1,35	3	doublet	CH_3 de $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{---CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	$J=6,5$
3,72	1	singulet	OH	
4,38	2	quadruplet	CH_2 de OEt	$J=7$
4,97	1	quadruplet	H tertiaire	$J=6,5$
6,83	1	2 doublets	H_5	$J_{4-5}=7,5$ $J_{5-6}=5$
7,73	1	2 doublets	H_4	$J_{4-6}=2$ $J_{4-5}=7,5$
8	1	2 doublets	H_6	$J_{4-6}=2$ $J_{5-6}=5$

2°) En présence de palladium :

Dans un autoclave, on place 2 g de catalyseur (Pd/C - 5 %) et une solution de 73 g d'éthoxy-2 acétyl-3 pyridine. L'hydrogénation est conduite à 80° sous une pression d'hydrogène de 4 bars. Lorsque l'absorption a cessé on sépare le catalyseur par filtration puis on évapore le solvant. La distillation avec une colonne à bande tournante permet d'isoler 19,3 g (rendement : 26 %) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5, 6 pyridine.

$$E_{b_4} = 85^\circ ; n_D^{21} = 1,4676$$

Analyse : $C_9H_{15}NO_2$

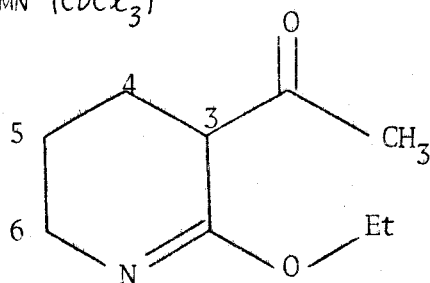
Calc. % : C 63,89 H 8,94 N 8,28

Tr. % : 64,80 9,20 8,51

Il n'a pas été possible d'améliorer ces résultats, ceci est dû à l'instabilité du produit ; en effet, des analyses successives sur un même échantillon donnent des résultats s'écartant progressivement des valeurs théoriques.

Spectre IR : $1720\text{ cm}^{-1} \nu_{C=O}$; $1670\text{ cm}^{-1} \nu_{C=N}$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,23	3	triplet	CH_3 de O-Et
1,43 à 2,13	4	multiplet	H_4, H_5
2,25	3	singlet	CH_3 de $C^O - CH_3$
3,43	3	massif complexe	H_3, H_6
4,12	2	quadruplet	CH_2 de O-Et

ETHOXY-2 ACÉTYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE

SYNTHÈSE PAR CYCLISATION

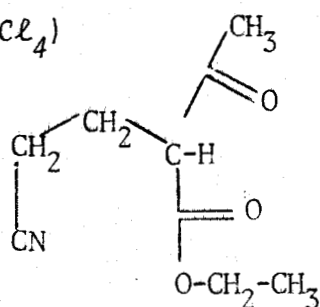
ALCOYLATION - CONDENSATION

I - (CYANO-2) ETHYL ACETYL ACETATE D'ETHYLE

Ce composé est préparé suivant la méthode de S. Keimatsu et S. Sugawara (34). A une solution de 0,8 g de sodium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 150 g (1 mole) d'acétyl acétate d'éthyle. On additionne ensuite 42,4 g (0,8 mole) d'acrylonitrile à un rythme tel que la température ne dépasse pas 45°. Après addition, on agite pendant 24 heures à température ambiante. On évapore le solvant, ajoute 2,3 g d'acide acétique, dissout le résidu dans 200 cm³ d'éther puis lave par deux portions de 40 cm³ d'eau. La phase étherée est séchée puis distillée. On obtient 65 g de produit (rendement 44 %).

$Eb_{0,6} = 104^\circ$; Littérature : $Eb_2 = 121^\circ$

Spectre de RMN (CCl_4)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,33	3	triplet	CH ₃ de O-Et
1,93 à 2,67	7	massif complexe	NC-CH ₂ -CH ₂ -C-
2,48	3	singulet	CH ₃ de C - CH ₃
3,63	3	triplet	H tertiaire
4,68	2	quadruplet	CH ₂ de O-Et

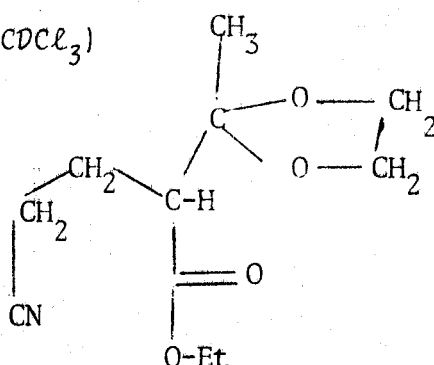
II - CYANO-4 (ETHYLENEDIOXY-1,1) ETHYL-2 BUTYRATE D'ETHYLE

Le mode opératoire suivi est celui décrit par PLONER, WAMHOFF et Korte pour la préparation du chloro-5 (éthylènedioxy-1,1) éthyl-2 valérate d'éthyle (33).

Dans un ballon de 500 cm³, on place 200 cm³ de benzène sec, 60 g (0,338 mole) de (cyano-2) éthyl acétylacétate d'éthyle, 23 g (0,371 mole) d'éthylène glycol et quelques milligrammes d'acide paratoluènesulfonique. Le ballon est surmonté d'une colonne à distiller équipée d'un séparateur d'eau. On porte à reflux pendant 48 h. La solution benzénique est alors lavée par 10 cm³ d'une solution de NaHCO₃ puis par 10 cm³ d'eau distillée. On sèche, évapore le solvant et distille le produit. On obtient ainsi 60,7 g (rendement 80 %) de cyano-4 (éthylènedioxy-1,1) éthyl butyrate d'éthyle.

$$Eb_{O,4} = 112^{\circ}$$

Spectre de RMN (CDCl₃)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,28	3	triplet	CH ₃ de O-Et
1,40	3	singulet	CH ₃ ^O C ^O
1,75 à 2,58	4	massif complexe	:NC-CH ₂ -CH ₂ -C
2,78	1	triplet	H tertiaire
3,98	4	singulet	C ^{O-CH₂} O-CH ₂
4,20	2	quadruplet	CH ₂ de O-Et

III - (ETHYLENE DIOXY-1,1) ETHYL-3 PIPERIDONE-2

Nous avons choisi de mener la préparation en 2 étapes :
hydrogénation de la fonction nitrile (35) puis cyclisation de l'ainoester formé (36).

A 300 cm³ d'une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol, placés dans un autoclave, on ajoute environ 3 g de nickel de Raney et 30 g de cyano-4 (éthylène dioxy-1,1)éthyl-2 butyrate d'éthyle. L'hydrogénation est alors conduite sous 55 bars d'hydrogène et à 50°C, le temps de réaction étant de 4 h 30.

Après refroidissement de l'autoclave, on purge l'hydrogène puis on chauffe à 120° pendant 12 h.

Le catalyseur est filtré, le solvant évaporé et le résidu huileux obtenu est recristallisé dans un mélange CCl₄/éther. On obtient ainsi 16,4 g d'(éthylène dioxy-1,1) éthyl-3 pipéridone-2 (rendement 67 %).

$t = 68-69^{\circ}$; Littérature = 69° .

Les caractéristiques spectrales (IR et RMN) sont en accord avec celles décrites dans la littérature.

IV - ACETYL-3 PIPERIDONE-2

Ce composé est obtenu par hydrolyse du dioxolane précédent suivant le mode opératoire de Ploner, Wamhoff et Korte (33). Le produit est isolé après recristallisation dans CCl₄ avec un rendement de 65 %.

$t = 96-100^{\circ}$; Littérature = $96-100^{\circ}$

Les caractéristiques spectrales (IR et RMN) sont identiques à celles de la littérature.

V - ETHOXY-2 ACETYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE

Le fluoroborate de triéthylxonium (32) est préparé et utilisé suivant la méthode décrite par L.A. Paquette (40).

A la suspension du réactif de Meerwein (obtenu à partir de $6,23 \cdot 10^{-2}$ mole d'étherate de BF_3 , $4,68 \cdot 10^{-2}$ mole d'épichlorhydrine, 30 cm^3 d'éther), dans 5 cm^3 de chloroforme on ajoute goutte à goutte une solution de 5,5 g ($3,9 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acétyl-3 pipéridone-2 dans 30 cm^3 de chloroforme.

Après 2 heures d'agitation et une nuit de repos, on traite par 7,6 g d'une solution de K_2CO_3 à 50 %. On filtre, décante et sèche la phase organique.

Par distillation on recueille 2,8 g (rendement 43 %) d'un liquide dont les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles de l'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine.

VI - ETHOXY-2 ACÉTYL-3 METHYL-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE

A une solution de 1,2 g de sodium ($0,523$ mole) dans 70 cm^3 d'éthanol absolu, on ajoute 8 g ($4,73 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine en solution dans 10 cm^3 d'éthanol absolu. On additionne ensuite, goutte à goutte, 12 g ($8,45 \cdot 10^{-2}$ mole) d'iodure de méthyle en solution dans 10 cm^3 d'alcool. Après 1 heure d'agitation à température ambiante et 3 heures de reflux, on effectue une nouvelle addition d'éthylate de sodium ($0,8 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 10 cm^3 d'alcool et d'iodure de méthyle ($1,6 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 5 cm^3 d'alcool. On porte alors à reflux pendant 2 heures. Après neutralisation par addition d'acide acétique (3,3 g) on évapore le solvant, reprend le résidu par 2 fois 50 cm^3 d'éther de pétrole afin d'éliminer les produits minéraux. Par distillation on obtient 4,5 g (rendement 52 %) d'éthoxy-2 acétyl-3 méthyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine.

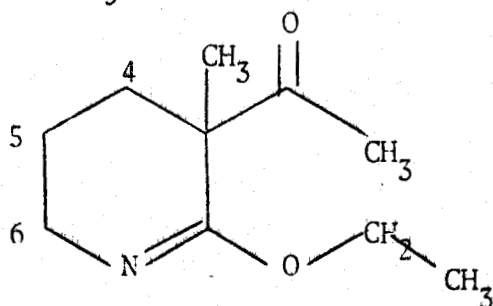
$$\text{Eb}_4 = 86^\circ$$

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Calc. % : C 65,52 H 9,34 N 7,64

Tr. % : 65,10 9,13 7,63

Spectre IR : 1720 : $\nu_{\text{C=O}}$; 1670 : $\nu_{\text{C=N}}$

Spectre de RMN (CDCl_3) :

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,21	3	triplet	CH_3 de O-Et
1,33	3	singulet	C- CH_3
1,46-1,95	4	massif complexe	$-\text{CH}_2-$ en -4 et en -5
2,13	3	singulet	CH_3 de $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
3,55	2	multiplet	CH_2 en -6
4,06	2	quadruplet	$-\text{CH}_2$ de O-Et

VII - AMINO-2 METHYL-4 TETRAHYDRO-5,6,7,8 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

A une solution de 1,64 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acétate de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol absolu, on ajoute 1,82 g ($1,9 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorhydrate de guanidine en solution dans le minimum d'éthanol. On note la précipitation de NaCl. Après addition de 3,38 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine on porte à reflux pendant 15 heures. Après évaporation du solvant, on lave le résidu par 15 cm^3 d'une solution concentrée de carbonate de sodium. On solubilise la phase organique dans l'éther, sèche sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, on obtient un résidu dont une partie cristallise. Les cristaux sont filtrés, rincés à l'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,2 g de cristaux que l'on recristallise dans l'eau ce qui conduit à 0,15 g (rendement 4,5 %) d'amino-2 méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidine. L'examen en RMN et en IR du résidu montre que celui-ci renferme une certaine quantité d'imino éther de départ.

$T = 218-220^\circ$.

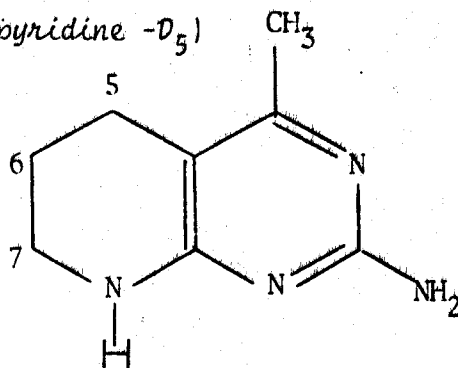
Analyse : $C_8H_{12}N_4$

Calc. % C 58,52 H 7,37 N 34,12

Tr. % 58,15 7,45 33,65

Spectre IR (KBr, cm^{-1}) : 3480, 3300 : ν_{NH} et ν_{NH_2} ; 1580 :
1 bande très large ν cycle pyrimidine + δ NH_2

Spectre de RMN (pyridine - D_5)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,70	2H	Massif complexe	-CH ₂ en -6
2,3	2H	Massif complexe	-CH ₂ en -5
2,2	3H	singulet	CH ₃
3,27	2H	Massif complexe	CH ₂ en -7
5,17	3H	singulet élargi	NH , NH ₂

VIII - ETHYLTHIO-2 METHYL-4 TETRAHYDRO-5,6,7,8 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

On prépare une solution de 5 g ($2,96 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine et 2,25 g de thiourée ($2,96 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 50 cm³ d'éthanol absolu. La solution est portée à reflux puis saturée par HCl sec. Après deux heures de reflux la solution est de nouveau saturée puis portée de nouveau à reflux pendant 3 heures. Une fois le solvant évaporé, on traite le résidu pâteux ainsi obtenu à l'éther de pétrole ; le solide résultant est lavé à l'eau bouillante. On obtient ainsi des cristaux que l'on recristallise dans l'éthanol ce qui conduit à 0,85 g (rendement 15 %) d'éthylthio-2 méthyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidine.

$\tau = 173-175^\circ$

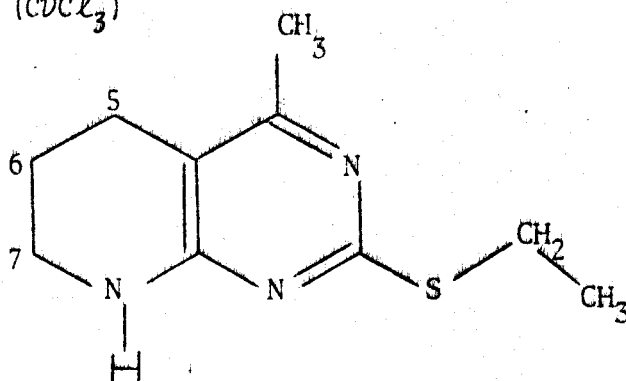
Analyse : $C_9H_{13}N_3S$

Calc. % C 57,40 H 7,22 N 20,08

Tr. % 57,26 7,27 19,84

Spectre IR : 3250: ν_{NH} ; 1600: ν cycle pyrimidine ; 1570 : ν_{NH}

Spectre de RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,33	3	triplet	CH ₃ de S-Et
1,96	2	multiplet	CH ₂ en -6
2,21	3	singulet	-CH ₃
2,55	2	multiplet	CH ₂ en -5
3, 5	2	quadruplet	CH ₂ de S-Et
3,38	2	multiplet	CH ₂ en -7
6,17	1	singulet élargi	NH

IX - 1H-METHYL-3 TETRAHYDRO-4,5,6,7 PYRAZOLO [3,4-b] PYRIDINE

A une solution de 3,38 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3, 4,5,6 pyridine dans 20 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute goutte à goutte 1,25 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydrate d'hydrazine en solution dans 10 cm³ d'éthanol absolu. On agite 2 heures à température ambiante puis on porte 2 heures à reflux. L'évaporation du solvant conduit à 5,2g de cristaux qui sont recristallisés

dans le benzène. On recueille ainsi 2,3 g (rendement 83 %) de 1H méthyl-3 tétrahydro-4,5,6,7 pyrazolo [3,4-b] pyridine.

$n_D^{20} = 90-91^\circ$.

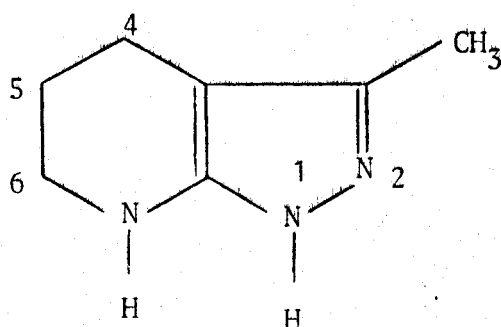
Analyse : $C_7H_{11}N_3$

Calc. % C 61,28 H 8,08 N 30,63

Tr. % 61,29 8,12 30,14

Spectre IR (KBr) : 3300, 3200 : ν_{NH} ; 2930, 2840 : ν_{CH_2} et ν_{CH_3} ;
1600 : ν cycle pyrazole.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,82	2	multiplet	CH_2 en -5
2,05	3	singulet	$-CH_3$
2,42	2	multiplet	CH_2 en -4
3,17	2	multiplet	CH_2 en -6
7,53	2	singulet très aplati	NH

CONVERSION DE L'ÉTHOXY-2 TÉTRAHYDRO-2,4,5,6 PYRIDINE
 EN MÉTHYL-2 CARBÉTHOXY-2 TÉTRAHYDRO-1,4,5,6 PYRIDINE
 FACILE OXYDATION DE LA STRUCTURE ÉNAMINOESTER.

I - MÉTHYL-2 CARBÉTHOXY-3 TÉTRAHYDRO-1,4,5,6 PYRIDINE (61)

On dissout 8 g ($4,73 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine dans 245 cm^3 d'HCl 0,205 N. La solution est abandonnée 24 h à 25°C puis elle est refroidie à 0°C , on neutralise alors par addition de 49 cm^3 de soude N glacée. On extrait rapidement à l'éther et on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant le résidu huileux est distillé, on obtient ainsi 6 g (rendement 75 %) de méthyl-2 carbéthoxy-3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine.

$\text{Eb}_{0,13} = 70-75^\circ$; Litt. : $\text{Eb}_{15} = 156-157^\circ$ (62)

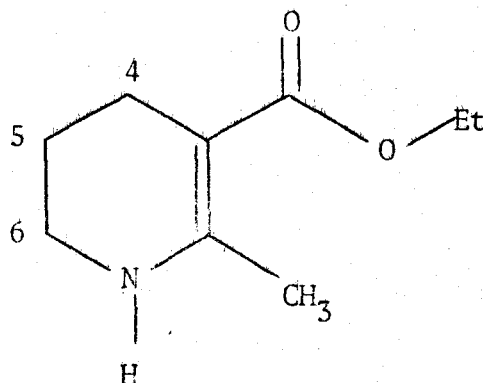
$\text{Eb}_{0,08} = 110-121^\circ$ (61)

$\text{Eb}_{0,01} = 81^\circ$ (60)

Spectre IR (KBr) : $3360 : \nu_{\text{NH}}$; $1660 : \nu_{\text{C=O}}$; $1580 : \nu_{\text{C=C}}$;
 $1510 : \nu_{\text{NH}}$.

Litt. (59) IR (CHCl_3) : $3440 : \nu_{\text{NH}}$; $1661 : \nu_{\text{C=O}}$; $1588 : \nu_{\text{C=C}}$;
 $1510 : \nu_{\text{NH}}$.

Spectre de RMN (CCl_4) :



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,25	3	triplet	CH ₃ de O-Et
1,78	2	multiplet	CH ₂ en -5
2,20	3	singulet	-CH ₃
2,28	2	multiplet	CH ₂ en -4
3,18	2	multiplet	CH ₂ en -6
4,08	2	quadruplet	CH ₂ de O-Et
6,50	1	singulet élargi	NH

II - METHYL-2 CARBETHOXY-3 HYDROXY-3 TETRAHYDRO-3,4,5,6 PYRIDINE

Une solution de 8 g ($4,73 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthoxy-2 acétyl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine dans 245 cm³ d'HCl 0,205 N est abandonnée 24 heures à 25°C, elle est ensuite refroidie à 0°C, puis neutralisée par 49 cm³ de soude N glacée. On extrait rapidement à l'éther, sèche sur MgSO₄, évapore le solvant. Le résidu huileux ainsi obtenu est dissous dans un mélange formé de 20 cm³ d'éther sec et de 20 cm³ d'hexane sec. Lorsque l'on abandonne la solution pendant 60 heures à -18°C on observe la cristallisation lente de 2,4 g de méthyl-2 carbethoxy-3 hydroxy-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine. Les cristaux sont filtrés, rincés par un mélange éther/hexane, la solution mère placée de nouveau à -18°. En répétant 2 fois cette opération, on obtient deux nouvelles moissons de cristaux ; le rendement total étant de 5,2 g (60 %).

F = 74°

Analyse : C₉H₁₅NO₃

Calc. %	C 58,37	H 8,04	N 7,56
Tr. %	58,41	8,16	7,68

Spectre IR :

1). Etat solide-pastille KBr

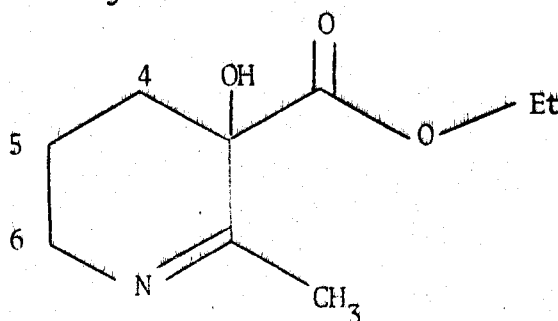
3500-2500 : ν_{OH} lié ; 1745 : $\nu_{\text{C=O}}$; 1665 : $\nu_{\text{C=N}}$;

1180 : $\nu_{\text{C-O-C}}$ assym.

2) Solution dans CCl_4 (0,25 mole/l)

3520 : ν_{OH} ; 1730 : $\nu_{\text{C=O}}$; 1665 : $\nu_{\text{C=N}}$; 1185 : $\nu_{\text{C-O-C}}$ assym.

Spectre de RMN (CDCl_3)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,32	3	triplet	CH_3 de O-Et
1,5 à 2,2	7	massif complexe	CH_3 , CH_2 en -4 ³ et 2-5
3,60	2	massif complexe	CH_2 en -6
4,30	2	quadruplet	CH_2 de O-Et
4,60	1	singulet élargi	OH

III - METHYL-2 CARBETOXY-3 HYDROXY-3 PIPERIDINE

Dans un autoclave on place 1,7 g de méthyl-2 carboéthoxy-3 hydroxy-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine en solution dans 40 cm^3 d'éthanol absolu. L'hydrogénation est menée, en présence de 0,15 g de catalyseur (Pd/C) à 80°C sous une pression d'hydrogène de 4 bars. Lorsque l'absorption a cessé on filtre le catalyseur et évapore le solvant. Par distillation on recueille 1 g d'un liquide qui cristallise lentement dans le récepteur ; le rendement est

alors de 58 % en méthyl-2 carbethoxy-3 hydroxy-3 pipéridine.

$$Eb_{1,5} = 89^\circ$$

Dosage d'azote (HClO₄/AcOH)

Calc. % : 7,50

Tr. % : 7,53

Spectre IR :

- A l'état solide (KBr) :

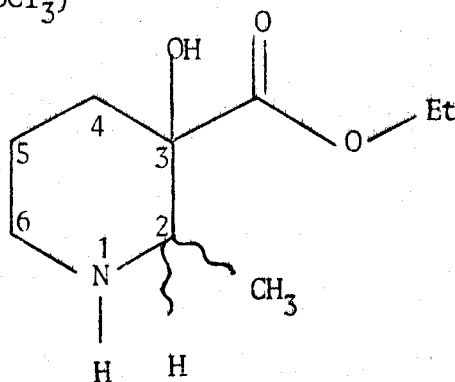
3500, 2500 ν_{NH} et ν_{OH} liés ; 1690 $\nu_{C=O}$ ester ; 1210 ν_{C-O-C} assymétrique.

- En solution dans CCl₄ (0,25 mole/l)

3620 ν_{OH} libre ; 3510 ν_{OH} lié ; 3330 ν_{NH} libre ; 1720 $\nu_{C=O}$ ester

1230 ν_{C-O-C} assymétrique.

Spectre de RMN (CDCl₃)



Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
4,30	2	quadruplet	CH ₂ de OEt	7,1 cps
3,30 à 2,30	5	massif complexe	NH, OH, CH ₂ en -6 CH en -2	
2,20 à 1,50	4	massif complexe	CH ₂ en -4 et -5	
1,33	3	triplet	CH ₃ de OEt	7,1 cps
1,07	3	doublet	CH ₃	6,8 cps

On vérifie qu'après échange H/D par action de D₂O le massif compris entre 3,30 et 2,30 ppm ne s'intègre plus que par 3 protons.

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

- 1) U. EISNER et J. KUTHAN, Chem. Rev., 1976, 72, 1.
- 2) S.I. YAMADA, M. KURAMOTO et Y. KITUGAWA, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3101.
- 3) N. KINOSHITA, M. HAMANA et T. KAWASAKI, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 115-126 ; Chem. Abstr., 1963, 5126^d.
- 4) Pyridine and its derivatives, R.A. ABRAMOVITCH Editor V. 14, Part. 1, p. 161-166, Interscience publishers inc. New York, 1974.
- 5) FREIFELDER, J. Org. Chem., 1964, 29, 2895.
- 6) P.M. QUAN et L.D. QUIN, J. Org. Chem, 1966, 31, 2487.
- 7) M. CUSSAC et A. BOUCHEMERLE, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 1435.
- 8) E. WENKERT, K.G. DAVE et R.G. LEWIS, J. Org. Chem, 1968, 33, 747.
- 9) E. WENKERT, K.G. DAVE et F. HALIG, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 5461.
- 10) H. SLIWA, Bull. Soc. Chim., 1970, p. 646.
- 11) H. SLIWA, Bull. Soc. Chim., 1970, p. 631.
- 12) J. DABROWSKI et J. TERPINSKI, Tetrahedron Letters, 1965, p. 1363.
- 13) J. DABROWSKI et J. TERPINSKI, Roczn. Chem., 1967, 41, 697.
- 14) Enamines, A.G. COOK Editor, M. DEKKER Publisher inc New York, 1969, p. 269.
- 15) D.F. MARTIN, G.A. JANUSONIS et B.P. MARTIN, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 73.
- 16) G. O. DUDEK et R.H. HOLM, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 3914.
- 17) J. HARLEY MASSON et T.J. LEENEY, Proc. Chem. Soc. Lond., 1964, 11, 368.
- 18) V.G. GRANIK, B.M. PYATIN, J.V. PERSIANOVA, E.M. PERESLENI, N.P. KOSTYUCHENKO, R.G. KLUSHKOV et Y.N. SHEINKER, Tetrahedron, 1970, 26, 4367.
- 19) B.M. PYATIN, R.G. GLUSHKOV, Kim. Farm. Zhur., 1968, 9, 17.
- 20) Z.I. HORU, K. MORIKAWA et I. NINOMIYA, Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 2230.
- 21) The Infra-red Spectra of Complex Molecules, L.J. Bellamy, V.I. 3^e edition, CHAPMAN and HALL, Londres, 1975, p. 154.
- 22) J. DABROWSKI, U. DABROWSKA, Chem. Ber., 1968, 101, 3392.
- 23) P.M. QUAN et L. QUIN, J. Org. Chem., 1966, 31, 2487.
- 24) J. ATTENBURROW, J. ELKS, D.F. ELLIOTS, B.A. HEMS, J. O. HARRIS et C.I. BRÖDRICK, J. Chem. Soc., 1945, p. 571.
- 25) R. MOZINKO, H. ADKINS, J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 669.
- 26) H.C. BROWN, R.S. FLETCHER et R.B. JOHANNESSEN, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 212.
- 27) E.L. ELIEL, Stereochemistry of Carbone Compounds, Mc GRAW-HILL Book Co., New York, 1962, p. 265-269.

- 28) B. WITKOP, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 78, 2873.
- 29) R.O. HUTCHINS, L.D. KOOPS et E.L. ELIEL, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 7174.
- 30) R.U. LEMIEUX. Conférences pleinières présentées au Symposium International sur l'Analyse conformationnelle-Bruxelles- Septembre 1969.I.U.R.A.C. - Butterworyhs, Londres 1971, p. 527.
- 31) R.G. GENSHKOV et V.G. GRANIK, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1970, 12, 185-212.
- 32) Organic Synthese. John Wiley and Sonc. INC New York, Londres, Sydney, 1966, 46, 113.
- 33) PLONER, WAMHOFF et KORTE, Ber., 1967, 100, 1675.
- 34) S. KEIMATSU et S. SUGASAWA, J. Pharm. Soc. Japan, 1928, 48;755 ; Chem. Abrstr., 1929, 23, 834.
- 35) Catalytic Hydrogenation, R.L. Augustin editor, M. DEKKER Publisher inc New-York, 1965, p. 97.
- 36) F. KOELSCH, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 2548.
- 37) E. PROFFT et F.J. BECKER, J. Prakt Chem., 1965, 30, 18.
- 38) L.A. PAQUETTE et T.J. BARTON, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5480.
- 39) H. MEERWEIN, K. BODENBENNER et P. BORNER, Ann., 1960, 632, 38.
- 40) L.A. PAQUETTE, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 4096.
- 41) T. JUJU, S. YOSKIFUJI et K. YAMADA, Tetrahedron Letters, 1965, 19, 1527.
- 42) A. BROSSI, S. TEITEL et G.V. PARRY, The alkaloids, Vol III, R.H.F. MANSKE, Ed., Academic Press, New York, N.Y. 1971, Chapitre 3.
- 43) Modern Synthetic Reactions, H.O. House, seconde edition, W.A. BENJAMIN inc., Menlo Park, California 1972, p. 546-570.
- 44) T. FUJU, S. YOSHIFUJI et K. YAMADA, Chem. Ind. London, 1975, 4, 177.
- 45) B.M. PYATIN et R.G. GLUSHKOV, Kim. Farm. Zhur., 1969, 5, 13.
- 46) The pyrimidines, A. Weissberger editot, Interscience Publishers a division ot J. Wilcgand Sons New York. Londre. 1962, p. 31-72.
- 47) V.G. GRANIK et R.G. GLUSHKOV, Kim. Farm. Zhur., 1967, 5, 21.
- 48) NENCKI et SIEBER, J. PRAKT. Chem., 1882, 25, 72.
- 49) LIST, Ann., 1886, 236, 1.
- 50) WHEELER et Mc. FARLAND, Ann. Chem.J., 1909, 42, 101.
- 51) FISCHER et ROCH, Ann. 1951, 572, 217.
- 52) STEVENS, J. Chem. Soc., 1881, p. 80.
- 53) The Tautomerism of Heterocycle, J. ELGUERO, C. MARZIN, A.R. KATRITZKY, P. LINDA, Academic Press, New York, San Fransisco-Londres 1976, p. 272.

- 54) Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings, R.H. WILEY editor, Intersciences Publishers a division of J. WILEY and Sons New-York-Londres-Sydney 1967 p 4-9.
- 55) G. SLOMP et J.G. LINDBERG, Anal. Chem., 1967, 39, 60.
- 56) The pyridines, A. WEISSBERGER editor Interscience Publishers a division of J WILEYANDSONS New York-Londres 1962 p. 51.
- 57) U. KRAATZ, Tetrahedron, 1973, 29, 3991.
- 58) V.G. GRANIK, Candidate's dissertation, Moscow, Ordztnonikidze All-Union Chemical Pharmaceutical Scientific Research Institute, 1967.
- 59) KORTE et TRANTNER, Chem. Ber., 1962, 95, 295.
- 60) KORTE et TRANTNER, Chem. Ber., 1962, 95, 307.
- 61) N.F. ALBERTON, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3817.
- 62) J. COLONGE et F. GUIGNE, Bull. Soc. Chim., 1967, p. 4308.
- 63) K. STUDA, YSATOH, N. IKEKAWA, et H MIOHIMA, J. Org. Chem., 1956, 21, 800.
- 64) A.D. YANINA et M. V. RUBSTOV, Zh. Obsch. Kim., 1962, 32, 3693.
- 65) M.A. WEINBERGER et R. GREENHALGH, Can. J. Chem.? 1963, 41, 9.
- 66) Enamines, A.G. COOK editor, M. DEKKER Publisher inc. New York 1969, p. 285-286.
- 67) L.A. COHEN et B. WITKOP, J. Amer; Chem. Soc., 1955, 77, 6595.
- 68) B. WITKOP, Ann., 1947, 558, 8.
- 69) B. WITKOP, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 423.
- 70) B. WITKOP, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 5597.
- 71) B. WITKOP, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 2311.
- 72) C.L. STEVENS et R.J. GASSER, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 6057.
- 73) The Chemistry of indoles, R.J. SUNDBERG, Academic Press, New York, Londres 1970, p. 283.
- 74) G.R. CLEMO et H. KOENIG, J. Chem. Soc., 1949, S 231.

oOoOoOoOoOoOoOo