

50316  
1979  
66

N° D'ORDRE : 752

50376  
1979  
66

T H E S E

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

POUR OBTENIR LE TITRE DE  
DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE  
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

P A R

KLAUS-PETER KRINGS

NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES FONDAMENTAUX  $C_5O$  -  $C_5N$  ET DÉRIVÉS :  
SYNTHÈSE DE LA 2H-PYRANNO[3,2-b]PYRIDINE ET DE L'AZA-5 ( $\Delta$ -3) FLAVÈNE

Soutenue le 4 Avril 1979 devant la COMMISSION D'EXAMEN :

MM. H. SLIWA	Président et Rapporteur
P. MAITTE	Examineur
Ch. LESPAGNOL	Examineur
L. HO TAN TAI	Membre Invité.

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 qu'il m'a apportée tout au long de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.

Je suis très reconnaissant à Monsieur le Professeur MAITTE de l'Université Pierre et Marie Curie (PARIS VI) de m'avoir fait l'honneur de participer au jury chargé d'examiner ce travail.

Monsieur le Professeur LESPAGNOL de l'Université du Droit et de la Santé de LILLE a bien voulu accepter de siéger dans ce Jury ; je l'en remercie vivement, ainsi que de l'aide matérielle qui m'a été accordée par l'Institut de Chimie Pharmaceutique de LILLE.

Malgré ses nombreuses obligations, Monsieur HO TAN TAI, Directeur du Service Développement de la Société LEVER, a accepté de faire partie de ce Jury, je lui en suis très reconnaissant.

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

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

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

MM. R.DEFRETIN, M.PARREAU, J.LOMBARD.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M.MIGEON.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Jean	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique

M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
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. LHOMME Jean	Chimie
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. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
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. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
Mme DACHARRY Monique	Géographie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
Mle MARQUET Simone	Probabilités
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale

MAITRES DE CONFERENCES (et Chargés d'Enseignement)

M.	AL FAKIR Sabah	Algèbre
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
Mme	BATTIAU Yvonne	Géographie
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BOBE Bernard	Sciences Economiques
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M.	BOSCQ Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie
M.	CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M.	COQUERY Jean-Marie	Psychophysologie
M.	COURBIS Bernard	Sciences Economiques
M.	COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M.	DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M.	DEGAUQUE Pierre	Electronique
M.	DELORME Pierre	Physiologie Animale
M.	DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M.	DHAINAUT André	Biologie Animale
M.	DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M.	DUBOIS Henri	Physique
M.	DUBRULLE Alain	Physique
M.	DUEE Gérard	Géologie
M.	DYMENT Arthur	Mécanique
M.	ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M.	FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
M.	FONTAINE Hubert	Physique
M.	GAMBLIN André	Géographie
M.	GOBLOT Rémi	Algèbre
M.	GREVET Patrick	Sciences Economiques
M.	JACOB Gérard	Informatique
M.	KREMBEL Jean	Biochimie
M.	LAURENT François	Automatique
Mle	LEGRAND Denise	Algèbre
Mle	LEGRAND Solange	Algèbre
M.	LEVASSEUR Michel	Sciences Economiques
M.	LHENAFF René	Géographie
M.	LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M.	LOSFELD Joseph	Informatique
M.	MACKE Bruno	Physique
M.	MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M.	N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M.	PARSY Fernand	Mécanique
Mle	PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M.	PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M.	PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M.	PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M.	POVY Lucien	Automatique
M.	RICHARD Alain	Biologie
M.	RIETSCH François	Chimie
M.	ROGALSKI Marc	Analyse
M.	ROY Jean-Claude	Psychophysologie
M.	SALAMA Pierre	Sciences Economiques
Mme	SCHWARZBACH Yvette	Mathématiques
M.	SIMON Michel	Sociologie
M.	SOMME Jean	Géographie

M<sup>lle</sup> SPIK Geneviève  
M. STERBOUL François  
M. TAILLIEZ Roger  
M. TOULOTTE Jean-Marc  
M. TREANTON Jean-René  
M. VANDORPE Bernard  
M. WALLART Francis  
M<sup>me</sup> ZINN-JUSTIN Nicole

Biochimie  
Informatique  
Biologie  
Automatique  
Sociologie  
Chimie Minérale  
Chimie  
Algèbre

# SOMMAIRE

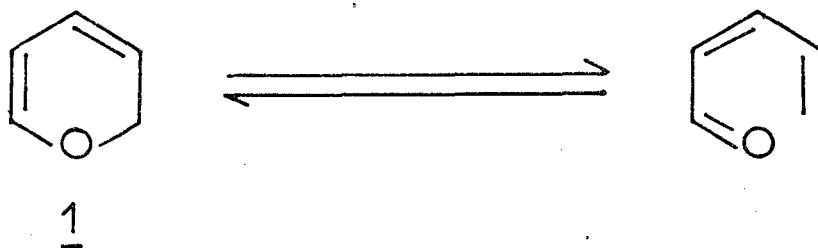
-----

INTRODUCTION : .....	p 1
PREMIÈRE PARTIE : METHODES DE SYNTHÈSE ENVISAGÉES.	
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	p 4
II. CHOIX DE LA PYRIDINE DE DÉPART .....	p 6
III. SCHEMA DE SYNTHÈSE ENVISAGÉ.....	p 8
DEUXIÈME PARTIE : CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH DE L'HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC DIVERS PHILODIÈNES.	
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	p 10
II. ESSAIS DE CONDENSATION AVEC DIVERS PHILODIÈNES.....	p 12
III. CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH QUATERNARISÉE AVEC LES ENAMINES ET LES ÉTHERS VINyliQUES.....	p 16
IV. REGIOSELECTIVITÉ DE LA CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH DE L'HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC LES ÉTHERS VINyliQUES.....	p 18
TROISIÈME PARTIE : TRANSFORMATION D'ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANES EN 2H-PYRANNO [3,2-b]PYRIDINES.	
I. SYNTHÈSE DE LA 2H-PYRANNO [3,2-b]PYRIDINE.....	p 21
II. SYNTHÈSE DE L'AZA-5 ( $\Delta$ -3) FLAVÈNE.....	p 33
CONCLUSION GÉNÉRALE : .....	p 42
PARTIE EXPÉRIMENTALE : .....	p 43
BIBLIOGRAPHIE : .....	p 63

## INTRODUCTION

-0-0-0-0-0-0-0-

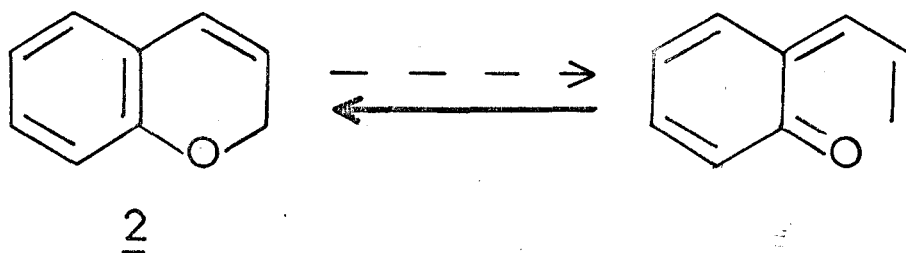
Bien que l' $\alpha$ -pyranne (1) possède une structure relativement simple, ne présentant pas de contrainte stérique, sa synthèse n'a toujours pas été réalisée. Pour rendre compte de l'échec des tentatives de sa préparation on a postulé l'existence d'un équilibre entre l' $\alpha$ -pyranne et le cis diénal résultant de son ouverture.



Cet équilibre a effectivement été mis en évidence dans le cas de structures  $\alpha$ -pyranniques substituées<sup>1</sup>. Toutefois il est très peu déplacé vers le produit ouvert de sorte que les  $\alpha$ -pyrannes substitués sont généralement stables.

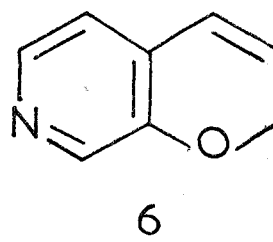
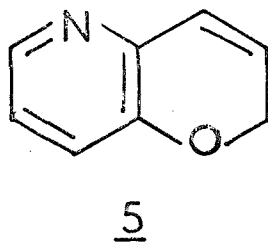
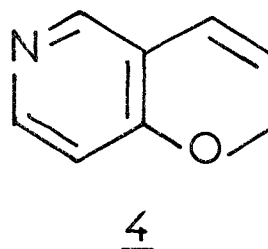
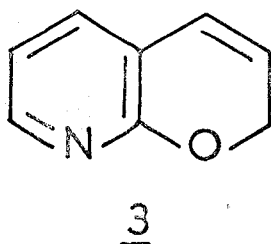
Une autre façon de stabiliser la structure  $\alpha$ -pyrannique consiste à l'accoler à un cycle aromatique. C'est ainsi que le 2H-benzopyranne (2) ou  $\Delta$ -3 chromène a été préparé par P. MAITTE<sup>2</sup>. On peut attribuer la stabilité du  $\Delta$ -3 chromène au fait que la réaction électrocyclique précédente conduirait alors à une ortho vinylméthylène quinone d'aromaticité plus faible.



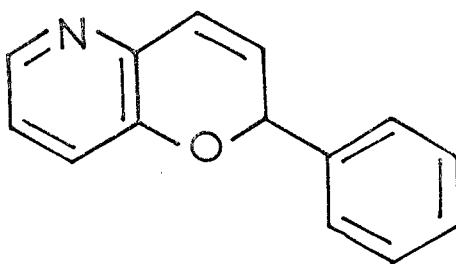


A ce titre les 2H-pyrannopyridines qui résulteraient de l'annellation de l' $\alpha$ -pyranne à la pyridine présentent un intérêt. Dans la mesure où les hydroxy-2 ou -4 pyridines préfèrent adopter la structure pyridone on peut escompter une ouverture plus facile des pyrannopyridines correspondantes.

Parmi les 4 types d'accolement possibles (3, 4, 5, 6) pour les pyrannopyridines, seules ont été synthétisées à l'état d'hétérocycle fondamental, la 2H-pyranno|2,3-b|pyridine (3)<sup>3</sup> et la 2H-pyranno|3,2-c|pyridine (4)<sup>4,5</sup>. Ces dernières peuvent être considérées comme dérivés de l'hydroxy-2 et de l'hydroxy-4 pyridine. Il nous a donc paru intéressant d'obtenir un représentant dérivé de l'hydroxy-3 pyridine afin d'entreprendre ultérieurement une étude comparative de la stabilité et de la réactivité de ces pyrannopyridines.



Nous nous sommes fixés comme objectif la préparation de la 2H-pyranno[3,2-b]pyridine (5). La méthode que nous avons mis au point dans ce but permet également d'obtenir des dérivés de cette structure fondamentale ; sa potentialité sera démontrée par la synthèse de l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène (7).



7

Le présent mémoire décrit la synthèse de ces deux nouveaux composés hétérocycliques.

-----

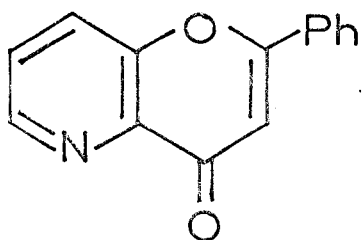
# PREMIERE PARTIE

-0-0-0-0-0-0-0-0-

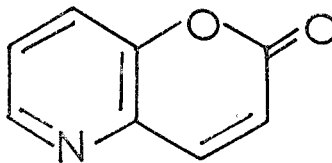
## MÉTHODES DE SYNTHÈSE ENVISAGÉES

### I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.

Parmi les composés résultant de l'accolement selon le mode |3,2-b| du cycle pyrannique à celui de la pyridine, on peut citer l'aza-5 flavone (8)<sup>6</sup> et l'aza-5 coumarine (9)<sup>7,8</sup> comme étant les plus proches de l'hétérocycle fondamental 5. Toutefois on notera que le cycle oxygéné de ces composés présente en fait une structure  $\alpha$ - ou  $\gamma$ -pyrone et non une structure d' $\alpha$ -pyranne.

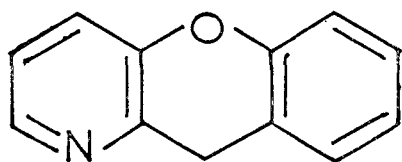
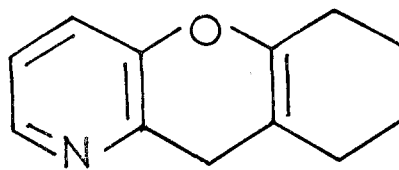


8



9

Par contre le motif  $\gamma$ -pyranne accolé à une pyridine selon le mode |3,2-b| est présent dans l'aza-1 xanthène (10) et son dérivé tétrahydro 11 dont la synthèse a été récemment réalisée au laboratoire par D. BLONDEAU<sup>9</sup>.

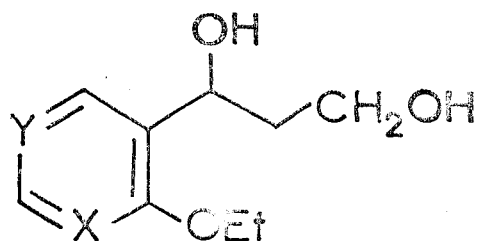
1011

Pour obtenir la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine on aurait pu partir de l'aza-5 coumarine (9). Toutefois celle-ci ne s'obtenant qu'avec un rendement très faible (2,3 % par rapport à l'hydroxy-3 pyridine)<sup>8</sup>, nous nous sommes orientés vers une voie d'accès différente.

A priori, on pouvait envisager de partir soit d'un pyranne fonctionnalisé, soit d'une pyridine sur laquelle on grefferait l'hétérocycle oxygéné. Etant donné la sensibilité que présente le cycle pyranique notamment aux agents acides il nous a paru préférable d'utiliser une pyridine convenablement substituée.

C'est du reste cette approche qui a été utilisée lors de la synthèse des deux pyrannopyridines 3 et 4 que nous résumons ci-après.

H. SLIWA<sup>3,4</sup> et G. LHOMMET<sup>4</sup> ont obtenu celles-ci par hétérocyclisation sous l'action de l'acide bromhydrique d'éthoxy-2 ou -4 pyridines portant en -3 une chaîne propanediol-1,3 (12).

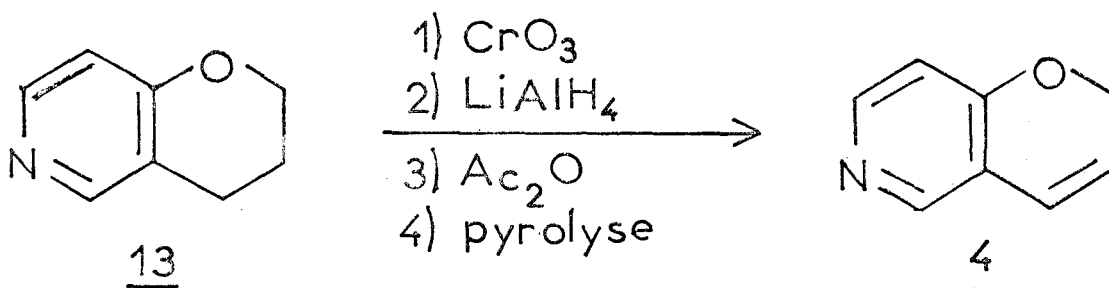
12

12a X=N Y=CH

12b X=CH Y=N

Cette transformation fait intervenir le clivage d'une fonction éther de pyridinol qui s'avère plus difficile à réaliser dans le cas

du dérivé 12 b. C'est la raison pour laquelle G. CORDONNIER a développé une nouvelle méthode de synthèse de la pyranopyridine 4 ; celle-ci consiste à préparer la 2H-dihydro-3,4 pyranno|3,2-c|pyridine 13<sup>10</sup> puis à introduire la double liaison manquante par une fonctionnalisation appropriée suivie d'élimination<sup>5</sup>.

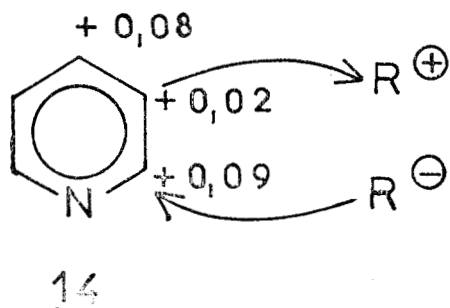


## II. CHOIX DE LA PYRIDINE DE DEPART.

L'annellation présentée par la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine pouvait, formellement, s'obtenir par cyclisation d'une alkyl-2 pyridine ou d'une alcoxy-3 pyridine présentant une chaîne ω- fonctionnelle. C'est ainsi qu'on pouvait envisager de cycliser le (pyridyl-2')-3 propanol-1 ou la γ-chloropropyloxy-3 pyridine. Dans le premier cas il conviendrait alors de réaliser une attaque nucléophile du sommet -3 de la pyridine, tandis que dans le second cas une attaque électrophile du sommet -2 serait nécessaire.

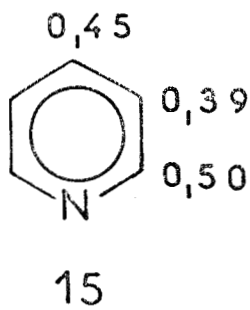
Mais les réactions projetées vont précisément à l'encontre de la réactivité des différents sommets de la pyridine telle qu'elle

ressort de l'examen des densités électroniques reproduites ci-dessous (14)<sup>11</sup>.



En particulier on notera que les réactions du type Friedel et Crafts qui permettent en série benzénique d'obtenir des annellations diverses ne sont pas réalisables dans le cas de la pyridine.

Par ailleurs on ne peut guère escompter une sélectivité particulière d'une cyclisation de type radicalaire compte tenu des indices de valence libre (15)<sup>11</sup>.



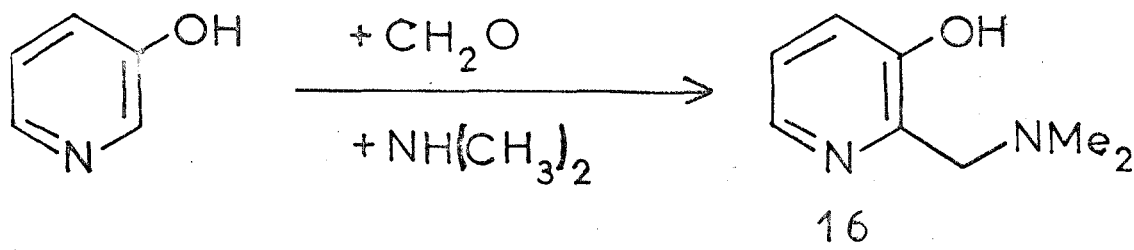
De plus on pourra remarquer que, quel que soit le mécanisme mis en jeu, de telles cyclisations conduiraient à des mélanges des deux produits bicycliques possibles (cyclisation sur l'azote ou sur le sommet -3 pour les pyridines  $\alpha$ -substituées ; cyclisation en -2 ou en -4 pour les pyridines  $\beta$ -substituées) sans compter les produits résultant de réactions intermoléculaires.

Aussi avons nous envisagé d'utiliser une pyridine ortho-disubstituée ; compte-tenu du mode d'annellation |3,2-b| souhaité pour l'accolement des deux cycles, un pyridinol-3 substitué en -2 s'avérait nécessaire. L'hydroxy-3 pyridine étant commercialisée, nous l'avons choisie comme matière première.

### III. SCHEMA DE SYNTHÈSE ENVISAGE.

Contrairement aux hydroxy-2 et hydroxy-4 pyridines qui se présentent sous la forme tautomère de pyridones, l'hydroxy-3 pyridine possède les propriétés d'un véritable phénol. De ce fait il était donc possible d'envisager la création d'une liaison C-C au niveau du sommet -2 de la pyridine par action d'un électrophile approprié. Ce dernier est susceptible d'attaquer les sommets -4 et -6 qui représentent avec le sommet -2 les positions ortho et para par rapport au groupe activant -OH. Toutefois la position -2 s'avère la plus réactive comme le montre l'étude de l'halogénéation ou de la nitration <sup>12</sup>.

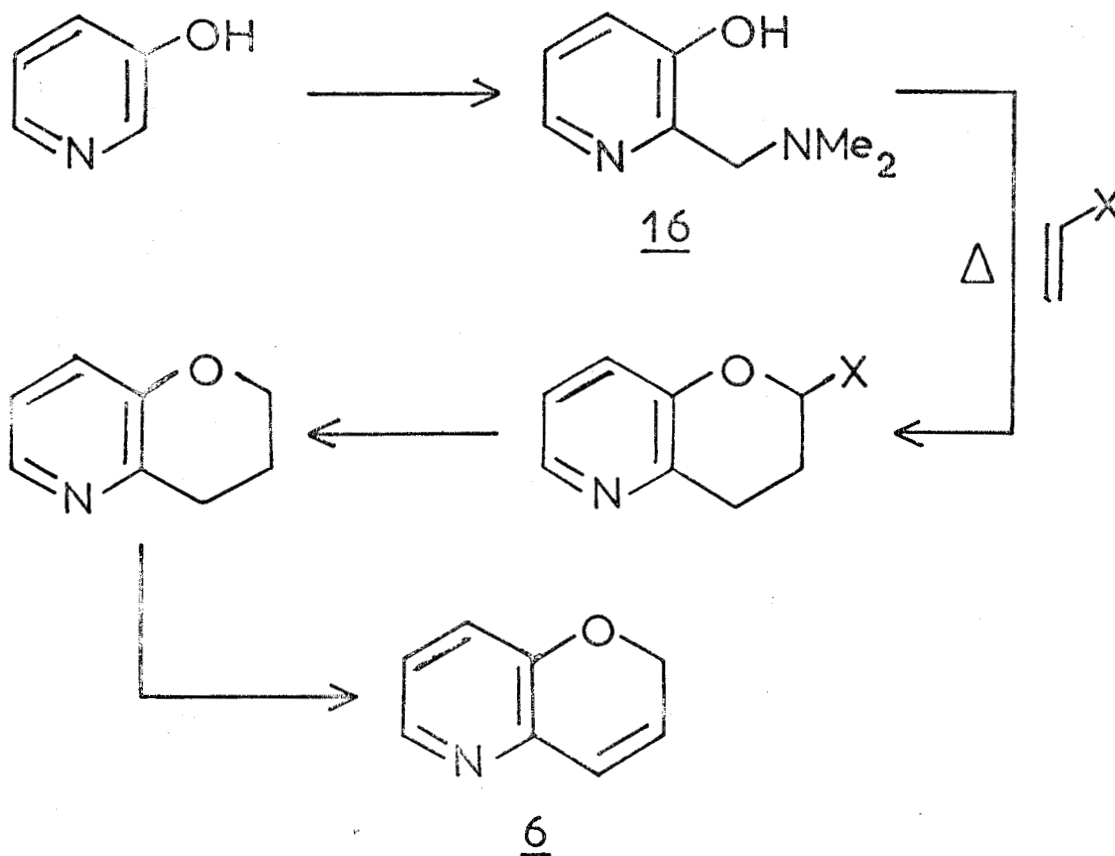
L'introduction directe d'une fonction aldéhyde en -2 ne peut se faire au moyen de la réaction de Reimer et Tiemann ; par contre la formation de la base de Mannich 16 par action du formol et de la diméthylamine est aisée. STEMPEL et BUZZI <sup>13</sup> obtiennent ainsi la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (16) avec un rendement de 72 %.



Cette base de Mannich a constitué pour nous le dérivé pyridinique orthodisubstitué qui nous a paru le plus facilement accessible et le plus adapté en vue de la synthèse projetée.

Ceci d'autant plus, que la désamination thermique des bases de Mannich phénoliques est connue pour conduire à des ortho-méthylènequinones, lesquelles permettent de réaliser des hétérocycles oxygénés par condensation avec divers philodiènes <sup>14, 15, 16</sup>.

Ceci nous a donc inspiré le schéma de synthèse suivant :



Les différentes étapes seront développées dans les chapitres suivants.

-----

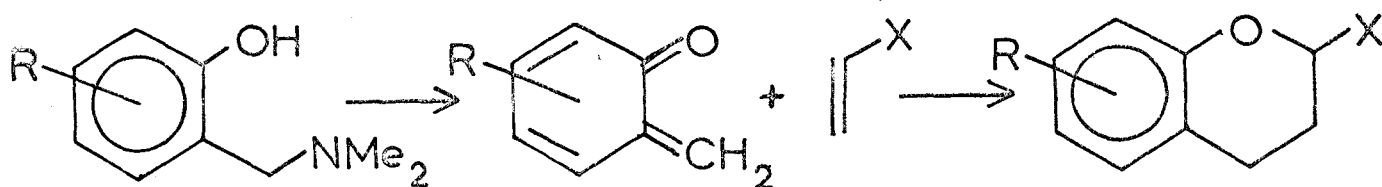


## DEUXIEME PARTIE

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

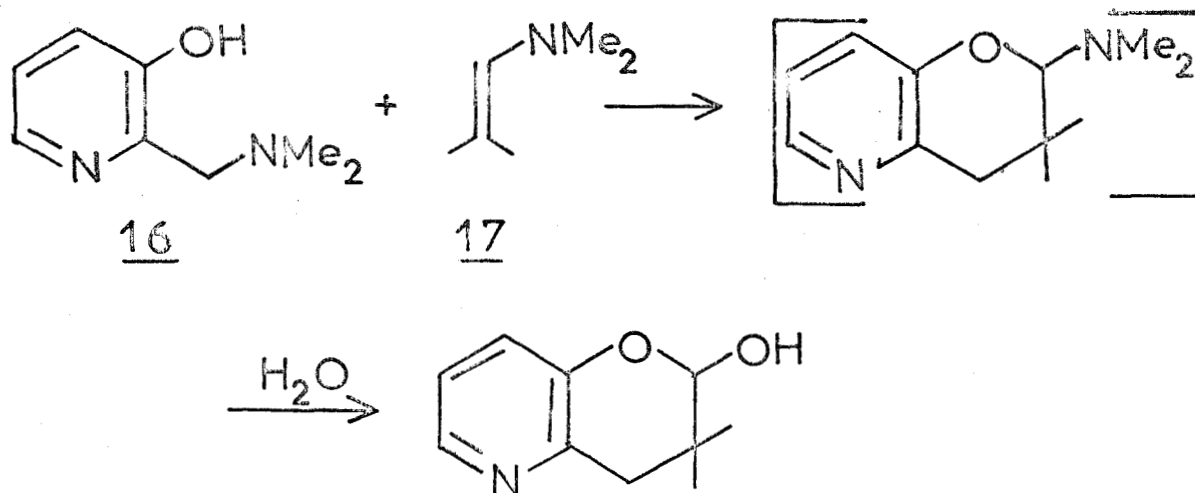
CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH DE  
L'HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC DIVERS PHILODIENESI. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.

Les bases de Mannich orthophénoliques ont été utilisées comme source d'orthométhylènequinones dans des réactions de condensation variées conduisant à des dérivés du chromane<sup>14, 15, 16, 17</sup> selon la réaction générale suivante :



Les philodiènes utilisés dans ces réactions sont soit des oléfines simples (comme l'isobutène) ou conjuguées (comme le styrène, le diphényl-1,1 éthylène, le butadiène), soit des éthers vinyliques, soit encore des énamines.

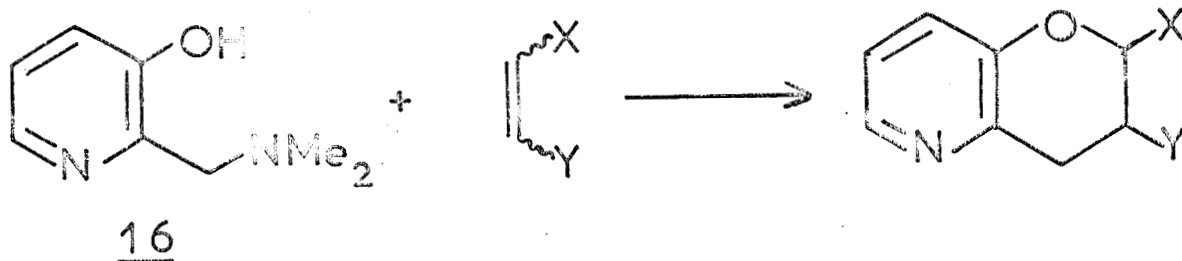
Si ces réactions ont été largement exploitées en série benzénique et naphthalénique, leurs applications en série hétérocyclique ont été plus rarement signalées. C'est ainsi qu'au cours d'une étude générale de la condensation de bases de Mannich phénoliques avec les énamines, Von STRANDTMANN<sup>15</sup> ne cite qu'un exemple de base de Mannich hétérocyclique ; il s'agit de la base de Mannich dérivée de l'hydroxy-3 pyridine 16 que cet auteur a condensé avec le diméthylaminoisobutène 17 et avec la pyrrolidinoénamine de la N-benzoyl pipéridone. Les O-N cétales résultants n'ont pas été isolés, mais hydrolysés directement en hémicétales.



Bien que Von STRANDTMANN indique des conditions de réaction relativement douces (chauffage prolongé à reflux du dioxanne), les études entreprises par BLONDEAU<sup>16</sup> au laboratoire ont montré que la condensation ne s'opérait en fait qu'à partir de 140-145°C (à reflux de l'éther dibutylique). De plus BLONDEAU a étendu cette condensation aux éthers vinyliques, ce qui permet d'obtenir des alcoxy-2 aza-5 chromannes<sup>18</sup>. Là encore, la réaction demande à être conduite dans des conditions de température assez sévères (par chauffage en autoclave à 220°C).

## II. ESSAIS DE CONDENSATION AVEC DIVERS PHILODIENES.

Nous nous sommes proposés dans un premier temps de voir si l'on pouvait généraliser cette condensation à d'autres philodiènes de manière à obtenir des aza-5 chromannes diversement fonctionnalisés. De tels dérivés auraient pu permettre, par des réactions d'élimination appropriées, d'accéder éventuellement aussi bien à des  $\Delta$ -2 qu'à des  $\Delta$ -3 aza-5 chromènes.



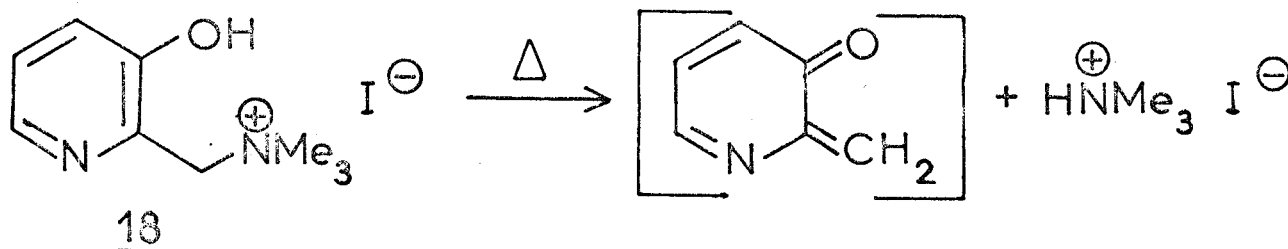
Différents essais ont été conduits avec les philodiènes suivants :

- anhydride maléique
- acrylonitrile
- $\alpha$ -chloroacrylonitrile
- $\beta$ -éthoxyacrylate d'éthyle
- méthylvinylcétone
- acétate de vinyle
- vinylimidazole.

Ces essais se sont tous révélés infructueux, qu'ils aient été effectués en autoclave ou à reflux de l'éther dibutylique, et se sont traduits dans tous les cas par une polymérisation du philodiène. Ce résultat n'est pas surprenant compte tenu de la température élevée à laquelle il convient de porter le mélange réactionnel afin d'observer la désamination de la base de Mannich.

Aussi avons nous cherché à produire l'orthométhylènequinone dans des conditions plus douces ; ceci aurait permis de conduire la condensation à température moins élevée et de réduire ainsi les risques de polymérisation du philodiène.

La quaternarisation de la fonction amine de la base de Mannich nous a paru susceptible de faciliter la décomposition de cette dernière ; en effet, lors de l'élimination conduisant à l'orthométhylènequinone l'ammonium quaternaire constituerait un meilleur groupe partant que la fonction amine tertiaire.



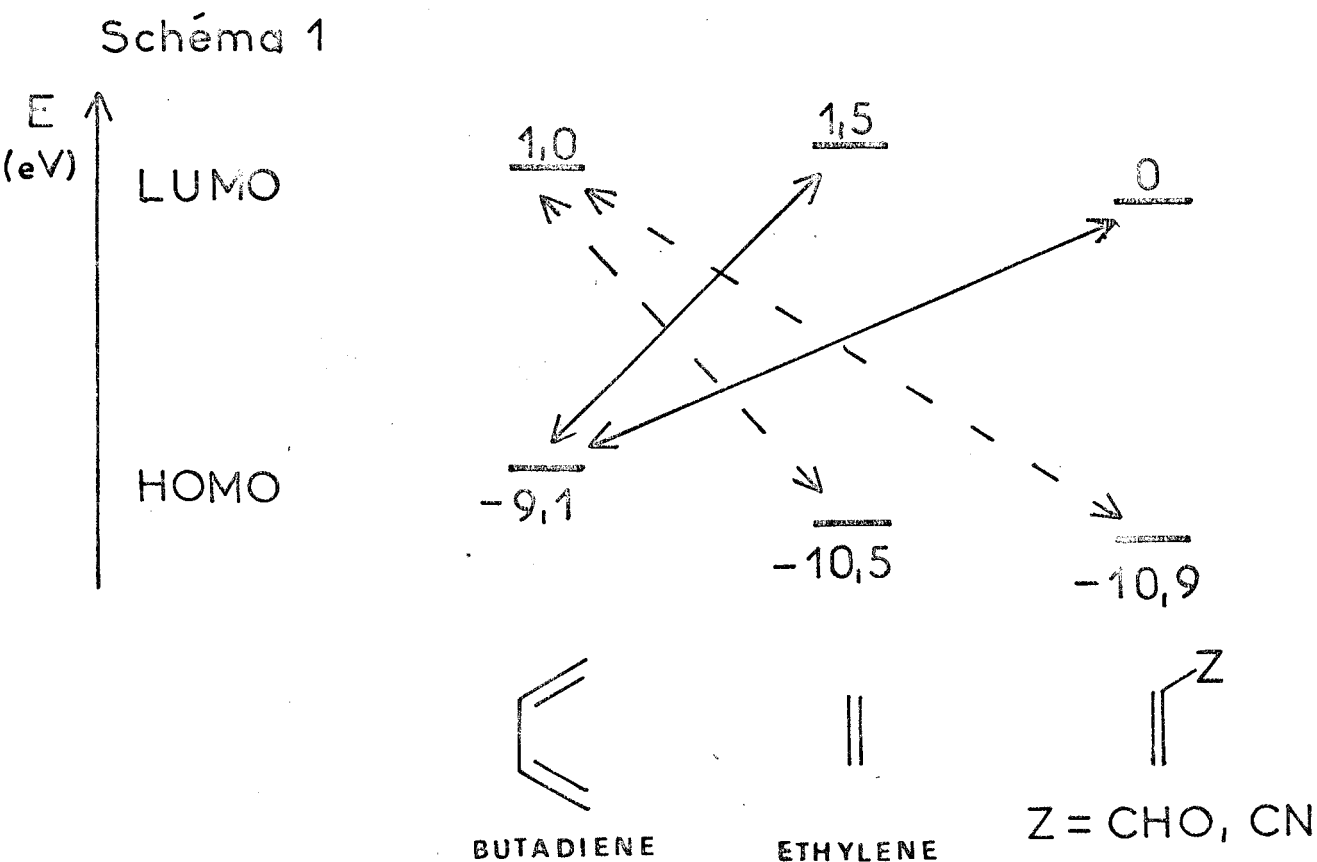
On notera qu'il convient alors d'utiliser un solvant et d'opérer en présence d'une base pour neutraliser l'iodure de triméthylammonium afin d'éviter une polymérisation acidocatalysée du philodiène.

Nous avons opéré en solution dans le nitrométhane et en présence de carbonate de potassium. Bien que l'on observe alors effectivement un départ de triméthylamine dès la température de 90°C, nous n'avons pu caractériser aucun produit de condensation avec les philodiènes précédemment cités. La raison de ces échecs peut être attribuée à la faible réactivité des philodiènes utilisés vis-à-vis de cette cycloaddition particulière qui fait intervenir comme diène une orthométhylènequinone.

En effet, bien qu'un mécanisme de type concerté ait été invoqué dans certains cas pour cette réaction<sup>15,19</sup>, on en rend compte généralement en admettant la formation d'une orthométhylènequinone intermédiaire qui joue le rôle de diène dans une cycloaddition de type 4+2 thermique<sup>15,17,19</sup>.

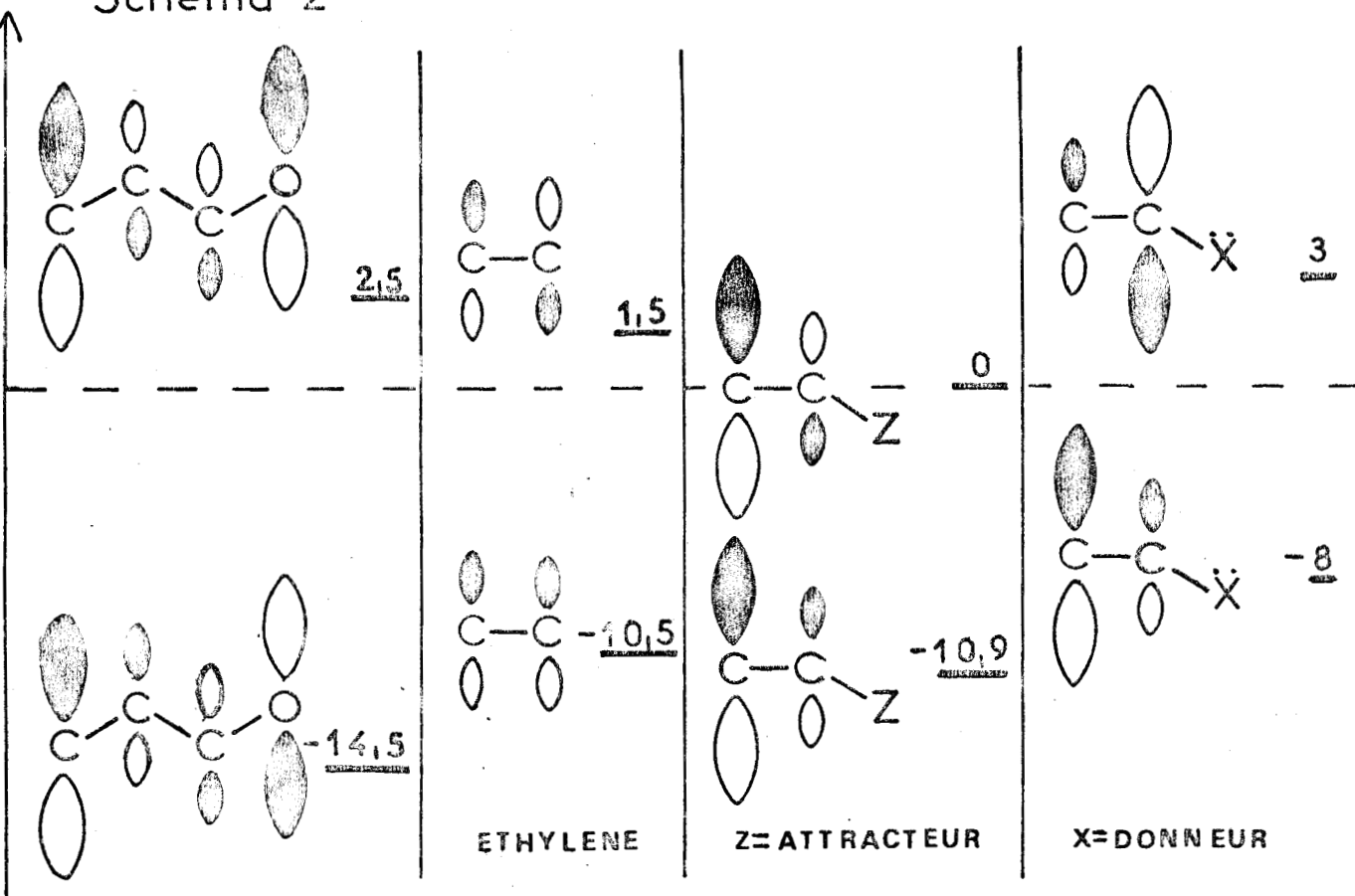
On peut alors rendre compte de la réactivité relative de divers philodiènes en extrapolant à l'orthométhylènequinone les résultats obtenus par application de la théorie des orbitales frontières aux condensations mettant en jeu l'acroléine qui constitue un hétérodiène du même type. Cette théorie évalue la réactivité en considérant l'influence des interactions entre les orbitales moléculaires frontières sur l'énergie de l'état de transition de la réaction considérée. L'état de transition sera d'autant plus stabilisé (donc la réaction favorisée) que les énergies des orbitales frontières en interaction seront plus voisines<sup>20</sup>.

Dans une réaction de Diels-Alder présentant une demande électronique normale (c'est à dire une réaction dans laquelle le diéophile est d'autant plus réactif que ses substituants sont plus attracteurs) l'interaction prépondérante se produit entre l'orbitale occupée d'énergie la plus élevée (H.O.M.O) du diène et l'orbitale vacante de plus basse énergie (L.U.M.O.) du philodiène qui sont les orbitales frontières d'énergie les plus proches (schéma 1).



Par contre ces résultats sont inversés dans le cas d'un hétérodiène comme l'acroléine du fait de l'abaissement important du niveau d'énergie de son orbitale H.O.M.O.. Cette fois-ci l'interaction prépondérante se développe entre les orbitales L.U.M.O. de l'hétérodiène et H.O.M.O. du philodiène dont les énergies sont les plus voisines (schéma 2)<sup>22</sup>.

Schéma 2



On a alors à faire à un diène présentant une "demande électronique inverse". L'examen du schéma 2 où figurent également les orbitales frontières de philodiènes à substituants attracteurs ou donneurs mésomères<sup>21,22</sup>, montre que cette interaction favorisera la cycloaddition dans le cas de philodiènes à substituants donneurs qui présentent une orbitale H.O.M.O. d'énergie plus élevée donc plus proche de celle de

l'orbitale L.U.M.O. de l'hétérodiène, par contre la cycloaddition sera défavorisée pour des philodiènes à substituants attracteurs.

Précisément les philodiènes que nous avons utilisés rentrent, à l'exception des deux derniers (acétate de vinyle et vinylimidazole), dans la dernière catégorie ; de ce fait les énergies d'activation requises seront trop élevées pour que la cycloaddition puisse s'observer dans des conditions relativement douces. Quant aux deux derniers philodiènes, ils correspondent à des substituants dont l'effet mésomère donneur est affaibli.

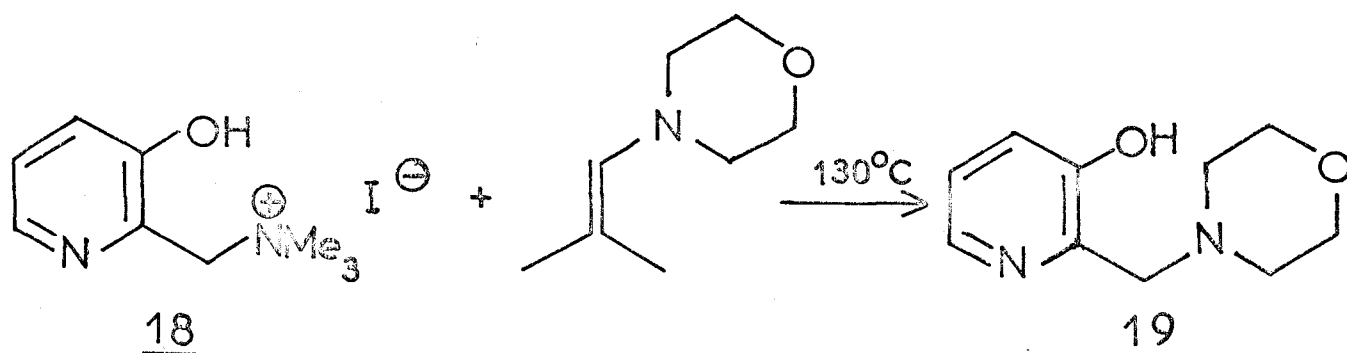
En définitive, la faible réactivité de l'hétérodiène résultant de la désamination thermique de la base de Mannich ne permet d'observer de condensations qu'avec les philodiènes les plus réactifs (pour une réaction de Diels-Alder présentant une demande électronique inverse), c'est à dire les éthers vinyliques et les énamines.

### III. CONDENSATIONS DE LA BASE DE MANNICH QUATERNARISEE AVEC LES ENAMINES ET LES ETHERS VINYLIQUES.

Nous avons étudié l'influence de la quaternarisation de la base de Mannich (16) sur la réaction de condensation avec les énamines et les éthers vinyliques. Nous escomptions, pour les raisons précédemment indiquées, observer des condensations à température moins élevée et aux rendements améliorés.

Ce but a été effectivement atteint dans le cas de la réaction avec les éthers vinyliques. Par contre la condensation avec les énamines ne se produit pas à la température de 130°C à laquelle nous avons voulu nous limiter. C'est ainsi que le chauffage de l'iodométhylate de la base de Mannich (18) avec la morpholinoénamine de l'isobutyraldéhyde nous a conduit à la morpholinométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (19). Celle-ci s'obtient avec des rendements variants de 30 à 80 % suivant que l'on opère

en solution dans le nitrométhane ou la pyridine ou en présence d'un excès d'énamine (voir partie expérimentale).



On observe donc une transamination de la base de Mannich quaternarisée au moyen de la morpholine. Nous avons effectivement vérifié que l'action de la morpholine sur la base de Mannich quaternarisée 18 conduit bien au dérivé 19. Les réactions de transamination des bases de Mannich au moyen d'amines secondaires ou primaires sont connues, (elles se produisent encore plus facilement dans le cas de bases de Mannich quaternarisées) mais il ne semble pas que l'on ait décrit de telles transaminations par action d'énamines. Toutefois il convient de remarquer que le mode opératoire utilisé dans ces réactions faisait suivre le chauffage des réactifs d'une hydrolyse (destinée à hydrolyser le O,N-cétal attendu) ; celle-ci était effectuée à chaud, de sorte que la transamination pouvait alors se produire à ce stade grâce à la morpholine libérée par hydrolyse de l'énamine. Mais nous avons vérifié en RMN que la base de Mannich (19) dérivée de la morpholine était en fait présente dans le produit brut avant le traitement par l'eau, ce qui laisse supposer qu'une hydrolyse de l'énamine a déjà



lieu au cours de la condensation. Cette hydrolyse peut être déclenchée par des traces d'eau présentes et s'entretenir grâce à l'eau formée par des polycondensations affectant l'aldéhyde libéré.

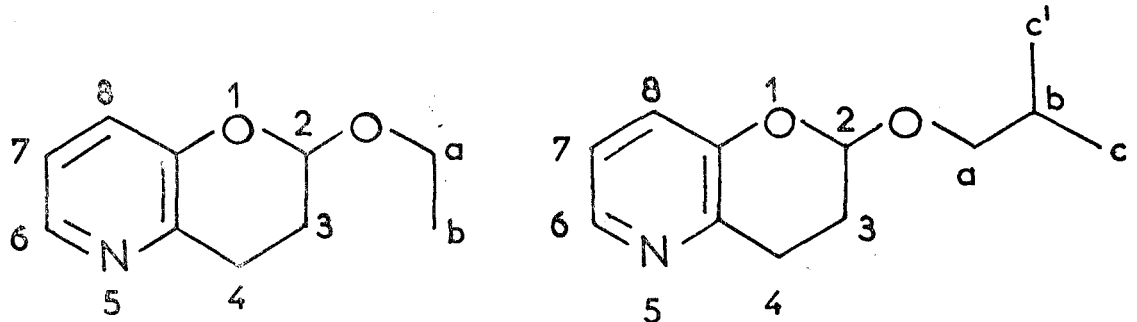
Dans le cas de la condensation avec les éthers vinyliques nous avons pu effectivement abaisser la température de la réaction à 130°C et améliorer les rendements observés lors de la condensation avec la base de Mannich non quaternarisée. C'est ainsi que la condensation avec l'éther de vinyle et d'éthyle nous a fourni l'éthoxy-2 aza-5 chromanne avec un rendement de 40 % (alors que l'utilisation de la base de Mannich elle-même ne conduit qu'à un rendement de 23 %) <sup>18</sup>. L'amélioration du rendement est moins nette dans le cas de l'éther de vinyle et d'isobutyle (60 % contre 52 %). Toutefois en opérant avec la base de Mannich quaternarisée on abaisse et la température (130°C au lieu de 220°C) et la durée de la réaction (3 heures au lieu de 6 heures).

Cependant, ces améliorations s'obtiennent au moyen d'une étape supplémentaire (la quaternarisation) et d'un réactif relativement coûteux (l'iodure de méthyle) de sorte que pour produire l'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne nous utiliserons la condensation de la base de Mannich non quaternarisée avec l'éther de vinyle et d'isobutyle réalisée par chauffage à l'autoclave à 220°C durant 6 heures.

#### IV. REGIOSELECTIVITE DE LA CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH DE L'HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC LES ETHERS VINyliques.

Les condensations que nous avons réalisées par action soit de l'éther de vinyle et d'éthyle, soit de l'éther de vinyle et d'isobutyle sur la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine ou sur son iodométhylate nous ont conduits à des alcoxy-2 aza-5 chromannes et non aux alcoxy-3 aza-5 chromannes isomères. Cette condensation s'opère donc de manière régiosélective.

La structure d'alcoxy-2 aza-5 chromanne a été établie par l'étude RMN, reproduite ci-dessous :



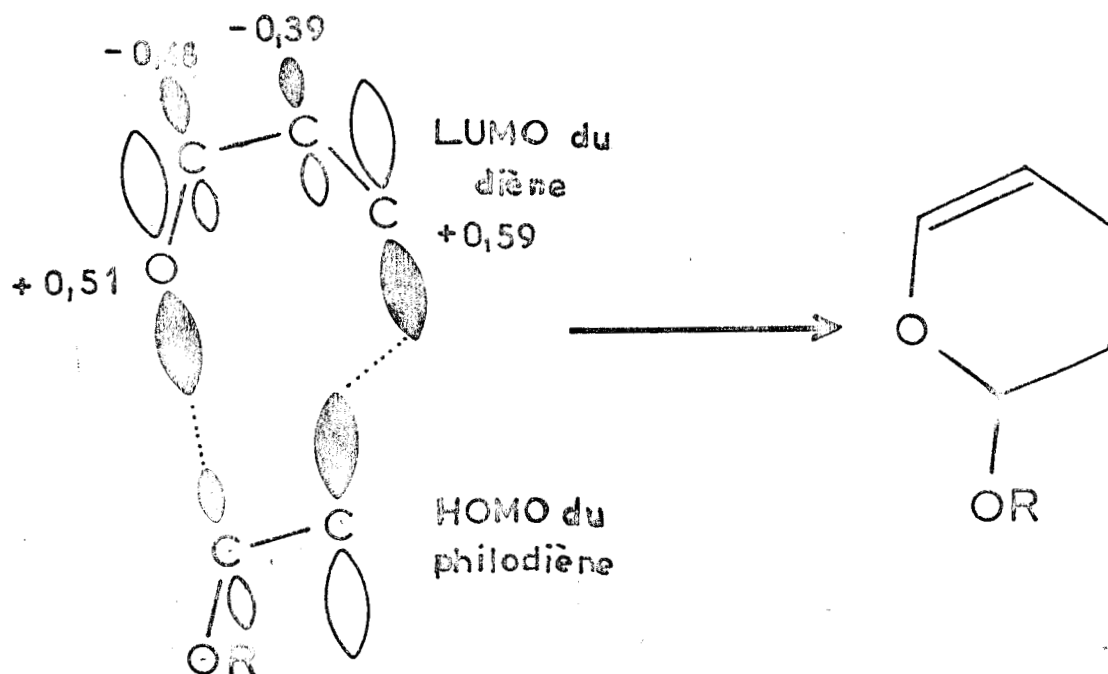
(	:	:	:	)
(	H <sub>2</sub>	5,16 t	:	5,30 t
(	:	:	:	)
(	H <sub>3</sub>	2,00 m	:	1,4 à 2,4 m (et H <sub>b</sub> )
(	:	:	:	)
(	H <sub>4</sub>	2,84 m	:	2,95 m
(	:	:	:	)
(	H <sub>6</sub>	8,10 dd	:	8,14 dd
(	:	:	:	)
(	H <sub>7,8</sub>	6,96 m	:	7,10 m
(	:	:	:	)
(	H <sub>a</sub>	3,56 m	:	3,50 m
(	:	:	:	)
(	H <sub>b</sub>	1,50 t	:	1,4 à 2,4 m (et H <sub>3</sub> )
(	:	:	:	)
(	H <sub>c,c'</sub>	---	:	0,84 dd
(	:	:	:	)
(	:	:	:	)

Le signal observé à champ faible (5,1-5,3 ppm) sous forme d'un triplet est caractéristique de la structure acétalique de ces composés. Cette structure acétalique se traduit également en IR par une série de bandes correspondant aux vibrations C-O-C-O-C entre 1050 et 1180 cm<sup>-1</sup> ainsi que par l'absorption caractéristique des acétals à 1105 cm<sup>-1</sup> due à la vibration de déformation de leur liaison C-H.

La théorie des orbitales frontières permet de rendre compte de la régiosélectivité observée au cours de ces condensations. On peut prévoir le sens de l'addition en considérant uniquement l'interaction entre les 2 orbitales frontières les plus proches en énergie ; il s'agit, comme nous l'avons vu précédemment (schéma 2 page 15) de l'orbitale L.U.M.O. du diène et de l'orbitale H.O.M.O. du philodiène. Il convient

d'associer celles-ci de manière à apparier, au niveau des atomes où se créent les liaisons, les orbitales atomiques présentant les coefficients les plus élevés<sup>20a,21</sup> (étant entendu que ces orbitales sont de même signe puisque la réaction est permise par les règles de symétrie).

### Schéma 3



Pour une condensation entre l'acroléine et un éther vinylique on constate que les orbitales atomiques possédant les coefficients les plus élevés sont portés d'une part par le carbone en  $\gamma$  de l'oxygène pour l'acroléine et par le carbone en  $\beta$  de l'oxygène pour l'éther vinylique<sup>21</sup> (schéma 3). L'appariement de ces 2 orbitales conduira donc à une meilleure stabilisation de l'état de transition ; il en résulte la formation préférentielle de l'acétal.

En extrapolant ces résultats au cas de notre orthométhylène-quinone pyridinique, on peut rendre compte de la régiosélectivité observée.

-----

## TROISIEME PARTIE

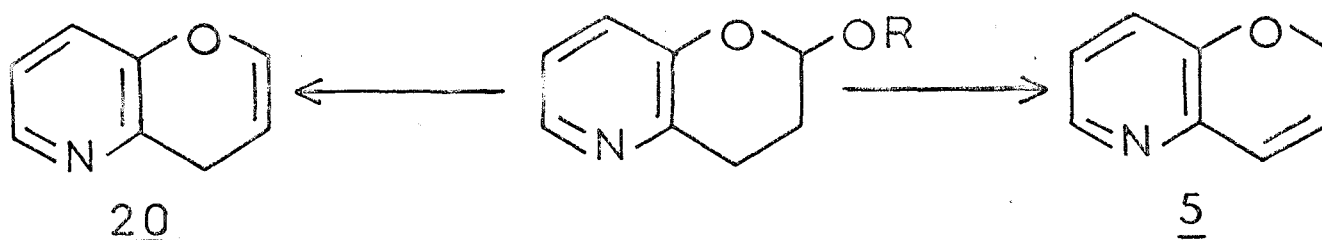
-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

## TRANSFORMATION D'ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES

## EN 2H-PYRANNO|3,2-B|PYRIDINES

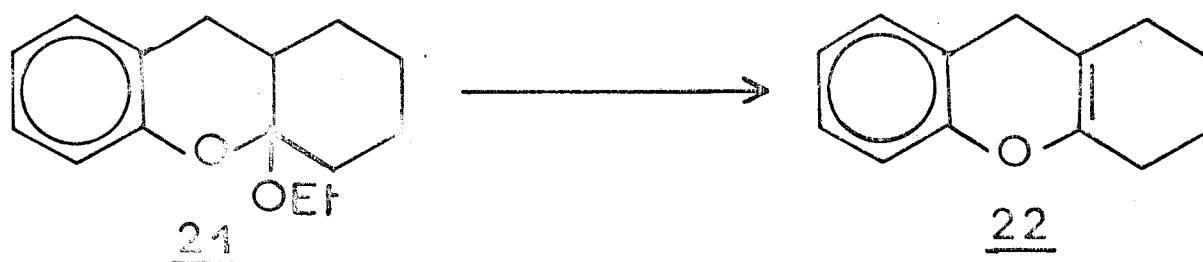
I. SYNTHESE DE LA 2H-PYRANNO|3,2-b|PYRIDINE.

A priori on pouvait envisager d'obtenir à partir des alcoxy-2 aza-5 chromannes les deux isomères 5 et 20 de la pyranno 3,2-b pyridine.



Le passage à la 4H-pyranno|3,2-b|pyridine (20) apparaît même comme la transformation la plus directement réalisable puisqu'elle résulterait d'une simple réaction d'élimination. En effet de telles éliminations se produisent thermiquement dans des éthers d' $\alpha$ -tétrahydropyranyle permettant la régénération des alcools protégés sous cette forme<sup>24</sup>. Plus particulièrement dans le cas des alcoxy-2 chromannes BADIN indique qu'il

convient de recourir à une hydrolyse acide ( $H_3PO_4, KHSO_4$ ) pour abaisser la température de la pyrolyse, mais les rendements sont faibles (de 7 à 10 %). Toutefois MOREAU, LONGERAY et DREUX<sup>25</sup> obtiennent le tétrahydro-1,2,3,4 xanthène (22) par élimination d'éthanol sur le cétal tricyclique 21 par chauffage modéré (80°) en présence d'acide paratoluène-sulfonique.

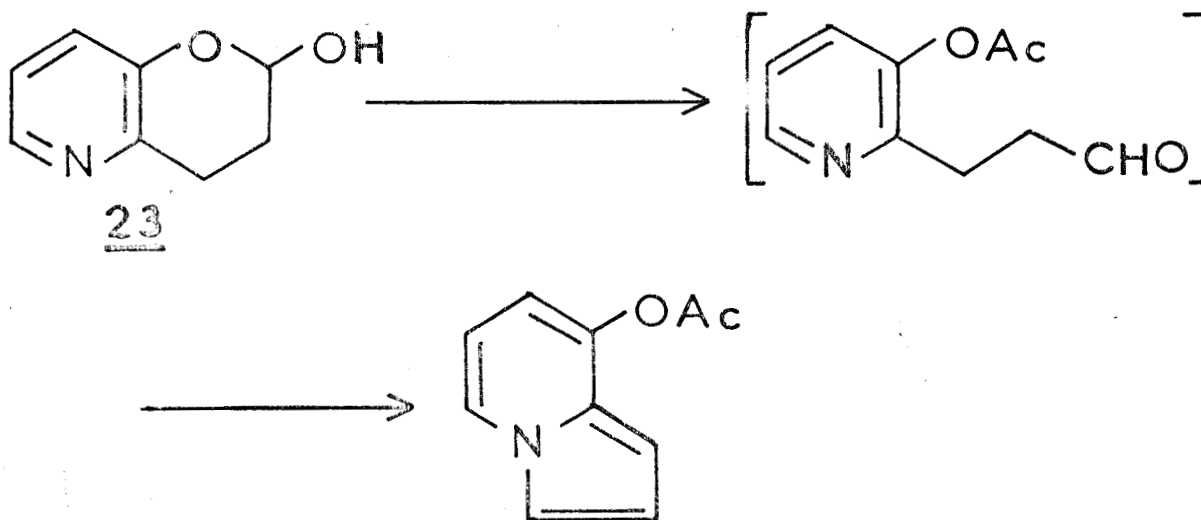


Si BLONDEAU<sup>9</sup> a pu obtenir le tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène (11) par élimination semblable (mais qui demande alors à être conduite à 240°), par contre, l'éthoxy-2 aza-5 chromanne résiste aux tentatives d'élimination qui ont été réalisées par chauffage à 250° en présence de  $KHSO_4$ .

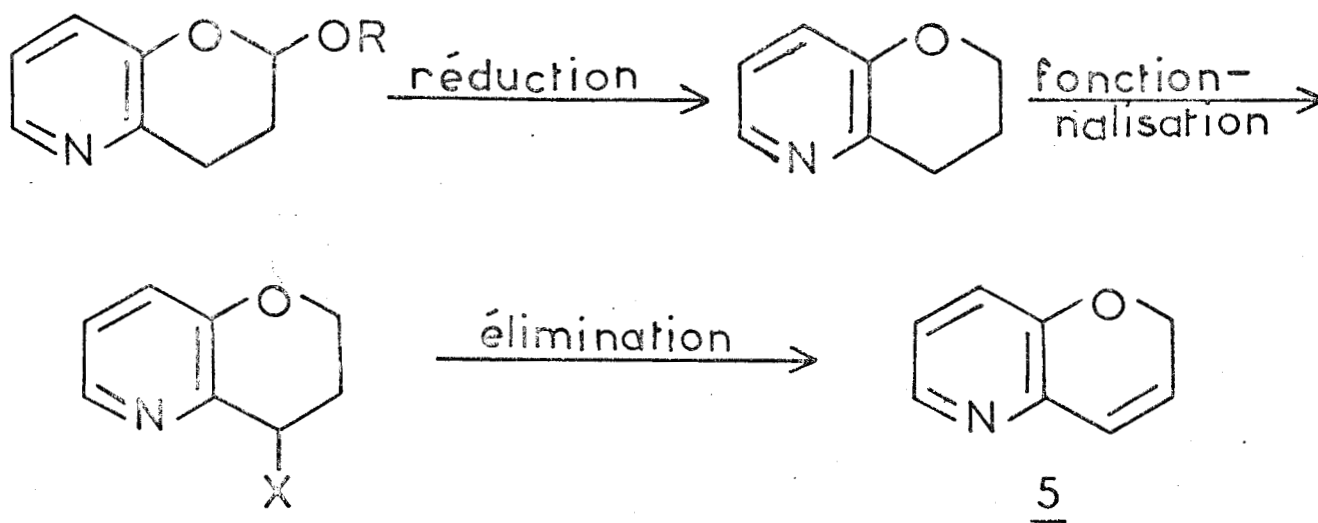
D'autres méthodes peuvent être envisagées pour passer d'un acétal cyclique à l'éther vinylique correspondant ; la littérature récente indique de telles transformations par action de  $P\phi_3Br_2$ <sup>26</sup> ou du complexe  $BH_3-THF$ <sup>27</sup>. Les essais que nous avons entrepris dans ce sens à l'aide de ces réactifs n'ont pas abouti.

Une méthode moins directe consistait à hydrolyser l'acétal en hémiacétal, puis à convertir celui-ci en acétate afin d'en effectuer la pyrolyse ; c'est par cette méthode que PARHAM et HUESTIS avaient obtenu le  $\Delta$ -2 chromène<sup>28</sup>. Mais le comportement de l'aza-5 chromanol-2 vis-à-vis de l'anhydride acétique est différent de celui de son isostère benzénique ; la réaction conduit alors à l'acétoxy-8 indolizine par suite

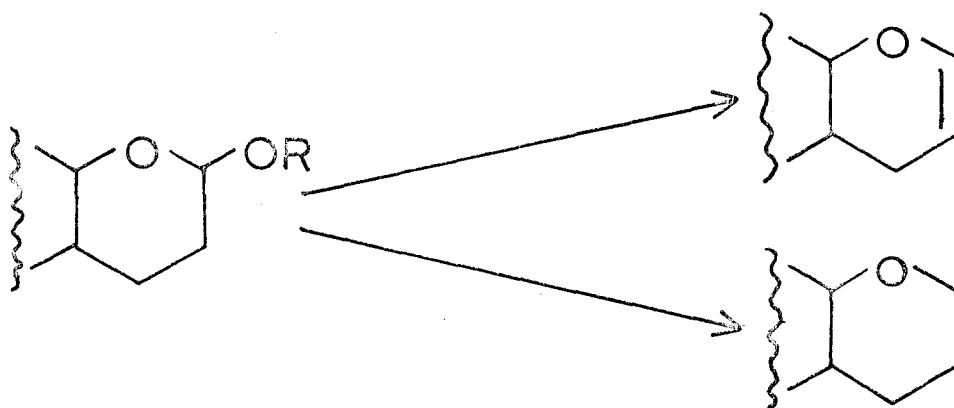
d'une cyclodeshydratation affectant la forme ouverte de l'hémiacétal comme l'ont montré les travaux de D. BLONDEAU réalisés au laboratoire<sup>29,30</sup>.



En ce qui concerne la transformation en 2H-pyranno[3,2-b]pyridine il est nécessaire d'envisager les étapes schématisées ci-dessous :



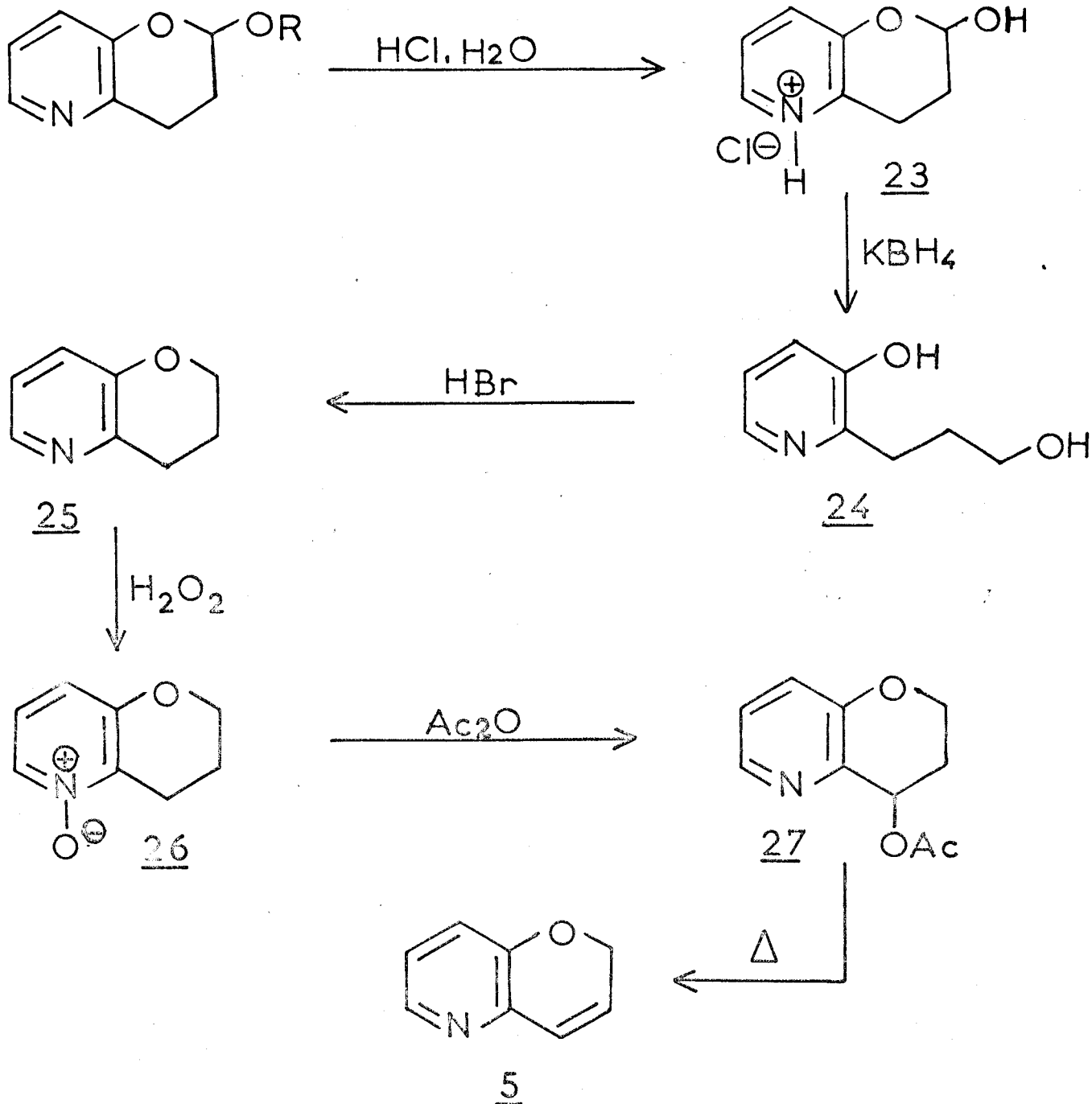
La réduction directe d'un acétal en éther peut être réalisée au moyen du complexe  $BH_3$ -THF, cité précédemment à propos de la transformation en éther vinylique ; ce réactif a permis à PETTIT et DIAS<sup>27</sup> d'effectuer ces deux types de transformations, suivant les conditions opératoires.



Les essais que nous avons effectués en ce sens ne nous ont pas fourni les résultats escomptés. Aussi avons nous envisagé une méthode indirecte passant par l'hydrolyse en hémiacétal (23). La réduction de ce dernier par  $KBH_4$  permet alors d'obtenir le diol ouvert (24) qu'il est nécessaire de recycler en azachromanne (25).

La fonctionnalisation en position -4 de ce dernier peut être effectuée par traitement de son N-oxyde (26) à l'anhydride acétique<sup>31</sup>. La pyrolyse du dérivé acétylé résultant (27) permet de réaliser l'élimination nécessaire pour accéder à l'hétérocycle fondamental 5.

Nous allons détailler ces différentes étapes résumées par le schéma suivant :

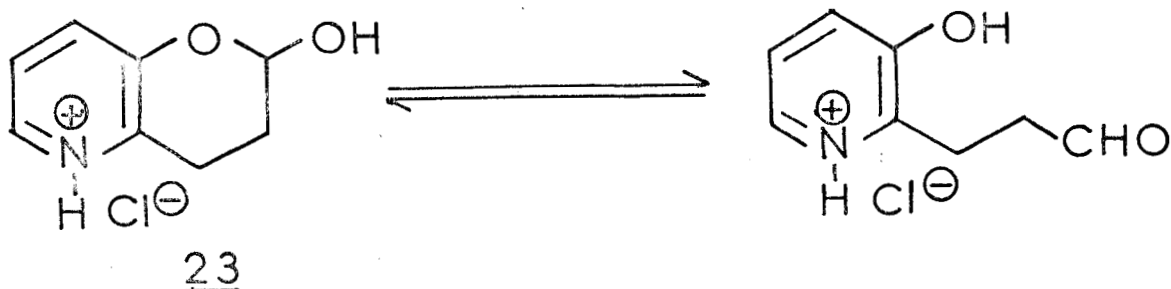


HYDROLYSE EN AZA-5 CHROMANOL-2 (23)

L'hydrolyse de l'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne est réalisée par chauffage à  $80^\circ$  au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 2,5N. On isole alors l'aza-5 chromanol sous forme de son chlorhydrate avec un rendement de 95 %.

Ce dérivé peut a priori donner lieu à une tautomérie entre la forme hémiacétal cyclique et la forme ouverte hydroxyaldéhyde.





Toutefois l'étude réalisée aussi bien à l'état solide par I.R., qu'en solution dans  $D_2O$  par R.M.N., montre que ce composé existe uniquement sous la forme hémiacétalique. En particulier on note l'absence d'absorption dans la région du carbonyle en I.R., ainsi que l'absence en R.M.N. de signal à champ faible attribuable à un proton aldéhydique ; de plus le signal du proton H-2 qui se caractérise par un déblindage accusé ( $\delta = 6,50$  ppm) s'intègre bien pour 1 proton.

Notons que si la concentration de la forme ouverte en solution est trop faible pour être décelée en R.M.N., elle est toutefois susceptible de réagir, ce qui entraîne alors un déplacement de l'équilibre précédent. C'est ainsi que par action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine on obtient la dinitro-2,4 phénylhydrazone correspondante.

#### REDUCTION EN (HYDROXY-3' PYRIDYL-2')-3 PROPANOL-1 (24)

En vue de réaliser la réduction de l'aza-5 chromanol-2 on neutralise son chlorhydrate en suspension dans l'éthanol au moyen de la quantité stoechiométrique de potasse, puis on traite la solution résultante par un excès de  $KBH_4$ . La réduction fournit ainsi avec un rendement de 80 % le phénol à chaîne  $\omega$ -hydroxylée (24), dont la structure est confirmée par l'étude spectrographique en I.R. et R.M.N.

(voir partie expérimentale). En particulier on observe la disparition en R.M.N. du proton hémiacétalique, qui est remplacé par le signal du groupe  $-CH_2OH$  à 3,33 ppm.

#### RECYCLISATION EN AZA-5 CHROMANNE (25)

La cyclisation de phénols orthosubstitués par une chaîne  $\omega$ -hydroxylée peut se réaliser en série benzénique, soit par cyclo-deshydratation directe en milieu acide<sup>32,33</sup>, soit par l'intermédiaire du dérivé bromé correspondant qui est alors soumis à l'action d'une base<sup>34,35</sup>.

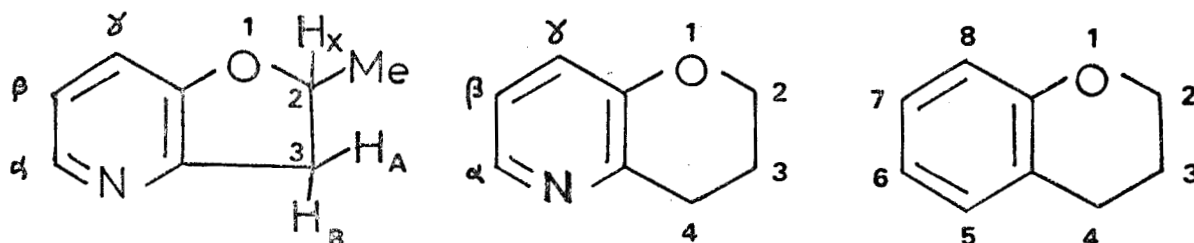
Nous avons choisi d'effectuer la cyclisation directe par action de HBr à 48 %. Celle-ci ne se produisant pas à reflux de la solution, nous avons été amené à la réaliser en chauffant à 150°C en tube scellé.

Après évaporation de la solution et neutralisation par  $Na_2CO_3$ , on isole avec un rendement de 50 % les produits de cyclisation.

L'étude en C.P.V. et en R.M.N. montre qu'il s'agit d'un mélange (92/8) qui peut être résolu par distillation sous pression réduite avec un appareil à bande tournante. La fraction de tête ( $Eb_{12}$  85°C ; 8 % du mélange) est constituée par la méthyl-2 dihydro-2,3 furo|3,2-b|pyridine comme le montre l'analyse de son spectre R.M.N. reproduit ci-dessous ; la seconde fraction ( $Eb_{11}$  95°C ; 92 % du mélange) correspond à l'aza-5 chromanne, dont la structure est confirmée également par R.M.N..

On observe pour la méthyl-2 dihydro-2,3 furo|3,2-b|pyridine un spectre de type ABX pour les protons du cycle furannique dont la partie X est également couplée avec le groupe méthyle. Une analyse au premier ordre permet de déterminer les valeurs des couplages qui figurent dans le tableau ci-dessous.

En ce qui concerne l'aza-5 chromanne, le spectre R.M.N. observé établit sans ambiguïté sa structure ; on observe au niveau des protons non aromatiques une très grande similitude avec le spectre du chromanne<sup>36</sup>. De plus on observe en I.R. la disparition de l'absorption des groupes -OH.

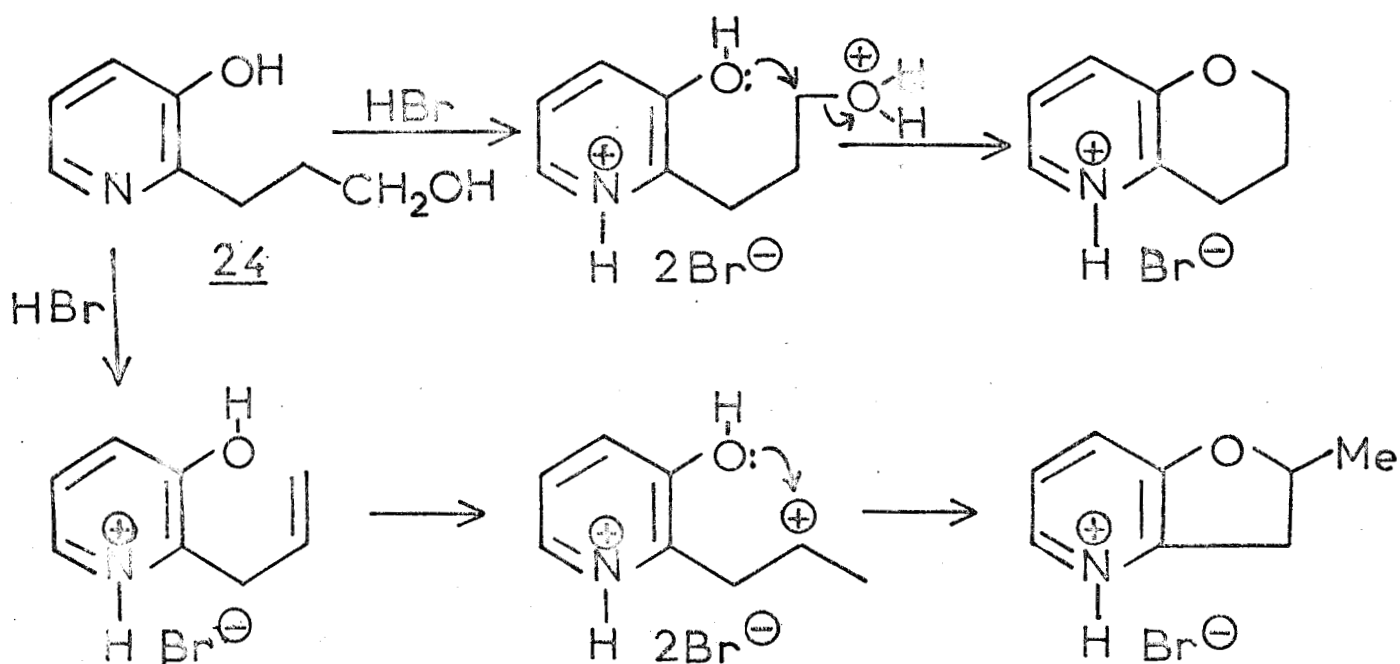


25

-Me	:1,50 (d, 3H, J=6,4 Hz)	:	:
H-2	:5,00 (16 raies, partie X d'un ABX, couplé avec -CH <sub>3</sub> , 1H, J <sub>X-Me</sub> =6,4Hz, J <sub>A-X</sub> =8Hz, J <sub>B-X</sub> =9Hz)	:	4,17 (t, 2H, J=5,3 Hz) : 4,03 (t, 2H, J=5Hz)
H-3	:3,17 (8 raies, AB d'un ABX, 2H, J <sub>A-B</sub> =16,6Hz, J <sub>A-X</sub> =8Hz, J <sub>B-X</sub> =9Hz)	:	2,07 (m, 2H) : 2,15-1,68 (m, 2H)
H-4	:	:	2,95 (t, 2H, J=6,6 Hz) : 2,68 (t, 2H, J=5Hz)
H-5 à 8:	:	:	7,1-6,45 (m, 4H)
H-α	:8,03 (une raie élargie, 1H).	:	8,10 (3 raies, 1H)
H-β,γ	:7,00 (2 raies, 2H)	:	7,00 (m, 2H)

Pour interpréter la formation de la méthyl-2 dihydro-2,3 furo[3,2-b]pyridine on peut admettre que l'alcool (23) subit partiellement une deshydratation en propényl-2 hydroxy-3 pyridine ; la protonation de la double liaison de cette dernière fournit alors le carbocation secondaire, plus stable, qui se cyclise en dérivé furanique.

Par contre l'obtention de la dihydro-3,4 2H-pyranno[3,2-b]pyridine résulte directement de la substitution nucléophile effectuée par la fonction phénol sur l'acide conjugué de l'alcool. Le schéma ci-dessous résume ces deux possibilités.



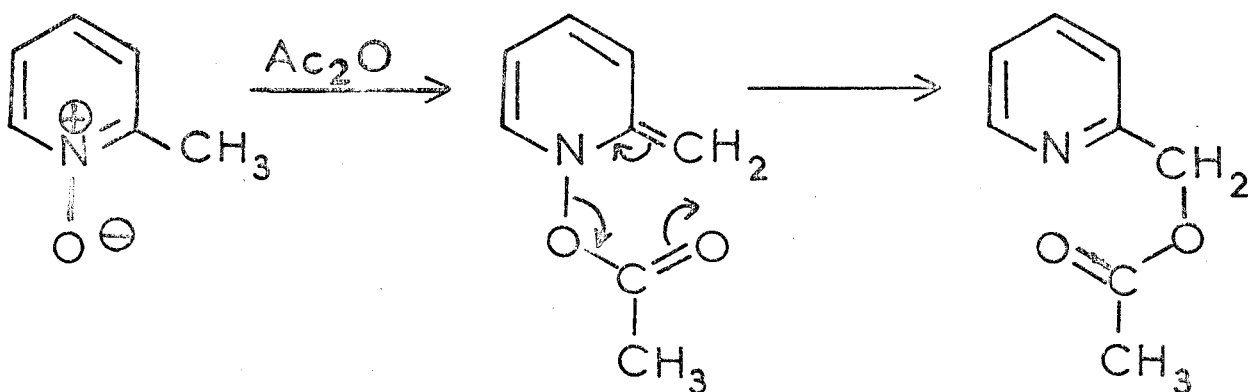
#### N-OXYDE D'AZA-5 CHROMANNE (26)

Le passage de l'aza-5 chromanne à son N-oxyde se réalise avec un rendement pratiquement quantitatif de façon classique<sup>37</sup> par action de l'eau oxygénée à 30 % en solution dans l'acide acétique.

Cette transformation se traduit en R.M.N. par une très nette modification des signaux des protons pyridiniques ; on observe pour ceux-ci un spectre de type ABX caractéristique comprenant 8 raies visibles pour la partie AB (protons en  $\beta$  et  $\gamma$  de l'azote) et 4 raies pour la partie X (proton en  $\alpha$ ), alors que pour la plupart des dérivés de cette série les déplacements des protons en  $\beta$  et  $\gamma$  sont trop voisins pour permettre l'analyse de la partie AB, le spectre ayant parfois l'apparence d'un système  $A_2X$ .

ACETOXY-4 AZA-5 CHROMANNE (27)

La réaction de l'anhydride acétique sur le N-oxyde d' $\alpha$ -picoline a été étudiée par KOBAYASHI<sup>31</sup> et par BOEKELHEIDE<sup>38</sup>. Elle se traduit par une acétoxylation de la chaîne latérale accompagnée d'une desoxygenation pour laquelle on a proposé soit un mécanisme radicalaire soit un mécanisme concerté.



Cette réaction nous a paru tout particulièrement appropriée pour réaliser la fonctionnalisation souhaitée en position -4 de l'aza-5 chromanne. Le traitement à température ambiante par l'anhydride acétique nous a ainsi conduit avec un rendement de 70 % à l'acétoxy-4 aza-5 chromanne (27). La position du substituant acétoxy est confirmée par la comparaison de son spectre de R.M.N. avec celui de l'aza-5 chromanne : le signal du méthylène en -4 disparaît pour faire place au signal du méthine beaucoup plus déblindé du fait de l'introduction de l'acétoxy.

### 2H-PYRANNO|3,2-b|PYRIDINE (5)

L'obtention d'un éthylénique par pyrolyse d'un acétate est une réaction bien connue<sup>39</sup> qui possède l'avantage d'éviter les isomérisations observées lors de la deshydratation directe d'alcools. Elle demande toutefois à être conduite à des températures relativement élevées. Des différents essais que nous avons réalisés (voir tableau ci-dessous), il ressort que c'est en opérant à une température de 465°C que l'on obtient les meilleurs résultats. Le rendement en produit brut atteint 80 %, celui-ci étant constitué par 70 % de 2H-pyranno|3,2-b|pyridine et de 30 % de dérivé acétoxylé non transformé. Le chauffage à des températures plus élevées n'améliore pas le rendement en 2H-pyranno|3,2-b|pyridine, du fait de sa dégradation.

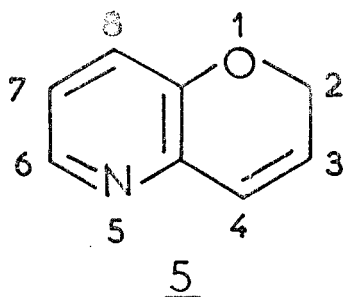
Température	Masse de (27) pyrolysée	Masse de produit brut récupérée	% de pyrranopyri- dine dans le pyrolysate	% de dérivé acétoxylé
425°	1,1 g	0,9 g	39 %	61 %
450°	1,7 g	1,2 g	47 %	53 %
465°	1,6 g	1 g	70 %	30 %
500°	1,6 g	0,5 g	- *	0 %

\* La pyrranopyridine est présente dans le pyrolysate, mais accompagnée de produits non identifiés.

Sans entrer dans le détail du mode opératoire (voir partie expérimentale) signalons que pour réduire les risques de polymérisation de l'aza-5 chromène obtenu (qui s'apparente à une vinyl-pyridine), l'acétoxy-4 aza-5 chromanne était introduit, en solution benzénique, sous courant d'azote, au sommet d'une courte colonne garnie d'anneaux de verre et chauffé aux températures indiquées dans le tableau ci-dessus.

La structure de la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine a été déterminée par ses caractéristiques spectrales en R.M.N., en I.R. et en spectrographie de masse.

Spectre de la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine ( $\text{CDCl}_3$ )



Déplacements chimiques	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage
4,85	2	doublet dédoublé	H-2	$J_{2-3}=3,5$ $J_{2-4}=1,9$
5,98	1	triplet dédoublé	H-3	$J_{2-3}=3,5$ $J_{3-4}=5,3$
6,58	1	triplet dédoublé	H-4	$J_{3-4}=5,3$ $J_{2-4}=1,9$
6,98	2	multiplet à apparence de doublet	H-7,8	
8,07	1	triplet	H-6	

La structure  $\alpha$ -pyrannique se caractérise nettement par la valeur des déplacements chimiques et des couplages observés. Le groupe  $-\text{CH}_2-$  est déblindé non seulement par l'oxygène auquel il est lié, mais aussi par la double liaison en  $\alpha$  ; l'application des règles de SHOOLERY<sup>40</sup> au tronçon

$\text{Ar-O-CH}_2-\overset{1}{\text{C}}=\overset{1}{\text{C}}$  conduit à une valeur  $\delta=0,23 + 3,23 + 1,32 = 4,78$  ppm très proche de la valeur observée (4,85 ppm). L'attribution du signal éthylénique le plus déblindé au proton H-4 résulte, d'une part de sa position en  $\alpha$  du cycle pyridinique qui le déblindé davantage, d'autre part de la valeur plus faible du couplage qu'il présente avec le groupe  $\text{CH}_2$  : il s'agit d'un couplage de type allylique dont les valeurs sont généralement comprises entre 0,5 et 2 Hertz<sup>41</sup>. On remarque un couplage relativement faible (5,3 Hz) entre les protons éthyléniques, en accord avec la structure cis de la double liaison cyclique.

Quant au spectre du cycle pyridinique, l'apparence de doublet de la partie AB correspondant aux protons H-7 et H-8 ne permet pas la détermination des constantes de couplage de ce système ABX particulier par une analyse de premier ordre. Nous avons déjà signalé que cette situation se produit fréquemment dans la série des dérivés substitués en -2 de l'hydroxy-3 pyridine.

En infrarouge (voir partie expérimentale) la présence de la double liaison introduite dans le cycle oxygéné se traduit par l'apparition d'une bande d'intensité moyenne à  $1635 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration d'élongation  $\nu\text{C}=\text{C}$  et par une bande de plus forte intensité à  $690 \text{ cm}^{-1}$  relative à la vibration de déformation  $\delta=\text{CH}$  cis.

En spectrographie de masse on observe l'ion moléculaire attendu ( $m/e = 133$ , intensité relative 47,6 %) accompagné du pic M-1 (132) plus intense (61,3 %) et qui correspond à l'ion pyridinopyrylium dans lequel l'aromaticité s'étend aux deux cycles. Le fragment chargé suivant s'observe à  $m/e = 104$  (32,9 %) et correspond à une perte de CO à partir de l'ion M-1. Le pic principal est formé par l'ion  $\text{C}_3\text{H}_3^+$  ( $m/e = 39$ , 100 %) caractéristique des composés aromatiques. Les autres pics d'intensité notable s'observent à des masses de 79 (pyridine, 13,9 %), 78 (ion pyridyl, 21,7 %) et 51 (ion pyridyl - HCN, 36,7 %).

## II. SYNTHÈSE DE L'AZA-5 ( $\Delta$ -3) FLAVENE.

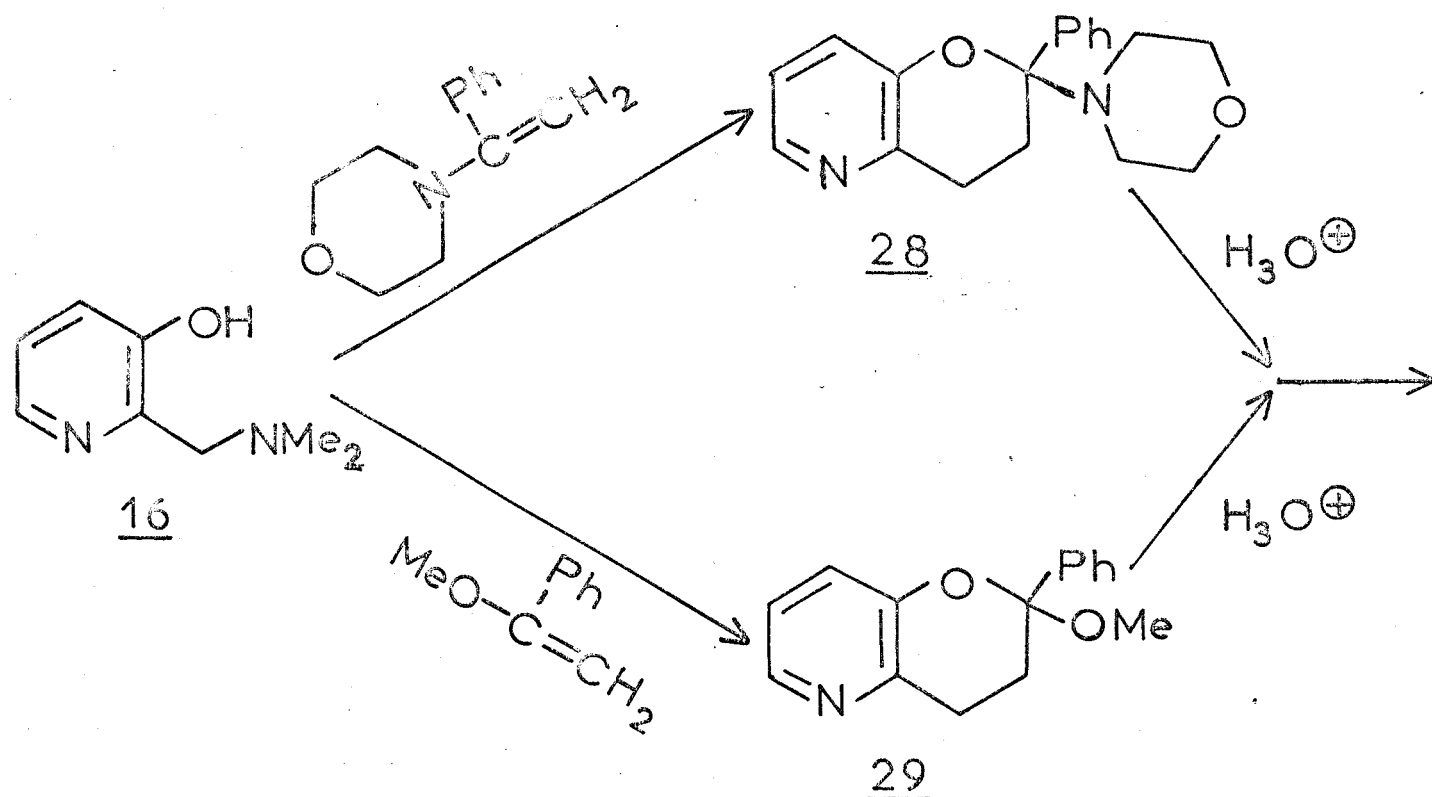
Nous avons voulu généraliser la méthode de synthèse précédemment exposée de façon à préparer des dérivés de l'hétérocycle fondamental 5. Parmi ceux-ci nous avons choisi le dérivé substitué en -2 par un groupe

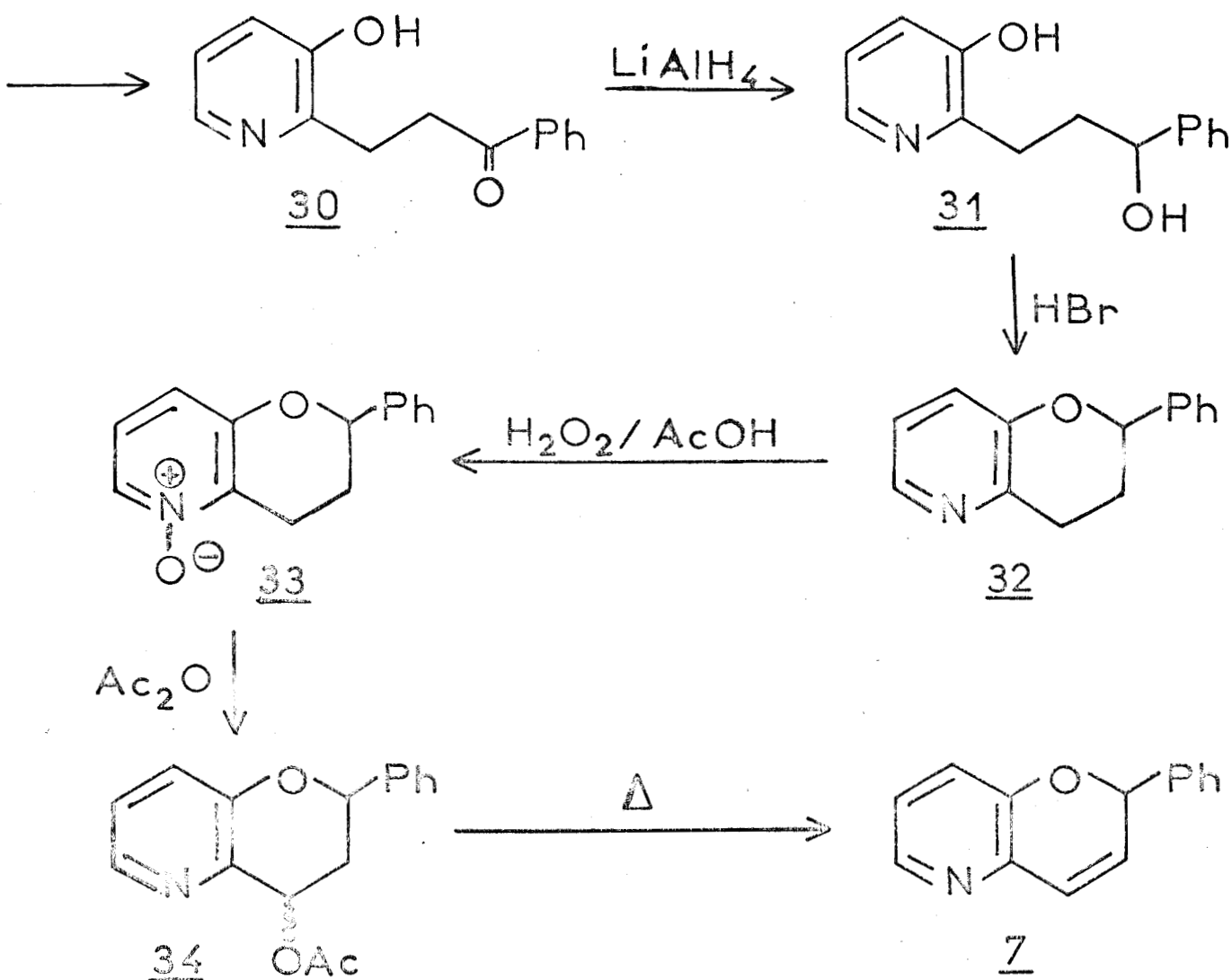


phényle, c'est à dire l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène (7). En effet si la synthèse d'isostères azotés de flavones comme l'aza-8 flavone<sup>3</sup>, l'aza-6 flavone<sup>42</sup> et l'aza-5 flavone (8)<sup>6</sup> ont été décrites récemment, la littérature ne fait point mention des aza-flavènes correspondants.

En vue d'obtenir l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène (7) nous avons appliqué la série des transformations précédentes au phényl-2 aza-5 chromanne (32); la préparation de ce dernier a été effectuée au départ de la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine (16) que nous avons condensée avec l' $\alpha$ -méthoxy styène, ou avec la morpholinoénamine de l'acétophénone. L'hydrolyse du cétal (29) ou du O,N-cétal (28) résultant conduit alors, non pas au phényl-2 aza-5 chromannol-2, mais à son tautomère cétophénolique à chaîne ouverte (30) dont le carbonyle est conjugué avec le groupe phényle comme l'ont montré les travaux de D. BLONDEAU réalisés au laboratoire<sup>30</sup>.

Après réduction de la fonction cétone la cyclisation du diol obtenu fournit alors le phényl-2 aza-5 chromanne (32). La série des transformations réalisées est résumée par le schéma suivant :



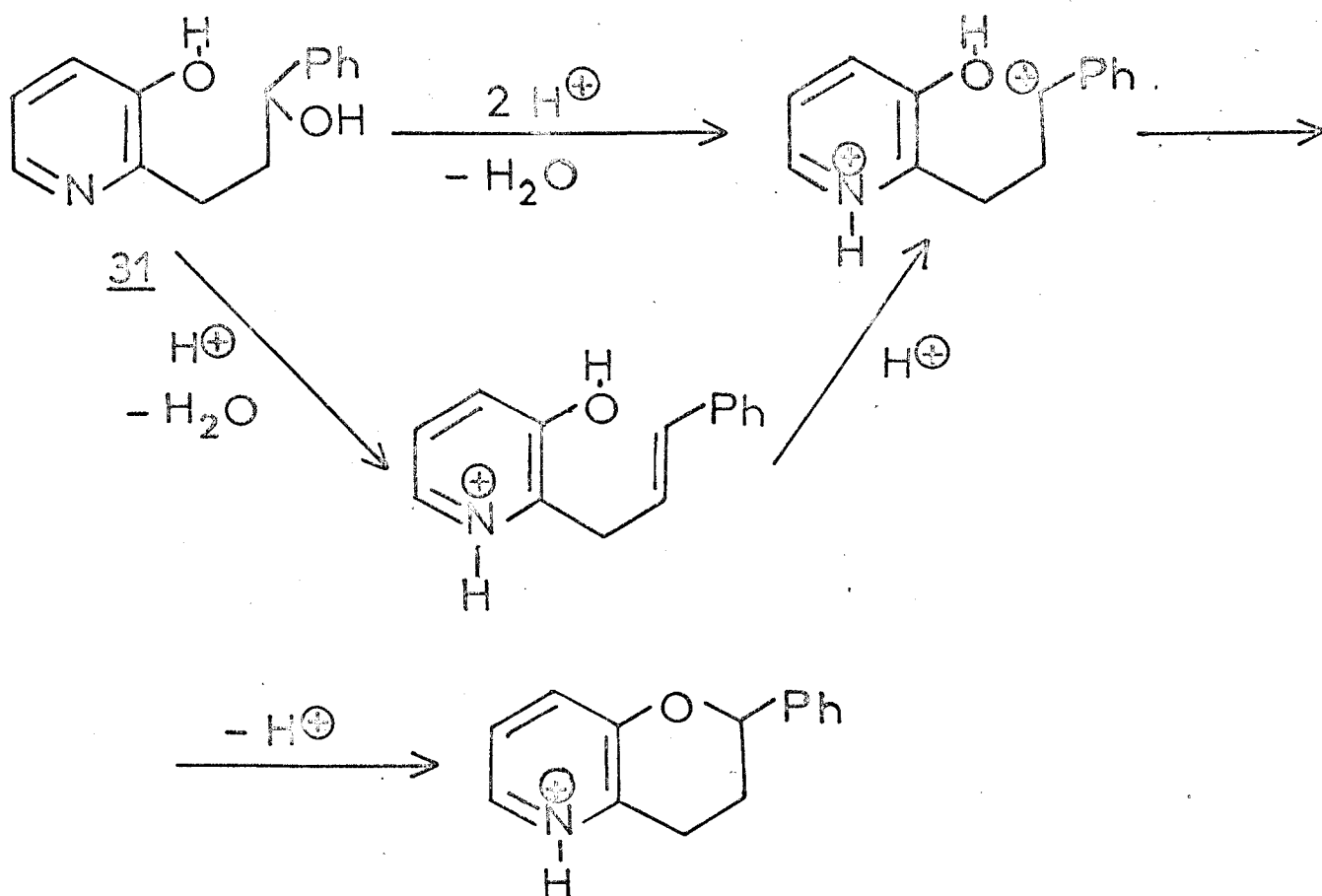


REDUCTION DE L'HYDROXY-3 (BENZOYL-2') ETHYL-2 PYRIDINE (30)

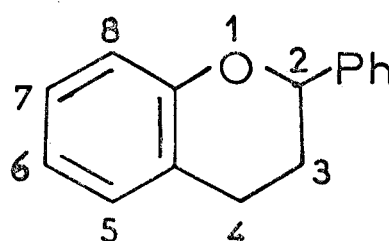
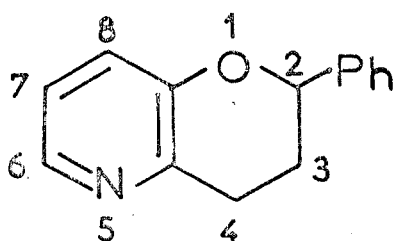
La conjugaison du carbonyle avec le substituant phényle, qui explique le déplacement de la tautomérie présentée par les aza-5 chromannols-2 vers la forme ouverte dans le cas du dérivé 30, rend également la réduction par  $\text{KBH}_4$  plus difficile. En opérant dans les mêmes conditions que pour la réduction de l'aza-5 chromannol-2 nous récupérons en quasi totalité le produit de départ. Aussi avons nous effectué la réduction au moyen de  $\text{LiAlH}_4$ , à reflux de l'éther. Le phénol à chaîne hydroxylée (31) s'obtient alors avec un excellent rendement (95 %).

CYCLISATION EN AZA-5 FLAVANNE (32)

La nature benzylique de la fonction alcool du dérivé 31 rend plus facile la cyclisation en phényl-2 aza-5 chromanne (32). Celle-ci s'observe par simple chauffage à 80°C de la solution dans HBr à 48 %, sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'utilisation d'un tube scellé. Contrairement à l'aza-5 chromanne, l'aza-5 flavanne s'obtient avec un meilleur rendement (78 %) et n'est pas souillé de dérivé de l'aza-4 coumaranne. Cette différence avec la série non substituée est due à la plus grande stabilité du carbocation benzylique qui intervient vraisemblablement dans le mécanisme de la cyclodeshydratation selon le schéma ci-dessous :



On remarquera que, même s'il se produit une deshydratation en éthylénique, la protonation de ce dernier se fera de façon univoque pour conduire au même carbocation benzylique. La structure de l'aza-5 flavanne est confirmée par son spectre de R.M.N. qui présente d'étroites analogies avec celui du flavanne<sup>14</sup> comme le montre le tableau ci-dessous :



(	:	:	:
(	H-2	: 5,05 dd $J_{a-a}=8,2\text{Hz}$	: 4,88 dd $J_{a-a}=8\text{ Hz}$
(	:	$J_{a-e}=4,7\text{Hz}$	$J_{a-e}=4,5\text{Hz}$
(	H-3	: 2,17 m	: 2,00 m
(	H-4	: 3,07 m	: 2,73 m
(	-Ph	: 7,04 m	: 7,23 m
(	H-5	:	:
(	H-6	: 8,20	: 6,88 m
(	H-7,8	: 7,12 m	:
(	:	:	:

En particulier on constate que l'aza-5 flavanne, tout comme le flavanne, adopte une conformation privilégiée pour son cycle dihydropyrannique : il s'agit de la conformation demi-chaise qui place le substituant phényl en position équatoriale. Ceci rend compte alors de l'existence de 2 couplages différents pour le proton en -2 avec les hydrogènes en -3 : un couplage a-e de 4,7 Hertz et un couplage a-a de 8,2 Hertz.

N-OXYDE D'AZA-5 FLAVANNE (33)

Il s'obtient quantitativement par le traitement habituel à l'eau oxygénée dans l'acide acétique de l'aza-5 flavanne. Le passage au N-oxyde se traduit en R.M.N. par un léger blindage des protons pyridiniques, dû à l'effet donneur mésomère de l'oxygène.

ACETOXY-4 AZA-5 FLAVANNE (34)

L'action de l'anhydride acétique sur le N-oxyde précédent conduit avec un rendement de 85 % aux acétoxy-4 aza-5 flavannes cis et trans (34) en proportions sensiblement égales (d'après le spectre de R.M.N. du mélange). Nous n'avons pas effectué la séparation de ces isomères puisque, destinés à la pyrolyse, ils allaient être soumis à une réaction de cis élimination, laquelle pouvait se produire aussi bien sur l'isomère cis que sur l'isomère trans pour conduire au même dérivé.

AZA-5 ( $\Delta$ -3) FLAVÈNE (7)

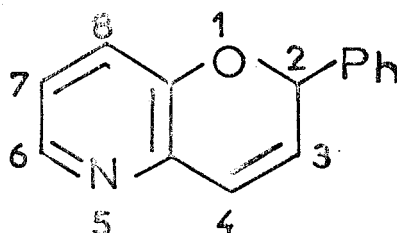
Réalisée à 475°C la pyrolyse des acétoxy-4 aza-5 flavannes ne conduit qu'avec un très faible rendement (0,1 g à partir de 1,4 g) à un mélange d'aza-5 flavène et d'aza-5 flavanne. Aussi avons nous abaissé la température de la pyrolyse à 420°C. A cette température le rendement en produit brut s'améliore (1,4 g à partir de 1,7 g) mais la pyrolyse n'est pas complète de sorte que l'on obtient un mélange :

- d'acétoxy-4 aza-5 flavanne (21 %)
- d'aza-5 flavanne (21 %)
- d'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène (58 %)

dont les proportions ont été déterminés approximativement par étude en R.M.N..

L'élimination des dérivés acétoxylés non pyrolysés a été réalisée par saponification du mélange suivi de chromatographie sur alumine basique qui retient alors les aza-5 chromanols-2. Toutefois cette chromatographie ne permet pas une séparation efficace de l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène et de l'aza-5 flavanne. Mais le mélange de ces deux derniers peut-être résolu par chromatographie sur gel de silice. Nous avons pu ainsi isoler et caractériser l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène par l'étude en RMN, infrarouge et en spectrographie de masse.

Spectre de l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène ( $\text{CDCl}_3$ )



Chemical shift (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
5,87	2	m	H-2 et H-3
6,65	1	2 doublets élargis	H-4
6,85	2	apparence d	H-7 et H-8
7,26	5	m	protons phényle
8,00	1	apparence t	H-6

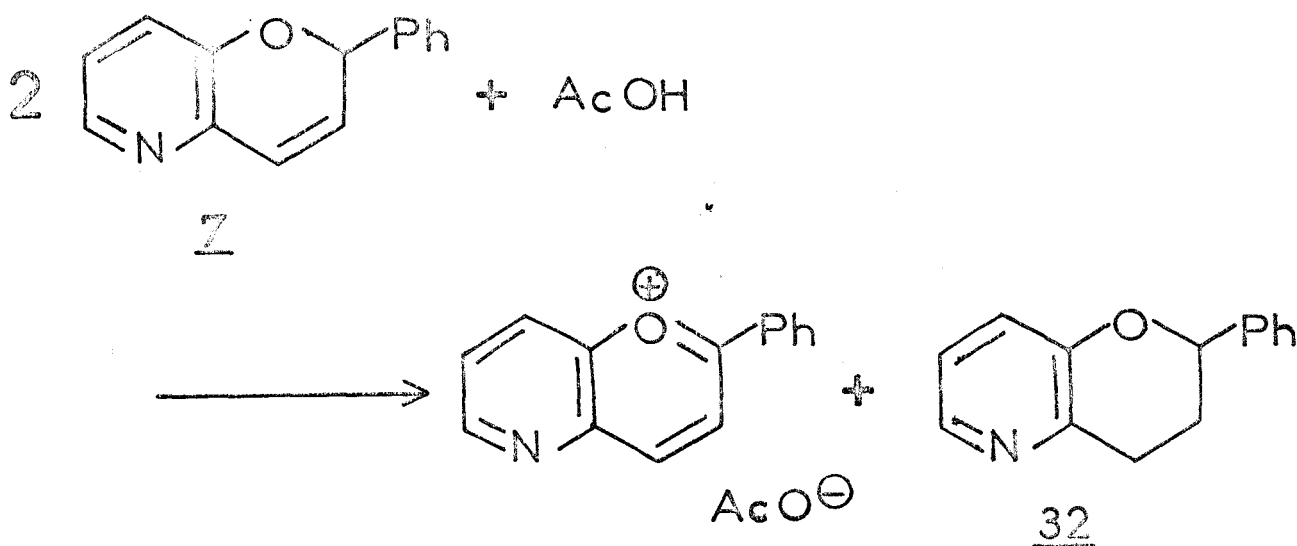
En R.M.N. on observe une similitude avec le spectre de la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine en ce qui concerne les déplacements des protons éthyléniques ainsi que ceux de la pyridine. Par contre le proton en -2 est fortement déblindé par le substituant phényle : son déplacement devient alors voisin de celui du proton en -3 et le spectre n'est plus analysable au premier ordre.

Comparativement au spectre infrarouge de l'aza-5 flavanne la présence de la double liaison introduite se traduit par un accroissement de l'intensité relative des vibrations :

- $\nu_{\text{C-H}}$  à  $3055 \text{ cm}^{-1}$  et  $3030 \text{ cm}^{-1}$ ,
- $\nu_{\text{C=C}}$  (conjugué) à  $1585 \text{ cm}^{-1}$ .

En spectrographie de masse, on observe un ion moléculaire relativement stable puisqu'il donne lieu au pic le plus intense ( $M^+ = 209$ ) suivi d'un pic  $M-1$  ( $m/e = 208, 51,7 \%$ ) correspondant à la structure aromatique azaflavylium ; la perte de CO à partir de ces deux ions conduit aux fragments chargés 181 (41,9 %) et 180 (72,7 %) tandis que le départ du groupe phényle à partir de l'ion moléculaire fournit soit l'ion azachromylium ( $m/e = 132, 19,6 \%$ ) soit l'ion phényle ( $m/e = 77, 30,7 \%$ ). Signalons également l'importance de l'ion  $\text{C}_3\text{H}_3^+$  ( $m/e = 39, 87,2 \%$ ) caractéristique de la fragmentation de composés aromatiques.

Pour terminer il convient d'interpréter la formation en faibles quantités de l'aza-5 flavanne au cours de cette pyrolyse. Une dismutation de l'azaflavène en azaflavanne et en dérivé acétylénique paraît difficilement envisageable. Par contre on peut supposer l'existence d'un transfert d'hydrogène entre deux molécules d'azaflavène conduisant à la formation, à côté de l'azaflavanne observé, de l'ion flavylium relativement stable et qui rendrait compte de l'obtention de produits fortement colorés qui apparaissent toujours au cours de la pyrolyse.



CONCLUSION :

Les transformations effectuées au départ d'alcoxy-2 aza-5 chromannes nous ont donc permis d'obtenir aussi bien l'hétérocycle fondamental 2H-pyranno|3,2-b|pyridine qu'un dérivé particulier de cette structure, l'aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène.

Parmi les différentes étapes de cette synthèse on remarquera que si la recyclisation du phénol à chaîne  $\omega$ -hydroxypropyle limite le rendement de la préparation de l'hétérocycle fondamental, elle se fait par contre avec un excellent rendement dans le cas du dérivé phénylé. Dans le cas de la série substituée c'est l'étape de pyrolyse qui se fait avec le moins bon rendement, vraisemblablement par suite de l'instabilité plus grande de la structure aza-5 ( $\Delta$ -3) flavène. Une amélioration pourrait être apportée en envisageant des éliminations induites par des bases fortes sur des dérivés convenablement fonctionnalisés en position -4.

- - - - -





## PARTIE EXPERIMENTALE

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

*Les points de fusion ont été déterminés par la méthode du capillaire (appareil BUCHI SMP-20) et ne sont pas corrigés.*

*Les microanalyses ont été réalisées par le service Central de Microanalyses du C.N.R.S.*

*Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un appareil PERKIN-ELMER 337, soit en pastille de KBr soit en film liquide.*

*Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un spectromètre VARIAN A60A en solution (2 M environ) dans le chloroforme deutérié ; les déplacements chimiques sont exprimés en valeur de  $\delta$  (ppm) par rapport au TMS en référence interne.*

*Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse RIBER R 10-10 couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse GIRDEL 300.*

DIMETHYLAMINOMETHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE (16)

On place 82 g (0,86 mol) d'hydroxy-3 pyridine dissous dans 130 cm<sup>3</sup> d'eau, 111,5 g d'une solution aqueuse de diméthylamine à 35 % (soit 0,86 mol) et 100 g d'une solution de formol à 26 % (0,86 mol) dans un ballon muni d'un réfrigérant.

On chauffe au bain marie sous agitation pendant deux heures. On évapore l'eau sous vide partiel, puis distille le résidu sous pression réduite (11 mm Hg). On recueille la fraction de 106 à 113,5°C sous 11 mm Hg. On obtient ainsi 101,5 g (0,67 mol) d'une huile qui cristallise rapidement. Le rendement est de 78 %.

F = 57-59°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{O-H}} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{pyridine}} = 1600, 1490 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,33	singulet	6H = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3,85	singulet	2H = CH <sub>2</sub>
7,13	apparence doublet	2H = H <sub>β,γ</sub> pyridine
8,10	apparence triplet	1H = H <sub>α</sub> pyridine
11,30	singulet	1H = OH

IODURE D'HYDROXY-3 TRIMETHYLAMMONIOMETHYL-2 PYRIDINE (18)

14,4 g (0,1 mol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 15,2 g (0,1 mol) de la base de Mannich 16 dans 60 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Le milieu réactionnel est chauffé au

bain marie pendant trente minutes. Après cristallisation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on recueille par filtration 24,1 g d'un produit qui présente un point de fusion de  $116^{\circ}\text{C}$ . Le rendement qui est de 82 % peut être rendu quantitatif par évaporation des eaux-mères sous pression réduite.

IR (KBr) :  $\nu_{\text{pyridine}} = 1585, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
3,23	singulet	9H = $\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$
4,61	singulet	1H = OH
4,70	singulet	2H = $\text{CH}_2$
7,54	apparence doublet	2H = $\text{H}_{\beta,\gamma}$ pyridine
8,24	apparence triplet	1H = $\text{H}_{\alpha}$ pyridine

#### MORPHOLINOMETHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE (19)

Le tableau ci-dessous résume les différents essais de condensation avec la morpholinoénamine de l'isobutyraldéhyde (17) que nous avons effectués sur la base de Mannich quaternarisée 18. Tous ces essais ont été réalisés à une température de  $130^{\circ}\text{C}$  et ont conduit à la morpholinométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (19). Cette dernière a été également préparée par action de  $130^{\circ}\text{C}$  de la morpholine en excès sur la base de Mannich quaternarisée 18. Dans ce cas, le rendement est de 62 %.

Solvant	1. Hydroquinone	Temps (h)	Hydrolyse	Rendement (%)
	2. $K_2CO_3$			
Pyridine	1.	1,5	oui	59
Pyridine	1.	6	oui	61
Excès énamine	1.	6	oui	80
Nitrométhane	1.+	10	oui	70
	équival. 2.			
Pyridine	1.	6	non	73
Nitrométhane	1.+	6	non	33 par dist.
(autoclave)	2 équival. 2.			du mél. réact)

F = 95-96°C

IR (KBr) :  $\nu_{O-H} = 3420 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{pyridine}} = 1600, 1585 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,65	$A_2B_2$	:4H = $H_\alpha$ de l'azote
3,82	$A_2B_2$	:4H = $H_\alpha$ de l'oxygène
3,95	singulet	:2H = $CH_2$
7,18	apparence doublet	:2H = $H_{\beta, \gamma}$ pyridine
8,16	apparence triplet	:1H = $H_\alpha$ pyridine
10,37	singulet	:1H = OH

### ISOBUTYLOXY-2 AZA-5 CHROMANNE ET ETHOXY-2 AZA-5 CHROMANNE

Méthode A (à partir de la base de Mannich quaternarisée) :

On mélange 5,9 g (20mmol) du produit 18 dissous dans  $100 \text{ cm}^3$  de nitrométhane et 0,1 mol de l'éther vinylique correspondant. On ajoute alors

2,8 g (20 mmol) de carbonate de potassium sec. La suspension est placée dans un autoclave agité et chauffé à 130°C pendant trois heures. Après refroidissement et addition de 50 cm<sup>3</sup> de soude à 10 %, le mélange est extrait en continu au chloroforme pendant douze heures.

Après évaporation du solvant et distillation sous vide, on obtient l'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne ( $E_{O,1} = 67-69^{\circ}\text{C}$ ) avec un rendement de 60 %, ou l'éthoxy-2 aza-5 chromanne ( $E_{O,1} = 59-61^{\circ}\text{C}$ ) avec un rendement de 40 %.

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

#### Méthode B :

On réalise une solution de 120 g (0,79 mol) de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine soit dans 350 cm<sup>3</sup> (273 g, 2,72 mol) d'éther de vinyle et d'isobutyle additionné de 250 cm<sup>3</sup> de xylène sec, soit dans 550 cm<sup>3</sup> d'éther de vinyle et d'éthyle. Après addition de 0,1 g d'hydroquinone et de deux pastilles de potasse, la solution, placée dans un autoclave, est portée à 220°C pendant douze heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré. On évapore l'excès d'éther vinylique (et éventuellement le solvant). Le résidu, distillé sous vide, fournit soit 85 g (52 %) d'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne, soit 32,5 g (23 %) d'éthoxy-2 aza-5 chromanne.

#### CHLORHYDRATE D'AZA-5 CHROMANOL-2 (23)

Une solution de 0,1 mol d'un des acétals précédents dans 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2,5 N est chauffée au bain marie pendant une heure à 80°C. Après évaporation à sec, le résidu est repris par du chloroforme et filtré sur Büchner. Le solide est lavé à plusieurs reprises par du chloroforme, puis est séché à l'air. Le rendement est de 95 % (17,8 g).

$$F = 213,5^{\circ}\text{C}$$

$$\text{IR (KBr)} : \nu_{\text{O-H}} = 3200 \text{ cm}^{-1}, \quad \nu_{\text{NH}^+} = 2700 \text{ cm}^{-1},$$

$$\nu_{\text{pyridinium}} = 1615, 1590, 1505 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN ( $D_2O$ ) :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,0 à 3,0	multiplet	2H = H-3
3,0 à 3,6	multiplet	2H = H-4
4,77	singulet	2H = NH et OH
6,50	triplet J = 6,5 Hz	1H = H-2
7,88	multiplet	2H = H <sub><math>\beta,\gamma</math></sub> pyridine
8,72	d.doublet	1H = H <sub><math>\alpha</math></sub> pyridine

(HYDROXY-3' PYRIDYL-2')-3 PROPANOL-1 (24)

Une suspension de 18,8 g (0,1 mol) de chlorhydrate d'aza-5 chromanol-2 dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu est additionnée de 5,6 g (0,1 mol) de potasse en solution dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, puis agitée pendant douze heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, puis la solution est séchée sur sulfate de sodium et filtrée. 3 g (56 mmol) de borohydrure de potassium sont ajoutés au filtrat et la suspension est placée au bain marie pendant une heure. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est ensuite neutralisée par l'acide sulfurique 2N (jusqu'à pH 7). Le produit est relargué par addition de sel, puis la solution est soumise à une extraction en continu à l'éther éthylique pendant douze heures. Après évaporation, le rendement en produit final est de 81 % (12,4 g).

$$F = 84^\circ C$$

$$E_{O,2} = 175^\circ C$$

$$IR \text{ (film)} : \nu_{O-H} = 3300-2500 \text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{pyridine}} = 1578 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN ( $CD_3OD$ ) :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
1,65	multiplet	2H = H-2
2,6	triplet	2H = H-3
3,33	triplet	2H = H-1
5,5	singulet	2H = OH
6,85	multiplet	2H = H $_{\beta,\gamma}$ pyridine
7,6	quadruplet	1H = H $_{\alpha}$ pyridine

AZA-5 CHROMANNE (25)

7,7 g (50 mmol) du diol 24 en solution dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique à 48 % sont chauffés en tube scellé à 150°C pendant quatre heures.

Après refroidissement, la solution filtrée sur coton de verre est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau est neutralisé par un excès de carbonate de sodium. La solution résultante est extraite en continu à l'éther éthylique pendant vingt-quatre heures. Après séchage et évaporation on obtient 3,4 g (50 %) d'une huile qui analysée en RMN s'avère être constituée de 8 % de méthyl-2 dihydro-2,3 furo|3,2-b|pyridine et de 92 % d'aza-5 chromanne (25). Ces deux constituants sont séparés par distillation à l'aide d'un appareil à bande tournante NESTER et FAUST.

La méthyl-2 dihydro-2,3 furo|3,2-b|pyridine ( $E_{12} = 85^\circ C$ ) se caractérise en IR outre les bandes de la pyridine à 1600 et 1578 cm<sup>-1</sup> par la vibration antisymétrique de son groupe méthyle à 2965 cm<sup>-1</sup>. Son spectre de RMN a été décrit dans la partie théorique.

L'aza-5 chromanne ( $E_{11} = 95^\circ C$ ) présente la vibration antisymétrique de ses groupes -CH<sub>2</sub>- à 2940 cm<sup>-1</sup>; on retrouve les bandes d'absorption du cycle pyridine à 1595 et 1775 cm<sup>-1</sup>. Le spectre de RMN a également été décrit dans la partie théorique.



Analyse $C_8H_9NO$ :	C. %	H %	N %
calculé :	71,09	6,71	10,36
trouvé :	71,17	6,80	10,30

Spectre de masse : 135 (91 %) =  $M^+$  ; 134 (51 %) =  $M^+ - H$  ;  
 120 (73 %) =  $M^+ - CH_3$  ; 106 (19 %) =  $M^+ - H - CO$  ;  
 79 (64 %) = pyridine ; 52 (44 %) = pyridine - HCN ;  
 39 (100 %) =  $C_3H_3^+$ .

#### N-OXYDE D'AZA-5 CHROMANNE (26)

A une solution de 6,8 g (50 mmol) d'aza-5 chromanne dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute 7 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30 %; après trois heures de chauffage au bain marie à 80°C on ajoute de nouveau 7 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30 % et on poursuit le chauffage durant trois heures.

La solution est concentrée par évaporation sous pression réduite, jusqu'à obtention d'un volume résiduel d'environ 20 cm<sup>3</sup>. On ajoute alors 30 cm<sup>3</sup> d'eau puis concentre de nouveau par évaporation à 20 cm<sup>3</sup>. Cette opération est encore répétée deux fois. Le résidu est ensuite extrait par 75 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La phase organique est lavée avec 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 10 % puis traitée par environ 0,2 g de palladium sur charbon à 10 %. Après filtration et évaporation du solvant on isole avec un rendement quantitatif (7,6 g) le N-oxyde d'aza-5 chromanne.

$$F = 68^\circ C$$

$$E_{0,5} = 150-153^\circ C$$

$$IR \text{ (film)} : \text{ pyridine} = 1605, 1575, 1480 \text{ cm}^{-1}$$

## Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,10	multiplet	2H = H-3
2,97	triplet	2H = H-4
4,15	triplet	2H = H-2
6,7 à 7,2	8 raies, AB d'un ABX $J_{A-B} = 8,8\text{Hz}$ , $J_{A-X} = 1,1\text{Hz}$ $J_{B-X} = 6,3\text{ Hz}$	2H = H <sub><math>\beta,\gamma</math></sub> pyridine
7,93	4 raies, X d'un ABX $J_{A-X} = 1,1\text{Hz}$ , $J_{B-X} = 6,3\text{ Hz}$	1H = H <sub><math>\alpha</math></sub> pyridine

Analyse $C_8H_9NO_2$ :	C %	H %	N %
calculé :	63,57	6,00	9,27
trouvé :	63,17	6,10	9,06

ACETOXY-4 AZA-5 CHROMANNE (27)

Un mélange de 3,8 g (25 mmol) de N-oxyde d'aza-5 chromanne et de 20 cm<sup>3</sup> (21,6 g, 0,21 mol) d'anhydride acétique est agité à température ambiante pendant douze heures. Une distillation sous pression réduite du mélange réactionnel fournit 3,4 g (17,6 mmol, 70 %) de l'acétate correspondant.

$$E_{0,5} = 110^\circ\text{C}$$

$$\text{IR (film)} : \nu_{C=O} = 1740\text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{pyridine}} = 1585, 1575, 1485\text{ cm}^{-1}.$$

## Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,07 à 2,37	singulet à 2,07 et multiplet	5H = CH <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> et H-3)
4,2	d. doublet	2H = H-2
5,95	d. doublet	1H = H-4
7,15	apparence doublet	2H = H <sub>β,γ</sub> pyridine
8,23	apparence triplet	1H = H <sub>α</sub> pyridine

Analyse C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> :	C %	H %	N %
calculé :	62,17	5,74	7,25
trouvé :	61,91	5,76	7,93*

\* On peut rendre compte de l'écart observé pour la teneur en azote en admettant une hydrolyse partielle de l'acétate ; celui-ci s'avère en effet fortement hygroscopique comme le montre l'étude infrarouge d'un échantillon stocké sans précaution.

2H-PYRANNO|3,2-b|PYRIDINE (5)

Un tube de verre de 2 cm de diamètre, disposé verticalement, est garni d'anneaux de verre sur une zone de 10 cm de hauteur que l'on peut chauffer à l'aide d'une résistance électrique.

La partie supérieure reçoit une ampoule vinylique, tandis que la partie inférieure est prolongée par un réfrigérant à eau plongeant dans un flacon laveur à demi rempli de benzène. Le montage est complété par un second flacon laveur également garni de benzène, et l'ensemble est balayé par un courant d'azote.

L'ampoule vinylique reçoit une solution de 1,6 g (8,3 mmol) d'acétoxy-4 aza-5 chromanne dans 150 cm<sup>3</sup> de benzène. La zone d'anneaux de verre étant chauffée à 465°C, on introduit goutte à goutte, en quatre heures, la solution précédente au sommet de la colonne.

Les solutions benzéniques rassemblées sont extraites par quatre portions de 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2,5 N. La phase aqueuse neutralisée puis saturée par de carbonate de sodium est extraite par cinq fois 25 cm<sup>3</sup> d'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'évaporation du solvant conduit à un résidu de 1 g. L'analyse en RMN montre que celui-ci est constitué par 70 % de pyrannopyridine et par 30 % d'acétoxy-4 aza-5 chromanne.

La purification est réalisée soit par distillation sous pression réduite sur une colonne de Crismer ( $E_{O,8} = 56^\circ\text{C}$ ) soit par chromatographie sur alumine basique après saponification du produit brut. Dans ce dernier cas l'extrait étheré provenant de la saponification est déposé, après concentration, sur une colonne de 2 cm de diamètre garnie de 50 g d'alumine basique (oxyde d'aluminium 90 activé, basique Merck). L'élution à l'éther (80 cm<sup>3</sup>) conduit après évaporation à 0,4 g (3 mmol), rendement 36 % de 2H-pyranno |3,2-b| pyridine dont les caractéristiques spectroscopiques (IR, RMN et masse) ont été décrites dans la partie théorique.

### $\alpha$ -MORPHOLINO STYRENE

Celui-ci est préparé selon la méthode de G. STORK<sup>44</sup>.

Un mélange de 36 g (0,3 mol) d'acétophénone, 45 g (0,52 mol) de morpholine, 200 cc de toluène sec et 0,1 g d'acide paratoluènesulfonique est placé dans un ballon muni d'un séparateur d'eau de type Dean et Stark et est porté à reflux violent pendant 10 heures.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est additionné de 2 g de carbonate de potassium sec et abandonné pendant douze heures. La solution est filtrée, évaporée sous vide partiel et finalement distillée sous un vide de 0,1 mm Hg. On obtient ainsi 48,2 g (0,255 mol ; rendement 85 % ;  $E_{O,1} = 86-88^\circ\text{C}$ ) d'énamine.

IR (film) :  $\nu_{\text{C=C}} = 1600 - 1620 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,80	$A_2B_2$	4H = $H_\alpha$ de l'azote
3,70	$A_2B_2$	4H = $H_\alpha$ de l'oxygène
4,28	doublet	2H = $H_2C=C$
7,40	multiplet	5H = phényle

### $\alpha$ -METHOXY STYRENE

Il est préparé selon la méthode de K. ADLER et H. NIKLAS<sup>43</sup>

Première étape : Chlorhydrate d'acétimino méthyl éther.

Un mélange de 82 g (2 mol) d'acétonitrile, 64 g (2 mol) de méthanol et 100 cm<sup>3</sup> d'éther sec est placé dans un bain de glace.

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution jusqu'à formation de deux phases ; le courant d'acide étant maintenu pendant un quart d'heure supplémentaire. La phase inférieure cristallise lentement. Après douze heures le mélange réactionnel est filtré. Le solide ainsi récupéré est séché en dessiccateur sous vide, d'abord sur oxyde de calcium pendant un jour, ensuite sur acide sulfurique concentré pendant un jour. On récupère ainsi 212 g (97 %) de sodide.

Deuxième étape : Diméthylacétal de l'acétophénone.

On place dans une fiole un mélange de 212 g (1,94 mol) du produit précédent, 120 g (1 mol) d'acétophénone et 250 g de méthanol. La fiole, bouchée hermétiquement, est placée dans un bain de glace et est agitée occasionnellement pendant trois heures. Ensuite elle est agitée pendant deux jours à température ambiante et finalement laissée pendant six jours sans agitation. Le mélange réactionnel est versé sur 500 cm<sup>3</sup> d'éther. Le chlorure d'ammonium précipité est filtré sur Buchner, puis rincé à l'éther. La phase étherée, filtrée une deuxième fois si nécessaire, est lavée par de l'eau distillée additionnée d'un peu d'ammoniaque, séchée sur carbonate de potassium sec et évaporée sous pression

réduite. Le résidu est distillé lentement :  $E_{15} = 80,5^{\circ}\text{C}$ . On récupère ainsi 166 g (rendement quantitatif) du diméthylacétal.

$$n_D^{20} = 1,4916$$

Troisième étape :  $\alpha$ -Méthoxy styrène.

166 g (1 mol) du produit précédent, additionnés de 1 à 2 g d'alumine neutre activée, sont placés dans un appareil à distiller à colonne Crismer ; la colonne est chauffée à l'aide d'une résistance électrique. Tandis que le ballon est chauffé à l'aide d'un bain d'huile à environ  $170^{\circ}$ , température à laquelle on observe une distillation de méthanol ; le chauffage est maintenu jusqu'à la fin de cette distillation. Le résidu, débarrassé de l'alumine par filtration est distillé sous pression réduite ce qui fournit 114 g (0,85 mol, 85 %) d' $\alpha$ -méthoxy styrène.

$$E_{15} = 79,5^{\circ}\text{C}$$

$$\text{IR (film)} : \nu_{\text{O-CH}_3} = 2740 \text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{C=C}} = 1550 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
3,35	singulet	3H = O-CH <sub>3</sub>
4,12	doublet, J=2,7Hz	1H = H éthylénique
4,36	doublet, J=2,7Hz	1H = H éthylénique
7,15 - 7,4	multiplet	5H = H phényle

### MORPHOLINO-2 AZA-5 FLAVANNE (28)

Dans un ballon muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 18,9 g (0,1 mol) d' $\alpha$ -morpholino styrène, 15,2 g (0,1 mol) de la base de Mannich 16, 0,1 g

d'hydroquinone et 80 cm<sup>3</sup> d'éther dibutylique.

Le mélange est porté à reflux pendant huit heures sous courant d'azote (température du bain = 170°C). Après refroidissement, le mélange réactionnel est abandonné à 0°C pendant dix heures, puis filtré. La recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol absolu conduit après séchage à 17,2 g (58 mmol) de morpholino-2 aza-5 flavanne (28), soit un rendement de 58 %.

F = 161°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{pyridine et phényle}} = 1590, 1485 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

(Déplacement chimique	:	Multiplicité spectrale	:	Attribution
(2,2 à 3,2	:	multiplet	:	8H = 4H <sub>α</sub> de l'azote, 2H-3 et 2H-4
(3,56	:	apparence triplet	:	4H = H <sub>α</sub> de l'oxygène
(7,25	:	multiplet	:	2H = H <sub>β,γ</sub> pyridine
(7,38	:	singulet	:	5H = phényle
(8,13	:	d.doublet	:	1H = H <sub>α</sub> pyridine

### METHOXY-2 AZA-5 FLAVANNE (29)

Un mélange de 33 g (0,25 mol) de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (16) et de 168 g (1,25 mol) d'α-méthoxy styrene est placé dans un ballon muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant et est porté à 165°C (température du bain) pendant six heures sous courant d'azote.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est distillé sous pression réduite. On recueille la fraction E = 115°C sous 0,1 mm Hg. Le rendement est de 53 % (31,9 g, 0,132 mol).

IR (film) :  $\nu_{\text{O-CH}_3} = 2740 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{pyridine et phényle}} = 1600, 1575, 1485 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

( Déplacement chimique	:	Multiplicité spectrale	:	Attribution
( 1,6 à 3,6	:	multiplet	:	4H = 2H-3 et 2H-4
( 3,0	:	singulet	:	3H = -OCH <sub>3</sub>
( 6,8 à 7,6	:	multiplet	:	5H = phényle et
(	:		:	H <sub>β,γ</sub> pyridine
( 8,1	:	d.doublet	:	1H = H <sub>α</sub> pyridine

(BENZOYL-2') ETHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE (30)

Méthode A (à partir du morpholino-2 aza-5 flavanne)

Une solution de 10 g (33,8 mmol) de morpholino-2 aza-5 flavanne dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée est chauffée à 80°C au bain marie pendant une heure. Après refroidissement, on filtre et recristallise dans l'eau distillée. Le produit est séché en dessiccateur sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Le rendement est quantitatif (7,7 g).

F = 126°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} \text{ conjuguée} = 1680 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{pyridine et phényle}} = 1600, 1490 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{O-H (chelaté)}} = 3100 - 2300 \text{ cm}^{-1}$ .



Spectre de RMN :

(Déplacement chimique	:	Multiplicité spectrale	:	Attribution
3,42	:	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	:	4H = Py-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO-Ph
(6,80 à 8,20	:	multiplet	:	8H = phényle et pyridine)

Méthode B (à partir du méthoxy-2 aza-5 flavanne)

Une solution de 10 g (4,15 mmol) de méthoxy-2 aza-5 flavanne dans 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2,5 N est portée à 80°C pendant deux heures. Après évaporation de l'acide, le résidu est repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau, additionné d'un large excès de bicarbonate de sodium, et agité pendant douze heures à température ambiante. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme. On obtient après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de la phase organique 9,4 g du composé 30. Le rendement est quantitatif.

Les caractéristiques ont été décrites ci-dessus.

PHENYL-1 (HYDROXY-3' PYRIDYL-2')-3 PROPANOL-1 (31)

Une suspension de 11,5 g (51 mmol) de la cétone 30 et de 7,6 g (0,2 mol) d'aluminohydrure de lithium dans 130 cm<sup>3</sup> d'éther sec est chauffée pendant 48 heures et sous agitation au reflux du solvant. Après refroidissement du milieu réactionnel on ajoute avec précaution, goutte à goutte, 20 g d'acétate d'éthyle, 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95° et finalement de l'eau distillée. Après neutralisation par l'acide sulfurique 2,5 N le mélange réactionnel est soumis à une extraction en continu à l'éther pendant seize heures. La phase étherée est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 11 g (95 %) d'une huile qui cristallise lentement.

F = 173°C

IR(KBr) :  $\nu_{\text{O-H}} = 3445 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{pyridine et phényle}} = 1595, 1575, 1495 \text{ cm}^{-1}$ ,  
absence de  $\nu_{\text{C=O}}$ .

Spectre de RMN (DMSO D6) :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
1,95	multiplet	2H = H-2
2,73	multiplet	2H = H-3
4,57	triplet	1H = H-1
3,5 à 5,5		2H = OH
6,8 à 7,4	multiplet	7H = H phényle et H $_{\beta,\gamma}$ pyridine
7,9	d.doublet	1H = H $_{\alpha}$ pyridine

Analyse C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> :	C %	H %	N %
calculé :	73,34	6,59	6,11
trouvé :	72,96	6,84	6,22

### AZA-5 FLAVANNE (32)

Une solution de 11 g (48 mmol) du pyridinol à chaîne hydroxylée précédent 31 dans 500 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique à 48 % est portée à 80°C pendant une heure. On évapore à sec et on reprend le bromhydrate résultant dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est neutralisée, ensuite saturée par du carbonate de sodium en poudre puis extraite par cinq portions de 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La phase organique est filtrée sur 30 g d'alumine basique activée placés dans une colonne d'un diamètre de 2 cm. Par évaporation on obtient 7,9 g (37,4 mmol) d'une huile qui cristallise rapidement.

Le rendement est de 78 %.

$F = 93^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) :  $\nu$  pyridine et phényle = 1595, 1585, 1565, 1490  $\text{cm}^{-1}$   
absence de  $\nu_{\text{OH}}$

Le spectre de RMN de l'aza-5 flavanne a été décrit dans la partie théorique.

### N-OXYDE D'AZA-5 FLAVANNE (33)

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la préparation du N-oxyde de l'aza-5 chromanne (26). A partir de 7,4 g (35 mmol) dans 125  $\text{cm}^3$  d'acide acétique on obtient ainsi par traitement avec deux portions de 15  $\text{cm}^3$  d'eau oxygénée à 30 %, 7,9 g de N-oxyde (rendement quantitatif). Le produit est hygroscopique.

$F = 112^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) :  $\nu$  pyridine et phényle = 1600, 1570, 1480  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de RMN :

(Déplacement chimique)	:	Multiplicité spectrale	:	Attribution
( 2,25	:	multiplet	:	2H = H-3
( 3,08	:	multiplet	:	2H = H-4
( 5,05	:	d.doublet	:	1H = H-2
( 6,95	:	multiplet	:	2H = H $_{\beta,\gamma}$ pyridine
( 7,43	:	singulet	:	5H = H phényle
( 8,03	:	d.doublet	:	1H = H $_{\alpha}$ pyridine

Analyse $C_{14}H_{13}NO_2$ :	C %	H %	N %
calculé :	73,99	5,77	6,16
trouvé :	73,28	5,78	6,01

### ACETOXY-4 AZA-5 FLAVANNE (34)

Une solution de 6,9 g (30,4 mmol) de N-oxyde d'aza-5 flavanne dans 120 g d'anhydride acétique est agitée à température ambiante pendant douze heures, puis soumise à une distillation sous pression réduite. On recueille ainsi 7 g (26 mmol, 85,6 %) d'acétoxy-4 aza-5 flavanne qui cristallise lentement.

$$E_{0,5} = 195^{\circ}\text{C}$$

$$F = 84^{\circ}\text{C}$$

$$\text{IR (KBr)} : \nu_{\text{C=O}} = 1735 \text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{pyridine et phényle}} = 1600, 1580, 1500 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de RMN :

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Attribution
2,07	2 singulets	3H = $\text{CH}_3\text{-CO}_2^-$
2,2 à 2,75	multiplet	2H = H-3
5,1 à 5,35	multiplet centré à 5,23	1H = H-2
6,0 à 6,4	multiplet centré à 6,13	1H = H-4
7,23	multiplet	2H = $\text{H}_{\beta, \gamma}$ pyridine
7,43	singulet	6H = H phényle
8,3	multiplet	1H = $\text{H}_{\alpha}$ pyridine



## BIBLIOGRAPHIE

-0-0-0-0-0-0-0-

- 1) E.N. MARVELL, T. CHADWICK, G. CAPLE, T. GOSINK et G. ZIMMER,  
*J. Org. Chem.*, 37, 2992 (1972).
- 2) P. MAITTE, *Ann. Chim.*, 9, 460 (1954).
- 3) H. SLIWA, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 264, 1893 (1967).  
H. SLIWA, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 631 (1970).
- 4) G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 272  
2197 (1971).  
G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1435 (1972).
- 5) G. CORDONNIER et H. SLIWA, *J. Chem. Res., M*, 1461, (1979).
- 6) T. YAMAZAKI, K. MATOBA, Y. MATSUZAWA et M. KITAGAWA, *Chem. Pharm.*  
*Bull.*, 25, 1150 (1977).
- 7) R.B. MOFFET, *J. Org. Chem.*, 35, 3596 (1970).
- 8) J.V. DEJARDIN et C.L. LAPIERE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 75 (1978).
- 9) H. SLIWA et D. BLONDEAU, *Heterocycles*, 6, 249, (1977).
- 10) H. SLIWA et G. CORDONNIER, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 809 (1975).
- 11) C.A. COULSON et H.C. LONGUET-HIGGINS, *Proc. Roy. Soc.*, A192, 16 (1947).
- 12) -H. J. DEN HERTOOG, F.R. SCHEPMAN, J. DE BRUYN et G.J.E. THYSSE, *Rec. trav.*  
*chim.*, 69, 1281 (1950).  
-O. Von SCHICKH, A. BINZ et A. SCHULZ, *Ber.*, 69, 2593 (1936).  
-E. PLAZEK et Z. RODEWALD, *Roczniki Chem.*, 16, 502 (1936) ; C.A.  
31, 3918<sup>9</sup> (1937).
- 13) A. STEMPEL et E.C. BUZZI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 2969 (1949).
- 14) J. BRUGIDOU et H. CHRISTOL, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, (1966); 2688 (1966).

- 15) M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, *J. Heterocyclic Chem.*, 7, 1311 (1970).
- 16) D. BLONDEAU et H. SLIWA, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 281, 947 (1975).
- 17) G. DECODTS, M. WAKSELMAN et M. VILKAS, *Tetrahedron*, 26, 3313 (1970)
- 18) D. BLONDEAU et H. SLIWA, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 419 (1976).
- 19) L.A. PAQUETTE et H. STUCKI, *J. Org. Chem.*, 31, 1232 (1966).
- 20) -I. FLEMING, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*,  
John Wiley & Sons (London, New York, Sydney, Toronto)  
(1976).  
-a) *ibid.*, page 132.
- 21) K.N. HOUK, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 4092 (1973).
- 22) G. DESIMONI et G. TACCONI, *Chem. Rev.*, 75, 651 (1975).
- 23) H.R. SNYDER et J.H. BREWSTER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 4230 (1948).
- 24) J. BADIN, Thèse C.N.A.M. (1969).
- 25) M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 997 (1969).
- 26) P.E. SONNET, *Synthetic Communications*, 6, 21 (1976).
- 27) G.R. PETTIT et J.R. DIAS, *Chem. Comm.*, 902 (1970).
- 28) W.E. PARHAM et L.D. HUESTIS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 813 (1962).
- 29) H. SLIWA et D. BLONDEAU, *Tetrahedron Letters*, 933 (1976).
- 30) D. BLONDEAU et H. SLIWA, *J. Chem. Res.*, S, 2, M, 117 (1979).
- 31) G. KOBAYASHI et S. FURUKAWA, *Chem. Pharm. Bull.*, 1, 347 (1953).
- 32) G. DESCOTES et D. MISSOS, *Synthesis*, 3, 149 (1971).
- 33) C.O. GUSS, H.R. WILLIAMS et L.H. JULES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 1257,  
(1951).
- 34) O. BRIEN et SMITH, *J. Chem. Soc.*, 541 et 2907 (1963).
- 35) P.L. BENNEVILLE et R. CONNOR, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 3067 (1940).
- 36) Gy. FRATER et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta*, 50, 255 (1967).
- 37) M. OGATA et H. KANO, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 32 (1963).

- 38) V. BOKELHEIDE et W.J. LINN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 1286 (1954).
- 39) A. OPPENHEIMER et H. PRETCH, *Ber.*, 9, 325 (1876).
- 40) -J.N. SHOOLERY, No. 2 Technical Information Bulletin, Varian Associates, Palo Alto U.S.A. (1959).  
-R.M. SILVERSTEIN et G.C. BASSLER, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley (1963).
- 41) D.H. WILLIAMS et I. FLEMING, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill Publishing Company Ltd., Maidenhead (1966).
- 42) G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, *J. Heterocyclic Chem.*, 8, 517, (1971).
- 43) K. ADLER et H. NIKLAS, *Annalen*, 585, 109 (1954).
- 44) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 207 (1963).

-----

