

N° d'ordre : 851

50376  
1980  
124

50376  
1980  
124

# THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

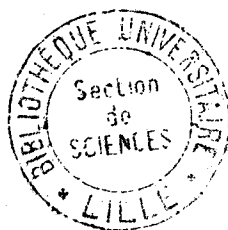
**DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE**

**Spécialité : Chimie Organique Fondamentale et Appliquée**

par

Chantal GUET

**SYNTHESE DE NOUVEAUX PHENOLS :  
DERIVES DE L'HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE**



Soutenue le 23 octobre 1980 devant la Commission d'Examen

MM. J.	LHOMME	Président
H.	SLIWA	Rapporteur
Ch.	LESPAGNOL	Examineur
D.	BLONDEAU	Examineur

B.U. LILLE 1



D 030 130653 8

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 - 1ère Classe

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
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. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
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 Ardré	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie
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. POUZET Pierre	Analyse Numérique
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 - 2ème Classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie Animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BOBE Bernard	Sciences Economiques
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie Minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M. BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Sciences de la Terre
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. COURBIS Bernard	Sciences Economiques
M. COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M. CRAMPON Norbert	Sciences de la Terre
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mme DACHARRY Monique	Géographie
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie Animale

M. DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M. DEPRES Gilbert	Physique du Solide et Cristallographie
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
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
Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
M. FOCT Jacques	Génie Mécanique
M. FONTAINE Hubert	Physique
M. FONTAINE Jacques	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. FOURNET Bernard	Biochimie Structurale
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREVET Patrick	Sciences Economiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. HOUDART René	Mathématiques
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEMAIRE Jean	Physique
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LEROY Jean-Marie	Méthodologie
M. LEROY Yves	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. LEVASSEUR Michel	Sciences Economiques
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
Mlle MARQUET Simone	Probabilités
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et Biochimie Appliquée
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie Organique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PETIT Francis	Chimie Organique, Minérale et Analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. PORCHET Maurice	Biologie
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislav	Electronique
M. RICHARD Alain	Biologie

M. RIETSCH François  
M. ROGALSKI Marc  
M. ROUSSEAU Jean-Paul  
M. ROY Jean-Claude  
M. SALAMA Pierre  
Mme SCHWARZBACH Yvette  
M. SCHAMPS Joël  
M. SIMON Michel  
M. SLIWA Henri  
M. SOMME Jean  
Mlle SPIK Geneviève  
M. STERBOUL François  
M. TAILLIEZ Roger  
M. THERY Pierre  
M. TOULOTTE Jean-Marc  
M. VANDORPE Bernard  
M. VILETTE Michel  
M. WALLART Francis  
M. WATERLOT Michel  
M. WERNER Georges  
Mme ZINN-JUSTIN Nicole

Chimie  
Analyse  
Physiologie Animale  
Psychophysiologie  
Sciences Economiques  
Mathématiques  
Physique  
Sociologie  
Chimie Organique  
Géographie  
Biochimie  
Informatique  
Biologie  
Electronique, Electrotechnique, Automatique  
Automatique  
Chimie Minérale  
Résistance des Matériaux  
Chimie  
Géologie Générale  
Informatique Fondamentale Appliquée  
Algèbre

Ce travail a été effectué au laboratoire de CHIMIE ORGANIQUE de l'UNIVERSITE DES SCIENCES et TECHNIQUES DE LILLE.

Je remercie Mr. 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 reconnaissante à Mr. le Professeur LHOMME de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury chargé d'examiner ce travail.

Mr. 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.

Je remercie également Mr. BLONDEAU d'avoir bien voulu juger ce travail, et de l'aide qu'il m'a apportée au cours de sa réalisation.

J'adresse mes remerciements à Mesdames RICART et SAINLEGER qui ont participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

# SOMMAIRE

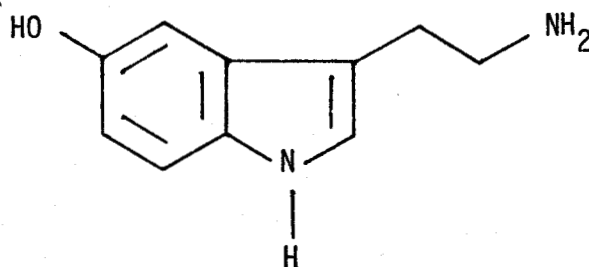
INTRODUCTION.....	p. 1
<u>Ie PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....</u>	<u>p. 4</u>
1. Rappel des synthèses d'indolizines.....	p. 5
2. Méthode de synthèse envisagée .....	p. 13
<u>IIe PARTIE : SYNTHÈSES D'HYDROXY-6 INDOLIZINES.....</u>	<u>p. 15</u>
Chapitre 1 : Synthèse de la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine....	p. 16
Chapitre 2 : Substitutions électrophiles données par la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine.....	p. 25
Chapitre 3 : Obtention d'hydroxy-6 indolizines substituées.....	p. 38
Chapitre 4 : Essais d'obtention d'hydroxy-6 indolizines à partir d'éthers phénacylés .....	p. 44
<u>IIIe PARTIE : REACTIVITE DU SOMMET-1 DE LA BENZYLOXY-6                     ACETYL-3 PHENYL-2 INDOLIZINE .....</u>	<u>p. 47</u>
1. Introduction d'un substituant sur le sommet-1.....	p. 48
2. Hydrogénolyse de la nitroso-1 indolizine.....	p. 50
CONCLUSION .....	p. 52
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	p. 53

## INTRODUCTION

---

La fonction phénol est très souvent présente, soit à l'état libre, soit sous forme d'éther ou d'ester, dans les composés naturels ou les substances pharmacologiques.

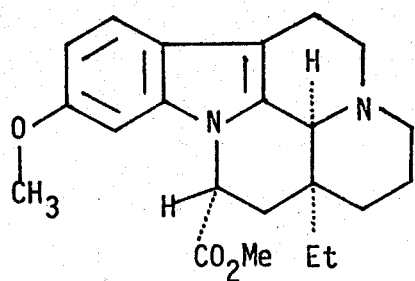
Ainsi, dans la série des indoles, les dérivés de l'hydroxy-5 indole, comme la sérotonine 1, sont bien connus pour leur activité biologique.



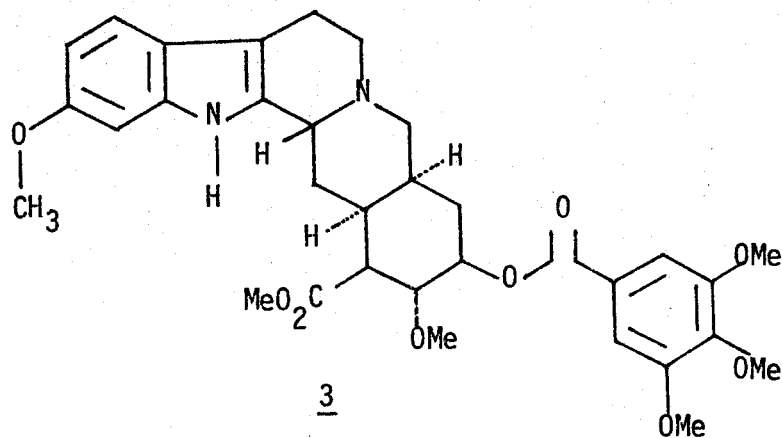
1

On peut également citer certains dérivés de l'hydroxy-6 indole, telles la vincine 2 et la réserpine 3 qui présente des propriétés tranquillisantes.



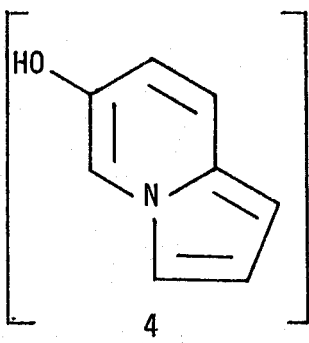


2



3

Le présent travail est consacré à la série des hydroxy-6 indolizines 4, isostères d'hydroxy-6 indoles.



4

En effet, on ne connaît aucun phénol indolizinique simple ; ce n'est que récemment que la synthèse de l'hydroxy-8 indolizine, sous la forme protégée d'ester acétique, a pu être réalisée au laboratoire par D. BLONDEAU (1). Nous nous sommes proposés d'enrichir cette nouvelle classe de phénols par des représentants de la série des hydroxy-6 indolizines. Celles-ci paraissent en effet accessibles à partir de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine, dont l'hydroxyle en -3 préfigure la fonction phénol souhaitée en position -6 de l'indolizine.

*Notre exposé comprendra les parties suivantes :*

- I. Rappels bibliographiques.
- II. Synthèse d'hydroxy-6 indolizines.
- III. Réactivité du sommet -1 de l'acétyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine.

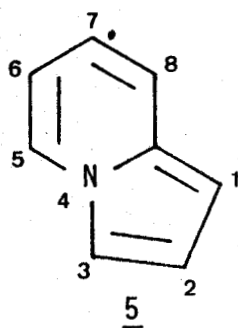
-----

PREMIERE PARTIE

---

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'indolizine 5 fut découverte par ANGELI (2) en 1890 et préparée pour la première fois en 1912 par SCHOLTZ (3), par action de l'anhydride acétique sur l' $\alpha$ -picoline.



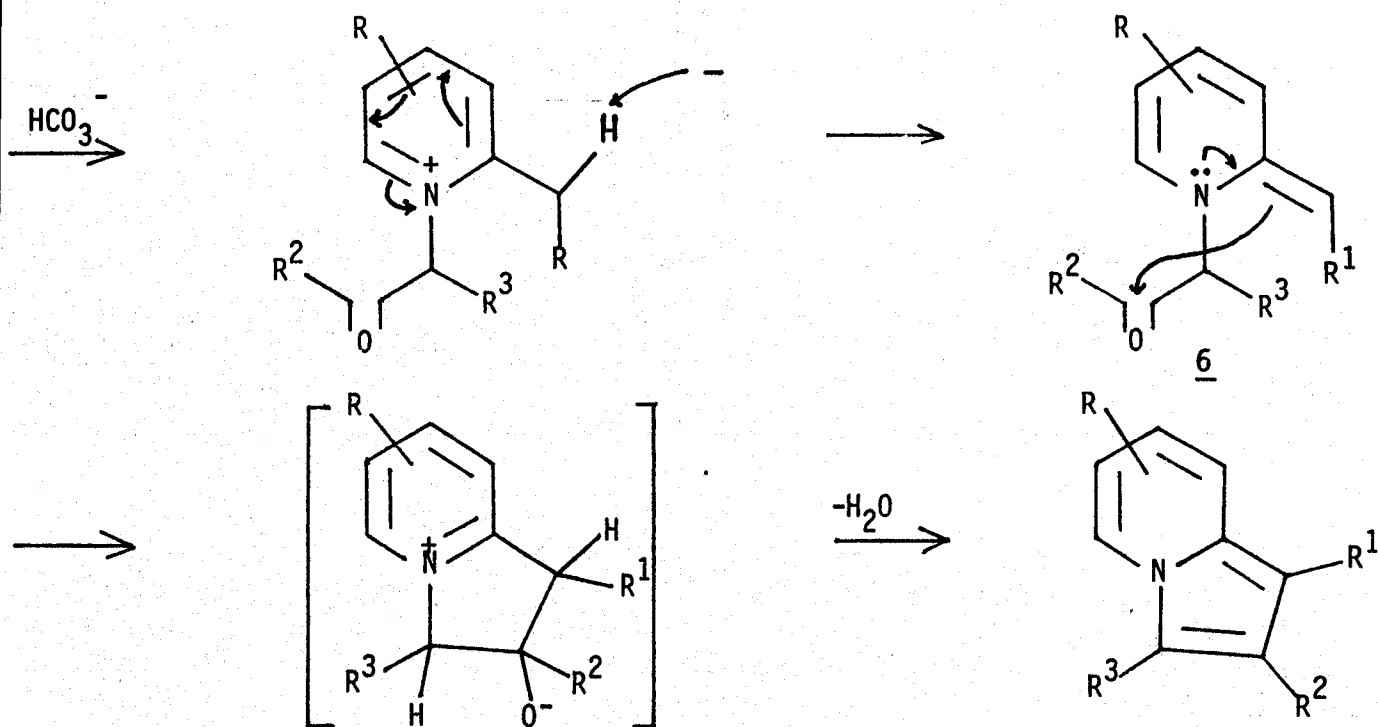
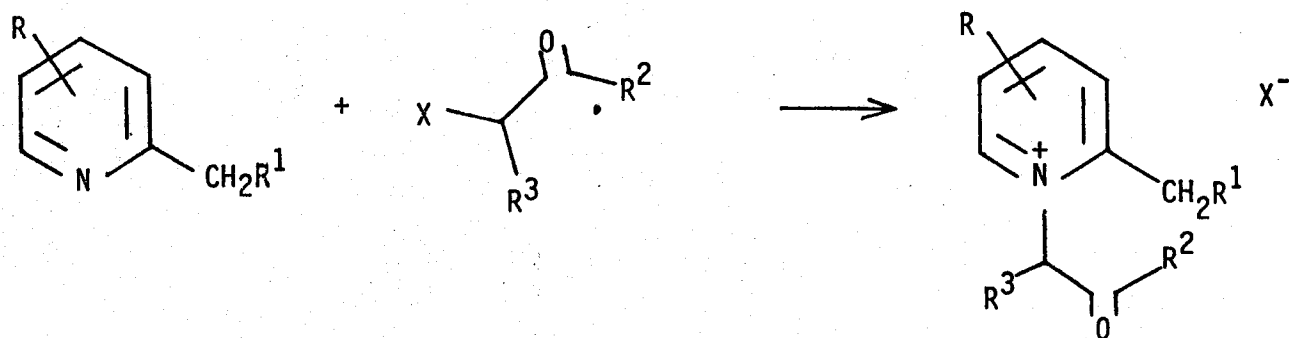
L'indolizine est particulièrement intéressante du fait de son analogie avec l'indole. En effet, comme ce dernier, elle possède dix électrons  $p$  ou  $\pi$  délocalisés qui lui confèrent son aromaticité ; son énergie de résonance est évaluée à 52-62 Kcal/mole, valeur qui est légèrement supérieure à celle de l'indole (41 à 58 Kcal/mole) (4).

## I. RAPPEL DES SYNTHÈSES D'INDOLIZINES.

### 1. REACTION DE TSCHITSCHIBABIN.

Cette méthode de synthèse, mise au point par TSCHITSCHIBABIN en 1927 (5), est la plus utilisée car elle permet de conduire à des indolizines

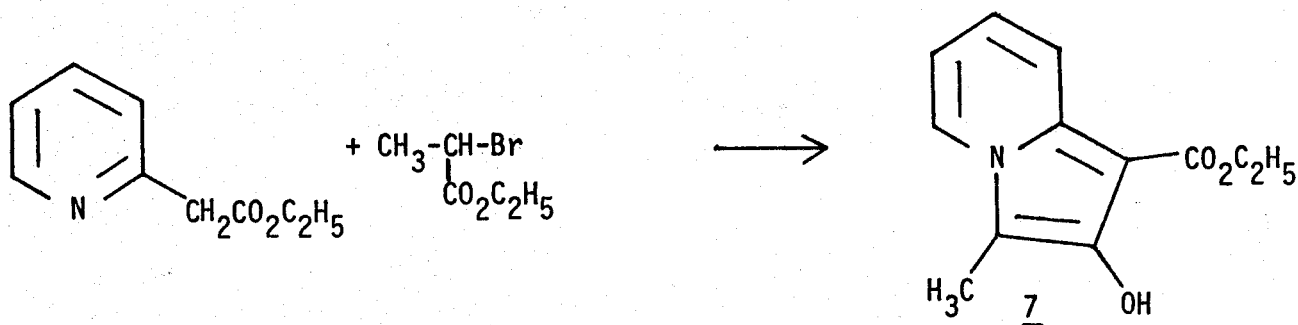
très diversement substituées. Elle comporte la quaternarisation d'une pyridine-2 substituée au moyen d'une cétone  $\alpha$ -halogénée, suivie d'une cyclisation intramoléculaire du sel formé sous l'action d'une base faible, en général le bicarbonate de sodium. La réaction fait intervenir une anhydrobase intermédiaire 6 qui effectue l'attaque intramoléculaire du carbonyle cétonique. L'alcool résultant se réaromatise par perte d'une molécule d'eau.



Si cette réaction conduit à de nombreuses indolizines diversement substituées en -1, -2 ou -3, on notera qu'elle ne permet pas

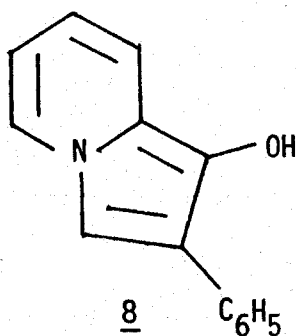
d'obtenir l'indolizine elle-même du fait de l'échec de la condensation de l' $\alpha$ -picoline avec le bromoacétaldéhyde.

Une réaction similaire, utilisant un  $\alpha$ -bromoester au lieu d'une  $\alpha$ -bromocétone, a conduit BRAGG (6) au produit 7, qui constitue la première hydroxyindolizine connue.



On notera que la fonction phénol est alors portée par le cycle pyrrolique et que ce dernier est par ailleurs substitué.

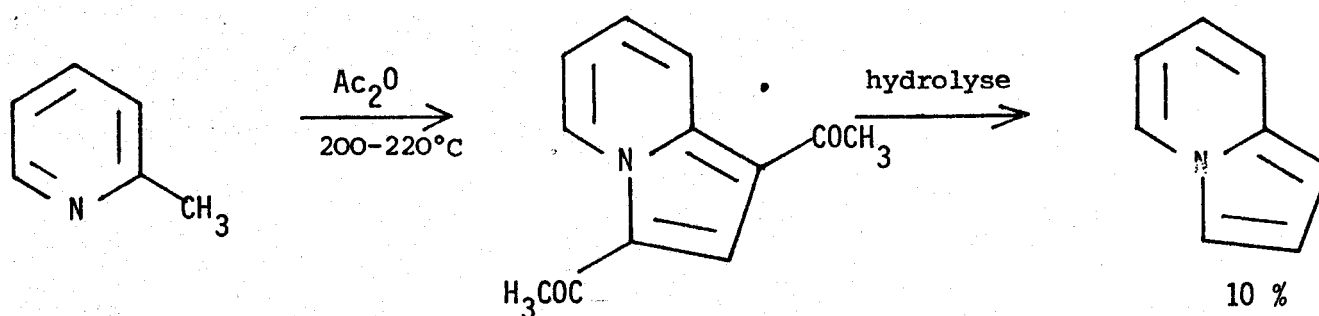
Un autre phénol indolizinique plus simple a pu être également préparé par la réaction de TSCHITSCHIBABIN : il s'agit de l'hydroxy-1 phényl-2 indolizine 8, obtenue par action du bromure de phénacyle sur l'hydroxyméthyl-2 pyridine (7).



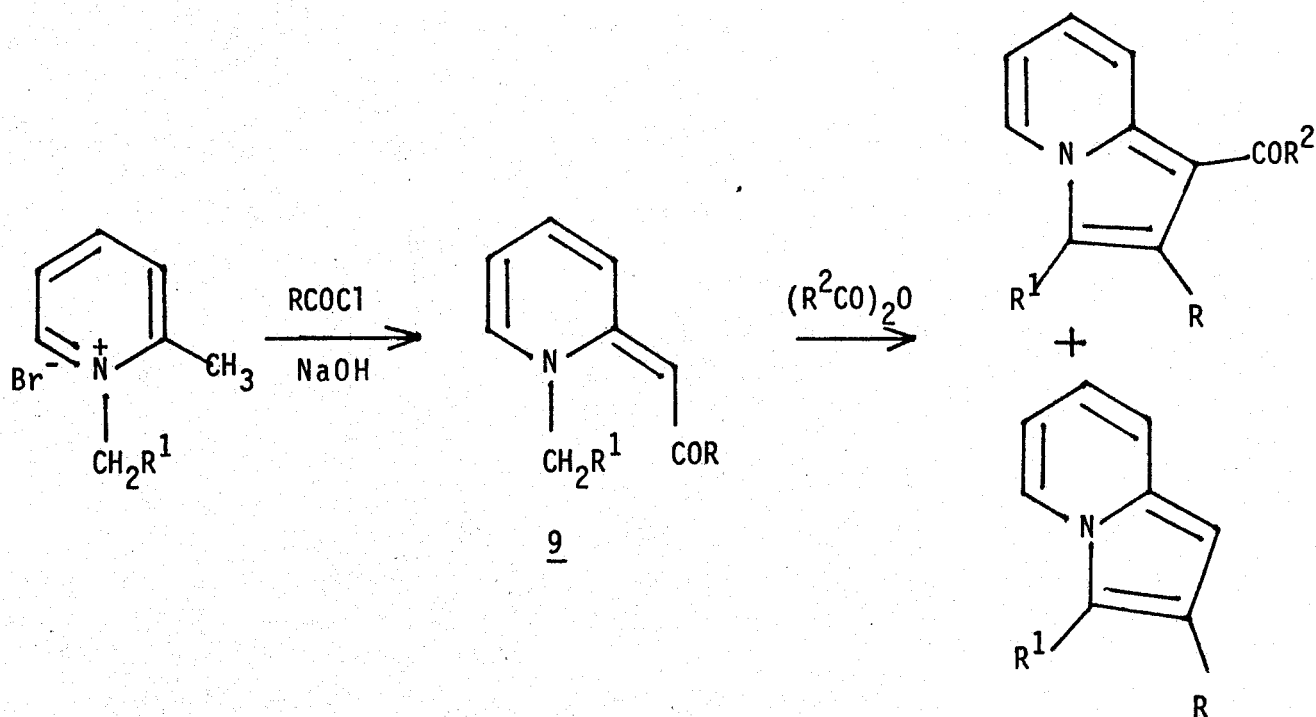
Ce phénol est particulièrement instable ; il n'a pu être isolé qu'à l'état de chlorhydrate et a été caractérisé sous forme d'ester benzoïque.

## 2. CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES UTILISANT L'ANHYDRIDE ACETIQUE.

La réaction de SCHOLTZ (3), qui constitue la première synthèse de l'indolizine par action de l'anhydride acétique sur l' $\alpha$ -picoline, est peu utilisée en raison des faibles rendements qu'elle donne :



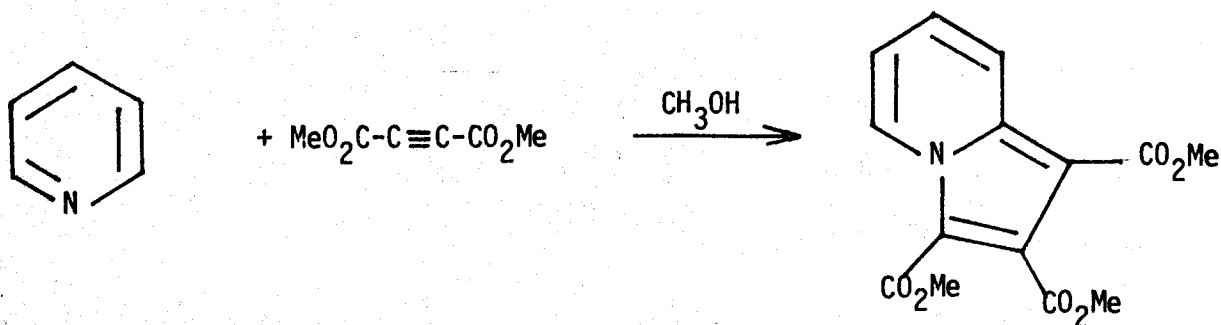
Par contre, la cyclisation, par des anhydrides d'acides, d'acylanhydrobases 9 résultant de l'action d'un chlorure d'acide sur un sel de *N*-alkyl  $\alpha$ -picolinium conduit à des indolizines, par formation de leur liaison 2-3, avec des rendements satisfaisants (8, 9, 10, 11, 12) suivant le schéma :



### 3. REACTIONS DE CYCLOADDITION.

#### a) CYCLOADDITIONS NON POLAIRES.

La réaction des pyridines et picolines avec des composés acétyléniques fut étudiée pour la première fois par *DIELS* (13). Elle conduit à des produits de condensation divers parmi lesquels des indolizines peuvent être isolées.

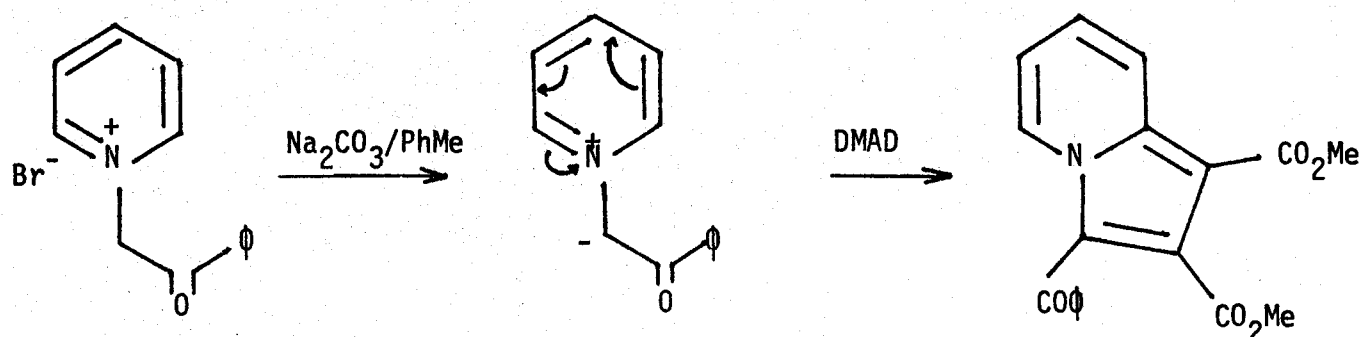


Mais de bien meilleurs résultats sont obtenus par les cycloadditions de type dipolaire.

#### b) CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES.

Le substrat de ce type de réaction est cette fois un sel de pyridinium dérivé d'une  $\alpha$ -bromocétone. L'action d'une base le transforme en ylure qui se comporte en dipôle 1-3 vis-à-vis d'un dipolarophile comme l'acétylène dicarboxylate de méthyle (14).

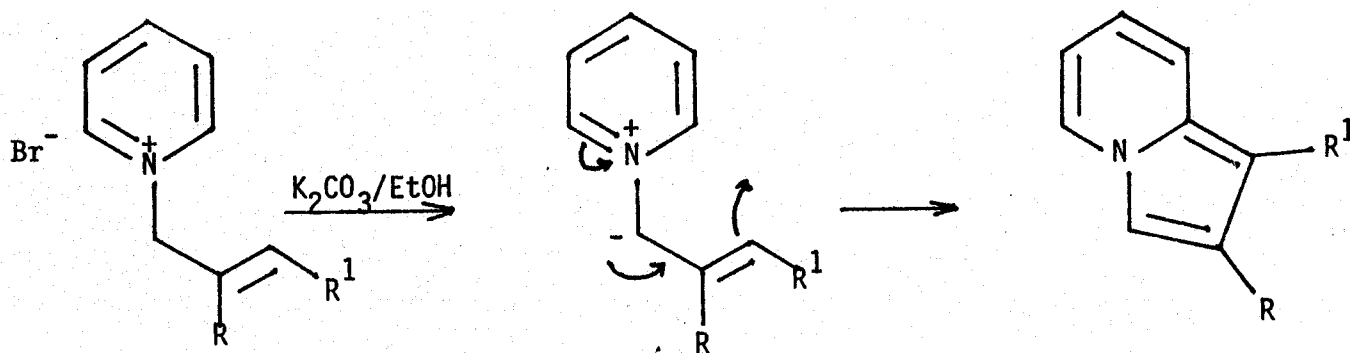




*Le grand avantage de cette synthèse est que sa mise en oeuvre est facile et qu'elle ne requiert que deux étapes au maximum.*

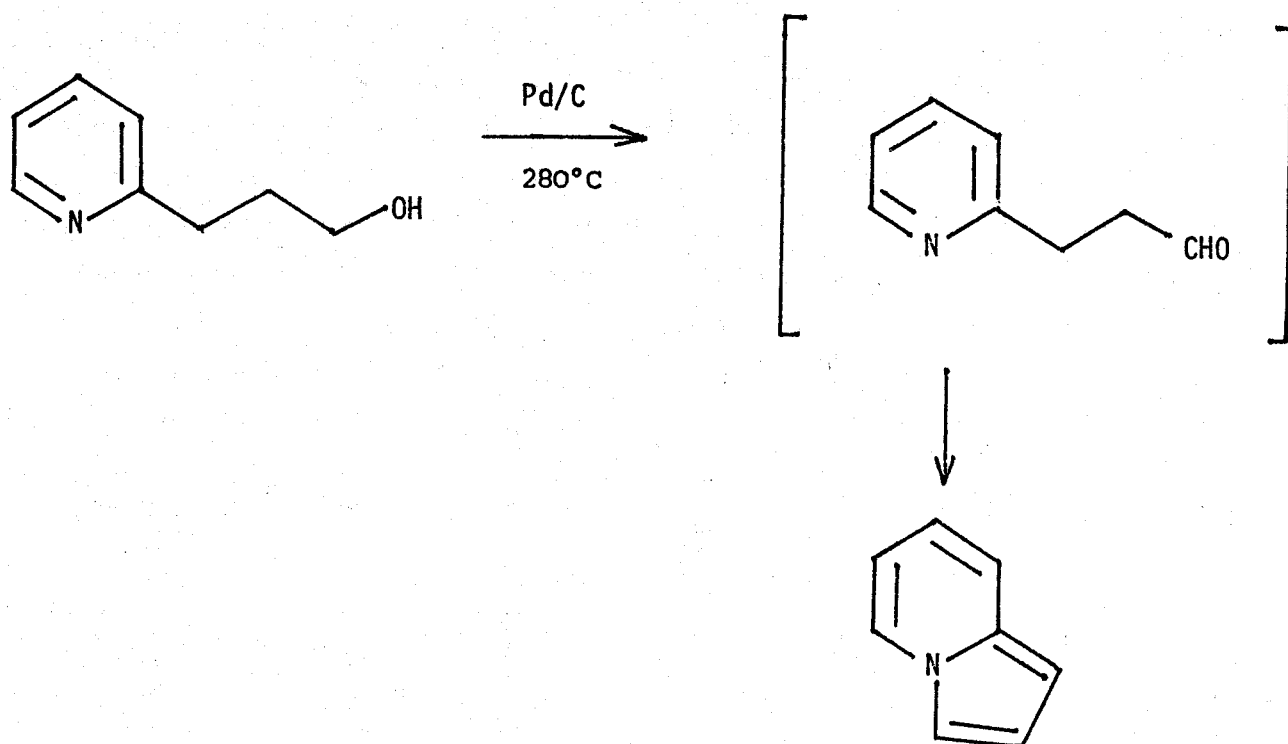
*Ce type de réaction étant très sensible aux effets électroniques et stériques, les substituants introduits en position 1,2 ou 3 seront toujours relativement petits et électroattracteurs.*

*Des chercheurs japonais (15) ont mis également en évidence des cyclisations d'ylures de pyridinium de type 1-5 :*



#### 4. FERMETURE DU CYCLE EN POSITION-3,4.

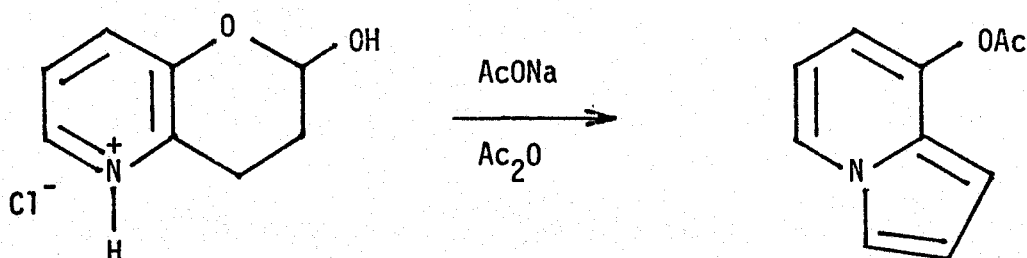
*Cette voie est particulièrement intéressante car elle permet d'obtenir des indolizines non substituées sur le cycle pyrrolique. Ainsi, BOEKELHEIDE (16) a préparé l'indolizine elle-même par cyclisation à  $280^\circ\text{C}$  du (pyridyl-2')-3 propanol-1.*



La réaction fait intervenir une deshydrogénation conduisant au (pyridyl-2')-3 propanal, aldéhyde réputé instable, lequel subit une cyclodeshydratation en indolizine.

## 5. AUTRES METHODES.

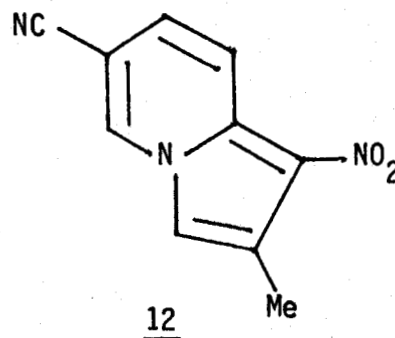
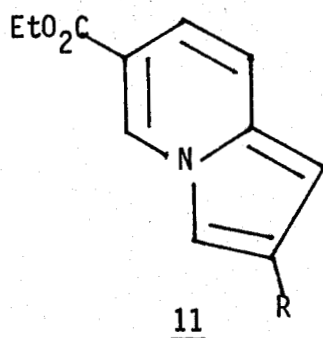
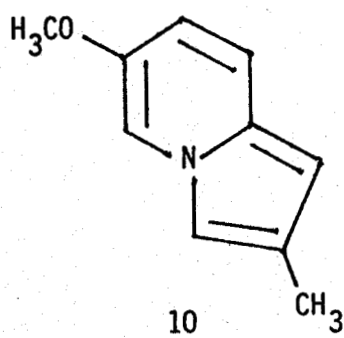
Parmi ces diverses synthèses, nous citerons plus particulièrement celle mise au point au laboratoire par D. BLONDEAU (17). Cette méthode fait appel à la conversion hétérocyclique, sous l'action de l'anhydride acétique, de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne, dans lequel l'intermédiaire aldéhydique de la réaction de BOEKELHEIDE est masqué sous forme d'hémiacétal. Elle conduit à l'acétoxy-8 indolizine qui constitue un précurseur immédiat d'un nouveau phénol instable : l'hydroxy-8 indolizine.



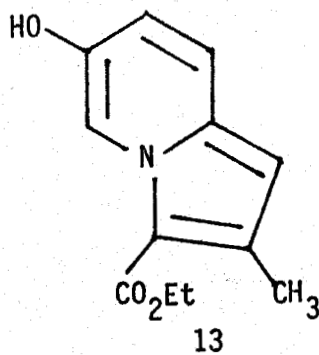
## 6. CONCLUSION.

En conclusion de ces rappels bibliographiques, on remarquera que la plupart des méthodes de synthèse conduisent à des indolizines substituées sur leur noyau pyrrolique. Parmi celles-ci, on dénombre quelques rares exemples d'indolizinsols substitués dans lesquels la fonction phénol apparaît également au niveau du cycle pyrrolique.

Quant aux indolizines fonctionnalisées au niveau du cycle pyridinique, elles sont relativement peu connues, c'est ainsi que parmi les dérivés les plus simples fonctionnalisés en position-6, on peut citer les exemples suivants (18, 19, 20) :



Parmi ceux-ci, on notera que la méthoxy-6 méthyl-2 indolizine représente un éther d'hydroxy-6 indolizine ; un indolizinsol-6 substitué a même été décrit : il s'agit du dérivé 13 que DAINIS isola lors de la purification par chromatographie sur colonne d'alumine de l'ester acétique correspondant (21).

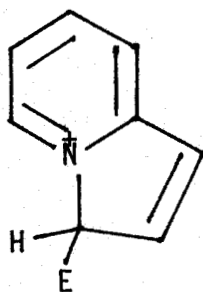
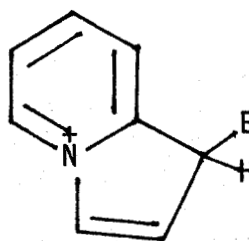


## II. METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE.

Pour accéder à des hydroxy indolizines, on ne peut envisager une substitution au niveau du cycle indolizinique. En effet, les réactions de substitution sur les indolizines (alkylation, acylation, formylation, nitration,...) sont toutes de type électrophile ; la substitution nucléophile ne se produit qu'exceptionnellement par suite de la présence d'un groupe fortement attracteur, comme dans le cas de la nitro-8 méthyl-2 (ou phényl-2) indolizine qui peut être aminée en position-5 (22).

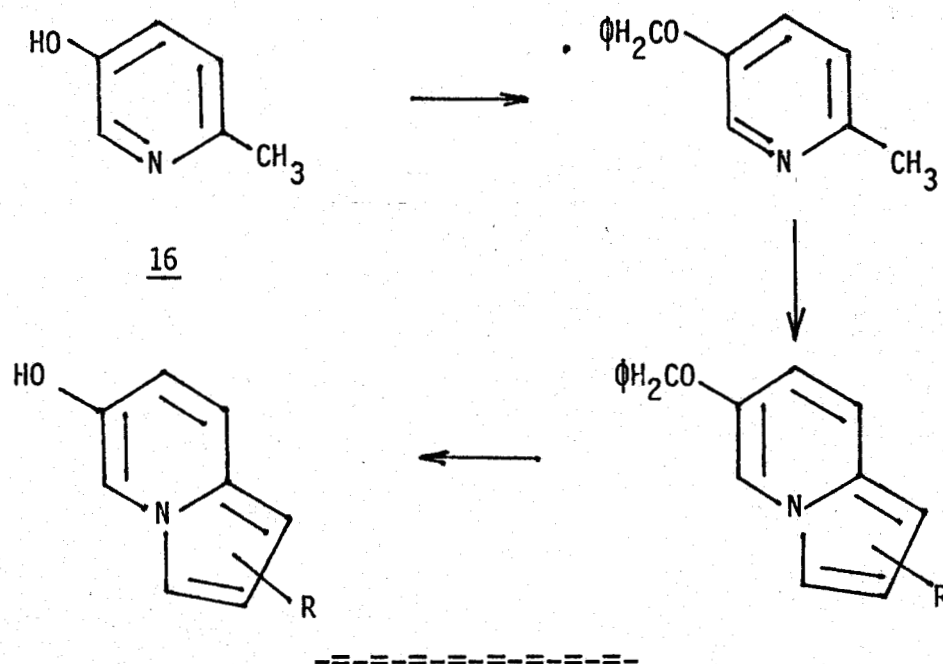
Les études de réactivité de l'indolizine (23) montrent que les positions réactives vis-à-vis des substitutions électrophiles sont, dans l'ordre, les sommets 3 et 1.

Le mécanisme de ces substitutions fait intervenir alors les intermédiaires 14 ou 15, dits intermédiaires de WHELAND, dans lesquels l'aromaticité de la pyridine est conservée.

1415

Pour obtenir une hydroxy-6 indolizine, il est donc nécessaire de partir d'une pyridine déjà fonctionnalisée. L'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 16, qui a l'avantage d'être commercialisée, nous a paru être le dérivé le plus approprié au but poursuivi dans la mesure

où elle pouvait se prêter à la synthèse de TSCHITSCHIBABIN. Il sera toutefois nécessaire de bloquer la fonction phénol pour éviter son interaction avec les réactifs utilisés. Le groupement protecteur introduit devra permettre la libération ultérieure de la fonction phénol dans des conditions relativement douces ; c'est la raison pour laquelle nous avons choisi une protection sous forme d'éther benzylique dont l'hydrogénolyse est aisée. Le schéma de synthèse retenu est donc le suivant :



DEUXIEME PARTIE

-----

SYNTHESES D'HYDROXY-6 INDOLIZINES

# - CHAPITRE I -

---

## SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-6 PHÉNYL-2 INDOLIZINE

Nous allons ici étudier le passage de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine à la structure indolizinique. Dans un premier temps, nous allons protéger la fonction hydroxyle, puis effectuer la synthèse de l'indolizine par une réaction de TSCHITSCHIBABIN (5).

### 1. PROTECTION DE LA FONCTION PHENOL.

#### - Synthèse.

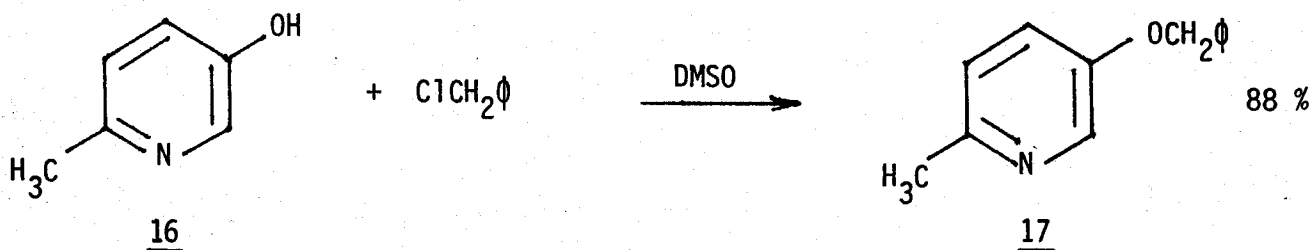
Nous avons réalisé ce blocage sous forme d'éther benzylique, qui permet la régénération de la fonction phénol par hydrogénolyse dans des conditions relativement douces.

La plupart des alkylations de pyridinols-3 citées dans la littérature ne conduisent aux produits de O-alkylation qu'avec de faibles rendements, du fait d'une réaction concurrente de N-alkylation (24,25), cette dernière étant prépondérante dans les solvants protiques comme le méthanol.

Par contre, en opérant dans un solvant dipolaire aprotique comme le DMSO, NEDENSKOV (26) observe préférentiellement une O-alkylation des sels de sodium de pyridinols-3. Cette différence de comportement résulte

d'effets de solvation spécifique et peut s'interpréter à l'aide de la théorie HSAB de PEARSON (27). Alors que le DMSO accroît la nucléophilie de l'anion phénate du fait de la solvation spécifique du cation sodium, favorisant ainsi l'O-alkylation, par contre, le méthanol, acide dur, solvate davantage l'oxygène qui constitue une base plus dure que l'azote pyridinique, de sorte que la N-alkylation devient prépondérante dans ce cas.

En opérant dans le DMSO, nous avons effectivement obtenu la benzyloxy-3 méthyl-6 pyridine 17 par action du chlorure de benzyle sur l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 16.



#### - Etude structurale.

La structure de cet éther est confirmée par l'étude spectrographique IR et de RMN.

En INFRA-ROUGE, on note la disparition de la bande d'absorption due à la fonction phénol. Les vibrations de liaisons C-H aromatiques donnent une série de bandes à 3090 et 3060 cm<sup>-1</sup>, tandis que le groupe CH<sub>3</sub> se caractérise par une



absorption à  $2950\text{ cm}^{-1}$ . Les vibrations  $\nu_{\text{C=C}}$  et  $\nu_{\text{C=N}}$  des cycles aromatiques donnent naissance à plusieurs bandes d'absorption situées à  $1580$ ,  $1500$ ,  $1490$  et  $1475\text{ cm}^{-1}$ .

Quant à la fonction éther, elle se caractérise par les absorptions à  $1275\text{ cm}^{-1}$  et à  $1035\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations d'élongation  $\nu_{\text{C-O}}$  respectivement antisymétrique et symétrique des éthers arylaliphatiques.

Le SPECTRE de RMN reproduit ci-dessous est en accord avec une structure de pyridine-3,6 disubstituée ; l'absence de proton échangeable par action de l'eau lourde montre qu'il s'agit bien du produit de O-alkylation et non du sel de N-alkylpyridinium.

$\delta$ (ppm)	multiplicité spectrale	Attribution
2,45	singulet	3H du méthyle
4,98	singulet	2H du $\text{CH}_2$ benzylique
6,85 $\langle \delta \rangle$ 7,15	multiplet	2H pyridiniques $\beta$ et $\gamma$
7,15 $\langle \delta \rangle$ 7,53	multiplet	5H benzéniques
8,27	d.doublet	1H pyridinique en $\alpha$

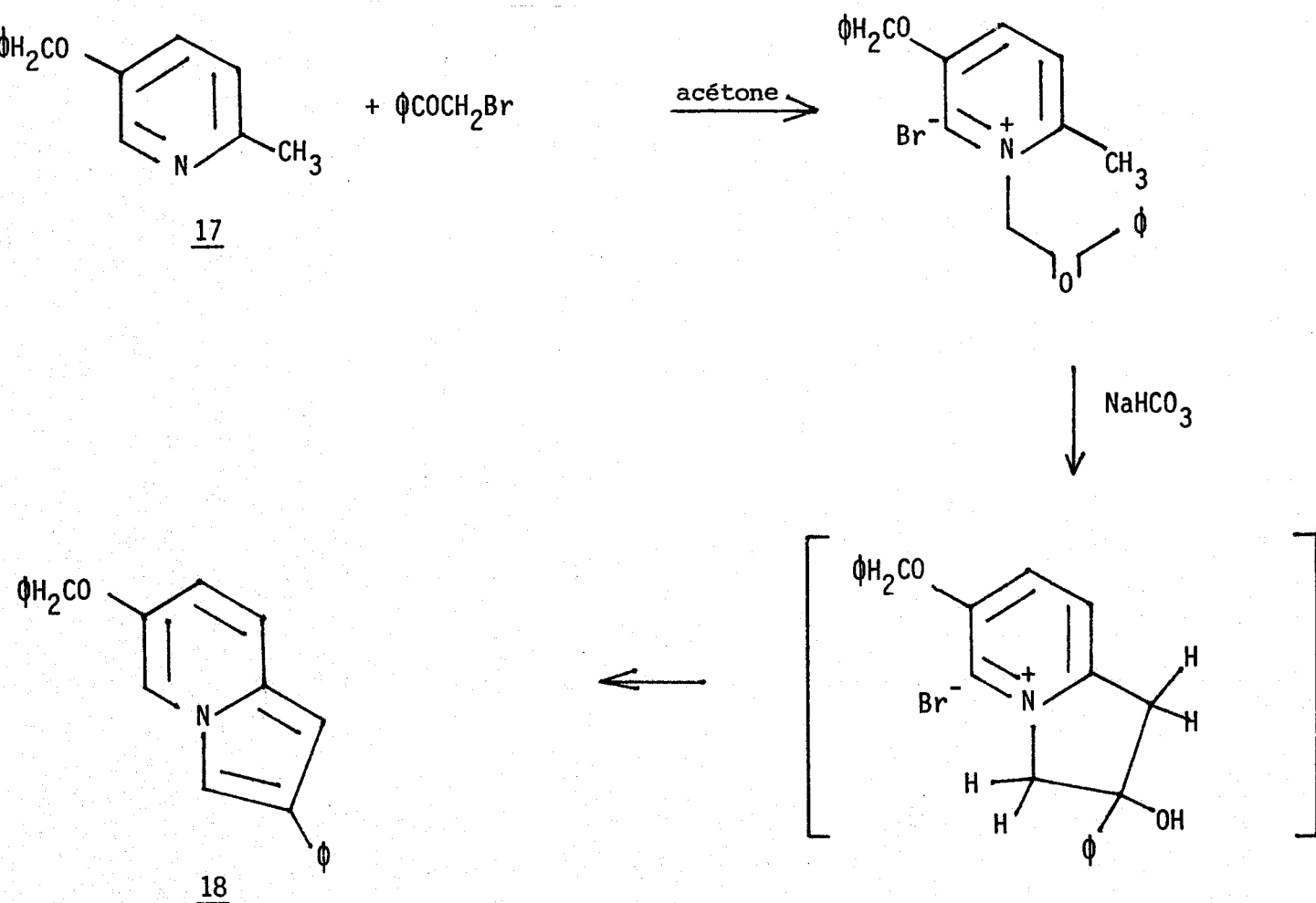
## 2. PREPARATION DE LA BENZYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE.

### - Synthèse.

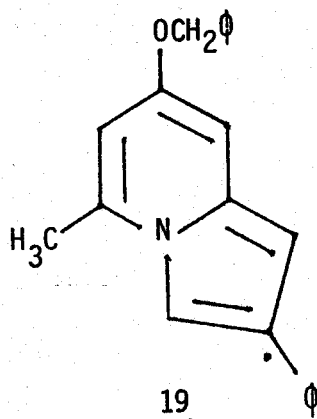
Nous avons utilisé la méthode de TSCHITSCHIBABIN qui est la plus classique et qui a été largement utilisée pour obtenir avec de bons rendements des indolizines diversement substituées en position-2 et/ou -3 (5,28). Rappelons en effet qu'il n'est pas possible d'obtenir par cette méthode l'indolizine elle-même (16). Par contre, la méthyl-2 et

la phényl-2 indolizine s'obtiennent aisément au départ de l' $\alpha$ -picoline et de la bromoacétone ou du bromure de phénacyle ; les rendements étant meilleurs dans ce dernier cas, nous avons choisi de préparer la benzyl-oxy-6 phényl-2 indolizine.

La synthèse se fait en deux étapes : formation du sel de pyridinium par action du bromure de phénacyle, suivie de la cyclisation par le bicarbonate de sodium.



Signalons que AMES (29) a ainsi préparé l'indolizine 19 à partir de la benzyloxy-4 diméthyl-2,6 pyridine, mais obtenait de très mauvais rendements car il observait une débenzylation qui conduisait à la diméthyl-2,6 phénacyl-1 pyridone-4.



Dans notre cas, nous n'observons pas de débenzylation (les éthers d'hydroxy-3 pyridine étant plus stables que les éthers dérivés de l'hydroxy-4 pyridine), de sorte que nous obtenons la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine 18 avec un rendement global de 61 %.

#### - Etude structurale.

La structure de ce dérivé est confirmée par l'étude IR, RMN et de spectrométrie de masse.

En *INFRA-ROUGE*, le cycle indolizine se caractérise par des bandes d'absorption situées entre  $1630$  et  $1510\text{ cm}^{-1}$  (30). On observe effectivement une bande à  $1620\text{ cm}^{-1}$  qui, absente dans le produit de départ, peut être attribuée au cycle indolizine.

La présence de deux substituants phényles, dont l'un est conjugué, se traduit par des bandes d'absorption à  $1600$ ,  $1520$  et  $1460\text{ cm}^{-1}$  dont les deux premières peuvent recouvrir également une absorption du cycle indolizine.

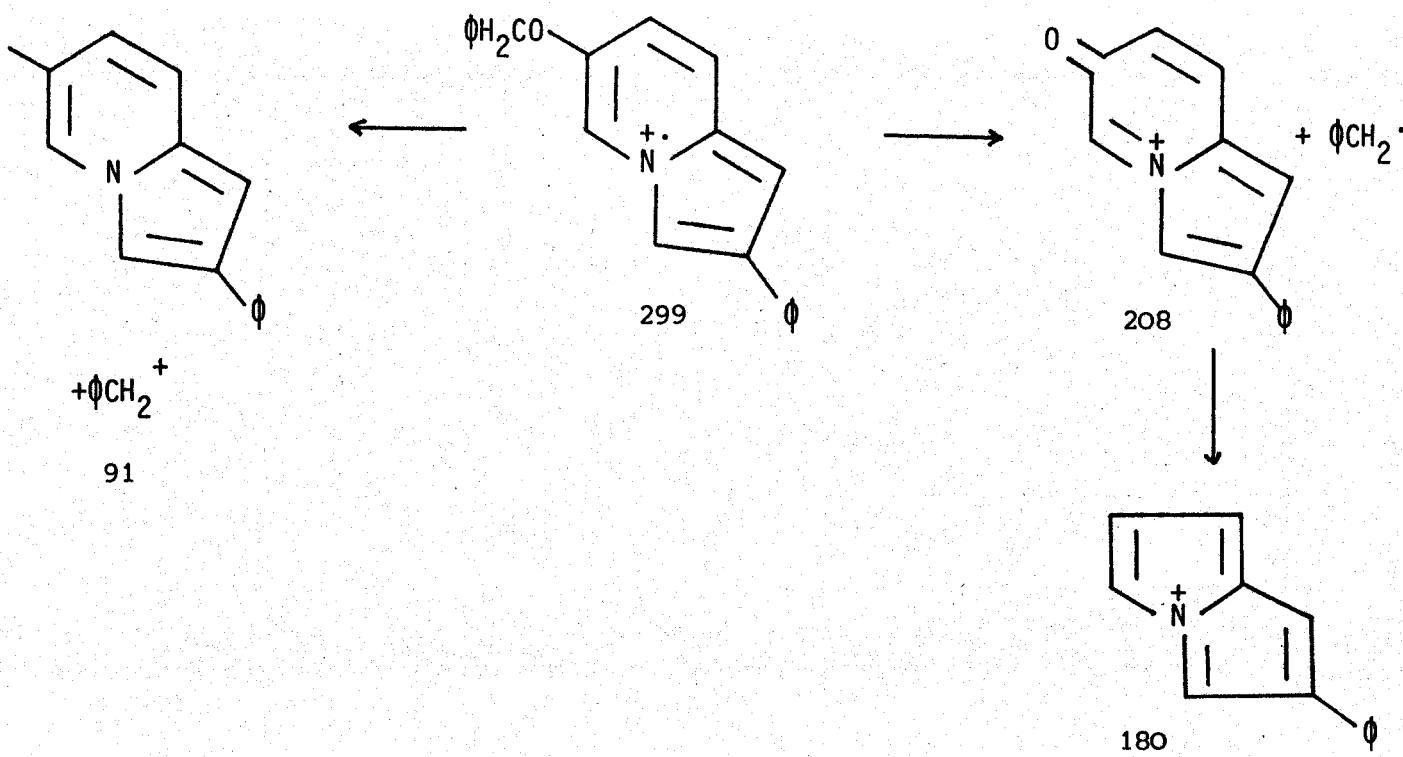
En R.M.N., la présence des substituants phényle et benzyloxy conduit à une superposition des signaux dans la région des protons aromatiques, qui ne permet pas d'effectuer d'attribution précise, hormis celle des signaux dûs à  $H_1$  et à  $H_7$ .

Le premier est un singulet situé à 6,55 ppm, se superposant au doublet dédoublé du proton  $H_7$  couplé avec  $H_8$  et  $H_5$  ( $\delta = 6,48$  ppm). Le méthylène du groupe benzyloxy se caractérise par un singulet situé à 4,9 ppm.

Le SPECTRE de MASSE se caractérise par un pic moléculaire ( $m = 299$ ) important (54 %) et par un pic principal situé à  $m = 208$  correspondant à la perte du fragment neutre benzyle, en accord avec la coupure en  $\alpha$  fréquente chez les éthers. Mais cette même coupure peut conduire également à l'ion benzyle de masse 91, qui constitue effectivement le second pic le plus important du spectre (87 %).

Intermédiairement, on note un pic à  $m = 180$  (57 %) qui correspond vraisemblablement à une perte de CO à partir de l'ion principal.

Le tableau suivant résume ces fragmentations :

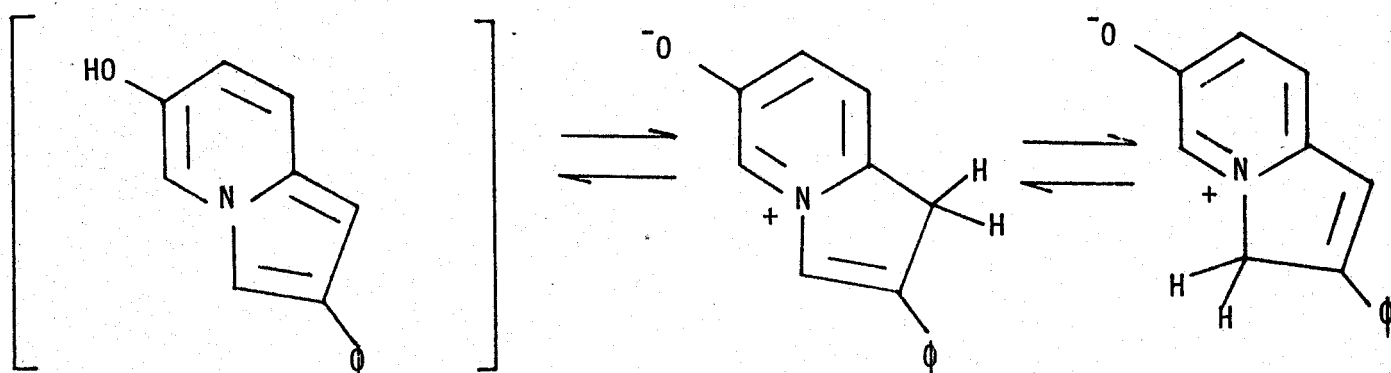


### 3. INSTABILITE DE L'HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE.

Les essais d'hydrogénolyse effectués sur la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine ne nous ont pas permis d'isoler le phénol libre correspondant. Par action de l'hydrogène, en présence de palladium, sous une pression de 3 atmosphères pendant 5 heures à 45°C, en solution dans l'éthanol, on ne récupère plus l'éther benzylique ; mais le traitement du milieu réactionnel ne conduit qu'à des goudrons.

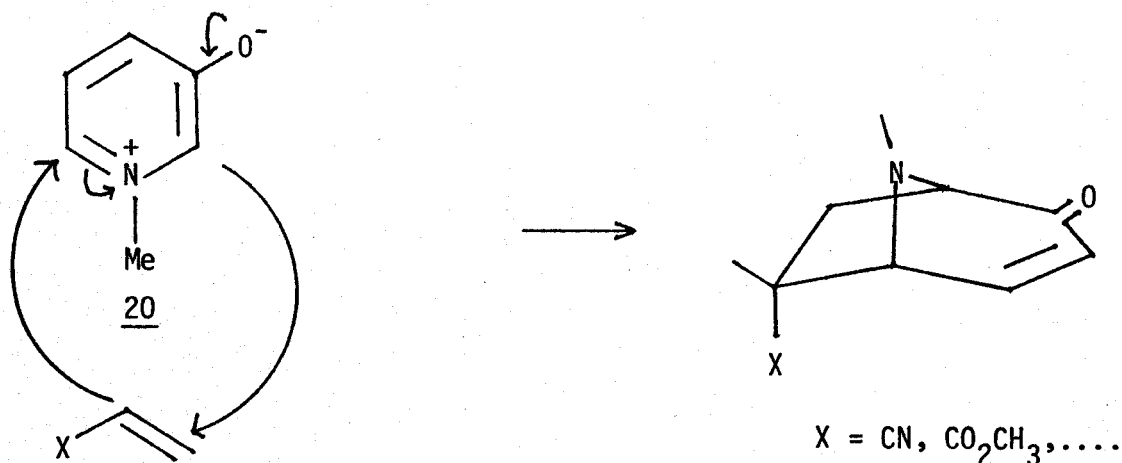
Comme nous le verrons par la suite, l'hydrogénolyse a bien lieu dans ces conditions ; l'instabilité du phénol formé doit être la cause de la résinification observée. Aussi avons-nous tenté de piéger le phényl-2 indolizinol-6 sous forme de son ester acétique en effectuant l'hydrogénolyse en milieu anhydride acétique, mais, là encore, nous n'avons récupéré que des polymères.

Pour expliquer l'instabilité de la structure hydroxy-6 indolizine, on peut avancer l'hypothèse suivante, analogue à celle émise par D. BLONDEAU pour rendre compte de l'instabilité de l'hydroxy-8 indolizine (1). L'hydroxy-6 indolizine se prêterait à une tautomérie résultant d'un transfert de proton entre sa fonction phénol acide et son cycle pyrrolique basique. Il en résulterait un amphi-ion pouvant présenter a priori les structures suivantes :

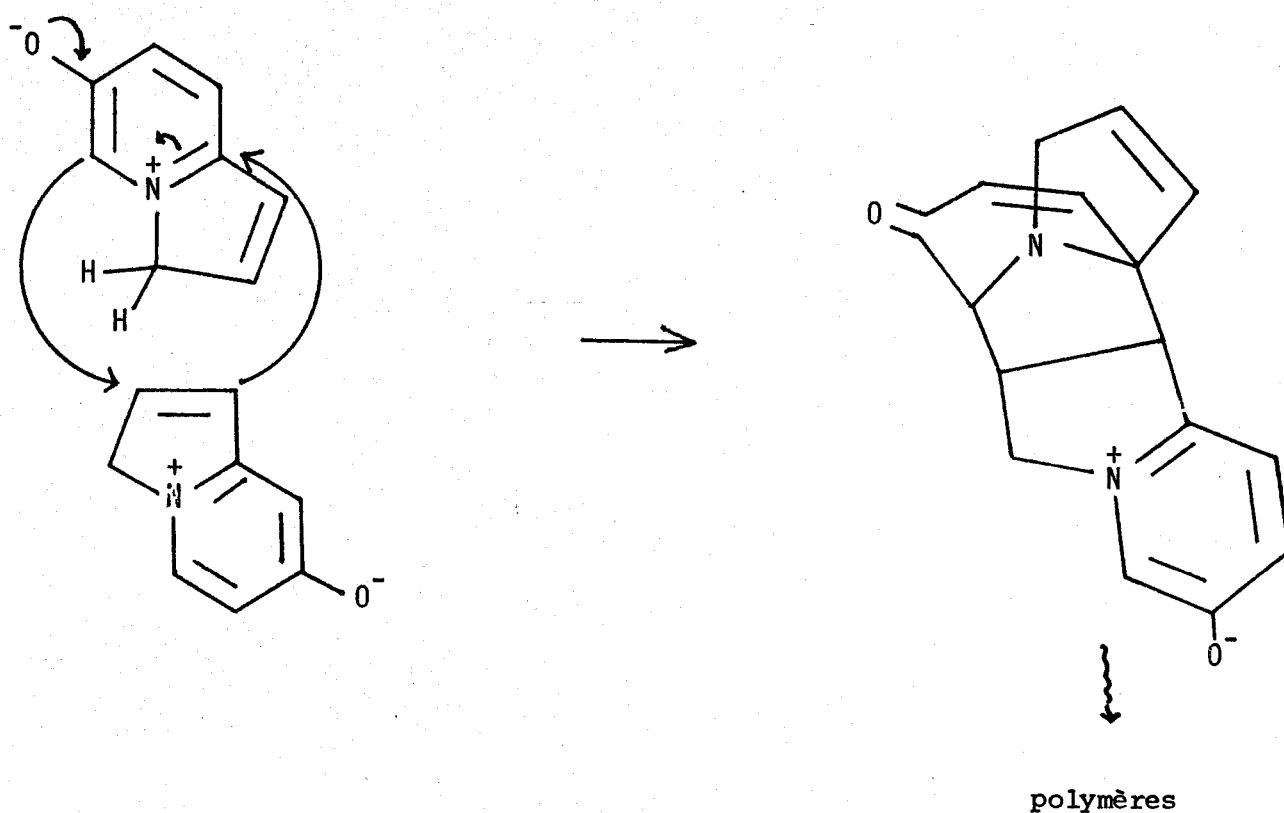


La forme protonée en -3 est certainement prépondérante puisque les indolizines non substituées en -3 subissent en milieu acide une protonation qui affecte essentiellement le sommet -3 comme le montrent les études de spectroscopie UV réalisées par ARMAREGO (31, 32) ; ces résultats sont en accord avec la plus grande réactivité du sommet -3 vis-à-vis des substitutions électrophiles.

On peut comparer la bétaine résultante avec l'ion oxydo-3 méthyl-1 pyridinium 20 qui réagit avec les oléfines électrophiles comme l'a démontré KATRITZKY (33) :



Dans le cas de l'hydroxy-6 indolizine, les formes protonées en équilibre peuvent jouer à la fois le rôle de l'amphi-ion oxydo-3 méthyl-1 pyridinium 20 et celui de l'oléfine électrophile. Des condensations intermoléculaires sont alors possibles :



Le dimère résultant présente également une structure d'ion oxydo-3 pyridinium susceptible de réagir à nouveau sur une troisième molécule jouant le rôle d'oléfine électrophile ; un tel processus serait responsable de la polymérisation observée.

On peut donc penser qu'en diminuant la basicité de l'indolizine par un substituant attracteur en position -3, le transfert de proton sera défavorisé, et, par suite, l'hydroxy-indolizine stabilisée. D. BLONDEAU a ainsi pu préparer des hydroxy-8 indolizines substituées par un groupe attracteur sur le sommet -3.

De la même façon, l'introduction de substituants mésomères attracteurs en position -3, conjugués avec le cycle indolizinique devrait permettre l'isolement d'hydroxy-6 indolizines. Nous nous sommes de plus proposé de vérifier que la réduction du groupe mésomère attracteur s'accompagne alors de la destabilisation de la structure phénolique.

## - CHAPITRE II -

---

### SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES DONNÉES PAR LA BENZYLOXY-6 PHÉNYL-2 INDOLIZINE

*Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, les positions réactives des indolizines vis-à-vis des substitutions électrophiles sont, dans l'ordre, les sommets 3 et 1. Nous pouvons donc introduire directement divers substituants sur la position -3, lesquels stabiliseront la molécule lors de la coupure de l'éther.*

*Nous décrirons successivement : l'acétylation, la benzoylation, l'éthoxalylation et la nitrosation, ainsi que les essais de condensation avec le chloroformiate d'éthyle et avec le réactif de VIELSMEIER. Nous avons également étudié l'action de l'acétylène dicarboxylate de méthyle sur la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine.*

#### 1. REACTIONS D'ACYLATION.

*Les indolizines sont facilement acylées en position-3 par action des anhydrides d'acide en présence du sel de sodium de l'acide correspondant. Cette acylation peut également être réalisée au moyen de chlorures d'acide aromatiques ou de chlorures particulièrement réactifs comme le chlorure d'éthoxalyle (12, 34, 35).*

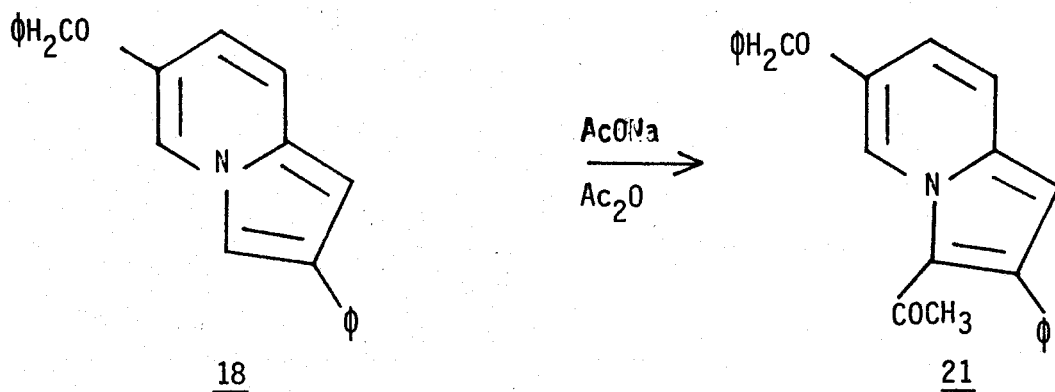


Nous avons utilisé ces réactions pour la préparation de diverses acyl-3 benzyloxy-6 indolizines.

a. Synthèse.

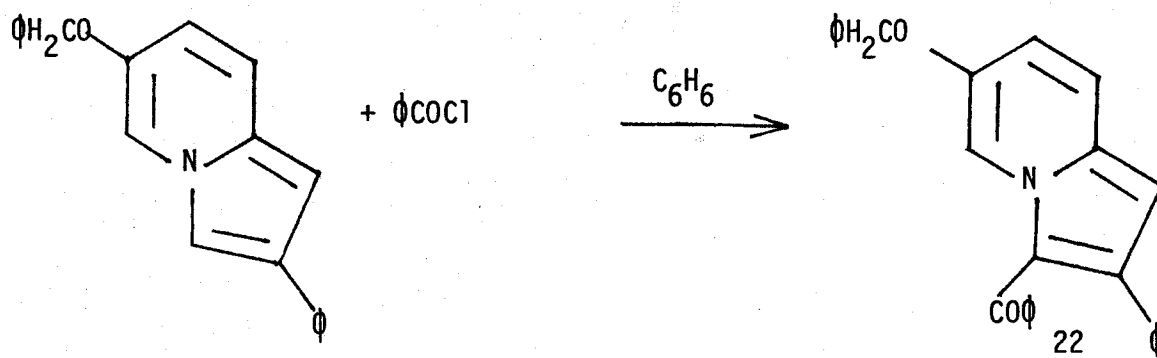
α) ACETYLATION :

Par chauffage au reflux de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine 18 nous a conduit à son dérivé acétylé en -3 21 avec un rendement de 77 %.



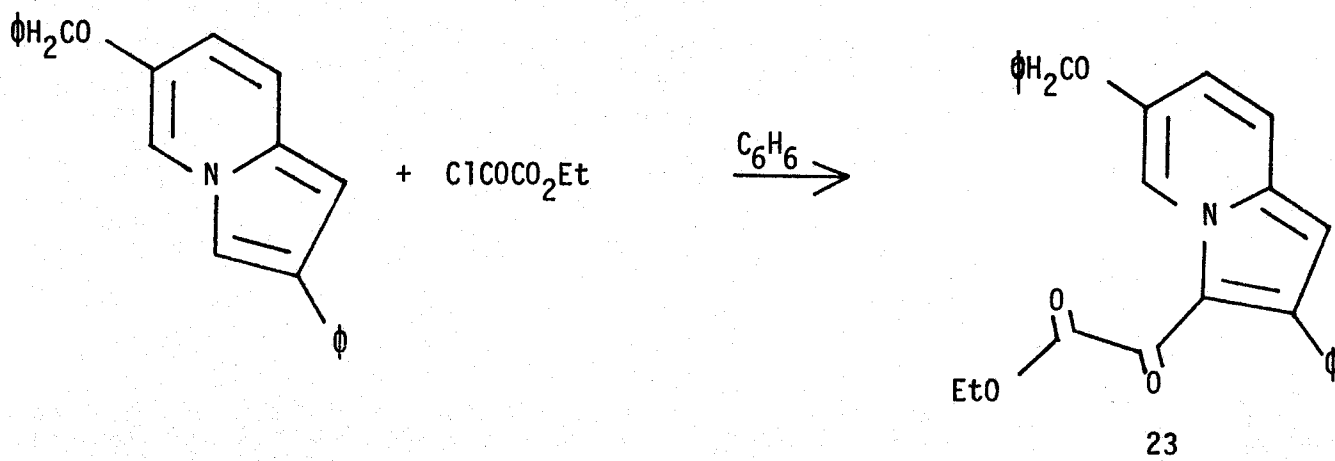
β) BENZOYLATION :

L'action de chlorure de benzoyle effectuée au reflux du benzène fournit la benzoyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine 22 avec un rendement de 93 %.



$\gamma$ ) ETHOXALYLATION :

Il est connu que le chlorure d'éthoxalyle, particulièrement réactif, se condense avec les indoles en l'absence de tout catalyseur (36). Cette réaction a été étendue à la méthyl-2 indolizine (35) et à la phényl-2 indolizine (29), pour lesquelles le chlorure d'éthoxalyle s'avère être, là aussi, un réactif très efficace. Nous avons donc fait réagir le chlorure d'éthoxalyle avec la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine. La réaction se fait instantanément, à température ambiante, avec un rendement de 90 %.



### b. Structure des produits obtenus.

L'étude en R.M.N. montre que l'acylation de la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine s'est bien faite en position -3 et non en position -1. La structure de ces acyl-3 indolizines est également confirmée par l'étude en I.R. et en spectrométrie de masse.

En INFRA-ROUGE, la présence d'un carbonyle conjugué se traduit par une bande d'absorption intense située respectivement à 1610, 1610 et 1600  $\text{cm}^{-1}$  pour les dérivés 21, 22 et 23. A cette bande, s'ajoutent entre 1640 et 1450  $\text{cm}^{-1}$  une série de bandes d'absorption dues aux cycles aromatiques de l'indolizine et des noyaux phényles des substituants. La fonction ester de la benzyloxy-6 éthoxalyl-3 phényl-2 indolizine se caractérise par une bande d'absorption supplémentaire située à 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

Cette analyse en infra-rouge nous renseigne sur la nature des fonctions présentes, mais ne permet pas de préciser la position du substituant acyle ainsi introduit.

L'étude en R.M.N. résumée dans le tableau suivant montre que la substitution s'est effectuée en position -3.

	H <sub>5</sub>	H <sub>8</sub> $\phi$ -2 et -6	H <sub>7</sub>	H <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub> benz.	R-3
<u>21</u>	9,75 doublet	7,2 < $\delta$ < 7,5 multiplet J <sub>7-8</sub> =9Hz	6,9 d.doublet J <sub>5-7</sub> =2,1Hz	6,3 singulet	5 singulet	2 singulet (acétyle)
<u>22</u>	9,7 doublet	6,6 < $\delta$ < 7,5 multiplet + $\phi$ en -3		6,4 singulet	5 singulet	
<u>23</u>	9,9 doublet	7,35 < $\delta$ < 7,75 multiplet J <sub>7-8</sub> =10,1Hz	7,2 d.doublet J <sub>5-7</sub> =2,1Hz	6,5 singulet	5,1 singulet	3,6 quadruplet éthyle 1,01 triplet méthyle

La présence d'un substituant carbonylé en -3 se traduit en effet par un déblindage particulièrement accusé du proton  $H_5$ . Cette caractéristique avait déjà été observée sur des indolizines portant des substituants amide, thioamide et amidine en position -3 (37).

En règle générale, le proton  $H_5$  constitue le proton le plus déblindé des indolizines et apparaît à 7,76 ppm pour l'indolizine elle-même. Dans la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine, il ne pouvait être différencié de l'ensemble du massif des protons aromatiques situé entre 7,05 et 7,7 ppm. Par contre, dans les dérivés acylés obtenus, il donne lieu à un signal respectivement à 9,75, 9,7 et 9,9 ppm pour les composés 21, 22 et 23. Celui-ci se présente sous forme d'un doublet élargi du fait d'un couplage de l'ordre de 2 Hz avec le proton  $H_7$  et d'un très faible couplage de type zig-zag avec le proton  $H_1$ .

Le déblindage observé, particulièrement important, puisqu'il atteint environ 2 ppm, montre que le substituant acyle s'est introduit en position -3 : le proton  $H_5$  est alors situé dans une zone où l'effet d'anisotropie diamagnétique du carbonyle est particulièrement intense (38).

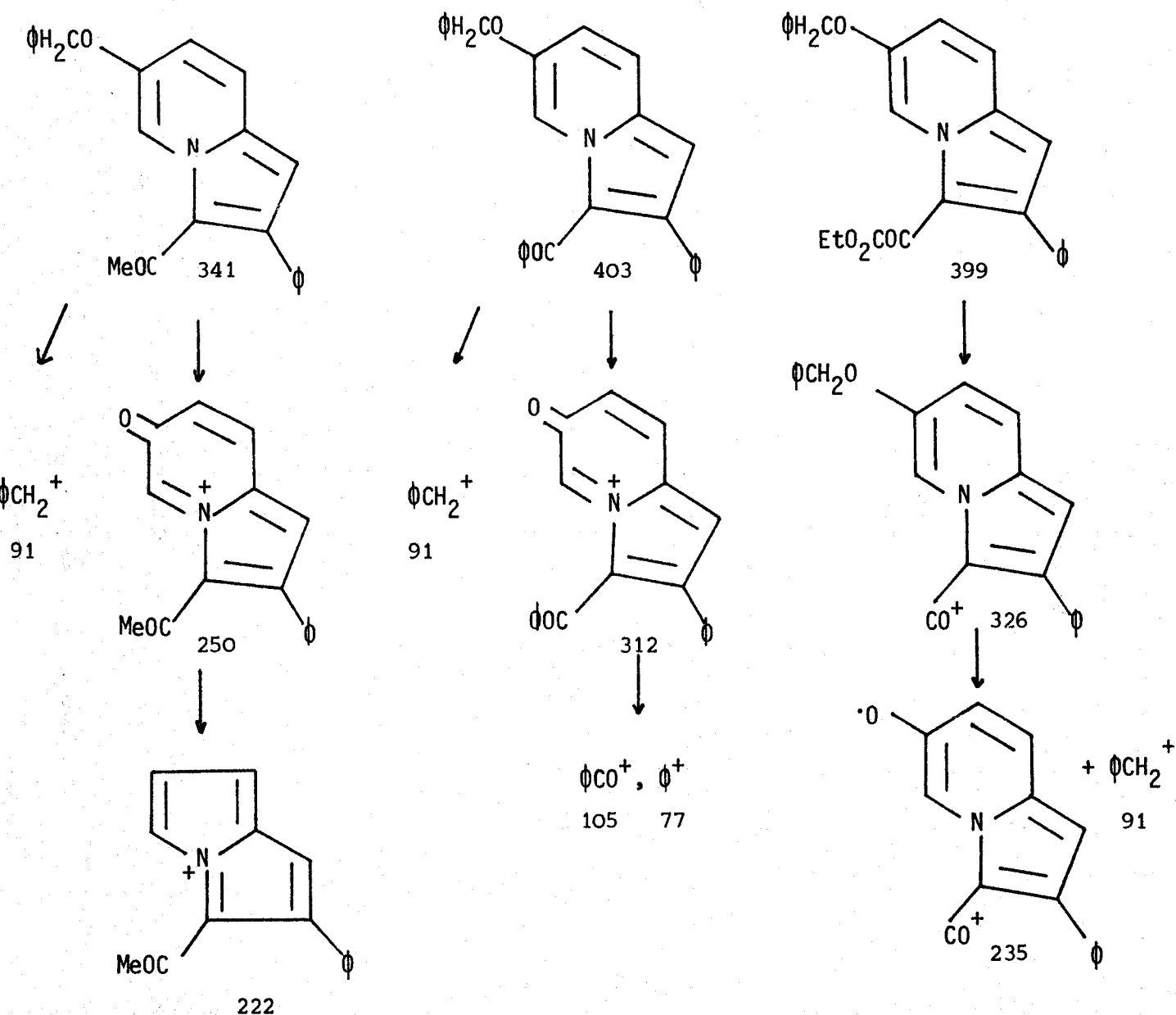
Par ailleurs, le fait d'observer le signal du proton  $H_1$ , qui est généralement le proton indolizinique le moins déblindé, respectivement à 6,3, 6,4 et 6,5 ppm pour chacun des dérivés 21, 22 et 23, montre bien que cette position n'a pas été substituée au cours de la réaction d'acylation étudiée.

En SPECTROMETRIE de MASSE, on observe pour chacun de ces dérivés un pic moléculaire relativement important, qui ne compte que pour 25 % dans le cas du dérivé benzoylé, mais atteint 60 % pour le dérivé acétylé, et 69 % pour le troisième.

Dans tous les cas, le pic principal correspond à l'ion benzyle (vraisemblablement sous forme d'ion tropylium) résultant de la coupure de la fonction éther ; mais, lors de cette coupure, la charge peut-être conservée par le fragment hétérocyclique, ce qui donne

naissance aux ions de masse 250 pour le dérivé acétylé et 312 pour le dérivé benzoylé, constituant les ions les plus importants après le pic principal. Par contre, pour le dérivé éthoxalylé, la fragmentation principale résulte de la perte du groupe ester fournissant l'ion de masse 326, lequel, par perte du fragment neutre benzyle, conduit à l'ion de masse 235. On rencontre ensuite des fragmentations successives correspondant à des pertes de CO et HCN.

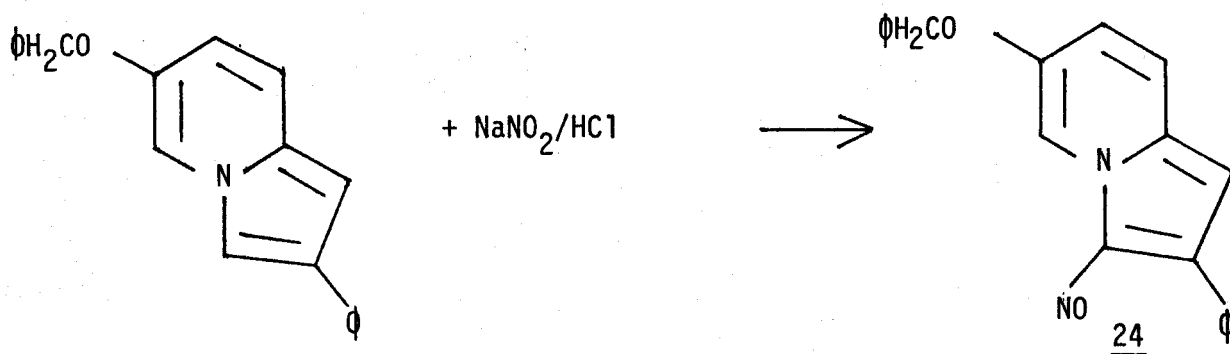
Le dérivé benzoylé 22 se caractérise en outre par les fragments chargés  $\phi\text{CO}^+$  ( $m = 105$ ) et  $\text{C}_6\text{H}_5^+$  ( $m = 77$ ).



## 2. NITROSATION.

Les indolizines ayant une position 1 ou 3 libre sont facilement nitrosées de façon directe par action de l'acide nitreux, et presque tous les dérivés nitrosés sont préparés de cette manière (39).

Nous avons ainsi obtenu la benzyloxy-6 nitroso-3 phényl-2 indolizine 24, avec un rendement de 60 %.

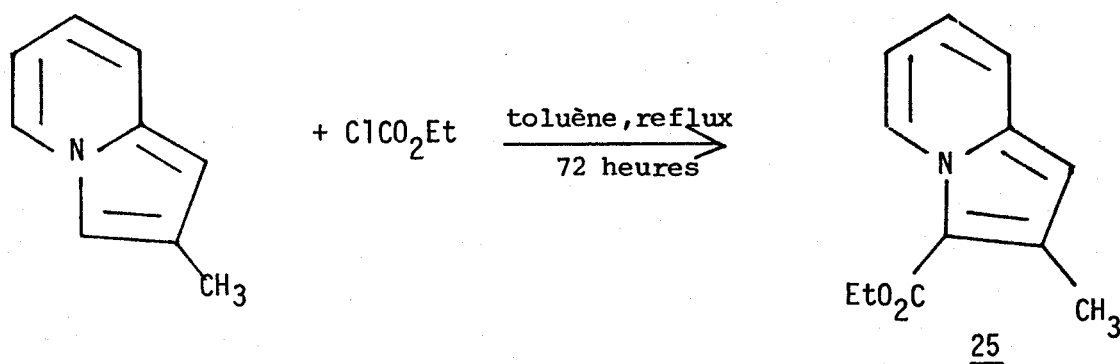


L'infra-rouge permet de caractériser le groupe nitrosyle par l'apparition d'une bande d'absorption supplémentaire à  $1510 \text{ cm}^{-1}$ .

L'étude en R.M.N. montre que le groupe nitrosyle a bien été introduit en position -3 sur l'indolizine : on observe en effet un déblindage particulièrement important du proton  $\text{H}_5$  en position péri, dont le déplacement atteint 10,5 ppm. Cette valeur est relativement proche du déplacement observé dans le cas de la nitroso-3 indolizine  $|\delta \text{H}_5 = 10,2 \text{ ppm (39,40)}|$  et s'éloigne davantage de la valeur attribuée au proton en position péri de la nitroso-1 indolizine, qui est alors le proton  $\text{H}_8$   $|\delta \text{H}_8 = 9,60 \text{ ppm (39)}|$ . De plus, on observe sous forme de singulet le proton  $\text{H}_1$  ( $\delta = 7,4 \text{ ppm}$ ).

### 3. REACTION AVEC LE CHLOROFORMIATE D'ETHYLE.

DAINIS (21) avait préparé la carbéthoxy-3 méthyl-2 indolizine 25 par action prolongée de 2 équivalents du chloroformiate d'éthyle sur la méthyl-2 indolizine, au sein du toluène à reflux :



Les essais que nous avons effectués, même avec un très large excès de chloroformiate d'éthyle, en présence de triéthylamine et dans des conditions sévères, ne nous ont pas permis d'obtenir le produit attendu. Dans tous les cas, nous récupérons en quasi-totalité la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine.

On peut expliquer l'échec de ces tentatives par le plus faible caractère électrophile du réactif utilisé comparativement aux réactifs mis en oeuvre précédemment.

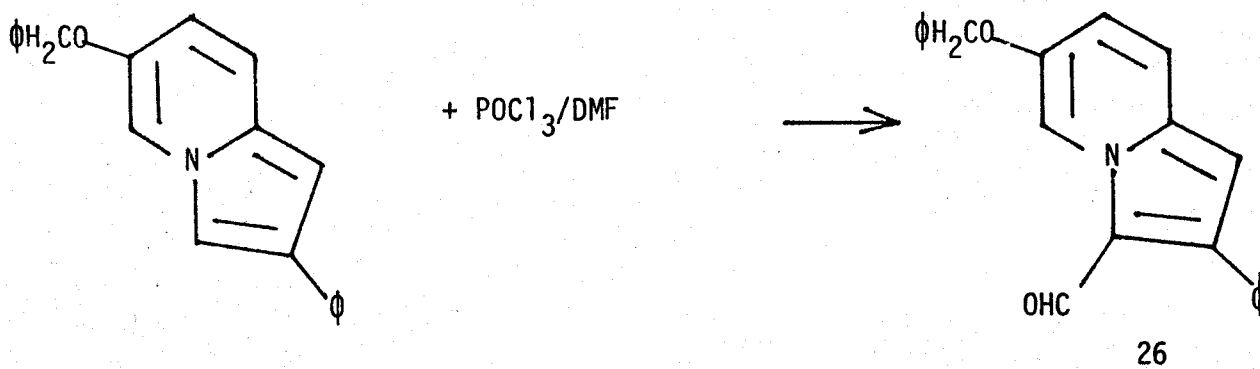
### 4. REACTION DE VILSMEIER.

L'action de la *N,N*-diméthylformamide et de POCl<sub>3</sub> sur la méthyl-2 indolizine avait permis à ROSSITER et SAXTON (41) de préparer

la formyl-3 méthyl-2 indolizine. Les auteurs rendaient compte du faible rendement obtenu (8,2 %), en invoquant la fragilité du groupe formyle en milieu acide. En effet, celui-ci est entièrement éliminé par action d'un acide dilué en deux minutes à chaud.

En effectuant un traitement basique en fin de réaction, FUENTES et PAUDLER (39) avait obtenu un mélange de formyl-1 et formyl-3 indolizine à partir de l'indolizine elle-même, le composé substitué en -3 étant de beaucoup le plus abondant.

Les essais que nous avons effectués sur la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine nous ont permis d'isoler la formylindolizine attendue 26.



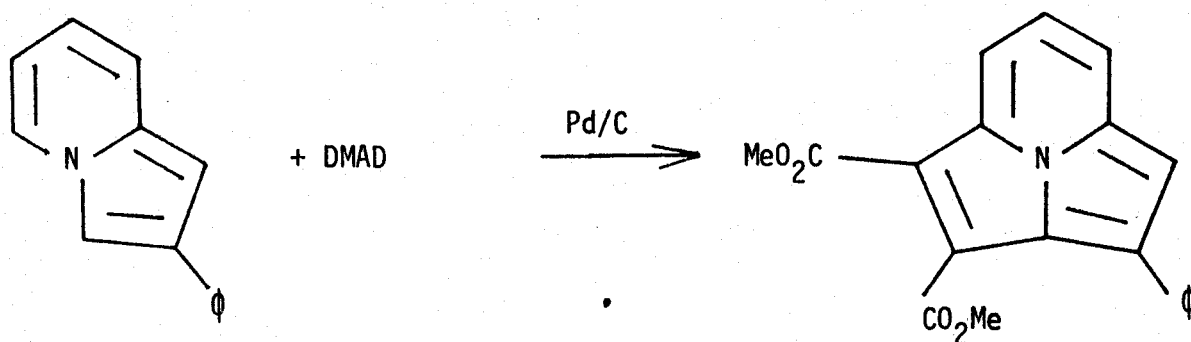
L'étude RMN permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un mélange d'isomères. En effet, l'intégration du proton H<sub>1</sub> montre que seul le sommet 3 a été substitué.

##### 5. ACTION DE L'ACÉTYLENE DICARBOXYLATE DE METHYLE.

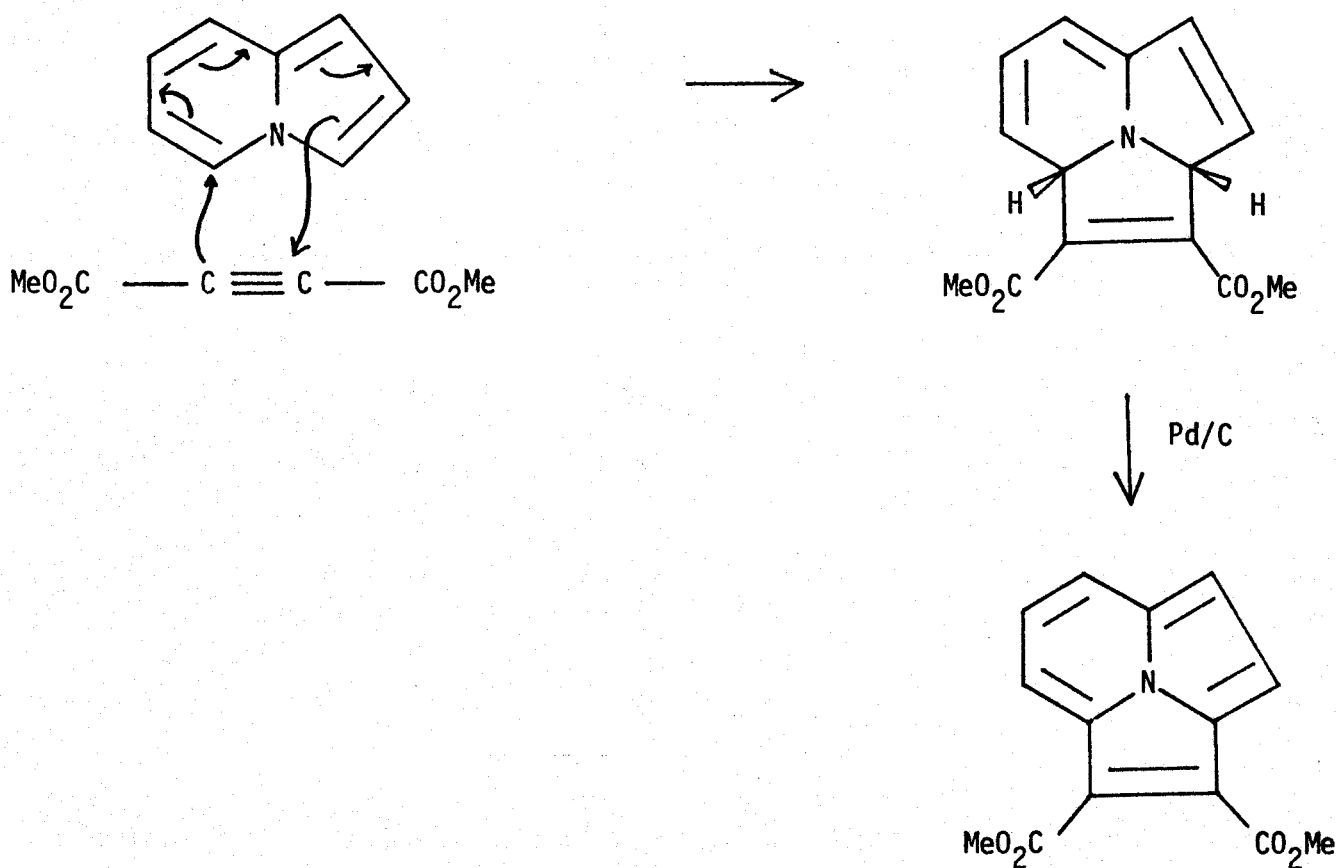
Divers auteurs ont montré que l'on obtenait des cycl|3,2,2|azines par cycloaddition de l'acétylène dicarboxylate de



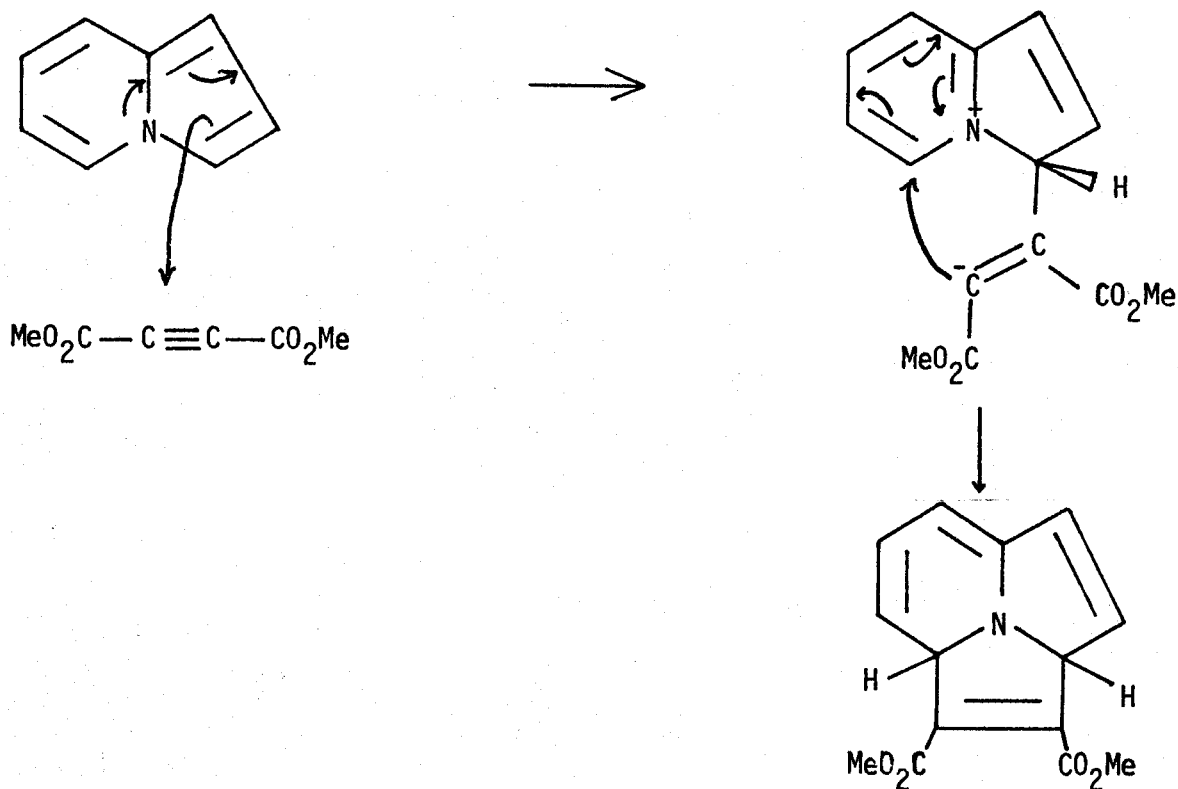
méthyle sur la phényl-2 indolizine (42, 43) :



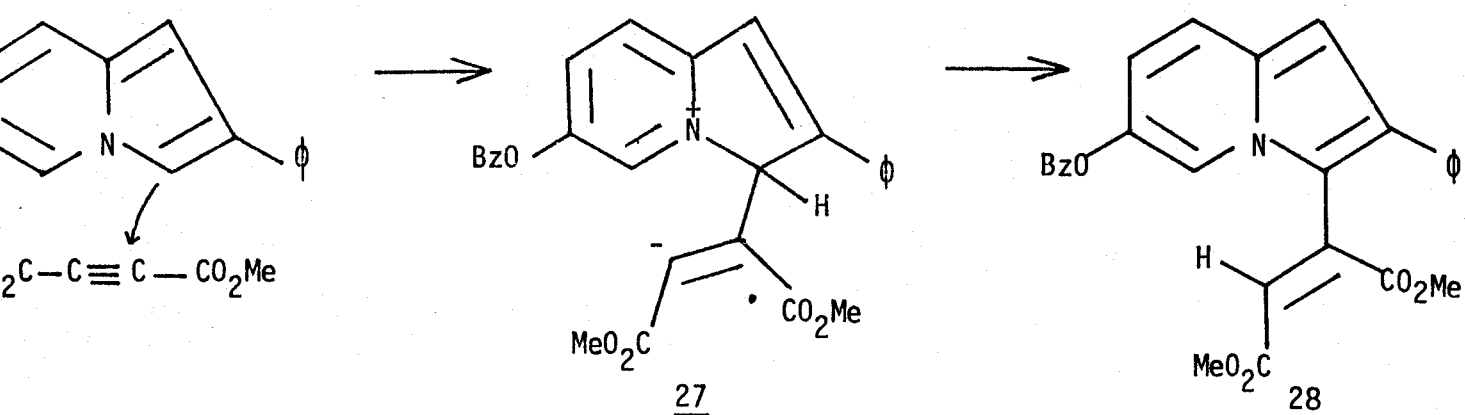
La réaction procéderait d'une cycloaddition concertée de type 8 + 2 - processus permis par voie thermique d'après les règles de symétrie (44) - conduisant à un adduit dihydroaromatique qui subirait ensuite une deshydrogénation aromatisante en présence du catalyseur utilisé.



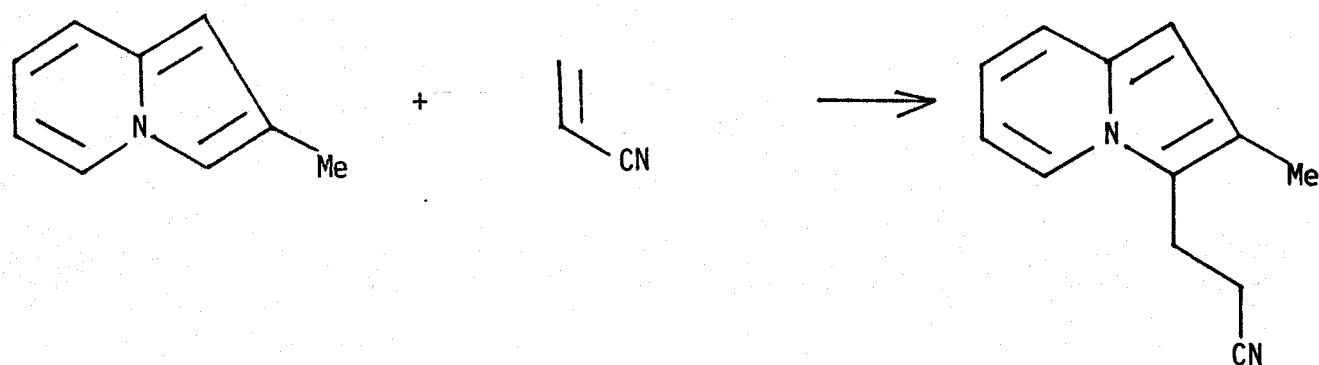
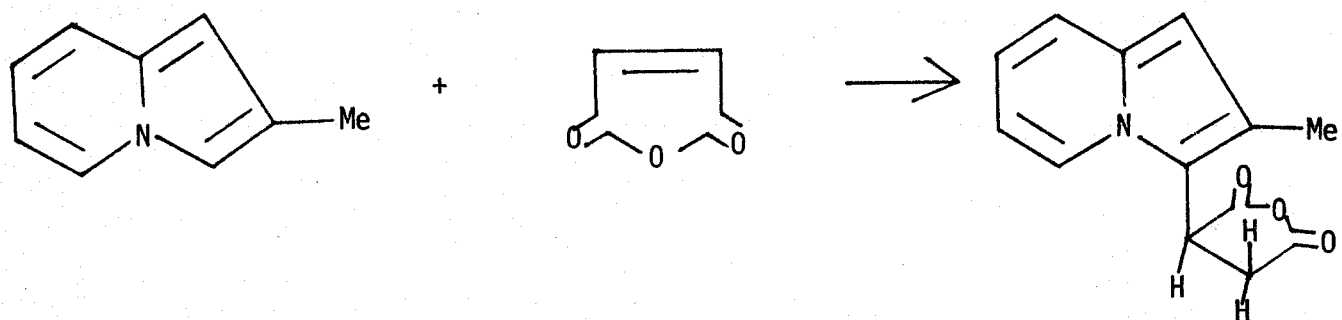
Les auteurs ne rejettent pas, néanmoins, la possibilité d'une réaction par étapes conduisant intermédiairement à un zwitterion selon le schéma suivant :



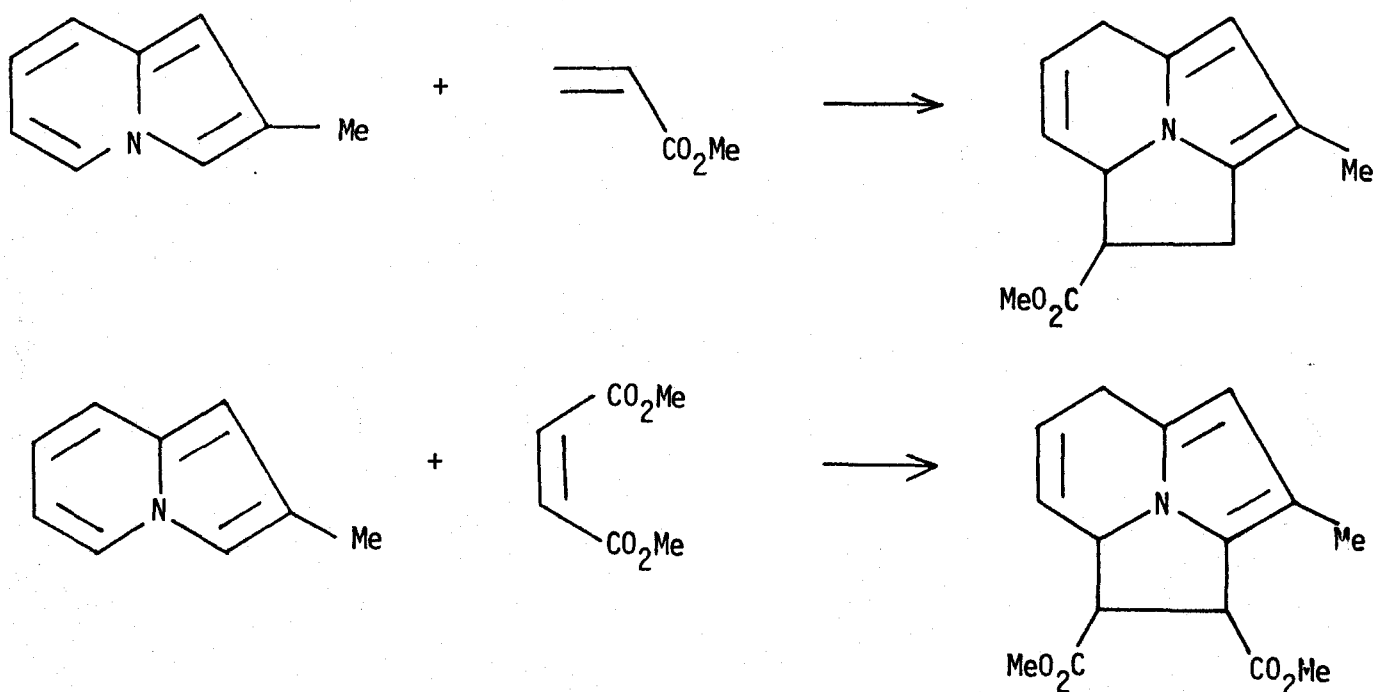
Nous avons fait réagir, dans les conditions habituelles de cette réaction (au reflux du toluène pendant 24 heures, en présence de palladium sur charbon à 5 %) l'acétylène dicarboxylate de méthyle sur la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine. Cette réaction ne nous a pas conduit à la cyclazine attendue, mais au produit de substitution 28, que l'on peut encore considérer comme un adduit de MICHAEL résultant de la stabilisation par prototropie du zwitterion 27 précédent :



*Si de tels adduits ont été obtenus lors de l'action sur les indolizines d'oléfines électrophiles comme l'anhydride ou l'imide maléique (44) ou l'acrylonitrile (45), on n'en connaissait pas d'exemples avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle qui conduit toujours aux cyclazines, ou aux dihydrocyclazines, lorsque la réaction est effectuée en l'absence de palladium.*



Ce résultat tendrait à montrer que les réactions avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle se feraient préférentiellement selon un mécanisme de cycloaddition concertée, alors qu'un mécanisme par étapes interviendrait pour les oléfines électrophiles qui, selon les cas, conduisent aux adduits de MICHAEL (voir ci-dessus) ou à des tétrahydrocycloazines (par exemple avec l'acrylate de méthyle ou le maléate de méthyle).



Dans le cas de la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine, la cycloaddition concertée semble être défavorisée par l'encombrement stérique dû aux substituants. La réaction procéderait alors selon le mécanisme par étapes ; toutefois, la cyclisation du zwitterion 27 ne se produirait pas par suite de l'effet donneur du substituant benzyloxy en -6 qui diminue la réactivité du sommet -5 situé en ortho vis-à-vis d'une attaque nucléophile. Le zwitterion se stabilise alors par une prototropie qui permet au système de recouvrer son aromaticité.

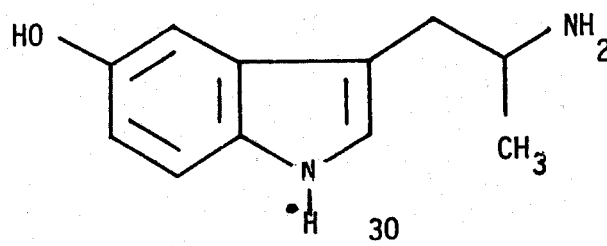
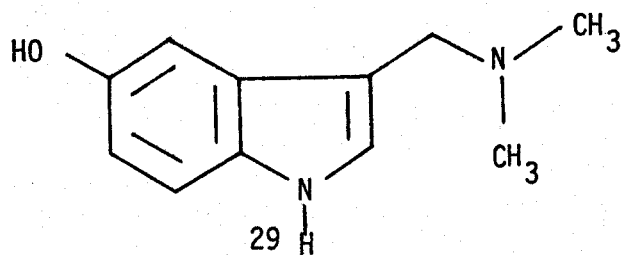
## - CHAPITRE III -

### OBTENTION D'HYDROXY-6 INDOLIZINES SUBSTITUÉES

#### 1. PREPARATION D'ACYL-3 HYDROXY-6 INDOLIZINES.

*La coupure de la liaison benzyl-oxygène des alcools, éthers ou esters benzyliques se fait facilement dans des conditions d'hydrogénation douces, ce qui fait du groupement benzylique un groupe protecteur souvent utilisé lors des synthèses organiques.*

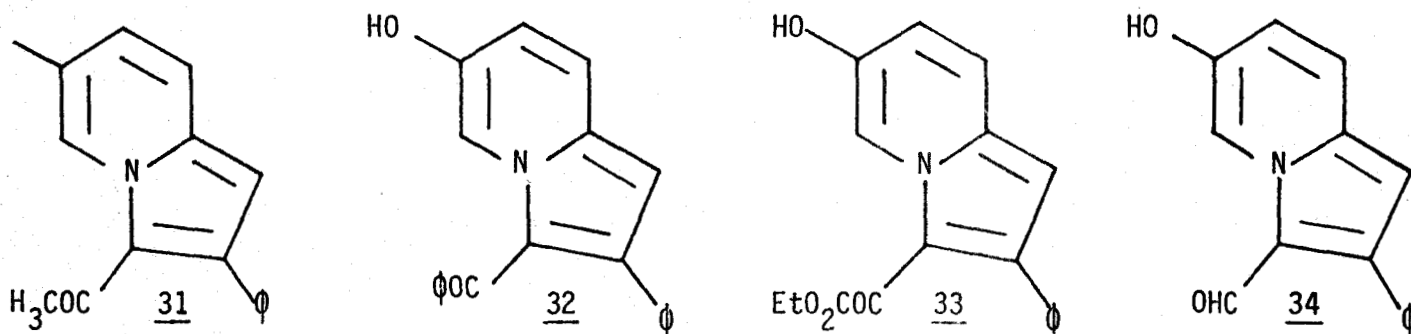
*Ainsi, lors de la synthèse de l'hydroxy-5  $\alpha$ -méthyle tryptamine 30, à partir de l'hydroxy-5 gramine 29, l'hydroxyle, bloqué sous forme d'éther benzylique, est facilement libéré par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 10 % (46).*



*Le palladium sur charbon est en effet le catalyseur de choix pour ce type de réaction. De moins bons résultats sont obtenus par utilisation de catalyseurs au platine ou au nickel (47). Par ailleurs, il nous fallait utiliser un catalyseur n'entraînant pas la réduction du cycle indolizine. Généralement, l'hydrogénation de l'indolizine est*

conduite en présence de nickel de Raney ou, éventuellement, de catalyseurs au platine, mais résiste aux hydrogénations conduites en présence de palladium sur charbon (48).

L'hydrogénolyse des benzyloxy-indolizines 21, 22, 23 et 26 nous a conduit aux hydroxy-indolizines attendues avec d'assez bons rendements (respectivement 45 %, 52 %, 40 % et 55 %). Les conditions de la réaction restent douces, l'hydrogénation se faisant à 45°C sous 1,6 bar de pression d'hydrogène pendant 5 heures. Ont été ainsi préparées les hydroxy-indolizines 31, 32, 33 et 34 dont le groupe carbonyle n'est pas réduit au cours de l'hydrogénolyse :



L'identification des acyl-3 hydroxy-6 indolizines obtenues a été faite par l'utilisation conjointe des spectrographies I.R., de R.M.N. et de masse.

En INFRA-ROUGE, la fonction phénol libérée se caractérise par une large bande d'absorption située entre 2500 et 3300  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H lié) qui recouvre également les absorptions dues aux vibrations  $\nu\text{C-H}$  aromatiques.

En R.M.N., les résultats rassemblés dans le tableau ci-dessous permettent également de caractériser la fonction phénol par le signal du proton phénolique, échangeable sous l'action de  $D_2O$ , et dont le déplacement se situe entre 9,7 et 10,2 ppm.

DMSO/d6	R <sup>3</sup>	H <sub>1</sub>	H <sub>7</sub>	phényles	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	OH
<u>31</u>	δ=2 méthyle s	δ=6,6 s	δ=7,1 dd J <sub>5-7</sub> =2,1Hz	δ=7,5 s	δ=7,7 d J <sub>7,8</sub> =9,3Hz	δ=9,8 d	δ=9,7 s échangeable avec D <sub>2</sub> O
<u>32</u>		δ=6,7 s	12 H m 7 < δ < 7,8			δ=9,55 d	δ=9,9 s échangeable avec D <sub>2</sub> O
<u>33</u>	δ=1 méthyle(s) ----- δ=3,6 éthyle (q)	δ=6,7 s	6H m 7,2 < δ < 7,6		δ=7,8 d	δ=9,7 d	δ=10,2 s échangeable avec D <sub>2</sub> O
<u>34</u>	δ=9,65 s aldéhyde	δ=6,7 s	δ=7,5 dd J <sub>5-7</sub> =2,1Hz	7,4 < δ < 7,6 5H , m	δ=7,7 d J <sub>7-8</sub> =9,8Hz	δ=9,5 d	δ=9,95 s échangeable avec D <sub>2</sub> O

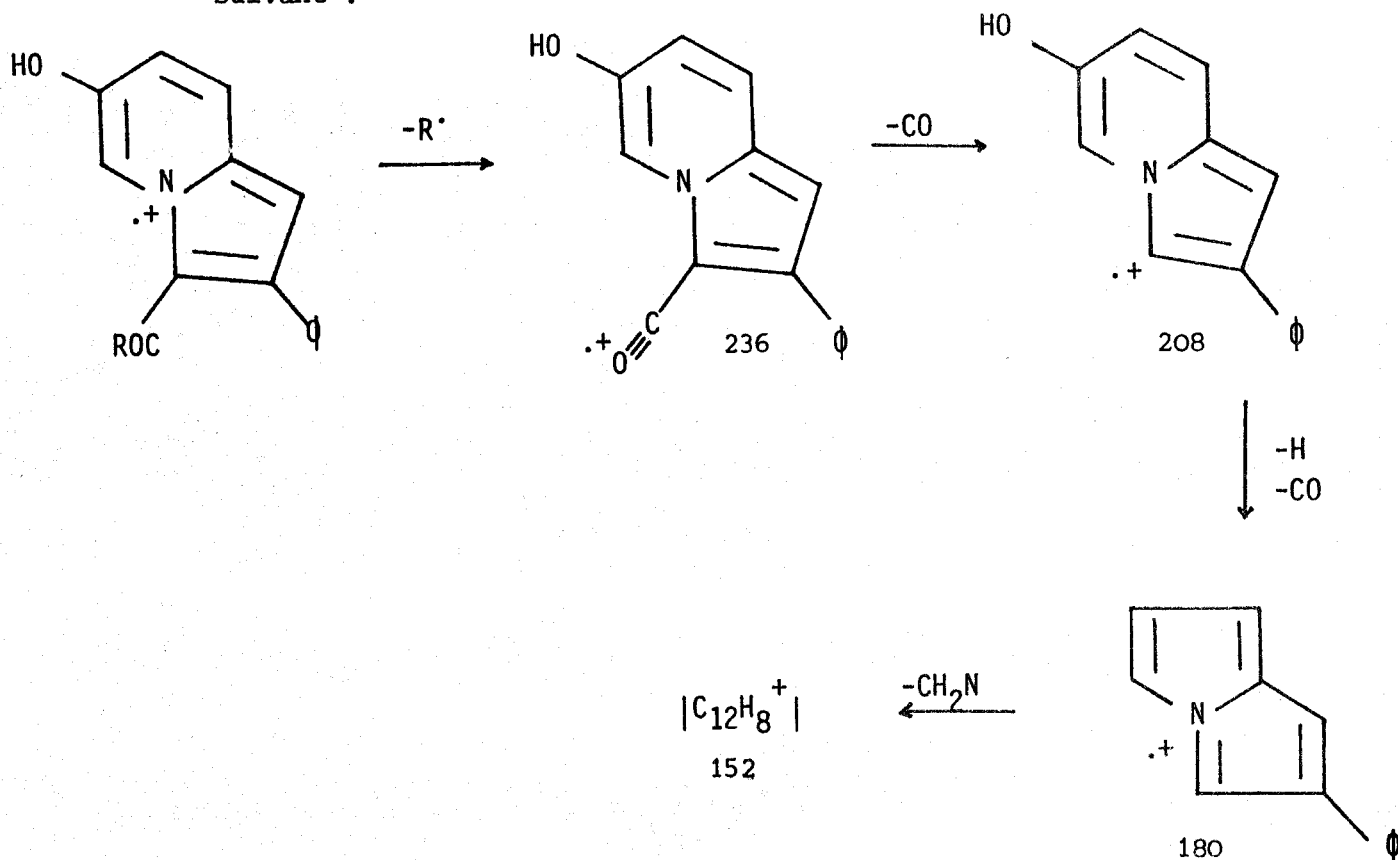


La présence d'un carbonyle fixé sur le sommet -3 entraîne un déblindage accusé du proton  $H_5$ , comme nous l'avons déjà signalé dans le cas des éthers benzyliques correspondants ; on note ici des déplacements allant de 9,5 à 9,8 ppm.

A l'exception du dérivé 32 où la superposition des signaux dus aux protons aromatiques ne permet pas de distinguer le proton  $H_7$ , tous les autres protons indoliziniques peuvent être attribués sans ambiguïté et leurs constantes de couplage déterminées.

On rencontre ainsi dans l'ordre de leur déplacement chimique : le singulet du proton  $H_1$ , le doublet du proton  $H_7$  et le doublet du proton  $H_8$ , auxquels s'ajoute le doublet du proton  $H_5$  déjà signalé.

La SPECTROMETRIE de MASSE nous permet d'observer pour chacun des dérivés le pic moléculaire, qui atteint 100 % dans le cas des dérivés benzoylé et formylé. Pour les dérivés acétylé et éthoxyalylé le pic parent correspond à l'ion de masse 236 provenant du départ d'un groupe méthyle ou carbéthoxyle (la même coupure est observée dans le cas du dérivé benzoylé). Les fragmentations sont résumées dans le schéma suivant :





## 2. REDUCTION DE LA BENZYLOXY-6 NITROSO-3 PHENYL-2 INDOLIZINE.

Alors que la fonction cétone conjuguée des acyl-3 benzyloxy-6 indolizines que nous avons soumises à l'hydrogénolyse n'était pas réduite dans les conditions relativement douces dans lesquelles nous opérons, par contre on doit s'attendre à ce que le groupe nitrosyle, plus aisément réductible, soit affecté. La réaction doit alors théoriquement conduire à l'amino-3 hydroxy-6 indolizine.

Nous avons vérifié l'instabilité de cette dernière dans la mesure où nous n'avons pu isoler de phénol après hydrogénolyse : celle-ci a bien lieu puisque l'on ne récupère par l'éther de départ, mais il ne se forme que des polymères.

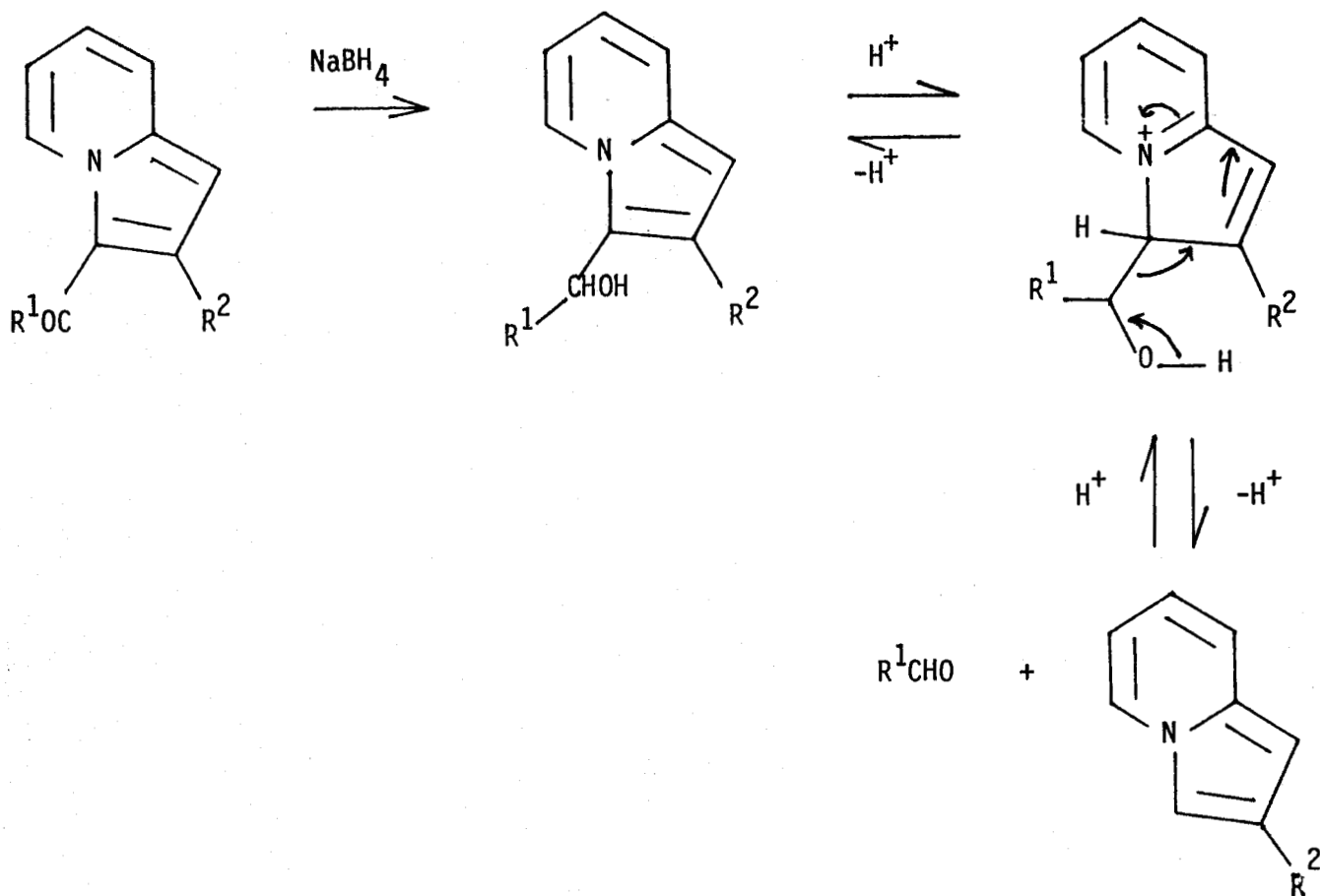
Le fait de ne pouvoir isoler l'amino-3 hydroxy-6 indolizine résultante conforte donc l'hypothèse selon laquelle un substituant attracteur en position -3 serait nécessaire pour stabiliser la structure hydroxy-6 indolizine. Dans le cas présent, la fonction amine ne fait qu'accroître la basicité de la molécule, favorisant ainsi la formation d'un zwitterion de type oxydo-pyridinium responsable de la polymérisation observée.

Il convient toutefois de faire remarquer que les amino-indolizines sont des composés relativement instables : c'est ainsi que si l'amino-3 et l'amino-3 méthyl-2 indolizine peuvent être isolées, elles se résinifient en moins d'une heure par exposition à l'air ; mais l'amino-3 phényl-2 indolizine, à laquelle doit être comparé le produit de l'hydrolyse précédente, est toutefois réputée plus stable (40).

## 3. REDUCTION PAR $\text{NaBH}_4$ DE L'ACÉTYL-3 HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE .

DAINIS (49) a montré que la réduction d'acétyl-3 indolizines

par  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol conduisait à des carbinols-3 indolizines qui se décomposent en indolizines désacétylées suivant le schéma suivant :



Nous avons mis en oeuvre cette réaction qui permettait de former l'hydroxy-6 phényl-2 indolizine dans des conditions plus douces que celles utilisées lors de l'hydrogénolyse de la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine, notamment en opérant à froid. Mais, là encore, l'action de  $\text{NaBH}_4$  sur l'acétyl-3 hydroxy-6 phényl-2 indolizine ne nous a conduit qu'à des polymères. Ceci permet donc de vérifier l'influence stabilisante d'un substituant acyle en -3 sur la structure hydroxy-6 indolizine.

## - CHAPITRE IV -

-----

### ESSAIS D'OBTENTION D'HYDROXY-6 INDOLIZINES

#### À PARTIR D'ÉTHERS PHÉNACYLÉS

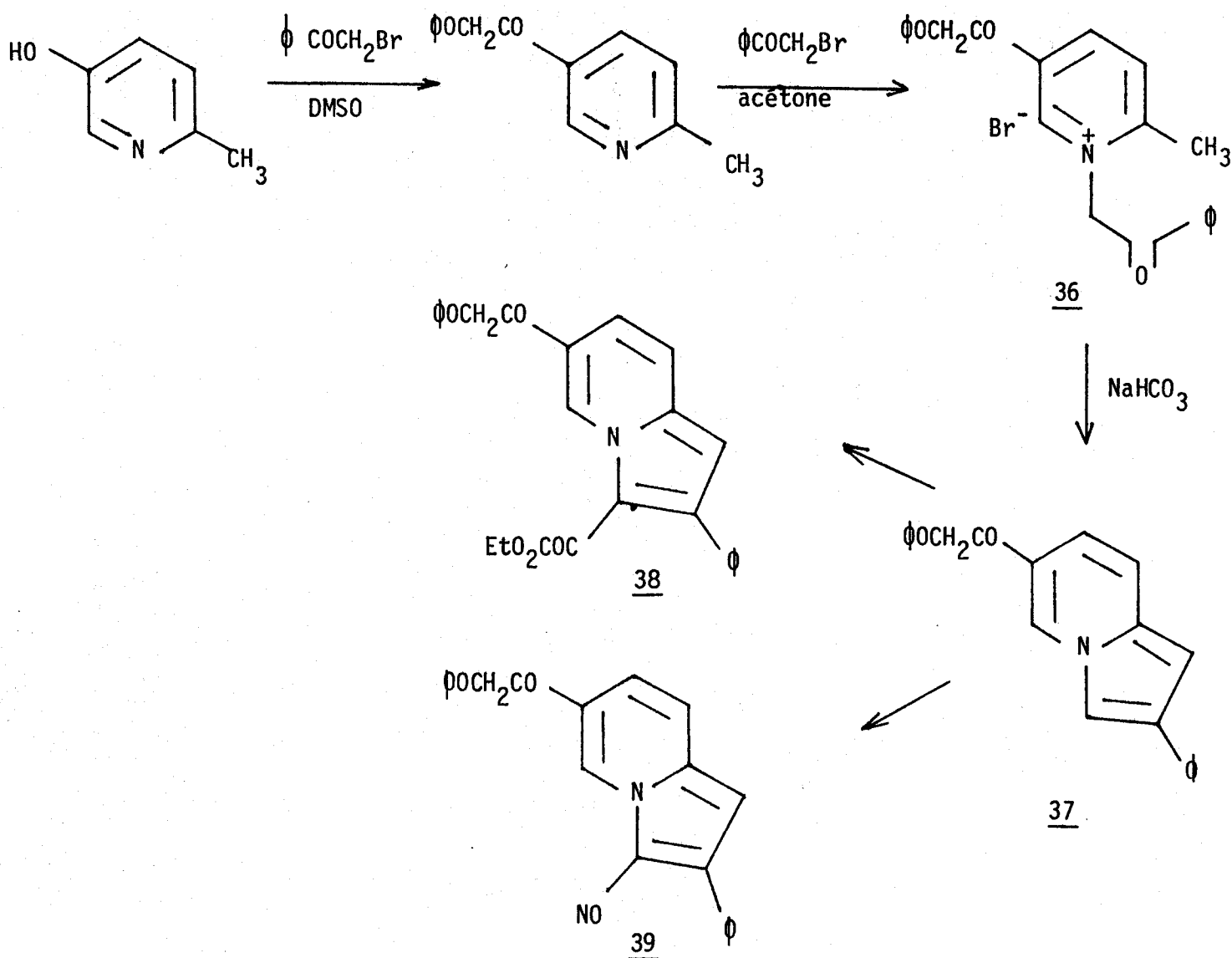
##### 1. SYNTHESE.

*Nous avons envisagé d'utiliser d'autres groupes protecteurs de la fonction phénol, qui, bloquant celle-ci sous forme d'éthers différents, permettraient également de libérer les hydroxy-indolizines dans des conditions douces.*

*Plus particulièrement, le groupe phénacyle nous a semblé bien adapté dans la mesure où on utilise précisément le bromure de phénacyle pour former le sel de pyridinium au cours de la synthèse de TSCHITSCHIBABIN. Celui-ci a été en effet utilisé pour la protection des acides et des phénols (50), le déblocage de ces fonctions étant réalisé dans des conditions très douces par action du zinc en milieu acide acétique.*

*Nous avons donc repris le schéma de réaction déjà utilisé, en espérant former en une seule étape le dérivé diphénacylé 36. Toutefois, celui-ci est alors accompagné de dérivés monosubstitués dont la séparation est malaisée.*

*Aussi avons nous préféré opérer en deux étapes, selon le schéma suivant :*



Nous avons ainsi pu préparer le dérivé éthoxalylé **38** et le dérivé nitrosé **39**. Malheureusement, les essais de déblocage par le Zn en milieu acétique se sont révélés infructueux. Alors que généralement ce groupe protecteur est éliminé très facilement par un traitement effectué en une heure à température ambiante, dans notre cas nous avons récupéré en quasi-totalité les éthers phénacylés, même lorsque nous avons opéré à reflux de l'acide acétique pendant 24 heures.

## 2. STRUCTURE DES DERIVES OBTENUS.

La structure de ces dérivés phénacylés a été déterminée par l'étude en spectrographie IR, de RMN et de Masse. Ces caractéristiques spectrographiques ne présentant pas de particularités remarquables par rapport à l'étude réalisée sur les éthers benzyliques, sont reportées à la partie expérimentale. Signalons simplement ici que le substituant phénacyle se caractérise d'une part en IR par l'absorption de son carbonyle située à  $1705\text{ cm}^{-1}$ , et d'autre part en RMN par le déblindage de ses deux protons en ortho, entraînant un élargissement du massif des protons du groupe phényle, comparativement au dérivé benzyloxy correspondant. En spectrométrie de masse, le substituant phénacyle donne lieu à une fragmentation conduisant à l'ion  $\phi\text{CO}^+$ , toujours important dans les spectres obtenus.

-----

TROISIEME PARTIE

=====

REACTIVITE DU SOMMET-1 DE LA  
BENZYLOXY-6 ACETYL-3 PHENYL-2 INDOLIZINE

Nous avons signalé l'importance de la présence d'un substituant attracteur en position -3 de l'indolizine dans la stabilisation de la structure hydroxy-6 indolizine.

De la même façon, nous avons voulu étudier les propriétés stabilisantes d'un substituant attracteur en position -1.

Etant donné la réactivité prépondérante du sommet -3 vis-à-vis des substitutions électrophiles, il ne nous était pas possible de substituer le sommet -1 sans toucher à la position -3. Aussi, nous avons envisagé d'effectuer la substitution sur une indolizine substituée en -3 par un groupement labile ; précisément l'acétyl-3 indolizine est connue pour se désacétyler facilement par action de l'acide chlorhydrique de sorte que l'acétyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine nous a paru bien adaptée au but poursuivi : obtenir une hydroxy-6 indolizine spécifiquement stabilisée par un groupement attracteur situé sur le sommet -1.

## 1. INTRODUCTION D'UN SUBSTITUANT SUR LE SOMMET -1.

### a. Essais d'acylation en position -1.

L'acylation de l'acétyl-3 indolizine avait jusqu'alors été essentiellement réalisée par des chlorures d'acides aromatiques

en présence de  $\text{AlCl}_3$  (51). D. BLONDEAU au laboratoire avait montré que l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine pouvait également être acylée par des chlorures d'acide particulièrement réactifs comme le chlorure d'éthoxalyle (1).

Nous avons donc fait une première tentative avec le chlorure d'éthoxalyle, plus réactif. Les essais menés en l'absence de  $\text{AlCl}_3$ , puis en présence de  $\text{AlCl}_3$  ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Dans tous les cas, nous récupérons en grande partie le produit de départ.

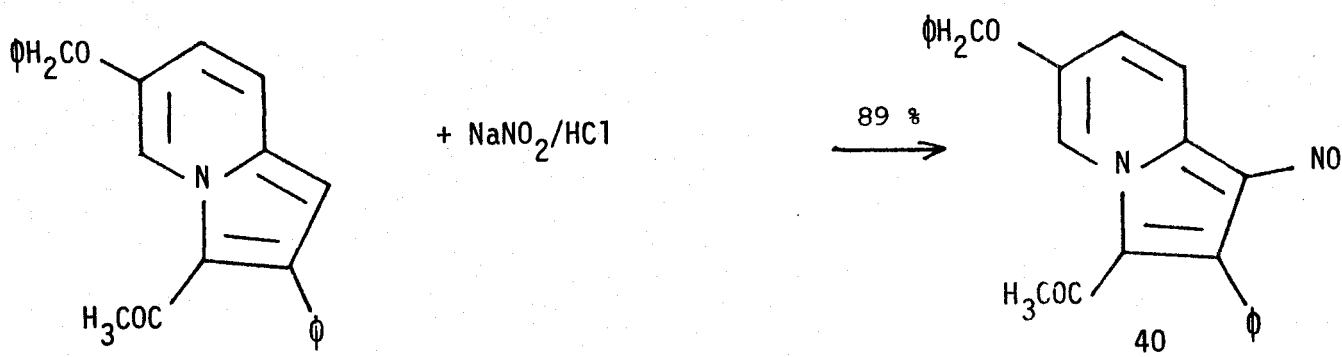
Nous avons ensuite tenté d'introduire un groupement benzoyle, en présence d' $\text{AlCl}_3$ . Là aussi, nous récupérons le produit de départ.

Il est possible d'attribuer ces échecs à l'encombrement du groupe entrant et du phényle situé en position -2 de l'indolizine. Nous avons donc envisagé d'introduire un substituant plus petit.



### b. Nitrosation en position -1.

Nous avons donc tenté la nitrosation en position -1. Nous avons pu effectivement isoler l'indolizine 40 en traitant l'acétyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine par le nitrite de sodium en milieu chlorhydrique :





Ce résultat nous permet de confirmer l'interprétation précédente relative à l'empêchement stérique de l'acylation en position -1. Mais il nous conduit à introduire dans cette position un groupement aisément réductible.

La structure de l'acétyl-3 benzyloxy-6 nitroso-1 phényl-2 indolizine est facilement établie par son spectre de R.M.N.. L'introduction du substituant nitrosyle en position -1 se traduit par le déblindage du proton  $H_8$  qui apparaît sous forme d'un doublet ( $J_{7-8} = 9,5$  Hz) situé à 8,3 ppm. Le proton  $H_5$  est encore plus déblindé par le groupe acétyle en -3 ; il donne lieu à un doublet à 9,7 ppm ( $J_{5-7} = 2,3$  Hz). Ces couplages se retrouvent dans le signal du proton  $H_7$  sous forme d'un double doublet situé à 7,95 ppm.

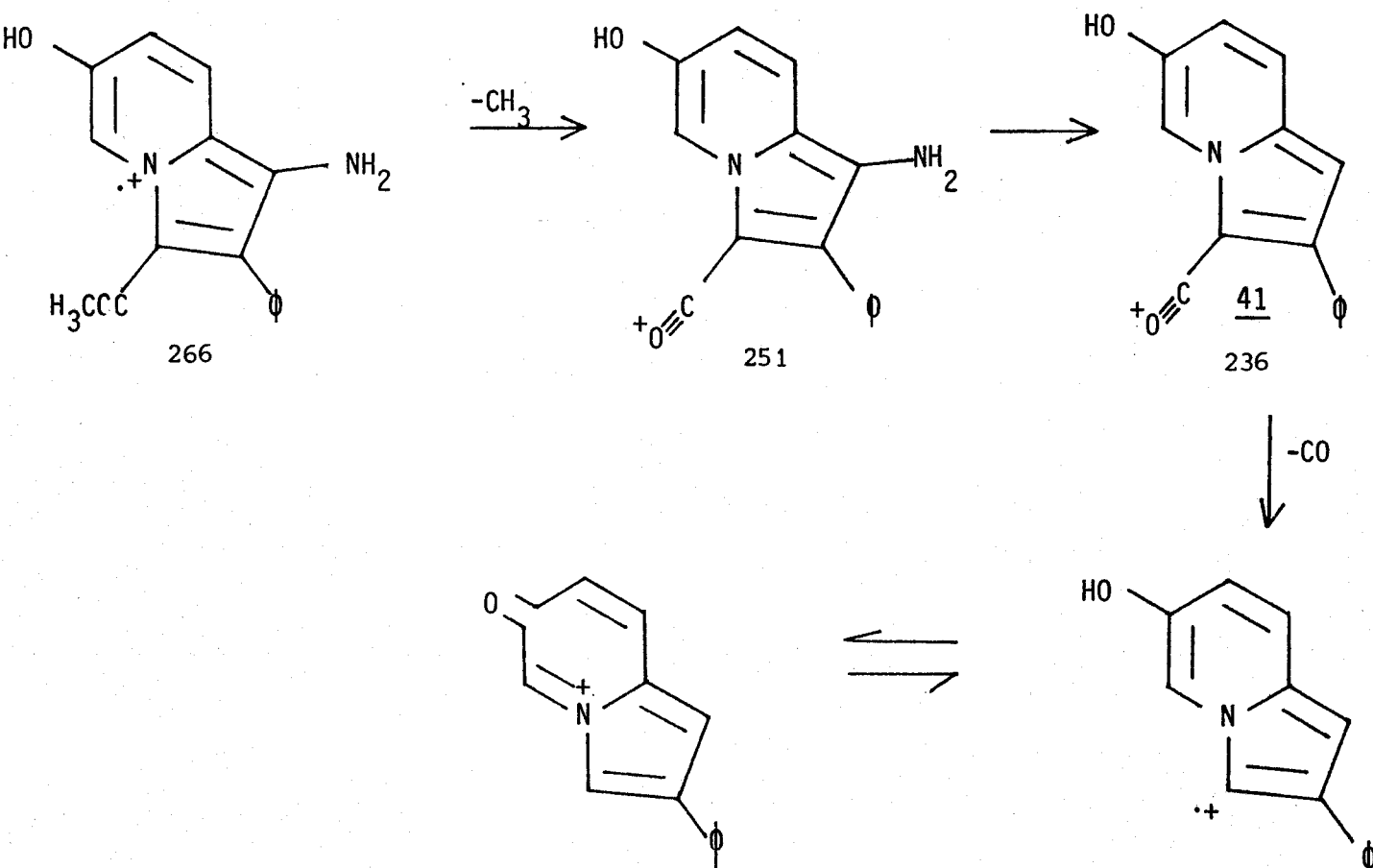
L'infra-rouge permet de caractériser le substituant nitrosyle par son absorption à  $1500\text{ cm}^{-1}$  et celle du carbonyle à  $1620\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre de masse ne permet pas de déceler de fragmentation spécifique du substituant nitrosyle ; celui-ci intervient toutefois pour stabiliser un fragment neutre correspondant au motif hétérocyclique dans la mesure où, outre un pic moléculaire intense ( $m = 370$  ; 92 %), on observe essentiellement le pic correspondant à l'ion tropylium tautomère de l'ion benzyle ( $m = 91$ ). La perte du fragment benzyle à l'état neutre ne donne qu'un très faible pic à  $m = 279$ .

## 2. HYDROGENOLYSE DE LA NITROSO-1 INDOLIZINE.

L'hydrogénolyse menée dans les conditions utilisées précédemment se traduit bien par la coupure du groupe benzyle, mais s'accompagne effectivement de la réduction du groupe nitrosyle. On obtient donc l'acétyl-3 amino-1 hydroxy-6 phényl-2 indolizine, que

nous avons pu isoler à l'état brut ; les essais de purification par recristallisation s'accompagnent d'une dégradation importante du fait de la grande instabilité des amino-indolizines déjà signalée. Nous avons pu néanmoins caractériser le produit brut par son spectre de masse. Celui-ci montre un pic moléculaire relativement faible ( $m = 266$  ; 7 %), le pic principal correspondant à la perte du groupe méthyle du substituant acétyle ( $m = 251$ ). Le fragment suivant s'observe pour  $m = 236$  et doit être attribué à l'ion 41 résultant d'une désamination, qui, par perte de CO, conduit lui-même à l'ion de masse 208.



## CONCLUSION

-----

Au cours du présent travail, nous avons réalisé, au départ de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine, la synthèse d'hydroxy-6 phényl-2 indolizines substituées en -3 par des groupes acétyle, benzoyle, éthoxalyle et formyle.

La synthèse du cycle indolizinique a été réalisée en appliquant la méthode de TSCHITSCHIBABIN aux éthers benzylés ou phénacylés de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine. Les éthers de phényl-2 hydroxy-6 indolizines obtenus se prêtent à des substitutions électrophiles qui s'effectuent en position -3 par action de l'anhydride acétique, des chlorures de benzoyle et d'éthoxalyle, de l'acide nitreux ou du réactif de Vilsmeier.

Alors que l'hydrogénolyse de la benzyloxy-6 phényl-2 indolizine ne permet pas d'isoler le phénol libre résultant du fait de son instabilité, nous avons pu obtenir des représentants acylés en position -3 de cette nouvelle classe de phénols, à partir des dérivés substitués précédemment préparés.

L'instabilité de la structure hydroxy-6 indolizine serait due à l'intervention d'un tautomère zwitterionique de type oxydo-pyridinium conduisant à des réactions de polycondensations. Nos résultats montrent que l'introduction d'un substituant attracteur mésomère en position -3, en défavorisant cette tautomérie, permet de stabiliser la structure phénolique des hydroxy-6 indolizines.

PARTIE EXPERIMENTALE



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

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

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.

Les spectres de RMN ont été enregistrés avec des spectromètres VARIAN A60A et BRUCKER WP60, la référence étant le tétraméthylsilane.

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

BENZYLOXY-3 METHYL-6 PYRIDINE 17.

Dans un ballon de 1 litre, 32,7 g (0,3 mole) d'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine sont ajoutés à une solution méthanolique de MeONa préparée à partir de 6,9 g (0,3 mole) de Na et de 90 ml de CH<sub>3</sub>OH. Le sel de sodium qui précipite est dissous par addition de 350 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde.

La solution est évaporée au bain-marie sous pression réduite jusqu'à ce que le DMSO pur distille ( $Eb_{10} = 69^{\circ}C$ ).

On introduit 35,7 cm<sup>3</sup> (0,3 mole) de bromure de benzyle en une fois, en agitant vivement, la température devant rester inférieure à 30°C. On laisse réagir 3 heures. Après évaporation du DMSO, le résidu est repris à l'eau puis extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant, la distillation permet de recueillir 52,8 g de benzyloxy-3 méthyl-6 pyridine.

Rendement = 63 %.

$Eb_{0,3} = 120^{\circ}C$ .

I.R. :  $\nu_{C-H}$  aromatiques : 3090 et 3060 cm<sup>-1</sup>.

$\nu_{C-H}$  du méthyle : 2950 cm<sup>-1</sup>.

Bandes fines à 1580, 1500, 1490 et 1475 cm<sup>-1</sup> :

$\nu$  cycle pyridine et benzène.

Bandes à 1275 et 1250 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{C-O}$  d'éther arylique.

Bande forte à 1035 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{C-O}$  de CH<sub>2</sub>-O-Ph.

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

Analyse  $C_{13}H_{13}NO$  ;  $M = 199,110$  g.

Calc. % : C 78,35    H 6,58    N 7,03  
Tr.    % :    78,69        6,55        7,10.

BENZYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 18.

Un mélange de benzyloxy-3 méthyl-6 pyridine (39,2 g) et de bromure de phénacyle (39,2 g) dans l'acétone est porté à reflux pendant une nuit. On recueille, par filtration, un précipité blanc de bromure de phénacyl-1 benzyloxy-3 méthyl-6 pyridinium (71,9 g ; 92 %).

On traite ce sel en solution dans l'eau par un large excès de bicarbonate de sodium (72 g). Après une nuit à reflux, on récupère 36 g de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine que l'on recristallise dans le benzène.

Rendement global = 61 %.

$F = 177^{\circ}C$ .

I.R. : Bandes entre  $1630$  et  $1510\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu$ cycle indolizine.  
 $1600$ ,  $1520$  et  $1460\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu$ cycles phényles.  
 $1230$  et  $1280\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu C-O-C$  éther aryle.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\cdot} = 299$  (54 %)  
 $M^{+\cdot} + 1 = 300$  (13 %)  
 $M^{+\cdot} - \phi CH_2 = 208$  (100 %)  
 $M^{+\cdot} - |\phi CH_2 + CO| = 180$  (56,9 %)  
 $\phi CH_2^{+} = 91$  (87,1 %)  
 $\phi^{+} = 77$  (15,3 %).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
4,9	singulet	2H:CH <sub>2</sub> benzylique
6,4 <math>\delta</math> <math>\delta</math> 6,55	d.doublet singulet	2H:H <sub>1</sub> et H <sub>7</sub> indoliziniques
7,05 <math>\delta</math> <math>\delta</math> 7,7	multiplet	13H: H <sub>8</sub> , phényles, H <sub>5</sub> et H <sub>3</sub>

Analyse C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO ; M = 299,14 g.

Calc. % : C 84,24 H 5,73 N 4,68

Tr. % : 84,16 5,59 4,44

ACETYL-3 BENZYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 21.

On porte à reflux pendant une nuit, sous N<sub>2</sub>, un mélange de 5g (16,7 mmoles) de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine et de 3,75 g d'acétate de sodium sec dans 140 ml d'anhydride acétique.

Après évaporation de l'anhydride acétique, le résidu est repris à l'eau, puis extrait par du chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées avec une solution diluée de potasse, séchées puis évaporées.

La recristallisation du produit obtenu dans un mélange benzène-hexane nous donne 4,3 g de produit acétylé sous forme de cristaux beiges.



Rendement = 77%.

$F = 118^{\circ}\text{C}$ .

I.R. :  $1610\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=O}$  de l'acétyle.

Bandes  $1640\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=C}$  aromatiques.

$1245, 1270\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{as}}\text{C-O}$  de l'ether benzylique.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\bullet} = 341$  (59,9 %)

$M^{+\bullet} + 1 = 342$  (14,5 %)

$M^{+\bullet} - \text{CH}_3 = 326$  (3,1 %)

$M^{+\bullet} - \text{COCH}_3 = 298$  (3,9 %)

$M^{+\bullet} - \phi\text{CH}_2 = 250$  (75 %)

$\phi\text{CH}_2^+ = 91$  (100 %)

$\phi^+ = 65$  (17,3 %).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2	singulet	3H : $\text{CH}_3$ de l'acétyle
5	singulet	2H : $\text{CH}_2$ benzylique
6,3	singulet	1H : $\text{H}_1$ indolizinique
6,9	d.doublet	1H : $\text{H}_7$ indolizinique
7,2 <math>\langle 6 <math>\langle 7,5	multiplet	11H : 2 phényles + $\text{H}_8$
9,75	doublet	1H : $\text{H}_5$ indolizinique

Analyse  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  ;  $M = 341,16\text{ g}$ .

Calc. % : C 80,90 H 5,61 N 4,11

Tr. % : 80,75 5,68 4,19

BENZOYL-3 BENZYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 22.

A 10 g (33 mmoles) de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine en solution dans le benzène sous  $N_2$ , on ajoute  $5,8 \text{ cm}^3$  (50 mmoles) de chlorure de benzoyle. Après une nuit à température ambiante, puis un reflux d'une heure, on neutralise le mélange réactionnel par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ , que l'on extrait ensuite par du chlorure de méthylène. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation des solvants, on recueille un précipité vert que l'on recristallise dans un mélange benzène-hexane.

On recueille ainsi 12,4 g de produit benzoylé.

Rendement = 93 %.

$F = 133-134^\circ\text{C}$ .

I.R. :  $1610 \text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=O}$  du benzoyle.

Bandes  $1640-1450 \text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=C}$  aromatiques.

SPECTRE de MASSE :

- $M^{+\cdot} = 403$  (24,8 %)
- $M^{+\cdot} + 1 = 404$  (9,4 %)
- $M^{+\cdot} - \phi\text{CH}_2 = 312$  (85,1 %)
- $\phi\text{CO}^+ = 105$  (52,3 %)
- $\phi\text{CH}_2^+ = 91$  (100 %)
- $\phi^+ = 77$  (61,7 %).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
5	singulet	2H : $\text{CH}_2$ benzylique
6,4	singulet	1H : $\text{H}_1$ indolizine
$6,6 < \delta < 7,5$	multiplet	17H : $3\phi + \text{H}_7, \text{H}_8$
9,7	multiplet	1H : $\text{H}_5$ indolizine

Analyse  $C_{28}H_{21}NO_2$  ;  $M = 403,17$  g.

Calc. % : C 83,34 H 5,25 N 3,47

Tr. % : 82,84 5,17 3,15

BENZYLOXY-6 ETHOXALYL-3 PHENYL-2 INDOLIZINE 23.

A 8,2 g (27,1 mmoles) de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine en solution dans le benzène, on ajoute 3,1 cm<sup>3</sup> (27 mmoles) de chlorure d'éthoxalyle. On chauffe légèrement pendant quelques minutes jusqu'à solubilisation totale. Au refroidissement, on observe la formation d'un précipité jaune, que l'on recueille par filtration. Sa recristallisation dans un mélange benzène-hexane nous donne 10 g de produit.

Rendement = 90 %.

$F = 134^{\circ}C$ .

I.R. :  $1750\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{C=O}$  de l'ester.

$1600\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{C=O}$  de la cétone.

Bandes  $1640 - 1450\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{C=C}$  aromatiques.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 399$  (68,7 %)

$M^{+} + 1 = 400$  (23,7 %)

$M^{+} - CO_2Et = 326$  (84,7 %)

$M^{+} - CO_2Et - \phi CH_2 = 235$  (12,1 %)

$\phi CH_2^{+} = 91$  (100 %).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
1,01	triplet	3H : méthyle de l'ester
3,6	quadruplet	2H : éthyle de l'ester
5,1	singulet	2H : CH <sub>2</sub> benzylique
6,5	singulet	1H : H <sub>1</sub> indolizinique
7,2	d.doublet	1H : H <sub>7</sub> indolizinique
7,35 <math>\delta</math> 7,75	multiplet	12H : H <sub>8</sub> + 2 phényles
9,9	doublet	1H : H <sub>5</sub> indolizinique

Analyse C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> ; M = 399,17 g.

Calc % : C 75,16 H 5,30 N 3,51

Tr. % : 75,11 5,33 3,50

BENZYLOXY-6 NITROSO-3 PHENYL-2 INDOLIZINE 24 .

A un mélange de 3 g ( $10^{-2}$  mole) de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine et de 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N, à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de NaNO<sub>2</sub> (5g) dans 15 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>O. On laisse sous agitation pendant deux heures puis on neutralise le milieu par une solution de bicarbonate de sodium. On recueille, après filtration, un précipité vert que l'on recristallise dans l'alcool. On obtient ainsi 2 g de produit.

Rendement = 60 %.

F = 211°C.

I.R. :  $1510 \text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{N=O}}$  du substituant nitroso.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\bullet} = 328$  (2,3 %)  
 $M^{+\bullet} - (O^{\bullet}) = 312$  (6,7 %)  
 $\phi\text{CH}_2^{+} = 91$  (100 %)  
 $\text{C}_6\text{H}_5^{+} = 77$  (3,6 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
5,25	singulet	2H : $\text{CH}_2$ benzylique
7,4	singulet	1H : $\text{H}_1$ indolizinique
7,45 $\langle$ $\delta$ $\langle$ 8,3	multiplet	12H : 2 phényles + $\text{H}_7$ et $\text{H}_8$ indoliziniques
10,5	singulet	1H : $\text{H}_5$ indolizinique

Analyse  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  ;  $M = 328,14 \text{ g}$ .

Calc. % : C 76,80 H 4,91 N 8,54

Tr. % : 76,64 5,03 8,28

BENZYLOXY-6 FORMYL-3 PHENYL-2 INDOLIZINE 26.

A une solution froide de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine (2,9 g, 10 nmoles) dans 10 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 1 ml (10 nmoles) d'oxychlorure de phosphore dans 10 ml

de diméthylformamide.

Le milieu réactionnel, tout d'abord refroidi, est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures.

On verse ensuite la solution dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et d'une solution aqueuse de soude 1N. La phase organique est ensuite extraite, séchée puis évaporée. La recristallisation du produit obtenu dans un mélange benzène-hexane conduit à 2,4 g de produit 26.

Rendement = 73 %.

F = 165-166°C.

I.R. : 1620 - 1600  $\text{cm}^{-1}$  : superposition  $\nu\text{C}=\text{C}$  aromatiques et  $\nu\text{C}=\text{O}$  de l'aldéhyde.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\cdot} = 327$  (21,5 %)  
 $M^{+\cdot} - \phi\text{CH}_2 = 236$  (15,5 %)  
 $\phi\text{CH}_2^+ = 91$  (100 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
5,2	singulet	2H : $\text{CH}_2$ benzylique
6,8	singulet	1H : $\text{H}_1$ indolizinique
7,15 < $\delta$ < 7,7	multiplet	11H : phényles + $\text{H}_7$ indolizine
7,8	doublet	1H : $\text{H}_8$ indolizine ( $J_{7-8} = 10\text{Hz}$ )
9,6	doublet	1H : $\text{H}_5$ indolizine ( $J_{5-7} = 2,5\text{Hz}$ )
9,8	singulet	1H : proton aldéhydique

|(BENZYLOXY-6' PHENYL-2') INDOLIZINYL-3'| DIMETHOXYCARBONYLE-1,2  
ETHYLENE 28.

A une solution de 2 g (6,6 mmoles) de benzyloxy-6 phényl-2 indolizine et de diméthoxycarbonyle-1,2 acétylène (0,95 g ; 6,6 mmoles) dans 120 ml de toluène sous azote, on ajoute 200 mg de Pd/C à 5 %. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après filtration sur cellite et évaporation du toluène, le résidu est recristallisé dans le benzène. On récupère ainsi 1,2 g de cristaux jaunes orangés.

Rendement = 38 %.

F = 113-115°C.

I.R. :  $1750\text{ cm}^{-1}$  : Vibration de valence des esters ( $\nu_{C=O}$ ).

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 441$  (12 %)  
 $M^{+} + 1 = 442$  (8 %)  
 $M^{+} - \phi\text{CH}_2 = 350$  (21 %)  
 $M^{+} - \text{CO}_2\text{CH}_3 = 382$  (9,4 %)  
 $\phi\text{CH}_2^{+} = 91$  (100 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
3,55	singulet	3H : CH <sub>3</sub> de l'ester en 1
3,75	singulet	3H : CH <sub>3</sub> de l'ester en 2
5,1	singulet	2H : CH <sub>2</sub> benzylique
5,3	singulet	1H : CH éthylénique
6,5	singulet	1H : H <sub>1</sub> indolizine
6,85	doublet	1H : H <sub>7</sub> indolizine
7,1 < $\delta$ < 7,85	multiplet	12H : H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> et 2 phényles.

Analyse  $C_{27}H_{23}NO_5$  ;  $M = 441,19$  g.

Calc. % : C 73,44 H 5,25 N 3,17

Tr. % : 73,25 5,21 3,25

ACETYL-3 HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 31.

Dans un autoclave de  $500\text{ cm}^3$ , on met en solution 1,5 g (4,4 mmoles) d'acétyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine dans  $100\text{ cm}^3$  d'alcool absolu, en présence de 600 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange est hydrogéné sous 1,6 bar d'hydrogène à  $45^\circ\text{C}$  pendant 5 heures et demie.

Le catalyseur est alors éliminé par filtration sur cellite et le filtrat abondamment rincé par du chlorure de méthylène chaud. Après évaporation des solvants, le résidu brun est recristallisé dans un minimum d'alcool. On récupère ainsi 500 mg de produit désiré sous forme de cristaux oranges.

Rendement = 45 %.

$F = 264^\circ\text{C}$ .

I.R. :  $2610\text{ cm}^{-1}$  -  $3150\text{ cm}^{-1}$  : VOH chélaté.  
 $1615\text{ cm}^{-1}$  : VC=O de l'acétyle.

SPECTRE de MASSE :  $M^+ = 251$  (52,8 %)  
 $M^+ + 1 = 252$  (20,9 %)  
 $M^+ - H = 250$  (7,5 %)  
 $M^+ - CH_3 = 236$  (100 %)  
 $M^+ - COCH_3 = 208$  (21,3 %)  
 $M^+ - H - COCH_3 = 207$  (27,4 %).



R.M.N. (DMSO) : Voir partie théorique.

Analyse  $C_{16}H_{13}NO_2$  ; M = 251,11 g.

Calc. % : C 76,46 H 5,22 N 5,58

Tr. % : 76,00 5,12 5,58

BENZOYL-3-HYDROXY-6-PHENYL-2-INDOLIZINE 32.

1,5 g (3,7 mmoles) de benzoyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine en solution dans 100 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu est hydrogéné sous une pression de 1,6 bar d'hydrogène pendant 5 heures à 45°C en présence de 300 mg de palladium sur charbon à 10 %.

On filtre sur cellite et on évapore le solvant. Le produit obtenu est recristallisé dans un minimum d'alcool. On récupère ainsi 600 mg du produit désiré.

Rendement = 52 %.

F = 263°C (avec décomposition).

I.R. : 3300 - 2500 cm<sup>-1</sup> : VOH chélaté  
1630 cm<sup>-1</sup> : VC=O du benzoyle.

SPECTRE de MASSE :  $M^+$  = 313 (100 %)  
 $M^+ + 1$  = 314 (28,6 %)  
 $M^+ - H^+$  = 312 (47,9 %).

$$M^+ - \phi^- = 236 \text{ (39,2 \%)}$$

$$M^+ - \text{CO}\phi = 208 \text{ (15,8 \%)}$$

$$\phi\text{CO}^+ = 105 \text{ (19,7 \%)}$$

$$\phi^+ = 77 \text{ (64,2 \%)}.$$

R.M.N. (DMSO) : Voir partie théorique.

Analyse  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  ; M = 313,12 g.

Calc. % : C 80,48 H 4,83 N 4,47

Tr. % : 80,23 4,73 4,33

ETHOXALYL-3 HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 33.

4 g (0,01 mole) de benzyloxy-6 éthoxalyle-3 phényl-2 indolizine en solution dans 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu sont hydrogénés sous une pression d'hydrogène de 1,6 bar pendant 5 heures à 45°C, en présence de 1,5 g de palladium sur charbon à 10 %.

Après filtration sur cellite (le filtrat étant abondamment rincé par du chlorure de méthylène chaud) et évaporation des solvants, on récupère un résidu jaunâtre que l'on recristallise dans un minimum d'alcool. On obtient ainsi 1,2 g du produit hydroxylé sous forme de cristaux jaunes.

Rendement = 40 %.

F = 239°C.

I.R. : 3200 - 2500 cm<sup>-1</sup> : νOH chélaté

1750 cm<sup>-1</sup> : νC=O du CO<sub>2</sub>Et

1610 cm<sup>-1</sup> : νC=O de la cétone.

SPECTRE de MASSE :  $M^+ = 309$  (16,7 %)  
 $|M^+ + 1| = 310$  (2,8 %)  
 $|M^+ - CO_2Et| = 236$  (100 %)  
 $|(M^+ - CO_2Et) - CO| = 208$  (7,8 %)  
 $\phi^+ = 77$  (11,4 %).

R.M.N. (DMSO) : Voir partie théorique.

Analyse  $C_{18}H_{15}NO_4$  ;  $M = 309,12$  g.

Calc. % : C 69,88 H 4,89 N 4,53

Tr. % : 69,39 4,86 4,45

FORMYL-3 HYDROXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 34.

Dans un autoclave de  $500\text{ cm}^3$ , on met en solution 2 g (6,1 mmoles) de benzyloxy-6 formyl-3 phényl-2 indolizine dans  $200\text{ cm}^3$  d'alcool. L'hydrogénation est menée en présence de 900 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 5 heures, à  $45^\circ\text{C}$  sous 1,6 bar d'hydrogène.

Après filtration sur cellite et évaporation du solvant, on recristallise le produit obtenu dans un minimum d'alcool. On obtient alors 800 mg d'hydroxy-indolizine.

Rendement = 55 %.

$F = 254^\circ\text{C}$ .

I.R. :  $3200 - 2600\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{OH}$  chélaté.

$1600\text{ cm}^{-1} = \nu\text{C}=\text{C}$  aromatiques et  $\nu\text{C}=\text{O}$  aldéhyde superposées.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 237$  (100 %)  
 $M^{+} - 1 = 236$  (71 %)  
 $M^{+} - 1 - CO = 208$  (18 %)  
 $208 - CO = 180$  (11 %).

R.M.N. (DMSO) : Voir partie théorique.

METHYL-2 PHENACYLOXY-5 PYRIDINE 35.

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup>, 16,8 g (0,15 mole) d'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine sont ajoutés à une solution méthanolique de MeONa préparée à partir de 3,5 g (0,15 mole) de Na et de 90 ml de méthanol. Le sel de sodium qui précipite est dissous par addition de 150 ml de diméthylsulfoxyde.

La solution est évaporée sous pression réduite jusqu'à ce que le DMSO pur distille.

On introduit 29,9 g (0,15 mole) de bromure de phénacyle, en agitant vivement, la température devant rester inférieure à 30°C. On laisse une nuit à température ambiante.

Après évaporation du DMSO, le résidu est repris à l'eau et l'alcoxy-pyridine isolée par filtration.

Après recristallisation dans l'alcool, on récupère 28,4 g de cristaux jaune-bruns.

Rendement = 83 %.

F = 74°C.

I.R. :  $1700\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C=O}}$  du phénacyle.  
 $1600\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C=C}}$  pyridine-benzène.  
 $1280-1230\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C-O}}$  de l'éther aryle.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\cdot} = 227$  (12,7 %)  
 $M^{+\cdot} - \phi\text{CO} = 122$  (2,7 %)  
 $|\phi\text{CO}|^{+} = 105$  (100 %)  
 $|\phi|^{+} = 77$  (47,3 %)  
 $\text{C}_5\text{H}_5^{+} = 65$  (10,5 %).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,5	singulet	3H : méthyle
5,3	singulet	2H : éthyle du phénacyle
6,9 $\langle \delta \rangle$ 7,7	multiplet	5H : phényle
7,7 $\langle \delta \rangle$ 8,5	multiplet	3H : protons $\alpha, \beta, \gamma$ de la pyridine.

Analyse  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  ;  $M = 227,11\text{ g}$ .

Calc. % : C 73,97 H 5,77 N 6,17  
 Tr. % : 74,23 5,65 6,01

PHENACYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 37.

Un mélange de méthyl-2 phénacyloxy-6 pyridine (28,4 g ; 0,125 mole) et de bromure de phénacyle (25 g ; 0,125 mole) dans l'acétone est porté à reflux pendant une journée. On recueille un précipité blanc de bromure de

méthyl-2 phénacyloxy-6 pyridinium (36,5 g ; 63 %).

On traite ce sel par 36 g de bicarbonate de sodium, dans l'eau à 100°C pendant une nuit. On observe la formation d'un précipité de phénacyloxy-6 phényl-2 indolizine, que l'on récupère par filtration, puis que l'on recristallise dans le benzène. On obtient ainsi 19,8 g de produit.

Rendement = 71 %.

$F = 154^{\circ}\text{C}$ .

I.R. :  $1700\text{ cm}^{-1} = \nu\text{C=O}$  du phénacyle.  
bandes entre  $1660$  et  $1550\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=C}$  indolizine.  
 $1620, 1490\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=C}$  phényles.  
 $1230\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C-O}$  de l'éther arylique.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 327\text{ g}$  (29,7 %)  
 $M^{+} + 1 = 328$  (6,4 %)  
 $M^{+} - \phi\text{CO} = 222$  (3,8 %)  
 $M^{+} - \phi\text{CO-CH}_2 = 208$  (36,1 %)  
perte de CO = 180 (128 %)  
 $\phi\text{CO}^{+} = 105$  (88,3 %)  
 $\text{C}_6\text{H}_5^{+} = 77$  (100 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
5,6	singulet	2H : $\text{CH}_2$ du phénacyle
6,55 $\langle\delta\langle$ 6,8	singulet d.doublet	2H : $\text{H}_1$ et $\text{H}_7$ indolizini- que
7,15 $\langle\delta\langle$ 8,2	multiplet	11H : 2 phényles, $\text{H}_5, \text{H}_8$

Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  ; M 327,14 g.

Calc. % : C 80,70 H 5,24 N 4,28

Tr. % : 80,52 5,21 4,19

ETHOXALYL-3 PHENACYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 38.

A une solution de 3,3 g (0,01 mole) de phénacyloxy-6 phényl-2 indolizine, on ajoute goutte à goutte 1,1 cm<sup>3</sup> (0,01 mole) de chlorure d'éthoxalyle. On porte à reflux du benzène pendant quelques minutes.

Le milieu est ensuite hydrolysé par une solution de bicarbonate de sodium, puis extrait au chloroforme. Le précipité obtenu après évaporation est recristallisé dans un mélange benzène-hexane. On recueille ainsi 3,5 g de cristaux jaunes.

Rendement = 81 %.

F = 139°C.

I.R. : 1700 cm<sup>-1</sup> :  $\nu$ C=O du phénacyle  
 1740 cm<sup>-1</sup> :  $\nu$ C=O de l'ester  
 1600 cm<sup>-1</sup> :  $\nu$ C=O de la cétone en -3.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 427$  (42,5 %)  
 $M^{+} + 1 = 428$  (15 %)  
 $M^{+} - \text{CO}_2\text{Et} = 354$  (100 %)  
 $M^{+} - \text{CO}_2\text{Et} - \text{COC}_2\text{H}_5 = 235$  (44,5 %)  
 235-CO = 207 (29,3 %)  
 $\text{COC}^{+} = 105$  (91,2 %)  
 $\text{C}^{+} = 77$  (87,1 %).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
0,96	triplet	3H : méthyle de l'éthoxalyle
3,4	quadruplet	2H : éthyle de l'éthoxalyle
5,06	singulet	2H : éthyle de phénacyle

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
6,2	singulet	1H : H <sub>1</sub> indolizinique
6,9 < $\delta$ < 7,2	multiplet	2 $\phi$ + H <sub>7</sub> , H <sub>8</sub>
7,4 < $\delta$ < 7,6	multiplet	
9,2	douplet	1H : H <sub>5</sub> indolizinique

Analyse C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> ; M = 427,17 g.

Calc. % : C 73,04 H 4,95 N 3,28

Tr. % : 73,26 4,91 3,25

NITROSO-3 PHENACYLOXY-6 PHENYL-2 INDOLIZINE 39 .

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 5 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau à un mélange de 3,3 g ( $10^{-2}$  mole) de phénacyloxy-6 phényl-2 indolizine et de 30 ml d'acide chlorhydrique 5N à 0°C, sous N<sub>2</sub>.

On laisse sous agitation pendant 2 heures et demie. On neutralise le milieu par une solution de bicarbonate de sodium. On observe alors la formation d'un précipité vert que l'on filtre, puis que l'on recristallise dans l'alcool. On récupère ainsi 2,7 g de produit.

Rendement : 75 %.

F = 203°C.

I.R. : 1700 cm<sup>-1</sup> :  $\nu$ C=O du phénacycle

1480 cm<sup>-1</sup> : vibration de valence N = O.



SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 356$  (100 %)  
 $M^{+}+1 = 357$  (15,8 %)  
 $M^{+}-(\text{OCO}+\text{CH}_2\text{CO}) = 209$  (42 %)  
 $209-\text{NO} = 179$  (26,3 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
5,85	singulet	2H : éthyle du phénacyle
7,4	singulet	1H : H <sub>1</sub> indolizinique
7,5 <math>\delta</math> 8,25	multiplet	2H : 2 phényles+ H <sub>7</sub> et H <sub>8</sub> indoliziniques
10,45	multiplet	1H : H <sub>5</sub> indolizinique

Analyse :  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  ; M = 356,14 g.

Calc. % : C 74,13    H 4,53    N 7,87  
 Tr.    % :    73,78        4,16        7,26

ACETYL-3 BENZYLOXY-6 NITROSO-1 PHENYL-2 INDOLIZINE 40.

Sous courant d'azote, on place 6g (17,6 mmoles) d'acétyl-3 benzyloxy-6 phényl-2 indolizine dans 120 ml d'acide chlorhydrique 5N. On refroidit à 0°C avec un bain de glace, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 40 g de  $\text{NaNO}_2$  dans l'eau. Après 3 heures à température ambiante, on neutralise le milieu avec du bicarbonate de sodium. On récupère ainsi 5,8 g de précipité vert. L'analyse de RMN nous indique qu'il contient encore du produit non nitrosé. Le lavage par un mélange

benzène-éther de pétrole nous permet d'éliminer le produit de départ.  
On obtient ainsi 3 g de produit nitrosé.

Rendement = 46 %.

F = 143°C.

I.R. :  $1620\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C=O}$  de l'acétyle.  
 $1500\text{ cm}^{-1}$  :  $\nu\text{N=O}$  du substituant nitroso.

SPECTRE de MASSE :  $M^{+\bullet} = 370$  (92 %)  
 $M^{+\bullet} + i = 371$  (25 %)  
 $M^{+\bullet} - C_7H_7 = 279$  (8 %)  
 $C_7H_7^{+\bullet} = 91$  (100 %).

R.M.N. (DMSO) :

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,05	singulet	3H : méthyle
5,3	singulet	2H : $\text{CH}_2$ benzylique
7,2 $\delta$ 7,8	multiplet	10H : 2 phényles
7,95	d.doublet	1H : $\text{H}_7$ indolizinique $J_{7-8} = 9,5\text{Hz}$
8,3	doublet	1H : $\text{H}_8$ indolizinique $J_{5-7} = 2,3\text{Hz}$
9,7	doublet	1H : $\text{H}_5$ indolizinique

Analyse  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  ; M = 370,155 g.

Calc. % : C 74,56 H 4,90 N 7,57  
Tr. % : 74,74 4,85 7,90

HYDROGENOLYSE DE L'ACÉTYL-3 BENZYLOXY-6 NITROSO-1  
PHENYL-2 INDOLIZINE 41.

Dans un autoclave de 500 ml, on introduit 1,6 g (4,4 mmoles) d'acétyl-3 benzyloxy-6 nitroso-1 phényl-2 indolizine en solution dans 150 ml d'alcool absolu. L'hydrogénation est menée en présence de 600 mg de palladium sur charbon à 10 %, sous une pression de 1,6 bar d'hydrogène, pendant 5 heures et demie à 45°C.

Le mélange réactionnel est filtré sur célite. Après d'abondants rinçages au chloroforme, l'évaporation des solvants nous permet de recueillir un précipité brun que l'on recristallise dans un peu d'alcool. On récupère ainsi 400 mg de produit (instable).

Rendement = 34 %.

I.R. : Apparition d'une bande large à  $3100\text{ cm}^{-1}$ .

SPECTRE de MASSE :  $M^{+} = 266$  ( 7 %)

$M^{+} - \text{CH}_3$  ou  $\text{NH} = 251$  (100 %).

$M^{+} - \text{CH}_3 - \text{NH} = 236$  (92 %).

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

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

-----

1. D. BLONDEAU, *Thèse de Doctorat d'Etat, Université des Sciences et Techniques de Lille*, 1980.
2. A. ANGELI, *Gazz. Chim. Ital.*, 26, 1793 (1890).
3. M. SCHOLTZ, *Ber.*, 45, 734 (1912).
4. W.L. MOSBY, "Systems with Bridgehead Nitrogens in Chemistry of Heterocyclic Compounds", Part.1, A. WEISSBERGER Ed. Interscience Publishers, New-York, London (1961).
5. A.E. TSCHITSCHIBABIN, *Ber.*, B 60, 1607 (1927).
6. D.R. BRAGG et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc.*, 3277 (1963).
7. J. HURST, T. MELTON et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc.*, 2948 (1965).
8. T. MELTON et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc.*, C, 983 (1967).
9. T. MELTON, J. TAYLOR et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 151 (1965).
10. F.W. KROCK et F. KROHNKE, *Chem. Ber.*, 102, 659 (1969).
11. F.W. KROCK et F. KROHNKE, *Chem. Ber.*, 102, 669 (1969).
12. I. DAINIS, *Aust. J. Chem.*, 25, 1003 (1972).
13. O. DIELS et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 498, 16 (1932) ; 505, 103 (1933) ; 510, 87 (1934).
14. V. BOEKELHEIDE et K. FAHRENHOLTZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 458 (1961).
15. Y. TAMURA, N. TSUJIMOTO, Y. SUMIDA et M. IKEDA, *Tetrahedron*, 28, 21 (1972).
16. V. BOEKELHEIDE et R.J. WINDGASSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1456 (1959).

17. H. SLIWA et D. BLONDEAU, *Tetrahedron Lett.*, 933 (1976).
18. C. CASAGRANDE, A. INVERNIZZI, R. FERRINI et G. MIRAGOLI, *Chem. Abstr.*, 76, 85660 g (1972).
19. T.S. LOSEVA, E.E. MIKHLINA, A.D. YANINA et L.N. YAKHONTOV, *Chem. Abstr.*, 88, 152377 h (1978).
20. W. KIEL et F. KROHNKE, *Chem. Ber.*, 105, 3709 (1972).
21. I. DAINIS, *Aust. J. Chem.*, 25, 1025 (1972).
22. A. KOST, R. SAGITULLIN et S. GROMOV, *Heterocycles*, 7, 997 (1977).
23. J. ARRIAU, O. CHALVET, A. DARGELOS et G. MAURY, *Tetrahedron*, 10, 659 (1973).
24. H. FURST et H.J. DIETZ, *J. Prakt. Chem.*, 4, 147 (1956).
25. S.L. SHAPIRO, K. WEINBERG et L. FREEMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5140 (1954).
26. P. NEDENSKOV, *Acta Chem. Scand.*, 23, 1791 (1969).
27. R.G. PEARSON, "Hard and Soft Acids and Bases" Dowden, Hutchinson & Ross Inc. Stroudsburg Pennsylvania, 1973.
28. D.O. HOLLAND et J.H.C. NAYLER, *J. Chem. Soc.*, 1657 (1955).
29. D.E. AMES, T.F. GREY et W.A. JONES, *J. Chem. Soc.*, 620 (1959).
30. ABOLGHASSEMI FAKHRI SAID, *Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris VI* (1978) ; S.A. FAKHRI, M.F. LAUTIE et A. GRUGER, *J. Labelled compd.*, 15, 65 (1978).
31. W.L.F. ARMAREGO, *J. Chem. Soc.*, 4227 (1964).
32. W.L.F. ARMAREGO, *J. Chem. Soc.*, B, 191 (1966).
33. N. DENNIS, A.R. KATRITZKY et Y. TAKEUCHI, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.*, 15, 1 (1976).
34. E.T. BORROWS, O.O. H LLAND et J. KENYON, *J. Chem. Soc.*, 1069 (1946).
35. D.O. HOLLAND et J.H.C. NAYLER, *J. Chem. Soc.*, 1504 (1955).

36. M.E. SPEETER et W.C. ANTHONY, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6208 (1954).
37. J. MIRECK et K. BOGDANOWICZ SZWED, *Zesz. Nauk. Univ. Jagiellon Pr. Chem.*, 179 (1973) [*Chem. Abstr.*, 80, 2723 (1974)]
38. L.M. JACKMANN et S. STERNHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, 89 (1969).
39. O. FUENTES et W.W. PAUDLER, *J. Het. Chem.*, 12, 379 (1975).
40. J.A. HICKMANN et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1954 (1972).
41. E.D. ROSSITER et J.E. SAXTON, *J. Chem. Soc.*, 3654 (1953).
42. A. GALBRAITH, T. SMALL, R.A. BARNES et V. BOEKELHEIDE, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 453 (1961).
43. V. BOEKELHEIDE et K. FAHRENHOLTZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 458 (1961).
44. S. IKEDA, S. KASIGAESHI et S. KANEMASA, *Chem. Letters*, 367 (1976).
45. I. ANTONINI, M. CARDELLINI, F. CLAUDI, P. FRANCHETTE, U. GULINI, G. DE CARO et F. VENTURI, *J. of. Pharmaceutical Science*, 66, 1962 (1977).
46. R.V. HEINZELMAN, W.C. ANTHONY, D.A. LITTLE et J. SZMUSZKOVJ CZ, *J. Org. Chem.*, 1548 (1960).
47. R.L. AUGUSTINE, *Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker Inc.* (1965).
48. E.T. BORROWS et D.O. HOLLAND, *Chem. Rev.* 42, 611 (1948).
49. I. DAINIS, *Austr. J. Chem.*, 25, 2013 (1972).
50. J.B. HENDRICKSON et C. KANDALL, *Tetrahedron Lett.*, 5, 343 (1970).
51. J. GUBIN, G.ROSSELS, H. PEIREN, M. PROST, M. DESCAMPS, J. RICHARD, J. BAUTHIER et R. CHARLIER, *Eur. J. Med., Chimica Therapeutica*, 12, 345 (1977).