

50376
1980
130
N° d'ordre: 488

50376
1980
130

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Dominique BLONDEAU

**SYNTHÈSE ET REACTIVITE
DE NOUVEAUX PHENOLS :
HYDROXY-8 INDOLIZINE ET DERIVES.**



Soutenue le 11 septembre 1980 devant la Commission d'Examen

MM. J.J. BASSELIER	Président
J. LHOMME	
H.P. HUSSON	Rapporteurs
H. SLIWA	
M. DESCAMPS	Examineur

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 André	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.	BOSCO 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. DEPREZ 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 Ladislas	Electronique
M. RICHARD Alain	Biologie

M. RIETSCH François	Chimie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SALAMA Pierre	Sciences Economiques
Mme SCHWARZBACH Yvette	Mathématiques
M. SCHAMPS Joël	Physique
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Biologie
M. THERY Pierre	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VILETTE Michel	Résistance des Matériaux
M. WALLART Francis	Chimie
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
M. WERNER Georges	Informatique Fondamentale Appliquée
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre

A tous les miens,

en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE, sous la direction de Mr. le Professeur H. SLIWA, je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour la confiance qu'il m'a témoignée et pour les encouragements et les conseils qu'il m'a prodigués.

Je suis très reconnaissant à Mr. le Professeur J.J. BASSELIER de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury.

Je remercie Mr. le Professeur J. LHOMME pour avoir bien voulu juger ce travail.

Mr. H.P. HUSSON, Maître de Recherche au C.N.R.S. a malgré ses nombreuses obligations accepté de venir juger ce travail ; je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie également Mr. M. DESCAMPS, Directeur Scientifique au Centre de Recherche de S.A. LABAZ (Bruxelles) pour sa participation à ce Jury.

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

S O M M A I R E

-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION.....	p. 3
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Rappels bibliographiques	
Méthode de Synthèse envisagée.....	p. 9
I. Préparation de cycles indoliziniques	p. 13
II. Conclusion	p. 33
III. Méthode de synthèse envisagée.....	p. 42
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : Conversion d'hydroxy-2 aza-5 chromannes en acétoxy-8 indolizines.....	
p. 55	
CHAPITRE PREMIER - Synthèse d'hydroxy-2 aza-5 chromannes	p. 57
CHAPITRE DEUXIEME- Synthèse d'acétoxy-8 indolizines	p. 81
CHAPITRE TROISIEME - Synthèse de nouveaux hétérocycles fonda- mentaux à partir d'aza-5 chromannes	p. 95
CONCLUSION.....	p. 103
<u>TROISIEME PARTIE</u> : Réactivité du cycle indolizinique de l'acétoxy-8 indolizine.....	
p. 105	
CHAPITRE PREMIER - Réactions avec des oléfines électrophiles	p. 109
CHAPITRE DEUXIEME- Formation de cycl 3,2,2 azines	p. 121
CHAPITRE TROISIEME - Préparation de bases de Mannich.....	p. 137
CHAPITRE QUATRIEME - Acylation de l'acétoxy-8 indolizine.....	p. 161

QUATRIEME PARTIE : Instabilité de l'hydroxy-8 indolizine.
Obtention d'indolizinols-8 à fonction
phénol libre..... p. 219

I. *Instabilité de l'indolizinol-8*..... p. 221

II. *Obtention d'indolizinols-8 à fonction phénol libre* . p. 225

III. *Stabilisation de la structure hydroxy-8 indolizine
par des groupes formyle et nitrosyle en position -3* p. 236

CINQUIEME PARTIE ::Dérivés O-alkylés de l'hydroxy-8 indolizine.
Application à la synthèse de molécules pharma-
cologiquement actives..... p. 259

CHAPITRE PREMIER - *Obtention d'éthers dérivés de l'hydroxy-8
indolizine* p. 259

CHAPITRE DEUXIEME- *Préparation d'un agent β -adrénolytique*... p. 269

CONCLUSION :..... p. 277

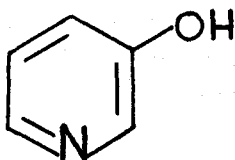
PARTIE EXPERIMENTALE..... p. 279

BIBLIOGRAPHIE..... p. 329

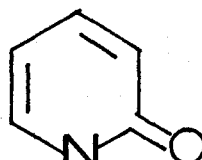
INTRODUCTION

La fonction phénol est largement représentée, soit à l'état libre soit sous forme d'éther plus rarement sous forme d'ester dans un grand nombre de composés naturels ou de substances pharmacologiquement actives (1, 2). Il s'agit essentiellement de phénols dérivés de l'homocycle benzénique et qui présentent une chimie particulièrement riche du fait de l'activation du cycle aromatique conférée par le substituant hydroxyle.

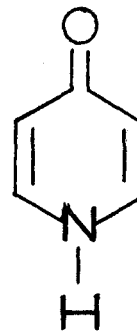
Alors que l'on devrait s'attendre à une grande variété de phénols hétérocycliques, fonction non seulement de la nature de l'hétérocycle, mais aussi de la position relative de l'hydroxyle et de l'hétéroatome du cycle, ces derniers sont beaucoup moins répandus que leurs analogues benzéniques. Des tautoméries particulières défavorisent alors certaines de ces fonctions phénols potentielles (3). C'est ainsi que dans la série de la pyridine, seule l'hydroxy-3 pyridine 1 manifeste les propriétés d'un véritable phénol, les isomères -2 ou -4 existant principalement sous forme de pyridones 2 et 3 (4).



1

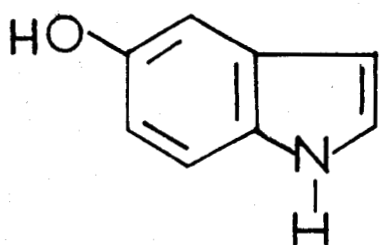
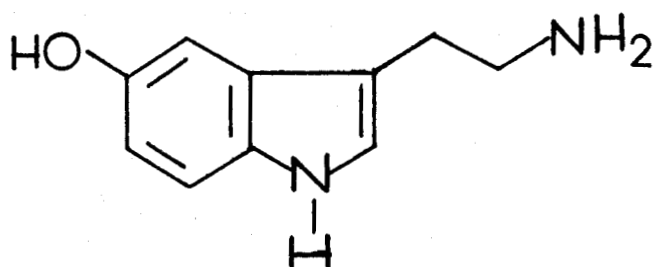


2

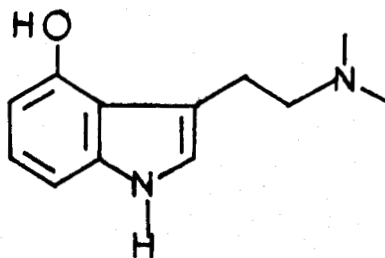
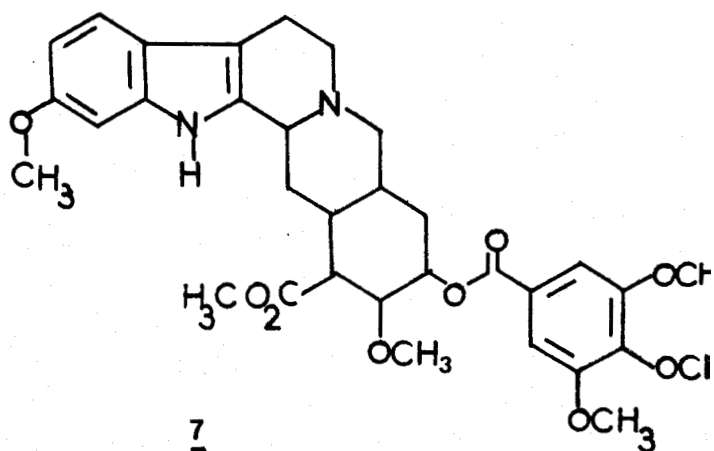


3

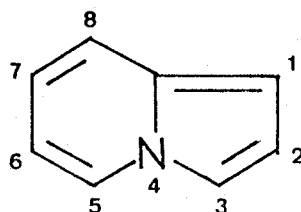
En série hétérocyclique condensée, les phénols les plus fréquents sont ceux où l'hydroxyle est porté par le cycle benzénique. Ainsi, parmi les phénols indoliques, le plus courant est l'hydroxy-5 indole 4 dont la sérotonine 5 est un dérivé bien connu pour son importance biologique.

45

Bien que moins répandus, les hydroxy-4 et -6 indoles sont également représentés, sous forme de dérivés, par des composés naturels : on peut citer les alcaloïdes comme la psilocine 6 aux propriétés hallucinogènes ou la réserpine 7 aux propriétés tranquillisantes.

67

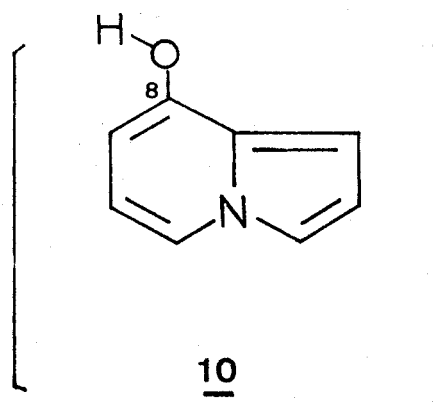
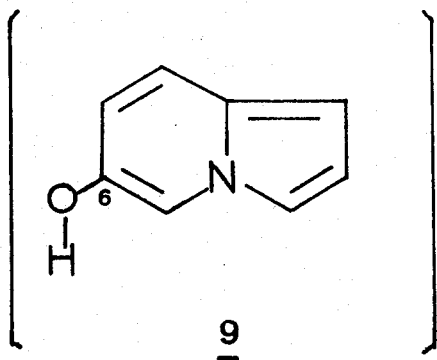
Par contre, on ne connaît pas de phénols simples dans la série de l'indolizine 8 (3b).



8

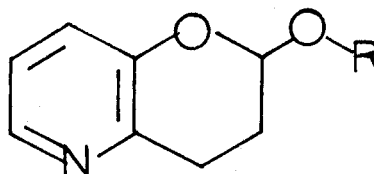
Etant donnée l'isostérie que présentent indole et indolizine, il était donc intéressant, notamment, en vue d'obtenir des analogues structuraux de molécules biologiquement actives, d'étudier les phénols dérivés de ce dernier système hétérocyclique condensé dans lequel sont accolés les cycles pyrrole et pyridine.

Si l'on tient compte du fait que les hydroxypyrroles adoptent généralement la forme tautomère oxo (3c) et qu'en série pyridinique les propriétés phénoliques ne s'observent que si l'hydroxyle est en β de l'azote, l'étude envisagée pourrait a priori porter sur les hydroxy-6 ou sur les hydroxy-8 indolizines 9 et 10.



Le présent travail est consacré à la série de l'hydroxy-8 indolizine 10, isostère de l'hydroxy-4 indole. Dans ce cadre, nous nous sommes proposés d'effectuer la synthèse de l'hydroxy-8 indolizine (ou d'un précurseur immédiat si ce nouveau phénol s'avérait non isolable) et d'en étudier la réactivité.

Pour accéder à ce type de composés, nous avons eu recours à une conversion hétérocyclique, d'alcoxy-2 aza-5 chromannes 11, composés nouveaux dont nous avons mis au point la synthèse.



11

Ces derniers nous ont permis par ailleurs d'obtenir de nouveaux hétérocycles fondamentaux que nous décriront également au cours de l'exposé de notre travail.

Celui-ci comprendra les parties suivantes :

- I - Rappels bibliographiques ; méthode de synthèse envisagée.
- II - Conversion d'hydroxy-2 aza-5 chromannes en acétoxy-8 indolizines.
- III - Réactivité du cycle indolizinique de l'acétoxy-8 indolizine.

- IV - Instabilité de l'hydroxy-8 indolizine : isolement d'hydroxy-8 indolizines substituées.
- V - Dérivés O-alkylés de l'hydroxy-8 indolizine. Application à la synthèse de molécules pharmacologiquement actives.

-O-O-O-O-O-O-O-O-

PREMIERE PARTIE

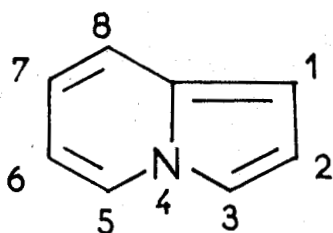
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

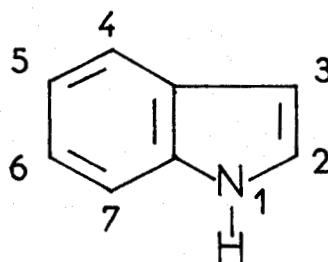
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

L'indolizine 8 a été découverte par ANGELI (5) en 1891 et préparée pour la première fois par SCHOLTZ (6) au départ d' α -picoline et d'anhydride acétique. Si cet hétérocycle a été appelé de diverses façons dans la littérature : pyrindole, pyrroline, pyrrocoline, seul le terme "indolizine" est désormais utilisé. La numérotation de cet hétérocycle est la suivante :



8

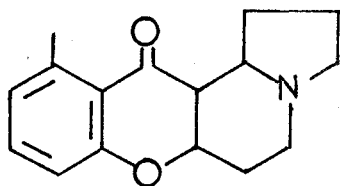
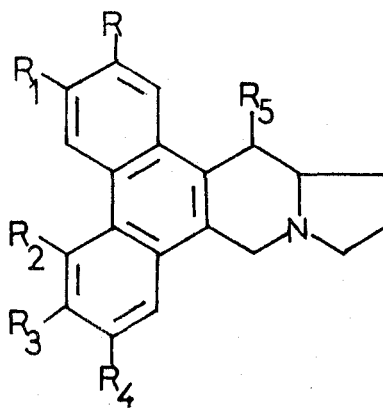


12

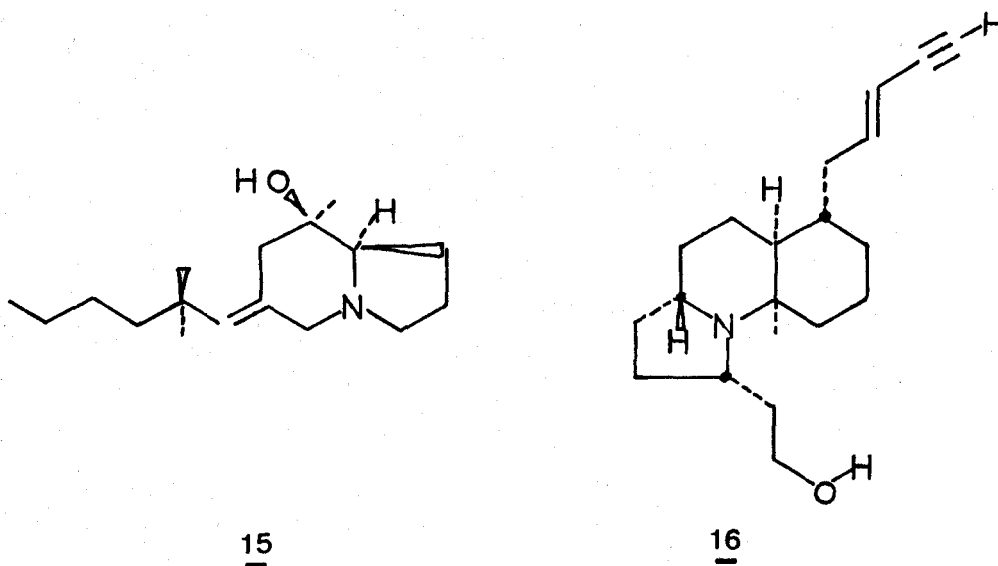
La similitude avec l'indole 12 est évidente. Dans les deux cas le doublet libre de l'azote intervient dans le décompte des 10 électrons p ou Π qui confèrent à ces systèmes leur caractère aromatique en accord avec la théorie de HUCKEL. C'est ainsi que l'énergie de résonance est de 52 à 62 kcal/mole pour l'indolizine, valeur légèrement plus forte que celle relevée pour l'indole (41 à 58 kcal/mole).

Pour cette raison, il a été l'objet tant au point de vue théorique que pratique de nombreux travaux concernant sa synthèse et sa réactivité (7, 8, 9).

Si l'hétérocycle fondamental ne se rencontre pas dans la nature, le dérivé perhydro, appelé indolizidine, apparaît dans de nombreux alcaloïdes de groupes de plantes suivantes : Ipomoea, Elaeocarpaceae 13, Tylophora 14 (10, 11, 12).

1314

L'hétérocycle se rencontre également dans le règne animal. Une publication récente fait état de la structure de 15 et de composés analogues 16 (groupe de la Gephyrotoxin) présents dans la peau de grenouilles Colombiennes de la famille des *Dendrobates tricolor* (13).



Aussi les recherches actuelles en série indolizinique s'orientent-elles vers la synthèse d'isostères de dérivés indoliques qui sont largement représentés en chimie médicamenteuse.

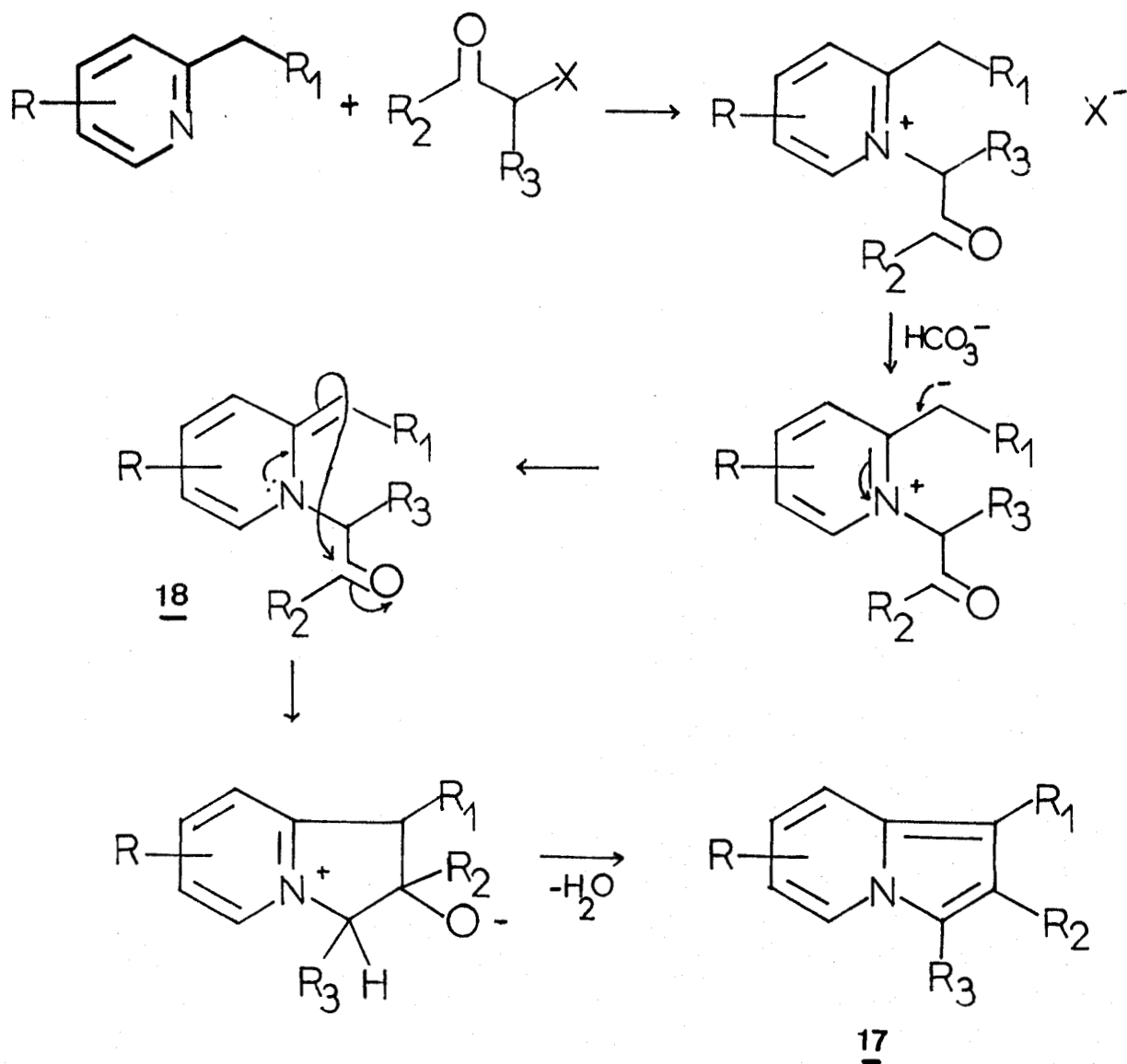
1°/ PRÉPARATIONS DE CYCLES INDOLIZINIQUES.

Il existe diverses méthodes de synthèses de cet hétérocycle, méthodes développées dans ce chapitre.

La plus générale est la réaction de TSCHITSCHIBABIN (14) et les réactions qui y sont apparentées. Viennent ensuite les réactions de cyclisation intramoléculaires par traitement à l'anhydride acétique, les réactions de cycloaddition non polaires et dipolaires 1-3 ou 1-5 et les réactions de formation du cycle indolizinique par création de la liaison 3-4. Enfin les méthodes isolées constituent une dernière classe de ces préparations.

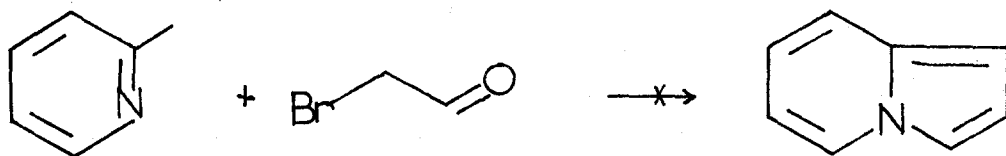
A. REACTION DE TSCHITSCHIBABIN

Cette méthode a été largement appliquée pour la préparation d'alkyl-2 et aryl-2 indolizines (14, 9). Elle consiste à faire réagir un dérivé halogéné α -cétonique, le plus souvent bromé sur une alkyl-2 pyridine. Le sel de pyridinium ainsi formé conduit par cyclisation sous l'action d'une base faible à l'indolizine recherchée 17 ; la réaction fait intervenir une anhydrobase intermédiaire 18 qui se comporte en énamine particulièrement réactive subissant l'attaque électrophile intramoléculaire du carbonyle cétonique.

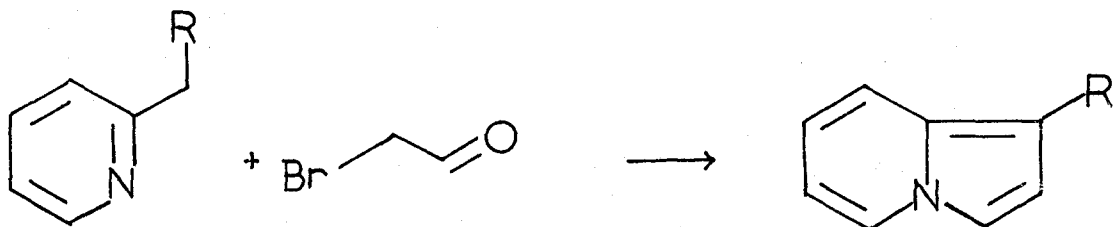


Il en résulte, après transfert de proton, un alcool dont la deshydratation permet au système d'acquérir son caractère aromatique.

Si cette réaction conduit à de nombreuses indolizines substituées dans lesquelles les groupes R_1 , R_2 et R_3 peuvent varier, on notera toutefois qu'elle ne permet pas d'obtenir l'indolizine elle-même du fait de l'échec de la condensation de l' α -picoline et du bromoacétaldéhyde.



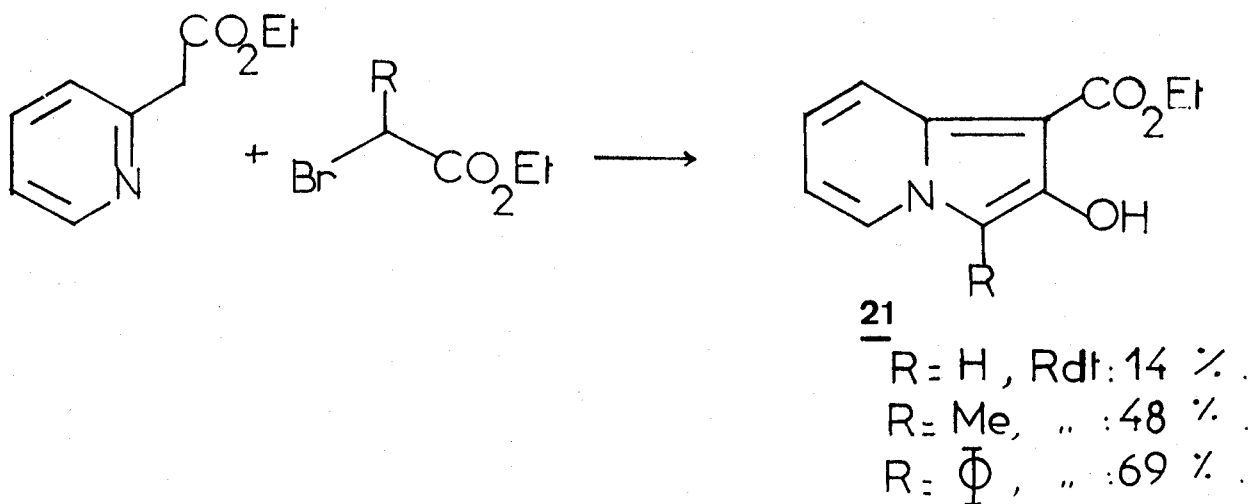
Les seules condensations dans lesquelles le bromoacétaldéhyde a été utilisé ont été effectuées avec la nitrométhyl-2 pyridine et la cyanométhyl-2 pyridine conduisant respectivement à la nitro-1 indolizine 19 et à la cyano-1 indolizine 20 (16, 17, 18).



19 R = NO₂

20 R = CN

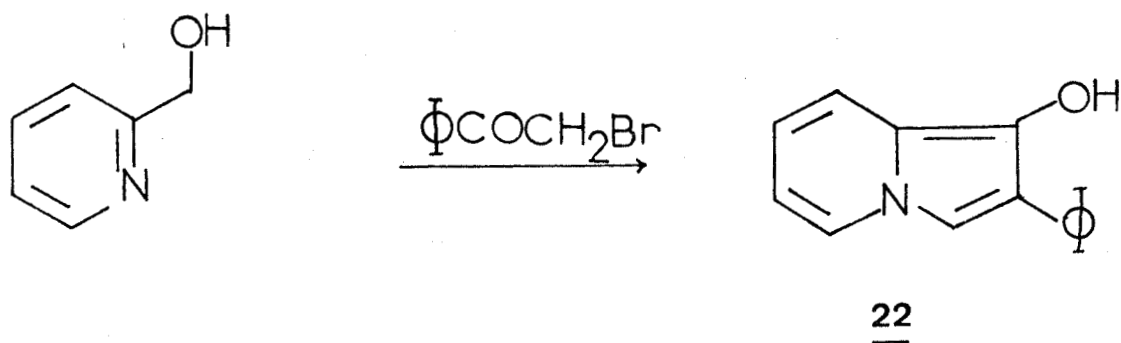
Par extension, on peut rattacher à cette méthode, la réaction d'un α -bromoester sur le (pyridyl-2)acétate d'éthyle qui a conduit BRAGG (19) à l'hydroxy-2 indolizine 21 ; la fonction phénol est alors portée par le cycle pyrrolique lequel est substitué.



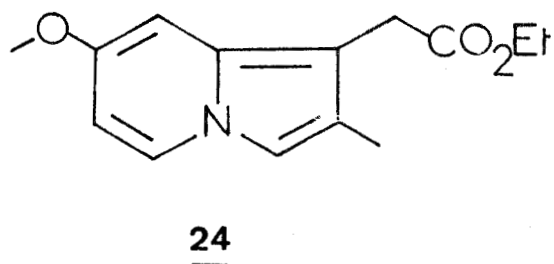
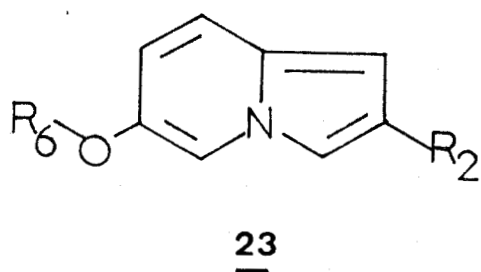
On remarquera que dans ce cas la réaction peut également être considérée comme une condensation de CLAISEN.

Une hydroxy-1 indolizine a pu être obtenue par condensation du bromure de phénacyle avec l'hydroxyméthyl-2 pyridine (18) ; il s'agit de la phényl-2 hydroxy-1 indolizine 22.

Celle-ci a été isolée sous forme de chlorhydrate particulièrement instable et a été caractérisée à l'état de benzoate.



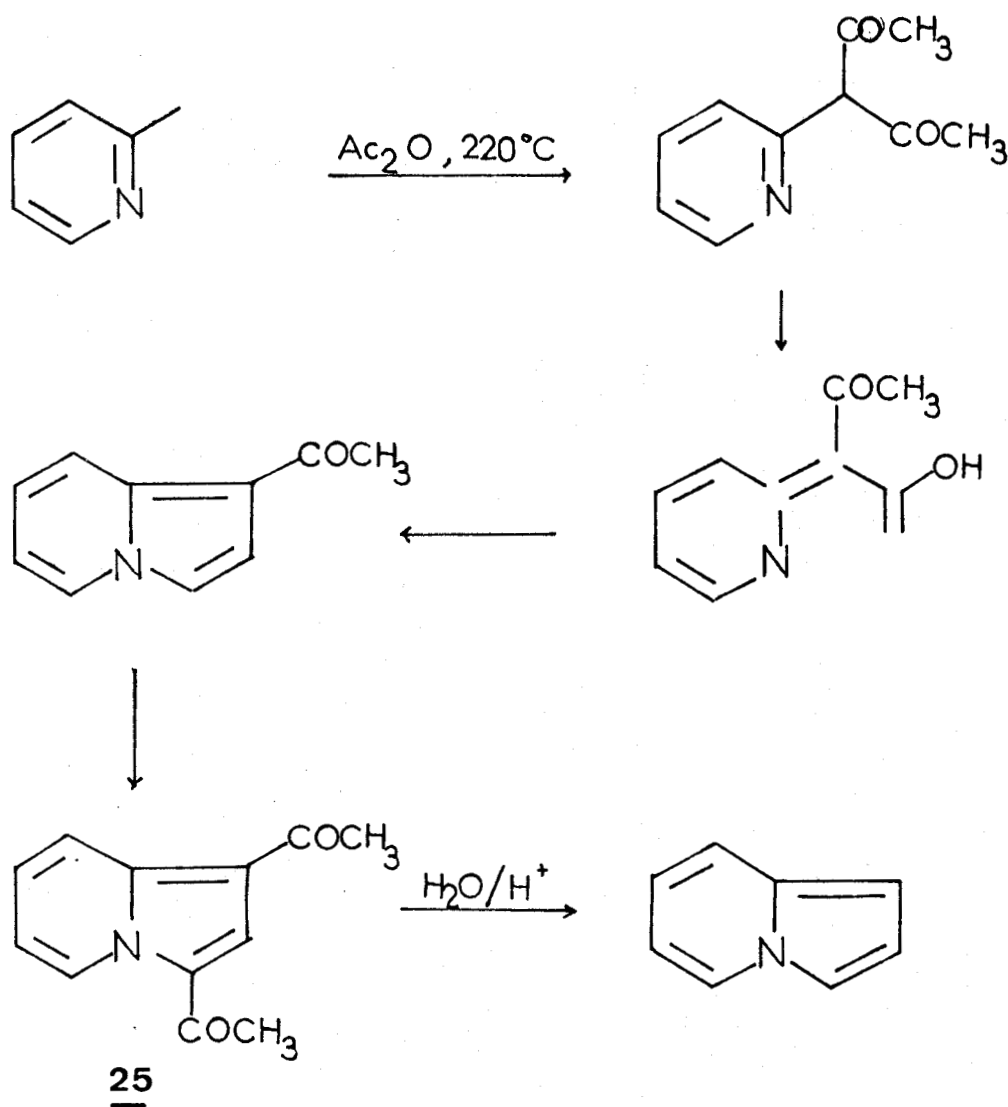
Des éthers de phénols indoliziniques ont été également obtenus par la réaction de TSCHITSCHIBABIN en mettant en jeu des alkyl-2 pyridines alcoxylées. La fonction éther de phénol est alors portée dans le cycle pyridine, le noyau pyrrole étant également substituée (20, 21, 22). Il s'agit des exemples suivants 23 et 24.



En définitive, on retiendra que la méthode de TSCHITSCHIBABIN ne permet pas d'obtenir d'indolizines dépourvues de substituants sur le cycle pyrrolique.

B. CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES PAR L'ANHYDRIDE ACETIQUE.

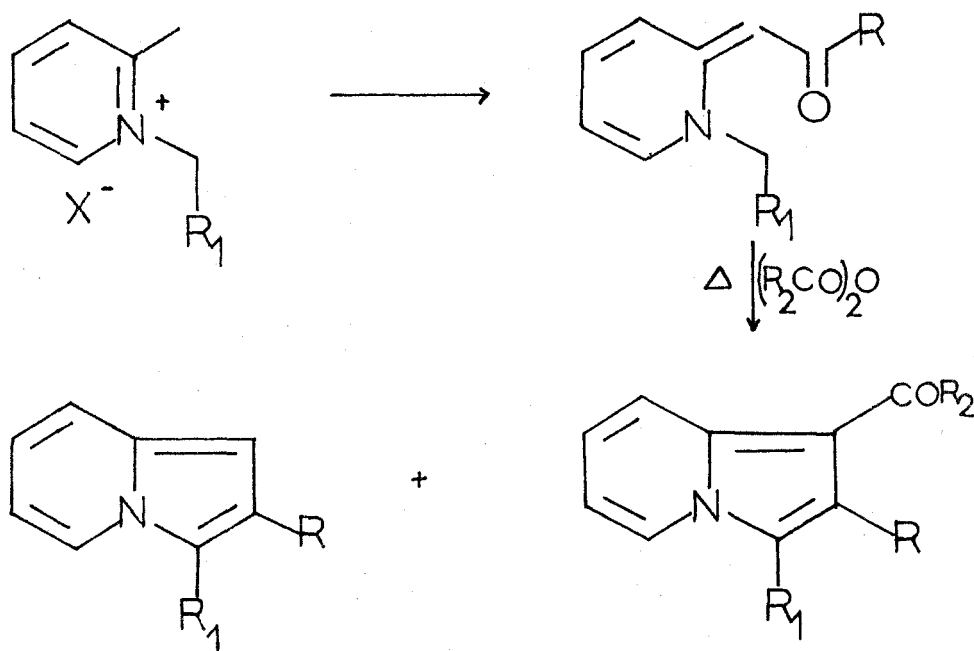
SCHOLTZ (6) par réaction entre l'anhydride acétique et l' α -picoline obtint un composé 25 qu'il appella "picolide". Ce dernier par hydrolyse le conduisit à l'indolizine ; il s'agissait de la première synthèse de cet hétérocycle fondamental. TSCHITSCHIBABIN et STEPHANOW (23) ont proposé la séquence suivante pour rendre compte de cette réaction :



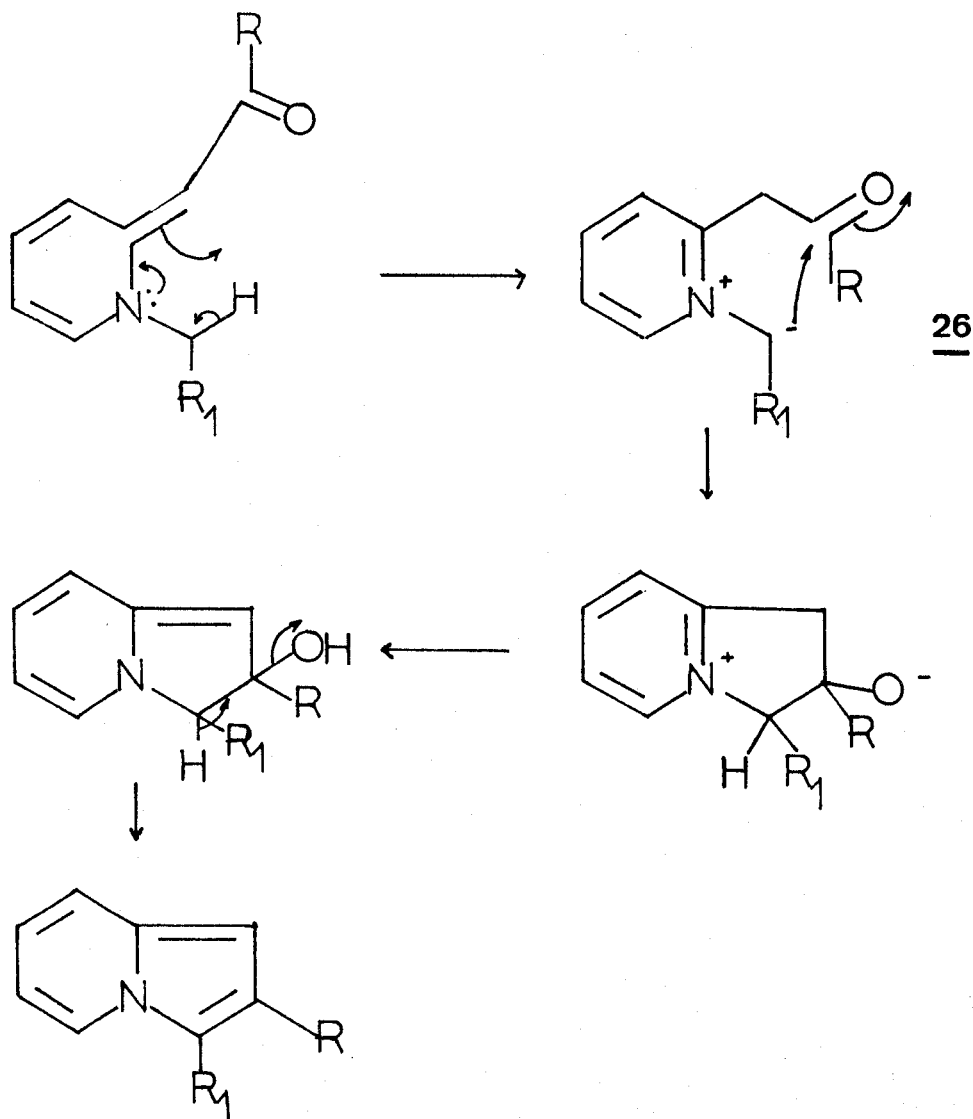
Toutefois cette réaction, bien que réalisée en une seule étape est rarement utilisée pour obtenir l'indolizine elle-même car les rendements observés sont faibles.

Par contre effectuée sur des sels de *N*-alkyl α -picolinium, cette réaction a permis d'accéder à de nombreuses indolizines substituées (9).

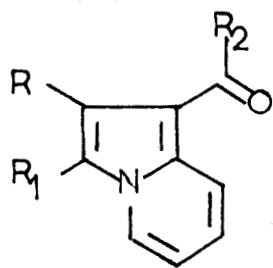
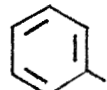
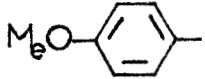
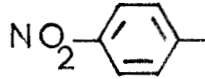
La méthode consiste alors à acyler un sel d' α -picolinium. Le dérivé résultant, traité par une base, est transformé en anhydrobase, qui est cyclisée par action de l'anhydride acétique au reflux selon le schéma suivant :



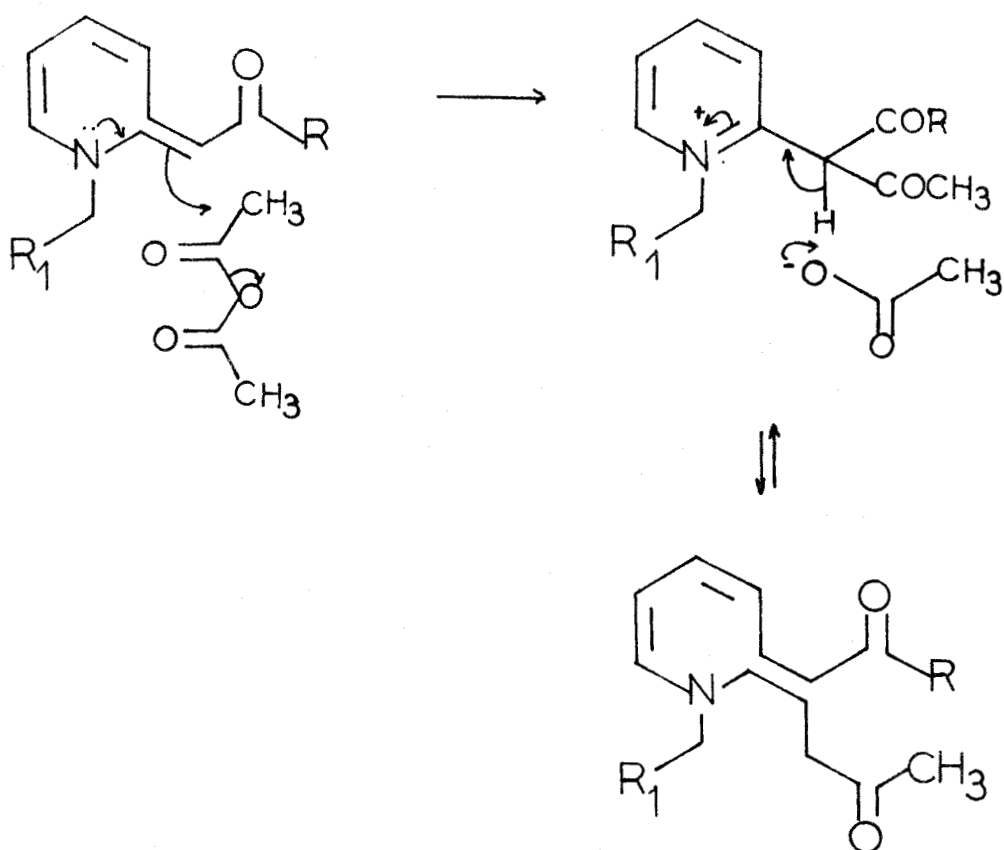
L'étape de cyclisation ferait intervenir un ylure de pyridinium 26 résultant d'un transfert de proton affectant l'acyl anhydrobase intermédiaire :



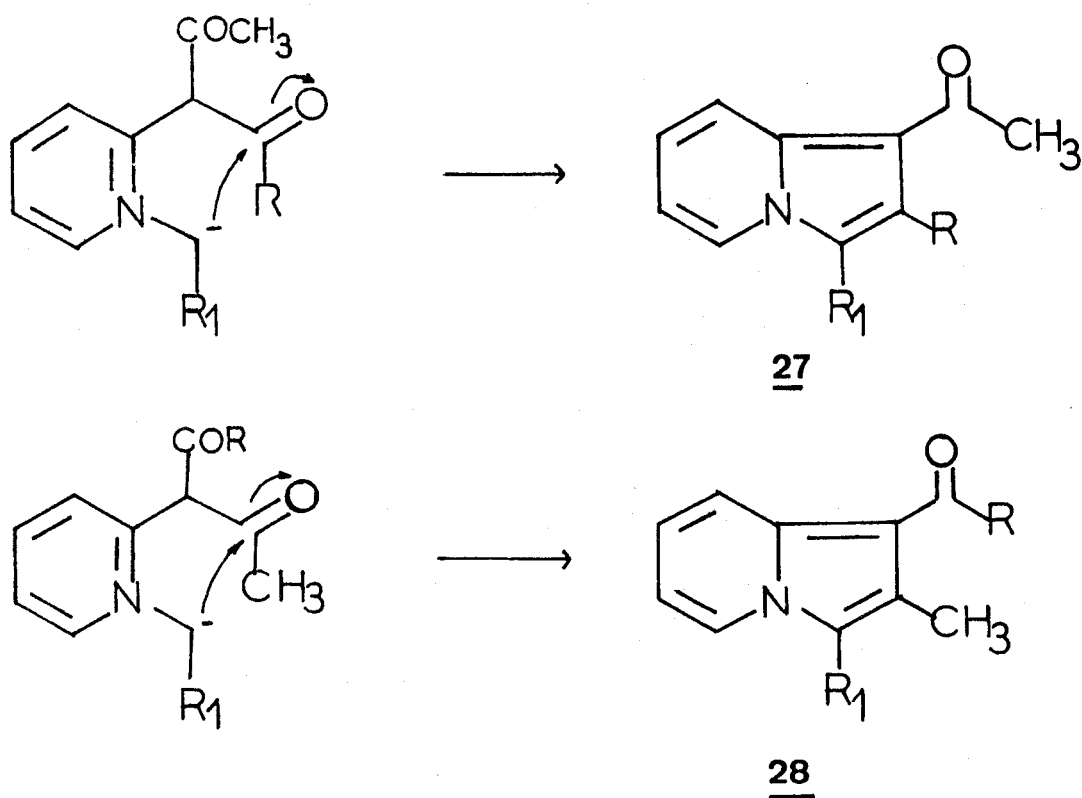
A l'appui de cette interprétation, on notera que cette réaction ne donne effectivement de bons rendements que si R_1 est un substituant attracteur, susceptible donc de stabiliser cet ylure 26 (cf. Tableau I).

R_1	Rdt indolizine	
CH_3	$R_2 = \text{CH}_3$, $R = \text{CH}_3$;	9 %
	$R_2 = \text{CH}_3$, $R = \Phi$;	87 %
	$R_2 = \text{CH}_3$, $R = \Phi$;	27 %
	$R_2 = \text{CH}_3$, $R = \Phi$;	93 %

En fait, l'indolizine non acylée en -1 ne s'obtient qu'exceptionnellement. Dans la très grande majorité des condensations décrites, c'est l'indolizine acylée en -1 qui est isolée. On peut alors considérer qu'elle résulte soit d'une acylation postérieure à la cyclisation soit d'une acylation préalable de l'anhydrobase.

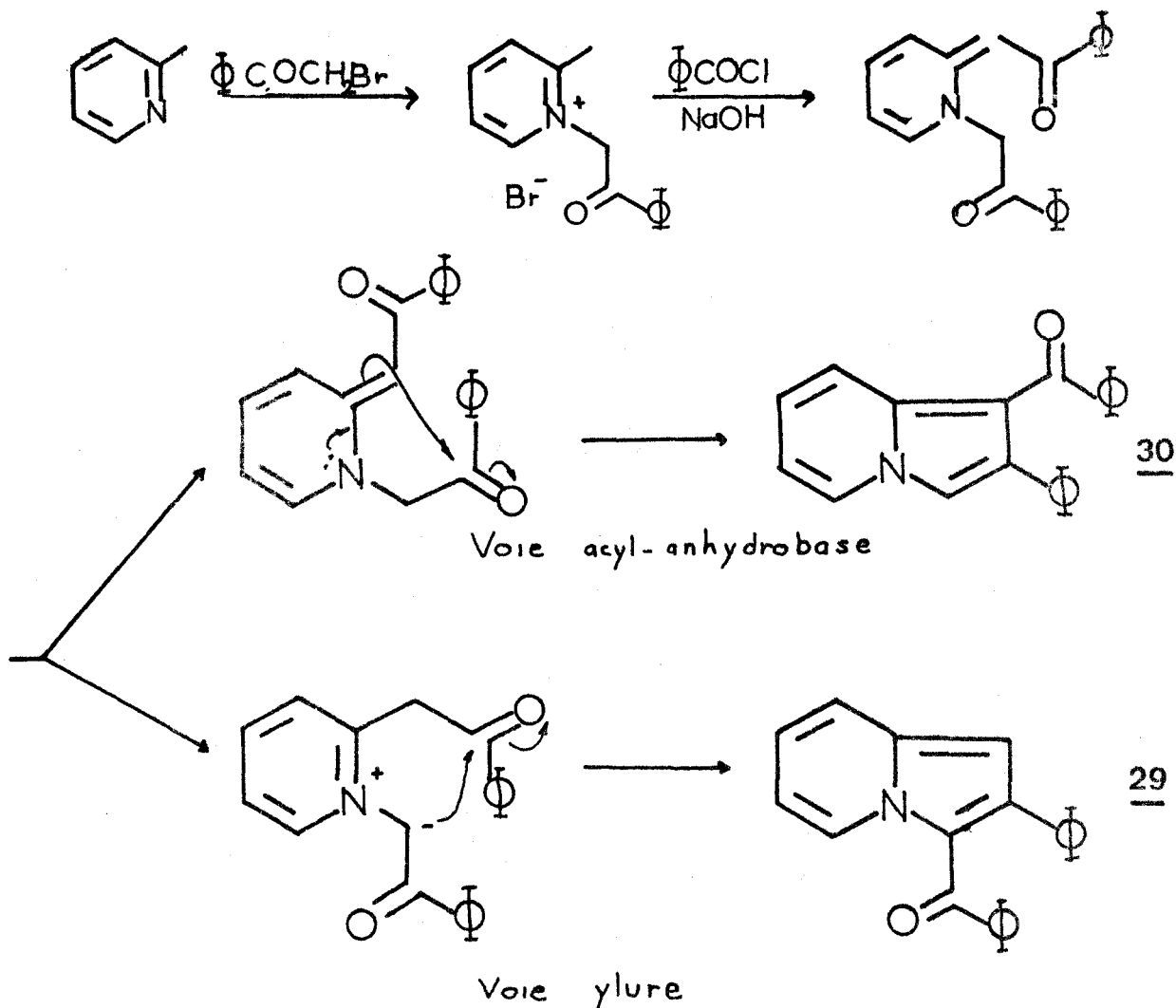


Dans ce dernier cas la cyclisation de l'ylure pourrait en principe conduire à 2 acyl-1 indolizines différentes 27 et 28.

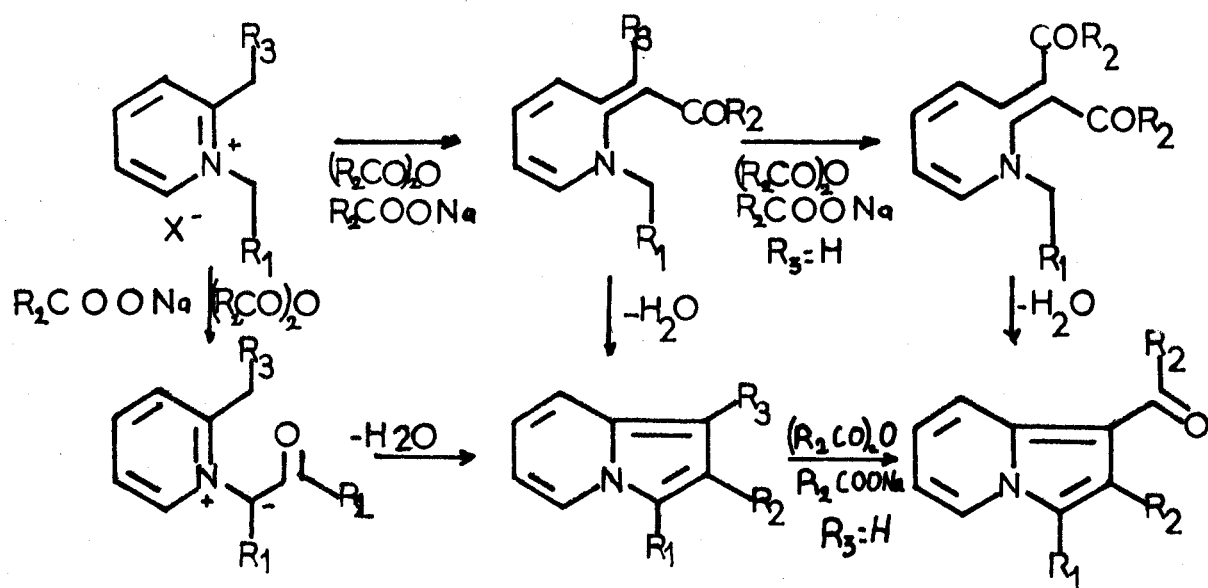


Dans la majorité des cas décrits, le substituant R est un groupe phényle; on observe alors uniquement la formation d'acétyl-1 phényl-2 indolizine 27.

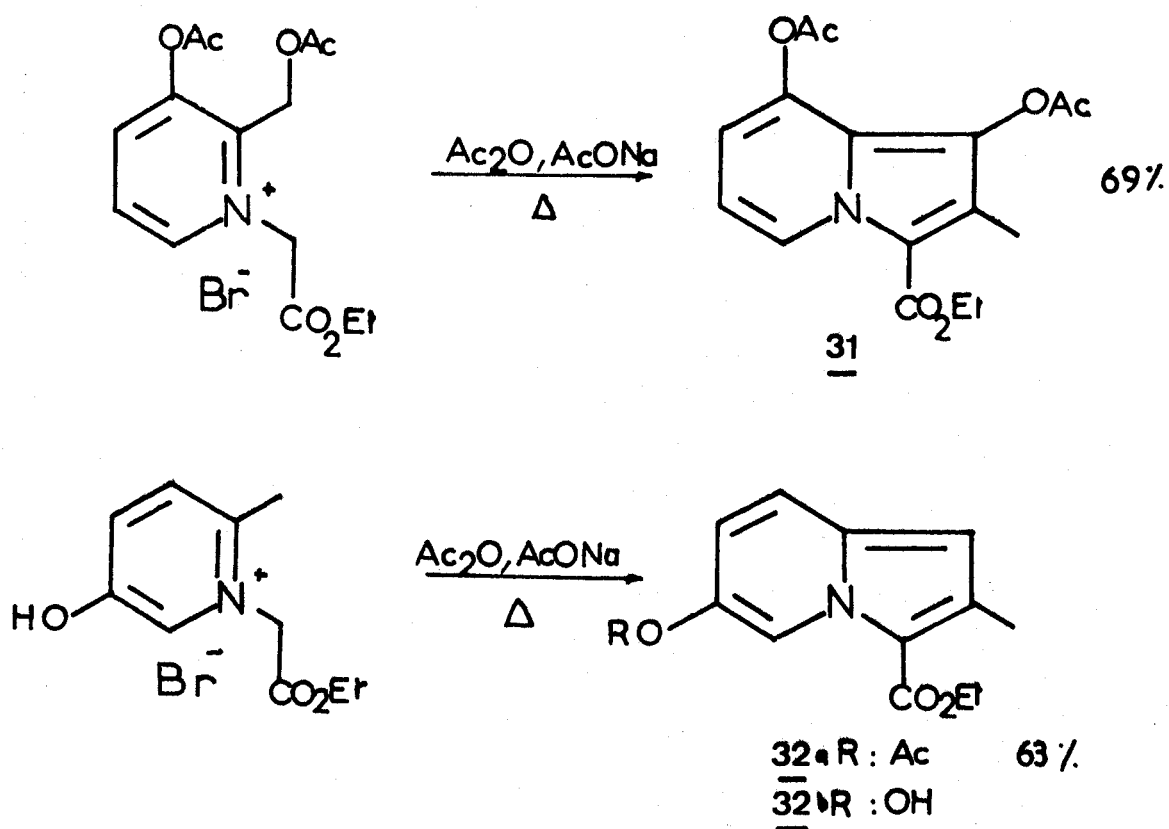
Par ailleurs lorsque le dérivé halogéné utilisé à former le sel de N- α -picolinium est une cétone α -halogénée (comme dans la réaction de TSCHITSCHIBABIN), on peut envisager une compétition entre deux processus de cyclisation selon que celle-ci s'effectue via l'ylure ou l'anhydrobase. Divers auteurs rendent ainsi compte de la formation effective de deux indolizines différentes 29, 30 dont la première est majoritaire (24, 25, 26, 27).



La transformation des sels de *N*-alkyl α -picolinium peut être réalisée plus directement en traitant ceux-ci par le mélange anhydride d'acide-sel de sodium de cet acide (ce dernier se révèle plus efficace que le mélange anhydride d'acide-triéthylamine (27)). Ce réactif permet en effet l'acylation aisée de ces sels via leur anhydrobase. DAINIS (15, 27, 28) obtient ainsi les acyl-1 indolizines-2,3 disubstituées ainsi que les indolizines-1,2,3 trisubstituées par des groupes variés (CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 , CN , CO_2Et , CONH_2 , ...).



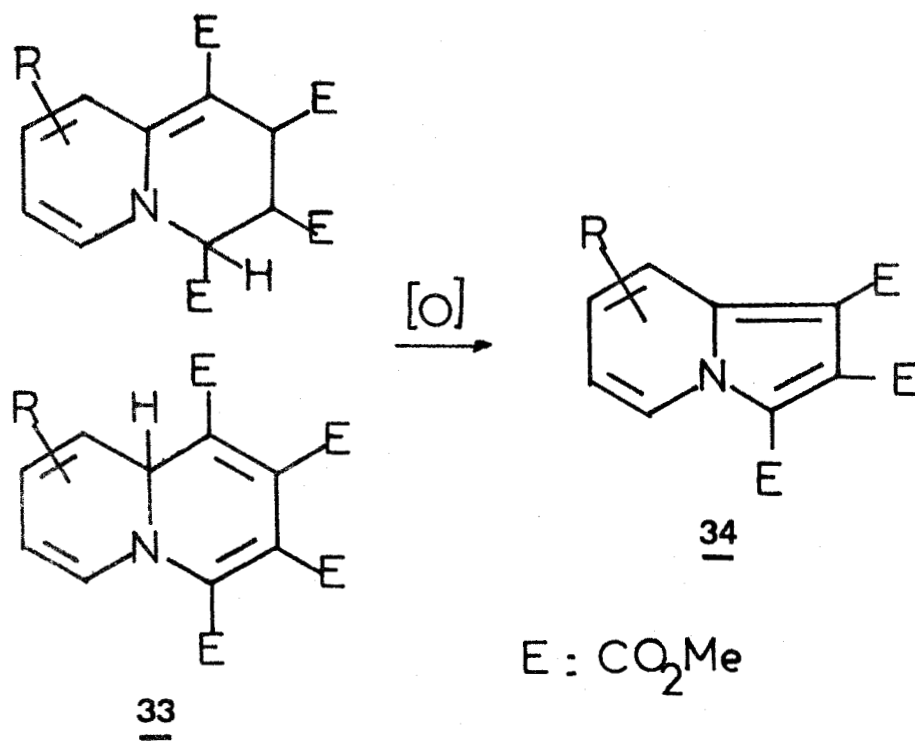
Des indolizines substituées dans le cycle pyridine ont été aussi préparées ; parmi celles-ci, on peut citer des acétoxy-6 et -8 indolizines 31 et 32a ainsi qu'une hydroxy-6 indolizine 32b ; mais, on notera que ces dernières sont également substituées au niveau de leur cycle pyrrole.



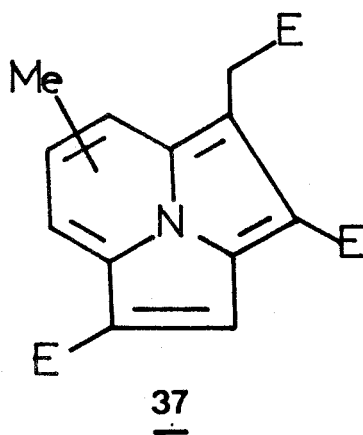
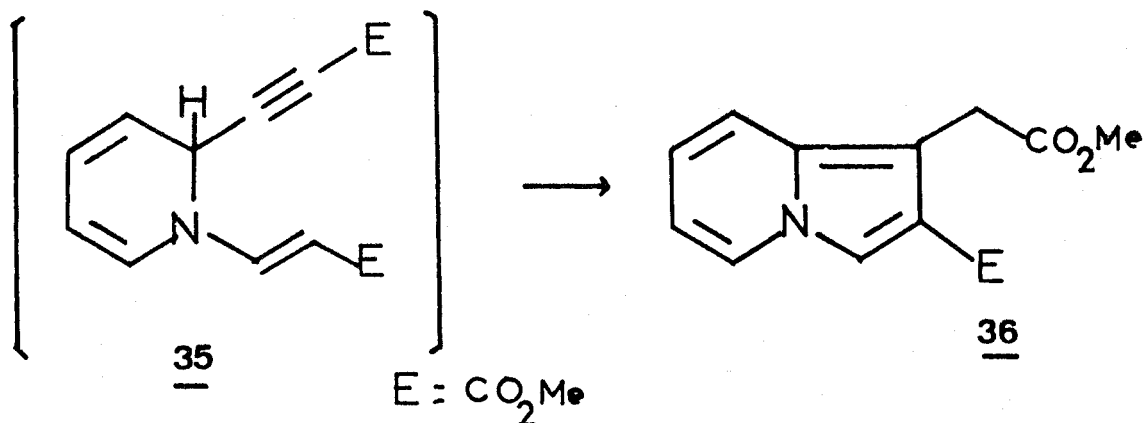
C. REACTIONS DE CYCLOADDITION ET CYCLISATION.

a/ CYCLOADDITIONS NON POLAIRES.

La réaction de l'acétylène dicarboxylate de méthyle avec des pyridines variées a été étudiée d'abord par DIELS (29) puis reprise par de nombreux auteurs (30, 31, 32, 33). Elle conduit à des produits de condensation divers parmi lesquels des dihydroquinolizines 33 et des indolizines 34 ont été isolées.



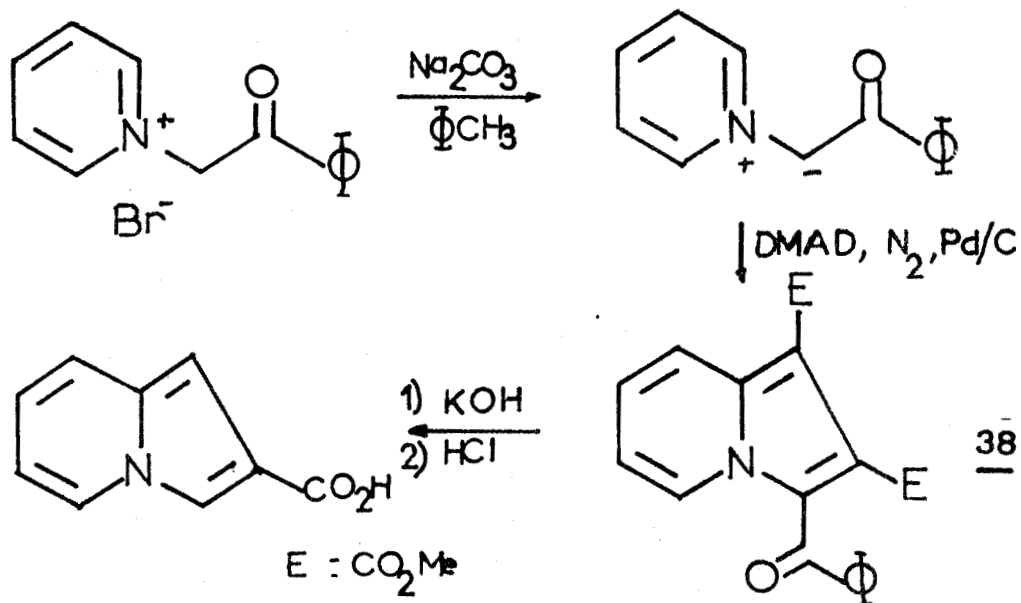
Le mécanisme de ces réactions est toutefois incertain. ACHINSON et ROBINSON (34) ont également condensé la pyridine, les β - et γ -picolines et la diméthyl-3,5 pyridine avec le propiolate de méthyle ; ils obtiennent les indolizines 36 mais également les cyclazines 37 avec de faibles rendements sans toutefois mettre en évidence l'intermédiaire présumé 35 dihydropyridinique.



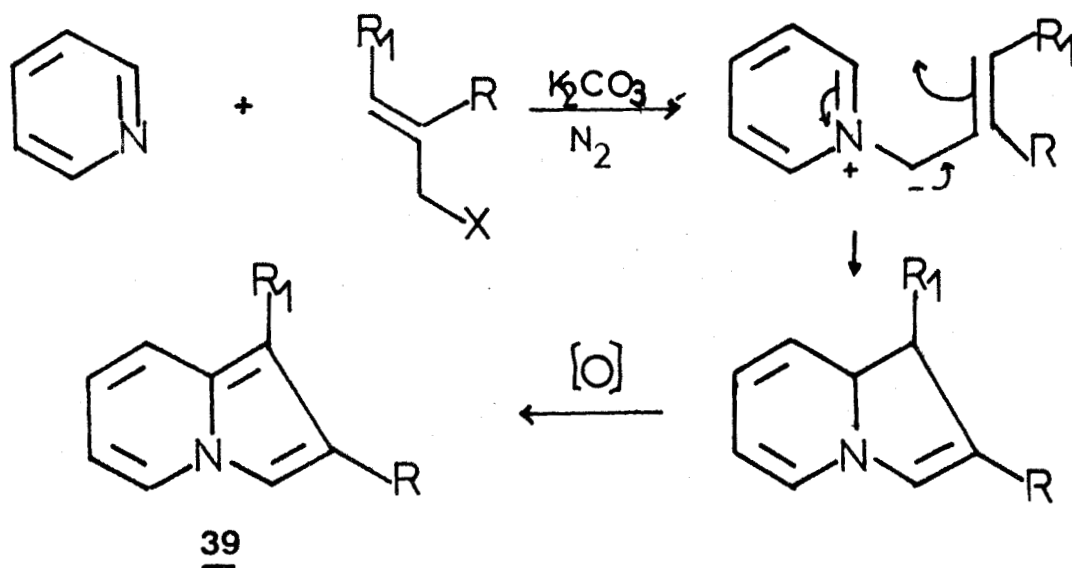
b/ CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1-3 ET CYCLISATION DIPOLAIRE 1-5.

La cycloaddition dipolaire 1-3 d'un ylure pyridinique à un dérivé acétylénique (35) conduit aux indolizines 38 selon le

schéma suivant :



La cyclisation dipolaire 1-5 des ylures dérivés de sels de N-alkyl pyridinium a conduit POHJALA (36) à des indolizines 39 selon le schéma suivant :



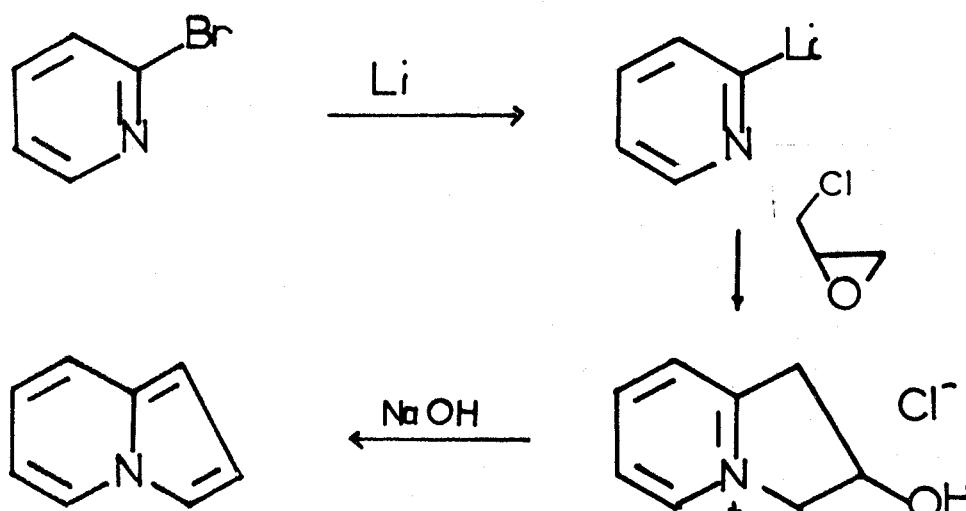
L'intermédiaire dihydroindolizinique ne peut être isolé que dans quelques cas ($R = \text{benzoyl}$ ou acétyl avec $R_1 = \text{phényl}$). Dans tous les autres exemples, celui-ci s'oxyde spontanément à l'air pour donner l'hétérocycle aromatique. Cette réaction a été utilisée largement par TAMURA et Coll. (37) pour préparer de nombreuses indolizines.

Toutes les méthodes exposées jusqu'à présent conduisent à des indolizines substituées sur leur cycle pyrrolique. La méthode suivante permet d'accéder à l'hétérocycle fondamental.

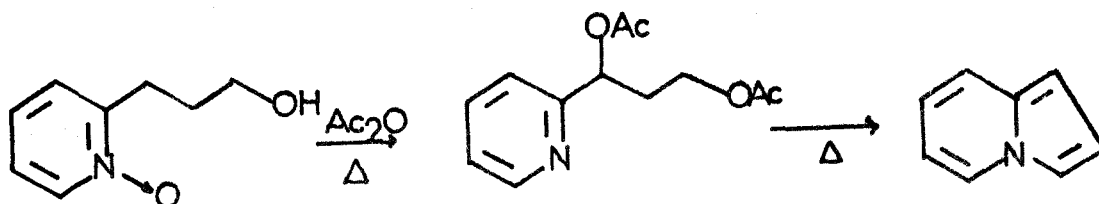
D. CYCLISATION CREANT LA LIAISON 3-4.

La cyclisation d'une α -propyl pyridine ω fonctionnalisée peut conduire à un sel de dihydroindolizinium susceptible de s'aromatiser si la chaîne propyle possède par ailleurs un substituant éliminable.

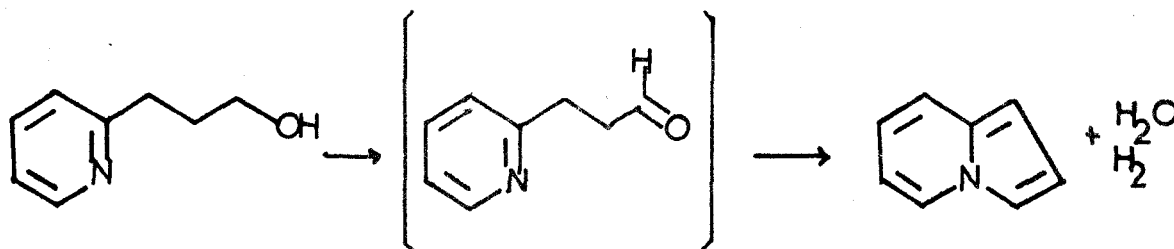
FLITSCH et GESTERMANN (38) ont obtenu l'indolizine elle-même par une telle méthode selon la séquence des réactions suivantes :



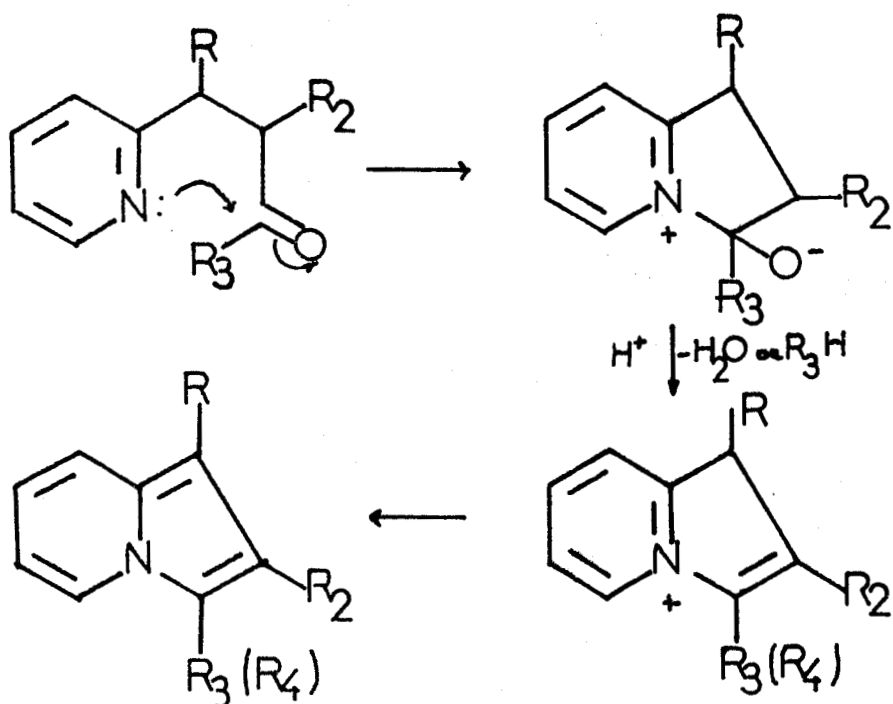
BOEKELHEIDE (39) avait décrit antérieurement une synthèse procédant du même principe mais qui était réalisée par voie thermique : il s'agissait de la pyrolyse du (pyridyl-2')-1 diacétoxy-1,3 propane.



Mais la meilleure méthode de formation de l'indolizine décrite également par BOEKELHEIDE (40) consiste à deshydrogéner et à deshydrater, au cours de la même réaction effectuée à 280°C, le (pyridyl-2')-3 propanol-1. L'intermédiaire présumé de cette réaction est le (pyridyl-2')-3 propanal, aldéhyde réputé instable (41) qui ne peut être mis en évidence dans ces conditions relativement dures.



Une cyclisation de type analogue a été utilisée par HURST, MELTON et WIBBERLEY (18) pour préparer des indolizines substituées à partir d'alkyl-2 pyridines présentant une fonction cétone en position - γ dans la chaîne alkyle, selon le schéma suivant :



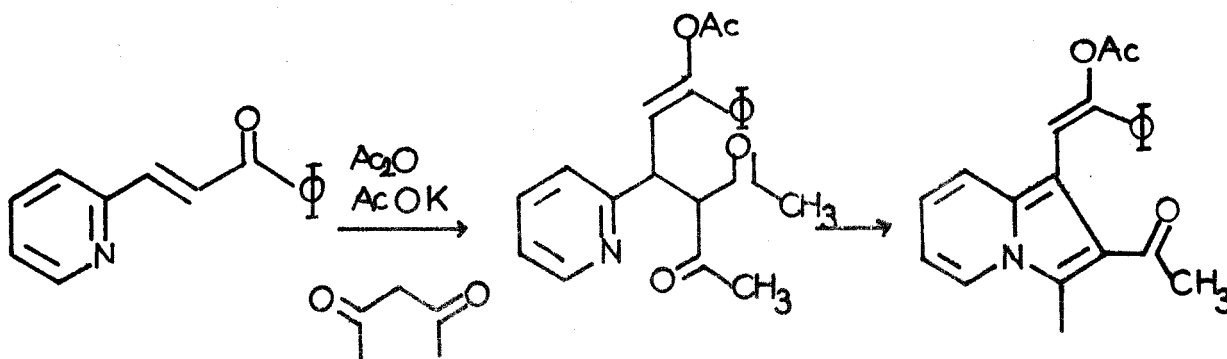
R_3 = alkyle ou O-alkyle

Ici la fonction aldéhyde est remplacée par une fonction cétone et l'anhydride acétique joue le rôle de deshydratant.

On peut rattacher à cette méthode de création du cycle indolizinique les travaux très nombreux de POHJALA (36, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50) qui consistent à traiter le (pyridyl-2') carboxaldéhyde par l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium selon les conditions de la réaction de PERKIN.

La réaction fait intervenir l'acide β (pyridyl-2') acrylique et conduit alors à un mélange complexe d'hétérocycles.

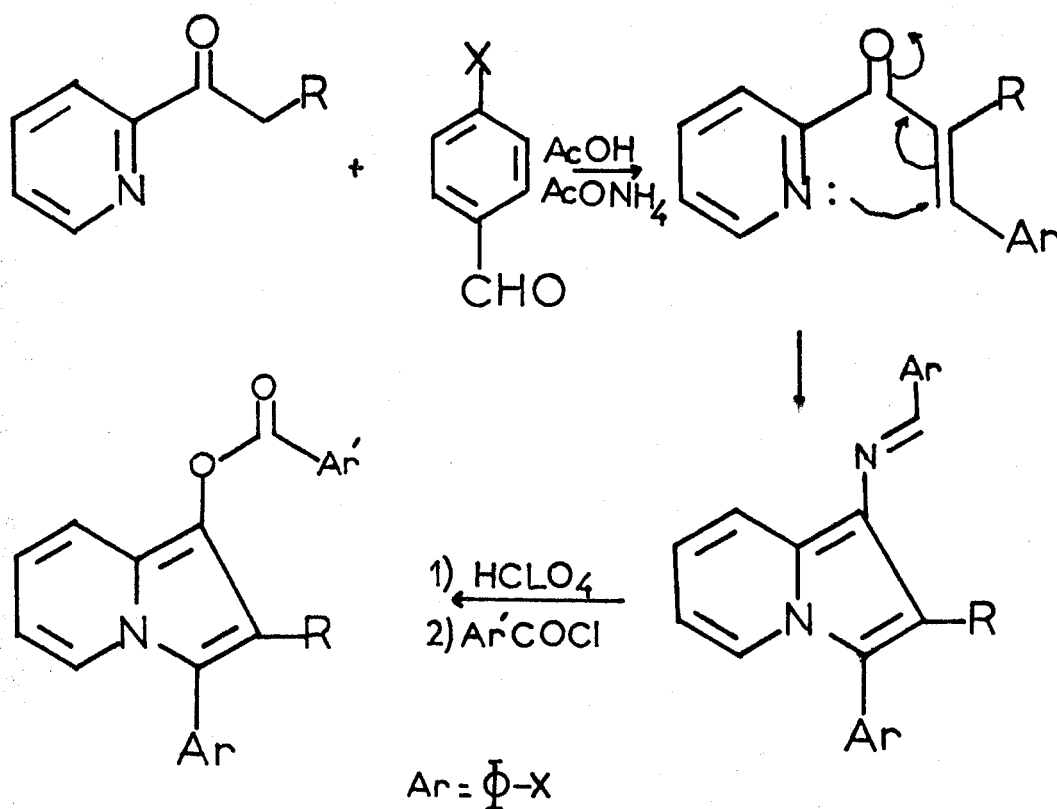
Mais des rendements satisfaisants en indolizines ont pu être obtenus au départ de (pyridyl-2')-3 propènes-2 one-1 comme le montre l'exemple suivant :



En fait, la réaction est plus complexe car elle ferait intervenir une addition de MICHAEL de pentadione-2,4 (formée in situ à partir du réactif de PERKIN) sur la cétone éthylénique conduisant à une pyridyl alcanone qui se cycliserait selon le mécanisme précédent.

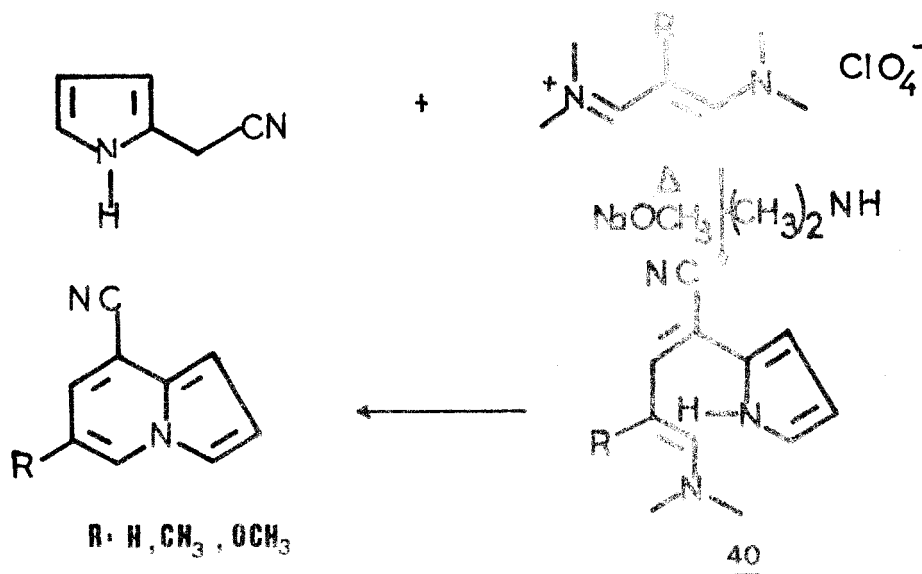
Là encore, il s'agit de composés substitués dans le cycle pyrrole.

La cyclisation conduisant à la formation de la liaison 3-4 peut être également réalisée en faisant appel à la réaction de MICHAEL. C'est ainsi que KROCK (51) par condensation d'acyl-2 pyridine avec des benzaldéhydes para-substitués, en présence d'acide acétique et d'acétate d'ammonium obtient les dérivés indoliziniques suivants :



E. AUTRES METHODES.

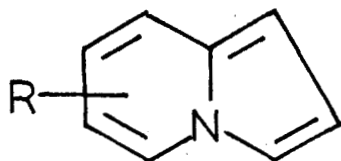
Il existe quelques méthodes de formation du cycle indolizinique au départ de pyrroles (52, 53, 54). La plus récente (55) consiste en la cyclisation thermique effectuée à 200°C de pyrroles à chaîne ω-aminobutadiényle du type 40 obtenus à partir de cyano-méthyl-2 pyrroles. On obtient ainsi des cyano-8 indolizines, ne possédant pas de substituant dans le cycle pyrrolique.



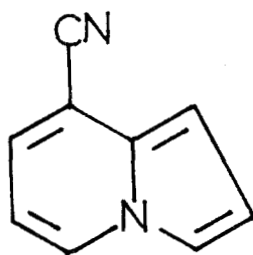
2°/ CONCLUSION

Les rappels bibliographiques ci-dessus montrent que les diverses méthodes d'obtention d'indolizines conduisent essentiellement à des indolizines substituées au niveau de leur cycle pyrrole.

Bien que certaines de ces méthodes puissent fournir des indolizines à noyau pyrrolique non substitué, elles n'ont été que très peu utilisées à la synthèse d'indolizines substituées uniquement au niveau du cycle pyridinique par un groupe fonctionnel du type 41.

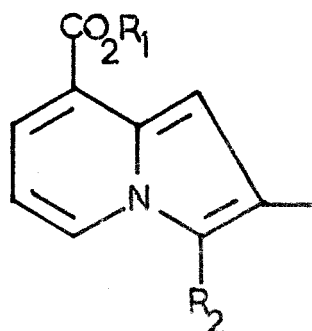
41

C'est ainsi que parmi les dérivés de l'indolizine 41 seule semble avoir été préparée la cyano-8 indolizine 42 (55).

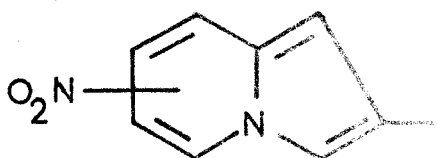
42

Les dérivés où $R = OH, NH_2$ n'ont jamais été décrits. Les autres indolizines qui présentent un groupement fonctionnel sur le cycle pyridine sont toutes substituées au niveau du cycle pyrrolique. Parmi les termes les plus simples on rencontre :

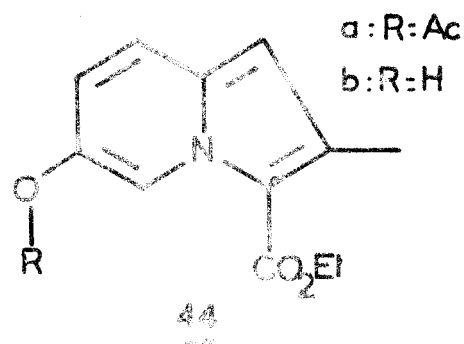
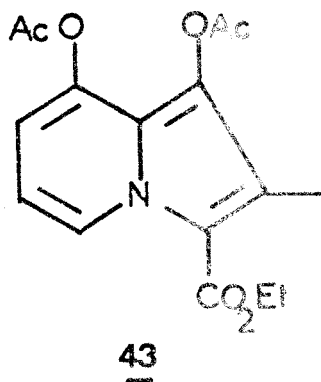
- La carbéthoxy-8 méthyl-2 indolizine et l'acide correspondant (56).
- Les nitro-6 et nitro-8 méthyl-2 indolizines (57).
- Les méthoxy-6 et -7 alkyl-2 indolizines.



	R ₁	R ₂	Rdt %
a	Et	CO ₂ CH ₃	54
b	Et	H	58
c	H	H	27



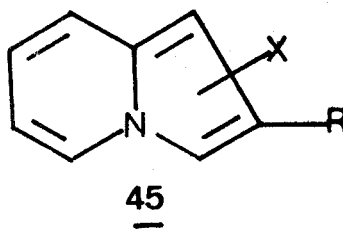
Ces deux dernières indolizines préparées par CLIFF (20), CASAGRANDE (22) et NAYLER (21) correspondent aux dérivés les plus simples de phénols indoliziniques décrits dans la littérature. Dans cette série, DAINIS a également préparé des indolizines tri- ou tetrasubstituées dans lesquelles on rencontre la fonction acétate de phénol 43, 44 et même la fonction phénol libre dans le cas du dérivé 44b.



Les divers composés ont été obtenus par les méthodes exposées précédemment, notamment au moyen de la réaction de TSCHITSCHIBABIN ou par cyclisation d'anhydrobase dans l'anhydride acétique, méthodes qui introduisent nécessairement un substituant en position -2.

Si les indolizines fonctionnelles au niveau du cycle pyridinique sont peu décrites (55, 27), la présence de fonctions simples en position -1 ou -3 d'indolizines -2 substituées est très courante.

On peut citer dans ce domaine les dérivés du type 45 dans lesquels la fonction X peut-être un groupe OAc (27) ; OH (19, 27) ; NO₂, NO, NH₂ (58, 59) ; ou CO₂Et (27).

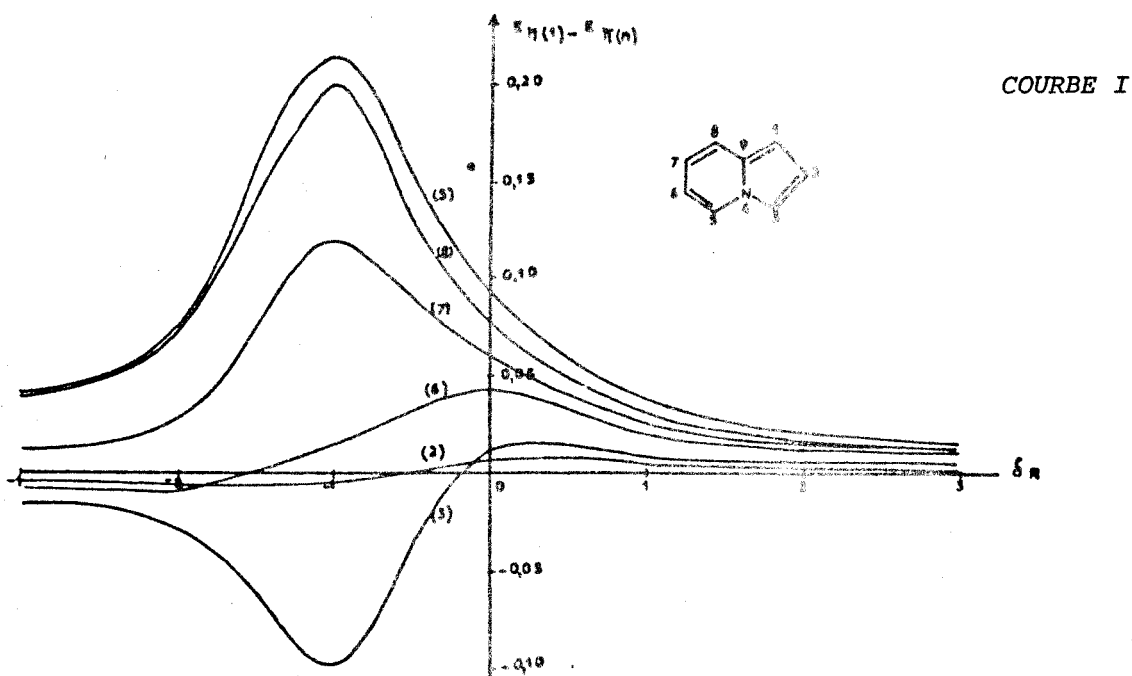


En vue d'obtenir des indolizines fonctionnalisées au niveau du cycle pyridinique, on pouvait a priori envisager d'effectuer des substitutions de l'indolizine par des réactifs appropriés.

En ce qui concerne l'introduction directe d'un groupe OH, il conviendrait alors de faire appel à une substitution nucléophile. Or, on ne connaît pas d'exemples de substitutions nucléophiles de l'indolizine elle-même. Les études théoriques (60) montrent que la réactivité vis-à-vis des nucléophiles est en effet plus faible que la réactivité envers la substitution électrophile.

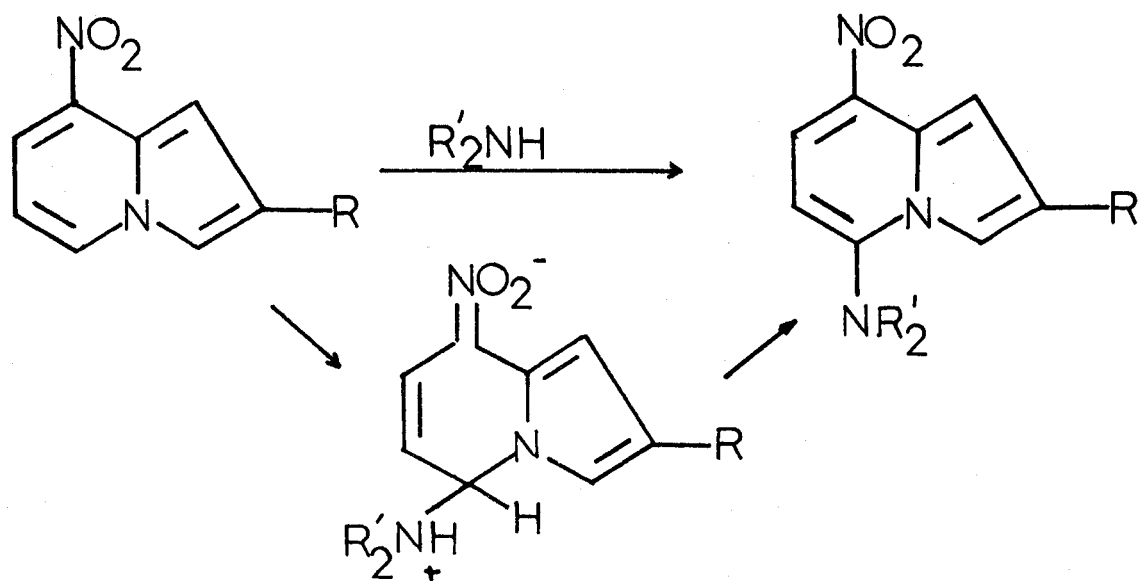
Les conclusions de ces études théoriques de réactivité indiquent néanmoins que si l'attaque nucléophile se produisait, elle porterait préférentiellement sur le sommet-5 dont la réactivité serait supérieure à celle du sommet-8 (cf. courbe I).

MODELE A RELOCALISATION : ATTAQUE NUCLEOPHILE DE L'INDOLIZINE

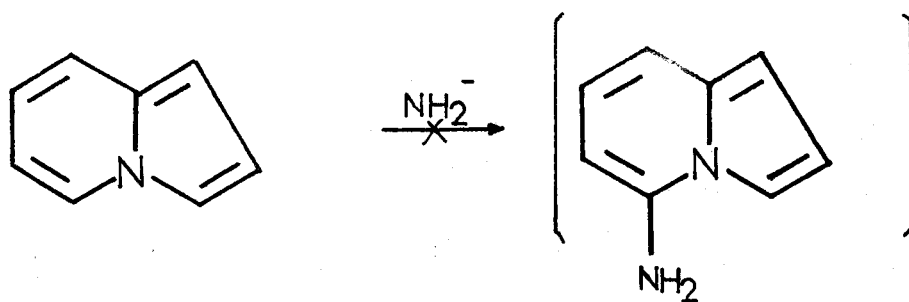


Ces prédictions théoriques ont été partiellement confirmées en 1977 par le seul cas de substitution nucléophile qui ait été décrit sur les dérivés de l'indolizine : il s'agit de l'action des amines secondaires et primaires sur la nitro-8 méthyl-2 (ou phényl-2) indolizine qui se traduit effectivement par une substitution en -5 (61).

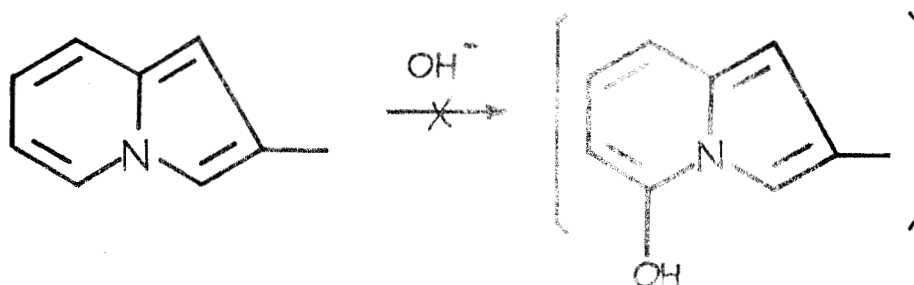
Quant à l'action des ions hydroxydes sur ces composés, elle conduit à une réaction d'ouverture suivie de recyclisation en dérivés indoliques (57).



On remarquera que ces indolizines sont activées vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la présence d'un substituant attracteur puissant, le groupe nitro. En son absence, on n'observe pas de substitution nucléophile, comme le montrent les essais infructueux d'amination de l'indolizine par la méthode de TSCHITSCHIBABIN (62).

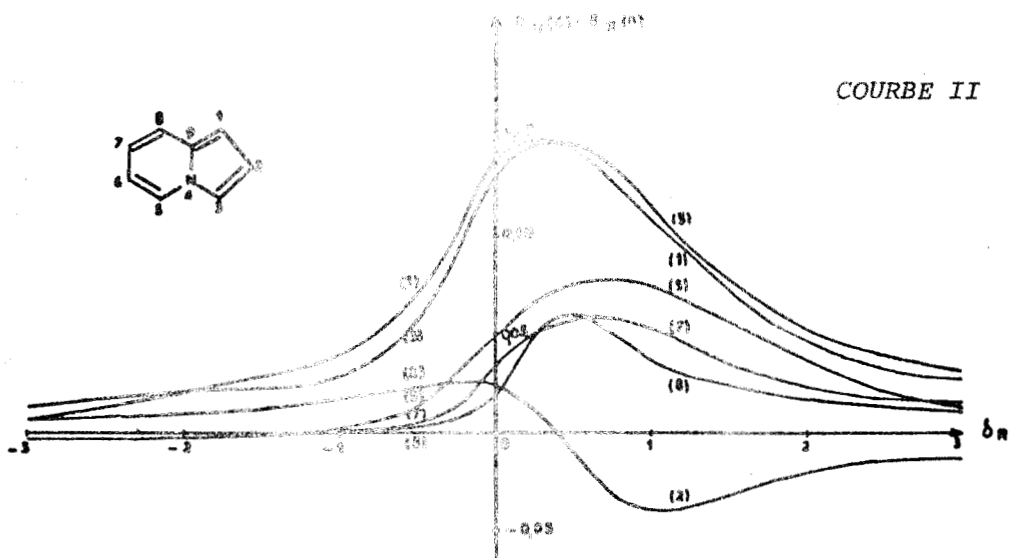


De même, l'action prolongée de la potasse alcoolique au reflux laisse la méthyl-2 indolizine inaltérée (57).

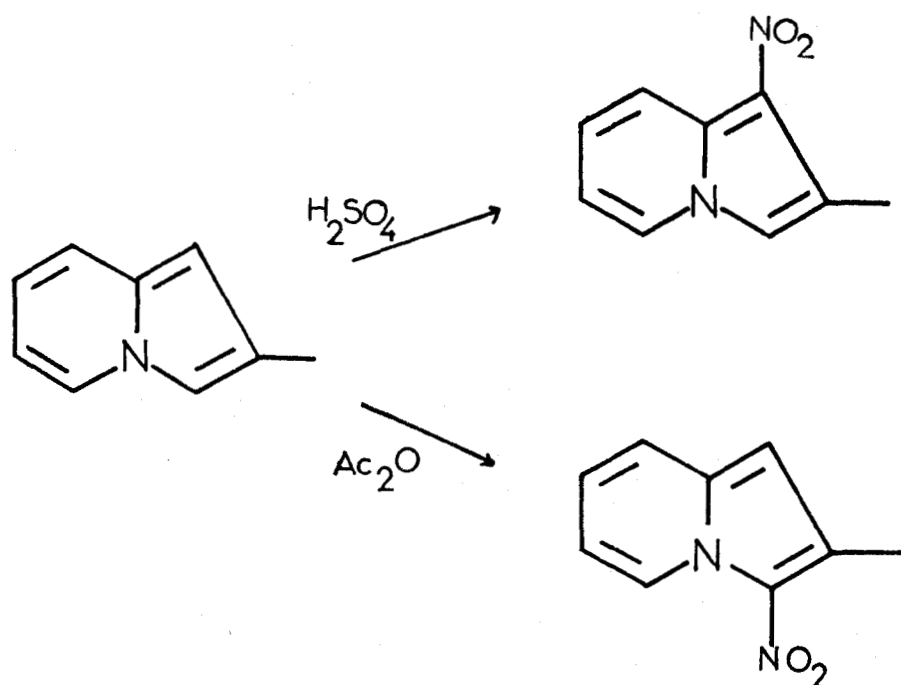


Par contre l'indoline est beaucoup plus réactive vis-à-vis de la substitution électrophile qui touche alors le cycle pyrrole. Des calculs théoriques basés sur le modèle à délocalisation de l'état de transition (60) montrent que les sommets -1 et -3 présentent une réactivité nettement supérieure à celles des autres sommets de l'hétérocycle (Courbe II).

MODELE A DELOCALISATION D'ETAT DE TRANSITION DE LA SUBSTITUTION ELECTROPHILE DE L'INDOLINE



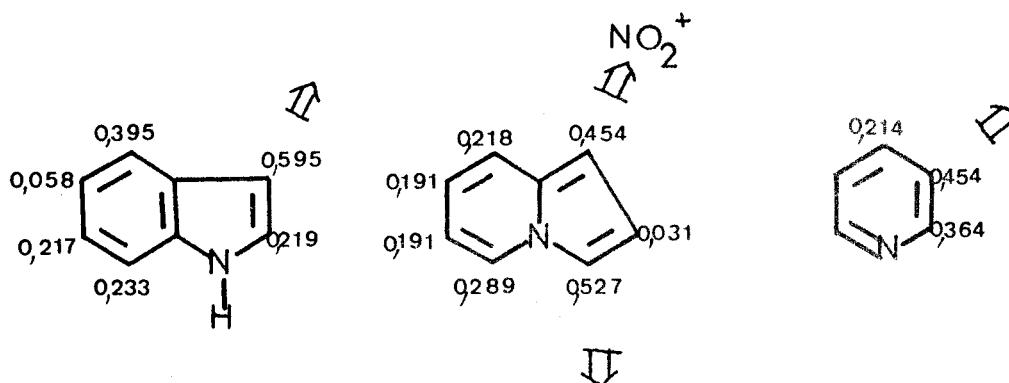
Expérimentalement, on constate que la substitution électrophile porte préférentiellement voire quasi exclusivement sur le sommet -3 ; toutefois dans le cas de la nitration, on peut selon le milieu substituer préférentiellement la position -1 ou -3 de la méthyl-2 indolizine.



Si d'après les études théoriques précédemment signalées, la plus ou moins grande "dureté" du réactif électrophile permettrait de rendre compte de la variation relative de la réactivité des sommets -1 et -3, il semblerait que ce soit l'intervention de la forme protonée en -3 de l'indolizine qui serait responsable de l'obtention préférentielle du dérivé nitré en position -1, lorsque la réaction est conduite en milieu sulfurique.

Signalons que les calculs antérieurs de FUKUI (63) relatifs aux densités électroniques des orbitales frontières, qui permettent de comparer les réactivités de la pyridine, de l'indole et de l'indolizine vis-à-vis des substitutions électrophiles (schéma I)

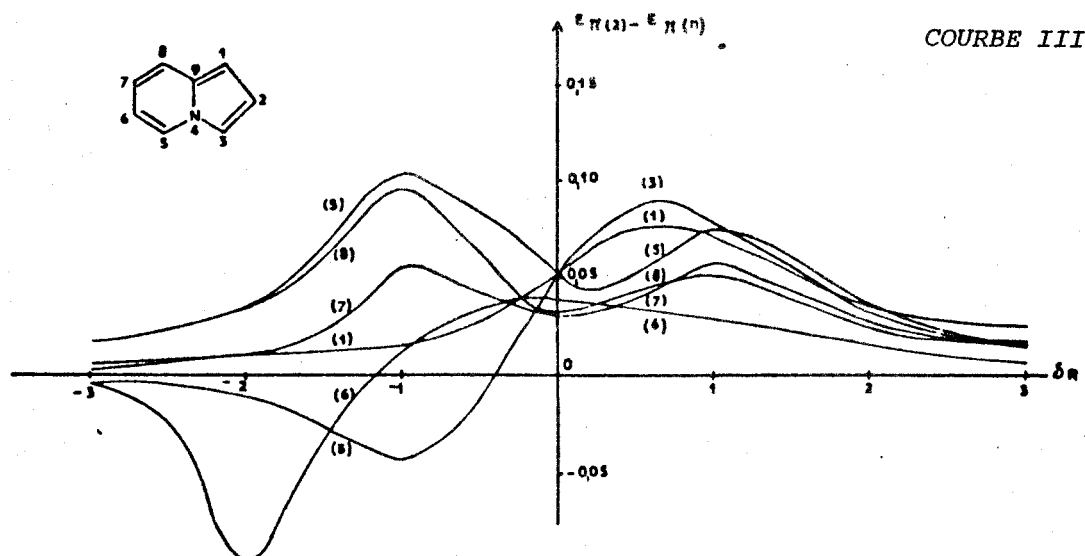
rendent bien compte également de la réactivité plus grande du sommet -3 de l'indolizine.



SCHEMA I

Enfin, bien que la littérature ne mentionne pas d'exemple de substitutions radicalaires effectuées sur l'indolizine, les études théoriques montrent que la sélectivité de ces dernières serait très médiocre (courbe III).

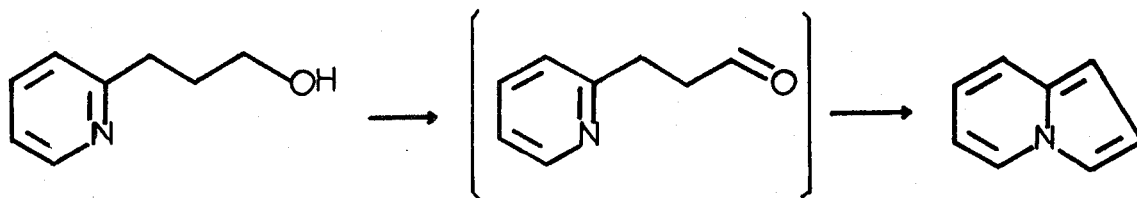
MODELE A DELOCALISATION : ATTAQUE RADICALEIRE DE L'INDOLIZINE



Il ressort de ces études de réactivité qu'il est impossible d'introduire par substitution la fonction phénol au niveau du cycle pyridinique de l'indolizine. En vue d'accéder à l'hydroxy-8 indolizine, il est donc nécessaire d'envisager une synthèse à partir d'une hydroxy pyridine, au moyen d'une méthode de création du cycle indolizinique qui puisse conduire à un cycle pyrrolique dépourvu de substituant.

3°/ MÉTHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE

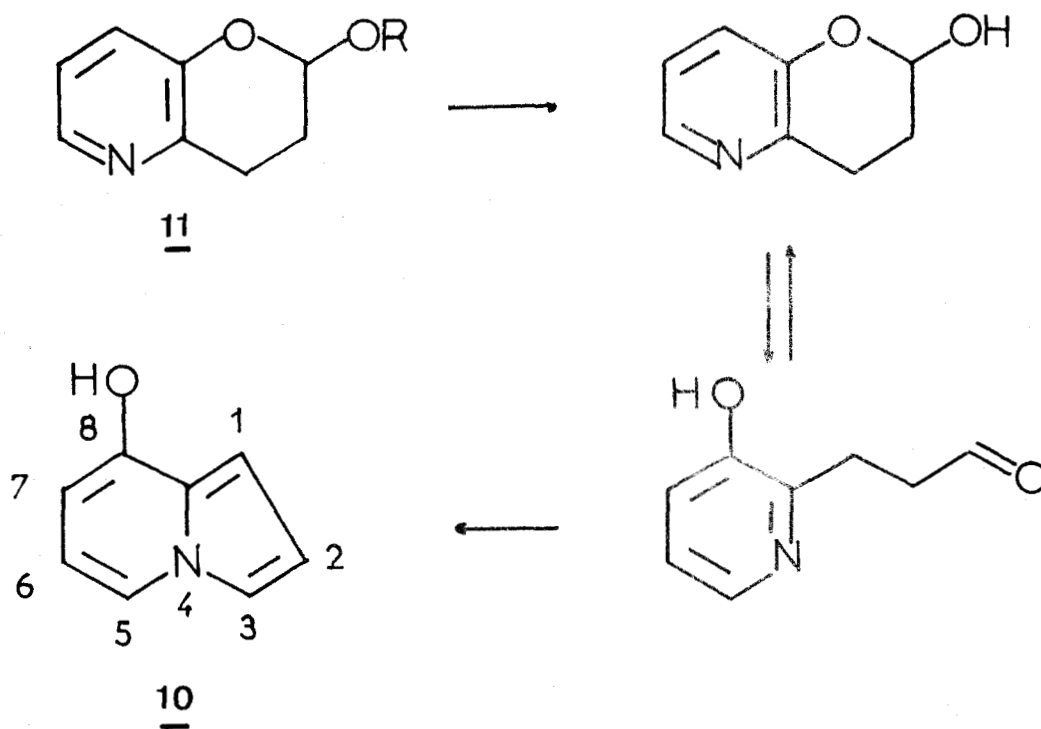
Il nous est apparu que la méthode de BOEKELHEIDE (40) pouvait être adaptée à la synthèse de l'hydroxy-8 indolizine.



Toutefois, il nous a semblé judicieux d'introduire des modifications afin d'opérer la cyclisation dans des conditions relativement douces, compte tenu de l'instabilité de l'aldéhyde intermédiaire que nous avons déjà signalée(41).

Ceci nous a incités à rechercher un précurseur de l'hydroxy-8 indolizine dans lequel la fonction aldéhyde serait masquée. Une façon de stabiliser celle-ci est de l'engager au sein d'une structure acétalique (ou hémiacétalique) faisant intervenir également la fonction phénol qui, pour apparaître en -8 sur l'indolizine doit être située en -3 sur la pyridine de départ.

Dès lors, les hydroxy-2 ou alcoxy-2 aza-5 chromannes 11 nous ont paru constituer des précurseurs potentiels de l'hydroxy-8 indolizine 10 dont la synthèse pouvait être envisagée au moyen de la conversion hétérocyclique suivante.

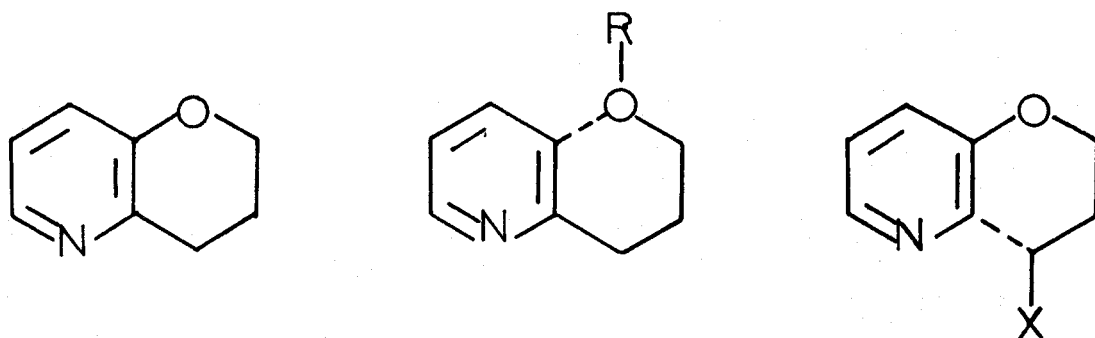


Bien que les hydroxy-2 ou alcoxy-2 aza-5 chromannes constituaient alors une famille de composés très peu connus, nous avons préféré nous engager dans la voie de leur synthèse plutôt que d'envisager la préparation plus problématique de l'(hydroxy-3' pyridyl-2')-3 propanol-1 auquel aurait du être appliquées les conditions

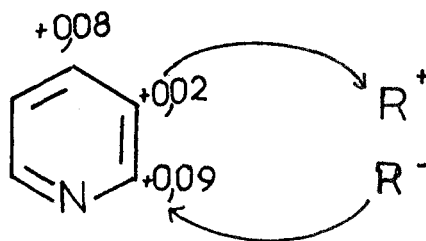
drastiques de la synthèse de BOEKELHEIDE. Par ailleurs, l'obtention de dérivés azachromanniques pouvait présenter un intérêt dans le cadre de la synthèse de nouveaux hétérocycles condensés fondamentaux.

A. CHOIX DE LA PYRIDINE DE DEPART

A priori, l'accolement du cycle pyranique à celui de la pyridine selon le mode $|3-2,b|$ correspondant à l'aza-5 chromanne 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 -chloropropoxy-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.

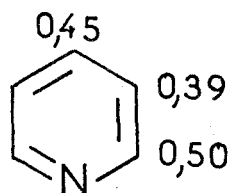


Mais les réactions projetées vont précisément à l'encontre de la réactivité des différents sommets de la pyridine telle qu'elle ressort de l'examen des densités électroniques reproduites ci-dessous (64, 65).



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 (64, 65).



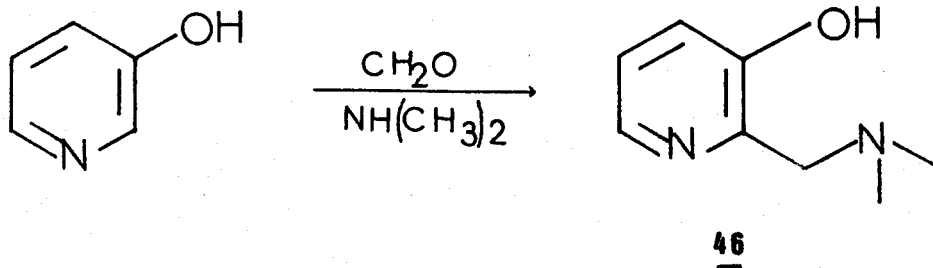
De plus on pourra remarquer que, quel que soit le mécanisme mis en jeu, de telles cyclisations conduiraient à des mélanges des deux produits bicycliques possibles (cyclisation sur l'azote ou sur le sommet -3 pour les pyridines α -substituées ; cyclisation en -2 ou en -4 pour les

pyridines β -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.

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 (66, 67, 68).

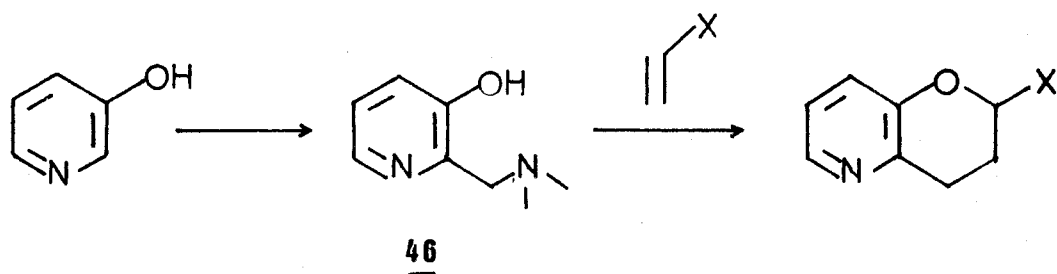
L'introduction directe d'une fonction aldéhyde en -2 ne peut se faire au moyen de la réaction de REIMER et TIEMANN ; par contre la formation de la base de MANNICH 46 par action du formol et de la diméthylamine est aisée. STEMPER et BUZZI (69) obtiennent ainsi la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine 46 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 orthométhylènequinones, lesquelles permettent de réaliser des hétérocycles oxygénés par condensation avec divers philodiènes (70, 71).

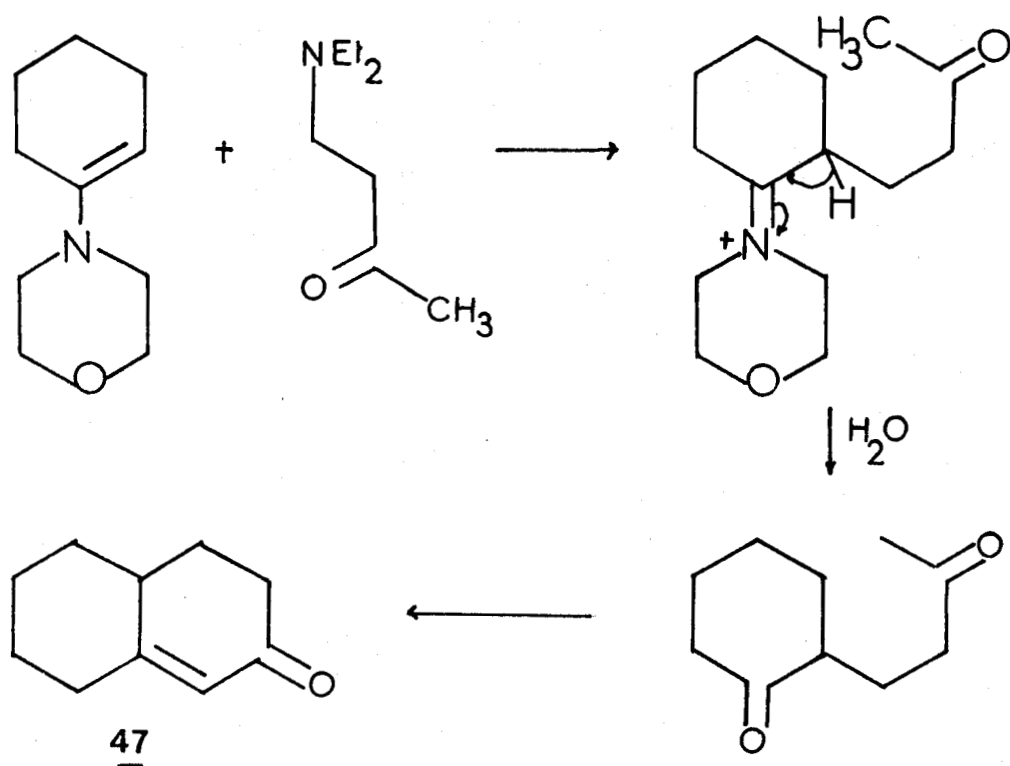
Ceci nous a donc inspiré le schéma de synthèse suivant :



Plus particulièrement, nous nous sommes inspirés des travaux préliminaires de VON STRANDTMANN et Coll. (71, 72, 73) qui ont réalisé la condensation thermique de bases de MANNICH orthophénoliques avec des énamines obtenant ainsi l'accolement du motif dihydropyrannique à des cycles aromatiques divers.

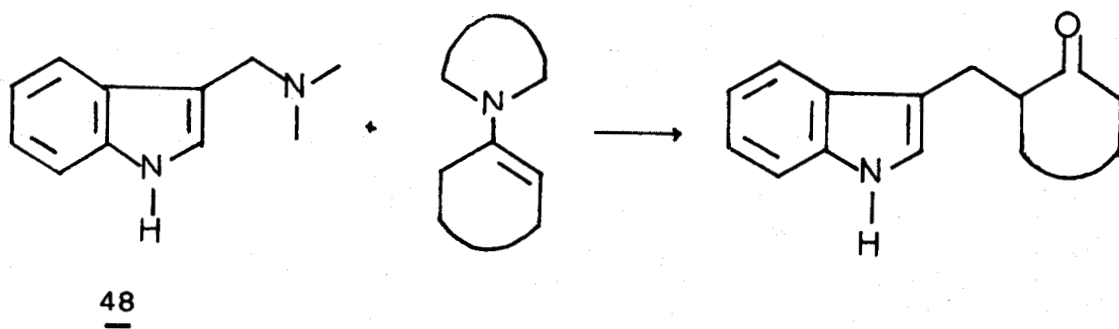
B. ALKYLATION DES ENAMINES PAR LES BASES DE MANNICH

- L'alkylation des énamines par les bases de MANNICH a été utilisée pour l'introduction de substituants en α du carbonyle. V.I. GUNAR (74) a condensé ainsi la base de MANNICH dérivée de l'acétone avec la morpholino-1 cyclohexène selon le schéma suivant :



Le morpholino-1 cyclohexène se condense en présence d'acide paratoluène sulfonique sur la diéthylamino-4 butanone-2 à 165°C. L'alkylation de l'énamine résulte du déplacement nucléophile de la diéthylamine du sel de l'aminocétone et conduit au morpholino-1 (oxo-3 butyl)-2 cyclohexène. L'hydrolyse de ce dernier suivie de crotonisation intramoléculaire fournit la Δ -1,8a octalone 47.

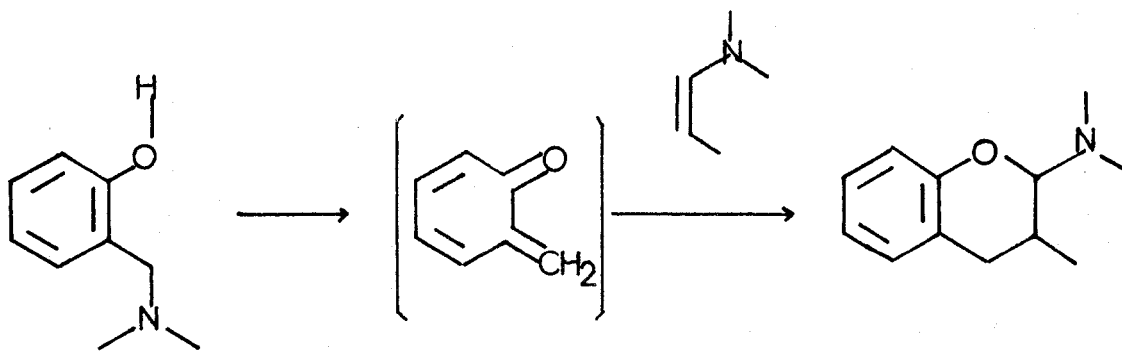
On peut citer également les alkylations d'énamines de cétones cycliques par la gramine 48.



Toujours dans le cas de la gramine, M. VON STRANDTMANN (75) a montré que l'énamine d'une cétone est aisément alkylée par la base de MANNICH quand des quantités équivalentes des deux réactifs sont chauffées au reflux du xylène ou du dioxanne pendant 24 heures.

- Les recherches engagées par M. VON STRANDTMANN (72, 73) ont montré que si on oppose des énamines à des bases de MANNICH orthophénoliques, l'alkylation précédente est alors suivie d'une cyclisation spontanée. On obtient ainsi des O,N-cétals qui possèdent la structure dihydropyrannique.

La réaction peut s'interpréter simplement par la perte d'une molécule d'amine par la base de MANNICH suivie de la cycloaddition de l'orthométhylènequinone résultante avec l'énamine selon le schéma suivant :

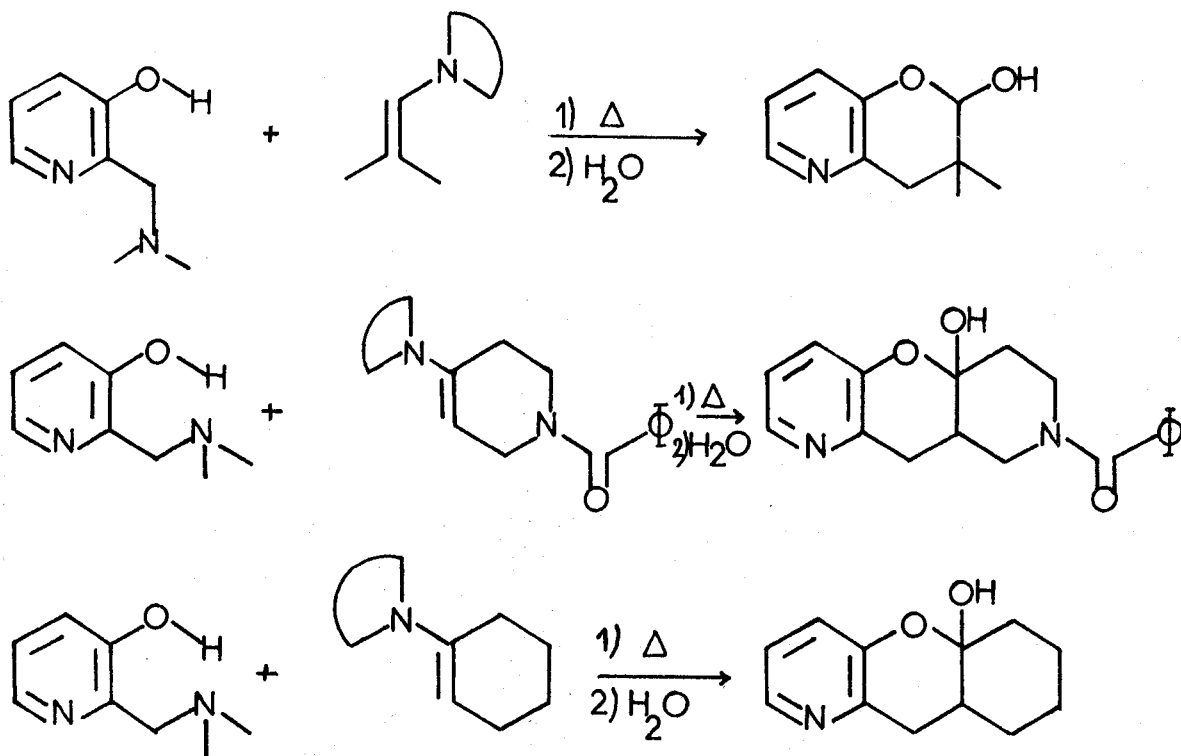


La structure cyclique des composés obtenus par M. VON STRANDTMANN est confirmée par l'absence en infrarouge des absorptions caractéristiques des groupes $-OH$, $-C=O$, $-C=C-N$.

Le travail de M. VON STRANDTMANN a porté essentiellement sur les bases de MANNICH aromatiques et hétéroaromatiques dérivées de

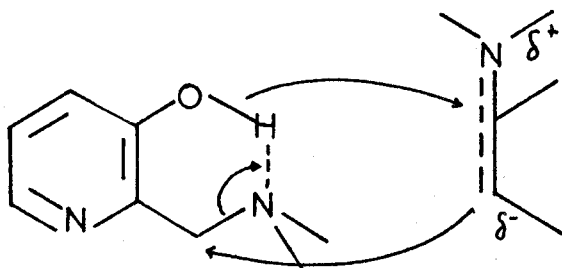
la pyridine, de la coumarine, de l'indole et du carbazole.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cas des condensations effectuées sur la base de MANNICH du β -naphthol. En ce qui concerne la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine, M. VON STRANDTMANN a décrit les trois condensations suivantes qui opposent cette base de MANNICH au diméthylamino isobutène, à la pyrrolidino énamine de la *N*-benzoyl pipéridone-4, et à la pyrrolidino énamine de la cyclohexanone ; les *O,N*-cétals résultants n'ont pas été isolés mais soumis directement à l'hydrolyse.

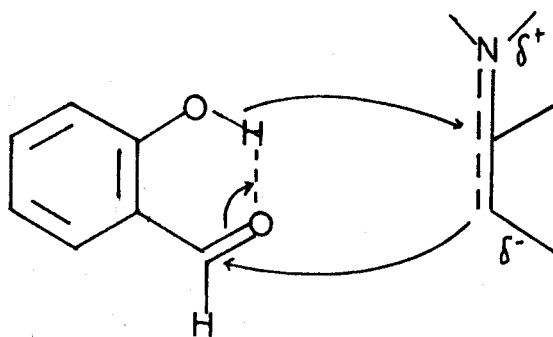


Si le mécanisme faisant intervenir une orthométhylène quinone intermédiaire que nous avons signalé précédemment semble le

plus plausible, un mécanisme concerté peut également être envisagé comme le signale M. VON STRANDTMANN (71) qui propose le schéma suivant :



Un tel mécanisme concerté a également été avancé par PAQUETTE (76) dans le cas de condensations d'ortho-hydroxyaldéhydes aromatiques avec des énamines.

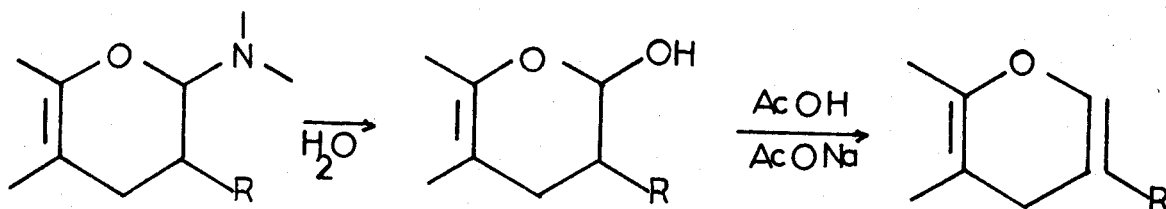


Les conditions relativement douces (chauffage à reflux du dioxanne) utilisées par M. VON STRANDTMANN seraient en faveur d'un mécanisme concerté car l'obtention d'orthométhylènes quinones à partir de bases de MANNICH phénoliques exige, a priori, des conditions plus sévères. C'est ainsi que BRUGIDOU et CHRISTOL, qui ont condensé

diverses bases de MANNICH phénoliques avec des oléfines activées par chauffage à des températures de l'ordre de 180°C (70), ont montré que l'élimination de diméthylamine se produit par chauffage de la base de MANNICH du β -naphтол dans divers solvants comme la décaline ou le mésitylène et conduit au dimère de l'orthométhylène quinone résultante (77). Ils ont de plus observé que les bases de MANNICH du β -naphтол sont moins thermorésistantes que celles de l' α -naphтол et conduisent à de meilleurs rendements en dérivés chromanniques. Ces résultats sont en accord avec ceux de VON STRANDTMANN qui obtient de faibles rendements avec les bases de MANNICH du phénol et de l' α -naphтол.

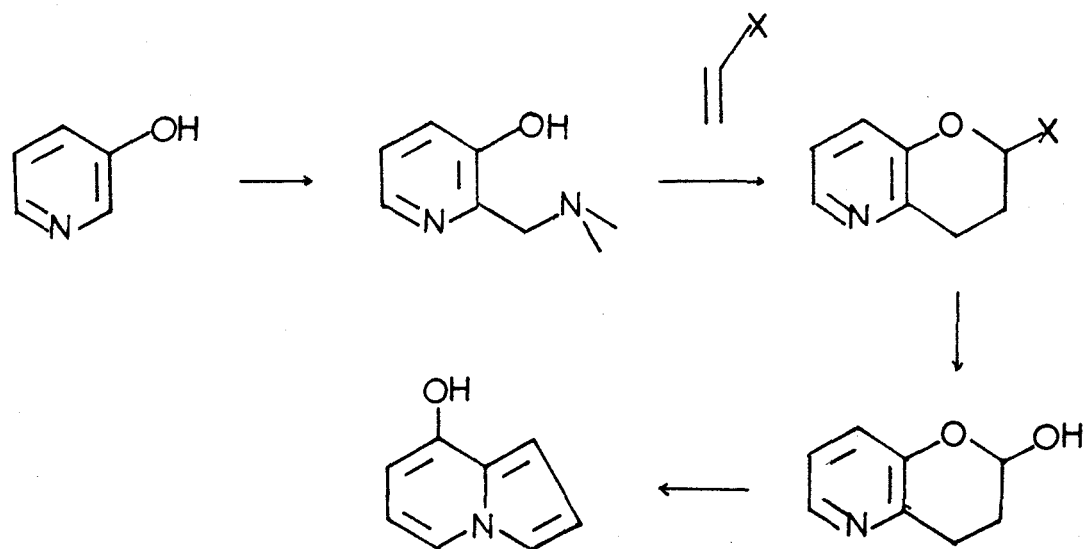
Dans le cas de la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine 46, les rendements observés (de 33 à 66 %) sembleraient montrer que cette base de MANNICH possède une stabilité intermédiaire. Celle-ci peut donc être le point de départ de la synthèse de dérivés aza-5 chromanniques.

Avant d'aborder l'application de cette condensation à la synthèse projetée signalons les résultats décrits par VON STRANDTMANN concernant les transformations des *O,N*-cétals obtenus. D'une manière générale, les *O,N*-cétals isolés ou non ont été soumis à une hydrolyse acide, laquelle se produit rapidement pour conduire à des hydroxy-2 dihydropyranes présentant une annellation à un homocycle ou hétérocycle aromatique ; ces derniers ont pu être dans certains cas deshydratés en dérivés γ -pyranniques correspondants selon le schéma suivant :



C. CONCLUSION

Compte tenu des éléments exposés, nous pouvons envisager d'accéder à l'hydroxy-8 indolizine selon le schéma de principe suivant :



DEUXIEME PARTIE

CONVERSION D'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNES

EN ACETOXY-8 INDOLIZINES

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE D'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNES

1°/ A PARTIR D'O,N-CÉTALS RÉSULTANT DE LA CONDENSATION DE LA BASE DE MANNICH DE L'HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC DES ÉNAMINES.

A. OBTENTION DES COMPOSES

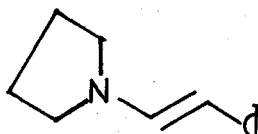
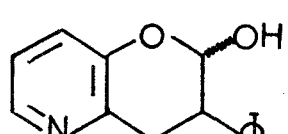
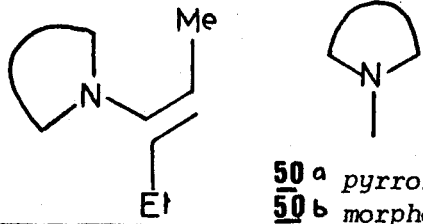
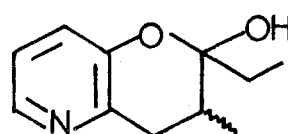
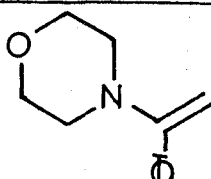
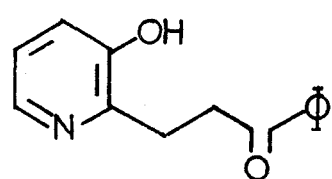
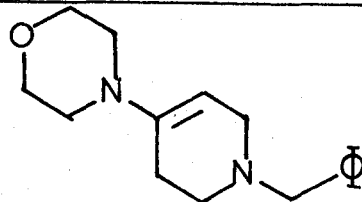
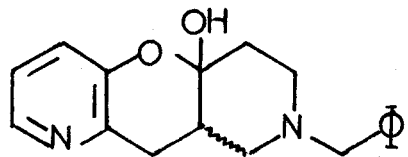
En vue d'appliquer la réaction de condensation précédente à diverses énamines, nous avons repris les conditions opératoires générales décrites par M. VON STRANDTMANN : chauffage durant 2 à 8 jours d'un mélange équimoléculaire de l'énamine ou de la base de MANNICH phénolique, au reflux du dioxanne sous courant d'azote (71) (le temps de réaction pouvant éventuellement être porté à 13 jours (73)).

Au départ de la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine et de l'énamine de l'isobutyraldéhyde et de la pyrrolidine, nous n'avons pas observé de produit de condensation, même après des temps prolongés de réaction ; des essais de catalyse acide ou basique se sont également avérés inopérants. Seule l'élévation de température du milieu réactionnel nous a permis d'obtenir, après hydrolyse, le

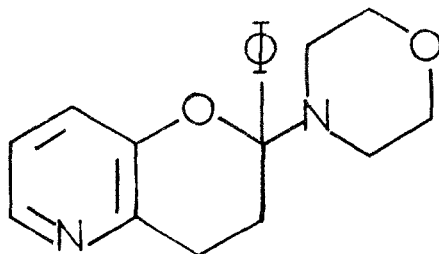
diméthyl-3 hydroxy-2 aza-5 chromanne avec un rendement comparable à celui de la littérature (66 %) en opérant à reflux de l'éther dibutylique.

Dans ces nouvelles conditions, en opposant la base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine aux énamines respectivement dérivées du phénylacétaldéhyde 49, de la pentanone-3 50, de l'acétophénone 51 et de la N-benzyl pipéridone-4 52, nous avons obtenu après hydrolyse des O,N-cétals résultants les hydroxy-2 aza-5 chromannes 53, 54, 55 et 56 respectivement (le composé 55 se présente en fait sous forme hydroxypyridine). Les condensations ont toutes été effectuées au reflux de l'éther dibutylique sous courant d'azote avec un mélange des deux réactifs comportant un léger excès (10 %) de l'énamine. Les résultats sont consignés dans le Tableau II.

TABLEAU II

Enamine	Produit d'hydrolyse	Rdt %
 <u>49</u>	<u>53</u> 	68 %
 <u>50</u> ^a pyrrolidine <u>50</u> ^b morpholine	<u>54</u> 	54 %
 <u>51</u>	<u>55</u> 	58 %
 <u>52</u>	 <u>56</u>	93 %

L'isolement du dérivé intermédiaire, amino-2 dihydro-pyranne n'a été effectué que dans un seul cas 57, ceci en raison d'une cristallisation spontanée au sein du milieu réactionnel.



57

Les autres intermédiaires se sont présentés sous forme d'huiles colorées.

Les dérivés hydroxylés insolubles dans l'eau précipitent lors de leur formation par hydrolyse à chaud.

B. STRUCTURE

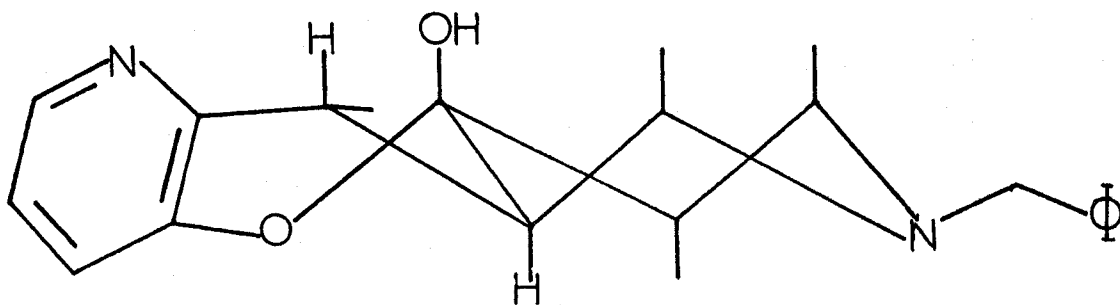
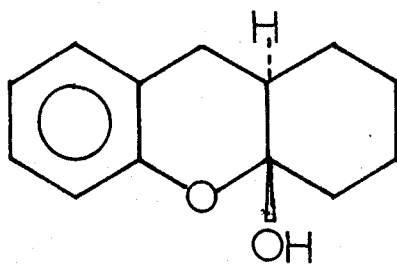
En ce qui concerne la tautomérie cycle-chaîne que peuvent présenter ces composés entre forme hémiacétalique cyclique et hydroxy-3 pyridine à chaîne γ -carbonylée, on observe un déplacement total en faveur de la structure cyclique pour les dérivés 53, 54 et 56 tandis que 55 adopte la structure ouverte.

C'est ainsi qu'à l'état solide, l'étude infrarouge montre l'absence d'absorption attribuable à un groupe carbonyle pour 53, 54 et 56 alors que 55 présente à 1685 cm^{-1} , l'absorption caractéristique d'une cétone conjuguée.

Bien que la stéréochimie des composés cycliques 53 et 54 importe peu pour le but poursuivi à savoir la transformation en indolizines, on notera qu'un équilibre entre les deux diastéréoisomères *cis* et *trans* de 53 et 54 s'établit vraisemblablement en solution via leur forme ouverte et serait responsable d'un spectre de RMN aux signaux élargis et mal résolus. On ne peut toutefois mettre en évidence de proton aldéhydique correspondant à la forme ouverte de 53 ni confirmer l'intervention de cette forme ouverte par l'étude infrarouge en solution dans le chloroforme qui ne permet pas de déceler d'absorption relative à un carbonyle.

Par contre, le spectre infrarouge du composé 56 en solution dans le chloroforme montre une légère absorption à 1690 cm^{-1} correspondant à l'existence d'un carbonyle dont la fréquence habituelle est abaissée par suite de l'établissement vraisemblable d'une liaison hydrogène.

A priori la structure 56 peut exister sous forme de deux diastéréoisomères vraisemblablement en équilibre en solution du fait de l'existence de la forme ouverte. Par contre, nous avons toutes raisons de penser qu'à l'état solide, le composé se présente sous forme d'un seul diastéréoisomère au point de fusion net. On peut avancer l'hypothèse d'une structure *trans*, thermodynamiquement la plus stable où la jonction des deux cycles serait assurée par des liaisons équatoriales, le groupe OH étant en position axiale, conformément à l'effet anomère. C'est en effet une structure semblable que MOREAU et Coll. (78) attribue au seul isomère isolable de l'hydroxy-4a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a xanthène 58.

5658

Quand au dérivé 55, il se présente aussi bien en solution qu'à l'état solide exclusivement sous sa forme ouverte comme le montre d'une part l'infrarouge à l'état solide et d'autre part un spectre de RMN bien défini où l'on observe un déblindage important pour les signaux du méthylène adjacent au groupe benzoyle. Cette différence de comportement avec les composés 53 et 54 peut s'expliquer par la stabilisation de la forme hydroxy-cétone résultant de la conjugaison entre le carbonyle et le groupe phényle.

Par contre, l'O,N-cétal correspondant 57 que l'on isole dans ce cas, se présente bien sous forme cyclique ; même en solution dans le chloroforme, la forme phénoxy immonium ne peut être mise en évidence (absence de vibration $\nu_{C=N}$).

L'obtention des formes ouvertes est cependant réalisée lors de la préparation des dinitro-2,4 phényl hydrazones correspondantes, l'équilibre cycle-chaîne étant déplacé entièrement vers la forme réagissante hydroxy-cétone.

On remarquera que les aza-5 chromanols-2 que nous avons obtenus sont substitués par ailleurs au niveau de leur cycle pyranique. Ils conduiront au terme de la conversion hétérocyclique à des indolizines qui seront alors substituées dans leur cycle pyrrolique.

Pour accéder à l'hydroxy-8 indolizine même, il est nécessaire de disposer de l'aza-5 chromanol-2 dépourvu de tout substituant. Pour obtenir ce dernier il conviendrait de condenser sur la base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine une énamine dérivée de l'acétaldéhyde comme la diéthylvinylamine. Mais la faible stabilité thermique de cette énamine aisément polymérisable ne permet pas alors de réaliser la condensation qui nous l'avons vu demande à être conduite au reflux de l'éther dibutylique (142°C). C'est la raison pour laquelle nous avons envisagé d'étendre aux éthers vinyliques, réputés plus stables, ce type de condensation.

2°/ À PARTIR DES ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES.

Si les condensations d'éthers vinyliques avec des bases de MANNICH ortho-phénoliques ont été décrites en série benzénique (70), pour accéder au motif chromannique, on n'en connaissait pas d'exemples en série pyridinique. Nous avons cherché à réaliser de telles conden-

sations entre la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine et divers éthers d'énols afin d'obtenir les alcoxy-2 aza-5 chromanes.

La stabilité relative de l'éther de vinyle et d'éthyle (ou d'isobutyle) devait nous permettre d'accéder aux termes non substitués dans le cycle dihydropyrannique.

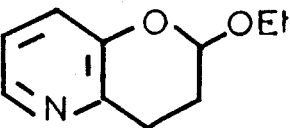
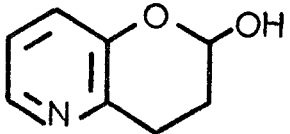
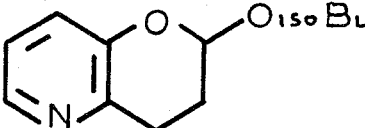
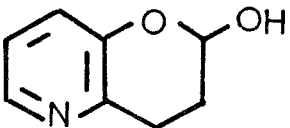
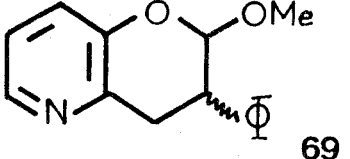
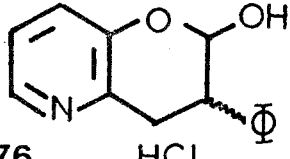
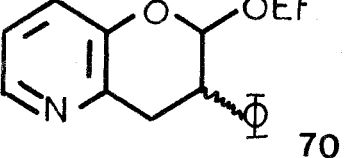
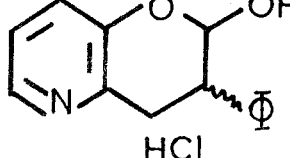
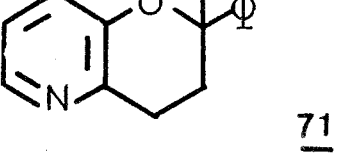
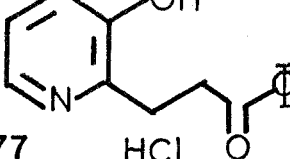
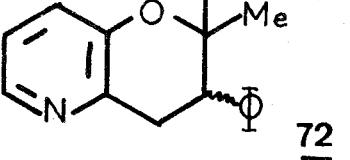
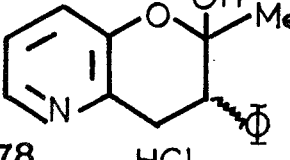
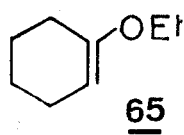
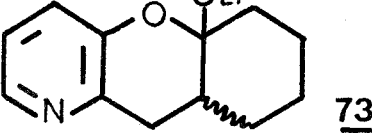
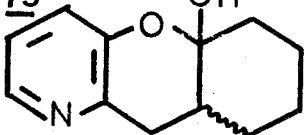

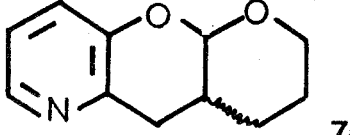
A. CONDITIONS OPERATOIRES

Divers essais au cours desquels, nous avons fait varier la température et le temps de chauffage nous ont permis de fixer les conditions optimales pour ces réactions. Avec l'éther de vinyle et d'éthyle 59 trop volatil, la condensation avec la base de MANNICH est réalisée à l'autoclave. On obtient ainsi après 8 heures à 218°C, l'éthoxy-2 aza-5 chromane 67 cherché avec un rendement de 23 % ; ce rendement peut être porté à 52 % dans le cas de l'éther de vinyle et d'isobutyle 60, la réaction étant effectuée en solution dans le xylène dans les mêmes conditions de température et de durée.

L'utilisation d'éthers d'énols à point d'ébullition plus élevé permet de conduire la condensation au reflux de ceux-ci. Les rendements sont alors toujours supérieurs à 50 %. On obtient ainsi les différents composés repris dans le tableau III.

Ces derniers soumis à l'hydrolyse acide conduisent aux aza-5 chromanols-2 correspondants, isolés sous forme de leur chlorhydrate, à l'exception de 77 qui se présente sous la forme plus stable d'hydroxycétone. Tous ces composés sont nouveaux sauf le dérivé tricyclique 79 que M. VON STRANDTMANN (73) avait obtenu par hydrolyse du produit de condensation de la base de MANNICH pyridinique avec le pyrrolidino-1 cyclohexène. Le rendement indiqué était de 39 % pour un temps de reflux dans le dioxane de deux semaines.

TABLEAU III

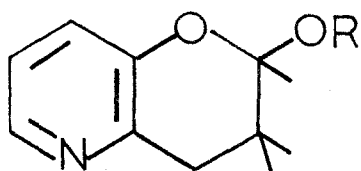
Ether d'énol	Alcoxy-2 aza-5 chromanne	Rdt%	Produit d'hydrolyse	Rdt%
$\text{EtOCH}=\text{CH}_2$ <u>59</u>	 <u>67</u>	23	 <u>75</u> HCl	95
$\text{isoBut-OCH}=\text{CH}_2$ <u>60</u>	 <u>68</u>	52	 HCl	95
$\text{MeOCH}=\text{CHPh}$ <u>61</u>	 <u>69</u>	56	 <u>76</u> HCl	100
$\text{EtOCH}=\text{CHPh}$ <u>62</u>	 <u>70</u>	55	 HCl	100
$\text{MeOC}=\text{CHPh}$ Ph <u>63</u>	 <u>71</u>	53	 <u>77</u> HCl	90
$\text{EtOC}=\text{CHPh}$ Me <u>64</u>	 <u>72</u>	77	 <u>78</u> HCl	90
 <u>65</u>	 <u>73</u>	77	 <u>79</u> HCl	88
 <u>66</u>	 <u>74</u>	45		

Nous avons pu obtenir le dernier avec un meilleur rendement et un procédé plus simple en effectuant directement la condensation de la base de MANNICH avec la cyclohexanone, à reflux de celle-ci. Une réaction semblable qui fait intervenir la forme énolique de la cétone cyclique avait déjà été décrite par MOREAU et Coll. (79) dans le cas de la base de MANNICH du phénol.

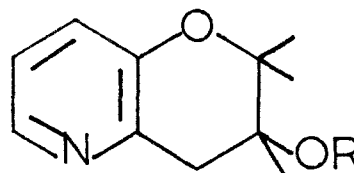
B. ETUDE STRUCTURALE

1. REGIOSELECTIVITE DE LA CONDENSATION

L'étude structurale des produits de condensation montre qu'il s'agit d'une réaction régiosélective : on obtient en effet uniquement les alcoxy-2 aza-5 chromannes 11 et non leurs régioisomères alcoxy-3 aza-5 chromannes 80 qui proviendraient d'une orientation différente de la condensation.



11



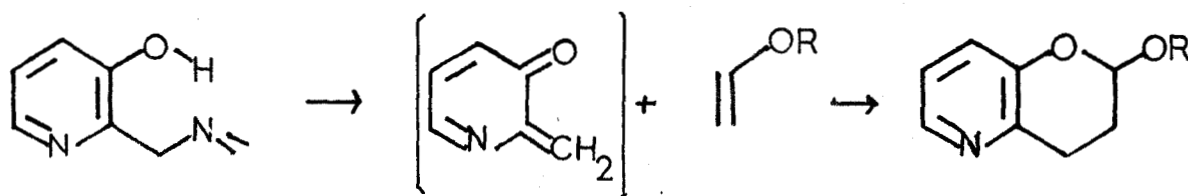
80

Ce résultat se déduit aisément pour les dérivés 67, 68, 69, 70 et 74 de l'étude de leur spectre RMN, qui présente un signal à champ faible (5,1 à 5,3 ppm) caractéristique de la structure acétalique. L'absence de signal attribuable soit à un méthylène pour 71 soit à un proton tertiaire pour 72 et 73 en α d'une fonction éther conduit à rejeter une structure d'alcoxy-3 aza-5 chromanne pour ces composés et confirme leur structure de cétal.

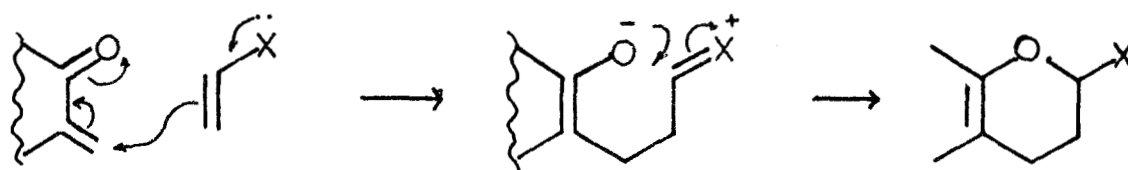
En spectrographie infrarouge, l'absence de bande d'absorption due à un groupe phénol et l'apparition de bandes caractéristiques de cétales dans les régions 1190-1180, 1140-1125, 1085-1065 et 1050-1045 cm^{-1} confirme les conclusions de l'étude RMN. Dans les acétales, on note une absorption supplémentaire à 1105 cm^{-1} due à la vibration de déformation de la liaison $\text{C}_2\text{-H}$ fonctionnelle.

Cette régiosélectivité est en accord avec le mécanisme de ces condensations, dont on rend compte en admettant l'intervention d'une orthométhylène quinone intermédiaire résultant de la désamination thermique de la base de MANNICH. Celle-ci se comporte alors comme hétérodiène vis-à-vis du diénophile que constitue l'éther d'énol (80) (schéma II). La cycloaddition correspondante peut se produire, soit selon un processus concerté de type $|\Pi^4_s + \Pi^2_s|$ réalisable par voie thermique selon les règles de symétrie (81), soit selon un mécanisme ionique en deux étapes au cours duquel se forme un zwitterion (schéma III). Ce dernier mécanisme, bien qu'ayant donné lieu à des controverses (80), a généralement été adopté dans le cas des condensations mettant en jeu des énamines ; la régiosélectivité découle alors des effets électroniques qui orientent l'addition de type MICHAEL de l'oléfine nucléophile sur l'hétérodiène.

Toutefois ce processus d'addition ionique en deux étapes apparaît comme exceptionnel dans le cas des éthers vinyliques (80), de sorte que l'on doit considérer qu'il s'agit bien dans ce cas d'une cycloaddition concertée. On a rendu compte de façon générale



SCHEMA II

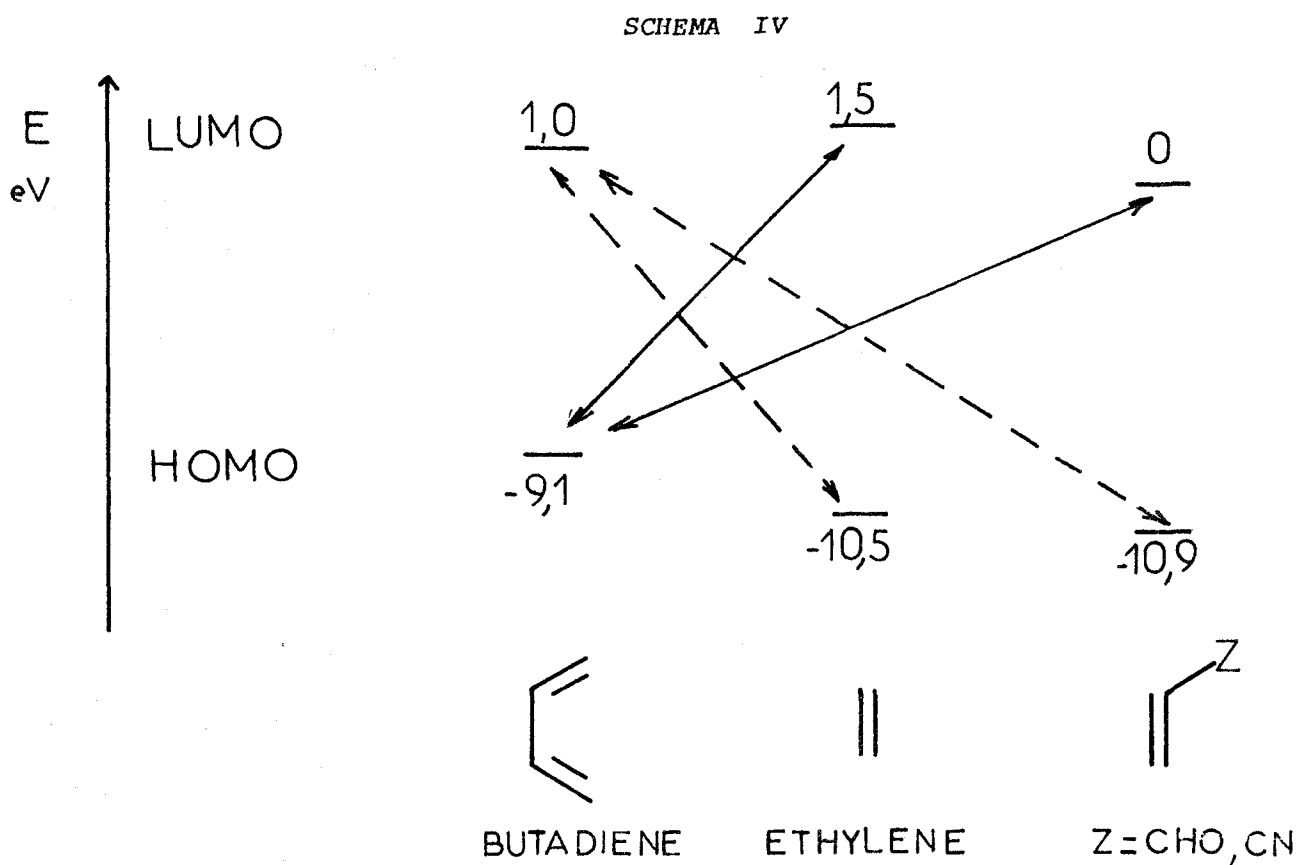


SCHEMA III

de la régiosélectivité observée dans les réactions de *DIELS-ALDER* au moyen de la théorie des perturbations appliquée aux réactions de cycloaddition (82, 83, 84). 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. Dans le cas de la cycloaddition d'un éther vinylique sur un hétérodiène comme l'acroléine, l'examen des interactions entre orbitales frontières conduit à prévoir l'obtention préférentielle de l'acétal (80) en considérant uniquement l'interaction entre les deux orbitales frontières les plus proches en énergie (85) ; il s'agit alors de l'orbitale vacante de plus basse énergie (L.U.M.O.) du diène et de l'orbitale occupée d'énergie la plus élevée (H.O.M.O.) du philodiène.

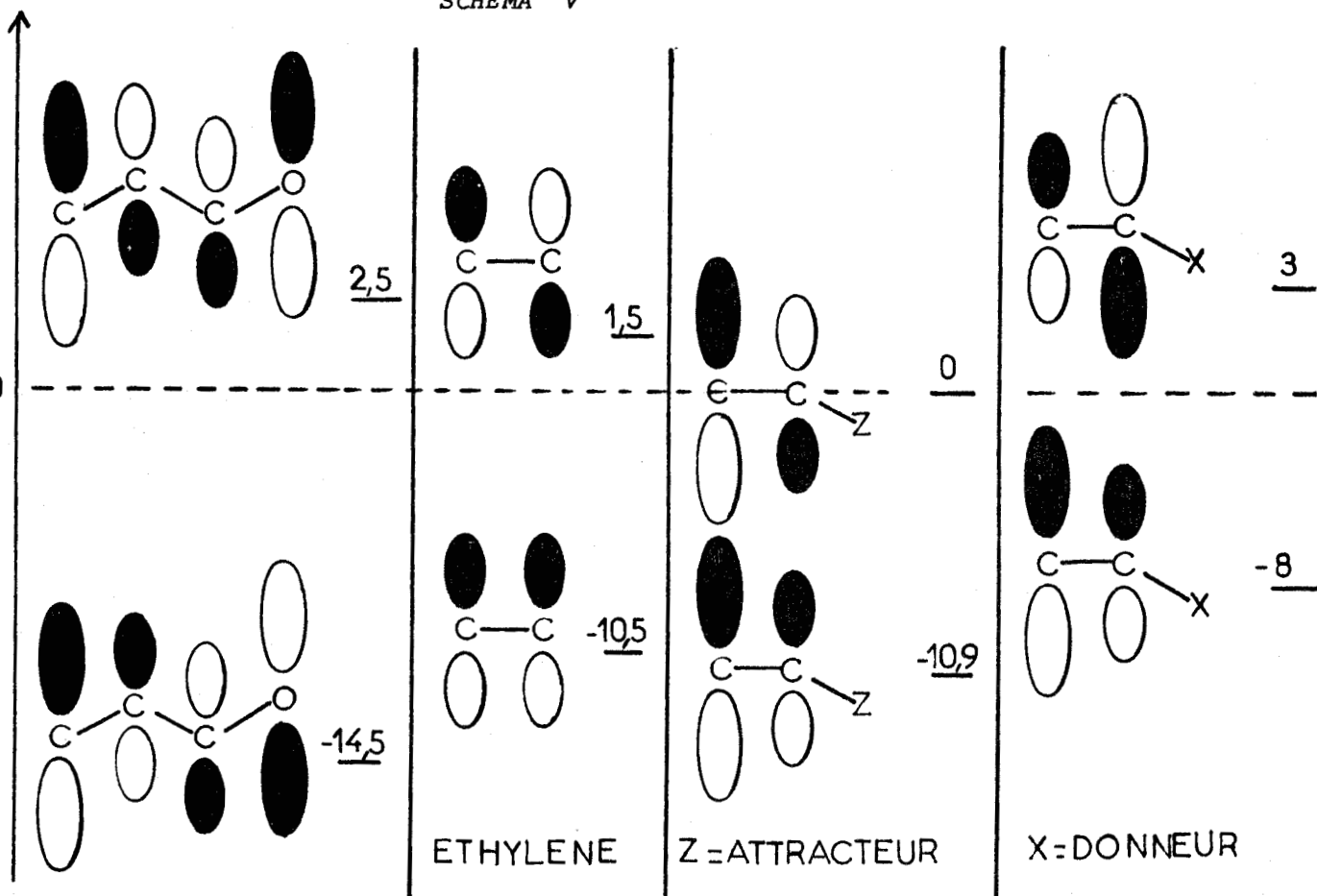
En effet, si dans une réaction de *DIELS-ALDER* présentant une demande électronique normale (c'est à dire une réaction dans laquelle

le diénophile est d'autant plus réactif que ses substituants sont plus attracteurs), l'interaction prépondérante se produit entre les orbitales H.O.M.O. du diène et L.U.M.O. du philodiène qui sont les orbitales frontières d'énergie les plus proches (schéma IV); 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 V) (80).

SCHEMA V

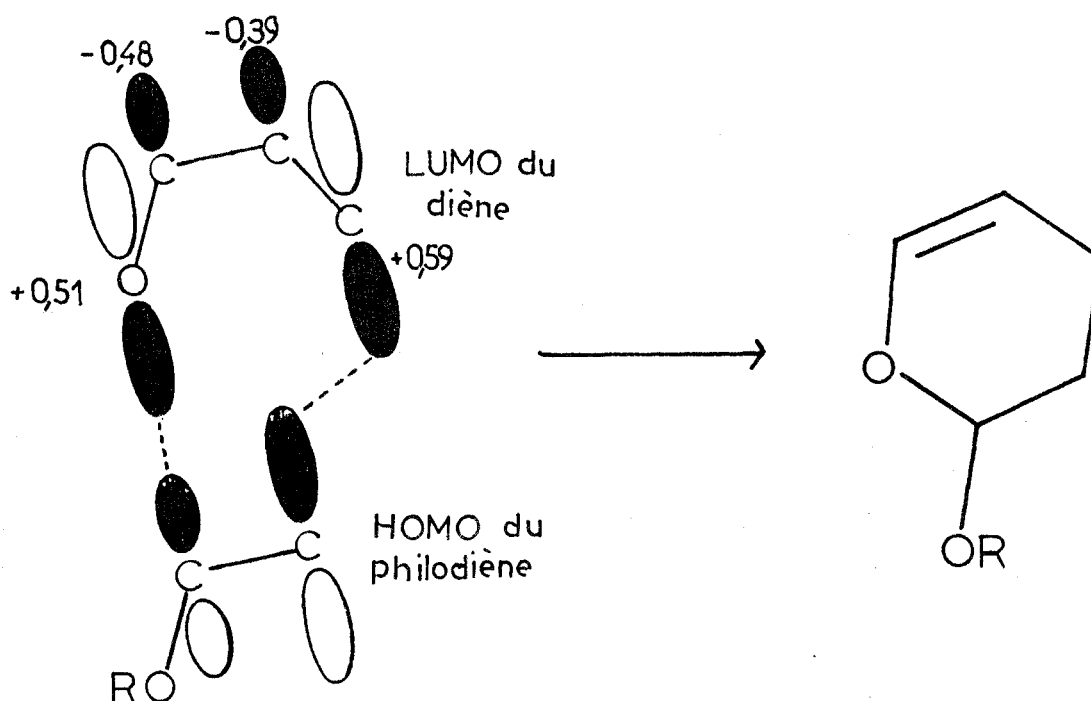


On a alors affaire à un diène présentant une "demande électronique inverse". L'examen du schéma V, où figurent également les orbitales frontières de philodiènes à substituants attracteurs ou donneurs mésomères (86, 80), montre de plus que cette interaction favorisera la cycloaddition dans le cas de philodiènes 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.

Une analyse plus fine de l'interaction prépondérante entre ces orbitales frontières rend compte de la régiosélectivité

observée ; en effet la réaction se développe de manière à apparier, au niveau des atomes où se créent les liaisons, les orbitales atomiques présentant les coefficients les plus élevés (85, 80) (étant entendu que ces orbitales sont de même signe puisque la réaction est permise par les règles de symétrie).

SCHEMA VI



Pour une condensation entre l'acroléine et un éther vinylique on constate que les orbitales atomiques possédant les coefficients les plus élevés sont portées d'une part par le carbone en γ de l'oxygène pour l'acroléine et par le carbone en β de l'oxygène pour l'éther vinylique (86) (Schéma VI). 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.

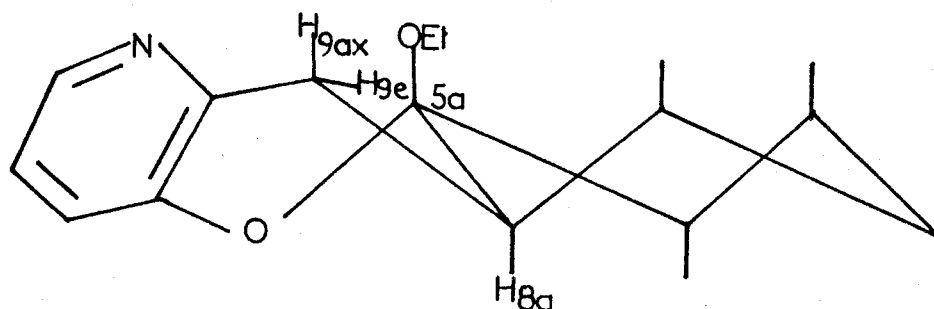
En extrapolant ces résultats au cas de notre ortho-méthylène quinone pyridinique, on peut rendre compte de la régiosélectivité observée.

2. ETUDE STEREOCHIMIQUE DES ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES.

En ce qui concerne la stéréochimie des alcoxy-2 aza-5 chromannes que nous avons obtenus, se posait le problème de la diastéréoisomérisation des dérivés substitués en -3 : 69, 70, 72, 73 et 74. Ceux-ci pouvaient a priori présenter une structure cis ou trans. Compte tenu de la stéréospécificité de la cycloaddition de DIELS-ALDER, on aurait pu envisager d'obtenir l'un ou l'autre de ces isomères en jouant sur la stéréochimie cis ou trans de l'éther d'énol. Mais il était prévisible que l'hydrolyse acide de ces cétals ou acétals allait conduire au même mélange d'hémicétals ou hémiacétals épimères. Aussi n'avons nous pas effectué séparément de condensations avec chacun des isomères cis ou trans des β -alcoxystyrènes 61, 62 et 64 ; celles-ci ont été réalisées avec un mélange de ces isomères, dont la proportion est du reste variable selon le mode d'obtention (cf. partie expérimentale). Aussi avons nous obtenu un mélange des deux diastéréoisomères pour les dérivés 69, 70 et 72 qui n'a pas été séparé mais soumis tel quel à l'hydrolyse.

On remarquera que les condensations effectuées sur l'éthoxy-1 cyclohexène 65 et l' α -pyranne 66 dont la stéréochimie cis est imposée par l'existence du cycle, devrait théoriquement conduire en l'absence d'épimérisation ultérieure à des dérivés 73 et 74 de stéréochimie cis au niveau de la jonction des deux cycles oxygénés.

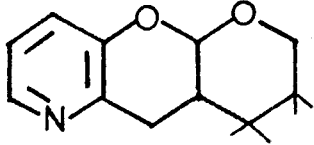
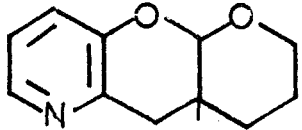
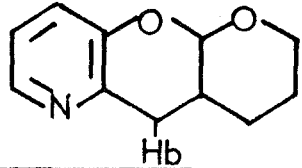
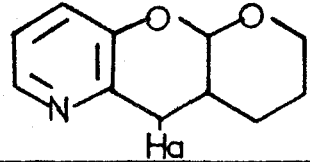
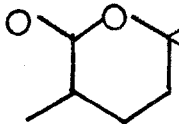
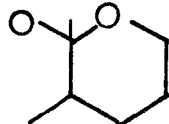
Cette prédiction n'a pu être vérifiée par l'étude en RMN dans le cas du dérivé 73 car les signaux du proton 8a (situé à la jonction des deux cycles oxygénés) et du méthylène adjacent en -9 ne sont pas différenciés et de ce fait la valeur des couplages correspondants ne peut être exploitée.



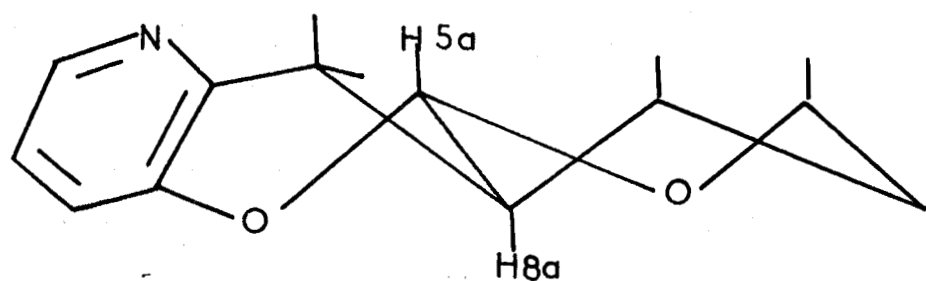
73 trans

On ne peut donc dans ce cas éliminer la possibilité d'un mélange, d'autant plus que MOREAU et Coll. (79) ont obtenu un mélange de cis et trans éthoxy-4a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a xanthène par condensation de l'éthoxy-1 cyclohexène avec le saligénol ; ces auteurs ont mis en évidence que le dérivé cis est bien le produit cinétique de la condensation et qu'une épimérisation a lieu dans les conditions de la réaction.

Par contre dans le cas de la condensation avec le tétrahydropyranne, nous avons pu établir la stéréochimie cis du dérivé tricyclique 74 grâce aux données RMN figurant dans le tableau suivant :

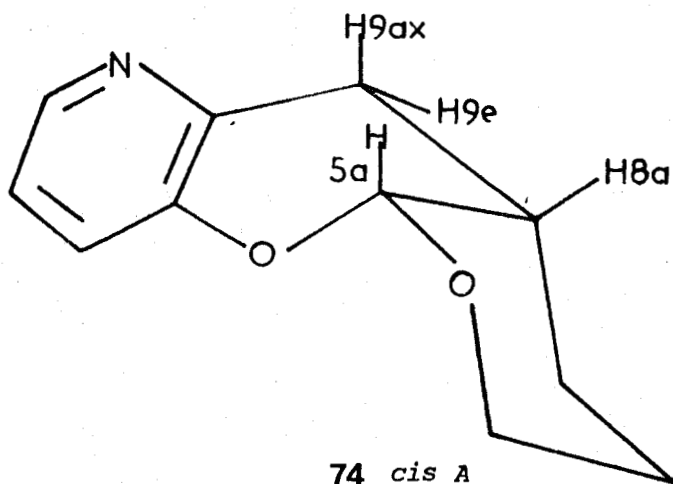
δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,7	<u>m</u>	4H 
2,2	<u>m</u>	1H 
2,82	<u>dd</u> J : 17Hz J : 5Hz	1H : HB 
3,18	<u>dd</u> J : 17Hz J : 6Hz	1H : HA 
3,45 δ 4,15	<u>m</u>	2H 
5,38	<u>d</u> J : 2Hz	1H 
7,15	<u>m</u>	2H , H-3 , H-4
8,18	<u>dd</u>	1H , H-2

La valeur observée de 2Hz pour le couplage J_{5a-8a} exclut une disposition axiale de ces protons, et par là même une jonction du cycle trans.

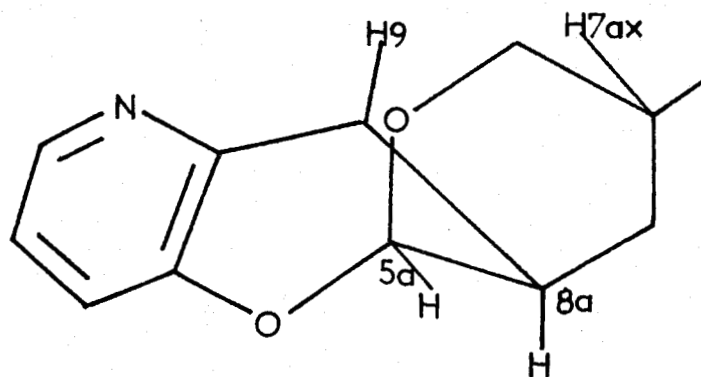


74 Trans

On doit donc admettre une configuration cis pour laquelle deux conformations sont possibles : cis-A et cis-B.



74 cis A



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

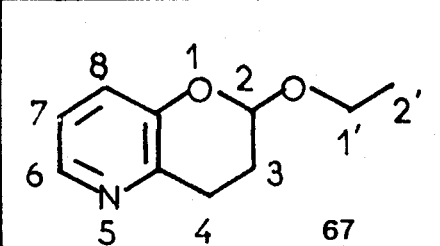
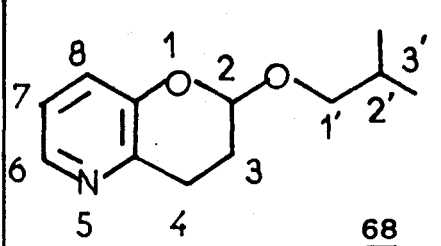
L'examen des interactions diaxiales défavorables permet de trancher entre ces deux conformères. Dans la conformation cis-B, le groupe méthylénique en 9 est axial et présente de ce fait une forte interaction avec le proton en 7. S'y ajoute également l'interaction défavorable entre le doublet libre de l'oxygène de l'hétérocycle et ce même proton

Dans la conformation cis-A, c'est le groupe méthylène-8 qui est axial par rapport au cycle médian. Les seules interactions défavorables s'exercent alors entre ce méthylène en 8, le carbone sp^2 du cycle pyridinique et l'oxygène de l'hétérocycle et sont donc moins énergétiques que dans le cas précédent.

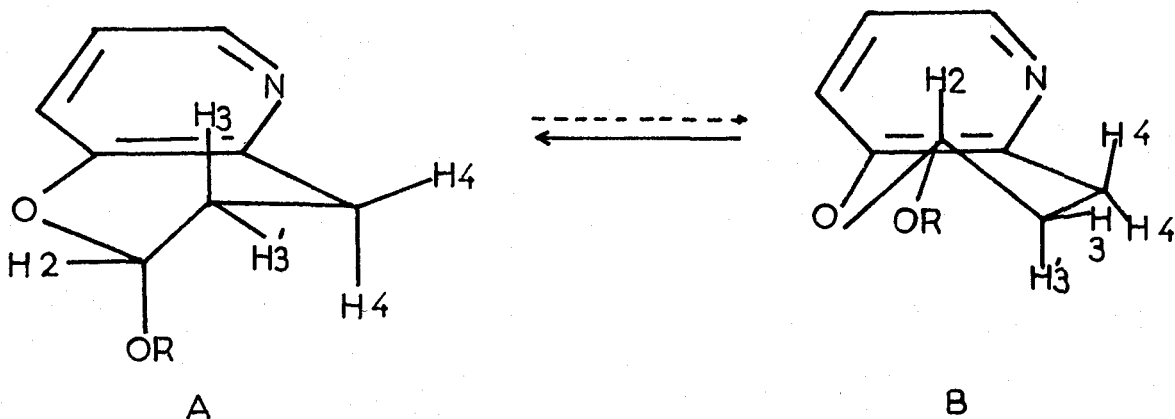
De ce fait, on peut admettre une stabilité plus grande pour la conformation cis-A qui constitue donc la conformation privilégiée de ce dérivé tricyclique. Dans celle-ci, la position équatoriale de 8a laisse prévoir des couplages sensiblement égaux avec le proton en 9. C'est bien ce que confirme l'analyse du spectre RMN qui fait apparaître des valeurs de 5 et 6Hz pour ces couplages.

Par contre, la conformation cis-B dans laquelle H⁻8a serait en position axiale, devrait conduire à des valeurs nettement différentes pour ces deux couplages.

En ce qui concerne les acétals 67 et 68 qui ne peuvent donner lieu à une isomérisation cis-trans, l'étude RMN reproduite ci-dessous nous a permis également de préciser leur conformation privilégiée.

composés		
protons		
CH ₃ -3'	-	0,84, <u>2d</u> , 6H
CH ₃ -2' ou CH-2'	1,5, <u>t</u> , 3H	1,7 < <u>m</u> < 2, 1H
H-3	2, <u>m</u> , 2H	1,7 < <u>m</u> < 2,4, 2H
H-4	2,8, <u>m</u> , 2H	2,95, <u>m</u> , 2H
CH ₂ -1'	3,56, 16 raies, 2H J _{AX} = J _{BX} = 7,2Hz J _{AB} = 9,6Hz	3,50, <u>m</u> , 2H
H-2	5,16, <u>t</u> , 1H J ₂₋₃ = 2,65Hz	5,30, <u>t</u> , 1H J ₂₋₃ = 2,75Hz
H-7, H-8	6,96, <u>m</u> , 2H	7,10, <u>m</u> , 2H
H-6	8,1, <u>dd</u> , 1H	8,14, <u>m</u> , 1H

Les alcoxy-2 aza-5 chromannes peuvent donner lieu à l'équilibre conformationnel ci-dessous résultant de l'inversion de la demi-chaise :



Le fait que le signal dû au proton H-2, se présente sous la forme d'un triplet montre que celui-ci est également couplé avec les protons H-3 et H-3'. Ce résultat est compatible avec la conformation A qui présente des couplages entre les protons -2 et les protons -3 du type e-e et e-a, couplages qui peuvent être peu différents voire égaux.

A priori, il semblerait exclure le conformère B pour lequel le couplage J_{2-3} , (a-a) serait beaucoup plus élevé que le couplage J_{2-3} (a-e). Toutefois, la participation de B à un équilibre conformationnel rapide ne peut être rejeté, le conformère A constituant toutefois la conformation largement prépondérante compte tenu de la faible valeur du couplage observée ($J=2,65\text{Hz}$ pour 67 et $2,75\text{Hz}$ pour 68).

Ce résultat est en accord avec l'effet anomère bien connu dans la série des sucres et des dérivés du tétrahydropyranne possédant un hétéroatome à doublet libre directement lié à l'hétérocycle (87, 88).

On observe de plus une non-équivalence des protons méthyléniques du groupe éthoxy de 67 qui se traduit par un signal du type ABX_3 pour lequel on relève les valeurs suivantes : $J_{AB} = 9,6\text{Hz}$, $J_{AX} = J_{BX} = 7\text{Hz}$. Ces valeurs sont tout à fait comparables à celles notées par BADIN (89) pour l'éthoxy-2 chromanne ($9,6\text{Hz}$ et $7,2\text{Hz}$ respectivement). Bien qu'elle se rencontre pour les cétales même en l'absence de chiralité (90), on peut ici rattacher cette non équivalence à l'existence d'un centre d'asymétrie situé à proximité : le carbone C_2 (91). De même et pour les mêmes raisons, on observe dans le dérivé 68 une non équivalence pour les protons du groupe méthylène et des deux groupes méthyles du substituant isobutyloxy.

3. STRUCTURE DES DERIVES D'HYDROLYSE D'ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES.

L'hydrolyse des alcoxy-2 aza-5 chromannes précédents conduit en principe aux aza-5 chromanols-2 correspondants, lesquels sont susceptibles de donner lieu à une tautomérie cycle-chaîne entre la forme ouverte hydroxy-cétone.

A l'état solide, cette tautomérie est entièrement déplacée vers la structure cyclique (qui se caractérise en infrarouge par l'absence d'absorption due à la vibration $\nu_{C=O}$) sauf dans le cas du dérivé 77 qui adopte la forme ouverte dans laquelle le groupe carbonyle alors stabilisé par conjugaison avec le phényle absorbe à 1690 cm^{-1} . Cette forme hydroxy-cétone demeure également exclusive en solution comme le montre en RMN le signal des protons méthyléniques se présentant sous forme d'un massif AA'BB', centré sur 3,45 ppm.

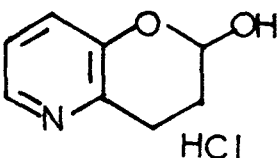
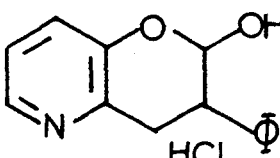
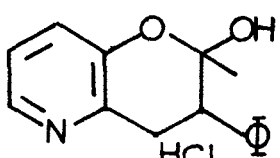
Par contre, cette forme ouverte n'a pu être mise en évidence pour les composés 75, 76 et 78. Si leur insolubilité dans le chloroforme ne permet pas l'étude infrarouge, l'étude RMN (cf. tableau IV) confirme la structure hémiacétalique des deux premiers (le signal du proton H-2 à 6,5 ppm s'intègre pour un proton) et la structure d'hémicétal du troisième pour lequel le déplacement du méthyle à 1,53 ppm est incompatible avec une structure de méthylcétone.

Toutefois dans le cas du dérivé tricyclique 79 isolé non pas sous forme de chlorhydrate, mais sous forme neutre, l'étude infrarouge en solution chloroformique montre la présence d'une faible absorption à 1690 cm^{-1} attribuable à un carbonyle vraisemblablement chélaté.

L'action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine permet d'obtenir dans tous les cas les dinitro-2,4 phénylhydrazones des formes hydroxy cétones correspondantes.

Contrairement aux cas des alcoxy-2 aza-5 chromannes substitués en -3, une stéréochimie particulière ne peut être définie pour leur produit d'hydrolyse dont la structure hémicétalique (ou hémiacétalique) donne lieu à un équilibre d'épimérisation.

TABLEAU IV

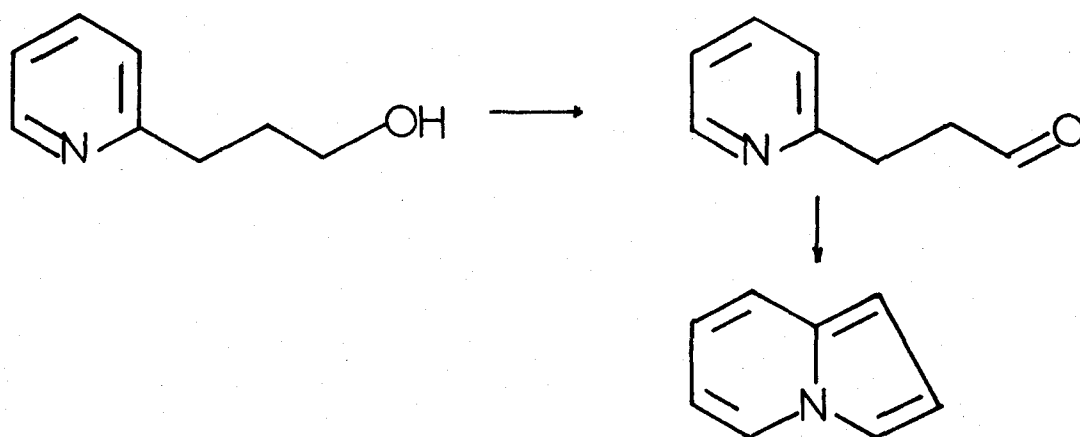
composés	<u>75</u> 	<u>76</u> 	<u>78</u> 
CH ₃	-	-	1,53 , <u>m</u>
H-3 , H-4	H-4 : 3 < <u>m</u> < 3,6 H-3 : 2 < <u>m</u> < 3	3,2 < <u>m</u> < 4	3,4 , <u>m</u>
⊖NH , OH	échange avec D ₂ O 4,77 , <u>s</u>	10,6 , <u>s</u>	7,8 < δ < 8,50
H-2	6,50 , <u>t</u> , J = 6,5Hz	6,50, <u>d</u> , J = 7,2Hz	-
H-7 , H-8	7,88 , <u>m</u>	} 7,2 < <u>m</u> < 8,6	} 7,8 < <u>m</u> < 8,50
H-6	8,72 , <u>dd</u>		
phényle	-		

CHAPITRE DEUXIEME

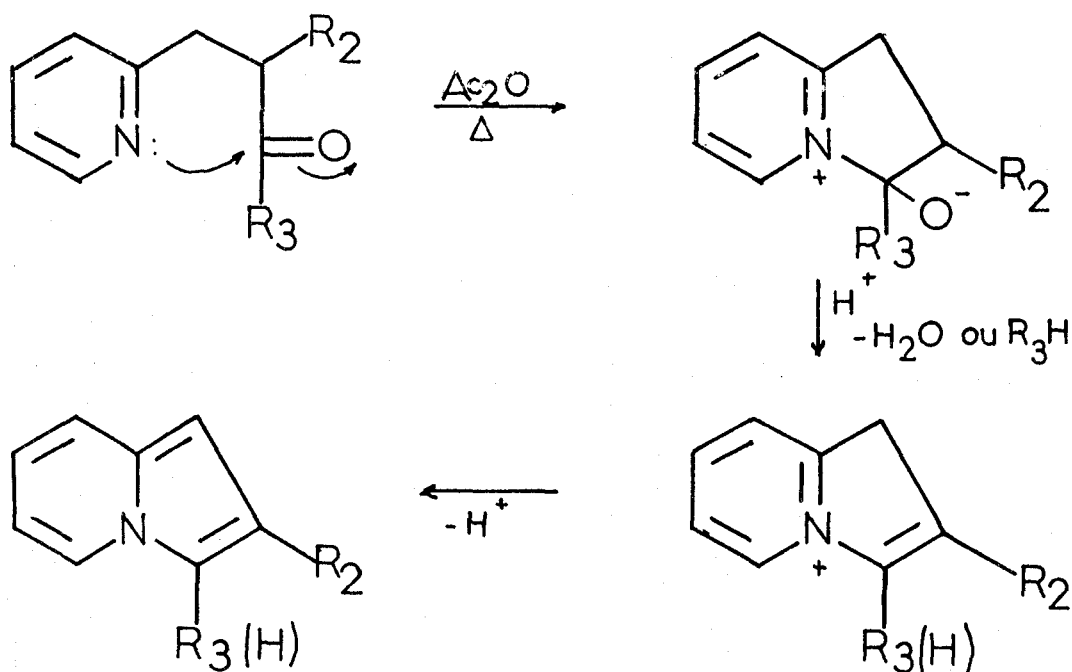
SYNTHESE D'ACETOXY-8 INDOLIZINES

1°/ CONDITIONS DE LA RÉACTION

Dans la synthèse de BOEKELHEIDE (40) de l'indolizine au départ du (pyridyl-2')-3 propanol-1, la cyclisation de l'aldéhyde intermédiaire est réalisée par voie thermique dans des conditions sévères (chauffage à 280°C).



Nous avons envisagé de réaliser dans des conditions beaucoup plus douces la transformation en indolizines des aza-5 chromanols-2 ; ceux-ci constituaient en effet des tautomères potentiels d'hydroxy-3 pyridines à chaîne carbonylée susceptibles de donner lieu à une réaction de cyclodeshydratation. L'anhydride acétique nous a paru être le réactif de choix pour effectuer cette cyclodeshydratation dans la mesure où il a été utilisé (18) pour cycliser des pyridines substituées en -2 par des chaînes γ -cétoniques, selon le schéma VII.



SCHEMA VII

Comme la plupart de nos aza-5 chromanols-2 se présentaient sous forme de chlorhydrate, nous les avons traités par un équivalent d'acétate de sodium anhydre au sein d'un excès d'anhydride acétique, soit à température ambiante (méthode A), soit à reflux de l'anhydride acétique (méthode B), si la réaction ne se produisait pas à température ordinaire.

L'aza-5 chromanol-2 79, qui n'était pas salifié, a simplement été traité par de l'anhydride acétique à reflux (méthode C). Ces conditions se sont révélées satisfaisantes et on conduit aux résultats consignés dans le tableau V.

2°/ INFLUENCE DE LA STRUCTURE DES PRODUITS DE DÉPART

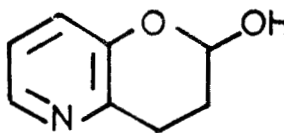
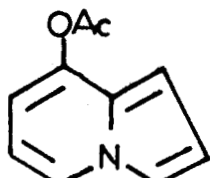
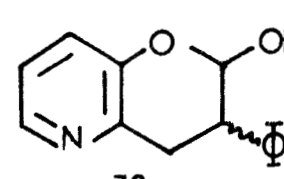
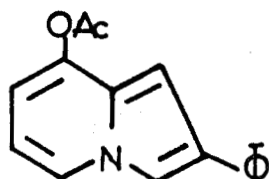
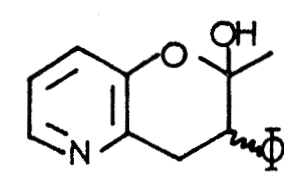
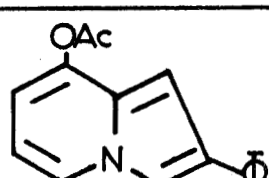
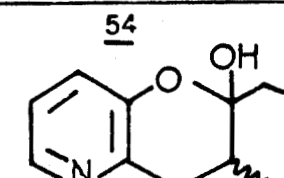
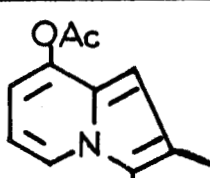
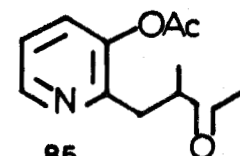
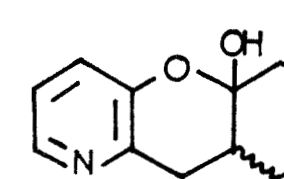
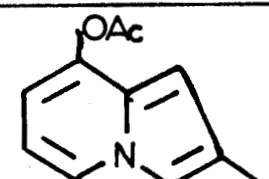
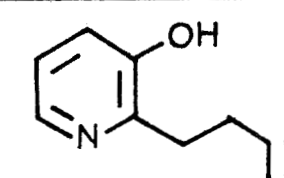
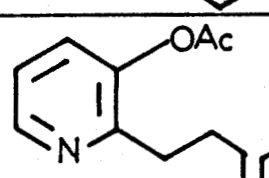
Les résultats obtenus indiqués dans le tableau montrent l'influence des facteurs stériques sur la réaction de cyclodeshydratation ainsi que celle de la nature aldéhydique ou cétonique du groupe carbonyle masqué.

L'absence de substituant en -2 permet de réaliser la conversion à température ambiante avec de très bons rendements. La nature aldéhydique du tautomère ouvert correspondant, est certainement la cause de la plus grande réactivité des hémiacétals comparativement à celle des hémicétals.

Avec ces derniers, la réaction demande à être conduite au reflux de l'anhydride acétique, car à froid seule la formation de l'acétoxy-3 pyridine à chaîne carbonylée est observable comme le montre le tableau VI.

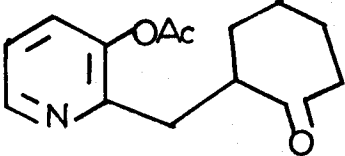
Alors que l'influence d'un substituant en -3 semble limitée, un substituant en -2 se manifeste normalement par son effet électronique donneur ce qui entraîne une moindre réactivité du groupe carbonyle mais aussi par son effet stérique comme il ressort de la comparaison de la transformation effectuée au départ de 76, 78 et 54.

TABLEAU V

Aza-5 chromanol-2	Mét.	Indolizine	Rdt
<p><u>75</u></p>  <p>HCl</p>	A	 <p><u>81</u></p>	85
 <p><u>76</u> HCl</p>	A	 <p><u>82</u></p>	65
 <p><u>78</u> HCl</p>	B	 <p><u>83</u></p>	40
 <p><u>54</u> HCl</p>	B	 <p><u>84</u></p>  <p><u>85</u></p>	28 64
 <p><u>79</u></p>	C	 <p><u>86</u></p>	75
 <p><u>77</u> HCl</p>	A ou B	 <p><u>87</u></p>	85

METHODE A Ac₂O 1 eq. AcONa temperature ambiante
 B Ac₂O 1 eq. AcONa reflux
 C Ac₂O reflux

TABLEAU VI

Conditions	86	
12 h à 20°C 6h à 65°C	0	1
4h à 100°C	1/3	2/3
6h à reflux	1	0

Le rendement observé dans la conversion de l'aza chromanol tricyclique 79 peut par comparaison paraître anormalement élevé. On peut en rendre compte en invoquant, d'une part, la conformation nécessairement *s-cis* présentée alors par le substituant en -2, et d'autre part, la plus grande réactivité d'une cyclohexanone, par rapport à une cétone acyclique, vis-à-vis de l'addition nucléophile intervenant au cours de la cyclisation, car elle s'accompagne alors d'une diminution de la contrainte interne (*I-strain* de H.C. BROWN (92)). La réactivité plus faible des cétones acyliques est encore diminuée lorsque le carbonyle est conjugué : ceci explique en partie pourquoi le dérivé 77 ne conduit pas à la phényl-3 acétoxy-8 indolizine, mais subit uniquement l'acétylation de sa fonction phénol ; une autre raison de cette résistance à la cyclisation réside dans l'encombrement du groupe phényle, qui, de plus, ne pourrait présenter la coplanarité nécessaire à sa conjugaison avec l'hétérocycle créé, par suite d'interactions de type péri.

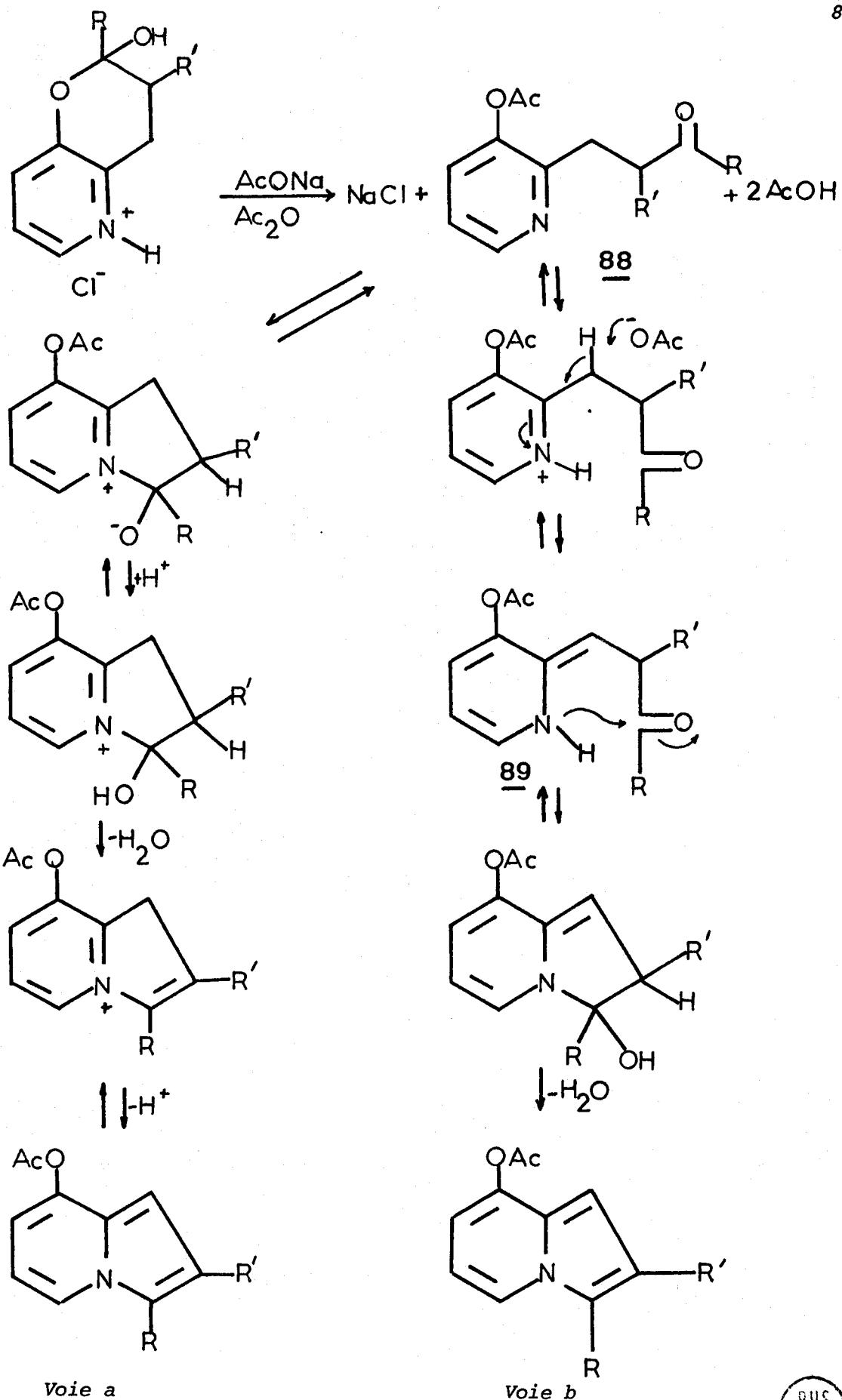
3°/ MÉCANISME

Les constatations précédentes nous amènent à proposer le schéma réactionnel suivant (schéma VIII) pour rendre compte du mécanisme de cette transformation. Comme le montre le tableau V, le premier stade de cette conversion réside dans la formation de l'acétoxy-3 pyridine à chaîne carbonylée 88 par suite du déplacement, sous l'action de l'anhydride acétique, de l'équilibre de tautomérie entre aza-5 chromanol-2 et dérivé hydroxy carbonylé. Si ces acétoxy-3 n'ont pas été mises en évidence dans la transformation des hémiacétals 75 et 76 du fait de la plus grande réactivité de leur fonction aldéhyde, elles ont été effectivement caractérisées par RMN lors des réactions mettant en jeu les azachromanols 78, 79 et 54.

Dans ce dernier cas, l'acétoxy-3 pyridine 85 a été isolée et représente plus des deux tiers du bilan réactionnel (toutefois la prolongation du chauffage n'améliore pas le rendement en indolizine 84, vraisemblablement du fait de la polymérisation de celle-ci.

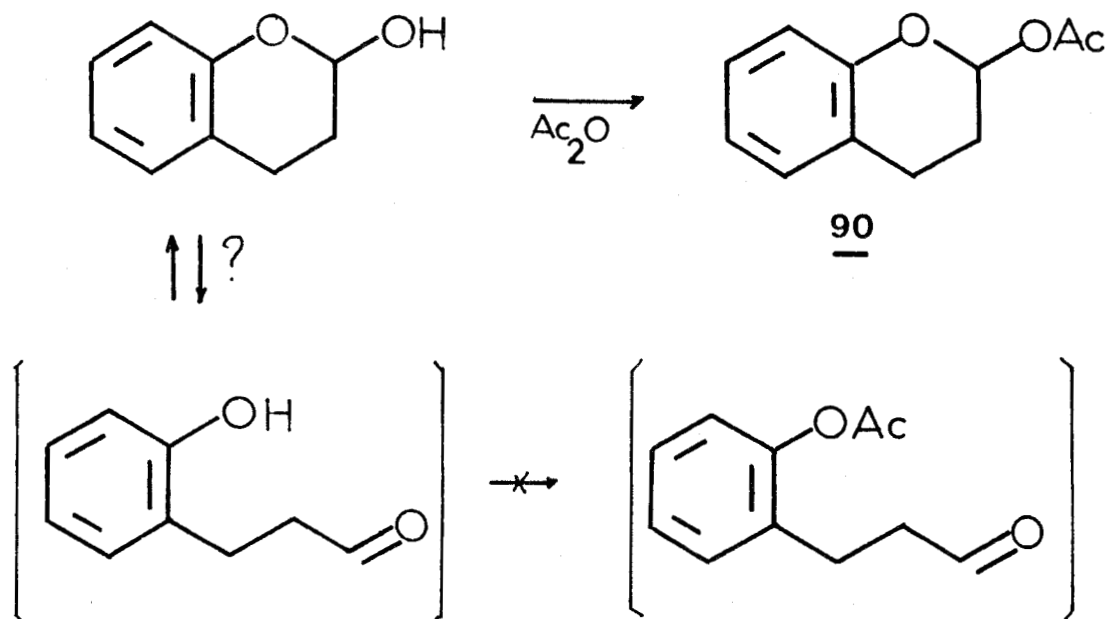
On peut envisager la cyclisation de ces acétoxy-3 pyridines à chaîne γ -carbonylée selon la voie a du schéma conformément au mécanisme décrit par WIBBERLEY et Coll. (18). Nous proposons également une alternative correspondant à la voie b qui peut être avancée ici du fait que l'on est en présence d'acide acétique. Le couple $\text{AcO}^{\ominus}/\text{AcOH}$ permettrait alors l'intervention de la forme tautomère 89 de type anhydrobase sur laquelle, s'effectuerait la cyclisation. Dans l'un comme dans l'autre cas, la deshydratation constitue l'étape irréversible du processus du fait de sa réalisation au sein de l'anhydride acétique.

Il convient de remarquer que les aza-5 chromanols-2 présentent vis-à-vis de l'anhydride acétique un comportement différent

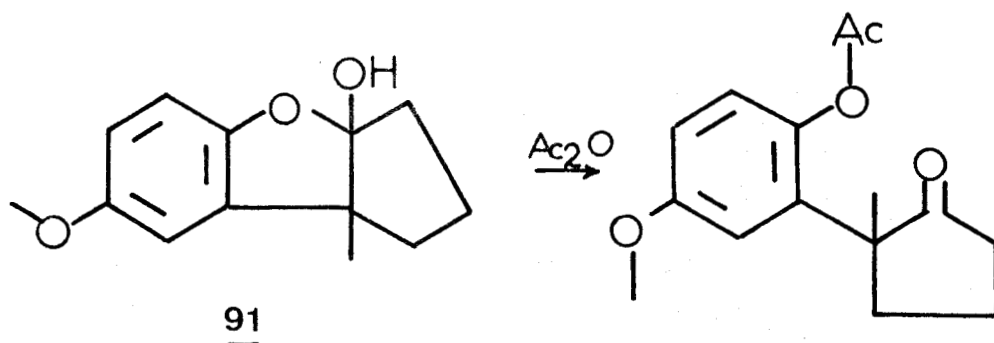


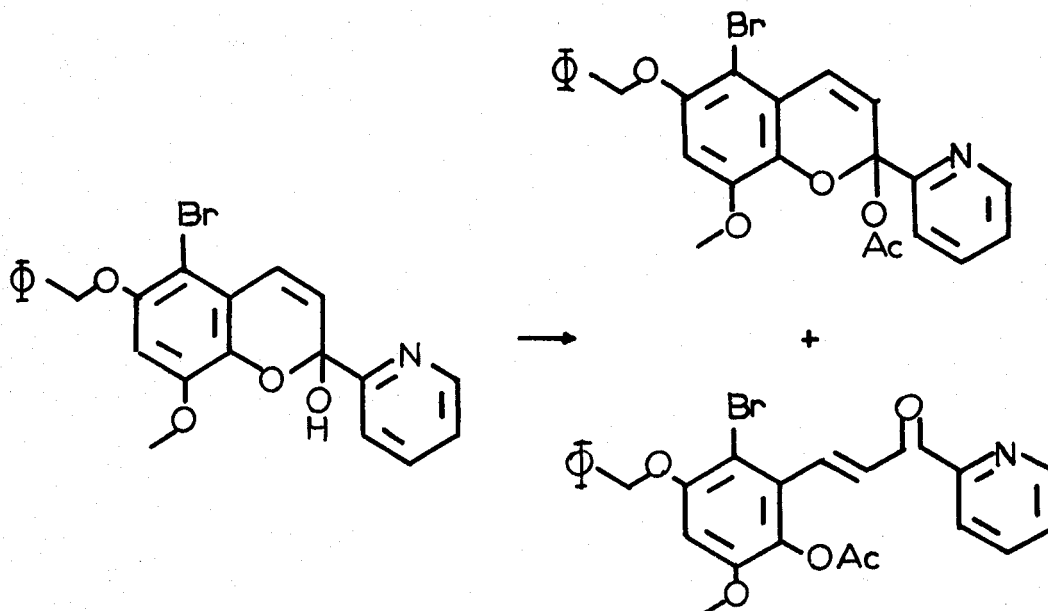
SCHEMA VIII

de celui du chromanol-2. En effet, ce dernier, soumis à l'action de l'anhydride acétique, conduit avec un bon rendement (79 %) à l'acétoxy-2 chromanne 90 sans qu'une réaction d'ouverture conduisant à un ester de phénol n'ait été signalée.



Toutefois, cette réaction d'ouverture a été signalée dans d'autres cas soit comme réaction principale lors de l'acétylation de l'hémicétal 91 (93) soit comme réaction secondaire à propos d'acétylation d'hydroxy-2 chromènes complexes (94).





Dans notre cas, nous n'avons pas décelé d'acétoxy-2 aza-5 chromannes dans les produits bruts des réactions d'acétylation des aza-5 chromanols-2. La réaction d'ouverture qui semble être exclusive suggère une plus grande réactivité du groupe OH phénolique de la forme tautomère hydroxy carbonylée, comparativement à celle du groupe OH de l'hémicétal correspondant.

4°/ STRUCTURES DES PRODUITS OBTENUS

Nous avons reproduit dans le tableau VII les données résultant d'une analyse au 1er ordre des spectres de RMN des composés obtenus. Si l'on excepte le signal du proton H-8, absent dans notre série, tous ces spectres sont en très bon accord avec ceux observés (95)

TABLEAU VII

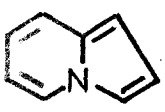
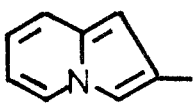
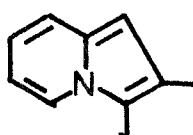
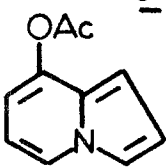
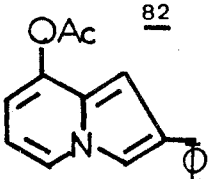
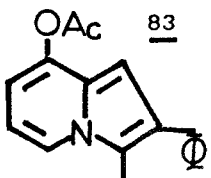
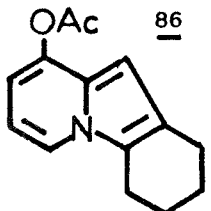
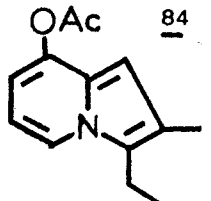
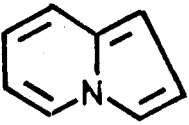
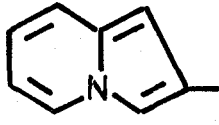
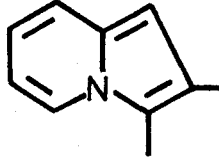
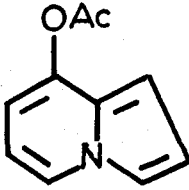
	H-5	H-8	H-3	H-2	H-7 , H-6 , H-1
 ⁸⁰	7,76 <u>ddd</u>	7,25 <u>2m</u>	7,14 <u>dd</u>	6,64 <u>dd</u>	H-7 : 6,5 H-6 : 6,31 H-1 : 6,28
	7,70	7,12	6,94	- $\delta_{\text{Me-2}} : 2,27$	H-7 : 6,42 H-6 : 6,2
	7,67	7,12	- $\delta_{\text{Me-3}} : 2,31$	- $\delta_{\text{Me-2}} : 2,27$	H-7 : 6,46 H-6 : 6,32
 ⁸¹	7,74 <u>ddd</u>	- $\delta_{\text{OAc}} : 2,26$	7,31 , <u>dd</u>	6,80, <u>dd</u>	6,2 < <u>m</u> < 6,6
 ⁸²	7,20-7,80 <u>m</u>	- $\delta_{\text{OAc}} : 2,35$	7,20-7,80- <u>m</u>	$\delta_{\text{H}} : 7,20-7,80$ <u>m</u>	6,28 < <u>m</u> < 6,75
 ⁸³	7,10-7,60 <u>m</u>	- $\delta_{\text{OAc}} : 2,36$	- $\delta_{\text{Me-3}} : 2,10, \underline{s}$	- $\delta_{\text{H}} : 7,10-7,60$	6,3 < <u>m</u> < 6,5
 ⁸⁶	7,46 <u>m</u>	- $\delta_{\text{OAc}} : 2,30$	- $\text{CH}_2\text{-}2,3 ; 1,75 - 2$, <u>m</u> $\text{CH}_2\text{-}2',3' ; 2,50 - 2,90$, <u>m</u>	-	H-1 : 6,10, <u>s</u> H-6, H-7 : 6,3-6,5
 ⁸⁴	7,6 <u>t</u>	$\delta_{\text{OAc}} : 2,30$	1,2, <u>t</u> , CH_3 2,7-3,1, <u>q</u> , CH_2	2,16, <u>s</u> , CH_3	6,2 < <u>m</u> < 6,6

TABLEAU VII bis

	 <u>8</u>			 <u>81</u>
J ₅₋₆	6,82	6,5	6	6,2
J ₅₋₇	1,02	1	2	1,4
J ₅₋₁	1,0	-	-	1
J ₅₋₈	1,15	1	1 - 2	-
J ₆₋₈	1,02	1,5	2	-
J ₇₋₈	8,93	8,5	7,8	-
J ₃₋₈	6,5	-	-	-
J ₂₋₃	2,74	-	-	2,6
J ₃₋₁	1,2	0,5	-	1,4
J ₂₋₁	3,90	-	-	4
J ₂₋₆	0,5	-	-	-
J ₆₋₇	6,39	6	7	7

pour des indolizines monosubstituées en -2 et disubstituées en -2 et -3 par un groupe alkoyle qui figurent également au tableau VII. La similitude des déplacements chimiques et des couplages observés (tableau VII bis) permet d'établir la structure indolizinique de nos composés. Cette structure est d'ailleurs confirmée par les études IR et l'étude en spectrographie de masse pour trois d'entre eux.

En spectrographie IR, deux bandes attribuables au squelette indolizinique situées vers 1600 cm^{-1} sont présentes, bien que peu intenses dans tous les composés obtenus. Nous avons reproduit dans le tableau ci-dessous, les valeurs observées :

Composés	ν indolizine	ν OAc
<u>81</u>	1675 , 1590	1770
<u>82</u>	1640	1760
<u>83</u>	1600	1775
<u>84</u>	1675 , 1590	1770
<u>86</u>	1600 , 1560	1775

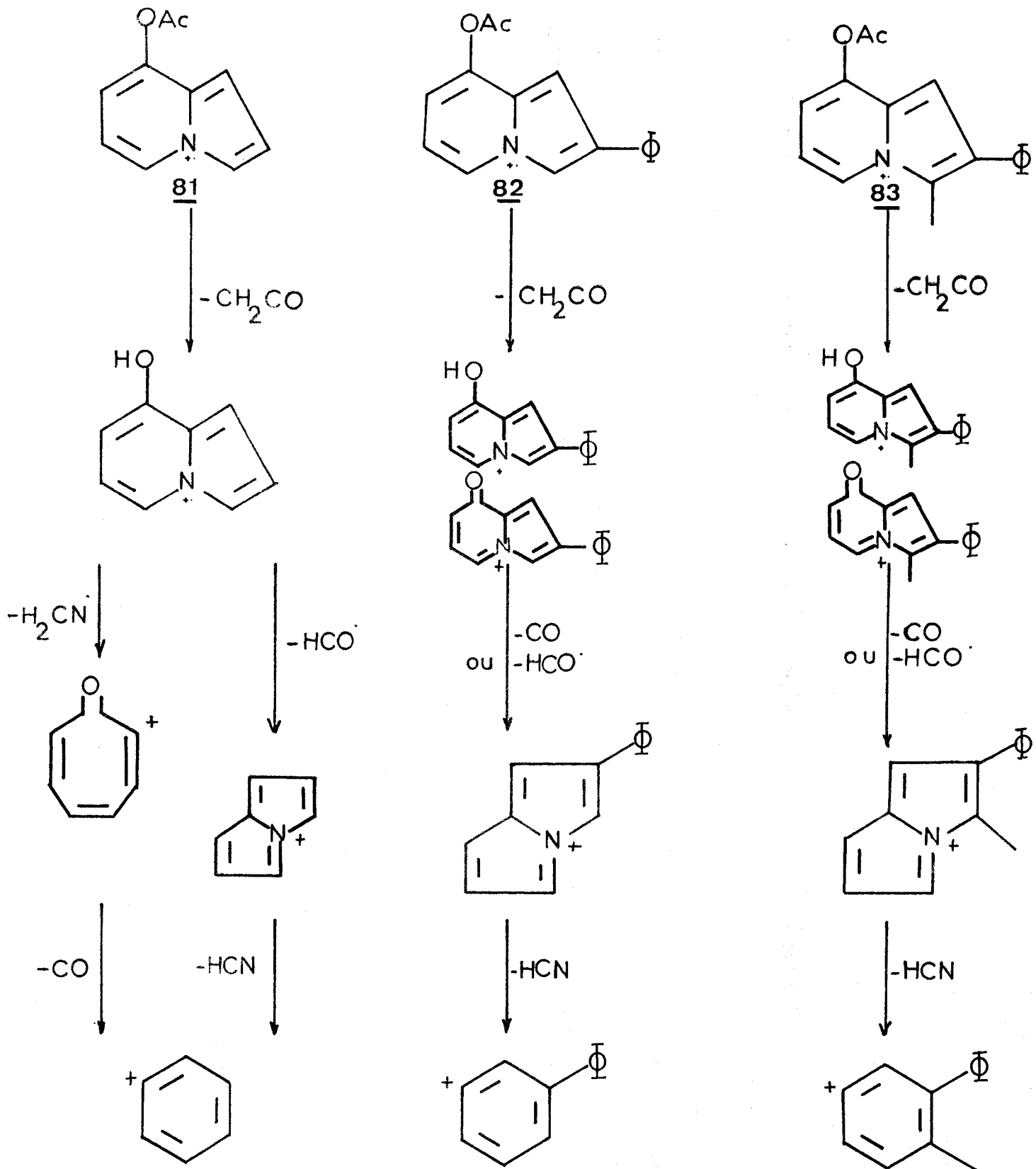
ABOLGHASSEMI (96) attribue aux vibrations du cycle indolizinique les bandes d'absorption situées à $1630-1510\text{ cm}^{-1}$, pour l'indolizine elle-même. Les valeurs que nous avons relevées se situent dans ce voisinage. De plus la valeur observée pour l'absorption du groupe acétate est bien de l'ordre de grandeur de celle généralement admise pour les acétates aromatiques ($\nu_{\text{OAc}} = 1780 \pm 20\text{ cm}^{-1}$) et ne peut être confondue avec celle d'un acétate aliphatique ($\nu_{\text{OAc}} = 1740 \pm 5\text{ cm}^{-1}$). Ce résultat exclut la possibilité d'une structure acétoxy-2 aza-5 chromanne.

De plus, l'analyse en spectrographie de masse du composé obtenu dans le cas non substitué 81 ainsi que l'analyse centésimale conduisent bien à une masse de valeur 175 g alors qu'elle serait de 193 g dans le cas du dérivé chromannique. L'étude de la fragmentation observée pour les trois dérivés 81, 82 et 83 qui ont été étudiés par cette technique confirme leur structure indolizinique ainsi que la nature de leurs substituants (tableau VIII).

Après l'ion moléculaire, le pic de masse le plus élevé correspond à la perte de cétène aux dépens du substituant acétoxy et constitue le pic principal du spectre sauf pour le dérivé 82 dont le pic principal est plus élevé d'une unité. Le départ de cétène conduit à un indolizinol qui lorsqu'il n'est pas substitué perd ensuite H_2CN et CHO ; par contre pour les dérivés substitués le départ de CHO et CO précède une fragmentation ultérieure avec perte de HCN .

Le tableau VIII résume les particularités des fragmentations observées dans chacun des cas.

TABLEAU VIII



CHAPITRE TROISIEME

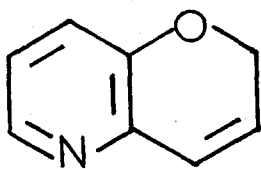
SYNTHÈSE DE NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES FONDAMENTAUX

A PARTIR D'AZA-5 CHROMANNES

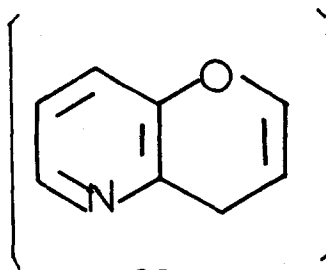
1°/ TÉTRAHYDRO-5,6,7,8 AZA-1 XANTHÈNE

Disposant avec les aza-5 chromannes de structures dihydropyrannopyridiniques, il était tentant d'envisager l'obtention des hétérocycles fondamentaux correspondants :

2H- ou 4H-pyranno|3,2-b|pyridine (92 et 93 respectivement).

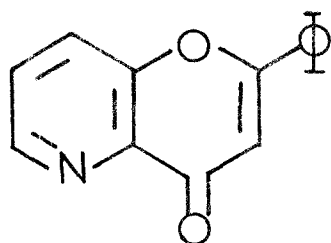
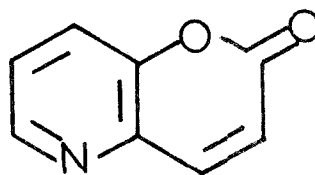


92



93

Il n'existe que peu de méthodes de préparations de ces hétérocycles. La série des 2H- et 4H- pyranno|3,2-b|pyridines n'a longtemps été représentée que par quelques dérivés du type de l'aza-5 flavone 94 ou de l'aza-5 coumarine 95, cette dernière étant obtenue avec un très faible rendement à partir de l'hydroxy-3 pyridine (97, 98, 99).

9495

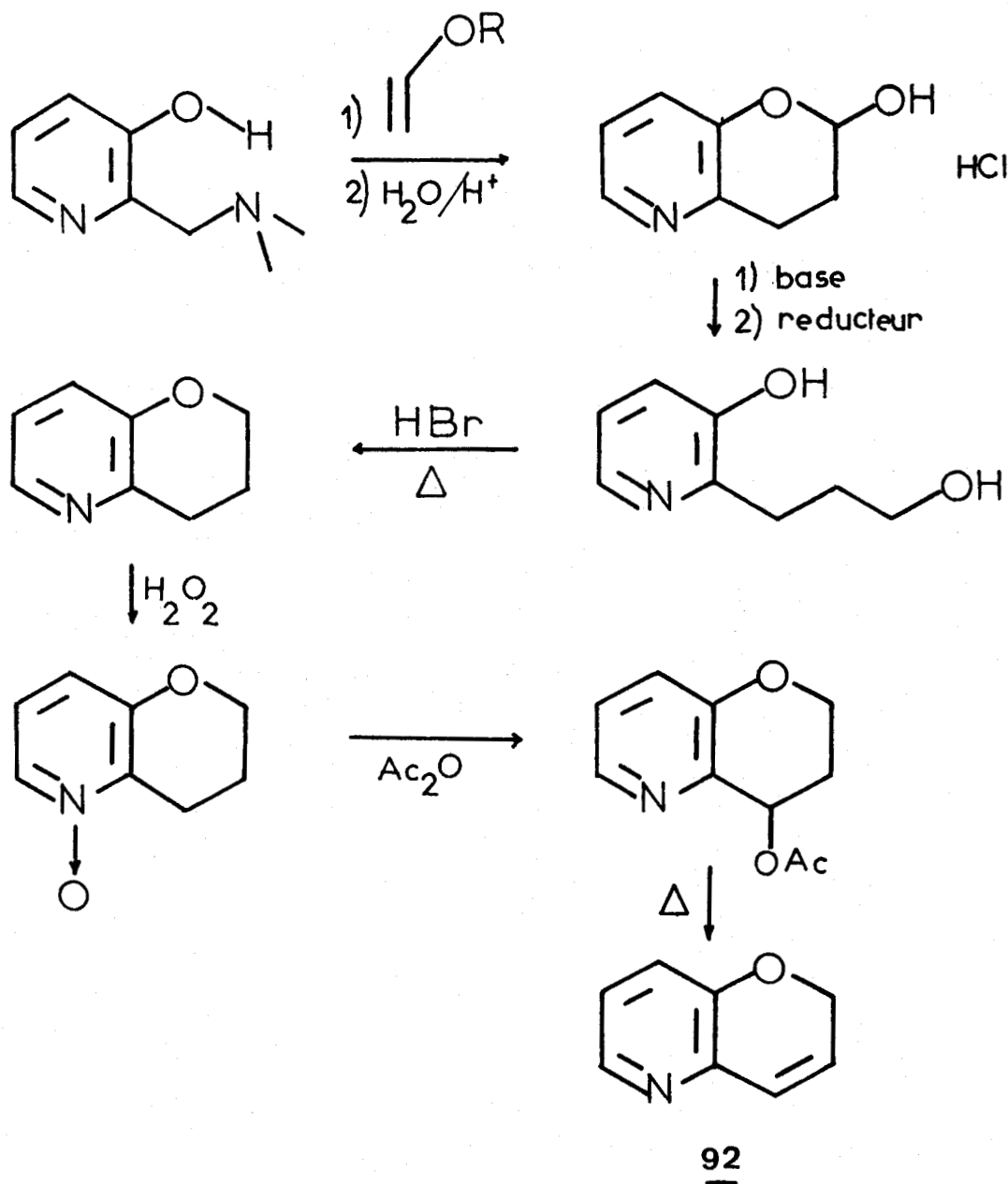
Deux méthodes récentes (100, 101) ont permis de réaliser la synthèse d'un de ces deux hétérocycles : la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine 92. La première consiste dans la pyrolyse de propinyl-2(pyridyl-2')éther ; dans le mélange réactionnel, on peut mettre en évidence la 2H-pyranno|3,2-b|pyridine qui se forme avec un rendement de 25 %.

Une méthode plus intéressante d'un point de vue préparatif a été mise au point récemment par K. KRINGS (101) au laboratoire, en partant précisément de l'aza-5 chromanol-2. Elle consiste à transformer ce dernier en aza-5 chromanne qui est ensuite fonctionnalisé en position-4 ; le dérivé résultant soumis à une réaction d'élimination conduit alors à l'hétérocycle fondamental (schéma IX).

Cette méthode a pu être étendue à l'obtention de dérivés substitués comme l'aza-5(Δ -3)flavène.

Par contre l'isomère 4H-pyranno|3,2-b|pyridine 93 est toujours inconnu. A priori, son obtention pouvait être envisagée

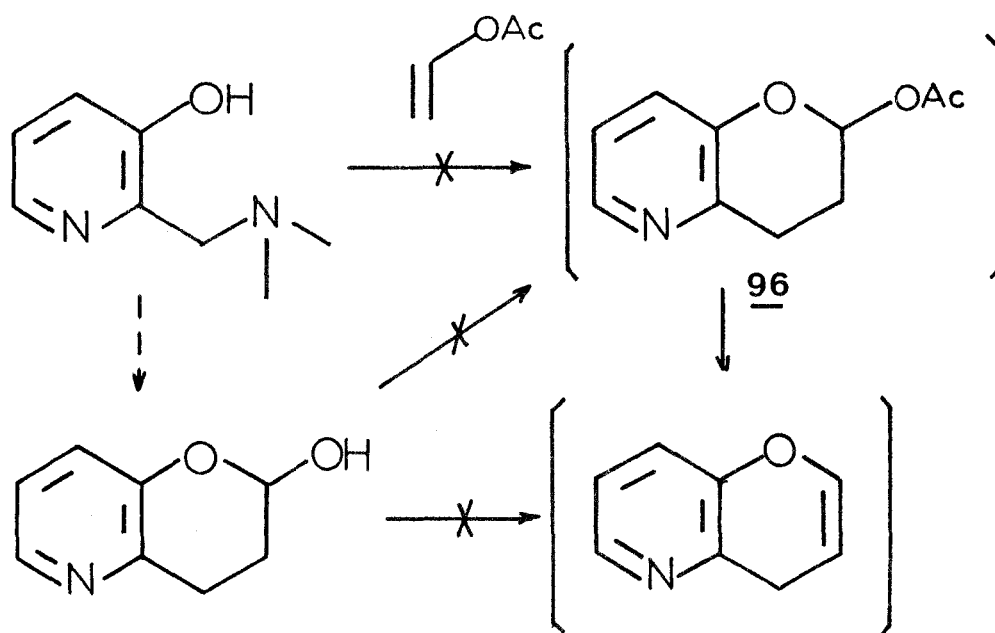
par deshydratation de l'aza-5 chromanol-2 ou par pyrolyse de l'acétoxy-2 ou de l'éthoxy-2 aza-5 chromanne.



SCHEMA IX

L'aza-5 chromanol-2 résiste aux essais de deshydratation que nous avons tentés (chauffage en présence d'acide paratoluène sulfonique ou de sulfate acide de potassium). Quant à l'obtention

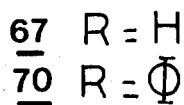
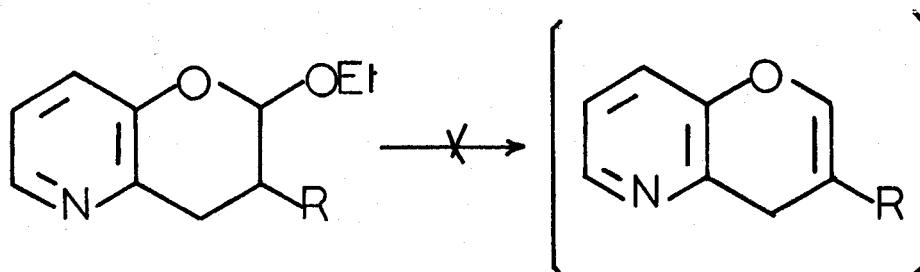
de l'acétoxy-2 aza-5 chromanne 96, elle n'est pas possible par acétylation de l'aza-5 chromanol-2 puisque la réaction fournit l'acétoxy-8 indolizine. Les essais d'obtention directe par condensation de la base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine avec l'acétate de vinyle se sont soldés par des échecs. Ceci peut s'interpréter par le fait qu'il s'agit d'une condensation de DIEELS ALDER à demande électronique inverse, elle sera donc défavorisée avec des diénophiles à substituants faiblement donneurs.



Aussi, nous sommes nous tournés vers l'éthoxy-2 aza-5 chromanne que nous avons soumis à la pyrolyse dans les conditions où DESCOTES et BADIN avaient obtenu le Δ -2 chromène à partir de l'éthoxy-2 chromanne (89).

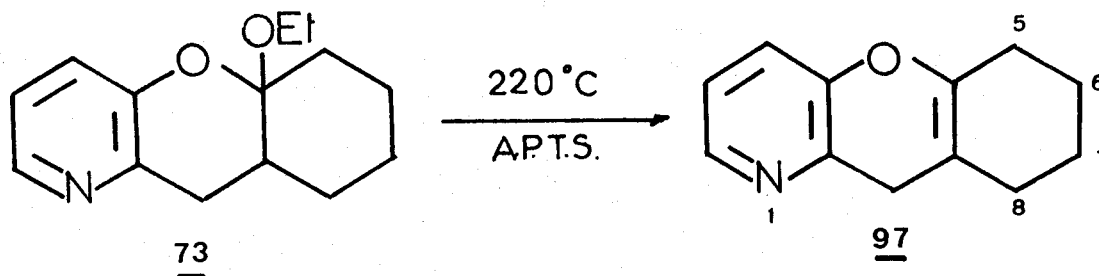
Même le chauffage à reflux en présence d'acide paratoluène sulfonique, de sulfate acide de potassium ou d'acide phosphorique, laisse l'éthoxy-2 aza-5 chromanne 67 inaltéré ; il en est de même pour le dérivé 70 pour lequel l'élimination aurait pu être facilitée

du fait de la stabilisation de la double liaison créée par conjugaison.

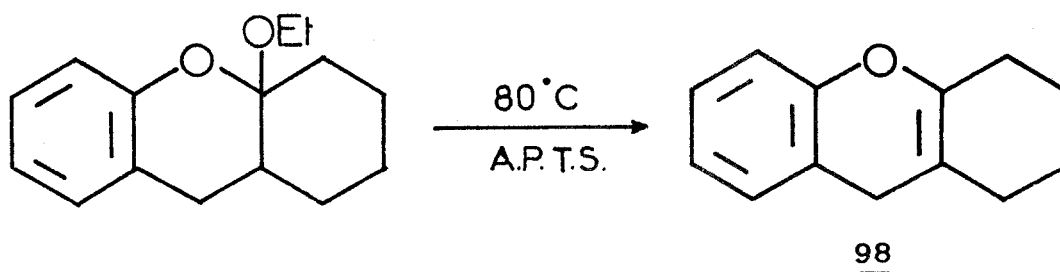


Par contre, nous avons pu observer l'élimination escomptée dans le cas du dérivé tricyclique 73 ; l'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène porté à une température de 220°C sous pression réduite et en présence d'acide paratoluène sulfonique conduit au tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène 97 avec un rendement quantitatif.

BUS
LILLE



Par cette méthode, mais à température bien inférieure, MOREAU, LONGERAY et DREUX (78, 79) avait préparé le tétrahydro-5,6,7,8 xanthène 98 à partir de l'alcoxy xanthène correspondant.



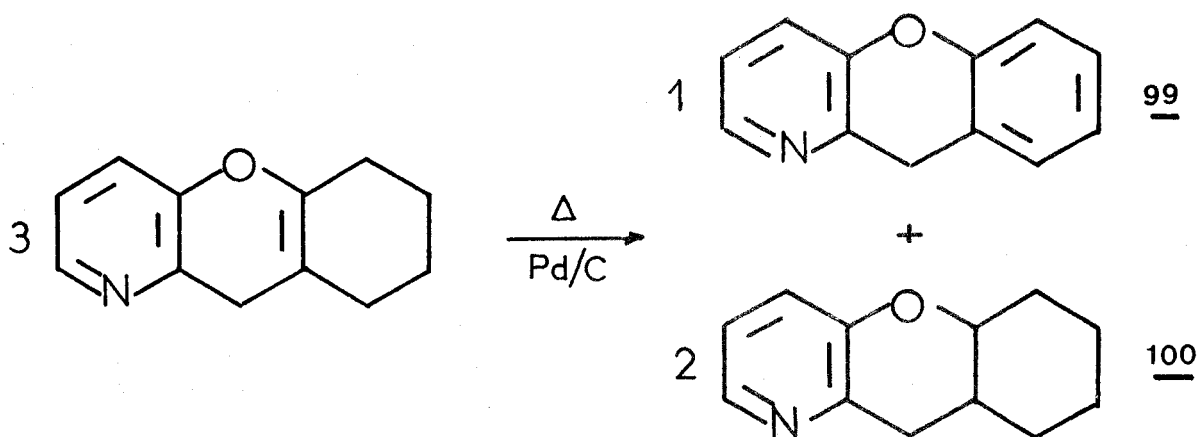
Nous avons établi la structure du composé de pyrolyse à l'aide des données de la spectrographie IR et de RMN.

En IR, on retrouve à 1715 cm^{-1} , la bande caractéristique d'absorption des éthers vinyliques. L'absence de proton vinylique en RMN permet d'écarter la présence d'une double liaison dans l'homocycle C ; celle-ci est alors nécessairement commune aux cycles B et C. Cette position est confirmée par le signal des protons en -9 qui se présente sous forme d'un singulet à 3,35 ppm, valeur compatible avec un groupe méthylène benzylique, en α d'une double liaison.

2°/ AZA-1 XANTHÈNE

Une méthode classique d'aromatisation de tétrahydroxanthènes consiste en leur chauffage à reflux dans le xylène en présence de palladium sur charbon à 10 %.

Appliquée à notre cas, la réaction conduit bien à l'aza-1 xanthène attendu 99, mais celui-ci est accompagné par l'hexahydroazaxanthène 100, avec des rendements respectifs de 26 et 51 %. Il s'agit d'une dismutation comparable à celle du cyclohexène.



Seule la chromatographie sur colonne d'alumine permet la séparation de ces deux produits.

Premier exemple de structure 4H-pyranno[3,2-b]pyridine ici fusionné à un homocycle, l'aza-1 xanthène présente en spectrographie RMN outre les signaux des protons aromatiques, un singulet à 4,2 ppm correspondant au groupe méthylène ; le signal est déblindé par rapport à celui du xanthène (3,92 ppm) du fait de la proximité de l'atome d'azote. De plus en spectrographie IR, nous avons attribué à 755 cm^{-1} la vibration δCH d'un cycle benzénique orthodisubstitué.

CONCLUSION

La méthode de synthèse envisagée pour accéder aux hydroxy-8 indolizines nous a conduit à leurs acétates, lesquels peuvent être considérés comme des précurseurs immédiats de ces nouveaux phénols.

La méthode utilisée repose sur une conversion hétérocyclique réalisée dans des conditions relativement douces d'aza-5 chromanols-2, ces derniers étant facilement accessibles au départ de la base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine. Celle-ci peut être condensée soit avec des énamines soit avec des éthers d'énols. Si le premier type de condensation était déjà décrit dans la littérature il n'existait pas d'exemple de condensation avec les éthers d'énols ; nous avons pu mettre au point cette réaction qui s'effectue de manière régiosélective, avec des rendements satisfaisants et qui présente l'avantage -par rapport à la condensation avec les énamines- de pouvoir conduire à l'aza-5 chromanol-2 dépourvu de substituant.

L'ensemble des réactions réalisées constitue une méthode originale d'annélation permettant d'obtenir des indolizines dérivées de l'hydroxy-3 pyridine substituées ou non en position -2 ou/et -3.

Par ailleurs les alcoxy-2 aza-5 chromannes, intermédiaires dans cette synthèse, constituent des composés nouveaux permettant d'accéder à de nouveaux hétérocycles fondamentaux comme la 2H-pyrrano|3,2-b|pyridine et l'aza-1 xanthène.

TROISIEME PARTIE

REACTIVITE DU CYCLE INDOLIZINIQUE

DE L'ACETOXY-8 INDOLIZINE

REACTIVITE DU CYCLE INDOLIZINIQUE
DE L'ACETOXY-8 INDOLIZINE

Du fait de son instabilité, l'hydroxy-8 indolizine n'a pu être isolée. Aussi avons nous fait porter l'étude de la réactivité du cycle de ce nouveau phénol sur son précurseur immédiat, l'acétoxy-8 indolizine. Il était intéressant de voir dans quelle mesure la présence du substituant acétoxyle modifiait la réactivité du cycle indolizinique, en particulier, pouvait-il permettre l'introduction sélective de chaînes fonctionnalisées en vue d'éventuelles applications thérapeutiques, ou encore l'introduction de substituants susceptibles de stabiliser la fonction phénol libre ?

CHAPITRE PREMIER

REACTIONS AVEC LES OLEFINES ELECTROPHILES

1°/ RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

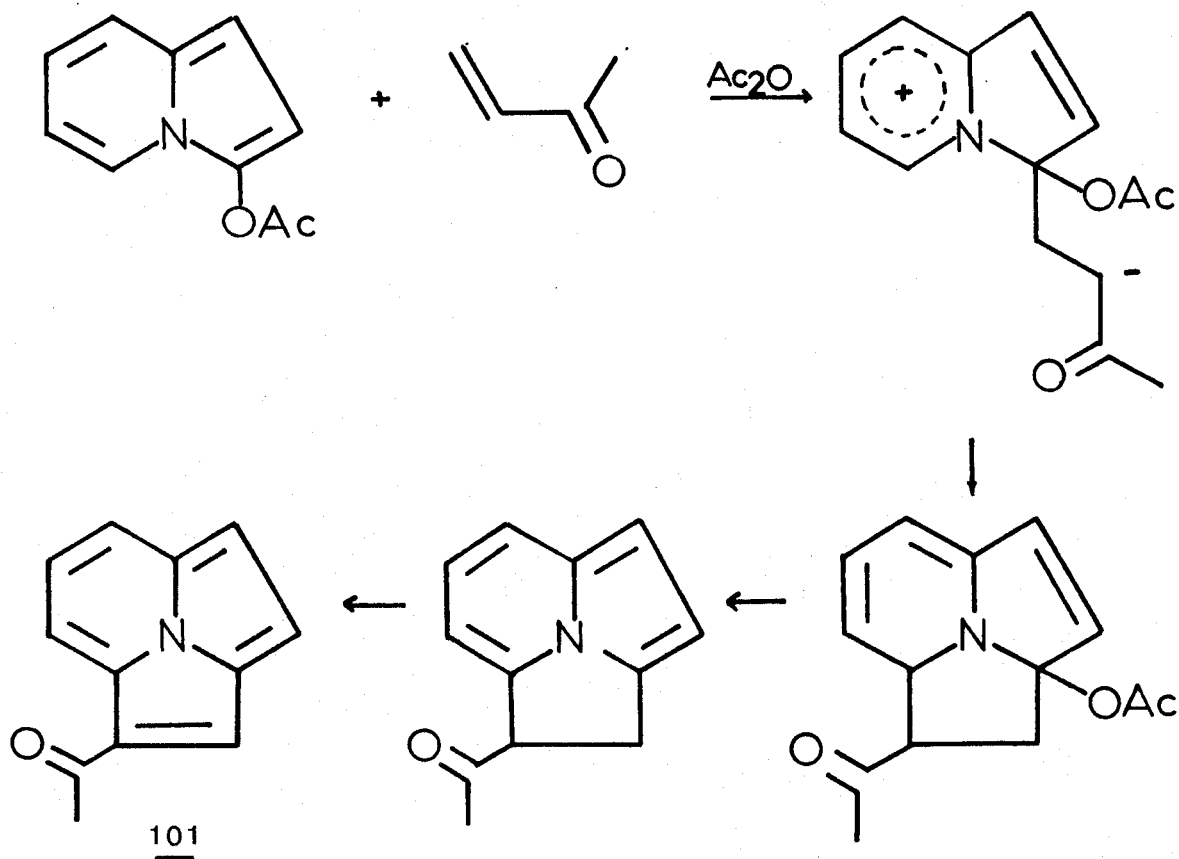
*Les réactions de condensation d'indolizines avec des oléfines électrophiles n'ont été décrites que très récemment. Elles ont été surtout étudiées dans le cadre d'une voie d'accès aux cycl [3,2,2]azines.**

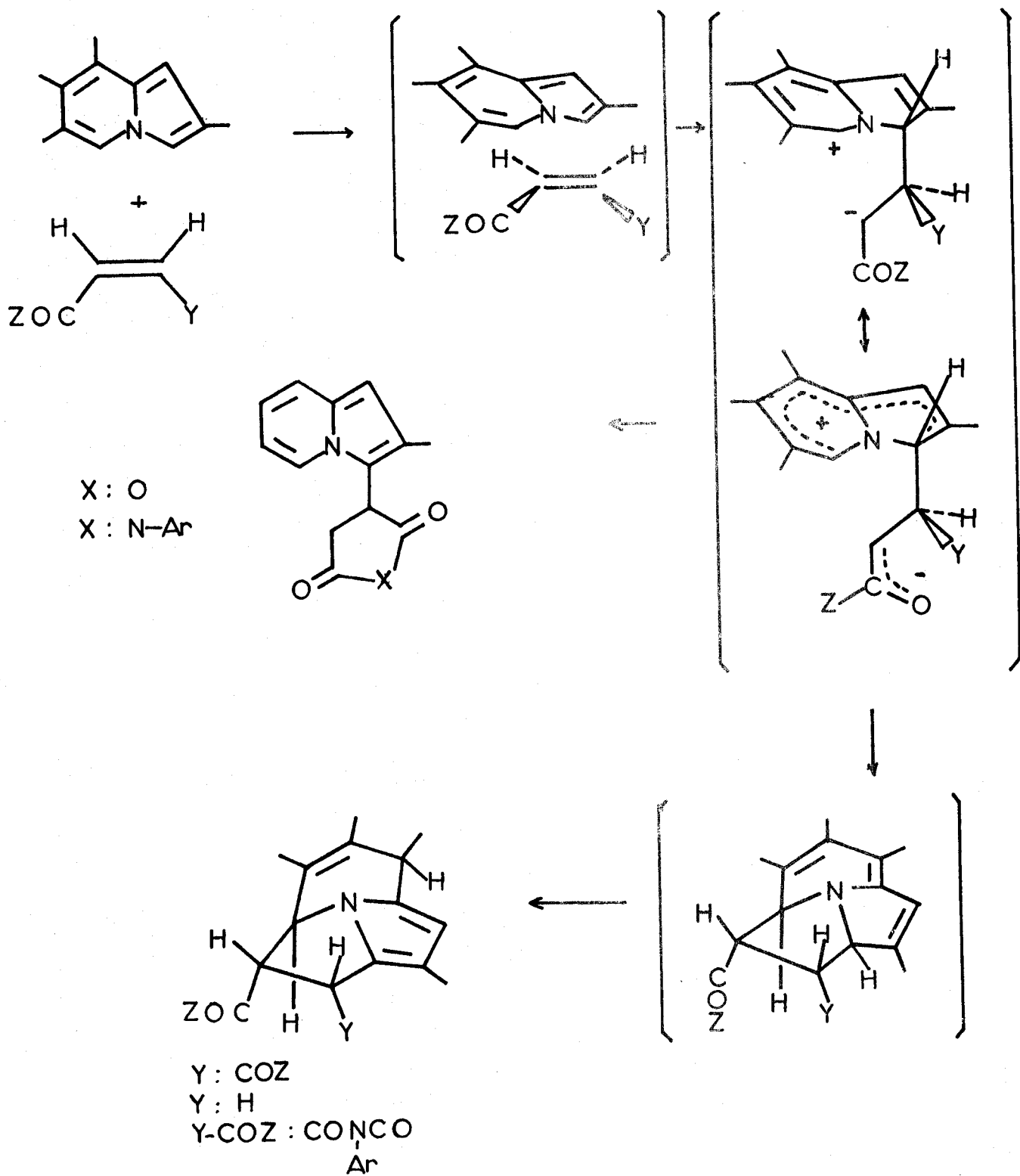
*
pyrrolo [2,1,5-cd]indolizine

C'est ainsi que POHJALA, pour rendre compte de la formation de cycl[3,2,2]azines lors du traitement du pyridyl-2 carboxaldéhyde par des cétones éthyléniques conjuguées dans les conditions de la réaction de PERKIN (42, 45) a été amené à étudier la réaction de l'acétoxy-3 indolizine avec diverses cétones conjuguées (50).

Dans le cas de la méthyl vinyl cétone, la réaction effectuée un court instant dans l'anhydride acétique à chaud (1/2 heure à 100-120°C) conduit à l'acétyl-1 cycl[3,2,2]azine 101.

La formation de ce composé peut s'interpréter par la cyclisation du Zwitterion résultant de l'addition selon MICHAEL de l'indolizine sur l'oléfine électrophile suivie d'aromatisation par perte d'une molécule d'acide acétique et deshydrogénation.



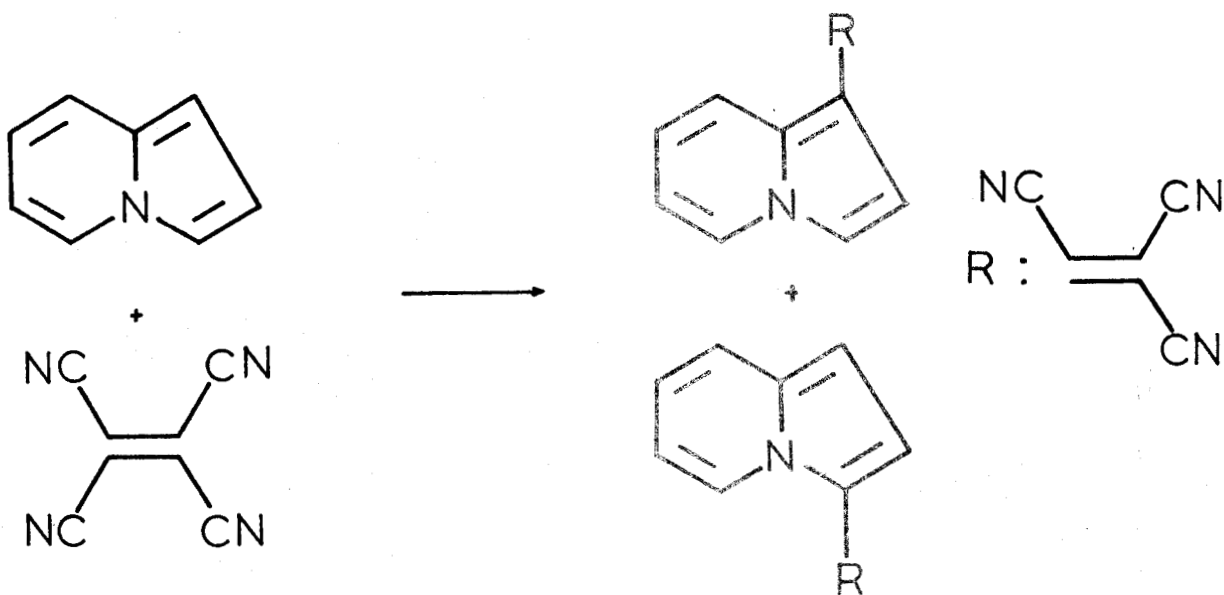
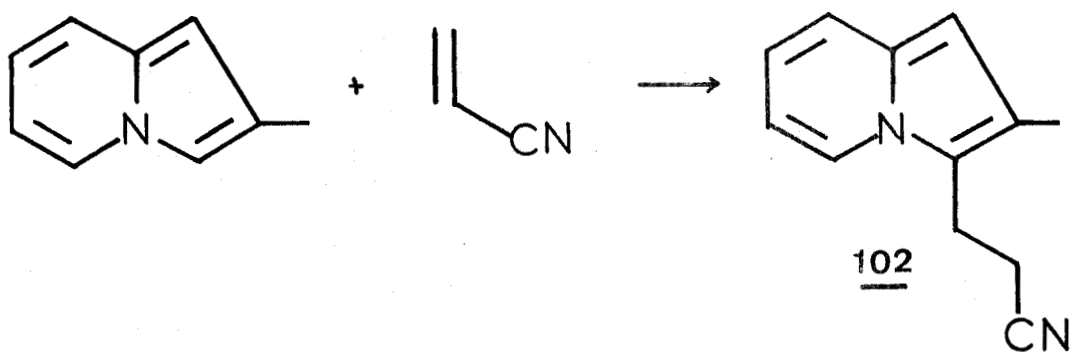


De même, une équipe japonaise (102) a étudié l'action sur la méthyl-2 indolizine d'esters acryliques et maléiques. La formation de tétrahydrocycl|3,2,2|azines est alors interprétée comme résultant d'une cycloaddition de type |8+2| accompagnée d'une transposition sigmatropique -1,5 d'hydrogène.

Les auteurs signalent également la possibilité d'un processus par étape faisant intervenir un zwitterion.

Par ailleurs, lorsque la réaction est effectuée avec l'anhydride ou l'imide maléique, on obtient l'adduit de MICHAEL qui résulte d'une prototropie affectant le zwitterion précédent. On notera que dans cette réaction, c'est le sommet -3 de l'indolizine qui se montre le plus réactif vis-à-vis de la substitution par l'oléfine électrophile.

La formation de cycl|3,2,2|azines ou de tétrahydrocycl|3,2,2|azines ne semble pas se produire lorsque l'oléfine est activée par un groupement nitrile (103). C'est ainsi que l'acrylonitrile réagissant sur la méthyl-2 indolizine conduit à l'adduit de MICHAEL 102 dans lequel le sommet -3 de l'indolizine a été substitué. Par contre, dans le cas du tétracyanoéthylène, on obtient un mélange d'adduits correspondant à une substitution des sommets -1 et -3 de l'indolizine ou de la méthyl-2 indolizine (104).

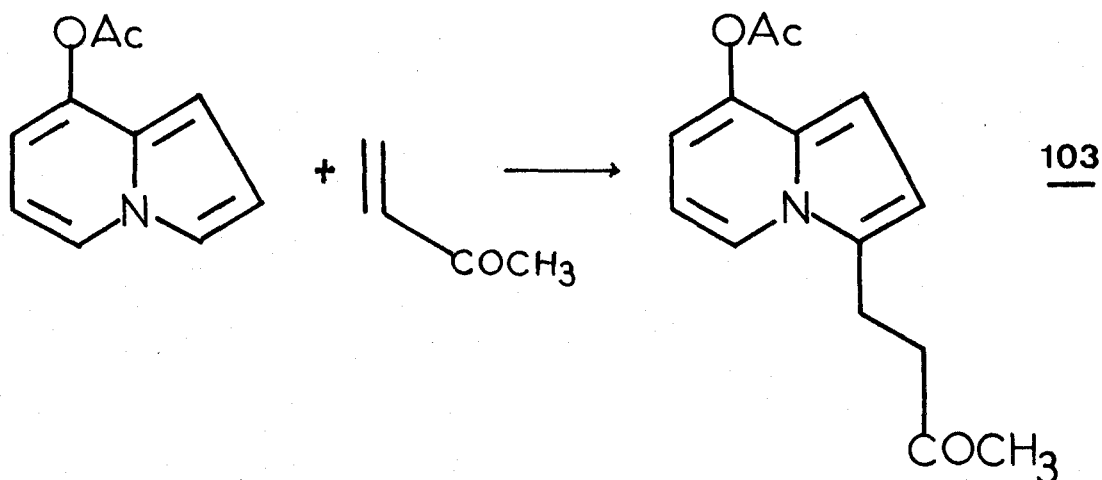


2°/ CONDENSATIONS DE L'ACÉTOXY-8 INDOLIZINE AVEC LA MÉTHYL VINYL CÉTONE ET L'ACRYLONITRILE

Nous avons opposé l'acétoxy-8 indolizine à la méthyl vinyl cétone, à l'oxyde de méesityle, à l'acrylonitrile et à l'acrylate de méthyle.

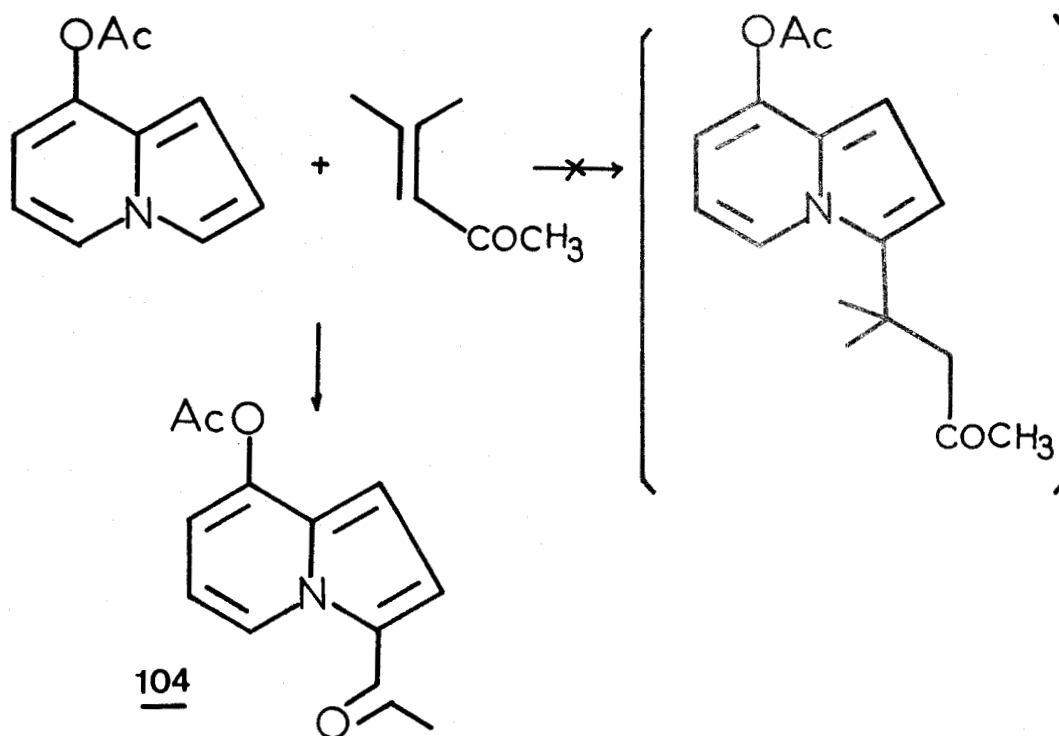
A. ACTION DE LA METHYL VINYL CETONE

Celle-ci a été réalisée par chauffage durant une demi-heure dans l'anhydride acétique à 100°C. On obtient alors avec un rendement de 98 %, l'adduit de MICHAEL 103 correspondant à une substitution de l'indolizine sur le sommet -3. On n'observe pas la formation de tétrahydrocyclo[3,2,2]azine.



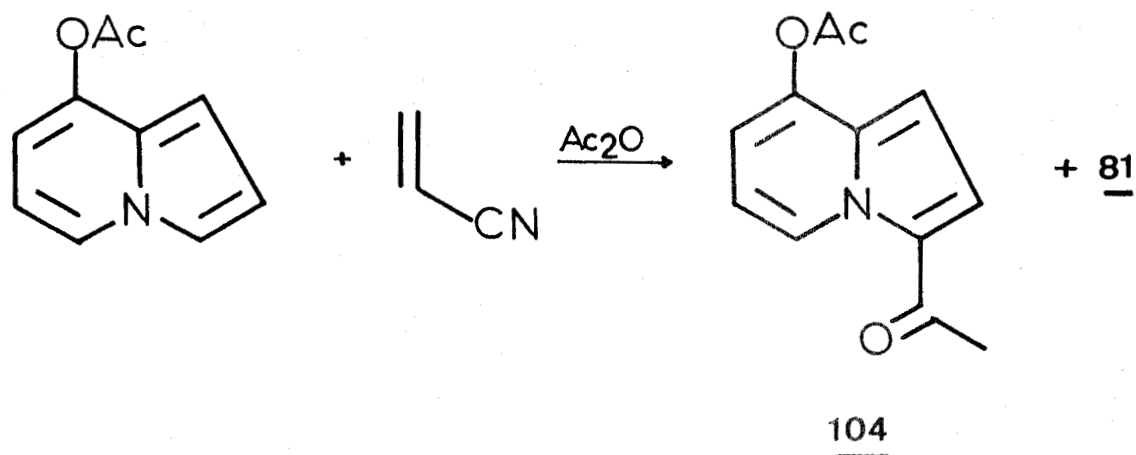
B. ACTION DE LA DIMETHYLVINYL METHYL CETONE

Bien qu'il soit plus encombré que la méthyl vinyl cétone, on pouvait espérer un comportement analogue de ce réactif. Toutefois, le seul produit obtenu lors de condensations, dans des conditions opératoires identiques, est l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 104. Celle-ci se forme avec un rendement brut de 30 % et est accompagnée d'acétoxy-8 indolizine inchangée ; on observe de plus une polymérisation importante de l'oxyde de mésityle.

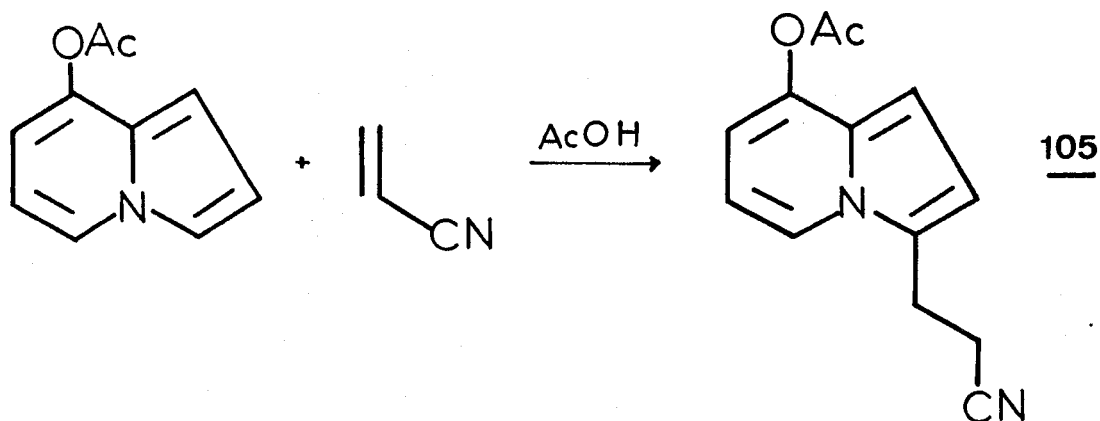


C. CONDENSATION AVEC L'ACRYLONITRILE

Reprenant les conditions générales, la condensation de l'acrylonitrile et de l'acétoxy-8 indolizine dans l'anhydride acétique à chaud ne conduit qu'à un mélange d'acétoxy-8 indolizine et d'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 104, cette dernière se formant en proportion croissante si le chauffage est prolongé.



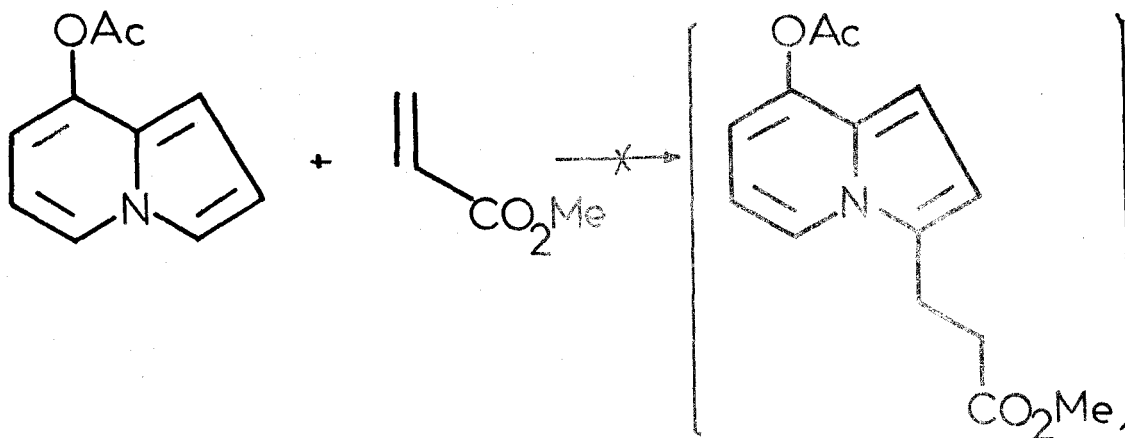
Par contre, l'emploi d'acide acétique au lieu d'anhydride acétique permet d'obtenir le dérivé normalement attendu l'acétoxy-8 (cyano-2')éthyl indolizine 105 avec un rendement de 65 %, le temps de reflux étant prolongé à 48 heures.



Signalons que c'est également dans l'acide acétique qu'ANTONINI (103) a réalisé la condensation d'acrylonitrile sur la méthyl-2 indolizine.

D. CONDENSATION AVEC L'ACRYLATE DE METHYLE

Nous avons repris les conditions dans lesquelles les auteurs japonais (102) ont condensé l'acrylate de méthyle avec la méthyl-2 indolizine pour obtenir la tétrahydrocycl|3,2,2|azine signalée précédemment. Mais toutes les tentatives de condensations ont échoué dans notre cas ; en effet malgré l'accroissement du temps de reflux (porté à plusieurs jours) nous n'avons pas décelé de traces de produits de condensation ni de cycloaddition.



E. DISCUSSION

Des divers résultant précédents, il ressort que vis-à-vis de l'acétoxy-8 indolizine, c'est la méthyl vinyl cétone qui se comporte comme le réactif le plus électrophile permettant ainsi une réaction rapide.

Lorsque la condensation est défavorisée par l'encombrement stérique comme dans le cas de l'oxyde de mésityle, c'est l'anhydride acétique utilisé comme solvant qui intervient alors comme réactif électrophile.

La moindre réactivité de l'acrylonitrile permet là encore à l'anhydride acétique de manifester son caractère de réactif électrophile. Par contre, dans l'acide acétique dont le pouvoir acylant est beaucoup plus réduit l'acrylonitrile, peut manifester son caractère électrophile plus faible que celui de la méthyl vinyl cétone.

TABLEAU IX

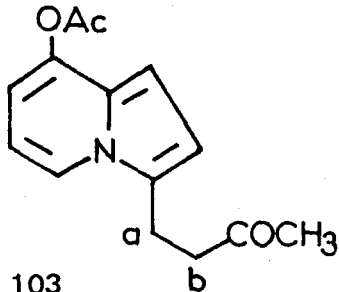
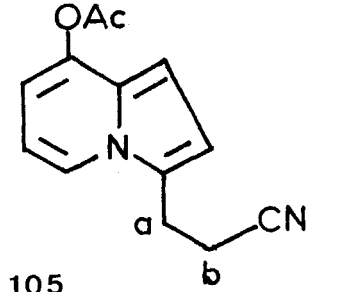
Composés	 <u>103</u>	 <u>105</u>
O-Ac	2,35 , <u>s</u> , 3H	2,35 , <u>s</u> , 3H
CH ₃	2,16 , <u>s</u> , 3H	-
CH ₂ -a	2,98 , A ₂ B ₂ ,	2,55 < <u>m</u> < 2,80 , 2H
CH ₂ -b	4H	3,05 < <u>m</u> < 3,45 , 2H
H-1 , H-2 H-6 , H-7	6,20 < <u>m</u> < 6,60 4H	6,30 < <u>m</u> < 6,70 4H
H-5	7,60 , <u>t</u> élargi , 1H	7,60 , <u>t</u> , 1H

TABLEAU X

IR KBr cm ⁻¹	Vibrations de cycle	O-Ac	R
<u>103</u>	1615 , 1550	1765	1720
<u>105</u>	1615 , 1540	1750	2230

Quant à l'acrylate de méthyle, il ne serait pas suffisamment réactif vis-à-vis de l'acétoxy-8 indolizine pour permettre la condensation.

3°/ STRUCTURE DES DÉRIVÉS OBTENUS

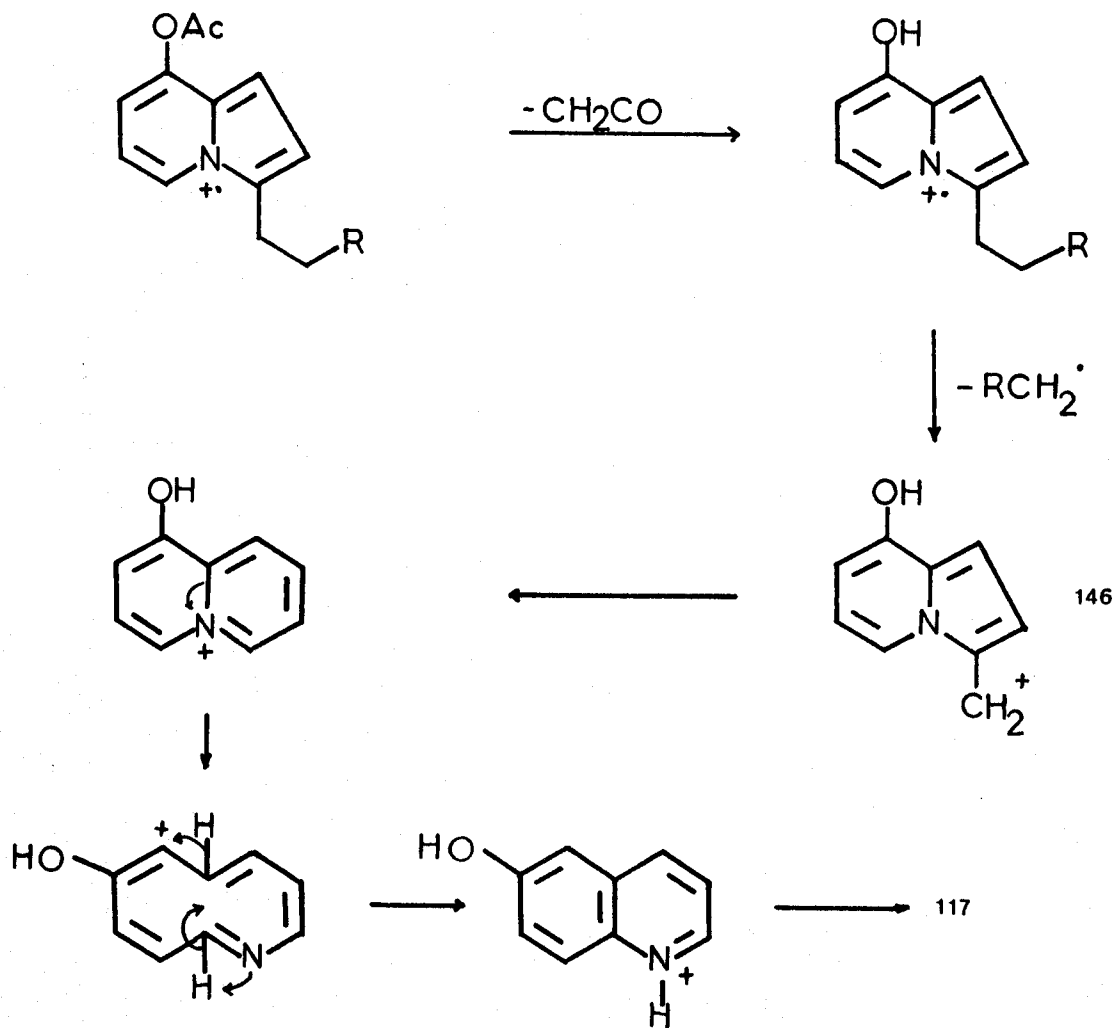
Les spectres de RMN (tableau IX) sont bien en accord avec une structure d'alkyl-3 acétoxy-8 indolizine ; en particulier on note la disparition du signal du proton H-3 qui apparaissait à 7,31 ppm dans le spectre de l'acétoxy-8 indolizine. Ceci montre bien que la substitution porte uniquement sur le sommet -3 de l'indolizine.

La spectrographie IR (tableau X) confirme la présence des groupements fonctionnels existant dans ces dérivés, à savoir le groupe acétoxy dont l'absorption à 1760 cm^{-1} est caractéristique des acétates aromatiques auquel s'ajoute un groupe carbonyle non conjugué absorbant à 1720 cm^{-1} pour le dérivé 103 et le groupe nitrile qui absorbe à 2230 cm^{-1} pour le composé 105.

Enfin, l'étude en spectrométrie de masse (tableau XI) corrobore les structures de ces composés tant au niveau de l'ion moléculaire (245 pour 103 et 228 pour 105) que des principales fragmentations caractéristiques des substituants : perte de cétène conduisant aux pics de masse 203 pour 103 et 186 pour 105 suivie de la perte de $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_3$ ou de $\text{CH}_2\text{-CN}$ qui forment alors dans les deux cas le pic

principal de masse 146 correspondant à un ion hydroxy quinolizidinium si l'on admet une fragmentation analogue à celle observée pour la méthyl-3 indolizine (112).

TABLEAU XI

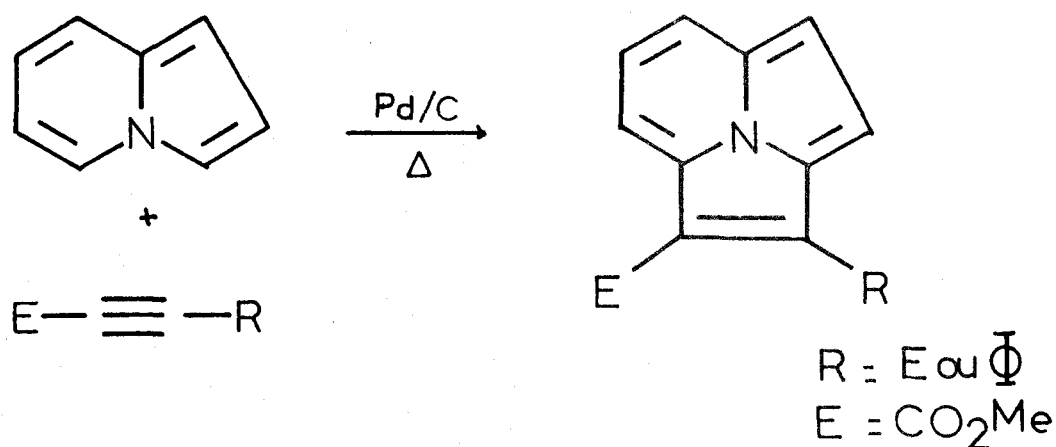


CHAPITRE DEUXIEME

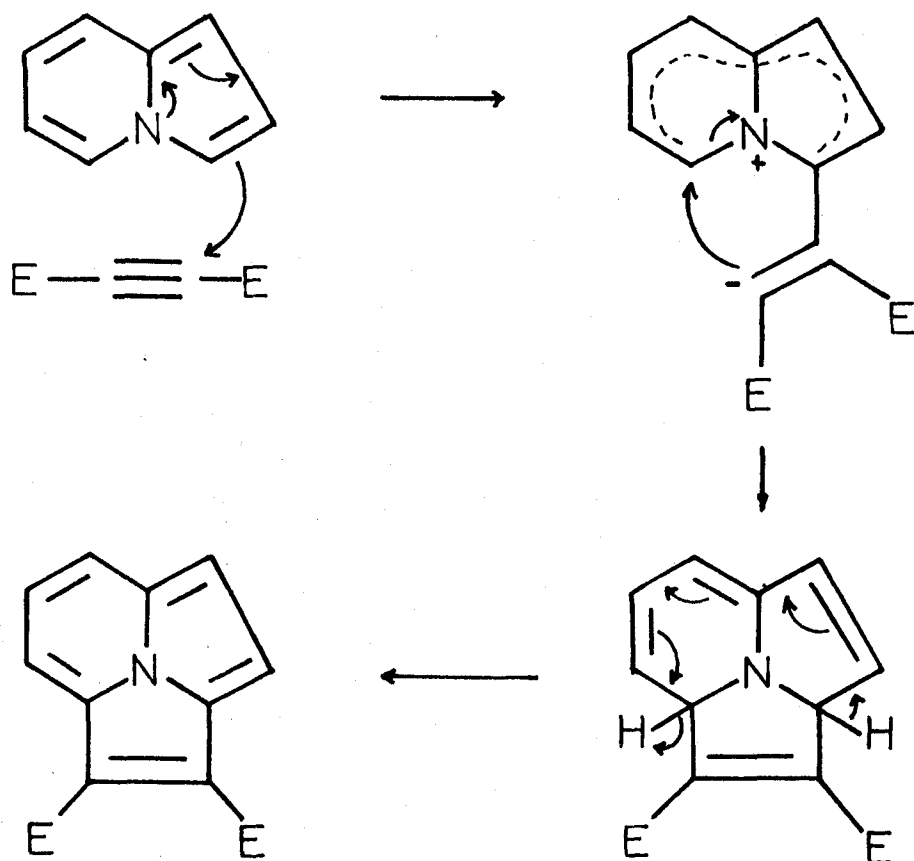
FORMATION DE CYCL|3,2,2|AZINE

1°/ SYNTHÈSE

La formation de cycl|3,2,2|azine précédemment évoquée à propos des condensations de l'indolizine avec des philodiènes (45, 102) a principalement été réalisée avec des philodiènes acétyléniques. Le premier exemple de cette réaction a été décrit par BOEKELHEIDE et Collaborateurs (105,108) qui effectuent la condensation de l'indolizine avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle et le phényl propiolate de méthyle selon le schéma suivant :



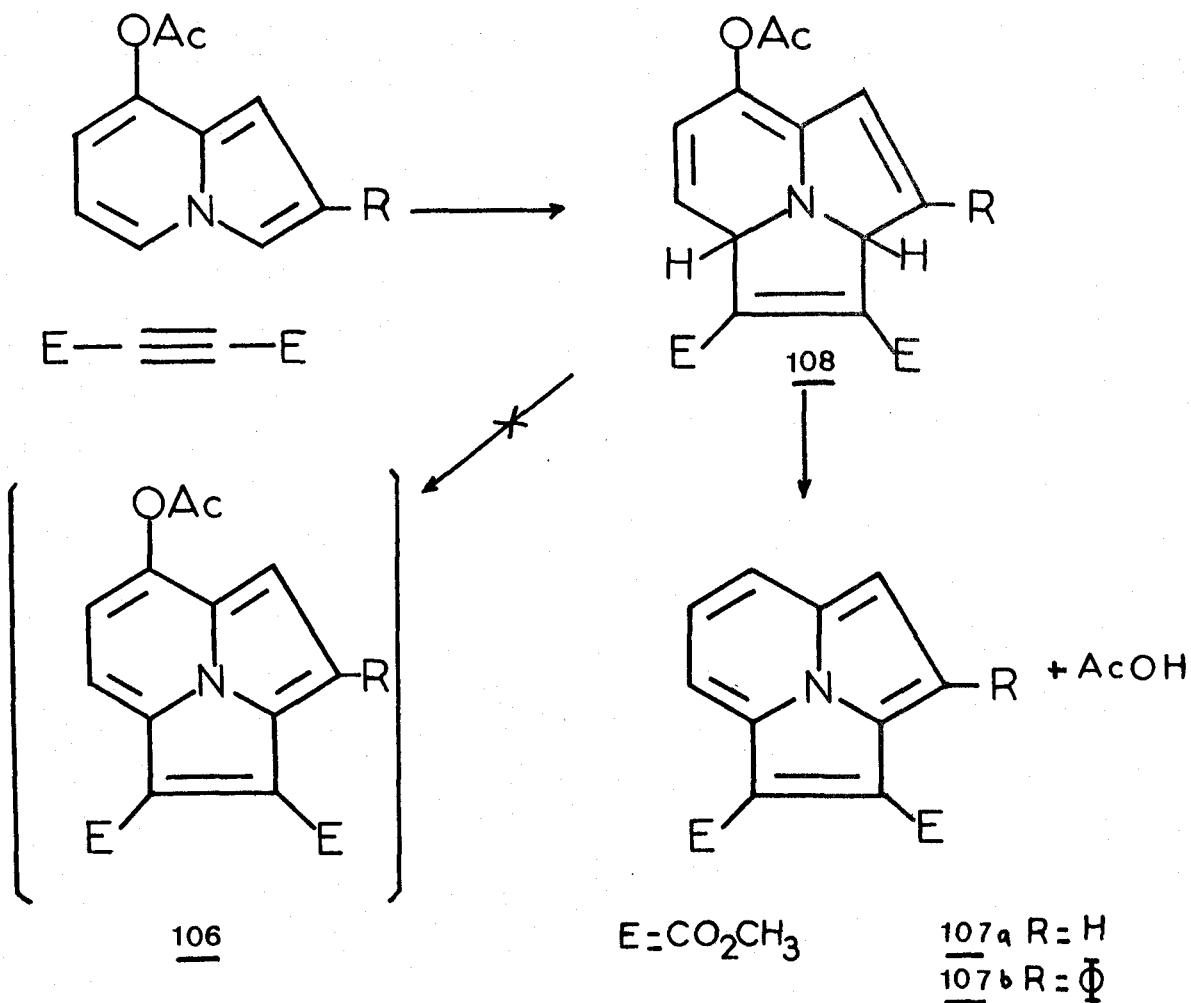
BOEKELHEIDE rend compte de la réaction en supposant une cycloaddition en deux étapes qui conduit à une dihydrocycloazine ; celle-ci s'aromatise par deshydrogénation effectuée par chauffage prolongé à reflux du xylène en présence de palladium sur charbon.

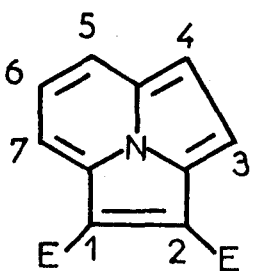
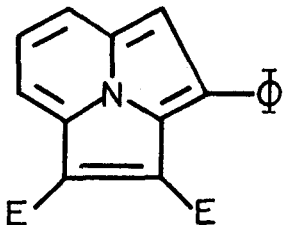


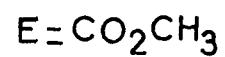
Par la suite, POHJALA (50, 45) a fait appel à un mécanisme de cycloaddition concerté de type $|8 + 2|$ sans pour autant exclure la possibilité d'une cycloaddition en deux étapes faisant intervenir un zwitterion intermédiaire.

Il nous a paru intéressant d'étudier la condensation de l'acétylène dicarboxylate de méthyle avec l'acétoxy-8 indolizine ainsi qu'avec la phényl-2 acétoxy-8 indolizine. On pouvait en effet escompter la formation de diméthoxycarbonyl-1,2 acétoxy-5 cycl|3,2,2|azine 106 éventuellement hydrolysable en phénol ; or les phénols dérivés de cyclazines sont inconnus.

En fait, la réaction effectuée dans les conditions décrites par BOEKELHEIDE pour l'indolizine elle-même (48 heures à reflux du xylène en présence de palladium sur charbon) nous a conduit à la diméthoxycarbonyl-1,2 cycl|3,2,2|azine 107 ; on obtient donc le même produit que lorsque la condensation est conduite avec l'indolizine, la réaction s'accompagnant d'une désacétoxylation.



	 $\underline{107}$	 $\underline{107}$
MeCO ₂	4, <u>s</u> , 3H	3,95, <u>s</u> , 3H
MeO ₂ C	4,08, <u>s</u> , 3H	4,00, <u>s</u> , 3H
H-4	7,25, <u>d</u> , 1H a*	en <u>m</u> avec H-6, H-7
H-3	7,52, <u>d</u> , 1H a*	-
H-5, H-6	7,50 < <u>m</u> < 8,00, 2H	7,30 < <u>m</u> < 8,60, 3H
H-7	8,30, <u>dd</u> , 1H a*	8,37, <u>dd</u> , 1H b*
Phényle	-	7,30 < <u>m</u> < 8,60, 5H
	a* $J_{3-4} = 4,75 \text{ Hz}$ $J_{5-7} = 1,7 \text{ Hz}$ $J_{6-7} = 7 \text{ Hz}$	b* $J_{5-7} = 3,4 \text{ Hz}$ $J_{6-7} = 6,8 \text{ Hz}$



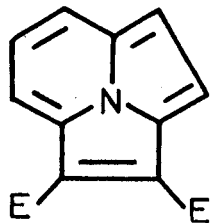
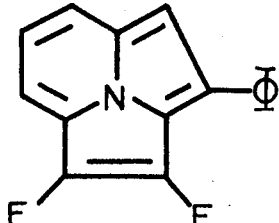
Cette perte d'acide acétique assure alors l'aromatisation du dérivé dihydro 108 résultant de la cycloaddition au lieu de la déshydrogénation qui intervient dans le cas de la condensation avec l'indolizine et qui, elle, nécessitait l'intervention du palladium sur charbon comme catalyseur.

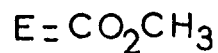
Effectivement, nous avons obtenu exactement les mêmes résultats en opérant la réaction à reflux du xylène en l'absence de catalyseur. On peut même la réaliser à température ambiante et avec un bon rendement (82 %), mais avec un temps de réaction prolongé à 20 jours.

2°/ STRUCTURE

Nous avons reproduit dans le tableau ci-contre les valeurs des déplacements chimiques de la diméthoxycarbonyl-1,2 cycl|3,2,2|azine 107a et de la diméthoxycarbonyl-1,2 phényl-3 cycl|3,2,2|azine 107b observés en spectrographie RMN en solution dans $CDCl_3$.

Ces résultats sont en bon accord avec les valeurs obtenues en solution dans CCl_4 à dilution infinie, par BOELKELHEIDE (109), JACKMAM (110) et NITYA ANAND (111) pour ces deux composés, valeurs reproduites dans le tableau ci-après.

	 <u>107</u>	 <u>107</u>
CO ₂ Me		
CO ₂ Me		
H-3	7,63	-
H-4	7,25	6,97
H-5	7,84	7,69
H-6	7,69	7,69
H-7	8,30	(R=Φ) : 8,36 ; (R=Me) : 8,24
couplages	$J_{3-4} = 4,2 \text{ Hz}$ $J_{5-6} = J_{-7} = 8,0 \text{ Hz}$	

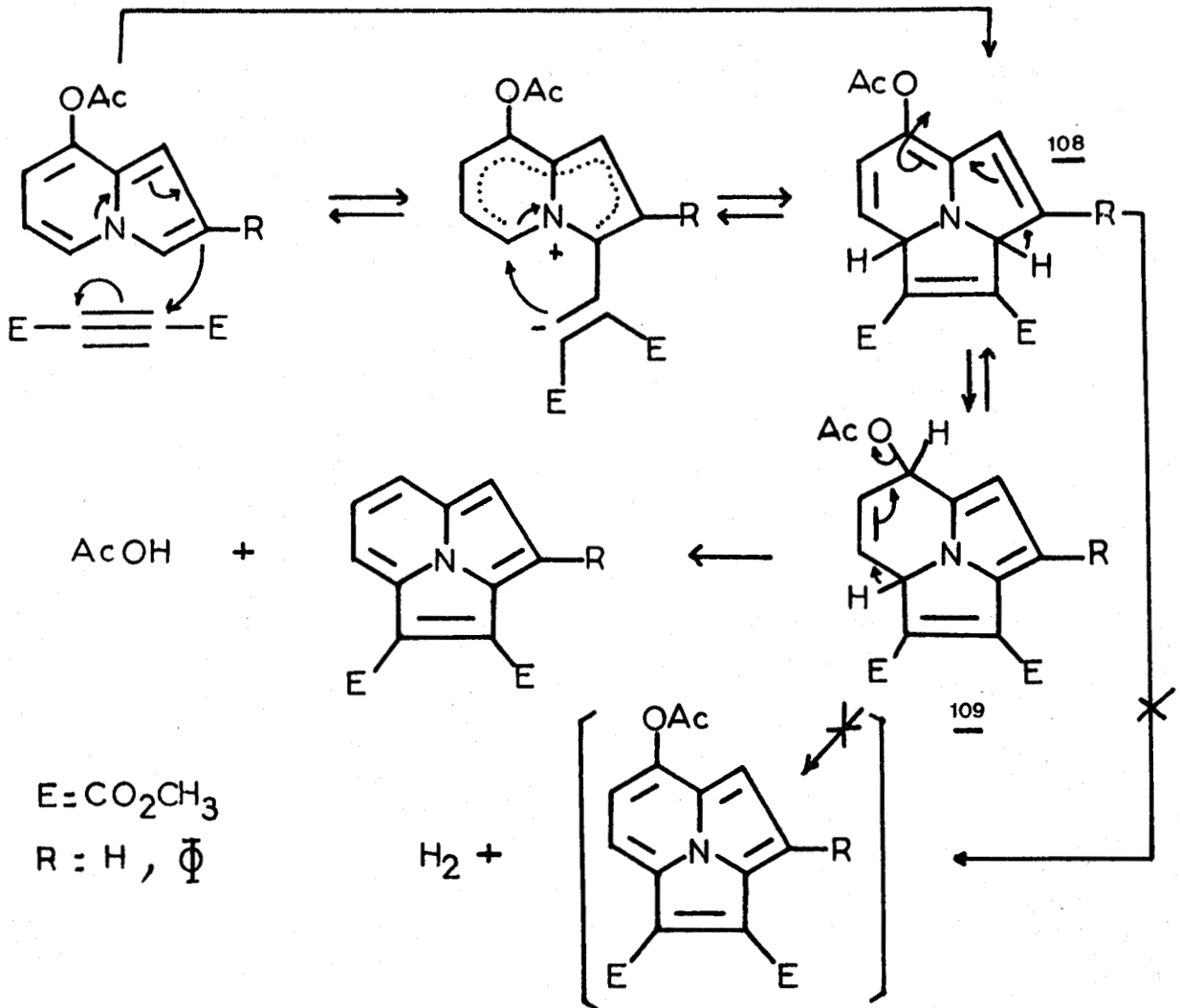


De plus, l'analyse centésimale et la détermination de la masse en spectrométrie de masse montre que nous sommes bien en présence de diméthoxycarbonyl-1,2 cycl[3,2,2]azine et non de son dérivé acétoxylé en -5, pour lequel nous aurions observé un pic moléculaire de masse 315 au lieu de 257 effectivement obtenu. De même, le dérivé substitué par

un groupe phényle en -3 conduit à pic moléculaire de masse 333 incompatible avec celle d'un dérivé acétoxylé ($M^{+} = 391$).

3°/ MÉCANISME DE LA RÉACTION

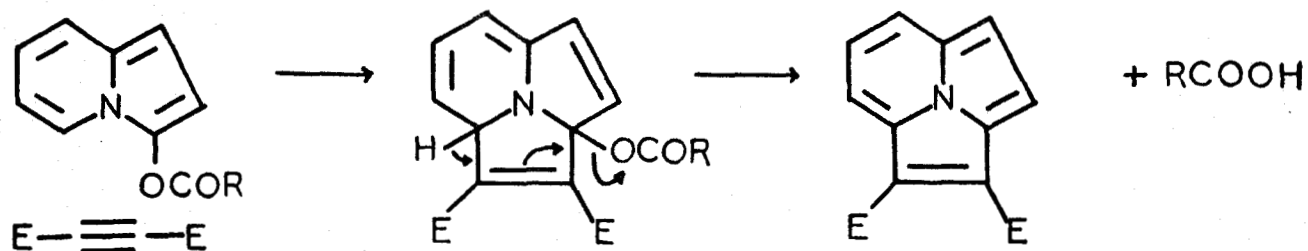
Le mécanisme suivant peut alors être envisagé :



La première étape conduit à l'adduit dihydrohétéroaromatique 108 soit par l'intermédiaire d'un zwitterion, soit par cycloaddition concertée de type $|8+2|$ - processus permis par voie thermique d'après les règles de symétrie (112) - .

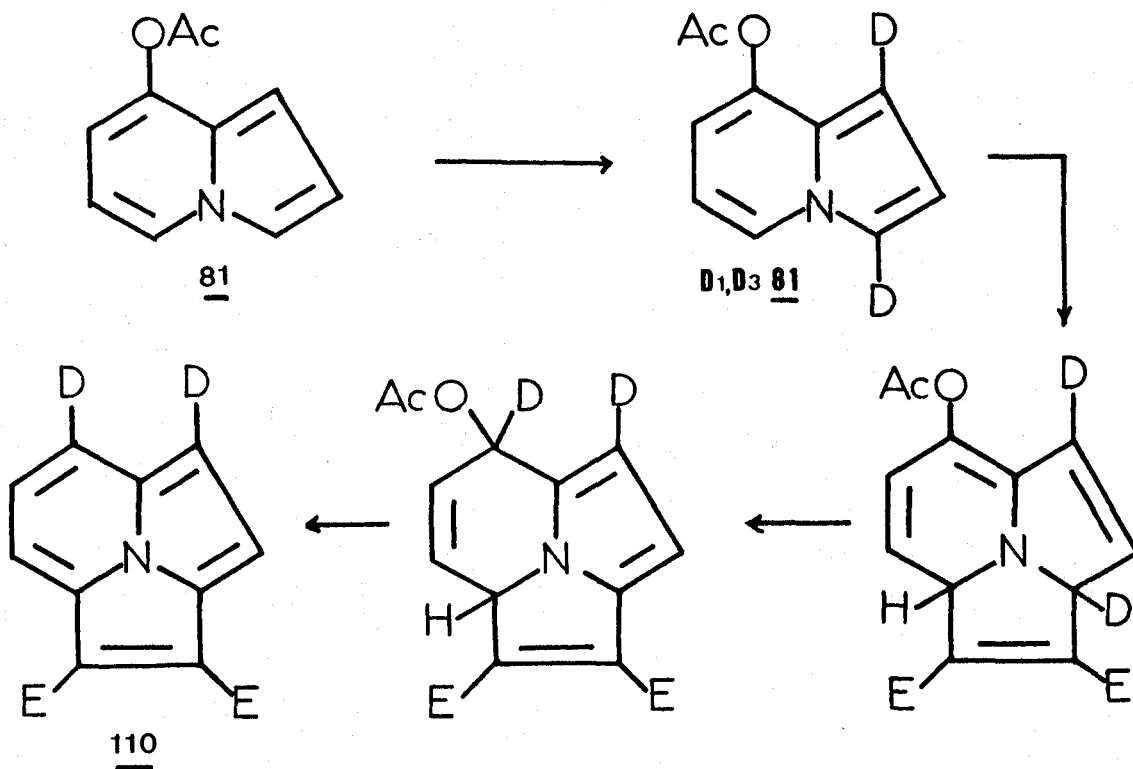
Ce dérivé de cycloaddition pourrait alors subir une deshydrogénation aromatisante comme dans le cas de l'adduit dérivé de l'indolizine même : celle-ci ne semble pas se produire puisque nous n'avons pu isoler le dérivé acétoxylé correspondant 106. Par contre, on observe une élimination d'acide acétique, dont on peut rendre compte en envisageant une transposition sigmatropique $-1,5$ d'hydrogène conduisant à l'intermédiaire 109 qui subit ensuite une élimination $-1,4$ d'acide acétique. Un tel processus serait alors favorisé par rapport à la deshydrogénation dans la mesure où le groupe acétoxy est un bien meilleur nucléofuge que l'atome d'hydrogène.

A l'appui de cette interprétation, on peut signaler que KANEMASA et Collaborateurs (102) font également appel à une transposition sigmatropique $-1,5$ pour rendre compte de la structure de l'adduit tétrahydroaromatique isolé lors de l'action de diverses indolizines sur les maléates de méthyle ou d'éthyle (cf. page 112). Par ailleurs, POHJALA (50) observe également une élimination d'acide acétique ou propionique lors de la condensation de divers philodiènes avec des acyloxy-3 indolizines. Dans ce cas, le groupe acyloxy est en position $-2a$ de sorte que l'élimination $-1,4$ avec l'hydrogène en $-7a$ peut s'effectuer directement sans qu'une migration d'hydrogène n'intervienne.



Afin de prouver ce mécanisme on pouvait envisager d'effectuer la condensation avec l'acétoxy-8 deutério-3 indolizine : la transposition sigmatropique-1,5 précédemment évoquée suivie d'élimination d'acide acétique conduirait alors à la deutério-5 cyclazine. Toutefois comme nous le verrons par la suite la deutérioration de l'indolizine en milieu acide touche simultanément la position -1 et -3.

Aussi avons-nous préparé l'acétoxy-8 dideutério-1,3 indolizine, qui opposée à l'acétylène dicarboxylate de méthyle nous a effectivement conduit à la cyclazine deutériée 110 ayant incorporé le deutérium au niveau du carbone initialement porteur du groupe acétoxy, conformément au schéma suivant :



4°/ SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DEUTÉRIÉS

L'échange hydrogène-deutérium a été décrit dans le cas de l'indolizine (95, 96, 112) ; il se produit en milieu acide à température ambiante et affecte les sommets -1 et -3 conduisant à la dideutério-1,3 indolizine. Nous avons repris les conditions données dans la littérature (action de DCl dans D₂O, DCl étant produit in situ par hydrolyse de POCl₃), mais en opérant en deux étapes successives, car un seul traitement ne conduit pas à une deutération complète. En effet, un premier traitement nous fournit avec un rendement de 70 % un mélange dont la composition, déterminée par RMN est la suivante :

- 64 % de dideutério-1,3 acétoxy-8 indolizine
- 21 % de deutério-3 acétoxy-8 indolizine
- 18 % de deutério-1 acétoxy-8 indolizine.

Un second traitement effectué sur ce mélange conduit, avec un rendement de 80 % au composé dideutério-1,3 acétoxy-8 indolizine dont la bi-deutération peut être considérée comme complète d'après l'analyse RMN reproduite ci-après.

On note en particulier l'absence du signal du proton H-3 qui donnait lieu dans l'acétoxy-8 indolizine à un signal bien séparé à 7,31 ppm ; la disparition du proton H-1 est vérifiée par l'intégration du massif à 6,41 ppm qui ne comprend plus que deux protons.

Toutefois, la condensation de ce dérivé dideutéié avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle ne conduit pas uniquement à la deutério-4,5 diméthoxycarbonyl-1,2 cyclazine escomptée. On obtient en fait, avec un rendement de 81 %, un mélange de composés dideutéié, mono-deutéiés et non-deutéié.

ppm	Multiplicité	Attribution
2,28	<u>s</u> , 3H	O-Ac
6,41	<u>AB</u> d'un ABX , 2H $J_{AX} : J_{5-6} : 6 \text{ Hz}$ $J_{BX} : J_{5-7} : 1,5 \text{ Hz}$ $J_{AB} : J_{6-7} : 7 \text{ Hz}$	H-6 et H-7
6,75	<u>s</u> , 1H	H-2
7,68	<u>dd</u> , 1H $J_{5-6} : 6 \text{ Hz}$ $J_{5-7} : 1,5 \text{ Hz}$	H-5

L'analyse RMN (tableau XII) permet difficilement d'évaluer les pourcentages respectifs de chaque constituant.

Ceci est dû, en particulier au fait que le signal d'un éventuel proton H-5 est confondu avec le signal du proton H-6 et se recouvre partiellement avec le signal du proton H-3. Toutefois de l'intensité relative du massif correspondant, on peut en déduire que la deutériation du sommet -5 n'atteint qu'environ 60 %. Par contre, l'apparition d'un signal pour le proton H-4 se produit dans une zone distincte de celle des autres signaux ; son intensité relative (environ 20 %) permet d'apprécier l'étendue de l'échange H-D affectant cette position.

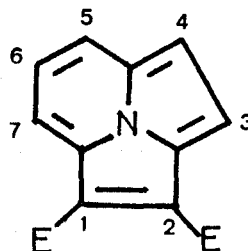


TABLEAU XII

δ ppm	Multiplicité	Attribution
4,05	<u>s</u> , 3H	E:CO ₂ Me
4,08	<u>s</u> , 3H	E:CO ₂ Me
7,25	<u>d</u> , 0,2 H	H-4
7,66	<u>s</u> , 0,8 H	H-3
7,52	<u>d</u> , 0,2 H	H-3
7,50-8,00	<u>m</u> , 0,4 H, 0,4 H	H-5 , H-6
7,75	<u>d</u> , 0,6 H	H-6
8,30	<u>d</u> , 0,6 H	H-7
8,30	<u>m</u> , 0,4 H	H-7

L'étude en spectrographie de masse permet de déterminer la proportion relative des dérivés dideutéié , monodeutéiés et non deutérié grâce aux intensités relatives des pics principaux (correspondants à la perte d'un groupe OCH₃) ou des pics moléculaires. Les résultats correspondants sont reproduits ci-après.

		Cyclazine	mélange obtenu
M ⁺	257	71,4 %	16 %
	258	10,8 %	66,4 %
	259	1,5 %	42,2 %
	260	-	8 %
	261	-	0,9 %
M ⁺ - CH ₃ O ⁺	226	100 %	25,8 %
	227	17,6 %	100 %
	228	1,8 %	63,5 %
	229	-	11,6 %
	230	-	1,2 %

Le calcul montre que le mélange à la composition suivante :

non deutérié : 14,2 %
monodeutérié : 57,0 %
dideutérié : 28,7 %

De ces études, on peut néanmoins conclure qu'il y a bien transfert de deutérium de la position -2a à la position -5 de la cyclazine obtenue, mais que des échanges D-H compliquent l'analyse du mécanisme en conduisant à des dérivés mono et même non deutériés.

Ces échanges feraient intervenir l'acide acétique libéré au cours de la réaction et affecteraient aussi bien le dérivé indolizinique de départ que la cyclazine obtenue ; il est en effet connu (109, 110) que les cyclazines donnent lieu à des réactions d'échange d'hydrogène en milieu acide portant précisément sur les sommets -1 et -4.

Cette étude confirme donc, au moins partiellement, l'hypothèse du mécanisme avancé au sujet du transfert d'hydrogène-1,5.

CONCLUSION

La condensation de l'acétoxy-8 indolizine avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle se déroule suivant un mécanisme réactionnel différent de celui avancé pour la condensation effectuée au départ de l'indolizine ne comportant pas de substituant acétoxy en -8. La réaction ne demande ni catalyseur de deshydrogénation ni température élevée.

L'aromatisation procède ici par un transfert d'hydrogène 1-5 suivi de la désacétylation et non par deshydrogénation. Un tel mécanisme suppose une grande facilité de coupure de la liaison C - OAc, ce qui peut paraître surprenant compte tenu de la stabilité de la liaison C - O d'un phénol. Mais, on remarquera que cette coupure affecte non pas un ester de phénol mais son dérivé dihydro qui est ainsi rendu aromatique.

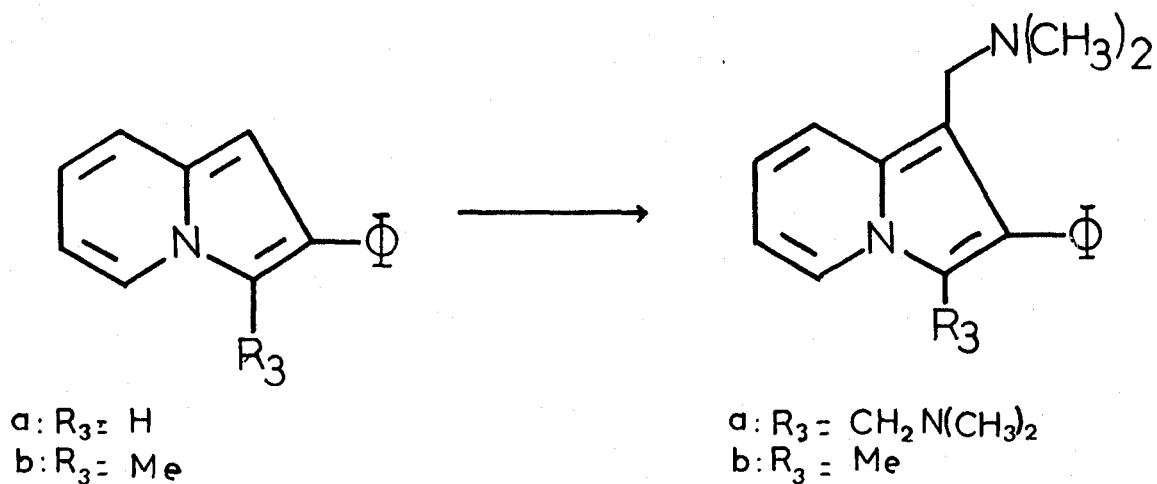
CHAPITRE TROISIEME

PREPARATION DE BASES DE MANNICH

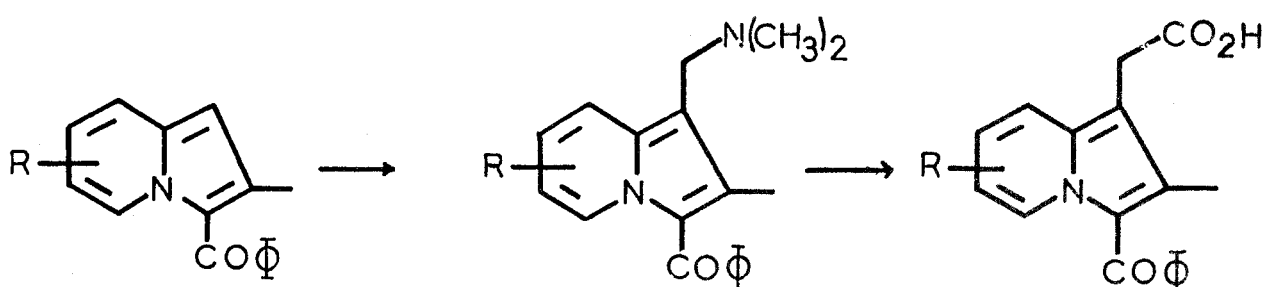
1°/ MÉTHODES DIRECTES

La préparation d'alkyl-indolizines est généralement effectuée au départ de dérivés pyridiniques dont le squelette est déjà substitué par le motif désiré. L'alkylation directe de l'indolizine par les iodures d'alkyle n'a été que rarement utilisée (8, 113; 114) ; elle conduit à des mélanges d'alkyl-1 et/ou -3 indolizines, le plus souvent avec un rendement médiocre.

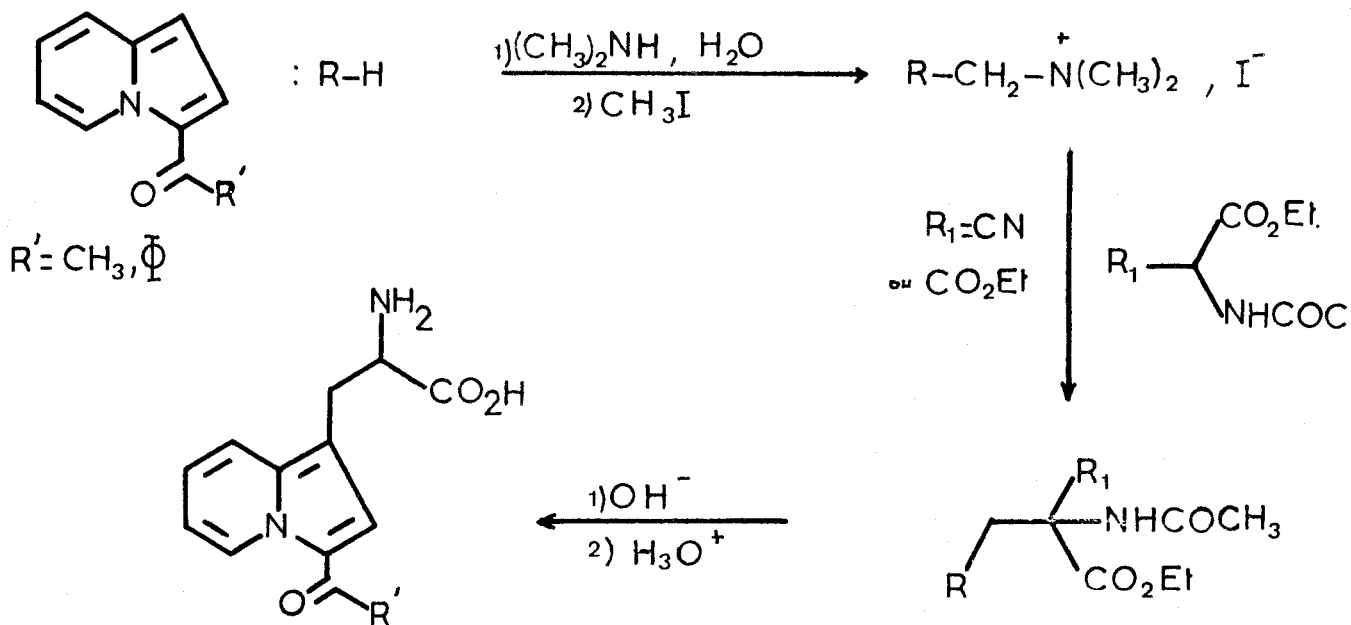
Par contre la réaction de MANNICH a reçu de nombreuses applications en série indolizinique. HARELL et DOERGE (115, 116) ont utilisé cette réaction pour préparer des indolizines à activité pharmacologique (dépresseurs du système nerveux central).



Tout comme en série indolique, la quaternarisation de la base de MANNICH indolizinique à l'aide d'iodure de méthyle suivie de l'action du cyanure de potassium conduit au nitrile correspondant hydrolysable en acide. C'est ainsi que sont préparés les acides indolizinyl-1 acétiques, lesquels présentent une activité analgésique (21).



De la même manière, l'indolizinyl-1 alanine a été obtenue selon le schéma suivant (117,118) :

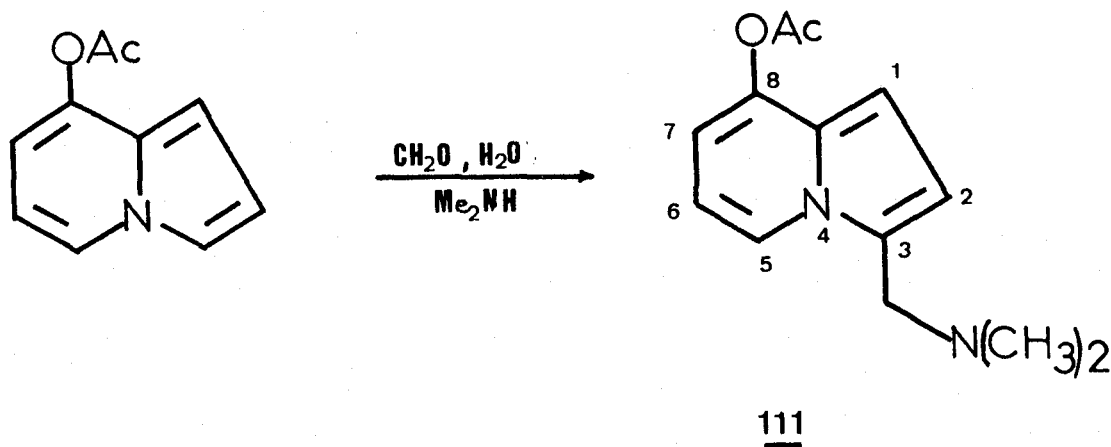


Les bases de MANNICH s'obtiennent dans les conditions classiques par action du formaldéhyde et de la diméthylamine en solution aqueuse à froid ou à reflux.

Les solvants mixtes ont parfois été utilisés ; DESCAMPS et Collaborateurs (119) préparent les diméthylaminométhyl-1 alkyl-2 nicotinoyl-3 indolizines par action à froid de la diméthylamine et du formol sur l'alkyl-2 indolizine en solution acétique. Les bases de MANNICH sont ainsi obtenues avec un rendement d'environ 50 %.

En appliquant ces méthodes au cas de l'acétoxy-8 indolizine et en opérant à la température ambiante, nous avons pu obtenir, à l'état brut, la diméthylaminométhyl-3 acétoxy-8 indolizine 111

Ce composé se présente sous forme d'une huile colorée, très instable qu'il ne nous a pas été possible de purifier : la chromatographie sur colonne se révèle inopérante et les essais de distillation se traduisent par une dégradation immédiate du composé. Il en est de même si l'on cherche à former un iodométhylate.



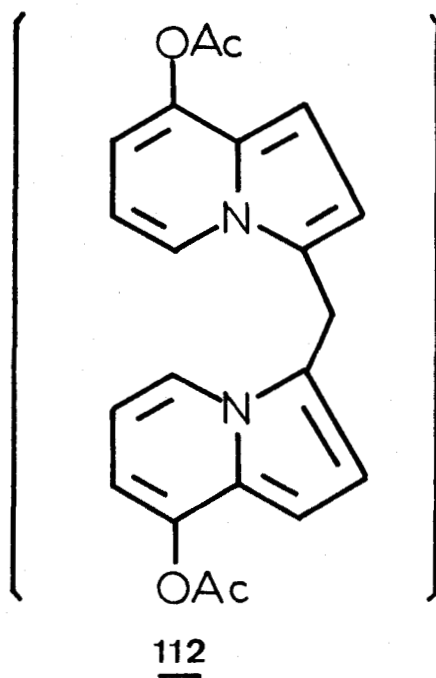
L'examen en spectrographie de RMN du produit brut fait apparaître la fixation en -3 du groupe alkyle.

δ	Multiplicité	Attribution
2,16	<u>s</u> , 6H	CH ₃ de N(CH ₃) ₂
2,31	<u>s</u> , 3H	CH ₃ de OAc
3,63	<u>s</u> , 2H	CH ₂ de -CH ₂ -N
6,66	<u>m</u> , 4H	H-2 , H-7 , H-6 et H-1
8	<u>m</u> , 1H	H-5

On note la disparition à $\delta = 7,14-7,31$ ppm du signal du proton H-3 tandis que le signal du proton H-5 est légèrement déblindé ($\delta = 8$ ppm au lieu de 7,76 ppm). De plus, l'intégration relative des protons indoliziniques, du groupe acétoxy et du groupe diméthylaminométhyle est en accord avec la structure, ce qui permet d'exclure la formation d'un dérivé résultant d'une condensation plus complexe comme 112.

Ce résultat fait apparaître la sélectivité de la réaction de MANNICH qui affecte ici la position -3, plus réactive que la position -1.

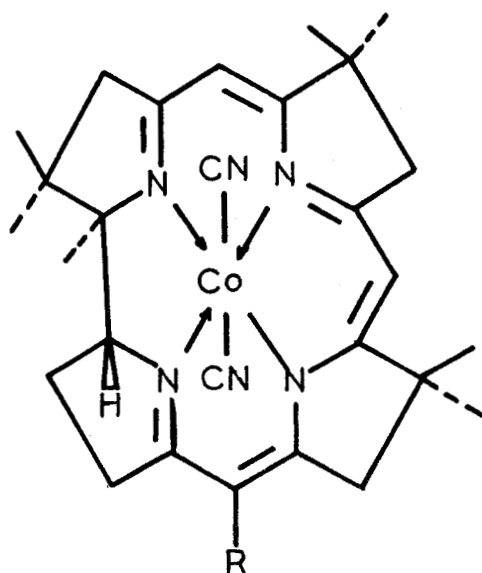
Mais, devant l'échec des méthodes de séparation, nous nous sommes attachés à obtenir ces composés dans des conditions douces



et si possible sous forme d'un dérivé cristallisant au sein du milieu réactionnel ; ceci fait l'objet du second paragraphe.

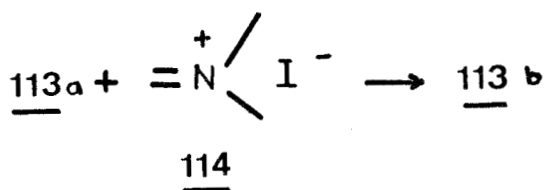
2°/ MÉTHODES INDIRECTES

C'est récemment que SCHREIBER (120) a pu préparer la base de MANNICH de la dicyano (III) heptaméthyl-1,2,2,7,7,12,12 corrine 113 par action de l'iodure de diméthyl méthylène immonium 114 dans le dichlorométhane avec un rendement de 85 %. On remarquera la sélectivité de ce réactif sensible aux effets stériques.

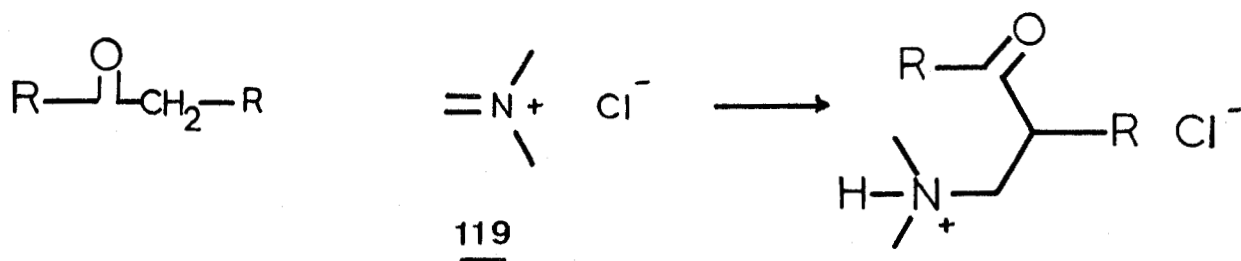


113 a R = H

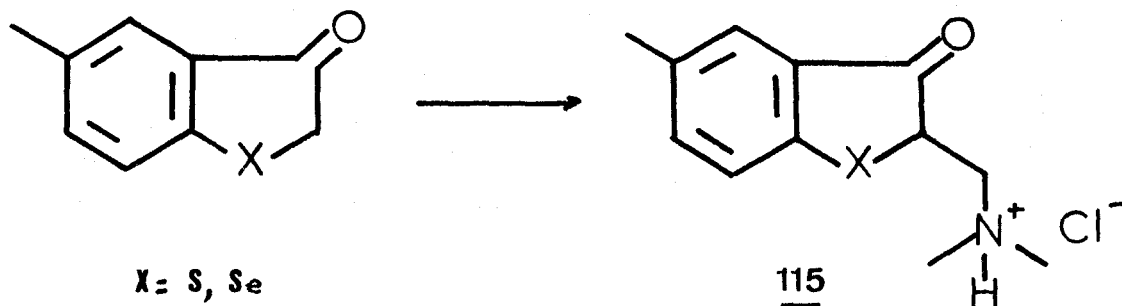
113 b R = CH₂ N(CH₃)₂



De même, KINAST (121) a mis à profit ce réactif, sous forme de son chlorhydrate, pour l'obtention d' α -aminométhyl cétones ou aldéhydes. Les rendements sont généralement bons et très supérieurs à ceux observés dans les conditions classiques de la réaction de MANNICH. De plus, la réaction, rapide même à froid, est applicable aux cétones stériquement encombrées (121), ce qui montre la grande réactivité de ce sel d'immonium.



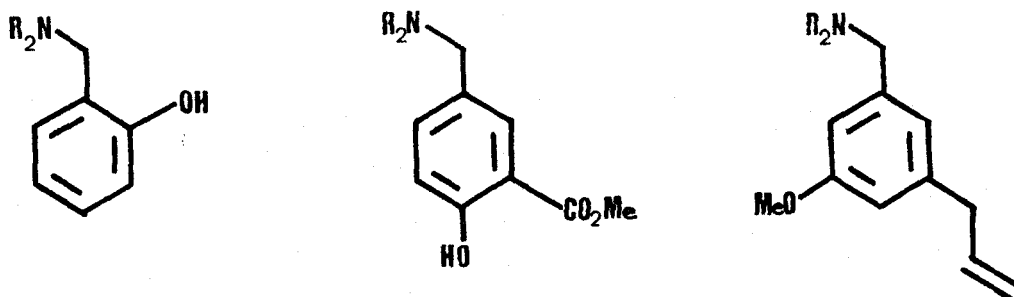
SCHAEFFER (122) a repris cette méthode pour préparer des bases de MANNICH très instables 115 par aminométhylation d'hétérocycloalkanones par les chlorures de *N,N*-dialkyl méthylène immonium.



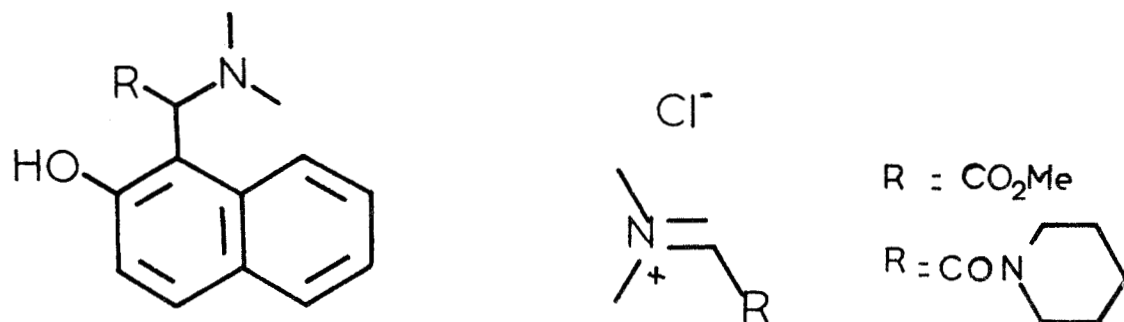
C'est ainsi que si la réaction de MANNICH est efficace dans le cas de 2H-benzo|b|furannone-3, elle ne l'est plus pour les hétérocycles soufrés et séléniés correspondants qui conduisent alors à des dérivés de dimérisation et polymérisation. L'emploi de sels d'immonium permet par contre la généralisation de la réaction à l'ensemble de la série.

La chimie des sels d'immonium a été développée par BOHME depuis quelques années (123) qui a notamment étudié son utilisation dans l'aminométhylation de composés aromatiques.

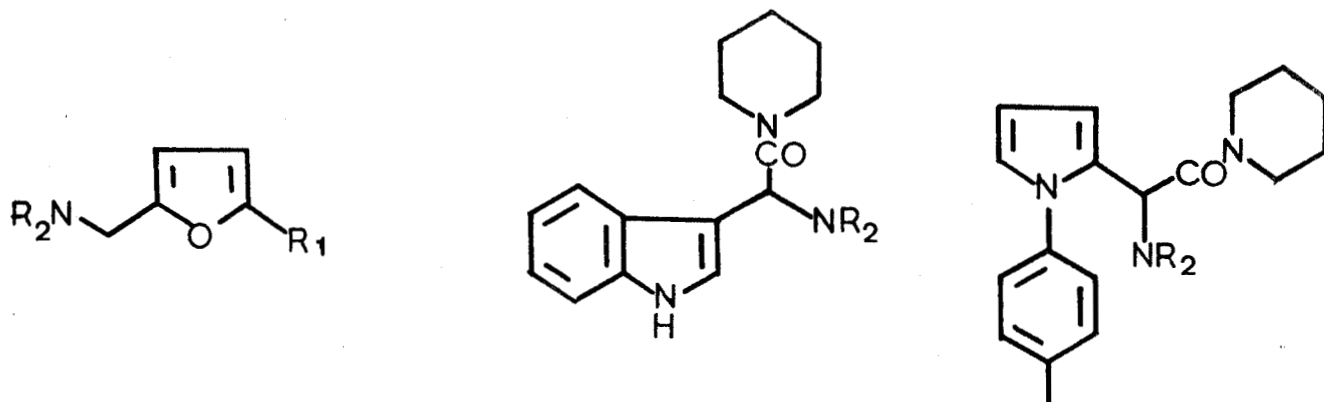
En ce qui concerne les dérivés benzéniques, on obtient par cette méthode les bases de MANNICH de phénols ou d'éthers de phénols divers (123, 124). La réaction a été utilisée au départ de phénates dans le dioxanne, de phénols en solution dans l'éther en présence de triéthylamine ou même dans le chlorure de méthylène ou l'acétonitrile sans accepteur de proton. Les divers composés suivants sont ainsi obtenus :



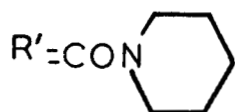
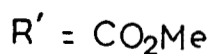
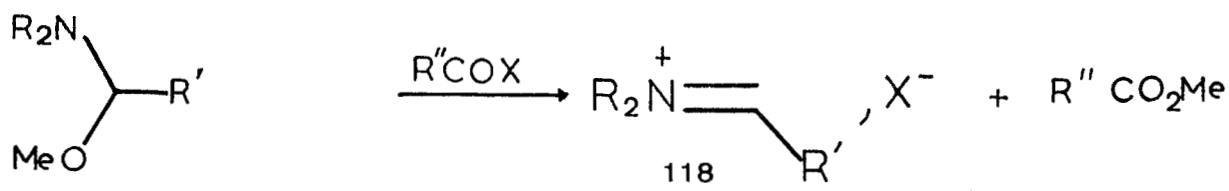
La méthode peut être étendue à des sels d'immonium fonctionnalisés permettant ainsi l'obtention de bases de MANNICH à fonction ester ou amide (124).



Les sels de méthylène immonium ont été également utilisés en série hétérocyclique (124,125). On peut ainsi obtenir à partir du furanne, de méthyl-2 furanne, de l'indole et du para-tolyl-1 pyrrole les composés suivants :



On obtient ainsi des sels d'immonium plus complexes du type 118 au départ de l'ester méthylique de l'acide α -dialkylamino α -méthoxy acétique ou de son amide.



2. SYNTHÈSE

- a) Chlorhydrate de N,N-diméthyl méthylène immonium 119 et de morpholino méthylène immonium 120.

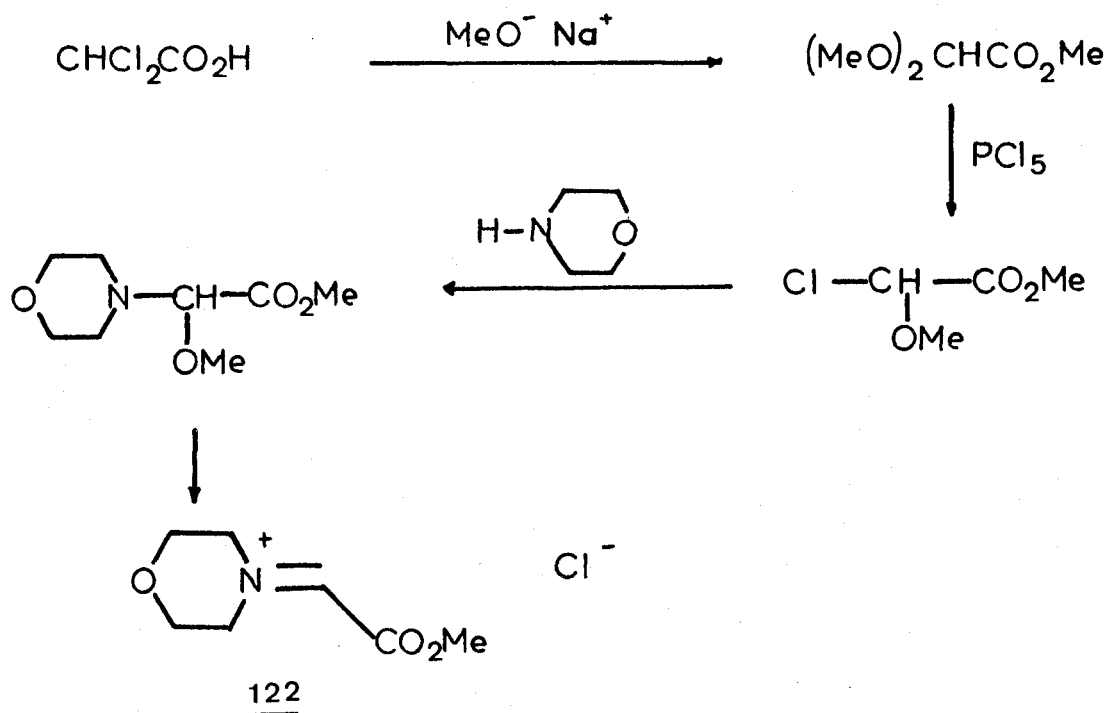
L'aminal bis-morpholino méthane 121 a été préparé avec un rendement de 66 % selon SCHAEFFER (122) par condensation de la morpholine et du trioxyméthylène en solution benzénique avec entraînement azéotropique de l'eau formée.

Le bis-N,N-diméthylamino méthane est commercial.

La réaction de formation de l'immonium a été réalisée par action du chlorure d'acétyle en solution étherée à froid. Il précipite un solide blanc, très hygroscopique mais qui se conserve très bien sous azote sec. Ces deux composés ont été utilisés sans purification préalable. Le rendement est quantitatif.

b) Chlorhydrate de morpholino méthoxycarbonyl
méthylène immonium 122.

Le schéma réactionnel est le suivant :

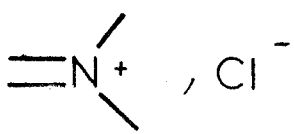
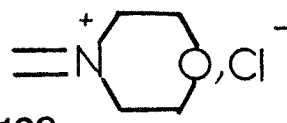
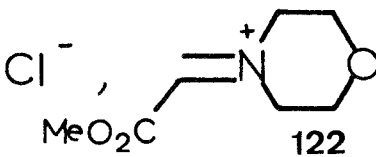


L'action du méthylate de sodium sur l'acide dichloroacétique fournit l'ester méthylique de l'acide diméthoxyacétique (71 %) qui par addition de PCl_5 conduit à l'ester méthylique de l'acide α -chloro α -méthoxy acétique. L'addition de morpholine à ce dernier dans l'éther de pétrole permet d'obtenir l'O-N acétal correspondant (60 %). Le sel d'immonium est obtenu selon GROSS et Collaborateurs (127) par addition de SOCl_2 à l'O-N acétal en solution étherée avec un rendement quantitatif.

Ce sel très hygroscopique est employé immédiatement pour la réaction de condensation, il se conserve néanmoins facilement sous azote.

B) SYNTHESES REALISEES

Nous avons fait réagir l'acétoxy-8 indolizine et l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine avec les différents sels d'immonium précédents. Le tableau ci-dessous résume les modifications que nous avons apportées au mode opératoire pour tenir compte des différences de réactivités observées et précise la nature sous laquelle les produits résultants peuvent être isolés.

	<u>119</u> 	<u>120</u> 		<u>122</u>	
Indolizine	Acétoxy-8	Acétyl-3 Acétoxy-8	Acétoxy-8	Acétyl-3 Acétoxy-8	Acétoxy-8 Acétyl-3
Durée et Température	6 h à 20°C	1 h à 80°C	10mn à 20°C	10mn à 60°C puis 12h à 20°C	10 mn à 20°C
Rdt %	100 %	82 %	69 %	100 %	100 %
Obtention de la base libre en solution	Neutralisation par Na ₂ CO ₃ solide d'une suspension du chlorhydrate	Solution aqueuse puis addition de Na ₂ CO ₃ suivie d'extraction au chloroforme	<i>idem</i> à <u>123</u>	<i>idem</i> à <u>125</u>	Extraction directe au chloroforme de la solution aqueuse
Isolement de la base libre	huile instable	non isolable	F = 109°C Rdt = 94%	non isolable	non isolable
N° Chlorh. Obtenus	<u>123</u>	<u>125</u>	<u>124</u>	<u>126</u>	<u>127</u>

Nous n'avons pu isoler la base de MANNICH à l'état cristallisé que dans un seul cas. Dans un autre cas, l'évaporation de la solution conduit à une huile instable qui ne peut être conservée du fait de sa polymérisation rapide. Dans tous les autres cas, la polymérisation s'observe dès que l'on concentre la solution au sein de laquelle la base a été libérée.

C. STRUCTURE DES PRODUITS OBTENUS

1. ETUDE RMN

Les résultats de l'étude RMN figurent dans les tableaux suivants (tableau XIII et tableau XIV). Les spectres des chlorhydrates ont été enregistrés dans D_2O et les spectres des bases libres dans $CDCl_3$.

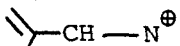
L'analyse des spectres obtenus permet de tirer les conclusions suivantes :

- Les bases de MANNICH dérivées de l'acétoxy-8 indolizine résultent d'une substitution en -3. En effet, on note dans le spectre des bases libres la disparition à 7,3 ppm du signal du proton H-3 et l'existence d'un couplage de type zig-zag entre H-1 et H-5 montrant que la position -1 n'a pas été substituée.

- Les bases de MANNICH dérivées de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine correspondent à une substitution en -1. Le résultat est confirmé par la disparition du signal du proton H-1



TABLEAU XIII

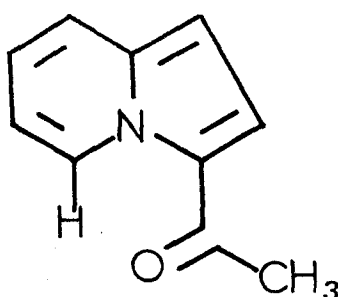
	<u>123</u>	<u>124</u>	<u>125</u>	<u>126</u>	<u>127</u>
OCOCH ₃	2,42, <u>s</u>	2,36, <u>s</u>	2,60, <u>s</u>	2,40, <u>s</u>	2,55, <u>s</u>
COCH ₃	-	-	2,74, <u>s</u>	2,53, <u>s</u>	2,65, <u>s</u>
CH ₃ ⁺ CH ₂ ⁺	2,82, <u>s</u>	3,16 < <u>m</u> < 3,46	2,90, <u>s</u>	3,1 < <u>m</u> < 3,53	3,30 < <u>m</u> < 3,6
CH ₂ O	-	3,7 < <u>m</u> < 4,03	-	3,80 < <u>m</u> < 4,17	3,6 < <u>m</u> < 3,8
CO ₂ Me	-	-	-	-	3,70, <u>s</u>
⊕NH échange avec D ₂ O	4,6, <u>s</u>	4,6, <u>s</u>	4,68, <u>s</u>	4,66, <u>s</u>	4,8, <u>s</u>
 CH — N [⊕]	4,68, <u>s</u>	4,63, <u>s</u>	4,40, <u>s</u>	4,4, <u>s</u>	5,73, <u>s</u>
H-1	6,5, <u>d</u> élargi	6,4 < <u>m</u> < 7,3	-	-	-
H-6	6,83, <u>m</u>		6,75, <u>dd</u>	6,6, <u>dd</u>	6,85, <u>dd</u>
H-7			7,30, <u>dd</u>	6,73, <u>d</u>	7,30, <u>t</u> élargi
H-2	7, <u>d</u>	-	7,8, <u>s</u>	7,53, <u>s</u>	7,98, <u>s</u>
H-5	8,1, <u>m</u>	8,16, <u>m</u>	9,05, <u>dd</u>	8,76, <u>d</u> élargi	9,38, <u>d</u> élargi
couplages	-	-	J ₅₋₆ : 7,5 Hz J ₆₋₇ : 8 Hz J ₅₋₇ : 1 Hz		

et du couplage avec le proton H-2 qui se présente alors sous forme d'un singulet.

- Dans les chlorhydrates, le site de protonation est l'atome d'azote de la fonction amine introduite par cette substitution. Ceci apparait nettement en comparant les spectres des bases libres et de leur chlorhydrate ; on observe pour ces derniers un déblindage de 0,5 à 1 ppm des groupes liés à l'azote.

- Une particularité concernant le déplacement chimique du proton H-5 mérite d'être signalée. Alors que pour les bases de MANNICH non acétylées en -3 ce proton présente sensiblement le même déplacement dans la base libre et dans son chlorhydrate, il est par contre fortement déblindé (de 0,5 à 1 ppm) dans les bases libres comparativement aux chlorhydrates correspondants. En fait, ce déblindage du proton H-5 s'observe généralement pour toutes les indolizines acylées en position -3. Si dans les bases libres le déplacement du proton H-5 est voisin de celui que présente l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (9,65 ppm), on observe un blindage important (de 0,5 à 1 ppm) lorsqu'on passe au chlorhydrate. On peut rendre compte de ce résultat en faisant appel à un phénomène de rotation restreinte au niveau du groupe acétyle en -3, qui serait influencé par la protonation de la fonction amine.

On peut en effet considérer que le déblindage du proton H-5 dans les acyl-3 indolizines serait dû à l'existence d'une conformation privilégiée qui placerait le carbonyle, dans le plan du cycle indolizinique (du fait de la conjugaison) et en position syn par rapport à H-5 (schéma X).



SCHEMA X



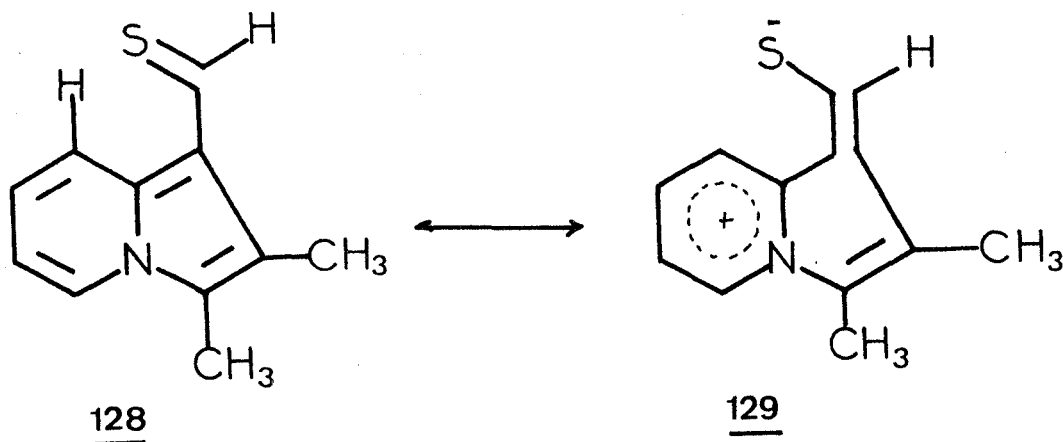
TABLEAU XIV

	<u>123'</u>	<u>124'</u>	<u>125'</u>	<u>126'</u>	<u>127'</u>
OCOCH ₃	2,42, <u>s</u>	2,36, <u>s</u>	2,73, <u>s</u>	2,41, <u>s</u>	2,45, <u>s</u>
COCH ₃	-	-	2,9, <u>s</u>	2,58, <u>s</u>	2,55, <u>s</u>
CH ₃ N CH ₂ N	2,30, <u>s</u>	2,40 < <u>m</u> < 2,55	2,43, <u>s</u>	2,30 < <u>m</u> < 2,6	2,30 < <u>m</u> < 2,70
CH ₂ O	-	3,65 < <u>m</u> < 3,85	-	3,66, <u>m</u>	3,90 < <u>m</u> < 4,2
CO ₂ Me	-	-	-	-	4, <u>s</u>
CH-N	3,70, <u>s</u>	3,75, <u>s</u>	3,96, <u>s</u>	3,75	4,75, <u>s</u>
H-1	6,40 < <u>m</u> < 6,70	6,35, <u>dd</u>	-	-	-
H-6		6,38 < <u>m</u> < 6,82	7,16, <u>m</u>	6,83, <u>m</u>	6,80 < <u>m</u> < 7,10
H-7			7,16, <u>m</u>	6,83, <u>m</u>	
H-2	6,75, <u>d</u>	6,63, <u>d</u>	7,73, <u>s</u>	7,3, <u>s</u>	7,75, <u>s</u>
H-5	8, <u>m</u>	8,16, <u>m</u>	10,1, <u>dd</u>	9,66, <u>dd</u>	9,84, <u>dd</u>
couplages observés		J ₁₋₅ : 0,8 Hz J ₁₋₂ : 4,2 Hz	J ₅₋₆ : 5,5 Hz J ₆₋₇ : 5,5 Hz J ₅₋₇ : 2,5 Hz		J ₅₋₆ : 6,5 Hz J ₅₋₇ : 2,1 Hz J ₆₋₇ : 6,5 Hz

Dans cette conformation le proton H-5 subirait de manière particulièrement intense l'effet de déblindage dû à l'anisotropie diamagnétique du carbonyle.

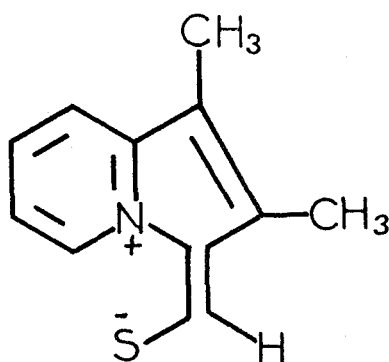
Une telle géométrie a été proposée pour rendre compte d'un déblindage semblable du proton H-5 dans les formyl-3 et thioformyl-3 indolizines et du proton H-8 dans les formyl-1 et thioformyl-1 indolizines (128). Une rotation restreinte a été plus particulièrement mise en évidence par une étude RMN à température variable dans le cas de la diméthyl-2,3 thioformyl-1 indolizine dont la conformation 128 est figée en dessous de 0°C.

Cette restriction à la libre rotation résulterait d'une contribution importante de la forme dipolaire 129 qui favoriserait la conformation *syn* par suite d'une attraction électrostatique entre les charges portées par l'atome de soufre et le cycle pyridinique.



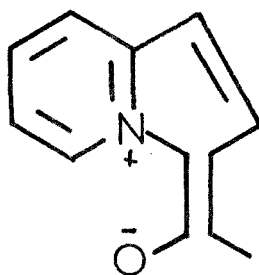
Pour ce dérivé, la coalescence résultant de l'isomérisation *syn* \rightleftharpoons *anti* s'observe à 22°C tandis que dans le cas des formyl-3 et thioformyl-3 diméthyl-1,2 indolizines elle ne se produit pas même à 120°C ; ceci traduit la stabilisation encore plus marquée de

la conformation *syn* de ces derniers composés dans lesquels on observe une plus grande proximité entre charges de la forme dipolaire.



130

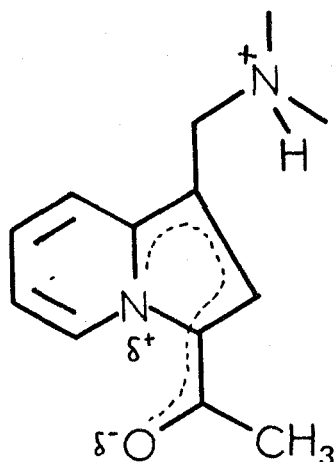
On peut considérer qu'une stabilisation semblable intervient pour favoriser la conformation *syn* des indolizines acétylées en -3 par suite d'une contribution importante de la forme dipolaire 131.



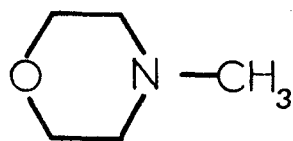
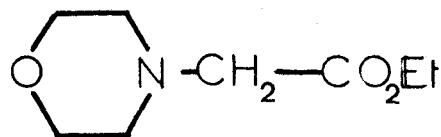
131

Dans le cas des bases de MANNICH libres, cette conformation *syn* serait toujours privilégiée ; on peut même admettre qu'elle est bloquée puisque les déplacements que nous observons pour le proton H-5 sont sensiblement les mêmes que dans le cas de la formyl-3 diméthyl-1,2 indolizine (δ 9,66 ppm). Le passage au chlorhydrate rétablirait l'échange entre conformères *syn* et *anti* en diminuant la stabilité relative du conformère *syn* : la contribution de la forme dipolaire,

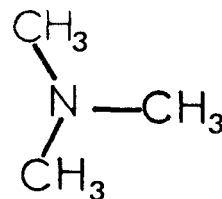
qui par attraction électrostatique entre la charge négative de l'oxygène et la charge positive du cycle pyridinique stabilisait la conformation *syn*, devient ici moins importante du fait de la présence d'un azote positif dans la chaîne en position -1. Ce dernier s'opposerait au développement d'une charge positive importante au niveau du cycle pyridinique.



Dans cette hypothèse, on doit s'attendre à ce que l'effet de blindage observé dans le chlorhydrate soit d'autant plus marqué que la basicité de la fonction amine introduite est plus grande ; effectivement, on note bien un accroissement du blindage dans l'ordre des basicités des amines suivantes prises comme références.



$pK_a = 7,38$

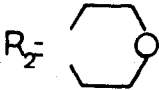
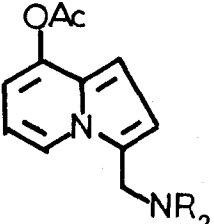
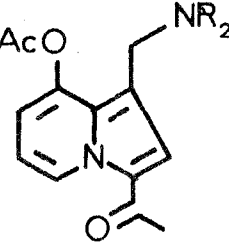
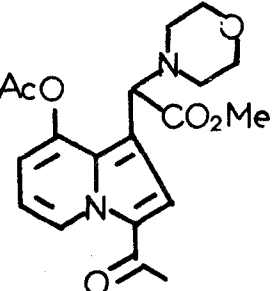


$pK_a = 9,8$

On peut confirmer cette hypothèse par les données en infrarouge qui montrent effectivement une conjugaison du carbonyle moins marquée dans les chlorhydrates des bases de MANNICH ($\nu_{C=O}$ 1635-1650 cm^{-1}) que dans l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine ($\nu_{C=O}$ 1620 cm^{-1}).

2. SPECTRES INFRAROUGES

Nous avons enregistré les spectres des chlorhydrates ainsi que celui de la seule base libre que nous avons pu isoler en pastille de KBr ; les principaux résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ R = CH ₃ 						
	base libre	HCl	HCl	HCl	HCl	
ν OAc	1760-1770	1765-1770	1770	1770	1770	
ν CO ₂ Me				1770	1770	
ν CO-3			1635	1650	1650	
ν NH [⊕]		2500-2680	2450-2630	2450-2800	2450-2800	
ν indolizine	1545-1550 1630-1635	1540-1545 1630	1540 masquée	1555 masquée	1555 masquée	

L'absorption du groupe acétate aromatique s'observe vers $1760-1770\text{ cm}^{-1}$; c'est également dans cette région que se situe celle de la fonction ester méthylique du composé 127 entraînant un élargissement de la bande d'absorption.

Par comparaison entre les spectres des différents composés, on attribue à la fonction acétyle en -3, la bande d'absorption intense à $1635-1650\text{ cm}^{-1}$. L'abaissement observé par rapport à l'absorption habituelle d'un carbonyle traduit une forte conjugaison avec le cycle indolizinique. Cette bande d'absorption masque l'une des bandes que l'on attribue au cycle indolizinique à 1630 cm^{-1} et qui est relativement faible. On observe par contre la seconde du cycle indolizinique beaucoup plus intense à $1540-1555\text{ cm}^{-1}$.

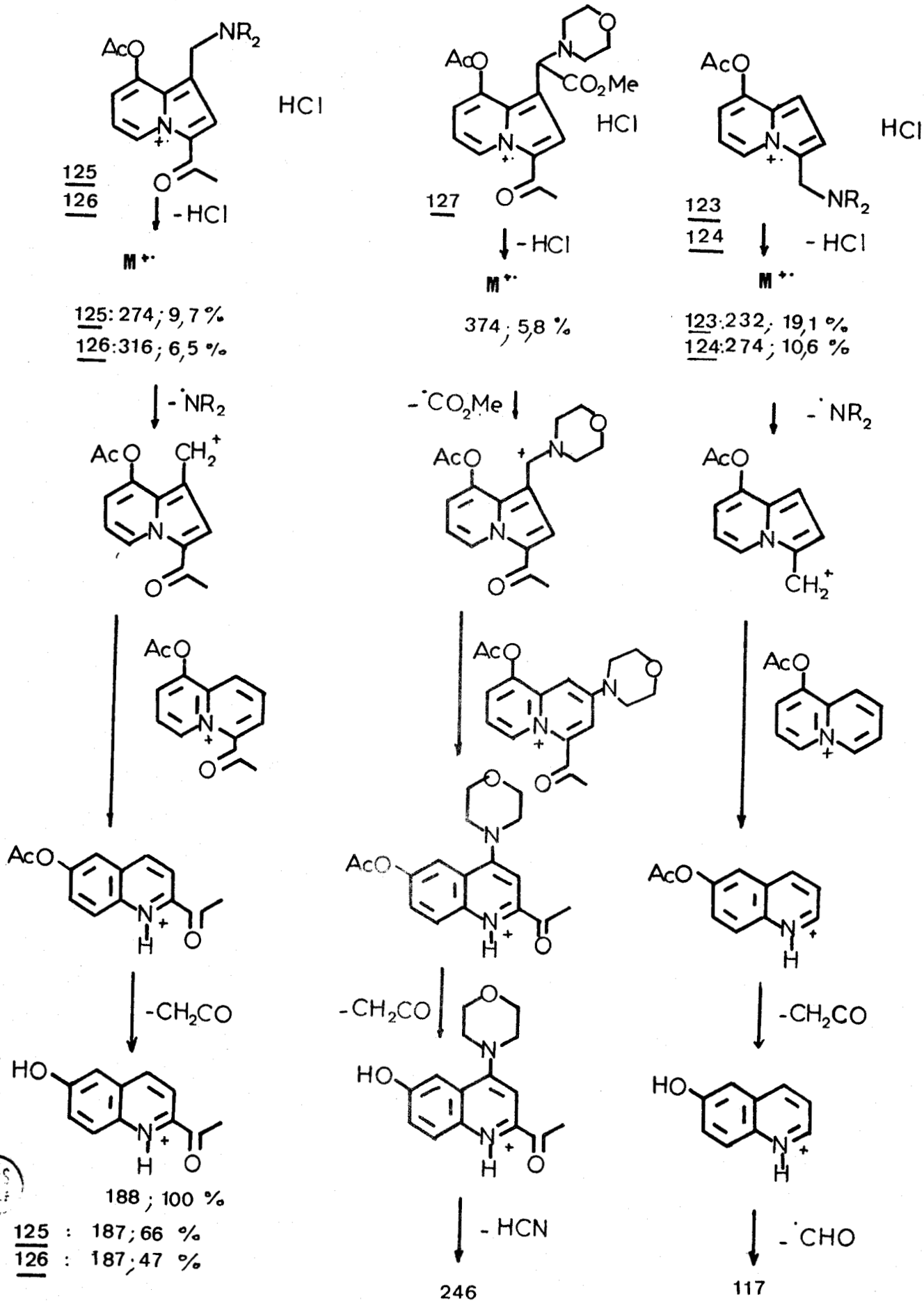
3. SPECTRES DE MASSE

Là encore, l'étude a porté sur les chlorhydrates et sur la seule base libre que nous avons pu isolée. Dans ce dernier cas, on constate l'identité des spectres de la base libre et de son chlorhydrate à l'exception des pics de masse 36 et 38 traduisant la perte d'acide chlorhydrique. De même pour les autres chlorhydrates, seul le pic moléculaire de la base libre est observable.

La dégradation de cette base libre (tableau XV) commence par la perte du fragment amine sauf pour 127 où l'on constate que le fragment de masse la plus élevée correspond à la perte du motif éthoxy-carbonyle. Une dégradation faible par perte du radical acétyle dans le cas d'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine est en outre observable.

L'ion de type benzylique résultant de la perte d'amine se réarrange alors en l'ion acétoxyquinolizinium puis quinolinium si

TABLEAU XV



BUS
LILLE

l'on admet une fragmentation analogue à celle déjà rencontrée dans le cas des méthyl-1, méthyl-2 et méthyl-3 indolizines (cf page 120).

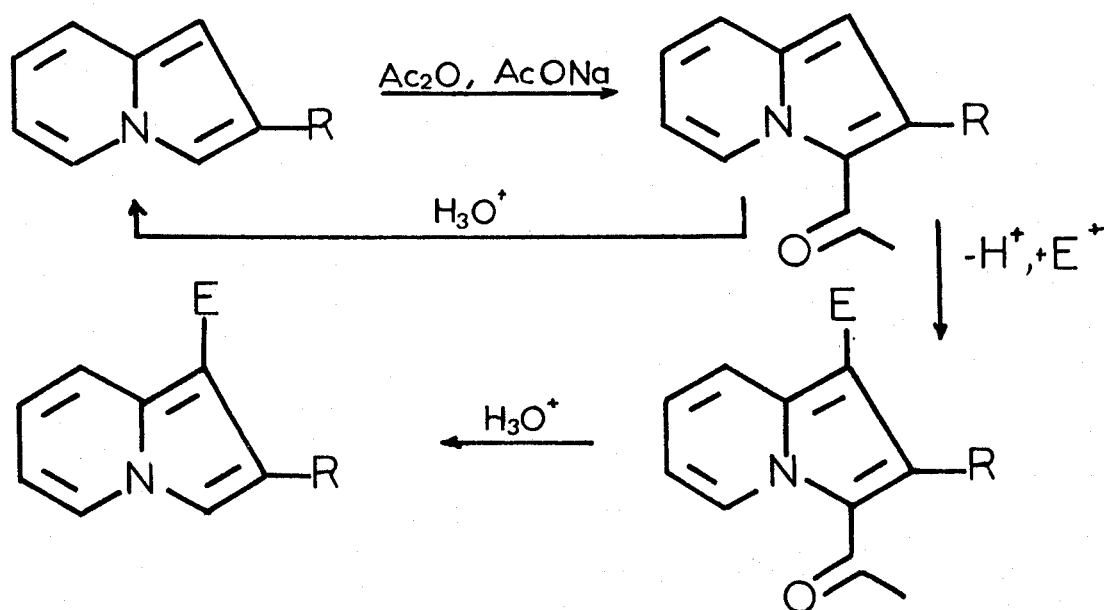
La fragmentation suivante correspond dans tous les cas à la perte de cétène : on observe alors l'ion hydroxyquinolinium correspondant qui constitue le pic principal (P) des spectres sauf dans le cas du dérivé 127. Ce pic est accompagné d'un pic P-1 dans le cas des dérivés 125 (47 %) et 126 (67 %) tandis que la fragmentation suivante correspond soit à la perte de HCN pour 127 soit à celle de CHO pour 123 et 124.

CHAPITRE QUATRIEME

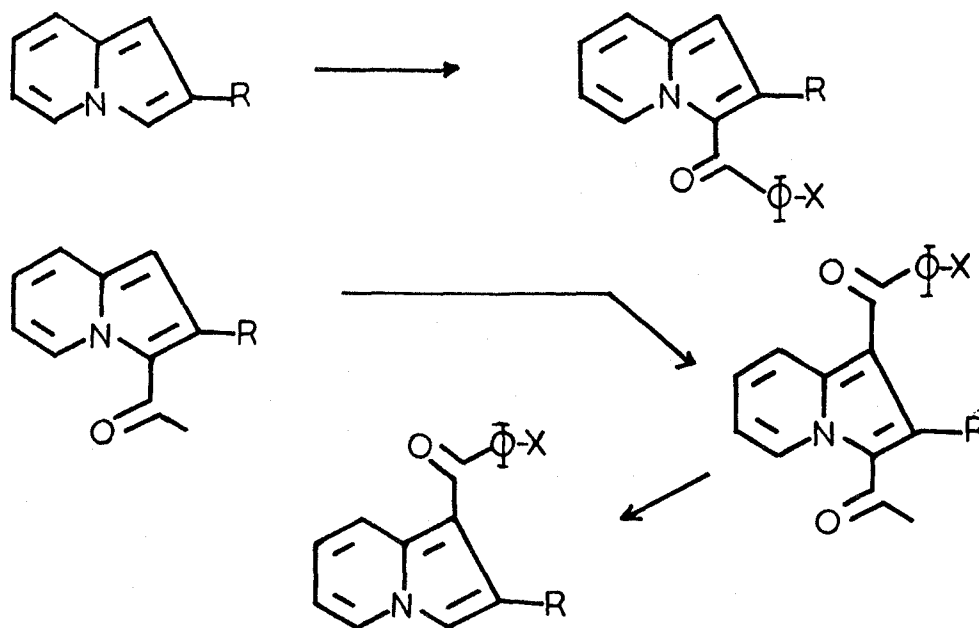
ACYLATION DE L'ACETOXY-8 INDOLIZINE

L'une des réactions les plus rencontrées en série indolizinique est l'acétylation du cycle indolizine réalisée par le mélange anhydride acétique - acétate de sodium à chaud (8). Cette réaction conduit sélectivement aux acétyl-3 indolizines lesquelles peuvent être facilement désacétylées par un court chauffage en milieu chlorhydrique concentré.

Aussi cette réaction d'acétylation est-elle couramment utilisée pour bloquer la position -3 qui est la plus réactive vis-à-vis des substitutions électrophiles. On peut alors réaliser ces dernières sélectivement en position -1 des acétyl-3 indolizines ; une désacétylation subséquente conduit au dérivé substitué en -1 dont la position -3 est libre pour d'éventuelles substitutions ultérieures.



DESCAMPS, CHARLIER et Collaborateurs (129) ont largement appliqué cette technique pour obtenir des aroyl indolizines fonctionnalisées destinées à des études pharmacologiques, dans lesquelles le groupe aroyle est introduit sélectivement soit en -3 soit en -1 selon le schéma suivant :

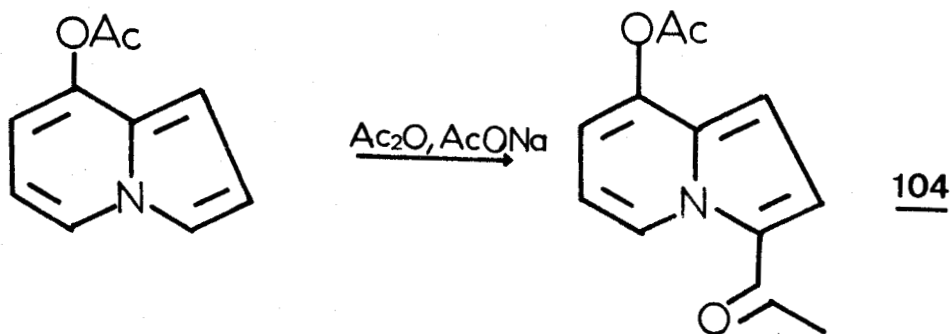


Dans le but de comparer la réactivité de l'acétoxy-8 indolizine au terme non acétoxylé, nous avons entrepris l'étude de son acylation.

1°/ SYNTHÈSE

A. ACETYLATION

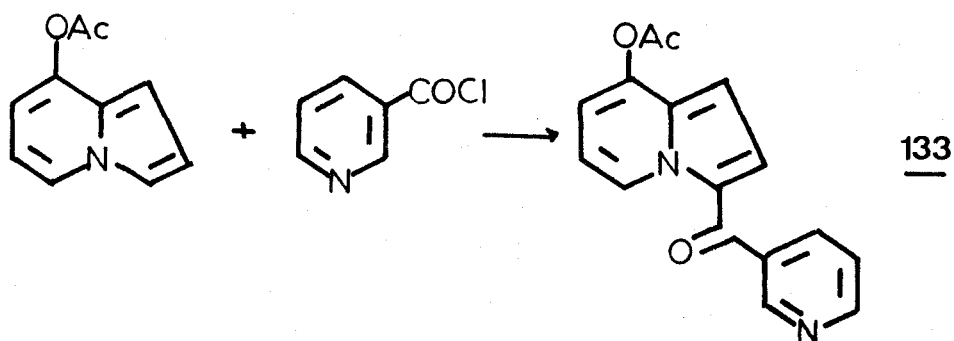
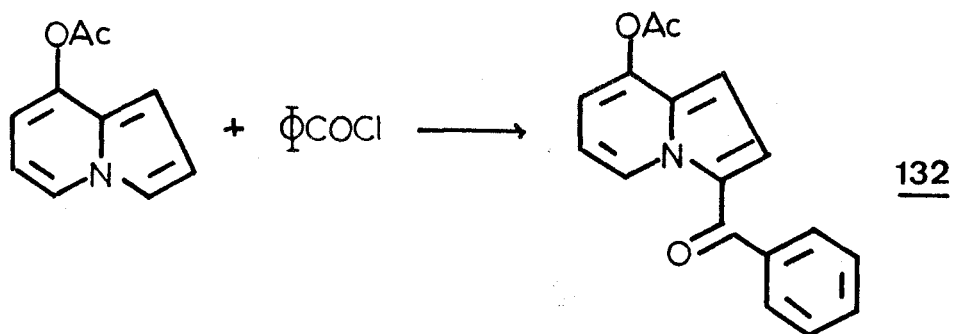
Dans les conditions classiques de BORROWS et HOLLAND (130) (chauffage à reflux du mélange anhydride acétique - acétate de sodium) l'acétoxy-8 indolizine conduit au dérivé acétylé en -3 avec un excellent rendement (97 %).



Les données spectrales, IR et RMN, en accord avec la structure normalement attendue figurent aux tableaux XVII, XVIII qui rassemblent les divers composés préparés dans ce chapitre.

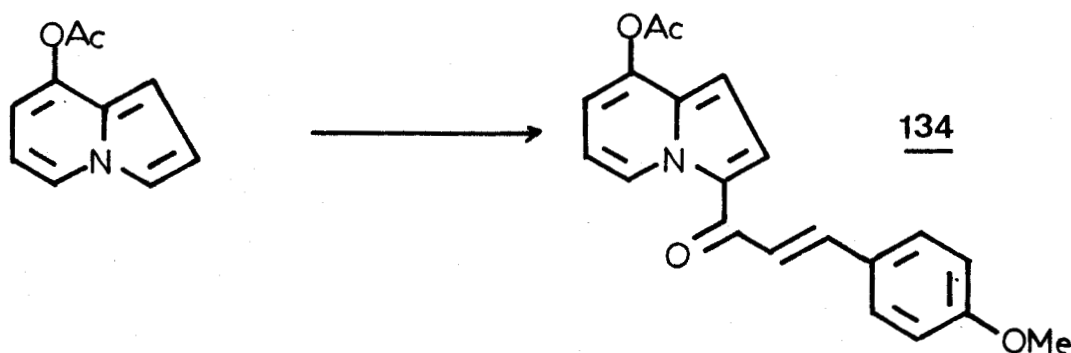
B. AROYLATION

La réaction du chlorure de benzoyle ou de nicotinoyle a été réalisée par DESCAMPS et CHARLIER (129) par action directe de ces réactifs en l'absence de base, l'indolizine jouant elle-même ce rôle. Pour notre part, nous avons préféré opérer en présence de triéthylamine ce qui nous a conduit à de meilleurs rendements pour la condensation du chlorure de benzoyle avec l'acétoxy-8 indolizine. Dans le cas du chlorure de nicotinoyle, la triéthylamine n'est plus nécessaire compte tenu de la basicité du cycle pyridine de sorte qu'elle n'a pas été introduite ; la cétone obtenue est libérée de son chlorhydrate par addition de bicarbonate de sodium.



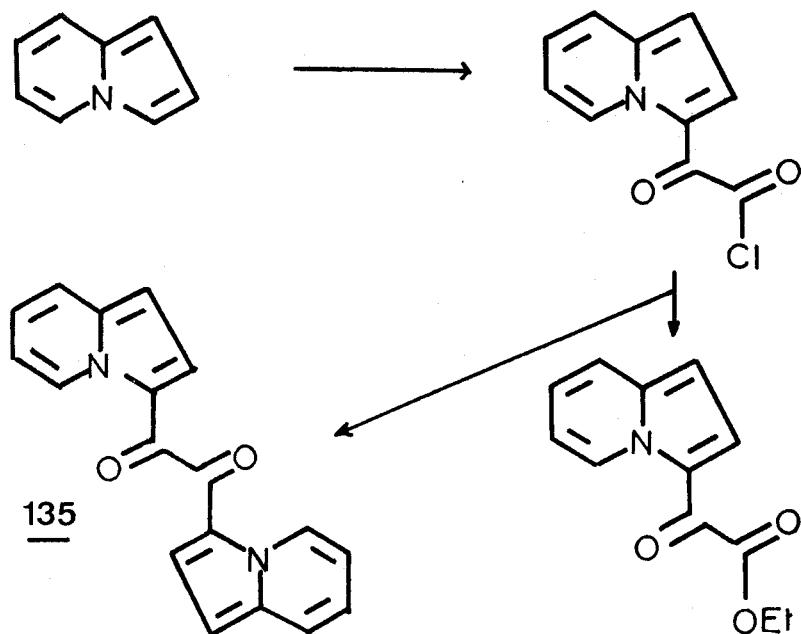
C. ACTION DU CHLORURE DE L'ACIDE PARAMETHOXY
CINNAMIQUE

En assimilant ce chlorure d'acide aux dérivés aromatiques précédents, nous pouvons en escompter un comportement analogue. Effectivement, la condensation réalisée en présence de triéthylamine conduit à la cétone correspondante 134 avec toutefois un rendement plus faible (37 %).

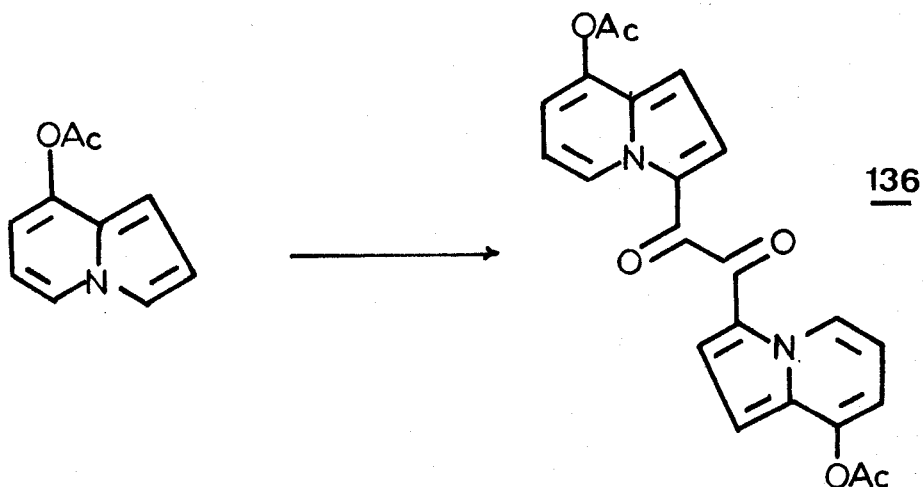


D. ACTION DU CHLORURE DE L'ACIDE OXALIQUE

L'action du chlorure de l'acide oxalique sur l'indolizine a été réalisée par BOEKELHEIDE (106) pour préparer l'indoliziny-3 glyoxylate d'éthyle selon le schéma suivant :

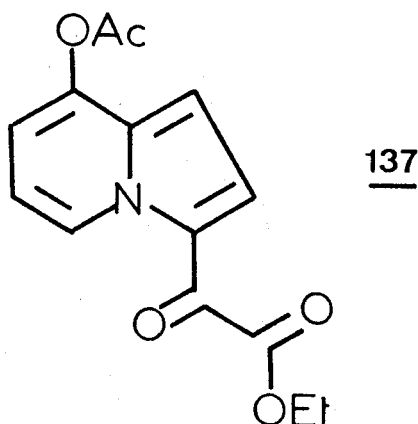


Au cours de cette réaction, BOEKELHEIDE isole un produit secondaire 135 avec un rendement de 15 % ; il résulte de la condensation de deux molécules d'indolizine sur la même molécule de chlorure d'acide. Nous avons repris cette condensation au départ d'acétoxy-8 indolizine et du chlorure de l'acide oxalique en présence de pyridine en solution étherée à froid. Dans notre cas, il ne nous a pas été possible d'obtenir le composé provenant d'une monocondensation. Nous obtenons dans tous les cas, le composé bis 136 avec un rendement quantitatif.



En spectrographie de RMN, les signaux des protons indoliziniques indiquent seulement que nous sommes en présence d'un dérivé acylé en -3, tandis qu'en spectrographie de masse, on observe un pic moléculaire unique de masse 404 attribuable au composé bis 136 alors que le composé normalement attendu aurait une masse de 265.

Ce composé précipite spontanément au cours de la réaction. Le traitement de la solution mère à l'alcool absolu ne nous a pas permis de mettre en évidence d'(acétoxy-8' indoliziny-3') glyoxylate d'éthyle 137.

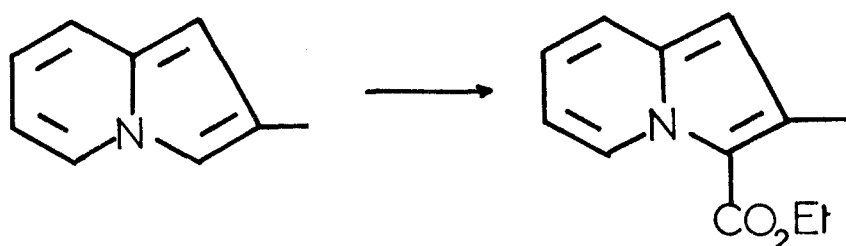


Celui-ci peut néanmoins être obtenu par action du chlorure d'éthoxalyle dans les mêmes conditions. Il est obtenu avec un rendement médiocre (28 %), le composé se révélant assez instable.

E. ACTION DU CHLOROFORMIATE D'ETHYLE

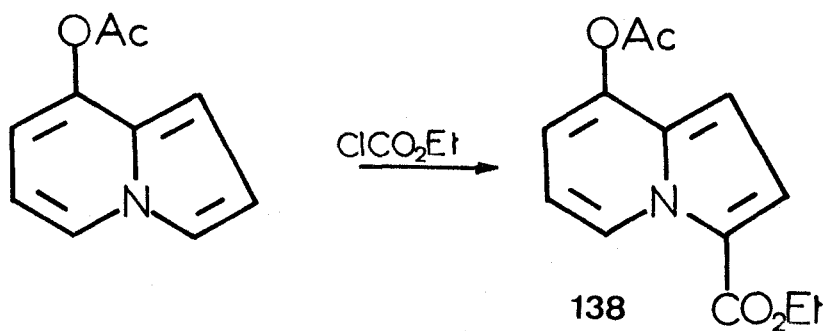
Cette réaction a été appliquée par DAINIS (27) pour préparer au départ de la méthyl-2 indolizine l'ester méthylique de la carboxy-3 méthyl-2 indolizine avec un rendement de 85 %.

La réaction demande à être conduite au reflux du benzène sec pendant 72 heures, en présence de deux équivalents de chloroformiate d'éthyle selon le schéma suivant :



L'introduction directe du groupe éthoxycarbone en -3 s'avère intéressante car la réactivité de la fonction ester permet un grand nombre de modifications fonctionnelles ultérieures. C'est ainsi que la conversion en hydrazides conduit à des composés à activité pharmacologique agissant comme inhibiteur de la monoamine oxydase (131).

Nous avons repris cette réaction au départ de l'acétoxy-8 indolizine et du chlorure d'acide en présence de triéthylamine en solution toluénique.



Le composé qui se présente sous forme d'huile à l'état brut est distillé puis recristallisé dans l'éther éthylique. Incolore à l'état pur, il noircit rapidement et se montre hygroscopique.

2°/ ETUDE DES COMPOSÉS OBTENUS

A. SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE

Dans tous les composés, la bande caractéristique due au carbonyle conjugué se situe entre 1620 cm^{-1} et 1590 cm^{-1} , la conjugaison étant maximum pour l' α -dicétone 136 ; la méthyl cétone 104 ne présentant pas de conjugaison supplémentaire possède la valeur la plus élevée pour cette absorption. Cette bande d'absorption se retrouve à 1690 cm^{-1} dans le cas du dérivé 138, il s'agit alors d'un ester aliphatique d'acide aromatique et non plus d'une cétone.

On note de plus la bande déjà attribuée au cycle indolizinique à $1535 - 1550\text{ cm}^{-1}$, masquée dans le cas de la paraméthoxycinnamoyl-3 acétoxy-8 indolizine par l'absorption du groupe phényle. La seconde bande observable à 1630 cm^{-1} pour les dérivés non acylés en -3 est masquée par l'absorption intense du groupe carbonyle.

Cette analyse des spectres IR ne nous renseigne que sur la nature des fonctions présentes dans les composés étudiés mais ne fournit aucune indication sur la position du substituant acyle introduit. Notons toutefois que DAINIS (27) indique que les indolizines acylées en position -1 présentent une bande d'absorption intense vers $1490 - 1510\text{ cm}^{-1}$ alors que cette bande est absente pour les dérivés

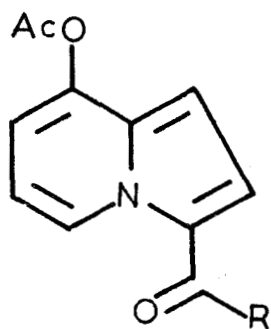


TABLEAU XVI

R	<u>104</u> -CH ₃	<u>132</u> - Φ	<u>133</u> -pyridyl-3'	<u>134</u> -OMe	<u>136</u> -bis	<u>137</u> OEt	<u>138</u> -OEt
v OAc	1770	1770	1770	1770	1760	1765	1770
v indolizine	1550	1540	1535	masquée	1550	1550	1545
v CO conjugué	1620	1610	1600	1600	1590	1620, 1635	1690 CO ester
v C-H indolizine	3130	3120	3100	3120	3155		3120
v C-H phényl		3050		3040			
v cycle aromatique (autres)		1580	1580	1580 v OMe - 4 : 2840 v C=C : 1635			

acylés en -3. Cette différence très générale quelle que soit la substitution du cycle indolizinique avait été notée par MELTON et WIBBERLEY (24) et est attribuée à l'élongation C_1-C_α de ces composés.

On note effectivement l'absence d'une telle bande intense dans nos composés, ce qui montre qu'ils ne sont pas substitués en position -1.

B. SPECTROGRAPHIE DE RMN

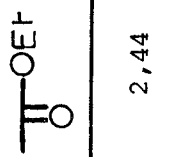
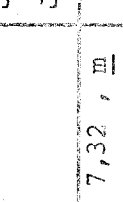
L'analyse des spectres RMN figure dans le tableau XVII. Les valeurs des déplacements chimiques sont comparables à celles relevées pour des composés analogues qui ne comportent toutefois pas le groupe acétoxy en -8 (15, 27, 129).

Cette analyse permet d'affirmer que l'acylation s'est bien effectuée en position -3. Cette conclusion découle du fait que les protons H-1 et H-2 donnent des signaux bien individualisés, le signal du proton H-2 se présentant sous forme d'un doublet ($J_{1-2} : 5 \text{ Hz}$). On observe donc la disparition du couplage H-2 - H-3. Le proton H-1 est par contre toujours présent et se caractérise de plus par un couplage J_{1-5} d'environ 0,8 Hz qui se manifeste également au niveau du signal du proton -5.

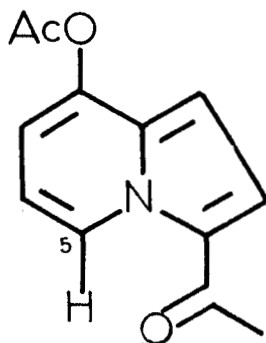
Le déblindage important du proton H-5 constitue une preuve supplémentaire de l'acylation en -3. Les valeurs des déplacements chimiques sont en effet comprises entre 9,30 et 9,96 ppm ; ces valeurs sont incompatibles avec une acylation en -1 car dans ce cas le signal du proton H-5 se situe vers 7,80 ppm (cf page 90).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent au sujet des bases de MANNICH dérivées de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine, le déblindage particulièrement intense observé pour le proton H-5

TABLEAU XVII

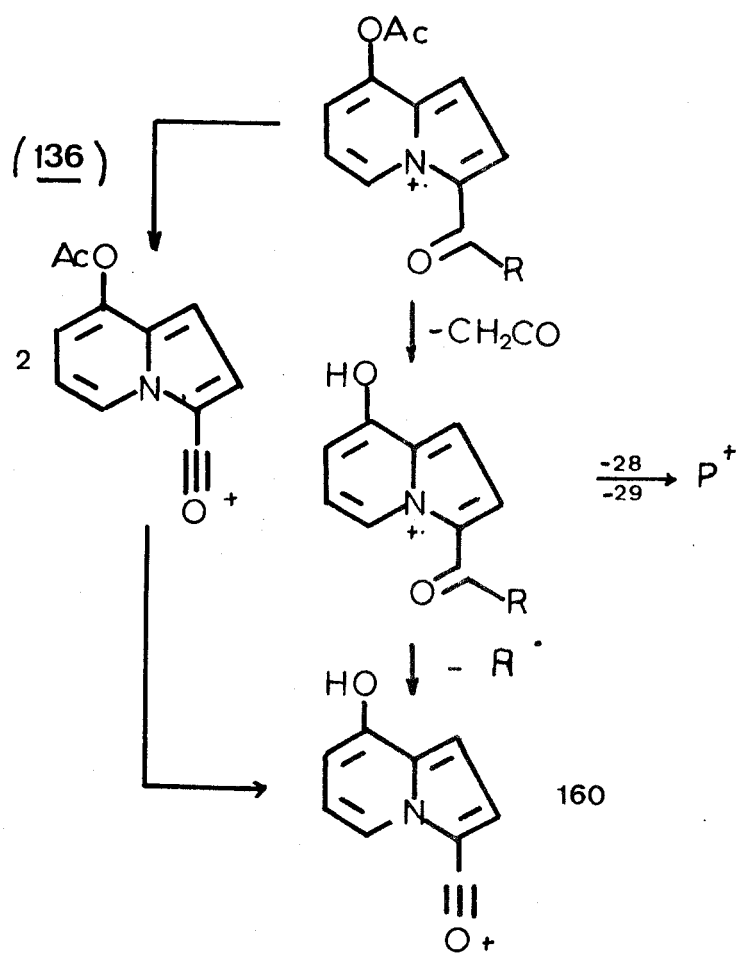
104	132	133	134	136	137	138
-CH ₃	-Φ	-pyridyl-3'	-≡-Φ-OMe	- bis		-OEt
CH ₃ de OAc	2,4 , <u>s</u>	2,42 , <u>s</u>	2,38 , <u>s</u>	2,41 , <u>s</u>	2,44	2,30 , <u>s</u>
δR	2,50 , <u>s</u>	 δH-α : 9,1 δH-α' : 8,14 δH-β' : 7,27-7,6 δH-γ : 8,83	H-benzéniques et éthyléniques 6,65 < <u>m</u> < 8,65 CH ₃ de OMe-4 3,8 , <u>s</u>		CH ₃ , 1,46, <u>t</u> CH ₂ , 4,45, <u>q</u>	CH ₃ , 1,32, <u>t</u> CH ₂ , 4,30, <u>q</u>
H-1	6,40 , <u>dd</u> J ₁₋₂ : 4,8 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz	6,60 , <u>dd</u> J ₁₋₂ : 5 Hz J ₁₋₅ : 0,8 Hz	6,50 , <u>dd</u> J ₁₋₂ : 4,9 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz 7,36 < <u>d</u> < 8,65	6,6 , <u>dd</u>	6,6, <u>dd</u> J ₁₋₂ : 5,10 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz	6,40 , <u>d</u>
H-2	7,45 , <u>d</u> J ₁₋₂ : 4,8 Hz	7,4 , <u>d</u> J ₁₋₂ : 4,8 Hz	masqué	7,32 , <u>m</u>	7,96 , <u>d</u> J ₁₋₂ : 5,1 Hz	7,45 , <u>d</u>
H-6 , H-7	6,5 < <u>m</u> < 7	6,73 < <u>m</u> < 7,18	6,65 < <u>m</u> < 7,36 masqué	7,12 , <u>m</u>	7,10 , <u>m</u>	6,50 <u>m</u> 6,9
H-5 couplages apparents pour J ₅₋₆ et J ₅₋₇	9,65, <u>ddd</u> J ₁₋₅ : 0,7 Hz J ₆₋₅ : 6,4 Hz J ₇₋₅ : 1,6 Hz	9,9 , <u>ddd</u> J ₁₋₅ : 0,8 Hz J ₆₋₅ : 6,4 Hz J ₇₋₅ : 1,8 Hz	9,96 , <u>d</u> J ₁₋₅ : 0,8 Hz J ₆₋₅ : 6,4 Hz J ₇₋₅ : 1,6 Hz	9,92 , <u>m</u>	9,8 , <u>ddd</u> J ₁₋₅ : 0,70 Hz J ₆₋₅ : 6,8 Hz J ₇₋₅ : 1,50 Hz	9,30 , <u>m</u>

aurait son origine dans l'existence d'une conformation syn privilégiée, voire bloquée, plaçant le carbonyle dans le plan du cycle et à proximité immédiate de l'hydrogène en -5.



C. SPECTROGRAPHIE DE MASSE

En spectrographie de masse effectuée sur les composés 104, 132, 133, 134, 136 et 137, les ions de masse 160, 133, 132, 105, 104 et 103 communs à tous les composés résultent de la perte de cétène puis de la dégradation du groupe acyle en -3 suivie de fragmentations du cycle indolizinique selon le schéma suivant :



Si cette fragmentation est majoritaire sinon exclusive pour les composés 104, 132-134 et 137, celle-ci est minoritaire pour le dérivé 136 qui subit d'abord la coupure au niveau du groupe acyle puis la perte de cétène. Les fragmentations de l'ion de masse 160 seront exposées dans le schéma XII rassemblant également les fragmentations relevées pour les composés dérivés d'acylation par les chlorures d'acides aliphatiques.

CONCLUSION

En conclusion, on notera que l'acétoxy-8 indolizine suit le comportement général des indolizines vis-à-vis de la réaction d'acylation qui s'effectue en position -3.

Il convient de remarquer que les acylations étudiées en série indolizinique ont été effectuées essentiellement avec des chlorures d'acides aromatiques ou hétéroaromatiques, et qu'en série aliphatique elles ont été essentiellement réalisées par les anhydrides en présence du sel de sodium de l'acide et non pas par les chlorures exception faite des chlorures particuliers que constituent le chloroformiate d'éthyle et le chlorure d'éthoxalyle.

Seuls OCHIAI (132) et BORROWS et HOLLAND (130) ont effectué des condensations avec le chlorure d'acétyle sous diverses conditions.

Nous nous sommes attachés à reproduire ces réactions pour comparer la réactivité de notre composé à la phényl-2 et méthyl-2 indolizine, ce qui fait l'objet du chapitre suivant.

ACYLATION DE L'ACETOXY-8 INDOLIZINE PAR LES CHLORURES D'ACIDES ALIPHATIQUES

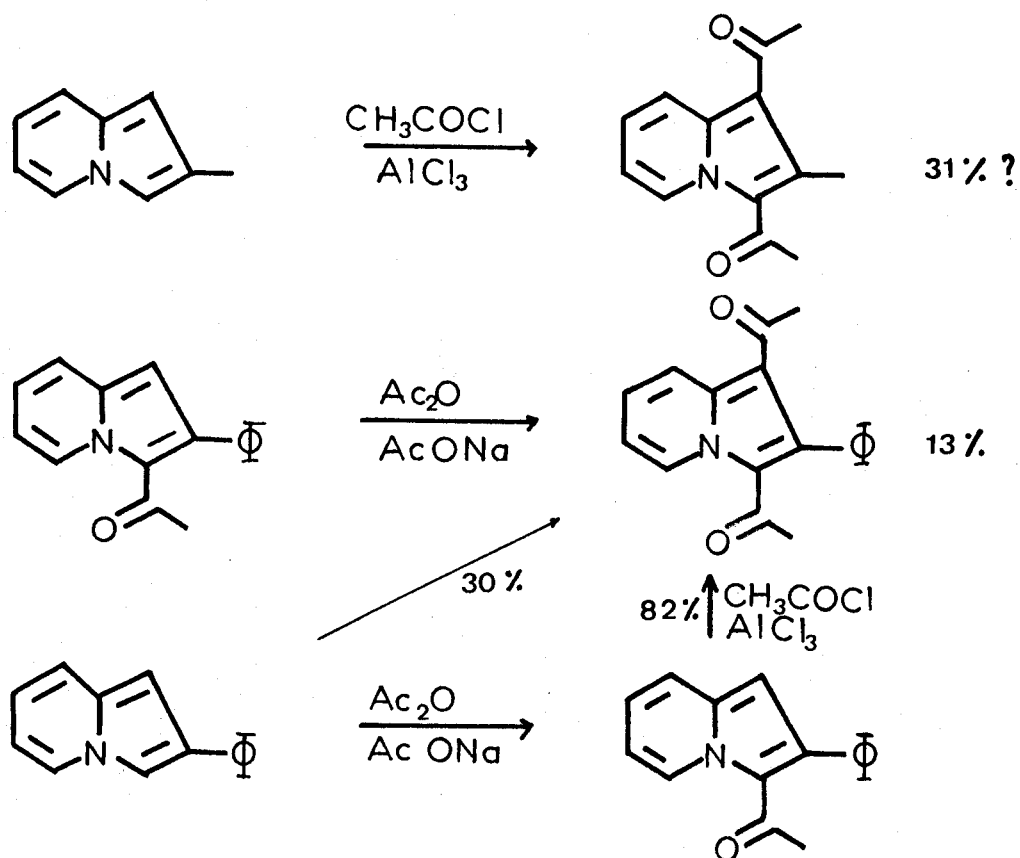
BORROWS et HOLLAND (130) ont noté que le chlorure d'acétyle ne réagit pas avec la phényl-2 indolizine. Ce manque de réactivité est étonnant si l'on considère que l'on obtient facilement la benzoyl-3 phényl-2 indolizine par action du chlorure de benzoyle. Ces auteurs ont également signalé que l'addition de pyridine au milieu réactionnel se révèle inopérante.

OCHIAI (132) réalise la condensation du chlorure d'acétyle et de la méthyl-2 indolizine en présence de chlorure d'aluminium en large excès et obtient le dérivé diacylé en -1 et -3 avec un faible rendement. Ce dernier s'obtient de manière identique au départ de l'acétyl-3 méthyl-2 indolizine.

Bien que BORROWS n'ait pu reproduire cette réaction dans le cas de la méthyl-2 indolizine, il a repris les conditions d'OCHIAI pour améliorer le rendement de la préparation de la diacétyl-1,3 phényl-2 indolizine ; celle-ci ne s'obtenait qu'avec un rendement de 13 % par action du mélange anhydride acétique - acétate de sodium sur l'acétyl-3 phényl-2 indolizine. Par action du chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium, le rendement a pu être porté à 82 % alors qu'il n'est que de 30 % si la réaction est effectuée dans les mêmes conditions sur la phényl-2 indolizine.

Dans ce dernier cas, BORROWS observe également l'acylation partielle du substituant phényle, la réaction conduisant

à un mélange de diacétyl-1,3 phényl-2 indolizine, d'(acétyl-4') phényl-2 indolizine et de phényl-2 indolizine.



L'échec de BORROWS pour acétyler dans les conditions d'OCHIAI, la méthyl-2 indolizine peut expliquer que par la suite, on ne retrouve pas de telles réactions dans la littérature. En effet, les préparations courantes d'indolizines fournissent principalement des composés substitués en -2 par un groupe phényle et méthyle.

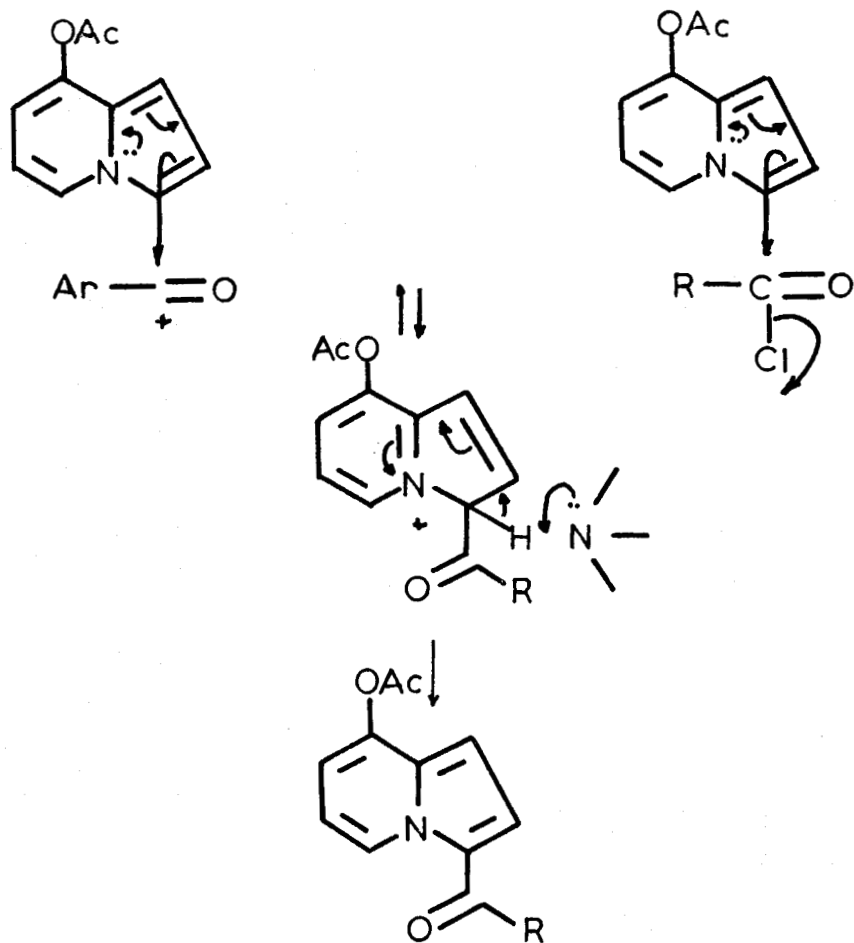
Une telle réaction est pourtant d'un très grand intérêt préparatif, puisque l'introduction en -1 et/ou -3 d'une chaîne α -carbonylée ω -fonctionnelle $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{Z}$ ouvre la voie à de nombreuses réactions plus complexes, largement développées en série indolique. Comme l'acylation peut affecter deux positions privilégiées, la position -1 et -3, nous avons été amené à rechercher des conditions réactionnelles permettant d'observer une sélectivité dans ces substitutions. Cet objectif a pu être réalisé par l'emploi soit de triéthylamine, soit de pyridine, soit de chlorure d'aluminium.

1°/ EMPLOI DE LA TRIÉTHYLAMINE ET DE LA PYRIDINE

A. SYNTHÈSE

- Nous avons déjà utilisé la triéthylamine lors des condensations précédentes entre chlorures d'acides et acétoxy-8 indolizines car nous avons observé un meilleur rendement en cétone indolizinique dans le cas particulier du chlorure de benzoyle.

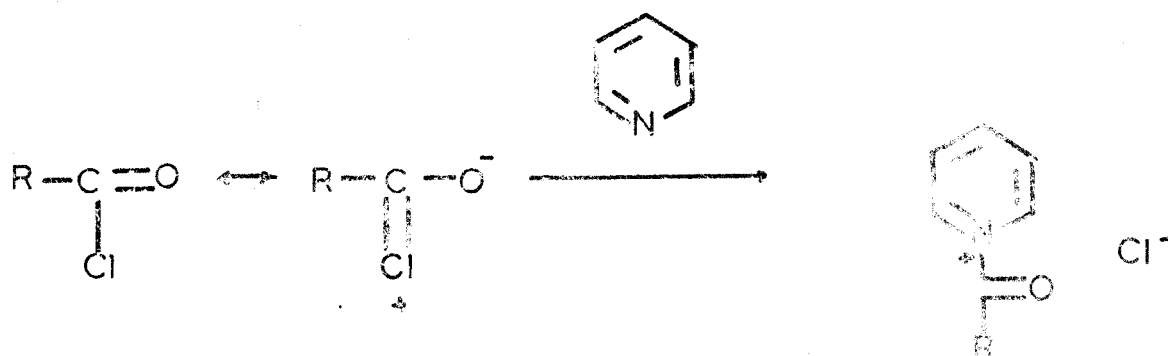
Il ne semble pas que la triéthylamine exerce un rôle déterminant au niveau de la formation de l'ion acylium puisque la condensation peut s'observer en son absence. On notera que les cas étudiés correspondent précisément à des ions acylium stabilisés par mésomérie. Il est donc vraisemblable que le rôle de la triéthylamine intervienne essentiellement au stade de la déprotonation du complexe σ formé après attaque de l'électrophile sur l'acétoxy-8 indolizine selon le schéma suivant :



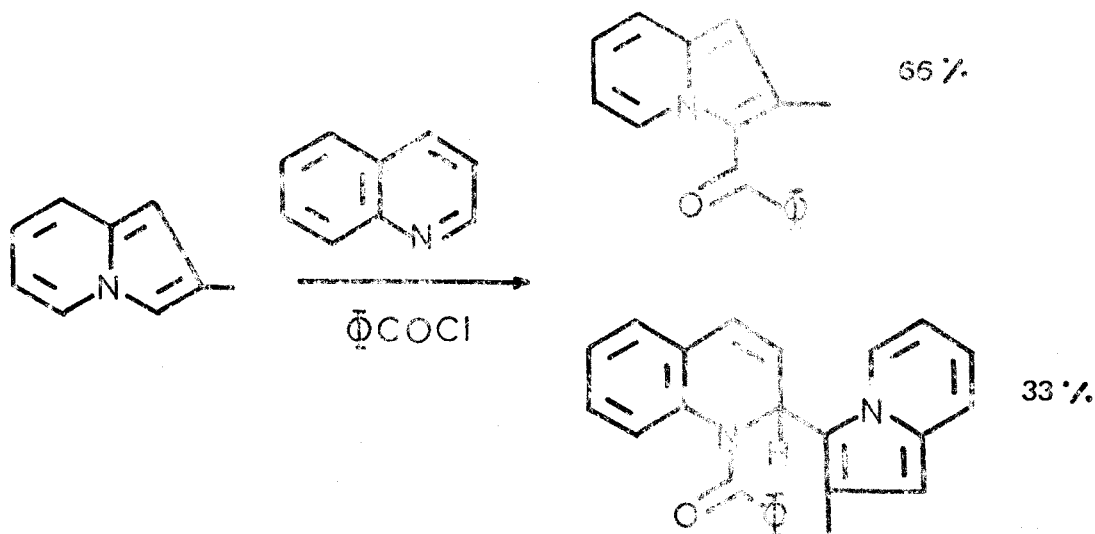
On notera que le substituant acétoxy en -8 ne peut stabiliser par effet mésomère cet intermédiaire σ , du fait de sa position en méta de l'azote positif.

- En ce qui concerne les chlorures d'acides aliphatiques, nous n'avons pas observé leur condensation en présence de triéthylamine ; cette moindre réactivité des chlorures d'acides aliphatiques peut s'expliquer par la plus grande difficulté à former un ion acylium qui ici ne bénéficie pas de stabilisation par conjugaison. Aussi avons nous envisagé d'effectuer la condensation en présence de pyridine. En effet,

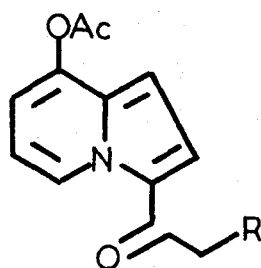
il est connu que les ions acylpyridinium formés dans ces conditions sont de meilleurs agents acylants que les chlorures d'acides eux mêmes (133) car l'effet attracteur de l'ion pyridinium, dont l'azote est chargé positivement, est supérieur à celui du chlore, amoindri par effet mésomère donneur.



Il semble que la littérature ne fasse mention que d'un seul cas d'acylation d'indolizines en présence de pyridine. En l'occurrence, il s'agit des travaux récents d'une équipe russe (134) ayant trait à l'action du chlorure de benzoyle sur la méthyl-2 et la phényl-2 indolizine qui a été effectuée en présence de pyridine, de quinoléine, d'isoquinoléine, d'imidazole et de benzimidazole. Le produit de benzylation en -3 est accompagné des composés de REISSERT correspondants sauf dans le cas de la pyridine où on observe uniquement la benzylation de l'indolizine. Par exemple en présence de quinoléine, la réaction est la suivante :



Effectivement, en opérant en présence de pyridine, nous avons observé l'acylation escomptée avec des chlorures d'acides aliphatiques β et γ fonctionnels ; les résultats de ces condensations apparaissent dans le tableau suivant :



R	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ OAc	CH ₂ OMe
Rdt	78 %	66 %	77 %	28 %

Les chlorures d'acides ont été préparés suivant les méthodes classiques décrites dans la littérature (135, 136, 137).

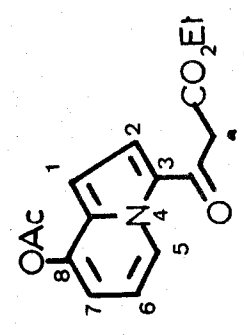
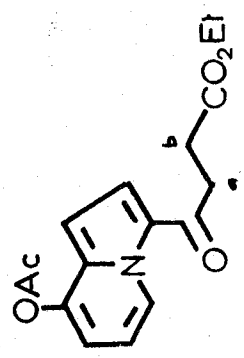
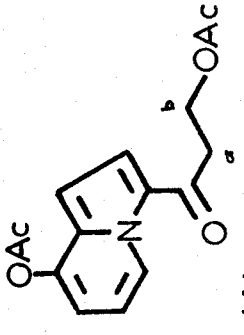
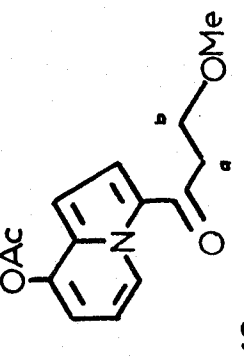
Les rendements sont bons sauf en dérivé 142 pour lequel la réaction demande à être conduite au reflux du solvant pendant un temps assez long, conditions qui seraient préjudiciables à la stabilité de ce produit.

La structure des composés a été confirmée par spectrographie de RMN, de Masse et IR.

B. ETUDES RMN ET IR

On note une acylation préférentielle en -3 comme le montre l'étude RMN dont les résultats sont consignés dans le tableau XVIII

TABLEAU XVIII

				
	139	140	141	142
OAC	2,38, <u>s</u> , 3H	2,34, <u>s</u> , 3H	2,40, <u>s</u> , 3H	2,40, <u>s</u> , 3H
Fonction	CH ₃ : 1,30, <u>t</u> , 3H CH ₂ : 4,22, <u>q</u> , 2H	CH ₃ : 1,24, <u>t</u> , 3H CH ₂ : 4,20, <u>q</u> , 2H	CH ₃ : 2, <u>s</u> , 3H	CH ₃ : 3,40, <u>s</u> , 3H
CH ₂ a	3,90, <u>s</u> , 2H	3,10, <u>m</u> , 3,50, 2H	3,20, <u>t</u> , 2H J _{AB} = 6Hz	3,15, <u>m</u> , 2H
CH ₂ b		2,60, <u>m</u> , < 2,90, 2H	4,55, <u>t</u> , 2H J _{AB} = 6Hz	3,85, <u>m</u> , 2H
H-1	6,50, <u>dd</u> , 1H	6,50, <u>d</u> élargi, 1H	6,50, <u>dd</u> , 1H	6,50, <u>dd</u> , 1H
H-2	7,55, <u>d</u> , 1H	7,56, <u>d</u> , 1H	7,55, <u>d</u> , 1H	7,55, <u>d</u> , 1H
H-5	9,70, <u>ddd</u> , 1H	9,76, <u>d</u> élargi, 1H	9,80, <u>ddd</u> , 1H	9,75, <u>ddd</u> , 1H
H-6	6,95, <u>m</u> , 2H	6,90, <u>m</u> , 1H	6,95, <u>m</u> , AB	6,95, <u>m</u> , 2H
H-7				
Couplages apparents pour J ₆₋₅ J ₅₋₇ et J ₇₋₆	J ₁₋₂ : 4,8 Hz J ₁₋₅ : 0,8 Hz J ₅₋₆ : 6,6 Hz J ₅₋₇ : 1,6 Hz J ₆₋₇ : 7,4 Hz		J ₁₋₂ : 4,8 Hz J ₁₋₅ : 0,8 Hz J ₅₋₆ : 6,4 Hz J ₅₋₇ : 1,6 Hz J ₆₋₇ : 7,8 Hz	J ₁₋₂ : 4,5 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz J ₅₋₆ : 6,2 Hz J ₅₋₇ : 1,6 Hz J ₆₋₇ : 7,5 Hz

Les valeurs des déplacements chimiques observés de même que les couplages relevés sont en faveur de l'acylation en -3. En effet, le signal du proton H-3 est absent dans la région où il est habituellement présent tandis que le signal du proton H-5 est déblindé à 9,70 ppm ; comme nous l'avons vu précédemment, ceci est dû à l'existence d'une conformation figée qui en plaçant le carbonyle en position syn par rapport à H-5 permet à l'effet d'anisotropie diamagnétique de s'exercer avec le maximum d'intensité.

En spectrographie IR (voir tableau XIX) la bande d'absorption à 1760 cm^{-1} caractérisant un acétate aromatique est accompagnée à $1715\text{--}1725\text{ cm}^{-1}$ d'une seconde absorption due à un ester aliphatique. La conjugaison du carbonyle introduit par la substitution est responsable d'une valeur $\nu_{\text{C=O}}$ abaissée à $1610\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$.

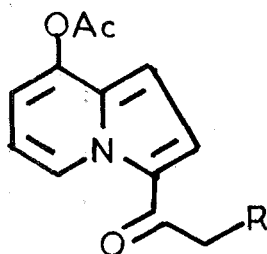
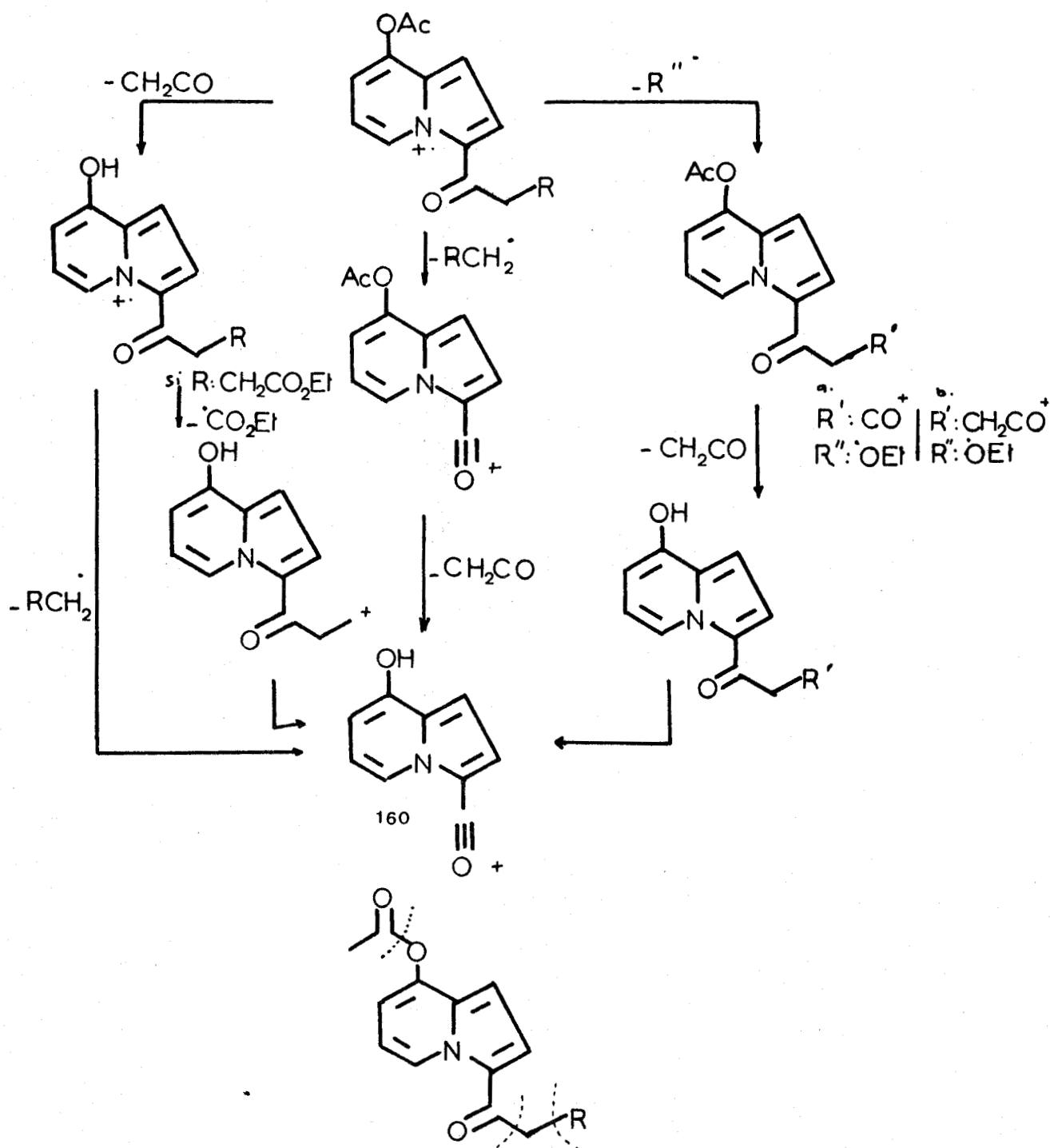


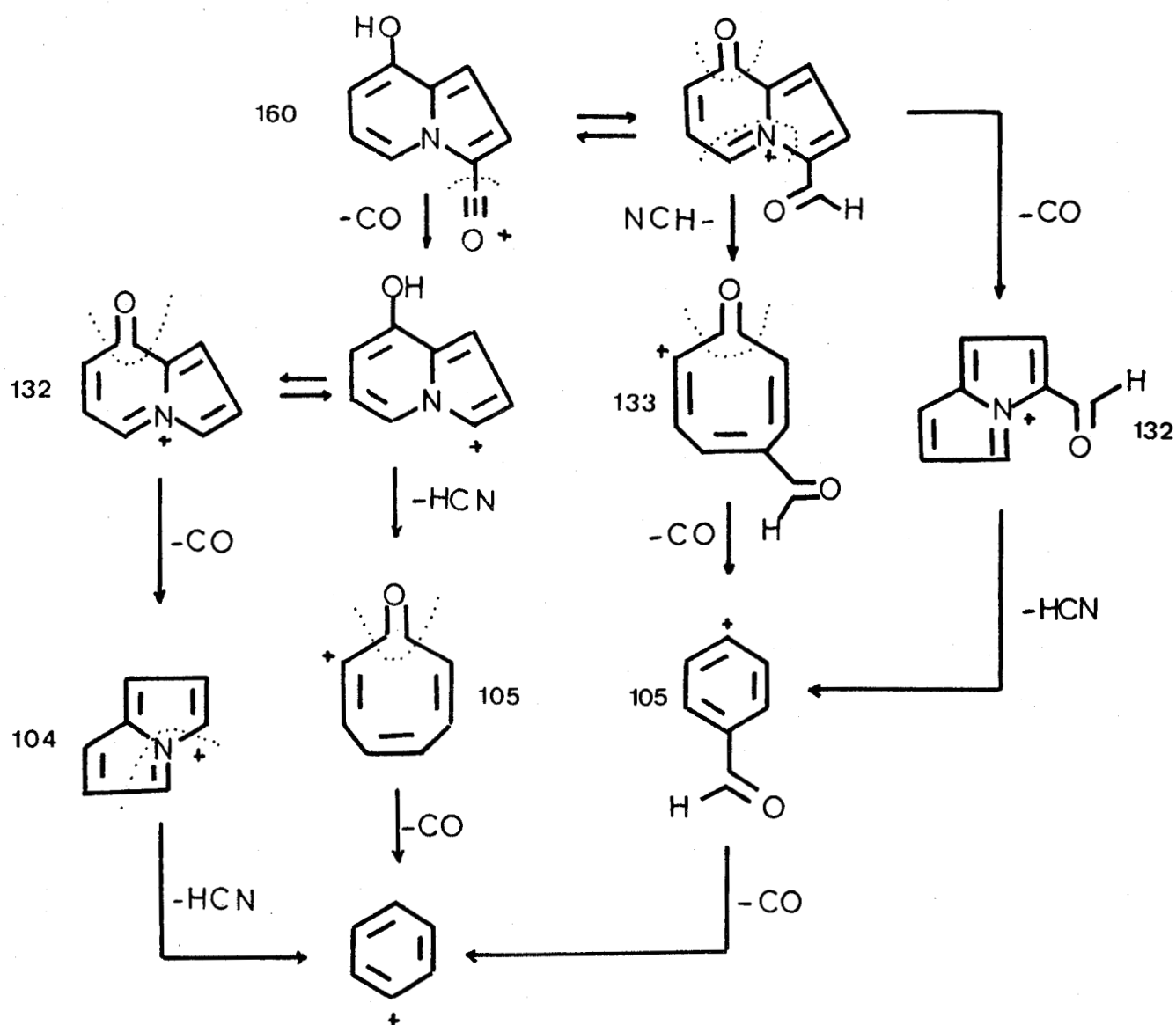
TABLEAU XIX

Composés KBr	$\nu\text{ cm}^{-1}$	CO	Cycle indolizine	OAc aromatique	Fonction
R : CO_2Et		1610	1545	1765	1725
R : $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$		1620	1550	1760	1715
R : CH_2OAc		1615	1550	1765	1715
R : CH_2OMe		1625	1550	1760	$\nu\text{ OMe}$ 2950

C. ETUDE EN SPECTROGRAPHIE DE MASSE (schémas XI et XII).

Les quatre composés préparés présentent en spectrographie de masse, les mêmes ions communs de masse 202, 160, 133, 132, 104 et 103 qui résultent de la dégradation de la chaîne latérale portée en -3 puis du groupe acétoxy en -8 suivie des fragmentations rencontrées pour ce type de composés.



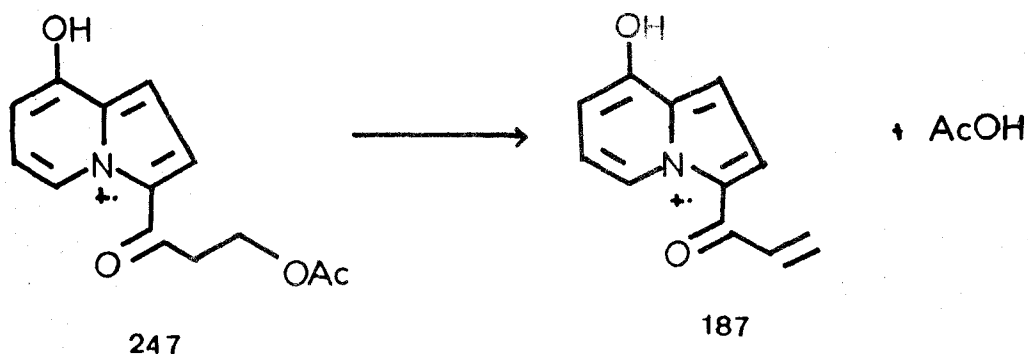


SCHEMA XII

On ne note qu'une différence pour le dérivé 141 correspondant à une chaîne γ -acétoxy. Celui-ci perd d'abord un fragment cétène pour donner à partir de l'ion moléculaire (M^+ 289), le fragment de masse 247, puis la dégradation de la chaîne latérale se produit selon deux voies : l'une caractéristique des cétones aromatiques, l'autre propre

aux esters aliphatiques.

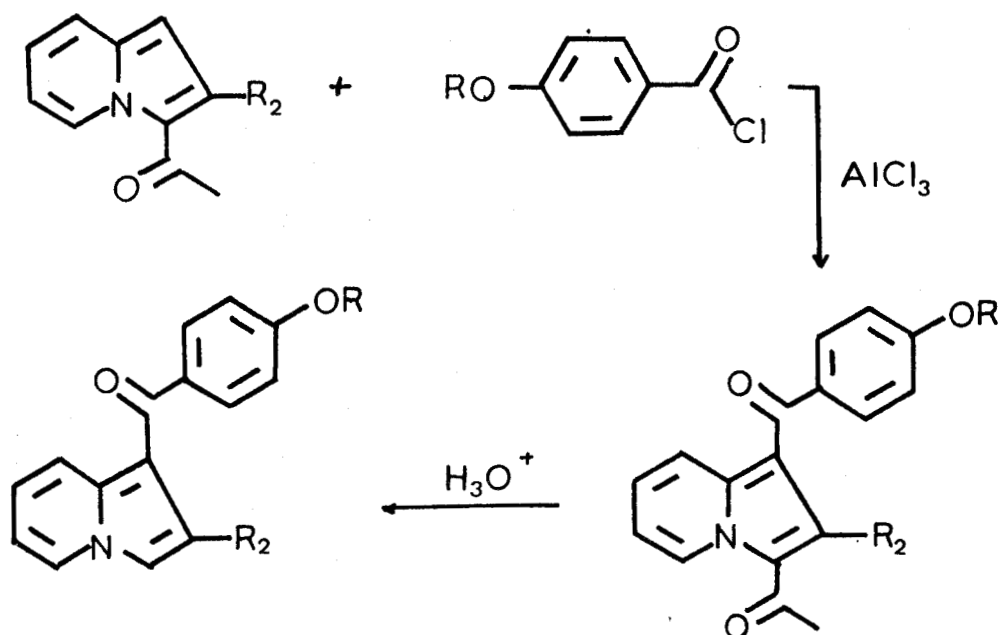
Dans le premier cas, le fragment résultant est de masse 160 pour une perte de masse de 87 correspondant au reste $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OAc}$. Le deuxième mode de dégradation est spécifique du composé et correspond au réarrangement de MAC LAFFERTY (138) ; la perte d'acide acétique ($m = 60$ g) conduisant alors au pic de masse 187 auquel doit être attribuée la structure suivante :



2°/ EMPLOI DU CHLORURE D'ALUMINIUM

L'action de chlorures d'acides aromatiques en présence de chlorure d'aluminium a été réalisée par quelques auteurs pour fixer en position -1 du cycle indolizinique acétylé en -3 un groupe benzoylé para ou méta fonctionnel.

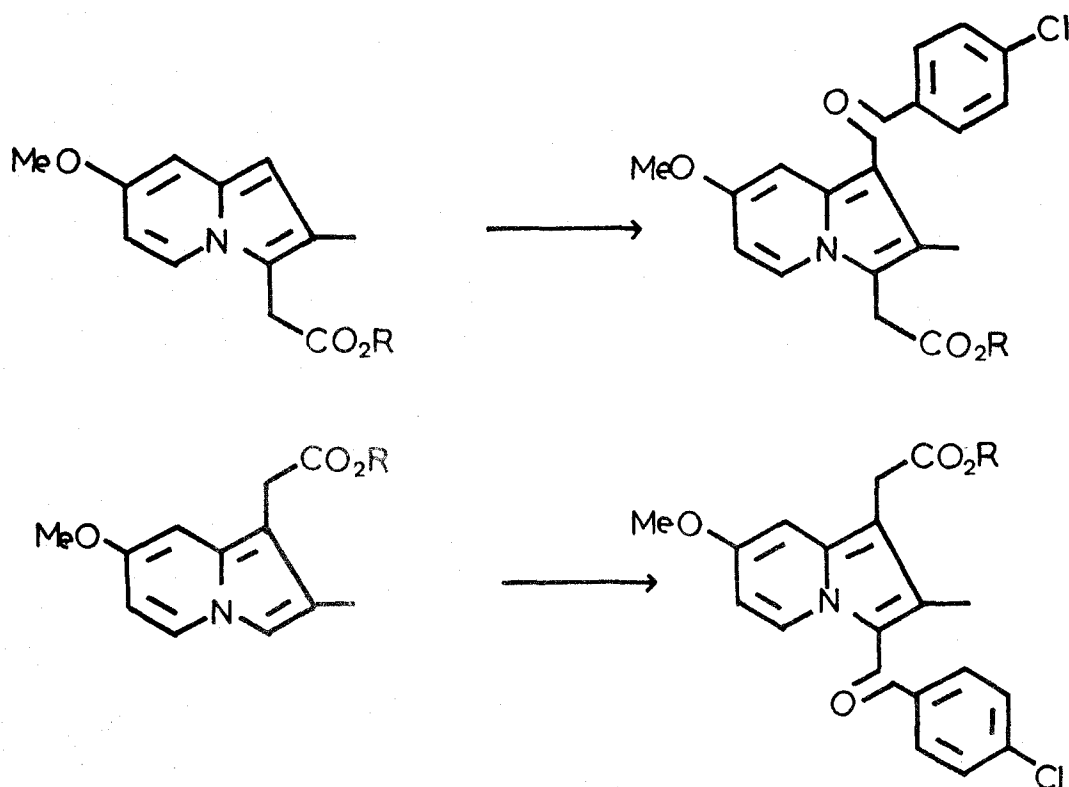
DESCAMPS et CHARLIER (129) préparent les (dialkylamino-
alcoxy-4')benzoyl-1 indolizines par attaque du chlorure de benzoyle
correspondant sur l'acétyl-3 indolizine puis hydrolyse acide du composé
résultant pour libérer la position -3, selon le schéma suivant :



Cette réaction a été également étendue aux chlorures
d'acides hétérocycliques (119).

Les réactions sont conduites à 30-60°C dans le dichloro-
éthane pour les chlorures d'acides hétéroaromatiques tandis que dans le
cas de chlorures d'acides fonctionnels, le milieu d'abord refroidi,
est agité ensuite à température ambiante.

CASAGRANDE (22) réalise la réaction d'acylation en subs-
tituant sélectivement la position -1 ou -3 du noyau indolizinique. Il
s'agit alors d'indolizines fonctionnelles dans le cycle pyridinique.



Dans le premier cas, l'addition du chlorure de benzoyle se fait à froid avec un rendement de 77 % en 30 heures ; le temps de réaction est de 3 à 4 jours pour l'acylation en -1. Il est à noter que ces réactions ne sont pas réalisées avec le chlorure d'aluminium, jugé nécessaire par DESCAMPS et CHARLIER.

Nous avons effectué la réaction de FRIEDEL et CRAFTS sur les composés comportant la position -3 protégée par le groupe acétyle. L'acylation combinée des positions -1 et -3 en présence du mélange chlorure d'aluminium chlorure d'acide est réalisable mais présente le désavantage d'un mauvais contrôle de la réaction. De plus, la réaction de benzoylation en -1 et -3 n'est pas très intéressante dans la mesure où le groupe benzoyle n'est pas hydrolysable par une solution chlorhydrique comme l'est le groupe acétyle. Les réactions ont donc été réalisées sur l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine avec les chlorures d'acides suivants en solution dans le chlorure de méthylène sec :

- Chlorure de benzoyle
- Chlorure de l'acide phénylacétique

- Chlorure d'éthoxalyle
- Chlorure d'acétyle
- Chlorure de propionyle, isobutyryle et tertiobutyryle.

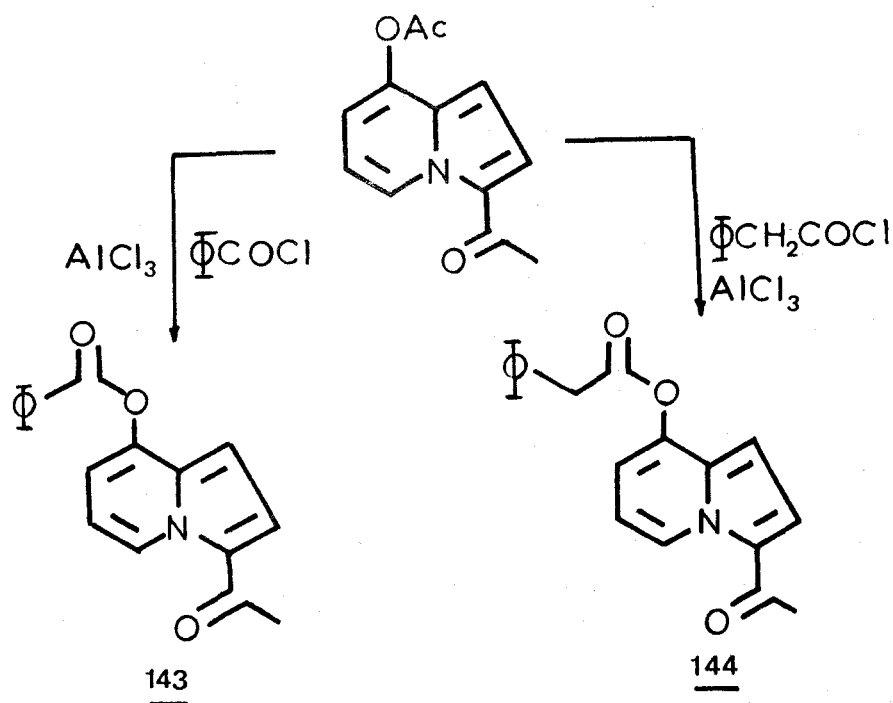
Le chlorure d'acide ainsi que le chlorure d'aluminium sont en excès (5 équivalents et 12 équivalents respectivement). L'hydrolyse en fin de réaction a été réalisée par une solution chlorhydrique diluée à froid.

La température de réaction s'est révélée déterminante pour la nature des composés obtenus au cours des divers essais effectués.

A. TEMPERATURE INFÉRIEURE A 40°C, TEMPS DE REACTION DE 1 HEURE.

Si la température est de l'ordre de 40°C sans toutefois atteindre 45°C, la réaction se résume à une transestérification.

La réaction a été plus particulièrement étudiée dans le cas des chlorures de benzoyle et de phénylacétyle qui permettent l'obtention, à l'état pur, de la benzoyloxy-8 acétyl-3 indolizine 143 et de la phénylacétoxy-8 acétyl-3 indolizine 144 selon le schéma suivant :



Après addition lente du chlorure d'acide à froid, le dégagement d'acide chlorhydrique n'est net qu'au dessus de 25°C ; il se poursuit jusqu'à 40°C pour cesser à cette température au bout de 1 heure à 1 h 15 mn de réaction.

Après hydrolyse, on obtient les dérivés 143 et 144 avec des rendements respectifs de 69 % et 86 %.

Leur structure a été déterminée par spectrographie de RMN (Tableau XX) et de masse et confirmée par une preuve chimique (action d'hydrate d'hydrazine).

1. ETUDE RMN DES DERIVES 143 et 144

La valeur du déplacement du proton H-5 est à rapprocher de celle du proton H-5 de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (9,65 ppm). Le déblindage important est caractéristique d'une acylation en -3, comme nous l'avons déjà signalé. Une acylation éventuelle en -1 provoquerait un déblindage important du proton H-8 inobservable dans notre cas. L'ambiguïté est levée car si le signal du proton H-2 est masqué dans les deux cas par le groupe phényle, le signal du proton H-1 se situe bien vers 6,25-6,55 ppm, valeur compatible avec celle notée pour l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (6,30 ppm). De plus les valeurs des couplages observés ($J_{-1-2} = 4,8$ Hz et $J_{-1-5} = 0,6 - 0,7$ Hz) sont de même ordre que celles couramment admises pour les couplages J_{-1-2} et J_{-1-5} .

Ces arguments permettent de conclure qu'il n'y a pas eu d'acylation en position -1, mais ne permettent pas a priori de trancher entre les structures suivantes :

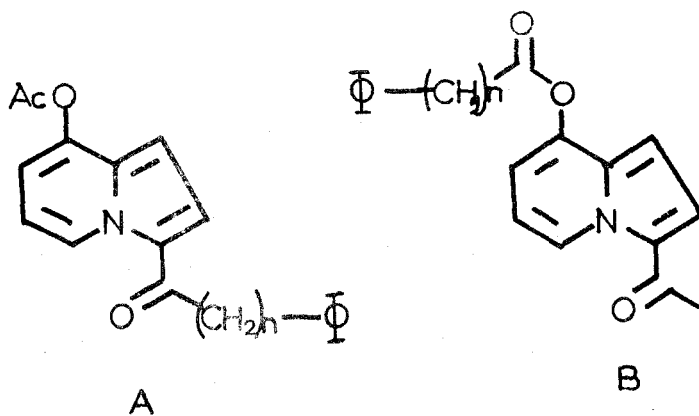
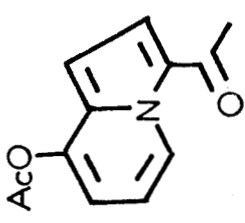
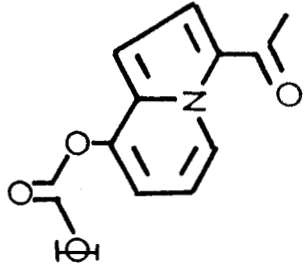
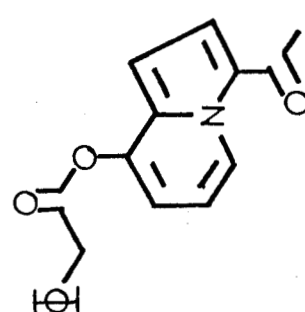


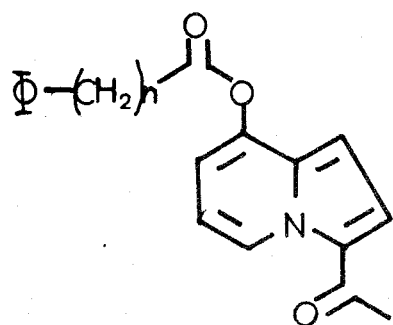
TABLEAU XX

			
	104	143	144
H-1	6,40 , <u>dd</u> , 1H	6,55 , <u>dd</u> , 1H	6,25 , <u>dd</u> , 1H
H-2	7,45 , <u>d</u> , 1H	7,50 , <u>m</u> , 7,80 masqué par le groupe phényle	7,50 , masqué par le groupe phényle
H-5	9,65 , <u>ddd</u> , 1H	9,84 , <u>m</u> , 1H	9,84 , <u>ddd</u> , 1H
H-6, H-7	6,5 , <u>m</u> , 7	7,15 , <u>m</u>	6,95 , <u>m</u>
O-CO-R	2,32 , <u>s</u> , 3H	$\delta \Phi$, 7,5 , <u>m</u> , 7,8 , 3H 8,25 < <u>m</u> , 8,45 , 2H	δCH_2 : 3,95 , <u>s</u> $\delta \Phi$: 7,50 , <u>m</u>
COCH ₃ -3	2,50 , <u>s</u> , 3H	2,58 , <u>s</u> , 3H	2,55 , <u>s</u> , 3H
couplages	J ₁₋₂ : 4,84 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz J ₆₋₅ : 6,4 Hz J ₇₋₅ : 1,6 Hz	J ₁₋₂ : 4,8 Hz J ₁₋₅ : 0,7 Hz	J ₁₋₂ : 4,8 Hz J ₁₋₅ : 0,6 Hz J ₆₋₅ : 6,6 Hz J ₇₋₅ : 1,6 Hz

La valeur du déplacement du groupe méthyle (2,55 à 2,58 ppm) serait en faveur de la structure B car elle est plus proche de celle observée pour un substituant acétyle en -3 (2,50 ppm) que de la valeur relative à un substituant acétoxy-en -8 (2,32 ppm).

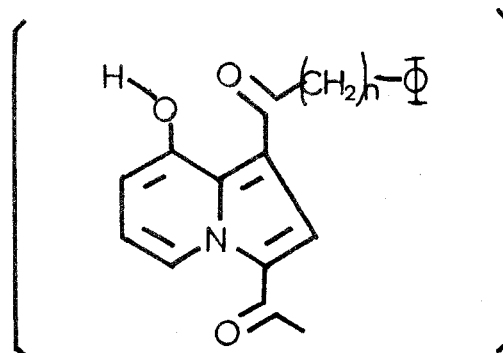
2. ETUDE EN SPECTROGRAPHIE DE MASSE

La spectrographie de masse confirme la masse des deux composés obtenus M^+ :293 et M^+ :279 respectivement pour l'acétyl-3 phénylacétoxy-8 indolizine 144 et l'acétyl-3 benzyloxy-8 indolizine 143. L'introduction en -1 du terme acyle aurait conduit respectivement à des pics moléculaires de 336 et 322. L'ambiguïté qui peut résulter entre les hydroxy-8 acétyl-3 acyl-1 indolizines et les esters obtenus peut être levée au regard des fragmentations rencontrées.



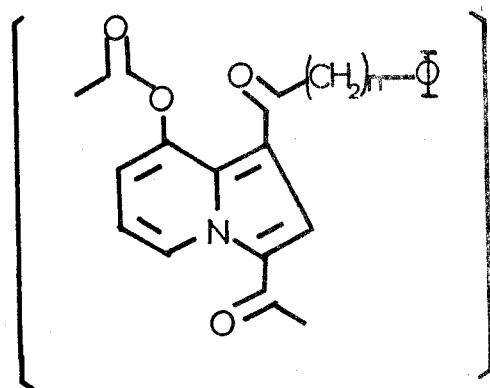
144 n:1, M^+ 293

143 n:0, M^+ 279



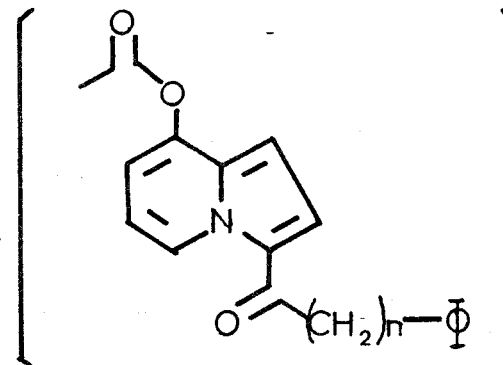
n:1, M^+ 293

n:0, M^+ 279



m:1, M^+ 336

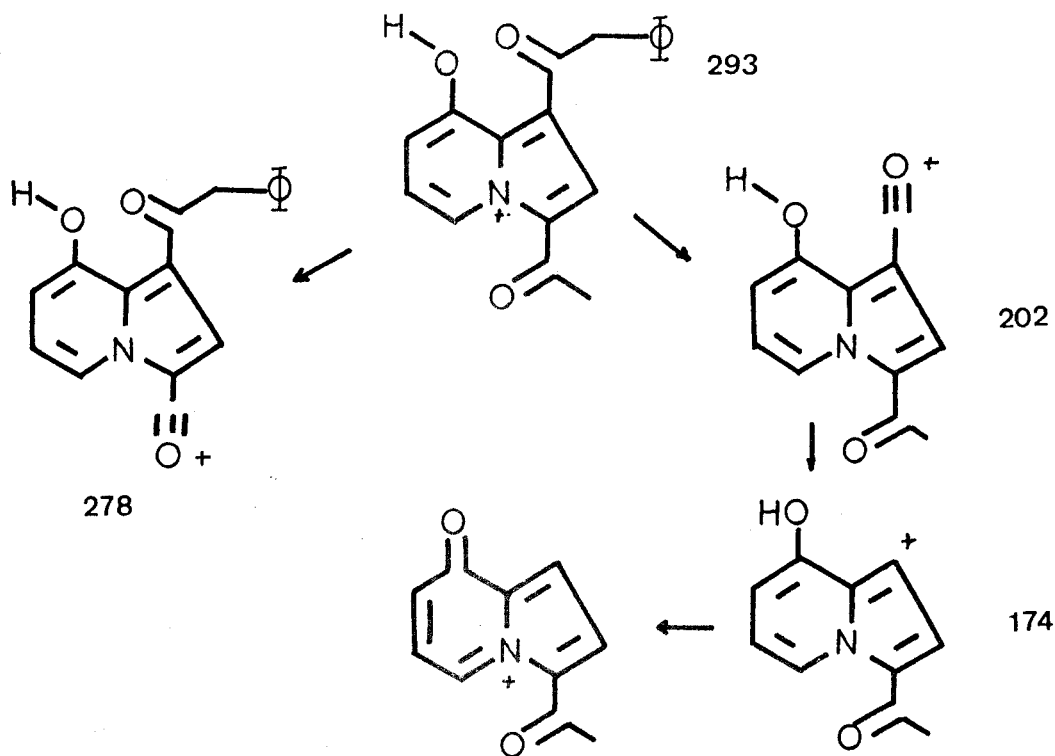
n:0, M^+ 322



n:1, M^+ 293

n:0, M^+ 279

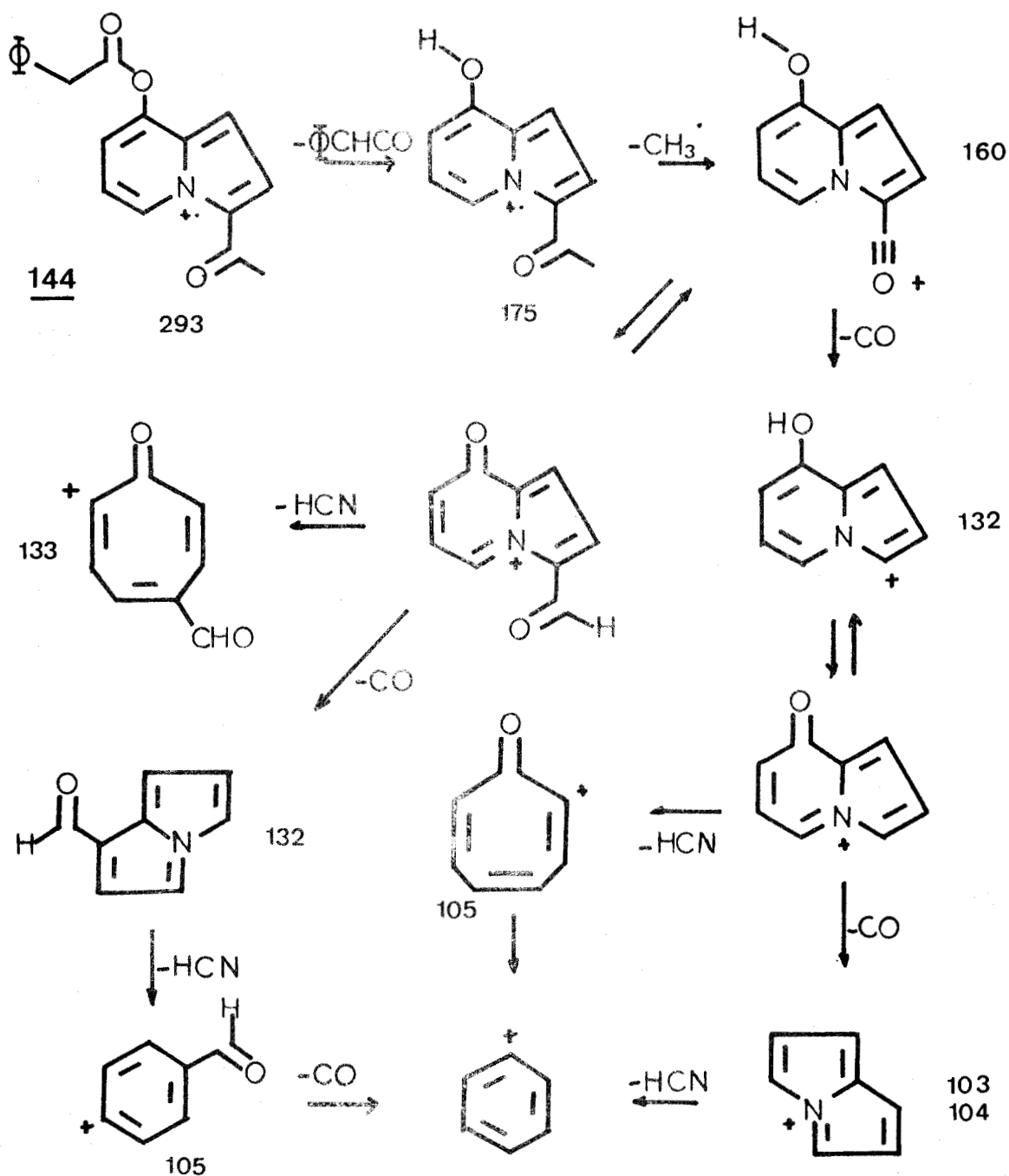
L'obtention d'une structure hydroxy-8 acétyl-3 acyl-1 indolizine supposerait une fragmentation représentée par le schéma suivant :



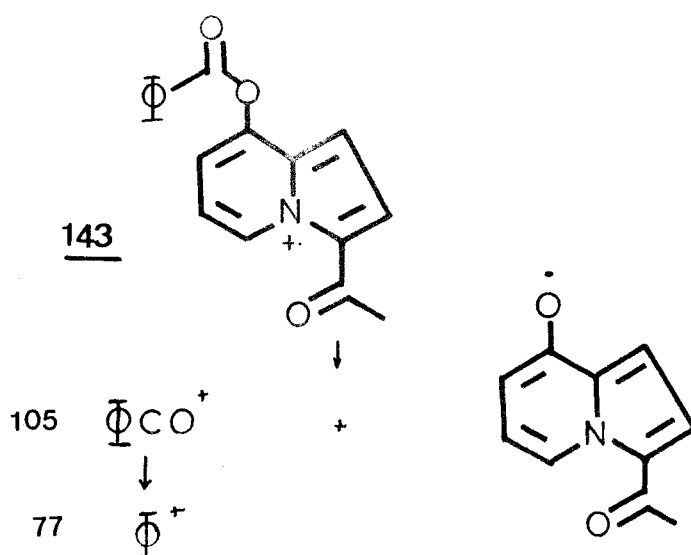
Pour le dérivé 144, le premier fragment observable est l'ion de masse 175 qui correspond à la perte de phénylcétène ($\phi\text{CH} = \text{CO}$ de masse 118) et non de masse 278 ou 202 qui résulterait dans l'hypothèse d'une substitution en -1 de la perte d'un radical méthyle ou benzyle. De plus dans ce dernier cas, la fragmentation suivante conduirait au reste de masse 174 et non 175 effectivement observé.

Quant à la structure d'acyl-3 acétoxy-8 indolizine qui ne pouvait être écartée définitivement au vu de l'étude RMN, on notera qu'elle devrait conduire à un fragment de masse $M^+ - 42$ résultant de la

perte de cétène qui constitue le pic principal dans le cas d'acétoxy-8 indolizines. Or cette perte de cétène ne s'observe pas dans le spectre reproduit ci-après pour le dérivé 144.



En ce qui concerne le dérivé 143 obtenu par action du chlorure de benzoyle, le spectre de masse est d'une simplicité décevante, puisqu'il ne présente essentiellement en dehors du pic moléculaire (11,9 %) que deux fragments : un de masse 105 qui constitue le pic principal et correspond à l'ion $C_6H_5CO^+$, et un pic de masse 77 (30,7 %) dû à l'ion $C_6H_5^+$. Là aussi on n'observe pas la perte de cétène ce qui permet de rejeter définitivement l'hypothèse d'une structure benzoyl-3 acétoxy-8 indolizine.



3. SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE

DAINIS (27) attribue l'absorption située à $1490-1510 \text{ cm}^{-1}$ au motif COCH_3 porté en -1 par l'hétérocycle indolizinique ; celle-ci est absente dans le cas d'une substitution en -3. Cette valeur est attribuée à la vibration $\nu_{\text{C}\alpha-\text{C}1}$. Bien que nous observions une bande d'absorption

d'intensité moyenne à 1500 cm^{-1} pour les deux composés obtenus, on ne peut pour autant conclure à une substitution en -1 dans la mesure où le groupe phényle présent dans ces deux dérivés donne lieu à une absorption dans cette région.

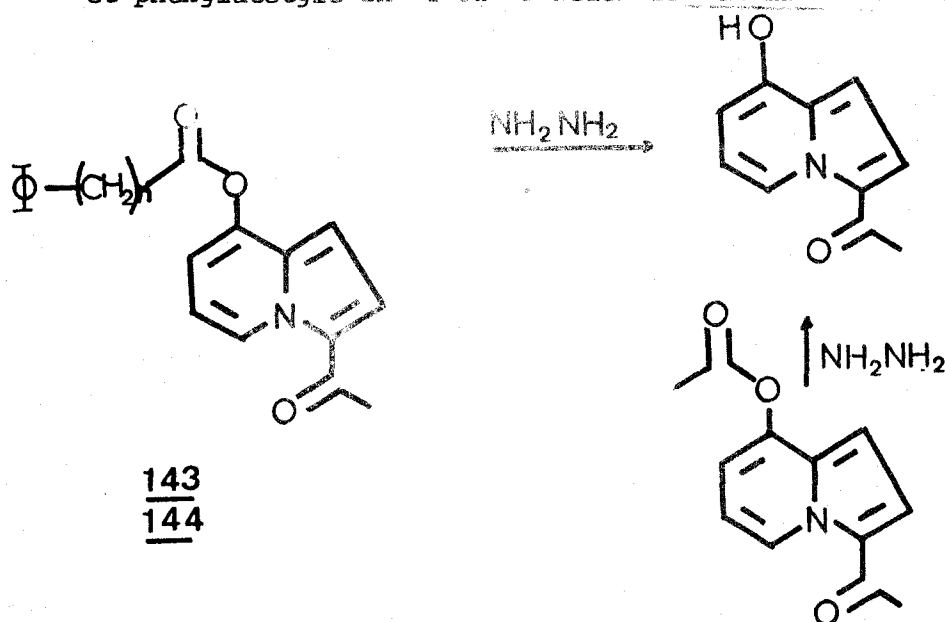
Le substituant acétyle se caractérise par une vibration $\nu_{\text{C=O}}$ à $1620\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ valeurs différentes de l'absorption observée à 1610 cm^{-1} pour la benzoyl-3 acétoxy-8 indolizine. Quant au groupe ester, il se caractérise par une absorption $\nu_{\text{C=O}}$ respectivement située à 1740 cm^{-1} et 1765 cm^{-1} pour 143 et 144.

Ces valeurs sont bien en accord avec celles relevées habituellement pour un benzoate de phénol dans le premier cas et pour un acétate de phénol dans le second cas (139).

Ces résultats confirment les attributions de structures établies sur la base des données de RMN et de spectrométrie de masse.

4. ACTION DE L'HYDRAZINE

Une confirmation de la structure d'ester de ces dérivés est fournie par l'action de l'hydrate d'hydrazine selon la méthode mise au point pour la préparation des indolizins-8 à partir de leurs esters que nous détaillons au chapitre suivant. Dans les deux cas, on obtient l'acétyl-3 indolizine-8 attendu, et non les dérivés benzoylé et phénylacétylé en -1 ou -3 selon le schéma suivant :



Ce composé présente des caractéristiques physico-chimiques identiques à celles du dérivé obtenu par réaction de l'hydrate d'hydrazine sur l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine. Ces réactions démontrent que les composés obtenus dans les conditions de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS ne sont que des esters d'acides différents du même phénol : l'acétyl-3 hydroxy-8 indolizine. La réaction observée à température inférieure à 40°C consiste donc en une transestérification du groupe acétoxy en position -8.

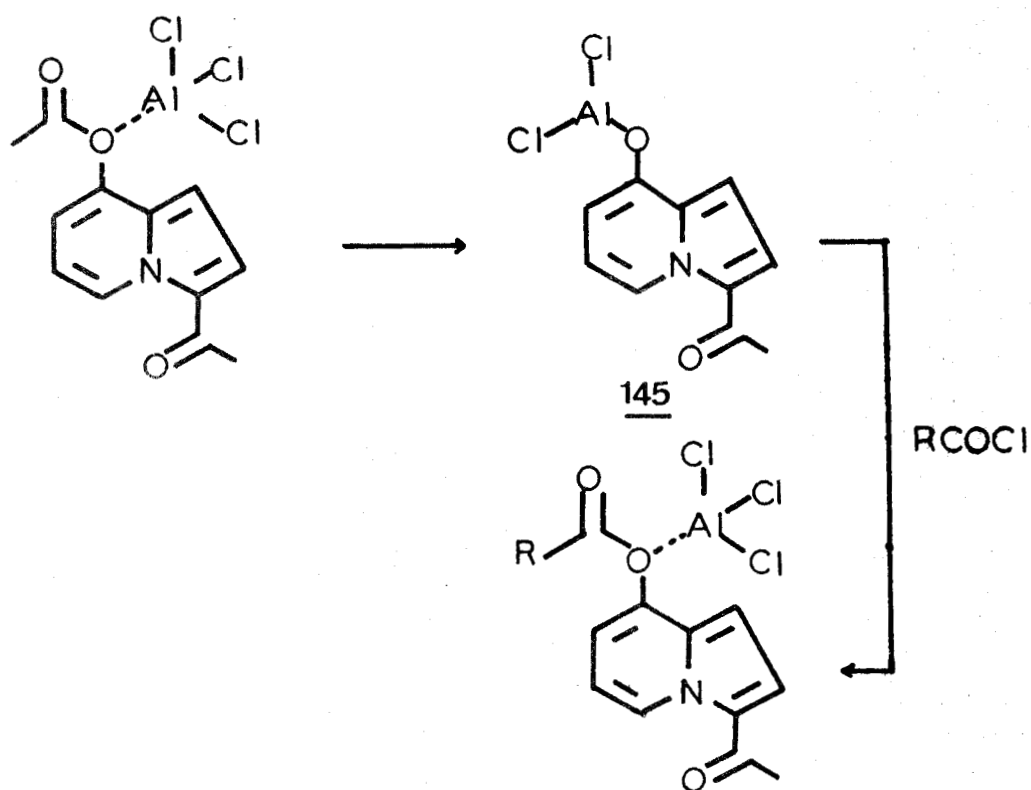
5. MECANISME DE LA REACTION

Nous avons également observé cette réaction de transestérification par action du chlorure de propionyle dans les mêmes conditions ; elle conduit alors au bout d'une heure à un mélange renfermant 71 % de propionyloxy-8 acétyl-3 indolizine et 29 % d'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine.

Toujours à température inférieure à 40°C, nous avons vérifié que le chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium laisse l'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine inaltérée. On n'observe pas dans ces conditions d'acylation du cycle indolizinique.

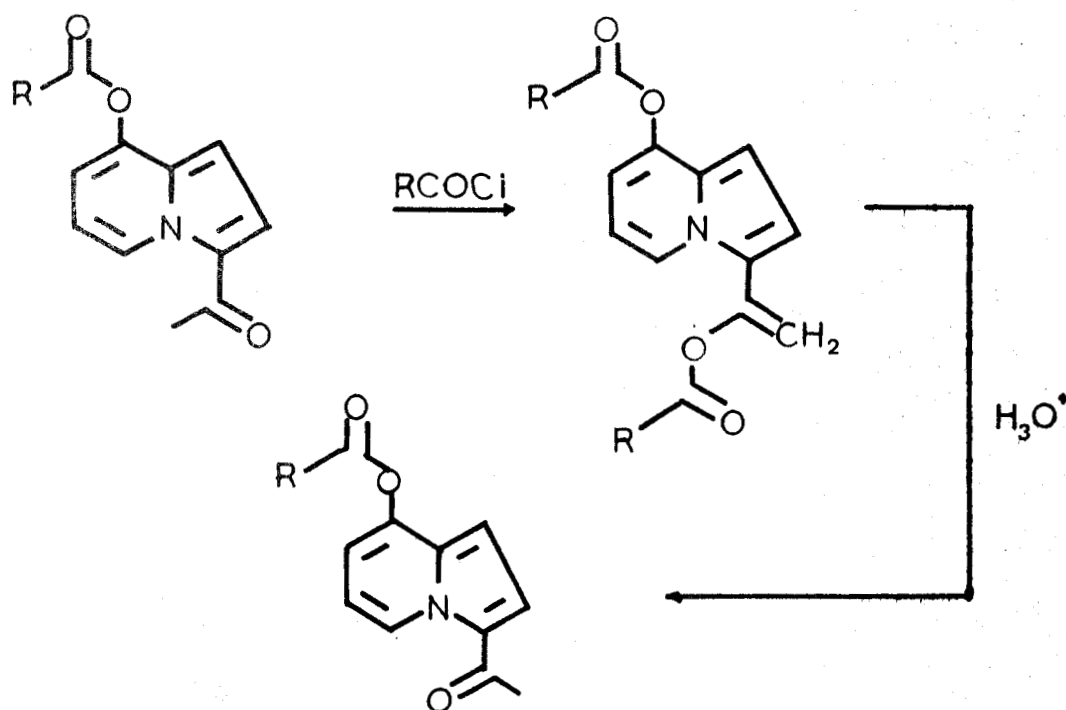
En ce qui concerne le mécanisme de cette transestérification, on peut considérer par analogie avec la transposition de FRIES, que la coupure du groupe acétoxy fait intervenir un complexe entre la fonction ester et le chlorure d'aluminium ; il en résulte un phénate d'aluminium mixte 145 qui est ensuite transformé en un ester par le chlorure d'acide utilisé, ce dernier étant en large excès par rapport au chlorure d'acétyle libéré.

On remarquera qu'un tel bilan n'explique par le dégagement d'HCl observé. On peut toutefois en rendre compte en admettant une énolisation du groupe acétyle en -3 suivie d'une réaction avec le chlorure



BUS
LILLE

d'acide en large excès. L'ester d'énol résultant serait ensuite hydrolysé lors du traitement par l'acide chlorhydrique dilué.



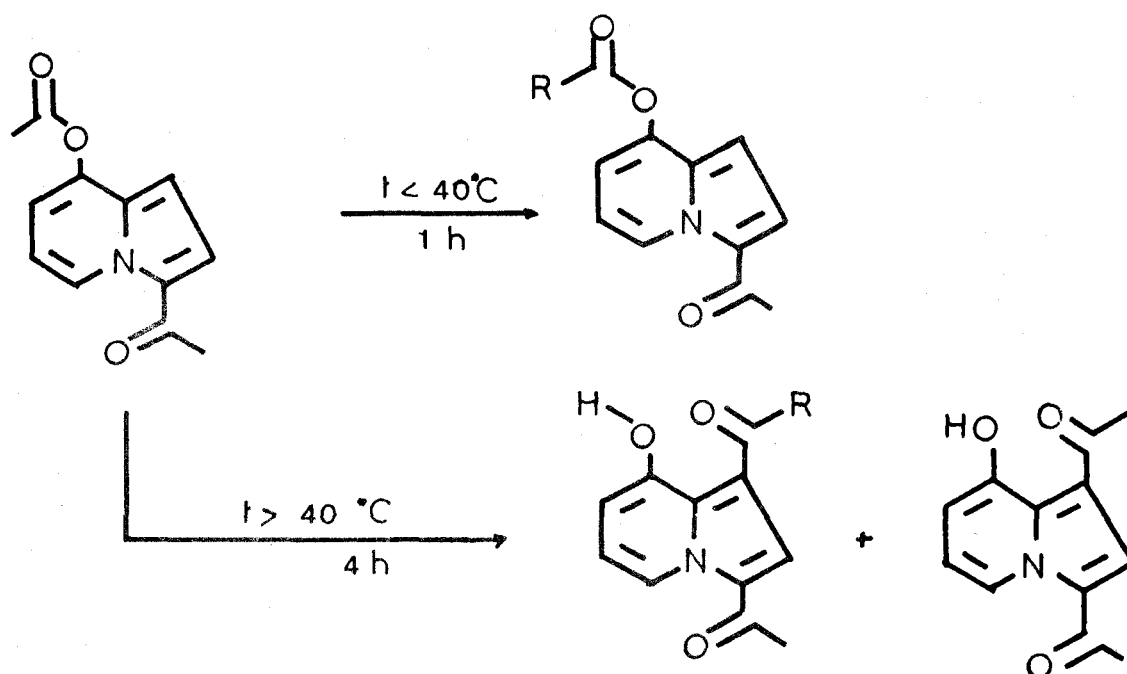
B. REACTION A 40-45°C, TEMPS DE REACTION SUPERIEUR
OU EGAL A 4 HEURES

Si après l'arrêt du dégagement d'HCl observé lors des réactions précédentes conduites à température inférieure à 40°C, on élève la température à 45-50°C, on peut observer à nouveau un dégagement d'HCl qui cesse au bout de 4 heures environ.

Les réactions ont donc été reprises dans ces conditions avec les chlorures d'acides déjà utilisées précédemment : le nouveau dégagement d'HCl s'observe effectivement dans le cas du chlorure de l'acide phénylacétique et du chlorure de propionyle ainsi qu'avec le chlorure d'acétyle qui ne réagissait pas à température inférieure à 40°C ; par contre on ne décèle aucun dégagement nouveau avec le chlorure de benzoyle. Trois autres chlorures d'acide, les chlorures d'isobutyroyle, de pivaloyle et d'éthoxalyle ont également été étudiés : leur action ne permet pas de déceler deux dégagements séparés d'HCl.

Ces réactions sauf dans le cas du chlorure de benzoyle conduisent à des acyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizines dans lesquelles le groupe acyle introduit en position -1 correspond non seulement au groupe acyle du chlorure d'acide mais aussi, en partie, au groupe acétyle. Suivant les cas, on obtient à l'état solide un mélange de ces deux produits soit uniquement l'un d'eux. Le tableau XXI rassemble les résultats obtenus pour les réactions conduites à 45 - 50°C ainsi que ceux observés à température inférieure à 40°C lorsqu'il a été possible de distinguer deux dégagements séparés d'HCl.

La complexité des résultats nous amenera à faire une étude, cas par cas, de ces réactions qui peuvent dans le cas général se résumer de la manière suivante :



- Action du chlorure de benzoyle :

Comme dans le cas précédent ($t < 40^\circ\text{C}$), on n'isole que la benzoxyloxy-8 acétyl-3 indolizine avec le même rendement.


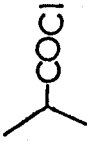
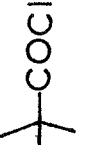

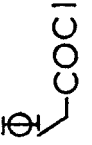
- Action du chlorure d'ethoxalyle :

La réaction conduit dès la température de 20°C , à l'éthoxalyle-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 146 qui constitue le seul composé isolable avec un rendement de 50 %.

- Action du chlorure d'acétyle :

La réaction conduit quantitativement à la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine 147 alors qu'à température inférieure à 40°C l'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine n'était pas modifiée.

TABLEAU XXI

tps. Δ°C	diacetyl-1,3 OH-8	acetyl-3acetyl-1 OH-8	alkoxy-8acetyl-3	acetoxy-8acetyl-3
CH ₃ COCl 1h à < 40	0	0	0	100
4h à 50	100%	0	0	0
 1h à 40			71	49%
4h à 50	16	11% : 56%	présence solution mère	
 4h à 20	A : 80 B : 27	44% : 22%	0	0
4h à 50	A' : 85 B' : 22	46% : 42%	0	0
 1h à 20 ou 4h à 20	~100	42% : ~0	0	0
 1h à 40	0	0	100	86%
4h à 50	100	57%	0	0
 1h à 40	0	0	100	69%
4h à 50	0	0	100	69%
EtOCOCOCi 1h à 45	0	51%	0	0

pureté fraction

Rdt.

- Action du chlorure de phénylacétyle :

On isole uniquement la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine 147 avec un rendement de 57 %.

- Action du chlorure de propionyle :

A température supérieure à 40°C, on isole un mélange des deux acyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizines, le dérivé prépondérant étant la propionyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 148 (environ 84 % du mélange) ; on retrouve dans les solutions mères de recristallisation de faibles quantités d'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine et de propionyloxy-8 acétyl-3 indolizine.

- Action du chlorure d'isobutyryle :

Après une heure de réaction à 20°C, on ne peut mettre en évidence même dans les solutions mères ni l'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine ni son produit de transestérification ; on isole avec un rendement de 68 % un mélange des deux acyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizines où prédomine la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine. Lorsque la réaction est poursuivie pendant 4 heures supplémentaires à 45°C, le rendement en produit isolé s'élève à 88 % avec une proportion à peu près équivalente de diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine (52 %) et d'isobutyryl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 149 (48 %).

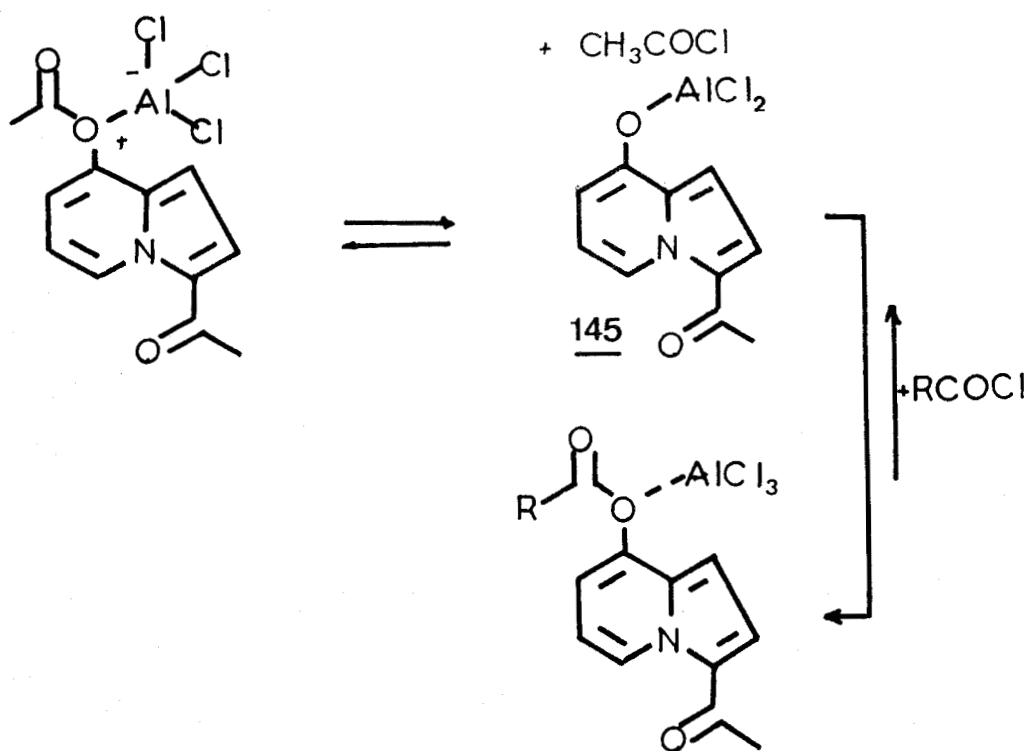
- Action du chlorure de pivaloyle -

Le seul produit isolé que la réaction soit conduite à température inférieure ou supérieure à 40°C est la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine qui s'obtient avec un rendement de 42 % dans les deux cas.

C. DISCUSSION DES RESULTATS

La première étape de la réaction réside dans la transestérification de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine comme le montrent les résultats obtenus à température inférieure à 40°C avec les chlorures de benzoyle, phénylacétyle et propionyle. Toutefois, le produit de transestérification n'a pu être mis en évidence dans le cas des réactions mettant en jeu les chlorures d'isobutyryle, de pivaloyle et d'éthoxalyle.

Cette réaction s'effectuerait selon le mécanisme que nous avons déjà proposé et qui fait intervenir un phénate de dichloroaluminium intermédiaire 145.



On peut considérer qu'il s'agit de réactions équilibrées, qui doivent en principe conduire à un mélange des deux esters où prédomine l'ester dérivé du chlorure d'acide mis en jeu compte tenu de son excès

par rapport au chlorure d'acétyle libéré (la stabilité thermodynamique relative de deux esters rentre également en ligne de compte). Bien que nous n'ayons pas réalisé d'étude systématique de la composition du produit brut de la réaction, les rendements

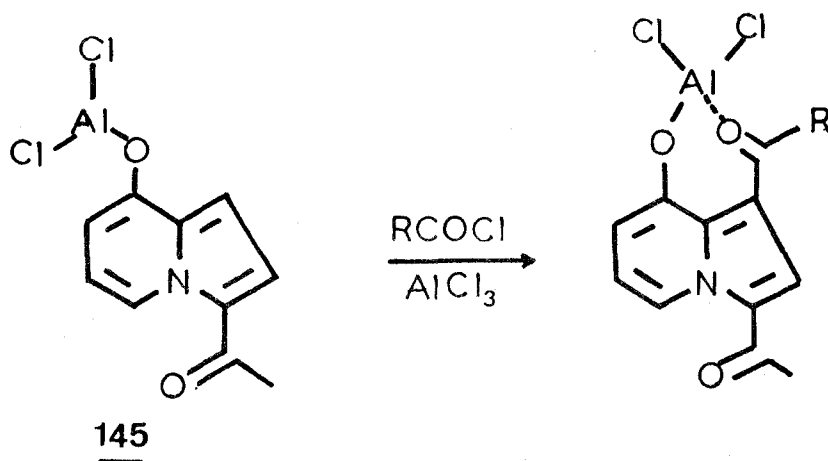
en produits cristallisés obtenus s'accordent avec ces considérations dans le cas du chlorure de propionyle où on obtient effectivement les deux esters en mélange (environ 70 % d'ester propionique et 30 % d'ester acétique d'après l'étude RMN du mélange).

Dans le cas des chlorures de benzoyle et de phénacétyle, on isole à l'état cristallisé uniquement l'ester benzoïque 143 (Rdt : 69 %) ou phénylacétique 144 (Rdt : 86 %).

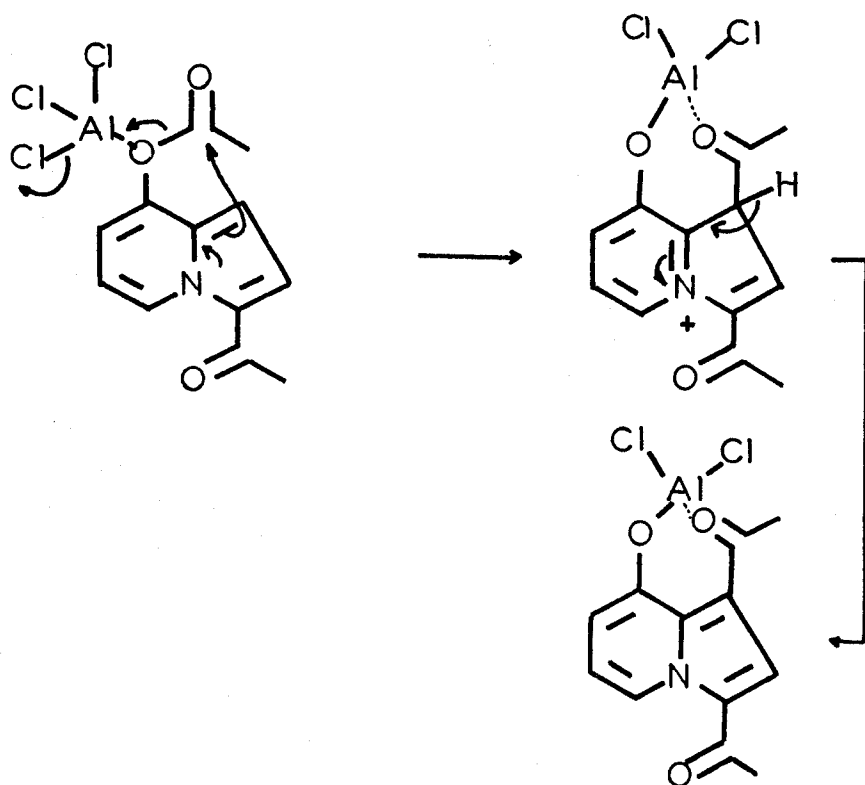
Lorsque la réaction est effectuée à température supérieure à 40°C, on observe l'acylation de la position -1 (sauf dans le cas du chlorure de benzoyle).

On peut envisager deux modes d'acylation possibles :

- Soit une substitution électrophile intermoléculaire du phénate de dichloroaluminium 145



- Soit une substitution électrophile intramoléculaire s'effectuant sur le produit de transestérification ou sur l'ester acétique de départ.



L'intervention de ces différents processus permet de rendre compte des résultats observés qui appellent les commentaires suivants :

- La moindre réactivité du chlorure de benzoyle comparativement aux chlorures d'acides aliphatiques explique que l'on obtienne pas de benzoyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine. A l'appui de cette interprétation on peut citer en particulier les résultats de l'étude cinétique réalisée par BROWN (140) qui montrent que le chlorure de benzoyle est 500 fois moins réactif que le chlorure d'acétyle dans la réaction d'acylation du toluène.

- Le fait que l'ester phénylacétique soit transformé uniquement en diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine montre que le transfert intramoléculaire envisagé n'est pas opérant dans ce cas. De plus le chlorure d'acétyle libéré au cours de l'étape initiale de transestérification est plus efficace que le chlorure de phénylacétyle pour effectuer la substitution intermoléculaire en position -1.

- La condensation réalisée avec le chlorure d'éthoxalyle conduit uniquement au dérivé acylé en -1 par le groupe éthoxalyle. La réactivité plus élevée du chlorure d'éthoxalyle et son excès par rapport au chlorure d'acétyle libéré lors du premier stade de la réaction rend compte de l'obtention privilégiée du dérivé 146. A l'appui de cette interprétation, on peut remarquer que le chlorure d'éthoxalyle acyle beaucoup plus facilement que le chlorure d'acétyle l'indolizine et les alkyl-2 indolizines qui sont alors acylées en position -3.

- Dans le cas du chlorure de propionyle la compétition entre les agents acylants fait intervenir des chlorures d'acides de réactivité voisine de sorte que compte tenu de l'excès en chlorure de propionyle, c'est ce dernier qui l'emporte pour effectuer l'acylation en position -1. On notera que dans ce cas, les proportions des produits obtenus à savoir 84 % de propionyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine contre 16 % de diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine reflètent assez exactement le rapport $5/6 - 1/6$ entre le chlorure de propionyle mis en jeu et le chlorure d'acétyle susceptible d'être libéré. Mais on ne peut pour autant exclure la participation éventuelle d'un transfert intramoléculaire.

- Dans le cas des chlorures d'isobutyryle et de pivaloyle, la transestérification ne s'observe pas ; on ne peut donc invoquer de transfert intramoléculaire. La réaction d'acylation s'effectue

alors sur le phénate de dichloroaluminium résultant de la désacétylation de l'ester initial. Si le chlorure d'isobutyryle parvient à rentrer en compétition avec le chlorure d'acétyle (jusqu'à près de 50 % lorsque la réaction est conduite à 45°C), le chlorure de pivaloyle, plus encombré et dont l'ion acylium est plus instable (compte tenu de sa décomposition en oxyde de carbone et en ion tertio-butyle) ne produit aucune acylation notable ; celle-ci s'effectue dans ce cas uniquement par le chlorure d'acétyle libéré.

Enfin une constatation s'impose au vu de l'ensemble de ces résultats : toutes les indolizines acylées en -1 obtenues présentent une fonction phénol libre en position -8. Il semble donc que l'obtention d'acyl-1 acyloxy-8 indolizines soit impossible dans les conditions de la réaction. Ceci peut s'interpréter en admettant une chélation entre l'aluminium du phénate de dichloroaluminium et le carbonyle du groupe acyle introduit en -1. Ce complexe intramoléculaire ne présente plus alors les propriétés d'un acide de LEWIS permettant l'estérification de la fonction phénol au moyen du chlorure d'acide présent.

En ce qui concerne l'application pratique des réactions étudiées à des fins de synthèse, on retiendra que l'action d'un chlorure d'acide sur l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine en présence de chlorure d'aluminium permet d'acyler la position -1 uniquement par le chlorure d'éthoxalyle et par des chlorures d'alcanoyle non ramifiés. En particulier l'action du chlorure d'éthoxalyle conduit uniquement à l'éthoxalyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine ; de même l'action du chlorure d'acétyle conduit quantitativement à la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine dont nous rapportons ci-après les caractéristiques spectroscopiques confirmant sa structure ainsi que les éléments qui nous ont permis d'analyser les mélanges obtenus dans les autres cas.

1. ETHOXALYL-1 ACETYL-3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 146

a) Spectre de RMN

Par rapport au spectre du produit de départ on note la disparition d'un des deux singulets (CH_3CO et CH_3COO). On peut établir qu'il s'agit du groupe acétoxy qui fait place à un proton phénolique chélaté ($\delta = 11,6$ ppm) tandis que le déblindage du proton H_5 ($\delta = 9,1$ ppm) montre le maintien du groupe acétyle en position -3.

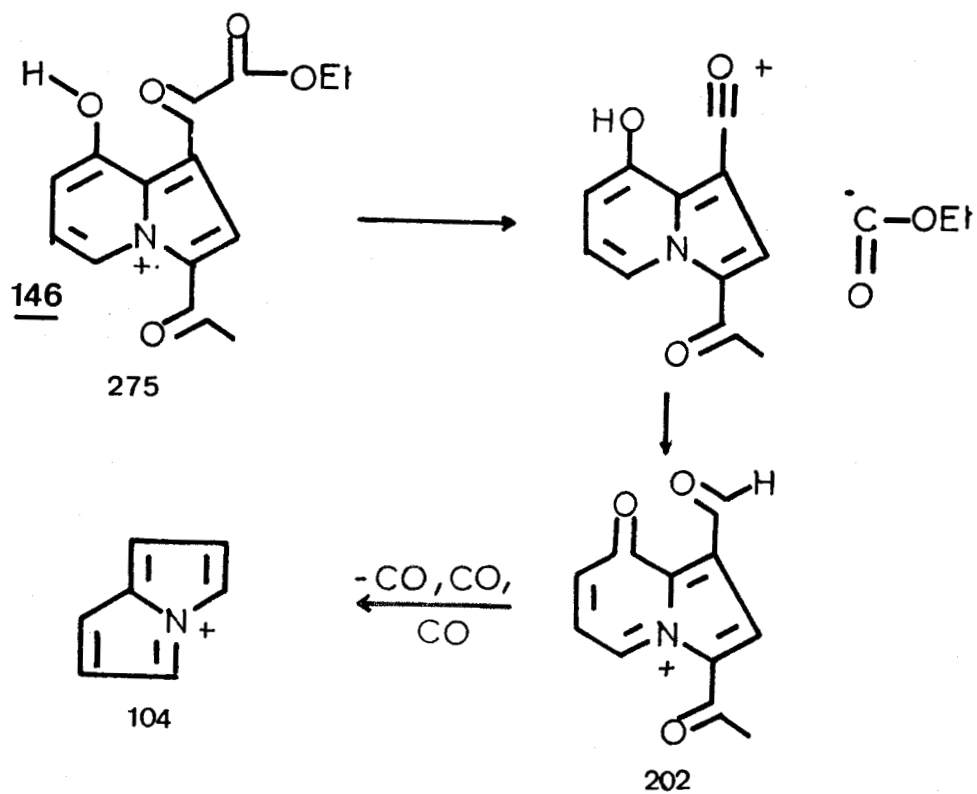
Le signal du proton H-2 apparaissant sous forme de singulet montre l'introduction d'un nouveau substituant en position -1, qui en RMN ne se caractérise que par le groupe -OEt mais dont l'infrarouge établira la structure éthoxalyle.

b) Spectre IR

Trois bandes d'absorption intense situées à 1580, 1645 et 1745 - 1775 cm^{-1} sont attribuables aux trois carbonyles conjugués que comporte la structure 146. Il s'agit respectivement des vibrations d'élongation du carbonyle du groupe acétyle en -3, du carbonyle en -1, du carbonyle de la fonction ester. Une large bande étalée centrée à 2900 cm^{-1} est caractéristique d'une fonction phénol chélatée.

c) Spectre de Masse

En spectrographie de masse, outre l'ion moléculaire de masse 275, en accord avec la structure proposée, seuls deux ions importants sont observables. Le premier de masse 202 correspond à la perte du fragment neutre éthoxalyle, le second de masse 104 résulte de la perte par l'ion précédent de trois molécules de CO .



2. DIACETYL-1,3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 147

a) Spectre de RMN

Le signal du proton H-5 est ici situé à 9,48 ppm donc bien déblindé par rapport à la valeur de 7,74 ppm notée pour l'acétoxy-8 indolizine ; le déblindage est moins important que celui de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (δ H-5 : 9,65 ppm) ce qui serait lié à la présence d'un second groupe acétyle en -1, comme l'a noté DAINIS (27) par comparaison entre la diacétyl-1,3 indolizine (δ H-5 : 9,76 ppm) et l'acétyl-3 indolizine (δ H-5 : 9,95 ppm).

Le signal sous forme de singulet situé à 12,6 ppm n'est attribuable qu'à un proton acide ; il s'agit du proton phénolique dont le déblindage particulièrement accusé peut s'interpréter par l'existence d'une chélation avec le carbonyle du substituant acétyle en -1. La disubstitution en -1 et -3 du motif indolizinique est évidente du fait que le signal du proton H-2 se présente sous forme d'un singulet à 7,80 ppm ; comme dans le cas de la diacétyl-1,3 indolizine (15), on observe un léger déblindage par rapport au dérivé monoacétylé (δ : 7,45 à 7,50 ppm), dont le proton H-2 apparaissait en doublet avec un couplage J_{1-2} : 4,8 Hz.

b) Spectre IR

Le tableau suivant compare les absorptions observées en pastilles de KBr pour l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine et la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine.

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$ KBr	<u>104</u>	<u>147</u>
CO acétone	1625	1670, 1590
CO ester aromatique	1775	-
Indolizine	1515, 1550	1535
OH	-	2550

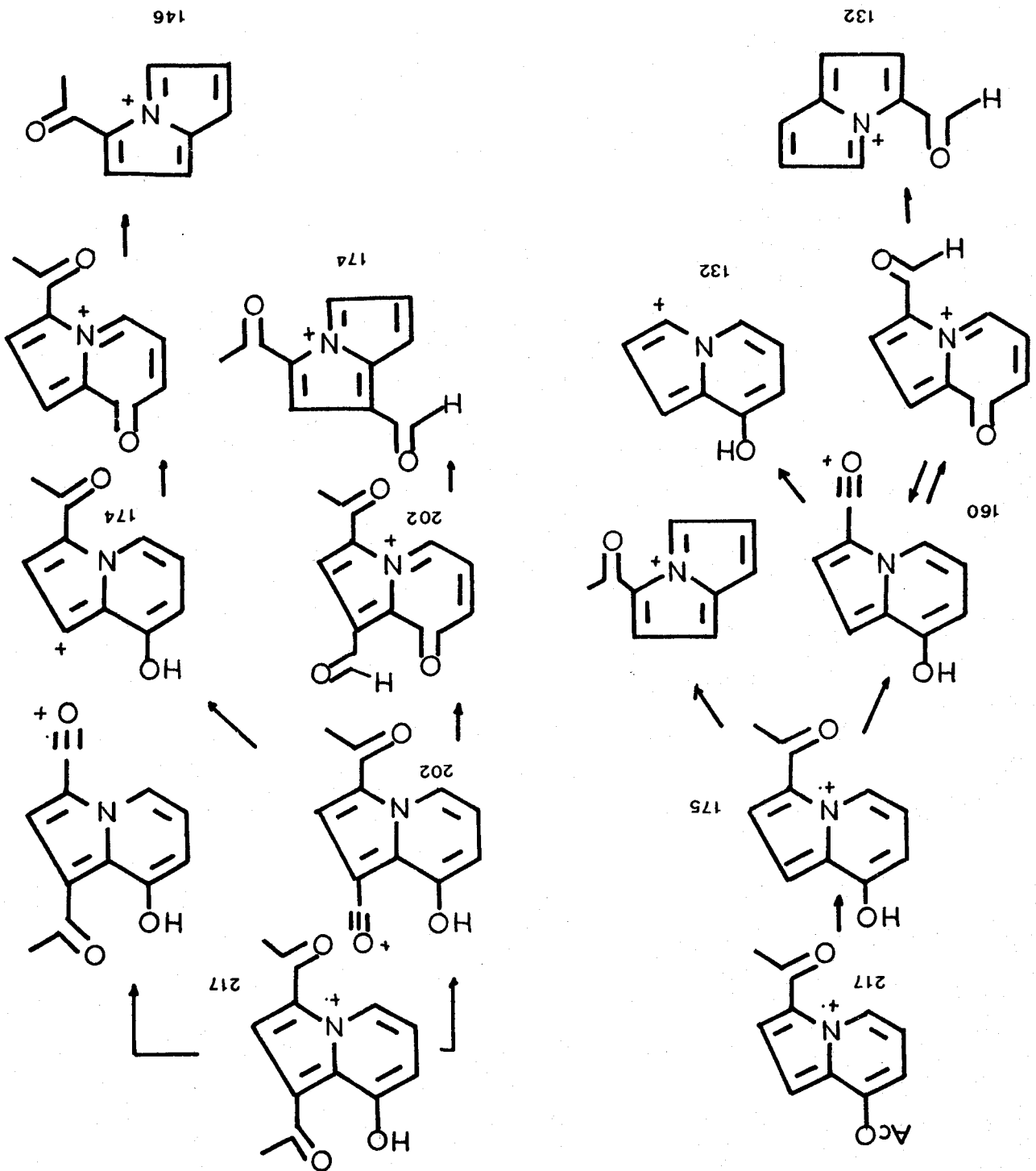
L'absence dans le spectre du composé 147 de la bande d'absorption à 1775 cm^{-1} et l'apparition d'une très large bande centrée sur 2550 cm^{-1} confirme la disparition de la fonction ester et la présence d'une fonction phénol chélatée. Cette chélation entraîne également un abaissement de fréquence supplémentaire pour la vibration d'élongation du carbonyle mis en jeu, celui du substituant acétyle en -1, qui absorbe à 1590 cm^{-1} tandis que le carbonyle du substituant acétyle en -3 présente une absorption peu différente de celle observée pour l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine.

c) Spectre de Masse

Le tableau suivant compare les fragmentations observées pour l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine et la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine.



Le pic moléculaire pour chacun des deux composés se situe à $M^+ : 217$ g, puisque leur formule brute est identique. La première fragmentation observable pour la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine se produit avec une perte de masse de 15 unités (CH_3) pour donner l'ion de masse



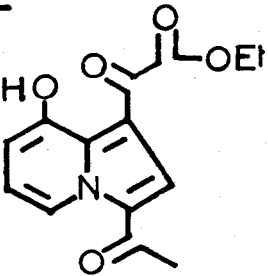
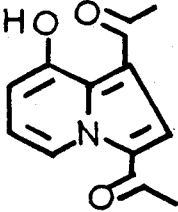
202, qui constitue le pic principal. Celui-ci ne se retrouve pas dans le cas de l'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine pour laquelle la première fragmentation correspond à la perte de cétène (42) et conduit à l'ion de masse 175, inexistant dans le premier cas (174 et non 175). Cette perte de cétène est caractéristique d'un acétate insaturé. La fragmentation se poursuit par la perte du radical méthyle pour donner l'ion acylium, selon un processus rencontré dans le cas des cétones aromatiques. Les deux ions de masse différente (202 et 175), typiques de chaque composé confirment bien les structures attribuées à ces deux composés de masse moléculaires identiques.

L'analyse des mélanges obtenus lors de l'action du chlorure de propionyle et d'isobutyryle a été essentiellement réalisée grâce aux données de la RMN (tableau XXII) et de la spectrographie de masse.

3. MELANGE ACETYL-3 ACETOXY-8 INDOLIZINE 104 ET ACETYL-3 PROPIONOXY-8 INDOLIZINE 150

L'analyse en spectrographie de masse du solide recristallisé issu de l'action du chlorure de propionyle à température inférieure à 40°C, confirme par la présence de deux pics moléculaires à 217 et 231 leur nature d'esters de phénol. Celle-ci est clairement établie par le fait que le pic principal observé à 175 correspond à la perte de cétène ou de méthylcétène. On note en très faible pourcentage un fragment de masse 202, attribuable à la perte d'un reste méthyle d'une structure diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine (M^+ : 217), cette fragmentation étant caractéristique de ce composé. On vérifie de même l'absence en spectrométrie de masse de pics moléculaires attribuables à l'acétoxy-8 ou propionoxy-8 diacétyl-1,3 indolizine de masse respectivement égale à 259 et 273.

TABLEAU XXII

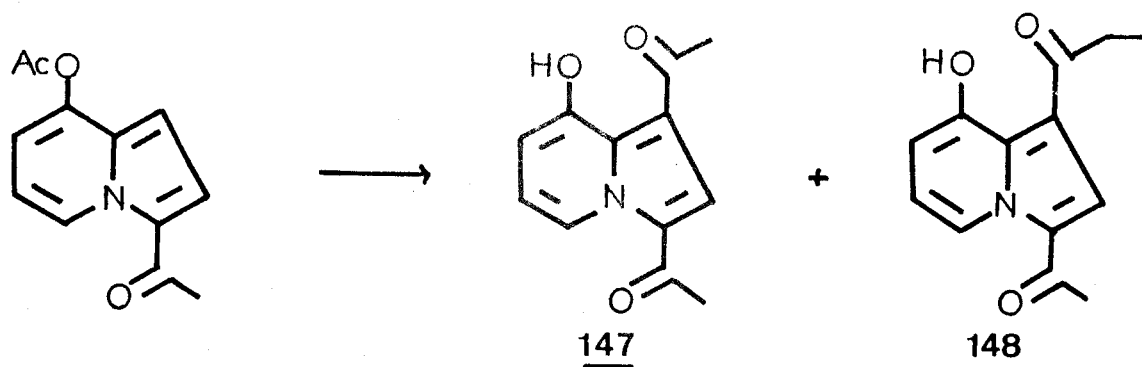
	<u>146</u> 	<u>147</u> 	Mélange Ester acétique <u>104</u> Ester propionique <u>150</u>	Mélange Acétyl-1 <u>147</u> propionyl-1 <u>148</u>	Mélange Acétyl-1 <u>147</u> Isobutyryl-1 <u>149</u>
H-1	-	-	6,50 , <u>d</u> , 1H	-	-
H-2	7,9, <u>s</u> , 1H	7,8, <u>s</u> , 1H	7,50 , <u>d</u> , 1H	7,83, <u>s</u> , H-2 de <u>148</u> 7,80, <u>s</u> , H-2 de <u>147</u>	7,75, <u>s</u> , H-2 de <u>147</u> 7,65, <u>s</u> , H-2 de <u>149</u>
H-5	9,1, <u>dd</u> , 1H	9,48, <u>dd</u> , 1H	9,85, <u>m</u> , 1H	9,48, <u>dd</u>	9,3, <u>m</u> , 1H
H-6 , H-7	6,76, <u>m</u> , 2H	6,80, <u>m</u> , 7,2	6,64 < <u>m</u> < 7,2	6,92 < <u>m</u> < 7,2	6,85, <u>m</u> < 7,25
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	-	-	1,33 , <u>t</u> CH ₃ 2,72 , <u>q</u> CH ₂ 2,42 , <u>s</u> CH ₃	-	-
COCH ₃ -3	2,53, <u>s</u> , 3H	2,60, <u>s</u> , 3H	2,57 , <u>s</u> , 3H	1,28, <u>t</u> de CH ₃ de COCH ₂ CH ₃ 3,01, <u>q</u> de CH ₂ de COCH ₂ CH ₃ 2,61, <u>s</u> de COCH ₃	1,2 , <u>d</u> , CH ₃ de <u>149</u> 3,5 , <u>q</u> , CH de <u>149</u> 2,55, <u>s</u> , CH ₃ de COCH ₃
CO-R-1	1,45, <u>t</u> , 3H de CH ₃ 4,36, <u>q</u> , 2H de CH ₂	2,55, <u>s</u> , 3H de COCH ₃	-	-	-
OH-8	11,7, <u>s</u> , 1H	12,6, <u>s</u> , 1H	-	12,6 , <u>s</u> , 1H	12,9 , <u>s</u> de <u>149</u> 12,6 , <u>s</u> de <u>147</u>

BUS
LILLE

En spectrographie de RMN, les signaux des groupes acétoxy et propionoxy sont bien définis tandis que les signaux dus aux protons H-1 et H-2 (δ 6,5 ppm et 7,5 ppm), chacun sous forme de doublet ($J_{1-2} : 4,8$ Hz) s'intègrent bien chacun pour un proton. Il n'apparaît pas de singulet attribuable à un proton H-2 d'un dérivé diacylé en -1,3 ni de signal qui serait dû à un proton phénolique.

Par traitement du mélange à l'hydrate d'hydrazine, on obtient un composé parfaitement identique à celui obtenu de manière univoque à partir de l'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine.

4. MELANGE DIACÉTYL-1,3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 147 ET
PROPIONYL-1 ACÉTYL-3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 148

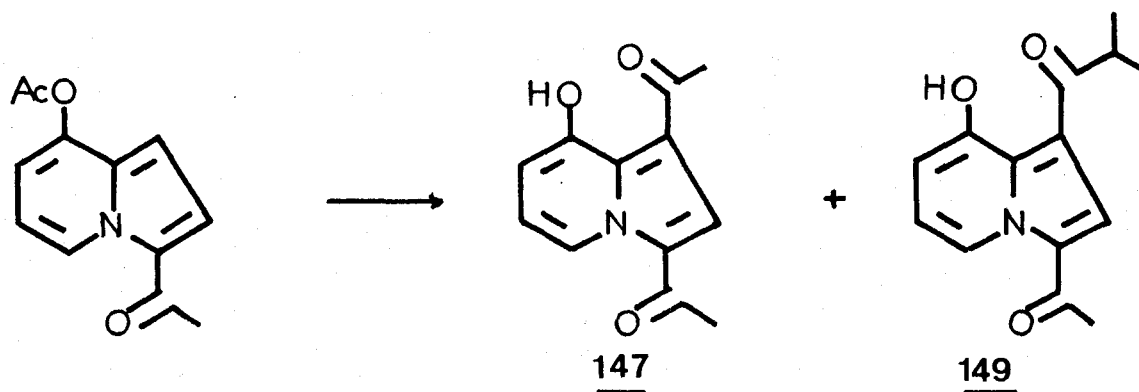


En spectrographie de masse, nous observons les pics de masse moléculaire 217 et 231 qui donnent un fragment important à $m : 202$, caractéristique d'une hydroxy-8 indolizine diacylée en -1,3 (perte du groupe méthyle ou éthyle).

En spectrographie infrarouge, une large bande d'absorption due au groupe phénolique chélaté est visible vers 2550 cm^{-1} tandis que l'on note à 1630 et 1590 cm^{-1} les vibrations séparées des deux carbonyles en -1 et -3 ; la chélation du carbonyle en -1 avec la fonction phénol produit un abaissement supplémentaire de fréquence. L'absence de toute absorption à 1780 cm^{-1} confirme la disparition de la fonction ester initialement présente en -8.

En spectrographie de RMN, le signal du proton H-2 se présente sous la forme d'un singulet, ce qui confirme la disubstitution en -1 et -3. Là encore la séparation des signaux dûs aux groupes acétyle et propionyle permet de déterminer facilement la proportion du mélange.

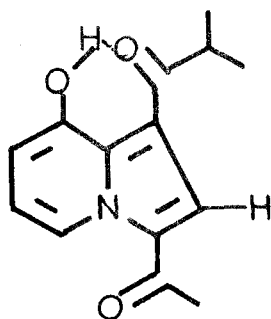
5. MELANGE DIACETYL-1,3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 147 ET ISOBUTYROYL-1 ACETYL-3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 149



On observe en spectrographie de masse et comme dans le cas précédent, la présence de deux pics moléculaires attribuables à ces composés respectivement à M^+ : 217 pour 147 et M^+ : 245 pour 149.

La fragmentation caractéristique des cétones alkylaromatiques par perte du reste aliphatique conduit au même ion acylium de masse 202.

En RMN, le signal des méthyles du groupe isopropyle permet par comparaison avec le signal des groupes acétyles, de déterminer les proportions du mélange. Là encore, le singulet correspondant au proton H-2 établit la disubstitution du cycle pyrrolique de l'indolizine. On peut remarquer un déblindage accru pour le proton phénolique du dérivé 149 ; ceci montre un renforcement de la chélation entre le carbonyle du substituant acyle en -1 avec la fonction phénol en -8 résultant d'une compression stérique au niveau du proton H-2 et du groupe isopropyle. Le fait d'observer deux signaux distincts montre qu'il n'y a pas échange du proton phénolique ce qui confirme l'engagement de celui-ci dans une liaison intramoléculaire.



149

QUATRIEME PARTIE

INSTABILITE DE L'HYDROXY-8 INDOLIZINE.

OBTENTION D'INDOLIZINOLS-8 A FONCTION PHENOL LIBRE

INSTABILITE DE L'HYDROXY-8 INDOLIZINE.

OBTENTION D'INDOLIZINOLS-8 A FONCTION PHENOL LIBRE.

Nous avons déjà souligné l'intérêt tant théorique que préparatif que présenteraient les hydroxy-indolizines : il s'agit là d'une nouvelle classe de phénols dont aucun représentant simple n'est actuellement connu.

L'hydrolyse de l'acétoxy-8 indolizine devait nous permettre d'accéder à l'un de ces représentants : l'hydroxy-8 indolizine. En fait celle-ci s'avère particulièrement instable et non isolable. Par contre des dérivés convenablement substitués dans le cycle indolizinique et présentant une fonction phénol libre en position -8 peuvent être isolés et se montrent stables.

1°/ INSTABILITÉ DE L'INDOLIZINOL-8

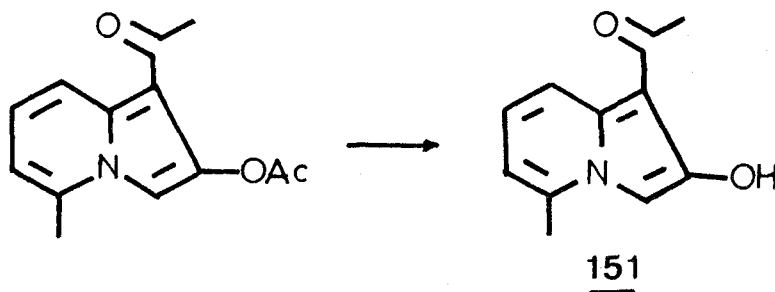
A. HYDROLYSE ACIDE OU BASIQUE

Toutes les tentatives d'hydrolyse acide ou basique du groupe acétoxy se sont révélées infructueuses. Si l'on constate la disparition totale du composé de départ, nous n'avons pu mettre

en évidence de produit d'hydrolyse. Dans ces cas, l'addition soit d'acide dilué, soit de base diluée provoque le noircissement immédiat du milieu réactionnel dès le début de l'addition. L'évaporation du mélange résultant après filtration et neutralisation ne permet d'isoler qu'une gomme noirâtre, de nature vraisemblablement polymérique.

B. HYDROLYSE SUR COLONNE D'ALUMINE

DAINIS (27) réalise l'hydrolyse du groupe acétoxy en indolizinol par chromatographie sur colonne d'alumine basique. Il obtient alors l'indolizinol 151 avec un rendement de 21 %.

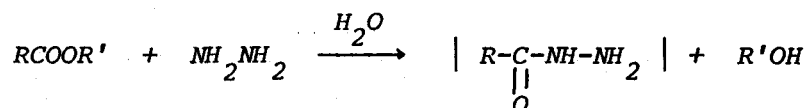


Effectuée dans les mêmes conditions et répétée plusieurs fois, la chromatographie ne permet pas d'isoler l'indolizinol-8 ; la majeure partie de l'acétoxy-8 indolizine introduite est récupérée inaltérée.

C. ACTION DE L'HYDRATE D'HYDRAZINE

La réaction de l'hydrate d'hydrazine en solution aqueuse sur les esters conduit à l'alcool et aux hydrazides correspondants

selon le schéma suivant :

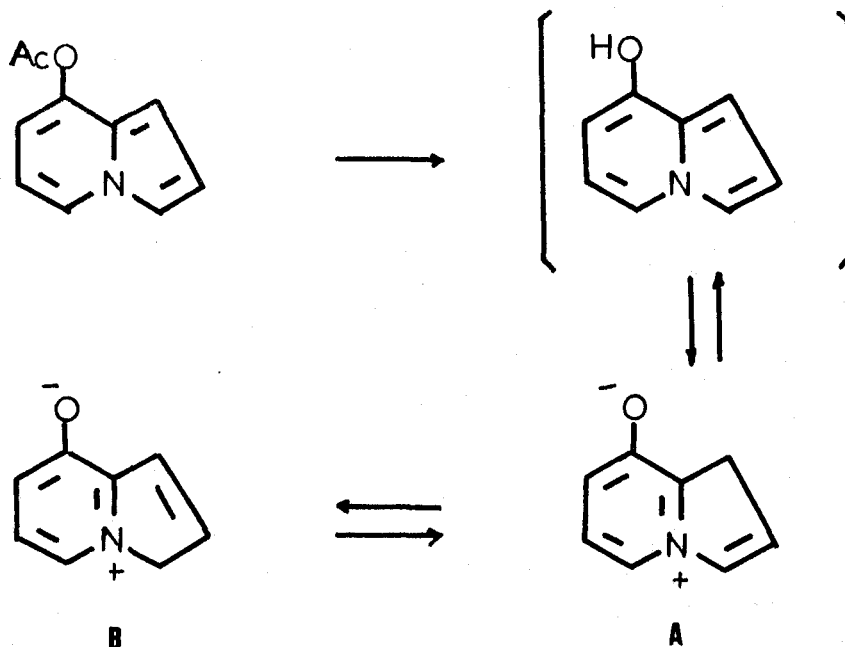


On pouvait penser libérer la fonction phénol de l'acétoxy-8 indolizine dans des conditions d'acido-basicité moins sévères que lors des essais réalisés en milieu acide ou basique. Mais cette hydrazinolyse appliquée à l'acétoxy-8 indolizine ne nous a pas permis d'isoler de phénol par traitement du milieu réactionnel, malgré la disparition totale du composé de départ ; on observe là encore la formation de goudrons.

D. CONCLUSION

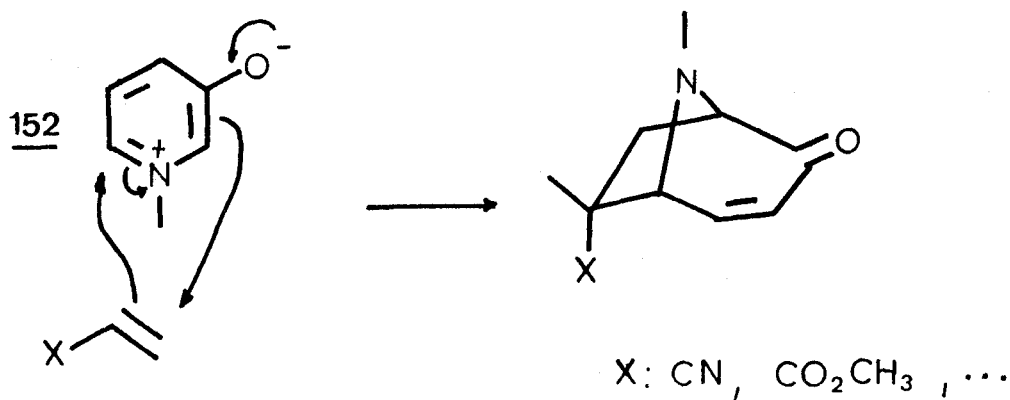
Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer ces échecs dans l'isolement de l'indolizinol-8. Si l'hydrolyse peut être considérée comme totale, la fragilité du composé formé semble être la principale raison de ces échecs.

On peut en effet penser que l'indolizinol-8 formé se prête aux équilibres suivants par transfert de proton :



La forme protonée en -3 B est certainement prépondérante puisque les indolizines non substituées en -3 subissent en milieu acide une protonation qui affecte essentiellement le sommet -3 comme le montre les études de spectroscopie UV réalisées par ARMAREGO (141, 142) ; ces résultats sont en accord avec la plus grande réactivité du sommet -3 vis-à-vis des substitutions électrophiles.

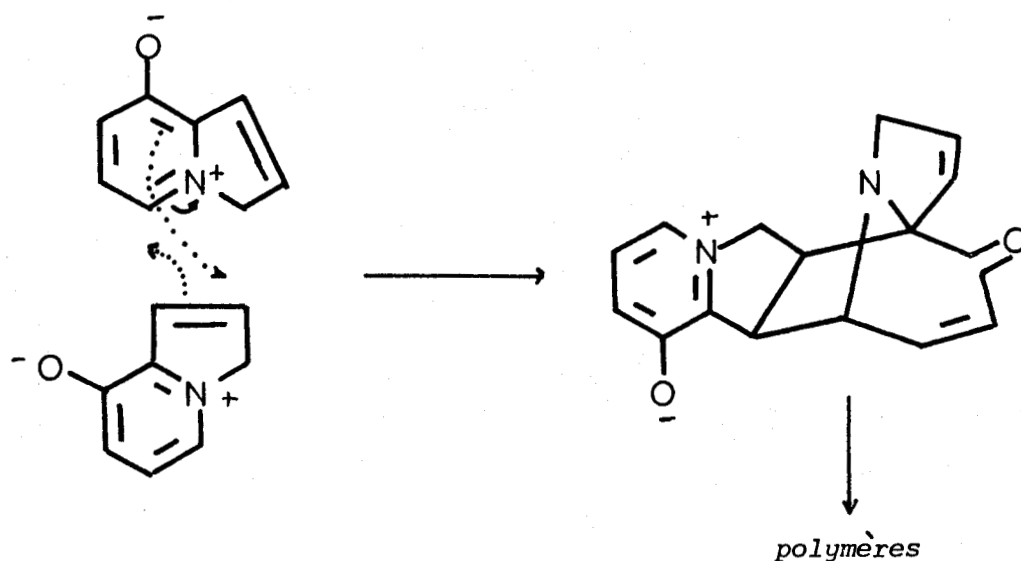
La bétaine résultante est à comparer à son analogue pyridinique, l'ion oxydo-3 méthyl-1 pyridinium 152, très réactif qui réagit avec les oléfines électrophiles comme l'a démontré KATRITZKY (149) selon le schéma suivant :



Le méthyl-1 pyridiniumoate-3 se condense ainsi avec l'acrylonitrile, l'acrylate de méthyle, la méthyl vinyl cétone et le méthacrylate de méthyle selon une réaction de cycloaddition. Celle-ci peut être étendue à des oléfines non électrophiles comme les éthers vinyliques lorsque le substituant méthyle est remplacé par un groupe nitro-5 pyridyl-2.

Dans le cas de l'hydroxy-8 indolizine, la forme tautomère B peut jouer à la fois le rôle du méthyl-1 pyridiniumoate-3 et celui de l'oléfine électrophile. Une auto condensation selon le schéma suivant

est alors possible :



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.

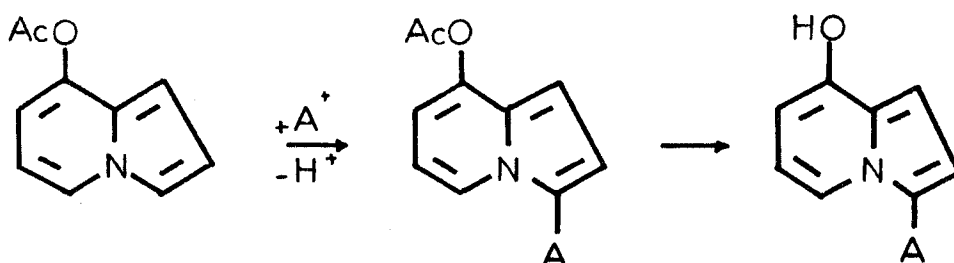
Indépendamment de cette possibilité de polycondensation selon un processus de cycloaddition dipolaire propre à l'ion oxydopyridinium, on remarquera que la forme tautomère B résultant du transfert du proton phénolique en position -3 possède une structure apparentée à la vinyl-2 pyridine qui est connue pour être facilement polymérisable.

2°/ OBTENTION D'INDOLIZINOLS-8 À FONCTION PHÉNOL LIBRE

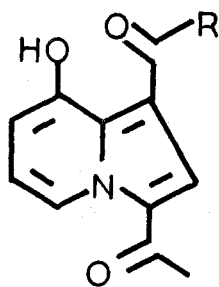
Dans l'hypothèse où le processus de polycondensation précédemment décrit serait responsable de l'instabilité de l'hydroxy-8

indolizine, on pouvait penser qu'en diminuant la basicité de l'hétérocycle indolizinique par un substituant attracteur on défavoriserait la formation d'un amphion oxydo-pyridinium, ce qui corrélativement stabiliserait la structure phénolique. Si de plus, ce substituant attracteur est introduit en -3, le transfert du proton phénolique à cette position en serait d'autant plus défavorisé. En effet, la méthyl-3 indolizine se protone préférentiellement en position -1 et est, de plus, légèrement moins basique que l'indolizine (pK_a respectifs de 3,85 et 3,94 (141)) malgré l'effet donneur du substituant méthyle.

Aussi avons nous cherché à isoler des hydroxy-8 indolizines substituées en position -3 par différents groupes attracteurs, ceux-ci étant introduits au moyen de substitutions électrophiles réalisées sur l'acétoxy-8 indolizine.



On notera qu'effectivement nous avons déjà isolé des hydroxy-8 indolizines substituées par des groupes attracteurs en -1 et -3 lors des réactions de FRIEDEL et CRAFTS opposant divers chlorures d'acides à l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine. Il s'agit des composés qui ont été décrits dans le chapitre précédent dont les deux premiers ont été isolés à l'état pur, les deux autres ayant été obtenus en mélange avec le dérivé 147.



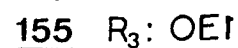
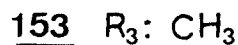
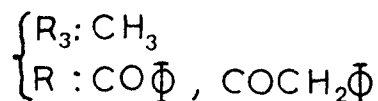
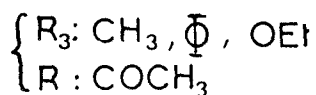
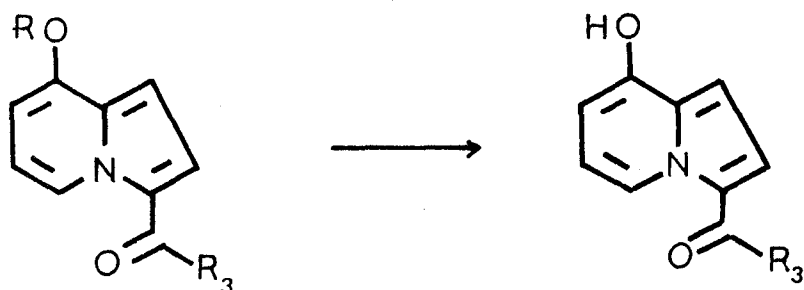
- 147 R : CH₃
146 R : CO₂Et
148 R : CH₃CH₂
149 R : CH₃CH CH₃

Afin d'obtenir de nouveaux représentants dans la série des hydroxy-8 indolizines nous avons dans un premier temps libéré la fonction phénol de certaines acyl-3 acétoxy-8 indolizines que nous avons déjà préparées puis dans une seconde étape nous avons cherché à introduire d'autres substituants attracteurs en position -3 du cycle indolizinique.

A. HYDRAZINOLYSE D'ESTERS D'HYDROXY-8 INDOLIZINES

En vue de libérer la fonction phénol d'acyl-3 acétoxy-8 indolizines, nous avons renoncé à effectuer une hydrolyse acide afin d'éviter une éventuelle désacylation qui se produit assez facilement en milieu acide dans le cas de l'acétyl-3 indolizine (130). Nous avons également rejeté une hydrolyse en milieu basique pour ne pas favoriser d'éventuelles condensations. L'hydrazinolyse des esters qui se fait dans des conditions relativement douces nous a paru particulièrement bien adapté au but poursuivi dans la mesure où la formation d'hydrazones ne s'observe pas par action de la phénylhydrazine sur l'acétyl-3 indolizine (130).

Nous avons soumis à la réaction d'hydrazinolyse les acétoxy-8 indolizines substituées en -3 par un groupe acétyle, benzoyle et éthoxycarbonyle ainsi que les acétyl-3 indolizines substituées en -8 par un groupe benzoyloxy ou phénylacétoxy selon le schéma suivant :



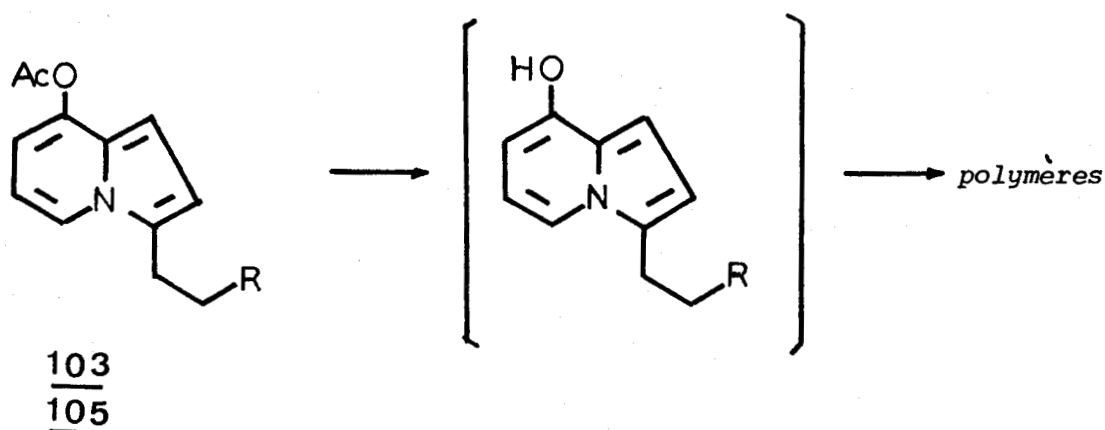
La réaction s'effectue à froid en 10 mn dans le méthanol avec un excès d'hydrate d'hydrazine que l'on détruit par addition lente d'acétone ; l'hydroxy-8 indolizine précipite ensuite au sein du mélange réactionnel par addition d'eau distillée. Les composés sont insolubles dans les solvants usuels. La recristallisation peut s'effectuer dans la plupart des cas dans le diméthyl sulfoxyde. On obtient des rendements en produit recristallisé variant de 60 à 85 %.

La réaction est applicable quelque soit l'acide de la fonction ester.

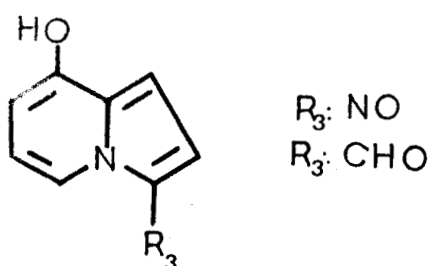
Comme nous l'avons signalé la fonction cétone en -3 n'est pas transformée en hydrazone ; de même la fonction ester du dérivé 155 ne conduit pas à l'hydrazide correspondant dans les conditions douces où nous opérons. On peut toutefois obtenir les hydrazides à température plus élevée comme l'a signalé CLAUDI (131, 144). La différence de réactivité des deux fonctions esters de l'acétoxy-8 éthoxycarbonyl-3 indolizine permet ainsi d'isoler l'hydroxy-8 éthoxycarbonyl-3 indolizine.

Le rôle stabilisant d'un carbonyle juxtanucléaire porté par le substituant en position -3 sur les dérivés hydroxy-8 indolizines ainsi

obtenues est confirmé par le fait que l'hydrazinolyse des dérivés -3 substitués qui en sont dépourvus comme 103 et 105 ne conduit qu'à des résidus de nature polymérique.



La préparation de la formyl-3 hydroxy-8 indolizine qui sera décrite dans le chapitre suivant confirme également le rôle stabilisant joué par un carbonyle juxtanucléaire en -3. De même l'obtention de la nitroso-3 hydroxy-8 indolizine montrera que de manière plus générale la stabilisation de ces phénols peut être réalisée au moyen d'un groupe attracteur insaturé en -3 conjugué avec le noyau indolizinique.



B. STRUCTURE DES COMPOSES OBTENUS

L'étude en spectrographie de RMN, IR et de Masse fait apparaître une grande analogie entre ces diverses hydroxy-8 indolizines.

1. INFRAROUGE

R (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$	<u>153</u>	<u>154</u>	<u>155</u>	<u>147</u>
OH	2600-3120	3120	3220	2550
CO conjugué	1585	+ ν δ 1600, 1575, 1560	CO ester 1660	1630, 1590

La fonction phénol est mise en évidence par son absorption située vers 3120 - 3220 cm^{-1} . La bande d'absorption due à un carbonyle présente ici une fréquence très abaissée par conjugaison avec l'hétérocycle. Il en est de même pour la fonction ester de l'hydroxy-8 éthoxy-carbonyl-3 indolizine qui absorbe à 1660 cm^{-1} .

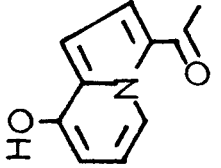
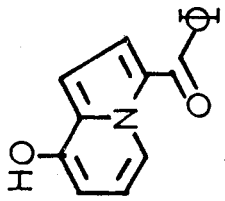
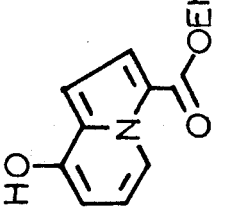
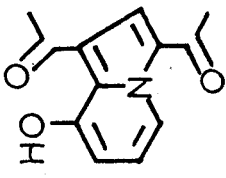
Les valeurs sont comparables à celles relevées dans la littérature (18, 27) pour les quelques rares phénols indoliziniques acylés : 3200 - 2700 cm^{-1} (OH phénolique), 1645 - 1620, 1575 cm^{-1} (CO). La similitude est également très grande avec la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine dont nous avons déjà commenté le spectre IR.

2. SPECTRE RMN

a) RMN¹H

Comme le fait apparaître le tableau XXIII, seuls quelques couplages peuvent être déterminés dans le cas de spectres suffisamment

TABLEAU XXIII

R	153	154	155	147
δ				
R	2,32, <u>s</u> , 3H	7,20 < <u>m</u> < 8,90	CH ₃ , 1,40, <u>t</u> , 3H CH ₂ , 4,38, <u>q</u> , 2H	2,60, <u>s</u> , 3H
H-1	6,52, <u>d</u> , 1H masqué par H-6, H-7	<u>m</u> avec H-6, H-7	<u>m</u> , avec H-6, H-7	COCH ₃ , 2,55, <u>s</u> , 3H
H-2	7,40, <u>d</u> , 1H	7,10, <u>d</u> , 1H	7,48, <u>d</u> , 1H	7,80, <u>s</u> , 1H
H-5	9,2, <u>dt</u> , 1H	9,4, <u>dt</u> élargi, 1H	9,02, <u>d</u> élargi, 1H	9,48, <u>dd</u> , 1H
H-6, H-7	6,3 < <u>m</u> < 6,8, 2H	6,40 < <u>m</u> < 7,3, 3H	6,20 < <u>m</u> < 6,80, 3H	6,80, <u>m</u> , 2H
OH-8	10,3, <u>s</u> , 1H	9,9 < <u>s</u> élargi < 10,9	5,70, <u>s</u> très aplati	11,92, <u>s</u> , 1H
couplages lus	J ₁₋₂ : 4,9 Hz J ₅₋₆ : 6,8 Hz J ₅₋₇ : 1,3 Hz J ₅₋₁ : 0,8 Hz	J ₁₋₂ : 4,8 Hz		J ₅₋₆ : 5,5 Hz J ₅₋₇ : 1,6 Hz



simples. Malheureusement, le signal du proton H-5 n'est pas suffisamment défini pour permettre une étude approfondie. On vérifie la présence de la fonction phénol par l'existence d'un proton échangeable en présence d'eau lourde.

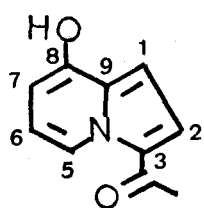
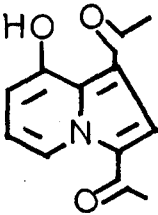
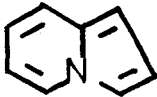
b) RMN ^{13}C

Nous avons enregistré les spectres du carbone 13 de deux indolizins-8 : l'acétyl-3 hydroxy-8 indolizine et la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine soit en solution dans le diméthyl sulfoxyde, le chlorure de méthylène ou l'acétone mais ces deux derniers se révèlent être de mauvais solvants pour ces composés.

Parmi les valeurs reproduites dans le tableau XXIV, les signaux les plus intenses du spectre correspondent aux carbones liés à un hydrogène C-2, C-5, C-6 et C-7 pour l'hydroxy-8 diacétyl-1,3 indolizine 147 et en plus le carbone C-1 pour le dérivé monoacétylé en -3 153. Les autres signaux C-9, C-3 et C-1 sont relativement faibles. On trouve à 151,15 et 148,2 ppm respectivement le signal du carbone C-8 portant la fonction phénolique. C'est une valeur très proche de celle que l'on attribue pour le phénol (155,6 ppm). A noter que les deux carbonyles ont un déplacement différent 186,12 à 188,3 ppm pour le carbonyle en -3, 196,7 ppm pour celui porté en -1.

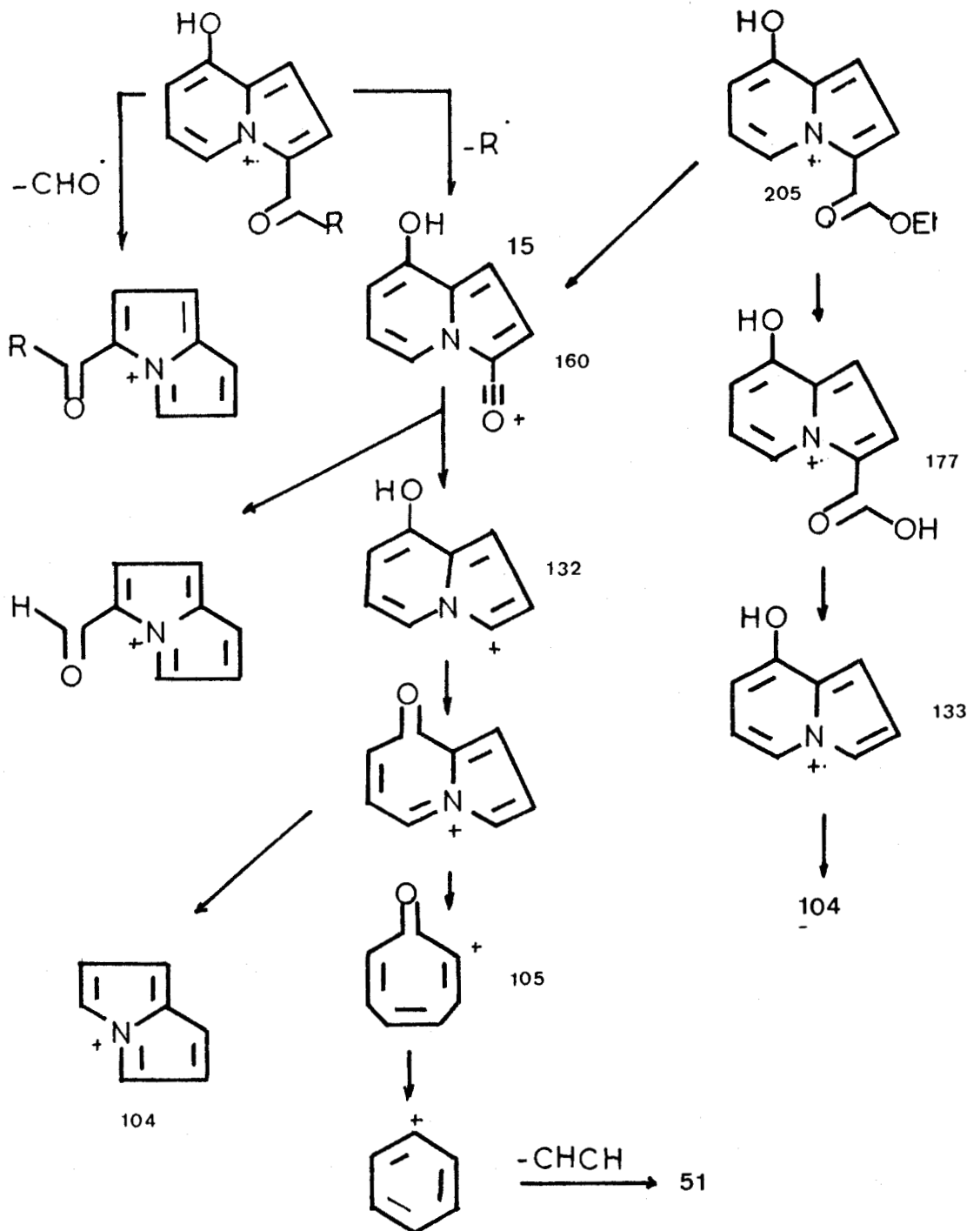
L'influence de l'azote de l'hétérocycle fait apparaître dans la région supérieure à 120 ppm, les trois carbones en - α de celui-ci conformément à ce qui est généralement admis pour la pyridine pour laquelle on note la séquence α γ β , séquence également suivie pour les déplacements des carbones de l'indolizine (145).

TABLEAU XXIV

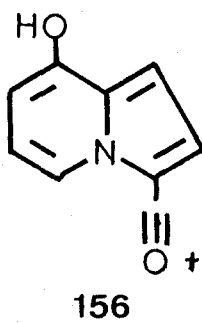
	 153	 147	
C-1	99,63	116,8	99,46
C-2	104,26	118,9	114,07
C-3	123,25	125,4	113,01
C-5	122,64	127,8	125,61
C-6	114,54	112,2	110,44
C-7	119,53	121,8	117,16
C-8	148,2	151,55	119,56
C-9	132,74	131,4	133,35
CH ₃ -3	26,9	27,27	
-1	-	27,96	
CO -3	186,12	188,3	
-1	-	196,7	

3. SPECTROGRAPHIE DE MASSE

L'ensemble des fragmentations se résume suivant le schéma suivant :



Les trois hydroxy-8 indolizines donnent un pic moléculaire intense respectivement à 175, 205 et 237 ; toutes également présentent le fragment de masse 160 auquel nous avons déjà attribué la structure 156 qui dérive de l'ion moléculaire par perte du radical $\text{CH}_3\cdot$, $\Phi\cdot$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}\cdot$.



Les fragmentations ultérieures de cet ion ont déjà été rencontrées par ailleurs et résultent soit de la perte de CO , soit de celle d' HCN .

Si cette fragmentation de l'ion moléculaire est unique pour l'acétyl-3 hydroxy-8 indolizine, elle entre en compétition avec la perte de $\text{CHO}\cdot$ suivie de celle d' HCN dans le cas de la benzoyl-3 hydroxy-8 indolizine et avec la perte d'éthylène suivie de celle de CO_2 pour l'éthoxy-carbonyl-3 hydroxy-8 indolizine ; cette voie, caractéristique d'ester éthylique devient majoritaire dans ce dernier cas et conduit à l'ion de masse 133 correspondant à l'hydroxy-8 indolizine. Celui-ci perd ensuite le groupe CHO pour donner l'ion pyrrolizidinium de masse 104 conduisant lui-même à des fragmentations déjà rencontrées (perte de HCN puis d'acétylène).

3°/ STABILISATION DE LA STRUCTURE HYDROXY-8 INDOLIZINE PAR DES GROUPES FORMYL ET NITROSO EN POSITION -3.

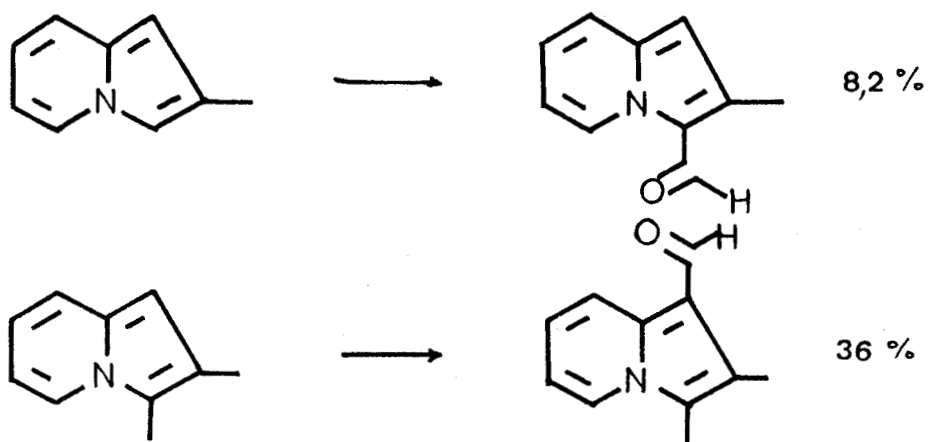
L'étude précédente montre que la structure hydroxy-8 indolizine est effectivement stabilisée par un substituant acyle ou éthoxy-carbonyle en position -3. En vue de généraliser ce résultat à d'autres substituants attracteurs présentant une conjugaison avec le cycle indolizinique, nous avons cherché à préparer la formyl-3 et la nitroso-3 hydroxy-8 indolizine. Par ailleurs en vue d'une généralisation plus large de cet effet stabilisant, nous avons cherché à produire une structure hydroxy-8 indolizine présentant en position -1 un substituant attracteur conjugué : la para-nitro phényldiazo-1 hydroxy-8 indolizine.

A. REACTION DE VILSMEIER-HAACK

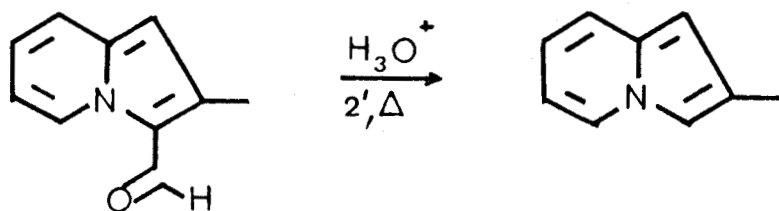
1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'action du complexe diméthylformamide-oxychlorure de phosphore sur l'indolizine conduit aux sels de VILSMEIER qui par hydrolyse à la soude diluée donnent les formyl-3 et/ou -1 indolizines. ROSSITER et SAXTON (114) ont ainsi préparé selon le schéma suivant la formyl-1 diméthylindolizine, la formyl-3 méthyl-2 indolizine et la diformyl-1,3 méthyl-2 indolizine.

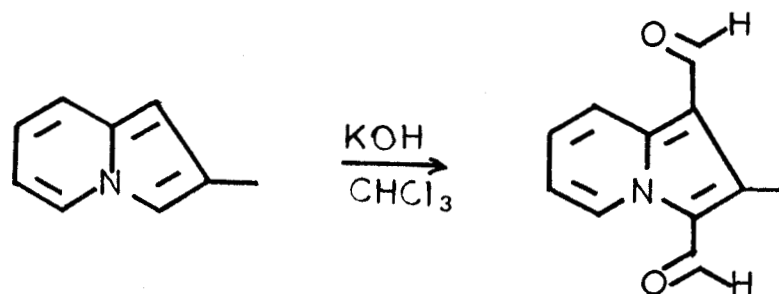
Les auteurs attribuent à la facilité d'hydrolyse du groupe formyle le faible rendement observé dans ces deux préparations. En effet,



l'action durant deux minutes à chaud d'une solution acide diluée régénère le composé de départ.

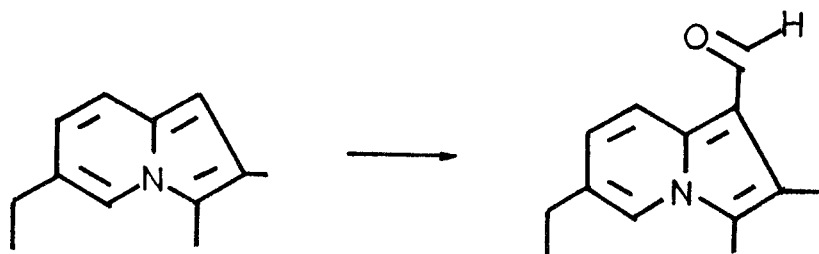


Par application de la réaction de REIMER-TIEMANN, ces mêmes auteurs obtiennent la diformyl-1,3 méthyl-2 indolizine avec un rendement de 49 %.

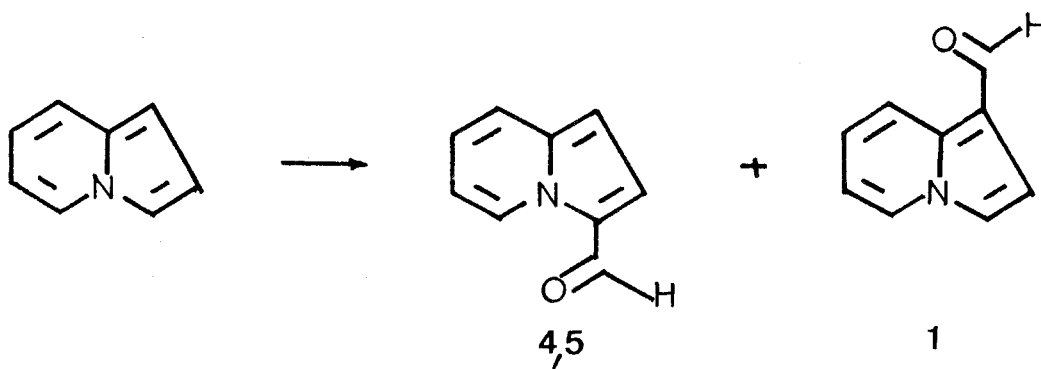


Mais c'est la réaction de VILSMEIER-HAACK qui a été le plus souvent utilisée pour l'obtention de tels dérivés.

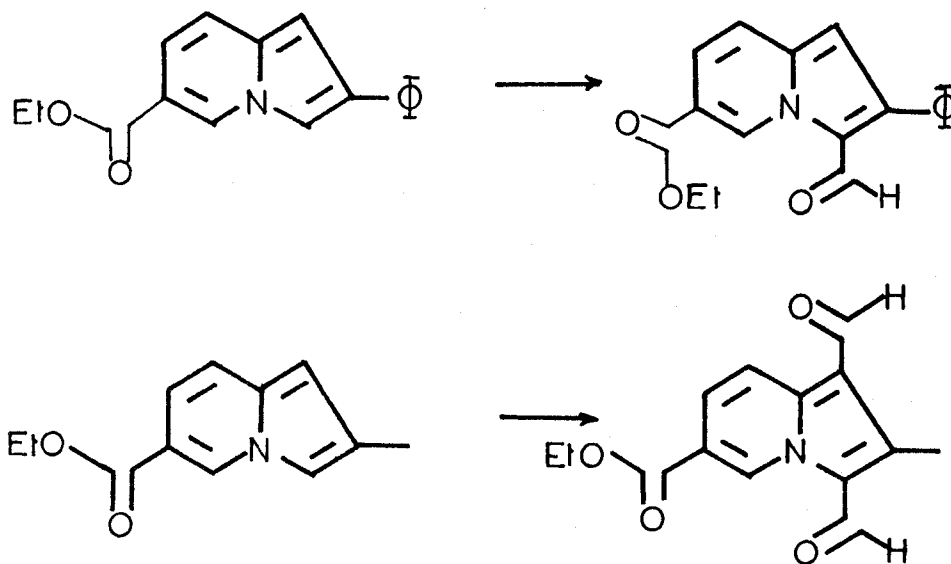
Lorsque seule la position -1 du cycle pyrrolique est libre, la formylation s'effectue sélectivement sur cette position ; c'est ainsi que TURCHINOVICH (146) obtient la formyl-1 diméthyl-2,3 éthyl-6 indolizine.



Par contre, au départ de l'indolizine FUENTES et PAUDLER (147) obtiennent un mélange de formyl-1 et de formyl-3 indolizine où prédomine la formyl-3 indolizine (dans un rapport 4,5).



Une sélectivité plus marquée s'observe avec l'éthoxycarbonyl-6 phényl-2 indolizine qui conduit uniquement à la formyl-3 phényl-2 éthoxycarbonyl-6 indolizine (148) ; par contre la méthyl-2 indolizine analogue subit une diformylation affectant les positions -1 et -3 (148).



L'examen de ces résultats fait apparaître une plus grande réactivité de la position -3 par rapport à la position -1, comme nous l'avions déjà observée précédemment lors des réactions d'acétylation ce qui est en accord avec les calculs de densités électroniques que nous avons indiqués.

2. SYNTHÈSE ET RESULTATS STRUCTURAUX

Par action à froid de l'oxychlorure de phosphore sur l'acétoxy-8 indolizine en solution dans le diméthylformamide, suivie d'un traitement à la soude diluée, on obtient la formyl-3 hydroxy-8 indolizine avec un rendement de 81 %.

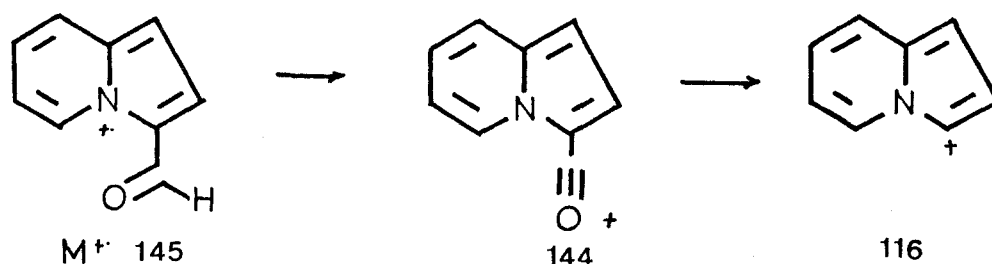
Les analyses des spectres de RMN, IR et de Masse montrent qu'il s'agit bien d'une hydroxy-8 indolizine et non de son ester acétique, substitué en position -3 par un groupe formyle.

a) Spectre de masse

L'analyse en spectrographie de masse de la formyl-3 indolizine décrite par FUENTES et PAUDLER (147) donnent les résultats

suivants :

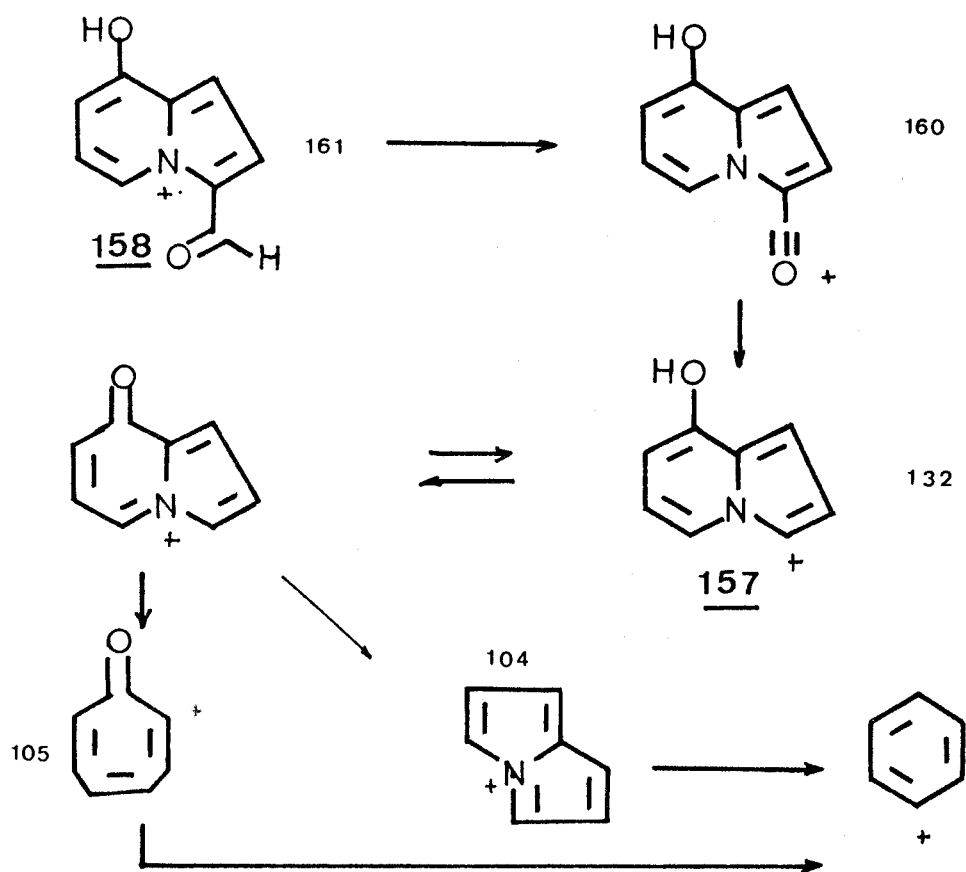
Le pic moléculaire de masse 145 est accompagné du fragment 144 par perte d'un atome d'hydrogène, fragmentation caractéristique d'un aldéhyde aromatique (139). La fragmentation suivante correspond à la perte d'un fragment neutre CO pour donner l'ion indolizinyne de masse 116.

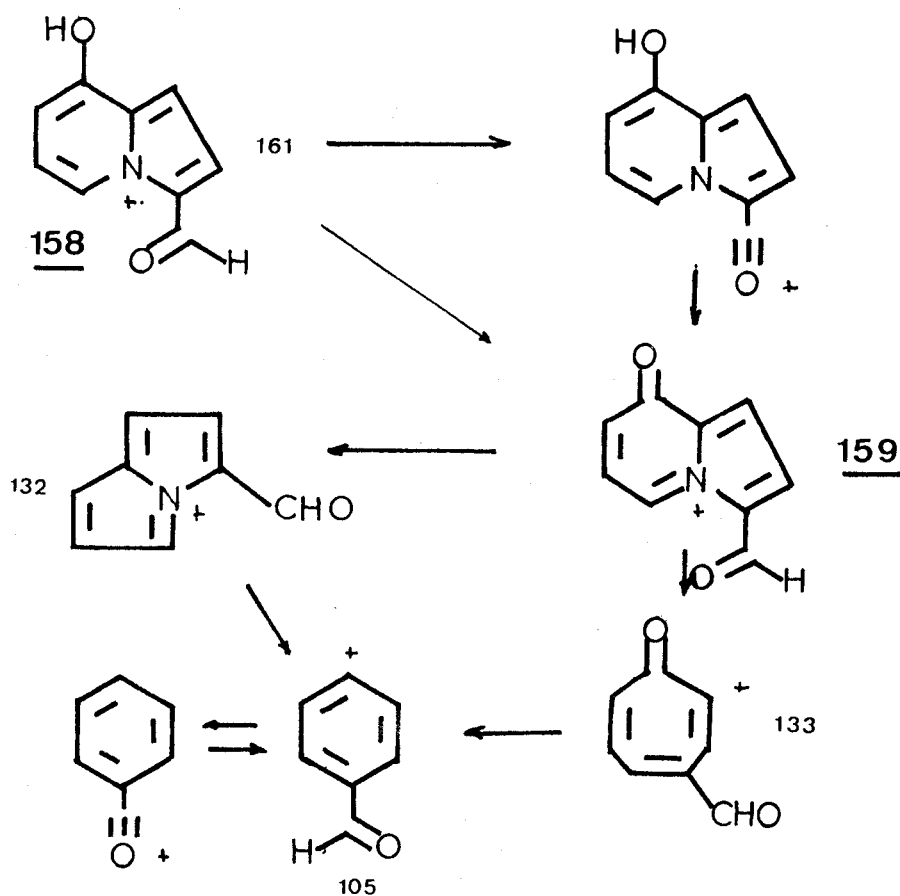


Nous observons bien ces fragmentations dans le cas de l'hydroxy-8 formyl-3 indolizine :

La perte d'un atome à hydrogène puis celle de monoxyde de carbone conduisent respectivement aux ions de masse 160 et 132 à partir de l'ion moléculaire observé à 161. L'ion résultant 157 après réarrangement peut donner lieu à deux fragmentations qui rendent compte des ions de masse 104 et 105 soit par la perte de CO soit par la perte d'acide cyanhydrique. Ensuite la perte soit d'acide cyanhydrique soit de monoxyde de carbone conduit au même ion de masse phényle de masse 77.

On remarquera que la perte d'un atome d'hydrogène qui dans le cas de la formyl-3 indolizine se faisait aux dépens du groupe aldéhyde peut ici se faire également aux dépens de l'hydroxyle phénolique ; l'ion $M^+ - 1$ peut donc présenter aussi la structure 159, laquelle par perte d'acide cyanhydrique ou de monoxyde de carbone conduit aux ions de masse 133 et 132. Ceci permet de rendre compte du pic de masse 133 observé également dans le spectre et conduit à attribuer d'autres structures possibles aux ions de masse 132 et 105.





b) Spectre Infrarouge

L'infrarouge confirme la disparition du groupe acétoxyle par l'absence à 1770 cm^{-1} d'absorption due au groupe acétate aromatique. De plus, on note une large bande de 2600 à 3100 cm^{-1} attribuée à la fonction phénol. Le carbonyle donne une bande intense à 1600 cm^{-1} ; cette valeur est abaissée par conjugaison avec l'hétérocyle et est comparable à celle relevée pour la formyl-3 indolizine : $1666 - 1625\text{ cm}^{-1}$.

c) Spectre de RMN

Le tableau XXV permet de comparer le spectre de RMN de l'hydroxy-8 formyl-3 indolizine avec celui de la formyl-1 et la formyl-3 indolizine (147).

TABLEAU XXV

Indolizine	Formyl-3 hydroxy-8	Formyl-3	Formyl-1
H-2	7,60 , <u>d</u>	7,23	7,27
H-3	-	-	7,14
H-1	} 6,60 < <u>m</u> < 7,20	6,41	6,70
H-6		6,70	6,70
H-7		7,01	7,01
H-8	-	7,39	8,08
H-5	9,25, <u>d</u> élargi	9,52	7,92
CHO	9,8 , <u>s</u>	9,59	9,88
OH	3,5 < <u>s</u> < 4,5	-	-
Couplages	J ₁₋₂ : 4,5 Hz J ₅₋₆ : 6,5 Hz J ₅₋₇ : 2,8 Hz	J ₁₋₂ : 5 Hz J ₂₋₃ : - J ₅₋₆ : 7 Hz J ₆₋₇ : 7,0 Hz J ₇₋₈ : 9,0 Hz	J ₁₋₂ : - J ₂₋₃ : 2,90 Hz J ₅₋₆ : 7,0 Hz J ₆₋₇ : 7,0 Hz J ₇₋₈ : 9,0 Hz



Pour ces deux derniers composés, on note un déblindage important du proton situé en position péri par rapport à la fonction aldéhyde, déblindage dû à l'anisotropie diamagnétique du groupe carbonyle.

En ce qui concerne la formyl-3 hydroxy-8 indolizine, le déblindage observé pour le proton H-5 ($\delta = 9,25$ ppm) confirme bien la position -3 attribuée au groupe formyle. Par ailleurs le proton aldéhydique se caractérise par la valeur de son déplacement à 9,8 ppm ; on remarque de plus que la fonction phénol déblinde le proton H-1 en position péri par comparaison avec le spectre de la formyl-3 indolizine.

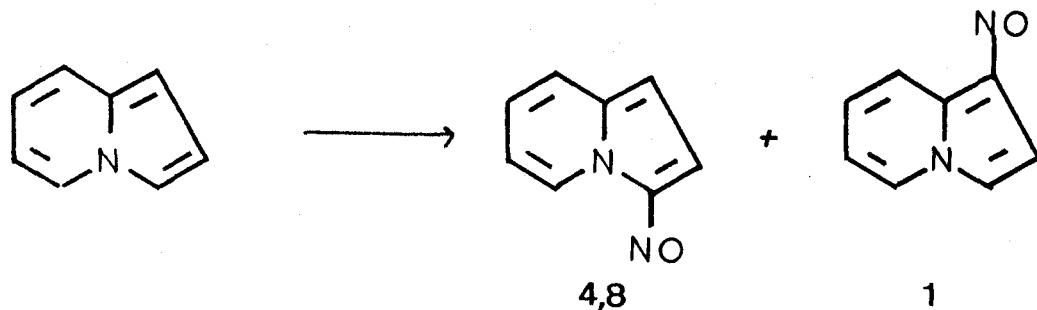
Ces considérations nous permettent de conclure qu'il s'agit bien d'une hydroxy-8 indolizine, substituée en position -3 par le groupe formyle.

Le fait d'obtenir la formyl-3 hydroxy-8 indolizine et non son ester acétique montre la grande labilité de ce groupe acétoxy dont l'hydrolyse aisée se produit lors du traitement par la soude diluée du milieu réactionnel. Une telle hydrolyse s'observe également lors de la réaction de nitrosation de l'acétoxy-8 indolizine.

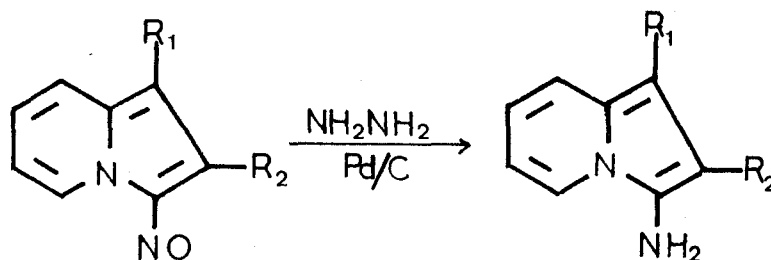
B. NITROSO-3 HYDROXY-8 INDOLIZINE 160

1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La nitrosation de la phényl-2 indolizine conduit à la nitroso-3 phényl-2 indolizine (149). Toutefois, si HICKMANN et WIBBERLEY (58) isolent comme seul produit de réaction la nitroso-3 indolizine avec un rendement de 14,5 %, FUENTES et PAUDLER (147) dans des conditions sensiblement identiques obtiennent avec un rendement de 48 % un mélange de nitroso-3 et de nitroso-1 indolizine dans un rapport égal à 4,8.



Les nitroso-indolizines (de même que les nitro-indolizines) sont les précurseurs immédiats d'amino-indolizines. HICKMANN et WIBBERLEY (58, 59) ont ainsi préparé de nombreuses amino-indolizines par réduction des composés nitroso-3 indolizines au moyen d'hydrate d'hydrazine en présence de catalyseur (Pd/C).

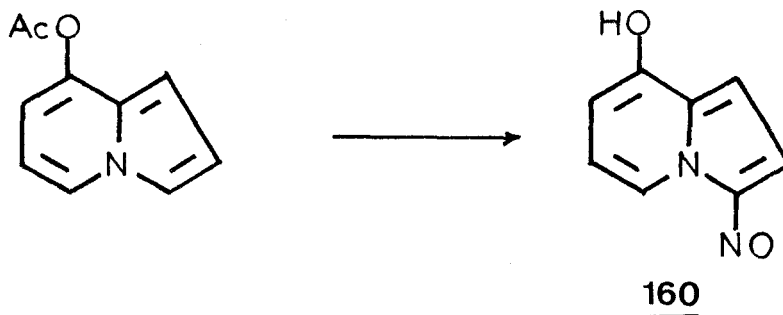


Instables, ces composés se prêtent à des réactions d'ouverture du cycle pyridinique conduisant à des cyano vinylpyridines. HICKMANN et WIBBERLEY les caractérisent néanmoins sous formes d'amides stables.

2. NITROSATION DE L'ACETOXY-8 INDOLIZINE 160

La nitrosation de l'acétoxy-8 indolizine en solution aqueuse par le nitrite de sodium et l'acide chlorhydrique fournit la

nitroso-3 hydroxy-8 indolizine 160 avec un excellent rendement ; la réaction est effectuée à température ambiante pendant 24 heures, le composé précipite au sein du milieu réactionnel.

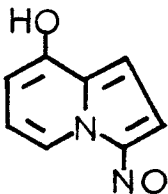
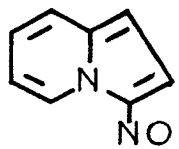
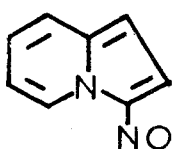
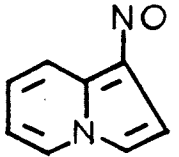


L'analyse en spectrographie de RMN et de masse ainsi que l'étude infrarouge confirme qu'il s'agit bien de la nitroso-3 hydroxy-8 indolizine et non de son dérivé acétoxylé en -8 ou de son isomère nitrosé en -1.

3. ETUDE STRUCTURALE

a) Spectre de RMN

L'absence dans le spectre de RMN de tout signal entre 2 et 2,5 ppm attribuable au groupe acétoxy montre que ce dernier subit une hydrolyse totale en milieu acide. La valeur du déplacement chimique du proton H-5 à 8,85 ppm est comparable à celle notée pour la formyl-3 hydroxy-8 indolizine (δ : 9,25 ppm) et traduit le déblindage de ce proton par le groupe nitrosyle en position péri. Cet effet déblindant du groupe nitrosyle apparaît nettement dans les spectres des nitroso -1 et -3 indolizines qui sont à titre comparatif rapportés dans le tableau suivant. Le déblindage du proton H-5 observé dans notre cas est toutefois moins

	 ¹⁶⁰	 (58)	 (147)	 (147)
H-1	7,26	6,79 , <u>d</u>	6,77	-
H-2	7,64	8,06 , <u>d</u>	8,04	7,50
H-3	-	-	-	6,65
H-5	8,85	10,21 , <u>d</u>	9,84	7,17
H-6	} 7,43 < <u>m</u> < 8	7,1 , <u>m</u>	7,10	7,08
H-7		7,6 , <u>m</u>	7,57	7,50
H-8	$\delta_{OH} : 5,5$	7,6 , <u>m</u>	7,57	9,60
<u>Couplages</u>	Les couplages ne peuvent être déterminés	$J_{5-6} : 6,5 \text{ Hz}$ $J_{1-2} : 5 \text{ Hz}$	$J_{5-6} : 7,0 \text{ Hz}$ $J_{1-2} : 5,0 \text{ Hz}$ $J_{6-7} : 7,0 \text{ Hz}$ $J_{7-8} : 9,0 \text{ Hz}$	$J_{5-6} : 7,0 \text{ Hz}$ $J_{1-2} : -$ $J_{6-7} : 7,0 \text{ Hz}$ $J_{7-8} : 9,0 \text{ Hz}$

important que celui noté dans la nitroso-3 indolizine, ce qui peut résulter soit de l'influence du groupe hydroxy en -8 soit d'un effet de solvants, ceux-ci étant différents.

b) Spectre Infrarouge

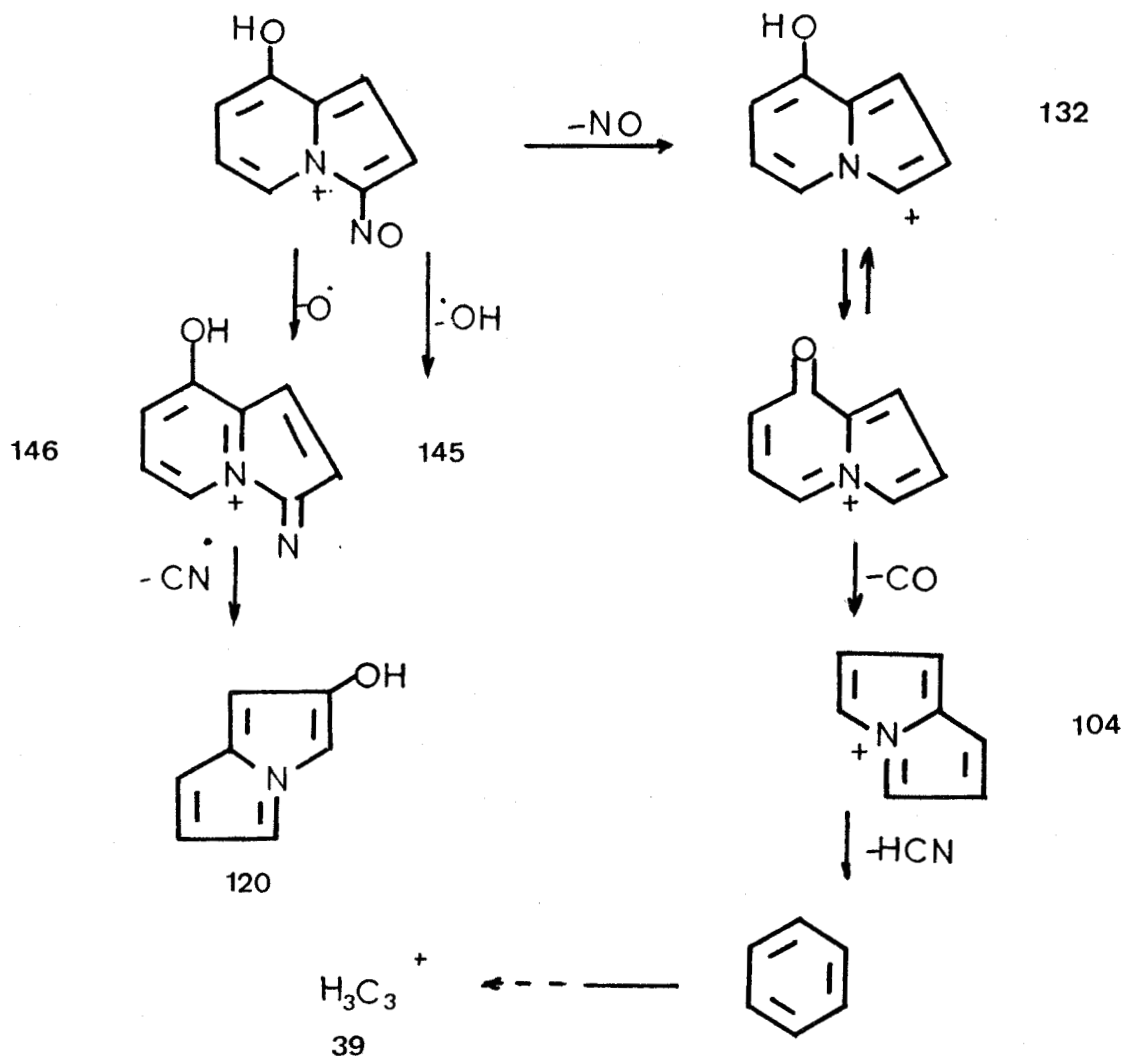
En spectrographie infrarouge, on ne relève pas d'absorption à 1770 cm^{-1} , ce qui confirme l'hydrolyse du groupe acétate ; la fonction phénol résultante donne lieu à une bande de vibration νOH située à 2800 cm^{-1} .

Outre une bande d'absorption peu intense à $1630\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$, le cycle indolizinique présente une bande d'absorption plus intense à 1570 cm^{-1} . On notera que l'intensité de cette dernière est beaucoup plus élevée que dans le cas de l'acétoxy-8 indolizine, ce que l'on peut interpréter en considérant que cette absorption recouvre ainsi celle du groupe nitroso qui se produit habituellement entre $1600\text{ et }1500\text{ cm}^{-1}$.

c) Spectre de Masse

L'ion moléculaire de masse 162 conduit aux deux premiers fragments observables à 146 et 145 par perte d'un atome d'oxygène puis d'hydrogène. On ne peut effectuer ce départ d'oxygène aux dépens du groupe hydroxyle en -8 car l'ion obtenu serait la nitroso-3 indolizine, laquelle se fragmente par perte de NO (147) ; on n'observe pas d'ions à 146-30 ou 145-30.

On est donc conduit à admettre que le départ d'oxygène se produit au niveau du groupe nitrosyle, cette fragmentation se fait en compétition avec la perte directe de NO qui conduit à l'ion de



masse 132, lequel évolue ultérieurement selon un processus déjà décrit.
 La perte d'un groupe CN^\cdot aux dépens de l'ion de masse 146 rend compte
 du fragment observé à $m : 120$.

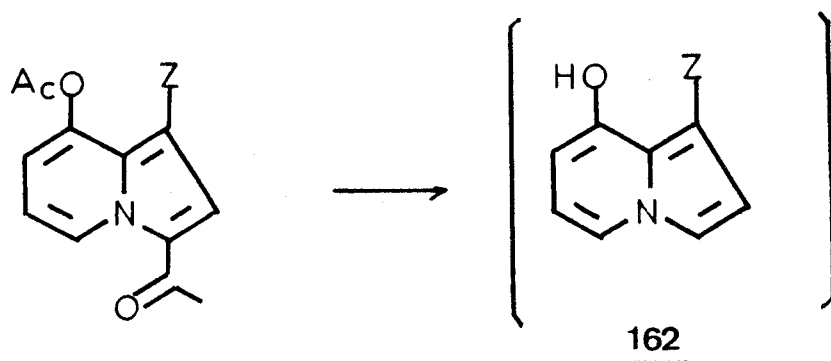
4. ESSAI DE REDUCTION DU GROUPE NITROSYLE

Toutes les tentatives de réductions du groupe nitrosyle par
 l'hydrate d'hydrazine en présence de catalyseur se sont soldées par des

échecs. Dans tous les cas, le traitement du milieu réactionnel en vue d'isoler l' amino-3 hydroxy-8 indolizine sous forme d'un dérivé caractéristique conduit à l'obtention de composés de nature vraisemblablement polymérique. On peut attribuer l'échec de ces tentatives à la destabilisation de la structure hydroxy-8 indolizine résultant de la réduction du groupe attracteur.

C. OBTENTION DE LA (NITRO-4' PHENYLDIAZO)-1 ACÉTYL-3 ACÉTOXY-8 INDOLIZINE 161

En vue d'étudier l'éventuel effet stabilisant d'un substituant attracteur insaturé en position -1, il fallait disposer d'acétyl-3 acétoxy (ou hydroxy-8) indolizines substituées en position -1, qui soumises à une désacétylation en milieu acide pouvaient conduire aux structures recherchées.



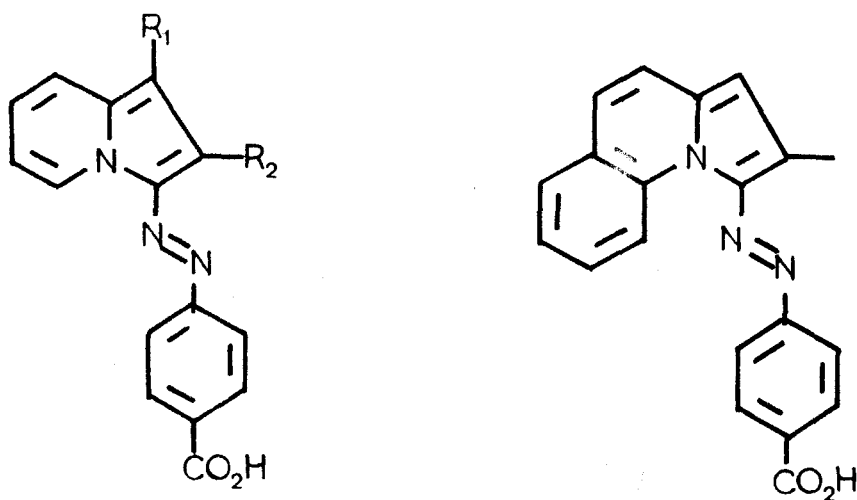
Dans ce but la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine paraissait toute indiquée. Mais la littérature signale que la désacétylation de la diacétyl-1,3 indolizine affecte simultanément les groupes acyles en -1 et -3.

Nous avons appliqué les mêmes conditions à la diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine mais celle-ci se montre particulièrement stable. Nous l'avons récupérée inaltérée après chauffage à reflux pendant une demi-heure dans un solution d'acide chlorhydrique à 15%.

Aussi avons-nous cherché à obtenir une structure du type 162 dans laquelle le substituant en -1 était différent d'un groupe acyle. Nous avons retenu le groupe paranitrophényldiazo qui devait permettre une extension de la conjugaison entre l'indolizine et le groupe paranitrophényle et assurer par là-même une plus grande stabilisation de la structure hydroxy-8 indolizine.

1. SYNTHÈSE DE LA PARANITROPHÉNYLDIAZO-1 ACÉTYL-3 ACÉTOXY-8 INDOLIZINE 161

La littérature (59, 150) ne cite que de rares exemples de réaction de copulation mettant en jeu des sels de diazonium et des indolizines. Réalisées sur des indolizines substituées en -2 ou en -1 et -2, elles conduisent à l'introduction de la chaîne diazoïque en position -3 comme le montrent les deux exemples suivants :

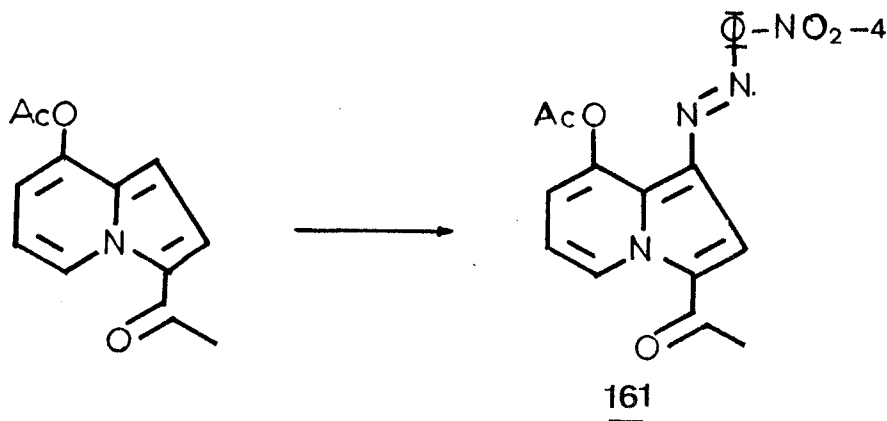


Nous avons soumis l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine à une réaction de couplage avec le chlorure de paranitrophényldiazonium ; la position -3 étant occupée, on devait s'attendre à ce que la substitution s'effectue en position -1.

TABLEAU XXVI

δ ppm	Multiplicité	Attribution
1,78	<u>s</u> , 3H	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$
1,86	<u>s</u> , 3H	COCH_3-3
6,45-7,75	<u>m</u> , 7H	4H , phényle et H-6, H-7, H-2
8,80	<u>m</u> , 1H	H-5

La réaction est effectuée en solution hydroacétique pendant 48 heures à température ambiante. Par recristallisation du précipité isolé, on obtient la paranitrophényldiazo-1 acétyl-3 acétoxy-8 indolizine avec un rendement de 41 %.



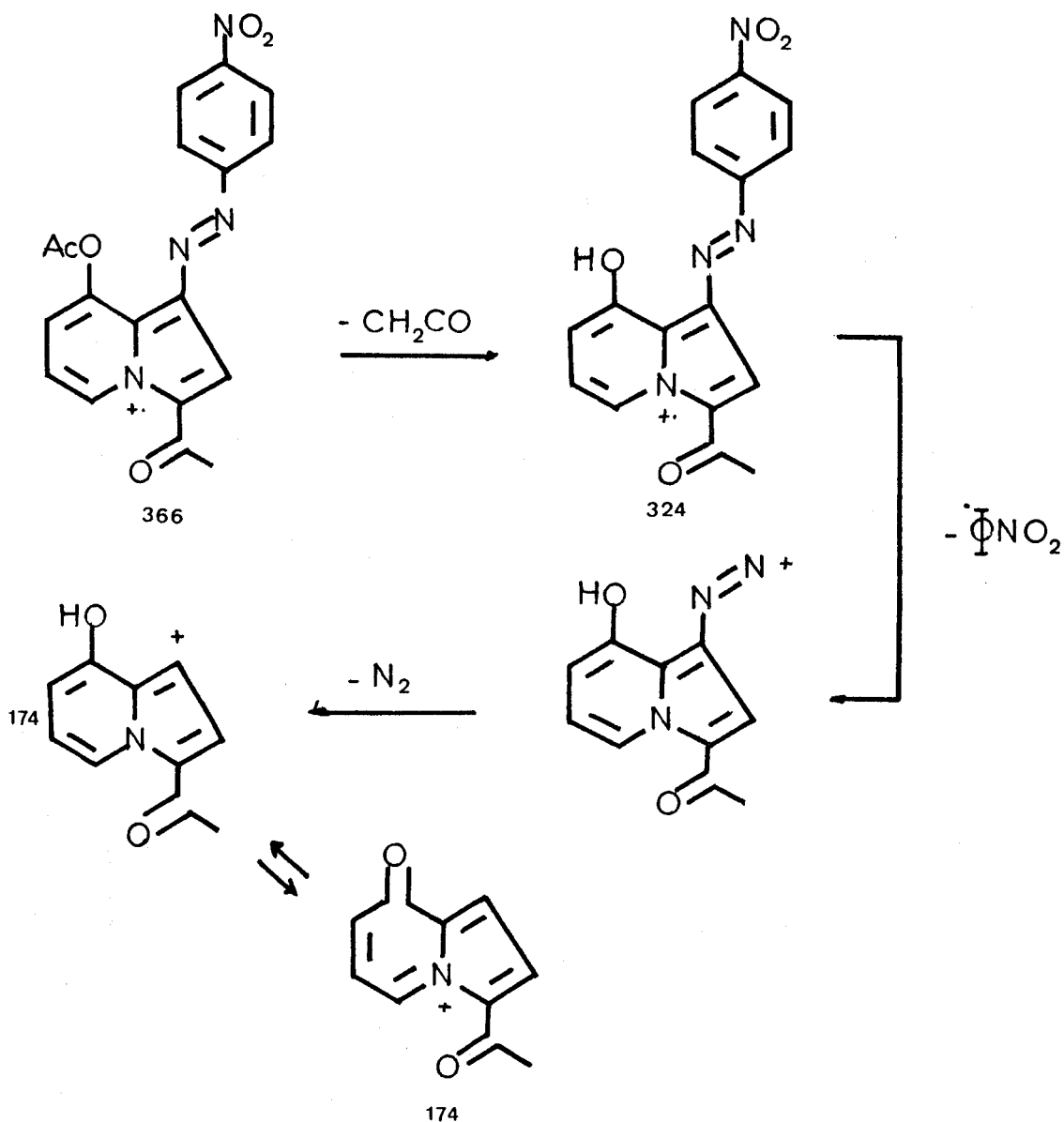
2. STRUCTURE

En spectrographie IR, une bande d'absorption à 1750 cm^{-1} indique la présence du groupe acétate aromatique ; de plus, on n'observe pas de bande large dans la région $2600 - 3200\text{ cm}^{-1}$ qui serait due à une fonction phénol. La légère absorption à 3110 cm^{-1} peut être attribuée aux vibrations d'élongation des liaisons C-H aromatiques. Le carbonyle en -3 donne une absorption intense à 1640 cm^{-1} qui recouvre vraisemblablement celle de la double liaison N=N.

La structure de ce composé est confirmée par l'étude en spectrographie de masse et de RMN. Pour cette dernière, on note les valeurs reproduites dans le tableau XXVI.

L'existence de deux singulets à 1,78 ppm et 1,86 ppm confirme la présence du groupe acétate et acétyle. Tous les protons subissent un blindage important. Le proton H-5, qui dans le cas de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine avait un déplacement de 9,65 ppm, donne ici un signal complexe à 8,80 ppm.

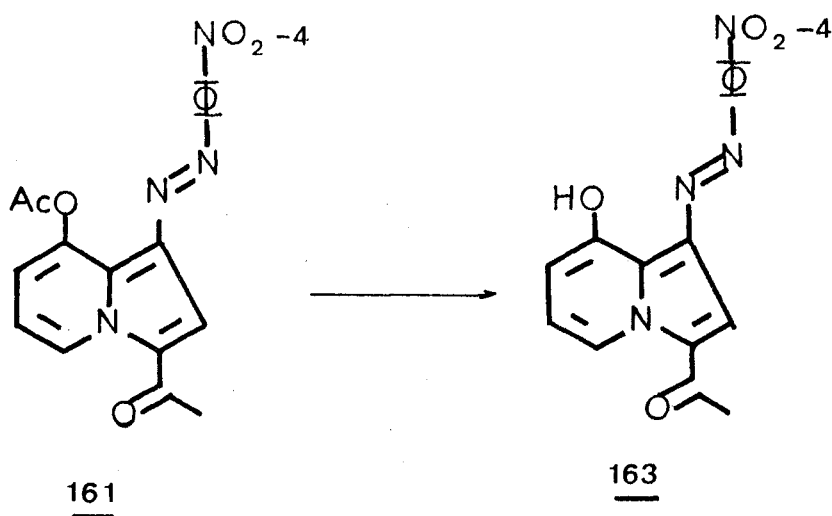
La structure de ce composé diazoïque est confirmée en spectrographie de masse. Le pic moléculaire intense à 366 est en faveur de la structure proposée. On note ensuite les fragmentations suivantes :



La perte immédiate de cétène est caractéristique d'un acétate insaturé donnant ainsi le phénol libre. La perte du reste nitrobenzyle (-122) puis d'azote aboutit à l'obtention de l'ion indolizinyne de masse 174 dont la fragmentation ultérieure a déjà été décrite.

D. HYDROXY-8 ACETYL-3 PARANITROPHENYLDIAZO-1
INDOLIZINE 163

La réaction d'hydrazinolyse effectuée sur ce composé conduit avec un bon rendement à l'hydroxy-8 indolizine correspondante 163. Nous détaillons ci-après les caractéristiques spectrales.



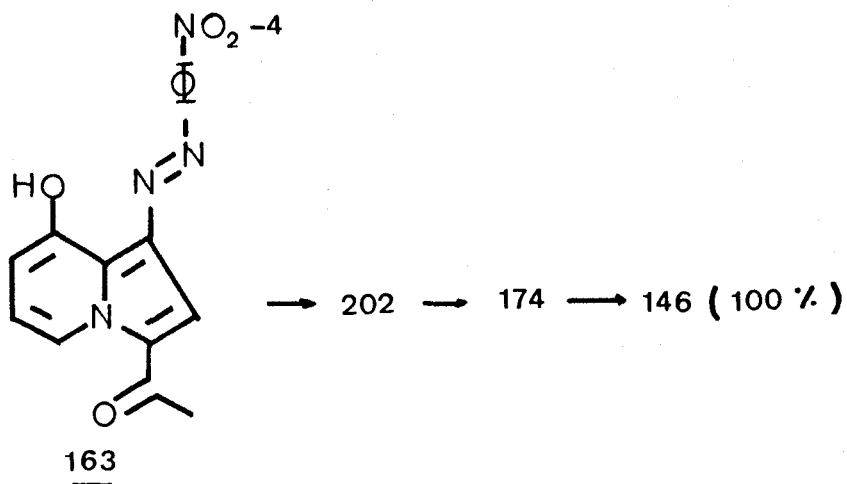
Il est à noter que l'hydrolyse acide (solution aqueuse d'HCl à 15 %) du groupe acétate conduit au même composé, le groupe acétyle en -3 se montrant alors résistant à ce type d'hydrolyse.

En spectrographie de RMN, la présence d'un seul groupe acétyle est en accord avec les résultats précédents d'hydrazinolyse facile des esters acétiques de l'hydroxy-8 indolizine. Le signal du proton phénolique à 12,5 ppm et le déblindage accentué du proton H-5 à 9,4 ppm sont en faveur de la structure proposée. La disubstitution du cycle indolizinique se manifeste de plus par le signal du proton H-2 en singulet à 8,2 ppm (tableau ci-après).

δ	Multiplicité	Attribution
2,7	<u>s</u> , 3H	COCH ₃ -3
7,16	<u>m</u> , 2H	H-6 , H-7
8,1	<u>m</u> , 4H	phényle
8,2	<u>s</u> , 1H	H-2
9,4	<u>d</u> élargi, 1H	H-5
12,5	<u>s</u> aplati, 1H	OH chélaté

En spectrographie infrarouge, la disparition à 1775 cm^{-1} de la bande d'absorption due au groupe acétate aromatique et la présence d'une large bande centrée à 2900 cm^{-1} attribuable à un hydroxyle phénolique chélaté sont bien en accord avec la structure d'hydroxy-8 indolizine. Le groupe diazo présente comme dans le cas du dérivé acétoxy une bande intense à 1650 cm^{-1} .

En spectrographie de masse, le pic de masse 366, caractéristique de la structure 161 est absent du spectre confirmant l'hydrolyse totale du groupe acétoxy. On observe alors l'ion moléculaire de masse 324. Si celui-ci donne lieu aux fragmentations déjà rencontrées lors de l'étude menée sur le composé acétoxy 161, par contre, le pic principal est constitué par l'ion de masse 146 alors que celui-ci (324, 100 %) résultait de la perte de cétène au départ de l'ion moléculaire (cf. page 254).



CONCLUSION.

On notera que le groupe acétyle en -3 résiste aux tentatives de desacétylation effectuées par chauffage à reflux d'une solution d'acide chlorhydrique à 15 %. Le dérivé acétoxylé 161 subit dans ces conditions l'hydrolyse de sa fonction ester conduisant à un composé identique à celui qui résulte de l'hydrazinolyse. L'action de l'acide chlorhydrique à 36 % sur le phénol résultant 163 laisse ce dernier inaltéré.

De ce fait, il ne nous a pas été possible de vérifier l'influence stabilisante d'un substituant unique en position -1 sur la structure hydroxy-8 indolizine.

CINQUIEME PARTIE

DERIVES O-ALKYLES DE L'HYDROXY-8 INDOLIZINE
APPLICATION A LA SYNTHESE DE
MOLECULES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES

DERIVES O-ALKYLES DE L'HYDROXY-8 INDOLIZINE
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE
MOLECULES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES

Bien que l'hydroxy-8 indolizine ne puisse être isolée, on pouvait envisager néanmoins de la mettre en jeu en cours de réaction en la libérant in situ à partir de son précurseur immédiat, l'acétoxy-8 indolizine. La présente partie a pour but d'illustrer l'application d'un tel procédé à des fins préparatives plus particulièrement dans le domaine des composés à activité pharmacologique.

CHAPITRE PREMIER

OBTENTION D'ETHERS DERIVES DE L'HYDROXY-8 INDOLIZINE : ISOPROPYLOXY-8 INDOLIZINE 164 ET BENZYLOXY-8 INDOLIZINE 165

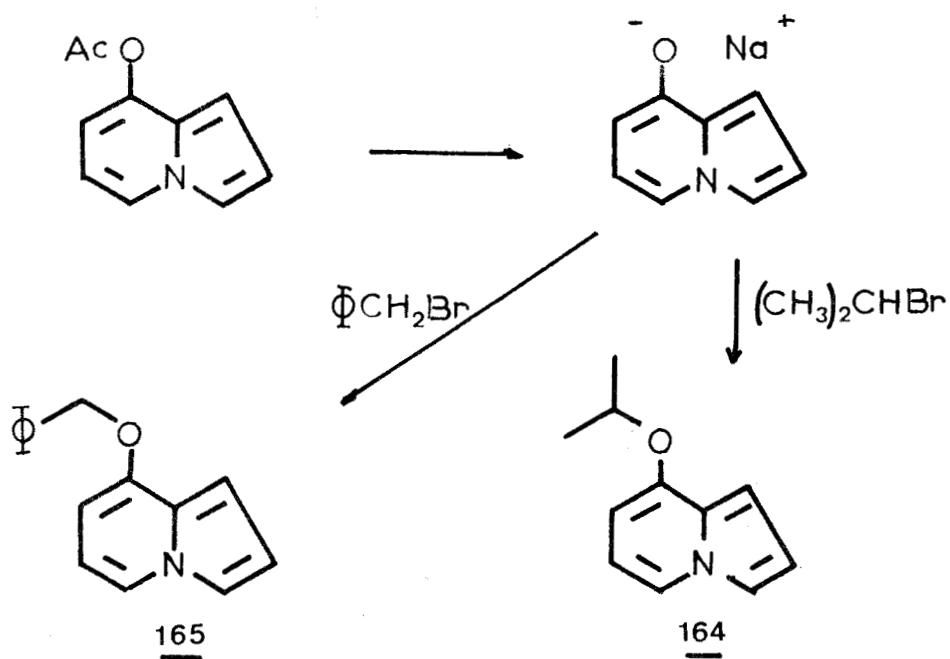
La réaction de FRIEDEL et CRAFTS nous avait déjà permis d'observer des transestérifications au niveau de la fonction phénol. Nous avons pensé que l'on pouvait de même obtenir des éthers dérivés de l'hydroxy-8 indolizine par action de dérivés halogénés sur l'ion phénate provenant de la saponification de l'acétoxy-8 indolizine. En effet, on pouvait espérer que l'anion phénate présenterait une stabilité plus grande que celle du phénol résultant de sa protonation, dans la mesure où l'ion phénate ne possède plus la structure d'amphiion oxydo-pyridinium qui serait responsable de polycondensation.

1°/ SYNTHÈSE

Selon les méthodes classiques, la formation de l'ion phénate s'effectue dans le méthanol par action du méthylate de sodium sur l'acétoxy-8 indolizine. Après addition de diméthylsulfoxyde et évaporation du méthanol, l'O-alkylation s'effectue à froid par addition du dérivé halogéné : le bromure d'isopropyle et le bromure de benzyle. On obtient alors respectivement l'isopropyloxy-8 indolizine 164 et la benzyloxy-8 indolizine 165. L'obtention aisée de ces éthers de l'indolizine-8 confirme la stabilité prononcée de l'ion phénate formé par

rapport à l'indolizinol-8.

Ce dernier ne présente plus, à l'état d'ion phénate, d'hydrogène mobile susceptible de conduire par prototropie à un amphionoxydo-pyridinium responsable de polycondensation.



2°/ ETUDE STRUCTURALE

a) Spectre RMN

La spectrographie de RMN, dont les résultats figurent au tableau XXVII, indique que nous sommes bien en présence de dérivés O-alkylés de l'indolizinol-8. La disparition de tout signal à 2,28 ppm, région où se situe le déplacement chimique du groupe acétoxy en -8 est en effet accompagnée de l'apparition des signaux relatifs aux

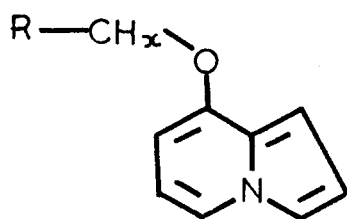


TABLEAU XXVII

δ	R = $(\text{CH}_3)_2$, x = 1	R = C_6H_5 , x = 2
R	1,48 , <u>s</u> , 6H	7,30 - 7,85 , <u>m</u>
H _x	4,65 , <u>qt</u> , 1H	5,35 , <u>s</u> , 2H
H-7	5,68 , <u>d</u> , 1H	6,20 , <u>d</u> , 1H
H-6	6,38 , <u>t</u> , 1H	6,55 , <u>t</u> , 1H
H-1 , H-2	6,80 , <u>m</u> , 2H	6,95 , <u>m</u> , 2H
H-3	7,25 , <u>m</u> , 1H	7,30 - 7,85 , <u>m</u>
H-5	7,56 , <u>d</u> , 1H	
couplages lus	J ₅₋₆ : 6,5 Hz J ₆₋₇ : 7,5 Hz	J ₅₋₆ : 6,5 Hz J ₆₋₇ : 7,5 Hz

groupes alkyloxyles : à 4,65 et 5,35 ppm pour le groupe CH_2 ou CH adjacent et à 1,48 et 7,30-7,85 ppm pour les méthyles et phényle respectivement. L'intégration relative des protons indoliziniques de valeur cinq protons et l'accord relatif entre les déplacements relevés pour l'acétoxy-8 indolizine et les dérivés O-alkylés préparés sont également en faveur des structures proposées, confirmées par ailleurs par les spectres infrarouge et de masse.

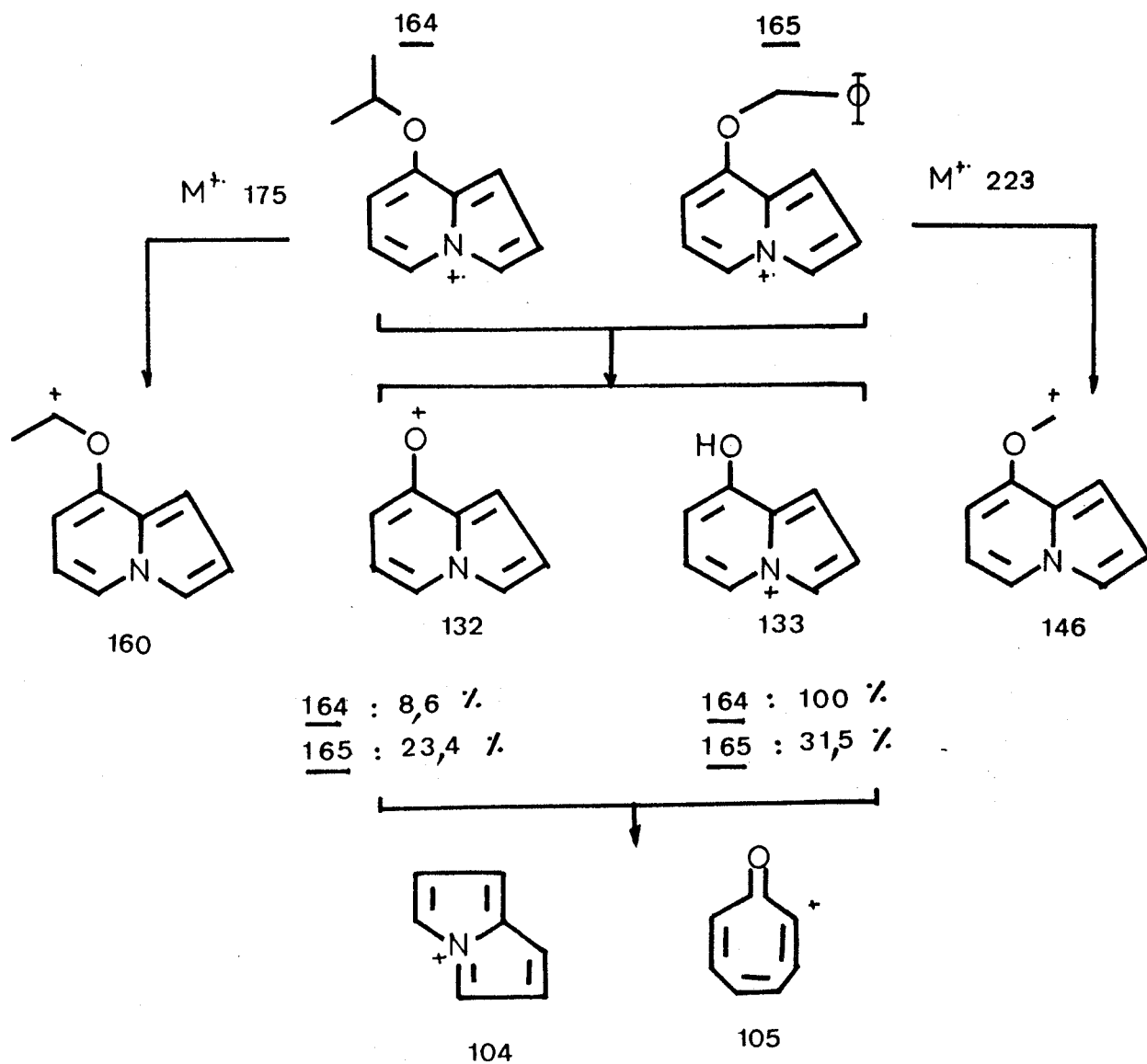
b) Spectre Infrarouge

Là également, la disparition du groupe acétoxy se note par l'absence dans le spectre de toute bande d'absorption due à ce groupe ($\nu_{\text{OAc}} \text{ aromatique} = 1775 \text{ cm}^{-1}$).

$\delta \text{ cm}^{-1}$	<u>164</u>	<u>165</u>
$\nu \text{ R}$	C-H : 2980	$\bar{\nu}$: 1640, 3035, 3065, 3105
indolizine	1620 , 1540	masquée
$\delta \text{O-R aromati- que}$	1255	1260

c) Spectre de Masse

Les spectres de masse des composés 164 et 165 sont bien en accord avec les structures proposées. Si pour le premier, on ne constate pas de différence appréciable dans la fragmentation étant donnée l'analogie entre les masses moléculaires, la structure 165 donne lieu au départ de l'ion moléculaire de masse 223 à la perte du radical ϕCH_2 et ϕCH pour donner les ions de masse 132 et 133.



Les fragmentations suivantes ont déjà été rencontrées lors des études précédentes (cf. p. 94).

Dans les deux cas, on observe une fragmentation parallèle d'importance plus faible par perte d'un fragment méthyle ou phényle (pour 164 et 165 respectivement).

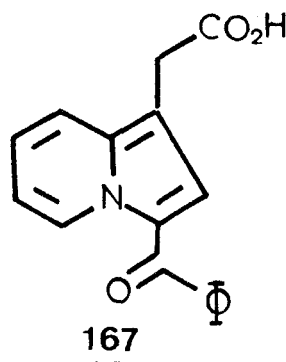
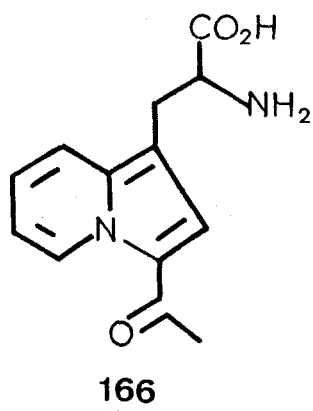
Le fait d'obtenir aisément des éthers de l'indolizinol-8 nous a incités à mettre à profit cette réaction pour préparer des composés dont la structure et les propriétés s'apparenteraient à celles d'analogues indoliques dérivés de l'hydroxy-4 indole.

CHAPITRE DEUXIEME

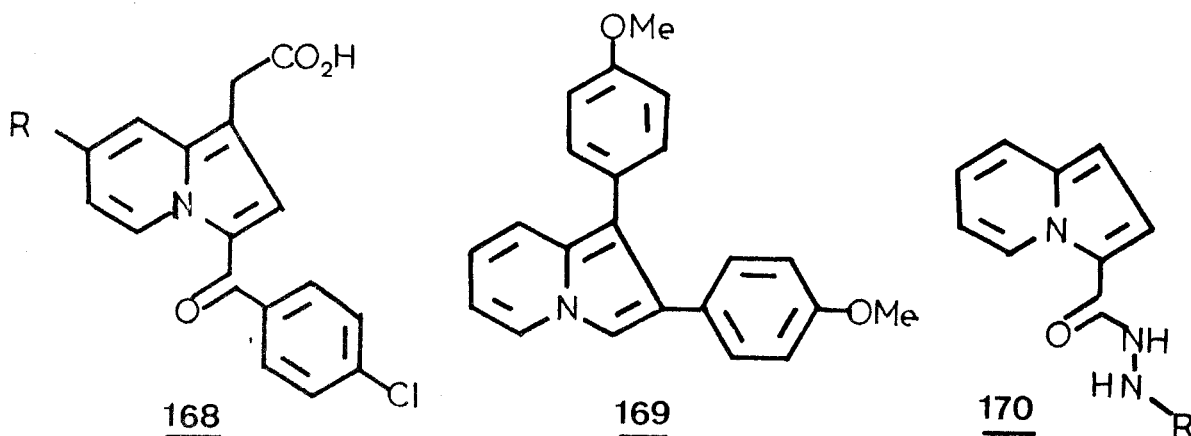
PREPARATION D'UN AGENT β -ADRENOLYTIQUE

1°/ RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

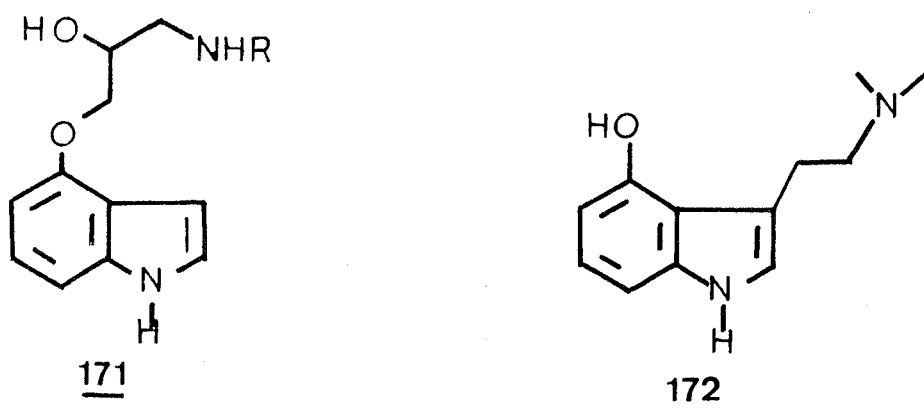
Des analogues structuraux de dérivés indoliques biologiquement actifs, dans lesquels l'indole est remplacé par l'indolizine, ont été décrits dans la littérature. On peut citer l'indolizinyl-1 alanine 166 préparé comme antimétabolite potentiel du tryptophane (117, 118), l'acide indolizinyl-1 acétique 167 analogue de l'acide β -indolyl acétique qui montre une activité auxinique modérée (117) et de nombreuses alkyl- ou aryl-indolizines ainsi que des alkylamino-indolizines qui présentent une influence sur le système nerveux central (115, 116, 151).



Les analogues indoliziniques de l'indométhacine 168 ou de l'indoxole 169 ont été également préparés (21, 22, 152) dans le but d'étudier leurs propriétés antiinflammatoires. Plus récemment, des hydrazides dérivées d'acides indolizinyll-2 (ou -3) acétiques 170 se sont révélées être des inhibiteurs de la monoamine oxydase (131, 144).



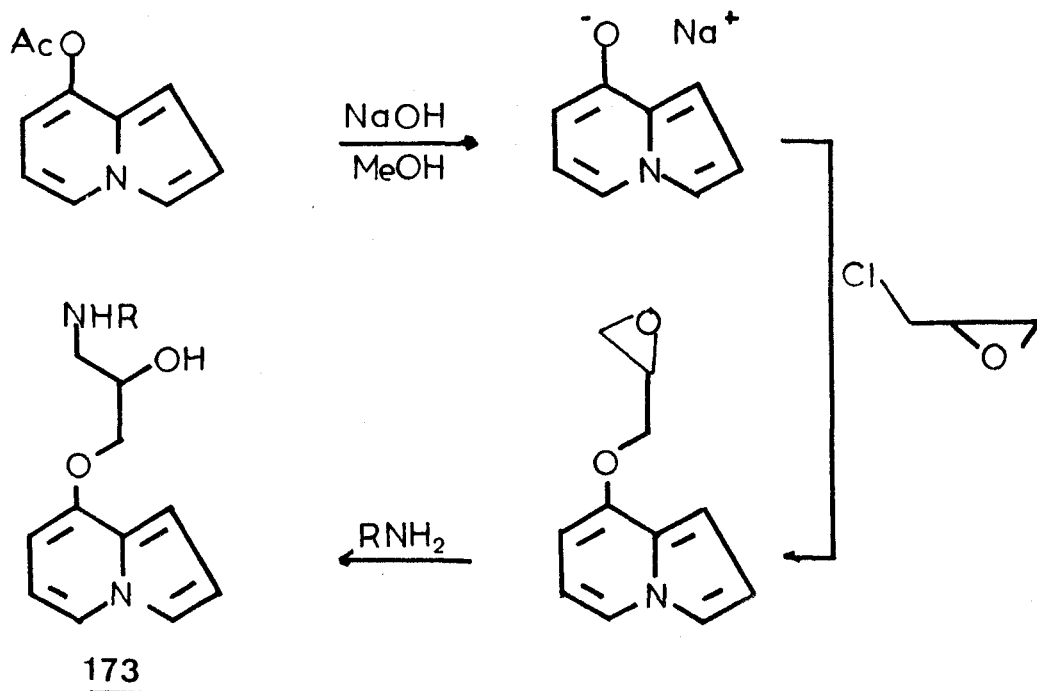
On ne connaît pas par contre d'analogues indoliziniques de dérivés de l'hydroxy-4 indole dont certains comme le pindolol 171 ou la psilocine 172 sont connus pour leurs propriétés pharmacologiques respectivement β -adréno-lytiques (129) et hallucinogènes (152).



La préparation d'un analogue du pindolol constituait une application intéressante de la préparation des éthers d'hydroxy-8 indolizines.

2°/ SYNTHÈSE DE L'(HYDROXY-2' ISOPROPYLAMINO-3') PROPYLOXY-8
INDOLIZINE 173

Le traitement de l'acétoxy-8 indolizine par la soude diluée dans le méthanol permet de générer *in situ* l'anion phénate qui est alkylé au moyen de l'épichlorhydrine du glycérol. L'époxyéther résultant n'est pas isolé mais traité directement au sein du mélange réactionnel par l'isopropylamine en excès. On obtient ainsi en une seule étape et avec un rendement de 34 % en produit recristallisé après distillation, le composé indolizinique attendu 173, isostère du pindolol et que nous désignerons par " isopindolol " par la suite.



R: isopropyl

Bien que s'agissant d'une réaction d'O-alkylation pour laquelle un solvant aprotique comme le diméthylsulfoxyde eut été préférable, nous avons utilisé le méthanol en vue de faciliter le traitement ultérieur du mélange réactionnel.

La structure de ce composé a pu être établie par la spectrographie de RMN, IR et de masse.

3°/ ETUDE STRUCTURALE

En spectrographie IR, on note la disparition de la bande acétate aromatique à 1770 cm^{-1} , tandis qu'apparaissent à 1635 cm^{-1} l'absorption due au cycle indolizinique et à 3315 cm^{-1} une raie très fine caractéristique de la vibration C-N d'une amine secondaire. La superposition de l'absorption dues aux vibrations $\nu\text{O-H}$ et $\nu\text{N-H}$ conduit à une large bande située de 2800 à 3100 cm^{-1} .

En spectrographie de RMN, on note la disparition du signal du groupe acétoxy à 2,25 ppm tandis qu'apparaissent les signaux dûs à la chaîne (hydroxy-2' isopropylamino-3') propyloxy-8 (Tableau XXVIII).

On notera que les protons indoliziniques s'intègrent bien pour 6 protons ce qui exclue la possible alkylation au niveau des sommets-1 et/ou -3.

En spectrographie de masse, l'ion moléculaire de masse 248 est accompagnée d'un pic $M^{+} + 1$ d'intensité importante 8,6 et 4,6 % respectivement.

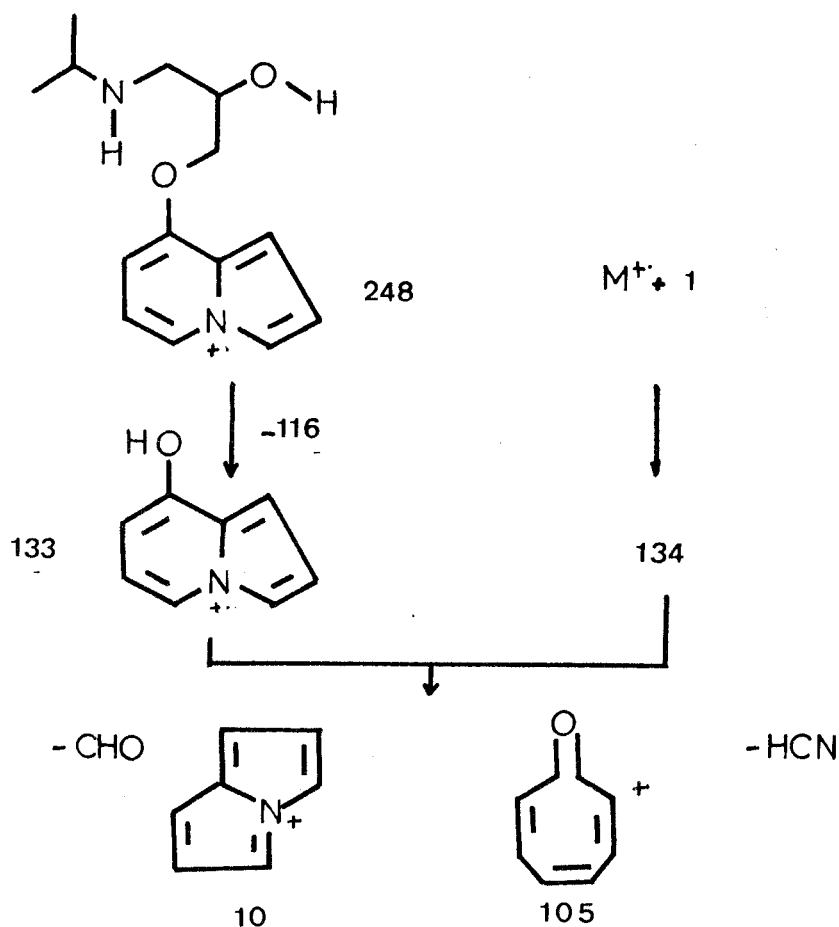
La première fragmentation conduit à l'indolizinol-8 (m : 133) qui constitue le pic principal du spectre et est accompagnée du pic de masse 134 (47,8 %) provenant vraisemblablement de l'ion $M^{+} + 1$

TABLEAU XXVIII

δ	Multiplicité	Attribution
1,08	<u>d</u> , 6H	CH ₃ de -CH-(CH ₃) ₂
2,58	<u>s</u> , 2H	NH et OH , échangeables avec D ₂ O
2,70	<u>m</u> , 3H	-CH ₂ -N-CH-
4,03	<u>s</u> élargi , 3H	-O-CH ₂ -CH-O-
5,9	<u>d</u> , 1H	H-1
6,2-6,5	<u>m</u> , 3H	H-2, H-6, H-7
7,23	<u>q</u> , 1H	H-3
7,55	<u>dd</u> , 1H	H-5



selon le même processus de fragmentation. On retrouve ensuite des fragmentations déjà décrites lors des études antérieures.



4°/ ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE

L'étude pharmacologique a été réalisée de façon à comparer les propriétés β -adréno-lytiques de l' "isopindolol" à celle du pindolol.

1. METHODES

Toxicité aigüe : Elle a été évaluée sur des lots de 5 souris mâles (élevage Césal) d'un poids moyen de 22 g après administration par voie intrapéritonéale de doses croissantes d'isopindolol ou de pindolol en suspension dans la gomme à 3 %. On détermine la DL 50.

Activité β bloquante in vivo chez le chien : L'activité bloquante est déterminée par l'antagonisme vis-à-vis des effets β chronotropes et tensionnels de l'isopréraline chez le chien bivagotomisé. La puissance de l'isopindolol est évaluée quantitativement par la détermination du pA 10 selon la méthode de ARUNLAKSHANA et SCHILD (153).

Après une période d'équilibration de 30 mn, les animaux reçoivent successivement des injections contrôlées d'isoprotérénol (0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,8 - 1,6 γ /Kg). La séquence d'injection est ensuite répétée en présence de doses croissantes d'isopindolol ou de pindolol.

Activité β bloquante sur des anneaux de trachée de cobaye isolés : Elle a été déterminée selon la technique de CASTILLO et DE BEER (154). Nous avons recherché les effets inhibiteurs de doses croissantes d'isopindolol vis-à-vis de la relaxation induite par l'isoprotérénol 10^{-6} M.

2. RESULTATS

pA10

	DL50	DL100	Rythme cardiaque	Pression artér. diasto.	Activité β -bloquante	
					pourcentage d'inhibition	
Isopindolol	150	200	6,62	7,0	10^{-7} M ; 15 %	10^{-6} M ; 77 %
Pindolol		400	7,51	7,60	10^{-7} M ; 60 %	

Cette étude réalisée en collaboration avec un laboratoire de recherches pharmaceutiques montre bien que l' "isopindolol" présente une activité β bloquante. Celle-ci ne s'étant pas avérée supérieure à celle du pindolol et n'ayant pas montré de spécificité particulière, les tests pharmacologiques n'ont pas été poursuivis. Néanmoins, on retiendra que l'hydroxy-8 indolizine peut servir de support à des structures potentiellement actives sur le plan pharmaceutique.

CONCLUSION

Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse et étudié la réactivité de l'acétoxy-8 indolizine qui constitue le précurseur immédiat d'un nouveau phénol instable : l'hydroxy-8 indolizine.

La synthèse a été réalisée par conversion hétérocyclique de l'aza-5 chromanol-2 auquel on peut accéder commodément en faisant appel à la condensation thermique de la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine avec l'éther de vinyle et d'isobutyle. Cette réaction que nous avons généralisée aux éthers vinyliques conduit à des alcoxy-2 aza-5 chromannes éventuellement substitués pouvant être convertis en acétoxy-8 indolizines -2 ou/et -3 substituées. De plus, ces dérivés aza-5 chromaniques ont permis l'obtention de nouveaux hétérocycles fondamentaux comme la 2H-pyranno |3,2-b|pyridine et l'aza-1 xanthène.

La réactivité de l'acétoxy-8 indolizine vis-à-vis des réactifs électrophiles a été plus particulièrement étudiée dans les domaines suivants :

- L'addition aux oléfines électrophiles qui permet d'introduire un groupe acétyléthyle ou cyanoéthyle en position -3.
- La cycloaddition à l'acétylène dicarboxylate de méthyle qui présente la particularité de conduire à la diméthoxycarbonyle-1,2 cycl |3,2,2|azine par suite d'une desacétoxylation aromatisante affectant l'adduit initialement formé.
- Formation de bases de MANNICH qui s'avèrent exceptionnellement stables à l'état libre mais qui peuvent être isolées avec de bons rendements sous forme de sels ; nous avons montré que l'utilisation

de sels d'immonium permet d'obtenir sélectivement une substitution en position -3.

- L'acylation au moyen des chlorures d'acides. L'acylation mettant en jeu des chlorures d'acides aromatiques le chloroformiate d'éthyle ou le chlorure d'éthoxalyle s'effectuent de manière classique en position -3. Nous avons montré de plus que des chlorures d'acides aliphatiques ω -fonctionnalisés permettaient en présence de pyridine d'acyler sélectivement en position -3 l'acétoxy-8 indolizine.

Enfin, en présence de chlorure d'aluminium, nous avons réussi à acyler la position -1 de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine. La réaction est en général complexe ; elle s'effectue avec libération de la fonction phénol en -8 et introduction compétitive d'un groupe acyle ou acétyle en position -1. Elle présente néanmoins une valeur préparative pour obtenir diverses acyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizines.

L'instabilité de l'hydroxy-8 indolizine qui ne peut être isolée par hydrolyse ou hydrazinolyse de son ester acétique peut être interprétée par la grande réactivité de son tautomère zwitterionique de type oxydo-pyridinium qui serait responsable de réaction de polycondensation.

A l'appui de cette hypothèse, nous avons montré que l'introduction d'un substituant attracteur en position -3 qui défavorise la formation d'un zwitterion, permet de stabiliser la structure hydroxy-8 indolizine. Nous avons pu ainsi préparer diverses hydroxy-8 indolizines substituées en position -3 par les groupes formyle, acyle, benzoyle, éthoxy-carbonyle et nitrosyle.

Quant à l'hydroxy-8 indolizine même, si elle ne peut être isolée, nous avons pu néanmoins la mettre en jeu au cours de réactions d'O-alkylations. L'une d'elles nous a permis de préparer un analogue d'un agent β -bloquant (le pindolol). Les propriétés β -adréno-lytiques présentées par ce dérivé soulignent l'intérêt des analogues indoliziniques des dérivés de l'hydroxy-4 indole dans le domaine pharmacologique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les séparations par chromatographie préparative ont été faites sur un appareil GIRDEL série 3000, équipé d'un catharomètre ; nous avons utilisé des colonnes en aluminium de longueur 2 m, de diamètre 3/8", garnies de chromosorb WAWDMLS 80/100 mesh à 2 % de polyamide 900.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service Central du CNRS et par le laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université du Droit et de la Santé de LILLE.

Les spectres infra-rouges ont été obtenus à l'aide d'un appareil PERKIN-ELMER modèle 337, en film pour les liquides, à partir de solutions chloroformiques pour les solides.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un appareil VARIAN A-60-A et BRUCKER WP60, en solution le plus souvent dans le deutérochloroforme, la référence interne étant le tétraméthylsilane, exception faite des solutions de diméthylsulfoxyde- d_6 et de pyridine- d_5 où le tétraméthylsilane est en référence externe. Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre Commun de Mesure sur un spectromètre de masse RIBER R-10-10.

Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires à l'aide d'un appareil BUCHI SMP 20. Ils ne sont pas corrigés.

Diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine 46.

Elle a été préparée suivant la méthode de STEMPEL et BUZZI (69) avec un rendement de 70 %.

Eb_3 86-90°C ; F 56-59°C [Lit.(69) : Eb_8 95-96°C ; F 56-59°C] ; IR 1600 cm^{-1} (pyridine); RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (s, 6H, $N-(CH_3)_2$), 3,90 (s, 2H, CH_2) 7,10 (d, 2H, H-4, H-5) 8,12 (t, 1H, H-6) 9,37 (s, 1H, OH).

 β -pyrrolidino styrène 49.

Cette énamine a été préparée suivant la méthode de R. DULOU (155) avec un rendement de 67,5 %. La valeur du couplage des protons éthyléniques montre qu'il s'agit de l'isomère trans :

$Eb_{O,1}$ 92°C ; IR 1650 cm^{-1} (C=C) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,77 (m, 4H, CH_2 en α de l'azote) 3,10 (m, 4H, CH_2 en β de l'azote) 5,1 (d, 1H, J 14,5 Hz, H carbone α azote) 8,95 (d, 1H, J 14,5 Hz, H carbone β azote) 9,2 (s, 5H, phényle).

 α -morpholino styrène 51.

Cette énamine a été préparée suivant la méthode de HUNIG (156) avec un rendement de 85 % :

$Eb_{O,1}$ 86-88°C [Lit.(156) : 54 % ; $Eb_{O,1}$ 86-89°C] ; IR 1600, 1620 cm^{-1} (C=C) ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,80 (m, 4H, H_α de l'azote, A_2B_2) 3,70 (m, 4H, H_α de l'oxygène, A_2B_2) 4,28 (d, 2H, $=C \begin{matrix} H \\ \backslash \\ H \end{matrix}$) 7,40 (m, 5H, phényle).

Morpholino-3 pentène-2 50b.

Il a été préparé suivant la méthode de STORK (157)

On porte à reflux du benzène, un mélange de : 80 g de diéthylcétone, 200 g de morpholine, 100 mg d'acide paratoluène sulfonique et 250 cm³ de benzène sec. L'eau produite par la réaction est extraite en continu par un appareil de type Soxlet contenant des tamis moléculaires (4Å). Après trois jours de reflux (les tamis moléculaires sont changés 4 fois) et refroidissement, le mélange réactionnel est évaporé sous pression partielle de 15 mmHg. On distille le résidu et récupère 100 g d'énamine (64 %) :

Eb_{15} 79 °C ; n_D^{20} 1,4785 ; [Litt.(157): 49 %, Eb_9 77-78 °C]
 IR (liq.) 1650 cm⁻¹ (C=C) ; RMN (CDCl₃) δ 1,05 (t, 3H, CH₃ de Et) 1,63 (d, 3H, CH₃) 2,20 (q, 2H, CH₂ de Et) 2,70 (m, 4H, CH₂ α de l'azote) 3,70 (m, 4H, CH₂-O-CH₂) 4,43 (q, 1H, H éthylénique).

Pyrrolidino-3 pentène-2 50a.

Cette énamine a été préparée de manière identique à 50a au départ de 0,93 mole de diéthylcétone (80 g), 160 g de pyrrolidine (2,26 mole, M = 71 g), 250 cm³ de benzène sec, 100 mg d'acide paratoluènesulfonique. Après 48 heures de reflux, on distille l'excès de réactifs et obtient après distillation du résidu 86 g d'énamine (73 %) :

Eb_{15} 80 °C ; n_D^{20} 1,4811 [Litt.(157): 51 %, Eb_8 62-67 °C]
 IR (liq.) 1650 cm⁻¹ (C=C) ; RMN (CDCl₃) δ 1.1 (m, 3H, CH₃ de Et) 1,5-2 (m, 7H, 2CH₂ en β de l'azote et CH₃) 2-2,4 (m, 2H, CH₂ de Et) 2,90-3 (m, 4H, 2CH₂ α de l'azote) 4 (s élargi, 1H, H éthylénique).

Benzyl-1 pyrrolidinyl-4 tétrahydro-1,2,5,6 pyridine 52.

Dans un ballon muni d'un séparateur de type DEAN et STARK, on introduit 37,8 g de benzyl-1 piperidone-4 ($M = 189$ g, 0,2 mole), 0,4 mole de pyrrolidine (28,4 g) et 100 cm^3 de toluène anhydre. On élimine au reflux l'eau formée par la condensation durant 3 à 6 heures. Après évaporation sous 15 mmHg des produits volatils, le résidu est distillé. On récupère ainsi 41,8 g de l'énamine 52, rendement 86 %.

$Eb_{0,1} 138-142^\circ\text{C}$; $n_D^{20} 1,5690$ [Litt.(157) : $Eb_{0,05} 138-140^\circ\text{C}$];
 IR (liq.) 1640 cm^{-1} (C=C énamine) ; RMN (CDCl_3) δ 1,8 (m, 4H, H- β pyrrolidine) 2,50-3,04 (m, 10H, H- α pyrrolidine et pipéridine) 3,60 (δ , 2H, CH_2 benzylique) 4,20 (t, 1H, H vinylique) 7,40 (δ , 5H, phényle).

Hydroxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 53.

Dans un ballon muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 15,3 g de β -pyrrolidino styrène (0,09 mole), 13,5 g de la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine (0,09 mole) et 50 cm^3 d'éther dibutylique. On porte à reflux (bain d'huile à 170°C) sous courant d'azote pendant 6 heures.

Après refroidissement, on distille l'éther dibutylique sous pression partielle de 15 mmHg. Au résidu, on ajoute 100 cm^3 d'eau et 5 cm^3 d'HCl 11,65N. On porte 6 à 8 heures à 70°C . Sans refroidir, on verse, en agitant, le mélange dans une solution froide, diluée de K_2CO_3 de façon à obtenir un milieu franchement basique. Il précipite l'hydroxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne. On laisse reposer 24 heures et filtre. Après recristallisation (EtOH), on obtient après séchage 12,7 g du chromanol (68 %) :

F 98°C ; IR (KBr) 3260 cm^{-1} (OH) 1575 cm^{-1} (pyridine + phényle)
 RMN (DMSO-D6) δ 2,5-3,4 (m, 3H, H-3 et 2H-4) 5,3 (s, élargi,
 1H, H-2) 6,4-7,2 (m, 8H, phényle, OH, H-7, H-8) 7,7 (m, 1H,
 H-6).

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2$

Calc. % : C 74,00, N 6,16

Tr. : 73,7 5,9

Morpholino-2 phényl-2 aza-5 chromanne 57.

Dans un ballon de 100 cm^3 muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 18,9 g d' α -morpholino styrène (0,1 mole, M = 189 g) et 15,2 g de base de MANNICH (0,1 mole, M = 152 g). On additionne 80 cm^3 d'éther dibutylique et 100 mg d'hydroquinone.

On porte à reflux pendant 8 heures sous courant d'azote (t = 170°C du bain d'huile). Après refroidissement, on laisse séjourner le mélange réactionnel à 0°C pendant 10 heures. On précipite ainsi l'aminodihydropyranne. Après filtration, cristallisation (EtOH absolu) et séchage, on obtient 17,2 g de composé (58 %) :

F 161°C; IR (KBr) 1590 cm^{-1} (pyridine + phényle) ;

RMN (CDCl_3) δ 2,2-3,2 (m, 8H, $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$, CH_2-CH_2) 3,56 (t, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2$) 7,25 (m, 2H, H-7, H-8) 7,28 (s, 5H, phényle) 8,13 (dd, 1H, H-6).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calc. % : C 72,60, H 7,03, N 9,66

Tr. : 72,9 6,8 9,5

(Benzoyl-2') éthyl-2 hydroxy-3 pyridine 55.

On chauffe à 70-80°C pendant 1 heure au bain marie une solution de 10 g de morpholino-2 phényl-2 aza-5 chromanne (33 mmoles, M = 196 g) dans 50 cm³ d'eau distillée. Au refroidissement, il cristallise la (benzoyl-2') éthyl-2 hydroxy-3 pyridine. Après filtration, cristallisation (H₂O) et séchage, on obtient 7,5 g de composé (100 %, 58 % par rapport à la base de MANNICH mise en oeuvre) :

F 126°C ; DNP F 179°C ; IR (KBr) 1685 cm⁻¹ (C=O conjugué) 1600 cm⁻¹ (pyridine + phényle) 2500-2600 cm⁻¹ (OH chelaté) ; RMN (CDCl₃) δ 3,42 (m, 4H, CH₂-CH₂-C, A₂B₂) 6,80-8,20 (m, 9H, OH, phényle, H-4, H-5, H-6).

Analyse C₁₄H₁₂NO₂:

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

Tr. : 74,3 5,9 6,3

Chlorhydrate de l'éthyl-2 hydroxy-2 méthyl-3 aza-5 chromanne 54.

On porte à reflux sous courant d'azote sec dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant à chicanes et tube de garde à potasse un mélange de : 15,2 g de base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine (0,1 mole), 21 g de l'énamine de la morpholine et de la diéthyl cétone (0,120 mole, M = 171 g) et 100 cm³ d'éther dibutylique sec. Le temps de reflux est de 9 heures à 175°C au bain d'huile.

Après refroidissement, on distille l'éther dibutylique sous pression réduite (15 mmHg, 110°C au bain). Le résidu est alors hydrolysé directement par 200 cm³ d'une solution HCl 2,5N. Le temps d'hydrolyse est de 1 heure à 70-85°C. Après refroidissement, la cristallisation commence. On termine celle-ci à 10°C. Après filtration, on rince le solide par 100 cm³ d'acétone sèche. On récupère après séchage (15 mmHg, P₂O₅) 12,3 g de chromanol-2 (54 %) :

F 183,5°C ; IR (KBr) 3200 cm⁻¹ (OH) 2650 cm⁻¹ (NH) 1630, 1590 cm⁻¹ (pyridinium) ; RMN (pyridine-d5) δ 0,8-1,1 (m, 6H, 2CH₃) 2,2 (q, 3H, CH₂ de Et et H-3) 3,2 (m, 2H, H-4) 7-8,2 (m, 5H, pyridinium, OH, NH).

Analyse C₁₁H₁₆NO₂Cl

Calc. % : C 57,52, H 7,02, N 6,09, Cl 15,43

Tr. : 57,4 7,04 6,4 15,6

On obtient des résultats identiques en utilisant l'énamine de la pyrrolidine et de la diéthyl cétone.

Benzyl-8 hexahydro-5a,6,7,8,9,9a,10 hydroxy-5a pyridine
|2',3'| : 5,6 pyranno|3,2-c|pyridine 56.

Dans un ballon de 500 cm³, muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 30,4 g de base de MANNICH 46 (0,2 mole, M = 152 g), 48,4 g de l'énamine 52 (0,2 mole, M : 258 g) et 150 cm³ d'éther dibutylique. On porte à reflux 10 heures sous courant d'azote (température du bain d'huile 170°C). Après refroidissement, l'éther dibutylique est distillé sous pression réduite (15 mm Hg).

On ajoute alors 150 cm³ d'eau distillée au résidu et chauffe à 70-80°C pendant une heure. Il précipite un solide volumineux. Après refroidissement, on filtre et rince abondamment par de l'eau. Après séchage en dessiccateur sur P₂O₅ pendant 12 heures et sous vide, le solide est recristallisé dans le toluène anhydre ; on obtient ainsi 55 g du composé 56 (93 %) :

F 167,5°C ; DNP F 198°C ; IR (KBr) 2900-3600 (OH), IR (CDCl₃) 3590 cm⁻¹ (OH libre) 1690 cm⁻¹ (C=O forme ouverte) ;

RMN (CDCl_3 , pyridine- D_5) δ 1,78-3,80 (m, 11H, autres protons) 5,80 (s élargi, 1H, OH) 7,08 (m, 2H, H-3, H-4) 7,38 (s, 5H, phényle) 8,12 (m, 1H, H-1).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$:

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

Diéthoxy-1,1 phényl-2 éthane

Ce composé a été préparé suivant F. BRODOUX et A.E. TSCHITSCHIBABIN (158). Rendement 69 % :

$\text{Eb}_{15} 118,5^\circ\text{C}$; $n_{\text{D}}^{20} 1,4821$ [Litt. (158) : $\text{Eb}_{12} 110,5^\circ\text{C}$; $n_{\text{D}}^{21,3} 1,482$] ; IR (liq.) 1600 cm^{-1} (benzène) 1100 cm^{-1} (CH acétal) ; RMN (CDCl_3) δ 1,15 (t, 6H, CH_3) 2,81 (d, 2H, CH_2) 3,51 (m, 4H, CH_2 de OEt) 4,55 (t, 1H, CH acétal) 7,20 (s, 5H, phényle).

β -éthoxy styrène 62.

Dans les deux méthodes employées, les mélanges obtenus ont été utilisés sans séparation des isomères cis et trans pour les raisons invoquées dans la partie théorique.

a) Nous avons utilisé la méthode de C. DUFRAISSE et R. CHAUX (159)

Rendement 56 % :

$\text{Eb}_{0,2} 72^\circ\text{C}$; IR (liq.) 1640 cm^{-1} (C=C) 1600 cm^{-1} (phényle) ; RMN (CDCl_3) celle-ci montre un mélange sensiblement équimoléculaire des isomères cis et trans souillé par environ 5 % de l'acétal de départ δ 1-1,4 (m, 3H, CH_3) 3,4-4,1 (m, 2H, CH_2)

5,15 (d, 0,5H J 7Hz, H_{β} cis) 5,80 (d, 0,5H J 15 Hz, H_{β} trans)
 6,1 (d, 0,5H, H_{α} cis) 6,90 (d, 0,5H, H_{α} trans) 7,10-7,5 (m,
 5H, phényle).

b) Nous avons également employé la méthode de S. MILLER (160)

Le β éthoxy styrène obtenu est constitué alors de 80 % d'isomère trans pour 20 % d'isomère cis, et contient environ 17 % d'acétal non transformé (rendement brut : 70 %).

β -méthoxy styrène 61.

La méthode de S. MILLER (160) conduit à un mélange d'éther vinylique (62 %) et d'acétal de départ (38 %). L'éther vinylique 61 est un mélange de la forme trans (82 %) et de la forme cis (18 %) comme le montre le spectre de RMN :

Eb_{15} 100°C ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,1 (CH_3 de OMe) 5,05 (d, 0,18 H, H_{β} cis J 7Hz) 5,7 (d, 0,82H, H_{β} trans J 14,5 Hz) 5,9 (d, 0,18H, H_{α} cis) 6,9 (d, 0,82H, H_{β} trans) 7,1 (m, 5H, phényle).

α -méthoxy styrène 63.

Il a été préparé suivant la méthode de ALDER (161)

Rendement 85 % :

Eb_{15} 79,5°C ; n_D^{20} 1,5420 [Litt.(161): n_D^{20} 1,5405 ; Eb_{12} 78°C ; Litt.(160): n_D^{20} 1,5429] ; IR (liq.) 2740 cm^{-1} (OMe) 161650 cm^{-1} (C=C) ; RMN ($CDCl_3$) δ 3,35 (s, 3H, OCH_3) 4,12 (d, 1H, J 2,7 Hz, H éthylénique) 4,36 (d, 1H, J 2,7 Hz, H éthylénique) 7,15-7,4 (m, 5H, phényle).

Diéthoxy-2,2 phényl-1 propane.

Il a été préparé suivant la méthode de PROSS (162)

Rendement 100 %.

$Eb_{O,3}$ 76,5°C ; n_D^{20} 1,4821 | Litt.(162): $Eb_{O,5}$ 62-63°C ;
 n_D^{25} 1,493 | ; IR (liq.) 1100 cm^{-1} (C-O cétal) RMN ($CDCl_3$)
 δ 1,2 (t, 6H, CH_3 de OEt) 1,18 (s, 3H, CH_3) 2,90 (s, 2H,
 CH_2) 3,55 (q, 4H, CH_2 de OEt) 7,20 (s, 5H, phényle).

Méthyl-2 éthoxy-2 styrène 64.

Le cétal précédent (62,4 g) est chauffé dans un appareil à distiller en présence de 100 mg d'acide paratoluène sulfonique. L'alcool distille lentement (bain d'huile à 160°C).

On distille ensuite le résidu sous pression réduite et obtient 44 g (91 %) de l'éther d'énol 64 qui se présente sous forme d'un mélange d'isomères E et Z (cf RMN) :

$Eb_{O,4}$ 79°C, $Eb_{O,1}$ 65°C ; n_D^{20} 1,5351 ; IR (liq.) 1655 cm^{-1}
(C=C) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,22 (t, 3H, CH_3 de OEt) 1,98 (s,
3H, CH_3) 3,76 (q, 2H, CH_2) 5,2 (s, 0,2H, H-C=) 5,45 (s,
0, 8H, H-C=) 7,20 (m, 5H, phényle).

Diéthoxy-1,1 cyclohexane.

Il a été préparé suivant la méthode de PARHAM (163) et JOHANHISSIAN (164). Rendement 90 %.

Eb_{15} 71°C ; n_D^{20} 1,4358 | Litt.(163,164): Eb_{7-8} 65-66°C ;
 n_D^{25} 1,4330 ; 88 % | ; IR (liq.) 1160, 1115, 1095, 1055 cm^{-1}

(C-O cétal) ; RMN (CCl_4) δ 1,12 (t, 6H, CH_3 et OEt) 1,48 (m, 10H, cyclohexane) 3,39 (q, 4H, CH_2 de OEt).

Ethoxy-1 cyclohexène 65.

On chauffe dans un appareil à distiller le diéthyl acétal précédent (17,2 g), en présence d'une trace d'acide paratoluènesulfonique. Après un quart d'heure de chauffage au bain d'huile et sous pression d'environ 100 mm Hg, on distille lentement sous une pression de 15 mm Hg. On obtient ainsi 11,3 g d'éthoxy-1 cyclohexène (90 %) :

Eb_{15} 55°C ; n_D^{20} 1,4542 | Litt.(163,164) : Eb_{18} 59°C ; n_D^{25} 1,4525 ; 93 % | ; IR (liq.) 3040 cm^{-1} (CH) 1665 cm^{-1} (C=C) 1212, 1180, 1055 cm^{-1} (C-O-C) 785 cm^{-1} (oléfine trisubstituée) ; RMN (CCl_4) δ 1,24 (t, 3H, CH_3 de OEt) 1,44-1,96 (m, 8H, cyclohexène) 3,57 (q, 2H, CH_2 de OEt) 4,43 (t, 1H, H éthylénique).

Ethoxy-2 aza-5 chromanne 67.

Un mélange de 15,2 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (0,1 mole, M = 152 g), de 70 cm^3 d'éther de vinyle et d'éthyle et de 1 g d'hydroquinone, est purgé à l'azote sec puis chauffé en autoclave à 218°C pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel après refroidissement est repris par 100 cm^3 d'éther puis filtré. On lave alors la phase organique par deux portions de 15 cm^3 de NaOH à 10 % puis par deux fractions de 15 cm^3 d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée (Na_2SO_4), filtrée et évaporée sous pression réduite (15 mm Hg). La distillation du résidu conduit à 4,1 g d'éthoxy-1 aza-5 chromanne (23 %) :

$Eb_{0,15}$ 59-60°C ; Eb_{100} 132°C ; n_D^{20} 1,5025 ; IR (liq.)
 1595 (pyridine) 1180, 1125, 1065, 1050 cm^{-1} (C-O acétal)
 1105 cm^{-1} (C-H acétal) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,5 (t, 3H, ABX_3 $J_{AX} =$
 $J_{BX} = 7,2$ Hz, CH_3) 2 (m, 2H, 2H-3) 2,84 (m, 2H, 2H-4) 3,56 (m,
 2H, ABX_3 $J_{AX} = J_{BX} = 7,2$ Hz $J_{AB} = 9,6$ Hz, CH_2 de OEt), 5,16
 (t, 1H, H-2), 6,96 (m, 2H, H-7, H-8).

Analyse : $_{10}H_{13}NO_2$:

Calc. % : C 67,02 , H 8,31 , N 7,81

Tr. : 66,8 8,2 7,8.

Isobutyloxy-2 aza-5 chromanne 68

Un mélange de 45 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine
 (0,296 mole, $M = 125$ g), 150 cm^3 d'éther de vinyle et d'isobutyle, 100 cm^3
 de xylène sec et de 1 g d'hydroquinone est purgé à l'azote sec puis chauffé
 en autoclave à 218°C pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel refroidi est filtré ; après addition
 de 100 cm^3 d'éther sec, on filtre de nouveau et distille sous pression
 réduite (15 mm Hg). On récupère ainsi une partie de la base de MANNICH
 (qui n'a pas réagi) puis l'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne. Celui-ci est
 repris par 100 cm^3 d'éther éthylique, et la solution résultante est lavée
 par deux fractions de 15 cm^3 de soude à 10 % puis par deux portions de
 15 cm^3 de solution saturée de NaCl.

Après séchage (Na_2SO_4), évaporation, la distillation du résidu
 conduit à 26 g de l'aza chromanne (52 %) :

$Eb_{0,1}$ 67-69°C, Eb_{15} 138°C ; n_D^{20} 1,4991 ; IR (liq.) 1595 cm^{-1}
 (pyridine) 1180, 1125, 1068, 1045 cm^{-1} (C-O acétal) 1105 cm^{-1}
 (C-H acétal) ; RMN ($CDCl_3$) δ 0,84 (2d, 6H, 2 CH_3) 1,4-2,4
 (m, 3H, H-C(CH_3)₂, 2H-3) 2,95 (m, 2H, 2H-4) 3,50 (m, 2H,
 CH_2 de O isobut.) 5,30 (t, 1H, H-2) 7,10 (m, 2H, H-7, H-8)
 8,14 (dd, 1H, H-6).

Analyse $C_{12}H_{17}NO_2$:

Calc. % : C 69,54, H 8,27, N 6,76

Tr. : 69,5 8,1 6,9

Ethoxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 70.

Un mélange de 15,2 g (0,1 mole) de la base de MANNICH 46 et de 100 cm³ du mélange précédent de β -éthoxy styrène est porté à reflux sous azote sec pendant 12 heures (bain d'huile à 180°C). Après refroidissement, on distille le mélange sous pression réduite et obtient après deux distillations successives 14 g (55 %) d'aza-5 chromanne 70 :

$Eb_{0,1}$ 109°C, $Eb_{0,4}$ 141°C ; n_D^{20} 1,5680 ; IR (liq.) 1600, 1580 cm⁻¹ (pyridine et phényle) 1200 cm⁻¹ (acétal) ; RMN (CDCl₃) δ 1,05 (t, 3H, CH₃) 2,8-4,1 (m, 5H, CH₂, H-3, H-4) 5,2 (m, 1H, H-2) 6,9-7,4 (m, 7H, phényle et H-7, H-8) 8,2 (q, 1H, H-6).

Analyse $C_{16}H_{17}NO_2$:

Calc. % : C 75,26, H 6,71, N 5,48

Tr. : 75,0 6,78 5,40.

Méthoxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 69.

Un mélange de 15,2 g (0,1 mole) de la base de MANNICH 46 et du mélange de β -méthoxy styrènes est porté à reflux sous azote sec pendant 10 heures à 165-175°C. Après refroidissement, la distillation du mélange réactionnel conduit après deux distillations successives à 14,2 g (56 %) de l'aza-5 chromanol-2 69 :

$Eb_{0,1}$ 122°C ; n_D^{20} 1,5758 ; IR (liq.) 2835 cm⁻¹ (OMe) 1600 cm⁻¹ (pyridine et phényle) 1100 cm⁻¹ (CH acétal) ; RMN (CDCl₃)

δ 2,9-3,9 (m, 3H, H-3 et H-4) 3,40 (s, 3H, CH₃) 5,1 (m, 1H, H-2) 6,9-7,4 (m, 7H, phényle et H-8, H-7) 8,2 (dd, 1H, H-6).

Analyse C₁₅H₁₅NO₂ :

Calc. % : C 74,66, H 6,26, N 5,80

Tr. : 74,5 6,3 6,0

Méthoxy-2 phényl-2 aza-5 chromanne 71.

Un mélange de 19 g de la base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine (0,125 mole) et de 100 ml d' α -méthoxy styrène, est porté à reflux sous azote pendant 6 heures à 160-165°C.

Après refroidissement, l'excès d' α -méthoxy styrène est distillé sous 11 mm Hg ; puis par distillation sous pression de 0,1 mm Hg, on obtient 16 g (53 %) d'aza-5 chromanne 71 :

Eb_{O,1} 115°C, Eb_{O,4} 128°C ; n_D²⁰ 1,5809 ; F 52°C ; IR (liq.) 2740 cm⁻¹ (CH₃-O) 1575, 1600 cm⁻¹ (pyridine et phényle) ; RMN (CDCl₃) δ 1,6-3,6 (m, 4H, 2H-3 et 2H-4) 3 (s, 3H, OCH₃) 6,8-7,6 (m, 7H, phényle, H-7, H-8) 8,1 (q, 1H, H-6).

Analyse C₁₅H₁₅NO₂ :

Calc. % : C 74,66, H 6,26, N 5,80

Tr. : 74,9 6,3 5,82

Ethoxy-2 méthyl-2 phényl-3 aza-5 chromanne 72.

Un mélange de 40 g de l'éthoxy-2 méthyl-2 styrène (0,24 mole) et de 7,5 g de base de MANNICH de l'hydroxy-3 pyridine 46 est porté à reflux sous azote sec pendant 12 heures à 175°C. Après refroidissement, on obtient par distillation du mélange 10,2 g (77 %) d'aza-5 chromanne 72 :

$Eb_{0,1}$ 123,5°C ; n_D^{20} 1,5588 ; IR (liq.) 1600 cm^{-1} (pyridine et phényle) 1200, 1100 cm^{-1} (C-O cétal) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1 (t, élargi, 3H, CH_3 de OEt) 1,30 (s, élargi, 3H, CH_3) 2,8-4 (m, 5H, H-3, H-4 et CH_2 de OEt) 6,8-7,4 (m, 7H, phényle et H-7, H-8) 8,1 (m, 1H, H-6).

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

Calc. % : C 75,80, H 7,11, N 5,20

Tr. : 75,9 7,16 5,3

Ethoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène 73.

On chauffe à reflux violent, sous atmosphère d'azote sec, 5 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (33 mmoles, $M = 152$ g) et 15 g d'éthoxy-1 cyclohexène (119 mmoles, $M = 126$ g) pendant 5 à 6 heures. Après refroidissement, on distille l'excès d'éthoxy-1 cyclohexène sous 15 mm Hg puis sous vide plus poussé (0,1 mm Hg) l'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène. On obtient 5,0 g (77 %) de l'azaxanthène 73 :

$Eb_{0,1}$ 93,5°C, $Eb_{0,05}$ 86°C ; n_D^{20} 1,5220 ; IR (liq.) 1600 cm^{-1} (pyridine) 1190, 1140, 1103, 1055, 1035 cm^{-1} (C-O cétal) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1 (t, 3H, CH_3 de OEt) 1,2-2,9 (m, 11H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-8a et H-9) 3-3,9 (m, 2H, CH_2) 7,72 (m, 2H, H-3, H-4) 8,34 (dd, 1H, H-2).

Analyse $C_{14}H_{19}NO_2$:

Calc. % : C 72,07, H 8,21, N 6,00

Tr. : 71,5 8,5 6,2.

Hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 oxa-5 xanthène 74.

Le mélange suivant est placé dans un autoclave de 500 ml et chauffé à 210°C pendant 12 heures : 24 g de base de MANNICH 46 (0,1578 mole

$M = 152$ g), 60 g de dihydropyranne, 1 g d'hydroquinone et 200 cm³ de xylène sec. Après refroidissement, le mélange réactionnel est évaporé sous pression partielle (15 mm Hg) puis le résidu est distillé sous 0,1 mm Hg. On obtient ainsi 12,3 g de composé 74 (45 %) :

$Eb_{0,1}$ 101°C ; n_D^{20} 1,5402 ; IR (liq.) 1190, 1180, 1140, 1085, 1045 cm⁻¹ (C-O-C-O-C de cétal) 1115 cm⁻¹ (C-O-C-O-C à cétal) ; RMN (CDCl₃) δ 1,7 (m, 4H, H-7, H-8) 2,2 (m, 1H, H-8a) 2,82 (dd, 1H J 17 Hz J 5 Hz, H-9) 3,18 (dd, 1H J 17 Hz J 6 Hz, H-9) 3,45-4,15 (m, 2H, H-6) 5,38 (d, 1H J 2 Hz, H-5a) 7,15 (m, 2H, H-3, H-4) 8,18 (dd 1H, H-2).

Analyse C₁₁H₁₃NO₂ :

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

Hydroxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène 79.

Un mélange de 7,5 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (49,5 mmoles, $M = 152$ g) de 50 g de cyclohexanone (0,51 mole, $M = 98$ g) et de 100 mg d'hydroquinone est porté à reflux sous atmosphère d'azote sec. Après 12 heures de reflux (bain d'huile à 155°C), on constate la fin du dégagement de diméthylamine. On laisse alors refroidir ; l'hydroxy-aza-1 xanthène cristallise lentement. On termine la cristallisation à 0°C pendant 10 heures. On filtre et rince le précipité par un peu d'éther sec. La recristallisation dans le toluène sec conduit après séchage à 8,9 g d'un solide blanc en aiguilles (88 %) :

F 158°C ; DNP, F 222°C ; IR (KBr) 3160 cm⁻¹ (OH) 1600 cm⁻¹ (pyridine) ; RMN (CDCl₃) δ 0,54-1,52 (m, 8H, H-5, H-6, H-7, H-8) 1,65 (m, 1H, H-8a) 1,88-3,4 (m, 2H, H-9) 6,35-7,10 (m, 2H H-2, H-3) 7,52-8,05 (m, 2H, H-2, OH).

Analyse $C_{12}H_{15}NO_2$:

Calc. % : C 70,21, H 7,37, N 6,82

Tr. : 70 7,5 6,9

Chlorhydrate d'hydroxy-2 aza-5 chromanne 75

On porte à 70°C pendant une heure une solution de 11 g d'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne (53,2 mmoles, $M = 207$ g) dans 572 cm³ d'acide chlorhydrique 2,5 N. Après refroidissement, on évapore jusqu'à un volume résiduel de 30 cm³. On sépare alors par filtration le solide formé (7 g). Par concentration des eaux mères on récupère une fraction supplémentaire de 3 g qui après recristallisation dans un minimum d'eau présente le même degré de pureté que la fraction principale. Les solides réunis sont lavés abondamment au chloroforme et séchés sur P_2O_5 pendant 12 heures. On obtient ainsi 9,8 g à 9,9 g du dérivé 75 (93-99 %) :

F 213,5°C ; DMPH F 205°C ; IR (KBr) 3200 cm⁻¹ (OH) 2700 cm⁻¹ (NH⁺) 1615, 1600 cm⁻¹ (pyridinium) ; RMN (D_2O) δ 2-3,60 (m, 4H, 2H-3, 2H-4) 4,77 (s, 2H, [⊕]NH, OH échange avec D_2O) 6,50 (t, 1H, J 6,5 Hz, H-2) 7,88 (m, 2H, H-7, H-8) 8,75 (dd, 1H, H-6).

Analyse $C_8H_{10}NO_2Cl$:

Calc. % : C 51,2, H 5,27, N 7,28

Tr. : 51,2 5,3 7,4

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

Chlorhydrate de l'hydroxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 76.

Une solution de 10 g de méthoxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 69 dans 200 cm³ d'acide chlorhydrique 2,5 N est portée à reflux pendant 2 heures.

On laisse refroidir lentement la solution, l'aza-5 chromanol-2 76 cristallise lentement en 24 heures. Après recristallisation (H_2O), filtration et séchage, on obtient 10,5 g (97 %) d'aza-5 chromanol-2 76 :

F 217°C ; IR (KBr) 1625, 1595 cm^{-1} (pyridine et phényle) ; RMN (pyridine- d_5) δ 3,2-4 (m, 3H, H-3 et H-4) 6,50 (d, 1H, H-2, J 7,2 Hz) 7,2-8,6 (m, 8H, pyridinium et phényle) 10,6 (s, élargi, 2H, $\oplus NH$ et OH).

Analyse $C_{14}H_{14}NO_2Cl$:

Calc. % : C 63,70, H 5,36, N 5,32
Tr. : 63,74 5,38 5,34

L'hydrolyse effectuée sur l'éthoxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne conduit dans les mêmes conditions et avec un rendement identique au chlorhydrate de l'hydroxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne 76.

Chlorhydrate de (benzoyl-2')éthyl-2 hydroxy-3 pyridine 77.

A 50 cm^3 d'acide chlorhydrique 2,5 N, on ajoute 9,5 g de méthoxy-2 phényl-2 aza-5 chromanne ($M = 241$ g, 39,4 $mmoles$). Après dissolution du solide le mélange est porté à 80°C au bain marie pendant 1 heure.

Au refroidissement, on observe une cristallisation que l'on termine à 0°C. Après 12 heures, on filtre, rince le solide par un peu d'eau distillée (10 cm^3). On obtient après séchage (P_2O_5) 10,3 g (100 %) de l'hydroxypyridine 77 :

F 181,5°C ; IR (KBr) 2700 cm^{-1} (OH, $\oplus NH$) 1690 cm^{-1} (C=O conjugué) 1595, 1610 cm^{-1} (pyridinium et phényle) ; RMN (DMSO- d_6) δ 3,45 (m, 4H, CH_2) 7,2-8,4 (m, 10H, phényle, pyridinium et OH).

Analyse $C_{14}H_{14}NO_2Cl$:

Calc. % : C 63,70, H 5,36, N 5,32

Tr. : 63,4 5,28 5,3

Chlorhydrate de l'hydroxy-2 méthyl-2 phényl-3 aza-5 chromanne 78

Une solution de 10 g de cétal 72 dans 200 cm³ d'acide chlorhydrique 2,5 N est portée à reflux pendant une demi-heure à 80°C. Au refroidissement lent de la solution, le chlorhydrate de l'azachromanol-2 78 cristallise. Après filtration, recristallisation (H₂O) et séchage (P₂O₅) on obtient 9,4 g (90 %) d'aza-5 chromanol-2 78 :

F 109°C ; IR (KBr) 3130 cm⁻¹ (OH) 2800 cm⁻¹ (OH chelaté et \oplus NH) 1600 cm⁻¹ (pyridinium) ; RMN (DMSO-d-6) δ 1,40 (m, 3H, CH₃) 3-4 (m, 3H, H-3 et H-4) 7-8,50 (m, 10H, phényle, pyridinium et OH).

Analyse $C_{15}H_{16}NO_2Cl$:

Calc. % : C 64,87, H 5,80, N 5,04, Cl 12,77

Tr. : 64,8 5,8 5 12,71.

Acétoxy-8 indolizine 81.

A l'abri de la lumière, on agite, pendant 24 heures et sous azote sec une solution 7,4 g de chlorhydrate de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne (39,3 mmoles, M = 188 g), 3,22 g d'acétate de sodium sec (1 eq.) et 40 ml d'anhydride acétique (fraichement distillé sur ACONA sec). La solution est ensuite filtrée. L'anhydride acétique et l'acide acétique sont distillés sous une pression de 15 mm Hg. Le résidu après deux distillations successives sous vide fournit 5,9 g d'acétoxy-8 indolizine (86 %) :

$E_{b_{0,1}}$ 82°C ; n_D^{20} 1,5853 ; F 29°C ; IR (liq.) 1770 cm^{-1}
 (acétate aromatique) 1675, 1540 cm^{-1} (indolizine) ; RMN
 (CDCl_3) δ 2,26 (s, 3H, OAc) 6,2-6,5 (m, 3H, J_{2-3} 2,6 Hz
 J_{3-1} 1,4 Hz, H-1, H-6 et H-7) 6,70 (dd, 1H, J_{2-3} 2,6 Hz
 J_{2-1} 4 Hz, H-2) 7,22 (dd, 1H, J_{2-3} 2,6 Hz J_{3-1} 1,4 Hz,
 H-3) 7,65 (2dd, 1H, J_{5-6} 6,2 Hz J_{5-7} 1,4 Hz J_{5-1} 1 Hz,
 H-5) ; S.M. (70 eV) M^+ 175.

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$

Calc. % : C 67,98, H 5,56, N 7,88

Tr. : 68,6 5,2 8

Acétoxy-8 phényl-2 indolizine 82.

Une solution de 2,63 g (10 mmoles) de l'azachromanol 76, de
 1,6 g d'acétate de sodium sec et de 45 cm^3 d'anhydride acétique frai-
 chement distillé sur acétate de sodium sec est agitée sous atmosphère
 d'azote sec à température ambiante durant 24 heures. Après filtration,
 le mélange est évaporé jusqu'à une masse d'environ 5 g. Le résidu,
 repris par 100 cm^3 de chloroforme, est lavé par une solution aqueuse
 de carbonate de potassium puis par une solution saturée en NaCl. Après
 séchage (Na_2SO_4), filtration, évaporation et recristallisation (éther sec),
 on obtient 1,7 g (65 %) d'indolizine 82 :

F 114°C : IR (KBr) 1640 cm^{-1} (indolizine) 1760 cm^{-1}
 (acétate aromatique) ; RMN (CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H, CH_3)
 6,28-6,75 (m, 3H, H-1, H-6 et H-7) 7,20-7,80 (m, 7H,
 phényle, H-5 et H-3) ; S.M. : M^+ 251.

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$:

Calc. % : C 76,50, H 5,21, N 5,57

Tr. : 76,51 5,26 5,54

BUS
LILLE

Acétoxy-8 éthyl-3 méthyl-2 indolizine 84 :

(Acétoxy-3' pyridyl-2')-1 méthyl-4 pentanone-3 85 :

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant avec tube de garde à potasse et d'une entrée d'azote sec, on porte à reflux pendant 12 heures à 130° un mélange de 4 g de chlorhydrate de l'éthyl-2 hydroxy-2 méthyl-3 aza-5 chromanne (17,4 mmoles, M = 230 g), 120 cm³ d'anhydride acétique (fraichement distillé sur ACONa) et 3 g d'acétate de sodium. Après refroidissement et filtration le mélange est évaporé sous pression réduite (15 mm Hg) et le résidu distillé sous pression réduite. On récupère ainsi 3,8 g (92 %) d'un liquide jaune : Eb_{O,1} 93°C qui se révèle être un mélange de l'indolizine et de la pyridine à chaîne cétonique (0,33/0,66). La séparation s'effectue à l'aide d'un appareil de chromatographie préparative en phase vapeur ; colonne polyamide, 2 m, Δti 3 mm ΔTf 5 mm ti 140°C tf 170°C vt 3°C/Mn. La première fraction éluee correspond à la cétone pyridinique :

Eb_{O,1} 93°C ; n_D²⁰ 1,4926 ; IR (liq.) 1770 cm⁻¹ (C=O d'acétate aromatique) 1710 cm⁻¹ (C=O) ; RMN (CDCl₃) δ 0,85-1,2 (m, 6H, 2CH₃) 2,30 (s, 3H, OAc) 2,40-3,35 (m, 5H, 2CH₂ et 1 CH) 7,3 (m, 2H, H-4, H-5) 8,35 (dd, 1H, H-6).

Analyse C₁₃H₁₇NO₃ :

Calc. % : C 66,37, H 7,28, N 5,95

Tr. : 66,2 7,29 6,1

La seconde fraction correspond à l'indolizine ;

Eb_{O,1} 93°C ; n_D²⁰ 1,4991 ; IR (liq.) 1775 cm⁻¹ (C=O d'acétate aromatique) 1600, 1560 cm⁻¹ (indolizine) ; RMN (CDCl₃) δ 1,2 (t, 3H, CH₃ de Et) 2,16 (s, 3H, CH₃) 2,30 (s, 3H, CH₃ de OAc) 2,7-3,1 (q, 2H, CH₂ de Et) 6,2-6,5 (m, 3H, H-1-6-7) 7,6 (t, 1H, H-5).

Analyse C₁₃H₁₅NO₂ :

Calc. % : C 71,86, H 6,96, N 6,44

Tr. : 71,5 7,1 6,6

Acétoxy-8 méthyl-3 phényl-2 indolizine 83

Un mélange de 6 g de chlorhydrate de l'hydroxy-2 méthyl-2 phényl-3 aza-5 chromane (21 mmoles, $M = 277,5$ g), de 4,2 g d'acétate de sodium sec et de 130 cm^3 d'anhydride acétique fraîchement distillé est porté à reflux sous azote sec pendant 12 heures à 155°C . Après refroidissement et filtration, on distille le filtrat sous pression réduite (15 mm Hg) puis laisse refroidir le résidu. Celui-ci cristallise et est repris par de l'éther sec à chaud. L'indolizine 83 cristallise lentement (48 heures) à -15°C . On filtre à froid, rince par un peu d'éther froid et obtient après séchage (P_2O_5) 2,26 g (40 %) d'acétoxy-8 méthyl-3 phényl-2 indolizine 83 :

F 89°C ; IR (KBr) 1770 cm^{-1} (acétate aromatique) 1600 cm^{-1} (indolizine et phényle) ; RMN (CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H, CH_3 de OAc) 2,40 (s, 3H, CH_3) 6,30-6,60 (m, 3H, H-1, H-6 et H-7) 7,10-7,60 (m, 6H, phényle et H-5) ; S.M. M^+ 265.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

Calc. % : C 76,97, H 5,70, N 5,28
Tr. : 77,1 5,73 5,4

Acétoxy-9 tétrahydro-1,2,3,4 benzo|b|indolizine 86.

On porte à reflux sous atmosphère d'azote sec pendant 12 heures un mélange de 4,1 g (16,4 mmoles, $M = 205$ g) de l'hydroxy-hexahydro-aza-xanthène 79 et de 50 cm^3 d'anhydride acétique fraîchement distillé sur acétate de sodium sec. Après évaporation sous une pression partielle de 15 mm Hg le résidu est soumis à deux distillations successives sous 0,1 mm Hg. On obtient 2,7 g (74 %) de l'indolizine 86 :

$Eb_{0,1}$ 124°C ; n_D^{20} 1,5898 ; IR (liq.) 1770 cm^{-1} (acétate aromatique) $1675, 1590\text{ cm}^{-1}$ (indolizine) ; RMN (CDCl_3) δ 1,7-2 (m, 4H, CH_2 en -2 et -3) 2,70 (s, 3H, CH_3) 2,50-2,90 (m, 4H, CH_2

en -1 et -4) 6,10 (s, élargi, 1H, H-10) 6,30-6,40 (m, 2H, H-7 et H-8) 7,46 (m, 1H, H-6).

Analyse $C_{14}H_{15}NO_2$:

Calc. % : C 73,38, H 6,59, N 6,11

Tr. : 73,00 6,7 6,2

(Benzoyl-2') éthyl-2 acétoxy-3 pyridine 87.

Un mélange de 2,64 g du chlorhydrate précédent 77 (10 mmoles), de 1,5 équivalent d'acétate de sodium sec (1,25 g) et de 50 ml d'anhydride acétique fraîchement distillé est agité sous azote sec pendant 12 heures à température ambiante puis est chauffé à 140°C pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel refroidi est filtré, le filtrat distillé sous pression de 15 mm Hg. Le résidu cristallise au refroidissement. Après recristallisation (Ether sec -10°C) filtration et séchage, on obtient 2,3 g (85 %) du dérivé 87 :

F 65,5°C ; IR (KBr) 1760 cm^{-1} (acétate aromatique) 1645 cm^{-1} (C=O conjugué) ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,16 (s, 3H, OAc) 3,18 (m, 4H, CH_2) 7-8,20 (m, 7H, phényle, H-4, H-5) 8,50 (dd, 1H, H-6).

Analyse $C_{16}H_{15}NO_3$:

Calc. % : C 71,30, H 5,61, N 5,20

Tr. : 69,9 5,62 5,10

Tetrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène 97.

Dans un appareil à distiller de 15 cm^3 , on introduit 4,5 g d'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,9a aza-1 xanthène (0,0193 mole, M = 233 g) et un cristal d'acide paratoluène sulfonique. On chauffe

progressivement au bain métallique jusqu'à 200-230°C sous pression partielle (100 mm Hg).

Après l'arrêt du dégagement de l'alcool éthylique, le résidu est distillé sous 0,1 mm Hg. On obtient ainsi 3,6 g du composé 97 (100 %) :

$Eb_{0,1}$ 92°C ; n_D^{20} 1,5633 ; IR (liq.) 1710 cm^{-1} (C=C-O éther vinylique) 1600 cm^{-1} (pyridine) 1210, 1270, 1080, 1030 cm^{-1} (C-O-C éther vinylique) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,4-2,2 (m, 8H, H-5, H-6, H-7 et H-8) 4,25 (s, 2H, H-9) 7,06 (m, 2H, H-3, H-4) 8,24 (dd, 1H, H-2)

Analyse $C_{12}H_{13}NO$:

Calc. % : C 76,98 , H 7,80 , N 7,48

Tr. : 76,43 7,28 7,31

Aza-1 xanthène 99

Hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène 100.

On porte à reflux sous courant d'azote sec durant 48 heures à 140-145°C le mélange suivant : 7 g de tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène (0,0374 mole, $M = 187$ g), 1 g de palladium sur charbon à 10 % et 125 cm^3 de xylène sec. Après filtration et évaporation, le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine basique (100 g Al_2O_3 basique, activité I MERCK). Par élution de 100 ml de mélange hexane-benzène 3/1, on recueille 3,6 g d'un liquide dont l'indice de pureté est de 95 %. Ce dernier s'avère être l'hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène 100 (50 %) :

$Eb_{0,2}$ 92°C ; IR (liq.) 1580, 1600 cm^{-1} (pyridine) ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,2-2,3 (m, 9H, H-5, H-6, H-7, H-8 et H-8a) 2,68 (dd, 1H, J 17,4 Hz J 2,6 Hz, H-9A) 3,20 (dd, 1H J 17,4 Hz J 6,2 Hz, H-9B) 4,3 (m, 1H, H-5a) 7-7,3 (m, 2H, H-3 et H-4) 8,2 (m, 1H, H-2).

Analyse $C_{12}H_{15}NO$:

Calc. % : C 76,06, H 7,99, N 7,40

Tr. : 73,07 7,66 7,05

L'éluion par 100 ml du mélange benzène - éther éthylique 3/1 puis l'évaporation de l'éluat conduit à un résidu solide que l'on recristallise dans l'éther de pétrole. On obtient alors 1,8 g d'aza-1 xanthène 99 (26 %) :

$Eb_{0,2}$ 92°C ; F 74,5°C ; IR (KBr) 1620 cm^{-1} (pyridine) 755 cm^{-1} (δ C-H de benzène ortho disubstitué) ; RMN ($CDCl_3$) δ 4,21 (s, 2H, H-9) 6,9-7,4 (m, 6H, H-3, H-4 et protons benzéniques H-5, H-6, H-7, H-8) 8,6 (dd, 1H, H-2).

Analyse $C_{12}H_9NO$:

Calc. % : C 78,67, H 4,95, N 7,64

Tr. : 78,64 5,14 7,63

(Acétoxy-8' indolizinyll-3')-4 butanone-2 103.

On porte à 100°C pendant une demi-heure sous courant d'azote sec le mélange suivant : 3,5 d'acétoxy-8 indolizine (20 mmoles, M = 175 g) 2,50 ml de méthyl vinyl cétone (30 mmoles) et 20 ml d'anhydride acétique (0,2 mole). Après refroidissement, la solution est évaporée sous pression partielle (15 mm Hg). Le résidu est recristallisé dans le mélange hexane - benzène après traitement au noir animal. Après filtration et séchage, on obtient 4,8 g du composé 103 (98 %) :

F 84°C ; IR (KBr), RMN ($CDCl_3$) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{14}H_{15}NO_3$

Calc. % : C 68,55 , H 6,16 , N 5,71

Tr. : 68,47 H 6,06 5,84.

(Cyano-2') éthyl-3 acétoxy-8 indolizine 105.

Le mélange suivant est porté à reflux durant 48 heures sous courant d'azote : 2,66 g d'acétoxy-8 indolizine (15,2 mmoles), 3,9 ml d'acrylonitrile (60 mmoles, M = 59 g) et 1,42 ml d'acide acétique (23,7 mmoles). Après refroidissement et addition au mélange réactionnel de 20 cm³ d'alcool absolu, le précipité est filtré puis recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 2,28 g de composé 105 (68 %) :

F 110°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₃H₁₂N₂O₂

Calc. % : C 68,41, H 5,30, N 12,77

Tr. : 68,25 5,23 12,51.

Dideutério-1,3 acétoxy-8 indolizine D_{1,2} D₃ 81

A la solution de 4,7 g d'acétoxy-8 indolizine (26,85 mmoles) dans 150 cm³ d'éther sec, on ajoute à l'aide de deux ampoules à addition sous azote sec, 1,45 ml de D₂O et 2,47 ml de POCl₃ (4,12 g). Le mélange est ensuite agité pendant une demi-heure puis 10 ml de D₂O sont ajoutés et de nouveau le mélange est agité pendant le même temps. Après neutralisation (NaHCO₃ sec), extraction (2 x 10 cm³ d'éther) séchage (MgSO₄) et filtration, la solution est évaporée sous pression partielle et le résidu distillé. On recueille ainsi 3,3 g d'acétoxy-8 indolizine (70,2 %) partiellement deutériée (cf partie théorique).

Un second traitement effectué dans les mêmes conditions conduit à la dideutério-1,3 acétoxy-8 indolizine (80 %) :

Eb_{0,2} 102,5°C ; RMN (CDCl₃) voir partie théorique.

Diméthoxycarbonyl-1,2 cycl|3,2,2|azine 107a.

Le mélange suivant est porté à reflux durant 48 heures :
 3,5 g d'acétoxy-8 indolizine (20 mmoles), 5,68 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle (40 mmoles) et 275 cm³ de toluène sec. Après refroidissement, la chromatographie sur colonne d'alumine neutre (100 g, benzène) conduit après évaporation de l'éluat à un solide rouge orangé que l'on recristallise dans l'éther éthylique. On obtient ainsi 3,45 g (67 %) du composé 107a :

F 91°C ; IR (KBr) 1735, 1705 cm⁻¹ (CO₂Me) ; RMN (CDCl₃) SM voir partie théorique .

Analyse C₁₄H₁₁NO₄ :

Calc. % : C 65,37 , H 4,31 , N 5,44

Tr. : 65,18 4,52 5,36

La même expérience effectuée soit en présence de palladium sur charbon soit à température ambiante mais en 20 jours conduit avec un rendement comparable à un composé qui présente les mêmes caractéristiques physico-chimiques.

La préparation de la diméthoxycarbonyl-1,2 cycl|3,2,2|azine partiellement deutériéc en position -4 et -5 a été réalisée selon la méthode exposée mais sans chromatographie sur colonne. On obtient ainsi avec un rendement de 86 % le mélange dont la composition et les analyses RMN et SM figurent dans la partie théorique.

Diméthoxy-1,2 phényl-2 cycl|3,2,2|azine 107b.

Dans des conditions identiques à la préparation de 107a, on obtient au départ de la phényl-2 acétoxy-8 indolizine le composé 107b avec un rendement de 82 % :

F 138°C ; IR (KBr) 1775, 1700 cm^{-1} (CO_2Me) ; RMN (CDCl_3)
et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:

Calc. % : C 72,06 , H 4,54 , N 4,20

Tr. : 72,08 4,70 4,23

Bis-morpholino méthane 121.

Ce composé a été préparé selon SCHAEFFER (122) avec un rendement de 66 % :

$Eb_{0,2}$ 71°C ; $n_D^{22,4}$ 1,4804 ; IR (liq.) 3000-2800 cm^{-1} (C-H) ;
RMN (CDCl_3) δ 2,3-2,6 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) 2,90 (δ , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-N}$)
3,6-3,8 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$)

Chlorhydrate de N-N-diméthyl méthylène immonium 119.

A la solution de 20 g de bis-méthylamino méthane (0,196 mole) dans 200 cm^3 d'éther sec sous azote, on ajoute goutte à goutte 13,9 ml de chlorure d'acétyle (0,196 mole). Après 2 heures d'agitation, le volumineux précipité blanc est filtré sous atmosphère sèche et rincé abondamment à l'éther sec. Après séchage, on obtient 19 g (100 %) de l'immonium 119.

Chlorhydrate de morpholino méthylène immonium 120.

Dans les mêmes conditions de la préparation du composé 119, on obtient au départ du bis-morpholino méthane le sel d'immonium 120

avec un rendement quantitatif.

Ester méthylique de l'acide diméthoxyacétique.

Ce composé a été préparé selon GROSS et FREIBERG (127)
avec un rendement de 71 % :

Eb_{15} 53,5-55°C ; $n_D^{21,6}$ 1,4060 | Litt. (127): Eb_{10} 54-55°C ;
 n_D^{21} 1,4058 |; IR (liq.) 1750 cm^{-1} (CO_2Me) 2835 cm^{-1} (OMe) ;
RMN ($CDCl_3$) δ 3,45 (s, 6H, MeO) 3,80 (s, 3H, MeO) 4,85
(s, 1H, CH).

Ester méthylique de l'acide chloro-1 méthoxy-1 acétique.

Ce composé a été préparé selon GROSS et FREIBERG (127)
avec un rendement de 70 % :

Eb_{15} 69°C ; $n_D^{21,4}$ 1,4319 | Litt. (127) : E_{10} 60-61°C ;
 n_D^{22} 1,4317 ; 95 % |; IR (liq.) 2850 cm^{-1} (OMe) 1760 cm^{-1}
(CO_2Me) ; RMN ($CDCl_3$) δ 3,55 (s, 3H, MeO) 3,80 (s, 3H,
MeO) 5,85 (s, 1H, CH).

Ester méthylique de l'acide morpholino-1 méthoxy-1 acétique.

Ce composé a été préparé selon GROSS et FREIBERG (127)
avec un rendement de 63 % :

$Eb_{Q,1}$ 75-76°C ; $n_D^{21,2}$ 1,4584 | Litt. (127) : $Eb_{O,01}$ 68-70°C ;
 n_D^{23} 1,4562 ; 60 % |; IR (liq.) 2850 cm^{-1} (OMe) 1750 cm^{-1}
(CO_2Me) ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,5-2,9 (m, 4H, CH_2N) 3,45 (s, 3H,
OMe) 3,65-3,90 (m, 4H, CH_2O) 3,85 (s, 3H, OMe) 4,30 (s, 1H,
CH).

Chlorhydrate de morpholino méthoxycarbonyl méthylène immonium 122

A une solution de 3,8 g de l'ester précédent (20 mmoles) dans 60 ml d'éther sec, on ajoute goutte à goutte sous azote sec 1,8 ml de SOCl_2 . Après deux heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sous atmosphère sèche et le solide abondamment rincé à l'éther sec. On obtient ainsi avec un rendement quantitatif le sel d'immonium 122.

Chlorhydrate du N-N-diméthylaminométhyl-3 acétoxy-8 indolizine 123

A la solution de 1,75 g d'acétoxy-8 indolizine (10 mmoles) dans 20 ml d'acétonitrile fraîchement distillé, on ajoute sous azote sec et par petites portions 0,9 équivalent du sel d'immonium 119 (0,84 g, $M = 93,5$ g). Le mélange est ensuite agité pendant 6 heures à 20°C . Après filtration sous atmosphère sèche, le solide est abondamment rincé à l'éther sec. Après séchage, on obtient 2,4 g (100 %) du composé 123 :

F 185°C : IR (KBr), RMN (D_2O) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$

Calc. % : C 58,10, H 6,38, N 10,42, Cl 13,19

Tr. : 58,30 6,54 10,12 13,25

N,N-diméthylaminométhyl-3 acétoxy-8 indolizine 111

A une suspension agitée de 2,94 g de NaHCO_3 (35 mmoles) dans 200 cm^3 de CH_2Cl_2 sec, on ajoute sous azote sec 1,61 g du chlorhydrate précédent 123 (5,99 mmoles). Après 2 heures d'agitation, le milieu est filtré, la solution mère évaporée sous pression réduite (0,1 mm Hg). On obtient alors 1,3 g (93,5 %) de la base de MANNICH 111 qui se présente sous forme d'une huile instable :

n_D^{22} 1,5651 ; IR (liq.), RMN ($CDCl_3$) voir partie théorique.

Cette base de MANNICH est obtenue selon les méthodes classiques de MANNICH : action du formol et de la diméthylamine sur l'acétoxy-8 indolizine en solution dans le dioxane. Le composé brut qui se présente après traitement habituel sous forme d'une huile instable ayant les mêmes caractéristiques RMN et IR que le composé obtenu après neutralisation du chlorhydrate 123.

Chlorhydrate du N,N-diméthylaminométhyl-1 acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 125.

Les modifications suivantes sont apportées au mode opératoire décrit pour 123 : au départ de l'indolizine, on ajoute un équivalent du sel d'immonium 120, le milieu réactionnel est porté à 80°C pendant 1 heure, la cristallisation est terminée à -5°C. On obtient alors la base de MANNICH sous forme de son chlorhydrate avec un rendement de 82 % :

F 183-190°C (décomposition) ; IR (KBr), RMN (D_2O) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{15}H_{19}N_2O_3Cl$

Calc. % : C 57,97, H 6,16, N 9,01, Cl 11,41

Tr. : 58,1 6,02 9,12 11,65

Chlorhydrate de morpholinométhyl-1 acétoxy-8 indolizine 124

La modification suivante est apportée au mode opératoire décrit pour le composé 123, un équivalent du sel d'immonium 120, le temps de réaction est de 10 mn à 20°C. On obtient alors le composé 124 avec un rendement de 69 % :

F 150-160°C ; IR (KBr), RMN (D₂O) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₅H₁₉N₂O₃Cl

Calc. % : C 57,97, H 6,16, N 9,01, Cl 11,41

Tr. : 58,1 5,9 9,1 11,95

Morpholinométhyl-2 acétoxy-8 indolizine 124'.

Au départ du sel d'immonium 120 et de l'indolizine 81 et suivant le même mode opératoire décrit pour le composé 111, on obtient après addition d'éther de pétrole à l'huile puis filtration et séchage du précipité, la base de MANNICH 124' avec un rendement de 94 % :

F 109°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₅H₁₈N₂O₃

Calc. % : C 65,68, H 6,61, N 10,21

Tr. : 65,54 6,72 9,98

Chlorhydrate de morpholinométhyl-1 acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 126.

Effectué au départ du composé 104, les modifications suivantes sont apportées au mode opératoire décrit pour la préparation du composé 124 : le temps de chauffage à 60°C est de 10 mn puis la solution est abandonnée pendant 20 heures à 20°C. On obtient alors la base de MANNICH 126 avec un rendement de 100 % :

F 230°C ; IR (KBr), RMN (D₂O) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₇H₂₁N₂O₄Cl

Calc. % : C 57,87, H 6, N 7,94, Cl 10,05

Tr. : 58,01 5,92 8,02 9,92

Chlorhydrate de la morpholino methoxycarbonyl méthyl-1
acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 127.

Suivant le même mode opératoire décrit pour le composé 124, on obtient par réaction des composés 122 et 104 la base de MANNICH 127 avec un rendement de 100 % :

F 176°C , IR (KBr), RMN (D₂O) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₉H₂₃N₂O₆Cl

Calc. % : C 55,55, H 5,64, N 6,82, Cl 8,63

Tr. : 55,38 5,72 6,78 8,65

Acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 104.

Le mélange suivant est porté à reflux durant 7 heures sous azote sec : 3 g d'acétoxy-8 indolizine (17 mmoles), 2,1 g d'acétate de sodium anhydride (25 mmoles) et 20 g d'anhydride acétique fraîchement distillé. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, le précipité rincé par un peu de CHCl₃. La solution mère est ensuite évaporée sous vide partiel (15 mm Hg). Par recristallisation du résidu dans le mélange hexane - benzène, on obtient 3,6 g du composé 104 (97 %) :

F 110°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₂H₁₁NO₃

Calc. % : C 66,35, H 5,13, N 6,44

Tr. : 66,24 4,9 6,31

Benzoyl-3 acétoxy-8 indolizine 132.

A la solution de 2,9 g d'acétoxy-8 indolizine (16,6 mmoles) dans 30 ml de benzène sec, on ajoute 2,30 ml de triéthylamine dans 10 ml

de benzène sec puis goutte à goutte 1,95 ml de chlorure de benzoyle (16,6 mmoles) dans 10 cm³ de benzène sec. La solution est ensuite agitée à 20°C pendant 3 jours. Après l'addition de 20 ml d'eau distillée et extraction au CHCl₃ (3 x 20 ml), les solutions organiques sont séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression partielle (15 mm Hg), la recristallisation du résidu dans le mélange hexane - benzène conduit à 4 g de composé 132 (86 %) :

F 125°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₇H₁₃NO₃

Calc. % : C 73,11, H 4,69, N 5,01

Tr. : 73,38 4,65 5,01

Chlorure de nicotinoyl.

Le chlorure d'acide a été préparé selon MEYER et GRAF (165) ; très hygroscopique il a été employé directement après distillation.

Eb₁₅ 92,5°C.

Nicotinoyl-3 acétoxy-8 indolizine 133.

A la solution froide de 3,5 g d'acétoxy-8 indolizine dans 30 ml de benzène sec, on ajoute goutte à goutte et sous azote sec une solution de 6,8 g de chlorure de nicotinoyl dans 10 cm³ de benzène sec puis le mélange est abandonné durant 12 heures à 20°C. Au mélange, on ajoute une solution saturée de NaHCO₃ puis après extraction au CH₂Cl₂ (3 x 25 ml) et lavage par une solution saturée de NaCl, les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation, la recristallisation du résidu (isopropanol) conduit à 2,7 g de nicotinoyl-3 acétoxy-8 indolizine (48 %) :

F 138°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₆H₁₂N₂O₃

Calc. % : C 68,57, H 4,32, N 9,99

Tr. : 68,60 4,25 9,96

Chlorure de l'acide méthoxy-4' cinnamique.

Ce chlorure d'acide a été préparé avec un rendement de 83 % par action de SOCl₂ sur l'acide méthoxy-4' cinnamique :

Eb_{0,1} 156°C ; F 158°C ; RMN (CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H, OMe) 6,45 (d, 1H, J 15,5 Hz, H éthylénique) 6,92 (d, 2H, H-3' H-5') 7,5 (d, 2H, H-2' H-6') 7,75 (d, 1H, J 15,5 Hz, H éthylénique).

(Méthoxy-4') cinnamoyl-3 acétoxy-8 indolizine 134.

A la solution de 3 g d'acétoxy-8 indolizine (17 mmoles) dans 50 ml de benzène sec, on ajoute 2 ml de triéthylamine puis 3,66 g de chlorure de l'acide (méthoxy-4') cinnamique (18,6 mmoles). Le mélange est ensuite chauffé à 80°C pendant 8 heures. Après refroidissement on ajoute une solution saturée de NaHCO₃ puis le mélange réactionnel est extrait au benzène (3 x 20 ml) puis les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl et séchées sur MgSO₄. Après évaporation, l'huile est reprise par de l'éther éthylique chaud, la solution chaude filtrée. Le précipité est filtré puis recristallisé dans l'éther de pétrole (60 - 70°C). On obtient ainsi 2,1 g du composé 134 (37 %) :

F 140°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{20}H_{17}NO_4$

Calc. % : C 71,63, H 5,11, N 4,17

Tr. : 71,78 5,14 4,09

Di(acétoxy-8 indolizinyll-3)éthanedione 136.

A la solution de 3 g d'acétoxy-8 indolizine (17 mmoles) dans 50 ml d'éther éthylique sec, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,17 g de chlorure de l'acide oxalique (2,2 ml, 25 mmoles) dans 10 ml d'éther éthylique, puis 2 ml de pyridine anhydre. Un solide rouge orangé précipite alors abondamment (il est à noter que le sens de l'addition de l'acétoxy-8 indolizine et du chlorure d'acide est indépendant des résultats obtenus).

Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à 20°C. Le solide est filtré, rincé abondamment à l'eau distillée. La recristallisation (DMSO) conduit à 3,45 g du dérivé 136 (100 %) :

F 237°C ; IR (KBr), RMN (DMSO) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{22}H_{16}N_2O_6$

Calc. % : C 65,35, H 3,99, N 6,93

Tr. : 65,58 3,91 6,84

Ethoxalyl-3 acétoxy-8 indolizine 137.

A la solution de 0,62 g d'acétoxy-8 indolizine (3,54 mmoles) dans 10 ml d'éther éthylique, sont ajoutés 10 ml d'une solution de 0,7 g de chlorure d'éthoxalyle (5,12 mmoles) puis 1 ml de pyridine anhydre. Le mélange est agité pendant 24 heures à 20°C. Puis 20 cm³

d'eau distillée sont ajoutés et le milieu réactionnel extrait à l'éther éthylique (3 x 20 ml). Après séchage ($MgSO_4$), évaporation sous pression réduite (15 mm Hg), la recristallisation (hexane - benzène) conduit à 400 mg de composé 137 (41 %) :

F 94°C ; IR (KBr), RMN ($CDCl_3$) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{14}H_{13}NO_5$

Calc. % : C 61,09, H 4,76, N 5,09
61 4,93 4,74.

Ethoxycarbonyl-3 acétoxy-8 indolizine 138.

A la solution de 4,37 g d'acétoxy-8 indolizine (25 mmoles) dans 40 ml de toluène sec, on ajoute 4,8 ml de chloroformiate d'éthyle (50 mmoles, M = 108,5 g) puis 3 ml de triéthylamine. Le mélange est chauffé à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement et addition de 20 ml d'eau distillée, le mélange est extrait par 3 portions de 50 ml de benzène. Après séchage ($MgSO_4$), évaporation sous pression réduite (15 mm Hg), la distillation conduit à une huile qui se solidifie rapidement. La recristallisation conduit à 3,1 g de l'éthoxycarbonyl-3 acétoxy-8 indolizine 138 (50 %) :

$Eb_{0,1}$ 135-140°C ; F 42°C ; IR (KBr), RMN ($CDCl_3$) voir partie théorique

Analyse $C_{13}H_{13}NO_4$

Calc. % : C 63,15, H 5,30, N 5,66
Tr. : 62,84 5,11 5,58

Chlorure d'éthoxy-malonyle.

Ce composé a été préparé selon SZYKMANN (135) avec un rendement de 41 % au départ du sel de potassium correspondant :

Eb_{15} 64-66°C | Litt. (135) : Eb_{15} 70-72°C ; 70 % | ; RMN
($CDCl_3$) δ 1,75 (t, 3H, CH_3) 4 (s, 2H, CH_2) 4,30 (q, 2H,
 CH_2 de OEt)

Chlorure d'éthoxy-succinyle.

Ce composé a été préparé selon SZYKMAN (135) avec un rendement de 53,5 % au départ du succinate d'éthyle par l'intermédiaire son sel de potassium (80 %) :

Eb_{15} 90,5°C ; n_D^{22} 1,4361 ; IR (liq.) 1800, 1730 cm^{-1} (CO) ;
RMN ($CDCl_3$) δ 1,25 (t, 3H, CH_3) 2,50-2,80 (m, 2H, CH_2 de CH_2COCl)
3,10-3,40 (m, 2H, CH_2 de CH_2CO_2Et) 4,15 (q, 2H, CH_2 de OEt).

Chlorure d'acétoxy-3 propionyle.

Ce chlorure d'acide a été préparé selon GRESHAM et Collaborateurs (136) avec un rendement de 78 % par l'intermédiaire de l'acide carboxylique (58 %) :

Eb_{35} 98-100°C ; n_D^{20} 1,4370 | Litt. (136) : Eb_{35} 100-103,5°C ;
 n_D^{20} 1,4373 | ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,04 (s, 3H, CH_3) 3,22 (t, 2H,
 CH_2-OAc) 4,36 (t, 2H, CH_2COCl).

Chlorure de méthoxy-3 propionyle.

Ce chlorure d'acide a été préparé selon LESLIE et Collaborateurs (137) avec un rendement de 95 % par l'intermédiaire de son acide (70 %) :

$Eb_{30} 58^{\circ}C$; $n_D^{20} 1,4233$ |Litt. (137) : $Eb_{44} 64^{\circ}C$; 85 %| ;
 IR (liq.) 1795 cm^{-1} (CO) ; RMN ($CDCl_3$) δ 3,08 (t, 2H, CH_2
 COCl) 3,35 (s, 3H, CH_3) 3,72 (t, 2H, CH_2OMe).

Ethoxymalonyle-3 acétoxy-8 indolizine 139.

A la solution de 2,7 g d'acétoxy-8 indolizine (15,4 mmoles) dans 30 ml de benzène sec, on ajoute 2 ml de pyridine anhydre puis goutte à goutte et sous azote sec, 2,5 g de chlorure d'éthoxymalonyle en solution dans 20 ml de benzène sec. Le mélange résultant est ensuite chauffé à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, 20 ml d'eau distillées sont ajoutés. Après extraction au benzène (3 x 20 ml), séchage ($MgSO_4$) évaporation sous pression réduite (15 mm Hg), la recristallisation du résidu dans le mélange hexane - benzène (2/3 - 1/3) conduit à 3,5 g de composé 139 (78 %) :

F $74,5^{\circ}C$; IR (KBr), RMN ($CDCl_3$) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{15}H_{15}NO_5$

Calc. % : C 62,28, H 5,23, N 4,84

Tr. : 62,31 5,45 4,79

Ethoxy-succinyle-3 acétoxy-8 indolizine 140.

Au départ du chlorure d'éthoxy-succinyle, la préparation de ce composé a été effectuée selon le mode opératoire exposé pour le dérivé 13 avec un rendement de 66 % :

F $81^{\circ}C$ (hexane 1/2, benzène 1/2) ; IR (KBr), RMN ($CDCl_3$)
 et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{16}H_{17}NO_5$

Calc. % : C 63,36, H 5,65, N 4,62

Tr. : 63,24 6,11 4,48

(Acétoxy-3')propionyle-3 acétoxy-8 indolizine 141.

Effectuée au départ du chlorure de l'acide acétoxy-3 propionique et selon le mode opératoire exposé pour le dérivé 139 sauf en ce qui concerne le temps et la température de chauffage (3 jours à 20°C puis une demi-heure à reflux), la préparation conduit au dérivé 141 avec un rendement de 77 % :

F 107°C (hexane 3/4, benzène 1/4) ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₅H₁₅NO₅

Calc. % : C 62,28, H 5,23, N 4,84

Tr. : 62,24 5,47 4,96

(Méthoxy-3')propionyle-3 acétoxy-8 indolizine 142.

Effectuée au départ du chlorure de l'acide méthoxy-3 propionique et selon le mode opératoire décrit pour le dérivé 139, la préparation conduit, après un temps de chauffage à reflux prolongé à 12 heures, au dérivé 142 avec un rendement de 28 % :

F 59°C (éther éthylique ou hexane) ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₄H₁₅NO₄

Calc. % : C 64,36, H 5,79, N 5,36

Tr. : 64,06 5,74 5,54

Benzoyloxy-8 acétyl-3 indolizine 143.

A la suspension froide de 16,1 g d'AlCl₃ (12 mmoles) dans 150 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute 2,2 g d'acétoxy-8 acétyl-3 indolizine (10 mmoles)

puis goutte à goutte 6 ml de chlorure de benzoyle (50 mmoles) en solution dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec. La solution est ensuite agitée à température ambiante puis chauffée à 35°C pendant 1 à 2 heures. Après refroidissement à 0°C , on ajoute lentement une solution d' HCl 5N. Après extraction (3 x 50 CH_2Cl_2), neutralisation (NaHCO_3 solide puis filtration), séchage (MgSO_4) la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite (15 mm Hg). Le résidu obtenu est recristallisé dans le mélange benzène-hexane 1/1. On obtient après filtration et séchage 1,9 g (69 %) du composé 143.

F 134°C ; IR (KBr), RMN (CDCl_3) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

Calc. % : C 73,11, H 4,69, N 5,01

Tr. : 72,97 4,60 5,02

Phénylacétoxy-8 acétyl-3 indolizine 144.

Au départ du chlorure de l'acide phénylacétique et selon le mode opératoire décrit pour le composé 143, on obtient avec un rendement de 93 % le dérivé 144.

F (Ether éthylique) 98°C ; IR (KBr), RMN (CDCl_3) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Calc. % : C 73,71, H 5,15, N 4,78

Tr. : 73,71 5,13 4,76

Ethoxalyle-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 146.

A la solution froide de 2,17 g d'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (10 mmoles) dans 150 cm^3 de CH_2Cl_2 , on ajoute 16,1 g d' AlCl_3 (121 mmoles)

puis goutte à goutte et sous azote sec 6 ml de chlorure d'éthoxalyle (50 mmoles) dans 20 ml de CH_2Cl_2 . Après addition à 0°C , le mélange est ensuite placé à 20°C puis chauffé à $40-45^\circ\text{C}$ pendant 1 heure 15 mn. On ajoute lentement après refroidissement à 0°C , une solution d'HCl dilué (5N). Après extraction (3 x 50 ml CH_2Cl_2), neutralisation (NaHCO_3 solide pendant 5 mn et filtration), séchage (MgSO_4), les phases organiques sont évaporées sous pression partielle (15 mm Hg). Le résidu solide après décoloration au charbon végétal est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage, on obtient 1,37 g (50 %) de l'hydroxy-8 indolizine 146.

F $105,5^\circ\text{C}$; IR (KBr), RMN (CDCl_3) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Calc. % : C 61,09, H 4,76, N 5,09

Tr. : 61 4,79 5,13

Diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine 147.

Au départ de chlorure d'acétyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 146, avec toutefois un temps de chauffage à 50°C de 4 heures, on obtient l'hydroxy-8 indolizine 147 avec un rendement quantitatif :

F (benzène - hexane 1/1) 214°C ; IR (KBr), RMN (CDCl_3) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

Calc. % : C 66,35, H 5,10, N 6,45

Tr. : 66,06 5,13 6,42

Mélange de propionoxy-8 et acétoxy-8 acétyl-3 indolizine 104 et :

Au départ du chlorure de propionyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 143 (chauffage 1 h à 35-40°C), on obtient avec un rendement de 49 % le mélange dont les caractéristiques figurent dans la partie théorique.

F (benzène - hexane 1/1) 98°C.

Mélange de propionyl-1 et acétyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine
et

Au départ de chlorure de propionyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 147 (chauffage à 50°C pendant 4 h), on obtient avec un rendement de 67 % le mélange de dérivés dont les caractéristiques figurent dans la partie théorique.

F (benzène - hexane 1/1) 147 - 158°C

Mélange d'isobutyryl-1 et acétyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 149 et 147.

La condensation est menée au départ de chlorure d'isobutyroyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 143 sauf en ce qui concerne le temps et la température de réaction : 12 heures à 20°C. On obtient alors par cristallisation fractionnée (benzène - hexane) deux portions A et B de dérivés, 149 et 147 avec un rendement de 66 % :

A : F 196°C ; B : F 126 - 135°C.

La même réaction effectuée avec un chauffage de 4 heures à 45°C après 1 heure de réaction à 20°C conduit après recristallisation du résidu (benzène - hexane) à deux portions A' et B' des dérivés 149 et 147 avec un rendement de 88 % :

A' : F 196°C ; B' : F 124°C.

Les compositions et caractéristiques de ces deux composés sont détaillées dans la partie théorique.

Hydroxy-8 acétyl-3 indolizine 153.

A la solution de 2,17 g d'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (10 mmoles) dans 20 ml de CH_3OH , on ajoute goutte à goutte 3,75 g d'hydrate d'hydrazine (75 mmoles). Le mélange est ensuite agité pendant 10 mn à température ambiante puis 10 ml d'acétone anhydre sont additionnés goutte à goutte puis de l'eau distillée jusqu'à précipitation du composé 153. Après filtration, séchage, on obtient 1,55 g de l'hydroxy-8 indolizine 153 (89 %) :

F 212°C ; IR (KBr), RMN (DMSO d-6) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$

Calc. % : C 68,56, H 5,18, N 7,99

Tr. : 68,70 5,12 7,96.

On obtient de manière identique ce composé au départ de la phénylacétoxy-8 acétyl-3 indolizine et de la benzyloxy-8 acétyl-3 indolizine.

Hydroxy-8 benzoyl-3 indolizine 154.

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 153, on obtient avec un rendement de 72 % l'hydroxy-8 benzoyl-3 indolizine :

F 199°C ; IR (KBr), RMN (DMSO d-6) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

Calc. % : C 75,94, H 4,67, N 5,90

Tr. : 75,98 4,85 5,94

Hydroxy-8 éthoxycarbonyl-3 indolizine 155.

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 153, on obtient avec un rendement de 83 % 1'hydroxy-8 ethoxycarbonyl-3 indolizine :

F (benzène - hexane) 90°C ; IR (KBr), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₁H₁₁NO₃

Calc. % : C 64,38, H 5,40, N 6,83

Tr. : 64,17 5,35 6,82.

Hydroxy-8 formyl-3 indolizine 158.

A la solution froide d'acétoxy-8 indolizine (1,75 g, 10 mmoles) dans 10 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 1,69 g soit 1 ml d'oxychlorure de phosphore (10 mmoles) dans 10 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel d'abord refroidi est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures. Puis, on verse la solution dans un mélange agité de CH₂Cl₂ et d'une solution aqueuse de soude 1N. Après extraction, la phase aqueuse est neutralisée par une solution d'H₂SO₄ 1N. Après la décoloration du mélange obtenu, un précipité se forme à pH 7. Celui-ci, après 1 heure, est filtré, séché puis recristallisé dans le diméthylsulfoxyde. Après filtration, lavage abondant à l'eau distillée et séchage, on obtient 1,31 g (81 %) du composé 158.

F 210°C ; IR (KBr), RMN (DMSO d-6) et SM voir partie théorique.

Analyse C₉H₇NO₂

Calc. % : C 67,08, H 4,38, N 8,69

Tr. : 66,96 4,42 8,51.

Hydroxy-8 nitroso-3 indolizine 160.

A la solution froide de 1,78 g d'acétoxy-8 indolizine (10 mmoles) dans 30 ml d'HCl 5N, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,7 g de NaNO_2 dans 14 ml d'eau distillée. Le mélange est ensuite agité d'abord à 0°C pendant 4 heures puis à température ambiante pendant 12 heures sous courant d'azote.

Le précipité formé est filtré, rincé abondamment à l'eau distillée et séché. On obtient alors 1,45 g d'hydroxy-8 nitroso-3 indolizine (90 %) :

F (DMSO) 148°C décomposition ; IR (KBr), RMN (DMSO-d-6) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. % : C 59,26, H 3,73, N 17,28

Tr. : 58,93 3,93 17,30.

(Nitro-4' phényldiazo)-1 acétyl-3 acétoxy-8 indolizine 161.

A la solution froide (0°C) de 1,38 g de paranitroaniline dans 11 cm³ d'HCl 4N, on ajoute 0,69 g de NaNO_2 puis après 15 mn, la solution obtenue est ajoutée lentement à 2,17 g d'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine dans 25 ml d'acide acétique refroidi par un bain de glace. Après 24 heures le produit obtenu est filtré, lavé à l'eau distillée, séché et recristallisé dans la pyridine anhydre. On obtient après filtration et séchage 1,5 g (41 %) du dérivé diazo 161 :

F 236°C ; IR (KBr), RMN (DMSO-d-6) et SM voir partie théorique.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$

Calc. % : C 58,96, H 3,85, N 15,29

Tr. : 58,98 3,95 15,29.

(Nitro-4'phényldiazo)-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine 163.

Selon la méthode développée pour le composé 153 on obtient avec un rendement de 97 % l'hydroxy-8 indolizine 163 :

F 272°C ; IR(KBr), RMN (DMSO) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{16}H_{12}N_4O_4$

Calc. % : C 59,25 , H 3,72 , N 17,27

Tr. :

Isopropyloxy-8 indolizine 164.

A la solution de méthylate de sodium (0,9 g Na, 39 mmoles) dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute 3,40 g d'acétoxy-8 indolizine, puis immédiatement 40 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre. Le méthanol est distillé sous pression partielle (15 mm Hg) jusqu'à distillation commençante du diméthylsulfoxyde. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte 3,7 de bromure d'isopropyle (4,84 g, 39,4 mmoles) puis laisse reposer le mélange réactionnel 12 heures à 20°C.

Le mélange est concentré sous pression partielle (15 mm Hg) jusqu'à un volume résiduel de 15 cm³. On ajoute alors 50 cm³ d'eau distillée. Après extraction à l'éther (5 x 50 cm³), séchage, filtration et évaporation sous pression réduite (15 mm Hg), la distillation du résidu conduit à 2,78 g de l'isopropyloxy-8 indolizine (82 %) :

Eb_{0,2} 92°C , n_D²⁰ 1,5795 , IR (liq.), RMN (CDCl₃) et SM voir partie théorique.

Analyse $C_{11}H_{13}NO$

Calc. % : C 75,40 , H 7,48 , N 7,99

Tr. :

Benzyloxy-8 indolizine 165.

Selon la méthode exposée pour le composé 164, on obtient avec un rendement de 31 % la benzyloxy-8 indolizine :

$Eb_{O,2}$ 157°C ; n_D^{20} 1,6310 ; IR (liq.), RMN (CDCl₃)
et SM voir partie théorique.

Analyse C₁₅H₁₃NO

Calc. % : C 80,69 ; H 5,87 ; N 6,27

(Hydroxy-2' isopropylamino-3') propyloxy-8 indolizine 173.

A la solution de 7,1 g de NaOH (88,5 x 2 mmoles) dans 100 ml de méthanol sec, on ajoute 15,5 g d'acétoxy-8 indolizine (88,5 mmoles) dans 40 ml de méthanol sec. Après addition le mélange est agité 12 heures à température ambiante. A celui-ci, on ajoute goutte à goutte une solution de 27,3 ml d'epichlorhydrine et de 50 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 2 heures. On observe alors une précipitation abondante de NaCl. Après léger refroidissement, 75 ml d'isopropylamine sont additionnés de façon à maintenir le reflux de méthanol qui est ensuite prolongé par chauffage durant 3 heures. Au milieu d'abord refroidi, on additionne 100ml d'éther sec puis, après filtration sur 10 g de MgSO₄ sec, la solution est évaporée sous pression réduite (15 mm Hg). Le résidu repris par 2 portions d'éther sec est filtré à chaud. Après séchage (MgSO₄), filtration et distillation, on obtient une huile que l'on recristallise dans l'éther éthylique. Le dérivé 173 cristallise lentement à 0°C. Après filtration et séchage, on obtient 7,5 g (34 %) de l'isopindolol 173 :

$Eb_{O,1}$ 140-148°C ; F 112°C ; IR (KBr) ; RMN (CDCl₃) et
SM voir partie théorique.

Analyse C₁₄H₂₀N₂O₂

Calc. % : C 67,71 , H 8,12 , N 11,28

Tr. : 67,82 8,08 11,15.

13. J.W. DALY, T. TOKUYAMA, T. FUJIWARA, R.J. HIGHET et I.L. KARLE, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1980), 102, 830.
14. A.F. TSCHISCHIBABIN, *Ber. B.*, (1927), 60, 1607.
15. I. DAINIS, *Austral. J. Chem.*, (1972), 25, 1003.
16. L.A. WALTER, U.S. Patent 3.642.807 (1972) ; *Chem. Abstr.*, (1972), 76, 140563.
17. K. OGATA, *Yakugaku Zasshi*, (1969), 89, 1020 ; *Chem. Abstr.*, (1969), 71, 101 636.
18. J. HURST, T. MELTON et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc.*, (1965), 2948.
19. D.R. BRAGG et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc.*, (1963), 3277.
20. G.R. CLIFF, G. JONES et J. STANYER, *J. Chem. Soc. C*, (1971), 3426.
21. J.H.C. NAYLER, British Patent, 1.174.124 (1969) ; *Chem. Abstr.*, (1970), 72, 55285.
22. C. CASAGRANDE, A. INVERNIZZI, R. FERRINI et G. MIRAGOLI, *Il Farmaco, Ed. Sci.*, (1971), 26, 1059 ; *Chem. Abstr.*, (1972), 76, 85660.
23. A.E. TSCHITSCHIBABIN et A.N. STEPHANOW, *Ber. B.*, (1929), 62, 1068.
24. T. MELTON et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc. C*, (1967), 983.
25. F.W. KROCK et F. KRONHKE, *Chem. Ber.*, (1969), 102, 669.
26. F.W. KROCK et F. KRONHKE, *Chem. Ber.*, (1969), 102, 659.
27. I. DAINIS, *Austral. J. Chem.*, (1972), 25, 1025.
28. I. DAINIS, *Austral. J. Chem.*, (1972), 25, 1549.
29. O. DIELS, K. ALDER, W. FRIEDRICHSEN, H. KLARE, H. WINKLER et H. SCHRUM, *Ann.*, (1933), 505, 133.
30. L.M. JACKMAN, A.W. JOHNSON et J.C. TEBLY, *J. Chem. Soc.*, (1960), 1579.
31. R.M. ACHESON et G.A. TAYLOR, *J. Chem. Soc.*, (1960), 1691.
32. R.M. ACHESON et G.A. TAYLOR, *J. Chem. Soc.*, (1960), 4500.
33. R. WILEY et L. KNABERCHUH, *J. Org. Chem.*, (1953), 18, 836.
34. R.M. ACHESON et D.A. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, (1968), 1633.

35. V. BOEKELHEIDE et K. FAHRENHOLTZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1961), 83, 458.
36. E. POHJALA, *Tetrahedron Lett.*, (1972), 2585.
37. Y. TAMURA Y. SUMIDA et M. IKEDA, *J. Chem. Soc.*, (1961), 83, 458.
38. W. FLITSCH et E. GERSTMANN, *Chem. Ber.*, (1969), 102, 1309.
39. V. BOEKELHEIDE et W. FEELY, *J. Org. Chem.*, (1957), 22, 589.
40. V. BOEKELHEIDE et R.J. WINDGASSEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1959), 82, 1456.
41. M.G.J. BEETS et J.P. WIBAUT, *Rec. Trav. chim.*, (1941), 60, 905.
42. E. POHJALA, *Acta Chem. Scand. B*, (1974), 28, 582.
43. E. POHJALA, *Heterocycles*, (1974), 2, 585.
44. E. POHJALA, *Acta Chem. Scand. B*, (1975), 29, 1079.
45. E. POHJALA, *Heterocycles*, (1975), 3, 615.
46. E. POHJALA, *Acta Chem. Scand. B*, (1976), 30, 198.
47. E. POHJALA, *Acta. Chem. Scand. B*, (1976), 30, 512.
48. E. POHJALA, *J. Heterocyclic Chem.*, (1977), 14, 273.
49. E. POHJALA, *Acta. Chem. Scand.*, (1977), 31, 321.
50. E. POHJALA, *J. Heterocyclic Chem.*, (1978), 15, 955.
51. F.W. KROCK et F. KRONHKE, *Chem. Ber.*, (1971), 104, 1629.
52. L.K. DALTON et T. TEITEL, *Austral. J. Chem.*, (1968), 21, 2053.
53. C.O. BENDER et A. BONNETT, *J. Chem. Soc. C*, (1968), 3036.
54. R. BONNETT, I. GALE et G. STEPHENSON, *J. Chem. Soc. C*, (1965), 1518.
55. C. JUTZ, R.M. WAGNER et H.G. LOEBERING, *Angew. Chem.*, (1974), 86, 781.
56. T.S. LOSEVA, H.S. GOIZMANN, L.M. ALEKSEWA, O.R. SHVARTS, E.E. MEIKLINA et L.N. YAKHNONTOV, *Khim. Geterotskkl. Soedin.*, (1978), 6, 802.
57. A.N. KOST, R.S. SAGITULLIN et S.P. GROMOV, *Dokl-Akad. Nauk. SSSR*, (1976), 230, 1106.

58. J.A. HICKMANN et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (197) 1954.
59. J.A. HICKMANN et D.G. WIBBERLEY, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (197) 1958.
60. J. ARRIAN, O. CHALVET, A. DARGELOS et G. MAURY, *J. Heterocyclic Chem.* (1973), 10, 659.
61. A. KOST, R. SAGITULLIN et S. GROMOV, *Heterocycles*, (1977), 7, 997.
62. N.S. PROSTAKOV et O.B. BAKTIBAEV, *Usp. Khim.*, (1975), 44, 1649.
63. K. FUKUI, T. YONEZAWA, C. NAGATA et M. SHINGU, *J. Chem. Phys.*, (1954) 22, 1433.
64. C.A. COULSON et H.C. LONGUET HIGGINS, *Proc. Roy. Soc.*, (1947), A 192,
65. R.A. BARNES, "Properties and Reactions of pyridines and its hydrogenated derivatives", in "The Chemistry of Heterocyclic Compound Interscience Publishers, New York, London, (1960), Part. 1 Chap 14.
66. M.J. DEN HERTOOG, F.R. SCHIPMANN, J. DE BRUYN et G.J.E. THYSSE, *Rec. Trav. Chim.*, (1950), 69, 1281.
67. O. VON SCHICKH, A. BINZ et A. SCHULZ, *Ber.*, (1936), 69, 2593.
68. E. PLAZEK et Z. RADENWALD, *Rocznicki Chem.*, (1936), 16, 502 : *Chem. Abstr.* (1937), 31, 3918⁹.
69. A. STEMPEL et E.G. BUZZI, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1949), 71, 2969.
70. J. BRUGIDOU et H. CHRISTOL, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966), 1974 et 2688.
71. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr., *J. Heterocyclic Chem.*, (1970), 7, 1311.
72. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr., *Tetrahedron Lett.*, (1965), 3103.
73. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr., U.S. Patent 3.518.273 (1970).

74. V.I. GUNAR, L.F. OVECHHKINA et S.I. ZAVYALOV, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk*, (1963), 110 ; *Chem. Abstr.*, (1963), 59, 7385b.
75. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr., *J. Org. Chem.*, (1965), 30, 3240.
76. L.A. PAQUETTE et H. STUCKI, *J. Org. Chem.*, (1966), 31, 1232.
77. J. BRUGIDOU et H. CHRISTOL, *Compt. Rend.*, (1963), 256, 3149 et 3323.
78. M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX, *Bull. Soc. Chim. France*, (1969), 997.
79. M. MOREAU, R. QUAGLIARO, R. LONGERAY et J. DREUX, *Bull. Soc. chim. France*, (1968), 4251.
80. G. DESIMONI et G. TACCONI, *Chem. Rev.*, (1975), 75, 651.
81. R.B. WOODWARD et T.J. KATZ, *Tetrahedron*, (1959), 5, 70.
82. L. SALEM, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1968), 90, 553.
83. A. DEVAQUET et L. SALEM, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1969), 91, 3793.
84. W.C. HERNDON, *Chem. Rev.*, (1972), 72, 157.
85. I. FEMING, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction", John Wiley and Sons, London, New York, Sydney, Toronto, (1976).
86. K.N. HOUK, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1973), 95, 4092.
87. R.U. LEMIEUX, "Molecular Rearrangements", Ed. P. Mayo, (1963), 2, 735.
88. E.L. ELIEL, "Conformational Analysis", Interscience Publishers, New York, (1965), 45.
89. J. BADIN, Thèse C.N.A.M., (1969).
90. F. KAPLAN et J.D. ROBERTS, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1961), 83, 4666.
91. M. MARTIN et G. MARTIN, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966), 2117.
92. H.C. BROWN, R.S. FLETCHER et R.B. JOHANNESSEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1951), 73, 212.
93. W.K. ANDERSON, E.J. LA VOIE et G.E. LEE, *J. Org. Chem.*, (1977), 42, 1045.
94. S. HIBINO et S.M. WEINREB, *J. Org. Chem.*, (1977), 42, 232.

95. P.J. BLACK, M.L. HEFFERMANN, L.M. JACKMANN, Q.N. PORTER et G.R. UNDERWOOD, *Austral. J. Chem.*, (1964), 17, 1128.
96. ABOLGHASSEMI FAKHRI SAID, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris VI, (1978) ; S.A. FAKHRI, M.F. LAUTIE et A. GRUGER, *J. Labelled Compd.*, (1978), 15, 65.
97. T.M. YAMAZKI, K. MATOBA, Y. MATSUZAWA et M. KITAGAWA, *Chem. Pharm. Bull.*, (1977), 25, 1150.
98. R.B. MOFFET, *J. Org. Chem.*, (1970), 35, 3596.
99. J.V. DEJARDIN et C.L. LAPIERRE, *Bull. Soc. Chim. France*, (1978), 75.
100. J. BRUHN, J. ZSINDELY et H. SCHIMD, *Helv. Chim. Acta*, (1978), 61, 2542.
101. K. KRINGS, Thèse Doctorat 3ème Cycle, Lille, (1979) ; H. SLIWA et K. KRINGS, *Heterocycles*, (1979), 12, 493.
102. S. IKEDA, S. KAJIGAESHI et S. KANEMASA, *Chem. Letters*, (1976), 367.
103. I. ANTONINI, M. CARDELLINI, F. CLAUDI, P. FRANCHETTI, U. GULINI, G. DE CARO et F. VENTIURI, *J. of Pharmaceutical Sciences*, (1977), 66, 1962.
104. O. CEDER et B. HALL, *J. Heterocyclic Chem.*, (1978), 15, 1471.
105. J.C. GODFREY, *J. Org. Chem.*, (1959), 24, 581.
106. A. GALBRAITH, T. SMALL, R.A. BARNES et V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1961), 83, 453.
107. R.J. WINDGASSEN Jr., W.H. SAUNDERS Jr., et V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1959), 81, 1459.
108. V. BOEKELHEIDE et A. MILLER, *J. Org. Chem.*, (1961), 26, 431.
109. V. BOEKELHEIDE, F. GERSON, E. HEILBRONNER et D. MENCHE, *Helv. Chim. Acta*, (1963), 46, 1951.
110. L.M. JACKMANN, Q.N. PORTER et G.R. UNDERWOOD, *Austral. J. Chem.*, (1965), 18, 1221.
111. C.M. GUPTA, B.B.P. SRIVASTAVE, RAZIA K. RIZVI et NITYA ANAND, *Indian. J. Chem.*, 1974, 12, 674.

112. G. JONES et J. STANYER, *Org. Mass Spectrom.*, (1970), 3, 1489.
113. D.O. HOLLAND et J.H.C. NAYLER, *J. Chem. Soc.*, (1955), 1657.
114. E.D. ROSSITER et J.E. SAXTON, *J. Chem. Soc.*, (1953), 3654.
115. W.B. HARELL et R.F. DOERGE, *J. Pharm. Sci.*, (1967), 56, 225.
116. W.B. HARELL et R.F. DOERGE, *J. Pharm. Sci.*, (1968), 57, 1989.
117. M. CARDELLINI, S. OTTOLINO et P. TAFARO, *Ann. Chim. (Rome)*, (1968), 58, 1206.
118. J.A. CARBON et S. BREHM, *J. Org. Chem.*, (1961), 26, 3376.
119. G. ROSSEELS, H. INION, J.R. MOTTEAZZI, M. PEIREN, M. PROST, M. DESCAMPS, C. TORNAY, M. COLOT et R. CHARLIER, *Eur. J. Med., Chimica Therapeutica*, (1975), 10, 579.
120. J. SCHREIBER, H. MAAG, N. HASHIMOTO et A. ESCHENMOSER, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, (1971), 10, 330.
121. G. KINAST et L.F. TIETZE, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, (1976), 15, 239.
122. M. SCHAEFFER, J. WEBER et P. FALLER, *Bull. Soc. chim. France*, (1978), 5-6, II-241.
123. H. BOHME et W. FREISENIUS, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1972), 305, 601.
124. J. GLOEDE, J. FREIBERG, W. BURGER, G. OLLMANN et M. GROSS, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1969), 302, 354.
125. H. BOHME et A. MULLER, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1963), 296, 65.
126. H. BOHME et H.G. VIEHE, "Imminium Salts in Organic Chemistry" in *Adv. in Org. Chem.*, Vol. 9 Part. 1, Wiley Interscience New York, (1976).
127. H. GROSS, J. GLOEDE et J. FREIBERG, *Liebigs Ann. Chem.*, (1967), 702, 68.
128. S. MAC KENZIE et D.M. REID, *J. Chem. Soc. C*, (1970), 145.
129. J. GUBIN, G. ROSSEELS, H. PEIREN, M. PROST, M. DESCAMPS, J. RICHARD, J. BAUTHIER et R. CHARLIER, *Eur. J. Med., Chimica Therapeutica*, (1977), 12, 345.
130. E.T. BORROWS, D.O. HOLLAND et J. KENYON, *J. Chem. Soc. C*, (1947), 1069.

131. F. CLAUDI, M. GRIFANTINI, U. GULINI, S. MARTELLI et P. NATALINI, *J. of Pharmaceutical Sci.*, (1977), 66, 1355.
132. S. OCHIAI, *J. Pharm. Soc. Japan*, (1940), 60, 164.
133. R.A. BARNES, "Pyridine and its derivatives", Vol.1 Chap. I, p. 39 ; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Interscience Publishers, New York, (1974).
134. A.K. SHEINKMANN et V.I. ZHEVEBCHENKO, *Khim. Getewsihl. Soedin*, (1977), 11, 1510.
135. M. SZYKMANN, *Thèse*, (1973).
136. T.L. GRESHAM, J.E. HANSEN et F.W. SHAVER, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1948), 70, 1003.
137. R.E. LESLIE et M.R. MENZE, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1949), 71, 3481.
138. W.W. MAC LAFFERTY, *Anal. Chem.*, (1959), 31, 82.
139. R.M. SILVERSTEIN et G. C. BASSLER, "Identification Spectrométrique des composés organiques", Masson et Cie Gauthier Villars Paris (1968).
140. H.C. BROWN, G. HARINO et L.M. STOCK, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1959), 87, 3310.
141. W.L.F. ARMAREGO, *J. Chem. Soc.*, (1964), 4227.
142. W.L.F. ARMAREGO, *J. Chem. Soc. (B)*, (1966), 191.
143. N. DENNIS, A.R. KATRITZKY et Y. TAKEUCHI, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.*, (1976), 15, 1.
144. M. CARDELLINI, F. CLAUDI, M. GRIFANTINI, U. GULINI et S. MARTELLI, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 259.
145. R.J. PUGMIRE, M.J. ROBBINS, D.M. GRANT et R.K. ROBINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1971), 93, 1087.
146. G. YU. TURCHINOVICH, *Tv. Kiev. Politckhn. Inst.*, (1963), 43, 81 ; *Chem. Abstr.*, (1965), 62, 10559.

147. O. FUENTES et W.W. PAUDLER, *J. Heterocyclic Chem.*, (1975), 12, 379.
148. T.S. LOSEVA, A.D. YANINA, E.E. MIKIYAMA et L.N. YAKHONTOV, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, (1975), 85, 21063.
149. E.T. BORROWS, D.O. HOLLAND et J. KENYON, *J. Chem. Soc. C*, (1947), 1075.
150. HSIEU-SAW KUO, SHIGETAKA YOSHINA (the Late) et YIH-CHIH TUNG, *J. Heterocyclic Chem.*, (1979), 16, 393.
151. L.A. WALTER et P. MARGOLIS, *J. Med. Chem.*, (1967), 56, 225.
152. K.R. KALLEY et R.F. DOERCH, *J. Pharm. Sci.*, (1972), 61, 949.
153. O. ARUNLAKSHANA et H.O. SCHELD, *Brit. J. Pharmacol.*, (1959), 14, 48.
154. J.C. CASTILLO et E.J. DE BEER, *J. Pharmacol.*, (1947), 90, 104.
155. R. DULOU, E. ELKIK et A. VEYGLARD, *Bull. Soc. Chim. France*, (1960), 967.
156. S. HUNIG, K. HUBNER et E. BENZING, *Chem. Ber.*, (1962), 95, 926.
157. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMANN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERREL, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1963), 85, 207.
158. F. BRODOUX, *Compt. Rend.*, (1904), 138, 700 ; A.E. TSCHITSCHIBABIN, *Chem. Ber.*, (1904), 37, 188.
159. C. DUFRAISSE et R. CHAUX, *Bull. Soc. Chim. France*, (1926), 39, 916.
160. S. MILLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1956), 78, 6091.
161. K. ALDER et H. NIKLAS, *Ann.*, (1954), 585, 109.
162. A. PROSS et S. STERNHELL, *Austral. J. Chem.*, (1971), 24, 1447.
163. W.E. PARHAM, R.W. SOEDER, J.R. TROCKMORTON, K. KUSSEL et R.M. DODSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1962), 84, 1755.
164. A. JOHANISSIAN et E. AKUNIAN, *Bull. Univ. Etat. R.S.S. Arménie* n° 5, (1951), 245 ; *Chem. Abstr.*, (1931), 25, 992.
165. H. MEYER et R. GRAF, *Ber.*, (1928), 61, 2205.

