

N° d'ordre: 793

50376  
1991  
264

67981

50376  
1991  
264

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

PRESENTEE A



L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DE LILLE-FLANDRES-ARTOIS

PAR

Guy CORDONNIER

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES

**SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE  
D'HETEROCYCLES CONDENSES  
C<sub>5</sub>O [3,2-c] C<sub>5</sub>N  
APPARENTES A L'ELEOCARPINE.**

SOUTENUE LE 19 DECEMBRE 1991 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Mr Henri Philippe HUSSON, Président, Rapporteur

Mr Gérard LHOMMET, Rapporteur

Mr Henri SLINA, Rapporteur

Mr Daniel COUTURIER, Examinateur

Mr André TARTAR, Examinateur

à ma femme, Louise-Charlotte,

à mes fils, François et Antoine,

à mes parents et beaux-parents,

à ma famille,

à mes amis.

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Chimie Organique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille-Flandres-Artois sous la direction de Monsieur le Professeur Henri SLIWA.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Henri SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille-Flandres-Artois (Lille I), pour m'avoir prodigué conseils et critiques tout au long de ce travail.

Qu'il soit également assuré de ma profonde gratitude pour l'aide qu'il m'a apporté dans la réalisation de cette thèse.

Je lui témoigne ici l'expression de ma profonde admiration et de mon respectueux attachement.

Je prie, Monsieur Henri Philippe HUSSON, Professeur à l'Université René Descartes de Paris (Paris V), d'accepter mes plus vifs remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur Gérard LHOMMET, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris (Paris VI), a accepté d'examiner cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur Daniel COUTURIER, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille (Lille I), qui a bien voulu participer au jury de cette thèse.

Je voudrais remercier Monsieur André TARTAR, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille (Lille II), qui m'a fait l'honneur de faire partie du Jury.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Bernard MOUCHEL du Centre Commun de Mesures pour avoir réalisé les spectres RMN haute-résolution.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs Guy RICART et Albert DELANNOY du Centre Commun de Mesures pour avoir enregistré les spectres de Masse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Jacqueline RICART, dont j'ai pu apprécier le dévouement, pour avoir dactylographié ce travail.

Je remercie Mesdames SAINLEGER et DESCARPENTRIES qui ont participé à la réalisation de cette thèse.

Enfin, j'exprime mon amitié et ma sympathie aux membres du laboratoire.

## S O M M A I R E

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : JUSTIFICATION DE LA METHODOLOGIE UTILISEE.....	7
DEUXIEME PARTIE : SYNTHÈSE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ACCES A LA STRUCTURE FONDAMENTALE CORRESPONDANTE.....	17
Chapitre premier : Introduction.....	19
Chapitre deuxième : Synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c) pyridine.....	27
I. Benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno(3,2-c) pyridine.....	29
1. Alkylation de la benzyl-1 pipéridinone-4.....	30
2. Obtention du cycle oxygéné.....	31
II. 2H-Dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine.....	34
1. Synthèse.....	34
2. Etude structurale.....	35
III. Conclusion.....	45
Chapitre troisième : Synthèse de la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine.....	47
I. Essais de fonctionnalisation de la position-4 par le N-bromosuccinimide et le tétracétate de plomb..	49
1. Rappels sur la réaction d'oxydation par le tétracétate de plomb.....	50
2. Essais réalisés.....	52
II. Oxydation par l'acide chromique de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine.....	62
III. Acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine...	65

IV. 2H-Pyranno(3,2-c)pyridine.....	67
1. Synthèse.....	67
2. Etude structurale.....	68
V. Conclusion.....	73

PREMIERE PARTIE EXPERIMENTALE.....	75
------------------------------------	----

TROISIEME PARTIE....: SYNTHESE DE BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINES : AZA-2 XANTHONE ET AZA-2 XANTHENE. SYNTHESE D'AZA-6 CHROMONES.....	97
---	----

Chapitre premier : Introduction.....	99
--------------------------------------	----

Chapitre deuxième : Condensation de l'énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 et de la morpholine avec l'aldéhyde salicylique. Aza-2 xanthone et aza-2 xanthène.....	107
--	-----

I. Benzyl-2 hexahydro-1,2,3,4,4a,10a morpholino-4a 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine ol-10.....	109
II. 10H-Benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10 (aza-2 xanthone).....	111
III. 10H-Benzopyranno(3,2-c)pyridine (aza-2 xanthène)	113
1. Synthèse.....	113
2. Etude structurale.....	114
IV. Conclusion.....	128

Chapitre troisième: Condensation de l'énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 et de la morpholine avec des $\beta$ -cétoesters : aza-2 xanthone et aza-6 chromones.....	131
---	-----

I. Benzyl-2 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9 10H-benzo(1) pyranno(3,2-c)pyridine one-10.....	133
--	-----

II.	Etude de la réaction. Application à la synthèse de tétrahydro-aza-6 chromones.....	136
III.	Aromatisation du cycle azoté : accès aux aza-6 chromones. Nouvelle synthèse de l'aza-2 xanthone.	139
1.	Aza-6 chromones.....	139
2.	Aza-2 xanthone.....	140
	DEUXIEME PARTIE EXPERIMENTALE.....	143
	QUATRIEME PARTIE : SYNTHESE DE PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINES ET DE BENZO(1) PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINES.....	163
	Chapitre premier : Introduction.....	165
	Chapitre deuxième : Enamine dérivée de la morpholine et de l'indolizidinone-7.....	171
I.	Synthèse de l'indolizidinone-7 ou 1H-hexahydro-2,3,5,6,8,8a indolizidinone-7.....	173
A.	Méthode de KING.....	173
B.	Méthode de LIONS et WILLISON.....	174
C.	Synthèse et analyse structurale.....	177
1.	Spectroscopie Infrarouge.....	185
2.	Résonance Magnétique Nucléaire du proton.....	185
3.	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13.....	188
4.	Spectrométrie de Masse.....	190
II.	Enamine de la morpholine et de l'indolizidinone-7.....	192
A.	Rappels bibliographiques.....	192
B.	Synthèse.....	196
C.	Analyse structurale de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizidine.....	199



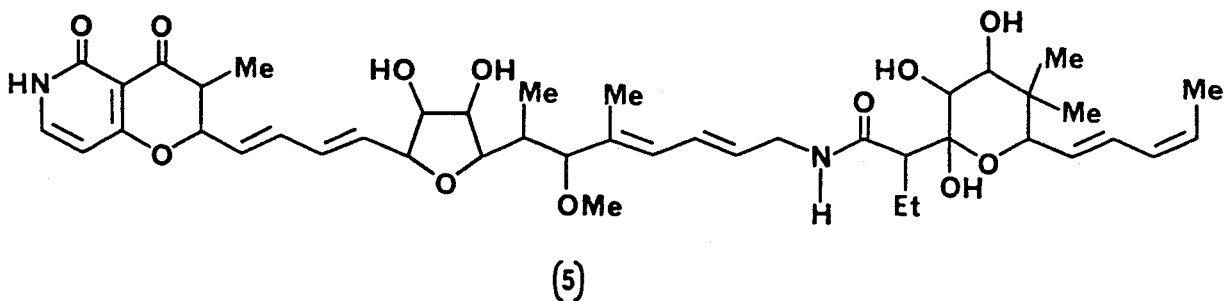
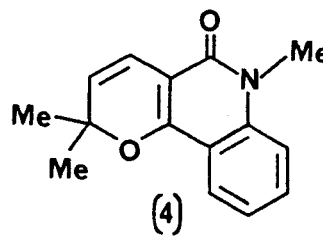
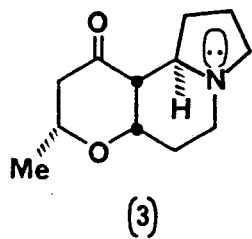
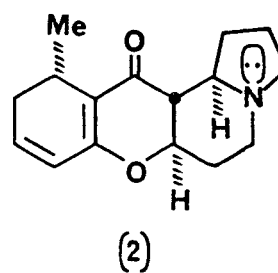
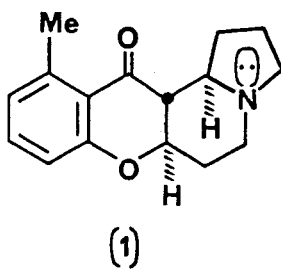
III. Conclusion.....	209
Chapitre troisième: Synthèse de pyranno(3,2-f)indolizines.....	213
1. Alkylation de l'énamine.....	215
2. Obtention du cycle azoté.....	217
3. 2H-Octahydro-3,4,5,7,8,9,9a,10 pyranno(3,2-f) indolizine.....	219
Chapitre quatrième: Synthèse de benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizines.....	223
I. Synthèse de méthyl-6 salicylaldehydes.....	226
A. Hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde.....	226
1. Aspects bibliographiques.....	226
2. Synthèse.....	229
B. Bromo-3 et chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhydes.....	232
1. Préparation du bromo-2 méthyl-5 phénol...	232
2. Formylation des phénols halogénés.....	237
a. Chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde.....	237
b. Bromo-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde.....	238
C. Analyse RMN des méthyl-6 salicylaldehydes....	239
1. RMN <sup>1</sup> H.....	239
2. RMN <sup>13</sup> C.....	243
II. Condensation d'aldéhydes salicyliques avec la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,5,8,8a indolizine...	244
III. Oxydation des adduits. Accès aux 6H-hexahydro- 1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizines.	247
A. Synthèse.....	247
B. Etude structurale.....	248
1. Spectroscopie Infrarouge.....	249
2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton.....	249
3. Résonance Magnétique Nucléaire du carbone.....	256

4. Résonance Magnétique Nucléaire à deux dimensions.....	257
5. Spectrométrie de Masse.....	263
IV. Conclusion.....	264
TROISIEME PARTIE EXPERIMENTALE.....	265
CONCLUSION.....	301
BIBLIOGRAPHIE.....	305

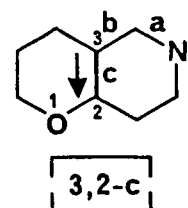
# INTRODUCTION

=====

Un certain nombre de composés naturels comme l'Eléocarpine 1<sup>(1-3)</sup>, l'Eléocarpiline 2<sup>(4-7)</sup>, l'Eléokanine E 3<sup>(8,9)</sup>, alcaloïdes de la famille des Elaeocarpaceae<sup>(10-13)</sup>, la N-Méthylflindersine 4<sup>(14,15)</sup>, substance antiappétante<sup>(15,16)</sup>, ou encore la Mocimycine 5<sup>(17)</sup> aux propriétés antibiotiques, présente dans leur structure un motif pyranique accolé à un cycle azoté à 6 chaînons selon le mode d'annellation (3,2-c)\*.



\* Ce mode d'annellation correspond à la mise en commun du côté c du cycle azoté, lequel rencontre successivement les sommets 3 et 2 du motif pyranique.

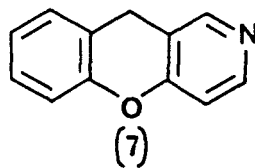
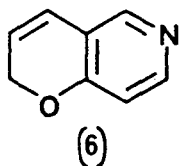


Or, dans le domaine plus général des hétérocycles condensés  $C_5O-C_5N$ , on constate que les hétérocycles fondamentaux telles les pyranopyridines, les benzopyranopyridines ou encore les pyranindolizines et les benzopyranindolizines sont relativement peu connues ; leurs synthèses faisant appel à des méthodes particulières non susceptibles d'être généralisées.

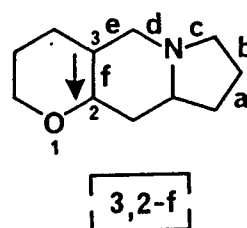
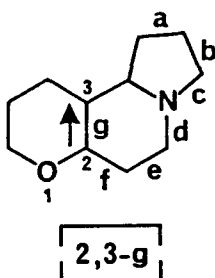
Le but de notre travail a été de rechercher s'il était possible, en utilisant les potentialités réactives que possèdent les énamines, de réaliser la synthèse de ces différents hétérocycles condensés  $C_5O-C_5N$ , présentant le mode d'annellation (3,2-c), que l'on rencontre sous une forme plus ou moins réduite dans les composés naturels précédents.

Dans une première partie, nous nous sommes attachés plus particulièrement à l'étude des hétérocycles suivants dont la synthèse a été effectuée au départ d'une énamine dérivée de la benzyl-1 pipéridinone-4 :

- la dihydropyranno(3,2-c)pyridine, envisagée comme intermédiaire permettant l'accès à l'hétérocycle fondamental 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6.
- l'aza-2 xanthone, précurseur de l'hétérocycle fondamental 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine 7.



La seconde partie de ce travail est consacrée à la synthèse et à l'étude structurale de pyranno- et benzopyranno-indolizines. Dans ce domaine, nous avons recherché si l'énamine de l'indolizidinone-7, jusqu'alors non décrite, était susceptible de conduire à une annellation angulaire de type (2,3-g) existante dans les alcaloïdes de l'Elaeocarpus, ou à une annellation linéaire de type (3,2-f) très peu représentée.



Aussi, après avoir rappelé dans une première partie les raisons qui nous ont conduit à utiliser des énamines hétérocycliques\* en vue d'obtenir le mode d'annellation souhaité, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans chacun de ces domaines.

Notre exposé comprendra quatre parties :

- Justification de la méthodologie utilisée.
- Synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine. Accès à la structure fondamentale correspondante.
- Synthèse de benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridines : aza-2 xanthone et aza-2 xanthène. Synthèse d'aza-6 chromones.
- Synthèse de pyranno(3,2-f)indolizines et de benzo(1)pyranno (3,2-f)indolizines.

\* Par énamine hétérocyclique, nous entendons énamine dérivée d'une cétone hétérocyclique et non pas énamine dans laquelle l'atome d'azote correspondant à cette fonction fait partie d'un système hétérocyclique.

# PREMIERE PARTIE



Justification de la  
méthodologie utilisée.

S'agissant de créer un système bicyclique C<sub>5</sub>O-C<sub>5</sub>N, il paraît logique de partir d'un composé monohétérocyclique comportant l'un des deux hétéroatomes, l'autre étant introduit au niveau d'une chaîne latérale destinée à être cyclisée. Pour cela il sera fait appel à la réactivité de deux sommets vicinaux de l'hétérocycle initial ; d'où l'intérêt de partir d'un hétérocycle portant une fonction cétone, cette dernière permettant la création aussi bien d'une liaison carbone-hétéroatome ou carbone-carbone au niveau du groupe fonctionnel que d'une liaison carbone-carbone en position  $\alpha$  de celui-ci. Par ailleurs, pour effectuer ces substitutions en  $\alpha$ , la méthode de choix repose sur l'utilisation des énamines qui, contrairement aux cétones dont elles dérivent, demandent des conditions plus douces et permettent des réactions de monosubstitution<sup>(18)</sup>. De plus, pour éviter les problèmes de régiosélectivité, les positions  $\alpha$  et  $\alpha'$  de la cétone hétérocyclique initiale doivent être équivalentes. On est donc amené au schéma général suivant (schéma 1) :

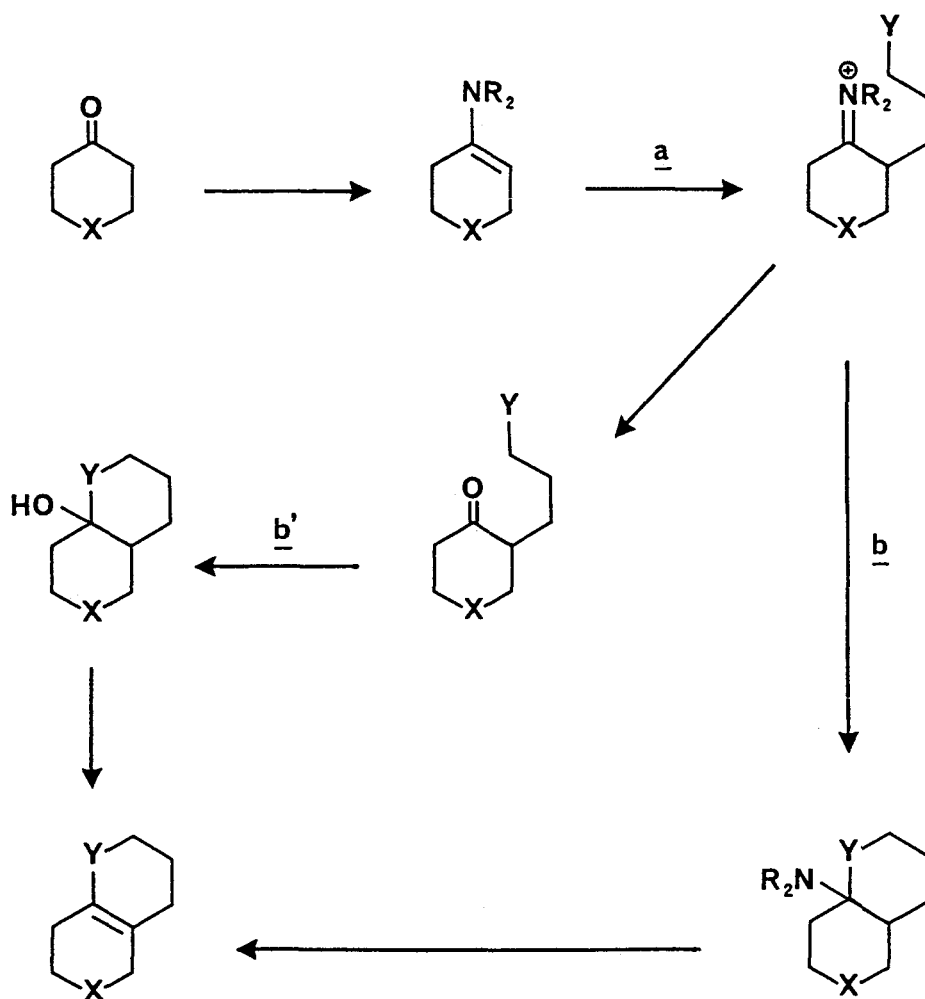


Schéma 1

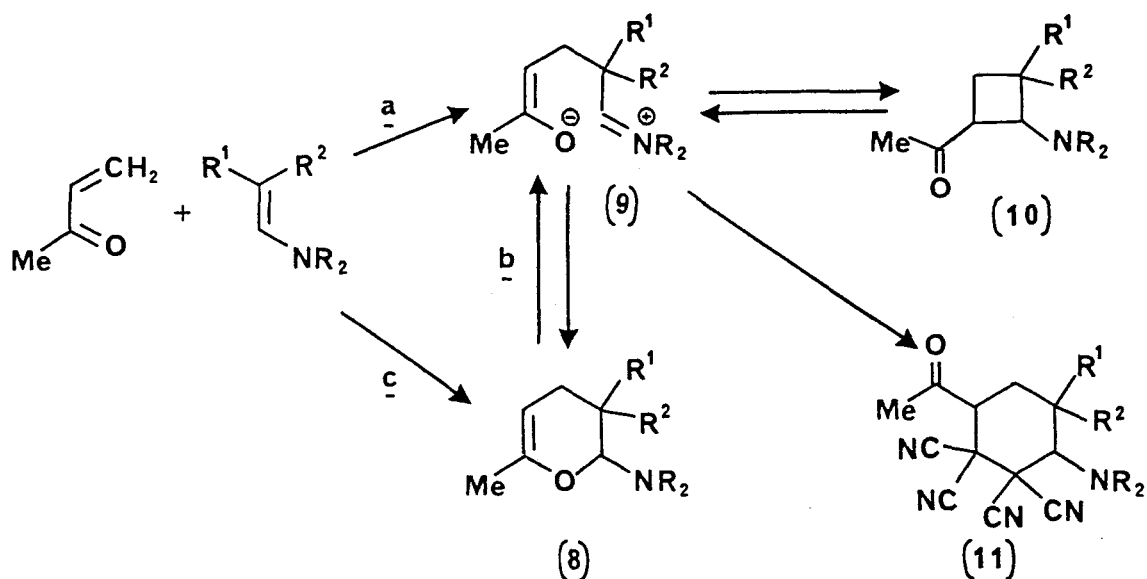


Ce schéma permet de réaliser le mode d'annellation C<sub>5</sub>O-C<sub>5</sub>N selon le type (3,2-c) souhaité en prenant X=N et Y=O.

On remarquera que cette hétérocyclisation met à profit la biphilicité qui apparaît au cours des condensations mettant en jeu les énamines. Dans l'étape a, l'énamine intervient comme réactif nucléophile permettant la substitution en position α de la fonction carbonyle initiale, et dans une seconde étape b ou b' on tire parti du caractère électrophile que présente soit l'immonium formé (voie b), soit le carbonyle régénéré (voie b') ; l'ensemble de ces deux étapes permettant l'hétérocyclisation escomptée (obtention du cycle oxygéné).

La littérature fournit un certain nombre d'exemples où des énamines ont effectivement été utilisées à la synthèse d'hétérocycles oxygénés.

L'un des premiers exemples décrit l'obtention de dihydropyranes 8 par réaction d'énamines avec la méthylvinylcétone<sup>(19)</sup>. Dans ce cas, l'addition de l'énamine sur le système conjugué de la méthylvinylcétone fournit l'intermédiaire zwitterionique 9 qui, se cyclisant selon la voie b du schéma précédent, conduit au dihydropyranne 8. Ce dernier peut être considéré comme résultant de la O-alkylation intramoléculaire par l'ion immonium de la partie énolate du zwitterion 9 (schéma 2).

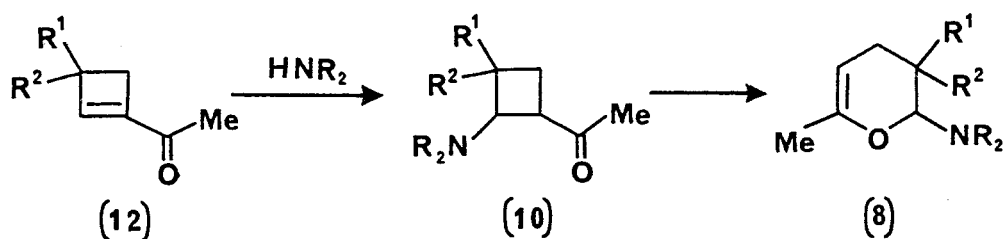


19-20

Schéma 2

En compétition avec cette O-alkylation, la possibilité d'une C-alkylation intramoléculaire conduisant à une cyclobutylméthylcétone 10 a été envisagée ainsi qu'un équilibre entre les dérivés 8 et 10. Si l'existence du zwitterion intermédiaire a pu être établie par l'isolement de l'adduit 11 formé par action du tétracyanoéthylène, la formation du dérivé cyclobutanique<sup>(20)</sup> n'a pu être confirmée par l'étude spectroscopique ; en particulier l'étude RMN montre que cette réaction conduit uniquement au dérivé dihydropyrannique (schéma 2).

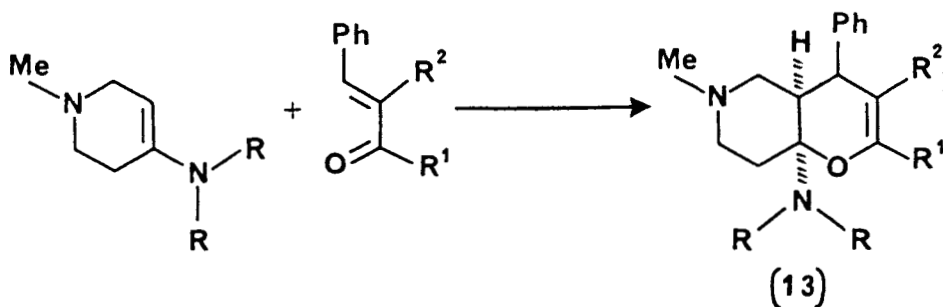
Il n'est pas surprenant de ne pouvoir isoler les cyclobutylcétone 10 dans la mesure où leur synthèse indépendante au départ de 12 montra qu'elles se transposaient aisément en dihydropyrannes 8 thermodynamiquement plus stables<sup>(21)</sup> (schéma 3).



**Schéma 3**<sup>21</sup>

Outre le processus en deux étapes impliquant la cyclisation de l'intermédiaire zwitterionique initialement formé (schéma 2, voie a + b)<sup>(19)</sup>, on peut également envisager l'obtention des dihydropyrannes précédents par une cycloaddition (4+2) concertée de type Diels-Alder (voie c)<sup>(22,23)</sup>. Mais cette hypothèse peut être rejetée du fait de l'absence de stéréospécificité de cette réaction comme l'ont montré les travaux de RISALITI<sup>(24)</sup> qui établirent de plus la réversibilité de la première étape conduisant au zwitterion.

La condensation de cétones α-éthyléniques<sup>(25)</sup> avec des énamines hétérocycliques a été également réalisée. C'est ainsi que OSZBACH<sup>(26,27)</sup> a obtenu récemment les pyranopyridines substituées 13, accolées selon le mode d'annellation (3,2-c), par condensation de pyrrolidino- et pipéridino-énamines de la méthyl-1 pipéridinone-4 (schéma 4).

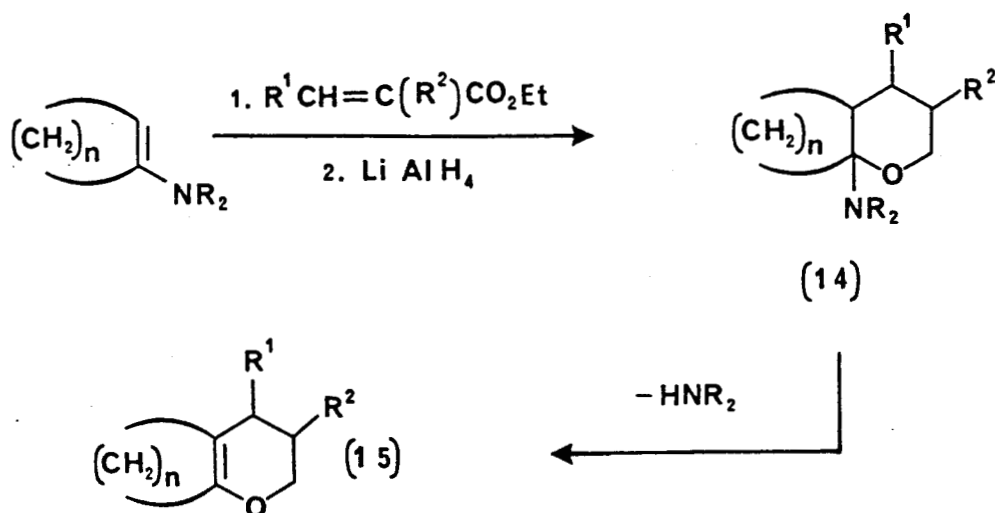


**Schéma 4** <sup>27</sup>

Dans ce cas particulier, OSZBACH a pu établir que l'hétérocyclisation conduisait à une jonction cis des deux cycles <sup>(27)</sup>.

L'alkylation d'énamines au moyen d'esters α, β -insaturés permet également l'obtention d'hétérocycles oxygénés. Nous développerons dans la prochaine partie les aspects mécanistiques et les potentialités synthétiques que présente cette voie d'accès.

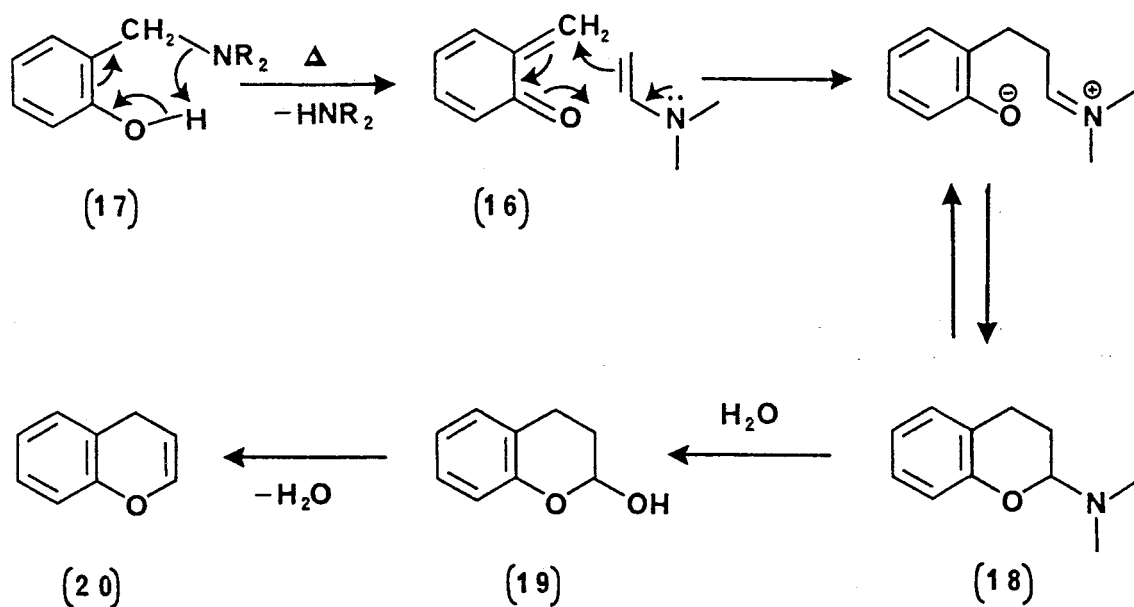
Nous citerons ici les travaux de CARLSSON et LAWESSON <sup>(28)</sup> qui préparent les structures tétrahydropyranniques α-aminés 14 par cyclisation réductrice des énamines ainsi alkylées. L'élimination d'une mole d'amine secondaire au moyen de l'acide oxalique fournit les dihydropyrannes 15 (schéma 5).



**Schéma 5** <sup>28</sup>

La littérature ne fait pas mention de l'application de cette méthode à des condensations mettant en jeu des énamines hétérocycliques.

Parmi les méthodes de préparation de dihydropyrannes dans lesquels la double liaison est intégrée dans un système aromatique, une des plus larges d'application implique la réaction d'énamines avec des bases de MANNICH orthophénoliques. La condensation s'effectue vraisemblablement via l'orthométhylènequinone 16 résultant de la décomposition thermique de la base de MANNICH correspondante 17. L'hydrolyse des aminodihydropyrannes 18 ainsi obtenus fournit les hémicétals 19 dont la deshydratation conduit finalement aux structures chroméniques 20 (schéma 6)<sup>(29,30)</sup>.



**Schéma 6** <sup>29-30</sup>

Cette synthèse est applicable aux énamines dérivées de cétones ou d'aldéhydes ; la cétone ou (et) la base de MANNICH utilisée(s) peut (peuvent) être de nature hétérocyclique permettant ainsi l'accès à des structures polyhétérocycliques annellées<sup>(31-36)</sup>. La base de MANNICH orthophénolique peut être remplacée par un halogénure orthohydroxybenzylique 21<sup>(37)</sup>, par un orthohydroxy β-nitrostyrène 22<sup>(38)</sup> (schéma 7) ou encore par un aldéhyde salicylique.

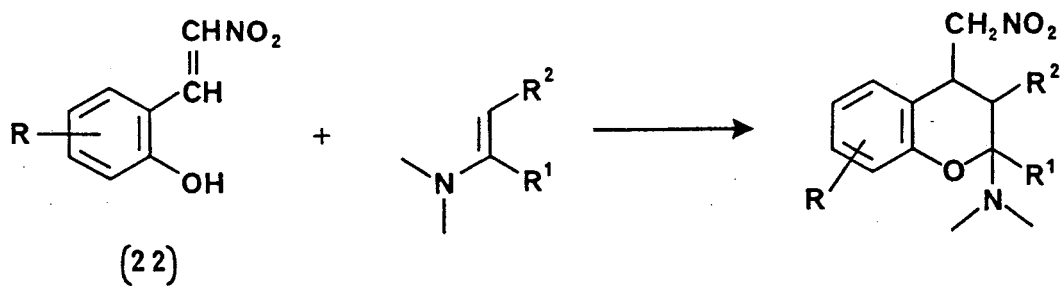
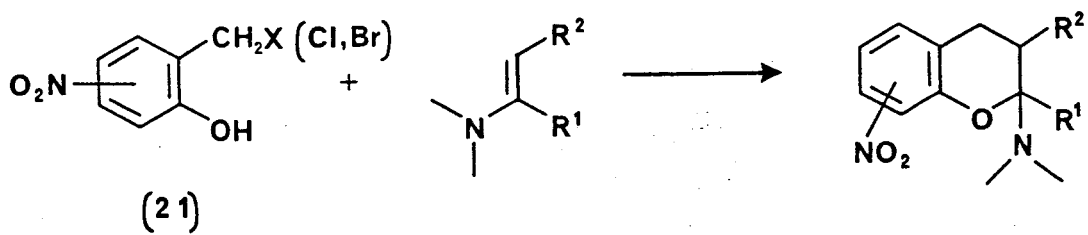


Schéma 7 <sup>37-38</sup>

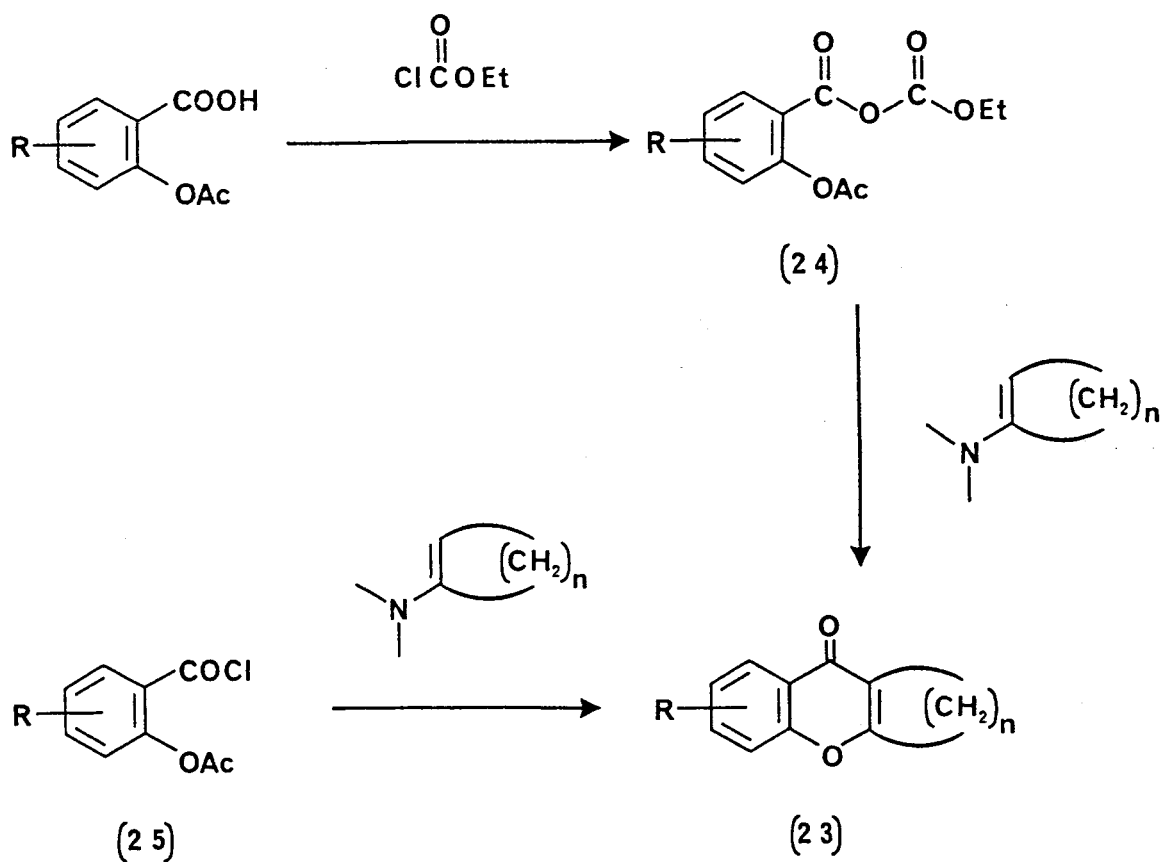


Schéma 8 <sup>39-42</sup>

Cette dernière séquence réactionnelle que nous étudierons et mettrons à profit lors des troisième et quatrième parties peut alors conduire à des systèmes chromoniques 23 ; de telles structures peuvent être obtenues par une voie apparentée mettant en jeu des dérivés de l'acide salicylique : anhydride mixte 24<sup>(39-41)</sup> ou chlorure d'acide 25<sup>(42)</sup> (schéma 8).

Un autre moyen original d'accès à ces structures pyroniques mettant en jeu des condensations thermiques d'énamines avec des  $\beta$ -cétoesters sera également présenté et discuté dans la troisième partie.

Sans prétendre être exhaustifs, ces quelques exemples montrent l'intérêt que présente l'utilisation des énamines dans la synthèse de dérivés pyraniques<sup>(43)</sup> ; ces derniers peuvent être obtenus à différents stades d'oxydation suivant la nature du réactif bifonctionnel antagoniste.

## DEUXIEME PARTIE



Synthèse de la  
2H-dihydro-3,4  
pyranno[3,2-c]pyridine.

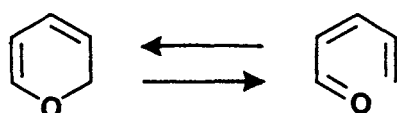
Accès à la structure  
fondamentale correspondante.

Chapitre premier :

Introduction.

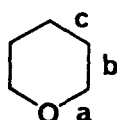
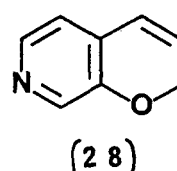
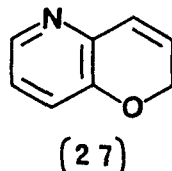
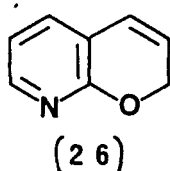
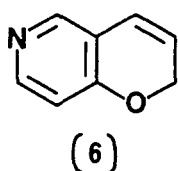


L'  $\alpha$ -pyranne ne peut être isolé à l'état fondamental<sup>(44)</sup> bien que de nombreux homologues substitués sont connus<sup>(45)</sup>. Ce résultat expérimental est vraisemblablement dû à son instabilité attendue, associée à son isomérisation en pentadiène-2,4 al<sup>(46)</sup>.

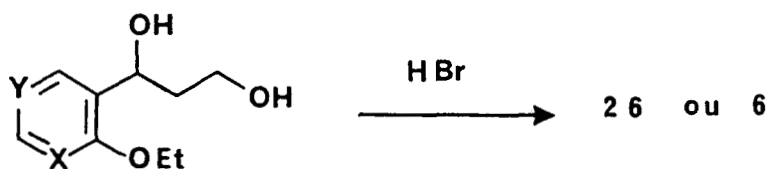


De plus, l'étude de la tautomérie présentée par ces deux formes cyclisée et ouverte montre que l'introduction de substituants au niveau de l'hétérocycle oxygéné entraîne un déplacement de l'équilibre vers la structure  $\alpha$ -pyrannique<sup>(47)</sup>.

La stabilisation peut également être obtenue par accolement avec un cycle aromatique. C'est ainsi qu'ont été préparés les hétérocycles fondamentaux correspondant à l'annellation de l' $\alpha$ -pyranne avec le benzène<sup>(48,49)</sup> ou à la pyridine. Dans ce dernier cas, divers modes d'accolement sont possibles, mais en ce qui concerne les hétérocycles fondamentaux, seuls ceux correspondant à l'annellation d'une pyridine au côté b du pyranne ont été décrits : 2H-pyranno(2,3-b)pyridine 26<sup>(50,51)</sup>, 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6<sup>(52-54)</sup>, 2H-pyranno(3,2-b)pyridine 27<sup>(55-57)</sup> et 2H-pyranno(2,3-c)pyridine 28<sup>(57)</sup>.



Les deux premières ont été obtenues par cyclisation sous l'action de l'acide bromhydrique d'éthoxy-2 ou -4 pyridines portant en -3 une chaîne propanediol-1,3 29<sup>(50-53)</sup>.

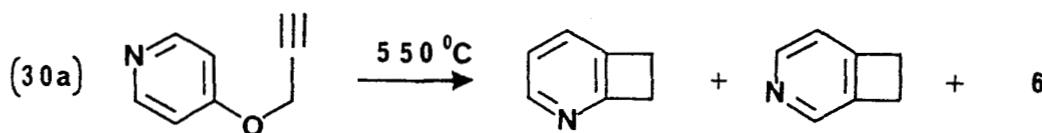


29 a : X = N, Y = CH

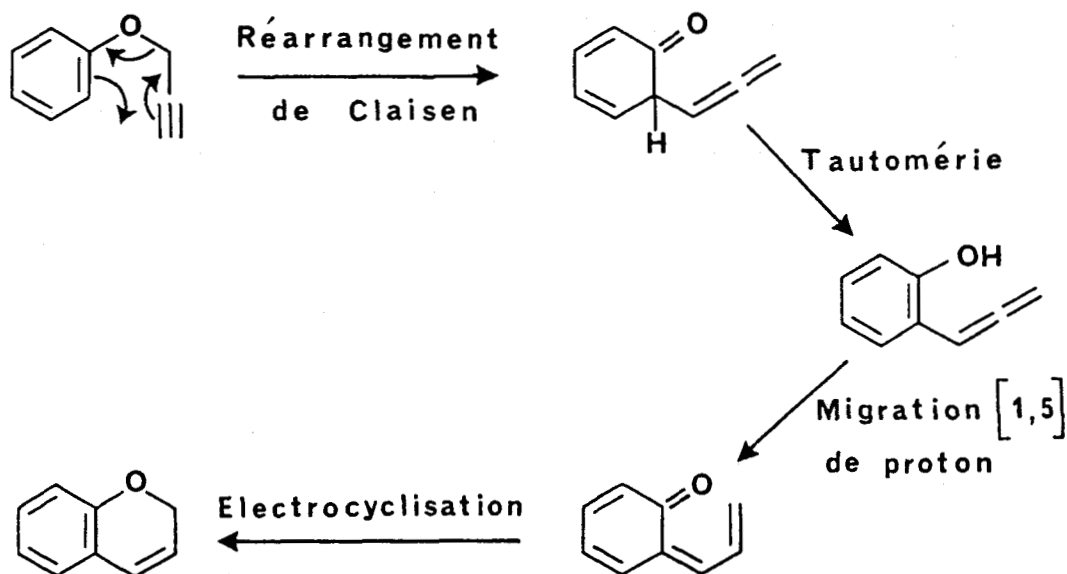
29 b : X = CH, Y = N

Cette transformation fait intervenir le clivage d'une fonction éther de pyridinol, qui, si elle se produit à température modérée (90°C) pour l'éther d'hydroxy-2 pyridine 29a, nécessite une température beaucoup plus élevée (160°C) pour l'isomère substitué en -4 29b ; ceci est préjudiciable au rendement de la réaction qui s'abaisse de 60 % pour 26 à 26 % pour 6 limitant la valeur préparative de la synthèse dans ce dernier cas.

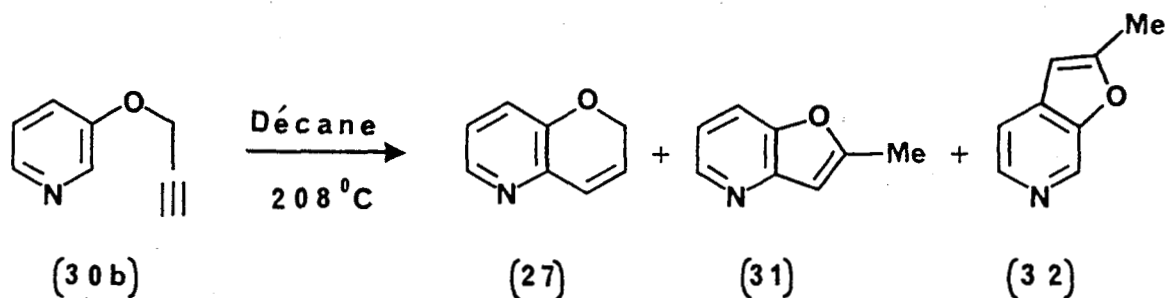
Une seconde synthèse de 6 a été décrite<sup>(54)</sup>. Celle-ci est alors obtenue, comme produit minoritaire (9,5 %), par pyrolyse éclair à 500°C de l'éther propargylique 30a, les cyclobuta(b)pyridine (31 %) et cyclobuta(c)pyridine (17 %) étant les produits majoritaires de la réaction.



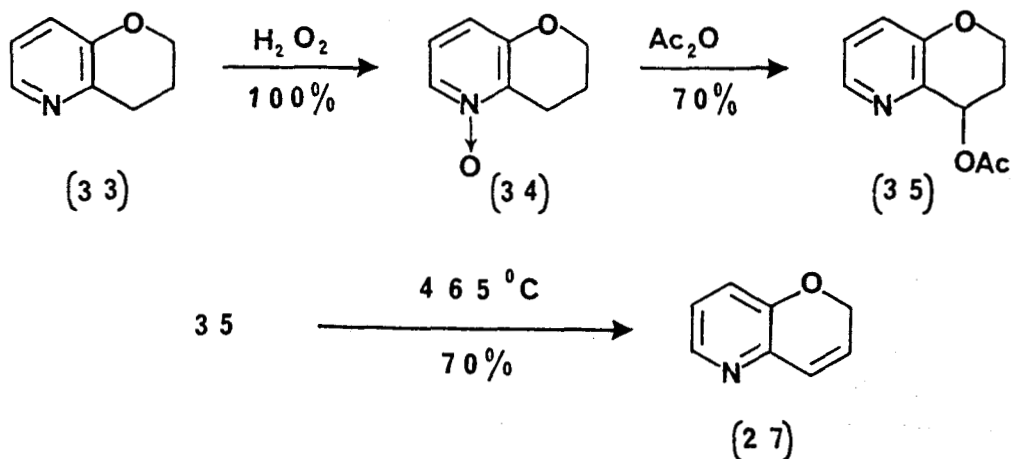
La 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 est ici vraisemblablement obtenue selon un mécanisme analogue à celui proposé initialement par SCHMID et ZSINDELY<sup>(58)</sup> pour la transformation d'éthers d'aryle et de propargyle en benzopyranes.



En appliquant ce même schéma réactionnel, ces derniers auteurs ont pu plus récemment<sup>(55)</sup> isoler la 2H-pyranno(3,2-b)pyridine 27 en opérant la pyrolyse de l'éther propargylique correspondant 30b à 208°C dans le décane comme solvant. Dans ces conditions, le distillat obtenu avec un rendement de 51 % est analysé par chromatographie en phase vapeur : il s'avère être un mélange composé de 27 (51 %) et de furopyridines isomères 31 (28 %) et 32 (9 %) ; ces dernières étant les seuls produits de la réaction si celle-ci est conduite dans le diméthylformamide.



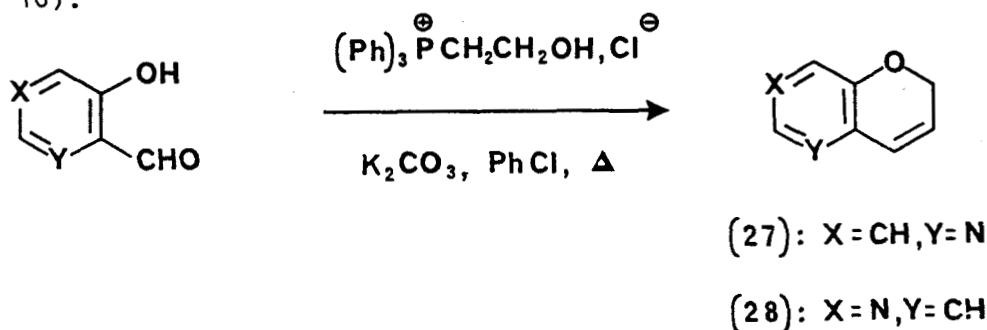
Par ailleurs, on notera que cette pyranopyridine 27 a également été synthétisée par notre laboratoire<sup>(56)</sup> selon le schéma réactionnel suivant (schéma 9) :



**Schéma 9**<sup>56</sup>

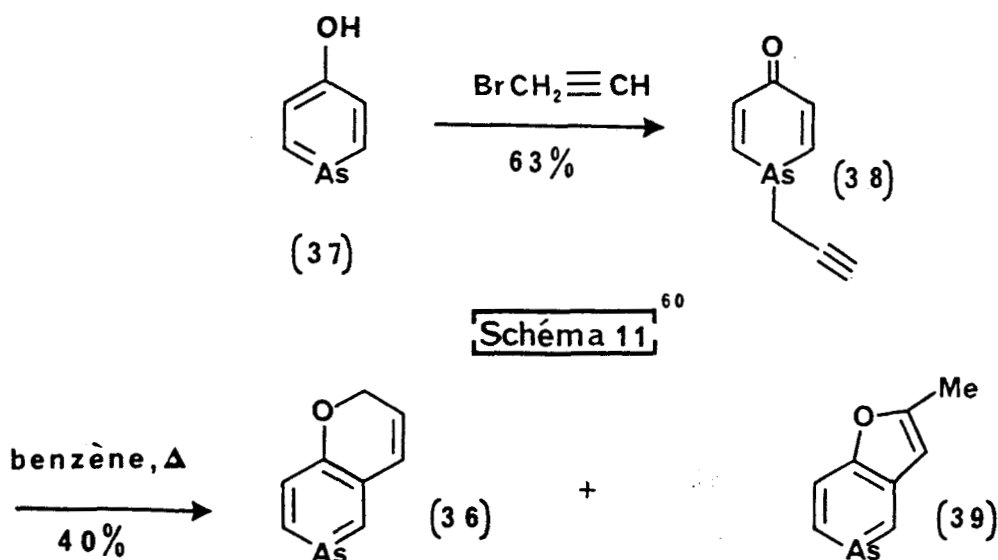
L'aza-5 chromanne 33<sup>(56,59)</sup> est transformé, via le N-oxyde 34, en dérivé acétoxylé 35 dont la pyrolyse fournit l'hétérocycle fondamental attendu 27.

Le dernier exemple de 2H-pyrannopyridine connu à ce jour correspond à l'accolement de la pyridine au 2H-pyranne selon le mode d'annellation (2,3-c). L'hétérocycle correspondant 28 a été très récemment obtenu par notre laboratoire<sup>(57)</sup> ; la synthèse de cette structure fondamentale, schématisée ci-après, implique une réaction intramoléculaire de type WITTIG. On notera que cette méthode originale permet également d'accéder à la 2H-pyranno(3,2-b)pyridine, antérieurement décrite<sup>(55,56)</sup>, si l'on prend le soin d'opérer la condensation sur l'ortho-hydroxyaldéhyde pyridinique adéquat (schéma 10).



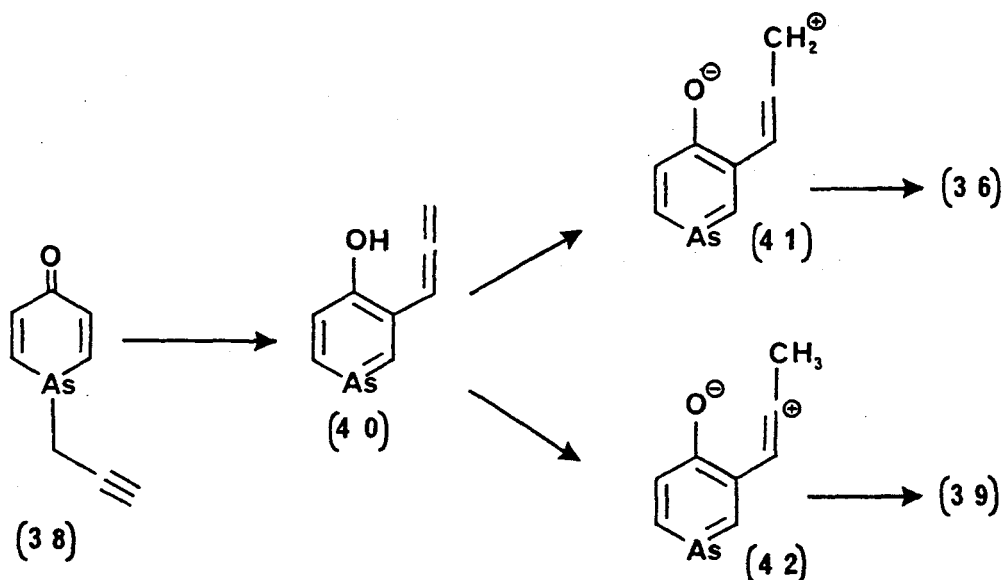
**Schéma 10**<sup>57</sup>

Pour conclure l'étude de ces hétérocycles fondamentaux signalons que l'accolement d'un α-pyranne à une arsénine a été également réalisé. C'est ainsi que MARKL et RAMPAL<sup>(60)</sup> décrivent la synthèse de la 2H-pyranno(3,2-c)arsénine\* 36 obtenue par réarrangement du produit 38 résultant de l'alkylation de l'arsaphénol 37 par le bromure de propargyle (schéma 11).



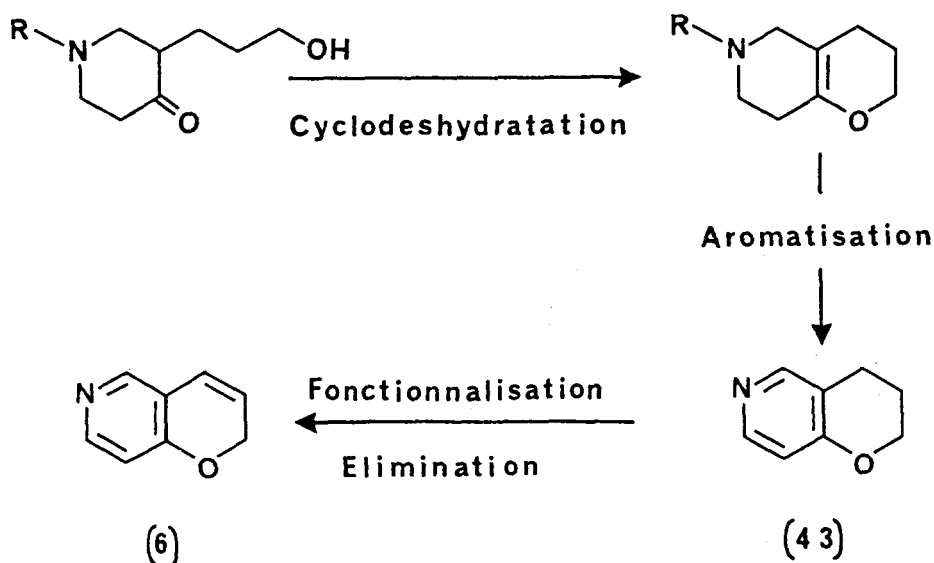
\* Bien que la nomenclature retenue par les Chemical Abstracts pour ce composé soit 2H-arsénino(4,3-b)pyranne, nous lui préférons la dénomination de 2H-pyranno(3,2-c)arsénine.

Le mécanisme proposé par ces auteurs implique la transposition, selon un réarrangement de type hétéro-COPE <sup>(61)</sup>, de 38 en 40, lequel par protonation conduirait aux zwitterions isomères 41 et 42 dont la cyclisation fournit respectivement les pyranno- et furo-arsénines 36 et 39.



Il nous a donc paru souhaitable de rechercher une nouvelle voie d'accès à la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 d'autant plus que le mode d'accolement présenté par ses deux hétérocycles se retrouve dans la structure de certains produits naturels évoqués précédemment.

Nous avons recherché une synthèse où l'hétérocyclisation créant le composé bicyclique s'effectuerait dans les conditions les plus douces possibles. Dans la mesure où la structure 6 peut être considérée au niveau



de l'atome d'oxygène comme un éther d'énol, on peut envisager son obtention par deshydratation d'un hémicétal cyclique. Dès lors une pipéridinone-4 substituée en -3 par une chaîne  $\omega$ -hydroxylée apparaît comme un précurseur possible selon le schéma de principe suivant (voie b' du schéma 1 de la page 9).

Il est nécessaire de faire appel à une pipéridinone N-substituée pour éviter les condensations qui résulteraient de l'action d'une amine secondaire sur son carbonyle. Le groupe benzyle paraît bien adapté à cette protection puisqu'il pourra être éliminé par hydrogénolyse lors de l'étape d'aromatisation.

Par fonctionnalisation de la dihydropyrannopyridine 43, on peut escompter obtenir sélectivement un dérivé substitué en position -4 ; lequel par élimination devrait conduire à l'hétérocycle fondamental 6.

Nous exposons dans les chapitres suivants les différentes étapes de la synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine puis les divers essais de fonctionnalisation de celle-ci permettant l'accès à l'hétérocycle fondamental 2H-pyranno(3,2-c)pyridine.

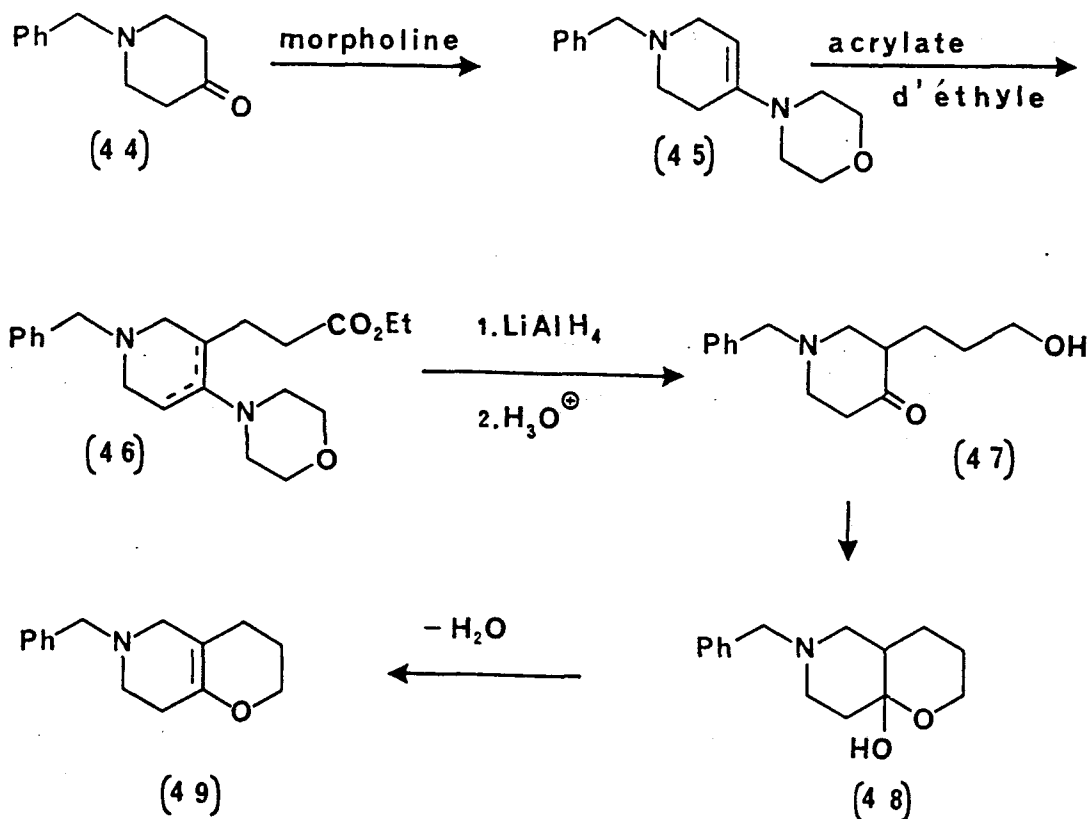
## Chapitre deuxième :

Synthèse de la  
2H-dihydro-3,4  
pyranno[3,2,-c]pyridine.

1. BENZYL-6 2H-HEXAHYDRO-3,4,5,6,7,8 PYRANNO (3,2-c) PYRIDINE :

L'examen du schéma réactionnel précédemment exposé implique en premier lieu l'introduction d'une chaîne latérale en  $\alpha$  du carbonyle de la benzyl-1 pipéridinone-4. Ceci peut être réalisé par alkylation de l'énamine correspondante au moyen d'une oléfine électrophile<sup>(18,62-66)</sup>.

Précisément BOROWITZ et Collaborateurs ont utilisé une telle condensation pour accéder à des éthers d'énol bicycliques au départ de cyclanones<sup>(67,68)</sup>. Nous avons adapté ce procédé au cas de la benzyl-1 pipéridinone-4 **44** pour obtenir la benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno (3,2-c)pyridine **49** selon le schéma 12. Nous avons précédemment évoqués les travaux plus récents de CARLSSON et LAWESSON<sup>(28)</sup> qui, selon une approche analogue, préparent certaines structures bicycliques dihydropyranniques (schéma 5 de la page 12).



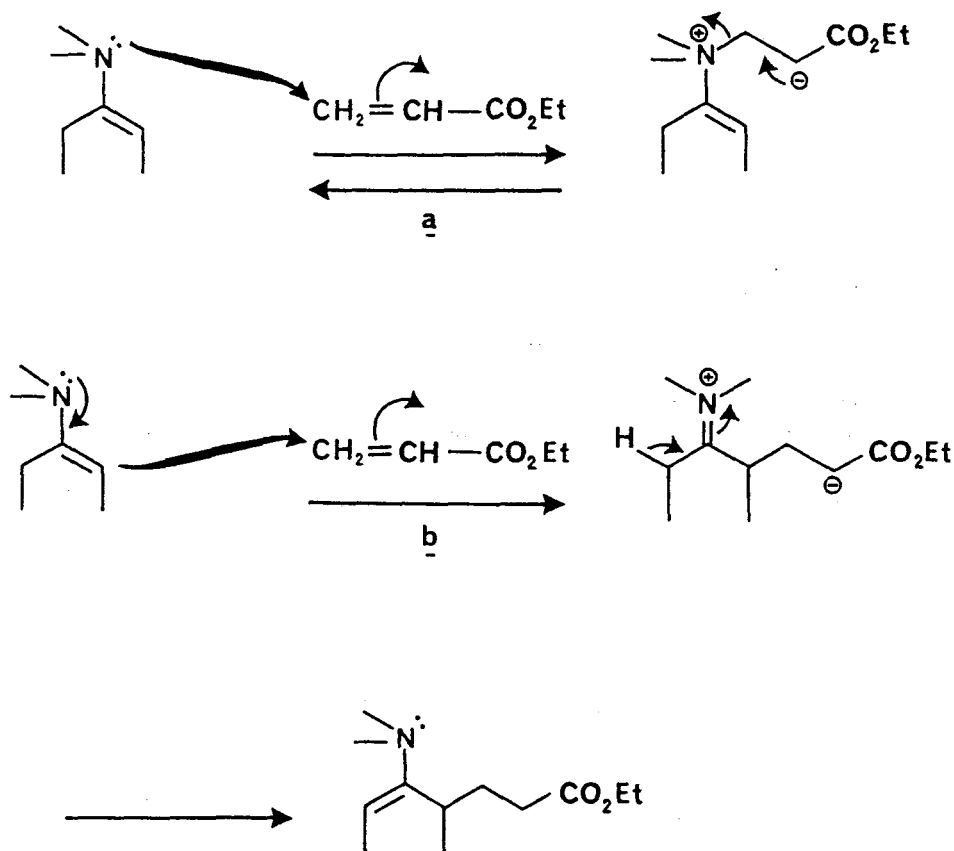
**Schéma 12**



1. ALKYLATION DE LA BENZYL-1 PIPERIDINONE-4 :

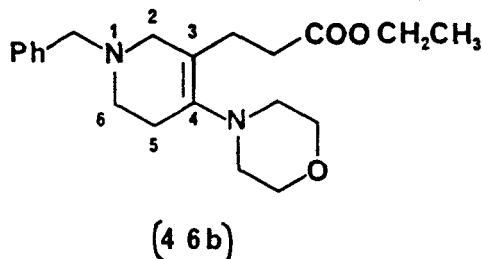
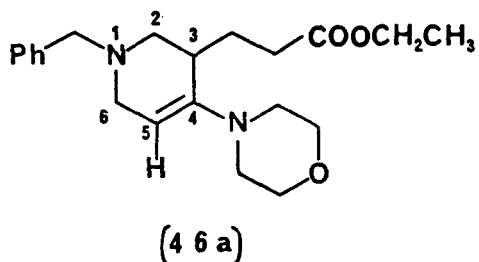
L'énamine 45, dérivée de la cétone hétérocyclique 44, est condensée dans l'alcool absolu sur l'acrylate d'éthyle, permettant ainsi d'isoler le composé d'addition 46 avec un rendement supérieur à 72 % pour les deux étapes.

L'énamine nucléophile peut réagir par l'atome d'azote (voie a) ou par la double liaison carbone-carbone (voie b) mais seule l'alkylation sur l'atome de carbone est irréversible. A la suite des travaux de STORK<sup>18</sup>, il est généralement admis que le transfert de proton indiqué conduit à l'énamine la moins substituée (schéma 13).



**Schéma 13**

L'étude spectrographique de RMN du proton du composé 46 (en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ) met en évidence l'existence d'un proton éthylénique à  $\delta = 4,65$  ppm dont l'intégration ne correspond qu'à 0,65 proton ; le composé 46 est donc un mélange de deux isomères 46a et 46b, riche en 46a, qui à la différence de 46b, présente une structure d'éthylénique non totalement substitué.



Ce résultat est en accord avec la littérature : KUEHNE<sup>(69)</sup> puis STORK<sup>(18)</sup> ont montré que, contrairement aux éthers d'énol<sup>(70)</sup>, les énamines les moins substituées sont les plus stables.

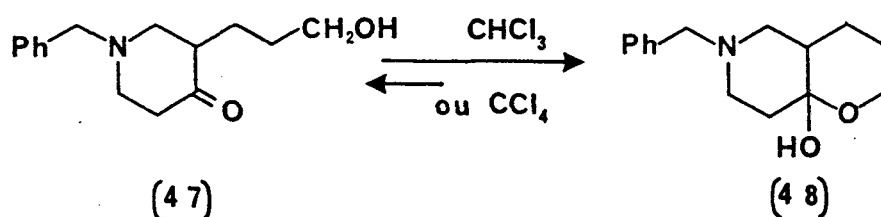
L'analyse du spectre de résonance magnétique du carbone -13 permet de confirmer l'existence de ces deux isomères de position. La présence de 2 pics fortement déblindés à 173,7 ppm et 173,4 ppm implique la présence de 2 composés présentant une fonction ester : 46a et 46b. Par ailleurs, les déplacements chimiques relatifs aux atomes de carbone éthyléniques (non aromatiques) doivent être différents pour les structures 46a et 46b. En effet, nous observons 2 pics distincts à 147,8 ppm et 140,5 ppm correspondant au C-4 de chaque structure et surtout 2 signaux nettement différenciés à 100,1 ppm et 125,3 ppm attribués respectivement aux C-5 de 46a et C-3 de 46b, ce dernier étant déblindé par l'introduction d'une chaîne latérale carbéthoxyéthyle. Cette étude spectrographique est détaillée dans la partie expérimentale.

## 2. OBTENTION DU CYCLE OXYGENE :

On utilise alors le fait que dans le composé 46 la fonction carbonyle est bloquée sous forme d'énamine pour effectuer la réduction sélective de la fonction ester par  $\text{LiAlH}_4$ .

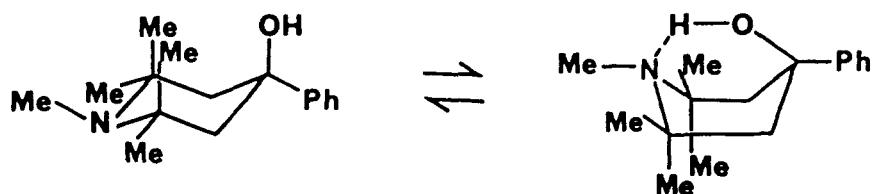
L'aluminohydrure de lithium est ici le composé de choix : très bon réducteur des esters il est sans action sur les énamines<sup>(71)</sup>.

On obtient alors, après hydrolyse acide du milieu réactionnel, le cétoalcool 47 qui existe, à l'état solide, exclusivement sous forme d'hémicétal cyclique 48 (rendement de 73 %). On note en effet l'absence de vibration  $\nu_{C=O}$  en IR lorsque le spectre est réalisé en pastille de KBr. Par contre, en solution dans le chloroforme ou dans le tétrachlorure de carbone, ce dérivé donne lieu à un équilibre entre la forme cyclique 48 et la forme ouverte 47. On observe dans ces conditions une absorption respectivement à  $1711\text{ cm}^{-1}$  ou  $1718\text{ cm}^{-1}$  correspondant au carbonyle de la forme 47, son intensité relativement faible montre que la forme cyclique 48 reste néanmoins prépondérante.

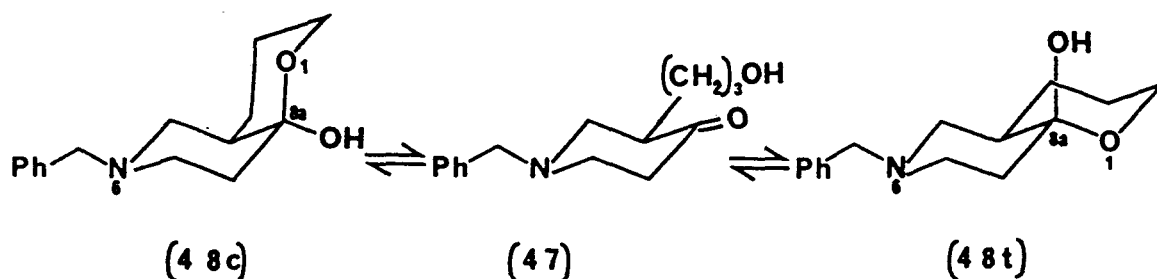


Celle-ci se caractérise en particulier par la présence à  $3590\text{ cm}^{-1}$  d'une absorption due à la vibration d'élongation  $\nu_{O-H}$  (solution dans  $\text{CCl}_4$ ). Cette valeur légèrement inférieure à celle observée dans le cas de l'hydroxy-4a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a xanthène ( $\nu_{O-H} = 3601\text{ cm}^{-1}$ )<sup>(72)</sup> peut laisser supposer l'existence éventuelle d'une liaison hydrogène intramoléculaire  $O-H \cdots N$  qui pourrait s'envisager dans une conformation bateau du cycle pipéridinique. Mais cette hypothèse peut être rejetée car, dans ce cas, on observerait un abaissement de fréquence beaucoup plus marqué.

En effet, LYLE<sup>(73)</sup> rapporte respectivement les valeurs de  $3555\text{ cm}^{-1}$  et  $3350\text{ cm}^{-1}$  pour les vibrations  $\nu_{O-H}$  libre et  $\nu_{O-H}$  associé intramoléculairement dans le cas du pentaméthyl-1,2,2,6,6 phényl-4 pipéridinol-4. Des résultats similaires ont été obtenus pour les phényl-7 indolizidinols-7<sup>(74)</sup> et phényl-2 quinolizidinols-2<sup>(74,75)</sup>.



La structure hémicétalique 48 peut exister, a priori, sous forme de deux diastéréoisomères suivant que la jonction des cycles est cis ou trans. Ces deux diastéréoisomères sont vraisemblablement en équilibre en solution du fait de l'existence de la forme ouverte 47. En effet, le spectre de RMN du proton, réalisé dans le chloroforme deutérié, est mal défini ; on observe à côté de massifs complexes (de  $\delta = 1$  à 4,3 ppm) le pic des protons aromatiques ( $\delta = 7,34$  ppm), le singulet des protons benzyliques ( $\delta = 3,54$  ppm) et le pic OH dont le déplacement est affecté par dilution.



L'examen du spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$ , réalisé dans le même solvant deutérié, permet de confirmer l'analyse précédente. On note en particulier la présence d'un pic peu intense fortement déblindé à 211,1 ppm correspondant au carbonyle de la forme ouverte 47 et l'existence de 2 signaux très proches à 94,9 ppm et 94,6 ppm d'intensités relatives 2,5 : 1 attribués aux carbones hémicétaliques-8a des deux diastéréoisomères bicycliques 48t (à jonction trans) et 48c (à jonction cis). Malgré la multiplicité des pics observés nous avons procédé en partie expérimentale à une attribution des différents signaux.

A l'état solide, le produit isolé après recristallisation dans le benzène se présente vraisemblablement sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères 48t et 48c dans la mesure où le point de fusion est mal défini : 108-114°C. Mais si la recristallisation est lentement menée dans

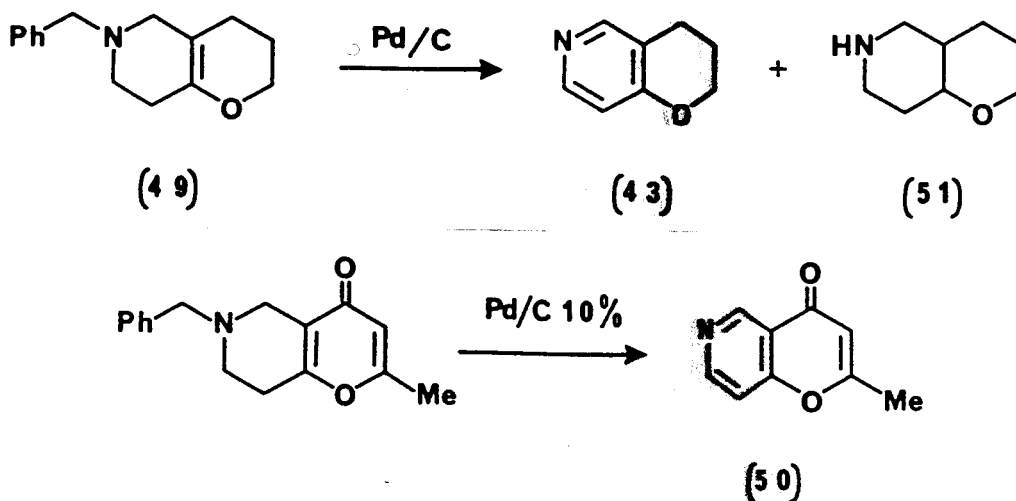
l'éther, nous obtenons alors un solide cristallisé à point de fusion net (124°C) : il est possible que le produit ainsi isolé existe sous forme d'un seul diastéréoisomère. On peut alors avancer à titre d'hypothèse la structure trans 48t, thermodynamiquement plus stable, où la jonction des 2 cycles est assurée par des liaisons équatoriales.

La deshydratation azéotropique de l'hémicétal 48 en présence d'acide p-toluènesulfonique fournit alors avec un rendement de 89 % l'éther d'énol 49 attendu, qui se caractérise en particulier en IR par l'apparition à 1702  $\text{cm}^{-1}$  de la bande d'absorption  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  des éthers d'énol bicycliques<sup>(76)</sup>. La structure de ce composé est par ailleurs confirmée par l'étude spectrographique de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  ; ces spectres sont décrits en partie expérimentale.

## II. 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE :

### 1. SYNTHESE :

L'éther d'énol précédent subit une deshydrogénation suivie d'hydrogénolyse du groupement benzyle lorsqu'on chauffe à reflux sa solution dans le xylène pendant 48 heures en présence de Pd/C à 10 %. Cette aromatisation du cycle azoté a déjà été notée par BELSKY<sup>(77)</sup> lors de la synthèse de l'aza-6 méthyl-2 chromone 50. Dans le cas présent, nous observons que la structure pyridinique 43 attendue n'est pas le seul produit de la réaction mais est accompagnée du composé totalement hydrogéné 51.



Les composés 43 et 51 peuvent être séparés par distillations répétées à l'aide d'une colonne à bande tournante ; mais il est préférable d'extraire du mélange réactionnel l'amine secondaire saturée 51 soit sous forme de sulfamide au moyen du chlorure de benzènesulfonyle, soit sous forme de chlorhydrate du fait de sa plus forte basicité. Les rendements en 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 sont alors respectivement de 49 % et de 56 %.

On notera que la deuxième méthode permet d'isoler avec un rendement de 8 % la structure perhydro 51, identifiée par ses caractéristiques spectroscopiques. Le spectre IR présente, outre une bande N-H vers  $3300\text{ cm}^{-1}$ , une absorption  $\nu\text{C-O}$  d'éther saturé à  $1095\text{ cm}^{-1}$  différente de celle d'un éther arylique qui se situe entre  $1230$  et  $1270\text{ cm}^{-1}$ (78). De plus, on note l'absence entre  $1500$  et  $1600\text{ cm}^{-1}$  de toute absorption caractéristique du cycle pyridinique ; de même on note en RMN l'absence de tout proton aromatique.

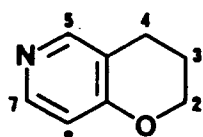
Une autre façon d'éliminer l'amine secondaire 51 consiste à l'acyler en effectuant cette étape d'aromatisation en présence d'un acide. Nous avons choisi l'acide undécylénique escomptant que son insaturation, en jouant le rôle d'accepteur d'hydrogène, diminuerait en outre l'importance relative de la réaction conduisant à ce dérivé saturé. Toutefois, nous n'avons pas dépassé dans ces conditions un rendement de 58 % en 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 ; celle-ci est exempte de toute trace du composé 51 qui est effectivement retenu sous forme d'amide, comme le montre l'analyse IR du résidu de distillation ( $\nu\text{C=O}$  à  $1645\text{ cm}^{-1}$ ). Ce dernier, par hydrolyse acide, libère l'amine secondaire 51 identifiée par ses caractéristiques IR.

## 2. ETUDE STRUCTURALE :

Quant au produit principal 43, composé jusqu'alors inconnu, sa structure de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine a été établie par l'étude spectrographique de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ .

RMN <sup>1</sup>H :

Les données spectrales sont consignées dans le tableau 1 ; elles correspondent aux résultats obtenus pour deux fréquences différentes (80 et 400MHz). Par ailleurs le spectre haute résolution réalisé à 400MHz est reproduit ci-après (figure 1) et amène les commentaires suivants.



( δ , ppm, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

(4 3)

Proton(s)	Etude à 80 MHz			Etude à 400 MHz		
H-2	4,21	t	J <sub>2,3</sub> =5,2Hz	4,18	m	
H-3	2,00	m		1,98	m	
H-4	2,73	t	J <sub>4,3</sub> =6,3Hz	2,71	t	J <sub>4,3</sub> =6,4Hz
H-5	8,19	s		8,17	td	J <sub>5,4</sub> =1Hz J <sub>5,8</sub> =0,5Hz
H-7	8,18	d	J <sub>7,8</sub> =5,6Hz	8,17	dt	J <sub>7,8</sub> =5,6Hz J <sub>7,4</sub> =0,7Hz
H-8	6,66	d	J <sub>8,7</sub> =5,6Hz	6,64	dq	J <sub>8,7</sub> =5,6Hz J <sub>8,5</sub> =0,5Hz J <sub>8,4</sub> =0,5Hz

Tableau 1

La présence vers les champs faibles (6,64 et 8,17 ppm) de signaux correspondant à 3 protons au total confirme l'existence d'une structure aromatique en l'occurrence un cycle pyridinique disubstitué. Le fort déblindage (8,17 ppm) observé pour deux de ces protons montre qu'il s'agit des protons en  $\alpha$  de l'azote ; l'un d'eux donne lieu à un triplet dédoublé ( $J_t=1\text{Hz}$  et  $J_d=0,5\text{Hz}$ ) tandis que le second se présente sous forme d'un double triplet ( $J_d=5,6\text{Hz}$  et  $J_t=0,7\text{Hz}$ ). Le troisième proton observé à 6,64 ppm donne lieu à un double quadruplet ( $J_d=5,6\text{Hz}$  et  $J_q=0,5\text{Hz}$ ), présentant ainsi un couplage de 5,6Hz avec le proton précédent. C'est là l'ordre de grandeur habituel des déplacements chimiques et des couplages vicinaux des protons  $\alpha$  et  $\beta$  de la pyridine<sup>(79)</sup>. Toutes ces remarques ainsi que la multiplicité spectrale observée pour ces 3 protons lors de l'étude simplifiée réalisée à 80MHz confirment l'existence d'une pyridine-3,4 disubstituée. Les petits couplages notés à haute fréquence correspondent à des couplages à longue distance : les protons H-5 et H-8 sont couplés entre eux (0,5Hz) et chaque proton pyridinique H-5, H-7 et H-8 présente un couplage avec les protons H-4 du cycle oxygéné (1Hz, 0,7Hz et 0,5Hz respectivement). Ces résultats sont confirmés en utilisant la technique de double résonance ; l'irradiation sélective des méthylènes 2 et 3 du cycle oxygéné laisse inchangée la multiplicité spectrale observée pour les trois protons aromatiques, par contre l'allure de ces trois signaux est modifiée lorsqu'on irradie les protons H-4 (2,71ppm) : les 3 protons pyridiniques, qui subissaient le couplage, apparaissent alors respectivement comme doublet (8,17 ppm, H-5,  $J=0,5\text{Hz}$ ), doublet (8,17ppm, H-7,  $J=5,6\text{Hz}$ ) et doublet dédoublé (6,64 ppm, H-8,  $J=5,6\text{Hz}$  et  $J=0,5\text{Hz}$ ).

Par ailleurs les autres signaux correspondent bien à une structure dihydropyrannique : les déplacements chimiques observés pour les protons H-2, H-3 et H-4 sont en parfait accord avec ceux notés dans le cas du chromanne<sup>(80)</sup>. Mais on obtient un spectre difficilement exploitable au niveau de sa structure fine : 2 massifs complexes et 1 triplet sont observés. Ce dernier signal situé à 2,71 ppm correspond aux protons H-4 qui couplés vraisemblablement avec tous les autres protons donnent un triplet décevant ( $J_{4,3}=6,4\text{Hz}$ ). L'utilisation de la technique de la double résonance appliquée aux protons du cycle oxygéné conduit aux résultats suivants :



Irradiation sélective des protons	Aspect des autres signaux en première approximation
H-2	H-3 2 triplets J=6,4Hz
H-4	H-2 2 triplets J=5,3Hz
H-3	H-2 2 singulets

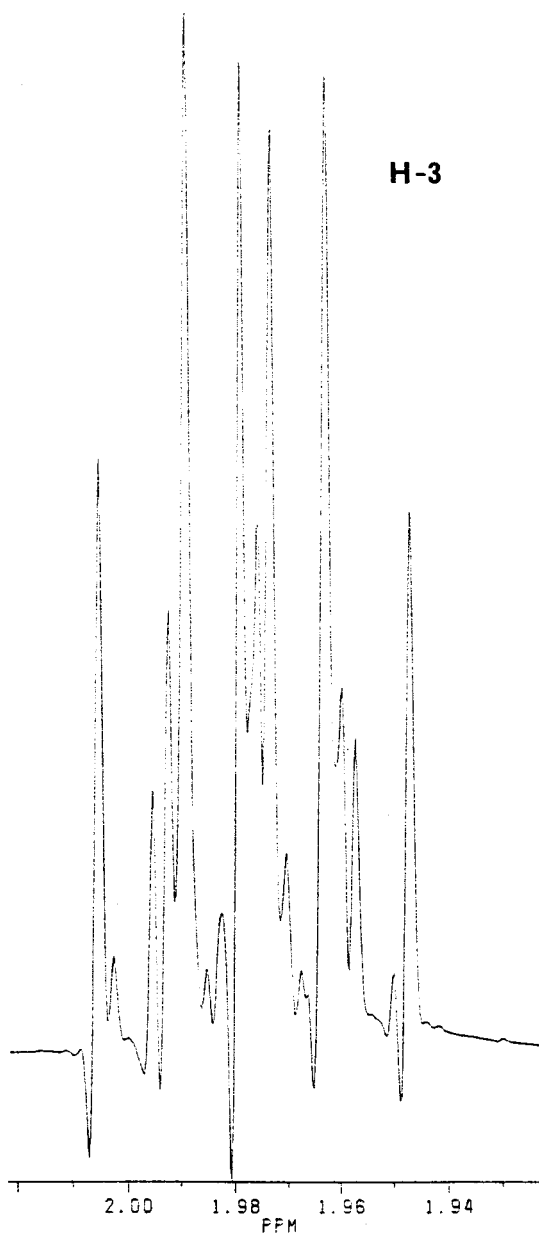


Figure 1 : Spectre  $^1\text{H}$  de la 2H-dihydro-3,4-pyranno(3,2-c)pyridine (proton H-3).

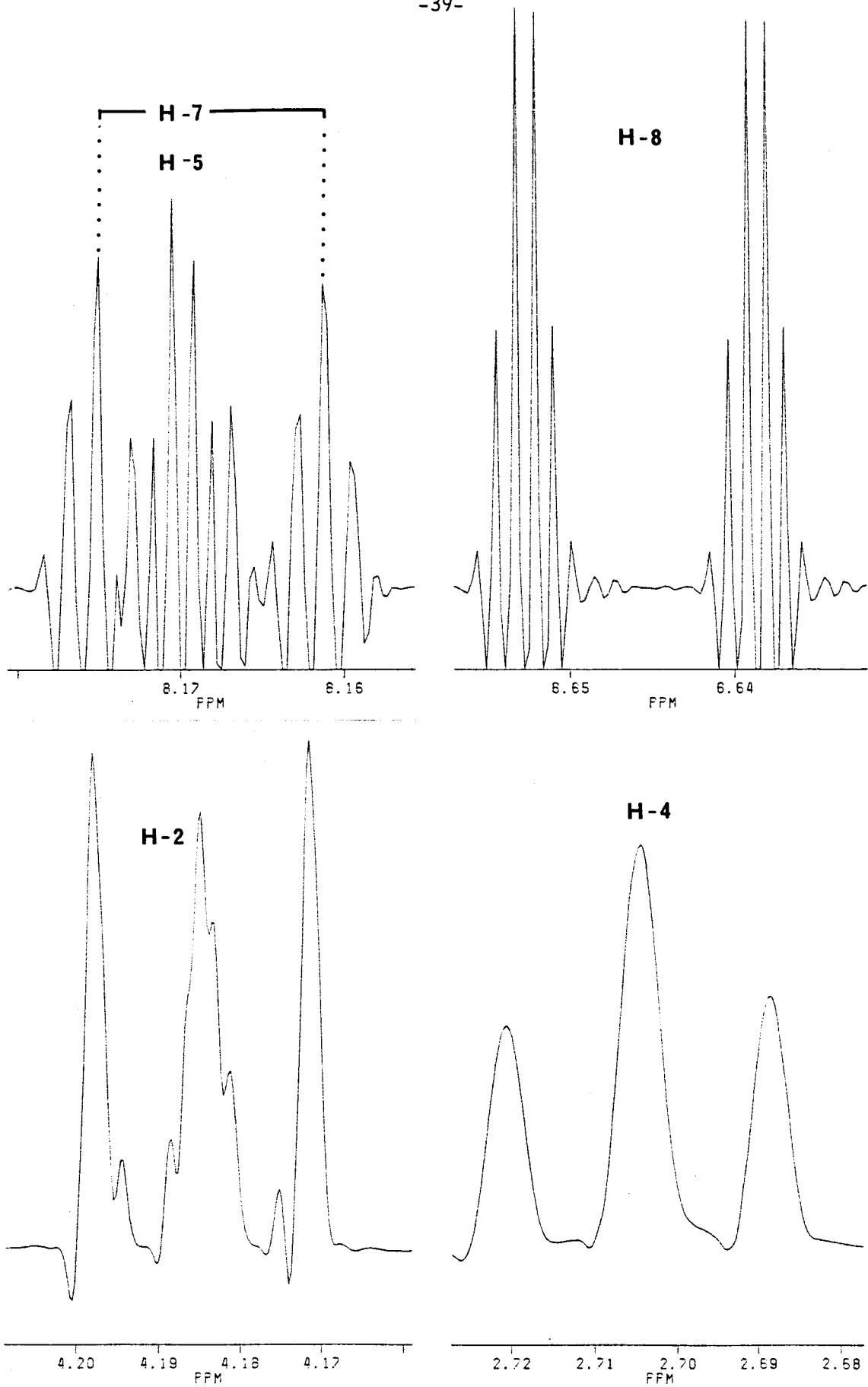
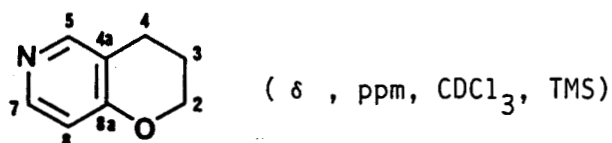


Figure 1 : Spectre  $^1\text{H}$  de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine (autres protons).

Dans ce dernier cas un petit couplage de 0,4Hz est observé au niveau du signal du proton H-2 correspondant vraisemblablement à l'interaction de ce dernier avec le proton H-4 ( $J_{2,4}=0,4\text{Hz}$ ). Malgré ces résultats, nous n'avons pu analyser la multiplicité spectrale notée pour les protons du cycle oxygéné ; l'ensemble de ces protons constitue selon toute vraisemblance un système de type AA'MM'XX' où les protons de chaque groupe méthylène ne sont pas magnétiquement équivalents et de ce fait rendent délicate l'analyse des signaux observés.

RMN  $^{13}\text{C}$  :

Les données spectrales sont consignées dans le tableau 2 ; elles correspondent aux résultats obtenus pour deux fréquences différentes (20 et 100 MHz). Le spectre haute résolution est reproduit par ailleurs en figure 2.



(43)

Carbone (s)	Etude à 20,15 MHz	Etude à 100, 614 MHz
C-2	66,9	66,8
C-3	} 21,6 et 21,9	21,6
C-4		21,8
C-4a	118,6	118,5
C-5	} 148,6 et 151,0	150,9
C-7		148,5
C-8	111,9	111,8
C-8a	161,2	161,1

Tableau 2

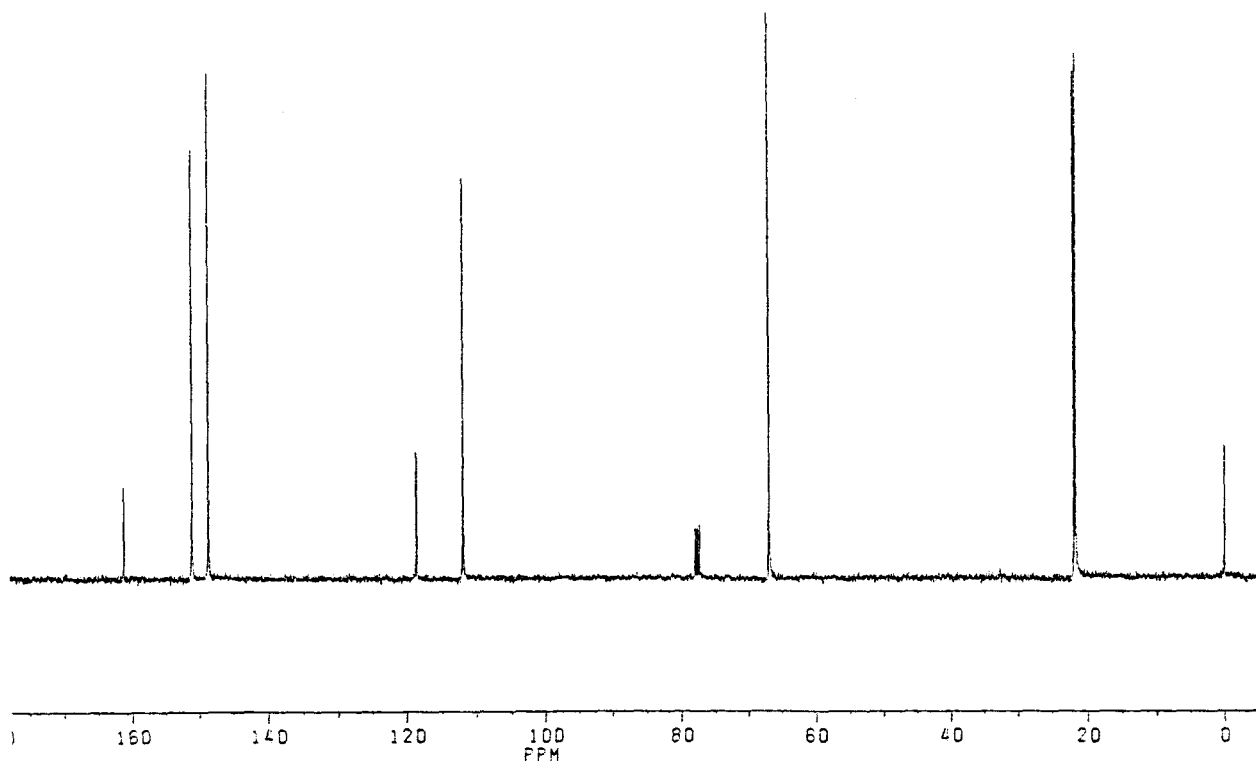


Figure 2 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine.

Les données spectroscopiques obtenues à 20,15MHz n'appellent que peu de commentaires particuliers : les attributions ont été faites en se basant sur les valeurs décrites dans la littérature<sup>(81)</sup> et en tenant compte des intensités relatives des signaux ; on doit en effet s'attendre à ce que les atomes de carbone C-4a et C-8a, non liés à un atome d'hydrogène, donnent lieu aux signaux les moins intenses du spectre.

Afin de lever l'ambiguïté de l'attribution des déplacements chimiques relatifs aux carbones -3 et -4 du cycle oxygéné, nous avons enregistré le spectre à 100MHz ainsi que le spectre couplé ( $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ) avec irradiation sélective des protons H-3 et H-4 correspondants. Cette technique permet de constater que l'irradiation sélective des protons H-3 (1,98ppm) puis des protons H-4 (2,71ppm) affecte respectivement les signaux des  $^{13}\text{C}$  à 21,6 ppm et 21,8 ppm. Cette façon d'opérer ne permet pas d'attribuer les déplacements chimiques des  $^{13}\text{C}$  en position  $\alpha$  de l'azote du cycle pyridinique dans la mesure où les déplacements chimiques des protons H-5 et H-7 sont rigoureusement identiques. Heureusement, l'examen détaillé du spectre couplé des CH du cycle aromatique permet à lui seul l'attribution des signaux observés à 148,5 et 150,9 ppm ; les spectres couplés ainsi obtenus sont représentés en figure 3 suivante.

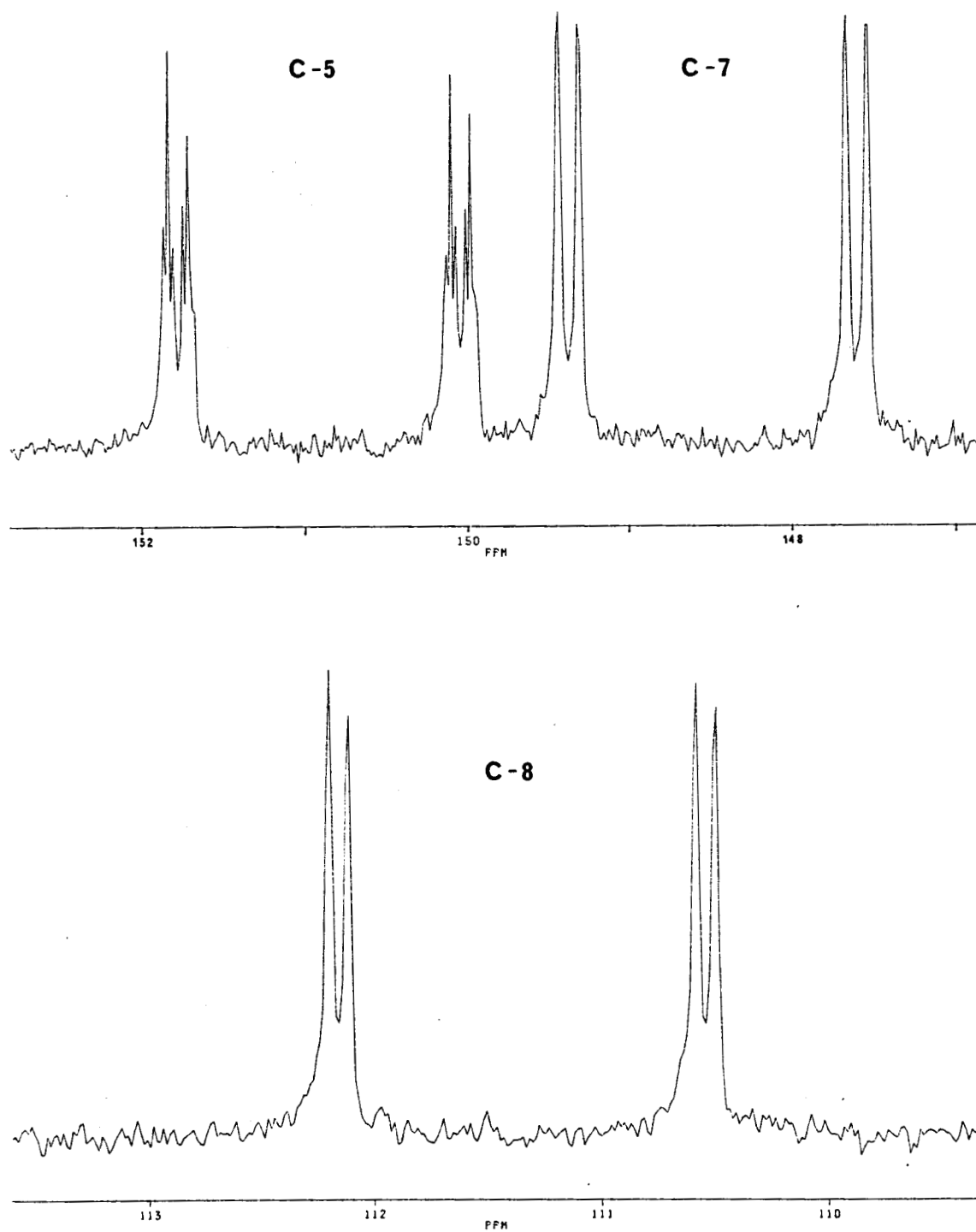


Figure 3 : Spectre couplé  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  des CH pyridiniques.

Les signaux observés à 150,9, 148,5 et 111,8 ppm correspondent respectivement à un double doublet de triplets et à deux doubles doublets. La multiplicité spectrale notée à 150,9 ppm implique que le carbone correspondant est affecté par un CH<sub>2</sub> ; seul le carbone C-5 peut donner un tel couplage (<sup>3</sup>J) avec les protons du groupe méthylène en position -4, le carbone C-7 devant dans ces conditions présenter un couplage <sup>5</sup>J hautement improbable.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3 suivant.

Carbone	Déplacement chimique	Couplages <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H	
C-5	150,9	<sup>1</sup> J <sub>C5-H5</sub> =175Hz	<sup>3</sup> J <sub>C5-H7</sub> =12Hz <sup>3</sup> J <sub>C5-H4</sub> = 3Hz
C-7	148,5	<sup>1</sup> J <sub>C7-H7</sub> =178Hz	<sup>3</sup> J <sub>C7-H5</sub> =13Hz
C-8	111,8	<sup>1</sup> J <sub>C8-H8</sub> =163Hz	<sup>2</sup> J <sub>C8-H7</sub> = 9Hz

Tableau 3

Afin de vérifier cette analyse, nous avons comparé les différentes valeurs de couplage observées avec celles décrites dans la littérature pour la pyridine indiquée selon la numérotation adoptée pour la pyrannopyridine 43. Le tableau 4 présente cette étude comparative.

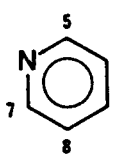
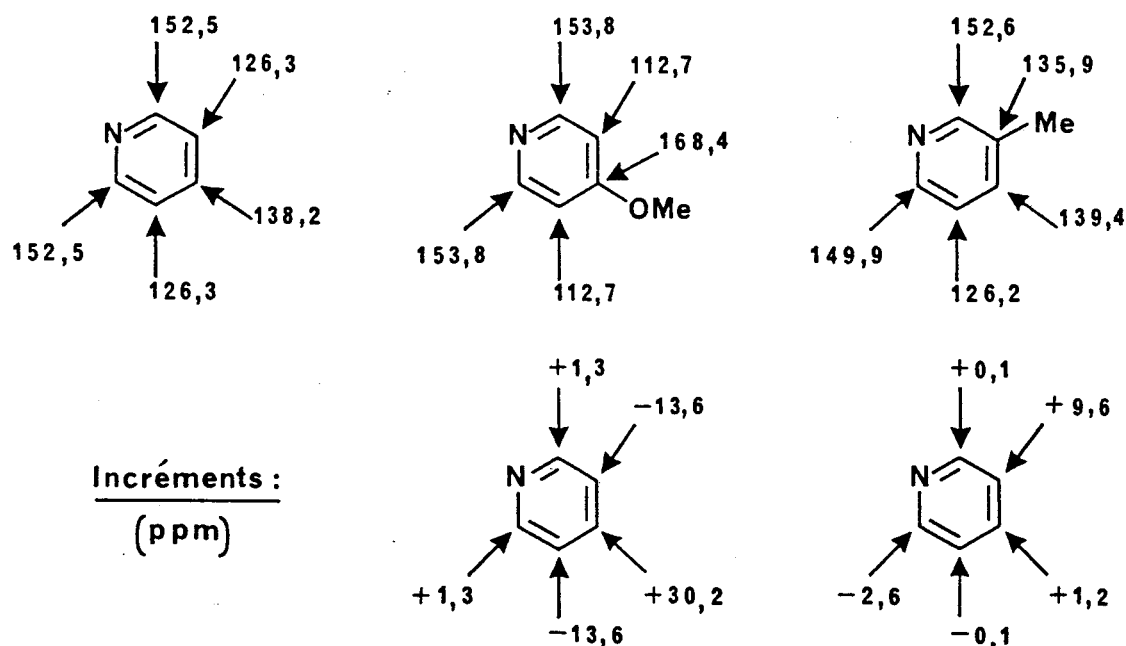
	Valeurs obtenues (Hz) selon les références						Valeurs observées
	82	83	84	85	86	Hz	
<sup>1</sup> J <sub>C-5,H-5</sub>	178,66	177,37	177,63	175,3	177	175	
<sup>3</sup> J <sub>C5,H-7</sub>	10,80	11,11	11,16	10,9	11,3	12	
<sup>4</sup> J <sub>C-5,H-8</sub>	-0,94	0,85	-0,92	+1,6	0,8	non observée	
<sup>1</sup> J <sub>C-7,H-7</sub>	178,66	177,37	177,63	175,3	177	178	
<sup>3</sup> J <sub>C-7,H-5</sub>	10,80	11,11	11,16	10,9	11,3	13	
<sup>2</sup> J <sub>C-7,H-8</sub>	3,32	3,05	3,12	3,3	4,6	non observée	
<sup>1</sup> J <sub>C-8,H-8</sub>	-	162,59	163,04	162,5	162	163	
<sup>4</sup> J <sub>C-8,H-5</sub>	-	1,58	-1,65	+1,6	2,0	non observée	
<sup>2</sup> J <sub>C-8,H-7</sub>	-	8,54	8,47	8,7	8,3	9	

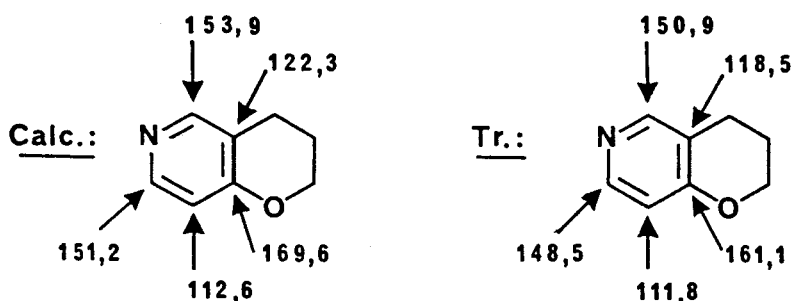
Tableau 4

Les résultats obtenus sont donc conformes à ceux de la littérature, on notera que les couplages à longue distance  $^4J$  non perçus sont de toutes façons petits ; il en est de même du  $^2J_{C-7,H-8}$  faible devant le  $^2J_{C-8,H-7}$ .

Pour conclure cette étude spectrographique, il nous a paru intéressant de calculer les déplacements chimiques théoriques des différents atomes de carbone du cycle aromatique par la méthode des incréments. Dans le cas de la pyridine, les incréments relatifs aux différentes positions sont déterminés en comparant le spectre de la pyridine avec ceux de la méthoxy-4 pyridine et de la méthyl-3 pyridine<sup>(87)</sup> comme l'indique le schéma suivant :



Les valeurs calculées et trouvées donnent la comparaison suivante :



On notera une assez bonne corrélation entre valeurs théoriques et expérimentales et le respect de l'ordre décroissant des déplacements : C-8a > C-5 > C-7 > C-4a > C-8.

Les spectres IR et de Masse sont par ailleurs décrits dans la partie expérimentale et n'appellent pas de commentaires particuliers.

### III. CONCLUSION :

En conclusion, la synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c) pyridine que nous avons développée au départ de la benzyl-1 pipéridinone-4 s'effectue en 5 étapes avec un rendement global de 38 % ; nous avons ainsi mis au point une méthode vraiment préparative de ce composé.

Ce dérivé a constitué le premier exemple d'une pyridine accolée à une structure dihydropyrannique selon le mode d'annellation (3,2-c) et, à ce jour, nous ne connaissons qu'un seul autre exemple d'une telle structure simple dont l'obtention<sup>(88)</sup> est résumée dans le schéma 14 suivant.

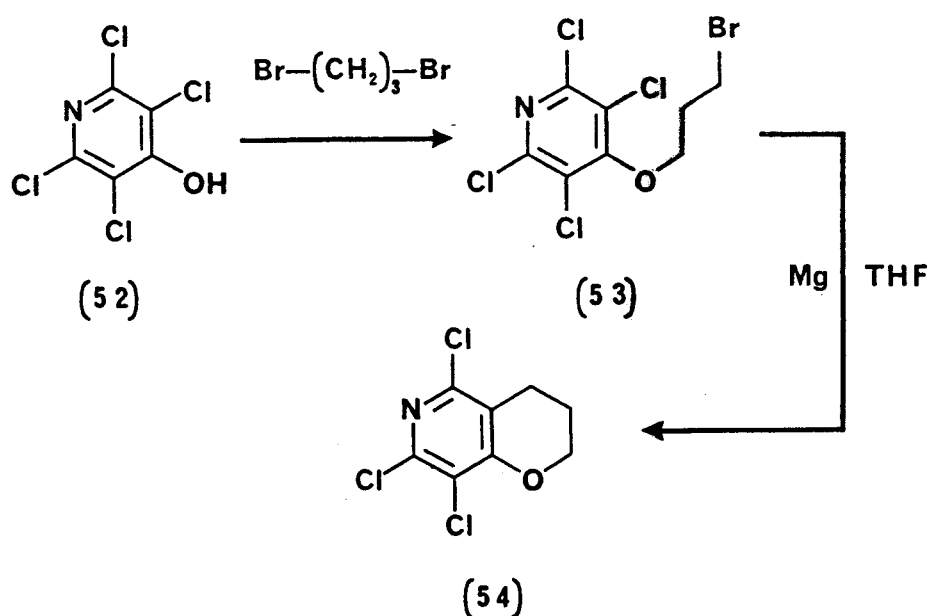


Schéma 14<sup>88</sup>



Par ailleurs, signalons que notre dérivé a intéressé l'industrie pharmaceutique puisque deux brevets décrivent la synthèse de dérivés d'une part de céphalosporines<sup>(89,90)</sup> et d'autre part de benzimidazoles<sup>(91)</sup> où le motif 2H-dihydro-3,4 pyrano(3,2-c)pyridine est inclus dans une chaîne latérale. Nous décrivons ci-après (schéma 15) la synthèse du dérivé 55 analogue de l'oméprazole<sup>(92)</sup>, dans la mesure où ce composé représente l'exemple le plus intéressant dans cette série, au point de vue propriété pharmaceutique (activité inhibitrice dans la sécrétion d'acide gastrique responsable de la dégradation des cellules épithéliales entraînant inflammation et ulcération gastrointestinales).

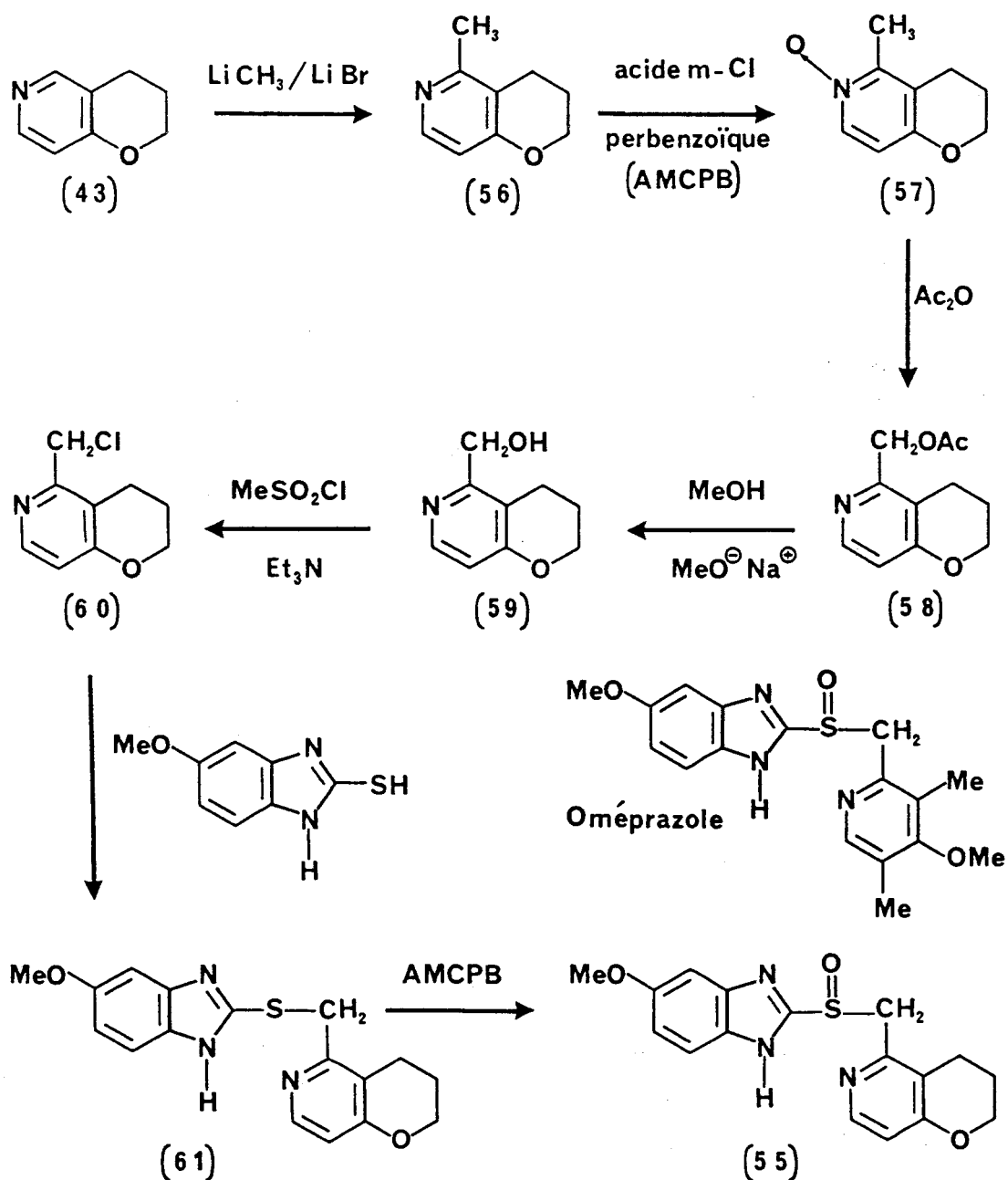
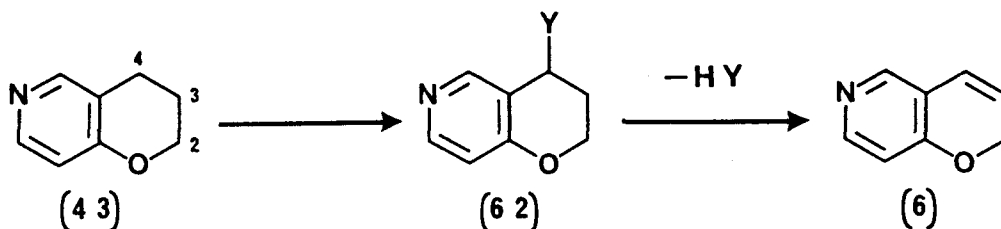


Schéma 15.<sup>90</sup>

## Chapitre troisième :

Synthèse de la 2H-  
pyranno[3,2-c]pyridine.

I. ESSAIS DE FONCTIONNALISATION DE LA POSITION-4 PAR LE N-BROMOSUCCINIMIDE ET LE TETRACETATE DE PLOMB :



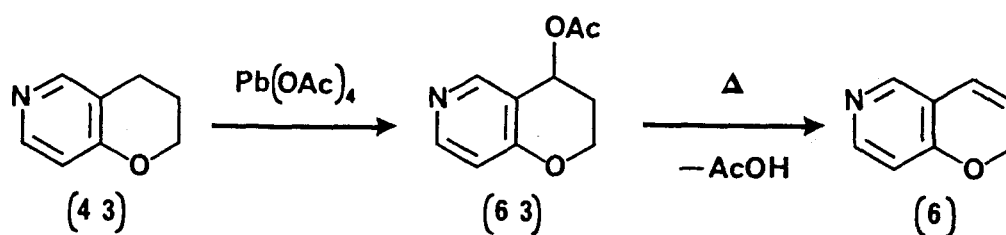
Le passage de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 à la structure fondamentale correspondante 6 peut être envisagé par introduction en position -4 d'un groupe labile Y, susceptible de créer par élimination la double liaison désirée.

Tout d'abord nous avons pensé introduire un atome de brome en position -4, pour cela le N-bromosuccinimide (NBS) était le transporteur de brome de choix car on sait qu'il permet d'halogéner en position  $\alpha$  d'une liaison double ou en  $\alpha$  d'un cycle aromatique<sup>(93)</sup>.

Mais dans les conditions où nous avons opéré, nous n'avons observé qu'une résinification, peut être due à l'instabilité du dérivé bromé attendu (62, Y=Br).

Il est à remarquer que nos résultats sont compatibles avec ceux notés dans la littérature. KUTNEY<sup>(94)</sup> note que si les  $\gamma$  et  $\alpha$ -picolines sont aisément halogénées par le NBS, par contre la  $\beta$ -picoline ne donne pas le dérivé bromé correspondant dans ces conditions. DEHNEL<sup>(95)</sup> et plus récemment NEWKOME<sup>(96)</sup> signalent respectivement la très grande instabilité des dérivés bromé et chloré correspondant d'une part à la bromation par le brome en milieu acide sulfurique concentré et d'autre part à la chloration au moyen du N-chlorosuccinimide de la méthyl-3 pyridine.

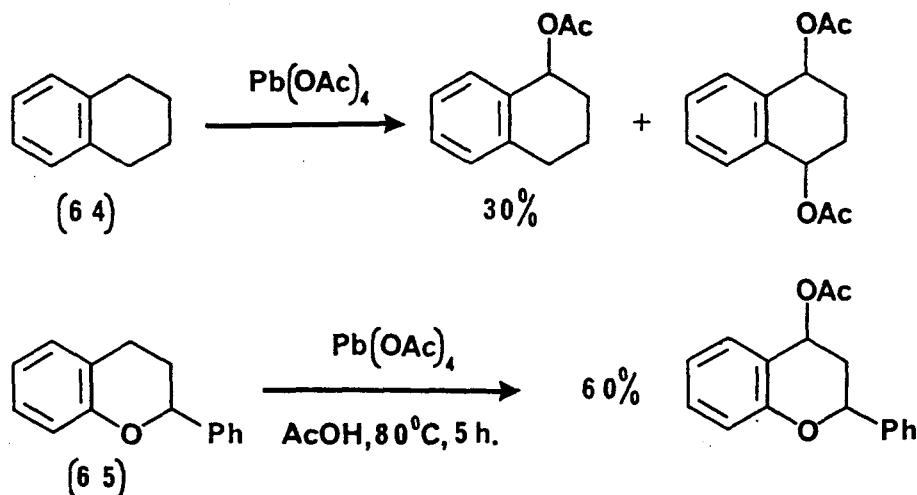
Nous avons donc étudié la réaction d'oxydation par le tétracétate de plomb de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43. Nous pouvions espérer obtenir le dérivé acétoxylé 63 qui par pyrolyse conduirait à 6.



### 1. RAPPELS SUR LA REACTION D'OXYDATION PAR LE TETRACETATE DE PLOMB :

Le tétracétate de plomb est un oxydant couramment utilisé en chimie organique pour oxyder plus particulièrement les chaînes latérales de composés aromatiques<sup>(97-99)</sup>.

Dès 1923, DIMROTH et SCHWEIZER observèrent l'oxydation du toluène en acétate de benzyle<sup>(100)</sup>. Cette réaction fut ensuite étendue à de nombreux systèmes analogues. On peut citer parmi les nombreux exemples de la littérature l'oxydation de la tétraline 64<sup>(101)</sup> et du flavanne 65<sup>(102)</sup>.

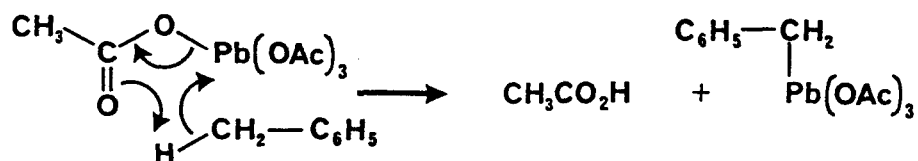


L'oxydation est le plus souvent conduite dans l'acide acétique à  $80^\circ\text{C}$ .

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été établi de manière absolue. Ainsi dans le cas de l'oxydation du toluène en acétate de benzyle :

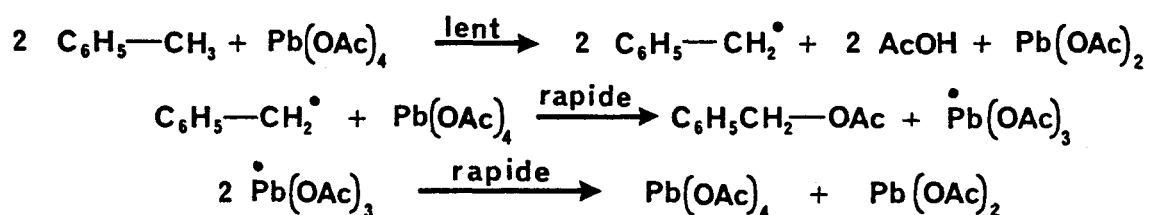
- DEWAR<sup>(103)</sup> propose une réaction en chaîne radicalaire où les radicaux acétoxy et benzyle assurent la propagation de chaîne.

- CAVILL et SOLOMON<sup>(104)</sup> observent que le dibenzyle, produit de dimérisation, ne se forme jamais dans de telles réactions alors qu'il est toujours présent lors de l'oxydation par le peroxyde de diacétyl. De plus, ces auteurs ne remarquent pas d'attaque du solvant  $\text{CCl}_4$  ; cette attaque est règle générale pour une réaction en chaîne radicalaire et conduit à des sous-produits halogénés.
- Des composés comme  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-Pb-(OAc)}_3$  peuvent être des intermédiaires qui se décomposeraient spontanément en acétate de benzyle et  $\text{Pb(OAc)}_2$ . Cependant, on a peu de chance d'observer une substitution électrophile sur le carbone benzylique conduisant au dérivé plombique intermédiaire<sup>(97)</sup>.
- DAVIES<sup>(105)</sup> propose un mécanisme concerté :



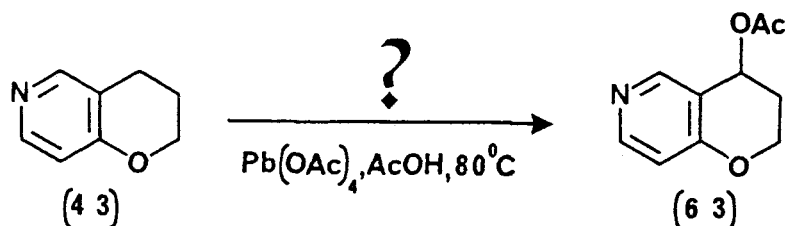
- Toutefois, l'existence du radical intermédiaire benzyle ne peut être exclue ; le radical peut avoir une durée de vie très courte, interdisant toute dimérisation : chaque collision avec une molécule de  $\text{Pb(OAc)}_4$  peut donner une molécule d'acétate de benzyle et un radical  $\text{Pb(OAc)}_3$ , ce dernier pouvant initier une nouvelle chaîne radicalaire ou se dismuter en  $\text{Pb(OAc)}_4$  et  $\text{Pb(OAc)}_2$ . Dans le cas de l'oxydation par le peroxyde de diacétyl chaque choc entre un radical benzyle et une molécule de peroxyde n'est pas toujours fructueux, permettant ainsi la dimérisation en dibenzyle<sup>(97)</sup>.
- Des études cinétiques ont été également réalisées<sup>(106,107)</sup>. RADHAKRISHNAMURTI et MAHAPATRO<sup>(107)</sup> montrent que les ordres partiels de cette oxydation, menée dans l'acide acétique à  $80^\circ\text{C}$ ,

sont de un et deux par rapport respectivement au tétracétate de plomb et au toluène et proposent le mécanisme suivant (schéma 16).



**Schéma 16**<sup>107</sup>

2. ESSAIS REALISES :



L'oxydation a été effectuée dans l'acide acétique à 80°C. Quand la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine est traitée pendant 5 heures par 1,2 équivalents de tétracétate de plomb, nous récupérons dans ces conditions le réactif de départ 43 inchangé ; il est possible par ailleurs de constater que tout le Pb<sup>IV</sup> n'a pas disparu. Ce résultat négatif peut être dû au fait que nous soyons dans la période d'induction de la réaction ou que cette dernière soit inhibée par l'oxygène de l'air.

Deux nouveaux essais ont été tentés en utilisant 1,5 équivalents d'agent oxydant, en prolongeant le temps de réaction à 24 heures puis 48 heures et en opérant sous courant d'azote. On observe un noircissement de la solution au bout de 2 heures : ce résultat, absent lors du précédent essai, semble indiquer que l'oxydation est de nature radicalaire et est inhibée tout au moins dans les premières heures par l'oxygène atmosphérique<sup>(108)</sup>.

Après traitement du mélange réactionnel, le résidu obtenu est distillé sous pression réduite. L'analyse par spectroscopie de RMN du distillat montre que si la fraction de tête est très riche en réactif de départ n'ayant pas réagi, par contre la fraction de queue contient en plus le produit d'oxydation attendu 63, lui-même accompagné d'un dérivé secondaire. Sur le spectre apparaît en effet le singulet du groupement acétoxy à  $\delta = 2,09$  ppm, le proton -4 donnant lieu à un triplet à  $\delta = 5,96$  ppm ; de plus on note que le signal des protons-4 de 43 à 2,73 ppm est nettement affecté. Le pic parasite apparaissant à 2,43 ppm laisse supposer l'existence d'une picoline<sup>(109)</sup> vraisemblablement obtenue par méthylation du cycle pyridinique. Nous avons remarqué que ces essais laissaient inchangée près du tiers de la quantité mise en jeu de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c) pyridine. C'est la raison pour laquelle nous avons effectué l'oxydation en présence de 2 puis 3 équivalents de  $Pb^{IV}$  et prolongé à 80 heures le temps de réaction. Dans ces dernières conditions, le résidu obtenu après traitement du mélange réactionnel est purifié par distillation rapide sous pression réduite ; le distillat est alors étudié par spectrographie RMN du  $^1H$  et du  $^{13}C$  (figures 4 et 5).

Par ailleurs, il nous a été possible d'obtenir, par une autre voie, que nous décrirons plus loin, l'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c) pyridine 63. La comparaison des spectres précédents avec les spectres  $^{13}C$  et  $^1H$  correspondants aux structures 43 et 63 nous permet alors de constater que le distillat est un mélange constitué de plusieurs produits parmi lesquels le réactif de départ n'ayant pas réagi 43 et le dérivé acétoxylé attendu 63 sont présents : en particulier, les différents signaux  $^{13}C$  relatifs aux composés 43<sup>■\*</sup> et 63<sup>●\*</sup> se retrouvent sur le spectre du carbone-13 du mélange (figure 5).

L'examen du spectre de RMN du  $^1H$  met en évidence l'existence de 2 structures acétoxylées (2 pics fins sont observés à 2,11 et 2,09 ppm) dont l'une correspond au dérivé attendu 63 (signal à 2,09 ppm, d'intensité plus grande que celui noté à 2,11 ppm). La présence par ailleurs d'un pic à 2,43 ppm confirme la présence probable d'une ou plusieurs méthylpyridines.

- \* ■ signal correspondant à 43  
● signal correspondant à 63.

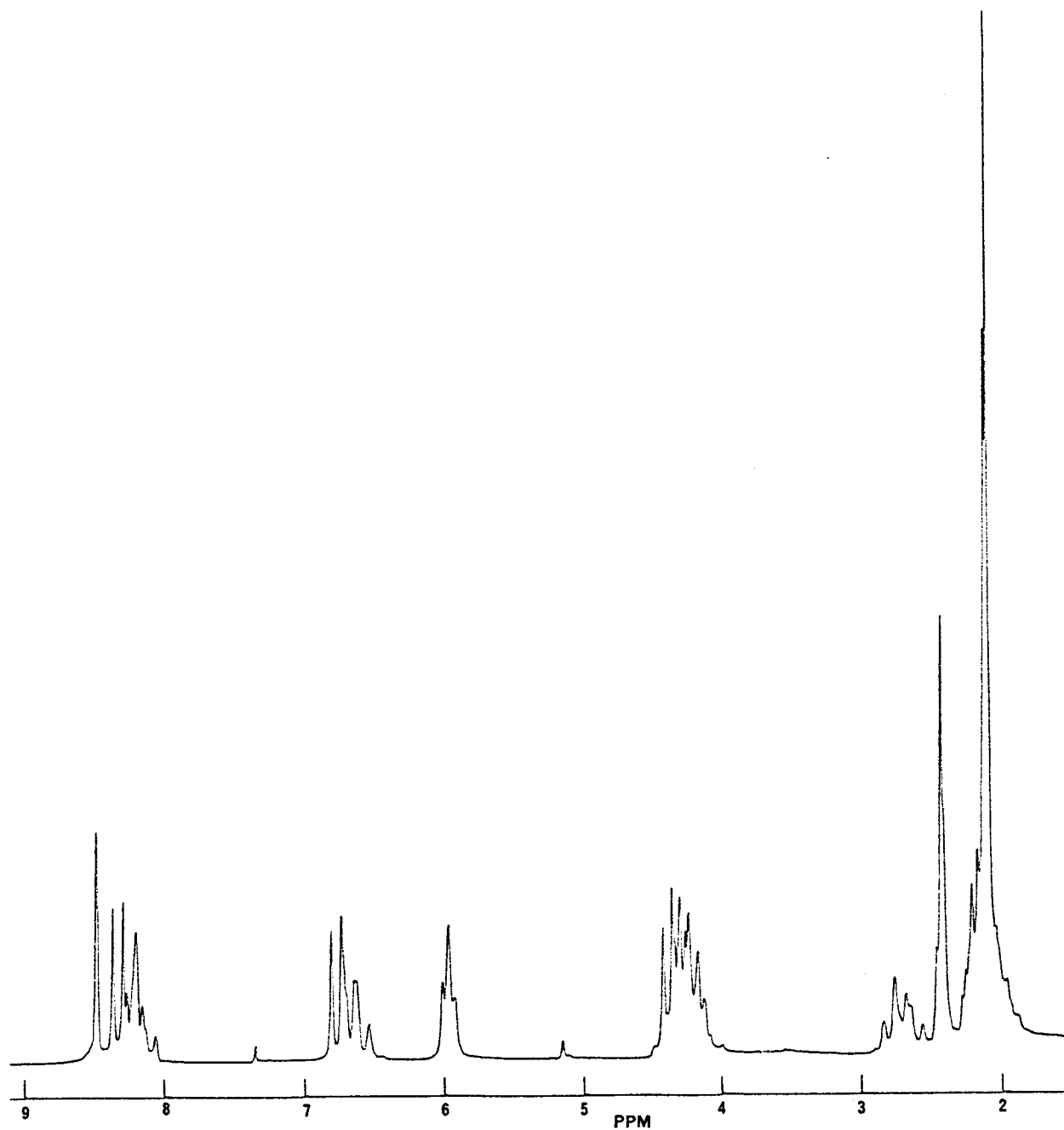


Figure 4 : Spectre  $^1\text{H}$  du mélange résultant de l'oxydation par  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  de 43.



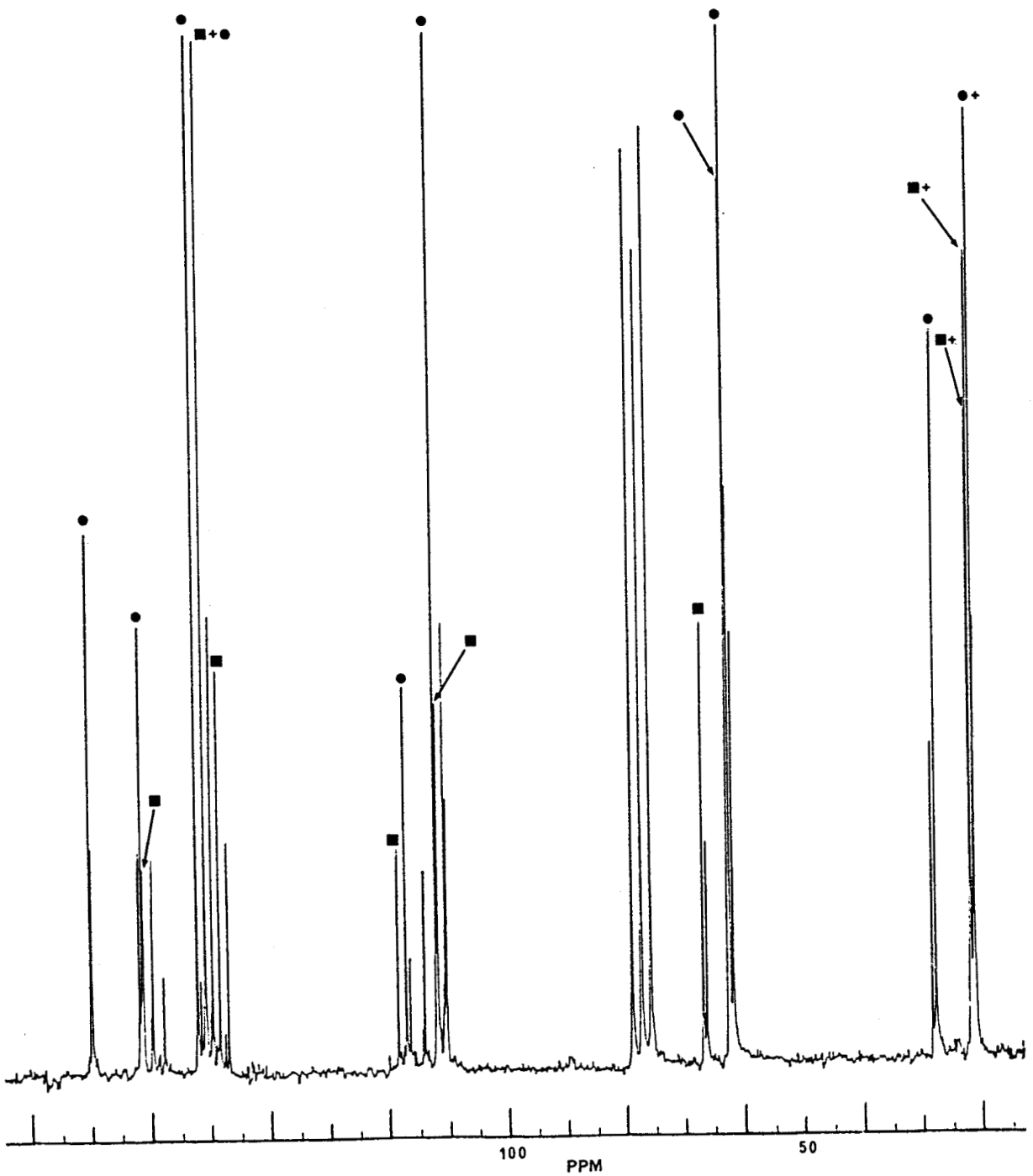


Figure 5 : Spectre  $^{13}\text{C}$  du mélange résultant de l'oxydation par  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  de 43.

L'analyse du spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  corrobore l'existence de 2 dérivés acétoxylés : 2 signaux relatifs à 2 atomes de carbone  $\text{sp}^2$  d'une fonction acétate sont effectivement observés à 170,0 et 169,9 ppm. Le pic le plus déblindé est le plus intense et correspond au carbonyle de l'ester 63.

Le tableau 5 ci-après rassemble les valeurs des déplacements chimiques exprimées en ppm et observées à 20,15 MHz pour les atomes de carbone  $\text{sp}^3$  des structures 43 et 63.

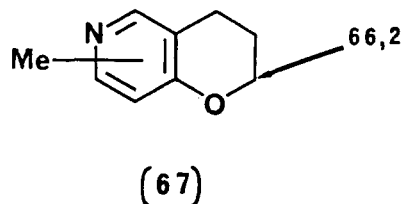
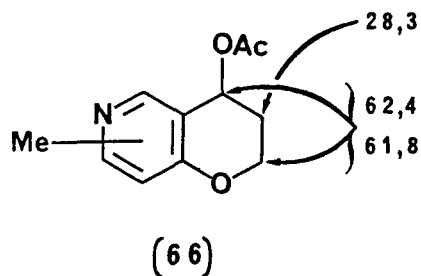
Composé	Structure 43	Structure 63
Carbone	(4 3) <sup>■</sup>	(6 3) <sup>•</sup>
3	21,6	27,7
2	66,9	62,6
		et
4	21,9	62,8

Tableau 5

L'introduction en position-4 du groupement acétoxy se traduit alors par un glissement d'une part vers les champs faibles des signaux correspondants aux carbones-4 et -3 et d'autre part vers les champs forts du signal relatif au carbone-2.

En conséquence, l'étude des 6 signaux observés entre 60 et 70 ppm (66,9 ; 66,2 ; 62,8 ; 62,6 ; 62,4 et 61,8) et des 2 pics notés à 28,3 et 27,7 ppm permet de conclure en la présence de 4 produits différents. Si l'on admet l'existence d'une picoline, il est raisonnable de supposer que les 2 produits accompagnant les dérivés 43 et 63 ont tous deux une structure de picoline respectivement acétoxylée 66 et non acétoxylée 67.

L'étude des signaux observés entre 21 et 22 ppm est beaucoup plus délicate : il est vraisemblable qu'un recouvrement de pics ait lieu rendant de ce fait l'analyse difficile.



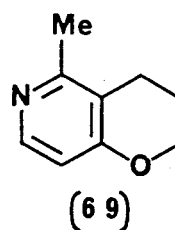
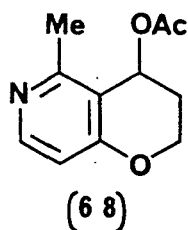
Les 8 déplacements chimiques observés pour les 8 carbones pyridiniques en  $\beta$  de l'azote sont conformes aux valeurs attendues et en particulier ne présentent pas de glissement vers les champs faibles. Les dérivés secondaires 66 et 67 possèdent ainsi une structure d'  $\alpha$ -picoline. Les déplacements chimiques notés pour les autres carbones de l'hétérocycle azoté respectent cette observation et n'appellent pas ici de commentaire particulier.

La distillation fractionnée ne permet pas de séparer les différents constituants ainsi obtenus. La fraction de tête contient les dérivés non acétoxylés 43 et 67 alors que la fraction de queue consiste en un mélange des 2 structures acétoxyées 63 et 66 comme le montre une analyse RMN réalisée respectivement à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone-13.

La comparaison des spectres de RMN du  $^1\text{H}$  des fractions de tête et de queue respectivement avec ceux de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 et de l'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 63 montre que les principales différences observées dans les deux cas se situent au niveau des protons pyridiniques et du signal unique vers 2,4 ppm. Il est alors aisé de remarquer, pour chacune des picolines obtenues, que le  $\text{CH}_3$  latéral est porté par le sommet 5 du noyau de la pyridine ; en effet par soustraction de spectres, on note la disparition du proton H-5 alors que H-7 et H-8 donnent deux doublets légèrement décalés vers les champs forts par rapport aux signaux correspondants de 43 ou de 63.

Les spectres RMN du carbone-13 corroborent ces résultats, on note en particulier un déplacement vers les champs faibles du signal du carbone-5 porteur du groupement méthyle.

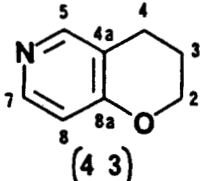
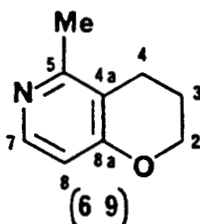
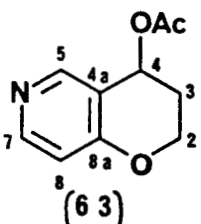

Les picolines obtenues possèdent ainsi les structures 68 et 69.



Les résultats et observations sont consignés dans les tableaux 6 (RMN  $^1\text{H}$ ) et 7 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

Proton(s)	Fraction de tête	Fraction de queue	
	<p>(43)</p>	<p>(69)</p>	
	<p>(63)</p>	<p>(68)</p>	
H-2	:4,17 t J=5,2	: 4,12 t J=5,2 : 4,33 m	: 4,33(confondu):
H-3	:1,98 m	: 1,98(confondu):2,16 m	: 2,16(confondu):
H-4	:2,69 t J=6,4	: 2,57 t J=6,5 : 5,95 t	: 5,96 t
H-5	:8,16 s	: : 8,47 s	: :
H-7	:8,16 d J=5,6	: 8,07 d J=5,6 : 8,30 d J=5,7	: 8,20 d J=5,7
H-8	:6,63 d J=5,6	: 6,54 d J=5,6 : 6,75 d J=5,7	: 6,64 d J=5,7
:CH <sub>3</sub> (acétoxy)	:	: 2,09 s	: 2,11 s
:CH <sub>3</sub> (picoline)	:	: 2,37 s	: 2,42 s

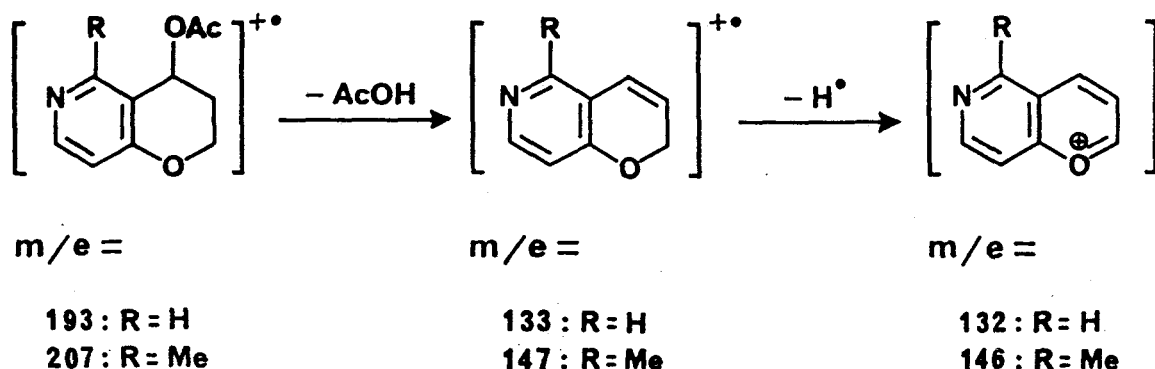
Tableau 6 ( $\delta$ , ppm ; J, Hz ;  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Carbone(s)	Fraction de tête		Fraction de queue	
				
C-2	66,8	66,2	62,5 ou 62,6	61,7 ou 62,3
C-3	21,5	(*)	27,5	28,2
C-4	21,8	(*)	62,6 ou 62,5	62,3 ou 61,7
C-4a	118,6	116,5	117,1	114,1
C-5	150,8	157,7	} 152,3 150,8	159,6
C-7	148,3	146,9		149,7
C-8	111,9	110,3	112,2	110,7
C-8a	161,1	161,2	161,3	161,8
:C=O (acétoxy)			170,0	169,8
:CH <sub>3</sub> (acétoxy)			21,1	} 21,2 21,0
:CH <sub>3</sub> (picoline)		(*)		

:(\*) : ces 3 signaux sont masqués par les pics notés à 21,5 et 21,8 ppm.

Tableau 7 ( δ , ppm ; CDCl<sub>3</sub>, TMS)

L'étude spectrométrique de Masse réalisée sur chacune des deux fractions distillées précédentes confirme cette analyse. La fraction de tête présente en effet les pics moléculaires correspondant aux dérivés 43 ( $m/e = 135$  ; 88,9 %) et 69 ( $m/e = 149$  ; 55,6 %) alors que la fraction de queue met en évidence les pics moléculaires relatifs aux composés acétoxylés 63 ( $m/e = 193$  ; 11,2 %) et 68 ( $m/e = 207$  ; 7,7 %). Dans ce dernier cas, les fragments majoritaires observés pour  $m/e = 133$  (100 %), 132 (76,3 %), 147 (50 %) et 146 (38,8 %) peuvent s'expliquer selon la fragmentation suivante :



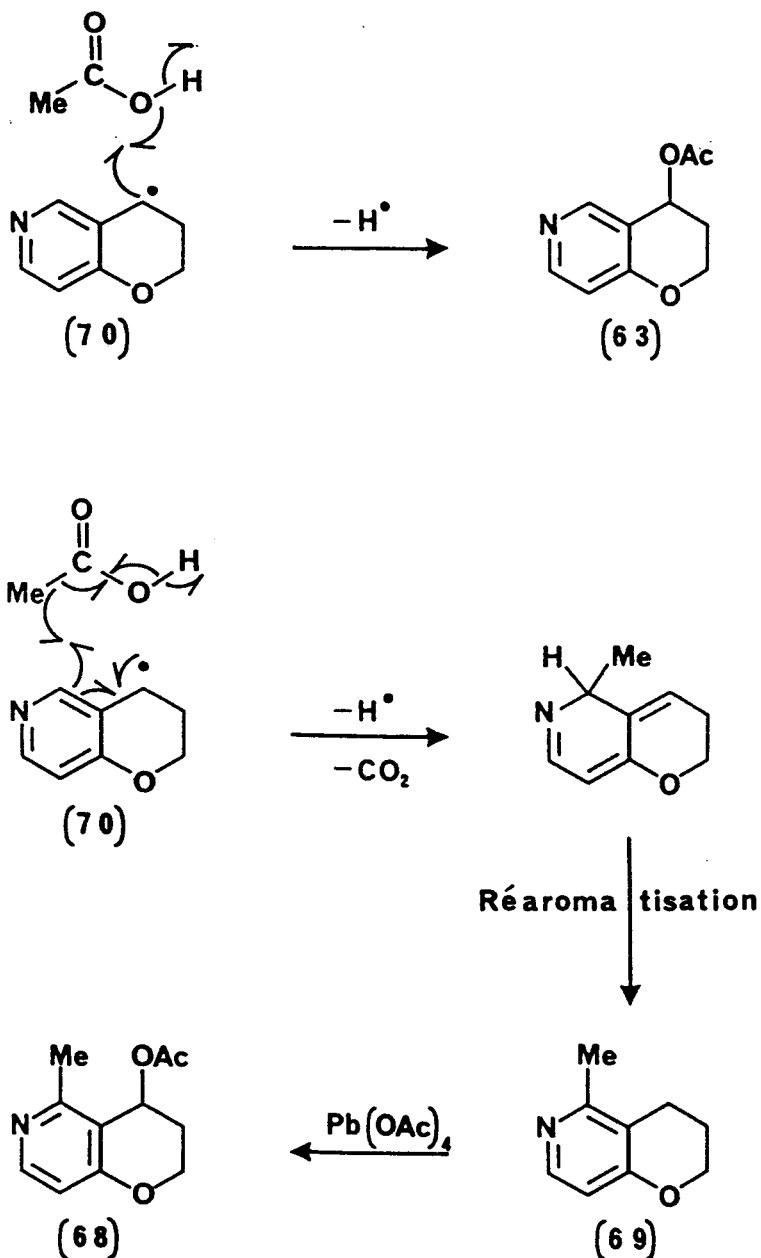
Le problème de l'obtention des picolines 69 et 68 est délicat à élucider, tout au moins en ce qui concerne la régiosélectivité de la méthylation observée.

Si des méthylations nucléaires ont été décrites dans le cas du toluène, elles conduisent à un mélange d'isomères. Quant aux méthylations du cycle pyridinique au moyen du tétracétate de plomb, une seule publication en fait état indiquant que ce sont les sommets situés en  $-\alpha$  et en  $-\gamma$  de l'azote qui sont substitués<sup>110</sup>.

Pour rendre compte des dérivés obtenus dans notre cas, on peut avancer à titre d'hypothèse, un transfert d'électrons affectant le radical de type benzylique 70 initialement formé, qui réagissant sur l'acide acétique peut conduire soit au dérivé acétoxylé en -4 63 soit au dérivé méthylé en -5 69 (schéma 17).

Un tel schéma ne justifie pas pour autant la régiosélectivité observée pour la méthylation du cycle pyridinique puisqu'on pourrait envisager une autre forme mésomère du radical benzylique 70 conduisant à une

substitution en -7. Toutefois si l'on admet que le transfert circulaire précédent s'effectue au sein d'une paire de radicaux libres, on peut rendre compte d'une méthylation sélective en position-5.



**Schéma 17**

Du fait de la complexité de la réaction et faute de ne pouvoir séparer commodément les produits résultants, nous avons abandonné cette voie ; en particulier, voyant que les fonctionnalisations du type radicalaire risquaient de s'accompagner de substitution au niveau de la pyridine, nous nous sommes attachés à fonctionnaliser la position-4 de la

2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 par une voie différente de celles évoquées précédemment.

II. OXYDATION PAR L'ACIDE CHROMIQUE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE :

Une publication relativement récente de EISENBRAUN et Collaborateurs<sup>(111)</sup> montre que les tétralines sont aisément oxydées en  $\alpha$ -tétralones par l'acide chromique. Il est à noter que l'obtention de l' $\alpha$ -tétralone elle-même, au départ de la tétraline<sup>(112)</sup>, par ce même agent d'oxydation est connue depuis 1946. L'acide chromique permet d'oxyder entre autres les chaînes latérales de composés aromatiques<sup>(113)</sup>.

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été établi de manière absolue. On admet généralement que l'oxydation débute par l'arrachement d'un ion hydrure ou d'un radical hydrogène porté par le carbone benzylique. On observe un hybride de résonance 71 entre un complexe Cr<sup>V</sup>-radical benzylique et un complexe Cr<sup>IV</sup>-carbocation benzylique (schéma 18). L'alcool 72 obtenu conduit ensuite à la cétone 73 ; cette étape correspond à l'oxydation classique des alcools en dérivés carbonylés par l'acide chromique.

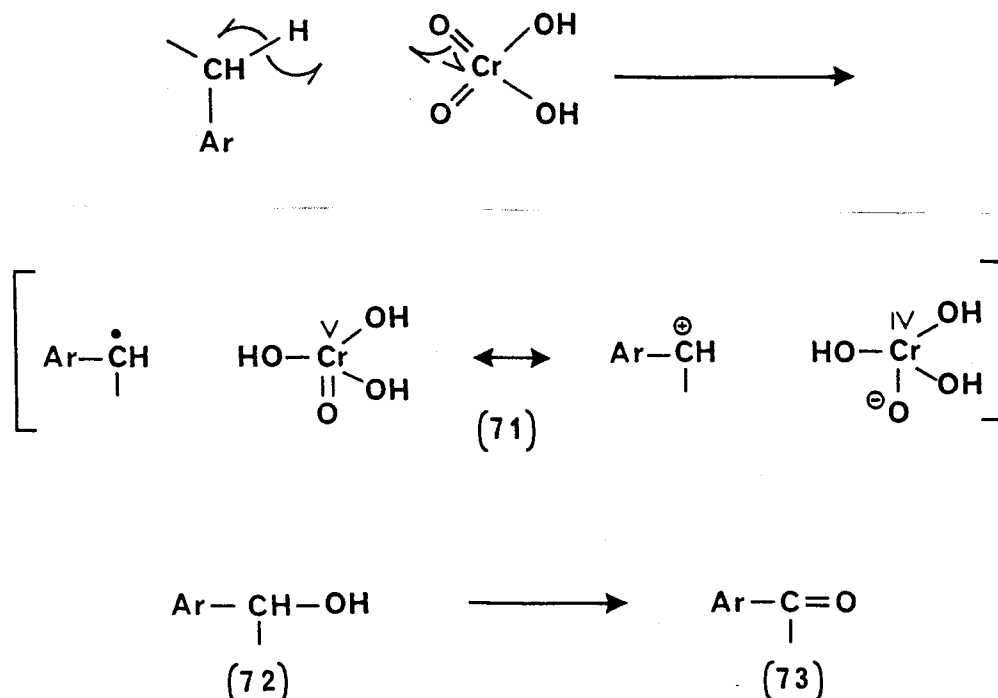
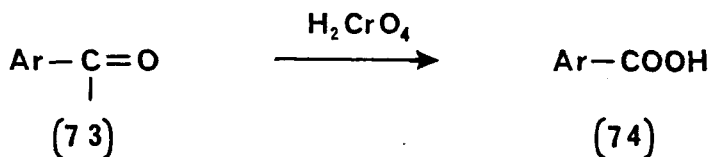


Schéma 18

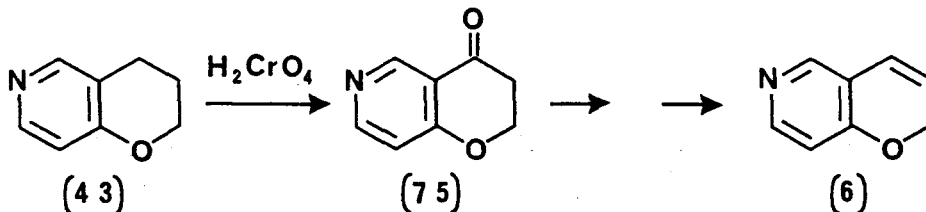


Une oxydation plus poussée de 73 fournit l'acide 74 correspondant.



Les conditions expérimentales utilisées par EISENBRAUN et Collaborateurs<sup>(111,114)</sup> sont très intéressantes : l'oxydation par deux équivalents d'acide chromique est conduite à température ambiante, ne nécessite que 2 heures de réaction et peut être suivie par CPV. Les  $\alpha$ -tétralones ainsi obtenues sont extraites à l'éther puis purifiées par distillation.

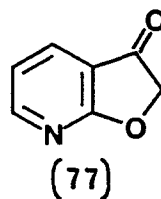
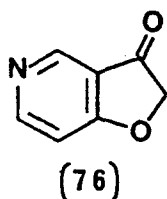
Nous avons modifié ce procédé pour pouvoir l'appliquer au dérivé pyridinique 43 dans le but d'obtenir 75, intermédiaire possible de la synthèse de la structure fondamentale 6.



En particulier, de façon à obtenir une bonne conversion en aza-6-chromanone-4 75, il s'avère nécessaire de conduire la réaction à température relativement basse. C'est ainsi que le rendement atteint 47 % en cétone recristallisée lorsque l'oxydation est réalisée à 5°C pendant 3 jours en présence de 6 équivalents d'agent oxydant au sein de l'acide acétique. Malgré l'excès d'acide chromique utilisé, on récupère une certaine quantité (de 20 à 25 %) de la dihydropyranopyridine initiale inaltérée ; toutefois l'utilisation de conditions plus sévères ne permettent pas d'améliorer le rendement : celui-ci tombe à 15 % lorsque, dans les conditions précédentes, la réaction est conduite à température ambiante. On note, par ailleurs, dans ce cas précis, la disparition totale du composé de départ 43. Il est possible que le rendement médiocre alors observé s'explique par une oxydation plus poussée conduisant à un dérivé d'acide nicotinique.

Il est également vraisemblable qu'une cause du rendement limité de cette étape d'oxydation réside dans la facilité avec laquelle cette cétone peut se crotoniser, en particulier, lors du traitement du milieu réactionnel (retour en milieu neutre par addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium) ou lors de la recristallisation.

A cet effet, on notera que l'aza-6 chromanone-4 75 ainsi obtenue constitue le premier exemple d'hétérocycles condensés non substitués dans lesquels on trouve une structure dihydropyranone-4 accolée à un cycle pyridinique. La sensibilité à l'autocondensation de son homologue inférieur, l'aza-5 coumaranone-3 76 avait déjà été notée<sup>(52,115)</sup> puisque cette dernière n'a pu être isolée qu'à l'état de bromhydrate ; par contre l'aza-7 coumaranone-3 77, qui correspond à un mode d'accolement des deux cycles du type (2,3-b), peut être isolée à l'état de base libre<sup>(50,116)</sup>.



Ces deux cétones sont particulièrement sensibles à l'action des bases ; or elles possèdent une fonction basique : l'azote pyridinique dont la basicité s'accroît considérablement lorsqu'on passe d'un éther d'hydroxy-2 pyridine à un éther d'hydroxy-4 pyridine. A titre de comparaison, les méthoxy-2 et -4 pyridines présentent les  $pK_b$  respectifs de 10,72 et 7,38<sup>(117)</sup> ; on conçoit donc que la 4H-dihydro-2,3-pyranno(3,2-c)pyridine-one-4 75 qui s'apparente au dérivé 76 puisse donner lieu à une autocondensation aisée.

La structure du composé 75 a été confirmée par l'étude spectrographique IR ( $\nu_{C=O}$  à  $1700\text{ cm}^{-1}$ ) et de RMN. L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton montre en particulier un déblindage de l'ensemble des protons dû à l'introduction de la fonction carbonyle. Le tableau 8 rassemble d'une part les valeurs des déplacements chimiques observés en RMN  $^{13}\text{C}$  pour l'aza-6 chromanone-4 75 et la chromanone-4 78 et d'autre part les valeurs théoriques calculées selon la méthode des incréments pour le dérivé 75.

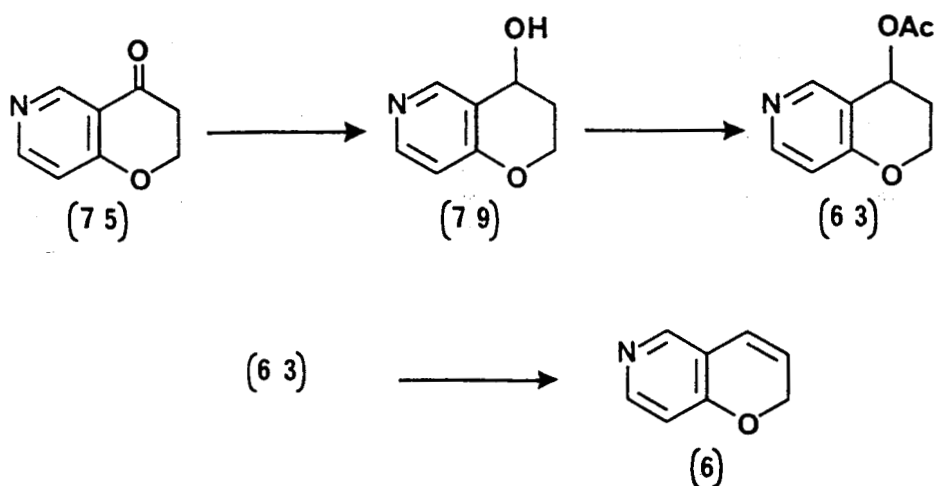
Structure	(75)	$\delta$ calculés*	(78)
Carbone			
C-2	67,4		67,0
C-3	37,5		37,8
C-4	190,3		191,5
C-4a	117,5	119,8	
C-5	150,0	157,3	117,8
C-6			121,3
C-7		155,3	158,9
C-8	112,9	113,2	135,9
C-8a	167,1	166,7	161,9

\* Modèle utilisé : méthoxy-4 pyridine - formyl-3 pyridine<sup>(87)</sup>.

Tableau 8

III. ACETOXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE :

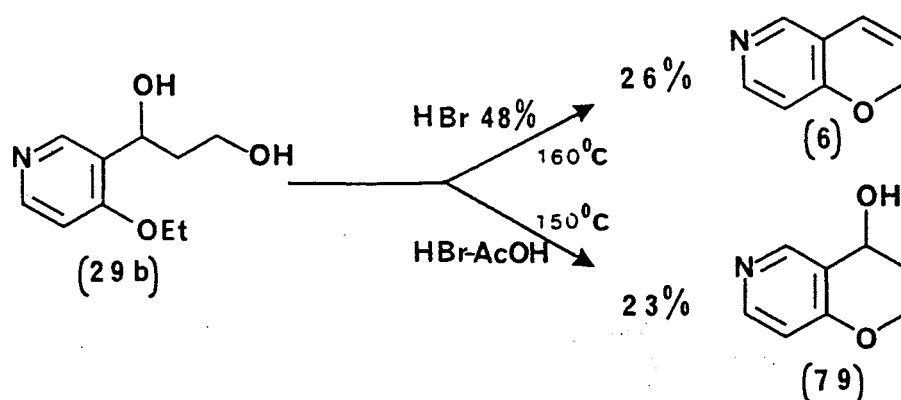
Pour obtenir l'hétérocycle fondamental 6, une suite de transformations classiques peut être réalisée au départ de 75.



Nous donnerons tout d'abord la synthèse du dérivé acétoxylé 63 puis exposerons ensuite la pyrolyse de ce dernier.

La réduction de la cétone 75, en solution diluée dans l'éther anhydre, par  $\text{LiAlH}_4$  en léger excès fournit l'alcool attendu 79 avec un rendement de 65 % en produit recristallisé.

Les caractéristiques du spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'alcool précédent sont en accord avec celles qui avaient été décrites lors d'une étude antérieure<sup>(53)</sup> au cours de laquelle l'aza-6 chromanol-4 79 avait été obtenu selon le schéma 19 et isolé par chromatographie sous forme d'huile.



**Schéma 19**<sup>53</sup>

Le traitement du glycol 29b par l'acide bromhydrique aqueux à 48 % fournit la structure fondamentale 6, par contre lorsque le composé 29b est traité par une solution acétique d'acide bromhydrique on obtient non pas la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 mais l'hydroxy-4 dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 79<sup>(53)</sup>.

Par acétylation, en présence de pyridine, l'aza-6 chromanol-4 79 est transformé en acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 63 avec un rendement de 92 %. Les caractéristiques spectrales de ce composé, discutées précédemment lors de l'oxydation de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 au moyen du tétracétate de plomb, sont détaillées en partie expérimentale.

#### IV. 2H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE :

La décomposition thermique de l'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 63 constitue l'ultime étape de la synthèse envisagée.

##### 1. SYNTHESE :

Si la pyrolyse des acétates dérivés des cétones 77 et 76 précédemment évoquées a pu être réalisée par lente distillation sous un vide de 140 à 200 torr pour conduire aux furo(2,3-b) et (3,2-c)pyridines<sup>(116,115)</sup>, ces conditions sont inopérantes dans le cas présent. La structure que nous voulons créer ne possède pas au niveau du cycle oxygéné l'aromaticité des furopyridines précédentes de sorte que l'élimination demande à être conduite à température plus élevée. Effectivement, la distillation sous la pression atmosphérique s'accompagne de la décomposition souhaitée ; l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du pyrolysate montre qu'il contient 1/3 de 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 et 2/3 d'acétate correspondant 63.

Nous avons donc été amenés à effectuer la pyrolyse à température encore plus élevée en opérant la réaction d'élimination dans un tube garni d'anneaux de verre, chauffé électriquement et balayé par un courant d'azote, l'acétate étant ajouté goutte à goutte en solution dans le benzène de manière à réduire les risques de polymérisation. Les résultats observés en opérant à diverses températures sont consignés sur le tableau 9.

La 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 est ainsi obtenue avec un rendement de 73 % à condition d'opérer la pyrolyse à une température de l'ordre de 350-370°C.

Par ailleurs, on notera que la mise au point du mode opératoire de cette étape de pyrolyse (voir partie expérimentale) a permis à notre laboratoire<sup>(56)</sup> de réaliser la synthèse d'un autre hétérocycle fondamental dans la série des pyranno-pyridines : la 2H-pyranno(3,2-b)pyridine 27 (schéma 9 de la page 23).

Température de la pyrolyse (°C)	Rendement en 6 isolé (%)	Observations
320-350	55 <sup>a</sup>	Pyrolyse incomplète : le pyrolysats brut renferme environ 20% d'acétate 63
350-370	73 <sup>b</sup>	Pyrolyse totale
370-390	40 <sup>c</sup>	Pyrolyse totale avec résinification importante

a. Rendement en produit distillé mais souillé d'acétate non pyrolysé.  
 b. Rendement en produit distillé.  
 c. Rendement en produit brut.

Tableau 9

## 2. ETUDE STRUCTURALE :

La spectroscopie Infrarouge et la spectrométrie de Masse sont détaillées en partie expérimentale et n'appellent pas de commentaire particulier.

L'étude spectrographique de RMN du proton (<sup>1</sup>H) et du carbone-13 (<sup>13</sup>C) a été réalisée pour plusieurs fréquences : 60 et 400 MHz, 15 et 100 MHz respectivement.

### RMN <sup>1</sup>H :

Les données spectrales sont consignées dans le tableau 10. Le spectre enregistré à 400 MHz (figure 6) confirme celui obtenu à 60 MHz et l'étude préalablement réalisée<sup>(53)</sup>. Comparativement aux protons pyridiniques, les noyaux <sup>1</sup>H du cycle oxygéné sont bien résolus : les

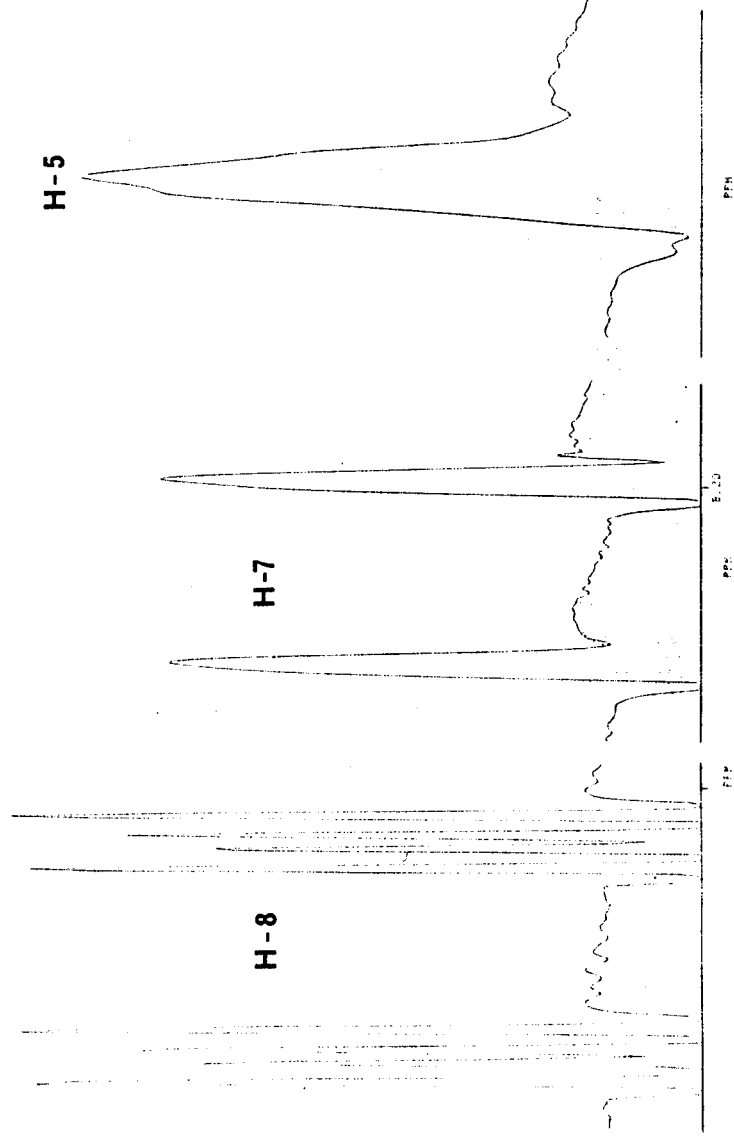
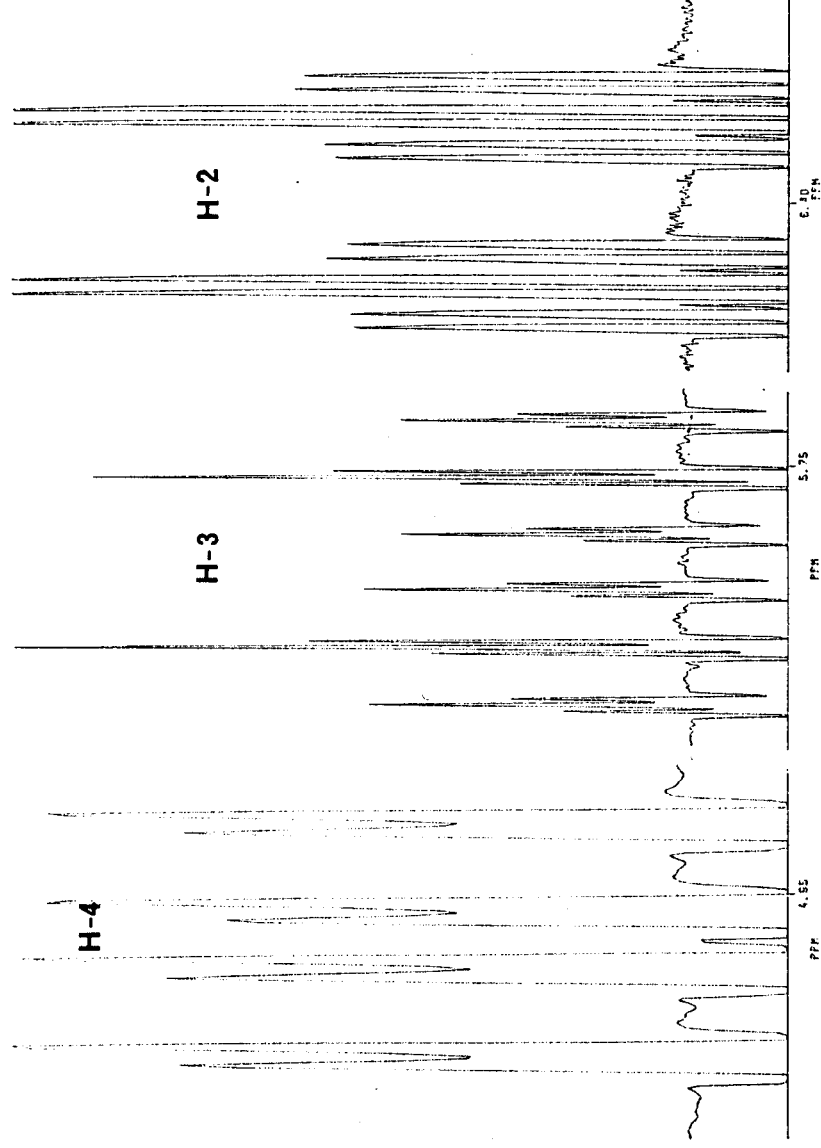
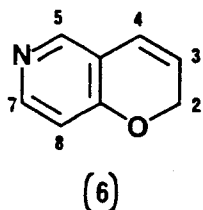


Figure 6 : Spectre <sup>1</sup>H de 1a 2H-pyranno(3,2-c)pyridine.

déplacements chimiques et couplages observés correspondent bien à un enchaînement du type  $\alpha$ -pyrannique. En plus des couplages du type éthylénique (10,0 Hz) et allylique (2,0 Hz), on observe de petits couplages : 0,45 Hz pour H-2 (couplé vraisemblablement avec H-5), 0,35 Hz pour H-3 (couplages de même valeur avec H-5 et H-7) et 0,85 Hz pour H-4 (couplage longue distance  $^5J$  avec H-8 observable également à 60 MHz).



( $\delta$ , ppm ;  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Proton(s)	Etude à 60 MHz			Etude à 400 MHz		
H-2	4,88	dd	$J_{2,3}=3,4\text{Hz}$ $J_{2,4}=2,0\text{Hz}$	4,95	ddd	$J_{2,3}=3,35\text{Hz}$ $J_{2,4}=2,05\text{Hz}$ $J_{2,5}=0,45\text{Hz}$
H-3	5,69	dt	$J_{3,4}=10,2\text{Hz}$ $J_{3,2}=3,4\text{Hz}$	5,76	dt	$J_{3,4}=10,05\text{Hz}$ $J_{3,2}=3,35\text{Hz}$ $J_{3,5}=J_{3,7}=0,35\text{Hz}$
H-4	6,35	dtd	$J_{4,3}=10,2\text{Hz}$ $J_{4,2}=2,0\text{Hz}$ $J_{4,8}=0,8\text{Hz}$	6,40	dtd	$J_{4,3}=10,05\text{Hz}$ $J_{4,2}=2,05\text{Hz}$ $J_{4,8}=0,85\text{Hz}$
H-5	8,07	s		8,08	s *	
H-7	8,21	d	$J_{7,8}=5,6\text{Hz}$	8,21	d	$J_{7,8}=5,55\text{Hz}$
H-8	6,61	d *	$J_{8,7}=5,6\text{Hz}$	6,63	ddd	$J_{8,7}=5,55\text{Hz}$ $J_{8,4}=0,85\text{Hz}$ $J_{8,5}=0,50\text{Hz}$
* signal élargi						

Tableau 10



Parmi les protons pyridiniques, seul H-8 donne un signal bien résolu sous forme d'un double doublet de doublets : couplage avec H-7 (5,55 Hz), avec H-4 (0,85 Hz) et avec H-5 (0,50 Hz, valeur déjà notée lors de l'étude de la structure dihydro **43** correspondante). Par ailleurs, la structure d'une pyridine-3,4 disubstituée est également confirmée ; le fort déblindage (8,21 et 8,08 ppm) observé pour deux de ces protons montre qu'il s'agit des protons en  $\alpha$  de l'azote. L'un d'eux donne lieu à un singulet tandis que le second présente un couplage de 5,55 Hz avec le troisième : c'est là l'ordre de grandeur habituel entre protons en  $\alpha$  et  $\beta$  de la pyridine<sup>(79)</sup>.

### RMN $^{13}\text{C}$ :

Le spectre obtenu à 100 MHz est reproduit en figure 7 ; les données spectrales sont consignées dans le tableau 11.

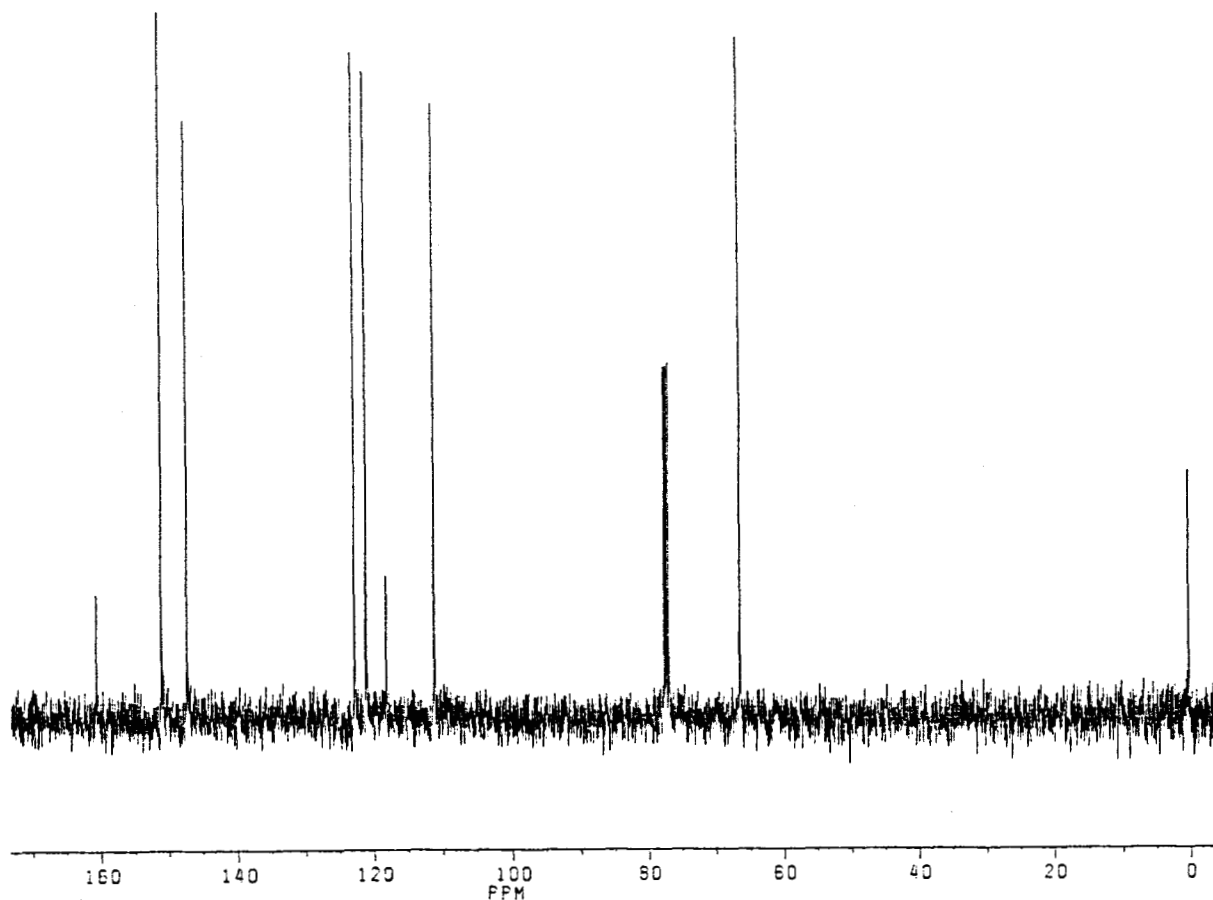
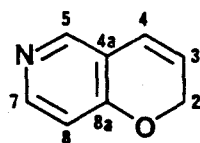


Figure 7 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine.



( $\delta$ , ppm ;  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

(6)

Carbone(s)	Etude à 20MHz	Etude à 100MHz
C-2	66,3	66,3
C-3	} 121,0	122,5
C-4		120,9
C-4a	118,1	118,0
C-5	} 147,2	147,1
C-7		150,9
C-8	111,1	111,0
C-8a	160,5	160,4

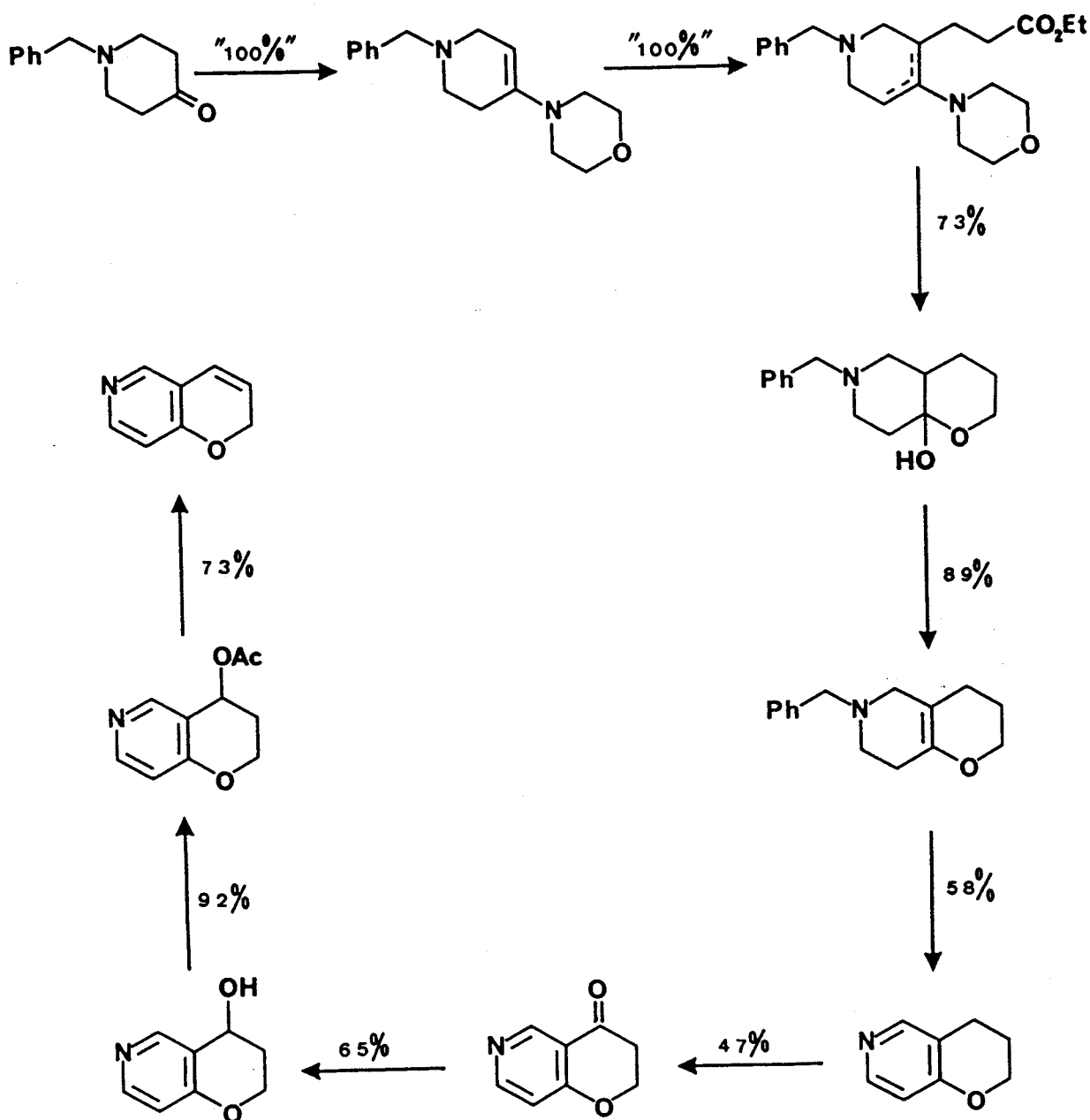
Tableau 11

Les attributions ont été faites en se basant sur les valeurs décrites dans la littérature<sup>(81)</sup> ou par comparaison avec la structure dihydro 43 et en tenant compte des intensités relatives des signaux ; on doit en effet s'attendre à ce que les atomes de carbone quaternaires, tel C-8a, donnent lieu aux signaux les moins intenses du spectre.

Afin de lever l'ambiguïté de l'attribution des déplacements chimiques relatifs aux carbones-3 et -4 du cycle oxygéné d'une part et aux carbones-5 et -7 du noyau pyridinique d'autre part, nous avons irradié successivement chacun des atomes d'hydrogène correspondants et étudié leur influence sur le spectre couplé  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ . C'est ainsi que l'irradiation sélective des protons-3, -4, -5 et -7 affectent respectivement les signaux observés à 122,5 ppm, 120,9 ppm, 147,1 ppm et 150,9 ppm. Toutes ces observations confirment l'existence de la structure fondamentale 6.

CONCLUSION :

En conclusion, cette nouvelle synthèse de la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine (schéma synoptique 20) présente l'avantage de se faire à partir d'un produit commercial, la N-benzylpipéridinone-4, alors que la synthèse précédemment réalisée se faisait au départ de l'acide chloro-4 nicotinique d'accès malaisé<sup>(53)</sup>.



**Schéma 20**

De plus, cette nouvelle voie d'accès est particulièrement intéressante pour préparer l'aza-6 chromanne. On soulignera l'intérêt de l'oxydation chromique qui a été utilisée pour fonctionnaliser ce dernier dans la mesure où la réactivité juxtanucléaire d'une alkyl-3 pyridine est moins prononcée que celle des alkyl-2 ou -4 pyridines<sup>(118,119)</sup>.

En particulier, on notera que la méthyl-2 pyridine (10 %) et les méthyl-2 et -4 quinoléines (59 et 84 %) sont oxydées en aldéhyde correspondant au moyen de l'anhydride benzèneséléninique alors que la méthyl-3 pyridine ne subit aucune modification dans ces conditions<sup>(120,121)</sup>.

De manière générale, cette fonctionnalisation délicate des structures dihydropyrannopyridines rend malaisé l'accès aux structures fondamentales qui restent très peu représentées comme on peut le constater à la lecture d'une compilation récente effectuée par des auteurs russes dans ce domaine<sup>(122)</sup>.

# Première partie expérimentale.

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

Les spectres Infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide et éventuellement en solution dans  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CCl}_4$ .

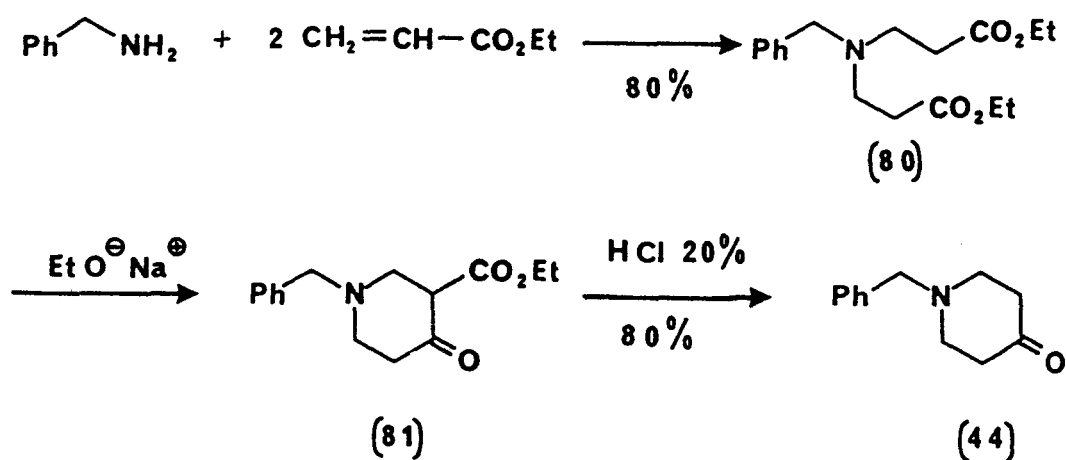
Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur des appareils BRUKER WP 60 (RMN  $^1\text{H}$ , 60 MHz) et WP 80 (RMN  $^1\text{H}$ , 80 MHz ; RMN  $^{13}\text{C}$ , 20 MHz). Les spectres haute-résolution ont été réalisés par le service de RMN du Centre Commun de Mesure sur un spectromètre BRUKER A.M. 400WB ( $^1\text{H}$ , 400 MHz ;  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz). Le solvant utilisé a toujours été le chloroforme deutérié contenant du tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet dédoublé..., m = multiplet.

Le service de Spectrométrie de Masse du Centre Commun de Mesure a réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10.

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

SYNTHESE DE LA BENZYL-1 PIPERIDINONE-4 44 :

Bien que la benzyl-1 piperidinone-4 soit commerciale, elle a été préparée par hydrolyse et décarboxylation du produit de cyclisation selon Dieckmann de la N,N-di(β-carbéthoxyéthyl)benzylamine 80, elle même obtenue par condensation de deux moles d'acrylate d'éthyle sur une mole de benzylamine. De nombreux procédés sont décrits dans la littérature<sup>(123-130)</sup>.



1. N,N-di(β-carbéthoxyéthyl)benzylamine 80 :

Nous avons retenu la méthode de GROB et BRENNEISEN<sup>(125)</sup> pour la synthèse de ce diester.

A 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 400 g (430 cm<sup>3</sup>, 4 mol) d'acrylate d'éthyle en solution dans 500 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu à un mélange de 214 g (220 cm<sup>3</sup>, 2 mol) de benzylamine et de 500 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant une quinzaine de jours. Après évaporation du solvant, on distille le résidu sous pression réduite, ce qui conduit à 490 g (rendement de 80 %) de N,N-di(β-carbéthoxyéthyl)benzylamine.

Eb = 148°C/0,2 torr ; littérature : Eb = 145-148°C/0,05 torr<sup>(125)</sup>,  
Eb = 181-183°C/2 torr<sup>(131)</sup>, Eb = 165-172°C/1 torr.<sup>(132)</sup>.

n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4925 ; littérature : n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4932<sup>(125)</sup>, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4942<sup>(131)</sup>, n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4941<sup>(132)</sup>.

Spectre IR (film liquide) :  $\nu, \text{cm}^{-1}$  ; 1730 (C=O ester).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,20 (t, 6H,  $\text{CH}_3$  ester) ; 2,65 (m, 8H, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CO}_2$ -) ; 3,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzylique) ; 4,11 (q, 4H,  $\text{CH}_2$  ester) ; 7,32 (s, 5H, protons aromatiques).

## 2. Benzyl-1 pipéridinone-4 44 :

Nous avons opéré selon le procédé de MOROSAWA<sup>(127)</sup> la cyclisation du diester 80 en  $\beta$ -cétoester 81 dont l'hydrolyse suivie de décarboxylation du  $\beta$ -cétoacide résultant fournit la cétone hétérocyclique attendue.

Dans un réacteur sec de deux litres muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant avec tube de garde à  $\text{CaCl}_2$ , on réalise une suspension de 15 g de sodium en poudre dans  $200 \text{ cm}^3$  de xylène anhydre, puis on ajoute, goutte à goutte, une solution de  $34 \text{ cm}^3$  d'alcool éthylique absolu dans  $350 \text{ cm}^3$  de benzène anhydre, tout en agitant. Une fois l'addition terminée, on porte le mélange réactionnel à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on ajoute en moins de 10 minutes, tout en agitant vigoureusement, 200 g de N,N-di( $\beta$ -carbéthoxyéthyl)benzylamine dissoute dans  $300 \text{ cm}^3$  de benzène sec. Au bout de 20 à 30 minutes, la solution se prend en masse et ne peut plus être agitée ; on l'abandonne alors pendant une nuit.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures puis refroidi convenablement par un bain de glace. On ajoute alors, lentement et avec précautions,  $200 \text{ cm}^3$  d' $\text{H}_2\text{O}$  et  $200 \text{ cm}^3$  d'HCl concentré. Le chlorhydrate de benzyl-1 carbéthoxy-3 pipéridinone-4 ainsi précipité est filtré et lavé par  $100 \text{ cm}^3$  d'une solution d'HCl à 20 %. On extrait la phase organique par  $350 \text{ cm}^3$  d'HCl à 20 %. Le mélange du chlorhydrate et des différentes phases aqueuses est porté à reflux pendant plusieurs heures jusqu'à décarboxylation totale du  $\beta$ -cétoacide (mise en évidence par une réaction négative avec  $\text{FeCl}_3$ ). Après refroidissement, on ajoute par petites quantités du carbonate de sodium jusqu'à pH franchement basique. On extrait au benzène et sèche sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le solvant est chassé sous vide, par distillation sous pression réduite on obtient 98 g (rendement de 80 %) de benzyl-1 pipéridinone-4.



Eb = 118-121°C/1 torr ; littérature : Eb = 157-158°C/11 torr<sup>(125)</sup>, Eb = 143-145°C/5 torr<sup>(127)</sup>, Eb = 107-108°C/0,2 torr<sup>(128)</sup>, Eb = 114-117°C/0,3 torr<sup>(126)</sup>, Eb = 114-116°C/0,3 torr<sup>(123)</sup>.

$n_D^{20} = 1,5402$  ; littérature :  $n_D^{25} = 1,5369$ <sup>(125)</sup>,  $n_D^{23} = 1,5374$ <sup>(123)</sup>.

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , 1720 (C=O).

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,56 (m, 2 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), 8H, >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-) ; 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub> benzylique) ; 7,34 (s, 5H, protons aromatiques) ; en accord avec la littérature<sup>(133)</sup>.

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 41,2 ( >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-) ; 52,8 (>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-) ; 61,8 ( >N-CH<sub>2</sub>-Ph) ; 127,2 : 128,3 : 128,8 (CH aromatiques) ; 138,1 (C substitué aromatique) ; 208,6 (C=O) ; en accord avec la littérature<sup>(134)</sup> et avec les déplacements chimiques attribués pour la méthyl-1 pipéridinone-4<sup>(133-137)</sup>.

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 189 (51,5 %), M<sup>+</sup>+1 = 190 (7,5 %), M<sup>+</sup>-1 = 188 (25,9 %), 146 (10,4 %), 118 (10,9 %), 112 (51,9 %), 98 (44,2 %), 92 (61,1 %), 91 (100 %), 65 (25,0 %), 56 (21,6 %).

MORPHOLINO-ENAMINE DE LA BENZYL-1 PIPERIDINONE-4 OU  
(BENZYL-1 TETRAHYDRO-1,2,3,6 PYRIDYL-4)-4 MORPHOLINE 45 :

Cette énamine a été préparée selon la méthode générale de STORK<sup>(18)</sup>.

Dans un ballon d'un litre muni d'un séparateur d'eau de type Dean et Stark et d'un réfrigérant, on introduit 94,5 g (0,5 mol) de benzyl-1 pipéridinone-4 fraîchement distillée et 87 g (87 cm<sup>3</sup>, 1 mol) de morpholine puis on ajoute 400 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On porte le mélange à reflux pour éliminer azéotropiquement l'eau formée par la réaction ; cette opération nécessite de 10 à 12 heures de douce ébullition. Le solvant et l'excès de morpholine sont chassés sous vide ; par distillation fractionnée sous pression réduite on obtient 102 g (rendement de 85 %) de l'énamine de la

morpholine et de la benzyl-1 pipéridinone-4. La fraction de tête peut être recyclée lors d'une nouvelle préparation d'énamine, ce qui permet une transformation quantitative de la cétone en son énamine.

Eb = 154-157°C/0,2 torr ; littérature : Eb = 175°C/0,5 torr<sup>(138)</sup>, Eb = 146-147°C/0,1 torr<sup>(77)</sup>.

$n_D^{20} = 1,5649$ .

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1665 (C=C).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,2 (massif complexe, 2H,  $\text{>N-C(=C)-CH}_2$ ) ; 2,4-2,9 (massif complexe, 6H,  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$  et  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=C)-}$ ) ; 3,05 (massif complexe, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{-CH=C}$ ) ; 3,5-3,85 (m, 4H,  $\text{-CH}_2\text{-O-}$ ) ; 3,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzylique) ; 4,55 (t faiblement résolu, 1H,  $\text{>N-C=CH}$ ) ; 7,35 (s, 5H, protons aromatiques).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 27,5 ( $\text{>N-C(=C)-CH}_2\text{-}$ ) ; 47,9 ( $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ) ; 49,7 et 52,6 ( $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=C)-}$  et  $\text{>N-CH}_2\text{-CH=C}$ ) ; 62,6 ( $\text{CH}_2$  benzylique) ; 66,8 ( $\text{-CH}_2\text{-O-}$ ) ; 97,4 ( $\text{>N-C=CH-}$ ) ; 126,9 : 128,1 : 129,0 (CH aromatiques) ; 138,5 (C substitué aromatique) ; 143,8 ( $\text{>N-C=CH-}$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 258$  (36,3 %),  $M^{+\cdot}+1 = 259$  (4,6 %),  $M^{+\cdot}-1 = 257$  (100 %), 172 (75,5 %), 167 (33,4 %), 91 (58,3 %), 65 (8,9 %).

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

Calc. % : C 74,39 ; H 8,58 ; N 10,85

Tr. % : C 74,23 ; H 8,62 ; N 10,89.

(BENZYL-1 CARBETHOXYETHYL-3 TETRAHYDRO-1,2,3,6 PYRIDYL-4)-4 MORPHOLINE 46 :

Nous avons appliqué les méthodes générales de STORK<sup>(18)</sup>, ETHEREDGE<sup>(139)</sup> et BOROWITZ<sup>(67,68)</sup> à la synthèse de cet ester particulier.

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec un tube de garde à  $\text{CaCl}_2$ , on introduit 118 g (0,457 mol) d'énamine précédente, 50,3 g d'acrylate d'éthyle ( $54,3 \text{ cm}^3$ , 0,503 mol, 10 % en excès) et  $250 \text{ cm}^3$  d'alcool absolu. On porte le mélange à reflux pendant 20 heures puis chasse sous vide le solvant. Par distillation fractionnée sous pression réduite on obtient 140 g (0,391 mol, rendement de 85 %) du composé attendu. La fraction de tête peut être recyclée lors d'une nouvelle préparation ; ce qui permet d'obtenir un rendement quantitatif pour cette étape d'alcoylation.

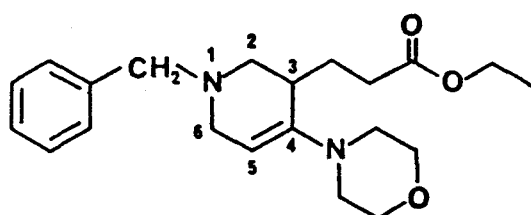
$E_b = 189-196^\circ\text{C}/0,2 \text{ torr}$ .

$n_D^{20} = 1,5356$ .

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1735 (C=O ester), 1650 (C=C énamine).

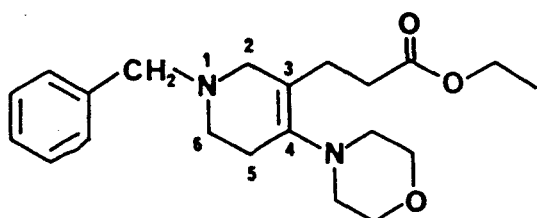
Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,26 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  ester) ; 1,7-3,2 (massif complexe, 13,35 H, autres protons) ; 3,5-3,9 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ) ; 3,58 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzylique) ; 4,11 (q, 2H,  $\text{CH}_2$  ester) ; 4,65 (t, 0,65H,  $>\text{N}-\text{C}=\text{CH}-$ ) ; 7,35 (s, 5H, protons aromatiques).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  attribués pour chacune des 2 structures isomères :



(46 a)

$\delta$ , ppm ; 14,3 ( $-\text{CH}_3$ , ester) ; 27,4 : 31,6 : 34,3 ( $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ ) ; 48,9 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 53,2 : 53,9 (C-2 et C-6 en  $\alpha$  de l'azote pipéridinique) ; 60,0 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$  ester) ; 62,5 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ) ; 67,0 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 100,1 (C-5) ; 138,8 (C substitué aromatique) ; 147,8 (C-4) ; 173,7 ( $-\text{CO}_2$ -ester).



(46 b)

$\delta$ , ppm ; 14,3 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , ester) ; 22,3 : 25,1 : 33,3 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2-$  et  $\underline{\text{C}}-5$ ) ; 50,6 ( $\text{>N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ) ; 50,3 : 55,6 ( $\underline{\text{C}}-2$  et  $\underline{\text{C}}-6$  en  $\alpha$  de l'azote pipéridinique) ; 60,0 ( $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$  ester) ; 62,5 ( $\text{>N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{PH}$ ) ; 67,3 ( $\text{>N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-$ ) ; 125,3 ( $\underline{\text{C}}-3$ ) ; 138,2 ( $\underline{\text{C}}$  substitué aromatique) ; 140,5 ( $\underline{\text{C}}-4$ ) ; 173,4 ( $-\underline{\text{C}}\text{O}_2$ -ester).

Par ailleurs plusieurs signaux observés à 127,0 ; 128,2 ; 128,9 et 129,1 ppm correspondent aux  $\underline{\text{C}}\text{H}$  aromatiques des structures 46a et 46b.

Spectre de Masse :  $\text{M}^+ = 358$  (2,1 %),  $\text{M}^+-1 = 357$  (4,2 %), 202 (22 %), 91 (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

Calc. % : C 70,36 ; H 8,43 ; N 7,81

Tr. % : C 69,89 ; H 8,42 ; N 7,71.

PHENYLMETHYL-6 HYDROXY-8a 2H-OCTAHYDRO-3,4,4a,5,6,7,8,8a PYRANNO(3,2-c)  
PYRIDINE 48 :

Dans un réacteur sec d'un litre muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec un tube de garde à  $\text{CaCl}_2$  et d'une ampoule à brome, on place 9,1 g (0,24 mol) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 250  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. Puis on ajoute goutte à goutte, tout en refroidissant et agitant, 86 g (0,24 mol) d'énamine-ester 46 en solution dans 250  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. On chauffe ensuite à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on détruit l'excès d'hydrure par addition lente d'une solution de 31  $\text{cm}^3$  d'éthanol dans 75  $\text{cm}^3$  d'éther. Au mélange on ajoute ensuite goutte à goutte 375  $\text{cm}^3$  d'acide sulfurique dilué (20 %). La phase aqueuse est décantée, filtrée puis chauffée à 60°C pendant 4 heures pour observer l'hydrolyse du produit de la réaction (on remarque alors un changement de coloration de la solution : grise  $\rightarrow$  jaune). Le mélange est refroidi puis neutralisé par addition lente d'une solution saturée en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . On extrait soigneusement au chloroforme (200  $\text{cm}^3$  puis 3x100  $\text{cm}^3$ ). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée sur célite puis évaporée sous vide. Le solide brut ainsi obtenu est recristallisé dans le benzène.

On obtient alors 43,3 g (73 %) du composé attendu.

F = 108-114°C ; F = 124°C (éter)

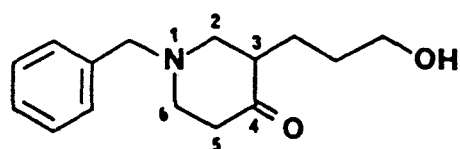
Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3380 (O-H lié).

Spectre IR (0,181M dans  $\text{CHCl}_3$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , 3585 (O-H libre), 1711 (C=O).

Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ , cellule NaCl à épaisseur variable : 0,07M (1mm) ; 0,014M (5mm)) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3590 (O-H libre), 3400 (O-H lié inter.), 1718 (C=O).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1-4,3 (massifs complexes, autres protons) ; 2,7-3,5 (OH affecté par dilution) ; 3,54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzylique) ; 7,34 (s, 5H, protons aromatiques).

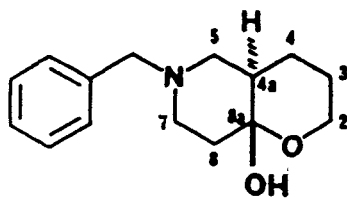
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  attribués pour chacune des 3 structures isomères :



en faible quantité

(47)

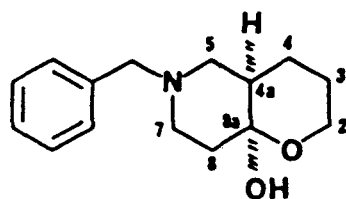
$\delta$ , ppm ; 23,7 : 30,4 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 41,0 ( $\text{C}-5$ ) ; 49,7 ( $\text{C}-3$ ) ; 53,7 : 59,0 ( $\text{C}-6$  et  $\text{C}-2$ ) ; 61,9 : 62,5 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$  et  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 211,1 ( $\text{C}-4$ ).



majoritaire

(48t)

$\delta$ , ppm ; 21,9 : 26,0 ( $\text{C}-3$  et  $\text{C}-4$ ) ; 38,8 : 42,7 ( $\text{C}-4\text{a}$  et  $\text{C}-8$ ) ; 50,7 : 55,8 ( $\text{C}-5$  et  $\text{C}-7$ ) ; 61,1 : 62,7 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$  et  $\text{C}-2$ ) ; 94,9 ( $\text{C}-8\text{a}$ ).



minoritaire

(48c)

$\delta$  , ppm ; 21,1 : 22,3 (C-3 et C-4) ; 37,9 : 38,6 (C-4a et C-8) ; 50,9 : 54,8 (C-5 et C-7) ; 61,4 : 62,7 (>N-CH<sub>2</sub>-Ph et C-2) ; 94,6 (C-8a).

Par ailleurs les signaux observés à 127,0 (F), 127,3 (f), 128,2 (F), 128,4 (M), 128,0 (F) et 138,7 (M) correspondent aux carbones aromatiques des 3 différentes structures.

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 247 (18,6 %),  $M^{+}+1$  = 248 (4,9 %),  $M^{+}-1$  = 246 (4,8 %), 156 (5,7 %), 120 (15,3 %), 111 (16,3 %), 106 (8,9 %), 92 (14,2 %), 91 (100 %), 65 (11,8 %), 56 (7,1 %), 55 (8,4 %).

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Calc. % : C 72,84 ; H 8,56 ; N 5,67

Tr. % : C 72,95 ; H 8,74 ; N 5,70.

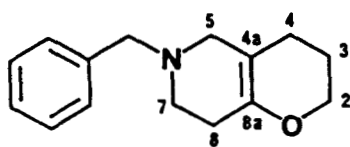
PHENYLMETHYL-6 2H-HEXAHYDRO-3,4,5,6,7,8 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 49 :

Dans un ballon d'un litre muni d'un séparateur d'eau du type Dean and Stark et d'un réfrigérant, on introduit 45 g (0,182 mol) d'hémicétal cristallisé et on ajoute 400 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre ainsi qu'environ 1 g d'acide paratoluènesulfonique. On porte le mélange à reflux du solvant pendant une quinzaine d'heures afin d'éliminer azéotropiquement l'eau fournie par la réaction de deshydratation. La solution refroidie est neutralisée par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solide, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite on obtient 37 g (rendement de 89 %) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno(3,2-c)pyridine.

Eb = 123-125°C/1 mmHg

$n_D^{20} = 1,5575$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1702 (C=C) ; 1245, 1100 (C-O-C).



(49)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,8 : 2,15 : 2,6 : 2,85 (multiplets complexes, 10H, autres protons) ; 3,57 (s, 2H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ) ; 3,93 (t mal résolu, 2H,  $\text{H}-2$ ) ; 7,36 (pic unique, 5H, protons aromatiques).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 22,7 : 22,8 ( $\text{C}-3$  et  $\text{C}-4$ ) ; 27,9 ( $\text{C}-8$ ) ; 50,1 : 55,7 ( $\text{C}-5$  et  $\text{C}-7$ ) ; 62,5 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ) ; 65,5 ( $\text{C}-2$ ) ; 102,5 ( $\text{C}-4\text{a}$ ) ; 127,0 (p- $\text{CH}$  aromatique) ; 128,1 : 129,1 (o- et m- $\text{CH}$  aromatiques) ; 138,4 ( $\text{C}$  substitué aromatique) ; 145,5 ( $\text{C}-8\text{a}$ ).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+ = 229$  (62,6 %),  $\text{M}^++1 = 230$  (17,6 %),  $\text{M}^+-1 = 228$  (53,8 %), 201 (9,3 %), 200 (26,5 %), 199 (13,7 %), 198 (7,8 %), 186 (8,1 %), 110 (21,9 %), 92 (11,9 %), 91 (100 %), 65 (18,5 %).

Analyse :  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$

Calc. % : C 78,56 ; H 8,35 ; N 6,11

Tr. % : C 78,27 ; H 8,14 ; N 6,16.

### 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 43 :

#### Méthode A :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec tube de garde à  $\text{CaCl}_2$ , on introduit 22,3 g (0,098 mol) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno(3,2-c)pyridine dissoute dans 250  $\text{cm}^3$  de xylène sec. On ajoute au mélange réactionnel 2,5 g de Pd/C à 10 % puis porte à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée puis le catalyseur est lavé soigneusement par du xylène. Par évaporation sous vide du solvant on récupère 12,2 g de résidu. On ajoute alors 18  $\text{cm}^3$  (24 g) de chlorure de benzènesulfonyle et 400  $\text{cm}^3$  de NaOH à 5 % <sup>(140)</sup>. On agite vigoureusement jusqu'à disparition totale de l'odeur du chlorure d'acide. Le mélange est

refroidi, l'huile insoluble est extraite à l'éther (150 cm<sup>3</sup> puis 3x75 cm<sup>3</sup>).

La phase organique précédente est ensuite extraite par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (5x75 cm<sup>3</sup>). La phase aqueuse résultante est neutralisée par une solution de soude à 10 % (200 cm<sup>3</sup>) puis extraite à l'éther (5x100 cm<sup>3</sup>). La phase étherée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite, on obtient 6,5 g (rendement de 49 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine.

Eb = 73-74°C/0,8 torr.

$n_D^{20} = 1,5502.$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 3025 (C-H aromatique) ; 1595, 1575, 1490 (cycle pyridine) ; 1280, 1260 (C-O éther aryle).

Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 135 (100 %) ; M<sup>+</sup>+1 = 136 (9,3 %), M<sup>+</sup>-1 = 134 (59,5 %), 120 (57,5 %), 107 (12,1 %), 106 (18,6 %), 79 (37,7 %), 77 (10,6 %), 54 (10,3 %), 53 (14,4 %), 52 (28,9 %), 51 (18,7 %), 50 (10,1 %).

Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO

Calc. % : C 71,09 ; H 6,71 ; N 10,37

Tr. % : C 70,87 ; H 7,06 ; N 10,37.

#### Méthode B :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 28,1 g (0,123 mol) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno(3,2-c)pyridine, 3g de Pd/C à 10 % et 300 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. La solution est portée à reflux pendant 48 heures, refroidie, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu (16,6 g) est analysé par RMN : la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 et le dérivé saturé 51 correspondant apparaissent dans le rapport 4 / 1.

On ajoute alors la quantité stoechiométrique d'HCl nécessaire à la



neutralisation de l'amine secondaire 51 considérablement plus basique que le dérivé pyridinique 43 ; 21 cm<sup>3</sup> d'une solution d'HCl N et 100 cm<sup>3</sup> d'éther sont ainsi ajoutés au résidu précédent. Après décantation, la phase aqueuse est encore extraite par 4x40 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite, on obtient 9,4 g (56 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 aux caractéristiques identiques à celles décrites ci-dessus.

#### Méthode C :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 21,8 g (0,095 mol) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno(3,2-c)pyridine, 17,6 g (0,095 mol) d'acide undécylénique et 2,4 g de Pd/C à 10 %, le tout dissous dans 200 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. On porte à reflux pendant 48 heures. La solution refroidie est filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu, dissous dans l'éther sec, est filtré sur colonne d'alumine basique. Le filtrat est évaporé sous vide puis distillé. On obtient de cette façon 7,5 g (58 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43. Les caractéristiques physiques sont en accord avec celles trouvées précédemment.

#### 2H-OCTAHYDRO-3,4,4a,5,6,7,8,8a PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 51 :

La phase aqueuse obtenue précédemment lors de la méthode B est saturée par des pastilles de potasse puis extraite par 5 portions de 20 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite, on obtient 1,3 g (8 %) d'une huile incolore qui s'avère être la 2H-octahydro-3,4,4a,5,6,7,8,8a pyranno(3,2-c)pyridine 51.

Eb = 69,5-71°C/2 torr.

$n_D^{20} = 1,4930.$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3300 (N-H) ; 2920, 2840, 2730 (C-H) ; 1095 (C-O éther).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : On note l'absence des signaux dus aux protons pyridiniques et l'existence d'un ensemble de massifs complexes de  $\delta = 1$  à 4,3 ppm correspondants à la totalité des protons de la molécule ; seul le pic N-H, dont le déplacement chimique est affecté par dilution, peut en être différencié.

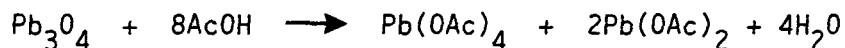
Analyse :  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$

Calc. % : C 68,05 ; H 10,70 ; N 9,92

Tr. % : C 67,91 ; H 10,68 ; N 10,05.

#### TETRACÉTATE DE PLOMB :

Ce composé a été préparé suivant la méthode décrite par FIESER et FIESER<sup>(98)</sup>, dérivée du procédé original publié par DIMROTH et SCHWEIZER<sup>(100)</sup>.



Dans un ballon tricol de deux litres muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à eau avec thermomètre plongeant, sont introduits  $600 \text{ cm}^3$  d'acide acétique cristallisable et  $400 \text{ cm}^3$  d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé progressivement jusqu'à  $55^\circ\text{C}$  ; 700 g de  $\text{Pb}_3\text{O}_4$  sont alors ajoutés par petites fractions de façon à maintenir la température entre  $55^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$ . L'addition terminée, la solution brune obtenue est refroidie afin de faire précipiter le tétracétate de plomb. Le réactif est filtré, lavé par  $150 \text{ cm}^3$  d'acide acétique puis redissous à chaud ( $60^\circ\text{C}$ ) dans  $1000 \text{ cm}^3$  d'acide acétique. Après addition de charbon décolorant, la solution chaude est filtrée rapidement,  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  cristallisant au sein du filtrat refroidi. Par filtration et séchage sous pression réduite en présence de potasse en pastilles, 275 g de tétracétate de plomb sont ainsi obtenus (rendement de 60 %) que l'on conserve en dessiccateur à l'abri de la lumière.

OXYDATION DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE PAR Pb(OAc)<sub>4</sub> :

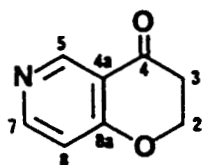
Dans un ballon tricol de 500 cm<sup>3</sup> muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub> et d'une entrée d'azote sec, on introduit 13,5 g (0,1 mol) de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine, 132,9 g (0,3 mol) de tétracétate de plomb et 200 cm<sup>3</sup> d'acide acétique cristallisable. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C, au bain d'huile, pendant 80 heures sous courant d'azote. La solution refroidie est ensuite évaporée sous vide. Au résidu on ajoute environ 150 cm<sup>3</sup> d'eau et neutralise le mélange résultant par du bicarbonate de sodium en poudre. La solution est extraite à l'éther (100 puis 6x50 cm<sup>3</sup>). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par distillation rapide sous pression réduite : l'étude du distillat (11,1 g) est décrite dans la partie théorique.

4H-DIHYDRO-2,3 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-4 75 :

A une solution de 12 g ( $8,90 \cdot 10^{-2}$  mol) de 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 dans 500 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute 107 g (1,07 mol) d'anhydride chromique en solution dans 1000 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 50 cm<sup>3</sup> d'eau. On abandonne le mélange réactionnel à 5°C pendant 3 jours. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite ; 4000 cm<sup>3</sup> d'eau sont ensuite ajoutés. La solution est neutralisée à pH 6-7 par addition lente d'une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> puis extraite soigneusement au chloroforme (12x200 cm<sup>3</sup>). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'éther anhydre. On obtient de cette façon 6,2 g (47 %) d'aza-6 chromanone-4 ou 4H-dihydro-2,3 pyranno(3,2-c)pyridine one-4 75 se présentant sous forme de petites aiguilles.

F = 90,5°C.      DNPH, F = 225°C ; TsHzone, F = 174°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1700 (C=O conjugué) ; 1595, 1565 et 1485 (cycle pyridinique) ; 1260 (éther arylique).



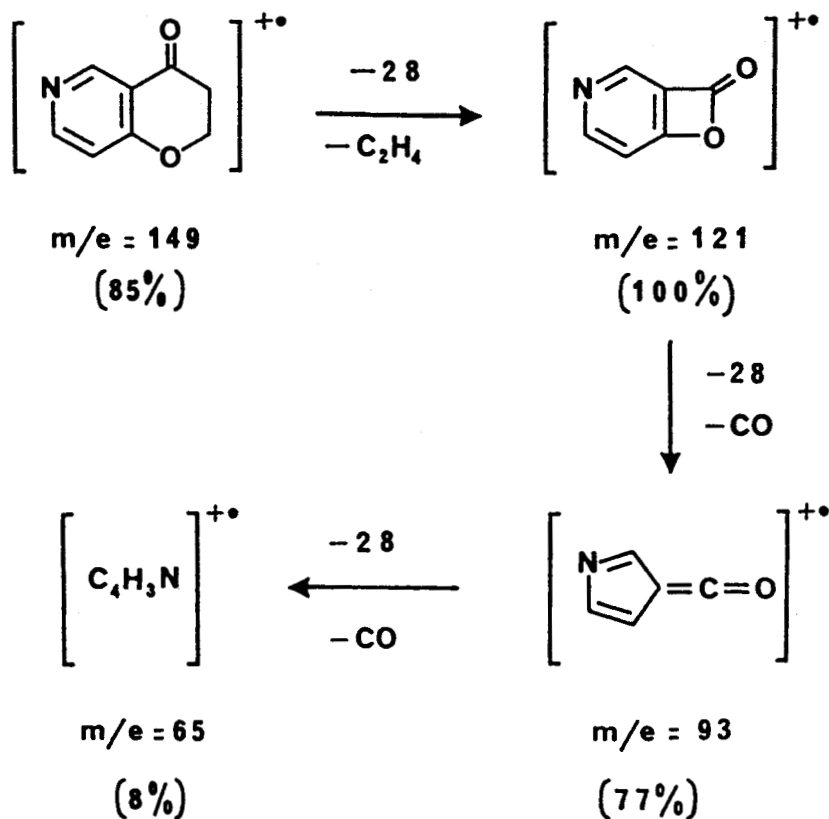
(75)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,90 (t, 2H,  $\underline{\text{H}}-3$ ,  $J_{3,2}=6,25$  Hz) ; 4,73 (t, 2H,  $\underline{\text{H}}-2$ ,  $J_{2,3}=6,25$  Hz) ; 7,01 (d, 1H,  $\underline{\text{H}}-8$ ,  $J_{8,7}=6$  Hz) ; 8,64 (d, 1H,  $\underline{\text{H}}-7$ ,  $J_{7,8}=6$  Hz) ; 9,08 (s, 1H,  $\underline{\text{H}}-5$ ).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 37,5 ( $\underline{\text{C}}-3$ ) ; 67,4 ( $\underline{\text{C}}-2$ ) ; 112,9 ( $\underline{\text{C}}-8$ ) ; 117,5 ( $\underline{\text{C}}-4a$ ) ; 150,0 : 155,3 ( $\underline{\text{C}}-5$  et  $\underline{\text{C}}-7$ ) ; 167,1 ( $\underline{\text{C}}-8a$ ) ; 190,3 ( $\underline{\text{C}}-4$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+\bullet} = 149$  (85,0 %),  $M^{+\bullet}+1 = 150$  (8,5 %), 121 (100 %), 94 (11,2 %), 93 (76,8 %), 65 (7,8 %), 53 (13,8 %).

Le spectre de Masse présente une très grande analogie avec celui décrit pour la chromanone-4<sup>(141,142)</sup>. Les fragmentations observées sous l'impact électronique se caractérisent par des pertes successives de 28 unités de masse et peuvent être envisagées suivant un schéma analogue :



Analyse :  $C_8H_7NO_2$

Calc. % : C 64,43 ; H 4,74 ; N 9,39

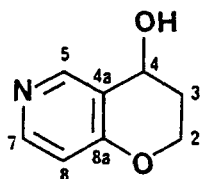
Tr. % : C 64,61 ; H 4,79 ; N 9,39.

HYDROXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 79 :

Une solution de 6,89 g ( $4,62 \cdot 10^{-2}$  mol) d'aza-6 chromanone-4 75 dans  $360 \text{ cm}^3$  d'éther anhydre est ajoutée, goutte à goutte, sous courant d'azote sec, à  $0^\circ\text{C}$ , à une suspension de 0,90 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium ( $2,31 \cdot 10^{-2}$  mol) dans  $120 \text{ cm}^3$  d'éther anhydre. Une fois l'addition terminée, on porte à léger reflux le mélange réactionnel pendant 15 minutes puis on l'abandonne à température ambiante pendant une nuit. On refroidit par un bain d'eau glacée puis hydrolyse par  $8 \text{ cm}^3$  d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après vigoureuse agitation, on filtre sur büchner et lave abondamment le précipité à l'éther. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu cristallise au refroidissement. Après recristallisation (éther anhydre), filtration et séchage, on obtient 4,53 g (65 %) du dérivé pyridinique 79.

F =  $79,5-80^\circ\text{C}$ .

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3170 (OH lié) ; 1605, 1570, 1490 (cycle pyridinique).



(79)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,04 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}-3$ ) ; 4,35 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}-2$ ) ; 4,81 (t, 1H,  $\underline{\text{H}}-4$ ,  $J_{4,3} = 4,3 \text{ Hz}$ ) ; 5,91 (s, 1H,  $\underline{\text{OH}}$ ) ; 6,76 (d, 1H,  $\underline{\text{H}}-8$ ,  $J_{8,7} = 5,8 \text{ Hz}$ ) ; 8,17 (d, 1H,  $\underline{\text{H}}-7$ ,  $J_{7,8} = 5,8 \text{ Hz}$ ) ; 8,42 (s, 1H,  $\underline{\text{H}}-5$ ).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 30,3 ( $\underline{\text{C}}-3$ ) ; 60,3 : 62,8 ( $\underline{\text{C}}-2$  et  $\underline{\text{C}}-4$ ) ; 112,4 ( $\underline{\text{C}}-8$ ) ; 121,8 ( $\underline{\text{C}}-4a$ ) ; 149,7 : 151,0 ( $\underline{\text{C}}-5$  et  $\underline{\text{C}}-7$ ) ; 161,4 ( $\underline{\text{C}}-8a$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 151 (71,1 %),  $M^{+}-1$  = 150 (22,4 %), 134 (12,1 %), 132 (10,8 %), 123 (39,7 %), 122 (100 %), 105 (20,1 %), 95 (40,6 %), 94 (18,2 %), 78 (10,6 %), 77 (10,7 %), 53 (11,2 %), 51 (18,2 %), 50 (10,3 %).

Analyse :  $C_8H_9NO_2$

Calc. % : C 63,57 ; H 6,01 ; N 9,27

Tr. % : C 63,80 ; H 6,15 ; N 9,35.

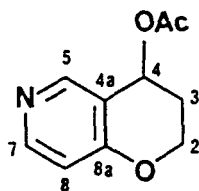
ACETOXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 63 :

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, on place 4,01 g ( $2,65 \cdot 10^{-2}$  mol) d'hydroxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 79 en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. On ajoute alors, goutte à goutte, 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique tout en refroidissant et agitant. On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante sous atmosphère d'azote sec pendant une nuit. Le solvant et l'excès d'anhydride acétique sont évaporés sous vide ; par distillation sous pression réduite on isole 4,70 g (92 %) d'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 63 cristallisant au refroidissement.

Eb = 136,5°C/0,8 torr.

F = 71,5-72°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1730 (C=O ester) ; 1600, 1575, 1470 (cycle pyridinique).



(63)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acétoxy) ; 2,18 (m, 2H, H-3) ; 4,32 (m, 2H, H-2) ; 5,96 (t, 1H, H-4,  $J_{4,3}=3,6$  Hz) ; 6,76 (d, 1H, H-8,  $J_{8,7}=5,8$ Hz) ; 8,32 (d, 1H, H-7,  $J_{7,8}=5,8$ Hz) ; 8,47 (s, 1H, H-5).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 21,1 ( $\text{CH}_3$  acétoxy) ; 27,7 ( $\text{C}-3$ ) ; 62,6 : 62,8 ( $\text{C}-2$  et  $\text{C}-4$ ) ; 112,3 ( $\text{C}-8$ ) ; 117,2 ( $\text{C}-4a$ ) ; 150,9 : 152,3 ( $\text{C}-5$  et  $\text{C}-7$ ) ; 161,6 ( $\text{C}-8a$ ) ; 170,0 ( $\text{C}=\text{O}$  acétoxy).

Spectre de Masse :  $M^+$  = 193 (100 %),  $M^++1$  = 194 (18,3 %), 151 (15,4 %), 150 (10,9 %), 135 (15,7 %), 134 (73,3 %), 133 (91,3 %), 132 (82,2 %), 93 (10,3 %), 79 (12,6 %), 66 (13,2 %), 65 (20,0 %), 55 (11,6 %), 54 (22,1 %).

Analyse :  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

Calc. % : C 62,14 ; H 5,74 ; N 7,25

Tr. % : C 62,14 ; H 5,74 ; N 7,11.

#### 2H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 6 :

Un tube de verre vertical garni d'anneaux et d'hélices de verre sur une hauteur de 10 cm est chauffé électriquement à 350-370°C et balayé par un courant d'azote sec. Une solution de 3,40 g d'acétate 63 précédent ( $1,76 \cdot 10^{-2}$  mol) dans 100  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre est alors ajouté lentement, goutte à goutte, par le haut du tube. Le pyrolysate est recueilli à la sortie du tube dans deux fioles à filtrer remplies de benzène, placées en série. La phase organique (500  $\text{cm}^3$ ) est extraite soigneusement par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % (5x20  $\text{cm}^3$ ). La phase aqueuse est immédiatement neutralisée puis saturée par du carbonate de potassium en poudre. La solution est filtrée ; le faible résidu solide est lavé à l'éther. Le filtrat est extrait par 15x20  $\text{cm}^3$  d'éther. La phase étherée est séchée sur carbonate de potassium, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite du résidu (2,0 g), on obtient 1,71 g (rendement de 73 %) de 2H-pyranno(3,2-c)pyridine 6 se présentant sous forme d'huile incolore.

Eb = 89-90°C/0,8 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5923$ .

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2850 ( $\text{CH}_2$ ) ; 1640 ( $\text{C}=\text{C}$  conjugué) ; 1595, 1565, 1490 (cycle pyridinique) ; 1260, 1205 ( $\text{C}-\text{O}$  éther).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 133 (82,5 %) ;  $M^{+}+1$  = 134 (8,9 %) ;  $M^{+}-1$  = 132 (100 %) ; 78 (10,7 %) ; 77 (10,6 %) ; 52 (16,9 %) ; 51 (20,4 %).



## TROISIEME PARTIE



Synthèse de benzo[1]  
pyranno[3,2,c]pyridines.

Aza-2 xanthone et  
aza-2 xanthène.

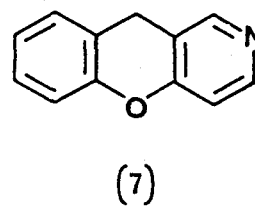
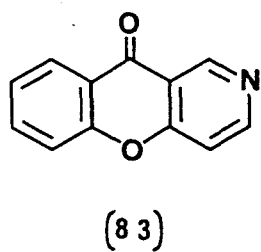
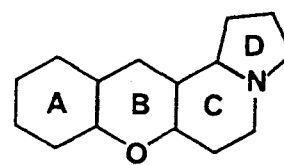
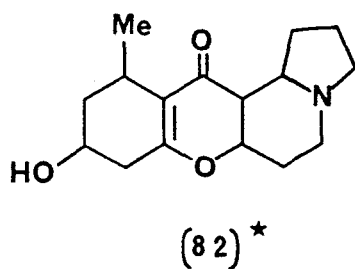
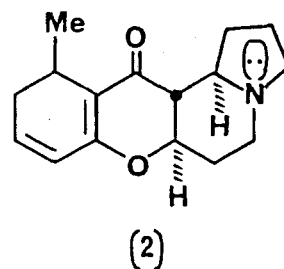
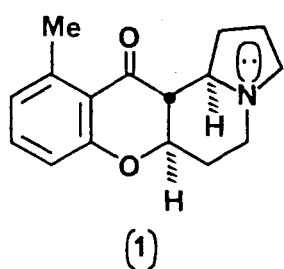
Synthèse d'aza-6 chromones.

Chapitre premier :



Introduction.

Le mode d'accolement du cycle pyranique et du cycle pyridinique dans la 2H-pyranno(3,2-c)pyridine dont nous venons d'exposer la synthèse, se retrouve entre les cycles B et C d'alcaloïdes d'Elaeocarpus tels que l'Eléocarpine 1<sup>(1,2,143,144)</sup>, l'Eléocarpiline 2<sup>(4-7)</sup> ou encore la Rudrakine 82<sup>(145)</sup>.



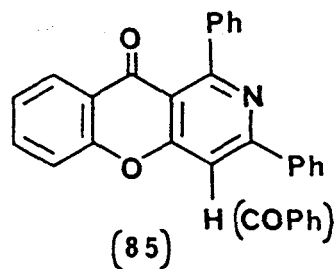
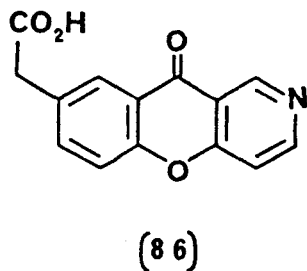
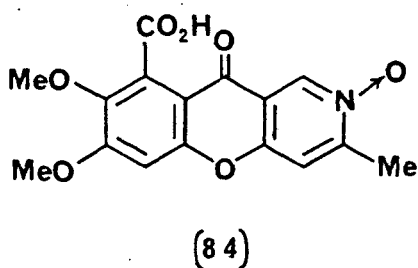
\* Composé dont la stéréochimie n'a pas été déterminée.

On observe en effet un mode d'annellation (3,2-c) entre les deux hétérocycles à six chaînons, l'un oxygéné, l'autre azoté : l'hétérocycle oxygéné B possède une structure de dihydro  $\gamma$ -pyrone tandis que l'hétérocycle azoté C présente celle d'une pipéridine.

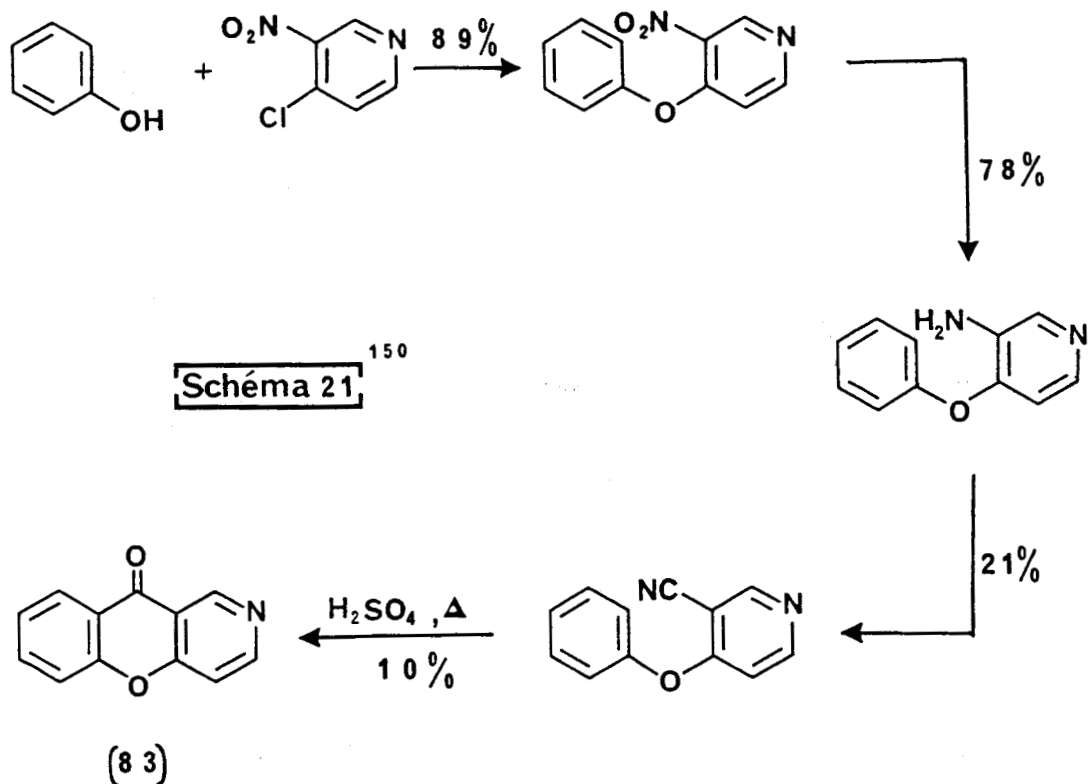
Ces alcaloïdes ont été extraits des feuilles de diverses espèces d'Elaeocarpaceae, arbres poussant en Nouvelle Guinée<sup>(1,2,4-7)</sup> ou en Inde<sup>(143-145)</sup>.

Il nous a paru intéressant de réaliser, au départ d'une énamine dérivée de la benzyl-1 pipéridinone-4, l'annellation des cycles A+B+C dans un double but : d'une part obtenir des structures apparentées à celle de ces alcaloïdes constituant ainsi une voie d'accès à leur synthèse et d'autre part préparer l'aza-2 xanthone 83 dérivé oxo de la structure fondamentale 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine 7, alors non décrite.

Avant d'aborder l'étude de ces synthèses, signalons que la littérature ne décrit que peu de composés présentant une structure  $\gamma$ -chromone accolée à une pyridine suivant le mode (3,2-c). On peut citer les composé 84<sup>(146)</sup>, 85<sup>(147)</sup> et 86<sup>(148,149)</sup> ainsi que la structure fondamentale 83<sup>(150)</sup>.



Cette aza-2 xanthone a été préparée dès 1955 selon le schéma réactionnel 21 suivant :



Seuls 20 mg de 83 ont pu être isolés. Les rendements très médiocres de cette synthèse n'ont pas permis une étude des propriétés de ce composé<sup>(150)</sup>.

Plus récemment, VILLANI et Collaborateurs ont proposé une nouvelle synthèse<sup>(151)</sup> de cette azaxanthone et ont étudié les propriétés pharmacodynamiques<sup>(152)</sup> de certains de ses dérivés (schéma 22).

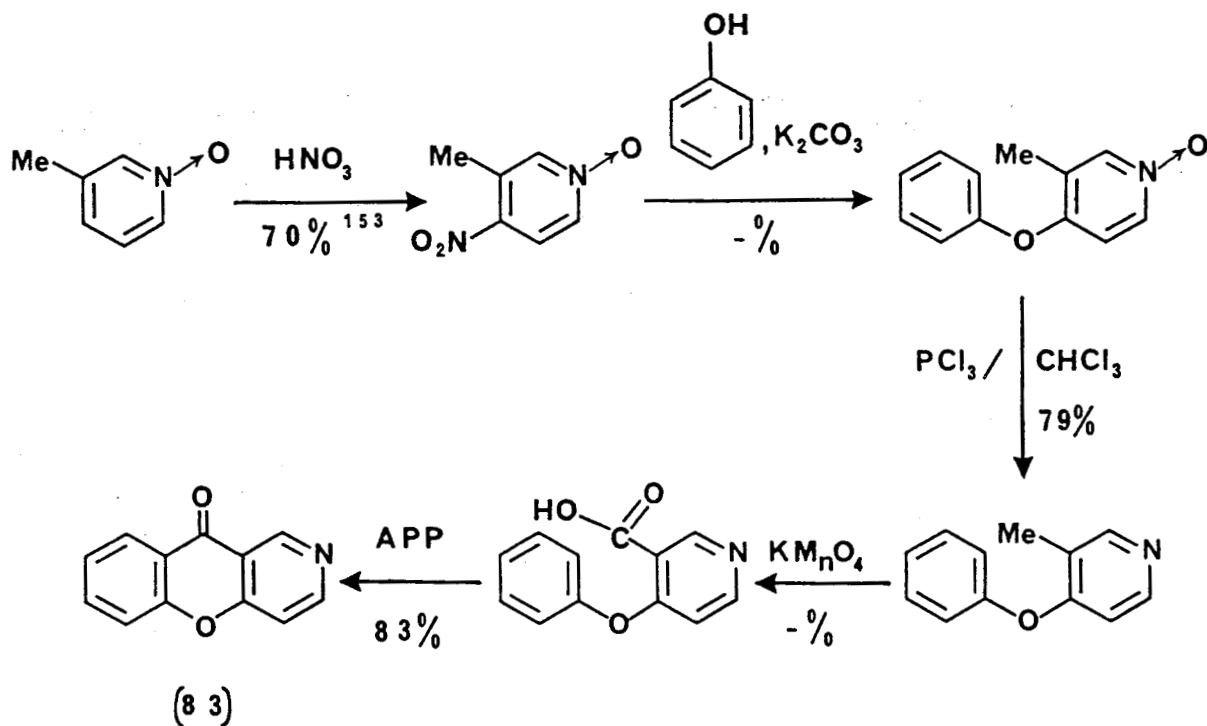
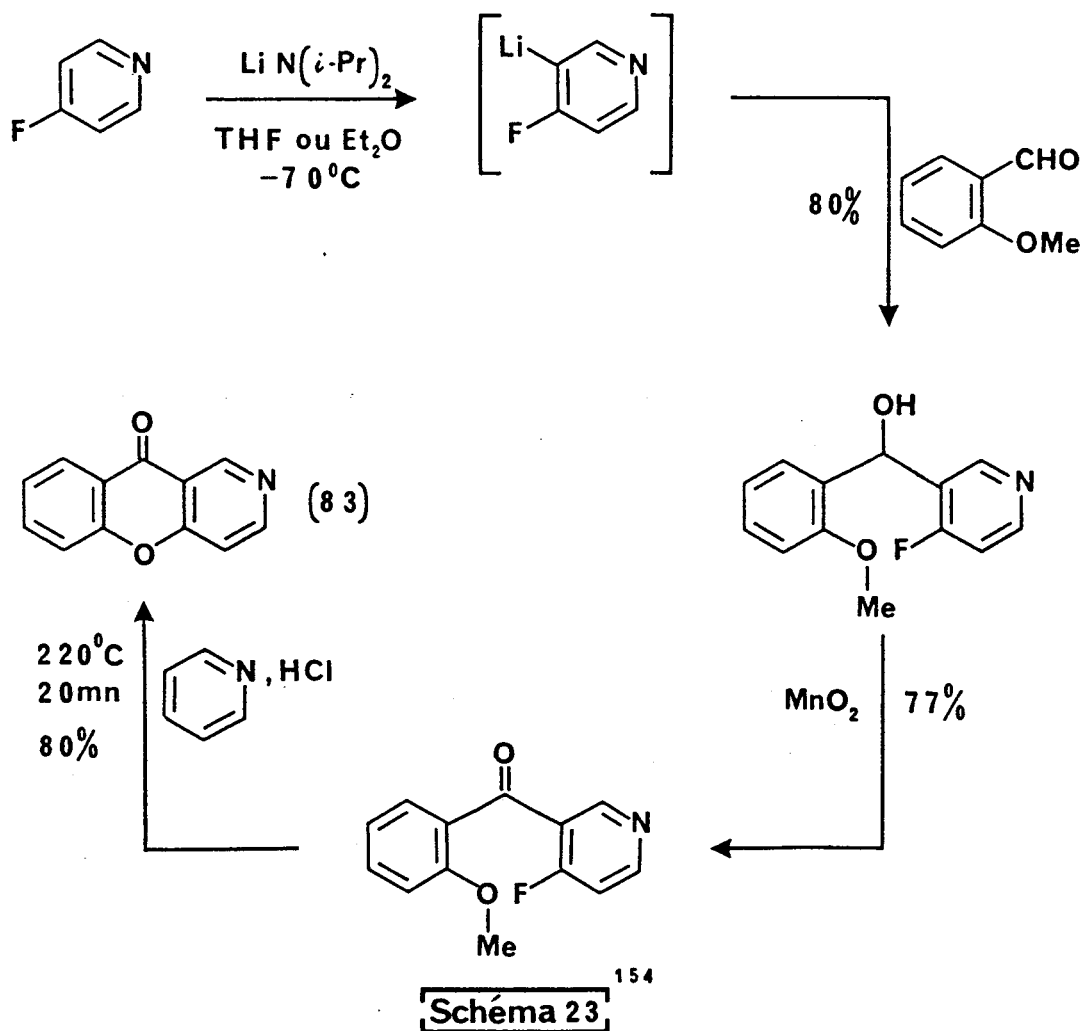


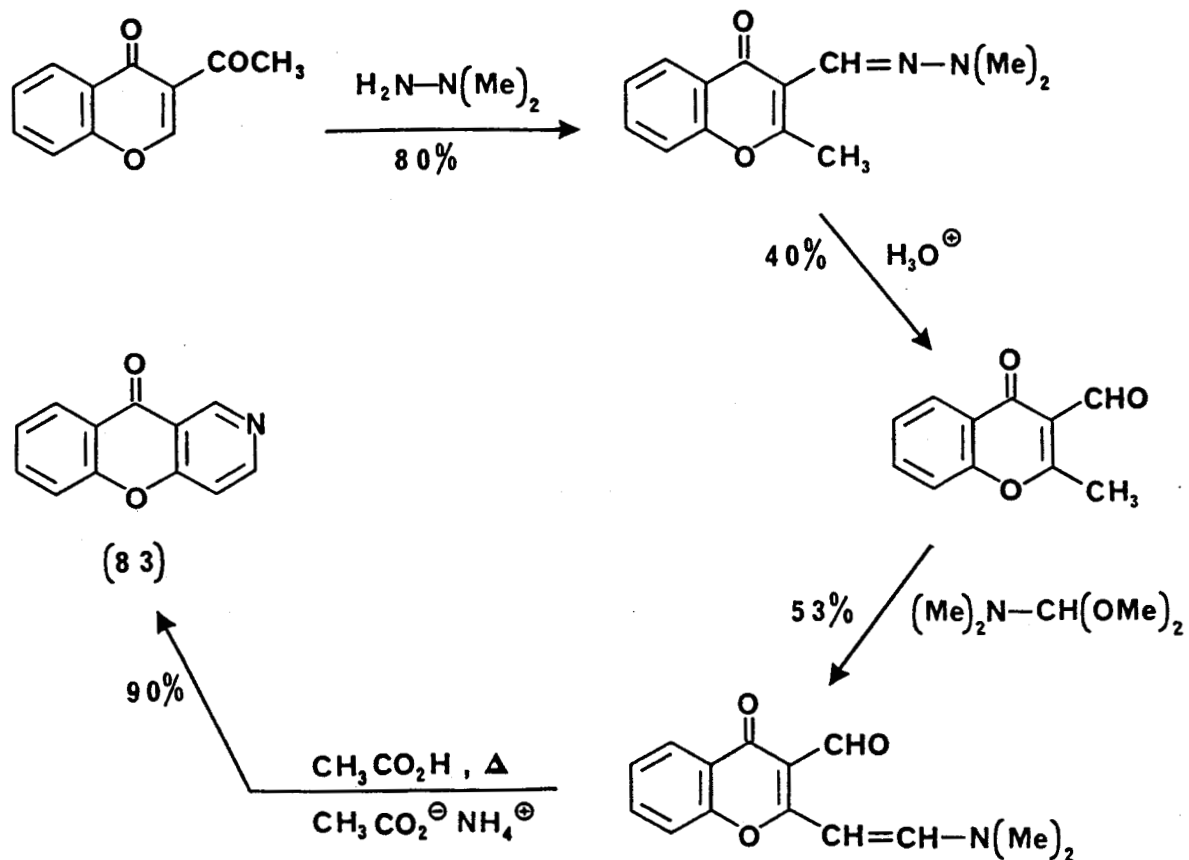
Schéma 22<sup>151</sup>

Postérieurement à la publication de nos résultats dans ce domaine, deux nouvelles voies d'accès à cet hétérocycle ont été proposées.

C'est ainsi que GUEGUINER et Collaborateurs<sup>(154)</sup>, mettant à profit l'ortho-lithiation directe d'halopyridines, ont réalisé une autre synthèse de la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10 dont les différentes étapes sont exposées dans le schéma 23.



Par ailleurs, GHOSH et Collaborateurs<sup>(155)</sup> ont également préparé ce composé en 4 étapes détaillées dans le schéma 24 suivant :



**Schéma 24**<sup>155</sup>

Nous exposons dans les chapitres suivants les deux chemins réactionnels qui nous ont permis d'obtenir la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10 et d'accéder d'une part à l'hétérocycle fondamental correspondant aza-2 xanthène 7 et d'autre part à des aza-6 chromones diversement substituées.

## Chapitre deuxième :

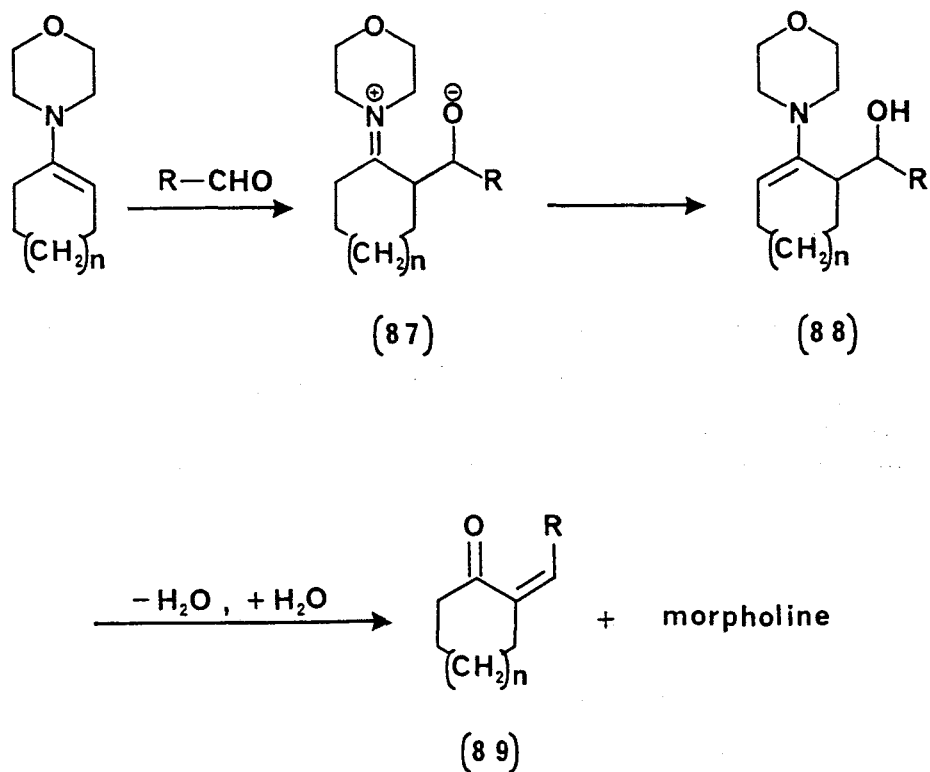
Condensation de l'énamine  
de la benzyl-1 pipéridinone-4  
et de la morpholine avec  
l'aldéhyde salicylique.

Aza-2 xanthone et  
aza-2 xanthène.



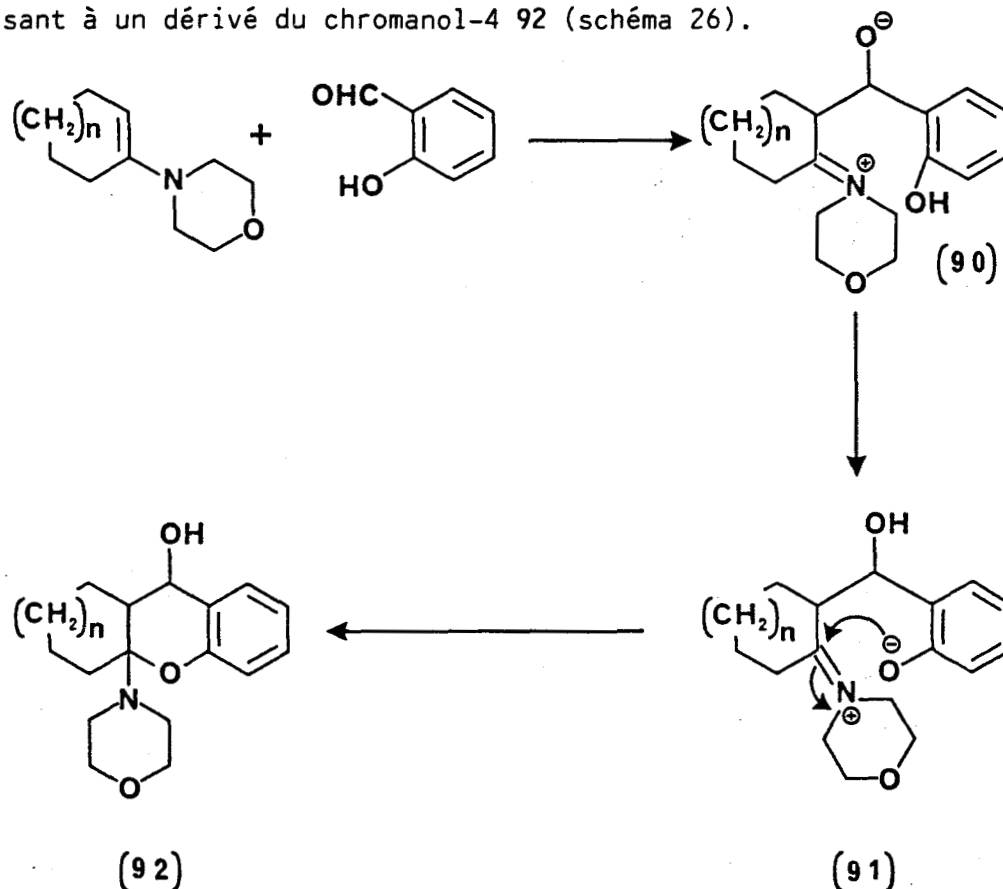
I. BENZYL-2 HEXAHYDRO-1,2,3,4,4a,10a MORPHOLINO-4a 10H-BENZO(1)  
PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE OL-10 :

La réaction des énamines avec les aldéhydes décrite par BIRKOFER<sup>(156)</sup> en 1962 laisse supposer l'existence d'intermédiaires dipolaires du type 87. Les propriétés de tels ions alcoolates sont peu connues, on sait qu'ils conduiraient aux hydroxyénamines 88 susceptibles de donner les cétones  $\alpha, \beta$  éthyléniques 89 (schéma 25).



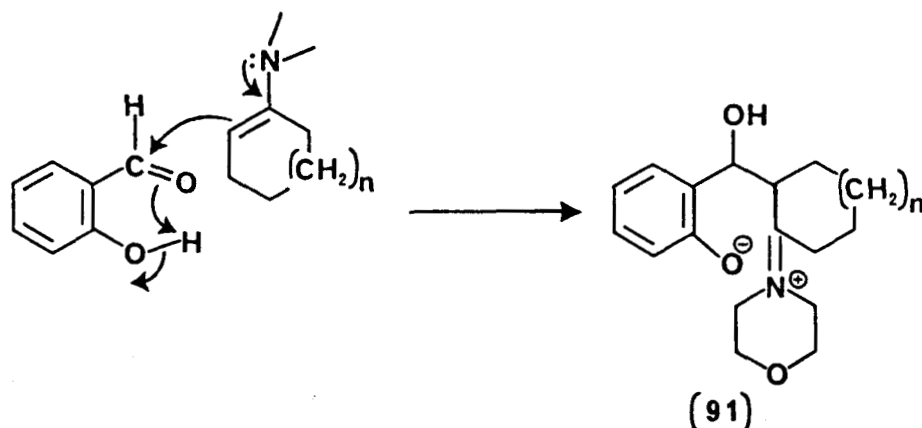
**Schéma 25**<sup>156</sup>

PAQUETTE<sup>(157,158)</sup>, prenant l'aldéhyde salicylique comme aldéhyde de départ, observe dans ce cas un transfert de proton affectant le zwitterion 90 intermédiaire. Le passage 90 → 91 est assuré par une réaction acide-base due à la basicité relative des ions alcoolate et phénate. La neutralisation de 91 s'accomplit rapidement par cyclisation intramoléculaire conduisant à un dérivé du chromanol-4 92 (schéma 26).

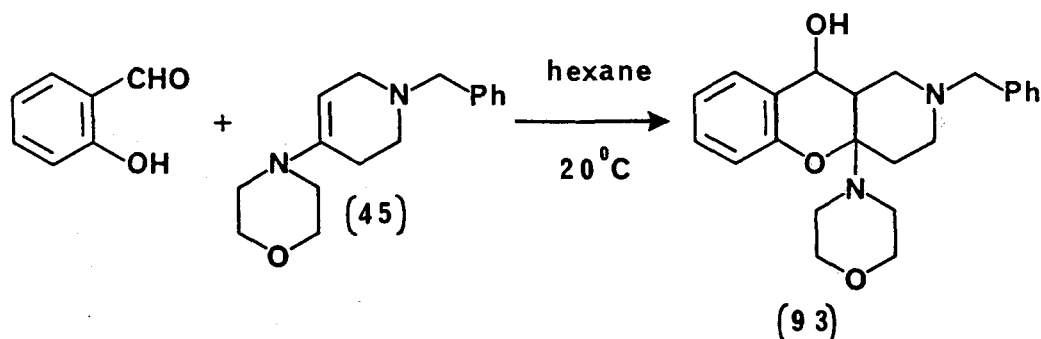


**Schéma 26.**<sup>157-158</sup>

Ces détails mécanistiques sont en faveur de l'existence de l'intermédiaire dipolaire 90, cependant il n'est pas exclu que le dérivé 91 soit obtenu par un mécanisme concerté ne faisant pas intervenir cet intermédiaire.



Appliquée à l'énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 et de la morpholine, cette méthode de synthèse nous a conduit à l'alcool particulier 93 avec un rendement quantitatif.



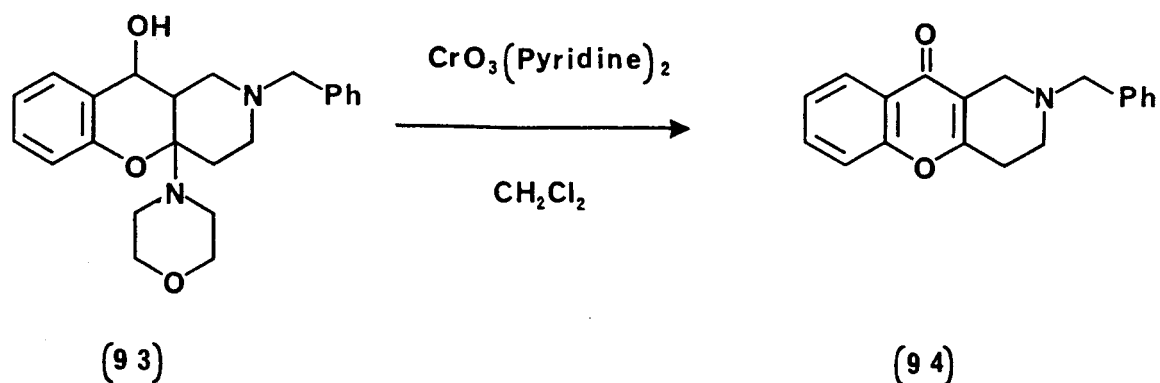
A cet effet, une solution d'aldéhyde salicylique dans l'hexane est ajoutée en une seule fois à un équivalent d'énamine 45 en solution dans le même solvant. La réaction est légèrement exothermique ; très rapidement décante une huile visqueuse qui se solidifie en un verre après 24 heures à température ambiante. On isole ainsi quantitativement l'alcool brut 93.

En accord avec la structure proposée, le spectre IR ne présente aucun signal important dans la région  $1650-1700\text{ cm}^{-1}$  alors qu'on observe une forte absorption à  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

Il n'a pas été possible de purifier 93 par recristallisation, aussi est-il utilisé tel quel pour l'étape suivante d'oxydation.

## II. 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 (AZA-2 XANTHONE) :

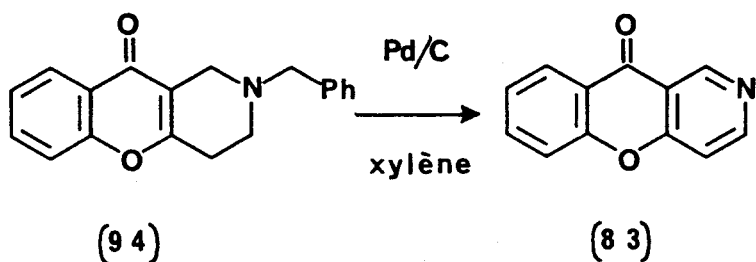
L'oxydation de l'alcool complexe 93 par le réactif de SARETT<sup>(159)</sup>, trioxyde de chrome-pyridine, dans le dichlorométhane comme solvant<sup>(160)</sup>, permet d'isoler le dérivé 94 avec un rendement de 35 % (par rapport à l'énamine 45 de départ).



Par ailleurs, on note dans le cas présent que la réaction d'oxydation s'accompagne partiellement d'une aromatisation du cycle azoté conduisant à l'aza-2 xanthone 83 elle même. En effet, lors de la purification du dérivé tétrahydro 94 par chromatographie sur colonne d'alumine, il nous a été possible d'isoler avec un faible rendement (1,8 %) le composé aromatique 83 (voir partie expérimentale).

La structure du dérivé 94 a été confirmée par analyse spectrographique de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ , par ailleurs le spectre IR met en évidence à  $1650\text{ cm}^{-1}$  l'absorption  $\nu\text{C=O}$  d'une fonction carbonyle  $\alpha\beta - \alpha'\beta'$  conjuguée.

L'étape suivante de cette synthèse consiste en l'aromatisation du cycle azoté, celle-ci se réalise lorsqu'on laisse refluer une solution de 94 dans le xylène 48 heures en présence de Pd/C à 10 %.



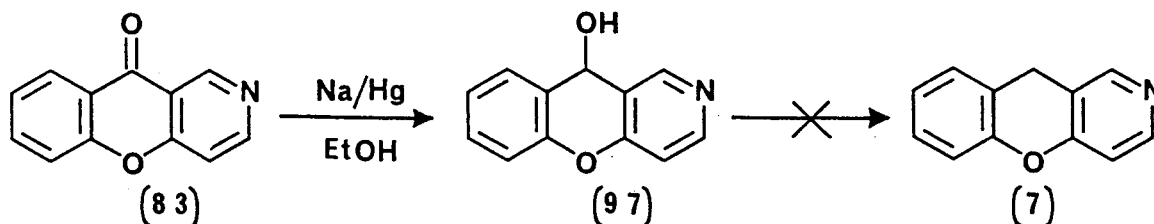
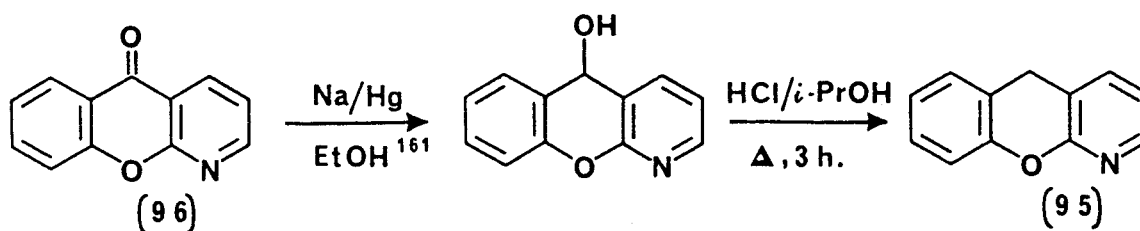
Cette débenzylation suivie d'aromatisation, comparée à celle que nous avons observée précédemment lors de la synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 est beaucoup plus proche de celle effectuée par BELSKY<sup>(77)</sup> lors de l'obtention de l'aza-6 méthyl-2 chromone 50 et que nous avons alors signalée.

La 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10, ainsi obtenue avec un rendement de 78 %, présente un point de fusion en accord avec les données de la littérature<sup>(150,151,154)</sup> et des caractéristiques spectroscopiques compatibles avec la structure proposée (voir partie expérimentale). En particulier on remarque que le déblindage accusé, observé pour l'ensemble des protons et des carbones-13, correspond à une structure aromatique.

### III. 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE(AZA-2 XANTHENE) :

#### 1. SYNTHESE :

Tout d'abord, nous avons pensé utiliser le même schéma réactionnel décrit par NAKANISHI<sup>(148)</sup> pour l'obtention de l'aza-4 xanthène 95 au départ de l'aza-4 xanthone 96.



Si l'aza-2 xanthidrol 97 est effectivement obtenu avec un rendement de 86 % par réduction chimique de la cétone correspondante selon le mode opératoire décrit pour le xanthidrol lui-même<sup>(162)</sup>, par contre la réduction ultérieure en 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine 7 est inopérante.

Nous avons donc recherché une façon directe pour réduire la fonction carbonyle en groupement méthylène. Parmi les méthodes proposées pour la transformation xanthone  $\rightarrow$  xanthène, nous avons retenu celle<sup>(163)</sup> utilisant l'hydrure double d'aluminium et de lithium comme agent de réduction. Dans ces conditions l'hétérocycle fondamental 7 est isolé avec un rendement de 21 %.



## 2. ETUDE STRUCTURALE :

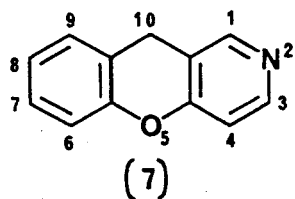
Les spectres Infrarouge et de Masse sont décrits en partie expérimentale et n'appellent pas de commentaire particulier.

L'étude spectrographique de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) et du carbone-13 ( $^{13}\text{C}$ ) a été réalisée pour plusieurs fréquences ; les résultats obtenus respectivement à 400 MHz et 100 MHz sont discutés ci-après.

RMN  $^1\text{H}$  :

Les données spectrales sont consignées dans le tableau 12.

Le spectre des protons du cycle pyridine, reproduit en figure 8, présente une très grande similitude avec celui obtenu pour la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43. En particulier ces 3 protons, résonant respectivement à 8,35 ppm (H-1), 8,33 ppm (H-3) et 6,89 ppm (H-4), donnent lieu à un couplage avec le groupement méthylène en position -10 ; les valeurs observées ( $J_{1,10} = 1,0$  Hz,  $J_{3,10} = 0,7$  Hz et  $J_{4,10} = 0,5$  Hz) sont identiques à celles notées préalablement lors de l'étude spectrographique du composé 43. Cette observation est confirmée par l'irradiation sélective du méthylène-10 qui modifie en conséquence l'allure des signaux



( $\delta$ , ppm ;  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Proton(s)		Observations			
H-1	8,35	td	$J_{1,10} = 1\text{Hz}$	$J_{1,4} = 0,5\text{Hz}$	
H-3	8,33	dt	$J_{3,4} = 5,6\text{Hz}$	$J_{3,10} = 0,7\text{Hz}$	
H-4	6,89	dq	$J_{4,3} = 5,6\text{Hz}$ $J_{4,1} = 0,5\text{Hz}$	$J_{4,10} = 0,5\text{Hz}$	
H-6	7,02		$J_{6,7} = 8,1\text{Hz}$ $J_{6,9} = 0,6\text{Hz}$	$J_{6,8} = 1,2\text{Hz}$ $J_{6,10} = 0,5\text{Hz}$	
H-7	7,18		$J_{7,6} = 8,1\text{ Hz}$ $J_{7,9} = 1,8\text{Hz}$	$J_{7,8} = 7,3\text{Hz}$ $J_{7,10} = 0,8\text{Hz}$	
H-8	7,04		$J_{8,9} = 7,6\text{Hz}$ $J_{8,6} = 1,2\text{Hz}$	$J_{8,7} = 7,3\text{Hz}$ $J_{8,10} = 0\text{Hz}$	
H-9	7,14		$J_{9,8} = 7,6\text{Hz}$ $J_{9,6} = 0,6\text{Hz}$	$J_{9,7} = 1,8\text{Hz}$ $J_{9,10} = 1\text{Hz}$	
H-10	3,98	s élargi			

Tableau 12

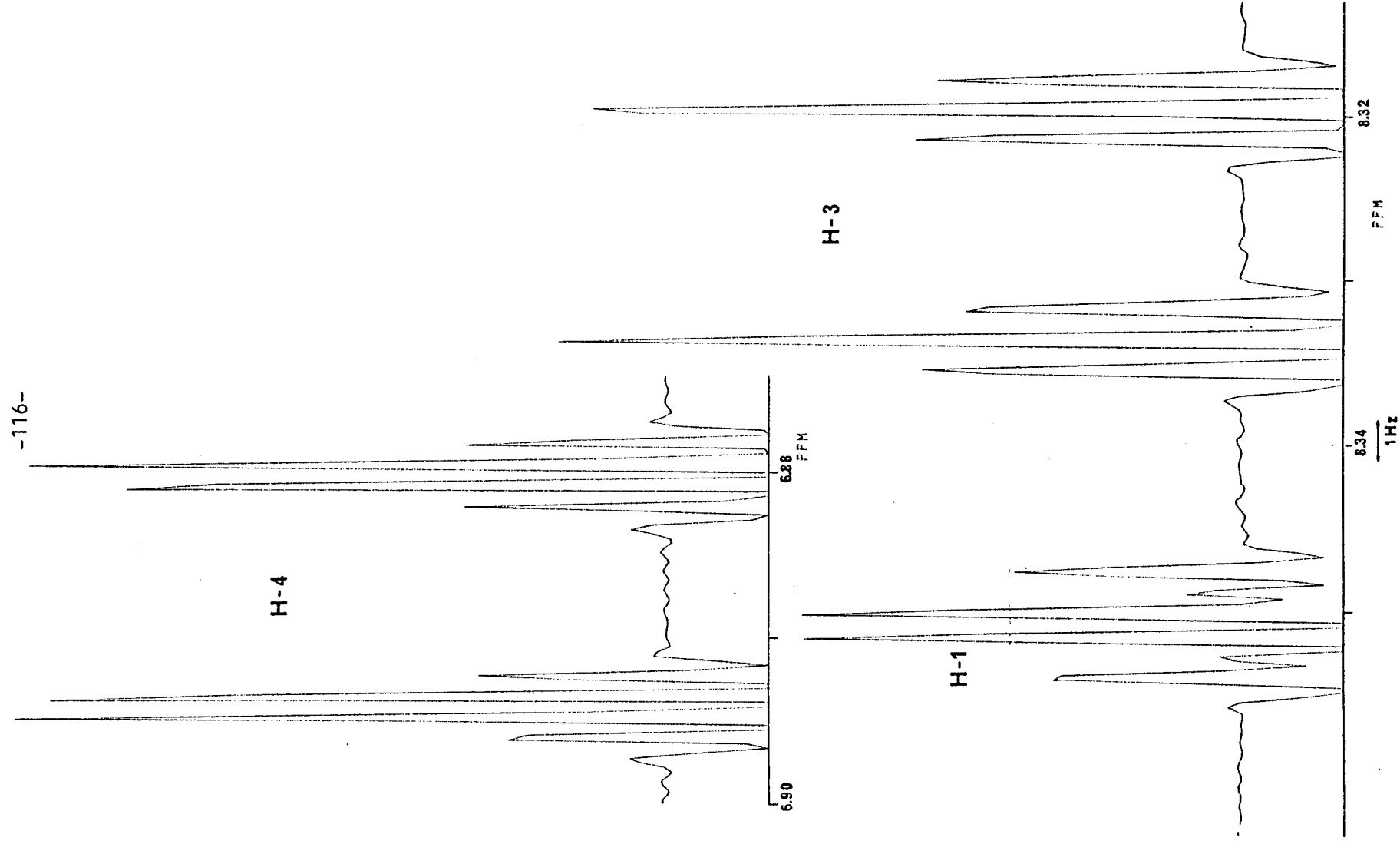


Figure 8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  des protons pyridiniques de la 10H-benzo(1)pyranno (3,2-c)pyridine.



correspondant à ces trois protons. Par ailleurs, à côté du couplage habituel entre protons en  $\alpha$  et  $\beta$  de la pyridine ( $J_{3,4}=J_{4,3}=5,6$  Hz), on note un couplage longue distance ( ${}^5J=0,5$  Hz) entre protons H-1 et H-4, disparaissant lorsqu'on irradie sélectivement l'un de ces protons (H-4).

Le spectre des protons du noyau benzénique est reproduit en figure 9 ; il s'agit d'un spectre de type ABCD qui, fortement couplé à 60 MHz, devient faiblement couplé ( $|v_i - v_j| \gg J_{ij}$ ) à 400 MHz et de ce fait analysable au premier ordre.

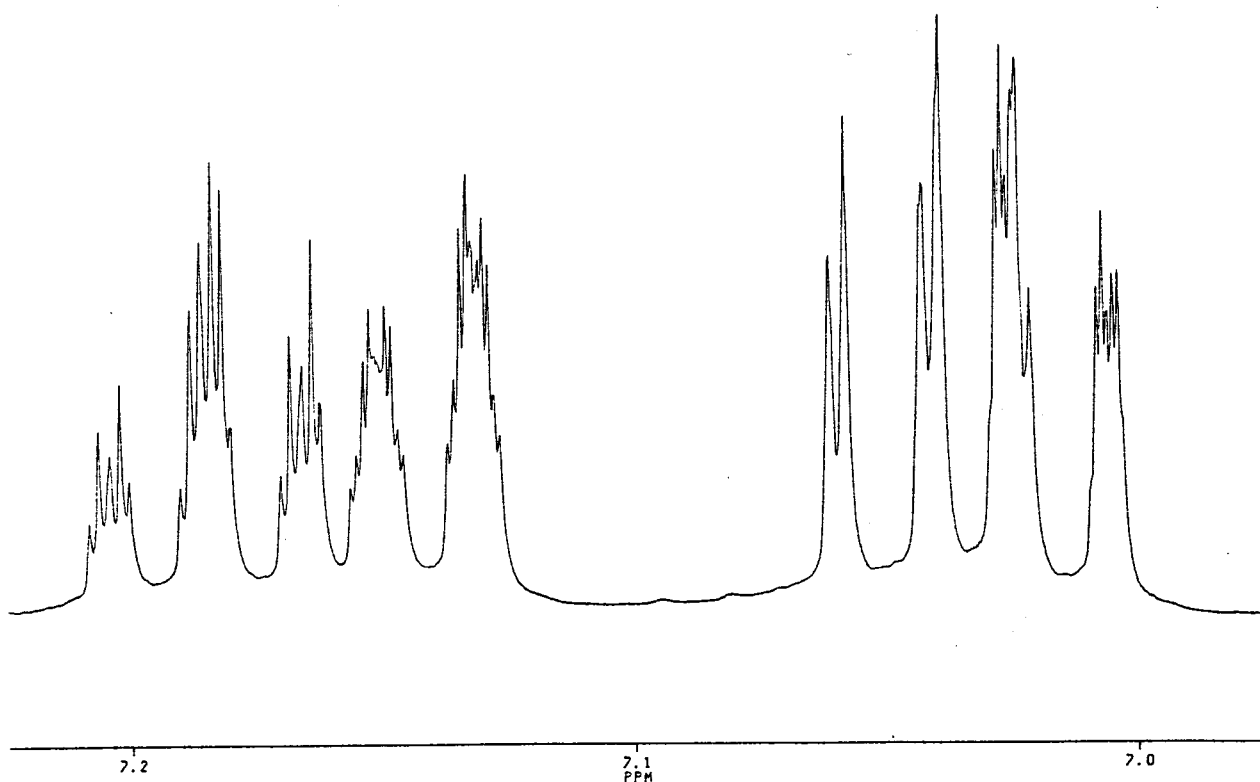


Figure 9 : Spectre RMN des protons benzéniques de la 10H-benzo(1)pyrrolo(3,2-c)pyridine.

Afin de rendre l'analyse plus facile, il nous fallait nous affranchir des éventuels couplages de chacun de ces quatre protons avec le groupement méthylène ; c'est la raison pour laquelle nous avons utilisé la technique de double résonance consistant à irradier sélectivement les protons H-10. Les spectres ainsi réalisés, comparés à ceux obtenus sans irradiation sélective du méthylène, sont reproduits en figures 10-1, 10-2 et 11.

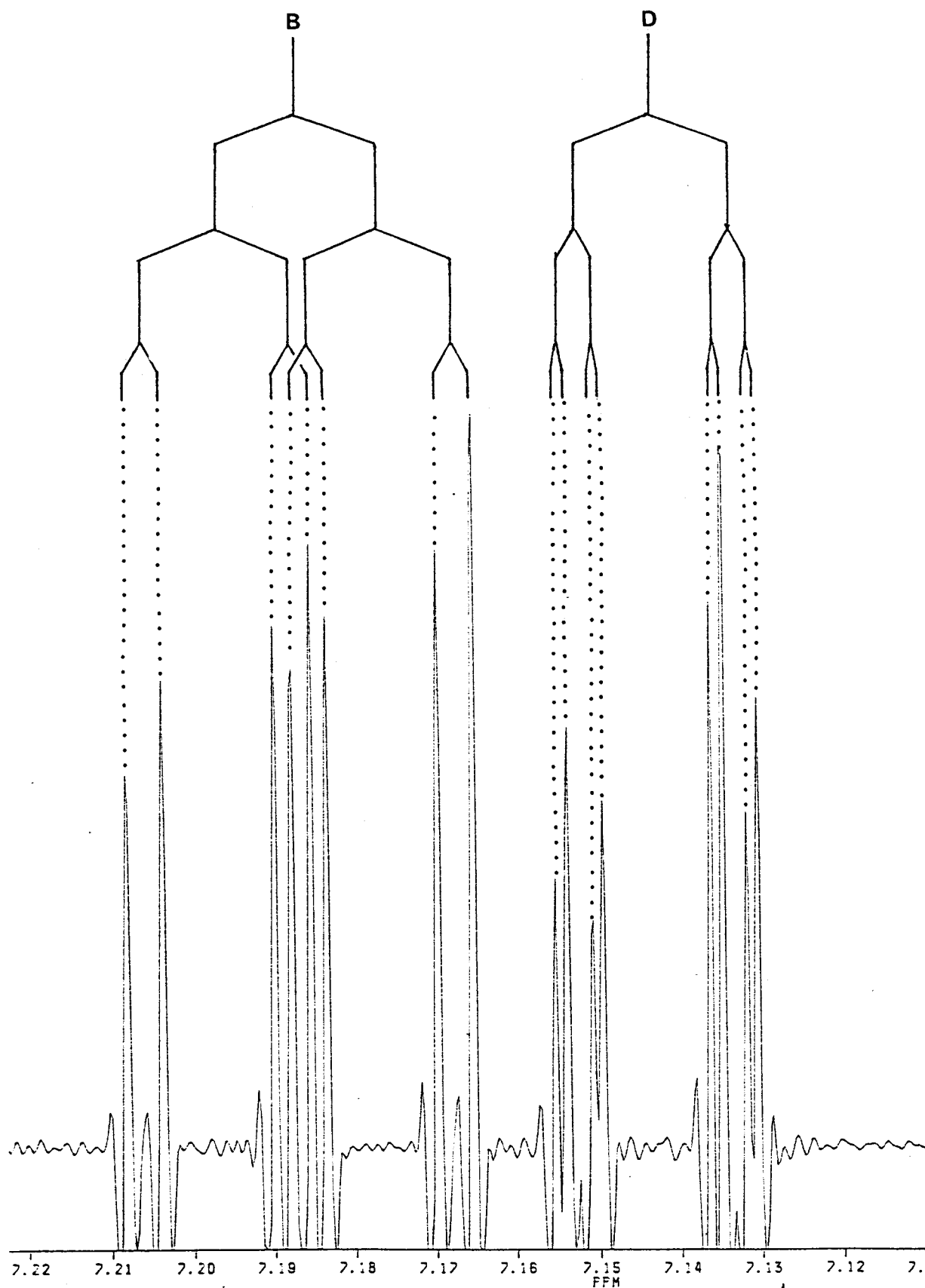


Figure 10-1 : Spectre  $^1\text{H}$  avec irradiation sélective de H-10 de la 10H-benzo(1)pyran(3,2-c)pyridine (partie BD).

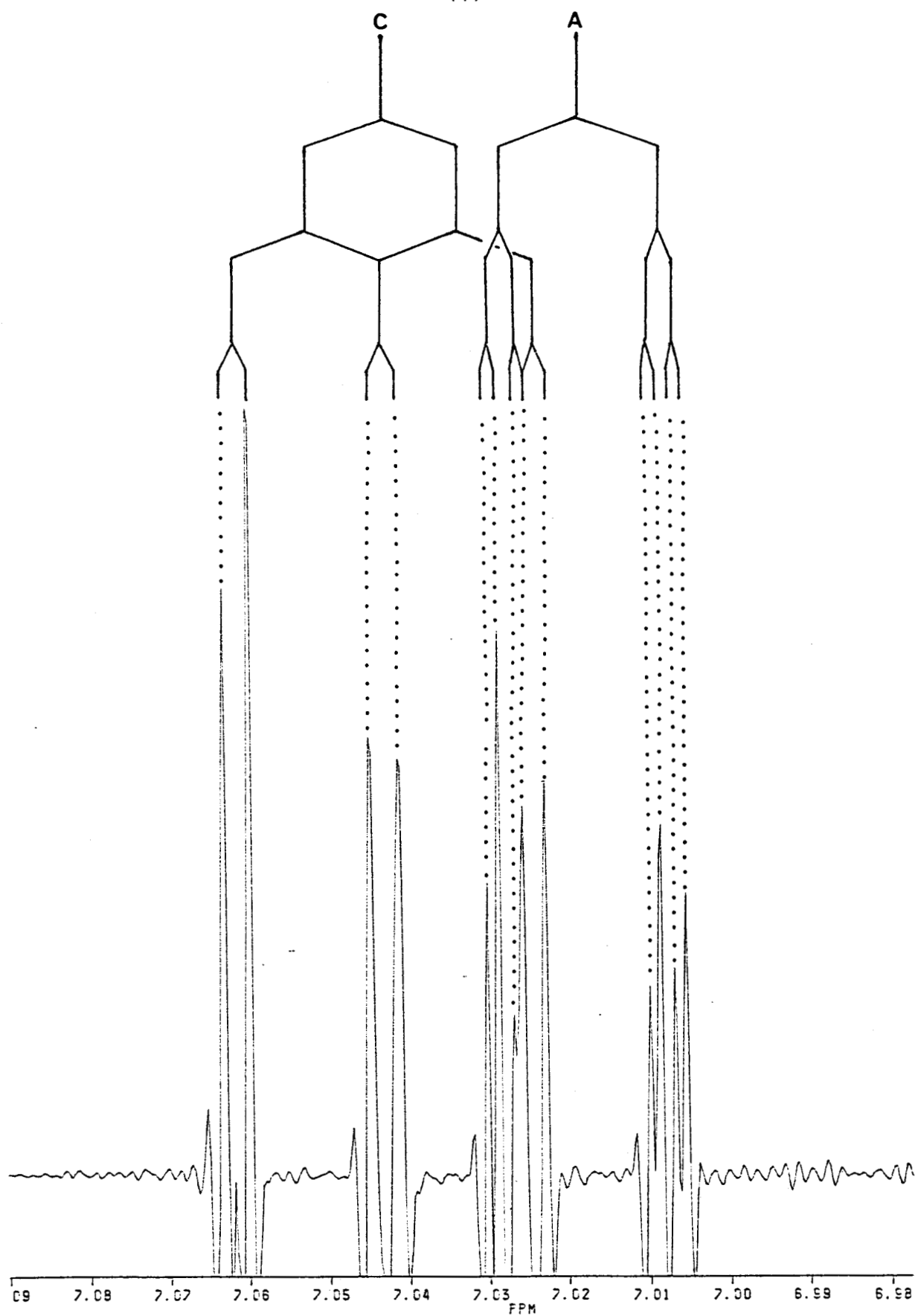


Figure 10-2 : Spectre  $^1\text{H}$  avec irradiation sélective de H-10 de la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine (partie CA).

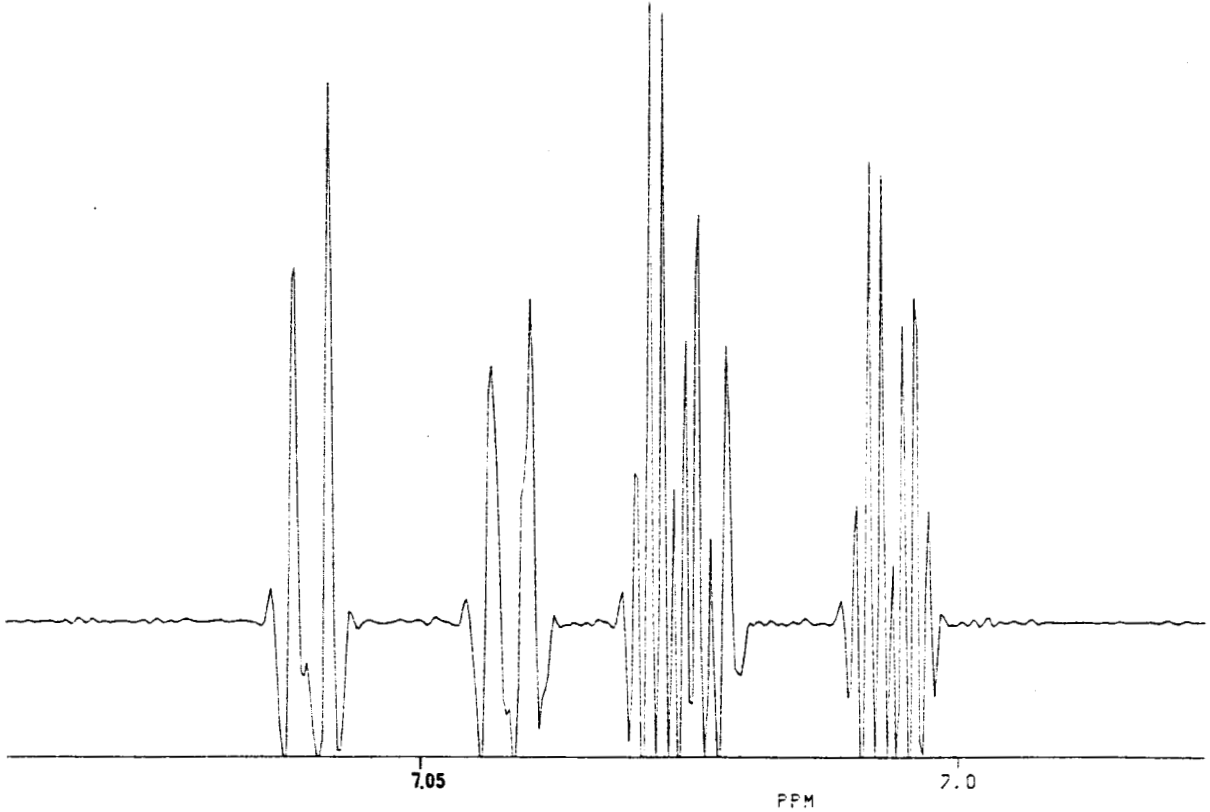
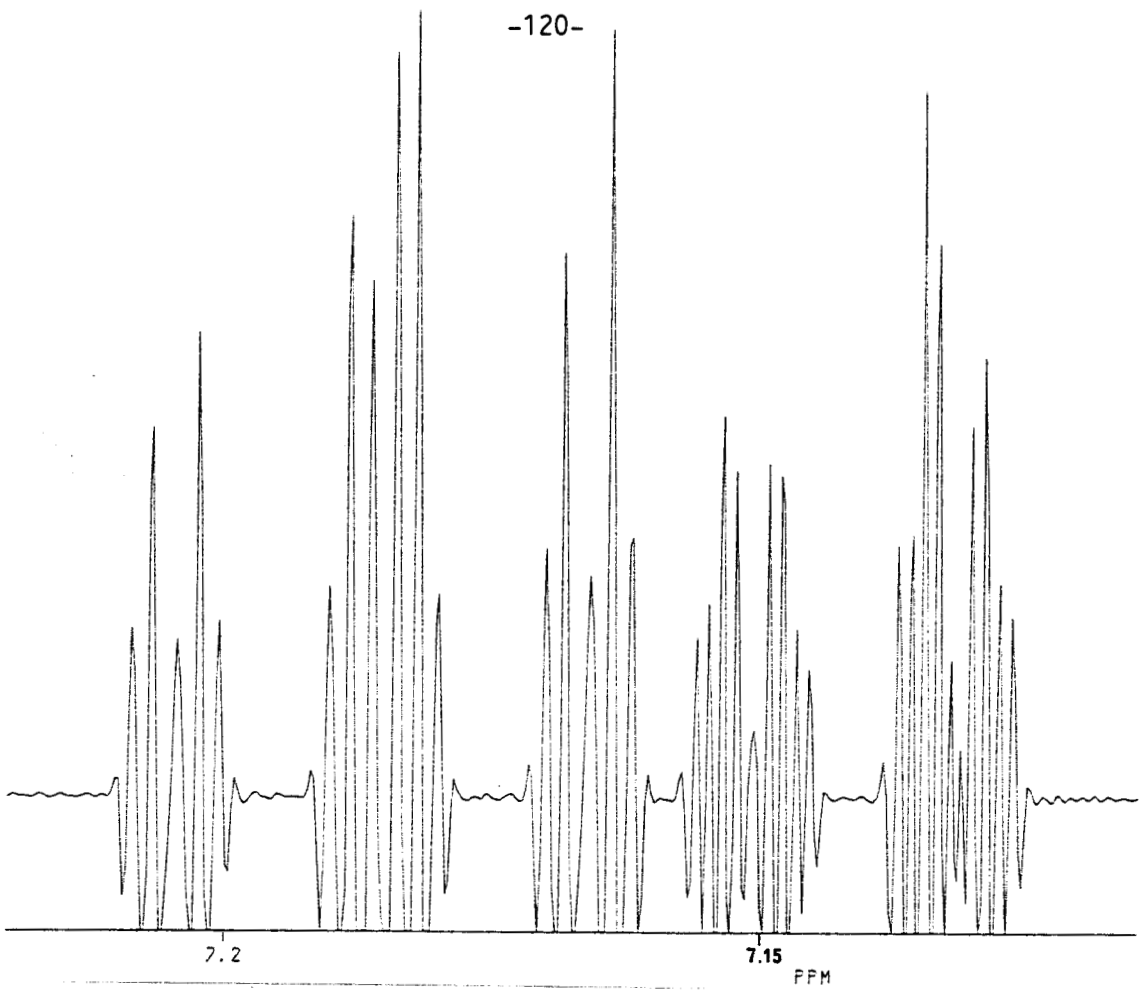


Figure 11 : Spectre  $^1\text{H}$  sans irradiation sélective de H-10 de la 10H-benzo(1)pyran(3,2-c)pyridine.

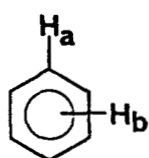
Quatre multiplets correspondant à quatre protons A, B, C et D sont observés. Dans le tableau 13 sont consignés les résultats obtenus.

Proton	Déplacement : Chimique (ppm)	Multiplicité : spectrale *	Couplages observés (Hz)	
B	7,18	ddd	J = 8,1 J = 1,8 J <sub>b,10</sub> = 0,8	J = 7,3
D	7,14	ddd	J = 7,6 J = 1,8 J <sub>d,10</sub> = 1,0	J = 0,6
C	7,04	ddd	J = 7,45 J = 1,2 J <sub>c,10</sub> = 0	J = 7,45
A	7,02	ddd	J = 8,1 J = 1,2 J <sub>a,10</sub> = 0,5	J = 0,6

\* Multiplicité spectrale observée avec irradiation sélective des H-10

Tableau 13

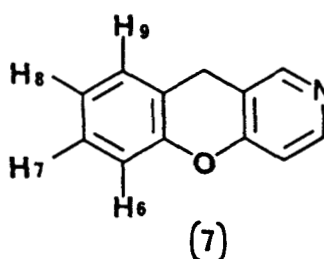
Si l'on se réfère aux valeurs habituelles de couplage  $^1\text{H}-^1\text{H}$  définies pour un noyau benzénique (schéma 27)<sup>(164)</sup>, il apparaît alors que les signaux B, C d'une part et D, A d'autre part correspondent respectivement aux couples de protons H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> (2 couplages ortho et 1 couplage méta) et H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub> (1 couplage de chaque type : ortho, méta, para).



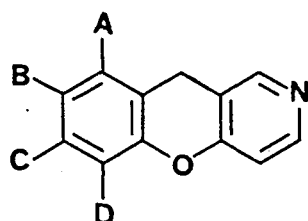
J<sub>ortho</sub> = 6-10 Hz

J<sub>méta</sub> = 1-3 Hz

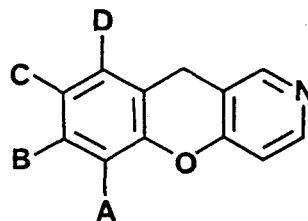
J<sub>para</sub> = 0-1 Hz



Il s'en suit, au vu des différents couplages relevés, que nous ayons un enchaînement de protons selon l'ordre ABCD : les deux structures 7a et 7b sont ainsi possibles.



(7a)



(7b)

Les protons A, B et D donnent tous trois un ensemble de 8 raies alors que le proton C se présente sous forme d'un multiplet composé de 6 et non de 8 pics comme attendu. L'explication réside vraisemblablement dans le fait que les couplages  $^3J$  présentés par C avec B et D sont très proches (7,3 et 7,6Hz) ; on observe alors un couplage moyen (7,45 Hz) ramenant à 6 les 8 raies théoriques.

Nous avons toutes raisons de penser que la structure 7b est hautement probable dans la mesure où les couplages observés (Hz) avec le groupement méthylène (H-10) pour chacun des protons D(1), B(0,8) et A (0,5) sont compatibles avec ceux préalablement notés pour les protons H-1 (1), H-3 (0,7) et H-4 (0,5) du cycle pyridinique. Cette analyse est confirmée par l'étude de RMN du carbone-13 exposée ci-après.

RMN  $^{13}C$  :

Le spectre haute résolution (100 MHz) est reproduit en figure 12-1 ; les étalements montrant les épaulements à 150,5 et 116,6 ppm non visibles lors de l'étude à 20 MHz sont reproduits en figure 12-2. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 14.

Les attributions ont été faites en se basant sur les valeurs décrites dans la littérature, ainsi que sur les résultats précédemment obtenus, et en tenant compte des intensités relatives des signaux. On doit en effet

s'attendre à ce que les atomes de carbone C-4a, C-5a, C-9a et C-10a, non liés à un atome d'hydrogène, donnent lieu aux signaux les moins intenses du spectre (157,9 : 150,5 : 119,6 : 116,6).

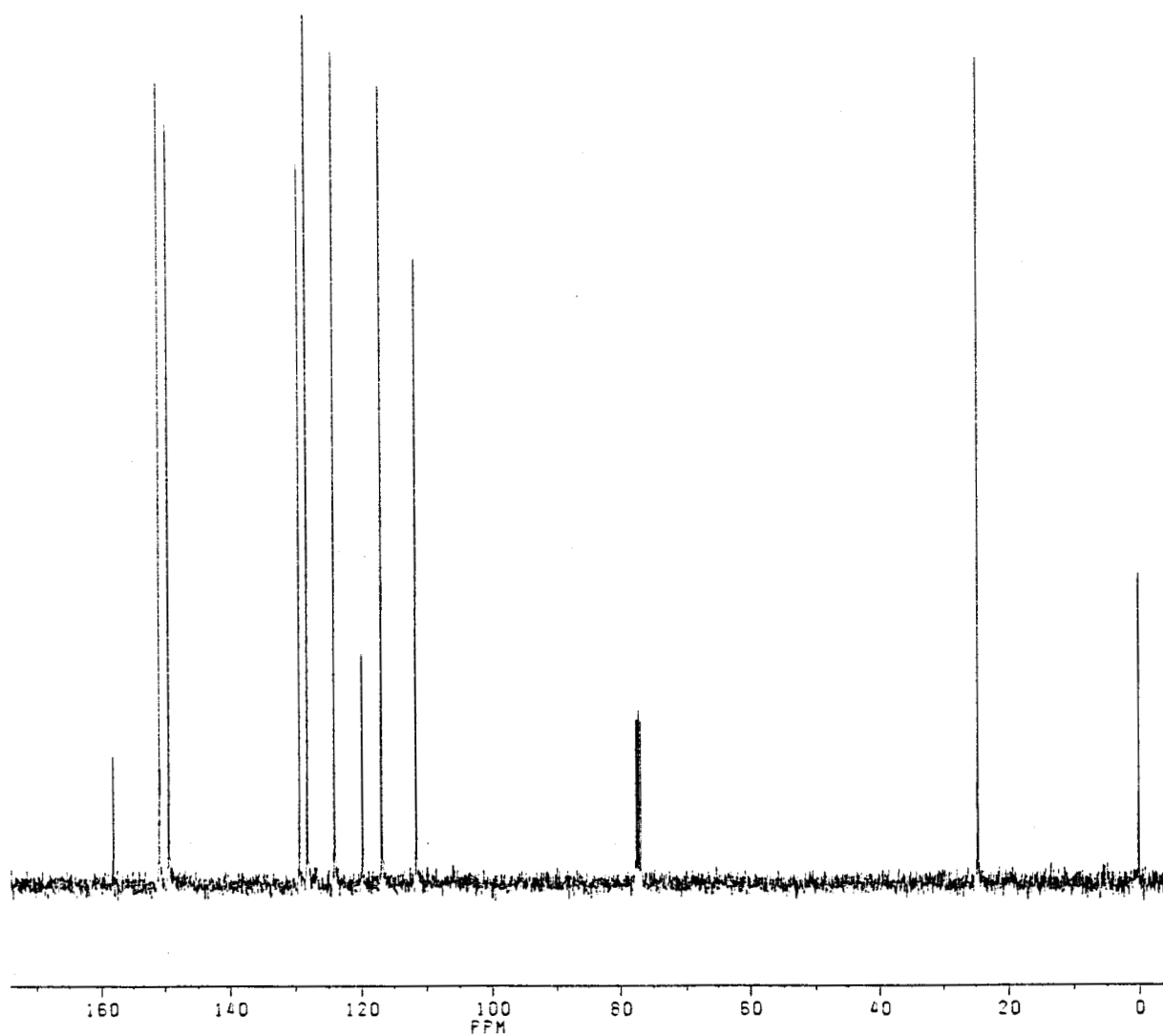


Figure 12-1 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine.

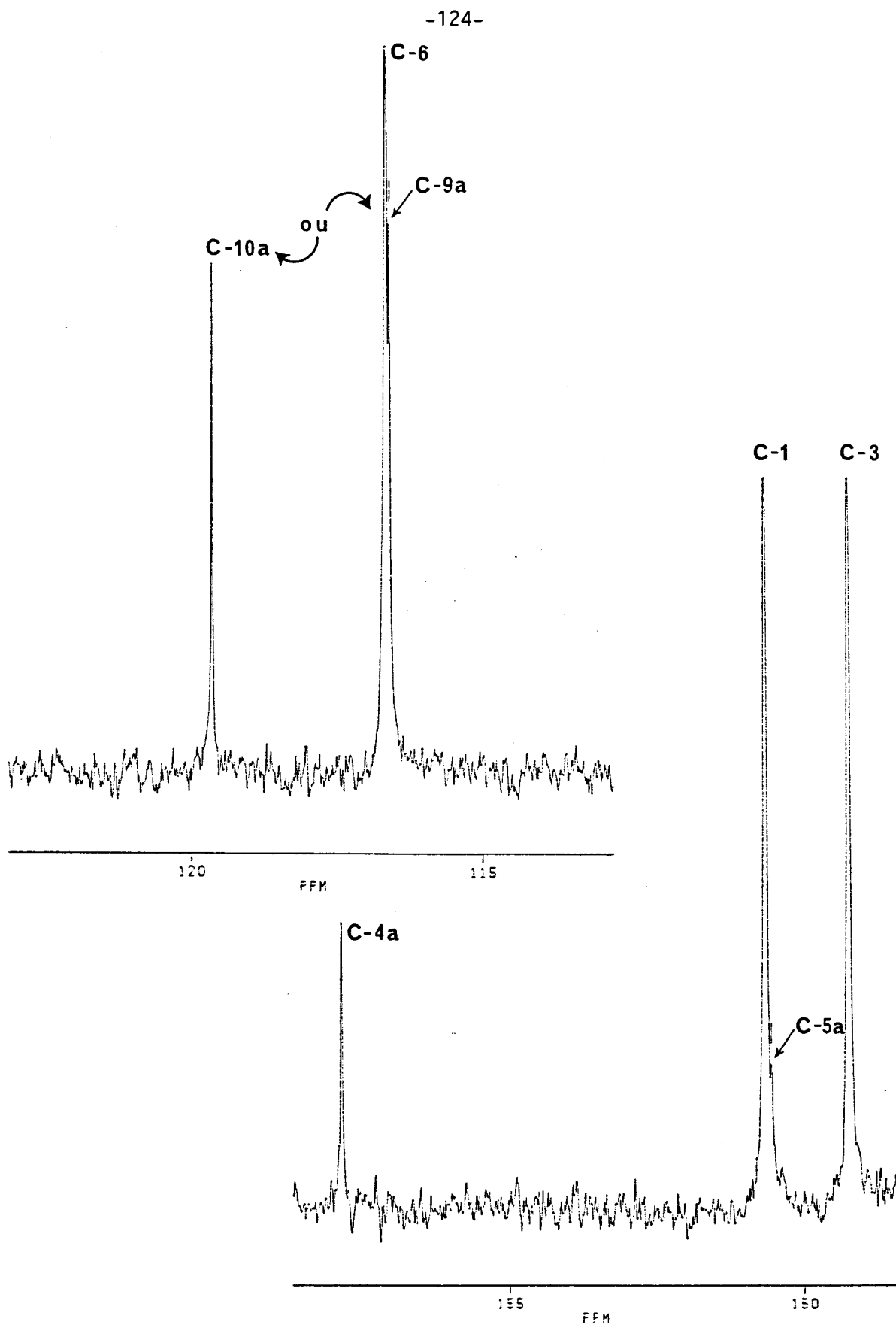
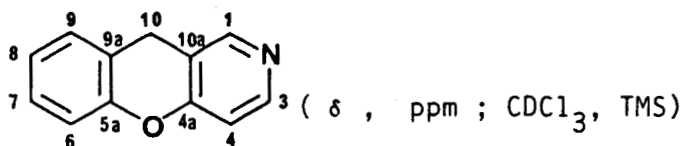


Figure 12-2 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine (étalements des signaux C-1, C-3, C-4a, C-5a, C-6, C-9a et C-10a).





(7)

:Carbone:	Déplacement :	Observations (spectre couplé $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ) :
:	Chimique :	:
: C-10 :	24,5	: t $^1\text{J} = 130$ Hz
: C-1 :	150,6	: ddt $^1\text{J} = 177$ ; $^3\text{J}_{\text{C1-H3}} = 12,5$ ; $^3\text{J}_{\text{C1-H10}} = 2,5$ Hz:
: C-3 :	149,2	: dd $^1\text{J} = 180$ ; $^3\text{J}_{\text{C3-H1}} = 12,5$ Hz
: C-4 :	111,4	: dd $^1\text{J} = 164$ ; $^2\text{J}_{\text{C4-H3}} = 8$ Hz
: C-4a :	157,9	: s
: C-5a :	150,5	: s
: C-6 :	116,7	: dd $^1\text{J} = 163$ ; $^3\text{J}_{\text{C6-H8}} = 7,7$ Hz
: C-7 :	128,0	: dd $^1\text{J} = 163$ ; $^3\text{J}_{\text{C7-H9}} = 8,6$ Hz
: C-8 :	123,9	: dd $^1\text{J} = 163$ ; $^3\text{J}_{\text{C8-H6}} = 8$ Hz
: C-9 :	129,2	: ddt $^1\text{J} = 159$ ; $^3\text{J}_{\text{C9-H7}} = 7,3$ ; $^3\text{J}_{\text{C9-H10}} = 3,6$ Hz :
: C-9a :	116,6	: s
: et :		:
: C-10a :	119,6	: s

Tableau 14

L'examen détaillé du spectre couplé, reproduit en figures 13-1 et 13-2, permet l'attribution des déplacements chimiques correspondant aux carbones C-1 et C-9. Ces deux atomes doivent être perturbés par la présence du groupement méthylène en position-10.

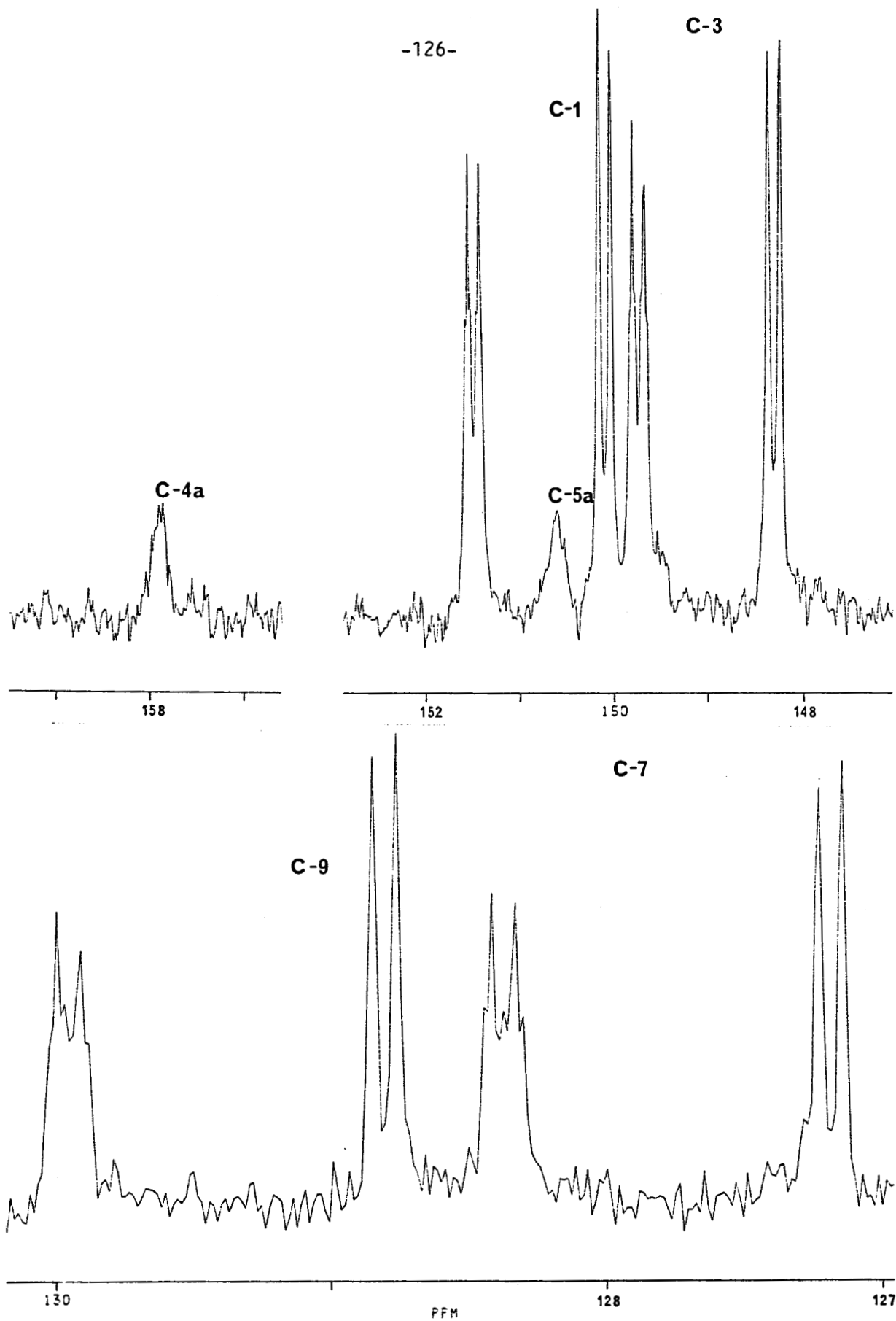


Figure 13-1 : Spectre couplé  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  des carbones aromatiques (C-1, C-3, C-4a, C-5a, C-7 et C-9).

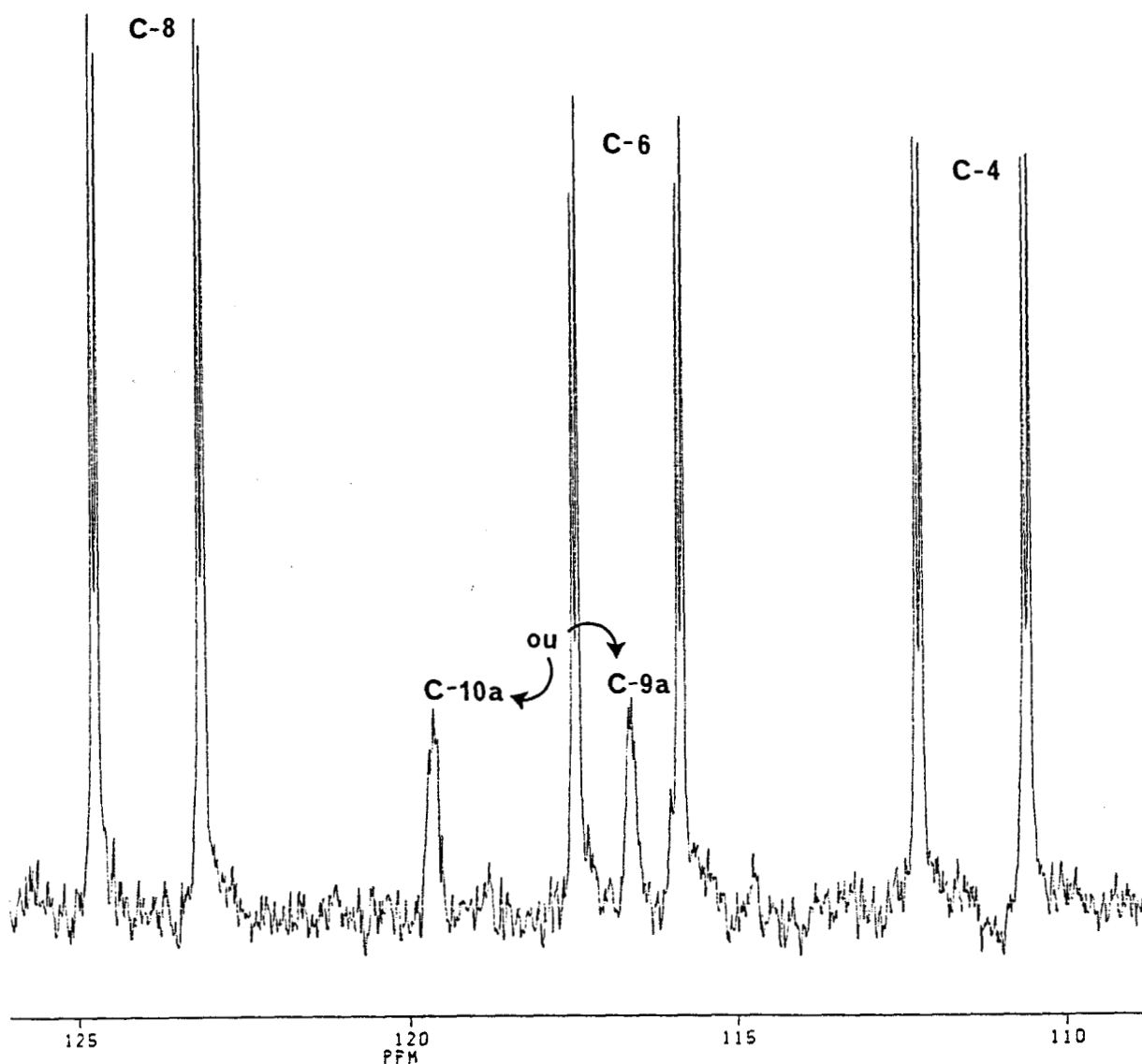


Figure 13-2 : Spectre couplé  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  des carbones aromatiques (C-4, C-6, C-8, C-9a et C-10a).

Parmi les différents signaux observés, seuls ceux notés à 129,2 et 150,6 ppm présentent une multiplicité spectrale (double doublet de triplets) compatible avec une interférence avec le groupement méthylène. Ces deux déplacements chimiques peuvent donc être attribués respectivement aux carbones C-9 et C-1. Par déduction, les carbones pyridiniques C-3 et C-4 résonnent respectivement à 149,2 et 111,4 ppm. Les différents couplages  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  observés pour l'ensemble des carbones non quaternaires sont résumés dans le tableau 14.

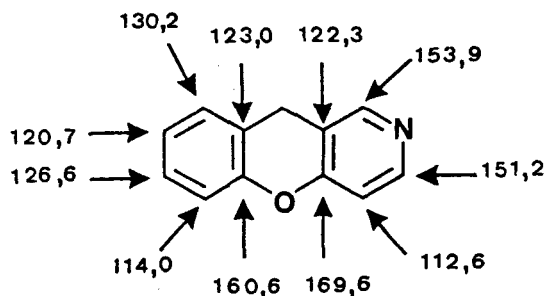
On notera pour les carbones pyridiniques que les différents résultats obtenus sont conformes à ceux préalablement observés pour la 2H-dihydro-3,4 pyranno(3,2-c)pyridine 43 (voir tableau comparatif 4).

Afin d'attribuer les déplacements chimiques relatifs aux carbones-6, -7, -8 et -9 du cycle benzénique, nous avons étudié le spectre couplé ( $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ) avec irradiation sélective des protons correspondants. Cette technique permet de constater que l'irradiation sélective des protons H-6 (7,02 ppm), H-7 (7,18 ppm), H-8 (7,04 ppm) et H-9 (7,14 ppm) affecte respectivement les signaux  $^{13}\text{C}$  observés respectivement à 116,7 (C-6), 128,0 (C-7), 123,9 (C-8) et 129,2 ppm (C-9).

Cette analyse confirme l'attribution du déplacement chimique du carbone C-9 préalablement effectuée sur la base du couplage  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  avec le méthylène en -10 et, de ce fait, corrobore celle préalablement avancée pour les protons du noyau benzénique.

Pour conclure cette étude de Résonance Magnétique Nucléaire nous avons comparé les déplacements chimiques obtenus avec ceux calculés par la méthode des incréments en choisissant d'une part la méthoxy-4 pyridine et la  $\beta$ -picoline<sup>(87)</sup> et d'autre part l'anisole et le toluène<sup>(164)</sup> comme modèles de comparaison.

On note une bonne corrélation entre les valeurs précédemment attribuées et les valeurs théoriques schématisées ci-après, lesquelles permettent en outre de distinguer les signaux des carbones non porteurs d'hydrogène ; toutefois les carbones  $\text{C}_{9a}$  et  $\text{C}_{10a}$  aux déplacements très voisins ne peuvent être différenciés.



#### IV. CONCLUSION :

Bien que la synthèse de l'aza-2 xanthène soit limitée d'une part par l'oxydation de l'adduit 93 et d'autre part par la réduction de l'aza-2

xanthone 83, elle permet néanmoins l'obtention d'un nouvel hétérocycle fondamental qui constitue, de ce fait, le premier exemple d'une 4H-pyranno(3,2-c)pyridine accolée à un noyau benzénique et le quatrième exemple d'azaxanthènes non substitués (148,165-167).

L'étude détaillée de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone-13 nous a permis également de confirmer et d'élucider la structure de cet hétérocycle fondamental.

On peut souligner l'intérêt présenté par certains dérivés de cette structure fondamentale en signalant les études portant sur les propriétés pharmacodynamiques des dérivés 98 et 99 résultant de la réduction par  $\text{NaBH}_4$  d'une part des adduits selon PAQUETTE 100 et d'autre part des chromones 101 et publiées sous forme de brevets (168-170) (schéma 28).

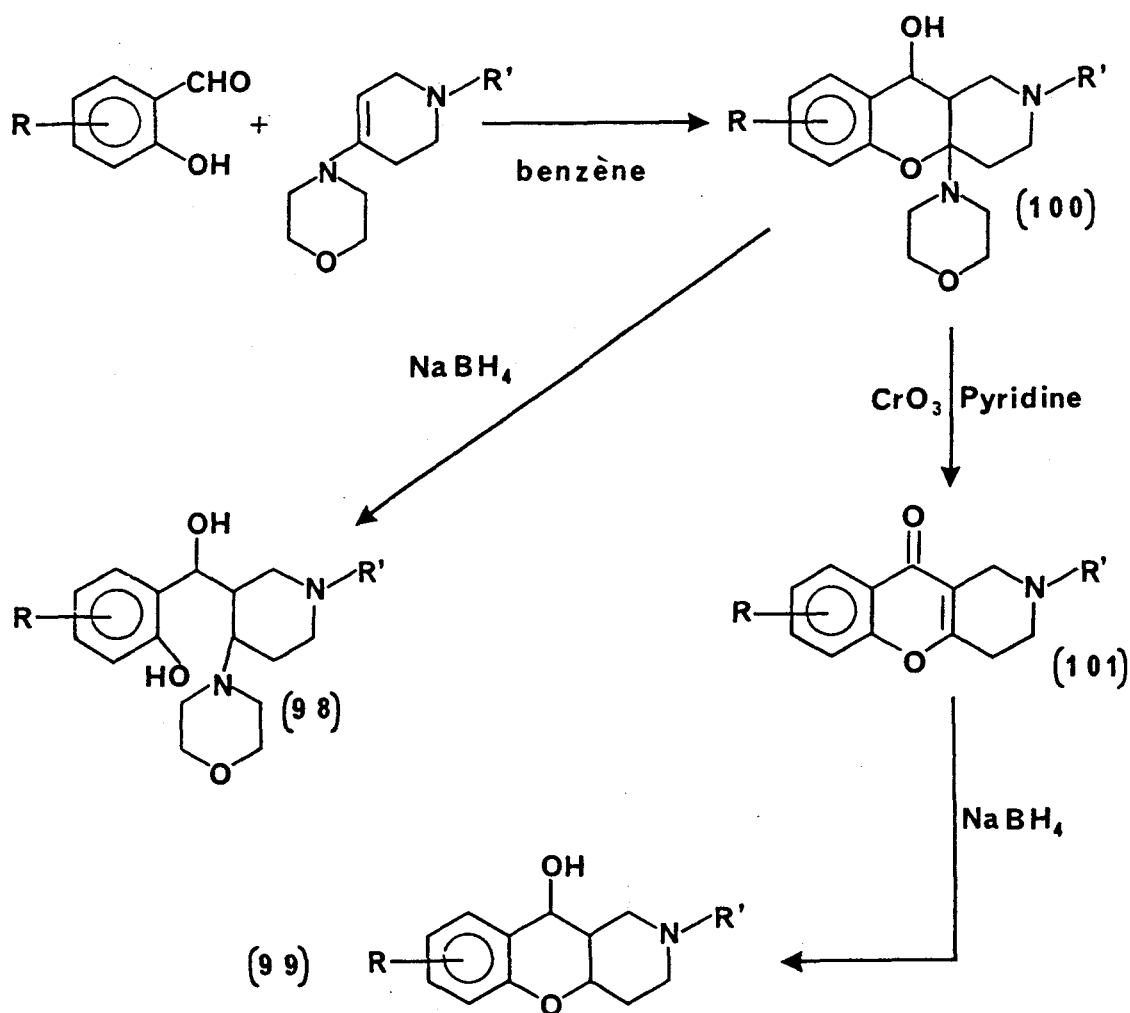


Schéma 28 168-170

## Chapitre troisième :

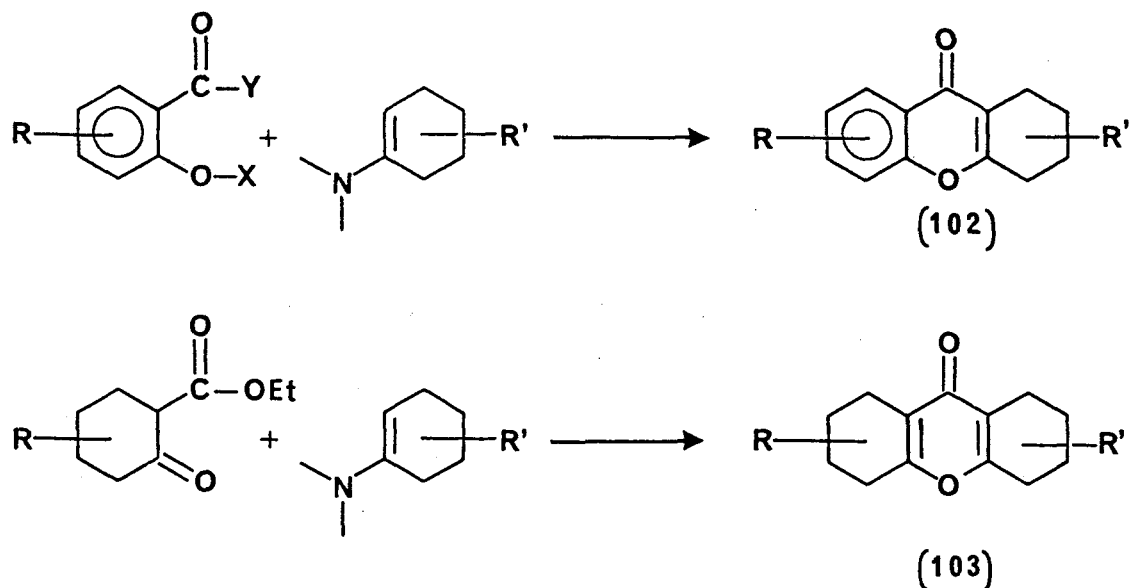
Condensation de l'énamine  
de la benzyl-1 pipéridinone-4  
et de la morpholine avec  
des  $\beta$ -cétoesters.

Aza-2 xanthone et  
aza-6 chromones.

I. BENZYL-2 OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,9 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c) PYRIDINE ONE-10 :

Nous venons de signaler que l'obtention de la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10 83 précurseur de l'aza-2 xanthène 7 était limitée par le rendement relativement faible (35 %) de la transformation de l'adduit 93 en structure chromonique 94. Aussi, avons nous recherché une autre voie d'accès à l'aza-2 xanthone permettant d'éviter une telle étape d'oxydation.

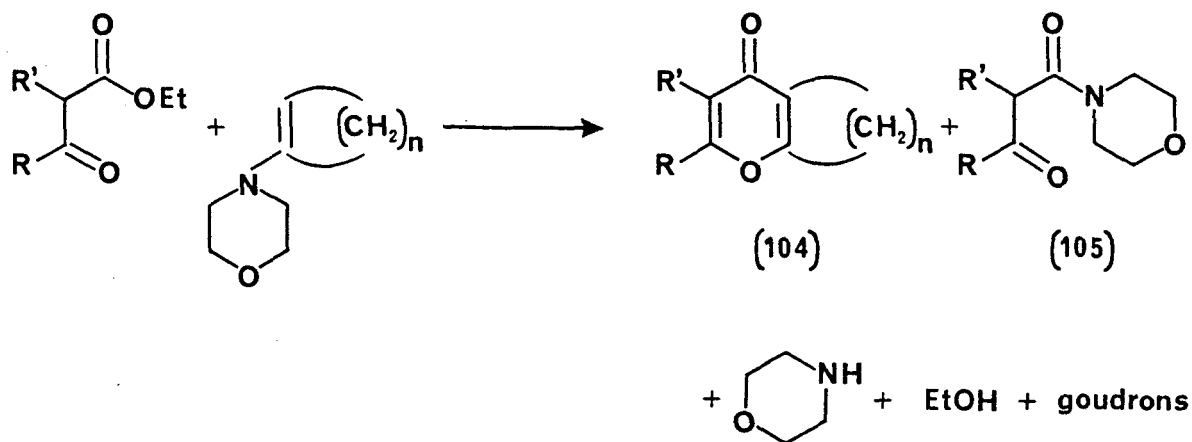
Parmi les séquences réactionnelles pouvant conduire d'une part à des systèmes tétrahydroxanthoniques 102 au moyen d'acides salicyliques<sup>(171)</sup> ou de ses dérivés<sup>(39-42,172)</sup> et d'autre part à des structures octahydroxanthoniques 103 par utilisation de  $\beta$ -cétoesters<sup>(173)</sup>, nous avons retenu cette dernière dans la mesure où les méthodes de synthèse d'hétérocycles oxygénés partiellement saturés du type 103 sont peu connues (schéma 29).



**Schéma 29**

La méthode proposée par MONSON<sup>(173)</sup> consiste à chauffer à reflux un mélange équimolaire des réactifs (énamine et  $\beta$ -cétoester) soit en l'absence

de solvant (méthode A) soit en solution dans le xylène (méthode B). Dans chaque cas, l'éthanol et la morpholine formés lors de cette réaction de condensation (schéma 30) sont éliminés du mélange réactionnel par lente distillation. Les temps de réaction sont alors de 30-50 minutes (méthode A) ou de 20-98 heures (méthode B).



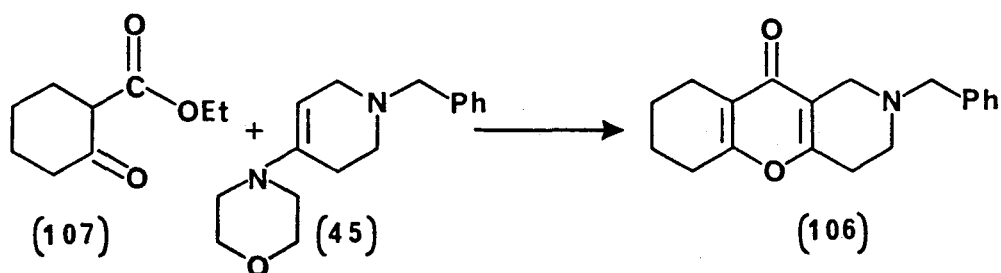
**Schéma 30**<sup>173</sup>

Cet auteur préconise un traitement du milieu réactionnel par une solution aqueuse de bisulfite de sodium suivi d'extractions à l'éther. Ce procédé au bisulfite est supposé hydrolyser le morpholide 105 et par voie de conséquence faire précipiter la combinaison bisulfitique de la cétone décarboxylée résultante.

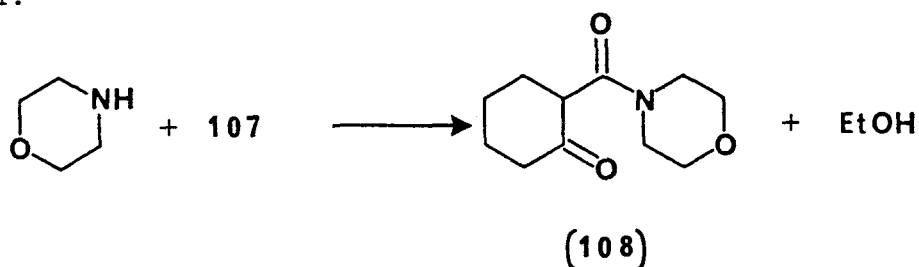
Une légère amélioration est observée au niveau du rendement lorsque la réaction est opérée en solution dans le xylène ; toutefois les rendements en chromones 104 n'excèdent jamais 50 % (10 à 50 %). Par ailleurs, des quantités importantes de résines sont produites dans la méthode A qui demande à être conduite à des températures relativement élevées (185-256°C).

En vue d'obtenir la structure tricyclique octahydrée 106 correspondant à la juxtaposition nucléaire d'un motif cyclohexénique, d'une pyranone-4 et d'une tétrahydropyridine, nous avons tout d'abord réalisé cette condensation, à reflux dans le xylène, en opérant sur un mélange équimoléculaire de carbéthoxy-2 cyclohexanone 107 et de morpholino-énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 45 et en éliminant par lente distillation les produits formés les plus volatils.





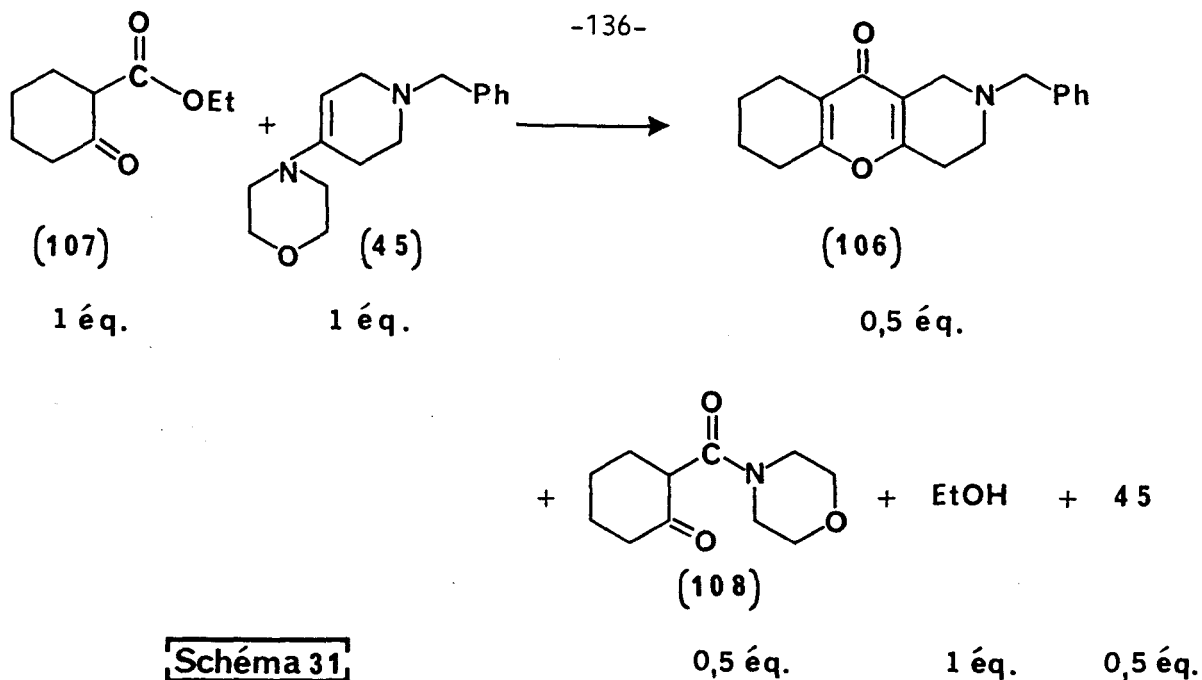
Un chauffage au bain d'huile à 170°C pendant quatre jours et demi est nécessaire pour observer la disparition totale de l'un des 2 réactifs, en l'occurrence le  $\beta$ -cétoester 107. De plus, il est aisé de constater, par analyse RMN, que le distillat obtenu contient uniquement un équivalent d'alcool éthylique ; ce résultat semble indiquer que la morpholine préalablement libérée lors de l'étape de condensation est entièrement piégée, sous forme d'amide 108, par le  $\beta$ -cétoester 107, cette dernière réaction donnant lieu à la formation d'une quantité supplémentaire d'éthanol.



Il n'est donc pas étonnant que MONSON obtienne dans ces conditions des rendements inférieurs à 50 % ; par ailleurs on note dans notre cas un rendement de 27 % en structure  $\gamma$ -pyronique recristallisée 106.

En outre, l'hydrolyse basique des adduits formés lors du traitement au bisulfite de sodium du mélange réactionnel brut obtenu après évaporation du solvant fournit comme seul composé carbonylé une certaine quantité de benzyl-1 pipéridinone-4 résultant de l'hydrolyse de l'énamine de départ 45 n'ayant pas réagi. Il apparaît donc que ce traitement, préconisé par MONSON<sup>(173)</sup>, n'hydrolyse pas le morpholide 108 ni ne décarboxyle le  $\beta$ -cétoacide résultant dans la mesure où la cyclohexanone attendue est absente de l'hydrolysat.

Ainsi le précédent schéma 30 rapporté par MONSON doit être rectifié de manière à établir le bilan correct entre les produits et les réactifs dans le cas de la condensation de l'énamine 45 avec le  $\beta$ -cétoester 107 (schéma 31).

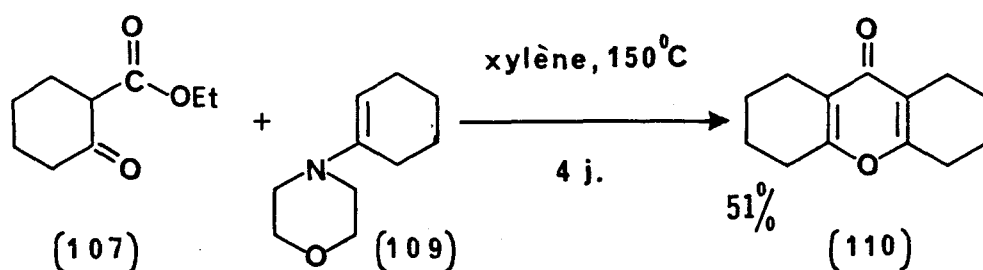


Il s'ensuit que deux équivalents de  $\beta$ -cétoester doivent être utilisés si l'on souhaite optimiser le rendement de la réaction. En effet, lorsque la condensation est réalisée en respectant ce rapport de 2, la réaction opérée à 170°C s'avère être totale en trois jours et demi et donne avec un rendement de 92 % la  $\gamma$ -pyrone attendue 106 brute mais pure à 90 % comme le montre l'analyse par RMN  $^1\text{H}$ . Le produit obtenu après recristallisation présente un point de fusion net (121°C), une analyse correcte et des caractéristiques spectrales (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et Masse) compatibles avec la structure proposée et n'appelant pas de commentaire particulier (voir partie expérimentale).

Par ailleurs, il nous a été possible d'isoler et de caractériser le second produit de la réaction ; le morpholide 108 a pu ainsi être mis en évidence et identifié par analyse spectrale.

## II. ETUDE DE LA REACTION. APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE TETRAHYDRO-AZA-6 CHROMONES :

Dans le but de comparer nos résultats avec ceux obtenus par MONSON, nous avons repris son étude en examinant plus particulièrement la condensation de l'énamine 109 dérivée de la cyclohexanone avec le  $\beta$ -cétoester 107 (schéma 32).



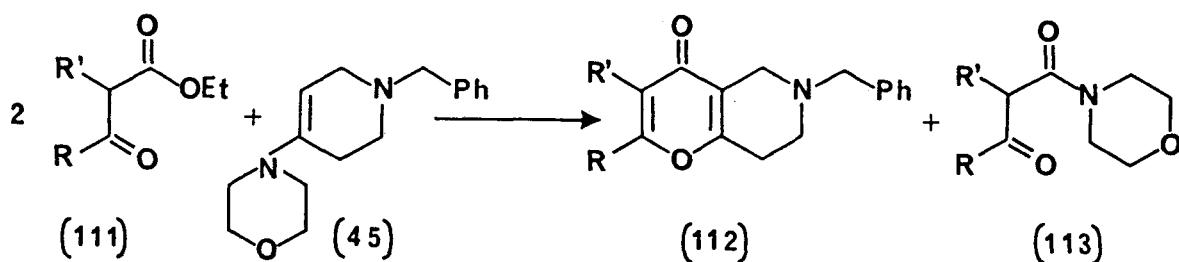
**Schéma 32**<sup>173</sup>

Le chauffage de deux équivalents d'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone 107 avec le morpholinocyclohexène 109 dans le xylène à reflux (bain à 170°C) pendant trois jours conduit, après traitement du mélange réactionnel, avec un rendement supérieur à 90 % à un solide brut. Par recristallisation dans l'hexane, l'octahydroanthrone 110 pure est obtenue avec un rendement de 70 % et a été identifiée par son point de fusion et ses caractéristiques spectrales compatibles avec la structure proposée et les données de la littérature<sup>(173-176)</sup>.

Comme précédemment nous n'observons que la présence d'alcool éthylique dans le distillat fourni par la réaction de condensation, la morpholine est donc bien piégée sous forme d'amide par le  $\beta$ -cétoester qui demande de ce fait à être utilisé en quantité double comparativement à l'énamine employée.

L'action d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium sur le mélange brut obtenu après évaporation du solvant s'avère être ici également inopérante dans la mesure où le morpholide 108 est récupéré intact après ce traitement. Par contre celui-ci subit l'hydrolyse si on le traite par une solution aqueuse d'acide sulfurique à 70 % à reflux pendant une demi-heure (voir partie expérimentale).

Nous avons alors utilisé les potentialités réactives présentées par cette méthode de synthèse à la préparation de tétrahydro-aza-6 chromones 112 par condensation de l'énamine hétérocyclique 45 dérivée de la benzyl-1 pipéridinone-4 avec des  $\beta$ -cétoesters acycliques du type 111 (schéma 33).



+ 2 EtOH

111-113 : a R = R' = Me

b R = Ph , R' = H

**Schéma 33**

La réaction au sein du xylène de 45 avec le méthyl-2 acétoacétate d'éthyle 111a opérée à 165°C pendant trois jours et demi conduit à la benzyl-6 diméthyl-2,3 4H-tétrahydro-5,6,7,8 pyranno(3,2-c)pyridine one-4 112a avec un rendement de 54 % en produit recristallisé. On note dans le cas présent la présence dans le distillat (éthanol et un peu de xylènes) de petites quantités de butanone-2 provenant vraisemblablement de la décomposition thermique ou catalysée par les bases du  $\beta$ -cétoester correspondant 111a.

La condensation effectuée au départ du benzoylacétate d'éthyle 111b se révèle être plus rapide comparativement à celles précédemment réalisées ; en effet, la réaction est totale au bout d'une journée et demie de chauffage à 170°C. Malheureusement, le rendement en structure tétrahydroazaflavonique 112b recristallisée n'atteint que 22 % ; il est probable que celui-ci soit limité par une décomposition plus importante du  $\beta$ -cétoester (voir partie expérimentale).

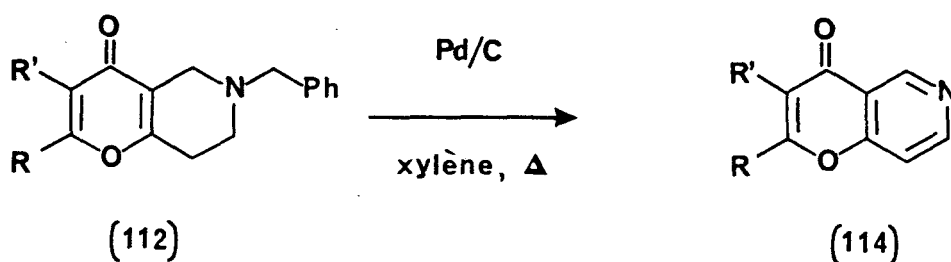
Les dérivés 112 se caractérisent en particulier en IR par l'apparition à 1660-1665  $\text{cm}^{-1}$  de la bande d'absorption  $\nu_{\text{C=O}}$  des pyrones. La structure de ces composés est par ailleurs confirmée par l'étude spectrographique de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ; ces spectres sont décrits en partie expérimentale.

Par ailleurs, le morpholide 113 formé par réaction de la morpholine libérée avec le  $\beta$ -cétoester en excès a été mis en évidence dans chacun des deux cas (étude RMN  $^1\text{H}$ ) et même isolé par distillation dans le cas de 113a (R=R'=CH<sub>3</sub>). Il est intéressant de constater que ce morpholide particulier 113a est connu et a été précisément obtenu par réaction de la morpholine et du même  $\beta$ -cétoester 111a<sup>(177)</sup>.

III. AROMATISATION DU CYCLE AZOTE : ACCES AUX AZA-6 CHROMONES. NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'AZA-2 XANTHONE :

1. AZA-6 CHROMONES :

La débenzylation suivie d'aromatization en aza-6 chromones 114 des produits de condensation 112 précédents peut être facilement obtenue en une seule étape en portant à reflux leurs solutions dans le xylène en présence de charbon palladié à 10 % pendant une période de 2 à 3 jours (schéma 34).



112, 114 : a R = R' = Me

b R = Ph, R' = H

**Schéma 34**

La diméthyl-2,3 4H-pyranno(3,2-c)pyridine one-4 114a est ainsi obtenue avec un rendement quantitatif en produit brut (rendement de 70 % en produit recristallisé) alors que l'aza-6 flavone 114b est isolée avec un rendement de 52 % en produit recristallisé (rendement de 82 % en produit brut).

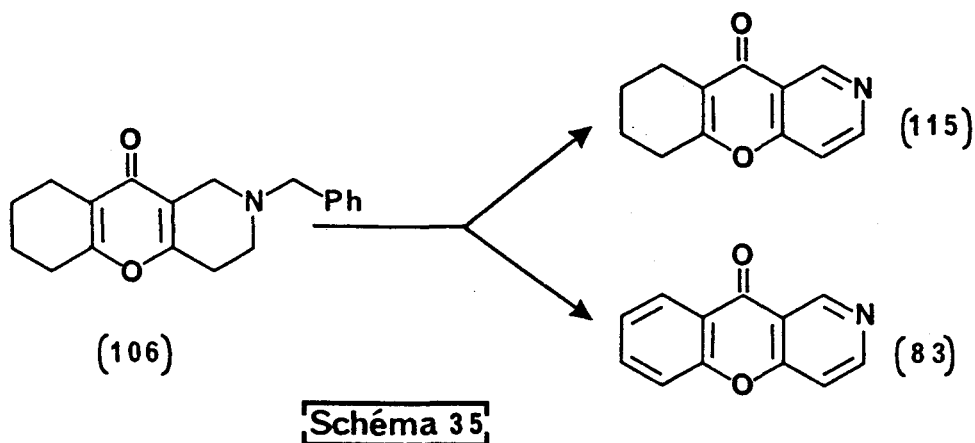
Si l'aromatization en 114a demande à être opérée en présence d'une masse de catalyseur de l'ordre de 10 % par rapport à celle du réactif de départ 112a, par contre dans ces conditions on observe une aromatization incomplète du cycle azoté pour ce qui concerne le dérivé 112b, même si celle-ci est conduite pendant 96 heures au lieu de 48 heures.

Néanmoins, l'obtention de l'aza-6 flavone 114b a pu être réalisée si l'on effectue la réaction pendant 72 heures dans le xylène à reflux en présence d'une masse de charbon palladié à 10 % égale à la moitié de celle du composé de départ 112b.

Si le dernier composé est décrit dans la littérature<sup>(53,178)</sup>, par contre le premier constitue un nouvel exemple dans la série des pyranno(3,2-c)pyridines et a été caractérisé par spectroscopie Infrarouge et de Masse, par étude de Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone-13 ainsi que par analyse élémentaire. Ces données sont exposées en partie expérimentale et n'appellent pas de commentaire particulier.

## 2. AZA-2 XANTHONE :

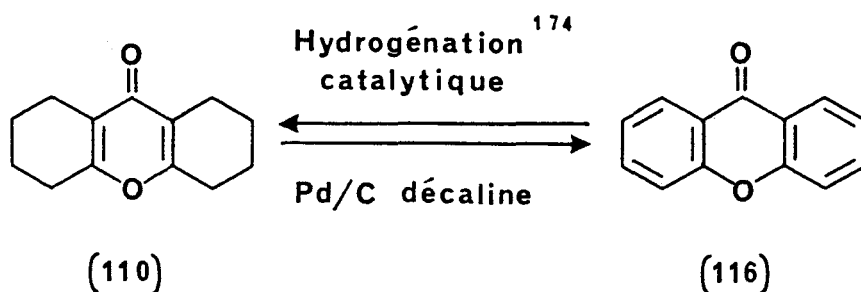
Concernant le dérivé octahydrogéné 106, une aromatisation partielle mais néanmoins sélective peut être réalisée si l'on effectue la réaction dans les conditions habituelles : solution xylénique à reflux pendant 48 heures en présence d'une masse de catalyseur égale au dixième de celle du réactif 106. La réaction conduit alors quantitativement à la tétrahydro-5,6,7,8 aza-2 xanthone 115 (rendement de 72 % en produit recristallisé) qui constitue un nouveau membre dans la série des benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridines et qui de ce fait a été caractérisée par analyse spectrographique détaillée en partie expérimentale (schéma 35).



L'aromatisation du motif cyclohexénique demande à être effectuée dans des conditions plus sévères ; c'est ainsi que l'aza-2 xanthone 83 est obtenue avec un rendement de 94 % (56 % en produit recristallisé) lorsque la réaction est opérée à reflux dans la décane pendant 48 heures en présence d'une masse de charbon palladié à 10 % égale à celle du réactif de départ 106 (schéma 35). Les caractéristiques du composé obtenu sont en tout point identiques à celles préalablement notées.

Cet accès en deux étapes à la 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10 constitue une nouvelle synthèse commode de cet hétérocycle, le rendement global étant amélioré comparativement aux études antérieures<sup>(150,151)</sup> et à la préparation précédemment exposée.

Dans la mesure où la xanthone elle-même semble n'avoir jamais été préparée au départ de son dérivé octahydro 110, il nous est apparu intéressant de vérifier que les dernières conditions utilisées (décaline et masse équivalente de catalyseur) permettent une telle transformation. C'est ainsi que la xanthone 116 est obtenue avec un rendement de 68 % en produit pur et recristallisé (schéma 36).



**Schéma 36**

#### IV. CONCLUSION :

En conclusion, nous avons établi que la condensation des énamines avec les  $\beta$ -cétoesters pouvait être améliorée au niveau du rendement dès lors que l'on utilise deux équivalents d'ester  $\beta$ -cétonique au lieu d'un seul comme préconisé par MONSON<sup>(173)</sup>, tout au moins en solution dans le xylène à reflux où la morpholine libérée lors de l'étape de condensation thermique se trouve ensuite piégée sous forme de morpholide et consomme par voie de conséquence un équivalent de  $\beta$ -cétoester.

Par ailleurs, cette réaction peut être étendue à des énamines hétérocycliques telle celle dérivée de la benzyl-1 pipéridinone-4 et constitue ainsi une nouvelle voie d'accès aux aza-6 chromones si celle-ci est suivie d'aromatization du cycle azoté. Appliqué à la carbéthoxy-2 cyclohexanone, ce procédé permet une synthèse améliorée de l'aza-2 xanthone.

Deuxième partie  
expérimentale.



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

Les spectres Infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur des appareils BRUKER WP 60 (RMN  $^1\text{H}$ , 60 MHz) et WP 80 (RMN  $^1\text{H}$ , 80 MHz ; RMN  $^{13}\text{C}$ , 20 MHz). Les spectres haute-résolution ont été réalisés par le service de RMN du Centre Commun de Mesure sur un spectromètre BRUKER A.M. 400WB ( $^1\text{H}$ , 400 MHz ;  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz). Le solvant utilisé a toujours été le chloroforme deutérié contenant du tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet dédoublé..., m = multiplet.

Le service de Spectrométrie de Masse du Centre Commun de Mesure a réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10.

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

BENZYL-2 MORPHOLINO-4a HEXAHYDRO-1,2,3,4,4a,9a AZA-2 XANTHYDROL OU  
PHENYLMETHYL-2 HEXAHYDRO-1,2,3,4,4a,10a MORPHOLINO-4a 10H-BENZO(1)  
PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE OL-10 93 :

A une solution de 33,9 g (0,131 mol) d'énamine de la morpholine et de la benzyl-1 pipéridinone-4 dans 40 cm<sup>3</sup> d'hexane anhydre, on ajoute en une seule fois 16,0 g d'aldéhyde salicylique fraîchement distillé (0,131 mol) en solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'hexane.

La réaction est légèrement exothermique et fournit très rapidement une huile jaune se transformant en un verre après 24 heures à température ambiante. L'adduit est décanté et le solvant résiduel est éliminé sous pression réduite dans un dessiccateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Un solide jaune pâle (49,9 g, rendement quantitatif) est ainsi obtenu et, n'ayant pu être purifié par recristallisation, est utilisé tel quel pour l'étape d'oxydation suivante.

COMPLEXE TRIOXYDE DE CHROME-PYRIDINE :

Ce réactif particulier a été préparé selon le procédé connu décrit dans Organic Syntheses<sup>(179)</sup>.

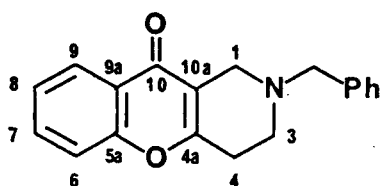
Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 670 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. Le réactif est agité et refroidi à 15°C à l'aide d'un bain d'eau glacée ; 91,7 g (0,917 mol) d'anhydride chromique sont alors progressivement ajoutés de façon à maintenir la température entre 15 et 20°C (temps d'addition de 45 minutes). Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant deux heures ; le solide rouge obtenu est filtré sur verre fritté, lavé soigneusement à l'éther de pétrole anhydre en évitant tout contact avec l'air ambiant. Après séchage sous vide, en dessiccateur, on obtient 224 g (95 %) du réactif attendu.

BENZYL-2 TETRAHYDRO-1,2,3,4 AZA-2 XANTHONE OU PHENYLMETHYL-2  
TETRAHYDRO-1,2,3,4 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 94 :

Dans un réacteur de 3 litres muni d'un agitateur mécanique, on introduit une solution de 224 g de  $\text{CrO}_3, (\text{Pyridine})_2$  dans  $1600 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène fraîchement distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ . On ajoute alors en une seule fois 49,9 g d'adduit 93 précédemment synthétisé dissous dans  $200 \text{ cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre. La réaction d'oxydation démarre immédiatement, le mélange réactionnel est agité 90 minutes à température ambiante. La phase organique est décantée, les sels minéraux précipités sont lavés soigneusement au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 2 fois  $200 \text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le solide brut ainsi obtenu est dissous dans  $100 \text{ cm}^3$  de benzène anhydre puis purifié par élution rapide sur colonne d'alumine basique (100 g)\*. Après évaporation sous vide du solvant et recristallisation dans un mélange alcool éthylique - éther de pétrole (4:1), on obtient 13,4 g (35 %) de cétone attendue se présentant sous forme de cristaux faiblement colorés.

F = 111-112°C ; littérature : F = 111-112°C<sup>(168)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1650 (C=O conjugué).



(94)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,68 (s élargi, 4H,  $\underline{\text{H}}\text{-3}$  et  $\underline{\text{H}}\text{-4}$ ) ; 3,53 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$  benzylique) ; 3,70 (s élargi, 2H,  $\underline{\text{H}}\text{-1}$ ) ; 7,36 (m, 8H, protons phényle et  $\underline{\text{H}}\text{-6}$ ,  $\underline{\text{H}}\text{-7}$  et  $\underline{\text{H}}\text{-8}$ ) ; 8,25 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{-9}$ ).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 28,6 ( $\underline{\text{C}}\text{-4}$ ) ; 48,4 : 48,8 ( $\underline{\text{C}}\text{-1}$  et  $\underline{\text{C}}\text{-3}$ ) ; 62,0 ( $\underline{\text{CH}}_2$  benzylique) ; 116,9 : 123,2 ( $\underline{\text{C}}\text{-9a}$  et  $\underline{\text{C}}\text{-10a}$ ) ; 117,6 : 124,5 : 125,6 : 127,2 : 128,3 : 128,9 : 133,0 : 137,8 ( $\underline{\text{C}}\text{-phényle}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-6}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-7}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-8}$  et  $\underline{\text{C}}\text{-9}$ ) ; 155,9 : 162,0 ( $\underline{\text{C}}\text{-4a}$  et  $\underline{\text{C}}\text{-5a}$ ) ; 176,0 ( $\underline{\text{C}}\text{=O}$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 291$  (60,7 %),  $M^{+\cdot}+1 = 292$  (15,5 %), 201 (14,2 %), 200 (73,4 %), 197 (10,5 %), 92 (20,0 %), 91 (100 %), 65 (19,6 %).

Analyse :  $C_{19}H_{17}NO_2$

Calc. % : C 78,32 ; H 5,88 ; N 4,81

Tr. % : C 78,40 ; H 5,89 ; N 4,82.

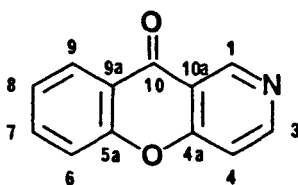
\* Le lavage au chloroforme de la colonne d'alumine conduit, après évaporation du solvant, à un résidu dont la recristallisation fournit 0,46 g de solide cristallisé identifié comme étant l'aza-2 xanthone (1,8 %) par son point de fusion (184°C) et ses caractéristiques spectrales IR et RMN  $^1H$ .

AZA-2 XANTHONE OU 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 83 :

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 11,5 g (3,95 10<sup>-2</sup> mol) de cétone 92 précédente, 1,15 g de Pd/C à 10 % et 150 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. La solution est portée à reflux pendant 48 heures puis refroidie et filtrée sous vide. Le catalyseur est lavé abondamment au chloroforme, le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 6,05 g (78 %) de 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10, qui se présente sous forme de petites aiguilles incolores.

F = 184-185°C ; littérature : F = 183-185°C<sup>(151)</sup> ; F = 184,5°C<sup>(150)</sup> ; F = 184°C<sup>(154)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1655 (C=O conjugué) ; 1620, 1600 (cycles aromatiques).



(83)

Spectre RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 7,2-7,8 (m complexes, 4H, H-4, H-6, H-7 et H-8) ; 8,38 (m, 1H, H-9) ; 8,92 (d, 1H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 6Hz) ; 9,56 (s, 1H, H-1).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 112,5 ( $\underline{\text{C}}-4$ ) ; 117,6 : 123,0 ( $\underline{\text{C}}-9\text{a}$  et  $\underline{\text{C}}-10\text{a}$ ) ; 118,1 : 125,0 : 126,7 : 135,5 ( $\underline{\text{C}}-6$ ,  $\underline{\text{C}}-7$ ,  $\underline{\text{C}}-8$  et  $\underline{\text{C}}-9$ ) ; 150,6 : 154,0 ( $\underline{\text{C}}-1$  et  $\underline{\text{C}}-3$ ) ; 155,9 : 161,1 ( $\underline{\text{C}}-4\text{a}$  et  $\underline{\text{C}}-5\text{a}$ ) ; 176,0 ( $\underline{\text{C}}=0$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 197$  (100 %) ;  $M^{+\cdot} + 1 = 198$  (12,8 %) ;  $M^{+\cdot}-\text{CO} = 169$  (20,1 %) ; 121 (11,5 %) ; 120 (10,7 %) ; 114 (10,1 %) ; 92 (11,3 %) ; 63 (10,4 %) ; 50 (11,4 %).

AZA-2 XANTHENE OU 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE 7 :

Dans un ballon tricol de 250  $\text{cm}^3$  muni d'un réfrigérant à eau avec garde à  $\text{CaCl}_2$ , d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à addition, on introduit 1,40 g d'hydrure double d'aluminium et de lithium en suspension dans 90  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. A ce mélange réactionnel sont alors ajoutés, goutte à goutte et à température ambiante, 2,00 g ( $1,02 \cdot 10^{-2}$  mol) d'aza-2 xanthone en solution dans 60  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre. L'addition terminée, le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 jours puis abandonné à température ambiante pendant une nuit. L'excès d'hydrure est neutralisé<sup>(180)</sup> par addition lente de 1,4  $\text{cm}^3$  d'eau suivie de 1,4  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de soude à 15 % et à nouveau de 4,2  $\text{cm}^3$  d'eau. Le précipité granuleux est filtré et lavé à l'éther. Le filtrat est purifié par rapide élution sur une colonne d'alumine basique puis évaporé sous pression réduite. Le solide résiduel est recristallisé dans l'éther de pétrole ; on obtient ainsi 393 mg (21 %) de 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine.

F = 70,5-71°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1600, 1570 (cycles aromatiques).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 183$  (70,5 %) ;  $M^{+\cdot}+1 = 184$  (9,7 %) ;  $M^{+\cdot}-1 = 182$  (100 %) ; 77 (14,1 %) ; 63 (11,5 %) ; 51 (11,3 %).

Analyse :  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$

Calc. % : C 78,67 ; H 4,95 ; N 7,64

Tr. % : C 78,78 ; H 5,03 ; N 7,59.

BENZYL-2 OCTAHYDRO-1,2,3,4,5,6,7,8 AZA-2 XANTHONE OU PHENYLMETHYL-2  
OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,9 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 106 :

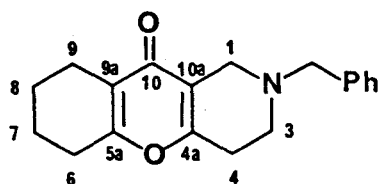
Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> sont introduits successivement 25,8 g (0,1 mol) d'énamine 45 fraîchement préparée et 34,0 g (0,2 mol) de carbéthoxy-2 cyclohexanone 107 préalablement distillée ainsi que 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. Le ballon est surmonté d'une colonne à distiller avec réfrigérant à eau, d'une allonge, d'un flacon récepteur et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel est progressivement chauffé jusqu'à 170°C à l'aide d'un bain d'huile de silicone. Le distillat (éthanol et un peu de xylène) est analysé périodiquement par RMN du proton ; 84 heures de chauffage sont nécessaires pour mener à terme la réaction (absence d'éthanol dans le distillat).

Le solvant est évaporé sous pression réduite ; le résidu ainsi obtenu est dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis extrait par une solution aqueuse d'acide sulfurique normale (100 cm<sup>3</sup> puis 2 fois 50 cm<sup>3</sup>). La phase organique est mise de côté afin d'identifier le second produit de cette réaction de condensation (voir plus loin).

La phase aqueuse acide est neutralisée à l'aide de pastilles de soude puis extraite au chloroforme (4x100 cm<sup>3</sup>). La phase organique est lavée deux fois à l'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant organique est éliminé par distillation sous pression réduite et la pyrone résiduelle est précipitée par addition d'éther éthylique froid. Le fin solide obtenu est filtré sur verre fritté (rendement de 92 % en produit, pur à 90 % par analyse RMN). Après recristallisation dans un mélange d'éther éthylique et d'acétone (7:3), on obtient 13,8 g (47 %) d'octahydroxanthone 106 sous forme de cristaux faiblement colorés.

F = 121-121,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1665 (C=O), 1610 (C=C).



(106)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,7 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}-7$  et  $\underline{\text{H}}-8$ ) ; 2,45 (pic large, 2H,  $\underline{\text{H}}-6$  et  $\underline{\text{H}}-9$ ) ; 2,65 (pic large, 2H,  $\underline{\text{H}}-3$  et  $\underline{\text{H}}-4$ ) ; 3,45 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$  benzylique) ; 3,7 (s, 1H,  $\underline{\text{H}}-1$ ) ; 7,3 (m, 5H, protons aromatiques).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 20,7 : 21,6 : 21,9 : 27,4 : 28,0 ( $\underline{\text{C}}-4$ ,  $\underline{\text{C}}-6$ ,  $\underline{\text{C}}-7$ ,  $\underline{\text{C}}-8$  et  $\underline{\text{C}}-9$ ) ; 48,5 : 48,7 ( $\underline{\text{C}}-1$  et  $\underline{\text{C}}-3$ ) ; 62,0 ( $-\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Ph}$ ) ; 119,0 : 120,9 ( $\underline{\text{C}}-9\text{a}$  et  $\underline{\text{C}}-10\text{a}$ ) ; 127,2 : 128,2 : 128,9 ( $\underline{\text{C}}-\text{H}$  phényle) ; 138,00 ( $\underline{\text{C}}$  substitué phényle) ; 160,3 : 162,4 ( $\underline{\text{C}}-4\text{a}$  et  $\underline{\text{C}}-5\text{a}$ ) ; 177,2 ( $\underline{\text{C}}=0$ ).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 295 (25,2 %), 205 (17,6 %), 204 (100 %), 91 (51,9 %), 65 (19,0 %), 55 (13,3 %), 53 (10,7 %).

Analyse :  $\text{C}_{19} \text{H}_{21} \text{NO}_2$

Calc. % : C 77,26 ; H 7,17 ; N 4,75

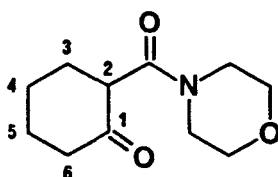
Tr. % : C 77,28 ; H 7,03 ; N 4,63.

#### MORPHOLINO-AMIDE DE L'ACIDE OXO-2 CYCLOHEXANECARBOXYLIQUE 108 :

La première phase organique de la précédente condensation est séchée sur carbonate de potassium, filtrée puis évaporée sous vide. L'huile résiduelle cristallise progressivement ; trois recristallisations successives dans l'hexane permettent d'isoler 0,50 g d'un solide blanc parfaitement cristallisé, identifié comme étant le morpholide attendu 108 par son point de fusion et ses caractéristiques spectrales.

F = 81-82°C ; littérature : F = 81-83°C<sup>(173)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1705 ( $\text{C}=\text{O}$  cétone), 1635 ( $\text{C}=\text{O}$  amide).



(108)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,6-2,6 (2 multiplets pauvrement résolus, 8H,  $\underline{\text{H}}-3$ ,  $\underline{\text{H}}-4$ ,  $\underline{\text{H}}-5$  et  $\underline{\text{H}}-6$ ) ; 3,5 et 3,7 (2 pics larges, 9H,  $\underline{\text{H}}-2$  et  $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}$ ).

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 211 (20,1 %), 142 (12,1 %), 125 (10,8 %), 98 (15,6 %), 97 (11,8 %), 88 (16,6 %), 87 (37,5 %), 86 (100 %), 70 (24,1 %), 69 (31,2 %), 57 (32,0 %), 56 (23,8 %), 55 (32,5 %).

BENZYL-6 DIMETHYL-2,3 TETRAHYDRO-5,6,7,8 AZA-6 CHROMONE OU DIMETHYL-2,3 PHENYLMETHYL-6 TETRAHYDRO-5,6,7,8 4H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-4 112a :

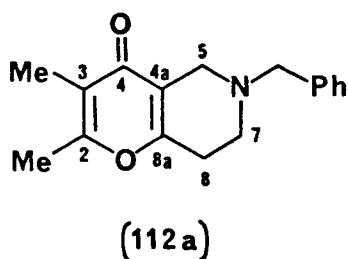
Le mélange réactionnel composé de 25,8 g (0,1 mol) d'énamine 45, 28,8 g (0,2 mol) de méthyl-2 acétoacétate d'éthyle fraîchement distillé et de 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre est chauffé à 165°C pendant 84 heures selon le procédé expérimental précédemment utilisé pour la préparation de 106.

L'analyse du distillat par RMN du proton confirme l'absence de morpholine et révèle la présence de traces de butanone provenant d'une décomposition du  $\beta$ -cétioester de départ.

Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle, diluée dans 150 cm<sup>3</sup> de chloroforme, est extraite par une solution aqueuse d'acide sulfurique normale (100 cm<sup>3</sup> puis 2 x 50 cm<sup>3</sup>). La phase organique est traitée ci-après afin d'isoler le second produit de la réaction à savoir le morpholide dérivé du  $\beta$ -cétioester correspondant. La phase aqueuse est neutralisée (NaOH) puis extraite au chloroforme. Après séchage, filtration et évaporation sous vide, on obtient un solide brut dont la recristallisation dans un mélange d'éther et d'acétone (3:2) fournit 14,4 g (54 %) de tétrahydrochromone 112a isolée sous forme de cristaux faiblement colorés.

F = 121-121,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1665 (C=O), 1605 (C=C).





Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 1,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -2) ; 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -3) ; 2,65 (pic unique, 4H,  $\text{H}$ -7 et  $\text{H}$ -8) ; 3,45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzylique) ; 3,70 (s, 2H,  $\text{H}$ -5) ; 7,35 (pic unique, 5H, protons aromatiques).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 9,6 : 17,6 ( $\text{CH}_3$ -2 et  $\text{CH}_3$ -3) ; 28,0 ( $\text{C}$ -8) ; 48,5 : 48,8 ( $\text{C}$ -5 et  $\text{C}$ -7) ; 62,0 ( $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ) ; 118,7 : 119,5 ( $\text{C}$ -3 et  $\text{C}$ -4a) ; 127,2 : 128,3 : 129,0 ( $\text{C}$ -H phényle) ; 137,9 ( $\text{C}$  substitué phényle) ; 160,4 ( $\text{C}$ -2 et  $\text{C}$ -8a confondus) ; 177,4 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 269 (23,9 %), 178 (100 %), 91 (56,6 %), 65 (20,2 %), 55 (10,8 %), 53 (10,3 %).

Analyse :  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Calc. % : C 75,81 ; H 7,11 ; N 5,20

Tr. % : C 75,89 ; H 7,07 ; N 5,25.

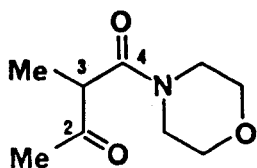
MORPHOLINO-AMIDE DE L'ACIDE OXO-3 METHYL-2 BUTANOIQUE 113a :

La phase organique précédente est séchée sur carbonate de potassium, filtrée, concentrée par évaporation sous vide du solvant puis distillée sous pression réduite. On obtient de cette façon 7,0 g d'un liquide jaunâtre, identifié par ses caractéristiques spectrales comme étant le morpholide attendu.

$\text{Eb} = 132^\circ\text{C}/2 \text{ torr}$ .

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1720 ( $\text{C}=\text{O}$  cétone), 1640 ( $\text{C}=\text{O}$  amide).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 1,3 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ -3,  $J = 7\text{Hz}$ ) ; 2,15 (s, 3H,  $\text{H}$ -1) ; 3,6 (pic élargi, 8H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 3,85 (q, 1H,  $\text{H}$ -3,  $J = 7\text{Hz}$ ).



(113a)

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 185 (14,7 %), 143 (10,9 %), 142 (26,9 %), 114 (16,9 %), 99 (14,0 %), 88 (13,7 %), 87 (36,9 %), 86 (100 %), 72 (23,8 %), 70 (27,7 %), 57 (78,7 %), 56 (50,6 %), 55 (19,8 %).

BENZYL-6 TETRAHYDRO-5,6,7,8 AZA-6 FLAVONE OU PHENYL-2 PHENYLMETHYL-6 TETRAHYDRO-5,6,7,8 4H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-4 112b :

Un mélange de 25,8 g (0,1 mol) d'énamine 45, 38,4 g (0,2 mol) de benzoyl acétate d'éthyle distillé et de 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre est chauffé à 170°C selon le mode opératoire usuel. La condensation est complète au bout de 36 heures de chauffage (disparition totale des deux réactifs de départ).

Le solvant est évaporé sous pression réduite ; le résidu, dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme, est extrait par une solution aqueuse d'acide sulfurique normal (100 cm<sup>3</sup> puis 4x50 cm<sup>3</sup>).

La phase organique est séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite, on obtient difficilement 2,5 g d'un produit jaunâtre s'avérant être, par étude RMN, un mélange d'acétophénone (s, 2,52 ppm, -CO-CH<sub>3</sub>) provenant de la décomposition thermique du β-cétoester et du morpholide de l'acide benzoylacétique (s, 4,12 ppm, -CO-CH<sub>2</sub>-CO-).

La phase aqueuse est neutralisée par de la soude en pastilles puis extraite soigneusement au chloroforme (5 x 100 cm<sup>3</sup>). La phase organique est alors lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Par recristallisation du résidu dans un mélange hexane : acétone (3 : 2), on obtient la structure tétrahydroflavone 113b attendue avec un rendement de 22 % (6,8 g).

F = 132-132,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1660 (C=O), 1615 (C=C).



Eb = 118-119°C/13 torr ; littérature : Eb = 104-106°C/12torr<sup>(18)</sup> ; Eb = 118-120°C/10 torr<sup>(181)</sup>.

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ , ppm ; 1,4-2,4 (2 m, 8H, CH<sub>2</sub> cyclohexène) ; 2,8 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-) ; 3,75 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-) ; 4,7 (t, 1H, H-éthylénique).

OCTAHYDROXANTHONE OU OCTAHYDRO-1,2,3,4,5,6,7,8 XANTHENE-ONE-9 110 :

Le mélange réactionnel composé de 15,0 g (0,09 mol) de morpholinocyclohexène 109, 30,6 g (0,18 mol) de carbéthoxy-2 cyclohexanone 107 et de 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre est chauffé à 170°C pendant 3 jours selon le procédé expérimental précédemment utilisé.

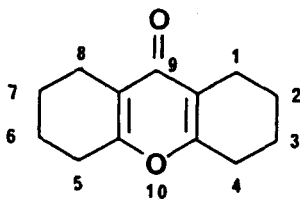
Le solvant est évaporé sous pression réduite, le solide brut obtenu (38 g) est analysé par RMN <sup>1</sup>H et s'avère être un mélange en quantités équivalentes d'octahydroxanthone 110 et du morpholide correspondant 108.

La séparation de ces deux composés par cristallisation fractionnée s'étant révélée inefficace, nous avons isolé la structure pyronique du mélange brut en effectuant l'hydrolyse<sup>(182)</sup> du morpholide au moyen d'acide sulfurique à 70 %. Pour cela, le produit brut précédent est traité à reflux pendant une demi-heure par un mélange composé de 290 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et de 220 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution noirâtre obtenue est refroidie, filtrée puis soigneusement extraite au chloroforme (5 x 100 cm<sup>3</sup>). La phase organique résultante est lavée à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. On obtient ainsi 16,5 g d'une huile cristallisant rapidement ; par recristallisation dans l'hexane, 12,8 g (70 %) d'octahydroxanthone pure sont obtenus.

F = 131°C ; Littérature : F = 130-132°C<sup>(173)</sup> ; F = 132°C<sup>(174)</sup> ; F = 131°C<sup>(175)</sup> ; F = 133°C<sup>(176)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) : ν , cm<sup>-1</sup> ; 1665 (C=O), 1615 (C=C).

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ , ppm ; 1,75 (m, 8H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>) ; 2,45 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub>).



(110)

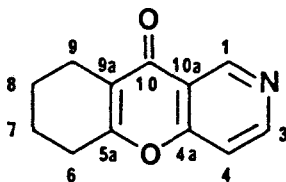
Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 204$  (83,7 %),  $M^{+\cdot}+1 = 205$  (10,7 %) ;  $M^{+\cdot}-1 = 203$  (100 %), 189 (23,8 %), 91 (12,8 %), 79 (18,3 %), 77 (20,3 %), 55 (16,4 %).

TETRAHYDRO-5,6,7,8 AZA-2 XANTHONE OU TETRAHYDRO-6,7,8,9 10H-BENZO(1) PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 115 :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 5,90 g (0,02 mol) d'octahydro aza-2 xanthone 106, 0,60 g de Pd/C à 10 % et 100 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. La solution est portée à reflux pendant 48 heures puis filtrée à chaud ; le catalyseur est lavé abondamment au chloroforme. Le filtrat est évaporé sous pression réduite ; le résidu solide obtenu (4,1 g, rendement de 100 % comme le montre l'étude par RMN du proton) est recristallisé dans un mélange 4 : 1 d'hexane et d'alcool. On obtient ainsi 2,88 g (72 %) de tétrahydro-6,7,8,9 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10, qui se présente sous forme d'un solide parfaitement cristallisé.

F = 124,5°C

Spectre IR (Pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1655 (C=O) ; 1640 et 1605 (C=C et cycle pyridinique).



(115)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 1,85 (m, 4H, H-7 et H-8) ; 2,55 (m, 4H, H-6 et H-9) ; 7,25 (d, 1H, H-4, J = 6 Hz) ; 8,70 (d, 1H, H-3, J = 6 Hz) ; 9,30 (s, 1H, H-1).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 20,9 : 21,4 : 21,8 : 28,1 (C-6, C-7, C-8 et C-9) ; 112,1 (C-4) ; 118,9 : 121,0 (C-9a et C-10a) ; 150,1 : 152,4 (C-1 et C-3) ; 160,7 : 164,4 (C-4a et C-5a) ; 176,5 (C-10).

Spectre de Masse :  $M^+$  = 201 (100 %),  $M^+ + 1$  = 202 (15,0 %),  $M^+ - 1$  = 200 (87,9 %), 186 (75,5 %), 122 (24,3 %), 94 (10,5 %), 79 (13,4 %), 78 (11,8 %), 77 (30,7 %), 65 (10,1 %), 53 (21,1 %), 52 (19,6 %), 51 (22,2 %), 50 (21,4 %).

Analyse :  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

Calc. % : C 71,63 ; H 5,51 ; N 6,96

Tr. % : C 71,86 ; H 5,34 ; N 6,81

AZA-2 XANTHONE OU 10H-BENZO(1)PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-10 83 :

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à  $\text{CaCl}_2$ , on introduit 5,90 g (0,02 mol) de dérivé tétrahydrogéné 106, 6 g de charbon palladié à 10 % et 50 cm<sup>3</sup> de décaline. La solution est portée à reflux pendant 48 heures puis refroidie à  $-10^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Le mélange est filtré sous vide, le résidu solide est essoré à fond et le filtrat est éliminé. Le solide est alors lavé abondamment par plusieurs fractions de chloroforme chaud de façon à extraire l'aza-2 xanthone insoluble à froid dans la décaline. Le filtrat est évaporé sous pression réduite ; le solide obtenu (3,7 g, rendement de 94 % comme le montre l'analyse de son spectre de RMN) est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 2,20 g (56 %) de 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine one-10, qui se présente sous forme de petits cristaux très faiblement colorés.

Les caractéristiques physiques de ce composé sont en tout point identiques à celles préalablement décrites en pages 149 et 150.

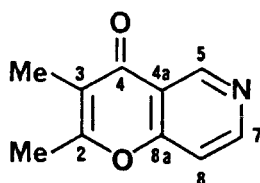
DIMETHYL-2,3 AZA-6 CHROMONE OU DIMETHYL-2,3 4H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE  
ONE-4 114a :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 5,40 g du dérivé tétrahydrogéné 112a, 0,55 g de Pd/C à 10 % et 100 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. La solution est portée à reflux pendant 48 heures puis traitée selon le mode opératoire précédemment utilisé pour la synthèse du composé 115.

Un rendement quantitatif en produit brut 114a (3,50 g) est ainsi obtenu. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2,45 g (rendement de 70 %) de diméthyl-2,3 aza-6 chromone pure.

F = 103-103,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, 1655 (C=O) ; 1605 (cycles).



(114a)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2) ; 2,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-3) ; 7,4 (d, 1H, H-8, J=6Hz) ; 8,7 (d, 1H, H-7, J=6Hz) ; 9,3 (s, 1H, H-5).

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 9,9 : 18,5 (CH<sub>3</sub>-2 et -3) ; 112,1 (C-8) ; 118,2 : 119,5 (C-3 et C-4a) ; 150,1 : 152,4 (C-5 et C-7) ; 160,6 : 162,3 (C-2 et C-8a) ; 176,7 (C-4).

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 175 (100 %), M<sup>+</sup>+1 = 176 (12,3 %), 160 (15,8 %), 146 (14,7 %), 132 (15,3 %), 122 (48,8 %), 94 (10,5 %), 93 (12,2 %), 53 (31,9 %), 51 (18,9 %), 50 (22,2 %).

Analyse : C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Calc. % : C 68,57 ; H 5,18 ; N 7,99

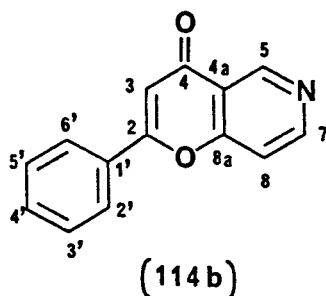
Tr. % : C 68,77 ; H 5,11 ; N 7,99.

AZA-6 FLAVONE OU PHENYL-2 4H-PYRANNO(3,2-c)PYRIDINE ONE-4 114b :

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant à eau surmonté d'un tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, sont introduits 3,17 g (0,01 mol) de benzyl-6 tétrahydro-5,6,7,8 aza-6 chromone 112b, 1,6 g de charbon palladié à 10 % et 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 72 heures puis traité comme précédemment pour conduire à 1,90 g d'aza-6 flavone brute (rendement de 84 %). Après recristallisation dans l'alcool absolu, on obtient 1,16 g (52 %) du dérivé attendu 114b sous forme de cristaux jaunâtres.

F = 163-164°C ; littérature : F = 167°C<sup>(53,178)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1665 (C=O large) ; 1605 (cycles).



Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 6,85 (s, 1H, H-3) ; 7,45-7,65 (m complexe, 4H, H-8, H-3', H-4' et H-5') ; 7,8-8,0 (m, 2H, H-2' et H-6') ; 8,84 (d, 1H, H-7, J = 6 Hz) ; 9,45 (s, 1H, H-5).

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 109,6 (C-3) ; 112,5 (C-8) ; 119,5 (C-4a) ; 126,4 : 129,2 (C-2', C-3', C-5' et C-6') ; 131,0 : 132,2 (C-1' et C-4') ; 150,0 : 153,3 (C-5 et C-7) ; 161,2 : 163,9 (C-2 et C-8a) ; 177,1 (C-4).

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 223 (100 %), M<sup>+</sup>+1 = 224 (16,5 %), M<sup>+</sup>-1 = 222 (25,3 %), M<sup>+</sup>-CO = 195 (54,1 %), 139 (12,0 %), 102 (67,9 %), 97 (10,2 %), 77 (19,7 %), 76 (19,6 %), 69 (12,7 %), 63 (16,1 %), 53 (16,8 %), 52 (13,5 %), 51 (24,5 %), 50 (19,7 %).



XANTHONE 116 :

Une solution de 0,80 g ( $3,92 \cdot 10^{-3}$  mol) d'octahydroxanthone 110 dans  $25 \text{ cm}^3$  de décaline est portée à reflux pendant 48 heures en présence de 0,80 g de Pd/C à 10 %. Environ  $15 \text{ cm}^3$  de solvant sont ensuite éliminés par distillation ; le résidu est abandonné à  $-10^\circ\text{C}$  pendant une nuit puis filtré sous vide. Le résidu solide est correctement essoré et le filtrat est éliminé ; le solide est alors lavé abondamment au chloroforme chaud ( $10 \times 15 \text{ cm}^3$ ). Le solvant du filtrat est éliminé sous pression réduite ; par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 0,52 g (rendement de 68 %) de xanthone connue<sup>(183)</sup>.

F =  $174-175^\circ\text{C}$ .

Spectre IR (Pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1660 (C=O) ; 1610 (cycles aromatiques).

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 196 (100 %),  $M^{+\cdot}+1$  = 197 (13,2 %),  $M^{+\cdot}-\text{CO}$  = 168 (35,4 %), 139 (28,5 %), 84 (17,1 %), 69 (13,4 %), 63 (11,3 %).

# QUATRIEME PARTIE



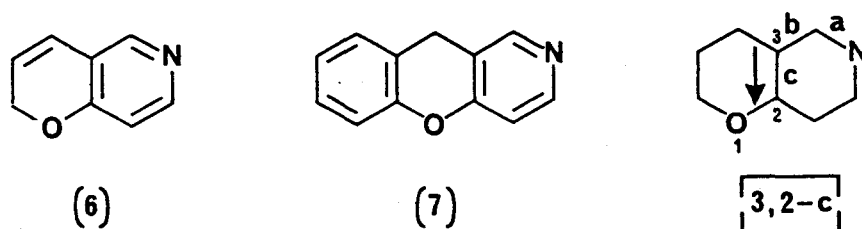
Synthèse de  
pyranno[3,2-f]indolizines

et de benzo[l]  
pyranno[3,2-f]indolizines.

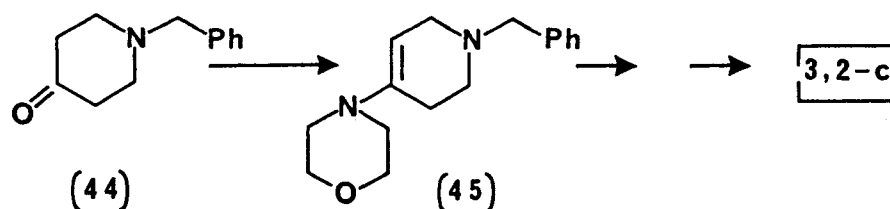
Chapitre premier :

Introduction.

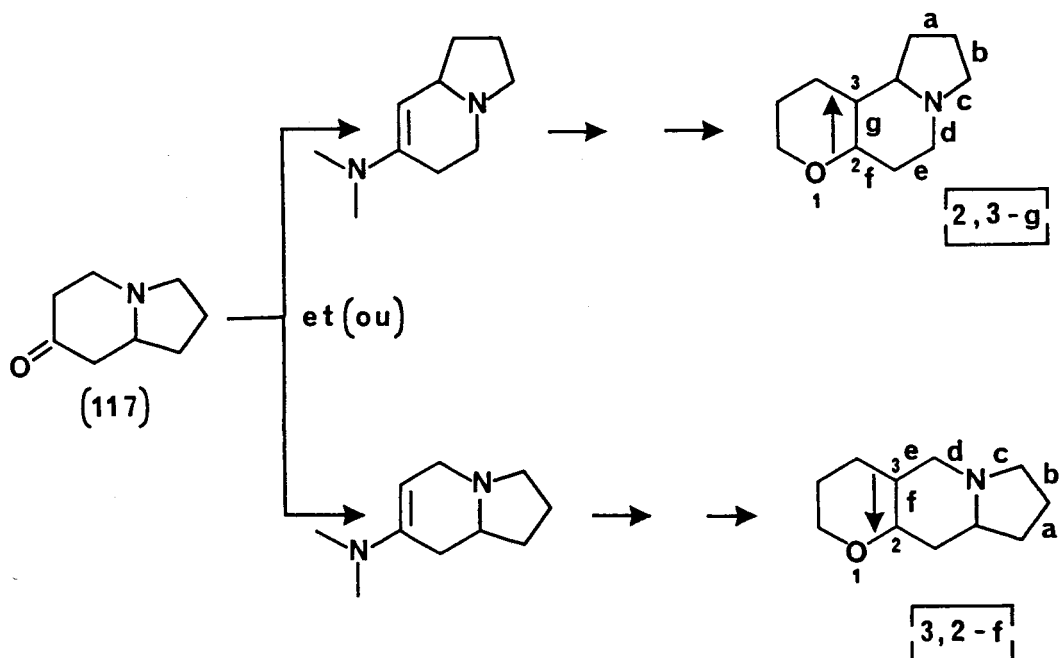
Le premier objectif de ce travail a été de préparer les hétérocycles fondamentaux 2H-pyranno(3,2-c)pyridine **6** et 10H-benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridine **7** correspondant respectivement à l'accolement de la pyridine au 2H-pyranne ou au 4H-benzo(1)pyrane selon le mode d'annellation (3,2-c) pour lequel le côté c de l'hétérocycle azoté rencontre successivement les sommets 3 et 2 du cycle oxygéné à 6 chaînons.



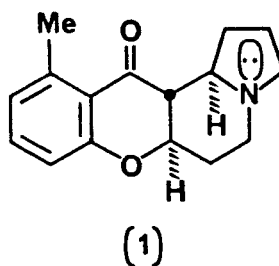
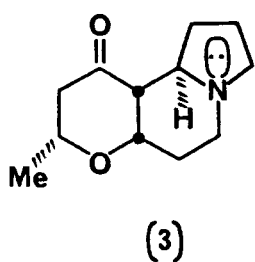
Ceux-ci ont été obtenus au départ de la benzyl-1 pipéridinone-4 **44** en utilisant les potentialités de la morpholino-énamine **45** dérivée de cette cétone hétérocyclique :



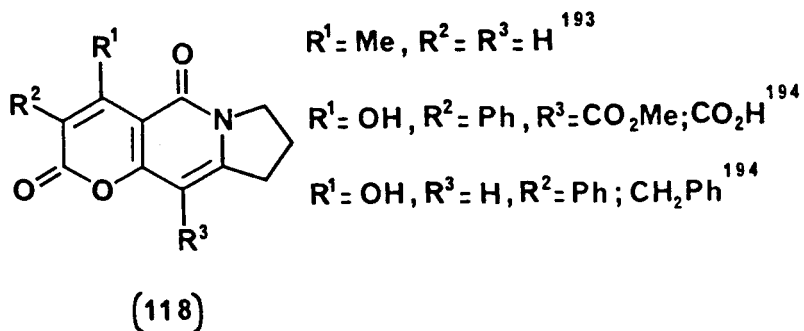
La seconde partie de ce travail est consacrée à la synthèse et à l'étude structurale de pyranno- et benzo-pyranno-indolizines. Nous avons alors recherché si l'indolizidinone-7 **117**, dont aucune énamine n'était jusqu'alors connue, était susceptible de conduire à une annellation angulaire du type (2,3-g) ou à une annellation linéaire du type (3,2-f).



Si le premier mode d'accolement se rencontre dans les alcaloïdes de la famille des Elaeocarpaceae<sup>(10-13)</sup> telles l'Eléokanine E 3<sup>(8,9,184)</sup> ou l'Eléocarpine 1<sup>(1-3,143,144,185-192)</sup>, par contre, le second mode d'annellation est très peu représenté.



En particulier, si aucun exemple de benzopyranno(3,2-f)indolizine n'est connu, à notre connaissance il n'existe que quelques dérivés du type 118 décrits dans la littérature<sup>(193,194)</sup> et correspondant à la juxtaposition nucléaire d'une  $\alpha$ -pyrone et d'une 1H-dihydro-2,3 indolizinone-5.



Aussi, après avoir développé dans le chapitre deuxième la synthèse de l'indolizidinone-7 et l'obtention régiosélective de la morpholino-énamine dérivée, nous exposerons dans les chapitres suivants les résultats que nous avons obtenus dans chacun des domaines correspondant aux pyrannoindolizines et benzopyrannoindolizines.

## Chapitre deuxième :

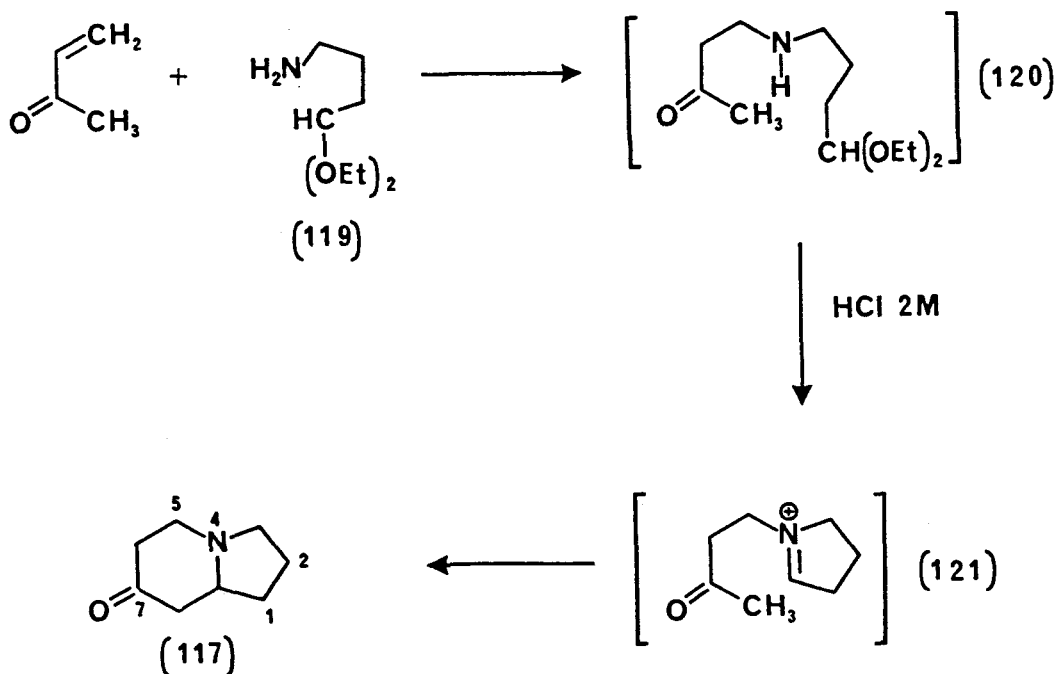
Enamine dérivée  
de la morpholine et  
de l'indolizidinone-7.

I. SYNTHESE DE L'INDOLIZIDINONE-7 OU 1H-HEXAHYDRO-2,3,5,6,8,8a  
INDOLIZINONE-7 :

Parmi toutes les voies d'accès originales à cette cétone hétérocyclique 117 décrites dans la littérature <sup>(195-199)</sup>, nous avons retenu d'une part celle de LIONS et WILLISON <sup>(195)</sup> et d'autre part celle de KING <sup>(199,200)</sup>. Ces deux méthodes, qui constituent le premier et le dernier exemples connus à ce jour de préparation de cette cétone particulière, ont été choisies dans la mesure où elles sont, comparativement aux autres méthodes connues, aisées à mettre en oeuvre et réalisées au départ de réactifs commerciaux et qu'elles ne nécessitent qu'une voire deux étapes.

A. METHODE DE KING :

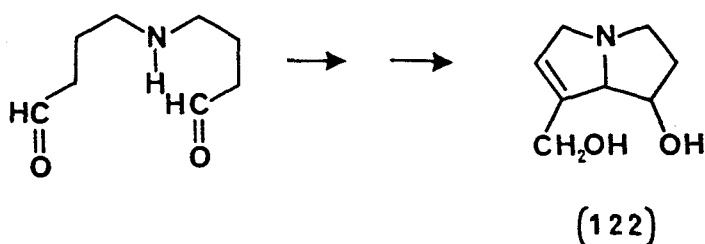
La méthode de synthèse proposée par KING est exposée dans le schéma 37 ci-après.



**Schéma 37** <sup>199</sup>



La première étape correspond à la condensation de l' amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal 119 sur la méthylvinylcétone. Cette addition de type MICHAEL d'une amine primaire sur une oléfine électrophile est réalisée à 0°C et conduit intermédiairement à l'aminocétone 120. Cette dernière est extraite du milieu réactionnel au moyen d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M ; ce traitement a pour effet d'hydrolyser la fonction acétalique et d'induire la cyclisation en indolizidinone-7 117 via l'ion immonium 121. Cette deuxième étape correspondant à une réaction de MANNICH intramoléculaire est connue pour être opérante dans la biosynthèse de la rétronécine 122, alcaloïde appartenant à la série des pyrrolizidines<sup>(201)</sup>.

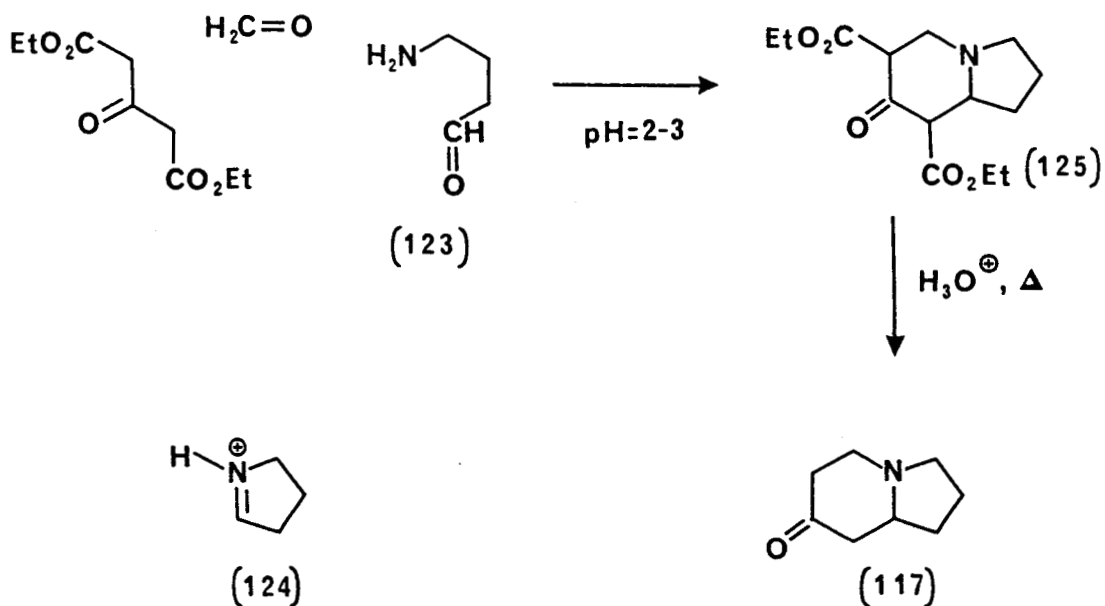


Cette méthode permet l'obtention d'indolizidines one-7 monosubstituées en -5<sup>(199)</sup> ou en -2<sup>(202)</sup> ou disubstituées en -2,2 ou en -2,5<sup>(202)</sup>.

Selon KING, l'indolizidinone-7 elle même est isolée avec un rendement de 55 % ; malheureusement, tout en respectant les conditions expérimentales données par cet auteur, nous avons obtenu au mieux 29 % en cétone distillée. Le rendement faible observé par nos soins peut vraisemblablement s'expliquer par le fait que si KING opère sur de petites quantités ( $2 \cdot 10^{-2}$  mol), nous avons utilisé des quantités dix fois plus importantes de réactifs : il en résulte une résinification importante entravant la séparation finale du produit attendu.

#### B. METHODE DE LIONS ET WILLISON :

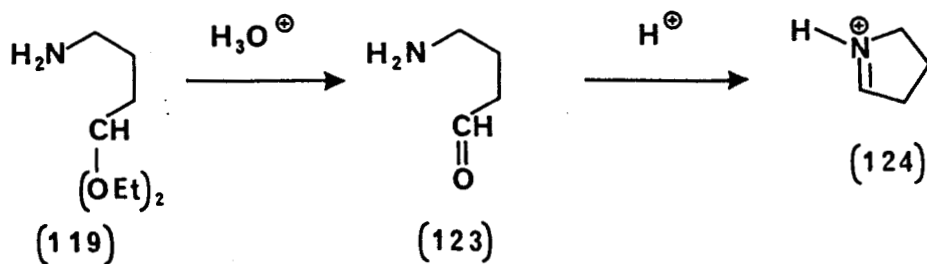
La méthode de synthèse plus ancienne proposée par LIONS et WILLISON<sup>(195)</sup> et modifiée par BECKETT et Collaborateurs<sup>(203)</sup> est exposée dans le schéma 38 suivant.



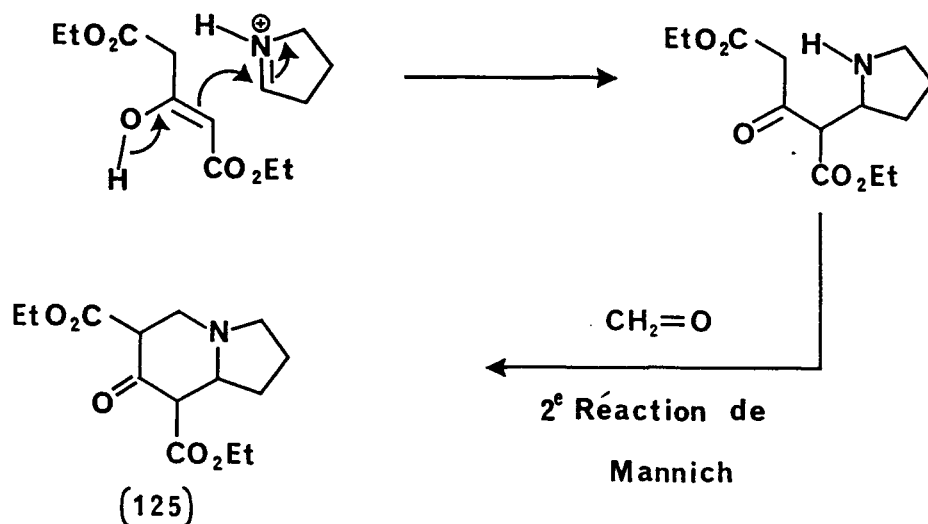
**Schéma 38** <sup>195,203</sup>

La première étape correspond à la condensation en milieu hydroalcoolique à  $\text{pH} = 2-3$  entre un équivalent d'aminobutyraldéhyde 123<sup>(195)</sup> ou de son acétal<sup>(203)</sup>, un équivalent de formaldéhyde et un équivalent d'oxo-3 glutarate de diéthyle.

Bien que le mécanisme de cette hétérocyclisation n'ait été clairement établi, BECKETT et Collaborateurs<sup>(203)</sup> ont démontré que la structure 124 était l'espèce réactive intermédiaire de cette condensation.



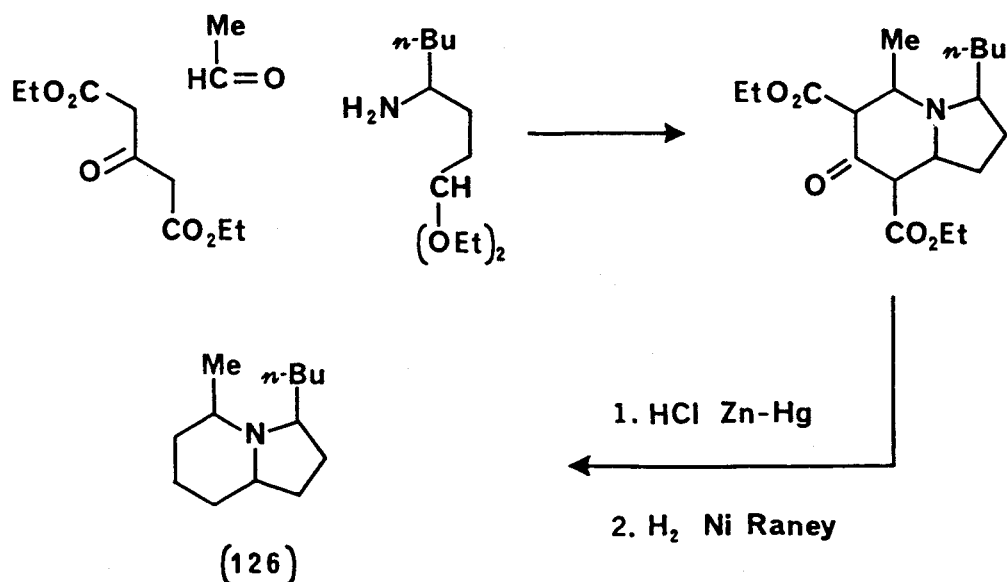
Nous suggérons que cette réaction complexe procède via cet ion immonium 124 selon une double réaction de MANNICH (schéma 39).



**Schéma 39**

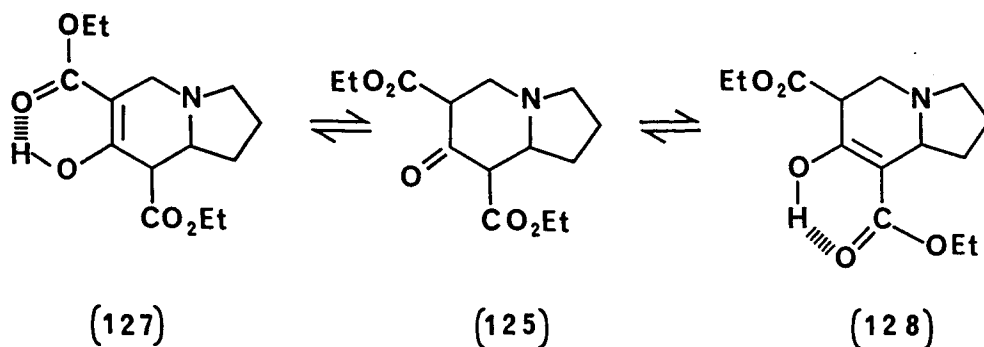
La seconde étape du schéma 38 correspond à la décarboxylation aisée du β-cétodiester résultant de l'hydrolyse acide des deux fonctions esters du dérivé 125 (schéma 38).

On notera que ce procédé permet également d'obtenir des structures substituées sur l'un ou (et) l'autre cycle si l'on prend le soin de partir des réactifs adéquats<sup>(195,204,205)</sup>. En particulier, il est possible d'accéder à la Monomorine 126, phéromone de piste de la fourmi du pharaon, selon le schéma opérationnel suivant<sup>(204)</sup>.



C. SYNTHÈSE ET ANALYSE STRUCTURALE :

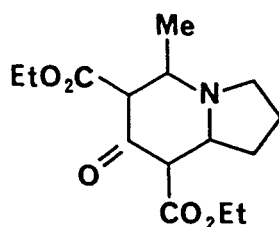
En appliquant sous une forme modifiée (voir partie expérimentale) le mode opératoire proposé par BECKETT et Collaborateurs, nous avons obtenu la dicarbéthoxy-6,8 1H-hexahydro-2,3,5,6,8,8a indolizine-7 125 avec un rendement de 50 % en produit solide brut. Il est à noter que les auteurs précédents<sup>(203)</sup> annoncent un rendement prometteur de 73 % en produit recristallisé dans le chloroforme. La purification du dérivé solide obtenu par nos soins a pu être réalisée au moyen d'une recristallisation dans l'alcool absolu ; le solide incolore parfaitement cristallisé ainsi isolé présente un point de fusion net (F = 94°C) et a été identifié par analyse spectrographique et comparaison avec les données de la littérature (F = 92,5°C<sup>(203)</sup>). En particulier, la spectroscopie Infrarouge réalisée en pastille de KBr révèle une absorption intense à 2820 cm<sup>-1</sup> attribuable à la vibration d'allongement des liaisons C-H en α de l'atome d'azote et trans-diaxiales au doublet électronique non partagé de l'hétéroatome (bande de BOHLMANN<sup>(206)</sup>) et caractéristique d'une structure de trans-indolizidine<sup>(207,208)</sup>. Par ailleurs, on note deux fortes absorptions à 1735 et 1708 cm<sup>-1</sup> correspondant respectivement aux allongements des liaisons C=O des fonctions ester et cétone. Cette étude démontre qu'à l'état solide le dérivé 125 existe exclusivement sous forme cétonique ; cependant la forme énolique correspondante 127 ou 128 est, par contre, largement prépondérante lorsque l'étude est réalisée en solution dans le tétrachlorure de carbone. On note alors trois absorptions à 1745, 1665 et 1620 cm<sup>-1</sup> que l'on peut attribuer respectivement aux vibrations des liaisons C=O des fonctions ester non chélatée et chélatée et C=C présentes dans la forme énolique 127 ou 128.



On remarque également une diminution relative de la bande de BOHLMANN à  $2805\text{ cm}^{-1}$  par rapport au maximum d'absorption de cette région situé à  $2980\text{ cm}^{-1}$ . Ceci pourrait s'interpréter par l'intervention en solution d'un équilibre entre trans- et cis-indolizidines ; cette dernière ne possédant plus qu'une seule liaison C-H antiparallèle au doublet libre de l'azote ne présenterait plus qu'une très faible absorption vers  $2800\text{ cm}^{-1}$  (207,209). Toutefois, la configuration cis est très minoritaire dans un tel équilibre puisqu'on estime à  $2,4\text{ kcal.mol}^{-1}$  la différence d'enthalpie libre correspondante (210), de sorte qu'on ne peut interpréter cette diminution relative de la bande de BOHLMANN au moyen de cette seule hypothèse.

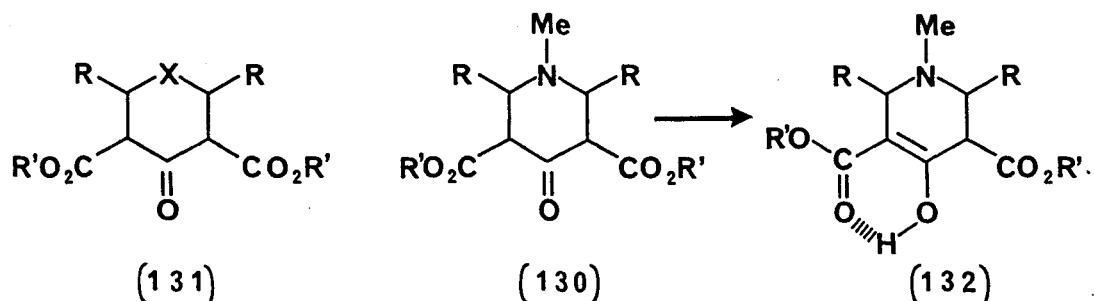
Par contre, on peut très bien rendre compte de cette particularité du spectre Infrarouge en considérant un accroissement relatif de l'absorption à  $2980\text{ cm}^{-1}$  résultant de la superposition de l'absorption des liaisons C-H à celle du groupe OH énolique ; celui-ci n'apparaît pas dans les régions voisines du spectre IR alors qu'il se caractérise sans ambiguïté en RMN du proton.

Les conclusions que l'on peut ainsi tirer de notre étude en spectroscopie Infrarouge, relativement à l'équilibre céto-énolique précédent, sont en accord avec les résultats que HANSEL et HALLER (211) ont obtenus par étude en spectroscopie Ultraviolette de cétodiester cycliques diversement substitués. Ces auteurs ont montré que le dérivé 125 existe préférentiellement sous forme cétonique à l'état solide et sous forme énolique (90 %) en solution dans le cyclohexane. En revanche, selon ces auteurs, le composé méthylé 129 existe de façon prépondérante sous la forme cétonique tant à l'état solide qu'en solution dans le cyclohexane (64 %).



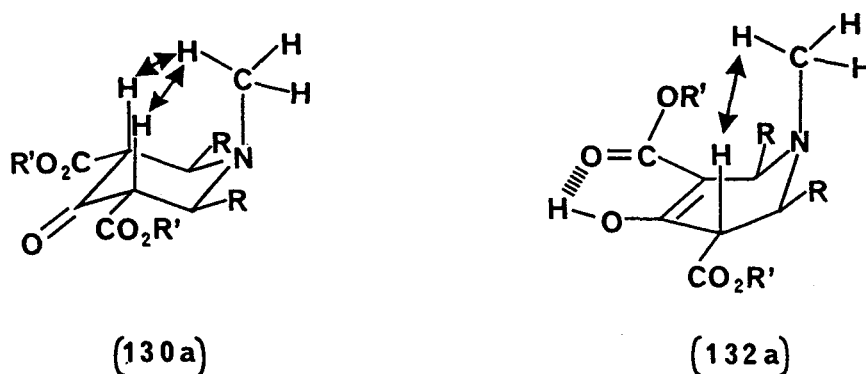
(129)

Si l'énolisation du dérivé non méthylé 125 n'appelle pas de commentaire particulier, hormis l'existence possible de deux structures énoliques isomères 127 et 128, par contre le comportement de l'homologue méthylé 129 est pour le moins surprenant. En effet, HANSEL et HALLER<sup>(211)</sup> ont montré par étude UV que les dérivés trisubstitués en 1,2,6 du type 130, à la différence des composés disubstitués en 2,6 131, existent en solution dans le cyclohexane sous forme énolique 132.



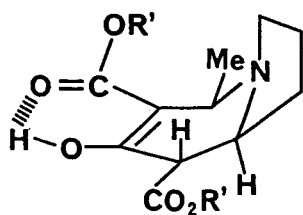
X = NH, O, S.

Ces auteurs<sup>(212)</sup> justifient ce résultat expérimental en avançant la structure 132a où le groupement méthyle porté par l'hétéroatome, adoptant une orientation axiale, se dégage des substituants équatoriaux R situés en  $\alpha$  de l'atome d'azote : seule la forme énolique 132, contrairement à la forme cétonique 130, permet une telle possibilité en minimisant les interactions syndiaxiales-1,3 qui de deux dans 130a ne sont plus qu'une dans 132a.

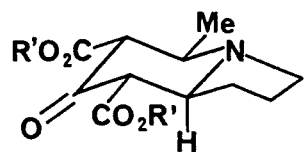


HALLER et HANSEL<sup>(212)</sup> expliquent qu'une telle structure n'est pas concevable pour le dérivé méthylé 129 ; en effet, l'inversion de configuration au niveau de l'atome d'azote impose dans ce cas précis une jonction de cycles cis et non plus trans. Cette fusion cis des deux cycles est énergétiquement défavorisée ( $\Delta G^\circ = 2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) ; ce surcroît

énergétique déstabilise la structure énolique hypothétique 133c et la rend improbable au profit de la structure cétonique 129t.

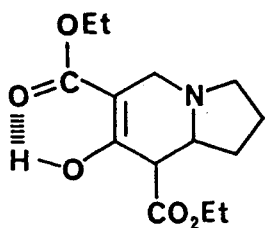


(133c)

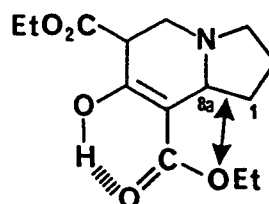


(129t)

En accord avec les conclusions de ces auteurs, nous observons bien en Infrarouge, pour le dérivé 125, la prépondérance de la forme énol et nous estimons que la forme énolique 127 doit être privilégiée vis-à-vis de la structure régioisomère 128 en raison d'une interaction déstabilisante de type péri entre la fonction ester-chélaté et le côté C-1/C-8a du cycle pentagonal présente dans 128 et absente dans 127.

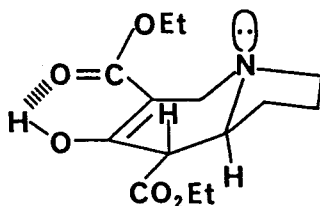


(127)



(128)

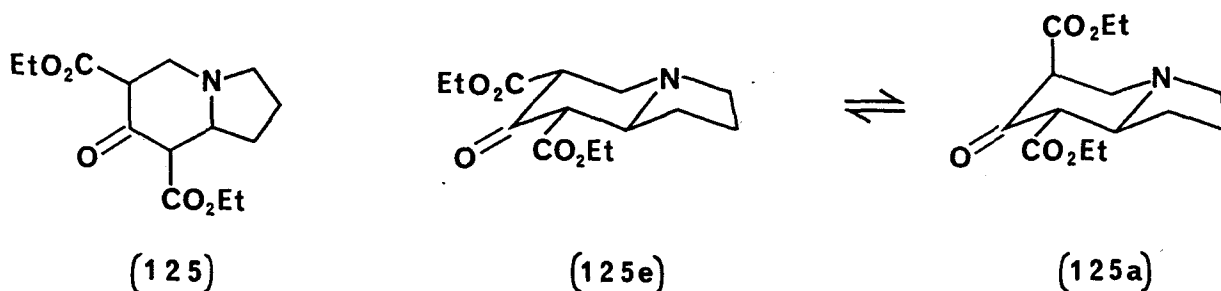
En ce qui concerne la stéréochimie de ce régioisomère on peut considérer qu'il existe de manière largement prépondérante sous la configuration trans du cycle indolizidine 127t pour les raisons de stabilité précédemment évoquées.



(127t)

L'étude spectroscopique Infrarouge précédente est corroborée par celle de Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone-13. Cette analyse, effectuée en solution dans le chloroforme deutérié et réalisée à haut champ (400 MHz et 100 MHz) confirme la présence prépondérante d'une structure énolique : on observe, en particulier, en RMN du  $^1\text{H}$  un signal à 12,12 ppm et en RMN du  $^{13}\text{C}$  un pic à 98,5 ppm. Ces deux signaux peuvent être raisonnablement et respectivement attribués à ceux d'un proton énolique (l'intégration est ici proche de 0,8 H, ce qui indique une prépondérance en faveur d'une structure d'énol de 80 %) et d'un carbone éthylénique (carbone  $\text{sp}^2$  en  $\alpha$  d'un carbone énolique).

Par ailleurs, le spectre  $^{13}\text{C}$  révèle la présence de deux pics, d'intensité relative faible, à 199,2 et 199,6 ppm et, tous deux, attribuables à un carbonyle de type cétonique. Pour rendre compte de cette observation expérimentale, il nous faut supposer que la forme cétonique 125 existe sous forme d'un équilibre entre deux structures épimères telles 125e et 125a.



En raison de la présence simultanée de plusieurs espèces chimiques différentes, les spectres obtenus en RMN du proton et du carbone-13 sont d'une extrême complexité (le spectre RMN  $^1\text{H}$  est reproduit dans la figure 14).



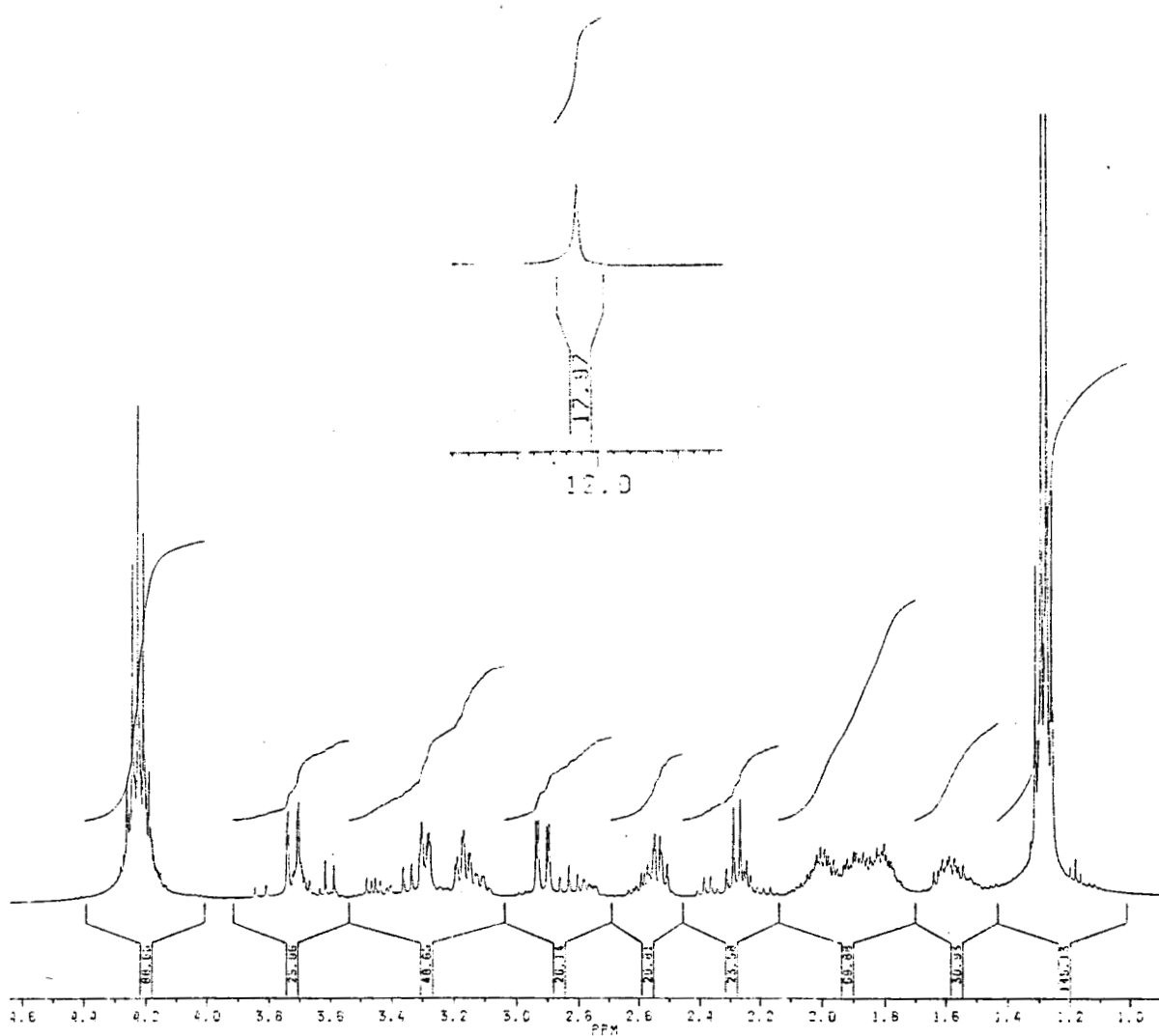
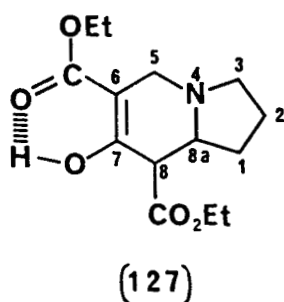
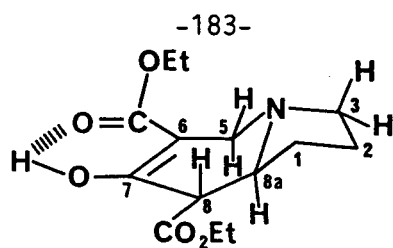


Figure 14 : Spectre  $^1\text{H}$  de la dicarbéthoxy-6,8 1H-hexahydroindolizino-7.

Nous exposons ci-après dans les tableaux 15 et 16 les déplacements chimiques des pics principaux relatifs aux protons et aux carbones ainsi que les attributions effectuées en supposant que le produit majoritaire, présent en solution dans le chloroforme, correspond à la structure énolique 127 précédemment évoquée.



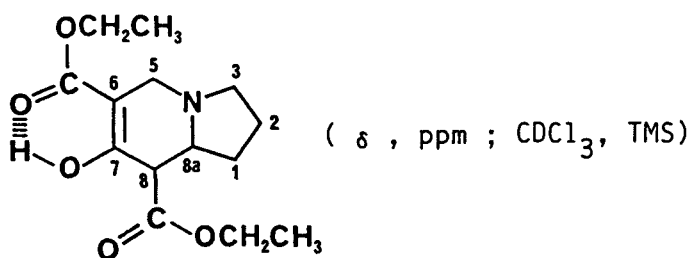


( $\delta$ , ppm ;  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

(127t)

Déplacement chimique et multiplicité spectrale	Attribution et commentaire
1,28 multiplet*	$\text{CH}_3$ (ester), le multiplet observé correspond à la juxtaposition de 2 triplets
1,58 et 1,7-2,15 multiplets complexes	H-1 et H-2 ( $\text{CH}_2$ en $\beta$ de l'atome d'azote)
2,28 quadruplet $J=8,5\text{Hz}$	H-3, H-5 et H-8a, protons axiaux
2,55 multiplet	portés par les 3 atomes de carbone en $\alpha$ de l'azote
2,92 doublet de doublets $J=14\text{Hz}$ $J=2\text{Hz}$	
3,18 triplet mal résolu $J=9\text{Hz}$	H-3, H-5, protons équatoriaux portés par les sommets 3 et 5 ainsi que H-8, déblindé par la présence du groupe $-\text{CO}_2\text{Et}$
3,30 doublet mal résolu $J=10\text{Hz}$	
3,72 doublet de doublets $J=14\text{Hz}$ $J=1\text{Hz}$	
4,23 multiplet**	$\text{CH}_2$ (ester), le multiplet observé correspond à la juxtaposition de 2 quadruplets
12,12 singulet	OH énolique, fortement déblindé par la chélation avec le carbonyle de l'ester
* triplet observé à 60 ou 80MHz ; $J=7\text{Hz}$	
** quadruplet observé à 60 ou 80MHz ; $J=7\text{Hz}$	

Tableau 15

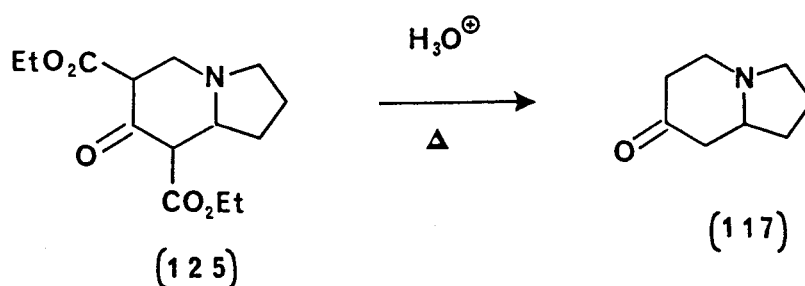


(127)

Déplacement chimique	Attribution et commentaire
14,2 et 14,3	$\text{CH}_3$ des 2 groupes $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
21,8 et 29,6	C-1 et C-2 ( $\text{CH}_2$ en $\beta$ de l'atome d'azote)
48,7	C-8 (CH en $\beta$ de l'azote)
53,5 et 53,6	C-3 et C-5 ( $\text{CH}_2$ en $\alpha$ de l'atome d'azote)
60,6 ; 61,1 et 62,7	$\text{CH}_2$ des 2 groupes $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et C-8a (CH en $\alpha$ de l'azote)
98,5	C-6, C $\text{sp}^2$ en $\alpha$ du C énolique
166,6 ; 169,7 et 171,0	C=O des 2 groupes $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et C-7, carbone énolique

Tableau 16

L'indolizidinone-7 est ensuite obtenue avec un rendement de 77,5 % par décarboxylation à chaud du  $\beta$ -cétodiacide résultant de l'hydrolyse du  $\beta$ -cétodiester précédent.



La cétone hétérocyclique 117 a été identifiée par ses caractéristiques physiques comparables aux données de la littérature (voir partie expérimentale) et par analyse structurale. Celle-ci a été réalisée en spectroscopie Infrarouge, par étude en Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone 13 ainsi qu'en spectrométrie de Masse.

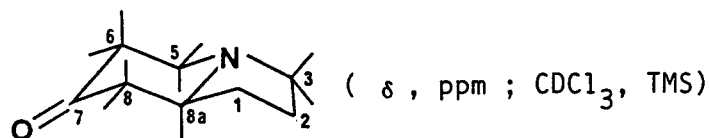
### 1. Spectrométrie Infrarouge :

Le spectre IR obtenu à l'état pur sous forme de film liquide ou en solution dans le chloroforme montre dans les deux cas la présence d'une forte absorption à 2790 ou 2802  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la bande de BOHLMANN  $\nu$  C-H précédemment évoquée et indicatrice d'une jonction trans des 2 cycles<sup>(207,213)</sup>. L'existence d'une fonction cétone est confirmée par la présence d'une bande d'absorption très intense à 1720 ou 1715  $\text{cm}^{-1}$ , l'abaissement de fréquence observé en solution est dû à la polarité du solvant utilisé<sup>(214)</sup>.

### 2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

L'analyse a été effectuée à 60 et 80MHz ; dans les deux cas la totalité des protons sont rassemblés entre 1 et 3,5 ppm : seul le massif le plus déblindé, dont l'intégration correspond à 2 protons, se distingue des autres signaux. De plus, l'absence de tout proton énolique indique que le composé hétérocyclique 117 existe exclusivement sous forme cétonique.

Le spectre haute-résolution (400MHz), reproduit dans la figure 15, permet une analyse fine de l'ensemble des signaux observés. Les déplacements chimiques et attributions correspondantes sont consignés dans le tableau 17.



(117)

Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Nombre de protons	Attribution
3,30	m	1	Protons
3,14	td $J=8,7\text{Hz}$	1	équatoriaux
	$J=2,3\text{Hz}$		H-3 et H-5
2,58	m	1	Protons
2,47	dd $J=11,0\text{Hz}$	1	équatoriaux
	$J=2,0\text{Hz}$		H-6 et H-8
2,35	m	1	Protons axiaux
2,18 - 2,31	m	4	H-3, H-5, H-6
			H-8 et H-8a
1,95	m	2	Protons H-1
1,82	m	1	et H-2
1,52	m	1	

Tableau 17

La présence vers les champs faibles de deux signaux à 3,30 et 3,14 ppm montre qu'il s'agit des 2 protons équatoriaux H-3 et H-5 en  $\alpha$  de l'atome d'azote<sup>(208)</sup>. Le premier donne lieu à un multiplet alors que le second se présente sous forme d'un triplet dédoublé ( $J_t=8,7\text{Hz}$ ,  $J_d=2,3\text{Hz}$ ). Les déplacements chimiques sont ici en accord avec les valeurs préalablement observées dans le cas du  $\beta$ -cétodiester 125 et avec les données de la littérature.

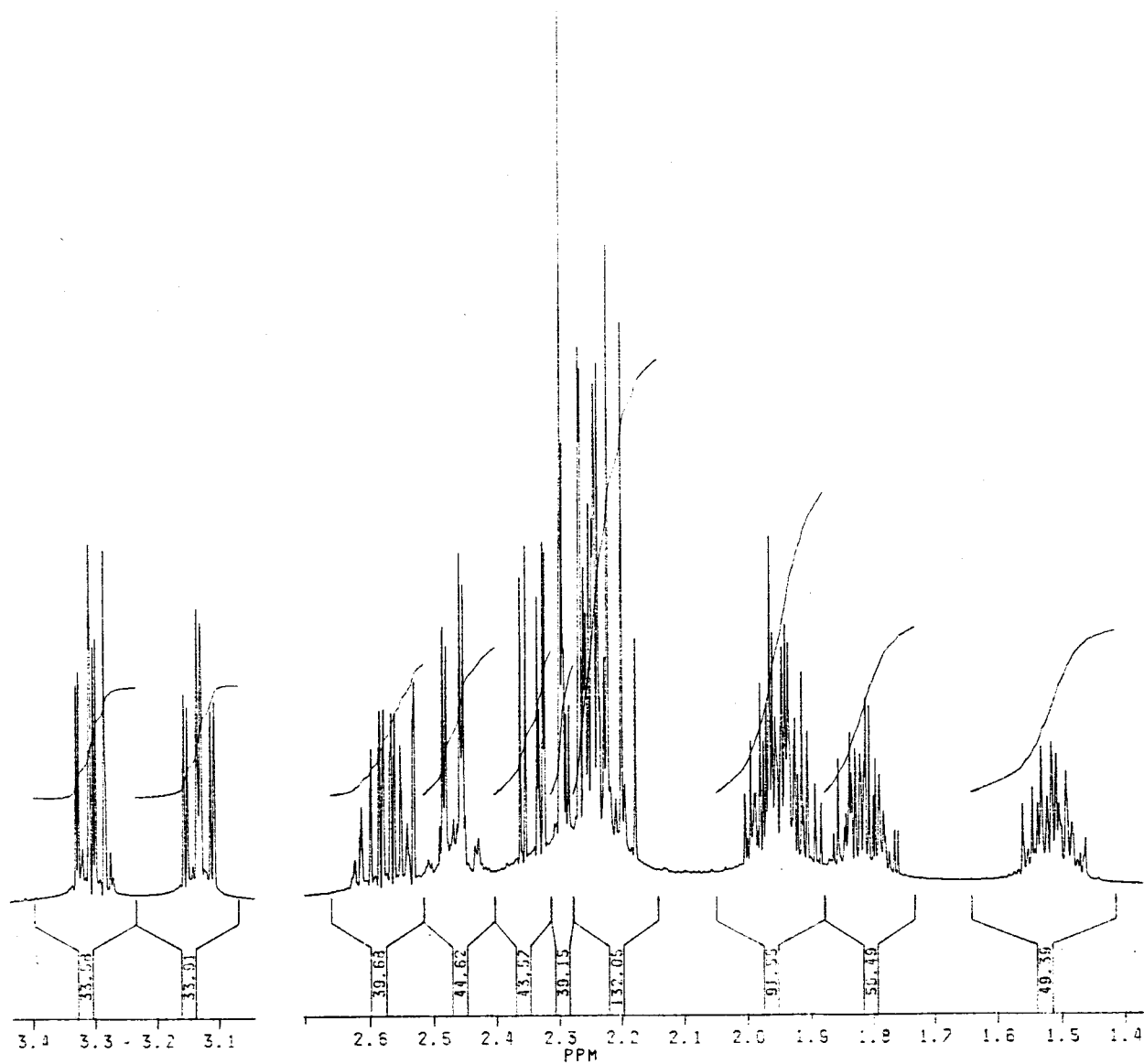
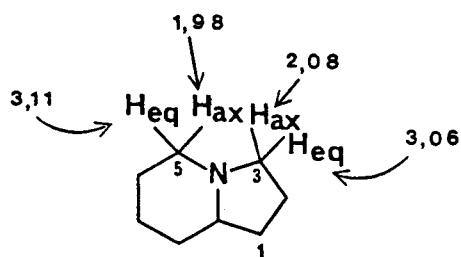


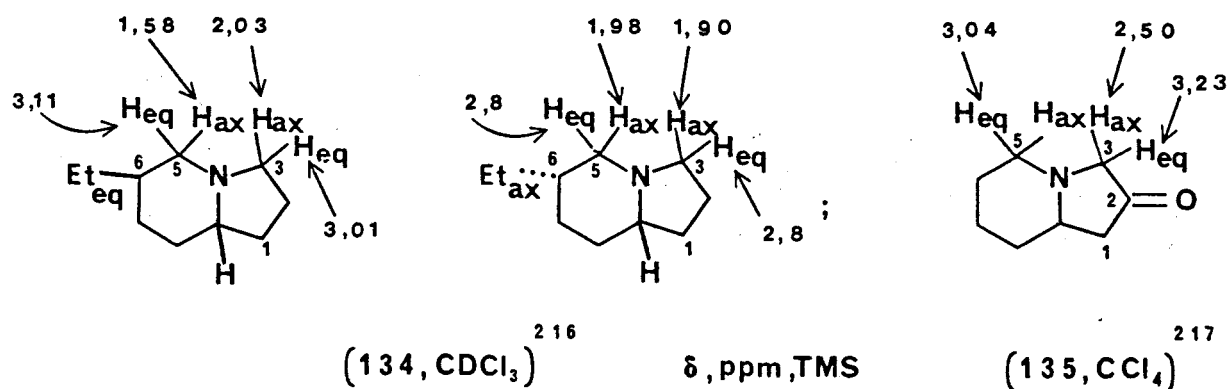
Figure 15 : Spectre  $^1\text{H}$  de l'indolizidinone-7.

En particulier, CRAIG et Collaborateurs<sup>(215)</sup> observent pour l'indolizidine elle-même des déplacements chimiques du même ordre de grandeur que ceux présentement obtenus :



<sup>215</sup>  
( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Ces observations sont corroborées par celles de CRABB et Collaborateurs qui étudièrent l'éthyl-6 indolizidine 134<sup>(216)</sup> et quelques dérivés de la 3H-hexahydroindolizine-2 135<sup>(217)</sup> :



Les signaux observés à 2,58 et 2,47 ppm correspondent aux 2 protons équatoriaux H-6 et H-8 en  $\alpha$  de la fonction carbonyle ; la conformation bloquée de trans-indolizidine place en effet ces deux protons dans la zone déblindante du cône d'anisotropie du carbonyle cétonique.

Les 5 protons axiaux portés par les atomes de carbone 3, 5, 6, 8 et 8a apparaissent sous forme d'un ensemble de multiplets complexes entre 2,18 et 2,35 ppm.

Les signaux résonant aux champs les plus forts sont attribués aux 4 protons du cycle pentagonal en  $\beta$  de l'atome d'azote (H-1 et H-2).

### 3. Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

Les résultats obtenus à haute fréquence (100MHz) sont rassemblés dans le tableau 18. Les attributions ont été faites en se basant sur celles précédemment établies lors de l'étude de la benzyl-1 pipéridinone-4 ainsi que sur les valeurs décrites dans la littérature<sup>(81)</sup>.

En particulier le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'hétérocycle saturé correspondant a été décrit<sup>(218)</sup> ; les attributions sont également données à titre de comparaison dans le tableau 18. Par ailleurs, des études portant sur des dérivés de l'indolizidine confirment les attributions effectuées<sup>(216,219,220)</sup>.

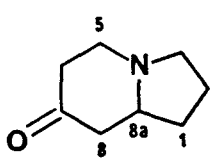
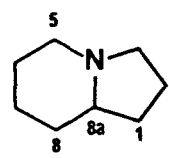
Attribution		
$\delta$ , TMS	$\text{CDCl}_3$ , 100MHz	$\text{CHCl}_3$ , 15MHz <sup>(218)</sup>
C-1	31,4 ppm	30,1 ppm
C-2	22,4	20,3
C-3	} 50,0	53,9
C-5		52,7
C-6	40,4	25,1
C-7	207,8	24,2
C-8	47,1	30,7
C-8a	63,9	64,1

Tableau 18

Le spectre haute-résolution est par ailleurs reproduit dans la figure 16 et amène les commentaires suivants.

Le fort déblindage du pic observé à 207,8 ppm correspond au carbone cétonique. Le déplacement chimique du carbone-8a a été mis en évidence par la technique du D.E.P.T. (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) : cette technique d'analyse permet de différencier les groupes CH et  $\text{CH}_3$  des carbones méthyléniques  $\text{CH}_2$ <sup>(221)</sup>. Dans ces conditions, seul le pic à 63,9 ppm donne un signal correspondant à un carbone tertiaire et est, de ce fait, attribué au carbone -8a.



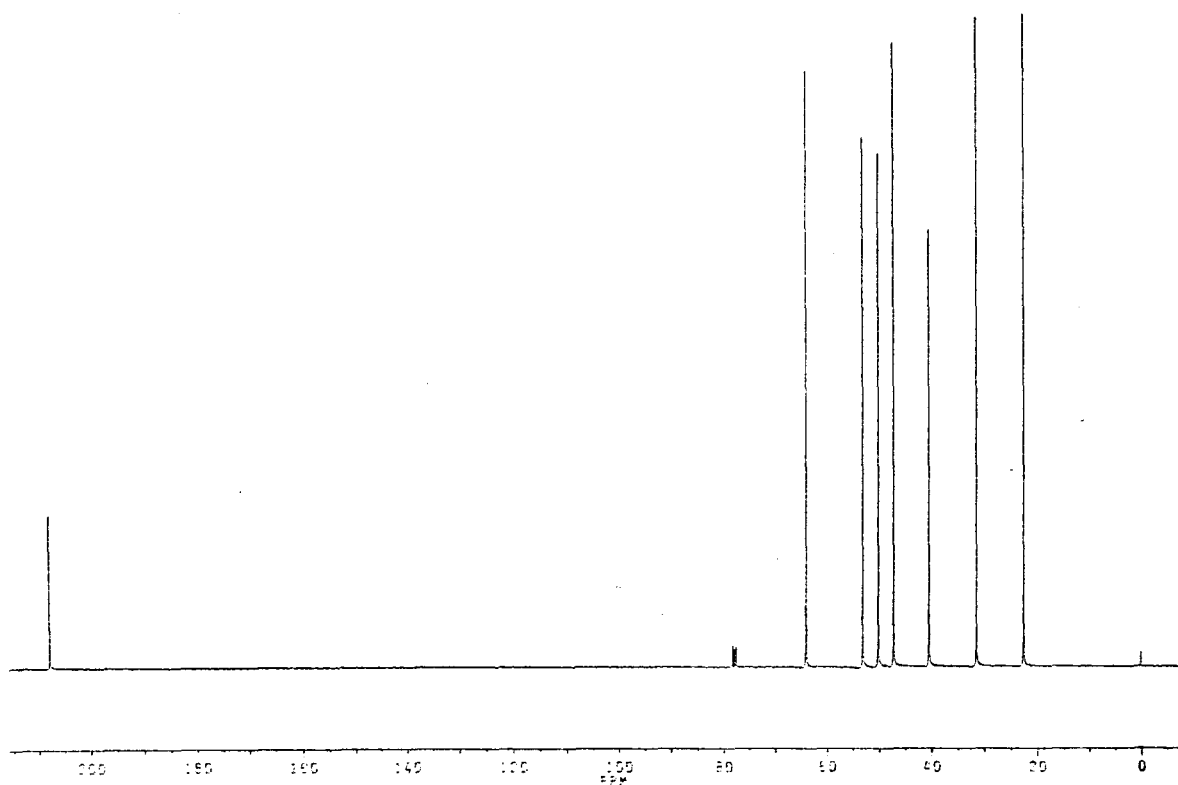


Figure 16 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de l'indolizidinone-7.

Les deux signaux résonant aux champs forts (22,4 et 31,4 ppm) sont respectivement dus aux carbones C-2 et C-1 du cycle à 5 chaînons en position  $\beta$  de l'atome d'azote.

Les carbones méthyléniques C-3 et C-5 d'une part et C-6 et C-8 d'autre part, subissent un déblindage dû à la présence en  $\alpha$  soit de l'atome d'azote soit du carbonyle et donnent lieu à 4 pics distincts respectivement à 50,0 ou 53,0, 40,4 et 47,1 ppm.

#### 4. Spectrométrie de Masse :

Les pics de masse d'intensité importante sont exposés dans le schéma 40 suivant. Les fragmentations observées peuvent s'expliquer si l'on considère, par analogie avec le cas décrit de la N-méthylpipéridinone-4<sup>(222)</sup>, une coupure initiale de la liaison carbone-carbone en  $\alpha$ ,  $\beta$  de l'hétéroatome au niveau de l'hétérocycle à 6 chaînons (voies a et b du schéma 40).



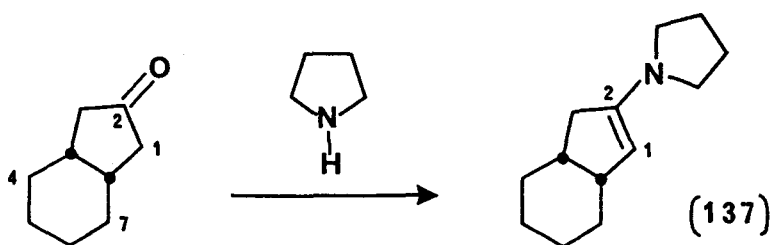
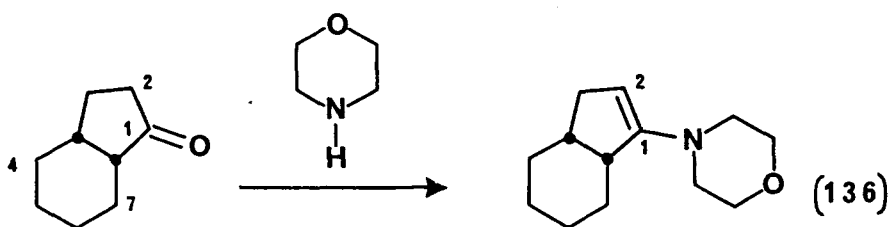
## II. ENAMINE DE LA MORPHOLINE ET DE L'INDOLIZIDINONE-7 :

### A. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

A notre connaissance, il n'existe aucun exemple décrit d'une énamine dérivée d'une amine secondaire cyclique (morpholine, pyrrolidine ou pipéridine) et d'une cétone hétérocyclique possédant une structure d'indolizidine ou de quinolizidine pour lesquelles il est admis que la configuration trans est nettement favorisée ( $\Delta G$  trans/cis respectifs de 2,4 et 2,6 kcal.mol<sup>-1</sup>)<sup>(208,210)</sup>.

En série carbobicyclique, on retrouve également cette prépondérance de la configuration trans, celle-ci étant nettement plus marquée dans le cas des décalines ( $\Delta G$  trans/cis = 2,7 kcal.mol<sup>-1</sup>) que dans le cas des hydrindanes ( $\Delta G$  trans/cis = 0,3 kcal.mol<sup>-1</sup>)<sup>(208)</sup>. Quant aux énamines issues de cétones carbobicycliques, on notera que si celles dérivant de la trans-décalone-2 ont été décrites, par contre les énamines de l'hydrindanone-5 ne semblent pas avoir été étudiées.

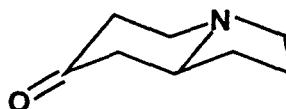
C'est ainsi que seules ont été décrites les énamines 136<sup>(223)</sup> et 137<sup>(224)</sup> dérivées respectivement des hydrindanones-1 et -2. Si aucun problème de régiosélectivité ne se pose dans le second cas, on peut remarquer que pour l'hydrindanone-1 on obtient exclusivement le régioisomère  $\Delta$ -1 136<sup>(223)</sup>.



En ce qui concerne les énamines dérivées de la trans-décalone-2 138, qui présente une analogie structurale avec l'indolizidinone-7 117, plusieurs études ont été réalisées.

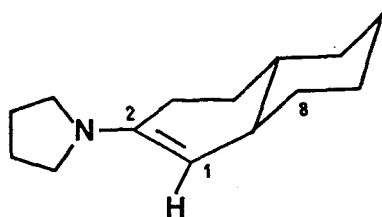


(138)

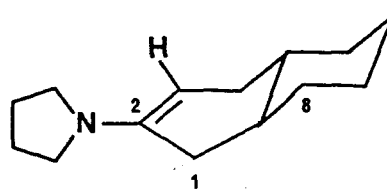


(117)

La réaction de la pyrrolidine sur la trans-décalone-2 conduit à un mélange de 2 isomères où le dérivé  $\Delta$ -2 139 est majoritaire (72 %). MALHOTRA et Collaborateurs<sup>(225)</sup> justifient cette prépondérance par l'existence d'une contrainte stérique estimée à  $0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  entre le groupe méthylène en -8 et le proton vinylique dans le cas du régioisomère  $\Delta$ -1 140.

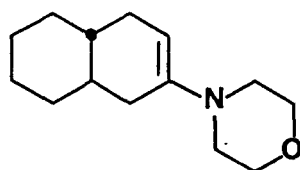


(140)

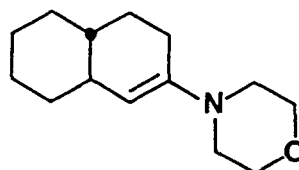


(139)

Cette observation est corroborée par les résultats obtenus par RISALITI et Collaborateurs<sup>(226-228)</sup> qui dans le cas de la morpholine obtiennent de façon préférentielle (71 %) l'énamine 141, pour laquelle le proton vinylique (0,79H) se présente en RMN sous forme d'un doublet mal résolu alors qu'il donne lieu à un singulet, s'intégrant pour 0,21H dans le cas de l'énamine isomère 142.



(141)



(142)





## B. SYNTHESE :

L'énamine dérivée de la morpholine et de l'indolizidinone-7 est préparée selon la méthode générale de STORK<sup>(18)</sup> en opérant dans le toluène à reflux en présence de 5 équivalents d'amine secondaire pendant 40 heures et en éliminant azéotropiquement l'eau formée par la réaction. La distillation finale fournit avec un rendement de 90 % un liquide visqueux cristallisant progressivement et s'avérant être, par étude IR, l'énamine attendue ; on note en effet la disparition à  $1720\text{ cm}^{-1}$  de la bande d'absorption du groupe carbonyle et l'apparition à  $1650\text{ cm}^{-1}$  d'une bande attribuée à la vibration de la double liaison énaminique.

Le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire du proton obtenu à 60MHz montre vers 4,6 ppm ( $\delta$ ) un seul signal, sous forme d'un doublet mal défini, correspondant à un proton éthylénique. Les autres signaux RMN sont rassemblés entre 1,5 et 4 ppm et donnent lieu à des massifs complexes parmi lesquels seuls ceux dus aux protons de la partie morpholino peuvent être repérés.

Nous constatons que la RMN du proton ne nous permet pas de résoudre correctement le problème de l'identification du produit obtenu, en particulier il est impossible de statuer sur l'existence d'un mélange d'énamines ou éventuellement sur l'identité du régioisomère prépondérant. C'est pourquoi nous avons pensé utiliser la RMN du carbone-13 pour la détermination de la ou des structure(s) préparée(s).

Les spectre  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  haute-résolution (100MHz et 400MHz), enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  en utilisant le TMS comme référence interne, sont reproduits ci-après (figures 17 et 18).

Il apparaît, à la différence de l'analyse des signaux  $^1\text{H}$ , que le spectre  $^{13}\text{C}$  permet de rendre compte de l'existence d'un mélange de deux énamines isomères où l'une d'elles est largement prépondérante.

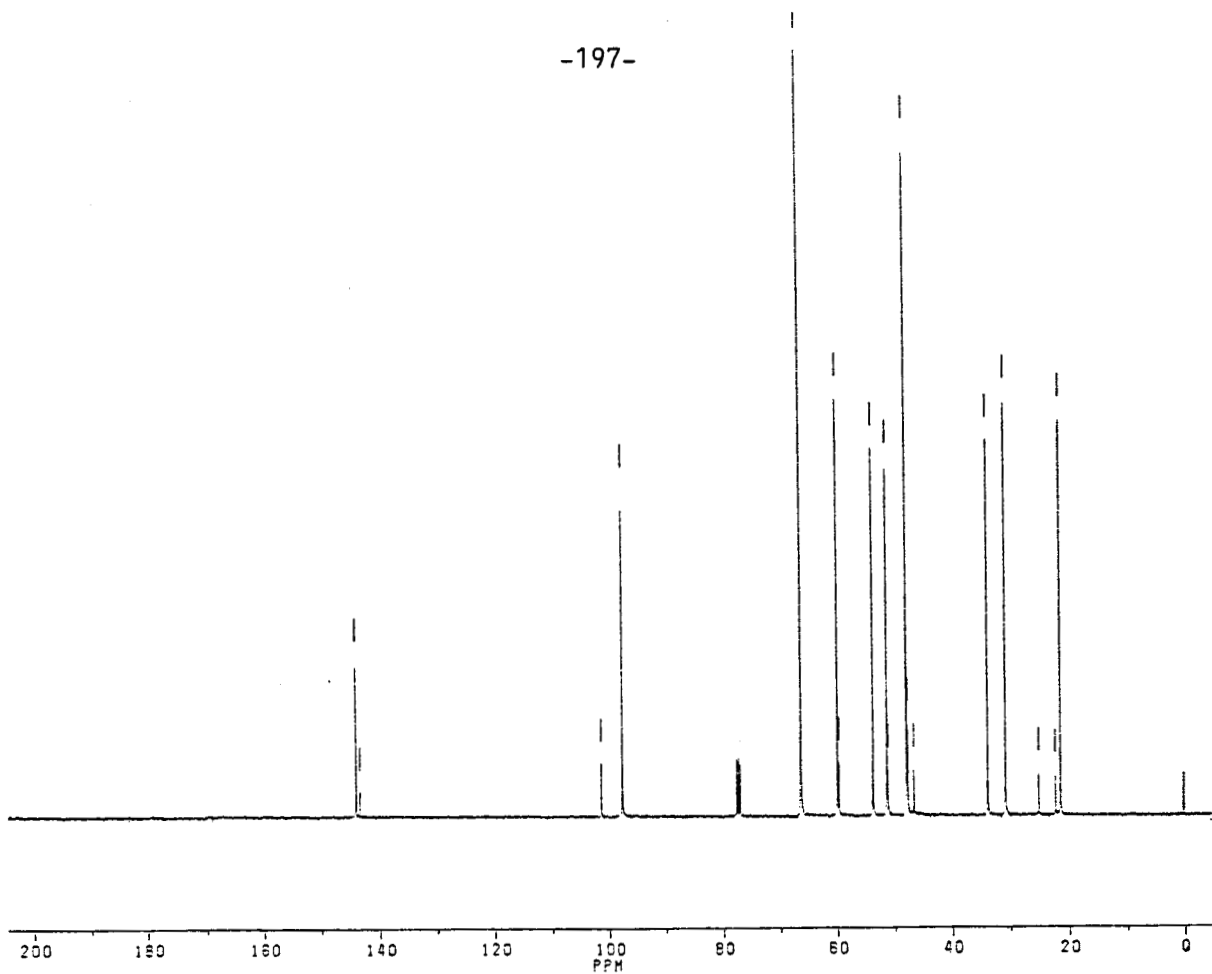


Figure 17 : Spectre  $^{13}\text{C}$  du mélange d'énamines dérivées de l'indolizidinone-7.

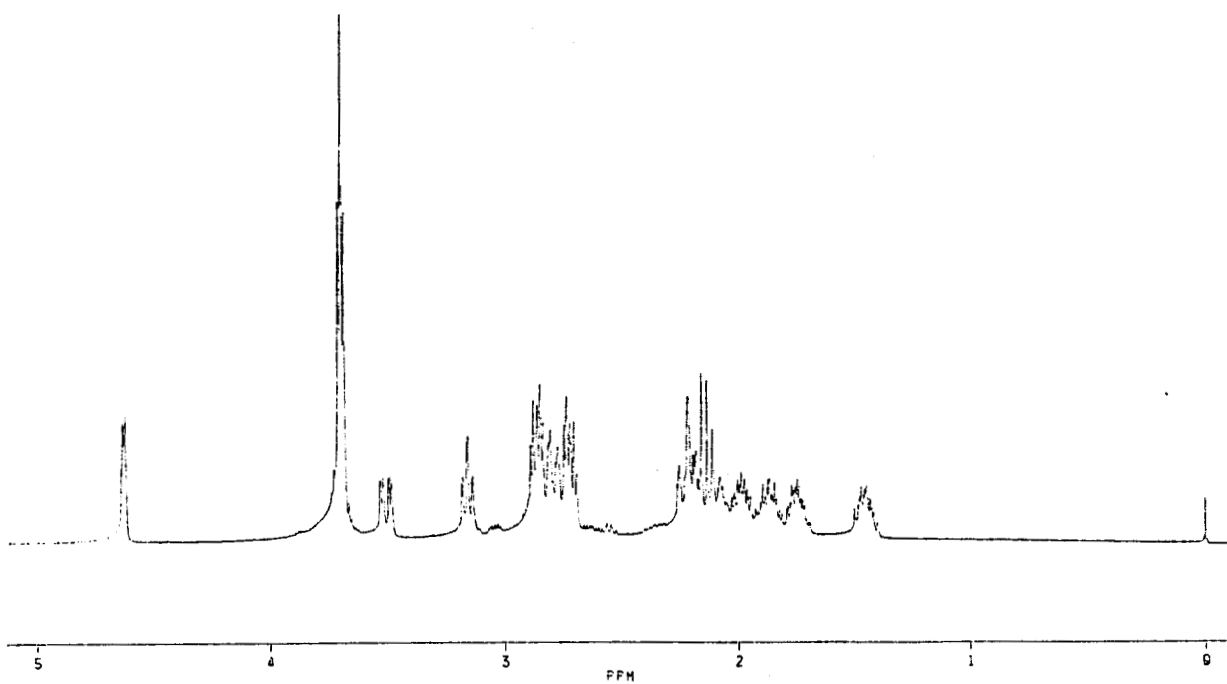
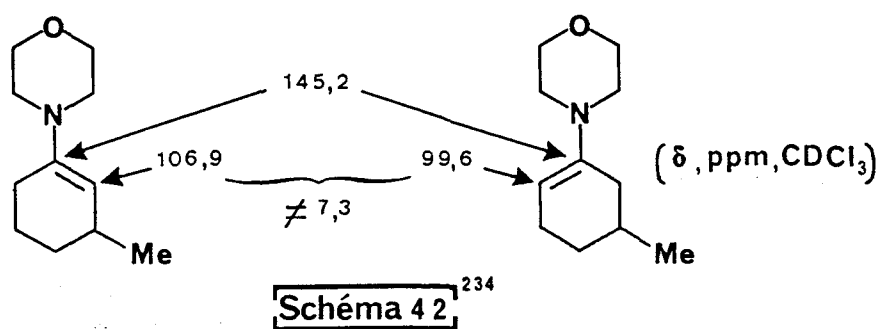


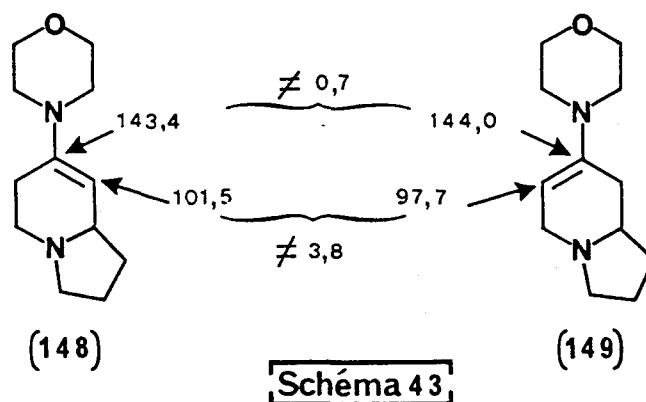
Figure 18 : Spectre  $^1\text{H}$  du mélange d'énamines dérivées de l'indolizidinone-7.



La présence vers les champs faibles de 4 pics d'intensités inégales (144,0 (F) ; 143,4 (f) ; 101,5 (f) et 97,7 (F)) montre qu'il s'agit de 4 carbones éthyléniques appartenant à 2 structures d'énamines différentes. Les 2 signaux les plus déblindés correspondent aux 2 carbones quaternaires >N-C= de chacune des 2 structures isomères alors que les 2 autres pics peuvent être attribués aux 2 carbones tertiaires -CH= correspondants. Nous avons comparé nos résultats avec ceux de PAQUER et Collaborateurs<sup>(234)</sup> qui ont examiné par RMN <sup>13</sup>C toute une série de composés éthyléniques ; leurs observations sont annotées dans le schéma 42 ci-dessous.



Nos résultats sont conformes aux leurs ; de plus, la comparaison des déplacements chimiques observés nous permet d'avancer à titre d'hypothèse que l'énamine majoritaire obtenue par action de la morpholine sur l'indolizidinone-7 possède la structure 149 (schéma 43).



Afin de vérifier l'exactitude de ces attributions, nous avons cherché à isoler l'énamine prépondérante du mélange de régioisomères obtenus.

Les essais de séparation par chromatographie préparative en phase gaz s'étant révélés infructueux, nous avons tenté de les séparer par cristallisation fractionnée. L'utilisation d'éther de pétrole (fraction 35-50°C) nous a permis de mener à bien cette opération ; le lent refroidissement d'une solution chaude du mélange d'énamines dans l'éther de pétrole anhydre, sous atmosphère d'azote sec, laisse progressivement cristalliser l'un des deux isomères sous forme de cristaux incolores. On obtient, après filtration soignée sous atmosphère sèche et élimination du solvant résiduel sous pression réduite dans un dessiccateur en présence de  $P_2O_5$ , 70,5 % (rendement calculé par rapport à l'indolizidinone de départ) de morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizine **149** identifiée par l'analyse spectrographique de RMN détaillée ci-après.



C. ANALYSE STRUCTURALE DE LA MORPHOLINO-7 HEXAHYDRO-1,2,3,4,8,8a INDOLIZINE :

Les spectres Infrarouge et de Masse n'appellent pas de commentaires particuliers dans la mesure où ils ne permettent pas de différencier les deux structures isomères ; ils sont détaillés en partie expérimentale.

La position de la double liaison éthylénique correspondant à la fonction énamine a été établie de façon univoque par étude en Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 et du proton.

Les spectres RMN  $^{13}C$  et  $^1H$  sont reproduits dans les figures 19 et 20 ci-après ; la comparaison de ceux-ci avec ceux préalablement obtenus (figures 17 et 18) permet de vérifier que le composé cristallisé isolé existe sous forme d'un seul régioisomère. En particulier, on note sur le spectre  $^{13}C$  (figure 19) la disparition des pics secondaires antérieurement observés et attribués à la structure isomère.

Malgré l'absence presque totale de références relatives à la RMN du  $^{13}C$  ou du  $^1H$  de structures analogues au composé étudié, il nous a été facile, grâce à l'utilisation de la RMN à deux dimensions <sup>(221,235)</sup>, d'attribuer les déplacements chimiques des carbones et des protons et, par là-même, de déterminer la structure exacte de l'énamine isolée.

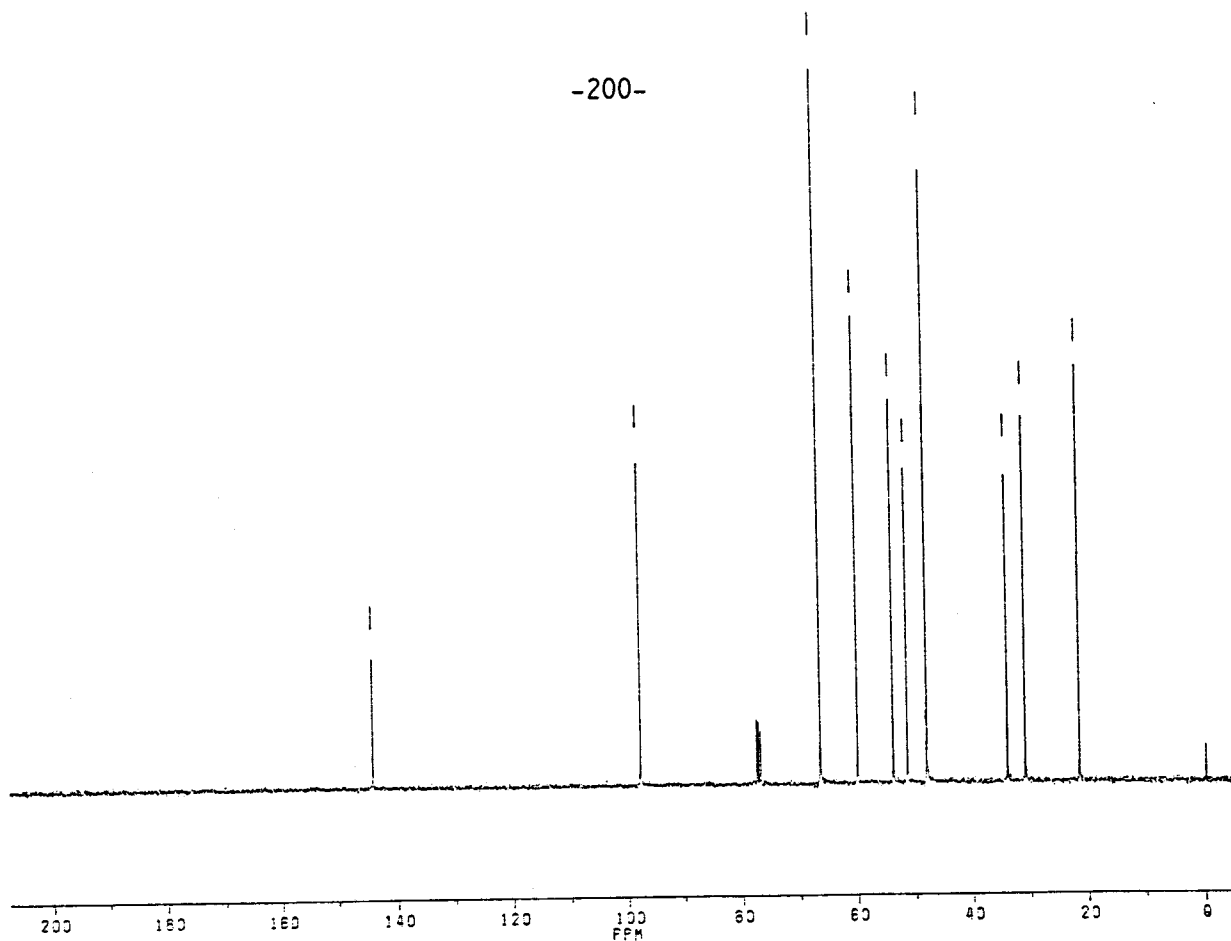


Figure 19 : Spectre  $^{13}\text{C}$  de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizine.

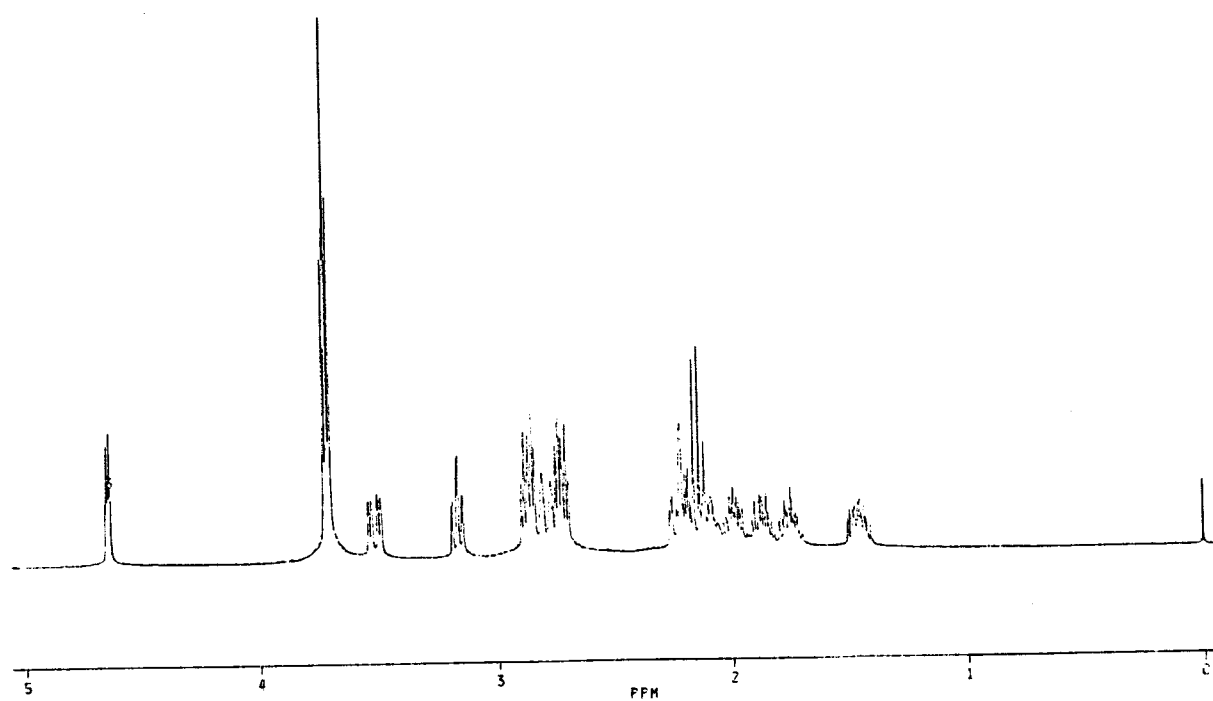
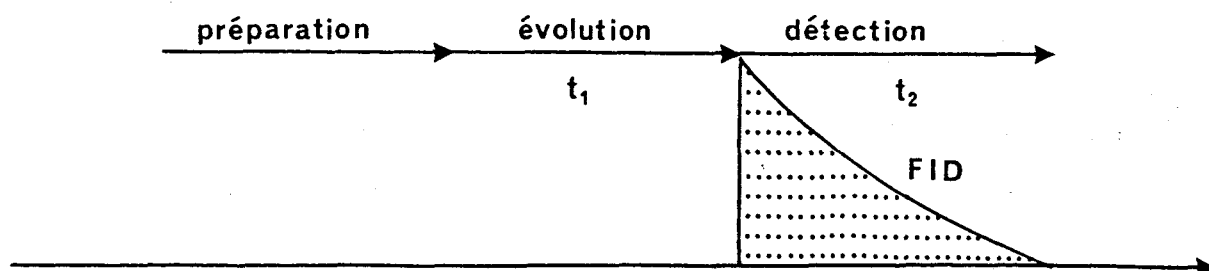


Figure 20 : Spectre  $^1\text{H}$  de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizine.

Cette technique de corrélation est schématisée ci-dessous<sup>(221)</sup> :

Une expérience moderne de RMN à transformée de Fourier à une dimension peut être divisée en trois périodes distinctes : une phase de préparation, un temps d'évolution  $t_1$  et un temps de détection  $t_2$  (schéma 44) :



**Schéma 44**

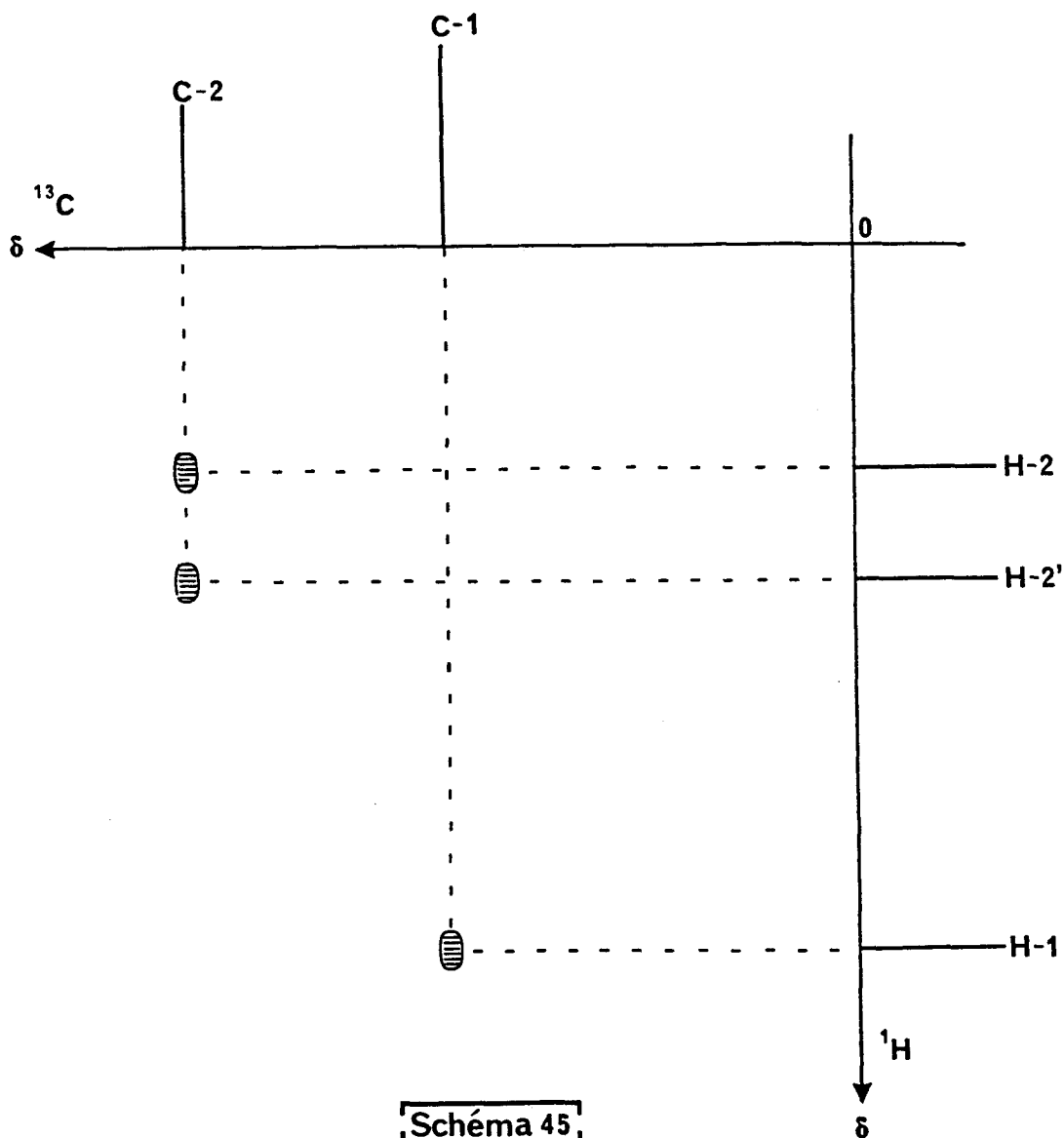
Le signal (FID pour Free Induction Decay) reçu par la bobine du détecteur ne dépend alors que de  $t_2$  (temps d'acquisition) et l'on obtient, après la transformée de Fourier du signal FID, un spectre à une dimension qui représente l'intensité du signal RMN en fonction de la fréquence (exprimée en ppm).

Au cours d'une manipulation à deux dimensions (RMN-2D), on effectue une série de mesures en augmentant, à chaque nouvelle séquence d'irradiation, le temps d'évolution  $t_1$  d'un incrément  $\Delta t_1$ . Le signal obtenu dépend alors de  $t_1$  et de  $t_2$ . Cela nous conduit, après une double transformée de Fourier, à un diagramme à deux dimensions sur lequel figurent deux échelles de fréquence.

Nous avons utilisé, au cours de notre travail, les techniques de RMN-2D de corrélation hétéronucléaire ( $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ) et homonucléaire ( $^1\text{H}-^1\text{H}$ ) COSY pour COrrrelated SpectroscopY.

Sur les spectres de corrélation hétéronucléaire sont représentées deux échelles orthogonales de déplacements chimiques, l'une pour les atomes de carbone-13, l'autre pour les protons.

Seuls les noyaux  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  liés entre eux génèrent une tache de corrélation et celle-ci a pour coordonnées deux déplacements chimiques  $\delta_{\text{C}}$  et  $\delta_{\text{H}}$  correspondant respectivement au signal RMN d'un carbone et à celui du proton qui s'y rattache (schéma 45).



L'intérêt de la méthode est évident puisque l'attribution du seul pic  $^{13}\text{C}$  nous permet de déduire simplement à quel proton (H-1) ou groupe de protons (H-2 et H-2') il nous faut l'associer ; la démarche inverse peut également être envisagée.

De la même manière, les diagrammes de corrélation homonucléaire sont définis par deux axes orthogonaux représentant les deux échelles des fréquences de résonance des protons exprimés en ppm. Un proton  $H_a$  qui résonne à  $\delta_a$  ppm sera caractérisé par une tache  $\delta_{a,a}$  sur une diagonale du spectre (coordonnées  $\delta_a, \delta_a$ ). Si  $H_a$  est couplé avec un second proton  $H_b$  résonant à  $\delta_b$  ppm nous observons sur le spectre, en plus des 2 taches ( $\delta_{a,a}$ ) et ( $\delta_{b,b}$ ), deux taches de corrélation ( $\delta_{a,b}$ ) et ( $\delta_{b,a}$ ) (schéma 46).

De ce fait, par l'analyse de ces taches de corrélation, nous pouvons aisément déterminer quels sont les protons couplés entre eux et en déduire les enchaînements atomiques de la molécule correspondante.

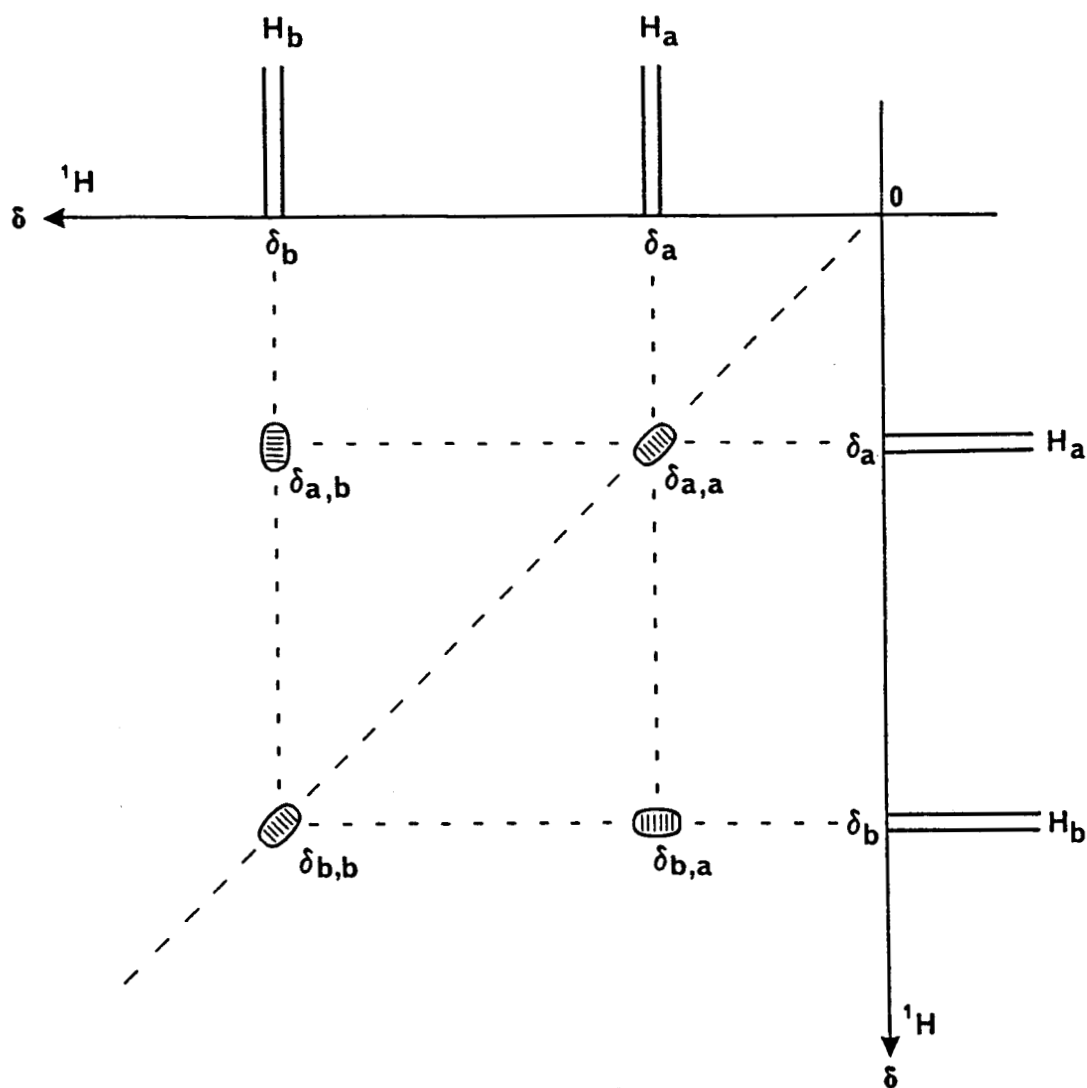


Schéma 46

La figure 21 représente le spectre de RMN-2D  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  ; l'analyse de ce diagramme de corrélation carbone-13-proton complétée par celle des spectres de résonance magnétique des noyaux correspondants (figures 19 et 20) est résumée dans le tableau 19.

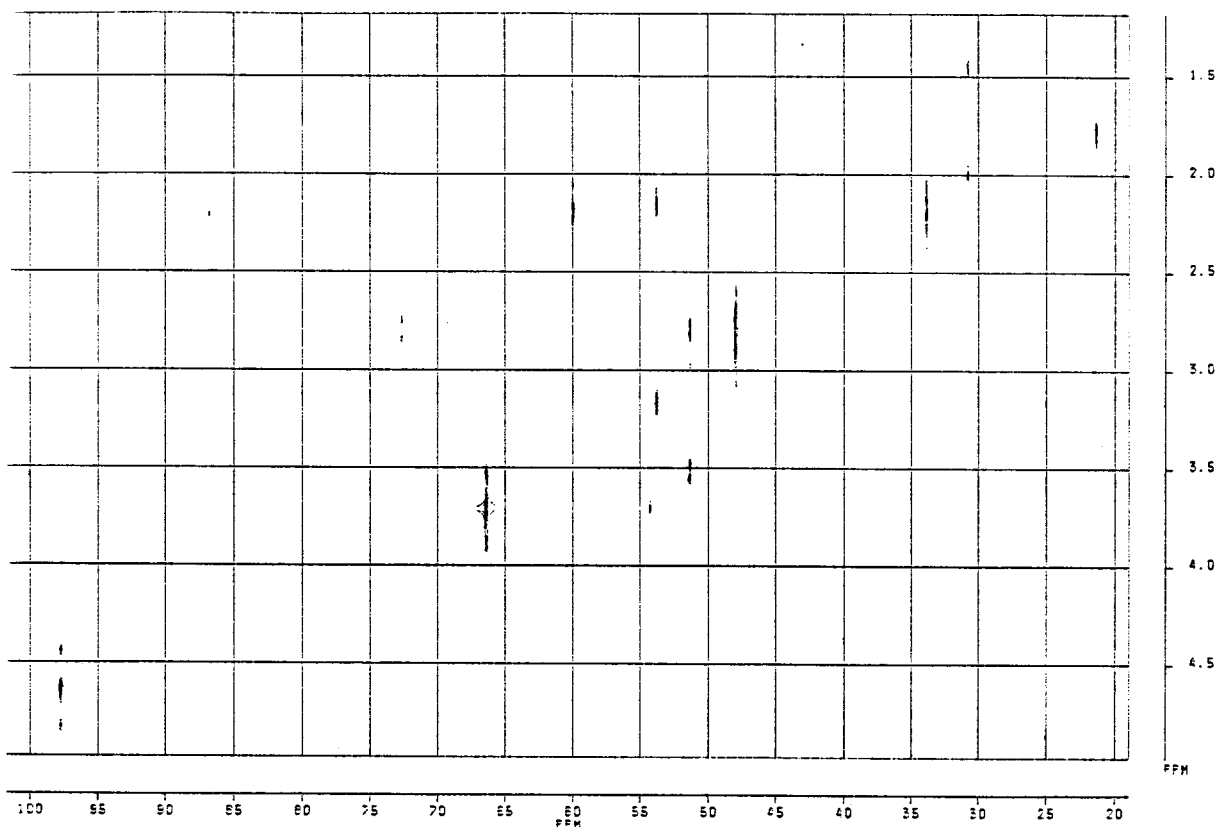


Figure 21 : Spectre 2D  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizine.

Le proton vinylique observé à 4,64 ppm, sous forme d'un doublet de triplets ( $J_d = 5,0\text{Hz}$  ;  $J_t=2,0\text{Hz}$ ), est associé au carbone éthylénique résonant à 97,7 ppm ; par ailleurs, le signal  $^{13}\text{C}$  noté à 59,9 ppm

Carbone-13 ( $\delta$ , ppm)	Nombre de protons associés au carbone	Déplacement chimique (ppm) du ou des protons associés	Multiplicité spectrale du signal $^1\text{H}$
144,0	0		
97,7	1	4,64	dt
66,3	2	3,70	m
59,9	1	2,18	} m
53,7	2	2,14	
		3,17	td
51,3	2	3,53	ddd
		2,78	} m
47,9	2	2,70	
		2,86	
33,8	2	2,12	} m
		2,22	
30,7	2	1,46	m
		2,00	m
21,3	2	1,75	m
		1,87	m

Tableau 19



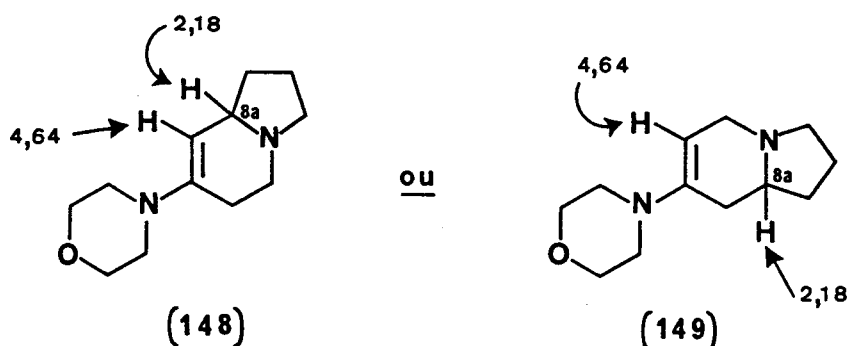
correspond au carbone tertiaire placé à la jonction des deux cycles et porteur du proton axial donnant lieu à un multiplet à 2,18 ppm.

Les signaux observés en RMN  $^1\text{H}$  à 3,53 ppm (ddd ;  $J_d=14,8\text{Hz}$  ;  $J_d=5,0\text{Hz}$  ;  $J_d=2,0\text{Hz}$ ) et à 3,17 ppm (td ;  $J_t=8,7\text{Hz}$  ;  $J_d=2,3\text{Hz}$ ) correspondent aux deux protons équatoriaux en position  $\alpha$  de l'atome d'azote hétérocyclique<sup>(208)</sup> ; ils sont respectivement associés aux signaux  $^{13}\text{C}$  à 51,3 et 53,7 ppm.

Les pics  $^{13}\text{C}$  relevés à 66,3 et 47,9 ppm, d'intensités relatives importantes, sont respectivement attribués aux atomes de carbone en  $\alpha$  de l'oxygène et en  $\alpha$  de l'azote du motif morpholine ; le premier est associé à 2x2 protons résonant à 3,70 ppm alors que le second est couplé à 2x2 protons dont les déplacements chimiques sont distincts : 2,70 et 2,86 ppm.

Le signal  $^{13}\text{C}$  le plus déblindé (144,0 ppm) est dû évidemment au second carbone éthylénique, porteur du groupement morpholine, alors que les trois pics  $^{13}\text{C}$  résonant aux champs forts correspondent aux trois carbones secondaires, tous trois associés à deux protons distincts, en position  $\beta$  de l'atome d'azote indolizinique.

Toutes ces observations sont a priori compatibles avec l'une ou l'autre des 2 structures isomères 148 et 149 :



Pour rendre compte de la structure exacte du régioisomère isolé, il nous faut considérer la proximité plus ou moins grande entre les protons vinyliques (4,64 ppm) et en jonction de cycles (2,18 ppm). Dans le premier cas (isomère 148) on doit s'attendre à observer un couplage vicinal ( $^3\text{J}$ ) entre eux, alors que dans le second cas (isomère 149) l'existence d'un couplage lointain ( $^5\text{J}$ ) est peu probable.

Le diagramme de corrélation homonucléaire  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (résonance magnétique du proton à deux dimensions) permet de résoudre aisément ce problème. Sur le diagramme reproduit ci-après (figure 22), l'on observe 3 taches de corrélation pour le seul proton éthylénique résonant à 4,64 ppm ; celui-ci est couplé avec trois protons dont les déplacements chimiques sont respectivement de 3,53 ; 2,78 ppm (tous deux portés par le même carbone) et 2,12 ppm.

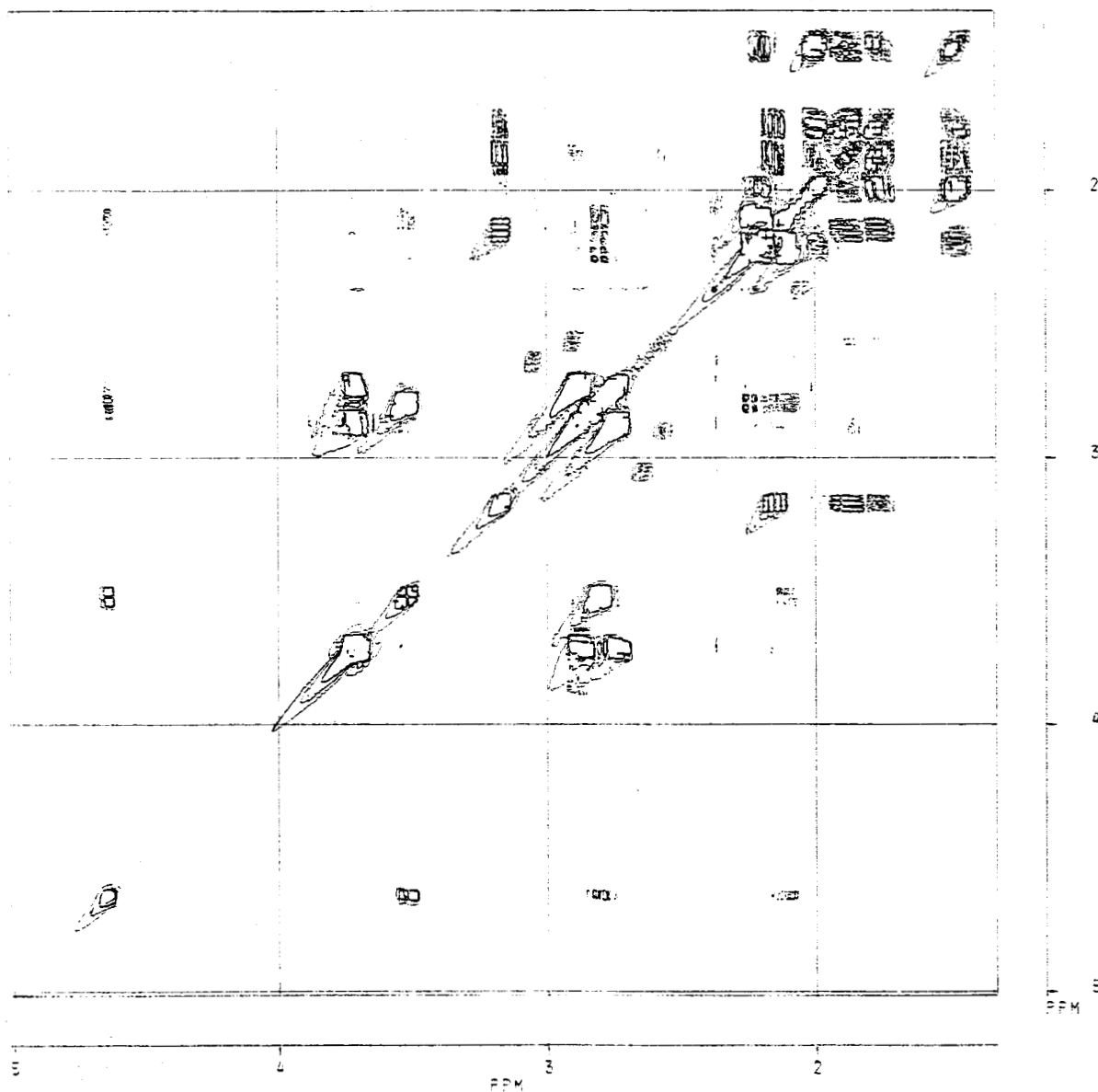


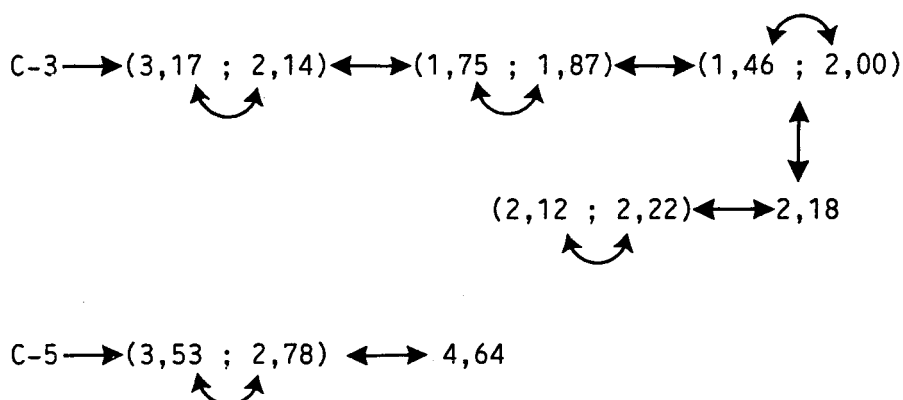
Figure 22 : Spectre 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,4,8,8a indolizine.

L'absence de couplage avec le proton résonant à 2,18 ppm montre clairement que l'énamine isolée, isomériquement pure, possède la structure 149.

Par ailleurs, l'analyse des taches de corrélation dues au proton H-8a est plus délicate à effectuer en raison de la présence d'autres signaux RMN très proches ; ce noyau donne 4 taches : il est couplé avec les protons résonant respectivement à 1,46, 2,00 ppm (tous 2 portés par le même carbone), 2,12 et 2,22 ppm (tous 2 associés au même carbone). Ceci indique clairement que ce proton est compris entre 2 groupes méthylène confirmant ainsi la structure attribuée.

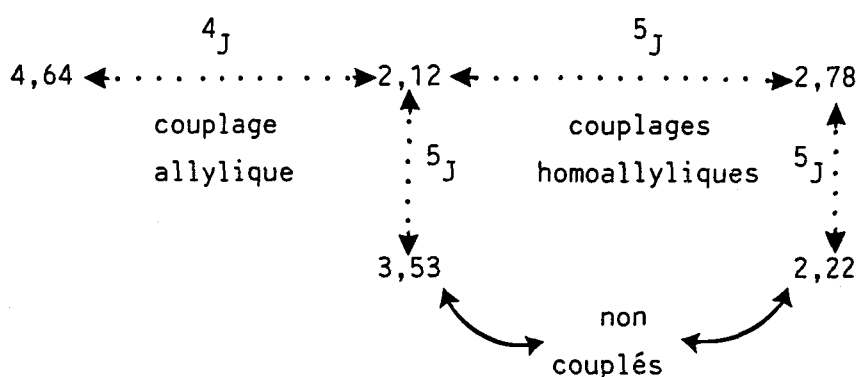
Nous avons également examiné les taches de corrélation dues aux signaux observés à 3,53 et 3,17 ppm, analysables au premier ordre et précédemment attribués aux deux protons équatoriaux en  $\alpha$  de l'atome d'azote indolizinique. Le signal à 3,53 ppm donne trois taches de corrélation, il est couplé avec les protons résonant à 4,64, 2,78 et 2,12 ppm ; de même, le signal à 3,17 ppm donne trois taches dues aux couplages respectifs avec les noyaux  $^1\text{H}$  résonant à 2,14, 1,87 et 1,75 ppm. Seul le premier est couplé avec le proton éthylénique, on en déduit aisément que les deux massifs correspondent respectivement aux protons H-5eq et H-3eq de la structure 149.

L'étude des autres taches de corrélation  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  permet de déterminer les enchaînements atomiques au départ du carbone C-3 ou du carbone C-5 ; elle est schématisée ci-dessous :



Légende : → protons associés au carbone  
 ↷ couplage géminal ( $^2\text{J}$ )  
 ↔ couplage vicinal ( $^3\text{J}$ )

En plus des couplages géminaux ou vicinaux, on observe quelques couplages entre noyaux  $^1\text{H}$  plus lointains :



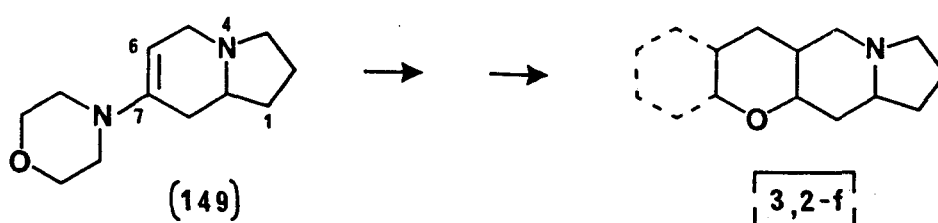
Toutes ces observations permettent finalement l'attribution de l'ensemble des signaux  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  observés ; cette analyse, consignée dans le tableau 20 (page 210), confirme la structure de la morpholino-7 hexahydro-1,2,3,5,8,8a indolizine 149.

Cette étude confirme la jonction trans des 2 cycles azotés comme le montrait l'étude IR (bande de BOHLMANN) ; de plus l'individualisation des protons de chacun des groupes méthylène indique une conformation bloquée pour l'ensemble de la structure bicyclique.

### III. CONCLUSION :

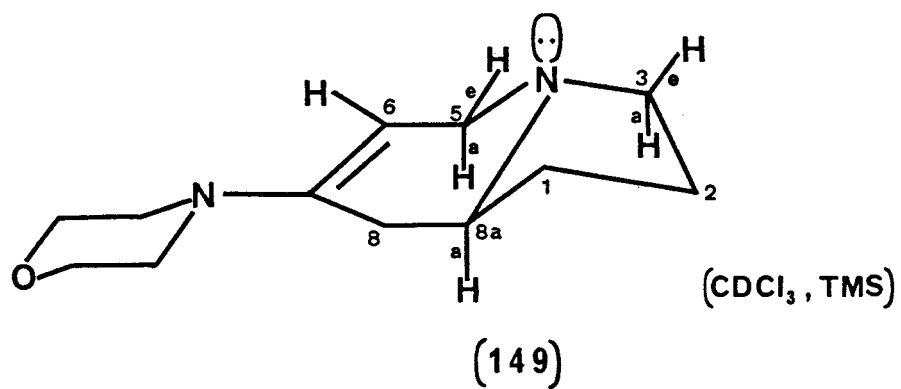
En conclusion, on note que l'action de la morpholine sur l'indolizidinone-7 conduit de façon régiosélective à l'énamine  $\Delta$ -6 149 que nous avons pu isoler à l'état pur et identifier par analyse détaillée en RMN.

La régiosélectivité observée peut être mise à profit pour réaliser la synthèse d'hétérocycles condensés juxtaposés à un noyau pyrannique ou benzopyrannique selon le mode d'annélation linéaire (3,2-f) au moyen de réactions d'hétérocyclisation mettant en jeu la réactivité des deux sommets vicinaux 6 et 7 de l'énamine 149 :



Carbone	Déplacement chimique (ppm)	Proton(s)	Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité spectrale
C-1	30,7	H-1	1,46	multiplet
			2,00	"
C-2	21,3	H-2	1,75	multiplet
			1,87	"
C-3	53,7	H-3eq	3,17	td $J_{3eq,3ax}=8,7Hz$
				$J_{3eq,2}=8,7Hz$
				$J_{3eq,2}=2,3Hz$
		H-3ax	2,14	multiplet
C-5	51,3	H-5eq	3,53	ddd $J_{5eq,5ax}=14,8Hz$
				$J_{5eq,6}=5,0Hz$
				$J_{5eq,8^*}=2,0Hz$
		H-5ax	2,78	d mal résolu
C-6	97,7	H-6	4,64	dt $J_{6,5eq}=5,0Hz$
				$J_{6,5ax}=2,0Hz$
				$J_{6,8^*}=2,0Hz$
C-7	144,0			
C-8	33,8	H-8	2,12**	multiplet
			2,22	"
C-8a	59,9	H-8a ax	2,18	multiplet
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>	66,3	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>	3,70	multiplet
CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub>	47,9	CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub>	2,70	multiplet
			2,86	"
* Proton résonant à 2,12 ppm				
** Proton couplé avec H-5eq et H-6.				

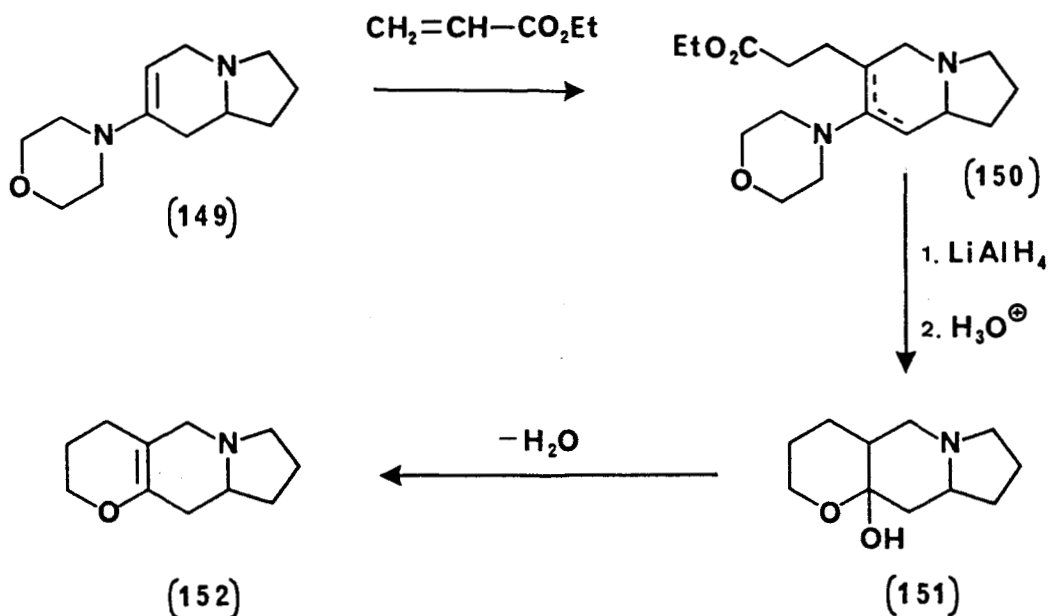
Tableau 20



## Chapitre troisième :

### Synthèse de pyranno[3,2-f]indolizines.

Nous avons alors appliqué à l'énamine 149, dérivée de l'indolizidinone-7, le schéma réactionnel exposé ci-après (schéma 47) analogue à celui précédemment utilisé pour accéder à des structures de pyranno(3,2-c)pyridines au départ d'une pipéridinone-4.



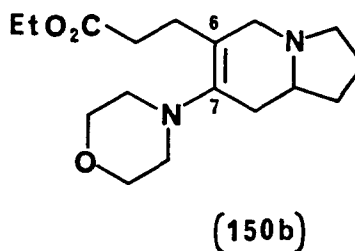
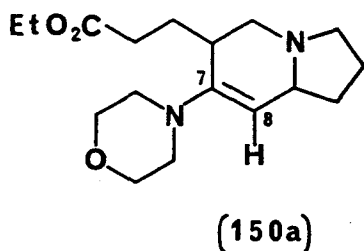
**Schéma 47**

### I. ALKYLATION DE L'ENAMINE :

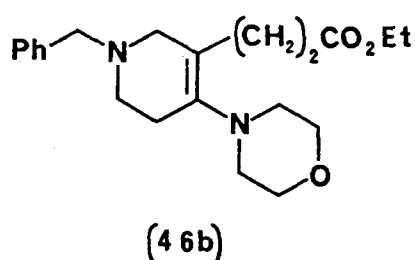
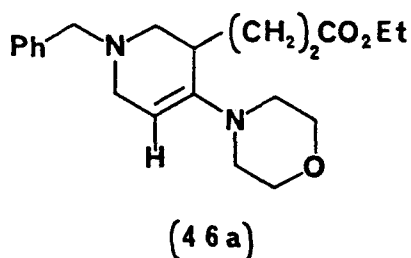
L'énamine 149 est condensée sur l'acrylate d'éthyle dans l'alcool absolu à reflux. La distillation fractionnée permet d'isoler à l'état pur le composé d'addition 150 avec un rendement de 30,5 %. La fraction de tête, riche en énamine n'ayant pas réagi, peut être recyclée ultérieurement lors d'une nouvelle préparation de cet énamino-ester, ce qui permet d'obtenir un rendement quasi-quantitatif pour cette étape d'alkylation.

L'étude spectrographique de RMN du proton, réalisée en solution dans CDCl<sub>3</sub>, met en évidence l'existence d'un proton éthylénique à  $\delta = 4,80$  ppm dont l'intégration ne correspond qu'à 0,33 proton. L'énamino-ester 150 est donc un mélange de deux régioisomères 150a et 150b, riche en 150b, qui à la différence de 150a, présente une structure d'éthylénique totalement substitué.





Ce résultat est intéressant à noter car il confirme la régiosélectivité élevée observée lors de l'obtention de l'énamine 149 elle-même. En effet, il est connu que les énamines les moins substituées correspondent aux énamines les plus stables<sup>(18,68)</sup> ; cette observation a par ailleurs été vérifiée par nos soins lors de la préparation de l'énamino-ester 46 obtenu alors sous forme du mélange des deux isomères possibles 46a et 46b où 46a prédomine à 65 %.



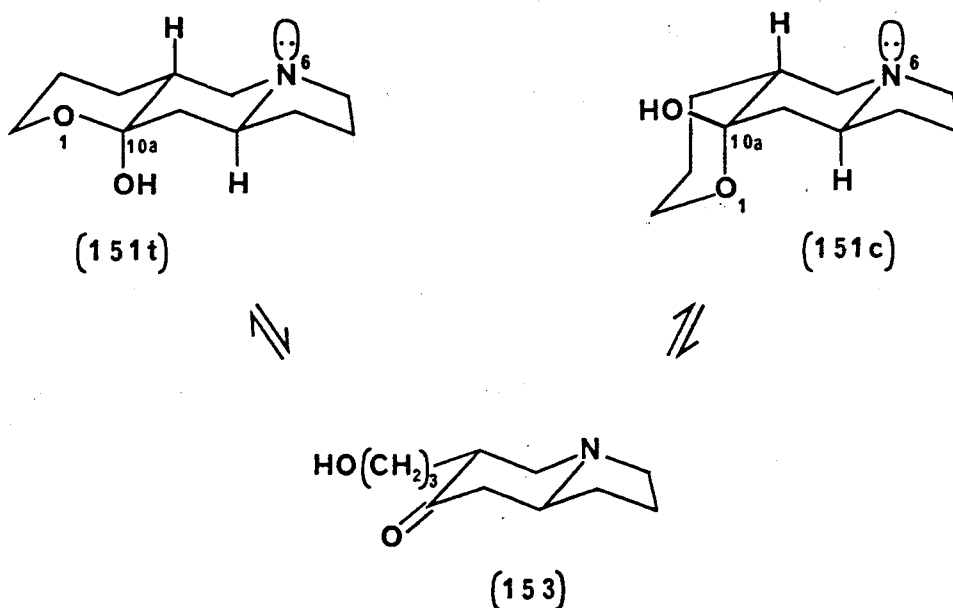
Le fait que l'on obtienne ici préférentiellement l'isomère 150b, correspondant à l'énamine la plus substituée, montre la difficulté à introduire une double liaison éthylénique entre les atomes de carbone 7 et 8 du motif indolizidinique.

L'analyse du spectre de Résonance Magnétique du carbone-13 permet de confirmer l'existence de ces deux isomères de position. La présence de 2 pics fortement déblindés à 173,5 et 173,7 ppm implique la présence de deux composés présentant une fonction ester : 150a et 150b. Par ailleurs, les déplacements chimiques relatifs aux atomes de carbone éthyléniques doivent être différents pour chacune des 2 structures isomères. En effet, nous observons 2 pics distincts à 141,0 et 147,8 correspondant aux C-7 de chaque structure et surtout 2 signaux nettement différenciés à 126,0 et 104,8 ppm attribués respectivement aux C-6 de 150b et C-8 de 150a, le signal à



On note en effet l'absence de vibration  $\nu_{C=O}$  en IR lorsque le spectre est réalisé en pastille de KBr. Par contre, en solution dans le chloroforme, ce dérivé donne lieu à un équilibre entre la forme cyclique 151 et la forme ouverte 153. On observe dans ces conditions une absorption à  $1710\text{ cm}^{-1}$  correspondant au carbonyle de la forme 153, son intensité relativement faible montre que la forme 151 reste néanmoins prépondérante.

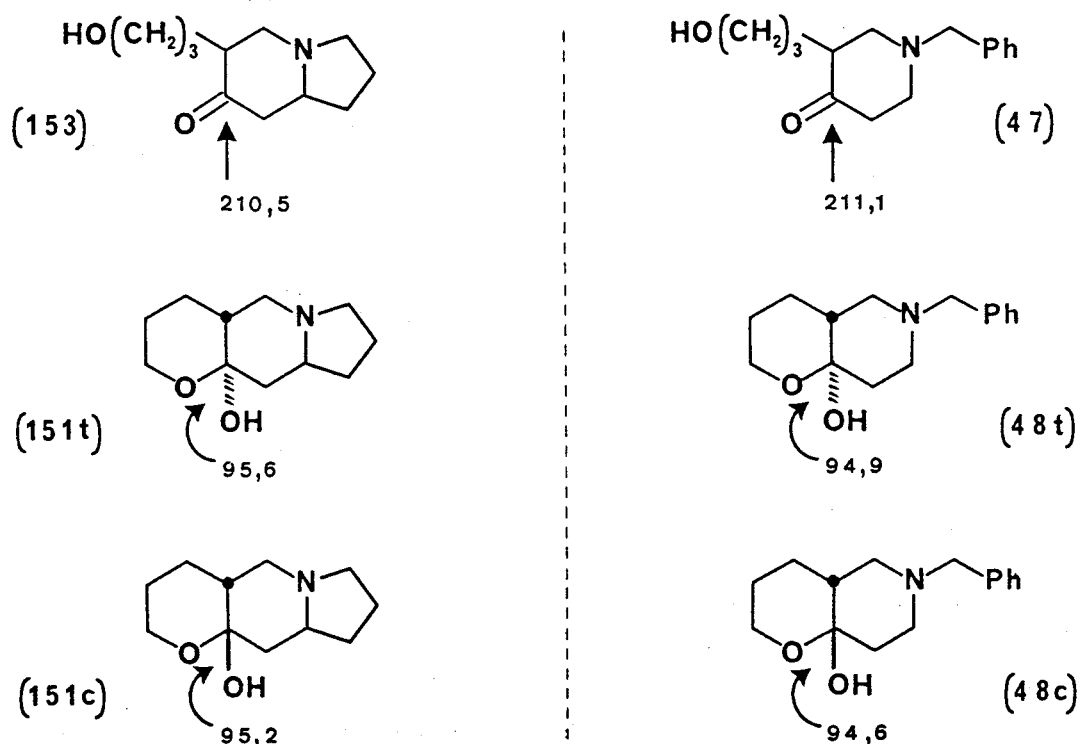
La structure hémicétalique 151 peut exister a priori sous forme de deux diastéréoisomères suivant que la jonction des cycles oxygéné et azoté est cis ou trans et si l'on admet que le motif indolizidinique existe exclusivement sous forme de configuration trans. Ces deux diastéréoisomères 151t à jonction trans et 151c à jonction cis sont vraisemblablement en équilibre en solution du fait de l'existence de la forme ouverte 153.



A la différence du spectre de RMN du proton mal défini en raison de la complexité des massifs observés (seul le pic OH est décelable par échange avec  $D_2O$ ), le spectre de RMN du carbone-13, réalisé dans le chloroforme deutérié, permet de rendre compte d'une telle éventualité. On note en particulier la présence d'un pic peu intense fortement déblindé à 210,5 ppm correspondant au carbonyle de la forme ouverte 153 et l'existence de deux signaux très proches à 95,6 et 95,2 ppm d'intensité relative 2:1 que l'on peut raisonnablement attribuer aux carbones hémicétaliques-10a des deux diastéréoisomères tricycliques 151t et 151c en admettant que 151t,

thermodynamiquement plus stable que 151c, est majoritaire au sein du mélange.

Nous notons ici également une très bonne corrélation entre les résultats présentement obtenus et ceux préalablement observés lors de l'étude de l'hémicétal bicyclique 48.



### III. 2H-OCTAHYDRO-3,4,5,7,8,9,9a,10 PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE :

La deshydratation azéotrope de l'hémicétal 151 en présence d'acide p-toluènesulfonique fournit alors avec un rendement de 71,5 % l'éther d'énol 152 attendu.

Ce dérivé se caractérise en particulier en IR par l'apparition à  $1690\text{ cm}^{-1}$  de la bande d'absorption  $\nu\text{C}=\text{C}$  des éthers d'énols bicycliques<sup>(75)</sup>. La structure de ce composé est par ailleurs confirmée par l'étude spectrographique de RMN du  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ; ces spectres réalisés respectivement à 400 MHz et 20 MHz sont décrits dans le tableau 21 ci-après. Le spectre  $^1\text{H}$  est par ailleurs reproduit dans la figure 23 ; les attributions ont été

faites en fonction des valeurs précédemment obtenues lors de l'étude de l'énamine 149 ou de l'éther d'énol 49.

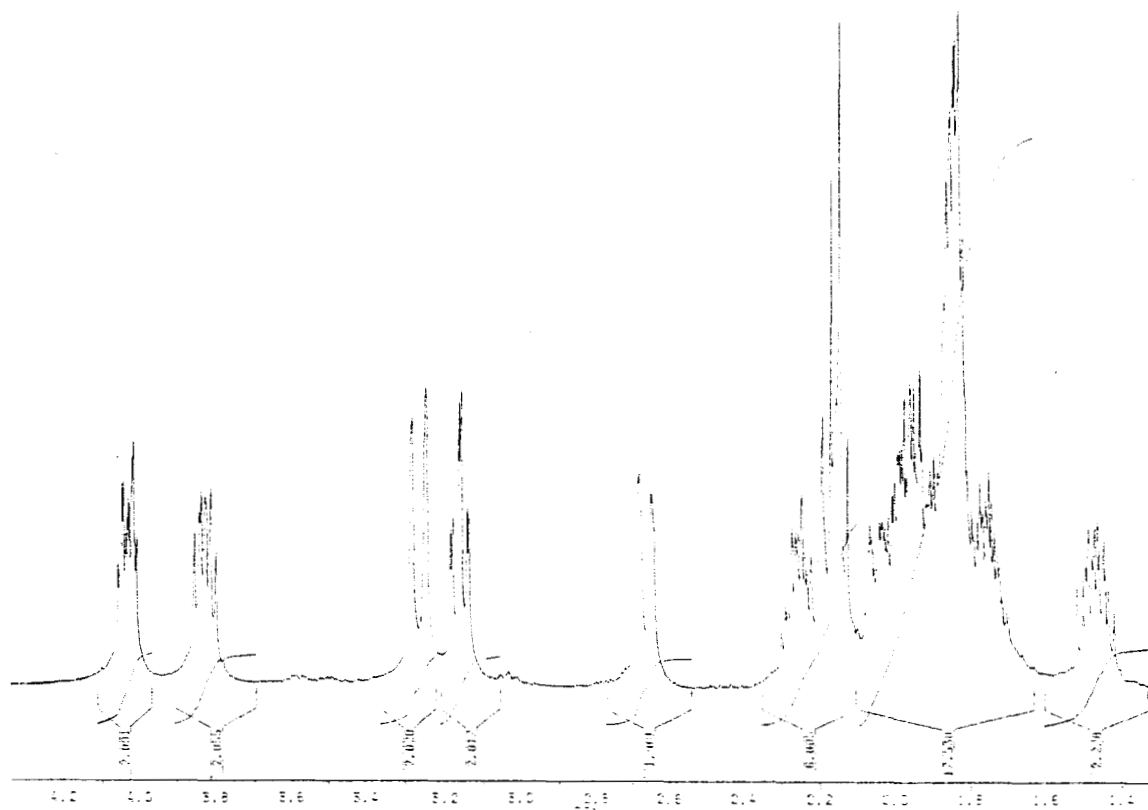
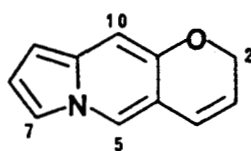
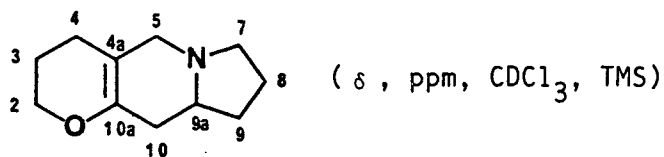


Figure 23 : Spectre  $^1\text{H}$  de la 2H-octahydro-3,4,5,7,8,9,9a,10 pyranno(3,2-f) indolizine.

L'éther vinylique 152 et l'hémicétal 151 précédents constituent deux nouveaux exemples en série pyranno(3,2-f)indolizine dont peu de représentants sont connus à ce jour ; on notera, par ailleurs, que ceux-ci présentent l'avantage vis-à-vis des dérivés déjà décrits de posséder une structure tricyclique pas ou peu substituée donc plus proche de l'hétérocycle fondamental correspondant : 2H-pyranno(3,2-f)indolizine 154.



(154)



(152)

Proton	Attribution et commentaire	Carbone	Attribution
1,46	1H, m, 1 des 2 protons H-9	21,9	} C-3, C-4 et C-8
		22,8	
1,6-2,3	11H, m, autres protons	23,0	
2,67	1H, dd, H-5ax	30,9	} C-9 et C-10
	$J_d = 13,9 \text{ Hz}$ ; $J_d = 1 \text{ Hz}$	34,5	
3,16	1H, td, H-7 $\acute{e}$ q	53,9	} C-5 et C-7
	$J_t = 8,6 \text{ Hz}$ ; $J_d = 2,1 \text{ Hz}$	54,8	
3,27	1H, d, H-5 $\acute{e}$ q	60,7	C-9a
	$J_d = 13,9 \text{ Hz}$		
		65,7	C-2
3,83	1H, m } 1H, m } H-2		
4,04			102,9
		145,9	C-10a

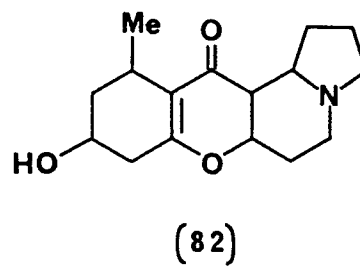
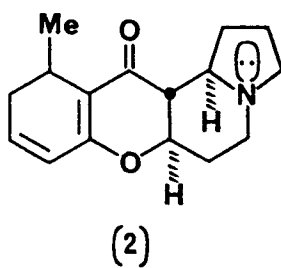
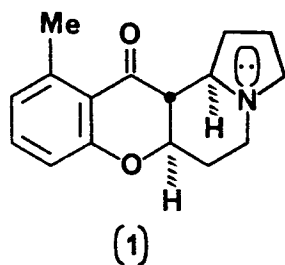
Tableau 21

## Chapitre quatrième :

Synthèse de benzo[1]  
pyranno[3,2-f]indolizines.

Après avoir réalisé la synthèse de composés tricycliques présentant un noyau pyranique annelé à une structure indolizinique selon le mode d'accolement (3,2-f), il nous restait à étudier l'annélation d'un cycle indolizinique à un motif de benzo(1)pyranne.

La littérature ne propose aucune synthèse de benzopyrannindolizines du type linéaire (3,2-f) ; en revanche, la série angulaire (2,3-g) est largement représentée par les alcaloïdes de la famille des Elaeocarpaceae tels l'Eléocarpine 1, l'Eléocarpiline 2 ou encore la Rudrakine 82.



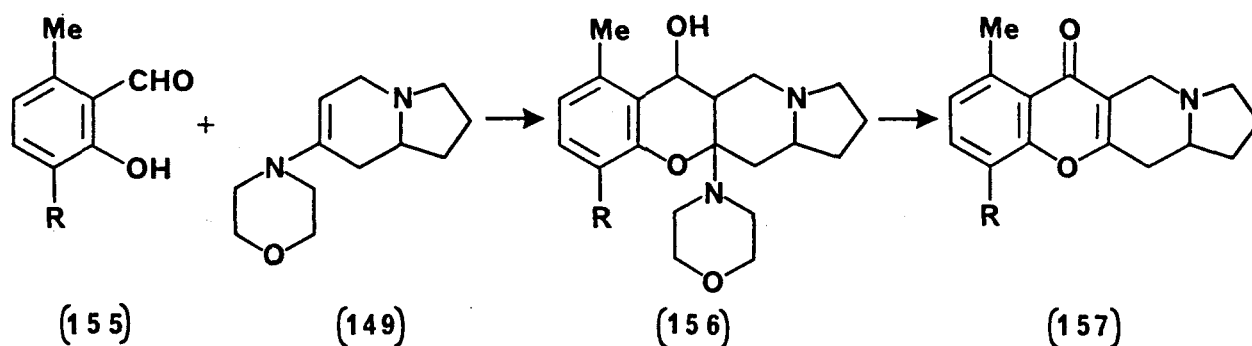
Ces alcaloïdes ont fait l'objet de nombreuses publications se rapportant à leurs isolations ou identifications structurales<sup>(1-7,143-145)</sup>, leurs propriétés<sup>(143,144)</sup> ou leurs synthèses<sup>(185-192)</sup>.

On remarquera que chacun de ces composés naturels présente dans sa structure un groupement méthyle sur le cycle carboné à six chaînons, aussi avons nous cherché à préparer en série (3,2-f) des analogues structuraux proches de l'un de ces alcaloïdes à savoir l'Eléocarpine 1 pour laquelle une chromanone-4 méthylée en position-5 est accolée à un motif indolizidinique.

A cet effet, nous avons appliqué à l'énamine 149 la méthodologie de synthèse antérieurement utilisée à la préparation de l'aza-2 xanthone. Celle-ci impliquait la condensation de l'aldéhyde salicylique sur une énamine dérivée de la benzyl-1 pipéridinone-4 suivie de l'oxydation de l'adduit intermédiaire en structure  $\gamma$ -pyronique (chapitre Deux de la Troisième Partie).



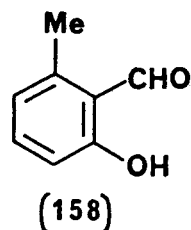
Le schéma réactionnel envisagé devient alors le suivant :



Nous exposons ci-après la synthèse des méthyl-6 salicylaldehydes correspondants 155 puis la condensation de ces aldéhydes o-phénoliques avec l'énamine régioisomère 149, dérivée de la morpholine et de l'indolizidinone-7, et l'oxydation des adduits résultants 156 en chromones 157.

## I. SYNTHÈSE DE METHYL-6 SALICYLALDEHYDES :

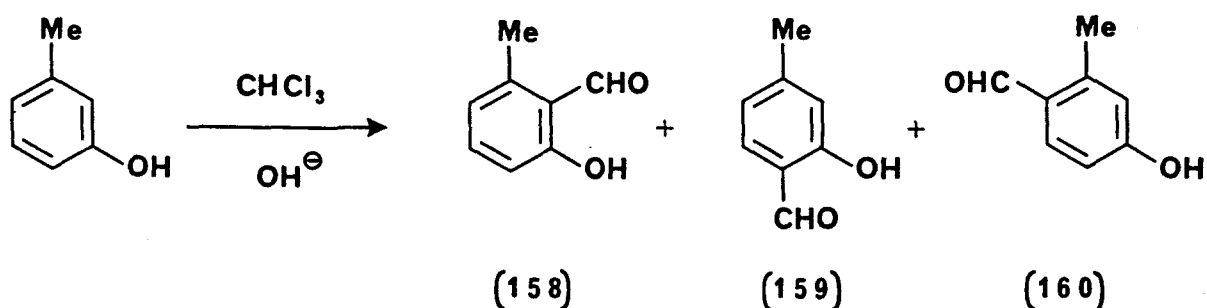
### A. HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE :



#### 1. Aspects bibliographiques :

Cet aldéhyde phénolique est une substance chimique naturelle provenant de la sécrétion de glandes d'une variété de coléoptères<sup>(236)</sup> et de plusieurs espèces de mites<sup>(237-238)</sup> ; par ailleurs, il a été récemment identifié comme étant la phéromone d'alarme de certains de ces insectes<sup>(239-242)</sup>.

L'étude bibliographique relative aux préparations de cet aldéhyde particulier montre que celui-ci est généralement obtenu par la méthode de REIMER-TIEMANN<sup>(243,244)</sup> qui consiste à traiter le phénol correspondant par le chloroforme en présence de soude ou de potasse.



Il se fait un mélange des trois régioisomères 158, 159 et 160 dont on extrait les isomères ortho 158 et 159, plus volatils, par entraînement à la vapeur d'eau.

Le procédé original décrit par TIEMANN et SCHOTTEN<sup>(245)</sup> date de 1878 ; il a fait l'objet depuis lors de plusieurs mises au point relatives à des procédés de séparation des 2 aldéhydes 158 et 159. En effet, la réaction de REIMER et TIEMANN effectuée sur le m-crésol fournit, après traitement à la vapeur d'eau, un mélange des deux aldéhydes 158 et 159 aux propriétés physiques et chimiques sensiblement proches et qui de ce fait se révèlent difficiles à séparer.

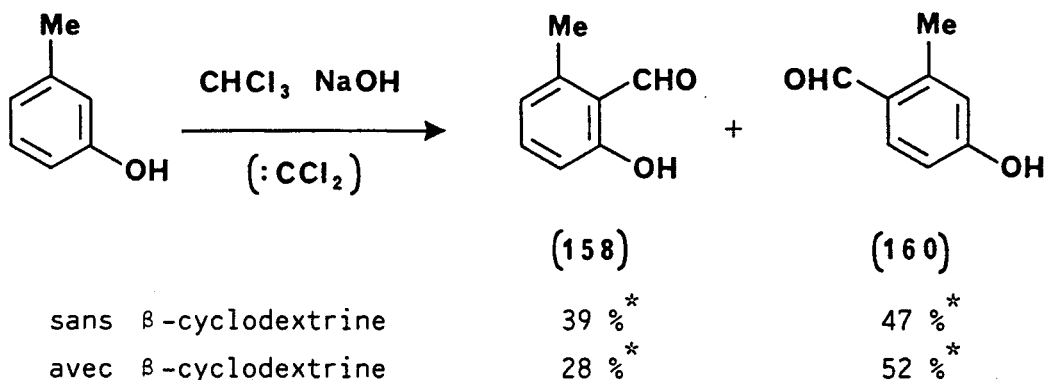
C'est ainsi que CHUIT et BOLSING<sup>(246)</sup> proposent une méthode de séparation basée sur la différence de solubilité des sels de calcium des deux isomères : si l'on ajoute à une solution sodique étendue et chaude du mélange aldéhydique 158 + 159, peu à peu, une solution de chlorure de calcium diluée et également chaude, le sel de calcium de l'aldéhyde 158 se sépare en cristaux jaunes. Ceux-ci sont alors filtrés, décomposés par un acide, puis entraînés à la vapeur d'eau.

ANSELMINO<sup>(247)</sup> sépare les deux isomères 158 et 159 au moyen des bases de SCHIFF obtenues par action de l'aniline sur le mélange des deux aldéhydes : l'imine relative à l'aldéhyde 159 cristallise au sein du mélange réactionnel abandonné à température ambiante, laissant l'imine correspondante à l'aldéhyde 158 sous forme liquide. Les bases de SCHIFF séparées sont ensuite décomposées par l'acide nitrique dilué.

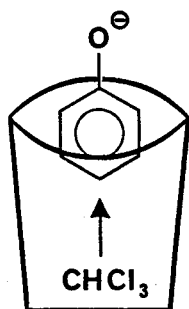
Les références bibliographiques<sup>(248-253)</sup> plus récentes concernant l'aldéhyde 158 montrent que ce composé, obtenu selon le procédé original de TIEMANN et SCHOTTEN<sup>(245)</sup>, est isolé selon l'un des deux procédés de séparation évoqués précédemment à l'exception de deux d'entre-elles.

En effet, BRUCE et Collaborateurs<sup>(252)</sup> n'observent qu'une séparation partielle des 2 aldéhydes en utilisant la méthode de précipitation sélective des sels de calcium proposée par CHUIT et BOLSING<sup>(246)</sup> ; aussi séparent-ils les 2 isomères par chromatographie préparative en phase gaz. Cette méthode n'est donc valable que si l'on cherche à obtenir de faibles quantités d'aldéhyde 158.

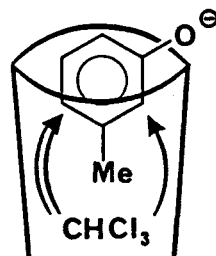
D'autre part, KOMIYAMA et HIRAI<sup>(253)</sup>, réalisant la réaction de formylation en l'absence ou en présence de cyclodextrine comme catalyseur, ont étudié la régiosélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur une série de phénates tels :



Ces auteurs japonais ont montré que l'attaque préférentielle en para du groupement hydroxyle se faisait, de façon générale, lorsque la réaction est menée en présence de β-cyclodextrine : 100 % de sélectivité para est par exemple observée dans le cas du phénol lui-même. Ils justifient la sélectivité obtenue pour le phénol et le m-crésol en proposant les complexes moléculaires 161 et 162 composés de la β-cyclodextrine, du chloroforme (générant le dichlorocarbène :CCl<sub>2</sub>) et du phénol ou m-crésol.



(161)

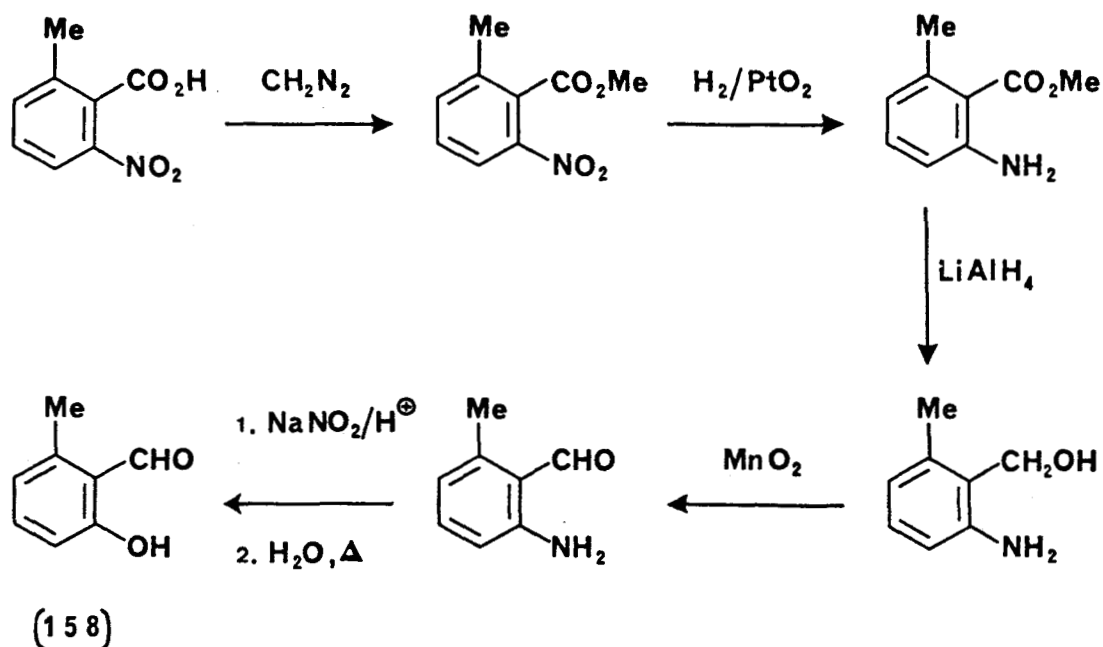


(162)

\* Pourcentages déterminés par analyse CPV et tenant compte du m-crésol n'ayant pas réagi.

On notera que ces auteurs ne discutent pas de l'existence ou non de l'aldéhyde isomère 159 ; de toutes façons, la méthode aux cyclodextrines est à rejeter dans la mesure où elle favorise l'attaque para au détriment de l'attaque ortho recherchée et conduisant à 158.

Pour conclure cette étude bibliographique, il nous faut signaler les travaux d'AYORINDE et SHAMIN<sup>(254)</sup> qui proposent une synthèse univoque de l'aldéhyde 158 au départ de l'acide méthyl-2 nitro-6 benzoïque 163 commercial et schématisée ci-après (schéma 48).



**Schéma 48**<sup>254</sup>

## 2. Synthèse :

Nous avons préparé l'hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 158 par formylation du méthyl-3 phénol par le chloroforme en milieu alcalin et nous avons cherché à isoler cet isomère du mélange réactionnel de la manière la plus adaptée qui soit.

La réaction de REIMER-TIEMANN appliquée au méta-crésol (100,0 g ; 0,92 mol) fournit, après séparation de l'aldéhyde para 160 non entraînable à la vapeur d'eau, une huile faiblement colorée (64,0 g) s'avérant être un mélange de phénol initial n'ayant pas réagi (26 %) et des deux hydroxyaldéhydes ortho isomères 158 (42 %) et 159 (32 %).

Ce résultat obtenu par analyse chromatographique en phase vapeur confirme les observations antérieurement faites par CHUIT et BOLSING<sup>(246)</sup> ; ces auteurs, contestant le travail original de TIEMANN et SCHOTTEN<sup>(245)</sup>, concluaient que la constitution de l'aldéhyde se trouvant en plus forte proportion dans le mélange répond à la structure 158 et non pas à celle jusque là admise<sup>(245)</sup> 159.

La prépondérance du méthyl-6 salicylaldéhyde 158 est par ailleurs confirmée par l'étude du mélange par spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton. En effet, les signaux (singulets) correspondant d'une part aux hydrogènes aldéhydiques (10,32 ppm, 158 ; 9,83 ppm, 159) et d'autre part aux groupements méthyles (2,60 ppm, 158 ; 2,38 ppm, 159 ; 2,32 ppm, m-crésol) de chacune des structures considérées présentent des déplacements chimiques nettement différents ; aussi, est-il possible de réaliser une analyse fine (identification et pourcentage relatif) de chacun des composés présents dans le mélange.

La présence d'une quantité relativement importante de réactif initial (26 %) dans le mélange brut résultant de la formylation implique un traitement de ce dernier par une solution aqueuse de bisulfite de sodium. Ce procédé expérimental est connu pour extraire les aldéhydes sous forme de combinaisons bisulfitiques solides et éliminer le phénol présent dans le milieu. On récupère de cette façon environ 11 % de la quantité mise en jeu de méthyl-3 phénol.

Le solide blanc correspondant aux hypothétiques combinaisons bisulfitiques des 2 aldéhydes 158 et 159 est isolé puis lentement décomposé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium ; après extraction à l'éther, on obtient une huile (34,1 g) que l'on analyse par CPV. Le mélange est composé de méthyl-3 phénol résiduel (4 %), de méthyl-6 salicylaldéhyde 158 (66 %) et de méthyl-4 salicylaldéhyde 159 (30 %). L'enrichissement observé en aldéhyde 158 peut s'interpréter en considérant que l'isomère 159 serait plus acide et de ce fait davantage retenu dans la phase aqueuse basique<sup>(246)</sup>.

A ce niveau, tous les essais de séparation des deux aldéhydes, selon les procédés connus et exposés précédemment, en vue d'obtenir l'isomère 158 le plus pur possible se sont révélés infructueux : d'une part, le procédé de

CHUIT et BOLSING<sup>(46)</sup> ne conduit qu'à une séparation partielle des 2 aldéhydes et d'autre part la méthode d'ANSELMINO<sup>(247)</sup>, si elle permet réellement d'isoler en petites quantités l'isomère 159, n'autorise pas l'obtention de l'aldéhyde 159 à l'état pur.

Seule la chromatographie préparative en phase vapeur (colonne Carbowax 20M, 200°C) permet d'isoler chacun des 2 aldéhydes isomères, malheureusement elle reste inappropriée à notre démarche dans la mesure où elle ne permet de séparer que de petites proportions des isomères.

Nous avons alors pensé utiliser la technique de distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante, c'est ainsi que 2 distillations successives permettent d'isoler comme fraction la moins volatile l'hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 158 recherché avec une pureté supérieure à 98 % (analyse CPV).

Le rendement reste néanmoins limité : 10 % (ou 11 % si l'on tient compte du crésol récupéré) mais la technique proposée a le mérite de permettre d'obtenir des quantités appréciables (de l'ordre de 10 g) d'aldéhyde régioisomériquement pur.

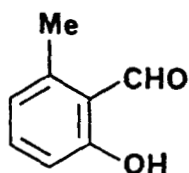
Les fractions écartées lors des précédentes distillations, à l'exception des fractions de tête trop riches en m-crésol, traitées par l'aniline selon le procédé décrit par ANSELMINO<sup>(247)</sup> permettent d'isoler le second aldéhyde hydroxylé de la synthèse : le méthyl-4 salicyaldéhyde 159 (se reporter à la partie expérimentale).

Les caractéristiques physiques présentées par les deux aldéhydes sont comparables aux données de la littérature et n'appellent pas de commentaires particuliers. Les spectres IR et de Masse sont conformes aux structures attendues et sont décrits en partie expérimentale.

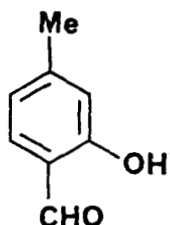
La spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone-13 fait l'objet d'une étude détaillée un peu plus loin dans le paragraphe C.

Devant les difficultés à séparer les 2 aldéhydes isomères 158 et 159, nous avons pensé utiliser pour la suite réactionnelle envisagée des

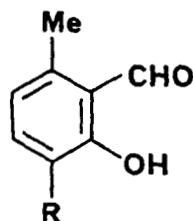
aldéhydes tels 155, accessibles par formylation selon REIMER et TIEMANN des crésols 164 correspondants, et pour lesquels aucun problème de séparation n'est alors à craindre.



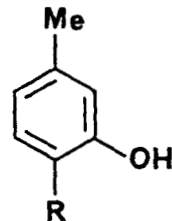
(158)



(159)



(155)

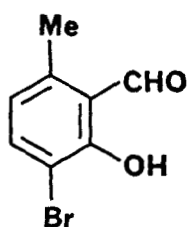


(164)

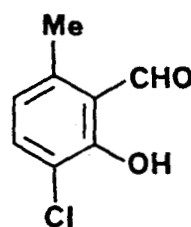
Notre choix s'est porté sur l'utilisation de phénols halogénés 164 (R=Cl ou Br) dans la mesure où les aldéhydes dérivés, du type 155 (R=Cl ou Br), ne sont pas connus et permettent par ailleurs d'accéder à des structures totalement nouvelles.

La synthèse des 2 ortho-hydroxyaldéhydes halogénés est décrite ci-après.

B. BROMO-3 ET CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDES :



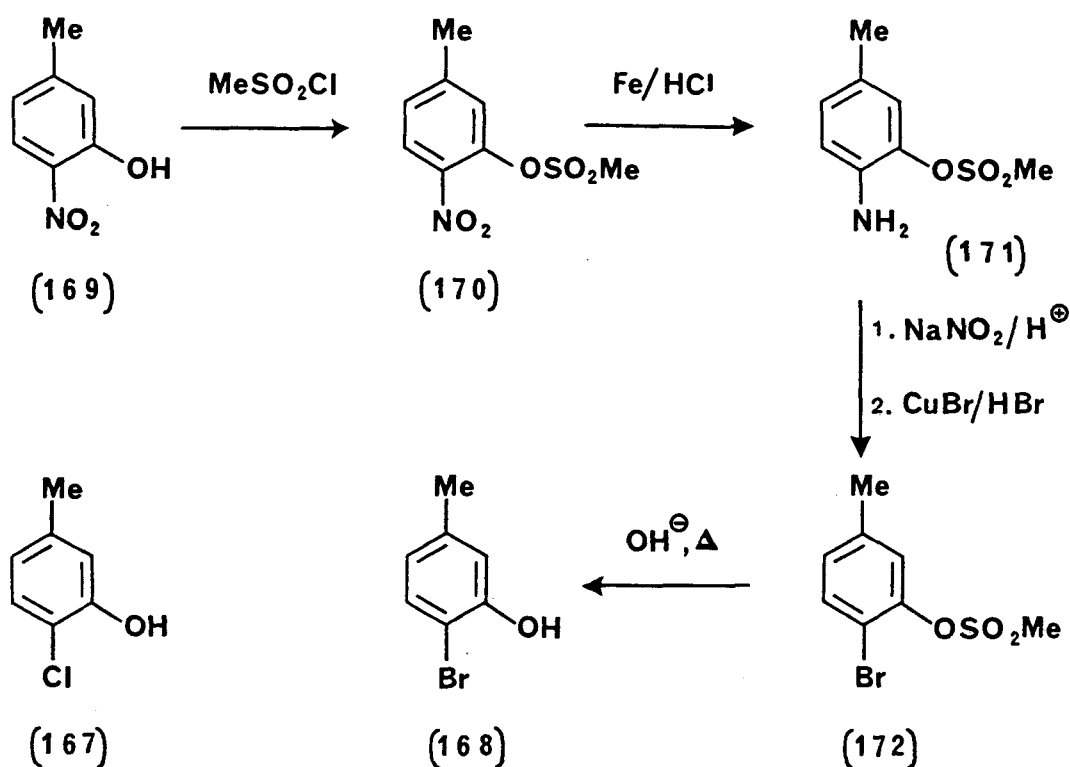
(165)



(166)

1. Préparation du bromo-2 méthyl-5 phénol :

Si le phénol chloré 167 nécessaire à la réaction de formylation est commercial, en revanche le dérivé bromé correspondant 168 ne l'est pas et doit être préparé moyennant quelques modifications selon un procédé breveté<sup>(255)</sup> schématisé ci-après (schéma 49).



**Schéma 49**<sup>255</sup>

Le nitro-2 méthyl-5 phénol 169 commercial est estérifié au sein de la pyridine par le chlorure de méthanesulfonyle ; après traitement du milieu réactionnel, l'ester 170 est isolé à l'état brut avec un rendement quantitatif.

La réduction chimique par la limaille de fer en milieu acide chlorhydrique dilué du composé nitré 170 permet d'isoler avec un rendement de 66,5 % l'aniline substituée 171 sous forme d'un solide pur et parfaitement cristallisé.

La diazotation de l'amine primaire aromatique 171 par le nitrite de sodium en milieu acide suivie de l'action du bromure cuivreux en solution dans l'acide bromhydrique concentré (48 %) fournit avec un rendement quantitatif une huile faiblement colorée et identifiée comme étant le dérivé halogéné aromatique attendu 172. Cette étape correspond à la réaction de SANDMEYER ; celle-ci permet de synthétiser des dérivés halogénés aromatiques (bromés et chlorés) à partir d'anilines via leurs sels de diazonium.



L'hydrolyse basique de l'ester précédent 172 conduit finalement au bromo-crésol 168 attendu. Le rendement de cette dernière étape est de 90 % ; le rendement global de la préparation est donc de l'ordre de 60 %.

Le bromo-2 méthyl-5 phénol 168 est obtenu à l'état pur sous forme d'un liquide distillant sous pression réduite et cristallisant spontanément dans le ballon récepteur ; il présente des caractéristiques physiques en accord avec celles décrites dans la littérature<sup>(255-258)</sup>.

Les spectres IR et de Masse du composé 168 ainsi que ceux relatifs aux intermédiaires 170, 171 et 172 de la synthèse proposée sont décrits en partie expérimentale et n'appellent pas de commentaires particuliers.

L'étude spectrographique de RMN du proton et du carbone-13 de chacun de ces 4 composés est détaillée dans la partie expérimentale ; les tableaux récapitulatifs 22 et 23, correspondant respectivement aux analyses  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , rassemblent les déplacements chimiques observés pour chacun d'eux et pour les composés analogues 169 et 167.

Les signaux  $^1\text{H}$  ont été attribués en fonction des données de la littérature<sup>(259)</sup> et de leur multiplicité spectrale : le proton H-6 donne en première approximation un singulet alors que les protons H-3 et H-4 résonnent sous forme de doublets. On note un déblindage prononcé pour le proton H-3 des 2 structures nitrées 169 et 170 dû à la présence en ortho du groupement  $\text{NO}_2$  et une similitude des spectres des crésols bromé 168 et chloré 169.

Les attributions  $^{13}\text{C}$  des 6 carbones aromatiques des 2 crésols halogénés 168 et 167 ont été faites en fonction des intensités relatives des pics (3 C tertiaires et 3 C quaternaires) et des valeurs théoriques calculées par la méthode des incréments<sup>(260)</sup> et reportées entre parenthèses dans le tableau 23.

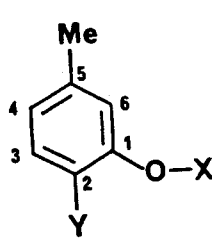
									$\delta$ , ppm ; $\text{CDCl}_3$ , TMS $^1\text{H}$ , 60MHz	
		Me-5	H-6	H-3	H-4	OH	$\text{OSO}_2\text{Me}$	$\text{NH}_2$		
:169	X=H Y= $\text{NO}_2$	2,39	6,95	8,00	6,83	10,71	-	-		
:170	X= $\text{SO}_2\text{Me}$ Y= $\text{NO}_2$	2,46	7,39	8,01	7,33	-	3,35	-		
:171	X= $\text{SO}_2\text{Me}$ Y= $\text{NH}_2$	2,27	.....6,92.....			-	3,18	3,72		
:172	X= $\text{SO}_2\text{Me}$ Y=Br	2,36	7,28	7,50	6,98	-	3,28	-		
:168	X=H Y=Br	2,27	6,83	7,30	6,48	5,45	-	-		
:167	X=H Y=Cl	2,27	6,82	7,14	6,50	5,50	-	-		

Tableau 22

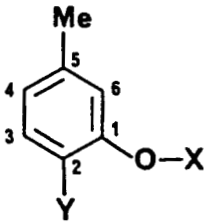
											
		$\delta$ , ppm ; $\text{CDCl}_3$ , TMS $^{13}\text{C}$ , 20MHz									
		C-5	C-1	C-2	C-3	C-4	C-6	Me-5	$\text{SO}_2\text{Me}$		
X=H	: 169	131,7	149,7	155,1	119,6	121,5	124,8	21,8	-		
Y=NO <sub>2</sub>	:										
X=SO <sub>2</sub> Me	: 170	139,9	141,0	146,8	125,6	126,1	128,4	21,4	38,9		
Y=NO <sub>2</sub>	:										
X=SO <sub>2</sub> Me	: 171	128,5	136,6	136,8	117,4	123,3	128,7	20,3	37,5		
Y=NH <sub>2</sub>	:										
X=SO <sub>2</sub> Me	: 172	139,6	146,2	112,1	124,8	129,3	133,4	20,9	38,8		
Y=Br	:										
X=H	: 168	139,5	151,9	106,9	131,5	122,7	116,7	20,9	-		
Y=Br	:	(137,2)	(158,7)	(107,4)	(133,2)	(123,6)	(118,2)				
X=H	: 167	138,7	151,0	masqué	128,5	122,2	116,9	20,9	-		
Y=Cl	:	(136,9)	(155,7)	(119,1)	(130,2)	(123,2)	(117,8)				

Tableau 23



parfaitement cristallisé et identifié comme étant le chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 166. Le rendement de la réaction est de 17 % en produit pur et recristallisé ou de 21 % si l'on tient compte du crésol récupéré.

Les spectre IR et de Masse sont décrits en partie expérimentale, l'étude RMN est détaillée dans le paragraphe C suivant.

b) Bromo-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde :

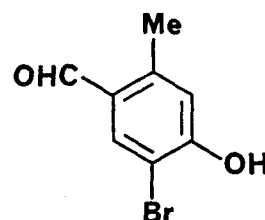
Nous avons modifié quelque peu le procédé expérimental utilisé précédemment pour préparer l'homologue chloré : le distillat résultant de l'entraînement par la vapeur d'eau\* est progressivement récupéré et analysé par RMN (voir partie expérimentale).

Si les toutes premières fractions contiennent principalement le phénol bromé initial (90 %) et en quantité nettement moindre (10 %) l'hydroxyaldéhyde attendu 165, par contre les fractions suivantes ne contiennent que ce dernier, isolé sous forme d'un solide jaune.

Le traitement au bisulfite de sodium opéré sur les premières fractions permet de séparer l'aldéhyde du phénol non formylé, on récupère ainsi une quantité importante (22,5 % de celle mise en jeu) de bromo-2 méthyl-5 phénol 168. La combinaison bisulfitique solide relative à l'aldéhyde 165 est décomposée selon le procédé ordinaire : ceci permet d'isoler une petite quantité d'aldéhyde brut recherché que l'on joint au solide jaune précédemment isolé.

Par recristallisation dans l'alcool absolu, on obtient 12 % (ou 15 % si l'on tient compte du phénol récupéré) de bromo-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 165 identifié par ses caractéristiques spectrales. Les spectres IR et de Masse, n'appelant pas de commentaires particuliers, sont décrits en partie expérimentale. L'analyse spectrographique de RMN est détaillée ci-après.

\* Nous n'avons pas cherché à isoler et à identifier le second produit éventuel de la réaction à savoir l'isomère para 174 :



(174)

C. ANALYSE RMN DES METHYL-6 SALICYLALDEHYDES :

1. RMN <sup>1</sup>H :

Le tableau 24 rassemble les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ , ppm) et multiplicités spectrales observées pour chacun des protons des 3 o-hydroxyaldéhydes aromatiques 158, 165 et 166. Les spectres ont été enregistrés à 80 MHz dans le chloroforme deutérié comme solvant et contenant du TMS comme référence interne.

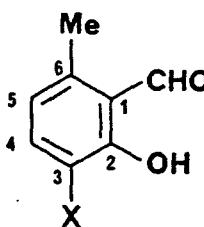
							
		$\delta$ , ppm ; CDCl <sub>3</sub> , TMS					
		<sup>1</sup> H, 80 MHz					
		CHO	OH	Me	H-4	H-5	H-3
158	X=H	10,32	11,90	2,60	7,37	6,75	
		s	s	s	m	multiplet	
166	X=Cl	10,28	12,39	2,60	7,45	6,68	
		s	s	s	d	d élargi	-
					J=8Hz	J <sub>d</sub> =8Hz	
165	X=Br	10,25	12,51	2,58	7,61	6,64	
		s	s	s	d	d élargi	-
					J=8Hz	J <sub>d</sub> =8Hz	

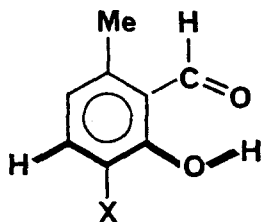
Tableau 24

On note des déplacements chimiques très proches pour le proton aldéhydique de chacune des 3 structures, il en est de même pour les protons du groupement méthyle. On remarque par ailleurs qu'ils sont très nettement différenciés de ceux du méthyl-4 hydroxy-2 benzaldéhyde 159, régioisomère de 158, respectivement observés à 9,83 ppm et 2,38 ppm.

L'attribution des signaux relatifs aux protons H-4 et H-5 des deux structures nouvelles 166 et 165 est confirmée par l'étude du spectre haute-résolution (400 MHz) de ces 2 composés : les signaux observés à 6,68 ppm ou à 6,64 ppm donnent lieu chacun à un doublet de quadruplets ( $J_d=8\text{Hz}$ ,  $J_q=0,7\text{Hz}$ ) alors que le méthyle en -6 se présente dans les 2 cas sous forme d'un doublet ( $J_d=0,7\text{Hz}$ ).

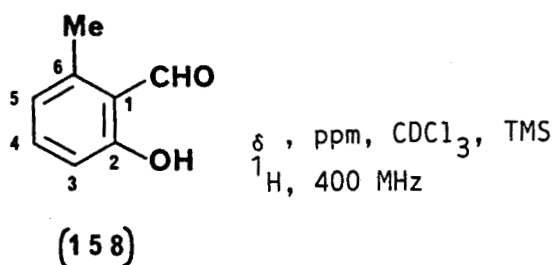
A la différence du proton H-4, le proton H-5, proche du groupement méthyle en -6, subit l'influence de ce dernier et résonne de ce fait sous forme d'un doublet de quadruplets à 6,68 ppm pour 166 et à 6,64 ppm pour 165. Ce résultat est par ailleurs confirmé de la façon suivante : lorsqu'on irradie sélectivement le signal correspondant au méthyle en -6 de l'hydroxyaldéhyde chloré 166 par exemple, on observe une simplification conséquente du signal à 6,68 ppm.

D'autre part, on remarque que l'hydroxyaldéhyde chloré 166 présente un petit couplage de l'ordre de 0,6 Hz entre le proton de l'hydroxyle phénolique chélaté (12,39 ppm, d,  $J=0,6\text{Hz}$ ) et le proton H-4 (7,45 ppm, dd,  $J=8\text{Hz}$  et 0,6Hz). L'irradiation sélective de l'un des signaux modifie conséquemment l'allure de l'autre signal et permet ainsi de confirmer l'observation précédente. Celle-ci est en accord avec les données de la littérature<sup>(262)</sup> qui mentionnent des couplages  $^5J$  s'exerçant à travers 5 liaisons présentant une configuration plane en zig-zag étendu ; ceci confirme bien la structure chélatée de ces ortho hydroxyaldéhydes qui impose précisément une telle géométrie.



En revanche, ce résultat n'a pu être vérifié dans le cas de l'hydroxyaldéhyde bromé 165 : si le signal correspondant au OH phénolique (12,51 ppm) est un doublet ( $J=0,5\text{Hz}$ ), par contre le proton H-4 (7,61 ppm) ne donne qu'un doublet ( $J=8\text{Hz}$ ) ne se dédoublant pas dans les conditions de notre étude.

Afin d'élucider la complexité des signaux des 3 protons aromatiques du méthyl-6 salicyaldéhyde 158, nous avons également enregistré le spectre correspondant à haute fréquence (400 MHz). Les résultats de cette analyse sont consignés dans le tableau 25 suivant.



Proton	Déplacement chimique	Multiplicité spectrale	Couplages (Hz)
Me	2,59	t	$J_{\text{Me},\text{H-5}} = 0,7$ $J_{\text{Me},\text{H-3}} = 0,7$
CHO	10,30	d d*	$J_{\text{CHO},\text{H-3}} = 0,7$
OH	11,89	s s*	
H-4	7,36	dd dd*	$J_{4,3} = 8,4$ $J_{4,5} = 7,4$
H-3	6,80	m ddd*	$J_{3,4} = 8,4$ $J_{3,5} = 1,1$ $J_{3,\text{CHO}} = 0,7$
H-5	6,70	m dd*	$J_{5,4} = 7,4$ $J_{5,3} = 1,1$

\* Multiplicité observée avec irradiation sélective du Me-6

Tableau 25

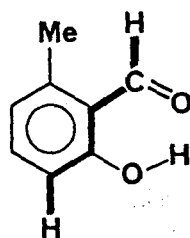


Le spectre obtenu, comparé à ceux préalablement décrits pour 166 et 165, montre quelques différences importantes : le proton phénolique n'est ici couplé avec aucun autre proton alors que le proton aldéhydique se présente sous forme d'un doublet ( $J=0,7\text{Hz}$ ) et que les 3 protons du méthyle se caractérisent par un triplet ( $J=0,7\text{Hz}$ ).

Afin de supprimer les petits couplages dus au groupement méthyle, nous avons enregistré le spectre avec irradiation sélective de celui-ci. Seuls les signaux résonant à 6,70 ppm et à 6,80 ppm se simplifient : nous observons à la place des multiplets obtenus sans irradiation respectivement un doublet de doublets ( $J=7,4\text{Hz}$  et  $J=1,1\text{Hz}$ ) et un double doublet de doublets ( $J=8,4\text{Hz}$ ,  $J=1,1\text{Hz}$  et  $J=0,7\text{Hz}$ ). Cette double simplification permet d'affirmer que les protons H-5 et H-3 sont tous 2 couplés au méthyle en -6 ( $J_{5,\text{Me}}=J_{3,\text{Me}}=0,7\text{Hz}$ ), présentent entre eux un couplage de 1,1Hz, habituel pour un couplage méta entre protons aromatiques<sup>(164)</sup>, et sont tous deux couplés avec le troisième proton aromatique H-4 (couplages ortho de 8,4Hz et de 7,4Hz).

Le proton résonant à 6,80 ppm présente en plus un petit couplage de 0,7Hz, indiquant son couplage avec le proton aldéhydique qui donne lieu en effet à un doublet de même couplage.

Il s'agit là encore d'un couplage à longue distance  $^5J$ , s'exerçant à travers 5 liaisons disposées selon une configuration plane en zig-zag étendu, et abondamment relaté dans la littérature<sup>(262)</sup> pour les aldéhydes aromatiques. Cette configuration est ici imposée par la chélation des groupes aldéhyde et phénol ce qui permet d'attribuer sans ambiguïté le signal à 6,80 ppm au proton H-3.



2. RMN  $^{13}\text{C}$  :

Le tableau 26 rassemble les résultats obtenus en RMN  $^{13}\text{C}$  pour chacun des trois méthyl-6 salicylaldehydes 158, 165 et 166. Les spectres ont été réalisés à 20 MHz dans le chloroforme deutérié ; les attributions ont été faites en fonction des résultats préalablement obtenus lors de l'étude  $^{13}\text{C}$  des crésols halogénés 167 et 168 (voir tableau 23), des intensités relatives des différents pics et des déplacements théoriques calculés pour les carbones aromatiques par la méthode des incréments<sup>(260)</sup> et reportés entre parenthèses.

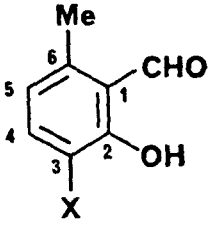
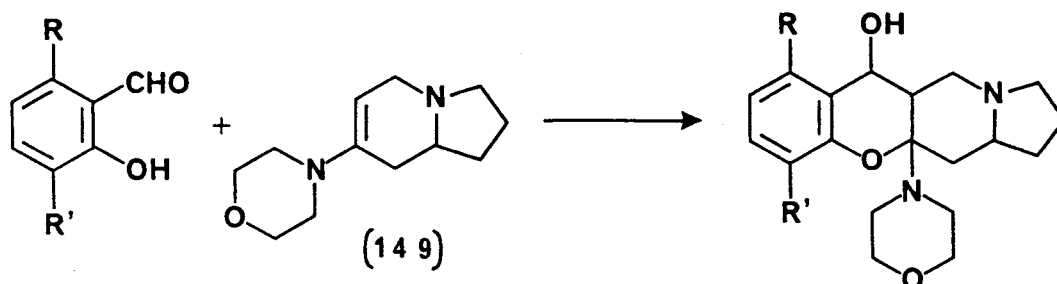
									
	$\delta$ , ppm ; $\text{CDCl}_3$ , TMS $^{13}\text{C}$ , 20MHz								
	: $\text{C}_1$ -CHO	: $\text{C}_3$ -X	: $\text{C}_2$ -OH	: $\text{C}_6$ -Me	: $\text{C}_4$ -H	: $\text{C}_5$ -H	: Me	: CHO	:
158	: 118,6	: 116,1	: 163,2	: 142,1	: 137,3	: 121,8	: 18,0	: 195,2	:
X=H	: (125,1)	: (113,5)	: (156,6)	: (140,1)	: (135,3)	: (122,5)	:	:	:
165	: 119,2	: 109,0	: 159,5	: 141,6	: 140,2	: 122,8	: 17,8	: 194,9	:
X=Br	: (126,8)	: (108,0)	: (160,0)	: (138,5)	: (138,7)	: (124,2)	:	:	:
166	: 119,9 - 119,0	: 158,4	: 141,0	: 136,9	: 122,1	: 17,7	: 195,2	:	
X=Cl	: (126,4)	: (119,7)	: (157,0)	: (138,2)	: (135,7)	: (121,2)	:	:	:

Tableau 26

Nous notons une très bonne corrélation entre déplacements chimiques calculés et observés ; on ne relève qu'une seule ambiguïté portant sur l'attribution des carbones-1 et -3 de l'aldéhyde chloré 166.

II. CONDENSATION D'ALDEHYDES SALICYLIQUES AVEC LA MORPHOLINO-7  
HEXAHYDRO-1,2,3,5,8,8a INDOLIZINE :

Nous avons alors étudié la condensation des 3 aldéhydes salicyliques méthylés précédents 158, 166 et 165 avec l'énamine 149 dérivée de l'indolizidinone-7 et pour parfaire cette étude nous y avons joint l'aldéhyde salicylique lui-même. Le schéma 50 présente les structures nouvelles ainsi obtenues et précise leurs rendements.



158 : R = Me , R' = H

166 : R = Me , R' = Cl

165 : R = Me , R' = Br

R = R' = H

175 : R = Me , R' = H 80%

176 : R = Me , R' = Cl 90%

177 : R = Me , R' = Br 91%

178 : R = R' = H 82%

**Schéma 50**

La réaction est opérée sous atmosphère d'azote sec entre un équivalent de l'énamine 149, solubilisée par léger chauffage dans l'éther de pétrole anhydre, avec un équivalent du salicylaldéhyde correspondant dissous à chaud dans le même solvant sec ; elle provoque un trouble immédiat du mélange réactionnel laissant progressivement apparaître un solide cristallisé dans le cas des adduits méthylés 175-177 ou amorphe pour le dérivé non méthylé 178. Après abandon à température ambiante durant 3 jours, le solide est isolé par filtration (ou décantation dans le dernier cas) puis analysé.

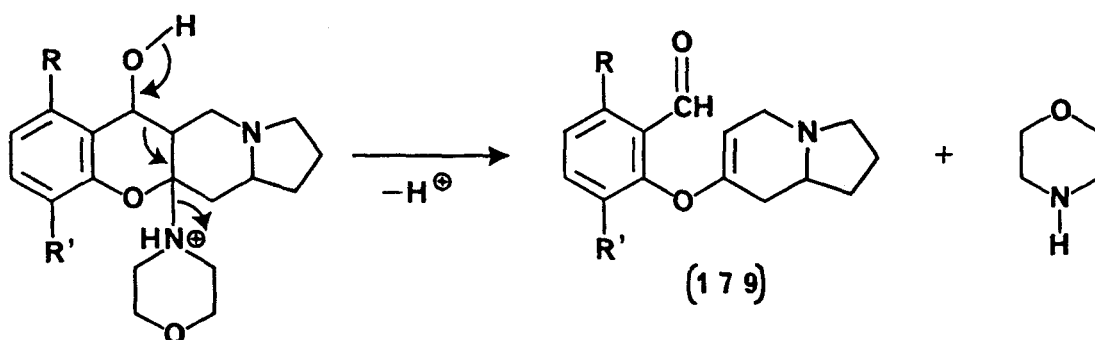
Les adduits, obtenus avec de bons rendements, présentent un point de fusion délicat à déterminer : leur fusion est très progressive et s'accompagne de décomposition. Bien que l'analyse élémentaire C, H, N

effectuée pour chaque adduit soit en parfait accord avec leur composition centésimale, les spectres de Masse ne présentent jamais le pic moléculaire attendu mais semblent correspondre à la juxtaposition des spectres des 2 réactifs initiaux. Cependant, il est peu vraisemblable que chacun des 4 solides isolés ne soit que le mélange équimoléculaire d'énamine et de salicylaldéhyde initiaux dans la mesure où leur température de fusion est toujours nettement supérieure à celle de l'énamine et de l'hydroxyaldéhyde de départ.

Par ailleurs, l'étude des spectres IR réalisée à l'état solide en pastille de KBr montre l'absence de toute vibration proche de  $1650\text{ cm}^{-1}$  caractéristique à la fois de la double liaison C=C énaminique et de la liaison carbonyle de type salicylaldéhydrique et révèle la présence d'une bande entre  $3000$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$  que l'on peut raisonnablement attribuer à la fonction alcool secondaire des structures 175-178. En revanche, lorsque cette étude est menée en solution dans le chloroforme, on observe l'apparition de pics dans la région proche de  $1650\text{ cm}^{-1}$  ; ce résultat peut a priori s'expliquer par une ouverture en solution de l'adduit redonnant les réactifs de départ.

Mais cette hypothèse doit être rejetée suite à l'étude RMN du proton réalisée dans le chloroforme deutérié ; si celle-ci met en évidence la présence dans chacun des cas d'un singulet résonant vers 10 ppm et attribuable à un proton aldéhydique aromatique, elle ne révèle aucun signal dû à un proton de type phénolique chélaté que l'on devrait observer aux champs faibles si l'ouverture de chaque adduit redonnait les réactifs initiaux.

On peut alors envisager un autre mode d'ouverture rendant compte des observations précédentes ; celui-ci, schématisé ci-après, implique un départ de morpholine provoqué par exemple par protonation de l'atome d'azote morpholinique et conduit aux structures aldéhydiques non phénoliques 179.



Les spectres  $^1\text{H}$  sont de ce fait d'une très grande complexité ; il en est de même des spectres  $^{13}\text{C}$  : seul le carbone aldéhydique relatif aux structures 179 et résonant vers 195 ppm se distingue des nombreux autres signaux observés. Le tableau 27 rassemble les principales observations faites en RMN pour chacun des adduits, ces observations témoignent de la présence simultanée de 2 structures différentes et sont compatibles avec le mode d'ouverture précédemment évoqué.

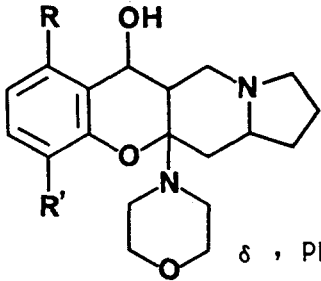
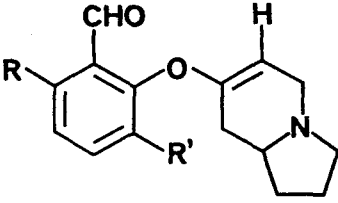
								
		$\delta$ , ppm	(179) $\delta$ , ppm					
		$-\text{OH}$	$-\text{CH}-\text{OH}$	R=Me	$-\text{CHO}$	$-\text{CHO}$	C=CH-	R=Me
R=Me	175	8,1	5,13	2,44	195,2	10,31	4,65	2,60
R'=H			d					
R=Me	176	8,2	5,13	2,46	195,0	10,29	4,68	2,65
R'=Cl			d					
R=Me	177	8,4	5,14	2,39	194,8	10,27	4,65	2,58
R'=Br			d					
R=H	178	masqué	5,05	-	196,5	9,88	4,57	-
R'=H			m					

Tableau 27

L'ouverture en solution des adduits est vraisemblablement favorisée par la polarité du solvant employé. En effet, le spectre IR réalisé pour le dérivé 175 dans le chlorure de méthylène montre la présence instantanée d'une absorption à  $1650\text{ cm}^{-1}$  comparable à celle remarquée dans le chloroforme ; par contre, si l'étude est effectuée dans le benzène ou la pyridine, on note l'apparition progressive de cette absorption.

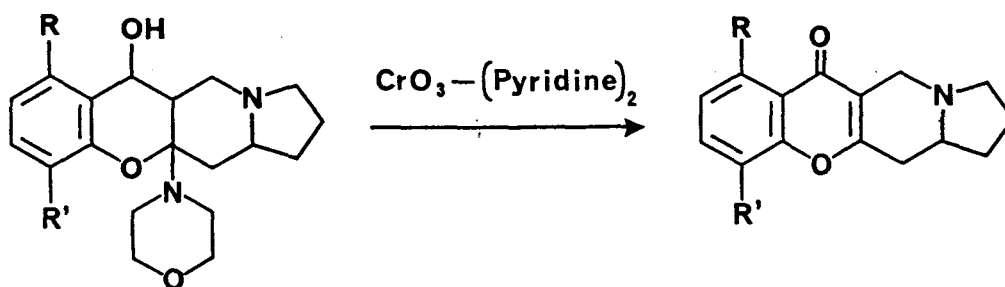
De toutes façons, la bande apparue est relativement faible ; l'adduit reste prépondérant au sein du mélange. Ce résultat est confirmé par les rapports d'intégration des signaux  $^1\text{H}$  propres à chacune des 2 structures : le dérivé cyclisé 175 est majoritaire (80 %) comparativement au composé ouvert 179 ( $\text{R}=\text{Me}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ).

Nous n'avons pas cherché à élucider de manière absolue le mécanisme d'ouverture en solution des adduits 175-178, aussi avons nous réalisé l'ultime étape de la synthèse envisagée en oxydant ces derniers en chromones correspondantes.

III. OXYDATION DES ADDUITS. ACCES AUX 6H-HEXAHYDRO-1,2,3,5,12,12a  
BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINES ONE-6 :

A. SYNTHESE :

L'oxydation des adduits 175-178 par le complexe trioxyde de chrome-(pyridine) $_2$  ou réactif de SARETT<sup>(159)</sup> permet d'isoler, avec des rendements de 18 à 31 %, les structures cétoniques 180-183 correspondantes (schéma 51).



175 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$

176 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{Cl}$

177 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{Br}$

178 :  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$

180 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$  31%

181 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{Cl}$  28%

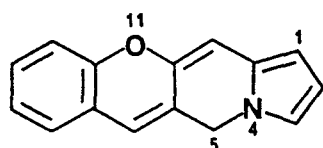
182 :  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{Br}$  27%

183 :  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$  18%

**Schéma 51**

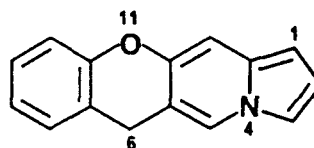
Ce réactif d'oxydation douce est généralement employé en solution dans la pyridine<sup>(159)</sup> ou dans le dichlorométhane<sup>(160)</sup> anhydres. Bien que dans ce dernier solvant l'ouverture des adduits se produise plus rapidement que dans la pyridine, nous avons néanmoins opéré dans le chlorure de méthylène car la cinétique de l'oxydation y est 20 fois plus rapide que dans la pyridine<sup>(179)</sup>.

Les rendements observés sont relativement modestes : l'ouverture des adduits limite probablement la valeur préparative de cette synthèse. Cependant, les composés carbonylés 180-183 constituant, avec les adduits 175-178 dont ils sont issus, les premiers exemples d'hétérocycles condensés pour lesquels un benzo(1)pyranne est annelé à une indolizine selon le mode d'accolement (3,2-f). Les structures fondamentales correspondantes 184 ou 185 sont par ailleurs représentées ci-dessous.



(184)

5H-Benzo(1)pyran(3,2-f)  
indolizine



(185)

6H-Benzo(1)pyran(3,2-f)  
indolizine

Les hétérocycles carbonylés 180-183, premiers exemples d'une 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyran(3,2-f)indolizine one-6, ont été identifiés par analyse structurale.

#### B. ETUDE STRUCTURALE :

Celle-ci a été réalisée en spectroscopie Infrarouge, par étude en Résonance Magnétique Nucléaire du proton et de carbone-13 ainsi qu'en spectrométrie de Masse.

## 1. Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR obtenus à l'état solide sous forme de pastilles de KBr montrent dans chacun des cas la présence d'une absorption à 2785-2790  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la bande de BOHLMANN des liaisons C-H en  $\alpha$  de l'atome d'azote et trans diaxiales au doublet électronique non partagé de l'hétéroatome ; cette absorption est indicatrice d'une jonction trans des deux cycles azotés.

L'existence d'une fonction cétone conjuguée de type chromone est confirmée par la présence d'une absorption intense aux environs de 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les résultats obtenus à 80 MHz sont consignés dans le tableau 28.

La presque totalité des protons des 2 cycles azotés résonnent aux champs forts sous forme de multiplets complexes entre 1,4 et 3,5 ppm ; seul le proton H-5 équatorial, couplé au proton H-5 axial, donne lieu à un doublet ( $J \approx 15\text{Hz}$ ) à 4,12 ou 4,14 ou 4,21 ppm. Ce proton, déjà remarqué lors de l'étude de la morpholino-énamine 149 structuralement proche au niveau des cycles azotés des dérivés 180-183, présente ici un déblindage plus accusé que celui antérieurement noté pour 149 ( $\delta = 3,53$  ppm). En effet, la conformation bloquée de trans-indolizidine place ce proton dans la zone déblindante du cône d'anisotropie du carbonyle cétonique proche ; il s'en suit un déplacement sensible vers les champs faibles du signal  $^1\text{H}$  correspondant à ce proton.

La présence de cette fonction carbonyle affecte également et dans le même sens que précédemment les signaux  $^1\text{H}$  du groupement méthyle ( $\delta \geq 2,80$  ppm) en position-7 de chacune des 3 structures méthylées 180-182 et du proton aromatique H-7 ( $\delta = 8,19$  ppm) du dérivé non substitué 183.



$\delta$ , ppm ; $\text{CDCl}_3$ , TMS $^1\text{H}$ , 80MHz ; J(Hz)							
	R	H-8	H-9	H-10	H-5 <sub>éq</sub>	Autres	
						protons	
:180 R=Me	: 2,86	:	7,0-7,6	:	4,14	: 1,4-3,5	
: R'=H	: s	:	m	:	d, J=14,9:	m	
:181 R=Me	: 2,81	:	6,99	:	7,48	:	4,12
: R'=Cl	: s	:	d élargi	:	d	:	-
		:	J <sub>8,9</sub> =8,1	:	J <sub>9,8</sub> =8,1	:	J=15,0
:182 R=Me	: 2,80	:	6,94	:	7,65	:	4,12
: R'=Br	: s	:	d élargi	:	d	:	-
		:	J <sub>8,9</sub> =8,1	:	J <sub>9,8</sub> =8,1	:	J=14,9
:183 R=H	: 8,19	:	7,2-7,8	:	4,21	: 1,4-3,5	
: R'=H	: d élargi	:	m	:	d	: m	
	: J <sub>d</sub> =8,0	:		:	J=15,1	:	

Tableau 28

L'attribution des signaux relatifs aux protons H-8 et H-9 des 2 structures halogénées 181 et 182 est aisément faite par comparaison de leurs spectres avec ceux des hydroxyaldéhydes 166 et 165 dont ils dérivent. Le proton -9 plus déblindé que H-8 donne lieu à un doublet (couplage ortho de 8,1 Hz) alors que H-8, subissant l'influence du méthyl-7, résonne de ce fait sous forme d'un doublet élargi ( $J_{\text{ortho}}=8,1\text{Hz}$ ).

Afin d'élucider la complexité des signaux des 3 protons aromatiques H-8, H-9 et H-10 des 2 composés 180 et 183, nous avons enregistré les spectres correspondants à haute fréquence (400 MHz). Les résultats de cette analyse sont rassemblés dans le tableau 29 ; par ailleurs, les spectres  $^1\text{H}$  sont reproduits en figures 24-1, 24-2, 25-1 et 25-2.

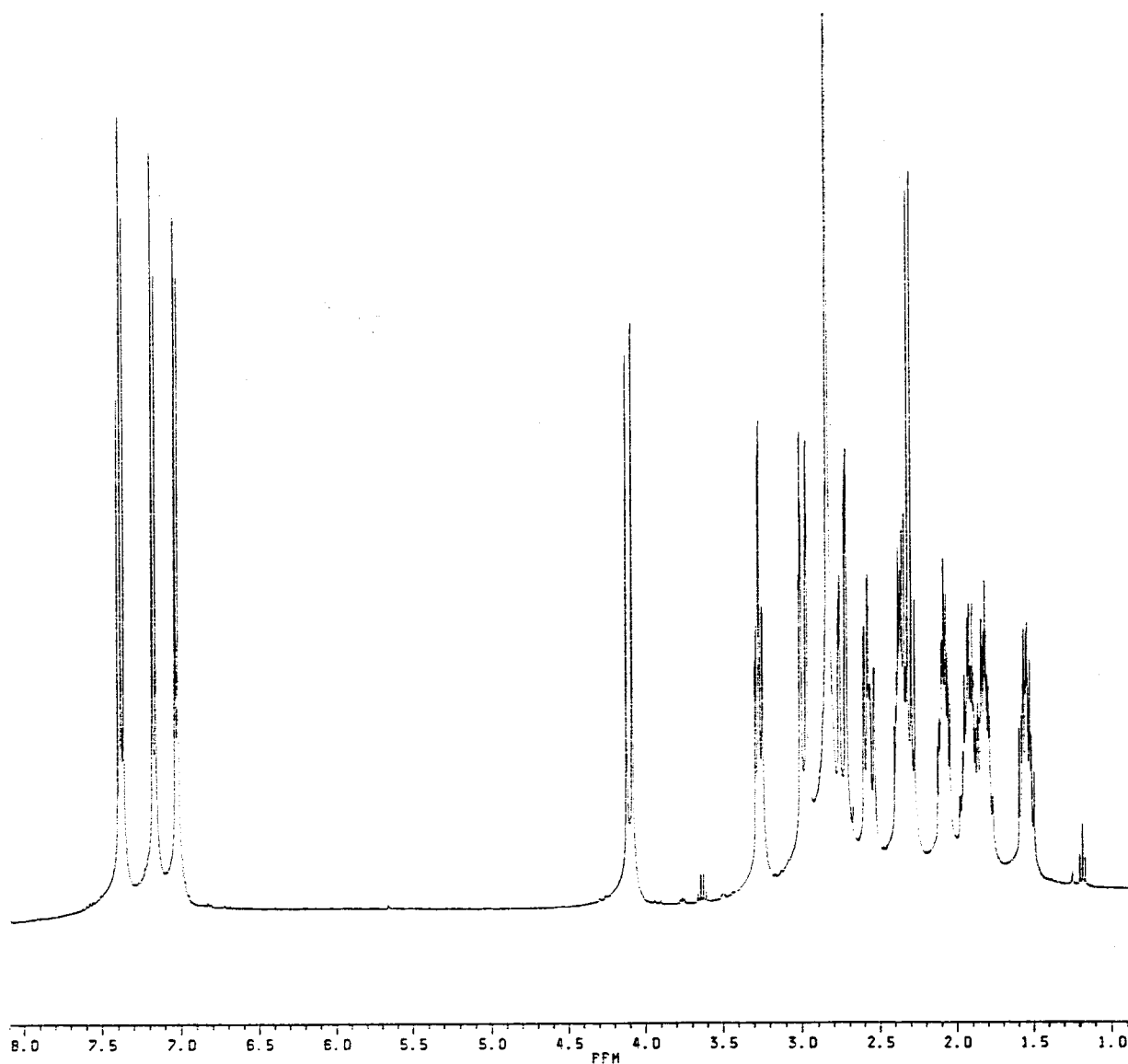
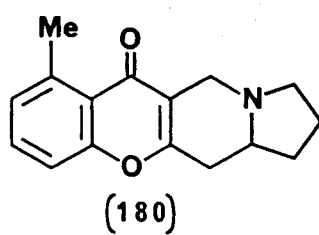


Figure 24-1 : Spectre  $^1\text{H}$  de la méthyl-7 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6.



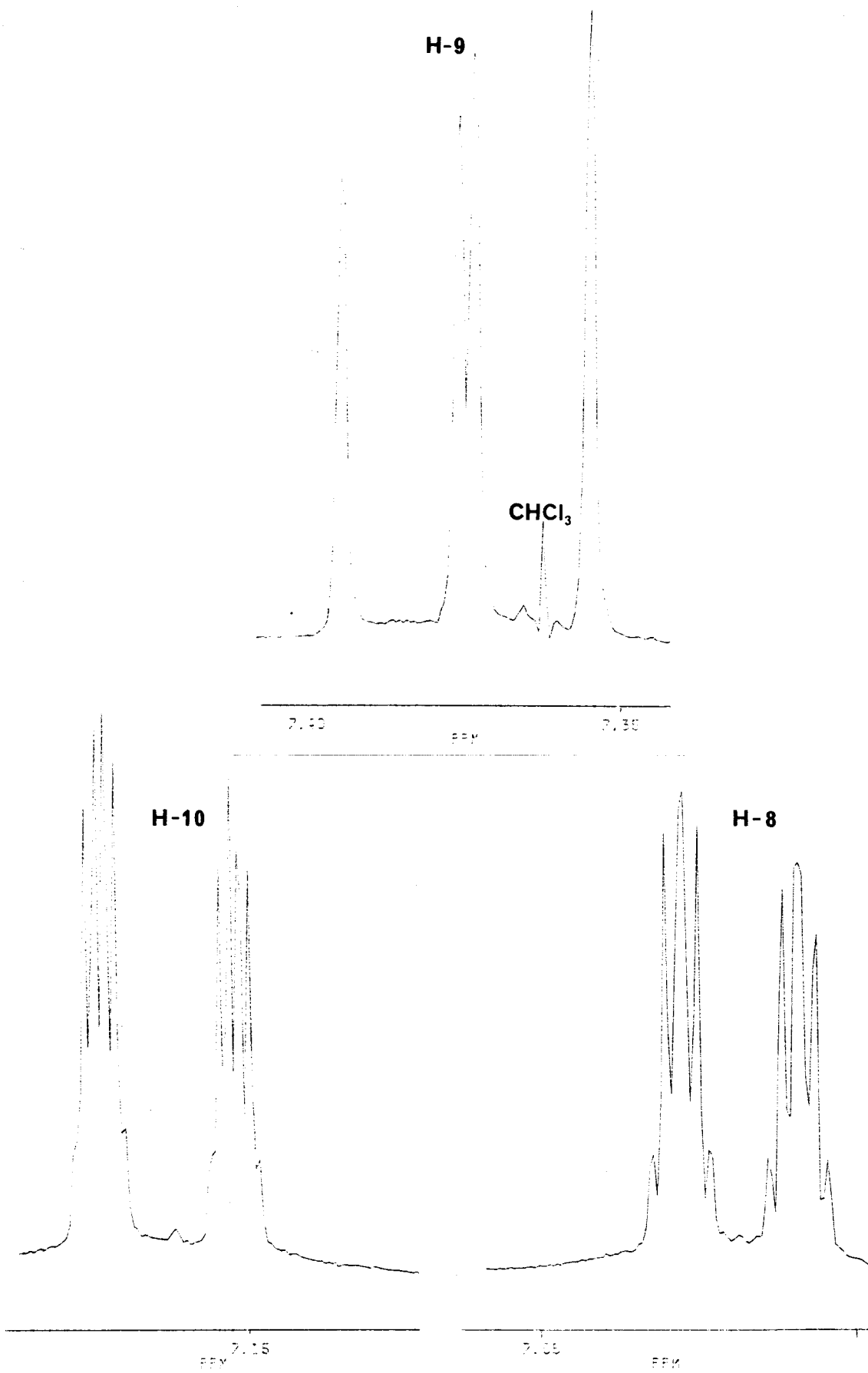


Figure 24-2 : Spectre <sup>1</sup>H des protons aromatiques H-8, H-9 et H-10 de 180.

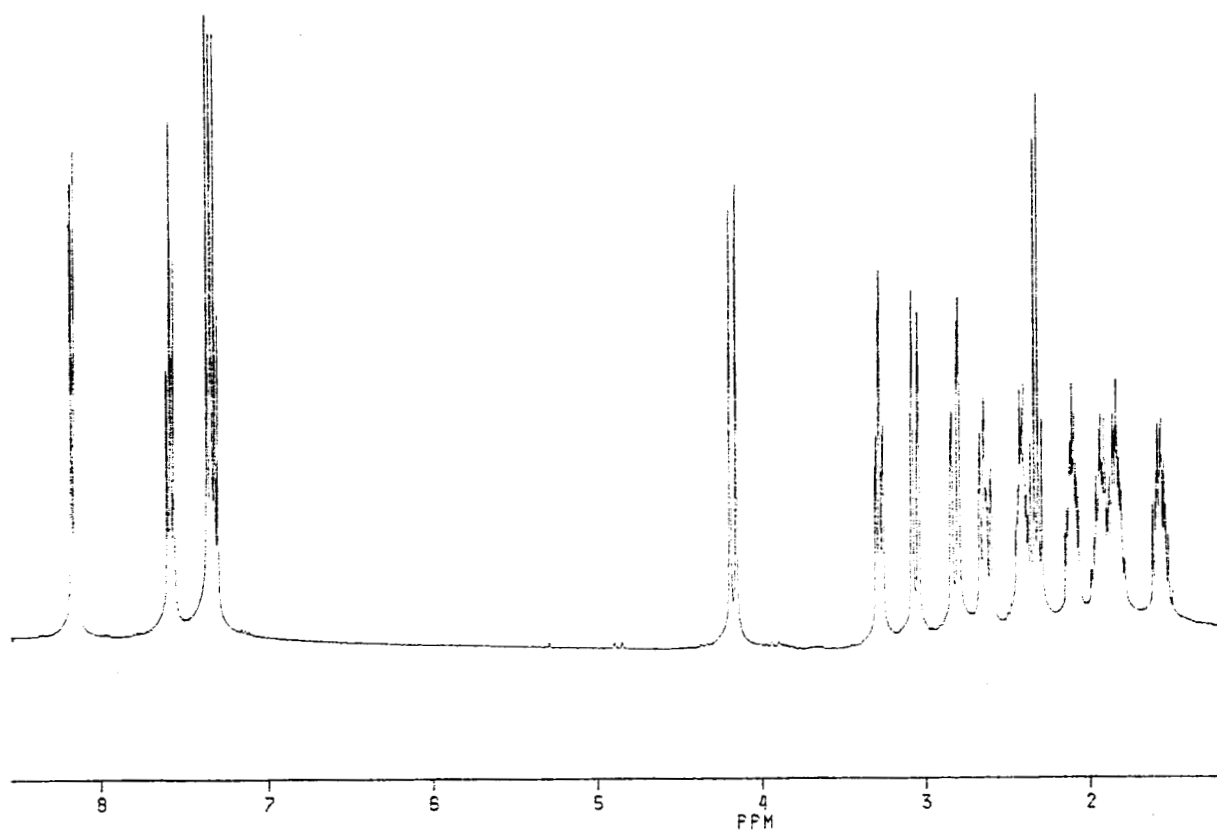
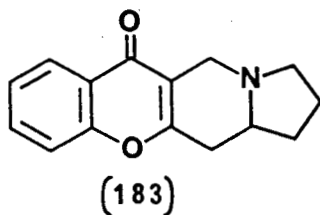


Figure 25-1 : Spectre  $^1\text{H}$  de la 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno (3,2-f)indolizine one-6.



L'attribution des signaux relatifs aux 4 protons aromatiques de la structure 183 ne pose aucun problème dès lors que l'on attribue au proton H-7 le signal le plus déblindé à 8,17 ppm du fait de sa position en péri du groupe carbonyle : les 3 autres signaux sont alors facilement attribués sur la base des différents couplages ortho, méta et para relevés.

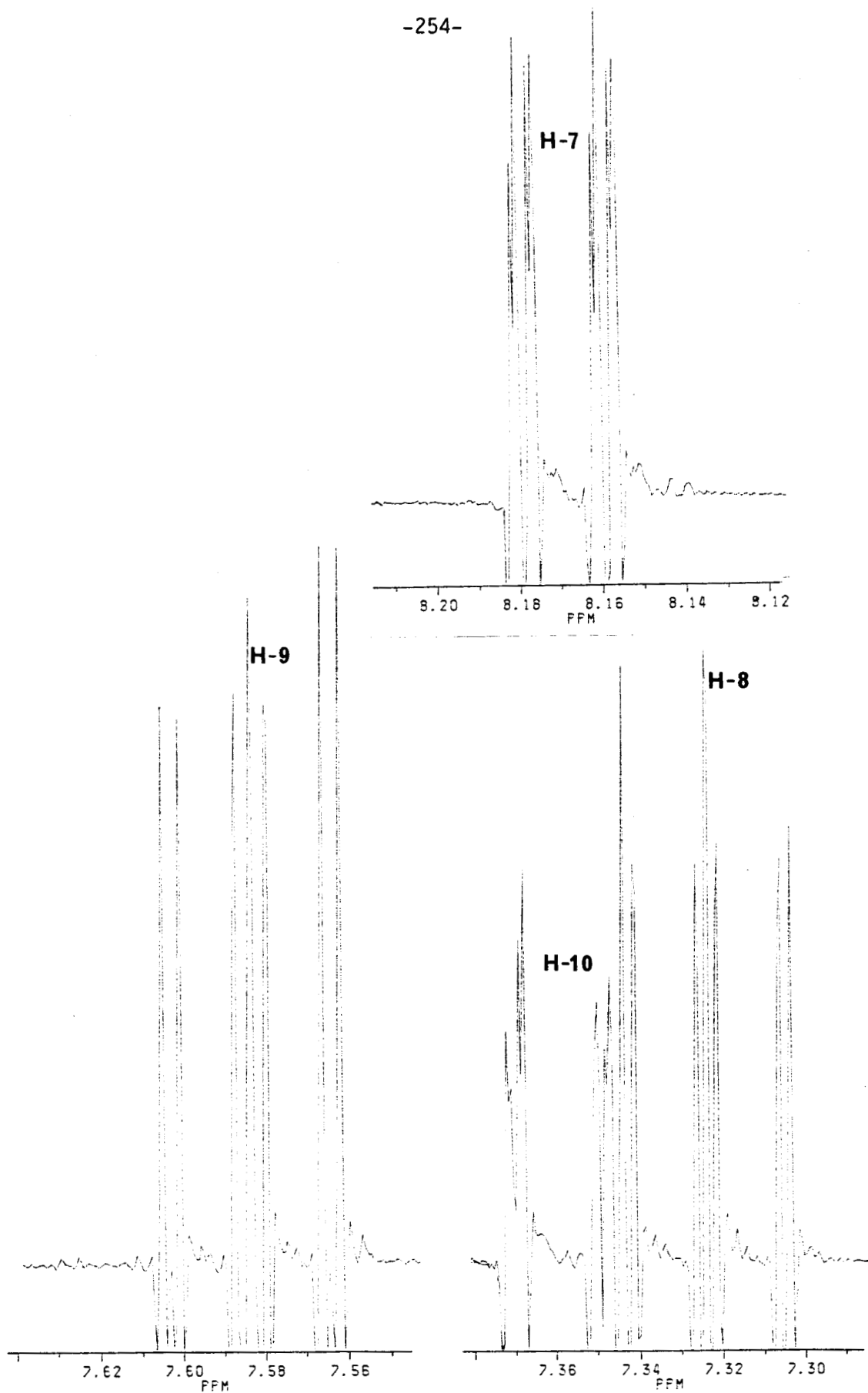


Figure 25-2 : Spectre  $^1\text{H}$  des protons aromatiques H-7, H-8, H-9 et H-10 de 183.

Composé :	(180)	(183)
Proton :		
H-7 :	-----	8,17 $J_{7,8} = 8,0$ ddd $J_{7,9} = 1,6$ $J_{7,10} = 0,5$
H-8 :	7,02 $J_{8,9} = 7,4$ dm $J_{8,10} = 1,2$ dd*	7,32 $J_{8,7} = 8,0$ ddd** $J_{8,9} = 7,0$ $J_{8,10} = 1,0$
H-9 :	7,37 $J_{9,10} = 8,4$ dd $J_{9,8} = 7,4$	7,58 $J_{9,10} = 8,6$ ddd** $J_{9,8} = 7,0$ $J_{9,7} = 1,6$
H-10 :	7,16 $J_{10,9} = 8,4$ dm $J_{10,8} = 1,2$ dd*	7,36 $J_{10,9} = 8,6$ ddd*** $J_{10,8} = 1,0$ $J_{10,7} = 0,5$
* multiplicité spectrale observée avec irradiation sélective du Me-7		
** 7 raies au lieu de 8 sont observées car $J_1 = J_2 + J_3$		
*** signal partiellement résolu		

Tableau 29

Si le signal correspondant au proton H-9 du composé méthylé 180 est aisément identifiable à 7,37 ppm sous forme d'un doublet dédoublé (2  $J_{ortho}$  de 8,4 et 7,4 Hz), par contre il est difficile de discerner les deux autres protons. En effet, ces 2 protons donnent un couplage ortho avec le troisième proton, sont couplés entre eux ( $J_{méta} = 1,2$  Hz) et subissent tous deux l'influence du méthyle en position -7 (couplage benzylique ortho et para). Néanmoins, nous avons attribué les signaux observés à 7,02 ppm et à 7,16 ppm respectivement aux protons H-8 et H-10 en comparant les 2 couplages ortho que ces 2 protons présentent avec H-9 ( $J_{ortho} = 7,4$  Hz et  $J_{ortho} = 8,4$  Hz) à

ceux notés pour la structure analogue 183 ( $J_{9,8} = 7,0$  Hz et  $J_{9,10} = 8,6$  Hz).

Bien que les signaux  $^1\text{H}$  dus aux protons des 2 cycles azotés soient différenciés à 400 MHz (voir figures 24-1 et 25-1), ils ne peuvent être attribués d'une manière formelle. Aussi, avons nous réalisé une étude à deux dimensions (RMN 2D) afin d'attribuer chacun des déplacements chimiques observés et par là-même de confirmer la structure des composés 180-183. Nous rendons compte de cette étude dans le paragraphe 4 ci-après.

### 3. Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

Les données spectrales sont consignées dans le tableau 30 ; elles correspondent aux résultats obtenus à 100 MHz.

Les attributions ont été faites en fonction des résultats  $^{13}\text{C}$  précédemment établis pour l'énamine 149 et pour les hydroxyaldéhydes 158, 165, 166 et en tenant compte des intensités relatives des signaux.

Le pic le plus déblindé correspond évidemment au carbone cétonique de chacune des structures ; le déplacement chimique du carbone -12a, assurant la jonction des 2 cycles azotés, ainsi que celui du carbone méthylique -7 ont été facilement mis en évidence par la technique du D.E.P.T., cette dernière permet en effet de différencier les groupes CH et  $\text{CH}_3$  des carbones méthyléniques<sup>(221)</sup>.

Par ailleurs, il est aisé de différencier les  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de l'atome d'azote des  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  de celui-ci ; c'est ainsi que le signal le plus blindé correspond dans chaque cas au carbone-2 ( $\text{CH}_2$  en  $\beta$  de l'azote et compris entre 2 groupes méthylène).

L'attribution des carbones quaternaires n'appelle pas de commentaire particulier, il en est de même pour les signaux  $^{13}\text{C}$  tertiaires du noyau aromatique attribués en fonction des données de la littérature<sup>(260)</sup>.

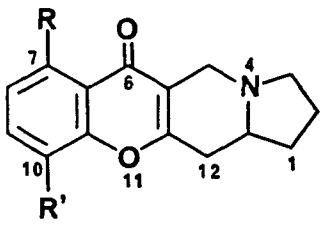
						$\delta$ , ppm ; CDCl <sub>3</sub> , TMS <sup>13</sup> C, 100 MHz		
Composé	:180	R=Me	:181	R=Me	:182	R=Me	:183	R=H
Carbone	:	R'=H	:	R'=Cl	:	R'=Br	:	R'=H
C=O (C-6)	:	178,2	:	177,7	:	177,8	:	176,2
Me-7	:	22,7	:	22,6	:	22,6	:	-
C-12a	:	59,3	:	59,4	:	59,4	:	59,4
C-3	}	47,9	:	47,8	:	47,8	:	47,9
C-5	}	53,8	:	53,8	:	53,8	:	53,8
C-2	:	21,8	:	21,9	:	21,9	:	21,9
C-1	}	30,7	:	30,7	:	30,7	:	30,8
C-12	:	34,6	:	34,6	:	34,6	:	35,0
C-10a	}	157,3	:	152,7	:	153,6	:	156,0
C-11a	}	160,6	:	161,0	:	161,1	:	162,4
C-5a	}	117,7	:	120,2	:	118,2	:	117,2
C-6a	}	121,3	:	122,5	:	122,6	:	123,1
C-7	:	140,7	:	139,7	:	140,5	:	124,5
C-8	:	127,1	:	127,0	:	127,7	:	125,5
C-9	:	131,9	:	132,2	:	135,5	:	133,1
C-10	:	115,7	:	118,3	:	108,7	:	117,7

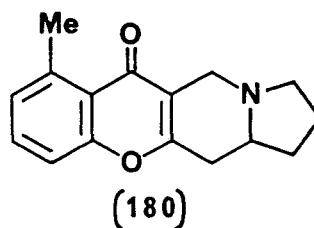
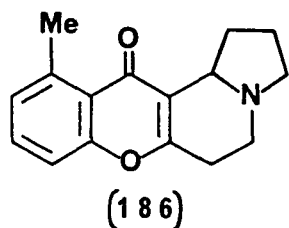
Tableau 30

#### 4. Résonance Magnétique Nucléaire à 2 Dimensions :

Nous avons utilisé les techniques de RMN-2D de corrélation hétéronucléaire (<sup>13</sup>C - <sup>1</sup>H) et homonucléaire (<sup>1</sup>H - <sup>1</sup>H) afin de compléter les études RMN précédentes (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).



Cette étude a été effectuée pour l'un des dérivés 180-183, nous avons choisi le composé méthylé 180 dans la mesure où il constitue un analogue structural du composé 186 décrit comme intermédiaire de la synthèse de l'Eléocarpine, alcaloïde aromatique de la famille des Elaeocarpaceae (185,187-189).



La figure 26 représente le spectre de RMN-2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  ; l'analyse de ce diagramme de corrélation carbone-13-proton complétée par celle des spectres de Résonance Magnétique des noyaux correspondants est résumée dans le tableau 31.

Cette étude de corrélation permet de déterminer pour chaque carbone-13 le proton (CH) ou groupe de protons ( $\text{CH}_2$  ou  $\text{CH}_3$ ) qui lui est ou sont associé(s) ; elle confirme certaines observations précédemment faites en RMN  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$ .

C'est ainsi que le singulet du méthyle, noté à 2,83 ppm en RMN  $^1\text{H}$ , est effectivement associé au pic  $^{13}\text{C}$  observé à 22,7 ppm.

Le carbone situé à la jonction des 2 cycles azotés résonne à 59,3 ppm, il correspond bien au carbone  $\text{sp}^3$  le plus déblindé et porte le proton noté à 2,37 ppm.

L'attribution des 3 signaux RMN  $^1\text{H}$  à 7,02, 7,37 et 7,16 ppm respectivement aux 3 protons aromatiques H-8, H-9 et H-10 est également confirmée eu égard aux déplacements chimiques  $^{13}\text{C}$  des carbones-8 (127,1 ppm), -9 (131,9 ppm) et -10 (115,7 ppm).

Cette étude rend compte des différents couples de protons associés aux 5 carbones méthyléniques des 2 cycles azotés ; c'est ainsi que le proton résonant à 4,09 ppm, précédemment attribué à H-5 équatorial, est associé de manière géminale au proton observé à 2,98 ppm et donc attribué à H-5 axial.

On note une différence accrue entre les déplacements chimiques relatifs à ces 2 protons allyliques et en  $\alpha$  de l'atome d'azote, elle est de l'ordre de 1,1 ppm alors qu'elle n'était que de 0,75 ppm lors de l'étude correspondante de l'énamine 149.

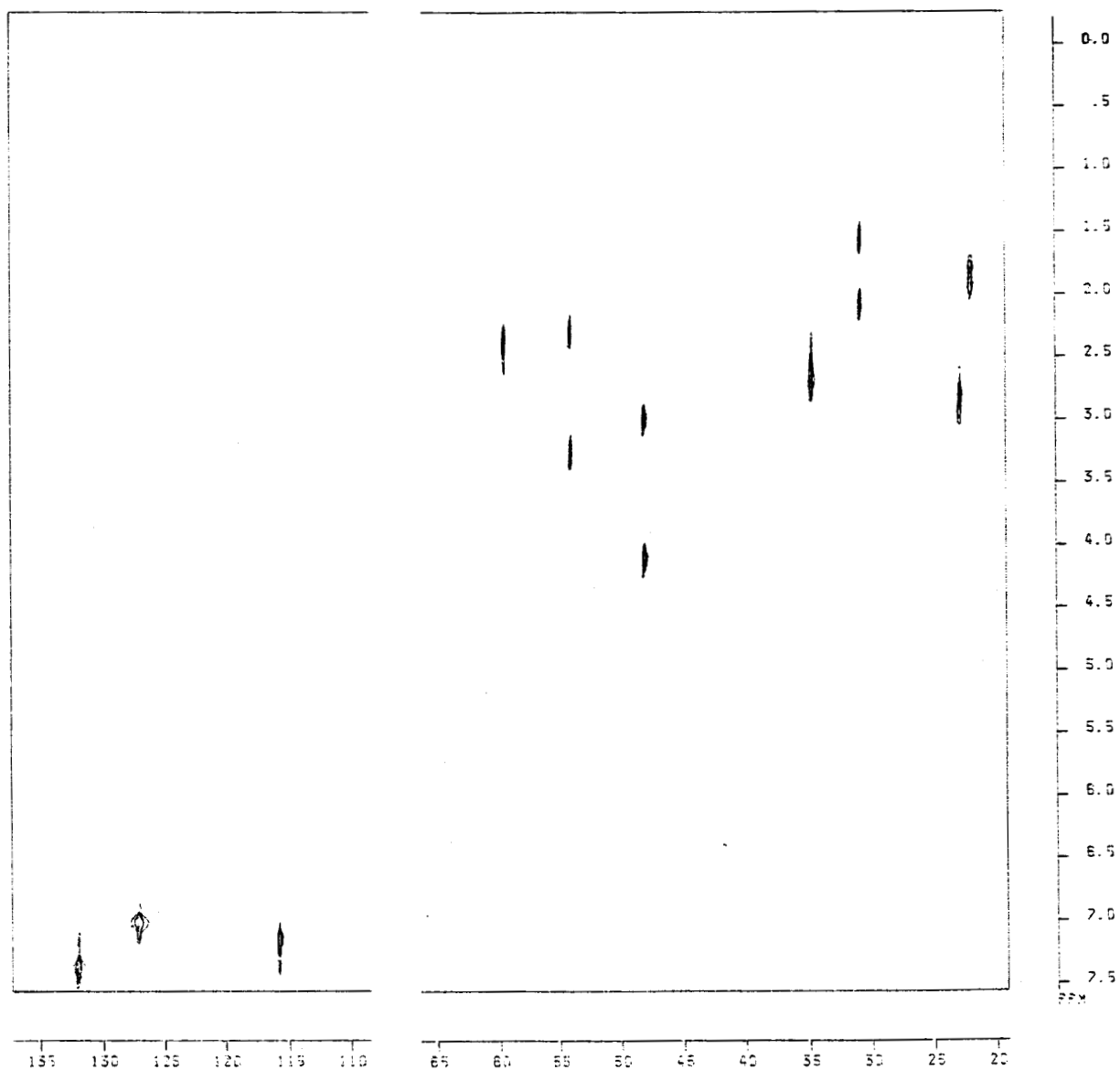


Figure 26 : Spectre 2D  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  de la méthyl-7 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6.

: Carbone-13 : : ( $\delta$ , ppm) :	: Nombre de proton(s) : : associé(s) au : : carbone :	: Déplacement chimique : : (ppm) du ou des : : proton(s) associé(s) :	: Multiplicité : : spectrale du : : signal $^1\text{H}$ :
: 131,9 :	: 1 :	: 7,37 :	: dd :
: 127,1 :	: 1 :	: 7,02 :	: dm :
: 115,1 :	: 1 :	: 7,16 :	: dm :
: 59,3 :	: 1 :	: 2,37 :	: m :
: 53,8 :	: 2 :	: 2,30 :	: m :
:	:	: 3,26 :	: td :
: 47,9 :	: 2 :	: 2,98 :	: dt :
:	:	: 4,09 :	: d :
: 34,6 :	: 2 :	: 2,58 :	: dd élargi :
:	:	: 2,73 :	: ddd :
: 30,7 :	: 2 :	: 1,54 :	: m :
:	:	: 2,06 :	: m :
: 22,7 :	: 3 :	: 2,83 :	: s :
: 21,8 :	: 2 :	: 1,82 :	: m :
:	:	: 1,91 :	: m :

Tableau 31

Cette étude est complétée par celle de corrélation homonucléaire  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ; le diagramme correspondant est reproduit en figure 27.

Le proton à 4,09 ppm attribué au proton équatorial H-5 ne donne qu'une tache de corrélation, il n'est effectivement couplé qu'avec le proton H-5 axial à 2,98 ppm.

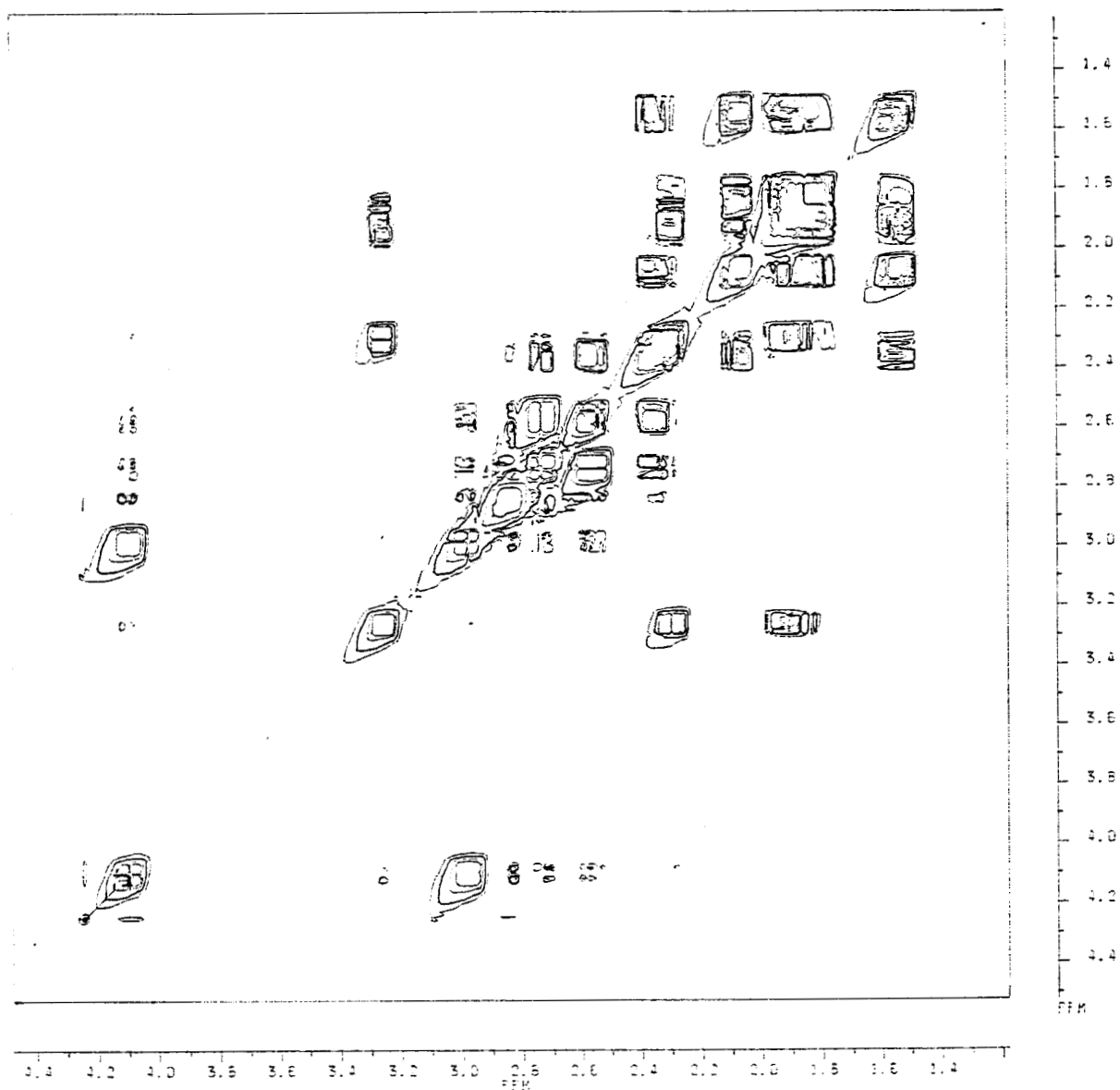
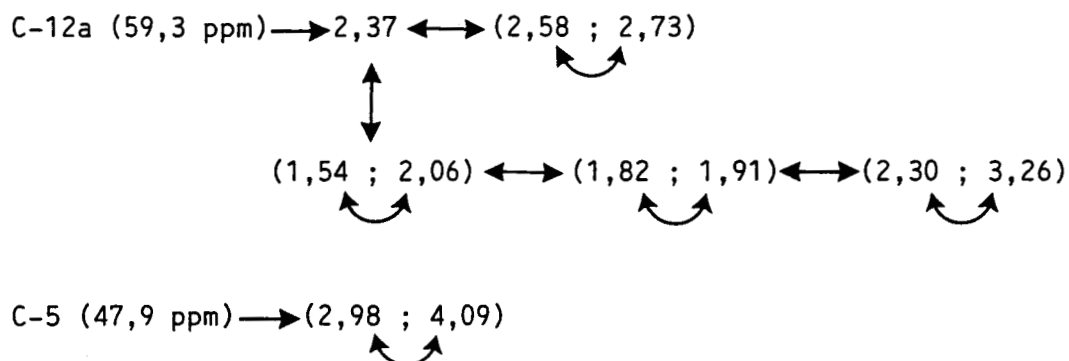


Figure 27 : Spectre 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de la méthyl-7 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6.

Le proton en jonction de cycles à 2,37 ppm donne 4 taches de corrélation : il est couplé avec les protons résonant respectivement à 1,54, 2,06 ppm (tous 2 portés par le même carbone), 2,58 et 2,73 ppm (tous 2 associés au même carbone). Ceci indique que ce proton est compris entre 2 groupes méthylène.

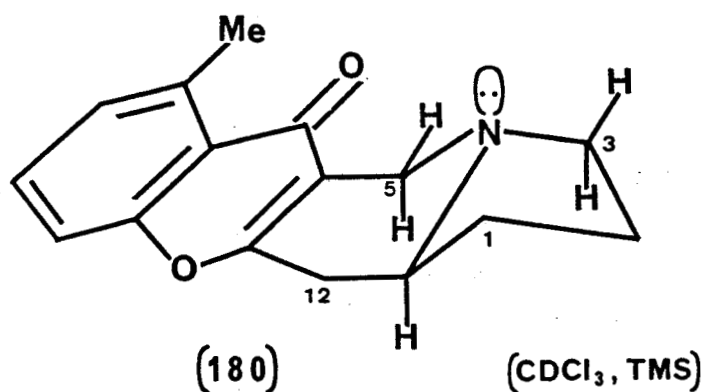
L'étude des autres taches de corrélation  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  permet de déterminer les enchaînements atomiques au départ du carbone C-12a ou du carbone C-5, elle est schématisée ci-après :



Légende : → proton(s) associé(s) au carbone  
 ↷ couplage géminale ( $^2J$ )  
 ↔ couplage vicinal ( $^3J$ )

En plus des couplages géminaux ou vicinaux on observe deux couplages homoallyliques entre le proton H-5 axial et les 2 protons à 2,58 et 2,73 ppm (protons H-12).

Toutes ces observations permettent finalement l'attribution des signaux  $^{13}C$  et  $^1H$  relatifs aux carbones  $sp^3$  ; cette analyse, consignée dans le tableau 32, confirme la structure du composé 180 : méthyl-7 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6.



Le couplage de 10 Hz observé pour le proton H-12 résonant à 2,58 ppm indique que celui-ci est effectivement couplé au proton axial H-12a et qu'il est lui-même orienté de façon axiale (ou plutôt quasi-axiale) ; en effet il est admis que le couplage vicinal entre 2 protons axiaux ( $^3J_{ax,ax}$ ) est de l'ordre de 8 à 13 Hz alors qu'il n'est que de 2 à 6 Hz entre protons axial et équatorial ( $^3J_{ax,eq}$ ) (263).

:Carbone:	Déplacement	::	Proton(s):	Déplacement	: Multiplicité spectrale:
:	:chimique (ppm)::	:	:chimique (ppm):	:	J(Hz)
: C-1 :	30,7	::	H-1 :	1,54	: multiplet :
:	:	::	:	2,06	: multiplet :
: C-2 :	21,8	::	H-2 :	1,82	: multiplet :
:	:	::	:	1,91	: multiplet :
: C-3 :	53,8	::	H-3ax :	2,30	: multiplet :
:	:	::	H-3eq :	3,26	: td $J_t = 8,5$ :
:	:	::	:	:	: $J_d = 2,5$ :
: C-5 :	47,9	::	H-5ax :	2,98	: dt $J_{gem} = 15$ :
:	:	::	:	:	: $J_t = 2-3$ :
:	:	::	H-5eq :	4,09	: d $J_{gem} = 15$ :
: C-12 :	34,6	::	H-12 :	2,58	: dd élargi $J_{gem} = 17$ :
:	:	::	:	:	: $J_{12,12a} = 10$ :
:	:	::	H-12' :	2,73	: ddd $J_{gem} = 17$ :
:	:	::	:	:	: $J_d = 4$ :
:	:	::	:	:	: $J_d = 2$ :
: C-12a:	59,3	::	H-12a :	2,37	: multiplet :

Tableau 32

Tout comme dans le cas de l'énamine de l'indolizidinone-7, cette étude confirme la jonction trans des deux cycles azotés comme le montrait l'étude IR (bande de BOHLMANN) ; de plus, l'individualisation des protons de chacun des groupes méthylène indique une conformation bloquée pour l'ensemble de l'hétérocycle.

### 5. Spectrométrie de Masse :

L'utilisation de la spectrométrie de Masse nous a permis de mettre

en évidence les pics moléculaires de chacun de ces quatre composés :  $M^{+\cdot} = 255$  (100 %) pour **180**,  $M^{+\cdot} = 289$  (100 %,  $^{35}\text{Cl}$ ) et  $291$  (32 %,  $^{37}\text{Cl}$ ) pour **181**,  $M^{+\cdot} = 333$  (69 %,  $^{79}\text{Br}$ ) et  $335$  (66 %,  $^{81}\text{Br}$ ) pour **182** et  $M^{+\cdot} = 241$  (100 %) pour **183**.

Les principales fragmentations observées pour ces dérivés **180-183** sont données en partie expérimentale.

#### IV. CONCLUSION :

Ainsi après avoir mis au point des méthodes de préparation d'aldéhydes salicyliques diversement substitués permettant une séparation effective des régioisomères formés, nous les avons condensé selon la réaction de PAQUETTE avec la morpholino-énamine de l'indolizidinone-7. Si les adduits correspondants s'obtiennent avec d'excellents rendements, leur facile ouverture lors de l'oxydation par  $\text{CrO}_3$  limite le rendement de leur conversion en hexahydroindolizinochromones. Nous avons néanmoins pu accéder ainsi à la 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6 et à son homologue méthylé en -7, ainsi qu'aux dérivés méthylés en -7 et halogénés en -10. Il s'agit des premiers exemples d'hétérocycles condensés en série 6H-benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine dont nous avons établi la structure notamment par une étude détaillée en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

# Troisième partie expérimentale.



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

Les spectres Infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide et éventuellement en solution dans  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CCl}_4$ .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur des appareils BRUKER WP 60 (RMN  $^1\text{H}$ , 60 MHz) et WP 80 (RMN  $^1\text{H}$ , 80 MHz ; RMN  $^{13}\text{C}$ , 20 MHz). Les spectres haute-résolution ont été réalisés par le service de RMN du Centre Commun de Mesure sur un spectromètre BRUKER A.M. 400WB ( $^1\text{H}$ , 400 MHz ;  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz ; RMN 2D). Le solvant utilisé a toujours été le chloroforme deutérié contenant du tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet dédoublé..., m = multiplet.

Le service de Spectrométrie de Masse du Centre Commun de Mesure a réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10.

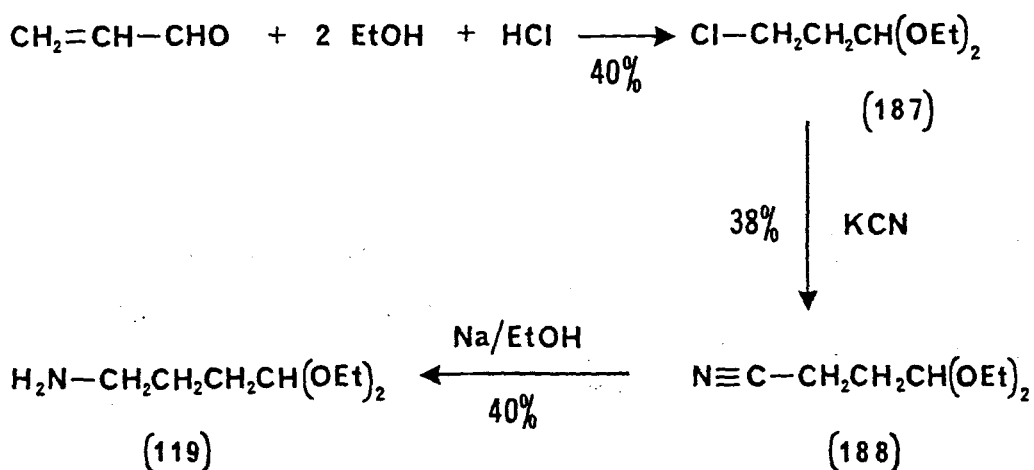
Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur des appareils GIRDEL 30 (analytique, détecteur à ionisation de flamme) et 3000 (analytique et préparative, catharomètre). Les colonnes employées étaient des colonnes Carbowax 20M d'une longueur de 2m ou de 3m ; leur température était de 200°C, l'azote ou l'hydrogène étant utilisé comme gaz vecteur.

Les distillations à l'aide d'une colonne à bande tournante ont été réalisées sur un appareil NESTER FAUST.

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

AMINO-4 BUTYRALDEHYDE DIETHYLACÉTAL (119) :

Bien que l' amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal soit commercial il peut être préparé en trois étapes au départ d'acroléine selon le schéma réactionnel exposé ci-après. Le rendement global obtenu est de l'ordre de 6 % et limite de ce fait la valeur préparative de cette synthèse. Elle a néanmoins l'avantage de fournir un produit pur alors que le produit commercial est un produit technique (pureté 90 %).



1. Chloro-3 propionaldéhyde diéthylacétal (187) :

Ce dérivé est préparé sous hotte aspirante et selon la méthode décrite dans Organic Syntheses <sup>(264)</sup>.

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à  $\text{CaCl}_2$  et d'un tube plongeant à extrémité en verre fritté, on place  $250 \text{ cm}^3$  d'alcool absolu. Le solvant est refroidi par un bain de glace-sel puis saturé en acide chlorhydrique gazeux et anhydre. Une petite ampoule à décapter, réfrigérée extérieurement par de la glace, et contenant  $112 \text{ g}$  ( $134 \text{ cm}^3$ ,  $0,2 \text{ mol}$ ) d'acroléine fraîchement distillée est alors substituée au tube d'introduction d'HCl gazeux. L'aldéhyde est ainsi ajouté à l'aide de ce dispositif, goutte à goutte, à la solution précédente refroidie à  $0^\circ\text{C}$  (addition en 2 heures).

Le mélange réactionnel démixe progressivement et est agité pendant deux heures à température ambiante. La phase inférieure est décantée puis neutralisée par addition progressive de bicarbonate de sodium en poudre. La phase organique est filtrée ; le résidu solide est lavé à l'éther anhydre. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu, par distillation fractionnée sous pression réduite, fournit 132 g (rendement de 40 %) de chloro-3 propionaldéhyde diéthylacétal 187.

Eb = 91-94°C/50mmHg ; littérature : Eb = 58-62°C/8mmHg<sup>(264)</sup>.

$n_D^{20} = 1,4205$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 730 (C-Cl).

Spectre RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  , ppm ; 1,15 (t, 6H, CH<sub>3</sub> acétal) ; 1,9 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-) ; 3,4 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-Cl et CH<sub>2</sub> acétal) ; 4,4 (t, 1H, -CH(OEt)<sub>2</sub>).

## 2. Cyano-3 propionaldéhyde diéthylacétal (188) :

Nous avons retenu la méthode de HARMAN et Collaborateurs pour la synthèse de ce nitrile particulier<sup>(265)</sup>.

Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'un réfrigérant à eau et d'un agitateur mécanique, on dissout 131 g (0,787 mol) du chloroacétal précédent dans 800 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique puis ajoute une solution aqueuse de cyanure de potassium (KCN, 80 g, 1,23 mol, en excès de l'ordre de 50 % ; H<sub>2</sub>O, 160 cm<sup>3</sup>) contenant 3,2 g d'iodure de potassium.

Le mélange réactionnel est porté à reflux durant une quinzaine d'heures ; le résidu obtenu après évaporation du solvant est repris par 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis extrait au benzène (5 x 100 cm<sup>3</sup>). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation fractionnée sous pression réduite, on obtient 47,4 g (rendement de 38 %) du nitrile attendu exempt de toute trace du dérivé chloré initial.

Eb = 100-102°C/16torr ; littérature : Eb=97°C/10torr<sup>(265)</sup>.

$$n_D^{20} = 1,4195.$$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2250 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,2 (t, 6H,  $\text{CH}_3$  acétal) ; 1,9 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ) ; 2,35 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ) ; 3,6 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  acétal) ; 4,6 (t, 1H,  $-\text{CH}-(\text{OEt})_2$ ).

### 3. Amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal 119 :

Nous avons adapté la méthode de BECKETT, LINGARD et THEOBALD<sup>(203)</sup> pour cette étape de réduction du nitrile en amine primaire.

Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à eau, sont introduits 47,1 g (0,300 mol) de cyano-3 propionaldéhyde diéthylacétal 188 et 800  $\text{cm}^3$  d'alcool absolu. Par le haut du réfrigérant sont ajoutés très progressivement et avec précaution 82,8 g (3,6 mol) de sodium métallique (addition en 3 heures). Le mélange réactionnel est alors porté à reflux pendant une heure à l'aide d'un bain-marie bouillant puis abandonné à température ambiante durant une nuit.

Trois cents ml d'eau sont alors ajoutés goutte à goutte puis 750  $\text{cm}^3$  de distillat sont éliminés par distillation sous pression atmosphérique. Le résidu est fractionné sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir 19,8 g d'amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal (rendement de 40 %) sous forme d'un liquide incolore.

$E_b = 92-93^\circ\text{C}/18\text{torr}$  ; littérature :  $E_b=79-81^\circ\text{C}/10\text{torr}$ <sup>(266)</sup> ;  $E_b=84-85^\circ\text{C}/12\text{torr}$ <sup>(267)</sup> ;  $E_b=83-84^\circ\text{C}/10-11\text{torr}$ <sup>(268)</sup> ;  $E_b=84^\circ\text{C}/11\text{torr}$ <sup>(269)</sup>.

$$n_D^{20} = 1,4280 ; \text{littérature} : n_D^{20} = 1,4290^{(266)} ; n_D^{25} = 1,4260^{(267)}.$$

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,2 (t, 6H,  $\text{CH}_3$  acétal) ; 1,6 (m, 6H,  $-\text{NH}_2$  et  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ) ; 2,7 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ) ; 3,6 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  acétal) ; 4,5 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ).

DICARBETHOXY-6,8 1H-HEXAHYDRO-2,3,5,6,8,8a INDOLIZINONE-7 125 :

Nous avons appliqué et modifié les méthodes de LIONS<sup>(195)</sup> et BECKETT<sup>(203)</sup> à la synthèse de ce dérivé.

Dans une fiole de 500 cm<sup>3</sup> on introduit successivement 33,7 g d' amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal commercial, 250 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique et environ 0,05 g d'hélianthine en poudre. Une solution diluée d'acide chlorhydrique de normalité connue (3,012N) est alors progressivement ajoutée jusqu'à neutralisation totale de l'amine (changement de couleur de l'indicateur du jaune au rouge orangé). Le virage est observé pour l'addition d'un volume de 69,4 cm<sup>3</sup> d'HCl 3,012N ce qui permet d'établir la présence de 0,209 mol d'amine dans le produit commercial présentement utilisé.

A cet instant, sont ajoutés 15,9 cm<sup>3</sup> (0,209 mol) d'une solution aqueuse commerciale de formol à 37 % préalablement dosée par oximation (13,2 M ; 7,6 cm<sup>3</sup> = 0,1 mol) et 42,2 g (0,209 mol) d'acétone dicarboxylate d'éthyle fraîchement distillé et dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique. Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante durant une quinzaine de jours puis évaporé partiellement sous pression réduite (élimination de 200 cm<sup>3</sup> de solvant). Le résidu est neutralisé à 0°C par addition goutte à goutte de 209 cm<sup>3</sup> de soude normale ; un solide granuleux précipite durant cette opération. La phase aqueuse est décantée et la masse pâteuse obtenue est ensuite triturée par 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique jusqu'à obtention d'un solide blanchâtre finement divisé. Le précipité est filtré sur verre fritté, lavé soigneusement par deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther, essoré puis séché à l'air libre : 29,4 g (rendement de 50 %) du composé attendu sont ainsi obtenus sous forme d'une poudre blanche.

Par recristallisation de 4,40 g de ce solide dans 20 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, on isole 3,76 g de dicarbéthoxy-6,8 hexahydroindolizinone-7 125 parfaitement cristallisée et analytiquement pure.

F = 94°C ; littérature : F = 92,5°C<sup>(203)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 2820 (C-H bande de Bohlmann intense), 1735 (C=O ester), 1708 (C=O cétone), 1155, 1205 (C-O).

Spectre IR (0,141M dans  $\text{CCl}_4$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2805 (C-H bande de Bohlmann moins intense) ; 1745 (C=O ester) ; 1665 (C=O ester chélaté) ; 1620 (C=C éno1).

Spectre IR (0,141M dans  $\text{CHCl}_3$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2808 (C-H bande de Bohlmann atténuée) ; 1736 (C=O ester) ; 1666 (C=O ester chélaté) ; 1623 (C=C éno1).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^+$  = 283 (8,9 %), 236 (28,8 %), 210 (46,1 %), 164 (38,6 %), 140 (20,4 %), 136 (19,8 %), 112 (21,2 %), 110 (25,9 %), 108 (25,4 %), 97 (57,2 %), 96 (43,4 %), 82 (27,6 %), 70 (100 %), 69 (28,5 %), 68 (23,2 %), 55 (47,9 %).

#### INDOLIZIDINONE-7 OU 1H-HEXAHYDRO-2,3,5,6,8,8a INDOLIZINONE-7 117 :

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un réfrigérant à eau, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, on introduit successivement 50 g (0,177 mol) de dicarbéthoxy-6,8 indolizidinone-7 125, 250  $\text{cm}^3$  d'eau, 250  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique concentré et environ 0,3 g de zinc amalgamé. La solution est portée à reflux à l'aide d'un bain d'huile chauffé à 120°C jusqu'à décarboxylation totale du  $\beta$ -cétodiacide résultant de l'hydrolyse des deux fonctions ester de 125. Cette opération nécessite de 3 à 4 heures de douce ébullition (mise en évidence d'une réaction complète par tests négatifs avec  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  et  $\text{FeCl}_3$  aqueux).

Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, neutralisé par addition goutte à goutte d'ammoniaque concentrée (20 %) puis extrait au chloroforme (100  $\text{cm}^3$  puis 4x50  $\text{cm}^3$ ). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée sur célite puis évaporée sous vide. Par distillation, sous pression réduite, du résidu, on obtient 19,07 g (0,137 mol) d'indolizidinone-7 (rendement de 77,5 %) sous forme d'une huile incolore s'altérant rapidement à température ambiante.

Eb = 92-92,5°C/14mmHg ; littérature : Eb=104-5°C/18torr<sup>(195)</sup> ;  
Eb=110°C/18torr<sup>(196)</sup> ; Eb=96-98°C/14torr<sup>(270)</sup> ; Eb=98-102°C/15torr<sup>(203)</sup> ;  
Eb=60-3°C/1 torr<sup>(199)</sup>.

$n_D^{20} = 1,4870$  ; littérature :  $n_D^{21} = 1,4881$  (270).

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2790 (C-H bande de Bohlmann) ; 1720 (C=O).

Spectre IR ( $\text{CDCl}_3$  ; 0,323M) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2802 (C-H bande de Bohlmann) ; 1715 (C=O).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+} = 139$  (100 %),  $M^{+}+1 = 140$  (9,8 %),  $M^{+}-1 = 138$  (37,7 %), 124 (10,1 %), 111 (10,3 %), 97 (47,2 %), 96 (81,2 %), 83 (14,6 %), 82 (17,1 %), 69 (42,1 %), 68 (14,5 %), 55 (19,8 %), 42 (25,9 %), 41 (26,5 %).

#### INDOLIZIDINONE-7 117 :

Cette cétone hétérocyclique a été également préparée selon la méthode décrite par KING<sup>(199)</sup>.

Dans un ballon tricol de 500  $\text{cm}^3$  muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et d'un agitateur mécanique, on introduit 35,4 g d' amino-4 butyraldéhyde diéthylacétal commercial (0,198 mol pour une pureté de 90 %) et 100  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. La solution est refroidie à 0°C à l'aide d'un bain d'eau glacée puis 18,3 g de méthylvinylcétone (0,261 mol) fraîchement distillée, en solution dans 30  $\text{cm}^3$  d'éther, sont ajoutés goutte à goutte.

Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 2 heures puis extrait par 2x250  $\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique 2,5M. La phase aqueuse est chauffée au bain-marie bouillant pendant 3 heures puis abandonnée à température ambiante durant 1 nuit. La solution est alors neutralisée à 0°C par de l'ammoniaque puis extraite au chloroforme (3x100  $\text{cm}^3$  puis 2x50  $\text{cm}^3$ ). La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée sur célite puis évaporée sous

pression réduite. Par distillation sous vide on obtient difficilement\* 7,95 g d'indolizidinone-7 (rendement de 29 % au lieu de 55 % comme indiqué par l'auteur<sup>(199)</sup>) aux caractéristiques physiques et spectrales identiques à celles précédemment décrites.

MORPHOLINO-ENAMINE DE L'INDOLIZIDINONE-7 OU MORPHOLINO-7  
HEXAHYDRO-1,2,3,5,8,8a INDOLIZINE 149 :

Cette énamine a été préparée selon la méthode générale de STORK<sup>(18)</sup>.

Dans un ballon d'un litre muni d'un séparateur d'eau de type Dean and Stark et d'un réfrigérant à eau, on introduit 19,83 g (0,142 mol) d'indolizidinone-7 117, fraîchement distillée et 63,5 cm<sup>3</sup> (63,5 g, 0,713 mol, 5 équivalents) de morpholine puis on ajoute 600 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On porte le mélange à doux reflux pour éliminer azéotropiquement l'eau formée par la réaction ; cette opération nécessite 40 heures d'ébullition. Le solvant et l'excès de morpholine sont chassés sous vide ; par distillation fractionnée sous pression réduite on obtient 26,56 g (0,128 mol, rendement de 90 %) de l'énamine de la morpholine et de l'indolizidinone-7. Cette énamine qui se présente sous forme d'un liquide visqueux faiblement coloré cristallisant dans le ballon récepteur est un mélange des deux structures isomères où l'isomère de position  $\Delta$ -6 prédomine à plus de 95 %.

Eb = 108-114°C/0,1mmHg.

La fraction de tête peut être recyclée lors d'une nouvelle préparation d'énamine, ce qui permet une transformation quantitative de la cétone en son énamine.

La masse solide est aisément solubilisée à chaud dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole anhydre (fraction 35-50°C). Les cristaux obtenus après lent refroidissement de la solution précédente placée sous azote sec sont

\* Il reste au fond du ballon un énorme résidu de nature polymérique.



soigneusement filtrés sur verre fritté, lavés par 20 cm<sup>3</sup> de solvant puis séchés sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On obtient ainsi 20,87 g (0,100 mol, rendement de 70,5 %) de morpholino-7 hexahydro-1,2,3,5,8,8a indolizine 149 isomériquement pure.

F = 74-75°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1650 (C=C).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub> ; 0,226 M) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1650 (C=C).

Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 208 (19,5 %), M<sup>+</sup>+1 = 209 (2,2 %), M<sup>+</sup>-1 = 207 (53,7 %), 122 (100 %), 120 (31,4 %), 108 (34,2 %), 96 (21,9 %), 94 (20,3 %).

Analyse : C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

Calc. % : C 69,20 ; H 9,67 ; N 13,45

Tr. % : C 69,42 ; H 9,57 ; N 13,67.

#### CARBETHOXYETHYL-6 MORPHOLINO-7 HEXAHYDRO-1,2,3,5,8,8a INDOLIZINE 150 :

Nous avons préparé cet ester particulier en appliquant le même procédé expérimental que celui nous ayant permis d'accéder à l'ester 46 évoqué précédemment lors du second chapitre de la deuxième partie.

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup> surmonté d'un réfrigérant à eau muni d'un tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 24,3 g (0,117 mol) de morpholino-7 hexahydro-1,2,3,5,8,9 indolizine 149 recristallisée, 14,0 g d'acrylate d'éthyle (0,14 mol, 15,3 cm<sup>3</sup>, 20 % en excès) et 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant une vingtaine d'heures puis chasse sous vide le solvant. Par distillation fractionnée sous pression réduite on obtient 11,0 g (0,036 mol, rendement de 30,5 %) du composé attendu, analytiquement pur. La fraction de tête (16,8 g, riche en énamine 149 n'ayant pas réagi) peut être recyclée lors d'une nouvelle préparation de

cet ester ; ce qui permet d'obtenir un rendement quasi-quantitatif pour cette étape d'alkylation.

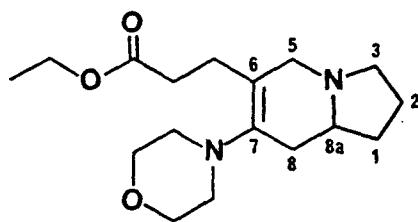
Eb = 148-156°C/0,2 torr.

$n_D^{20} = 1,5090$ .

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1735 (C=O ester) ; 1635 et 1645 (C=C énamine).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1,26 (t, 3H,  $J=6,7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$  ester) ; 1,54-3,56 (massifs complexes, 18,66 H, autres protons) ; 3,72 (m  $\simeq$  t, 4H,  $J=4,35\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ) ; 4,14 (q, 2H,  $J=6,7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$  ester) ; 4,80 (t, 0,33H,  $J=2,7\text{Hz}$ ,  $>\text{N}-\text{C}=\text{CH}-$ ).

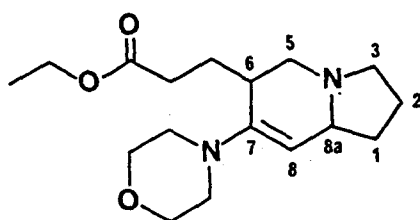
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  attribués pour chacune des 2 structures isomères :



majoritaire

(150 b)

$\delta$ , ppm ; 14,3 ( $-\text{CH}_3$ , ester) ; 21,8 (C-2) ; 25,2 : 28,7 : 31,1 : 33,4 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ , C-1 et C-8) ; 50,7 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 54,3 : 54,9 : 60,2 : 60,9 (C-3, C-5, C-8a et  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  ester) ; 67,4 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 126,0 (C-6) ; 141,0 (C-7) ; 173,5 ( $-\text{CO}_2-$  ester).



minoritaire

(150 a)

$\delta$  différenciés, ppm ; 49,2 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 67,0 ( $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 104,8 (C-8) ; 147,8 (C-7) ; 173,7 ( $-\text{CO}_2-$  ester).

Spectre de Masse :  $M^+ = 308$  (9,7 %) ,  $M^+ - 1 = 307$  (20,0 %) ; 222 (18,3 %), 208 (26,9 %), 207 (100 %), 152 (38,8 %), 139 (16,3 %), 122 (59,4 %), 120 (25,8 %), 110 (15,3 %), 108 (21,7 %), 96 (19,5 %), 82 (17,9 %), 70 (15,2 %), 55 (22,4 %).

Analyse :  $C_{17}H_{28}N_2O_3$

Calc. % : C 66,21 ; H 9,15 ; N 9,09

Tr. % : C 66,41 ; H 9,24 ; N 9,33.

2H-DECAHYDRO-3,4,4a,5,7,8,9,9a,10,10a PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE 0L-10a 151 :

Dans un réacteur sec de 500 cm<sup>3</sup> muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à CaCl<sub>2</sub> et d'une ampoule à addition, on place 1,47 g (38,6 10<sup>-3</sup> mol, 100 % en excès) de LiAlH<sub>4</sub> dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Puis on ajoute, goutte à goutte, tout en agitant et refroidissant extérieurement par un bain d'eau froide, 11,9 g (38,6 10<sup>-3</sup> mol) d'énamine-ester en solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre.

On chauffe ensuite à reflux pendant deux heures et demie. Après refroidissement, l'excès d'hydrure est détruit par addition lente d'une solution d'éthanol (5 cm<sup>3</sup>) dans l'éther éthylique (20 cm<sup>3</sup>). Au mélange on ajoute alors goutte à goutte 60 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique dilué à 20 % tout en continuant de refroidir par un bain d'eau froide. La phase aqueuse est décantée, filtrée puis chauffée à 80°C (température du bain) pendant 4 heures pour provoquer l'hydrolyse du produit de la réaction (on observe alors un changement de coloration de la solution qui initialement grise vire au jaune). Le mélange est refroidi, 60 cm<sup>3</sup> de chloroforme sont ajoutés puis 70 cm<sup>3</sup> de soude à 10 % sont additionnés lentement. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à nouveau par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> de CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur célite puis évaporées sous pression réduite. Le solide brut (7,7 g) obtenu est recristallisé soigneusement dans le benzène anhydre (37 cm<sup>3</sup>).

On obtient alors 4,82 g (63,4 %) du composé attendu sous forme de petits cristaux blancs.

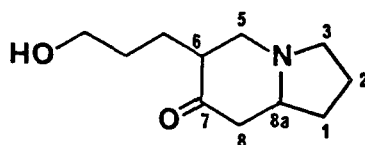
F = 135,5-136°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3060 (large, O-H lié).

Spectre IR (0,228 M dans  $\text{CHCl}_3$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3580 (O-H libre) ; 2810 (C-H bande de BOHLMANN) ; 1710 (faible, C=O).

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 1-2,5 (14H, massifs complexes) ; 2,6-3,2 (2H, multiplets) ; 3,5-4,3 (2H, multiplets) ; 2,5 (OH, affecté par échange avec  $\text{D}_2\text{O}$ ).

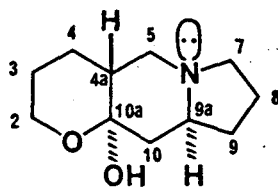
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  attribués pour chacune des 3 structures isomères :



en faible quantité

(153)

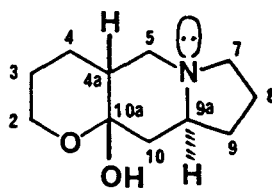
$\delta$ , ppm ; 22,5 : 22,8 : 30,3 : 31,4 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\underline{\text{C}}-1$  et  $\underline{\text{C}}-2$ ) ; 47,2 : 48,5 ( $\underline{\text{C}}-6$  et  $\underline{\text{C}}-8$ ) ; 56,5 ( $\underline{\text{C}}-3$  ou  $\underline{\text{C}}-5$ , le pic absent étant masqué par un autre) ; 62,3 : 65,1 ( $\underline{\text{C}}-8\text{a}$  et  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) ; 210,5 ( $\underline{\text{C}}=0$ ).



majoritaire

(151t)

$\delta$ , ppm ; 95,6 ( $\underline{\text{C}}-10\text{a}$ ) ; 60,9 (intense,  $\underline{\text{C}}-2$  et  $\underline{\text{C}}-9\text{a}$ ) ; 54,0 : 52,8 ( $\underline{\text{C}}-5$  et  $\underline{\text{C}}-7$ ) ; 43,7 : 42,9 ( $\underline{\text{C}}-4\text{a}$  et  $\underline{\text{C}}-10$ ).



minoritaire

(151c)

$\delta$  , ppm ; 95,2 (C-10a) ; 60,9 (C-2 et C9a) ; 53,5 : 53,1 (C-5 et C-7) ; 44,8 : 37,3 (C-4a et C-10).

Par ailleurs, les signaux observés à 29,9 (F), 26,1 (F), 21,9 (M), 21,8 (M), 21,6 (F) et 20,7 (M) correspondent aux carbones-3, -4, -8 et -9 des 2 structures tricycliques diastéréoisomères.

Spectre de Masse :  $M^+$  = 197 (49,1 %),  $M^{+1}$  = 198 (6,5 %),  $M^{+1}$  = 196 (47,3 %), 154 (16,2 %), 140 (21,4 %), 138 (31,8 %), 137 (18,2 %), 136 (36,9 %), 111 (18,9 %), 110 (39,4 %), 98 (19,9 %), 97 (20,5 %), 96 (45,9 %), 84 (21,9 %), 83 (74,8 %), 82 (20,7 %), 70 (100 %), 69 (25,7 %), 56 (15,0 %), 55 (39,0 %).

Analyse :  $C_{11}H_{19}NO_2$

Calc. % : C 66,97 ; H 9,71 ; N 7,10

Tr. % : C 67,19 ; H 9,74 ; N 7,24.

2H-OCTAHYDRO-3,4,5,7,8,9,9a,10 PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE 152 :

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un séparateur d'eau du type Dean and Stark et d'un réfrigérant à eau, on introduit 4,85 g (24,6 10<sup>-3</sup> mol) d'hémicétal 151 cristallisé et on ajoute 150 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre ainsi que 0,2 g d'acide paratoluènesulfonique. On porte le mélange à reflux du solvant pendant une quinzaine d'heures afin d'éliminer azéotropiquement l'eau fournie par la réaction de deshydratation. La solution refroidie est neutralisée par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en poudre (agitation, 6 heures), filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite, on obtient 3,15 g (17,6 10<sup>-3</sup> mol, rendement de 71,5 %) de l'éther d'énol 152 attendu.

Eb = 69-70°C/0,4 mmHg.

$n_D^{20}$  = 1,5158.

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$  , cm<sup>-1</sup> ; 2780 (C-H bande de BOHLMANN) ; 1690 (C=C) ; 1145 (C-O-C).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^+ = 179$  (62,9 %),  $M^+ + 1 = 180$  (12,0 %),  $M^+ - 1 = 178$  (50,4 %), 150 (42,5 %), 110 (100 %), 95 (26,4 %), 70 (19,5 %), 68 (15,9 %), 67 (21,4 %), 55 (23,0 %), 54 (17,9 %), 53 (16,6 %).

Analyse :  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$

Calc. % : C 73,70 ; H 9,56 ; N 7,81

Tr. % : C 73,81 ; H 9,67 ; N 7,53.

#### HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE OU METHYL-6 SALICYLALDEHYDE 158 :

Dans un ballon tricol de deux litres muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à eau avec thermomètre intérieur plongeant et d'un agitateur mécanique, on introduit  $370\text{ cm}^3$  d'eau distillée puis 300 g de soude en pastilles (7,5 mol). La dissolution exothermique de la base minérale nécessite un refroidissement par un bain d'eau froide du mélange réactionnel. Lorsque la température de ce dernier atteint  $70^\circ\text{C}$ , 100 g de m-crésol (0,92 mol) sont alors rapidement ajoutés. On refroidit à nouveau puis ajoute, goutte à goutte, du chloroforme fraîchement distillé ( $160\text{ cm}^3$ , 240 g, 2 mol) de façon à maintenir la température du mélange réactionnel à  $65-70^\circ\text{C}$ . Un temps d'addition lente de cinq heures s'avère être nécessaire ; le mélange réactionnel est ensuite porté à léger reflux pendant une heure à l'aide d'un bain-marie puis abandonné à température ambiante durant une nuit.

Après addition rapide de  $1000\text{ cm}^3$  d'eau suivie d'addition lente de  $70\text{ cm}^3$  d'acide sulfurique concentré, le mélange réactionnel est alors soumis à un entraînement par la vapeur d'eau. Le distillat ( $2000\text{ cm}^3$ ) est extrait soigneusement à l'éther ; la phase organique résultante est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée puis évaporée sous vide. On obtient de cette façon 64,0 g d'une huile qui, analysée par chromatographie en phase vapeur (colonne Carbowax 20M,  $200^\circ\text{C}$ ), s'avère être un mélange constitué du réactif phénolique initial (26 %) et des deux ortho-hydroxy-aldéhydes isomères (42 % méthyl-6 salicylaldéhyde, 32 % méthyl-4 salicylaldéhyde).

Le produit brut est donc traité par une solution hydroalcoolique de métabisulfite de sodium ( $280 \text{ cm}^3$  d'eau,  $240 \text{ cm}^3$  d'alcool et  $160 \text{ g}$  de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) à température ambiante durant 12 heures. Le fin précipité obtenu est filtré sur verre fritté et lavé par deux fois  $100 \text{ cm}^3$  de méthanol absolu.

Le filtrat est extrait à l'éther ( $4 \times 100 \text{ cm}^3$ ) ; la phase étherée est lavée à l'eau ( $3 \times 50 \text{ cm}^3$ ), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. On récupère ainsi  $10,9 \text{ g}$  de m-crésol n'ayant pas réagi (récupération de l'ordre de 11 %).

Le solide précipité (combinaisons bisulfite des deux aldéhydes) en suspension dans  $500 \text{ cm}^3$  d'éther est décomposé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium ( $150 \text{ g}$  de  $\text{NaHCO}_3$  pour  $1000 \text{ cm}^3$  d'eau). La phase aqueuse est décantée puis extraite à nouveau par  $2 \times 100 \text{ cm}^3$  d'éther ; les phases étherées sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et filtrées sous vide. Par évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient  $34,1 \text{ g}$  d'une huile faiblement colorée correspondant à un mélange de 4 % de m-crésol, 66 % de méthyl-6 salicylaldéhyde 158 et de 30 % de méthyl-4 salicylaldéhyde 159.

Par distillations répétées à l'aide d'une colonne à bande tournante, opérée sur  $26,4 \text{ g}$  du mélange précédent, nous obtenons  $9,71 \text{ g}$  de méthyl-6 hydroxy-2 benzaldéhyde sous forme d'une huile très faiblement colorée cristallisant instantanément et de pureté supérieure à 98 % (rendement de 10 % ou de 11 % si l'on tient compte du m-crésol récupéré).

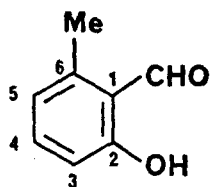
Par ailleurs  $0,22 \text{ g}$  d'aldéhyde pur à plus de 99,9 % sont isolés par chromatographie préparative en phase vapeur (colonne Carbowax 20M,  $200^\circ\text{C}$ ) opérée sur le produit distillé (4 injections de  $100 \mu\text{l}$ ).

$E = 100,5^\circ\text{C}/10 \text{ mmHg}$ .

$F = 32^\circ\text{C}$  ; littérature :  $F = 31,5^\circ\text{C}$ <sup>(246)</sup> ;  $F = 32^\circ\text{C}$ <sup>(247)</sup> ;  $F = 32-33^\circ\text{C}$ <sup>(252)</sup> .

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1668, 1645, 1618 ; en accord avec la littérature<sup>(252)</sup> .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $45 \text{ mg}/\text{cm}^3$ ) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1670, 1650 et 1625.



(158)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6) ; 6,75 (m, 2H,  $\text{H}$ -3 et  $\text{H}$ -5) ; 7,37 (m, 1H,  $\text{H}$ -4) ; 10,32 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 11,90 (s, 1H,  $\text{OH}$ -2) ; en accord avec la littérature (238,252,254,271).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 18,0 ( $\text{CH}_3$ -6) ; 116,1 ( $\text{CH}$ -3) ; 118,6 ( $\text{C}$ -1) ; 121,8 ( $\text{CH}$ -5) ; 137,3 ( $\text{CH}$ -4) ; 142,1 ( $\text{C}$ -6) ; 163,2 ( $\text{C}$ -2) ; 195,2 ( $\text{CHO}$ ).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 136 (69,2 %),  $\text{M}^+ + 1$  = 137 (7,3 %),  $\text{M}^+ - 1$  = 135 (87,3 %),  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$  = 118 (24,1 %),  $\text{M}^+ - \text{CHO}$  = 107 (26,2 %), 90 (76,3 %), 89 (46,1 %), 79 (56 %), 78 (22,6 %), 77 (100 %), 74 (10,9 %), 63 (17,4 %), 53 (25,5 %), 52 (18,9 %), 51 (34,3 %), 50 (33,5 %) ; en accord avec la littérature (236,238,254).

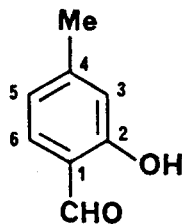
#### HYDROXY-2 METHYL-4 BENZALDEHYDE OU METHYL-4 SALICYLALDEHYDE 159 :

Les fractions écartées lors des précédentes distillations sont rassemblées (11,8 g) puis traitées à 100°C (bain d'huile) pendant vingt minutes par 8,1 g d'aniline fraîchement distillée. Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à température ambiante durant une nuit ; la masse cristalline ainsi obtenue est filtrée sur verre fritté puis décomposée par un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'éther, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La phase étherée est décantée, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée. Par évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient 4,3 g d'une huile cristallisant instantanément sous courant d'eau froide. Par recristallisation dans l'alcool absolu, 2,93 g d'hydroxy-2 méthyl-4 benzaldéhyde sont isolés sous forme de cristaux faiblement colorés.



F = 59-60°C ; littérature : F = 59-59,8°C<sup>(246)</sup> ; F = 60-61°C<sup>(247)</sup> ; F = 60-61°C<sup>(249)</sup> ; F = 59-60°C<sup>(252)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1652 (C=O de type aldéhyde salicylique) ; 1627.



(159)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  , ppm ; 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4) ; 6,82 (m, 2H, H-3 et H-5) ; 7,43 (m, 1H, H-6) ; 9,83 (s, 1H, CHO) ; 11,05 (s, 1H, OH-2) ; en accord avec la littérature<sup>(252,271)</sup>.

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  , ppm ; 22,2 (CH<sub>3</sub>-4) ; 117,7 (CH-3) ; 118,7 (C-1) ; 121,1 (CH-5) ; 133,5 (CH-6) ; 148,8 (C-4) ; 161,7 (C-2) ; 195,7 (CHO).

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 136 (67,2 %), M<sup>+</sup>+1 = 137 (5,7 %), M<sup>+</sup>-1 = 135 (100 %), M<sup>+</sup>-CHO = 107 (21,8 %), 90 (10,3 %), 79 (16,1 %), 78 (10,3 %), 77 (40,2 %), 63 (12,6 %), 53 (20,7 %), 52 (11,5 %), 51 (25,3 %), 50 (12,6 %).

NITRO-4 METHANESULFONYLOXY-3 TOLUENE OU ESTER DE L'ACIDE METHANESULFONIQUE ET DU METHYL-5 NITRO-2 PHENOL 170 :

Nous avons appliqué le procédé connu<sup>(255)</sup> et modifié par nos soins à la synthèse de cet ester particulier.

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à eau avec thermomètre intérieur plongeant et d'un agitateur mécanique, on introduit 100 g (0,653 mol) de nitro-2 méthyl-5 phénol commercial puis 200 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. A la solution obtenue et refroidie par un bain d'eau glacée, on ajoute goutte à goutte 120 g (81 cm<sup>3</sup>, 1,05 mol) de chlorure de méthanesulfonyle de façon à maintenir la

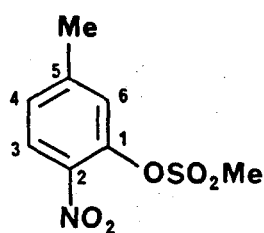
température du mélange réactionnel inférieure à 25°C (addition en 3 h 30 mn). On abandonne alors à température ambiante le mélange réactionnel pendant une nuit.

La solution fortement colorée ainsi obtenue est refroidie à 0°C ; 100 cm<sup>3</sup> de méthanol puis 400 cm<sup>3</sup> d'eau sont alors ajoutés goutte à goutte de manière à maintenir la température du mélange réactionnel inférieure à 15°C.

L'huile obtenue, ne cristallisant pas alors que le brevet l'indique, est purifiée de la manière suivante : le produit huileux est extrait à l'éther (600 cm<sup>3</sup>), la phase organique résultante est lavée soigneusement par 3 x 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (élimination de la pyridine) puis par 2 x 50 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude à 5 % (élimination du phénol de départ éventuellement présent) et enfin par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>), filtration et évaporation sous pression réduite de la phase étherée, on obtient 150,7 g (rendement quantitatif) d'une huile cristallisant progressivement à température ambiante et correspondant au produit attendu.

F = 45-45,5°C ; littérature : F = 44,5-46,6°C<sup>(255)</sup>.

Spectre IR pastille (KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1600 (cycle aromatique) ; 1520 (cycle aromatique et N = O asymétrique) ; 1350 (N = O symétrique et S = 0 asymétrique) ; 1185 (S = 0 symétrique) ; 840 (C-N).



(170)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5) ; 3,35 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 7,33 (d, 1H, J=7Hz) : 8,01 (d, 1H, J=7Hz), H-3 et H-4 ; 7,39 (s, 1H, H-6).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 21,4 ( $\text{CH}_3$ -5) ; 38,9 ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) ; 125,6 : 126,1 : 128,4 ( $\text{CH}$ -3 :  $\text{CH}$ -4 :  $\text{CH}$ -6) ; 139,9 : 141,0 : 146,8 ( $\text{C}$ -1 :  $\text{C}$ -2 :  $\text{C}$ -5).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 231 (74,3 %),  $\text{M}^+ + 1$  = 232 (6,9 %), 154 (9,5 %), 153 (100 %), 136 (39,0 %), 123 (30,8 %), 120 (16,7 %), 105 (12,0 %), 95 (14,4 %), 94 (13,8 %), 91 (15,4 %), 79 (61,4 %), 78 (40,7 %), 77 (50,0 %), 66 (39,8 %), 65 (67,9 %), 64 (10,7 %), 63 (19,4 %).

AMINO-4 METHANESULFONYLOXY-3 TOLUENE OU ESTER DE L'ACIDE METHANESULFONIQUE ET DE L'AMINO-2 METHYL-5 PHENOL 171 :

Nous avons modifié le procédé décrit<sup>(255)</sup> pour la réduction du dérivé nitré correspondant.

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à eau, on introduit successivement 156 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 163 cm<sup>3</sup> d'alcool isopropylique, 10,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, 50,2 g (0,217 mol) du dérivé nitré 170 précédent et 38,2 g de limaille de fer. Le mélange ainsi obtenu est correctement agité et porté à doux reflux à l'aide d'un chauffe-ballon électrique durant 8 heures.

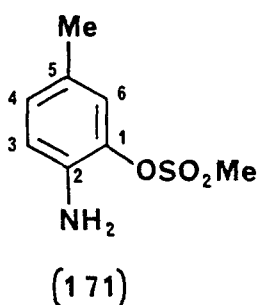
Le mélange est filtré à chaud, le précipité solide est lavé par 40 cm<sup>3</sup> d'isopropanol bouillant. Le filtrat cristallise rapidement à température ambiante ; il est refroidi 1 heure à 0°C avant d'être filtré. La masse cristalline obtenue, analysée par RMN du proton, s'avère être le dérivé aminé 171 attendu mais souillé par environ 10 % du réactif nitré initial 170 ; le produit brut est donc purifié de la manière décrite ci-après.

Le mélange composé des dérivés aminé et nitré est traité par 300 cm<sup>3</sup> d'éther puis extrait par 300 cm<sup>3</sup> d'une solution normale d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est décantée, filtrée, puis ajoutée, goutte à goutte, à 315 cm<sup>3</sup> de soude normale refroidie par un bain d'eau glacée. Le solide précipité est filtré sur verre fritté, lavé à l'eau, essoré puis recristallisé dans 80 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu.

On obtient de cette façon 29,0 g d'un solide peu coloré et parfaitement cristallisé correspondant au composé attendu (rendement de 66,5 %).

F = 99 - 100°C ; littérature : F = 95,5-99°C<sup>(255)</sup>.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3460 (N-H asymétrique) ; 3375 (N-H symétrique) ; 1635 et 1520 (cycle aromatique) ; 1355 (S = O asymétrique) ; 1180 (S = O symétrique).



Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -5) ; 3,18 (s, 3H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) ; 3,72 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 6,92 (m, 3H,  $\text{H}$ -3,  $\text{H}$ -4 et  $\text{H}$ -6).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 20,3 ( $\text{CH}_3$ -5) ; 37,6 ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) ; 117,4 : 123,3 : 128,7 ( $\text{CH}$ -3 :  $\text{CH}$ -4 :  $\text{CH}$ -6) ; 128,5 : 136,6 : 136,8 ( $\text{C}$ -1 :  $\text{C}$ -2 :  $\text{C}$ -5).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 201 (18,3 %), 123 (9,0 %), 122 (75,1 %), 94 (100 %), 93 (13,2 %), 77 (19,3 %), 66 (8,7 %), 65 (7,1 %).

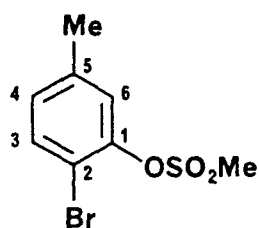
BROMO-4 METHANESULFONYLOXY-3 TOLUENE OU ESTER DE L'ACIDE METHANESULFONIQUE ET DU BROMO-2 METHYL-5 PHENOL 172 :

Dans un réacteur de 4 litres muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à eau et d'un thermomètre plongeant, on introduit 100,5 g (0,5 mol) d'amine aromatique 171 précédente puis 1580  $\text{cm}^3$  d'acide acétique cristallisable. On ajoute alors, goutte à goutte, une solution de 38 g de nitrite de sodium (0,55 mol) dans 265  $\text{cm}^3$  d'acide sulfurique concentré, tout en refroidissant extérieurement par un bain d'eau

auquel on ajoute progressivement de la glace de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 25°C.

La solution du sel de diazonium ainsi préparée est transvasée dans l'ampoule à brome puis ajoutée goutte à goutte à une solution de bromure cuivreux CuBr (143,5 g, 1 mol, 2 équiv.) dans 665 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique concentré (48 %). Pendant l'addition (1 heure et demie), le mélange réactionnel est refroidi par un bain d'eau froide. Le milieu résultant est abandonné à température ambiante durant une nuit puis est versé sur 2700 g de glace pilée. Le dérivé halogéné aromatique est extrait au chloroforme (3x250 cm<sup>3</sup>) ; la phase organique résultante est ensuite soigneusement lavée par 3 x 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de sulfite de sodium à 5 % puis par 4 x 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de bicarbonate de sodium à 5 % et enfin par 2 x 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite ; on obtient 132,5 g (rendement quantitatif) d'une huile faiblement colorée s'avérant être le dérivé halogéné 172 attendu.

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1480 (cycle benzénique) ; 1365 (S = 0 asymétrique) ; 1185 (S = 0 asymétrique).



(172)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5) ; 3,28 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 6,98 (d élargi, 1H, H-4, J<sub>4,3</sub>=8Hz) ; 7,28 (s élargi, 1H, H-6) ; 7,50 (d, 1H, H-3, J<sub>3,4</sub>=8Hz).

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 20,9 (CH<sub>3</sub>-5) ; 38,8 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 112,1 (C-2) ; 124,8 : 129,3 : 133,4 (CH-3 : CH-4 : CH-6) ; 139,6 : 146,2 (C-5 : C-1).

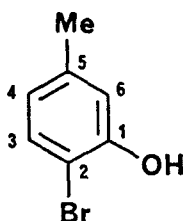
BROMO-2 METHYL-5 PHENOL 168 :

Dans un ballon de 2 litres on introduit successivement 1100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 120 g de soude en pastilles (3 mol) puis 132,5 g (0,5 mol) d'ester 172 précédent. Le mélange hétérogène est porté à léger reflux pendant 3 heures et demie à l'aide d'un bain d'huile (115°C). La solution homogène obtenue est refroidie à 0°C par un bain d'eau glacée puis acidifiée par addition goutte à goutte d'acide chlorhydrique concentré (210 cm<sup>3</sup> sont nécessaires pour abaisser à 4 le pH du milieu). L'huile obtenue est extraite à l'éther (4 x 100 cm<sup>3</sup>) ; la phase étherée est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Par distillation sous pression réduite du résidu (92 g), on obtient 83,7 g (rendement de 90 %) de bromo-2 méthyl-5 phénol 168 se présentant sous forme d'un liquide très faiblement coloré cristallisant dans le ballon receveur.

Eb = 91-95°C/16 mmHg ; littérature : Eb = 216-218°C<sup>(256)</sup> ; Eb = 81-82°C/4 mmHg<sup>(257)</sup> ; Eb = 206-208°C/731 mmHg<sup>(258)</sup> .

F = 36°C ; littérature : F = 36,5-38,5°C<sup>(255)</sup> .

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 3500 (O-H phénol) ; 1605, 1580 et 1480 (cycle aromatique).



(168)

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5) ; 5,45 (s, 1H, OH) ; 6,48 (d élargi, 1H, H-4, J<sub>4,3</sub> = 8Hz) ; 6,83 (s élargi, 1H, H-6) ; 7,30 (d, 1H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 8Hz).

Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ , ppm ; 20,9 (CH<sub>3</sub>-5) ; 106,9 (C-2) ; 116,7 (CH-6) ; 122,7 (CH-4) ; 131,5 (CH-3) ; 139,5 (C-5) ; 151,9 (C-1).

Spectre de Masse :  $M^+$  = 188 (100 %) et 186 (99,0 %), 189 (8,3 %), 187 (32,3 %), 185 (26 %), 108 (10,4 %), 107 (97,9 %), 79 (20,8 %), 78 (35,4 %), 77 (74,0 %), 63 (20,8 %).

CHLORO-3    HYDROXY-2    METHYL-6    BENZALDEHYDE    OU    CHLORO-3    METHYL-6  
SALICYLALDEHYDE 166 :

Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à eau avec thermomètre intérieur plongeant et d'un agitateur mécanique, on introduit successivement 280 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 225 g (5,6 mol) de soude en pastilles puis 100 g de chloro-3 méthyl-5 phénol commercial (0,701 mol). On laisse refroidir lentement la solution de phénate résultante ; dès que la température atteint 75°C, on ajoute goutte à goutte 113 cm<sup>3</sup> (167,5 g ; 1,4 mol) de chloroforme distillé. Une addition lente de CHCl<sub>3</sub> (3 heures) et un léger chauffage extérieur à l'aide d'un bain d'eau chaude (75°C) sont nécessaires pour éviter respectivement un reflux trop violent du réactif halogéné et (ou) une prise en masse du mélange réactionnel. Ce dernier est ensuite porté à reflux pendant 4 heures à l'aide d'un bain-marie puis abandonné à température ambiante durant une nuit.

Après addition rapide de 400 cm<sup>3</sup> d'eau suivie d'addition lente de 50 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, le milieu réactionnel est soumis à un entraînement par la vapeur d'eau. Le distillat (4 000 cm<sup>3</sup>) est soigneusement extrait à l'éther ; la phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée sur büchner. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 62,6 g d'un liquide partiellement cristallisé. L'analyse du distillat par chromatographie en phase vapeur (colonne Carbowax 20M, 200°C) montre qu'il s'agit d'un mélange de crésol initial (40 %) et de l'hydroxyaldéhyde attendu (60 %). Le produit brut, en solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique, est donc traité par un mélange de 60 g de métabisulfite de sodium, 120 cm<sup>3</sup> d'eau et 90 cm<sup>3</sup> d'alcool. Le solide précipité est abandonné à température ambiante pendant une nuit puis filtré sur verre fritté et lavé soigneusement par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther.

Le filtrat est extrait à l'éther ; la phase étherée est lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée puis évaporée sous pression

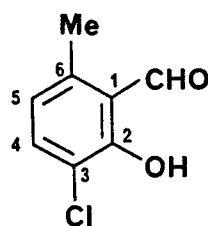
réduite. On récupère ainsi 18,5 g de chloro-3 méthyl-5 phénol n'ayant pas réagi (récupération de 18,5 %).

La combinaison bisulfite solide est décomposée lentement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (50 g  $\text{NaHCO}_3$ , 500  $\text{cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$ ). L'aldéhyde libéré est extrait à l'éther ; la phase organique est ensuite lavée par 100  $\text{cm}^3$  d'eau distillée, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le solide brut ainsi obtenu (30,0 g) est recristallisé dans l'alcool absolu : 20,2 g de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 166 sont de cette façon isolés sous forme de cristaux jaunes (rendement de 17 % ou de 21 % si l'on tient compte du crésol de départ récupéré).

F = 56°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1645 (C=O de type aldéhyde salicylique).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ , 45  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1650 (C=O).



(166)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6) ; 6,68 (d élargi, 1H,  $\text{H}$ -5,  $J_{5,4}=8\text{Hz}$ ) ; 7,45 (d, 1H,  $\text{H}$ -4,  $J_{4,5}=8\text{Hz}$ ) ; 10,28 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 12,39 (s, 1H,  $\text{OH}$ ).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 17,7 ( $\text{CH}_3$ -6) ; 119,0 : 119,9 ( $\text{C}$ -1 :  $\text{C}$ -3) ; 122,1 ( $\text{CH}$ -5) ; 136,9 ( $\text{CH}$ -4) ; 141,0 ( $\text{C}$ -6) ; 158,4 ( $\text{C}$ -2) ; 195,2 ( $\text{CHO}$ -1).

Spectre de Masse :  $M^+$  = 172 (23,4 %) et 170 (80,6 %), 171 (34,3 %), 169 (89,7 %), 124 (29,0 %), 107 (17,3 %), 105 (15,6 %), 89 (32,7 %), 79 (11,2 %), 78 (15,9 %), 77 (100 %), 75 (11,2 %), 74 (14,7 %), 73 (13,3 %), 63 (14,5 %).



Analyse :  $C_8H_7ClO_2$

Calc. % : C 56,32 ; H 4,14

Tr. % : C 56,22 ; H 4,05.

BROMO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE 165 :

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à eau avec thermomètre intérieur plongeant et d'un agitateur mécanique, on introduit successivement 170 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 135 g (3,38 mol) de soude en pastilles puis 79 g (0,422 mol) de bromo-2 méthyl-5 phénol 168 cristallisé. On laisse refroidir lentement la solution de phénate résultante ; dès que la température atteint 80°C, on ajoute goutte à goutte 68 cm<sup>3</sup> (102 g ; 0,844 mol) de chloroforme distillé. Une addition très lente du dérivé halogéné (de 5 à 6 heures) et un léger chauffage extérieur à l'aide d'un bain d'eau chaude (80°C) s'avèrent être nécessaires dans la mesure où l'on observe respectivement dans les cas contraires un trop violent reflux de  $CHCl_3$  ou une prise en masse du mélange réactionnel survenant lorsque la température de celui-ci est inférieure à 70°C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 3 heures à l'aide d'un bain-marie puis abandonné à température ambiante durant une nuit.

Après addition rapide de 250 cm<sup>3</sup> d'eau suivie d'addition lente de 25 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, le mélange réactionnel est soumis à un entraînement par la vapeur d'eau. Le distillat est progressivement récupéré par fractions de 500 cm<sup>3</sup>. Chacune des 8 fractions ainsi obtenues est soigneusement extraite à l'éther et chacune des phases organiques résultantes est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide.

Les deux premières fractions (masse totale de 22,8 g) correspondent à un produit huileux cristallisant très partiellement et dont l'analyse RMN permet l'identification aisée : il s'agit du phénol initial n'ayant pas réagi, souillé par moins de 10 % d'aldéhyde attendu. L'o-hydroxy-aldéhyde est extrait sous forme de combinaison bisulfite ; à cet effet, le mélange précédent est traité durant 24 heures par une solution hydroalcoolique (40 cm<sup>3</sup> d'eau + 30 cm<sup>3</sup> d'alcool) de métabisulfite de sodium ( $Na_2S_2O_5$ , 20 g). Le

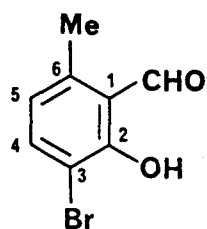
solide obtenu est filtré sur verre fritté et lavé correctement à l'éther. Le filtrat est extrait à l'éther éthylique, la phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée puis évaporée sous vide : on récupère, de cette façon, 17,8 g de bromo-crésol n'ayant pas réagi. Le solide précédent (combinaison bisulfite) est par ailleurs décomposé, en ampoule à décanter, par un mélange composé de  $200 \text{ cm}^3$  d'éther,  $200 \text{ cm}^3$  d'eau et 15 g de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée puis évaporée sous pression réduite : 1,9 g de cristaux jaunâtres sont obtenus et ultérieurement traités (voir ci-après).

Les fractions suivantes (masse totale de 15,9 g) donnent lieu à un solide cristallisé que l'on joint au produit précédemment isolé (1,9 g). Par recristallisation dans l'alcool absolu, 10,75 g de bromo-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 165 sont obtenus sous forme de cristaux jaunes parfaitement cristallisés (rendement de 12 % ou de 15 % si l'on tient compte du phénol récupéré).

F = 63,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1645 (C=O de type aldéhyde salicylique).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ , 45mg/ $\text{cm}^3$ ) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1650 (C=O).



(165)

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,58 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ -7) ; 6,64 (d élargi, 1H,  $\text{H}$ -5,  $J_{5,4}=8\text{Hz}$ ) ; 7,61 (d, 1H,  $\text{H}$ -4,  $J_{4,5}=8\text{Hz}$ ) ; 10,25 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 12,51 (s, 1H,  $\text{OH}$ -2).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 17,8 ( $\text{CH}_3$ -6) ; 109,0 ( $\text{C}$ -3) ; 119,2 ( $\text{C}$ -1) ; 122,8 ( $\text{CH}$ -5) ; 140,2 ( $\text{CH}$ -4) ; 141,6 ( $\text{C}$ -6) ; 159,5 ( $\text{C}$ -2) ; 194,9 ( $\text{CHO}$ -1).

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 216 (82,5 %) et 214 (100 %), 217 (8 %), 215 (87,5), 213 (77,3 %), 212 (18,2 %) ; 170 (12,7 %), 168 (12,0 %), 89 (12,5 %), 78 (31,2 %), 77 (41,9 %), 63 (17,2 %).

Analyse :  $C_8H_7BrO_2$

Calc. % : C 44,68 ; H 3,28

Tr. % : C 44,66 ; H 3,46.

METHYL-7 MORPHOLINO-11a 5H-OCTAHYDRO-1,2,3,5a,6,11a,12,12a BENZO(1)PYRANNO  
(3,2-f)INDOLIZINE OL-6 175 :

A une solution tiède de 11,00 g ( $5,28 \cdot 10^{-2}$  mol) d'énamine régioisomère 149, dérivée de la morpholine et de l'indolizidinone-7, dans 75 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole anhydre (fraction 35-50°C), on ajoute en une seule fois 7,19 g ( $5,28 \cdot 10^{-2}$  mol) d'hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 158 aisément solubilisé dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole chaud. La solution se trouble immédiatement ; le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante sous azote sec pendant 3 jours. Le solide cristallisé alors obtenu est soigneusement filtré sur verre fritté, lavé par 3 x 20 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole puis essoré. Le solvant résiduel est éliminé sous pression réduite dans un dessiccateur en présence de  $P_2O_5$ . On obtient ainsi 14,59 g (rendement de 80 %) de l'adduit 175 attendu.

F = 107-115°C (décomposition).

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 3000-3300 (O-H) ; 2960-2830 (C-H) ; 1602, 1588 (cycle benzénique).

Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C : discutés en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 344 ; 208 (23 %), 207 (46 %), 136 (57 %), 135 (58 %), 122 (100 %), 121 (15 %), 120 (32 %), 108 (38 %), 107 (16 %), 96 (16 %), 94 (18 %), 90 (26 %), 89 (15 %), 79 (26 %), 77 (37 %).

Analyse :  $C_{20}H_{28}N_2O_3$

Calc. % : C 69,74 ; H 8,19 ; N 8,13

Tr. % : C 69,46 ; H 8,17 ; N 8,19.

CHLORO-10 METHYL-7 MORPHOLINO-11a 5H-OCTAHYDRO-1,2,3,5a,6,11a,12,12a BENZO  
(1) PYRANNO(3,2-f) INDOLIZINE OL-6 176 :

De la même façon que précédemment, la condensation de 10,25 g ( $4,92 \cdot 10^{-2}$  mol) d'énamine 149, en solution dans  $75 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole anhydre, avec 8,40 g ( $4,92 \cdot 10^{-2}$  mol) de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 166, solubilisé dans  $125 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole chaud, fournit 16,79 g (rendement de 90 %) de l'adduit 176 sous forme d'un solide blanchâtre cristallisé.

F = 104-107°C (décomposition).

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3100-3400 (O-H) ; 2960, 2840 (C-H) ; 1575 (cycle benzénique).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : discutés en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^+$  = 378,5 ; 208 (28 %), 207 (59 %), 171 (18 %), 170 (37 %), 169 (42 %), 124 (28 %), 122 (100 %), 120 (31 %), 108 (34 %), 96 (20 %), 94 (17 %), 77 (42 %).

Analyse :  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$

Calc. % : C 63,40 ; H 7,18 ; N 7,39

Tr. % : C 63,17 ; H 7,15 ; N 7,22.

BROMO-10 METHYL-7 MORPHOLINO-11a 5H-OCTAHYDRO-1,2,3,5a,6,11a,12,12a BENZO(1)  
PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE OL-6 177 :

Selon le mode opératoire précédemment utilisé à la préparation de 175, l'addition de 7,07 g ( $3,29 \cdot 10^{-2}$  mol) de bromo-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 165 dissous dans  $120 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole à une solution de 6,84 g ( $3,29 \cdot 10^{-2}$  mol) d'énamine 149 dans  $50 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole conduit à 12,67 g (rendement de 91 %) d'adduit 177 se présentant sous forme d'un solide blanchâtre.

F = 104-106°C (décomposition).

Spectre IR (pastille de KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3400 (large, O-H) ; 2950, 2840 (C-H) ; 1570 (cycle benzénique).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : discutés en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 423 ; 216 (61 %), 215 (48 %), 214 (65 %), 213 (48 %), 208 (27 %), 207 (81 %), 122 (100 %), 120 (30 %), 108 (24 %), 94 (16 %), 89 (16 %), 81 (15 %), 78 (37 %), 77 (58 %), 74 (16 %).

Analyse :  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$

Calc. % : C 56,74 ; H 6,43 ; N 6,62

Tr. % : C 56,76 ; H 6,51 ; N 6,47.

MORPHOLINO-11a 5H-OCTAHYDRO-1,2,3,5a,6,11a,12,12a BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)  
INDOLIZINE OL-6 178 :

Selon le mode opératoire précédemment utilisé à la préparation de 175, l'addition de 9,75 g ( $7,98 \cdot 10^{-2}$  mol) de salicyaldéhyde fraîchement distillé en solution dans  $25 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole anhydre à 16,63 g ( $7,98 \cdot 10^{-2}$  mol) d'énamine 149 dissoute dans  $50 \text{ cm}^3$  d'éther de pétrole chaud fournit 21,81 g (rendement de 82,5 %) d'adduit 178 se présentant sous forme d'un solide poudreux rosâtre.

F = 105-116°C (décomposition).

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3400 (O-H) ; 2965, 2845 (C-H) ; 1610, 1590 (cycle benzénique).

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : discutés en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 330 ; 208 (14 %), 207 (28 %), 122 (100 %), 121 (46 %), 120 (20 %), 108 (19 %), 94 (10 %), 93 (15 %), 76 (11 %).

Analyse :  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

Calc. % : C 69,06 ; H 7,93 ; N 8,48

Tr. % : C 69,07 ; H 7,96 ; N 8,43.

METHYL-7 6H-HEXAHYDRO-1,2,3,5,12,12a BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE ONE-6

180 :

Dans un réacteur de 1 litre muni d'un agitateur mécanique, on introduit une solution de 31,45 g (0,122 mol) de  $\text{CrO}_3$ ,  $(\text{pyridine})_2$  dans 475  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ . On ajoute alors en une seule fois 7,00 g ( $2,03 \cdot 10^{-2}$  mol) d'adduit 175 dissous, juste avant utilisation, dans 40  $\text{cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre. La réaction d'oxydation est instantanée, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. La phase organique est décantée, les sels minéraux précipités sont lavés soigneusement au chlorure de méthylène ( $3 \times 50 \text{ cm}^3$ ). La phase organique est lavée par  $2 \times 100 \text{ cm}^3$  de soude N puis par  $100 \text{ cm}^3$  d'eau distillée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée sur célite puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut ainsi obtenu est dissous dans 80  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre puis purifié par élution rapide sur colonne d'alumine basique (20 g) ; la colonne est rincée par 20  $\text{cm}^3$  de benzène. Après évaporation sous vide du solvant, le solide coloré obtenu est recristallisé dans l'acétone sèche. On obtient ainsi 1,62 g (31 %) de cétone attendue se présentant sous forme de petits cristaux colorés.

F = 138,5-139°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2960, 2920, 2790, 1648, 1630, 1608, 1570, 1472, 1430.

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 255 (100 %), 256 (17,7 %), 254 (71,8 %), 212 (25,4 %), 186 (29,7 %), 78 (18,1 %), 77 (20,9 %), 70 (54,1 %), 69 (19,5 %), 68 (19,6 %), 65 (15,8 %).

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Calc. % : C 75,27 ; H 6,71 ; N 5,49

Tr. % : C 75,31 ; H 6,76 ; N 5,48.

CHLORO-10 METHYL-7 6H-HEXAHYDRO-1,2,3,5,12,12a BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)  
INDOLIZINE ONE-6 181 :

De la même façon que précédemment, l'oxydation de 26,23 g ( $6,92 \cdot 10^{-2}$  mol) d'adduit 176 en solution dans  $300 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène par 107,1 g (0,415 mol) du complexe  $\text{CrO}_3$ , (pyridine)<sub>2</sub> dissous dans  $1620 \text{ cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit, après recristallisation dans l'alcool absolu, 5,64 g (rendement de 28 %) du composé carbonylé attendu se présentant sous forme de cristaux faiblement colorés.

F = 146,5-147°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2790, 1648, 1623, 1590, 1556, 1472, 1422.

Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+}$  = 291 (32,3 %) et 289 (100 %), 292 (5,0 %), 290 (34,9 %), 288 (61,8 %), 246 (18,4 %), 222 (16,4 %), 220 (35,5 %), 168 (15,8 %), 77 (23,0 %), 70 (75,7 %), 68 (26,8 %).

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$

Calc. % : C 66,33 ; H 5,56 ; N 4,83

Tr. % : C 66,10 ; H 5,58 ; N 4,72.

BROMO-10 METHYL-7 6H-HEXAHYDRO-1,2,3,5,12,12a BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)  
INDOLIZINE ONE-6 182 :

Selon le mode opératoire précédemment utilisé à la préparation de 180, l'addition rapide de 10,58 g ( $2,50 \cdot 10^{-2}$  mol) d'adduit 177 en solution dans  $100 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène anhydre à une solution de 38,7 g (0,15 mol) de  $\text{CrO}_3$ , (pyridine)<sub>2</sub> dans  $585 \text{ cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  conduit, après recristallisation dans l'alcool absolu, à 2,27 g (rendement de 27 %) du composé 182 attendu se présentant sous forme de petits cristaux faiblement colorés.

F = 146-146,5°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2960, 2785, 1650, 1622, 1590, 1552, 1470, 1423.

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 335 (66,4 %) et 333 (68,7 %), 336 (10,4 %), 334 (53,9 %), 332 (43,6 %), 266 (25,8 %), 264 (23,3 %), 83 (15,0 %), 77 (30,5 %), 70 (100 %), 68 (55,9 %).

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$

Calc. % : C 57,50 ; H 4,83 ; N 4,19

Tr. % : C 57,64 ; H 4,91 ; N 4,07.



6H-HEXAHYDRO-1,2,3,5,12,12a BENZO(1)PYRANNO(3,2-f)INDOLIZINE ONE-6 183 :

Selon le mode opératoire précédemment utilisé à la préparation de 180, l'addition rapide de l'adduit 178 (20,03 g,  $6,06 \cdot 10^{-2}$  mol) dissous dans  $300 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène anhydre à une solution de 93,9 g (0,364 mol) de  $\text{CrO}_3$ ,  $(\text{pyridine})_2$  dans  $1400 \text{ cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec conduit, après recristallisation dans l'alcool absolu, à 2,62 g (rendement de 18 %) du composé carbonylé attendu se présentant sous forme de petits cristaux colorés.

F = 127°C.

Spectre IR (pastille de KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 2785, 1636, 1610, 1570, 1467, 1430, 1410.

Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot}$  = 241 (100 %), 242 (15,1 %), 240 (80,3 %), 198 (25,9 %), 173 (15,1 %), 172 (23,9 %), 121 (16,1 %), 120 (25,3 %), 92 (22,2 %), 70 (27,1 %), 69 (20,9 %), 68 (25,8 %), 65 (24,8 %).



Analyse :  $C_{15}H_{15}NO_2$

Calc. % : C 74,67, H 6,27, N 5,81

Tr. % : C 74,05, H 6,08, N 5,80.

# CONCLUSION

=====

Au cours du présent travail nous avons réalisé la synthèse de divers hétérocycles condensés comportant le motif C<sub>5</sub>O (3,2-c) C<sub>5</sub>N et établi leur structure notamment au moyen d'une étude approfondie en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Les diverses synthèses réalisées mettent en jeu la réactivité d'énamines dérivées d'hétérocycles azotés qui ont été condensées sur des esters éthyléniques conjugués, des β-cétoesters ou des aldéhydes salicyliques de manière à créer le cycle oxygéné.

C'est ainsi que la condensation de la morpholino-énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 avec l'acrylate d'éthyle suivie de réduction nous a conduit à un hémicétal bicyclique qui par deshydratation et aromatisation fournit l'aza-6 chromanne. Il s'agit là d'une synthèse vraiment préparative de cet hétérocycle non décrit antérieurement et à partir duquel nous proposons une nouvelle voie d'accès à l'hétérocycle fondamental : 2H-pyranno (3,2-c)pyridine. Celle-ci consiste en l'oxydation chromique en aza-6 chromanone, laquelle est ensuite réduite en alcool que l'on acétyle en vue d'effectuer la pyrolyse de l'acétate résultant.

La condensation de cette même morpholino-énamine avec l'aldéhyde salicylique suivie d'une oxydation chromique et d'aromatisation nous a permis de préparer en 3 étapes l'aza-2 xanthone. Nous avons amélioré cette préparation en condensant l'énamine précédente sur la carbéthoxy-2 cyclohexanone et en aromatisant le dérivé résultant. Cette dernière méthode généralisée à d'autres β-cétoesters nous a également permis de préparer des aza-6 chromones dont l'aza-6 flavone. Par réduction de l'aza-2 xanthone nous avons pu accéder à un nouvel hétérocycle fondamental : l'aza-2 xanthène.

Après avoir établi que l'action de la morpholine sur l'indolizidinone-7 conduit de façon régiosélective à l'énamine Δ-6 que nous avons pu isoler à l'état pur et identifier par analyse détaillée en RMN, nous avons utilisé cette énamine à la préparation de dérivés de la 2H-pyranno (3,2-f)indolizine et de la 6H-benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine. C'est ainsi

que la condensation de cette énamine avec l'acrylate d'éthyle suivie de réduction et de cyclodeshydratation nous a fourni la 2H-octahydro-3,4,5,7,8,9,9a,10 pyranno(3,2-f)indolizine, représentant le plus proche de la structure fondamentale 2H-pyranno(3,2-f)indolizine non décrite à ce jour. Quant à la condensation de cette même énamine avec l'aldéhyde salicylique ainsi qu'avec son dérivé ortho méthylé (éventuellement halogéné en -3), elle nous a conduit à une série originale de dérivés tétracycliques, celle des benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizines dont aucun représentant n'était jusqu'alors connu. Parmi ceux-ci la 6H-hexahydro-1,2,3,5,12,12a benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine one-6 est le dérivé le plus proche de l'hétérocycle fondamental tandis que l'homologue méthylé en -7 présente un squelette se distinguant de celui des alcaloïdes du type Eléocarpine par l'annellation linéaire et non angulaire de son cycle pyrrolique.

# BIBLIOGRAPHIE



1. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et J.A. WUNDERLICH,  
Chem. Commun., 1968, (6), 290-1.
2. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et R.I. WILLING,  
Austral. J. Chem., 1969, 22(4), 775-92.
3. J.A. WUNDERLICH,  
Acta Crystallogr. (B), 1969, 25, 1436-43.
4. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON et A.A. SIOUMIS,  
Chem. Commun., 1968, (21), 1324-5.
5. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON et A.A. SIOUMIS,  
Austral. J. Chem., 1969, 22(4), 793-800.
6. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS, H. SUARES et R.I. WILLING,  
J. Chem. Soc.(D), 1970, (13), 804-5.
7. S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS, H. SUARES et R.I. WILLING,  
Austral. J. Chem., 1971, 24(8), 1679-94.
8. N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON,  
J. Chem. Soc. (D), 1971, (9), 460-1.
9. N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON,  
Austral. J. Chem., 1972, 25(4), 817-35.
10. S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON,  
Alkaloids (New York), 1973, 14, 325-46.
11. J.E. SAXTON,  
Alkaloids (Londres), 1971, 1, 76-85 ; 1972, 2, 69-78 ; 1973, 3, 91-4.
12. J.A. LAMBERTON,  
Alkaloids (Londres), 1976, 6, 86-9 ; 1978, 8, 62-5 ; 1979, 9, 67-8 ;  
1980, 10, 63-5 ; 1981, 11, 59-62.
13. R.B. HERBERT,  
Alkaloids : Chem. Biol. Perspect., 1985, 3, 241-73.
14. K. HOSTETTMANN, M.J. PETTEI, I. KUBO et K. NAKANISHI,  
Helv. Chim. Acta, 1977, 60(2), 670-2.
15. F.Y. CHOU, K. HOSTETTMANN, I. KUBO, K. NAKANISHI et M. TANIGUCHI,  
Heterocycles, 1977, 7(2), 969-77.
16. J.-P. VIGNERON,  
Actualité Chim., 1981, (5), 15-9.
17. C. VOS,  
Tetrahedron Letters, 1973, (52), 5173-6.

18. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL,  
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85(2), 207-22.
19. I. FLEMING et M.H. KARGER,  
J. Chem. Soc.(C), 1967, (3), 226-35.
20. I. FLEMING et J. HARLEY-MASON,  
J. Chem. Soc., 1964, 2165-74.
21. A. VENOT et G. ADRIAN,  
Tetrahedron Letters, 1972, (46), 4663-6.
22. G. OPITZ et I. LOSCHMANN,  
Angew. Chem., 1960, 72(15), 523.
23. G. OPITZ et H. HOLTSMANN,  
Liebigs Annalen Chem., 1965, 684, 79-91.
24. F.P. COLONNA, S. FATUTTA, A. RISALITI et C. RUSSO,  
J. Chem. Soc.(C), 1970, (17), 2377-82.
25. G. DESIMONI et G. TACCONI,  
Chem. Rev., 1975, 75(6), 651-92 (664-7).
26. Gy. OSZBACH, D. SZABO et M.E. VITAI,  
Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1977, 95(2-3), 273-83.
27. Gy. OSZBACH, D. SZABO, G. ARGAY, A. KALMAN et A. NESZMELYI,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1983, (4), 447-51.
28. S. CARLSSON et S.-O. LAWESSON,  
Tetrahedron, 1980, 36(24), 3585-9.
29. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr.,  
J. Org. Chem., 1965, 30(9), 3240-2.
30. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr.,  
Tetrahedron Letters, 1965, (35), 3103-6.
31. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr.,  
J. Heterocyclic Chem., 1970, 7(6), 1311-9.
32. M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL Jr.,  
Brevet : U.S. 3 518 273 (1970) ;  
Chem. Abstr., 1970, 73, 66553w.
33. WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL Co.,  
Brevet : Brit. 1 135 896 (1968) ;  
Chem. Abstr., 1969, 70, 57800k.
34. K. THOMAE,  
Brevet : Brit. 1 178 360 (1970) ;  
Chem. Abstr., 1970, 72, 90430d.

35. D. BLONDEAU et H. SLIWA,  
Compt. Rend., Ser. C, 1975, 281(22), 947-9.
36. D. BLONDEAU et H. SLIWA,  
J. Chem. Research (S), 1979, (1), 2-3 ;  
J. Chem. Research (M), 1979, 117-45.
37. R.R. SCHMIDT et I. NEUMANN,  
Synthesis, 1972, (5), 265-6.
38. S. KLUTCHKO, A.C. SONNTAG, M. VON STRANDTMANN et J. SHAVEL Jr.,  
J. Org. Chem., 1973, 38(17), 3049-51.
39. G.V. BOYD et D. HEWSON,  
Chem. Commun., 1965, (21), 536.
40. G.V. BOYD, D. HEWSON et R.A. NEWBERRY,  
J. Chem. Soc.(C), 1969, (6), 935-7.
41. K. ONOGI, H. KUNIEDA, K. KAWAMURA, M. SHIRATSUCHI, M. NAGAKUKA et  
N. MACHIDA,  
Brevet : U.S. 4 290 954 (1981) ;  
Chem. Abstr., 1982, 96, 52179s.
42. T. WATANABE, S. KATAYAMA, Y. NAKASHITA et M. YAMAUCHI,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1978, (7), 726-8.
43. P.W. HICKMOTT,  
Tetrahedron, 1982, 38(23), 3363-3446 (3401-7).
44. G. FODOR et C.-P. HSIUNG,  
Liebigs Annalen Chem., 1974, (11), 1742-52 et références citées.
45. J. KUTHAN,  
Adv. Heterocyclic Chem., 1983, 34, 145-303.
46. P. SCHIESS et H.L. CHIA,  
Helv. Chim. Acta, 1970, 53(3), 485-95.
47. T.A. GOSINK,  
J. Org. Chem., 1974, 39(13), 1942-4.
48. P. MAITTE,  
Ann. Chim. (France), 1954, 9, 431-75.
49. F. BARANTON, G. FONTAINE et P. MAITTE,  
Bull. Soc. Chim. France, 1968, (10), 4203-9.
50. H. SLIWA,  
Compt. Rend., Ser. C, 1967, 264(23), 1893-5.
51. H. SLIWA,  
Bull. Soc. Chim. France, 1970, (2), 631-41.



52. G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE,  
Compt. Rend., Ser. C, 1971, 272(26), 2197-200.
53. G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE,  
Bull. Soc. Chim. France, 1972, (4), 1435-41.
54. J.M. RIEMANN et W.S. TRAHANOVSKY,  
Tetrahedron Letters, 1977, (22), 1867-70.
55. J. BRUHN, J. ZSINDELY, H. SCHMID et Gy. FRATER,  
Helv. Chim. Acta, 1978, 61(7), 2542-59.
56. H. SLIWA et K.P. KRINGS,  
Heterocycles, 1979, 12(4), 493-5.
57. D. BILLERET, D. BLONDEAU et H. SLIWA,  
Tetrahedron Letters, 1991, 32(5), 627-8.
58. J. ZSINDELY et H. SCHMID,  
Helv. Chim. Acta, 1968, 51(7), 1510-4.
59. H. SLIWA, D. BLONDEAU et R. RYDZKOWSKI,  
J. Heterocyclic Chem., 1983, 20(6), 1613-4.
60. G. MARKL et J.B. RAMPAL,  
Tetrahedron Letters, 1979, (16), 1369-72.
61. G. MARKL et J.B. RAMPAL,  
Angew. Chem., 1976, 88(21), 728-33 ;  
Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15(11), 690-1.
62. J. SZMUSZKOVICZ,  
Adv. Org. Chem., 1963, 4, 1-113 (27-42).
63. K. BLAHA et O. CERVINKA,  
Adv. Heterocyclic Chem., 1966, 6, 147-227 (201-4).
64. G.H. ALT,  
Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, 1969, 115-68 (125-9)  
(A.G. COOK, Ed. ; Dekker, New York).
65. M.E. KUEHNE,  
Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, 1969, 313-468 (359-76)  
(A.G. COOK, Ed. ; Dekker, New York).
66. P.W. HICKMOTT,  
Tetrahedron, 1982, 38(4), 1975-2050 (2011-9).
67. I.J. BOROWITZ, G.J. WILLIAMS, L. GROSS et R. RAPP,  
J. Org. Chem., 1968, 33(5), 2013-20.
68. I.J. BOROWITZ, G.J. WILLIAMS, L. GROSS, H. BELLER, D. KURLAND,  
N. SUCIU, V. BANDURCO et R.D.G. RIGBY,  
J. Org. Chem., 1972, 37(4), 581-8.

69. M.E. KUEHNE,  
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81(20), 5400-4.
70. E.J. EISENBRAUN, J. OSIECKI et C. DJERASSI,  
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80(5), 1261-2.
71. J.M. COULTER, J.W. LEWIS et P.P. LYNCH,  
Tetrahedron, 1968, 24(12), 4489-500.
72. M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX,  
Bull. Soc. Chim. France, 1969, (3), 997-1001.
73. R.E. LYLE,  
J. Org. Chem., 1957, 22(10), 1280-1.
74. R.G. LINGARD, A.H. BECKETT ET A.E.E. THEOBALD,  
J. Medicin. Chem., 1969, 12(7), 569-74.
75. J. SAM, J.D. ENGLAND et D. TEMPLE,  
J. Medicin. Chem., 1969, 12(1), 144-6.
76. I.J. BOROWITZ, G. GONIS, R. KELSEY, R. RAPP et G.J. WILLIAMS,  
J. Org. Chem., 1966, 31(9), 3032-7.
77. I. BELSKY,  
Tetrahedron Letters, 1970, (52), 4597-8.
78. L.J. BELLAMY,  
The Infrared Spectra of Complex Molecules, 1975, 3<sup>o</sup> éd., 129  
(Chapman et Hall, Londres).
79. L.M. JACKMAN ET S. STERNHELL,  
Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic  
Chemistry, 1969, 2<sup>o</sup> éd., 211 et 307 (Pergamon Press, Oxford).
80. Gy. FRATER et H. SCHMID,  
Helv. Chim. Acta, 1967, 50(1), 255-62.
81. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORILL,  
Spectrometric Identification of Organic Compounds, 1981, 4<sup>o</sup> éd.,  
249-303 (Wiley, New York).
82. G. BODENHAUSEN, R. FREEMAN, G.A. MORRIS et D.L. TURNER,  
J. Magnetic Resonance, 1977, 28(1), 17-28.
83. H. GUNTHER, H. SEEL et H. SCHMICKLER,  
J. Magnetic Resonance, 1977, 28(1), 145-8.
84. M. HANSEN et H.J. JAKOBSEN,  
J. Magnetic Resonance, 1973, 10(1), 74-84.
85. F.J. WEIGERT, J. HUSAR et J.D. ROBERTS,  
J. Org. Chem., 1973, 38(7), 1313-6.

86. G. MIYAJIMA, K. TAKAHASHI et H. SUGIYAMA,  
Org. Magnetic Resonance, 1974, 6(3), 181-3.
87. V. GALASSO,  
Org. Magnetic Resonance, 1979, 12(5), 318-21.
88. B.J. WAKEFIELD, J.P. WHITTEN et P.S. FARLEY,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1982, (1), 93-9.
89. R. LATTRELL, R. KIRNSTETTER, W. SCHWAB, W. DURCKHEIMER et G. SEIBERT,  
Brevet : Ger. Offen. DE 3 207 840 (1983) ;  
Chem. Abstr., 1984, 100, 6201w.
90. R. LATTRELL, J. BLUMBACH, W. DURCKHEIMER, H.-W. FEHLHABER,  
K. FLEISCHMANN, R. KIRNSTETTER, B. MENCKE, K.-H. SCHEUNEMANN,  
E. SCHRINER, W. SCHWAB, K. SEEGER, G. SEIBERT et M. WIEDUWILT,  
J. Antibiotics, 1988, 41(10), 1374-94.
91. J.C. SIH,  
Brevet : Eur. Pat. Appl. EP 130 729 (1985) ;  
Chem. Abstr., 1985, 103, 54074r.
92. B.W. WALLMARK, A. BRANSTROM et H. LARSSON,  
Biochim. Biophys. Acta, 1984, 778(3), 549-58 ;  
Chem. Abstr., 1985, 102, 89905u.
93. C.A. BUEHLER et D.E. PEARSON,  
Survey of Organic Syntheses, 1970, 1, 376-82 ; 1977, 2, 374-5  
(Wiley-Interscience, New York).
94. J.P. KUTNEY, W. CRETNEY, T. TABATA et M. FRANK,  
Canad. J. Chem., 1964, 42(3), 698-702.
95. E. DEHNEL,  
Chem. Ber., 1900, 33, 3498-500.
96. G.R. NEWKOME, G.E. KIEFER, Y.-J. XIA et V.K. GUPTA,  
Synthesis, 1984, (8), 676-9.
97. R. CRIEGEE,  
Oxidation in Organic Chemistry, Part. A, 1965, 277-366  
(K.B. WIBERG, Ed. ; Academic Press, New York).
98. L.F. FIESER et M. FIESER,  
Reagents for Organic Synthesis, 1967, 1, 537-63 et volumes suivants  
(Wiley, New York).
99. D.J. RAWLINSON et G. SOSNOVSKY,  
Synthesis, 1973, (10), 567-603.
100. O. DIMROTH et R. SCHWEIZER,  
Chem. Ber., 1923, 56, 1375-85.

101. R. CRIEGEE,  
Liebigs Annalen Chem., 1930, 481, 263-302.
102. M.M. BOKADIA, B.R. BROWN et W. CUMMINGS,  
J. Chem. Soc., 1960, 3308-13.
103. M.J. DEWAR,  
The Electronic Theory of Organic Chemistry, 1949, 276  
(Oxford Univ. Press, Londres) ;  
Chem. Abstr., 1949, 43, 5409e.
104. G.W.K. CAVILL et D.H. SOLOMON,  
J. Chem. Soc., 1954, 3943-6.
105. D.I. DAVIES,  
J. Chem. Soc., 1963, 2351-4.
106. E.I. HEIBA, R.M. DESSAU et W.J. KOEHL Jr.,  
J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90(4), 1082-4.
107. P.S. RADHAKRISHNAMURTI et S.N. MAHAPATRO,  
Indian J. Chem. (A), 1976, 14, 478-81.
108. J.M. DAVIDSON et C. TRIGGS,  
J. Chem. Soc. (A), 1968, (6), 1331-4.
109. L.M. JACKMAN et S. STERNHELL,  
Applications of Nuclear Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry,  
1969, 2<sup>e</sup> éd., 174 (Pergamon Press, Oxford).
110. W.H. RIEGER,  
Brevet : U.S. 2 502 174 (1950) ;  
Chem. Abstr., 1950, 44, 5396gh ;  
Chem. Zent. II, 1950, 121(25), 2970.
111. J.W. BURNHAM, W.P. DUNCAN, E.J. EISENBRAUN, G.W. KEEN et M.C. HAMMING,  
J. Org. Chem., 1974, 39(10), 1416-20.
112. W.A. WATERS,  
J. Chem. Soc., 1946, 1151-4.
113. K.B. WIBERG,  
Oxidation in Organic Chemistry, Part. A, 1965, 69-184  
(K.B. WIBERG, Ed. ; Academic Press, New York).
114. W.P. DUNCAN, J.W. BURNHAM et E.J. EISENBRAUN,  
Synthetic Commun., 1973, 3(2), 89-93.
115. G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE,  
Bull. Soc. Chim. France, 1972, (4), 1442-8.
116. H. SLIWA,  
Bull. Soc. Chim. France, 1970, (2), 646-52.

117. A. ALBERT et J.N. PHILLIPS,  
J. Chem. Soc., 1956, 1294-304.
118. L.E. TENENBAUM,  
Pyridine and Its Derivatives, 1961, Part. 2, 184-7  
(E. KLINGSBERG, Ed.; Interscience Publishers, New York).
119. R.G. MICETICH,  
Pyridine and Its Derivatives, 1974, Supplément Part.2, 308-11  
(R.A. ABRAMOVITCH, Ed.; Wiley-Interscience, New York).
120. D.H.R. BARTON, R.A.H.F. HUI, D.J. LESTER et S.V. LEY,  
Tetrahedron Letters, 1979, (35), 3331-4.
121. D.H.R. BARTON, R.A.H.F. HUI et S.V. LEY,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, (9), 2179-85.
122. E.G. PARONIKYAN, A.S. NORAVYAN et S.A. VARTANYAN,  
Armenian Chem. Zhur., 1987, 40(2), 104-21.
123. G. STORK et S.M. Mc ELVAIN,  
J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68(6), 1053-7.
124. P. BROOKES et J. WALKER,  
J. Chem. Soc., 1957, 3173-5.
125. C.A. GROB et P. BRENNEISEN,  
Helv. Chim. Acta, 1958, 41(5), 1184-90.
126. B. ELPERN, W. WETTERAU, P. CARABATEAS ET L. GRUMBACH,  
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80(18), 4916-8.
127. S. MOROSAWA,  
Bull. Chem. Soc. Japan, 1958, 31(4), 418-22.
128. M. RAJSNER, E. ADLEROVA et M. PROTIVA,  
Collect. Czech. Chem. Commun., 1963, 28, 1031-43.
129. C.H. COOK, Y.S. CHO, S.S. JEW et C.K. CHOI,  
Soul Taehakkyo Yakhak Nonmunjip, 1981, 6, 39-42 ;  
Chem. Abstr., 1983, 98, 160556n.
130. N. BARBULESCU, C. BORNAZ, E. BARBULESCU, S. MOGA-GHEORGHE et  
D. ZAVOIANU,  
Rev. Chim. (Bucarest), 1983, 34(7), 583-7 ; 1983, 34(8), 699-700.
131. J.R. THAYER et S.M. Mc ELVAIN,  
J. Amer. Chem. Soc., 1927, 49(11), 2862-9.
132. G. STORK et S.M. Mc ELVAIN,  
J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69(4), 971-2.
133. C.M. LEE, A.H. BECKETT et J.K. SUGDEN,  
Tetrahedron, 1966, 22(8), 2721-33.

134. J.A. HIRSH et E. HARINGA,  
J. Org. Chem., 1976, 41(3), 455-62.
135. P. GENESTE, J.M. KAMENKA et C. BREVARD,  
Org. Magnetic Resonance, 1977, 10, 31-4.
136. Y. TAKEUCHI,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1974, (15), 1927-30.
137. A.J. JONES et M.M. HASSAN,  
J. Org. Chem., 1972, 37(14), 2332-7.
138. D. POCAR, C. BIANCHETTI et P.D. CROCE,  
Chem. Ber., 1964, 97(5), 1225-31.
139. S.J. ETHEREDGE,  
Diss. Abstr., 1966, 26, 4232-3.
140. A.I. VOGEL,  
Practical Organic Chemistry, 1956, 3<sup>e</sup> éd., 651 (Longmans, Londres).
141. M.-C. SACQUET, B. GRAFFE et P. MAITTE,  
Org. Mass Spectrometry, 1976, 11(11), 1128-57.
142. B. WILLHALM, A.F. THOMAS et F. GAUTSCHI,  
Tetrahedron, 1964, 20(5), 1185-209.
143. A.K. BARUA, C. DASGUPTA, S. CHAKRAVARTI, M.K. CHOUDHURY et A. GHOSH,  
J. Indian Chem. Soc., 1976, 53(5), 531-2.
144. L. CHAND, S. DASGUPTA, S.K. CHATTOPADHYAY et A. B. RAY,  
Planta Med., 1977, 32(2), 197-9.
145. A.B. RAY, L. CHAND et V.B. PANDEY,  
Phytochemistry, 1979, 18(4), 700-1.
146. F.M. DEAN, R.A. EADE, R. MOUBASHER et A. ROBERTSON,  
J. Chem. Soc., 1957, 3497-510.
147. F. EIDEN, G. RADEMACHER et J. SCHNENEMANN,  
Arch. Pharm. (Weinheim), 1984, 317(6), 539-47 ;  
Chem. Abstr., 1984, 101, 151780j.
148. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Ger. Offen. 2 337 052 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1974, 80, 108503g.
149. Autres brevets relatifs à ces composés :
  - a. M. NAKANISHI, T. OE, O. WAKATSU et M. TSURUDA,  
Brevet : Ger. Offen. 2 413 150 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1975, 82, 4230r.

- b. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 74 117 498 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1975, 83, 10033r.
- c. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 7 505 399 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1975, 83, 28207h.
- d. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 7 505 398 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1975, 83, 28208m.
- e. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 7 535 196 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1975, 83, 131566a.
- f. T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Ger. Offen. 2 521 980 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 84, 121842u.
- g. T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 75 151 897 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 85, 21376x.
- h. M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 75 140 498 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 85, 32977v.
- i. T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 76 113 899 (1976) ;  
Chem. Abstr., 1977, 86, 189950z.
- j. T. OE et M. TSURUDA,  
Brevet : Japan. Kokai 77 105 197 (1976) ;  
Chem. Abstr., 1978, 88, 89668m.
150. S. KRUGER et F.G. MANN,  
J. Chem. Soc., 1955, 2755-63.
151. F.J. VILLANI, T.A. MANN, E.A. WEFER, J. HANNON, L.L. LARCA,  
M.J. LANDON, W. SPIVAK, D. VASHI, S. TOZZI, G. DANKO, M. DEL PRADO et  
R. LUTZ,  
J. Medicin. Chem., 1975, 18(1), 1-8.
152. F.J. VILLANI, T.A. MANN et E.A. WEFER,  
J. Medicin. Chem. 1975, 18(7), 666-9.
153. E.C. TAYLOR et A.J. CROVETTI,  
Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. IV, 654-6  
(N. RABJOHN, Ed. ; Wiley, New York).

154. F. MARSAIS, F. TRECOURT, P. BREANT et G. GUEGUINER,  
J. Heterocyclic Chem., 1988, 25(1), 81-7.
155. C.K. GHOSH, C. PAL, J. MAITI et M. SARKAR,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1988, (6), 1489-93.
156. L. BIRKOFER, S.M. KIM et H.D. ENGELS,  
Chem. Ber., 1962, 95, 1495-504.
157. L.A. PAQUETTE,  
Tetrahedron Letters, 1965, (18), 1291-4.
158. L.A. PAQUETTE et H. STUCKI,  
J. Org. Chem., 1966, 31(4), 1232-5.
159. G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et L.H. SARETT,  
J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 422-9.
160. J.C. COLLINS,  
Tetrahedron Letters, 1968, (30), 3363-6.
161. F.G. MANN et J.A. REID,  
J. Chem. Soc., 1952, 2057-62.
162. A.F. HOLLEMAN,  
Organic Syntheses, 1964, Coll. Vol. I, 2<sup>o</sup> éd., 654-5  
(A.H. BLATT, Ed.; Wiley, New York).
163. A. MUSTAFA et M.K. HILMY,  
J. Chem. Soc., 1952, 1343-5.
164. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORILL,  
Spectrometric Identification of Organic Compounds, 1981, 4<sup>o</sup> éd., 236  
(Wiley, New York).
165. T. JOJIMA, H. TAKESHIBA et T. KINOTO,  
Heterocycles, 1979, 12(5), 665-8.
166. H. SLIWA et D. BLONDEAU,  
Heterocycles, 1977, 6(3), 249-54.
167. M.R. PAVIA, C.P. TAYLOR, F.H. HERSHENSON, S.J. LOBBESTAEL et  
D.E. BUTLER,  
J. Medicin. Chem., 1988, 31(4), 841-7.
168. K. NAKAMURA, H. OOTAKI et H. HORI,  
Brevet : Japan. Kokai 75 101 396 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 84, 59424d.
169. K. NAKAMURA, H. OOTAKI et H. HORI,  
Brevet : Japan. Kokai 7 595 297 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 84, 59496d.



170. K. NAKAMURA, H. OOTAKI et H. HORI,  
Brevet : Japan. Kokai 7 595 280 (1975) ;  
Chem. Abstr., 1976, 84, 105611n.
171. M. MIYANO,  
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87(17), 3958-62.
172. M. UCHIYAMA, M. OHASHI et M. MATSUI,  
Agric. and Biol. Chem., 1966, 30(11), 1145-51 ;  
Chem. Abstr., 1966, 66, 55423h.
173. R.S. MONSON,  
J. Heterocyclic Chem., 1976, 13(4), 893-5.
174. G. GATTI et C. MORANDI,  
J. Heterocyclic Chem., 1968, 5(1), 145.
175. I. BELSKY,  
Tetrahedron, 1972, 28(3), 771-7.
176. B.S. KIRKIACHARIAN,  
Compt. Rend., Ser. II, 1981, 293(2), 149-152.
177. M. YASUDA,  
Nippon Kagaku Zasshi, 1970, 91(5), 480-4 ;  
Chem. Abstr., 1970, 73, 77157w.
178. G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE,  
J. Heterocyclic Chem., 1971, 8(3), 517.
179. J.C. COLLINS et W.W. HESS,  
Organic Syntheses, 1972, 52, 5-10.
180. L.F. FIESER et M. FIESER,  
Reagents for Organic Chemistry, 1967, 1, 584 (Wiley, New York).
181. S. HUNIG, E. LUCKE et W. BRENNINGER,  
Organic Syntheses, 1961, 41, 65-6.
182. A.I. VOGEL,  
Practical Organic Chemistry, 1956, 3<sup>o</sup> éd., 1076-7 (Longmans, Londres).
183. Merck Index, 1983, 10, 9874 ;  
Beilstein, 17, 354.
184. T. WATANABE, Y. NAKASHITA, S. KATAYAMA et M. YAMAUCHI,  
Heterocycles, 1981, 16(1), 39-41.
185. T. TANAKA et I. IJIMA,  
Tetrahedron Letters, 1970, (46), 3963-6.
186. T. ONAKA,  
Tetrahedron Letters, 1971, (46), 4395-8.

187. I. IIJIMA, M. MIYASAKI et T. TANAKA,  
Brevet : Japan. 7 230 198 (1972) ;  
Chem. Abstr., 1972, 77, 152144c.
188. I. IIJIMA, M. MIYASAKI et T. TANAKA,  
Brevet : Japan. 7 230 199 (1972) ;  
Chem. Abstr., 1972, 77, 164927y.
189. T. TANAKA et I. IIJIMA,  
Tetrahedron, 1973, 29(10), 1285-9.
190. J.J. TUFARIELLO et S.A. ALI,  
J. Amer. Chem. Soc., 1979, 101(23), 7114-6.
191. J.J. TUFARIELLO,  
Accounts Chem. Research, 1979, 12, 396-403.
192. A.S. HOWARD, G.C. GERRANS et C.A. MEERHOLZ,  
Tetrahedron Letters, 1980, (21), 1373-4.
193. O.S. WOLFBEIS,  
Monatsh. Chem., 1982, 113(3), 365-70.
194. G. DANNHARDT, W. MEINDL, S. GUSSMANN, S. AJILI et T. KAPPE,  
European J. Medicin. Chem., 1987, 22(6), 505-10.
195. F. LIONS et A.M. WILLISON,  
J. Proc. Roy. Soc. New South Wales, 1940, 73, 240-52 ;  
Chem. Abstr., 1940, 34, 5841/4.
196. R.T. HOLDEN et R. RAPER,  
J. Chem. Soc., 1963, 2545-7.
197. R.V. STEVENS, Y. LUH et J.-T. SHEU,  
Tetrahedron Letters, 1976, (42), 3799-802.
198. A.S. HOWARD, G.C. GERRANS et C.A. MEERHOLZ,  
Tetrahedron Letters, 1980, 21(14), 1373-4.
199. F.D. KING,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1986, (3), 447-53.
200. F.D. KING,  
Tetrahedron Letters, 1983, 24(31), 3281-2.
201. D.J. ROBINS et J.R. SWEENEY,  
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, (3), 120-1.
202. F.D. KING, M.S. HADLEY et C.M. Mc CLELLAND,  
J. Medicin. Chem., 1988, 31(9), 1708-12.
203. A.H. BECKETT, R.G. LINGARD et A.E.E. THEOBALD,  
J. Medicin. Chem., 1969, 12(7), 563-8.

204. F.J. RITTER,  
Brevet : Ger. Offen. 2 418 595 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1975, 82, 72779b.
205. R.J. CARMOSIN et R. CARSON,  
Brevet : U.S. 4 689 329 (1987) ;  
Chem. Abstr., 1989, 111, 77842u.
206. F. BOHLMANN,  
Chem. Ber., 1958, 91(10), 2157-66.
207. A.E. THEOBALD et R.G. LINGARD,  
Spectrochim. Acta (A), 1968, 24(8), 1245-9.
208. T.A. CRABB, R.F. NEWTON et D. JACKSON,  
Chem. Rev., 1971, 71(1), 109-126.
209. B. LUNING et C. LUNDIN,  
Acta Chem. Scand., 1967, 21(8), 2136-42.
210. H.S. AARON et C.P. FERGUSON,  
Tetrahedron Letters, 1968, (59), 6191-4.
211. W. HANSEL et R. HALLER,  
Tetrahedron, 1970, 26(8), 2027-34.
212. R. HALLER et W. HANSEL,  
Tetrahedron, 1970, 26(8), 2035-40.
213. P.E. SONNET et J.E. OLIVER,  
J. Heterocyclic Chem., 1975, 12(2), 289-94.
214. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORRILL,  
Spectrometric Identification of Organic Compounds, 1981, 4<sup>o</sup> éd., 117  
(Wiley, New York).
215. B. RINGDAHL, A.R. PINDER, W.E. PEREIRA Jr., N.J. OPPENHEIMER et  
J.C. CRAIG,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1984, (1), 1-4.
216. L. BANTING, T.A. CRABB et A.N. TRETHERWEY,  
Magnetic Resonance Chem., 1987, 25(4), 352-5.
217. R. CAHILL et T.A. CRABB,  
Org. Magnetic Resonance, 1972, 4(2), 259-81.
218. E. WENKERT, J.S. BINDRA, C.-J. CHANG, D.W. COCHRAN et F.M. SCHELL,  
Accounts Chem. Research, 1974, 7(2), 46-51.
219. P.E. SONNET, D.A. NETZEL et R. MENDOZA,  
J. Heterocyclic Chem., 1979, 16(5), 1041-7.
220. J.A. BEUTLER et P. LIVANT,  
J. Natural Prod., 1984, 47(4), 677-81.

221. R. BENN et H. GUNTHER,  
Angew. Chem. Internat. Edn., 1983, 22(5), 350-80.
222. L.D. QUIN et T.P. TOUBE,  
J. Chem. Soc. (B), 1971, (5), 832-4.
223. P. ROSENMUND, W. TROMMER, D. DORN-ZACHERTZ et U. EWERDWALBESLOH,  
Liebigs Annalen Chem., 1979, (11), 1643-56.
224. D.A. CLARK et P.L. FUCHS,  
J. Amer. Chem. Soc., 1979, 101(13), 3567-76.
225. S.K. MALHOTRA, D.F. MOAKLEY et F. JOHNSON,  
Chem. Commun., 1967, (9), 448-9.
226. M. FORCHIASSIN, C. RUSSO et A. RISALITI,  
Gazzeta Chim. Ital., 1972, 102(8), 607-20.
227. M. FORCHIASSIN, A. RISALITI, C. RUSSO, M. CALLIGARIS et C. PITACO,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, (6), 660-7.
228. M. GALLIGARIS, M. FORCHIASSIN, A. RISALITI et C. RUSSO,  
Gazzeta Chim. Ital., 1975, 105(7-8), 689-700.
229. S.K. MALHOTRA,  
Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, 1969, 1-54 (23-7)  
(A.G. COOK, Ed.; Dekker, New York).
230. G. DESCOTES et Y. QUEROU,  
Compt. Rend., Ser. C, 1966, 263(20), 1231-3.
231. H.J. JAKOBSEN, S.-O. LAWESSON, J.T.B. MARSHALL, G. SCHRÖLL et  
D.H. WILLIAMS,  
J. Chem. Soc. (B), 1966, (10), 940-6.
232. G.V. GRISHINA, V.M. POTAPOV, S.A. ABDULGANEEVA et I.A. IVANOVA,  
Khim. Geterotsikl, Soedinenii, 1983, (11), 1510-4.
233. S.A. VARTANYAN et E.A. ABGARYAN,  
Armen. Khim. Zhur., 1984, 37(5), 316-23.
234. D. BARILLIER, M.P. STOBEL, L. MORIN et D. PAQUER,  
Tetrahedron, 1983, 39(5), 767-7.
235. H. FRIEBOLIN,  
Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy, 1991, 203-250  
(VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim).
236. B.P. MOORE et W.V. BROWN,  
Austral. J. Chem., 1972, 25(3), 591-8.
237. R.F. CURTIS, A. HOBSON-FROHOCK, G.R. FENWICK et J.M. BERREEN,  
J. Stored Prod. Res., 1981, 17(4), 197-203 ;  
Chem. Abstr., 1982, 96, 50846h.

238. F.O. AYORINDE, J.W. WHEELER et R.M. DUFFIELD,  
Tetrahedron Letters, 1984, 25(33), 3525-8.
239. W.S. LEAL, Y. NAKANO, Y. KUWAHARA, H. NAKAO et T. SUZUKI,  
Appl. Entomol. Zool., 1988, 23(4), 422-7;  
Chem. Abstr., 1989, 110, 111996p.
240. W.S. LEAL, Y. KUWAHARA, T. SUZUKI et K. KUROSA,  
Agric. and Biol. Chem., 1989, 53(10), 2703-9 ;  
Chem. Abstr., 1990, 112, 74263r.
241. Y. KUWAHARA, W.S. LEAL, Y. NAKANO, Y. KANEKO, H. NAKAO et T. SUZUKI,  
Appl. Entomol. Zool., 1989, 24(4), 424-9 ;  
Chem. Abstr., 1990, 112, 116026y.
242. W.S. LEAL, Y. KUWAHARA, T. SUZUKI et H. NAKAO,  
Agric. and Biol. Chem., 1989, 53(12), 3279-84;  
Chem. Abstr., 1990, 112, 136190a.
243. H. WYNBERG,  
Chem. Rev., 1960, 60, 169-84.
244. H. WYNBERG et E.W. MEIJER,  
Org. Reactions, 1982, 28, 1-36.
245. F. TIEMANN et C. SCHOTTEN,  
Chem. Ber., 1878, 11, 767-.
246. P. CHUIT et F. BOLSING,  
Bull. Soc. Chim. France, 1906, (3) 35, 129-43.
247. O. ANSELMINO,  
Chem. Ber., 1917, 50, 395.
248. A.W.H. WARDROP, G.L. SAINSBURY, J.M. HARRISON et T.D. INCH,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1976, (12), 1279-85.
249. T. NAKABAYASHI et K. YAMASAKI,  
J. Pharm. Soc. Japan, 1954, 74, 590-3 ;  
Chem. Abstr., 1954, 48, 10721d.
250. N. PLATZER, J. BASSELIER et P. DEMERSEMAN,  
Bull. Soc. Chim. France, 1974, (5-6, Pt 2), 905-12.
251. J.N. CHATTERJEA, K.R.R.P. SINGH, I.S. JHA, Y. PRASAD et S.C. SHAW,  
Indian J. Chem. (B), 1986, 25, 796-8.
252. J.M. BRUCE, A. CHAUDHRY et K. DAWES,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, (2), 288-94.
253. M. KOMIYAMA et H. HIRAI,  
J. Amer. Chem. Soc., 1983, 105(7), 2018-21.

254. F.O. AYORINDE et M.T. SHAMIM,  
J. Chem. Soc. Pak., 1985, 7(1), 69-70.
255. I. STARER, C.S. MONTGOMERY et E.J. O'BARA,  
Brevet : U.S. 3 812 194 (1974) ;  
Chem. Abstr., 1974, 81, 25356f.
256. R.C. RONALD, M.B. GEWALI et B.P. RONALD,  
J. Org. Chem., 1980, 45(11), 2224-9.
257. R.C. HUSTON et W. J. PETERSON,  
J. Amer. Chem. Soc., 1933, 55(9), 3879-82.
258. R.C. HUSTON et J.A. HUTCHINSON,  
J. Amer. Chem. Soc., 1932, 54(4), 1504-6.
259. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORILL,  
Spectrometric Identification of Organic Compounds, 1981, 4° éd., 231  
(Wiley, New York).
260. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORILL,  
Spectrometric Identification of Organic Compounds, 1981, 4° éd., 265-6  
(Wiley, New York).
261. H. WYNBERG et E.W. MEIJER,  
Org. Reactions, 1982, 28, 1-36 (21, table III) et références citées.
262. L.M. JACKMAN et S. STERNHELL,  
Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic  
Chemistry, 1969, 2° éd., 333 (Pergamon Press, Oxford) et références  
citées.
263. L.M. JACKMAN et S. STERNHELL,  
Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic  
Chemistry, 1969, 2° éd., 288 (Pergamon Press, Oxford) et références  
citées.
264. E.J. WITZEMANN, WM. LLOYD EVANS, H. HASS et E.F. SCHROEDER,  
Organic Syntheses, 1966, Coll. Vol. II, 137-9  
(A.H. BLATT, Ed.; Wiley, New York).
265. R.E. HARMAN, E.A. HAM, W.A. BOLHOFER et N.G. BRINK,  
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5173-8.
266. J.H. BURCKHALTER et J.H. SHORT,  
J. Org. Chem., 1958, 23(9), 1278-81.
267. N.J. LEONARD et M.J. MARTELL Jr.,  
Tetrahedron Letters, 1960, (25), 44-7.

268. R. LUKES et J. TROJANEK,  
Chem. Listy, 1952, 46, 383.;  
Chem. Abstr., 1953, 47, 4282f.
269. R.H.F. MANSKE,  
Canad. J. Research, 1931, 5, 592-600.
270. C.P. RADER, R.L. YOUNG Jr. et H.S. AARON,  
J. Org. Chem., 1965, 30(5), 1536-9.
271. D.C. NONHEUBEL,  
Tetrahedron, 1968, 24(4), 1869-74.





RESUME

L'objectif du travail a été d'élaborer une stratégie générale de synthèse de divers hétérocycles fusionnés présentant l'annellation C<sub>5</sub>O (3,2-c) C<sub>5</sub>N de certains produits naturels et permettant d'accéder éventuellement à l'hétérocycle fondamental correspondant.

Dans ce but des énamines hétérocycliques ont été condensées sur l'acrylate d'éthyle, des β-cétoesters et des aldéhydes salicyliques en vue de réaliser une hétérocyclisation créant le cycle dihydropyranique.

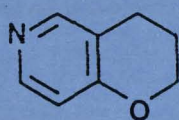
Ainsi le produit de condensation de la morpholino-énamine de la benzyl-1 pipéridinone-4 avec l'acrylate d'éthyle après réduction, cyclodeshydratation et aromatisation conduit à l'aza-6 chromanne 1. Sa fonctionnalisation par oxydation chromique permet de proposer une nouvelle voie d'accès à l'hétérocycle fondamental 2.

La condensation de l'énamine précédente avec l'aldéhyde salicylique suivie d'oxydation chromique et d'aromatisation permet d'accéder en 3 étapes à l'aza-2 xanthone 3. Cette synthèse se réduit à deux étapes si la condensation est effectuée sur la carbéthoxy-2 cyclohexanone. Cette dernière méthode permet également de préparer des aza-6 chromones. La réduction à  $AlLiH_4$  de 3 conduit au nouvel hétérocycle fondamental aza-2 xanthène 4.

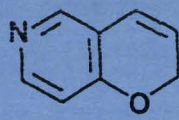
Après avoir établi que l'énamine de l'indolizidinone-7 se forme régiosélectivement, l'application de la méthodologie précédente a permis de préparer des dérivés de la 2H-pyranno(3,2-f)indolizine 5 et de la 6H-benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizine 6.

Dans cette dernière série, jusqu'alors inconnue, des dérivés substitués dont le squelette se distingue de celui de l'Eléocarpine par une annellation linéaire de son motif pyrrolidine ont été préparés.

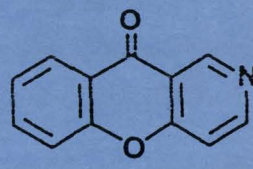
L'étude structurale des divers hétérocycles préparés a été réalisée par spectroscopie de Masse, par spectroscopie Infrarouge et par une analyse approfondie en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.



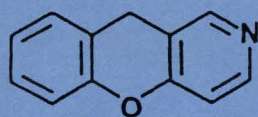
1



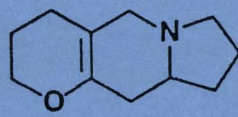
2



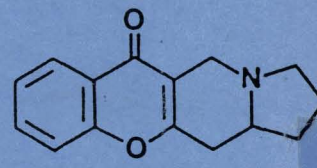
3



4



5



6

## MOTS-CLES:

Hétérocycles condensés C<sub>5</sub>O (3,2-c) C<sub>5</sub>N Structures apparentées à l'Eléocarpine  
 Enamines d'hétérocycles azotés Pyranno(3,2-c)pyridines  
 Benzo(1)pyranno(3,2-c)pyridines Pyranno(3,2-f)indolizines  
 Benzo(1)pyranno(3,2-f)indolizines Etudes structurales RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.