

50376  
1992  
147

64456

50376  
1992  
147

No d'Ordre : 930

# THESE

présentée à

I'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
de LILLE - FLANDRES - ARTOIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par Dominique BILLERET



SYNTHESE DE  $\Delta$ -3 CHROMENES ET D'AZA  
 $\Delta$ -3 CHROMENES PAR REACTION DE WITTIG EN  
MILIEU HETEROGENE ; SYNTHESE D'AZA-5 COUMARINES

Soutenue le 16 Juin 1992 devant la Commission d'examen

MM. H. SLIWA, Président  
M. LE CORRE, Rapporteur  
D. LESIEUR, Rapporteur  
D. COUTURIER, Examineur  
D. BLONDEAU, Examineur

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique et Environnement de l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois, sous la direction de Monsieur SLIWA. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'aide qu'il m'a apporté dans la réalisation de ce travail. Je le remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury.

Monsieur LE CORRE, Professeur à l'Université de Rennes I, a accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Je suis très reconnaissant à Monsieur LESIEUR, Professeur à l'Université du Droit et de la Santé (Lille II), d'avoir bien voulu juger ce travail.

Ma gratitude va également à Monsieur COUTURIER, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois, qui m'a fait l'honneur d'examiner ce mémoire et de faire partie de ce Jury.

Monsieur BLONDEAU, Maître de Conférences à l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois, a participé à l'élaboration de ce travail, qu'il en soit remercié.

Je tiens à remercier également Melle KOZIEROWSKI ainsi que Monsieur DESPRES, pour l'aide précieuse qu'ils ont apporté à la réalisation matérielle de ce mémoire.

Enfin, j'exprime toute ma sympathie aux membres du laboratoire.

# **SOMMAIRE**

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	6
<b><u>PREMIERE PARTIE</u> : RECHERCHE ET OPTIMISATION D'UNE VOIE DE SYNTHESE DE 2H - BENZO - 1 - PYRANNES</b> .....	12
<b>I.</b> RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	13
<b>II.</b> METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	15
<b>III.</b> RETOUR SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE WITTIG....	18
<b>IV.</b> SYNTHESE DU 2H - BENZO - 1 - PYRANNE ; OPTIMISATION DES CONDITIONS DE REACTION.....	21
IV.1. Les réactifs.....	21
a) L'hydroxy-2 benzaldéhyde.....	21
b) Le carbonate de potassium.....	22
IV.2. Action de l'eau dans le processus réactionnel....	22
IV.3. Caractéristiques du solvant de réaction.....	24
IV.4. Les réactions parasites.....	24
IV.5. Tableau récapitulatif des essais effectués.....	26
IV.6. Descriptif des essais effectués.....	28
<b>V.</b> CONCLUSION.....	34

**DEUXIEME PARTIE : APPLICATION AUX ORTHO HYDROXY BENZALDEHYDES  
SUBSTITUES ; EXTENSION EN SERIE PYRIDINIQUE.... 35**

I. TABLEAU RECAPITULATIF DES TENTATIVES EFFECTUEES EN  
SERIE BENZENIQUE ; DESCRIPTIF DES COMPOSES OBTENUS.....36

II. ROLE ET INFLUENCE DES SUBSTITUANTS DU SALICYLALDEHYDE..40

III. ETUDE STRUCTURALE

    III.1. Spectroscopie Infrarouge.....44

    III.2. R.M.N. du Proton.....44

    III.3. R.M.N. du Carbone-13.....48

    III.4. Spectrométrie de Masse.....51

IV. EXTENSION DE LA REACTION EN SERIE PYRIDINIQUE.....52

    IV.1. Rappels bibliographiques et nomenclature.....52

    IV.2. Préparation des orthohydroxy formyl pyridines....57

    IV.3. Application de la condensation de SCHWEIZER  
        à la formyl-2 hydroxy-3 pyridine.....60

    IV.4. Préparation des 2H - pyranno [m,n - x] pyridines.61

V. ETUDE STRUCTURALE.....64

    V.1. Spectroscopie Infrarouge.....64

    V.2. R.M.N. du Proton.....64

V.3. R.M.N. du Carbone-13.....	66
V.4. Spectrométrie de Masse.....	68
VI. CONCLUSION.....	69
<b><u>PREMIERE PARTIE EXPERIMENTALE</u></b> .....	71
<b><u>TROISIEME PARTIE : PREPARATION DES METHYL-2 2H - BENZO - 1</u></b> <b><u>- PYRANNES ET METHYL-2 2H - PYRANNO</u></b> <b><u>[3,2-b] PYRIDINES</u></b> .....	92
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	93
II. SYNTHESE DES METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNES.....	97
II.1. Préparation et réactivité du bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium.....	97
II.2. Tableau récapitulatif des composés obtenus en série benzénique ; influence des réactifs sur le taux de transformation.....	99
III.3. Etude structurale.....	101
a) Spectroscopie Infrarouge.....	101
b) R.M.N. du Proton.....	102
c) R.M.N. du Carbone-13.....	105
d) Spectrométrie de Masse.....	108

III.	EXTENSION DE LA REACTION EN SERIE PYRIDINIQUE.....	109
III.1.	Préparation des méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridines.....	109
III.2.	Etude structurale.....	110
	a) Spectroscopie Infrarouge.....	110
	b) R.M.N. du Proton.....	111
	c) R.M.N. du Carbone-13.....	113
	d) Spectrométrie de Masse.....	115
IV.	CONCLUSION.....	116
	<u>DEUXIEME PARTIE EXPERIMENTALE</u> .....	117
	<u>QUATRIEME PARTIE : SYNTHESE D'AZA-5 COUMARINES</u> .....	127
I.	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	128
II.	RETOUR SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE WITTIG...	135
III.	APPLICATION DE LA METHODE RETENUE AU CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE.....	138
III.1.	Accès aux chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 trans-cinnamates d'éthyle.....	138
III.2.	Etude structurale.....	139

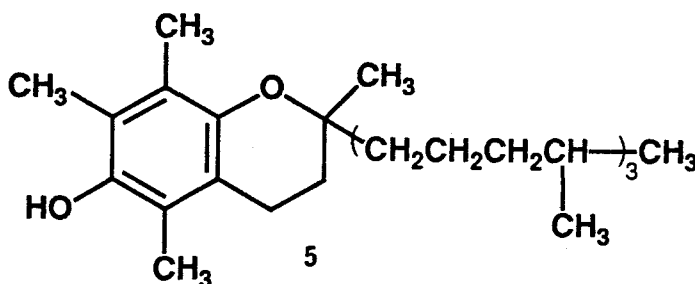
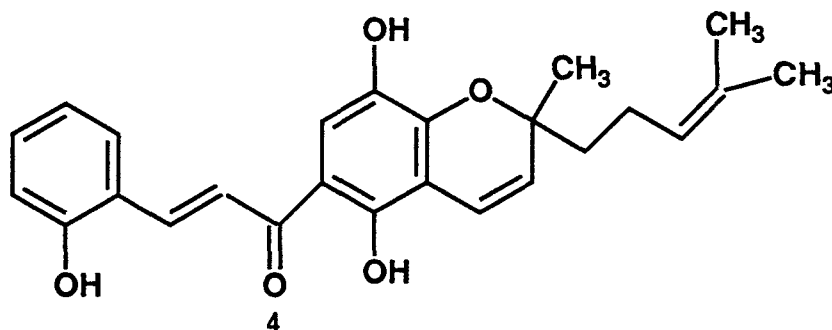
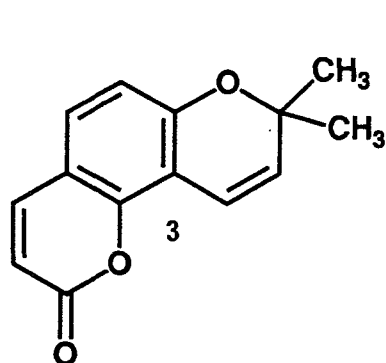
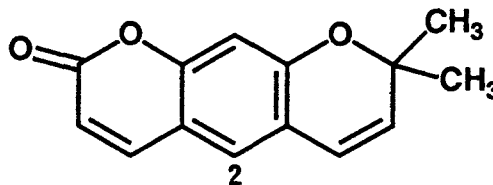
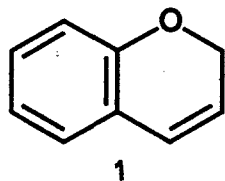
a) Spectroscopie Infrarouge.....	139
b) R.M.N. du Proton.....	139
c) R.M.N. du Carbone-13.....	141
d) Spectrométrie de Masse.....	143
III.3. Préparation des chloro-8 méthyl-5 coumarines...	143
III.4. Etude structurale.....	144
a) Spectroscopie Infrarouge.....	144
b) R.M.N. du Proton.....	145
c) R.M.N. du Carbone-13.....	147
d) Spectrométrie de Masse.....	147
IV. PREPARATION DES AZA-5 COUMARINES.....	149
IV.1. Mise au point de la méthode de synthèse.....	149
IV.2. Mise en oeuvre de la méthode de synthèse retenue.....	154
a) Préparation des trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 propène - 2 - oates d'éthyle.....	154
α. Condensations réalisées.....	154
β. Etude structurale.....	155



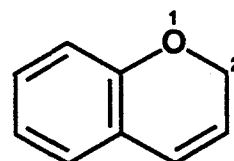
* Spectroscopie Infrarouge.....	155
* R.M.N. du Proton.....	155
* R.M.N. du Carbone-13.....	157
* Spectrométrie de Masse.....	159
B) Préparation des aza-5 coumarines.....	159
α. Réactions mises en oeuvre.....	159
β. Etude structurale.....	161
* Spectroscopie Infrarouge.....	161
* R.M.N. du Proton.....	162
* R.M.N. du Carbone-13.....	165
* Spectrométrie de Masse.....	168
V. CONCLUSION.....	168
<u>TROISIEME PARTIE EXPERIMENTALE</u> .....	170
<u>CONCLUSION</u> .....	185
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	189

# **INTRODUCTION**

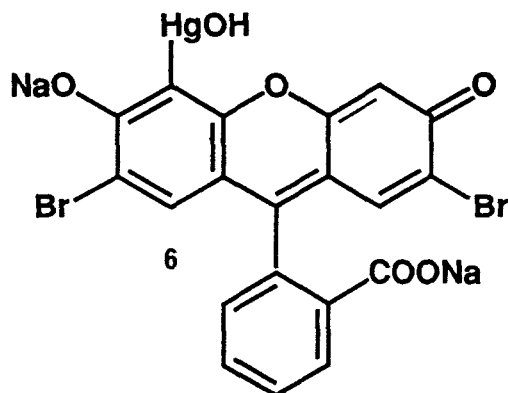
Le mode d'accolement du motif pyranique à un cycle aromatique à 6 chaînons, dont le 2H - benzo - 1 - pyranne 1(\*) ou  $\Delta$ -3 chromène, constitue la représentation fondamentale, se rencontre dans un certain nombre de composés naturels comme la Xanthylétine 2(1), la Séséline 3(1), la Flémingine A 4(2), ou encore la vitamine E 5(3) dans laquelle la double liaison conjuguée au cycle benzénique est hydrogénée.



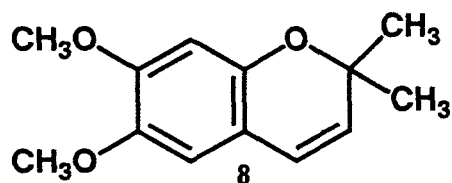
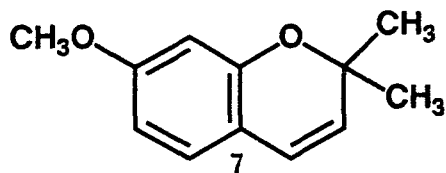
(\*) Ce mode d'annellation correspond à l'accolement de l'oxygène du noyau pyranique à l'un des sommets du cycle aromatique, la position 2 conservant ses deux hydrogènes dans la structure fondamentale.



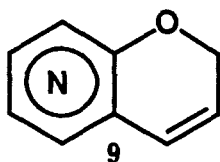
Cette structure se retrouve également dans des composés synthétiques comme la Merbromine ou Mercurochrome 6(4) utilisé comme bactéricide.



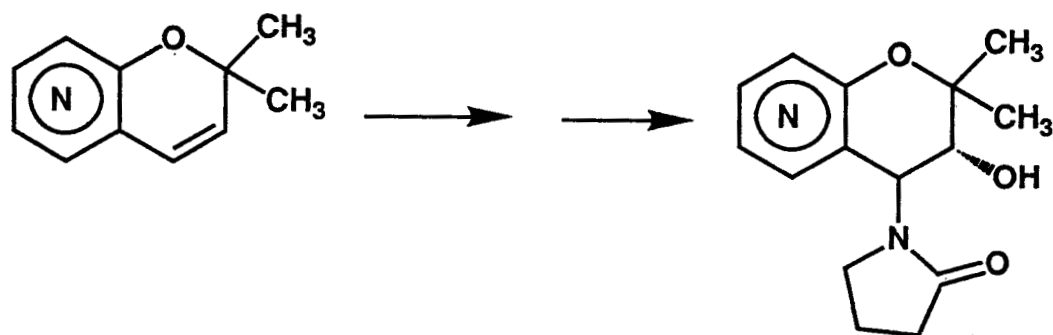
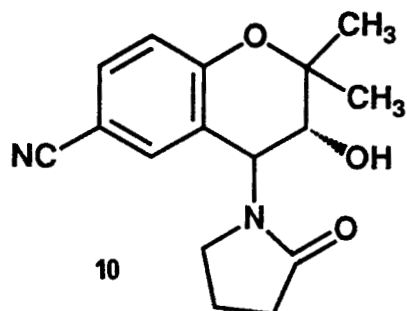
Citons également les Précocènes I et II 7(5,6) et 8(6,7), composés naturels utilisés comme hormones antijuvéniles chez certains insectes, qui constituent l'un des exemples les plus étudiés de ce mode d'annélation.



Si l'on envisage les analogues hétérocycliques de ce type de structure en série C<sub>5</sub>O-C<sub>5</sub>N, on constate que les pyranopyridines 9, sont relativement peu connues, leurs synthèses faisant appel à des méthodes particulières, non susceptibles d'être généralisées.

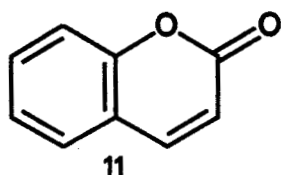


Des analogues pyridiniques du Cromakalim 10<sup>(8)</sup> possédant une activité antihypertensive ont cependant été préparés au départ des diméthyl - 2,2 2H - pyranno pyridines<sup>(3,10)</sup> (schéma 1).

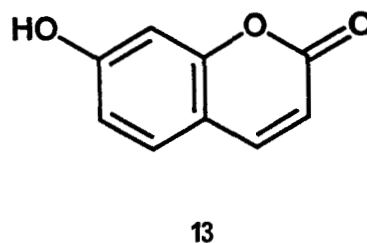
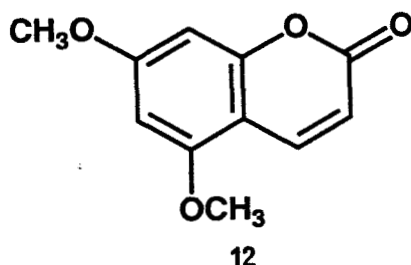


- SCHEMA 1 -

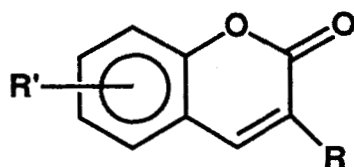
Parmi les dérivés fonctionnalisés de la structure fondamentale  $\Delta$ -3 chromène, la 2H - benzo - 1 - pyranone-2 11 ou coumarine fait partie d'une série qui a été particulièrement étudiée.



Les coumarines sont en effet présentes à l'état naturel sous forme de nombreux dérivés ; citons par exemple, le Citropten 12<sup>(11)</sup> issu de la pulpe et de l'écorce de citron, ou encore l'Umbelliferone 13<sup>(12)</sup>, l'un des constituants des écrans solaires utilisés pour la protection de la peau.



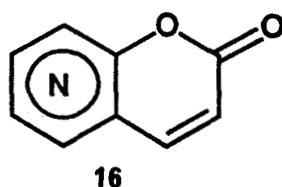
On notera que l'introduction d'un substituant en position 3 conduit à une gamme de composés possédant des propriétés physiologiques variées : c'est ainsi que la présence d'un groupe méthyle 14 leur confère des propriétés insecticides et hypnotiques<sup>(13)</sup>, tandis que celle d'un groupe phényle 15 conduit à des dérivés aux propriétés anticoagulantes et vasoconstrictrices<sup>(14)</sup>.



14: R = CH<sub>3</sub>

15: R = Ph

En ce qui concerne les 2H-pyranno pyridines ones-2 16, analogues azotés des coumarines dans lesquelles le cycle benzénique est remplacé par celui de la pyridine, on constate que peu de représentants substitués en position 3 ont été décrits.



L'objectif de notre travail a été de rechercher une méthode d'accès commode aux 2H - benzo - 1 - pyranes qui puisse être généralisée à la préparation de pyranno pyridines, et d'élaborer une nouvelle voie de synthèse d'aza coumarines susceptible de conduire à des aza coumarines 3-substituées.

Aussi, après avoir rappelé succinctement les principales méthodes de synthèse de ces hétérocycles fusionnés, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans chacun de ces domaines.

Notre exposé comprendra quatre parties :

- I. Recherche et optimisation d'une voie de synthèse de 2H - benzo - 1 - pyranes.
- II. Application aux orthohydroxy benzaldéhydes substitués ; extension en série pyridinique.
- III. Préparation de méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes et méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridines.
- IV. Synthèse d'aza-5 coumarines.

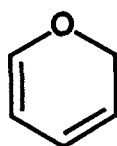
**PREMIERE  
PARTIE**

**RECHERCHE ET OPTIMISATION  
D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE  
DE 2H - BENZO - 1 - PYRANNES**



## I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

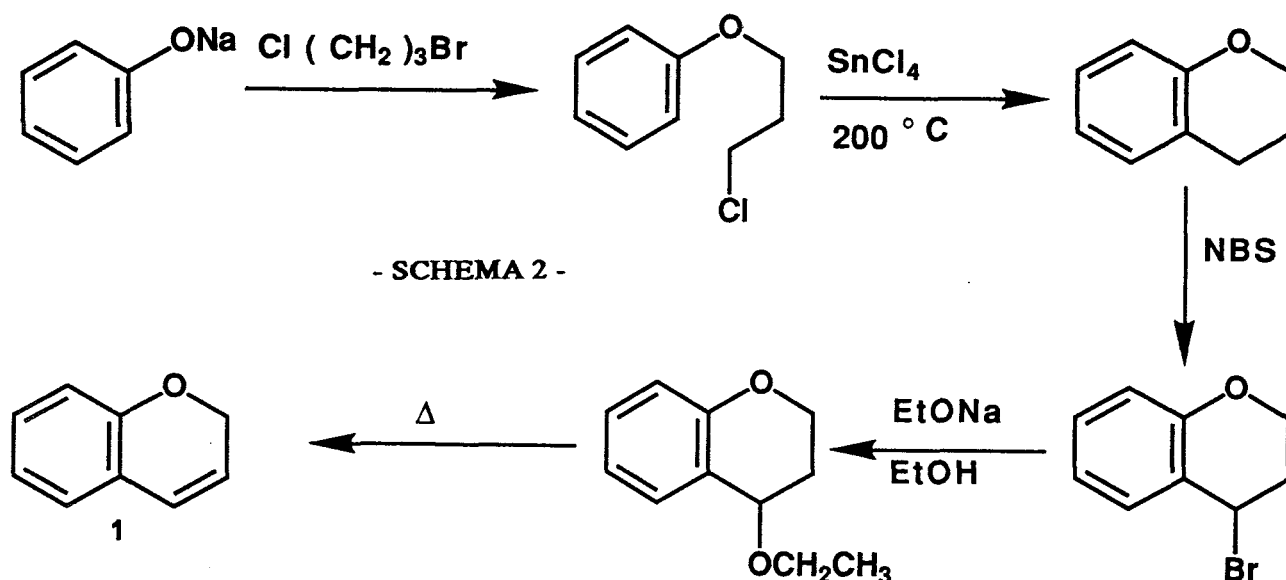
L' $\alpha$ -pyranne 17 ne peut être isolé à l'état fondamental<sup>(15)</sup> même si de nombreux homologues substitués sont connus<sup>(16)</sup>.



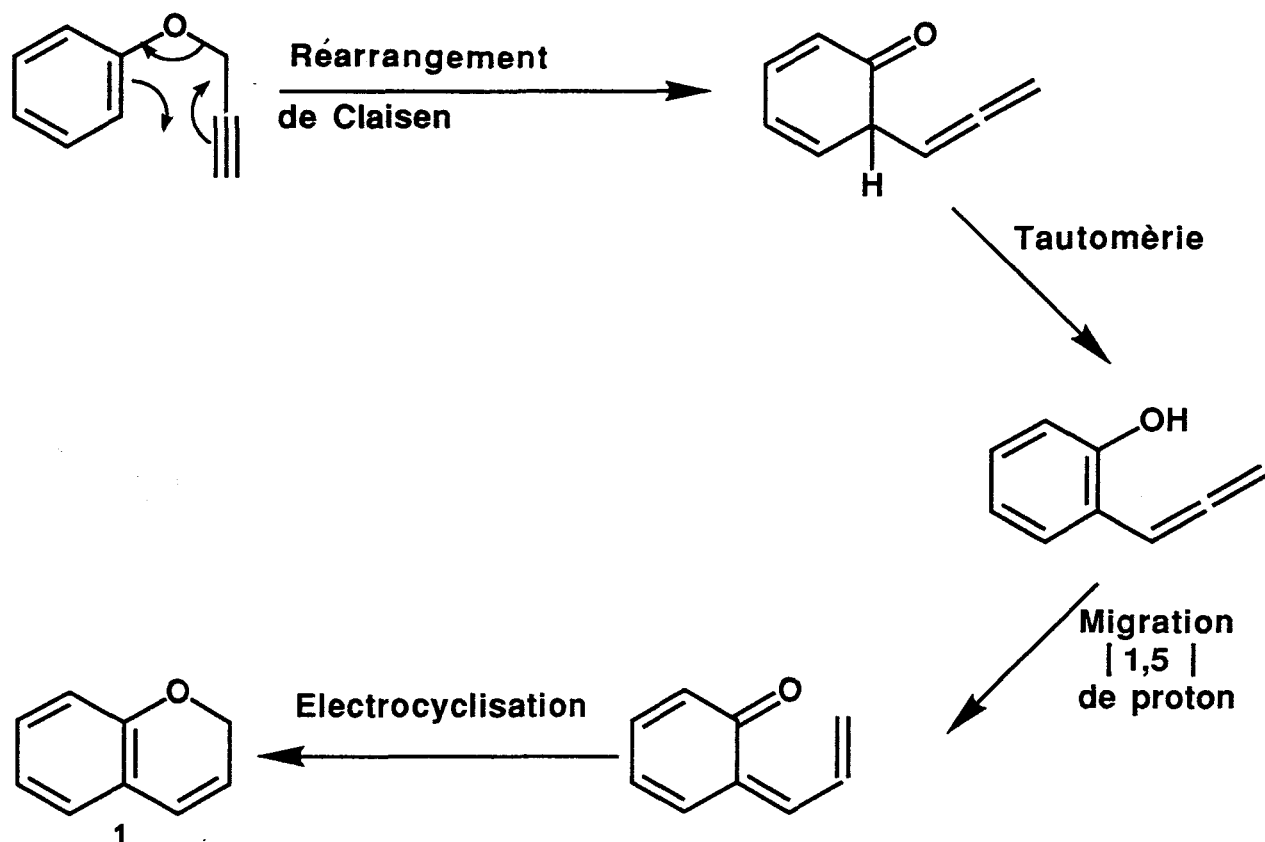
17

Il semble que la structure  $\alpha$ -pyrannique ne puisse exister que si des éléments de stabilisation lui sont apportés, en particulier par accollement à un cycle aromatique.

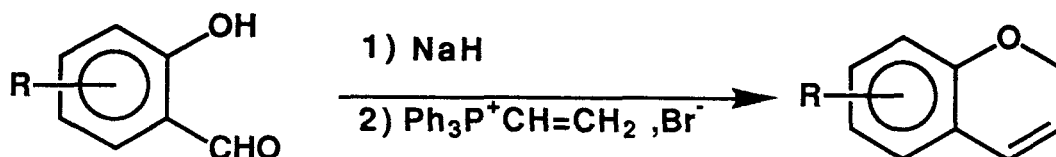
C'est ce que l'on observe dans le cas du 2H - benzo - 1 - pyranne 1 dont la première synthèse a été décrite par MAITTE<sup>(17)</sup>, au moyen des réactions suivantes (schéma 2) :



Une seconde synthèse du même composé a été proposée par ZSINDELY et SCHMID<sup>(18)</sup> ; elle fait intervenir la transformation d'éthers d'aryle et de propargyle en benzopyrannes.

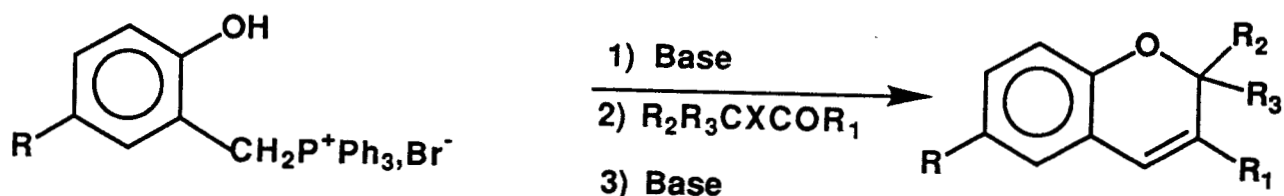


SCHWEIZER et coll.(19) ont utilisé, quant à eux, la condensation du bromure de vinyl phosphonium sur les sels de sodium d'ortho-hydroxy aldéhydes benzéniques ; les 2H - benzo - 1 - pyranes sont obtenus en une seule étape par réaction de WITTIG intramoléculaire avec des rendements variant de 30 à 70%.



Une autre mise en oeuvre plus générale de la réaction de WITTIG a pu être élaborée par LE CORRE et coll.(20).

Elle consiste à condenser des sels d'ortho-hydroxy benzyltriphenyl phosphonium sur des dérivés  $\alpha$ -halogéno carbonyles en présence d'une base forte. Les rendements obtenus oscillent entre 30 et 60% .

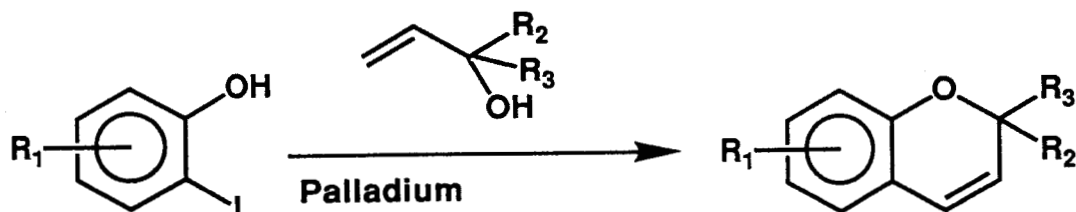


La condensation d'aldéhydes  $\alpha$ -éthyléniques et de phénates de titane ou de magnésium, développée par SARTORI et coll.(21) conduit également à divers  $\Delta$ -3 chromènes 2-substitués avec des rendements variant de 50 à 80%.



$M = Ti^{IV}, Mg^{II}$

Enfin, plus récemment, GARCIAS et coll.(22) ont obtenu des dialkyl-2,2 2H - benzo - 1 - pyranes par réaction catalysée au palladium d'alcools allyliques tertiaires et d'iodo-2 phénols.



Nous avons rappelé ici les méthodes les plus directes d'obtention des  $\Delta$ -3 chromènes dont une étude plus exhaustive a été réalisée par MERLINI(23).

## II. METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE

Comme nous avons pu le voir, la réaction de WITTIG apparaît être une méthode de choix pour la préparation des 2H - benzo - 1 - pyranes.

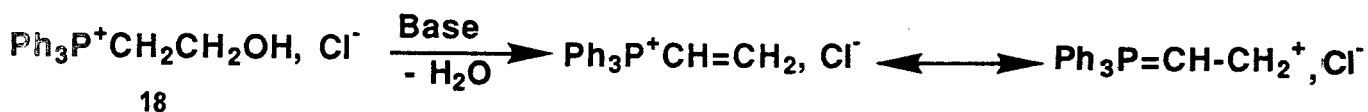
Elle nécessite des conditions relativement douces et met en oeuvre des réactifs d'accès aisés.

Nous nous sommes donc orientés vers une méthode mettant en jeu des orthohydroxy aldéhydes aromatiques ainsi qu'un composé phosphoré pouvant donner lieu à une réaction de type WITTIG, réalisable dans des conditions moins contraignantes que celles utilisées par SCHWEIZER<sup>(19)</sup>.

Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux de DELMAS et coll.<sup>(24)</sup>, qui réalisent la synthèse d'éthers allyliques en série aliphatique par réaction du chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18**, sur un mélange équimoléculaire d'alcool et d'aldéhyde en présence de carbonate de potassium.

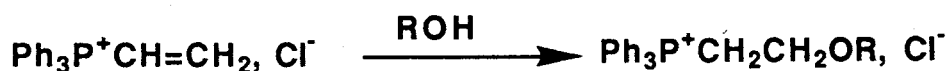
Celle-ci s'effectuerait en trois étapes :

La première consiste en une déshydratation du réactif phosphoré pour conduire au sel de vinyl phosphonium correspondant :



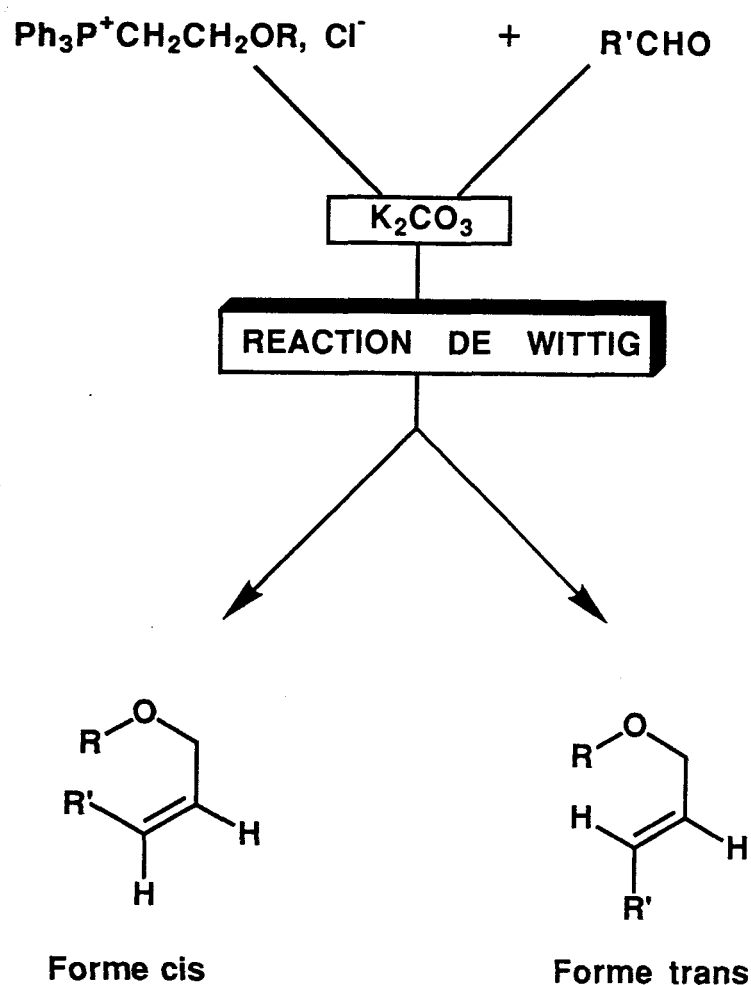
Le caractère électrophile du carbone situé en  $\beta$  du phosphore devient suffisamment élevé pour permettre la condensation avec des nucléophiles.

En particulier, les alcools s'ajoutent de manière irréversible, selon la seconde étape suivante :



Le nouveau sel de phosphonium ainsi obtenu, se condense lors d'une dernière étape sur l'aldéhyde pour conduire à un éther allylique, selon une réaction de WITTIG (schéma 3).

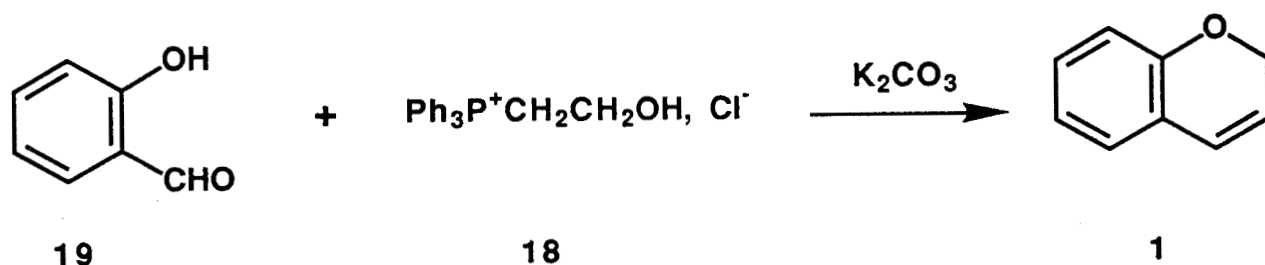
Celle-ci fait intervenir l'ylure de phosphonium correspondant qui se formerait selon un processus mettant en jeu un transfert de phase solide - liquide.



- SCHEMA 3 -

L'éther allylique s'obtient alors sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans avec des rendements de 70 à 85%.

L'éther allylique de configuration cis présente une analogie évidente avec la structure  $\Delta$ -3 chromène recherchée. En effet, si les substituants R et R' font partie du même motif, comme dans le cas de l'hydroxy-2 benzaldéhyde **19**, la séquence des réactions précédentes permettrait d'accéder au 2H - benzo - 1 - pyranne **1**. Nous avons donc retenu le schéma réactionnel suivant (schéma 4) :



- SCHEMA 4 -

Le schéma proposé consiste donc à réaliser de manière intramoléculaire, la condensation intermoléculaire étudiée par DELMAS et coll. (24).

On notera que la condensation intramoléculaire du sel de  $\beta$ -phénoxy éthyl phosphonium intermédiaire conduira, dans ce cas, à un éther allylique de configuration cis.

### III. RETOUR SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE WITTIG

Dans le cas général, la réaction considérée peut être décomposée comme suit :

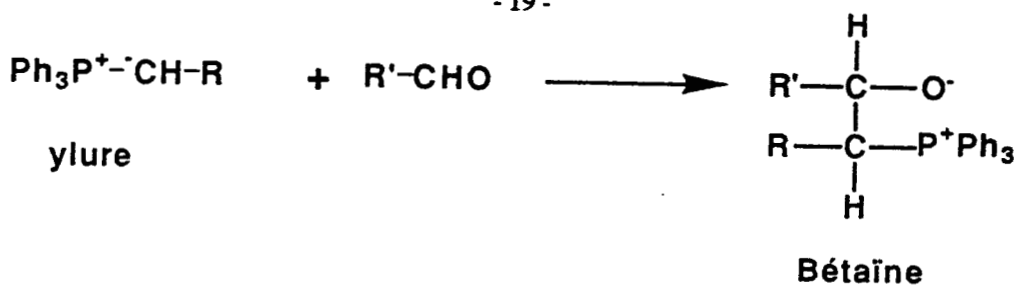
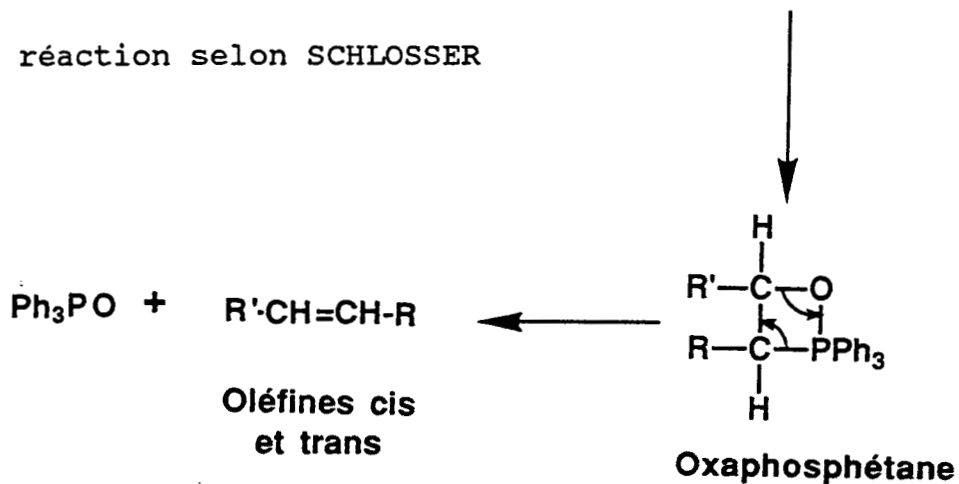


Schéma de la réaction selon SCHLOSSER



-SCHEMA 5 -

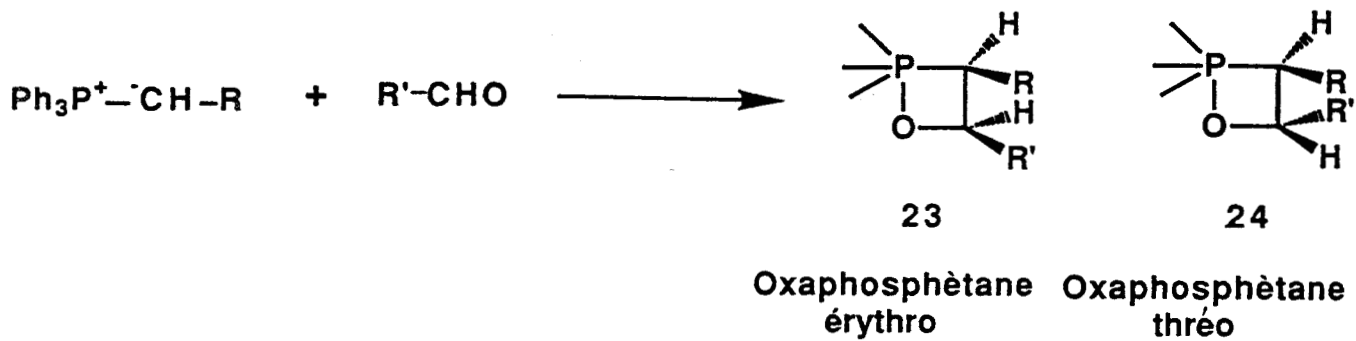
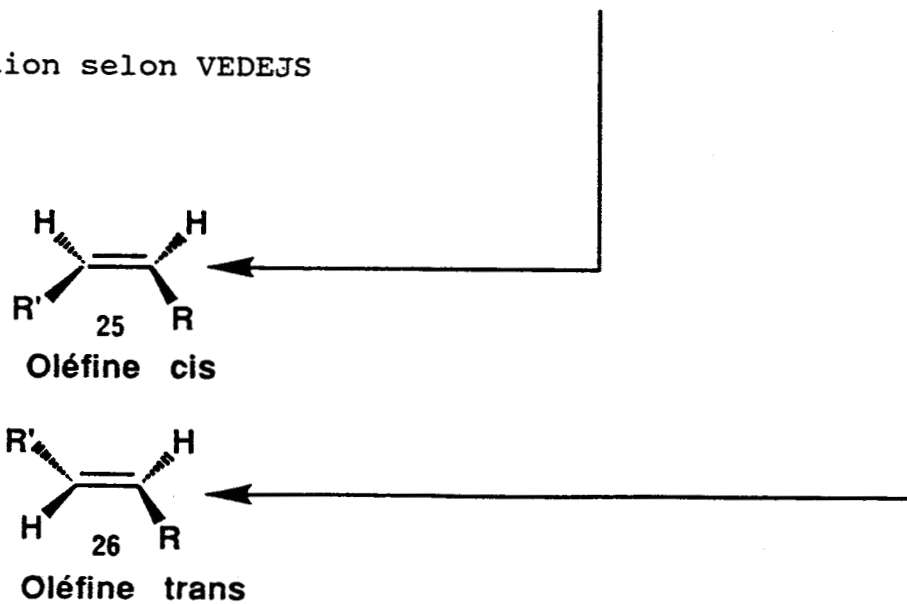


Schéma de la réaction selon VEDEJS



La stéréochimie de la réaction de WITTIG a donné lieu à de multiples études.

Une rationalisation des résultats obtenus a été effectuée par SCHLOSSER<sup>(25)</sup>.

Cet auteur basait son interprétation sur la formation réversible ou non (selon la stabilité de l'ylure mis en jeu) d'une bétaine intermédiaire.

En fait, une étude exhaustive postérieure, due à VEDEJS et coll.<sup>(76)</sup> ainsi qu'à MARYANOFF et REITZ<sup>(77)</sup>, montre qu'en fait, le véritable intermédiaire de la réaction de WITTIG est l'oxaphosphétane.

Selon la nature des substituants, VEDEJS et coll.<sup>(76)</sup> ont montré que la configuration érythro ou thréo de cet intermédiaire est favorisée, ce qui entraînerait (Schéma 5) la formation préférentielle d'un alcène cis (issu de l'oxaphosphétane érythro), ou d'un alcène trans (issu de l'oxaphosphétane thréo).

Dans le cas d'une réaction de WITTIG intramoléculaire, nous ne pouvons généraliser les considérations précédentes, dans la mesure où les substituants R et R' du schéma 5, ne sont plus indépendants mais reliés entre eux.



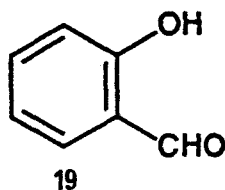
Par ailleurs, si la réaction que nous souhaitons mettre en oeuvre entre l'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 et le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18 a lieu, elle conduit nécessairement à une configuration cis pour la double liaison puisque celle-ci appartient à un cycle à six chaînons.

#### IV. SYNTHÈSE DU 2H - BENZO - 1 - PYRANNE ; OPTIMISATION DES CONDITIONS DE RÉACTION

##### 1. Les réactifs :

###### a) L'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 :

Ayant retenu la méthode de DELMAS et coll.(24) pour la commodité de sa mise en oeuvre, afin de préparer le 2H - benzo - 1 - pyranne 1, il convient d'effectuer la synthèse à partir de l'hydroxy-2 benzaldéhyde 19.



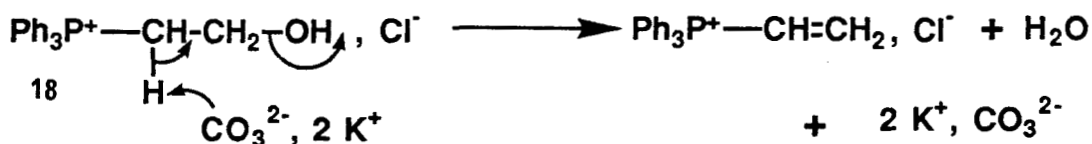
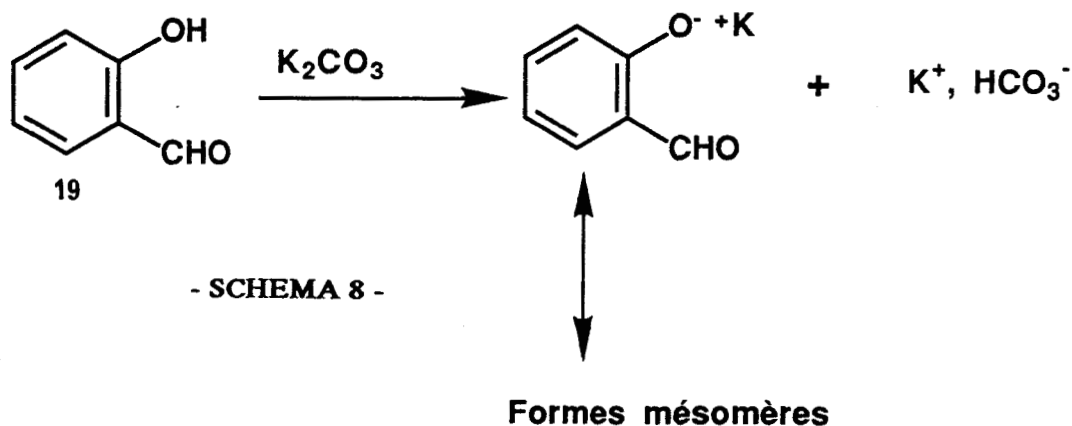
Celui-ci est susceptible de fournir de nombreuses formes mésomères, sa réactivité s'en trouve ainsi diminuée. De plus, l'hydroxy-2 benzaldéhyde 19, soumis à l'oxygène de l'air, conduit par oxydation, à l'acide salicylique correspondant. Il sera donc nécessaire d'opérer sous atmosphère inerte d'azote.

b) Le carbonate de potassium  $K_2CO_3$  :

Le rôle de cette base est des plus importants. En effet, il est nécessaire que celle-ci soit suffisamment forte pour permettre la formation de l'anion phénate et la déshydratation du sel d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18. L'eau obtenue lors de cette déshydratation conduit à un processus particulier que nous détaillerons ci-après.

Enfin, cette base solide joue le rôle de support dans la réaction de transfert solide - liquide.

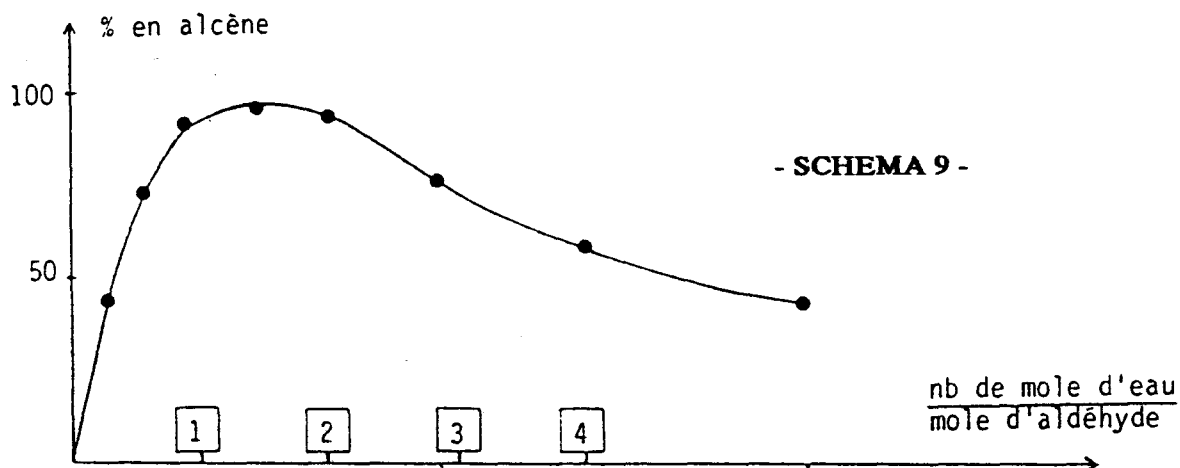
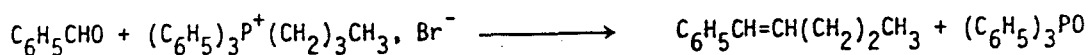
Finalement, nous pouvons résumer l'action de  $K_2CO_3$  par le schéma 8 suivant :



**2. L'action de l'eau dans le processus réactionnel :**

Afin de souligner le rôle effectivement joué par l'eau, DELMAS et coll.(27) ont montré, à l'aide de plusieurs essais de la réaction de WITTIG, réalisés dans des milieux réactionnels présentant des degrés d'hydratation différents, que la quantité d'eau utilisée conditionne le rendement en oléfine.

Les auteurs montrent que la quantité d'eau nécessaire à un rendement optimal passe par un maximum situé entre un et deux équivalents par molécule d'aldéhyde (schéma 9).



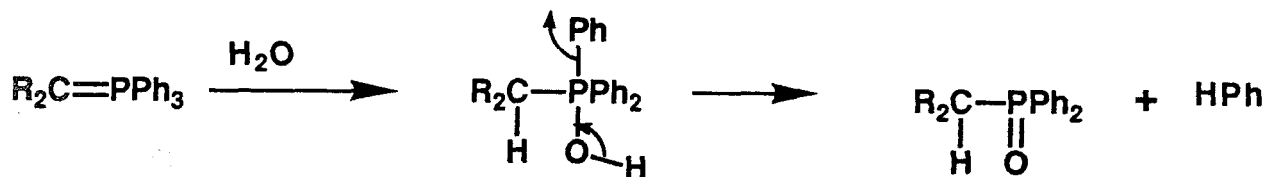
L'hypothèse formulée par DELMAS et coll. (27) ferait jouer à l'eau un rôle dissociant vis-à-vis de l'adduit formé par la bétaine et le sel alcalin solide, ce qui faciliterait l'accès à l'oléfine désirée.

Dans notre cas, où nous faisons réagir en quantités stoechiométriques l'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 sur le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18, nous pouvons noter que la déshydratation de ce dernier fournit un équivalent d'eau, de sorte que le rapport nombre de mol d'eau / nombre de mol d'aldéhyde est égal à l'unité (schéma 9).

D'après l'hypothèse de DELMAS et coll. (27), nous serions alors assez proches des conditions optimales de la réaction.

Il est à noter cependant, que la présence d'eau joue également un rôle dans la destruction de l'ylure issu du sel de phosphonium.

On peut craindre en effet la réaction parasite suivante :



### 3. Caractéristiques du solvant de réaction :

Celui-ci doit posséder une constante diélectrique élevée afin de dissocier les paires d'ions formées par action du carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Il doit être, de plus, non protique, pour éviter de réagir avec la base, et enfin, il doit posséder un point d'ébullition relativement élevé, de manière à atteindre la température de réaction voulue.

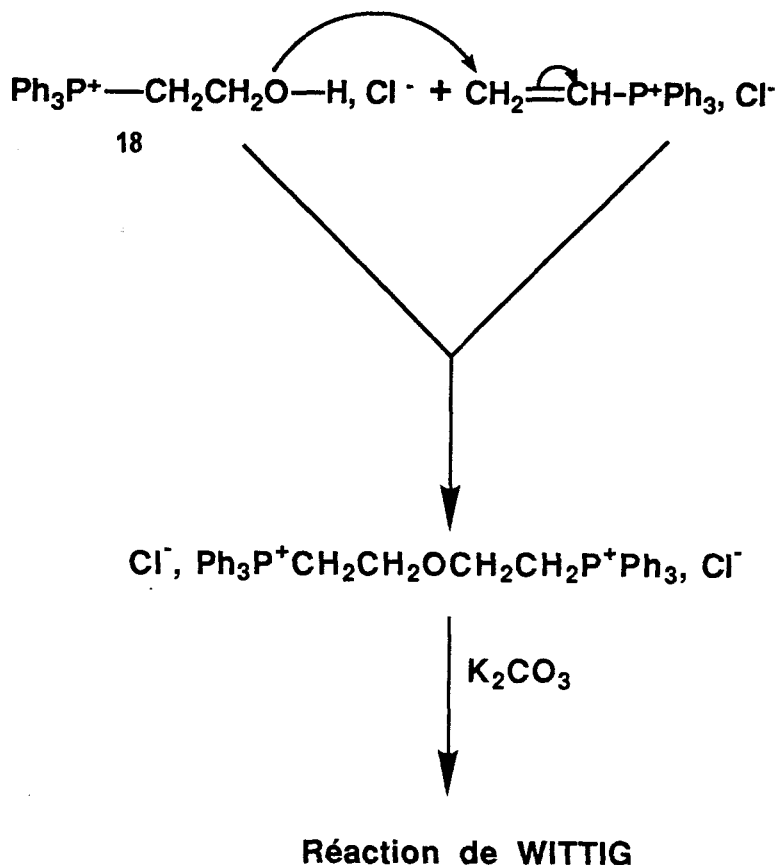
### 4. Les réactions parasites :

Hormis celle due à la présence d'eau dans le milieu réactionnel, nous pouvons envisager les réactions parasites suivantes :

a) A partir du chlorure de l'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18**.

Puisque selon DELMAS et coll. (24), un alcool aliphatique peut réagir sur le sel de vinyl phosphonium obtenu selon le schéma 8, le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18** qui est également un alcool, peut se condenser sur son produit de déshydratation et ainsi conduire à un dimère du sel **18** pouvant lui aussi réagir

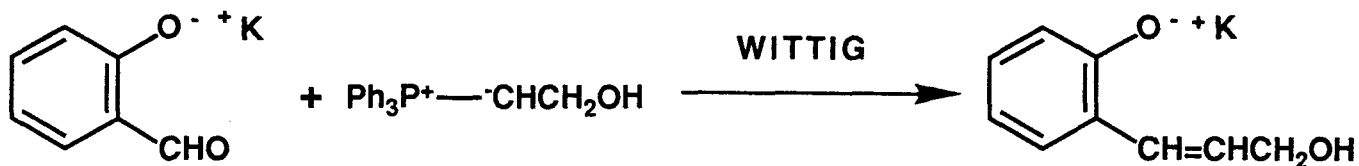
directement selon une réaction de WITTIG parasite (schéma 10) :



- SCHEMA 10 -

b) Réaction de WITTIG directe :

Il existe un processus<sup>(24)</sup> conduisant à l'alcool allylique résultant d'une réaction de WITTIG effectuée directement entre l'ylure dérivé du sel d'hydroxy phosphonium 18 et le sel de potassium de l'hydroxy-2 benzaldéhyde. Le schéma 11 illustre cette condensation :



- SCHEMA 11 -

Oléfines cis et trans

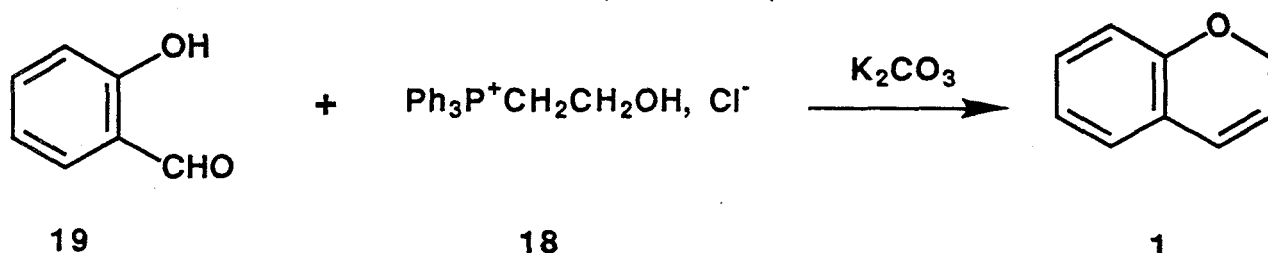
Pour mettre éventuellement en évidence ces phénomènes, et dans le but d'obtenir le meilleur rendement en 2H - benzo - 1 - pyranne 1, nous nous sommes efforcés de combiner au mieux tous ces paramètres en mettant en oeuvre de nombreux essais dans des conditions variées.

5. Tableau récapitulatif des essais effectués :

Les essais réalisés ne se différencient parfois que par la quantité, par le mode d'addition de l'un des réactifs ou par le remplacement de l'un des constituants.

Nous n'allons donc décrire que ceux qui offrent le plus d'intérêt, en établissant d'abord le tableau récapitulatif (tableau I) des résultats obtenus, puis en reprenant les caractéristiques de chaque essai décrit.

Tout d'abord, rappelons la réaction mise en oeuvre sur laquelle portent les essais (schéma 4) :



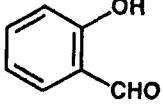
- SCHEMA 4 -

a) Légende du Tableau I :

- Nous considérons qu'un équivalent vaut  $25 \cdot 10^{-3}$  mol (25 mmol) de réactif.

- Les rendements en 2H - benzo - 1 - pyranne 1 indiqués sont calculés :

. pour l'essai No 1 : à partir de la quantité de sel de phosphonium introduite dans le réacteur,

NUMERO de L'ESSAI	QUANTITE DE REACTIFS EN EQUIVALENTS (a)			REACTIF SUPPLEMENTAIRE	SOLVANT de REACTION	TEMPERATURE de REACTION (°C)	TEMPS de REACTION (Heures)	RENDEMENT (%)
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, Cl <sup>-</sup>					
1	1	Large excès	1		Hydroxy-2 benzaldéhyde	120	12	37
2	1	1	1		Toluène	110	24	0
3	1	1	1		Chlorobenzène	120	20	17
4	1	1	1		Dioxane - 1,4	100	20	5
5	-	1	1	NaOH 2 équivalents	Chlorobenzène	120	20	10
6	3	1	2		Chlorobenzène	120	20	0
7	3	1	2		Chlorobenzène	120	80	0
8	2	1	1		Chlorobenzène	120	20	30
9	1	1	(1) Ajout progressif		Chlorobenzène	120	20	30
10	2	1	(1)		Chlorobenzène	120	20	37
11	2	1	(1)		Chlorobenzène	120	10	28
12	2	1	1	18 - Crown-6	Chlorobenzène	120	20	30
13	2	1	(1)	Tamis moléculaire 4 Å	Chlorobenzène	120	20	35

- TABLEAU I -

. pour toutes les autres tentatives : à partir de la quantité d'hydroxy-2 benzaldéhyde **19** introduite dans le milieu réactionnel.

Enfin, ces rendements sont déterminés, après traitements décrits en première partie expérimentale, sur la quantité de produit distillé.

## 6. Descriptif des essais effectués :

### a) Essai No 1 :

Afin de savoir si la réaction envisagée menait bien au 2H - benzo - 1 - pyranne **1**, nous avons utilisé les réactifs dans les proportions suivantes :

- Un équivalent de  $K_2CO_3$ ,
- Un équivalent de sel de phosphonium **18**,
- L'hydroxy-2 benzaldéhyde **19** pris comme solvant, et donc introduit en large excès ( $30\text{ cm}^3$ ).

Après un temps de réaction de 12 heures à la température de  $120^\circ\text{C}$ , suivi par divers traitements détaillés en première partie expérimentale, le 2H - benzo - 1 - pyranne **1** est obtenu avec un rendement de 37% (rendement calculé ici par rapport à la quantité de sel de phosphonium **18** introduit ).

### b) Essais No 2, 3 et 4 :

Il était nécessaire de remplacer l'hydroxy-2 benzaldéhyde **19** en excès par un solvant. En effet, lors de la synthèse de 2H - benzo - 1 - pyrannes substitués ou de pyranno pyridines, l'orthohydroxy aldéhyde de départ est un réactif coûteux.

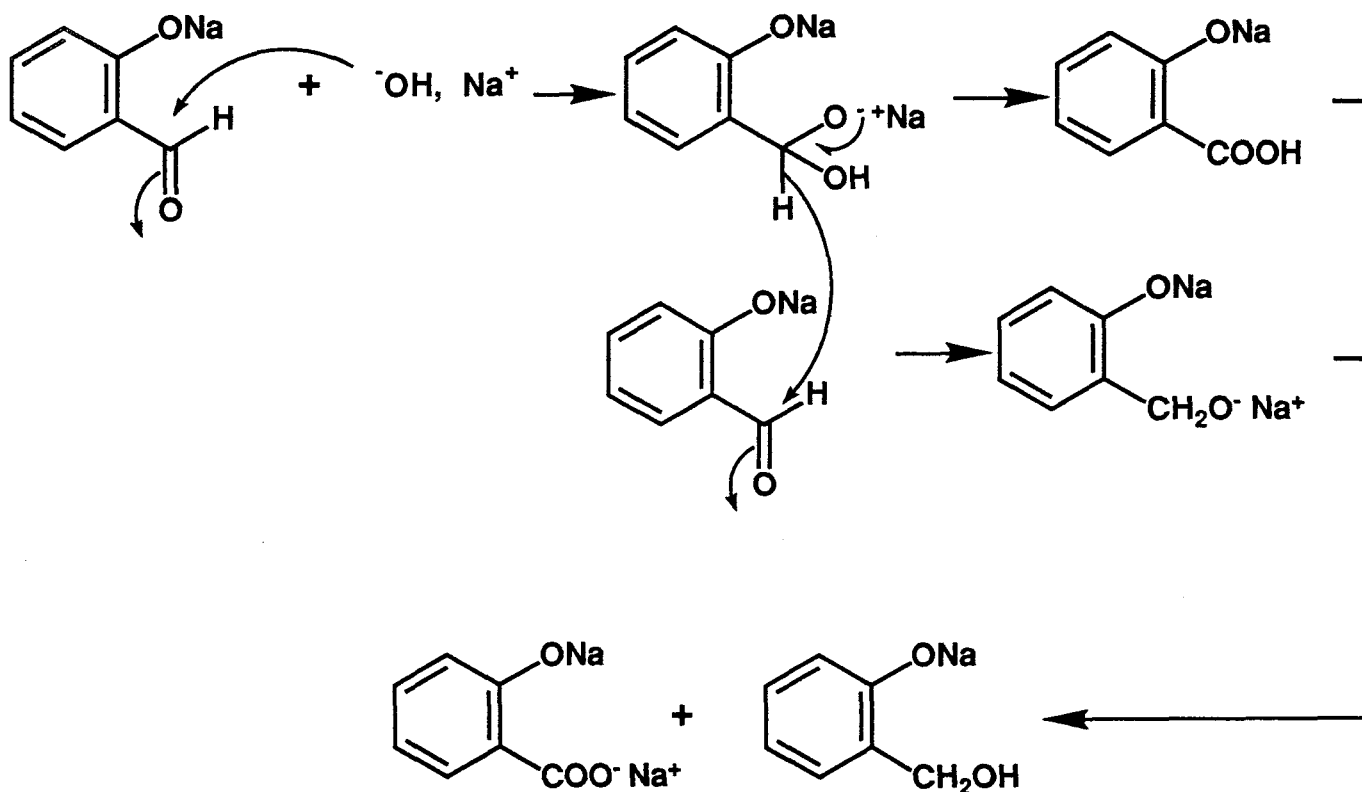


Les essais 2, 3 et 4 montrent que le chlorobenzène est le mieux adapté parmi les solvants choisis ; son point d'ébullition élevé ( $Eb = 132^{\circ}C$ ), sa polarité, et le fait qu'il soit non protique, nous ont amené à l'utiliser pour toute la suite des réactions.

c) Essai No 5 :

Avec comme objectif l'amélioration du rendement, nous avons décidé de remplacer le carbonate de potassium par de l'hydroxyde de sodium pilé, base plus forte que la précédente.

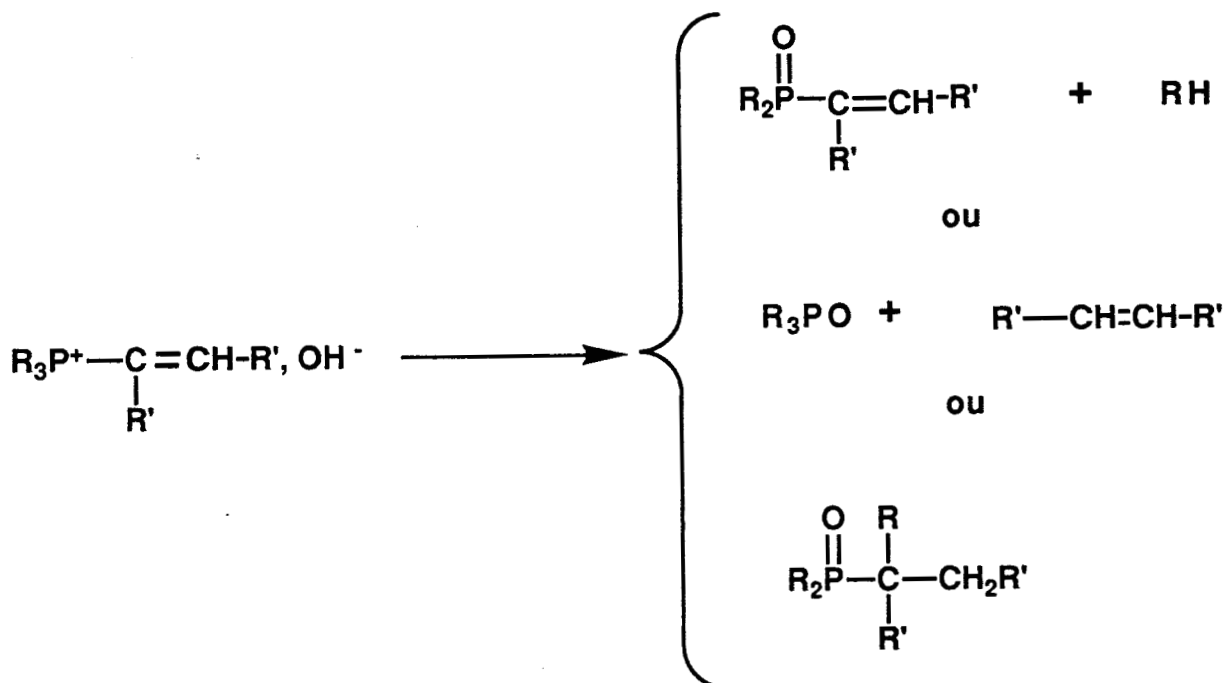
Le rendement obtenu (10%) montre qu'une telle base n'est pas adaptée à ce type de réaction. De plus, elle fait intervenir une réaction parasite supplémentaire, la réaction de CANNIZARO, comme le montre le schéma 12 :



- SCHEMA 12 -

L'alcool benzylique résultant peut également réagir par sa fonction alcool sur le sel de vinyl phosphonium.

CHRISTOL et coll. (28) ont montré également que les ions hydroxyles pouvaient réagir sur les sels de vinyl phosphonium issus de la déshydratation des sels de  $\beta$ -hydroxy triphényl phosphonium selon les réactions suivantes :



Nous avons donc décidé de conserver le carbonate de potassium comme réactif.

d) Essais No 6 et 7 :

Afin de savoir si une augmentation de la quantité de sel de phosphonium **18** pouvait avoir une influence sur le rendement de la réaction, les essais 6 et 7 pour lesquels la quantité de sel introduit est multipliée par deux, ont été réalisés avec des temps de réaction différents.

Il est à noter qu'il faut également augmenter la quantité de carbonate de potassium afin de permettre la transformation totale du sel de phosphonium **18**, par déshydratation, en sel de vinyl phosphonium correspondant.

Les résultats obtenus sont négatifs puisque le 2H - benzo - 1 - pyranne 1 n'est pas obtenu, ce qui tend à prouver que l'excès d'eau obtenu par déshydratation du sel de phosphonium contribuerait à la destruction de l'ylure (comme indiqué dans le paragraphe IV.2.), et que l'excès de sel 18 se condenserait sur son produit de déshydratation (comme le montre le schéma 10 du paragraphe IV.4.a).

Nous avons donc décidé de n'utiliser, pour la suite des essais, qu'un seul équivalent de sel de phosphonium 18.

e) Essai No 8 :

Pour cette tentative, le seul paramètre modifié par rapport à l'essai No 3, est la quantité de carbonate de potassium, que nous avons amenée à deux équivalents.

Il apparaît, toujours par rapport à l'essai No 3, que le rendement en 2H - benzo - 1 - pyranne 1 passe de 17 à 30% .

Or, d'après DELMAS et coll.(27), une quantité croissante de  $K_2CO_3$ , en gardant constants les autres paramètres, ne modifie ni la vitesse, ni le rendement de la réaction.

Cependant, dans notre cas, la modification du rendement est significative.

Nous pourrions expliquer ce résultat par le fait que DELMAS et coll.(27) utilisent un aldéhyde aliphatique plus réactif qu'un aldéhyde aromatique, de sorte que la vitesse d'addition de l'ylure est beaucoup plus rapide que l'hydratation éventuelle de la forme phosphorane mésomère (comme nous l'avons vu dans le paragraphe IV.2.).

L'ajout d'une quantité supplémentaire de carbonate de potassium aurait donc pour effet de capter l'eau formée dans le milieu, et ainsi de l'empêcher de détruire l'ylure.

Nous conserverons donc le carbonate de potassium dans la proportion de deux équivalents par rapport aux deux autres réactifs.

f) Essai No 9 :

Pour cette tentative, par rapport à l'essai No 3, seul le mode d'addition du sel de phosphonium 18 a été modifié.

En effet, au lieu de l'ajouter entièrement aux autres réactifs, nous avons attendu que le milieu réactionnel atteigne la température de réaction voulue et nous avons ajouté progressivement le réactif phosphoré sur une période de 45 minutes.

Il apparaît, toujours par rapport à l'essai No 3, que le rendement en 2H - benzo - 1 - pyranne 1 passe de 17 à 30% .

Il semble possible d'expliquer ce phénomène par le fait que, par rapport à la quantité de sel de phosphonium 18 introduit, l'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 se trouve en excès dans le réacteur, ce qui provoque une augmentation artificielle de la vitesse de réaction du sel phosphoré, et donc induit une diminution de la réaction parasite due à l'eau qui se forme dans le milieu réactionnel.

De plus, on notera que la réaction parasite d'addition du sel de  $\beta$ -hydroxy éthyl phosphonium sur le produit résultant de sa déshydratation se trouve défavorisée dans ces conditions.

g) Essai No 10 :

La combinaison des conditions utilisées lors des deux précédents essais (8 et 9), porte le rendement en 2H - benzo - 1 - pyranne **1** à 37%, rendement identique à celui obtenu lorsque l'hydroxy-2 benzaldéhyde **19** est également utilisé comme solvant.

h) Essai No 11 :

La répétition de l'essai No 10 avec un temps de réaction diminué de moitié, indique un rendement plus faible de 9%, ce qui tend à prouver que la réaction évolue lentement.

Nous conserverons donc un temps de réaction de 20 heures.

i) Essai No 12 :

Les conditions de l'essai No 8 ont été conservées. Nous avons ajouté en quantité catalytique, un éther couronne, le 18-crown-6, (1,4,7,10,13,16 - hexaoxacyclooctadécane) qui forme un complexe spécifique des ions potassium.

Selon DELMAS et coll. (27,29), le rôle de l'eau et de cet éther couronne seraient très proches en ce qui concerne leur effet sur la dissociation de l'adduit formé par la bétaine et le sel alcalin solide.

En effet, par complexation avec les ions  $K^+$ , l'éther couronne rendrait l'adduit plus fragile, provoquant ainsi sa dissociation et facilitant l'accès aux oléfines désirées.

Cependant, dans notre cas, le rendement de la réaction ne varie pas, nous ne pouvons donc considérer comme bénéfique l'addition de cet éther couronne.

j) Essai No 13 :

Finalement, dans le but de faire ressortir le rôle joué par l'eau présente dans le milieu, en reprenant les conditions de l'essai No 10, nous avons ajouté quelques grammes de tamis moléculaires 4 Å, apte à piéger l'eau.

Malgré cela, le rendement ne varie pas, ce qui tendrait à prouver que l'eau formée dans le milieu ne se trouve pas à l'état libre, mais qu'elle est intimement liée aux réactifs présents.

**V. CONCLUSION**

Un schéma réactionnel général, permettant un rendement optimum en 2H - benzo - 1 - pyranne **1** a donc été retenu ; il consiste à introduire dans le réacteur, sous atmosphère inerte d'azote :

- . 2 équivalents de carbonate de potassium,
- . 1 équivalent d'hydroxy-2 benzaldéhyde **19**,

le tout dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène anhydre.

Lorsque la température du milieu réactionnel atteint 120 °C, le sel de phosphonium **18** est introduit progressivement sur une période de 45 minutes.

Enfin, le mélange est abandonné à la même température, sous agitation, pendant 20 heures.

Les divers traitements permettant l'accès au 2H - benzo - 1 - pyranne **1** sont décrits en première partie expérimentale.

**DEUXIEME  
PARTIE**

**APPLICATION AUX ORTHO  
HYDROXY BENZALDEHYDES SUBSTITUES  
EXTENSION EN SERIE PYRIDINIQUE**

I. TABLEAU RECAPITULATIF DES TENTATIVES EFFECTUEES EN SERIE BENZENIQUE ; DESCRIPTIF DES COMPOSES OBTENUS

Dans le but de montrer que la synthèse précédemment décrite était susceptible d'être généralisée (et d'analyser l'influence d'une substitution du cycle aromatique), nous l'avons appliquée à divers orthohydroxy benzaldéhydes.

Le tableau II rassemble les résultats obtenus.

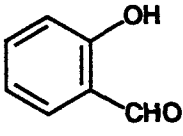
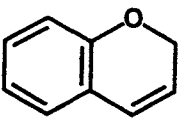
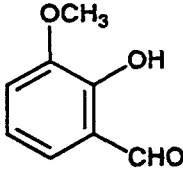
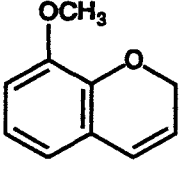
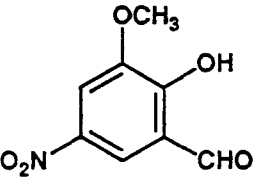
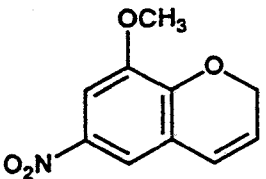
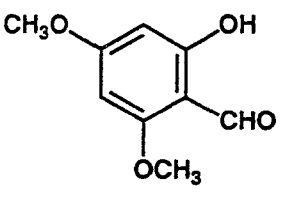
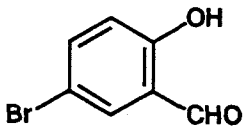
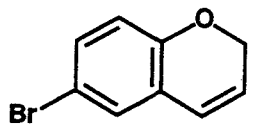
Les aldéhydes salicyliques 19, 29, 33, 34, 36 et 40 sont commerciaux, alors que le méthoxy-3 nitro-5 salicylaldéhyde 31 a été préparé par nitration du composé 29<sup>(34)</sup>.

Le chloro-3 méthyl-6 salicyladéhyde 38 a, quant à lui, été récemment obtenu dans notre laboratoire<sup>(35)</sup> par application de la réaction générale de RIEMER et TIEMMAN au chloro méthyl phénol correspondant ; la séparation des isomères résultants est décrite en première partie expérimentale.

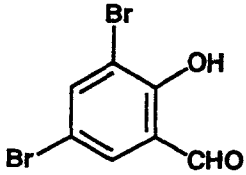
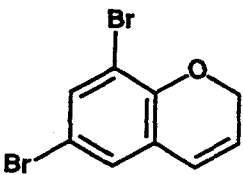
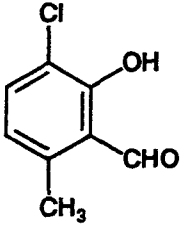
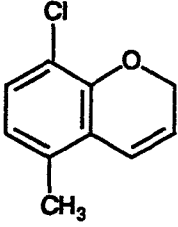
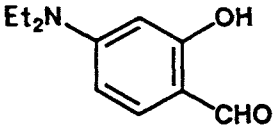
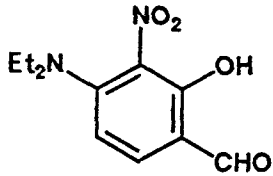
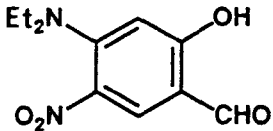
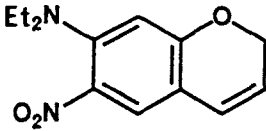
Enfin, nous avons préparé les nouveaux N,N-diéthylamino-4 nitro-3 41 et nitro-5 42 salicylaldéhydes, par nitration du composé 40.

La méthode de synthèse du 2H - benzo - 1 - pyranne 1 que nous avons mise au point dans la première partie de ce travail, a été appliquée à tous ces composés. De plus, nous avons recherché une généralisation supplémentaire en étudiant l'extension de cette méthode aux cas de l'hydroxy-2 naphthaldéhyde-1 44 et de l'hydroxy-2 acétophénone 46.



ORTHO HYDROXY BENZALDEHYDE	COMPOSE OBTENU	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES du $\Delta$ -3 CHROMENE OBTENU	RENDEMENT de la REACTION
 <p>19</p>	 <p>1</p>	<p>17 - 18 - 19 - 21</p>	<p>37 %</p>
 <p>29</p>	 <p>30</p>	<p>19 - 30 - 31</p>	<p>20 %</p>
 <p>31</p>	 <p>32</p>	<p>32</p>	<p>37 %</p>
 <p>33</p>			
 <p>34</p>	 <p>35</p>	<p>17 - 33</p>	<p>35 %</p>

- TABLEAU II -

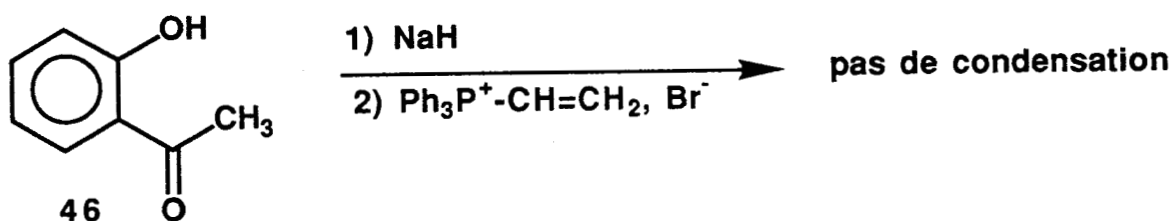
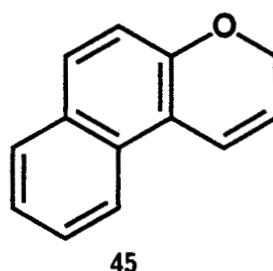
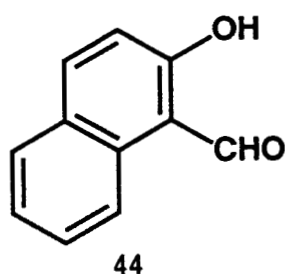
ORTHO HYDROXY BENZALDEHYDE	COMPOSE OBTENU	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES du $\Delta$ -3 CHROMENE OBTENU	RENDEMENT de la REACTION
 <p>36</p>	 <p>37</p>	-	25 %
 <p>38</p>	 <p>39</p>	-	24 %
 <p>40</p>	-	-	-
 <p>41</p>	-	-	-
 <p>42</p>	 <p>43</p>	-	13 %

- TABLEAU II -  
(suite)

On notera que cette condensation se réalise effectivement dans le cas de l'aldéhyde **44** qui conduit au 3H-naphto [2,1-b] pyranne **45** (19,36,37) avec un rendement de 20% .

Par contre les tentatives de condensation effectuées sur l'acétophénone **46** n'ont pas été couronnées de succès.

C'est également ce qu'observent SCHWEIZER et coll. (19) dans leur tentative de condensation du bromure de triphényl vinyl phosphonium **47** sur le sel de sodium de l'hydroxy-2 acétophénone (Schéma 13).



- SCHEMA 13 -

Ce résultat peut s'expliquer par la moindre réactivité de la fonction cétone, et par l'encombrement provoqué par la présence du groupe méthyle.

Le fait que les cétones aromatiques ne fournissent pas, dans la réaction que nous avons étudié, les 2H - benzo - 1 - pyranne attendus, nous a donc conduit à limiter nos investigations aux seuls orthohydroxy aldéhydes aromatiques.

## II. ROLE ET INFLUENCE DES SUBSTITUANTS DU SALICYLADEHYDE

Un examen plus attentif des résultats contenus dans le tableau II, nous amène à distinguer deux catégories dans les composés soumis à la condensation avec le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18**, susceptibles de fournir les  $\Delta$ -3 chromènes correspondants.

La première comprend les aldéhydes salicyliques porteurs de substituants donneurs d'électrons, alors que la seconde catégorie réunit les ortho hydroxy benzaldéhydes, porteurs de substituants attracteurs d'électrons.

Nous formulerons nos observations en prenant comme référence la réaction conduisant au 2H - benzo - 1 - pyranne **1** dont le rendement est de 37% dans les conditions optimales définies en première partie.

Nous constatons que ce rendement s'abaisse dans le cas du méthoxy-3 salicylaldéhyde **29** (20%), du chloro-3 méthyl-6 salicylaldéhyde **38** (24%), ainsi que pour l'hydroxy-2 naphthalaldéhyde-1 **44** (20%).

Enfin, dans le cas du diméthoxy-4,6 salicylaldéhyde **33**, comme dans celui du N,N-diéthylamino-4 salicylaldéhyde **40**, la réaction mise en oeuvre n'aboutit aux produits de condensation désirés.

Ces diminutions de rendement, ainsi que la non réactivité des deux derniers composés cités, peuvent s'expliquer par le fait que l'introduction d'un ou plusieurs substituants donneurs d'électrons, au niveau du cycle benzénique, contribue à l'augmentation de la densité électronique de celui-ci.

Ainsi, le caractère électrophile de la fonction carbonyle s'en trouve diminué, ce qui entraîne une moindre réactivité de cette fonction vis-à-vis de l'ylure de phosphonium dans la réaction de WITTIG intramoléculaire permettant d'accéder aux  $\Delta$ -3 chromènes attendus.

Cette interprétation est en accord avec les observations de DELMAS et coll.(29) qui observent une diminution du rendement en alcène, dans la condensation de benzaldéhydes avec le bromure de butyl triphényl phosphonium, lorsque l'aldéhyde est substitué en para par un groupe méthyle ou méthoxy.

Les auteurs soulignent que l'influence de la nature de l'aldéhyde sur le rendement en alcène est liée au caractère électrophile du carbone de la fonction carbonyle vis-à-vis de l'ylure, de sorte que la présence, en position para de l'aldéhyde, d'un élément donneur d'électrons, se traduit par un ralentissement du processus de condensation.

Dans notre cas, un tel ralentissement ne peut que favoriser la réaction de destruction de l'ylure de phosphonium par l'eau contenue dans le milieu réactionnel, comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail (paragraphe IV 2.).

Si l'on considère la seconde catégorie de composés, dans laquelle on apporte au cycle benzénique, un ou plusieurs substituants attracteurs d'électrons, on constate que, dans le cas du bromo-5 salicylaldéhyde **34**, le taux de transformation en  $\Delta$ -3 chromène correspondant n'est pratiquement pas affecté (35%).

Par contre, nous observons une baisse sensible du rendement de la réaction lorsqu'elle est appliquée au dibromo-3,5 salicylaldéhyde **36** (25% contre 37%).

Si l'on compare à présent, le taux de transformation du composé **29** (méthoxy-3 salicylaldéhyde) à celui du composé **31** provenant de sa nitration, on constate que celui-ci s'accroît de 20 à 37% .

Enfin, en considérant le N,N-diéthylamino-4 nitro-5 salicylaldéhyde **42** issu de la nitration du composé **40** qui,

lui, ne donne pas le produit de condensation, on constate que le taux de transformation en N,N-diéthylamino-7 nitro-6 2H - benzo - 1 - pyranne 43 atteint 13% .

Ainsi, l'introduction au niveau de l'aldéhyde salicylique d'un substituant attracteur d'électrons (comme un groupe NO<sub>2</sub>) a pour effet d'activer ses substrats vis-à-vis de la condensation étudiée.

Ceci s'interprète par le fait que l'introduction sur le cycle benzénique d'un substituant attracteur d'électrons diminue la densité électronique du noyau aromatique ; ceci a pour effet d'accroître le caractère électrophile du groupe carbonyle du salicylaldéhyde ainsi substitué, d'autant plus que l'effet attracteur du substituant sera plus élevé.

On peut penser que la vitesse de la réaction de WITTIG intramoléculaire intervenant dans le processus réactionnel est alors accrue, de sorte que, la réaction de destruction de l'ylure par l'eau contenue dans le milieu se trouve défavorisée. Le taux de transformation de l'aldéhyde salicylique en Δ-3 chromène correspondant sera donc plus élevé.

Si cette interprétation rend bien compte de l'influence d'un groupe nitro (introduit ici en méta de la fonction aldéhyde), elle ne semble pas se vérifier dans le cas des dérivés bromés 34 et 36.

Toutefois, on notera que l'effet attracteur d'un brome est beaucoup moins marqué que l'effet attracteur d'un groupe NO<sub>2</sub>.

On peut ainsi interpréter la quasi stagnation du rendement lorsqu'on passe de l'aldéhyde salicylique 19 à son dérivé monobromé 34.

Quant à la baisse du rendement observé pour le dérivé dibromé 36, elle est à mettre au compte d'un effet stérique défavorable du second atome de brome introduit ; celui-ci, en ortho de la fonction phénol, défavorise l'addition de l'anion phénate sur le sel de vinyl phosphonium formé lors de phase précédant la véritable réaction de WITTIG.

La condensation s'effectue donc plus difficilement, favorisant alors les réactions parasites évoquées précédemment.

La gêne stérique due à un substituant en ortho de la fonction phénol est confirmée par la comparaison de la réactivité des dérivés du N,N-diéthylamino-4 salicylaldéhyde 40, respectivement nitrés en 3 (composé 41) et en 5 (composé 42).

Pour ces deux dérivés, l'influence électronique au niveau de la fonction aldéhyde est la même (puisque le groupe nitro est en méta du groupe carbonyle dans les deux cas). Le second conduit à un rendement de 13% en  $\Delta$ -3 chromène, tandis que le premier ne se condense pas du fait de cet encombrement stérique.

En résumé, et bien que les condensations réalisées ne constituent pas une liste exhaustive de l'influence des divers substituants, les essais effectués nous permettent de conclure que la condensation est sensible aux effets électroniques et stériques des substituants.

En particulier, on notera que :

- la réaction est favorisée par la présence de substituants attracteurs,
- la réaction est défavorisée par la présence de substituants donneurs, ainsi que par la présence d'un substituant en ortho de la fonction phénol.

### III. ETUDE STRUCTURALE

#### 1. Spectroscopie Infrarouge :

Pour tous les composés obtenus du type 2H - benzo - 1 - pyranne, on retrouve, outre les bandes caractéristiques du noyau benzénique, entre 1580 et 1450  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  de la double liaison conjuguée du cycle pyrannique située entre 1640 et 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

On observe également les bandes caractéristiques des divers substituants du cycle benzénique (voir la première partie expérimentale).

Enfin, on distingue la bande de vibration  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$  des éthers aromatiques située entre 1260 et 1200  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées, pour l'ensemble des composés du type  $\Delta$ -3 chromène, sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

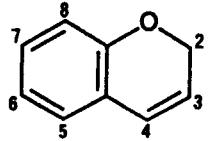
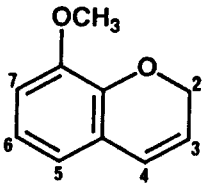
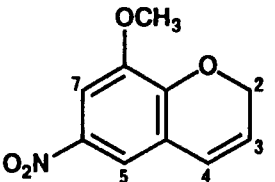
Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux III et IV. Les signaux les plus déblindés des différents spectres correspondent aux protons du cycle benzénique et apparaissent entre 6,6 e 7,5 ppm.

Les noyaux  $^1\text{H}$  du cycle oxygéné sont bien résolus dans tous les composés ; les déplacements chimiques, ainsi que les couplages observés correspondent bien à un enchaînement du type  $\alpha$ -pyrannique.

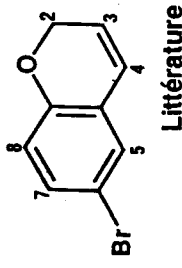
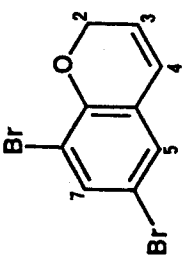
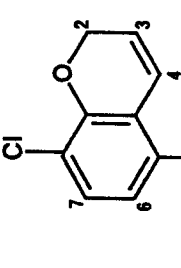
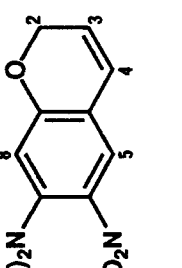
En particulier, les protons 3 et 4 se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques, accru ici par la substitution par un cycle benzénique.

Le couplage d'environ 10 Hz est en accord avec une géométrie cis de la double liaison chroménique.



RMN <sup>1</sup> H	Composé CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM									CONSTANTES de COUPLAGE Hz
		H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	
1	 Littérature	4,83 <u>dd</u>	5,78 <u>dt</u>	6,57 <u>dt</u>	6,91 - 7,34 <u>m</u>			-	-	-	$J_{2-3} = 3,5$ $J_{2-4} = 1,9$ $J_{3-4} = 10,1$
30	 Littérature	4,75 <u>dd</u>	5,70 <u>dt</u>	6,43 <u>dt</u>	6,60 - 6,93 <u>m</u>			-	3,75 <u>s</u>	-	$J_{2-3} = 3,5$ $J_{2-4} = 1,8$ $J_{3-4} = 9,9$
32	 Littérature	5,08 <u>dd</u>	5,80 <u>dt</u>	6,45 <u>dt</u>	7,46 <u>d</u>	-	7,56 <u>d</u>	-	3,90 <u>s</u>	-	$J_{2-3} = 3$ $J_{2-4} = 2,1$ $J_{3-4} = 10,5$ $J_{5-7} = 3$

- TABLEAU III -

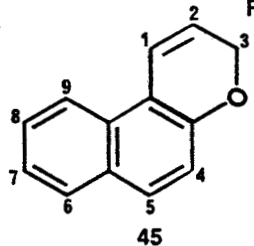
RMN <sup>1</sup> H	Composé	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										CONSTANTES de COUPLAGE Hz		
			H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>			
35	 Littérature		4,86 dd	5,77 dt	6,31 dt	7,04 d	-	7,15 dd	6,62 d	-	-	-	-	-	J <sub>2-3</sub> = 3,5 J <sub>2-4</sub> = 1,8 J <sub>3-4</sub> = 10 J <sub>5-7</sub> = 2,4 J <sub>7-8</sub> = 8,6
37			4,94 dd	5,81 dt	6,29 dt	6,98 d	-	7,42 d	-	-	-	-	-	-	J <sub>2-3</sub> = 3,5 J <sub>2-4</sub> = 1,9 J <sub>3-4</sub> = 9,9 J <sub>5-7</sub> = 2,3
39			4,80 dd	5,82 dt	6,54 dt	-	6,60 d	7,02 d	-	-	-	-	1,10 s	-	J <sub>2-3</sub> = 3,7 J <sub>2-4</sub> = 1,9 J <sub>3-4</sub> = 10 J <sub>6-7</sub> = 8,3
43			4,88 dd	5,69 dt	6,33 dt	7,51 s	-	-	6,42 s	-	3,16 q	1,12 t	-	J <sub>2-3</sub> = 3,4 J <sub>2-4</sub> = 1,7 J <sub>3-4</sub> = 10 J <sub>CH2-CH3</sub> = 7	

- TABLEAU IV -

Quant au groupe méthylène, son déplacement accusé résulte de sa position en  $\alpha$  de l'oxygène et de la double liaison. On remarque que son déplacement chimique est sensible à la substitution du cycle benzénique. Si, de prime abord, il semble que les substituants donneurs exercent un léger blindage, et les substituants attracteurs un effet déblindant au niveau de ces protons, le nombre de cas étudiés nous paraît insuffisant pour tirer une conclusion vraiment générale.

Enfin, dans le cas du 3H-naphto [2,1-b] pyranne **45**, les études en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  effectuées sont conformes aux données de la littérature(19,37).

En particulier, les résultats obtenus en RMN  $^1\text{H}$  figurent dans le tableau V.

		RMN $^1\text{H}$	$\text{CDCl}_3$
		Littérature	
H	$\delta$ ppm		
1	6,92 <u>td</u>		
2	5,60 <u>td</u>		
3	4,65 <u>dd</u>		
4 à 9	7,10 - 7,89 <u>m</u>		
CONSTANTES de COUPLAGE			
		Hz	
$J_{2-3}$	3,3		
$J_{2-4}$	2,0		
$J_{3-4}$	10,1		

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

Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux VI et VII.

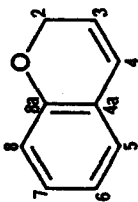
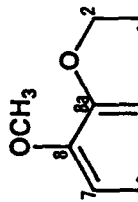
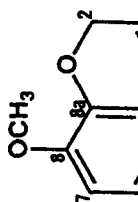
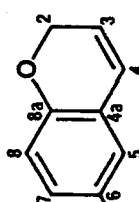
On constate, dans tous les composés étudiés, que la valeur du déplacement chimique du carbone situé en position 2 du système 2H - benzo - 1 - pyranne varie de 65,3 à 66,9 ppm.

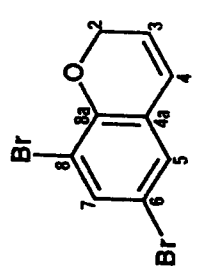
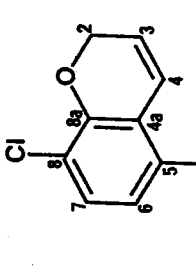
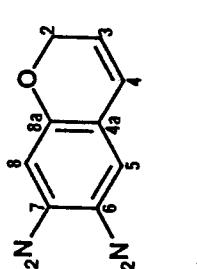
Les carbones 3 et 4 du même système présentent des déplacements chimiques variant de 120,5 à 123,7 ppm.

Nous avons systématiquement attribué le signal le plus déblindé au carbone 4, en accord avec les incréments connus d'un substituant phényle et d'un groupe CH<sub>2</sub>OR au niveau de carbones doublement liés<sup>(38)</sup>.

De même l'attribution des signaux correspondant aux atomes de carbone du cycle benzénique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

Dans la majorité des cas étudiés, le signal le plus déblindé, correspond au carbone C-8a porteur de la fonction éther du cycle  $\alpha$ -pyrannique.

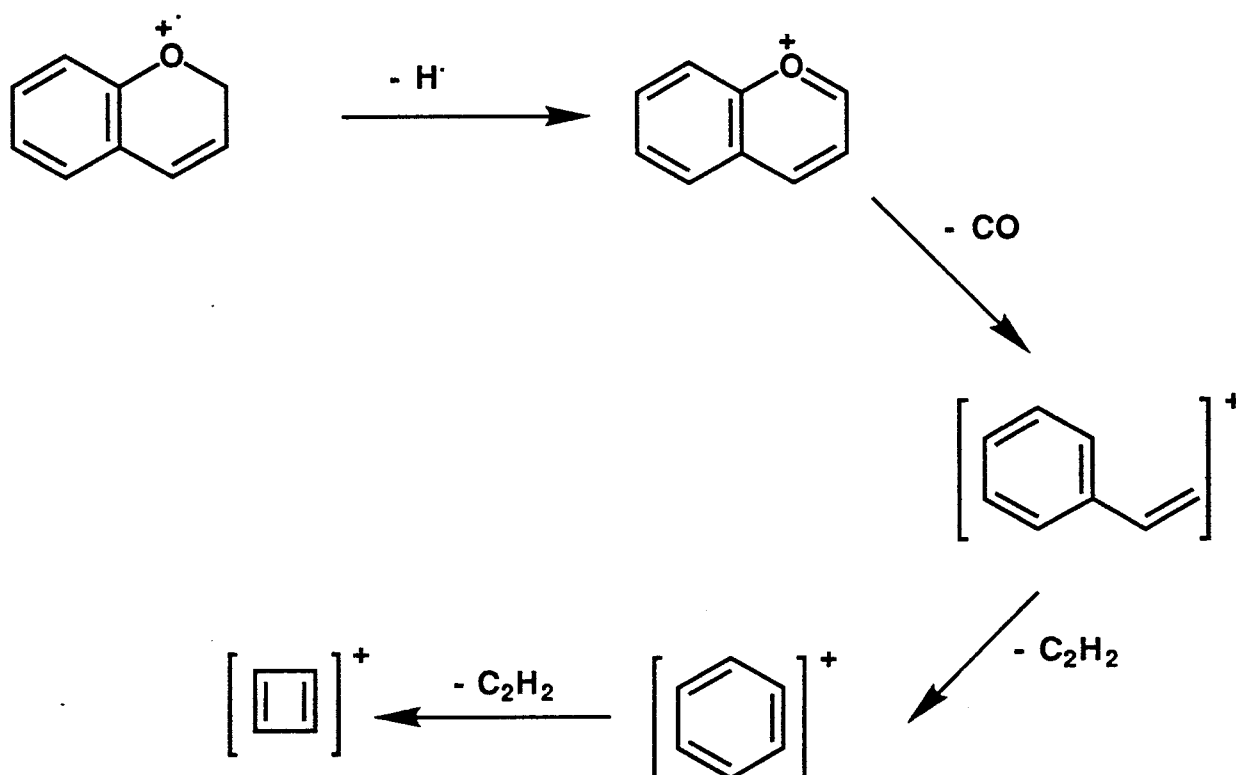
RMN <sup>13</sup> C	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM													
	Composé	CDCl <sub>3</sub>	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
1			65,3	121,0	122,1	122,6	126,7	124,7	129,5	115,8	153,9	-	-	-
30			65,6	120,8	122,0	123,0	119,0	124,5	112,4	147,8	142,9	56,0	-	-
32			66,9	123,1	123,4	121,7	115,1	141,4	107,4	147,7	148,6	56,4	-	-
35			66,1	123,1	123,5	124,1	129,0	113,2	131,5	118,4	149,9	-	-	-

RMN <sup>13</sup> C		DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM																
		C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>					
Composé	CDCl <sub>3</sub>																	
37		66,5	123,1	123,7	124,7	128,2	113,1	134,4	110,4	149,9	-	-	-	-	-	-	-	-
39		65,4	121,5	122,2	122,1	132,7	123,2	128,9	118,4	149,6	-	-	-	18,1	-	-	-	-
43		66,4	120,5	122,7	113,9	125,2	128,5	147,3	107,2	158,2	-	48,2	12,5	-	-	-	-	-

- TABLEAU VII -

#### 4. Spectrométrie de Masse :

En dehors des fragmentations observées lors du départ des substituants du noyau benzénique dans la structure 2H - benzo - 1 - pyranne, nous constatons que tous les composés obtenus ont fourni le même mode de fragmentation au niveau du noyau pyrannique ; celui-ci est rapporté de manière générale dans le schéma 14 :



- SCHEMA 14 -

On constate pour tous les composés étudiés, la perte d'un hydrogène à partir de l'ion moléculaire  $M^{\cdot+}$  qui conduit au fragment de masse  $M-1$  dans lequel l'aromaticité s'étend aux deux cycles.

La perte d'un groupe CO suivie du départ d'un groupe acétylène  $C_2H_2$  conduit au fragment correspondant au noyau benzénique dépourvu de ses substituants.

Enfin, la perte d'un nouveau groupe  $C_2H_2$  résulte de la fragmentation caractéristique du noyau benzénique.

#### IV. EXTENSION DE LA REACTION EN SERIE PYRIDINIQUE

##### 1. Rappels bibliographiques et nomenclature :

Ainsi que nous avons pu le voir dans la première partie de ce travail, la stabilisation du motif  $\alpha$ -pyranne 17, qui n'est pas isolable à l'état fondamental, peut être obtenue par accollement à un cycle aromatique.

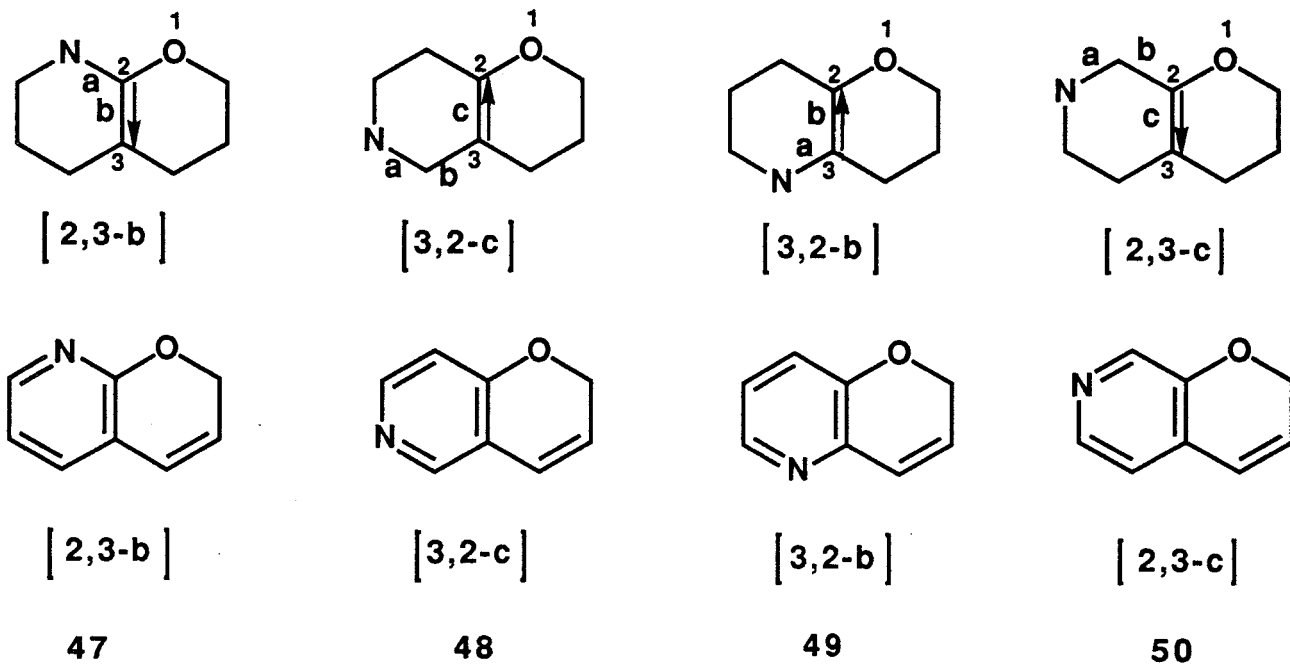
C'est en particulier le cas des pyranno pyridines dans lesquelles les deux noyaux peuvent présenter divers modes d'accolement.

Cependant, en ce qui concerne les hétérocycles fondamentaux, seuls ceux correspondants à l'annulation d'une pyridine au côté b du motif pyrannique\* ont été décrits : 2H - pyranno [2,3-b] pyridine 47(39,40), 2H - pyranno [3,2-c] pyridine 48(41-45) et 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 49(46,47).

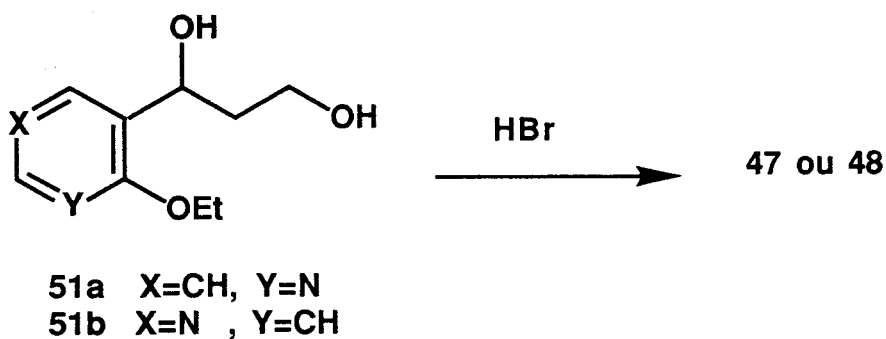
Il faut souligner que, dans cette série, seule la 2H - pyranno [2,3-c] pyridine 50 n'a fait l'objet d'aucune synthèse décrite dans la littérature.

\* Ces modes d'accolement correspondent à la mise en commun du côté "x" du cycle azoté, lequel rencontre successivement les sommets 2 et 3 ou 3 et 2 du motif pyrannique.





SLIWA et coll. (39-42) ont obtenu les composés 47 et 48 par cyclisation intramoléculaire, sous l'action de l'acide bromhydrique, d'éthoxy-2 ou -4 pyridines substituées en position 3 par une chaîne propanediol-1,3 51 (schéma 15).

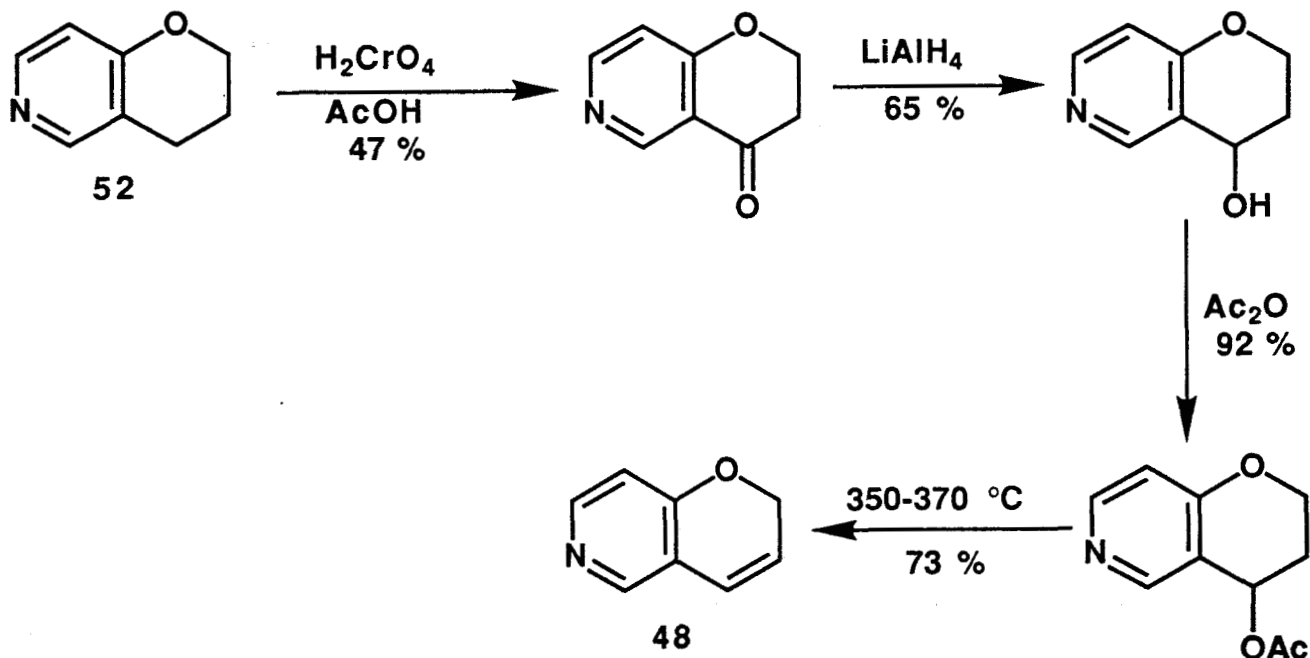


- SCHEMA 15 -

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 51a, nécessite une température beaucoup plus

élevée (160 °C) pour l'isomère substitué en 4 **51b** ; ceci est préjudiciable au rendement de la réaction qui s'abaisse de 60% pour le composé **47** à 26% pour le composé **48**.

Une seconde synthèse du composé **48** a été réalisée dans notre laboratoire<sup>(43)</sup> selon le schéma réactionnel suivant (schéma 16) :

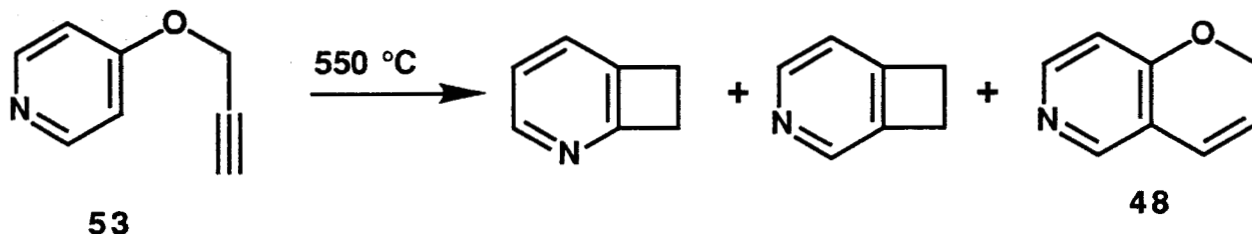


- SCHEMA 16 -

L'aza-6 chromane<sup>(44)</sup> **52** est transformé en aza chromanone-4 correspondante qui, après réduction et estérification fournit l'acétate correspondant. Ce dernier, par pyrolyse, conduit à la 2H - pyranno [3,2-c] pyridine **48** avec un rendement global de 20% au départ du composé **52**.

Une troisième synthèse de la 2H - pyranno [3,2-c] pyridine **48** a été décrite par RIEMANN et coll.<sup>(45)</sup>.

Celle-ci est obtenue, comme produit minoritaire (9,5%), par pyrolyse éclair à 550 °C de l'éther propargylique 53, les cyclobuta(b)pyridine (31%) et cyclobuta(c)pyridine (17%) étant les produits majoritaires de la réaction (schéma 17).



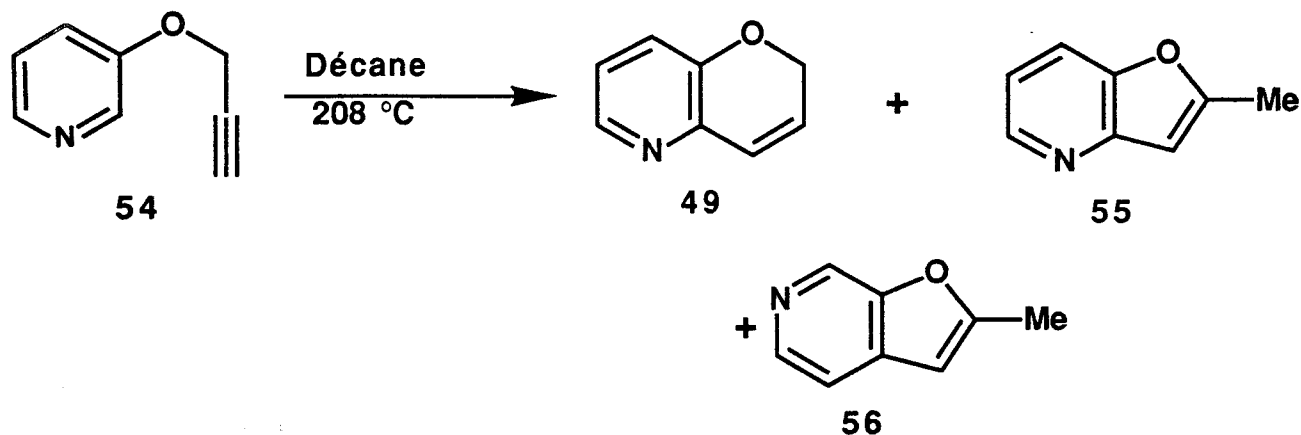
- SCHEMA 17 -

Le composé 48 est ici vraisemblablement obtenu selon un mécanisme analogue à celui proposé initialement par ZSINDELY et SCHMID<sup>(18)</sup> pour la transformation d'éthers d'aryle et de propargyle en benzopyrannes (rappels bibliographiques de la première partie).

En appliquant le même schéma réactionnel, les auteurs précédents<sup>(46)</sup> ont pu isoler la 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 49 par pyrolyse de l'éther propargylique 54 à 208 °C, en utilisant le décane comme solvant.

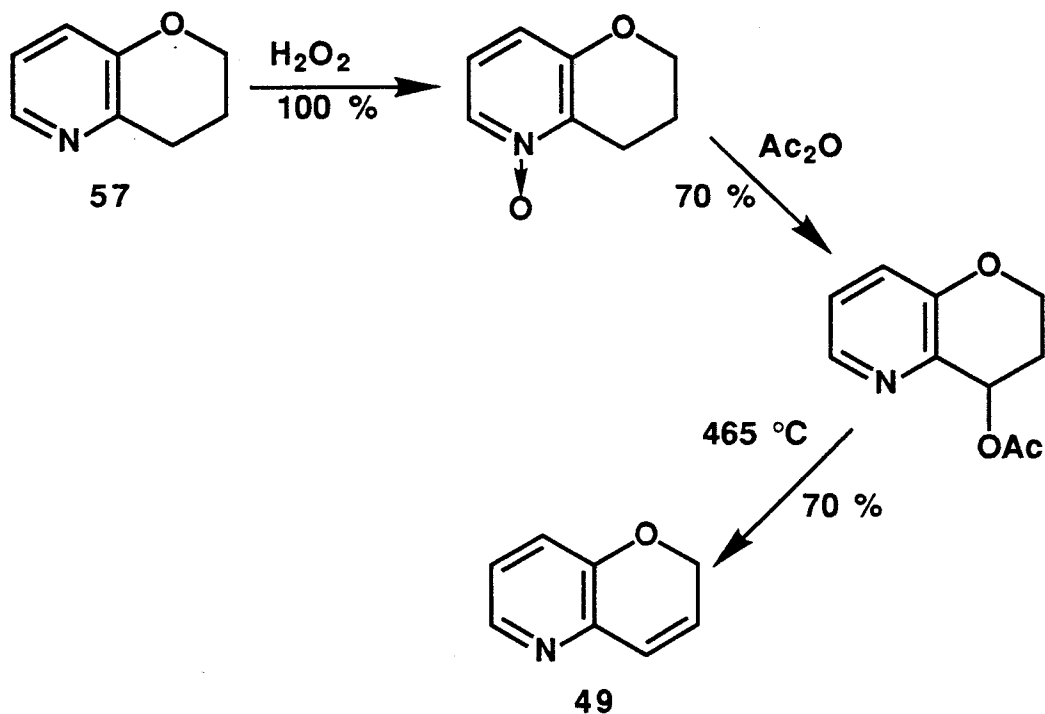
Le distillat obtenu avec un rendement de 51%, après analyse en chromatographie en phase vapeur, s'avère être un mélange du composé 49 (51%) et de furopyridines isomères 55 (28%) et 56 (9%) comme le montre le schéma 18.

Si la réaction est conduite dans le diméthylformamide, les composés 55 et 56 sont les seuls produits de la réaction.



- SCHEMA 18 -

Par ailleurs, on notera que la 2H - pyranno [3,2-b] pyridine **49** a également été préparée dans notre laboratoire<sup>(47)</sup> selon le schéma 19 suivant :



- SCHEMA 19 -

L'aza-5 chromane<sup>(47)</sup> **57** est transformé, via son N-oxyde, en dérivé acétoxylé dont la pyrolyse fournit l'hétérocycle fondamental attendu **49**.

De manière plus générale, l'accès aux structures fondamentales pyranno pyridines est relativement difficile, comme on peut le constater à la lecture d'une compilation récente des résultats obtenus dans ce domaine(48).

## 2. Préparation des orthohydroxy formyl pyridines :

Afin d'accéder à des pyranno pyridines, il convenait de généraliser la condensation précédemment mise au point à des orthohydroxy formyl pyridines.

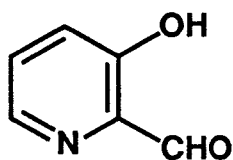
Notre choix s'est orienté vers la préparation de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58**, de la formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine **59** et de la formyl-4 hydroxy-3 pyridine **60**.

Les composés **58** et **59** ont été sélectionnés car leur préparation est relativement aisée.

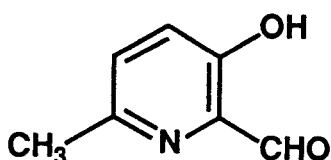
Par contre, le dérivé **60** a été retenu, malgré les difficultés particulières de sa préparation, car si l'application de la réaction mise au point en première partie s'avérait efficace, elle permettrait d'aboutir à la préparation de la nouvelle 2H-pyranno [2,3-c] pyridine **50**.

Enfin, si la même réaction est appliquée avec succès aux composés **58** et **59**, elle permettrait d'accéder respectivement à la 2H-pyranno [3,2-b] pyridine **49** déjà connue, ainsi qu'à la nouvelle méthyl-6 2H-pyranno [3,2-b] pyridine **61**.

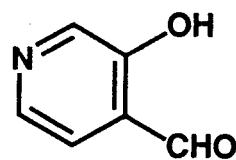
La méthode constituerait donc une voie d'accès simple et originale aux pyranno pyridines.



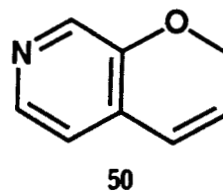
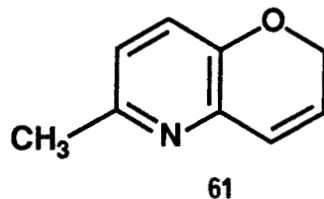
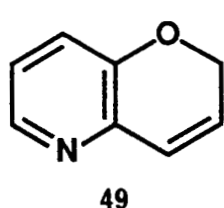
**58**



**59**

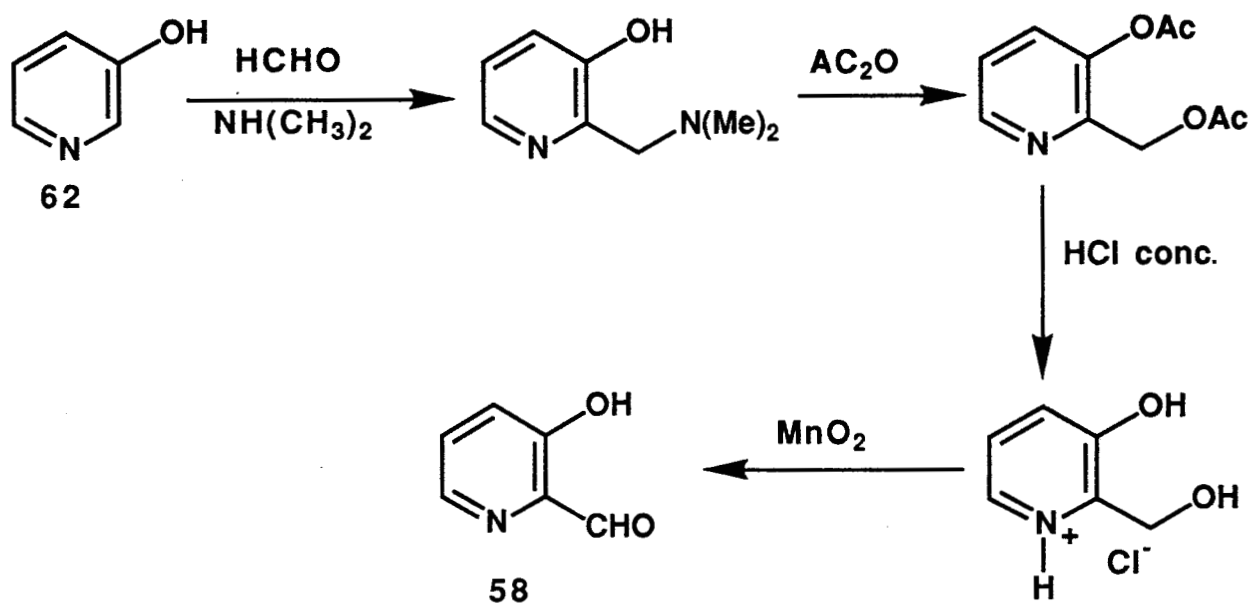


**60**



a) Préparation de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 :

Nous avons retenu la méthode proposée par DEJARDIN et LAPIERRE<sup>(49)</sup> exposée dans le schéma 20 suivant :

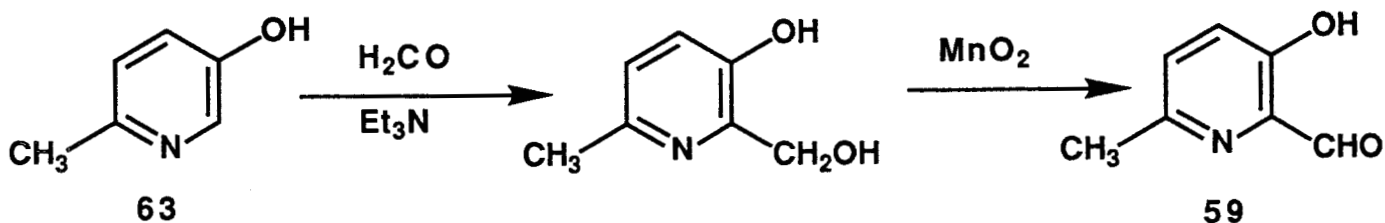


- SCHEMA 20 -

La formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 est ainsi obtenue avec un rendement global de 43% .

b) Préparation de la formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59 :

Nous avons, pour la synthèse de ce composé, mis en oeuvre la méthode proposée par WEIS<sup>(50)</sup> décrite dans le schéma 21:



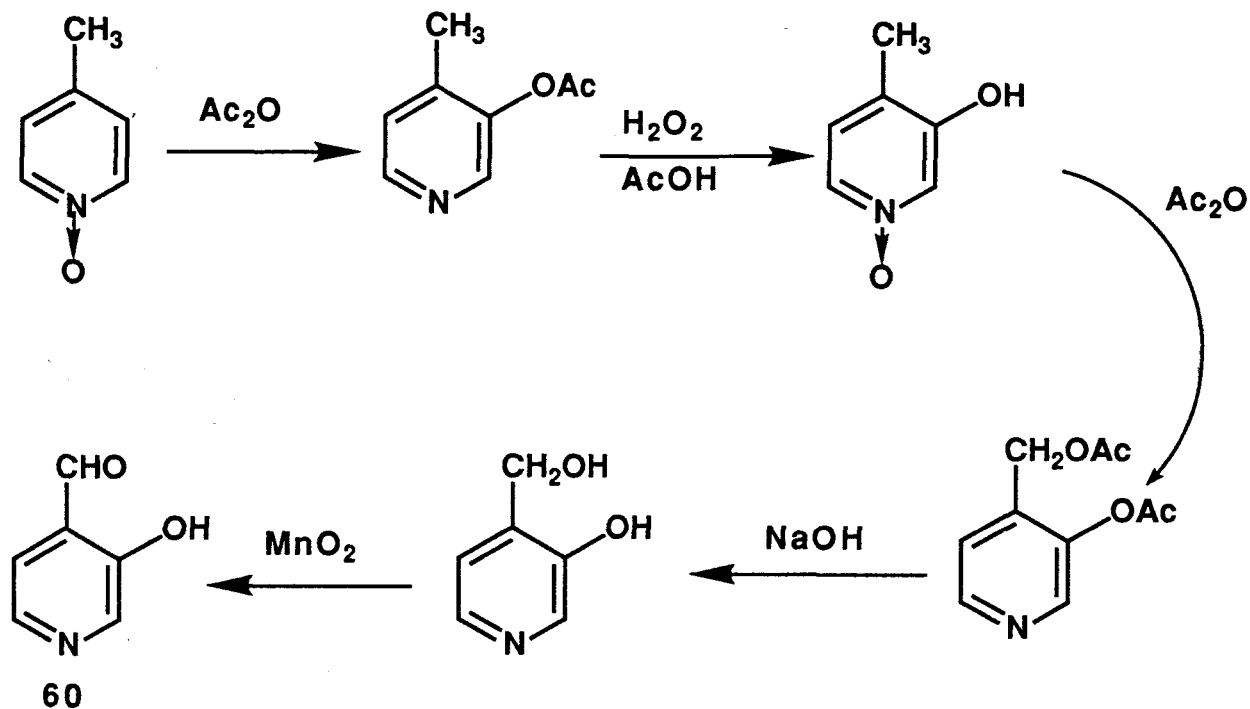
- SCHEMA 21 -

L'hydroxyméthylation de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 63 conduit à l'alcool correspondant qui, par oxydation à l'aide du bioxyde de manganèse, fournit l'aldéhyde 59 attendu. Le rendement global de la réaction est de 66% .

c) Préparation de la formyl-4 hydroxy-3 pyridine 60 :

La méthode élaborée par O'LEARY et PAYNE<sup>(51)</sup> a été utilisée pour la préparation du composé 60.

Même si le rendement global de la réaction est faible (1,5%), cette méthode nous est apparue comme la plus aisée à mettre en oeuvre. Le schéma 22 regroupe les étapes successives aboutissant à la préparation de l'aldéhyde 60 attendu.



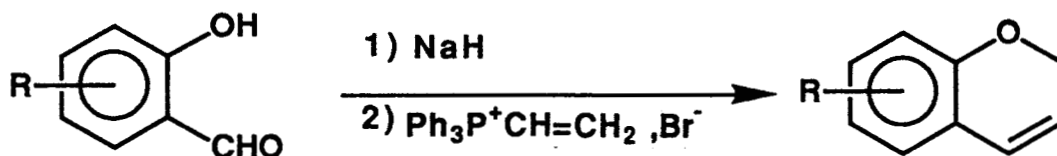
- SCHEMA 22 -

Les orthohydroxyaldéhydes pyridiniques 58, 59 et 60 obtenus selon les trois méthodes précédentes ont fait l'objet d'une étude structurale (décrite en première partie expérimentale) conforme aux données de la littérature et n'appellent pas de commentaires particuliers.

### 3. Application de la condensation de SCHWEIZER à la formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 :

Les rappels bibliographiques contenus dans la première partie de ce travail font état de la préparation de 2H - benzo - 1 - pyranes développée par SCHWEIZER et coll. (19) selon la réaction suivante :





La littérature ne fait pas mention de tentatives d'application de la précédente réaction aux orthohydroxy aldéhydes pyridiniques.

Nous avons envisagé de la mettre en oeuvre, en reprenant scrupuleusement le processus réactionnel développé par SCHWEIZER et coll., au départ de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58**, dans le but d'aboutir à la 2H - pyranno [3,2-b] pyridine **49** correspondante.

Après avoir observé un noircissement progressif du milieu réactionnel, son analyse ne nous a pas permis d'isoler le composé **49** attendu.

Devant l'échec de cette tentative de condensation selon SCHWEIZER, nous avons décidé d'appliquer notre méthode en milieu hétérogène aux orthohydroxy formyl pyridines précédemment décrites.

#### **4. Préparation des 2H-pyranno (m,n-x) pyridines :**

##### **a) 2H-pyranno [3,2-b] pyridine **49** :**

Nous avons réalisé la condensation à 120°C de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58** avec le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18** en présence de carbonate de potassium en suspension dans le chlorobenzène.

Bien que nous ayons observé un noircissement du milieu réactionnel, nous avons pu isoler le composé 49 attendu avec un rendement de 20%.

b) Méthyl-6 2H-pyranno [3,2-b] pyridine 61 :

Dans les mêmes conditions, la méthyl-6 formyl-2 hydroxy-3 pyridine 59 fournit le composé 61 avec un rendement de 17% ; là encore, nous avons observé un noircissement du milieu réactionnel.

c) 2H-pyranno [2,3-c] pyridine 50 :

La condensation de la formyl-4 hydroxy-3 pyridine 60 et du chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18 en présence de carbonate de potassium nous a permis d'obtenir, sans observer cette fois un noircissement du milieu réactionnel, le composé 50 attendu, avec un rendement de 50%.

Ainsi, on constate que la réaction de WITTIG en milieu hétérogène, permet d'accéder aux 2H-pyranno pyridines, dérivées des formyl-2 et -4 hydroxy-3 pyridines 58 et 60, alors que la réaction de WITTIG réalisée en milieu homogène selon SCHWEIZER ne nous a pas permis d'obtenir la 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 49.

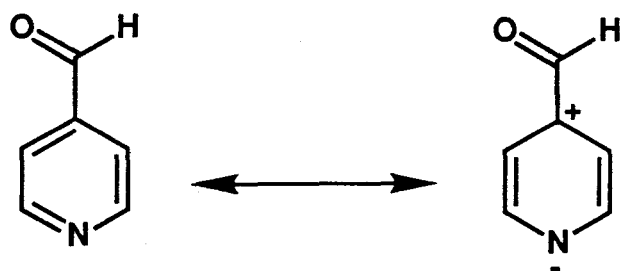
Ce résultat paraît difficilement interprétable, dans la mesure où la réaction en milieu hétérogène fait appel aux mêmes intermédiaires que ceux qui interviennent dans la réaction de SCHWEIZER.

Peut-être convient-il d'évoquer la possibilité de réactions intermoléculaires en milieu homogène qui seraient alors responsables d'une polycondensation, hypothèse qui paraît plausible au vu du noircissement prononcé du milieu réactionnel observé dans ces conditions.

Le noircissement s'observe également pour les deux réactions conduites en milieu hétérogène, au départ de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 et de son dérivé méthylé en position 6 59. Il résulterait des réactions parasites entraînant un rendement plus faible en pyranno pyridine.

On notera que le rendement en 2H-pyranno [2,3-c] pyridine 50 est supérieur à celui que nous avons obtenu pour la proportion du 2H - benzo - 1 - pyranne 1.

Ce résultat peut s'interpréter par la caractèrè électrophile accru du carbonyle situé en position 4 de la pyridine comme le montre l'examen des formes mésomères suivantes :



On notera que cet argument devrait être également valable pour un groupe carbonyle situé en position 2 de l'hétérocycle.

Or, le rendement en pyranno pyridine correspondante est nettement plus faible.

On peut alors évoquer une interaction électronique entre le doublet de l'azote et le groupe carbonyle qui serait défavorable à une réaction de cyclisation.

## V. ETUDE STRUCTURALE

### 1. Spectroscopie Infrarouge :

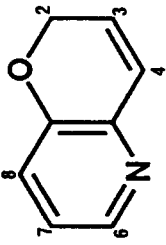
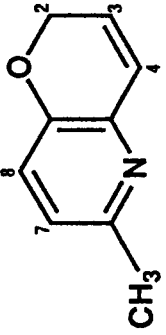
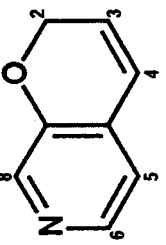
Pour les trois pyranno pyridines **49**, **61** et **50** obtenues précédemment, on retrouve, outre les bandes caractéristiques du noyau pyridinique entre 1580 et 1480  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu$   $\text{C}=\text{C}$  de la double liaison conjuguée du cycle pyranique située entre 1630 et 1600  $\text{cm}^{-1}$ . On observe également la bande de vibration  $\nu$   $\text{C}-\text{O}$  des éthers aromatiques située entre 1250 et 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées pour les trois composés **49**, **61** et **50**, sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau VIII.

Pour la 2H-pyranno [3,2-b] pyridine **49**, la partie pyridinique est caractérisée par un système de type ABX dont le signal le plus déblindé (8,07 ppm) est attribué au proton H-6 constituant la partie X de ce système.

RMN <sup>1</sup> H	COMPOSE	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM								CONSTANTES de COUPLAGE	Hz
			H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	CH <sub>3</sub>		
	 <p>49 Littérature</p>		4,85 dd	5,98 dt	6,58 dt	-	8,07 t	6,98 m apparence de doublet	-		$J_{2-3} = 3,5$ $J_{2-4} = 1,9$ $J_{3-4} = 10,3$	
	 <p>61</p>		4,83 dd	5,98 dt	6,56 dt	-	-	6,82 ou 6,90 d	6,82 ou 6,90 d	2,42 s	$J_{2-3} = 3,4$ $J_{2-4} = 1,9$ $J_{3-4} = 10,3$ $J_{7-8} = 8,2$	
	 <p>50</p>		4,81 dd	5,87 dt	6,30 dt	6,74 d	8,03 d	-	8,02 s	-	$J_{2-3} = 3,2$ $J_{2-4} = 1,5$ $J_{3-4} = 10,0$ $J_{5-6} = 4,9$	

Pour les pyranno pyridines **61** et **50**, les signaux les plus déblindés caractérisent également la partie pyridinique de ces hétérocycles.

Enfin, les déplacements chimiques ainsi que les couplages observés pour les protons du cycle oxygéné correspondent bien à un enchaînement du type  $\alpha$ -pyrannique, ainsi que nous l'avons détaillé dans l'étude structurale des 2H - benzo - 1 - pyrannes (paragraphe III 2. de la seconde partie de ce travail).

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

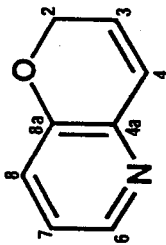
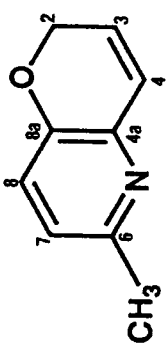
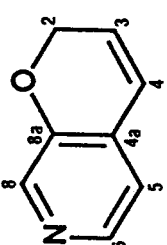
Les spectres du carbone-13 des composés **49**, **61** et **50** ont été réalisés sur un appareil de type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau IX.

On constate que, pour les trois composés étudiés, la valeur du déplacement chimique du carbone situé en  $\alpha$  de l'oxygène dans le noyau pyrannique se situe entre 65,6 et 65,8 ppm.

Les carbones 3 et 4, dans le composé **50**, présentent des déplacements chimiques de 119,8 et 123,6 ppm respectivement ; ces valeurs sont conformes à celles observées lors de l'étude structurale du carbone-13 du système pyrannique des  $\Delta$ -3 chromènes (paragraphe III 3. de la seconde partie).

Par contre, pour les composés **49** et **61**, on attribue aux carbones 3 et 4 du noyau pyrannique les valeurs situées autour de 126 ppm, le déblindage étant provoqué par la proximité de l'azote du noyau pyridinique.

RMN <sup>13</sup> C	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										
	Composé	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH <sub>3</sub>
	<p>CDCl<sub>3</sub></p>  <p>49</p>	65,6	126,3 OU 126,5	126,3 OU 126,5	142,2	-	142,2	123,6 OU 122,3	123,6 OU 122,3	151,1	-
	 <p>61</p>	65,6	126,3	126,3	141,2	-	148,8	122,7 OU 122,9	122,7 OU 122,9	150,3	23,4
	 <p>50</p>	65,8	119,8	126,6	128,3	127,4	143,2	-	138,0	150,1	-

- TABLEAU IX -

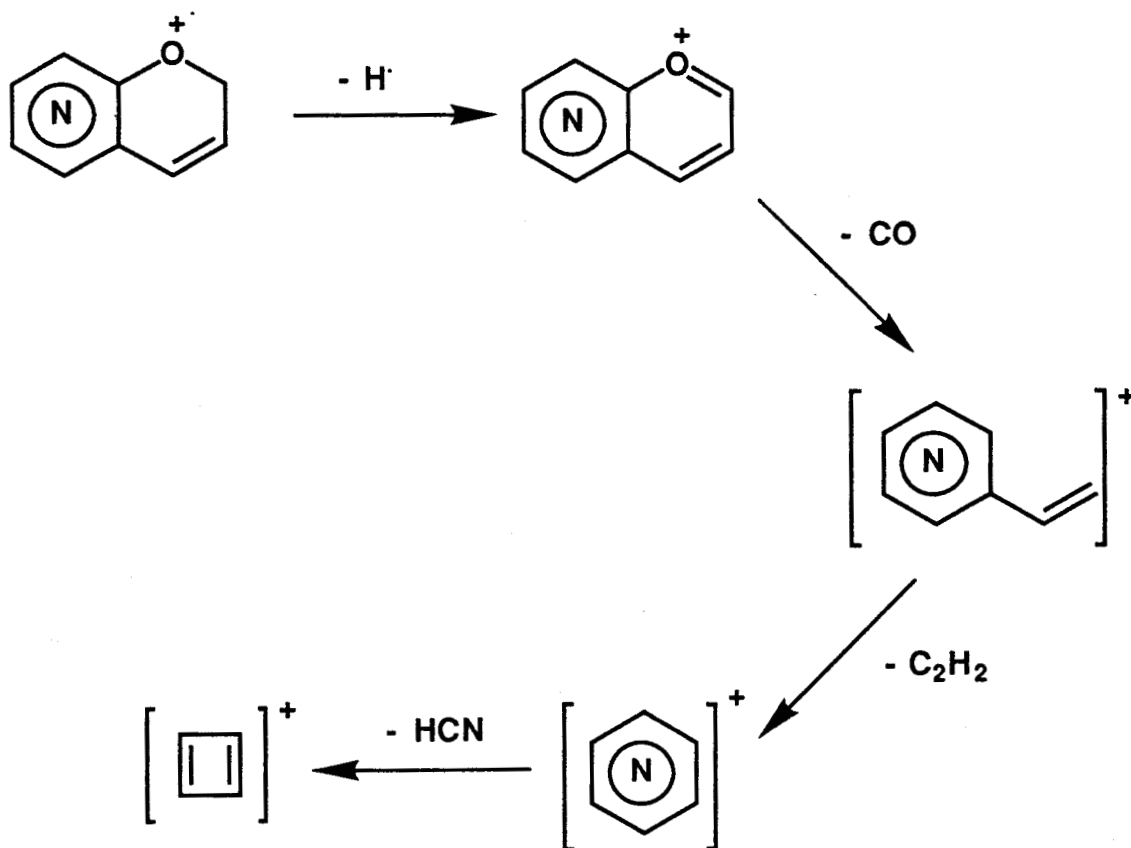
L'attribution des signaux correspondant aux atomes de carbone du cycle pyridinique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

Dans les trois cas étudiés, le signal le plus déblindé correspond au carbone C-8a porteur de la fonction éther du cycle  $\alpha$ -pyrannique.

#### 4. Spectrométrie de Masse :

En dehors de la fragmentation observée lors du départ du substituant méthyle du noyau pyridinique dans la méthyl-6 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 61, nous constatons que les trois composés obtenus 49, 61 et 50 ont fourni le même mode fragmentation au niveau du noyau pyrannique.

Celui-ci est rapporté de manière générale dans le schéma 23 :



- SCHEMA 23 -



La perte d'un hydrogène à partir de l'ion moléculaire  $M^+$  conduit au fragment de masse  $M-1$  dans lequel l'aromaticité s'étend aux deux cycles.

La perte d'un groupe CO suivie du départ d'un groupe acétylène  $C_2H_2$  conduit au fragment correspondant au noyau pyridinique dépourvu de ses substituants.

Enfin, la perte d'un fragment HCN résulte de la fragmentation caractéristique du noyau pyridinique.

## VI. CONCLUSION :

Lors de cette seconde partie, nous avons étendu la réaction de condensation de l'hydroxy-2 benzaldéhyde **19** et du chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium **18** en présence de carbonate de potassium, menant au 2H - benzo - 1 - pyranne **1**, à des salicylaldehydes diversement substitués.

Il ressort de cette étude que les effets électroniques et stériques de ces substituants influent sur le rendement de la réaction menant aux  $\Delta$ -3 chromènes.

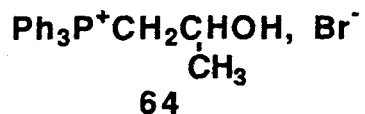
L'extension de cette méthode aux orthohydroxy formyl pyridines nous a permis d'obtenir les pyranno pyridines correspondantes, ce qui constitue une voie originale d'accès à ce type de composés.

Cependant, les variations apportées lors de cette seconde partie n'ont été réalisées que sur les orthohydroxy aldéhydes aromatiques.

Il nous est apparu intéressant de modifier le sel de phosphonium de départ ; nous avons donc étudié la réactivité du bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium **64** sur la majeure partie des hydroxy

aldéhydes utilisés précédemment, selon les conditions opératoires optimales définies lors de la préparation du 2H - benzo - 1 - pyranne 1.

Cette étude est développée en troisième partie de ce travail.



**PREMIERE  
PARTIE  
EXPERIMENTALE**

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<sup>1</sup>H, 60 MHz) et WP 80 (RMN<sup>1</sup>H, 80 MHz).

Les spectres haute-résolution ont été réalisés par le service de RMN du Centre Commun de Mesure sur un spectromètre BRUKER A.M. 400 WB (<sup>1</sup>H, 400 MHz ; <sup>13</sup>C, 100 MHz). Le solvant utilisé contenait 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 a été faite par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

CHLORURE D'HYDROXY-2 ETHYL TRIPHENYL PHOSPHONIUM : 18

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par AKSNES (52) avec un rendement de 70%.

F = 235-236°C ; Littérature : F = 232°C.

2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 1

Nous ne décrivons ici que la méthode qui a fourni le rendement le plus élevé, les autres tentatives n'étant différentes que par le temps de réaction, la quantité de réactifs ou le mode d'addition de l'un des constituants (tableau I de la première partie théorique).

DESCRIPTIF de L'ESSAI N°10

Un mélange de 7 g (50 mmol) de carbonate de potassium anhydre et de 3,05 g (25 mmol) d'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 commercial dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène anhydre, est porté à 120°C sous atmosphère inerte d'azote.

8,57 g (25 mmol) de chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18 sont alors ajoutés progressivement, sur une période de 45 minutes. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 20 heures.

Le mélange refroidi est filtré sur célite, le solide rincé par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène anhydre. Le filtrat est ensuite évaporé à sec.

L'oxyde de triphényl phosphine est séparé du composé attendu 1 par un traitement à l'hexane anhydre, dans lequel la phosphine est insoluble.

La solution recueillie après filtration est évaporée, puis distillée sous pression réduite (rendement = 37%).

Eb = 72-76°C/4 mmHg ; littérature : 63-67°C/3 mmHg. (19)

$n_D^{20} = 1,5876$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1610 (c=c conjuguée) ; 1570, 1480 (cycle benzénique) ; 1200 (C-O éther).

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

Spectre de Masse :  $M^+ = 132$  (100%) ;  $M^+ - \text{H} = 131$  (96,2%) ;  $M^+ - (\text{H}, \text{CO}) = 103$  (24,4%) ;  $M^+ - (\text{H}, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 77$  (18,1%) ;  $M^+ - (\text{H}, \text{CO}, 2\text{C}_2\text{H}_2) = 51$  (28,7%).

**METHOXY-8 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 30**

La synthèse a été effectuée à partir de 3,81 g (25 mmol) d'hydroxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde **29** commercial selon le même procédé que celui utilisé pour la préparation de 2H - benzo - 1 - pyranne **1**, avec un rendement de 20%.

Eb = 98°C/1 mmHg ; littérature : 91-92°C/ 0,85 mmHg (19)

$n_D^{20} = 1,5850$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1605 (c=c conjuguée) ; 1570, 1470 (cycle benzénique) ; 1270, 1210 (C-O éther).

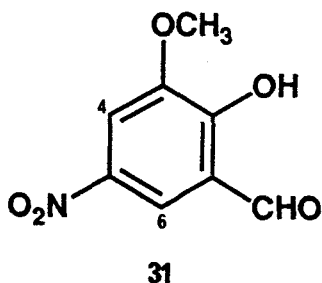
Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : décrits en partie théorique.

**Spectre de Masse :**  $M^+ \cdot = 162$  (100 %) ;  $M^+ \cdot - H \cdot = 161$  (95,4%) ;  $M^+ \cdot - CH_3 \cdot = 147$  (15,5%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3 \cdot, H \cdot) = 146$  (18,3%) ;  $M^+ \cdot - CH_3O \cdot = 131$  (17,3%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3 \cdot, CO) = 119$  (61,8%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3 \cdot, H \cdot, CO) = 118$  (16,1%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3O \cdot, CO) = 103$  (15,3%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3 \cdot, 2 CO) = 91$  (57,7%) ;  $M^+ \cdot (CH_3O \cdot, 2 CO) = 77$  (8,8%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3 \cdot, 2 CO, C_2H_2) = 65$  (27,1%) ;  $M^+ \cdot - (CH_3O \cdot, 2 CO, C_2H_2) = 51$  (12,2%).

**HYDROXY-2 METHOXY-3 NITRO-5 BENZALDEHYDE : 31**

Ce composé a été préparé par nitration de l'hydroxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde 29 avec un rendement de 74% selon la méthode proposée par DAVIES (34) .

F = 140°C ; littérature : F = 140-141°C



**Spectre RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$ , ppm ; 4,0 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 7,92 (d, 1H, H-4, J<sub>4,6</sub> = 2,5 Hz) ; 8,22 (d, 1H, H-6, J<sub>6-4</sub> = 2,5 Hz) ; 10,0 (s, 1H, CHO) ; 11,68 (s, 1H, OH).

**METHOXY-8 NITRO-5 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 32**

La méthode mise au point lors de la synthèse du 2H - benzo - 1 - pyranne 1 a été appliquée au départ de 4,93 g (25 mmol) du dérivé 31.

Le composé attendu 32 étant peu soluble dans l'hexane, il a été séparé de l'oxyde de triphényl phosphine par chromatographie sur colonne de silice (KIESELGEL - 60), en prenant le toluène comme éluant.

Après évaporation et recristallisation dans l'éthanol absolu, on recueille 2,6 g de cristaux jaunes pour un rendement de 37%.

F = 121-122°C ; Littérature : F = 120°C (32)

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620 (C=C conjuguée) ; 1580, 1450 (cycle benzénique) ; 1510, 1350 ( $\text{NO}_2$  aromatique) ; 1230, 1200 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+ \cdot = 207$  (100%) ;  $\text{M}^+ \cdot - \text{H} \cdot = 206$  (68,8%) ;  $\text{M}^+ \cdot - \text{NO}_2 \cdot = 161$  (12,1%) ;  $\text{M}^+ \cdot - (\text{NO}_2 \cdot, \text{CH}_3 \cdot) = 146$  (7,2%) ;  $\text{M}^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{NO}_2 \cdot, \text{CH}_3 \cdot) = 145$  (2,7%) ;  $\text{M}^+ \cdot - (\text{NO}_2 \cdot, \text{CH}_3 \cdot, \text{CO}) = 118$  (11,7%) ;  $\text{M}^+ \cdot - (\text{NO}_2 \cdot, \text{CH}_3 \cdot, 2 \text{CO}) = 90$  (19,8%) ;  $\text{M}^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{NO}_2 \cdot, \text{CH}_3 \cdot, 2 \text{CO}) = 89$  (29,4%).

**BROMO-6 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 35**

Le procédé de synthèse aboutissant au 2H - benzo - 1 - pyranne 1 a été reconduit au départ de 5,03 g (25 mmol) d'hydroxy-2 bromo-5 benzaldéhyde 34 commercial.

Après distillation sous pression partielle, le composé 35 est obtenu avec un rendement de 35%.



Eb = 80°C/1 mmHg ; littérature : Eb = 136°C/14 mmHg<sup>(17)</sup>

$n_D^{20} = 1,6236$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1630 (c=c conjuguée) ; 1580 , 1490 (cycle benzénique) ; 1230 , 1195 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^{+\cdot} = 212$  (55,2%) et 210 (57,1%) ;  $M^{+\cdot} - \text{H}\cdot = 211$  (97%) et 209 (100%) ;  $M^{+\cdot} - \text{Br}\cdot = 131$  (16,3%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{Br}\cdot) = 130$  (12,2%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{Br}\cdot, \text{CO}) = 103$  (18,4%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{Br}\cdot, \text{CO}) = 102$  (15,2%) ;  $M^{+\cdot} (\text{Br}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 77$  (22,6%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{Br}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 76$  (11,1%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{Br}\cdot, \text{CO}, 2\text{C}_2\text{H}_2) = 51$  (50,3%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{Br}\cdot, \text{CO}, 2\text{C}_2\text{H}_2) = 50$  (25,5%).

**DIBROMO-6,8 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 37**

Ce composé a été préparé à partir de 6,98 g (25 mmol) de dibromo-3,5 hydroxy-2 benzaldéhyde **36** commercial, selon la stratégie utilisée pour aboutir au 2H - benzo - 1 - pyranne **1**. Après recristallisation dans l'hexane sec, **37** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 25%.

F = 75-76°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1640 (c=c conjuguée) ; 1560 , 1450 (cycle benzénique) ; 1240 , 1190 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^{+\cdot} = 292$  (33%) , 290 (66,8%) et 288 (44,5%) ;  $M^{+\cdot} - H^{\cdot} = 291$  (44,7%) , 289 (94,3%) et 287 (42,3%) ;  $M^{+\cdot} - Br^{\cdot} = 211$  (19,3%) et 209 (19,2%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, Br^{\cdot}) = 210$  (9,6%) et 208 (7,5%) ;  $M^{+\cdot} - 2Br^{\cdot} = 103$  (9,9%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, 2Br^{\cdot}) = 129$  (12,2%) ;  $M^{+\cdot} (2Br^{\cdot}, CO) = 102$  (94,6%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, 2Br^{\cdot}, CO) = 101$  (21,1%) ;  $M^{+\cdot} - (2Br^{\cdot}, CO, C_2H_2) = 76$  (25,8%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, 2Br^{\cdot}, CO, C_2H_2) = 75$  (39,3%) ;  $M^{+\cdot} - (2Br^{\cdot}, CO, C_2H_2, C_2H^{\cdot}) = 51$  (100%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, 2Br^{\cdot}, CO, C_2H_2, C_2H^{\cdot}) = 50$  (87,1%).

**Analyse :**  $C_9H_6Br_2O$

**Calc. % :** C 37,28 ; H 2,09,

**Tr. % :** C 37,48 ; H 2,05.

**CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE : 38**

Ce composé a été préparé dans notre laboratoire par G. CORDONNIER<sup>(35)</sup> au départ du chloro-3 méthyl-5 phénol commercial, selon la réaction générale de RIEMER et TIEMANN.

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  $\text{CHCl}_3$  (3 heures) et un léger chauffage extérieur à l'aide d'un bain d'eau chaude ( $75^\circ\text{C}$ ) 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  $400\text{ cm}^3$  d'eau suivie d'addition lente de  $50\text{ cm}^3$  d'acide sulfurique concentré, le milieu réactionnel est soumis à un entraînement par la vapeur d'eau.

Le distillat ( $4000\text{ cm}^3$ ) 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  $62,6\text{ g}$  d'un liquide partiellement cristallisé.

L'analyse du distillat par chromatographie en phase vapeur (colonne Carbowax 20M,  $200^\circ\text{C}$ ) montre qu'il s'agit d'un mélange de crésol initial (40%) et de l'hydroxyaldéhyde attendu (60%). Le produit brut, en solution dans  $40\text{ cm}^3$  d'alcool éthylique, est donc traité par un mélange de  $60\text{ g}$  de métabisulfite de sodium,  $120\text{ cm}^3$  d'eau et  $90\text{ cm}^3$  d'alcool.

Le solide précipité est abandonné à température ambiante pendant une nuit, puis filtré sur verre fritté et lavé soigneusement par deux fois  $100\text{ cm}^3$  d'éther.

Le filtrat est extrait à l'éther ; la phase étherée est lavée par  $100\text{ cm}^3$  d'eau distillée, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée puis évaporée sous pression réduite.

On récupère ainsi  $18,5\text{ g}$  de chloro-3 méthyl-5 phénol n'ayant pas réagi (récupération de 18,5%).

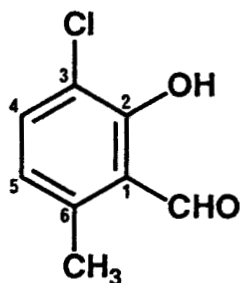
La combinaison bisulfite solide est décomposée lentement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (50 g  $\text{NaHCO}_3$ ,  $500 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$ ).

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 **38** 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 =  $56^\circ\text{C}$ .

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 1645 (C=O de type aldéhyde salicylique).



**38**

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ , ppm ; 2,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 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 ( $\text{CH}_3$ ) ; 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 ( $\text{CHO}$ ).

**CHLORO-8 METHYL-5 2H - BENZO - 1 PYRANNE : 39**

En appliquant la méthode mise au point pour l'obtention du 2H - benzo - 1 - pyranne 1 à 4,26 g (25 mmol) de dérivé 38, le composé 39 est obtenu après distillation sous pression partielle, sous forme d'un liquide jaune clair avec un rendement de 24%.

Eb = 93°C / 0,1 mmHg

$n_D^{20} = 1,6002$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1640 (c=c conjuguée) ; 1590 , 1470 (cycle benzénique) ; 1230 , 1200 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 182 (30,4%) et 180 (100%) ;  $M^+$  - H $\cdot$  = 181 (30,4%) et 179 (70,4%) ;  $M^+$  - Cl $\cdot$  = 145 (77,9%) ;  $M^+$  - (2H $\cdot$ , Cl $\cdot$ , CO) = 115 (46,4%) ;  $M^+$  - (2H $\cdot$ , Cl $\cdot$ , CO, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>) = 89 (15,6%) ;  $M^+$  - (2H $\cdot$ , Cl $\cdot$ , CO, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub> $\cdot$ ) = 51 (23,8 %).

**Analyse :** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub> ClO

**Calc. % :** C 66,49 ; H 5,02

**Tr. % :** C 66,26 ; H 5,04.

**N,N-DIETHYLAMINO-4 HYDROXY-2 NITRO-3 BENZALDEHYDE : 41**

Ce composé a été préparé selon la méthode générale de nitration de phénols.

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on ajoute goutte à goutte, sous

agitation magnétique, un mélange de 2,8 g d'acide nitrique fumant ( $d = 1,52$ ) et de 6 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, à une solution de 8 g (42 mmol) de N,N-diéthylamino-4 hydroxy-2 benzaldéhyde 40 commercial dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, le tout étant refroidi par un bain de glace.

L'addition terminée, la solution obtenue est laissée 1 heure sous agitation à température ambiante, puis portée à 100°C pendant 20 minutes.

Le mélange refroidi est versé dans 100 g de glace sous agitation.

Le solide ainsi obtenu est filtré sur verre fritté, rincé par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau froide, puis séché sous pression réduite. La phase aqueuse est soigneusement conservée.

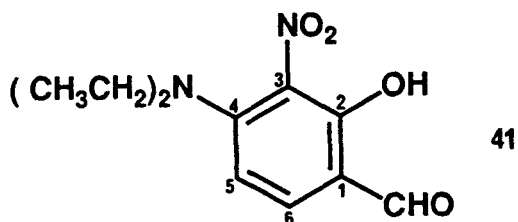
La masse obtenue est extraite à chaud par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'hexane anhydre ; les extraits réunis sont abandonnés une nuit au congélateur.

Les différents jets de cristallisation permettent d'obtenir 4,1 g N,N-diéthylamino-4 hydroxy-2 nitro-3 benzaldéhyde 41 sous forme de paillettes jaunes, soit un rendement de 42%.

Ce composé est photosensible, sa conservation se fait donc à l'abri de la lumière.

F = 67-68°C.

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1635 (C=O) de type aldéhyde salicylique) ; 1520, 1350 (NO<sub>2</sub> aromatique).



**Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  , ppm ; 1,21 (t, 6 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = 7$  Hz) ; 3,36 (q, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7$  Hz) ; 6,51 (d, 1H,  $\text{H-5}$ ,  $J_{5,6} = 9$  Hz) ; 7,39 (d, 1H,  $\text{H-6}$ ,  $J_{6,5} = 9$  Hz) ; 9,61 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 12,32 (s, 1H,  $\text{OH}$ ).

**Spectre  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  , ppm ; 12,8 ( $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ ) ; 45,8 ( $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ) ; 108,8 ( $\text{CH-5}$ ) ; 111,7 ( $\text{C-1}$ ) ; 128,9 ( $\text{C-3}$ ) ; 134,7 ( $\text{CH-6}$ ) ; 148,2 ( $\text{C-4}$ ) ; 157,2 ( $\text{C-2}$ ) ; 192,7 ( $\text{CHO}$ ).

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+ = 238$  (64,84) ;  $\text{M}^+ + 1 = 239$  (13,9%) ;  $\text{M}^+ + 2 = 240$  (3,66) ; 223 (93,1%) ; 221 (76,6%) ; 203 (100%) ; 177 (35,5%) ; 175 (35,5%) ; 163 (68,1%) ; 162 (39,2%) ; 150 (43,9%) ; 149 (60,4%) ; 148 (84,9%) ; 136 (38,8%) ; 122 (65,2%) ; 121 (40,3%) ; 106 (30,1%) ; 94 (46,9%) ; 93 (35,5%) ; 79 (40,3%) ; 78 (46,9%) ; 77 (50,9%) ; 66 (45,1%) ; 65 (84,9%) ; 52 (56,1%) ; 51 (38,1%).

**Analyse :**  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

**Calc. % :** C 55,46 ; H 5,92 ; N 11,76.

**Tr. % :** C 55,26 ; H 6,04 ; N 11,52.

**N,N-DIETHYLAMINO-4 HYDROXY-2 NITRO-5 BENZALDEHYDE : 42**

La phase aqueuse obtenue précédemment est ajustée à pH = 7 par addition de soude 2N. Elle est ensuite extraite en continu, pendant une nuit, par du chloroforme.

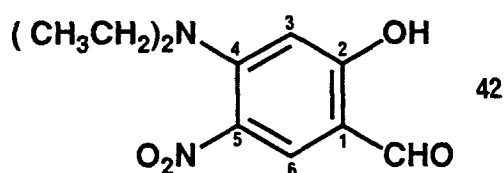
Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{CaCl}_2$ , puis évaporées à sec sous pression partielle.

Le solide visqueux résiduel est extrait à chaud par 3 fois 100  $\text{cm}^3$  d'hexane sec. Les solutions obtenues sont abandonnées une nuit au congélateur.

Les différents jets de cristallisation permettent d'obtenir 2,2 g de N,N-diéthylamino-4 hydroxy-2 nitro-5 benzaldéhyde **42** sous forme de fines aiguilles oranges (rendement = 23%).

F = 79°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$ ; 1645 (C=O de type aldéhyde salicylique) ; 1530, 1330 ( $\text{NO}_2$  aromatique).



Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 1,23 (t, 6 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = 7$  Hz) ; 3,31 (q, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7$  Hz) ; 6,41 (s, 1H, H-3) ; 8,05 (s, 1H, H-6) ; 9,63 (s, 1H, CHO) ; 11,45 (s, 1H, OH).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 12,3 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) ; 46,1 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 104,2 (CH-3) ; 111,8 (C-1) ; 133,4 (C-5) ; 134,8 (CH-6) ; 150,7 (C-4) ; 164,7 (C-2) ; 192,8 (CHO).

Spectre de Masse :  $\text{M}^+ = 238$  (27,2%) ;  $\text{M}^+ + 1 = 239$  (3,1%) ; 223 (44,5%) ; 221 (100%) ; 179 (15,8%) ; 177 (23,6%) ; 163 (40,4%) ; 148 (28,3%) ; 121 (11,1%) ; 108 (12,1%) ; 79 (13,4%) ; 77 (20%) ; 68 (26,2%) ; 65 (43,3%) ; 55 (23,6%) ; 53 (35,6%) ; 52 (34,5%) ; 51 (28,2%).

Analyse :  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

Calc. % : C 55,46 ; H 5,92 ; N 11,76

Tr. % : C 55,49 ; H 5,99 ; N 11,66.



**N,N-DIETHYLAMINO-7 NITRO-6 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 43**

Alors que la méthode utilisée pour la préparation du 2H - benzo - 1 - pyranne 1, appliquée au N,N-diéthylamino-4 hydroxy-2 nitro-3 benzaldéhyde 41, n'aboutit pas au produit de condensation désiré, la même méthode appliquée à 5,95 g (25 mmol) de l'isomère 42 fournit, après séparation à l'hexane sec de l'oxyde de triphényl phosphine, chromatographie sur alumine basique (BROCKMANN I) avec le toluène sec comme éluant, puis distillation sous pression partielle, le composé 43 attendu sous forme d'une huile rouge-orangée, avec un rendement de 13%. L'huile, abandonnée au congélateur, cristallise très lentement et fournit un solide orangé.

Eb = 177°C / 0,1 mmHg

F = 26°C.

$n_D^{20} = 1,6278$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1630 (C=C conjuguée) ; 1560, 1480 (cycle benzénique) ; 1520, 1350 (NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1260, 1200 (C-O éther).

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

Spectre de Masse : M<sup>+</sup> = 248 (34,5%) ; M<sup>+</sup> + 1 = 249 (5,1%) ; 233 (28,5%) ; 232 (16,1%) ; 231 (100%) ; 187 (27,9%) ; 186 (12,2%) ; 185 (14,6%) ; 174 (13,1%) ; p<sup>+</sup>i (46,9%) ; 172 (29%) ; 145 (12,3%) ; 131 (16,9%) ; 130 (10,9%) ; 103 (14%) ; 68 (19,5%) ; 51 (24%).

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. % : C 62,89 ; H 6,50 ; N 11,28

Tr. % : C 62,52 ; H 6,34 ; N 11,44.

**3H - NAPHTO [2,1-b] PYRANNE : 45**

La synthèse a été effectuée au départ de 4,30 g (25 mmol) d'hydroxy-2 naphaldéhyde **44** commercial, selon le procédé utilisé pour la préparation du 2H - benzo - 1 - pyranne **1**.

Après recristallisation dans l'hexane sec, **45** s'obtient sous forme de fines aiguilles jaunes avec un rendement de 20%.

F = 41°C ; littérature : F = 41°C<sup>(36)</sup>

Spectre IR (pastille KBR) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1590 ; 1510 ; 1470 (c=c conjuguée et cycle aromatique) ; 1220 (C-O éther).

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

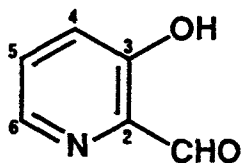
Spectre de Masse :  $\text{M}^{+\cdot} = 182$  (81,7%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - \text{H}\cdot = 181$  (100%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}) = 153$  (30,3%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 127$  (6,8%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2, \text{C}) = 115$  (25,3%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2, \text{C}_4\text{H}_3\cdot) = 76$  (15,2%).

**FORMYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE : 58**

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par DEJARDIN et LAPIERE<sup>(49)</sup> au départ de l'hydroxy-3 pyridine 62 commerciale, en quatre étapes, avec un rendement global de 43% en produit sublimé.

F = 79°C ; Littérature : F = 78-79°C

Spectre IR (Pastille KBr) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1680 (C=O de type aldéhydique).



58

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 7,40 (multiplet à l'apparence de triplet, 2 H,  $\text{H-4}$  et  $\text{H-5}$ ) ; 8,33 (dd, 1H,  $\text{H-6}$ ,  $J_{6,5} = 3,6$  Hz,  $J_{6,4} = 2,2$  Hz) ; 10,07 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 10,67 (s élargi, 1H,  $\text{OH}$ ).

**2H - PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE : 49**

Le procédé utilisé pour la synthèse du 2H - benzo - 1 - pyranne 1 a été reconduit au départ de 3,1 g (25 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58.

Après distillation sous pression réduite, le composé attendu 49 est obtenu avec un rendement de 20%.

Eb = 63°C / 1mmHg ; littérature : Eb = 58°C / 0,8mmHg (47)

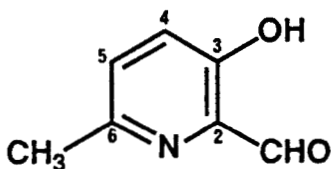
**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1630 (C=C conjuguée) ; 1580, 1490 (cycle pyridinique) ; 1230, 1195 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^{+\cdot} = 133$  (47,6%) ;  $M^{+\cdot} - \text{H} = 132$  (100%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}) = 104$  (32,9%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 78$  (21,7%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{H}\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2, \text{HCN}) = 51$  (36,7%).

**FORMYL-2 HYDROXY-3 METHYL-6 PYRIDINE : 59**

Ce composé est obtenu en deux étapes, par application de la méthode décrite par C.D. WEIS (50) à l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 63 commerciale, avec un rendement global de 65%.



59

**Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  , ppm ; 2,55 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,26 (d, 1H,  $\text{H}-4$  ou  $\text{H}-5$ ,  $J_{4,5} = 8,5$  Hz) ; 7,30 (d, 1H,  $\text{H}-4$  ou  $\text{H}-5$  ;  $J_{4,5} = 8,5$  Hz) ; 10,01 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 10,62 (s, 1H,  $\text{OH}$ ).

**METHYL-6 2H - PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE : 61**

La synthèse a été effectuée au départ de 3,43 g (25 mmol) de 59 selon le procédé utilisé pour la préparation du 2H - benzo - 1 - pyranne 1.

Après distillation sous pression réduite, 61 est obtenu avec un rendement de 17%.

Eb = 89°C / 0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5812$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1600 (c=c conjuguée) ; 1490, 1480 (cycle pyridinique) ; 1250, 1190 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+ \cdot = 147$  (83%) ;  $M^+ \cdot - \text{H} \cdot = 146$  (100%) ;  $M^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{CO}) = 118$  (22,7%) ;  $M^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{CO}, \text{CH}_2 \cdot) = 104$  (15,5%) ;  $M^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{CO}, \text{CH}_2 \cdot, \text{C}_2\text{H}_2) = 78$  (10,2%) ;  $M^+ \cdot - (\text{H} \cdot, \text{CO}, \text{CH}_2 \cdot, \text{C}_2\text{H}_2, \text{HCN}) = 51$  (35,8%).

**Analyse :**  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$

**Calc. % :** C 73,15 ; H 6,16 ; N 9,52

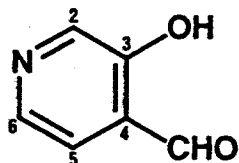
**Tr. % :** C 72,94 ; H 6,21 ; N 9,38.

**FORMYL-4 HYDROXY-3 PYRIDINE : 60**

La méthode proposée par O'LEARY et PAYNE (51) a été appliquée au départ de la méthyl-4 pyridine commerciale, en six étapes, avec un rendement global de 1,5%.

F = 134°C ; littérature : F = 132-133°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1660 (C=O de type aldéhydique).



60

Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  , ppm ; 7,43 (d, 1 H,  $\text{H-5}$ ,  $J_{5-6}=4,8$  Hz) ; 8,40 (d, 1H,  $\text{H-6}$ ,  $J_{6-5} = 4,8$  Hz) ; 8,56 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ) ; 10,04 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ; 10,28 (s, 1H,  $\text{OH}$ ).

2H - PYRANNO [2,3-c] PYRIDINE : 50

Le mode opératoire utilisé au départ de 3,1 g (25 mmol) de composé 60, est identique à celui décrit pour la préparation du 2H - benzo - 1 - pyranne 1.

La 2H-pyranno [2,3-c] pyridine 50 est obtenue, après distillation, avec un rendement de 50%.

Eb = 95°C / 4 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5906$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1600 (c=c conjuguée) ; 1550, 1490 (cycle pyridinique) ; 1250, 1200 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse** :  $M^{+\cdot} = 133$  (99,7%) ;  $M^{+\cdot} - H^{\cdot} = 132$  (100%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, CO) = 104$  (20,2%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, CO, C_2H_2) = 78$  (56,2%) ;  $M^{+\cdot} - (H^{\cdot}, CO, C_2H_2, HCN) = 51$  (79,5%).

**Analyse** :  $C_8H_7NO$

**Calc. %** : C 72,16 ; H 5,30 ; N 10,52.

**Tr. %** : C 72,18 ; H 5,49 ; N 10,12.

**TROISIEME  
PARTIE**

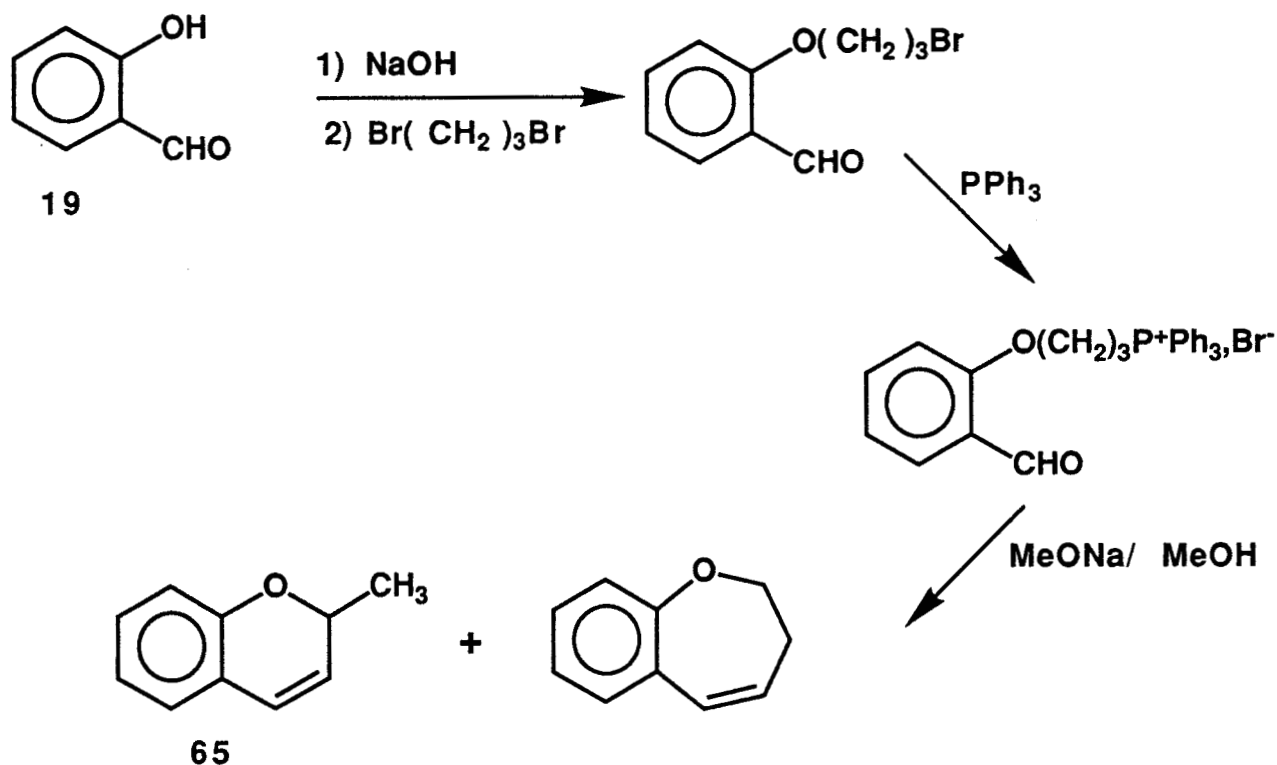
**PREPARATION DE  
METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNES  
ET  
METHYL-2 2H - PYRANNO [3,2-b] PYRIDINES**



### I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les diméthyl-2,2 2H - benzo - 1 - pyranes, composés possédant d'importantes activités physiologiques, ont fait l'objet de nombreuses études<sup>(5-9)</sup> comme nous l'avons vu lors de l'introduction générale, alors que leurs analogues mono-méthylés en position 2 n'ont pas suscité le même intérêt.

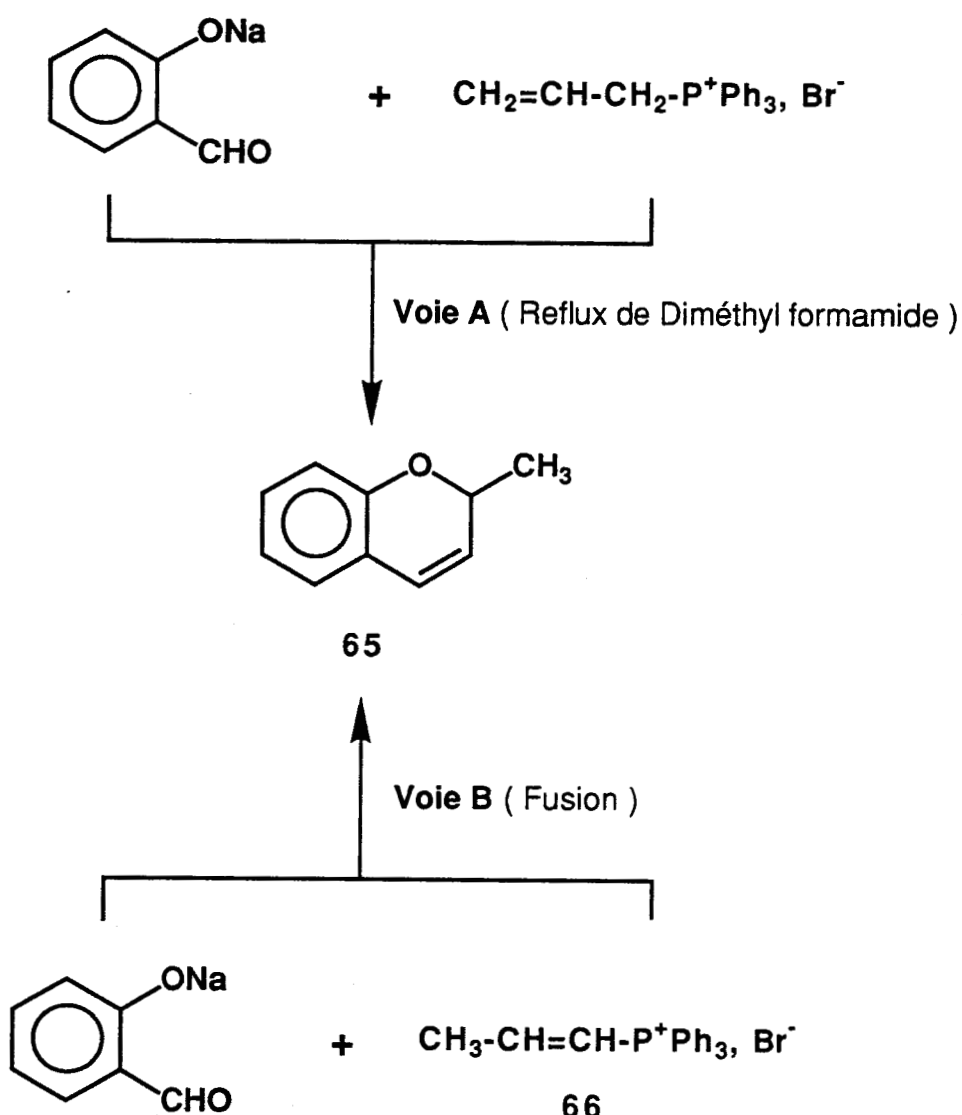
On trouve cependant dans la littérature, quelques méthodes de synthèse de ce type de composés ; c'est ainsi que l'on doit à SCHWEIZER et coll.<sup>(53-57)</sup> la première préparation du méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne **65** au départ du salicylaldéhyde **19**, selon une réaction de WITTIG intramoléculaire, exposée dans le schéma 24.



- SCHEMA 24 -

Le composé **65** est, dans ce cas<sup>(53,55,57)</sup>, isolé avec un rendement global maximum de 47%.

Dans le but d'étayer leurs hypothèses concernant le mécanisme de cette réaction, SCHWEIZER et coll.<sup>(54,56,57)</sup> ont mis en oeuvre les réactions exposées dans le schéma 25 :



Les résultats obtenus lors de ces réactions n'ont pas permis aux auteurs précédents<sup>(57)</sup> d'établir le mécanisme de la réaction décrite au schéma 24.

Ils ont été amenés, en effet, à rejeter différentes hypothèses mécanistiques élaborées sur la base d'un mécanisme ionique.

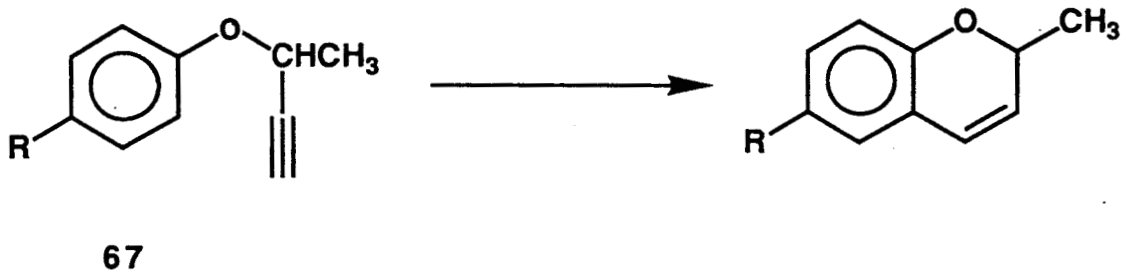
Toutefois, depuis les travaux de SCHWEIZER, il a été établi par HUG et coll.<sup>(75)</sup> que des ortho butadiényl phénols étaient susceptibles de se cycliser en 2-alkyl chromènes via un réarrangement sigmatropique correspondant à une migration 1,7 d'hydrogène.

Il est vraisemblable qu'une telle transposition puisse se produire sur le butadiényl-2 phénol résultant de l'ouverture en milieu basique de la dihydro-2,3 benzoxépine initialement formée.

On notera cependant, en considérant les méthodes développées au schéma 25, que le méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65 est obtenu, par la voie A, avec un rendement de 34% ; la voie B qui fait intervenir un sel de vinyl phosphonium substitué 66, conduit quant à elle, à un rendement de 10% en composé 65.

Une telle méthode (voie B) avait pourtant été développée<sup>(19)</sup>, pour préparer le 2H - benzo - 1 - pyranne 1, par réaction du salicylaldéhyde 19 et du bromure de vinyl triphényl phosphonium dans l'acétonitrile à reflux (rappels bibliographiques de la première partie de ce travail) ; le rendement en composé 1 était alors de 71%.

Une autre méthode de préparation de méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne a été proposée par HARFENIST et THOM<sup>(58)</sup>. Elle fait intervenir un réarrangement d'éthers propargyliques 67 en benzopyranne selon le schéma 26.

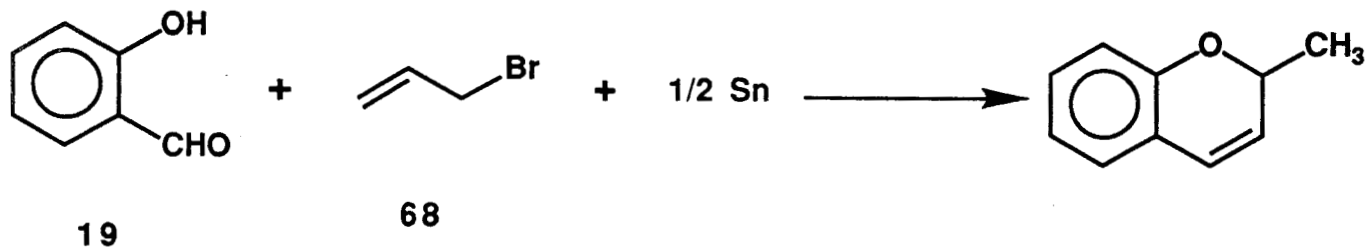


- SCHEMA 26 -

Les méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes sont obtenus avec des rendements variant de 53 à 85%, selon un mécanisme analogue à celui proposé initialement par ZSINDELY et SCHMID(18) pour la transformation d'éthers d'aryle et de propargyle en benzopyranes (rappels bibliographiques de la première partie).

La condensation d'aldéhydes  $\alpha$ -éthyléniques et de phénates de titane ou de magnésium, développée par SARTORI et coll.(21), conduit également, comme nous l'avons vu lors des rappels bibliographiques de la première partie, à divers  $\Delta$ -3 chromènes 2-substitués et plus particulièrement au méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65 avec un rendement de 62%.

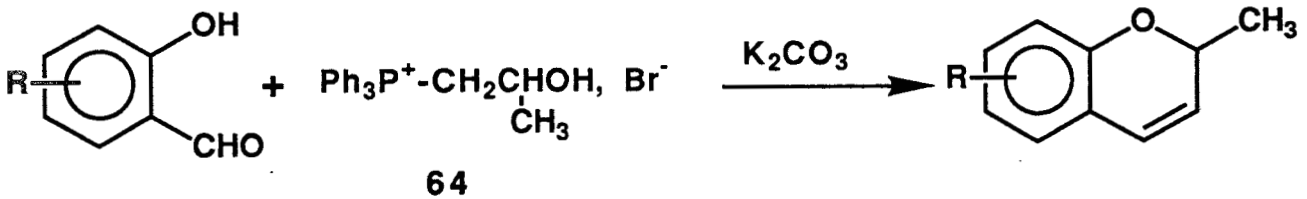
Enfin, plus récemment, HUANG et coll.(59) ont obtenu le méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65, avec un rendement de 63%, par réaction du salicylaldéhyde 19 et du bromure d'allyle 68 en présence de poudre d'étain (schéma 27).



- SCHEMA 27 -

## II. SYNTHESE DES METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANES

La méthode mise au point lors de la première partie de ce travail nous a permis d'accéder aux  $\Delta$ -3 chromènes en utilisant comme réactif phosphoré le chlorure d'hydroxy-2 éthyl triphényl phosphonium 18. Dans le but de préparer les méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes, la réaction suivante a été mise en oeuvre (schéma 28) :

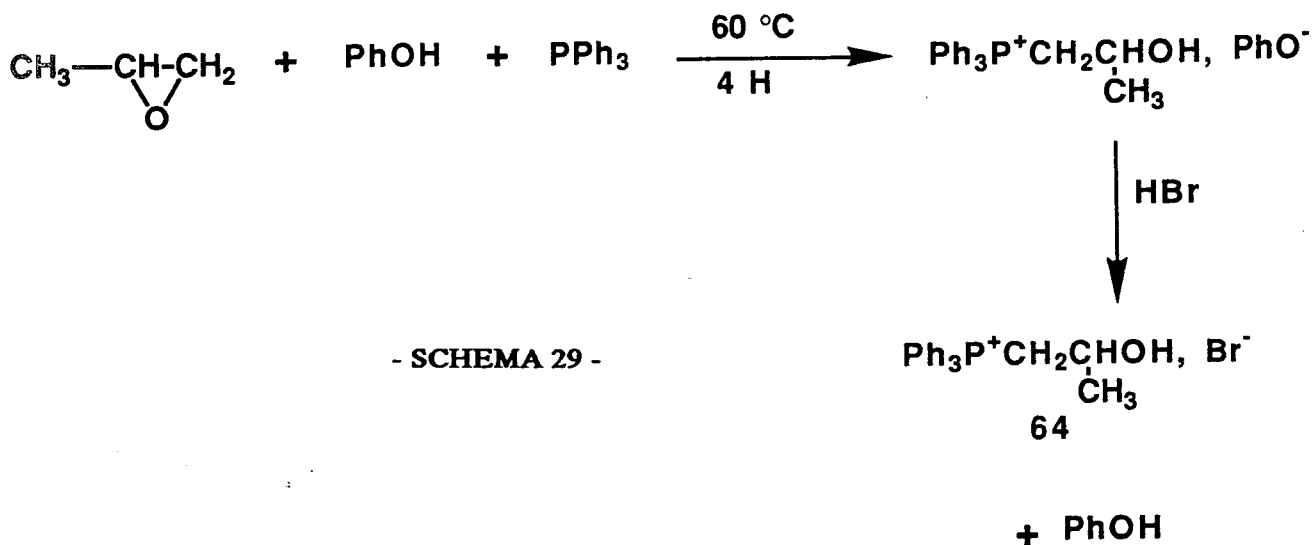


- SCHEMA 28 -

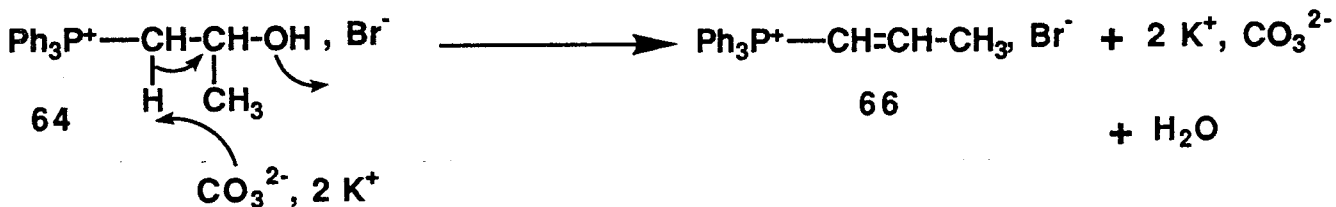
Nous avons donc utilisé le bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium 64 en conservant le processus réactionnel défini lors de la préparation des 2H - benzo - 1 - pyranes.

### 1. Préparation et réactivité du bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium : 64

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CHRISTOL et coll. (60) avec un rendement de 86% (schéma 29).



Le composé **64**, par action du carbonate de potassium, se déshydrate pour donner le sel de propényl phosphonium correspondant **66**, selon le schéma 30 suivant :



- SCHEMA 30 -

Par rapport au chlorure de vinyl phosphonium intervenant dans les deux premières parties de ce travail, le composé **66** possède un groupe méthyle supplémentaire qui le stabilise.

L'addition d'un nucléophile, et en particulier de l'ion phénate issu du salicylaldéhyde s'effectuera donc moins facilement que dans le cas du chlorure de vinyl phosphonium utilisé pour la préparation des 2H - benzo - 1 - pyranes.



Les réactions parasites (vues en première partie) conduisant à la destruction des réactifs phosphorés 64 et 66 seront alors favorisées.

On peut donc s'attendre, du fait de cette stabilisation, à ce que le taux de transformation des orthohydroxy benzaldéhydes en méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes soit moins élevé que celui observé lors de la préparation des  $\Delta$ -3 chromènes.

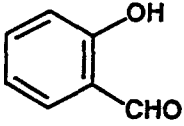
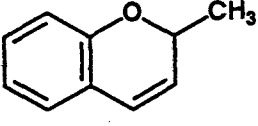
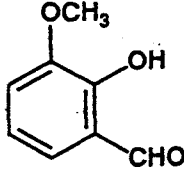
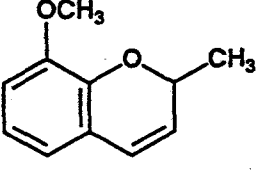
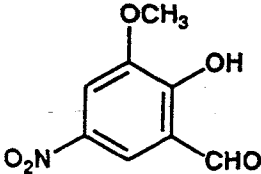
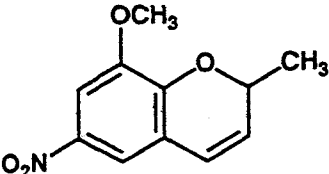
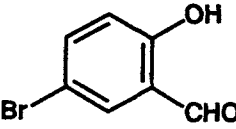
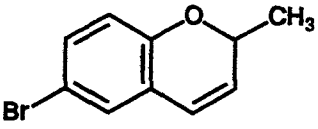
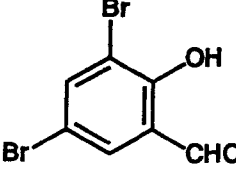
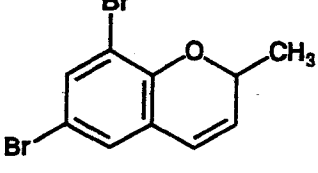
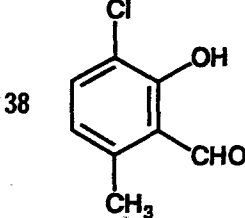
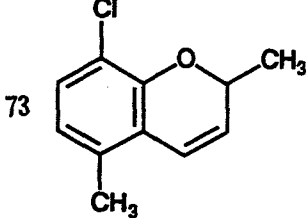
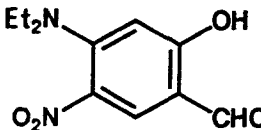
## 2. Tableau récapitulatif des composés obtenus en série benzénique ; influence des réactifs sur le taux de transformation

La réaction exposée au schéma 28, mettant en oeuvre le bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium 64, a été appliquée à tous les salicylaldehydes qui, dans la seconde partie de ce travail, ont fourni les 2H - benzo - 1 - pyranes attendus.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau X.

On notera que SCHWEIZER et coll.<sup>(55)</sup> ont obtenu le méthyl-2 2H - benzo -1 - pyranne 65 avec un rendement de 10% par fusion d'un mélange de sel de sodium d'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 et de sel de propényl phosphonium 66. Nous obtenons, avec des conditions de réaction plus douces, selon une méthode dérivée de celle de SCHWEIZER, le composé 65 avec un rendement de 23%.

A la vue des résultats obtenus, on constate que le taux de transformation des salicylaldehydes en méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes (tableau X) est inférieur de 12 à 20% au taux de transformation des mêmes salicylaldehydes en  $\Delta$ -3 chromènes (seconde partie, tableau II).

ORTHO HYDROXY BENZALDEHYDE	COMPOSE OBTENU	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES METHYL-2 Δ-3 CHROMENE OBTENU	RENDEMENT DE LA REACTION
 <p>19</p>	 <p>65</p>	<p>21, 53 - 59</p>	<p>23 %</p>
 <p>29</p>	 <p>69</p>	<p>59</p>	<p>8 %</p>
 <p>31</p>	 <p>70</p>	<p>-</p>	<p>17 %</p>
 <p>34</p>	 <p>71</p>	<p>-</p>	<p>20 %</p>
 <p>36</p>	 <p>72</p>	<p>-</p>	<p>11 %</p>
 <p>38</p>	 <p>73</p>	<p>-</p>	<p>7 %</p>
 <p>42</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

- TABLEAU X -



Les chutes de rendement peuvent s'expliquer, comme nous l'avons vu précédemment, par la stabilisation du bromure de propényl triphényl phosphonium 65 qui présente une moindre réactivité lors de l'addition nucléophile de l'ion phénate issu des hydroxy-2 benzaldéhydes.

De plus, la présence du groupe méthyle sur le carbone subissant cette attaque apporte une contrainte stérique supplémentaire, encore plus grande si le salicylaldéhyde possède un substituant en ortho de la fonction phénol ; l'accès au sel de  $\beta$  phénoxy phosphonium précédant la véritable réaction de WITTIG, s'effectue donc plus difficilement, favorisant ainsi les réactions parasites évoquées lors de la première partie.

Cela expliquerait les baisses notables de rendements en méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes observées dans le tableau X.

Toutefois, outre les contraintes stériques dues à la présence de substituants sur le noyau aromatique, on retrouve l'influence des effets électroniques de ces substituants (ainsi que nous l'avons vu en seconde partie de ce travail) sur le taux de transformation en méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes correspondants.

Ainsi, le processus de condensation est favorisé par la présence de substituants attracteurs sur le noyau aromatique, et il est défavorisé par la présence de substituants donneurs.

### 3. Etude structurale

#### a) Spectroscopie Infrarouge :

Pour tous les composés obtenus du type méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne, on retrouve, outre les bandes

caractéristiques du noyau benzénique entre 1590 et 1430  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu \text{ C}=\text{C}$  de la double liaison conjuguée du cycle pyrannique située entre 1630 et 1610  $\text{cm}^{-1}$ . On observe également les bandes caractéristiques des divers substituants du cycle benzénique (voir la deuxième partie expérimentale).

Enfin, on distingue la bande de vibration  $\nu \text{ C}-\text{O}$  des éthers aromatiques située entre 1270 et 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées, pour l'ensemble des composés du type méthyl-2  $\Delta$ -3 chromène, sur un appareil de type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux XI et XII.

Les signaux les plus déblindés des différents spectres correspondent aux protons du cycle benzénique et apparaissent entre 6,4 et 7,6 ppm.

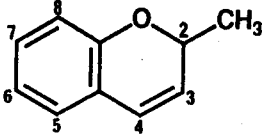
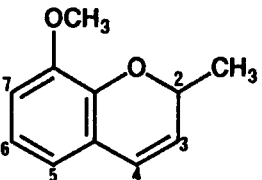
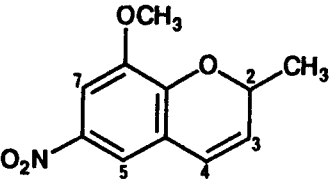
Pour les noyaux  $^1\text{H}$  du cycle oxygéné, les déplacements chimiques ainsi que les couplages observés correspondent bien à un enchaînement du type méthyl-2  $\alpha$ -pyranne.

En particulier, les protons 3 et 4 se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques accru ici par la substitution par un cycle benzénique.

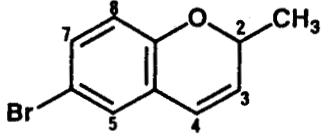
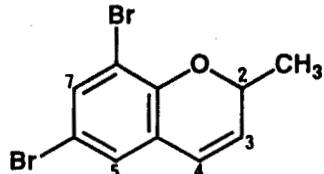
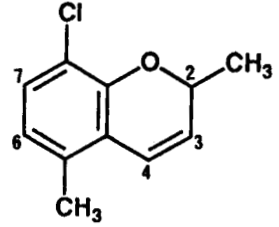
Le couplage d'environ 10 Hz est en accord avec une géométrie cis de la double liaison chroménique.

Le signal (doublet) correspondant au groupe méthyle situé en position 2 est en accord avec la structure méthyl-2

$\Delta$ -3 chromène ; son léger déblindage reflète la proximité de l'oxygène et de la double liaison.

RMN <sup>1</sup> H Composé CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										CONSTANTES de COUPLAGE Hz
	CH <sub>3</sub> -2	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -5	
 <p>65 Littérature</p>	1,40 <u>d</u>	4,90 <u>m</u>	5,56 <u>dd</u>	6,31 <u>dd</u>	6,4 - 7,2 <u>m</u>			-	-	$J_{2-CH_3} = 7$ $J_{2-3} = 3$ $J_{2-4} = 2$ $J_{3-4} = 10$	
 <p>69</p>	1,47 <u>d</u>	5,05 <u>m</u>	5,66 <u>dd</u>	6,35 <u>dd</u>	6,60 - 6,80 <u>m</u>			-	3,84 <u>s</u>	$J_{2-CH_3} = 6,6$ $J_{2-3} = 3,2$ $J_{2-4} = 1,7$ $J_{3-4} = 9,8$	
 <p>70</p>	1,53 <u>d</u>	5,22 <u>m</u>	5,81 <u>dd</u>	6,39 <u>dd</u>	7,65 <u>d</u>	-	7,59 <u>d</u>	-	3,94 <u>s</u>	$J_{2-CH_3} = 6,6$ $J_{2-3} = 3,2$ $J_{2-4} = 1,7$ $J_{3-4} = 10,1$ $J_{5-7} = 2,5$	

- TABLEAU XI -

RMN <sup>1</sup> H Composé CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										CONSTANTES de COUPLAGE Hz
	CH <sub>3</sub> -2	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -5	
 71	1,41 <u>d</u>	4,97 <u>m</u>	5,67 <u>dd</u>	6,28 <u>dd</u>	7,05 <u>d</u>	-	7,16 <u>dd</u>	6,64 <u>s</u>	-	-	J <sub>2-CH3</sub> = 6,7 J <sub>2-3</sub> = 3,2 J <sub>2-4</sub> = 1,1 J <sub>3-4</sub> = 9,8 J <sub>5-7</sub> = 2,3 J <sub>7-8</sub> = 8,5
 72	1,45 <u>d</u>	5,10 <u>m</u>	5,71 <u>dd</u>	6,24 <u>dd</u>	7,00 <u>d</u>	-	7,43 <u>d</u>	-	-	-	J <sub>2-CH3</sub> = 6,7 J <sub>2-3</sub> = 3,2 J <sub>2-4</sub> = 1,8 J <sub>3-4</sub> = 9,8 J <sub>5-7</sub> = 2,4
 73	1,46 <u>d</u>	5,03 <u>m</u>	5,74 <u>dd</u>	6,53 <u>dd</u>	-	6,61 <u>d</u>	7,04 <u>d</u>	-	-	2,24 <u>s</u>	J <sub>2-CH3</sub> = 6,7 J <sub>2-3</sub> = 3,4 J <sub>2-4</sub> = 1,6 J <sub>3-4</sub> = 10 J <sub>6-7</sub> = 8,3

- TABLEAU XII -

Quant à l'hydrogène porté par le carbone 2 du système chroménique, le signal (multiplet) correspond bien à son couplage avec le groupe méthyle ainsi qu'avec les protons 3 et 4. Enfin, son déplacement accusé résulte de sa position en  $\alpha$  de l'oxygène et de la double liaison.

c) Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil de type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

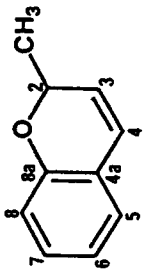
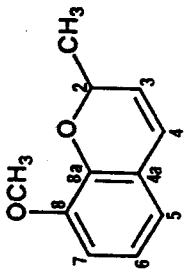
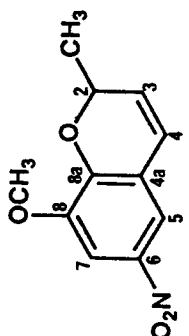
Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux XIII et XIV.

On constate, pour tous les composés étudiés que la valeur du déplacement chimique du carbone du groupe méthyle situé en position 2 du système chroménique se situe entre 21,3 et 21,8 ppm.

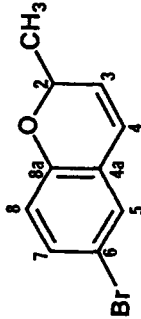
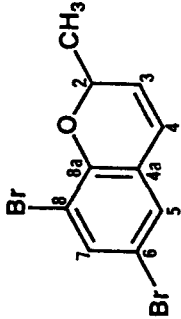
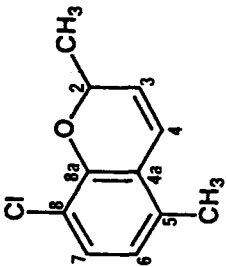
Le carbone situé en position 2 présente un déplacement chimique variant de 71,4 à 73,3 ppm, le carbone 3, un signal situé entre 126,8 et 128,3 ppm et le carbone 4, un déplacement chimique variant de 120,6 à 122,7 ppm.

Dans la majorité des cas étudiés, le signal le plus déblindé correspond au carbone C-8a porteur de la fonction éther du cycle  $\alpha$ -pyrannique.

L'attribution des signaux correspondant aux atomes de carbone du cycle benzénique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

RMN <sup>13</sup> C	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM												
	Composé	C-2	CH <sub>3</sub> -2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	<p>CDCl<sub>3</sub></p>  <p>65</p>	71,4	21,3	126,4 OU 126,9	121,0	121,9	126,4 OU 126,9	123,8	129,1	116,0	153,5	-	-
	 <p>69</p>	71,6	21,3	126,9	120,7	122,5	118,9	123,7	112,3	148,0	142,3	56,1	-
	 <p>70</p>	73,3	21,8	128,3	122,2	121,2	115,0	141,2	107,3	148,2 OU 147,9	148,2 OU 147,9	56,4	-

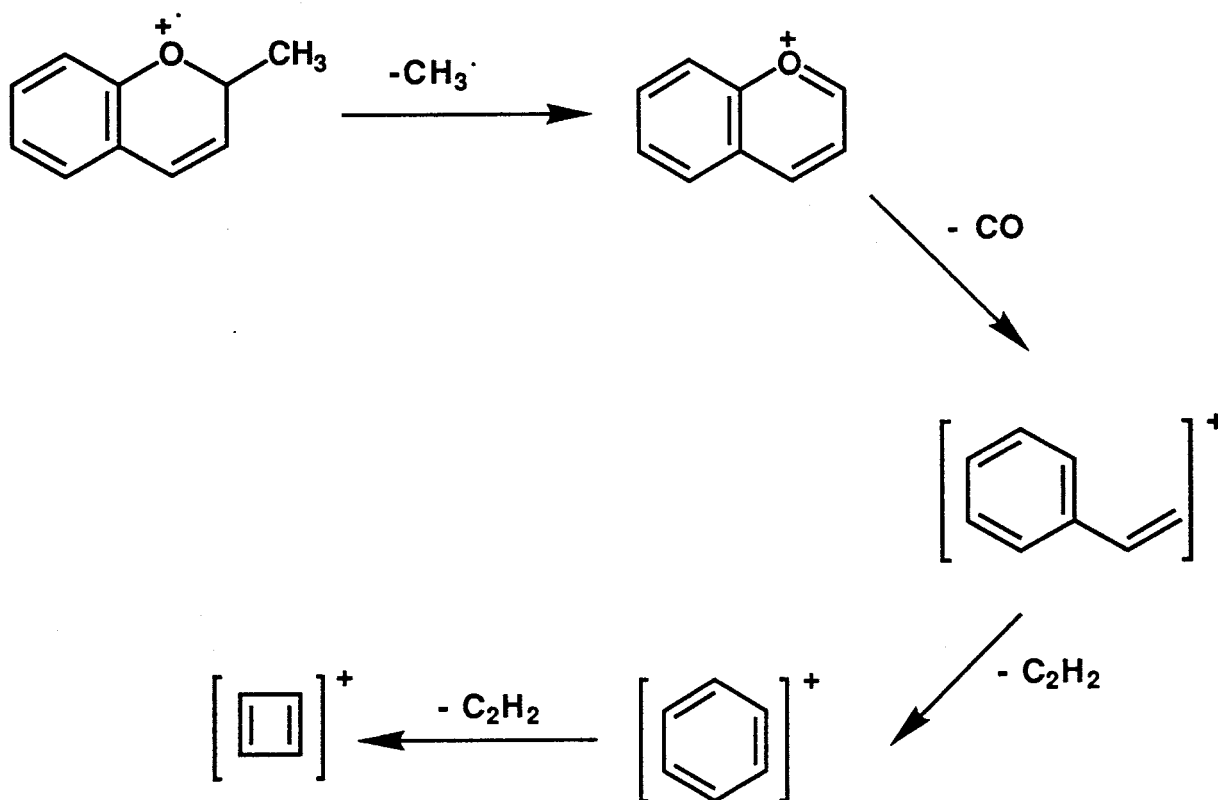
- TABLEAU XIII -

RMN <sup>13</sup> C	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM													
	Composé	CDCl <sub>3</sub>	C-2	CH <sub>3</sub> -2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	 <p>71</p>		71,6	21,2	128,1	122,7	123,6	129,1	112,9	131,6	117,7	152,5	-	-
	 <p>72</p>		72,7	21,3	128,0	122,2	124,3	128,7	112,8	134,3	110,8	149,3	-	-
	 <p>73</p>		71,5	21,0	127,2	120,6	121,7	132,5	122,9	128,9	118,8	149,0	-	18,2

- TABLEAU XIV -

d) Spectrométrie de Masse :

En dehors des fragmentations observées lors du départ des substituants du noyau benzénique de la structure méthyl-2  $\Delta$ -3 chromène, nous constatons que tous les composés ont fourni le même code de fragmentation au niveau du noyau pyranique<sup>(61)</sup> ; celui-ci est rapporté de manière générale dans le schéma 31 :



- SCHEMA 31 -

On observe, pour tous les composés étudiés, la perte du radical le plus stable,  $\text{CH}_3\cdot$ , à partir de l'ion moléculaire  $\text{M}^+\cdot$ , qui conduit au fragment de masse  $\text{M}-15$  dans lequel l'aromaticité s'étend aux deux cycles.



La perte d'un groupe CO suivie du départ d'un groupe acétylène  $C_2H_2$  conduit au fragment correspondant au noyau benzénique dépourvu de ses substituants.

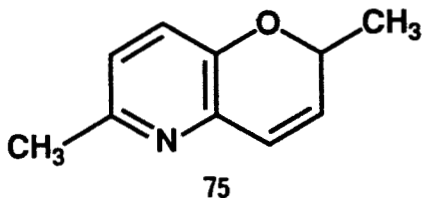
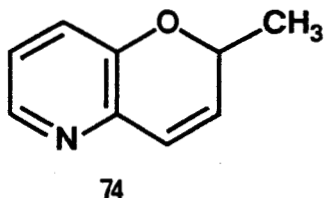
Enfin, la perte d'un nouveau groupe  $C_2H_2$  résulte de la fragmentation caractéristique du noyau benzénique.

### III. EXTENSION DE LA REACTION EN SERIE PYRIDINIQUE

On ne trouve, dans la littérature, aucune synthèse de méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridines et donc, dans le but de préparer ces nouveaux composés, nous avons entrepris d'appliquer la réaction mettant en oeuvre le bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium 64 à la formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 ainsi qu'à la formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59.

#### 1. Préparation des méthyl-2 2H-pyranno [3,2-b] pyridines

La méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 74 et la diméthyl-2,6 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 75 ont été préparées (selon le mode opératoire détaillé en seconde partie expérimentale) au départ, respectivement, des pyridines 58 et 59 avec un rendement de 8% pour le composé 74 et 7% pour le composé 75.



La baisse de rendement observée lors de la préparation des méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes (tableau X ; troisième partie) par rapport à la synthèse des  $\Delta$ -3 chromènes (tableau II ; seconde partie) se retrouve également ici.

En effet, on observe une chute du taux de transformation en méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridines de 10 à 12% par rapport à celui correspondant à la préparation des 2H - pyranno [3,2-b] pyridines (paragraphe IV.4 de la seconde partie).

Ces résultats s'expliqueraient de la même manière que pour la préparation des méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes (paragraphe II.1. et II.2. de la troisième partie), c'est-à-dire par la baisse de réactivité du produit de déshydratation **65** du sel de phosphonium **64** résultant en partie de la gêne stérique provoquée par la présence du groupe méthyle sur le carbone subissant l'attaque nucléophile de l'ion phénate issu des orthohydroxy aldéhydes aromatiques.

Ce phénomène favoriserait alors les réactions parasites développées en première partie de ce travail.

## 2. Etude structurale

### a) Spectroscopie Infrarouge :

Pour les deux pyranno pyridines **74** et **75** obtenues précédemment, on retrouve, outre les bandes caractéristiques du noyau pyridinique entre 1580 et 1450  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu$  c=c de la double liaison conjuguée du cycle pyrannique située respectivement à 1600 et 1610  $\text{cm}^{-1}$ . On observe également la bande de vibration  $\nu$  c-o des éthers aromatiques située à 1260  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé **74** et à 1240  $\text{cm}^{-1}$  pour le dérivé **75**.

b) Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

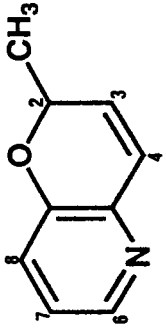
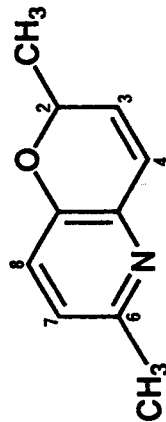
Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées pour les deux composés 74 et 75, sur un appareil de type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XV.

Pour la méthyl-2 2H-pyranno [3,2-b] pyridine, la partie pyridinique est caractérisée par un système de type ABX dont le signal le plus déblindé (8,06 ppm) est attribué au proton H-6 constituant la partie X de ce système.

Pour la méthyl-6 2H-pyranno [3,2-b] pyridine 75, les signaux les plus déblindés (deux doublets) caractérisent également la partie pyridinique de cet hétérocycle.

Enfin, les déplacements chimiques ainsi que les couplages observés pour les protons du cycle oxygéné correspondent bien à un enchaînement du type méthyl-2  $\alpha$ -pyranne, ainsi que nous l'avons détaillé dans l'étude structurale des méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyrannes (paragraphe II.3.b. de la troisième partie de ce travail).

RMN <sup>1</sup> H	COMPOSE	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM								CONSTANTES de COUPLAGE	Hz
			CH <sub>3</sub> -2	H-2	H-3	H-4	H-6	H-7	H-8	CH <sub>3</sub> -6		
	 <p>74</p>		1,46 d	5,09 m	5,92 dd	6,56 dd	8,06 dd	7,00 m	-	$J_{2-CH_3} = 6,7$ $J_{2-3} = 3,1$ $J_{2-4} = 1,7$ $J_{3-4} = 10,2$ $J_{6-7} + J_{6-8} = 6$		
	 <p>75</p>		1,45 d	5,04 m	5,90 dd	6,53 dd	-	6,86 ou 6,94 d	6,86 ou 6,94 d	2,44 s	$J_{2-CH_3} = 6,7$ $J_{2-3} = 3,1$ $J_{2-4} = 1,9$ $J_{3-4} = 10,1$ $J_{7-8} = 8,2$	

- TABLEAU XV -

c) Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

Les spectres du carbone-13 des composés 74 et 75 ont été réalisées sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XVI.

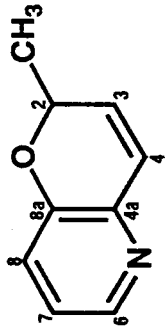
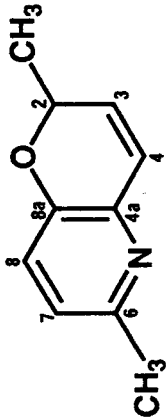
On constate, pour ces deux composés, que la valeur du déplacement chimique du carbone du groupe méthyle placé en position 2 du système aza-chroménique se situe autour de 21,5 ppm.

Le carbone de la position 2 présente un déplacement chimique de l'ordre de 71,8 ppm, valeur plus élevée que dans le cas des pyranno pyridines dont le cycle oxygéné ne présente pas de substitution ; le déblindage observé est attribué à la présence du groupe méthyle en position 2.

On retrouve le même phénomène pour les valeurs des déplacements chimiques des carbones 3 et 4 des composés 74 et 75 par rapport aux valeurs observées dans le cas des pyranno pyridines non substituées en position 2.

L'attribution des signaux des atomes de carbone du cycle pyridinique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

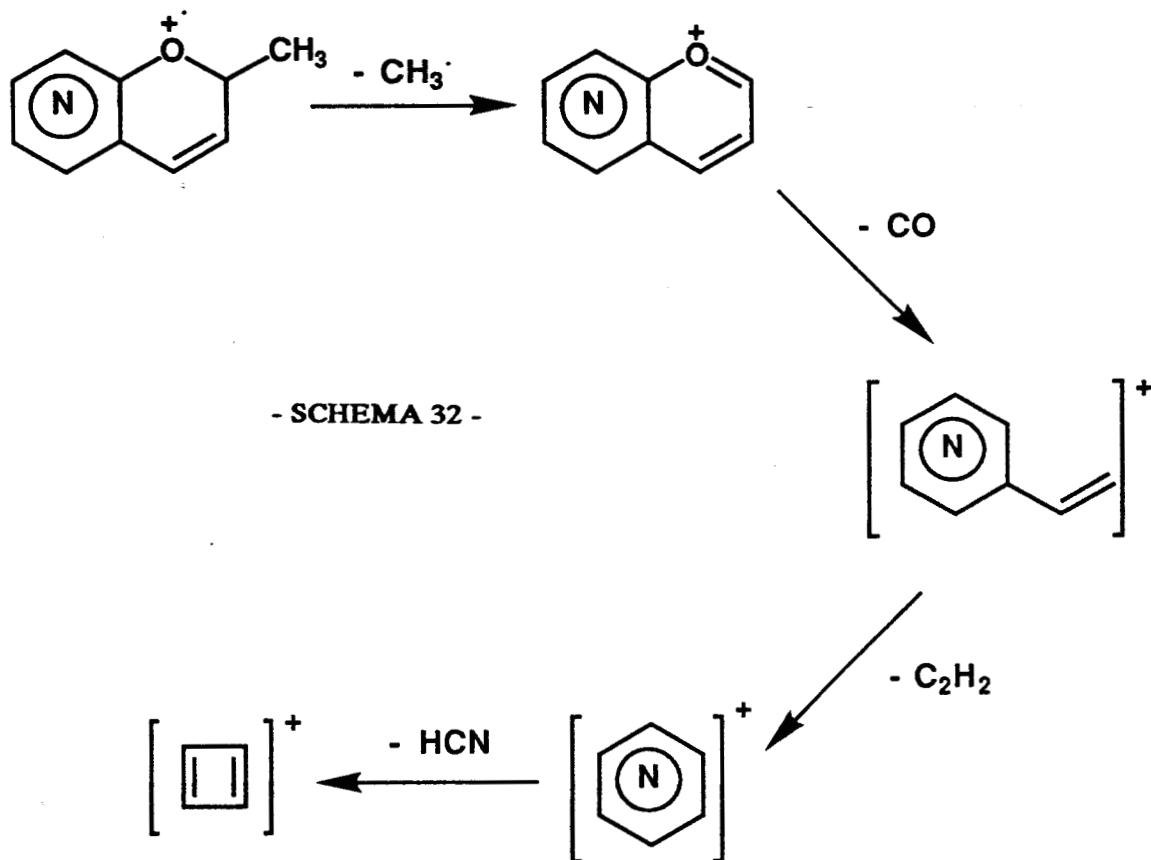
Dans les deux cas étudiés (composés 74 et 75), le signal le plus déblindé correspond au carbone C-8a porteur de la fonction éther du cycle pyrannique.

RMN <sup>13</sup> C	COMPOSE	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										
		C-2	CH <sub>3</sub> -2	C-3	C-4	C-4a	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH <sub>3</sub> -6	
	 <p>74</p>	71,9	21,6	131,4	125,4	141,9	141,9	141,9	123,6 OU 122,6	123,6 OU 122,6	150,3	-
	 <p>75</p>	71,7	21,4	131,3	125,4	140,9	148,1	148,1	123,1 OU 123,2	123,1 OU 123,2	150,1	23,4

- TABLEAU XVI -

d) Spectrométrie de masse :

Nous constatons que les deux composés étudiés ont fourni le même mode de fragmentation au niveau du noyau pyrannique. Celui-ci est rapporté de manière générale dans le schéma 32 :



On observe de manière générale, la perte du radical le plus stable,  $\text{CH}_3\cdot$ , à partir de l'ion moléculaire  $\text{M}^{\cdot+}$ , qui conduit au fragment de masse  $\text{M}-15$  dans lequel l'aromaticité s'étend aux deux cycles.

La perte d'un groupe CO suivie du départ d'un groupe  $\text{C}_2\text{H}_2$  conduit au fragment correspondant au noyau pyridinique dépourvu de ses substituants.

Enfin, la perte d'un fragment HCN résulte de la fragmentation caractéristique du noyau pyridinique.

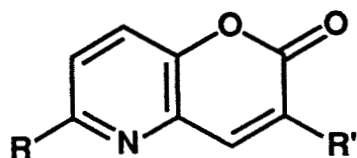
#### IV. CONCLUSION

Lors de cette troisième partie, nous avons généralisé la réaction mise au point en première partie, en préparant des méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes par condensation de salicylaldéhydes diversement substitués et de bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium 64 en présence de carbonate de potassium.

Il ressort de cette étude, en dehors des influences électroniques et stériques des substituants des salicylaldéhydes, que la moindre réactivité du produit de déshydratation 66 du sel de phosphonium 64, ainsi que la gêne stérique induite par la présence du groupe méthyle sur le carbone du composé 66 subissant l'attaque nucléophile de l'ion phénate issu des salicylaldéhydes, entraînent une baisse du taux de transformation en méthyl-2  $\Delta$ -3 chromènes.

L'extension de la réaction aux formyl-2 hydroxy-3 pyridines nous a permis d'obtenir les nouvelles méthyl-2 2H-pyranno [3,2-b] pyridines correspondantes.

Dans le but de valoriser davantage les formyl-2 hydroxy-3 pyridines 58 et 59, nous avons entrepris de préparer les aza-5 coumarines et leur dérivés substitués en position 3 (schéma 33), composés susceptibles de présenter des activités physiologiques intéressantes.



R' = H, CH<sub>3</sub>, Ph

- SCHEMA 33 -

Cette étude est développée en quatrième partie de ce travail.



**DEUXIEME  
PARTIE  
EXPERIMENTALE**

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<sup>1</sup>H, 60 MHz) et WP 80 (RMN<sup>1</sup>H, 80 MHz).

Les spectres haute-résolution ont été réalisés par le service de RMN du Centre Commun de Mesure sur un spectromètre BRUKER A.M. 400 WB (<sup>1</sup>H, 400 MHz ; <sup>13</sup>C, 100 MHz). Le solvant utilisé contenait 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 a été faite par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

**BROMURE D'HYDROXY-2 PROPYL TRIPHENYL PHOSPHONIUM : 64**

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CHRISTOL et coll. (60) (le rendement indiqué est de 86%) ; nous avons travaillé sur des quantités plus importantes que celles décrites par les auteurs, le rendement en produit pur, après 4 recristallisations successives est de 20%.

F = 220-222°C ; littérature : F = 222°C.

**METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 65**

Un mélange de 7 g (50 mmol) de carbonate de potassium anhydre et de 3,05 g (25 mmol) d'hydroxy-2 benzaldéhyde 19 commercial dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène anhydre, est porté à 120°C sous atmosphère inerte d'azote.

10,03 g (25 mmol) de bromure d'hydroxy-2 propyl triphényl phosphonium 64, obtenu précédemment, sont alors ajoutés progressivement, sur une période de 45 minutes. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 20 heures.

Le mélange refroidi est filtré sur célite, le solide rincé par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène anhydre. Le filtrat est ensuite évaporé à sec.

L'oxyde de triphényl phosphine est séparé du composé attendu 65 par un traitement à l'hexane anhydre, dans lequel la phosphine est insoluble.

La solution recueillie après filtration est évaporée puis chromatographiée sur colonne d'alumine basique (BROCKMANN I) avec le toluène sec comme éluant.

Après évaporation totale du toluène, la solution obtenue est distillée sous pression réduite. Le composé 65 est obtenu avec un rendement de 23%.

Eb = 92°C/15 mmHg ; littérature : Eb = 34°C/0,2 mmHg<sup>(53)</sup> ;  
Eb = 94-96°C/16 mmHg<sup>(21)</sup>.

$n_D^{20} = 1,5675$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620 (c=c  
conjuguée) ; 1500, 1460 (cycle benzénique) ; 1230, 1205  
(c-o éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 146 (39,3%) ;  $M^+$  -  $\text{CH}_3\cdot$  = 131  
(100%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , CO) = 103 (24,2%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , CO,  
 $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 77 (35,5%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , CO, 2  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 51 (46,8%).

**METHOXY-8 METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 69**

La synthèse a été effectuée à partir de 3,81 g (25 mmol)  
d'hydroxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde 29 commercial selon le  
même procédé que celui utilisé pour la préparation du  
méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65, avec un rendement de  
8%.

Eb = 104°C/0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5751$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1610 (c=c  
conjuguée) ; 1580, 1490, 1460 (cycle benzénique) ; 1270,  
1220 (c-o éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 176 (36,2%) ;  $M^+$  -  $\text{CH}_3\cdot$  = 161  
(100%) ;  $M^+$  - 2  $\text{CH}_3\cdot$  = 146 (18%) ;  $M^+$  -  $\text{CH}_3\text{O}\cdot$  = 145  
(12,6%) ;  $M^+$  - (2  $\text{CH}_3\cdot$ , CO) = 118 (6,8%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ ,  
 $\text{CH}_3\cdot$ , CO) = 103 (4,8%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ ,  $\text{CH}_3\cdot$ , CO,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 77  
(12,3%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ ,  $\text{CH}_3\cdot$ , CO, 2  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 51 (13,7%).

**METHOXY-8 METHYL-2 NITRO-5 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 70**

La méthode mise au point lors de la synthèse du méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65 a été appliquée au départ de 4,93 g (25 mmol) d'hydroxy-2 méthoxy-3 nitro-5 benzaldéhyde 31, dont la préparation est décrite en première partie expérimentale. Le composé attendu 70 étant peu soluble dans l'hexane, il a été séparé de l'oxyde de triphényl phosphine par chromatographie sur alumine basique (BROCKMANN I), en prenant le toluène sec comme éluant.

Après évaporation totale du toluène, puis recristallisation dans l'hexane sec, le composé 70 est obtenu sous forme d'un solide jaune obtenu avec un rendement de 17%.

F = 90-91°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620 (C=C conjuguée); 1580, 1490 (cycle benzénique) ; 1520, 1360 ( $\text{NO}_2$  aromatique) ; 1250, 1210 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 221 (27,7%) ;  $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$  = 206 (100%) ;  $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ) = 160 (38%) ; 115 (7,6%) ; 103 (8,1%) ; 77 (10,7%) ; 51 (9,4%).

**Analyse :**  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$

**Calc. % :** C 59,73 ; H 5,01 ; N 6,33

**Tr. % :** C 60,03 ; H 5,12 ; N 6,22.

**BROMO-6 METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 71**

Le procédé de synthèse aboutissant au méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65 a été reconduit au départ de 5,03 g (25 mmol) d'hydroxy-2 bromo-5 benzaldéhyde 34 commercial.

Après distillation sous pression réduite, le composé 71 est obtenu avec un rendement de 20%.

Eb = 85°C/0,1mmHg.

$n_D^{20} = 1,5989$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620 (c=c conjuguée); 1490, 1430 (cycle benzénique) ; 1240, 1210 (c-o éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 226 (24,8%) et 224 (31,4%) ;  $M^+$  - H = 225 (15,3%) et 223 (13,4%) ;  $M^+$  -  $\text{CH}_3$  = 211 (97,7%) et 209 (100%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , Br) = 130 (14,9%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , Br, CO) = 102 (11,3%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , Br, CO,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 76 (7,2%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , Br, CO, 2  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 50 (16,2%).

**Analyse :**  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}$

**Calc. % :** C 53,36 ; H 4,03

**Tr. % :** C 53,27 ; H 4,48.

**DIBROMO-6,8 METHYL-2 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 72**

Ce composé a été préparé à partir de 6,98 g (25 mmol) de dibromo-3,5 hydroxy-2 benzaldéhyde 36 commercial, selon le procédé utilisé pour aboutir au méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65.

Après distillation sous pression partielle, le composé 72 est obtenu avec un rendement de 11%.

Eb = 176°C / 0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,6340$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620 (C=C conjuguée); 1550, 1460 (cycle benzénique) ; 1240, 1200 (C-O éther).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 306 (10,7%), 304 (25,2%) et 302 (16,5%) ;  $\text{M}^+$  - H $\cdot$  = 305 (7,1%), 303 (11,1%) et 301 (5,8%) ;  $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3\cdot$  = 291 (46,2%), 289 (100%) et 287 (51,5%) ;  $\text{M}^+$  - (H $\cdot$ , Br $\cdot$ ) = 224 (7,8%) et 222 (6,1%) ;  $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , Br $\cdot$ ) = 210 (16,8%) et 208 (16,1%) ;  $\text{M}^+$  - (H $\cdot$ , 2Br $\cdot$ ) = 143 (10,1%) ;  $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , 2Br $\cdot$ ) = 129 (14,8%) ;  $\text{M}^+$  - (H $\cdot$ , 2Br $\cdot$ , CO) = 115 (52,5%) ;  $\text{M}^+$  - (H $\cdot$ , 2Br $\cdot$ , CO,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 89 (20%) ;  $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3\cdot$ , 2Br $\cdot$ , CO,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 75 (28,3%) ;  $\text{M}^+$  - (H $\cdot$ , 2Br $\cdot$ , CO,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\cdot$ ) = 74 (23,8%).

**Analyse :**  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$

**Calc. % :** C 39,51 ; H 2,65

**Tr. % :** C 39,45 ; H 2,93.

**CHLORO-8 DIMETHYL-2,5 2H - BENZO - 1 - PYRANNE : 73**

En appliquant la méthode mise au point pour l'obtention du méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65, à 4,26 g (25 mmol) de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 38 (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale), le composé 73 est obtenu après distillation sous pression réduite avec un rendement de 7%.

Eb = 76°C / 0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5781.$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1630 (c=c conjuguée); 1590, 1480, 1430 (cycle benzénique) ; 1230, 1200 (c-o éther).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^{+\cdot} = 196$  (9,2%) et  $194$  (25,8%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - \text{CH}_3\cdot = 181$  (18,5%) et  $179$  (100%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{Cl}\cdot) = 144$  (3%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{Cl}\cdot, \text{CO}) = 116$  (4,6%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{Cl}\cdot, \text{CO}, \text{H}\cdot) = 115$  (9,7%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{Cl}\cdot, \text{CO}, \text{H}\cdot, \text{C}_2\text{H}_2) = 89$  (4,5%) ;  $\text{M}^{+\cdot} - (2 \text{CH}_3\cdot, \text{Cl}\cdot, \text{CO}, \text{H}\cdot, 2 \text{C}_2\text{H}_2) = 48$  (20,3%).

**Analyse :**  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}$

**Calc. % :** C 67,87 ; H 5,70

**Tr. % :** C 67,62 ; H 5,66.



**METHYL-2 2H - PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE : 74**

Le procédé utilisé pour la synthèse du méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65 a été reconduit au départ de 3,08 g (25 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 dont la préparation est décrite en première partie expérimentale.

Après distillation sous pression réduite, le composé attendu 74 est obtenu avec un rendement de 8%.

Eb = 63°C/ 0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5603$

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1600 (C=C conjuguée) ; 1570, 1450 (cycle pyridinique) ; 1260, 1210 (C-O éther).

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

Spectre de Masse :  $M^{+\cdot} = 147$  (21,4%) ;  $M^{+\cdot} - \text{CH}_3\cdot = 132$  (100%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{CO}) = 104$  (8,1%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2) = 78$  (10,2%) ;  $M^{+\cdot} - (\text{CH}_3\cdot, \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_2, \text{HCN}) = 51$  (15,2%).

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

Calc. % : C 73,45 ; H 6,16 ; N 9,52

Tr. % : C 72,83 ; H 6,20 ; N 9,49.

**DIMETHYL-2,6 2H - PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE : 75**

La synthèse a été effectuée au départ de 3,43 g (25 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59 (dont la préparation est décrite en première partie expérimentale), selon le procédé permettant d'aboutir au méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranne 65.

Après distillation sous pression réduite, le composé 75 est obtenu avec un rendement de 7%.

Eb = 58°C / 0,1 mmHg.

$n_D^{20} = 1,5549$

**Spectre IR (film liquide) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1610 (c=c conjuguée) ; 1580, 1450 (cycle pyridinique) ; 1240, 1190 (c-o éther).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 161 (28,5%) ;  $M^+$  -  $\text{CH}_3$  = 146 (100%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , CO) = 118 (4,1%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , CO, H) = 117 (5,6%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , CO, H,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ) = 91 (5,1%) ;  $M^+$  - ( $\text{CH}_3$ , CO, H,  $\text{C}_2\text{H}_2$ , CN) = 65 (6,4%).

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

**Calc. % :** C 74,51 ; H 6,88 ; N 8,69

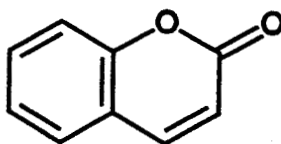
**Tr. % :** C 75,14 ; H 7,02 ; N 8,53.

**QUATRIEME  
PARTIE**

**SYNTHESE D'AZA-5 COUMARINES**

### I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

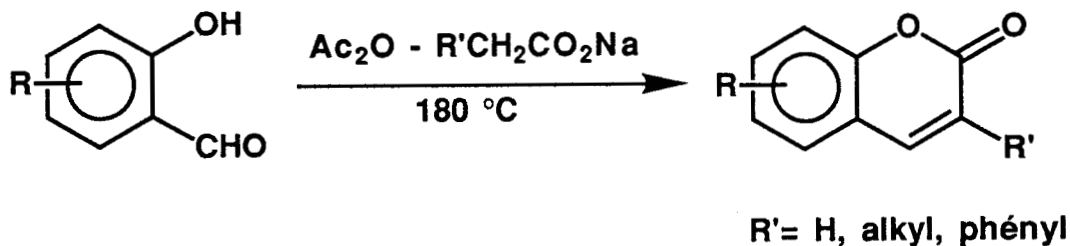
La 2H - benzo - 1 - pyranone-2 **11**, ou coumarine, est le représentant à l'état fondamental en série benzénique d'une vaste gamme de composés naturels aux propriétés physiologiques importantes (voir l'introduction générale de ce travail).



**11**

Les voies de synthèse de ce type de composés sont aussi nombreuses que variées, et nous ne présenterons ici que les plus générales, mettant en oeuvre des orthohydroxy aldéhydes aromatiques.

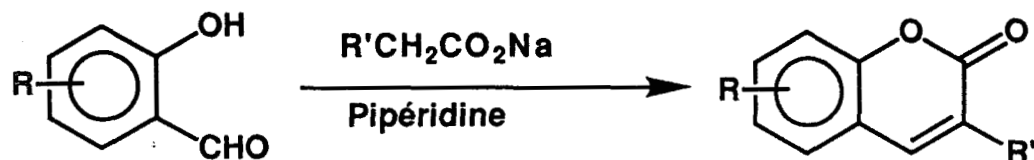
Une première méthode consiste à développer la réaction de PERKIN, selon le schéma 34 suivant (62-63) :



- SCHEMA 34 -

Les rendements en coumarines varient de 30 à 70%.

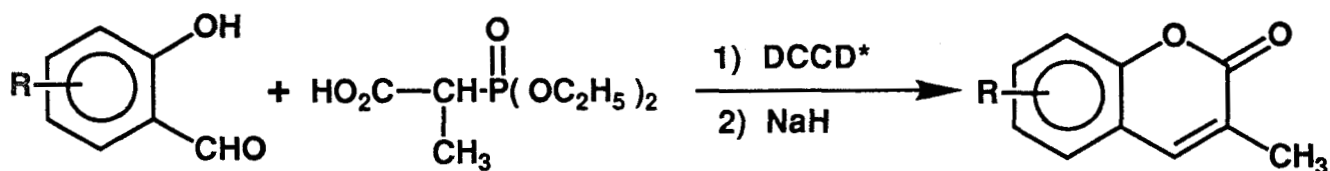
La réaction de KNOEVENAGEL a également été utilisée pour la préparation de ces composés<sup>(63)</sup> (schéma 35) :



- SCHEMA 35 -

Les rendements en coumarines varient, dans ce cas, de 25 à 40%.

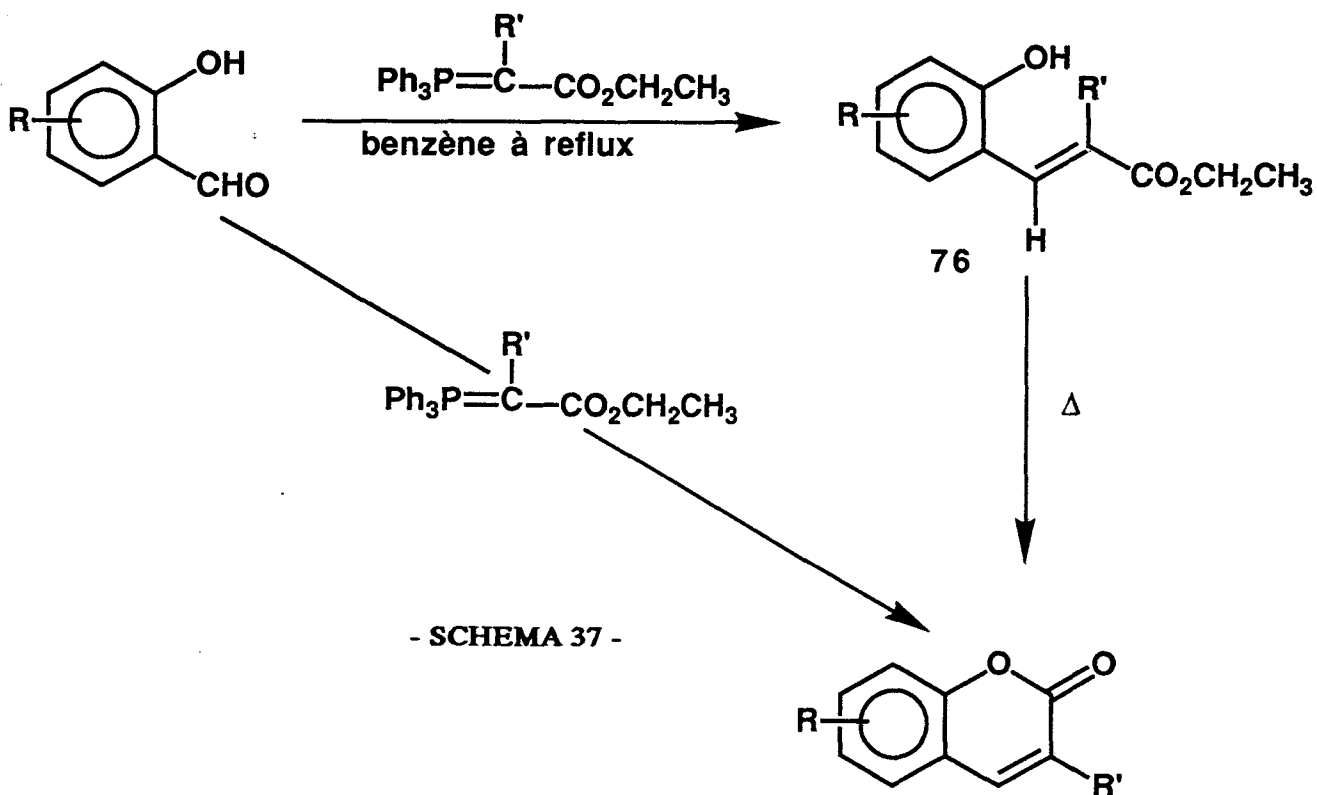
Plus récemment, une méthode de synthèse des méthyl-3 coumarines a pu être développée par FALSONE et coll.<sup>(64)</sup>. Elle consiste en une réaction d'estérification, suivie d'une condensation de WITTIG-HORNER intramoléculaire (schéma 36) ; les rendements varient de 70 à 80%.



\* DCCD= Dicyclohexylcarbodiimide

- SCHEMA 36 -

Enfin, la méthode développée par MALI et coll. (13,14,65) consiste à condenser selon une réaction de WITTIG intermoléculaire, des phosphoranes diversement substitués sur des salicylaldehydes (schéma 37).



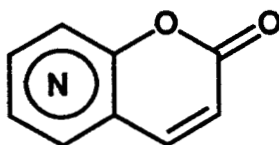
- SCHEMA 37 -

R' = H, CH<sub>3</sub>, Ph

Les coumarines sont soit obtenues (R' = H, CH<sub>3</sub>, Ph) par chauffage direct du mélange (150 à 250°C), soit après isolement (R' = H, CH<sub>3</sub>) des hydroxy-2 cinnamates d'éthyle 76 intermédiaires, dans lesquels la fonction ester et le noyau aromatique sont en position trans.

Dans les deux cas de figure, les rendements en coumarines varient de 65 à 98%.

En ce qui concerne les 2H - pyranno pyridines ones-2 **16**, analogues azotés des coumarines, dans lesquelles le cycle benzénique est remplacé par celui de la pyridine, on constate que peu de méthodes de synthèse ont été développées.

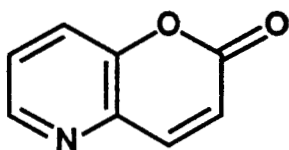


**16**

On trouve dans la littérature, diverses synthèses d'aza coumarines<sup>(66-69,71)</sup> faisant appel aux deux réactions générales de PERKIN et de KNOEVENAGEL.

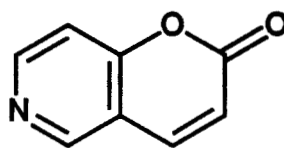
Les dérivés orthohydroxy cinnamiques correspondants, ne sont pas isolés mais directement cyclisés dans les conditions de réaction utilisées.

Ainsi, MOFFET<sup>(66)</sup> a pu préparer, par l'une ou l'autre de ces réactions, à partir des orthohydroxy formyl pyridines correspondantes, des aza-5, 6, 7 et 8 coumarines diversement substituées sur le noyau pyridinique ainsi qu'en position 3 du cycle oxygéné.



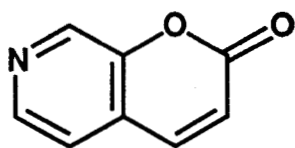
**77**

**aza-5 coumarine**



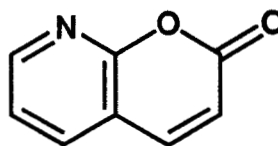
**78**

**aza-6 coumarine**



**79**

**aza-7 coumarine**

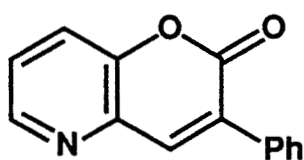


**80**

**aza-8 coumarine**

En particulier, il obtient l'aza-5 coumarine 77, avec un rendement de 26%, par la réaction de PERKIN à partir d'un mélange de formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58, d'anhydride acétique et d'acétate de potassium.

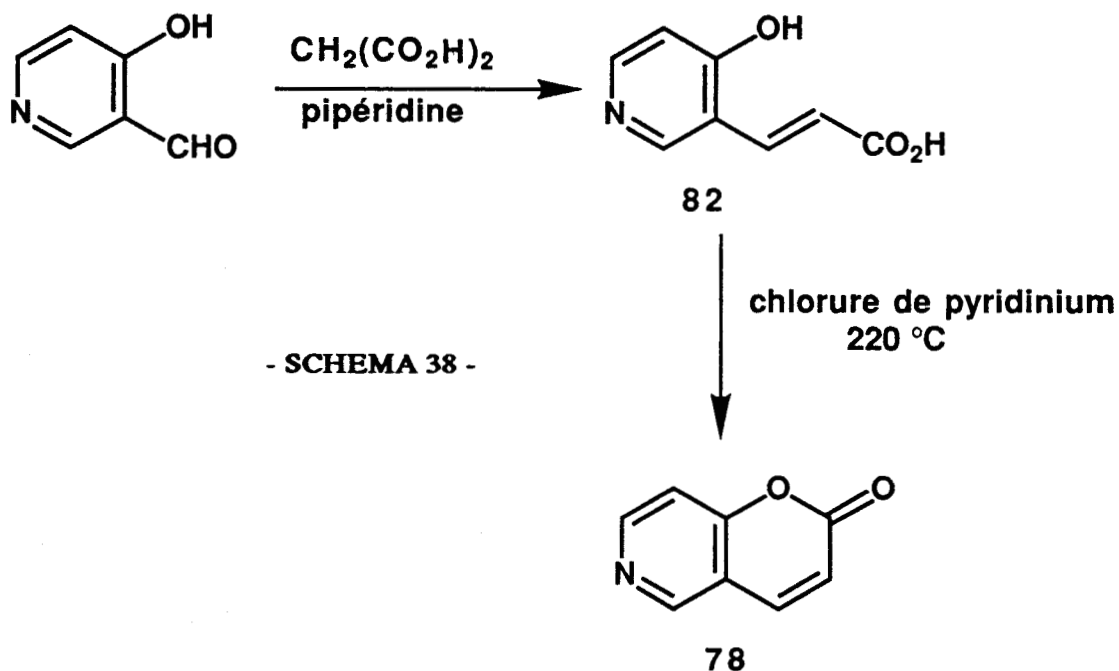
La phényl-3 aza-5 coumarine 81 est obtenue, toujours selon MOFFET<sup>(66)</sup>, avec le même rendement (12%) par les deux réactions évoquées précédemment, au départ de la formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 et des réactifs correspondants.



81

DEJARDIN et LAPIERRE<sup>(49,68)</sup> ont obtenu, quant à eux, les aza coumarines 77 et 79, avec des rendements respectifs de 30 et 2%, selon une réaction de KNOEVENAGEL à partir d'un mélange d'ortho-hydroxy formyl pyridine correspondante, d'acide malonique et d'aniline.

Plus récemment, QUEGUINER et coll<sup>(69)</sup>, ont obtenu l'aza-6 coumarine 78 avec un rendement de 45% par réaction de KNOEVENAGEL, selon le schéma 38 suivant :





Le taux de transformation relativement élevé en aza-6 coumarine 78 provient du fait que, à l'encontre du processus réactionnel développé par MOFFET<sup>(66)</sup>, l'intermédiaire du type trans cinnamique 82 est ici isolé.

Il est ensuite cyclisé dans le chlorure de pyridinium, réactif connu pour ses propriétés isomérisantes<sup>(70)</sup>.

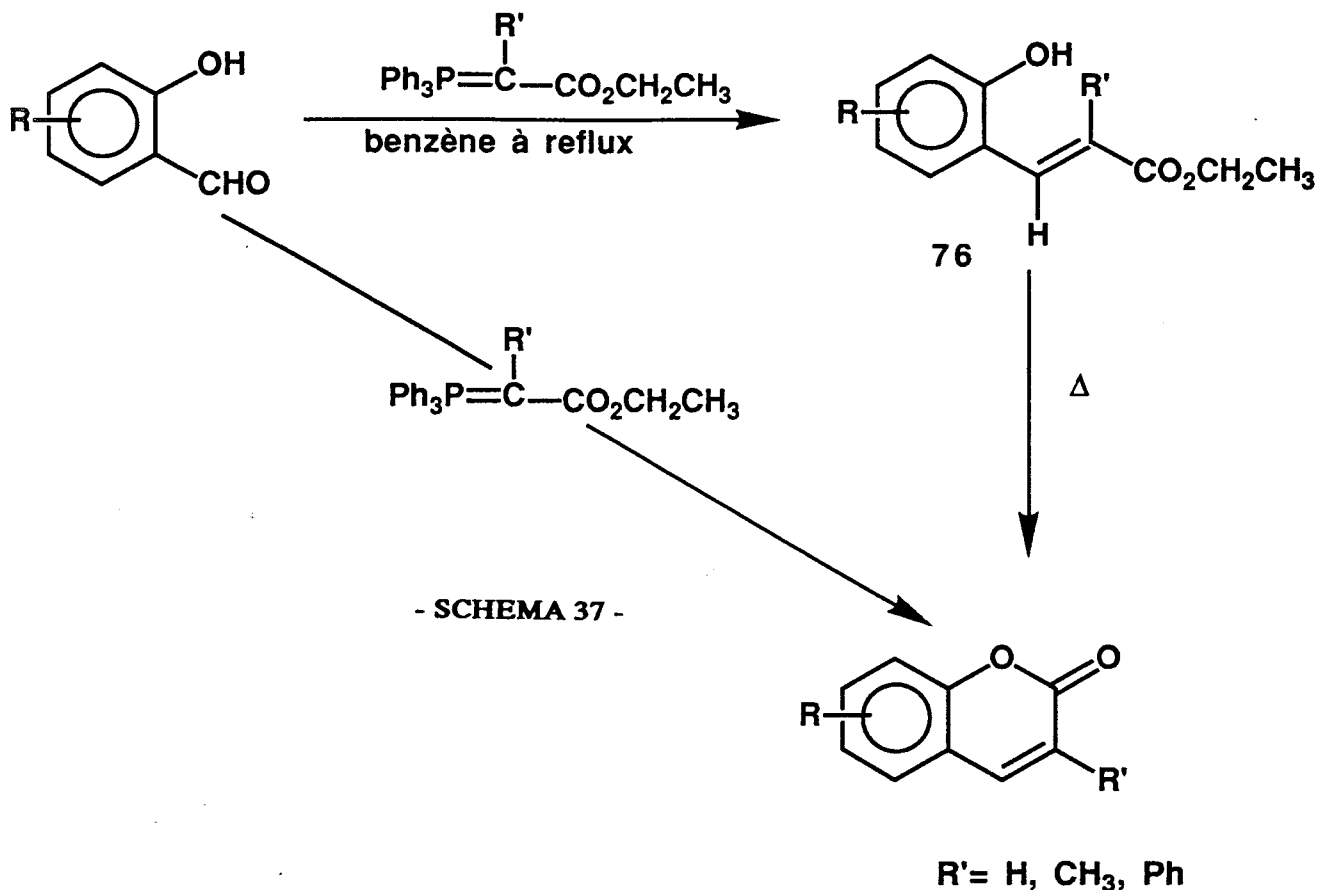
Enfin, QUEGUINER et coll.<sup>(71)</sup> obtiennent, par le même enchaînement de réactions, l'aza-8 coumarine 80 avec un rendement de 55% au départ de l'aldéhyde pyridinique correspondant.

Finalement, nous sommes amenés à constater qu'à l'inverse des coumarines, pour lesquelles les méthodes de préparation sont nombreuses et variées, leurs homologues azotés, les aza coumarines, n'ont été préparées que par application de méthodes générales, avec des taux de transformation bien souvent peu élevés.

De plus, si l'on s'intéresse plus particulièrement à la série des aza-5 coumarines, on constate que les composés substitués en position 3 sont très peu représentés.

Nous avons donc décidé, dans le but de valoriser certaines des orthohydroxy formyl pyridines préparées et utilisées lors des seconde et troisième parties, d'appliquer l'une des méthodes de synthèse des coumarines, faisant appel à des phosphoranes fonctionnalisés, afin d'établir une nouvelle voie d'accès aux aza-5 coumarines 3-substituées.

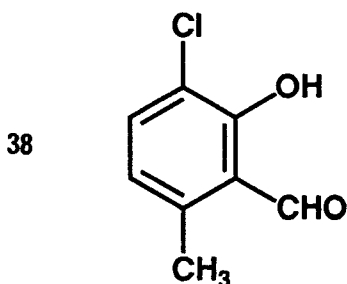
Nous avons donc retenu la méthode proposée par MALI et coll.<sup>(13,14,65)</sup> (schéma 37) :



En effet, celle-ci permet d'obtenir, soit directement, soit après isolement de l'intermédiaire trans 76, les composés attendus avec des rendements élevés.

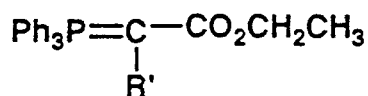
De plus, les réactifs phosphorés obtenus en faisant varier le substituant R', sont d'accès relativement aisé.

Enfin, nous avons souhaité appliquer également cette méthode à un salicylaldéhyde récemment préparé dans notre laboratoire<sup>(35)</sup>, le chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 38, en vue d'obtenir les nouvelles coumarines correspondantes, et d'étudier sa réactivité vis-à-vis des phosphoranes utilisés.



## II. RETOUR SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE WITTIG

Nous avons décidé d'utiliser, lors des diverses réactions, les phosphoranes suivants, dont la préparation n'appelle aucun commentaire particulier.



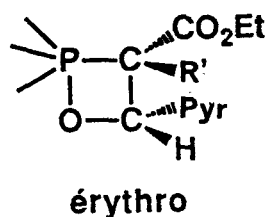
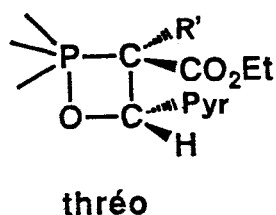
27: R'=H<sup>(72)</sup>

83: R'=CH<sub>3</sub><sup>(73)</sup>

84: R'=Ph<sup>(74)</sup>

Le substituant R' se retrouve, après condensation des ortho hydroxy aldéhydes aromatiques et des phosphoranes, en position 3 des coumarines ou aza coumarines obtenues.

Lorsque l'encombrement de ce substituant R' croît (de R'=H à R'=Ph), on doit s'attendre à ce que l'oxaphosphétane thréo soit de plus en plus déstabilisé au profit de son diastéréoisomère érythro comme le montrent les schémas suivants :



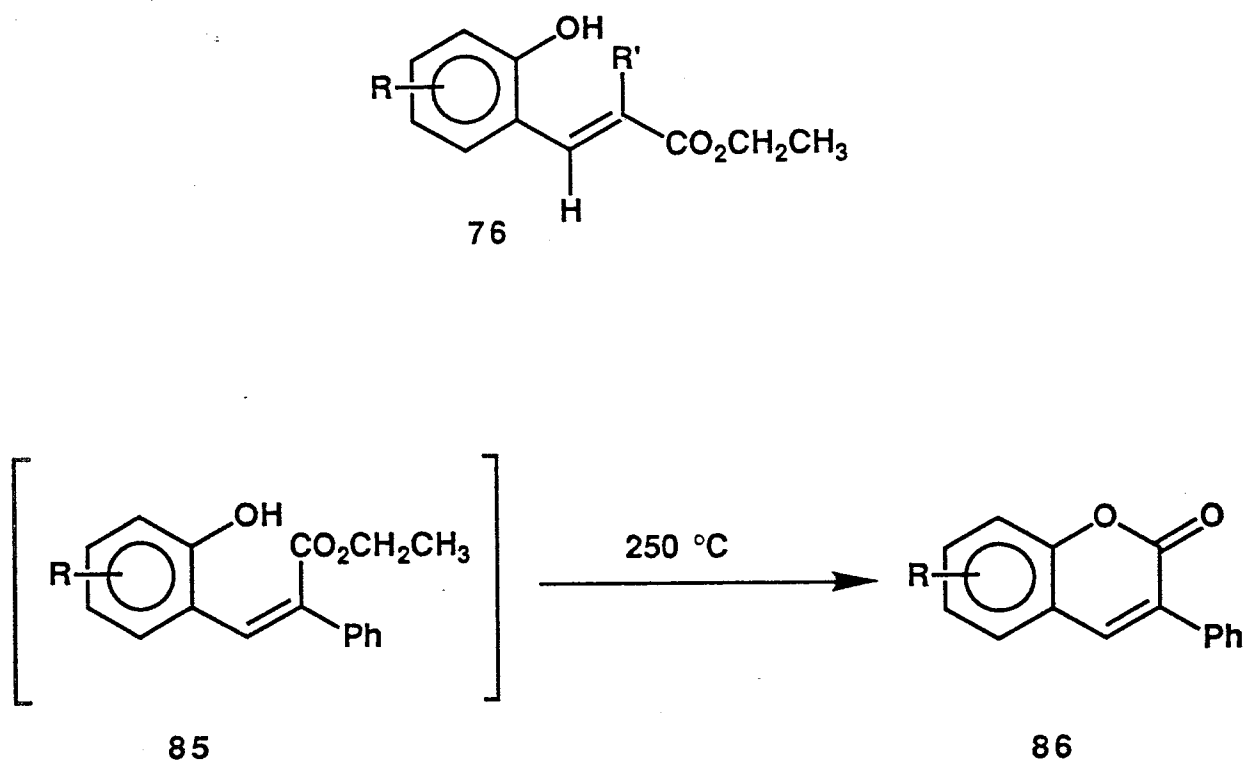
Nous pouvons donc nous attendre, ainsi que MALI et coll. l'ont observé<sup>(14,65)</sup>, à ce que l'alcène obtenu par réaction du phosphorane 27 sur la fonction aldéhyde du système aromatique mis en jeu, soit de configuration trans (ou E).

Par contre, lorsque la réaction sera effectuée avec le phosphorane 84, dont le substituant phényle présente un encombrement supérieur à celui d'un groupe CO<sub>2</sub>Et, on doit s'attendre à obtenir l'éthylénique de configuration Z.

On peut remarquer qu'il s'agit du produit thermodynamiquement le plus stable puisque les deux cycles aromatiques sont alors en position trans.

On remarquera que le dérivé éthylénique de configuration Z présente une stéréochimie favorable à une transestérification intramoléculaire mettant en jeu la fonction phénol et le groupe ester apporté par le phosphorane.

Effectivement, MALI et coll.(14) n'isolent pas les hydroxy-2 trans cinnamates d'éthyle 76 de stéréochimie E lorsque le substituant R' est un groupe phényle, mais obtiennent directement les phényl-3 coumarines 86 résultant de la lactonisation de l'isomère Z 85 (schéma 39).



- SCHEMA 39 -

Ces auteurs réalisent alors la condensation par chauffage à 250°C, alors que pour R'=H, ils opèrent à reflux de benzène, ce qui leur permet d'isoler les cinnamates intermédiaires de stéréochimie trans comme nous l'avions déjà indiqué.

Pour ce qui est des réactions avec le phosphorane 83 ( $R' = CH_3$ ), l'encombrement des groupes  $CH_3$  et  $CO_2Et$  étant de même ordre, on peut difficilement prévoir la stéréosélectivité de la réaction, les deux isomères étant susceptibles de se former.

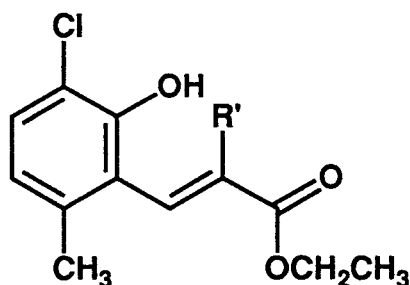
### III. APPLICATION DE LA METHODE RETENUE AU CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 BENZALDEHYDE 38

#### 1. Accès aux chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 trans-cinnamates d'éthyle :

Ces composés sont obtenus selon la méthode développée par MALI et coll. (14), après trois heures de reflux dans le benzène d'un mélange de chloro-3 méthyl-6 salicylaldéhyde 38 et de phosphorane correspondant.

Dans le cas où  $R' = H$  87 et dans celui où  $R' = CH_3$  88, les rendements sont excellents (94%).

Les alcènes obtenus sont de configuration trans (E) comme le montre leur étude structurale ; ces résultats sont donc en accord avec les prévisions stéréochimiques évoquées précédemment.



87 :  $R' = H$   
88 :  $R' = CH_3$

Tout comme MALI et coll. (14), nous n'avons pas observé dans ces conditions relativement douces, de condensation dans le cas où le substituant R' est un groupe phényle.

## 2. Etude structurale :

### a) Spectroscopie Infrarouge

Pour les composés 87 et 88, on retrouve outre les bandes caractéristiques du noyau benzénique entre 1590 et 1450  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu$  O-H lié de la fonction phénol respectivement à 3280 et 3440  $\text{cm}^{-1}$  ainsi que la bande de vibration  $\nu$  C=O de la fonction ester conjuguée respectivement à 1690 et 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

On observe également l'absorption due à la vibration d'élongation de la double liaison éthylénique, doublement conjuguée, qui apparaît à 1620  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé 87 et à 1640  $\text{cm}^{-1}$  pour le dérivé méthylé 88.

### b) Résonance Magnétique Nucléaire du proton

Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau XVII.

Pour le composé 87, les protons Ha et Hb se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques fortement accru ici par la substitution par un cycle benzénique et une fonction ester.

RMN <sup>1</sup> H	COMPOSE	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM									CONSTANTES de COUPLAGE Hz
		OH	H-4	H-5	CH <sub>3</sub> -6	Ha	Hb	CH <sub>3</sub> -b	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
	<p style="text-align: center;">87</p>	6,18 s	7,18 d	6,73 d	2,40 s	7,83 d	6,77 d	-	4,28 q	1,35 t	$J_{Ha-Hb} = 16,4$ $J_{CH_2-CH_3} = 7,2$ $J_{4-5} = 8,3$
	<p style="text-align: center;">88</p>	5,73 s	7,18 d	6,74 d	2,21 s	7,84 s élargi	-	1,77 d	4,28 q	1,35 t	$J_{Ha-CH_3b} = 1,5$ $J_{CH_2-CH_3} = 7,1$ $J_{4-5} = 8,2$

- TABLEAU XVII -



En particulier, le signal le plus déblindé correspond au proton Ha en  $\alpha$  du noyau aromatique.

Le couplage de 16,4 Hz est en accord avec la géométrie trans de la double liaison exocyclique.

Pour le composé **88**, le proton Ha correspond également au signal le plus déblindé du spectre ; on observe, de plus, un couplage de type allylique de 1,5 Hz entre le proton Ha et le groupe méthyle porté par le carbone éthylénique situé en  $\alpha$  de la fonction ester.

Enfin, pour les deux composés **87** et **88**, les signaux correspondant aux protons du cycle benzénique se situent entre 6,7 et 7,2 ppm, le proton situé en para du groupe OH étant le moins déblindé.

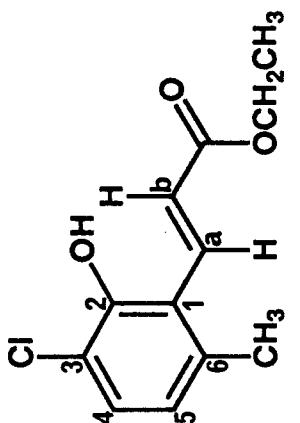
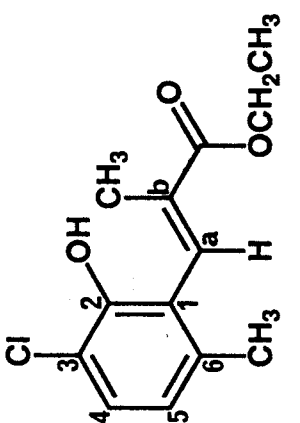
#### c) Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13

Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XVIII.

On constate pour les deux composés **87** et **88**, que les signaux les plus déblindés correspondent au carbone de la fonction ester (environ 167 ppm) ainsi qu'au carbone porteur du groupe hydroxyle (150 ppm environ).

Le déplacement chimique des carbones de la double liaison exocyclique, est conforme à leur nature éthylénique ; le déblindage du carbone C-a, dans les deux composés, étant dû en majeure partie, à sa substitution par un cycle benzénique.

RMN <sup>13</sup> C	COMPOSE	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM												
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH <sub>3</sub> -6	C-a	C-b	CH <sub>3</sub> -b	C(O)	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	 <p style="text-align: center;">87</p>	121,7	150,6	118,3	128,9	123,1	138,7	20,6	137,6	123,7	-	167,1	60,5	14,3
	 <p style="text-align: center;">88</p>	123,6	148,1	117,5	128,0	122,4	136,7	19,7	133,5	132,8	14,5	167,7	60,9	14,3

- TABLEAU XVIII -

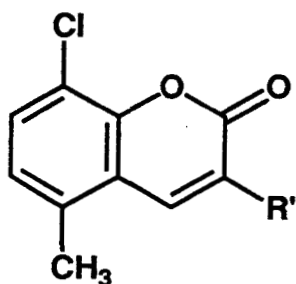
L'attribution des signaux des carbones de la partie aromatique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

#### d) Spectrométrie de Masse

Les résultats obtenus figurent en troisième partie expérimentale et n'appellent aucun commentaire particulier.

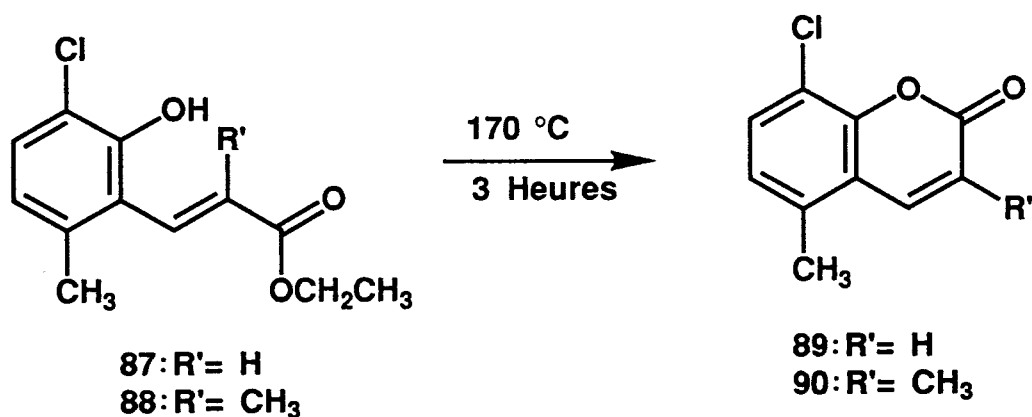
### 3. Préparation des chloro-8 méthyl-5 coumarines

Les nouvelles chloro-8 méthyl-5 coumarine **89**, chloro-8 diméthyl-3,5 coumarine **90** et chloro-8 méthyl-5 phenyl-3 coumarine **91** sont obtenues avec des rendements respectif de 86%, 83% et 80%, par chauffage direct entre 170 et 200°C, pendant trois heures, d'un mélange équimolaire de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde **38** et de phosphorane correspondant.



**89:** R' = H  
**90:** R' = CH<sub>3</sub>  
**91:** R' = Ph

Les coumarines **89** et **90** sont également obtenues avec des rendements respectifs de 89% et 87%, par chauffage à 175°C, pendant trois heures, des chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 cinnamates d'éthyle **87** et **88**, selon le schéma 40.



- SCHEMA 40 -

Cette cyclisation implique l'isomérisation de la double liaison qui se produit vraisemblablement par voie thermique dans les conditions de la réaction.

#### 4. Etude structurale

##### a) Spectroscopie Infrarouge

Pour les trois coumarines 89, 90 et 91, on retrouve, outre les bandes caractéristiques du noyau benzénique situées entre 1590 et 1430  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu$  C=O des  $\alpha$ -pyrones située entre 1730 et 1710  $\text{cm}^{-1}$ , ainsi que la bande de vibration  $\nu$  C-O des  $\alpha$ -pyrones située entre 1220 et 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

La bande de vibration  $\nu$  C=C de la double liaison conjuguée apparaît nettement à 1620  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé 89 et sous forme d'un faible épaulement à 1640  $\text{cm}^{-1}$  pour les autres dérivés.

b) Résonance Magnétique Nucléaire du proton

Les études spectrales de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) ont été réalisées sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XIX.

Pour le composé **89**, les protons 3 et 4 se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques fortement accru ici par la substitution par un cycle benzénique et par une fonction lactone.

Pour les composés **89**, **90** et **91**, le signal le plus déblindé correspond au proton 4 de ce système en  $\alpha$  du cycle aromatique.

Le couplage de 9,8 Hz observé entre les protons 3 et 4 du composé **89** est en accord avec une géométrie cis de la double liaison du cycle lactonique.

Pour la chloro-8 diméthyl-3,5 coumarine **90**, on observe un couplage de type allylique de 1,1 Hz entre le proton H-4 et le groupe méthyle situé en position 3.

Enfin, les signaux correspondant aux protons du cycle benzénique pour les composés **88**, **89** et **90**, ainsi que ceux correspondant au substituant phényle du composé **90** se situent entre 7 et 7,7 ppm.

RMN <sup>1</sup> H	COMPOSE	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM							CONSTANTES de COUPLAGE	Hz
			H-3	H-4	CH <sub>3</sub> -5	H-6	H-7	CH <sub>3</sub> -3	Ph-3		
89			6,44	7,89	2,51	7,03	7,42	-	-	J <sub>3-4</sub> = 9,8 J <sub>6-7</sub> = 7,8	
90			-	7,63	2,46	6,97	7,31	2,21	-	J <sub>4-CH3(3)</sub> = 1,1 J <sub>6-7</sub> = 8,3	
91			-	7,92	2,53	7,04	7,43	-	7,43 et 7,69	J <sub>6-7</sub> = 7,7	

- TABLEAU XIX -

c) Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13

Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XX.

On constate, pour tous les composés étudiés, que les signaux les plus déblindés correspondent au carbone de la fonction ester (environ 160 ppm) puis au carbone du cycle aromatique porteur de cette même fonction ester (149 ppm environ).

Enfin, on remarque que lorsque le substituant en position 3 varie, seuls sont affectés, de façon notable, les déplacements chimiques des carbones 3 et 4.

L'attribution des signaux correspondant aux atomes de carbone du cycle benzénique a été réalisée en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

d) Spectrométrie de Masse

En dehors de la perte initiale d'un groupe CO, nous ne pouvons déduire des résultats obtenus, un mode de fragmentation général des coumarines substitués en position 3, puisque chaque composé étudié possède une série de fragmentations qui lui est particulière.

Les résultats obtenus figurent en troisième partie expérimentale.

RMN <sup>13</sup> C	Composé	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM											
			C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH <sub>3</sub> -5	CH <sub>3</sub> -3	Ph-3
89		159,4	116,5	140,2	118,8	134,9	125,9	131,8	119,2	149,9	18,1	-	-	
90		160,8	125,7	135,9	118,5	133,9	125,7	130,3	119,3	148,9	18,1	17,3	-	
91		159,3	128,3	138,5	118,8	134,8	125,9	131,2	119,6	149,4	18,3	-	C'1 : 134,6 C'2 : 129,1 C'3 : 128,6 C'4 : 128,5	

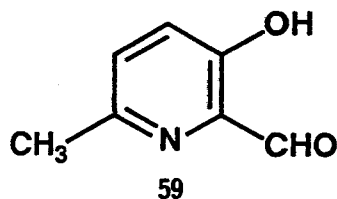
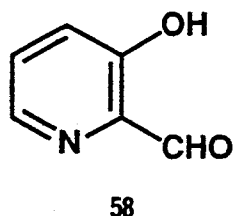
- TABLEAU XX -



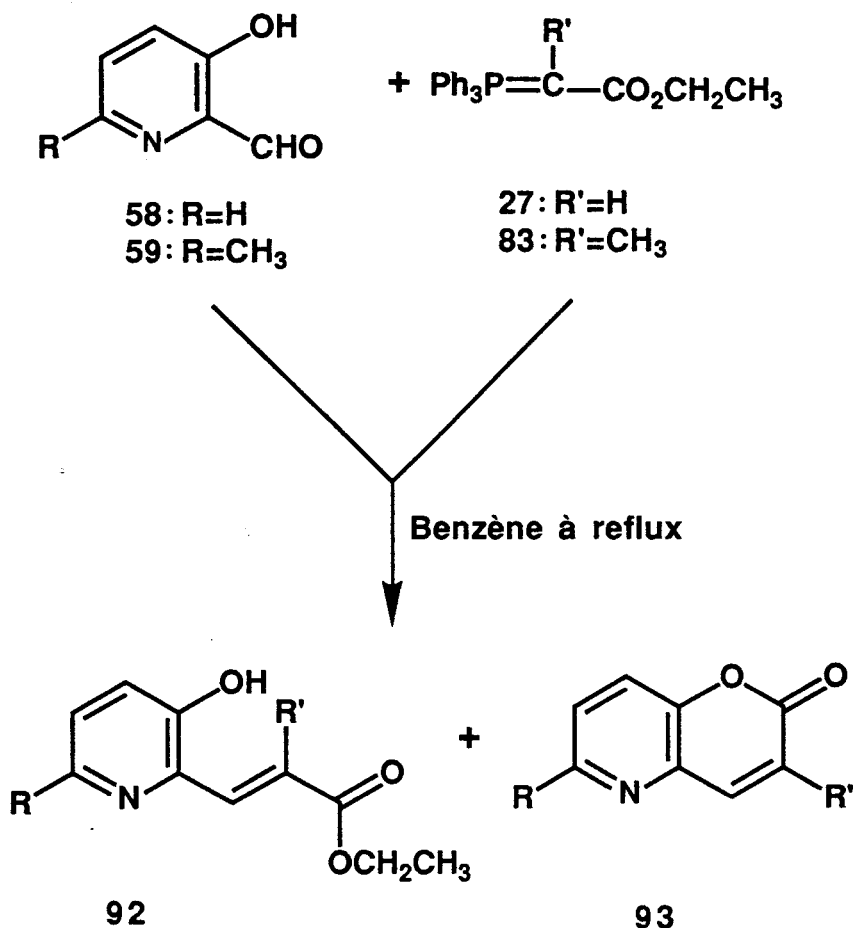
#### IV. PREPARATION DES AZA-5 COUMARINES

##### 1. Mise au point de la méthode de synthèse :

Nous avons tenté d'appliquer les réactions développées par MALI et coll. (13,14,65), mises en oeuvre précédemment lors de la synthèse des chloro-8 méthyl-5 coumarines, aux deux orthohydroxy formyl pyridines les plus accessibles, utilisées dans les deuxième et troisième parties de ce travail : la formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58** et la formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine **59**.



La condensation de ces composés avec les phosphoranes **27** et **83**, dans le benzène à reflux, fournit, en plus de l'oxyde de triphényl phosphine résultant de la réaction de WITTIG, un mélange dans une proportion d'environ 90:10 de la forme ouverte trans **92** et de la forme cyclisée **93** correspondante, selon le schéma 41.



- SCHEMA 41 -

Ces résultats, tout-au-moins en ce qui concerne la condensation conduite sur le phosphorane 27 (R'=H), sont en accord avec les prévisions de stéréosélectivité développées au paragraphe II de ce chapitre.

On observe, en effet, l'obtention préférentielle des éthyléniques E de type 92 ; les isomères Z qui apparaîtraient en faible quantité se lactoniseraient en aza-5 coumarines 93 dans les conditions opératoires utilisées.

On notera que la séparation des formes 92 et 93, obtenues lors de chaque réaction, est rendue difficile par la présence de l'oxyde de triphényl phosphine, produit par la condensation de WITTIG, qu'il faut également extraire.

Par contre, si l'on effectue la réaction, non plus à reflux de benzène, mais à 60°C, on observe la formation exclusive des formes trans du type 92.

Suite à leur isolement, nous avons tenté de les isomériser et de les cycliser en aza-5 coumarines du type 93, par chauffage à 200°C, sous atmosphère d'azote. Le résultat a été négatif puisque nous avons uniquement récupéré une partie du composé initial non transformé, le reste s'étant dégradé.

On remarque également, en accord avec nos observations antérieures (paragraphe III.1.), que lorsque le substituant R' du phosphorane est un groupe phényle (composé 84), ni l'alcène trans du type 92, ni l'aza-5 coumarine du type 93, ne sont obtenus dans les conditions opératoires relativement douces utilisées (reflux de benzène).

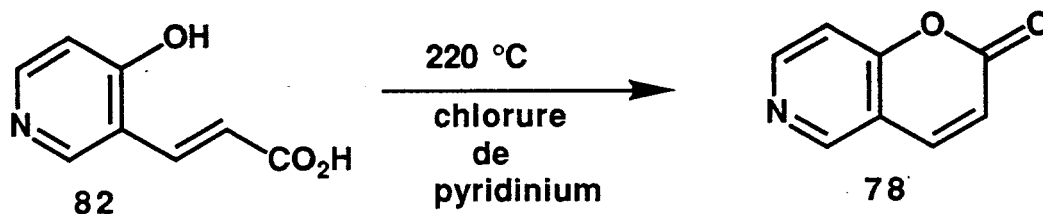
Si l'on tente à présent, d'obtenir les aza-5 coumarines, selon la méthode utilisée par MALI et coll.(13,14,65) pour la préparation des coumarines, par chauffage direct, à 200°C sous atmosphère d'azote, de l'ortho-hydroxy formyl pyridine 58 ou 59 et du phosphorane 27 ou 83, on observe un noircissement progressif du mélange réactionnel.

Son analyse montre qu'il est constitué d'oxyde de triphényl phosphine (résultant de la réaction de WITTIG), et d'un mélange, dans des proportions voisines de celles obtenues lorsque la réaction est conduite dans le benzène à reflux, de la forme ouverte trans du type 92, et de la forme cyclisée 93 correspondante.

Ces résultats indiquent que, même à température élevée, l'isomérisation thermique de la forme trans en forme cis (qui se lactonise ensuite) ne se produirait pas, alors qu'elle avait lieu lors de la préparation des chloro-8 méthyl-5 coumarines.

L'utilisation d'un agent isomérisant sur les composés du type 92 s'avère donc nécessaire si l'on souhaite accéder aux aza-5 coumarines attendues.

C'est de cette manière que QUEGUINER et coll.(69) ont obtenu, avec un rendement de 60%, l'aza-6 coumarine 78, par isomérisation du composé 82 de configuration trans dans le chlorure de pyridinium à 220°C (schéma 38) :

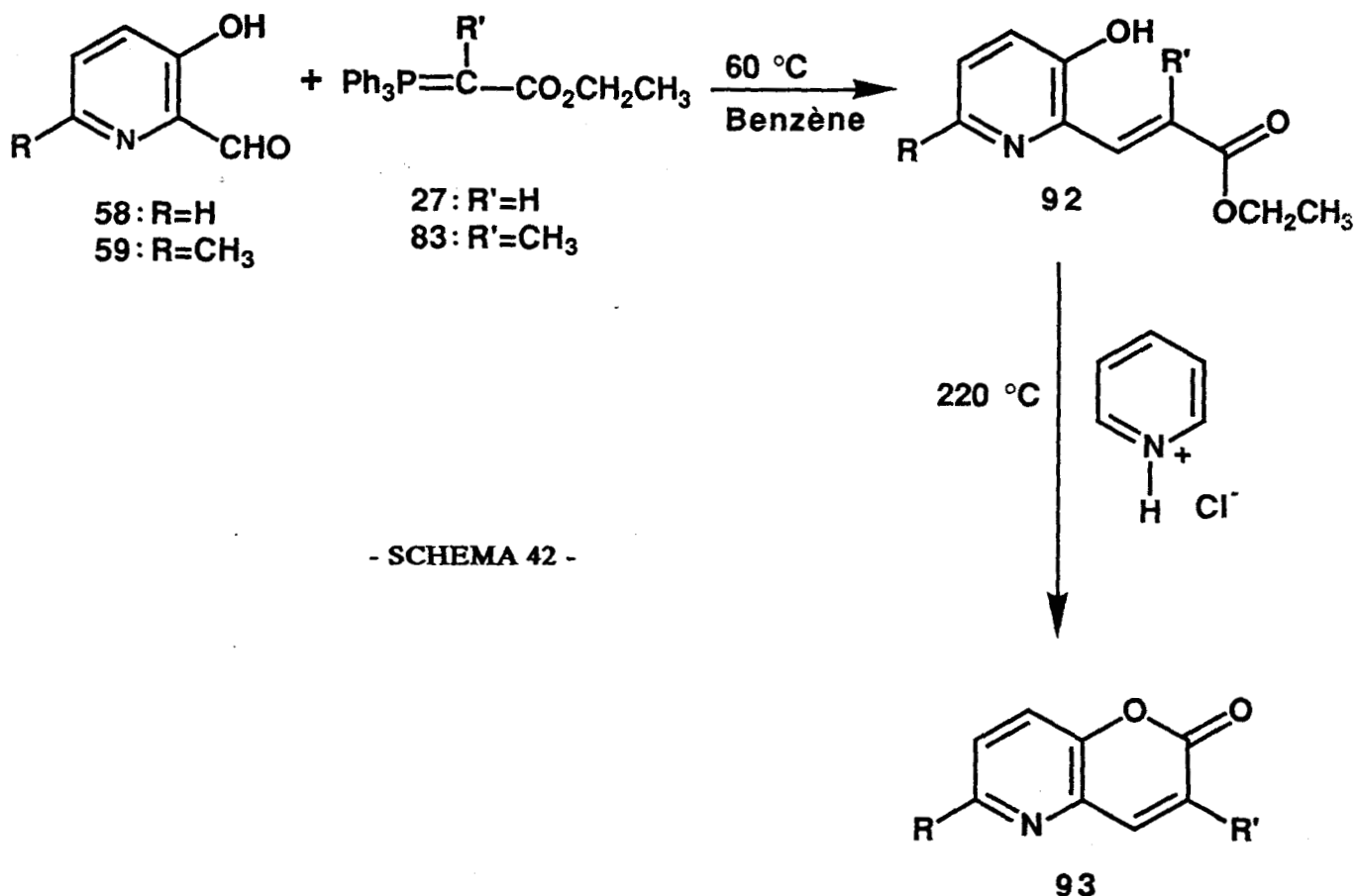


- SCHEMA 38 -

Nous avons envisagé d'appliquer cette réaction d'isomérisation au cas de nos éthers éthyléniques du type 92, ce qui nous conduit à proposer le schéma de synthèse suivant pour les aza-5 coumarines et leurs dérivés méthylés en position 3 (schéma 42).

Il consiste à condenser les orthohydroxy formyl pyridines 58 et 59, et les phosphoranes 27 et 83 dans le benzène à 60°C, selon une réaction de WITTIG, de manière à obtenir de façon exclusive les composés du type 92.

Ceux-ci, après séparation d'avec l'oxyde de triphényl phosphine, sont isomérisés et lactonisés dans le chlorure de pyridinium pour conduire aux aza-5 coumarines correspondantes.



Un tel schéma ne s'appliquera pas à l'obtention des phényl-3 aza-5 coumarines, puisque la réaction de WITTIG ne conduit pas aux esters éthyléniques de structure E, comme nous l'avions indiqué lors de la discussion de la stéréochimie de cette réaction.

Par contre, on peut s'attendre à ce que la condensation de WITTIG ait lieu à une température supérieure, pour conduire aux esters éthyléniques de structure Z qui devraient alors se cycliser en aza-5 coumarines.

**2. Mise en oeuvre de la méthode de synthèse retenue**

a) Préparation des trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 propène-2 oates d'éthyle

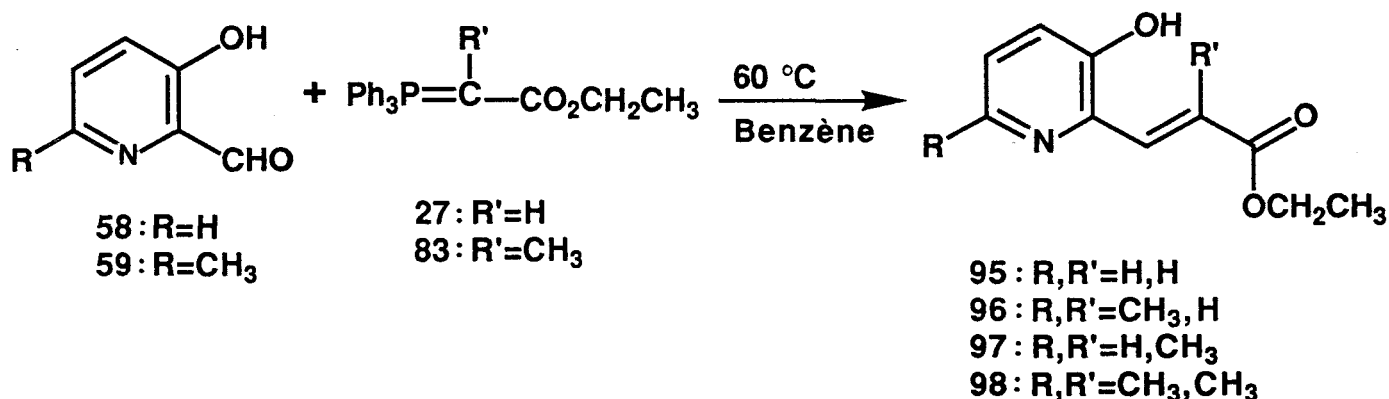
α. Condensations réalisées :

Le trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 propène-2 - oate d'éthyle **95** a été préparé avec un rendement de 82%, lors d'une réaction de WITTIG, conduite à 60°C dans le benzène, entre la formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58** et le carbéthoxy méthylène triphényl phosphorane **27**.

Le trans (hydroxy-3 méthyl-6 pyridyl-2)-3 propène-2-oate d'éthyle **96** est obtenu dans les mêmes conditions, avec un rendement de 80%, au départ de la formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine **59** et du phosphorane **27**.

Le trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 méthyl-2 propène-2-oate d'éthyle **97** est obtenu, selon le même processus réactionnel, avec un rendement de 78%, au départ du composé **58** et de l'α-(carbéthoxy éthylidène) triphényl phosphorane **83**.

Enfin, le trans (hydroxy-3 méthyl-6 pyridyl-2)-3 méthyl-2 propène-2-oate d'éthyle **98** est obtenu, dans les mêmes conditions, avec un rendement de 75%, par réaction du composé **59** et du phosphorane **83**.



## β. Etude structurale

### \* Spectroscopie Infrarouge :

Le composé 97 se présentant sous forme d'une huile, son spectre a été réalisé en solution dans le chloroforme, les autres ont été enregistrés en pastille de KBr.

On retrouve pour les composés étudiés, outre les bandes caractéristiques du noyau pyridinique entre 1590 et 1400  $\text{cm}^{-1}$ , la bande de vibration  $\nu$  OH lié à 3300  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé 97, et entre 3200 et 2500  $\text{cm}^{-1}$  pour les trois autres composés 95, 96 et 98.

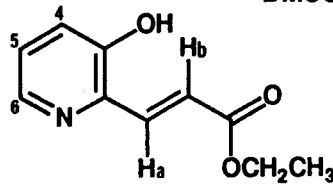
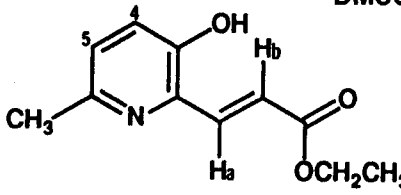
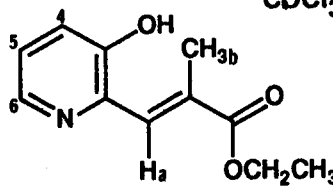
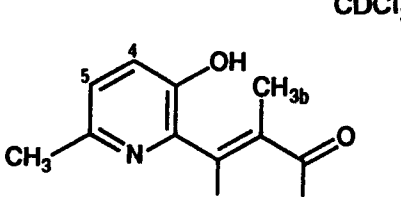
On détecte également pour tous les composés, la bande de vibration  $\nu$  C=O de la fonction ester située à 1710  $\text{cm}^{-1}$ . Quant à l'absorption  $\nu$  C=C de la double liaison conjuguée, elle apparaît à 1640  $\text{cm}^{-1}$  pour tous les composés de la série.

### \* Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les études spectrales ont été réalisées, pour les composés 95, 96, 97 et 98, sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXI.

Pour les composés 95 et 97, la partie pyridinique est caractérisée par un système de type ABX dont le signal le plus déblindé (environ 8,1 ppm) est attribué au proton H-6 constituant la partie X de ce système.

RMN <sup>1</sup> H Composé	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										CONSTANTES de COUPLAGE Hz
	OH	H-4	H-5	H-6	CH <sub>3</sub> -6	Ha	Hb	CH <sub>3</sub> -b	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
 <p>DMSO</p> <p>95</p>	10,62 <u>s</u> élargi	7,28 <u>m</u>		8,12 <u>dd</u>	-	7,92 <u>d</u>	6,82 <u>d</u>	-	4,19 <u>q</u>	1,26 <u>t</u>	$J_{Ha-Hb} = 15,5$ $J_{CH2-CH3} = 7,2$ $J_{4-6} + J_{5-6} = 5,7$
 <p>DMSO</p> <p>96</p>	10,33 <u>s</u> élargi	7,13 ou 7,21 <u>d</u>	7,13 ou 7,21 <u>d</u>	-	2,39 <u>s</u>	7,90 <u>d</u>	6,81 <u>d</u>	-	4,17 <u>q</u>	1,27 <u>t</u>	$J_{Ha-Hb} = 15,8$ $J_{CH2-CH3} = 7,1$ $J_{4-5} = 8,3$
 <p>CDCl<sub>3</sub></p> <p>97</p>	9,40 <u>s</u> élargi	7,18 <u>m</u>		8,14 <u>dd</u>	-	7,84 <u>s</u> élargi	-	2,15 <u>d</u>	4,23 <u>q</u>	1,30 <u>t</u>	$J_{Ha-CH3b} = 1,1$ $J_{CH2-CH3} = 7,2$ $J_{4-6} + J_{5-6} = 5,8$
 <p>CDCl<sub>3</sub></p> <p>98</p>	8,65 <u>s</u> élargi	6,95 ou 7,04 <u>d</u>	6,95 ou 7,04 <u>d</u>	-	2,46 <u>s</u>	7,74 <u>s</u> élargi	-	2,12 <u>d</u>	4,19 <u>q</u>	1,27 <u>t</u>	$J_{Ha-CH3b} = 1,3$ $J_{CH2-CH3} = 7,1$ $J_{4-5} = 8,3$

- TABLEAU XXI -



Pour les composés 95 et 96, les protons Ha et Hb se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques fortement acru ici par la substitution par un cycle aromatique et par une fonction ester ; en particulier, comme on peut également l'observer pour les composés 97 et 98, le signal le plus déblindé correspond au proton Ha de ce système.

Le couplage de 15,5 ou 15,8 Hz entre les protons Ha et Hb est en accord avec la géométrie trans de la double liaison exocyclique.

Pour les composés 97 et 98, on observe un couplage de type allylique, respectivement de 1,1 Hz et 1,3 Hz, entre le proton Ha et le groupe méthyle porté par le carbone éthylénique situé en position  $\alpha$  de la fonction ester.

\* Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXII.

On constate, pour tous les composés étudiés, que les signaux les plus déblindés correspondent au carbone de la fonction ester (de 166 à 169 ppm) ainsi qu'au carbone porteur du groupe hydroxyle (de 150 à 153 ppm).

Le déplacement chimique du carbone C-b de la double liaison exocyclique, pour les composés 95 et 96, est conforme à ce que l'on observe dans le cas des alcènes.

RMN <sup>13</sup> C	Composé	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM												
		C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH <sub>3</sub> -6	C-a	C-b	CH <sub>3</sub> -b	C(O)	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sup>18</sup> H <sub>3</sub>	
	<p>DMSO</p> <p>95</p>	139,4	153,2	125,9 OU 123,6	125,9 OU 123,6	138,4	-	140,8	119,8	-	166,2	59,9	14,1	
	<p>DMSO</p> <p>96</p>	138,0	151,1	125,6 OU 124,3	125,6 OU 124,3	148,5	23,1	138,4	119,4	-	166,3	59,9	14,1	
	<p>CDCl<sub>3</sub></p> <p>97</p>	142,9	152,8	124,2 OU 123,8	124,2 OU 123,8	139,5	-	132,0	132,8	14,2 OU 14,0	168,6	61,0	14,2 OU 14,0	
	<p>CDCl<sub>3</sub></p> <p>98</p>	141,8	150,1	124,7 OU 124,0	124,7 OU 124,0	148,8	22,9	132,5	132,7	14,4 OU 14,2	168,8	61,1	14,4 OU 14,2	

Le déblindage accusé du signal correspondant à ce même carbone, dans les composés 97 et 98, est dû à sa substitution par un groupe méthyle.

Enfin, le déplacement chimique élevé, pour chaque composé, du carbone C-a (de 132 à 140 ppm) est dû à sa substitution par le cycle pyridinique.

L'attribution des signaux de la partie aromatique a été faite en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

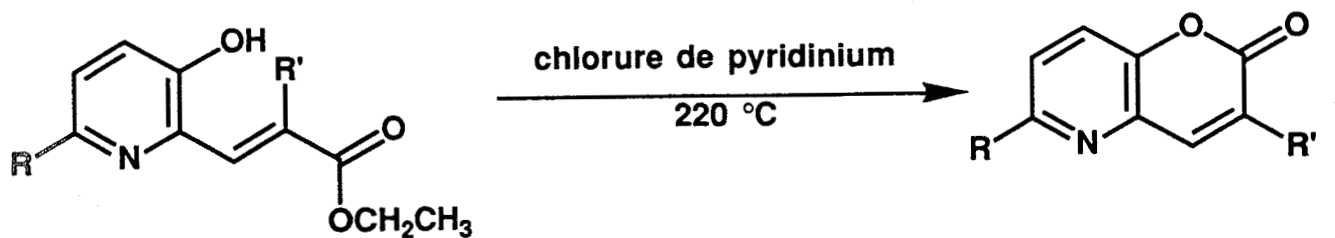
\* Spectrométrie de Masse :

Les résultats obtenus figurent en troisième partie expérimentale et n'appellent aucun commentaire particulier.

b. Préparation des aza-5 coumarines

α. Réactions mises en oeuvre

L'aza-5 coumarine 77, la méthyl-6 aza-5 coumarine 99, la méthyl-3 aza-5 coumarine 100, ainsi que la diméthyl-3,6 aza-5 coumarine 101 ont été préparées, avec des rendements respectifs de 66%, 62%, 55% et 55%, par isomérisation et lactonisation, dans le chlorure de pyridinium à 220°C, des trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 propène-2-oates d'éthyle 95, 96, 97 et 98 correspondants, selon le schéma 43.



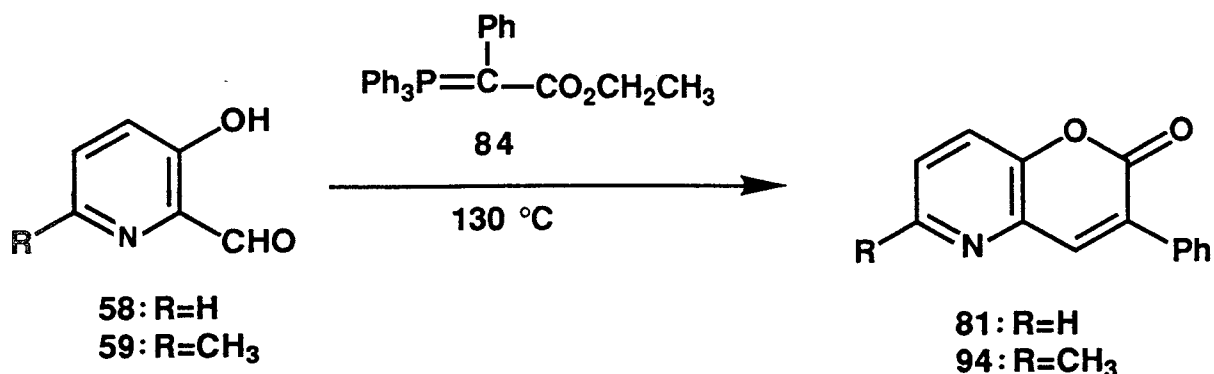
95: R,R'=H,H  
96: R,R'=CH<sub>3</sub>,H  
97: R,R'=H,CH<sub>3</sub>  
98: R,R'=CH<sub>3</sub>,CH<sub>3</sub>

77 : R,R'=H,H  
99 : R,R'=CH<sub>3</sub>,H  
100: R,R'=H,CH<sub>3</sub>  
101: R,R'=CH<sub>3</sub>,CH<sub>3</sub>

- SCHEMA 43 -

Nous avons ainsi étendu à des esters acryliques la méthode utilisée par QUEGUINER et coll.(69,71) pour cycliser des acides orthohydroxy pyridyl acryliques.

Quant aux phényl-3 aza-5 coumarine **81** et méthyl-6 phényl-3 aza-5 coumarine **94**, nous les avons obtenues directement par chauffage à 130°C de l'orthohydroxy formyl pyridine correspondante **58** ou **59**, et du carbéthoxy benzylidène triphényl phosphorane **84**, avec des rendements respectifs de 72% et 67%, selon le schéma 44.



- SCHEMA 44 -

On observe donc un résultat conforme aux prévisions stéréochimiques que nous avons formulées au paragraphe IV 1. ; nous avons alors indiqué que la présence d'un groupe R'= phényle au niveau du carbéthoxy méthylène phosphorane allait défavoriser la formation de l'ester éthylénique de configuration E ; c'est l'éthylénique de configuration Z qui se forme de manière stéréosélective et qui subit une lactonisation par transestérification dans les conditions opératoires de la réaction.

### B. Etude structurale

#### \* Spectroscopie Infrarouge :

Pour toutes les aza-5 coumarines précédemment citées, on retrouve, outre les bandes caractéristiques du noyau pyridinique situées entre 1590 et 1430 cm<sup>-1</sup>, la bande de vibration  $\nu$  c=O des  $\alpha$ -pyrones située entre 1730 et 1710 cm<sup>-1</sup>.

Quant à l'absorption  $\nu$  c=c de la double liaison conjuguée, elle apparaît, pour tous les composés, sous forme d'un faible épaulement entre 1650 et 1630 cm<sup>-1</sup>.

\* Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Les études spectrales de RMN du proton ont été réalisées sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 400 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux XXIII et XXIV.

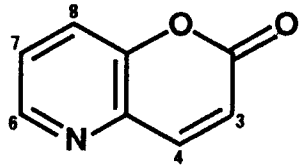
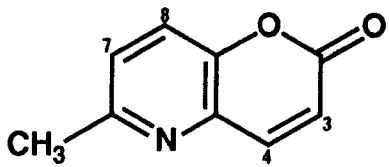
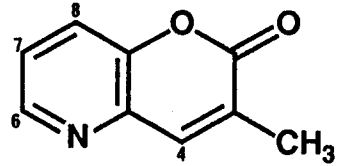
Pour les composés 77 et 99, les protons 3 et 4 se caractérisent par le déblindage habituel des protons éthyléniques, fortement accru par la substitution par un cycle aromatique et par une fonction ester ; en particulier, comme on peut également l'observer pour les composés 100, 101, 81 et 94, le signal le plus déblindé correspond au proton 4 de ces systèmes.

Le couplage d'environ 10 Hz observé entre les protons 3 et 4 des composés 77 et 99 est en accord avec une géométrie cis de la double liaison située en  $\alpha$  de la fonction ester.

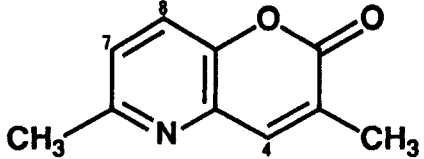
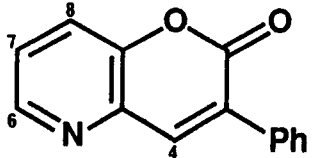
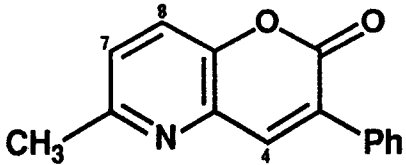
Pour les composés 100 et 101, on observe un couplage de type allylique de l'ordre de 1,5 Hz entre le proton H-4 et le groupe méthyle situé en position 3.

Pour les composés 77, 100 et 81, la partie pyridinique est caractérisée par un système de type AMX, dont le signal le plus déblindé (entre 7,6 et 7,7 ppm) est attribué au proton H-6 constituant la partie X de ce système.

La partie AM, relative aux protons H-7 et H-8 apparaît vers 7,4 et 7,6 ppm respectivement ; l'étude d'un tel système fait apparaître trois constantes de couplage qui figurent dans les tableaux XXIII et XXIV ; ces derniers confirment l'attribution des signaux pyridiniques.

RMN <sup>1</sup> H	COMPOSE	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM						CONSTANTES de COUPLAGE		
			H-3	H-4	H-6	H-7	H-8	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -6	Ph-3	Hz
	 77 Littérature		6,62	7,89	8,56	7,41	7,59	-	-	-	$J_{3-4} = 10$ $J_{6-7} = 4,4$ $J_{6-8} = 1,3$ $J_{7-8} = 8,4$
	 99		6,63	7,87	-	7,32	7,54	-	2,63	-	$J_{3-4} = 9,8$ $J_{7-8} = 8,5$
	 100		-	7,74 <u>s</u> élargi	8,55 <u>dd</u>	7,40 <u>dd</u>	7,62 <u>dd</u>	2,28 <u>d</u>	-	-	$J_{4-CH3(3)} = 1,4$ $J_{6-7} = 4,6$ $J_{6-8} = 1,3$ $J_{7-8} = 8,4$

- TABLEAU XXIII -

RMN <sup>1</sup> H COMPOSE	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM							CONSTANTES de COUPLAGE  Hz
		H-3	H-4	H-6	H-7	H-8	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -6	
 <p>101</p>	-	7,69 <u>s</u> élargi	-	7,25 <u>d</u>	7,50 <u>d</u>	2,26 <u>d</u>	2,61 <u>s</u>	-	$J_{4-CH_3(3)} = 1,5$ $J_{7-8} = 8,5$
 <p>81</p>	-	8,05 <u>s</u>	8,59 <u>dd</u>	7,45 <u>dd</u>	7,66 <u>dd</u>	-	-	7,45 et 7,75 <u>m</u>	$J_{6-7} = 4,6$ $J_{6-8} = 1,3$ $J_{7-8} = 8,3$
 <p>94</p>	-	8,01 <u>s</u>	-	7,30 <u>d</u>	7,54 <u>d</u>	-	2,63 <u>s</u>	7,46 et 7,75 <u>m</u>	$J_{7-8} = 8,5$

- TABLEAU XXIV -



\* Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 :

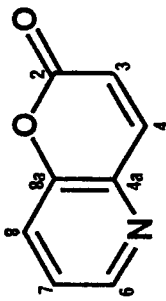
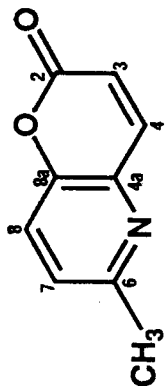
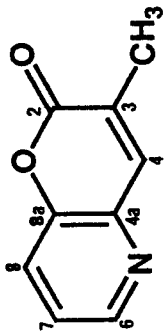
Les spectres du carbone-13 ont été réalisés sur un appareil du type BRUKER A.M. 400 WB à 100 MHz, le TMS étant pris comme référence interne.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux XXV et XXVI.

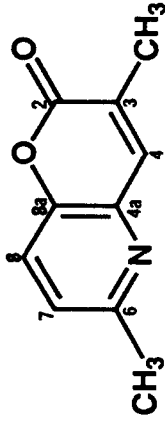
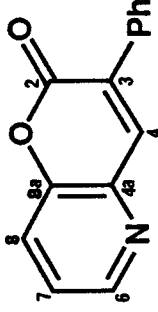
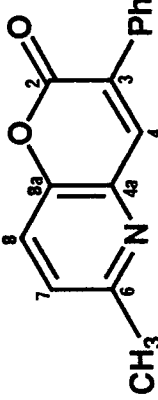
On constate, pour tous les composés étudiés, que les signaux les plus déblindés correspondent au carbone de la fonction ester (environ 160 ppm), au carbone C-6 du cycle pyridinique lorsque celui-ci est substitué par un groupe méthyle (environ 156 ppm) ainsi qu'au carbone C-8a porteur de la fonction ester (150 ppm environ).

Enfin, dans chaque série de composés (méthylés en position 6 ou non), lorsque le substituant de la position 3 varie, on remarquera que seuls sont affectés, de façon notable, les déplacements chimiques des carbones 3 et 4.

L'attribution des signaux correspondant aux atomes de carbone du cycle pyridinique a été réalisée en tenant compte des incréments propres aux divers substituants<sup>(38)</sup>.

RMN <sup>13</sup> C	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										
	Composé CDCl <sub>3</sub>	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -6
 <p>77</p>	159,3	120,5	144,8	137,5	146,7	125,7 OU 124,2	125,7 OU 124,2	150,8	-	-	-
 <p>99</p>	159,9	120,2	144,8	136,4	155,7	125,9 OU 124,6	125,9 OU 124,6	149,2	-	24,0	-
 <p>100</p>	160,9	130,3	140,6	138,3	146,5	124,6 OU 123,7	124,6 OU 123,7	149,8	17,5	-	-

- TABLEAU XXV -

RMN <sup>13</sup> C	Composé	CDCl <sub>3</sub>	DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM										
			C-2	C-3	C-4	C-4a	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -6	Ph-3
	 <p>101</p>		161,2	129,9	140,6	137,2	155,4	124,7 OU 124,0	124,7 OU 124,0	148,2	17,6	24,0	-
	 <p>81</p>		159,3	132,1	140,7	138,3	146,9	125,3 OU 123,7	125,3 OU 123,7	150,2	-	-	C'1 : 134,0 C'2 : 129,5 C'3 : 128,6 C'4 : 128,6
	 <p>94</p>		159,6	131,6	140,7	137,2	155,8	125,4 OU 124,0	125,4 OU 124,0	148,6	-	24,1	C'1 : 134,2 C'2 : 129,3 C'3 : 128,6 C'4 : 128,6

\* Spectrométrie de Masse :

Hormis la perte initiale d'un groupe CO, nous ne pouvons déduire des résultats obtenus un mode de fragmentation général des aza-5 coumarines substituées en position 3, puisque chaque composé étudié possède une série de fragmentations qui lui est particulière.

Les résultats figurent en troisième partie expérimentale.

**V. CONCLUSION**

Au cours de cette quatrième partie, nous avons appliqué la réaction développée par MALI et coll. (13,14,65) en série benzénique, au chloro-3 méthyl-6 salicylaldéhyde 38, dans le but d'obtenir les nouvelles coumarines 3-substituées correspondantes.

L'extension de cette méthode en série pyridinique, aux formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 et formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59, nous a permis d'accéder aux phényl-3 aza-5 coumarines 81 et 94 correspondantes.

Dans le cas où le substituant R' du phosphorane mis en jeu lors de ces réactions est un hydrogène ou un groupe méthyle, on n'accède pas directement aux aza-5 coumarines escomptées, mais on isole, avec des rendements satisfaisants, les trans (hydroxy-3 pyridyl-2)-3 propène-2-oates d'éthyle intermédiaires.

Ces derniers ont pu être isomérisés et cyclisés par action du chlorure de pyridinium à 220°C, ce qui nous a conduit aux aza-5 coumarines attendues, dont la plupart n'étaient pas connues.

En ce qui concerne l'aza-5 coumarine 77 et la phényl-3 aza-5 coumarine 81, antérieurement décrites, on remarquera que notre méthode de synthèse en améliore nettement le rendement, puisque celui-ci passe respectivement de 30 à 54% et de 12 à 72%.

**TROISIEME  
PARTIE  
EXPERIMENTALE**

**CARBETHOXY METHYLENE TRIPHENYL PHOSPHORANE : 27**

Ce composé est obtenu en deux étapes, au départ du bromo acétate d'éthyle, avec un rendement global de 75%, selon la méthode proposée par ISLER et coll.(72).

F = 118°C ; littérature : F = 116-117°C.

**α-(CARBOTHEXY ETHYLIDENE) TRIPHENYL PHOSPHORANE : 83**

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite par BESTMANN et coll.(73) avec un rendement de 80%.

F = 160°C ; littérature : F = 159-160°C.

**CARBETHOXY BENZYLIDENE TRIPHENYL PHOSPHORANE : 84**

Ce composé est obtenu en deux étapes selon la méthode proposée par YKMAN et coll.(74) avec un rendement global de 45%.

F = 142°C ; littérature : F = 142-143,5°C.

**CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 TRANS-CINNAMATE D'ETHYLE : 87**

Ce composé a été préparé en appliquant la méthode proposée par MALI et coll.(14). Un mélange de 1,70 g (10 mmol) de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde 38 (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale) et de 3,48 g (10 mmol) de phosphorane 27, dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre est porté à reflux pendant 3 heures, sous atmosphère inerte d'azote. Après refroidissement, le benzène est entièrement évaporé.

Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice (KIESELGEL-60) en prenant le toluène sec comme éluant. Après évaporation totale de toluène, le solide obtenu est recristallisé dans l'hexane sec. Le rendement en composé **87** est de 94%.

F= 77-78°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3280 (OH lié) ; 1690 (C=O ester conjugué) ; 1620 (C=C conjuguée) ; 1590, 1460 (cycle benzénique).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 242 (6,15%) et 240 (16,9%) ; 196 (34,9%) et 194 (100%) ; 168 (10,5%) et 166 (41,9%) ; 131 (70,5%) ; 103 (22,5%) ; 77 (39,3%) ; 51 (44,8%).

**Analyse :**  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$

**Calc. % :** C 59,90 ; H 5,44 ; Cl 14,73

**Tr. % :** C 60,08 ; H 5,40 ; Cl 14,59.

**CHLORO-8 METHYL-5 2H - BENZO - 1 - PYRANNE ONE-2 ou**  
**CHLORO-8 METHYL-5 COUMARINE : 89**

Ce composé peut être préparé par application au composé **38**, des deux méthodes proposées par MALI et coll. (14) :

a) 1ère méthode :

Un mélange de 1,70 g (10 mmol) de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde **38** et de 3,48 g (10 mmol) de phosphorane **27** est porté à 175°C sous atmosphère d'azote pendant 3 heures.

Le mélange refroidi est chromatographié sur colonne de silice (KIESELGEL-60) avec le toluène sec comme éluant.

Après recristallisation dans le toluène, le composé **89** est obtenu sous forme d'aiguilles blanches avec un rendement de 86%.



b) 2ème méthode :

Le chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 trans - cinnamate d'éthyle **87** précédemment obtenu est chauffé à 175°C sous atmosphère inerte d'azote pendant 3 heures.

Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice en prenant le toluène sec comme éluant.

Après recristallisation dans le toluène, le composé **89** est isolé avec un rendement de 89%.

F = 156-157°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1720 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1620 (c=c conjuguée) ; 1590, 1480, 1440 (cycle benzénique) ; 1180 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse :**  $M^+$  = 196 (31,9%) et 194 (100%) ; 168 (9,5%) et 166 (30,5%) ; 131 (82,2%) ; 103 (17,6%) ; 77 (29,5%) ; 51 (77,2%).

**Analyse :**  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_2$

**Calc. % :** C 61,72 ; H 3,62 ; Cl 18,22

**Tr. % :** C 61,87 ; H 3,57 ; Cl 17,96.

$\alpha$ -METHYL CHLORO-3 HYDROXY-2 METHYL-6 TRANS - CINNAMATE D'ETHYLE : **88**

Ce composé a été préparé par application de la méthode proposée par MALI et coll.<sup>(13)</sup>, après 3 heures de reflux, d'un mélange de 1,70 g (10 mmol) de chloro-3 hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde **38** (dont la préparation est décrite en première partie expérimentale) et de 3,62 g (10 mmol) de phosphorane **83**, dans 50  $\text{cm}^3$  de benzène, avec un rendement de 93% après recristallisation dans l'hexane anhydre.

F = 53-54°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3440 (OH lié) ; 1710 (C=O ester) ; 1640 (C=C conjuguée) ; 1590, 1460 (cycle benzénique).

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

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 256 (3,1%) et 254 (9,6%) ; 211 (11,4%) et 209 (34,9%) ; 210 (36,3%) et 208 (100%) ; 182 (15,6%) et 180 (49,7%) ; 181 (21,6%) et 179 (24,4%) ; 145 (29,8%) ; 115 (22,1%) ; 77 (11,1%) ; 51 (18,5%).

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$

Calc. % : C 61,30 ; H 5,94 ; Cl 13,92

Tr. % : C 61,28 ; H 5,99 ; Cl 14,17.

CHLORO-8 DIMETHYL-3,5 2H - BENZO - 1 - PYRANNE ONE-2 ou  
CHLORO-8 DIMETHYL-3,5 COUMARINE : 90

Ce composé peut être préparé par application aux composés 38 et 88 des deux méthodes proposées par MALI et coll. (13) ; elles sont identiques à celles utilisées pour la préparation de la chloro-8 méthyl-5 coumarine 89. La première est réalisée au départ de 1,70 g (10 mmol) de composé 38 et de 3,62 g (10 mmol) de phosphorane 83.

Après recristallisation dans l'hexane anhydre, le composé attendu 90 est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 83% pour la première méthode, et de 87% pour la seconde.

F = 141°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1730 (C=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1640 (épaulement, C=C conjuguée) ; 1590, 1430 (cycle benzénique) ; 1190 (C-O  $\alpha$ -pyrone).

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

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 210 (36,2%) et 208 (100%) ; 182 (12,3%) et 180 (33,7%) ; 181 (18,6%) et 179 (39,7%) ; 145 (42,2%) ; 115 (36,9%) ; 89 (13,7%) ; 77 (12,9%) ; 75 (15,9%) ; 63 (30,4%) ; 51 (42,7%).

Analyse :  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_2$

Calc. % : C 63,32 ; H 4,35 ; Cl 17,00

Tr. % : C 63,69 ; H 4,28 ; Cl 17,32.

CHLORO-8 METHYL-5 PHENYL-3 2H - BENZO - 1 - PYRANNE ONE-2  
ou CHLORO-8 METHYL-5 PHENYL-3 COUMARINE : 91

Ce composé est obtenu par application de la méthode proposée par MALI et coll.<sup>(14)</sup> au composé 38.

Un mélange de 1,70 g (10 mmol) de chloro-3 méthyl-6 salicylaldéhyde 38 et de 4,24 g (10 mmol) de phosphorane 84 est porté à 200°C pendant 3 heures sous atmosphère inerte d'azote.

Le mélange refroidi est chromatographié sur colonne de silice (KIESELGEL-60) avec le toluène sec comme éluant.

Après recristallisation dans un mélange hexane-toluène (70-30), le composé 91 est obtenu avec un rendement de 80%.

F = 141-142°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1710 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1640 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1470, 1430 (cycles benzéniques) ; 1220 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 272 (31,2%) et 270 (100%) ; 244 (15,6%) et 242 (46,7%) ; 243 (24,7%) et 241 (40,3%) ; 207 (90,9%) ; 178 (48,1%) ; 146 (71,4%) ; 135 (12,9%) ; 103 (19,5%) ; 88 (18,2%) ; 77 (18,2%) ; 58 (27,3%) ; 50 (23,4%).

**Analyse** :  $C_{16}H_{11}ClO_2$

**Calc. %** : C 70,99 ; H 4,10

**Tr. %** : C 70,78 ; H 4,14.

**TRANS (HYDROXY-3 PYRIDYL-2)-3 PROPENE-2-OATE D'ETHYLE : 95**

Ce composé a été préparé par application de la méthode proposée en série benzénique par MALI et coll.(14) à laquelle nous avons apporté certaines modifications.

Un mélange de 1,23 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 pyridine **58** (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale) et de 3,48 g (10 mmol) de carbéthoxy méthylène triphényl phosphorane **27** dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre est porté à 60°C pendant 3 heures, sous atmosphère inerte d'azote.

Après refroidissement, la solution obtenue est entièrement évaporée sous pression partielle.

Le solide ainsi obtenu est dissout à chaud dans un minimum de chloroforme anhydre, puis refroidi à -10°C pendant 2 heures.

Après filtration et recristallisation dans le chloroforme sec, le composé **95** attendu est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 82%.

F = 173°C

**Spectre IR (pastille KBr)** :  $\nu$  , cm<sup>-1</sup> ; 3200-2500 (OH lié) ; 1710 (C=O ester) ; 1640 (C=C conjuguée) ; 1580, 1470 (cycle pyridinique).

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

**Spectre de Masse** :  $M^{+}$  = 193 (10,7%) ; 148 (17,2%) ; 120 (100%) ; 119 (17,9%) ; 118 (13,4%) ; 65 (19,9%) ; 64 (6,9%).

**Analyse** :  $C_{10}H_{11}NO_3$

**Calc. %** : C 62,17 ; H 5,74 ; Cl 7,25

**Tr. %** : C 62,18 ; H 5,64 ; Cl 7,01.

**2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou AZA-5 COUMARINE : 77**

La méthode proposée par QUEGUINER et coll. (69,71) qui préconise l'utilisation de chlorure de pyridinium (15g) en fusion (220°C pendant 20 mn) comme agent d'isomérisation, a été appliquée à 1 g de composé 95 obtenu précédemment.

Le mélange obtenu est versé dans 100 g de glace sous agitation ; après quelques minutes, la phase aqueuse obtenue est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme.

Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées sous pression partielle.

Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu ; l'aza-5 coumarine 77 est ainsi obtenue avec un rendement de 66%.

F = 108°C ; littérature : F = 108°C (66,68)

**Spectre IR (pastille KBr)** :  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 1730 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1630 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1560, 1450 (cycle pyridinique) ; 1180 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse** :  $M^{+}$  = 147 (100%) ; 119 (43,5%) ; 91 (60,8%) ; 65 (17,4%) ; 64 (48,9%) ; 63 (14,9%) ; 52 (20,7%).

TRANS (HYDROXY-3 METHYL-6 PYRIDIL-2)-3 PROPENE-2-OATE  
D'ETHYLE : 96

Ce composé est obtenu selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation du composé 95, à partir de 1,37 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59 (dont la synthèse est décrite dans la première partie expérimentale) et de 3,48 g (10 mmol) de phosphorane 27.

Après recristallisation dans le chloroforme anhydre, le composé 96 attendu est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 80%.

F = 202°C

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3200-2600 (OH lié) ; 1710 (c=O ester) ; 1640 (c=c conjuguée) ; 1570, 1460 (cycle pyridinique).

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

Spectre de Masse :  $M^+$  = 207 (16,1%) ; 162 (17,5%) ; 134 (100%) ; 133 (12,1%) ; 105 (5,3%) ; 104 (4,2%) ; 77 (4,8%) ; 53 (24,8%) ; 52 (10,5%).

Analyse :  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

Calc. % : C 63,76 ; H 6,32 ; N 6,76

Tr. % : C 63,57 ; H 6,33 ; N 6,64.

METHYL-6 2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou  
METHYL-6 AZA-5 COUMARINE : 99

Ce composé est obtenu, selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation de l'aza-5 coumarine 77, à partir de 15 g de chlorure de pyridinium et de 1 g (4,8 mmol) de composé 96 préparé précédemment.

Après recristallisation dans l'éthanol absolu, le composé 99 est obtenu sous forme d'un solide marron clair avec un rendement de 62%.

F = 158°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1720 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1630 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1460, 1430 (cycle pyridinique) ; 1180 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 161 (100%) ; 133 (39,8%) ; 132 (16,1%) ; 105 (23,1%) ; 104 (29,6%) ; 78 (10,7%) ; 63 (5,6%) ; 53 (36,1%) ; 52 (37,1%) ; 51 (24,9%).

**Analyse :**  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

**Calc. % :** C 67,08 ; H 4,38 ; N 8,69

**Tr. % :** C 66,98 ; H 4,37 ; N 8,60.

**TRANS (HYDROXY-3 PYRIDIL-2)-3 METHYL-2 PROPENE-2-OATE**  
**D'ETHYLE : 97**

Un mélange de 1,23 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale) et de 3,62g (10 mmol) d' $\alpha$ -(carbéthoxy éthylidène) triphényl phosphorane 83 dans 50  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre est porté à 60°C pendant 3 heures, sous atmosphère inerte d'azote.

Après refroidissement, la solution obtenue est entièrement évaporée sous pression partielle.

Le solide obtenu est placé sous agitation dans 100  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse contenant 2,1 g (15 mmol) de carbonate de potassium.

La solution jaune obtenue est filtrée, de manière à enlever l'oxyde de triphényl phosphine qui reste en suspension, puis extraite par 2 fois 20  $\text{cm}^3$  de chloroforme.

La phase aqueuse est ensuite ajustée à pH = 7 à l'aide d'acide chlorhydrique N puis extraite par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme.

Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporées sous pression partielle.

Le composé 97 attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune visqueuse avec un rendement de 78%.

**Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>, 45mg/cm<sup>3</sup>) :**  $\nu$ , cm<sup>-1</sup> ; 3300 (OH lié) ; 1710 (C=O ester) ; 1640 (C=C conjuguée) ; 1590, 1400 (cycle pyridinique).

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

**Spectre de Masse :** M<sup>+</sup> = 207 (19,9%) ; 162 (28,3%) ; 161 (29,9%) ; 135 (16,1%) ; 134 (89,9%) , 133 (100%) ; 132 (22,6%) ; 105 (12,9%) ; 104 (39,1%) ; 83 (22,9%) ; 77 (17,1%) ; 53 (13,3%).

**Analyse :** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

**Calc. % :** C 63,76 ; H 6,32 ; N 6,76

**Tr. % :** C 63,73 ; H 6,02 ; N 6,72.

**METHYL-3 2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou**

**METHYL-3 AZA-5 COUMARINE : 100**

Ce composé est obtenu, selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation de l'aza-5 coumarine 77, à partir de 15 g de chlorure de pyridinium et de 1 g (4,8 mmol) de composé 97 préparé précédemment.

Après recristallisation dans l'éthanol absolu, le composé 100 est obtenu avec un rendement de 55%.

F = 167°C



**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1720 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1630 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1440 (cycle pyridinique) ; 1170 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 161 (100%) ; 133 (33,8%) ; 105 (11,1%) ; 104 (35,5%) ; 79 (14,7%) ; 78 (10,5%) ; 65 (9,4%) ; 52 (18,1%) ; 51 (27,5%) ; 50 (15,1%).

**Analyse :**  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

**Calc. % :** C 67,08 ; H 4,38 ; N 8,69

**Tr. % :** C 67,25 ; H 4,38 ; N 8,63.

**TRANS (HYDROXY-3 METHYL-6 PYRIDIL-2)-3 METHYL-2 PROPENE-2-OATE D'ETHYLE : 98**

Ce composé a été préparé au départ de 1,37 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine **59** (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale) et de 3,62 g (10 mmol) d' $\alpha$ -(carbéthoxy éthylidène) triphényl phosphorane **83**, selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation du composé **97**.

Le composé **98** attendu est obtenu, après recristallisation dans l'hexane anhydre, sous forme d'un solide blanc, avec un rendement de 75%.

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$  ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 3200-2500 (OH lié) ; 1710 (c=O ester) ; 1640 (c=c conjuguée) ; 1570, 1470 (cycle pyridinique).

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

**Spectre de Masse** :  $M^+$  = 221 (31,1%) ; 176 (17,2%) ; 175 (11,4%) ; 149 (12,1%) ; 148 (100%) ; 147 (58,2%) ; 146 (23,5%) ; 134 (21,8%) ; 118 (16,2%) ; 77 (7,5%) ; 53 (22,9%).

**Analyse** :  $C_{12}H_{15}NO_3$

**Calc. %** : C 65,14 ; H 6,83 ; N 6,33

**Tr. %** : C 64,81 ; H 6,78 ; N 6,10.

**DIMETHYL-3,6 2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou**  
**DIMETHYL-3,6 AZA-5 COUMARINE** : 101

Ce composé est obtenu, selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation de l'aza-5 coumarine 77, à partir de 15 g de chlorure de pyridinium et de 1 g (4,5 mmol) de composé 98 préparé précédemment.

Après recristallisation dans un mélange hexane-éthanol absolu (50-50) le composé 101 est obtenu avec un rendement de 55%.

F = 171°C

**Spectre IR (pastille KBr)** :  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  ; 1710 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1640 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1460 (cycle pyridinique) ; 1180 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse** :  $M^+$  = 175 (100%) ; 147 (43,1%) ; 146 (28,4%) ; 118 (15,1%) ; 53 (26,2%) ; 52 (26,2%) ; 51 (23,1%).

**Analyse** :  $C_{10}H_9NO_2$

**Calc. %** : C 68,56 ; H 5,18 ; N 7,99

**Tr. %** : C 68,43 ; H 5,22 ; N 7,86.

PHENYL-3 2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou

PHENYL-3 AZA-5 COUMARINE : 81

Un mélange de 1,23 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 pyridine 58 (dont la synthèse est décrite en première partie expérimentale) et de 4,24 g (10 mmol) de carbéthoxy benzylidène triphényl phosphorane 84 est porté à 130°C pendant 3 heures sous atmosphère inerte d'azote.

Après refroidissement, le résidu obtenu est chromatographié sur alumine basique (BROCKMANN I) en prenant le toluène sec comme éluant.

Après évaporation totale du toluène, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu.

Le composé 81 attendu est obtenu sous forme d'aiguilles mauves avec un rendement de 72%.

F = 154-155°C ; littérature : F = 156-157,5°C(66).

Spectre IR (pastille KBr) :  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1730 (c=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1650 (épaulement, c=c conjuguée) ; 1590, 1450 (cycle pyridinique) ; 1210 (c-o  $\alpha$ -pyrone).

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

Spectre de Masse :  $\text{M}^+$  = 223 (100%) ; 195 (42,4%) ; 167 (8,5%) ; 166 (11,9%) ; 139 (8,4%) ; 102 (7,8%) ; 77 (3,8%) ; 51 (4,5%).

METHYL-6 PHENYL-3 2H-PYRANNO [3,2-b] PYRIDINE ONE-2 ou

METHYL-6 PHENYL-3 AZA-5 COUMARINE : 94

Ce composé a été préparé selon le même processus réactionnel que celui utilisé pour la préparation de la

phényl-3 aza-5 coumarine 81 au départ de 1,37 g (10 mmol) de formyl-2 hydroxy-3 méthyl-6 pyridine 59 (dont la préparation est décrite en première partie expérimentale) et de 4,24 g (10 mmol) de phosphorane 84.

Après recristallisation dans l'hexane sec, le composé 94 est obtenu avec un rendement de 67%.

F = 133-134°C

**Spectre IR (pastille KBr) :**  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ; 1730 (C=O  $\alpha$ -pyrone) ; 1650 (épaulement, C=C conjuguée) ; 1590, 1460 (cycle pyridinique) ; 1180 (C-O  $\alpha$ -pyrone).

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

**Spectre de Masse :**  $\text{M}^+$  = 237 (100%) ; 210 (11,4%) ; 209 (53,8%) ; 180 (16,8%) ; 152 (5,2%) ; 102 (12,1%) ; 91 (10,1%) ; 77 (7,7%) ; 53 (15,2%).

**Analyse :**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

**Calc. % :** C 75,94 ; H 4,67 ; N 5,90

**Tr. % :** C 75,50 ; H 5,12 ; N 5,70 .

# CONCLUSION

Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse et l'étude structurale de divers hétérocycles condensés comportant un cycle  $\alpha$ -pyranne ou  $\alpha$ -pyrone accolé au cycle benzénique ou pyridinique.

Dans les deux premières parties de ce mémoire, nous avons montré que la réaction développée par DELMAS et coll. pour convertir les aldéhydes aromatiques en éthers allyliques, au moyen d'une réaction de WITTIG en milieu hétérogène, pouvait être réalisée de manière intramoléculaire et conduire ainsi à des dérivés chroméniques à partir d'aldéhydes salicyliques et de chlorure de  $\beta$ -hydroxy éthyl triphényl phosphonium.

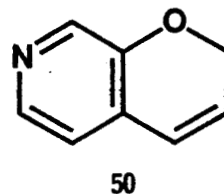
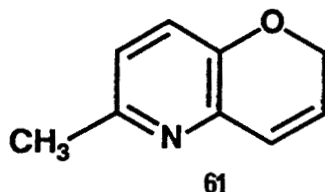
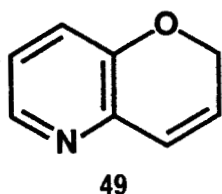
La synthèse du 2H - benzo -1 - pyranne 1 a été optimisée à l'aide de divers essais qui nous ont permis d'accéder commodément, en une seule étape, à cet hétérocycle avec un rendement de 37%.

Cette méthode a été ensuite appliquée à divers aldéhydes salicyliques, ce qui nous a permis une analyse partielle des effets électroniques et stériques des substituants du noyau aromatique.

Des essais réalisés, il ressort que les groupes donneurs d'électrons ont un rôle désactivant.

Enfin, nous avons également étendu cette méthode de synthèse à la préparation de la 2H - pyranno [3,2-b] pyridine 49 ainsi qu'à son dérivé méthylé en position 6 61, et à un nouvel hétérocycle fondamental, la 2H - pyranno [2,3-c] pyridine 50, en réalisant la condensation précédemment mise au point sur les orthohydroxy formyl pyridines correspondantes.

Ceci constitue une voie d'accès originale à ces composés, qui, comme nous l'avons montré, ne peuvent être obtenus par la méthode de SCHWEIZER.



Lors de la troisième partie de ce travail, nous avons modifié la réaction développée précédemment dans le but d'obtenir les méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes, composés apparentés aux précocènes, dont peu de représentants avaient été décrits.

L'introduction, sur le sel de phosphonium utilisé, d'un substituant méthyle en  $\beta$  du phosphore, induit une gêne stérique supplémentaire qui se traduit par une baisse notable du taux de transformation en méthyl-2 2H - benzo - 1 - pyranes, ainsi qu'en méthyl-2 2H - pyranno [3,2-b] pyridines.

Enfin, lors de la quatrième partie de ce travail, nous avons condensé les formyl-2 hydroxy-3 pyridines utilisées précédemment sur divers carbéthoxy méthylène phosphoranes, selon une réaction que MALI et coll. avaient développée en série salicylaldéhyde.

Nous avons pu ainsi obtenir des aza-5 coumarines 3-substituées, analogues pyridiniques des méthyl-3 et phényl-3 coumarines aux propriétés physiologiques variées.

L'analyse de l'aspect stéréochimique de cette réaction nous a permis d'interpréter la différence de comportement du carbéthoxy benzylidène phosphorane qui conduit directement aux aza-5 coumarines alors que le carbéthoxy méthylène (ou éthylidène) phosphorane conduit principalement aux orthohydroxy pyridyl acrylates (ou méthacrylate) d'éthyle.

Nous avons pu isomériser et lactoniser ces derniers par chauffage dans le chlorure de pyridinium.

En conclusion, on remarquera que l'approche que nous avons effectué de la synthèse d'hétérocycles condensés C<sub>5</sub>O-C<sub>5</sub>N nous a conduit à proposer une synthèse commode de chromènes, qui peut être généralisée à des aza-chromènes. Elle permet, en particulier, la synthèse d'un nouvel hétérocycle fondamental, la 2H - pyranno [2,3-c] pyridine.

En outre, nous avons montré que la condensation de divers carbéthoxy méthylène phosphoranes, sur des formyl-2 hydroxy-3 pyridines constitue une voie d'accès efficace aux aza-5 coumarines diversement substituées en position 3.



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. L. RENE, M. FAULQUES, R. ROYER,  
J. Het. Chem., 1980, 17, 1149-50.
2. W.M. BANDARANAYAKE, L. CROMBIE, D.A. WHITING,  
J. Chem. Soc., Ser. C, 1971, 804-10.
3. MERCK INDEX, 10, 9832.
4. WHITE,  
J. Am. Chem. Soc., 1920, 2355.
5. W.S. BOWERS, T. OHTA, J.S. CLEERE, P.A. MARSELLA,  
Science, 1976, 193, 542-7.
6. W.S. BOWERS, R. MARTINEZ - PARDO,  
Science, 1977, 197, 1369-71.
7. J.M. POUND, J.H. OLIVER,  
Science, 1979, 206, 355-7.
8. T.C. HAMILTON, S.W. WEIR, A.H. WESTON,  
Br. J. Pharmacol., 1986, 88, 103.
9. J.M. EVANS, G. STEMP,  
Synth. Comm., 1988, 18 (10), 1111-18.
10. G. BURREL, F. CASSIDY, J.M. EVANS, D. LIGHTOWLER, G. STEMP,  
J. Med. Chem., 1990, 33, 3023-27.
11. MERCK INDEX, 10, 5320.
12. MERCK INDEX, 10, 9648.
13. R.S. MALI, S.N. YEOLA, B.K. KULKARNI,  
Ind. J. Chem., Sect. B, 1983, 22 B (4), 352-4.
14. R.S. MALI, N.S. NARASIMHAN, M.V. BARVE,  
Synthesis, 1979, 906-9.
15. G. FODOR et C.P. HSIUNG,  
Liebigs Ann. Chem. 1974 (11), 1742-52 et références citées.
16. J. KUTHAN,  
Adv. Het. Chem., 1983, 34, 145-303.
17. P. MAITTE,  
Ann. Chim. (Paris), 1954, 9, 431-75.
18. Z. ZSINDELY, H. SCHMID,  
Helv. Chim. Acta., 1968, 51, 1510-4.
19. E.E. SCHWEIZER, J. LIEHR, D.J. MONACO,  
J. Org. Chem., 1968, 33 (6), 2416-8.

20. M. LE CORRE, B. BEGASSE,  
Tetrahedron, 1980, 36, 3409-12.
21. G. SARTORI, G. CASIRAGHI, L. BOLZONI, G. CASNATI,  
J. Org. Chem., 1979, 44 (5), 803-5.
22. X. GARCIAS, P. BALLESTER, J.M. SAA,  
Tetrahedron Letters, 1991, 32 (52), 7739-42.
23. L. MERLINI,  
Adv. Het. Chem., 1975, 18, 159-98.
24. M. DELMAS, A. GASET, F. CHEIK-ROUHOU, Y. LE BIGOT, R. EL  
GHARBI,  
Synth. Comm., 1986, 16 (14), 1739-43.
25. M. SCHLOSSER,  
The Stereochemistry of the WITTIG reaction,  
Topics in Chemistry, 5, 1-30. WILEY Interscience, 1970.
26. G.S. HAMMOND,  
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 334.
27. M. DELMAS, Y. LE BIGOT, A. GASET,  
Tetrahedron Letters, 1980, 21, 4831-4.
28. H. CHRISTOL, H.J. CRISTAU, M. SOLEIMAN,  
Tetrahedron Letters, 1976, 37, 3321-4.
29. M. DELMAS, Y. LE BIGOT, A. GASET,  
Tetrahedron, 1988, 44 (4), 1057-72.
30. I. IWAI, J. IDE,  
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1963, 11 (8), 1042-9,  
(Chem. Abst., 59, 13930).
31. W.K. ANDERSON, E.J. LAVOIE,  
J. Org. Chem., 1973, 38 (22), 3832-5.
32. P. APPRIOU, C. TREBAUL, J. BRELIVET, F. GARNIER, R.  
GUGLIELMETTI,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 11-12, 2039-46.
33. CANALINI,  
Ann. Chim. (Rome), 1967, 57 (10), 1045-72. (Chem. Abst.,  
69, 2798 q).
34. W. DAVIES,  
J. Chem. Soc., 1923, 123, 1575-93.

35. G. CORDONNIER,  
Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Physiques,  
U.S.T.L.F.A., No d'ordre 793 (1991).
36. I. IWAI, J. IDE,  
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1962, 10, 926-33 (Chem. Abst.,  
59, 2759 e-f).
37. N. SARCEVIC, J. ZSINDELY, H. SCHMID,  
Helv. Chim. Acta., 1973, 56 (5), 1457-76.
38. PRETSH, CLERC, SEIBL, SIMON,  
"Tables of Spectral data for structure determination of  
Organic Compounds" Second Edition : SPRINGER - VERLAG  
(1989).
39. H. SLIWA,  
Compt. Rend., Ser. C, 1967, 264 (23), 1893-5.
40. H. SLIWA,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 2, 631-41.
41. G. LHOMET, H. SLIWA, P. MAITTE,  
Compt. rend., Ser. C, 1971, 272 (26), 2197-200.
42. G. LHOMET, H. SLIWA, P. MAITTE,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 4, 1435-41.
43. G. CORDONNIER, H. SLIWA,  
J. Chem. Research (M), 1979, 12, 1461-77.
44. H. SLIWA, G. CORDONNIER,  
J. Het. Chem., 1975, 12, 809-10.
45. J.M. RIEMANN, W.S. TRAHANOVSKY,  
Tetrahedron Letters, 1977, 22, 1867-70.
46. J. BRUHN, J. ZSINDELY, H. SCHMID, G. FRATER,  
Helv. Chim. Acta, 1978, 61 (7), 2542-59.
47. H. SLIWA, K.P. KRINGS,  
Heterocycles, 1979, 12 (4), 493-5.
48. E.G. PARONIKYAN, A.S. NORAVIAN, S.A. VARTANYAN,  
Armenian. Khim. Zhur., 1987, 40 (2), 104-21.
49. J.V. DEJARDIN, L. LAPIERE,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1978 (1-2) Pt 2, 72-4.
50. C.D. WEIS,  
J. Het. Chem., 1978, 15, 29-30.

51. M.H. O'LEARY, J.R. PAYNE,  
J. Med. Chem., 1971, 14 (8), 773-4.
52. G. ASKNES,  
Acta Chem. Scand., 1961, 15, 438-40.
53. E.E. SCHWEIZER, R. SCHEPERS,  
Tetrahedron Letters, 1963, 15, 979-84.
54. E.E. SCHWEIZER, C.J. BERNINGER,  
Chem. Comm., 1965, 5, 92-3.
55. E.E. SCHWEIZER, E.T. SHAFFER, C.T. HUGHES, C.J. BERNINGER,  
J. Org. Chem., 1966, 31 (9), 2907-11.
56. E.E. SCHWEIZER, C.J. BERNINGER, J.G. THOMPSON,  
J. Org. Chem., 1968, 33 (1), 336-9.
57. E.E. SCHWEIZER, C.J. BERNINGER, D.M. CROUSE, R.A. DAVIS, R.  
SCHEPERS LOGOTHETIS,  
J. Org. Chem., 1969, 34 (1), 207-12.
58. M. HARFENIST, E. THOM,  
J. Org. Chem., 1972, 37 (6), 841-8.
59. B.Z. HUANG, T.M. ZHU, X.J. YU, J.Z. JIN, S.H. WU,  
YOUJI HUAXUE - SHANGAI, 1989, 9 (6), 552-4 ; (Chem. Abst.,  
113, 6104 k).
60. H. CHRISTOL, D. GRELET, M.R. DARVICH, F. FALLOUH, F.  
PLENAT, H.J. CRISTAU,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1989, 4, 477-83.
61. W.J. RICHTER, J.G. LIEHR, P. SCHULZE,  
Tetrahedron Letters, 1972, 44, 4503-6.
62. M. CRAWFORD, J.A.M. SHAW,  
J. Chem. Soc., 1953, 3435-9.
63. N.R. KRISHNASWAMY, T.R. SESHADRI, B.R. SHARMA,  
Ind. J. Chem., 1969, 7 (1), 49-55.
64. G. FALSONE, B. SPUR, H.P. WINGEN,  
Arch. Pharm. (Weinheim), 1983, 316, 763-6.
65. R.S. MALI, V.J. YADAV,  
Synthesis, 1977, 464-5.
66. R.B. MOFFET,  
J. Org. Chem., 1970, 35, 3596-600.

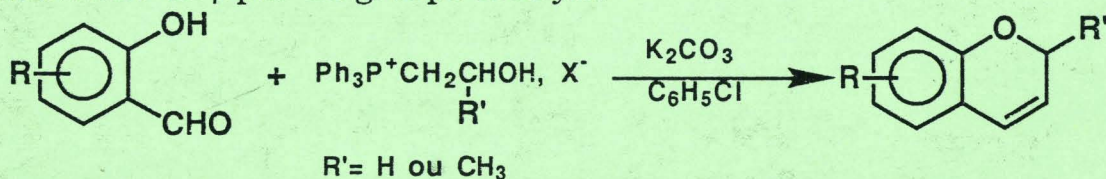
67. D. BONNETAUD, G. QUEGUINER, P. PASTOUR,  
J. Het. Chem., 1972, 9 , 165-6.
68. J.V. DEJARDIN, C.L. LAPIERE,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1978, (1-2) Pt 2, 75-82.
69. F. MARSAIS, F. TRECOURT, P. BREANT, G. QUEGUINER,  
J. Het. Chem., 1988, 25 (1), 81-7.
70. R. ROYER, J.P. LECHARTIER, P. DEMERSEMAN,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 5, 1707-10.
71. F. TRECOURT, F. MARSAIS, T. GUNGOR, G. QUEGUINER,  
J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, 1990 (9), 2409-15.
72. O. ISLER, G. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RUEGG, G. RYSER, P.  
ZELLER,  
Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1242-9.
73. H.J. BESTMANN, H. HARTUNG,  
Chem. Ber., 1966, 99 (4), 1198-207.
74. P. YKMAN, G. L'ABBE, G. SMETS,  
1973, 29 (1), 195-8.
75. R. HUG, H.J. HANSEN, H. SCHMID,  
Helv. Chim. Acta, 1972, 55 (5), 1828-45.
76. E. VEDEJS, C.F. MARTH,  
J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 3948-58.
77. B.E. MARYANOFF, A.B. REITZ,  
Chem. Rev., 1989, 89, 863-927.



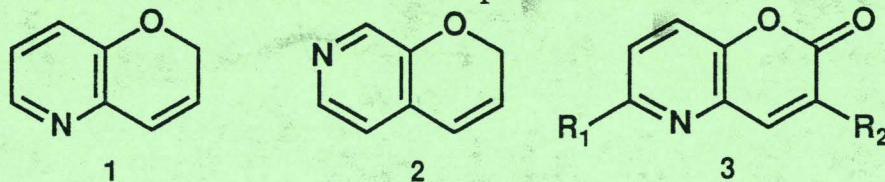


L'un des objectifs du présent travail a été de rechercher une méthode de synthèse commode de  $\Delta$ -3 chromènes qui puisse être étendue à la préparation de 2H-pyranno pyridines, série d'hétérocycles condensés peu représentée et dont l'un des hétérocycles parents, la 2H-pyranno[2,3-c]pyridine, était jusqu'alors inconnue.

Dans ce but, nous avons condensé des aldéhydes salicyliques diversement substitués sur le chlorure de  $\beta$ -hydroxy éthyl triphényl phosphonium en milieu hétérogène, selon une réaction de Wittig intramolécule. Cette réaction, qui donne des résultats satisfaisants dans le cas de l'aldéhyde salicylique lui même et de ses dérivés substitués par des groupes attracteurs, est sensible aux effets stériques, en particulier si le sel d'hydroxy alkyl phosphonium est substitué en  $\beta$  par un groupe méthyle.



Cette méthode présente l'avantage sur celle de Schweizer de pouvoir être appliquée à la synthèse de pyranno pyridines à partir des formyl-2 et formyl-4 hydroxy-3 pyridines ; nous avons, en particulier, effectué en une seule étape la synthèse de la 2H-pyranno [3,2-b]pyridine **1**, déjà décrite, et réalisé la synthèse du nouvel hétérocycle fondamental 2H-pyranno[2,3-c]pyridine **2**. Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous avons montré que la condensation de divers carbéthoxy méthylène phosphoranes sur des formyl-2 hydroxy-3 pyridines constitue une voie d'accès efficace aux aza-5 coumarines **3** substituées ou non en position 3.



#### MOTS-CLES :

Synthèse en milieu hétérogène ; Réaction de Wittig ; Aldéhydes salicyliques ; Orthohydroxy formyl pyridines ; 2H-benzo-1-pyrannes ; Pyranno[3,2-b]pyridines ; Pyranno[2,3-c]pyridine ; Aza-5 coumarines.