

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Université Pierre et Marie Curie,
4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France
Reçu le 15 Novembre 1978

Dans cet article sont décrites des voies d'accès commodes et généralisables de dérivés de l'indolizine possédant deux fonctions réactives sur les carbones 7 et 8 ou 5 et 8.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 953 (1979).

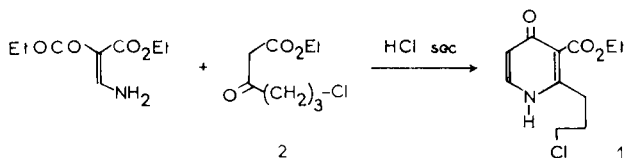
Peu de synthèses d'indolizines (1) ou d'indolizidines possédant une fonction réactive sur le noyau pyridine ont été décrites alors que de nombreux alcaloïdes, comme la camptothécine, l'isoelaecarpiline, l'ipalbidine, la septicine ont un squelette indolizinique. Il nous a semblé que leur accès pouvait être envisagé à partir d'indolizines possédant les amorces fonctionnelles voulues (2). Le présent mémoire décrit la préparation de tels synthons.

1) Synthèses au départ d'hétérocycles hexagonaux.

On peut concevoir la synthèse d'indolizines à partir de pyridines, en construisant le cycle pentagonal, la pyridine ayant déjà en place les fonctions souhaitées.

Une voie d'accès à des indolizines pouvait être envisagée à partir de la carbéthoxy-3 ω-chloropropyl-2 pyridone-4 (1) qui peut être préparée par condensation de l'aminométhylène malonate d'éthyle et du chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle (2) suivant une méthode décrite (3).

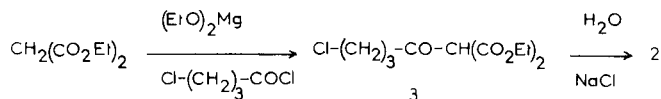
Schema I



Le composé **1** possède un groupement γ-chloropropyle, qui laisse espérer une cyclisation aisée sur l'atome d'azote.

La synthèse de **2** a été effectuée suivant le schéma II.

Schema II

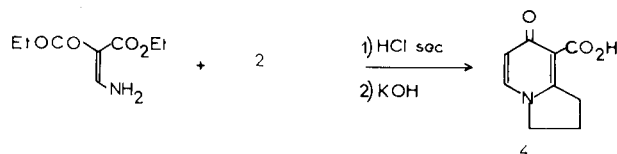


L'acylation du malonate d'éthyle suivie d'hydrolyse à froid donne le β-cétomalonate **3**, alors qu'un léger chauffage conduit au tétrahydrofurylidène-2 malonate d'éthyle (4). Le composé **3** résiste aux différentes hydrolyses decarboxylantes utilisées pour d'autres acylmalonates (5). Mais par chauffage avec une solution saturée de chlorure de sodium, **3** est transformé en chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle (2). Pour cette dernière étape, nous n'avons pas employé le DMSO humide préconisé par A. P. Krapcho et

coll. (6), qui aurait conduit à une complète décarboxylation.

La condensation de l'aminométhylène malonate d'éthyle et de **2** peut être réalisée au moyen de chlorure d'hydrogène: traitant ensuite par la potasse aqueuse à 5%, on obtient directement la carboxy-8 oxo-7 tétrahydro-1,2,3,7 indolizine (**4**): il n'a pas été possible, dans cette réaction, d'isoler la pyridone **1** intermédiaire.

Scheme III

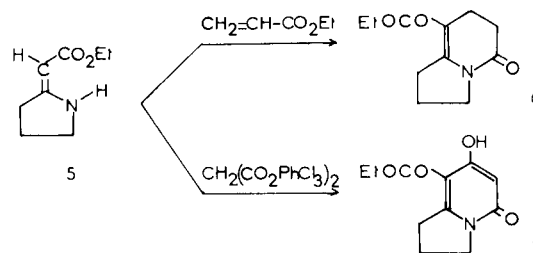


2) Synthèse au départ d'hétérocycles pentagonaux.

L'utilisation d'un synthon particulier possédant le cycle pyrrolidine devrait permettre les réactions d'annélation. Le tétrahydropyrrolidène-2 acétate d'éthyle (**5**) (7) comme enaminoester, a pu être condensé avec des acrylates et malonates pour conduire dans de bonnes conditions au résultat souhaité.

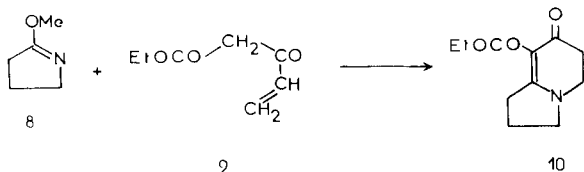
Ainsi, la réaction de **5** sur l'acrylate d'éthyle conduit à la carbéthoxy-8 oxo-5 hexahydro-1,2,3,5,6,7 indolizine (**6**); d'autre part, **5** opposé au malonate de trichloro-2,4,6 phényle, fournit la carbéthoxy-8 hydroxy-7 oxo-5 tétrahydro-1,2,3,5 indolizine (**7**). On peut remarquer que le synthon **5** a un comportement identique à celui des β-énaminoesters acycliques (8), et que par ailleurs dans le cas des malonates, le groupe trichlorophénoxy se révèle être un excellent groupe partant.

Schema IV



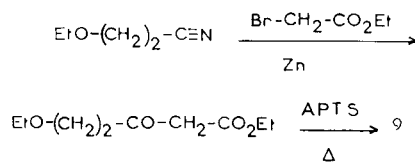
Une autre voie d'accès aux composés fonctionnels de squelette indolizinique a été trouvée dans la condensation de Michael (9) entre l'acryloylacétate d'éthyle (9) et le méthoxy-5 dihydro-3,4 2H-pyrrole (8): cet éther de lactime conduit ainsi à la carbéthoxy-8 oxo-7 hexahydro-1,2,3,5,6,7 indolizine (10).

Schema V



La littérature (10) propose plusieurs synthèses, en général difficiles ou peu rentables, de l'acryloylacétate 9; la condensation du réactif de Reformatski du bromacétate d'éthyle sur l'éthoxy-3 propionitrile, suivie d'élimination thermique d'éthanol par chauffage avec l'acide paratoluène-sulfonique conduit facilement à 9 avec des rendements intéressants.

Schema VI



Dans le présent mémoire, nous avons décrit la préparation de quatre composés ayant un squelette indolizinique et possédant dans trois cas, sur l'hétérocycle hexagonal le motif β -cétoster: ce motif est intéressant dans l'optique d'annelations ultérieures, pouvant conduire aux alcaloïdes à squelette indolizinique évoqués au début du texte.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été pris sur appareil Perkin-Elmer 21. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres rmn ont été enregistrés sur appareil Varian A-60-A à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm, avec le tétraméthylsilane comme référence interne dans les solutions de tétrachlorure de carbone, de deutérochloroforme ou de DMSO- d_6 . Les abréviations s, d, t, q et m signifient respectivement: singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les chromatographies en phases gazeuses (CPV), analytiques et préparatives, ont été faites sur appareil Varian Autoprep A-700. Les microanalyses ont été effectuées dans le service de Monsieur Dorme que nous remercions particulièrement.

Carbéthoxy-2 chloro-6 hexanoate d'éthyle (3).

A 36 g de magnésium en copeaux, on ajoute 110 cm^3 de benzène anhydre, 10 cm^3 d'éthanol absolu et 1 cm^3 de tétrachlorure de carbone. On chauffe le mélange jusqu'à ébullition et entretient

celle-ci par addition, goutte à goutte, d'une solution contenant 240 g de malonate d'éthyle (1,5 mole), 70 g d'éthanol absolu et 300 cm^3 de benzène anhydre. Lorsque tout le magnésium a disparu, on évapore à sec. On ajoute alors 300 cm^3 de benzène anhydre. Puis, on additionne goutte à goutte, au mélange refroidi à -10° , 100 cm^3 d'une solution benzénique contenant 106 g de chlorure de chloro-4 butyroyle (0,75 mole) (11). A la fin de l'addition, on prolonge l'agitation 2 heures à température ambiante. La masse réactionnelle est versée sur un mélange de 500 g de glace et de 50 cm^3 d'acide sulfurique concentré. On décante et extrait la phase aqueuse par 2 fois 100 cm^3 de benzène et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant et distillation du malonate d'éthyle en excès, on obtient 183 g de 3. Rdt = 91,5%. On doit utiliser le produit brut pour la synthèse du chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle; $E_{0,05} = 120^\circ$; $n_D^{25} = 1,4615$; ^1H rmn (tétrachlorure de carbone, δ): 1,30 (t, 3H, J = 7); 1,90 à 2,30 (m, 2H); 2,50 à 3,00 (m, 2H); 3,58 (m, 2H) 4,35 (q, 2H, J = 7); 4,45 (s, 0, 7H); 13,45 (s, 0, 3H); ir (film, ν): 3,500 (OH); 1775 (c=O ester); 1725 (c=O cétone); 1640 (c=c forme énolique).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$: C, 49,89; H, 6,47; Cl, 13,39. Trouvé: C, 50,04; H, 6,39; Cl, 12,75.

Chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle (2).

A 53,3 g de 3 (0,2 mole) et 270 cm^3 d'eau saturée en chlorure de sodium sont chauffés vivement à reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique. Celui-ci est suivi par l'augmentation de poids d'une solution contenant 12 g de soude dans 100 cm^3 d'eau. Au bout de 2 heures, le dégagement gazeux cesse, on note une augmentation de poids de 7 g pour 8,8 g. On décante la phase organique et extrait la phase aqueuse au chloroforme. Les extraits organiques rassemblés sont séchés sur sulfate de sodium. On chasse le solvant, distille et obtient 20,3 g de 2. Rdt = 53%; $E_{0,1} = 100^\circ$; $n_D^{25} = 1,4540$; ^1H rmn (tétrachlorure de carbone, δ): 1,40 (t, 3H, J = 7); 1,80 à 2,30 (m, 2H); 2,60 à 2,90 (m, 2H); 3,36 (s, 1,8 H) 3,53 (t, 2H, J = 6); 4,12 (q, 2H, J = 7); 4,96 (s, 0, 1H); 12,10 (s, 0, 1H); ir (film ν): 3450 (OH); 1740 (c=O ester); 1715 (c=O cétone) 1640 (c=c forme énolique).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_3$: C, 49,88; H, 6,80; Cl, 18,40. Trouvé: C, 50,01; H, 6,92; Cl, 18,22.

Carboxy-8 oxo-7 tétrahydro-1,2,3,7 indolizine (4).

Dans 18,7 g d'aminométhylène malonate d'éthyle (0,1 mole) (12) et 19,3 g de 2 (0,1 mole), on fait barboter du gaz chlorhydrique sec durant 4 heures. On observe un léger échauffement au début de la réaction, accompagné d'un trouble. On filtre le précipité obtenu et on le lave à l'acétone. Sur le filtrat évaporé, on ajoute 50 cm^3 de potasse 5%. Après 10 minutes, la solution est refroidie et extraite à l'éther. La phase aqueuse est alors acidifiée par une solution à 50% d'acide chlorhydrique, jusqu'à pH 2. On extrait avec 4 fois 15 cm^3 de chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le solide est recristallisé dans l'éthanol absolu, on obtient 0,9 g de 4. Rdt = 5%; $F = 270^\circ$ déc; ^1H rmn (DMSO- d_6 , δ): 3,13 (quintuplet, 2H, J = 8); 3,50 (t, 2H, J = 8); 4,06 (t, 2H, J = 8); 6,30 (d, 1H, J = 9,5); 7,88 (d, 1H, J = 9,5); ir (fluorolube, ν): 3000 (OH); 1710 (c=O acide); 1580 (c=O pyridone-4).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 60,33; H, 5,06; N, 7,82. Trouvé: C, 59,98; H, 5,34; N, 8,00.

Carbéthoxy-8 oxo-5 hexahydro-1,2,3,5,6,7 indolizine (6).

A 2 g d'une suspension d'hydrure de sodium à 50%, lavée trois fois par 20 cm^3 d'éther de pétrole, refroidie à -5° , on ajoute goutte à goutte, 100 cm^3 d'une solution étherée contenant 6,7 g de tétrahydropyrrolidène-2 acétate d'éthyle 5 (0,04 mole) (7).

On additionne doucement au mélange réactionnel, 4 g d'acrylate d'éthyle dans 50 cm³ d'éther. On laisse une nuit à température ambiante, filtre le précipité formé qui est lavé par 20 cm³ d'éther et traité par une solution d'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à pH 7. On extrait par du chloroforme (4 fois 20 cm³), sèche sur sulfate de sodium et évapore. La distillation donne 5,8 g de **6**, Rdt = 75%; E₁ = 164°; n_D²⁵ = 1,5234; ¹H rnm (deutériochloroforme, δ): 1,28 (t, 3H, J = 7); 1,80 à 2,15 (m, 2H); 2,40 à 2,70 (m, 2H); 2,40 à 2,70 (m, 2H); 3,17 (t, 2H, J = 8) 3,72 (t, 2H, J = 8) 3,72 (t, 2H, J = 8); 4,18 (q, 2H, J = 7); ir (film, ν): 1700 (c=O); 1635 (c=c).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅NO₃: C, 63,14; H, 7,23; N, 6,69. Trouvé: C, 63,38; H, 7,37; N, 6,62.

Carbéthoxy-8 hydroxy-7 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,5 indolizine (**7**).

Composé **5** (3,1 g, 0,02 mole) (**7**) et 9,3 g de malonate de trichlorophényle (0,02 mole) (**13**) sont chauffés à 180° pendant une demi-heure. On laisse revenir à température ambiante et lave le solide avec du cyclohexane chaud puis recristallise dans l'éther. On obtient 3,2 g de **7**, Rdt = 72%; F = 131°; ¹H rnm (deutériochloroforme, δ): 1,42 (t, 3H, J = 7); 2,10 à 2,50 (m, 2H); 3,50 (t, 2H, J = 8); 4,00 à 4,25 (m, 2H); 4,38 (t, 2H, J = 7); 5,78 (1, 1H); 10,90 (s, 1H); ir (bromoforme, ν): 3500 (OH) 1670 (c=O), 1640 (c=c).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃NO₄: C, 59,18; H, 5,87; N, 6,28. Trouvé: C, 59,35; H, 6,0; N, 6,34.

Acryloylacétate d'éthyle (**9**).

A - Ethoxy-5 oxo-3 pentanoate d'éthyle.

Au reflux d'une solution benzénique (100 cm³) contenant 8,3 g de β-éthoxypropionitrile (0,1 mole) (**14**), 9,75 g de zinc (0,15 mole) et quelques cristaux de chlorure mercurique, on additionne, goutte à goutte, 50 cm³ de benzène contenant 13,5 cm³ de bromacétate d'éthyle. Une fois l'addition terminée, on poursuit le chauffage à reflux pendant 1 heure. On laisse revenir à température ambiante. Au mélange réactionnel refroidi à 0° on ajoute 175 cm³ d'une solution d'acide sulfurique à 15%. Une vive agitation est maintenue 2 heures. On décante la phase benzénique, extrait la phase aqueuse par 50 cm³ d'éther. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium, on évapore les solvants et distille. On obtient 5,2 g d'éthoxy-5 oxo-3 pentanoate d'éthyle, Rdt = 28%; Eb_{0,1} = 78° (12b); n_D²⁵ = 1,4315; ¹H rnm (tétrachlorure de carbone, δ) 1,17 (t, 0, 6H, J = 7); 1,30 (t, 2, 4H, J = 7); 2,42 (t, 0, 4H, J = 6); 2,72 (t, 1, 6H, J = 6); 3,30 (s, 0, 4H); 3,41 (s, 1, 6H); 3,65 (t, 2H, J = 6); 4,16 (q, 2H, J = 7); 5,00 (s, 0, 2H); ir (film, ν): 3420 (OH); 1740 (c=O ester); 1710 (c=O cétone); 1640 (c=c forme énolique).

Anal. Calculé pour C₉H₁₆O₄: C, 57,43; H, 8,57. Trouvé: C, 57,23; H, 8,77.

B - Acryloylacétate d'éthyle (**9**).

Le cétoester **9** est préparé par pyrolyse de l'éthoxy-5 oxo-3 pentanoate d'éthyle en présence d'APTS selon I. N. Nazarov et coll. (10a) et E. Wenkert et coll. (10b).

Carbéthoxy-8 oxo-7 hexahydro-1,2,3,5,6,7 indolizine (**10**).

A 1,42 g (0,01 mole) de **9** dans 8 cm³ de méthanol absolu, on ajoute, goutte à goutte, 5 cm³ de méthanol absolu contenant 1,4 g (0,015 mole) de **8** (**15**). On agite à température ambiante pendant 3 heures puis on chasse le méthanol et l'excès de **8**. On ob-

tient une huile qui cristallise à froid. Le solide est lavé à l'éther froid et recristallise par un mélange THF-ether (40:60). On obtient 0,7 g de **10**, Rdt = 41%; F = 74°; ¹H rnm (tétrachlorure de carbone, δ): 1,28 (t, 3H, J = 7); 2,08 (t, 2H, J = 7); 2,37 (t, 2H, J = 8); 3,18 (t, 2H, J = 8); 3,35 à 3,80 (m, 4H); 4,12 (q, 2H, J = 7); ir (bromoforme, ν): 1710 (c=O); 1670 (c=O); 1650 (c=c).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅NO₃: C, 63,14; H, 7,23; N, 6,69. Trouvé: C, 63,21; H, 7,27; N, 6,86.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) T. Uchida et K. Matsumoto, *Synthesis*, 209 (1976).
- (2) R. V. Stevens, *Accounts of Chemical Research*, **10**, 193 (1977).
- (3) E. Ochiai et Y. Ito, *Ber.*, 1111 (1941).
- (4a) G. Lhomme, C. Eskenazi et P. Maitte, *C. R. Acad. Sci.*, **279**, 263 (1974); (b) A. Svendsen et P. M. Boll, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 197 (1975).
- (5a) B. Riegel et W. Lilienfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1273 (1945); (b) R. F. Bowan, *J. Chem. Soc.*, 322 (1958); (c) B. R. Baker, R. F. Schaub et J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, 116 (1952).
- (6a) A. P. Krapcho et A. J. Lovey, *Tetrahedron Letters*, 957 (1973); (b) A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen et A. J. Lovey, *ibid.*, 1091 (1974); (c) A. P. Krapcho, J. F. Weismaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey et W. P. Stephens, *J. Org. Chem.*, **43**, 138 (1978).
- (7) Z. I. Horri, K. Morikawa et I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2230 (1969).
- (8) T. Kappe, G. Baxevanadis et E. Ziegler, *Monatsch. Chem.*, **102**, 1392 (1971).
- (9) B. M. Trost et R. A. Kunz, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7152 (1975).
- (10a) I. N. Nazarov et S. I. Zavyalov, *Zh. Obshch. Khim.*, **23**, 1703 (1953); *Chem. Abstr.*, **48**, 13668h, (1954); (b) E. Wenkert, A. Afonso, J. B. Bredenberg, C. Kaneko et A. Tahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2038 (1964); (c) S. Gelin et R. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, 4091 (1969); (d) G. Stork et R. N. Guthikonda, *Tetrahedron Letters*, 2755 (1972); (e) L. Pichat et J. P. Beaucourt, *Synthesis*, 537 (1973); (f) B. M. Trost et R. A. Kunz, *J. Org. Chem.*, **39**, 2648 (1974).
- (11) O. P. Goel et R. F. Seamans, *Synthesis*, 538 (1973).
- (12) L. Claisen, *Ann. Chem.*, **297**, 77 (1897).
- (13) T. Kappe, *Monatsch. Chem.*, **98**, 874 (1967).
- (14a) C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 437 (1943); (b) W. P. Utermohlen, *ibid.*, **67**, 1505 (1945); (c) J. H. MacGregor et C. P. Pugh, *J. Chem. Soc.*, 535 (1945).
- (15) A. E. Wick, P. A. Bartlett et D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 513 (1971).

English Summary.

An indolizine skeleton synthesis with two functionalities in the 7,8- or the 5,8 positions of the six membered ring is described.