

## LITHIATION DE FURO- ET PYRROLO[3,2-c]PYRIDINES SUBSTITUEES SUR LEUR POSITION 4

E. BISAGNI\*, N. CHI HUNG et J. M. LHOSTE

Laboratoire de Synthèse Organique de l'Institut Curie, Section de Biologie, Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405-Orsay, France

(Received in France 12 May 1982)

**Resumé**—La lithiation des furo- et pyrrolo[3,2-c]pyridines substituées sur leur sommet 4 effectuée par échange avec le *t*-butyl lithium, affecte sélectivement le sommet 2 de leur hétérocycle pentagonal.

**Abstract**—Lithiation of the title compounds using *t*-butyl lithium occurs at c-2 of the five-membered ring.

La métallation régiosélective d'hétérocycles, réalisée par échange avec des alkyl lithiens, constitue une méthode importante et particulièrement utile pour la synthèse de composés très variés.<sup>1</sup> Déjà exploitée en série furanne, pyrrole, indole et même pyridine,<sup>2,3</sup> elle ne paraît pas avoir été appliquée aux deux systèmes bis-hétérocycliques correspondant aux furo- et pyrrolo[3,2-c]pyridines.

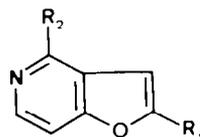
Tandis que ces deux noyaux sont susceptibles d'être engagés dans l'édification de systèmes polyhétérocycliques apparentés aux alcaloïdes antitumoraux de la famille des ellipticines qui nous intéressent par ailleurs, la réaction de lithiation pourrait permettre d'introduire sur leur hétérocycle pentagonal les groupements fonctionnels utiles pour la synthèse ultérieure de tels composés.

Auparavant, il est toutefois nécessaire de connaître la régiosélectivité de la réaction d'échange. Nous avons donc entrepris une étude à ce propos et nous publions ici les résultats de ce travail préliminaire.

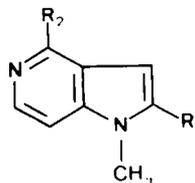
Principalement, nous avons étudié six composés: les furo[3,2-c]pyridines **1a**, **1b** et **1c** ainsi que les pyrrolo[3,2-c]pyridines **2a**, **2b** et **2c**.

Après "échange" avec le *t*-butyl lithium à  $-70^\circ$  et réaction avec le diméthylformamide à la même température, les composés **1b** et **2b**,<sup>4,6</sup> non substitués sur leur position 4, conduisent à des mélanges réactionnels complexes à partir desquels nous avons seulement réussi à isoler une petite proportion du composé de départ dans le cas de **2b**. Nous n'avons pas poursuivi l'étude de ces deux exemples pour lesquels l'addition de l'alkyl lithium sur le noyau pyridine, suivie de l'évolution de l'intermédiaire formé, expliquent probablement les résultats enregistrés.

Au contraire dans les mêmes conditions expérimentales, les dérivés chlorés **1a** et **2a**<sup>4,7</sup> réagissent tous deux pour donner les aldéhydes **3a** et **4a** avec de très bons rendements: 65% dans le cas de **3a**, et 73% dans le cas de **4a**. En série furo[3,2-c]pyridine, on isole en outre 6% de l'acide **3b** provenant soit de l'oxydation de l'aldéhyde **3a**, soit de sa "dismutation", suivant la réaction de Cannizzaro.

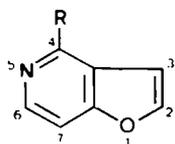


- 3a**: R<sub>1</sub> = CHO; R<sub>2</sub> = Cl  
**3b**: R<sub>1</sub> = COOH; R<sub>2</sub> = Cl  
**3c**: R<sub>1</sub> = CHO; R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>  
**3d**: R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = Cl  
**3e**: R<sub>1</sub> = CHOH-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = Cl  
**3f**: R<sub>1</sub> = -CO-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = Cl

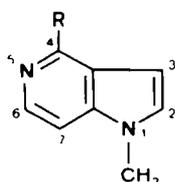


- 4a**: R<sub>1</sub> = CHO; R<sub>2</sub> = Cl  
**4b**: R<sub>1</sub> = CHO; R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>  
**4c**: R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = Cl  
**4d**: R<sub>1</sub> = CHOH-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = Cl

A partir des composés méthoxylés **1c** et **2c**, obtenus par substitution de **1a** et **2a** au moyen du méthoxyde de sodium, la réaction est également régio-sélective de la position 2. Cependant, si la lithiation est effectuée en laissant le mélange à  $-65^\circ$ ,  $-70^\circ$ , il reste environ 60% du composé de départ inchangé et les rendements en aldéhydes ne dépassent pas 20%. Pour en obtenir plus de 70%, il est nécessaire de laisser le mélange de lithiation se réchauffer jusqu'à  $-15^\circ$  pendant 10 minutes, puis de le traiter par le diméthylformamide à  $-60^\circ$  comme précédemment.



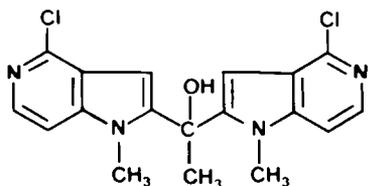
- 1a**: R = Cl  
**1b**: R = H  
**1c**: R = COH<sub>3</sub>



- 2a**: R = Cl  
**2b**: R = H  
**2c**: R = OCH<sub>3</sub>

Nous avons également étudié l'acétylation des dérivés lithiés de **1a** et **2a** par le *N,N*-diméthylacétamide. Dans les mêmes conditions que pour la formation des aldéhydes **3a** et **4a**, **1a** fournit 69% de l'acétyl-2 chloro-4 furo[3,2-*c*]pyridine **3d**. De manière surprenante, la méthyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **2a** conduit à seulement 5% du composé acétylé **4c**, à côté de 60% du composé de départ. Nous n'avons pas trouvé d'explication satisfaisante pour rendre compte de cette différence de réactivité du diméthylacétamide, suivant qu'il se trouve opposé au dérivé lithié de **1a** ou à celui de **2a**.

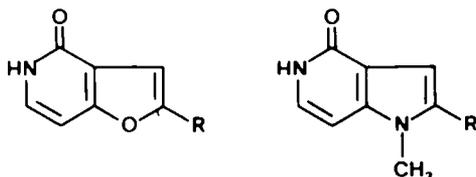
Ce dernier réagit néanmoins avec l'acétate d'éthyle en donnant 28% du dérivé acétylé **4c** et 12% d'un composé de doublement répondant à la formule **5**. De plus, lorsqu'il est opposé à l'acétaldéhyde, il conduit à 73.5% de



méthyl-1 ( $\alpha$ -hydroxyéthyl)-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **4d**. Cet alcool secondaire étant aisément oxydé en cétone correspondante **4c** par le bioxyde de manganèse, il est ainsi possible de l'obtenir avec des rendements satisfaisants.

De manière comparable, le dérivé lithié de **1a** réagit avec le *p*-méthoxy benzaldéhyde. Après oxydation par le bioxyde de manganèse, l'alcool **3c**, obtenu intermédiairement, fournit ainsi la *p*-méthoxy benzoyl-2 chloro-4 furo[3,2-*c*]pyridine **3f** avec un rendement global de 75% à partir de **1a**.

Pour compléter ce travail, nous avons enfin étudié la lithiation des furo- et pyrrolo[3,2-*c*]pyridones **6a** et **7a**.

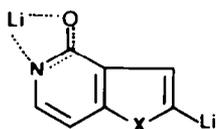


**6a**: R=H

**6b**: R=CHO

**7a**: R=H

**7b**: R=CHO



**8a**: X=O

**8b**: X=N-CH<sub>3</sub>

A  $-65^\circ$  et en présence de 2,5 équivalents de *t*-butyl lithium, ces deux composés engendrent bien les dérivés lithiés attendus **8a** et **8b**. En effet, après traitement par le diméthylformamide et hydrolyse dans les conditions habituelles, ceux-ci conduisent respectivement aux al-

déhydes **6b** et **7b**. Cependant, les rendements correspondants s'élèvent seulement à 29,5 et 12,5%, montrant ainsi que, dans le cas des pyridones **6a** et **7a**, la réaction est moins complète que pour les dérivés chlorés (**1a** et **2a**), et méthoxylés (**1c** et **2c**). Pour préparer les aldéhydes **6b** et **7b**, il est également possible d'hydrolyser les aldéhydes **3c** et **4b** par simple ébullition en milieu chlorhydrique aqueux. Ils se forment alors respectivement avec des rendements de 81,5 et 65%.

En ce qui concerne la structure des divers composés obtenus, elle est établie avec certitude sur la base de leurs spectres de <sup>1</sup>H RMN. Dans tous les cas, en effet, on retrouve le système AB du noyau pyridine et un couplage  $J_{3,7}$  de l'ordre de 1 Hz, montrant sans ambiguïté que la position substituée est bien le sommet 2 (Tableau 1).

Les résultats négatifs enregistrés lors des essais de lithiation des furo- et pyrrolo[3,2-*c*]pyridines **1b** et **2b**, non substitués en 4, sont à rapprocher de ceux mentionnés par Gronowitz et Sandberg<sup>8</sup> au sujet des thieno [2,3-*c*] et [3,2-*c*] pyridines fondamentales qui additionnent l'alkyllithien sur leur groupement azométhine sans donner de métallation en  $\alpha$  de leur noyau thiophénique.

Quel que soit l'hétérocycle accolé (furanne, pyrrole ou thiophène), le noyau pyridine donne donc lieu à l'addition des alkylolithiens sur le groupement  $-N=CH-$ , du moins si le noyau pyridine n'est pas substitué et si le produit considéré n'est pas un dérivé bromé sur le noyau pentagonal. Dans ce dernier cas, en effet, la réaction d'échange halogène-métal se produit normalement,<sup>8</sup> comme pour le bromo-3 pyridine.

Pour les deux systèmes bis-hétérocycliques considérés au cours de ce travail, comme d'ailleurs en série pyridine proprement dite, l'introduction d'un substituant hétéroatomique en  $\alpha$  de l'azote pyridinique fait disparaître la tendance à l'addition de l'alkyllithien, et la lithiation en  $\alpha$  de l'hétérocycle pentagonal devient alors la seule réaction observée.

En conclusion, les furo- et pyrrolo[3,2-*c*]pyridines substituées sur leur sommet 4 par des groupements chloro ou méthoxyle sont aisément et sélectivement lithiées en 2 par métallation au moyen du *t*-butyl lithium; bien que de manière moins complète, les furo et pyrrolo[3,2-*c*]pyridones-4 subissent la même réaction.

Des dérivés très variés de ces deux systèmes bis-hétérocycliques disubstitués en 2,4 sont ainsi rendus accessibles. Parmi ceux-ci, certains sont susceptibles d'être engagés dans l'édification de systèmes polycycliques plus ou moins apparentés aux alcaloïdes naturels de la famille des ellipticines.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés soit sur un appareil Varian XL 100, soit sur un appareil Varian A60, dans les solvants indiqués. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au Me<sub>4</sub>Si.

##### Methoxy-4 furo[3,2-*c*]pyridine 1c

Une soln de 2,8 g de sodium dans 80 ml de méthanol absolu, est évaporée à sec et la chloro-4 furo[3,2-*c*] pyridine **1a** (12,3 g, 80 mmole) dissoute dans le diméthylformamide (80 ml) est ajoutée en une seule fois. Après 1 h de chauffage au reflux le solvant est évaporé et le résidu, repris dans l'eau, est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le résidu de l'évaporation du solvant est distillé à Eb<sub>15</sub> = 100° pour donner 7,1 g (59,6%) d'un composé solide incolore.  $F = 48-50^\circ$ . Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Trouvé: C, 64,72; H, 4,54; N, 9,10%.

Tableau 1.  $^1\text{H}$  RMN des furo- et pyrrolo[3,2-c]pyridines. Solvant: A,  $\text{CDCl}_3$ ; B,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 

Produit	$\text{CH}_3$ - 1	$\delta_{\text{H}}$ ( $J_{3-7}$ , en Hz)	$7\text{-H}$ ( $J_{6-7}$ , en Hz)	$6\text{-H}$	2 - X		40- $\text{CH}_3$
					$2\text{-H}$	$J_{2-3}$	
<u>1c</u> (A)	-	6,84 (1)	7,08 (6,1)	8	7,54	$J_{2-3}$	4,09
<u>2c</u> (A)	3,7	6,77 (1)	6,84 (6,1)	7,84	6,87	$J_{2-3}$	4,1
<u>3a</u> (B)	-	8,11 (1)	7,93 (5,7)	8,49	9,92	2- $\text{CHO}$	-
<u>3b</u> (B)	-	7,9 (1)	7,86 (6)	8,43	-	-	-
<u>3c</u> (B)	-	8,01 (1)	7,42 (6)	8,23	9,83	2- $\text{CHO}$	4,05
<u>3d</u> (B)	-	8,05 (1)	7,89 (6)	8,46	2,62	2-CO- $\text{CH}_3$	-
<u>3g</u> (B)	-	7,77 (1)	7,92 (5,8)	8,48	3,9	p- $\text{OCH}_3$ ; 8,09 et 7,16 $J$ 9 Hz H-Ar	-
<u>4a</u> (B)	4,05	7,58 (1)	7,70 (6)	8,20	10,0	2- $\text{CHO}$	-
<u>4b</u> (A)	4,04	7,31 (1)	6,88 (6)	7,88	9,83	2- $\text{CHO}$	4,1
<u>4c</u> (B)	4,06	7,37 (1)	7,21 (6)	8,18	2,65	2-CO- $\text{CH}_3$	-
<u>4d</u> (B)	3,82	6,45 (0,7)	7,51 (5,8)	7,98	4,98	$\text{CH}$ $J$ 6 Hz 5,49 OH $\text{CH}_3$	-
<u>5</u> (B)	3,65	6,60	7,51 (5,8)	8,02	2,11	2-C- $\text{CH}_3$	-
<u>6b</u> (B)	-	7,96 (1)	6,73 (7,3)	7,56	7,48	2-C-OH	5 NH 11,71
<u>7b</u> (B)	3,94	7,49	6,56 (7,4)	7,27	9,70	$\text{CHO}$	5 NH 11,05
					9,72	$\text{CHO}$	$J$ NH - H-6 4,8

**Méthyl-1 méthoxy-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 2c**

En effectuant la réaction comme dans le cas précédent, au départ du méthoxyde de sodium (30 mmole) et du dérivé chloré **2a** dans 20 ml de diméthylformamide il se forme 2,5 g (77%) du composé **2c**.  $E_b = 138-142^\circ$ ,  $F = 55^\circ$ . Calc. pour  $C_9H_{10}N_2O$ : C, 66,65; H, 6,22; N, 17,27. Trouvé: C, 66,87; H, 6,29; N, 17,11%.

**Formyl-2 chloro-4 furo[3,2-c]pyridine 3a**

Le dérivé chloré **1a** (3,07 g, 20 mmole) en solution dans le tétrahydrofurane (THF) sec (100 ml) est introduit dans un tricol de 500 ml maintenu sous atmosphère d'azote et à l'abri de l'humidité. Au moyen d'une seringue, on ajoute au mélange précédent refroidi à  $-65^\circ$ ,  $-70^\circ$ , 1,25 équivalents molaires (25 mmole) de *t*-butyl lithium en solution dans le cyclohexane et laisse 10 minutes sous agitation à la même température. Le diméthylformamide (2,3 ml, 30 mmole) en solution dans l'éther sec (10 ml) est ajouté lentement sous agitation. Le mélange est encore maintenu à  $-65^\circ$  pendant 15 min après la fin de l'addition, réchauffé à la température ambiante pendant 45 min et versé dans 250 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther et le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le cyclohexane bouillant et filtré. (a) La partie soluble dans le cyclohexane recristallise à froid pour donner 2,36 g (65%) d'aiguilles jaune-pale,  $F = 153-155^\circ$ , correspondant à l'aldéhyde **3a**. Calc. pour  $C_8H_8ClNO_2$ : C, 52,89; H, 2,20; N, 7,71; Cl, 19,56. Trouvé: C, 52,93; H, 2,35; N, 7,71; Cl, 19,87%. (b) La fraction insoluble dans le cyclohexane est recristallisée dans l'éthanol pour donner des microcristaux incolores (200 mg, 6%) correspondant à la carboxy-2 chloro-4 furo[3,2-c]pyridine **3b**,  $F = 250^\circ$ . Calc. pour  $C_8H_8ClNO_2$ : C, 48,61; H, 2,02; N, 7,97; Cl, 17,97. Trouvé: C, 48,90; H, 2,30; N, 7,05; Cl, 18,06%.

**Méthyl-1 formyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 4a**

La lithiation est effectuée à  $-65^\circ$  à  $-70^\circ$  comme dans le cas précédent au départ du composé **2a** (3,33 g, 20 mmole) et de *t*-butyl lithium (1,25 équivalents molaires, 25 mmole). Le diméthylformamide (2,2 g, 30 mmole) est ajouté à  $-65^\circ$  et le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à la même température puis 45 min à la température ambiante. Après décomposition en versant dans 250 ml d'eau, extraction au chlorure de méthylène et évaporation des phases organiques réunies, le résidu de l'évaporation du solvant est recristallisé dans le cyclohexane ou dans le minimum de toluène pour donner 2,84 g (73%) de microcristaux jaune pale,  $F = 206-207^\circ$ . Calc. pour  $C_9H_9ClN_2O$ : C, 55,53; H, 3,60; N, 14,40; Cl, 18,25. Trouvé: C, 55,65; H, 3,69; N, 14,30; Cl, 18,25%.

**Formyl-2 méthoxy-4 furo[3,2-c]pyridine 3c**

En se plaçant dans les mêmes conditions que pour former le composé **3a**, la méthoxy-4 furo[3,2-c]pyridine **1c** (1,5 g, 10 mmole) dans le THF (50 ml) est traitée par 12,5 mmole de *t*-butyl lithium à  $-65^\circ$ . Après 5 min d'agitation à cette température, le mélange est réchauffé à  $-10^\circ$  pendant environ 15 min, refroidi de nouveau à  $-65^\circ$  et traité par le diméthylformamide (1,15 ml, 15 mmole) dans l'éther (10 ml), ajouté lentement. Le mélange est agité pendant 30 min à  $-60^\circ$  et 1 h à la température ambiante puis décomposé en le versant dans l'eau (150 ml) contenant de l'acide chlorhydrique concentré (4 ml). Après 15 h d'agitation à la température du laboratoire, neutralisation avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium, extraction à l'éther et évaporation du solvant, le résidu solide est recristallisé dans l'hexane pour donner 1,15 g (65%) d'aiguilles jaunes,  $F = 138-139^\circ$ . Calc. pour  $C_9H_{10}NO_2$ : C, 61,01; H, 3,98; N, 7,91. Trouvé: C, 60,91; H, 3,83; N, 7,77%.

**Méthyl-1 formyl-2 méthoxy-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 4b**

En procédant de la même manière et avec les mêmes proportions des réactifs que dans le cas précédent, 3,24 g (20 mmole) du composé **2c** ont fourni le composé **4b** qui recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaunes (3,12 g, 82%)  $F = 196-198^\circ$ . Calc. pour  $C_{10}H_{10}N_2O_2$ : C, 63,15; H, 5,30; N, 14,73. Trouvé: C, 62,91; H, 5,30; N, 14,75%. Si la même réaction est effectuée en laissant le mélange de lithiation uniquement à  $-65^\circ$ , on forme seulement 18,4% de l'aldéhyde **4b** et récupère 60% du composé de départ.

**Acétyl-2 chloro-4 furo[3,2-c]pyridine 3d**

La réaction est conduite comme pour obtenir l'aldéhyde **3a**, en remplaçant le diméthylformamide par le diméthylacétamide. Le composé **3d** recristallise dans le cyclohexane en donnant 69% d'aiguilles jaunes,  $F = 141^\circ$ . Calc. pour  $C_9H_8ClNO_2$ : C, 55,24; H, 3,07; N, 7,16; Cl, 18,16. Trouvé: C, 55,30; H, 3,22; N, 6,97; Cl, 18,33%.

**Méthyl-1 acétyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 4c**

(a) A partir du composé **2a** et du diméthyl-acétamide. Dans les conditions décrites pour obtenir l'aldéhyde **4a**, la lithiation du composé **2a**, suivie de l'addition du diméthyl acétamide, conduit à 60% du composé de départ récupéré et à seulement 5% de **4c**, qui recristallise dans le cyclohexane ou l'éthanol en aiguilles jaunes,  $F = 215-216^\circ$ . Calc. pour  $C_{10}H_9ClN_2O$ : C, 57,55; H, 4,32; N, 13,43; Cl, 17,03. Trouvé: C, 57,42; H, 4,29; N, 13,31; Cl, 16,73%.

(b) A partir de **2a** et de l'acétate d'éthyle. La solution du composé **2a** (3,33 g, 20 mmole) dans le THF sec (120 ml), maintenue sous atmosphère d'azote sec et refroidie à  $-65^\circ$ , est traitée par 25 mmole de *t*-butyl lithium et agitée pendant 10 min à la même température. L'acétate d'éthyle (2,93 ml, 30 mmole) est ajouté progressivement et le mélange réactionnel est agité pendant 45 min à  $-65^\circ$ , puis 1 h à la température ambiante et enfin décomposé en le versant dans 250 ml d'eau contenant 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après extraction au chloroforme, le solvant est séché puis évaporé pour fournir un résidu qui recristallise dans l'éthanol en donnant 1,15 g (27,6%) du même composé que celui formé en (a),  $F = 215-216^\circ$ . La phase aqueuse, alcalinisée par du carbonate de sodium, fournit un solide qui est essoré et séché. La fraction de ce dernier qui se dissout dans le cyclohexane bouillant donne 720 mg (21,6%) du composé de départ inchangé. La partie insoluble recristallise dans l'éthanol en donnant 250 mg (12%) de microcristaux incolores, correspondant à **5**,  $F = 285^\circ$ . Calc. pour  $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O$ : C, 57,60; H, 4,27; N, 14,93; Cl, 18,93. Trouvé: C, 57,45; H, 4,34; N, 14,76; Cl, 19,22%.

(c) Par oxydation de l'alcool **4d**. Le mélange formé par 1 g de l'alcool **4d**, 30 ml de chloroforme et 8 g de bioxyde de manganèse est chauffé à reflux sous agitation, pendant 22 h et filtré. Le solide obtenu après évaporation du solvant recristallise dans l'éthanol en donnant 780 mg (78,7%) du composé **4c**,  $F = 215-216^\circ$ .

**Méthyl-1 (α-hydroxy-éthyl)-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 4c**

La méthyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine **2a** (3,33 g, 20 mmole) est traitée par le *t*-butyl lithium (25 mmole) à  $-65^\circ$  pendant 5 min, dans les conditions habituelles, et l'acétaldéhyde (1,32 g, 30 mmole) est ajoutée en maintenant la même température jusqu'à la fin de l'addition. Le mélange est ensuite agité pendant 1 h à la température du laboratoire et versé dans 250 ml d'eau contenant 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après neutralisation, extraction au  $CH_2Cl_2$  et évaporation du solvant, le solide résiduel est recristallisé dans le toluène pour donner 3,1 g (73,6%) de microcristaux incolores,  $F = 175^\circ$ . Calc. pour  $C_{10}H_{11}ClN_2O$ : C, 57,02; H, 5,26; N, 13,30; Cl, 16,83. Trouvé: C, 56,84; H, 5,16; N, 13,12; Cl, 16,60%.

**p-Méthoxybenzoyl-2 chloro-4 furo[3,2-c]pyridine 3f**

La chloro-4 furo[3,2-c]pyridine **1a** (3,07 g, 20 mmole) est traitée à  $-65^\circ$  par 25 mmole de *t*-butyl lithium dans les conditions décrites pour former l'aldéhyde **3a**. Le mélange est agité pendant 10 min à  $-65^\circ$ , et le *p*-méthoxy benzaldéhyde fraîchement rectifié (3,6 ml, 30 mmole) est ajouté progressivement. Après le traitement habituel, le résidu de l'évaporation du solvant forme une huile visqueuse, correspondant à l'alcool **3e**, que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser, y compris après purification sur colonne de gel de silice. A tout le produit obtenu, on ajoute 120 ml de chloroforme et 33 g de bioxyde de manganèse et le mélange résultant est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 24 h. Le bioxyde de manganèse est filtré, lavé quatre fois avec 100 ml de  $CHCl_3$  bouillant, et le résidu obtenu par évaporation du solvant est recristallisé dans l'éthanol pour donner 4,3 g (74,8% par rapport à **1a**) d'aiguilles jaunes,  $F = 200^\circ$ . Calc. Pour  $C_{17}H_{16}ClN_2O$ : C, 62,61; H, 3,48; N, 4,87; Cl, 12,35. Trouvé: C, 62,34; H, 3,57; N, 4,68; Cl, 12,28%.

*Formyl-2 dihydro-4,5 oxo-4 furo[3,2-c]pyridine 6b*

(a) La suspension de la dihydro-4,5 oxo-4 furo[3,2-c]pyridine **6a**<sup>4,6</sup> (1,35 g, 10 mmole) dans le THF sec (70 ml) est refroidie à -65° sous azote et traitée par 2,5 équivalents molaires de *t*-butyl lithium, ajouté progressivement. Le diméthylformamide (2,3 ml, 30 mmole) dans le THF (5 ml) est ajouté lentement au milieu réactionnel devenu jaune orangé et homogène, et maintenu à la même température. Après 1 h d'agitation à froid, puis 1 h supplémentaire à la température ambiante, le mélange est versé dans IM-HCl (100 ml). La phase aqueuse est décantée, saturée par NaCl et directement extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'évaporation des phases organiques réunies fournit un résidu qui recristallise du dioxanne après avoir été traité au noir animal, en donnant 480 mg (29,4%) de microcristaux jaune pale. F = 270°. Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO: C, 58,90; H, 3,09; N, 8,59. Trouvé: C, 58,63; H, 3,20; N, 8, 37%.

(b) Le même composé **6b** est obtenu au départ de **3c** (120 mg) par chauffage à l'ébullition dans IM-HCl (20 ml), pendant 3 h. Le produit essoré à froid recristallise dans le dioxanne pour donner 90 mg (81,4%) de cristaux jaune pale. F = 270°. identique au composé obtenu en A.

*Méthyl-1 formyl-2 dihydro-4,5 oxo-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine 7b*

(a) Au départ de **7a** (1,48 g, 10 mmole) et en utilisant une technique identique à celle décrite ci-dessus pour préparer **6b**,

l'évaporation du solvant d'extraction fournit un résidu qui recristallise dans le dioxanne en donnant 220 mg (12,5%) de microcristaux beiges, F = 270°. Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61,38; H, 4,58; N, 15,90. Trouvé: C, 61,42; H, 4,65; N, 15,69%.

(b) Par hydrolyse acide du composé **4b** (100 mg) dans les conditions déjà décrites en (b) pour former **6b**, on obtient 60 mg (64,7%) du produit attendu **7b**.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>H. W. Gschwend et H. R. Rodriguez, *Organic Reactions*, Vol. 26, p. 1. Wiley, New York (1979).
- <sup>2</sup>A. I. Meyers et R. A. Gabel, *Tetrahedron Letters* 227 (1978).
- <sup>3</sup>M. Mallet, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Rouen, 5 Octobre 1981; <sup>b</sup>F. Marsais, M. Mallet et G. Queguiner, 8 *Int. Cong. of Heterocyclic Chemistry*, Graz, Austria, 23-28 Août 1981, Abstract 111 et ref. citées.
- <sup>4</sup>J. D. Bourzat et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim.* 1727 (1971).
- <sup>5</sup>E. Bisagni, J. D. Bourzat et J. André-Louisfert, *Tetrahedron* 26, 2087 (1970).
- <sup>6a</sup>F. Eloy et A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta* 53, 645 (1970); <sup>b</sup>F. Eloy et A. Deryckere, *J. Heterocyclic Chem.* 8, 57 (1971).
- <sup>7</sup>E. Bisagni, J. D. Bourzat, J. P. Marquet, C. Labrid, P. Delort et A. Le Ridant, *Chim. Ther.* 8, 559 (1973).
- <sup>8</sup>S. Gronowitz et E. Sandberg, *Arkiv Kemi* 32, 249 (1970).