

Henri Sliwa\* et Dominique Blondeau

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et  
Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

Reçu le 23 Mars 1981

L'étude de l'acylation de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine par action de chlorures d'acide divers en présence de chlorure d'aluminium montre que la réaction peut soit se limiter à une transestérification (cas du chlorure de benzoyle) soit se traduire par l'introduction d'un groupe acyle en -1 avec libération concomitante de la fonction phénol en -8; au cours de cette acylation en -1, le chlorure d'acétyle libéré par clivage du groupe acétoxylique entre en compétition avec le chlorure d'acide mis en jeu. Ce dernier l'emporte dans le cas du chlorure d'éthoxalyle et des chlorures d'acanoyle non ramifiés; par contre on observe uniquement l'acétylation lorsqu'on met en oeuvre le chlorure de pivaloyle ou de phénylacétyle.

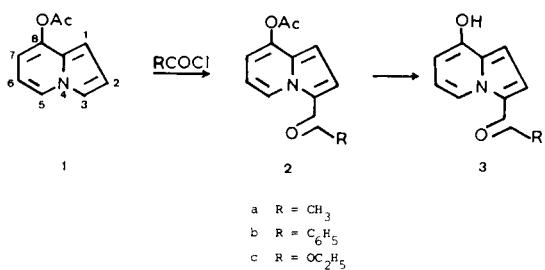
Une interprétation des résultats mettant en jeu un processus analogue à la transposition de Fries est proposée. L'hypothèse d'un transfert intramoléculaire d'un groupe acyle de la fonction ester en -8 sur la position -1 est écartée au vu des résultats observés.

J. Heterocyclic Chem., 19, 337 (1982).

### Introduction.

Au cours d'une étude antérieure relative aux indolizinols-8 (1,2), nous avons montré que l'hydroxy-8 indolizine constituait un nouveau phénol non isolable, dont la structure pouvait être stabilisée par introduction en position -3 d'un substituant attracteur mésomère. En particulier, nous avons isolé un certain nombre d'acyl-3 indolizinols-8 **3** qui ont été préparés par acylation de l'acétoxy-8 indolizine (**1**) (3) suivie d'hydrazinolyse de sa fonction ester (schéma 1).

Schéma 1

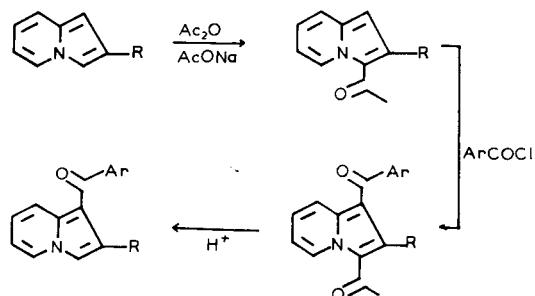


Etant donné l'intérêt pharmacologique présenté par un certain nombre de cétones indoliziniques, notamment par les indolizinyl-3 ou/et -1 cétones dans le domaine des anti-angineux (4), des analgésiques (5) ou des antiinflammatoires (5,6), il nous a semblé intéressant d'étudier la réaction d'acylation de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (**2a**).

Rappelons que la position -3 de l'indolizine est la plus réactive, devant la position -1, vis-à-vis des substitutions électrophiles (7) comme le corrobore l'examen des densités électroniques au niveau des différents sommets de l'hétérocycle (8). De sorte que les acyl-3 indolizines s'obtiennent par la simple action d'un anhydride d'acide en présence du sel de sodium correspondant et les aroyl-3 indolizines par action d'un chlorure d'acide aromatique en l'absence de catalyseur.

Les acyl-3 indolizines possèdent la particularité de se désacyler aisément par traitement à l'acide chlorhydrique concentré. La réversibilité de cette réaction est donc mise à profit pour greffer en position -1 de l'indolizine une chaîne cétonique: après blocage de la position -3 par action de l'anhydride acétique, on fait réagir un chlorure d'acide qui acyle en position -1 puis on désacétyle la dicétone résultante. Cette séquence de réaction a été surtout utilisée pour obtenir des indolizinyl-1 aroyl cétones substituées par ailleurs par un groupe alkyle ou phényle en position -2 du cycle indolizinique (4,5) (schéma 2).

Schéma 2



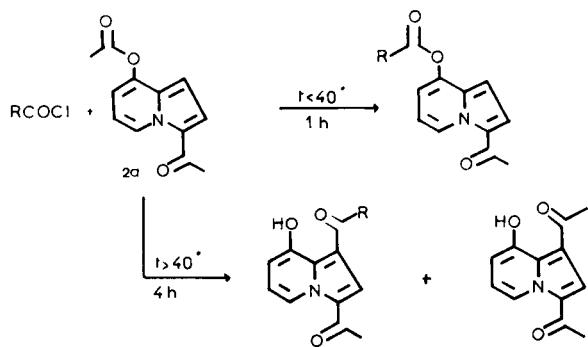
Ainsi l'acylation de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine, présentait un intérêt non seulement comme méthode d'obtention de diacyl-1,3 indolizinols-8 mais pouvait éventuellement constituer une voie d'accès aux hydroxy-8 indolizinyl-1 cétones; dans ces dernières la proximité spatiale des fonctions phénol et cétone permet d'envisager l'obtention de systèmes tricycliques de type pyrannoindolizine.

### Resultats et Discussion.

Nous avons fait réagir sur l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (**2a**) divers chlorures d'acide en présence de chlorure d'aluminium dans les proportions 1/5/12, proportions utilisées lors des aroylations antérieurement décrites (4,5);

les résultats obtenus, rapportés dans le tableau 1, montrent l'importance de la température et de la nature du chlorure d'acide sur la réaction qui conduit selon les cas, soit au produit de transestérification de la fonction phénol, soit à des produits acylés en -1 et dont la fonction phénol a été libérée (schéma 3). La structure des dérivés obtenus a été établie par spectroscopie de rmn, ir et de masse (cf partie expérimentale).

Schéma 3



Les résultats observés, peuvent s'interpréter à l'aide des considérations suivantes:

La première étape de la réaction réside dans la transestérification de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine (**2a**) comme le montrent les résultats obtenus à température inférieure à 40° avec les chlorures de benzoyle, phénylacétyle et propionyle.

Nous avons tout lieu de penser que cette transestérification se produit également lors de l'action du chlorure d'acétyle, mais elle ne peut alors être mise en évidence du fait de l'identité du produit de transestérification avec l'ester initial. Par contre, dans le cas de l'action des chlorures d'isobutyryle, de pivaloyle et d'éthoxalyle nous n'avons pu déceler de produits de transestérification correspondant à une éventuelle première étape de la réaction.

On peut rendre compte de la transestérification au moyen du mécanisme suivant (schéma 4).

Tout comme dans la transposition de Fries (9,10) on peut considérer que la coupure du groupe acétoxy fait intervenir un complexe entre la fonction ester et le chlorure d'aluminium; il en résulte un phénate de dichloroaluminium qui est ensuite transformé en ester par le chlorure d'acide utilisé, ce dernier étant en large excès par rapport au chlorure d'acétyle libéré.

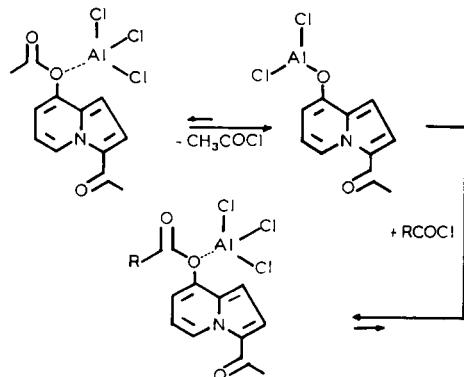
Il s'agit de réactions équilibrées qui doivent en principe

Tableau 1

Chlorure d'acide	Durée tempér.	diacétyl-1,3 indolizinol-8	acétyl-3 acyl-1 indolizinol-8	Acyloxy-8 acétyl-3 indolizine	Acétoxy-8 acétyl-3 indolizine
$\text{CH}_3\text{COCl}$	1h à 40°	0	0	0	100
	4h à 45°	100	0	0	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	1h à 40°	0	0	71	49
	4h à 45°	16	67	84	présence solution mère
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$	4h à 20°	70	68	30	0
	4h à 45°	52	88	48	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$	1h à 20° ou 4h à 30°	100	42	traces	0
	1h à 40°	0	0	100	86
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	4h à 45°	100	57	0	0
	1h à 40°	0	0	100	69
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$	4h à 45°	0	0	100	69
	1h à 20° ou 4h à 45°	0	51	100	0

Les pourcentages encadrés correspondent aux rendements en produits cristallisés dont la composition est donnée par les valeurs non encadrées.

Schéma 4



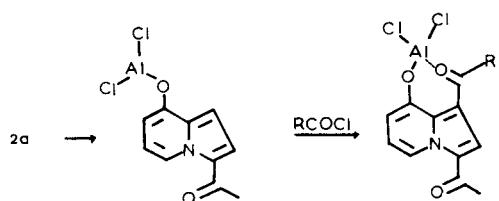
conduire à un mélange des deux esters en équilibre thermodynamique. Dans ce mélange prédominera donc, à stabilité thermodynamique équivalente, l'ester du chlorure d'acide mis en jeu puisque ce dernier est utilisé à raison de cinq équivalents par rapport à l'ester acétique initial. Bien que nous n'ayons pas effectué d'étude systématique de la composition du produit brut de la réaction, les rendements en produits recristallisés obtenus (tableau 1) s'accordent avec ces considérations dans le cas du chlorure de propionyle où on obtient effectivement le mélange des deux esters (environ 70% d'ester propionique **4** et 30% d'ester acétique **2** d'après l'étude rmn).

Dans le cas des chlorures de benzoyle et de phénylacétyle, on isole à l'état cristallisé uniquement l'ester benzoïque **5** (rendement 69%) ou phénylacétique **6** (rendement 86%).

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

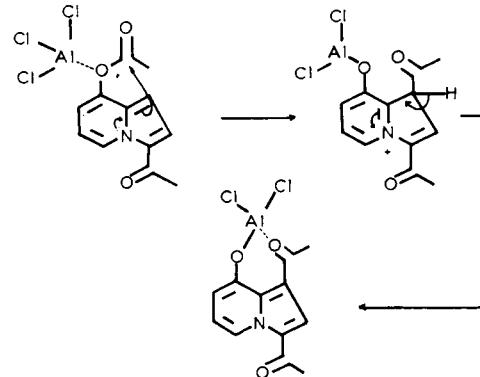
On peut envisager deux modes d'acylation possibles: (1) Soit une substitution électrophile intermoléculaire qui met en jeu le phénate de dichloroaluminium résultant de la désacétylation de l'ester initial (schéma 5). (2) Soit une substitution électrophile intramoléculaire s'effectuant sur le produit de transestérification ou sur l'ester acétique initial (schéma 6).

Schéma 5



Toutefois, nous avons pu rejeter cette seconde hypothèse correspondant au transfert intramoléculaire du groupe acyle de l'ester, car le chauffage de l'acétyl-3 acétoxy-8 indolizine en présence de chlorure d'aluminium et en l'absence de tout chlorure d'acide antagoniste ne

Schéma 6



conduit pas au diacétyl-1,3 indolizinol-8 (**7**), la majeure partie de l'ester initial est récupérée inaltérée.

Effectivement, l'intervention du mécanisme intermoléculaire permet de rendre compte de l'ensemble des résultats observés qui appellent les commentaires suivants:

- La moindre réactivité du chlorure de benzoyle comparativement aux chlorures d'acides aliphatiques (11) explique que l'on n'obtienne pas de benzoyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine.

- Le fait que l'ester phénylacétique soit transformé uniquement en diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine (**7**) confirme bien que la réaction ne s'effectue pas par un transfert intramoléculaire. De plus le chlorure d'acétyle libéré au cours de l'étape initiale de transestérification est plus efficace que le chlorure de phénylacétyle pour effectuer la substitution intermoléculaire en position -1.

- La condensation réalisée avec le chlorure d'éthoxalyle conduit uniquement au dérivé acylé en -1 par le groupe éthoxalyle. La réactivité plus élevée du chlorure d'éthoxalyle et son excès par rapport au chlorure d'acétyle libéré lors du premier stade de la réaction rend compte de l'obtention privilégiée du dérivé **8**. A l'appui de cette interprétation, on peut remarquer que le chlorure d'éthoxalyle acyle beaucoup plus facilement que le chlorure d'acétyle l'indolizine et les alkyl-2 indolizines qui sont alors acylées en position -3 (7,12).

- Dans le cas du chlorure de propionyle, la compétition entre les agents acylants fait intervenir des chlorures d'acides de réactivité voisine de sorte que compte tenu de l'excès en chlorure de propionyle, c'est ce dernier qui l'emporte pour effectuer l'acylation en position -1. On notera que dans ce cas les proportions des composés obtenus à savoir 84% de propionyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine (**9**) contre 16% de diacétyl-1,3 hydroxy-8 indolizine (**7**) reflètent assez exactement le rapport 5/6-1/6 entre le chlorure de propionyle mis en jeu et le chlorure d'acétyle susceptible d'être libéré.

- Dans le cas des chlorures d'isobutyryle et de pivaloyle,

la transestérification ne s'observe pas. La réaction d'acylation s'effectue alors sur le phénate de dichloroaluminium résultant de la désacétylation de l'ester initial. Si le chlorure d'isobutyryle parvient à rentrer en compétition avec le chlorure d'acétyle (pour conduire jusqu'à près de 50% d'isobutyryl-1 acetyl-3 hydroxy-8 indolizine (**10**) lorsque la réaction est conduite à 45°), le chlorure de pivaloyle, plus encombré et dont l'ion acylium est plus instable (compte tenu de sa décomposition en oxyde de carbone et en ion tertiotbutyle (**13**)) ne produit aucune acylation notable; celle-ci s'effectue dans ce cas uniquement au moyen du chlorure d'acétyle libéré.

Enfin, une constatation s'impose au vu de l'ensemble de ces résultats: toutes les indolizines acylées en -1 obtenues présentent une fonction phénol libre en position -8. Il semble donc que l'obtention d'acetyl-3 acyl-1 acyloxy-8 indolizines soit impossible dans les conditions de la réaction. Ceci peut s'interpréter en admettant une chélation entre l'aluminium du phénate de dichloroaluminium et le carbonyle du groupe acyle introduit en -1 (schéma 5). Ce complexe intramoléculaire ne présente plus alors les propriétés d'un acide de Lewis permettant l'estéification de la fonction phénol au moyen du chlorure d'acide présent.

#### Conclusion.

L'étude réalisée montre que suivant la nature du chlorure d'acide utilisé et selon la température à laquelle est effectuée la réaction, celle-ci consiste soit en une simple réaction de transestérification affectant le substituant en -8, soit en une acylation de la position -1 avec libération de la fonction phénol en -8. Cette acylation met alors en compétition le chlorure d'acide utilisé avec le chlorure d'acétyle résultant du clivage de la fonction ester.

En ce qui concerne l'application pratique des réactions étudiées à des fins de synthèse, on retiendra que l'action d'un chlorure d'acide sur l'acetyl-3 acyloxy-8 indolizine (**2a**) en présence de chlorure d'aluminium permet d'acyler la position -1 essentiellement par le chlorure d'éthoxalyle et par des chlorures d'alcanoyle non ramifiés. Pour ces derniers, il convient alors de les utiliser en large excès.

Enfin, on remarquera que les dérivés diacylés obtenus constituent de nouveaux représentants de l'hydroxy-8 indolizine, dont la structure, instable en l'absence de tout autre substituant, est ici stabilisée par les deux groupes acyles en -1 et -3 (**2**).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian A-60-A ou Brücker WP-60, en solution dans le deutériochloroforme, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm ( $\delta$ ) et les couplages en Hertz.

Les spectres ir ont été réalisés, en pastille de bromure de potassium, au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 337. Les points de fusion ont été déterminés par la méthode du capillaire à l'aide d'un appareil Buchi SMP-20. Ils ne sont pas corrigés.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Riber R-10-10 au Centre Commun de Mesure de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

#### Mé lange de propionoxy-8 et acétoxy-8 acetyl-3 indolizine (**4**) et (**2**).

A la solution froide de 2,17 g d'acetyl-3 acyloxy-8 indolizine (**2**) dans 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec, on ajoute 16,1 g de chlorure d'aluminium puis goutte à goutte et sous azote sec 6 cm<sup>3</sup> de chlorure de propionyle dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après addition à 0°, le mélange est ensuite placé à 20° puis chauffé une heure à 35°. On ajoute lentement après refroidissement à 0°, une solution diluée d'acide chlorhydrique 5 N. Après extraction au chlorure de méthylène (3 × 50 cm<sup>3</sup>), neutralisation (hydrogénocarbonate de sodium solide pendant cinq minutes puis filtration), séchage (sulfate de magnésium), les phases organiques sont évaporées sous pression partielle (15 mm Hg). Le résidu solide après décoloration au charbon végétal est recristallisé dans un mélange benzène-hexane 1/1. On obtient ainsi avec un rendement de 49% le mélange de **4** et **2**, F = 98°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,57 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub> de COCH<sub>3</sub>-3), 1,33 (triplet, 2,13 H, CH<sub>3</sub>), 2,72 (quadruplet, 1,42 H, CH<sub>2</sub>), 2,92 (singulet, 0,85 H, CH<sub>3</sub> de OCOCH<sub>3</sub>), 6,50 (doublet, 1H, H-1), 6,64-7,2 (multiplet, 2H, H-6, H-7), 7,50 (doublet, 1H, H-2), 9,85 (multiplet, 1H, H-5).

#### Benzoyloxy-8 acetyl-3 indolizine (**5**).

A la suspension froide de 16,1 g de chlorure d'aluminium dans 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec, on ajoute 2,2 g d'acétoxy-8 acetyl-3 indolizine (**2**) puis goutte à goutte 6 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La solution est ensuite agitée à température ambiante puis chauffée à 35° pendant une à deux heures. Après refroidissement à 0°, on ajoute lentement une solution d'acide chlorhydrique 5 N. Après extraction au chlorure de méthylène (5 portions de 50 cm<sup>3</sup>), neutralisation (hydrogénocarbonate de sodium solide puis filtration), séchage (sulfate de magnésium), la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite (15 mm Hg). Le résidu obtenu est recristallisé dans le mélange benzène-hexane 1/1. On obtient après filtration et séchage 1,9 g (69%) du composé **5**, F = 134°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1740 (CO de benzoyloxy-8) 1625 (CO de COCH<sub>3</sub>-3); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,58 (singulet, CH<sub>3</sub>CO), 6,55 (double doublet, H-1, J<sub>1,2</sub> = 4,8 Hz, J<sub>1,5</sub> = 0,7 Hz), 7,5-7,8 (multiplet, 3H du groupe phényle), 7,15 (multiplet, H-6, H-7), 7,5-7,8 (multiplet, H-2 masqué par le groupe phényle), 8,25-9,45 (multiplet, 2H du groupe phényle), 9,84 (multiplet, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 279 (M<sup>+</sup>, 11,9%), 105 (100%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>).

Anal. Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73,11; H, 4,69; N, 5,01. Trouvé: C, 72,97; H, 4,60; N, 5,02.

#### Phénylacétoxy-8 acetyl-3 indolizine (**6**).

Au départ du chlorure de l'acide phénylacétique et selon le mode opératoire décrit pour le composé **5**, on obtient avec un rendement de 93% le dérivé **6**, F (éther éthylique) = 98°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1765 (CO ester aromatique), 1630 (CO de COCH<sub>3</sub>-3); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,55 (singulet, CH<sub>3</sub>), 3,95 (singulet, CH<sub>2</sub>), 6,25 (double doublet, H-1, J<sub>1,2</sub> = 4,8 Hz, J<sub>1,5</sub> = 0,6 Hz), 6,95 (multiplet, H-6, H-7, J<sub>5,6</sub> = 6,6 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1,6 Hz), 7,50 (multiplet, H-2, 5H du groupe phényle), 9,84 (double doublet dédoublé, H-5, J<sub>5,1</sub> = 0,6 Hz, J<sub>5,6</sub> = 6,6 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1,6 Hz); spectre de masse: m/e (abondance relative) 293 (21,4%, M<sup>+</sup>), 175 (94%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCO), 160 (52,7%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCO-CH<sub>3</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73,71; H, 5,15; N, 4,78. Trouvé: C, 73,71; H, 5,13; N, 4,76.

#### Diacetyl-1,3 hydroxy-8 indolizine (**7**).

Au départ du chlorure d'acétyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé **5** sauf en ce qui concerne le temps et la température de chauffage (4 heures à 45°), on obtient l'hydroxy-8 indolizine **7** avec un rendement quantitatif, F (benzène-hexane 1/1) = 214°; ir (bromure de

potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2550 (OH chélaté), 1610 (CO de COCH<sub>3</sub>-3), 1590 (CO de COCH<sub>3</sub>-1); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,55 (singulet, CH<sub>3</sub> de COCH<sub>3</sub>-3), 2,60 (singulet CH<sub>3</sub> de COCH<sub>3</sub>-3), 6,80-7,2 (multiplet, H-6, H-7), 7,8 (singulet, H-2), 9,48 (double doublet, H-5), 12,6 (singulet, OH-8); spectre de masse: m/e (abondance relative) 217 (62,3%, M<sup>+</sup>), 202 (100%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 174 (3,8%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CO).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45. Trouvé: C, 66,06; H, 5,13; N, 6,42.

Ce composé est également obtenu avec les rendements indiqués (tableau I) au départ du chlorure de l'acide phénylacétique et de l'acide pivaloïque selon la même méthode. Il présente les mêmes caractéristiques spectrales dans les deux cas.

#### Ethoxalyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine (8).

Au départ du chlorure d'éthoxalyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 7 avec toutefois un temps de chauffage à 45° de une heure trente minutes, on obtient l'hydroxy-8 indolizine 8 avec un rendement de 50%, F (éther éthylique-éther de pétrole 50-60, 1/1) = 105,5°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2900 (OH chélaté), 1775-1745 (CO ester), 1645 (CO de COCH<sub>3</sub>-1), 1580 (CO de COCH<sub>3</sub>-1); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,45 (triplet, CH<sub>3</sub> de OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 2,53 (singulet, CH<sub>3</sub>), 4,36 (quadruplet, CH<sub>2</sub>), 6,76 (multiplet, H-6, H-7), 7,9 (singulet, H-2), 9,1 (double doublet, H-5), 11,7 (singulet, OH-8); spectre de masse: m/e (abondance relative) 275 (31,5%, M<sup>+</sup>), 202 (100%, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO<sup>-</sup>), 104 (36,2%, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO<sup>-</sup>-3CO).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: C, 61,09; H, 4,76; N, 5,09. Trouvé: C, 61; H, 4,79; N, 5,13.

#### Mélange de propionyl-1 et acétyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine (9) et (7).

Au départ de chlorure de propionyle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 7 (chauffage à 50° pendant quatre heures), on obtient avec un rendement en 67% le mélange de dérivé 9 et 7, F (benzène-hexane 1/1) = 147-158°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,28 (triplet, 2,52 H, CH<sub>3</sub> de 9), 2,61 (singulet, 3,48 H, CH<sub>3</sub> de COCH<sub>3</sub>-1 et -3), 3,1 (quadruplet, 1,68 H, CH<sub>2</sub> de 9), 6,92-7,2 (multiplet, H-6, H-7), 7,80 (singulet, 0,16 H, H-2 de 7), 7,83 (singulet, 0,84 H, H-2 de 9), 9,48 (double doublet, H-5), 12,6 (singulet, OH-8); spectre de masse: m/e (abondance relative) 217 (20,7%, M<sup>+</sup> de 7), 231 (22,7, M<sup>+</sup> de 9), 202 (100%, M<sup>+</sup> de 9 -CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sup>-</sup> ou M<sup>+</sup> de 7 - CH<sub>3</sub>CO<sup>-</sup>).

#### Mélange d'isobutyryl-1 et acétyl-1 acétyl-3 hydroxy-8 indolizine (10) et (7).

La condensation est menée au départ de chlorure d'isobutyryle et selon le mode opératoire décrit pour le composé 7 sauf en ce qui concerne le temps et la température de chauffage (douze heures à 20°). On obtient alors par cristallisation fractionnée (benzène-hexane 1/1) deux portions A et B de dérivés 10 et 7 avec un rendement de 66%, A: (80% de 7 et 19% de 10); F = 196°, B (27% de 7 et 22% de 10); F = 126-135°.

La même réaction effectuée avec un chauffage prolongé de quatre heures à 45° après une heure de réaction à 20° conduit après recristallisation du résidu (benzène-hexane 1/1) à deux portions A' et B' des dérivés 10 et 7 avec un rendement de 88%, A' (85% de 7, 14% de 10); F = 196°, B' (22% de 7, 78% de 10); F = 124°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,2 (doublet, CH<sub>3</sub> de CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (singulet, CH<sub>3</sub> de COCH<sub>3</sub>), 3,5 (quadruplet, CH de CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,85-7,25 (multiplet, H-6, H-7), 7,65 (singulet, H-2 de 10), 7,75 (singulet, H-2 de 7), 9,3 (multiplet, H-5), 12,6 (singulet, OH-8 de 7), 12,9 (singulet, OH-8 de 10); spectre de masse: m/e 245 (M<sup>+</sup> de 10), 217 (M<sup>+</sup> de 7), 202 (100%, M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO<sup>-</sup> de 10 ou M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO<sup>-</sup> de 7).

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques soutenue par D. Blondeau le 12 septembre 1980 à l'Université des Sciences et Techniques de Lille.
- (2) D. Blondeau et H. Sliwa, *J. Chem. Res.*, (S) 366, (M) 4253 (1981).
- (3) D. Blondeau et H. Sliwa, *Tetrahedron Letters*, 933, (1976).
- (4) R. H. Charlier, J. C. Richard et J. A. Bauthier, *Arzneim.-Forsch.*, 27 II, 1445 (1977); J. Gubin, G. Rosseels, M. Peiren, M. Prost et M. Descamps; J. Richard, J. Bauthiers et R. Charlier, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 12, 345 (1977).
- (5) G. Rosseels, H. Inion, J. R. Matteaizi, M. Peiren, M. Prost, M. Descamps, C. Tornay, M. Colot, R. Charlier, *ibid.*, 10, 579 (1975).
- (6) C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini et G. Murayoli, *Farmaco Ed. Sci.*, 26, 1059 (1971); J. H. C. Nayler, Brevet Britannique, 1. 174 124; *Chem. Abstr.*, 72, 55285 (1970).
- (7) F. J. Swinbourne, J. H. Hunt et G. Klinkart, "Advances in Indolizine Chemistry", in "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 23, Academic Press, New York, 1978, p 103.
- (8) J. Arriau, O. Chalvet, A. Dargelos et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 659 (1973).
- (9) Gerecs in G. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", Vol. III, Interscience, New York, 1964, p 499.
- (10) H. Kwart et K. King in S. Patai, "The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters", Interscience, New York, 1969, p 348.
- (11) H. C. Brown, G. Harino et L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3310 (1959).
- (12) W. L. Mosby, "Heterocyclic Systems with Bridge Head Nitrogens", Part 1, Interscience, New York, London, 1961.
- (13) G. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", Vol. I, Interscience, New York, 1964, p 132.

#### English Summary.

Study of acylation of 3-acetyl-8-acetoxyindolizine by miscellaneous acid chlorides in the presence of aluminium chloride shows that this reaction is either limited to a transesterification (in the case of benzoyl chloride) or leads to introduction of an acyl group in position 1 with simultaneous liberation of the phenol function in position 8. When acylation takes place, acetyl chloride resulting from the cleavage of the acetoxy group competes with the acid chloride used in the reaction. Predominant acylation by the latter is observed when the reaction is performed with ethoxalyl chloride or with non branched aliphatic acid chlorides; by contrast solely acetylation takes place when pivaloyl or phenylacetyl chloride is used. These results are tentatively explained by a process related to the Fries rearrangement. The hypothesis of intramolecular transfer of an acyl group from the ester function in position 8 can be discarded by the observed results.