

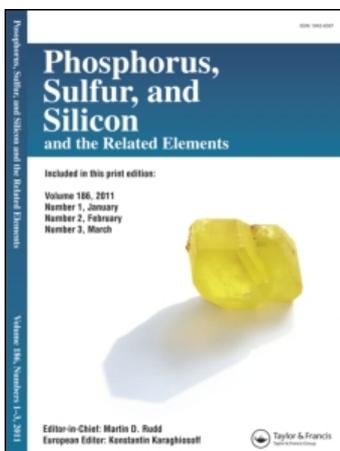
This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE D'INDOLE PHOSPHONATES PAR CYCLISATION SELON FISCHER D'ARYLHYDRAZONES PHOSPHONATES

J. P. Haelters^a; B. Corbel^a; G. Sturtz^a

^a Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale, Brest, Cédex, France

To cite this Article Haelters, J. P. , Corbel, B. and Sturtz, G.(1988) 'SYNTHESE D'INDOLE PHOSPHONATES PAR CYCLISATION SELON FISCHER D'ARYLHYDRAZONES PHOSPHONATES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 37: 1, 41 – 63

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808074351

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808074351>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHÈSE D'INDOLE PHOSPHONATES PAR CYCLISATION SELON FISCHER D'ARYLHYDRAZONES PHOSPHONATES

J. P. HAELTERS, B. CORBEL et G. STURTZ

*Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale,
6 avenue Le Gorgeu, 29287 Brest Cédex, France.*

(Received August 12, 1987; in final form November 26, 1987)

La cyclisation selon Fischer d'arylhydrazones d'oxo-1,2 et 3 alkylphosphonates permet d'accéder à divers indole phosphonates 1-5. Les acides phosphoniques correspondants 1'-5' ont également été préparés. Les structures des différents indoles sont confirmées par spectroscopie RMN ^{31}P , ^1H et ^{13}C .

The Fischer cyclization of 1,2,3-oxoalkylphosphonates arylhydrazones into indole phosphonates 1-5 is described. The corresponding phosphonic acids 1'-5' are also prepared. The structures of these indoles have been determined by ^{31}P , ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

I. INTRODUCTION

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la préparation de phosphonates indoliques de type I et II.

Ces molécules méritent, nous semble-t-il, une attention particulière à divers titres:



En tant que dérivés du phosphore, elles constituent des entités fonctionnelles qui pourraient être utilisées, pour certaines d'entre elles (type II), dans des β -oléfinations selon Wittig-Horner et servir ainsi de synthons dans la chimie des dérivés indoliques.

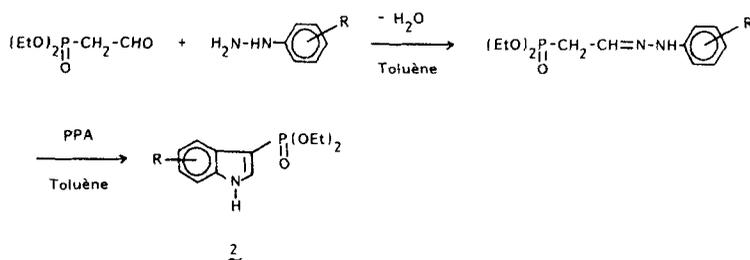
En tant que dérivés de l'indole, elles pourraient posséder des propriétés phytosanitaires et thérapeutiques comparables aux propriétés biologiques de certains composés possédant ce squelette. L'existence parmi les composés de l'indole de dérivés possédant des propriétés remarquables tel l'auxine,¹ hormone de croissance chez les végétaux ou l'indométacine,² anti-inflammatoire puissant, doit également nous permettre de compléter une étude déjà entreprise au laboratoire sur le concept de bioéquivalence entre les fonctions carboxylique et phosphonique. Aussi, nous nous attacherons tout particulièrement à la synthèse de leurs analogues phosphoniques.

Les voies d'accès à de tels composés étant peu développées dans la littérature,³

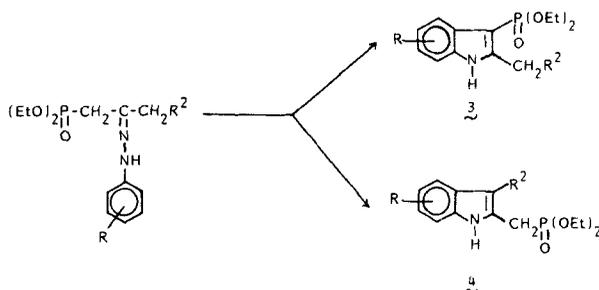
douces, la cyclisation sur un méthylène se faisant plus facilement que sur un méthyle.⁷ Cette caractéristique de la réaction de Fischer a été vérifiée: l'indole **1b** est obtenu avec un rendement de 60% par action de la phénylhydrazine sur l'oxo-1 propylphosphonate de diéthyle dans l'acide acétique au reflux et avec 90% de rendement dans le benzène à température ambiante en présence de PCl_3 selon une variante de la réaction de Fischer proposée par Baccolini.⁸

II.2. Cas des oxo-2 alkylphosphonates $n = 1$

La cyclisation des arylhydrazones des β -aldophosphonates ($\text{R}^1 = \text{H}$) n'est obtenue qu'avec le PPA dans le toluène après 15 minutes de reflux. Elles conduisent aux indoles **2** avec des rendements moyens (tableaux III et IV).



Dans le cas des β -cétophosphonates ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{R}^2 = \text{alkyle}$) la cyclisation des arylhydrazones peut conduire à deux indoles **3** et/ou **4**.



L'orientation de la cyclisation dépend de la nature de R^2 . Nous distinguerons les deux cas $\text{R}^2 = \text{H}$ et $\text{R}^2 = \text{alkyle}$.

$\text{R}^2 = \text{H}$

Le chauffage prolongé (15 heures) de la phénylhydrazone de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle obtenue à partir du chlorhydrate de phénylhydrazine dans différentes conditions (éthanol, acide acétique, toluène comme solvants, acide chlorhydrique ou sulfurique comme catalyseur) ne donne pas la cyclisation attendue. L'hydrazone est récupérée inchangée.

Le chlorure de zinc et l'acide polyphosphorique permettent cette réaction d'indolisation:

La phénylhydrazone de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle, chauffée dans le toluène à reflux en présence de chlorure de zinc donne exclusivement l'indole-2 méthylphosphonate de diéthyle **4a** avec un faible rendement (20%) alors que

TABLEAU I
Caractéristiques physiques des indole-2-phosphonates de diéthyle 1

			Formule brute	F°C	Rdt% en ppm	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
R ² = H	R = H		C ₁₂ H ₁₆ NO ₃ P	86	80	10.5	1.32 (t, 6H); 4.2 (qt, 4H); 7-7.9 (m, 5H); 10.7 (s, 1H, N-H)
R ² = CH ₃	R = H		C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ P	80	80	11.9	1.31 (t, 6H); 2.5 (d, 3H, J _{P-H} : 2); 4.14 (qt, 4H); 7-7.85 (m, 4H); 10.4 (s, 1H, N-H)
R ² = H	R = p-CH ₃		C ₁₃ H ₁₆ NO ₃ P	89	85	10.5	1.35 (t, 6H); 2.45 (s, 3H); 4.18 (qt, 4H); 6.85-7.6 (m, 4H); 10.85 (s, 1H, N-H)

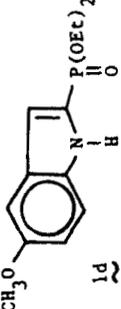
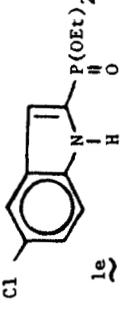
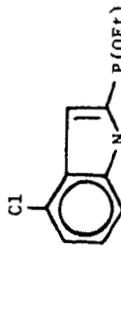
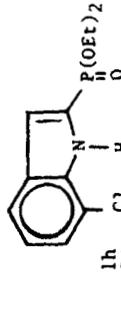
$R^2 = H$	$R = p-CH_3O$		$C_{13}H_{18}NO_4P$	152	78	11	1.35 (t, 6H); 3.88 (s, 3H); 4.2 (qt, 4H); 6.8-7.6 (m, 4H); 10.7 (s, 1H, N-H)
$R^2 = H$	$R = p-Cl$		$C_{12}H_{15}ClNO_3P$	118	75	10.4	1.35 (t, 6H); 4.2 (qt, 4H); 6.85-7.7 (m, 4H); 11.65 (s, 1H, N-H).
$R^2 = H$	$R = m-Cl$		$C_{12}H_{15}ClNO_3P$	130	40	10.5	1.35 (t, 6H); 4.15 (qt, 4H); 6.8-7.75 (m, 4H); 12.6, 12.75 (2s, 1H, N-H).
$R^2 = H$	$R = o-Cl$		$C_{12}H_{15}ClNO_3P$	130	18	9.6	1.32 (t, 6H); 4.22 (qt, 4H); 6.85-7.75 (m, 4H); 11.15 (s, 1H, N-H).

TABLEAU II

Spectrométrie de RMN ^{13}C des indole-2 phosphonates de diéthyle **1**. Solvant: CDCl_3 , δ en ppm et J en Hz

Composé	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_{7a}	δ_{3a}
1a	123.6	111.4	120.4†	121.4†	124.3	112.4	138.6	127.4
	J : 220	J : 17					J : 13	J : 15
1b	119.7	120.9	119.6†	119.9†	124.4	112.1	137.7	128.3
	J : 216	J : 17					J : 13	J : 16
1c	123.4	111	120.9	129.7	126.3	111.9	136.9	127.6
	J : 218	J : 17					J : 13	J : 16
1d	123.8	110.9	101.7	154.5	115.9	113.3	134	127.8
	J : 220	J : 17					J : 13	J : 16
1e	125.1	110.5	120.8	126	124.7	113.5	137	128.3
	J : 220	J : 17					J : 13	J : 16
1h	125.3	112.3	120.1	120.8	123.5	117.3	135.7	128.6
	J : 221	J : 17					J : 14	J : 15

† Valeurs interchangeables.

nous attendions comme dans le cas des méthylcétones, un mélange des produits **3a** et **4a** avec une majorité d'indole disubstitué **3a**.^{7c,e;9}

Avec l'acide polyphosphorique, les arylhydrazones de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle donnent le mélange d'indoles **3** et **4** avec de bons rendements (70%).

Les différents indoles obtenus sont décrits dans les tableaux IV, V et VI.

$R^2 = \text{alkyle}$

Dans ce cas, également, la cyclisation peut fournir deux indoles. Cependant les conditions opératoires utilisées précédemment (ZnCl_2 , PPA) ne sont pas favorables à la réaction. Des conditions plus douces ont permis l'indolisation. C'est ainsi que par action des chlorhydrates de phénylhydrazines sur les oxo-2 alkylphosphonates de diéthyle dans l'éthanol à reflux nous obtenons exclusivement les indole-2 méthylphosphonates **4** avec d'excellents rendements (tableaux VI et VII).

(Si les arylhydrazones des β -cétosters carboxyliques peuvent donner dans les conditions de la réaction de Fischer, soit des indoles soit des pyrazolones par attaque nucléophile de l'azote sur la fonction carbonyle de l'ester, nous n'avons pas observé, dans le cas des arylhydrazones des oxo-2 alkylphosphonates analogues de produits provenant d'une attaque nucléophile sur le phosphoryle).

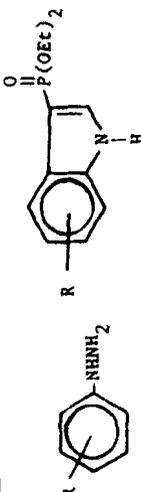
II.3. cas des oxo-3 alkylphosphonates $n = 2$

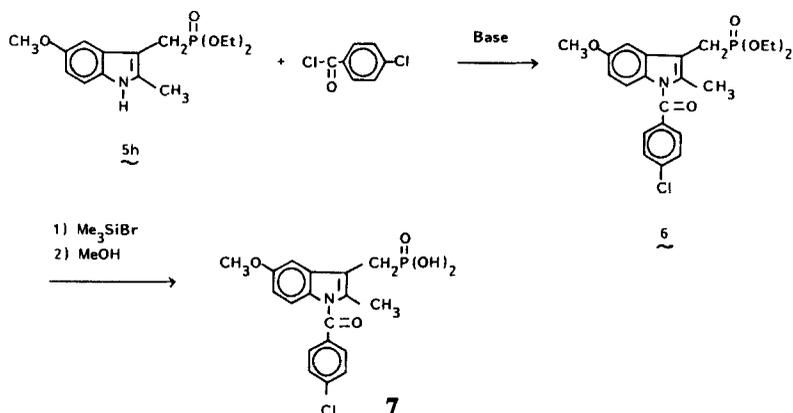
Comme précédemment, l'indolisation a pu être obtenue dans des conditions douces, par action des chlorhydrates d'arylhydrazines sur les oxo-3 alkylphosphonates de diéthyle dans l'éthanol au reflux.

Avec l'oxo-3 propylphosphonate, nous avons obtenu les indoles **5** avec des rendements voisins de 40%. Ces rendements sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus par Shaw¹⁰ avec l'acide succinaldéhyde.

Comme en série carboxylique, les rendements de l'indolisation sont nettement

TABLEAU III
Caractéristiques physiques des indole-3 phosphonates de diéthyle 2

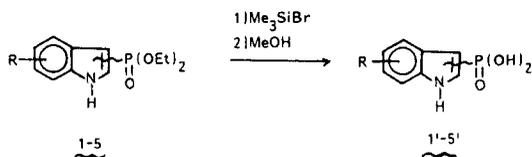
Formule brute	F°C	Rdt%	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ en ppm	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
				
R = H	98	45	18.9	1.18 (t, 6H); 3.97 (qt, 4H); 6.9-7.8 (m, 5H); 11.2 (s, 1H, N—H)
R = p-CH ₃	102	45	18.7	1.18 (t, 6H); 2.3 (s, 3H); 3.98 (qt, 4H); 6.75-7.6 (m, 4H); 11 (s, 1H, NH)
R = p-CH ₃ O	126	41	18.8	1.3 (t, 6H); 3.8 (s, 3H); 4.15 (qt, 4H); 6.8-7.9 (m, 4H); 10.9 (s, 1H, N—H)
R = p-Cl	136	35	17	1.3 (t, 6H); 4.1 (qt, 4H); 7-8 (m, 4H); 11.7 (s, 1H, N—H)



Les indole-3 méthylphosphonates de diéthyle **5** synthétisés ainsi que leurs caractéristiques physiques sont répertoriés dans les tableaux VIII et IX. Les phénylhydrazines substituées en méta par un atome de chlore conduisent aux isomères de position **5e** et **5f**.

II.4. Passage aux acides indole phosphoniques

Le traitement des différents indole phosphonates de diéthyle **1–5** par le bromure de triméthylsilyle¹³ en excès dans le chlorure de méthylène suivi de la méthanolyse du dérivé silylé formé conduit quantitativement aux acides indole phosphoniques **1'–5'** correspondants (tableau X).



III. DISCUSSION

De l'aspect synthétique de notre travail nous pouvons, semble-t-il, tirer quelques constatations qui vont dans le sens des récentes interprétations du mécanisme de la réaction de Fischer.

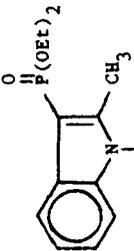
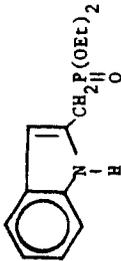
Cette réaction de Fischer apparait incontestablement sous la dépendance de l'existence d'un équilibre tautomère entre la forme hydrazone et la (ou les) forme(s) ène-hydrazone(s), l'équilibre étant plus ou moins facilement atteint selon les conditions expérimentales et la nature de l'hydrazone.

C'est ainsi que:

Pour $n = 0$, la cyclisation de la phénylhydrazone de l'oxo-1 propylphosphonate de diéthyle ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{—CH}_3$) se fait facilement en milieu acide faible alors que dans le cas des aryldiazones de l'oxo-1 éthylphosphonate de diéthyle ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$) l'indolisation n'est obtenue qu'en milieu acide fort (PPA)

Cette différence de réactivité ne peut s'expliquer que par un niveau d'énergie

TABLEAU V

	Composés	Formule brute	F°C Rdt %	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ en ppm	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
	3a	C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ P	110 25	19.8	1.3 (t, 6H); 2.7 (d, 3H, J _{P-H} : 1.5); 4.07 (qt, 4H); 6.92-8.05 (m, 4H); 11.2 (s, 1H, N-H)
	4a		87 45	24.9	1.2 (t, 6H); 3.35 (d, 2H, J _{P-H} : 21); 4.05 (qt, 4H); 6.25-6.5 (m, 1H); 6.9-7.8 (m, 4H); 9.55 (s, 1H, N-H)

R = H

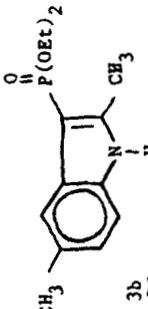
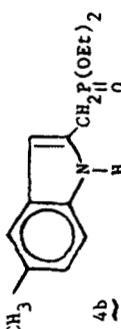
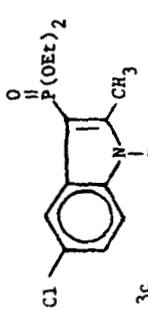
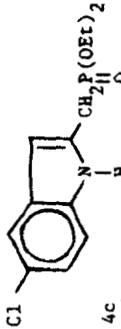
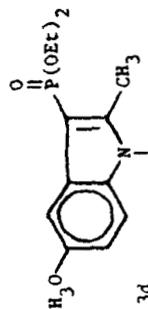
Structure	^{13}C NMR (ppm)	^1H NMR (ppm)	Formula
<p>R = p-CH₃</p>  <p>3b</p>	110	1.3 (t, 6H); 2.43 (s, 3H); 2.68 (d, 3H, $J_{\text{P-H}} = 1.5$); 4.1 (qt, 4H); 6.85-7.85 (m, 3H); 11.2 (s, 1H, N-H)	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$
 <p>4b</p>	119	1.25 (t, 6H); 2.42 (s, 3H); 3.33 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 21$); 4.05 (qt, 4H); 6.1-6.3 (m, 1H); 6.9-7.4 (m, 4H); 9.05 (s, 1H, N-H)	
<p>R = p-Cl</p>  <p>3c</p>	107	1.32 (t, 6H); 2.65 (d, 3H, $J_{\text{P-H}} = 1.5$); 4.1 (qt, 4H); 6.95-7.9 (m, 3H); 11.6 (s, 1H, N-H)	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{P}$
 <p>4c</p>	117	1.27 (t, 6H); 3.33 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 21$); 4.05 (qt, 4H); 6.15-6.35 (m, 1H); 7-7.55 (m, 4H); 9.6 (s, 1H, N-H)	
<p>R = p-CH₃O</p>  <p>3d</p>	128	1.3 (t, 6H); 2.65 (d, 3H, $J_{\text{P-H}} = 1.5$); 3.8 (s, 3H); 4.1 (qt, 4H); 6.7-7.5 (m, 3H); 10.7 (s, 1H, N-H)	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$

TABLEAU VI

Spectrométrie de RMN ^{13}C des indole-2-méthylphosphonates de diéthyle **4**. Solvant: CDCl_3 , δ en ppm et J en Hz

Composé	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_{7a}	δ_{3a}	$\delta \text{ CH}_2$
4a	128.2 <i>J</i> : 10	102.1 <i>J</i> : 11	119.4†	119.7†	121.3	110.9	136.4	128.3 <i>J</i> : 2	26.4 <i>J</i> : 140
4b	128.2 <i>J</i> : 10	101.7 <i>J</i> : 11	119.4	128.6	122.9	110.5	134.7	128.5	26.4 <i>J</i> : 140
4c	129.9 <i>J</i> : 10	101.9 <i>J</i> : 11	119.2	125.2	121.2	121.7	111.9	134.8	26.4 <i>J</i> : 140
4e	124.2 <i>J</i> : 12	109 <i>J</i> : 11	118†	118.8†	121.4	110.7	135.6	128.7	24.3 <i>J</i> : 142
4f	125.2 <i>J</i> : 11	109.4 <i>J</i> : 11	124.9	119.9	121.8	109.6	137.2	126	24.1 <i>J</i> : 140
4g	124.9 <i>J</i> : 11	109 <i>J</i> : 11	118.8	119.4	126.8	110.6	136	127.1	24.3 <i>J</i> : 142
4h	123.8 <i>J</i> : 12	114.2 <i>J</i> : 11	118.2†	118.6†	121.1	110.7	135.8	128	24.2 <i>J</i> : 140
4i	123.8 <i>J</i> : 11	114.2 <i>J</i> : 11	118.2†	118.6†	121.1	110.7	135.8	127.9	24.2 <i>J</i> : 141

† Valeurs interchangeables.

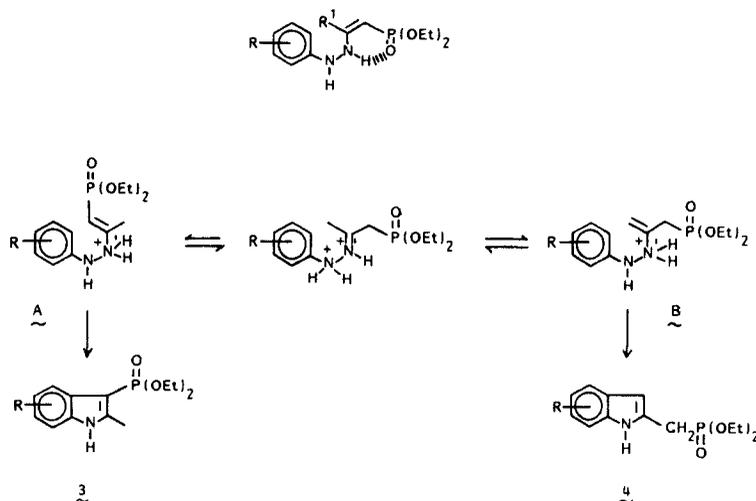
d'activation plus élevé lorsque $\text{R}^1 = \text{CH}_3$. L'abaissement de cette énergie d'activation serait obtenue en milieu acide fort et l'hypothèse déjà présentée par Palmer et McIntyre¹⁴ d'une part et par Illy et Funderbunk¹⁵ d'autre part, de l'existence d'une forme diprotonée rendant plus acide l'un des protons du méthyle peut être retenue.

Pour $n = 1$, l'utilisation d'un acide faible ne permet pas la cyclisation des arylhydrazones de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle. Ce résultat est surprenant car la formation de l'ène-hydrazine intermédiaire sur le carbone en α du phosphore semble thermodynamiquement favorisée. Nous admettons donc que cette ènehydrazine se forme mais qu'il ne peut y avoir cyclisation du fait de l'existence d'une liaison hydrogène entre le NH et l'oxygène du phosphoryle, qui bloque la molécule dans une conformation privilégiée rendant impossible le transfert sigmatropique (deuxième étape de la réaction de Fischer).

La rupture de cette liaison en milieu acide fort permet à la réaction d'évoluer vers la formation des indoles isomères **3** et **4**.

La proportion de ces deux isomères est sous la dépendance des vitesses des réactions des équilibres tautomères des trois formes et de celles des deux réactions sigmatropiques.

De ce point de vue, si l'ène-hydrazine **A** semble la forme thermodynamiquement la plus stable du fait de l'interaction avec le phosphoryle, l'obtention des composés **3a** et **4a** dans un rapport 1/2 indique que la compétition entre les deux réactions sigmatropiques se fait au bénéfice de la formation du composé **4a** sans doute par intervention d'effets stériques entre le groupement phosphoré et le cycle aromatique. Cette gêne stérique a moins d'influence sur le rapport des concentrations de **3** et **4** lorsque le phényle est substitué par un groupe donneur. Un tel substituant entraîne une augmentation de la vitesse des



réactions sigmatropiques ce qui se traduit par un accroissement relatif de la quantité du composé **3**.

Dans le cas où $R^1 = \text{CH}_3$, les deux ène-hydrazines pourraient exister en milieu acide faible. L'obtention du seul indole **4** s'expliquerait alors par le blocage conformationnel de la forme A selon le même principe que celui décrit précédemment.

Pour $n = 2$, l'indolisation faisant intervenir le méthylène en β du phosphoryle est obtenue en milieu acide faible. La faiblesse de l'interaction par liaison hydrogène (cycle à 7 atomes) et une gêne stérique moindre sont de nature à expliquer ces résultats.

Dans tous les cas, la réaction d'indolisation est facilitée pour les arylhydrazones portant des substituants électrodonneurs en para et d'une façon moindre en ortho. Ces substituants favorisent d'une part la formation de l'ène hydrazine, en rendant N' plus basique et donc plus facilement protonable (ou coordinable)¹⁶ et d'autre part la réaction sigmatropique.

IV. ETUDES STRUCTURALES PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les structures des indoles ont été déterminées par les méthodes de spectrométrie RMN. Ces méthodes précisent sans ambiguïté la position du phosphore et des substituants du cycle indolique.

En RMN du Phosphore les déplacements chimiques $\delta^{31\text{P}}$ subissent plus ou moins l'influence de l'atome d'azote. Ainsi lorsque le phosphore est branché directement sur le cycle en position 2 (composés **1**), les déplacements chimiques $\delta^{31\text{P}}$ sont voisins de 11 ppm. Lorsqu'il est branché en position 3 (composés **2** et **3**), l'influence de l'azote est moindre et les déplacements chimiques $\delta^{31\text{P}}$ sont voisins de 19 ppm. Dans le cas des composés **4** et **5** l'influence est faible ou nulle.

TABLEAU VII
Caractéristiques physiques des méthyl-3 indole-2-méthylphosphonates de diéthyle 4

				Formule brute	F°C	Rdt % en ppm	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
R ² = CH ₃				C ₁₄ H ₂₀ NO ₃ P	90	90	25.4	1.2 (t, 6H); 2.25 (d, 3H, J _{P-H} : 3); 3.3 (d, 2H, J _{P-H} : 21); 4 (qt, 4H); 6.9-7.65 (m, 4H); 9.4 (m, 1H, N-H)
R = H								

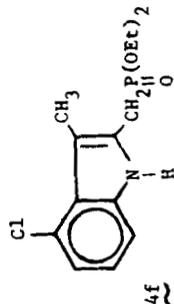
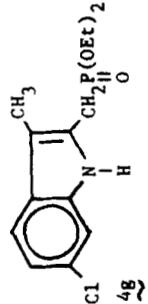
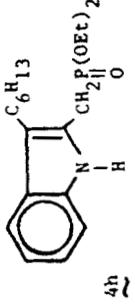
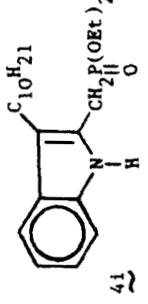
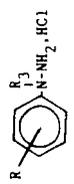
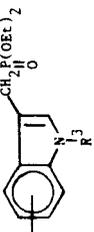
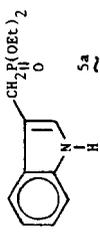
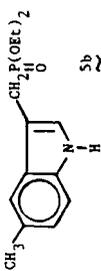
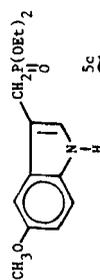
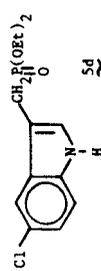
$R^2 = CH_3$  4f	$R = m\text{-Cl}$ $C_{14}H_{19}ClNO_3P$	1.22 (t, 6H); 2.43 (d, 3H, $J_{P-H}: 3$); 3.22 (d, 2H, $J_{P-H}: 21$); 4 (qt, 4H); 6.85–7.3 (m, 3H); 9.55 (s, 1H, N—H)	87	30	25.2
$R^2 = CH_3$  4g	$R = m\text{-Cl}$ $C_{14}H_{19}ClNO_3P$	1.2 (t, 6H); 2.17 (d, 3H, $J_{P-H}: 3$); 3.22 (d, 2H, $J_{P-H}: 21$); 3.99 (qt, 4H); 6.9–7.3 (m, 3H); 9.4 (s, 1H, N—H)	85	30	25.1
$R^2 = C_6H_{13}$  4h	$R = H$ $C_{19}H_{30}NO_3P$	0.65–1.95 (m, 17H); 2.72 (t, 2H); 3.29 (d, 2H, $J_{P-H}: 21$); 4.05 (qt, 4H); 6.9–7.7 (m, 4H); 9.05 (s, 1H, N—H)	90	90	25.6
$R^2 = C_{10}H_{21}$  4i	$R = H$ $C_{23}H_{38}NO_3P$	0.65–1.9 (m, 25H); 2.72 (t, 2H); 3.3 (d, 2H, $J_{P-H}: 21$); 4.05 (qt, 4H); 7–7.75 (m, 4H); 9.2 (s, 1H, N—H)	88	88	25.5

TABLEAU VIII
Caractéristiques physiques des indole-3-méthylphosphonates de diéthyle 5

$(EtO)_2P(=O)CH_2CH_2C(=O)R^1$			Formule brute	F°C	Rdt	RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ	RMN 1H ($CDCl_3$) δ en ppm J en Hz
$R^1 = H$	$R = H, R^3 = H$	 5a	$C_{13}H_{18}NO_3P$	62	40	28.2	1.2 (t, 6H); 3.32 (d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 4.02 (qt, 4H); 6.8-7.8 (m, 5H); 9.6 (s, 1H, N-H)
$R^1 = H$	$R = p-CH_3, R^3 = H$	 5b	$C_{14}H_{20}NO_3P$	huile	45	28.2	1.2 (t, 6H); 2.45 (s, 3H); 3.2 (d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 4 (qt, 4H); 6.8-7.45 (m, 4H); 9.22 (s, 1H, N-H)
$R^1 = H$	$R = p-CH_3O, R^3 = H$	 5c	$C_{14}H_{20}NO_4P$	86	45	28.1	1.2 (t, 6H); 3.2 (d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 4.05 (qt, 4H); 6.75-7.5 (m, 4H); 9.1 (s, 1H, N-H)
$R^1 = H$	$R = p-Cl, R^3 = H$	 5d	$C_{13}H_{17}ClNO_3P$	117	20	27.7	1.2 (t, 6H); 3.2 (d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 4.1 (qt, 4H); 6.65-7.7 (m, 4H); 9.3 (s, 1H, N-H)

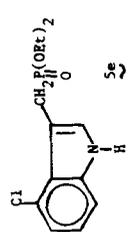
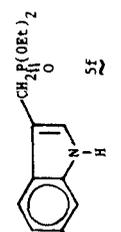
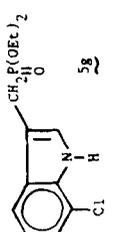
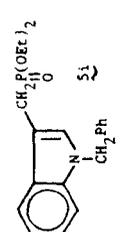
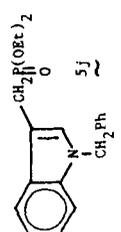
$R^1 = H$	$R = m\text{-Cl}, R^3 = H$		$C_{13}H_{17}ClNO_3P$	4	27.5	1.25 (t, 6H); 3.27 (d, 2H, $J_{P-H}: 20.25$); 4 (qt, 4H); 6.5-7.5 (m, 4H); 9.6 (s, 1H, N-H)
$R^1 = H$	$R = o\text{-Cl}, R^3 = H$		$C_{13}H_{17}ClNO_3P$	20	27.3	1.23 (t, 6H); 3.28 (d, 2H, $J_{P-H}: 20.25$); 4.03 (qt, 4H); 6.5-7.8 (m, 4H); 9.2 (s, 1H, N-H)
$R^1 = CH_3$	$R = p\text{-CH}_3O, R^3 = H$		$C_{15}H_{22}NO_4P$	85	27.8	1.22 (t, 6H); 2.28 (d, 3H, $J_{P-H}: 3$); 3.2 (d, 2H, $J_{P-H}: 19$); 3.87 (s, 3H); 4 (qt, 4H); 6.65-7.35 (m, 3H); 8.65 (s, 1H, N-H)
$R^1 = H$	$R = H, R^3 = CH_2Ph$		$C_{20}H_{24}NO_3P$	72	26.7	1.2 (t, 6H); 3.3 (d, 2H, $J_{P-H}: 20.25$); 3.95 (qt, 4H); 5.2 (s, 2H); 6.8-7.2 (m, 10H)
$R^1 = H$	$R = p\text{-CH}_3, R^3 = CH_2Ph$		$C_{21}H_{26}NO_3P$	huile	26.8	1.2 (t, 6H); 2.45 (s, 3H); 3.25 (d, 2H, $J_{P-H}: 20.25$); 3.97 (qt, 4H); 5.15 (s, 2H); 6.8-7.45 (m, 9H)

TABLEAU VIII (Suite)

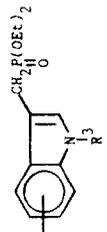
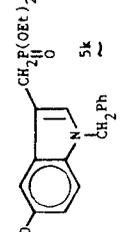
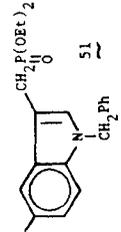
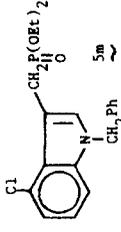
(EtO) ₂ P(=O)-CH ₂ -CH ₂ -C(=O)-R ¹			Formule brute	F°C	Rdt	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
R ¹ = H	R = p-CH ₃ O, R ³ = CH ₂ Ph		C ₂₁ H ₂₆ NO ₄ P	huile	80	26.8	1.2 (t, 6H); 3.3 (d, 2H, J _{P-H} : 20.25); 3.85 (s, 3H); 4 (qt, 4H); 5.2 (s, 2H); 6.7-7.4 (m, 9H)
R ¹ = H	R = p-Cl, R ³ = CH ₂ Ph		C ₂₀ H ₂₃ ClNO ₃ P	huile	46	26.3	1.2 (t, 6H); 3.2 (d, 2H, J _{P-H} : 20.25); 4 (qt, 4H); 5.2 (s, 2H); 6.85-7.7 (m, 9H)
R ¹ = H	R = m-Cl, R ³ = CH ₂ Ph		C ₂₀ H ₂₃ ClNO ₃ P	huile	28	27	1.2-1.32 (2t, 6H); 3.25 (d, 2H); 3.85-4.4 (m, 4H); 5.21-5.26 (2s, 2H); 6.8-7.7 (m, 9H)

TABLEAU IX

Spectrométrie de RMN ^{13}C des indole-3-méthylphosphonates de diéthyle **5**. Solvant: CDCl_3 , δ en ppm et J en Hz

Composé	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_{7a}	δ_{3a}	$\delta \text{CH}_2\text{P}$
5a	124 $J: 7$	104.2 $J: 9$	118.5†	119.1†	121.6	111.3	136.3	127.5 $J: 6$	23.1 $J: 143$
5b	124 $J: 8$	102.6 $J: 9$	117.9	127.6	122.9	110.9	134.3	127.2 $J: 5$	22.8 $J: 143$
5c	124.6 $J: 7$	104.1 $J: 9$	100.4	153.9	112.3	112	131.2	127.7 $J: 6$	23.2 $J: 144$
5d	125.5 $J: 8$	103.7 $J: 9$	118.2	124.9	122	112.5	134.5	128.4 $J: 8$	23 $J: 144$
5g	124.8 $J: 7$	105.7 $J: 10$	117.5	120.1	121.3	116.7	133.3	129 $J: 6$	23.2 $J: 144$
5h	134.2 $J: 8$	100.4 $J: 10$	100.4	153.8	110.7	111.1	130.3	128.8 $J: 3$	22.8 $J: 145$
5i	127.3 $J: 8$	104.1 $J: 10$	119†	119.1†	121.7	109.1	136.1	128 $J: 6$	22.9 $J: 143$
5j	127.4 $J: 7$	103.5 $J: 10$	118.7	128.3	123.4	109.3	134.6	128.2 $J: 5$	22.9 $J: 143$
5k	127.7 $J: 7$	103.3 $J: 10$	100.5	153.7	111.9	110.2	131.2	128.2 $J: 5$	22.8 $J: 144$
5l	125.5 $J: 8$	103.7 $J: 10$	118.4	124.6	121.6	110.4	134.2	128.7 $J: 5$	22.5 $J: 144$

† Valeurs interchangeables.

Les déplacements chimiques voisins de 25 ppm pour les uns et de 28 ppm pour les autres, sont caractéristiques d'une structure de méthylphosphonate de diéthyle substitué par un cycle aromatique (exemple: $\delta^{31}\text{P} = 26.3$ pour le benzylphosphonate de diéthyle).

En RMN du ^{13}C , l'utilisation de différentes techniques: découplage total, découplage par faible bruit avec conservation de l'effet Overhauser et l'enregistrement sans découplage, la comparaison des données à celles de la littérature^{17,18} et l'aide de notre "marqueur" ^{31}P nous a permis d'attribuer à chaque carbone un déplacement chimique et ainsi de préciser la position des substituants sur le cycle benzénique.

Ainsi la comparaison des spectres en découplage total et ceux en découplage par faible bruit, d'une part et la valeur des constantes de couplage d'autre part ont permis d'attribuer les déplacements chimiques des carbones C-2, C-3, C-3a et C-7a.

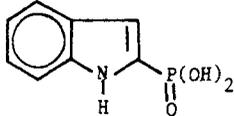
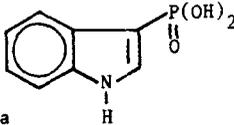
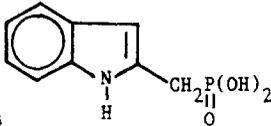
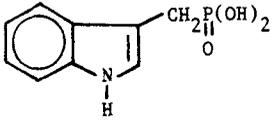
Pour les carbones de la partie benzénique (C-4, C-5, C-6, C-7) les difficultés d'attribution ont été levées pour les indoles portant un substituant par l'étude des constantes $^3J_{\text{C-H}}$ dans les spectres enregistrés sans découplage.

Pour les indoles ne portant pas de substituant, l'attribution des déplacements chimiques des carbones C-4, C-5, demeure problématique.

Une étude comparée des spectres des composés de type **1**, **2**, **3** et de l'indole permet d'évaluer la contribution du groupement phosphoré aux valeurs des déplacements chimiques des carbones du cycle. Cette contribution est négative (-1.5 à -3.5 ppm) pour le carbone porteur du phosphore, positive ($+8$ à $+9$ ppm) pour le carbone (C-2 ou C-3) du cycle azoté et très faible à nulle (<0.5 ppm) pour les autres carbones.

TABLEAU X

Caractéristiques physiques des acides indole phosphoniques 1'-5'

Composé	Formule brute	F°C	RMN ³¹ P (CD ₃ OD) δ en ppm	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ en ppm J en Hz
	C ₈ H ₈ NO ₃ P	158 _{déc.}	7.3	6.9-7.8 (m, 5H)
1'a				
	C ₈ H ₈ NO ₃ P	152 _{déc.}	14.6	7.15-8.1 (m, 5H)
2'a				
	C ₉ H ₁₀ NO ₃ P	142 _{déc.}	22.6	3.20 (d, 2H, J _{P-H} : 21); 6.1-6.35 (m, 1H); 6.8-7.7 (m, 4H)
4'a				
	C ₉ H ₁₀ NO ₃ P	200 _{déc.}	24.3	3.17 (d, 2H, J _{P-H} : 20); 6.7-7.7 (m, 5H).
5'a				

La comparaison de l'indole et des indole phosphonates de types 4 et 5 montre que la contribution du substituant méthylène-phosphonate au déplacement chimique du carbone porteur de ce substituant est faible (+2 à +3 ppm) et très faible à nulle (<0.5 ppm) pour les autres carbones du cycle.

V. CONCLUSION

Les arylhydrazones des oxo-1 ou -2 ou -3 alkylphosphonates de diéthyle conduisent dans les conditions de la réaction de Fischer aux composés indoliques normalement attendus de manière satisfaisante. Cette approche générale est toutefois limitée par l'accès aux arylhydrazines et par les conditions opératoires. Il semble en effet que le chauffage prolongé des arylhydrazones en présence de PPA conduise à des réactions de décomposition des intermédiaires phosphonates. Pour ces différentes raisons, nous nous attachons à développer une autre voie qui utilise une réaction de cyclodeshydratation d'anilino cétones, selon Bischler.¹⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

– Les spectres RMN sont pris dans CDCl_3 , à 60 MHz sur un spectromètre JEOL C60HL pour le noyau ^1H et à 40, 32 et 25.05 MHz sur un spectromètre JEOL FX 100 FT couplé à un ordinateur Texas Inst. JEC 9803 (32K), pour les noyaux ^{31}P et ^{13}C . Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (RMN ^1H , ^{13}C) ou un point mémoire de l'ordinateur (RMN ^{31}P) qui correspond au signal du phosphore de l'acide phosphorique, en solution à 85% dans l'eau, contenu dans un tube plongeant dans CDCl_3 . La fréquence de l'oscillateur étant "lockée" sur le deutérium. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est précisée par les abréviations: s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet) et m (multiplet). Les déplacements chimiques en RMN ^{13}C du groupement ester phosphorique ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$) ne sont pas donnés dans les tableaux: δ : 16.1 ± 0.2 ppm, doublet, $J_{\text{COP}} = 6 \pm 1$ Hz; δ : 62.5 ± 0.4 ppm, doublet $J_{\text{COP}} = 7 \pm 1$ Hz.

– les points de fusion sont pris par projection sur un banc Kofler.

– les analyses chromatographiques sont faites sur un appareil Girdel 75 (CPF) muni d'un détecteur à ionisation de flamme. Caractéristique de la colonne: tube acier (150×0.25 cm) rempli de chromosorb W/AW DMCS 80–100 mesh sur lequel est adsorbé une phase stationnaire de type SE 30 (10% en poids); ou sur plaques (CCM) MERCK de gel de silice 60 avec indicateur de fluorescence.

– le gel de silice MERCK 70-230 mesh est utilisé dans la purification des composés par chromatographie liquide.

– les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Elles ont porté sur un composé nouveau de chacune des séries. Les résultats des dosages concernant les éléments C, P sont conformes à la théorie à 0.3% près.

– les spectres de masse ont été effectués sur une appareil Nermag R10–10.

– les phénylhydrazines utilisées sont commerciales. Les phénylhydrazines N-benzylées sont préparées selon Walton.²⁰

*Préparation des indole phosphonates de diéthyle**Indole-2 phosphonates de diéthyle (1a–1h).* (Tableaux I et II)

PPA: *Mode opératoire général.* A 10 mmoles d'oxo-1 éthylphosphonate de diéthyle dans 30 ml de toluène sont ajoutées 10 mmoles d'arylhydrazine. Après 5 minutes d'agitation l'addition de 4 g de PPA est suivie d'un reflux de 5 minutes. Le mélange est ensuite traité par de l'eau (30 ml) et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite, et le résidu chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane: 1/1).

Spectre de masse:

1a $M^{\dagger} = 253$ pic de base $m/e = 253$

1h $M^{\dagger} = 287$ pic de base $m/e = 287$

Acide acétique (Préparation du méthyl-3 indole-2 phosphonate de diéthyle) 1b. Un mélange de 5 mmoles d'oxo-1 propylphosphonate de diéthyle et de 5 mmoles de phénylhydrazine dans 20 ml d'acide acétique est porté au reflux pendant 15 heures. L'acide acétique est ensuite chassé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. La résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane 2/1).

PCl_3 : A un mélange de 5 mmoles d'oxo-1 propylphosphonate de diéthyle et de 5 mmoles de phénylhydrazine dans 50 ml de benzène sont ajoutées 11 mmoles de trichlorure de phosphore. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité par 30 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée.

Indole-3 phosphonates de diéthyle (2a–2d). (Tableaux III et IV)

Mode opératoire général. A 10 mmoles d'oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle dans 10 ml de toluène sont ajoutées 10 mmoles d'arylhydrazine. Après 5 minutes d'agitation, l'addition de 4 g de PPA est suivie d'un reflux de 15 minutes. Le mélange est ensuite traité par de l'eau (20 ml) et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont chassés sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle).

Spectre de masse:

2a $M^{\dagger} = 253$ pic de base $m/e = 117$

Méthyl-2 indole-3 phosphonates de diéthyle (3a–3d) et indole-2-méthylphosphonates de diéthyle (4a–4c). (Tableaux IV, V, et VI)

PPA: Le mode opératoire est identique au précédent.

Les indoles sont séparés par chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane:2/1).

Chlorure de zinc (action de la phénylhydrazine sur l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle).

A 10 mmoles d'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle dans 30 ml de toluène sont ajoutées 10 mmoles de phénylhydrazine. Après 5 minutes d'agitation, le mélange est porté au reflux (Dean-Stark). Après séparation de l'eau de la réaction, le chlorure de zinc est ajouté et le reflux maintenu 1 h 30. Après retour à température ambiante, le mélange est traité par une solution d'acide chlorhydrique 1 M (30 ml) et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle).

Spectre de masse:

3a M⁺ = 267 pic de base m/e = 267

3b M⁺ = 281 pic de base m/2 = 281

4a M⁺ = 267 pic de base m/e = 130

4b M⁺ = 281 pic de base m/e = 144

Alkyl-3 indole-2-méthylphosphonates de diéthyle (4e–4i). (Tableaux VI et VII)

Mode opératoire général. A 10 mmoles d'oxo-2 alkylphosphonate de diéthyle dans 30 ml d'éthanol sont ajoutées 10 mmoles de chlorhydrate d'arylhydrazine. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 6 heures. L'éthanol est évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane).

Spectre de masse:

4e M⁺ = 281 pic de base m/e = 143

4i M⁺ = 407 pic de base m/e = 280

Indole-3-méthylphosphonates de diéthyle (5a–5i). (Tableaux VIII et IX)

Mode opératoire général. Un mélange de 20 mmoles d'oxo-3-alkylphosphonate de diéthyle et de 20 mmoles de chlorhydrate de phénylhydrazine dans 100 ml d'éthanol absolu est porté au reflux entre 2 et 12 heures (suivi par C.C.M.). L'éthanol est ensuite chassé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane 2/1).

Spectre de masse:

5a M⁺ = 267 pic de base m/e = 130

5i M⁺ = 357 pic de base m/e = 91

5h M⁺ = 311 pic de base m/e = 173

Debenzylation des benzyl-1 indole-3-méthylphosphonates de diéthyle (5i–5n)

*Mode opératoire général.*¹¹ 5 mmoles de benzyl-1 indole-3-méthylphosphonate de diéthyle sont placées dans 50 ml d'ammoniac liquide. 700 mg de sodium sont ajoutés par fractions. La solution devient bleue. L'excès d'amidure de sodium formé est neutralisé par du chlorure d'ammonium sec. Après évaporation de l'ammoniac, le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane 2/1).

Les rendements varient entre 70 et 80%.

p-Chlorobenzoyl-1 méthyl-2 méthyloxy-5 indole-3-méthylphosphonate de diéthyle 6

*Mode opératoire selon.*¹² A un mélange de 2.5 mmoles de méthyl-2 méthyloxy-5 indole-3-méthylphosphonate de diéthyle, de 2.5 mmoles d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, de 250 mg d'hydroxyde de sodium finement divisé, dans 10 ml de chlorure de méthylène sont ajoutées 3 mmoles de chlorure de p-chlorobenzoyle. L'agitation est maintenue pendant une heure. Le mélange est repris à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane 2/1).

Rdt: 70% F: 128°C

*Caractéristiques spectrales*RMN: ^{31}P : 26.2 ^1H : 1.17 (t, 6H); 2.3 (d, 3H, $J_{\text{P-H}}$: 4Hz); 3.1 (d, 2H, $J_{\text{P-H}}$: 21 Hz); 3.75 (s, 3H); 3.97 (qt, 4H); 6.45–7.05 (m, 3H); 7.25–7.70 (m, 4H). ^{13}C : 22.9 CH_2P (d, $J_{\text{C-P}}$ = 145 Hz); 101.5 C-4; 109.9 C-3 (d, $J_{\text{C-P}}$: 10 Hz); 111.9 C-6; 114.8 C-7; 129.1 C-11-13; 130.6 C-9; 130.6 C-3a (d, $J_{\text{C-P}}$: 4 Hz); 131 C-10-14; 133.9 C-7a; 135.9 C-2 (d, $J_{\text{C-P}}$: 10 Hz); 139.2 C-12; 156 C-5; 168 C-8.*Acides indole phosphoniques* . (Tableau X)

Mode opératoire selon.¹³ A 5 mmoles d'indole phosphonate de diéthyle dans 20 ml de dichlorométhane sont ajoutées 15 mmoles de bromure de triméthylsilyle. L'agitation est maintenue 2 heures à température ambiante. Après addition d'un ml de méthanol, l'agitation est poursuivie pendant 15 minutes. Les acides sont précipités par addition d'acétone, filtrés sur büchner et séchés au dessiccateur.

REFERENCES

1. F. Kogl, A. J. Haagen-Smit et H. Erxleben, *Z. Physiol. Chem.*, **228**, 90–103 (1934).
2. T. Y. Shen, T. B. Windholz, A. Rosegay, B. E. Witzel, A. N. Wilson, J. D. Willet, W. J. Holtz, R. L. Ellis, A. R. Matuk, S. Lucas, C. H. Stammer, F. W. Holly, L. H. Sarett, E. A. Risley, G. W. Nuss et C. A. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 488–489 (1963).
3. A. F. Torralba et T. C. Myers, *J. Org. Chem.*, **22**, 972–975 (1957).
4. A. I. Razumov et P. A. Gurevich, *Zhur. Obshch. Khim.* **37**, 1615–1620 (1967).
5. D. Redmore, *Chem. Rev.*, **71**, 315–337 (1971).
6. a) E. Fischer et F. Jourdan, *Chem. Ber.*, **16**, 2240–2245 (1883); b) B. Robinson, *The Fischer indole synthesis*, Wiley, New York, 1982.
7. a) G. Plancher et A. Bonavia, *Gazz. Chim. Ital.*, **32**, 418 (1902); b) K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, 621–624 (1950); c) N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon et D. Perin-Roussel, *Bull. Soc. Chim.*, 2849–2851 (1965); d) A. H. Kelly, D. H. McLeod et J. Parrick, *Can. J. Chem.*, **43**, 296 (1965); e) R. E. Lyle et L. Skarlos, *Chem. Comm.*, 644–646 (1966).
8. G. Baccolini et P. E. Todesco, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 563 (1981); G. Baccolini, G. Bartoli, E. Marotta et P. E. Todesco, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2695–2697 (1983); G. Baccolini, R. Dalpozzo et E. Errani, *Tetrahedron*, **43**, 2755–2760 (1987).
9. N. P. Buu-Hoi et R. Royer, *Rec. Trav. chim.*, **66**, 305–311 (1947).
10. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4319–4324 (1955).
11. M. Julia, P. Manoury et J. Igolen, *C.R. Acad. Sci.*, **251**, 394–395 (1960).
12. V. O. Illi, *Synthesis*, 387–388 (1979).
13. C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung et M. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, 155–158 (1977).
14. M. H. Palmer et P. S. McIntyre, *J. Chem. Soc. (B)*, 446–449 (1969).
15. H. Illy et L. Funderbunk, *J. Org. Chem.*, **33**, 4283–4285 (1968).
16. D. Desaty et D. Keglevic, *Croat. Chem. Acta*, **36**, 103–109 (1964).
17. J. B. Stothers, "Carbon 13 NMR Spectroscopy", *Organic chemistry*, vol. 24, Academic Press, New York, (1972).
18. L. Ernst, *J. Chem. Research(s)*, 259 (1981).
19. F. Mohlau, *Chem. Ber.*, **15**, 2480–2500 (1882); F. Mohlau, *Chem. Ber.*, **21**, 510–511 (1888); A. Bischler et H. Brion, *Chem. Ber.*, **25**, 2860–2879 (1892); A. Bischler et Fireman, *Chem. Ber.*, **26**, 1336–1349 (1893); P. E. Verkade et E. F. J. Janetsky, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **62**, 763–783 (1943).
20. E. Walton, C. H. Stammer, R. F. Nutt, S. R. Jenkin et F. W. Holly, *J. med. Chem.*, **8**, 204–208 (1965).