

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'ARYLAMINO-1 OU-3 OXO-2 PROPYLPHOSPHONATES. PASSAGE AUX INDOLE PHOSPHONATES SELON BISCHLER

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'ARYLAMINO-1 OU-3 OXO-2 PROPYLPHOSPHONATES. PASSAGE AUX INDOLE PHOSPHONATES SELON BISCHLER', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 37: 1, 65 — 85

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808074352

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808074352>

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.

SYNTHESE D'ARYLAMINO-1 OU-3 OXO-2 PROPYLPHOSPHONATES. PASSAGE AUX INDOLE PHOSPHONATES SELON BISCHLER

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 synthèse d'indole phosphonates **3**, **4**, **4'** par cyclisation selon Bischler d'arylaminoo-1 ou -3 oxo-2 propylphosphonates **1** et **2** (Fig. 8) est décrite. Deux nouveaux réactifs sont utilisés pour accéder à ces arylaminocétones: les chloro-1 et chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates **6** et **10**; ces composés subissent en milieu basique une élimination 1,4 de chlorure d'hydrogène et donnent des azoènes qui additionnent les anilines selon Michael. Les arylaminohydrazones obtenues sont transformées en arylaminocétones par traitement par une solution aqueuse de $TiCl_3$ ou par une réaction d'échange avec l'acétone en milieu chlorhydrique.

The synthesis of indole phosphonates **3**, **4**, **4'** by Bischler cyclization of 1- or 3-arylaminoo-2-oxoalkylphosphonates **1** and **2** (Fig. 8) is described. Two new reagents are used to prepare the arylaminoketones: the 1-chloro and 3-chloro-2-methoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates **6** and **10**; these compounds undergo base-catalysed 1,4 elimination of hydrogen chloride leading to azoenes which give Michael type additions with anilines. The arylaminohydrazone thus obtained, when treated with aqueous $TiCl_3$ or under acid-catalyzed exchange with acetone, yield the title compounds arylaminoketones.

I. INTRODUCTION

Nous avons décrit précédemment¹ la préparation de différents composés phosphonoindoliques par cyclisation, selon Fischer, d'arylhydrazone d'oxoalkylphosphonates. Nous présentons ici nos résultats concernant la synthèse de tels hétérocycles par une réaction de Bischler,² autre voie importante d'accès aux dérivés indoliques, qui consiste en la cyclisation d'une α -anilinocétone.

Dans cette nouvelle approche nous nous sommes volontairement restreints à l'étude de la préparation et de la cyclisation de β -cétophosphonates substitués en α et en γ par une aniline.

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX

II.1. Synthèse des arylamino-1 et -3 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle **1** et **2**

Les α -arylaminocétones, étant généralement obtenues par action d'une arylamine sur une α -halogénocétone,² nous présentons ci-dessous les résultats de cette réaction en série phosphonique.



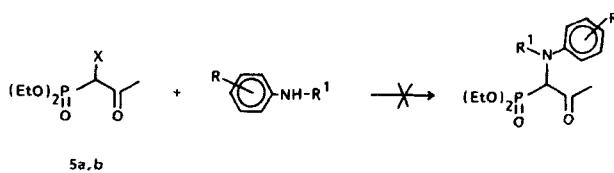
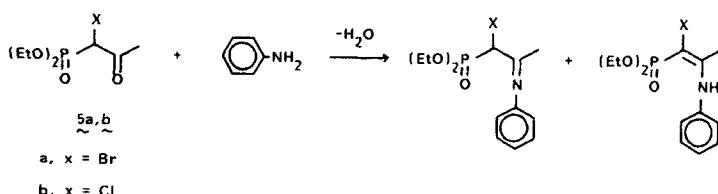
Arylamino-1 oxo-2 propylphosphonates 1. L'étude comparative de la réactivité de 1' α -chloroacétoacétate d'éthyle et des halogéno-1 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 5 montre que l'aniline s'additionne, dans les deux cas, sur le carbonyle pour conduire au mélange imine-èneamine. Les arylamines secondaires, par contre, donnent les produits de substitution en série carboxylique^{3a} et ne réagissent pas en série phosphonique. Ce manque de réactivité pourrait s'expliquer par une augmentation du caractère positif de l'halogène porté par le carbone en α du phosphoryle.

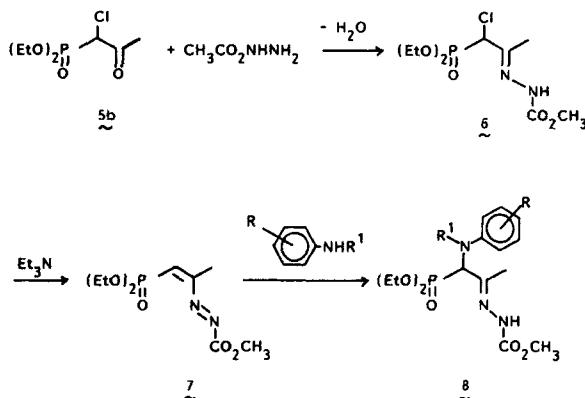
La protection de la fonction carbonyle sous forme de méthoxycarbonylhydrazone permet à Schultz^{3b} en 1978 d'accéder aux dérivés de l'acétoacétate avec les arylamines primaires. La méthoxycarbonylhydrazone de 1' α -chloroacétoacétate d'éthyle subit en milieu basique une élimination 1, 4 de chlorure d'hydrogène pour donner un azoène qui additionne les anilines suivant une réaction de Michael. La fonction carbonyle est ensuite régénérée par $TiCl_4$ dans l'acétone.

La transposition de ces résultats au chloro-1 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle nous a permis d'accéder aux arylaminocétones 1 recherchées.

L'hydrazone 6 est obtenue quantitativement par action de la méthoxycarbonylhydrazine sur le composé 5b, dans l'éther, à température ambiante. Cette hydrazone se trouve sous une seule forme que nous avons caractérisée comme étant l'isomère E par RMN^{13C} en comparant le déplacement chimique du méthyle ($\delta = 12.1$ ppm) avec ceux de la méthoxycarbonylhydrazone de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle où les deux formes E et Z existent.⁵

Nous avons ensuite fait réagir sur le phosphonate 6 en solution dans le THF, à





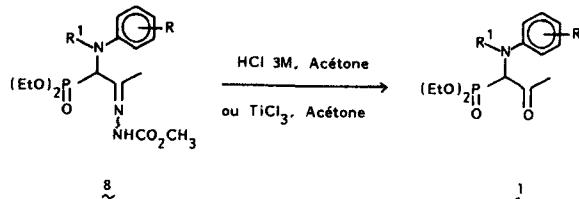
température ambiante, un mélange en quantités stoechiométriques d'arylamine et de triéthylamine. L'azoène formé† 7 par action de la base, additionne en 1,4 l'arylamine. Les arylamino-1-methoxycarbonylhydrazone-2-propylphosphonates de diéthyle 8 obtenus avec de bons rendements sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. Leurs caractéristiques figurent au Tableau I.

La vitesse de la réaction ainsi que le rendement semblent dépendre de facteurs stériques (les arylamines N-méthylées réagissent mieux et plus rapidement que les arylamines N-benzylées) et de facteurs électroniques (un groupement donneur d'électrons en para ou en ortho qui augmente la basicité de l'amine favorise la réaction : essais 8f et 8h. Un groupement donneur en méta la contrarie : essai 8g).

La régénération de la fonction carbonyle est réalisée à plus de 95% en faisant appel soit à une réaction de réduction par une solution aqueuse de chlorure de titane dans l'acétone, soit à une simple réaction d'échange avec l'acétone en présence d'HCl 3M⁶ (Dans le cas où R¹ = H, cette deuxième voie conduit cependant à des produits secondaires ~25% décelés par RMN ³¹P, que nous n'avons pas cherché à isoler).

Alors que les hydrazones 8 sont des composés cristallisés stables, les arylaminocétones 1 se dégradent rapidement. Pour cette raison, ils sont utilisés immédiatement, à l'état brut, dans les réactions d'indolisation.

Dans le cas des anilines substituées (R¹ = CH₃, CH₂Ph), les composés 1 se trouvent en grande partie sous leur forme énolique 1' (mise en évidence par RMN ³¹P et ¹H; voir Tableau II) stabilisée par liaison hydrogène intramoléculaire avec le groupe phosphoryle. Dans le cas où R¹ = H, le produit se trouve



† Cet azoène a été isolé. Les caractéristiques physicochimiques sont données en partie expérimentale.

TABLEAU I
Caractéristiques physiques des arylamino-1 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonates de diéthyle **8**

Com- posé	R, R ¹	Formula brute	Temps de réaction en h.	Rdt %	F°C	RMN ³¹ P (CDCl ₃)			RMN ¹ H((CDCl ₃)) δ en ppm J en Hz
						δ en ppm	J en Hz		
8a	R = H, R ¹ = H	C ₁₅ N ₂₄ N ₃ O ₅ P	1	75	96	20.3		1.35(t, 6H); 1.94(d, 3H, J _{P-H} ; 3); 3.85(s, 3H); 4.22, 4.25(2d, 4H); 4.6(d, 1H, J _{P-H} ; 22.5); 4.8(s, 1H); 6.5-7.3(m, 5H); 7.8(s, 1H).	
8b	R = H, R ¹ = CH ₃	C ₁₆ H ₂₆ N ₃ O ₅ P	1	83	113	20.9		1.19, 1.27(2t, 6H); 1.82(s, 3H); 2.97(s, 3H); 3.82(s, 3H); 3.96-4.55 (m, 4H); 4.9(d, 1H, J _{P-H} ; 22.5); 6.5- 7.5(m, 5H); 8.65(s, 1H).	
8c	R = p-OCH ₃ , R ¹ = CH ₃	C ₁₇ H ₂₈ N ₃ O ₆ P	1	88	108	21.1		1.18, 1.33(2t, 6H); 1.8(s, 3H); 2.9(s, 3H); 3.75(s, 3H); 3.75-4.5 (m, 4H); 4.77(d, 1H, J _{P-H} ; 22.5); 6.57-7.05(m, 4H); 7.2(s, 1H).	
8d	R = p-Cl, R ¹ = CH ₃	C ₁₆ H ₂₅ CN ₃ O ₅ P	1	82	125	20.4		1.18, 1.33(2t, 6H); 1.78(s, 3H); 2.93(s, 3H); 3.76(s, 3H); 3.76-4.43 (m, 4H); 4.8(d, 1H, J _{P-H} ; 22.5); 6.45- 7.8(m, 4H); 8.6(s, 1H).	

8e	R = H, R ¹ = -CH ₂ Ph	C ₂₂ N ₃₀ N ₃ O ₅ P	72	44	134	21.8	1.19, 1.21(2t, 6H); 1.86(s, 3H); 3.82(s, 3H); 3.82–4.55(m, 4H); 4.7 (s, 2H); 5.1(d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 22); 6.7–7.5 (m, 1OH); 8.6(s, 1H).
8f	R = <i>p</i> -OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ N ₃₂ N ₃ O ₆ P	1	82	130	22.1	1.19, 1.22(2t, 6H); 1.87(s, 3H); 3.71 (s, 3H); 3.8(s, 3H); 3.87–4.47(m, 4H); 4.55(s, 2H); 4.86(d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 22); 6.77, 6.81(2s, 4H); 7.22(s, 5H); 8.6(s, 1H)
8g	R = <i>m</i> -OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₆ P	72	20	123	23.9	1.21(t, 6H); 1.8(s, 3H); 3.8(s, 3H); 3.8–4.41(m, 4H); 4.31(s, 2H); 4.72 (d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 24); 6.13–6.52(m, 3H); 7–7.7(m, 6H); 8.55(s, 1H).
8h	R = <i>o</i> -OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₆ P	72	79	166	23.9	1, 1.23(2t, 6H); 2.17(s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.85(s, 3H); 3.85–4.48(m, 4H); 4.48(s, 2H); 5.03(d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 17); 6.57–7.33(m, 9H); 8.48(s, 1H).
8i	R = <i>p</i> -Cl, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₂₉ CIN ₃ O ₅ P	72	82	155	21.1	1.18, 1.22(2t, 6H); 1.85(s, 3H); 3.78(s, 3H); 3.78–4.5(m, 4H); 4.6 (s, 2H); 4.97(d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 22); 6.63–7.42(m, 9H); 8.93(s, 1H).
8j	R = <i>p</i> -F, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₅ P	72	83	135	21.5	1.19, 1.21(2t, 6H); 1.86(s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.87–4.45(m, 4H); 4.55(s, 2H); 4.85(d, 1H, <i>J</i> _{P-H} ; 22); 6.77, 6.89(2s, 3H); 7.15(s, 6H); 8.45(s, 1H).

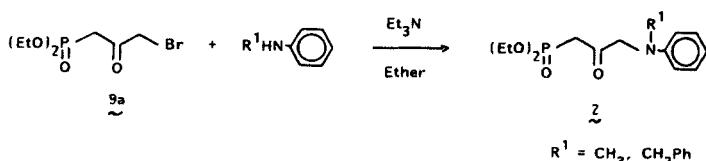
TABLEAU II
Caractéristiques physiques des arylamino-1 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 1

Composé	R, R ¹	Formule brute	Céto Enol	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm
1a	R = H, R ¹ = H	C ₁₃ H ₂₀ NO ₄ P	100/0	16.8 3.95-4.5(m, 4H); 4.59(d, 1H, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 24); 5.13(s, 1H, N-H); 6.5-7.4(m, 5H).	1.32, 1.36(2t, 6H); 2.4(s, 3H);
1b	R = H, R ¹ = CH ₃	C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ P	25/75	18.9 [3H]; 3.09(s, 3H); 3.75-4.45(m, 4H); 4.85(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 26), 10.9(s, OH) [1H]; 6.54-7.6(m, 5H).	1.02, 1.35(2t, 6H); 1.85(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.25(s [3H]; 3.72(s, 3H); 3.72(s, 3H); 3.59-4.39(m, 4H); 4.7(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.5), 11(s, OH) [1H]; 6.47-6.92 (m, 4H).
1c	R = p-OCH ₃ , R ¹ = CH ₃	C ₁₅ N ₂₄ NO ₅ P	25/75	19.2 22	1.02, 1.26(2t, 6H); 1.86(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.24(s) [3H]; 3.02(s, 3H); 3.72(s, 3H); 3.59-4.39(m, 4H); 4.7(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.5), 11(s, OH) [1H]; 6.47-6.92 (m, 4H); 1.06, 1.35(2t, 6H); 1.81(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.24(s) [3H]; 3.01(S, 3H); 3.62-4.37(m, 4H); 4.71(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 26), 10.9(s, OH) [1H]; 6.47-7.29(m, 4H).
1d	R = p-Cl, R ¹ = CH ₃	C ₁₄ H ₂₁ ClNO ₄ P	5/95	18.5 21.4	1.05, 1.12(2t, 6H); 1.76(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.25(s) [3H]; 3.7-4.2(m, 4H); 4.64(s, 2H); 4.7(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.5), 10.8(s, OH) [1H]; 6.5-7.42(m, 10H)
1e	R = H, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₆ NO ₄ P	15/85	19.7 22.4	1.1, 1.14(2t, 6H); 1.8(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.25(s) [3H]; 3.68(s, 3H); 3.68-4.38(m, 4H); 4.58(s, 2H); 4.76 (d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.5), 11.05(s, OH) [1H]; 6.67-7.48(m, 9H).
1f	R = p-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₅ P	20/80	19.9 22.6	1.06, 1.17(2t, 6H); 1.76(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.22(s) [3H]; 3.65(s, 3H); 3.65-4.37(m, 4H); 4.65(s, 2H); 4.67 (d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 22.5), 11(s, OH) [1H]; 6.02-6.52(m, 3H) 6.77-7.5(m, 6H).
1g	R = m-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₅ P	15/85	19.6 22.3	1.22, 1.25(2t, 6H); 1.99(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.47(s) [3H]; 3.86(s, 3H); 3.86-4.4(m, 4H); 4.7(s, 2H); 4.96(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 26), 11(s, OH) [1H]; 6.6-7.62(m, 9H).
1h	R = o-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₅ P	90/10	21.5 24.5	1.06, 1.19(2t, 6H); 1.77(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.27(s) [3H]; 3.67-4.4(m, 4H); 4.65(s, 2H); 4.73(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.5), 11.2(s, OH) [1H]; 6.57-7.47(m, 9H).
1i	R = p-Cl, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₅ ClNO ₄ P	5/95	19.8 21.9	1.1, 1.14(2t, 6H); 1.79(d, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 1.5), 2.27(s) [3H]; 3.7-4.4(m, 4H); 4.62(s, 2H); 4.84(d, CH, $J_{\text{P}-\text{H}}$; 25.2), 11.1(s, OH) [1H]; 6.54-7.12(m, 4H); 7.34(s, 5H).
1j	R = p-F, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₅ FNO ₄ P	10/90	19.5 22.2	

entièrement sous la forme cétonique. L'interaction possible inter et/ou intramoléculaire entre l'hydrogène du NH et l'oxygène du phosphoryle doit favoriser cette forme. Les données de spectrométrie de RMN ^1H et ^{31}P de ces arylaminocétones sont rassemblées dans le Tableau II.

Arylamino-3 oxo-2 propylphosphonates 2. Si à notre connaissance les γ -arylamino β -cétophosphonates ne sont pas mentionnés dans la littérature, Baboulene et Sturtz ont développé diverses voies d'accès à des γ -amino β -cétophosphonates.⁷ Ils ont montré notamment que le bromo-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **9a** subissait normalement l'attaque nucléophile de diverses amines. L'extension de la réaction aux anilines devait pouvoir conduire aux produits **2** recherchés (voie A).

Le chloro-3 oxo-2 propylphosphonate **9b** qui aurait pu être également un réactif intéressant pour atteindre de tels composés ayant montré une bien moindre réactivité, nous avons recherché si l'approche synthétique de ces composés était possible, par analogie avec celle développée précédemment pour les composés **1**, à partir du chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle **10** (voie B) intermédiaire de synthèse du cétophosphonate chloré **9b**.⁵



Voie A: Action des arylamines sur le bromo-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **9a**

Nous avons limité notre étude à la réactivité de la N-méthylaniline et de la N-benzylaniline. Les réactions ont été effectuées dans l'éther à température ambiante en présence d'un équivalent de triéthylamine.

Les composés **2** ont été obtenus avec de bons rendements. Ils sont décrits dans le Tableau IV.

Voie B: Action des arylamines sur le chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle **10**

L'action de diverses arylamines sur l'hydrazone chlorée **10** en présence d'un équivalent de triéthylamine en milieu THF à température ambiante conduit aux arylamino-3 méthoxy carbonylhydrazone-2 propylphosphonates de diéthyle **12** attendus avec de bons rendements. Un suivi en CCM montre que dans ce cas la réaction est rapide quels que soient R et R¹ (Ceci peut s'expliquer par un moindre encombrement de la position γ par rapport à la position α). Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le Tableau III.

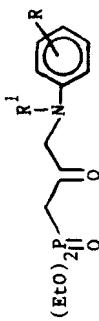
Le déroulement de la réaction semble différent de celui que l'on a rencontré avec le chloro-1 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate **6**. En effet, l'action de la triéthylamine sur l'hydrazone chlorée isomère **10** ne conduit pas à la

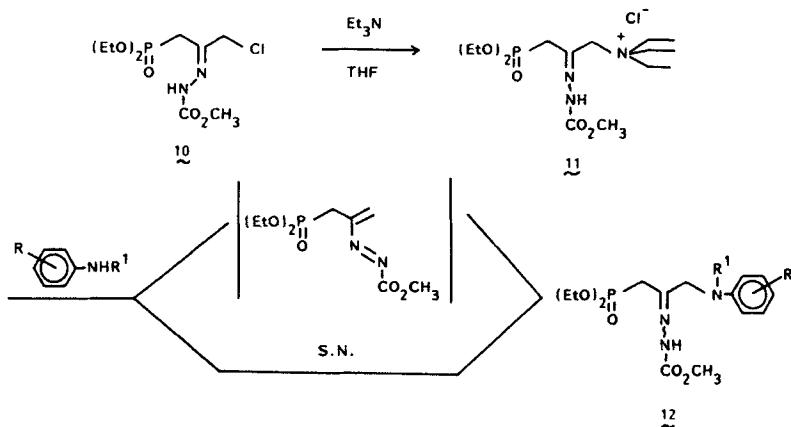
TABLEAU III
Caractéristiques physiques des arylamino-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates de diéthyle 12

Composée	R, R ¹	Formule brute	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ en ppm		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ en ppm J en Hz
			(EtO) ₂ P(R)-C ₆ H ₄ -N(R'-CH ₂ -CH ₂ -N(R'')-CO ₂ CH ₃) ¹		
12a	R = H, R ¹ = H	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ P	23.4	1.35(t, 6H); 3(d, 2H, J _{P-H} : 22.5); 3.85(s, 3H); 3.8-4.45(m, 6H); 4.8(s, 1H); 6.55-7.40(m, 5H); 9.7(s, 1H).	
12b	R = H, R ¹ = CH ₃	C ₁₆ H ₂₆ N ₃ O ₅ P	23.9	1.33(t, 6H); 2.86(d, 2H, J _{P-H} : 23); 2.9(s, 3H); 3.8(s, 3H); 3.78-4.45(m, 4H); 4.12(s, 2H); 6.55-7.5(m, 5H); 9.6(s, 1H).	
12c	R = H, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₃₀ N ₃ O ₅ P	23.9	1.28(t, 6H); 2.78(d, 2H, J _{P-H} : 23); 3.8(s, 3H); 3.8-4.4(m, 4H); 4.2(s, 2H); 4.55(s, 2H); 6.45-7.35(m, 9H); 9.53(s, 1H).	
12d	R = p-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₆ P	24.9	1.3(t, 6H); 2.86(d, 2H, J _{P-H} : 22.5); 3.7(s, 3H); 3.77(s, 3H); 4.06(s, 2H); 3.75-4.4(m, 4H); 4.42 (s, 2H); 6.77(s, 4H); 7.21(s, 5H); 9.7(s, 1H).	
12e	R = m-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₆ P	23.8	1.3(t, 6H); 2.82(d, 2H, J _{P-H} : 23); 3.75(s, 3H); 3.82(s, 3H); 3.8-4.3(m, 4H); 4.25(s, 2H); 4.6(s, 2H); 6.25-6.65(m, 3H); 9.6(s, 1H).	
12f	R = o-OCH ₃ , R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₆ P	23.8	1.25(t, 6H); 3.03(d, 2H, J _{P-H} : 23); 3.80(s, 3H); 3.9(s, 3H); 3.75-4.37(m, 8H); 6.8-7.5(m, 9H); 9.85(s, 1H).	
12g	R = p-Cl, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₂₉ ClN ₃ O ₅ P	23.6	1.32(t, 6H); 2.82(d, 2H, J _{P-H} : 23); 3.83(s, 3H); 3.82-4.5(m, 4H); 4.27(s, 2H); 4.6(s, 2H); 6.7-7.5(m, 9H); 9.6(s, 1H).	
12h	R = p-F, R ¹ = CH ₂ Ph	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₅	23.7	1.3(t, 6H); 2.85(d, 2H, J _{P-H} : 23); 3.82(s, 3H); 3.95-4.45(m, 6H); 4.55(s, 2H); 6.8-7.15(m, 4H); 7.35(s, 5H); 9.7(s, 1H).	

TABLEAU IV
Caractéristiques physiques des arylamino-3 oxo-2 propylphosphonates 2

Composé	R	R ¹	Formule brute	Rdt %	RMN ³¹ P		RMN ¹ H δ en ppm J en Hz
					δ	δ	
2a	H	H	C ₁₃ H ₂₀ NO ₄ P	B 65	18.9	1.37(t, 6H); 3.17(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 23); 4.15(s, 2H); 4.15(gt, 4H); 4.7(s, IH, <i>N-H</i>); 6.5-7.4(m, 5H).	
2b	H	CH ₃	C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ P	A ⁷¹ B 74	19.5	1.33(t, 6H); 3.1(d, 3H, <i>J_{P-H}</i> : 22..); 3.05(s, 3H); 4.15(gt, 4H); 4.21(s, 2H); 6.45-7.45(m, 5H).	
2c	H	CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₆ NO ₄ P	A ⁶⁹ B 75	19.4	1.32(t, 6H); 3.05(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 22.5); 4.1(gt, 4H); 4.25(s, 2H); 4.48(s, 2H); 6.45-7.45(m, 9H).	
2d	<i>p</i> -OCH ₃	CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₄ P	B 70	19.5	1.23(f, 6H); 3(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 23); 3.6(s, 3H); 4.13(gt, 4H); 4.17(s, 2H); 4.48(s, 2H); 6.63(s, 4H); 7.16(s, 5H).	
2e	<i>m</i> -OCH ₃	CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₄ P	B 65	19.3	1.32(f, 6H); 3.06(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 22); 3.7(s, 3H); 4.12(gt, 4H); 4.25(s, 2H); 4.6(s, 2H); 6.15-6.45(m, 3H); 6.83-7.45(m, 6H).	
2f	<i>o</i> -OCH ₃	CH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₈ NO ₄ P	B 76	20.4	1.25(f, 6H); 3.13(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 22.5); 3.86(s, 3H); 4.03(gt, 4H); 4.07(s, 2H); 4.5(5H); 6.92(s, 4H); 7.32(s, 5H).	
2g	<i>p</i> -Cl	CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₅ CINO ₄ P	B 48	19.4	1.32(f, 6H); 3.12(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 24.5); 4.1(gt, 4H); 4.25(s, 2H); 4.75(s, 2H); 6.6-7.7(m, 9H).	
2h	<i>p</i> -F	CH ₂ Ph	C ₂₀ H ₂₅ FNO ₄ P	B 60	19.2	1.32(f, 6H); 3.1(d, 2H, <i>J_{P-H}</i> : 23); 4.21(gt, 4H); 4.35(s, 2H); 4.65(s, 2H); 6.5-7.4(m, 9H).	





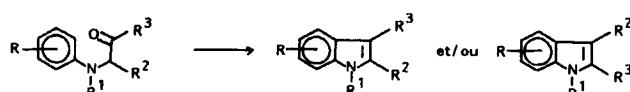
formation de l'azooène. Le spectre de RMN ¹H du produit obtenu ne présente pas de proton éthylénique et correspondrait plutôt à celui du cation ammonium **11** formé par substitution nucléophile du chlore par la triéthylamine (présence de protons méthyles et méthylènes différents de ceux de la triéthylamine libre: déplacement vers les champs faibles, et d'un doublet centré à 4,68 ppm pouvant correspondre aux protons portés par le carbone 3 (voir spectre détaillé en partie expérimentale). Ce dérivé réagit avec la N-méthylaniline pour donner le composé **12**. A ce stade, il paraît cependant difficile de préciser le processus final et de choisir entre une réaction d'élimination-addition ou une réaction de substitution directe sur le carbone supportant l'ammonium.

L'hydrolyse des hydrazones **12** par une solution aqueuse de chlorure de titane dans l'acétone ou par simple réaction d'échange avec l'acétone en milieu acide chlorhydrique 3M (avec les mêmes réserves que précédemment pour R¹ = H) conduit aux composés **2** recherchés. Un suivi en RMN ³¹P indique un taux de transformation supérieur à 95%. Ainsi, les rendements de la condensation et de l'hydrolyse ressortent à 70%. Ces rendements sont comparables à ceux obtenus par la Voie A.

Les composés préparés ont été caractérisés par RMN ¹H et ³¹P. Ils sont répertoriés dans le Tableau IV. Comme dans le cas des composés isomères **1**, ils sont soumis sans purification préalable à la réaction d'indolisation.

*II.2. Cyclisation des arylaminocétones **1** et **2** en indoles*

La cyclisation d'une α -anilinocétone en indole se fait en présence de catalyseurs acides: chlorhydrate ou bromhydrate d'aniline, sels d'amines, chlorure de zinc, . . . Des nombreuses études sur les sujet, il ressort que cette cyclisation peut se faire avec ou sans transposition selon:



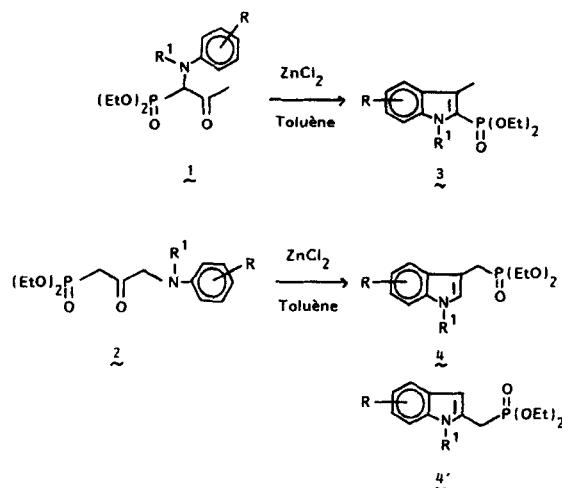
Plusieurs mécanismes réactionnels peuvent être postulés. Ils sont sous la

dépendance de la nature de 1' α -anilinocétone de départ et des conditions opératoires.² Verkade⁸ et Brown⁹ ont ainsi montré que les arylaminocétones tertiaires se cyclisent directement par chauffage avec du chlorure de zinc.

Dans le cas où R¹ = H, nous avons obtenu que peu ou pas de cyclisation.

Ainsi, l'anilino-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **1a** ne donne pas de produit de cyclisation avec le chlorhydrate d'aniline dans le toluène au reflux ou dans l'aniline au reflux (conditions de Bischler). Avec le chlorure de zinc après 5 heures de reflux dans le toluène, nous avons obtenu le méthyl-3 indole-2 phosphonate de diéthyle **3a** avec 10% de rendement. Dans ces mêmes conditions, l'anilino-3 oxo-2 propylphosphonate **2a** donne un mélange 1/1 d'indole-3 méthylphosphonate **4a** et d'indole-2 méthylphosphonate **4'a** avec un rendement global de 5%.

*Dans le cas où R¹ = CH₃, CH₂Ph, la cyclisation en indoles des arylaminocétones **1** et **2** se fait par contre dans d'excellentes conditions en présence de chlorure de zinc dans le toluène au reflux. Nous avons obtenu respectivement les méthyl-3 indole-2 phosphonates de diéthyle **3** et les indole-3 méthylphosphonates de diéthyle **4**.*

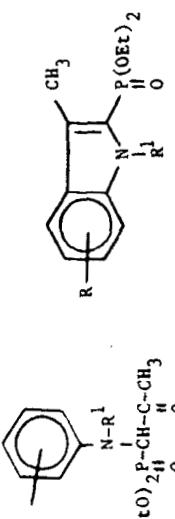
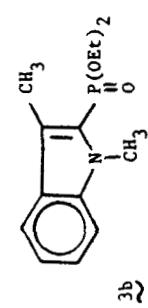
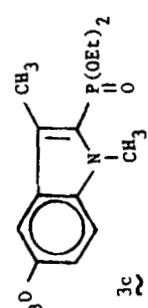
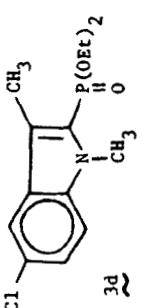


Cette cyclisation est particulièrement aisée lorsque le cycle benzénique est porteur de groupements donneurs d'électrons en position méta. Ainsi lors de l'étape d'hydrolyse en milieu acide de l'hydrazone **12e** il se forme déjà une certaine quantité d'indole. Si dans ce cas la cyclisation peut conduire à deux indoles isomères, nous n'en avons obtenu qu'un seul: celui provenant de l'attaque sur le carbone en para du groupement méthoxy. Ces résultats sont comparables à ceux publiés en série carbonée.¹⁰

Les différents indoles obtenus ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice. Leurs caractéristiques RMN ¹H, ³¹P et ¹³C sont données dans les Tableaux V, VI, VII et VIII.

La différence très nette dans les rendements d'indolisation entre les anilinocétones tertiaires et les anilinocétones secondaires pourrait s'expliquer par l'instabilité de ces dernières dans les conditions de la réaction. Cette instabilité a

TABLEAU V
Caractéristiques physiques des méthyl-3 indole-2 phosphonates de diéthyle 3

		Formule brute	F°C	Rdt %	RMN ³¹ P δ en ppm J en Hz	RMN ¹ H δ en ppm
		C ₁₄ H ₂₀ NO ₃ P	58	75	11.2 1.33(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.95(s, 3H); 4.2 (qt, 4H); 7.05-7.7(m, 4H).	1.33(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.95(s, 3H); 4.2 (qt, 4H); 7.05-7.7(m, 4H).
R = H, R ¹ = CH ₃		C ₁₅ H ₂₂ NO ₄ P	80	70	11.2 1.3(t, 6H); 2.5(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.82(s, 3H); 3.85(s, 3H); 4.1(qt, 4H); 6.8-7.4(m, 3H).	1.3(t, 6H); 2.5(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.82(s, 3H); 3.85(s, 3H); 4.1(qt, 4H); 6.8-7.4(m, 3H).
R = p-OCH ₃ , R ¹ = CH ₃		C ₁₄ H ₁₉ ClNO ₃ P	79	65	10.3 1.32(t, 6H); 2.5(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.87(s, 3H); 4.1 (qt, 4H); 7.2-7.7(m, 3H)	1.32(t, 6H); 2.5(d, 3H, J_{P-H} : 2.2); 3.87(s, 3H); 4.1 (qt, 4H); 7.2-7.7(m, 3H)

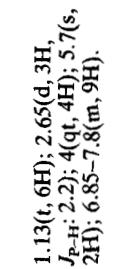
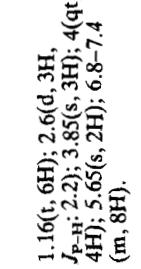
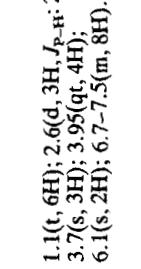
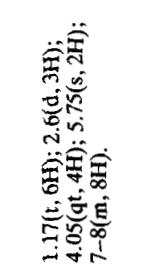
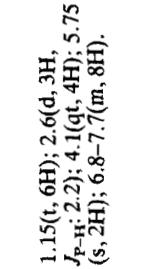
$R = H,$ $R^1 = CH_2Ph$		$C_{20}H_{25}NO_3P$	76	85	10.8	$1.13(t, 6H); 2.65(d, 3H, J_{P-H}; 2.2); 4(qt, 4H); 5.7(s, 2H); 6.85-7.8(m, 9H).$
$R = p-OCH_3,$ $R^1 = CH_2Ph$		$C_{21}H_{27}NO_4P$	53	80	10.8	$1.16(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H}; 2.2); 3.85(s, 3H); 4(qt, 4H); 5.65(s, 2H); 6.8-7.4(m, 8H).$
$R = o-OCH_3,$ $R^1 = CH_2Ph$		$C_{21}H_{27}NO_4P$			10.9	$1.1(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H}; 2.2); 3.7(s, 3H); 3.95(qt, 4H); 6.1(s, 2H); 6.7-7.5(m, 8H).$
$R = p-Cl,$ $R^1 = CH_2Ph$		$C_{20}H_{24}ClNO_3P$	81	65	9.9	$1.17(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H}; 2.2); 4.05(qt, 4H); 5.75(s, 2H); 7-8(m, 8H).$
$R = p-F,$ $R^1 = CH_2Ph$		$C_{20}H_{24}FNO_3P$	104	90	10.1	$1.15(t, 6H); 2.6(d, 3H, J_{P-H}; 2.2); 4.1(qt, 4H); 5.75(s, 2H); 6.8-7.7(m, 8H).$

TABLEAU VI
Spectrométrie de RMN ^{13}C des méthyl-3 indole-2 phosphonates de diéthyle **3**. 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}	$\delta_{\text{C-N}}$	δ_{CH_3}
3b	121.4	124.1	120.2†	119.3†	124.7	109.6	139.2	127.5	31.7	9.9
	<i>J</i> : 215	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 12	<i>J</i> : 17		
3c	121.8	123.2	100.6	154	116.1	110.6	134.8	127.6	31.9	10
	<i>J</i> : 214	<i>J</i> : 20					<i>J</i> : 13	<i>J</i> : 17		
3d	123.1	123.1	119.4	125.1	125	110.7	137.5	128.4	32	9.8
	<i>J</i> : 215	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 12	<i>J</i> : 17		
3e	121.5	124.4	120.1†	119.6†	124.9	110.4	139.1	127.7	48.2	10
	<i>J</i> : 214	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 12	<i>J</i> : 17		
3f	121.8	123.5	100.5	154.1	116.2	111.5	134.5	127.9	48.3	10
	<i>J</i> : 215	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 14	<i>J</i> : 17		
3h	122.2	125.1	112.7	120.1	105.4	147.8	129.4	130	50.6	10.3
	<i>J</i> : 213	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 12	<i>J</i> : 17		
3i	123.2	123.5	119.5	125.5	125.1	111.6	137.3	128.7	48.4	9.9
	<i>J</i> : 215	<i>J</i> : 18					<i>J</i> : 12	<i>J</i> : 17		
3j	123.3	123.2	104.5	157.5	113.8	111.3	135.5	127.6	48.4	9.9
	<i>J</i> _{C-P} : 215	<i>J</i> _{C-P} : 18	<i>J</i> _{C-F} : 23	<i>J</i> _{C-F} : 238	<i>J</i> _{C-F} : 26	<i>J</i> _{C-F} : 9	<i>J</i> _{C-P} : 12	<i>J</i> _{C-P} : 17		

† Valeurs interchangeables.

déjà été signalée lors de la préparation de ces composés. De telles constatations ont été faites également en série carbonée.⁹

Quant à l'obtention de l'indole transposé 4'a dans le cas de l'anilino-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle, elle peut être le résultat d'une isomérisation de l'anilinocétone ou de la migration du groupement méthylénephosphonate de la position 3 à la position 2 selon le réarrangement décrit par Razumov.¹¹

Les indole-3-méthylphosphonates non substitués sur l'azote peuvent néanmoins être préparés avec de bons rendements par réduction des indoles N-benzylés par le sodium dans l'ammoniac liquide. Les indoles 3a isomères n'ont malheureusement pas pu être débenzylés dans ces mêmes conditions. La transposition de la méthode récemment décrite par Murakami¹² dans le cas des acyl-2 indoles utilisant l'action du chlorure d'aluminium dans le benzène n'a pas donné plus de résultats.

III. CONCLUSION

La recherche d'une voie de synthèse des anilinocétophosphonates, première étape de la réaction de Bischler, a révélé une différence de réactivité entre les halogéno-1 oxo-2 propylphosphonates et les halogéno-3 oxo-2 propylphosphonates. Si ces derniers subissent normalement l'attaque nucléophile de diverses anilines, les premiers par contre ne réagissent pas. Ce manque de réactivité serait dû, nous semble-t-il, au caractère positif de l'halogène porté par le carbone en α du groupement phosphoryle. L'utilisation de la méthoxycarbonylhydrazone correspondante qui donne en milieu basique un azoène, a permis en inversant la polarité du carbone en α du phosphore de synthétiser les anilinocétones recherchées.

La deuxième étape de la réaction qui est la cyclisation des anilinocétones a permis d'obtenir des méthyl-3 indole-2 phosphonates et des indole-3-méthylphosphonates. Si la réaction d'indolisation se fait dans d'excellentes conditions dans le cas des arylaminocétones tertiaires, elle apparaît bien plus difficile dans le cas des arylaminocétones secondaires qui ouvrent la voie aux indoles non substitués sur l'azote. Ces derniers peuvent cependant être obtenus indirectement dans le cas des indole-3-méthylphosphonates en utilisant des amines aromatiques N-benzylées et en détachant ensuite le radical benzyle. Dans le cas des méthyl-3 indole-2 phosphonates, la débenzylation n'a pu être effectuée.

Si nous cherchons à préciser l'intérêt des deux méthodes, Fischer, précédemment décrite¹ d'une part, Bischler d'autre part, nous retiendrons de nos expériences que pour la préparation des méthyl-3 indole-2 phosphonates non substitués sur l'azote, la réaction de Fischer s'impose. Dans les autres cas le choix de la méthode sera guidé par la facilité d'accès aux réactifs, les arylhydrazines et les oxo-1 ou-3 alkylphosphonates pour la réaction de Fischer, les arylamines et les halogéno-1 ou-3 oxo-2 propylphosphonates ou analogues pour la réaction de Bischler.

Ainsi, pour la préparation des méthyl-3 indole-2 phosphonates substitués sur l'azote, la réaction de Fischer paraît la plus commode, lorsque les

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

$(Et_2O)_2P-CH_2C(=O)-CH_2-N^+R^1$	$CH_2P(OEt)_2$	Formule brute	R° C	Rdt %	$RMN^{31}P$ (CDCl ₃)	$RMN^{1}H$ (CDCl ₃)
					δ en ppm	J en Hz
$R = H, R^1 = CH_3$		$C_{14}H_{20}NO_3P$	huile	80	27.7	1.2(t, 6H); 3.3(d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 3.72(s, 3H); 4(gt, 4H); 7-7.9(m, 5H).
$R = H, R^1 = CH_2Ph$		$C_{20}N_24NO_3P$	60	60	27.5	1.2(t, 6H); 3.3(d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 3.95(m, 4H); 5.2(s, 2H); 6.8- 7.2(m, 10H).
$R = p-OCH_3, R^1 = CH_2Ph$		$C_{21}H_{26}NO_4P$	huile	75	27.5	1.2(t, 6H); 3.3(d, 2H, J_{P-H} : 20.25); 3.85(s, 3H); 4(m, 4H); 5.2(s, 2H), 6.7-7.4(m, 9H).

$R = m\text{-OCH}_3, R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$		$C_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	huile	94	27.2	$1.2(\text{t}, 6\text{H}); 3.2(\text{d}, 2\text{H}, J_{\text{P}-\text{H}}; 20.25); 3.8(\text{s}, 3\text{H}); 4(\text{m}, 4\text{H}); 5.2(\text{s}, 2\text{H}); 6.7-7.7(\text{m}, 9\text{H}).$
$R = o\text{-OCH}_3, R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$		$C_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	huile	80	27.5	$1.2(\text{t}, 6\text{H}); 3.2(\text{d}, 2\text{H}, J_{\text{P}-\text{H}}; 20.25); 3.8(\text{s}, 3\text{H}); 4(\text{m}, 4\text{H}); 5.5(\text{s}, 2\text{H}); 6.5-7.4(\text{m}, 9\text{H}).$
$R = p\text{-Cl}, R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$		$C_{20}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3\text{P}$	huile	90	26.8	$1.2(\text{t}, 6\text{H}); 3.2(\text{d}, 2\text{H}, J_{\text{P}-\text{H}}; 20.25); 4(\text{m}, 4\text{H}); 5.2(\text{s}, 2\text{H}); 6.85-7.7(\text{m}, 9\text{H}).$
$R = p\text{-F}, R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$		$C_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_3\text{P}$	76	91	27.2	$1.2(\text{t}, 6\text{H}); 3.2(\text{d}, 2\text{H}, J_{\text{P}-\text{H}}; 20.25); 4(\text{m}, 4\text{H}); 5.2(\text{s}, 2\text{H}); 6.6-7.5(\text{m}, 9\text{H}).$

TABLEAU VIII

Spectrométrie de RMN ^{13}C des indole-3-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}	$\delta \text{CH}_2\text{P}$
4b	127.9 <i>J: 8</i>	103.1 <i>J: 9</i>	118.8	118.8	121.5	109	136.6	127.7 <i>J: 6</i>	22.7 <i>J: 143</i>
4c	127.3 <i>J: 8</i>	104.1 <i>J: 10</i>	119*	119.1*	121.7	109.5	136.1	128 <i>J: 5</i>	22.9 <i>J: 143</i>
4d	127.7 <i>J: 7</i>	103.3 <i>J: 10</i>	100.5	153.7	111.9	110.2	131.2	128.2 <i>J: 5</i>	22.8 <i>J: 144</i>
4e	126.3 <i>J: 7.5</i>	104.3 <i>J: 9</i>	119.8	109.1	156.4	93.2	137	122.5 <i>J: 5</i>	23 <i>J: 143</i>
4f	128.3 <i>J: 7</i>	104.4 <i>J: 9</i>	111.7	119.7	102.8	147.4	125.8	130.3 <i>J: 5</i>	22.9 <i>J: 143</i>
4g	125.5 <i>J: 8</i>	103.7 <i>J: 10</i>	118.4	124.6	121.6	110.4	134.2	128.7 <i>J: 5</i>	22.5 <i>J: 144</i>
4h	128.7 $J_{\text{C}-\text{P}}: 7.5$	103.7 $J_{\text{C}-\text{P}}: 10$	104 $J_{\text{C}-\text{F}}: 23$	157.6 $J_{\text{C}-\text{F}}: 235$	110.2 $J_{\text{C}-\text{F}}: 26$	110.3 $J_{\text{C}-\text{F}}: 11$	132.7	129.1 $J_{\text{C}-\text{P}}: 6$	22.9 $J: 145$

† Valeurs interchangeables.

phénylhydrazines sont commerciales du fait de la facilité d'accès à l'oxo-2 propylphosphonate.

Pour les indole-3-méthylphosphonates substitués sur l'azote la méthode de choix est la réaction de Bischler. Si les indoles non substitués peuvent être obtenus directement par une réaction de Fischer, les rendements sont faibles. Aussi, la possibilité de passer par des indoles N-benzylés rend la méthode de Bischler compétitive, la débenzylation se faisant dans de bonnes conditions.

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 calculateur 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 Köfler.

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.

Préparation des halogénio-1 ou -3 oxo-2 propylphosphonates de diéthyl **5** et **9**.

Bromo-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **5a.** A 0.1 Mole d'hydrure de sodium dans 100 ml de THF est ajoutée goutte à goutte 0.1 mole d'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle diluée dans son

volume de solvant. La température est maintenue entre 5 et 10°C pendant l'addition puis laissée remonter jusqu'à la température ambiante. Après cessation du dégagement d'hydrogène, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le brome (0.1 mole) est ajouté. Le mélange est ensuite versé dans 50 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther et au chloroforme la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants évaporés. Le résidu est distillé sous pression réduite.

$Eb_{0.05}$: 90°C Rdt: 60%

RMN³¹P: 13

¹H: 1.4(t, 6H); 2.52(s, 3H); 4.3(qt, 4H); 4.45(d, 1H, J_{P-H} : 15).

Chloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle 5b. Il est obtenu par réduction du dichloro-1 oxo-2 propylphosphonate selon une approche utilisée par Nicholson¹³ pour la préparation du chlorophosphonoacétate d'éthyle.

Dichloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle

A 0.5 mole d'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle en solution dans 500 ml de chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte, sous courant d'azote, 1.1 mole de chlorure de sulfuryle fraîchement distillé. L'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant deux heures. Le mélange est versé dans 300 ml d'eau glacée. Après extraction au chloroforme la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé. Le résidu est distillé sous pression réduite.

$Eb_{0.05}$: 85°C Rdt: 93%

RMN³¹P: 7,9

¹H: 1.4(t, 6H); 2.6(s, 3H); 4.05–4.65(m, 4H).

Chloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle 5b

A 0.1 mole de dichloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle en solution dans 60 ml d'éthanol est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.15 mole de sulfite de sodium dans 60 ml d'eau. Après addition, l'agitation est maintenue pendant 30 minutes et l'éthanol est évaporé. Après extraction au chloroforme la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le chloroforme évaporé. Le résidu est distillé sous pression réduite.

$Eb_{0.05}$: 80°C Rdt: 96%

RMN³¹P: 12.4 (céto)

17.7 (énol)

¹H: 1.4(t, 6H); 2.18(d, J_{P-H} : 1,5), 2.47(s) |3H|; 4–4.6(m, 4H); 4.55(d, CH, J_{P-H} : 11.75), 11.1(s, OH) |1H|

Bromo-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyl 9a. Ce dérivé est obtenu par bromation de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle dans le tétrachlorure de carbone. Cette bromation sélective en position 3 est comparable aux résultats publiés par Hantzsch¹⁴ et Karasch¹⁵ sur l'halogénéation de l'acétoacétate d'éthyle.

A 100 mmoles d'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle en solution dans 30 ml de CCl_4 sont ajoutées goutte à goutte 100 mmoles de brome dans 10 ml de CCl_4 à 0°C puis le mélange réactionnel est maintenu 15 heures à température ambiante et le solvant chassé sous pression réduite. Le produit se décompose à la distillation. Il sera utilisé brut.

RMN³¹P: 19.4

¹H: 1.39(t, 6H); 3.43(d, 2H, J_{P-H} : 22); 3.9–4.5(m, 4H); 4.25(s, 2H).

Préparation des chloro-1 ou -3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates de diéthyle 6 et 10

Chloro-1 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle 6. A 0.1 mole de chloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle dans 80 ml de chlorure de méthylène est ajoutée 0.11 mole de méthoxycarbonylhydrazine. La solution est maintenue sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Après addition de 80 ml d'eau, la phase organique est extraite au chloroforme et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, une huile est récupérée.

RMN³¹P: 15.2

¹H: 1.33, 1.37(2t, 6H); 2.07(d, 3H, J_{P-H} : 2.1), 3.83(s, 3H); 4.19, 4.26(2qt, 4H); 4.77(d, 1H, J_{P-H} : 13.7).
¹³C: C-1 55.8(d, J_{C-P} : 158); C-2 145.6; C-3 12.1; C-4 154.2; C-5 53.1.

Chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle 10. Ce composé est préparé par réaction d'Arbuzov entre le triéthylphosphite et la méthoxycarbonylhydrazone de la dichloro-1,3 propanone selon.⁵

Dichloro-1,3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propane

A 0.2 mole de dichloroacétone dans 30 ml d'éther est ajoutée 0.2 mole de méthoxycarbonylhydrazine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le dichloro-1,3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propane précipite. Après filtration sur bûchner, il est séché au dessicteur.

F: 138°C Rdt: 100%

RMN ¹H: 3.87(s, 3H); 4.3(s, 2H); 4.33(s, 2H); 8.33(s, 1H).

Chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle 10

A 0.11 mole de dichloro-1,3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propane dans 50 ml de toluène est ajoutée 0.1 mole de triéthylphosphite à 80°C. Après la fin de l'addition, le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Le toluène est chassé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle).

Rdt: 80%

RMN ³¹P: 22.5

¹H: 1.36(t, 6H); 3.1(d, 2H, *J_{P—N}*: 25); 3.92(s, 3H); 4.3(qt, 4H); 4.45(s, 2H); 9.95(s, 1H).

¹³C: C-1 26.7(d, *J_{C—P}*: 136); C-2 141.7(d, *J_{C—C—P}*: 9); C-3 47.7(d, *J_{C—C—C—P}*: 3).

Préparation des arylamino-1 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 1

Caractérisation de l'azoène 7. A 5 mmoles de chloro-1 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle dans 15 ml de THF sont ajoutées 5 mmoles de triéthylamine dans 10 ml de THF. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 15 minutes. Après filtration sur bûchner, le solvant est chassé sous pression réduite.

RMN ³¹P: 13.7

¹H: 1.4(t, 6H); 2.25(d, 3H, *J_{P—H}*: 2.5), 4.07(s, 3H); 4.22(qt, 4H); 6.87(d, 1H, *J_{P—H}*: 13.5)

Arylamino-1 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates de diéthyle 8

Mode opératoire général. A 20 mmoles de chloro-1 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle dans 30 ml de THF est ajouté un mélange de 20 mmoles d'arylamine et 20 mmoles de triéthylamine dans 20 ml de THF. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant un laps de temps compris entre 1 heure et 3 jours suivant l'arylamine (un suivi par CCM ou par RMN ³¹P indique la fin de la réaction). Le mélange est ensuite traité par 30 ml d'eau et extrait à l'éther et au chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et les solvants sont chassés sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle).

Arylamino-1 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 1

Méthode A: A une solution d'hydrazone **8** (10 mmoles) dans 40 ml d'acétone sont ajoutés 20 ml d'une solution aqueuse à 15% de trichlorure de titane. Après deux heures d'agitation à température ambiante, l'acétone est chassée sous pression réduite. La phase organique est extraite au chloroforme et séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le résidu est utilisé tel quel dans la réaction d'indolisation.

Méthode B: A 10 mmoles d'hydrazone **8** dans 40 ml d'acétone sont ajoutés 20 ml d'une solution d'acide chlorohydrique 3M. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le mélange est traité comme précédemment.

*Préparation des arylamino-3 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 2**Voie A*

Mode opératoire général. A 5 mmoles de bromo-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle dans 20 ml d'éther est ajouté un mélange de 5 mmoles de N-méthylaniline et de 5 mmoles de triéthylamine dans 10 ml d'éther. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après addition de 30 ml d'eau la phase organique est extraite à l'éther et au chloroforme et séchée sur MgSO₄. Les solvants sont chassés sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane: 2/1).

*Arylamino-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonates de diéthyle 12.**Voie B*

Mode opératoire général. A 20 mmoles de chloro-3 méthoxycarbonylhydrazone-2 propylphosphonate de diéthyle dissoutes dans 20 ml de THF est ajouté goutte à goutte à température ambiante un mélange de 20 mmoles d'arylamine et de 20 mmoles de triéthylamine dans 20 ml de THF. Après l'addition, l'agitation est maintenue 1/4 d'heure. Après ajout de 30 ml d'eau et extraction à l'éther et au chloroforme, la phase organique est séchée sur MgSO₄. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Hexane: 2/1).

Arylamino-3 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 2. Voir hydrolyse des arylamino-1 méthoxycarbonyl-hydrazono-2 propylphosphonates de diéthyle 8.

Action de la triéthylamine sur le chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle 10. Formation du cation ammonium 11. A 0.2 mmole de chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle 10 dans 5 ml de THF est ajoutée 0.2 mmole de triéthylamine à température ambiante. Après 5 minutes d'agitation, le solvant est évaporé.

RMN ^{31}P : 22.4

^1H : 1.33(t, 9H); 1.4(t, 6H); 3.46(d, 2H, $J_{\text{P}-\text{H}}$: 23); 3.7(q, 6H); 3.8(s, 3H); 4.2(qt, 4H); 4.68(d, 2H, $J_{\text{P}-\text{H}}$: 3); 10.1(s, 1H).

Préparation des indoles 3 et 4.

Mode opératoire général. A 500 mg de ZnCl_2 sec dans 10 ml de toluène sont ajoutées 5 mmoles d'arylamino-1 ou -3 oxo-2 propylphosphonates de diéthyle 1 ou 2. Le mélange est porté au reflux du toluène (Dean-Stark) pendant une demi-heure. Après retour à température ambiante et hydrolyse par 10 ml d'eau, la phase organique est extraite par deux fois 20 ml d'éther, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice.

REFERENCES

1. J. P. Haelters, B. Corbel et G. Sturtz, *Phosphorus and Sulfur*, (1988) article précédent.
2. R. J. Sundberg, *The chemistry of Indoles*, Organic Chemistry, Vol. 18 Academic Press, (1970).
3. R. K. Brown, "Indoles" Part One, W. J. Houlihan ed., Wiley-Interscience New York, (1972).
3. (a) A. G. Schultz et W. K. Hagmann, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 726-727 (1976). (b) A. G. Schultz et W. K. Hagmann, *J. Org. Chem.*, **43**, 3391-3393 (1978).
4. J. E. McMurry et M. Silvestri, *J. Org. Chem.*, **40**, 1502-1504 (1975). B. P. Chandrasekhar, S. V. Sunthankar et S. G. Telang, *Chem. Ind.*, **18**, 87-88 (1975).
5. B. Corbel, L. Medinger, J. P. Haelters et G. Sturtz, *Synthesis*, 1048-1051 (1985).
6. C. E. Sacks et P. L. Fucks, *Synthesis*, 456-457 (1976) et références citées.
7. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1345-1353 (1967). M. Baboulene et G. Sturtz, *C. R. Acad. Sci.*, 280, série C, 149-151 (1975). M. Baboulene et G. Sturtz, *C. R. Acad. Sci.*, 284, série C, 799-802 (1977).
8. P. Verkade et E. Janetzky, *Rec. Trav. Chim.*, **62**, 763, 775 (1943).
9. F. Brown et G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 847-857, 858-870 (1948).
10. G. Morelli et L. Stein, *J. Med. and Pharm. Chem.*, **2**, 79-90 (1960). P. E. Verkade, E. F. P. Janetzky, W. et G. Lieste, Verlagen N. ed. Akad. v. wetenschappen, afd. Natuur Kunde, vol. LII, 295. M. Julia et G. Tchernoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 741-742 (1960). M. Julia et J. Lenzi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1051-1055 (1962).
11. A. I. Razumov et P. A. Gurevich, *Zhur. Obshch. Khim.* **37**, 1615-1620 (1967).
12. Y. Murakami, T. Watanabe, A. K. Kobayashi et Y. Yokoyama, *Synthesis*, 738-740 (1984).
13. D. L. Nicholson et H. Vaughan, *J. Org. Chem.*, **36**, 1835-1837 (1971).
14. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 3168 (1894).
15. M. S. Kharasch, E. Sternfeld et F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1655 (1937).