

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>

### CHLORO-1 ET CHLORO-3 METHOXYCARBONYLHYDRAZONO-2 PROPYLPHOSPHONATES: REACTIFS D'ALKYLATION D'ENOLATES DE CETONES. ACCES A DES PHOSPHONATES PYRROLIQUES ET A DES $\beta,\epsilon$ DICETOPHOSPHONATES PRECURSEURS DE CYCLOPENTENONES

J. P. Haelters<sup>a</sup>; B. Corbel et<sup>a</sup>; G. Sturtz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale 6 avenue Le Gorgeu, BREST, France

**To cite this Article** Haelters, J. P. , et, B. Corbel and Sturtz, G.(1989) 'CHLORO-1 ET CHLORO-3 METHOXYCARBONYLHYDRAZONO-2 PROPYLPHOSPHONATES: REACTIFS D'ALKYLATION D'ENOLATES DE CETONES. ACCES A DES PHOSPHONATES PYRROLIQUES ET A DES  $\beta,\epsilon$  DICETOPHOSPHONATES PRECURSEURS DE CYCLOPENTENONES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 44: 1, 53 — 74

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426508908043708

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426508908043708>

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.

# **CHLORO-1 ET CHLORO-3 METHOXYCARBONYLHYDRAZONO-2 PROPYLPHOSPHONATES: REACTIFS D'ALKYLATION D'ENOLATES DE CETONES. ACCES A DES PHOSPHONATES PYRROLIQUES ET A DES $\beta,\epsilon$ DICETOPHOSPHONATES PRECURSEURS DE CYCLOPENTENONES**

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 July 18, 1988)*

La réactivité des chloro-1 et chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonates **1** et **2** vis-à-vis des énolates de cétones est étudiée. Il est montré que la condensation de ces énolates avec **1** conduit aux composés pyrroliques **5** selon un mécanisme qui a été précisé. Avec **2** il est possible d'obtenir sélectivement soit les dérivés du pyrrole **14** soit les dioxo-2,5 alkylphosphonates **13**, composés particulièrement intéressants pour l'accès aux cyclopenténones par cyclisation intramoléculaire selon Wittig–Horner.

The reactivity of keto enolates with 1-chloro and 3-chloro-2-methoxycarbonylhydrazono-propylphosphonates **1** and **2** is studied. It is shown that those enolates react with the chlorohydrazone **1** to give 3-diethoxyphosphonopyrroles **5** under a mechanistic pathway which has been ascertained. With the chlorohydrazone **2** it is possible to get selectively either the pyrrole derivatives **14** or 2,3-dioxoalkylphosphonates **13**, the later being of interest for the synthesis of cyclopentenones under the intramolecular Wittig–Horner reaction conditions.

**Key words:**  $\beta$ -ketophosphonates; Acetonyl alkylating agent; Azoène; Pyrrole; Intramolecular Wittig–Horner reactions; -2-cyclopenten-1-ones.

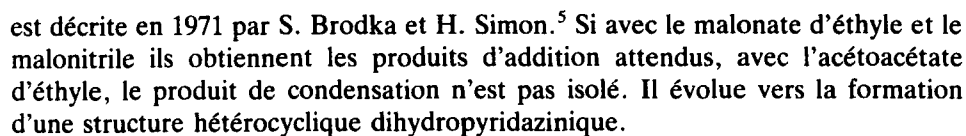
## **1. INTRODUCTION**

Nous avons rapporté dans des articles précédents<sup>1,2</sup> la facilité d'accès aux chloro-1 et -3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonates de diéthyle **1** et **2** et leurs propriétés de réagir par l'intermédiaire de leurs azoènes **3** et **4** sur divers anilines et phénols comme des analogues de cations acétonyles.

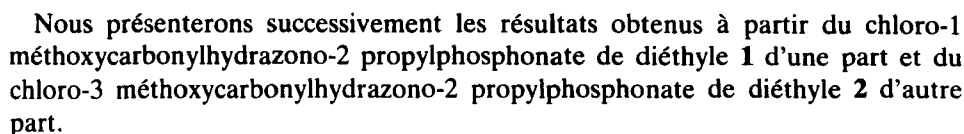
Nous étudions ici l'extension de cette réaction aux énolates de cétones qui peut s'avérer particulièrement constructive pour atteindre des dicétones-1,4 de type **I** et **II** précurseurs de cyclopenténones par condensation aldolique selon Robinson<sup>3</sup> ou selon Wittig–Horner.<sup>4</sup>

La littérature rapporte quelques travaux concernant l'addition de tels énolates sur des azoènes ou des nitrosoalcènes, composés obtenus à partir d' $\alpha$ -halogénohydrazones ou d' $\alpha$ -halogénooximes.

La réactivité de l'arylazocyclohexène-1 avec des composés à méthylène activé



La synthèse d'une dicétone-1,4 est cependant réalisée en 1981 par W. Oppolzer et col.<sup>7</sup> par action de l'énolate lithié de la méthylcyclohexanone sur une oxime bromée.

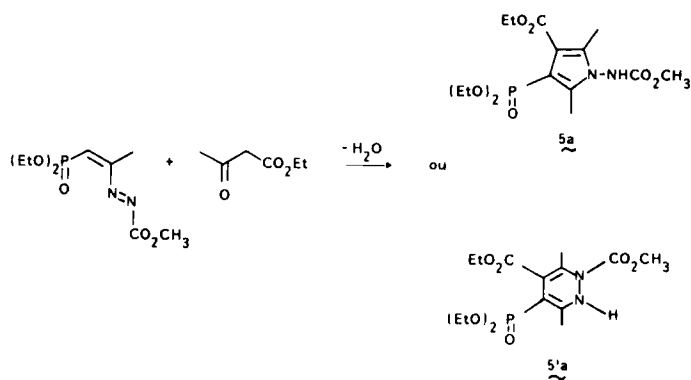


## II. ACTION DES ENOLATES DE CETONE SUR LE CHLORO-1 METHOXYCARBONYLHYDRAZONO-2 PROPYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE 1

### II.1. Résultats expérimentaux

Deux types de conditions sont utilisés, selon l'acidité de l'hydrogène porté par le carbone en  $\alpha$  du carbonyl: pour l'acéto-acétate d'éthyle, la base utilisée peut être la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) dans le THF à température ambiante, pour les cétones comme l'acétone, la cyclopentanone, la cyclohexanone ou la méthylcyclohexanone, la base utilisée est le diisopropylamidure de lithium (LDA) en solution dans le THF à basse température ( $-70^\circ\text{C}$ ). Dans tous les cas, la base est utilisée en excès puisqu'un équivalent est nécessaire à l'élimination 1,4 qui conduit à l'azoène.

Quelles que soient les conditions utilisées, le suivi chromatographique de la réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec l'hydrazone chlorée **1**, indique la présence d'un produit qui absorbe dans l'U.V. et dont le  $R_f$  est supérieur à celui attendu pour une hydrazone. Le produit obtenu après traitement répond, selon l'analyse centésimale et la spectrométrie de masse, à la formule brute  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ . Cette formule correspond à la déshydratation du composé résultant de la condensation de l'acétoacétate ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ ) sur l'azoène **3** ( $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ ). La RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  indique la présence de deux  $\text{CH}_3$  vinyliques portés par un cycle de type pyrrolique **5a** ou dihydropyridazinique **5'a**.



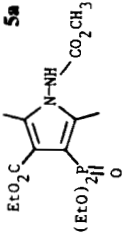
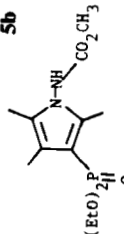
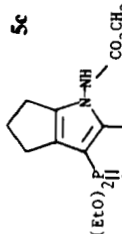
Le spectre d'absorption UV de la solution éthanolique présente un maximum à 252 nm ( $\log \varepsilon = 3,8$ ). Enfin, la présence dans le spectre de masse, d'un pic M-74 est caractéristique du fragment méthoxycarbonylamino ( $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-\text{NH}$ ) obtenu par rupture de la liaison N-N dans une structure de type **5a**. Ces résultats sont comparables à ceux publiés par G. Rosini et col.<sup>6</sup> et A. G. Schultz et col.<sup>8</sup> en série carboxylique.

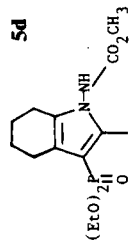
Les énolates de cétones conduisent aussi, aux produits de cyclisation.

L'utilisation d'une oxime  $\alpha$ -chlorée **6** n'a pas non plus permis d'atteindre les dicétones-1,4. Seuls sont obtenus les hydroxy-1 pyrroles.

Les caractéristiques des N-méthoxycarbonylaminopyrroles **5a-e** et des

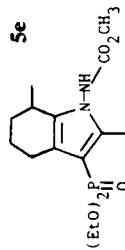
TABLEAU I  
Caractéristiques physiques des N-méthoxycarbonylamino-1 et des N-hydroxy-1 pyrroles 5

Composés	Formule brute	Base	Rdt %	F°C	RMN <sup>31</sup> P δ en ppm	RMN <sup>1</sup> H δ en ppm J en Hz	RMN <sup>13</sup> C* δ en ppm J <sub>P-C</sub> en Hz
<b>5a</b> 	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	Et <sub>3</sub> N LDA	60 84	149	17,8	1,27 (t, 3H); 1,35, 1,40 (2t, 6H); 2,15 (d, 3H, J <sub>PH</sub> : 2); 2,3 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,11 (q, 2H); 4,26 (qt, 4H, J <sub>PH</sub> = J <sub>HH</sub> : 7,5); 10,35 (s, 1H, N-H).	10,4, 2CH <sub>3</sub> ; 14,1 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC; 53 CH <sub>3</sub> O; 59,9 CH <sub>2</sub> OC; 100,4 C-3(d, J: 218); 110,7 C-4 (d, J: 10); 137,5 C-5(d, J: 11); 138,9 C-2(d, J: 23); 152,2 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 164,1 CO <sub>2</sub> Et.
<b>5b</b> 	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	LDA	65	112	19,9	1,27, 1,35 (2t, 6H); 1,96 (d, 3H, J <sub>PH</sub> : 2); 2,1 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,78-4,45 (m, 4H); 5,97 (d, 1H, J <sub>PH</sub> : 4,5); 9,7 (s, 1H, N-H).	9,5, 10,5, 2CH <sub>3</sub> ; 52,5 CH <sub>3</sub> O; 100,3 C-3(d, J: 220); 106,1 C-4 (d, J: 11); 129,3 C-5 (d, J: 14); 136,7 C-2 (d, J: 24); 155,8 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .
<b>5c</b> 	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	LDA	85	121	20,0	1,30 (t, 6H); 1,9-2,9 (m, 6H); 2,1 (d, 3H, J <sub>PH</sub> : 1,5); 3,8 (s, 3H); 4,0 (qt, 4H, J <sub>PH</sub> = J <sub>HH</sub> : 7,5); 9,4 (s, 1H).	10,0 CH <sub>3</sub> ; 24,1 C-7; 26,2 C-8; 27,5 C-6; 52,5 CH <sub>3</sub> O; 97,5 C-3 (d, J: 218); 125,6 C-4 (d, J: 11); 136,9 C-5 (d, J: 14); 140,0 C-2 (d, J: 27); 156,0 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .



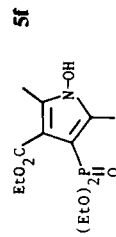
1,31 (t, 6H); 1,73 (m, 4H); 2,16 (d, 3H,  $J_{\text{PH}}: 1,5$ ); 2,5 (m, 4H); 3,84 (s, 3H); 4,1 (qt, 4H,  $J_{\text{PH}} = J_{\text{HH}}: 7,5$ ); 9,25 (s, 1H, N-H)

9,5  $\text{CH}_3$ ; 20,4 C-9; 22,3 C-7 C-8; 23,2 C-6  
52,7  $\text{CH}_3\text{O}$ ; 99,3 C-3 (d,  $J: 217$ ); 116,9 C-4  
(d,  $J: 11$ ); 128,6 C-5 (d,  $J: 14$ ); 136,9 C-2  
(d,  $J: 26$ ); 156,1  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ .



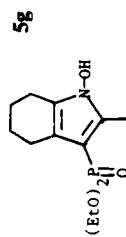
0,95–1,55 (m, 9H); 1,62 (m, 3H); 2 (m, 3H); 2,25–3,1 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,12 (qt, 4H,  $J_{\text{PH}} = J_{\text{HH}}: 7,5$ ); 9,85 (s, 1H, N-H).

9,2  $\text{CH}_3$ ; 19,2, 19,5  $\text{CH}_3$ ; 20 C-9; 22,5 C-8;  
25,3 C-7; 30,6 C-6; 52,4  $\text{CH}_3\text{O}$ ; 98,9 C-3 (d,  
 $J: 217$ ); 116,5 C-4 (d,  $J: 12$ ); 132,3, 132,7 C-5  
(2d,  $J: 11$ ); 137,3, 137,7 C-2 (2d,  $J: 26$ ); 155,9  
 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ .



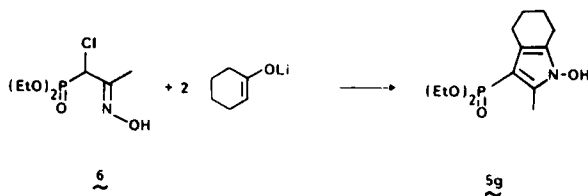
1,32 (t, 6H); 1,38 (t, 3H); 2,21 (d, 3H,  $J_{\text{PH}}: 2$ ); 2,44 (s, 3H); 4,07 (q, 2H); 4,29 (qt, 4H,  $J_{\text{PH}} = J_{\text{HH}}: 7,5$ ); 11,45 (s, 1H, OH).

10,3 (2 $\text{CH}_3$ ); 14,3  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}$ ; 59,7  $\text{CH}_2\text{OC}$ ;  
96,4 C-3 (d,  $J: 226$ ); 105 C-4 (d,  $J: 11$ );  
134,5 C-5 (d,  $J: 11$ ); 134,7 C-2 (d,  $J: 23$ );  
163,9  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$



1,26 (t, 6H); 1,72 (m, 4H); 2,25 (d, 3H,  $J_{\text{PH}}: 1,5$ ); 2,5 (m, 4H); 3,95 (qt, 4H,  $J_{\text{PH}} = J_{\text{HH}}: 7,5$ ); 10,2 (s, 1H, OH).

9,1  $\text{CH}_3$ ; 20,1 C-9; 22,2 C-7, C-8; 23,3 C-6;  
93,1 C-3 (d,  $J: 221$ ); 114,5 C-4 (d,  $J: 12$ ); 125,2  
C-5 (d,  $J: 14$ ); 132 C-2 (d,  $J: 26$ )

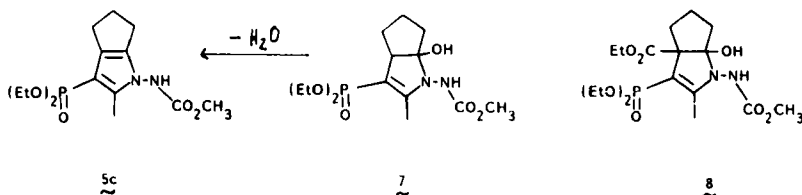


hydroxy-1 pyrroles **5f-g** sont données dans le Tableau I. Les rendements n'ont pas été optimisés.

## II.2 Discussion

Le mécanisme de formation des dérivés hétérocycliques **5a** a été étudié afin de préciser les étapes et les intermédiaires réactionnels et, si possible, orienter cette réaction vers la formation des phosphonates dicétoniques.

C'est ainsi qu'après réaction des énolates de la cyclopentanone et de l'éthoxycarbonyl-2 cyclopentanone sur l'hydrazone chlorée **1** des intermédiaires hydroxylés sont isolés et caractérisés comme répondant aux structures **7** et **8**.

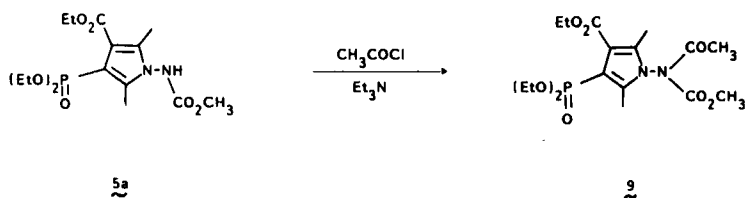


Le composé **7** évolue lentement en solution dans le deutérochloroforme (tube RMN), avec perte d'eau, vers la forme pyrrolique **5c**.

Cette déshydratation qui est instantanée en milieu acide (HCl 3M), ne peut se produire avec le composé **8**.

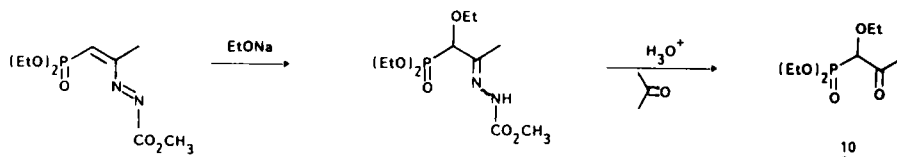
Si l'existence de cet intermédiaire hydroxylé ne fait pas de doute dans la synthèse des pyrroles **5**, est-il possible d'empêcher sa formation, en bloquant l'azote nucléophile avant l'addition sur le carbonyle?

Dans une tentative d'acylation, du chlorure d'acétyle en excès est ajouté au milieu réactionnel, immédiatement après l'addition de l'hydrazone chlorée **1** à la solution d'énolate de lithium de l'acétoacétate. Le traitement par l'eau et l'extraction permet de caractériser le pyrrole **9** portant un groupe acyle sur l'azote extracyclique. Ce composé est identique au produit obtenu directement à partir du pyrrole **5a**:

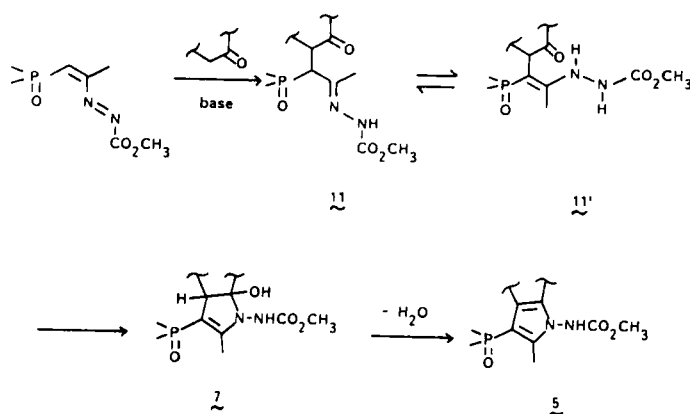


L'utilisation d'un solvant protique comme l'éthanol ne permet pas non plus de capter l'intermédiaire hydrazone. Lorsque l'anion est dérivé de l'acétoacétate

d'éthyle, on obtient le N-méthoxycarbonylaminopyrrole **5a**, que l'on opère en présence d'éthylate de sodium ou de triéthylamine. Dans les mêmes conditions, la cyclohexanone ne réagit pas et, seul est isolé, après hydrolyse, quand on opère en présence d'éthylate, le cétophosphonate **10**, résultat de l'addition de l'éthanol sur l'azoène **3**:



La RMN du phosphore  $^{31}\text{P}$  a été un outil déterminant dans l'étude du mécanisme de la réaction de formation des pyrroles **5**. Cette technique, employée pour le suivi de la réaction de l'acétoacétate d'éthyle sur l'hydrazone chloré **1** dans le THF, en présence de triéthylamine, montre, entre autre, que l'intermédiaire hydrazone existe mais que simultanément se forme le produit de cyclisation. Après cinq minutes le spectre enregistré montre quatre pics  $\delta^{31}\text{P}$ : 23,5, 23,2, 18,1 et 13,2 en quantités relatives 3:3:2:1. Les pics 18,1 et 13,2 sont identifiés au pyrrole **5a** et à l'azoène **3**. Les signaux 23,5 et 23,2 sont attribués aux hydrazones isomères intermédiaires **11** par référence à nos travaux antérieurs.<sup>15</sup> L'intensité de ces signaux passe par un maximum puis décroît tandis qu'augmente celle du pic à 18,1 ppm. Il n'est pas possible de détecter le signal de ène-hydrazone **11'** ni du carbinol **7** qui sont aussi des intermédiaires obligés de cette réaction décrite ci-dessous:



L'absence de signal pour l'ène-hydrazone **11'** peut s'expliquer par un déplacement de l'équilibre  $11 \rightleftharpoons 11'$  vers la gauche comme le suggère H. S. Broadbent<sup>9</sup> et W. P. Jencks<sup>10</sup> lors de l'étude du mécanisme de la formation d'hydrazone ou par une vitesse de réaction élevée comparativement au temps d'observation de la RMN. La vitesse de cyclodéshydratation élevée explique aussi l'absence du signal du carbinol intermédiaire **7**.

Le fait que nous isolions le dérivé hydroxylé **7** avec la cyclopentanone pourrait s'expliquer par la jonction *cis* des cycles et les contraintes stériques qui entraînent une augmentation de l'énergie d'activation de la déshydratation. Cette énergie



d'activation est abaissée par une trace d'acide, ce qui facilite la formation du pyrrole **5e**.

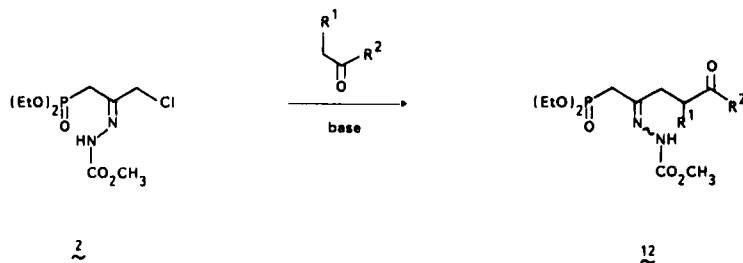
Ces résultats montrent qu'il n'est malheureusement pas possible d'obtenir les phosphonates dicétoniques 1-4 par cette voie. L'étude du mécanisme de la formation des N-méthoxycarbonylaminopyrroles apporte cependant une contribution à la chimie hétérocyclique de l'azote,<sup>11</sup> complète les travaux de A. R. Katrizky<sup>12</sup> sur la condensation de Paal-Knoor, de G. Rosini<sup>6</sup> et de A. G. Schultz.<sup>8</sup>

Après l'étude de la réactivité de l'hydrazone chlorée **1** avec différents énoles, nous allons maintenant décrire le comportement de l'hydrazone chlorée **2** isomère avec ces mêmes énoles.

### III. ACTION DES ENOLATES DE CETONES SUR LE CHLORO-3 METHOXYCARBONYLHYDRAZONO-2 PROPYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE **2**

#### III.1. Résultats expérimentaux

La condensation des énoles sur l'hydrazone chlorée **2** conduit ici, dans la plupart des cas aux hydrazones **12**.

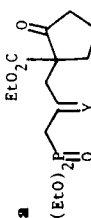
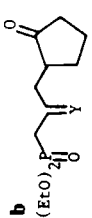
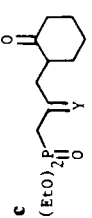
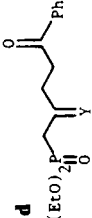
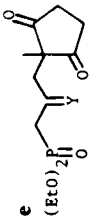


Les carbanions dérivés des composés à méthylène actif sont préparés selon les modes opératoires décrits dans la première partie de ce mémoire: c'est ainsi que l'éthoxycarbonyl-2 cyclopentanone, la méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 ou la méthyl-2 cyclohexane dione-1,3 en mélange avec l'hydrazone chlorée **2** dans le THF, sont traitées par la triéthylamine. Une huile collant aux parois du réacteur apparait immédiatement, puis se transforme en précipité blanc. Cette huile est, comme nous l'avons montré par ailleurs<sup>1</sup> le sel d'ammonium qui résulte de la substitution nucléophile du chlore du carbone 3 par la triéthylamine. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant deux heures. Après traitement, les hydrazones **12a** et **12e** sont isolées brutes à l'état d'huile épaisse. L'hydrazone **12f** provenant de la condensation de la méthylcyclohexanedione est instable en solution aqueuse. Dans le milieu réactionnel (THF) elle présente en RMN <sup>31</sup>P deux pics fins: δ: 22,9 et 23,8 ppm.

Quant aux énoles de lithium de la cyclopentanone, de la cyclohexanone et de l'acétophénone, ils sont aussi formés par échange hydrogène-lithium, la base utilisée étant le diisopropylamidure de lithium (LDA). Après réaction sur

TABLEAU II

Caractéristiques physiques des méthoxycarbonylhydrazones **12** (Y = N—NH < O<sub>2</sub>Me) et des β-cétophosphonates **13** (Y = O)

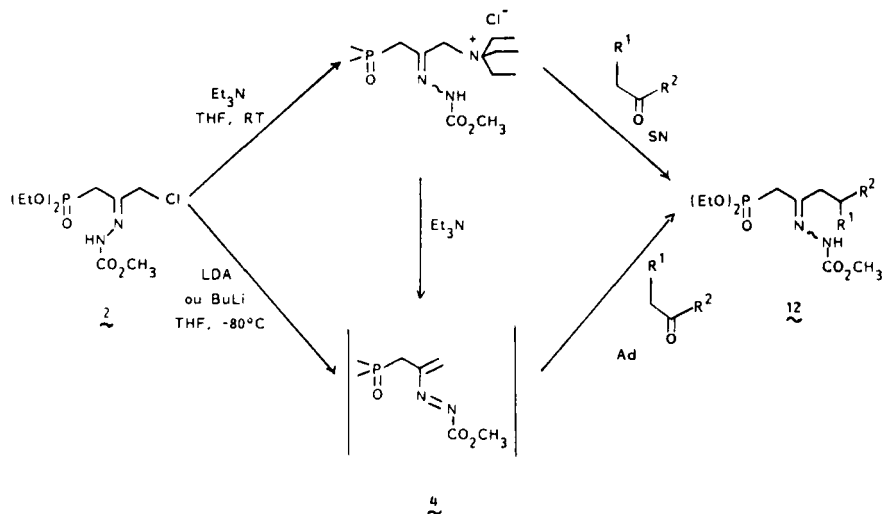
Y = N—NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> Composés 12				Y = O Composés 13			
Formule brute	RMN <sup>31</sup> P δ en ppm	Formule brute	Rdt %	RMN <sup>31</sup> P δ en ppm	RMN <sup>1</sup> H δ en ppm	RMN <sup>13</sup> C δ en ppm	J en Hz
	24,8 23,2	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> P	66	19,1	1,22 (t, 3H); 1,34 (t, 6H); 1,86–2,69 (m, 6H); 3,09 (d, 2H, J <sub>PH</sub> : 23); 3,13 (d, 1H, J <sub>HH</sub> : 18,7); 3,38 (d, 1H, J <sub>HH</sub> : 18,7); 3,95–4,31 (m, 6H)	13,6 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC; 19,4 C-4'; 32,5 C-3'; 37,2 C-5'; 42 C-5 (d, J <sub>PC</sub> : 127); 47,6 C-3; 57 C-2; 61,3 CH <sub>2</sub> OC; 169,8 CO <sub>2</sub> Et; 198,6 C-4 (d, J <sub>PC</sub> : 6); 213,7 C-1'.	
	24,3 23,3	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	56	19,5	1,34 (t, 6H); 0,95–3,2 (m, 9H); 3,1 (d, 2H, J <sub>PH</sub> : 22,5); 4,15 (qt, 4H).	20,5 C-4'; 28,9 C-3'; 37 C-5'; 42,15 C-1 (d, J <sub>PC</sub> : 128); 43,4 C-2'; 44,5 C-3; 119,8 C-2 (d, J <sub>PC</sub> : 6); 219,2 C-1'.	
	24,9 23,7	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	45	19,9	1,34 (t, 6H); 1,1–2,6 (m, 9H); 2,75–3,12 (m, 2H); 3,1, 3,21 (d, 1H, 1H, J <sub>PH</sub> : 22,5); 4,13 (qt, 4H).	24,7 C-4'; 27,3 C-3'; 33,3 C-5'; 41,2 C-6'; 42,3 C-1 (d, J <sub>PC</sub> : 127); 43,2 C-3; 46,2 C-2'; 200 C-2 (d, J <sub>PC</sub> : 6); 210,4 C-1'.	
	24,1 23,5	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	48	19,9	1,35 (t, 6H); 2,82–3,5 (m, 4H); 3,22 (d, 2H, J <sub>PH</sub> : 22); 4,14 (qt, 4H); 7,12–7,57 (m, 3H); 7,75–8,07 (m, 2H).	32 C-4; 37,1 C-3; 41,9 C-1 (d, J <sub>PC</sub> : 127); 127,4, 128 C-3'; C-5', C-2'; C-6'; 132,6 C-4'; 135,9 C-1'; 197,3 C-5; 200,1 C-2 (d, J <sub>PC</sub> : 6).	
	24,1 22,6	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> P	65	18,3	1,07 (s, 3H); 1,35 (t, 6H); 2,9 (s, 4H); 3,02 (d, 2H, J <sub>PH</sub> : 22,5); 3,35 (s, 2H); 4,17 (qt, 4H).	19,2 CH <sub>3</sub> ; 34,4 C-4, C-5; 40,9 C-1 (d, J <sub>PC</sub> : 128); 51,2 C-3; 52,1 C-2'; 199,8 C-2 (d, J <sub>PC</sub> : 6); 215,3 C-1', C-3'.	

l'hydrazone chlorée **2** à basse température, et hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium, ils donnent respectivement les hydrazones **12b,c** et **d**. Ce traitement ne donne pas les dérivés pyrroliques que nous pouvions attendre après l'étude de la réactivité de l'hydrazone chlorée **1**.

Seules les caractéristiques de RMN  $^{31}\text{P}$  des hydrazones **12**, sont données dans le Tableau II. Ces hydrazones ont un degré de pureté suffisant pour être utilisées telles quelles dans l'étape suivante d'hydrolyse.

### III.2 Discussion des résultats

Nous n'avons pas pu établir de façon formelle le mécanisme de ces réactions. Si le résultat global est le déplacement de l'atome de chlore de l'hydrazone chlorée **2** par les carbanions, deux mécanismes peuvent être envisagés: l'un correspond à une réaction de substitution, l'autre à une réaction d'élimination-addition avec passage par un azoène **4**. Il semble que l'un et/ou l'autre de ces mécanismes puissent intervenir selon les conditions opératoires.



Quand la base utilisée est la triéthylamine la première étape de la réaction est la formation d'un cation ammonium. Cet ammonium quaternaire peut ensuite évoluer, selon une réaction de substitution (SN) ou une réaction d'élimination-addition, vers l'hydrazone **12**.

A notre connaissance, aucun exemple de substitution nucléophile sur une hydrazone chlorée n'est signalée dans la littérature. Par contre, plusieurs auteurs ont montré que des nucléophiles faiblement basiques comme les phosphines<sup>13</sup> ou la triméthylamine<sup>14</sup> réagissaient de cette manière avec les oximes halogénées et, nous avons nous-mêmes utilisé cette propriété des hydrazones chlorées, de donner des sels de phosphonium selon Arbuzov, dans la synthèse de diphosphonates.<sup>15</sup>

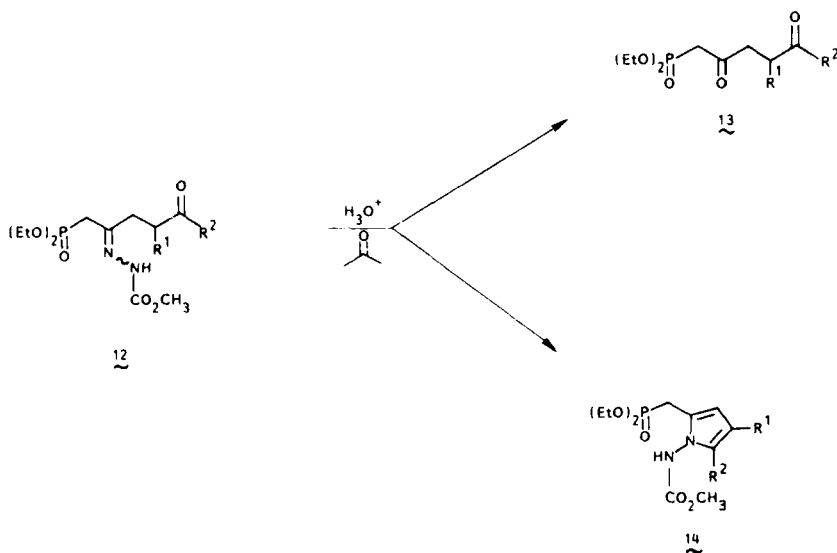
La première étape de certaines réactions de condensation des hydrazones chlorées en présence d'amines tertiaires, ne serait donc pas l'élimination de

chlorure d'hydrogène pour former l'azoène comme invoqué généralement<sup>16,17</sup> mais plutôt une substitution nucléophile.

– lorsque la base utilisée est le butyllithium ou le diisopropyl-amidure de lithium à basse température un mécanisme mettant en jeu une réaction d'élimination-addition semble le plus probable même s'il n'a pas été possible d'isoler ni de caractériser l'intermédiaire azoène **4**. Le suivi RMN indique seulement la disparition du signal des protons du  $\text{CH}_2\text{Cl}$  de l'hydrazone chlorée **2** et, en l'absence de nucléophile à additionner, une multitude de pics apparait en RMN  $^{31}\text{P}$ . Cette dernière expérience montre la grande réactivité de cet intermédiaire et explique sans doute les rendements moyens de ces condensations carbone-carbone.

### III.3 Hydrolyse des hydrazones **12**

Elle est réalisée par réaction d'échange, en milieu acide, avec un dérivé carbonyle plus réactif ou utilisé en excès. Selon la nature des substituants  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  et les conditions opératoires les hydrazones **12** peuvent donner les  $\beta,\varepsilon$ -dicétophosphonates **13** ou les composés pyrroliques **14**:



Il est possible, ici, de contrôler ces transformations, contrairement à ce qui se passe avec les hydrazones chlorées **1**.

C'est ainsi que l'hydrolyse, par une solution d'acide chlorhydrique 3N, dans l'acétone, des hydrazones **12a**, **12b** et **12e** dérivées de l'éthoxycarbonyl-2 cyclopentanone, de la cyclopentanone et de la méthyl-2 cyclopentane dione-1,3, conduit aux dicétophosphonates **13a**, **13b** et **13e** alors que nous pouvions attendre, comme pour l'isomère  $\alpha$ , une carbinolamine intermédiaire ou un pyrrole.

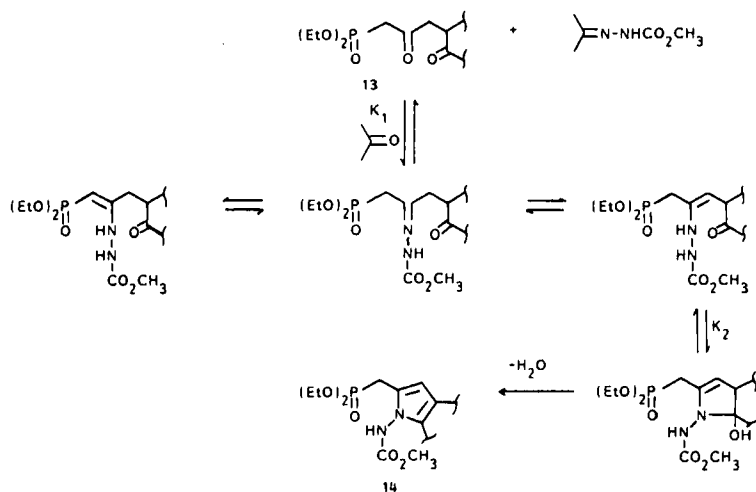
Le même traitement appliqué à l'hydrazone **12c** dérivée de la cyclohexanone fournit le dérivé pyrrolique **14c**. Cependant, lorsque l'hydrolyse est effectuée en

présence d'une solution aqueuse de formol à 37%, c'est le dicétophosphonate **13c** seul qui est obtenu.

La différence de réactivité entre les hydrazones **12b** et **12c** a aussi été constatée en solution dans le deutérochloroforme (tubes RMN), en l'absence du réactif carbonyle d'échange (acétone ou formol). Ces hydrazones évoluent plus ou moins rapidement vers la formation du dérivé pyrrolique. C'est ainsi que l'hydrazone du dérivé de la cyclohexanone est entièrement transformée en pyrrole **14c** après deux jours alors qu'après dix jours le taux de transformation du composé **12b** en pyrrole **14b** n'est que de 30%. L'addition d'une goutte d'acide chlorhydrique accélère la réaction de cyclisation qui est complète en quelques minutes.

Les caractéristiques des  $\beta, \epsilon$ -dicétophosphonates **13** et des N-méthoxycarbonyl-amino-1 pyrroles **14** obtenus sont données dans les Tableaux II et III.

L'obtention sélective des dicétophosphonates **13** ou des N-méthoxycarbonyl-amino-1 pyrroles **14** dépend des vitesses relatives des deux réactions que nous avons déjà décrites: la réaction d'échange avec un dérivé carbonyle (constante de vitesse  $k_1$ ) et la formation de la carbinolamine intermédiaire (constante  $k_2$ ). La régénération de la fonction carbonyle est obtenue quand  $k_1 \gg k_2$ . La constante de vitesse  $k_1$  varie avec la nature du composé carbonyle utilisé pour l'échange. Elle est plus grande avec le formol, composé plus réactif vis-à-vis de la méthoxycarbonylhydrazine, qu'avec l'acétone. Quant à la vitesse de formation de la carbinolamine, elle est sous la dépendance de facteurs électroniques et stériques relatifs aux substituants en  $\alpha$  et  $\alpha'$  qui doivent stabiliser la forme hydrazone **12**. Par contre l'effet de ces mêmes facteurs, en  $\alpha$ , dans les hydrazones **11** favoriserait l'ène-hydrazone intermédiaire et la substitution nucléophile intramoléculaire conduisant aux pyrroles **5**.



Le cas de l'hydrazone **12f** obtenue par condensation de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 est particulier. Si cette hydrazone peut être caractérisée avant traitement, quelles que soient les conditions d'hydrolyse, elle évolue vers le pyrrole **14f** par ouverture bien connue<sup>18</sup> du cycle cyclohexanedione.

Donc, l'action des énolates de cétones sur le chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-propylphosphonate de diéthyle **2** conduit aux produits de condensation, les oxo-5

TABLEAU III  
Caractéristiques physiques des méthoxycarbonylamino-1 pyrroles 14

Composés	Formules brutes	Rdt %	RMN <sup>31</sup> P δ en ppm	RMN <sup>1</sup> H δ en ppm	J en Hz	RMN <sup>13</sup> C δ en ppm	J <sub>P-C</sub> en Hz
<b>14b</b> 	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	62	25,7	1,28 (t, 6H); 2,1–2,75 (m, 6H); 3,03 (d, 2H, J <sub>P-H</sub> : 19); 3,78 (s, 3H); 4,09 (qt, 4H); 5,78 (d, 1H, J <sub>P-H</sub> : 4); 8,58 (s, 1H, N-H).		24,7 C-7; 24,8 CH <sub>2</sub> P(d, J <sub>P-C</sub> : 142); 26,1 C-8; 28,1 C-6; 53 CH <sub>3</sub> O; 103,1 C-3 (d, J <sub>P-C</sub> : 8); 122,9 C-2(d, J <sub>P-C</sub> : 12); 123,5 C-4; 138,4 C-5; 152,2 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .	
<b>14c</b> 	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	66	25,5	1,21 1,29 (2t, 6H); 1,7 (m, 4H); 2,37 (m, 4H); 3 (d, 2H, J <sub>P-H</sub> : 20); 3,75 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,76 (d, 1H, J <sub>P-H</sub> : 3); 8,85 (s, 1H, N-H).		20,3 C-9; 22,3 C-7-8; 23,1 C-6; 23,2 CH <sub>2</sub> P(d, J <sub>P-C</sub> : 145); 52,4 CH <sub>3</sub> O; 105,2 C-3 (d, J <sub>P-C</sub> : 8); 144,4 C-4; 118,8 C-2 (d, J <sub>P-C</sub> : 9); 128,4 C-5; 155,9 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .	
<b>14d</b> 	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	57	24,2	1,2, 1,34 (2t, 6H); 3,07, 3,11 (2d, 2H, J <sub>P-H</sub> : 18, J <sub>P-H</sub> : 20); 3,69 (s, 3H); 3,69–4,4 (m, 4H); 5,95–6,3 (m, 2H); 7,1–7,6 (m, 5H); (m, 5H); 8,7 (s, 1H, N-H).		24,7 CH <sub>2</sub> P (d, J <sub>P-C</sub> : 142); 53,1 CH <sub>3</sub> O; 106,4 C-4 (d, J <sub>P-C</sub> : 3); 107,7 C-3 (d, J <sub>P-C</sub> : 8); 123,1 C-2 (d, J <sub>P-C</sub> : 11); 126,8, 127,5, 128,2, 131,7 arom.; 135 C-5; 156,3 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .	
<b>14f</b> 	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P	70	24,5	1,21, 1,32 (2t, 6H); 1,95 (s, 3H); 1,57–2,7 (m, 6H); 3,02 (d, 2H, J <sub>P-H</sub> : 20); 3,75 (s, 3H); 3,75–4,35 (m, 4H); 5,75 (d, 1H, J <sub>P-H</sub> : 4); 9,05 (s, 1H, N-H); 10,5 (s, 1H, COOH).		11,4 CH <sub>3</sub> ; 23 C-6; 23,9 CH <sub>2</sub> P (d, J <sub>P-C</sub> : 145); 24,4 C-7; 33,3 C-8; 108,5 C-3 (d, J <sub>P-C</sub> : 8); 112,9 C-4; 119,1 C-2 (d, J <sub>P-C</sub> : 11); 129,3 C-5; 156,4 CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 176,6 CO <sub>2</sub> H.	

méthoxycarbonylhydrazono-2 alkylphosphonates **12**. Dans la plupart des cas ces hydrazones évoluent sélectivement, selon les conditions opératoires vers des dérivés du pyrrole **14** ou des  $\beta$ - $\epsilon$ -dicétophosphonates **13**. Les rendements globaux de cette nouvelle synthèse de dicétones-1,4 sont moyens si nous les comparons à ceux revendiqués par E. Piers,<sup>19</sup> pour un autre équivalent du cation acétonyle le bromo-2 éthoxy-2 propène-1 ylphosphonate de diméthyle **15a**. Mais si, selon E. Piers les rendements des condensations des énoles de lithium de la cyclohexanone et de la pentanone-3 sont quantitatifs, il n'en est pas de même pour la cyclopentanone (42%)<sup>20</sup> et ses dérivés<sup>21</sup> ou l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (50%)<sup>19</sup> où l'emploi du HMPT est indispensable. Le dérivé iodé plus réactif **15b**, obtenu par substitution a aussi été utilisé.<sup>22</sup> Notre réactif, l'hydrazone chlorée **2**, aisément accessible, peut donc être une alternative au réactif de Piers, dans la mesure où les substituants éthoxy du phosphore n'affecteraient pas les cyclisations intramoléculaires selon Wittig-Horner. C'est ce que nous allons voir maintenant.

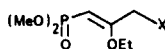
### III.4 Cyclisation intramoléculaire, selon Wittig-Horner, des dicétophosphonates **13**

Un grand nombre de produits naturels ou synthétiques à activité physiologique ou pharmacologique ont une structure qui comporte un ou plusieurs cycles à cinq chaînons. Aussi, l'extension de la cyclisation de Robinson<sup>3</sup> à la synthèse des cyclopenténones a fait l'objet d'importantes recherches.

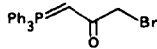
L'alkylation d'énoles par des équivalents du cation acétonyle et la condensation aldolique sont à la base de ces "cyclopentaannelations".<sup>23,24</sup>



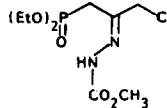
Les différentes formes de cations acétonyle sont: les halogénoacétones,<sup>25</sup> les dihalogéno-2,3 propènes-1,<sup>26</sup> le bromure de propargyle,<sup>27</sup> le bromo-3 méthoxy-2 propène-1,<sup>28</sup> les halogéno-3 méthyl-2 propènes-1,<sup>29</sup> le bromo-3 triméthylsilyl-1 propyne,<sup>30</sup> l'iodo-3 triéthylsilyl-2 propène-1,<sup>31</sup> l'éthoxy-2 acétoxy-3 propène-1,<sup>32</sup> le chloro-3 [(diéthoxyphosphoryl)oxy]-2 propène-1,<sup>23</sup> la diazocétone,<sup>34</sup> les nitrooléfines,<sup>35</sup> pour lesquels R = H, alkyle; ou les produits phosphorés, les halogéno-3 éthoxy-2 propène-1 ylphosphonates de diméthyle **15**,<sup>19,22</sup> le bromo-3 oxo-2 triphénylphosphorane **16**,<sup>36</sup> auxquels nous ajoutons l'hydrazone chlorée **2**, pour lesquels R = P(O) (OMe)<sub>2</sub>, <sup>+</sup>PPh<sub>3</sub>, P(O)(OEt)<sub>2</sub>, qui présentent l'avantage d'éviter certaines réactions d'isomérisation ou de transformation indésirables de la cyclopenténone formée.



**15a, b**



**16**



**2**

Une autre voie de synthèse de ces intermédiaires phosphorés dicétoniques est

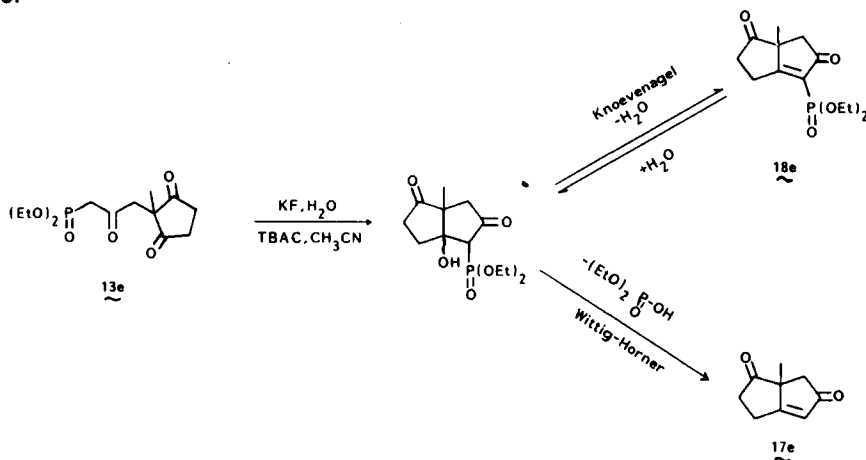
développée par C. H. Heathcock,<sup>37</sup> faisant suite aux travaux de P. A. Grieco.<sup>38</sup> Elle se fonde sur la réaction du lithiométhylphosphonate di diméthyle<sup>39</sup> sur des esters acétaliques ou des énollactones.<sup>40</sup>

Lors de l'utilisation du phosphorane **16**, l'intermédiaire dicétonique-1,4 n'est pas isolé. L'alkylation est suivie d'un chauffage prolongé qui conduit, selon Wittig, aux cyclopenténones avec des rendements inférieurs à 30%. L'énolate lithié de la cyclohexanone et **16**, par exemple, donnent la bicyclo [4.3.0] nonène-1 one-3 **17c**, après 14 heures de reflux du THF, avec un rendement de 29%.<sup>36</sup>

Les conditions des cyclisations des  $\beta, \epsilon$ -dicétophosphonates sont variables selon les auteurs. La potasse alcoolique à 5% a été utilisée<sup>41</sup> ou l'hydrure de sodium (HNa) dans le diméthoxyéthane (DME)<sup>19,37,42,43</sup> ou dans le diméthylformamide (DMF).<sup>22</sup> Cette méthode fournit après 3 heures de reflux du DMF<sup>19</sup> l'ène-one cyclique **17c** avec un rendement de 74%. Donc, les rendements sont bons (70–80%) sauf pour la cyclisation du cétophosphonate **13b** dérivé de la cyclopentanone où ne sont obtenus que des goudrons. L'emploi de carbonate de potassium et d'éther couronne (18-crown-6) dans le benzène à reflux permet cependant à P. A. Aristoff<sup>20</sup> d'atteindre la bicyclo [3.3.0] octène-1 one-3 avec un rendement de 59%. Ce même produit est obtenu, récemment par C. H. Heathcock<sup>44</sup> en milieu biphasique (eau, benzène) en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase, avec 91% rendement.

Nous avons, pour notre part, effectué la cyclisation intramoléculaire des phosphonates **13a,b,c,d** dans le benzène en présence d'un excès d'hydrure de sodium. Ces conditions sont en fait comparables à celles de la condensation aldolique (HNa, toluène).<sup>42</sup> Elles conduisent aux éne-ones cycliques avec de bons rendements, même pour le dérivé de la cyclopentanone **13b**.

Cependant dans ces mêmes conditions de réaction, le composé **13e** donne presque exclusivement le produit de la réaction de Knoevenagel, le phosphonate **18e**.



L'utilisation de KF hydraté en présence de chlorure de tétrabutylammonium dans l'acétonitrile<sup>54</sup> permet l'obtention de la cyclopentone **17e**. Un suivi de la réaction en RMN <sup>31</sup>P montre après 1 h 30 de reflux la disparition du pic



correspondant au composé **13e** et la présence dans le milieu du composé **18e** ( $\delta^{31}\text{P}$ : 8,8) et du composé **17e** (par l'existence d'un pic à 0,3 ppm correspondant au diéthylphosphate) dans les proportions 40/60. La prolongation du temps de reflux entraîne la diminution du pic correspondant au composé **18e** et l'augmentation simultanée du signal du phosphate. Ceci s'explique par la régénération de l'intermédiaire aldolique par addition d'une molécule d'eau sur le vinylphosphonate **18e** et l'oléfination selon Wittig-Horner. Nous avons montré par ailleurs que le vinylphosphonate **18e** conduisait bien en présence d'eau, dans les conditions de la réaction, à l'ène-one cyclique **17e**.

#### IV. CONCLUSION

L'action des carbanions énoles sur les hydrazones chlorées **1** et **2** conduit à des hydrazones phosphonates de réactivités différentes. Les premières ne peuvent être isolées. Elles évoluent pour donner des dérivés pyrroliques dont le mécanisme de formation a été précisé. Les secondes, par contre, sont stables et donnent sélectivement, selon les conditions d'hydrolyse, les composés pyrroliques portant un radical méthylène phosphonate ou les  $\beta, \epsilon$ -dicétophosphonates. De ce point de vue, l'hydrazone chlorée **2** peut être considérée comme un véritable équivalent de cation acétonyle et, du fait de son accès aisé, servir d'alternative au réactif de E. Piers pour la préparation de cyclopenténones.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

*Indications générales.* Les spectres de RMN sont pris dans  $\text{CDCl}_3$ , à 60 MHz sur un spectromètre JEOL C60 HL pour le noyau  $^1\text{H}$  et à 40,32 et 25,05 MHz sur un spectromètre JEOL FX100 FT couplé à un calculateur Texas Inst. JEC 9803 (32K), pour les noyaux  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés en ppm par rapport au TMS (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ou un point mémoire de l'ordinateur (RMN  $^{31}\text{P}$ ) qui correspond au signal du phosphore de l'acide phosphorique, en solution à 85% dans l'eau, contenu dans un tube plongeant dans  $\text{CDCl}_3$ , la fréquence de l'oscillateur étant "lockée" sur le deutérium. Différentes techniques de découplage sont utilisées: découplage total du proton ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), off resonance avec conservation de l'effet Overhauser ( $^{13}\text{C}$ ). Les valeurs absolues des constantes de couplage  $J$  sont exprimées en hertz. La multiplicité des signaux de résonance est précisée par les abréviations: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet), et m (multiplet). Les déplacements chimiques en RMN  $^{13}\text{C}$  du groupement ester phosphorique ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ) ne sont pas donnés dans les tableaux:  $\delta_{\text{CH}_3} = 16,1 \pm 0,2$  ppm, doublet,  $J_{\text{COP}} = 6 \pm 0,1$  Hz;  $\delta_{\text{CH}_2} = 62,5 \pm 0,4$  ppm, doublet,  $J_{\text{COP}} = 7 \pm 1$  Hz.

– Les points de fusion sont pris par projection sur un banc Köffler.

– Les analyses chromatographiques sont faites sur un appareil Girdel 75 (CPG) muni d'un détecteur à ionisation de flamme. Caractéristiques de la colonne: tube acier ( $150 \times 0,25$  cm) rempli de chromosorb W/AW DMCS 80–100 mesh sur lequel est adsorbée 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 silice MERCK 70-230 mesh est utilisé dans la purification et la séparation des composés par chromatographie liquide.

– Les analyses élémentaires ont été faites par le service central de microanalyse du CNRS.

– Les spectres de masse ont été effectués à la Faculté de Médecine de Brest sur un appareil Ribermag 10-10 et les spectres de masse haute résolution au Centre de Mesures Physiques de Rennes sur un appareil VARIAN MAT 311.

– Le butyllithium utilisé est 2,5 M dans l'hexane (Janssen).

– Les chloro-1 et -3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonates de diéthyle **1** et **2** sont préparés selon.<sup>1</sup>

– Nous entendons par "traitement habituel" le lavage du mélange réactionnel par une solution

aqueuse de chlorure d'ammonium, l'extraction de la phase organique par le chloroforme, le séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et l'évaporation des solvants sous pression réduite.

### Préparation des pyrroles 5

*Diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonylamino-1 pyrrole-3 phosphonate de diéthyle 5a.* A une solution de 5 mmoles de chloro-1 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle **1** et de 5 mmoles d'acétoacétate d'éthyle dans 20 ml de THF sont ajoutées 10 mmoles de triéthylamine. Après deux heures d'agitation à température ambiante, lavage à l'eau et traitement, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle).

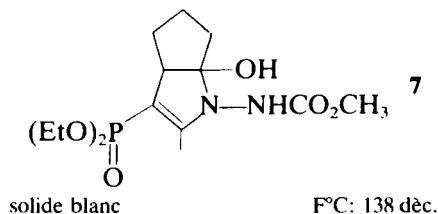
Spectre de masse:  $M^+ = 376$  pic de base  $m/e$  302

Analyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{H}_2\text{O}_7\text{P}$ , calc.: C: 47,87; H 6,70. Tr.: C 48,12; H 6,70.

*Méthoxycarbonylamino-1 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 indole-3 phosphonate de diéthyle 5d.* A 10 mmoles de diisopropylamine dans 10 ml de THF à  $-10^\circ\text{C}$  sont ajoutées 10 mmoles de butyllithium. Après 10 minutes d'agitation, le mélange est refroidi à  $-80^\circ\text{C}$  et 10 mmoles de cyclohexanone dans 10 ml de THF sont ajoutées. L'agitation est maintenue 15 minutes à cette température et 10 minutes à  $-10^\circ\text{C}$  puis le mélange est refroidi à  $-80^\circ\text{C}$  et une solution de 5 mmoles de chloro-1 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle dans 10 ml de THF est additionnée. Après 30 minutes d'agitation et traitement habituel, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle).

Sont également obtenus de cette façon:

- le méthoxycarbonylamino-1 diméthyl-2,5 pyrrole-3 phosphonate de diéthyle **5b**.
- le méthoxycarbonylamino-1 méthyl-2,7 tétrahydro-4,5,6,7 indole-3 phosphonate de diéthyle **5e**.
- l'hydroxy-6a méthoxycarbonylamino-1 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,6a 3aH cyclopenta [b] pyrrole-3 phosphonate de diéthyle **7**.



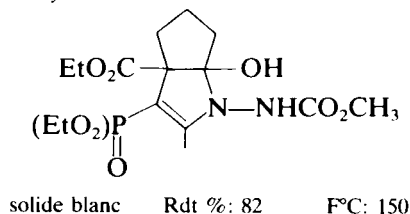
RMN  $^{31}\text{P}$ : 21,6

$^1\text{H}$ : 1,3(t, 6H); 1,5-3,1(diffus, 6H); 2(d, 3H,  $J_{\text{P-H}}$ : 3); 3,7(s, 3H); 4,1(qt, 4H); 5(s, 1H); 8,2(s, 1H).

$^{13}\text{C}$ : 11,4  $\text{CH}_3$ ; 24,3 C-5; 33,1 C-4; 36,7 C-6; 52,4  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ; 53,1 C-3a(d,  $J_{\text{P-C}}$ : 9); 90 C-3(d,  $J_{\text{P-C}}$ : 224); 104,2 C-6a (d,  $J_{\text{P-C}}$ : 9); 157,8  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; 158,8 C-2(d,  $J_{\text{P-C}}$ : 27,5).

En milieu HCl 1M, le composé **7** donne quantitativement le méthoxycarbonylamino-1 méthyl-2 dihydro-5,6 4H cyclopenta [b] pyrrole-3 phosphonate de diéthyle **5c**.

*Éthoxycarbonyl-3a hydroxy-6a méthoxycarbonylamino-1 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,6a 3aH cyclopenta [b] pyrrole-3 phosphonate de diéthyle 8*



RMN  $^{31}\text{P}$ : 19,6

$^1\text{H}$ : 1,27(t, 9H); 1,5-2,9(diffus, 6H); 2 (d, 3H,  $J_{\text{P-H}}$ : 3); 3,7(s, 3H); 3,7-4,4(m, 7H); 7,9(s, 1H).

$^{13}\text{C}$ : 11,9  $\text{CH}_3$ ; 14,1  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ; 22,6 C-5; 36,2 C-4; 36,7 C-6;

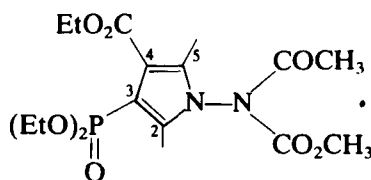
52,9  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ; 60,9  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ; 65,1 C-3a(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 9); 92,7 C-3(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 226); 105,4 C-6a(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 9); 158,3  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; 159,5 C-2(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 26); 172  $\text{CO}_2\text{Et}$ .

Spectre de masse haute résolution:

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$  M Tr. 420,1662; Calc. 420,16614  
pic de base m/e: 329.

Analyse:  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ : Calc.: C, 48,57; H 6,95; N 6,66  
Tr.: C 48,59; H 6,96; N 6,66

*Préparation de l'acetylmethoxycarbonylamino-1 diméthyl-2,5 éthoxy carbonyl-4 pyrrole-3 phosphonate de diéthyle 9.* A 10 mmoles de diisopropylamine dans 10 ml de THF à  $-10^\circ\text{C}$  sont ajoutées 10 mmoles de butyllithium. Après 10 minutes d'agitation, le mélange est refroidi à  $-80^\circ\text{C}$  et 10 mmoles d'acetoacétate d'éthyle dans 10 ml de THF sont ajoutées. L'agitation est maintenue 15 minutes à cette température et une solution de 5 mmoles de chloro-1 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle dans 10 ml de THF est additionnée. 20 mmoles de chlorure d'acétyle sont ensuite ajoutées à  $-80^\circ\text{C}$  et après 15 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est traité. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle/hexane:2/1). 1,3 g de produit cristallisé sont obtenus.



Rdt % = 63       $F^\circ\text{C} = 101$

RMN  $^{31}\text{P}$ : 15,4

$^1\text{H}$ : 1,32(t, 6H); 1,39(t, 3H); 2,25(s, 3H); 2,32(d, 3H,  $J_{\text{P,H}}$ : 2); 2,71(s, 3H); 3,91(s, 3H); 3,91-4,6(m, 6H).

$^{13}\text{C}$ : 10,05, 10,2, 2 $\text{CH}_3$ ; 14  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ; 24,7  $\text{CHCH}_3\text{CO}$ ; 54,9  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$ ; 59,99  $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ; 103,2 C-3(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 215); 112,6 C-4(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 9); 135,6 C-2(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 9); 138,7 C-2(d,  $J_{\text{P,C}}$ : 24); 152,2  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ; 163,98  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 168,2  $\text{NCOCH}_3$ .

*Acylation du pyrrole 5a.* A 2 mmoles de diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonylamino-1 pyrrole-3 phosphonate de diéthyle 5a dans 5 ml de THF sont ajoutées 6 mmoles de chlorure d'acétyle et 8 mmoles de triéthylamine. Après une heure d'agitation à température ambiante et traitement habituel, le pyrrole 9 est obtenu quantitativement.

*Diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-4 hydroxy-1 pyrrole-3 phosphonate de diéthyle 5f.* Préparation identique à celle du composé 5d en remplaçant l'hydrazone chlorée 1 par l'oxime analogue 6.

Analyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$ : Calc.: C 48,90; H 6,94. Tr.: C 48,99; H 6,95.

Est aussi préparé de cette façon l'hydroxy-1 tétrahydro-4,5,6,7 indole-3 phosphonate de diéthyle 5g.

*Méthoxycarbonylhydrazono-2 (éthoxycarbonyl-1 oxo-2 cyclopentyl)-3 propylphosphonate de diéthyle 12a.* A une solution de 5 mmoles de chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle 2 et de 5 mmoles d'éthoxycarbonyl-2 cyclopentanone dans 20 ml de THF sont ajoutées 6 mmoles de triéthylamine. Le mélange réactionnel est porté deux heures au reflux. Après retour à température ambiante et traitement une huile est obtenue.

Est également préparé de cette façon le méthoxycarbonylhydrazono-2(méthyl-2 cyclopentanedione-1,3)-3 propylphosphonate de diéthyle 12e.

*Méthoxycarbonylhydrazono-2 (oxo-2 cyclopentyl)-3 propylphosphonate de diéthyle 12b.* A 10 mmoles de diisopropylamine dans 10 ml de THF à  $-10^\circ\text{C}$  sont ajoutées 10 mmoles de butyllithium. Après 10 min. d'agitation, le mélange est refroidi à  $-80^\circ\text{C}$  et 10 mmoles de cyclopentanone dans 10 ml de THF sont ajoutées. L'agitation est maintenue 15 minutes et une solution de 5 mmoles de chloro-3 méthoxycarbonylhydrazono-2 propylphosphonate de diéthyle dans 10 ml de THF est additionnée. Après 30 minutes d'agitation à  $-80^\circ\text{C}$  le mélange réactionnel est traité et une huile est récupérée.

Sont également préparés de cette façon:

- le méthoxycarbonylhydrazono-2(oxo-2 cyclohexyl)-3 propylphosphonate de diéthyle **12c**.
- le benzoyl-4 méthoxycarbonylhydrazono-2 butylphosphonate de diéthyle **12d**.

#### Préparation des $\beta$ -cetophosphonates **13**

(Ethoxycarbonyl-1 oxo-2 cyclopentyl)-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **13a**. A 3 mmoles d'hydrazone **12a** dans 5 ml d'acétone sont ajoutés 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 3M. Après deux heures d'agitation à température ambiante, la phase organique est extraite au chloroforme et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle).

Sont également préparés de cette façon:

- l'oxo-2(oxo-2 cyclopentyl)-3 propylphosphonate de diéthyle **13b**.
- le (méthyl-2 cyclopentanedione 1,3)-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle **13c**.

Oxo-2(oxo-2 cyclohexyl)-3 propylphosphonate de diéthyle **13c**. 3 mmoles d'hydrazone **12f** dissoutes dans 5 ml d'acétone sont ajoutées à un mélange de 5 ml d'acide chlorhydrique 3M et de 0.5 ml d'une solution aqueuse à 37% de formol (6 mmoles). Après une heure d'agitation à température ambiante et même traitement que ci-dessus, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle).

Est également préparé, le benzoyl-4 oxo-2 butylphosphonate de diéthyle **13d**.

#### Préparation des *N*-methoxycarbonylamino-1 pyrroles **14** (Tableau III)

Methoxycarbonylamino-1-2 tetrahydro 4,5,6,7 indole-3-methyl phosphonate de diéthyle **14c**. A 3 mmoles d'hydrazone **12c** dans 5 ml d'acétone sont ajoutés 5 ml d'acide chlorhydrique 3M. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, la phase organique est extraite au chloroforme et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur gel de silice (Acétate d'éthyle).

Spectre de masse:

$$M^+ = 344 \quad \text{pic de base } m/e: 270$$

Sont également préparés:

- le méthoxycarbonylamino-1 phényl-5 pyrrole-2-méthylphosphonate de diéthyle **14d**.
- l'acide diéthoxyphosphonométhyl-2 méthoxycarbonylamino-1 méthyl-4 pyrrole-5 butanoïque **14f**.
- le méthoxycarbonylamino-1 dihydro-5,6 4H cyclopenta [b] pyrrole-2-méthylphosphonate de diéthyle **14b** est obtenu par hydrolyse acide en l'absence d'acétone.

#### Préparation des cyclopentenones **17** par réaction de Wittig–Horner intramoléculaire des dicetophosphonates **13** (Tableau IV)

Bicyclo[3.3.0] octène-4 one-3 carboxylate d'éthyle **17a**. A un mélange de 3 mmoles d'hydrure de sodium dans 10 ml de benzène est ajoutée 1 mmole de dicetophosphonate dissoute dans 5 ml de benzène. Le mélange est porté jusqu'au reflux puis laissé revenir à température ambiante, et versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase organique est extraite à l'éther et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle/hexane: 1/3).

Sont également préparés de cette façon:

- le bicyclo [3.3.0.] octène-1 one-3 **17b**
- le bicyclo [4.3.0.] nonène-9 one-8 **17c**
- le phényl-3 cyclobutène-2 one **17d**.

Dans les mêmes conditions, le composé **13e** donne (bicyclo [3.3.0.] octène-1 dione 3,6 méthyl-5)-2 phosphonate de diéthyle **18e**.

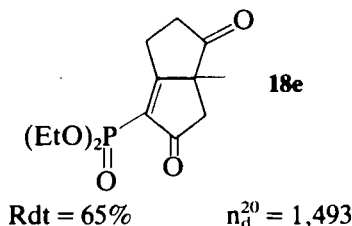
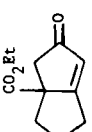
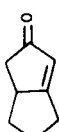

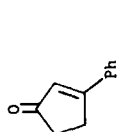
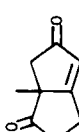


TABLEAU IV  
Caractéristiques physiques des bicyclo (n.3.0.) alcénones 17

Composés	Formules brutes	Rdt %	$n_D'$ ou $F^\circ C$	RMN $^1H$ $\delta$ en ppm $J$ en Hz	RMN $^{13}C$ $\delta$ en ppm $J$ en Hz	Ref. lit.
	$C_{11}H_{14}O_3$	69 <sup>a</sup>	1,5048 <sup>19</sup>	1,23 (t, 3H); 1,35–2,9 (diffus, 6H); 2,29, 2,86 (AB, 2H, $J_{H-H}$ : 17,5 COCH <sub>2</sub> ); 4,15 (q, 2H, $J_{H-H}$ : 7); 5,99 (t, 1H, $J_{H-H}$ : 1,5)	14; 24,3; 25,8; 33,9; 47,7; 60,4; 61,6; 172,75; 186,4; 208,9.	32 43 45
	$C_{18}H_{10}O$	62 <sup>a</sup>	1,525 <sup>18</sup>	0,8–1,4 (m, 1H); 1,7–2,4 (m, 4H); 2,4–3,1 (m, 4H); 5,82 (t, 1H, $J_{H-H}$ : 1,5).	25,5; 26,2; 31,1; 42,3 46,8; 124,7; 191,7; 211,2.	19, 36 46, 47 48
	$C_9H_{12}O$	71 <sup>a</sup>	1,518 <sup>20</sup>	0,8–3 (m, 11H); 5,8 (s, 1H)	25,15; 27; 30,9; 35; 41,7; 42,3; 126,6; 184,7; 208,9.	19, 36 47, 48 49, 50 51
	$C_{11}H_{10}O$	87 <sup>a</sup>	81	2,35–2,65 (m, 2H); 2,8–3,1 (m, 2H); 6,5 (t, 1H, $J_{H-H}$ : 1,5); 7,2–7,8 (m, 5H).	28,5; 35,1; 126,6; 127,2; 128,8; 131,1; 133,8; 174; 209,3.	52 53
	$C_9H_{10}O_2$	80 <sup>b</sup>	1,521 <sup>24</sup>	1,4 (s, 3H); 2,05–3,4 (m, 6H); 6,05 (t, 1H, $J_{H-H}$ : 1,5)	23,1; 24,4; 38,2; 44,6; 56,7; 126; 184,8; 207,5; 212,4.	32

a—HNa, benzène.

b—KF, H<sub>2</sub>O, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>−</sup>, CH<sub>3</sub>CN.

RMN<sup>31</sup>P: 8,7

<sup>1</sup>H: 1,29(t, 6H); 1,35(s, 3H); 2,1–3,8(m, 6H); 4,2(qt, 4H).

<sup>13</sup>C: 15,8, 16,1 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O; 23,7, 23,8 CH<sub>3</sub>; 24,95 C-8(d, *J*<sub>P,C</sub>: 3); 37,6 C-7; 44,5 C-4(d, *J*<sub>P,C</sub>: 9); 57,55 C-5(d, *J*<sub>P,C</sub>: 16,5); 62,1, 62,4(2d, *J*<sub>P,C</sub>: 3); 126,95 C-2(d, *J*<sub>P,C</sub>: 193); 196,3 C-1 (d, *J*<sub>P,C</sub>: 11); 202,85 C-3(d, *J*<sub>P,C</sub>: 13); 210,6 C-6

Spectre de masse = M<sup>+</sup> = 286 pic de base M/e: 286

*Bicyclo[3.3.0.] octene-1 dione-3,6 methyl-5 17e.* Mode opératoire selon.<sup>54</sup> Un mélange de 1 mmole de composé **13e**, de 5 mmoles de KF, de 15 mmoles d'eau et de 20 mg de chlorure de tétrabutylammonium dans 10 cc d'acétonitrile est porté au reflux pendant 12 h (suivi par RMN <sup>31</sup>P). Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est chassé sous pression réduite. Après ajout de 10 cc d'eau, la phase organique est extraite par 3 fois 20 cc d'éther et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle).

## REFERENCES

1. J. P. Haelters, B. Corbel et G. Sturtz, *Phosphorus and Sulfur*, **37**, 65–85, (1988).
2. J. P. Haelters, B. Corbel et G. Sturtz, *Phosphorus and Sulfur*, sous presse.
3. H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc., Londres, (1972). R. E. Gawley, *Synthesis*, 777–794, (1976).
4. W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.*, **25**, 73–253, (1977).
5. S. Brodka et H. Simon, *Ann. Chem.*, **745**, 193–203, (1971).
6. L. Bernardi, P. Masi et G. Rosini, *Ann. Chem.*, **63**, 601–606, (1973).
7. W. Oppolzer, K. Battig et T. Hudlicky, *Tetrahedron*, **37**, 4359–4364, (1981).
8. A. G. Schultz, W. K. Hagmann et M. Shen, *Tetrahedron Lett.*, 2965–2968, (1979).
9. H. S. Broadbent, W. S. Burnham, R. K. Olsen et R. M. Sheeley, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 757–767, (1978).
10. J. M. Sayer, M. Peskin et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4277–4287, (1973).
11. R. A. Jones, G. P. Bean, "The chemistry of Pyrroles", ed. A. T., Bloomquist et H. H. Wasserman, Academic Press, Londres, (1977). A. Gossaver, "Die Chemie der Pyrroles", Springer-Verlag, Berlin, (1974).
12. A. R. Katritzky, T. I. Yousaf, B. C. Chen et Z. Guang-Zhi, *Tetrahedron*, **42**, 623–628, (1986).
13. P. Blumbergs, C. B. Thanawalla, A. B. Ash, C. N. Lieske et G. M. Steinberg, *J. Org. Chem.*, **36**, 2023–2026, (1971). M. Masaki, k. Fukui et M. Ohta, *J. Org. Chem.*, **32**, 3564–3568, (1967). G. Gaudiano, R. Mondelli, P. P. Ponti, C. Ticozzi et A. Umanironchi, *J. Org. Chem.*, **33**, 4431–4438, (1968).
14. A. Dornow et H. D. Jordan, *Chem. Ber.*, **94**, 76–82, (1961).
15. B. Gorbil, L. Medinger, J. P. Haelters et G. Sturtz, *Synthesis*, 1048–1051, (1985).
16. C. E. Sacks et P. L. Fucks, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7372–7374, (1975).
17. G. Rosini et G. Baccolini, *J. Org. Chem.*, **39**, 826–828, (1974) et réf. citées.
18. S. Boatman et C. R. Hauser, *Org. Syn.*, Col. Vol. V, 767–769. S. Boatman, T. M. Harris et C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **30**, 3321–3324, (1965). H. Stetter, *Newer Methods of Preparative Organic chemistry*, vol. 2, W. Foerst, Ed., Academic Press, New York. K. V. Narayanan, K. K. Balasubramanian, S. Chandrasekaran, S. Ramani et S. Swaminathan, *J. Chem. Soc.*, 2472–2474, (1971).
19. E. Piers, B. Abeysekera et J. R. Scheffer, *Tetrahedron Lett.*, 3279–3282, (1979); *Can. J. Chem.*, **60**, 114–121, (1982).
20. P. A. Aristoff, *Synth. Commun.*, **13**, 145–150, (1983).
21. W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton et P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4647–4648, (1981).
22. P. Callant, H. de Wilde et M. Vandewalle, *Tetrahedron*, **37**, 2079–2084, (1981).
23. M. E. Jung, *Tetrahedron*, **32**, 3–31, (1976).
24. M. Ramaiah, *Synthesis*, 529–570, (1984).
25. A. N. Dox et B. Houston, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 252, (1924). H. Gault et T. Salomon, *C.R. Acad. Sc.*, **174**, 754, (1922).
26. P. T. Lansbury et E. J. Nienhouse, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4290–4291, (1966). E. J. Nienhouse, R. M. Irwin et G. R. Finni, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4557–4558, (1967). Y. Fukuyama, T. Tokoroyama et T. Kubota, *Tetrahedron Lett.*, 4869–4872, (1973). T. Cuvigny, M. Larcheveque et H. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 1237–1240, (1974).

27. J. F. Cavalla, R. Simpson et A. C. White, B. P. 1,124,682 (1968); *Chem. Abstr.* **70**, 28671p, (1969). W. G. Dauben et D. J. Hart, *J. Org. Chem.*, **42**, 3787-3793, (1977).
28. D. E. Horning, G. Kavadias et J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, **48**, 975-982, (1970). R. M. Jacobson, R. A. Rath et J. H. McDonald III, *J. Org. Chem.*, **42**, 2545-2549, (1977).
29. M. Miyano et C. R. Dorn, *J. Org. Chem.*, **37**, 268-274, (1972). E. Brown et M. Ragault, *Tetrahedron Lett.*, 1927-1930, (1973). D. A. Evans, C. L. Sims et G. C. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5453-5461, (1977).
30. K. B. Miller, *Synth. Commun.*, **2**, 267-272, (1972). D. A. McCrae et L. Dolby, *J. Org. Chem.*, **42**, 1607-1610, (1977). P. E. Sum et L. Weiler, *Can. J. Chem.*, **56**, 2301-2304, (1978).
31. G. Stork et M. E. Jung, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3682-3684, (1974).
32. B. M. Trost et D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5699-5700, (1980).
33. S. C. Welch, J. M. Assercq, J. P. Loh et S. A. Glase, *J. Org. Chem.*, **52**, 1440-1450, (1987).
34. R. M. Coates, L. O. Sandefur et R. D. Smillie, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1619-1621, (1975).
35. M. Miyashita, T. Yanami et A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4679-4681, (1976).
36. H. J. Altenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 940-941, (1979).
37. R. D. Clark, L. G. Kozar et C. H. Heathcock, *Synth. Commun.*, **5**, 1-5, (1975).
38. P. A. Grieco et C. S. Pogonowski, *Synthesis*, 425-426, (1973).
39. E. J. Corey et G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5654-5656, (1966).
40. C. A. Henrick, E. Bohme, J. A. Edwards et J. M. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5926-5927, (1968).
41. K. B. Becker, *Tetrahedron*, **36**, 1717-1745, (1980).
42. M. J. Begley, K. Cooper et G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 257-260, (1981); *Tetrahedron*, **37**, 4503-4508, (1981).
43. D. K. Klipa et H. Hart, *J. Org. Chem.*, **46**, 2815-2816, (1981).
44. S. K. Davidsen et C. H. Heathcock, *Synthesis*, 842-843, (1986).
45. D. Becker, N. C. Brodsky et J. Kalo, *J. Org. Chem.*, **43**, 2557-2562, (1978).
46. N. E. Schore et M. C. Croudace, *J. Org. Chem.*, **46**, 5436-5438, (1981).
47. H. J. Bestmann, G. Schade et G. Schmid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 822-824, (1980).
48. A. B. Smith III, B. H. Toder, S. J. Branca et R. K. Dieter, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1996-2008, (1981) et réf citées.
49. A. M. Islam et R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, 4086-4087, (1952).
50. P. A. Grieco et C. S. Pogonowski, *J. Org. Chem.*, **39**, 732-734, (1974).
51. A. de Boer et R. E. Ellarger, *J. Org. Chem.*, **39**, 77-83, (1974).
52. W. G. Dauben, J. W. McFarland et J. B. Rogan, *J. Org. Chem.*, **26**, 297-300, (1961).
53. B. Corbel, J. M. Decasare et T. Durst, *Can. J. Chem.*, **56**, 505-511, (1978).
54. F. Texier-Boulet et A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, 2161-2164, (1980).