

ALCOYLATION DE COMPOSÉS INDOLIQUES PAR LES HYDROXYMÉTHYL-, AMINOMÉTHYL- ET HALOMÉTHYL-PHÉNOLS

G. DECODTS*, M. WAKSELMAN et M. VILKAS

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Faculté des Sciences, 91-Orsay

(Received in France 5 February 1970; Received in the UK for publication 20 March 1970)

Résumé— Par chauffage ou en présence d'éthérate de trifluorure de bore, les *o*- et *p*-hydroxyméthyl-phénols alcoylent les composés indoliques en 3, 2 ou 1. Il en est de même des *o*-aminométhyl-phénols par chauffage et des *o*- et *p*-halométhyl-phénols en milieu aqueux neutre ou acide. Certains produits d'alcoylation en 3 existent sous une forme cyclique et peuvent se transposer thermiquement ou par traitement acide en dérivé 1- ou 2-alcoylé. Un mécanisme faisant intervenir un sel de 3*H*-indolium comme produit primaire de la réaction rend compte de la nature des produits finaux et permet d'interpréter les transpositions observées. Des 3*H*-trialcoyl-2,3,3 indoles (indolénines) ont d'ailleurs pu être isolés avec certains *p*-hydroxyméthyl- et *p*-halométhyl-phénols.

Abstract— *o*- and *p*-Hydroxymethyl-phenols alkylate indole compounds at the 3, 2 or 1 positions by heating or by BF₃ catalysis. Indoles behave in the same way with *o*-aminomethyl phenols by heating, or with *o*- and *p*-halomethyl-phenols in neutral or acidic aqueous medium. Some 3-alkylated products are in a cyclized form and rearrange in acidic medium or by heating to give 1- or 2-substituted compounds. The primary formation of a 3*H*-indolium salt explains the nature of the end-products and the observed rearrangements. Moreover some *p*-hydroxymethyl- and *p*-halomethyl-phenols give isolable 3*H*-2,3,3-trialkyl indoles (indolenins).

Les *o*- et *p*-hydroxyméthyl-phénols 1*o*, 1*p* (cf. schéma I), les aminométhyl-phénols 2 (bases de Mannich de phénols), les thiométhyl phénols 3, les alcoxyméthyl-phénols 4, les halométhyl-phénols 5, ont été employés dans des conditions opératoires très variées comme agents de C-alcoylation permettant d'introduire un groupement *o*- ou *p*-hydroxybenzylique. Ces composés sont générateurs de méthylène-quinones ortho Mo et para Mp, lesquelles peuvent constituer l'entité réagissante (voir mécanismes). Certaines méthylène-quinones encombrées particulièrement stables donc isolables possèdent les mêmes propriétés alcoylantes.

Ils réagissent par exemple soit en milieu alcalin (conditions opératoires A) ou acide (B), ou par simple chauffage (C) avec les hydrocarbures éthyléniques^{1,2} (méthode C),³ (B) et aromatiques⁴ (B), le cyanure de sodium et le malonate d'éthyle sodé ou éthoxymagnésié⁵⁻¹¹ (A), les β-cétoesters¹ (C), les anions dérivés de l'acétonitrile, du diméthylsulfoxyde, des sulfones¹² (A), le méthylure de diméthylsulfoxonium¹³ (A), le diazométhane,¹⁴ les énols¹⁵ (C), les phénols⁴ (B),¹⁰ (A),^{16,17} (C), l'hydroxy-4 coumarine¹⁷ (C), les imines et les oximes¹⁸ (C), les phosphoranes¹⁹ (C), le phtalimide⁵ (C), les nitroalcanes²⁰ (C), les éthers d'énol² (C), les énamines²¹ (C).

* Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences Physiques de M. G. Decodts enregistrée au C.N.R.S. sous le n° A.O.4027.

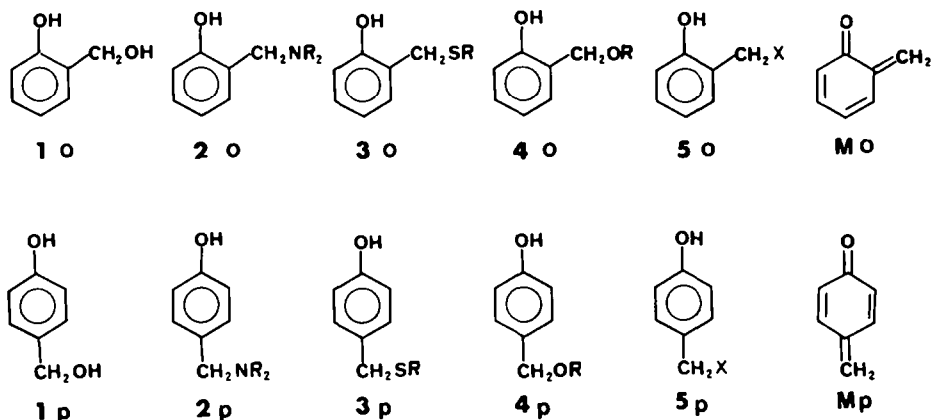


SCHÉMA I

Les composés indoliques sont des énamines à caractère aromatique, résistant à l'hydrolyse, susceptibles de réagir, de la manière habituelle aux énamines, sur le carbone β c'est-à-dire la position 3 du noyau indolique (voir plus loin). Mais on ne connaît qu'un exemple isolé de réaction de l'indole avec un thiométhyl-phénol.⁵ Par ailleurs Koshland préconise l'emploi du bromométhyl-2 nitro-4 phénol comme réactif coloré sélectif permettant la détermination quantitative des résidus tryptophane dans les protéines en milieu aqueux et à pH 3.²²⁻²⁴

Le mécanisme de la réaction de Koshland a été étudié par Witkop,²⁵ Schellenberg²⁶ et son auteur²⁷ sur différents dérivés indoliques dont l'ester méthylique du tryptophane, ainsi que par McFarland²⁸ sur le tryptophane lui-même.

Nous nous sommes proposé d'étendre l'étude des réactions de composés du type 1, 2 ou 5, entreprise avec les hydrocarbures, éthyléniques³ et les éthers d'énol, au cas des composés indoliques simples tels que l'indole, le scatole et le diméthyl-2,3 indole. Nos résultats ont fait l'objet de trois communications préliminaires.²⁹⁻³¹

MÉCANISMES

A. Agents benzylants

On peut envisager a priori deux mécanismes principaux selon la nature des substituants et suivant le milieu réactionnel. Ils sont illustrés ci-dessous pour le cas des phénols o-substitués (cf. schéma II).

(1) *Mécanisme par cation hydroxybenzylique*. ex: hydroxyméthyl-phénol **1** en milieu acide^{3,4} ou hydrolyse acide des halométhyl-phénols³⁰: voie 1.

Cependant le cation hydroxybenzylique **H** est en équilibre avec sa forme déprotonée, la méthylène-quinone **M** et on ne peut pas exclure la possibilité que celle-ci soit, dans certains cas, l'espèce réagissante, auquel cas la réaction passe par la voie 1 bis.

(2) *Addition 1-4 sur une méthylène-quinone*.³² (a) pyrolyse de **1, 2, 3, 4**,^{1,3} (voie 2). (b) traitement alcalin de **1, 2, 3, 4, 5**⁵⁻¹¹ (voie 3). La facilité d'élimination en milieu alcalin d'aussi mauvais groupements partants que —OH, —OR et —NR₂ est due à la position du groupe CH₂A en ortho ou para de l'hydroxyle phénolique, structure analogue ou vinylogue de celle des β -hydroxy-, alcoxy- ou amino-cétones qui donnent facilement les cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques, analogues aux méthylène-quinones **Mo**.³³

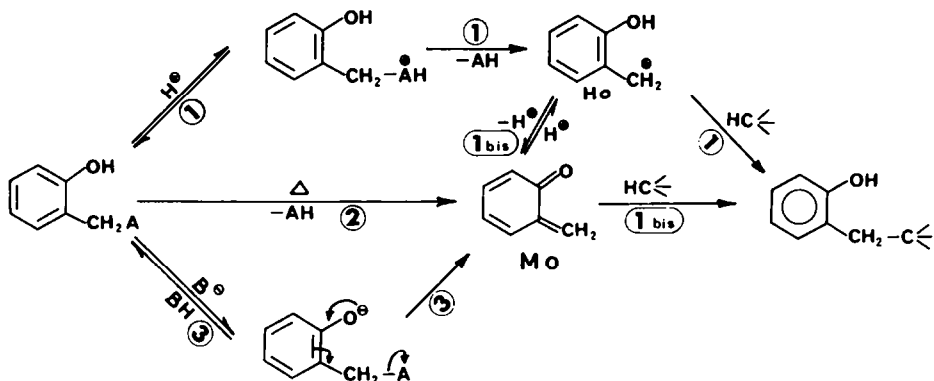


SCHÉMA II

B. Composés indoliques

Les substitutions électrophiles s'effectuent de façon prépondérante sur la position 3 de l'indole. Pour les composés indoliques déjà substitués en 3 il y a en général formation d'un produit disubstitué en 2, 3. Jackson et Smith³⁶ rejettent la possibilité d'une substitution directe en 2 et proposent un mécanisme en deux étapes; substitution en 3 puis transposition du 3*H*-diacoyl-3,3 indole (indolénine) ainsi obtenu :

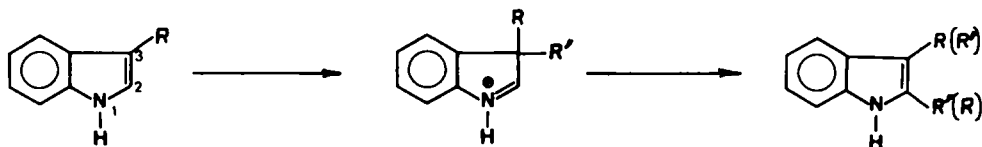


SCHÉMA III

Ces auteurs ont étudié expérimentalement l'isomérisation de 3*H*-dialcoyl-3,3 indoles en dialcoyl-2,3 indoles et ont montré que ces transpositions sont acido-catalysées et intramoléculaires. Par des expériences de compétition interne, ils ont également établi les aptitudes migratrices de divers radicaux qui se classent dans le même ordre que dans la transposition de Wagner-Meerwein.

Nous verrons qu'un mécanisme de ce type permet d'expliquer les principaux résultats que nous avons obtenus dans trois types différents de condensation; réaction thermique d'indoles avec les hydroxyméthylphénols et aminométhylphénols, réactions en milieu acide anhydre avec les hydroxyméthylphénols et en milieu aqueux avec les halométhylphénols.

RÉSULTATS

(1) Condensations thermiques (hydroxyméthyl- et aminométhylphénols)

Le chauffage des hydroxyméthyl- et aminométhylphénols provoque leur déshydratation ou désamination et conduit à des méthylène-quinones qui sont des cétones α,β éthyléniques particulièrement réactives.³⁰⁻³⁵ Nous avons déjà cité leurs condensations avec les énols,¹⁵ les éthers d'énols² et les énamines.²¹

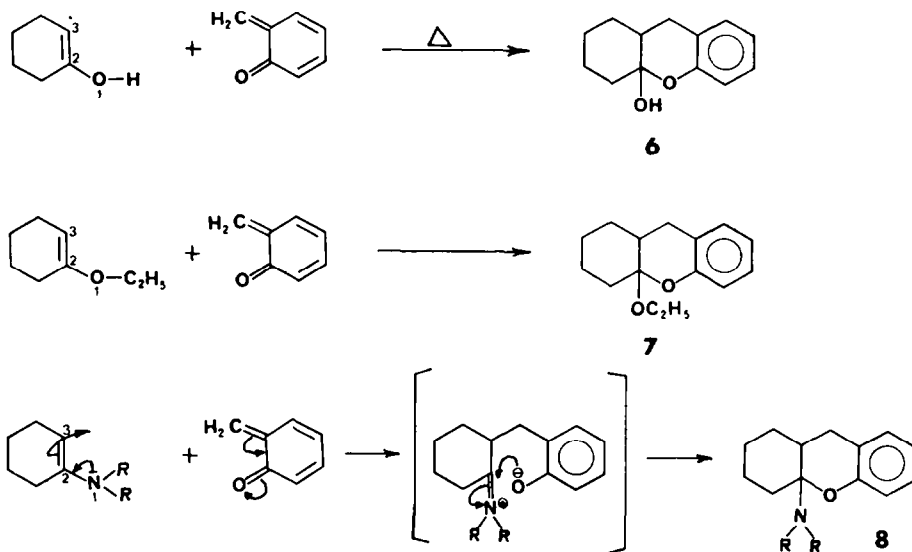


SCHÉMA IV

Les produits cycliques obtenus **6**, **7** et **8** peuvent provenir d'une réaction du type soit Diels Alder, soit Michaël thermique³⁷ suivie de cyclisation comme l'envisage von Strandtmann.²¹ Dans tous les cas l'oxygène est lié au carbone déjà porteur d'un hétéroatome; autrement dit l'attaque du carbone méthylénique a lieu en 3 en donnant le numéro 1 à l'hétéroatome, nomenclature utilisée pour l'indole.

Dans la chimie de l'indole les substitutions s'effectuent en 3. Citons comme exemples les réactions avec les cétones et les nitriles α,β insaturés,^{38,39} les bases de Mannich cétoniques⁴⁰ ou indoliques,⁴¹ l'alcoylation par l'éthylthiométhyl-1 naphтол-2.⁵

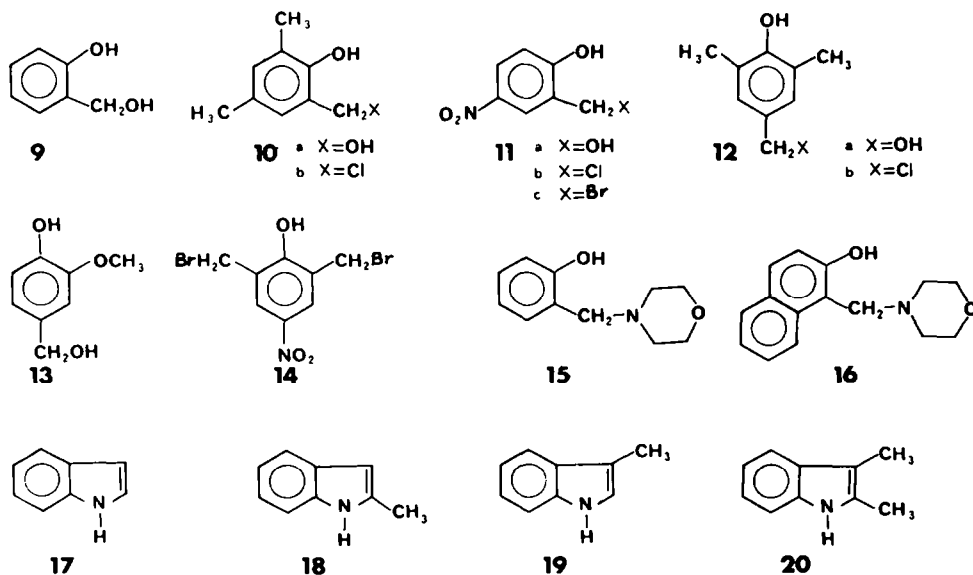


SCHÉMA V

Nous avons étudié le comportement des phénol-alcools **9**, **10a**, **11a**, **12a** et des bases de Mannich phénoliques **15** et **16** vis-à-vis de l'indole **17**, du méthyl-2 indole **18**, du scatole **19** et du diméthyl-2,3 indole **20**.²⁹ (Schéma V).

Les réactions avec les hydroxyméthyl-phénols ont été effectuées à 170°. Les aminométhyl-phénols plus stables nécessitent un chauffage à 190° et les rendements obtenus en produits de condensation sont inférieurs (cf. Tableau 1). Avec l'indole et le méthyl-2 indole nous avons obtenu les produits de substitution en 3: **21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26** (schéma VI). Le scatole donne des produits substitués en 2: **27**, **28**, **29**, **30** ou en 1: **31**; le diméthyl-2,3 indole donne des produits d'alcoylation en 1: **32**, **33** et **34**. Dans ces exemples nous n'avons pas insolé de 3*H*-indole ni de produits de cyclisation. Par acétylation pyridinée de **21** et **23** on peut obtenir le dérivé O-acétylé correspondant.

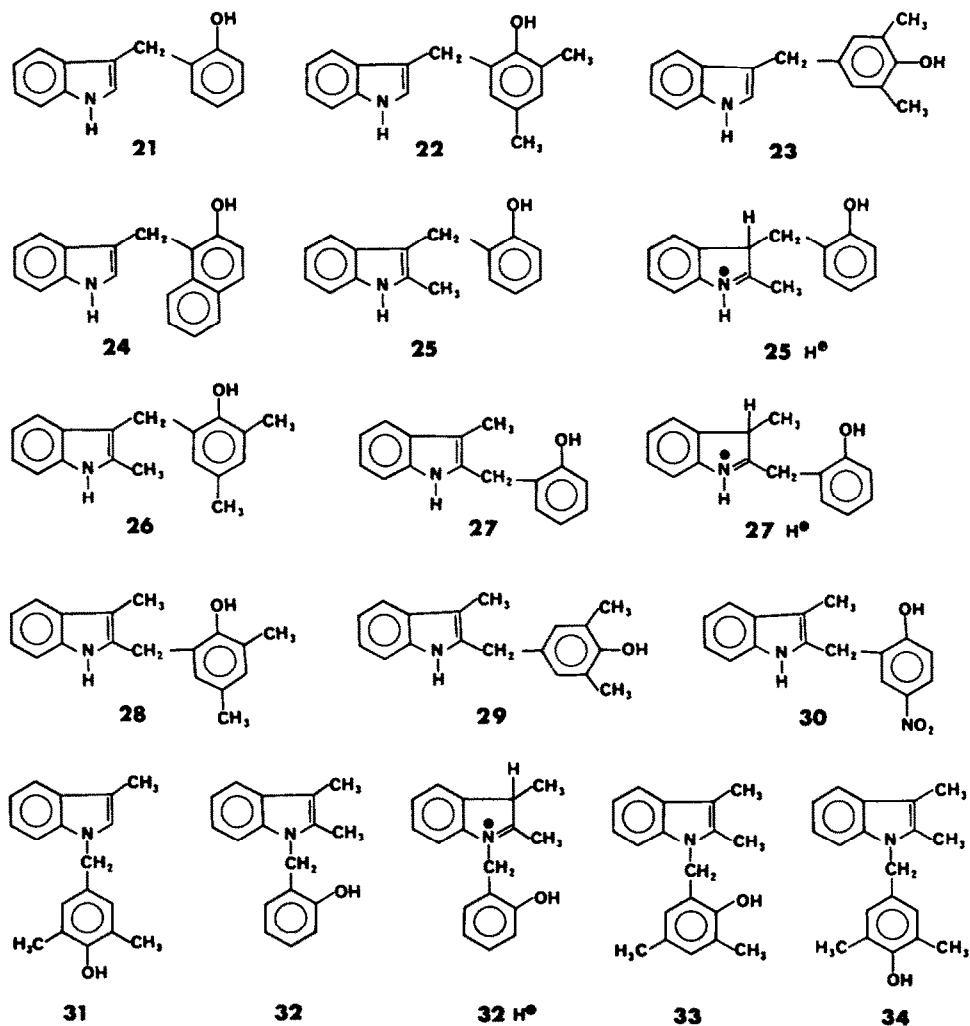


SCHÉMA VI

TABLEAU I. ALCOYLATIONS THERMIQUES PAR LES HYDROXYMÉTHYL- ET AMINOMÉTHYL-PHÉNOLS

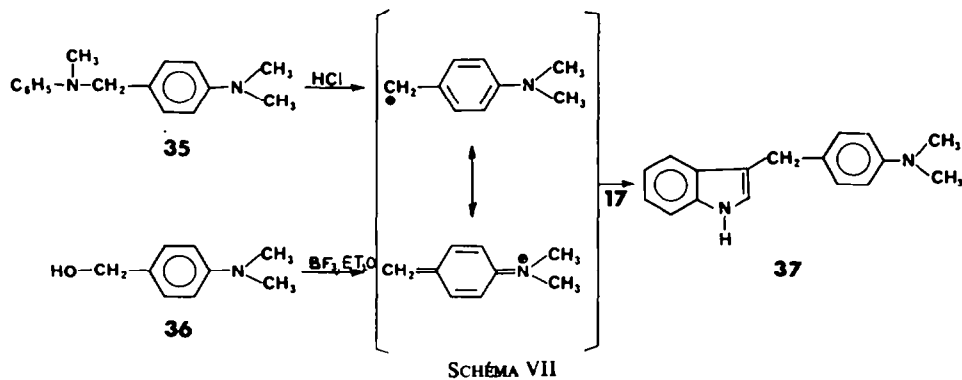
Composé indolique	Agent alcoylant	Temps h	Produit obtenu (type*)	F °C	Rdt %
17	9	8	21 (III)	118-5	73
17	15	8	21 (III)	118-5	45
17	10a	8	22 (III)	113	60
17	12a	8	23 (III)	137	65
17	16	8	24 (III)	155	30
18	9	7	25 (III)	120	60
18	10a	3	26 (III)	137	85
19	9	3	27 (IV)	95	65
19	10a	1	28 (IV)	108	70
19	12a	6	29 (IV)	140	10
			31 (V)	93	35
19	11a	3	30 (IV)	151	66
20	9	3	32 (V)	107	37
20	10a	3	33 (V)	109	50
20	12a	3	34 (V)	112	32

* Type de composés selon la numérotation du schéma X.

(2) Réaction avec les hydroxyméthyl-phénols en milieu acide anhydre

En milieu acide les hydroxyméthyl-phénols réagissent avec les phénols⁴ et avec les hydrocarbures éthyléniques.³ Ces réactions s'effectuent probablement par l'intermédiaire des cations hydroxybenzyliques *H* (schéma II). Par ailleurs les alcools substituent les composés indoliques en milieu acide.^{4,2} La cyclisation intramoléculaire d'un alcool indolique tritié est compatible avec la formation intermédiaire d'un 3*H*-dialcoyl-3,3 indole spiranique.^{4,3}

Récemment Pollak et Grillot ont alcoylé l'indole par action d'une base de Mannich de la diméthylaniline (35) en milieu acide,^{4,4} l'agent alcoylant étant un cation *p*-diméthylaminobenzyl stabilisé par résonance (schéma VII). Nous avons obtenu le même produit de substitution 37 à partir de l'alcool *p*-diméthylaminobenzyl 36 en présence d'éthérate de trifluorure de bore, avec un rendement de 80%.



Les *o*- et *p*-hydroxyméthyl-phénols **10a** et **12a** réagissent aussi avec l'indole et le scatole en milieu anhydre en présence d'éthérate de trifluorure de bore pour donner les mêmes produits **22**, **23** et **29** que par condensation thermique^{29, 31} (voir Tableau 2).

Par contre le diméthyl-2,3 indole (**20**) donne avec **10a** un produit cyclisé **43** et avec **12a** et **13** des 3*H*-trialcoyl-2,3,3 indoles **46** et **49** lorsqu'on extrait rapidement le produit du milieu réactionnel. La réaction des chlorométhyl-phénols avec le diméthyl-2,3 indole conduisant aux mêmes produits finaux, la détermination de la structure de ces produits ainsi que le mécanisme de leur formation seront discutés dans la troisième partie.

TABLEAU 2. ALCOYLATION PAR LES HYDROXYMÉTHYL-PHÉNOLS EN PRÉSENCE DE BF₃.Et₂O

Composé indolique	Agent alcoylant	Produit obtenu	F °C	Rdt %
17	36	37 (III)	144.5-145*	80
17	10a	22 (III)	113	20
17	12a	23 (III)	137	80
19	12a	29 (IV)	140	67
20	10a	43 (VI)	125-126	50
20	12a	46 (VII)	119-120	53
20	13a	49 (VII)	148	80

* Litt. (44) F = 141-144°C.

(3) Réaction avec les halométhyl-phénols en milieu aqueux

Freter a étudié l'alcoylation du diméthyl-1,2 indole par le bromure d'allyle en milieu acide acétique-acide phosphorique 2 N; il a isolé deux produits dont l'un est un composé disubstitué en 3.⁴⁵ En milieu aqueux le bromure de diméthylallyle alcoyle l'indole en 3 et le scatole en 2.⁴⁶ Le bromométhyl-2 nitro-4 phénol **11c** réagit sélectivement, à pH 3 en milieu aqueux, avec les peptides contenant du tryptophane et avec le tryptophane lui-même.²²⁻²⁴

Nous avons étudié la réaction de l'indole avec les *o*- et *p*-halométhyl-phénols dans un mélange dioxanne-solution aqueuse saturée de tartrate acide de potassium de pH environ 3.5. Avec les halogénures employés: chlorométhyl-2 diméthyl-4,6 phénol **10b**, chlorométhyl-4 diméthyl-2,6 phénol **12b**, chlorométhyl-2 nitro-4 phénol **11b**, et dibromométhyl-2,6 nitro-4 phénol **14**, nous avons obtenu respectivement les produits **22**, **23**, **38** et **39** provenant d'une substitution sur la position 3 de l'indole³⁰ (voir Tableau 3 et schémas VI et VIII).

Le scatole est alcoylé en 2 par les chlorures **10b** et **12b** pour donner les indoles disubstitués **28** et **29**. Quant au bromométhyl-2 nitro-4 phénol **11c** (réactif de Koshland), il donne avec le scatole un produit de structure cyclisée **40**, comme l'ont montré Witkop²⁵ et Schellenberg.²⁶ Une structure tricyclique a pu être démontrée aussi pour les produits de condensation de ce réactif avec le diméthyl-2,3 indole,^{25, 26} la N-acétyl tryptamine,²⁵ l'ester méthylique du N-acétyl tryptophane^{25, 27} et le tryptophane lui-même.²⁸

Witkop *et al.*²⁵ proposent le mécanisme suivant: substitution en 3 puis cyclisation intramoléculaire spontanée par addition, sur la fonction imine du 3*H*-dialcoyl-3,3 indole intermédiaire, de l'hydroxyle phénolique ou du groupement amine du tryptophane éventuellement acétylé (réaction *d* du schéma X).

TABLEAU 3. ALCOYLATION PAR LES HALOMÉTHYL-PHÉNOLS EN MILIEU AQUEUX

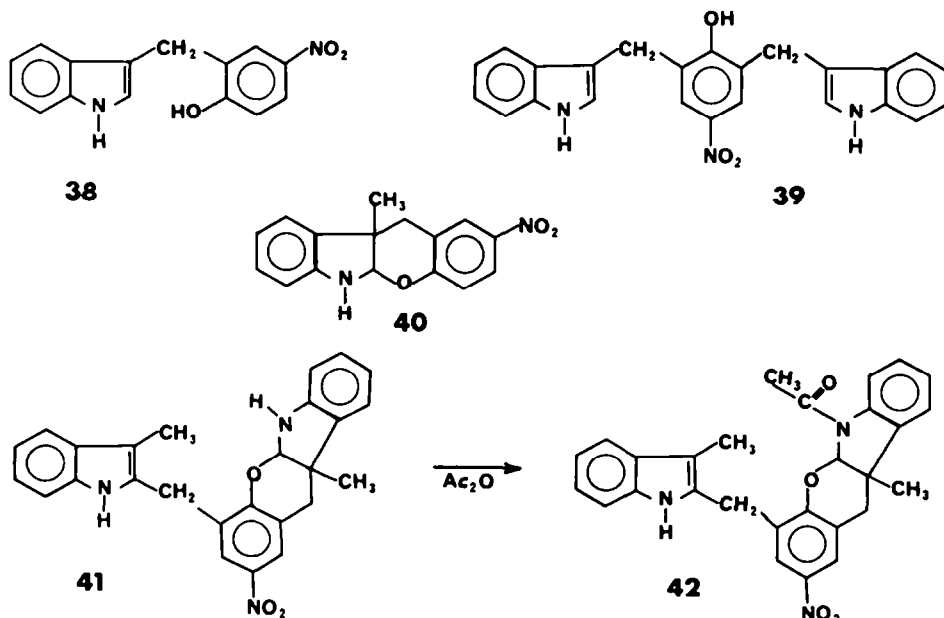
Composé indolique	Agent alcoylant	Produit obtenu	F °C	Rdt %
17	10b	22 (III)	113	70
17	12b	23 (III)	137	75
17	11b	38 (III)	183-183.5	85
17	14	39 (III)	177-178.5	45
19	10b	28 (IV)	108	25
19	12b	29 (IV)	140	68
19	11b ^a	40 (VI)	143	58
19	11b ^b	30 (IV)	151	45
19	14	41 (IV-VI)	155	30
20	10b	43 (VI)	125-126	62
20	12b	46 (VII)	119-120	40

^a pH = 3.5.

^b Mélange réactionnel laissé 24 h dans dioxanne-HCl N.

En faisant réagir le chlorométhyl-2 nitro-4 phénol **11b** sur le scatole, nous avons observé qu'aux pH 9, 7, et 3.5, le produit cyclisé **40** est accompagné d'une quantité faible mais croissante de produit substitué en 2, **30**. Celui-ci devient le produit principal lorsqu'on laisse le mélange réactionnel 24 h dans une solution hydro-dioxannique d'acide chlorhydrique 1 N. Cette influence du pH peut s'interpréter en supposant que la réaction de cyclisation *d* est réversible et que le sel 3*H*-indolium II, régénéré en milieu acide, se transpose ensuite selon la voie *b* (schéma X).

Nous avons vérifié expérimentalement que **40** laissé 24 h dans une solution d'acétone chlorhydrique N se transpose quantitativement en **30**. Cette isomérisation peut



également s'effectuer par chauffage, ce qui explique que dans les réactions thermiques, seuls les produits de substitution en 2, thermodynamiquement plus stables, soient isolés.

Dans le cas de la réaction du dibromométhyl-2,6 nitro-4 phénol **14** avec le scatole, nous avons obtenu un produit dissymétrique **41** provenant, d'une évolution différente d'un produit primaire de dialcoylation en 3, 3' (schéma VIII): d'un côté migration 3 → 2 du groupement benzylique (réaction *b*) et de l'autre côté cyclisation du 3 *H*-dialcoyl-3,3 indole intermédiaire (réaction *d*). Cette structure a été confirmée par acétylation au moyen d'anhydride acétique en monoacétamide **42**.

L'action des chlorures **10b** et **12b** sur le diméthyl-2,3 indole conduit aux mêmes produits que celle des alcools correspondants **10a** et **12a** en milieu acide anhydre. Le chlorure ortho **10b** donne un dérivé cyclique **43** qui est acétylé par l'anhydride acétique en amide **44** (schéma IX). L'acétylation pyridinée par contre provoque l'ouverture du cycle oxygéné, acétylation de l'hydroxyle phénolique et formation de **45** (schéma IX). Ce comportement est analogue à celui décrit par Witkop pour les composés cycliques nitrés du type **40**. Le composé cyclique **43** se transpose par chauffage en dérivé *N*-substitué **33** identique à celui obtenu dans la condensation thermique.

Avec le chlorure para **12b** la cyclisation intramolécule ne peut pas s'effectuer et nous avons pu isoler le 3*H*-trialcoyl-2,3,3 indole **46** par extraction rapide à l'acide chlorhydrique glacé. Sur colonne de Florisil ce composé se transpose en indole trisubstitué 1, 2, 3 (**34**). Cette transposition 3 → 1 s'effectue également en milieu acide et nous avons pu la suivre en spectrographie ultra-violette. ($t_{1/2} \neq 85$ minutes à 20° dans EtOH/HCl 0.5 N). Le caractère inter- ou intramolécule de ce genre de migration 3 → 1 est en cours d'étude au laboratoire.

L'acétylation pyridinée de **46** donne l'acétate phénolique **47**. L'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium conduit à l'énamide **48**, réaction classique des 3*H*-trialcoyl-2,3,3 indoles.⁵⁵

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans l'alcoylation de quelques composés indoliques par les hydroxyméthyl-phénols (réaction thermique ou traitement par BF₃,Et₂O), les aminométhyl-phénols (réaction thermique) et les halométhyl-phénols (réaction en milieu aqueux acide) sont compatibles avec la formation primaire d'un sel de 3*H*-indolium du type II selon l'hypothèse avancée par Jackson et Smith.³⁶ (cf. schéma X).

Selon les conditions opératoires, la nature des substituants R¹ et R² et l'acidité de l'hydroxyle phénolique, on peut envisager plusieurs possibilités:

(1) *p*-Hydroxyméthyl- et *p*-halométhyl-phénols

La voie *d* (cyclisation) est exclue. Si R¹ = H, le 3*H*-indolium II se stabilise par perte d'un proton (substitution en 3, réaction *a*). Si R¹ ≠ H et R² = H cette stabilisation directe est impossible et l'on observe la migration 3 → 2 étudiée par Jackson³⁶ du meilleur radical migrant c'est-à-dire ici du groupement benzylique. Le résultat en est l'alcoylation en 2 (réaction *b*), mais la réaction *c* (migration 3 → 1) n'est pas exclue dans le cas de la réaction thermique. Si R¹ = R² = CH₃ le 3*H*-trialcoyl-2,3,3 indole VII a été isolé dans deux cas mais il se transpose facilement en produit *N*-substitué (voie *c*). Dans la condensation thermique seul le produit *N*-substitué **34** (type V) a pu être isolé.

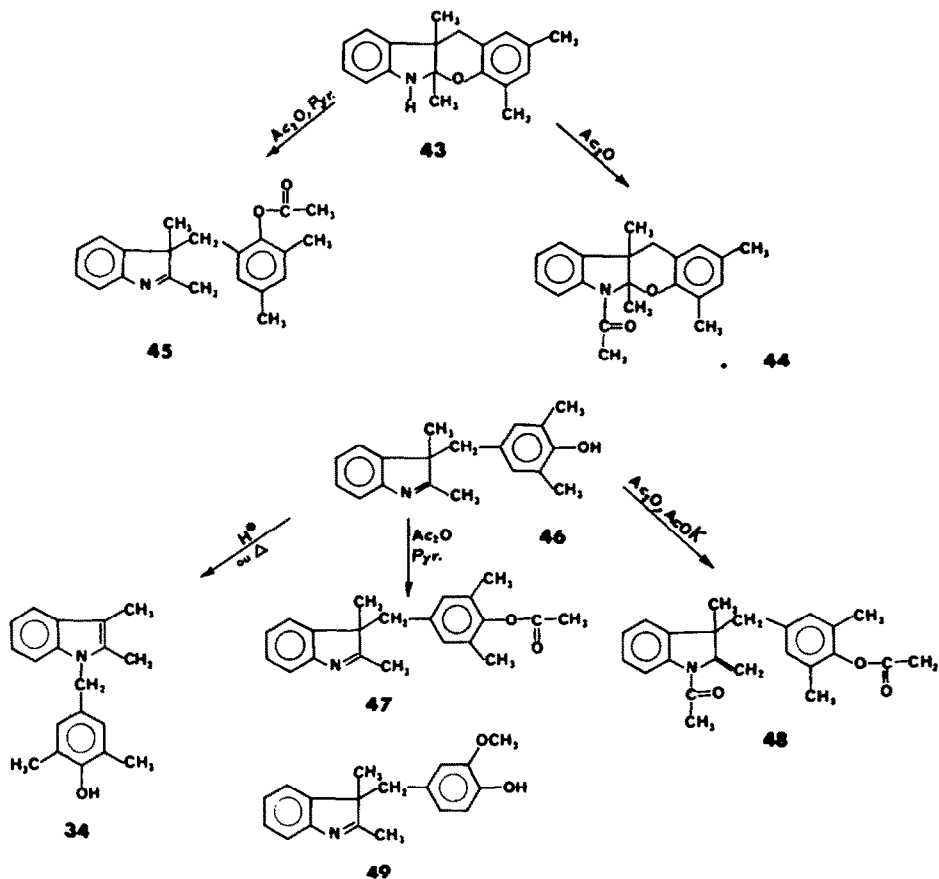


SCHÉMA IX

(2) *o*-Hydroxyméthyl-, *o*-aminométhyl- et *o*-halométhyl-phénols

Si $\text{R}^1 = \text{H}$, on a substitution en 3 de la même façon que précédemment. Si $\text{R}^1 \neq \text{H}$ et $\text{R}^2 = \text{H}$, il y a compétition entre la transposition *b* et la cyclisation *d*.

Il semble que ce soit l'acidité de l'hydroxyle phénolique et les conditions de température et de pH qui orientent la réaction. Ainsi avons-nous observé une migration 3 → 2 avec le chlorométhyl-phénol 10b et une cyclisation avec le chlorométhyl-phénol nitré 11b. Dans ce dernier cas la fonction phénolique du sel de 3 *H*-indolium II est davantage ionisée, même à pH 3-5, ce qui provoque la cyclisation par attaque nucléophile de l'anion phénate sur le carbone 2. Nous avons vu que cette cyclisation est réversible et que par chauffage ou par traitement acide on obtient le produit substitué en 2 (IV).

Si $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ les réactions acidocatalysées conduisent à des produits cyclisés (VI), tandis que la réaction thermique donne un produit *N*-substitué (V). Ici le chauffage provoque une isomérisation VI → V qui peut s'interpréter également par régénération du sel de 3*H*-indolium (II) et transposition (voies *d* puis *c* du schéma).

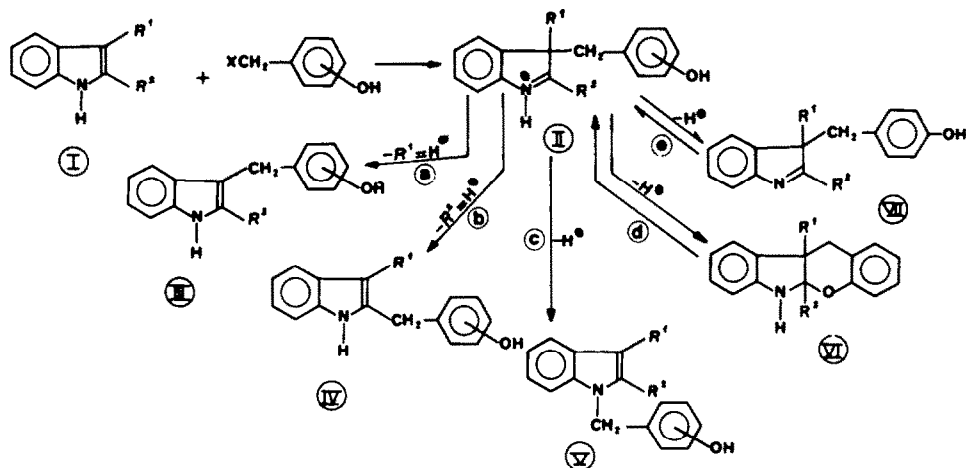


SCHÉMA X

TABLEAU 4

Produit obtenu	Eluant de chromatographie ^a	Solvant de cristallisation	Analyse							
			C		H		O		N	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
21	25%	benzène	80.69	80.26	5.87	5.94	7.17	7.17	6.27	6.50
22	5%	benzène-hexane	81.24	81.49	6.82	6.93	6.57	6.49	5.57	5.38
23	5%	benzène-hexane	81.24	81.26	6.82	6.79	6.37	6.49	5.57	5.49
24	20%	benzène	83.49	83.32	5.53	5.78			5.13	4.76
25	9%	benzène-hexane	80.98	80.79	6.37	6.54	6.74	6.75	5.90	6.23
26	5%	benzène-hexane	81.47	81.61	7.22	7.29	6.03	5.96	5.28	5.00
27	10%	benzène-hexane	80.98	80.65	6.37	6.25	6.74	6.61	5.90	5.80
28	4%	hexane	81.47	81.49	7.22	7.47	6.03	6.05	5.28	5.01
29	3%	benzène-hexane	81.47	81.57	7.22	7.04	6.03	6.30	5.28	5.29
30	20%	benzène	68.07	67.91	5.00	4.71	17.00	17.11	9.92	9.94
31	2%	hexane	81.47	81.65	7.22	7.11	6.03	6.30	5.28	4.98
32	2%	hexane	81.24	81.44	6.82	6.77	6.37	6.43	5.57	5.37
33	3%	hexane	81.68	81.77	7.58	7.68	5.73	5.89	5.01	5.03
34	0	hexane	81.68	81.69	7.58	7.78			5.01	4.82

^a chromatographie sur colonne de Florisil (% éther dans hexane).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Sauf indication contraire, les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre "Infracord 237" Perkin-Elmer dans le chloroforme (ν en cm^{-1}) et les spectres RMN sur un appareil Varian A 60 dans le deutériochloroforme, le TMS servant de référence interne (δ en 10^6 , s = singulet...).

Les analyses, les solvants de chromatographie et de cristallisation sont donnés dans les tableaux 4 et 5.

A—Matières premières

(1) Les saligénol, alcool vanillique, scatole, méthyl-2 indole et diméthyle-2,3 indole sont des produits commerciaux.

TABLEAU 5

Produit obtenu	Eluant de chromatographie	Solvant de cristallisation	Analyse							
			C		H		O		N	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
37	9% ^a	cyclohexane	81.56	81.77	7.25	7.15			11.19	11.08
38	30% ^a	chloroforme	67.15	66.91	4.51	4.41	17.89	17.92	10.44	10.14
39	50% ^a	benzène	72.53	72.68	4.82	4.92	12.08	12.74	10.57	10.17
40	20% ^a	benzène	68.07	68.36	5.00	4.88	17.00	17.06	9.92	9.36
41	15% ^a	benzène	73.39	73.13	5.45	5.69	11.28	11.60	9.88	9.24
42	50% ^b	benzène	71.93	71.77	5.39	5.51			8.99	8.36
43	0 ^a	benzène-hexane	81.68	81.65	7.58	7.55	5.73	6.12	5.01	4.96
44	10% ^b	—	78.47	78.41	7.21	7.14	9.96	10.16	4.36	4.07
45	25% ^b	—	78.47	78.25	7.21	7.55	9.96	9.70	4.36	4.45
46	^c	hexane	81.68	81.66	7.58	7.75	5.73	6.00	5.01	4.96
47	25% ^b	—	78.47	78.53	7.21	7.25	9.96	10.24	4.36	4.25
48	25% ^b	benzène	76.00	75.62	6.93	7.22			3.85	3.62
49	^c	benzène	76.84	76.69	6.81	6.81	11.37	11.58	4.98	4.99

^a Chromatographie sur colonne de Florisil (% éther dans hexane).

^b Chromatographie préparative sur couche épaisse de gel de silice Merck PF 254 (% acétate d'éthyle dans cyclohexane).

^c extraction rapide à l'éther.

(2) Hydroxyméthyl-2 diméthyl-4,6 phénol **10a**. Nous avons légèrement modifié le mode opératoire de Civelekoglu.^{35,47} 15.25 g de xylénol-2,4 fraîchement distillé sont dissous dans une solution de 5.38 g de soude et de 27 ml d'eau. On ajoute goutte à goutte en agitant 20 g d'une solution de formol à 40%; le mélange est laissé trois jours à température ordinaire. On le neutralise jusqu'à pH 7 au moyen de 130 ml d'acide acétique N, en agitant et en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Après extraction à l'éther et séchage sur sulfate de sodium, la solution est diluée par un volume égale d'hexane et filtrée rapidement sur colonne de Florisil. Après recristallisation dans l'éther de pétrole on obtient 8 g d'aiguilles blanches, $F = 55-56^\circ$ (litt. $53-55^\circ$).

(3) Hydroxyméthyl-4 diméthyl-2,6 phénol **12a**. Il a été préparé par une méthode analogue.⁴⁸

(4) Les N-morpholinométhyl-2 phénol **15** et N-morpholinométhyl-1 naphthol-2 **16** sont préparés par la méthode décrite par Brugidou et Christol.²

(5) Chlorométhyl-2 diméthyl-4,6 phénol **10b** et chlorométhyl-4 diméthyl-2,6 phénol **12b**. Nous avons préparé ces chlorures suivant la méthode de Fries;⁴⁹ on fait barboter de l'acide chlorhydrique sec dans une solution de 2 g d'hydroxyméthyl-phénol dans 10 ml de benzène pour **10b**, de chloroforme sans alcool ou d'éther sec pour **12b**, en refroidissant au bain d'eau. On arrête au bout d'une heure, décante les gouttes d'eau et évapore le solvant sous vide à froid. Les chlorures obtenus (**10b**: $F = 56-57^\circ$ après recristallisation dans le pentane; **12b**: $F = 98-99^\circ$ après recristallisation dans un mélange benzène-pentane) se conservent mal et noircissent.

(6) Les chlorométhyl-2 nitro-4 phénol **11b** et dibromométhyl-2,6 nitro-4 phénol **14** ont été préparés selon des méthodes décrites.^{23,50}

(7) Hydroxyméthyl-2 nitro-4 phénol **11a**. Le chlorure correspondant **11b** est agité pendant 12 h dans l'eau. L'alcool est obtenu par extraction à l'éther, séchage et évaporation ($F = 123^\circ$).

B—Réactions thermiques—Mode opératoire général

(a) *Hydroxyméthyl-phénols*. On chauffe au bain d'huile à 170° avec agitation magnétique pendant 1 h à 8 h un mélange homogène de deux moles de composé indolique pour une mole d'hydroxyméthyl-phénol. On isole les produits par chromatographie sur Florisil.

(b) *Bases de Mannich*. Un mélange homogène de deux moles de composé indolique pour une mole de base de Mannich est chauffé en tube scellé pendant 8 h à 190° . L'huile obtenue est reprise par l'éther, lavée à l'acide chlorhydrique 10%, séchée sur sulfate de sodium et chromatographiée sur Florisil.

(c) *Acétylation pyridinée des produits de condensation.* 0.01 mole de produit est dissous dans 13 ml de pyridine; 8 ml d'anhydride acétique y sont ajoutés et le mélange est laissé au repos une nuit. Après évaporation le résidu est repris à l'éther, lavé à l'eau et au bicarbonate et le produit purifié par chromatographie sur couche mince.

Caractéristiques des produits obtenus

Leurs spectres IR présentent tous des bandes vers 3600 (OH libre), 3480 (NH) et 1600 cm^{-1} (Ar).

(Hydroxy-2 benzyl)-3 indole **21**. RMN δ : 6.88 (m, 1H, H-2); 4.06 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.06 (s, 1H, $-\text{OH}$ disparaissant avec D_2O); Spectre de masse: 224 (56) M^+ ; 220 (100); 204 (24); 165 (28); 130 (48); 117 (84); 103 (64); 90 (44); 77 (56); La fragmentation de ce spectre est analogue à celles décrites par Powers dans le cas d'indoles simples.⁵¹

L'acétylation pyridinée de **21** donne le monoacétate phénolique; IR ν_{max} : 3490; 1767; 1750 cm^{-1} ; RMN δ : 6.75 (s, 1H, H-2); 3.98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.15 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-$).



(Diméthyl-3,5 hydroxy-2 benzyl)-3 indole **22**. RMN δ : 6.82 (m, 1H, H-2); 4.93 (s, 1H, $-\text{OH}$); 4.01 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.19 (s, 3H, CH_3); Spectre de masse: 251 (43) M^+ ; 250 (100); 246 (48); 130 (60), 117 (100); 103 (24); 90 (60); 77 (48).

(Diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzyl)-3 indole **23**. RMN δ : 4.45 (s, 1H, $-\text{OH}$); 3.95 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.15 (s, 6H, CH_3).

L'acétylation pyridinée de **23** donne le monoacétate phénolique $F = 118^\circ$ (hexane); IR ν_{max} : 3480; 1760; 1600 cm^{-1} ; RMN δ : 4.05 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-$); 2.15 (s, 6H, CH_3).



Scatolyl-1 naphtol-2 **24**. RMN δ : 6.53 (s, 1H, H-2); 5.07 (s, 1H, OH); 4.49 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

(Hydroxy-2 benzyl)-3 méthyl-2 indole **25**. RMN δ : 5.1 (1, 1H, OH); 4.05 (1, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.25 (s, 3H, CH_3 en 2).

(Diméthyl-3,5 hydroxy-2 benzyl)-3 méthyl-2 indole **26**. RMN δ : 4.90 (s, 1H, OH); 4.00 (s, 2H, CH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3 en 2); 2.15 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.10 (s, 3H, Ar- CH_3).

(Hydroxy-2 benzyl)-2 méthyl-3 indole **27**. RMN δ : 5.00 (s, 1H, $-\text{OH}$); 4.1 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.35 (s, 3H, CH_3 en 3).

Le spectre de RMN de **27** est peu différent de celui de son isomère **25**. La preuve de structure est apportée par addition d'acid trifluoroacétique. Par protonation en $3^{52,53}$ les substituants en 3 sont déplacés vers les champs forts et les substituants en 2 vers les champs faibles. Ainsi le méthyle en 3 de **27** à 2.35 est déplacé à 1.85 dans 27H^+ et le méthyle en 2 de **25** passe de 2.25 à 2.80 ppm dans 25H^+ .

(Diméthyl-3,5 hydroxy-2 benzyl)-2 méthyl-3 indole **28**. RMN δ : 4.64 (s, 1H, $-\text{OH}$); 3.90 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.28 (s, 3H, CH_3 en 3); 2.13 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.06 (s, 3H, Ar- CH_3).

(Hydroxy-2 nitro-5 benzyl)-2 méthyl-3 indole **30**. RMN (CD_3COCD_3) δ : 4.2 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.3 (s, 3H;

L'acétylation pyridinée de **30** donne le monoacétate phénolique; IR ν_{max} : 3490; 1770; 1600 cm^{-1} ; RMN δ : 4.2 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.3 (s, 3H, CH_3 en 3); 2.25 (s, 3H, O- $\text{C}-\text{CH}_3$).



(Diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzyl)-1 méthyl-3 indole **31** et (diméthyl-3,5, hydroxy-4 benzyl)-2 méthyl-3 indole **29**. La chromatographie sur colonne de Florisil permet de séparer deux produits d'alcoylation **29** et **31**; IR de **31** ν_{max} : 3600, 1610 cm^{-1} ; RMN de **31** δ : 5.05 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.5 (s, 1H, OH); 2.30 (s, 3H, CH_3 en 3); 2.15 (s, 6H, Ar- CH_3); RMN de **29** δ : 4.45 (s, 1H, $-\text{OH}$); 3.90 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.25 (s, 3H, CH_3 en 3); 2.15 (s, 6H, Ar- CH_3).

(Hydroxy-2 benzyl)-1 diméthyl-2,3 indole **32**. RMN δ : 5.27 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.85 (s, 1H, OH); 2.30 (s, 6H, CH_3 en 3 et 2).

Si l'on ajoute CF_3COOH on observe une protonation en 3 du noyau indolique. Le spectre du composé 32H^+ est le suivant: RMN δ : 5.45 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.85 (s, 3H, CH_3 en 2); 1.70 (s, 3H, CH_3 en 3).

(Diméthyl-3,5 hydroxy-2 benzyl)-1 diméthyl-2,3 indole **33**. RMN δ : 5.15 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.5 (s, 1H, $-\text{OH}$); 2.25 (s, 6H, CH_3 en 3 et 2); 2.20 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.15 (s, 3H, Ar- CH_3).

(Diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzyl)-1 diméthyl-2,3 indole **34**. RMN δ : 5.11 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.44 (s, 1H, $-\text{OH}$); 2.26 (s, 6H, CH_3 en 3 et 2); 2.10 (s, 6H, Ar- CH_3).

C—Condensations en milieu acide anhydre

Mode opératoire général. A une solution contenant 2×10^{-3} mole d'hydroxyméthyl-phénol et 4×10^{-3} mole de composé indolique dans 50 ml de CH_2Cl_2 on ajoute goutte à goutte 2×10^{-3} mole d'éthérate de trifluorure de bore dissous dans 10 ml de CH_2Cl_2 . On laisse en contact 2 h, lave au bicarbonate de sodium et sèche sur sulfate de sodium. On chromatographie ensuite sur Florisil.

Caractéristiques des produits obtenus

(Diméthylamino-4 benzyl)-3 indole 37. RMN δ : 4.00 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.84 (s, 6H, $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

Les composés 22, 23, 29 sont identiques à ceux obtenus par réaction thermique (F du mélange non déprimé, spectres IR et RMN superposables).

(Diméthyl-6,8' chromano) [-2,3-b] diméthyl-2,3 indoline 43. IR ν_{max} : 3400, 1610 cm^{-1} ; RMN δ : 4.00 (s, 1H, >N-H); 2.95 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.15 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.10 (s, 3H, Ar- CH_3); 1.70 (s, 3H, CH_3 en 2); 1.35 (s, 3H, CH_3 en 3).

Par acétylation au moyen d'anhydride acétique on obtient le produit N-acétylé 44 (huile purifiée par chromatographie sur couche épaisse); IR ν_{max} : 1660; 1610 cm^{-1} ; RMN δ : 2.75 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.60 (s, 3H, $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$); 2.20 (s, 6H, Ar- CH_3); 1.75 (s, 3H, CH_3 en 2); 1.30 (s, 3H, CH_3 en 3).

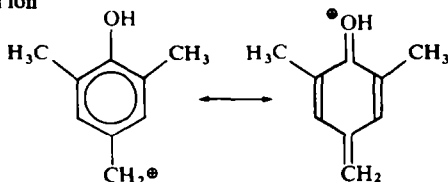
Par acétylation pyridinée on obtient le 3H-trialcoyl-2,3,3 indole 45 (huile purifiée par chromatographie sur couche épaisse); IR ν_{max} : 1760; 1610; 1590 cm^{-1} ; RMN δ : 2.75 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.25 (s, 3H,

$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$); 2.20 (s, 3H, CH_3 en 2); 2.10 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.05 (s, 3H, Ar- CH_3); 1.30 (s, 3H, CH_3 en 3).

3H-(Diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzyl)-3 diméthyl-2,3 indole 46. On laisse le mélange réactionnel 2 h. Après acidification par HCl 10% glacé, extraction rapide, alcalinisation de la phase aqueuse par CO_3HNa , extraction à l'éther et séchage sur SO_4Na_2 , on obtient le composé 46. IR ν_{max} : 3600; 1610; 1590 cm^{-1} ; RMN δ : 2.88 (q, 2H, CH_2); 2.29 (s, 3H, CH_3 en 2); 2.05 (s, 6H, Ar- CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3 en 3); UV ν_{max} en nm ($\log \epsilon_{\text{max}}$), EtOH 95°: 259.5 (3.85).

En milieu acide 46 se transpose en trialcoyl-1,2,3 indole 34; UV: 228 (4.66); 283 (3.44); 291 (3.84).

Dans une solution d'acide chlorhydrique 0.5 N dans l'éthanol le temps de demi-réaction de cette isomérisation à 20° est de 85 minutes (en suivant la réaction à 228 nm ou à 283 nm); Spectre de masse: 279 (10) M^+ ; 146 (6); 145 (100); 144 (22); 135 (60); 130 (5); 115 (2); 103 (2); 91 (4); 77 (5). Le pic $m/e = 135$ correspond à l'ion

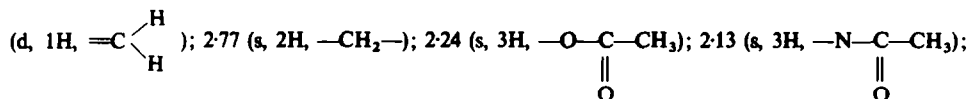


Le spectre de masse présente des fragmentations identiques à celles décrites dans la littérature^{36,54} pour des 3H-dialcoyl-3,3 indoles simples.

Le produit 46, en présence d'HCl ou chauffé 20 mn à 160°, donne le composé 34 dont le spectre IR est identique à celui obtenu dans la réaction thermique. Par acétylation pyridinée de 46, on obtient le composé 47 (huile purifiée par chromatographie sur couche épaisse); IR ν_{max} : 1760; 1590 cm^{-1} ; RMN δ : 2.88

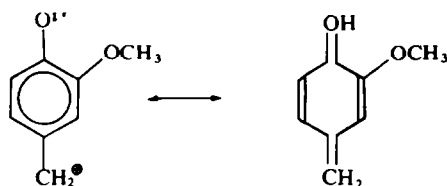
(q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.29 (s, 3H, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$); 2.26 (s, 3H, CH_3 en 2); 1.95 (s, 6H, Ar- CH_3); 1.35 (s, 3H, CH_3 en 3).

Par acétylation au moyen de l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium le composé 46 donne l'énamide 48 ($F = 254^\circ$); IR ν_{max} : 1760; 1680; 1600 cm^{-1} ; RMN δ : 5.19 (d, 1H, $=\text{C}-\text{H}$); 4.80



1.95 (s, 6H, Ar—CH₃); 1.50 (s, 3H, CH₃ en 3).

3H-(méthoxy-3 hydroxy-4 benzyl)-3 diméthyl-2,3 indole 49. Le mélange réactionnel est laissé 2 h à 25°. Après acidification par HCl 10% glacé, extraction, alcalinisation de la phase aqueuse par CO₃HNa, extraction à l'éther et séchage sur SO₄Na₂, on obtient le composé 49; IR ν_{max} : 3550; 1610; 1590 cm⁻¹; RMN δ : 3.4 (s, 3H, O—CH₃); 2.90 (q, 2H, —CH₂—); 2.25 (s, 3H, CH₃ en 2); 1.35 (s, 3H, CH₃ en 3); Spectre de masse 281 (15) M⁺; 145 (100); 144 (68); 137 (50); 130 (50); 103 (13); 91 (13); 77 (44). Le pic *m/e* = 137 correspond à l'ion



D—Condensations en milieux aqueux

Mode opératoire général. On additionne goutte à goutte en une demi-heure à 25° une solution dioxanique d'halométhyl-phénol à une solution contenant deux équivalents molaires de composé indolique dans un mélange à volumes égaux de dioxanne et de solution aqueuse saturée de tartrate acide de potassium (tampon de pH 3.5 environ). L'agitation est poursuivie pendant une demi-heure. Après extraction à l'éther, les produits réactionnels sont isolés par chromatographie sur Florisil.

Caractéristiques des produits obtenus

Les composés 22, 23, 28, 29 sont identiques à ceux obtenus par réaction thermique (F. du mélange non déprimé, spectres IR et RMN superposables).

(Hydroxy-2 nitro-5 benzyl)-3 indole 38. IR ν_{max} : 3580; 3400; 1610; 1590 cm⁻¹; RMN (DMSO) δ : 4.15 (s, 2H, —CH₂—).

Discatolyl-2.6 nitro-4 phénol 39. IR ν_{max} : 3490; 3400; 1620; 1590 cm⁻¹; RMN δ : 4.12 (s, 4H, —CH₂—).

(Nitro-6' chromano) [2.3-b] méthyl-3 indoline 40. IR ν_{max} : 3400; 1600 cm⁻¹; RMN δ : 5.5 (s, 1H, N—CH—O); 3.1 (q, 2H, —CH₂—); 1.5 (s, 3H, CH₃ en 3).

Il est accompagné d'une quantité variable de composé 30 mis en évidence par CCM (gel de silice, acétate d'éthyle-cyclohexane 25:75, *R_f* de 40 = 0.65, *R_f* de 30 = 0.40).

(Hydroxy-2 nitro-5 benzyl)-2 méthyl-3 indole 30. La réaction est effectuée comme précédemment mais en remplaçant le tampon tartrate par HCl N; elle donne par chromatographie le composé 30 dont le spectre IR est identique à celui du composé 30 obtenu par réaction thermique.

L'indoline 40, dissoute dans une solution N d'acétone chlorhydrique, donne au bout de 24 h le composé 30. On obtient le même résultat en la chauffant 20 mn à 160°.

[Nitro-6' (méthyl-3 indolyl-2) méthylène-8' chromano] [2.3-b] méthyl-3 indoline 41. IR ν_{max} : 3480; 1610; 1600 cm⁻¹; RMN δ : 5.50 (s, 1H, N—CH—O); 4.04 (q, 2H, —CH₂— en 8'); 3.06 (s, 2H, —CH₂—); 2.35 (s, 3H, N—C=CH—CH₃); 1.47 (s, 3H, CH₃ en 3).

Par acétylation au moyen de l'anhydride acétique on obtient le composé 42 (*F* = 207–208°); IR ν_{max} : 3490; 1682; 1610 cm⁻¹; RMN δ : 6.1 (s, 1H, —N—CH—O—); 3.98 (s, 2H, CH₂ en 8'); 3.12 (s, 2H, —CH₂—); 2.44 (s, 3H, N—CH=CH—CH₃); 2.23 (s, 3H, N—C—CH₃); 1.50 (s, 3H, CH₃ en 3).



Les composés 43 et 46 sont identiques aux composés 43 et 46 obtenus dans les condensations en milieu acide anhydre. Les spectres IR et RMN sont respectivement superposables; *F* du mélange non déprimé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 K. Hultsch, *J. Prakt. Chem.* **158**, 275 (1941)
- 2 J. Brugidou et H. Christol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2688 (1966)
- 3 M. Wakselman et M. Vilkas, *C.R. Acad. Sci., Paris* **258**, 1526 (1964)
- 4 J. H. Freeman et C. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2080 (1954)
J. S. Rodia et J. H. Freeman, *J. Org. Chem.* **24**, 21 (1959)

- ⁵ F. Poppelsdorf et S. J. Holt, *J. Chem. Soc.* 4094 (1954)
- ⁶ P. D. Gardner, H. Sarrafzadeh et L. Rand, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3364 (1959)
- ⁷ K. Friedrich et H. Kreuschner, *Angew. Chem.* **72**, 780 (1960)
- ⁸ H. Hellman et J. L. N. Pohlmann, *Liebigs. Ann.* **642**, 40 (1961)
- ⁹ D. Molho et M. C. Gerphaghon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1424 (1961)
- ¹⁰ D. Molho, *Ibid.* 1417 (1961)
- ¹¹ A. Merijan et P. D. Gardner, *J. Org. Chem.* **30**, 3965 (1965)
- ¹² M. D. Becker, *Ibid.* **32**, 4093 (1967)
- ¹³ E. Breuer et D. Melumad, *Tetrahedron Letters* 1875 (1969)
- ¹⁴ A. Blade-Font, *Ibid.* 3607 (1969)
- ¹⁵ M. Moreau, R. Quagliaro et R. Longerey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4251 (1968)
- ¹⁶ Brevet U.S., No. 2839586 (1956)
- ¹⁷ J. Aknin, Thèse Ing. Docteur, Lyon (1962)
- ¹⁸ M. von Strandtmann and M. P. Cohen, *J. Het. Chem.* **6**, 429 (1969)
- ¹⁹ M. von Strandtmann, M. P. Cohen, C. Puchalski et J. Shavel, *J. Org. Chem.* **33**, 4306 (1968)
- ²⁰ B. Reichert et H. Poseman, *Arch. Pharm.* **275**, 67 (1937)
- ²¹ M. von Strandtmann, M. P. Cohen et J. Shavel, *J. Org. Chem.* **30**, 3240 (1965); et *Tetrahedron Letters* 3103 (1965)
- ²² D. E. Koshland Jr., Y. D. Karkhanis et H. G. Latham, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1448 (1964)
- ²³ H. R. Horton et D. E. Koshland Jr., *Ibid.* **87**, 1126 (1965)
- ²⁴ T. E. Barman et D. E. Koshland Jr., *J. Biol. Chem.* **242**, 5771 (1967)
- ²⁵ T. Spande, M. Wilchek et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3256 (1968)
- ²⁶ T. Chan et K. A. Schellenberg, *J. Biol. Chem.* 6284 (1968)
- ²⁷ G. M. Loudon, D. Portsmouth, A. Lukton et D. E. Koshland Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2792 (1969)
- ²⁸ B. G. McFarland, Y. Inoue et K. Nakanishi, *Tetrahedron Letters* 857 (1969)
- ²⁹ M. Wakselman, G. Decodts et M. Vilkas, *C.R. Acad. Sci., Paris* **266**, 135 (1968)
- ³⁰ M. Wakselman, G. Decodts et M. Vilkas, *Ibid.* **266**, 1089 (1968)
- ³¹ M. Wakselman, G. Decodts et M. Vilkas, *Ibid.* **267**, 1063 (1968)
- ³² A. B. Turner, *Quart. Rev.* **18**, 347 (1964)
- ³³ J. H. Brewster et E. L. Eliel, *Organic Reactions* **7**, 99 (1957)
- ³⁴ J. Colonge et G. Descotes, 1-4 *Cycloadditions Reactions* Chap. 9, Academic Press, New York (1967)
- ³⁵ M. Wakselman, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris (1966)
- ³⁶ A. H. Jackson et P. Smith, *Tetrahedron* **24**, 2227 (1968)
- ³⁷ H. L. Brown, G. L. Buchanan, A. C. W. Curran et G. W. McLay, *Ibid.* **24**, 4565 (1968)
- ³⁸ M. Colonna et L. Marchetti, *Gazz. Chim. Ital.* **96**, 1175 (1966)
- ³⁹ W. E. Noland, W. C. Kuryla et R. F. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6010 (1959)
- ⁴⁰ A. Kamal et Asadullah, *Chem. Abstr.* **68**, 39401h (1968)
- ⁴¹ J. Thesing, S. Klussendorf, P. Bullach et H. Mayer, *Chem. Ber.* **88**, 1295 (1955)
- ⁴² Brevet Allemand, n° 534.552, *Chem. Abstr.* **26**, 995 (1932)
- ⁴³ A. H. Jackson, B. Naido et P. Smith, *Tetrahedron* **24**, 6119 (1968)
- ⁴⁴ I. E. Pollak et G. F. Grillot, *J. Org. Chem.* **32**, 3101 (1967)
- ⁴⁵ K. R. Freter, *Canad. J. Chem.* **45**, 2628 (1967)
- ⁴⁶ G. Casnati, M. Fancioni, A. Guareschi et A. Pochini, *Tetrahedron Letters* 2485 (1969)
- ⁴⁷ H. Civelekoglu, *Rev. Fac. Sci. Univ. Istamboul* **18A**, 14 (1953); *Chem. Abstr.* **48**, 5139d (1954)
- ⁴⁸ K. Hultzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **74b**, 1533 (1941)
- ⁴⁹ K. Fries et K. Kann, *Liebigs. Ann. C.* **353**, 335 (1907)
- ⁵⁰ C. A. Buehler, F. K. Kirchner et G. F. Deebel, *Organic Synthesis* Coll. vol. III, p. 468
- ⁵¹ J. C. Powers, *J. Org. Chem.* **33**, 2044 (1968) et réf. citées
- ⁵² R. L. Hinman et E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2534 (1962)
- ⁵³ A. H. Jackson et A. E. Smith, *J. Chem. Soc.* 5590 (1964)
- ⁵⁴ A. H. Jackson et P. Smith, *Ibid.* 1667 (1968)
- ⁵⁵ H. Leuchs, A. Heller et A. Hoffman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **62B**, 871 (1929)