

NOUVEAU MODE DE CYCLISATION DE CÉTO-YLURES. APPLICATION À UNE SYNTHÈSE ORIGINALE D'ACYL-3-HYDROXY-4-COUMARINES ET DE L'HYDROXY-11-BENZO-(b)-12[H]-XANTHONE-12

P. BABIN

Laboratoire de Pharmacie Chimique, Université de Bordeaux II,
Place de la Victoire 33000 Bordeaux, France*

J. DUNOGUES

Laboratoire de Chimie Organique et Laboratoire de Chimie des Composés Organiques du Silicium et
de l'Étain associé au CNRS (No. 35)— Université de Bordeaux I— 351, Cours de la Libération 33405
Talence Cédex, France

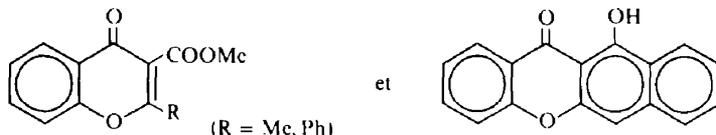
et

M. PETRAUD

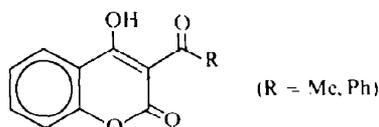
C.E.S.A.M.O., Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération
33405 Talence Cédex, France

(Received in France 3 December 1979)

Résumé—La décomposition thermique de céto-ylures résultant de l'action des *m*- et *p*-acétoxy chlorures de benzoyle sur $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$ conduit, après saponification, aux acides *m*- et *p*- (hydroxyphényl)propioniques respectivement. Par contre, la substitution du noyau aromatique par un groupe acyloxy en ortho change habituellement l'orientation de la réaction. Ainsi les *o*-acétoxy-, benzoyloxy- ou phénylacétoxychlorures de benzoyle conduisent respectivement à :

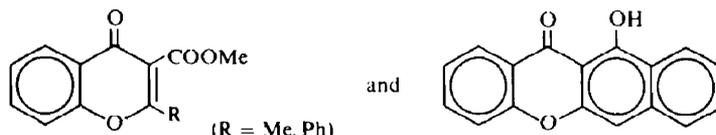


avec des rendements satisfaisants, la saponification des deux premiers donnant :

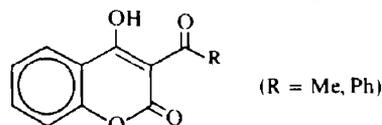


Cette méthode constitue une voie d'accès synthétique originale aux acyl-3-hydroxy-4-coumarines et à l'hydroxy-11-benzo-(b)-12[H]-xanthone-12, cette dernière étant précédemment d'accès difficile. L'interprétation de ces derniers résultats est fondée sur l'intervention du carbonyle du groupe acyloxy- lors de la décomposition thermique et non sur celle, classique, du carbonyle du chlorure d'acide.

Abstract—The thermal decomposition of keto-ylides resulting from the reaction of *m*- and *p*-acetoxy benzoyl chlorides with $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$ leads, after saponification to *m*- and *p*-phenylpropionic acid respectively. Ortho substitution by an acyl group generally changes the orientation of the reaction. Thus *o*-acetoxy-, benzoyloxy- or phenylacetoxy benzoyl chlorides respectively afford :



in satisfactory yields. Saponification of the first and second ones gives :



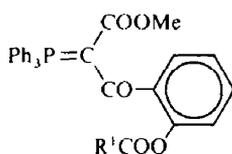
This constitutes a new, convenient route to 3-acyl-4-hydroxy-coumarins and 11-hydroxy-12H-benzo-(b)-xanthone-12-one. Formation of these last products involves the carbonyl of the acyloxy-substituent and not of the acyl chloride as previously observed in these series.

*Avec la collaboration technique de A. Cassagne

INTRODUCTION

De nombreux dérivés acétyléniques ayant trouvé des applications en pharmacologie,¹ nous avons envisagé de préparer des éthylogues de produits pharmaceutiques afin de tester leur activité pharmacodynamique. Dans ce contexte, nous avons synthétisé un éthylogue de l'aspirine,² puis, et ceci constitue l'objet de notre article, nous avons entrepris la préparation de divers éthylogues en utilisant une autre voie faisant appel à la méthode de Märkl:³

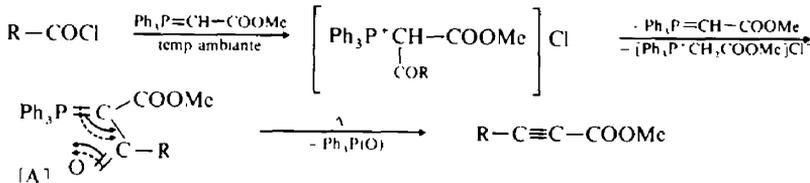
les conditions expérimentales données par cet auteur:



Rdt brut quantitatif dans tous les cas.

Après recristallisation:

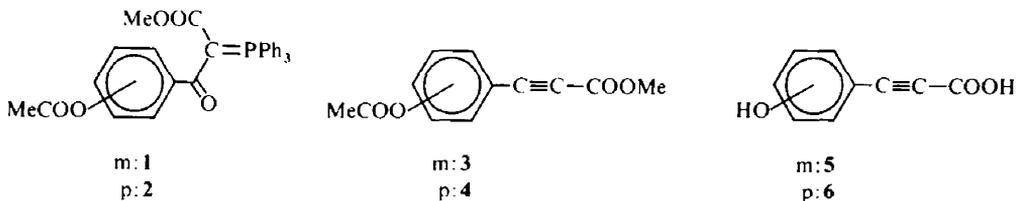
R ¹ = Me,	7,	rdt: 80%
tBu,	8,	60%
Ph,	9,	90%
CH ₂ Ph,	10,	80%



L'application de cette méthode à des chlorures d'acides aromatiques acyloxysubstitués donne les résultats attendus pour les dérivés substitués en méta ou para alors qu'avec les dérivés orthosubstitués, nous avons découvert une nouvelle voie d'accès à des acyl-3 hydroxy-4 coumarines et à l'hydroxy-11 benzo-(b) 12[H] xanthone-12.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'éthynylation des *m*- et *p*-acétoxy chlorures de benzoyle par la méthode de Märkl nous a conduits, via les céto-ylures correspondants 1 et 2, aux composés attendus (esters 3 et 4 puis acides 5 et 6 après saponification).



Les composés 1-4 et même l'acide *p*-hydroxy phényl propiolique 6 n'avaient jamais été décrits à notre connaissance. 5 et 6 ont été obtenus avec des rendements de 35-40% par rapport au chlorure d'acide engagé.

La tentative d'éthynylation par la même voie d'acides *o*-acyloxy substitués a conduit à des résultats très différents. L'originalité de notre travail résidant dans l'évolution du céto-ylure formé dans un premier stade, nous ne décrivons que très brièvement cette première étape et développerons surtout le processus d'évolution thermique de ces céto-ylures en fonction de la nature du groupe acyloxy introduit en ortho.

(a) Action de Ph₃P=CH-COOMe sur *o*-R¹COO-C₆H₄COCl

Dans tous les cas envisagés (R¹ = Me, tBu, Ph, CH₂Ph), le céto-ylure du type de ceux observés par Märkl est obtenu avec un rendement satisfaisant dans

(b) Décomposition thermique des céto-ylures formés

Dans la plupart des cas l'éthynylation n'a pas été observée: la décomposition des céto-ylures ortho-acylés s'effectue selon un processus totalement différent de celui observé par Märkl (*cf* Schéma 1).

Le Schéma 1 suscite les commentaires suivants: si l'obtention de 13 et 16 est conforme aux résultats observés par Märkl,³ la formation de 11, 17 et surtout 19 pouvait *a priori* paraître inattendue.

En fait, si l'on considère que l'oxygène responsable de la formation de l'oxyde de triphénylphosphine provient du carbonyle de la fonction ester d'aryle et non du chlorure d'acide, on peut expliquer tous les résultats observés.

Il faut noter que l'intervention d'un carbonyle d'un groupe *o*-acyloxy avait été mise en évidence par Hercouet et Le Corre⁴ mais dans une autre série (ylures d'un groupe benzylidène *o*-acyl substitué où la compétition entre deux groupes carbonyles n'existait pas) ce qui avait conduit ces auteurs à une synthèse originale de benzofurannes.

En fait, ce comportement nouveau n'est pas surprenant puisqu'il entraîne la formation d'un cycle à 6 chaînons stabilisé par plusieurs possibilités de conjugaison. Le Schéma 2 explique cette évolution:

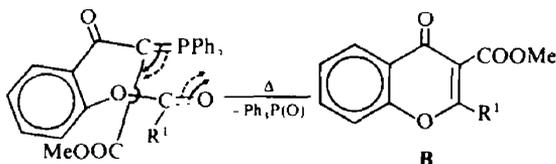
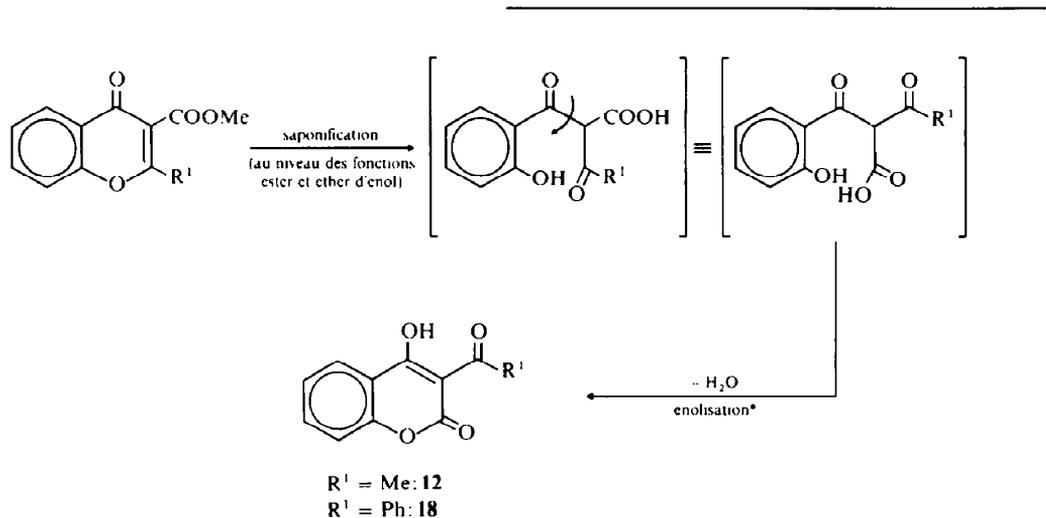


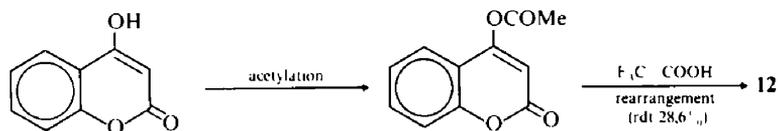
Schéma 2. Evolution thermique des céto-ylures formés avec *o*-ClCO-C₆H₄-OCOR¹ (R¹ = Me, Ph, CH₂Ph).

L'évolution de B est ensuite logique: lorsque $R^1 = \text{Me}$ ou Ph , la saponification conduit aux résultats suivants:⁵



*L'énolisation peut précéder la cyclisation. Le produit final est évidemment chélaté.

L'intérêt de notre travail se situe à la fois au point de vue fondamental puisque nous avons observé une réaction de cyclisation originale et au point de vue synthétique puisque nous proposons une synthèse opérationnelle d'acyl-3 hydroxy-4-coumarines et de chromones. En effet, rappelons que la condensation de $o\text{-}R^1\text{COO-C}_6\text{H}_4\text{COCl}$ sur l'acétylacétate d'éthyle en présence de EtONa conduit à **12** et **18** selon que $R^1 = \text{Me}$ ou Ph ,⁶ cependant que l'hydroxy-4-coumarine peut aussi être utilisée comme précurseur de ces produits.⁷ Exemple:

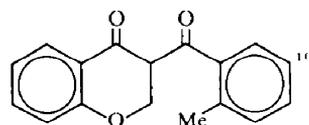


Notre méthode supérieure, à cette dernière voie, est concurrencée par l'autre mode de préparation qui fait appel au même chlorure d'acide comme produit de départ.

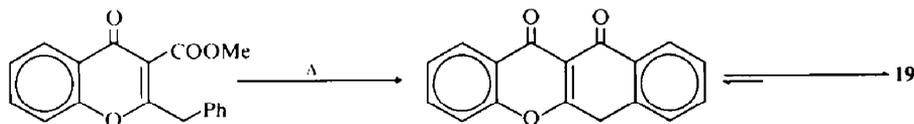
11, déjà connu avait été synthétisé par action du salicyloylacétate de méthyle sur l'anhydride acétique:⁵ la synthèse que nous proposons pour ce dérivé est sûre et compétitive. Lorsque $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ la forme B n'est pas stable dans les conditions où nous opérons ($t^\circ \sim 200^\circ$) et il se produit une élimination de MeOH ,⁸ puis énolisation classique:

Précisons que lorsque $R^1 = \text{tBu}$, l'accès au carbonyle de la fonction ester est gêné par le groupe tertibutyle et c'est alors la réaction de Märkl qui se produit. Lorsque $R^1 = \text{Ph}$ on observe les deux types de réactions puisque le groupe phényle, beaucoup moins encombrant que le groupe tertibutyle, désactive par ailleurs le carbonyle auquel il est lié.

Rappelons que **19** dont nous étudions les propriétés biologiques (notamment bactéricides) avait été obtenue à deux reprises, soit par condensation de l'acide salicyclique sur le naphthalénediol-1,3, produit



la quantité de produit obtenu n'ayant pas été précisée.¹¹



La voie que nous proposons nous a permis de préparer aisément plusieurs grammes de produit en un seul essai et possède donc une valeur synthétique réelle.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le mode opératoire utilisé pour la synthèse des céto-ylures intermédiaires est le même que celui décrit par Markl.³ Nous avons généralement opéré avec 0,1 mol de chlorure d'acide et 0,2 mol de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$. Les chlorures d'acides de départ ont été préparés selon un procédé courant à partir des acides hydroxybenzoïques correspondants (blocage de la fonction phénol par R^1COCl et transformation de la fonction acide benzoïque en chlorure de benzoyle par SOCl_2).

La décomposition des céto-ylures a été réalisée par chauffage au moyen d'un bain d'alliage, sous vide (comme réalise par Markl³) jusqu'à ce que l'on observe la distillation du produit formé. Par la suite, ce dernier est recristallisé pour éliminer $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ qui a pu être entraîné et saponifié de façon classique.

Les produits formés ont été identifiés par voie physico-chimique: IR, RMN (^1H et éventuellement ^{13}C) spectrométrie de masse (SM). Certains d'entre eux, en particulier 4 et 6 ont été identifiés par microanalyse.

Dans tous les cas, cette voie nous a permis d'attribuer les structures sans ambiguïté.

En ce qui concerne la RMN notons que nous avons utilisé un appareil fonctionnant à 60 MHz pour la RMN du proton et à 15,08 MHz pour la RMN du ^{13}C . Les déplacements chimiques sont indiqués en δ ppm; sauf indication contraire les spectres ont été enregistrés avec CCl_4 comme solvant et le tétraméthylsilane comme référence interne. Par commodité nous utiliserons les abréviations suivantes: s: singulet, m: multiplet ou massif, pour la RMN du proton. En RMN ^{13}C , P signifiera carbone primaire, S secondaire, T tertiaire, Q quaternaire.

Céto-ylures

Ces composés ont été seulement identifiés par RMN.

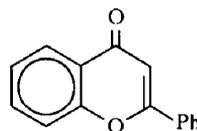
Le tableau 1 résume les caractéristiques de ces produits.

Produit de décomposition des céto-ylures

Le Tableau 2 rassemble les caractéristiques physico-chimiques des différents produits. Nous joindrons à ce tableau les caractéristiques des composés avant et après une éventuelle saponification. Par contre les dérivés 14 et 15 connus et précédemment rapportés dans un de nos travaux antérieurs² ne seront pas décrits ici.

Ce tableau appelle les commentaires suivants.

(1)—la RMN du carbone 13 a joué un rôle important dans l'identification des produits condensés. Ainsi l'attribution de tous les atomes de carbone des composés 11 et 17 a pu être effectuée par comparaison avec les spectres RMN ^{13}C de:



En fait, même lorsqu'elle n'a pu être effectuée de façon tout-à-fait complète, l'attribution a toujours été poussée suffisamment loin pour permettre la confirmation sans ambiguïté de la structure proposée. Une attribution complète, qui aurait supposé dans certains cas une étude plus longue, ne s'imposait pas puisque les produits ont été aussi identifiés par comparaison de leurs propriétés physico-chimiques à celle des produits de référence.

En ce qui concerne les déplacements chimiques ^{13}C notons par exemple, pour 19, que le déplacement chimique du carbonyle (C_7) trouvé à 183,3 n'est pas surprenant si l'on s'en réfère à celui du carbonyle de composés de ce type.¹³

Tableau 1. Point de fusion et caractéristiques RMN des céto-ylures

Produit No.	F (solvant de recristallisation)	Caractéristiques RMN (^1H) (δ ppm)
1	150° (C_6H_6)	Solvant: CCl_4/DMSO (D_6) m protons aromatiques (19H) s (3H) (COOCH_3) 3,03 s (3H) (CH_3COO) 2,18
2	157° (CCl_4)	Solvant: CCl_4/DMSO (D_6) m protons aromatiques (19H) s (3H) (COOCH_3) 3,03 s (3H) (CH_3COO) 2,23
7	159° (C_6H_6)	Solvant: CCl_4/DMSO (D_6) m protons aromatiques (19H) s (3H) (COOCH_3) 3,10 s (3H) (CH_3COO) 2,20
8	203° (C_6H_6)	Solvant: $\text{CCl}_4, \text{CDCl}_3$ m protons aromatiques (19H) s (3H) (COOCH_3) 3,13 s (9H) (tBu) 1,25 (choisi comme réf. int.)
9	mal cristallisé 55° (CCl_4)	Solvant: CCl_4/DMSO (D_6) m protons aromatiques (24H) s (3H) (COOCH_3) 3,05
10	140° (C_6H_6)	Solvant: CCl_4/DMSO (D_6) m protons aromatiques (24H). Au sein du massif on distingue un signal (5H) à 7,12 attribuable aux protons aromatiques de PhCH_2 . s (2H) (protons benzyliques) 3,57 s (3H) (COOCH_3) 3,00

Tableau 2. Caractéristiques physico-chimiques des produits de décomposition des ceto-ylures avant et après leur éventuelle saponification

Produit No.	F _{(solvant(s))} proportions en vol.	IR (cm ⁻¹)	SM	RMN
3	87° (ether/pentane: 1/2)	$\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2220 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1760 et 1710 $\nu\text{C}-\text{O}(\text{C})_{\text{large}}$ 1200		¹ H spectre AA'BB' (4H aromatiques); signaux à 7,60; 7,46; 7,11 et 6,97; J _{AB} = 8 cps; s, (3H) (COOCH ₃) 3,75; s (3H) (CH ₃ COO) 2,22
5	154° (CCl ₄)	νOH 3100-3600 $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2210 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1685	118 (M-CO ₂)	¹ H Solvant (CD ₃) ₂ CO spectre AA'BB' (4H aromatiques); signaux à 7,47, 7,33; 6,90 et 6,76 J _{AB} = 8 cps. Dans nos conditions les 2 OH échangeables à l'eau lourde, apparaissent ensemble vers 9,60.
4	52° (ether/pentane: 2:1)	$\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2220 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1760 et 1705 $\nu\text{C}-\text{O}(\text{C})_{\text{large}}$ 1200		¹ H m 4H aromatiques entre 6,70 et 7,90; s (3H) (COOCH ₃) 3,73; s (3H) (CH ₃ COO) 2,18
6	200° (ether/pentane 1:1) litt. ¹¹ 175° (dec.)	νOH 3100-3400 $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2220 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1690	118 (M-CO ₂)	¹ H Solvant (CD ₃) ₂ CO m (4H aromatiques) entre 6,80 et 7,80; 2 OH échangeables à l'eau lourde donnant un signal large centré vers 10 dans nos conditions.
11	124° (EtOH) litt. ⁵ 116 118° (CH ₃ COOEt)	$\nu\text{C}=\text{O}$ ester 1735 $\nu\text{C}=\text{O}$ cétone 1645 $\nu\text{C}=\text{C}$ 1625	Pic moléculaire. 218 Pics à 203 (M-15) 187 (M-31) 160 (M-58)	¹ H m (5H aromatiques) entre 6,93 et 8,07 se décomposant en 1m entre 7,93 et 8,07 (1 H, proton arom. sur la carbone arom. en x du C=O) et 1m entre 6,93 et 7,70 (4 H autres protons aromatiques) S (3H) (COOCH ₃) 3,87; s (3H) (CH ₃ -C=C-) 2,43. ¹³ C 173,9 (Q) (C ₃); 167,0 (Q) (C ₁₁); 165,4 (Q) (C ₁); 155,3 (Q) (C ₄); 134,0 (T) (C ₈); 125,7 (T)(C ₆); 125,4 (T) (C ₇); 123,1 (Q) (C ₄); 117,6 (Q) (C ₂); 52,3 (P) (C ₁₂); 19,3 (P) C ₁₀ .
12	138° (ether/pentane: 1:1) litt. 138,5, ^{6b} 137-9 ^{6c}	νOH 3440 νCO (lactone) 1730 $\nu\text{C}=\text{O}$ et (chélate) 1610 $\nu\text{C}=\text{C}$	Pic moléculaire 204 Pics à 189 (M-15) 162 (M-42) 121 (M-83) 119 (M-85) notamment	¹ H: m (4H aromatiques) entre 7,0 et 8,05; s(3H) (CH ₃ C=C-) 2,68 1 OH échangeable à l'eau lourde vers 17,5 dans nos conditions (H énolique) ¹³ C: 206,1 (Q) (C ₁₀); 178,8 (Q) (C ₁); 160,0 (Q) (C ₃); 154,9 (Q) (C ₅); 136,15 (T); 125,7 (T); 124,4 (T) et 117,1

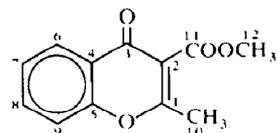
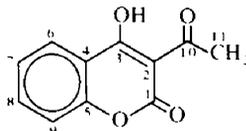


Tableau 2 suite

Produit No.	F _{(solvant(s))} proportions en vol.	IR (cm ⁻¹)	SM	RMN
				(T) (4C aromatiques tertiaires, C ₆ , C ₇ , C ₈ et C ₉) 115,3 (Q) (C ₂): 101,5 (Q) (C ₄): 30,0 (P) (C ₁₁).
				
13*	62° (alcool/pentane: 1:1)	$\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2230 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1745 (COOMe) et 1710 (ArOCO)		¹ H: m (4H aromatiques) entre 6,8 et 7,8; s (3H) (COOCH ₃) 3,68; s (9H) (tBu) 1,35
16*	84° (éther/pentane: 1:1)	$\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2230 $\nu\text{C}=\text{O}$ 1740 (COOMe) et 1710 (ArOCO)		¹ H: m (9H aromatiques) entre 7,0 et 8,5 se composant de 1 m (2H) (H arom. portés par les carbones arom. en α du C=O) entre 7,07 et 8,5 et 1m, (7H) (autres protons aromatiques) entre 7,0 et 7,80

*Donne 14 par saponification dans des conditions douces.

Tableau 3.

Produit No.	F _{(solvant(s))} proportions en vol.	IR (cm ⁻¹)	SM	RMN
17	102° (éther/pentane: 5:1)	$\nu(\text{CO})$ (ester): 1735 $\nu(\text{CO})$ (cétone): 1635	Pic moléculaire absent Pic parent M-15 = 265	¹ H: 9 protons aromatiques: 1m (1H) entre 7,93 et 8,17 (H aromatique porté par un C aromatique en α du carbonyle) et entre 6,95 et 7,95 (8H), 1s à 3,67 (3H) (CH ₃). ¹³ C: 174,5 (Q) (C ₃); 165,1 (Q) (C ₁₆); 162,5 (Q) (C ₁); 155,4 (Q) (C ₄); 134,0 (T) (C ₈); 131,4 (T) (C ₁₃); 131,3 (Q) (C ₁₀); 128,4 (2 C tertiaires) et 127,5 (2 C tertiaires) (C ₁₁ , C ₁₅ et C ₁₂ , C ₁₄ non attribués); 125,3 (T) (C ₆); 125,3 (T) (C ₇); 122,6 (Q) (C ₄); 117,7 (1 C tertiaire et 1 C quaternaire) (C ₂ et C ₉); 52,3 (P) (C ₁₇).

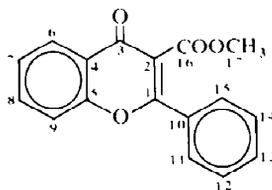
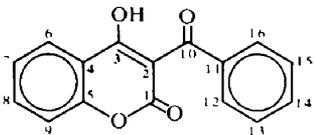
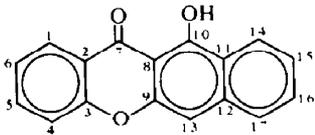


Tableau 3--suite

Produit No.	F _{(solvant(s))} proportions en vol.	IR (cm ⁻¹)	SM	RMN
18	144° (EtOH) lit. 143 146 ^{9a}	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (lactone): 1725 $\nu(\text{C}=\text{O})$ (chélaté): 1615	Pic moléculaire à 266	¹ H: en plus du proton énolique échangeable à l'eau lourde situé vers 14,3 dans nos conditions opératoires, les autres protons aromatiques apparaissent sous la forme de 2 massifs entre 6,80 et 7,60 et entre 8 et 8,55 ¹³ C: 201,0 (Q) (C ₁₀); 178,3 (Q) (C ₁); 159,6 (Q), 155,4 (Q); C ₃ et C ₅ non attri- bués); 138,0 (Q) (C ₁₁); 136,2 (T) 132,6 (T) 128,5 (2 carbones tertiaires) 128,0 (2 carbones ter- tiaires) 125,7 (T), 124,5 (T), 117,2 (T) (C ₆ , C ₇ , C ₈ , C ₉ , C ₁₂ , C ₁₃ , C ₁₄ , C ₁₅ et C ₁₆ non attribués mais C ₁₂ et C ₁₆ , C ₁₃ et C ₁₅ sont équivalents. 115,4 (Q)C ₂ et 100,85 (Q)(C ₄).
				
19	200° (EtOH) lit. 198-203° (C ₆ H ₁₂) ⁹ 205-209 (hexane- chloroforme) ¹⁰	Les spectres IR et UV sont conformes à ceux donnés dans la réf. no. 8 notamment en IR (C=O) large vers 1630 cm ⁻¹ .	Pic moléculaire à 262	¹ H: les protons aromatiques apparaissent sous forme de 2 m complexes entre 7,0 et 7,86 (7H) et 8,10 et 8,60 (2H) et 1S (1H) échangeable à D ₂ O à 14,1 dans nos conditions opératoires. ¹³ C: 183,3 (Q) (C ₇); 162,3 (Q); 156,8 (Q); 151,3 (Q), (C ₃ , C ₉ et C ₁₀ non attribués); 137,8 (Q) (C ₂); 135,9 (T); 130,6 (T); 126,9 (T); 126,2 (T); 124,1 (2 carbones tertiaires); 123,4 (T); 117,7 (T); 101,9 (T), (C ₁ , C ₄ , C ₅ , C ₆ , C ₁₃ , C ₁₄ , C ₁₅ , C ₁₆ et C ₁₇ non attribués); 120,5 (Q); 120,0 (Q), (C ₁₁ et C ₁₂ non attribués); 104,7 (Q), (C ₈).
				

En outre, comme indiqué sur le Tableau 2, certains atomes de carbones aromatiques identiques ou même théoriquement différents ont pratiquement le même déplacement chimique. Pour les distinguer deux techniques ont été utilisées: le découplage large bande "off resonance",¹⁴ technique permettant d'observer sélectivement les carbones quaternaires:

cas de **11** (C₂ et C₉ à 117,6)

– cas de **17** (C₁₀ et C₁₃).

et l'addition d'acétylacétionate ferrique, réactif de relaxation qui permet d'observer rapidement les atomes de carbone qui possèdent des temps de relaxation longs et donc de déterminer dans certains cas si plusieurs atomes de carbone participent à l'apparition d'un signal:

cas de **17** (2CH_{Ar} à 128,4 et 2 CH_{Ar} à 127,5 qui correspondent aux carbones identiques du groupe Ph monosubstitué).

cas de **18** (2 CH_{Ar} à 128,5 et 2 CH_{Ar} à 127,5 qui correspondent également aux carbones identiques du groupe Ph monosubstitué).

cas de **19** (2 CH_{Ar} à 124,1).

Notons enfin que **16** et **17** ont été séparés par chromatographie sur silicagel 60 (70–230 mesh ASTM) (Merck), en utilisant un mélange 50/50 (vol.) éther/pentane comme éluant.

BIBLIOGRAPHIE

¹T. F. Rutledge, *Acetylenic Compounds*, Chap. 8, p. 314 Reinhold, New York (1968).

²P. Babin, P. Bourgeois et J. Dunoguès, *C. R. Acad. Sci.* **C283**, 149 (1972).

³G. Märkl, *Chem. Ber.* **94**, 3005 (1961).

⁴A. Hercouet et M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* 2145 (1979).

⁵S. Klutchko, J. Shavel et M. Von Strandtmann, *J. Org. Chem.* **39**, 2436 (1974).

⁶T. Ukita, T. Tamura, R. Matsuda et E. Kashiwabara, *J. Expl. Med. (Japan)* **20**, 109 (1949); ⁶G. Badcock, F. Dean, A. Robertson et W. Whalley, *J. Chem. Soc. (C)* 903 (1950); ⁶C. Ukita et M. Matsumoto, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 857 (1951).

⁷Y. Ukita, S. Nojima et M. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5143 (1950); ⁷H. R. Eisenhauer et K. P. Link, *Ibid.* **75**, 2044 (1953); ⁷K. Arakawa, *Pharm. Bull. (Japan)* **1**, 331 (1953); ⁷K. Verès et V. Horák, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **20**, 371 (1955); ⁷J. Klosa, *Arch. Pharm.* **289**, 71 (1956); ⁷R. B. Zhurin et N. S. Vul'ison, *Zhur. Obshchei. Khim.* **31**, 875 (1961); ⁷J. F. Stephen et E. Marcus, *J. Org. Chem.* **34**, 2764 (1969); ⁷N. Matzat, H. Wamhoff et F. Korte, *Chem. Ber.* **109**, 3122 (1969).

⁸J. Mathieu et A. Allais, *Cahiers de Synthèse Organique*, (Masson et Cie Ed.) VII, 159 (1961) et ref. citees.

⁹W. A. Henderson, Jr. et E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5424 (1965).

¹⁰P. G. Sammes et T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. (C)* 562 (1974); ¹⁰P. G. Sammes et T. W. Wallace, *J. C. S. Perkin I* 1845 (1975).

¹¹F. Bohlmann, D. Albrecht, G. Schmitt, *Chem. Ber.* **99**, 2822 (1966).

¹²C. A. Kingsbury et J. H. Looker, *J. Org. Chem.* **40**, 1120 (1975).

¹³C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn et P. L. Wessels, *J.C.S. Perkin I*, 961 (1978).

¹⁴E. Wenkert, A. O. Clouse, D. W. Cochran et D. Doddrell, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6879 (1969).