

OXYDATION PHOTOCHIMIQUE D'AMINES TERTIAIRES ET D'ALCALOÏDES—VIII¹

OXYDATION PHOTOCHIMIQUE D'ALCALOÏDES INDOLINO- INDOLIZIDINIQUES, VINCADIFFORMINE, TABERSONINE, N_(a)-ACÉTYL DIHYDRO-2,16 VINCADIFFORMINE ET N_(a)-ACÉTYL DIHYDRO-2,16 TABERSONINE

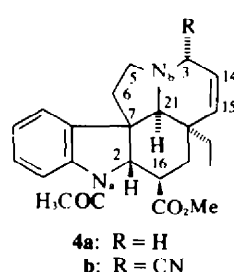
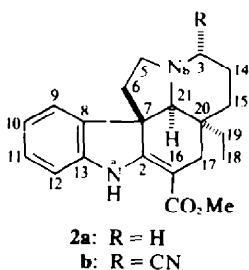
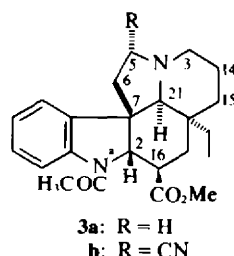
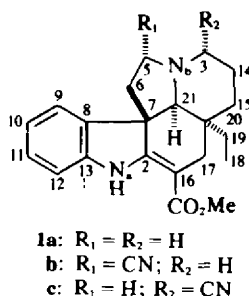
JEAN SANTAMARIA, DENYSE HERLEM et FRANÇOISE KHUONG-HUU*
Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 13 January 1977; Received in the UK for publication 14 March 1977)

Abstract—Dye-sensitised photooxidation of the N_b-nitrogen of indolino- indolizidine alkaloids, vincadifformine, tabersonine and their N_a-acetyl-2-16-dihydro derivatives has been studied to determine the influence of structural factors on the site of oxidation.

Au cours d'un précédent travail,² lors de l'étude de la photooxydation, sensibilisée par les colorants, d'amines tertiaires hétérocycliques, nous avons montré l'influence de la taille du cycle sur le site de réaction, l'oxydation des hétérocycles à cinq chaînons étant en général endocyclique alors que celle des hétérocycles à six chaînons est exocyclique. Nous nous sommes alors intéressés au comportement photochimique d'amines tertiaires intracycliques, telles les indolizidines dans lesquelles l'azote basique est à la jonction d'un cycle à cinq chaînons et d'un cycle à six chaînons. Ainsi l'oxydation photochimique d'alcaloïdes indolino-indolizidiniques, la vincadifformine³ **1a**, la tabersonine⁴ **2a** et leurs dérivés N_a-acétyl dihydro-2,16, **3a** et **4a**, a été étudiée afin de déterminer l'influence des facteurs structuraux sur le site d'oxydation et les possibilités d'introduction d'un groupement fonctionnel en α de l'atome d'azote N_b de telles molécules.[†]

La vincadifformine **1a** irradiée sous azote[‡] en présence d'une quantité équimoléculaire de rose bengale et de KCN§ conduit aux deux α-amino-nitriles **1b** (40%) et **1c** (60%) résultant de l'attaque nucléophile par CN⁻ des immoniums, Δ-5(N) et Δ-3(N),[‡] formés par l'oxydation respective des deux méthylènes en α de l'azote N_b.⁷ Les structures de **1b** et de **1c** ont été déterminées par comparaison de leurs spectres de RMN ¹³C avec celui de la vincadifformine.⁸ En effet, dans le spectre de **1b**, les



carbones 5 et 6 subissent un déplacement à champ faible (effets α et β respectivement) et les carbones 3 et 21, un déplacement à champ fort (effet péri) indiquant la présence d'un substituant en 5. Dans le spectre de **1c**, les carbones 3 et 14 sont déplacés à champ faible (effets α et β respectivement) et les carbones 5 et 21 à champ fort (effet péri) indiquant la présence d'un substituant en 3. Les déplacements chimiques des carbones de la partie carbométhoxy-α-méthylène indoline sont identiques pour les trois composés (voir Partie Expérimentale).

La stéréochimie **5a** et **3a** des groupes carbonitriles est déduite des déplacements chimiques en RMN ¹H de H-5 pour **1b** (δ ppm 3.80) et de H-3 pour **1c** (δ ppm 4.10) indiquant que ces hydrogènes sont *cis* par rapport au doublet de l'azote. En effet, l'inéquivalence en RMN ¹H des deux hydrogènes d'un groupement N-CH₂ engagé dans un cycle est observable à la température ordinaire pour des hétérocycles présentant une configuration pré-

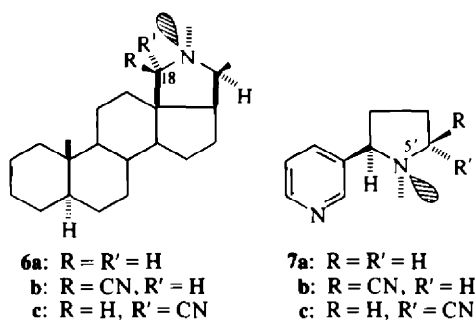
*Une partie de ce travail est exposée dans la thèse de Doctorat d'état ès-Sciences de J. Santamaria, thèse soutenue le 4 Juin 1976 à l'université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, France.

†La présence du chromophore carbométhoxy α-méthylène indoline complique les réactions photochimiques effectuées en présence d'oxygène lesquelles fournissent des mélanges complexes qui seront étudiés ultérieurement.

‡L'emploi de KCN comme réactif nucléophile est justifié par l'obtention d'α-amino nitriles stables dans le milieu réactionnel et susceptibles de faire l'objet de transformations ultérieures: réduction en diamines, hydrolyse en α-amino esters addition de dérivés organo métalliques.⁵

¹La nomenclature utilisée est celle préconisée par J. Le Men et W. I. Taylor.⁶

férentielle de l'atome d'azote, l'hydrogène en position *trans* par rapport au doublet de l'azote apparaissant à champ plus fort que l'hydrogène en position *cis*.⁹ Ainsi les deux hydrogènes en 18 de la conanine, **6a** résonnent respectivement à 1.83 ppm (H-18 α) et 2.96 ppm (H-18 β),¹⁰ les deux hydrogènes en 5' de la nicotine **7a** résonnent à 2.35 ppm (H-5' α) et 3.28 ppm (H-5' β).¹¹ Cette différence de déplacement chimique entre les hydrogènes *cis* et *trans* par rapport au doublet de l'azote est conservée dans les amino-nitriles épimères **6b** et **6c** (H-18 α de **6b** δ ppm 2.86; H-18 β de **6c** δ ppm 3.78), **7b** et **7c** (H-5' α de **7b** δ ppm 2.71; H-5' β de **7c** δ ppm 4.19).¹¹



La structure *trans*-indolizidinique dans laquelle le cycle à six chaînons adopte une conformation chaise ayant été établie pour les alcaloïdes du groupe de l'aspidospermine, auquel appartient la vincadifformine, par une étude cristallographique aux rayons X de la N-acétyl aspidospermine,¹² les groupes carbonitriles sont donc *trans* par rapport au doublet de l'azote et α (Fig. 1).

La N α -acétyl dihydro-2,16 vincadifformine **3a**, irradiée sous azote, en présence d'une quantité équimoléculaire de rose bengale et de KCN ou en présence d'oxygène, de KCN et d'une quantité catalytique de bleu de méthylène, fournit un mélange de trois α -amino-nitriles, duquel seul le produit principal **3b** (60% du mélange) a pu être isolé. La structure de **3b** a été déduite de l'examen de ses spectres de RMN ¹³C et ¹H par un raisonnement analogue à celui utilisé pour **1b**. Les déplacements chimiques des carbones de **3b** ont été comparés à ceux de **3a** et de la N-méthylvincadifformine.¹³

La tabersonine **2a**, irradiée sous azote en présence d'une quantité équimoléculaire de rose bengale et de KCN, et la N α -acétyl dihydro-2,16 tabersonine **4a**, irradiée, en présence ou en absence d'oxygène, avec un colorant et KCN, sont oxydées uniquement en position allylique et fournissent les α -amino-nitriles **2b** et **4b** résultant de l'attaque en 3 par CN⁻ des immoniums conjugués formés. On n'observe pas d'attaque en 15 de ces immoniums:

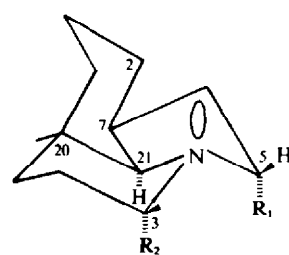


Fig. 1.

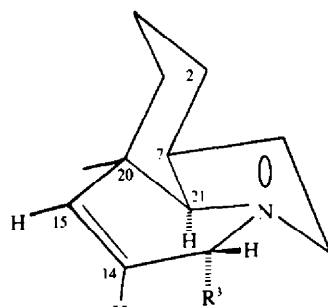


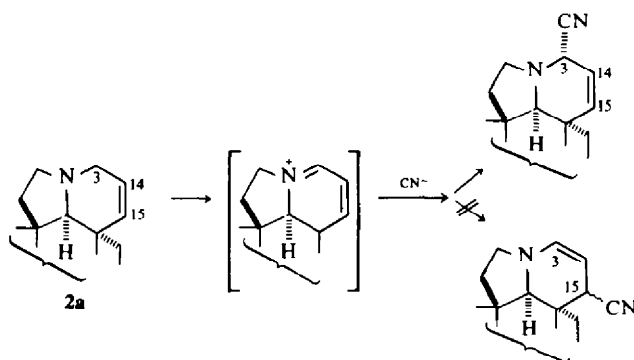
Fig. 2.

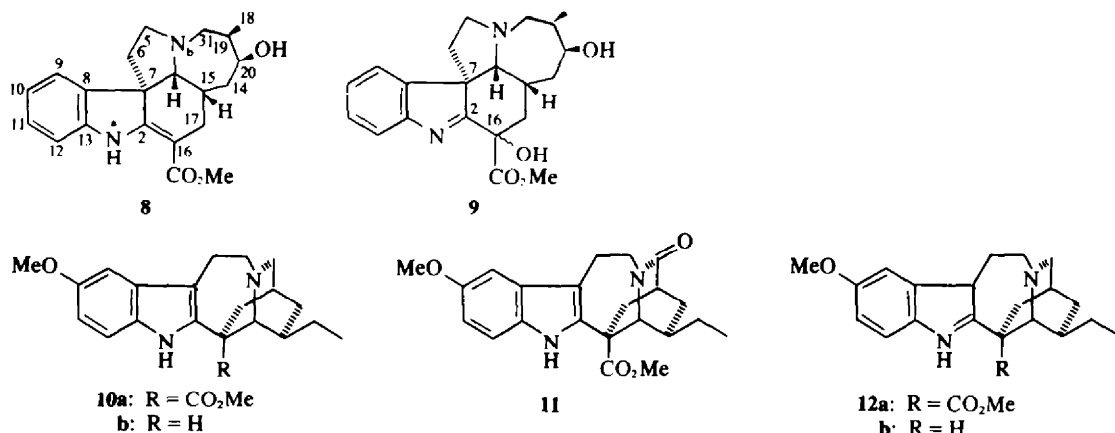
Le groupement carbonitrile est axial et α dans ces deux composés **2b** et **4b** ainsi que le montre l'examen de leurs spectres de RMN ¹H. En effet, le déplacement chimique (δ ppm 4.43) et la multiplicité (*d*, $J_{H3-H14} = 4$ Hz) de H-3 indiquent que cet hydrogène est *cis* par rapport au doublet de l'azote et se trouve dans le plan de la double liaison 14-15 (Fig. 2).

Ces différents résultats montrent l'importance des facteurs structuraux dans la direction de l'oxydation photochimique. L'orientation de la réaction doit être liée à la stabilité des ions immoniums formés laquelle dépend de la structure globale de la molécule, la stabilisation par conjugaison étant un facteur important.

Il faut noter que l'iboxyphylline¹⁴ **8**, irradiée sous vide en présence de rose bengale et de KCN est très difficilement oxydée. Il se forme en très petite quantité un α -amino-nitrile instable dont la structure n'a pu être déterminée. Par contre, lorsque **8** est irradiée en présence de colorant et d'oxygène avec ou sans KCN, l'hydroxyindolénine **9** est formée très rapidement.

Une différence de comportement liée à une différence de structure avait déjà été observée lors d'expériences d'oxydation photosensibilisée de la voacangine **10a** et de l'ibogaïne **10b**.¹⁵ En effet, la voacangine **10a**, traitée dans différentes conditions de photooxydation, fournissait un mélange de lactame **11** (10%) (oxydation de l'azote N α) et





d'hydroxyindolénine **12a**(5%), tandis que, dans des conditions analogues, l'ibogaïne **10b** donnait seulement **12b** se réarrangeant en pseudoindoxyle et n'était pas oxydée en α de l'azote N_b.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à une concentration voisine de 1% dans le CHCl₃ RP (0.5% d'EtOH) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés sur spectromètre Varian T-60, les produits étant en solution dans le CDCl₃ (TMS référence 0), les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz (*s* singulet, *d* doublet, *m* multiplet, *t* triplet, *q* quadruplet). Les spectres de RMN ¹³C ont été enregistrés sur appareil Brücker HX 90E, les produits étant en solution dans le CDCl₃ (TMS, référence 0). Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil AEI MS9 ou AEI MS50. Les irradiations ont été effectuées à l'aide d'une lampe Philips SP 500 à travers un filtre en pyrex. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Photooxydation sensibilisée de la vincadifformine **1a**: α -amino-nitriles **1b** et **1c**

Une solution, désoxygénée par ébullition et barbotage de N₂, de vincadifformine **1a** (550 mg), de KCN (100 mg) et d'éosine (550 mg) dans un mélange de MeOH (80 cm³) et d'une solution tampon à pH 7 (20 cm³) est irradiée 8 h. Après concentration sous pression réduite et alcalinisation, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit un mélange (530 mg) séparé par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck. L'élution par C₆H₆ fournit **1c** (250 mg), non cristallisé, $[\alpha]_D -153^\circ$; SM M⁺ 363, M-27; UV EtOH $\lambda_{\max, nm}$ 231, 302, 327 (ϵ 16,400, 13,500, 19,600); IR $\nu_{C=N}$ 2225 cm⁻¹, 1680, 1625 cm⁻¹, ester conjugué; RMN ¹H: *t* (J = 3 Hz) 0.60 CH₂CH₃; *s* 3.66 OCH₃; *m* 4.1 H-3 β ; 4H aromatiques entre 6.53 et 7.27; RMN ¹³C C \equiv N 116.8; C-3 51.2; C-5 49.3; C-6 44.4; C-7 54.7; C-14 25.1; C-15 28.4; C-17 25.5; C-18 7.2; C-19 29.4; C-20 38.4; C-21 67.2; C=O 168.9; C-2 166.8; C-8 137.1; C-9 121.4; C-10 120.0; C-11 128.0; C-12 109.6; C-13 143.1; C-16 92.2; OCH₃ 50.2. Cf. RMN ¹³C de la vincadifformine:⁸ C-3 50.4; C-5 51.6; C-6 45.1; C-7 55.4; C-14 21.9; C-15 32.3; C-17 25.6; C-18 7.0; C-19 29.3; C-20 38.2; C-21 72.4; C=O 168.9; C-2 165.1; C-8 138.6; C-9 123.2; C-10 121.3; C-11 127.6; C-12 108.7; C-13 143.1; C-16 92.2; OCH 50.8.

Les fractions suivantes éluées par C₆H₆ fournissent **1b** (190 mg). F 214° (acétone), $[\alpha]_D -487^\circ$; C₂₂H₂₅N₃O₂ (C, H, N, O); SM M⁺ 363, M-27; UV EtOH $\lambda_{\max, nm}$ 231, 302, 328 (ϵ 16,500, 13,400, 19,600); IR $\nu_{C=N}$ 2225 cm⁻¹; 1680; 1620 cm⁻¹, ester conjugué; RMN ¹H: *t* (J = 3 Hz) 0.63 CH₂CH₃; *s* 3.76 OCH₃; *m* 3.80 H-3 β ; 4H aromatiques entre 6.5 et 7.6; *s* large 10.6, NH; RMN ¹³C C \equiv N 117.8; C-3 48.4; C-5 53.2; C-6 47.1; C-7 54.7; C-14

21.7; C-15 32.4; C-17 24.6; C-18 7.0; C-19 28.9; C-20 38.6; C-21 69.6; C=O 168.8; C-2 166.5; C-8 135.1; C-9 122.8; C-10 121.0; C-11 127.9; C-12 109.4; C-13 143.7; C-16 93.3; O-CH₃ 51.1.

N-(α -acétyl dihydro-2,16 vincadifformine **3a**

La dihydro-2,16 vincadifformine (5.2 g) préparée à partir de **1a** selon ref. 3 est traitée par de l'anhydride acétique (10 cm³) dans la pyridine (10 cm³). Après isolement selon le procédé habituel, **3a** (4.8 g) est obtenu, F 102° (acétone) $[\alpha]_D +71.6^\circ$; C₂₃H₃₀N₂O₃ (C, H, N, O); SM M⁺ 382, *m/e* 124 pic de base; UV EtOH $\lambda_{\max, nm}$ 254, 287, (ϵ 13,000, 4000); IR 1735 cm⁻¹ ester, 1665 cm⁻¹ amide; RMN ¹H: *s* 2.4 (COCH₃); *s* 3.66 OCH₃; *d* (J = 5 Hz) 4.63, H-2; 4H aromatiques entre 7.0 et 7.4; RMN ¹³C: C-3 51.9; C-5 52.3; C-6 41.4; C-7 51.9; C-14 21.6; C-15 34.8; C-17 27.8; C-18 7.3; C-19 33.6; C-20 33.9; C-21 73.4; C=O (acétyl) 174.3; C=O 169.7; C-2 68.1; C-8 138.5; C-9 123.5; C-10 123.5; C-11 127.6; C-12 115.2; C-13 142.6; C-16 39.0; OCH₃ 51.6; COCH₃ 24.6.

Irradiation de **3a**: α -amino-nitrile **3b**

(a) Une solution de **3a** (1 g), de bleu de méthylène (80 mg), de KCN (260 mg) dans MeOH (130 cm³) additionnée d'une solution tampon à pH 7 (20 cm³) est irradiée 3 h avec barbotage d'oxygène. Après concentration sous pression réduite et extraction par CH₂Cl₂, le mélange réactionnel (800 mg) est séparé sur colonne d'alumine standardisée Merck. L'élution par de l'éther fournit un mélange (600 mg) de trois α -aminonitriles. Par chromatographie préparative sur plaque, **3b** (480 mg) est obtenu pur, non cristallisé; $[\alpha]_D +54.6^\circ$; SM M⁺ 407, *m/e* 149 pic de base; UV EtOH $\lambda_{\max, nm}$ 254, 287 (ϵ 12,300, 3500); IR $\nu_{C=N}$ 2215 cm⁻¹, 1730 cm⁻¹ ester; 1660 cm⁻¹ amide; RMN ¹H: *s* 2.40, COCH₃; *s* 3.70, OCH₃; *m* 4.1 H-5 β ; *d* (J = 5 Hz) 4.63 H-2; 4H aromatiques entre 7.0 et 7.2; RMN ¹³C: C \equiv N 117.8; C-3 48.8; C-5 53.0; C-6 46.1; C-7 51.4; C-14 21.2; C-15 35.4; C-17 27.6; C-18 7.3; C-19 33.7; C-20 34.2; C-21 70.8; C=O (acétyl) 173.8; C=O 169.9; C-2 68.4; C-8 136.6; C-9 124.2; C-10 123.8; C-11 128.4; C-12 114.8; C-13 142.3; C-16 38.1; OCH₃ 51.6; COCH₃ 24.9.

(b) Une solution de **3a** (95 mg), d'éosine (100 mg), de KCN (30 mg) dans MeOH (25 cm³) additionnée de tampon à pH 7 (5 cm³) est irradiée 1 h avec barbotage de N₂. Après concentration sous pression réduite et extraction par CH₂Cl₂, le mélange obtenu (80 mg) est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine puis sur plaque de Kieselgel G; **3b** (41 mg) est ainsi obtenu.

Photooxydation sensibilisée de la tabersonine **2a**: α -amino-nitrile **2b**

Une solution désoxygénée de tabersonine **2a** (500 mg), de KCN (100 mg) et de rose bengale (500 mg) dans MeOH (80 cm³) et un tampon à pH 7 (20 cm³) est irradiée 8 h en maintenant un barbotage d'N₂. Après concentration sous pression réduite et extraction par CH₂Cl₂, le mélange réactionnel (450 mg) est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck. Les fractions benzéniques fournissent **2b** (330 mg). F 212° (acétone); $[\alpha]_D -423^\circ$; C₂₂H₂₃N₃O₂ (C, H, N, O); SM M⁺ 361, M-27; UV EtOH $\lambda_{\max, nm}$ 232, 303, 330 (ϵ 14,000, 12,000, 20,000);

IR ν_{CN} 2225 cm^{-1} ; 1700, 1650 cm^{-1} ester conjugué; RMN ^1H : δ 3.76 (OCH₃); d ($J = 4$ Hz) 4.43, H-3; d ($J = 10$ Hz) 5.96 (H-15; dd ($J = 4$ Hz, $J' = 10$ Hz) 5.7, H-14.

*N*_(a)-acétyl dihydro-2,16 tabersonine 4a

La dihydro-2,16 tabersonine (805 mg) préparée à partir de 2a selon ref. 4 est traitée par de l'anhydride acétique (5 cm^3) dans la pyridine (4 cm^3). Après traitement selon les procédés habituels, le dérivé acétylé 4a est obtenu (750 mg), non cristallisé, $[\alpha]_{\text{D}} +46.2^\circ$; SM M^+ 380, m/e 122; UV EtOH, $\lambda_{\text{max, nm}}$ 248, 297 (ϵ 11,700, 2900); IR 1735 cm^{-1} ester, 1665 cm^{-1} amide; RMN ^1H : δ 2.36 COCH₃; m 2.83 H-3 α ; m 3.23 H-3 β ; s 3.66, OCH₃; d ($J = 5$ Hz) 4.86, H-2; dd ($J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{15}} = 10$ Hz, $J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{3\alpha}} = 1$ Hz) 5.20, H-15; dd ($J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{15}} = 10$ Hz, $J'_{\text{H}_{14}, \text{H}_{3\beta}} = 5$ Hz, $J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{3\beta}} = 1$ Hz) 5.90, H-14; 4H aromatiques entre 6.9 et 7.2.

Irradiation de 4a: α -amino-nitrile 4b

(a) Une solution de 4a (420 mg) de bleu de méthylène (40 mg) de KCN (100 mg) dans MeOH (40 cm^3) additionnée de tampon à pH 7 (10 cm^3) est irradiée 2 h 30 en maintenant un barbotage d'oxygène. Après concentration sous pression réduite et extraction par CH₂Cl₂, le mélange obtenu (350 mg) est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck. L'élution par un mélange benzène-éther 6-4 fournit 4b, non cristallisé (150 mg). $[\alpha]_{\text{D}} +29.8^\circ$; SM M^+ 405, $M-27$; IR ν_{CN} 2225 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} ester; 1665 cm^{-1} amide; RMN ^1H : δ 2.36, COCH₃; s 3.66 OCH₃; d ($J = 5$ Hz) 4.20 H-3 β ; d ($J = 5$ Hz) 4.83 H-2; d ($J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{15}} = 10$ Hz) 5.40 H-15; dd ($J_{\text{H}_{14}, \text{H}_{15}} = 10$ Hz, $J'_{\text{H}_{14}, \text{H}_{3\beta}} = 5$ Hz) 5.90 H-14; 4H aromatiques entre 7.0 et 7.4.

(b) Une solution désoxygénée de 4a (105 mg), d'éosine (105 mg) de KCN (50 mg) dans MeOH (20 cm^3) additionnée d'un tampon à pH 7 (5 cm^3) est irradiée 4 h sous N₂. Après traitement habituel et purification par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée, 4b est obtenu (40 mg), identique au produit précédemment décrit.

Photooxydation sensibilisée de l'iboxyphylline 8

(a) Une solution d'iboxyphylline 8 (50 mg), de rose bengale (50 mg) et de KCN (20 mg) dans MeOH (10 cm^3) est irradiée 8 h dans un tube scellé dans lequel le vide a été fait. Après concentration du solvant et extraction par CH₂Cl₂, le mélange obtenu (45 mg) est séparé par chromatographie préparative sur plaque de Kieselgel G et fournit l'iboxyphylline 6 de départ (35 mg) et un α -aminonitrile (4 mg); SM: M^+ 379, $M-27$; IR ν_{CN} 2225 cm^{-1} ; 1680, 1600 cm^{-1} ester conjugué.

(b) Une solution de 8 (200 mg), de rose bengale (200 mg) de KCN (100 mg) dans MeOH (80 cm^3) additionnée de tampon à pH 7 (20 cm^3) est irradiée 1 h avec barbotage d'oxygène. Après concentration sous pression réduite et extraction par CH₂Cl₂, le mélange réactionnel obtenu (190 mg) est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée et fournit 9 (162 mg), non cristallisé, $[\alpha]_{\text{D}} +135^\circ$; SM: M^+ 370, m/e 299, m/e 283; m/e 140; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max, nm}}$ 226, 370, (ϵ 22,000, 6100); RMN ^1H : d ($J = 7$ Hz) 0.91, CHCH₃; s 3.8, OMe; m 3.81, CHOH; 4H aromatiques entre 6.9 et 7.53; RMN ^{13}C : C-2 183.1; C=O

174.7; C-8 147.3; C-9 121.4; C-10 126.4; C-11 127.6; C-12 121.8; C-13 153.4; C-16 73.7; OCH₃ 53.2; C-3 73.5; C-5 56.5; C-6 37.9; C-7 63.2; C-14 34.2; C-15 37.1; C-17 34.2; C-18 16.5; C-19 41.2; C-20 73.3; C-21 59.3; cf. le spectre de RMN ^{13}C de 8 dans Réf. 14.

Remerciements—Nous tenons à remercier MM. R. Goutarel et P. Potier pour l'intérêt porté à ce travail, et M. J. Renard de l'Omnium Chimie pour des dons de vincadifformine et de tabersonine. Ce travail a bénéficié d'une aide à la recherche financée par la D.G.R.S.T. (Contrat No. 76-7-0358).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Beugelmans, D. Herlem, H.-P. Husson, F. Khuong-Huu et M.-T. Le Goff, Oxydation photochimique d'amines tertiaires et d'alcaloïdes—VII. *Tetrahedron Letters* 435 (1976).
- ²Y. Hubert-Brierre, D. Herlem et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 31, 3049 (1976).
- ^{3a}C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J.-M. Wilson, J. Gosset, J. Le Men et M.-M. Janot, *Tetrahedron Letters* 235 (1962); ^bM. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, H. Budzikiewicz, J. D. Wilson, L. J. Durham et C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2237 (1962).
- ^{4a}M.-M. Janot, H. Pourrat et J. Le Men, *Ibid.* 707 (1954); ^bM. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerassi, *Tetrahedron Letters* 271 (1962).
- ⁵P. Van Daele, *Med. Vlamse Chem. Ver.* 23, 163 (1961); G. Chauviere, B. Tchoubar et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1428 (1963).
- ⁶J. Le Men et N. I. Taylor, *Experientia* 21, 509 (1965).
- ⁷D. Herlem, Y. Hubert-Brierre et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Letters* 4173 (1973).
- ⁸E. Wenkert, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, F. M. Schell, N. Neuss, A. S. Katner, P. Potier, C. Kan, M. Plat, M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch et Y. Rolland, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4990 (1973).
- ⁹H.-P. Hamlow et S. Okuda, *Tetrahedron Letters* 2553 (1964); F. Bohlmann, D. Schumann et H. Schulz, *Ibid.* 193 (1965); H. Booth et J.-H. Little, *Tetrahedron* 23, 291 (1967); H. Saito, K. Nukada, T. Kobayoshi et K. Morita, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6605 (1967); J.-L. Lambert et R. G. Keske, *Tetrahedron Letters* 2023 (1969).
- ¹⁰J.-P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Z. Simon, *Tetrahedron Letters* 235 (1971).
- ¹¹Y. Hubert-Brierre, Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences, Orsay (1975).
- ¹²N. Sakabe, Y. Sendo, I. Iijima et Y. Ban, *Tetrahedron Letters* 2527 (1969).
- ¹³G. Lukacs, M. de Bellefon, L. Le Men-Olivier, J. Levy et J. Le Men, *Ibid.* 484 (1974).
- ¹⁴F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem et R. Goutarel, *Tetrahedron* 32, 2539 (1976).
- ¹⁵G. B. Guire, E. Ritchie et W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.* 18, 1279 (1965).