

## ALCALOÏDES INDOLIQUES—CIII†

### PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE L'HÉTÉROYOHIMBANE À PARTIR DE LA CORYNANTHÉINE. RÉACTIVITÉ DE L'ENCHAÎNEMENT MeOOC-CH=CHOR VIS-À-VIS DE LA DOUBLE LIAISON VINYLIQUE ACTIVÉE PAR MERCURATION

J. BOIVIN, M. PAIS\* et R. GOUTAREL

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 26 May 1976; Received in the U.K for publication 27 July 1976)

**Résumé**—La réactivité du groupe MeOOC-CH=CHOR (R = H ou Me) de la déméthylcorynanthéine **1** et de la corynanthéine **26** vis-à-vis de la double liaison vinylique activée par mercuration est étudiée. En présence de Hg(OAc)<sub>2</sub> dans AcOH à 70°, l'ion mercurinium formé à partir de **1** subit à la fois une attaque Markovnikov non stéréosélective par l'oxygène de la fonction énol et une attaque anti-Markovnikov par le méthine activé en 16 pour donner, après action de NaBH<sub>4</sub>, un mélange de **2a**, **3a** et **4a**. En présence de Hg(OOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **1** conduit essentiellement (THF/eau ou MeOH) à des hémiacétals et acétals cycliques de configuration H-19%. Cette stéréosélectivité résulterait de la formation réversible d'un oxonium intermédiaire **25** donnant l'épimère le plus stable. **26** réagit avec Hg(OOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans le THF/eau sous la forme hémiacétalique MeOOC-CH<sub>2</sub>-CH(OH)OMe et fournit principalement un mélange d'acétals cycliques de configuration H-19α et H-19β. Le traitement de ces acétals par le PPA conduit à l'ajmalicine **2a** et à l'épi-19 ajmalicine **3a**.

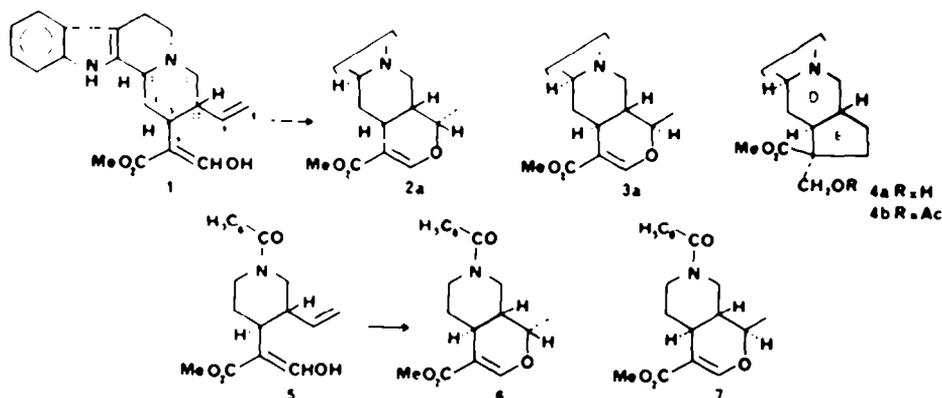
**Abstract**—The reactivity of the MeOOC-CH=CHOR group (R = H or Me) of demethyl-corynantheine **1** and corynantheine **26** towards the vinylic double bond activated by mercuration is studied. In the presence of Hg(OAc)<sub>2</sub> in warm AcOH the mercurinium ion derived from **1** undergoes both a non-stereoselective Markovnikov attack by the enolic oxygen and an anti-Markovnikov attack by the activated C-16 methine leading to a mixture of **2a**, **3a** and **4a** after demercuration. In the presence of Hg(OOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in aq THF or MeOH, **1** gives mainly 19α-H cyclic hemiketals and ketals. It is assumed that the stereoselectivity of the reaction is due to the formation of the intermediate oxonium **25** leading to the more stable epimer. In the same conditions (aq THF) **26** reacts as a hemiketal MeOOC-CH<sub>2</sub>-CH(OH)OMe affording essentially a mixture of cyclic ketals. These ketals, on treatment with PPA, give ajmalicine **2a** and 19-épi-ajmalicine **3a**.

Dans une précédente communication<sup>1</sup> a été décrite une synthèse de l'ajmalicine **2a**, de l'épi-19 ajmalicine **3a** et d'un dérivé de l'abeo-18 (17 → 16) yohimbane **4a**, à partir de la déméthylcorynanthéine **1**, par mercuration de la double liaison vinylique 18,19 suivie de démercuration par le borohydrure de sodium en milieu alcalin. Au cours d'une synthèse totale d'alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane, Gutzwiller et al.<sup>2</sup> appliquent une réaction similaire à une N-benzoylpipéridine **5** portant des fonctions identiques à celles de **1** et obtiennent le mélange des éthers d'énols **6** et **7**. Aucun dérivé de type **4a** n'est mentionné.

Il nous est apparu que le dérivé **4a** pouvait être le résultat d'une mercuration allylique avec intervention de l'azote basique, hypothèse qui n'avait pas été prise en considération auparavant.<sup>1</sup> En effet, alors que les auteurs américains réalisent la mercuration par l'acétate mercurique dans le DMF à 50°, celle de la déméthylcorynanthéine est obtenue par l'acétate de mercure dans l'acide acétique à 70°, conditions classiques des mercurations allyliques.<sup>1</sup>

La déshydrogénation en **3** par l'acétate mercurique dans l'acide acétique à chaud étant, d'autre part, une réaction bien connue dans cette série d'alcaloïdes,<sup>4</sup> il devenait possible d'envisager la formation d'un intermédiaire tel que **8a**, dont l'attaque par le méthine activé en 16 conduirait à **9a**. Ce dernier, sous l'une des formes immonium conjugué **9b** ou **9c**, serait ensuite réduit en **4a**

†Alcaloïdes indoliques—CII. F. Khuong-Huu, M. Césario, J. Guilhem et R. Goutarel, *Tetrahedron*, sous presse.



par le borohydrure de sodium. La forme **9c** pourrait d'ailleurs également résulter de l'intermédiaire **8b**, la déshydrogénation en **21** étant, dans ce cas, favorisée par la conjugaison de l'immonium avec la double liaison **19, 20** (Schéma 1).

**d, 3b**, l'ester-alcool **d, 13a** provenant de la réduction de **12** n'ayant pas réagi avec l'acétate mercurique et enfin l'abeo-18 (**17** → **16**) yohimbane **d, 4c**. Les produits **13a** et **4c** les plus polaires sont séparés sous forme de leurs dérivés acétylés **13b** et **4d**.

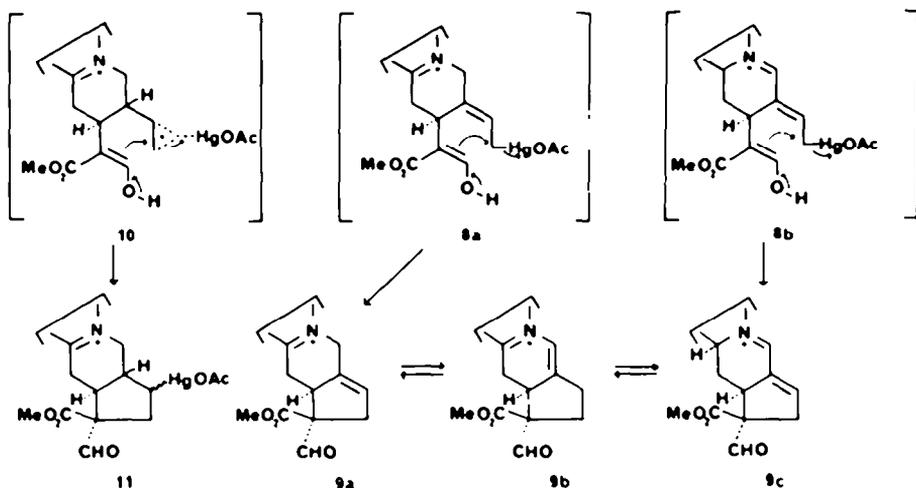


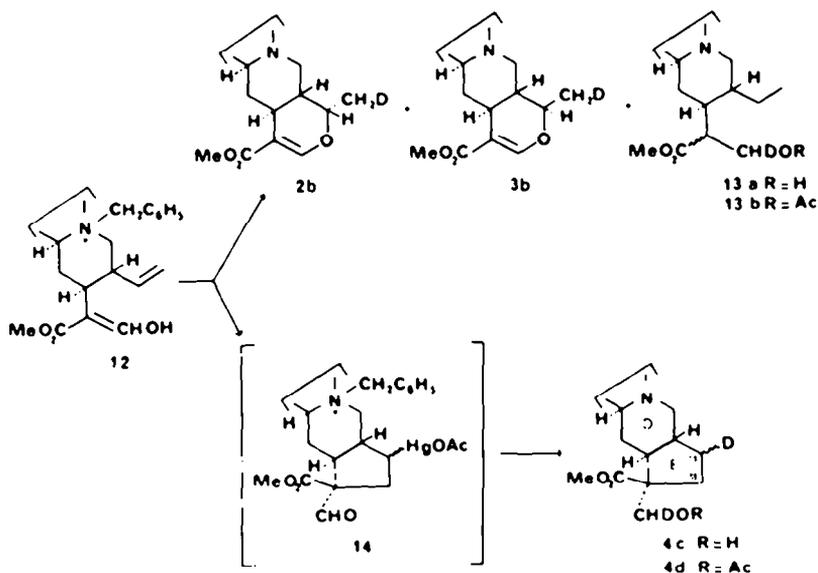
Schéma 1.

Aucun produit de type **9** n'a pu être isolé de la réaction avant action de  $\text{NaBH}_4$ , ce qui constituait un premier argument à l'encontre d'une telle hypothèse. Un deuxième argument a été tiré de l'analyse cristallographique<sup>1</sup> du dérivé acétylé **4b**. Celle-ci indique, en effet, une configuration H-20 $\beta$ , qui n'avait pas été démontrée avec certitude,<sup>1</sup> alors que la réduction de **9b** ou **9c** par le borohydrure devrait très probablement conduire à une configuration H-20 $\alpha$  assurant une jonction cis des cycles D et E de **4**, en principe plus favorable qu'une jonction trans.

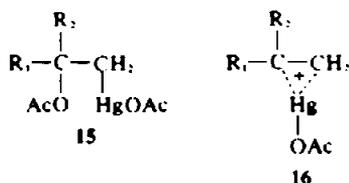
Les résultats expérimentaux suivants, obtenus par mercuration-démercuration du dérivé N-benzylé **12**, ont permis d'apporter la preuve définitive de la formation d'un mercuriel en **19**. **12** est soumis à l'action de l'acétate de mercure dans  $\text{CH}_3\text{COOD}$  à  $70^\circ$ , suivie de démercuration par  $\text{NaBD}_4$  dans  $\text{NaOD}$ .<sup>6</sup> Après débenzylation, quatre produits sont isolés: l'ajmalicine **d, 2b**, l'épi-19 ajmalicine

Le taux d'incorporation (SM, pic M') d'un deutérium dans les dérivés **2b** et **3b** est de 80%; celui de deux deutériums dans **4d** est de 75%. Dans le spectre de masse de **4d**, les pics 156, 169, 170 et 184, caractéristiques des alcaloïdes indoliques dérivés du corynane,<sup>7</sup> indiquent l'absence de deutérium au niveau des cycles A, B, C et D. L'un des atomes de deutérium se trouve en **17**, puisque la fonction alcool primaire provient de la réduction de la fonction aldéhyde de **12**, ce qui est confirmé par RMN  $^1\text{H}$  (voir Partie Expérimentale). L'autre deutérium ne peut se trouver qu'en **19** et résulte du remplacement du groupe  $\text{HgOAc}$  de **14** au cours de la démercuration par  $\text{NaBD}_4$ .

Il est alors évident que **4a** est issu de la démercuration de **11** par  $\text{NaBH}_4$ , **11** étant le résultat d'une attaque anti-Markovnikov de l'ion mercurinium **10** par le méthine activé en **16**. Des substitutions de mercuriels de type **15** par des méthylènes activés en  $\alpha$  de groupes C=O



énolisables ont été décrites.<sup>8</sup> Il est probable que les ions mercuriniums **16**, formés en milieu acide à partir de **15**, sont les intermédiaires réels de ces réactions.<sup>9</sup> Ces dernières, comme toutes les mercurations en général, respectent la règle de Markovnikov.



L'addition anti-Markovnikov observée dans le cas de la déméthylcorynanthéine **1** est donc inhabituelle et reste difficile à interpréter. Des résultats récents ayant montré qu'une attaque anti-Markovnikov d'un ion mercurinium pouvait prendre place lorsque la réaction Markovnikov est interdite pour des raisons stériques,<sup>10</sup> on peut penser, de façon analogue, que si l'attaque de **10** par le méthine activé en **16** s'effectue de préférence en **18**, c'est qu'elle conduit à un cyclopentane plus stable que le cyclobutane qui résulterait d'une attaque en **19**. Par ailleurs, il est possible, dans une certaine mesure, de rapprocher la cyclisation C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> de la déméthylcorynanthéine des cyclisations C-C de diènes par mercuration qui ne suivent pas toujours la règle de Markovnikov.<sup>9,11,12</sup>

#### Oxymercuration-démércuration de la déméthylcorynanthéine **1** avec le trifluoroacétate mercurique

Lorsque la réaction est effectuée dans le THF/eau, les principaux produits isolés sont les hémiacétals épimères **17** et, lorsque le solvant de réaction est le méthanol, les acétals épimères **18** (Tableau 1).

Traité par l'acide polyphosphorique (PPA) à 70°, <sup>11</sup> **17** conduit à l'épi-**19** ajmalicine **3a**. Sous l'action du même réactif, mais à 120°, <sup>14</sup> **18** donne également **3a**. Inversement, les acétals **18** peuvent être obtenus par addition d'une molécule de méthanol en milieu acide sur l'épi-**19** ajmalicine selon une réaction déjà décrite pour l'ajmalicine **2a**<sup>11</sup> (Tableau 1).

Ces transformations établissent sans ambiguïté la configuration H-19α de **17** et **18**. La configuration en **16** résulte pour **17a** et **18a** de l'analyse directe des spectres de RMN <sup>1</sup>H des mélanges épimériques respectifs **17** et **18**: la valeur élevée de la constante de couplage J<sub>H-16, H-17</sub> (8 Hz) fixe obligatoirement les groupes OH ou OMe et CO<sub>2</sub>Me en position équatoriale, ce qui correspond à une configuration H-16β et H-17α. Dans le cas de **17b** et de **18b**, la méthylation du mélange des hémiacétals **17a** (33%) et **17b** (66%) conduisant à un mélange en proportion différente des acétals **18a** (50%) et **18b** (50%) permet d'affirmer que **17b** et **18b** possèdent également un groupe CO<sub>2</sub>Me équatorial et par-là même que la faible constante de couplage J<sub>H-16, H-17</sub> (3.5 Hz) résulte d'une configuration H-16β et H-17β. On peut, en effet, exclure pour cette

Tableau 1. Dérivés obtenus à partir de la déméthylcorynanthéine **1**, de l'ajmalicine **2a**, de l'épi-**19** ajmalicine **3a** et de la corynanthéine **26**

Produit de départ	Réaction	Mélange épimérique	Rendement global %	Rapport* H-17α/H-17β	PPA
<b>1</b>	•	<b>17</b>	25	66/33	<b>3a</b>
		<b>20</b>	8	66/33	
<b>1</b>	•	<b>18</b>	30	50/50	<b>3a</b> (87%) <b>2a</b> (13%)
		<b>24</b>	4	80/20	
		<b>24</b>	35	80/20	
<b>2a</b>	•	<b>24</b>	100	50/50	
<b>26</b>	•	<b>17</b>	15	66/33	<b>3a</b>
		<b>18</b>	16	20/80	
		<b>24</b>	15	20/80	
		<b>27</b>	3.5	—	
		<b>28</b>	8	—	

\* Trifluoroacétate mercurique, THF/eau, NaBH<sub>4</sub>/OH.

\* Trifluoroacétate mercurique, MeOH, NaBH<sub>4</sub>/OH.

\* MeOH/HCl 10%, 24 h à reflux.

\* déterminé par RMN <sup>1</sup>H, intégration de H-17.

Le fait que la réaction précédente, importante au plan théorique, donne en majorité un dérivé du nor-**17** yohimbane est un obstacle à son utilisation pratique dans une synthèse de dérivés de l'hétéroyohimbane à partir de la corynanthéine.

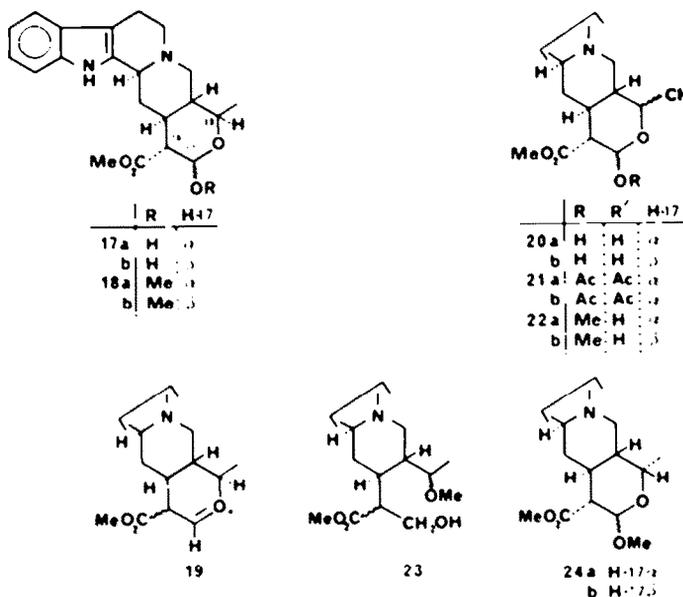
La mercuration dans le DMF à 50°, utilisée par Gutzwiller,<sup>2</sup> s'étant révélée inapplicable à **1**, il est apparu intéressant de rechercher d'autres conditions permettant d'obtenir une réaction de l'oxygène du groupe aldéhyde du même type que celle précédemment observée pour le corynanthéal,<sup>1</sup> c'est-à-dire conduisant à un acétal ou éventuellement un hémiacétal cyclique.

Nous avons effectivement pu préparer de tels dérivés par action du trifluoroacétate mercurique sur la déméthylcorynanthéine, suivie de démercuration par le borohydrure de sodium.

dernière réaction un mécanisme faisant intervenir la formation intermédiaire de l'épi-**19** ajmalicine **3a**, suivie d'une addition 1-4 de méthanol sur la double liaison, en raison des conditions très différentes d'acidité requises pour l'obtention des acétals **18** à partir de **17** et de **3a**, soit respectivement des concentrations de 0.25 et 10% d'acide chlorhydrique. Les deux réactions fournissent le même mélange d'acétals **18a** et **18b** (50-50) admettent probablement un intermédiaire de type oxonium **19** analogue à celui formé lors de l'acétalisation des pyranoses.<sup>11</sup>

Les dérivés hémiacétaliques ou acétaliques **17** et **18** ne sont pas les seuls produits de la mercuration-démércuration de **1** avec le trifluoroacétate de mercure.

De la réaction effectuée dans le THF/eau, des produits secondaires plus polaires ont été séparés. Il s'agit des hémiacétals **20** (Tableau 1) possédant une fonction alcool



primaire en 18, dont la structure résulte de l'étude spectrale de **20** et de celle des dérivés **21** et **22** préparés respectivement par acétylation et méthylation de **20**. La stéréochimie en 19 n'a pu être déterminée, la configuration en 16 étant déduite, comme pour **17** et **18** de l'étude comparée des spectres de RMN <sup>1</sup>H de **20** et de ceux des dérivés méthylés correspondants. Les hémiacétals **20** sont formés vraisemblablement par action de l'oxygène de l'air au cours de la réduction des mercuriels intermédiaires par NaBH<sub>4</sub>.<sup>16</sup>

Lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol, les produits secondaires sont différents, essentiellement un mélange des alcools primaires **23** (10%) dont la structure est déduite de leurs spectres de RMN <sup>1</sup>H et de masse. Ils résultent évidemment de l'addition de méthanol sur la double liaison activée par mercuration, la fonction alcool primaire provenant de la réduction de l'aldéhyde initial par NaBH<sub>4</sub> lors de la démercuration. Une réaction externe de ce type, compétitive avec la cyclisation conduisant à un acétal, avait déjà été observée dans le cas du corynanthéal.<sup>1</sup> Enfin, on peut également mettre en évidence une faible proportion des dérivés **24** (Tableau I). Ces acétals n'ont pu être isolés à l'état pur, mais leur présence est démontrée par comparaison des spectres de

RMN <sup>1</sup>H des mélanges avec ceux des acétals **24** préparés par action du méthanol chlorhydrique sur l'ajmalicine **2a**<sup>†</sup> et confirmée par obtention d'une petite quantité de **2a** à côté de l'épi-19 ajmalicine **3a**, lorsque les acétals bruts issus de la réaction sont traités par le PPA.

Deux mécanismes pouvaient être mis en avant pour expliquer la formation de dérivés hémiacétaliques et acétaliques cycliques à partir de **1**: (a) attaque de l'ion mercurinium par l'oxygène du carbonyle conduisant à un intermédiaire oxonium **25**, suivie de l'attaque de ce dernier par l'eau ou le méthanol (Schéma 2, mécanisme 1); (b) attaque de l'ion mercurinium par la fonction aldéhyde sous forme d'hydrate ou d'hémiacétal (Schéma 2, mécanisme 2).

Dans cette dernière hypothèse, il eût été permis de penser que la fonction MeOOC-CH=CHOMe de la corynanthéine **26** pourrait réagir sous la forme hémiacétalique MeOOC-CH<sub>2</sub>-CH(OH)OMe, avec la double liaison vinylique activée, pour donner des acétals cycliques, ce qui nous a conduits à effectuer la mercuration de la corynanthéine dans des conditions analogues à celles utilisées pour la déméthylcorynanthéine.

#### Oxymercuration-démercuration de la corynanthéine **26** avec le trifluoroacétate mercurique

Lorsque la corynanthéine **26** est soumise à l'action du trifluoroacétate de mercure dans le THF/eau, on obtient, après démercuration, principalement le mélange des acétals **18**, **24**, **27** et **28**, qui ont été séparés par chromatographies répétées sur silice (Tableau I). Traité par le PPA, le mélange acétalique initial conduit à un

<sup>†</sup>En ce qui concerne la configuration en 16 des acétals **24**, déjà décrits,<sup>11</sup> la RMN <sup>1</sup>H permet d'attribuer la stéréochimie H-16β au dérivé majoritaire **24a** ( $J_{H_{16}, H_{17}} = 8$  Hz). La même configuration résulte pour **24b** de l'analogie avec l'obtention de **18b** à côté de **18a** à partir de **3a** et de l'identité des constantes de couplage  $J_{H_{16}, H_{17}}$  (3.5 Hz) de **18b** et de **24b**.

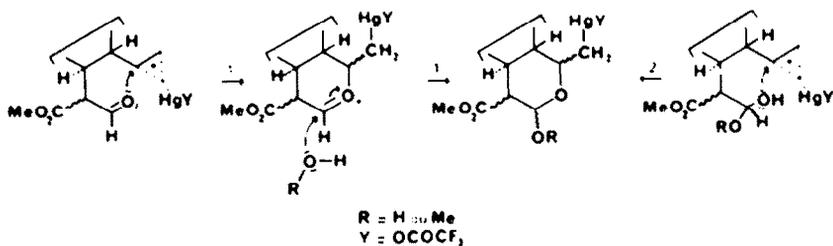
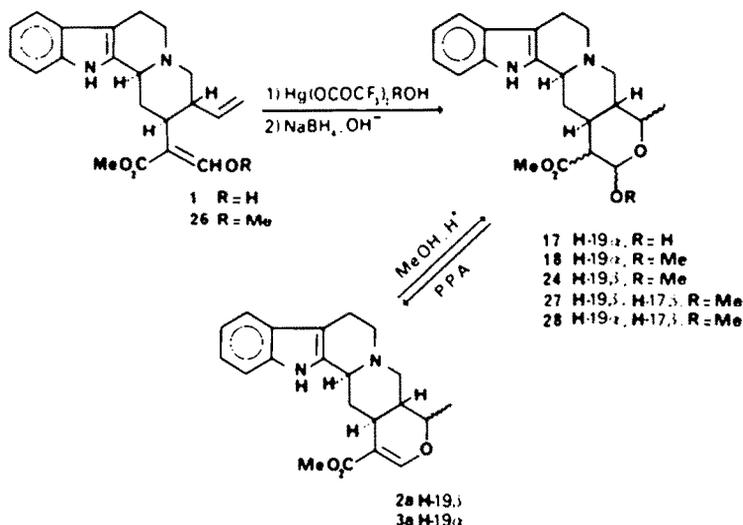


Schéma 2.



mélange d'ajmalicine **2a** et d'épi-19 ajmalicine **3a** dans les proportions approximatives de 45/55. En dehors des acétals, une proportion nettement plus faible d'hémiacétals **17** est également isolée de la réaction (Tableau 1).

Il apparaît donc que le groupe  $\text{MeOOC}-\text{CH}=\text{CHOR}$  ( $\text{R} = \text{H}$  ou  $\text{Me}$ ) de la déméthylcorynanthéine **1** ou de la corynanthéine **26** présente vis-à-vis de la double liaison vinylique activée, divers types de réactivité qui dépendent étroitement des conditions expérimentales. Dans l'acide acétique à  $70^\circ$ , en présence d'acétate mercurique,<sup>1</sup> on observe, dans le cas de la déméthylcorynanthéine **1**, deux types de réaction différents (Schéma 3): (a) Attaque anti-Markovnikov de l'ion mercurinium par le méthine en **16** conduisant à **4a**<sup>†</sup> après démercuration;

Markovnikov, peu stéréosélective, par l'oxygène de la forme énolique donnant, après démercuration, **2a** et **3a** (33/66).

Dans le THF/eau ou dans le méthanol, en présence de trifluoroacétate de mercure, la déméthylcorynanthéine **1** et la corynanthéine **26** réagissent par l'oxygène de leur fonction aldéhydique (sous forme d'hémiacétal dans le cas de **26**) pour donner, après démercuration, des hémiacétals et des acétals cycliques résultant d'une addition Markovnikov (Schémas 4 et 5).

Le fait que le mélange acétalique obtenu à partir de **26** par mercuriation dans le THF/eau soit nettement différent de celui qui résulte de la mercuriation de **1** dans le méthanol conduit à invoquer deux mécanismes distincts pour la formation des acétals. Dans le cas de **1**, il s'agit vraisem-

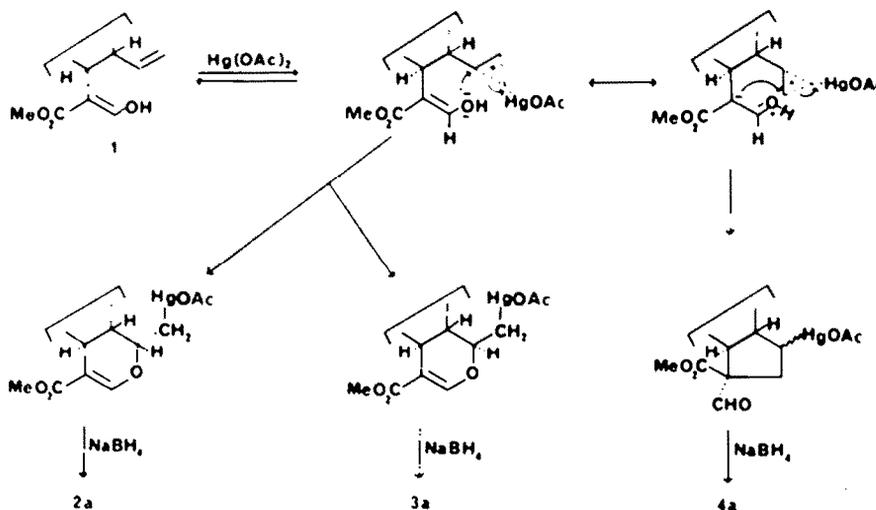
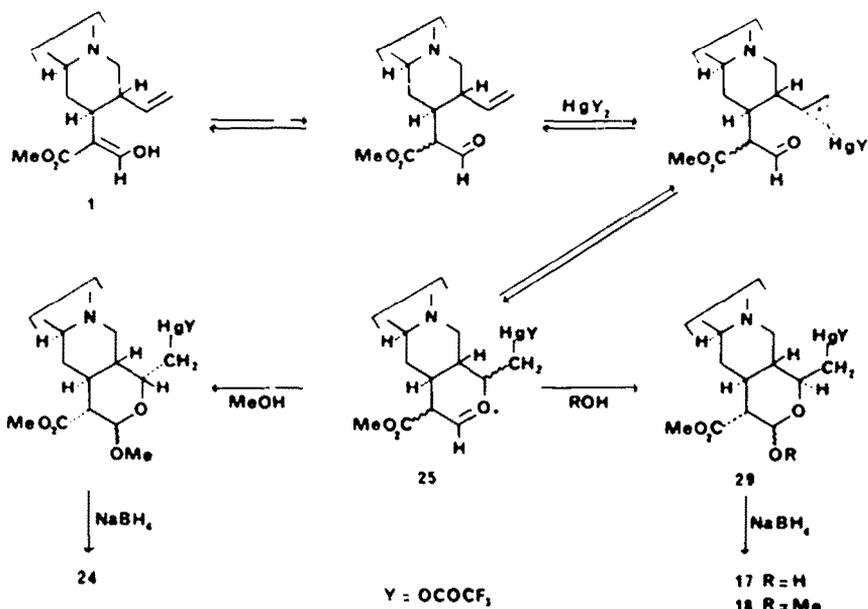
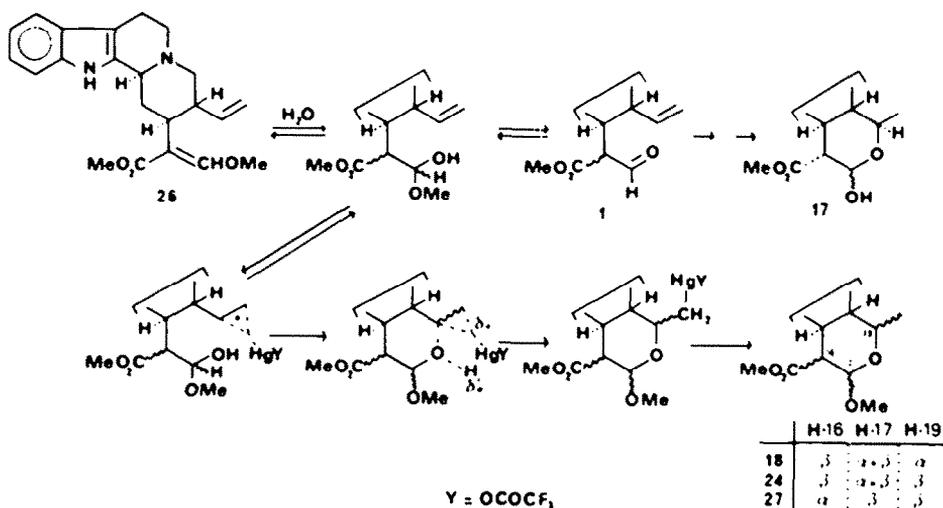


Schéma 3. Mércuration-démércuration de la déméthylcorynanthéine **1**,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $70^\circ$ .

<sup>†</sup>La configuration en **16** de **4a** proposée précédemment<sup>1</sup> a été confirmée par analyse aux RX de **4b**.<sup>1</sup> La stéréospécificité de la réaction avait été expliquée en faisant intervenir une attraction électrostatique entre le doublet libre de l'azote et le groupe  $\text{CO}_2\text{Me}$ . Cette hypothèse n'est plus valable pour le dérivé benzylé **12**, mais on peut admettre, dans ce cas, une attraction entre la charge positive de l'azote et les électrons libres de l'oxygène du carbonyle de l'ester.

blement du mécanisme **1** (Schémas 2 et 4) qui donne naissance aux acétals **18** ou **24** par l'intermédiaire de l'oxonium **25**. Les proportions d'acétals **18a** et **18b** (50-50), d'une part, et **24a** et **24b** (80-20) d'autre part, sont alors identiques à celles qui résultent de l'action du méthanol chlorhydrique respectivement sur l'épi-19 ajmalicine **3a** et l'ajmalicine **2a**, réactions pour lesquelles on peut admettre un intermédiaire oxonium. Dans le cas de **26**, il doit s'agir

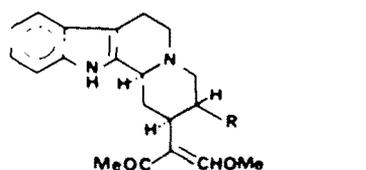
Schéma 4. Oxymercuration-démercuration de la déméthylcorynanthéine 1.  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ , THF/eau ou MeOHSchéma 5. Oxymercuration-démercuration de la corynanthéine 26.  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ , THF/eau

du mécanisme 2 (Schémas 2 et 5) qui donne un mélange complexe d'isomères en 16, 17 et 19.<sup>†</sup>

On peut, sur ces bases, avancer l'hypothèse suivante concernant la stéréochimie en 19 des hémiacétals obtenus: lorsque l'oxymercuration passe par un oxonium (mécanisme 1), la formation de ce dernier est une réaction réversible, ce qui conduit de façon très prépondérante au dérivé mercuriel le plus stable 29 (R = Me) (Schéma 4), possédant un groupe  $-\text{CH}_2\text{HgOCOCF}_3$  équatorial, c'est-à-dire de configuration H-19 $\alpha$ . Au contraire, lorsque l'oxymercuration s'effectue selon le mécanisme 2, elle

n'est pas réversible et conduit, après démercuration, au mélange des épimères en 19.

La configuration exclusivement H-19 $\alpha$  des hémiacétals 17 obtenus à partir de la déméthylcorynanthéine 1 s'explique également dans le cadre de l'hypothèse émise



- 30 R =  $\text{CHOHCH}_3$   
ou  $\text{CHOHCH}_2\text{HgOCOCF}_3$   
31 R =  $\text{CHOHCH}_2\text{OH}$   
32 R =  $\text{CH}_2\text{OH}$

<sup>†</sup>L'hypothèse d'un mécanisme faisant intervenir une attaque externe par l'eau, présente dans le milieu, de la double liaison activée conduisant aux dérivés 30, suivie d'une addition de la fonction alcool en 19 de 30 sur la double liaison de l'ester d'énol conjugué a été exclue: les alcools 31 et 32 ont, en effet, été préparés<sup>17</sup> et ne se cyclisent pas spontanément.

ci-dessus, si l'on admet que la réaction passe par un oxonium. L'attaque de cet intermédiaire par l'eau doit, en effet, être plus lente que par le méthanol, ce qui lui confère une durée de vie plus longue; la réaction conduit alors uniquement au produit thermodynamique **29** ( $R = H$ ) de stéréochimie H-19a. Quant aux hémicétoles **17** obtenus à partir de la corynanthéine (Tableau 1), leur formation ne peut s'expliquer que par une déméthylation préalable à la cyclisation dans les conditions de la réaction.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à une concentration voisine de 1% dans le  $CHCl_3$ , à 20°, avec le polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les échantillons étant préparés soit en dispersion dans le Nujol, soit en film. Les spectres de RMN<sup>1</sup>H ont été effectués sur un spectromètre Varian T 60 ou A 60 A, les produits étant, sauf exception, en solution dans le  $CDCl_3$ ; les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm, le TMS étant pris comme référence zéro, et les constantes de couplage en Hz; s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Les spectres de masse (SM) ont été mesurés sur AEI MS 9 ou AEI MS 50; les SM des produits deutériés et des composés non deutériés correspondants ont été mesurés sur AEI MS 9 à basse tension (4eV) ce qui permet de diminuer l'importance du pic M-1. Les chromatographies sur colonne ont été exécutées sur silice Merck H (type 60).

#### Oxymercuration-déméthylation de la benzyl-déméthylcorynanthéine **12** avec $Hg(OAc)_2$ dans AcOD

Une solution de 3.52 g de déméthylcorynanthéine **1** dans 50cm<sup>3</sup> d'acétone est additionnée de 1.75cm<sup>3</sup> de bromure de benzyle. Après 90h à la température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 5.25g de bromure de benzyl-déméthylcorynanthéine **12**, pur en CCM, qui ne cristallise pas. IR: 1690cm<sup>-1</sup> (ester); RMN: s 3.47 ( $CH_2OCO$ ), s 5.12 ( $C_6H_5CH_2$ ), s large 7.33 ( $C_6H_5$ ), s large 7.97 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 443.

A une solution de 1g de bromure de benzyl-déméthylcorynanthéine **12**, dans 3.6cm<sup>3</sup> d'AcOD, on ajoute, par petites portions, sous agitation magnétique, 0.98g de  $Hg(OAc)_2$ . Le mélange réactionnel est agité 4h à 70-80°, puis, après refroidissement à environ 10°, additionné successivement de 27cm<sup>3</sup> de NaOD 3N et de 5cm<sup>3</sup> de THF anhydre, enfin refroidi à 0° et additionné d'une solution de 0.20 g de NaBD<sub>4</sub> dans NaOD 3N. Après 1h à 0°, le mercure métallique est éliminé par filtration sur célite, celle-ci étant lavée plusieurs fois par un mélange chloroforme-éthanol 85-15. Le filtrat est neutralisé par addition d'HCl à 50%, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu (0.89g) dissous dans un mélange de 80cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu et 2cm<sup>3</sup> d'AcOH est hydrogéné en présence de 0.70g de charbon palladié à 10% pendant 1.5h. Le catalyseur est éliminé par filtration; le filtrat est alcalinisé par de l'ammoniaque, dilué avec de l'eau et extrait par du chloroforme. Les phases organiques, lavées et séchées, sont évaporées sous pression réduite et donnent un résidu (0.29 g), qui est chromatographié sur 9g de silice (éluant  $CH_2Cl_2$ : MeOH = 95:5):

Fractions (4cm <sup>3</sup> )	Poids	RMN et CCM
3	0.016g	<b>3b</b> + <b>2b</b>
8-11	0.043	<b>4c</b> impur (40%)
17-33	0.127	<b>4c</b> + <b>13a</b>

<sup>1</sup>Le composé acétylé non deutérié correspondant à **4d** montre pour les protons en 17 un système AB d<sub>0</sub> à l'inéquivalence de ces protons. La présence de deux singulets résulte, dans le cas de **4d**, de la réduction non stéréosélective du groupe aldéhyde créant un centre asymétrique supplémentaire.

(a) *Mélange épi-19 ajmalicine d*, **3b** et *ajmalicine d*, **2b**. RMN: massif entre 1.2 et 1.5 ( $CH_2D-18$ ), s 3.73 ( $CH_2OCO$ ), s large 7.57 (H-17), s large 8.03 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 352 (5.8%), 353 (81%), 354 (9%), pics à m/e 184, 170, 169, 156.

(b) *Acétylation du mélange 4c + 13a*. Les fractions 17-33 de la chromatographie précédente sont dissoutes dans 1cm<sup>3</sup> de pyridine et additionnées de 1cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après 16h de contact, le mélange réactionnel est dilué à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. Les phases organiques, lavées et séchées, sont évaporées sous pression réduite et donnent un résidu (0.138g) qui est chromatographié sur 3g de silice (éluant  $CH_2Cl_2$ : MeOH = 98:2):

Fractions (1cm <sup>3</sup> )	Poids	RMN et CCM
3	0.027g	<b>13b</b>
4-13	0.078	<b>13b</b> + <b>4d</b>
14-17	0.016	<b>4d</b>

(c) *Dérivé acétylé de l'abeo-18(17→16) yohimbane 4d*. Les fractions 14-17 de la chromatographie ci-dessus cristallisent dans le méthanol: F 117-122° ( $\alpha$ )<sub>D</sub> - 16°; RMN: s 2.12 ( $CH_2CO$ ), s 3.65 ( $CH_2OCO$ ), 2s (1H) 4.15 et 4.55 (H-17),<sup>†</sup> s large 8.01 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 396 (1%), 397 (13%), 398 (72%), 399 (10%), pics à m/e 339, 223, 184, 170, 169, 156.

*Composé 13b*. La fraction 3 de la chromatographie précédente est pure en CCM, mais ne cristallise pas. IR: 1730cm<sup>-1</sup> (esters acétique et méthylique); RMN: massif entre 0.8 et 1.2 ( $CH_2-CH_2$ ), s 2.11 ( $CH_2CO$ ); s 3.67 ( $CH_2OCO$ ), m 4.4 ( $CH_2OAc$ ); s large 8.06 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 400, 399, 398.

#### Oxymercuration-déméthylation de la déméthylcorynanthéine avec $Hg(OCOCH_3)_2$ dans le mélange THF/eau

Une solution de 7.04g (20mmoles) de déméthylcorynanthéine **1** dans 140cm<sup>3</sup> de THF et 100cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation magnétique, 18.8g (44mmoles) de  $Hg(OCOCH_3)_2$ , dissous dans 70cm<sup>3</sup> de THF. Après 3h d'agitation, à la température ambiante, le mélange réactionnel refroidi à 0°, est additionné de 86cm<sup>3</sup> de soude 3N, puis d'une solution de 4g de NaBH<sub>4</sub> dans 86cm<sup>3</sup> de soude 3N. Après 1h à 0°, le mercure métallique est éliminé par filtration sur célite. Le filtrat, dilué à l'eau, est extrait par du chloroforme. Les phases organiques, lavées et séchées, donnent, après évaporation sous pression réduite, un résidu (5.2g) qui est chromatographié sur 180g de silice. On élue successivement par le mélange  $CH_2Cl_2$ -MeOH 95-5, les hémicétoles épimères **17** (1.83g), puis les hémicétoles épimères hydroxylés en **18**, **20** (0.55g), respectivement purs en CCM. Mélange épimérique **17**: IR 1725cm<sup>-1</sup> (ester); RMN (pyridine-d<sub>5</sub>): **17a**: d 1.32 (J = 7) ( $CH_2-18$ ), s 3.40 ( $CH_2OCO$ ), d 5.40 (J = 8) (H-17a), s large 11.73 (NH indolique); **17b**: d 1.27 (J = 7) ( $CH_2-18$ ), s 3.48 ( $CH_2OCO$ ), s large 5.90 (H-17b), s large 11.73 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 370, pics à m/e 369, 184, 170, 169 et 156. Mélange épimérique **20**: IR 3300cm<sup>-1</sup> (H mobiles), 1725cm<sup>-1</sup> (ester méthylique); RMN (pyridine-d<sub>5</sub>): **20a**: s 3.43 ( $CH_2OCO$ ), d 5.50 (J = 8) (H-17a), s large 11.73 (NH indolique); **20b**: s 3.62 ( $CH_2OCO$ ), s large 6.03 (H-17b), s large 11.73 (NH indolique); SM: pics à m/e 368 (M-18), 367, 340 (M-18-18), 339, 326 (M-48-42), 325 (pic de base).

*Mélange d'acétals épimères 18 à partir des hémicétoles 17*. Une solution de 0.071g de **17** dans 30cm<sup>3</sup> de méthanol-HCl 99.75-0.25 est portée à reflux pendant 30h. Le mélange réactionnel est refroidi, alcalinisé par de l'ammoniaque, dilué à l'eau et extrait par du chloroforme. Les phases organiques, lavées, séchées et évaporées sous pression réduite, donnent 0.070g de **18** pur en CCM. IR: 1725cm<sup>-1</sup> (ester méthylique); RMN: voir Tableau 2; SM: M<sup>+</sup> 384 (pic de base), pics à m/e 383, 184, 170, 169, 156.

*Mélange d'acétals épimères 18 à partir de l'épi-19 ajmalicine 3a*. Une solution de 0.185g de **3a** dans 100cm<sup>3</sup> de méthanol-HCl 90-10 est chauffée à reflux pendant 24h. On refroidit, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. Les phases organiques, lavées, séchées et évaporées à sec, donnent un mélange d'acétals **18** (0.181g), dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles du mélange **18** obtenu à partir de **17**.

Tableau 2. RMN <sup>1</sup>H des acétals

Acétal	CH <sub>2</sub> -18 δ	d J	CH <sub>3</sub> O s δ	CH <sub>2</sub> OCO s δ	H-17 δ	d J	NH, s large δ	H-19 m
18a	1.28	7	3.49	3.79	4.55	8	8.23	
18b	1.20	7	3.37	3.74	4.95	3.5	8.23	
24a	1.22	7	3.45	3.82	4.77	8	8.17	4.23
24b	1.36	7	3.42	3.76	4.97	3.5	8.10	3.93
27	1.32	7	3.47	3.64	4.90	1	8.02	4.10
28	1.21	7	3.40	3.65	4.93	<1	7.92	

**Épi-19 ajmalicine 3a à partir des hémiacétals 17.** A une solution de 0.100g de 17 dans 5cm<sup>3</sup> de dioxane anhydre, on ajoute 0.20g d'acide polyphosphorique (PPA). La mixture est chauffée à 70–80° pendant 3h sous agitation vigoureuse, puis refroidie et versée sur une solution glacée saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'eau. On extrait par du chlorure de méthylène; les phases organiques, lavées, séchées et évaporées à sec donnent 0.088g de 3a, cristallisant dans MeOH, F: 276°. SM et RMN identiques à ceux d'un échantillon authentique.<sup>1</sup>

**Mélange d'acétals épimères 22 à partir des hémiacétals 20.** On traite 0.100g de 20 selon la technique décrite pour 18 et obtient 0.076g de 22 pur en CCM. IR 1725cm<sup>-1</sup> (ester méthylique); RMN: 22a: s 3.50 (CH<sub>2</sub>O-17β), s 3.83 (CH<sub>2</sub>OCO), d 4.63 (J = 8) (H-17α); 22b: s 3.38 (CH<sub>2</sub>O-17α), s 3.77 (CH<sub>2</sub>OCO), d 5.03 (J = 3.5) (H-17β); SM: M<sup>+</sup> 400 (pic de base), pics à m/e 399, 184, 170, 169 et 156.

**Hémiacétals acétylés 21.** A une solution de 0.100g de 20 dans 1cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, on ajoute 1cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après 18h à la température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. Les phases organiques lavées, séchées et évaporées, donnent un résidu (0.110g), qui est purifié par chromatographie sur 3g de silice. On obtient 0.100g de 21 pur en CCM. IR 1740cm<sup>-1</sup> (esters acétylés et méthyliques); RMN: 21a: s 2.07 (CH<sub>3</sub>CO), s 3.73 (CH<sub>2</sub>OCO), d 5.83 (J = 8) (H-17α); 21b: s 2.07 (CH<sub>3</sub>CO), s 3.66 (CH<sub>2</sub>OCO), d 6.33 (J = 3.5) (H-17β); SM: M<sup>+</sup> 470.

#### Oxymercuration-démércuration de la déméthylcorynanthéine dans le méthanol

(a) A une solution de 1.056g (3mmoles) de déméthylcorynanthéine 1, dans 40cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation magnétique, une solution de 2.82g (6.6mmoles) de Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans 20cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre. Après 3h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à 0°, puis additionné successivement de 25cm<sup>3</sup> de soude 3N et d'une solution de 0.90g de NaBH<sub>4</sub> dans 25cm<sup>3</sup> de soude 3N. On laisse agiter 1h à 0°, puis filtre le mercure métallique sur célite. Le filtrat dilué à l'eau est extrait par du chlorure de méthylène. Les phases organiques, après traitement habituel, donnent un résidu A pesant 0.826g, qui est chromatographié sur 24g de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 98:2):

Fractions (10cm <sup>3</sup> )	Poids	RMN (Tableau 2)
1-7	0.009g	
10-24	0.257	acétals 18
25-31	0.116	acétals 18(85%) + 24(15%)
32-33	0.015	acétal 24a

**Dérivé 23.** Les phases aqueuses résultant de l'extraction ci-dessus sont saturées par du chlorure d'ammonium et extraites à nouveau par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution organique, après traitement habituel, donne un résidu B (0.261g), qui est chromatographié sur 8g de silice. On élue par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98-2 0.095g de

23 pur en CCM. IR 1720cm<sup>-1</sup> (ester); RMN: 2 d 1.05 et 1.15 (J = 7) (CH<sub>2</sub>-18), s 3.37 (CH<sub>2</sub>O), 2 s 3.60 et 3.80 (CH<sub>2</sub>OCO), s large 8.17 (NH indolique); SM: M<sup>+</sup> 386, pics à m/e 385, 327, 283, 184, 170, 169 et 156.

**Traitement du mélange acétalique par le PPA.** Les fractions 10-33 provenant de la chromatographie du résidu A sont réunies et mises en solution dans 4cm<sup>3</sup> de diglyme. A cette solution, on ajoute 0.42g de PPA et porte à 120° pendant 1h sous agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel est ensuite additionné de glace, alcalinisé par une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et extrait par de l'éther. Les phases organiques, après traitement habituel, donnent un résidu pesant 0.267g qui est chromatographié sur 8g de silice. On élue par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98-2 successivement 0.150g d'épi-19 ajmalicine 3a et 0.019g d'ajmalicine 2a; les deux composés ont été identifiés par comparaison de leurs spectres à ceux d'échantillons authentiques.

#### Oxymercuration-démércuration de la corynanthéine 26 avec Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

A une solution de 7.32g (20mmoles) de 26, dans 100cm<sup>3</sup> de THF et 50cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation magnétique, 18.8g (44mmoles) de Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dissous dans 35cm<sup>3</sup> de THF. Après 3h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à 0°, puis additionné successivement de 86cm<sup>3</sup> de soude 3N et d'une solution de 4g de NaBH<sub>4</sub> dans 86cm<sup>3</sup> de NaOH 3N. On laisse agiter 1h à 0° et élimine le mercure par filtration sur célite. Le filtrat, dilué avec de l'eau, est extrait par du chloroforme. Les phases organiques, après traitement habituel, donnent un résidu pesant 5.84g, qui est chromatographié sur 180g de silice.

Fractions (15cm <sup>3</sup> )	éluant	Poids	RMN
1-25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.343g	
26-28	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.674	acétals 18
29-31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.472	mélange d'acétals
32-38	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.667	mélange d'acétals
39-54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.520	mélange d'acétals
55-84	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.973	mélange d'acétals
85-127	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.681	
128-135	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.847	hémiacétals 17
136-150	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.252	

Les fractions constituées par un mélange complexe d'acétals sont chromatographiées de nouveau sur silice, l'éluant étant un mélange d'hexane-benzène-acétate d'éthyle 4-4-7.

	Fractions (4cm <sup>3</sup> )	Poids (mg)	RMN; acétals en %					
			18b	18a	28	24b	24a	27
Fractions 32-38	8-9	216	30	10	60			
	10-14	118	20		80			
	15-39	309				75	25	
Fractions 29-31 et 39-54	8-9	137	70	30				
	10-18	371	45	10	45			
	19-22	93			50			
	23-26	125				100		
	27-65	259				75	25	
Fractions 55-84	17-18	72			100			
	19-20	80	30		70			
	21-24	65	50		50			
	25-27	62				100		
	28-32	167				90	10	
	33-35	83				50	25	25
	36-41	148				35	20	45
	42-56	155				15	5	80
	57-70	139						33

#### Traitement des acétals par le PPA

**Acétal 27.** 0.100g Des fractions 42-56 obtenues par chromatographie des fractions précédentes 55-84 (renfermant 24a, 24b, 27) sont dissous dans 5cm<sup>3</sup> de dioxane anhydre, additionnés de 0.10g de PPA et chauffés 1h à reflux sous agitation vigoureuse, puis versés sur une solution glacée saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. On extrait par un mélange éther-benzène-acétate d'éthyle 1-1-1. Les phases organiques, lavées, séchées et évaporées à sec sous vide, donnent 0.082g d'ajmalicine 2a, spectres identiques à ceux d'un échantillon authentique.

**Acétal 28.** Les fractions 17-18 (chromatographie de 55-84) sont traitées de façon identique. On obtient 0.061g d'épi-19 ajmalicine 3a, spectres identiques à ceux d'un échantillon authentique.

**Mélange acétalique initial.** Le mélange acétalique initial (5.90g) obtenu à partir de 7.32g de corynanthéine et non chromatographié est dissous dans 40cm<sup>3</sup> de dioxane. On ajoute 6g de PPA et traite selon la technique décrite pour 27. Le résidu obtenu (3.10g) est chromatographié sur 100g de silice (éluant hexane:benzène:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt = 1:1:1:1):

Fractions (15cm <sup>3</sup> )	Poids	RMN
13-17	0.785g	3a
18-21	1.846g	3a(60%) + 2a(40%)
22-30	0.217g	2a

Les fractions 13-17 cristallisent dans le méthanol, F 216°, spectres identiques à ceux d'un échantillon authentique d'épi-19 ajmalicine; les fractions 22-30 cristallisent dans le méthanol, F 254-256°, spectres identiques à ceux d'un échantillon authentique d'ajmalicine.

#### Obtention des acétals 24a et 24b à partir de l'ajmalicine 2a.

Une solution de 1g d'ajmalicine dans 250cm<sup>3</sup> de méthanol-HCl 90-10 est chauffée reflux pendant 24h. Selon la technique

\*Les fractions 120-134 sont constituées par le mélange des hémiacétals correspondant à 24a (H-17a) et 24b (H-17β), l'isomère H-17β étant présent en très faible quantité. IR 3370cm<sup>-1</sup> (H mobiles), 1720cm<sup>-1</sup> (ester); RMN (pyridine d.): épimère H-17a: d 1.23 (H = 7) (CH<sub>2</sub>-18), s 3.37 (CH<sub>2</sub>OCO), m 4.27 (H-19β), massif 5.00 (OH), d 5.57 (J = 8) (H-17a); épimère H-17β: s élargi 5.87 (H-17β); SM M<sup>+</sup> 370, pics à m/e 369, 225, 232, 184, 170, 169 et 156.

décrite lors de la préparation de 18 à partir de 3a, on obtient un résidu pesant 1.14g, qui est chromatographié sur 35g de silice.

Fractions (4cm <sup>3</sup> )	éluant	Poids (g.)	RMN
21-23	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.220	2a
24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 98-2	0.014	24b
25-53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.296	24b + 24a
54-70	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.042	24a
120-134	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 95-5	0.209	†

**Acétal 24a.** IR 1715cm<sup>-1</sup> (ester); RMN (Tableau 2), SM: M<sup>+</sup> 384, pics à m/e 383, 369, 353, 225, 223, 184, 170, 169 et 156.

**Acétal 24b.** IR 1730cm<sup>-1</sup> (ester); RMN (Tableau 2), SM: M<sup>+</sup> 384, pics à m/e 383, 314, 184, 170, 169 et 156.

**Remerciements**—L'un de nous (Jean Boivin) a bénéficié, au cours de ce travail, d'une subvention de la part de MM. G. Chaboux (Expandia, Paris) et J. Renard (Omnium Chimique, Bruxelles) que nous tenons à remercier ici.

#### BIBLIOGRAPHIE

- L. A. Djakouré, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron* 31, 2695 (1975).
- J. Gutzwiller, G. Pizzolato et M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5907 (1971).
- \*W. Kitching, *Organometal. Chem. Rev.* 3, 61 (1968); \*H. Arzoumanian et J. Metzger, *Synthesis* 527 (1971); \*Z. Rapoport, S. Winstein et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2320 (1972); \*D. J. Rawlinson et G. Sosnovsky, *Synthesis* 585 (1973).
- \*A. Schomer, *Arch. Pharm.* 265, 509 (1972).
- \*H. Doucraïn et C. Riche, *Acta Crystall.*, à paraître.
- \*F. R. Jensen, J. J. Miller, S. J. Cristol et R. S. Beckley, *J. Org. Chem.* 37, 4341 (1972).
- I. D. Antonaccio, N. A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2161 (1962).
- \*K. Ichikawa, O. Itoh, T. Kawamura, M. Fujiwara et T. Ueno, *J. Org. Chem.* 31, 447 (1966).
- \*M. Julia et E. Colomer Gasquez, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1796 (1973).
- \*S. Czerniecki, G. Georgoulis et G. Provelenghiou, *Tetrahedron Letters* 2623 (1975).
- \*M. Julia et J. D. Fourneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 770 (1975).

- <sup>12</sup>H. Stetter et J. Gartner, *Chem. Ber.* **99**, 925 (1966); \*F. J. McQuillin et D. G. Parker, *J. Chem. Soc.* 809 (1974); \*M. Kurbanov, A. V. Semenovskiy, W. A. Smit, L. V. Shmelev et V. F. Kucherov, *Tetrahedron Letters* 2175 (1972).
- <sup>13</sup>E. Winterfeldt, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz et M. Walkowiak, *Chem. Ber.* **102**, 3558 (1969).
- <sup>14</sup>H. Wamhoff, G. Schorn et F. Korte, *Chem. Ber.* **100**, 1296 (1967).
- <sup>15</sup>Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Edn. S. Coffey, 2nd Edn, vol. 1F, p. 320. Elsevier, Amsterdam (1965).
- <sup>16</sup>C. L. Hill et G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 870 (1974).
- <sup>17</sup>W. P. Blackstock, R. T. Brown et G. K. Lee, *Chem. Comm.* 910 (1971).