

Peptides de l'acide djenkolique. I. Quelques dérivés symétriques et dissymétriques de l'acide djenkolique

BERNARD MARINIER ET PENIO PENEV

Research Laboratories, Frank W. Horner Limited, Montréal, Québec

Reçu le 17 janvier 1967

La préparation de trois dérivés pouvant servir à la synthèse de peptides symétriques de l'acide djenkolique est rapportée; il s'agit du djenkolate de diéthyle, de l'acide dicarbobenzoxo-djenkolique et de la dicarbobenzoxo-djenkolyldihydrazide. Les diesters éthylique et méthylique de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique ont été préparés et peuvent servir à la synthèse de peptides partiellement dissymétriques. Finalement, trois des quatre groupes fonctionnels de l'acide djenkolique ont été protégés par trois groupements protecteurs différents, de sorte que le dérivé obtenu constitue le point de départ de peptides totalement dissymétriques.

Canadian Journal of Chemistry, Volume 45, 1253 (1967)

L'acide djenkolique ou (méthylène-dithio)-3,3' dialanine fut isolé des fèves djenkoles (*Pithecolobium lobatum*) par van Veen et Hyman (1) en 1933 et sa structure (I) déterminée par les mêmes chercheurs deux ans plus tard (2). Du Vigneaud et ses collaborateurs synthétisèrent cet acide aminé deux fois (3, 4) de même que la dihydantoïne et le dérivé dibenzoylé correspondants. Depuis, seul le diester éthylique a été décrit (5).

Il nous a semblé intéressant d'entreprendre la synthèse de quelques peptides de cet acide aminé naturel, qui a une structure très voisine de celle de la cystine mais qui est considérablement plus stable. L'acide djenkolique est, en effet, le mercaptal de la cystéine avec la formaldéhyde de sorte que les échanges de disulfures que l'on rencontre si souvent avec la cystine (6-10) ne se produisent pas et la préparation de dérivés dissymétriques et de peptides dissymétriques devient alors possible. Cette publication rapporte la synthèse de quelques dérivés symétriques et dissymétriques de l'acide djenkolique.

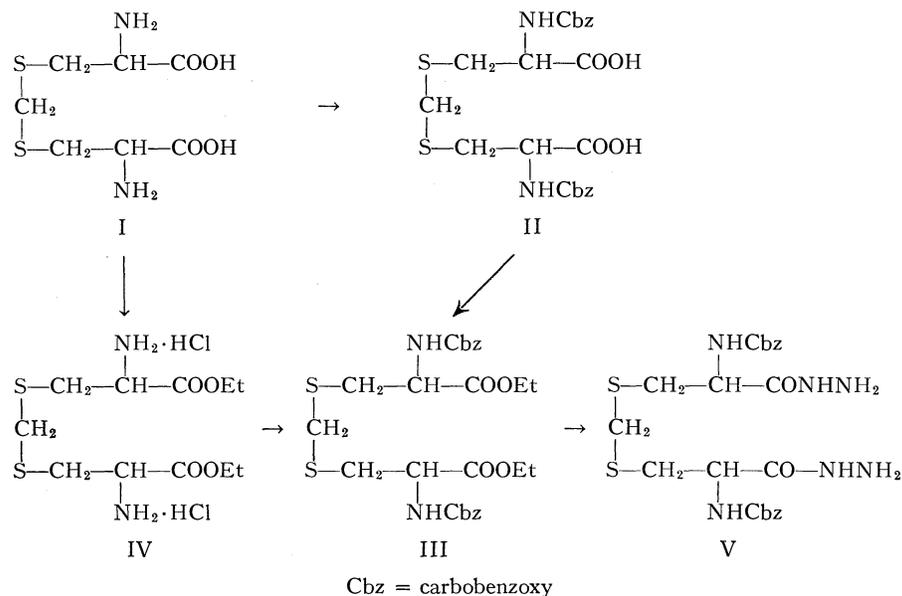
L'acide dicarbobenzoxo-djenkolique (II) a été préparé selon la méthode habituelle avec un rendement de 94%. Ce produit fut ensuite estérifié par l'éthanol absolu et HCl sec sans chauffage pour donner le dicarbobenzoxo-djenkolate de diéthyle (III) avec un rendement de 75%. Le même diester fut obtenu avec un rendement de 63% en traitant le dichlorhydrate du

djenkolate de diéthyle (IV) par le chlorure de carbobenzoxo dans un mélange NaOH-Na₂CO₃-CHCl₃. L'hydrazine réagit facilement avec III pour donner le dihydrazide V. Le diester IV, le diacide II et le dihydrazide V sont trois dérivés symétriques qui peuvent être utilisés pour la préparation de peptides symétriques ayant l'acide djenkolique comme reste C-terminal ou N-terminal.

La synthèse d'un peptide dissymétrique exige la protection des groupes fonctionnels de l'acide djenkolique par des groupements protecteurs différents, de façon à pouvoir enlever l'un ou l'autre sélectivement.

Un groupe carbobenzoxo fut d'abord introduit sur la molécule selon une modification de la méthode de Rydon et Serrão (11) pour la préparation de la monocarbobenzoxo-cystine. Nous avons en effet trouvé que si 1.7 moles de chlorure de carbobenzoxo réagissait avec 1 mole d'acide djenkolique, tel que décrit par ces auteurs, on n'obtenait presque exclusivement de l'acide dicarbobenzoxo-djenkolique (II) et un peu de produit de départ. Une étude complète nous a montré qu'un rendement maximum de 25% en acide monocarbobenzoxo-djenkolique (VI) pouvait être obtenu en utilisant 0.6 mole de réactif pour 1 mole d'acide djenkolique.

Ce premier dérivé partiellement dissymétrique fut traité par le phosgène à 40° et donna le N-carboxyanhydride VII sous forme d'huile jaune pâle, montrant à



l'infrarouge les bandes caractéristiques des *N*-carboxyanhydrides (12) à 1 785 et 1 860 cm^{-1} en plus de l'absorption à 1 715 cm^{-1} (C=O d'acide). La réaction de l'éthanol absolu en milieu chlorhydrique avec ce produit conduisit au chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de diéthyle (VIII) avec un rendement plutôt faible (34%), ce qui indiquait la possibilité de préparer le monoester IX en ajustant les conditions de la réaction. Le diester VIII fut préparé directement du dérivé VI avec un rendement de 70%; il peut servir à la préparation de peptides partiellement dissymétriques.

Le monoester IX fut obtenu non pas en réduisant la durée de la réaction mais en utilisant la quantité théorique d'éthanol absolu dans l'éther anhydre en milieu chlorhydrique. Malheureusement, cet ester très hygroscopique ne put être cristallisé et on l'identifia grâce à son spectre infrarouge, identique à celui du monoester benzylique correspondant X préparé par réaction de l'anhydride VII avec un excès d'alcool benzylique dans l'éther anhydre en présence de HCl sec. On sait que, dans ces conditions, il est difficile d'estérifier un groupe COOH mais que les *N*-carboxyanhydrides donnent les esters benzyliques (13, 14). Les spectres infrarouges des monoesters IX et X sont très différents de celui du diester éthylique VIII. Le monoester

benzylique X, lui aussi très hygroscopique, ne put être purifié par cristallisation, et les esters libres provenant de IX et de X se présentèrent sous forme de gommages jaunes incristallisables.

Le chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de diméthyle (XI) fut préparé selon la méthode de Rachele (15), utilisant le diméthoxy-2,2 propane et l'acide chlorhydrique; il peut lui aussi être utilisé pour la préparation de peptides partiellement dissymétriques. Ce diester fut ensuite tritylé, mais le composé tritylé ne cristallisa pas et la saponification de l'ester en α du groupe carbobenzoxy donna un produit impossible à isoler à cause de la formation d'émulsions très stables. L'hydrazinolyse du dérivé tritylé XII s'accomplit facilement sans donner cependant de produit cristallisé. Des chromatographies sur couche mince de silicagel (Eastman Chromagram Sheet) indiquèrent que le rendement de ces réactions était pratiquement quantitatif, ce qui permit d'attribuer au groupe trityle les difficultés rencontrées dans la purification des produits. Par conséquent, on élimina immédiatement ce groupe de l'hydrazide XIII par hydrolyse avec HCl dans le méthanol et l'on obtint le dichlorhydrate du méthylènedithio-3,3' (*N*-carbobenzoxy-alanyl-hydrazide) (alaninate de méthyle) (XIV). Ce dérivé porte trois groupements

protecteurs différents et constitue le point de départ des peptides totalement dissymétriques de l'acide djenkolique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés et furent déterminés en tubes capillaires avec un appareil électrique de marque Gallenkamp. Les analyses furent effectuées par le Dr. C. Daesslé, Organic Microanalysis, 5757 rue Decelles, Montréal. Les échantillons furent d'abord séchés à 60–100° sous 0.1 mm de Hg durant au moins 8 h.

Acide djenkolique (I)

Il fut préparé selon Armstrong et du Vigneaud (4) à partir de la L-cystéine et de la formaldéhyde dans HCl 6 N. Le produit n'a pas de point de fusion défini mais se décompose entre 300 et 350°, $[\alpha]_D^{27.5} -60^\circ$ (c, 1 dans HCl 1 N) (litt. (4) $[\alpha]_D^{20.5} -65^\circ$ (c, 1 dans HCl 1 N)).

Acide dicarbobenzoxy-djenkolique (II)

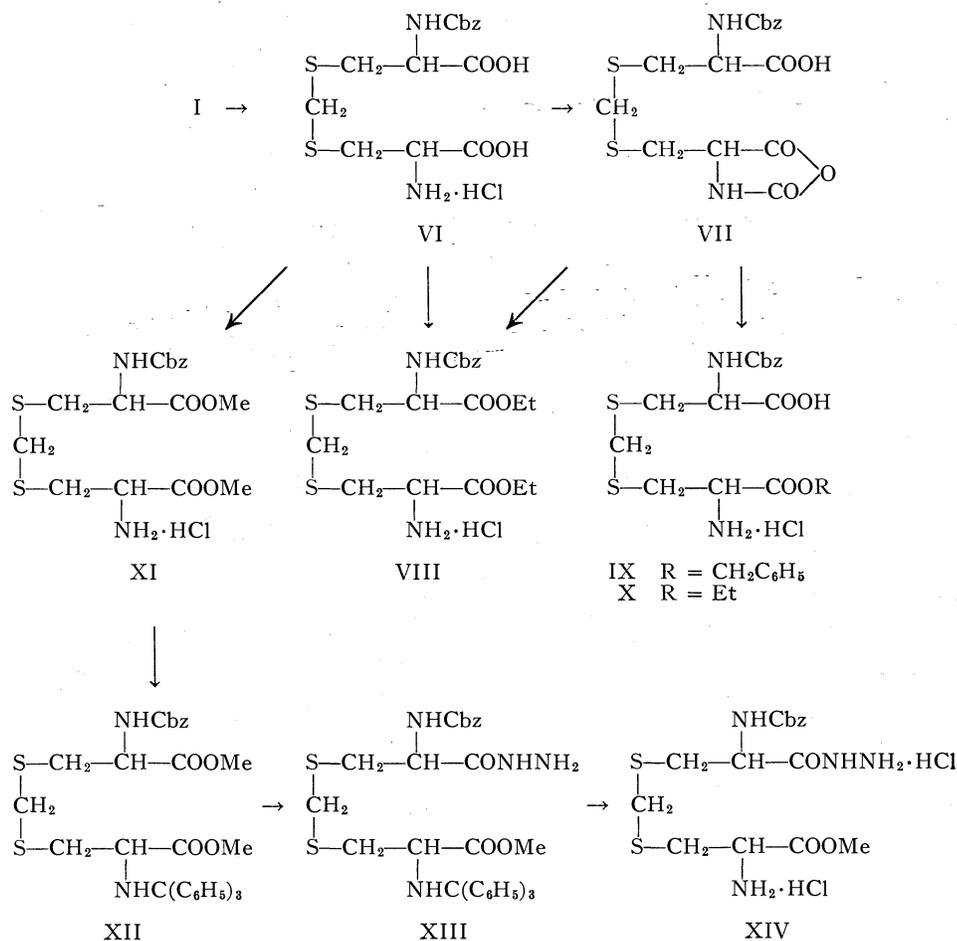
On dissout 2.54 g (0.01 mole) d'acide djenkolique dans 25 ml de NaOH 1 N. On refroidit la solution à

0° et on ajoute sous bonne agitation 3.4 g (0.02 mole) de chlorure de carbobenzoxy durant $\frac{1}{2}$ h. De temps à autre, on ajoute NaOH 1 N par petites portions (35 ml en tout) pour maintenir le mélange réactionnel basique à la phénolphaléine. On continue l'agitation à 0° durant 1.5 h, puis à température ambiante durant 1.5 h et on acidifie avec HCl concentré jusqu'à virage du Congo rouge. On extrait le produit 2 fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle, sèche la solution organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide. On obtient 5.1 g d'huile qu'on cristallise dans un mélange tétrahydrofurane-éther de pétrole, d'où l'on retire 4.9 g (94%) de solide blanc, p.f. 71–72°, $[\alpha]_D^{25} -73^\circ$ (c, 1 dans diméthylformamide). L'échantillon analytique fond à 72–73.5° et retient environ 1 mole de tétrahydrofurane. Après séchage à 55–60° sous 0.01 mm durant 8 h, le point de fusion atteint 80–82.5°.

Anal. Calc. pour C₂₃H₂₆N₂O₈S₂: C, 52.86; H, 5.01; N, 5.36; S, 12.27. Trouvé: C, 52.60; H, 5.25; N, 5.53; S, 12.35.

Dichlorhydrate du djenkolate de diéthyle (IV)

On met 5 g (0.02 mole) d'acide djenkolique en suspension dans 50 ml d'éthanol absolu et on sature



avec HCl sec durant $\frac{1}{2}$ h. On chauffe ensuite la solution à reflux durant 2 h et on évapore le solvant sous vide. Le solide résiduel est recristallisé dans EtOH absolu, d'où l'on retire 7 g de cristaux (93%), p.f. 171–173°, $[\alpha]_D^{25} -40^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). La littérature rapporte p.f. 170–172° (5).

Dicarbobenzoxo-djenkolate de diéthyle (III)

(a) *A partir du diester IV*

On dissout 5.35 g (0.014 mole) du diester IV dans 70 ml de CHCl₃ et on ajoute 15 ml de NaOH 1 *N*. On refroidit ce mélange dans un bain de glace et de sel, et sous bonne agitation on ajoute goutte à goutte à l'aide de deux ampoules 5 g (0.029 mole) de chlorure de carbobenzoxo et 10 ml d'une solution de Na₂CO₃ 20%. Après cette addition, qui dure $\frac{1}{2}$ h, on poursuit l'agitation durant 2 h à température ambiante. On sépare la couche chloroformique, on la sèche sur Na₂SO₄ et on évapore le chloroforme sous vide. Le solide obtenu (8 g, 100%) est recristallisé dans l'alcool absolu et donne 5.1 g (63%) de cristaux, p.f. 85–87.5°, $[\alpha]_D^{25} -63^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). Un échantillon est recristallisé 4 fois pour analyse et fond à 87–88°.

Anal. Calc. pour C₂₇H₃₄N₂O₈S₂: C, 56.04; H, 5.92; N, 4.83; S, 11.08. Trouvé: C, 55.71; H, 5.76; N, 4.91; S, 11.20.

(b) *A partir du dérivé dicarbobenzoxo II*

On dissout 3.64 g d'acide dicarbobenzoxo-djenkolique dans 10 ml d'éthanol absolu et on ajoute à cette solution 10 ml d'éthanol absolu saturé avec HCl sec. La solution est laissée au repos durant 23 h, pendant lesquelles le produit cristallise partiellement. On évapore le solvant sous vide et redissout le résidu solide dans EtOH absolu. On obtient ainsi 3 g (75%) de cristaux, p.f. 87–88°, sans dépression avec le produit obtenu en méthode *a*, $[\alpha]_D^{25} -61^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide).

Dicarbobenzoxo-djenkolyl-dihydrazide (V)

On dissout à chaud 1.156 g (0.002 mole) de dicarbobenzoxo-djenkolate de diéthyle dans 8 ml d'éthanol absolu et on ajoute à la solution tiède 0.68 ml (5 équivalents) de N₂H₄ 95%. On laisse la solution au repos à température ambiante et, après 1 h, le dihydrazide commence à précipiter. Après 20 h, on filtre le produit, 1.1 g (100%), p.f. 157–159°. La recristallisation dans EtOH absolu donne 0.9 g (82%), p.f. 159–61°, $[\alpha]_D^{25} -44^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). L'échantillon analytique fond à 161–162°.

Anal. Calc. pour C₂₃H₃₀N₆O₆S₂: C, 50.18; H, 5.49; N, 15.26; S, 11.64. Trouvé: C, 50.33; H, 5.60; N, 15.53; S, 11.93.

Chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique (VI)

On dissout 10.2 g (0.04 mole) d'acide djenkolique dans 104 ml de NaOH 1 *N* et on refroidit la solution à 0° dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte durant 30 min et sous bonne agitation 4.08 g (0.024 mole) de chlorure de carbobenzoxo. On poursuit l'agitation durant 2 h à 0° et durant 2 h à température ambiante, puis on lave la solution 2 fois avec

50 ml d'éther, acidifie avec HCl 6 *N* jusqu'à pH 5.8 et laisse reposer durant 1 h à 0°. On filtre sous vide l'acide djenkolique qui précipite: 4.7 g (46%).

Le filtrat, qui contient un mélange d'acides mono- et di-carbobenzoxo-djenkolique, est acidifié avec HCl 6 *N* jusqu'à pH 2.5 et laissé au réfrigérateur durant 16 h. Le solide qui précipite est filtré et séché dans un dessiccateur, puis il est extrait 2 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle bouillant. La solution d'acétate d'éthyle contenant l'acide dicarbobenzoxo-djenkolique est évaporée sous vide et le résidu est recristallisé dans un mélange tétrahydrofurane-éther de pétrole pour donner 2.15 g (10%) de produit, p.f. 70–72°.

Le composé insoluble dans l'acétate d'éthyle est le chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique, qui fond à 158–159°. Une recristallisation dans l'eau donne 4.21 g (25%) de produit, p.f. 163–164°, $[\alpha]_D^{25} -31^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). L'échantillon analytique fond à 164–166°.

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₁N₂O₆S₂Cl: C, 42.39; H, 4.98; N, 6.59; S, 15.09. Trouvé: C, 42.84; H, 5.00; N, 6.74; S, 14.68.

Chlorhydrate du monocarbobenzoxo-djenkolate de diéthyle (VIII)

(a) *Via le N-carboxyanhydride VII*

On met 1 g du chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique en suspension dans 40 ml de dioxane sec et on fait passer un courant de phosgène dans cette suspension maintenue à 35–45°. Le produit se dissout après quelques minutes et l'addition de phosgène est continuée durant 6 h. La solution est agitée sous condition anhydre durant toute la nuit, puis l'excès de phosgène est chassé par un courant d'azote sec durant 2 h et le dioxane est évaporé sous vide. L'huile jaune résiduelle montre à l'infrarouge des bandes à 1 860 et 1 785 cm⁻¹, caractéristiques des anhydrides, et une bande à 1 715 cm⁻¹ (C=O d'acide carboxylique).

Cette huile est dissoute dans 15 ml d'éthanol absolu saturé avec HCl sec et la solution laissée au repos durant 16 h. L'éthanol est ensuite évaporé sous vide et l'on obtient un solide brun pâle très collant qu'on recristallise plusieurs fois dans EtOH absolu. On obtient 0.39 g (34%) de cristaux, p.f. 134.5–135°, $[\alpha]_D^{25} -62^\circ$ (*c*, 0.97 dans diméthylformamide), montrant à l'infrarouge des bandes à 1 687, 1 745 et 1 760 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₅N₂O₆S₂Cl: C, 47.43; H, 6.07; N, 5.82; S, 13.33; équivalent de neutralisation 481. Trouvé: C, 47.46; H, 6.17; N, 5.70; S, 13.46; équivalent de neutralisation 478.

(b) *A partir de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique (VI)*

On met 4.25 g (0.91 mole) de chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxo-djenkolique en suspension dans 50 ml d'éthanol absolu et on ajoute 50 ml d'éthanol absolu saturé avec HCl sec. La solution est agitée toute la nuit à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous vide et le résidu cristallisé dans EtOH absolu. On obtient 3.38 g (70%) de cristaux, p.f. 134.5°, sans dépression avec le produit préparé en méthode *a*.

Chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de monoéthyle (IX)

On met 0.25 g du chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxy-djenkolique dans 10 ml de dioxane sec et on sature la suspension avec COCl_2 à 40° durant 2 h. L'excès de COCl_2 est chassé avec N_2 sec durant 1 h, puis le dioxane est évaporé pour donner une huile jaune pâle montrant les bandes caractéristiques du *N*-carboxyanhydride dans l'infrarouge. L'anhydride est dissoute dans 2.5 ml d'éther sec, on ajoute 0.035 ml de EtOH absolu (0.027 g ou 1 équivalent) et on fait passer HCl sec dans la solution refroidie à 0° pendant 3 min. On laisse au repos durant 18 h et une huile précipite. L'éther est évaporé sous vide et le résidu semi-solide est trituré plusieurs fois dans l'acétate d'éthyle, ce solvant étant évaporé sous vide après chaque trituration. On obtient ainsi un solide couleur crème, collant et très hygroscopique qu'on ne parvient pas à recristalliser. Son spectre infrarouge montre une bande OH très large et très forte (COOH et H_2O), une bande de carbonyle également très forte à 1740 cm^{-1} tandis que les bandes d'anhydride à 1860 et 1780 cm^{-1} sont très faibles. Ce spectre est identique à celui du monoester benzylique X sauf en ce qui a trait aux faibles bandes d'anhydride.

Chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de monobenzyle (X)

On met 0.5 g du chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxy-djenkolique dans 20 ml de dioxane et on sature cette suspension avec COCl_2 à 35–45° durant 6 h; le produit se dissout après quelques minutes. L'agitation est poursuivie à température ambiante sous condition anhydre durant toute la nuit, puis l'excès de COCl_2 est chassé par un courant d'azote sec et le solvant est évaporé sous vide à une température inférieure à 35°. L'huile obtenue est dissoute dans 10 ml d'éther anhydre, on ajoute 0.5 g (4 équivalents) d'alcool benzylique, on sature la solution à 0° avec HCl sec et on laisse reposer le tout à température ambiante durant 22 h. On évapore ensuite l'éther sous vide ordinaire puis l'alcool benzylique sous vide poussé. On obtient une huile impossible à cristalliser et montrant à l'infrarouge une bande très forte à 1745 cm^{-1} ; aucune bande n'apparaît à 1860 et 1785 cm^{-1} .

Chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de diméthyle (XI)

On met 6.37 g (0.015 mole) du chlorhydrate de l'acide monocarbobenzoxy-djenkolique en suspension dans 150 ml de diméthoxy-2,2 propane et on ajoute 15 ml de HCl concentré. Le solide se dissout et la solution est laissée au repos à température ambiante durant 16 h; elle devient noire. Le solvant est évaporé sous vide et les dernières traces sont enlevées par addition d'un peu de MeOH et évaporation sous vide. Le solide obtenu est cristallisé dans MeOH-éther: 5.71 g (85%), p.f. 138.5–140°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -61^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). Après plusieurs cristallisations, l'échantillon analytique fond à 140–141°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Cl}$: C, 45.07; H,

5.56; N, 6.18; S, 14.17. Trouvé: C, 44.85; H, 5.52; N, 6.39; S, 14.46.

Dichlorhydrate du méthylènedithio-3,3' (N-carbobenzoxy-alanyl-hydrazide) (alaninate de méthyle) (XIV)

On met 4.5 g (0.01 mole) du chlorhydrate du monocarbobenzoxy-djenkolate de diméthyle en suspension dans 30 ml de chloroforme sec et on le dissout en ajoutant 3.3 ml (2.3 équivalents) de triéthylamine sèche. On refroidit la solution dans la glace et on ajoute par petites portions durant 30 min et sous bonne agitation 3.34 g (1.2 équivalents) de chlorure de trityle. On laisse la solution au repos à température ambiante durant 4 h, après lesquelles une chromatographie sur couche mince¹ indique une réaction complète. On ajoute 100 ml de chloroforme, lave 3 fois avec 60 ml d'eau, sèche la solution chloroformique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide. On obtient 7.2 g d'huile jaune pâle.

Cette huile est dissoute dans 60 ml de MeOH avec léger chauffage et on ajoute à la solution tiède 1.66 ml (1.6 g ou 5 équivalents) de N_2H_4 95%. La solution est laissée au repos à température ambiante durant 18 h, alors qu'une chromatographie sur couche mince indique une réaction complète. La solution est évaporée sous vide et le résidu huileux débarrassé de l'excès d'hydrazine par trois ou quatre additions de benzène suivies d'évaporations sous vide. Le résidu est ensuite séché sous 0.01 mm en présence de H_2SO_4 concentré durant 2 jours afin d'enlever les dernières traces de N_2H_4 ; on obtient un solide incolore pesant 7.2 g ayant p.f. 65–75°.

On dissout le solide dans 100 ml de MeOH et on ajoute 50 ml de MeOH saturé avec HCl sec; la solution devient immédiatement jaune. Après 1 h à température ambiante, on évapore le méthanol sous vide et on sèche le résidu solide jaune sous vide (7–8 mm) en présence de NaOH durant 2 h. Ce résidu solide pesant 9 g est ensuite trituré 5 fois avec 40 ml d'éther bouillant. Les solutions étherées obtenues par décantation sont réunies et l'éther est évaporé sous vide, laissant un résidu de trityl méthyl éther qu'on recristallise dans MeOH: 2.5 g (76%), p.f. 82–83°. Le solide obtenu après décantation de l'éther est recristallisé dans MeOH-éther anhydre et donne 4 g (82%) de dérivé dissymétrique XIV, p.f. 162–163°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46^\circ$ (*c*, 1 dans diméthylformamide). Un échantillon analytique fondant à 164–165° est obtenu après plusieurs cristallisations.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Cl}_2$: C, 39.26; H, 5.35; N, 11.45; S, 13.10; équivalent de neutralisation 244.7. Trouvé: C, 39.39; H, 5.17; N, 11.18; S, 13.42; équivalent de neutralisation 246.6.

REMERCIEMENT

Nous remercions le Conseil National de Recherches du Canada qui a subventionné ce travail.

¹Effectuée sur silicagel dans le système C_6H_6 -MeOH (9.5:0.5); révélation par des vapeurs d'iode.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. G. VAN VEEN et A. J. HYMAN. *Geneesk. Tijdschr. Ned. Indie*, **73**, 991 (1933).
2. A. G. VAN VEEN et A. J. HYMAN. *Rec. Trav. Chim.* **54**, 493 (1935).
3. V. DU VIGNEAUD et W. I. PATTERSON. *J. Biol. Chem.* **114**, 533 (1936).
4. M. D. ARMSTRONG et V. DU VIGNEAUD. *J. Biol. Chem.* **168**, 373 (1947).
5. J. R. DANN et J. W. GATES, JR. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1650 (1957).
6. E. FISHER et O. GERNGROSS. *Ber.* **42**, 1485 (1909).
7. L. ZERVAS, L. BENOITON, E. WEISS, M. WINITZ et J. P. GREENSTEIN. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1729 (1959).
8. F. SANGER. *Nature*, **171**, 1025 (1953). A. P. RYLE et F. SANGER. *Biochem. J.* **60**, 535 (1955).
9. R. E. BENESCH et R. BENESCH. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1666 (1958).
10. R. G. HISKEY et D. N. HARPP. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3965 (1965), et publications précédentes.
11. H. N. RYDON et F. O. DOS S. P. SERRÃO. *J. Chem. Soc.* 3638 (1964).
12. M. IDELSON and E. R. BLOUT. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3948 (1957).
13. K. C. HOOVER, H. N. RYDON, J. A. SCHOFIELD et G. S. HEATON. *J. Chem. Soc.* 3148 (1956).
14. Y. IWAKURA *et al.* *Bull. Chem. Soc. Japan*, **37**, 1707 (1964).
15. J. R. RACHELE. *J. Org. Chem.* **28**, 2898 (1963).