

224. Synthèse et configuration absolue des énantiomères du *Vér*apamil

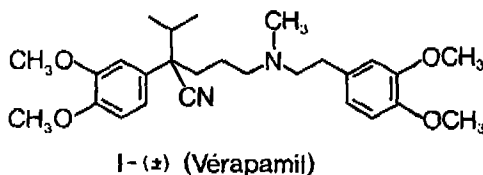
par **Henri Ramuz**

Département de Recherche chimique de F. Hoffmann-La Roche et Cie. S.A., Bâle

(8. VII. 75)

Synthesis and Absolute Configuration of the Enantiomers of *Ver*apamil. Summary. Starting from the acids IV-(+) and IV(-), a synthesis of the enantiomers I-(+) and I(-) of the coronary vasodilator *Ver*apamil is described and their absolute configuration determined through a chemical filiation with the acid XII(S)-(+).

Parmi les médicaments utilisés pour le traitement des maladies coronariennes, le *Vér*apamil (I) synthétisé par *Dengel* [1] retient spécialement l'attention grâce à son efficacité thérapeutique [2] et à son action pharmacologique complexe [3].

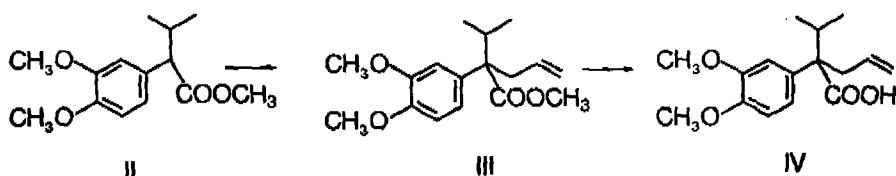


La structure présente un centre de chiralité et, au début de nos travaux dans ce domaine, on ne connaissait que la forme racémique du produit. Dans l'espoir d'obtenir des renseignements plus précis sur le mécanisme d'action et d'améliorer les qualités de ce médicament, nous avons réalisé la synthèse des deux énantiomères dont les différences de propriétés pharmacologiques ont ainsi pu être étudiées d'une manière approfondie. Les résultats de cette étude¹⁾ publiés par *Häusler* [4] en 1972, nous ont alors incité à déterminer la configuration absolue de l'isomère dextrogyre par corrélation chimique avec une substance de référence confirmée. Entre temps, nous avons pris connaissance de deux brevets traitant d'une autre synthèse [5] et d'une autre recherche pharmacologique [6] des deux énantiomères de I, ce dernier travail confirmant les résultats de *Häusler et al.* [4].

1. Synthèse des énantiomères du *Vér*apamil. -- Le dédoublement du *Vér*apamil (I) par cristallisation fractionnée des sels diastéréomères (tartrates, dibenzoyltartrates, camphresulfonate, etc.) ne conduit pas au résultat escompté. Nous avons été amenés à effectuer la synthèse d'un intermédiaire-clef, IV, dont le centre de chiralité porte à la fois un groupe carboxyle et un groupe allyle.

Le groupe carboxyle lié au centre chiral présente l'avantage d'être plus réactif que le groupe cyano. Il nous a ainsi permis d'apporter de nombreuses variations au centre chiral et d'étudier leur influence respective sur l'activité biologique.

¹⁾ Les études pharmacologiques ont été effectuées dans notre département de médecine expérimentale par G. Häusler, R. Eigenmann, M. Gerold et W. P. Burkard que nous tenons à remercier vivement.



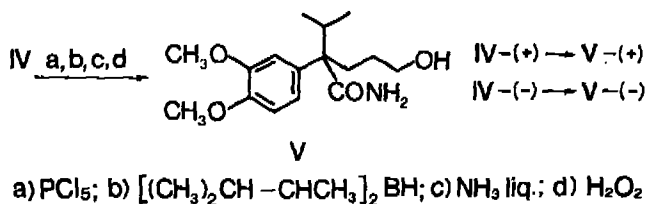
L'alkylation des esters de l'acide phénylacétique conduit assez souvent à un mélange de dérivés mono et disubstitués. La séparation des constituants est difficile; aussi *Carlsson* [7] préfère-t-il alkyler les esters de l'acide α -cyano-phénylacétique. Une hydrolyse du nitrile et une décarboxylation en présence de potasse caustique alcoolique permettent l'obtention des acides monosubstitués en α avec de bons rendements. Dans notre cas, si nous introduisons d'abord le groupe isopropyle relativement volumineux, une double alkylation n'est pas à craindre. Ainsi dans l'ammoniac liquide en présence d'amidure de sodium et d'iodure d'isopropyle, le diméthoxy-3,4-phénylacétate de méthyle fournit le dérivé isopropylé II (91%), homogène à 100% en chromatographie de partage en phase gazeuse (CG.). Pour introduire le groupe allyle dans de bonnes conditions, il s'est avéré nécessaire de faire réagir l'ester II avec un excès d'amidure de sodium et de bromure d'allyle (88%).

Parmi les méthodes décrites pour saponifier les esters stériquement encombrés, nous avons essayé sans grand succès le chauffage prolongé avec la potasse caustique à 20% dans le mélange éthylèneglycol/eau. Nous avons pu isoler une fraction acide inhomogène et une quantité appréciable de produit neutre. La méthode de *Chang & Wood* [8] (*t*-butylate de potassium et diméthylsulfoxyde, 1,5 h à 60°) permet bien la saponification de l'ester mais provoque la migration de la double liaison. Dans les conditions de la méthode de *Bartlett & Johnson* [9] appliquée avec succès à l'ester méthylique de l'acide triisopropylacétique et à d'autres esters encombrés (hydrure de lithium, propylmercaptan et hexaméthylphosphoramide), l'ester III reste inaltéré. Dans une mise au point concernant le diméthylsulfoxyde, *Agami* [10] a mis en évidence l'effet accélérateur considérable de ce solvant sur l'hydrolyse des esters en milieu basique. La réaction conduite dans diméthylsulfoxyde/eau 9:1/en présence d'un excès de potasse caustique fournit l'acide IV (99%).

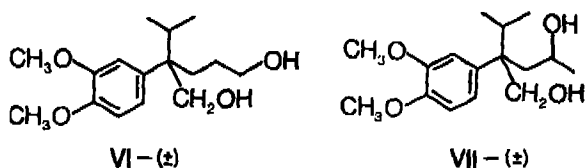
Abandonné pendant plusieurs semaines, cet acide huileux se transforme en une substance à consistance mielleuse (mélange des composés mono- et dimère d'après le spectre IR.) que l'on ne peut pas cristalliser. Son dédoublement par l'intermédiaire des sels de cinchonidinium est facile à réaliser. Un mélange équimolaire de l'acide IV et de cinchonidine dans le méthanol fournit un précipité et une solution-mère. Après deux recristallisations du précipité dans le méthanol, le sel de cinchonidinium de l'acide IV-(+) est isolé (70%). Son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25}$ reste alors constant à -49° ($c = 1,00$, méthanol). L'acide IV-(+) lui-même se présente sous la forme d'une huile très épaisse, $[\alpha]_D^{25} = 12,4^\circ$ ($c = 1,00$, méthanol). Pour vérifier la pureté énantiomérique de IV-(+), nous en avons également préparé les sels avec l'hydroxyde de méthyl-L-cinchonidinium et avec la brucine. L'acide IV-(+) conserve le pouvoir rotatoire indiqué. A partir de la solution-mère (voir ci-dessus), on prépare le sel de cinchonidinium de l'acide IV-(-) (21%), $[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$ ($c = 1,00$, méthanol).

Le disiamylborane préparé selon *Brown* [11] sans action sur les chlorures d'acide en solution dans le tétrahydrofuranne à 0°, transforme dans les mêmes conditions la

plupart des oléfines en organoboranes [12]. Nous avons tiré parti de ce fait et de la non réactivité de l'organoborane formé vis-à-vis de l'ammoniac liquide pour transformer en une seule étape les chlorures des acides IV-(+) et IV-(-) en hydroxyamides V-(+) et V-(-) (90 et 85%).

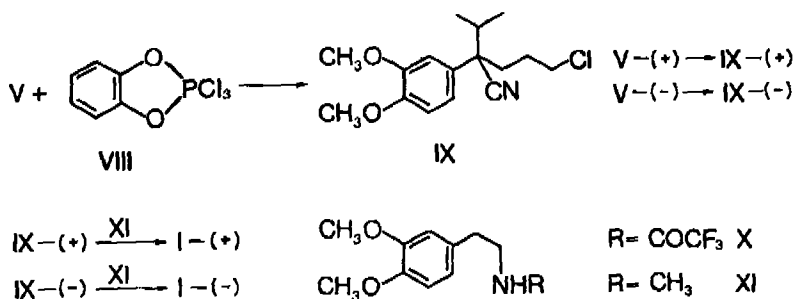


Si le diborane remplace le disiamylborane, (essai²⁾ réalisé sur le chlorure de l'acide racémique IV), la réaction fournit (83%), en plus de l'hydroxyamide V (43%), les deux diols VI (11%) et VII (29%).



A partir d'un mélange 1:1 des amides V-(+) et V-(-) dans l'éther isopropylique, on obtient l'amide racémique V qui cristallise très bien (95%).

Selon *Gross & Gloede* [13], le trichloro-2-benzodioxo-1,3-phosphore-2 (VIII) est un réactif excellent de déshydratation et de chloruration. Nous l'avons utilisé pour transformer les amides V-(+) et V-(-) en nitriles IX-(+) et IX-(-) (80 et 74%).

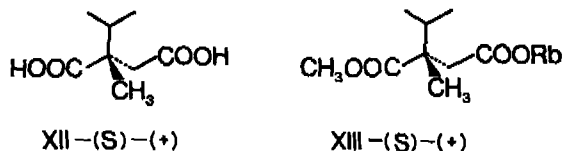


L'alkylation de la N-méthylhomovératrylamine (préparation à partir de l'homovératrylamine selon *Johnstone* [14]) par les nitriles IX-(+) et IX-(-) conduit aux énantiomères I-(+) et I-(-) dont le pouvoir rotatoire spécifique s'élève respectivement à +27,2° et -26,4° ($c = 1,00$, benzène). Un mélange 1:1 des chlorures de I-(+) et I-(-) cristallisé de l'acétate d'éthyle fournit un précipité identique à celui de *Dengel* [1].

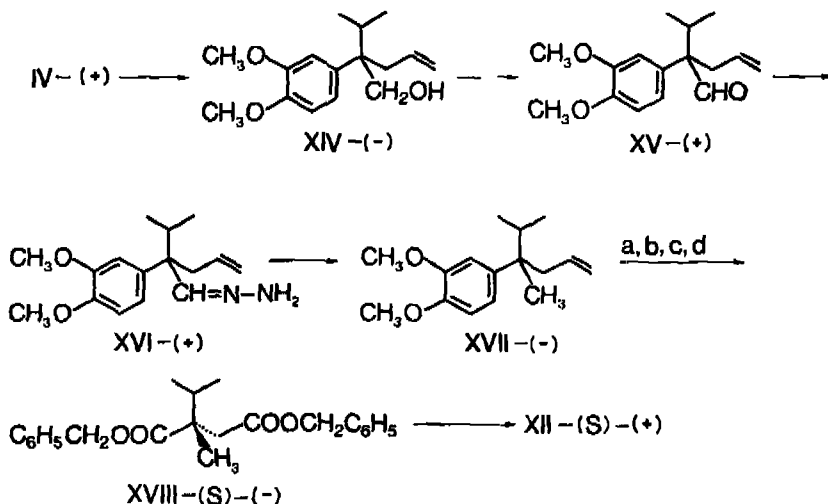
²⁾ Essai non reporté dans la partie expérimentale.

2. Détermination de la configuration absolue du Vérapamil. - Pour connaître la configuration absolue de l'acide IV-(+) et par conséquent celle du Vérapamil (I-(+)), nous avons cherché dans la littérature une substance de référence confirmée et avons établi entre elle et l'acide IV-(+) une filiation chimique univoque. Au centre chiral de l'acide IV se trouve un atome porteur de quatre substituants carbonés. S'ils sont conservés au cours des réactions de corrélation, une racémisation ou une inversion de la configuration ne sont pas à craindre.

Une étude de la littérature montre le rôle important joué par l'acide isopropyl-2-méthyl-2-succinique dans la détermination de la configuration absolue d'un bon nombre de terpènes [15] et de certaines substances de référence en stéréochimie [16] [17]. *Porath* [18] a préparé cet acide et l'a dédoublé par l'intermédiaire de ses sels de cinchonidinium. *Cox et al.* [19] ont pu assigner la configuration S à l'énantiomère XII-(+) grâce à une détermination structurale aux rayons X du sel de rubidium XIII-(+).



Pour établir la corrélation entre l'acide IV-(+) et l'un des énantiomères de l'acide isopropyl-2-méthyl-2-succinique, nous avons adopté le schéma suivant:



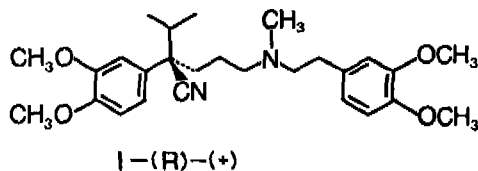
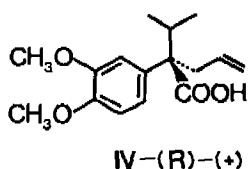
a) O_3 ; b) H_2O_2 ; c) $KMnO_4 + NaOH$; d) $C_6H_5CHN_2$

La réduction de l'acide IV-(+) par l'aluminohydruide de lithium conduit à l'alcool XIV-(-) (91%). La préparation d'un halogénure ou d'un tosylate en vue de leur réduction en hydrocarbure a été tentée sans succès. Par contre, l'oxydation de l'alcool XIV-(-) avec le réactif de *Sarett* [20] fournit l'aldéhyde XV-(+) trisubstitué en position α , de ce fait, stable et aisément distillable (82%). Par traitement de l'aldéhyde

XV-(+) avec un large excès d'hydrazine à 96% au reflux de l'éthanol absolu, l'hydrazone XVI-(+), assez peu stable, est obtenue quantitativement.

Une étude de *Cram* [21] a montré l'efficacité du mélange diméthylsulfoxyde/*t*-butylate de potassium dans la réaction de *Wolff-Kishner*. Cependant, lors d'un essai de saponification de l'ester III avec ce même mélange, nous avons constaté une migration de la double liaison. En revanche, nous avons obtenu l'hydrocarbure XVII(-) avec un rendement de 90% avec la potasse caustique dans un mélange de diméthylsulfoxyde et d'éthylène-glycol, solvant hydroxylé empêchant la migration de la double liaison [22]. L'hydrocarbure XVII(-) est alors soumis à une ozonisation, réaction fréquemment utilisée lors d'études de configuration absolue [23] (contrôle de la progression de la réaction par RMN. et CG.).

La destruction des ozonures par l'eau oxygénée suivie de l'oxydation permanganique en milieu basique conduit à un mélange complexe de produits acides, transformés en esters benzyliques avec le phényldiazométhane en excès. La chromatographie sur gel de silice permet de séparer du mélange le diester benzylique XVIII(S)-(-) (19%) identique au diester préparé à partir de l'acide XII(S)-(+) authentique et de phényldiazométhane. L'hydrogénolyse de XVIII(-) dans l'éthanol aqueux fournit l'acide XII(S)-(+) [19], identique à l'acide-(+) synthétisé selon *Porath* [18] (point de fusion, IR., RMN., SM. et $[\alpha]_D^{25}$). Nous pouvons ainsi attribuer la configuration absolue *R* à l'acide IV-(+) et au *Vérapamil* I-(+).



Il convient de même d'attribuer la configuration *R* aux composés V-(+), IX-(+), XIV(-), XV-(+) et XVI-(+) et la configuration *S* aux composés I(-), IV(-), V(-), IX(-), XVII(-) et XVIII(-).

L'analyse de la dispersion optique rotatoire (DOR.) et du dichroïsme circulaire (DC.) des acides phénylacétiques monosubstitués a permis à *Cymerman Craig* [24] d'attribuer la même configuration absolue à tous les acides dextrogyres. Le problème est difficile à résoudre pour les acides phénylacétiques disubstitués. Les références (DOR. et DC.) ne sont pas encore très abondantes [23] [25] [26], la contribution de chacun des groupes à la rotation totale et leur action sur les groupes vicinaux sont mal connues. Dans la partie expérimentale, nous rendons compte des spectres DOR. de quelques composés. L'examen de la rotation moléculaire ($[\Phi]$) à diverses longueurs d'onde indique pour l'alcool XIV(R)-(-) et l'hydrocarbure XVII(S)-(-) une courbe monotone, négative. La courbe DOR. de l'aldéhyde XV(R)-(+) possède un effet *Cotton* positif (sommet, 325 nm; creux 287 nm). Elle passe ensuite sans changer de signe par un sommet à 269 nm pour retomber dans un creux à 257 nm avant de changer à nouveau de signe à 241 nm. Pour l'acide IV(R)-(+), le premier effet *Cotton* apparaît vers 286 nm et le deuxième à environ 228 nm alors que, pour les acides phénylacétiques monoalkylés [24], ils sont situés respectivement à 260 et 220 nm.

Partie expérimentale^{a)}

Tous les essais ont été effectués sous atmosphère d'argon, les chromatographies sur gel de silice *Merck* Art. 7734 (70-230 mesh ASTM) et les chromatographies sur couche mince (CCM.) avec des plaques *Kieselgel F 254, Merck*. La méthode usuelle d'isolement comporte le lavage jusqu'à pH neutre, le séchage sur sulfate de sodium anhydre et l'évaporation du solvant sous vide. Les points de fusion (F.) ont été déterminés dans l'appareil de *Tottoli* et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges (IR.) pris en phase liquide sauf notation spéciale sont indiqués par les abréviations habituelles (maxima d'absorption en cm^{-1}). Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN.) ont été enregistrés sur un appareil *Varian-A-60*. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm (tétraméthylsilane = 0), les couplages f en Hz et la multiplicité spectrale caractérisée par les abréviations s , singulet; d , doublet; t , triplet; q , quadruplet; m , multiplet. Les spectres de masse (SM.) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre *AEI MS9*. Les chromatographies en phase vapeur (CG.) ont été effectuées sur un appareil *Perkin Elmer 900*. La mesure des spectres de dispersion optique rotatoire (DOR.) a été réalisée sur un appareil construit dans notre propre firme. Les indices assignés à la rotation moléculaire $[\Phi]$ signifient pour s , sommet et pour c , creux.

Nous tenons à remercier vivement M.M. L. *Chopard*, G. *Englert* et W. *Arnold*, W. *Vetter* et W. *Meister*, K. *Noack*, A. *Dirscherl* et M. *Vecchi* auxquels nous sommes redevables des spectres IR., RMN., DOR. et de masse des analyses et de la chromatographie en phase gazeuse. Notre reconnaissance va également au M. A. *Langemann* pour ses précieux conseils.

(*Diméthoxy-3,4-phényl-2-méthyl-3-butyrate de méthyle (II)*). Dans un ballon de 10 l équipé d'un réfrigérant à carboglace et d'une ampoule à brome, on condense 5,3 l d'ammoniac; on y ajoute sous agitation quelques morceaux de sodium jusqu'à coloration bleue persistante, puis 0,67 g de nitrate de fer (III) et 64,4 g (2,80 at.-g) de sodium. Lorsque la coloration passe du bleu foncé au gris, on introduit rapidement dans le ballon 588,6 g (2,80 mol) de diméthoxy-3,4-phénylacétate de méthyle [27] (Eb. = $123-5^{\circ}/0,4$ Torr, $n_D^{25} = 1,5253$) et 30 min. plus tard 476,0 g (2,80 mol) d'iodure d'isopropyle. Après distillation de l'ammoniac, on ajoute au résidu 150 ml d'éthanol, 1000 ml d'eau et de l'acide chlorhydrique 3N pour amener le pH à 2. On extrait ce mélange à l'éther et l'on opère selon la technique habituelle. En distillant le résidu, on recueille entre 131 et 133° sous 0,1 Torr 643,1 g de II (91%), sous la forme d'une huile $n_D^{25} = 1,5122$, homogène en GC - IR.: 1736 (CO). - RMN. (CDCl_3): 0,72 et 1,02 (6 H, 2 d , $f = 6,5$), $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $\sim 2,3$ (1 H, m), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3,12 (1 H, d , $J = 10,4$), CHCO ; 3,64 (3 H, s), COOCH_3 ; 3,84 et 3,88 (6 H, 2 s), $2 \times \text{OCH}_3$; 6,9 (3 H, m), arom. - SM.: m/e 252 (71, M); 210 (32); 209 (100); 193 (81); 181 (62); 178 (22); 151 (47).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252,31) Calc. C 66,65 H 7,99% Tr. C 66,61 H 8,13%

(*Diméthoxy-3,4-phényl-2-isopropyl-2-pentèn-4-oate de méthyle (III)*). D'après le mode opératoire précédent, on fait réagir 5,3 l d'ammoniac, 69,0 g (3,00 at.-g) de sodium, 0,67 g de nitrate de fer(III), 630,8 g de II (2,50 mol) et 605,0 g (5,00 mol) de bromure d'allyle. On recueille par distillation sous 0,15 Torr entre 145 et 150° 646,1 g de III (88%), sous la forme d'une huile, $n_D^{20} = 1,5253$, homogène en GC - IR.: 3080 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 1733 (CO); 1639 ($\text{C}=\text{C}$). - RMN. (CDCl_3): 0,87 et 0,89 (6 H, 2 d , $J = 6,8$), $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; 2,46 (1 H, m , $J = 6,8$), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,80 (2 H, d , $J = 6,6$), $\text{CH}_2=\text{CH}-$; 3,70 (3 H, s), COOCH_3 ; 3,84 (6 H, s), $2 \times \text{OCH}_3$; $\sim 5,05$ (2 H, m), $\text{C}=\text{CH}_2$; 5,72 (1 H, d d t , $J_{\text{trans}} = 17,2$, $J_{\text{cis}} = 9,0$, $J_{\text{vic}} = 6,6$), $-\text{CH}=\text{}$; $\sim 6,8$ (3 H, m), arom. - SM. (m/e): 292 (19, M); 251 (58); 249 (42); 191 (54); 189 (62); 181 (66); 73 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (292,37) Calc. C 69,84 H 8,27% Tr. C 69,83 H 8,15%

(\pm)-(*Diméthoxy-3,4-phényl-2-isopropyl-2-pentèn-4-oïque (IV)*-(\pm)). Une solution contenant 1800 ml de diméthylsulfoxyde, 200 ml d'eau, 240,1 g (4,28 mol) d'hydroxyde de potassium et 200,0 g de III (0,684 mol) est chauffée pendant 48 h à 90°. (Quelques essais effectués sur 3 à 5 g d'ester III indiquent une transformation complète après environ 2 h à 90°.) Après retour à la température ordinaire, la solution est versée dans 8,5 l d'acide sulfurique 3N. On extrait à l'éther la suspension laiteuse, lave la phase organique à l'hydroxyde de sodium 1N. On acidifie la phase aqueuse par l'acide sulfurique à 30%. On extrait à l'éther la suspension refroidie et procède de la manière habituelle. On obtient 188,5 g de IV (99%), sous la forme d'une huile légèrement jaune,

^{a)} Avec la collaboration technique de W. *Schmutz*.

homogène en CCM. - IR.: 3082 (C=CH₂); 2608 (OH, large); 1730 (20%) et 1698 (80%) (CO). - RMN. (CDCl₃); 0,85 et 0,93 (6 H, 2 d, J = 6,8), (CH₃)₂CH; 2,47 (1 H, m), CH(CH₃)₂; 2,85 (2 H, d, J = 6,5), -CH₂-CH=; 3,87 (6 H, s), 2 x OCH₃; ~5,07 (2 H, m), =CH₂; 5,8 (1 H, m, J_{trans} ~ 17, J_{cis} ~ 9, J_{vic} ~ 6,5), =CH-; 6,88 (3 H, s), arom.; 10,7 (1 H, s), COOH. - SM. (m/e): 278 (31, M); 237 (90); 235 (65); 209 (40); 191 (42); 189 (100); 167 (52); 151 (56); 138 (61).

C₁₈H₂₂O₄ (278,35) Calc. C 69,04 H 7,97% Tr. C 69,00 H 8,25%

(+)-(Diméthoxy-3,4-phényl)-2-isopropyl-2-pentèn-4-oïque (+)-IV. A une solution bouillante de 167,0 g (0,60 mol) d'acide IV racémique dans 1300 ml de méthanol, on ajoute 176,6 g (0,60 mol) de cinchonidine. Après évaporation de 300 ml de solvant, on laisse reposer pendant la nuit à température ordinaire. Le précipité cristallin est essoré, lavé avec 600 ml de méthanol préalablement refroidi à -60°. (La solution mère est utilisée pour la préparation de l'autre sel diastéromère (voir chapitre suivant).) Le sel obtenu est recristallisé du méthanol. On obtient 120,3 g (70%) du sel de cinchonidinium de l'acide IV-(+), F. = 115-116°, [α]_D²⁵ = -49° (c = 1,00, méthanol). - IR. (KBr): 3160 (OH); 3080 (C=CH₂); 2730 (NH⁺); 1640 (COO⁻).

C₃₅H₄₄N₂O₅ (572,75) Calc. C 73,40 H 7,74 N 4,89% Tr. C 73,13 H 7,73 N 4,76%

Selon le mode opératoire décrit pour l'acide IV racémique, on obtient l'acide IV-(+) sous la forme d'une huile incolore, épaisse, homogène en CG. et en CCM. Par évaporation complète de l'éther (0,1 Torr, 60°, 16 h), on obtient un échantillon analytique, [α]_D²⁵ = 12,4° (c = 1,00, méthanol).

DOR. (1,05 g/l, méthanol):

[D] _D /λ	44°	58°	97°	119°	175°	10600°s	-2310°c	7653°s	6986°
		589	546	436	405	365	286	259	228

C₁₈H₂₂O₄ (278,35) Calc. C 69,04 H 7,97% Tr. C 68,94 H 8,24%

(-)-(Diméthoxy-3,4-phényl)-2-isopropyl-2-pentèn-4-oïque (IV-(-)). Par distillation du méthanol, le volume de la solution-mère (voir chapitre précédent) est ramené à environ 600 ml. Le précipité obtenu est recristallisé deux fois du méthanol et une fois de l'acétonitrile. On recueille 35,6 g (21%) du sel de cinchonidinium de l'acide IV-(-), F. = 115-117°, [α]_D²⁵ = -76° (c = 1,00, méthanol).

C₃₅H₄₄N₂O₅ (572,75) Calc. C 73,40 H 7,74 N 4,89% Tr. C 73,34 H 7,75 N 4,77%

L'acide IV-(-) est une huile incolore, épaisse, homogène en CG. et en CCM., [α]_D²⁵ = -12,6° (c = 1,00, méthanol).

C₁₈H₂₂O₄ (278,35) Calc. C 69,04 H 7,97% Tr. C 68,98 H 8,19%

Sel de méthylcinchonidinium de l'acide IV-(+). On dissout dans 100 ml de méthanol 1,75 g (4,0 mmol) d'iodure de N-méthyl-L-cinchonidinium [28]. Après addition d'oxyde d'argent fraîchement préparé, on poursuit l'agitation pendant 30 min; on essore le précipité, évapore la solution sous vide à 20°. On ajoute au résidu 20 ml de méthanol, 1,10 g (4,0 mmol) d'acide IV-(+) et de l'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle: F. = 184-185°, [α]_D²⁵ = -69,5° (c = 1,00, méthanol). - IR. (KBr): 3074 (C=CH₂); 2680-2560 (OH); 1642 (C=C); 1576 (COO⁻).

C₂₆H₄₆N₂O₅ (586,77) Calc. C 73,69 H 7,90 N 4,77% Tr. C 73,50 H 7,83 N 4,68%

Selon le mode opératoire décrit pour l'acide racémique IV, on obtient l'acide IV-(+), [α]_D²⁵ = 12,2° (c = 1,00, méthanol).

Sel de brucinium de l'acide IV-(+). On dissout dans l'alcool 1,39 g (5 mmol) d'acide IV-(+) et 1,97 g (5 mmol) de brucine. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool, F. = 110-113°, [α]_D²⁵ = -19° (c = 1,00, méthanol). - IR. (KBr): 3068 (C=CH₂); 1669 (CO).

C₃₉H₄₉N₂O₈ (672,82) Calc. C 69,62 H 7,19 N 4,16% Tr. C 69,61 H 7,02 N 4,19%

A partir de ce sel, on isole l'acide IV-(+), [α]_D²⁵ = +12,7° (c = 1,00, méthanol).

a) Préparation du disiamylborane. Le disiamylborane est préparé à partir de 3,14 g (83,0 mmol) de borohydrure de sodium, 400 ml de tétrahydrofurane sec, 0,68 g de chlorure de zinc anhydre, 15,43 g (22,0 mmol) de méthyl-2-butène-2 et 15,61 g (11,0 mmol) d'éthérate de trifluorure de bore dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane [11]. On maintient l'agitation de cette solution pendant 18 h à 0° et 2 h à température ordinaire.

b) (+)-(Diméthoxy-3,4-phényl)-2-hydroxy-5-isopropyl-2-valéramide (V-(+)). 13,92 g (50,0 mmol) d'acide IV-(+) dans 250 ml d'éther anhydre additionnés de 10,41 g (50,0 mmol) de pentachlorure de phosphore donne une solution incolore après agitation durant environ 15 min. On abandonne à température ordinaire pendant la nuit (contrôle CCM.). L'éther est chassé sous vide, l'oxychlorure de phosphore par distillation azéotropique sous vide avec le toluène sec. Le chlorure d'acide (IR.: 1797 (CO)) est ajouté avec 40 ml de tétrahydrofurane sec à la solution de disiamylborane (5 min). Après 1 h à 20°, on refroidit à -10°, introduit dans le milieu réactionnel 20 ml d'ammoniac liquide en 15 min. On poursuit l'agitation pendant 1 h à 20°. On ajoute goutte à goutte 110 ml d'eau oxygénée à 8%, on maintient la température pendant 1 h à 40°. Après avoir distillé 400 ml de tétrahydrofurane sous vide, on dilue le mélange avec 500 ml d'eau. On extrait 5 fois la phase aqueuse au chlorure de méthylène; les extraits organiques réunis sont lavés successivement avec de l'eau, une solution de sulfite de sodium à 5%, une solution d'acide sulfurique 1N, puis avec de l'eau. Le résidu obtenu selon la technique habituelle est chromatographié (éluant: acétate d'éthyle/méthanol 97:3). On peut ainsi séparer 13,30 g V-(+) (90%), sous la forme d'une produit gommeux: Un échantillon analytique est obtenu par évaporation totale du solvant (18 h, 60°/0,01 Torr). Son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25}$ s'élève à +16,8° ($c = 1,00$, méthanol).

$C_{16}H_{25}NO_4$ (295,38) Calc. C 65,06 H 8,53 N 4,74% Tr. C 65,05 H 8,77 N 4,48%

(-)-(Diméthoxy-3,4-phényl)-2-hydroxy-5-isopropyl-2-valéramide (V(-)). A partir de 8,35 g d'acide IV(-) (30,0 mmol), on obtient de la même manière 7,50 g d'amide V(-) (85%). $[\alpha]_D^{25} = -16,7^\circ$ ($c = 1,00$, méthanol).

$C_{16}H_{25}NO_4$ (295,38) Calc. C 65,06 H 8,53 N 4,74% Tr. C 65,16 H 8,58 N 4,59%

Une solution de 100 mg de V-(+) et 100 mg de V(-) dans un peu de chlorure de méthylène bouillant, additionnée d'éther isopropylique, abandonne 190 mg d'amide V racémique, F. = 177-179°, identique à la substance obtenue en faisant réagir l'acide IV racémique. - IR. (KBr): 3416 (OH); 3358, 3212 (NH₂); 1677 (CO). - RMN. ((CD₃)₂SO): 0,69 et 0,80 (6 H, 2 d, J ~ 6,5), (CH₂)₂CH; entre 1,0 et 2,2 (4 H, m), OCH₂CH₂CH₂; ~2,4 en partie couvert par le signal du solvant CH (CH₃)₂; 3,39 (~2 H, ~q, J ~ 5-6), CH₂O; 3,75 (6 H, s), 2 x OCH₃; 4,40 (1 H, t, J = 5,3), OH; 6,4 à 7,0 (5 H, m), NH₂ et arom. - S.M. (m/e): 295 (15, M); 277 (18); 251 (36); 234 (18); 233 (19); 216 (19); 207 (93); 191 (23); 165 (43); 151 (38); 114 (100); 95 (46).

$C_{16}H_{25}NO_4$ (295,38) Calc. C 65,06 H 8,53 N 4,74% Tr. C 64,99 H 8,68 N 4,63%

(+)-Chloro-5-(diméthoxy-3,4-phényl)-2-isopropyl-2-valéronitrile (IX-(+)). On chauffe à 100° pendant 1 h un mélange homogène de 13,11 g (44,4 mmol) d'amide V-(+) et de 11,04 g (45,0 mmol) de trichloro-2-benzodioxo-1,3-phosphole-2 (VIII). Après refroidissement, on ajoute de l'eau glacée et de l'éther; la solution organique est lavée à l'hydroxyde de sodium 1N. Après traitement habituel, on chromatographie le résidu (éluant: cyclohexane/éther 7:3) et l'on obtient 7,4 g du nitrile IX-(+) (56%), sous la forme d'une huile incolore et homogène en CG., $[\alpha]_D^{25} = +11,6^\circ$ ($c = 1,00$, méthanol). Un essai analogue réalisé avec une quantité double du phosphole VIII fournit le même nitrile avec un rendement de 80%. - IR.: 2234 (CN). - RMN. (CDCl₃): 0,83 et 1,20 (6 H, 2 d, J = 6,5), (CH₂)₂CH; entre 1,4 et 2,5 (5 H, m), CH₂CH₂CH₂Cl + CH(CH₃)₂; 3,50 (2 H, m, Σ J = 12), ClCH₂; 3,91 (6 H, s), 2 x OCH₃; 6,92 (3 H, m), arom. - S.M. (m/e): 295 (12, M, 1 Cl); 252 (100, 1 Cl); 218 (5); 189 (14); 176 (13).

$C_{16}H_{22}ClNO_2$ (295,81) Calc. C 64,97 H 7,50 N 4,74% Tr. C 64,85 H 7,62 N 4,60%

A partir de 6,94 g (23,5 mmol) d'amide V(-) et de 11,54 g (47,0 mmol) de phosphole VIII, on obtient 5,17 g (74%) de nitrile IX(-) sous la forme d'une huile incolore et homogène en CG., $[\alpha]_D^{25} = -12,3^\circ$ ($c = 1,00$, méthanol).

$C_{16}H_{22}ClNO_2$ (295,81) Calc. C 64,97 H 7,50 N 4,74% Tr. C 64,80 H 7,43 N 4,64%

La N-méthylhomovératrylamine XI [29] (Eb. = 94-97°/0,05 Torr) est préparée à partir du N-trifluoroacéthylhomovératrylamide (X, F. = 84-85°) selon la méthode de Johnstone [14] avec un rendement de 84%.

(+)-[(Diméthoxy-3,4-phényl)méthylamino]-5-(diméthoxy-3,4-phényl)-2-isopropyl-2-valéronitrile (I-(+)) (Vérapamil). On chauffe à 130° pendant 4 h 5,92 g (20,0 mmol) du nitrile IX-(+) et 11,72 g (60,0 mmol) de N-méthylhomovératrylamine (XI). Après refroidissement, le résidu est repris dans l'hydroxyde de sodium 1N et l'éther. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée. L'huile obtenue est chromatographiée (éluant: chloroforme/méthanol 97:3). On

obtient 9,0 g de I-(+) (*Vérápamil*) (99%), (CG.: 97,5%). Le chlorhydrate correspondant précipite par addition d'une solution de gaz chlorhydrique dans le dioxane à une solution de la base dans l'acétate d'éthyle. On peut le recrystalliser en abandonnant une solution sursaturée dans le propanol-2, (F. = 134–136°), $[\alpha]_D^{25} = +8,8^\circ$ ($c = 5,00$, éthanol) (litt. [5b]: F. = 131–132°, $[\alpha]_D^{25} = +9,35$ ($c = 5,0$, éthanol)). - IR. (KBr): 2548 et 2454 (NH⁺); 2234 (CN). - RMN. (CDCl₃): 0,81 et 1,21 (6 H, *d*, *J* = 7), (CH₃)₂CH; entre 1,4 et 2,5 (5 H, *m*), CH₂CH₂CH₂N et CH(CH₃)₂; 2,75 (3 H, *s*, large), NCH₃; entre 2,9 et 3,3 (6 H, *m*), CH₂NCH₂CH₂C₆H₅; 3,91 (9 H, *s*), 3 × OCH₃; 4,00 (3 H, *s*), 1 × OCH₃; entre 6,8 et 7,2 (~6 H, *m*), arom. - SM. (*m/e*): 453 (1, *M*); 303 (100); 260 (4); 165 (9); 151 (10); 84 (7); 58 (35); 44 (8); 43 (15).

C₂₇H₃₉ClN₂O₄ Calc. C 66,04 H 8,01 N 5,70 Cl 7,22%
(491,07) Tr. „ 65,76 „ 8,04 „ 5,57 „ 7,25%

A partir de ce chlorhydrate, on libère la base dans l'acétate d'éthyle; on prépare l'oxylate en ajoutant une solution équimolaire d'acide oxalique anhydre dans le même solvant: F. = 122–124°, après recrystallisation dans le tétrahydrofurane; $[\alpha]_D^{25} = +14,6^\circ$ ($c = 1,00$, éthanol).

C₂₉H₄₀N₂O₈ (544,64) Calc. C 63,95 H 7,40 N 5,14% Tr. C 63,79 H 7,52 N 4,99%

Selon la technique habituelle, on isole la base; il s'agit d'une huile épaisse et incolore, CG. 99,3%, $[\alpha]_D^{25} = +27,2$ ($c = 1,00$, benzène) [litt. [5b]: $[\alpha]_D^{25} = +25,5^\circ$ ($c = 10,0$, benzène)].

(-)-[(*Diméthoxy-3,4-phénéthyl*)-*méthylamino*]-5-(*diméthoxy-3,4-phényl*)-2-*isopropyl-2-valéronitrile* (I(-)) (*Vérápamil*). A partir de 4,59 g (15,5 mmol) de nitrile IX(-) et de 9,08 g (46,5 mmol) de N-méthylhomovécratrylamine XI, on obtient 6,4 g de I(-) (*Vérápamil*) (91%), $[\alpha]_D^{25} = -26,4^\circ$ ($c = 1,00$, benzène) [litt. [5a], $[\alpha]_D^{25} = -25,5^\circ$ ($c = 10,0$, benzène)]. Le chlorhydrate correspondant fond entre 134 et 136° (propanol-2), $[\alpha]_D^{25} = -8,9^\circ$ ($c = 5,00$, éthanol) [litt. [5a]. F = 131–132°, $[\alpha]_D^{25} = -9,35^\circ$ ($c = 5,0$, éthanol)].

C₂₇H₃₉ClN₂O₄ Calc. C 66,04 H 8,01 N 5,70 Cl 7,22%
(491,07) Tr. „ 66,35 „ 7,75 „ 5,68 „ 7,17%

L'oxalate correspondant fond entre 122 et 124° (tétrahydrofurane), $[\alpha]_D^{25} = -14,1^\circ$ ($c = 1,00$, éthanol).

C₂₉H₄₀N₂O₈ (544,64) Calc. C 63,95 H 7,40 N 5,14% Tr. C 63,63 H 7,41 N 4,97%

On recrystallise un mélange de 100 mg de I-(+) et 100 mg de I(-) sous la forme de leur chlorhydrate respectif dans l'acétate d'éthyle et l'on obtient 160 mg de I (*Vérápamil*) racémique: F. = 141–143°, identique au produit de référence [1].

(-)-(*Diméthoxy-3,4-phényl*)-2-*isopropyl-2-pentène-4-ol-1* (XIV(-)). Sous agitation vigoureuse, on chauffe à reflux pendant 4 h une suspension contenant 20,88 g (75,0 mmol) d'acide IV(+), 11,39 g (300 mmol) d'aluminiumhydruure de lithium et 400 ml de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite, très lentement au début, 120 ml d'une solution saturée de sulfate de sodium. On décante la solution du précipité blanc, distille le solvant sous vide et reprend le résidu dans l'eau et l'éther. La phase organique est lavée à la soude caustique, puis traitée selon la technique habituelle. Après chromatographie du résidu (éluant: chloroforme/méthanol 199:1), on obtient 18,0 g d'alcool XIV(-) (91%). Un échantillon est distillé dans un tube à boules (bain d'air). On recueille entre 185 et 190° sous 0,03 Torr une huile incolore, $n_D^{25} = 1,5407$, CG. 99,5%, $[\alpha]_D^{25} = -38,1^\circ$ ($c = 1,00$, acétate d'éthyle). - IR.: 3534 (OH); 3070 (C=CH₂); 1636 (C=C). - RMN. (CDCl₃): 0,80 et 0,83 (6 H, *d*, *J* = 7), (CH₃)₂CH; entre 1,5 et 2,4 (~2 H, *m*) CH(CH₃)₂ et OH; 2,65 (2 H, *m*, *J* = 7), CH₂-CH=; 3,89 et 3,95 (8 H, *m*), 2 × OCH₃ et CH₂OH; entre 4,90 et 5,35 (2 H, *m*), =CH₂; entre 5,55 et 6,25 (1 H, *m*), =CH-; entre 6,75 et 7,1 (3 H, *m*), arom. - SM. (*m/e*): 264 (4, *M*); 233 (4); 223 (12); 221 (5); 205 (4); 192 (9); 180 (9); 177 (6); 165 (23); 151 (100). - DOR. (1,02 g/l, méthanol):

$[\alpha]_D^{25}/\lambda$	-66°	-97°	-105°	-179°	-216°	-285°	-3500°
	690	589	546	436	405	365	230

C₁₈H₂₄O₃ (264,36) Calc. C 72,69 H 9,15% Tr. C 72,82 H 9,30%

(+)-(*Diméthoxy-3,4-phényl*)-2-*isopropyl-2-pentène-4-ol* (XV(+)). A 140 ml de pyridine absolue vigoureusement agitée sous atmosphère d'argon, on ajoute peu à peu 13,54 g (135,4 mmol) de trioxyde de chrome de telle manière que la température ne dépasse pas 25°. On poursuit l'agitation pendant 40 min et l'on introduit en 5 min dans le mélange réactionnel 17,37 g (65,7 mmol) d'alcool

XIV(-) en solution dans 240 ml de pyridine absolue. Après agitation durant 2 h à température ordinaire, on verse la solution dans 2 l d'eau glacée. On extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther. Les extraits éthers réunis sont lavés successivement avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1N, de l'hydrogènocarbonate en solution saturée, puis traités selon la technique habituelle. Après chromatographie du résidu (éluant: chloroforme/cyclohexane 3:1), on obtient 14,2 g d'aldéhyde XV-(+) (82%). Un échantillon est distillé entre 130 et 135° sous 0,01 Torr. L'huile incolore recueillie possède une pureté de 99,1% (CG.), $n_D^{25} = 1,5353$, $[\alpha]_D^{25} = 23,7^\circ$ ($c = 1,00$, acétate d'éthyle). - IR.: 3082 (C=CH₂); 2724 (CHO); 1725 (CO); 1642 (C=C). - RMN. (CDCl₃): 0,85 et 0,96 (6 H, *d*, *J* = 7), (CH₃)₂CH; 2,41 (1 H, *m*, *J* = 7), CH(CH₃)₂; 2,71 (2 H, $\sim d$, *J* \sim 6,5), CH₂=CH-; 3,88 et 3,89 (6 H, *s*), 2 \times OCH₃; entre 4,85 et 5,25 (\sim 2 H, *m*), =CH₂; entre 5,35 et 6,05 (\sim 1 H, *m*), CH-CH₂; entre 6,6 et 6,99 (3 H, *m*, arom.); 9,75 (1 H, *s*), CHO. - SM. (*m/e*): 262 (42, *M*); 233 (64); 221 (80); 219 (45); 193 (45); 192 (55); 191 (35); 178 (40); 177 (50); 165 (100); 151 (85). - DOR. (1,087 g/l, méthanol):

$[\Phi]/\lambda$	26°	60°	83°	196°	275	537°	1600°s	0°	-4030°c	-2170°s
	690	589	546	436	405	365	325	306	287	269
	-3420°c		0°	17670°						
	257	241		220						
	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ (262,35)		Calc. C 73,25		H 8,45%		Tr. C 73,22		H 8,45%	

(-)-(Isopropyl-1-méthyl-1-butén-3-yl)-4-diméthoxy-1,2-benzène (XVII(-)). On chauffe 2 h à reflux 14,01 g (53,4 mmol) d'aldéhyde XV-(+), 235 ml d'alcool absolu et 14,18 g (425 mmol) d'hydrazine à 96%. Le distillat est séché par passage au travers d'un appareil de Soxhlet contenant 30 g de tamis moléculaire. L'hydrazine est chassé par distillation azéotropique avec de l'alcool. Un échantillon de l'hydrazone XVI-(+) provenant d'un autre essai possède un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25} = 25,8^\circ$ ($c = 1,00$, éthanol).

C₁₆H₂₄N₂O₂ (276,38) Calc. C 69,53 H 8,75 N 10,14% Tr. C 69,60 H 8,87 N 9,69%

14,7 g de l'hydrazone sont dissous dans 170 ml de diméthylsulfoxyde et 45 ml d'éthylène-glycol. On fixe la température à 100° et 7 h plus tard, on verse la solution sur 1 l d'eau glacée. On extrait à l'éther, lave celui-ci à l'acide chlorhydrique et procède suivant la technique habituelle. Après chromatographie du résidu (éluant: toluène/éther 99:1), on obtient 12 g de l'hydrocarbure XVII(-) (90%). Par distillation d'un échantillon, on recueille entre 125 et 130° sous 0,02 Torr une huile mobile et incolore, $n_D^{25} = 1,5241$, 99,4% en CG., $[\alpha]_D^{25} = -63,2^\circ$ ($c = 1,00$, acétate d'éthyle). - IR.: 3080 (C=CH₂); 1640 (C=C). - RMN. (CDCl₃): 0,63 et 0,91 (2 \times 3 H, *d*, *J* = 6,8), (CH₃)₂CH; 1,19 (3 H, *s*), CH₂C; 1,93 (1 H, *m*), CH(CH₃)₂; entre 2,1 et 2,8 (2 H, *m*), CH₂-CH=; 3,89 (6 H, *s*), 2 \times OCH₃; entre 4,7 et 5,7 (3 H, *m*), CH-Cl₂; 6,85 (3 H, *s*, arom.) - SM. (*m/e*): 248 (6, *M*); 207 (100); 205 (70); 174 (16); 165 (15); 151 (25). - DOR. (1,025 g/l, méthanol):

$[\Phi]/\lambda$	-91°	-143°	-168°	-290°	-352°	-473°	-3447°	
	690	589	546	436	405	365	230	
	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ (248,37)		Calc. C 77,37		H 9,74%		Tr. C 76,96	H 9,76%

Acide(S)-(+)-isopropyl-2-méthyl-2-succinique (XII). 6,71 g (27,0 mmol) d'hydrocarbure XVII(-) en solution dans 503 ml d'acide acétique et 168 ml d'eau sont traités durant 16 h par un courant d'ozone et d'oxygène provenant d'un appareil susceptible de débiter 20 mg d'ozone par min. Un contrôle par RMN. indique la disparition des protons aromatiques. On ajoute en 10 min à la solution 475 ml d'eau oxygénée à 10%. Après 3 h à 70°, on évapore la solution sous vide jusqu'à environ 200 ml (température du bain, environ 30°). On ajoute 500 ml d'eau et répète 3 \times cette distillation. Le résidu rendu alcalin par l'addition de 160 ml de soude caustique 1N est traité par une solution de 10 g de permanganate de potassium dans 320 ml d'eau. Après 45 min, l'addition de méthanol provoque l'apparition d'un précipité brun et la disparition de la coloration violette. Après avoir essoré le précipité, chassé le méthanol sous vide et chauffé la solution pendant 1 h à 90°, on acidifie la solution froide avec l'acide sulfurique 3N. On extrait la solution à l'éther et procède selon la technique habituelle. On dissout le résidu huileux (4,3 g) dans 80 ml d'éther et traite par un excès de phényldiazométhane dans l'éther de pétrole; on abandonne la solution rouge pendant 16 h à température ordinaire. L'addition, lente au début, de 300 ml d'acide chlorhydrique 1N provoque la disparition de la coloration rouge. La phase organique lavée à la soude

caustique 1N et traitée selon le procédé habituel abandonne 11,9 g d'une huile jaune. Une première chromatographie (éluant: toluène/éther 99:1) permet l'élimination de la benzalazine F. = 92-94° (éther de pétrole/éther isopropylique) [30]. Une deuxième chromatographie de l'huile résiduelle (4,3 g) (éluant: toluène) fournit 1,85 g de diester XVIII(-) (19%) sous la forme d'une huile très épaisse, homogène à 99,0% en CG., $[\alpha]_D^{25} = -8,6^\circ$ ($c = 1,00$, benzène), identique au produit obtenu par la réaction du phényldiazométhane sur l'acide XII-(S)-(+)[18]. Par hydrogénolyse de l'ester restant XVIII(-) en présence de 150 ml d'éthanol à 90% et 500 mg de charbon palladié, on obtient en évaporant à sec la solution filtrée un précipité cristallin qu'on sublime sous 0,01 Torr à 100°; on répète 2 fois cette opération. On recueille 580 mg d'acide XII-(S)-(+), F. = 131-132°, $[\alpha]_D^{25} = +15,7^\circ$ ($c = 0,80$ éthanol), identique à un échantillon authentique ([16] et [18]). - IR. (KBr): 2670 (OH, large); 1706 (CO). - RMN. ((CD₃)₂SO): 0,85 (6 H, d, J = 7), (CH₃)₂CH; 1,10 (3 H, s), CH₃C; 1,81 (1 H, m), CH(CH₃)₂; 2,23 et 2,64 (2 H, m, J = 16), COCH₃; ~12 [~2 H, massif], 2 x COOH. - SM. (m/e): 114 (15); 86 (21); 69 (100).

C₈H₁₄O₄ (174,20) Calc. C 55,16 H 8,10% Tr. C 54,92 H 8,25%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Knoll A. G., Chemische Fabriken, brevet belge 615.861, 1. 10. 1962.
- [2] F. Bender, Arzneimittelforschung, 20, 1310 (1970); O. Bass & M. Friedemann, Schweiz. med. Wochschr. 101, 792 (1971).
- [3] G. Häusler, Arch. Pharmacol. 269, 446 (1971); A. Fleckenstein, G. Grün, H. Tritthart, K. Byon & P. Harding, Klin. Wochschr. 49, 32 (1971).
- [4] G. Häusler, R. Eigenmann & W. P. Burkard, Arch. Pharmacol. 274, Suppl. R 48 (1972).
- [5] a) H. J. Trieber, M. Raschak & F. Dengel, Knoll A.G. Chemische Fabriken, brevet allemand Ger. Offen. 2.059.923, 15. 6. 1972. b) ibid., Ger. Offen. 2.059.985, 15. 6. 1972.
- [6] R. Kaufmann, R. Bayer, R. Henneches, D. Kalusche & R. Mannhold, Arch. Pharmacol. 284, Suppl. R 39 (1974).
- [7] A. Carlsson, H. Corrodi & B. Waldeck, Helv. 46, 2271 (1963).
- [8] F. C. Chang & N. F. Wood, Tetrahedron Letters 1964, 2969.
- [9] P. A. Bartlett & W. S. Johnson, ibid. 1970, 4459.
- [10] C. Agami, Bull. Soc. chim. France 1965, 1021.
- [11] H. C. Brown & G. Zweifel, J. Amer. chem. Soc. 83, 1241 (1961).
- [12] H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora & N. M. Yoon, ibid. 92, 7161 (1970).
- [13] H. Gross & J. Gloede, Chem. Ber. 96, 1387 (1963).
- [14] R. A. W. Johnstone, D. W. Payling & C. Thomas, J. Chem. Soc. C 1969, 2223.
- [15] M. R. Cox, H. P. Koch & W. B. Whalley, J. chem. Soc. Perkin I 1973, 174.
- [16] S. Terashima, K. K. Lee & S. Yamada, Chem. pharm. Bull. 17, 2533 (1969).
- [17] G. Otani & S. Yamada, ibid. 21, 2125 (1973).
- [18] J. Porath, Arkiv Kemi, 1, 385 (1949); Chem. Abstr. 44, 3898 g (1950).
- [19] M. R. Cox, H. P. Koch, W. B. Whalley, M. B. Hursthouse & D. Rogers, Chem. Commun. 1967, 212.
- [20] G. I. Poos, G. F. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Am. chem. Soc. 75, 422 (1953).
- [21] D. J. Cram, M. R. V. Sahyun & G. R. Knox, ibid. 84, 1734 (1962).
- [22] A. Schriesheim & C. A. Rowe jr., ibid. 84, 3160 (1962)
- [23] W. Klyne & J. Buckingham, Atlas of Stereochemistry, Absolute Configurations of Organic Molecules, Chapman & Hall, London 1974.
- [24] J. Cymerman-Craig, W. E. Pereira jr., B. Halpern & J. W. Westley, Tetrahedron 27, 1173 (1971).
- [25] B. Calas & L. Giral, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2629.
- [26] R. K. Hill & D. A. Cullison, J. Am. chem. Soc. 95, 1229 (1973).
- [27] K. Kindler & W. Peschke, Arch. Pharmaz. & Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 271, 431 (1933).
- [28] A. Claus & R. Roch, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 2191 (1880).
- [29] J. Buck, J. Am. chem. Soc. 52, 4119 (1930).
- [30] J. Curtius, J. prakt. Chemie 39, 44 (1889).