

OXO-15 DIHYDRO-15,20S CATHARANTHINE, NOUVEL INTERMÉDIAIRE DANS L'HÉMISYNTHÈSE DE L'ANHYDROVINBLASTINE

N. LANGLOIS*, R. Z. ANDRIAMALISOA et Y. LANGLOIS
 Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190, Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 31 October 1980)

Abstract—15-Oxo-15,20S-dihydrocatharanthine **4a** has been converted stereospecifically into 15R-acetoxy-15,20S-dihydrocatharanthine **10a**. The coupling reaction of the corresponding N₆-oxide **11** with vindoline **14** afforded the pivotal anti-tumour alkaloid anhydrovinblastine **1**.

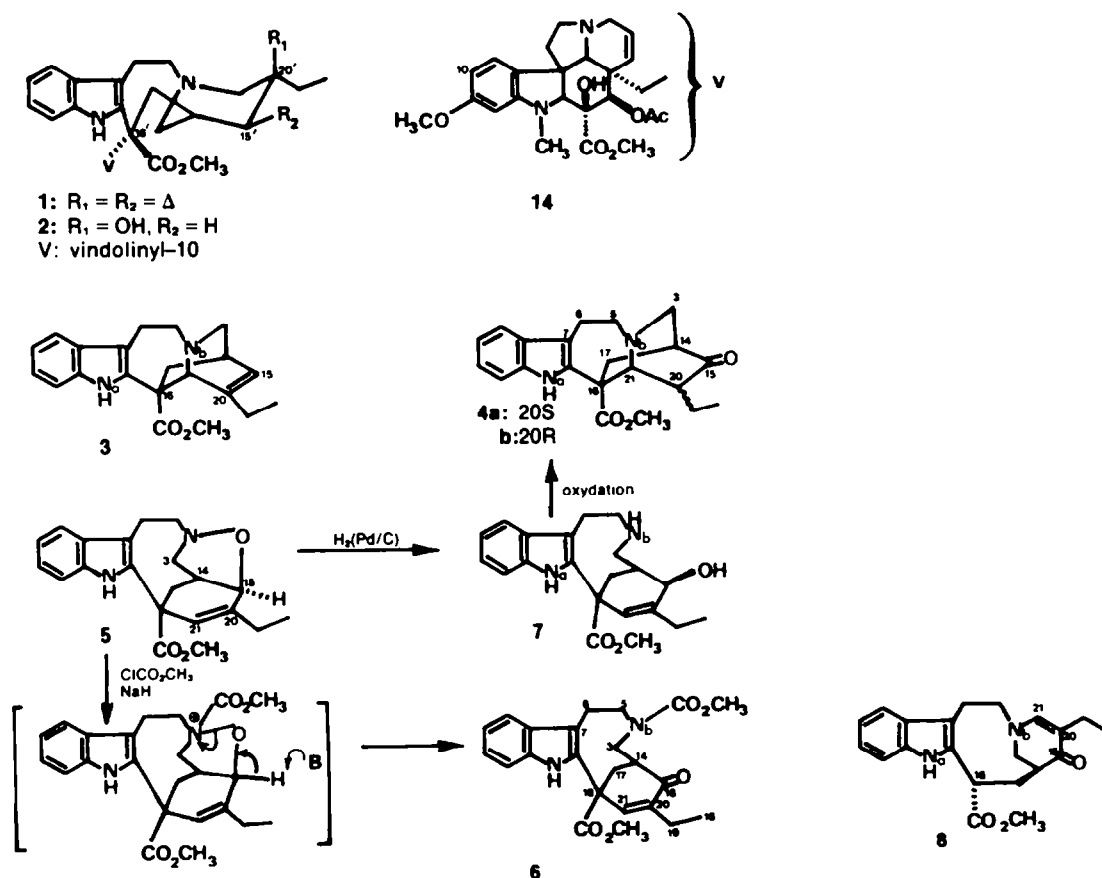
L'anhydrovinblastine **1** occupe une position-clé, non seulement dans la biosynthèse² et l'hémisynthèse³ des principaux alcaloïdes antitumoraux du *Catharanthus roseus*, comme la vinblastine **2**,^{3f,3g} mais aussi dans la préparation de plusieurs analogues structuraux dont l'activité pharmacologique peut se révéler encore plus intéressante.⁴

Les synthèses totales de la catharanthine **3**⁵ ne sont pas encore applicables industriellement et la matière première utilisée jusqu'ici pour l'hémisynthèse de l'anhydrovinblastine est extraite de *C. roseus*. Une synthèse totale de l'oxo-15 dihydro-15,20 catharanthine **4** pourrait constituer un objectif plus facile à atteindre que celle de la catharanthine **3** elle-même.

Dans cette hypothèse, les possibilités de préparer l'anhydrovinblastine **1** à partir de **4** ont été examinées.

L'oxo-15 dihydro-15,20 catharanthine **4** utilisée pour cette étude est obtenue à partir de l'isoxazolidine **5**.⁶ Les essais de préparation directe de la cétone **4** à partir du composé **5** n'ont pas donné de résultats satisfaisants, malgré la formation du dérivé **6** par action du chloroformiate de méthyle en milieu basique sur l'isoxazolidine **5**. Il est préférable de passer par l'intermédiaire de l'amino-alcool **7** préparé quantitativement par hydrogénéolyse de **5**⁶ (Schéma 1).

L'oxo-15 dihydro-15,20 catharanthine **4** s'obtient par oxydation de **7** avec divers oxydants, le bioxyde de manganèse (réaction lente et incomplète, ca 50% après

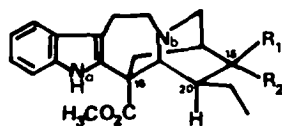


24 h à 20°, et le chlorochromate de pyridinium (on isole après 30 min, environ 50% du mélange des deux épimères en C-20 **4a** et **4b**). L'épimérisation de **4b** en présence d'acide trifluoroacétique à 20° permet d'obtenir uniquement la cétone 20S **4a**. Les configurations respectives en C-20 peuvent être déterminées par l'examen, en RMN, des signaux du proton en C-21: dans le cas de **4a**, la constante de couplage $J_{20,21}$ est < 2 Hz, alors que dans l'épimère **4b**, cette constante est de 3 Hz, voisine de celle observée dans la dihydro-15,20S catharanthine.⁷

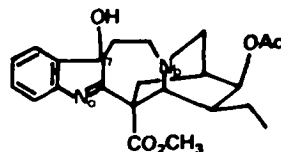
Avec le carbonate de triphényl bismuth⁸ comme oxydant le rendement en **4** est un peu supérieur (55–60%) mais l'oxo-15 méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20 Δ^{20} cleavamine **8**⁹ se forme concurremment et la nature de l'attaque en position 7, qui induit vraisemblablement la fragmentation C-16–C-21 lors de cette réaction, reste à préciser.

La cétone **4a**, la plus stable, est réduite sélectivement par NaBH_4 en hydroxy-15R dihydro-15,20S catharanthine **9a** (Rdt 75%). La réduction peut être rendue stéréospécifique (L-selectride, THF 0°) et fournit ainsi quantitativement l'alcool **9a**, seul diastéréoisomère qui n'avait pu être obtenu par d'autres méthodes: hydroboration de la catharanthine **3** ou d'un dérivé,^{10,11} ouverture de l'époxyde de l'oxo-3 époxy-15,20 catharanthine¹⁰ ou désoxygénation de la dihydroxy-15,20 catharanthine^{11b} selon la méthode de Barton.¹²

Pour préparer le N_6 -oxyde **11** de l'acétate correspondant **10a**, ce dernier a été traité (en solution dans CH_2Cl_2 à 0°) par l'acide p-nitroperbenzoïque (1.2 équiv.), selon le mode opératoire habituel.¹ Dans ces conditions, le noyau indolique est également oxydé et l'hydroxy-7 indolénine **12** ainsi que son N_6 -oxyde **13** se forment concurremment. Le N_6 -oxyde **11** peut être obtenu avec un rendement élevé (85%) en effectuant l'oxydation avec 2.2 équivalents de peracide (p-nitro ou m-chloro perbenzoïque), la fonction hydroxy-7 indolénine du composé **13** formé alors quantitativement étant ensuite sélectivement réduite par le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique. Une voie plus directe consiste à agiter la solution du substrat (CH_2Cl_2) avec une solution aqueuse de carbonate de sodium juste avant de procéder à l'oxydation au moyen d'1.5 équivalent d'acide m-chloroperbenzoïque (le doublet de l'azote N_6 de **10a** peut, en effet, être engagé dans la formation à l'air d'un carbonate).



- 9a**: $\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{H}$
9b: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OH}$
10a: $\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_2 = \text{H}$
10b: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OAc}$
11 = N_6 -oxy **10a**



- 12**
13 = N_6 -oxy **12**

Le couplage du N_6 -oxyde **11** avec la vindoline **14** dans les conditions de la réaction de Polonovski–Potier¹³ ne s'effectue que lentement à 0° et s'accompagne de l'élimination du groupe acétoxy (Schéma 2). L'anhydrovinblastine **1** est le principal dimère isolé à côté du composé **15** résultant de la fragmentation de la chaîne tryptaminique.^{1,14}

Ce résultat montre que l'oxo-5 dihydro-15,20S catharanthine **4a** peut être considérée comme un intermédiaire utile dans l'hémisynthèse ou la synthèse de l'anhydrovinblastine **1**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin–Elmer 141 MC. Les spectres IR (ν cm^{-1} , CHCl_3 , sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin–Elmer 257, les spectres UV (EtOH, λ_{max} nm (ϵ)) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505 et les courbes de DC ((EtOH λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$)) sur dichrographe Roussel–Jouan. Les spectres de RMN (sauf mention contraire dans CDCl_3 , avec le TMS comme indicateur interne $\delta = 0$ ppm) ont été effectués, pour le ^1H sur appareils Varian T60 ou IEF 240¹⁵ ou 400 MHz,¹⁶ (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les

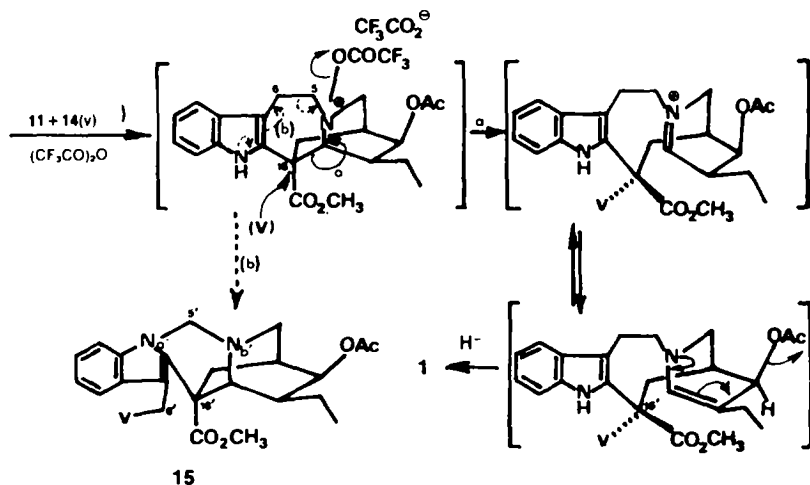


Schéma 2.

lettres s, d, t et m désignent respectivement les singulets, doublets, triplets et multiplets) et, pour le ^{13}C sur appareil Bruker HX 90E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS9 ou MS50. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck; les proportions des mélanges éluants sont indiquées en volume.

Préparation du composé 6

A une solution d'isoxazolidine 5 (800 mg, 2.3 mmoles) dans 30 cm³ de THF anhydre maintenue sous argon à 0°, on ajoute de l'hydrure de sodium (150 mg à 50% dans l'huile de paraffine ca 3 mmoles). Après 5 min d'agitation, on ajoute 0.42 cm³ de chloroformate de méthyle (ca 4 mmoles). Le milieu réactionnel est agité 1 h à 0° puis 2 h à 60°. Après une nuit à température ambiante, de l'eau est ajoutée goutte à goutte avec précaution avant d'extraire par de l'éther. La cétone 6 est purifiée par CCE de silice (Et₂O: C₆H₁₄: MeOH = 70:25:5) (480 mg, Rdt 55%). IR: 3360 (NH), 1740 (CO₂CH₃), 1700 (ép. CO), 1680 (N₆-CO₂). UV: 224, 286, 293. SM *m/z*: 410 (M⁺), 351, 323, 307, 276, 264, 262, 229, 217, 204, 202, 193, 180, 144, 130, 102. RMN ¹H (400 MHz): 7.88 (N₆-H); 7.54 (s, C₂₁-H), 7.45-7.1 (arom.); 4.67 et 4.45 (2 dd, J = 13.5 et J = 4.3, N₆-CH); 3.76 et 3.72 (6H, 2s, C₁₆CO₂CH₃ et N₆-CO₂CH₃); 1.11 (3H, t, J = 7, C₁₉-H). RMN ¹³C (C₁₅): 172.7 (C₁₆-CO₂CH₃); 157.5 (N₆-CO₂CH₃); 143.8 (C₁₃); 142.1 (C₂₁); 135.8 (C₂); 129.7 et 127.9 (C₂₀ et C₉); 123.0, 120.1 et 118.4 (C₁₀, C₁₁ et C₉); 113.2 (C₇); 111.0 (C₁₂); 53.3 et 52.9 (OCH₃ et C₁₄); 48.7 et 48.2 (C₃ et C₅); 46.8 (C₁₆); 30.1 (C₁₇); 25.7 et 23.1 (C₆ et C₁₉); 12.8 (C₁₈).

Oxydations de l'amino-alcool 7

(a) MnO₂. A une solution d'amino-alcool 7 (44 mg, 0.126 mmole) dans le CH₂Cl₂ (2 cm³), on ajoute sous agitation à température ordinaire 47 mg (0.54 mmole) de MnO₂. Après 24 h, le milieu réactionnel est filtré et évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par CCE de silice (CHCl₃-AcOEt = 90:10). Le composé 4 (mélange d'épimères en C-20) est isolé avec un rendement de 54% (24 mg).

(b) Chlorochromate de pyridinium. A une solution d'amino-alcool 7 (210 mg, 0.6 mmole) dans le CH₂Cl₂ (10 cm³) refroidie à -20° sous agitation et sous N₂, on ajoute goutte à goutte une solution de chlorochromate de pyridinium (150 mg; 0.7 mmole) dans le CH₂Cl₂ (10 cm³). Après 30 min, le produit de départ a disparu (CCM: SiO₂; éluant CHCl₃: AcOEt = 90:10), on ajoute à -20° du méthanol (2 cm³), on laisse revenir à température ordinaire puis le milieu réactionnel est extrait par du CHCl₃ et lavé à l'eau. Après séchage et évaporation de la phase organique, le résidu est purifié par CCE de silice (CHCl₃: AcOEt = 90:10) et l'oxo-15 dihydro-15,20 catharanthine 4, mélange d'épimères en C-20, est isolée avec un rendement de 52% (110 mg).

(c) Carbonate de triphényl bismuth. A une solution d'amino-alcool 7 (38 mg, 0.19 mmole) dans 2 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre maintenue sous argon, on ajoute le Ph₃BiCO₃ (53 mg, 0.23 mmole). Le mélange est agité à 60° pendant 2 h 30, dilué par de l'eau et extrait par du CHCl₃; les constituants du produit brut (90 mg) sont séparés par CCE de silice (CHCl₃: MeOH = 99.5:0.5, cuve saturée par NH₃). On isole ainsi 20 mg de 4 (mélange des 2 épimères en C-20) (Rdt 60%); 7 mg de l'oxo-15 méthoxy carbonyl-16S dihydro-15,20 Δ²⁰ cleavamine 8.⁹

Équilibration du mélange 4a,b et cétone 4a

Le mélange (70 mg) des deux épimères en C-20 4a + 4b (respectivement 62% et 38% (proportions déterminées par intégration des signaux des protons C-21-H et CO₂CH₃ en RMN) en solution dans un mélange CH₂Cl₂: CF₃CO₂H = 99:1 (5 cm³) est laissé 8 h à 20°. Après addition d'eau et neutralisation par NaHCO₃, la cétone 4a est extraite par du chlorure de méthylène. Les traces du composé 4b restant peuvent être éliminées par CCE de silice (CHCl₃). On isole ainsi 62 mg de cétone 4a (~90%): [α]_D²⁰ + 116° (c = 0.6, CHCl₃). IR: 3370, 1715. UV (MeOH): 226 (27000), 285 (7100), 293 (6100); DC (MeOH): 235 (-4, 7); 296 (+7.0); RMN ¹H (400 Hz): 7.92 (1H, N₆-H); 7.52 et 7.30 (2H, 2d, J = 8, C-9-H et C-12-H); 7.22 et 7.13 (2H, 2dd, J = 8, C-10-H et C-11-H); 4.11 (1H, s, C-21-H); 3.76 (3H, s, CO₂CH₃); 3.46 (1H,

m, C-5-H₂), 3.23 et 3.09 (3H et 2H, 2m, C-3-H), C-5-H₂ et C-6-H); 2.91 (1H, d, J_{17a,17b} = 14.5, C-17-H₂); 2.50 (1H, m, C-14-H); 2.28 (1H, dd, J_{17a,17b} = 14.5 et J_{17b,14} = 3.4, C-17-H₂); 1.92 (C-19-H₂ et C-20-H); 1.67 (C-19-H₂); 1.00 (3H, t, J_{18,19} = 7, C-18-H).

Hydroxy-15 dihydro-15,20 catharanthines 9a et 9b

Réduction de 4a par NaBH₄. A une solution de cétone 4a (106 mg, 0.3 mmole) dans du méthanol (10 cm³), on ajoute, en deux fois, 25 mg de borohydrure de sodium. Après 10 min d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 20 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait par du chlorure de méthylène (Rdt global quantitatif).

Les alcools 9a et 9b sont séparés par CCE de silice alcaline (CHCl₃: AcOEt = 1:1); 9a (75%): IR: 3430, 3350, 1720; UV: 227, 286, 294; SM *m/z*: 354 (M⁺), 339, 337, 325, 295, 267, 224, 215, 214, 194, 182, 180, 177, 168, 167, 154, 152, 151, 140, 138 (100%), 135, 130. RMN ¹H (240 MHz): 7.90 (1H, s large, N₆-H); 7.44 (1H, d, J = 8, arom.); 7.3-7.0 (3H arom.); 3.83 (1H, m, C-15-H); 3.68 (3H, s, CO₂CH₃); 3.65 (1H, s, C-21-H); 1.01 (3H, t, J_{18,19} = 7, C-18-H). Alcool 9b (25%): UV: 227, 287, 294; SM *m/z*: 354 (M⁺ 100%), 339, 337, 325, 295, 277, 229, 228, 224, 215, 214, 183, 182, 180, 177, 168, 167, 154, 152, 144, 143, 140, 138, 136, 135, 130, 122. RMN ¹H (240 MHz): 7.86 (1H, s large, N₆-H), 7.45 (1H, d, J ~ 8, arom.); 7.3-7.0 (3H arom.); 3.73 (3H, s, CO₂CH₃); 3.62 (C-15-H); 3.59 (s, C-21-H); 0.99 (3H, t, J_{18,19} = 7, C-18-H).

Réduction de 4a par le L-selectride. A une solution de cétone 4a (120 mg, 0.34 mmole) dans du THF anhydre (3.6 cm³) maintenue à 0° sous azote, on ajoute 0.48 cm³ de solution de L-selectride (1 M, THF). Après 25 min à 0°, le milieu réactionnel est refroidi à -78° avant l'addition d'une solution aqueuse saturée de NaCl, l'alcool 9a (Rdt 100%) est ensuite extrait par CHCl₃.

Acétoxy-15 dihydro-15,20 catharanthine 10

Acétylation de 9a. A une solution de l'alcool 9a (55 mg, 0.16 mmole) dans la pyridine anhydre (3 cm³) maintenue sous azote, on ajoute l'anhydride acétique (1.5 cm³). Le mélange est agité 48 h à température ordinaire puis refroidi à 0° avant l'addition de 2 cm³ de méthanol. Après 30 min, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Une solution du résidu dans CHCl₃, lavée par une solution aqueuse de Na₂CO₃ fournit, après traitements habituels, l'acétoxy-15R dihydro-15,20S catharanthine 10a (Rdt 100%). IR: 2920, 1720. UV: 226, 286, 293. SM *m/z*: 396 (M⁺), 337 (100%), 229, 228, 214, 180, 168, 167, 154, 144, 143, 138, 136, 135, 130, 122. RMN ¹H (240 MHz): 7.82 (1H, N₆-H); 7.35 (1H, d, J = 8, arom.); 7.3-7.0 (3H arom.); 5.05 (1H, m, C-15-H); 3.70 (3H, s, CO₂CH₃); 3.67 (1H, s, C₂₁-H); 2.09 (s, OCOCH₃); 0.90 (3H, t, J_{18,19} = 7, C-18-H).

Acétylation de 9b. L'acétate 10b est préparé (Rdt 100%) selon le même mode opératoire. F: 166-168°. litt. 167-168°.¹⁰ IR: 2925, 1720. UV: 226, 286, 293. SM *m/z*: 396 (M⁺), 337, 229, 228, 168, 167, 154, 138, 135 (100%), 130, 122, 121. RMN ¹H (240 MHz): 7.87 (1H, s large, N₆-H); 7.45 (1H, d, J ~ 8, arom.); 7.3-7.0 (3H arom.); 4.66 (1H, m, C-15-H); 3.75 (3H, s, CO₂CH₃); 3.64 (1H, s, C-21-H); 2.07 (3H, s, OCOCH₃); 0.93 (3H, t, J_{18,19} ~ 7.5, C-18-H).

Action de l'acide p-nitro perbenzoïque sur l'acétate 10a

(a) 1.2 Équivalent. A une solution d'acétate 10a (26.1 mg, 0.066 mmole) dans CH₂Cl₂ (3 cm³) maintenue à -20° sous atmosphère d'azote, on ajoute, on ajoute une solution d'acide p-nitro perbenzoïque (14.5 mg, 0.079 mmole) dans CH₂Cl₂ (3 cm³). Le milieu réactionnel est porté à 0°, agité pendant 20 min puis extrait par CH₂Cl₂, après addition de 2 cm³ de solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10%. Les produits sont séparés par CCE de silice (CHCl₃: CH₃OH = 88:12): 7.1 mg (26%) d'hydroxy indolépine 12. IR: 3400, 2950, 1720, 1550. UV (EtOH): 224, 260; (EtOH + H⁺): 225, 280 (indolépine) SM *m/z*: 412 (M⁺), 395, 353, 337, 335 (100%), 323, 321, 188. RMN ¹H (60 MHz): absence de N₆-H; 7.3-7.1 (4H aromatiques); 5.01 (1H, m, C-15-H); 3.88 (1H, s, C-21-H); 3.64 (3H, s, CO₂CH₃); 2.05 (3H, s, OCOCH₃); 0.88 (3H, t, J_{18,19} = 6.5, C-18-H). 3.0 mg (11%) de N₆-oxyde 11. F 230°. IR: 3330, 3150, 2930, 1725. UV: 224, 283, 292 (indole). SM *m/z*: 412 (M⁺), 410, 396, 394, 337 (100%), 229, 154, 149, 138, 136, 135. RMN ¹H (400 MHz): 7.84 (1H, s large, N₆-H); 7.48 et 7.26 2H,

2d, J ~ 8, C-9-H et C-12-H); 7.21 et 7.14 (2H, 2 dd, J ~ 8, C-10-H et C-11-H); 5.24 (1H, C-15-H); 4.31 (1H, s, C-21-H); 4.15 (2H) et 4.0 (1H, d); CH-N₆; 3.79 (3H, s, CO₂CH₃); 2.15 (3H, s, OCOCH₃); 0.99 (3H, t, J_{18,19} = 7.6, C-18-H). 6.5 mg (23%) de N₆-oxy hydroxy-7 indolénine 13. IR: 3400, 2950, 1725, 1610. UV: 225, 235 (ép.), 276 (indolénine). SM *m/z*: 428 (M⁺), 412, 395, 353 (100%), 225, 188, 135, 134, 120.

(b) 2.2 *Équivalents et réduction sélective.* A une solution d'acétate 10a (21.3 mg, 0.054 mmole) dans CH₂Cl₂ (2.4 cm³) maintenue à 0° sous azote, on ajoute, sous agitation, une solution d'acide p-nitroperbenzoïque (21.7 mg, 0.119 mmole) dans le même solvant (2.4 cm³). Après 15 min, le milieu réactionnel est traité comme précédemment. A la solution du produit brut dans CH₃CO₂H (1.5 cm³), on ajoute NaBH₃CN (10 mg, en 3 fois). Après 30 min d'agitation à température ordinaire, le mélange est alcalinisé par Na₂CO₃ et extrait par CHCl₃. On obtient, après traitements habituels, le N₆-oxyde 11 qui est purifié par CCE de silice (CHCl₃-CH₃OH: 88-12) Rdt: 85%.

Préparation de 11 par action de l'acide m-chloroperbenzoïque

Une solution d'acétate 10a (28 mg, 0.07 mmole) dans du CH₂Cl₂ est agitée à température ambiante en présence d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. Après décantation, séchage sur MgSO₄ et filtration, la solution organique est concentrée à 5 cm³ environ et maintenue sous azote. Après refroidissement à 0°, on ajoute l'acide m-chloroperbenzoïque (19 mg, 0.11 mmole). Après 5 min d'agitation, on ajoute une solution aqueuse de Na₂CO₃ et le N₆-oxyde 11 est extrait par CH₂Cl₂ (Rdt 100%).

Couplage du N₆-oxyde 11 et de la vindoline 14

A une solution de N₆-oxyde 11 (45 mg, 0.109 mmole) et de vindoline (60 mg, 0.133 mmole) dans CH₂Cl₂ anhydre (1 cm³), maintenue à -10° sous atmosphère d'argon, on ajoute l'anhydride trifluoroacétique (60 µl). Après 1 h d'agitation (température -10° à -5°), le solvant et l'excès de réactif sont évaporés sous pression réduite. Le résidu en solution dans le méthanol est réduit par un excès de NaBH₄. Après 15 min, le mélange dilué par de l'eau saturée de NaCl est extrait par CHCl₃. Les constituants du résidu obtenu après traitements habituels sont séparés par CCE de silice (AcOEt:MeOH = 93:7), 12 mg (27%) d'acétoxy-15R dihydro-15,20S catharanthine 10a qui peut être recyclée; 60 mg d'un mélange contenant de la vindoline 14; 5 mg du dimère 15: IR: 3350, 2920, 1730, 1610. UV: 223, 255, 287 et 296. SM *m/z*: 850 (M⁺), 791, 790, 703, 691, 689, 583, 569, 568, 555, 395, 308, 282, 222, 202, 200, 188, 174, 154, 135 (100%), 122, 121, 107; 10 mg d'anhydrovinblastine 1, identique en tous points à un échantillon de référence.¹

Remerciements—Nous remercions vivement M. Teresa Barros Papoula pour un don généreux de carbonate de triphényl bis-muth.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7017 (1976); et Réf. citées.
- ^{2a}S. B. Hassan et C. R. Hutchinson, *Tetrahedron Letters* 1681 (1978); ^bA. J. Scott, F. Guéritte et S. L. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6253 (1978); ^cR. L. Baxter, C. A. Dorschel, S. L. Lee et A. I. Scott, *J. C.S. Chem. Comm.* 257 (1979); ^dK. L. Stuart, J. P. Kutney, T. Honda et B. R. Worth, *Heterocycles* **9**, 1391 (1978); *Ibid.* **9**, 1419 (1978); ^eF. Guéritte, N. V. Bac, Y. Langlois et P. Potier, *J. C.S. Chem. Comm.* 452 (1980).
- ^{3a}N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 1099 (1976); ^bY. Langlois, N. Langlois, P. Mangeney et P. Potier, *Ibid.* 3945 (1976); ^cN. Langlois et P. Potier, *J. C.S. Chem. Comm.* 102 (1978); ^dN. Langlois et P. Potier, *Ibid.* 582 (1979); ^eJ. P. Kutney, J. Balsevitch, G. H. Bokelman, T. Hibino, I. Itoh et A. H. Ratcliffe, *Heterocycles* **4**, 997 (1976); ^fA. U. Rahman, A. Basha et M. Ghazala, *Tetrahedron Letters* 2351 (1976); ^gP. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2243 (1979).
- ^{4a}P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *J. Org. Chem.* **44**, 3765 (1979); ^bP. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, J.-Y. Lallemand, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **35**, 2175 (1979).
- ^{5a}G. Büchi, P. Kuls, K. Ogasawara et R. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 999 (1970); ^bJ. P. Kutney et F. Bylsma, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1672 (1975); ^cR. J. Sundberg et J. D. Bloom, *Tetrahedron Letters* 5157 (1978); ^dB. M. Trost et J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 8516 (1976); ^eB. M. Trost, S. A. Godleski et J. L. Belletire, *J. Org. Chem.* **44**, 2052 (1979); ^fA. U. Rahman, J. A. Beisler et J. Harley-Mason, *Tetrahedron* **36**, 1063 (1980); ^gR. J. Sundberg et J. D. Bloom, *J. Org. Chem.* **45**, 3382 (1980); ^hT. Imanishi, H. Shin, N. Yagi et M. Hanoka, *Tetrahedron Letters* 3285 (1980); ⁱB. C. Das et C. Marazano, communication personnelle.
- ⁶Y. Langlois, F. Guéritte, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni et C. Riche, *Tetrahedron* **32**, 945 (1976).
- ⁷M. Gorman, N. Neuss et N. J. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 93 (1965).
- ⁸D. H. R. Barton, D. J. Lester, W. B. Motherwell et M. T. B. Papoula, *J. C.S. Chem. Comm.* 705 (1979).
- ⁹R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois et Y. Langlois, *Heterocycles* **15**, 245 (1981).
- ¹⁰Y. Honma et Y. Ban, *Tetrahedron Letters* 155 (1978).
- ^{11a}J. P. Kutney et B. R. Worth, *Heterocycles* **6**, 905 (1977); ^bJ. P. Kutney, T. Honda, A. V. Joshua, N. G. Lewis et B. R. Worth, *Helv. Chim. Acta* **61**, 690 (1978).
- ^{12a}D. H. R. Barton et S. W. McCombie, *J. C.S. Perkin I* 1574 (1975); ^bD. H. R. Barton et R. Subramanian, *J. C.S. Chem. Comm.* 867 (1976).
- ¹³P. Potier, *Rev. Latinoamer. Quim.* **9**, 47 (1978); et Références citées.
- ¹⁴N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 1487 (1976).
- ¹⁵S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salsset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).
- ¹⁶Pour une description de l'appareil, voir M. Lounasmaa et S. K. Kan, *Tetrahedron* **36**, 1607 (1980).