

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

M.-M. JANOT

*Faculté de Pharmacie de Paris et Institut de Chimie des
Substances Naturelles, Gif s/Yvette, France*

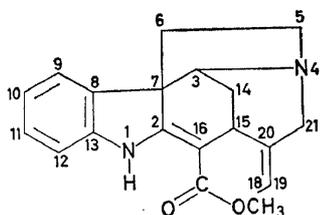
INTRODUCTION

Les deux équipes jumelles de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique à Gif s/Yvette consacrent leur principale activité scientifique à l'étude des alcaloïdes et, en particulier, à ceux issus de plantes appartenant aux Apocynacées et Familles botaniques apparentées.

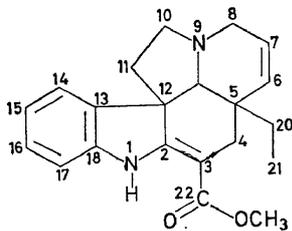
Le hasard a fait que nos plus récents travaux, joints à ceux de nos collègues étrangers, ont abouti à la constitution d'une nouvelle famille d'alcaloïdes, rapidement croissante, dont les représentants les plus typiques sont l'akuammicine et la tabersonine. Cette famille comprend actuellement au moins une douzaine de membres parfaitement connus.

Le but de cette étude est, avant tout, de dégager les principes qui ont été appliqués pour résoudre les problèmes structuraux.*

Pour faciliter la compréhension de cet exposé, il est nécessaire de donner, par anticipation, les formules de l'akuammicine et de la tabersonine, prises comme type.



Akuammicine
 $C_{20}H_{22}O_2N_2$

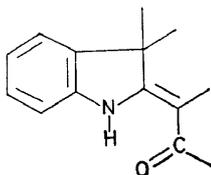


Tabersonine
 $C_{21}H_{24}O_2N_2$

Les alcaloïdes de cette nouvelle famille ont en commun le fragment structural (A), enchaînement constitué par un carbonyle (le plus souvent

* La mise en oeuvre de ces principes a pu être parfaitement réalisée grâce, en particulier, à une étroite collaboration avec le Professeur Djerassi et son équipe de Stanford (U.S.A.) et je saisis cette occasion pour leur exprimer, au nom des équipes françaises, nos sentiments d'amitié et nos remerciements.

impliqué dans une fonction ester méthylique) conjugué à une double liaison reliée en position α du système indolinique.



(A)

Cet enchaînement constitue le chromophore auquel on peut rapporter certaines propriétés physiques communes, faciles à mettre en évidence et dont l'akuammicine va servir d'exemple.

L'akuammicine est un des alcaloïdes isolés par Henry¹, voici plus de trente ans, des graines du *Picralima nitida* Stapf, Apocynacée africaine.

Le spectre u.v. (Figure 1) se caractérise par la présence de trois maximums, respectivement à λ $m\mu$ ($\log \epsilon$): 227 (4,09); 300 (4,07); 330 (4,24).

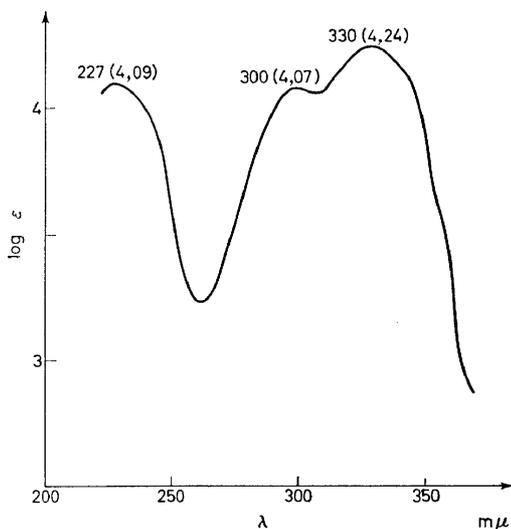


Figure 1

Le spectre i.r. montre, en particulier, deux bandes à 1648 cm^{-1} et 1600 cm^{-1} qui peuvent être attribuées aux vibrations du groupement carbonyle conjugué et à la double liaison du système énamine.

Le pouvoir rotatoire est élevé, ici valeur négative $[\alpha]_{\text{D}}^{-735^\circ}$ (dans l'éthanol). Ces trois propriétés physiques se retrouvent, à quelques nuances près, chez tous les représentants de la famille, ainsi qu'en rend compte le tableau suivant: *Tableau 1*.

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

L'examen de ce tableau, qui comprend 11 alcaloïdes*, conduit à formuler quelques remarques supplémentaires:

(a) Si les caractéristiques spectrales i.r. et u.v. de tous ces alcaloïdes montrent une remarquable similitude, l'absence de pouvoir rotatoire indiquée pour la pseudo-akuammicine et la vincadifformine semble être

Tableau 1

Nom de l'alcaloïde	$[\alpha]_D$	Spectre u.v.	Spectre i.r. (λ cm ⁻¹ max)	Formule
Akuammicine	-735°	227; 300; 330	1648; 1600	C ₁₉ H ₁₉ ON ₂ (OCH ₃)
Pseudo-akuammicine = (±)-akuammicine	0°	227; 300; 330	1648; 1600	C ₁₉ H ₁₉ ON ₂ (OCH ₃)
Échitamidine	-515°	237; 295; 330	1639; 1587	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₂ (OCH ₃)
Lochnéridine	+607°	230; 293; 328		C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₂ (OCH ₃)
Mossambine	-498°	230; 300; 330	1653; 1603	C ₁₉ H ₁₉ O ₂ N ₂ (OCH ₃)
Nor-C-fluorourarine	-1230°	242; 299; 360	1648; 1610	C ₁₉ H ₂₀ ON ₂
Condylocarpine	-870°	228; 295; 328	1680; 1602	C ₁₉ H ₁₉ ON ₂ (OCH ₃)
Vincadifformine	0°	225; 300; 328	1660; 1625	C ₂₀ H ₂₃ ON ₂ (OCH ₃)
Tabersonine	-295°	228; 295; 330	1662; 1600	C ₂₀ H ₂₁ ON ₂ (OCH ₃)
Dihydrotabersonine = (-)-vincadifformine	-540°	225; 300; 328	1660; 1625	C ₂₀ H ₂₃ ON ₂ (OCH ₃)
Minovincine	-495°	230; 300; 328	1660; 1600	C ₂₀ H ₂₁ O ₂ N ₂ (OCH ₃)

une anomalie. Il n'en est rien car ces deux alcaloïdes sont des racémiques naturels.

En effet, d'une part, P. N. Edwards et G. E. Smith² ont pu dédoubler la pseudo-akuammicine par cristallisation du (+)tartrate, le tartrate le moins soluble donnant l'akuammicine droite (+720° ± 10°), qui, mélangée avec un poids égal d'akuammicine gauche naturelle, a conduit à la ψ-akuammicine et, d'autre part, la (-)vincadifformine a pu être obtenue à partir de la tabersonine et, mieux encore, elle a été récemment isolée du

* Note en cours d'impression:

Il a été ajouté

au premier groupe, la lochnéridine^a, extraite du *Vinca rosea* L.^b, C₂₀H₂₄O₃N₂

(a) Y. Nakagawa, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, et C. Djerassi. (Communication particulière)

(b) G. H. Svoboda, M. Gorman, N. Neuss, et A. J. Barnes Jr. *J. Pharm. Sci.* **50**, 409 (1961).

Il faut compléter le deuxième groupe avec la minovine^c (qui est aussi un racémique) ou N_(a)-méthyl-vincadifformine, la minovincine^d (oxo-20(-)vincadifformine), la minovincine^d (hydroxy-20(-)vincadifformine) et la méthoxy-16-minovincine^d (méthoxy-16 oxo-20(-)vincadifformine).

(c) J. Mokry, I. Komips, L. Dubravkova, et P. Sefcovic. *Communication au 2eme Symposium International sur la Chimie des Substances Naturelles*, Prague, Août (1962).

(d) M. Plat, J. Le Men et M.-M. Janot et H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham, et C. Djerassi. *Bull. soc. chim. France* 2237 (1962).

*Vinca minor*³. L'existence de ces racémiques pose, d'ailleurs, des problèmes difficiles d'interprétation, car il est certain qu'ils ne proviennent pas d'une racémisation expérimentale.

(b) L'examen des formules brutes et l'analyse fonctionnelle permettent de les répartir en deux groupes, le premier comprend les alcaloïdes dont le squelette comporte 19 atomes de carbone et le second 20 atomes de carbone.

AKUAMMICINE

La dégradation chimique de l'akuammicine a permis de déterminer sa structure. Quelques réactions supplémentaires, caractéristiques de tout le groupe d'alcaloïdes, seront aussi rapportées. L'akuammicine ne renferme ni OCH_3 , ni $\text{N}-\text{CH}_3$ — mais contient une chaîne éthylidène.

C'est en 1957 que Sir Robert Robinson, reprenant avec Aghoramurthy⁴ l'étude de l'akuammicine qu'il avait commencée, quatre années plus tôt avec Millson et Thomas⁵, attribue les caractéristiques spectrales de cet alcaloïde à la présence du chromophore carbométhoxy- α -méthylène indoline et se trouve conduit par des considérations d'ordre biogénétique à proposer pour l'akuammicine l'hypothèse de structure (I).

En 1960, cette hypothèse s'est trouvée vérifiée simultanément par trois groupes de chercheurs: en Suisse, par Karrer et H. Schmid, avec Bernauer, Arnold et Weissmann⁶, en Grande-Bretagne, par G. F. Smith et Wrobel⁷, en France, par Lévy, Le Men et moi-même⁸.

Dans le présent exposé, la voie que nous avons suivie sera seule relatée (Figure 2).

Par hydrogénation catalytique de l'akuammicine (I), la double liaison éthylidène est hydrogénée et la dihydro 19–20 akuammicine (II) formée conserve les trois propriétés caractéristiques du chromophore de l'alcaloïde.

A l'inverse, l'hydrogénation au moyen du Zinc en milieu sulfurique fournit une dihydro 2–16 akuammicine (III) isomère de la précédente mais dont le pouvoir rotatoire est peu élevé, le spectre u.v. avec 2 maximums à 245 et 300 $\text{m}\mu$ est indolinique et sur le spectre i.r., la bande ester apparait cette fois à 1720 cm^{-1} , à la place d'un carbonyle non conjugué, en même temps que la bande d'insaturation régresse considérablement.

La saponification de cette dihydro 2–16 akuammicine conduit à un acide (IV) dont la réduction par LiAlH_4 fournit l'alcool (VI) identique à l'alcool précédemment obtenu par Karrer et coll.⁶, soit à partir de la nor-C-fluorourarine, soit à partir de la strychnine via l'aldéhyde de Wieland-Gümlich⁹.

Cet alcool (VI) comporte les 19 atomes de carbone du squelette de l'akuammicine et en fixe donc l'enchaînement. De plus, la configuration absolue de cet alcool ayant été antérieurement démontrée¹⁰, par voie de conséquence la configuration des trois centres d'asymétrie interdépendants 3,7,15 de l'akuammicine se trouve ainsi déterminée.

Mais, la réduction directe par LiAlH_4 de la dihydro-2,16-akuammicine suivie d'hydrogénation catalytique conduit à l'alcool (V)¹¹ identique à la geissoschizoline, laquelle correspond à la fraction indolinique de la geissospermine¹² dont la structure et la stéréochimie¹³ ont été établies dans notre Laboratoire et sont celles représentées sur le schéma (V), avec les atomes d'hydrogène en 2 et 16, cis β .

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

La configuration des centres d'asymétrie 2 et 16 des deux alcools (VI) et (V) fixe celle des centres homologues de la dihydro-2,16-akuammicine. L'inversion du centre 16 faisant basculer le carbométhoxyle de la position axiale à la position équatoriale, au cours de la saponification de (III), a pu

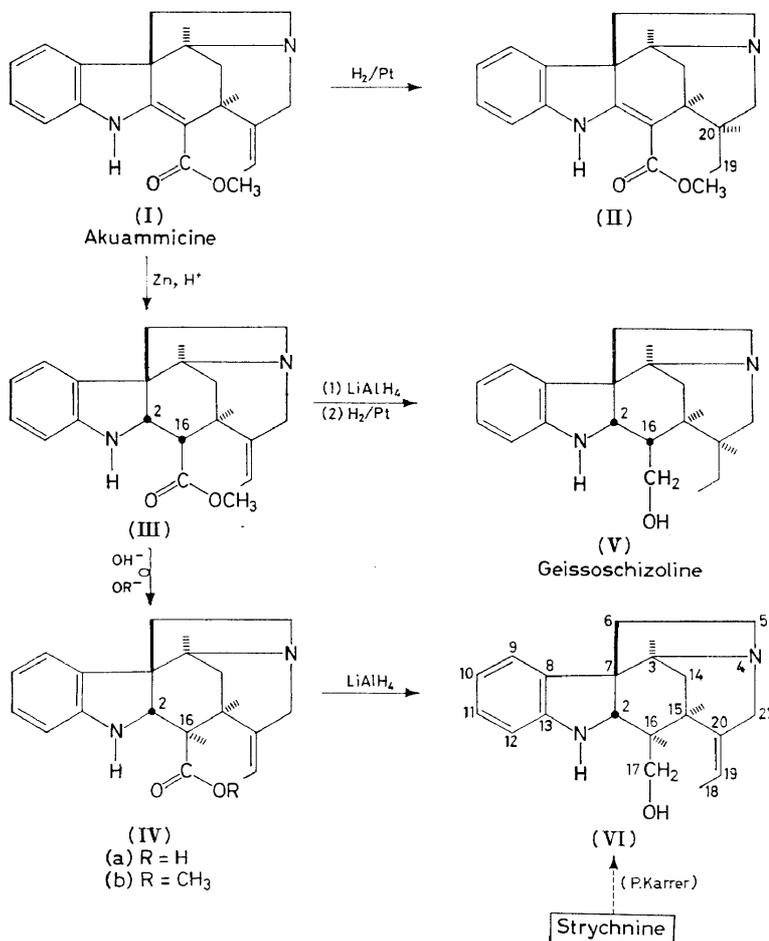


Figure 2

aussi être réalisée quantitativement au moyen de méthylate de sodium et de magnésium sans hydrolyser la fonction ester de (III).

Il peut paraître anormal que l'hydrogénation par le zinc et l'acide sulfurique ait placé le COOCH₃ dans la position axiale la plus encombrée et la moins stable.

L'explication suivante peut être présentée (Figure 3).

Depuis les recherches de G. F. Smith et Joule¹⁴, il est connu que les α -méthylène indolines se protonisent dans la position numérotée 16, ce qui, dans le cas de l'akuammicine (a), conduit à l'indolénium (b).

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

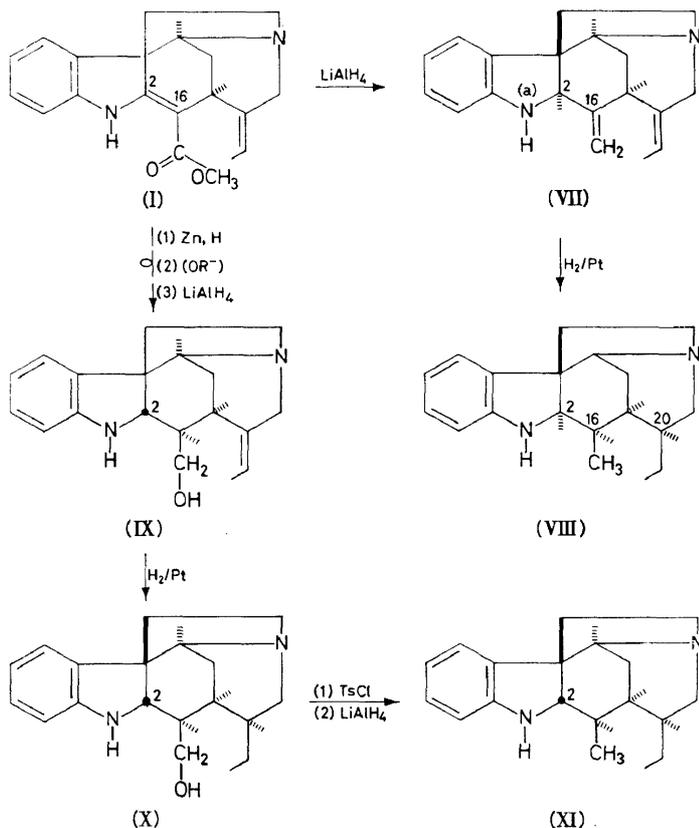


Figure 4

est $2\beta\text{-H}$, il s'ensuit que les dérivés (VII) et (VIII), issus de l'akuammicine par réduction au moyen de LiAlH_4 , sont $2\alpha\text{-H}$.

En marge des réactions précitées, il faut encore rapporter une réaction typique de l'akuammicine (I) appliquée par Karrer et Schmid et dont le mécanisme a été élucidé par G. F. Smith et Wrobel¹⁵ (Figure 5).

Chauffée en milieu acide à une température un peu supérieure à 100° , l'akuammicine subit une décarboxyméthylation.

Selon Smith, l'indolénine formée peut prendre les deux formes limites (XIIa) et (XIIb), suivant la concentration en ions H^+ du milieu.

C'est ainsi que la réduction de la forme (XIIa) de l'indolénine dans le dioxanne anhydre par KBH_4 fournit le dérivé indolinique (XIII) alors que la même réaction effectuée dans le méthanol hydraté fournit le dérivé indolique (XIV).

En résumé, les réactions qui précèdent confirment la structure de l'akuammicine, antérieurement proposée par Sir Robert Robinson, et vont permettre d'établir la structure de deux autres alcaloïdes apparentés: l'échitamidine et la mossambine, et de signaler les résultats acquis, tout récemment, et non encore publiés par C. Djerassi et ses collaborateurs sur la lochnéridine (a).

Comme nous ne disposons que de quelques dizaines de milligrammes de substance et souvent moins, la mise en application de la spectrométrie de masse, sous contrôle de la résonance nucléaire magnétique s'imposait et, comme l'akuammicine était parfaitement connue, elle a servi de substance de référence pour ces applications.

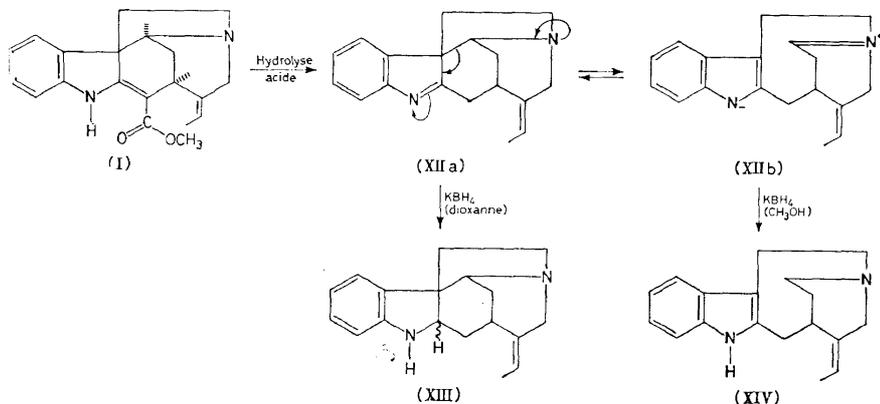


Figure 5

Pour la spectrométrie de masse, l'obtention, au moyen des réactions précédentes, de nombreux dérivés de l'akuammicine présentait un double intérêt:

(i) d'une part, de permettre le repérage des différentes parties de la molécule de chacun de ces dérivés, et de préciser ainsi le mécanisme de leur fragmentation dans le spectromètre;

(ii) d'autre part, d'appliquer ces méthodes à tous les alcaloïdes de ce groupe et à leurs dérivés et de comparer les spectres de masse obtenus à ceux des dérivés de l'akuammicine elle-même.

En effet, la difficulté majeure, dans la spectrométrie de masse, est de déterminer selon quel processus une molécule se fragmente pour donner des ions dont seule la masse est connue. En général, les spectres de masse des alcaloïdes primitifs présentent, de prime abord, une grande complexité, dûe, en particulier, dans les cas ici étudiés, à la présence de la double liaison en 2,16, aussi les spectres des dérivés 2,16 dihydrogénés sont-ils déjà d'une interprétation beaucoup plus facile et pour l'akuammicine il faut aussi étudier le dérivé 2,16 et 19,20 tétrahydrogénés.

Tétrahydro-2,16,19,20-akuammicine (Figure 6)

L'apport d'énergie réalise, en un premier stade, l'ouverture du cycle C, pour conduire, selon un mécanisme de type "push-pull", au fragment neutre intermédiaire (1). Les points vulnérables de cette structure sont représentés par (a), et (b), et des scissions en ces points conduisent à des pics qui comportent l'enchaînement indolique (pics 2, 3 et 7) et à des pics correspondant à la partie non aromatique de la molécule (pics 4 et 5).

Les valeurs (portées sur le tableau) montrent bien que la variation des radicaux R₁ ou R₂ provoque des variations spécifiques de la masse des

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

fragments qui les contiennent, et ce sont ces variations-mêmes qui, jointes à l'analyse des processus de fragmentation les plus vraisemblables, conduisent finalement à faire correspondre à chacun des pics importants un fragment structural bien déterminé.

Par exemple, dans les spectres de masse de tous les dérivés 2,16 dihydrogénés de l'akuammicine non substitués sur N(a), on relève deux pics situés

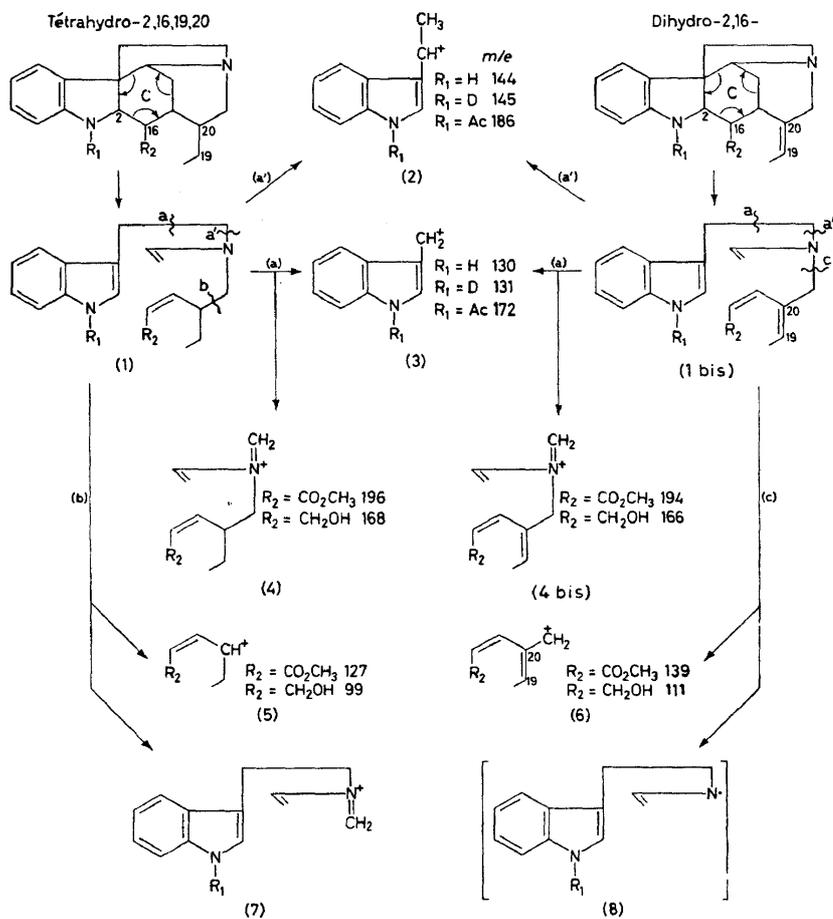


Figure 6

respectivement à m/e 130 (3) et 144 (2) pour $R_1 = H$. La position de ces pics n'est nullement affectée si l'on fait varier la nature de R_2 . Cependant, la position de ces pics est décalée de une unité de masse dans les spectres des dérivés N(a) deutériés ($R_1 = D$) et de 42 unités pour les dérivés N(a)-acétylés.

Il s'ensuit que ces pics doivent bien être attribués à la partie aromatique de la molécule et doivent contenir N(a). Bien plus, lorsque $R_1 = H$, par exemple, leurs masses respectives ne sont compatibles qu'avec les structures telles que (2): (éthylindole) et (3): (méthylindole).

La fragmentation des dérivés dihydro 2,16 comportant encore la chaîne éthylidène procède d'un mécanisme analogue: la première étape est encore la triple rupture du cycle C qui conduit au fragment neutre intermédiaire (1bis), homologue de (1). La scission de (1bis) a lieu en (a), (a') et (c) cette fois. En particulier, le clivage selon c conduit à un fragment tel que (6) dont on conçoit la stabilisation par activation allylique.

Connaissant le comportement de l'akuammicine dans un spectrographe de masse, il est possible d'étudier maintenant l'échitamidine.

ECHITAMIDINE

L'échitamidine accompagne l'échitamidine dans diverses espèces du genre *Alstonia*. Goodson¹⁶, qui l'a découverte, lui a attribué la formule brute $C_{20}H_{26}O_3N_2$ et Raymond-Hamet¹⁷ a signalé que son spectre ultra-violet était presque identique à celui de l'akuammicine. On remarquera qu'elle possède les trois propriétés caractéristiques du chromophore (A) (Figure 7).

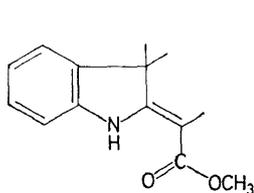
Echitamidine (*Alstonia divers*)
 $C_{20}H_{24}O_3N_2$

$[\alpha]_D = -515^\circ$

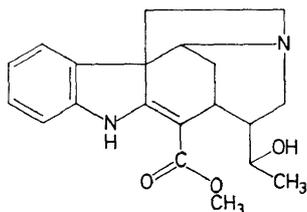
u.v. : 237 (4,04) ; 295 (3,94) ; 330 (4,14)

i.r. : 1639 cm^{-1} ; 1587 cm^{-1}

un OCH₃
pas de NCH₃
un OH acétylable
un C—CH₃



(A)



(XV)

Echitamidine

Figure 7

L'analyse élémentaire ne permet pas de distinguer entre $C_{20}H_{24}O_3N_2 \cdot H_2O$ et $C_{20}H_{22}O_3N_2 \cdot H_2O$ et pour des raisons biogénétiques Chatterjee et Ghosal¹⁸ ont proposé $C_{20}H_{22}O_3N_2$; or, faute de substance, il nous a été impossible d'entreprendre des dégradations chimiques importantes. Cependant, l'échitamidine renferme un OH acétylable.

Le spectre de masse¹⁹ a tranché la question de la masse moléculaire, on trouve, en effet, le pic moléculaire à m/e 340, ce qui correspond à $C_{20}H_{24}O_3N_2$ (calc. 340).

Il n'est pas possible de fixer d'hydrogène en présence d'oxyde de platine (en solution alcoolique).

L'étude comparée des spectres de masse de la tétrahydro-2,16,19,20-akuammicine (XVI)¹⁹ et de la dihydro-2,16-échitamidine (XVII) (Figure 8), obtenue par réduction au moyen du zinc et de l'acide sulfurique, a permis de reconnaître que l'échitamidine possède bien le même type de structure que

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

l'akuammicine, étant donné les ions communs (3) *m/e* 130, (2) *m/e* 144 et (7) *m/e* 199. La différence de 16 unités de masse entre les ions (4) *m/e* 196 et (4') *m/e* 212 indique au surplus que l'oxygène surnuméraire de l'échitamidine ne peut être porté que par l'un des atomes de carbone-15, 18, 19 ou 20.

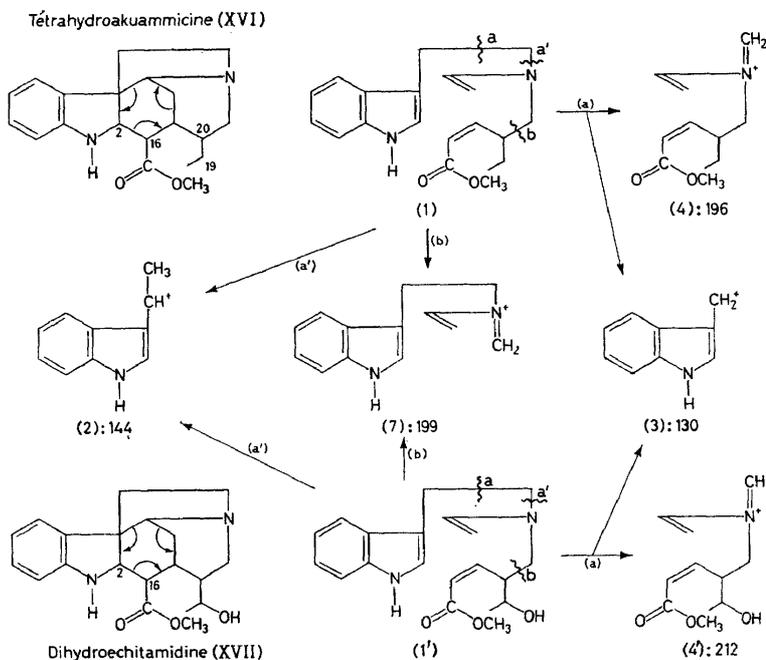


Figure 8

Mais, cet OH est acétylable, ce qui exclut pratiquement les positions 15 et 20 qui en feraient un alcool tertiaire.

La méthode de Kuhn-Roth permet de doser un groupement C-méthyl, ce qui élimine la position 18.

Il reste donc à considérer la position 19, or le spectre R.M.N. de l'échitamidine présente un doublet centré à $\delta = 1,16$ p.p.m. dont la constante de couplage est $J = 6$ c/s, il correspond à une aire de 3 protons et, dès lors, attribuable à un groupement CH_3 rattaché à un carbone porteur d'un seul proton, c'est-à-dire le carbone-19 qui est donc celui qui porte l'OH.

L'étude de l'échitamidine est particulièrement démonstrative de ce que l'on peut attendre des spectres R.M.N. et de masse.

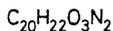
MOSSAMBINE

Goutarel, Monseur et Le Men, tout d'abord seuls²⁰, puis avec Djerassi et ses collaborateurs²¹, ont étudié la structure d'un alcaloïde extrait du *Diplorhynchus condylocarpon* sp. *mossambicensis* et auquel ils avaient attribué le nom de diplorrhyncine, mais, par suite de l'antériorité de la découverte du même

alcaloïde par Stauffacher²², qui lui avait donné le nom de Mossambine, celui-ci doit être seul retenu.

Tout comme l'akuammicine, la Mossambine (XVIII) (*Figure 9*) présente un pouvoir rotatoire élevé et négatif, un spectre u.v. avec trois maximums à 230, 300 et 325 m μ ainsi que les deux bandes caractéristiques à 1603 cm⁻¹ et 1653 cm⁻¹ dans l'infra-rouge.

Mossambine (*Diplorrhynchus mossambicensis*)



$$[\alpha]_D = -498^\circ$$

$$\text{u.v.: } 230(4,08); 300(4,03); 330(4,22)$$

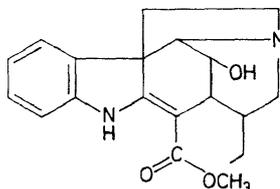
$$\text{i.r.: } 1653 \text{ cm}^{-1}; 1603 \text{ cm}^{-1}$$

un O-CH₃

pas de N-CH₃

un OH acétylable

chaîne éthyli-dène



Mossambine (XVIII)

Figure 9

Les trois caractères physiques précités ainsi que la considération de la formule brute C₂₀H₂₂O₃N₂ et la détermination des groupements fonctionnels laissent penser que la Mossambine doit avoir une structure du type akuammicine.

Au surplus, les trois réactions typiques mises au point sur l'akuammicine ont fourni des résultats analogues avec la mossambine (*Figure 10*).

(i) L'hydrogénation par le zinc en milieu sulfurique donne le composé (XIX) $[\alpha]_D + 24^\circ$ (CHCl₃). Spectre u.v. indolinique (241 et 298 m μ) et dans le spectre i.r., bande CO à 1730 cm⁻¹ (ester non conjugué) dont l'hydrogénation catalytique conduit à (XX) ou tétrahydro-2,16,19,20-mossambine.

(ii) La réduction par LiAlH₄ conduit au dérivé mono-oxygéné (XXI) qui, par hydrogénation catalytique, donne (XXII).

(iii) La descarboxyméthylation par hydrolyse acide conduit à (XXIII) lequel, réduit par KBH₄, donne le dérivé indolique (XXIV).

La parenté avec l'akuammicine est donc nettement établie.

Quant à l'oxygène surnuméraire de la mossambine, il est engagé dans une fonction alcool acétylable et oxydable en cétone, ce qui montre sa nature secondaire, et dont il faut établir la position.

L'étude comparée des spectres de masse des dérivés tétrahydrogénés en 2,16 et 19,20 de l'akuammicine et de la mossambine (XX), comme ceux

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

dihydrogénés en 2,16 des deux alcaloïdes, fournit, à cet égard, des renseignements très importants.

Si on examine, tout d'abord, les spectres des deux dérivés tétrahydrogénés, on constate que l'on retrouve des pics communs et des pics décalés de 16 unités de masse (*Figure 11*).

Les premiers correspondent à la rupture en (a) de l'intermédiaire neutre (1) ou (1') résultant du "push-pull" thermique électronique; on retrouve les ions indoliques (3) *m/e* 130 et (2) *m/e* 144: ce dernier élimine la possibilité de présence de la fonction OH de la mossambine sur le carbone-5.

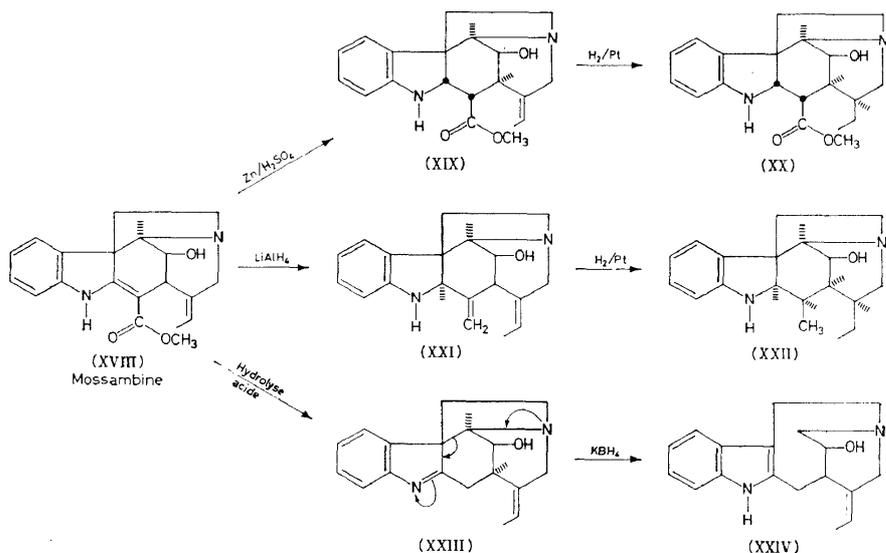


Figure 10

Les seconds (4) *m/e* 196 et (7) *m/e* 199 pour la tétrahydroakuammicine résultent pour (4) de l'autre fragment de la coupure en (a) de (1) et pour (7) du fragment indolique de la coupure en (b).

Ces pics se retrouvent en (4') *m/e* 212 et (7') *m/e* 215 décalés de 16 unités de masse pour la mossambine, ce qui révèle qu'ils contiennent l'atome d'oxygène supplémentaire et le carbone qui le porte.

Or, les seuls atomes de carbone communs à envisager sont les atomes 14 et 21, le carbone-5 ayant été précédemment éliminé.

Si on compare maintenant les spectres de masse de la dihydro-2,16-akuammicine et de la dihydro-2,16-mossambine, (*Figure 12*), on retrouve en commun les pics (2) *m/e* 144 et (3) *m/e* 130, tous deux indoliques, mais aussi le pic (6) *m/e* 139 qui provient de la coupure en (c) entre le carbone-21 et l'atome d'azote qui est ici favorisée par activation allylique, due à la conservation dans les deux molécules de la chaîne éthyldène.

Ce résultat permet d'éliminer le carbone-21 comme porteur de l'OH.

D'autre part, on trouve le pic (4) *m/e* 194, autre fragment de la coupure en (a) de la dihydroakuammicine qui se retrouve en (4'), décalé de 16

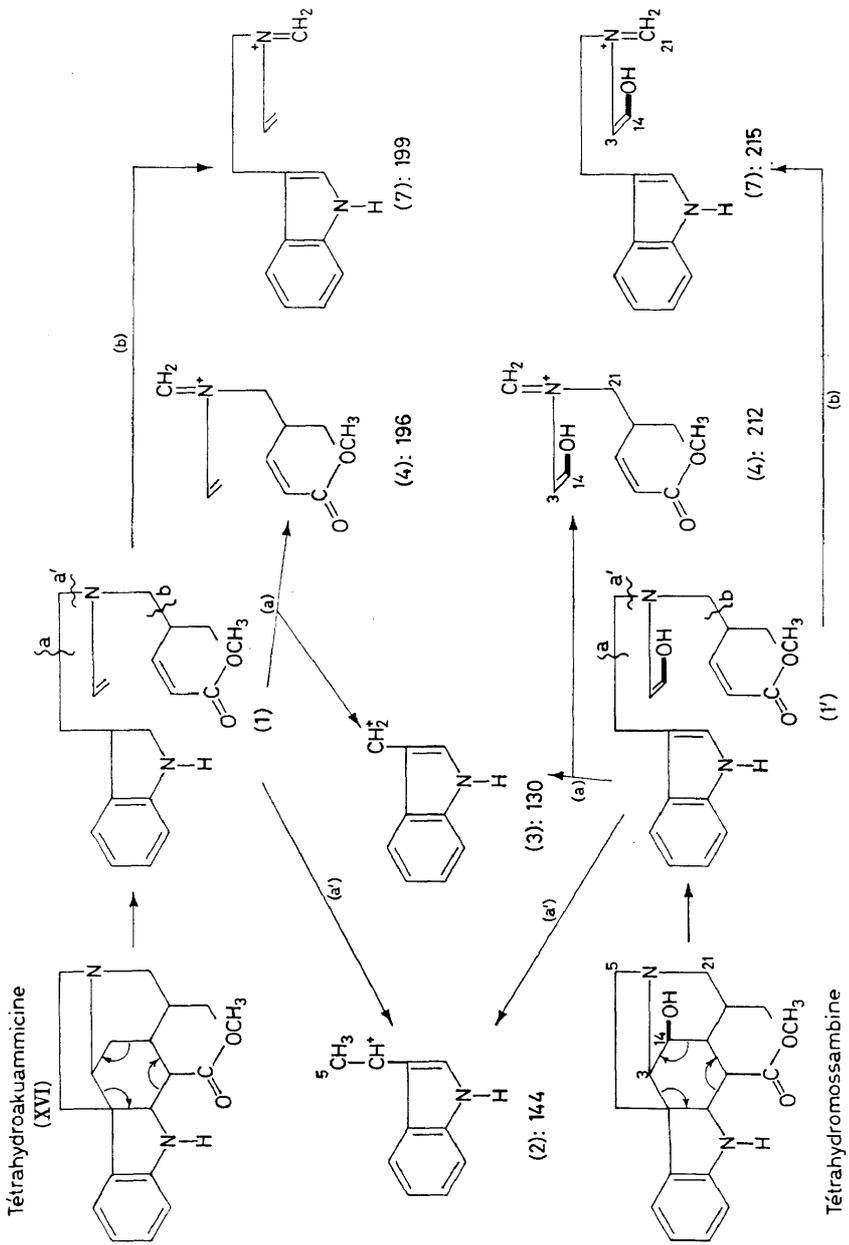


Figure 11

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

Dihydro-2,16-akuammicine

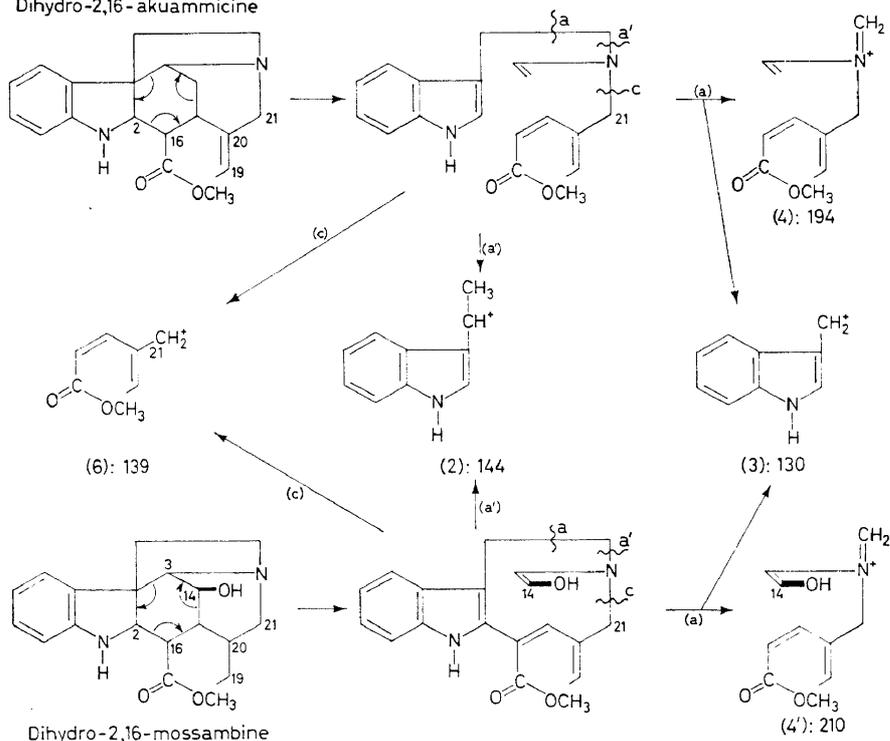
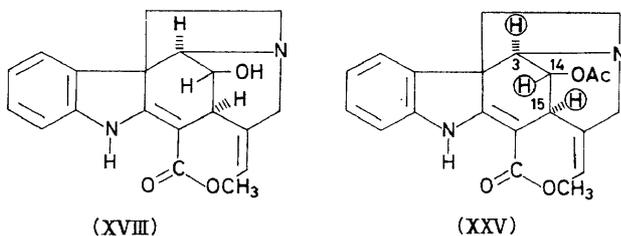


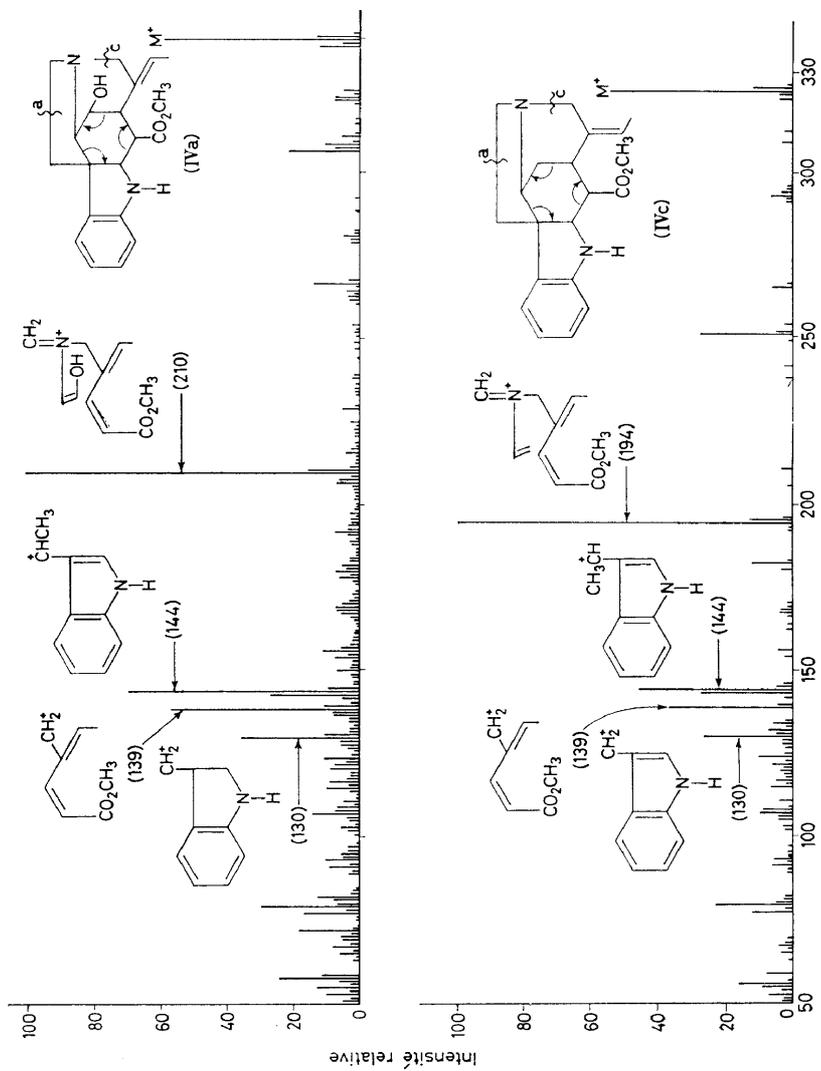
Figure 12

unités de masse m/e 210 dans la dihydromossambine, c'est-à-dire de l'atome d'oxygène.

A ce point du raisonnement sur les spectres de masse, il résulte que l'OH ne peut être porté que par l'un des atomes de carbone-3 ou 14.

A titre documentaire, voici la reproduction de ces 2 spectres de masse (Figure 13). On voit nettement la communauté des ions vers les masses faibles et le décalage de 16 pour m/e 194 et m/e 210.





m/e
Figure 13

RECENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

Si on compare les spectres R.M.N. de la mossambine (XVIII) et de son dérivé *O*-acétylé (XXV), on remarque, dans le spectre de ce dernier, un triplet centré à $\delta = 4,8$ p.p.m. dont la surface correspond à un seul proton, ce qui indique que ce proton est couplé avec deux protons voisins disposés symétriquement. Ce proton est certainement celui porté par l'atome de carbone sur lequel est fixé le groupement acétoxy, car ce triplet n'existe pas dans le spectre R.M.N. de la mossambine.

En effet, si OH est porté par le carbone-14, on voit que lors de son acétylation on démasque le proton qui se trouve alors couplé avec les deux protons disposés symétriquement en 3 et 15, ce qui démontre que OH est bien sur le carbone-14.

Peut-on connaître l'orientation de cet OH?

Lorsqu'on fait réagir l'iodure de méthyle sur la mossambine (Figure 14), on obtient, non pas le sel d'ammonium quaternaire attendu (a), mais le sel

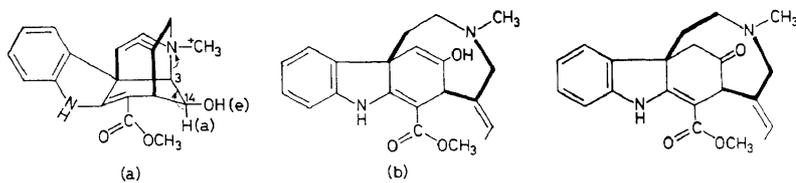


Figure 14

d'une base tertiaire (b) présentant dans son spectre i.r. une bande C=O à 1695 cm^{-1} . La formation de ce carbonyle, à partir de la fonction alcool secondaire, peut s'expliquer par une élimination du type Hofmann à partir de l'atome H axial du C-14 qui, dans les modèles, est antiparallèle par rapport à la liaison C₃-N(b). Il en résulte que OH, en position 14, est équatorial et la mossambine est une hydroxy-14 β -akuammicine.

LOCHNÉRIDINE*

La lochnéridine C₂₀H₂₄O₃N₂ rentre dans la famille akuammicine par ses spectres u.v. et i.r.

Il y a 3 atomes d'oxygène comme dans l'échitamidine, 2 sont dans un groupe carbométhoxy (signal à $3,77\ \delta$ du R.M.N.) le troisième est un hydroxyle comme on le constate dans le spectre de masse, avec un pic à *m/e* 322 correspondant à la perte d'une molécule d'eau par rapport à l'ion moléculaire 340.

La lochnéridine est donc un isomère de l'échitamidine, mais on trouve, comme précédemment indiqué, dans le spectre R.M.N. de l'échitamidine

* Résultats communiqués par le Professeur Carl Djerassi.

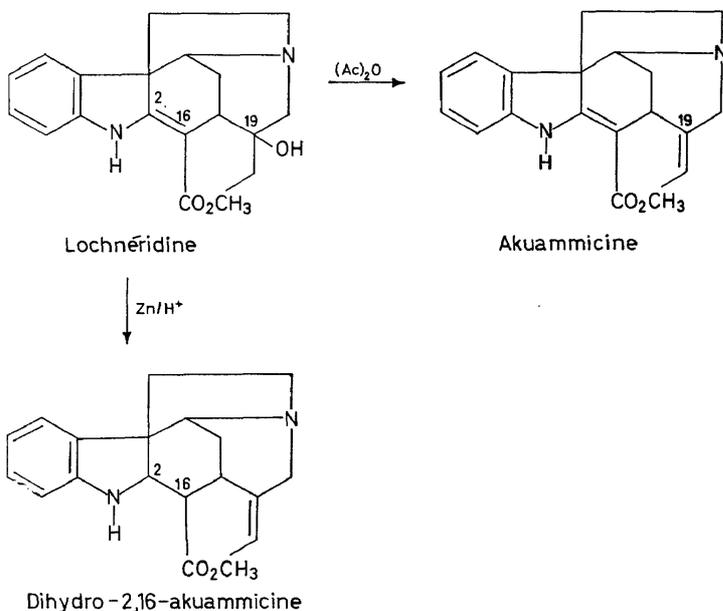
un doublet à 1,16 δ associé avec un groupement méthyle secondaire, alors que dans la lochnéridine, on trouve un multiplet à 0,77 δ , attribuable à un groupement éthyle, autrement dit, la lochnéridine n'est pas un stéréoisomère de l'échitamidine, mais où est OH?

Après action de l'anhydride acétique dans la pyridine sur la lochnéridine et pendant 24 heures à la température ordinaire, on isole un produit identique à l'akuammicine (point de fusion du mélange, i.r., R.M.N. et spectre de masse et courbes de dispersion rotatoire dans le méthanol).

L'obtention d'akuammicine à partir d'une hydroxy-dihydro-19,20-akuammicine, en tenant compte du R.M.N., n'est possible que si le groupe hydroxyle est tertiaire et fixé au carbone-19.

De plus, la réduction de la lochnéridine par la poudre de zinc en milieu méthanol-sulfurique permet d'isoler la dihydro-2,16-akuammicine, ce qui confirme la structure de la lochnéridine.

Cet exemple illustre encore, d'une manière saisissante, avec la consommation de seulement 20 milligrammes, l'emploi conjugué des méthodes physiques de la chimie classique et des corrélations.



CONDYLOCARPINE

La condylocarpine (XXVI) $C_{20}H_{22}O_2N_2$, découverte par Stauffacher²², est un autre alcaloïde du *Diplorrhynchus condylocarpon*. Il possède les trois propriétés typiques de l'akuammicine et aussi sa formule brute; le chromophore (A) carbométhoxy- α -méthylène indoline doit donc être présent (Figure 15).

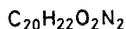
RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

Mais, l'étude comparée des spectres de masse selon Biemann, Burlingame et Stauffacher²² de son tétrahydro-dérivé (XXVII) et de la tétrahydro-2,16,19,20-akuammicine (XVI) permet d'élucider la nature du squelette carboné de cet alcaloïde (Figure 16).

En dehors des pics indoliques (2) à m/e 144 et (3) à m/e 130, le spectre de masse de la tétrahydrocondylocarpine (XXVII) présente deux pics caractéristiques (4') m/e 196 et (7') à m/e 227. Ce dernier pic provient de la fragmentation en (b) de la condylocarpine. Ce fragment contient 28 unités de masse de plus que le pic correspondant (7) m/e 199 de la tétrahydroakuammicine et l'on doit rapporter cette différence à la présence de la chaîne éthyle portée par le carbone-14, mais, si dans les deux spectres on trouve un pic à m/e 196, les ions correspondants ont une structure différente, respectivement (4) et (4').

La condylocarpine est un isomère de l'akuammicine avec une chaîne éthylidène en position 14 au lieu de 20.

Condylocarpine (*Diplorrhynchus condylocarpon*)



$$[\alpha]_D = -870^\circ$$

$$\text{u.v.} : 228 (4,04) : 295 (4,01) : 328 (4,17)$$

$$\text{i.r.} : 1680 \text{ cm}^{-1} : 1602 \text{ cm}^{-1}$$

un O - CH₃

pas de N - CH₃

chaîne éthylidène

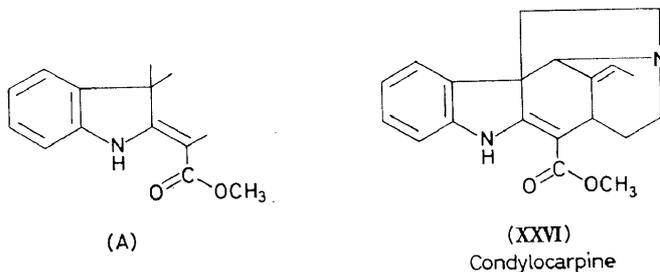


Figure 15

Tous les alcaloïdes qui précèdent un squelette à 19 atomes de carbone, trois autres alcaloïdes, qui possèdent le même chromophore que l'akuammicine, ont une structure très différente: la tabersonine, la vincadifformine et la minovincine.

Les deux premiers sont étroitement apparentés et il suffira, après avoir fait connaître la structure de la tabersonine, d'indiquer ce qui caractérise la vincadifformine.

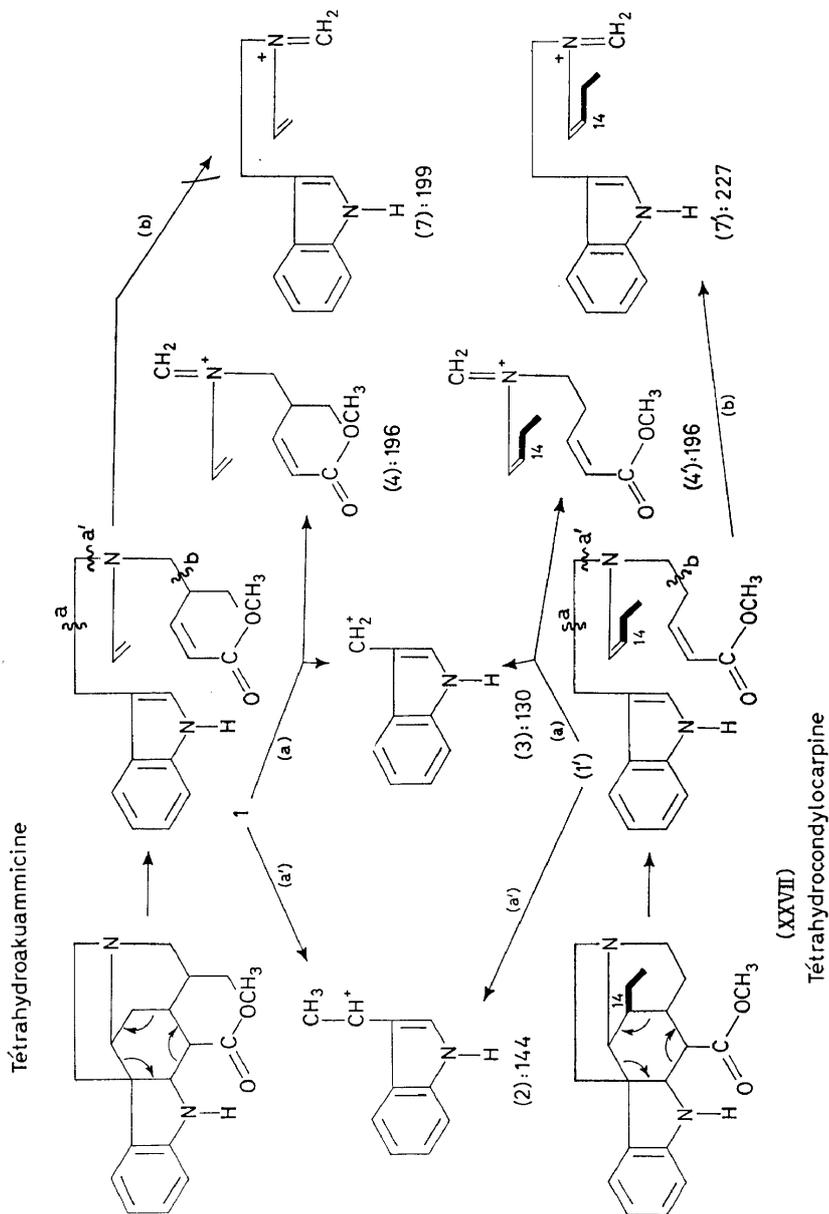


Figure 16

TABERSONINE ET VINCADIIFORMINE

La tabersonine a été extraite en 1954²³ d'une apocynacée d'origine exotique mais que l'on peut cultiver en France, *Amsonia tabernaemontana* Walt.

D'une part, sa formule, tout d'abord considérée comme $C_{20}H_{24-26}O_2N_2$ et, d'autre part, le pouvoir rotatoire élevé du chlorhydrate, le spectre u.v. avec ses trois maximums et le spectre i.r. avec ses deux bandes jumelées à 1600 cm^{-1} et 1662 cm^{-1} dues à la présence du chromophore (A) (Figure 17), incitaient à classer la tabersonine avec les alcaloïdes du type akuammicine²⁴, mais, la spectrométrie de masse est venue corriger cette conception²⁵. En réalité, le spectre de masse de la tabersonine montre un ion moléculaire à m/e 336 qui ne peut être en accord avec la formule en C_{20} mais bien avec la formule $C_{21}H_{24}O_2N_2$, et la tabersonine ne correspond donc plus au type akuammicine et, de fait, elle répond à la structure (XXVIII).

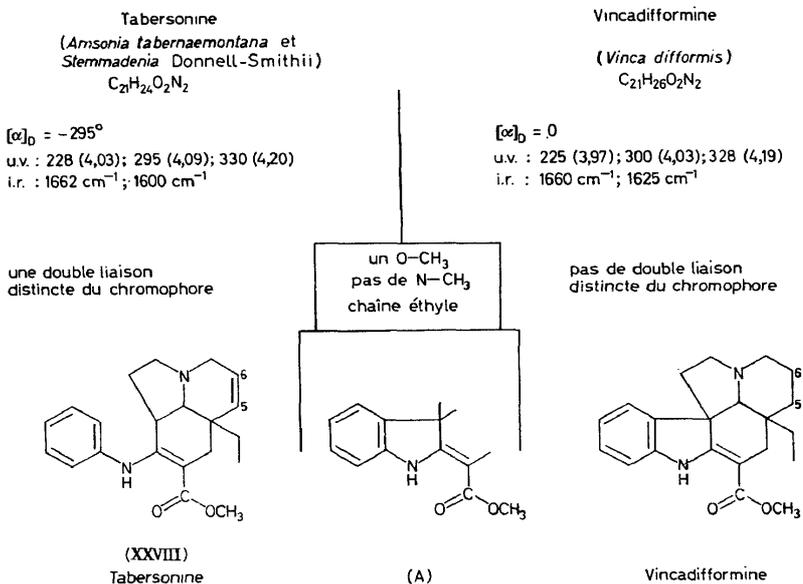


Figure 17

Il convient de rapprocher cet alcaloïde d'un autre récemment retiré des feuilles du *Vinca difformis* Pourr.: la vincadiiformine²⁶, de formule $C_{21}H_{26}O_2N_2$, qui ne diffère de celle de la tabersonine que par seulement H_2 .

Cet alcaloïde a un spectre u.v. avec les trois maximums et le spectre i.r. avec 2 bandes à 1625 cm^{-1} et 1660 cm^{-1} , mais il est sans action sur la lumière polarisée, néanmoins la vincadiiformine contient aussi le chromophore (A) (Figure 17).

La détermination des groupements fonctionnels dans les deux alcaloïdes révèle la présence d'un OCH₃, d'une chaîne éthyle et l'absence du groupe N-CH₃.

Les réactions chimiques, mises au point à l'occasion de l'étude structurale de l'akuammicine, ont été appliquées à la tabersonine²⁵ et à la vincadifformine²⁷.

Considérons, pour l'instant, seulement la tabersonine (Figure 18) :

(i) Par hydrogénation catalytique, on obtient une dihydrotabersonine qui a conservé les trois propriétés physiques caractéristiques précitées $[[\alpha]_D - 540^\circ$ (éthanol)].

(ii) L'hydrogénation par le zinc en milieu sulfurique conduit également à une dihydrotabersonine (XXX), mais dont le pouvoir rotatoire est faible, le spectre u.v. indolinique (max. à λ 245 μ et 298 μ) et le spectre i.r. avec

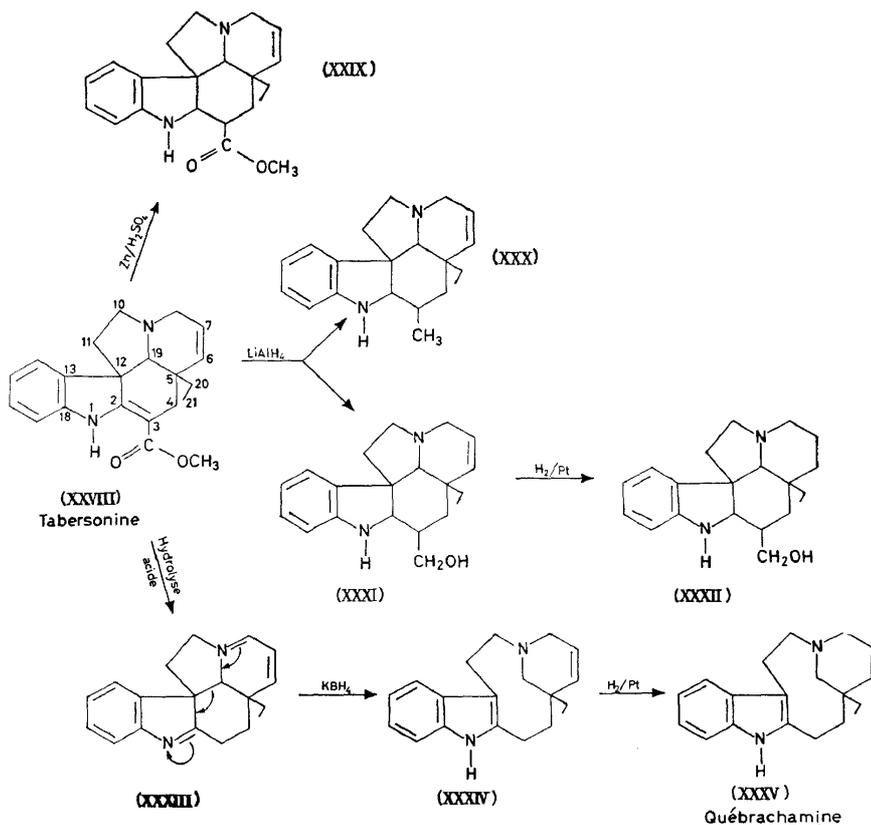


Figure 18

une bande $\text{C}=\text{O}$ à 1725 cm^{-1} d'un ester non conjugué, c'est-à-dire que cette hydrogénation a fait disparaître le chromophore par hydrogénation de la double liaison ici numérotée 2-3.

(iii) La réduction par LiAlH_4 est complexe et n'aboutit pas à un dérivé porteur d'un méthylène exo comme dans le cas de l'akuammicine.

(iv) Du mélange réactionnel, deux produits principaux ont pu être isolés et caractérisés: un dérivé désoxygéné (XXX) et le dihydrotabersonol

(XXXI). Par hydrogénation catalytique, le dihydrotabersonol fixe encore une molécule d'hydrogène et donne le tétrahydrotabersonol (XXXII).

(v) L'hydrolyse acide par HCl 4*N* à 105° provoque la décarboxyméthylation et l'indolénine formée (XXXIII) réduite par KBH₄ en milieu alcalin conduit au dérivé indolique (XXXIV) dont l'hydrogénation donne la (+)-québrachamine²⁸ (XXXV) identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

Ce résultat fondamental et l'interprétation du mécanisme de son obtention justifient la formule (XXVIII) proposée pour la tabersonine.

Quant à la position de la double liaison hydrogénable par catalyse, il convient de remarquer qu'elle n'est pas réduite par le borohydrure de potassium KBH₄, ni par le zinc en milieu sulfurique, elle ne peut donc être située en *a* d'un atome d'azote. Le dosage des C-alcoyl selon Kuhn-Roth, l'absence d'aldéhyde entraînable par la vapeur d'eau après ozonolyse et, surtout, l'examen comparé des spectres R.M.N. de la tabersonine et de la dihydrotabersonine où dans le premier on note 2 protons oléfiniques avec un signal à 5,75 p.p.m. alors que dans celui de la dihydrotabersonine on trouve un ensemble de 12 lignes entre 5,6 et 6,3 p.p.m. comme dans la vindolinine (dont la structure a été récemment déterminée²⁹, permettent de penser que la double liaison est en position 6-7.

La structure de la tabersonine est ainsi parfaitement définie, mais il faut avouer que les spectres de masse³⁰ de ses dérivés ont permis, à l'origine, d'orienter les recherches vers une hypothèse correcte de structure.

En effet, le spectre de masse de la dihydro-2,3-tabersonine (Figure 19) présente, en plus des pics *m/e* 130 et *m/e* 144 caractéristiques des ions indoliques (3) et (2), un pic important à *m/e* 122 qui est un ion pyridinium (11 bis) dont la genèse résulte du mécanisme concerté représenté en (9 bis) avec coupure selon (a) dans (10 bis) donnant (3) et (11 bis) avec élimination du chaînon insaturé formé.

Tous les dérivés dihydro-2,3 subissent la même fragmentation et leurs spectres de masse ne diffèrent que par la nature du radical R.

Par exemple pour la dihydrotabersonine (XXIX) R = COOCH₃—il y a un pic à M-86 qui correspond à l'élimination du fragment acrylate de méthyle.

De même, sur le spectre du dihydrotabersonol (XXXI), il y a un pic M-58 qui correspond à la perte de l'alcool allylique. Pour le composé (XXX)—R = CH₃, il y a un pic M-42—perte de propène et pour le composé (XXXVI) dans lequel R = H, il y a un pic à M-28—perte d'éthylène.

Ce qui est résumé dans le *Tableau 2*.

Sur le spectre de masse de la tétrahydro-2,3,6,7-tabersonine, on trouve les pics (3) et (2): *m/e* 130 et *m/e* 144 communs avec ceux de la dihydro-2,3-tabersonine mais le pic *m/e* 122 est remplacé par le pic (11) *m/e* 124 qui correspond à la pyridine tétrahydrogénée.

C'est la présence de ces pics pyridiques si caractéristiques du processus de fragmentation des alcaloïdes du type aspidospermine étudiés par Biemann³¹ qui a orienté nos recherches.

Quant aux spectres de masse de la vincadifformine et de ses dérivés, la présence du pic pyridique à *m/e* 124 a confirmé son étroite parenté avec la

dihydro-6,7-tabersonine. De fait, il y a superposition rigoureuse des spectres i.r. de la vincadifformine et de la dihydro-6,7-tabersonine.

La vincadifformine est inactive sur la lumière polarisée; il en est de même de ses dérivés et la dégradation chimique a conduit à la quebrachamine racémique.

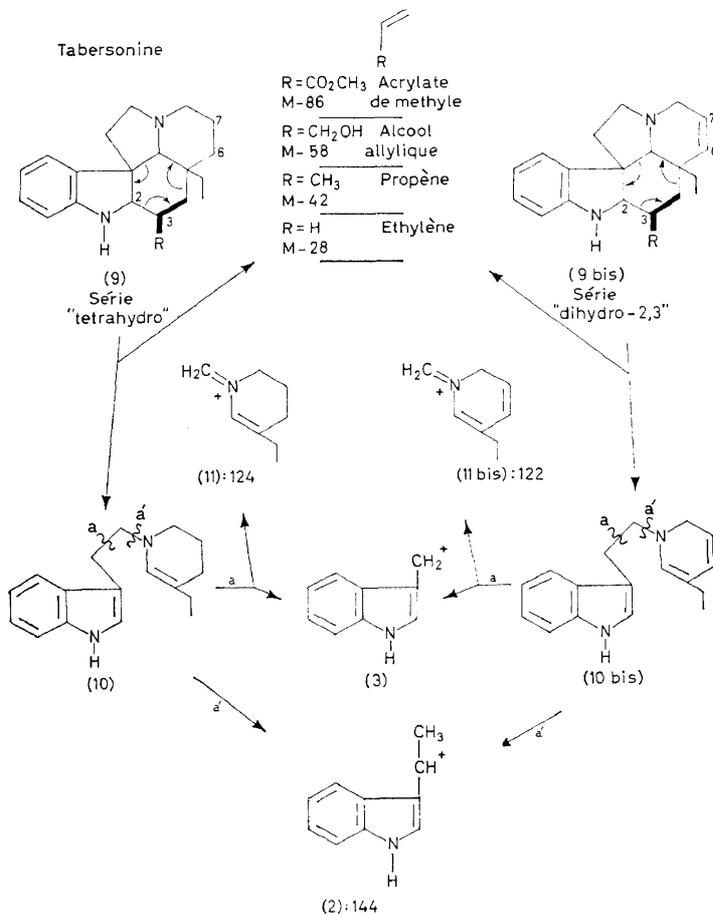


Tableau 2

Composé	R	Pic	Perte
(XXIX)	COOCH ₃	M-86	CH ₂ =CH-COOCH ₃
(XXXI)	CH ₂ OH	M-58	CH ₂ =CH-CH ₂ OH
(XXX)	CH ₃	M-42	CH ₂ =CH-CH ₃
(XXXVI)	H	M-28	CH ₂ =CH ₂

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

Il s'avère que la vincadifformine est le racémique formé par la (+)- et la (-)-dihydro-6,7-tabersonine, et, de fait, la dihydro-6,7-tabersonine étudiée ici est le dérivé (-)[α]_D = -520°, le dédoublement de la vincadifformine n'est pas encore obtenu, mais Madame Plat a pu extraire la (-)-vincadifformine du *Vinca minor**.

MINOVINCINE

La minovincine C₂₁H₂₄O₃N₂ (XXXVII) est un alcaloïde du *Vinca minor* récemment découvert dans notre laboratoire.

Tout comme les alcaloïdes précédents, il possède les trois propriétés physiques caractéristiques qui permettent de conclure à la présence du chromophore (A) (Figure 20).

Minovincine (*Vinca minor*)
C₂₁H₂₄O₃N₂

[α]_D = -510°

u.v. : 230 (3,99) ; 300 (3,96) ; 328 (4,14)

i.r. : 1650 cm⁻¹ ; 1600 cm⁻¹
épaulement à 1690 cm⁻¹ (CO)

un O-CH₃

pas de N-CH₃

enchaînement —C—CH_3 (spectre R.M.N. :

singulet à 1,87 p.p.m. correspondant à 3 protons)

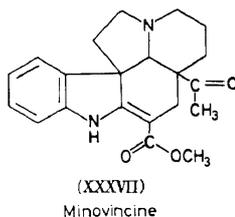
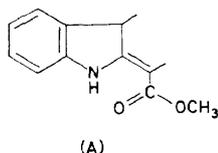


Figure 20

En dehors des groupements fonctionnels NH et COOCH₃ conjugué, la présence d'une chaîne CO—CH₃ est révélée par une bande à 1690 cm⁻¹ bien visible sur le spectre i.r. du chlorhydrate.

Dans le spectre R.M.N., il n'apparaît pas les bandes caractéristiques du groupement C—C₂H₅, mais un singulet aigu à 1,87 p.p.m. correspondant aux trois protons du CH₃ de la chaîne CO—CH₃.

L'étude structurale de la minovincine n'est pas encore entièrement achevée, mais les transformations chimiques effectuées et l'examen des spectres de masse des dérivés obtenus sont en accord avec la structure indiquée avec la chaîne —COCH₃ rattachée en position 5.

La minovincine (XXXVII) constitue ainsi un troisième exemple d'alcaloïde à chromophore carbométhoxy α -méthylène indoline dont le squelette carboné en C₂₀ possède une structure du type tabersonine-vincadifformine.

* Il résulte d'une récente correspondance avec Monsieur J. Mokry (de Bratislava) qu'il a isolé du *Vinca minor* un alcaloïde racémique dont l'identité avec la vincadifformine a été confirmée.

Il faut ajouter³ encore une méthoxyminovincine (XXXVIII), extraite il y a quelques jours, et dans laquelle le radical OCH_3 est sur le cycle aromatique, sans doute sur le carbone-16 (Figure 21).

La présence d'une fonction cétone en position 20 est très intéressante étant donnée la structure de la vindolinine.

Après ce rapide examen, les conclusions suivantes peuvent être dégagées: les alcaloïdes étudiés peuvent être classés en deux séries (Figure 22):

- (i) squelette en C-19 avec le type akuammicine et le type condylocarpine;
- (ii) squelette en C-20 avec le type vincadiformine.

Dans cette étude, nous avons fait de la chimie traditionnelle et les dégradations ont conduit, d'une manière rationnelle, à la connaissance de la structure en établissant des corrélations avec des substances connues: strychnine, geissoschizoline, quebrachamine, akuammicine.

Mais, l'introduction de la spectrométrie de masse permet, avec les données spectrales de résonance magnétique nucléaire, d'arriver au résultat beaucoup plus rapidement, et ceci avec une économie considérable de substance.

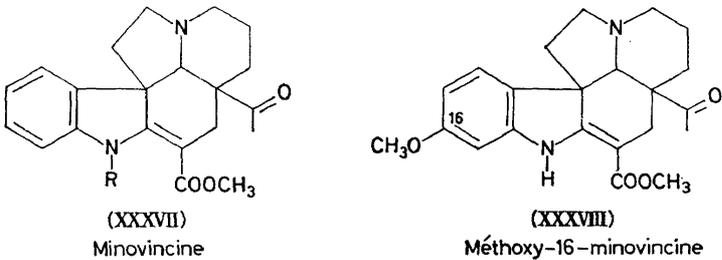


Figure 21

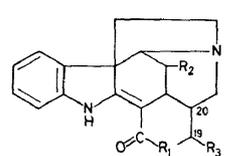
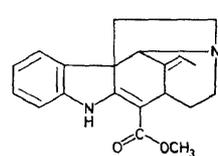
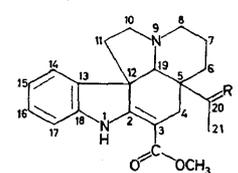
Squelette en C-19					Squelette en C-20	
						
						
Type I	R_1	R_2	R_3	$\Delta 19-20$	Type II	Type III
Akuammicine et pseudo-akuammicine	$\text{O}-\text{CH}_3$	H_2	—	$\Delta 19-20$	Condylocarpine	Vincadiformine ($R = \text{H}_2$)
Echitamide	$\text{O}-\text{CH}_3$	H_2	OH	$\Delta 19-20$		Tabersonine ($R = \text{H}_2$; $\Delta 6-7$)
Mossamine	$\text{O}-\text{CH}_3$	OH, H	—	$\Delta 19-20$	Minovincine ($R = \text{O}$)	
Nor-C-Fluorocurarine	H	H_2	—	$\Delta 19-20$	Méthoxy-16-minovincine ($R = \text{O}$)	
Lochneridine	$\text{O}-\text{CH}_3$	H_2	H_2	OH_{20}		

Figure 22

RÉCENTES STRUCTURES D'ALCALOÏDES DU TYPE AKUAMMICINE

La spectrométrie de masse a été présentée ici sous ses trois avantages principaux:

(i) établissement de la masse moléculaire exacte, d'où correction d'erreur: de formulation résultant de l'analyse élémentaire classique; exemples echitamidine et tabersonine;

(ii) détermination d'une structure avec quelques milligrammes; exemple: echitamidine et même condylocarpine;

(iii) établissement d'une sorte de fiche typique d'un chef de file; exemple: l'akuammicine.

Faut-il en conclure que le chimiste va être évincé par le physician dans le domaine des substances naturelles! Non, tant que le répertoire de ces fiches ne sera pas considérable; mais, il faut veiller! car, si l'on se trouve, par exemple, en présence d'une yohimbine, il suffit d'une fraction d'un milligramme pour reconnaître le type structural. Il y a encore de beaux jours pour les chimistes, tels sont les principes qui ont servi de guide.

En plus de M. le Professeur Carl Djerassi et son groupe de recherches déjà cités au début, je dois remercier MM. Gorman et Neuss (Eli Lilly Research Lab. Indianapolis) exprimer ma reconnaissance à MM. les Professeurs J. Le Men, Le Hir, Poisson, Pourrat, les Docteurs Puisieux, Levy, Plat, Monseur, Mmes Plat et Kan, Mlle Gosset et M. Fellion, tous élèves de mon fidèle ami, le Docteur Robert Goutarel. Quant à lui chaque jour, depuis 30 ans, je lui suis redevable de son dévouement et de sa science.

Bibliographie

- ¹ T. A. Henry et T. M. Sharp. *J. Chem. Soc.* **130**, 1950 (1927);
T. A. Henry. *J. Chem. Soc.* **135**, 2759 (1932).
- ² P. N. Edwards et G. F. Smith. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 215.
- ³ M. Plat, E. Fellion, J. Le Men, et M.-M. Janot. *Ann. Pharm. franc.* **20**, 899 (1962),
- ⁴ K. Aghoramurthy et R. Robinson. *Tetrahedron* **1**, 172 (1957).
- ⁵ M. F. Millson, R. Robinson, et A. F. Thomas. *Experientia* **9**, 89 (1953).
- ⁶ K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmid, et P. Karrer. *Helv. Chim. Acta* **43**, 717 (1960).
- ⁷ G. F. Smith et J. T. Wrobel. *J. Chem. Soc.* **1960**, 792.
- ⁸ J. Levy, J. Le Men, et M.-M. Janot. *Bull. soc. chim. France* **1960**, 979.
- ⁹ C. Weissmann, H. Schmid, et P. Karrer. *Helv. Chim. Acta* **44**, 1877 (1961).
- ¹⁰ K. Bernauer, F. Berlage, W. von Philipsborn, H. Schmid, et P. Karrer. *Helv. Chim. Acta* **41**, 2293 (1958).
- ¹¹ M.-M. Janot, J. Le Men, A. Le Hir, J. Levy, et F. Puisieux. *Compt. rend.* **250**, 4383 (1960).
- ¹² F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot, J. Le Men, et A. Le Hir. *Compt. rend.* **250**, 1285 (1960).
- ¹³ F. Puisieux. *Doct. Sci. Paris* (1960);
F. Puisieux et A. Le Hir. *Compt. rend.* **252**, 902 (1961).
- ¹⁴ J. A. Joule et G. F. Smith. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 322.
- ¹⁵ G. F. Smith et J. T. Wrobel. *J. Chem. Soc.* **1960**, 792.
- ¹⁶ J. A. Goodson. *J. Chem. Soc.* **1932**, 2626.
- ¹⁷ Raymond-Hamet. *Compt. rend.* **233**, 560 (1951).
- ¹⁸ A. Chatterjee et J. Ghosal. *Naturwiss.* **48**, 219 (1961).
- ¹⁹ C. Djerassi, Y. Nakagawa, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Le Men, J. Poisson, et M.-M. Janot. *Tetrahedron Letters* **1962**, 653.
- ²⁰ R. Goutarel, X. Monseur, et J. Le Men. *Compt. rend.* **253**, 485 (1961).
- ²¹ X. Monseur, R. Goutarel, J. Le Men, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, et C. Djerassi. *Bull. soc. chim. France* **1962**, 1088.
- ²² D. Stauffacher. *Helv. Chim. Acta* **44**, 2006 (1961);
K. Biemann, A. L. Burlingame et D. Stauffacher. *Tetrahedron Letters* **1962**, 527.
- ²³ M.-M. Janot, H. Pourrat, et J. Le Men. *Bull. soc. chim. France* **1954**, 705.
- ²⁴ M.-M. Janot, J. Le Men, et C. Fan. *Compt. rend.* **248**, 3005.

M.-M. JANOT

- ²⁵ M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa, et C. Djerassi. *Tetrahedron Letters* **1962**, 271.
- ²⁶ J. Gosset, J. Le Men, et M.-M. Janot. *Ann. Pharm. franc.* **20**, 448 (1962).
- ²⁷ C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Gosset, J. Le Men, M. -M. Janot. *Tetrahedron Letters* **1962**, 235.
- ²⁸ F. Walls, O. Collera, et A. Sandoval. *Tetrahedron* **2**, 173 (1958).
- ²⁹ C. Djerassi, J. E. Flores, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham, J. Le Men, M.-M. Janot, M. Plat, M. Gorman, et N. Neuss. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **48**, 113 (1962).
- ³⁰ K. Biemann et G. Spitteller. *Tetrahedron Letters* **1961**, 299.
- ³¹ K. Biemann, M. Friedmann-Spitteller, et G. Spitteller. *Tetrahedron Letters* (1961).