

LES ALCALOÏDES "BIS-INDOLIQUES" REPARTITION—ESSAI DE CLASSIFICATION

JANINE GARNIER

Faculté de Médecine et de Pharmacie 51—Reims, France

MICHEL KOCH et NICOLE KUNESCH

Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie,
4, avenue de l'Observatoire 75—Paris 6ème, France

(Received 4 February 1969)

LES ALCALOÏDES "bis-indoliques" qui comportent, comme leur nom l'indique, deux noyaux indole dans leur molécule, sont le plus souvent constitués de deux parties dont les structures correspondent à celles d'alcaloïdes "mono-indoliques" classiquement connus.

Les premiers alcaloïdes de ce type, isolés des curares et étudiés par Karrer *et al.*,⁴³ avaient été appelés "dimères" car ils étaient formés de deux parties identiques. Mais depuis la détermination, par Janot *et al.*⁴⁰ de la structure de la geissospermine, une cinquantaine d'alcaloïdes "bis-indoliques" également constitués de deux parties différentes ont été décrits.

Cet exposé sera limité à l'étude des alcaloïdes de ce dernier groupe ("bis-indoliques asymétriques"), et n'y seront donc pas examinés les alcaloïdes "dimères" des curares, qui ont déjà fait l'objet de nombreuses mises au point (Karrer, Schmid *et al.*⁹⁵) ni les alcaloïdes des Calycanthacées, qui sont également symétriques.

ORIGINE BOTANIQUE

A l'exception de la cinchophyllamine (XIX) et de l'isocinchophyllamine (XX) du *Cinchona ledgeriana* (Rubiacees), tous les alcaloïdes "bis-indoliques asymétriques" connus à ce jour ont été isolés d'espèces appartenant à la seule famille des Apocynacées (sous-famille des Plumérioidées).

Il est remarquable de constater que, dans cette sous-famille, deux tribus sont particulièrement riches en alcaloïdes bis-indoliques: les Tabernaemontanées et les Alstoniées. De plus, un nombre important de ces alcaloïdes a été isolé d'espèces appartenant aux genres *Voacanga* (Tabernaemontanées) et *Catharanthus* (Alstoniées).

Le tableau, établi en suivant la classification botanique,* rassemble les données concernant l'origine des alcaloïdes bis-indoliques ainsi que leur formule et les principales références relatives à leur isolement et à la détermination de leur structure.

La répartition des alcaloïdes suggère certaines observations chimiotaxinomiques:

Chaque espèce possède des alcaloïdes dont le squelette est généralement identique.

Les espèces appartenant à un même genre contiennent des alcaloïdes étroitement apparentés.

De plus, les genres voisins eux-mêmes renferment des alcaloïdes communs à côté d'alcaloïdes plus spécifiques.

* d'Après N. G. BISSSET, *Ann. Bogorienses* 3, 105 (1958) et 4, 65 (1961).

ORIGINE BOTANIQUE DES ALCALOÏDES "BIS-INDOLIQUES ASYMETRIQUES"

Genre	Espèce	Partie étudiée*	Alcaloïde	Formule	Références	
					Origine	Structure
APOCYNACEES (Plumerioïdées)						
<i>Hunteria</i>	<i>eburnea</i> Pich.	R.	hunterine		64	
—	<i>umbellata</i>	R.	umbellamine	XV	59	59, 60
<i>Pleiocarpa</i>	<i>mutica</i> Benth.	R.T.	pleiomutine	XIV	45, 46, 113	32, 113
—	—	R.	pleiomutinine	XXXII	45	20, 24
—	<i>pyncnantha</i> (K. Schum) Stapf	R.	pyncnanthine	XXXIII	23	20
—	—		pyncnanthinine	XXXIV	22	22
—	<i>pyncnantha</i> var. <i>tubicina</i> (Stapf) Pich.		pleiomutine	XIV	46	32, 113
<i>Rejoua</i>	<i>aurantiaca</i> Gaud.	R.T.F.Fr.	vobtusine	XXIV	29	21, 77
<i>Callichilia</i>	<i>subsessilis</i> (Benth.) Stapf	R.T.	callichiline	XXXV	28	2, 75
—	—	R.T.F.	vobtusine	XXIV	28	21, 77
—	<i>stenosepala</i> Stapf	P.	vobtusine	XXIV	73	21, 77
<i>Hedranthera</i>	<i>barteri</i> (Hook f.) Pich.		callichiline	XXXV	2, 74	2, 75
—	—		vobtusine	XXIV	21, 73, 74	21, 77
<i>Tabernaemontana</i>	<i>psychotriifolia</i> H.B. et K.	R.	voacamine	IX	26	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	<i>australis</i> M. Arg.	T.	voacamine	IX	26	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	<i>oppositifolia</i> (Spreng) Urb.	R.	voacamine	IX	26	8, 9, 10, 91, 112, 120
(<i>Conopharyngia</i>)	<i>durissima</i> Stapf	R.	conoduramine	V	89	91
—	—		conodurine	VI	89	91
—	<i>longiflora</i> Benth.		voacamine	IX	56	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—		déscarbométhoxy- voacamine	XI	56	112
—	—		voacorine	XII	35	9, 10, 37, 120
—	—		vobtusine	XXIV	35	21, 77
(<i>Gabunia</i>)	<i>odoratissima</i> Stapf	P.	conoduramine	V	12	91, 118
—	—	—	conodurine	VI	12	91, 118
—	—	—	gabunine	VII	12	12
<i>Stemmadenia</i>	<i>donnellsmithii</i>	T.	voacamine	IX	117	8, 9, 10, 91, 112, 120
<i>Voacanga</i>	<i>africana</i> Stapf	R.	déscarbométhoxy- voacamine	XI	112, 114	112
—	—	—	N-oxyvoacamine	X	82	82
—	—	R.T.	voacamidine	VIII	88	91
—	—	—	voacamine	IX	36, 51, 90, 114	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	voacorine	XII	27, 90, 114	9, 10, 37, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	36, 90, 114	21, 77
—	—	F.	voacamine	IX	49	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	47, 49, 50	21, 77
—	—	—	désoxyvobtusine	XXV	49, 50	49, 50
—	—	—	vobtusine- lactone	XXVI	47, 49, 50	48

Genre	Espèce	Partie étudiée*	Alcaloïde	Formule	Références	
					Origine	Structure
—	—	—	désoxyvobtusine-lactone	XVII	47, 49, 50	48
—	—	—	voafoline	XXVIII	47, 49, 50	49, 50
—	—	—	isovoafoline	XXIX	49, 50	49, 50
—	—	—	voafolidine	XXX	47, 49, 50	49, 50
—	—	—	folicangine	XXXI	47, 49, 50	49, 50
—	<i>bracteata</i> Stapf	R.T.	voacamine	IX	81	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	voacorine	XII	37, 81	9, 10, 37, 120
—	—	—	épivoacorine	XIII	81	76
—	—	T.	N-oxyvoacamine	X	82	82
—	<i>schweinfurthii</i> Stapf	T.	voacamine	IX	18	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	voacorine	XII	19	9, 10, 37, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	18	21, 77
—	<i>chalotiana</i> Pierre ex Stapf	T.	vobtusine	XXIV	14	21, 77
—	—	—	désoxyvobtusine	XXV	115	49, 50
—	<i>thouarsii</i> Roem et Sch. var. <i>dregei</i> (E. Mey.) Pich.	T.R.	vobtusine	XXIV	96	21, 77
—	<i>thouarsii</i> Roem et Sch. var. <i>obtusa</i> (K. Schum) Pich.	T.	voacamine	IX	36	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	déscarbométhoxyvoacamine	XI	56	112
—	—	—	vobtusine	XXIV	36	21, 77
—	<i>papwana</i> (F.v.M.) K. Schum	R.T.F.Fr.	voacamine	IX	29	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	29	21, 77
—	<i>globosa</i> Merr.	R.T.	voacamine	IX	83, 93	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	93	21, 77
—	<i>megacarpa</i>	—	voacamine	IX	55	8, 9, 10, 91, 112, 120
—	—	—	vobtusine	XXIV	55	21, 77
<i>Alstonia</i>	<i>spectabilis</i> R.Br. (<i>villosa</i> Bl.)	T.	villalstonine	XXXVII	97	13, 30, 31, 33, 70, 111
—	<i>somersetensis</i> F. M. Bailey	T.	macralstonidine	XXXVI	97	31, 116
—	—	—	villalstonine	XXXVII	70, 97	13, 30, 31, 33, 70, 111
—	<i>muelleriana</i> Domin.	T.	villalstonine	XXXVII	62	13, 30, 31, 33, 70, 111
—	<i>macrophylla</i> Wall ex G. Don	T.	macralstonine	XVI	44, 97, 110	44
—	—	—	macralstonidine	XXXVI	44, 97	31, 116
—	—	—	villalstonine	XXXVII	44, 97	13, 30, 31, 33, 70, 111
<i>Geissospermum</i>	<i>laeve</i> (Vell.) Miers (<i>vellosii</i> Fr. Allem.)	T.	geissospermine	XVII	3, 5, 34, 38, 85	4, 5, 27, 39, 40, 79, 80, 86, 119

Genre	Espèce	Partie étudiée*	Alcaloïde	Formule	Références	
					Origine	Structure
—	—	—	geissolosimine	XVIII	85, 87	87
—	<i>sericeum</i> (Sagot ex Benth. et Hook. f.) Miers	T.	geissospermine	XVII	72	4, 5, 27, 39, 40, 79, 80, 86, 119
<i>Haplophyton</i>	<i>cimicidum</i> (Pav. ex A.DC.) A.DC.	P.	haplophytine	XXII	92, 99	84, 100, 101
<i>Rhazya</i>	<i>stricta</i> Decne	F.	secamine	XXI	17	17
<i>Catharanthus</i>	<i>lanceus</i> (Boj. ex A.DC.) Pich.	F.	catharine		1	1, 104, 107
—	—	—	leurosine		54, 107	
—	<i>roseus</i> (L.) G. Don	P.	leurocristine	I	105, 107	57, 58, 65, 66, 67, 68
—	—	—	leurosidine	II	105, 107	69
—	—	—	vincaleuko- blastine	III	63, 103, 107	6, 7, 11, 57, 58, 65, 67, 68, 107
—	—	—	désacétylvinca- leukoblastine	IV	109	109
—	—	—	catharine		106, 107	
—	—	—	catharine		104, 107	1, 104, 107
—	—	—	carosine		106, 107	
—	—	—	leurosine		63, 102, 103, 107	
—	—	—	isoleurosine		104, 107	
—	—	—	néoleurocristine		106, 107	
—	—	—	néoleurosidine		106, 107	
—	—	—	pleurosine		106, 107	
—	—	—	vincarodine		106, 107	
—	—	—	vindolicine		104, 107	
—	—	—	vindolidine		106, 107	
—	—	—	leurosivine		108	
<i>Rauwolfia</i>	<i>tetraphylla</i> L.	R.	serpentinine	XXIII	15, 16	41, 42, 94
—	<i>ligustrina</i> Roem et Sch.	R.	serpentinine	XXIII	61	41, 42, 94
—	<i>sandwicensis</i> A. DC. (<i>dégeneri</i> Sherff.) (<i>mauiensis</i> Sherff.)	R.	serpentinine	XXIII	25	41, 42, 94
—	<i>serpentina</i> (L.) Benth. ex Kurz.	R.	serpentinine	XXIII	94, 98	41, 42, 94
—	<i>vomitorea</i> Afz.	R.	serpentinine	XXIII	71	41, 42, 94
RUBIACEES						
<i>Cinchona</i>	<i>ledgeriana</i>	F.	cinchophyll- amine	XIX	52	78
—	—	—	isocinchophyllamine	XX	52	78

* F. = Feuille; Fr. = Fruit; P. = Plante entière; R. = Racine; T. = Tige, Tronc.

METHODES GENERALES D'ISOLEMENT

L'isolement de ces alcaloïdes est le plus souvent très délicat, en raison de la multiplicité et de l'analogie des alcaloïdes d'une même espèce, mais l'amélioration considérable des techniques depuis quelques années a permis notamment l'obtention d'alcaloïdes mineurs.

C'est pourquoi la plupart d'entre eux n'ont été isolés que récemment et il est à supposer que d'autres représentants de ce groupe seront prochainement découverts.

Les méthodes mises en oeuvre, bien que classiquement connues, ont du être adaptées à des séparations plus fines:

Extraction à gradient de pH.^{105, 108}

Contre-courant.¹¹⁵

Chromatographies successives sur colonnes avec des supports de nature et d'activité différentes.

Chromatographies répétées sur plaques préparatives.

Cette séparation complexe peut être facilitée par l'utilisation de réactions colorées différentielles permettant de suivre aisément les progrès de l'isolement.⁴⁷

Très récemment, une méthode particulièrement élégante utilisant la chromatographie sur gel de Séphadex a été décrite.¹¹⁴ Cette technique basée sur le fractionnement des alcaloïdes totaux d'une plante en fonction de leur poids moléculaire rend possible la séparation des alcaloïdes mono-indoliques et bis-indoliques.

DETERMINATION DE LA STRUCTURE

La détermination de la structure des alcaloïdes bis-indoliques fait appel à deux types de méthodes suivant la possibilité de réaliser ou non leur clivage (et inversement leur hémisynthèse).

La plupart d'entre eux peuvent être scindés en milieu acide. Cette réaction permet d'obtenir suivant les cas soit les deux parties mono-indoliques constitutives (vincaleukoblastine (III),⁷ macralstonidine (XXXVI)¹¹⁶), soit au moins l'une d'entre elles (voacamine (IX)¹²⁰, pleiomutine (XIV)^{32, 113}), et celles-ci sont généralement identifiées par corrélation avec un alcaloïde naturel connu ou l'un de ses dérivés.

De plus, cette réaction, réversible, permet de réaliser l'hémisynthèse des alcaloïdes bis-indoliques à partir des deux alcaloïdes mono-indoliques correspondants. Les modes de condensation connus peuvent se rapporter à deux types simples:

- (1) Condensation impliquant d'une part un centre nucléophile activé situé sur un noyau aromatique et d'autre part:

Soit un atome de carbone électrophile: par exemple le carbone C-3* de la vobasine pour la voacamine (IX).⁹

Soit un atome de carbone porteur d'une fonction carbinolamine conduisant en milieu acide à une forme immonium: par exemple le carbone C-16 de l'éburnamine dans le cas de la pleiomutine (XIV).^{32, 113}

- (2) Condensation de type "Mannich": geissospermine (XVII).⁴⁰

Il est cependant impossible d'opérer un clivage chimique pour un certain nombre d'alcaloïdes bis-indoliques. Ainsi, la structure de la vobtusine (XXIV), le premier représentant de ce groupe, est demeurée indéterminée jusqu'à la mise en oeuvre d'une nouvelle méthode d'investigation structurale: la spectrométrie de masse à haute résolution et à introduction directe.⁷⁷

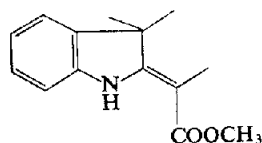
C'est l'avènement de cette méthode qui a permis l'obtention des spectres de masse de composés d'un poids moléculaire aussi élevé (de l'ordre de 700), l'établissement précis de la formule brute déduite de l'analyse du pic moléculaire et la détermination de la composition chimique exacte de chaque fragment par analyse du pic correspondant du spectre de masse.

L'utilisation systématique de cette méthode et notamment l'étude comparée des spectres

* La numérotation adoptée est conforme à celle proposée par J. Le Men et W. I. Taylor.⁵³

de masse des alcaloïdes eux-mêmes, de leurs dérivés obtenus par voie chimique, et de ceux des alcaloïdes mono-indoliques correspondants, a permis, conjointement à l'emploi des autres méthodes spectrométriques (u.v., i.r., RMN), d'établir rapidement la structure des composés de ce type.^{21, 77}

En effet, la connaissance du pouvoir rotatoire de l'alcaloïde et l'étude de ses spectres i.r. et de RMN permettent le plus souvent d'identifier l'un des enchainements; dans le groupe de la vobtusine (XXIV), il s'agit du chromophore carbométhoxyméthylidèneindoline:



De plus, le spectre u.v. d'un alcaloïde bis-indolique résulte de la sommation des courbes correspondant aux deux chromophores mono-indoliques, si ceux-ci sont indépendants. Il suffit dès lors, de retrancher du spectre le tracé d'un des chromophores (ex: le chromophore carbométhoxyméthylidèneindoline) pour identifier le second.^{21, 77}

Ces méthodes présentent de plus l'avantage de ne nécessiter qu'une quantité de matière première beaucoup moins importante que les méthodes plus anciennes.

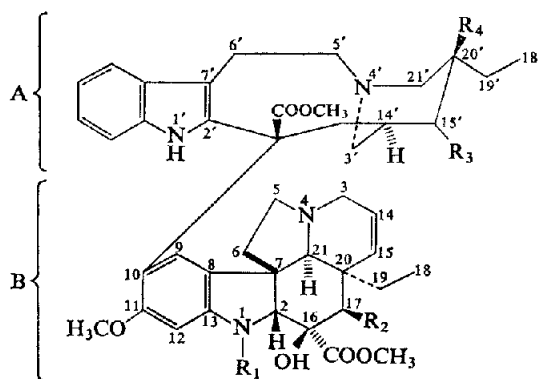
CLASSIFICATION

Une classification des alcaloïdes bis-indoliques peut être envisagée d'après le mode de liaison entre les deux parties mono-indoliques:

1. Une seule attache carbone-carbone.
 2. Une attache double autour d'un atome de carbone "spiro".
 3. Deux liaisons distinctes.
1. *Une Seule Attache Carbone-Carbone*

(1-1.) Liaison entre l'atome de carbone en β de l'azoteindolique d'une des parties mono-indoliques et un atome de carbone aromatique de l'autre, activé par la présence d'un groupement méthoxyle en position ortho.

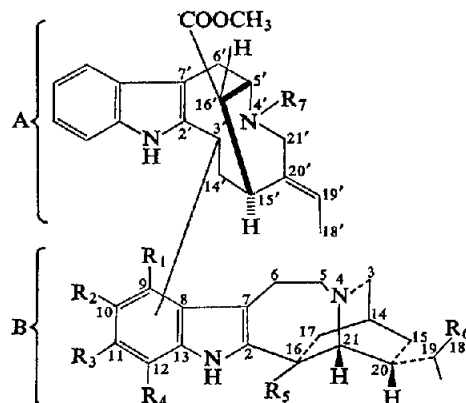
(a) Association de deux parties mono-indoliques de types "Ibogamine" "A" et



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
CHO	OCOCH ₃	H	OH	Leurocristine (I)
CH ₃	OCOCH ₃	OH	H	Leurosidine (II)
CH ₃	OCOCH ₃	H	OH	Vincaleukoblastine (III)
CH ₃	OH	H	OH	Désacétylvincaleukoblastine (IV)

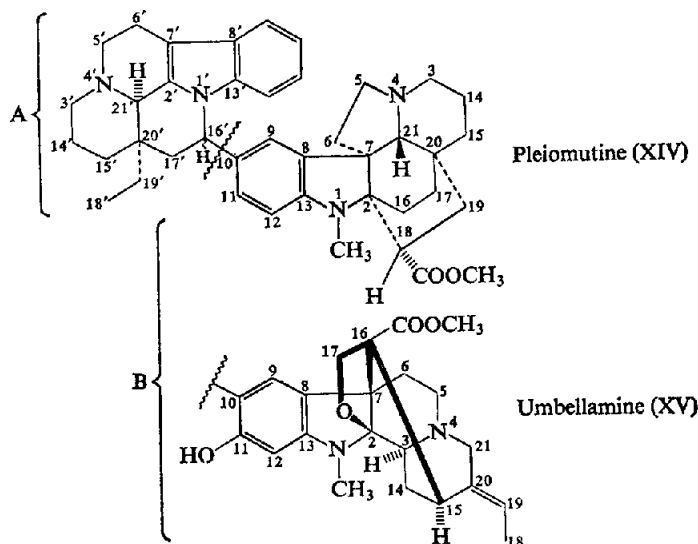
"Aspidospermidine" "B": leurocristine (I), leurosidine (II), vincaleukoblastine (III), désacétylvincaleukoblastine (IV).

(b) Association de deux parties mono-indoliques de types "Sarpagine-akuammidine" "A" et "Ibogamine" "B": conoduramine (V), conodurine (VI), gabunine (VII), voacamidine (VIII), voacamine (IX), N-oxyvoacamine (X), déscarbométhoxyvoacamine (XI), voacorine (XII), épivoacorine (XIII).



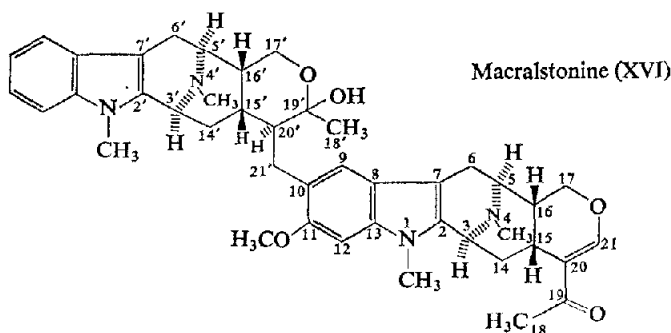
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	
H	"A"	OCH ₃	H	COOCH ₃	H	CH ₃	Conoduramine (V)
H	H	OCH ₃	"A"	COOCH ₃	H	CH ₃	Conodurine (VI)
H	H	OCH ₃	"A"	COOCH ₃	H	H	Gabunine (VII)
"A"	OCH ₃	H	H	COOCH ₃	H	CH ₃	Voacamidine (VIII)
H	OCH ₃	"A"	H	COOCH ₃	H	CH ₃	Voacamine (IX)
H	OCH ₃	"A"	H	COOCH ₃	H	CH ₃	N-oxyvoacamine (X)
							(N(4')-oxyde)
H	OCH ₃	"A"	H	H	H	CH ₃	Déscarbométhoxyvoacamine (XI)
H	OCH ₃	"A"	H	COOCH ₃	OH	CH ₃	Voacorine (XII)
H	OCH ₃	"A"	H	COOCH ₃	OH	CH ₃	Épivoacorine (XIII)
							(épi-19-voacorine)

(1-2.) Liaison entre l'atome de carbone 16 d'une partie mono-indolique de type "Eburn-



amine" "A" et un atome de carbone aromatique d'une autre partie mono-indolique "B": pleiomutine (XIV) et umbellamine (XV).

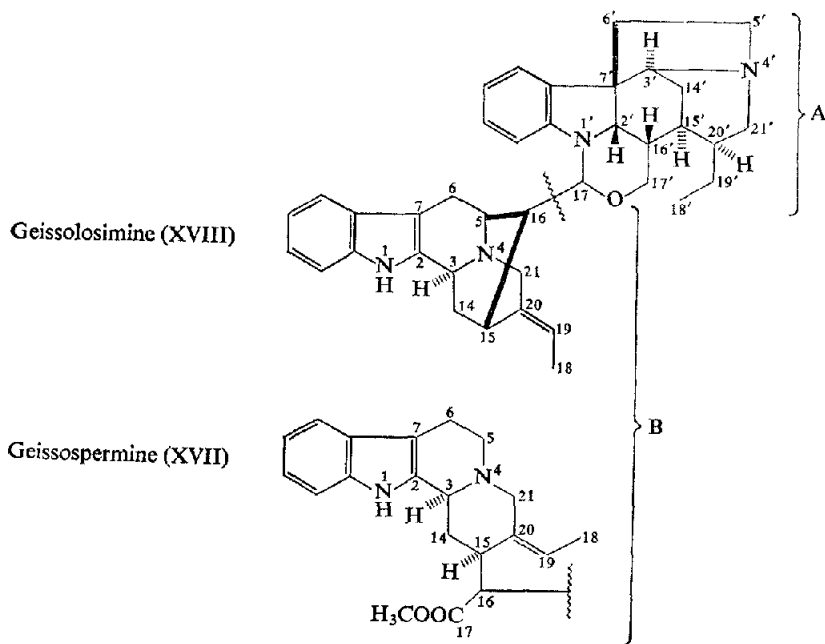
(1-3.) Liaison entre un atome de carbone aromatique d'une part et l'atome de carbone 20 d'autre part, de deux unités de type "Macroline": macralstonine (XVI).



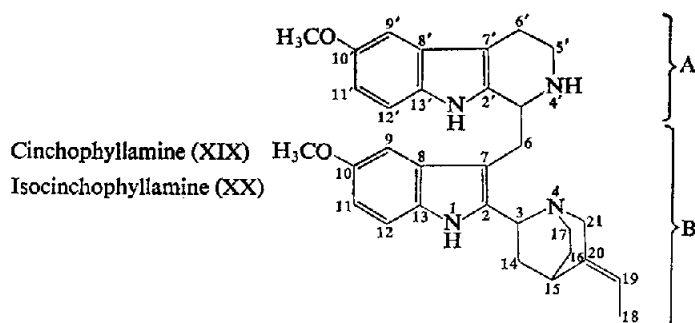
N.B.: La macralstonidine (XXXVI) et la villalstonine (XXXVII) présentent une structure étroitement apparentée à celle de la macralstonine (XVI) mais elles possèdent une double attache et seront donc classées plus loin.

(1-4.) Liaison par condensation de type "Mannich":

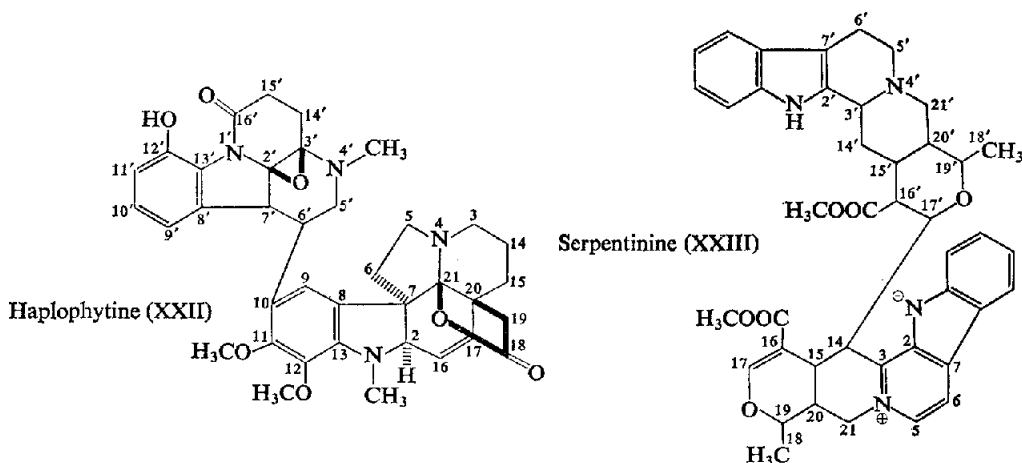
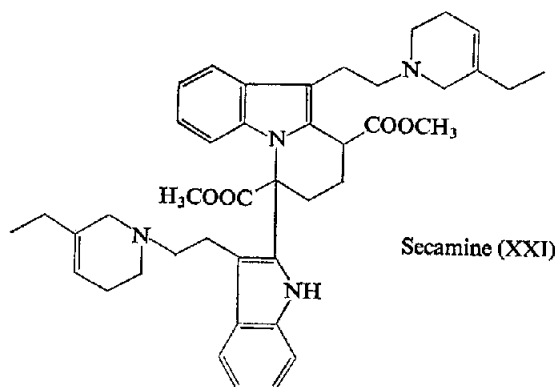
Entre une partie dihydroindolique de type "Strychnine" "A" et une autre partie mono-indolique "B": geissospermine (XVII) et geissolosimine (XVIII)



Entre une partie tryptamine "A" et une partie de type "Cinchonamine" "B": cincho-phylamine (XIX) et isocinchophylamine (XX).

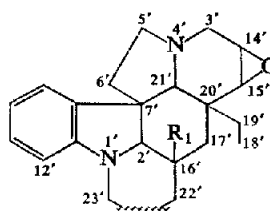
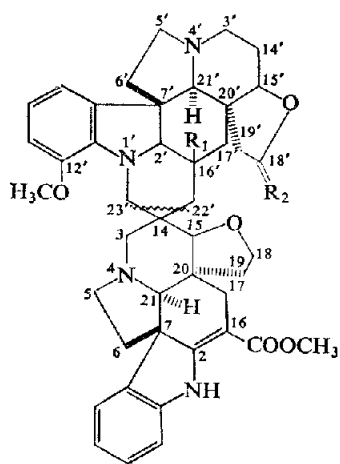


(1-5.) Alcaloïdes à un seul mode de liaison différent des précédents ou imparfaitement connus: secamine (XXI), dihydrosecamine, tétrahydrosecamine, haplophytine (XXII), serpentinine (XXIII).



2. Une Attache Double Autour d'un Atome de Carbone "Spiro"

Il s'agit d'un groupe particulier et homogène, dont le représentant le plus anciennement connu est la vobtusine (XXIV), et dont les deux parties mono-indoliques sont de type "Aspidospermidine": vobtusine (XXIV), désoxyvobtusine (XXV), vobtusine-lactone (XXVI), désoxyvobtusine-lactone (XXVII), voafole (XXVIII), isovafole (XXIX), voafole (XXX), folicangine (XXXI).

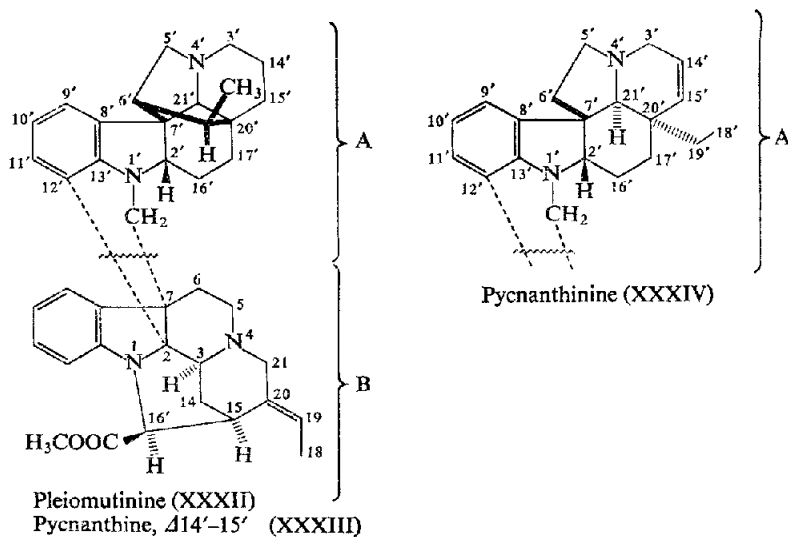


R_1	R_2	
OH	H ₂	Vobtusine (XXIV)
H	H ₂	Désoxyvobtusine (XXV)
OH	O	Vobtusine-lactone (XXVI)
H	O	Désoxyvobtusine-lactone (XXVII)

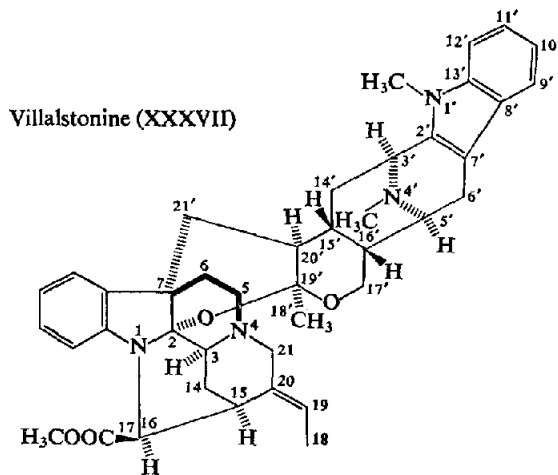
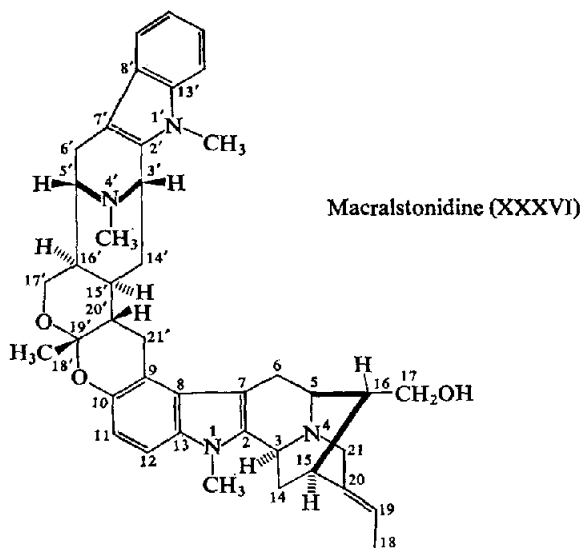
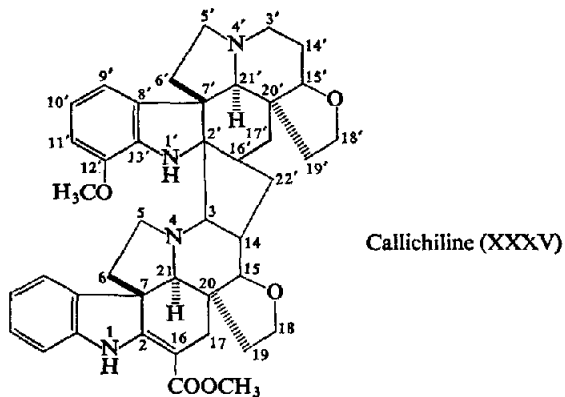
R_1 :H	Voafoline (XXVII)
R_1 :H	Isovoafoline (XXIX)
R_1 :OH	Voafolidine (XXX)
R_1 :—O—	Folicangine (XXXI)

3. Deux Liaisons Distinctes

(3-1.) Alcaloïdes dont le mode d'attache est constitué de deux liaisons carbone-carbone impliquant le groupement indolique d'une unité de type "Mavacurine" "B" et une unité de type "Aspidospermidine" "A": pleiomutinine (XXXII), pycnanthine (XXXIII), pycnanthinine (XXXIV).



(3-2.) Alcaloïdes à autre type de liaison : callichiline (XXXV), macralstonidine (XXXVI), villalstonine (XXXVII).



BIOGENESE

Si la biogénèse des alcaloïdes mono-indoliques est maintenant assez bien connue, celle des alcaloïdes bis-indoliques demeure encore à préciser. Il est remarquable de constater que très souvent coexistent dans la même plante les alcaloïdes bis-indoliques et les alcaloïdes mono-indoliques constituant les deux parties de leur molécule. Cependant, ce rapprochement ne permet pas de trancher entre les deux hypothèses biogénétiques envisagées: condensation des deux alcaloïdes mono-indoliques correspondants ou bien de leurs précurseurs biogénétiques. Il n'est d'ailleurs pas à exclure que les deux processus coexistent.

Ainsi, à côté des alcaloïdes bis-indoliques "symétriques" des curares, aujourd'hui classiques, est apparue plus récemment toute une famille nouvelle: celle des alcaloïdes bis-indoliques "asymétriques", qui sont constitués de deux parties différentes. Il est à prévoir que l'amélioration continue des méthodes d'isolement et de détermination de structure permettra d'accroître le nombre des représentants de ce groupe, d'autant plus que les recherches dans ce domaine présentent un très vif intérêt du fait des propriétés anti-leucémiques de plusieurs alcaloïdes des *Catharanthus*.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie n'est pas exhaustive mais indique les principales références relatives à l'isolement et à la détermination de la structure des alcaloïdes bis-indoliques. L'ouvrage de Manfred Hesse (*Indolalkaloïde in Tabellen*, tomes I et II, Springer-Verlag, 1964 et 1968) pourra être consulté avec grand profit.

REFERENCES

- ¹ D. J. ABRAHAM, N. R. FARNSWORTH, R. N. BLOMSTER et R. E. RHODES, *J. Pharm. Sci.* **56**, 401 (1967).
- ² U. AGWADA, A. A. GORMAN, M. HESSE et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1939 (1967).
- ³ A. BERTHO et G. VON SCHUCKMANN, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **64**, 2278 (1931).
- ⁴ A. BERTHO et H. F. SARX, *Liebigs Ann. Chem.* **556**, 22 (1944).
- ⁵ A. BERTHO, M. KOLL et M. I. FEROSIE, *Chem. Ber.* **91**, 2581 (1958).
- ⁶ K. BIEMANN, *Pure Appl. Chem.* **9**, 95 (1964).
- ⁷ P. BOMMER, W. McMURRAY et K. BIEMANN, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1439 (1964).
- ⁸ G. BÜCHI, R. E. MANNING et S. A. MONTI, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1893 (1963).
- ⁹ G. BÜCHI, R. E. MANNING et S. A. MONTI, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4631 (1964).
- ¹⁰ H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, F. PUISIEUX, F. PERCHERON et J. POISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1899 (1963).
- ¹¹ H. BUDZIKIEWICZ, *Oester. Chem. Ztg.* **67**, 342 (1966).
- ¹² M. P. CAVA, S. K. TALAPATRA, J. A. WEISBACH, B. DOUGLAS, R. F. RAFFAUF et J. L. BEAL, *Tetrahedron Letters* 931 (1965).
- ¹³ A. CHATTERJEE, S. K. TALAPATRA et N. ADITYACHAUDHURY, *Chem. & Ind.* 667 (1961).
- ¹⁴ M. DENAYER-TOURNAY, J. PECHER, R. H. MARTIN, M. FRIEDMANN-SPITELLER et G. SPITELLER, *Bull. Soc. Chim. Belges* **74**, 170 (1965).
- ¹⁵ C. DJERASSI et J. FISHMANN, *Chem. & Ind.* 627 (1955).
- ¹⁶ C. DJERASSI, J. FISHMANN, M. GORMAN, J. P. KUTNEY et S. C. PAKRASHI, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1217 (1957).
- ¹⁷ D. A. EVANS, G. F. SMITH, G. N. SMITH et K. S. J. STAPLEFORD, 5^e Symposium International sur la Chimie des Substances Naturelles, Londres, 8-13 juillet (1968).
- ¹⁸ F. FISH, F. NEWCOMBE et J. POISSON, *J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 41T (1960).
- ¹⁹ F. FISH et F. NEWCOMBE, *J. Pharm. Pharmacol.* **16**, 832 (1964).
- ²⁰ A. A. GORMAN, M. HESSE et W. VON PHILIPSBORN, *Chimia* **20**, 155 (1966).
- ²¹ A. A. GORMAN, V. AGWADA, M. HESSE, U. RENNER et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2072 (1966).
- ²² A. A. GORMAN et H. SCHMID, *Monatsh.* **98**, 1554 (1967).
- ²³ A. A. GORMAN et coll., *Helv. Chim. Acta*, en préparation.
- ²⁴ A. A. GORMAN, résultats non publiés.
- ²⁵ M. GORMAN, N. NEUSS, C. DJERASSI, J. P. KUTNEY et P. J. SCHEUER, *Tetrahedron* **1**, 328 (1957).
- ²⁶ M. GORMAN, N. NEUSS, N. J. CONE et J. A. DEYRUP, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1142 (1960).
- ²⁷ R. GOUTAREL et M.-M. JANOT *C. R. Acad. Sci.* **242**, 2981 (1956).
- ²⁸ R. GOUTAREL, A. RASSAT, M. PLAT et J. POISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 893 (1959).
- ²⁹ G. B. GUISE, M. RASMUSSEN, E. RITCHIE et W. C. TAYLOR, *Australian J. Chem.* **18**, 927 (1965).
- ³⁰ M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **48**, 689 (1965).
- ³¹ M. HESSE, Symposium International sur la chimie et stéréochimie des alcaloïdes indoliques et stéroïdiques, Smolenice, 14-18 septembre (1965).

- ³² M. HESSE, F. BODMER et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **49**, 964 (1966).
- ³³ M. HESSE, F. BODMER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **49**, 1173 (1966).
- ³⁴ O. HESSE, *Liebigs Ann. Chem.* **202**, 141 (1880).
- ³⁵ C. HOOTELÉ, A. MCCORMICK, J. PECHER et R. H. MARTIN, Symposium International sur la chimie et stéréochimie des alcaloïdes indoliques et stéroïdiques, Smolenice, 14-18 septembre (1965).
- ³⁶ M.-M. JANOT et R. GOUTAREL, *C. R. Acad. Sci.* **240**, 1719 (1955).
- ³⁷ M.-M. JANOT, F. PERCHERON, M. CHAIGNEAU et R. GOUTAREL, *C. R. Acad. Sci.* **244**, 1955 (1957).
- ³⁸ M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR et O. BEJAR-QUINONEZ, *Ann. Pharm. Fr.* **16**, 38 (1958).
- ³⁹ M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR et F. PUISIEUX, *C. R. Acad. Sci.* **248**, 108 (1959).
- ⁴⁰ M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961).
- ⁴¹ H. KANEKO, *J. Pharm. Soc. Japan* **80**, 1357-1386 (1960).
- ⁴² H. KANEKO, *J. Pharm. Soc. Japan* **80**, 1493 (1960).
- ⁴³ P. KARRER et H. SCHMID, *Angew. Chem.* **67**, 361 (1955).
- ⁴⁴ T. KISHI, M. HESSE, W. VETTER, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **49**, 946 (1966).
- ⁴⁵ W. G. KUMP et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1503 (1961).
- ⁴⁶ C. KUMP, Thèse doctorat, Zürich (1964).
- ⁴⁷ N. KUNESCH, C. MIET, M. TROLY et J. POISSON, *Ann. Pharm. Fr.* **26**, 79 (1968).
- ⁴⁸ N. KUNESCH, J. POISSON et B. C. DAS, *Tetrahedron Letters* 1745 (1968).
- ⁴⁹ N. KUNESCH, Thèse doctorat, Paris, mai (1968).
- ⁵⁰ N. KUNESCH, B. C. DAS et J. POISSON, Symposium International sur la Chimie des Substances Naturelles, Londres, 8-13 juillet (1968).
- ⁵¹ J. LA BARRE et L. GILLO, *Bull. Acad. Roy. Belg.* **20**, 194 (1955).
- ⁵² J. LE MEN, C. KAN, P. POTIER et M.-M. JANOT, *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 691 (1965).
- ⁵³ J. LE MEN et W. I. TAYLOR, *Experientia* **21**, 508 (1965).
- ⁵⁴ W. D. LOUB, N. R. FARNSWORTH, R. N. BLOMSTER et W. W. BROWN, *Lloydia* **27**, 470 (1964).
- ⁵⁵ F. S. MAGNO, G. AGUILAR-SANTOS et A. C. SANTOS, *Philippines J. Sci.* **93**, 597 (1964).
- ⁵⁶ R. H. MARTIN, travaux non publiés.
- ⁵⁷ J. W. MONCRIEF et W. N. LIPSCOMB, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4963 (1965).
- ⁵⁸ J. W. MONCRIEF et W. N. LIPSCOMB, *Acta Crystallogr.* **21**, 322 (1966).
- ⁵⁹ Y. MORITA, M. HESSE et H. SCHMID, Symposium sur la Chimie des substances naturelles, Londres, 8-13 juillet (1968).
- ⁶⁰ Y. MORITA, M. HESSE et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta*, sous presse.
- ⁶¹ J. M. MÜLLER, *Experientia* **13**, 479 (1957).
- ⁶² N. NEUSS, *Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloides*, Eli Lilly, Indianapolis (1960).
- ⁶³ N. NEUSS, M. GORMAN, G. H. SVOBODA, G. MACIAC et C. T. BEER, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4754 (1959).
- ⁶⁴ N. NEUSS et N. J. CONE, *Experientia* **16**, 302 (1960).
- ⁶⁵ N. NEUSS, M. GORMAN, H. E. BOAZ et N. J. CONE, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1509 (1962).
- ⁶⁶ N. NEUSS, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1509 (1963).
- ⁶⁷ N. NEUSS, M. GORMAN, W. HARGROVE, N. J. CONE, K. BIEMANN, G. BÜCHI et R. E. MANNING, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1440 (1964).
- ⁶⁸ N. NEUSS, M. GORMAN et N. J. CONE, *Lloydia* **27**, 389 (1964).
- ⁶⁹ N. NEUSS, L. L. HUCKSTEP et N. J. CONE, *Tetrahedron Letters* 811 (1967).
- ⁷⁰ C. E. NORDMAN et S. K. KUMARA, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2059 (1965).
- ⁷¹ R. PARIS, *Ann. Pharm. Fr.* **1**, 138 (1943).
- ⁷² R. PARIS et M. POINTET, *Ann. Pharm. Fr.* **12**, 547 (1954).
- ⁷³ M. B. PATEL, J. M. ROWSON et D. A. H. TAYLOR, *J. Chem. Soc.* 2587 (1961).
- ⁷⁴ M. B. PATEL et J. M. ROWSON, *Planta Med.* **13**, 206 (1965).
- ⁷⁵ M. PLAT, N. KUNESCH, J. POISSON, C. DJERASSI et H. BUDZIKIEWICZ, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2669 (1967).
- ⁷⁶ J. POISSON, F. PUISIEUX, C. MIET et M. B. PATEL, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3549 (1965).
- ⁷⁷ J. POISSON, M. PLAT, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM et C. DJERASSI, *Tetrahedron* **22**, 1075 (1966).
- ⁷⁸ P. POTIER, C. KAN, J. LE MEN, M.-M. JANOT, H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2309 (1966).
- ⁷⁹ F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, J. LE MEN et A. LE HIR, *C. R. Acad. Sci.* **250**, 1285 (1960).
- ⁸⁰ F. PUISIEUX et A. LE HIR, *C. R. Acad. Sci.* **252**, 902 (1961).
- ⁸¹ F. PUISIEUX, M. B. PATEL, J. M. ROWSON et J. POISSON, *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 33 (1965).
- ⁸² F. PUISIEUX, J. P. DEVISSAGUET, C. MIET et J. POISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 251 (1967).
- ⁸³ M. QUIRIN, F. QUIRIN et J. LE MEN, *Ann. Pharm. Fr.* **22**, 361 (1964).
- ⁸⁴ I. D. RAE, M. ROSENBERGER, A. G. SZABO, C. R. WILLIS, P. YATES, D. E. ZACHARIAS, G. A. JEFFREY, B. DOUGLAS, J. L. KIRKPATRICK et J. A. WEISBACH, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3061 (1967).
- ⁸⁵ H. RAPOPORT, T. P. ONAK, N. A. HUGHES et M. G. REINECKE, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1601 (1958).
- ⁸⁶ H. RAPOPORT, R. J. WINDGASSEN, N. A. HUGHES et T. P. ONAK, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4404 (1960).

- ⁸⁷ H. RAPOPORT et R. E. MOORE, *J. Org. Chem.* **27**, 2981 (1962).
⁸⁸ U. RENNER, *Experientia* **13**, 468 (1957).
⁸⁹ U. RENNER, D. A. PRINS et W. G. STOLL, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1572 (1959).
⁹⁰ U. RENNER, D. A. PRINS, A. L. BURLINGAME et K. BIEMANN, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2186 (1963).
⁹¹ U. RENNER et H. FRITZ, *Tetrahedron Letters* 283 (1964).
⁹² E. F. ROGERS, H. R. SNYDER et R. F. FISCHER, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1987 (1952).
⁹³ A. SANTOS et G. AGUILAR-SANTOS, *Anales de la Real Academia de Farmacia* **30**, 173 (1964).
⁹⁴ E. SCHLITTLER, H. U. HUBER, F. E. BADER et H. ZAHND, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1912 (1954).
⁹⁵ H. SCHMID, *Bull. Schweiz. Akad. Mediz. Wissen.* **22**, 415 (1966).
⁹⁶ B. O. G. SCHULER, A. A. VERBECK et T. L. WARREN, *J. Chem. Soc.* 4776 (1958).
⁹⁷ T. M. SHARP, *J. Chem. Soc.* 1227 (1934).
⁹⁸ S. SIDDIQUI et R. H. SIDDIQUI, *J. Indian Chem. Soc.* **8**, 667 (1931).
⁹⁹ H. R. SNYDER, R. F. FISCHER, J. F. WALKER, H. E. ELS et G. A. NUSSBERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2819 (1954).
¹⁰⁰ H. R. SNYDER, R. F. FISCHER, J. F. WALKER, H. E. ELS et G. A. NUSSBERGER, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4601 (1954).
¹⁰¹ H. R. SNYDER, H. F. STROHMAYER et R. A. MOONEY, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3708 (1958).
¹⁰² G. H. SVOBODA, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Edn.* **47**, 3834 (1958).
¹⁰³ G. H. SVOBODA, N. NEUSS et M. GORMAN, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Edn.* **48**, 659 (1959).
¹⁰⁴ G. H. SVOBODA, M. GORMAN, N. NEUSS et A. J. BARNES, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Edn.* **50**, 409 (1961).
¹⁰⁵ G. H. SVOBODA, *Lloydia* **24**, 173 (1961).
¹⁰⁶ G. H. SVOBODA, M. GORMAN, A. J. BARNES et A. T. OLIVER, *J. Pharm. Sci.* **51**, 518 (1962).
¹⁰⁷ G. H. SVOBODA, I. S. JOHNSON, M. GORMAN et N. NEUSS, *J. Pharm. Sci.* **51**, 707 (1962).
¹⁰⁸ G. H. SVOBODA, *J. Pharm. Sci.* **52**, 407 (1963).
¹⁰⁹ G. H. SVOBODA et A. J. BARNES, *J. Pharm. Sci.* **53**, 1227 (1964).
¹¹⁰ S. K. TALAPATRA et N. ADITYACHAUDHURY, *Sci. Cult.* **24**, 243 (1958).
¹¹¹ S. K. TALAPATRA et A. CHATTERJEE, *Sci. Cult.* **31**, 368 (1965).
¹¹² D. W. THOMAS et K. BIEMANN, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5447 (1965).
¹¹³ D. W. THOMAS, H. ACHENBACH et K. BIEMANN, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1537 (1966).
¹¹⁴ D. W. THOMAS et K. BIEMANN, *Lloydia* **31**, 1 (1968).
¹¹⁵ G. TIRIONS et J. PECHER, communication personnelle.
¹¹⁶ E. WALDNER, M. HESSE, W. I. TAYLOR et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1926 (1967).
¹¹⁷ F. WALLS, O. COLLERA et A. SANDOVAL, *Tetrahedron* **2**, 173 (1958).
¹¹⁸ J. A. WEISBACH et B. DOUGLAS, *Chem. & Ind.* 623 (1965).
¹¹⁹ K. WIESNER, W. RIDEOUT et J. A. MANSON, *Experientia* **9**, 369 (1953).
¹²⁰ W. WINKLER, *Naturwiss.* **48**, 694 (1961).

Remerciements—Nous exprimons nos vifs remerciements à Monsieur le Professeur Poisson pour ses précieux conseils, et à Monsieur le Professeur Janot ainsi qu'à Messieurs les Professeurs Le Men et Plat pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.