

ALCALOÏDES DES *HOMALIUM**

STRUCTURE DE L'HOMALINE, DE L'HOPROMINE, DE L'HOPROMINOL ET DE L'HOPROMALINOL

M. PAIS, R. SARFATI, F.-X. JARREAU et R. GOUTAREL

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C. N. R. S., 91190 Gif sur Yvette, France

(Received in France 10 October 1972; Received in the UK for publication 6 November 1972)

Résumé : L'étude chimique de quatre alcaloïdes : homaline, hopromine, hoprominol et hopromalinol, isolés de *l'Homalium pronyense* Guillaumin, a été effectuée. La structure du principal d'entre eux, l'homaline, est démontrée comme étant celle du butylène 5-5' di(méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane)-(2S,2'S). Ces quatre bases constituent un nouveau type d'alcaloïde. La présence dans leur molécule des éléments de la spermine permet de les rattacher au groupe des "Alcaloïdes macro cycliques dérivés de la spermine et de la spermidine".

Quatre alcaloïdes, l'homaline, l'hopromine, l'hoprominol et l'hopromalinol ont été extraits d'un échantillon de feuilles de *l'Homalium pronyense* Guillaumin, récolté en Nouvelle-Calédonie. L'établissement de la structure du principal d'entre eux, l'homaline, a fait l'objet de plusieurs notes préliminaires.^{1,2} Nous rapportons ici l'ensemble des résultats expérimentaux concernant l'étude dégradative de cet alcaloïde et la détermination de la structure des trois alcaloïdes mineurs.

Le genre *Homalium* est considéré par Guillaumin, dans sa flore de Nouvelle-Calédonie, comme le genre unique de la famille des Homaliacées.³ Cependant, Engler, dans ses différents ouvrages, range les *Homalium* parmi les Flacourtiacées.⁴ Cette classification est aussi adoptée par d'autres auteurs.⁵

L'homaline a été isolée également d'un *Homalium* africain^{1,2} et la présence d'alcaloïdes a été signalée dans un *Homalium* d'origine australienne, *l'Homalium alnifolium*.⁶

L'extraction des feuilles menée selon la technique usuelle (épauement dans un appareil de Soxhlet par de l'éther et purification des alcaloïdes bruts par passage sous forme de sulfamate fournit 0-5% d'alcaloïdes totaux. La chromatographie de ces bases purifiées donne l'homaline, l'hopromine et l'hoprominol à l'état pur. Une nouvelle chromatographie des fractions enrichies en hopromalinol, préalablement acétylées, permet d'isoler ce dernier alcaloïde.

Structure de l'homaline

L'homaline cristallise dans l'acétone et répond à la formule brute $C_{28}H_{42}O_2N_4$. Elle donne un dichlorhydrate qui cristallise dans le MeOH; l'hom-

aline est donc dibasique. L'étude des spectres IR et de RMN montre que cette molécule comporte les éléments structuraux suivants:

- une ou deux fonctions amide tertiaire (IR: bande à 1620 cm^{-1}).

- un groupe N(Me)₂ basique ou deux groupes NMe basiques (singulet de 6H à 2-25 ppm déplacé à 2-38 ppm dans le spectre de RMN du chlorhydrate de l'alcaloïde)

- deux noyaux benzéniques monosubstitués par une chaîne aliphatique (présence en RMN d'un singulet de 10 H à 7-21 ppm)

Par ailleurs, le spectre de RMN montre l'absence de méthyles aliphatiques. Son intégration indique, de plus, la présence, entre 1-6 et 1-9 ppm, de huit atomes d'hydrogène et, entre 2-30 et 4-15 ppm, de 18 atomes d'hydrogène.

Le spectre de masse confirme la formule brute, mais ne peut être interprété *a priori*.

L'homaline n'étant pas acétylable, elle comporte donc deux atomes d'azote basique qui sont inclus soit dans deux groupes NMe, soit dans un groupe N(Me)₂ et une fonction amine tertiaire intracyclique. On peut en déduire que les deux atomes d'azote non basiques de l'homaline sont engagés dans des fonctions amides. Une confirmation est apportée par réduction de l'homaline par LAH dans le THF. La différence de masse moléculaire, déterminée par spectrométrie de masse entre le produit obtenu et l'homaline, égale à 28 unités, indique, en effet, qu'au cours de la réaction deux fonctions amides ont été réduites. Le produit obtenu est donc une bis dihydrodesoxohomaline qui peut être caractérisée sous forme d'un dipicrate cristallisé.

L'examen de ces données préliminaires ne permet pas de rattacher l'homaline à un type connu d'alcaloïdes. Des renseignements importants con-

* Plantes de Nouvelle-Calédonie XXIII (1)

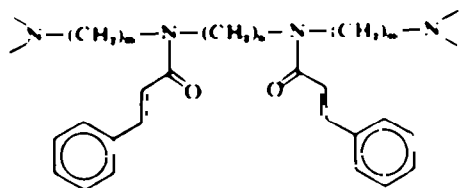
cernant sa structure plane ont été obtenus par étude des produits résultant d'une hydrolyse acide ou alcaline et d'une dégradation d'Hofmann.

L'hydrolyse de l'homaline en milieu alcalin ou en milieu acide, cette dernière étant effectuée dans les conditions expérimentales précédemment utilisées dans notre laboratoire pour l'étude des alcaloïdes peptidiques,⁷ conduit dans les deux cas à un seul et même produit qui peut être isolé sous forme cristallisée et identifié à l'acide *trans*-cinnamique.

La diodométhylation totale de l'homaline s'étant révélée impossible, la dégradation d'Hofmann a été effectuée à partir du mélange de monoiodo et de diodométhylate. La réaction est extrêmement facile, puisque le simple passage d'une solution des iodométhylates précédents sur résine échangeuse d'ion (Amberlite IRA 410) ne fournit pas l'hydroxyde d'ammonium quaternaire attendu mais directement les bases méthines A et B, qui ont été séparées par chromatographie.

La base méthine A ($M^+ = 504$) est la moins polaire en CCM. Elle a conservé un pouvoir rotatoire. Son spectre de RMN présente deux singulets à 2.26 et 2.36 ppm correspondant à trois méthyles portés par des atomes d'azote basiques et un système AB à 7.01 et 7.72 ($J = 15$ Hz) attribuable aux protons oléfiniques d'un groupe *trans*-cinnamique. La réaction d'Hofmann n'a donc concerné que l'un des deux atomes d'azote basiques initiaux.

La base méthine B, 1b, ($M^+ = 518$) ne présente plus de pouvoir rotatoire. Elle donne un dichlorhydrate cristallisé. Son spectre de RMN montre un singulet à 2.23 ppm et un ensemble de signaux entre 7.00 et 7.72 ppm caractéristique du système *trans*-cinnamique. La différence de masse moléculaire entre la base méthine B et l'homaline étant de 28 unités de masse, il apparaît que, dans ce cas, le résultat de la réaction d'Hofmann est l'introduction de deux méthyles accompagnée de la formation de deux doubles liaisons. La base méthine B comportant tous les éléments structuraux de l'homaline, il faut, pour interpréter son spectre de RMN, conclure à la superposition rigoureuse respectivement des signaux correspondants à deux $N(\text{Me})_2$ et à deux systèmes cinnamiques. Ce fait est en faveur d'une structure symétrique pour la base méthine B, que l'on peut représenter par 1a, formule dans laquelle les valeurs respectives de m et n restent à préciser.



1a

Dans ce but, la base méthine B a été soumise à son tour à la réaction d'Hofmann. Le produit résultant est neutre et insaturé ($M^+ = 428$), les deux fonctions $N(\text{Me})_2$ ayant été éliminées sous forme de Me_2N . L'examen de son spectre de RMN est très instructif et démontre qu'il s'agit d'un mélange. En effet, dans la région des protons oléfiniques, en plus des signaux attendus de groupements vinyliques, on trouve à 6.13 ppm, un signal complexe qui peut être attribué à l'un des protons d'un système *N*-*cis*-propényle.⁸ Cette interprétation est confirmée par la présence à 1.57 ppm d'un doublet dédoublé attribuable au groupe méthyle de ce système. L'intégration précise de l'ensemble des signaux du spectre montre que le mélange est constitué de $\frac{1}{2}$ de dérivé *cis*-propényle et de $\frac{1}{2}$ de dérivé allylique. La structure 1b devient hautement probable pour la base méthine B puisqu'elle ne possède pas de groupement méthyle. La réaction d'Hofmann a donc conduit au mélange 2, résultant d'une isomérisation *N*-allyl-*N*-propényle, d'ailleurs classique.^{8,9}

Une démonstration de l'exactitude de cette hypothèse structurale a été donnée par la préparation de la *N,N'*-dipropylputrescine 4 à partir de 2, suivant la séquence 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 et comparaison de 4 à un échantillon obtenu par synthèse à partir de la putrescine 5 selon la séquence 5 \rightarrow 6 \rightarrow 4.

Ainsi, la dégradation d'Hofmann, pratiquée sur l'homaline, a conduit à l'ouverture de deux cycles par rupture de deux liaisons carbone-azote. Il s'ensuit que l'homaline comporte deux groupes $N(\text{Me})_2$. Cependant, il demeure impossible de déduire la structure de l'homaline de celle de la base méthine B, 1b. En effet, plusieurs possibilités sont envisageables, chaque atome d'azote basique pouvant être relié soit au carbone situé en α du carbonyle, soit à celui situé en β . De plus, il est raisonnable d'envisager que chaque atome d'azote basique puisse être relié à l'une ou à l'autre des deux chaînes phénylpropionyles. Six structures sont donc possibles pour l'homaline.

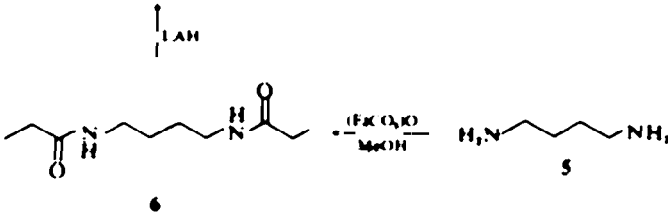
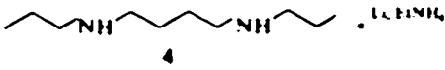
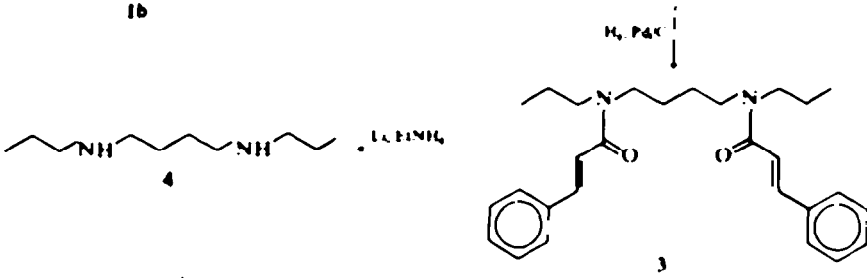
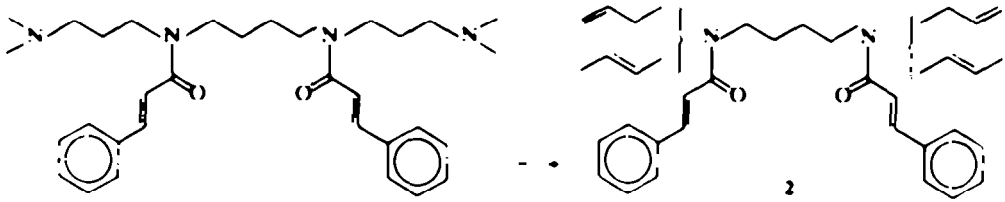
-- quatre d'entre elles sont symétriques: 7a, 7b, 8a et 8b.

-- deux sont dissymétriques: 9a et 9b.

Cependant, l'obtention d'acide cinnamique par hydrolyse acide de l'homaline est difficilement compatible avec les formules 7a et 7b.^{1,11}

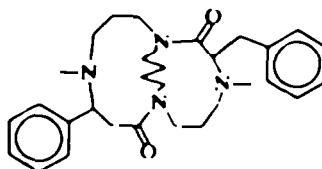
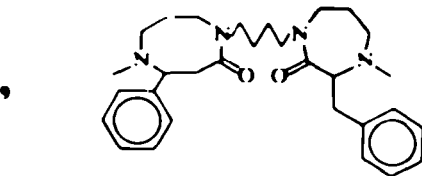
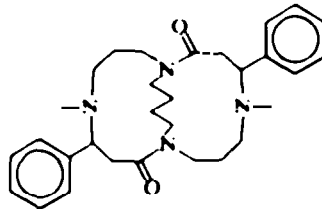
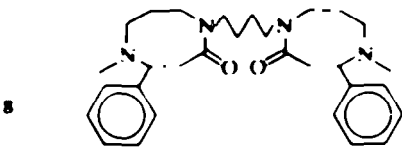
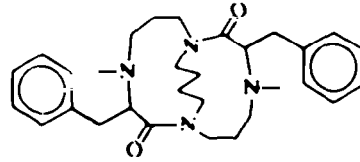
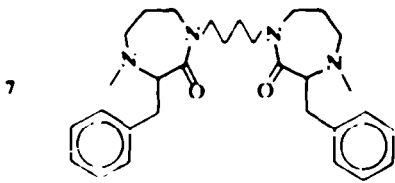
Parmi les six structures précédentes, seules 8a et 8b possèdent deux fonctions amines benzyliques. Si l'homaline répond à l'une ou l'autre de ces structures, elle doit sous l'action de l'hydrogène en présence de Pd/C subir une double hydrogénolyse. En effet, dans ces conditions, l'homaline conduit à une diamine 10 dont la structure est déduite de son analyse spectrale et confirmée par préparation de son dérivé diméthylé qui est identique au produit d'hydrogénation 11 de la base méthine B, 1b.

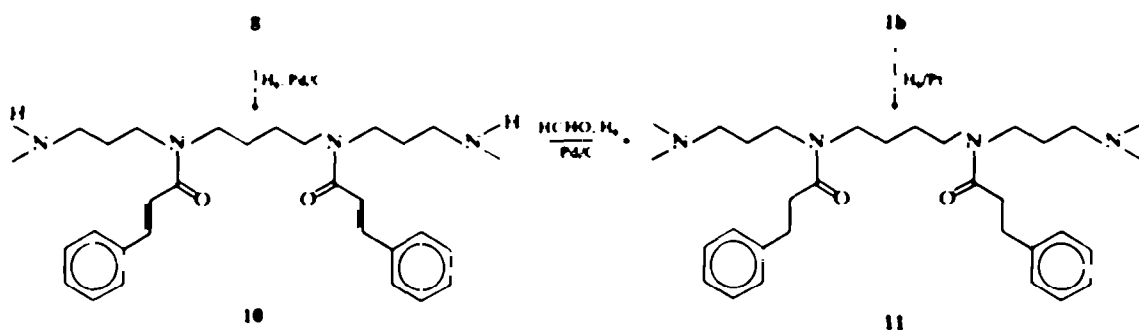
La détermination de la structure définitive de l'homaline pose donc le problème de la différenciation entre les deux structures 8a et 8b.



Type a

Type b





Bien que le spectrogramme de masse de l'homaline soit caractérisé par la présence de pics importants à m/e 84, 134, 146, 159 et 259, il n'apporte pas d'argument décisif dans le choix entre les formules **8a** et **8b**, car l'ensemble des ions peut être interprété aussi bien à partir de l'une que de l'autre hypothèse.

Il apparaît donc que les méthodes usuelles de détermination des structures ne permettent pas de fixer celle de l'homaline. La synthèse totale d'une *bis*-dihydrodesoxohomaline optiquement active et correspondant à l'hypothèse **8a** a été réalisée et est rapportée par ailleurs.⁷⁻¹⁰ L'identité entre le produit de synthèse et la *bis*-dihydrodesoxohomaline naturelle ayant été établie avec certitude, la structure de l'homaline est celle du butylène-5,5' di(méthyl-1 phényl 2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane) (2*S*, 2'*S*), **8a**.

Structure de l'hopromine

L'hopromine répond à la formule brute $C_{30}H_{52}O_2N_4$ ($M^+ = 506$). L'étude de ses spectres IR et de RMN montrant une similitude évidente de structure avec celle de l'homaline (partie expérimentale), une étude chimique, semblable à celle décrite pour cette dernière, a été effectuée.

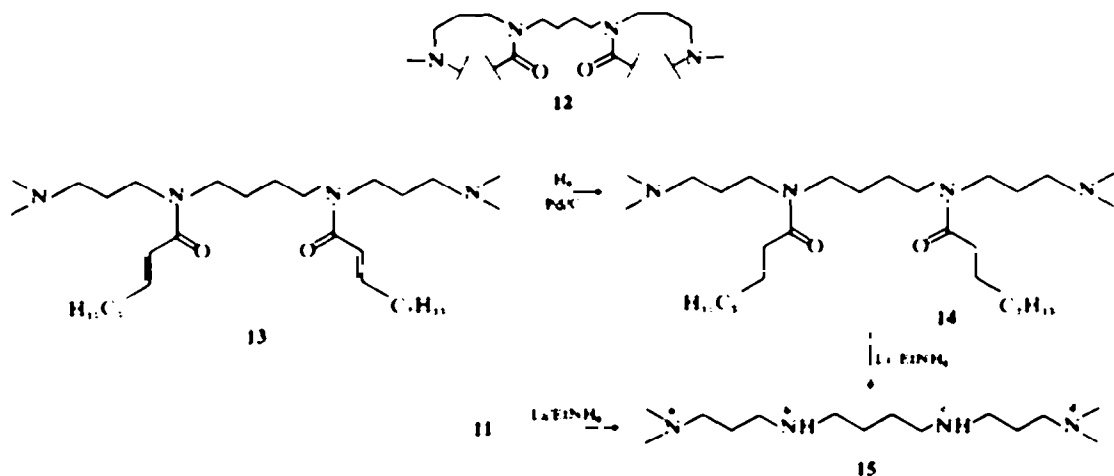
Après hydrolyse alcaline et extraction du milieu réactionnel par de l'éther en milieu acide, dans les

conditions qui, à partir de l'homaline, avaient permis d'isoler l'acide cinnamique, on obtient un produit impur. Son estérification par le CH_3N_3 donne un mélange dont le spectre de RMN montre qu'il s'agit de deux esters méthyliques d'acides carboxyliques $\alpha\beta$ -insaturés. Les dérivés hydrogénés de ceux-ci ont été identifiés, par chromatographie en phase vapeur, aux acides caprique et caprylique; les acides insaturés sont par conséquent respectivement les acides décène-2 oïque et octène-2 oïque.

Ces résultats (réactivité en milieu alcalin et masse moléculaire) suggèrent que l'hopromine ne diffère de l'homaline que par la nature de ses chaînes latérales, les deux groupements phényles de cette dernière étant remplacés par des chaînes pentyle et heptyle dans l'hopromine.

La démonstration de la présence dans les deux alcaloïdes du fragment **12** a été effectuée en préparant à partir de l'un et de l'autre la N_6, N_6 -tétraméthylspermine **15** dans le cas de l'homaline, le traitement de **11**, qui résultait de l'hydrogénation de la base méthine **1b** issue de la dégradation d'Hofmann, conduit à **15**, la même séquence réactionnelle appliquée à l'hopromine fournit successivement **13**, **14** et **15**.

La réaction d'Hofmann s'effectue, comme dans le cas de l'homaline à la température ambiante et

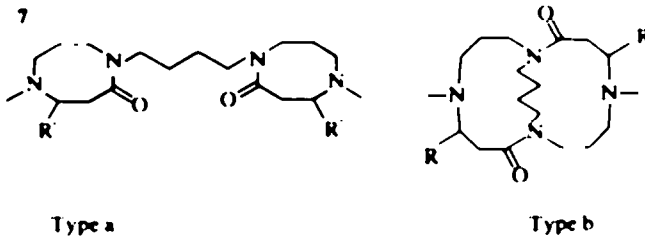


à la pression atmosphérique. On peut en déduire que les deux alcaloïdes possèdent le même enchaînement $N(Me)-CH(R)-CH_2-CO-$, caractérisé par la mobilité particulière des hydrogènes du CH_2 en α du groupement $C=O$ et en β de l'azote basique.

Il devient alors possible d'attribuer à l'hopromine l'une des deux formules isomères 16a ou 16b. Comme dans le cas de l'homaline, l'analyse du spectre de masse ne permet pas de choisir l'une ou l'autre formule. Cependant, l'analogie frappante entre les spectres de masse des deux alcaloïdes conduit à proposer pour l'hopromine une structure 16a comparable à celle de l'homaline, comportant les deux cycles diaza 1,5 cyclooctane

déduit facilement des relations précédentes la valeur des diverses chaînes latérales. L'hoprominol et l'hopromalinol sont donc substitués dissymétriquement et comportent, le premier, une chaîne C_3H_{11} ($R = 71$) et une chaîne $C_7H_{15}O$ ($R' = 115$) et le second un groupement Ph ($R = 77$) et une chaîne $C_7H_{15}O$ ($R' = 115$).

Les mêmes raisons que celles invoquées précédemment pour l'hopromine conduisent à retenir pour l'hoprominol la structure 17a et pour l'hopromalinol la structure 18a. L'existence de l'enchaînement $-N(Me)-CH(R)-CH_2-CO-$ est confirmée par la présence dans le spectre de masse de l'hoprominol de deux ions à m/e 451 ($M-71$) et 407 ($M-115$) et dans le spectre de l'hopromalinol



- 16 R = C_3H_{11} ; R' = C_7H_{15}
 17 R = C_3H_{11} ; R' = $-CH_2-CHOH-(CH_2)_4-Me$
 18 R = Ph; R' = $-CH_2-CHOH-(CH_2)_4-Me$
 19 R = C_3H_{11} ; R' = $-CH_2-CO-(CH_2)_4-Me$
 20 R = Ph; R' = $-CH_2-CO-(CH_2)_4-Me$

Structure de l'hoprominol et de l'hopromalinol

L'hoprominol et l'hopromalinol répondent respectivement aux formules brutes $C_{20}H_{34}O_2N_4$ ($M = 522$) et $C_{21}H_{36}O_2N_4$ ($M = 528$). Les deux alcaloïdes possèdent une fonction alcool mise en évidence par la préparation de dérivés O-acétylés.

Leurs données spectrales (IR, RMN), montrant une très grande analogie avec celles de l'homaline et de l'hopromine, permettent de supposer d'emblée que ces deux bases appartiennent au même type structural que les précédentes.

La spectrométrie de masse a confirmé cette hypothèse en précisant leur structure. En effet, la comparaison des spectres de l'homaline et de l'hopromine montre, d'une part, qu'il existe six modes principaux de fragmentation conduisant aux ions a, b, c, d et e (Schéma 1 et Tableau) et d'autre part, que ces ions à l'exception de a peuvent être définis par les relations générales suivantes.

$$b = 57 + R, c = 69 + R, d = 82 + R, e = 182 + R$$

R représentant la masse des chaînes latérales dans chaque alcaloïde

L'examen des spectres de masse de l'hoprominol et de l'hopromalinol met en évidence la présence d'un ion a à m/e 84 et dans chaque cas de deux séries de quatre ions, b, c, d et e (Tableau). On

d'un ion à m/e 413 ($M-115$), qui sont du type M-R et correspondent bien à la coupure favorisée d'une liaison carbone-carbone en α d'un atome d'azote basique, le même type de coupure est également observé pour l'hopromine et dans ce cas l'enchaînement considéré a été démontré chimiquement.

La nature non ramifiée des chaînes aliphatiques peut être déduite des spectres de RMN. La position des fonctions alcool sur les chaînes latérales en C_1 a été déterminée par spectrométrie de masse. Après oxydation chromique des alcaloïdes le spectre de masse des dérivés éthylène dioxy des cétones 19a et 20a obtenues présente un pic très important à m/e 143 et un pic à M-71.

Ces fragmentations, qui s'interprètent selon le schéma ci-dessous, classique pour des dérivés éthylène-dioxy, montrent sans ambiguïté que l'hydroxyle est porté dans les deux cas par le carbone en β du cycle (Schéma 2).

Les alcaloïdes isolés de l'*Homalium pronyense* Guillaum. sont donc d'un type structural nouveau. On peut penser qu'ils dérivent biogénétiquement de la condensation de divers acides $\alpha\beta$ -insaturés aliphatiques ou aromatiques (ou de leurs pré-curseurs) et de la spermine, base qui apparaît présente dans les tissus des animaux, des bactéries et des végétaux supérieurs. "

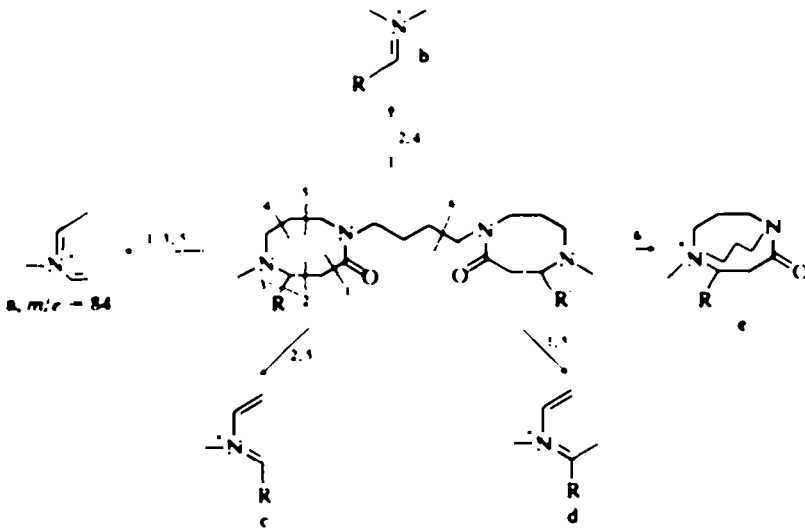


SCHÉMA 1

Alcaloïde	M*	R	b	c	d	e	(M-R)
Homaline	490	Ph - 77	134	146	159	259	
Hopromine	506	C ₆ H ₁₃ - 99	156	168	181	281	407
		C ₆ H ₁₁ - 71	128	140	153	253	415
Hoprominol	522	C ₆ H ₁₁ - 71	128	140	153	253	451
		C ₆ H ₁₁ O - 115	172	184	197	297	407
Hopromalinol	528	Ph - 77	134	146	159	259	
		C ₆ H ₁₁ O - 115	172	184	197	297	413

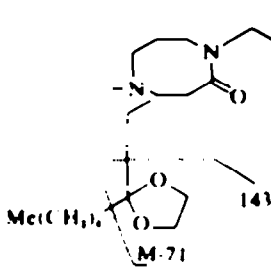


SCHÉMA 2

L'homaline et les alcaloïdes voisins doivent être rapprochés d'autres alcaloïdes, qui dérivent également de la spermine ou de la spermidine,¹² l'ensemble constituant un groupe nouveau d'alcaloïdes que l'on peut nommer "Alcaloïdes macrocycliques dérivés de la spermine et de la spermidine".¹³ Il faut noter néanmoins que les alcaloïdes des *Homalium* possèdent un caractère tout à fait original dû à la symétrie plane de leur structure cyclique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires et corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration de 1% et à 20° avec le polarimètre électronique Jouan Roussel ou avec le polarimètre Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres UV ont été exécutés en solution dans EtOH à l'aide du spectromètre Unicam SP 100. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été effectués, en solution dans les solvants appropriés, avec un spectromètre Varian A-60, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide des spectrographes CH4 ou MS9.

L'extraction du milieu réactionnel est généralement effectuée à l'aide d'un solvant organique. La phase organique, séparée par décantation est lavée par de l'eau, puis par de l'eau saturée de NaCl, séchée (Na₂SO₄) et évaporé à sec sous pression réduite. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique, il n'est fait mention que du solvant utilisé.

Extraction, séparation et purification des alcaloïdes

15 g de feuilles pulvérisées sont alcalinisées par une solution d'ammoniaque à 40% et épuisées dans un appareil de Soxhlet par de l'éther. La solution organique est en-

suite concentrée sous pression réduite et extraite par une solution aqueuse saturée d'acide sulfurique jusqu'à réaction de Mayer négative. On obtient ainsi 75 g d'alcaloïdes qui sont chromatographiés sur 2-25 Kg d'alumine. L'éluat est recueilli par fractions de 600 ml.

Homaline. Ba

Un échantillon pour analyse est préparé par cristallisation dans l'acétone. F. 134° ($[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (CHCl₃)) (Calc. C₁₆H₁₇O₂N₃, C, 73.43, H, 8.63, N, 11.42, O, 6.52. Tr. C, 73.39, H, 8.63, N, 11.44, O, 6.81%). Spectre IR

Solvant	Fractions	Poids	
Ether	1-2	1.3 g	non alcaloïdique
	3-4	8.1	Hopromine impure
	5-12	12.1	plusieurs taches en CCM
Ether, MeOH 0.5%	13-15	1.2	plusieurs taches en CCM
	16-26	15.2	Homaline impure
Ether, MeOH 1%	27-32	4.7	Homaline impure
	33-34	2.8	Hoprominol impur
	35-42	15.1	Hoprominol + Hopromalinol
Ether, MeOH 5%	43-45	1.7	plusieurs taches en CCM

Hopromine. Les fractions 3-4 sont chromatographiées sur 240 g d'alumine. L'élution par le benzène fournit 2.5 g de produit qui sont chromatographiés à nouveau sur 100 g de silice. Les fractions éluées par le mélange ether-MeOH: 1 sont constituées par de l'hopromine pure en CCM.

Homaline. L'alcaloïde brut (fractions 16-32) est purifié par cristallisation dans l'éther. F. 132°.

Hoprominol. 4 g des fractions 35 à 42 sont chromatographiés sur 140 g d'alumine. L'éluat est recueilli par fractions de 300 ml.

(nujol) $\nu_{max} = 1620 \text{ cm}^{-1}$. Spectre de RMN (CDCl₃) 8 protons entre 1.6 et 1.9, 2N-Me, δ à 2.25, 18 protons entre 2.30 et 4.15, 2 Ph, δ à 7.21. Spectre de masse m/e M⁺ = 490, pics à m/e 475 (M-15), 399 (M-91), 259, 159, 146, 134, 132, 91, 84, 70. *Chlorhydrate* cristallise dans le MeOH, F. 250°, $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (MeOH) (Calc. C₁₆H₁₇O₂N₃, 2 HCl, 3H₂O, C, 61.00, H, 8.02, N, 9.49, O, 9.48, Cl, 12.01. Tr. C, 61.23, H, 7.77, N, 9.19, O, 8.98, Cl, 11.69%). Spectre de RMN (D₂O) 2 N-Me, δ à 2.38.

Bisdihydrodesoxohomaline. A une solution de 0.2 g d'homaline dans 25 ml de THF anhydre sont ajoutées

Solvant	Fractions	Poids	CCM
Benzène, ether 5%	1-19	0.45 g	Hoprominol impur
Ether	20-26	0.15	Hoprominol pur
Ether, MeOH 1%	27-30	0.8	Hoprominol pur
	31-34	0.6	Hoprominol + Hopromalinol
Ether, MeOH 2%	35-53	1.3	Hoprominol + Hopromalinol
Ether, MeOH 5%	54-55	0.4	Hoprominol + Hopromalinol

Acétylhopromalinol. Les fractions 35 à 53 (1.3 g), issues de la chromatographie précédente, constituées par un mélange d'hoprominol et d'hopromalinol, sont additionnées de 3 ml Ac₂O et de 3 ml de pyridine. Après une nuit à la température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'eau glacée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le résidu (1.35 g) est chromatographié sur 52 g de silice. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml.

0.2 g de LAH. Le mélange est porté à reflux pendant 16 h, puis refroidi et dilué par 2 fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de Na₂SO₃. Le précipité d'alumine est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'éther. La solution obtenue, lavée, séchée et évaporée à sec, fournit 0.19 g de produits qui sont chromatographiés sur 6 g d'alumine. L'élution par le benzène donne 0.15 g de bisdihydrodesoxohomaline

Solvant	Fractions	Poids	CCM
Ether, MeOH 2%	1-2	0	Acétyl hopromalinol
Ether, MeOH 5%	3-4	0.14 g	Acétyl hopromalinol
	5	0.176	Acétyl hopromalinol + acétyl-hoprominol
	6-10	0.910	id
Ether, MeOH 10%	11	traces	

Hopromalinol. 0.14 g d'acétylhopromalinol sont dissous dans 10 ml de potasse méthanolique à 5%. Après 5 h de contact à la température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient ainsi 0.13 g d'hopromalinol pur en CCM.

Spectre de RMN (CDCl₃) 2 N-Me, δ à 2.21, Ph-CH₂, dd à 3.76 (J 8, J' 4.5), 2C₆H₅, δ à 7.28. Spectre de masse m/e M⁺ = 462, pics à m/e 447 (M-15), 259, 243, 231, 203, 186, 174, 160, 134, 117, 98, 91, 84, 70, 58. *Dipicrate* cristallise dans le MeOH, F. 137.

140°. $[\alpha]_D^{27}$ (acétone) (Calc. $C_{12}H_{10}O_2, N_2$, C, 54.77, H, 5.70, N, 15.21, O, 24.32. Tr.: C, 55.07, H, 5.77, N, 14.87, O, 24.15%).

Acide trans-cinnamique (1) *Hydrolyse acide de l'homaline* 0.24 g d'homaline sont dissous dans 20 ml du mélange HCl:AcOH:H₂O (2:1:1) et chauffés une nuit à reflux. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par de l'éther. La phase organique fournit 0.04 g d'acide trans-cinnamique, spectre IR et de RMN superposables à ceux d'un échantillon de référence.

(2) *Hydrolyse alcaline de l'homaline* 0.1 g d'homaline dissous dans 4 ml d'EtOH sont additionnés d'une solution de 0.5 g de soude dans 1 ml d'eau. Le mélange est chauffé pendant 4 h à 180°. La solution résultante est diluée à l'eau lavée par de l'éther, acidifiée par HCl puis extraite par de l'éther. On obtient ainsi 0.02 g d'acide trans-cinnamique, spectres IR et de RMN identiques aux précédents.

Reaction d'Hofmann sur l'homaline 0.98 g d'homaline sont dissous dans 20 ml de MeOH et additionnés de 1.2 ml MeI. Après 80 h de contact à la température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu, en solution dans 30 ml de MeOH est passé sur une colonne contenant 20 ml de résine IRA 410 en phase alcaline. L'éluat méthanolique est évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur 40 g de silice. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml.

Solvant	Fractions	Poids	CCM
CH ₂ Cl ₂ , MeOH 1%	1-3	0.040	Homaline
	4	0.050	Homaline + base méthine A
	5-7	0.250	Base méthine A
CH ₂ Cl ₂ , MeOH 2%	7-12	0.080	Base méthine A
	13-15	0.040	Bases méthines A + B
CH ₂ Cl ₂ , MeOH 20% NH ₄ OH 1%	16-19	0.058	Base méthine B

Base méthine A. Pure en CCM, elle ne cristallise pas $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃) λ_{max} 282 nm ($\log \epsilon = 4.07$) ν_{CO} (CHCl₃) = 1630 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), 3 NMe, 2 s à 2.26 et 2.36, Ph-CH-, dd à 4.00 (J 3.5, J' 11.5); -CH=CH-, 2 d à 7.01 et 7.72 (J 15), protons aromatiques entre 7.20 et 7.60. Spectre de masse: pic M⁺ = 504.

Base méthine B. 1b. Pure en CCM, elle ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl₃) = 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ (CHCl₃) = 1590 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), 2 NMe, s à 2.23, -CH=CH- 2 d à 7.00 et 7.72 (J 15), protons aromatiques entre 7.25 et 7.65. Spectre de masse: Pic M⁺ = 518. *Dichlorhydrate* cristallise dans le mélange MeOH:acétone, F 231° (Calc. $C_{12}H_{10}O_2, N_2, 2HCl$, C, 64.96, H, 8.18, N, 9.47, Cl, 11.98. Tr.: C, 64.65, H, 8.17, N, 9.17, Cl, 11.82%). λ_{max} 218 nm ($\log \epsilon = 4.46$), 224 (4.41) et 282 (4.58).

Mélange de N-tallyl ou propényl N'-tallyl ou propényl N,N'-dicinnamoyl putrescine (2). Une solution de 0.27 g de 1b dans 12 ml de MeOH est additionnée de 0.5 ml MeI. Après une nuit à la température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par du MeOH et traité par 5 ml d'Amberlite IRA 410 en phase alcaline.

L'éluat méthanolique est évaporé à sec et le résidu est chauffé pendant quelques minutes au bain marie à 100°, sous vide, puis chromatographié sur silice. L'élution par les mélanges benzène:CHCl₃, 8/2, puis 1/1, fournit 0.07 g du mélange des trois isomères ν_{CO} (nujol) = 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ (nujol) = 1605 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) Me du

groupe propényle, dd (4H) à 1.57 (J 7, J' 1.5), -CH₂-N- du groupe allyle, d (1.35 H), à 4.09 (J 5); CH₂=CH- du groupe allyle, entre 5 et 6, -CH=N- du groupe propényle, dq à 6.13 (J 8, J' 1.5); système AB des protons éthyléniques du système trans-cinnamoyl: 2 d à 6.82 et 7.72 (J 15.5); protons aromatiques, m entre 7.20 et 7.70. Spectre de masse: pic M⁺ = 428.

N,N'-dipropyl N,N'-di(phenyl-3-propényl) putrescine (3) 0.07 g du mélange 2 sont dissous dans 10 ml d'EtOH absolu et hydrogénés, en présence de 0.06 g de Pd/C à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant h. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé à sec, fournit 0.07 g de 3 qui ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl₃) = 1635 cm⁻¹. RMN (CDCl₃): 2 Me, t à 0.88 (J 7), 2 Ph-, s à 7.26. Spectre de masse: pic M⁺ = 436.

N,N'-dipropylputrescine (4) (1) à partir de 3.011 g de 3 sont dissous dans 15 ml d'EtNH₃ et additionnés de 0.08 g de 1: sous agitation magnétique. L'agitation est maintenue pendant 45 min, puis le mélange réactionnel est additionné de 1 ml de MeOH. L'excès d'EtNH₃ est évaporé sous vide, puis le milieu est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution étherée laisse un résidu de 0.12 g qui est chromatographié sur 3.5 g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH (80:20:1) fournit 0.012 g de 4 pur en CCM mais qui ne cristallise pas.

Spectre de masse pas de pic moléculaire, pic à *m/e* 171 (M-1). *Dipicrate* cristallise dans EtOH F 194-195° (Calc. $C_{22}H_{16}O_8, N_4$, C, 41.49, H, 4.80, N, 17.77, O, 35.53. Tr.: C, 41.99, H, 4.79, N, 17.88, O, 35.54%).

(2) Synthèse: 0.2 g de dipropionyl putrescine 6, dissous dans 35 ml de THF, sont réduits par 0.3 g de LAH selon la technique décrite pour la préparation de la bisdihydrodesoxohomaline. La solution étherée finale, évaporée à sec, fournit 0.115 g de 4 pur en CCM, R_f en CCM et spectre de masse identiques à ceux de 4 obtenus par dégradation de l'homaline *Dipicrate* cristallise dans EtOH F 196°, non déprimé par mélange avec le dipicrate de 4 naturel. Spectre IR identique au spectre de ce dernier.

N,N'-dipropionylputrescine (6) 0.88 g de putrescine 5 sont additionnés de 2.6 g d'anhydride propionique et de 5 ml de MeOH. Le mélange réactionnel est laissé pendant 60 h à la température ambiante, puis évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur 60 g de silice. L'élution par le CH₂Cl₂ contenant 2.5, puis 10% de MeOH fournit 1.20 g de 6 qui cristallise dans le MeOH, F 150° (Calc. $C_{12}H_{16}O_5, N_2$, C, 59.97, H, 10.07, N, 13.99, O, 15.98. Tr.: C, 60.22, H, 9.93, N, 14.05, O, 16.18%). ν_{CO} (nujol) = 1630 cm⁻¹, $\nu_{C=N}$ = 3300 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), 2 CH₃, (CH₂)-, t à 1.15 (J 7.5), 2 CH₂, (CH₂-) q à 2.22 (J 7.5), NH, pic large entre 6.40 et 6.75.

N,N,N',N'-diméthyl-*N,N'*-di(phenyl-3-propényl)-*spermine* (10) 0.7 g d'homaline sont dissous dans 150 ml de MeOH, acidifiés par 3 ml HCl et hydrogénés, en pré-

sence de 1 g de Pd/C 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 48 h. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu, repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par CH_2Cl_2 , fournit 0,69 g de produits qui sont chromatographiés sur 27,6 g de silice. L'élué par CH_2Cl_2 - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ - NH_4OH (60-40-15) fournit 0,2 g de dérivé 10, qui ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl_3) - 1630 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2 NMe, s à 2,60, 2 Ph, s à 7,5.

N,N,N',N'-tétraméthyl-*N,N,N',N'*-di(phényl-3-propionyl)spermine (11) (1) à partir de 10-0,16 g de 10 sont dissous dans 16 ml de MeOH, additionnés de 1,6 ml d'une solution aqueuse à 30% de formol et hydrogènes, en présence de 0,16 g de Pd/C 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 48 h. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par du CHCl_3 et la solution organique est lavée à l'ammoniaque diluée, puis à l'eau. Elle fournit 0,115 g de 11, pur en CCM, qui ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl_3) - 1630 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2N(Me), 2 s à 2,18 et 2,23, 2 Ph, s à 7,23.

(2) à partir de 1b-0,2 g de 1b, en solution dans 20 ml EtOH absolu, sont hydrogènes, en présence de 0,07 g de platine d'Adams, pendant 5 h, à température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé à sec et fournit 0,2 g de produit qui est chromatographié sur 8 g de silice. Les fractions éluées par le mélange CH_2Cl_2 - CH_2OH - NH_4OH (80-20-1) donnent 0,15 g de 11, pur en CCM, dont le R_f en CCM, les spectres IR, RMN et masse sont identiques à ceux de 11 préparé à partir de 10.

Hopromine, 16a

Ne cristallise pas dans les solvants usuels, $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (CHCl_3 , c = 3) (Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4$, C, 71,09; H, 11,54; N, 11,06. Tr. C, 69-88; H, 11,61; N, 11,30%). ν_{CO} (CHCl_3) - 1620 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2 Me aliphatiques, m à 0,9, 28 H aliphatiques entre 1,10 et 2,40; 2 NMe, s à 2,42; 18 H entre 2,45 et 3,80. Spectre de masse: pic $M^+ = 506$, pics à *m/e* 435 (M-71), 407 (M-99), 281, 253, 181, 168, 154-156, 153, 140, 128.

Acides octène-2 oïque et décène-2 oïque. 0,2 g d'hopromine dissous dans 6 ml EtOH absolu sont additionnés d'une solution de 1 g de soude dans 1 ml d'eau. Le mélange est chauffé à 180° pendant 7 h, puis l'alcool est évaporé sous vide et la solution aqueuse résultante est diluée à l'eau, acidifiée par HCl et, enfin, extraite par de l'éther. On obtient ainsi 0,065 g d'un mélange de deux acides ν_{CO} (CHCl_3) - 1705 et 1650 cm^{-1} .

Esters méthyliques des acides octène-2 oïque et décène-2 oïque. 0,065 g du mélange d'acide octène-2 oïque et décène-2 oïque sont dissous dans 0,5 ml de MeOH et additionnés d'une solution étherée de CH_3N_3 jusqu'à coloration jaune persistante. La mixture est ensuite évaporée à sec. On obtient ainsi 0,065 g du mélange d'esters ν_{CO} - 1720 cm^{-1} . RMN (OMe), 2 s à 3,67 et 3,69; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOXCH}_3$, dt à 6,97 (J 15, J' 7); $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOXCH}_3$, dt à 5,78 (J 15, J' 15).

Acides caprique et caprylique. 0,03 g du mélange des acides octène-2 oïque et décène-2 oïque en solution dans 5 ml EtOH sont hydrogènes en présence de 0,015 g de Pd/C à 10%, pendant 5 h à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le mélange d'acides est analysé en chromatographie en

phase vapeur sur un appareil Varian Aerograph 1200 (phase stationnaire 20% de succinate de diéthylène glycol et 2% d'acide phosphorique sur Firebrick 80-100 Mesh). On obtient sur le chromatogramme deux pics dont les temps de rétention sont identiques à ceux d'échantillons de référence.

N,N,N',N'-tétraméthyl-*N,N*-octène-2 oyl-*N,N'*-décène-2 oyl spermine (13). Une solution de 0,6 g d'hopromine dans 12 ml de MeOH est additionnée de 1,5 ml de MeI. Le mélange réactionnel est laissé 80 h à la température ambiante puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du MeOH et passe sur une colonne contenant 10 ml de résine Amberlite IRA 410 en phase alcaline. La solution méthanolique est évaporée et fournit 0,6 g de bases méthines qui sont chromatographiés sur 24 g de silice. L'élué par le mélange CH_2Cl_2 - CH_2OH (8-2) fournit 0,1 g de base méthine A (correspondant au monooxodiméthylate) et par le mélange CH_2Cl_2 - CH_2OH - NH_4OH (80-20-1) 0,335 g de base méthine B¹³, pure en CCM qui ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl_3) - 1660 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ cm^{-1} = 1605 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2 NMe, s à 2,20. Spectre de masse, $M^+ = 534$.

N,N,N',N'-tétraméthyl-*N,N*-octanoyl-*N,N'*-décanoyl spermine (14). 0,3 g de 13, en solution dans 30 ml d'EtOH absolu, sont hydrogènes, en présence de 0,15 g de Pd/C à 10%, pendant 3 h à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé à sec, fournit 0,3 g de produit, pur en CCM, qui ne cristallise pas ν_{CO} (CHCl_3) - 1630 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2 N(Me), s à 2,20. Spectre de masse $M^+ = 538$.

N,N,N',N'-tétraméthylspermine (15) (1) à partir de l'homaline: 0,145 g de 11 sont dissous dans 20 ml d'EtNH₃ et additionnés, peu à peu, de 0,09 g de I₂, sous agitation magnétique. L'agitation est maintenue pendant 45 min, puis le milieu réactionnel est additionné de 1 ml de MeOH, dilué à l'eau, acidifié par HCl lavé à l'éther, alcalinisé par de l'ammoniaque et, enfin, extrait par du CHCl_3 .

La solution organique laisse un résidu de la base 15 brute (0,09 g), qui est purifié par passage sous forme de picrate. On obtient ainsi un produit pur en CCM (0,045 g), mais qui ne cristallise pas. RMN, 2 NMe, s à 2,20. Spectre de masse $M^+ = 258$. *Tetrapicrate* cristallise dans le MeOH. F: 192-194° (Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4\text{N}_3$, C, 38,86; H, 3,95; N, 19,07; O, 38,13. Tr. C, 39-30; H, 4-10; N, 19-02; O, 37-58%).

(2) à partir de l'hopromine 0,25 g de 14, fournissent selon le mode opératoire décrit ci-dessus pour 11, 0,06 g de 15, dont les spectres IR, de RMN et de masse sont identiques à ceux de la tétraméthine obtenue par dégradation de l'homaline. *Tetrapicrate*: F: 191-193°, non déprimé par mélange avec le tétrapicrate obtenu à partir de l'homaline, spectre IR identique à ce dernier.

Hoprominol, (17a)

Ne cristallise pas dans les solvants usuels, $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (CHCl_3 , c = 2) (Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4$, C, 68,92; H, 11,18; N, 10,72. Tr. C, 68-61; H, 11-23; N, 10-91%). ν_{CO} (CHCl_3) - 1625 cm^{-1} , $\nu_{\text{N=N}}$ - 3400 cm^{-1} . RMN (CDCl_3), 2 Me aliphatiques, m à 0,9, 2 NMe, 2 s à 2,42 et 2,47. Spectre de masse: pic $M^+ = 522$, pics à *m/e* 451 (M-71), 407 (M-115), 297, 253, 197, 184, 172, 170, 153, 140, 128-126, 84, 70.

Acétylhoprominol. 0,07 g d'hoprominol sont dissous dans 0,7 ml de pyridine anhydre et additionnés de

0,7 ml de Ac_2O . Le mélange réactionnel est laissé une nuit à la température ambiante puis dilué à l'eau glacée, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par de l'éther. La solution organique fournit 0,068 g de produit pur en CCM, mais qui ne cristallise pas. $\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$) = 1730 cm^{-1} , ν_{C-O} = 1625 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) CO Me, s à 2,00, 2 NMe, s à 2,40. Spectre de masse: pic M^+ = 564.

Hoprominone (19a) 0,1 g d'hoprominol sont dissous dans 20 ml d'acétone, puis additionnés, goutte à goutte, sous agitation magnétique, à température ambiante, de 0,2 ml de réactif de Jones. L'agitation est maintenue pendant 16 h, puis le milieu est dilué à l'eau glacée, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par de l'éther. On obtient ainsi 0,08 g de produit, qui sont chromatographiés sur 3 g de silice. L'élution par le mélange éther-MeOH 9:1 fournit 0,026 g de 19a pur en CCM, mais qui ne cristallise pas. $\nu_{C=O}$ = 1710 cm^{-1} , ν_{C-O} = 1630 cm^{-1} . RMN: 2 NMe, s à 2,41. Spectre de masse: M^+ = 520.

Ethylénoxy-hoprominone 0,22 g d'hoprominone sont dissous dans 1,5 ml d'éthylène glycol et additionnés de 0,002 g p-TsOH. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 à 80° sous un vide de 0,1 mm Hg, puis dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution organique fournit 0,017 g de produit pur en CCM, mais qui ne cristallise pas. $\nu_{C=O}$ = 1625 cm^{-1} . Spectre de masse: pic M^+ = 564, pics à *m/e* 493 (M-71), 143.

Hopromalinol (18a)

Ne cristallise pas dans les solvants usuels, $[\alpha]_D^{25}$ = -17° ($CHCl_3$, c = 2,5). $\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$) = 1625 cm^{-1} , ν_{C-O} = 1350 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) Me de la chaîne aliphatique, m à 0,9, 2 NMe, 2 s à 2,27 et 2,46, Ph -, s à 7,30. Spectre de masse: Pic M^+ = 528, pics à *m/e* 510 (M-18), 413 (M-115), 297, 259, 197, 184, 172-170, 159, 146, 134-132, 91, 84, 70.

Acétylhopromalinol 0,08 g d'hopromalinol fournissent, selon la technique décrite pour l'obtention de l'acétylhoprominol à partir de l'hoprominol, 0,08 g de produit, pur en CCM, mais qui ne cristallise pas dans les solvants usuels. $\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$) = 1735 cm^{-1} , ν_{C-O} = 1635 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$), s à 2,03, 2 NMe, 2 s à 2,27 et 2,42, Ph, s à 7,27. Spectre de masse: M^+ = 570.

Hopromalinone (20a) 0,11 g de 18a, fournissent, selon la technique décrite pour l'obtention de 19a à partir de 17a, 0,17 g de 20a pur en CCM, qui ne cristallise pas. $\nu_{C=O}$ = 1710 cm^{-1} , ν_{C-O} = 1630 cm^{-1} . Spectre de masse: M^+ = 526.

Ethylénoxy-hopromalinone 0,019 g d'hopromalinone 20a fournissent, selon la technique décrite pour l'hoprominone 19a, 0,015 g de produit, pur en CCM, qui ne cristallise pas. $\nu_{C=O}$ = 1635 cm^{-1} . Spectre de masse: pic M^+ = 570, pics à *m/e* 499 (M-71), 143.

Remerciements Nous remercions Monsieur le Professeur M. M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Pais, G. Ratle, R. Sarfati et F.-X. Jarreau, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **266**, C, 37 (1968), M. Pais, G. Ratle, R. Sarfati, et F.-X. Jarreau, *Ibid.* **267**, C, 82 (1968).
- ²M. Pais, R. Sarfati, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **272**, C, 1728 (1972).
- ³A. Guillaumin, *Flore de la Nouvelle-Calédonie*, Paris, 221 (1948).
- ⁴A. Engler, *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, Leipzig t. 21, p. 424 (1925), A. Engler et O. Drude, *Die Vegetation der Erde*, Leipzig, t. 9, vol. 3-2, p. 578 (1921), A. Engler, *Syllabus des Pflanzenfamilien*, 12e ed. Berlin, t. 2, p. 232 (1964).
- ⁵A. K. Bedevian, *Illustrated Polyglottic Dictionary of Plant Names* Le Caire (1936), A. Lecomte, *Dictionnaire Descriptif et Synonymique des Genres de Plantes Phanérogames*, Brest (1931), J. C. Willis, *Dictionary of the Flowering Plants and Ferns*, Cambridge University Press (1966).
- ⁶J. Webb, *An Australian Phytochemical Survey*, Part II. C. S. I. R. O. Australia, Bulletin no 268, Melbourne (1952).
- ⁷M. Pais et F.-X. Jarreau, *Peptide Alkaloids in Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins*, p. 127. B. Weinstein ed., Marcel Dekker Inc., New York, (1971).
- ⁸J. Sauer et H. Prahl, *Tetrahedron Letters* 2863 (1966), M. Rivière et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2539 (1967).
- ⁹R. Caubère et M. F. Hochu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 459 (1968).
- ¹⁰M. Pais, R. Sarfati, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (sous presse).
- ¹¹H. Tabor et C. W. Tabor, *Pharmacol. Reviews* **16**, 245 (1964), I. A. Smith, *Phytochem.* **9**, 1479 (1970).
- ¹²K. Wiesner, D. M. MacDonald, C. Bankiewicz et D. E. Orr, *Can. J. Chem.* **46**, 1881 (1968), K. Wiesner, Z. Valenta, D. E. Orr, V. Luedt et G. Kohan, *Ibid.* **46**, 3617 (1968), M. M. Badawi, A. Guggenberger, P. Van den Broek, M. Hesse et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1813 (1968), H. J. Veith, M. Hesse et H. Schmid, *Ibid.* **53**, 1355 (1970), C. Mayer, W. Trueb, J. Wilson et C. H. Eugster, *Ibid.* **51**, 661 (1968), W. Dietsche et C. H. Eugster, *Chimia*, **14**, 353 (1960), C. I. Green, C. Mayer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **52**, 673 (1969), C. Poupal, B. Rodriguez, H.-P. Husson, P. Potier et M. M. Janot, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **269**, C, 335 (1969).
- ¹³H. Schmid, *Conf. au 8e. Nat. Symp. on the Chem. of Nat. Product*. A paraître dans *Pure and Applied Chemistry*.
- ¹⁴J. M. Aiache, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Clermont-Ferrand, (1968).
- ¹⁵B. Viala et J. Polonsky, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **271**, C, 410 (1970).