

SYNTHESES BIOMIMETIQUES DANS LA SERIE DE LA LUNARINE^a

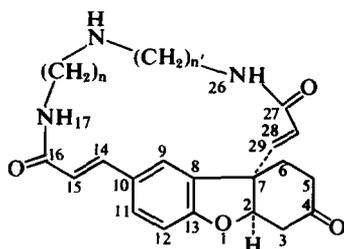
H-P. HUSSON,* C. POUPAT, B. RODRIGUEZ^b et P. POTIER
 Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S 91190 – Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 17 November 1972; Received in the UK for publication 2 January 1973)

Résumé— La synthèse biomimétique de la (±) tétrahydrolunaridine est décrite; une autre voie d'accès synthétique a été tentée mais a échoué. Les résultats obtenus sont discutés en rapport avec les hypothèses biogénétiques.

Abstract— The biomimetic synthesis of (±)-tetrahydrolunaridine is described; another synthetic approach has been tried but was unsuccessful. The results obtained are discussed in relation with biogenetic hypothesis.

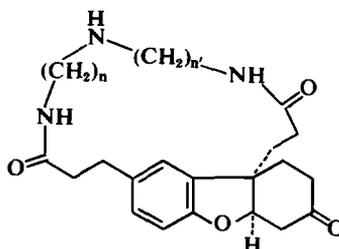
Six alcaloïdes ont été jusqu'ici isolés des graines du *Lunaria biennis* Moench. (Crucifères);¹⁻⁵ la structure de la lunarine 1, alcaloïde majoritaire, a été complètement déterminée grâce aux rayons X.⁶⁻⁸ Des études chimiques et spectrales ont, d'autre part, permis de déterminer les structures de cinq autres alcaloïdes de la Lunarine.^{9, 17, 19, 20}



1: Lunarine $n = 3, n' = 4$
 2: Lunaridine $n = 4, n' = 3$

cette partie (a) se condenserait ensuite à une molécule de spermidine.

Une autre possibilité serait que la condensation de la spermidine (b) avec l'acide *p*-hydroxycinnamique ait lieu avant que le couplage oxydatif ortho-para n'intervienne pour la formation du système benzofurannique. Dans le premier cas, comme



3: Tétrahydrolunarine $n = 3, n' = 4$
 4: Tétrahydrolunaridine $n = 4, n' = 3$

Le type structural de ces divers alcaloïdes est homogène et peut être disséqué en:

(a) Une partie non azotée de type hexahydrodibenzofurannique substituée.

(b) Une partie azotée: la spermidine 12.

Il était intéressant de tenter d'accéder, par synthèse totale, à ce type d'alcaloïdes en tenant compte des hypothèses biogénétiques formulées¹⁷ et des vérifications expérimentales déjà effectuées¹⁸: en effet, il est licite de concevoir que la partie non azotée (a) provienne du couplage oxydatif ortho-para de deux molécules d'acide *p*-hydroxycinnamique (celui-ci étant issu de la phénylalanine)¹⁸,

dans le second, une synthèse totale biomimétique est, *a priori*, possible. Nous verrons que, seul, le premier type de synthèse a pu être réalisé.

PREMIER TYPE DE SYNTHÈSE: SYNTHÈSE DE LA (±)-TÉTRAHYDROLUNARIDINE 4

Cette synthèse comprend, en principe:
 la synthèse, par couplage oxydatif, du système hexahydrodibenzofuranne;
 la protection sélective de la fonction amine secondaire de la spermidine;
 la condensation de la partie benzofurannique avec la spermidine sélectivement protégée pour former le cycle à 20 chaînons.

(a) Synthèse du système hexahydrodibenzofuranne

Cette synthèse peut être calquée sur celle de la cétone de Pummerer.^{24, 25} Toutefois, dans le cas du

^aCommunication préliminaire.²¹

^bAdresse actuelle: Centro Nacional de Química Orgánica, Juan de la Cierva, Madrid-6.

couplage oxydatif qui nous intéresse, celui de l'acide *p*-hydroxycinnamique, se pose le problème de la présence de la double liaison cinnamique; Tait²² avait remarqué que le couplage oxydatif de molécules de type cinnamique, dans diverses conditions, ne conduisait pas aux composés attendus, vraisemblablement à cause de la délocalisation du

radical formé sur le système conjugué étendu.

Nous avons donc résolu d'effectuer cette réaction de couplage sur le *p*-hydroxyphénylpropionate de méthyle 5; celui-ci, traité par le ferricyanure de potassium en milieu alcalin,²⁴ conduit à 6 (14%). Le remplacement du ferricyanure de potassium par une préparation dite "peroxydase", extraite du

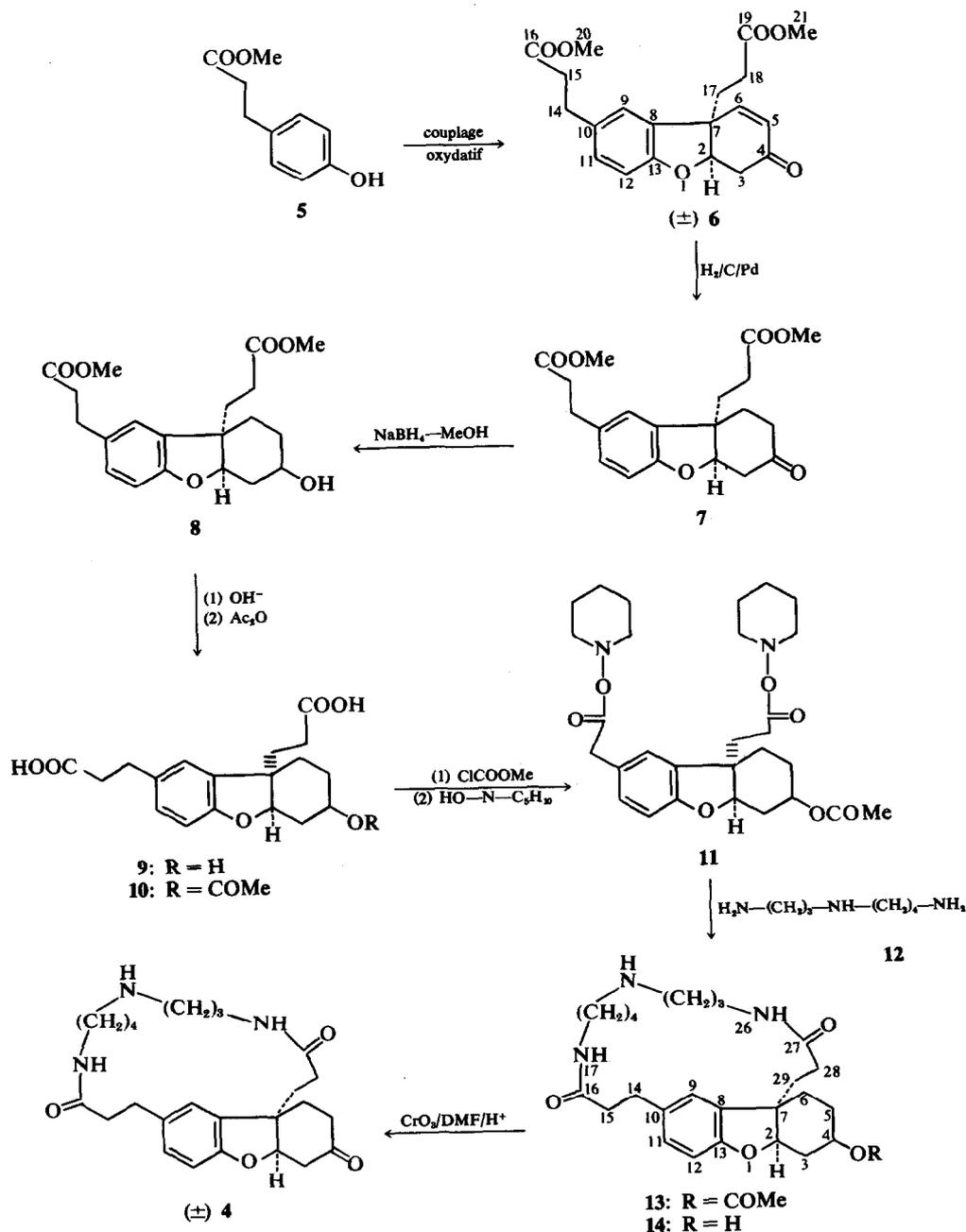
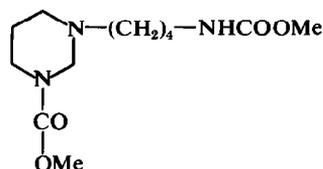


SCHÉMA 1

Raifort,* ne présente aucun avantage: **6** est obtenu avec un rendement de 11% et est racémique. L'hydrogénation catalytique de **6** conduit à **7**, racémique, identique (à l'activité optique près) à un produit de dégradation de la lunarine ou de la lunaridine.²⁰ Le diacide **10** est facilement obtenu (schéma 1).



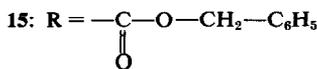
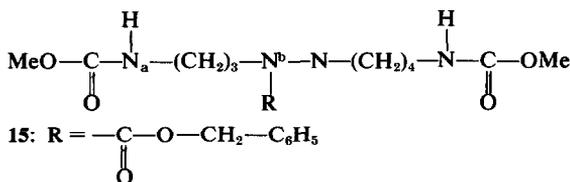
17

(b) *Protection de la fonction amine secondaire de la spermidine*

Cette protection pouvait s'effectuer de diverses manières:

formation de groupements isopropylidéniques sur les fonctions amines primaires, protection de la fonction amine secondaire sous forme de dérivé N-benzyloxycarbonylé et régénération des fonctions amines primaires;

préparation d'un dérivé tribenzyloxycarbonylé puis hydrolyse sélective des groupements uréthannes des deux fonctions amines primaires: en fait, l'hydrolyse (NaOH-MeOH) a conduit au dérivé diméthoxycarbonylé **15** dont la fonction amine secondaire est régénérée par hydrogénolyse → **16**.



méthylation de l'amine secondaire de **16** pour obtenir, après saponification des deux fonctions uréthannes, la N_b-méthylspermidine. En fait, l'action de formol et d'agents réducteurs sur **16** a conduit, de manière prépondérante, au dérivé cyclisé **17**.

*Le Raifort appartient, comme la Lunarine, à la famille des Crucifères.

Devant ces divers échecs de protection de la spermidine, la condensation directe de cette dernière avec la partie hexahydrodibenzofurannique a été tentée.

(c) *Condensation de la spermidine avec le système hexahydrodibenzofurannique.*

La spermidine a été condensée avec la partie hexahydrodibenzofuranne **10** sans protection préalable: ainsi, la réaction de la spermidine **12** elle-même, en solution diluée, avec le dichlorure d'acide ou le dianhydride mixte dérivés de **10** donne un mélange complexe dans lequel ne figure ni **3** ni **4**. La condensation a finalement été obtenue grâce à la mise en oeuvre de la méthode dite "des esters actifs" décrite par Handford *et al.*^{26,27} et qui fait appel à la formation d'esters de l'hydroxy-1-pipéridine. On sait que les esters de N-N dialcoylhydroxylamines tels que les esters d'hydroxy-1-pipéridine sont peu réactifs mais qu'ils sont fortement activés par protonation; celle-ci peut être le fait de l'addition d'acide au milieu réactionnel ou, simplement, du transfert d'un proton dans le complexe provenant de la condensation de l'amine sur l'ester (schéma 2).

Cette réaction peut être sélective: par exemple, la *n*-butylamine est complètement benzoylée par la benzyloxy-1-pipéridine alors que, dans les mêmes conditions, l'isopropylamine ou la diéthylamine sont peu réactives en raison vraisemblablement, d'une part, de l'encombrement stérique et, d'autre part, de l'absence d'atome d'hydrogène transférable.

De la même façon l'ester "actif" **11** réagit avec la butylamine et est inerte vis à vis de la diéthyl-

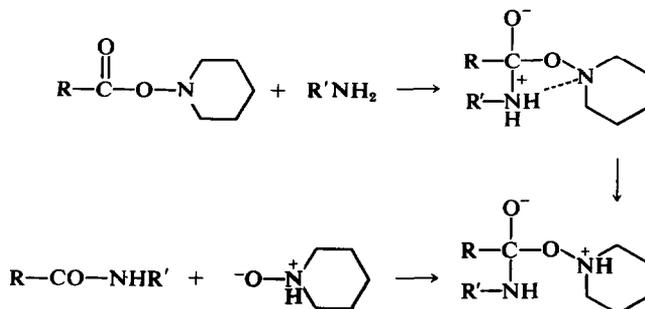


SCHÉMA 2

des essais précédents de couplage oxydatif, d'abord, au manque de symétrie de la molécule de spermidine, ensuite, à la présence d'un groupement amine secondaire libre, on peut penser qu'il serait plus utile de préparer le produit de condensation 22 de l'"ester actif" 20 avec l'amine symétrique 21 ($n = n' = 3$), puis son dérivé N-acétylé 24.

Avec ces deux composés, les nouveaux essais de couplage oxydatif ont été aussi infructueux.

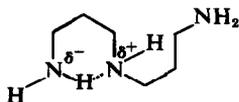
DISCUSSION

La biogénèse des alcaloïdes de la Lunaire peut s'effectuer selon des voies comparables à celles suivies pour les synthèses envisagées plus haut:

(a) Couplage oxydatif de l'acide *p*-hydroxycinnamique (ou de son précurseur, la tyrosine), puis engagement de la spermidine;

(b) Ou bien, couplage oxydatif de deux unités d'acide *p*-hydroxycinnamique déjà amidifiées par les fonctions amines primaires de la spermidine.

Il apparaît que la voie (b) est, du point de vue biogénétique, plus probable. En effet, la présence, dans la Nature, d'alcaloïdes de type lunarine 1 et de type lunaridine 2, optiquement actifs, ne différant que par le sens de l'engagement de la spermidine, peut s'expliquer aisément par le couplage oxydatif d'un précurseur de type 23 (possédant déjà les doubles liaisons cinnamiques ou celles-ci se formant à partir des fonctions amines de la tyrosine). Il est, de plus, notable que, lors de la synthèse de la (\pm)-tétrahydrolunaridine 4, aucun produit de la série lunarine 3 n'a été décelé. Cela suppose une sélectivité réactionnelle, non seulement de la spermidine, mais encore de l'une des deux fonctions acides (sous forme d'ester "actif") de 11. On peut envisager, pour rendre compte de la sélectivité réactionnelle de la spermidine, que celle-ci puisse exister sous la forme 26.



26

Ce point, de même que la sélectivité réactionnelle de molécules de type 11 n'a pas reçu, jusqu'à présent, d'explication satisfaisante.

Enfin, les produits de type 6, obtenus par couplage oxydatif enzymatique (peroxydases extraites de Raifort) de précurseurs tels que ceux de type 5, sont racémiques. Cette observation est à rapprocher de faits connus³⁰ et pose le problème de la spécificité des systèmes peroxydasiques tels que ceux isolés classiquement du Raifort; si, dans tous les cas, ces systèmes conduisent, *in vitro*, non à des composés optiquement actifs mais à des racémiques, il faudra admettre que, dans la Nature, la molécule qui subit le couplage doit être encore liée à une matrice asymétrique.³¹

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire ou sur bloc Kofler et sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Infracord Perkin-Elmer ou sur spectromètre Perkin-Elmer type 257. Les SM ont été exécutés sur spectrographe AEI, MS9. Les RMN, sauf mention spéciale, ont été réalisés en solution dans le CDCl₃ sur appareil Varian A 60 A avec le TMS comme indicateur interne ($\delta = 0$).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été exécutées sur Kieselgel G selon Stahl et les chromatographies sur plaques préparatives sur Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆.

Couplage oxydatif de 5 → 6. Méthode chimique. 3,7 g de l'ester méthylique 5 et 4,24 g de Na₂CO₃ sont agités vigoureusement avec 100 ml d'H₂O. On ajoute goutte à goutte, en 45 min, 9,9 g ferricyanure de potassium dissous dans 100 ml d'H₂O. On opère à 0°C. Après 3 h 1/2 on extrait par le CHCl₃. La phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient 3,87 g de résidu.

Méthode enzymatique. A 100 ml d'une solution tampon phosphate 0,2 M,³² on ajoute 4 ml de solution de peroxydase (activité 0,12 unité/ml) et 1 ml de H₂O₂ à 20 vols. En opérant à temp. ambiante et sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte 10,2 g d'ester méthylique 5 dissous dans 40 ml d'acétone. L'agitation est maintenue 4 h. On extrait par le CHCl₃; l'évaporation du solvant laisse 14,05 g de résidu.

Quel que soit le mode de préparation employé, le produit de couplage attendu est séparé sur plaques préparatives de gel de silice (solvant de migration: CHCl₃-MeOH, 40:1) après une première purification du mélange par filtration sur colonne de silice (éluant: CHCl₃).

La préparation par voie chimique fournit finalement 0,54 g du composé 6, c'est à dire 14%; par voie enzymatique on en isole 0,121 g soit 11%. Le produit de couplage 6 est une huile incolore qui cristallise du mélange benzène/hexane: F = 172-174°C (tube), C₂₀H₂₅O₆; M⁺ = 358; $[\alpha]_D = 0^\circ$ (CHCl₃, C = 0,99). IR (sur produit huileux): ν_{\max} 1720, 1680 cm⁻¹. RMN: δ : entre 2,3 et 3 (m, 10H, H-3, H-14, H-15, H-17 et H-18); 3,67 (s, 3H) et 3,68 (s, 3H) —OCH₃ en 20 et 21; 4,82 (m, 1H, H-2); 6,02 (d, 1H, $J_{H5-H6} = 10,5$ Hz, H-5); 6,44 (d dédoublé, 1H, $J_{H5-H6} = 10,5$ Hz, $J_{H6-H2} = 2$ Hz, H-6); 6,74 (d, 1H, $J_{H11-H12} = 8,5$ Hz, H-12); 7,04 (d, 1H, $J_{H9-H11} = 2$ Hz, H-9); 7,05 (d dédoublé, 1H, $J_{H11-H12} = 8,5$ Hz, $J_{H9-H11} = 2$ Hz, H-11).

Hydrogénation de 6 → 7. 450 mg du composé 6 sont dissous dans 30 ml d'EtOH. On ajoute à la solution 75 mg de Pd-C. L'hydrogénation est conduite à temp et pression ordinaires pendant 24 h. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé sous pression réduite: il laisse 453 mg d'une huile jaune. Le produit attendu, majoritaire, est séparé par chromatographie sur plaques de gel de silice (solvant de migration: CHCl₃-MeOH, 100:3): on obtient 360 mg de produit pur 7. C₂₀H₂₄O₆; M⁺ = 360. (Calc.: C: 66,6; H: 6,7; Tr.: C: 66,2; H: 6,7%). IR (CHCl₃) ν_{\max} : 1735-1750, 1715-1730 cm⁻¹. RMN: δ : 3,66 (s, 3H) et 3,67 (s, 3H) —OCH₃ en C-20 et C-21; 4,85 (t, 1H, H-2); 6,95 (s, 1H, H-9); 6,69 (d dédoublé, 1H, $J_{H9-H12} = 1$ Hz, $J_{H11-H12} = 7,5$ Hz, H-12); 7,04 (d dédoublé, 1H, $J_{H11-H12} = 7,5$ Hz, $J_{H9-H11} = 2$ Hz, H-11).

Ester actif 11. La fonction cétone du composé 7 est réduite par le NaBH₄ dans le MeOH, ses groupements esters saponifiés par la potasse éthanolique à 4% et sa fonction alcool acétylée par l'Ac₂O dans la pyridine suivant des techniques déjà décrites.²⁰

A 310 mg (0,9 mmole) du composé 10, mis en solution

dans CH_2Cl_2 , on ajoute 200 mg (1,8 mmole) de triéthylamine puis, goutte à goutte, une solution contenant 170 mg (1,8 mmole) de chloroformiate de méthyle. On opère à 0°C. Après 15 min, on ajoute une solution chlorométhylénique d'hydroxy-1-pipéridine (2 mmoles). Après 2 h, le mélange réactionnel est lavé successivement par de l' H_2O , de l' HCl 2N, de l'eau bicarbonatée puis de l' H_2O . Le solvant évaporé, le reste 500 mg d'un produit huileux, homogène à la CCM.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_2$ (Calc.: C, 66,4; H, 7,8; N, 5,1. Tr.: C, 65,5; H, 7,6; N, 4,8%).

Produit instable ne donnant pas de pic moléculaire en SM. IR (sur produit pur) ν_{max} : 1750–1760 cm^{-1} .

(±) *Tétrahydrolunaridine* 4. A une solution de 830 mg de diester 11 dans 80 ml de THF anhydre, on ajoute 600 mg de spermidine. Le mélange est chauffé à reflux pendant 20 h. Après distillation du solvant, le résidu est repris par 200 ml de CHCl_3 ; la solution organique est lavée 2 fois par 100 ml d'eau distillée saturée de NaCl. L'évaporation du solvant laisse 840 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sur plaques de gel de silice (solvant de migration: CHCl_3 -EtOH, 3:1 saturé en ammoniac; éluant CHCl_3 -EtOH, 4:1). On obtient finalement 140 mg du composé 13, directement mis en solution dans de la soude méthanolique 0,2N; cette solution est chauffée à reflux pendant 1 h. Après dilution par de l' H_2O saturée de NaCl, le mélange réactionnel est extrait par du CHCl_3 . On obtient finalement 84 mg de l'acide 14 (12,5%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}_3$; $M^+ = 443$. IR (CHCl_3): ν_{max} 3290, 1650–1660 et 1520 cm^{-1} . RMN: δ : 4,5 (q, 2H, H-2), 3,78 (m, 1H, H-4); 5,86 (m, 1H, H-26); 7,71 (m, 1H, H-17); 6,94 (s, 1H, H-9); 6,70 (d, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 8$ Hz, H-12); 6,99 (d, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 8$ Hz, H-11).

L'oxydation chromique de l'alcool 14 selon la technique déjà décrite²⁰ conduit à la (±)-tétrahydrolunaridine 4.²⁰

Benzoylation de 5 → 18 ($R = -\text{CH}_2\phi$). A un mélange de 7,23 g de 5 (0,041 mole) et 7,42 g bromure de benzyle (0,041 mole) dans 7 ml MeOH, on ajoute 22 ml MeOH renfermant 2,5 g de KOH. Après chauffage à reflux pendant 6 h, le milieu réactionnel est filtré à chaud: l'éther 18 ($R = \text{CH}_2\phi$) cristallise dans le filtrat: 9,17 g soit séparés (84%).

$F = 78-79^\circ\text{C}$ (Kofler); $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$; $M^+ = 270$ (Calc.: C, 75,5; H, 6,7; Tr.: C, 75,2; H, 6,5%). IR (CHCl_3): ν_{max} : 1730 cm^{-1} . RMN: δ : entre 2,4 et 3,1 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ de la chaîne propionique); 5,65 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\phi$); 5,81 (s, 2H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$); entre 6,76 et 7,33 (m, 5H, protons benzéniques).

Saponification de 18 ($R = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) → 19. 4 g de 18 sont chauffés à reflux pendant 5 h dans 50 ml potasse méthanolique environ N. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau distillée puis acidifié par HCl 2N: l'acide, qui précipite, est séparé: 3,54 g (93%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$; $M^+ = 256$. IR (CHCl_3): ν_{max} : 1712 cm^{-1} . RMN: δ : entre 2,45 et 3,06 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ de la chaîne propionique); 5,01 (s, 2H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$); entre 6,78 et 7,45 (m, 9H, protons benzéniques).

Ester actif 20. A 3,54 g de 19 (13,83 mmoles) dissous dans le CH_2Cl_2 , on ajoute 2,79 g (27,66 mmoles) de triéthylamine puis, goutte à goutte, 2,61 g (27,66 mmoles) de chloroformiate de méthyle. On opère à 0°C et sous agitation. Après 15 min, on ajoute 3,07 g (30,79 mmoles) d'hydroxy-1-pipéridine en solution dans le CH_2Cl_2 . Après 2 h de contact, le milieu réactionnel est traité successivement par HCl 2N, de l' H_2O , de l'eau bicarbonatée et de l' H_2O , séché sur Na_2SO_4 et évaporé. On sépare 4,33 g d'une huile colorée et prenant une masse après 24 h (92%).

Produit instable ne donnant pas de SM interprétable

IR (CHCl_3) ν_{max} 1740 cm^{-1} : RMN: δ : 5,01 (s, 2H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$); entre 6,76 et 7,45 (m, 4H, protons benzéniques).

Condensation de 20 avec la spermidine 21 ($n = 3$, $n' = 4$) → 22 ($n = 3$, $n' = 4$). 8,1 g de 20 (23,9 mmoles) et 8,5 g de spermidine 21 ($n = 3$, $n' = 4$) sont agités dans 820 ml de THF anhydre. On chauffe à reflux pendant 20 h. Après évaporation du THF, le résidu est repris par CHCl_3 : la solution organique est lavée successivement avec de l' H_2O saturée de NaCl et de l' H_2O . Après purifications sur plaques de gel de silice (solvant de migration: CHCl_3 -MeOH 9:1 saturé en ammoniac; éluant: CHCl_3 -MeOH, 3:1 saturé en ammoniac et cristallisation dans le mélange CHCl_3 -MeOH, on obtient 2,24 g de diamide 22 (30%). $F = 184-185^\circ\text{C}$ (Kofler).

$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{N}_3$; $M^+ = 621$ (Calc. C, 75,3; H, 7,6; N, 6,7. Tr.: C, 75; H, 7,5; N, 6,6%). IR (Nujol): ν_{max} 1635 et 1550 cm^{-1} . RMN: δ : entre 6,8 et 7,4 (m, 18H, protons benzéniques); entre 5,4 et 6 (m, 2H, $-\text{NH}-$ amide); entre 5 et 6,6 (m, 1H, $-\text{NH}$ amide); 5,05 (s, 4H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$).

Débenzylation de 22 → 23 ($n = 3$, $n' = 4$). A 100 mg du composé 22 dissous dans 4,5 ml d'AcOH à 50%, on ajoute 10 mg de Pd-C à 5%. L'hydrogénation est conduite à pression et temp ordinaires pendant 6 h. Le milieu réactionnel est filtré sur filtre sans cendres et le filtrat est évaporé à sec → 1,1 g. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_3$; $M^+ = 441$. RMN (CD_3OD): δ : entre 6,66 et 7,15 (m, 8H, protons benzéniques).

Condensation de 20 avec l'amine symétrique 21 ($n = n' = 3$) → 22 ($n = n' = 3$). Les conditions opératoires sont les mêmes que pour préparer le produit de condensation avec la spermidine. A partir de 4,5 g de 20 on obtient 2,85 g du diamide 22 ($n = n' = 3$) (50%). $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_3$; $M^+ = 607$. IR (CHCl_3): ν_{max} 1510–1540 et 1655 cm^{-1} . RMN: δ : 5,02 (s, 4H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$); entre 6,25 et 6,65 (m, 2H, $-\text{NH}$ amide); entre 6,8 et 7,38 (m, 18H, protons benzéniques).

Acétylation de 22 → 24 ($n = n' = 3$). A 1 g du composé 22 dissous dans 150 ml MeOH on ajoute 150 ml d' Ac_2O . Le contact est maintenu, sous agitation et à temp. ordinaire, pendant 24 h. Après évaporation, on obtient 1,05 g de résidu.

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{N}_3$; $M^+ = 649$. IR (CHCl_3): ν_{max} 1630–1670 et 1515 cm^{-1} . RMN: δ : 2,04 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 5,03 (s, 4H, $\phi-\text{O}-\text{CH}_2-$); entre 6,8 et 7,39 (m, 18H, protons benzéniques).

Débenzylation 24 → 25 ($n = n' = 3$). Les conditions opératoires sont les mêmes que pour obtenir 23 ($n = 3$, $n' = 4$). $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_3$; $M^+ = 469$. RMN (CD_3OD): δ : 2,01 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); entre 6,65 et 7,14 (m, 8H, protons benzéniques).

Remerciements—Nous remercions Monsieur le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail, et Monsieur le Professeur E. W. Warnhoff pour de fructueuses discussions sur des travaux déjà publiés dans ce domaine.¹⁹

BIBLIOGRAPHIE

- E. W. Warnhoff, *Fortsch. Chem. org. Naturstoffe* **28**, 179 et 186 (1970)
- E. Warnhoff, *J. Pharm. B. Analyse-Laboratoriumschemata* **1988**
- H. G. Boit, *Chem. Ber.* **87**, 1082 (1954)
- P. Potier, J. Le Men et M.-M. Janot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **261** (1959)
- C. Poupat, B. Rodriguez, H.-P. Husson, P. Potier et M.-M. Janot, *Compt. Rend.* **269**, 335 (1969)
- C. Farnon, G. A. Sim, S. A. D. Jefferys, P. Bladon et C. Ferguson, *Chem. Commun.* **20**, 485 (1965)

- ⁷J. A. D. Jeffreys et G. Ferguson, *J. Chem. Soc.* **5B**, 826 (1970)
- ⁸C. Tamura et G. A. Sim, *J. Chem. Soc.* **5B**, 991 (1970).
- ⁹E. Steinegger et T. Reichstein, *Pharm. Helv. Acta.* **22**, 258 (1947)
- ¹⁰O. R. Hansen, *Acta Chem. Scand.* **1**, 656 (1947)
- ¹¹M.-M. Janot et J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1840 (1956)
- ¹²P. Potier et J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 456 (1959)
- ¹³P. Bladon, R. Ikan, F. S. Spring et A. D. Tait, *Tetrahedron Letters* **9**, 18 (1959)
- ¹⁴P. Potier, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris (1960)
- ¹⁵P. Potier, J. Le Men, M.-M. Janot et P. Bladon, *Tetrahedron Letters* **18**, 36 (1960)
- ¹⁶P. Potier, J. Le Men, M.-M. Janot, P. Bladon, A. G. Brown, et C. S. Wilson, *Tetrahedron Letters* **5**, 293 (1963)
- ¹⁷C. Poupat, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Orsay (1971)
- ¹⁸C. Poupat et G. Kunesch, *C. R. Acad. Sci.* **273**, 433 (1971)
- ¹⁹C. Poupat, H.-P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, P. Potier et M.-M. Janot, *Tetrahedron* **28**, 3087 (1972)
- ²⁰C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon et P. Potier, *Tetrahedron* **28**, 3103 (1972)
- ²¹H.-P. Husson, C. Poupat, B. Rodriguez et P. Potier, *Tetrahedron* **28**, 2697 (1971)
- ²²A. D. Tait, Communication personnelle de résultats inédits
- ²³A. Lovecy, R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.* 817 (1930)
- ²⁴C. G. Haynes, A. H. Turner et W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* 2823 (1956)
- ²⁵W. W. Westerfeld et C. Lowe, *J. Biol. Chem.* **145**, 463 (1942)
- ²⁶B. O. Handford, J. H. Jones, G. T. Young et T. F. N. Johnson, *J. Chem. Soc.* 6814 (1965)
- ²⁷J. H. Jones et G. T. Young, *J. Chem. Soc.* 53 (1968)
- ²⁸G. Snatzke, *Chem. Ber.* **94**, 729 (1961)
- ²⁹S. Tobinaga, E. Kotani, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 309 (1972)
- ³⁰A. I. Scott, *Quart. Rev. (London)*, 1 (1965)
- ³¹G. E. Krejcarek, B. W. Dominy et R. G. Lawton, *Chem. Commun.* 1450 (1968)
- ³²*Methods in Enzymology* (S. P. Colowick et N. O. Kaplan, eds), pp. 81, 143. Academic Press, New York (1955)