

ALCALOÏDES DES ANNONACÉES.
XXIV (*). — ALCALOÏDES DE *DUGUETIA CALYCINA*
BENOIST, ANNONACÉE GUYANAISE

par F. ROBLOT (**), R. HOCQUEMILLER (**), H. JACQUEMIN (***), A. CAVÉ (**)

RÉSUMÉ

Des écorces de tiges de *Duguetia calycina*, sept alcaloïdes ont été isolés et identifiés : quatre aporphines, la putérine, la O-méthylpukatéine, l'obovanine et l'oxoputérine ; un alcaloïde phénanthrénique, l'athérosperminine ; deux tétrahydroprotoberbéries, la discrétamine et la (—)10-déméthylxylopinine. La composition alcaloïdique des feuilles est différente ; quatre alcaloïdes aporphiniques ont été isolés, la xylopinine et trois alcaloïdes nouveaux pour lesquels une structure est proposée.

Dans le cadre d'une étude chimiotaxonomique des Annonacées, nous nous sommes intéressés à *Duguetia calycina*, espèce guyanaise. Connue chez les Wayampi, sous le nom vernaculaire de « pinai », il s'agit d'un arbre à feuilles alternes, coriaces elliptiques, acuminées, à face supérieure vert foncé vernissée, à face inférieure vert pâle. Les fleurs ont des pétales de couleur crème, les fruits sont écailleux, chaque écaille portant une épine.

Le lot étudié a été récolté dans le Haut Oyapock, chez les Wayampi, un échantillon d'herbier est conservé au centre O. R. S. T. O. M. de Cayenne et au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, sous la référence H. J. 2008.

Une étude chimique préliminaire de ce *Duguetia calycina* a montré la présence d'alcaloïdes, de saponines et de flavane diols 3,4-polymérisés dans les feuilles, les fruits et les écorces de tiges ou de racines. Les feuilles renferment en outre des flavonoïdes non hydrolysables appartenant vraisemblablement aux C-hétérosides et dont l'étude n'a pas encore été effectuée.

Les résultats qui font l'objet de cette note concernent la composition alcaloïdique des écorces de tiges et des feuilles.

Du fait de la présence fréquente chez les Annonacées de nor-aporphines

(*) XXIII : Alcaloïdes des écorces d'*Isolona campanulata*, Engler et Diels, R. HOCQUEMILLER, P. CABALION, J. BRUNETON et A. CAVÉ, Pl. méd. Phytoth., XII, 230, (1978).

(**) Laboratoire de Matière Médicale, U. E. R. de Chimie Thérapeutique, rue J. B.-Clément, 92290 Chatenay-Malabry.

(***) Centre O. R. S. T. O. M., B. P. 165, Cayenne, Guyane.

27 NOV. 1983 — 259 —
O. R. S. T. O. M. Fonds Documentaire

N° : 3638ex1 M

Cote : B

21 JUN 1979
O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

n° 3669 B B V

3638ex1
B
M

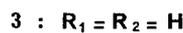
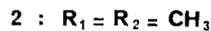
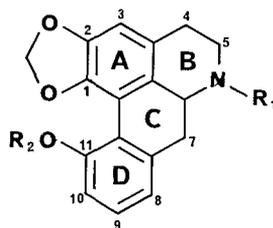
aisément oxydables en oxoaporphines, la méthode d'extraction des alcaloïdes par les solvants chlorés en milieu alcalin et à chaud a été évitée et remplacée par une percolation méthanolique à la température ambiante, après dégraissage à l'éther de pétrole.

Les alcaloïdes, purifiés par passage sous forme de sels, ont été obtenus avec un rendement de 1 % pour les écorces de tiges et de 0,16 % pour les feuilles. Un examen en chromatographie couche mince a montré la différence de composition des deux extraits alcaloïdiques. Les alcaloïdes phénoliques ont été séparés des alcaloïdes non phénoliques par partage entre l'éther éthylique et la soude normale. L'isolement et la purification des alcaloïdes ont été réalisés par chromatographies sur colonnes ou couches minces d'alumine ou de silice, suivies, dans la mesure du possible, par des cristallisations à l'état de base ou de sel.

ALCALOÏDES DES ÉCORCES DE TIGES.

Sept alcaloïdes ont été isolés des écorces de tiges, quatre aporphines, un alcaloïde phénanthrénique et deux tétrahydroprotoberbérines.

L'alcaloïde 1 est largement majoritaire. Il constitue environ 55 % des alcaloïdes totaux. Il n'a pu être obtenu cristallisé sous forme de base. L'examen des spectres de masse et de RMN permet de postuler l'hypothèse d'une 1, 2-méthylène dioxy-11-méthoxy nor-aporphine, ce qui correspond à la putérine récemment isolée par FARNSWORTH sous forme de dérivé acétylé à partir de *Guatteria elata* [1]. Pour confirmer notre hypothèse, nous avons préparé le dérivé N-acétylé dont les constantes et données spectrales correspondent à celles qui sont décrites par FARNSWORTH. La N-méthylation a permis, d'autre part, d'établir la corrélation avec la 0-méthylpukatéine [2], ou 1, 2-méthylènedioxy 11-méthoxy aporphine.



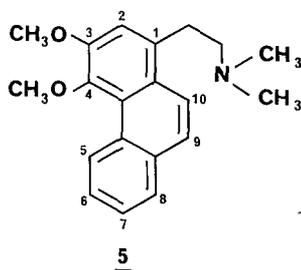
L'alcaloïde 2 est identifié au dérivé N-méthylé de la putérine, c'est-à-dire la 0-méthylpukatéine ; il constitue environ 10 % des alcaloïdes totaux.

L'alcaloïde 3 ne constitue que 2 % des alcaloïdes totaux et a été isolé à partir de la fraction phénolique. L'examen de son spectre de RMN lui fait proposer la structure de l'obovanine [3], [4]. Ceci a été vérifié par corrélation chimique avec la putérine, obtenue par 0-méthylation par le diazo-méthane de l'alcaloïde 3.

L'alcaloïde 4 existant à la teneur de 0,5 % des alcaloïdes totaux se rattache de très près aux alcaloïdes précédents. Sa fluorescence fait immédiate-

ment envisager sa structure oxoaporphinique. Il a été plus précisément identifié à l'oxoputérine [5]. Cet alcaloïde peut être considéré comme un artefact formé lors de l'extraction liquide liquide par le chloroforme ou au cours d'une chromatographie. En effet, il se forme spontanément à partir de la putérine, par simple séjour à l'air en présence d'un solvant chloré.

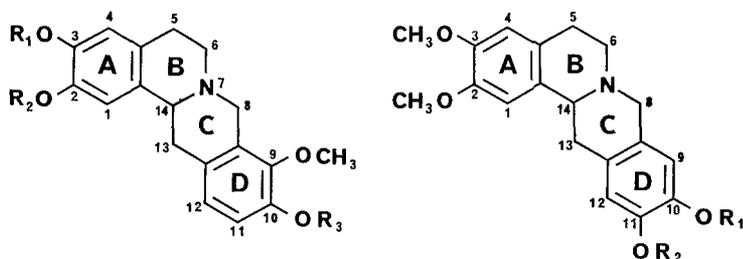
L'alcaloïde 5 est un dérivé du phénanthrène, ce qui est déduit de l'examen du spectre de masse (pic de base à m/e 58 indiquant la présence du groupement azoté sur une chaîne diméthylaminoéthyle [6]) et du spectre de RMN (groupement N-diméthyle, proton en 5 très déblindé). La structure proposée de l'athérosperminine [7] a été vérifiée par comparaison avec un échantillon préparé par hémisynthèse [8].



Les alcaloïdes 6 et 9 ont été isolés de la fraction phénolique des alcaloïdes totaux. Leur spectre de masse montre qu'ils appartiennent au groupe des tétrahydroprotoberbélines par la fragmentation tout à fait caractéristique de ce type de noyau par rupture du cycle C de type rétro-Diels-Alder [9].

L'alcaloïde 6 constitue 13 % des alcaloïdes totaux. Son spectre UV confirme sa nature phénolique et son spectre de masse indique qu'il s'agit d'une tétrahydroprotoberbéline diphenolique, diméthoxylée (pic moléculaire à m/e 327). Il permet également de situer un hydroxyle et un méthoxyle sur le cycle A (ion A à m/e 176 et ion B — pic de base — à m/e 178) et des substituants identiques sur le cycle D (ion C à m/e 150). La 0-méthylation conduisant à la tétrahydropalmatine 8 [10] permet de localiser les quatre substitutions en 2, 3, 9 et 10. Une analyse plus détaillée du spectre de masse de 6 permet de situer le méthoxyle en 9. En effet, la présence d'un méthoxyle en 9 se traduit par une fragmentation importante à M-31 (m/e 296, 34 % de M^+) [11] et la présence d'un hydroxyle en 10 par la perte d'un proton pour le fragment C menant au fragment D (m/e 149) [9]. La confirmation du méthoxyle en 9 est apportée sur le spectre de RMN par l'inéquivalence des deux protons en 8 qui apparaissent à champ faible sous forme d'un système AB à 3,54 et 4,25 ppm ($J = 15$ Hz) [9]. Il reste donc deux structures possibles pour l'alcaloïde 6, selon la position de l'hydroxyle sur le cycle A, celles de la stépholidine 7 [12], [13] ou de la discrétamine 6 [13], [14]. Les données physiques et spectrales sont en faveur de la discrét-

tamine, ce qui a été vérifié par comparaison avec un échantillon authentique.



6 : $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = CH_3$

7 : $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$

8 : $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

9 : $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$

10 : $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$

11 : $R_1 = R_2 = CH_3$

L'alcaloïde 9 représente environ 9 % des alcaloïdes totaux. Sa nature phénolique est confirmée par la modification de son spectre UV en milieu alcalin. Le spectre de masse montre qu'il s'agit d'une tétrahydroprotoberberine monophénolique triméthoxylée (M^+ à m/e 341), deux méthoxyles étant situés sur le cycle A (ions A et B à m/e 190 et 192), le troisième méthoxyle et l'hydroxyle étant sur le noyau D (ion C à m/e 150). La 0-méthylation conduisant à la xylopinine 11 [9] fixe les substitutions en 2, 3, 10 et 11. L'alcaloïde 9 est donc soit la 11-déméthylxylopinine ou corytenchine 10 [15], soit la 10-déméthylxylopinine 9, produit précédemment préparé par synthèse [16], [17]. Le spectre de RMN de ces deux produits est très différent dans la région des protons aromatiques, trois protons résonnant à 6,62 ppm et le 4^e à 6,79 ppm dans le cas de la 10-déméthylxylopinine et un proton résonnant à 6,57 ppm, le deuxième à 6,64 ppm et les deux derniers à 6,74 ppm dans le cas de la corytenchine. Ceci nous a permis de conclure à l'identité de notre alcaloïde 9 avec la 10-déméthylxylopinine. Le point de fusion de l'alcaloïde naturel est plus élevé que celui du produit de synthèse (227° ($CHCl_3$) contre 193-195° (CH_3OH) [17]), mais les points de fusion des chlorhydrates sont identiques. C'est la première fois que cet alcaloïde est isolé à l'état naturel. Le produit décrit de synthèse est le racémique. Notre alcaloïde est le dérivé lévogyre.

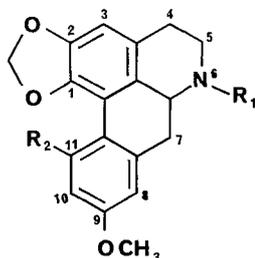
ALCALOÏDES DES FEUILLES.

Un seul alcaloïde existe dans la fraction non phénolique et constitue d'ailleurs l'alcaloïde largement majoritaire (65 % des alcaloïdes totaux). Isomère de la putérine, il s'en distingue par son spectre de RMN indiquant la présence d'un doublet à 7,98 ppm caractéristique du proton en 11 chez une aporphine substituée en 9. Il s'agit donc de la xylopinine 12 [18]. Les données physiques et spectrales correspondent avec celles de la littérature

[4]. Les dérivés N-acétylé et N-méthylé ou isolauréline 13 [19] ont été préparés et leurs données physiques et spectrales confirment l'identité de l'alcaloïde 12 à la xylopine.

Les autres alcaloïdes sont phénoliques et appartiennent tous au groupe des nor-aporphines. Nous avons donc pu avoir recours à la N-trifluoroacétylation pour les séparer [8].

L'alcaloïde 14, isolé sous forme de dérivé N-trifluoro acétylé, semble être un alcaloïde nouveau suite à l'examen des données spectrales. Nous lui proposons le nom de calycinine. Il s'agit d'une nor-aporphine tétrasubstituée par un groupement méthylène dioxy, un méthoxyle et un phénol. Au vu du spectre RMN, le groupement méthylènedioxy doit être en position 1, 2 ; la position 3 n'est pas substituée ; le cycle D est disubstitué par un OH et un méthoxyle, la position 11 étant substituée (absence de signal au-delà de 7 ppm). Le groupement hydroxyle se trouve vraisemblablement en 11 (faible réactivité de ce groupe phénol et position relativement champ faible du groupe méthoxyle, un méthoxyle en 11 devant résonner vers 3,60 ppm).



12 : $R_1 = R_2 = H$

13 : $R_1 = CH_3, R_2 = H$

14 : $R_1 = H, R_2 = OH$

Deux types de substitutions peuvent être envisagés, 9, 11, ou 10, 11. Cette deuxième possibilité a été éliminée car la N-méthylation de l'alcaloïde 14 obtenu après hydrolyse du dérivé N-trifluoroacétylé ne conduit pas à la 1,2-méthylènedioxy 10-méthoxy 11-hydroxy aporphine ou bulbocapnine [20]. Nous proposons donc pour l'alcaloïde 14 la structure d'une 1,2-méthylènedioxy 9-méthoxy 11-hydroxy nor-aporphine. Il s'agirait donc d'un alcaloïde nouveau. Ceci devra être prouvé par synthèse de ce produit.

Les alcaloïdes 15 et 16 sont les alcaloïdes correspondant à la xylopine 12 et à la calycinine 14, où le groupement 1,2-méthylènedioxy est remplacé par un système hydroxyméthoxy 1,2 ou 2,1, mais les faibles quantités isolées ne nous ont pas permis de mener plus avant nos recherches.

En conclusion, il est intéressant de noter chez cette plante la très grande homogénéité de la composition alcaloïdique, en particulier en ce qui concerne les alcaloïdes aporphiniques, tant dans les tiges que dans les feuilles. Il faut constater que les alcaloïdes majoritaires des tiges et des feuilles, la putérine 1 et la xylopine 12, sont isomères et dérivent tous les deux du même précurseur biogénétique, la 6,7-méthylènedioxy 3'-méthoxy benzyloquinoléine qui peut adopter deux conformations privilégiées autour de la liaison $C_\alpha-C_1$, l'une conduisant lors de la fermeture du cycle C à

la 9-méthoxyanonaine ou xylopine, alors que l'autre conduit à la 11-méthoxyanonaine ou putérine. Ce qui est remarquable c'est la très grande spécificité au niveau des feuilles ou des écorces de la fermeture du cycle C, puisque aucune trace de putérine n'a pu être décelée dans les feuilles, ni de xylopine dans les écorces.

Nous avons été surpris de ne pas trouver dans ce *Duguetia* d'aporphines substituées en 7 comme la duguétine isolée par CASAGRANDE d'un *Duguetia* brésilien [21] ou la guattérine isolée d'un *Guatteria* [22], genre voisin. Par contre, la présence de putérine et d'oxoputérine n'est pas surprenante ; en effet, l'oxoputérine a été récemment découverte par GOTTLIEB [5] dans le *Duguetia eximia* ; quant à la putérine, elle avait été isolée du *Guatteria elata* [1], or les *Duguetia* et les *Guatteria* sont proches du point de vue botanique puisqu'appartenant tous deux à la tribu des Uvariées.

PARTIE EXPÉRIMENTALE *

Les alcaloïdes dont les données physiques et spectrales ont été fréquemment publiées ne sont pas décrits ici.

— *Putérine 1* : produit amorphe ; $[\alpha]_D^{20} = -231^\circ$ ($c = 0,954$, EtOH) ;

• UV (EtOH) : 216 (4,47), 265 sh (4,11), 274 (4,17), 295 (3,91).

• IR (KBr) : 3.360 cm^{-1} (NH).

• Masse : m/e 295 (M^+ , 65 %), 294 ($M - 1$, 100 %), 264 ($M - 31$, 39 %), 165 (23 %), 152 (13 %), 149 (29 %).

• RMN (ppm) : 1,85 (1 H, s, NH), 2,40-3,45 (6 H, m, $C_4C_5C_7-H$), 3,67 (1 H, m, $C_{6a}-H$), 3,90 (3 H, s, $C_{11}-OCH_3$), 5,87 et 6,03 (2 H, dd, $J = 1,5\text{ Hz}$, $C_1C_2-OCH_2O$), 6,60 (1 H, s, C_3-H), 6,68-7,34 (3 H, m, $C_8C_9C_{10}-H$).

• *N-méthylation* : 30 mg de putérine 1, dissous dans 5 ml de CH_3OH sont portés 30 mn au reflux avec 1 ml d' $HCHO$ (37 %). On refroidit, on ajoute 100 mg de KBH_4 et on porte à reflux 45 mn. L'excès de KBH_4 est détruit à froid par CH_3COOH . La solution, alcalinisée par NH_4OH , est extraite par $CHCl_3$. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, on obtient la O-méthylpukatéine 2 qui est recristallisée dans l'éther ; prismes, $PF : 135^\circ$.

— *Oxoputérine 4* : produit amorphe ;

• UV (EtOH) : 218 (4,50), 250 (4,30), 278 (4,26), 312 ep. (3,68), 428 (3,87).

• UV (EtOH + HCl) : 210 (4,50), 262 (4,35), 295 (4,27), 330 ep. (3,68), 386 (3,84).

(*) Points de fusion mesurés au microscope, non corrigés. Spectres IR enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257. Spectres UV $[\lambda_{max}, nm (\log \epsilon)]$ sur spectrophotomètre Unicam SP 1800. Pouvoir rotatoire déterminé sur polarimètre Polartronic I (Schmidt-Haensch). Spectres RMN du proton effectués à 60 MHz sur un appareil Varian T 60. Spectres de masse enregistrés à 70 eV sur spectromètre Varian Mat 112.

- *IR* (KBr) : 1.655 cm^{-1} ($\nu\text{C} = 0$).
- *Masse* : m/e 305 (M^+ , 100 %), 290 (32 %), 275 (5 %), 262 (25 %), 234 (23 %).

• *RMN* (ppm) : 3,97 (3 H, s, $\text{C}_{11}-\text{OCH}_3$), 6,20 (2 H, s, $\text{C}_1\text{C}_2-\text{OCH}_2\text{O}$), 7,07 (1 H, s, C_3-H), 7,30-7,74 (3 H, m, $\text{C}_4\text{C}_9\text{C}_{10}-\text{H}$), 8,13 (1 H, dd, $\text{J} = 8 \text{ Hz}$ et 2 Hz , C_8-H), 8,80 (1 H, d, $\text{J} = 5 \text{ Hz}$, C_5-H).

— *10-déméthylxylopinine 9* : *PF* : 227° (CHCl_3) ;

- *PF chlorhydrate* : 243-244° (CH_3OH).
- $[\alpha]_D^{20} = -282^\circ$ ($c = 0,83$, $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$, 50/50).
- *UV* (EtOH) : 210 (4,63), 225 ep. (4,25), 287 (3,94).
- *IR* (KBr) : 3.420 cm^{-1} (NH), 2.780-2.830 (transquinolizidine), 1.260 et 1.205 ($\nu\text{C-N}$ et $\nu\text{C-O}$).

• *Masse* : m/e 341 (M^+ , 41 %), 340 ($\text{M}-1$, 27 %), 192 (B, 100 %), 190 (A, 53 %), 151 (41 %), 150 (C, 88 %), 149 (19 %), 135 (40 %).

• *RMN* (ppm) : 2,45-3,80 (9 H, m, aliphatiques), 3,83, 3,90 et 3,93 ($3 \times 3 \text{ H}$, s, $\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_{11}-\text{OCH}_3$), 4,97 (1 H, br. s, OH), 6,63 (3 H) et 6,75 (1 H) ($\text{C}_1\text{C}_4\text{C}_9\text{C}_{12}-\text{H}$).

• *O-méthylation* : 30 mg de l'alcaloïde 9 sont dissous dans 5 ml de CH_3OH . On ajoute 25 ml d'une solution saturée de CH_2N_2 dans l'éther, préparée extemporanément à partir du « diazald » par action de la potasse. Après 24 h, solvants et CH_2N_2 en excès sont éliminés par distillation sous pression réduite. La xylopinine 11 obtenue est recristallisée dans CH_3OH ; prismes, *PF* : 184°.

— *Calycinine 14* : *N-trifluoroacétylation* : A 100 mg d'alcaloïdes dissous dans 1 ml de pyridine sont ajoutés 2 ml d'anhydride trifluoroacétique. Après 40 h, le milieu réactionnel est versé dans 30 ml d' H_2O , extrait par CHCl_3 et séché sur Na_2SO_4 . La pyridine est éliminée par entraînement azéotropique au benzène et le produit de réaction soumis à une chromatographie sur colonne de silice. La *N-trifluoroacétylcalycinine* cristallise dans CH_3OH .

- *PF* : 222-224° (CH_3OH).
- $[\alpha]_D^{20} = -407^\circ$ ($c = 0,99$, CHCl_3).
- *UV* (EtOH) : 210 (4,68), 240 ep. (4,11), 281 (4,03), 305 (3,98).
- *IR* (KBr) : 3.460 cm^{-1} (OH), 1.675 ($\nu\text{C} = 0$), 1.210 et 1.145 ($\nu\text{C-N}$ et $\nu\text{C-O}$).

• *Masse* : m/e 407 (M^+ , 18 %), 406 ($\text{M}-1$, 78 %), 391 (3 %), 338 ($\text{M}-\text{CF}_3$, 3 %), 310 ($\text{M}-\text{COCF}_3$, 3 %), 282 ($\text{M}-\text{CH}_2=\text{N}-\text{COCF}_3$, 21 %, rupture R. D. A.), 281 ($\text{M}-\text{CH}_2=\text{N}-\text{C}-\text{CF}_3$, 100 %, rupture de



Mac Lafferty), 265 (7 %), 203,5 (M^{++} , 45 %), 194 (métastable, $407 \rightarrow 281$), 152 (6 %), 126 ($\text{CH}_2=\text{N}-\text{C}-\text{CF}_3$, 3 %).



- RMN (ppm) : 2,70-4,30 (6 H, m, C₄C₅C₇-H), 3,83 (3 H, s, C₉-OCH₃), 5,00 (1 H, br. s, C_{6a}-H), 6,03 et 6,13 (2 H, dd, J = 1 Hz, C₁C₂-OCH₂O), 6,52 (2 H) et 6,63 (1 H) (C₃C₈C₉-H), 7,31 (1 H, s, OH).

- Hydrolyse de la N-trifluoroacétylcalycinine : A 30 mg d'amide dissous dans 4 ml de CH₃OH, on ajoute 0,8 ml de NaOH à 20 % dans EtOH et on agite 24 h sous azote. Après neutralisation par CH₃COOH, l'éthanol est concentré. La solution, noyée à l'eau, est alcalinisée par NH₄OH et extraite par CHCl₃. La phase chloroformique, lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄, fournit la calycinine 14 amorphe.

- RMN (ppm) : 2,50-3,20 (7 H, m, aliphatiques), 3,83 (3 H, s, C₉-OCH₃), 4,23 (2 H, br. s, NH et OH), 6,00 et 6,12 (2 H, dd, J = 1 Hz, C₁C₂-OCH₂O), 6,52 (2 H) et 6,62 (1 H) (C₃C₈C₁₀-H).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HSU (C. C.), DOBBERSTEIN (R. H.), CORDELL (G. A.) et FARNSWORTH (N. R.). — *Lloydia*, 1977, **40**, 505.
- [2] BERNAUER (K.). — *Helv. Chim. Acta*, 1967, **50**, 1583.
- [3] ITO (K.) et ASAJI (S. A.). — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1974, **94**, 729.
- [4] GUINAUDEAU (H.), LEBEUF (M.) et CAVÉ (A.). — *Lloydia*, 1975, **38**, 275.
- [5] GOTTLIEB (O. R.), MAGALHÃES (A. F.), MAGALHÃES (E. G.), MAIA (J. G. S.) et MARSALOLI (A. J.). — *Phytochemistry*, 1978, **17**, 837.
- [6] SHAMMA (M.). — The isoquinoline alkaloids, Acad. Press, Verlag Chemie, 1972, 259.
- [7] BICK (I. R. C.) et DOUGLAS (G. K.). — *Aust. J. Chem.*, 1965, **18**, 1997.
- [8] LEBEUF (M.) et CAVÉ (A.). — Travaux non publiés.
- [9] CHEN (C. Y.) et MAC LEAN (D. B.). — *Can. J. Chem.*, 1968, **46**, 2501.
- [10] KAMETANI (T.) et IHARA (M.). — *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 530.
- [11] RICHTER (W. J.) et BROCHMANN-HANSEN (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 203.
- [12] RAJESWARI (S.), SUGUNA (H.) et PAI (B. R.). — *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1977, **42**, 2207.
- [13] CHIANG (H. C.) et BROCHMANN-HANSEN (E.). — *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 3190.
- [14] RICHTER (W. J.) et BROCHMANN-HANSEN (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 209.
- [15] KAMETANI (T.), NYU (K.), IKEDA (S.), TOMINAGA (T.) et IWAKI (R.). — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1973, **93**, 1120.
- [16] KAMETANI (T.), NYU (K.), IKEDA (S.), TOMINAGA (T.) et IWAKI (R.). — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1973, **93**, 1116.
- [17] KAMETANI (T.), HONDA (T.) et IHARA (M.). — *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 3318.
- [18] CASAGRANDE (C.) et MEROTTI (G.). — *Farmaco Ed. Sci.*, 1970, **25**, 799.
- [19] SCHMUTZ (J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 335.
- [20] TOMITA (M.), SAWADA (T.), KOZUKA (M.), HAMANO (D.) et YOSHIMURA (K.). — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1969, **89**, 737.
- [21] CASAGRANDE (C.) et FERRARI (G.). — *Farmaco Ed. Sci.*, 1970, **25**, 442.
- [22] HARRIS (W. M.) et GEISSMAN (T. A.). — *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 432.