

SYNTHESE ET CONFIGURATION DE L'ALNINCANONE

RAFAEL LABRIOLA et GUY OURISSON

Laboratoire Associé au CNRS, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, 1 rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg, France

(Received in the UK 11 January 1973; Accepted for publication 2 February 1973)

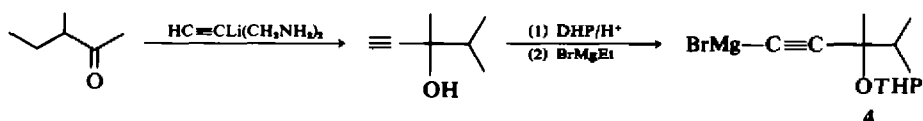
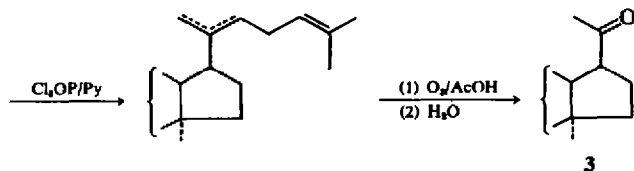
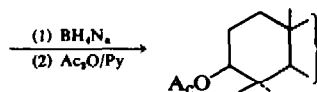
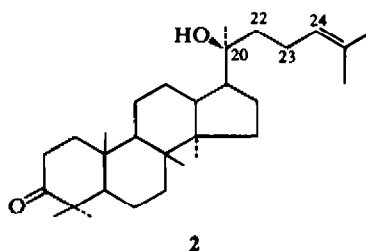
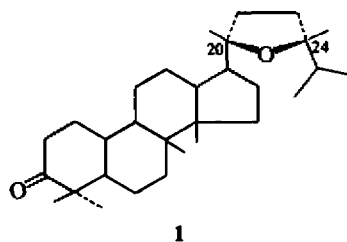
Résumé—L'alnincanone 1 a été synthétisée à partir du diptérocarpol, ainsi que ses trois diastéréoisomères en C-20 et C-24. La configuration absolue de ces deux centres, dans le produit naturel, est indiquée comme étant 20*S*, 24*R* par diverses méthodes convergentes.

Abstract—Alnincanone 1, and its three diastereoisomers at C-20 and C-24, have been synthesized from dipterocarpol. The configuration of the four isomers has been defined by several independent methods; the naturally occurring alnincanone is 20*S*, 24*R*.

L'alnincanone, triterpène isolé de l'aune gris *Alnus incana* (Bétulacée), possède un groupe carbonyle réactif et une fonction éther extrêmement inerte.¹ Sa structure, 1, a été prouvée principalement par une étude spectrale détaillée.² Elle présente, sur un squelette tétracyclique dammaranique, une chaîne latérale originale, portant en C-24 un atome de carbone surnuméraire, et un cycle tétrahydrofurannique complètement substitué en α,α' . La stabilité de ce cycle, et son caractère d'éther bi-tertiaire, n'ont pas permis d'utiliser des dégradations pour établir la configuration absolue des centres d'asymétrie C-20 et C-24. C'est la difficulté générale de ce problème qui nous a incités à chercher à le résoudre dans ce cas particulier, en développant une syn-

thèse de l'alnincanone et de ses trois diastéréoisomères en C-20 et C-24.

La présence, dans d'autres espèces d'aunes, de triterpènes dammaraniques portant en C-20 un groupe hydroxyle tertiaire, et de configuration 20*S* comme le diptérocarpol 2^{3,4} nous a fait d'abord



tenter d'utiliser ce triterpène en additionnant en C-24 un atome de carbone. Ceci aurait pu conduire aux deux diastéréoisomères 20*S*, 24*S* et 24*R*, dont l'un semblait, pour des raisons chimio-taxonomiques, devoir être identique à l'alnincanone, mais nous n'avons pas pu surmonter les difficultés provenant du voisinage du groupe 20-OH, qu'il soit libre ou protégé.⁵

Nous avons donc renoncé à conserver intact le centre d'asymétrie C-20, et sommes partis de la méthyl-cétone 3,⁶ obtenue par déshydratation en 20 de l'acétate-3β, suivie d'une ozonisation du mélange de diènes-20, 24 et 20(22), 24 formés.

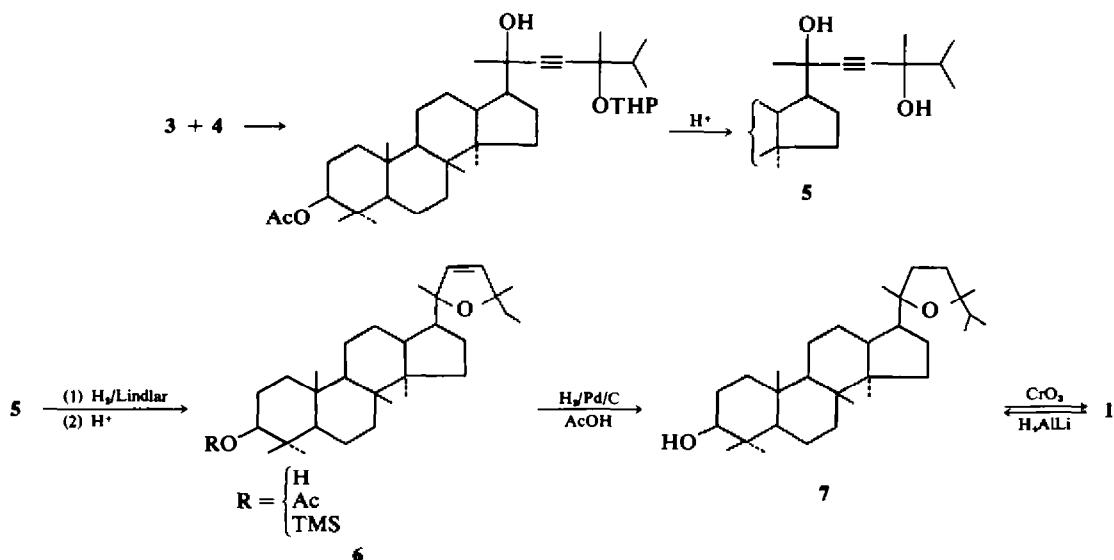
Le réactif magnésien acétylénique complexe 4 a été préparé à partir de méthyl-isopropyl-cétone et du complexe acétylure de lithium-éthylènediamine,⁷ pour donner un alcool propargylique qui, après protection de l'hydroxyle comme éther de tétrahydropyranyle, donne le réactif 4 par échange avec le bromure d'éthyle-magnésium.

L'addition du réactif de Grignard 4 sur la méthyl-cétone 3 donne, après élimination de la protection en C-24, le mélange des quatre diols acétyléniques 5, dont nous n'avons pas cherché à réaliser la séparation puisque de toute façon leur transformation en alnincanone impliquerait une perte de la configuration en C-20 ou en C-24.

L'hydrogénation ménagée du mélange des diols acétyléniques 5 (catalyseur de Lindlar), suivie de déshydratation en milieu acide du mélange de diols cis-éthyléniques obtenus, nous a donné le mélange ($\alpha + \beta + \gamma + \delta$) des quatre diastéréoisomères dihydrofuranniques 6 ($R = Ac$). Ce mélange n'a pu être fractionné, par chromatographie sur colonne, qu'en deux fractions constituées chacune par un mélange de deux diastéréoisomères; nous appelons

($\alpha + \beta$) le mélange d'acétates élué en tête, ($\gamma + \delta$) le mélange d'acétates élué plus tardivement. Chacun de ces mélanges a résisté à tout essai de séparation par chromatographie sur colonne, ou par cristallisation fractionnée; il en a été de même, après hydrolyse alcaline, pour les mélanges correspondants 6 ($R = H$, $\alpha + \beta$) et 6 ($R = H$, $\gamma + \delta$). Nous avons donc cherché à accentuer les différences de polarité présentes dans la chaîne latérale, en diminuant la polarité du groupe situé en C-3. Une élimination complète de l'oxygène de ce groupe aurait permis seulement d'accéder à un dérivé désexo- de l'alnincanone. Nous avons donc conservé le groupe oxygéné en C-3, mais l'avons transformé en éther de triméthylsilyle, très peu polaire. La chromatographie sur colonne des mélanges 6 ($R = SiMe_3$, $\alpha + \beta$) et 6 ($R = SiMe_3$, $\gamma + \delta$) a permis de les séparer chacun en deux produits, désignés comme précédemment par ordre alphabétique d'après leur ordre d'élution. Ainsi ont pu être obtenus les quatre déhydroalnincanols 6 ($R = H$) α , β , γ et δ . Par hydrogénation catalytique ont été obtenus les quatre alnincanols 7 ($R = H$), α - δ , dont l'isomère δ est identique à l'alnincanol obtenu par réduction de l'alnincanone naturelle (F, F mél, $[\alpha]_D$, IR, RMN, SM, CPV); les trois autres isomères sont aisément différenciables par un ou plusieurs de ces critères. L'alcool-3 δ a donc été oxydé en "alnincanone- δ ", identique à l'alnincanone naturelle (F, F mél, $[\alpha]_D$, IR, CPV).

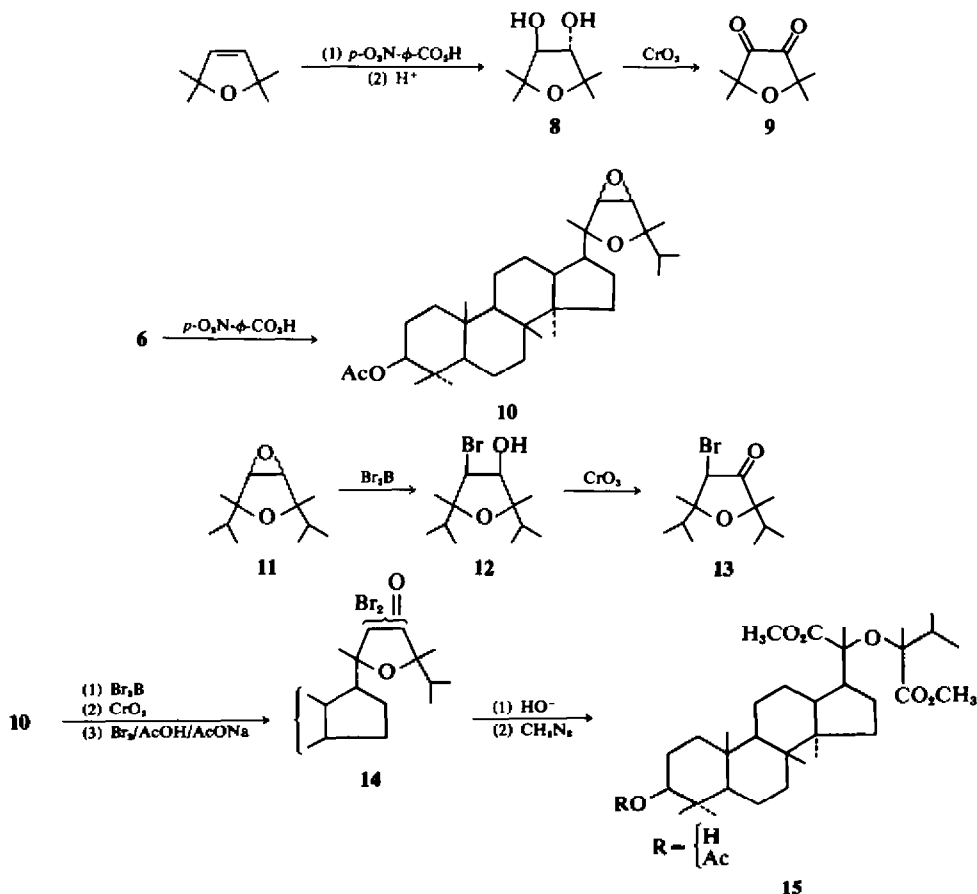
La structure de l'alnincanone est ainsi confirmée par synthèse, mais la configuration de C-20 et C-24 reste indéterminée. Nous avons cherché, pour la définir, à utiliser le relais fourni par les déhydroalnincanols 6, dont chacun est relié à l'un des alnincanols.



Nous avons souhaité pouvoir transformer le cycle dihydrofurannique de ces produits en oxétanone, par une méthode que l'un de nous avait utilisée précédemment dans la série du tétraméthyl-2,2,5,5 tétrahydrofuranne:⁸ l'obtention des α -dicétones-22,23 semblait aisée, et devait être suivie d'une contraction de cycle par transposition benzilique et d'une coupure oxydative des α -hydroxyacides formés. Nous espérions pouvoir exploiter le dichroïsme circulaire des cétones ainsi obtenues. Le tétraméthyl-2,2,5,5 dihydrofuranne a d'abord été utilisé comme modèle pour les premières étapes. Son époxyde-3,4 se forme aisément, et peut être ouvert en diol-3,4 trans 8, dont l'oxydation donne la dicétone cherchée 9. Les déhydroalmincanols 6 (α - δ) sont par contre très résistants à l'époxydation, mais une réaction prolongée donne finalement dans chaque cas le mélange de deux époxydes, 10a à 10d. Ces époxydes se sont montrés réfractaires à tout essai d'ouverture par hydrolyse acide. Ce n'est que dans des conditions très brutales que nous avons pu obtenir des traces de triol-3,22,23, mais au prix de la destruction de la plus grande partie de la substance utilisée. Cette voie a donc dû être abandonnée.

Une nouvelle série d'essais modèles a été entreprise avec le diméthyl-2,5 diisopropyl-2,5 dihydrofuranne (mélange *cis* + *trans*), dont l'époxyde 11 se forme aussi difficilement que celui de 6, et résiste aussi bien à l'hydrolyse acide, qu'à l'action des acides de Lewis usuels (SnCl_4 , BF_3 étherate, BF_3 gaz). Le tribromure de bore donne cependant la bromhydrine 12 avec un bon rendement; l'oxydation de cette bromhydrine nous a fourni la bromocétone 13. La même séquence a donc été appliquée à chacun des époxydes des séries α - δ 10, dont chacun est un mélange de diastéréoisomères en 22 et 23, et est ainsi transformé en un mélange d'isomères de position (cétone en 22 ou 23) et de diastéréoisomères (Br 22 ou 23, R ou S)—que nous n'avons pas séparés mais transformés en α,α -dibromocétones 14 par bromation.

Dans diverses séries, la transposition benzilique peut être faite indifféremment sur l' α -dicétone ou sur l' α,α -dibromocétone. Ici, le traitement de 14 par l'hydroxyde de potassium, suivi d'une estérification par le diazométhane, n'a pas donné d' α -hydroxyester de contraction de cycle, mais les diesters-22,23 15 (α à δ), produits résultant d'une oxydation de l' α -dicétone.



Arrivés au terme d'opérations nombreuses, nous n'avons pas eu assez de produit pour poursuivre, et avons plutôt cherché à tirer des renseignements des propriétés des produits ainsi obtenus dans les séries α à δ .

Configuration de l'alnincanone en C-20 et C-24

Nous avons utilisé trois méthodes de comparaison indépendantes, avec les quatre séries α - δ , sur les déhydroalnincanols 6 et les diesters 15.

Effet Cotton des déhydroalnincanols

Les déhydroalnincanols 6 présentent, vers 200-207 nm, des effets Cotton nettement diffé-

ents (Fig 1), dûs à la double liaison 22(23), et que nous avons interprétés selon Scott et Wrixon;⁹ il est possible d'attribuer un signe à chacun des octants formés par l'intersection des trois plans de symétrie perpendiculaires de la double liaison. Dans le cas des dihydrofurannes diastéréoisomères 6, l'examen de projections des modèles moléculaires montre que les atomes C-17 et C-21 d'une part, C-25 et C-28 d'autre part, ont une distribution symétrique; C-22, C-23, et l'oxygène du cycle sont situés dans un des plans de symétrie, et tous les substituants sont dans des octants antérieurs (Fig 2). L'effet Cotton observé ne proviendra donc que des contributions différentes des carbones

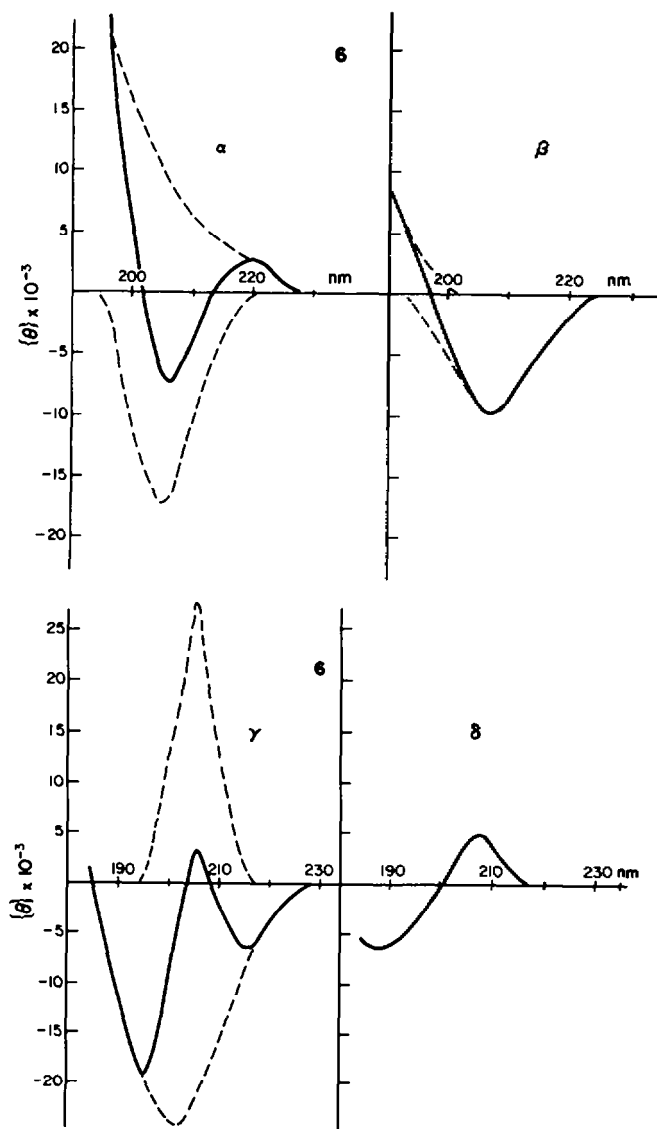


Fig 1. Dichroïsme circulaire des isomères 6 α , β , γ et δ , R = TMS: ——— courbe expérimentale; ---- décomposition en une courbe gaussienne culminant à 207 nm et une courbe de fond.

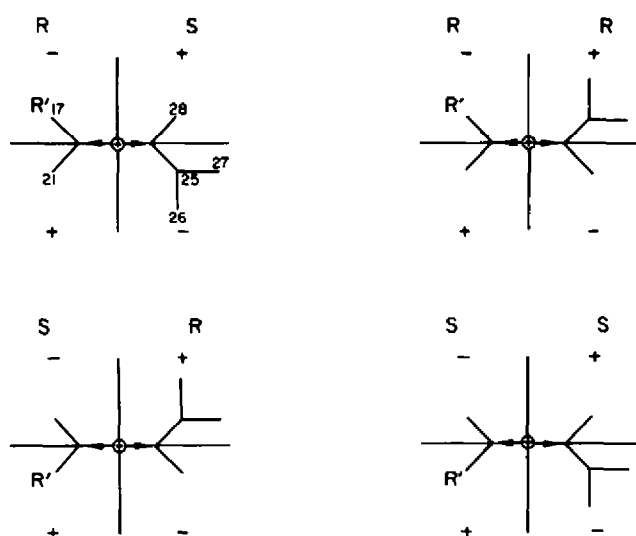


Fig 2. Projections en diagramme d'octants des déhydroalnincanols 20 et 24 R et S.

C-26 et C-27 de l'isopropyle d'une part, et du reste du triterpène d'autre part.

Dans le cas des isomères *RR* et *SS* (quasi-*méso*), les deux groupes "actifs" se projettent dans des octants de signe opposé, et leur influence doit donc se compenser partiellement, avec prédominance de la contribution du squelette tétracyclique *R'*. Par contre, pour les isomères *RS* et *SR*, la contribution de squelette *R'* et celle de C-26 et C-27 se renforcent.

D'après ces considérations, on doit s'attendre pour les isomères *RS* et *SR* à un effet Cotton fort, négatif pour le premier et positif pour le second—et pour les isomères *RR* et *SS* un effet Cotton faible, négatif pour le premier et positif pour le second. Ceci revient en fait à dire que C-20 détermine le *signe* de l'effet Cotton, et C-24 l'*intensité* relative.

Les courbes mesurées (Fig 1) sont complexes; elles proviennent visiblement de la superposition de l'effet Cotton dû à la double liaison ($\pi_x \rightarrow \pi_x^*$), centré dans tous les cas sur 207 nm, et d'effets Cotton dûs à des bandes situées au-dessous de 190 nm ($\pi_x \rightarrow \pi_y^*$ ou $\sigma \rightarrow \pi^*$). Nous avons indiqué dans chaque cas une décomposition approximative en une courbe d'allure gaussienne et une courbe de fond. On peut ainsi en déduire d'abord que les isomères α et β sont 20*R* (effet Cotton négatif) et que les isomères γ et δ sont 20*S* (effet Cotton positif). La comparaison des intensités montre ensuite que les isomères α et δ sont 24*S*, et que les isomères β et γ sont 24*R*. Ceci définit complètement, par cette méthode, les configurations (Tableau 1).

Pouvoir rotatoire des déhydroalnincanols 6

Les pouvoirs rotatoires des déhydroalnincanols

Tableau 1

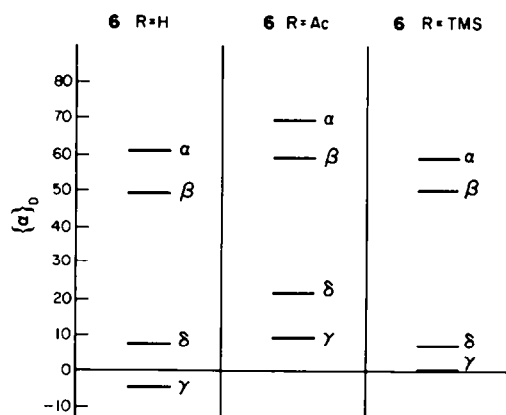
| 6 R = TMS Isomères | Configuration | | Effet Cotton à 207 nm |
|-----------------------|---------------|------|-----------------------------|
| | C-20 | C-24 | |
| α | R | S | — fort |
| β | R | R | — faible |
| γ | S | R | + fort |
| δ | S | S | + faible |

6 (R = H), de leurs acétates (R = Ac) et de leurs éthers tétraméthylsilylés (R = TMS) se répartissent comme l'indique le Tableau 2. Ces pouvoirs rotatoires sont dus aux contributions du squelette d'une part, et du cycle de la chaîne latérale d'autre part. La première est, d'après le Tableau 2, voisine de 30–40°. La seconde varie suivant l'isomère (une analyse en pouvoirs rotatoires moléculaires serait plus correcte, mais elle est peu utile ici).

Des quatre isomères, deux (*RR* et *SS*) ont des structures *cis*, quasi-*méso*, sur le cycle dihydrofurannique, et il est évident que, pour ces isomères, la contribution au pouvoir rotatoire de la chaîne latérale, presque symétrique, doit être la plus faible. Les isomères α et γ sont donc *RS* ou *SR*; les isomères β et δ , *RR* ou *SS*. Cette conclusion est en accord avec celle, plus complète, déduite ci-dessus. La même comparaison appliquée aux alnincanols 7 n'est pas vraiment utilisable par suite des faibles différences de pouvoir rotatoire existant entre isomères β , γ et δ .

On peut en outre chercher à utiliser, pour affiner ces conclusions, les travaux de Brewster.^{10–13} Le

Tableau 2.



groupe isopropyle en C-24 doit pouvoir tourner presque librement autour de la liaison C-24/C-25. Sa contribution au pouvoir rotatoire doit donc être très faible. Au contraire, en ce qui concerne les conformations autour de la liaison C-17/C-20, il est certain que certaines d'entre elles doivent être privilégiées, et que ceci entraînera une contribution plus importante de la configuration de C-20 au pouvoir rotatoire. On peut en déduire une identité de configuration en C-20 pour les deux isomères α et β (de pouvoir rotatoire proche), ou pour les deux isomères γ et δ . Ceci aussi est en accord avec la conclusion déduite ci-dessus.

Pouvoirs rotatoires des diesters 15

Pour une chaîne latérale comme celle de 15 on peut appliquer la méthode de Brewster¹⁰⁻¹³ et calculer quel sera le signe de la contribution de chaque centre d'asymétrie. Si l'on considère que, autour de la liaison C-24—O, la conformation où le C-20 (le groupement le plus volumineux) tombe entre le carboxyméthyle et l'isopropyle est "interdite" (ou très défavorisée) (Fig 3), il correspondra une contribution positive pour C-24R et

négative pour C-24S. D'après l'examen des modèles, il n'est guère possible de dire s'il y aura des conformations préférées pour l'isopropyle et le carboxyméthyle. De la même façon, si l'on admet que, autour de la liaison C-20—O, la conformation avec le C-24 entre le carboxyméthyle et le C-17 est "interdite" (Fig 3), on arrive à la même conclusion que précédemment, c'est-à-dire le C-20R aura une contribution positive et le C-20S une contribution négative au pouvoir rotatoire.

D'ailleurs, étant donné que pour les centres asymétriques des positions 20 et 24 de 15 la différence principale est la substitution d'un isopropyle par le squelette du triterpène, ce qui ne change pas l'ordre relatif (chiralité) des groupements attachés à chacun de ces carbones, il est possible d'accepter que pour une même configuration (S ou R), chaque centre d'asymétrie ait une contribution du même signe au pouvoir rotatoire. D'après cet examen des isomères 15, on peut conclure que celui avec le pouvoir rotatoire le plus haut a les configurations RR pour C-20 et C-24, tandis que celui avec le pouvoir rotatoire le plus bas a les configurations SS.

Quant aux deux isomères avec un pouvoir rotatoire intermédiaire, par l'examen des modèles et les principes de Brewster,¹⁰ on ne peut pas tirer de conclusions sur leurs configurations. Le Tableau 3 donne la distribution des valeurs des pouvoirs rotatoires trouvés pour 15 (R = Ac). L'attribution des configurations est tout à fait d'accord avec les conclusions tirées ci-dessus.

Il faut remarquer que, d'après les règles de nomenclature, la dénomination de la configuration absolue de C-24 change par réduction de la double liaison Δ^{22} , et que la rupture de la liaison 22-23 pour donner 15 change la dénomination de la configuration de C-20 et C-24 par rapport à 7.

Le Tableau 4 montre le rapport entre la nomenclature des configurations des différentes substances employées pour la discussion précédente.

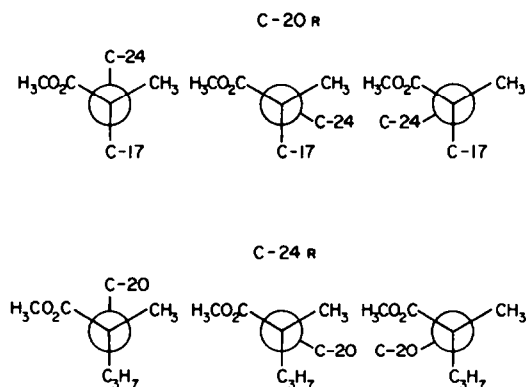


Fig 3. Projections de Newman de l'isomère 15 (20R, 24R), sur les liaisons C-20/O et C-24/O.

Tableau 3.

15 R = Ac

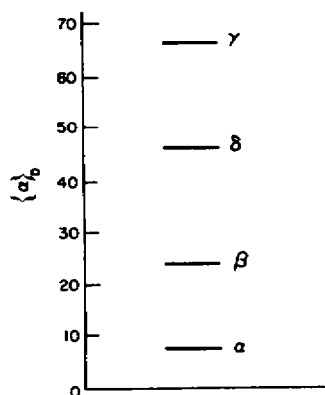


Tableau 4

| | 6 | 7 | 15 |
|------|---|---|----|
| C-20 | R | R | S |
| | S | S | R |
| C-24 | R | S | R |
| | S | R | S |

L'ensemble des conclusions tirées permet d'attribuer à l'alnincanone naturelle 1 les configurations C-20S et C-24R, c'est-à-dire les mêmes en C-20 que celles d'autres triterpènes du même groupe comme l'ocotillol-II, l'ocotillone-II, le triterpène C de *Betula platyphylla* (une autre Bétulacée),¹⁴ le diacétylpyxinol,^{15,16} le bétulafoliénetriol³ et le diptérocopol.⁴

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le chloroforme (concentration environ 1,5-2 g/l), avec un polarimètre électronique Perkin Elmer. Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Beckmann IR-8. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A-60, sur des échantillons en solution dans CDCl_3 , le tétraméthylsilane étant utilisé comme référence interne; les signaux sont donnés en unités δ (SiMe_4 , $\delta = 0$); les valeurs des constantes de couplage (J) sont données en Hz. Les signaux dus aux hydroxyles ont disparu en ajoutant une goutte de D_2O . Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil Thomson-CSF THN-208 en travaillant à 70 eV; la température de la source était entre 150 et 200°. Dans le cas des fragments comportant un atome de brome, les intensités indiquées sont celles dues aux ions contenant ^{81}Br ; pour les fragments comportant deux atomes de brome, ce sont celles dues aux ions contenant un atome de ^{79}Br et un atome de ^{81}Br . Les dichroïsmes circulaires ont été enregistrés avec un appareil Dichrographe Jouan modèle CD-185. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées avec un Varian Aerograph 1700 avec l'azote comme gaz vecteur, à un débit de 30 ml/min; la colonne utilisée était une colonne de 2 m et 1/8" de pouce chargée avec 1% OV-17 sur Chromosorb-W 100-120°, la température de la colonne étant de 270°. Les temps de rétention ne sont mentionnés qu'à titre comparatif. Les chromatographies sur colonne ont été faites avec de la silice Merck 0-05-0-2 mm. Les chromatographies sur couche mince ont été faites en employant des plaques Merck de gel de silice F-254 de 0-25 mm. Comme révélateur, on a employé l'acide sulfurique à 50% et un chauffage au four vers 130°.

Deshydratation du monoacétate de dammaréniol-II. On dissout 9-6 g d'acétate de dammaréniol-II¹⁷ dans 150 ml de pyridine, on refroidit dans un bain de glace et d'eau et on ajoute lentement 20 ml d'oxychlorure de phosphore. On laisse réagir pendant 10 min à 0°, puis pendant 5 h à température ambiante. On verse la solution dans 700 ml d'un mélange d'eau et de glace, on extrait à l'éther (3 × 200 ml), on lave l'éther à H_2SO_4 1N

(2 × 400 ml), à l'eau (1 × 400 ml), à NaHCO_3 5% (2 × 400 ml), à l'eau (3 × 400 ml), on sèche sur MgSO_4 et on évapore à sec. On obtient 9-05 g d'un résidu incolore. IR (KBr) 1735, 1250 cm^{-1} (acétate); 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); 880 cm^{-1} (méthylène). Le mélange brut est ozonisé pour obtenir la méthyl-cétone 3.

Acétoxy-3 β hexanordammaranone-20 3°. On dissout 7 g du mélange d'oléfines précédent dans 500 ml d'acide acétique et on y fait barboter pendant 3 h un courant d'oxygène ozonisé. On verse la solution dans 1-1 l d'eau et on chauffe dans un bain d'eau à 80° pendant 50 min, puis on laisse refroidir à la température ambiante; on ajoute alors 1 l d'eau et on filtre le solide précipité. La solution aqueuse est extraite à l'éther (2 × 600 ml) et la solution étherée est concentrée à pression réduite, puis on y ajoute le précipité précédent ainsi que de l'éther (1 l au total). La solution étherée est lavée à NaHCO_3 5% (2 × 500 ml), à l'eau (3 × 500 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée à sec. On obtient 5-6 g d'un résidu amorphe incolore qui est dissous dans un petit volume de benzène et la solution est versée sur une colonne de silice préparée à sec (120 g). Le mélange benzène/acétate d'éthyle (9:1) élue 2-65 g d'un résidu incolore qui est rechromatographié sur 250 g de silice. On élue avec du benzène contenant des quantités de plus en plus élevées d'acétate d'éthyle. On obtient 1-4 g (23%) d'un résidu incolore cristallin qui, recristallisé deux fois dans le méthanol, donne des aiguilles F = 204-206°; $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$; RMN: 4-47 (H-3); 2-53 (m) (H-17); 2-12 (s) (CH_3 -21); 2-03 (s) (CH_3CO_2 -). SM: 402 (11); 359 (24); 342 (38); 299 (100). Litt.⁶ F = 204-205°; $[\alpha]_D^{20} = +67^\circ$.

Diméthyl-3,4 pentyn-1-ol-3. A partir de 12 g de méthyl-isopropyl-cétone (Eb 93-5-95°) et 22 g du complexe acétylure de lithium-éthylènediamine dans le tétrahydrofurane sous atmosphère d'acétylène, on obtient, après une distillation, 9-05 g (58%) de l'alcool acétylénique, Eb = 133-135°. Litt.¹⁸ Eb₇₃₅ 133°; IR (CHCl_3) 3550 cm^{-1} (OH libre), 3400 cm^{-1} (OH associé), 3310 cm^{-1} (acétylène); RMN: 1-0 (dd) (J = 2 et 7) [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 1-42 (s) (CH_3 -C-O); 1-76 (m) (J = 2 et 7) (—C—H); 2-23 (s) (HO); 2-42 (s) ($\text{C}\equiv\text{CH}$).

Ether tétrahydropyranylique du diméthyl-3,4 pentyn-1-ol-3. En partant de 10 g d'alcool acétylénique et 10 g de dihydropyranne, on obtient par le mode opératoire¹⁹ 10-95 g (62%) d'éther tétrahydropyranylique. Eb₁₁₅ = 80-82°. IR (CHCl_3) 3250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 1120, 980 cm^{-1} (C—O—C). RMN: 0-93, 0-98, 1-03, 1-08 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$]; 1-35, 1-47 (CH_3 -C-O); 2-42 (s) (—C $\equiv\text{CH}$); 3-55 (m) (H-6 ax); 3-85 (m) (H-6 éq); 5-08 (m) (H-2).

Acétoxy-3 β méthyl-24-tétrahydropyranyloxy-24-dammarène-22-diol-20,24. Les solvants employés (THF et éther) avaient été récemment distillés sur LiAlH_4 ; le bromure d'éthyle avait été distillé sur P_2O_5 et la méthyl-cétone 3 séchée sous vide en présence de P_2O_5 à 70° pendant 3 h. Toutes les réactions ont été faites sous azote et dans des conditions anhydres. On met dans un bicol, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à compensation, 1-2 g de Mg (50 mM) et un petit cristal d'iode. On y ajoute peu à peu 5-46 g (50-1 mM; 3-84 ml) de bromure d'éthyle dissous dans 60 ml d'éther de façon à avoir un reflux doux. Une fois que toute la solution a été ajoutée, on agite encore pendant 10 min. Dans un montage identique, on met 50 ml de la solution de bromure d'éthyle magnésium (environ 41-5 mM). On ajoute goutte à goutte une solution de 9 ml de l'éther tétrahydropyrannique du diméthylpentynol dans 60 ml de tétrahydrofurane. Il y a un dégagement gazeux. Après avoir ajouté toute la

solution, on agite encore pendant 15 min. En travaillant de la même façon, on met dans un ballon 1.5 g de cétone 3 (3.73 mM) dissoute dans 20 ml de THF et on y verse goutte à goutte la solution du Grignard acétylénique 4 qu'on vient de préparer. Une fois que l'addition est terminée, on continue l'agitation pendant 30 min. On ajoute alors doucement 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , on agite pendant 5 min et on verse dans 150 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse à l'éther (3×150 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3×200 ml), séchées (MgSO_4) et évaporées à sec. On obtient 10 g d'un liquide jaunâtre qui est dissous dans un petit volume de benzène et la solution est versée sur une colonne de silice préparée à sec (90 g). Comme éluants, on emploie des mélanges de benzène, avec 5% (150 ml); 7% (150 ml); 10% (400 ml) et 15% (100 ml) d'acétate d'éthyle. On obtient 2.18 g (98%) d'un résidu incolore. RMN: 1.33, 1.43 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28; 2.03 (CH_3-CO_2-); 2.13 (H-3); 3.57 (H-6 ax. du tétrahydropyranne); 3.88 (H-6 équatorial du tétrahydropyranne); 3.88 (H-6 équatorial du tétrahydropyranne); 4.47 (t) ($J = 6$) (H-3); 5.08 (H-2 ax. du tétrahydropyranne).

Acétoxy- β méthyl-24-dammaryn-22-diol-20,24 5. On dissout 2.18 g (3.65 mM) de l'éther tétrahydropyrannique précédent dans 35 ml d'acétone et on ajoute 7 ml d'acide perchlorique 5% dans l'eau (env 3.5 mM); on laisse à la température ambiante pendant 4 hr, puis on y ajoute 1.5 g de K_2CO_3 et on agite pendant 3 hr. On ajoute 150 ml d'acétone, on filtre; on lave le précipité l'acétone et on évapore à sec. On obtient 2.67 g d'un résidu amorphe incolore qui est dissous dans un petit volume de benzène et la solution est versée sur une colonne de silice préparée à sec (180 g). Comme éluants on utilise du benzène avec 10% (200 ml), 20% (500 ml) et 30% (800 ml) d'acétate d'éthyle. On obtient 1.59 g (85%) d'un résidu amorphe incolore 5. RMN: 1.43 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.03 (CH_3-CO_2-); 4.49 (t) ($J = 4.5$) (H-3).

Acétoxy- β méthyl-24 cis-dammarène-22 diol-20,24. On dissout 1.55 g de diol acétylénique 5 dans 25 ml d'un mélange de benzène et de méthanol (3:7), on y ajoute 800 mg de catalyseur de Lindlar et on hydrogène à la pression atmosphérique (64.5 ml d'hydrogène). On filtre le catalyseur et on évapore à sec. On obtient 1.51 g (97%) d'un résidu amorphe incolore qui, d'après la chromatographie en couche mince, ne contient pas de produit de départ. RMN: 1.26, 1.32 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.02 (CH_3-CO_2-); 4.35 (m) (H-3); 5.31 (d) ($J = 1.5$) (H-3). SM: 501 (0.6, M-15); 498 (0.4); 483 (8); 473 (0.6); 455 (15); 299 (4.6); 139 (100). Calc pour $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_4$: 516.

Acétate de déhydroalnincanyle - Mélange de diastéréoisomères 6 ($R = \text{Ac}$). On dissout 970 mg de diol *cis* dans 40 ml d'acétone, on y ajoute 0.58 ml d'acide perchlorique 70% et on laisse à température ambiante pendant 15 min. On ajoute 1.2 g de carbonate de potassium, et on agite pendant 1/2 hr, puis on filtre, lave à l'acétone et évapore à sec. On obtient 975 mg d'un résidu amorphe incolore qui est mélangé avec le résidu obtenu lors d'une autre préparation et dissous dans un petit volume de benzène; la solution est versée sur une colonne de silice préparée à sec. On élue d'abord avec un mélange de cyclohexane et de benzène (1:1) et puis avec du benzène contenant 2% d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant des mélanges ont été rechromatographiées. En partant de 1.47 g de diol, on obtient 500 mg d'un premier mélange 6 ($\alpha + \beta$), $R = \text{Ac}$ et 870 mg d'un deuxième mélange 6 ($\gamma + \delta$), $R = \text{Ac}$.

1er mélange 6 ($\alpha + \beta$), $R = \text{Ac}$. RMN: 1.17, 1.22,

1.25 (CH_3 21 et 28); 2.02 (CH_3-CO_2-); 4.48 (dd) ($J = 6$ et 8) (H-3); 5.62 (H-22 et 23).

2ème mélange 6 ($\gamma + \delta$), $R = \text{Ac}$. RMN: 1.16, 1.23 (CH_3 21 et 28); 2.02 (CH_3CO_2-); 4.48 (H-3); 5.67 (H-22 et 23).

Déhydroalnincanols 6 ($R = \text{H}$) - mélange de diastéréoisomères. Le mélange 6 ($\alpha + \beta$), $R = \text{Ac}$ obtenu par la réaction antérieure (473 mg) est hydrolysé par chauffage sous reflux dans une solution de potasse à 3% dans le méthanol. Après traitement habituel, on obtient 419 mg d'un résidu amorphe incolore 6 ($\alpha + \beta$), $R = \text{H}$. RMN: 1.17, 1.18, 1.22, 1.23 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 1.42 (HO-); 3.20 (m) (H-3); 5.63 et 5.67 (H-22 et 23).

De la même façon on obtient, à partir de 650 mg du mélange 6 ($\gamma + \delta$), $R = \text{Ac}$, 573 mg d'un résidu amorphe incolore 6 ($\gamma + \delta$), $R = \text{H}$. RMN: 1.17, 1.25 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 1.40 (HO-); 3.22 (m) (H-3); 5.68 (H-22 et 23).

Triméthylsilyloxy-3 β déhydroalnincanes 6 ($R = \text{TMS}$). **Isomères α , β , γ et δ** . On dissout 397 mg du mélange ($\alpha + \beta$) de déhydroalnincanols dans 8 ml de pyridine, on y ajoute 1 ml d'hexaméthylsilazane et 0.1 ml de triméthylchlorosilane et on laisse à 60° pendant 1/2 hr. On verse dans 60 ml d'eau, on extrait à l'éther (3×60 ml) et la solution étherée est lavée à l'eau (1×120 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée à sec. On obtient un résidu cristallin incolore qui est dissous dans 10 ml de cyclohexane, puis la solution est versée sur une colonne de silice préparée à sec. On élue d'abord avec le mélange cyclohexane: benzène (4:1), puis avec des mélanges de plus en plus concentrés en benzène jusqu'au benzène pur. On obtient d'abord 187 mg d'un produit cristallin incolore, puis des fractions contenant un mélange de ce produit et d'une deuxième substance, et enfin 203 mg d'un second produit cristallin incolore pur.

Le premier produit, α -6 ($R = \text{TMS}$) est recristallisé deux fois dans l'acétone. $F = 140-142^\circ$ (aiguilles); $[\alpha]_D = +59^\circ$. DC: $[\theta] = -7500$ (206.5 nm). RMN: 1.22 et 1.23 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 3.20 (dd) ($J = 6$ et 10) (H-3); 5.63 (s) (H-22 et 23). SM: 528 (0.05); 513 (0.8); 485 (17); 423 (0.07); 395 (0.2); 389 (0.2); 299 (1.1); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{Si}$, calc 528,4362, tr 528,4349; $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_2\text{Si}$ (M-15), calc 513,4128, tr 513,4124. Chromatographie gazeuse: temps de rétention 8 min.

Le deuxième produit β -6 ($R = \text{TMS}$) est recristallisé deux fois dans l'acétone $F = 163-165^\circ$ (aiguilles); $[\alpha]_D = +50^\circ$. DC: $[\theta] = -9500$ (207 nm) ($\text{C}_{34}\text{H}_{62}$). RMN: 1.17 et 1.25 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 3.17 (m) (H-3); 5.63 et 5.67 (H-22 et 23). SM: 528 (0.06); 513 (1.3); 485 (15); 423 (0.1); 395 (0.22); 389 (0.24); 299 (1.1); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{Si}$, calc 528,4362, tr 528,4349; $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_2\text{Si}$ (M-15), calc 513,4128, tr 513,4128. Chromatographie gazeuse: temps de rétention 7 min 12 sec.

En travaillant de la même façon avec 546 mg de déhydroalnincanol ($\gamma + \delta$) on obtient les éthers triméthylsilyliques γ et δ (243 et 264 mg).

γ 6 ($R = \text{TMS}$): $F = 157-159^\circ$ (prismes) $[\alpha]_D = 0^\circ$. DC: $[\theta] = -18500$ (195 nm); 3000 (206 nm); -6700 (216 nm) ($\text{C}_{34}\text{H}_{62}$). RMN: 1.17 et 1.23 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 3.1 (m) (H-3); 5.67 (s) (H-22 et 23). SM: 528 (0.06); 513 (0.8); 485 (16); 423 (0.08); 395 (0.30); 389 (0.25); 299 (1.6); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{Si}$, calc 528,4362, tr 528,4359; $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_2\text{Si}$ (M-15), calc 513,4128, tr 513,4134. Chromatographie gazeuse: temps de rétention 8 min 18 sec.

δ 6 ($R = \text{TMS}$): $F = 175-178^\circ$ $[\alpha]_D = +8^\circ$. DC: $[\theta] =$

—5800 (189 nm); 5000 (208 nm) ($C_{24}H_{12}$). RMN: 1.18 et 1.25 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 3.17 (m) (H-3); 5.67 (s) (H-22 et 23). SM: 528 (0.07); 513 (1.8); 485 (9.1); 423 (0.1); 395 (0.2); 389 (0.18); 299 (1.1); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $C_{24}H_{12}O_2Si$, calc 528,4362, tr 528,4349; $C_{24}H_{12}O_2Si$ (M-15), calc 513,4128, tr 513,4134. Chromatographie gazeuse: temps de rétention 8 min 12 sec.

Au cours d'une répétition de cette séparation, les éthers de triméthylsilyle se sont hydrolysés sur la colonne de silice et il a fallu employer une colonne d'alumine neutre d'activité III; comme éluants, nous avons utilisé des mélanges d'hexane et de cyclohexane, puis de cyclohexane et de benzène et enfin du benzène contenant 5% d'acétate d'éthyle pour éluer l'alcool formé au cours de la chromatographie et qu'il a fallu recycler.

Déhydroalnincanols 6 (R = H) — Isomères α , β , γ et δ . On dissout 164 mg de l'éther triméthylsilylique α 6 (R = TMS) dans 6 ml de dioxane, on y ajoute 0.5 ml d'acide perchlorique 5% dans l'eau. Après 30 min à température ambiante, on verse dans 25 ml d'eau et on extrait à l'éther (3×25 ml). La solution étherée est lavée à l'eau (2×50 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée à sec. On obtient 142 mg d'un résidu cristallin qui, recristallisé deux fois dans l'éthanol, donne des aiguilles.

Déhydroalnincanol α 6 (R = H) F = 192–194°. $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$. RMN: 1.18 et 1.22 (CH_3 21 et 28); 1.38 (HO—); 3.17 (m) (H-3); 5.62 (s) (H-22 et 23). SM: 456 (0.08); 441 (0.5); 423 (0.08); 413 (19); 395 (0.33); 317 (0.52); 299 (0.82); 139 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 11 min 12 sec.

Déhydroalnincanol β 6 (R = H) F = 190–192° (aiguilles). $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$. RMN: 1.16 et 1.24 (CH_3 21 et 28); 1.37 (HO); 3.17 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3); 5.62 et 5.67 (H-22 et 23). SM: 456 (0.06); 441 (1.8); 423 (0.07); 413 (17); 395 (0.24); 317 (0.45); 299 (0.85); 139 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 10 min 24 sec.

Déhydroalnincanol γ 6 (R = H) F = 182–183° (aiguilles). $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$. RMN: 1.17 et 1.23 (CH_3 21 et 28); 1.42 (s) (HO); 3.18 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3); 5.68 (s) (H-22 et 23). SM: 456 (0.05); 441 (0.39); 423 (0.06); 413 (15); 395 (0.31); 317 (0.42); 299 (1); 139 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 11 min 36 sec.

Déhydroalnincanol δ 6 (R = H) F = 190–193°. $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ$. RMN: 1.17 et 1.25 (CH_3 21 et 28); 1.42 (s) (HO); 3.18 (dd) ($J = 8$ et 10) (H-3); 5.67 (s) (H-22 et 23). SM: 456 (0.04); 441 (1.3); 423 (0.06); 413 (8); 395 (0.2); 317 (0.43); 299 (0.81); 139 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 11 min 30 sec.

Acétates de déhydroalnincanyle 6 (R = Ac) — Isomères α , β , γ et δ — Obtenus par la méthode habituelle d'acétylation avec l'anhydride acétique et la pyridine.

α 6 (R = Ac): Recristallisé dans un mélange d'acétone et de méthanol (5:1). F = 181–183° (aiguilles). $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$. RMN: 1.18 et 1.22 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.03 ($\text{CH}_3-\text{CO}-$); 4.77 (dd) ($J = 7$ et 8) (H-3); 5.64 (s) (H-22 et 23). SM: 498 (0.06); 483 (0.5); 455 (19); 423 (0.06); 395 (0.4); 359 (0.3); 299 (1.4); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $C_{24}H_{12}O_3$ (M-15), calc 483,383, tr 483,382 \pm 0.002; $C_{30}H_{17}O_3$ (M-43), calc 455,3525, tr 455,3524 \pm 0.0005.

β 6 (R = Ac): Recristallisé dans un mélange d'acétone et de méthanol (5:1). F = 200–201° (plaques). $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$. RMN: 1.17 et 1.25 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.03 ($\text{CH}_3-\text{CO}-$); 4.48 (dd) ($J = 7$ et 9) (H-3); 5.65 (dd) ($J = 6$ et 7) (H-22 et 23). SM: 498 (0.05); 483 (1.9); 455 (14);

423 (0.08); 395 (0.4); 359 (0.13); 299 (1.2); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $C_{24}H_{12}O_3$ (M-15), calc 483,383, tr 483,382 \pm 0.002; $C_{30}H_{17}O_3$ (M-43), calc 455,3525, tr 455,3524 \pm 0.0005.

γ 6 (R = Ac): Recristallisé dans l'acétone. F = 210–212° (plaques). $[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$. RMN: 1.17 et 1.23 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.03 ($\text{CH}_3-\text{CO}-$); 4.47 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3); 5.67 (s) (H-22 et 23). SM: 498 (0.03); 483 (0.36); 455 (14); 423 (0.05); 395 (0.38); 359 (0.15); 299 (1.5); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $C_{24}H_{12}O_3$ (M-15), calc 483,383, tr 483,382 \pm 0.002; $C_{30}H_{17}O_3$ (M-43), calc 455,3525, tr 455,3524 \pm 0.0005.

δ 6 (R = Ac): Recristallisé dans l'acétone. F = 227–229° (plaques). $[\alpha]_D^{20} = +21.5^\circ$. RMN: 1.18 et 1.25 ($-\text{CH}_3$ 21 et 28); 2.03 ($\text{CH}_3-\text{CO}-$); 4.47 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3); 5.68 (s) (H-22 et 23). SM: 498 (0.03); 483 (1.4); 455 (9); 423 (0.07); 395 (0.23); 359 (0.21); 299 (1); 139 (100). Spectre de masse à haute résolution: $C_{24}H_{12}O_3$ (M-15), calc 483,383, tr 483,382 \pm 0.002; $C_{30}H_{17}O_3$ (M-43), calc 455,3525, tr 455,3524 \pm 0.0005.

Alnincanols 7 — Isomères α , β , γ et δ — **Alnincanol α 7 (R = H):** On dissout 126 mg de déhydroalnincanol α 6 (R = H) dans 7.5 ml d'un mélange d'acide acétique et de tétrahydrofurane (5:2), on y ajoute 20 mg de Pd 10% sur charbon et on hydrogène à la pression atmosphérique. On filtre le catalyseur, on évapore les solvants sous vide et on sèche sous vide. On obtient un résidu cristallin incolore qui, recristallisé dans l'éthanol, donne des aiguilles. F = 202–203°. $[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$. RMN: 0.97 et 1.05 (CH_3 21 et 28); 1.27 (HO); 3.19 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3). SM: 458 (0.02); 443 (0.7); 425 (0.2); 415 (3.3); 397 (4.1); 317 (0.17); 299 (0.2); 141 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 12 min 30 sec.

β 7 (R = H): F = 174–176° (aiguilles). $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$. RMN: 1.05 et 1.16 (CH_3 21 et 28); 1.30 (HO); 3.17 (m) (H-3). SM: 458 (0.02); 443 (0.58); 425 (0.17); 415 (5.7); 397 (5.8); 317 (0.16); 299 (0.2); 141 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 12 min 12 sec.

γ 7 (R = H): F = 217.5–218.5° (aiguilles). $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$. RMN: 1.02 et 1.07 (CH_3 21 et 28); 1.35 (HO); 3.18 (dd) ($J = 7$ et 8) (H-3). SM: 458 (0.03); 443 (0.59); 425 (0.26); 415 (5.8); 397 (6.1); 317 (0.22); 299 (0.25); 141 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 13 min.

δ 7 (R = H): F = 232–235°. $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$. RMN: 1.10 et 1.16 (CH_3 21 et 28); 1.35 (HO); 3.19 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3). SM: 458 (0.02); 443 (1); 425 (0.22); 415 (5.3); 397 (6.1); 317 (0.19); 299 (0.22); 141 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 12 min 30 sec.

Par réduction de l'alnincanone naturelle (H_2AlLi), on obtient l'alnincanol F = 234–236°. $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$. RMN: 1.10 et 1.16 (CH_3 21 et 28); 1.37 (HO); 3.20 (dd) ($J = 6$ et 9) (H-3). SM: 458 (0.02); 443 (1); 425 (0.23) 415 (4.8); 397 (5.9); 317 (0.18); 299 (0.23); 141 (100). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 12 min 30 sec. Litt.¹ F = 231–232°.

La comparaison des propriétés physiques et des données spectroscopiques montre que l'alnincanol obtenu à partir d'alnincanone naturelle et l'isomère δ 7 (R = H) sont identiques. Le point de fusion de mélange de ces deux substances ne montre pas de dépression. Par coinjection en chromatographie gazeuse on ne peut voir qu'un pic.

Alnincanone 1. On dissout 79 mg d'alnincanol δ 7 (R = H) dans 17 ml d'acétone et on y ajoute à 0° du réactif de Jones goutte à goutte jusqu'à ce qu'il reste une coloration orange. On laisse 5 min à température ambi-

ante, puis on détruit l'excès de réactif avec du méthanol et on verse dans 30 ml d'eau. On extrait à l'éther (2×30 ml) et la solution étherée est lavée à l'eau (2×30 ml), séchée (MgSO_4) et évaporée à sec. Le résidu amorphe incolore obtenu est cristallisé deux fois dans l'éthanol. $F = 173-175^\circ$ (plaques). $[\alpha]_D = +61^\circ$. IR (KBr): 1705 cm^{-1} (cétone); 1075 cm^{-1} (éther). Chromatographie gazeuse: temps de rétention 12 min 30 sec. Litt.²⁰ $F = 172-172.5^\circ$. $[\alpha]_D = +52^\circ$.

Le point de fusion du mélange avec l'almincanone naturelle $F = 173-175^\circ$, $[\alpha]_D = +59^\circ$ ne donne pas de dépression. Leurs spectres infrarouges sont superposables et leur coinjection en chromatographie gazeuse ne donne qu'un pic.

REFERENCES

- ¹A. A. Ryabinin, L. G. Matyukhina et T. V. Domareva, *Zh. Obshch. Khim.* **32**, 2056 (1962); *C.A.* **58**, 3463c (1963)
- ²A. A. Ryabinin, L. G. Matyukhina, I. A. Saltikova, F. Patil et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France* 1089 (1968)
- ³F. Fischer et N. Seiler, *Ann. Chem.* **644**, 146 (1961)
- ⁴J. F. Biellmann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3459 (1967)
- ⁵L. G. Matyukhina, Travaux non publiés.
- ⁶J. S. Mills, *J. Chem. Soc.* 2196 (1956); P. Crabbé, G. Ourisson et T. Takahashi, *Tetrahedron* **3**, 279 (1958)
- ⁷O. F. Beumel Jr. et R. F. Harris, *J. Org. Chem.* **28**, 2775 (1963); **29**, 1872 (1964)
- ⁸C. Sandris et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 958 (1956)
- ⁹A. I. Scott et A. D. Wrixon, *Tetrahedron* **26**, 3695 (1970)
- ¹⁰J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5475 (1959)
- ¹¹J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5483 (1959)
- ¹²J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5493 (1959)
- ¹³J. H. Brewster, *Tetrahedron* **13**, 106 (1961)
- ¹⁴M. Nagai, N. Tanaka, S. Ichikawa et O. Tanaka, *Tetrahedron Letters* 4239 (1968)
- ¹⁵I. Yosioka, H. Yamauchi et I. Kitagawa, *Tetrahedron Letters* 4241 (1969).
- ¹⁶H. Yamauchi, T. Fujiwara et K. Tomita, *Tetrahedron Letters* 4245 (1962)
- ¹⁷J. S. Mills et A. E. A. Werner, *J. Chem. Soc.* 3132 (1955)
- ¹⁸Y. R. Naves et P. Ardizio, *Helv. Chim. Acta* **31**, 2252 (1948)
- ¹⁹D. N. Robertson, *J. Org. Chem.* **25**, 931 (1960)
- ²⁰A. A. Ryabinin et L. G. Matyukhina, *Zh. Obshch. Khim.* **31**, 1033 (1960), *C.A.* **55**, 22501h (1961)