

INVERTÉBRÉS MARINS DU LAGON NÉO-CALÉDONIEN, XI.^{1,2} LES DESOXYHAVANNAHINES, NOUVEAUX MÉTABOLITES DE *XENIA MEMBRANACEA*

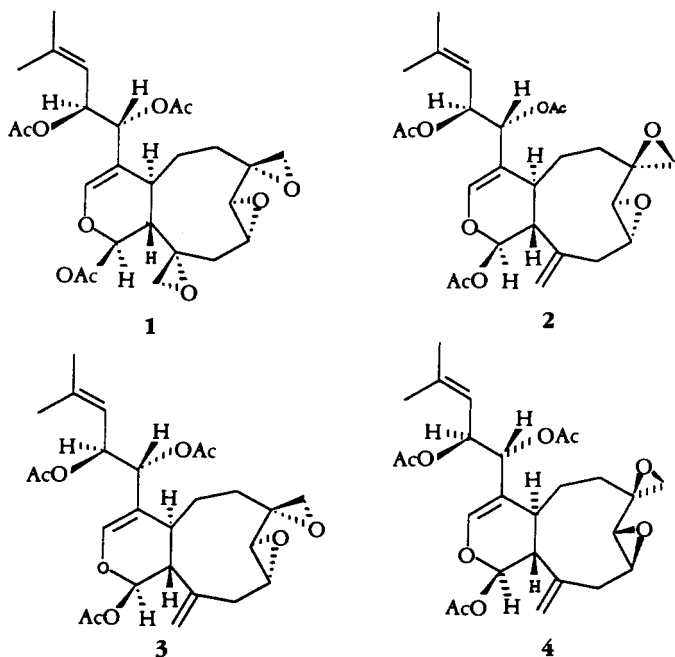
A. ALMOURABIT, B. GILLET, A. AHOND,* J.-C. BELOEIL, C. POUPAT,* et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

ABSTRACT.—Havannahine [**1**] and three stereoisomeric 11,19-desoxyhavannahines have been isolated from the soft coral *Xenia membranacea* and studied by nmr spectroscopy. Analysis of COSY-2D, NOESY-2D, and ROESY-2D experiments suggests the structures of 11,19-desoxyhavannahine [**3**] and 7,8,9-*epi*-11,19-desoxyhavannahine [**4**] for the two new compounds, and confirms the structure of 7-*epi*-11,19-desoxyhavannahine [**2**] for the third isomer, which has been previously isolated from the same marine organism.

L'étude de l'Alcyonaire *Xenia membranacea* a déjà permis l'isolement et l'identification de six nouveaux diterpènes du type de la xénicine (1): la havannahine [**1**], une desoxyhavannahine **2** (2) et quatre havannachlorhydrines (3). La configuration absolue des quatre chlorhydrines et du composé majoritaire qu'est la havannahine vient d'être déterminée après analyse de diffraction des RX d'un dérivé hémisynthétique bromé de la havannahine (3).³ La structure du sixième **2** avait été seulement proposée (2) au vu de ses caractéristiques spectrales voisines de **1**.

La suite de ce travail a permis d'isoler deux nouveaux diterpènes **3** et **4** présentant la



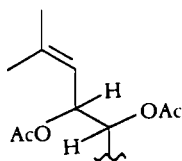
¹Partie X: A. Ahond, M. Bedoya Zurita, M. Colin, C. Fizames, P. Laboute, F. Lavelle, D. Laurent, C. Poupat, J. Pusset, M. Pusset, O. Thoison, et P. Potier, *C.R. Acad. Sci. Sér.2*, **307**, 145 (1988).

²Étude faite dans le cadre du programme S.N.O.M. (Substances Naturelles d'Origine Marine) réalisé par le CNRS, l'ORSTOM et RPS. Ces résultats font partie du Doctorat en Science d'Ali Almourabit (Université Paris-Sud, 1.02.1989).

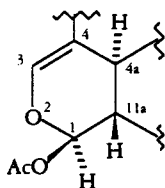
³En partie expérimentale de cet article, p. 287, les déplacements chimiques des H-18 et H-19 de **3a** doivent être inversés.

même masse moléculaire $[M]^+$ 490 (smie) (491 en smic) que **2**, les mêmes fragments à m/z 431, 371, et 311 correspondant à la perte de 3 fois 60 unités de masse (smic) caractéristiques de trois *O*-acétyles et, en ^1H et ^{13}C , certaines analogies dont, comme dans le cas de **2**, la présence d'une double liaison exocyclique; mais ces trois composés montrent, en ccm, des R_f différents [silice; hexane-AcOEt (4:6)]: $R_f = 0,44$ pour **1**; 0,79 pour **3**; 0,89 pour **4**, et 0,90 pour **2**.

Le premier de ces composés, le composé **3** (14 mg, 0,018%), présente en ^1H trois singulets de trois protons (MeCOO) à 2,08, 2,01, et 1,99 ppm et deux singulets (3H, $\text{Me-C}=\text{CH}$) à 1,74 et 1,71 ppm. L'irradiation des protons à champ faible (5,72, 5,32, et 5,10 ppm) et la présence dans le spectre de ^1H de quatre signaux à 140,0 ($\text{HC}=\text{C}$), 119,7 ($\text{C}=\text{C}$), 74,6, et 70,4 ppm (HC-OAc) nous permettent d'écrire la séquence **a** suivante:

**a**

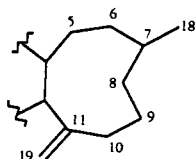
De plus, la présence en ^1H de deux protons à 6,33 (d, $J = 1$ Hz) et 6,40 ppm (s ép.) couplant respectivement avec les deux protons à 2,93 (m) et 2,87 (s ép.) et celle, en ^{13}C , des carbones à 140,8 ($\text{H-C}=\text{C}$), 111,2 ($\text{C}=\text{C}$), 91,5 ($\text{H-C} < \text{O}$), 40,4 (CH), et 29,9 ppm (CH) sont caractéristiques du cycle dihydropyrannique des molécules de type "xénicine" [**b**] déjà décrites:

**b**

On note également la présence, en ^1H et ^{13}C , de signaux représentant un époxyde disubstitué- $\alpha\alpha'$ [δ_{H} 2,60 et 2,82 (2d, $J = 6$ Hz), δ_{C} 53,7 (C) et 50,6 (CH_2)], un époxyde disubstitué- α,β [δ_{H} 3,23 (d, $J = 4$ Hz) et 3,06 (dd, $J = 4$ et 10 Hz), δ_{C} 57,8 et 56,2 (2 CH-O-C)], un méthylène [δ_{H} 2,70 (dd, $J = 10$ et 11 Hz) et 2,60 (m), δ_{C} 33,7], et un méthylène exocyclique [δ_{H} 5,05 et 5,06 (2s), δ_{C} 142,3 ($\text{C}=\text{C}$) et 114,5 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$)]. Ces données nous permettent de proposer pour **3** quatre enchaînements possibles (dont celui **c** de la desoxyhavannahine [**2**]) pour la partie cyclononanique de la molécule:

Le deuxième composé, nouveau (2,7 mg; 0,036%), présente des caractéristiques spectrales très voisines de celles des composés **3** (décrit ci-dessus) et **2** (2). Toutefois, des différences significatives sont à noter en ^1H en ce qui concerne le déplacement chimique du carbone hémiacétalique (déblindage de 3,4 ppm du C-1) et du proton correspondant (blindage de 0,49 ppm, avec une constante de couplage $J_{1,11a} = 8$ Hz, alors qu'elle est égale à 1 Hz dans le cas de **3**).

Ces résultats nous permettent toutefois de proposer pour la partie cyclononanique de **4** les quatre enchaînements déjà proposés pour **3**.



- c** $\Delta^{7(18)}$ diépoxy-8,9 et -11,19
d $\Delta^{7(18)}$ diépoxy-9,10 et -11,19
e $\Delta^{11(19)}$ diépoxy-7,18 et -8,9
f $\Delta^{11(19)}$ diépoxy-7,18 et -9,10

Des essais d'oxydation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque n'ont pas permis de relier **2** à la havannahine: le triépoxyde obtenu à partir de **2** n'est pas identique à **1**. De plus, les tétraépoxydes préparés en parallèle à partir de **1** et de **2** sont différents l'un de l'autre. Enfin, la désépoxydation de la havannahine **1** par le couple Zn-Cu en milieu acétique a été tout aussi infructueuse. Les quantités modestes disponibles de **2**, **3**, et **4** n'ont pas permis d'étude hémisynthétique plus approfondie.

Les structures ont été finalement déterminées par la mise en oeuvre de diverses techniques de rmn à deux dimensions ^1H et ^{13}C : la havannahine ayant servi de modèle, la structure de chacun d'entre eux a été déterminée par la technique déjà décrite (4) de corrélations des déplacements chimiques homonucléaires au travers des couplages scalaires

TABLEAU 1. Rmn ^{13}C et ^1H (CDCl_3).

Atome	Composé					
	1			2		
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	multiplicité J(Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	multiplicité J(Hz)
1	89,3	6,22	s ép W1/2 = 3	91,0	6,30	d 2
3	141,2	6,37	s ép W1/2 = 2,5	141,6	6,43	d 1
4	111,6			110,5		
4a	27,1	3,19	dd ép 12 et 6	30,4	2,38	m
5	27,8	2,12	m	28,9	2,04	m
		1,70	m		1,78	
6	24,8	1,98	(2H)m	27,9	2,17	m
					1,90	
7	52,7			56,9		
8	56,0	3,27	d 4	56,8	3,34	d 4
9	55,3	3,14	dt 12 et 4	56,8	3,08	dt 11 et 4
10	33,6	2,73	ddd 16; 12 et 2	34,1	2,76	dd 14 et 4
		1,61	dd 16 et 4		2,17	d,d ép 14 et 11
11	58,1			141,3		
11a	33,2	2,79	s ép W1/2 = 3	39,2	2,80	s ép
12	75,1	5,35	d 6	74,9	5,20	d 8
13	69,6	5,82	dd 9 et 6	69,2	5,58	dd 9 et 8
14	119,6	5,25	dt 9 et 1,5	119,8	5,05	dt 9 et 1
15	139,7			140,5		
16	25,6	1,73	d 1,5	25,8	1,73	d 1
17	18,2	1,76	d 1,5	18,6	1,76	d 1
18	51,1	2,90	d 6	48,9	3,19	d 5
		2,69	d 6		3,00	d 5
19	50,0	3,08	dd 4 et 2	114,8	5,05	(2H)s ép
		2,62	d 4			
MeCO	170,0			169,7		
	169,6			169,5		
	169,1			169,0		
MeCO	20,8	2,08			2,08	
	20,9	2,06		20,9	1,96	
	20,9	2,02			1,94	

(COSY) et hétéronucléaires (^1H - ^{13}C); elle a été affinée à l'aide, d'une part, d'une expérience classique de corrélation homonucléaire au travers des couplages dipole-dipole, NOESY (5), et, d'autre part, d'une expérience utilisant l'effet Overhauser nucléaire (nOe) dans le repère tournant, ROESY (6). Les résultats de rmn sont réunis dans les Tableaux 1, 2, et 3.

L'attribution des déplacements chimiques des ^1H a été faite à la suite d'expériences de découplage ^1H - ^1H et par analyse des surfaces COSY (Tableaux 1 et 2).

L'attribution des carbones protonés de **1** et **2** a été aussi vérifiée par les expériences de corrélation hétéronucléaire (Tableau 1). Les déplacements des carbones quaternaires ont été attribués par des expériences de corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{13}C à "longue distance": on note pour **1** les corrélations suivantes: C-15 avec H_3 -16 et H_3 -17, C-11 avec H-10 (1,61 ppm), C-7 avec H-8: (C-4 a été attribué par déduction); on note pour **2** les corrélations suivantes: C-15 avec H_3 -16 et H_3 -17, C-4 avec H-3, C-11 avec H_2 -10 (2,76 et 2,17 ppm) et H-11a (2,80 ppm) et, enfin, C-7 avec H-6 (1,90 ppm). Pour les composés **3** et **4**, l'expérience de corrélation n'a pu être réalisée en raison des faibles

TABLEAU 2. Rmn ^{13}C et ^1H (CDCl_3).

Atome	Composé					
	3			4		
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	multiplicité J(Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	multiplicité J(Hz)
1	91,5	6,33	d 1	94,9	5,84	d 8
3	140,8	6,40	sép W1/2 = 3	144,8	6,56	d 1
4	111,2	—	—	110,7	—	—
4a	29,9	2,93	m	38,7 ^a	2,61	m
5	26,5 ^a	2,06	m	23,8 ^a	2,00	—
		1,70	m		1,38	
6	27,6 ^a	2,15	m	29,4	2,37	m
		1,93	—		2,00	
7	53,7	—	—	55,9	—	—
8	57,8	3,23	d 4	57,6	3,16	d 4
9	56,2	3,06	dt 4 et 10	54,4	3,13	m
10	33,7	2,70	dd 10 et 11	38,4	3,00	m
		2,60	m		2,37	
11	142,3	—	—	143,8	—	—
11a	40,4	2,87	sép	45,4	2,93	—
12	74,6	5,32	d 6	74,0	5,31	d 6
13	70,4	5,72	dd 6 et 10	70,2	5,74	dd 6 et 9
14	119,7	5,10	d 10	119,8	5,18	d 9
15	140,0	—	—	140,3	—	—
16	25,9	1,71 ^a	s	25,9	1,76	s
17	18,6	1,74 ^a	s	18,8	1,76	—
18	50,6	2,60	d 6	51,3	2,60	d 6
		2,86	d 6		2,93	d 6
19	114,5	5,05	s	114,5	4,97	s
		5,06	s		5,16	s
MeCO	169,7	—	—	170,1	—	—
	169,7	—	—	170,6	—	—
	169,4	—	—	169,6	—	—
MeCO	21,1	1,99	s	21,2	2,01	s
	21,1	2,01	s	21,1	2,03	s
	20,1	2,08	s	20,9	2,06	s

^aPeuvent être inversés.

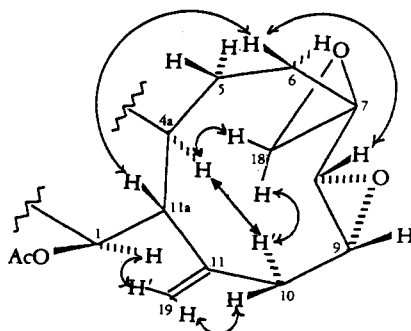
TABLEAU 3. Effets NOESY et ROESY Observés
 (H-C_n C_m-H n-m).

Le composé		
2	3	4
1-19'	1-19'	1-19'
3-12	3-12	3-12
4a-10'	4a-10'	4a-19'
4a-18	4a-6'	6-8
	4a-13	
4a-13	6'-18'	8-10(6-10')
6-8	8-18	8-18
6-11a	10-19	10-19(11a-19)
8-6	10'-4a	10'-8(6-8)
10-19	11a-6	11a-19(10-19)
10'-4a	12-3	12-3
10'-18'	12-14	18'-19'
11a-6	13-4a	19'-1
12-3	14-12	19-10(19-11a)
13-4a	18-8	19'-4a(19-18)
18-4a	18'-6'	18-6
18'-10'	19'-1	
19'-1		

quantités et l'attribution des déplacements chimiques des carbones a été faite par comparaison avec **1** et **2** (Tableau 2).

L'analyse parallèle des surfaces "COSY", "NOESY", et "ROESY" a permis pour les produits **2**, **3**, et **4** de fixer la position de la double liaison exocyclique en C-11-C-19 en raison de l'interaction entre l'un des protons H-19 (5,05 ppm) avec H-1 (effet nOe). Ceci élimine d'emblée les deux premiers enchaînements proposés **c** et **d** pour la partie cyclononanique de ces trois composés. Cette même analyse, faite en s'appuyant sur l'examen des modèles Dreiding, a permis, à partir des effets observés pour chaque proton, de faire l'attribution exacte des δ H de tous les protons de chacun des trois produits et d'aboutir aux propositions de structures détaillées ci-dessous.

Composé 2.—Les proximités spatiales des protons H-1-H-19', H-18-H-4a, H-10'-H-4a, H-10'-H-18', et H-11a-H-6 permettent d'établir sa stéréochimie (Figure 1) pour la partie cyclononanique. Ceci élimine l'enchaînement **f** proposé plus haut pour la partie cyclononanique de **2**. L'époxyde-7, 18 est β , tandis que l'époxyde-8, 9 est α . Les faibles constantes de couplage H-1-H-11a et H-11a-H-4a traduisent une jonction


 FIGURE 1. Proximités spatiales des protons de la partie cyclononanique du composé **2**.

trans des deux cycles et une conformation du cycle dihydropyrannique telle que l'angle dièdre H-1 et H-11a est voisin de 90° .

On note que le déplacement chimique en $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ du C-7 présente un déblindage de 4,2 ppm par rapport à celui de la havannahine.

Ces résultats de rmn ont conduit à identifier le composé **2** à la desoxy-11,19 *épi*-7 havannahine. Sa configuration relative a été choisie arbitrairement identique à celle de la havannahine, au C-7 près: 1(*R**), 4a(*S**), 7(*S**), 8(*R**), 9(*R**), 11a(*R**), 12(*R**), 13(*S**).

Composé 3.—L'orientation des protons H-1, H-11a, et H-4a est voisine de celle observée pour les mêmes protons du composé **2** et de la havannahine [**1**]. L'examen du spectre de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ laisse à penser que la stéréochimie et la conformation adoptées par le produit **3** sont très proches de celles de **1**. Le déplacement chimique de C-7 (53,7 ppm) comparable à celui de la havannahine [**1**] (52,7 ppm) et les taches de corrélations présentes sur les surfaces NOESY et ROESY indiquant les proximités spatiales des protons H-1–H-19', H-4a–H-10', H-11a–H-6, H-18–H-6', H-8–H-18, H-10–H-19 nous conduisent à proposer, pour ce composé **3**, la structure de la desoxy-11,19 havannahine de configuration relative 1(*R**), 4a(*S**), 7(*R**), 8(*R**), 9(*R**), 11a(*R**), 12(*R**), 13(*S**).

Composé 4.—La comparaison des spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ et ^{13}C de ce dernier composé avec ceux de **2** et **3** fait apparaître quelques différences de constantes de couplage ^1H - ^1H et de déplacements chimiques (^{13}C). En effet, la constante de couplage de 8 Hz entre H-1 et H-11a ($J = 1$ Hz pour **2** et **3**) et le déplacement chimique de C-1 à 94,9 ppm (91,0 et 91,5 ppm pour **2** et **3**) traduisent une orientation *trans* diaxiale pour les protons H-1–H-11a et H-11a–H-4a (Figures 2A et 2B).

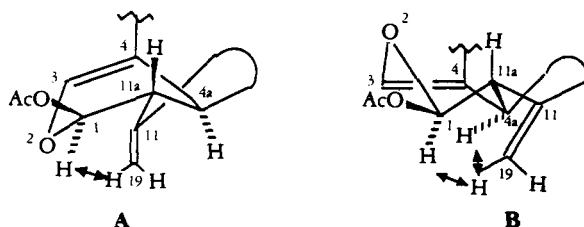


FIGURE 2. Conformations possibles du cycle dihydropyrannique du composé **4**.

L'analyse des surfaces NOESY et ROESY de ce composé est rendue très difficile du fait que les protons H-11a, H-10, et H-18, H-8 et H-9, H-4a et H-18', enfin H-10' et H-6 présentent des déplacements chimiques très peu différents. Les taches de corrélations observées (Tableau 3) et le déplacement chimique du C-7 à 55,9 ppm permettent d'orienter l'époxyde-7,18 en β comme pour le composé **2**.

L'examen des modèles Dreiding montre que la conformation du cycle dihydropyrannique choisie pourrait être expliquée par l'orientation de l'époxyde-8,9 en β . Cette conformation confère au groupement *O*-acétate en C-1 une position équatoriale qui minimiserait la gêne stérique avec l'oxygène de cet époxyde-8,9. On note également la proximité spatiale de H-19' avec H-1 et H-4a (Figure 2) propre au produit **4**.

D'après les modèles Dreiding, ces interactions sont incompatibles avec les formules **2** et **3**. L'éventualité d'une configuration époxy-(7,18) α et époxy-(8,9) β a été envisagée et exclue: les effets *nOe* prévisibles sur les modèles Dreiding sont en contradiction avec ceux observés pour les trois composés **2**, **3**, et **4**.

La combinaison de ces différentes observations nous amène à proposer pour le composé **4** la structure d'une desoxy-11,19 *épi*-7,8,9 havannahine 1(*R**), 4a(*S**), 7(*S**), 8(*S**), 9(*S**), 11a(*R**), 12(*R**), 13(*S**).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Les smie ont été exécutés sur spectrographe Kratos MS50 à 70 eV et sous une tension de 8 eV, les smic sur appareil AEI MS9, le gaz employé étant l'isobutane et le smhr sur appareil 70-250 SQ (V.G. Analytical) avec comme pics-références m/z 483,2265 ($C_{15}H_{40}O_{15}Na$) et 505,2084 ($C_{15}H_{39}O_{15}Na_2$).

Les spectres de rmn 1D ont été enregistrés à 400 MHz sur appareil Bruker WM400 et les spectres de rmn ^{13}C à 50,32 MHz sur appareil Bruker WP200 avec le TMS comme référence interne.

Les études de rmn 2D ont été réalisées sur un spectromètre Bruker AM400 ("gros trou") dans les conditions expérimentales suivantes:

L'expérience de corrélation hétéronucléaire 1H - ^{13}C a été réalisée en utilisant la séquence $(\pi/2, ^1H) - (t_1/2) - (\pi, ^{13}C) - (t_1/2) - (t_1) - (\pi/2, ^1H; \pi/2, ^{13}C) - (t_2) - (BB, ^1H; FID, t_2)$ avec $\tau_1 = 0,033$ sec et $\tau_2 = 0,00167$ sec. Les largeurs spectrales étant respectivement égales à 4000 MHz en dimension 1 (1H) et 25.000 Hz en dimension 2 (^{13}C), on a enregistré 256 expériences de 1024 points chacune. Avant transformée de Fourier, on a appliqué un filtre sinus décalé de $\pi/10$ dans la dimension 2 et un filtre de Lorentz-Gauss dans la dimension 1. La surface a été calculée en module.

L'expérience de corrélation hétéronucléaire (1H - ^{13}C) à longue distance a été réalisée de manière analogue en utilisant des temps $\tau_1 = 0,0417$ sec et $\tau_2 = 0,0417$ sec. La surface a été calculée en module.

L'expérience de corrélation homonucléaire (1H - 1H) au travers des couplages scalaires (COSY) a été enregistrée en utilisant la séquence d'impulsion $(\pi/2) - t_1 - (\pi/4) - (FID, t_2)$. La largeur spectrale étant égale à 4000 Hz, on a enregistré 512 expériences de 2048 points chacune. Avant transformée de Fourier, on a appliqué un filtre sinus dans chacune des dimensions. La surface a été calculée en module.

L'expérience de corrélation homonucléaire (1H - 1H) au travers des couplages dipole-dipole (NOESY) a été enregistrée avec la séquence $(\pi/2) - t_1 - (\pi/2) - t_m - (\pi/2) - (FID - t_2)$. La largeur spectrale est égale à 4000 Hz dans les deux dimensions. On a enregistré 256 expériences de 2048 points chacune. Le temps moyen de mélange t_m était de 0,4 sec. Avant transformée de Fourier, on a appliqué un filtre (cosinus)² dans chacune des dimensions. La surface a été calculée et tracée en mode "phasé".

L'expérience de corrélation homonucléaire utilisant l'effet nucléaire Overhauser dans le repère tournant (ROESY) a été obtenue avec la séquence $\pi/2 - t_1 - \text{"spin lock"} - (FID - t_2)$. L'opération de "spin locking" pendant le temps de mélange (0,6 sec) a été réalisée au moyen du découpleur ($\gamma B_2 = 4000$ Hz). La largeur spectrale est égale à 4000 Hz. On a enregistré 256 expériences de 1024 points chacune. Avant transformée de Fourier, on a appliqué un filtre (cosinus)² dans chacune des dimensions. La surface a été calculée et tracée en mode "phasé".

MATÉRIEL, EXTRACTION ET FRACTIONNEMENT.—Ceux-ci ont été décrits dans les publications précédentes (2,3).

Desoxy-11,19 épi-7 havannabine [2].—Voir Lelong *et al.* (2).

Desoxyhavannabine [3].—Le composé 3 ($C_{26}H_{34}O_9$): amorphe; $[\alpha]_D + 48^\circ$ ($c = 0,6, CHCl_3$); ν cm^{-1} ($CHCl_3$) 3200-2920, 1735, 1375, 1160; smie m/z (%) 490 (3), 430 (6), 370 (7), 363 (100), 321 (53), 311 (24), 303 (18), 279 (18), 243 (35), 43 (49); smic m/z (%) $[MH]^+$ 491 (3), 431 (100), 371 (97), 311 (98); smhr m/z $[MH^+]$ 491,2284 (théorique: 491,2281) pour $C_{26}H_{34}O_9$, rmn 1H et rmn ^{13}C voir Tableau 2.

Desoxy-11,19 épi-7,8,9 havannabine [4].—Le composé 4 ($C_{26}H_{34}O_9$): amorphe; ν cm^{-1} ($CHCl_3$) 3050-2850, 1730, 1650, 1375, 1160; smic m/z (%) 491 (4), 431 (40), 371 (100), 363 (13), 329 (12), 311 (99), 293 (11), 265 (8); rmn 1H et ^{13}C voir Tableau 2.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement P. Laboute et J.-L. Menou (Centre ORSTOM de Nouméa, Nouvelle-Calédonie) pour la récolte du matériel animal et A. Gouyette (Institut G. Roussy, Villejuif) pour la mesure de smhr.

BIBLIOGRAPHIE

1. D.J. Vanderah, P.A. Steudler, L.S. Cieresko, F.J. Schmitz, J.D. Ekstrand, et D. Van der Helm, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5780 (1977).
2. H. Lelong, A. Ahond, A. Chiaroni, C. Poupat, C. Riche, P. Potier, J. Pusset, M. Pusset, P. Laboute, et J.-L. Menou, *J. Nat. Prod.*, **50**, 203 (1987).
3. A. Almourabit, A. Ahond, A. Chiaroni, C. Poupat, C. Riche, P. Potier, P. Laboute, et J.-L. Menou, *J. Nat. Prod.*, **51**, 282 (1988).
4. Ad. Bax, "Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids," Delft University Press, O. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, 1982, pp. 51, 69.

5. G. Bodenhausen, H. Kogler, et R.R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **58**, 370 (1984).
6. A.A. Bothner-By, R.-L. Stephens, J.-M. Lee, C.D. Warren, et R.W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 811 (1984).

Received 4 April 1989

American Society of Pharmacognosy Research Achievement Award

The American Society of Pharmacognosy Research Achievement Award is awarded annually given candidates of sufficient merit. Candidates must be members of the American Society of Pharmacognosy and must have made distinguished contributions to natural product research. The award consists of a special honorarium of \$2,500 and travel expenses to present the award lecture at an annual meeting of the society.

Nominations of candidates for this award are now being received. A nomination may be made by any member of the ASP and must include a curriculum vitae of the nominee, a list of publications, and a statement emphasizing the nominee's accomplishments and their significance. Attachment of representative reprints may be helpful.

Nominations and inquiries should be received no later than 1 January 1990, and be directed to:

John P.N. Rosazza
Research Achievement Award Committee
College of Pharmacy, University of Iowa
Iowa City, Iowa 52242
(319) 335-8842