

COMPOSITION ALCALOÏDIQUE DE *CORYDALIS CLAVICULATA*

DAOVY P. ALLAIS

Faculté de Pharmacie, Université de Limoges, 87025 Limoges Cedex, France

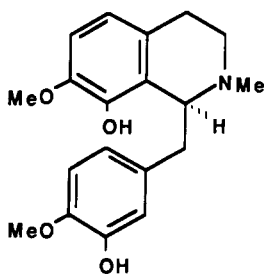
et HÉLÈNE GUINAUDEAU*

CEPM, UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques, 49045 Angers Cedex, France

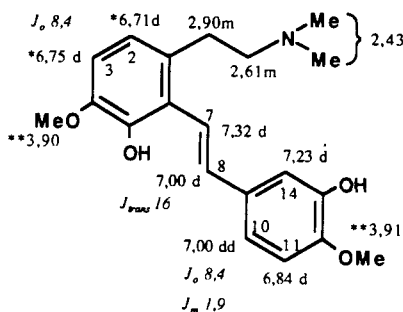
ABSTRACT.—The analysis of the alkaloid content of *Corydalis claviculata* has led to the isolation of thirty-one isoquinoline alkaloids, of which six are new. One is an aminoethylstilbene, crassifoline methine [2], one is an indanobenzazepine, (+)-norribasine [3], and four are cularines, (+)-corycularicine [4], oxocularicine [7], sauvagnine [8], and dihydrosauvagnine [9].

Les Fumariacées constituent une famille riche en alcaloïdes isoquinoléiques. Au sein de cette famille, le genre *Corydalis* renferme environ 300 espèces dont une centaine a été étudiée sur le plan de leur composition alcaloïdique. L'analyse de *Corydalis claviculata* (L.) DC., dont des résultats partiels ont fait l'objet de publications antérieures (1-4), a permis d'isoler au total trente et un alcaloïdes dont six n'ont pas encore été décrits. Les produits connus isolés sont présentés dans le Tableau 1. Les six autres, comprenant la crassifoline méthine [2], la (+)-norribasine [3], la (+)-corycularicine [4], l'oxocularicine [7], la sauvagnine [8], et la dihydrosauvagnine [9], sont des produits nouveaux.

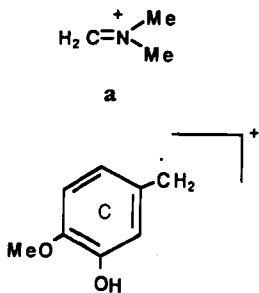
La crassifoline méthine [2] est un dérivé aminoéthylstilbénique; elle correspond à



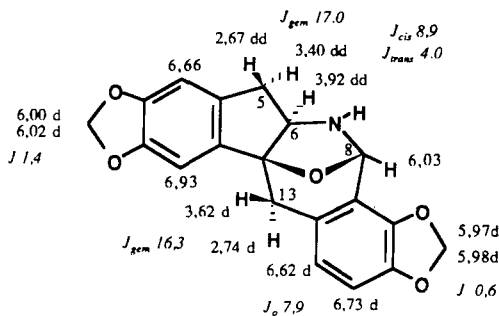
1



2



b



3

TABLEAU 1. Alcaloïdes Connus Isolés de *Corydalis claviculata*.

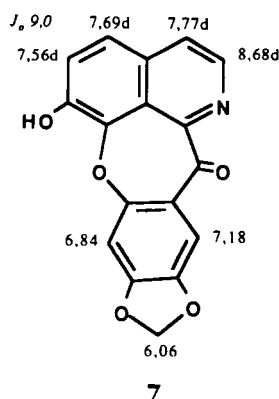
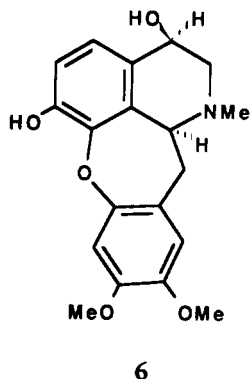
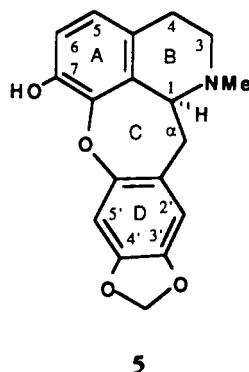
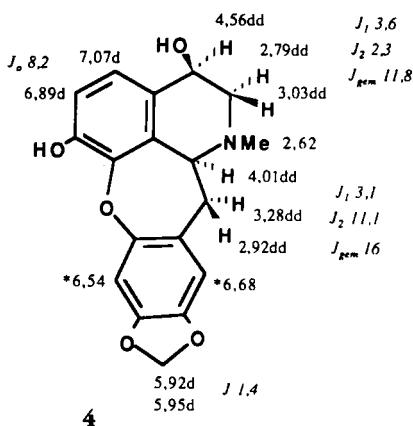
Benzyltétrahydroisoquinoléines	(+)-réticuline, (+)-juziphine, (+)-crassifoline
Aminoéthylstylobène	léonticine (= pétaline méthine)
Prooporphine	(-)-glaziovine
Aporphine	(+)-isoboldine
Protoberbérines	(+)-stylopine, (-)-cheilanthifoline, 8-oxycoptisine
Protopine	protopine
Benzophénanthridine	dihydrosanguinarine
Morphinanediénone	(-)-pallidine
Dibenzazonine	crassifolazonine
N-Benzyltétrahydroisoquinoléine	viguine
Cularines	(+)-cularine, (+)-cularidine, (+)-norcularidine, (+)-cularicine [5], (+)-norcularicine, (+)-enneaphylline, (+)-culacorine, (+)-claviculine, (+)-limousamine [6], oxocularine
Indanobenzazepine	(+)-ribasine [= (+)-limogine]

l'ouverture du cycle B de la (+)-crassifoline [1] après quaternarisation de l'azote. Elle a été obtenue sous forme amorphe et sa formule brute déduite du spectre de masse correspond à $C_{20}H_{25}O_4N$. Le spectre uv présente un plateau entre 280 et 330 nm et subit un fort déplacement bathochrome en milieu alcalin. Le spectre de masse présente un faible pic moléculaire à m/z 343 et le pic de base à m/z 58 correspondant à l'ion **a**. Une faible fragmentation est également observée à m/z 137, correspondant à l'ion **b**, qui indique une disubstitution du cycle C par un hydroxyle et un méthoxyle. Le spectre de rmn du proton montre un singulet de six protons à δ 2,43 ppm dû à un groupement N-diméthyle, deux singulets de trois protons chacun à δ 3,90 et 3,91 ppm dus à deux groupements méthoxyle. Les protons de la chaîne azotée résonnent sous forme de deux multiplets de deux protons chacun à δ 2,61 et 2,90 ppm. Deux doublets à δ 6,71 et 6,75 ppm ($J_o = 8,4$ Hz) sont attribuables aux protons H-2 et H-3 du cycle A. Un système AMX à δ 6,84 (d), 7,00 (dd), et 7,23 ppm (d) ($J_o = 8,4$ Hz et $J_m = 1,9$ Hz) correspond aux signaux des protons H-10, H-11, et H-14 du cycle C. Deux doublets respectivement à δ 7,00 et 7,32 ppm ($J = 6$ Hz) sont dus aux deux protons éthyléniques en 7 et 8. Le déplacement chimique du proton en 7 à 7,32 ppm indique que le carbone 5 est substitué par un groupement hydroxyle, ce même proton résonnant à environ 7 ppm lorsque le carbone 5 est porteur d'un groupement méthoxyle (5,6). La crassifoline méthine [2] a le même type structural que la pétaline méthine qui dérive de la pétaline (benzyltétrahydroisoquinoléine ammonium quaternaire) par dégradation d'Hofmann. Il a été montré que cette dégradation se fait sous des conditions très douces (7); il est fort possible qu'elle prenne place lors de l'extraction en milieu alcalin; on peut donc penser que la crassifoline méthine [2] est peut-être un artéfact formé à partir de la (+)-N-méthylcrassifoline bien que ce dernier alcaloïde n'ait pas été mis en évidence dans *C. claviculata*. De même, la pétaline méthine a été isolée dans *C. claviculata* alors que la présence de la pétaline elle-même n'a pas été mise en évidence.

La (+)-norribasine [3], de formule brute $C_{19}H_{15}NO_5$, a été obtenue sous forme amorphe. Ses données spectrales sont très proches de celles de la (+)-ribasine [= (+)-limogine] (1,8). Le spectre de masse présente le pic moléculaire à m/z 337 indiquant une différence de quatorze unités de masse par rapport à celle de la (+)-ribasine. L'ion moléculaire est accompagné de deux fragments très importants à m/z 319 (100) et 318 (99,7) correspondant à la perte d'un OH et élimination d'une molécule d'eau; cette fragmentation est similaire à celle observée pour la (+)-ribasine. Le spectre de rmn du

proton de l'alcaloïde **3** présente, par rapport à celui de la (+)-ribasine, deux différences notables; d'une part, on observe l'absence de signal dû au *N*-méthyle et d'autre part, le déplacement vers les champs faibles des signaux des protons en 6 et 8, de part et d'autre de l'azote, à 3,92 et 6,03 ppm, au lieu de 3,08 et 5,70 ppm comme dans le spectre de la (+)-ribasine. Ces différences indiquent la présence d'une amine secondaire. La *N*-méthylation de la (+)-norribasine [**3**] (HCHO/NaBH₄) conduit à la (+)-ribasine. La (+)-norribasine [**3**] appartient donc au groupe des indanobenzazépines dont elle constitue le quatrième représentant connu. Les autres ont été isolés à partir de *C. claviculata* et *Meconopsis villosa* (1), de *Sarcocapnos crassifolia* et *Sarcocapnos enneaphylla* (8,9).

Les quatre derniers alcaloïdes nouveaux isolés de *C. claviculata* possèdent une structure cularinique. Le premier d'entre eux, la (+)-corycularicine [**4**], de formule brute C₁₈H₁₇O₅N, a été obtenu sous forme amorphe. L'ensemble des données spectrales montre qu'il s'agit d'une cularine "vraie" possédant une substitution similaire à celle de la (+)-cularicine [**5**], c'est-à-dire 7-hydroxy-3',4'-méthylènedioxy. Le spectre de masse de l'alcaloïde **4** présente un pic moléculaire à *m/z* 327 (90) accompagné de fragments à *m/z* 310 et 309, [M - 17]⁺ et [M - 18]⁺, dus à l'élimination d'un hydroxyle alcoolique et d'une molécule H₂O. La présence, sur le spectre de rmn du ¹H, de deux systèmes ABX, le premier à δ 2,79 (dd), 3,03 (dd), et 4,56 ppm (dd) (*J* = 3,6 et 2,3 Hz, *J*_{gem} = 11,8 Hz); le second à δ 2,92 (dd), 3,28 (dd), 4,01 ppm (dd) (*J* = 3,1 et 11,1 Hz et *J*_{gem} = 16 Hz) montre une structure de type 4-hydroxy-cularine, similaire à celle de la (+)-limousamine [**6**] (2). La (+)-corycularicine [**4**] se différencie de la (+)-limousamine [**6**] par la substitution en 3',4' par un méthylènedioxy résonnant sous

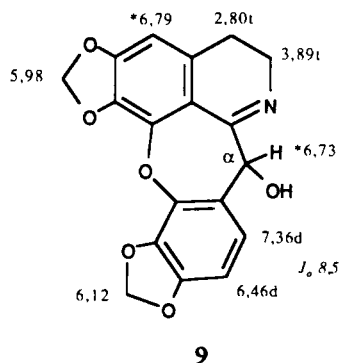
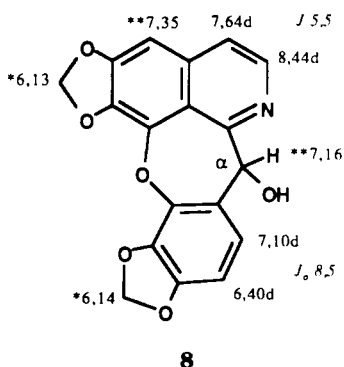


forme de deux doublets (δ 5,92 et 5,95 ppm, $J = 1,4$ Hz) au lieu de deux méthoxyes. La configuration relative syn entre les protons en 1 et 4 est confirmée par le déplacement chimique du proton en 1 (δ 4,01 ppm) (10). Le pouvoir rotatoire positif de l'alcaloïde **4** indique une configuration *S* au niveau du carbone 1 comme pour toutes les cularines connus à ce jour. La (+)-corycularicine [**4**] est donc la (+)-4 β -hydroxycularicine.

Le deuxième alcaloïde cularinique isolé, de formule brute $C_{17}H_9O_5N$, est l'oxocularicine [**7**]. Il a été obtenu sous forme amorphe, de couleur jaune orangé. D'une part, le spectre ir présente une bande d'absorption à 1670 cm^{-1} indiquant la présence d'un carbonyle conjugué, d'autre part, le spectre uv subit un déplacement bathochromique en milieu acide; ceci est en faveur d'une structure oxocularinique. Le spectre de ^1H de l'alcaloïde **7** présente les caractéristiques des oxocularines, c'est-à-dire l'absence de signal dû à un *N*-méthyle, et la présence de deux doublets à δ 7,77 et 8,68 ppm ($J = 5,4$ Hz) dus aux protons pyridiniques; les quatre protons aromatiques du cycle A [δ 7,56 (d) et 7,69 ppm (d) ($J_o = 9$ Hz)] et du cycle D (deux singulets à δ 6,84 et 7,18 ppm) résonnent dans les champs plus faibles que dans le cas des cularines non oxydées (3). La présence sur le spectre de ^1H d'un singulet de deux protons à δ 6,06 ppm indique la substitution du cycle D par un groupement méthylènedioxy.

Les deux derniers alcaloïdes nouveaux, la sauvagnine [**8**] et la dihydrosauvagnine [**9**], sont des cularines du type de la linairesine (11); cette dernière est caractérisée par une disubstitution du cycle A au niveau des carbones 6 et 7 ainsi que du cycle D au niveau des carbones 4' et 5' et par la présence d'une fonction alcoolique portée par le carbone α . La sauvagnine [**8**], de formule brute $C_{18}H_{11}O_6N$, a été isolée sous forme amorphe. Le spectre uv présente deux maximums d'absorption à 237 et 305 nm ainsi qu'un épaulement à 333 nm. Il subit un net déplacement bathochrome en milieu acide. Le spectre de masse montre le pic moléculaire à m/z 337 qui est également le pic de base, ainsi qu'une fragmentation à m/z 320 (38) correspondant à la perte de 17 uma (perte d'un OH) par l'ion moléculaire. Le spectre de ^1H montre d'une part l'absence de groupement *N*-méthyle et d'autre part la présence de deux protons pyridiniques [δ 7,64 (d) et 8,44 ppm (d) ($J = 5,5$ Hz)]. Dans la zone des protons aromatiques, le spectre présente deux doublets à δ 7,10 et 6,40 ppm ($J_o = 8,5$ Hz) qui sont attribuables aux protons en 2' et 3' du cycle D, indiquant une substitution en 4' et 5' de type "isocularine". La présence de deux groupements méthylènedioxy est signalée par deux singulets de deux protons à δ 6,13 et 6,14 ppm. Deux singulets de un proton à δ 7,35 et 7,16 ppm sont également observables sur le spectre et attribuables aux protons en 5 et en α . L'alcaloïde **8** ne diffère donc de la linairesine que par la nature des substituants en 4' et 5', la linairesine étant diméthoxylée en 4', 5' (11).

La dihydrosauvagnine [**9**], de formule brute $C_{18}H_{13}O_6N$, a été obtenue à l'état amorphe. Ses données spectrales indiquent qu'il s'agit d'un dérivé de la sauvagnine [**8**].



Le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z 339 (100) supérieur de deux uma à celui de la sauvagnine [8]. Le spectre de ${}^1\text{H}$ présente deux triplets de deux protons chacun à δ 2,80 et 3,89 ppm dus aux deux groupements méthylène du système dihydropyridinique alors que le système AB des deux protons pyridiniques présent dans la sauvagnine [8] a disparu; ceci confirme la saturation partielle de la molécule par rapport à sauvagnine [8]. Dans la zone des protons aromatiques, deux doublets de un proton à δ 6,46 et 7,36 ($J_o = 8,5$ Hz) sont attribuables aux protons H-2' et H-3'. Deux singulets de un proton à δ 6,73 et 6,79 ppm sont attribuables au proton en 5 et au proton en α géminé à la fonction OH. Ces signaux sont déplacés vers les champs forts par suite de la dihydrogénation du cycle B.

Les travaux sur *C. claviculata* ont été conduits simultanément par trois équipes différentes durant ces dernières années. Ils ont conduit à la mise en évidence de 19 alcaloïdes nouveaux dont certains sont de type structural original (ribasine et norribasine). Le groupe des cularines qui n'était constitué que de quatre représentants dont trois avaient été mis en évidence dans *C. claviculata* lors de travaux plus anciens (12–14), comporte maintenant un plus grand nombre d'alcaloïdes. Il est intéressant de noter que l'isolement d'alcaloïdes comme l'oxocularine et l'oxocularicine [7], comme la (+)-limousamine [6] et la (+)-corycularicine [4], comme la secocularine (15) ou la secocularidine (16) à partir de cette plante, a permis de mettre en évidence un parallélisme entre le groupe des aporphines et celui des cularines.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES.—Les pouvoirs rotatoires sont déterminés sur polarimètre Perkin-Elmer 241 à la longueur d'onde de la raie de sodium. Les spectres uv sont enregistrés sur spectrophotomètre Hewlett-Packard 8450 A UV/VIS, dans le MeOH. Les spectres ir sont faits à l'aide d'un appareil type Perkin-Elmer 281 B (dans CHCl_3) ou Beckman 4250 (dans KBr). Les spectres de masse sont tracés à l'aide d'un spectrographe Kratos MS 9/50, par impact électronique. Les spectres de ${}^1\text{H}$ sont enregistrés dans CDCl_3 en présence de TMS, à 200 MHz sur spectromètre Brüker WP 200 MHz Supercon (TF) ou à 360 MHz sur Brüker WP 360 MHz Supercon (TF).

MATERIEL VEGETAL.—Les plantes entières de *C. claviculata* ont été récoltées à proximité de Limoges, France, en Septembre 1983.

EXTRACTION ET ISOLEMENT.—Les alcaloïdes totaux [1,8% des plantes entières; 6 kg de plantes sèches] ont été extraits de façon classique. La séparation des produits extraits a été réalisée par chromatographie sur colonne de silice Merck type Kieselgel 60 (50 μ), en utilisant des solvants de polarité croissante. Douze fractions ont été collectées. La purification ultérieure de chaque alcaloïde a été effectuée par de nouvelles chromatographies sur colonne de silice Merck type Kieselgel 60 H (15 μ), par C.C.M. préparatives (plaque de silice neutre) et par cristallisation chaque fois que cela était possible.

Les structures de la (+)-réticuline (0,02 g) (17), la (+)-juziphine (0,02 g) (18), la léonticine (0,01 g) (6,7), la (-)-glaziovine (0,02 g) (19), la (+)-isoboldine (0,11 g) (20), la (+)-stylopine (3,6 g) (21), la (-)-cheilanthifoline (0,13 g) (21), l'oxy-8 coptisine (0,01 g) (22), la protopine (8,9 g) (23), la dihydrosanguinarine (0,01 g) (24), la (-)-pallidine (0,01 g) (25), la crassifolazonine (0,52 g) (26), la viguine (0,01 g) (15), la (+)-cularine (16,4 g) (27), la (+)-cularidine (20,1 g) (25), (27), la (+)-cularicine [5] (0,02 g) (27), et la (+)-enneaphylline (0,01 g) (28,29) ont été déterminées en comparant leurs valeurs spectrales avec celles données par la bibliographie.

Les structures de la (+)-crassifoline [1] (0,52 g), la (+)-ribasine [= (+)-limogine] (0,2 g), la (+)-norcularidine (0,02 g), la (+)-norcularicine (0,05 g) la (+)-culacorine (0,15 g), la (+)-claviculine (35 g), la (+)-limousamine [6] (0,12 g), et l'oxocularine [7] (0,8 g) ont été déterminées par analyse de leurs valeurs spectrales et physiques et ont fait l'objet des travaux précédents (1–4).

CRASSIFOLINE METHINE [2].—Le composé 2 (0,01 g), $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: λ max (MeOH) plateau 280–330 nm ($\log \epsilon$ 4,18); λ max (MeOH + OH^-) 238, 330 nm; hreims m/z 343, 1779 (calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 343, 1782); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 343 (9), 137 (2), 58 (100); ${}^1\text{H}$ rmn (CDCl_3 , 200 MHz).

(+)-NORRIBASINE [3].—Le composé 3 (0,05 g), $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: λ max (MeOH) 206, 238 ép., 292 nm ($\log \epsilon$ 4,51, 3,76, 3,85); λ max (MeOH + H^+) 208, 241, 296, nm; hreims m/z 337, 0954 (calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$, 337, 0949); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 337 (14), 336 (26), 321 (10), 320 (24), 319 (100), 318

(99,7), 317 (12), 290 (12), 176 (10), 174 (9); ν max (KBr) 3300, 2850-3030, 1450-1500, 1250 cm^{-1} ; ^1H rmn (CDCl_3 , 200 MHz); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 72^\circ$ ($c = 0,36$, MeOH).

N-METHYLATION DE LA (+)-NORRIBASINE [3].—La (+)-norribasine [3] (18 mg) ont été dissous dans 10 ml de MeOH; à cette solution ont été ajoutés 2 ml de formaldéhyde à 30%, puis le tout a été chauffé à reflux pendant 1/2 h. La solution refroidie a été additionnée de 2 g de NaBH_4 et portée de nouveau à reflux pendant 45 mn. Après refroidissement la solution a été acidifiée par l'acide chlorhydrique dilué et le MeOH a été évaporé sous pression réduite. La solution restante, après avoir été alcalinisée par de l'ammoniaque, extraite par du CHCl_3 et ce dernier évaporé à sec, conduit à 15 mg de résidu. La C.C.M. de ce résidu montre deux taches correspondant à la (+)-ribasine et à la (+)-norribasine [3]. La purification par C.C.M. préparative a permis d'obtenir 9 mg de ribasine [solvant de développement hexane-AcOEt-MeOH (50:50:4)]. Le spectre de ^1H rmn de la (+)-ribasine obtenue à partir de la (+)-norribasine [3] est identique à celui de la (+)-ribasine naturelle (1).

(+)-CORYCULARICINE [4].—Le composé 4, (0,02 g), $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$; λ max (MeOH) 224 ép. 292 nm ($\log \epsilon 4,00$, 3,69); λ max (MeOH + OH^-) 245, 296 nm; hreims m/z 327, 1099 (calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, 327, 1106); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 327 (90), 310 (90), 309 (76), 177 (38), 159 (100); ^1H rmn (CDCl_3 , 200 MHz); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 136^\circ$ ($c = 0,11$, MeOH).

OXOCULARICINE [7].—Le composé 7 (0,01 g), $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{NO}_5$; λ max (MeOH) 214, 254, 034 ép., 403 nm ($\log \epsilon 4,48$, 4,32, 3,49, 367); λ max (MeOH + OH^-) 216, 275, 321, ép. 374 ép. nm; λ max (MeOH + H^+) 222, 269, 317 ép., 487 nm; hreims m/z 307, 0489 (calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{NO}_5$, 307, 0480); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 307 (97), 280 (20), 279 (100), 278 (37), 250 (20); ν max (KBr) 1670 cm^{-1} ; ^1H rmn (CDCl_3 , 200 MHz).

SAUVAGNINE 8.—Le composé 8 (0,01 g), $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_6$; λ max (MeOH) 237, 305, 333 ép. nm ($\log \epsilon 4,67$, 4,18, 4,05); λ max (MeOH + H^+) 243, 316, 347 ép. nm; hreims m/z 337, 0597 (calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_6$, 337, 0585); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 337 (100), 320 (38), 309 (30), 308 (45), 280 (30), 279 (99), 173 (9), 172 (59), 165 (42); ^1H rmn (CDCl_3 , 200 MHz).

DIHYDROSAUVAGNINE [9].—Le composé 9 (0,04 g), $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_6$; λ max (MeOH) 233, 303 nm ($\log \epsilon 4,15$, 4,01), λ max (MeOH + H^+) 243, 307, 374 nm; hreims m/z 339, 0748 (calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_6$, 339, 0742); eims m/z (%) $[\text{M}]^+$ 339 (100), 337 (33), 311 (36), 310 (91), 281 (75), 280 (71), 176 (40), 174 (37), 165 (89); ^1H rmn (CDCl_3 , 200 MHz).

REFERENCES

1. D.P. Allais, H. Guinaudeau, A.J. Freyer, M. Shamma, N.C. Ganguli, B. Talapatra, et S.K. Talapatra, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2445 (1983).
2. D.P. Allais et H. Guinaudeau, *Heterocycles*, **20**, 2055 (1983).
3. D.P. Allais et H. Guinaudeau, *J. Nat. Prod.*, **46**, 881 (1983).
4. H. Guinaudeau et D.P. Allais, *Heterocycles*, **22**, 107 (1984).
5. M.H. Abu Zarga, G.A. Miana, et M. Shamma, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 541 (1981).
6. N.J. McCorkindale, A.W. McCulloch, D.S. Magrill, B. Caddy, M. Martin-Smith, S.J. Smith, et J.B. Stenlake, *Tetrahedron*, **25**, 5475 (1969).
7. N.J. McCorkindale, D.S. Magrill, M. Martin-Smith, S.J. Smith, et J.B. Stenlake, *Tetrahedron Lett.*, 3841 (1964).
8. J.M. Boente, L. Castedo, R. Cuadros, J.M. Saa, R. Suau, A. Perales, M. Martinez-Ripoll, et J. Fayos, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2029 (1983).
9. J.M. Boente, M.J. Campello, L. Castedo, D. Dominguez, J.M. Saa, R. Suau, et M.C. Vidal, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4481 (1983).
10. L. Castedo, D. Dominguez, A.R. de Lera, et E. Tojo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4573 (1984).
11. S. Firdous, A.J. Freyer, et M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6099 (1984).
12. R.H.F. Manske, *Can. J. Res.*, **16B**, 81 (1938).
13. R.H.F. Manske, *Can. J. Res.*, **18B**, 97 (1940).
14. R.H.F. Manske, *Can. J. Chem.*, **43**, 989 (1965).
15. J.M. Boente, D. Dominguez, et L. Castedo, *Heterocycles*, **24**, 3359 (1986).
16. J.M. Boente, L. Castedo, D. Dominguez, A. Farina, A. Rodriguez de Lera, et M.C. Villaverde, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 889 (1984).
17. E. Brochmann-Hanssen et T. Furuya, *Planta Med.*, **12**, 328 (1964).
18. R. Ziyayev, T. Irgashev, I.A. Israilov, N.D. Abdullaev, M.S. Yunusov, et S.Y. Yunusov, *Chem. Nat. Compd. (Engl. Transl.)*, **13**, 204 (1977).
19. V. Fajardo, H. Guinaudeau, V. Elango, et M. Shamma, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 1350 (1982).
20. H. Guinaudeau, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Lloydia*, **38**, 275 (1975).

21. F.C. Ohiri, R. Verpoorte, et A. Baerheim Svendsen, *Planta Med.*, **49**, 162 (1983).
22. I. Ninomiya, T. Naito, et H. Takasugi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1720 (1975).
23. H. Guinaudeau et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **45**, 237 (1982).
24. B.D. Krane, M.O. Fagbule, M. Shamma, et B. Gözler, *J. Nat. Prod.*, **47**, 1 (1984).
25. K.L. Stuart, *Chem. Rev.*, **71**, 47 (1971).
26. J.M. Boente, D. Dominguez, et L. Castedo, *Heterocycles*, **23**, 1069 (1985).
27. B. Gözler et M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, **47**, 753 (1984).
28. L. Castedo, D. Dominguez, S. Lopez, A. Rodriguez de Lera, E. Tojo, et C. Villaverde, *Heterocycles*, **26**, 29 (1987).
29. L. Castedo, S. Lopez, A. Rodriguez de Lera, et C. Villaverde, *Phytochemistry*, **28**, 251 (1989).

Received 5 March 1990