

LE CALOFLORIDE, INTERMÉDIAIRE D'UN TYPE NOUVEAU DE LA BIOGÈNESE DES NÉOFLAVONOÏDES

FLORENCE RAMIANDRASOA, NICOLE KUNESCH et JACQUES POISSON
CNRS, ERA 317, Centre d'Etudes Pharmaceutiques, 92290 Chatenay-Malabry, France

et

GERHARD KUNESCH*

Laboratoire des Médiateurs chimiques INRA/CNRS ERA 740, Domaine de Brouessy, Magny-les-Hameaux,
78470 Saint-Rémy-lès-Chevreuse, France

(Received in France 22 December 1982)

Résumé—Le calofloride 6, néoflavonoïde d'un type structural nouveau, a été isolé de *Calophyllum verticillatum* (Guttifères) et sa structure a été déterminée. Il constitue un maillon jusqu'alors inconnu de la biogenèse des néoflavonoïdes puisque c'est la première phényl-4 dihydro-3,4 coumarine de cette famille de plantes.

Abstract—Caloflorid 6, a neoflavonoid of a new structural type, was isolated from *Calophyllum verticillatum* (Guttiferae) and its structure determined. Its 4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin moiety constitutes a missing link in the biogenesis of neoflavonoids.

La plupart des constituants isolés jusqu'ici des Guttifères sont des coumarines substituées qui appartiennent au type biogénétique des "néoflavonoïdes" ainsi dénommés par Ollis¹ par référence aux flavonoïdes et isoflavonoïdes.

A la suite des résultats d'incorporations de précurseurs radioactifs, un schéma biogénétique général englobant tous les néoflavonoïdes des Guttifères a pu être proposé^{2,4,5} (Schéma 1).

Il permet d'expliquer aisément la formation de chacun d'eux à partir d'un précurseur unique 1. Celui-ci provient de l'élaboration d'un noyau phloroglucinol convenablement substitué issu de la lignée poly- β -catonique auquel vient s'ajouter, soit l'acide cinnamique conduisant aux phényl-4 coumarines, soit des acides gras insaturés avec formation d'alkyl-4 coumarines. Si tous les composés sont trioxycénés en 5, 7 et 8a les substituants acyle ou alkyle en 6 et 8 peuvent manquer.

Des intermédiaires proches du précurseur hypothétique 1 ont pu être isolés tel l'acide chapéliérique³ 1c porteur d'un groupe phényle et l'acide isoapéralique³ 1d son analogue alkylé.

De même, il a été démontré que les composés naturels

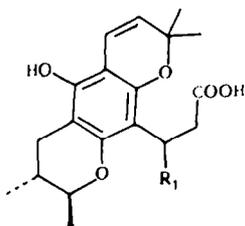
de type 2 tels l'acide calophyllique², sont les précurseurs des coumarines correspondantes alkylées 3a ou 3c et arylées 3b ou 3d.² Cette dualité de substituants phényle ou alkyle en position 4 n'a pas d'équivalent dans d'autres familles de composés et constitue une originalité biogénétique des néoflavonoïdes isolés des Guttifères. Parmi tous ces composés, seules deux alkyl-4 dihydro-3,4 coumarines 4 et 5 ont été isolées jusqu'à ce jour, respectivement de *Calophyllum recedens*⁶ et *Mammea africana*.¹

Leur biogenèse s'inscrit dans la logique de Schéma 1: leur précurseur direct est un composé de type 1, au même titre que l'acide phénol 2 est le précurseur de 3.²

Ces composés sont également les témoins d'une voie biogénétique parallèle et leur rareté semble indiquer que la voie préférentielle est la déshydrogénation de l'acide 1 en son dérivé insaturé 2.²

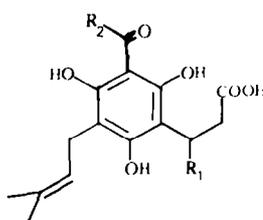
Etant donné la dualité biogénétique des substituants alkyle et phényle en 4 dans les néoflavonoïdes, signalée plus haut, il manquait jusqu'ici dans le Schéma 1 l'équivalent arylé des alkyl-4 dihydro-3,4 coumarines 4 et 5.

Le calofloride 6 que nous venons d'isoler des graines



1c R₁ = phényle

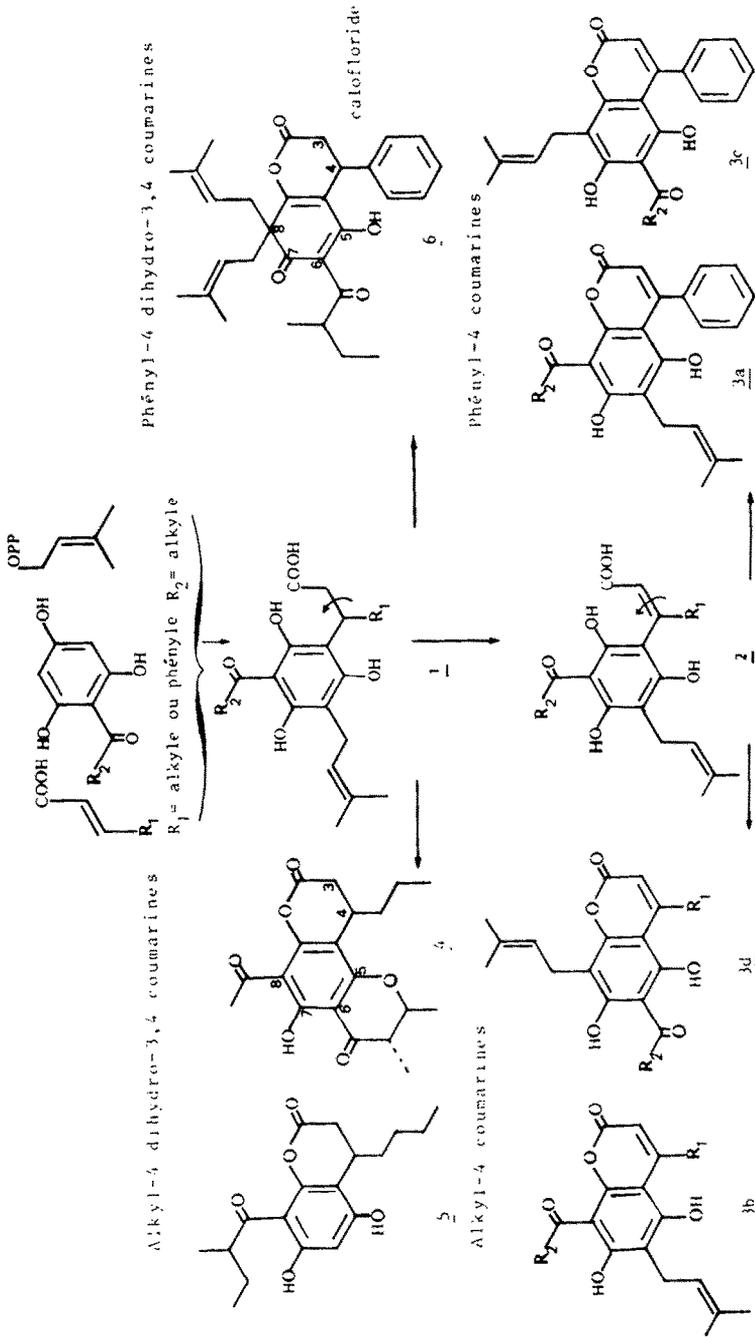
1d R₁ = propyle

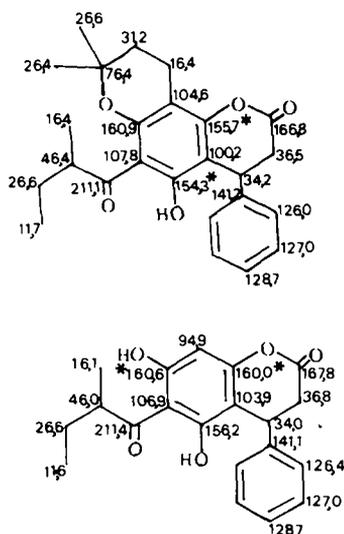


1a R₁ = phényle R₂ = alkyle

1b R₁ = alkyle

BIOGENESE DES NEOFLAVONOIDES





de *Calophyllum verticillatum*, espèce d'origine malgache⁸ constitue ce dernier maillon, puisqu'il s'agit de la première phényl-4 dihydro-3,4 coumarine mise en évidence dans la famille des Guttifères. Son existence présente donc un intérêt biogénétique certain.

Les graines de ce nouveau *Calophyllum* contiennent deux composés majoritaires, isolés de l'extrait chloroformique par chromatographie et cristallisation fractionnés.

L'un d'eux a été identifié à la phényl-4 coumarine "A/BB" déjà caractérisée dans *Mammea americana* l.⁹ L'autre est un composé nouveau **6** que nous avons appelé "calofloride".

Il cristallise dans l'hexane, F 110–112°, (α)_D + 90°(CHCl₃, c = 1). Sa formule brute déterminée par microanalyse est C₃₀H₃₆O₅. Le spectre UV (EtOH) λ_{max} nm(log ϵ): 212(4.19), 245(4.11), 295(3.80), 335(3.62) est très différent de celui des coumarines isolées habituellement des Guttifères.

L'établissement de la structure **6** de calofloride a été

rendu très difficile par la complexité des spectres de RMN ¹H et ¹³C du composé en solution dans CDCl₃ par suite du dédoublement particulièrement important de certains signaux dans les spectres de RMN ¹³C.

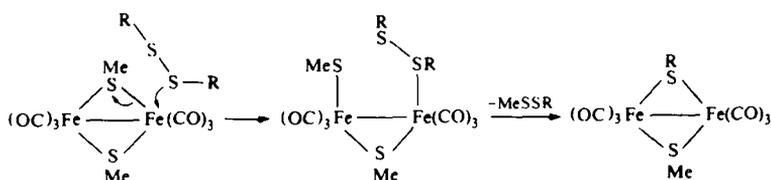
L'homogénéité chimique du produit de départ ne paraissant pas en cause, les spectres de RMN de ¹H ont été enregistrés à température variable ou avec différents solvants. C'est la pyridine deutériée qui a permis d'obtenir des spectres très simplifiés correspondant à un composé défini: les signaux à 7.2 ppm (m, 5H), 4.5 (t, J_{HH} = 7.5, 1H) orientent vers une structure de phényl-4 dihydro-3,4 coumarine dont l'unique représentant naturel signalé jusqu'ici provient d'une fougère tropicale. *Pityrogramma calomelanos*.¹⁰ Ceci est confirmé en RMN ¹³C par les signaux caractéristiques du phényle monosubstitué: 129.7 ppm (CH para), 128.0 ppm (2 CH méta), 127.3 ppm (2 CH ortho), 141.4 ppm (C), des carbones alicycliques à 35.2 ppm (CH₂-4) et 36.9 ppm (CH₂-3) et d'une δ -lactone à 166.0 ppm (C=O) déjà décelée dans le spectre IR (ν = 1800 cm⁻¹).

La structure complète **6** proposée pour le calofloride découle d'une analyse approfondie des spectres de RMN ¹H et ¹³C du produit dissous dans la pyridine et de la synthèse totale d'un de ses dérivés.

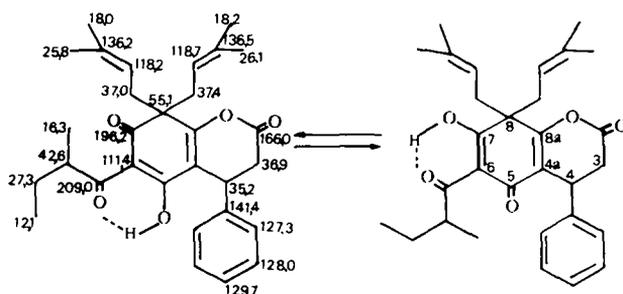
Les deux groupements diméthyl-3,3 allyle repérables en RMN ¹³C aux résonances des CH₃ à 18.0–18.2 ppm et 25.8–26.1 ppm ainsi qu'aux résonances des oléfines=C à 136.5–136.2 ppm et (–CH=) 118.7–118.2 ppm sont associés aux résonances des méthylènes à 37.0 et 37.4 ppm. On élimine ainsi une substitution sur un cycle aromatique au profil d'une substitution géminée sur un carbone quaternaire alicyclique résonnant à 55.1 ppm.

Cet élément structural rappelle celui des principes amers du houblon comme la colupulone¹¹ ou de certaines xanthones comme la zeyloxanthone, isolée de *Calophyllum zeylanicum*^{12a} et son isomère, la wightianone, isolée de *Calophyllum wightianum*.^{12b} Il n'avait jamais encore été associé à un noyau coumarine.

Le dédoublement des signaux observé dans les spectres de RMN ¹H ou ¹³C tire son origine de cet enchaînement qui donne lieu à une tautomérie déjà signalée dans les composés précédents.^{11,12}



(5)



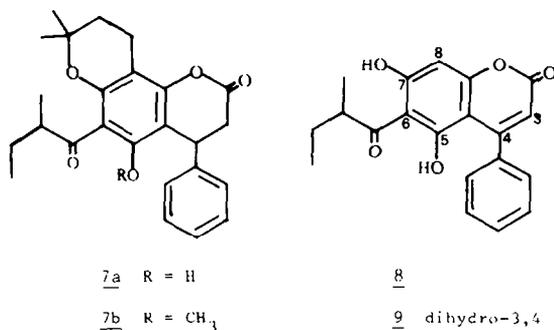
b

Les carbones des deux groupements diméthyl-3,3 allyle résonnent à des valeurs bien distinctes, quoique très proches. Les déplacements chimiques affectés à chacun de ces carbones sur la formule 6 peuvent être remplacés par la valeur de résonance du carbone homologue. Les signaux des carbones quaternaires 4a, 5, 6, 7, 8 et 8a manquent ou ont une intensité très faible dans le spectre du produit dissous dans la pyridine, alors que les signaux correspondants sont multiples quant le produit est dissous dans le chloroforme deutérié. Ces signaux correspondent aux carbones directement concernés dans l'équilibre tautomère.

La position des substituants méthyl-2 butyryle et diméthylallyle dans le calofloride 6 est prouvée par la synthèse de son dérivé de cyclisation acido-catalysée 7. En effet, la molécule de calofloride s'est révélée très sensible aux traces d'acide.

Ainsi, porté 15 min à reflux dans l'acide acétique contenant des quantités catalytiques d'acide sulfurique, le calofloride 6 conduit au dérivé 7a avec perte d'une des chaînes isopréniques en 8 et occultation d'un groupe énoïl du calofloride 6.

Le composé synthétique de même structure a été obtenu à partir du phloroglucinol *via* la coumarine 8.⁹



L'hydrogénation sous pression de 8 dans l'éthanol conduit au composé 9 qui a été soumis à l'action du bromure d'isoprényle en présence de potassium et de quantités catalytiques de ZnCl₂.¹³

Le produit isolé avec un rendement de 40% présente les caractéristiques spectrales identiques en tous points à celles du dérivé 7a issu du calofloride. De plus le dérivé de méthylation 7b du composé "naturel" 7a montre dans son spectre de RMN un singulet de trois protons à 3.4 ppm, correspondant au groupement O-CH₃ dont le déplacement chimique s'explique par le blindage dû à la proximité du groupement phényle en 4. La position de l'hydroxyle phénolique libre du composé cyclisé 7 et de ce même groupement en 5 dans le calofloride 6 est ainsi prouvée.

Ces résultats confirment définitivement la structure 6 proposée pour le calofloride sans qu'il nous soit possible d'en déterminer la configuration absolue.

Le calofloride 6 constitue une coumarine d'un type nouveau puisqu'il possède une substitution géminée en position 8 déjà rencontrée dans les acides de type 1 et 2 du Schéma 1 mais jamais encore associée aux lactones 3 et encore moins à leurs analogues dihydro-3,4, par ailleurs rares.

Cette caractéristique lui confère une place particulière dans la biogénèse des néoflavonoïdes des Guttifères dont une étape se trouve précisée, en même temps que se

confirme le caractère original de ce nouveau composé naturel.

Remerciements—Nous remercions Mr. M. Debray (ORSTOM) pour la récolte de *C. verticillatum* et Mme L. Allorge (Laboratoire de Phanérogamie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris) pour son identification botanique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion (F) ont été mesurés au microscope de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés en solution dans l'éthanol à 96° à l'aide d'un appareil Unicam SP 1800. Les valeurs de log ϵ pour chaque maximum sont entre parenthèses. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre ZEISS à 578 nm à des concentrations égales à 1. Les spectres infra-rouge (IR) ont été effectués dans le bromure de potassium (micropastilles) ou en solution dans le chloroforme sur un spectrographe Perkin-Elmer 257. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) de ¹H ont été tracés: à 60 MHz sur un appareil Varian T-60-A, à 90 MHz sur un appareil Varian EM 390 (Châtenay-Malabry) et à 400 MHz sur un appareil Bruker WM 400 (service de Monsieur J. Y. Lallemand à l'I.C.S.N. de Gif-sur-Yvette). Dans les spectres: *s*: singulet, *d*: doublet, *t*: triplet, *q*: quadruplet, *m*: multiplet, *td*: triplet dédoublé. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) de ¹³C ont été effectués sur un appareil Varian CFT 20 à Châtenay-Malabry, ainsi que sur un appareil Varian XL 100 dans le laboratoire du Prof. E. Wenkert à la Rice University de Houston USA, et sur l'appareil Bruker WM 400 de l'I.C.S.N. de Gif-sur-Yvette. Les spectres de masse (SM) ont été déterminés à l'aide d'un spectromètre MS 902 par le centre de spectrométrie de masse du C.N.R.S. de Lyon. Les abondances % de chaque ion sont entre parenthèses. Les microanalyses ont été réalisées sur un appareil Perkin-Elmer CHN 240. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Schleicher-Schüll F-1500 LS 254 avec révélation par le chlorure ferrique à 10% et le sulfate cérique. Les chromatographies et les filtrations sur colonne ont été réalisées sur silice Merck d'activité II et sur acide silicique Mallinckrodt. Les chromatographies liquide à haute performance (H.P.L.C.) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Jobin-Yvon Miniprep sur silice Merck de granulométrie 0.063-0.200 mm.

Extraction des graines de *Calophyllum verticillatum*

560 g de graines de *Calophyllum verticillatum* sont broyées et extraites au Soxhlet avec du chloroforme. Le chloroforme est évaporé et laisse un résidu huileux (360 g). L'extrait brut contenant principalement de la graisse est purifié sur colonne de SiO₂ et de célite, et élué au benzène. On isole ainsi un extrait A (160 g) constitué d'un mélange de produits et de graisse, puis une seconde fraction B (15 g).

La fraction B est dissoute dans le chloroforme. Par addition d'éther de pétrole, on obtient des cristaux (2.6 g) d'un composé pur. Une deuxième cristallisation fournit 430 mg. Ce composé a été identifié au produit "A/BB" isolé de *Mammea americana* (Rdt 0.54%).

La fraction A grasseuse est reprise par le chloroforme et l'éther. On isole ainsi 2.7 g de 6. Les eaux-mères (21 g) sont chromatographiées sur SiO₂/Célite 3/1. Le mélange éluant est constitué d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (98/2). On isole ainsi un produit brut (5.4 g) qui cristallise après addition de chloroforme et d'éther pour fournir 3.5 g de calofloride 6 (rendement total 1.1%).

Calofloride 6

Il cristallise dans le mélange CHCl₃/Et₂O ou dans l'hexane. F 110-112°. (α)_D²⁰ +90° (CHCl₃, C = 1); +109° (pyridine, c = 1). Analyse calc pour C₃₀H₃₆O₅: C, 75.6; H, 7.61; O, 16.79; tr. C, 75.4; H, 7.46; O, 16.74. UV λ_{max} nm 335 (3.62), 295 (3.80), 245 (4.11), 212 (4.19). IR (KBr) 1800, 1680, 1640 cm⁻¹. SM *m/z*: 476 (7, M⁺), 408 (39), 407 (75), 393 (16), 352 (30), 351 (100), 309 (10), 295 (36), 253 (20), 91 (13). RMN ¹H (400 MHz, δ ppm/TMS), voir Tableau 1.

Tableau 1.

CDCl ₃			Pyridine				Assignations	
δ ppm		J _{HH} (Hz)	protons	δ ppm	J _{HH} (Hz)	N protons		
20,0	s		1(1/1)	-	-	-	OH éno1 Ar-H >C=CH-CH ₂)*2 CH(4) CH ₂ -CH-CO CH ₃	
13,1	s							
7,5-7,12	m		5	7,38-7,14	m	5		
4,86	m	2	2	4,96	m	2		
4,50	t	7,5	1	4,52	d	7,5		
4,10	m		1	4,10	m	1		
3,0-2,7b	m		6	3,10 2,96 2,8-2,6	dd d m	7,5-17 17		1 1 4
1,74-1,42	m		2	1,7-1,2 1,48	m s			2 3
1,67	s		9	1,40	s			3
1,58	s		3	1,36 1,35	s s			3 3
1,16	d	7,5	3(1/1)	0,96	d	7,5	3(1/3)	
1,10	d	7,5		0,90	d	7,5		
0,92	t	7,5	3(1/1)	0,75		7,5	3	
0,82	t	7,5						

Spectre de P.M.N. ¹³C (CDCl₃): δ ppm : 209,6(C), 207,1(C), 196,6(C), 196,3(C), 194,6(C), 188,1(C), 181,5(C), 166,6(C), 165,2(C), 164,5(C), 160,9(C), 139,8(C), 139,3(C), 136,2(C), 135,8(C), 135,5(C), 135,0(C), 128,6 (CH), 128,7(CH), 127,4(CH), 127,1(CH), 126,2(CH), 117,8(CH), 117,7(CH), 117,2(CH), 116,7(CH), 113,7(C), 111,7(C), 108,7(C), 96,7(C), 92,5(C), 42,2(CH), 41,6(CH), 37,7(CH₂), 37,3(CH₂), 36,2(CH₂), 34,3(CH), 34,1(CH), 26,8(CH₂), 26,1(CH₂), 25,7(CH₃), 17,8(CH₃), 17,7(CH₂), 16,3(CH₃), 15,8(CH₃), 11,7(CH₃), 11,4(CH₃). δ ppm (pyridine d₅): 239,0(C), 196,3(C), 166,3(C), 141,4(C), 135,5(C), 136,2(C), 129,7(CH), 128,0(CH), 127,3(CH), 118,7(CH), 118,2(CH), 111,4(C), 55,1(C), 42,5(CH), 37,4(CH₂), 37,0(CH₂), 36,9(CH₂), 35,2(CH), 27,3(CH₂), 26,1(CH₃), 25,8(CH₃), 18,2(CH₃), 18,0(CH₃), 15,3(CH₃), 12,1(CH₃).

Transposition du calofloride 6: obtention du composé 7

200 mg de calofloride 6 sont dissous dans 10 ml d'acide acétique auquel on ajoute deux gouttes d'acide sulfurique concentré. On porte 15 min à reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est noyé à l'eau et la solution aqueuse, extraite à l'éther. L'extrait étheré est lavé avec une solution diluée de NaHCO₃, séché sur Na₂SO₄ et évaporé à sec. Le produit brut est recristallisé dans l'éther (150 mg) F 144-145°. UV λ_{max} nm (EtOH): 350 (3.38), 290 (4.31), 220 (4.5) EtOH-KOH 0.1 N: 344 (4.60), 254 (3.99) 230 (4.24). IR (CHCl₃) 1885, 1625, 1600 cm⁻¹. SM m/z 408 (19, M⁺), 352 (25), 351 (100), 295 (54), 253 (26). RMN ¹H (90 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 13.7 (s, 1p, OH); 7.13 (m, 5p, AR-H); 4.6 (t, J_{HH} = 5 Hz, 1p CH); 3.7 (m, 1p, -CH-CO); 2.95 (m, 2p, (CH-3)); 2.70 (m, 2p, H chromane); 1.8 (t, 2p, H chromane); 1.4 (s, 6p, (CH₃)₂C=); 1.15 (d, J_{HH} = 7.5 Hz, 3p, CH₃-CH); 0.90 (t, J_{HH} = 7.5 Hz, 3p, CH₃-CH₂). Analyse (SM-HR) C₂₅H₂₈O₅ M⁺ Calc 408.19367; Tr. 408.19397 δ ppm.

Méthylation de 7: 7a

52 mg de 7 sont dissous dans 10 ml d'acétone anhydre. On ajoute 500 mg de K₂CO₃ et 0.5 ml de (CH₃)₂SO₄. On maintient le mélange à ébullition pendant 3 hr. Puis on filtre, on rince abondamment le précipité à l'acétone et on évapore le filtrat à sec. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur plaque de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant de migration. On isole 45 mg du produit méthylé qui cristallise dans l'éther.

F 92-96°. IR (CHCl₃) 1880, 1700, 1620, 1600 cm⁻¹. SM m/z 422 (12, M⁺), 366 (50), 365 (100), 310 (23), 309 (100), 267 (56), 205 (14). RMN ¹H (CDCl₃, TMS, 60 MHz), δ ppm: 7.25 (m, 5p, AR-H); 4.6 (t, J_{HH} = 3 Hz, 1p, H-4); 3.6 (m, 1p, -CH-CO); 3.4 (s, 3p, OCH₃);

3.0 (m, 2p, H₂-3); 2.8 (m, 2p, CH₂ chromane); 1.83 (t, J_{HH} = 6.5 Hz, 2p, CH₂ chromane); 1.36 (s, 6p, (CH₃)₂C=); 1.15 (d, J_{HH} = 7 Hz, 3p, CH₃-CH); 0.93 (t, J_{HH} = 7 Hz, 3p, CH₃-CH₂).

Dihydroxy-5,7 (méthyl-2 butyryl)-6 phényl-4 dihydro-3,4 coumarine 9

500 mg (1.47 mmole) de dihydroxy-5,7 (méthyl-2 butyryl)-6 phényl-4 coumarine 8⁹ sont dissous dans 150 ml d'éthanol anhydre et additionnés de 150 mg de charbon palladié. Puis on réalise l'hydrogénation sous pression (4 bars) à température ambiante pendant 24 hr. On filtre le mélange obtenu sur de la célite et rince avec de l'éthanol. On obtient un mélange de trois produits, dont le produit de départ, qui est séparé sur colonne de 50 g de silice avec la mélange éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (5/1). On sépare 410 mg du produit attendu 18 (rendement 63%), cristallisé dans l'acétate d'éthyle. F: 158-159°. Analyse calc C₂₀H₂₀O₅ C, 70.57; H, 5.92; tr C, 70.46; H, 5.91%. UV λ_{max} nm 350 (3.38), 285 (4.09), 232 (4.05). IR 3400, 3300, 1755, 1620, 1600 cm⁻¹. SM m/z (abondance %) 340 (18, M⁺), 283 (100), 241 (32). RMN ¹H (CDCl₃, TMS, 60 MHz) δ ppm 12.8 (s, 1p, OH); 7.15 (m, 5p, AR-H); 6.4 (s, 1p, -8); 4.7 (t, J_{HH} = 6 Hz, 1p, H-4); 3.9 (m, 1p, CH₂-CO); 3.1 (d, J_{HH} = 6 Hz, 2p, H₂-3); 1.8 (m, sp, CH₂-CH₃); 1.1 (d, J_{HH} = 8 Hz, 3p, CH₃-CH); 0.9 (t, J_{HH} = 7 Hz, 3p, CH₃-CH₂).

Isoprénylation de la dihydroxy-5,7(méthyl-2 butyryl)-6 phényl-4 dihydro-3,4 coumarine 7

1.17 g de dihydroxy-5,7(méthyl-2 butyryl)-6 phényl-4 dihydro-3,4 coumarine 9 (3.44 mmol.) dissous dans 50 ml de xylène anhydre sont placés dans un ballon. On ajoute par petites quantités 270 mg de potassium (6.88 mmol). Le mélange est vigoureuse-

ment agité avec chauffage à reflux pendant 4h sous azote. Lorsque le potassium est consommé, on laisse refroidir et on ajoute 46 mg de $ZnCl_2$ (0.34 mmol) fraîchement fondu et pulvérisé. Le milieu réactionnel est de nouveau porté à reflux pendant 1h, puis additionné d'une solution de 1.5 g de bromure d'isoprényle, préparé selon ref. 14, fraîchement redistillé (10.2 mmol) dans 2 ml de xylène. On laisse à reflux pendant une nuit, puis 6 ml d'une solution aqueuse saturée de NH_3Cl sont ajoutés et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite à l'éther 3 fois, la phase organique et les extraits éthers sont réunis, lavés avec une solution aqueuse saturée de $NaCl$, séchés sur Na_2SO_4 , filtrés et évaporés. On obtient un mélange éluant hexane/acétate d'éthyle (7/1). Le produit majoritaire obtenu **7** (rendement 40%) cristallise dans l'éther. F 144–146°. Analyse pour $C_{25}H_{28}O_5$ Calc. C, 73.51; H, 6.91; tr, C, 73.28; H, 7.07%. Ses données spectrales sont identiques à celles qui sont décrites pour le dérivé **7** naturel.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹W. B. Eyton, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, O. Gottlieb, M. Taveira Magalhães et L. M. Jackman, *Tetrahedron* **21**, 2683 (1965).
- ²J. Gautier, A. Cavé, G. Kunesch et J. Polonsky, *Experientia* **28**, 759 (1972).
- ³E. Guerreiro, G. Kunesch et J. Polonsky, *Phytochemistry* **10**, 2139 (1971).
- ⁴G. Kunesch et J. Polonsky, *Chem. Comm.* 317 (1967).
- ⁵G. Kunesch et J. Polonsky, *Biochimie* **53**, 431 (1971).
- ⁶E. Guerreiro, G. Kunesch et J. Polonsky, *Phytochemistry* **12**, 185 (1973).
- ⁷E. G. Crighton et P. G. Waterman, *Phytochemistry* **17**, 1783 (1978).
- ⁸P. F. Stevens, *J. Arnold Arbor. Harv. Univ.* **61**, 117–699 (1980).
- ⁹L. Crombie, D. E. Games et A. McCormick, *J. Chem. Soc.* 2553 (1967).
- ¹⁰H. Wagner, O. Seligman, M. V. Chari, E. Wollenweber, V. H. Dietz, D. M. X. Donnelly, M. J. Meegan et B. O'Donnell, *Tetrahedron Letters* 4269 (1979).
- ¹¹F. Borremans, M. De Potter et D. De Keukeleire, *Org. Magn. Reson.* **7**, 415 (1975).
- ¹²S. Karunanayake, S. Sotheeswaran et M. U. S. Sultanbawa, *Tetrahedron Letters* 1449 (1979); ⁸F. M. Dean, H. Khan, N. Minhaj, S. Prakash et A. Zaman, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 2831 (1980).
- ¹³F. Bigli, G. Casiraghi, C. Casnati et G. Sartori, *Synthesis* 310 (1981).
- ¹⁴F. Kremers, F. Roth, E. Tietze et L. Claisen, *J. Prakt. Chem.* **105**, 65 (1922).