

ALCOYL-GLUCO-ALCALOIDES: NOUVEAUX COMPOSES ISOLES DE PAURIDIANTHA LYALII BREM (RUBIACEES)

JOËL LEVESQUE et ROSE JACQUESY*

Faculté de Pharmacie et Laboratoire de Chimie XII (E.R.A. 556)*, Faculté des Sciences, Université de Poitiers,
 France

et

JEAN PIERRE FOUCHER

Faculté de Pharmacie, Université de CAEN (E.R.A. 317), France

(Received in France 28 September 1981)

Résumé—La structure des *trans* féruloyl-6' et *trans* sinapoyl-6' lyaloside, isolés des feuilles de *Pauridiantha Lyalii*, a été déterminée par dégradation chimique et par spectroscopie (Masse, RMN ^1H et ^{13}C). Ces composés font partie d'un groupe structural caractérisé par un enchaînement alcaloïde-monoterpène-ose-acide ($\text{C}_6\text{-C}_3$), groupe dont un seul représentant semble avoir été isolé jusqu'à présent. Leur fonction dans le végétal est discutée.

Abstract—The structure of 6'-*trans* feruloyl, and 6'-*trans* sinapoyl, lyaloside, isolated from leaves of *Pauridiantha Lyalii* were determined by chemical degradation and by various spectroscopic methods (S.M., ^1H and ^{13}C NMR). These compounds belong to a structural family characterized by the sequence: alkaloid-monomer-pene-sugar ($\text{C}_6\text{-C}_3$) acid. Only one representative of this family had been reported so far. Their biological function in plants is considered.

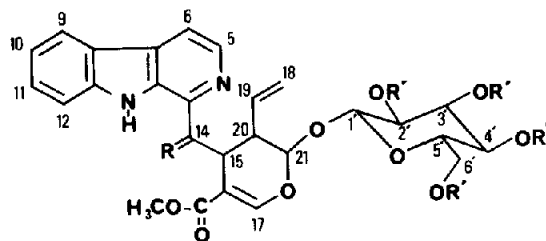
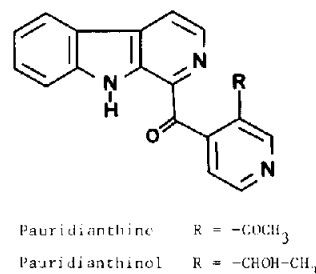
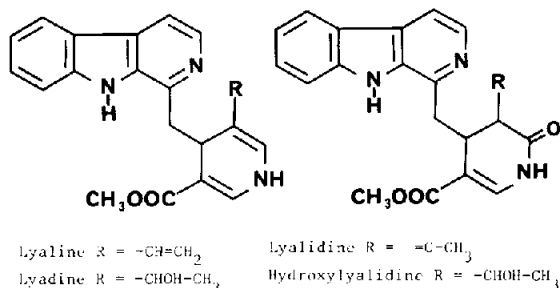
La diversité et l'importance des utilisations, en médecine populaire malgache, de *Pauridiantha Lyalii* ont retenu l'attention des ethnobotanistes,[†] ce qui a amené l'étude de cette plante.¹

Les résultats encourageants d'une étude chimique préliminaire² ont été rapidement suivis de l'isolement de plusieurs alcaloïdes de structure indolomonoterpénique. Cette structure (Fig. 1), rattachable au type vincosane, possède cependant un enchaînement nouveau, harmane dihydropyridine pour certains composés (lyaline et lyadine³), harmane dihydropyridone pour certains autres (lyalidine et hydroxylyalidine⁴); enfin, le pauridianthol² présente un enchaînement harmane cétopyridine analogue à celui de la pauridianthine isolée précédemment, par Pousset *et al.*,⁵ de *Pauridiantha callicarpoides*.

La recherche des précurseurs biogénétiques aboutit à l'isolement du lyaloside **1**,⁶ hétéroside majoritaire dont la structure est très proche de celle de la strictosidine, précurseur des alcaloïdes indolomonoterpéniques du type vincosane.^{7,12} A côté du lyaloside, nous avons isolé le pauridianthoside⁸ (Fig. 1), hétéroside minoritaire qui pourrait être un précurseur des alcaloïdes de type cétopyridinique.

Nous nous sommes également attachés à rechercher, parmi les composés minoritaires, les intermédiaires éventuels constituant des étapes significatives de la biogénèse de ces hétérosides à génine indolo-monoterpéniques. Nous avons ainsi isolé, en mélange, des composés de structure plus complexe: le *trans* féruloyl-6' lyaloside **3** et le *trans* sinapoyl-6' lyaloside **5**.

Le présent article décrit la détermination de structure de ces composés par dégradation chimique et études spectroscopiques.



- Lyaloside **1** $R = \text{H}_2$; $R' = \text{H}$
 Acétyl-lyaloside **2** $R = \text{H}_2$; $R' = \text{Ac}$
 Pauridianthoside $R = \text{O}$; $R' = \text{H}$
 Acétyl-pauridianthoside $R = \text{O}$; $R' = \text{Ac}$

Fig. 1.

[†]Nous remercions M. M. Boiteau et Razafindrambao pour l'identification et la récolte du P. L. étudié.

Tableau 1. Spectrométrie de masse des glucoalcaloïdes 1 à 8

FRAGMENTS CARACTERISTIQUES	1	2	3*	4	5*	6	7	8
M ⁺	526	694	702	870	732	900	874	904
Harmane (coupure a)	182	182		182		182	182	182
Harmane (coupure b)	347	347		347		347	349	349
+ Terpène (coupure c)	363	363		363		363	365	365
Lyaloside		652 636		652 635		652 635	654 637	654 637
Glucose + Substituant (coupure e)	163	331		507 465		537 495	509 467	539 497
Substituant (coupure f)				219 177		249 207	221 179	251 209

* Ces spectres ont été déterminés par spectrométrie de masse à désorption de champ.

Tableau 2. Déplacements chimiques des protons de la partie génine du lyaloside et de ses dérivés. Comparaison avec les déplacements chimiques des protons de l'harmane (Refs. 9 et 10)

DEPLACEMENT CHIMIQUE DES PROTONS (en ppm)					
	Harmane	1	2	3 + 5	4 + 6
5	8,38	8,45	8,27	8,24	8,23
6	7,83	8,05	7,83	7,88	7,78
9	8,13	8,40	8,11	8,20	8,08
10	7,29	7,40	7,25	7,20	7,23
11	7,50	7,70	7,55	7,52	7,50
12	7,51	7,75	7,62	7,54	7,55
14a	2,83		3,67	3,65	3,63
b		3,0-3,4	3,12	3,14	3,13
15			3,33	3,24	3,33
17		7,60	7,47	7,46	7,45
18a		5,10	5,05	4,76	5,11
b		5,30	5,15	4,91	5,14
19		5,95	5,83	5,66	5,83
20		3,05	2,63	2,64	2,63
21		5,80	5,41	5,44	5,43
COOCH ₃		3,85	3,85	3,70	3,83

généralement rencontrée dans ce type de composés.^{11,12} Ce point particulier est actuellement à l'étude.

La comparaison des spectres RMN ¹³C du lyaloside 1 et du mélange des composés 3 et 5 (Tableau 3) avec celui de l'harmane¹⁰ confirme les attributions des signaux de cette partie du spectre† (Fig. 4).

Les attributions des signaux des carbones de la partie

† On observe des différences sensibles entre les spectres de RMN ¹³C des hétérosides selon qu'ils ont été réalisés dans CDCl₃ ou DMSO d₆. Cet effet du solvant sur le déplacement chimique des carbones, en particulier ceux qui sont proches des atomes d'azote, se traduit par une résonance à champs plus élevés de C₅, C₁₂ et C₁₃ dans CDCl₃ et à une inversion des signaux des carbones 6 et 9 dans ce solvant par rapport à ce qui est observé dans DMSO d₆. Ces résultats ont été acquis par l'étude des constantes de couplage résiduelles ¹J_{C-H} (méthode graphique d'attribution des signaux¹³).

Tableau 3. Déplacements chimiques (en ppm) des carbones de la partie génine du lyaloside et de ses dérivés. Comparaison avec les déplacements chimiques des carbones de l'harmane (Refs. 9 et 10) et du sécologanoside 9 (Ref. 15).

	1	3 + 5	Harmane	2
2	140,31	140,86	140,8	
3	143,82	144,0	142,0	198,6
5	137,33	137,57	137,3	
6	112,40	112,66	112,2	
7	121,04	121,37	121,1	
8	126,90	127,41	127,2	
9	121,45	121,64	121,2	
10	119,02	119,37	119,0	
11	127,63	127,92	127,5	
12	111,82	112,09	111,5	
13	134,56	134,93	134,6	
14	32,12	33,41	18,4	43,0
15	30,06	31,31		25,0
16	109,98	110,26		109,2
17	151,63	152,02		150,9
18	118,61	118,76		120,7
19	134,04	134,36		131,9
20	42,99	43,54		43,5
21	95,90	96,76		95,6
COOCH ₃	166,65	166,92		166,3
COOCH ₃	50,66	50,88		51,0

dihydropyranique de la molécule ne posent pas de problème majeur. Les déplacements chimiques observés sont peu différents de ceux reportés pour les iridoïdes,¹⁵ ce qui pourrait confirmer une stéréochimie α , β des hydrogènes en position 15, 20 et 21. L'attribution des signaux des carbones 21 et 1', dont les déplacements chimiques en RMN ¹³C sont proches (Tableaux 3 et 4), a été effectuée sur la base des constantes de couplage résiduelles dans les spectres "off-resonance" et confirmée par la méthode graphique d'attribution des signaux.¹³

On observe une excellente corrélation entre les déplacements chimiques déterminés pour les composés 1,

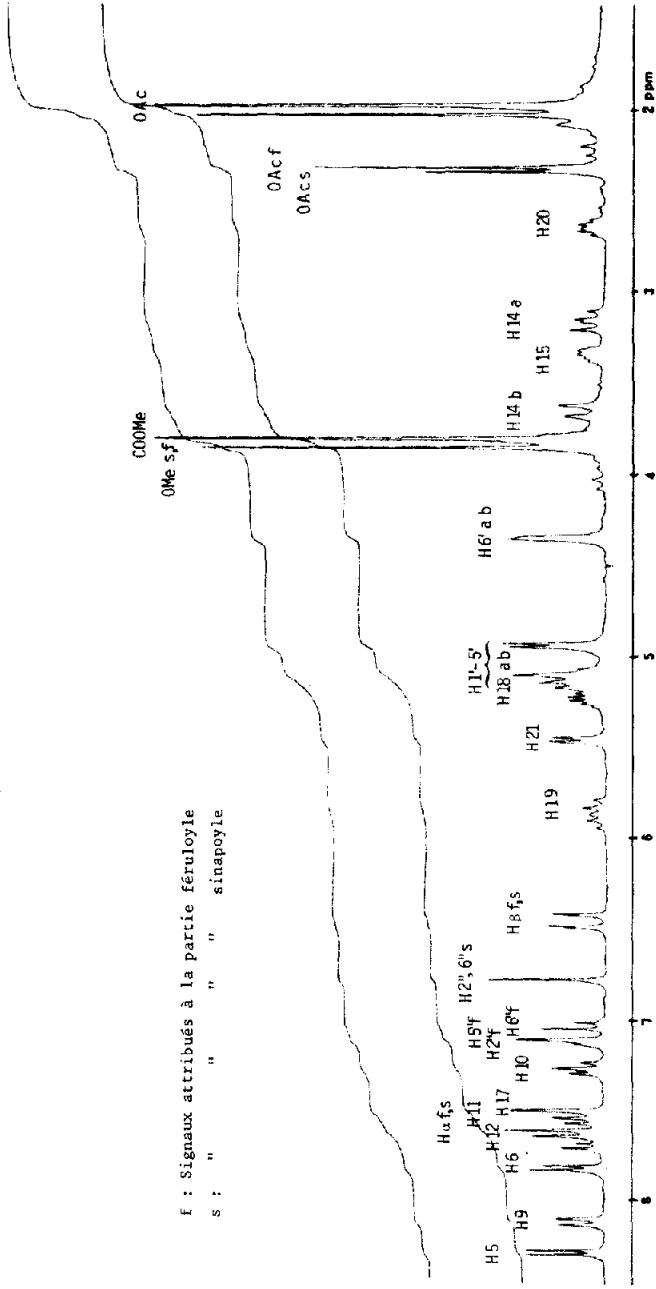


Fig. 3. Spectre RMN du proton à 250 MHz du mélange 4 et 6.

• Signaux attribués à la partie lyaloside de 3 + 5,
 ♦ " " " feruloylé
 ★ " " " sinapoylé

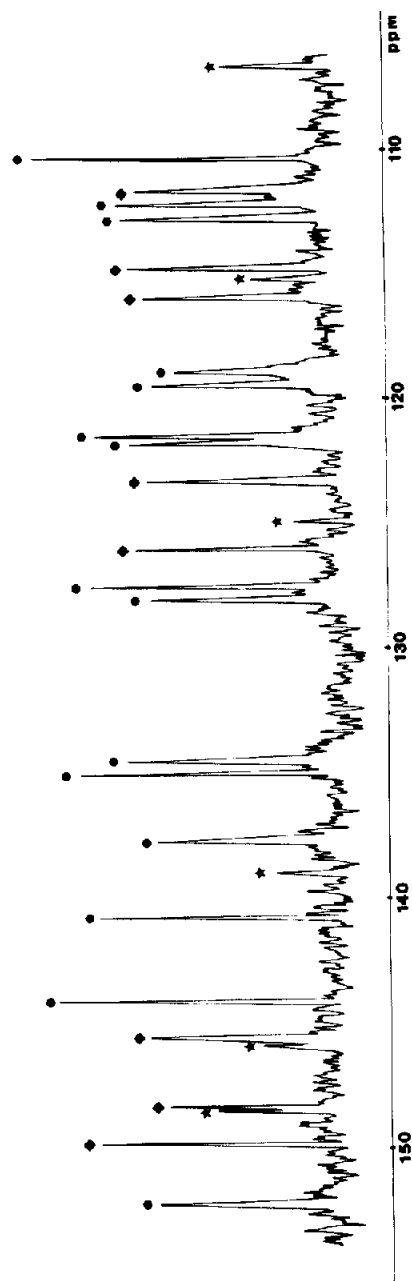


Fig. 4. Spectre RMN du ^{13}C à 62.86 MHz du mélange 3 + 5 (spectre partiel).

Tableau 4. Déplacements chimiques (en ppm) en RMN ^1H (250 MHz) et RMN ^{13}C (62.86 MHz) de la partie β D Glucose du lyaloside et de ses dérivés. Comparaison avec le catalpol **10** et le picroside **11** (Refs. 14 et 16)

	RMN ^1H				RMN ^{13}C			
	1	2	3 + 5	4 + 6	1	10	3 + 5	11
1'	4,85	4,85	4,64	4,90	98,79	99,74	99,61	99,72
2'	3,05	5,0	3,05	5,05	73,08	74,82	73,37	74,68
3'					77,29*	78,54*	76,85	77,40
4'					70,10	71,74	70,52	71,48
5'	3,65	5,25	3,65	5,25	76,83*	77,70*	74,52	75,77
6'	a	3,78	4,26	4,40	61,17	62,90	63,60	64,15
	b	3,90	4,10	4,30				

* Ces valeurs peuvent être interchangées dans une même colonne

3 et **5** et ceux du sécologanoside **9**¹⁶ reportés dans le Tableau 3.

En ce qui concerne la partie osidique des molécules (β D glucose⁶), les spectres de RMN ^1H des composés **1** d'une part et **3** et **5** d'autre part montrent des différences caractéristiques au niveau des protons des groupements hydroxyles. Dans le spectre du lyaloside **1**, on observe un triplet ($J=6$ Hz), centré à 4,81 ppm et qui disparaît après addition de D_2O . Ce signal est donc attribué au proton du groupe hydroxyle porté par le carbone 6'. Ce proton est absent du spectre du mélange des composés **3** et **5**, dans lequel on observe, par contre, les protons des groupes hydroxyles portés par les carbones 2', 3' et 4' qui résonnent sous forme de doublets (J entre 3, 5 et 5 Hz) à 5.16; 5.25 et 5.30 ppm. Ces résultats indiquent que l'alcoylation a lieu en position 6'. Cette conclusion est vérifiée par les variations des déplacements chimiques des protons H_α a et b, qui résonnent à champs plus faibles dans le mélange des composés **3** et **5** que dans le lyaloside **1** (Tableau 4). Cette différence est analogue à celle observée par Sticher *et al.*¹⁶ dans le cas de glucoiridoïdes substitués ou non en position 6' par un résidu cinnamique.

L'examen du spectre RMN ^{13}C de la partie osidique des alcoyls-lyaloside **3** et **5** (Tableau 4) confirme également une substitution en position 6'. L'alcoylation se traduit, en effet, par un déplacement vers les champs faibles d'environ 2.5 ppm du signal du carbone 6' (carbone porteur de l'hydroxyle substitué lorsque l'on passe du lyaloside à ses dérivés), et un déplacement vers les champs forts d'environ 2 ppm du signal du carbone 5' (carbone β). Cet effet de la substitution sur les carbones α et β a été récemment souligné par Sticher *et al.*^{14,16} A titre d'exemple, les déplacements chimiques des carbones glucosidiques de deux iridoïdes, le catalpol **10** et le picroside **11**, on été reportés dans le Tableau 4.

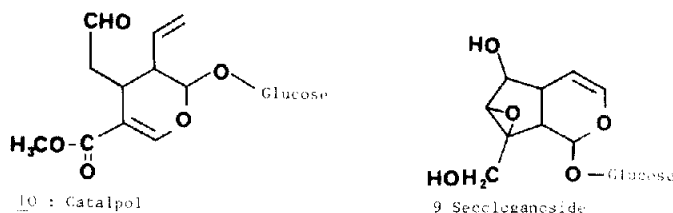
Le spectre RMN ^1H du mélange des composés **3** et **5**, de

même que celui des dérivés acétylés **4** et **6**, permet non seulement de déterminer les déplacements chimiques des protons des radicaux féruloyle et sinapoyle (Tableau 5), mais également d'apprécier la proportion relative des deux composés en mélange: l'intégration des protons des groupes acétoxyles, en position 4'' dans les deux composés **4** et **6**, indique un rapport d'environ 2/1 en faveur du féruloyl-6' lyaloside, Figure 3. C'est également le rapport obtenu par hplc et gc. Les protons en position 2'' et 6'' sont aisément identifiés par suite de leur couplage méta (~ 1.5 Hz). Dans les composés **3** et **4**, le couplage ortho, entre les positions 5'' et 6'' est, comme attendu, de l'ordre de 8 Hz. Enfin, la constante de couplage, d'environ 16 Hz, entre les protons portés par les carbones α et β confirme que nous sommes en présence d'un squelette *trans* cinnamique.

Les déplacements chimiques des carbones du radical sinapoyle sont en excellent accord avec ceux reportés pour un dérivé du kaempférol.¹⁷ La substitution d'un groupe hydroxyle en position 4'' par un groupe méthoxyle, lorsque l'on passe d'un radical caféoyloyle à un radical isoféruloyle d'un gluco-iridoïde, se traduit par un déplacement vers les champs forts d'environ 4 ppm du carbone ortho (carbone 5'').¹⁶ Un effet du même ordre de grandeur est attendu au niveau du carbone 2'' dans le radical féruloyle: un déplacement de 3.75 ppm est effectivement observé pour ce carbone qui résonne à 111.54 ppm. Un raisonnement analogue permet l'attribution des carbones 2'' et 3'' dans le spectre du composé **3** (Tableau 5).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le développement de méthodes spectroscopiques élaborées permet désormais de déterminer, avec une grande précision, la structure de composés complexes isolés en faibles quantités. Nous avons pu, ainsi, préciser



11 : Picroside 1: *Trans*-cinn. en C 6'

Fig. 5.

Tableau 5. Déplacements chimiques (en ppm) en RMN ^1H (250 MHz) et RMN ^{13}C (62.86 MHz) des radicaux féruloyle et sinapoyle des dérivés du lyaloside. Les spectres des composés 3 et 5 ont été déterminés dans le DMSO d_6 ; ceux des acétates 4 et 6 dans CDCl_3 .

	RMN ^1H				RMN ^{13}C	
	3	4	5	6	3	5
1"	-	-	-	-	125,89	124,81
2"	7,23	7,08	6,94	6,73	111,54	106,62
3"	-	-	-	-	148,16	148,35
4"	-	-	-	-	149,62	138,87
5"	6,59	7,00	-	-	115,82	148,35
6"	6,99	7,10	6,94	6,73	123,19	106,62
α	7,52	7,61	7,52	7,61	145,40	145,70
β	6,49	6,41	6,49	6,42	114,63	115,06
C=O	-	-	-	-	166,92	166,92
3" OCH_3	3,70	3,78	3,70	3,78	55,92	56,34
5" OCH_3	-	-	3,70	3,70	-	
4" $\left\{ \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OAc} \end{array} \right.$	8,32	-	8,32	-	-	
	-	2,31	-	2,34	-	-

quelques points restés litigieux lors de la publication de la structure du lyaloside.⁶ L'utilisation de la RMN ^1H et ^{13}C à haut champ s'est avérée particulièrement intéressante pour l'étude d'un mélange de deux hétérosides naturels, inséparables par les méthodes chromatographiques disponibles. La structure, complexe, de chacun de ces composés a pu être déterminée, en particulier par comparaison avec l'étude graphique de la variation des couplages $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ en fonction de la fréquence du découpleur (de 200 Hz en 200 Hz de 0 (TMS) à 2000 Hz) dans les spectres "off-resonance" d'un composé de structure voisine. Cette méthode, trop rarement utilisée, permet une corrélation directe entre les spectres du proton et du carbone 13. L'observation, dans des conditions où les échanges avec le milieu sont ralentis, des protons des groupes hydroxyles de la partie osidique des molécules nous a permis de déterminer, sans ambiguïté, le site d'alcoylation du β D glucose. Les variations spécifiques, liées à l'alcoylation, du déplacement chimique des carbones glucosidiques α et β confirment l'intérêt de cette méthode dans l'étude de glucosides complexes.

La présence, en position 6' du β D glucose, de groupements *trans* féruloyle et *trans* sinapoyle constitue, dans la série des gluco-alcaloïdes, une nouveauté. A notre connaissance, en effet, seule la rubescine¹⁸ présente un enchaînement alcaloïde-monoterpène-ose-acide ($\text{C}_6\text{-C}_3$). Cet enchaînement est cependant différent de celui observé dans les nouveaux composés décrits dans ce travail, tant au niveau du site d'alcoylation (position 3') que des éléments constitutifs (vincoside lactame, acide caféïque). Il apparaît cependant que les groupes alcoyles substituant le β D glucose possèdent une caractéristique commune: la présence d'un groupement hydroxyle en position 4". Cette observation ne semble pas générale dans le cas des quelques iridoïdes alcoylés connus où le substituant est plus fréquemment le groupe cinnamoyle que caféoyle.¹⁴ Par contre, on retrouve cette caractéristique en série flavonoïde où le groupe alcoylant, lorsqu'il existe, est souvent l'acide

caféïque ou l'acide férulique¹⁹ et exceptionnellement l'acide sinapique.¹⁷

L'isolement de deux nouveaux constituants du groupe des alcoyl-gluco-alcaloïdes, possédant, comme la rubescine, un groupe hydroxyle en position 4", pose le problème de leur fonction dans les plantes.

La localisation dans les feuilles de quantités significatives des composés décrits, leur absence dans les écorces de tiges et de racines, montre que ce type de dérivés s'accumule dans les parties aériennes du végétal, comme c'est le cas pour les flavonoïdes. Inversement, le lyaloside lui-même est plus abondant dans les racines (1.25%) que dans les feuilles (0.8%) ou dans les écorces de tiges (0.6%).

Ces différentes considérations semblent en faveur d'une alcoylation, dans le végétal, du lyaloside lui-même, plutôt que de sa biosynthèse à partir du sécologanoside alcoylé. Il est raisonnable de penser que le lyaloside se forme dans les racines puis est transporté vers les parties aériennes où il pourrait être oxydé en pauidianthoside et pauidianthinol, composés exclusivement isolés dans les feuilles.[†] Une des formes sous lesquelles le lyaloside serait transporté pourrait être celle d'un dérivé alcoylé. En effet, l'hydroxyle libre en 4" pourrait lui-même être glycosylé comme c'est le cas dans la syringine, la liriodendrine et les composés apparentés.^{20,21} Ces composés sont des lignanes et les alcoyl-glucoalcaloïdes glycosylés pourraient également être fixés, réversiblement, sur la structure macromoléculaire de la lignine. On remarque, à ce sujet, qui permi les unités constitutives de la lignine, les groupes syringyles et guaïacyles, homologues inférieurs des groupes sinapoïles et féruloïles, jouent un rôle essentiel.²²

D'autres fonctions des alcoyl-glucoalcaloïdes peuvent être envisagées. Leur immobilisation temporaire sur la lignine pourrait en faire des substances de réserve, libérables pour de nouvelles biotransformations.

PARTIE EXPERIMENTALE

Extraction. 4 Kg de feuilles de *Pauridiantha Lyallii* (Baker) Brem sont broyées puis extraites 3 fois par du méthanol à ébullition. La solution extractive est réduite par évaporation sous

[†]Le lot de plantes utilisé est homogène et provient d'une même récolte effectuée au cours du mois d'août à Madagascar.

pression réduite au 1/10^{ème} de son volume initial, puis additionnée d'eau, et déchlorophyllée par l'éther de pétrole puis par l'éther éthylique. Le reste du méthanol est éliminé de la solution aqueuse par évaporation sous pression réduite puis cette solution est épuisée par le *n*-butanol.

La solution butanolique obtenue est évaporée à siccité. Le résidu sec, solubilisé dans le minimum de méthanol, est filtré par perméation sur Gel de Sephadex LH 20 et enrichi en composé **3** et **5**. La fraction enrichie obtenue est évaporée à siccité (45 g) puis chromatographiée sur silice fine (450 g de silicagel 60 Merck). Par élution au chloroforme-méthanol (95-5 et 90-10) on obtient les composés **3** et **5** en mélange.

Acétylation. L'acétylation du mélange des composés **3** et **5** est effectuée à température ambiante pendant 24 h par un mélange de pyridine et d'anhydride acétique redistillés. Après évaporation sous vide, le résidu est chromatographié sur colonne de silice (H 60 Merck) et élué par le chloroforme puis le mélange chloroforme-méthanol (95-5). Le mélange des dérivés acétylés **4** et **6** cristallise dans le mélange éther-méthanol.

Hydrogenation catalytique. Le mélange des acétates **4** et **6** (10 mg) est placé en solution dans l'éthanol en présence de PtO₂ (10 mg) sous atmosphère d'hydrogène pendant 12 h. Le mélange des composés **7** et **8** obtenu est filtré sur silice.

Methanololyse. Le mélange des composés **3** et **5** (50 mg) est mis en solution dans la potasse méthanolique 0.1 N (10 ml) et laissé sous agitation continue pendant 48 h. Le milieu est neutralisé par HCl concentré puis évaporé à siccité et repris par du chloroforme pour être filtré sur colonne de silice (Merck 60). Les esters méthyliques sont élués par le chloroforme et le lyaloside par le mélange chloroforme-méthanol (90-10). Les esters méthyliques sont identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques en hplc sur colonne de silice Microporasil avec le mélange éluant benzène-dichlorométhane, eau (99-1-0.25) (débit: 2 ml/min détection UV à 280 nm). Le même mélange est chromatographié en phase gazeuse sur colonne remplie, OV 17 1/8^{ème} de pouce de 2m, en isotherme à 220°. Les temps de rétention du férulate de méthyle et du sinapate de méthyle sont respectivement de 4 min 24s et de 10 min 10s. L'identification de ces composés a été réalisée par gc-ms sur un spectromètre de masse Kratos MS 25.

Analyses spectroscopiques. Les spectres de masse ont été effectués sur des appareils Kratos MS 50 ou VG Micromass 30 F (impact électronique; 70 eV). Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton ont été effectués à 250 MHz sur un appareil Cameca, avec transformée de Fourier. Les spectres du carbone 13 ont été effectués sur le même appareil à 62.86 MHz. Les spectres des composés **1**, **3** et **5** ont été réalisés dans le DMSO d₆, ceux des dérivés **2**, **4** et **6** ainsi que **7** et **8** dans CDCl₃.

Remerciements—Nous exprimons notre gratitude à Messieurs les Profs. J. L. Pousset et A. Cavé, ainsi qu'à Monsieur C. Merienne pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Levesque, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Poitiers, 1977.
- ²J. L. Pousset, J. Levesque, A. Cavé, F. Picot, P. Potier et R. R. Paris, *Plantes médicinales et Phytothérapie* **8**, 51 (1974).
- ³J. Levesque, J. L. Pousset et A. Cavé, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C* **278**, 959 (1974).
- ⁴J. Levesque, J. L. Pousset et A. Cavé, *Ibid.* **279**, 1053 (1974).
- ⁵J. L. Pousset, A. Bouquet, A. Cavé, A. Cavé et R. R. Paris, *Ibid.* **272**, 665 (1971).
- ⁶J. Levesque, J. L. Pousset et A. Cavé, *Ibid.* **280**, 593 (1975).
- ⁷J. Stockigt, H. P. Husson, C. Kan-Fan et M. H. Zenk, *Chem. Soc. Chem. Comm.* 164 (1977).
- ⁸J. Levesque, J. L. Pousset et A. Cavé, *Fitoterapia* **48**, 5 (1977).
- ⁹L. J. G. Angenot, Thèse de Doctorat, Université de Liège (Belgique) (1973); *Dissert. Abstr. Int.* **34**, No 11.338 (1974).
- ¹⁰C. A. Coune, L. J. G. Angenot et J. Denoel, *Phytochem.* **19**, 2009 (1980).
- ¹¹*The Alkaloids, Chemistry and Physiology* (Edité par R. H. F. Manske), Vol. 17, p. 552 et suivantes. Academic Press, New York (1979).
- ¹²*Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, (Edité par J. D. Phillipson et M. H. Zenk). Academic Press, New York (1980).
- ¹³F. W. Werhli et T. Wirthlin, *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*. Heyden, London (1976).
- ¹⁴R. K. Chaudhuri, F. U. Afifi-Yazar, O. Sticher et T. Winkler, *Tetrahedron* **36**, 2317 (1980).
- ¹⁵A. H. Heckendorf, K. C. Mattes, C. R. Hutchinson, E. W. Hagaman et E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **41**, 2045 (1976).
- ¹⁶O. Sticher, B. Meeir, D. Lehmann et L. Swiatek, *Planta Medica* **38**, 246 (1980).
- ¹⁷K. R. Markham, B. Ternai, R. Stanley, H. Geiger et T. J. Mabry, *Tetrahedron* **34**, 1389 (1978).
- ¹⁸W. P. Blackstock et R. T. Brown, *Tetrahedron Letters* 3727 (1971).
- ¹⁹M. D. Luong, Thèse de Doctorat, Université de Neuchatel (Suisse) (1978).
- ²⁰S. R. Jensen et B. J. Nielsen, *Phytochem.* **19**, 2685 (1980).
- ²¹S. D. Jolad, J. J. Hoffmann, J. R. Cole, M. S. Tempesta et R. B. Bates, *J. Org. Chem.* **45**, 1327 (1980).
- ²²K. Freudenberg et A. C. Neish, *Constitution and Biosynthesis of Lignin*. Springer-Verlag, Berlin (1968).