

ALCALOIDES PRESENTES EN *Hortia colombiana*

Luis E. Cuca S.\*, Juan C. Martínez V.\* y Franco Delle Monache\*\*

Recibido: Noviembre 20/97 - Aceptado: Febrero 13/98

**Keywords:** *Hortia*, Rutaceae, alkaloids.

NMR spectra, including 2D techniques and comparison with authentic samples.

## RESUMEN

Del extracto etanólico de la madera de *Hortia colombiana* (Rutaceae) se aislaron e identificaron cinco alcaloides que corresponden a: Flindersina, N-metilflindersina,  $\gamma$ -Fagarina, Skimmianina y 2,4-Dimetoxiquinolina. Del extracto toluénico de la corteza además de N-metilflindersina,  $\gamma$ -Fagarina y Skimmianina se aislaron: Rutecarpina y Hortiacina. Las estructuras de estos alcaloides fueron establecidas por análisis de RMN, incluyendo técnicas bidimensionales, por comparación con muestras auténticas y datos espectroscópicos reportados en la literatura.

## ABSTRACT

Five alkaloids have been isolated from the EtOH extract of *Hortia colombiana* wood and identified as: Flindersine, N-methylflindersine,  $\gamma$ -Fagarine, Skimmianine and 2,4-Dimethoxyquinoline. In addition to the N-methylflindersine,  $\gamma$ -Fagarine and Skimmianine, the toluene extract from the bark gave Rutecarpine and Hortiacine. Their structures were elucidated by detailed analysis of

## INTRODUCCIÓN

El género *Hortia* de la familia Rutaceae pertenece a la sub-familia Todalioideae, tribu Todalliae, dividida en cinco sub-tribus de las cuales la más abundante en géneros es la sub-tribu Todalinaie que cuenta con diez géneros uno de los cuales es el *Hortia* (1) del que se conocen mundialmente cinco especies foráneas: *Hortia regia*, *H. arborea*, *H. badinii*, *H. brazileana* y *H. longifolia*. En Colombia existen otras dos especies que son autóctonas; la *Hortia chocoensis* Cuatrec. y la *Hortia colombiana* Cleason (2,3), ambas encontradas en la región Pacífica.

El presente estudio describe siete alcaloides obtenidos de la madera y corteza de *Hortia colombiana*: Flindersina **1**, N-metilflindersina **2**,  $\gamma$ -Fagarina **3**, Skimmianina **4**, 2,4-dimetoxiquinolina **5**, Rutecarpina **6** y Hortiacina **7**. La Skimmianina, que posee un amplio espectro antimicrobiano, está presente en 40 de los 70 géneros de la familia Rutaceae y en 137 especies de las 286 reportadas. Los alcaloides **3** y **4** son del tipo furoquinolínicos y pertenecen al grupo de la dictamnina de los cuales se ha encontrado que son los responsables de varios efectos fisiológicos, farmacológicos y biológicos; por ejemplo, es conocido que ellos poseen efectos vasoconstrictores, anti-diarréicos y espasmodícos (4). Para los alcaloides **5**, **6** y **7** se asignan los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  que no están reportados. Todos los compuestos han sido identificados por comparación con mues-

\*Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Apartado Aéreo 14490, Santafé de Bogotá, Colombia.

\*\*CNR, Centro Chimica dei Recettori, Largo Francesco Vito 1, 00168 Roma- Italia.

tras auténticas y en algunos casos por comparación con datos de la literatura.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron tomados en una aparato Kofler; los espectros de RMN fueron registrados en un equipo Varian Gemini-300; los IR se tomaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 298 y los UV en un instrumento Perkin Elmer Lambda 5.

### Material vegetal utilizado.

El material vegetal fue recolectado en la región húmeda del Chocó en cercanías a Quibdó y corresponde a la madera y corteza de *Hortia colombiana* (Rutaceae). La planta fue determinada por el doctor Roberto Jaramillo M., Biólogo del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia, en donde una muestra de herbario se encuentra bajo el número COL-364815.

### Extracción y aislamiento de los constituyentes.

La madera seca y molida (5230 g) se extrajo por maceración en frío con EtOH, el extracto etanólico se concentró (124 g) y fue sometido a extracción en soxhlet con  $\text{CHCl}_3$ , obteniéndose el extracto clorofórmico (84 g); este último fue fraccionado y purificado utilizando cromatografía en columna (CC) y cromatografía en columna con vacío (CCV) con sílica gel de columna y sílica gel de placa delgada, respectivamente. Una parte del extracto clorofórmico (20 g) fue sometida a CC eluyendo con Benceno-AcOEt de polaridad creciente (9:1 hasta 1:1) obteniéndose 61 fracciones (MC-1 a MC-61), de las cuales solamente se presentan a continuación resultados de aquellas que dieron positivo el ensayo de Dragendorff.

Las fracciones MC-11 a MC-14 (1.303 g) se unieron y purificaron por CC eluyendo con Benceno-AcOEt (8:2), seguida por CCV eluyendo con cloroformo,

obteniéndose el compuesto **1** (0.116 g); MC-26 a MC-38 (0.984 g) se fraccionó por CC eluyendo con Benceno-AcOEt (8:2) y luego purificando por CCV, eluyendo con Benceno-AcOEt (7:3), se obtuvieron los compuestos **3** (0.072 g) y **4** (0.063 g); de las fracciones MC-39 a MC-42 (0.480 g) por purificación en CC repetitiva, eluyendo con Benceno-AcOEt (7:3), se obtuvo el compuesto **2** (0.102 g); se unieron las fracciones MC-51 a MC-53 (0.312 g) se redisolviéron en Éter Etlíico y se sometieron a extracción con HCl 5% obteniéndose dos fracciones (etérea y acuosa); la fracción acuosa se neutralizó con NaOH al 10 % y se extrajo con cloroformo obteniéndose un extracto clorofórmico (0.190 g), el cual se purificó por CC eluyendo con Benceno-AcOEt (7:3) y se obtuvieron los compuestos **3** (0.018 g), **4** (0.023 g) y **5** (0.070 g).

La corteza seca y molida (1150 g) se sometió a extracción en soxhlet con tolueno, después de eliminar el solvente se obtuvo un extracto toluénico (12.6 g), parte de este extracto (3.7 g) se disolvió en éter etílico y se sometió a extracción con HCl al 5%, el extracto ácido se neutralizó con NaOH y luego se lavó con cloroformo obteniéndose un extracto clorofórmico (0.085 g), el cual se purificó por CC (Benceno-AcOEt 8:2), obteniéndose los compuestos **3** (0.013 g) y **4** (0.021 g). Otra parte del extracto toluénico (7.0 g) se purificó por CC eluyendo con benceno, incrementando la polaridad con AcOEt hasta una relación 1:1, se obtuvieron 26 fracciones (1C a 26C); las fracciones 12C a 15C se unieron (0.796 g) y se sometieron a extracción para alcaloides con ácido clorhídrico y luego se purificaron por CC repetitiva (Benceno:AcOEt 7:3) obteniéndose los compuestos **6** (0.023 g) y **7** (0.013 g); de 16C (0.214 g) haciendo extracción con HCl al 5% y luego purificación por CC se obtuvo el compuesto **2** (0.156 g).

*Flindersina 1*, pf 185 oC; IR  $\nu^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3050, 1720, 1650, 1620, 1590, 1550, 1495, 1270, 1115, 870;  $[\text{M}^+]$  227.1023,  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (cal. 227.0946); EM-IE 70 eV m/z

(%): 227(75), 212(100), 198(22), 183(21); RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 11.58 (s<sub>ancho</sub>, NH), 7.88 (dd, J = 8.2 y 1.3 Hz, H-8), 7.47 (ddd, J = 7.1, 8.2 y 1.3 Hz, H-7), 7.32 (d<sub>ancho</sub>, J = 8.2 Hz, H-5), 7.18 (ddd, J = 8.2, 7.1 y 1.2 Hz, H-6), 6.75 (d, J = 9.9 Hz, H-1'), 5.55 (d, J = 9.9 Hz, H-2'), 1.54 (s, Me-4'-5'); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 162.6(C-2), 157.3 (C-4), 137.9(C-8), 130.8(C-7), 126.2(C-1'), 122.6(C-5), 122.2 (C-6), 117.0(C-2'), 116.0(C-8), 115.2 (C-3), 105.5(C-4), 79.1(C-3'), 28.3 (C-4', 5').

*N-metilflindersina* **2**, pf 83-84 °C. [M<sup>+</sup>] 241.1169, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (cal. 241.1102); RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 7.96 (dd, J = 8.1 y 1.5 Hz, H-8), 7.54 (ddd, J = 8.1, 7.2 y 1.3 Hz, H-7), 7.30 (d<sub>ancho</sub>, J = 8.5 Hz, H-5), 7.22 (t<sub>ancho</sub>, J = 7.8 Hz, H-6), 6.76 (d, J = 10 Hz, H-1'), 5.54 (d, J = 10 Hz, H-2'), 3.70 (s, N-CH<sub>3</sub>), 1.54 (s, Me-4'-5'). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 160.9 (C-2), 155.1(C-4), 139.1(C-8), 130.7(C-7), 126.2 (C-1'), 122.9(C-5), 121.6(C-6), 117.8 (C-2'), 115.9(C-3), 113.9(C-8), 105.7 (C-4), 78.6(C-3'), 29.2(CH<sub>3</sub>-N), 28.1(C-4', 5').

*γ-Fagarina* **3**, pf 142 °C (Benceno) [M<sup>+</sup>] 229.0732, C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (cal. 229.0739); EM IE 70 eV m/z (%): 229(97), 228(57), 214(16), 200(43), 199(13). RMN-<sup>1</sup>H (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 7.85 (d<sub>ancho</sub>, J = 8.5 Hz, H-5), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, H-2), 7.34 (ddd, J = 8.5, 7.8 y 0.9 Hz, H-6), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, H-3), 7.07 (d<sub>ancho</sub>, J = 7.8 Hz, H-7), 4.44 (s, OMe-4), 4.07 (s, OMe-8); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 163.0(C-8), 156.7(C-4), 154.6(C-8), 143.9(C-2), 137.5 (C-8), 123.9(C-6), 119.7(C-3), 114.0(C-5), 107.8(C-7), 104.5(C-3), 103.9(C-4), 59.3(OMe-4), 55.9(OMe-8).

*Skimmianina* **4**, pf 178 °C (etanol), [M<sup>+</sup>] 259.0849, C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (cal. 259.0844); EM-IE 70 eV m/z (%): 259(97), 258(21), 244(100), 230(43), 228(10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 8.03 (d, J = 9.3 Hz, H-5), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, H-2), 7.24 (d, J = 9.3 Hz, H-6), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, H-3), 4.44 (s, OMe-4), 4.11 (s, OMe-8), 4.03 (s, OMe-7). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 164.6(C-8), 157.2(C-4), 152.2(C-8), 143.0 (C-2), 141.6(C-7), 141.3(C-8), 118.2(C-5), 115.0(C-3), 111.6(C-6), 104.6(C-3), 101.8(C-4), 61.7(OMe-8), 58.9(OMe-4), 56.8(OMe-7).

*2,4-Dimetoxiquinolina* **5**, aceite amarillo claro [M<sup>+</sup>] 188.9943, C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (cal. 189.0789). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) y RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Ver tabla 1.

Tabla 1. Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **5** en CDCl<sub>3</sub>\*

C	<sup>13</sup> C	APT	HETCOR	LR-HETCOR <sup>3</sup> J
2	163.8	C	-	-
3	96.4	CH	6.05 (s)	-
4	155.7	C	-	7.35
4a	116.5	C	-	6.05, 7.60, 7.98
5	123.3	CH	7.35 (d <sub>ancho</sub> , J = 8.5)	-
6	121.6	CH	7.60 (ddd, J = 8.5, 8.6 y 1.5)	-
7	131.2	CH	7.20 (ddd, J = 8.6, 8.0 y 1.2)	-
8	114.0	CH	7.98 (dd, J = 8.0 y 1.5)	-
8a	162.6	C	-	7.35, 7.20
2-OMe	58.5	CH <sub>3</sub>	3.94 (s)	-
4-OMe	58.5	CH <sub>3</sub>	3.67 (s)	-

\*Valor de δ en ppm; J en Hz.

Tabla 2. Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **6** y **7**\*

C	$^{13}\text{C}$ <b>6</b>	APT <b>6</b>	$^1\text{H}$ <b>6</b>	LR-HETCOR de <b>6</b> $^3\text{J}$	$^{13}\text{C}$ <b>7</b>	$^1\text{H}$ <b>7</b>
2	127.7	C	-	3.24	126.7	-
3	143.9	C	-	4.58	145.3	-
5	41.2	$\text{CH}_2$	4.58 (t, J = 6.9)	-	41.2	4.58 (t, J = 7.0)
6	19.6	$\text{CH}_2$	3.24 (t, J = 6.9)	-	19.5	3.21 (t, J = 7.0)
7	118.4	C	-	4.58, 7.66	118.4	-
8	123.7	C	-	7.33, 7.41	125.2	-
9	120.1	CH	7.66 (m)	-	116.9	7.01 (d, J = 2.4)
10	125.2	CH	7.33 (dt, J = 1.1 y 8.0)	-	154.4	-
10 OMe				-	55.7	3.89 (s)
11	120.6	CH	7.18 (dt, J = 1.0 y 8.0)	-	100.3	7.04 (dd, J = 2.4 y 7.3)
12	112.1	CH	7.41 (d <sub>ancho</sub> , J = 8.0)	-	113.1	7.40 (d, J = 7.3)
13	138.0	C	-	7.18, 7.66	133.8	-
15	147.4	C	-	7.72, 8.32	147.0	-
16	126.5	CH	7.63 (m)	-	126.2	7.63 (d <sub>ancho</sub> , J = 7.2)
17	134.3	CH	7.72 (dt, J = 1.5 y 8.3)	-	134.5	7.75 (ddd, J = 1.5, 7.2 y 8.4)
18	126.2	CH	7.45 (m)	-	125.8	7.45 (ddd, J = 1.1, 8.0 y 8.4)
19	127.2	CH	8.32 (dd, J = 1.5 y 8.0)	-	127.1	8.30 (dd, J = 1.5 y 8.0)
20	121.1	C	-	7.45, 7.63	120.6	-
21	161.6	C	-	4.58, 8.32	161.7	-
			NH 9.40 (s <sub>ancho</sub> )			NH 9.40 (s <sub>ancho</sub> )

\* Valor de  $\delta$  en ppm: 1 en Hz; **6** fue tomado en  $\text{CDCl}_3$ ; **7** fue tomado en  $\text{CDCl}_3$  más trazas de  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

*Rutecarpina* **6**, pf 259°C,  $[M^+]$  287.1248,  $C_{18}H_{13}N_3O$  (cal. 287.1263). RMN- $^1H$  (300 MHz, TMS) y RMN- $^{13}C$  (75 MHz). Ver tabla 2.

*Horticina* **7**, pf 215°C,  $[M^+]$  317.1374,  $C_{19}H_{15}N_3O_2$  (cal. 317.1164). RMN- $^1H$  (300 MHz, TMS) y RMN- $^{13}C$  (75 MHz). Ver tabla 2.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del extracto clorofórmico de madera de *H. colombiana* fueron aislados e identificados cinco alcaloides, cuatro de ellos presentes en otras especies de Rutaceae (4,5), los cuales fueron identificados al comparar sus datos espectroscópicos con los de muestras auténticas y con los reportados en la literatura, así: Flindersina **1** (6), N-metilflindersina **2** (7),  $\gamma$ -Fagarina **3** (8,9), Skimmianina **4** (8,9,10). El otro alcaloide fue aislado como un aceite amarillento y caracterizado como 2,4-dimetoxiquinolina **5**.

El espectro de masas de alta resolución de la sustancia **5** indica un peso molecular de 188.9943 que corresponde a una fórmula condensada  $C_{11}H_{11}NO_2$  (cal. 189.0789). Su espectro de RMN de  $^1H$  (tabla 1), muestra señales características de dos grupos -OMe unidos a anillo aromático ( $\delta$  3.94 y  $\delta$  3.67), una señal singlete ( $\delta$  6.05) que corresponde a un protón aromático aislado, señales que integran para cuatro protones aromáticos ( $\delta$  7.20 a  $\delta$  7.90) las cuales fueron asignadas con base en experimentos de doble irradiación. Los datos de  $^{13}C$ , técnica APT (tabla 1), permiten establecer la presencia de cinco carbonos aromáticos protonados (96.4, 114.0, 121.6, 123.3 y 131.2 ppm) y de cuatro carbonos aromáticos cuaternarios (163.8, 162.6, 155.7 y 116.4 ppm), tres de los cuales son oxigenados o nitrogenados. Todas las asignaciones se hicieron teniendo en cuenta experimentos HETCOR y HETCOR-LR, este último especialmente para asignar los carbonos cuaternarios, por ejemplo: el C-4a correlaciona con los hidrógenos

de los carbonos C-3, C-8 y C-6; el C-8a correlaciona con los hidrógenos del C-7. Este compuesto había sido obtenido anteriormente de *Ruta montana* Dill y reportado con el nombre trivial de montana (11) y le identificaron por comparación cromatográfica con el compuesto sintetizado (12). En la tabla 1 se observan los datos de RMN de  $^1H$  y de  $^{13}C$  para el compuesto **5**.

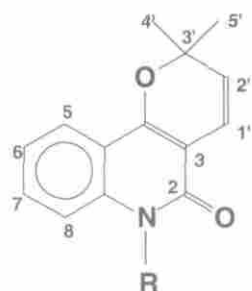
Del extracto toluénico de la corteza se obtuvieron los compuestos **6** y **7**. El compuesto **6** es un sólido de pf 259 °C, da positivo el ensayo de Dragendorff (precipitado amarillo naranja), el espectro de masas de alta resolución indica un peso molecular de 287.1248 para una fórmula condensada  $C_{18}H_{13}N_3O$  (cal. 287.1059), estos datos comparados con listados de alcaloides reportados en la literatura concuerdan con el alcaloide de tipo quinazolina denominado Rutecarpina, que había sido anteriormente aislado de *Hortia arborea* Engl. (13), *Hortia badinii* (14) y *Fagara rhetza* Roxb. DC. (15) y fue confirmado por cocromatografía con muestra auténtica. Sin embargo, en ninguno de los anteriores trabajos se reportan datos espectroscópicos de RMN- $^1H$  y  $^{13}C$  para esta sustancia. Existe un reporte de  $^{13}C$  para la sustancia obtenida por síntesis, el cual fue tomado en DMSO (16) cuyos datos no concuerdan con los nuestros porque fueron tomados en  $CDCl_3$ . Para nuestra asignación de las señales de RMN- $^1H$  y  $^{13}C$  (tabla 2) se tuvieron en cuenta los experimentos APT, HETCOR y HETCOR-LR.

Con el experimento APT se puede deducir la presencia de ocho carbonos aromáticos cuaternarios (161.6, 147.4, 143.9, 138.0, 127.7, 123.7, 121.1 y 118.4 ppm), ocho carbonos aromáticos protonados (134.3, 127.2, 126.5, 126.2, 125.2, 120.6, 120.1 y 112.1 ppm) y de dos carbonos metilénicos (41.2 ppm y 19.6 ppm). Las asignaciones inequívocas de los carbonos protonados ( $CH$  y  $CH_2$ ) fueron deducidas del espectro HETCOR, y la de los dos carbonos cuaternarios de las respectivas correlaciones a  $^3J$  en el espectro

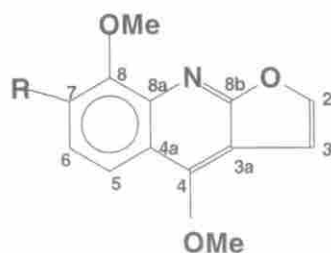
HETCOR-LR. Como ejemplo de este experimento se puede observar que el carbonilo C-21 esta correlacionando con los protones de las posiciones 5 ( $\delta$  4.58) y 19 ( $\delta$  8.32); el C-7 con dos protones de la posición 5 ( $\delta$  4.58) y 9 ( $\delta$  7.66), etc..

El compuesto **7** es un sólido amarillento de pf 215 °C, su espectro de masas de alta resolución indica un peso molecular de 317.1374, para una fórmula condensada  $C_{19}H_{15}N_3O_2$  (cal. 317.1164), que comparativamente con la estructura anterior se diferencia únicamente en treinta unidades que correspondería a un grupo metoxi en lugar de un hidrógeno, el cual se confirma con la señal singlete de RMN  $^1H$  en  $\delta$  3.89, estableciéndose con los datos anteriores, que el compuesto **7**

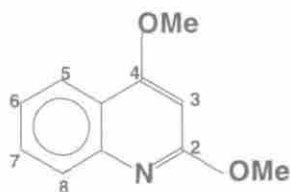
corresponde a la Hortiacina, la cual había sido aislada anteriormente de *Hortia arborea* (13) y la identificación la hicieron por comparación cromatográfica con el compuesto obtenido por degradación de la Hortiamina en medio ácido. Del compuesto **7** se reportan en el presente artículo las asignaciones de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , las cuales no han sido encontradas en la literatura y se asignaron con base en los datos obtenidos para la Rutecarpina. En el espectro de RMN- $^{13}C$  se observa (tabla 2) que cambian las asignaciones para el C-10 de 125.2 ppm en **6** a 154.0 ppm en **7** indicando que este carbono es oxigenado en la estructura de **7**; en RMN- $^1H$  desaparece la señal en  $\delta$  7.33 debida al protón del C-H presente en el esqueleto de la Rutecarpina y aparece la



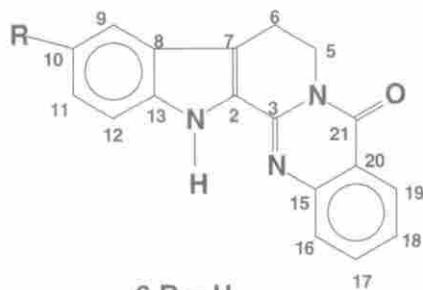
**1** R = H  
**2** R = Me



**3** R = H  
**4** R = OMe



**5**



**6** R = H  
**7** R = OMe

señal característica de un grupo OMe sobre anillo aromático en  $\delta$  3.89 (RMN-<sup>13</sup>C 55.7 ppm) que es el sustituyente del C-10 en la Hortiacina.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó con el aporte financiero de COLCIENCIAS, del Departamento de Química de la Universidad Nacional y de la Comunidad Económica Europea a quienes damos nuestros agradecimientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez da Silva, M.F.; Gottlieb, O.R.; Ehrendorfer, F. *Pl. Syst. Evol.* **1988**, 161, 97-134.
2. Datos tomados de la base de datos SPICA-Programa Botánica Económica del Instituto de Ciencias Naturales- Universidad Nacional de Colombia.
3. Forero, E.; Gentry, A.H. "Lista Anotada de las Plantas del Departamento del Chocó; Colombia". Instituto de Ciencias Naturales, Museo de Historia Natural- Universidad Nacional de Colombia- Bogotá, D.E.- Biblioteca "José Jerónimo Triana" N<sup>o</sup> 10, P 132, **1982**.
4. Mester, I. *Fitoterapia*. **1973**, 44 (4), 123.
5. Mester, I. "Structural Diversity and Distribution of Alkaloids in the Rutales" Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales. Edited By Peter G. Waterman and Michael F. Grundon. Academic Press, Chapter 3, pp 31-95, **1983**.
6. Ulubelen, A. *Phytochemistry*. **1984**, 23, 2123.
7. Funayama, S.; Murata, K.; Nozoe, S. *Phytochemistry*. **1994**, 36, 525.
8. Couillerot, E.; Caron, C.; Comoe, L.; Audran, J.C.; Molinatti, P.; Zeches, M.; Men-Olivier, L.; Jardillier, J.C.; Chenieux, J.C. *Phytochemistry*. **1994**, 37, 425.
9. Paulini, H.; Waibel, R.; Schimmer, O. *Mutation Research*. **1989**, 227, 179.
10. A Hond, A.; Picot, F.; Potier, P.; Poupat, Ch.; Sevenet, T. *Phytochemistry*. **1978**, 17, 166.
11. Michael, J.P. *Nat. Products Reports*. **1992**, 9 (1), 25.
12. Mitaki, S.; Skaltsonnis, A.L.; Tillequin, F.; Pusset, M.K. *Ann. Pharm. Fr.* **1989**, 47, 149.
13. Pachter, Y.J.; Raffauf, R.F.; Ullyot, G.E.; Ribeiro, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5187.
14. De Barros Correa, D.; Gottlieb, O.R.; Pimenta De Padua, A. *Phytochemistry*. **1975**, 10, 2059.
15. Shibuya, H.; Takeda, Y.; Zhang, R.; Tong, R. X.; Kitagawa, I., *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40 (9), 2325.
16. Toth, G.; Horvath, K.; Clauder, O. *Annalen Der Chemie, Heft*. **1977**, 4, 35.