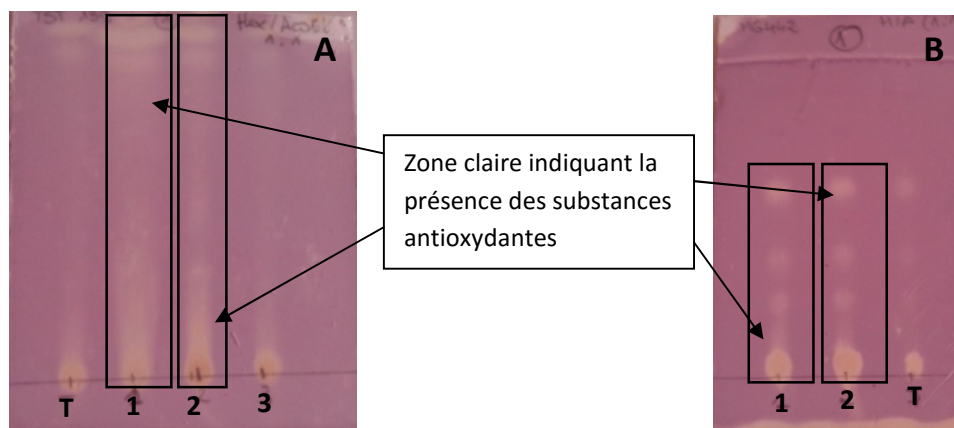


Evaluation de l'activité antioxydante

Résultats du criblage de l'activité antioxydante

Une analyse qualitative de l'activité antioxydante des extraits bruts et des fractions hexanique, acétate d'éthyle et aqueuse, notés respectivement TST139, TST139-1, TST139-2 et TST139-3 pour *C. dealbata* et MG442, MG442-1 et MG442-2, pour *C. rigidifolia*, a été réalisée en utilisant le DPPH comme radical libre.

Les résultats sont montrés sur la **figure 92**.



T(A) : Extrait brut (TST139)

1(A) : Fraction hexanique (TST139-1)

2(A) : Fraction AcOEt (TST139-2)

3(A) : Fraction aqueuse (TST139-3)

T(B) : Extrait brut (MG442)

1(B) : Fraction hexanique (MG442-1)

2(B) : Fraction AcOEt (MG442-2)

Figure 92 : Profil CCM antioxydant du TST139, TST139-1, TST139-2 et TST139-3 et du MG442, MG442-1 et MG442-2

D'après ces profils chromatographiques, la révélation des plaques par la solution méthanolique de DPPH montre la présence de deux zones bien distinctes :

- Des zones ou des bandes jaunâtres traduisant la réduction du DPPH ou le pouvoir antioxydant des produits qui composent les extraits et les fractions testés
- Des zones violettes montrant le DPPH libre non réduit.

Si l'on se repère aux différents dépôts, l'activité antioxydante de chaque extrait et fraction localisée au niveau de leurs dépôts, est également répartie dans toutes les bandes respectives.

1.3.2. Résultats de la quantification du pouvoir antioxydant

Le pouvoir antioxydant des extraits bruts et des fractions AcOEt des deux plantes détecté lors du criblage a été quantifié dans le but de comparer leur capacité antioxydante avec celle d'un

antioxydant standard l' α -tocophérol. Les extraits et les fractions sont testés à une concentration unique égale à 1mg/ml. Des concentrations situées entre 6,25 μ M à 100 μ M et 150 μ M à 600 μ M de l' α -tocophérol sont utilisées pour établir les courbes standards (**Figure 89**). Les résultats sont récapitulés dans le **tableau 20**.

Tableau 20 : Activités antioxydantes des extraits bruts et des fractions de *C. dealbata* et de *C. rigidifolia* pour une dose de 1mg/ml.

Plantes	Codes	Extraits	% d'inhibition	Equivalent α -Tocophérol (μ M/mg/ml)
<i>C.rigidifolia</i>	MG442	extrait brut	93,97	538,557
	MG442-2	fraction AcOEt	94,04	539,652
<i>C.dealbata</i>	TST139	extrait brut	28,50	27,041
	TST139-2	fraction AcOEt	30,49	29,662

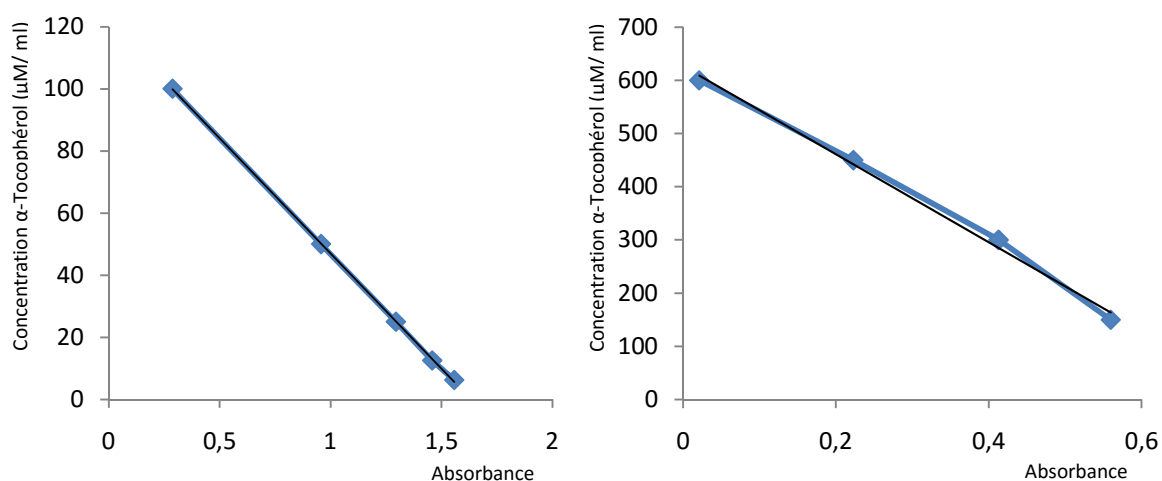


Figure 93 : Courbes standards 6,25 μ M à 100 μ M et 150 μ M à 600 μ M de l' α -tocophérol

D'après les résultats, à une concentration de 1mg/ml, les deux plantes réduisent le DPPH à des valeurs de pourcentages d'inhibitions variant de 28,50% à 94,04%. La fraction AcOEt du *C. rigidifolia* étant la plus active.

En amenant chaque valeur d'absorbance du DPPH non réduit dans les équations des courbes de tendance de l' α -tocophérol $y_1 = -74,18x + 121,1$ ($R^2 = 0,999$) et $y_2 = -826,9x + 626,5$ ($R^2 = 0,995$), la capacité à réduire le DPPH des extraits et des fractions varient en équivalent α -tocophérol de 27,041 μ M/mg/ml d'extrait à 539,652 μ M/mg/ml d'extrait. L'extrait brut et la fraction AcOEt du *C. rigidifolia* présentent la meilleure activité antioxydante par rapport à l'extrait brut et la fraction AcOEt du *C. dealbata*.

1.4. Evaluation de l'activité antiplasmodiale

Les tests ont porté sur la souche FCM29 de *Plasmodium falciparum*, souche chloroquino-résistante. Les quantités suffisantes des extraits bruts et fractions pour les tests ont été solubilisés dans le DMSO pour avoir une concentration de 1 mg/ml, dilués ensuite en cascade pour la détermination de l'IC₅₀. Les résultats sont présentés dans le **tableau 21**.

Tableau 21 : Résultats des tests d'activité antiplasmodiale *in vitro* des extraits bruts et des fractions

	<i>C. dealbata</i>					<i>C. rigidifolia</i>				
Organe	Fruits				Ecorces	Ecorces				Feuilles
Extrait	Brut	Hexane	AcOEt	Aqueuse	Brut	Brut	Hexane	AcOEt	Aqueuse	Brut
Code	TST139	TST139-1	TST139-2	TST139-3		MG442	MG442-1	TST139-2	TST139-3	
IC ₅₀ (µg/ml)	2,18	27,30	7,4	22,83	4,85	4,83	13,82	2,89	Inactive	16,51

D'après ce tableau, les valeurs d'IC₅₀ varient de 2,18 µg/ml à 16,51 µg/ml. Les extraits bruts des fruits de *C. dealbata* et des écorces de *C. rigidifolia* ont des activités antiplasmodiales plus intéressantes que les autres organes.

Etude des propriétés biologiques des produits isolés

2.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne par la technique de dilution en milieu solide

L'étude a porté sur les composés isolés des fruits de *C. dealbata* (TST139) et un composé isolé des écorces de *C. rigidifolia* (MG442). Il s'agit du TST139-26-2 (Pinocembrine), TST139-25-4 (Dealbacryptone I), TST139-2417-4 (Caryalactone A) et du MG442-22-8 (nouvelle pyrone, structure en cours de confirmation) respectifs. Le test a été réalisé selon la quantité des composés isolés disponibles.

Pour le criblage, chaque produit a été testé sur 65 souches de bactéries Gram - et Gram+ provenant de la collection du laboratoire de Paris. Il a été testé à une concentration unique égale à 100 µg/ml.

Pour la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice de ces composés, 4 concentrations 12,5 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml et 100 µg/ml ont été utilisées sur les souches sensibles. Les résultats sont décrits ci-dessous.

- La Pinocembrine (TST 139-26-2) inhibe 28 souches sur les 65 testés et est particulièrement actif à 100 µg/ml sur *Brevundimonas diminuta*, *Comamonas acidovorans*, *Enterococcus gallinarum*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, et *Staphylococcus saprophyticus* et à 50 µg/ml sur *Staphylococcus aureus*.
- La Dealbacryptone I (TST139-25-4) et la Caryalactone A (TST139-2417-4) sont inactives sur les 65 souches testés.
- Le composé codé MG442-22-8, identifié comme une pyrone, probablement nouvelle mais la structure est en cours de confirmation, et isolé des écorces de *C. rigidifolia* inhibe 60 bactéries sur les 65 testés et est particulièrement actif à 25 µg/ml sur *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans* et *Enterococcus faecalis* ; à 50 µg/ml sur *Enterococcus faecium* et *Enterococcus gallinarum* ; à 100 µg/ml contre *Enterococcus casseliflavus*.

Evaluation de l'activité antioxydante

1.3.1. Résultats du criblage de l'activité antioxydante

Le pouvoir antioxydant des produits isolés ayant une quantité suffisante pour le test a été effectué. Il a été qualitativement testé en utilisant le DPPH comme radical libre.

Pour *C. dealbata*, 4 produits ont été testés. Il s'agit de : Pinocembrine (TST139-26-2) ; Dealbacryptone I (TST139-25-4) ; Dealbacryptone II (TST139-2417-10) et Caryalactone A (TST139-2415-4).

Pour *C. rigidifolia*, 3 produits et un mélange de produit ont été analysés : Cryptocarya Triacetate (MG442-221-1) ; le mélange Desacetylmuravumbolide et Gamahonolide A (MG442-229-3) ; Pyrone 7 (MG442-221-3) et la pyrone codée RS60 (MG442-22-8).

Les résultats ont montré que 5 produits [Pinocembrine (TST139-26-2) ; Dealbacryptone I (TST139-25-4) ; Caryalactone A (TST139-2415-4) ; Pyrone 7 (MG442-221-3) ; Pyrone RS60 (MG442-22-8)] sont doués d'activité antioxydante et 3 produits [Dealbacryptone II (TST139-2417-10), Cryptocarya Triacetate (MG442-221-1) ; le mélange Desacetylmuravumbolide et Gamahonolide A (MG442-2219-3)] sont inactifs.

1.3.2. Résultats de la quantification du pouvoir antioxydant

L'activité antioxydante des produits isolés repérée lors du criblage a été quantifiée par comparaison avec les courbes standards de l' α -tocophérol (**Figure 93**). Les résultats sont récapitulés dans le **tableau 22**.

Tableau 22 : Activités antioxydantes des produits isolés de *C. dealbata* et de *C. rigidifolia* testées à une dose de 1 mg/ml

Plantes	Codes	Produits isolés	% d'inhibition du DPPH	Equivalent α -Tocopherol (μ M/mg/ml)
<i>C. rigidifolia</i>	MG442-221-3	pyrone 7	61,52	70,535
	MG442-22-8	Structure pyrone	49,43	54,611
<i>C. dealbata</i>	TST139-2415-4	Caryalactone A	50,78	56,391
	TST139-25-4A	Dealbacryptone I	53,77	60,322
	TST139-26-1	Pinocembrine	50,57	56,104

D'après ce tableau, les produits isolés des deux plantes testés à 1mg/ml inhibent le radical DPPH de 49,43% à 61,52%. Ces activités correspondent à celles de l' α -Tocopherol variant de 54,611 μ M/mg/ml à 70,535 μ M/mg/ml. Ces produits ont des activités antioxydantes intéressantes.

2.3. Evaluation de l'activité antiplasmodiale

L'évaluation de l'activité antiplasmodiale a porté sur 4 composés [Pinocembrine (TST139-26-1), Dealbacryptone I (TST139-25-4A), Dealbacryptone II (TST139-2417-10) et Caryalactone A (TST139-2417-4)] isolés des fruits de *C. dealbata* (TST139) et 3 composés [Cryptocarya Triacetate (MG442-221-1), Pyrone 7 (MG442-221-3) et Pyrone RS60 (MG442-22-8) probablement nouvelle mais la structure est en cours de confirmation] et un mélange des produits [Desacetylmuravumbolide et Gamahonolide A (MG442-229-3)] isolés des écorces de *C. rigidifolia* (MG442) présenté dans le **tableau 23**.

D'après le **tableau 23**, les valeurs d'IC₅₀ des activités antiplasmodiales des produits isolés des deux plantes varient de 0,39 μ g/ml à 24,76 μ g/ml. Dealbacryptone II (TST139-2417-10) et le mélange Desacetylmuravumbolide et Gamahonolide A (MG442-229-3) sont les plus actives.

Tableau 23 : Résultats des tests d'activité antiplasmodiale *in vitro*

Plantes	Produits isolés	IC ₅₀ (µg/ml)	IC ₅₀ (µM)
<i>C. dealbata</i>	Pinocembrine (TST139-26-2)	24,76	96,71
	Dealbacryptone I (TST139-25-4A)	1,49	5,51
	Dealbacryptone II (TST139-2417-10)	0,39	1,12
	Caryalactone A (TST139-2415-4)	1,83	6,67
<i>C. rigidifolia</i>	Cryptocarya Triacetate (MG442-221-1)	17,07	46,16
	Mélange de Desacetylmuravumbolide et Gamahonolide A (MG442-229-3)	0,44	
	Pyrone 7 (MG442-221-3)	18,05	50,98
	Pyrone RS60 (MG442-22-8)	7,82	19,87
Témoin	Quinine	0,0012	0,0037

Les résultats biologiques nous ont permis de conclure que :

Pour le test de toxicité, l'extrait brut de *C. dealbata* dont la DL₅₀ = 7875 mg/ml est classé non toxique tandis que l'extrait brut de *C. rigidifolia* avec une DL₅₀ = 1575 mg/ml est classé légèrement toxique. En effet selon Diezi en 1989 et Hodge en 1980, en toxicologie, il est connu qu'une substance pharmacologique dont la DL₅₀ est inférieure à 5 mg/kg de poids corporel est ultratoxique. Celle présentant une DL₅₀ comprise entre 5 et 50 mg/kg de poids corporel est une substance extrêmement toxique. Celle dont la DL₅₀ appartient à l'intervalle 50 et 500 mg/kg de poids corporel est considérée comme très toxique. Celle dont la DL₅₀ se situe dans l'intervalle 500 à 5000 mg/kg de poids corporel est modérément toxique. La substance ayant une DL₅₀ se situant entre 5000 et 15000 mg/kg de poids corporel est légèrement toxique et enfin celle dont la DL₅₀ est supérieure à 15000 mg/kg de poids corporel est dite non toxique.

Selon les résultats microbiologiques, l'extrait brut des fruits *C. dealbata* (TST 139) est à la fois actif sur les bactéries Gram⁺ et les bactéries Gram⁻. Ces données expliquent que la plante est à large spectre. Mais cette activité est faible ou même nulle pour les fractions hexane (TST 139-1) et AcOEt (TST 139-2). Pour *C. rigidifolia* (MG 442), l'activité de cette plante est spécifique aux bactéries Gram⁻.

Pour l'activité antifongique, l'extrait de *C. dealbata* et ces fractions à un effet maximal (100%) sur l'inhibition de la croissance du *T. viride*. En 2001, une activité antifongique à partir d'un extrait brut et des pyrones isolées de *C. crassifolia* a également été mise en évidence par Raoelison et *al.*.

Pour la recherche de l'activité antioxydante, les extraits bruts et les produits isolés des deux plantes sont dotés du pouvoir antioxydant.

L'étude bioguidée des extraits bruts et les fractions AcOEt des deux plantes a montré des activités antiplasmodiales intéressantes. En effet, **Dealbacryptone I (67)** et **Caryalactone A (40)**, isolées de la fraction AcOEt de *C. dealbata*, avec leurs $IC_{50} = 5,51 \mu M$ et $IC_{50} = 6,67 \mu M$ respectives, présentent une activité presque similaire. De ce fait, du point de vue structurale, ces deux produits ne se distinguent que par les positions des doubles liaisons en 3' et en 5'. Toutefois, nous notons la forte activité de **Dealbacryptone II (68)**, qui pourrait être liée à la présence des substituants hydroxyle et méthoxyle [Wilson et Jairo, 2011].

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La flore malgache est l'une des plus riches au monde et possède de nombreuses plantes endémiques et médicinales. Deux plantes endémiques ont fait l'objet de ces études approfondies phytochimique et biologique, *C. dealbata* et *C. rigidifolia*. Dans le cas de la lutte contre le paludisme, les succès en clinique de la quinine et de l'artémisinine, molécules naturelles isolées respectivement de *Cinchona sp.* et *Artemisia sp.* encouragent la recherche de nouvelles molécules antipaludiques issues de la biodiversité végétale.

Au cours de nos travaux, l'isolement des métabolites secondaires a été fait à partir de fractionnements utilisant différentes méthodes chromatographiques et guidé par des tests biologiques, principalement le test d'activité antiplasmodiale *in vitro* sur une souche chloroquino-résistante *P. falciparum* FCM29. Les activités antioxydante et antimicrobienne ont été aussi évaluées. L'utilisation de techniques spectroscopiques incluant la spectroscopie de masse (MS), la spectroscopie de résonance magnétique (RMN), la spectrométrie ultraviolette (UV) et la spectrométrie infrarouge (IR), associée aux données de la littérature, a été déterminante pour l'élucidation structurale de ces métabolites isolés. Les métabolites secondaires identifiés de deux plantes appartiennent à des familles chimiques typiques du genre végétal *Cryptocarya* : pyrones et flavonoïdes.

L'étude phytochimique de l'extrait brut des fruits de *Cryptocarya dealbata* Baker a conduit à l'isolement de quatre composés dont trois pyrones et un flavonoïde. Deux pyrones; la (6*S*)-6-[(2'*R*)-2'-hydroxy-6'-phenylhex-3'E-5'E-diényl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one dénommée **Dealbatacryptone I** et la (6*R*)-6-[(2'*S*,3'*R*)-2',3'-dihydroxy-6'-méthoxy-6'-phenylhex-4'-enyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one dénommée **Dealbacryptone II** sont des structures nouvelles. Les deux autres produits sont des produits connus caractéristiques de ce genre : la pyrone **Caryalactone A** et le flavonoïde **Pinocembrine**.

L'étude phytochimique de l'extrait brut des écorces de *Cryptocarya rigidifolia* van der Werff, quant à elle, a conduit à l'identification de trois pyrones connues : **Cryptocarya triacetate**, **Desacetyl-umuravumbolide** et **Gamahonolide A** et aussi une autre pyrone, la **5,6-Dihydro-6-[4,7-diacetoxy-5,6-dihydroxyocta-1,3-diényl]-2*H*-pyran-2-one** dont la nouveauté est en cours de vérification. Une dernière pyrone est en cours d'élucidation de structure.

Malgré les résultats des études phytochimiques antérieures attestant la présence d'alcaloïdes dans de nombreuses *Cryptocarya*, aucun composé de cette classe n'a été détecté ou isolé lors de ce travail.

L'évaluation de l'activité antiplasmodiale des extraits, des fractions et l'ensemble des composés isolés des deux plantes a été faite *in vitro* sur *P. falciparum* FCM29. Elle a montré leur potentialité antiplasmodiale avec des IC₅₀ comprises entre 0,39 µg/ml et 24,76 µg/ml. Les activités antiplasmodiales de **Dealbacryptone I** (IC₅₀ = 5,51 µM) et **Caryalactone A** (IC₅₀ = 6,67 µM) sont presque similaires. **Dealbacryptone II** montre une forte activité avec une IC₅₀ = 1,12 µM qui pourrait être liée à la présence des substituants hydroxyle et méthoxyle de plus que les deux autres pyrones.

Pour la recherche de l'activité antioxydante à une concentration de 1 mg/ml, **Dealbacryptone I**, **Caryalactone A** et **Pinocembrine** possèdent une activité antioxydante moyenne avec une inhibition de 50% vis-à-vis du radical libre DPPH.

Les deux composés **Dealbacryptone I** et **Caryalactone A** pourraient être des candidats potentiels en tant qu'agents antiplasmodiales, activité qui pourrait être renforcée par leurs activités antioxydantes. Les données antiplasmodiales et antioxydantes nous donnent à penser que les extraits de *C. dealbata* et *C. rigidifolia* peuvent être des sources potentielles des nouveaux médicaments antipaludiques.

La toxicité des extraits a été évaluée sur des souris blanches *Mus musculus* albinos de race suisse, mâle âgée de 16 semaines élevées au CNARP. Les deux extraits bruts de *Cryptorarya* ne sont pas toxiques. Pour les activités antimicrobiennes, *C. dealbata* est à large spectre alors que *C. rigidifolia* n'est actif que sur quatre bactéries Gram- sur les sept germes testés. Il est également démontré que *C. dealbata* possède une activité antifongique. Son extrait brut ainsi que ses fractions inhibent de 26 à 100% la croissance des moisissures.

Dans une optique de valorisation de la ressource végétale et la recherche des nouvelles molécules biologiquement actives, ces résultats très encourageant constituent une contribution à l'étude phytochimique des plantes endémiques de Madagascar.

La vocation du CNARP est de formuler des phytomédicaments utiles, accessibles à la population. La mise au point des phytomédicaments à base des extraits ou des fractions plus actives de ces deux plantes est la suite des travaux à entreprendre par le CNARP.

Des études complémentaires seront nécessaires pour rendre ce travail utilisable dans le cadre de la mise au point d'un phytomédicament. L'efficacité des activités antiplasmodiales des extraits et des fractions ayant été prouvée *in vitro*, les tests *in vivo* sur des animaux sont alors envisageables. Ils ont pour but de définir la limite de l'innocuité, de la toxicité puis de la dose efficace du produit. Si ces tests sont concluants, des études galéniques, des protocoles précis

de contrôle de qualité feront l'objet de mis au point, ce qui assureront la reproductibilité des phytomédicaments tout au long du processus de fabrication. De plus, des recherches cliniques seront effectuées sur le modèle humain dans des conditions bien réglementées.

Dans le cas de preuve d'efficacité clinique, la production du phytomédicament tient compte de la source du matériel végétal. Comme nous ne pouvons pas nous baser uniquement sur la collecte des plantes à l'état sauvage qui conduirait à la dégradation de l'environnement. La production à grande échelle nécessite la domestication des plantes tout en vérifiant que les substances actives sont présentes et en quantités suffisantes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1] Ahmad F. B., Tukul, W. A., Omar S., Sharif A. M. (1991). 5-acetylgoniothalamine, a styryl dihydropyrone from *Goniothalamus uvaroides*. *Phytochemistry* **30**(7), pp 2430-2431.
- 2] Alemany A., Marquez C., Pascual C., Valverde S., Martínez-Ripoll N., Fayos J., Perates A. (1979). New compounds from *Hyptis*. X-ray crystal and molecular structures of anamarine. *Tetrahedron Lett.* **37**, pp 3583-3586.
- 3] Allard P. M., Dau E. T. H., Eydoux C., Guillemot J. C., Dumontet V., Poullain C., Canard B., Guéritte F., Litaudon M. (2011). Alkylated Flavanones from the Bark of *Cryptocarya chartacea* As Dengue Virus NS5 Polymerase Inhibitors. *J. Nat. Prod.* **74**, pp 2446–2453.
- 4] APG III. (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society* **161**, pp 105–121.
- 5] Awang K., Hadi A. H. A., Saidi N., Mukhtar M. R., Morita H., Litaudon M. (2008). New phenanthrene alkaloids from *Cryptocarya crassinervia*. *Fitoterapia* **79**, pp 308–310.
- 6] Awika J. M., Rooney L. W., Wu X., Prior R. L. and Cisneros-Zevallos L. (2003). Screening method to measure antioxidant activity of sorghum (*Sorghum bicolor*) and sorghum products. *J. Agric. Food Chem.* **51**(23), pp 6657-6662.
- 7] Bennett T. N., Paguio M., Gligorijevic B., Seudieu C., Kosar A. D., Davidson E. and Paul D. Roepe P. D. (2004). Novel, Rapid, and Inexpensive Cell-Based Quantification of Antimalarial Drug Efficacy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **48**(5), pp 1807–1810.
- 8] Birch A.J., Buttler D.N. (1964). The structure of hyptolide. *J.Chem.Soc.* pp 4167-4168.
- 9] Borthakur N., Mahanta P. K. and Rastogi R. C. (1981). Alkaloids and olefinic acids from *Cryptocarya amygdalina*. *Phytochemistry* **20**, pp 501-504.
- 10] Botz L., Nazy S. and Kocsis B. (2001). Detection of microbiologically active compounds In SzNyiredy ed., Proc Int. Symp. Planar Chromatography, Plana chromatography, Hungary, pp 489-516.
- 11] Boustie J., Stigliani J. L., Montanha J., Amoros M., Payard M., Girre L. (1998). Antipoliavirus structure-activity relationships of some aporphine alkaloids. *J. Nat. Prod.* **61**,pp 480–484.
- 12] Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3e édition, Tec. & Doc. Lavoisier, Paris.
- 13] Bruneton J. (2009). Pharmacognosie, Phytochimie Plantes médicinales. 4e édition, revue et augmentée, Tec. & Doc-Editions medicales internationales. Lavoisier, Paris.
- 14] Cardona W., Quiñones W., Robledo S., Velez I., Murga J., García-Fortanet J., Carda M., Cardona D., Echeverri F. (2006). Antiparasite and antimycobacterial activity of passifloricin analogues. *Tetrahedron* **62**, pp 4086-4092.

- 15] Cavaleiro A. J., Yoshida M. (2000). 6-[o-arylalkenyl]-5,6-dihydro- α -pyrones from *Cryptocarya moschata* (Lauraceae). *Phytochemistry* **53**, pp 811–819.
- 16] Cavé A., Lebœuf M., Moskowitz H., Ranaivo A., Bick I. R. C., Sinchai W., Niefo M., Sévenet T., Cubalion P. (1989). Alkaloids of *Cryptocarya phytlostemon*. *Austr. J. Chem.* **42**, pp 2243-2263.
- 17] Chandrasekhar S., Narsihmulu C., Sultana S. S., Reddy M. S. (2004). The first stereoselective total synthesis of (6S)-5,6-dihydro- 6-[(2R)-2-hydroxy-6-phenylhexyl]-2H-pyran-2-one. *Tetrahedron Letters* **45**, pp 9299–9301.
- 18] Chang W., Lee S., Chueh F., Liu K. C. S. (1998). Formation of pavine alkaloids by callus culture of *Cryptocarya chinensis*. *Phytochemistry* **48**(1), pp 119-124.
- 19] Chen, J. J. ; Chang, Y. L. ; Teng, C. M. ; Chen, I. S., (2000). Anti-platelet aggregation alkaloids and lignans from *Hernandia nymphaeifolia*. *Planta Medica* **66**, pp 251–256.
- 20] Ching A. Y. L., Wah T. S., Sukari M. A., Lian G. E. C., Rahmani M., Khalid K. (2007). Characterization of Flavonoid Derivatives from *Boesenbergia Rotunda* (L.). *The Malaysian Journal of Analytical Sciences* **11**(1), pp 154-159.
- 21] Chou T.H., Chen J.J., Peng C.F., Cheng M.J., Chen I.S., (2011). New flavanones from the leaves of *Cryptocarya chinensis* and their antituberculosis activity. *Chem Biodivers.* **8**(11), pp 2015-2024.
- 22] Collett L. A., Davies-Coleman M. T., Rivett D. E. A. (1998). 5,6-Dihydro- α -pyrones from *Syncolostemon argenteus*. *Phytochemistry* **48**(4), pp 651–656.
- 23] Collett L. A., Davies-Coleman M. T., Rivett D. E. A., Drewes S. E., Horn M. M. (1997). Absolute configuration of α -pyrones from *Cryptocarya latifolia* and *Syncolostemon densiflorus*. *Phytochemistry* **44**(5), pp 935-938.
- 24] Das B., Laxminarayana K., Krishnaiah M., Nandan Kumar D. N. (2009). Stereoselective total synthesis of a potent natural antifungal compound (6S)-5,6-dihydro-6-[(2R)-2-hydroxy-6-phenyl hexyl]-2H-pyran-2-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, pp 6396–6398.
- 25] Davies-Coleman M. T. and Rivett D. E. A. (1996). 5,6-Dihydro- α -pyrones from *Syncolostemon parviflorus*. *Phytochemistry* **41**(4), pp 1085-1092.
- 26] Davies-Coleman M. T. and Rivett D. E. A. (1994). An α -pyrone from *Syncolostemon densiflorus*. *Phytochemistry* **35**(6), pp 1590-1592.
- 27] Davies-Coleman, M. T. and Rivett D. E. A. (1989). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. **55**, edited by W. Herz, H. Grise, G. W. Kirby & Ch. Tamm, pp. 1–35. Berlin: Springer-Verlag.
- 28] De Fatima A., Kohn L., Antonio M., De Carvalho J., Pilli R. (2006). Cytotoxic activity of (S)- goniothalamine and analogues against human cancer cells. *Bioorg Med Chem.* **14**, pp 622-631.

- 29] Delgado G., Pereda-Miranda R., Romo de Vivar A. (1985). Structure and stereochemistry of 4-deacetoxy-10-epi-olguine, a new 6-lactone from *Hyptis oblongifolia* Benth (Lamiaceae). *Heterocycles* **23**, pp 1869-1872.
- 30] Diaz-Napal G. N. and Palacios S. M. (2013). Phytotoxicity of Secondary Metabolites Isolated from *Flourensia oolepis* S.F.Blake. *Chemistry & Biodiversity* **10**, pp 1295-1304.
- 31] Diezi J. (1989). Toxicologie : principes de base et répercussions cliniques. In *Pharmacologie. Des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques*. Slatkine : Genève, Suisse.
- 32] Dragsted A., Lang B. (1957). Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament. *Annales Pharmaceutiques Français*, 11 p.
- 33] Drewes S. E., Horn M. H., Mavi S. (1997). *Cryptocarya liebertiana* and *Ocotea bullata* - Their phytochemical relationship. *Phytochemistry* **44**(3), pp 437- 440.
- 34] Drewes S. E., Horn M. M., Shaw R. S. (1995). α -pyrones and their derivatives from two *Cryptocarya* species. *Phytochemistry* **40**(1), pp 321-323.
- 35] Drewes S. E., Horn M. M., Wijewardene C. S. (1996). α -Pyrone from *Cryptocarya latifolia*-A structural isomer of umuravumbolide. *Phytochemistry* **41**(1), pp 333-334.
- 36] Drewes S. E., Sehlapelo B. M., Horn M. M., Scott-Shaw R., Sandor P.. (1995a). 5,6-Dihydro- α -pyrones and two bicyclic tetrahydro- α -pyrone derivatives from *Cryptocarya latifolia*. *Phytochemistry* **38**(6), pp 1427-1430.
- 37] Dumontet V., Gaspard C., Van Hung N., Fahy J., Tchertanov L., Sévenet T. and Guèrittea F. (2001). New cytotoxic flavonoids from *Cryptocarya infectoria*. *Tetrahedron* **57**, pp 6189–6196.
- 38] Dupont C. (1970). Détermination de la DL50 chez la souris, fiche technique n°6. *J.Pharmacol.*, **1**(3), pp 407- 414.
- 39] Dutta C.P., Ray L.P.K., Chatterjee A., Roy D.N. (1972). Piperaceae. Constituents of *Piper methysticum*. *Phytochemistry* **11**, pp 2891-2892.
- 40] Duval J. et Soussy C. J. (1990). Antibiothérapie, 4è éd. Paris : Masson, 188p.
- 41] Dwivedi N., Trip D., Kumar P. (2011). An organocatalytic route to the synthesis of (6S)-5,6-dihydro-6-[(2R)-2-hydroxy-6-phenylhexyl]-2H-pyran-2-one and *Ravensara* lactones . *Tetrahedron: Asymmetry* **22**, pp 1749–1756.
- 42] Echeverri F, Arango V, Quiñónez W, Torres F, Escobar G, Rosero F, Archbold R.(2001). Passifloricins, polyketides α -pyrones from *Passiflora foetida* resin. *Phytochemistry* **56**, pp 881-885.
- 43] Fang X. P., Anderson J. E., Chang C. J., Fanwick P. E. McLaughlin J. L. (1990). Novel Bioactive Styryl-lactones: Goniofufurone, Goniopypyrone, and 8-Acetylgoniotriol from *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae). X- Ray Molecular. Structure of Goniofufurone and of Goniopypyrone. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp 1655-1661.

- 44] Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D. et Guo Z. (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé* **64** (2) 1, pp 59-164.
- 45] Favel A., Steinmetz M. D. and Regli P. (1994). In vitro antifungal activity of triterpenoidsaponins. *PlantaMedica* **60**, pp 50-53.
- 46] Feng R., Guo Z. K., Yan C. M., Li E. G., Tan R. X., Ge H. M. (2012). Anti-inflammatory flavonoids from *Cryptocarya chingii*. *Phytochemistry* **76**, pp 98–105.
- 47] Feng R., Wang T., Wei W., Tan R. X., Ge H. M. (2013). Cytotoxic constituents from *Cryptocarya maclurei*. *Phytochemistry* **90**, pp 147–153.
- 48] Franca N.C., Polonsky J. (1971). Structure of boronolide isolated from *Tetradenia fruticosa*. *C. R. Ac-d. Sci.* **273C** (5), pp 439 -441.
- 49] Fu X., Sévenet T., Hamid A., Hadi A., Remy F., Païs M. (1993). Kurzilactone from *Cryptocarya kurzii*. *Phyrochemistry* **33**(5), pp 1272-1274.
- 50] Giocondo M.P., Bassi C.L., Telascrea M., Cavalheiro A.J., Bolzani V.S., Silva D.H.S., Agustoni D. Mello E.R., Soares, C.P. (2009). Cryptomoschatone D2 from *Cryptocarya mandioccana*: cytotoxicity against human cervical carcinoma cell lines. *Rev. Ciênc. Farm Básica Apl.* **30**(3), pp 315-322.
- 51] Goh S. H., Ee E. C. L., Chuah C. H., Mak T. C. W. (1995). 5 β -hydroxygoniothalamine, a Styrylpyrone Derivative from *Goniothalamus dolichocarpus* (Annonaceae). *Nat. Prod. Lett.* **5**, pp 255 – 259.
- 52] Gottlieb O., (1972). Chemosystematics of the Lauraceae. *Photochemistry* **11**, 1537–1570.
- 53] Govindachari T., Parthasarathy P. (1972). Cryptocaryone, a novel 5',6'- dihydrochalcone from *Cryptocarya bourdilloni* gamb. *Tetrahedron Lett.* **13**, pp 3419 –3420.
- 54] Govindachari T.R., Parthasarathy P.C., Desai H.K., Shanbhag M.N. (1973). Structure of cryptocaryone: a constituent of *Cryptocarya bourdilloni*. *Tetrahedron* **29**, pp 3091–3094.
- 55] Grigoras C.G., Destandau E., Zubrzycki S., Elfakir C. (2012). Sweet cherries anthocyanines : An environmental friendly extraction and purification method. *Separation and Purification Technology* **100**, pp 51-58.
- 56] Grkovic T., Blees J. S., Colburn N. H., Schmid T., Thomas C. L., Henrich C. J., McMahon J. B., Gustafson K. R. (2011). Cryptocaryols A-H, α -Pyrone-Containing 1,3-Polyols from *Cryptocarya sp.* Implicated in Stabilizing the Tumor Suppressor Pcd4. *J. Nat. Prod.* **74**, pp 1015–1020.
- 57] Hänsel R. and Schulz J. (1982). A new kawainol derivative from *Piper sanctum*. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **315** (2), pp 147-148. Apud: *Chem. Abstr.*(1982), **96**, 159311f.
- 58] Harborne J. B. and Marby J.J. (1982). The Flavonoids. Advances in Research, ed., Chapman and Hall, London.

- 59] Harborne J.B. (1988). The flavonoids. Advances in research since 1980, ed., Chapman and Hall, London.
- 60] Hlubucek J. R., Robertson A. V. (1967). (+)-(5S)-gamma-lactone of 5-hydroxy-7-phenylhepta-2,6-dienoic acid, a natural product from *Cryptocarya caloneura* (Scheff.) Kostermans. *Aust. J. Chem.* **20**, pp 2199–2206.
- 61] Hodge A.C., Sterner J. H. (1980). Etude de toxicité : quelques données fondamentales (Done A.K.). *Tempo Medical Afrique* N°7.
- 62] Juliawaty, L.D., Kitajima, M., Takayama, H., Achmad, S.A., Aimi, N., (2000). A 6-substituted-5,6-dihydro-2-pyrone from *Cryptocarya strictifolia*. *Phytochemistry* **54**, pp 989–993.
- 63] Kjaer A., Norrestam R., Polonsky J. (1985). Boronoplide: Structure and Stereochemistry (X-Ray Analysis). *Acta Chemica Scandinavica B* **39**, pp 745-749.
- 64] Koshino H., Yoshihara T., Okuno M., Sakamura S., Tajimi A., Shimanuki T. (1992). Gamahonolides A, B, and Gamahorin, Novel Antifungal Compounds from Stromata of *Epichloe typhina* on *Phleum pretense*. *Biosci. Biotech. Biochem.* **56** (7), pp1096-1099.
- 65] Kostermans A. J. G. H. (1950). Flore de Madagascar et des Comores. 81^{ème} Famille-Lauraceae. Typographie Firmin-Didot et Cie, Paris.
- 66] Krishna P. R. and Srinivas R. (2007). Stereoselective synthesis of (6S)-5,6-dihydro-6-[(2R)-2-hydroxy-6-phenylhexyl]-2H-pyran-2-one. *Tetrahedron : Asymmetry* **18**, pp 2197–2200.
- 67] Kumar T. V., Reddy G. V., Babu K. S., Rao J. M. (2013). Stereoselective synthesis of umuravumbolide. *Tetrahedron: Asymmetry* **24**, pp 594–598.
- 68] Kurniadewi F., Syah Y. M., Juliawaty L. D., Koyama K., Kinoshita K., Takahashi K., Hakim E. H. (2011). Cytotoxic and tyrosine kinase inhibitory activity of chalcone derivatives from *Cryptocarya phoebeopsis*. *Proceedings of the 2nd International Seminar on Chemistry. Jatinangor*, pp 340-342.
- 69] Lande I. S. D. (1948). The alkaloids of *Cryptocarya pleurosperma*. *Aust. J. Exp. Biol. Med.* **26**, pp 181–187.
- 70] Li Ching A. Y., Sook Wah T., Sukari M. A., Cheng Lian G. E., Rahmani M., Khalid K. (2007). Characterization of flavonoid derivatives from *Boesenbergia rotunda* (L.). *The Malaysian Journal of Analytical Sciences* **11**(1), pp 154-159
- 71] Lietchfiel J.T., Wilcoxon F.A. (1949). A simplified method of evaluating dose effect experiments. *J. Pharmacol. Ther.* **95**, p 113.

- 72] Liu Y., Rakotondraibe L. H., Brodie P. J., Wiley J. D., Cassera M. B., Miller J. S., Ratovoson F., Rakotobe E., Rasamison V. E., Kingston D. G. I. (2015). Antimalarial 5,6-Dihydro- α -pyrones from *Cryptocarya rigidifolia*: Related Bicyclic Tetrahydro- α -Pyrones Are Artifacts. *J. Nat. Prod.* **78**(6), pp 1330–1338.
- 73] Matsuda M., Endo Y., Fushiya S., Endo T., Nozoe S. (1994). Cytotoxic 6-substituted 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones from a brazilian medicinal plant, *Chorisia crispiflora*. *Heterocycles* **38**, pp 1229-1232.
- 74] Melillo B. and Smith A. B. (2013). A Unified Synthetic Strategy to the *Cryptocarya* Family of Natural Products Exploiting Anion Relay Chemistry (ARC). *Organic Letters* **15**(9), pp 2282–2285.
- 75] Miller L.C., Tainter M.L. (1944). Estimation of DL_{50} and its Error by means of Logarithmic Probit Paper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **57**, pp 261–264.
- 76] Mouchet J. (2004). Biodiversité du paludisme dans le monde. John Libbey Eurotext.
- 77] Nasrullah A. A., Zahari A., Mohamad J. and Awang K. (2013). Antiplasmodial Alkaloids from the Bark of *Cryptocarya nigra* (Lauraceae). *Molecules* **18**, pp 8009-8017.
- 78] Needham J., Andersen R., Kelly M. T. (1991). Oncorhyncolide, a novel metabolite of a bacterium isolated from seawater. *Tetrahedron Letters* **32**, pp 315-318.
- 79] Nehme C. J., de Moraes P. L. R., Tininis A. G., Alberto J. Cavaleiro A. J. (2008). Intraspecific variability of flavonoid glycosides and styrylpyrones from leaves of *Cryptocarya mandioccana* Meisner (Lauraceae). *Biochemical Systematics and Ecology* **36**, pp 602–611.
- 80] Njozi M., Amuri M., Selemani M., Masanja I. , Kigahe B., Khatib R., Kajungu D., Abdula S. and Dodoo A. N. (2013). Predictors of antibiotics co-prescription with antimalarials for patients presenting with fever in rural Tanzania. *BMC Public Health* **13**, pp 1097-1104.
- 81] OMS (2007). Rapport Mondial de la Santé 2007. (OMS)
- 82] Oyi A. R. (2001). A study of antimicrobial and phytochemical properties of the latex of *Jatropha curcas* Linn (Euphorbiaceae). Ph. D, Dissertation. A. B. U. Zaria, Nigeria, pp 204-218.
- 83] Paget G.E., Barnes J.M. (1964). Interspecies dosage conversion scheme in evaluation of results and quantitative application in different species. In: Laurence D.R., Bacharach A.L. (Eds.), Evaluation of drug activities: *Pharmacometrics*. Vol. I, Academic Press, New York, pp 160-162.
- 84] Pelt J.M. (2001). Les nouveaux actifs naturels. *Marabout*. Paris.
- 85] Pereda-Miranda R., Hernandez L., Villavicencio M. J., Novelo M., Ibarra P., Chai H., Pezzuto J. M. (1993). Structure and stereochemistry of pectinolides A-C, novel antimicrobial and cytotoxic 5,6-dihydro- α -pyrones from *Hyptis pectinata*. *J. Nat. Prod.* **56**(4), pp 583- 593.

- 86] Ponce A. G., Fritz R., Delvalle C. and Roura S. I. (2003). Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic swiss chard. *Lebensm. Wiss. u-Technol.* **36**, pp 679-684.
- 87] Popovici C., Saykova I. et Tylkowski B. (2009). Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industriel* **4**, pp 25-39.
- 88] Prasad R. K. and Kumar S. M. (2014). Total synthesis of (+)-anamarine. *Tetrahedron* **70**(30), pp 4552–4556.
- 89] Pretsh E., Clerc T., Seibl S., Simon W. (1990). Tabellen zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen mit Spektroskopischen Methoden. Springer Verlag, Berlin.
- 90] Priestap H, Bonafede J, Ruveda E. (1977). Argentilactone, a novel 5- hydroxyacid lactone from *Aristolochia argentina*. *Phytochemistry* **16**, pp 1579-1582.
- 91] Queiroz E. F., Wolfender J.-L., Raoelison G., Hostettmann K. (2003). Determination of the Absolute Configuration of 6-Alkylated α -Pyrones from *Cryptocarya crassifolia* by LC-NMR. *Phytochemical Analysis* **14**, pp 34-39.
- 92] Raoelison G. E., Terreaux C., Queiroz E. F., Zsila F., Simonyin M., Antus S., Randriantoa A., Hostettmann K. (2001). Absolute Configuration of Two 6-Alkylated α -Pyrones (=2H-Pyran-2-ones) from *Ravensara crassifolia*. *Helvetica Chimica Acta* **84**, pp 3470-3476.
- 93] Reddy M. V. R., Rearick J. P., Hoch N., Ramachandran P. V. (2001). Asymmetric Synthesis of Umuravumbolide. *Organic Letters* **3**(1), pp 19-20.
- 94] Reis P. A., Comim C.M., Hermani F. et al.. (2010). Cognitive dysfunction is sustained after rescue therapy in experimental cerebral malaria, and is reduced by additive antioxidant therapy. *PLoS Pathogens* **6**(6), Article ID e1000963.
- 95] Ricardo M. A. G., Andreo M. A., Cavaleiro A. J., Gamboa I. C., Bolzani V. S., Silva D. H. S. (2004). Bioactive pyrones and flavonoids from *Cryptocarya ashersoniana* seedlings. *Arkivoc* (vi), pp 127-136.
- 96] Rohwer J.G. (1993). Lauraceae, in Kubitzki K., Rohwer J.G. & Bittrich V. (eds), The families and Genera of Vascular plants II. Springer verlag, Berlin. pp 366-391
- 97] Romo de Vivar A., Vidales P., Perez A. L. (1991). An aliphatic δ -lactone from *Hyptis urticoides*. *Phytochemistry* **30**(7), pp 2417-2418.
- 98] Sabitha G., Reddy D. V., Reddy S. S. S., Yadav J. S., Kumar C. G., Sujithab P. (2012). Total synthesis of desacetylmuravumbolide, umuravumbolide and their biological evaluation. *RSC Advances* **2**, pp 7241–7247.
- 99] Sabitha G., Reddy K. P., Reddy S. P., Yadav J. S. (2014). Total synthesis of antifungal gamahonolide A. *Tetrahedron Letters* **55**, pp 3227–3228.

- 1001] Schatz G. E. (2001). Flore Générique des Arbres de Madagascar. RBG Kew and MBG, UK.
- 101] Schmeda-Hirschmann G, Astudillo L, Bastida J, Codina C, Rojas A, Ferreira M, Inchausti A, Yaluff G. (2001). Cryptofolione derivatives from *Cryptocarya alba* fruits. *J. Pharm. Pharmacol.* **53**, pp 563-567.
- 102] Sehlapelo B. M., Drewes S. E., Scott-Shaw R. (1994). A 6-sustitured 5,6-dihydro- α -pyrone from two *Cryptocarya*. *Phytochemistry* **37**(3), pp 847-849.
- 103] Senhaji O., Faid M., Elyachioui M., Dehhaoui M. (2005). Étude de l'activité antifongique de divers extraits de cannelle Antifungal activity of different cinnamon extracts. *Journal de Mycologie Médicale* **15**(4), pp 220-229.
- 104] Shing T. K. M., Zhou Z. H. (1992). Goniotriol and 8-acetylgoniotriol : Syntheses and absolute configurations. *Tetrahedron Lett.* **33**(23), pp 3333-3334.
- 105] Silverstein R. M., Basler G. C., Morill T. C. (1998) Identification Spectrométrique de Composés Organiques. De Boeck et Larcier, Paris.
- 106] Smith C. M. And O'Doherty G. A. (2003). « Enantioselective Syntheses of *Cryptocarya* Triacetate, Cryptocaryolone, and Cryptocaryolone Diacetate ». *Organic Letters* **5**(11), pp 1959-1962.
- 107] Staerk D., Lykkeberg A. K., Christensen J., Budnik B., Abe F., Jaroszewski J. W. (2002). In vitro cytotoxic activity of phenanthroindolizidine alkaloids from *Cynanchum vince-toxicum* and *Tylophora tanakae* against drug-sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J. Nat. Prod.* **65**, pp 1299–1302.
- 108] Su C. J., Reusch R. N., Sadoff H. N. (1981). Isolation and Characterization of Several Unique Lipids from *Azotobacter vinelandii* Cystst. *Journal of Bacteriology* **147**(1), pp 80-90.
- 109] Tarkang P. A., Atchan A. P.N., Kuate J. R., Okalebo F. A., Guantai A. N., and Agborl G. A. (2013). Antioxidant Potential of a Polyherbal Antimalarial as an Indicator of Its Therapeutic Value. *Advances in Pharmacological Sciences* **2013**, Article ID 678458, p9.
- 110] Usman H., Hakim E. H., Harlim T., Jalaluddin M. N., Syah Y. M., Achmad S. A., and Takayama H. (2006). Cytotoxic Chalcones and Flavanones from the Tree Bark of *Cryptocarya costata*. *Z. Naturforsch.* **61c**, pp 184-188.
- 111] Van der Werff H. (2013). Nomenclatural notes on *Cryptocarya* R. Br. (Lauraceae) from Madagascar. *Candollea* **68**(2), pp 303-306.
- 112] Van Puyvelde L., Dube S., Uwimana E., Uwera C., Domimisse R.A., Esmans E.L., Van Schoor O., Vlietinck A.J. (1979). New α -pyrones from *Tetradenia riparia*. *Phytochemistry* **18** (7), pp 1215-1218.

- 113] Wang K., Su, B. ;Wang, Z. ;Wu, M. ; Li, Z. ; Hu, Y. ; Fan, Z. ; Mi, N. ;Wang, Q., (2010). Synthesis and antiviral activities of phenanthroindolizidine alkaloids and their derivatives. *J. Agric. Food. Chem.***58**, pp 2703–2709.
- 114] WHO, (2015). World malaria report 2015 (WHO).
- 115] Wilson C. G., Jairo S. V. (2011). Antiprotozoal Activity of α,β -Unsaturated δ -Lactones : Promising Compounds for the Development of New Therapeutic Alternatives. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **10**(5), pp 671-680.
- 116] Wu Y. C., Chang F. R., Duh C. Y., Wang S. K., Wu T. S. (1992). Cytotoxic styrylpyrones of *Goniothalamus amuyon*. *Phytochemistry* **31**(8), pp 2851-2853.
- 117] Yada H., Sato H. J., Kaneko S., Ichihara A.(1993). New aliphatic 6-lactones, metabolites of *Ceratocystis piceae*. *Natural Product Letters* **2**(3), pp 221-226.
- 118] Yadav J. S., Rao P. P., Reddy M. S., Rao N. V., Prasad A. R.. (2007). Stereoselective synthesis of (+)-cryptocarya diacetate by an iterative Prins cyclisation and reductive cleavage sequence. *Tetrahedron Letters* **48**, pp 1469–1471.
- 119] Yoo M. K., Lee H. C., Lee H., Moon B.K. and Lee Y. C. (2008), Relative antioxidant and cytoprotective activities of common herbs. *Food Chemistry*, **106**, pp 929-936.
- 120] Young R.L., Hylin J.W., Plucknett D.L., Kawano Y., Nakayama R.T. (1966). Analysis for Kawa-pyrones in Extracts of *Piper methysticum*. *Phytochemistry* **5**, pp 795-798.