

ALCALOÏDES DES FEUILLES DU *CINCHONA LEDGERIANA*

M. ZECHES, B. RICHARD, P. THEPENIER, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MENT†

Faculté de Pharmacie (E.R.A. au C.N.R.S. n° 319), 51, rue Cognacq-Jay 51096 Reims, Cedex, France

(Reçu 4 janvier 1980)

Key Word Index—*Cinchona ledgeriana*; Rubiaceae; indole and bisindole alkaloids; aricine; quinamine; 3-epiquinamine; cinchophyllamine; isocinchophyllamine; cinchophyllines.

Abstract—Five monomeric and seven quasi-dimeric indole alkaloids were isolated from the leaves of *Cinchona ledgeriana*, five are known; the structures of two novel quasi-dimeric alkaloids have been elucidated by chemical correlation.

INTRODUCTION

En 1965, Le Men, Kan, Potier et Janot isolent quatre alcaloïdes des feuilles du *Cinchona ledgeriana* [1]: la quinamine **1**, un composé défini par $F = 175^\circ$ et $[\alpha]_D + 22^\circ$ (CHCl_3), et deux alcaloïdes isomères ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_4$) nommés cinchophyllamine et isocinchophyllamine. Peu après, les mêmes auteurs envisagent pour ces deux alcaloïdes diastéréoisomères, l'une des deux structures planes **4** ou **5** [2]. Une étude cristallographique au moyen de rayons X [3] précise enfin la structure et la configuration absolue de l'isocinchophyllamine **6**. Ce composé est donc un alcaloïde bis-indolique monoterpénoïde, ou quasi-dimère.*

RÉSULTATS

Isolement et structure des alcaloïdes

Les échantillons étudiés ont été récoltés dans la plantation Gaspard au Ruanda. Les alcaloïdes totaux (AT; 7,13 g/100) sont obtenus par un procédé classique. Leur chromatographie sur couche mince révèle l'absence des alcaloïdes principaux des écorces de *Quinquina*. Douze alcaloïdes purs sont isolés par une combinaison de techniques chromatographiques: cinq monomères (A à E) et sept quasi-dimères (F à L). L'un des monomères, A, est obtenu en trop faible quantité pour permettre une étude structurale.

Alcaloïdes monomères (<1% des AT). Trois d'entre eux sont connus: Alcaloïde B = quinamine **1** et alcaloïde D = aricine **3**. Ils sont identifiés par comparaison directe avec des échantillons de référence. Alcaloïde E = épi-3 quinamine **2**: Ses caractères spectraux et ses constantes

physiques: $F = 115-118^\circ$, $[\alpha]_D + 164^\circ$ (EtOH), sont très proches de ceux de l'épi-3 quinamine **2**† mais une comparaison directe n'a pu être pratiquée. Alcaloïde C: non cristallisé, $[\alpha]_D + 35^\circ$ (CHCl_3) M^+ 312 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$), cet alcaloïde est nouveau. Il s'agit vraisemblablement d'un stéréoisomère de la quinamine **1** ou de l'épi-3 quinamine **2** qui n'en différerait que par la configuration des deux centres interdépendants C_2 et C_7 .

Alcaloïdes quasi-dimères. Ce groupe renferme quatre alcaloïdes isomères majoritaires: F (8% des AT), G (7%) J (2%), L (7%), et trois alcaloïdes minoritaires (<1%): H, I, K.

Alcaloïdes quasi-dimères majoritaires. L'alcaloïde F est identifié (ccm, UV, IR) au composé ($F = 175^\circ$) isolé antérieurement [1]. Les alcaloïdes G et J sont identifiés respectivement à la cinchophyllamine et à l'isocinchophyllamine **6** par comparaison (ccm, F, $[\alpha]_D$, UV, IR) avec des échantillons fournis [1] par Madame C. Kan.‡ L'alcaloïde L est nouveau. Les structures des alcaloïdes F: **7**, G: **9**, L: **8** ont été établies par une analyse spectrale approfondie (UV, IR, RMN ^1H , courbes de DC, RMN ^{13}C) [7] en utilisant comme référence la structure connue de l'isocinchophyllamine **6** = J. Ce travail fait l'objet d'une publication séparée [8].

Ces quatre quasi-dimères représentent les quatre possibilités de stéréoisomérisation liées à la configuration des carbones 3 et 17. Aussi, pour simplifier la nomenclature, nous proposons de nommer ces quatre composés cinchophyllines en précisant l'orientation des hydrogènes en 3 et 17 par les préfixes α ou β .

Alcaloïdes quasi-dimères minoritaires. Leurs caractéristiques spectrales indiquent qu'ils possèdent le squelette des cinchophyllines. Ils en diffèrent essentiellement par leur poids moléculaire.

Alcaloïde H = tétradéhydro-17,4',5',6' 3α cinchophylline **10**. L'ion moléculaire de ce composé (M^+ 492, $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4$) a quatre unités de masse de moins que celui des cinchophyllines. Son spectre UV (EtOH neutre) λ_{max} nm: 231, 290, 298, épaulements 218, 248, 260) correspond à la sommation des chromophores méthoxy-10 indole et méthoxy harmane. Il est très proche de celui

*Le terme 'quasi-dimère' est ici utilisé pour différencier les alcaloïdes de ce type des alcaloïdes bis-indoliques 'dimères' à squelette en C_{40} .

†Les constantes physiques (F et $[\alpha]_D$) de la quinamine **1** et de l'épi-3 quinamine **2** décrites antérieurement varient selon les auteurs [4–6].

‡A qui nous adressons nos remerciements.

de l'usambarensine [9, 10] et subit un déplacement bathochrome en milieu acide. La présence de bandes de Bohlmann (IR) oriente vers une structure 3 α H transquinolizidine [11, 12] qui est confirmée par un effet Cotton positif vers 280 nm en DC [13]. Le spectre de RMN ^1H présente les signaux des cinchophyllines (2NH indoliques, un système vinyle, 2 OMe aromatiques) mais se singularise par deux protons aromatiques supplémentaires déblindés et couplés entre eux (deux doublets à 8,2 et 7,53 ppm; $J = 6$ Hz) et par l'absence de proton entre 4 et 5 ppm. Ces éléments s'accordent avec la structure **10** proposée pour l'alcaloïde H. La trop faible quantité de produit isolé n'a pas permis d'effectuer une corrélation chimique.

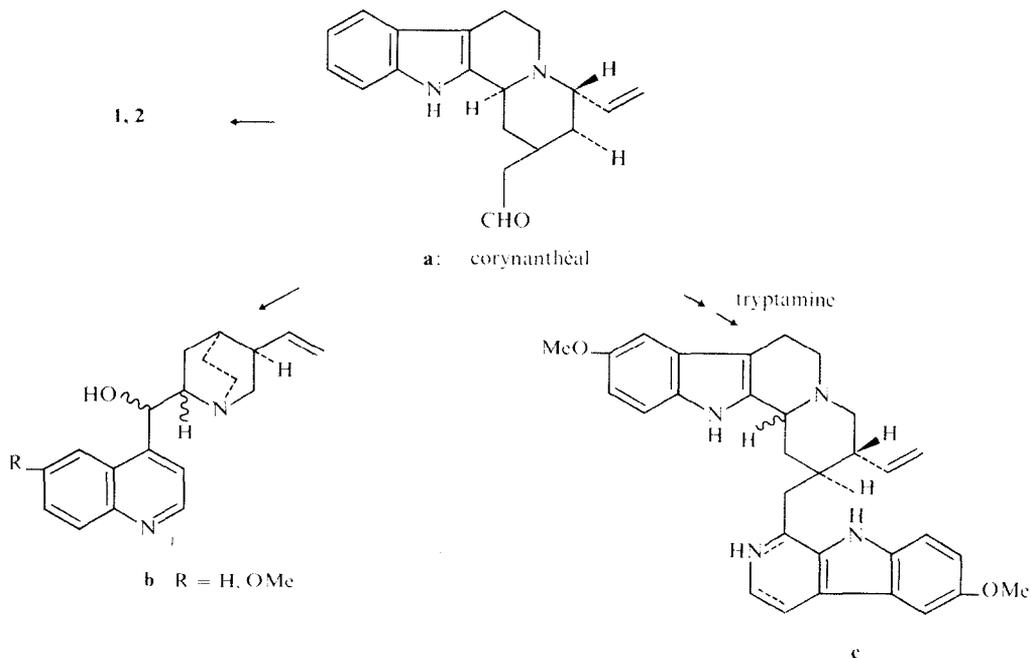
Alcaloïde I = déhydro-17,4' 3 α cinchophylline **11**. Si le SM ne permet pas de préciser la valeur du pic moléculaire (M^{++} 494 ou 496 d'intensités variables selon la température), les autres caractéristiques spectrales de cet alcaloïde sont en faveur d'un poids moléculaire de 494 (soit deux unités de masse de moins que les cinchophyllines). En effet, une insaturation supplémentaire est déduite de l'examen des spectres UV, IR et de RMN ^1H . Le spectre UV (EtOH neutre), λ_{max} nm: 216, 297, 309, 328) modifié en milieu acide, ressemble à celui de la tchibangensine [14, 15]. Il correspond à la sommation de deux chromophores méthoxy-10 indole dont l'un est

masse de plus que celui des cinchophyllines (M^{++} 498, $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_4$). L'alcaloïde K est identifié, par ses caractères spectraux (UV, IR, SM) et par corrélation chimique à la dihydro-18,19 3 β ,17 β cinchophylline **12** obtenue par réduction catalytique de la 3 β ,17 β cinchophylline **9**.

Une brève étude des graines de *Cinchona ledgeriana* indique la présence d'alcaloïdes (AT = 1,6 g $^{\circ}$ /100). L'examen des AT en ccm révèle qu'ils se composent d'un mélange complexe (environ 15 alcaloïdes) dans lequel on peut repérer les alcaloïdes F, H et I. Les alcaloïdes principaux des écorces de tronc sont absents.

DISCUSSION

Les alcaloïdes monomères (quinamine **1**, ϵ -pi-3 quinamine **2**, aricine **3**) isolés des feuilles du *C. ledgeriana* existent également dans les écorces de divers *Cinchona*. Leur présence illustre la relation biogénétique, démontrée par plusieurs auteurs [16], entre les alcaloïdes indoliques de type corynanthéique (cf. **a**) et les alcaloïdes quinoléiques des écorces **b**. Il semble logique d'envisager la biogénèse des composés quasi-dimères des feuilles **c** par une condensation entre l'un des précurseurs indoliques tel que le corynanthéol avec une tryptamine, les méthoxylations aromatiques intervenant à un stade



conjugué à une énamine ou une imine. Le spectre IR (CHCl_3) se singularise par une bande à 1550 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Sur le spectre de RMN ^1H , l'absence simultanée de proton entre 4 et 5 ppm et de $\text{N}_4\text{-H}$ échangeable, et la présence de six protons aromatiques permettent de localiser cette insaturation en 17,4'. La présence de bandes de Bohlmann (IR) associée à l'effet Cotton positif (DC) sont en faveur d'une structure 3 α H transquinolizidine. La structure **11** proposée pour l'alcaloïde H est confirmée par la corrélation chimique suivante: réduit par KBH_4 , l'alcaloïde H conduit au mélange des cinchophyllines 3 α H **6** et 7 épimères en 17.

Alcaloïde K = dihydro-18,19 3 β ,17 β cinchophylline **12**. L'ion moléculaire de cet alcaloïde (SM) a deux unités de

indéterminé. L'absence de quinoléines dans les feuilles laisse supposer que celles-ci ne possèdent pas l'équipement enzymatique suffisant pour réaliser la transformation indole \rightarrow quinoléine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H (60 MHz) sont enregistrés dans le CDCl_3 , sauf indication contraire, avec le TMS comme indicateur interne ($\delta = 0$). Les points de fusion sont pris sur microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le CHCl_3 .

Extraction et isolement des alcaloïdes. 2,250 kg de poudre de feuilles sont triturés avec 1.300l. de NH_4OH au 1/2 et lixivés au

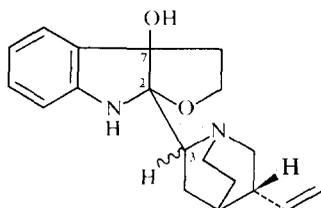
moyen de EtOAc. Le lixiviat est extrait par de l'eau sulfurique à 2%. La solution aqueuse alcalinisée par NH_4OH est extraite par le CHCl_3 . La solution chloroformique lavée, séchée et évaporée laisse un résidu de 16,05 g (0,7%). Les AT sont fractionnés par chromatographie sur colonne d'alumine (500 g) (éluants successifs: C_6H_6 , Et_2O , MeOH). Regroupés dans les premières fractions, les alcaloïdes monomères (A à E) sont purifiés par chromatographie sur couche de silice (solvant: CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 95: 4,5: 0,5).

Les alcaloïdes quasi-dimères (F à L) sont purifiés par chromatographie sous moyenne pression (colonne lobar B;

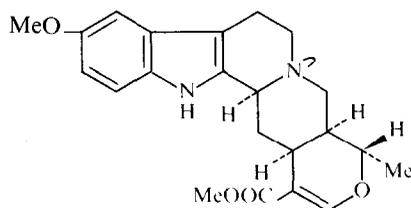
solvant d'éluion: CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH ; 95: 4,5: 0,5) suivie de chromatographie sur couche de silice (même solvant) et éventuellement de cristallisation. Les douze alcaloïdes isolés présentent en ccm (même solvant) l'ordre de polarité croissant suivant: D, A, H, B, F, E, G, J, C, I, K, L.

Alcaloïde A (1 mg). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 225, 278 (ep.), 285, 293; IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3300, pas de bande C=O; SM: M^+ a m/e 340, m/e 322, 311, 299, 295, 249, 231, 200, 188 (100%), 172, 160, 144, 130, 124, 108.

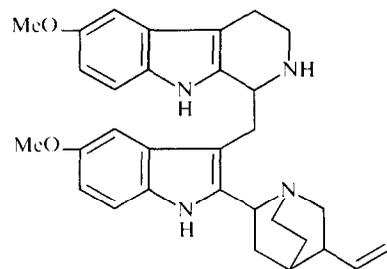
Alcaloïde C (2 mg). Non cristallisé; $[\alpha]_D^{+35}$ ($c = 0,1$); réactif cérique: orange; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 242, 300; IR (CHCl_3)



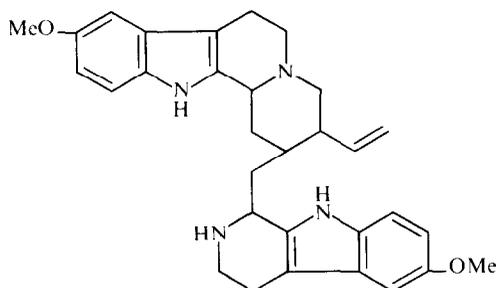
1 quinamine: 3 α H
2 épi-3 quinamine: 3 β H



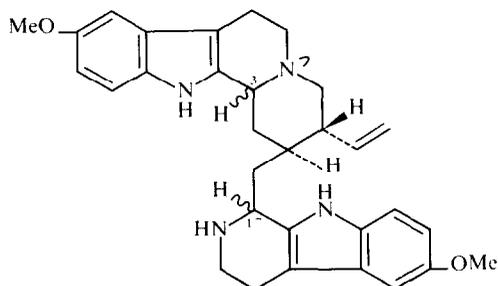
3 aricine



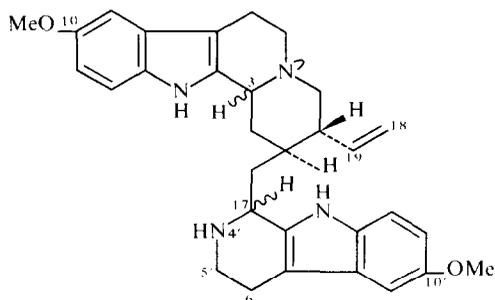
4



5



6 isocinchophyllamine:
3 α , 17 α cinchophylline: 3 α H: 17 α H
7 3 α , 17 β cinchophylline: 3 α H: 17 β H
8 3 β , 17 α cinchophylline: 3 β H: 17 α H
9 cinchophyllamine:
3 β , 17 β cinchophylline: 3 β H: 17 β H



10 tétradéhydro-17,4' S', 6'
3 α cinchophylline: 3 α H: $\Delta^{17,4'}$ \cdot Δ^5
11 déhydro-17, 4' 3 α cinchophylline:
3 α H: $\Delta^{17,4'}$
12 dihydro-18,19 3 β , 17 β cinchophylline:
3 β H: 17 β H: 18, 19 H₂

cm^{-1} : 3300, 1615; SM: M^{++} à m/e 312 (100%), m/e 294, 281, 267, 249, 174, 164, 159, 148, 136, 121, 108.

Alcaloïde E: épi-3 quinamine 2 (12 mg). F = 115–118°; $[\alpha]_{\text{D}} + 144^{\circ}$ ($c = 0,4 \text{ CHCl}_3$); $+164^{\circ}$ ($c = 0,4 \text{ EtOH}$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 242, 300; IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3440, 1615; SM: M^{++} à m/e 312 (80%), m/e 295, 281, 267, 249, 174, 164, 159, 148, 136, 121 (100%), 108; RMN ^1H : δ 7,3–6,5 (4H, *m*, aromatiques), 6,2–4,8 (3H, *m*, vinyne).

Alcaloïde F: 3 α ,17 β cinchophylline 7 (1450 mg). Cristallise dans CH_2Cl_2 ; F 159–160°; $[\alpha]_{\text{D}} + 19^{\circ}$ ($c = 0,6$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 228 (4,71), 282 (4,23), 296 (4,18), 308 (3,91); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 2840, 2820, 2770, 1630, 1600; SM: M^{++} à m/e 496 (20%), m/e 466, 414, 383, 336, 325, 312, 291, 280, 279, 278, 277 (100%), 265, 261, 253, 251, 239, 214, 213, 199, 186, 173, 160; RMN ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ 9,73 (1H, *s*, NH), 9,63 (1H, *s*, NH), 7,35–6,6 (6H, *m*, aromatiques), 6 à 4,7 (3H, *m*, vinyne), 4,2 (1H, *m*), 3,75 (6H, *s*, 2 OMe), 2,75 (1H échangeable par D_2O , NH).

Alcaloïde G: cinchophyllamine: 3 β ,17 β cinchophylline 9 (1150 mg). Cristallise dans CHCl_3 et CH_2Cl_2 ; F = 143–145°; $[\alpha]_{\text{D}} + 8^{\circ}$ ($c = 0,7$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 228 (4,72), 283 (4,25), 297 (4,19), 308 (3,86); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 3300, 1630, 1600; SM: M^{++} à m/e 496 (50%), m/e 466, 414, 336, 292, 280, 279 (100%), 277, 265, 253, 251, 239, 214, 201, 199, 186, 174, 160; RMN ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ 10,13 (1H, *s*, NH), 9,85 (1H, *s*, NH), 7,35–6,5 (6H, *m*, aromatiques), 6–4,7 (3H, *m*, vinyne), 4,5 (1H, *m*), 4,1 (1H, *m*), 3,75 (6H, *s*, 2 OMe), 2 (1H, échangeable par D_2O , NH).

Alcaloïde J: isocinchophyllamine: 3 α ,17 α cinchophylline 6 (355 mg). Cristallise dans CH_2Cl_2 ; F = 144°; $[\alpha]_{\text{D}} + 7^{\circ}$ ($c = 0,6$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 228 (4,74), 282 (4,26), 296 (4,20), 308 (3,96); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 2840, 2820, 2760, 1630, 1600; SM: M^{++} à m/e 496 (80%), m/e 466, 414, 336, 293, 280, 279 (100%), 277, 265, 253, 251, 239, 214, 201, 186, 174, 160; RMN ^1H : δ 7,7 (1H, *s*, NH), 7,47 (1H, *s*, NH), 7,35–6,6 (6H, *m*, aromatiques) 6–4,9 (3H, *m*, vinyne) 4,1 (1H, *m*) 3,86 (3H, *s*, OMe) 3,83 (3H, *s*, OMe) 1,93 (1H échangeable par D_2O , NH).

Alcaloïde L: 3 β ,17 α cinchophylline 8 (800 mg). Non cristallisé; $[\alpha]_{\text{D}} - 87,5$ ($c = 0,6$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 227 (4,66), 282 (4,17), 296 (4,11), 308 (3,81); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 3430, 1630, 1600; SM: M^{++} à m/e 496 (16%), m/e 466, 336, 325, 293, 280, 279, 277, 265, 253, 239, 214, 201, 190, 186, 174, 161, 160 (100%); RMN ^1H : δ 8,35 (1H, *s*, NH), 7,95 (1H, *s*, NH), 7,35–6,6 (6H, *m*, aromatiques), 6–4,7 (3H, *m*, vinyne), 4,2 (2H, *m*), 3,83 (6H, *s*, 2 OMe), 3 (1H, échangeable par D_2O , NH).

Alcaloïde H: tétradéhydro-17,4' 5',6' 3 α cinchophylline 10 (5 mg). Non cristallisé; $[\alpha]_{\text{D}} + 15^{\circ}$ ($c = 0,36$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH neutre}}$ nm ($\log \epsilon$): 218 (4,52), 231 (4,6), 248 ép. (4,3), 259 ép. (4,15), 290 (4,14), 298 (4,25); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH} + \text{HClO}_4}$ nm ($\log \epsilon$): 214 (4,5), 223 (4,47), 271 (4,25), 298 (4,07), 301 (4,16); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 2860, 2820, 2600; SM M^{++} à m/e 492 (18%), m/e 342, 325, 291, 279, 278, 277 (100%), 263, 262, 253, 239, 234, 214, 212, 197, 186, 139; RMN ^1H : δ 8,3 (2H, *s*, 2NH), 8,2 (1H, *d*, $J = 6 \text{ Hz}$), 7,53 (1H, *d*, $J = 6 \text{ Hz}$), 7,5–6,5 (6H, *m*, aromatiques), 6–4,93 (3H, *m*, vinyne), 3,9 (3H, *s*, OMe), 3,77 (3H, *s*, OMe).

Alcaloïde I: déhydro-17,4' 3 α cinchophylline 11 (21 mg). Non cristallisé; $[\alpha]_{\text{D}} + 75,5^{\circ}$ ($c = 0,75$); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 216 (4,63), 297 (4,07), 309 (4,05) 328 (4,03); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH} + \text{HClO}_4}$ nm ($\log \epsilon$): 218 (4,68), 272 (4,01), 297 (3,82), 308 (3,67); IR (sol. CHCl_3) cm^{-1} : 3480, 3200, 2840, 2820, 2760, 1630, 1600, 1550; SM: temp. = 350°: pic à m/e 494 (100%) ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_4$); 496 (6%); temp.

= 360°: m/e 496 (75%), 494 (100%); temp. = 370°: m/e 496 (80%), 494 (80%); temp. = 350°: m/e 466, 464, 321, 320, 280, 279, 278, 277 (100%), 214, 213, 201, 200, 199, 186, 174, 170, 160; RMN ^1H : δ 8,67 (1H, *s*, NH), 8,2 (1H, *s*, NH), 7,5–6,5 (6H, *m*, aromatiques), 6–4,8 (3H, *m*, vinyne), 3,8 (6H, *s*, 2 OMe).

Alcaloïde K: dihydro-18,19 3 β ,17 β cinchophylline 12 (2 mg). Non cristallisé; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 224, 278, 297, 308; IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3340, 1630, 1600; SM: M^{++} à m/e 498 (30%), m/e 468, 338, 295, 293, 291, 281 (100%), 279 (100%), 277, 265, 253, 239, 214, 201, 186, 174, 160.

Réduction de I par KBH_4 . 7 mg de I sont dissous dans 1 ml de MeOH et additionnés de 5 mg de KBH_4 . Après 5 hr d'agitation à temp. ordinaire et addition de H_2O , la solution est extraite par le CHCl_3 . Le traitement habituel fournit 6 mg d'un mélange de deux composés superposables en cm^{-1} à la 3 α ,17 α cinchophylline 6 et à la 3 α ,17 β cinchophylline 7.

Réduction catalytique de l'alcaloïde G: 3 β ,17 β cinchophylline 9. 44 mg de G sont dissous dans 5 ml de MeOH et additionnés de 5 mg de charbon palladié à 10%. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 5 hr à temp. ordinaire. Après filtration du catalyseur et évap. du solvant, le résidu obtenu (42 mg) est identique (cm , UV, IR, SM) à l'alcaloïde K et présente en RMN ^1H les caractères suivants: δ 8,1 (1H, *s*, NH), 7,66 (1H, *s*, NH), 7,3–6,6 (6H, *m*, aromatiques) 4,26 (2H, *m*), 3,85 (6H, *s*, 2 OMe), 0,85 (3H, *t* mal résolu).

Remerciements—Nous remercions le Professeur J. Lévy pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Nous remercions la firme Omnium chimique pour la fourniture des feuilles du *Cinchona ledgeriana*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Men, J., Kan, C., Potier, P. et Janot, M.-M. (1965). *Ann. Pharm. Fr.* **23**, 691.
2. Potier, P., Kan, C., Le Men, J. et Janot, M.-M. (1966) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2309.
3. Guilhem, J. (1974) *Acta Crystallogr. Sect. B* **30**, 742.
4. Henry, T. A., Kirby, K. S. et Shaw, G. E. (1945), *J. Chem. Soc.* 524.
5. Witkop, B. (1950) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2311.
6. Culvenor, C. C. J., Goldsworthy, L. J., Kirby, K. S. et Robinson, R. (1950) *J. Chem. Soc.* 1484.
7. Zeches, M. (1979) Thèse Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, 1979/3, Reims.
8. Zeches, M., Sigaut-Titeux, F., Le Men-Olivier, L., Lévy, J. et Le Men, J. (A paraître).
9. Angenot, L. et Bisset, N. G. (1971) *J. Pharm. Belg.* **26**, 585.
10. Angenot, L. (1973) Thèse Doctorat ès Sciences, Liège.
11. Bohlmann, F. (1959) *Ber.* **92**, 1798.
12. Rosen, W. E. (1961) *Tetrahedron Letters* 481.
13. Klyne, W., Swan, R. J., Dastoor, N. J., Gorman, A. A. et Schmid, H. (1967) *Helv. Chim. Acta* **50**, 115.
14. Richard, C., Delaude, C., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1978) *Phytochemistry* **17**, 539.
15. Mirand-Richard, C., Le Men-Olivier, L., Lévy, J. et Le Men, J. (1979) *Hétérocycles* **12**, 1409.
16. Uskovic, M. R. et Grethe, G. (1973) in *The Alkaloids*. (Manske, R. H. F., ed.), Vol. 4, p. 209. Academic Press, New York.