

279. Structure d'alcaloïdes indoliques doubles d'un type nouveau

par Nicole Kunesch, Yves Rolland et Jacques Poisson¹⁾

(Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Rue J. B. Clément - 92290 Châtenay-Malabry, France.
Equipe de Recherche N° 317 Associée au C.N.R.S.)

et P. L. Majumder, (Mrs) R. Majumder (née Raychaudhuri) et (Mrs) A. Chatterjee
(Department of Pure Chemistry, University of Science, Calcutta, India)

et Vincent C. Agwada, Jorge Naranjo, Manfred Hesse et Hans Schmid²⁾
(Organisch-Chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich)

(II.VII.77)

The Structure of bis-indoline alkaloids of a novel type

Summary

The structure of folicangine **4**, a bis-indoline alkaloid from the leaves of *Voacanga africana*, is obtained by correlation with voafolidine **3a** and isovoafolidine **3b**. It requires an ether bridge between the two parts of the molecule, as in subsessiline (amataïne **5a**). Subsessiline-lactone, from the leaves of *Voacanga thouarsii* has structure **5b** proved by correlation with **5a**. The CD. curves of double-indole alkaloids of vobtusine type are given (Table 3).

L'analyse de divers *Voacanga* et de genres voisins a permis de mettre en évidence une série de produits dont la structure associe deux unités indoliques polycycliques autour d'un atome de carbone «spiro». Le prototype en est la vobtusine **1a** [1] [2] dont la formule a été définitivement établie par cristallographie de rayons X [3]. A côté de ce groupe d'alcaloïdes [4-6] trois autres bases de structure très proche, mais d'un type particulier, ont été récemment isolées:

- la *folicangine*, isolée des feuilles de *Voacanga africana* STAPF [4];
- la *subsessiline*, isolée des tiges de *Callichilia subsessilis* STAPF [7], des écorces de racines d'*Hedranthera barteri* PICHON (HOOK. F.) sous le nom d'amataïne [8] et des feuilles de *Voacanga grandifolia* MIQ. (ROLF.) sous le nom de grandifoline [9] [10]. C'est un des principaux alcaloïdes des feuilles de *Voacanga thouarsii* ROEM et SCHULT [11];
- la subsessiline-lactone, également présente dans les feuilles de *Voacanga thouarsii* [11], antérieurement décrite sous le nom d'alcaloïde H [6].

¹⁾ Alcaloïdes des *Voacanga*. XVIII. Mémoire XVII: [14]. Alcaloïdes de *Callichilia subsessilis*. IV. Mémoire III: [12].

²⁾ 165. Mitt. über organische Naturstoffe. 164. Mitt. s. [14].

Une analyse spectroscopique a déjà été effectuée sur la *folicangine* et ses produits de réduction par NaBH_4 et NaBD_4 , identifiés respectivement à un isomère de la voafolidine (alcaloïde de la même plante) et à son dérivé monodeutéié. La folicangine devait posséder l'enchaînement **2** de la voafolidine avec un pont éther supplémentaire tendu entre l'atome de carbone porteur de l'hydroxyle tertiaire et l'atome de carbone du groupe carbinolamine [4]. Les formules avancées se sont avérées erronées à la lumière de la structure définitive de la vobtusine **1a** où l'hydroxyle tertiaire est placé en 2' [3]. En effet l'hydroxyle tertiaire doit être localisé en cette même position dans la voafolidine (**3a**) en raison de son étroite parenté spectrale avec la vobtusine. L'un des deux points d'attache du pont éther de la folicangine se situe alors en 2' et le second point reste à définir, une localisation en α de N-4 (*i.e.* en 3, 5 ou 21) étant la plus acceptable. Les structures correspondantes sont compatibles avec les données des spectres de masse (Tableau 1), mais seul C(3) est suffisamment proche de C(2') pour autoriser un pont éther. Si de plus l'hydroxyle en 2' de l'isovoafolidine, formée lors de la réduction de la folicangine [4], est en β par rapport au noyau B, comme dans la voafolidine **3a** et la vobtusine **1a**, le pont éther de la folicangine n'est possible qu'avec l'orientation du cycle «pipéridine» de la partie A définie par un spiro-carbone 14-R. Cette configuration expliquerait de plus l'isomérisation entre la voafolidine 14-S **3a** et l'isovoafolidine 14-R. Toutefois, une orientation α de l'hydroxyle en 2' ne peut être totalement exclue dans l'isovoafolidine: le spiro-carbone est alors 14-S, et l'isomérisation voafolidine-iso-voafolidine siège en C(2'). Pour des raisons biogénétiques, relativement à la vobtusine **1a**, la formule la plus probable pour la folicangine doit être **4**, l'isovoafolidine étant **3b** et son dérivé monodeutéié **3c**.

La structure **4** est compatible avec l'existence dans le spectre de $^1\text{H-RMN}$. d'un singulet à δ 4,6 ppm, correspondant à $\text{H-C}(3)$ ($>\text{N-CH-O-}$). Ce signal ne se retrouve pas dans les spectres de la voafolidine **3a** et de l'isovoafolidine **3b** ayant un groupement azométhylène à cet endroit. D'autre part, le doublet vers δ 4-5 ppm ($J=14-15$ Hz) des spectres de la vobtusine **1a** et de ses analogues

Tableau 1. Spectres de masse (pics caractéristiques, m/e (abondance en %))

| M^+ | a ($M-\text{H}_2\text{O}$) | b ($M-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) | c ($\text{b}-\text{H}_2\text{O}$) | d ($M-\text{H}_2\text{O}-\text{i}$) | e ($M-214$) | f | g | g' | h ($g-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) | i | |
|-----------|---------------------------------|---|--|--|------------------|-----------|----------|----------|---|----------|----------|
| 1a | 718 (80) | 700 (12) | 660 (10) | 642 (5) | 562 (11) | 504 (100) | 393 (46) | 363 (3) | 363 (3) | 305 (6) | 138 (50) |
| 1b | 718 (100) | 700 (44) | 660 (5) | 642 (6) | 562 (34) | 504 (12) | 393 (55) | 363 (8) | | 305 (4) | 138 (90) |
| 5a | 716 (100) | - | 658 (13) | - | - | 502 (8) | - | 363 (30) | 363 (33) | 305 (16) | 138 (98) |
| 5b | 730 (100) | - | b) | - | - | 516 (25) | - | 363 (85) | | b) | 152 (10) |
| 1c | 732 (45) | 714 (12) | 674 (15) | 656 (12) | 562 (15) | 518 (100) | 407 (35) | 363 (7) | | 305 (16) | 152 (22) |
| 1d | 732 (100) | 714 (40) | 674 (10) | 656 (5) | 562 (30) | 518 (30) | 407 (98) | 363 (14) | | 305 (5) | 152 (15) |
| 4 | 686 (100) | - | 628 (3) | - | - | 472 (35) | - | 363 (90) | | 305 (4) | 138 (40) |
| 3a | 688 (70) | 670 (10) | 630 (5) | 612 (3) | 532 (5) | 474 (100) | 363 | 363 | | 305 (8) | 138 (12) |
| 3b | 688 (100) | 670 (10) | 630 (11) | 612 (3) | 532 (3) | 474 (10) | 363 | 363 | | 305 (5) | 138 (9) |
| 3c | 689 (100) | 671 (14) | 631 (5) | 613 (3) | 533 (5) | 475 (6) | 363 (27) | 364 (94) | | b) | 138 (10) |

a) L'interprétation des principaux ions a été antérieurement décrite [1] [2] [4] [14].

b) Pic non observable.

(Tableau 2) n'apparaît pas dans celui de la folicangine. Attribué à l'un des protons en 23' de la vobtusine [13], le signal doit se déplacer vers les champs forts dans le cas de la folicangine, par suite de la compression stérique imposée par le pont éther entre C(2') et C(3).

La *subsessiline-lactone* (alcaloïde **H**) [8], $C_{43}H_{46}O_7N_4$, IR. 1780 cm^{-1} (γ -lactone), et la vobtusine-lactone **1c** présentent les mêmes différences dans les spectres de masse (Tableau 1) et de RMN. (Tableau 2), que la subsessiline **5a** [14] et la vobtusine **1a**.

Cet alcaloïde serait un dérivé de la subsessiline portant un groupe carbonyle lactonique en 18', d'où son nom. Ceci a été confirmé par la transformation avec le borohydrure de sodium en un produit non cristallisé ($M=732$), de caractéristiques

Tableau 2. Spectres de 1H -RMN. (δ_{ppm}^{TMS})

| | 1a | 1b | 1c | 3a | 3b | 4 | 5a | 5b |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| H-C(22') (<i>d</i>) | 5.13 | 4.69 | 4.71 | 4.40 | 3.96 | < 4 | < 4 | < 4 |
| (<i>J</i> en Hz) | (14) | (14) | (14) | (13) | (13) | | | |
| H-C(3) (<i>s</i>) | - | - | - | - | - | 4,60 | 4,75 | 4,78 |

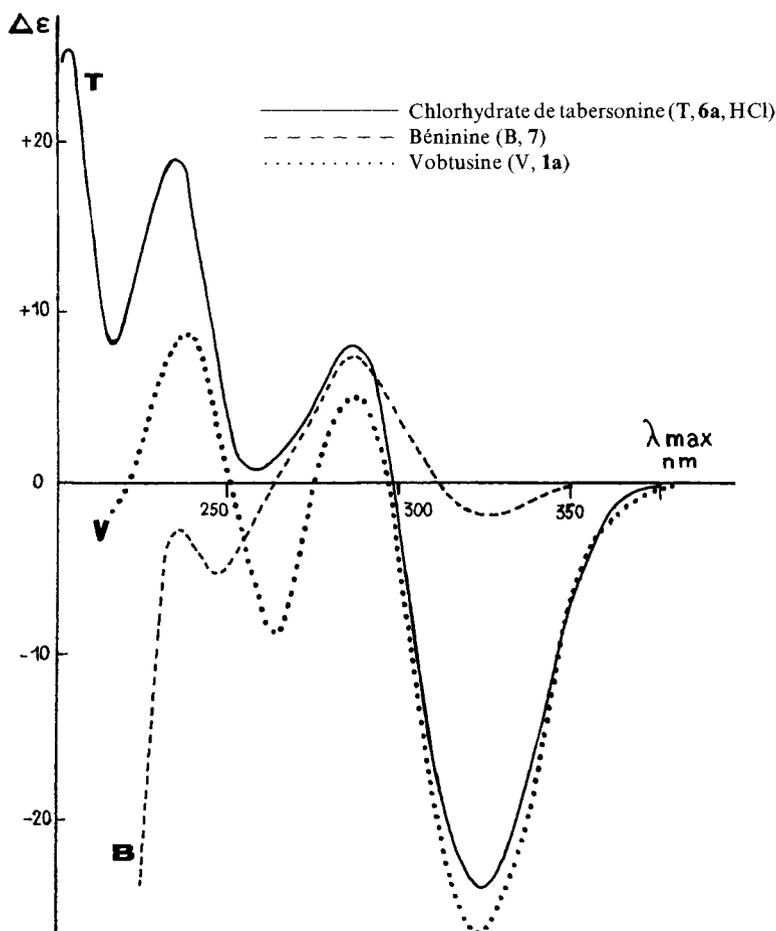
Tableau 3. Spectres de dichroïsme circulaire

| Composés | Formule | λ_{max} | nm ($\Delta\varepsilon$) | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-----------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|--|
| (-) Tabersonine (HCl) | 6a | 203 | 235 | 286 | 325 | | | |
| | | (+ 25,4) | (+ 19,2) | (+ 8,2) | (- 24,0) | | | |
| (+) Minovincine | 6b | | 233 | 255 | 283 | 325 | | |
| | | | (- 10,0) | (+ 1,3) | (- 2,3) | (+ 18,5) | | |
| (-) Pachysiphine (HCl) | 6c | 205 | 235 | 285 | 326 | | | |
| | | (+ 22,2) | (+ 16,6) | (+ 5,4) | (- 27,0) | | | |
| (-) Béninine | 7 | | 246 | 289 | 325 | | | |
| | | | (- 5,2) | (+ 7,7) | (- 1,7) | | | |
| (-) Vobtusine | 1a | | 238 | 264 | 288 | 323 | | |
| | | | (+ 8,8) | (- 8,9) | (+ 5,3) | (- 26,4) | | |
| (-) Désoxyvobtusine-lactone | 1f | | 239 | 265 | 288 | 322 | | |
| | | | (+ 11,2) | (- 10,3) | (+ 6,1) | (- 25,0) | | |
| (-) Vobtusine-lactone | 1c | | 238 | 264 | 286 | 326 | | |
| | | | (+ 7,9) | (- 7,8) | (+ 4,5) | (- 21,4) | | |
| (-) Isovobtusine-lactone | 1d | | 238 | 261 | 284 | 324 | | |
| | | | (+ 5,3) | (- 5,3) | (0,0) | (- 23,2) | | |
| (-) Voafolidine | 3a | 210 | 235 | 260 | 287 | 320 | 331 | |
| | | (+ 20,6) | (+ 9,8) | (- 16,0) | (+ 4,8) | (- 15,8) | (- 17,0) | |
| (-) Isovoafolidine | 3b | 220 | 235 | 257 | 285 | 327 | | |
| | | (+ 6,0) | (+ 8,8) | (- 22,4) | (+ 2,8) | (- 31,4) | | |
| (-) Voafoline | 3d | 210 | 233 | 262 | 287 | 318 | 335 | |
| | | (+ 20,6) | (+ 11,2) | (- 21,4) | (+ 5,5) | (- 17,2) | (- 16,5) | |
| (-) Isovoafoline | 3e | 221 | 235 | 260 | 285 | 327 | | |
| | | (+ 6,6) | (+ 9,8) | (- 25,1) | (+ 2,4) | (- 31,9) | | |
| (-) Subsessiline (Amataïne) | 5a | | | 260 | 285 | 325 | | |
| | | | | (+ 2,5) | (+ 0,8) | (- 16,2) | | |
| (-) Subsessiline-lactone | 5b | | | 260 | 285 | 323 | | |
| | | | | (+ 2,5) | (+ 1,0) | (- 22,4) | | |

spectrales très voisines de celles de la vobtusine-lactone (**1c**) mais de Rf différent (CCM.). Le spectre de masse (*Tableau 1*) présente exactement les mêmes fragments que celui de la vobtusine-lactone avec certaines intensités relatives différentes. On observe, notamment par rapport au spectre du composé de départ, l'apparition des fragments correspondant à la déshydratation aux dépens de l'hydroxyle tertiaire en 2' (*m/e* 714, 656, 562).

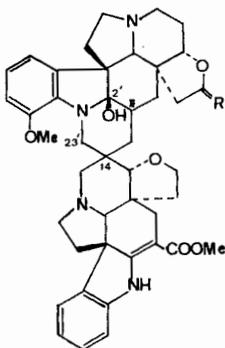
Par analogie avec la réduction de la subessiline **5a** en isovobtusine **1b**, isomère de la vobtusine [14], le composé obtenu ici doit être l'isovobtusine-lactone **1d**, et la subessiline-lactone doit être **5b**. Le peu de produit disponible n'a pas permis d'établir une corrélation chimique avec l'isovobtusine ou avec la vobtusine-lactone.

Les spectres de dichroïsme circulaire de ce groupe d'alcaloïdes indoliques doubles sont voisins (*Tableau 3*), mais attirent les remarques suivantes: a) le spectre de la vobtusine (**1a**) est sensiblement la sommation des spectres de la tabersonine

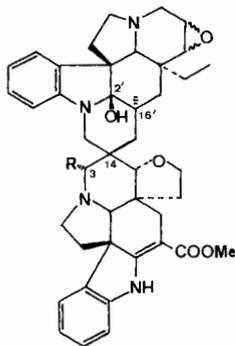


Spectres de dichroïsme circulaire

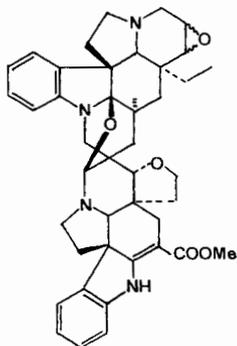
(6a) et de la béninine (7), et montre l'indépendance des chromophores des deux moitiés de la molécule. La jonction entre celles-ci n'intervient pas, ce que confirme l'identité des spectres des épimères en 14 (ex. 1c et 1d, Tableau 3). La configuration du spiro-carbone 14 ne peut donc être déduite des spectres de dichroïsme circulaire; b) la subsessiline (amataïne 5a) et sa lactone (5b) diffèrent des



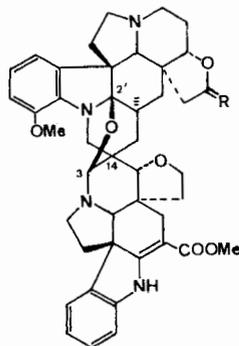
- 1a R: H₂, C(14)*S*
 1b R: H₂, C(14)*R*
 1c R: O, C(14)*S*
 1d R: O, C(14)*R*
 1e R: H₂, C(14)*S*, désoxy-2'
 1f R: O, C(14)*S*, désoxy-2'



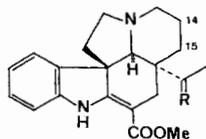
- 2 R: ¹H, OH en 16' au lieu de 2'
 3a R: ¹H, C(14)*S*
 3b R: ¹H, C(14)*R*
 3c R: ²H, C(14)*R*
 3d R: ¹H, C(14)*S*, désoxy-2'
 3e R: ¹H, C(14)*R*, désoxy-2'



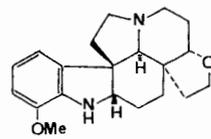
4



- 5a R: H₂, C(14)*R*
 5b R: O, C(14)*R*



- 6a R: H₂, Δ-14, 15
 6b R: O, Δ-14, 15
 6c R: H₂, époxy-β-14, 15



7

alcaloïdes précédents par le signe de l'effet *Cotton* vers 260 nm. Un fait analogue est noté dans les spectres ORD. [14].

L'étude de ^{13}C -RMN. effectuée sur les trois alcaloïdes **1a**, **5a** et **5b** [15], confirme les formules proposées ici.

Nous remercions les Drs *B.C. Das* et *J. Cosson* (CNRS, Gif-sur-Yvette) pour les mesures de spectres de masse, ainsi que *M.R. Viennet* (Centre de recherches *Roussel-Uclaf*) et *Mme F. Pivot* (CNRS, Gif) pour celles de dichroïsme circulaire.

Partie expérimentale

Les spectres ^1H -RMN. (δ en ppm) ont été déterminés à 60 MHz dans CDCl_3 et par rapport au TMS avec un appareil *Varian T 60*. Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil *A.E.I. MS9* (ICSN., Gif-sur-Yvette) et les spectres de dichroïsme circulaire sur les produits en solution dans l'éthanol avec un Dichrographe *Jouan*. Les λ_{max} des spectres UV. sont exprimés en nm ($\log \epsilon$), les maxima des bandes d'absorption en IR. en cm^{-1} .

1. Subsessiline (amataïne, grandifoline, **5a**). Les constantes [8] sont identiques pour les bases des trois origines.

2. Réduction de la subsessiline par le borohydrure de sodium. - *Isovohtusine* (**1b**). A la solution de 150 mg de subsessiline (**5a**) dissous dans 20 ml de méthanol, on ajoute 50 mg de NaBH_4 sous agitation magnétique. Après 3 h, on ajoute 100 ml d'eau et extrait à l'éther. Le résidu (120 mg) est purifié par CCM. préparative (Kieselgel G *Merck*, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 2\%$ MeOH) pour donner un vernis incolore d'*isovohtusine* (**1b**) [14]. - UV. (EtOH): 223 (4,38); 262 (3,91); 297 (4,0); 327 (4,06). - IR. (KBr): 3400, 1692, 1630. - ^1H -RMN.: 8,88 (s, 1H); 7,3-6,5 (m, 7 H); 4,69 (d, $J_{\text{HH}} = 14$, 1 H); 3,74 et 3,72 (2 s. 6 H).

3. Réduction de la subsessiline-lactone par le borohydrure de sodium. - *Isovohtusine-lactone* (**1d**). La réduction est conduite comme précédemment sur 200 mg de subsessiline-lactone (**5b**) pour obtenir, après purification, 45 mg d'*isovohtusine-lactone* (**1d**) amorphe. - UV. (EtOH): 222 (4,48), 265 (3,96), 300 (4,04), 328 (4,11). - IR. (CHCl_3): 3400, 1800, 1690, 1630. - ^1H -RMN.: 9,0 (s, 1H); 7,25-6,5 (m, 7 H); 4,70 (d, $J = 14$ Hz, 1H); 4,25 (s, 1H); 3,75 (s, 3 H); 3,73 (s, 3 H). - SM.: cf. *Tableau 1*.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi*, *Tetrahedron* 22, 1075 (1966).
- [2] *A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid*, *Helv.* 49, 2072 (1966).
- [3] *O. Lefebvre-Soubeyran*, *Acta crystallogr.* B29, 2855 (1973).
- [4] *N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson*, *Bull. Soc. chim. France* 1970, 4370.
- [5] *A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid*, *Specialist Period. Rep.*, *Alkaloids 1*, 293 (1971).
- [6] *Y. Rolland, N. Kunesch, F. Libot, J. Poisson & H. Budzikiewicz*, *Bull. Soc. chim. France* 1975, 2503.
- [7] *N. Kunesch & M. Muquet*, Résultat non publié, Communication au 'Meeting on the Chemistry of Alkaloids', Manchester 4-1967.
- [8] *V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* 53, 1567 (1970).
- [9] *P. L. Majumder, T. K. Chanda & B. N. Dinda*, *Phytochemistry* 13, 1261 (1974).
- [10] *P. L. Majumder, R. Raychaudhuri & A. Chatterjee*, Résultat non publié.
- [11] *Y. Rolland, G. Croquelois, N. Kunesch, P. Boiteau, M. Debray, J. Pecher & J. Poisson*, *Phytochemistry* 12, 2039 (1973).
- [12] *M. Plat, N. Kunesch, J. Poisson, C. Djerassi & H. Budzikiewicz*, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2669.
- [13] *E. Wenkert & E. W. Hagaman*, Communication personnelle (position déterminée par RMN. ^{13}C 'single frequency decoupling'). En RMN. ^1H l'irradiation de ce proton se limite à transformer un doublet à δ 3,05 ppm ($J = 14$ Hz) en un singulet (Zürich). Le couplage observé correspond bien à deux protons géminés isolés, mais la cause de la différence considérable du déplacement chimique n'est pas clairement explicable.
- [14] *V. C. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse, H. Schmid, Y. Rolland, N. Kunesch, J. Poisson, P. L. Majumder, R. Majumder & A. Chatterjee*, *Helv.* 60, 2830 (1977).
- [15] *Y. Rolland, N. Kunesch, J. Poisson, E. W. Hagaman, F. M. Schell & E. Wenkert*, *J. org. Chemistry* 41, 3270 (1976).