

NOUVEAUX ALCALOÏDES INDOLIQUES DIMÈRES DE TYPE VOACAMINE EXTRAITS D'*ERVATAMIA HAINANENSIS*

XIAO-ZHANG FENG¹, CHRISTIANE KAN, HENRI-PHILIPPE HUSSON et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances, Naturelles du CNRS-91190 Gif-sur-Yvette-FRANCE

SIEW-KWONG KAN

Institut d'Electronique Fondamentale-Université de Paris-Sud-91405 Orsay-FRANCE

et

MAURI LOUNASMAA

Université Technique d'Helsinki-Département de Chimie SF-02150-Espoo 15-FINLANDE

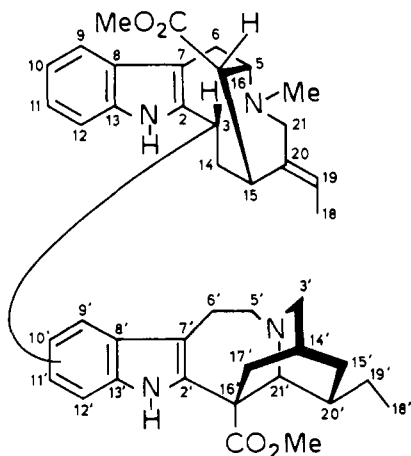
ABSTRACT.—The structures of three new dimeric indole alkaloids, ervahanine A, B and C, 1-3, have been elucidated from a detailed study of the ¹H and ¹³C nmr spectra and subsequently by partial synthesis. These alkaloids are of the voacamine type lacking the methoxy substituent and are isomeric at positions C-11', C-10' and C-12' with respect to the ibogane moiety.

Ervatamia hainanensis Tsiang (Apocynacées), appelé en Chine *Hainan gou ya hua* ou *du gen mu* est un petit buisson répandu en forêt entre 100 et 500 m d'altitude, dans le sud de la Chine (Ile d'Hainan, Kwangtung, Yunnan et provinces limitrophes).

Les racines et les feuilles de cette plante sont utilisées en médecine populaire chinoise [maux d'estomac, dysenterie, morsures de serpents, rhumatismes, hypertension et hépatites virales] (1-3).

Des considérations botaniques et chimiotaxonomiques attachées au genre *Ervatamia* (4) s'ajoutent à l'intérêt de connaître les composés responsables des activités pharmacologiques éventuelles.

Les racines d'*Ervatamia hainanensis*, originaire de l'île d'Hainan, contiennent des alcaloïdes indoliques monomères et dimères (5); nous décrivons, dans ce



- 1 C-11'
- 2 C-10'
- 3 C-12'

¹En congé de l'Institut de Matière Médicale, Académie Chinoise des Sciences Médicales, Rue Nan-Wei, Pékin, Chine.

mémoire, l'isolement, l'analyse structurale et l'hémisynthèse de trois nouveaux alcaloïdes indoliques dimères, les ervahanines A, B et C (1-3).

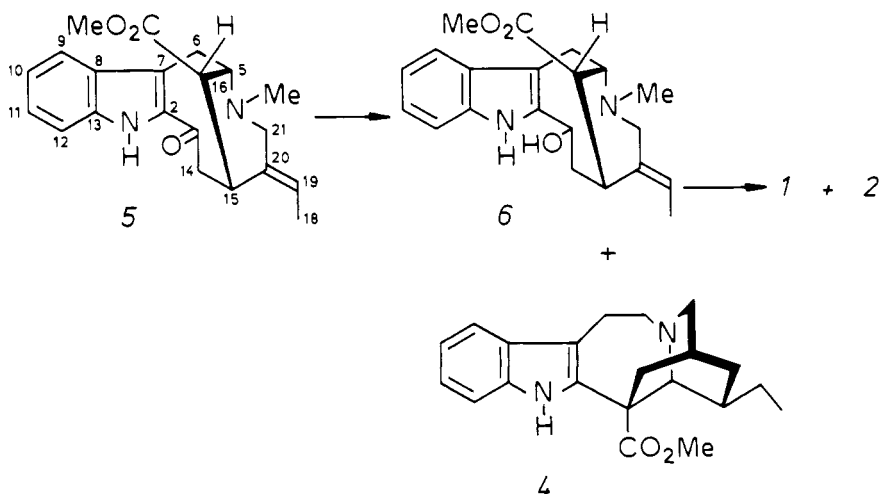
RESULTATS ET DISCUSSION

Les ervahanines A, B et C (1-3) ont des spectres de masse identiques présentant le pic moléculaire M^+ à m/e 674 et des fragments à 194, 182, 180, 136 et 122, caractéristiques d'une structure de type voacamine (6).

L'analyse des spectres de rmn de 1H (tableau 1) confirme la présence d'une moitié vobasine (5) (CO_2Me blindé (7) et chaîne éthylidène) et d'une moitié coronaridine (4) (CO_2Me et chaîne éthyle).

Les ervahanines appartiennent donc à la série des dimères de type vobasinyl-3 ibogane n'ayant pas de substituant méthoxyle sur la partie ibogane. A ce jour, seules la capuvosine (8, 9) et la tabernamine (10) présentaient cette particularité dans cette série.

L'hémisynthèse des dimères de type voacamine est réalisée classiquement selon la méthode de Büchi *et al.* (11); ainsi la condensation de la coronaridine (4) et du vobasinol (6) dans le méthanol chlorhydrique a conduit, en majorité, à l'ervahanine A (1) accompagnée d'ervahanine B (2) (12). Cette hémisynthèse montre que les ervahanines A et B sont des isomères de position sur le noyau aromatique de la partie ibogane.



La détermination du point d'attache sur la partie ibogane soulève quelques difficultés dues à l'absence de groupement méthoxyle qui oriente la substitution. Dans le cas de la capuvosine, une corrélation chimique (9) a permis de montrer que la substitution était en C-11'. En ce qui concerne la tabernamine, la preuve de la substitution en C-11' a été apportée par une étude des spectres de rmn de 1H et de ^{13}C (13). Une mesure d'effet Overhauser sur un dérivé de la tabernamine a conduit à la même conclusion (14).

Les structures des ervahanines A, B et C ont finalement été déterminées grâce à une étude détaillée en rmn de 1H à 400 MHz (tableau 1).

L'attribution complète des protons de la coronaridine (4) (15) et de la vobasine (5) (tableau 2) a permis d'identifier tous les protons des ervahanines A, B et C, grâce à des expériences consécutives de double résonance. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage sont présentés dans le tableau 1. Les ervahanines A, B et C (1-3) sont respectivement isomères de position en C-11', C-10' et C-12'. Il est intéressant de noter que l'ordre des déplacements chimiques des protons, à partir des champs forts, est C-10'H ou C-11'H > C-12'H > C-9'H, comme cela a été noté pour les isomères en C-10 et C-11 de la capuvosine (16) et de la tabernamine (13). De plus, la plupart des protons de la partie vobasine de

TABLEAU 1. Données de rmn de ^1H des ervahanines A (1), B (2) et C (3). Les spectres ont été enregistrés dans CDCl_3 à 400 MHz²¹. Les valeurs sont exprimées en ppm (TMS $\delta=0$) et les abréviations suivantes sont utilisées: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), l (large). Le système de nomenclature de prochiralité de Hanson (19,20) est utilisé pour distinguer les atomes d'hydrogène des groupements CH_2 .

Déplacements chimiques	1	2	3
H-3.....	4.63 dd	4.62 dd	4.82 dd
H-5.....	4.03 dd ^d	4.02 dd ^d	4.13 l dd
HR-6.....	3.24 dd	3.24 dd	3.1 dd
Hs-6.....	3.48 dd	3.50 dd	3.48 dd
H-9.....	7.57 l dd	7.58 l dd	7.66 d (d)
H-10.....	7.1 m	7.1 m	7.1 m
H-11.....	7.1 m	7.1 m	7.1 m
H-12.....	7.1 m	7.1 m	7.1 m
HR-14.....	2.68 l d	2.71 l d	2.76 l d
Hs-14.....	1.96 ddd	1.92 ddd	1.98 ddd
H-15.....	3.77 m	3.74 m	3.84 m
H-16.....	2.73 dd	2.72 dd	2.80 m
H-18.....	1.63 d	1.63 d	1.66 d
H-19.....	5.30 l q	5.30 l q	5.34 l q
HR-21.....	3.73 l d	3.73 l d	3.82 l d
Hs-21.....	2.90 d	2.88 d	2.95 d
N-Me.....	2.57 s	2.58 s	2.67 s
COOMe.....	2.45 s	2.45 s	2.52 s
NH.....	7.48 s	7.49 s	7.60 s
HR-3 ^{1a}	2.88 l d	2.88 l d	2.88 l d
Hs-3 ^{1a}	2.75 l d	2.78 l d	2.30 l d
HR-5 ^{1b}	3.35 m	3.33 m	3.32 m
Hs-5 ^{1b}	3.15 m	3.15 m	3.12 m
HR-6 ^{1c}	3.10 m	3.09 m	3.06 m
Hs-6 ^{1c}	2.98 m	2.95 m	2.98 m
H-9 ¹	7.39 d	7.31 s	7.34 m
H-10 ¹	6.98 d	—	7.0 m
H-11 ¹	—	6.98 d	7.1 m
H-12 ¹	7.00 s	7.16 d	—
H-14 ¹	1.83 m	1.84 m	1.80 m
HR-15 ¹	1.68 l dd	1.70 l dd	1.72 m
Hs-15 ¹	1.12 m	1.12 m	1.06 m
HR-17 ^{1d}	1.81 l d	1.83 l d	1.80 m
Hs-17 ^{1d}	2.51 l d	2.53 l d	2.54 l d
H-18 ¹	0.88 t	0.88 t	0.87 t
HR-19 ¹	1.42 d q	1.42 d q	1.40 d q
Hs-19 ¹	1.54 d q	1.54 d q	1.52 d q
H-20 ¹	1.30 m	1.29 m	1.22 m
H-21 ¹	3.50 s (d)	3.48 s (d)	3.45 s (d)
COOMe.....	3.66 s	3.64 s	3.76 s
N-H.....	7.72 s	7.77 s	8.02 l s

Constantes de couplage

- 1: $J_{3,14} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3,14} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 10 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$; $J_{5,16} \approx 2 \text{ Hz}$; $J_{6,6} = 14 \text{ Hz}$; $J_{9,10} \approx 8 \text{ Hz}$; $J_{14,14} = 14 \text{ Hz}$; $J_{14,15} = 12 \text{ Hz}$; $J_{14,15} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{15,16} \approx 2 \text{ Hz}$; $J_{18,19} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19,21} \approx 1 \text{ Hz}$; $J_{19,21} < 0.2 \text{ Hz}$; $J_{21,21} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3',3'} = 9 \text{ Hz}$; $J_{3',14'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{3',14'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{9',10'} = 8 \text{ Hz}$; $J_{10',12'} = 2 \text{ Hz}$; $J_{14',17'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{14',17'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{15',15'} = 12.5 \text{ Hz}$; $J_{15',20'} \approx 10 \text{ Hz}$; $J_{15',20'} \approx 5 \text{ Hz}$; $J_{17',17'} = 12 \text{ Hz}$; $J_{18',19'} = 7 \text{ Hz}$; $J_{18',19'} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19',20'} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{19',20'} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{20',21'} < 0.2 \text{ Hz}$.
- 2: $J_{3,14} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3,14} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 10 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$; $J_{5,16} \approx 2 \text{ Hz}$; $J_{6,6} = 14 \text{ Hz}$; $J_{9,10} \approx 8 \text{ Hz}$; $J_{14,14} = 14 \text{ Hz}$; $J_{14,15} = 12 \text{ Hz}$; $J_{14,15} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{15,16} \approx 2 \text{ Hz}$; $J_{18,19} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19,21} \approx 1 \text{ Hz}$; $J_{19,21} < 0.2 \text{ Hz}$; $J_{21,21} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3',3'} = 9 \text{ Hz}$; $J_{3',14'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{3',14'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{9',11} = 2 \text{ Hz}$; $J_{11',12'} = 8 \text{ Hz}$; $J_{14',17'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{14',17'} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{15',15'} = 12.5 \text{ Hz}$; $J_{15',20'} \approx 10 \text{ Hz}$; $J_{15',20'} \approx 5 \text{ Hz}$; $J_{17',17'} = 12 \text{ Hz}$; $J_{18',19'} = 7 \text{ Hz}$; $J_{18',19'} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19',20'} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{19',20'} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{20',21'} < 0.2 \text{ Hz}$.

3: $J_{3,14} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3,14} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{5,6} \approx 10 \text{ Hz}$; $J_{5,6} \approx 5 \text{ Hz}$; $J_{6,6} = 14 \text{ Hz}$; $J_{9,10} = 8 \text{ Hz}$; $J_{14,14} = 14 \text{ Hz}$; $J_{14,15} = 12 \text{ Hz}$; $J_{14,15} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{18,19} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19,21} \approx 1 \text{ Hz}$; $J_{19,21} < 0.2 \text{ Hz}$; $J_{21,21} = 12 \text{ Hz}$; $J_{3,3} \approx 9 \text{ Hz}$; $J_{9,10} \approx 8 \text{ Hz}$; $J_{14,17} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{14,17} \approx 3 \text{ Hz}$; $J_{15,15} = 12 \text{ Hz}$; $J_{17,17} = 12 \text{ Hz}$; $J_{18,19} = 7 \text{ Hz}$; $J_{18,19} = 7 \text{ Hz}$; $J_{19,20} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{19,20} \approx 7 \text{ Hz}$; $J_{20,20} < 0.2 \text{ Hz}$.

^a, ^b, ^c, ^dAttributions pouvant être interchangées.

TABLEAU 2. Données de rmn de ¹H de la vobasine (5). Les spectres ont été enregistrés dans CDCl₃ à 400 MHz²¹. Les valeurs sont exprimées en ppm (TMS δ=0) et les abréviations suivantes sont utilisées: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet). Les constantes de couplage entre les protons aromatiques ne figurent pas. Le système de nomenclature de prochiralité de Hanson (19,20) est utilisé pour distinguer les atomes d'hydrogène des groupements CH₂.

Déplacements chimiques			
H-5.....	3.74 ddd	H-15	3.93 ddd
HR-6.....	2.67 dd	H-16	2.77 dd
HS-6.....	3.21 dd	H-18	1.65 dd
H-9.....	7.63	H-19	5.42 q
H-10.....	7.07	HR-21	3.77 dd
H-11.....	7.25	HS-21	2.92 d
H-12.....	7.30	N-Me	2.58 s
HR-14.....	3.40 ^a dd	COOMe	2.53 s
HS-14.....	3.33 ^a dd	NH	9.36 s

Constantes de couplage

$J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 12 \text{ Hz}$; $J_{5,16} = 4 \text{ Hz}$; $J_{6,6} = 14 \text{ Hz}$; $J_{14,14} = 14 \text{ Hz}$; $J_{14,15} = 10 \text{ Hz}$; $J_{14,15} = 8 \text{ Hz}$; $J_{15,16} = 4 \text{ Hz}$; $J_{15,19} = 7.5 \text{ Hz}$; $J_{18,21} = 1.5 \text{ Hz}$; $J_{21,21} = 14 \text{ Hz}$.

^aAttributions pouvant être échangées.

l'ervahanine C (3), isomère en C-12', sont déblindés par rapport à ceux des ervahanines A (1) et B (2) qui sont peu différents entre eux.

Une preuve supplémentaire de structure est apportée par l'analyse des spectres de ¹³C (tableau 3) de 1 et 2 (17) par comparaison avec ceux des alcaloïdes monomères et dimères analogues (13, 18).

L'isolement des ervahanines A, B et C (1-3) constitue le premier exemple de dimères naturels isomères de position en C-10', C-11' et C-12'. Leur abondance relative (C-11' > C-10' > C-12') dans la plante est en rapport avec la réactivité présumée du noyau aromatique et observée lors de la réaction d'hémisynthèse (le dérivé en C-12' n'a toutefois pas été obtenu au cours de cette réaction).

PARTIE EXPERIMENTALE²

EXTRACTION DES ALCALOÏDES.—La plante a été récoltée en mai 1979, dans la région de Xinglong, dans l'île de Hainan (République Populaire de Chine). L'identification de l'échantillon botanique d'*Ervatamia hainanensis* Tsiang (Apocynacées) a été effectuée au Département des Plantes Médicinales de l'Institut de Matière Médicale, Académie Chinoise des Sciences Médicales, Pékin.

Une extraction classique de la poudre de racines séchées donne un rendement de 0,3% en alcaloïdes totaux. Les alcaloïdes dimères sont d'abord séparés par filtration sur Sephadex LH 20, puis purifiés par chromatographie sur colonne d'alumine, suivie de chromatographie sur couche épaisse de silice. Les rendements en produits purs, par rapport à la plante sèche, sont:

- ervahanine A (1): 1,2%
- ervahanine B (2): 1,3%
- ervahanine C (3): 0,03%

²Les spectres ir ont été enregistrés sur appareil Perkin Elmer 257. Les spectres uv sur appareil Bausch et Lomb, type Spectronic 505. Les spectres de masse ont été déterminés sur spectrographe AEI, type MS 50. Les spectres de rmn de ¹H et de ¹³C ont été enregistrés dans les conditions indiquées dans les différents tableaux de valeur.

TABLEAU 3. Données de rmn de ^{13}C des ervahanines A (1) et B (2). Les spectres ont été enregistrés dans CDCl_3 à 15,08 MHz. Les valeurs sont exprimées en ppm (TMS $\delta=0$).

	1	2
2.....	137.05 ^b	137.2 ^c
3.....	45.45	45.45
5.....	59.9	59.95
6.....	19.5	19.5
7.....	110.45 ^a	110.5
8.....	130.05	130.2
9.....	117.8	117.8 ^d
10.....	119.2	119.1
11.....	121.9	121.85
12.....	110.6	110.95
13.....	137.6	137.6
14.....	39.1	39.2
15.....	33.7	33.7
16.....	47.2	47.2
18.....	12.35	12.35
19.....	118.9	118.85
20.....	136.3	136.3
21.....	52.6	52.6
OMe.....	50.0	50.0
C=O.....	172.2	172.1
NMe.....	42.6	42.6
2' ¹	138.0 ^b	138.0 ^c
3' ¹	53.2	53.25
5' ¹	51.8	51.8
6' ¹	22.15	22.15
7' ¹	110.1 ^a	110.5
8' ¹	127.8	129.3
9' ¹	118.9	117.35 ^d
10' ¹	119.65	134.6
11' ¹	140.15	122.3
12' ¹	109.55	110.0
13' ¹	136.0 ^b	137.8 ^c
14' ¹	27.5	27.45
15' ¹	32.1	32.1
16' ¹	55.15	55.25
17' ¹	36.6	36.6
18' ¹	11.7	11.7
19' ¹	26.8	26.8
20' ¹	39.1	39.2
21' ¹	57.3	57.5
OMe.....	52.6	52.6
C=O.....	175.8	175.95

^a, ^b, ^c, ^dAttributions pouvant être interchangées.

ERVAHANINE A (1).—amorphe, $[\alpha]^{25}_D -97^\circ$ (C: 0,86; CHCl_3); ir (CHCl_3) ν cm^{-1} 3350 (NH), 1710 (C=O), 1620 (C=C); uv (EtOH) λ max, nm (log ϵ): 235 (4,59), 289 (4,09), 296 (4,08) 301 (3,98) (épaulement); sm: ions à m/e (intensité relative): 688 ($\text{M}+\text{CH}_3-\text{H}$, 6), 674 (M^+ , 32), 494 (17), 479 (6), 194 (13), 182 (39), 180 (50), 136 (41), 122 (100).

ERVAHANINE B (2).—amorphe, $[\alpha]^{25}_D -123^\circ$ (C: 0,95; CHCl_3); ir (CHCl_3) ν cm^{-1} 3350 (NH), 1710 (C=O), 1610 (C=C); uv (EtOH) λ max, nm (log ϵ): 236 (4,73), 288 (4,25), 298 (4,22); sm: ions à m/e (intensité relative): 688 ($\text{M}+\text{CH}_3-\text{H}$, 14), 674 (M^+ , 29), 494 (9), 479 (7), 194 (14), 182 (67), 180 (54), 136 (26), 122 (70).

ERVAHANINE C (3).—amorphe, $[\alpha]^{25}_D -62^\circ$ (C: 0,39; CHCl_3); ir (CHCl_3) ν cm^{-1} 3360 (NH), 1710 (C=O), 1620 (C=C); uv (EtOH) λ max, nm (log ϵ): 232 (4,55), 287 (4,04), 296 (4,04); sm: ions à m/e (intensité relative): 688 ($\text{M}+\text{CH}_3-\text{H}$, 3), 674 (M^+ , 100), 494 (30), 479 (23), 194 (17), 182 (47), 180 (53), 136 (17), 122 (59).

HEMISYNTHESE DES ERVAHANINES A (1) ET B (2).—Une solution de coronaridine (4) (0,5 g) et de vobasinol (6) (0,25 g) dans 50 ml de méthanol chlorhydrique à 12% est chauffée à reflux pendant 7 heures. Après alcalinisation et extraction du milieu réactionnel on obtient 0,7 g de produit brut qui, après filtration sur colonne de Sephadex, conduit à l'isolement d'un mélange de dimères (0,123 g). Les faibles rendements en dimères purs isolés s'expliquent par la difficulté de leur séparation due à des Rf très voisins et à la récupération de coronaridine inchangée. Des purifications par chromatographie sur couche épaisse de silice permettent d'isoler deux composés identiques à l'ervahanine A (1) (0,010 g) et l'ervahanine B (2) (0,006 g).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mr. Vuilhorgne pour de fructueuses discussions concernant les spectres de ^{13}C .

Received 24 March 1981

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. *Flora Reipublica Popularis Sinicae*, **63**, 9-246, (1977). Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agendae Academiae Sinical Edita.
2. *Flora Hainanica*, **3**, 219-252, (1974). Institute of Botanica of Kwangton.
3. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **14**, 757, (1979).
4. L. Allorge, P. Boiteau, J. Bruneton, T. Sévenet et A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, **43**, 514 (1980) et références citées.
5. X. Z. Feng, C. Kan, H.-P. Husson, P. Potier, S.-K. Kan et M. Lounasmaa, *Travaux non publiés*.
6. H. Budzikiewicz, C. Djerassi, F. Puisieux, F. Percheron et J. Poisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1899, (1963).
7. U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame et K. Biemann, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 2186, (1963).
8. I. Chardon-Loriaux et H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1845, (1975).
9. H.-P. Husson, I. Chardon-Loriaux, M. Andriantsiferana et P. Potier, *J. Indian Chem. Soc.*, 1099, (1978).
10. D. G. I. Kingston, D. B. Gerhart et F. Ionescu, *Tetrahedron Lett.*, 649, (1976).
11. G. Büchi, R. E. Manning et S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4631, (1964).
12. Il a été montré récemment, dans une série voisine, qu'une réaction de dimérisation analogue conduisait également au mélange des isomères en C-10 et C-11, contrairement à ce qui était généralement admis: J. P. Kutney, A. Horinaka, R. S. Ward et B. R. Worth, *Can. J. Chem.*, **58**, 1829, (1980).
13. A. Henriques, *Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences*, Université de Paris-Sud, février 1981.
14. M. Urrea, *Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences*, Université Pierre et Marie Curie, Paris, octobre 1980.
15. C. Kan, H.-P. Husson, S. K. Kan and M. Lounasmaa, *Planta Medica*, **41**, 72 (1981). Les attributions données pour les protons aromatiques, H-9 et H-12, d'une part, et H-10 et H-11, d'autre part, doivent être interchangées.
16. M. Andriantsiferana, *Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences*, Antananarivo, (République Malgache), septembre 1977.
17. Les faibles quantités d'ervahanine C (3) n'ont pas permis d'enregistrer son spectre de rnm de ^{13}C .
18. M. Shamma et D. M. Hindenlang, *Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids*, Plenum Press, New York, 1979 et références citées.
19. K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2731, (1966).
20. R. Bentley, *Molecular Asymmetry in Biology*, Academic Press, New York, 1969, 172.
21. M. Lounasmaa and S.-K. Kan, *Tetrahedron*, **36**, 1607, (1980).