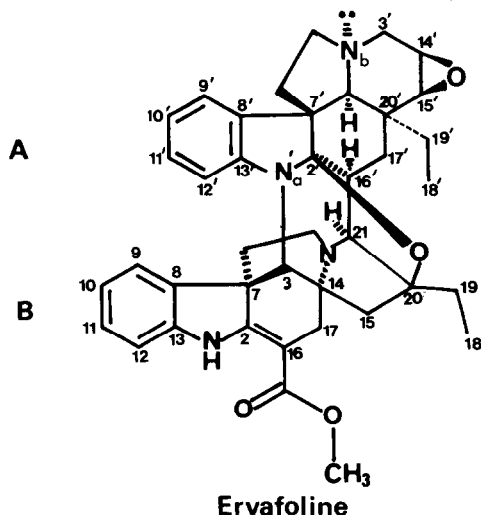


ALCALOÏDES INDOLIQUES "DIMÈRES" D'UN TYPE NOUVEAU.  
ÉTUDE STRUCTURALE ET ANALYSE AUX RAYONS X DE L'ERVAFOLINE.

A. Henriques, C. Kan-Fan, A. Ahond, C. Riche et H.-P. Husson \*

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif/Yvette, France)

Des feuilles de Stenosolen heterophyllus (Vahl) Mgf (Apocynacées) récoltées en Guyane Française <sup>1</sup>, sept alcaloïdes indoliques "dimères" d'un type nouveau ont été isolés <sup>2</sup>. Nous décrivons dans cette publication l'étude structurale et l'analyse aux rayons X de l'un d'entre eux, l'ervafoline, également isolé par Le Men et coll. d'Ervatamia pandacaqui <sup>3</sup>.

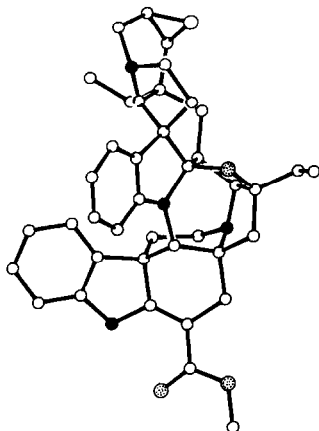


L'ervafoline cristallise de l'acétone : F 258°, ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> + 279° (C : 1%, CHCl<sub>3</sub>), C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>, M<sup>+</sup> 644 (haute résolution : calculé 644,3362 ; trouvé 644,3344). Le spectre U.V. est caractéristique de la sommation d'un chromophore  $\beta$ -anilinoacrylique et d'un chromophore dihydroindolique :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log $\epsilon$ ) 252(3,86), 306(3,95), 326(4,03). La présence de bandes d'absorption à 1.680 et 1.610 cm<sup>-1</sup> dans le spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>) ainsi qu'un singulet de trois protons à 3,74 ppm (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) et un massif d'un proton à 9,19 ppm en R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 240 MHz <sup>4</sup>,  $\delta$  = 0) confirment cette analyse partielle. L'enregistrement du spectre de R.M.N. en présence de traces d'acide trifluoroacétique permet de dédoubler le triplet de six protons à 0,94 ppm en deux triplets de trois protons à 0,97 et 1,06 ppm montrant ainsi la

présence de deux chaînes éthyle. La présence d'un seul  $N_aH$  indique l'engagement probable de l'autre  $N_a$  dans une liaison entre les deux moitiés du "dimère". L'absence de protons deutériables (à l'exception de  $N_aH$ ) et de réactions d'acétylation montre que deux atomes d'oxygène sont engagés dans des liaisons éther. L'examen du spectre de R.M.N. du carbone ( $CDCl_3$ ; 15,08 MHz) suggère la présence d'un époxyde  $\beta$  en  $C_{14}-C_{15}$  sur un squelette de type aspidospermane (carbones tertiaires à 51,7 et 57,0 ppm)<sup>5,6</sup> et d'un enchaînement de type  $N - \overset{|}{\underset{|}{C}} - O -$  (carbone quaternaire à 103,4 ppm). Les carbones quaternaires du système  $\beta$  anilinoacrylique résonnent à 161,2 et 91,2 ppm. L'ervafoline est *inerte* dans les conditions habituelles d'hydrolyse des "dimères" indoliques en milieu acide<sup>7</sup>.

L'ensemble de ces résultats montrent que le mode de liaison des deux parties du "dimère" est de nature inhabituelle.

La structure de l'ervafoline a finalement été déterminée grâce à l'analyse par les rayons X d'un cristal. La configuration absolue est celle représentée ci-dessous :



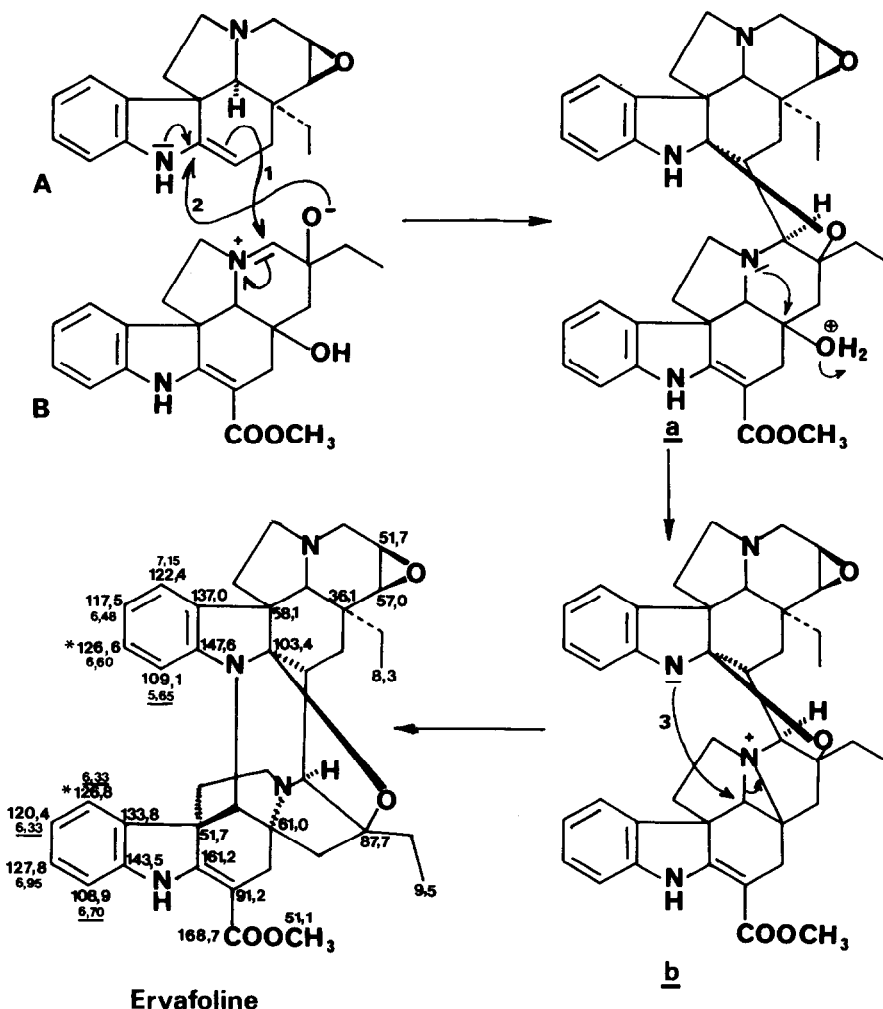
Données cristallographiques : système monoclinique, groupe spatial  $P2_1$ ,  $a = 10,326(1)$ ,  $b = 14,738(2)$ ,  $c = 11,645(1)$  Å,  $\beta = 111,65(7)$ ,  $Z = 2$ . Les données de diffraction ont été mesurées avec un diffractomètre automatique en utilisant la radiation  $K\alpha$  du cuivre. La structure résolue par les méthodes directes a été affinée jusqu'à un facteur R de 0,047 avec 2702 réflexions observées.

La structure de l'ervafoline étant connue, l'attribution de certains carbones en R.M.N. a été effectuée (schéma n° 1, \* pour les attributions pouvant être inversées) par comparaison avec des alcaloïdes modèles et avec d'autres dimères appartenant à la même série<sup>2</sup>.

D'autre part, des expériences de découplage sélectif  $^1H - ^{13}C$  ont été réalisées<sup>8</sup> pour identifier le proton aromatique résonnant à champ anormalement élevé (5,65 ppm). Il ne peut s'agir que des protons en

C<sub>12'</sub> ou en C<sub>9</sub> qui, d'après l'examen des modèles moléculaires, peuvent subir l'anisotropie du noyau aromatique voisin. Les irradiations des protons à 6,70, 6,33 et 5,65 ppm donnent respectivement des réponses au niveau des carbones C<sub>12'</sub>, C<sub>10</sub>-C<sub>9</sub> et C<sub>12'</sub>. C'est donc le proton porté par C<sub>12'</sub>, de la partie A qui est blindé par le noyau aromatique de la partie B du dimère. Cette particularité est retrouvée pour certains dimères de la même série<sup>2</sup>.

Les déplacements chimiques des autres carbones aromatiques sont déduits des constantes résiduelles observées au cours des mêmes expériences. Celles-ci permettent également d'attribuer avec certitude le déplacement chimique des autres protons aromatiques dont certains subissent aussi un blindage (Schéma 1).



L'examen du spectre de masse de l'ervafoline et de ses analogues permet de remarquer un fragment à  $m/e$  333 augmenté d'une unité de masse après deutériation ; il peut donc être attribué à la partie B du dimère.

En conclusion, la présence d'un proton à 5,65 ppm et le fragment à  $m/e$  333 permettent d'identifier les dimères de la série de l'ervafoline.

On peut rendre compte de la biogénèse de l'ervafoline en imaginant le couplage d'une indolénine de type A avec une molécule de type pandoline B convenablement substituée (Schéma 1).

L'attaque nucléophile de l'énamine A sur l'ion iminium B 1 conduit à une première liaison  $C_{16}-C_{21}$ . L'imine  $N'_a = C_2$ , résultante permet la formulation d'une seconde liaison de type imino-éther 2. Finalement, la contraction du cycle pipéridine peut être imaginée par l'intermédiaire d'un ion aziridinium  $a \longrightarrow b$  qui subit une attaque nucléophile de la part de  $N'_a$  3.

Remerciements : Les auteurs remercient Monsieur P. POTIER pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail ainsi que le gouvernement français et l'Université de Pernambuco (Brésil) pour une aide financière (A.H.).

#### Références et notes :

1. Les auteurs remercient M. C. Moretti (Centre ORSTOM de Cayenne, Guyane) pour les récoltes et Mme L. Allorge et M. P. Boiteau pour l'identification des échantillons végétaux.
2. Les alcaloïdes totaux représentent 5 g<sup>0</sup>/100 du poids des feuilles sèches. Des alcaloïdes "dimères" et "monomères" ont été séparés, aussi bien des feuilles que des écorces de tronc et de racines. Résultats non publiés, A. Henriques, C. Kan-Fan, C. Moretti, H.-P. Husson et coll.
3. P. Lathuillière, L. Olivier, J. Lévy et J. Le Men, Ann. Pharm. Fr., 28, 57 (1970). Nous remercions M. le Professeur Le Men pour la fourniture d'échantillons d'alcaloïdes d'Ervatamia pandacagui pour comparaison avec les alcaloïdes identiques de Stenosolen heterophyllus.
4. P. Gonord, C. Duret, C. Vibet, J. Salsset et S.K. Kan, Rev. Sci. Instrum. 44, 1725 (1973) ; M. D. Sauzade et S.K. Kan, Advances in Electronics and Electron Physics, 34, 1 (1973).
5. A. Cavé, J. Bruneton, A. Ahond, A.-M. Bui, H.-P. Husson, C. Kan, G. Lukacs et P. Potier, Tetrahedron Letters, 580 (1973).
6. La présence de fragments à  $m/e$  108 et 138 en spectrométrie de masse est également en faveur d'un époxyde en cette position : N. Kunesch, Thèse de Doctorat d'État ès Sciences Physiques, Paris (1968).
7. N. Winkler, Naturwiss., 48, 694 (1961).
8. Les découplages sélectifs  $^1H-^{13}C$  ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker WP 80 à 20,1 MHz par M.D. Davoust (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) que les auteurs remercient vivement.
9. J. Le Men, G. Lukacs, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et M.T. Hoizey, Tetrahedron Letters, 483 (1974).