

STRUCTURES DE LA CABUAMINE ET DE LA VINCORINE

M. MANSOUR, L. LE MEN-OLIVIER, J. LÉVY et J. LE MEN

E R A au CNRS no 319, Faculté de Pharmacie-51 rue Cognacq-Jay 51096 Reims Cedex, France

(Reçu le 11 mars 1974)

Key Word Index—*Cabu cala erythrocarpa*, Apocynaceae, indole alkaloid, cabuamine, hydrogeno-pseudo akuammigine type, chemical correlation with akuammigine

Résumé—La cabuamine est identifiée à la *O*-méthyl-hydrogeno akuammigine

Abstract—Cabuamine is identified as *O*-methyl-hydrogeno akuammigine

EXTRAITE¹ du *Cabucala erythrocarpa* var. *erythrocarpa* (Vatke) Mgf Apocynacées, la cabuamine est un alcaloïde, F 245–248°, (α)_D –110° (CHCl₃), C₂₃H₃₀O₄N₂ (M⁺ · 398), dont les caractéristiques spectrales s'accordent avec la formule **1**. Le spectre UV, λ_{\max} , en milieu neutre, 252 et 330 nm est du type méthoxy-5 dihydroindole, mais il subit en milieu acide un effet hypochrome: λ_{\max} 245 et 320 nm, caractéristique de l'enchaînement ψ –N–C–N^{2,3}. La présence d'un groupement CH₂OH, déduite de l'IR: large bande hydroxyle vers 3000 cm⁻¹ et du SM: pics M⁺ · –31 à *m/e* 367, est confirmée par la préparation de l'*O*-acétylcabuamine **2**, C₂₅H₃₂O₅N₂, (M⁺ · 440), F 160°. L'existence probable du groupement COOMe, déduite de l'IR: ν CO non conjugué à 1720 cm⁻¹, de la RMN: s. (3H) à 3,72 et du SM: pic M⁺ · –59 à *m/e* 339, est confirmée par la réduction de la cabuamine en un diol: le cabuaminol **3**, C₂₂H₃₀O₃N₂, (M⁺ · 370), F 235°, (α)_D –73°, qui a fourni le dérivé diacétylé **4**, C₂₆H₃₄O₅N₂, (M⁺ · 454), (α)_D –114° (CHCl₃).

Enfin, par chauffage modéré en milieu alcalin, la cabuamine se transforme, avec perte des éléments du formol, en un dérivé **5**, C₂₂H₂₈O₃N₂, M⁺ 368, amorphe, (α)_D –142° (CHCl₃), appelé desformo-cabuamine et identique à un autre alcaloïde antérieurement isolé de la même plante.¹ Ce produit est certainement identique à la vincorine et très vraisemblablement identique à la vincovine (voir le paragraphe 'discussion'). Cette réaction, apparentée à une rétro-aldolisation et déjà rencontrée dans plusieurs alcaloïdes indoliques,^{3–7} indique que les groupements COOMe et CH₂OH de la cabuamine **1** sont fixés

¹ DOUZOUA, L., MANSOUR, M., DEBRAY, M.-M., LE MEN-OLIVIER, L. et LE MEN, J. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1994

² HODSON, H. F. et SMITH, G. F. (1957) *J. Chem. Soc.* 1877

³ LÉVY, J., LE MEN, J. et JANOT, M.-M. (1961) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1658

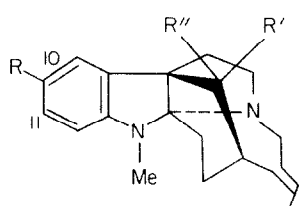
⁴ OLIVIER, L., LÉVY, J., LE MEN, J., JANOT, M.-M., DIERASSI, C., BUDZIKIEWICZ, H., WILSON, J. M. et DURHAM, L. J. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 646

⁵ LÉVY, J., LE MEN, J. et JANOT, M.-M. (1961) *C. R. Acad. Sci.* **253**, 131

⁶ BRITTEN, A. Z. et SMITH, G. F. (1963) *J. Chem. Soc.* 3850

⁷ OLIVIER, L., LÉVY, J., LE MEN, J., JANOT, M.-M., BUDZIKIEWICZ, H. et DIERASSI, C. (1965) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 868

sur le même atome de carbone. La desformo-cabuamine **5** fournit, par réduction avec LiAlH_4 , un alcool, le desformo-cabuaminol **6**, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$, M^+ 340, dont le dérivé mono *O*-acétylé **7** a été préparé: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$, M^+ 382, F 135. Les autres signaux présents sur le spectre de RMN de la cabuamine et caractéristiques du N-Me δ (3H) 2,62, du ArOMe δ (3H) à 3,82, de trois protons aromatiques en positions relatives 1,2,4 d (1H) 6,14 (J 9 Hz), q (1H) 6,60 (J 9 Hz, J' 2,5 Hz) et d (1H) 6,92 (J 2,5 Hz) et de la chaîne éthyldène deux q dissymétriques (3H) à 1,72 et (1H) 5,37 (J 7 Hz et J' 2 Hz) se retrouvent très sensiblement aux mêmes positions sur les spectres de RMN de tous les dérivés **2-7**.



- | | | |
|------------|--------------------------|---------------------------|
| (1) R = Me | R' = COOMe | R'' = CH ₂ OH |
| (2) R = Me | R' = COOMe | R'' = CH ₂ OAc |
| (3) R = Me | R' = CH ₂ OH | R'' = CH ₂ OH |
| (4) R = Me | R' = CH ₂ OAc | R'' = CH ₂ OAc |
| (5) R = Me | R' = COOMe | R'' = H |
| (6) R = Me | R' = CH ₂ OH | R'' = H |
| (7) R = Me | R' = CH ₂ OAc | R'' = H |
| (8) R = H | R' = COOMe | R'' = CH ₂ OH |

L'ensemble de ces données spectrales conduit à envisager pour la cabuamine une structure du type hydrogéo- ψ -akuammigine **8**³. Effectivement le SM de la cabuamine est identique à celui de **8**, hormis un décalage de 30 unités de masse pour les fragments aromatiques et, par traitement³ avec le zinc dans l'acide acétique, la *O*-méthylakuammigine⁸ fournit, comme dérivé principal, un produit identique en tous points à la cabuamine.

Cette corrélation chimique établit en toute certitude la structure **1** de la cabuamine, sa configuration absolue et en particulier la configuration *R* du carbone C₁₆. La comparaison des positions en RMN des singulets des groupements acétyls de l'acétyl cabuamine **2** (2,05), du diacétyl cabuaminol **4** (2,05 et 2,20) et de l'acétyl desformo cabuaminol **7** (2,17) mène à attribuer au C₁₆ de la desformocabuamine **5** la configuration *R* (COOMe orienté à l'opposé du noyau aromatique).

DISCUSSION

La vincorine est un alcaloïde isolé⁹ du *Vinca minor* par J. Mokry en 1962. Les caractéristiques spectrales et les constantes physiques de la vincorine⁹ sont identiques à celles de la desformocabuamine et c'est notamment sur la base d'une corrélation chimique avec l'akuammigine, analogue à celle ci-dessus décrite, que H. K. Schnoes*¹⁰ attribue en 1965 à la vincorine la structure **5**. L'identité de ces deux substances est donc certaine et le nom de vincorine doit être retenu.

Par ailleurs, en 1971, H. Meisel et W. Dopke¹¹ isolent du *Vinca minor* un alcaloïde, appelé vincovine et auquel ils attribuent une structure analogue à **5** hormis la position du méthoxyle placé sur le C₁₁ au lieu du C₁₀. Bien qu'une comparaison directe n'ait pas pu

* C'est au cours de l'examen de la présente publication que le referee Monsieur H. P. Husson a porté à notre connaissance la thèse de H. K. Schnoes¹⁰ et nous l'en remercions bien vivement.

⁸ JOLLI, J. A. et SMITH, G. F. (1962) *J. Chem. Soc.* 312.

⁹ MOKRY, J., DI BRASCOVA, L. et SIECOVIC, P. (1962) *Experientia* 564.

¹⁰ SCHNOES, H. K. (1965) Thèse, Massachusetts Institut of Technology.

¹¹ MEISEL, H. et DOPKE, W. (1971) *Tetrahedron Letters* 1285.

être réalisée, la très grande similitude des caractères physiques et spectraux de la vincorine et de la vincorine incite à penser que ces deux alcaloïdes sont très vraisemblablement identiques.

EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés dans le CHCl_3 , les spectres de RMN en solution dans le CDCl_3 avec $\text{Si}(\text{Me})_4$ comme indicateur interne et les déplacements sont exprimés en $\delta(\text{ppm})$, les spectres UV sont déterminés en milieu neutre dans MeOH et en milieu acide, par addition d'une goutte d' HCl concentré à la solution méthanolique contenue dans la cuve

Cabuamine 1 et desformo-cabuamine 5 Caractéristiques spectrales déjà données¹

Desformylation de 1. 5 La solution de 100 mg de **1** dans 10 cm³ de MeOH et MeONa (500 mg de Na) est maintenue 3 hr sous azote à l'ébullition. Par dilution à l'eau et extraction par l'éther, on obtient un résidu de 95 mg qui fournissent par chromatographie 85 mg d'un produit identique à **5** (UV, IR, CCM, SM)

Réduction par LiAlH_4 de 1 et 5. 3 et 6 La réduction par LiAlH_4 de 100 mg de **1** dans l'éther fournit par la technique usuelle 90 mg de **3**. F 235–237°, $(\alpha)_D^{25} - 72,8$; UV neutre 254–328, acide 247–320 nm, IR pas de bande CO, SM M^+ 370, principaux pics 355, 340, 339, 321, 309, 296, 284, 279, 264, 200, 188, 174, 167, 158, 144, 140. De la même façon, à partir de 55 mg de **5**, on obtient 38 mg de **6**, SM M^+ 340

Acétylation de 1, 3 et 6. 2, 4 et 7 Après un contact de 24 h, de 100 mg de **1** avec 2 cm³ d'anhydride acétique et 2 cm³ de pyridine, le mélange acétylant est éliminé par distillation sous vide et entraînement des dernières traces par le benzène. Le résidu (123 mg) est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine et cristallisé dans l'éther. On obtient ainsi 43 mg de **2**: F 160–163°, UV λ_{max} neutre 260–335, acide 250–312 nm, IR 1735 et 1715 cm⁻¹, SM M^+ 440, principaux pics à 426, 412, 381, 368, 322, 295, 293, 279, 258, 243, 214 et 201, RMN 2q (3H) 1,78 et (1H) 5,42, 4 s (3H chacun) 2,62, 3,75, 3,80 et 2,05. A partir de 100 mg de **3**, on obtient de la même façon 58 mg de **4**, amorphe, $(\alpha)_D^{25} - 114$, UV λ_{max} (neutre) 255–328 (acide) 248–320 nm IR 1740 cm⁻¹, SM M^+ 454 et pics à 411, 395, 381, 367, 353, 351, 338, 335, 322–321, 307, 293, 291, 279, 278, 266, 264, 252, 249, 238, 229, 224, 214, 201, 200, 188, 174, 167, 160, 144, 136, RNM 2q (3H) 1,65 et (1H) 5,47, 4 s (3H chacun) 2,05, 2,20, 2,60, 3,74. A partir de 38 mg de **6** on obtient de la même façon, par cristallisation dans l'acétone, 27 mg de **7**. F 135–137°, UV λ_{max} (neutre) 252–325, (acide) 245–315 nm, IR 1735 cm⁻¹, SM M^+ 382, pics à 367, 264, 249, 235, 221, 207, 193, 191, 179, 165, 153, 151, 149, 141, 139, 137, 127, 125, 123, 113, 111, 109, RMN 2q (3H) 1,62 et (1H) 5,45, 3 s (3H chacun) 2,17, 2,59, 3,78

Réduction de la O-méthyl akuammine 1* Au mélange de 1,2 g de Zn en poudre, 6 cm³ de MeCOOH, 4 cm³ d'H₂O et quelques cristaux de CuSO₄, porté à 100°, on ajoute sous agitation magnétique 80 mg de méthyl-O akuammine en solution dans 3 cm³ MeCOOH et 2 cm³ d'H₂O. Après 4 h d'agitation à 100°, refroidissement et filtration, le filtrat est alcalinisé par NaOH et extrait par le chloroforme. On obtient ainsi 64 mg qui, après chromatographie sur 1 g d'alumine et cristallisation dans l'acétone fournissent 34 mg identiques à **1** (F, UV, IR, SM, c c m)

* Nous remercions le Professeur G F Smith pour la fourniture de cet échantillon