

## STRUCTURES DE LA CABUAMINE ET DE LA VINCORINE

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

ERA 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-pseudoakuammagine type, chemical correlation with akuammine

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

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

EXTRAITE<sup>1</sup> du *Cabucala erythrocarpa* var. *erythrocarpa* (Vatke) Mgf Apocynacées, la cabuamine est un alcaloïde, F 245–248°, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> –110° (CHCl<sub>3</sub>), C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> · 398), dont les caractéristiques spectrales s'accordent avec la formule 1. Le spectre UV,  $\lambda_{\text{max}}$ , en milieu neutre, 252 et 330 nm est du type méthoxy-5 dihydroindole, mais il subit en milieu acide un effet hyposchrome:  $\lambda_{\text{max}}$  245 et 320 nm, caractéristique de l'enchaînement  $\psi$  –N–C–N<sup>2,3</sup>. La présence d'un groupement CH<sub>2</sub>OH, déduite de l'IR: large bande hydroxyle vers 3000 cm<sup>-1</sup> et du SM, pics M<sup>+</sup> · –31 à m/e 367, est confirmée par la préparation de l'*O*-acétylcabuamine 2, C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> · 440), F 160°. L'existence probable du groupement COOMe, déduite de l'IR: νCO non conjugué à 1720 cm<sup>-1</sup>, de la RMN: s. (3H) à 3,72 et du SM: pic M<sup>+</sup> · –59 à m/e 339, est confirmée par la réduction de la cabuamine en un diol: le cabuaminol 3, C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> · 370), F 235°, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> –73°, qui a fourni le dérivé diacétylé 4, C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> · 454), ( $\alpha$ )<sub>D</sub> –114° (CHCl<sub>3</sub>).

Enfin, par chauffage modéré en milieu alcalin, la cabuamine se transforme, avec perte des éléments du formol, en un dérivé 5, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, M<sup>+</sup> 368, amorphe, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> –142° (CHCl<sub>3</sub>), appelé desformo-cabuamine et identique à un autre alcaloïde antérieurement isolé de la même plante.<sup>1</sup> 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,<sup>3–7</sup> indique que les groupements COOCMe et CH<sub>2</sub>OH de la cabuamine 1 sont fixés

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

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

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

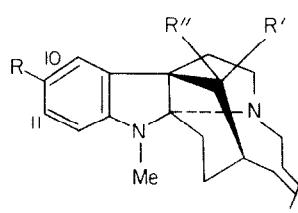
<sup>4</sup> OLIVIER, L., LÉVY, J., LE MEN, J., JANOT, M.-M., DJERASSI, C., BUDZIKIEWICZ, H., WILSON, J. M. et DURHAM, L. J. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 646

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

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

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

sur le même atome de carbone. La desformo-cabuamine **5** fournit, par réduction avec  $\text{LiAlH}_4$ , un alcool, le desformo-cabuaminol **6**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ ,  $M^+ = 340$ , dont le dérivé mono *O*-acétylé **7** a été préparé:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ ,  $M^+ = 382$ ,  $F = 135$ . Les autres signaux présents sur le spectre de RMN de la cabuamine et caractéristiques du  $\text{N-Me}$  ( $\delta$  (3H) 2.62), du  $\text{ArOMe}$  ( $\delta$  (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** à **7**.



(1)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{COOMe}$	$R'' = \text{CH}_2\text{OH}$
(2)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{COOMe}$	$R'' = \text{CH}_2\text{OAc}$
(3)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{CH}_2\text{OH}$	$R'' = \text{CH}_2\text{OH}$
(4)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{CH}_2\text{OAc}$	$R'' = \text{CH}_2\text{OAc}$
(5)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{COOMe}$	$R'' = \text{H}$
(6)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{CH}_2\text{OH}$	$R'' = \text{H}$
(7)	$R = \text{Me}$	$R' = \text{CH}_2\text{OAc}$	$R'' = \text{H}$
(8)	$R = \text{H}$	$R' = \text{COOMe}$	$R'' = \text{CH}_2\text{OH}$

L'ensemble de ces données spectrales conduit à envisager pour la cabuamine une structure du type hydrogénô- $\psi$ -akuammigine **8**.<sup>3</sup> 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 traitement<sup>3</sup> avec le zinc dans l'acide acétique, la *O*-méthylakuammine<sup>8</sup> 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  $C_{16}$ . La comparaison des positions en RMN des singulets des groupements acétyles 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) permet d'attribuer au  $C_{16}$  de la desformocabuamine **5** la configuration *R* (COOMe orienté à l'opposé du noyau aromatique).

## DISCUSSION

La vincorine est un alcaloïde isolé<sup>9</sup> du *Vinca minor* par J. Mokry en 1962. Les caractéristiques spectrales et les constantes physiques de la vincorine<sup>9</sup> 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<sup>\*10</sup> 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. Dopke<sup>11</sup> 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  $C_{11}$  au lieu du  $C_{10}$ . Bien qu'une comparaison directe n'ait pas pu

\* C'est au cours de l'examen de la présente publication que le refère Monsieur H. P. Husson a porté à notre connaissance la thèse de H. K. Schnoes<sup>10</sup> et nous l'en remercions bien vivement.

<sup>8</sup> JOLET, J. A. et SMITH G. F. (1962) *J. Chem. Soc.* 312.

<sup>9</sup> MOKRY, J., DUBRAVKOVÁ, L. et ŠTĚPČOVÁ, P. (1962) *Experientia* 18, 564.

<sup>10</sup> SCHNOES, H. K. (1965) Thèse Massachusetts Institut of Technology.

<sup>11</sup> MEISEL, H. et DOPKE, W. (1971) *Tetrahedron Letters* 1285.

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

## EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés dans le  $\text{CHCl}_3$ , les spectres de RMN en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  avec  $\text{Si}(\text{Me})_4$  comme indicateur interne et les déplacements sont exprimés en  $\delta$ (ppm), les spectres UV sont déterminés en milieu neutre dans  $\text{MeOH}$  et en milieu acide, par addition d'une goutte d' $\text{HCl}$  concentré à la solution méthanolique contenue dans la cuve

*Cabuamine 1 et desformo-cabuamine 5* Caractéristiques spectrales déjà données<sup>1</sup>

*Desformylation de 1, 5* La solution de 100 mg de 1 dans 10  $\text{cm}^3$  de  $\text{MeOH}$  et  $\text{MeONa}$  (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  $\text{LiAlH}_4$  de 1 et 5 3 et 6 La réduction par  $\text{LiAlH}_4$  de 100 mg de 1 dans l'éther fournit par la technique usuelle 90 mg de 3 F 235–237°,  $(\alpha)_D$  –72,8; UV neutre 254–328, acide 247–320 nm, IR pas de bande CO, SM M<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 340

*Acétylation de 1, 3 et 6, 2, 4 et 7* Après un contact de 24 H, de 100 mg de 1 avec 2  $\text{cm}^3$  d'anhydride acétique et 2  $\text{cm}^3$  de pyridine, le mélange acétalant 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 cristallisés dans l'éther On obtient ainsi 43 mg de 2: F 160–163°, UV  $\lambda_{\max}$  neutre 260–335, acide 250–312 nm, IR 1735 et 1715 cm<sup>-1</sup>, SM M<sup>+</sup> 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, 4s (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,  $(\alpha)_D$  –114, UV  $\lambda_{\max}$  (neutre) 255–328 (acide) 248–320 nm IR 1740 cm<sup>-1</sup>, SM M<sup>+</sup> 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, RMN 2q (3H) 1,65 et (1H) 5,47, 4s (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  $\lambda_{\max}$  (neutre) 252–325, (acide) 245–315 nm, IR 1735 cm<sup>-1</sup>, SM M<sup>+</sup> 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, 3s (3H chacun) 2,17, 2,59, 3,78

*Réduction de la O-méthyl akuanmine\** 1 Au mélange de 1,2 g de Zn en poudre, 6  $\text{cm}^3$  de  $\text{MeCOOH}$ , 4  $\text{cm}^3$  d' $\text{H}_2\text{O}$  et quelques cristaux de  $\text{CuSO}_4$ , porté à 100°, on ajoute sous agitation magnétique 80 mg de méthyl-O akuanmine en solution dans 3  $\text{cm}^3$   $\text{MeCOOH}$  et 2  $\text{cm}^3$  d' $\text{H}_2\text{O}$ . Après 4H d'agitation à 100°, refroidissement et filtration, le filtrat est alcalinisé par  $\text{NaOH}$  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 cm)

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