

Alcaloïdes monomères et "dimère" dérivés de la (-) cleavamine  
isolés de Capuronetta elegans (Apocynacées)

Isabelle CHARDON-LORIAUX et Henri-Philippe HUSSON\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C. N. R. S.,  
91190 - Gif/Yvette (France)

(Received in France 20 January 1975; received in UK for publication 22 April 1975)

Des feuilles et des écorces de tige de Capuronetta elegans Mgf  
(Apocynacées) récoltées à Madagascar ont été isolés trois alcaloïdes princi-  
paux nouveaux :

- La capuronine 1 qui constitue le premier exemple d'isolement d'un  
dérivé hydroxylé de la dihydrocleavamine non engagé dans un composé "dimère".
- La capuronidine 2 qui appartient au type  $\psi$ -aspidospermidine récemment  
isolé<sup>1</sup>.
- La capuvosine 2, alcaloïde bis-indolique d'un type nouveau.

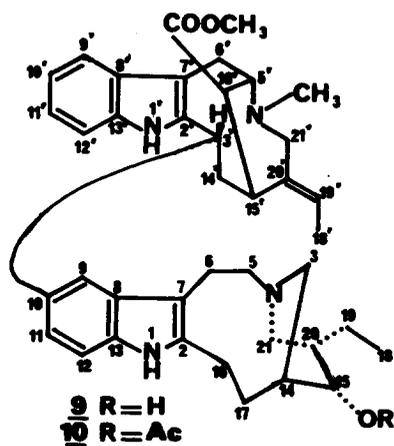
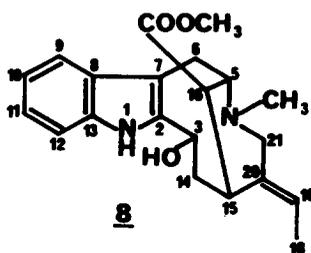
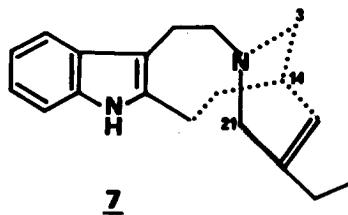
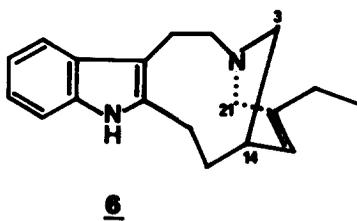
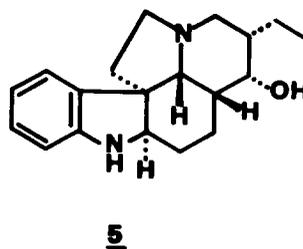
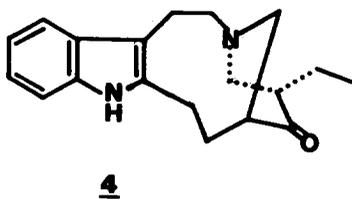
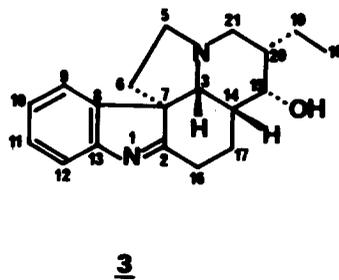
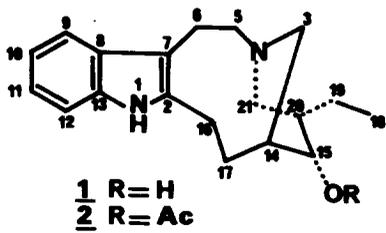
La (+)capuronine 1 : F = 75° (méthanol),  $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>),  
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O, M<sup>+</sup> 298 (calculé 298,2045 ; trouvé 298,2040) présente un spectre  
ultra-violet caractéristique d'un dérivé indolique :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ )  
229(4,5), 286(3,86), 293(3,83). La présence d'une fonction hydroxyle secon-  
daire ( $\nu$  : 3260 cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) est prouvée par l'obtention du dérivé acétylé 2 :  
F = 135° (méthanol),  $\nu$  : 1740 cm<sup>-1</sup>(CHCl<sub>3</sub>),  $(\alpha)_D^{20} = -76^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>),  
C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> 340) et de la cétone correspondante 4 : C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup> 296)<sup>2</sup>.  
La (+)capuronine 1 présente en spectrométrie de masse certains fragments iden-  
tiques à ceux de la velbanamine ou hydroxy-20 dihydrocleavamine<sup>3,4</sup> : pics à  
m/e 130, 144 et 156 pour la partie indolique et à m/e 154 (100%) pour la  
partie éthyl-pipéridine, montrant que la capuronine est un isomère de la  
velbanamine. D'autre part, l'absence de carbone quaternaire sur le cycle  
pipéridine d'après la RMN du <sup>13</sup>C écarte une structure de type "aspidospermane"  
c'est-à-dire ayant un carbone quaternaire en C<sub>(20)</sub><sup>5</sup>. La non-réactivité de 1  
avec le borohydrure de sodium exclut les positions C<sub>(3)</sub>, C<sub>(5)</sub> et C<sub>(21)</sub> pour  
l'hydroxyle secondaire et l'obtention d'une cétone 4 non conjuguée élimine les  
C<sub>(6)</sub> et C<sub>(16)</sub> ; de plus, l'examen du spectre de RMN du proton permet d'écarter  
la position C<sub>(19)</sub>. Les seules possibilités restent : C<sub>(15)</sub> ou C<sub>(17)</sub>. L'hypo-  
thèse d'une substitution en C<sub>(17)</sub> est éliminée car la deutériation de 4<sup>6</sup>  
conduit à une cétone dideutériée (M<sup>+</sup> à m/e 298). La position C<sub>(15)</sub> est donc  
la plus probable. Cependant, la (+)capuronine 1 est différente de la vinro-  
samine obtenue lors de l'hydrolyse de la leurosidine<sup>7</sup>.

On pouvait espérer que l'hydroboration de la (-)cleavamine 7 pourrait  
conduire à la capuronine 1 ; en fait, on isole deux alcools épimères de 1<sup>8</sup> et

présentant la même fragmentation en spectrométrie de masse. La (+)capuronine 1 est donc une hydroxy-15 dihydrocleavamine de configuration C(15)-OH/C(20)-H trans, car les alcools provenant de l'hydroboration doivent avoir une configuration cis. Le proton en C(15) de l'acétate 2 apparaît sous forme d'un triplet à 5,04 ppm ( $J=J'=5$  Hz) excluant toute relation trans-diaxiale entre les protons portés par les C(14), C(15) et C(20) mais compatible avec une relation de type H(14) ax. H(15) eq. H(20) ax. L'analyse d'un cristal de l'acétate de capuronine 2 par les rayons X<sup>9</sup> a permis de fixer sans ambiguïté la configuration relative et la conformation de la molécule. Le cycle pipéridine est très déformé et la conformation est de type croisé<sup>10</sup>. La deshydratation de la (+)capuronine 1, par traitement dans l'acide sulfurique conduit à la (-)cleavamine 6 :  $(\alpha)_D^{20} = -19^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>), ce qui fixe la configuration absolue de la (+)capuronine 1. Elle est inverse de celle de la catharanthine<sup>11</sup>.

La (+)capuronidine 3, amorphe,  $(\alpha)_D^{20} = +220^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>), C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup> à m/e 296), présente un spectre ultra-violet de type indolénine :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 220(4,29), 260(3,6) avec déplacement bathochrome en milieu acide : 275 et 341 nm. La réduction de la (+)capuronidine 3 par le borohydrure de sodium dans le méthanol conduit au composé dihydroindolique amorphe 5, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup> à m/e 298),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) : 210(4,33), 245(3,83), 296(3,44). La réduction de la (+)capuronidine 3 par le borohydrure de sodium en présence de soude<sup>12</sup> conduit à la (+)capuronine 1, ce qui confirme sa structure, sa configuration absolue et fixe les configurations relatives des centres C(14), C(15) et C(20). D'autre part, le proton en C(3) apparaît sous forme d'un singulet élargi à 2,75 ppm en RMN du <sup>1</sup>H à 240 MHz dans CDCl<sub>3</sub>. La faible constante de couplage observée est en faveur d'une relation cis entre les protons en C(3) et C(14).

La capuvosine 9 : F = 236° (méthanol),  $(\alpha)_D^{20} = -53^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>) est un alcaloïde bis-indolique : C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (calculé 634,3883 ; trouvé 634,3862) et présente un spectre UV indolique :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) : 236(4,73), 287(4,24), 295(4,21). La capuvosine 9 peut être acétylée en 10 : RMN(CDCl<sub>3</sub>) : 3H singulet à 2,05 ppm ; IR  $\nu = 1740$  cm<sup>-1</sup>(CHCl<sub>3</sub>) ;  $(\alpha)_D^{20} = -10^\circ$  (c=1%, CHCl<sub>3</sub>). Les spectres de RMN et de masse de la capuvosine 9 suggèrent la présence d'une moitié de type vobasine<sup>13</sup>. Le traitement de 9 par l'acide chlorhydrique ne permet d'isoler que la (+)capuronine 1 qui est donc vraisemblablement liée par sa partie aromatique à une moitié de type vobasine. Pour vérifier cette hypothèse, une héli-synthèse de la capuvosine 9 a été réalisée : le vobasinol 8 a été condensé avec l'acétate de capuronine 2 dans le méthanol chlorhydrique à 1,5% (chauffage sous azote 2 à 3 heures)<sup>14</sup>. L'un des produits obtenus (Rdt : 20%) est identique à l'acétate de capuvosine 10 naturel. Les autres produits présents dans le milieu réactionnel sont l'acétate de capuronine 2 non transformé et un dimère formé par la condensation de deux molécules de vobasinol 8<sup>15</sup>. Il n'est, pour l'instant, pas possible de prouver sans ambiguïté le point d'attache de la partie



vobasine sur le noyau aromatique de la capuronine ni la configuration en C<sub>(3)</sub>, de la vobasine. Il est cependant probable que la position C<sub>(10)</sub> de la capuronine soit la plus réactive et que l'attaque se fasse par la face  $\alpha$  du vobasinol qui est la moins encombrée<sup>16</sup>.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Dr. P. POTIER, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., pour de fructueuses discussions, MM. M. DEBRAY et Th. IMBERT pour la fourniture du matériel végétal et le Dr. P. BLADON (University of Strathclyde, Glasgow, Scotland) pour l'enregistrement des spectres de masse à haute résolution.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. M.-J. Hoizey, C. Sigaut, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, Tetrahedron Letters, 1601 (1974).
2. La cétone 4, obtenue par oxydation selon K.E. Pfitzner et J.G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 87, 5661 (1965), est cristallisée mais présente une tache secondaire en chromatographie sur couche mince due à la facile épimérisation au niveau des atomes de carbone C(14) ou C(20). Toutes les tentatives de purification ont conduit au même mélange.
3. M. Gorman, N. Neuss, N.-J. Cone, J. Am. Chem. Soc., 87, 93 (1965).
4. N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N.-J. Cone, K. Biemann, G. Büchi, R.-E. Manning, J. Am. Chem. Soc., 86, 1440 (1964).
5. La numérotation adoptée est celle préconisée par J. Le Men et W.I. Taylor, Experientia, 21, 508 (1965).
6. J.C. Gramain et M. Fétizon, Bull. Soc. Chim. Fr., 651 (1969).
7. N. Neuss, L.L. Huckstep et N.-J. Cone, Tetrahedron Letters, 811 (1967).
8. Les alcools isolés, dont un très majoritaire, sont identiques à ceux décrits par F. Bylsma, Thèse, Diss. Abst. Int., 6495B (1970) et différents de la vinrosamine<sup>7</sup>.
9. I. Chardon-Loriaux, A. Ahond, C. Riche et H.-P. Husson, travaux à paraître.
10. La représentation des molécules 1, 2, 4, 6 et 7 permet un rapprochement facile avec leur précurseur théorique par coupure de la liaison C(16)-C(21) mais ne vise pas à une représentation géométrique rigoureuse dans l'espace.
11. K. Blàha, Z. Koblicová et J. Trojanek, Coll. Czech. Chem. Comm., 2258 (1974)
12. G.F. Smith et J.T. Wrobel, J. Chem. Soc., 792 (1960).
13. J.A. Weisbach et B. Douglas, Lloydia, 27, 374 (1964);
14. G. Büchi, R.E. Manning et S.A. Monti, J. Am. Chem. Soc., 84, 4631 (1964).
15. La détermination de la structure exacte de ce dérivé est en cours et sera publiée ultérieurement.
16. P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université de Paris-Sud, 1974.