

ALCALOÏDES MINORITAIRES DE *CAPURONETTA ELEGANS* (APOCYNACEAE)

ISABELLE CHARDON-LORIAUX, MAURICE-MARIE DEBRAY et HENRI-PHILIPPE HUSSON*

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

(Reçu le 7 février 1978)

Key Word Index—*Capuronetta elegans*; Apocynaceae; monomeric and dimeric indole alkaloids; cleavamine derivatives; chemotaxonomy.

Abstract—Two monomeric and three dimeric new indole alkaloids derived from cleavamine have been isolated from the leaves and stem barks of *Capuronetta elegans*. Structural determination was made by physical and chemical correlations with the known major alkaloids of the plants.

INTRODUCTION

Dans une étude préliminaire [1], nous avons publié les structures des trois alcaloïdes majoritaires isolés des feuilles et des écorces de tiges de *Capuronetta elegans* Mgf.*: capuronine 1, capuronidine 2 et capuvosine 6. La position du point d'attache sur le noyau aromatique du bis-indole 6 a été récemment établie avec certitude [2].

Ce travail est motivé par l'originalité du genre *Capuronetta* représenté par une seule espèce et qui se différencie du point de vue botanique des quatre autres genres malgaches de la tribu des Tabernaemontanae (*Pandacastrum*, *Hazunta*, *Muntafara* et *Pandaca*). Il est particulièrement intéressant du point de vue chimio-taxonomique de vérifier si la position botanique intermédiaire du genre *Capuronetta* entre les genres *Hazunta* et *Pandaca* se retrouve dans sa composition chimique.

RESULTATS

Nous avons isolé de *Capuronetta elegans*, en plus des trois alcaloïdes majoritaires, cinq alcaloïdes minoritaires: l'anhydro-14,15 capuronidine 3, l'anhydro-14,15 dihydrocapuronidine 4, la deshydroxycapuvosine 7, la desméthylcapuvosine 8 et la capuvosidine 10 [2]. Leurs structures ont été établies grâce à des corrélations spectrales et chimiques avec les alcaloïdes majoritaires 1, 2 et 6.

Alcaloïdes monomères

Anhydro-14,15 capuronidine 3. Cet alcaloïde est amorphe, $[\alpha]_D^{20} -54^\circ$ ($c = 0.72\%$, CHCl_3), $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$, $M^+ 278$ (calculé 278, 1783; trouvé 278, 1791). Le spectre UV est caractéristique d'une indolénine: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 222 (4.24), 262 (3.77) avec déplacement bathochrome en milieu acide. La fragmentation de 3 en spectrométrie de masse est identique à celle de l'anhydro-15,20 capuronidine obtenue par déshydratation de 2 dans l'acide sulfurique concentré. Ce fait montre que 3 appartient

vraisemblablement à la série pseudoaspidospermidine. Cette hypothèse est corroborée par l'examen des spectres de masse des dérivés 4 et 5.

Le composé 4, obtenu par réduction de 3 par NaBH_4 , présente un ion important à M-1 indiquant une structure pseudoaspidospermane plutôt qu'aspidospermane [3]. Le composé 5, provenant de l'hydrogénation de 3 dans l'acide acétique en présence de PtO_2 , montre une fragmentation à m/e 190 typique des composés de type pseudo-aspidospermane dihydroindolique [3]. Des expériences de découplage en R.M.N. à 240 MHz ont permis de préciser la position de la double liaison en $\text{C}_{(14)}-\text{C}_{(15)}$, ainsi que la présence du proton $\text{C}_{(3)}$ H sous forme d'un singulet à 3.62 ppm. L'irradiation du massif à 0.98 ppm $\text{CH}_{3(18)}$, entraîne une modification du massif à 1.29 ppm $\text{CH}_{2(19)}$. En irradiant ce massif, le triplet de la chaîne éthyle devient singulet et le massif à 3.50 ppm $\text{CH}_{(20)}$, normalement sous forme de quintuplet se simplifie.

On en déduit que la double liaison ne peut se trouver en $\text{C}_{(15)}-\text{C}_{(20)}$ puisque l'irradiation a bien mis en évidence le proton en $\text{C}_{(20)}$. De plus, le méthylène en $\text{C}_{(19)}$ est à champ trop élevé (1.29 ppm) par rapport à un composé possédant une double liaison $\text{C}_{(15)}-\text{C}_{(20)}$, comme la cleavamine (CH_2 vers 2.20 ppm). Par irradiation du massif à 3.50 ppm $\text{CH}_{(20)}$, on observe deux types de réponses: simplification de l'octuplet à 1.29 ppm $\text{CH}_{2(19)}$ en un quadruplet; réponse faible à 3.23 ppm $\text{CH}_{2(21)}$. L'absence de toute autre réponse montre qu'il n'y a pas de couplage notable entre les protons en $\text{C}_{(20)}$ et en $\text{C}_{(15)}$. Aucune corrélation chimique n'ayant été possible, les configurations absolue et relative de 3 demeurent inconnues. Il est toutefois hautement probable que 3 appartienne, comme les alcaloïdes majoritaires 1 et 2 [1], à la série (-) cleavamine et que ce soit l'anhydro-14,15 capuronidine.

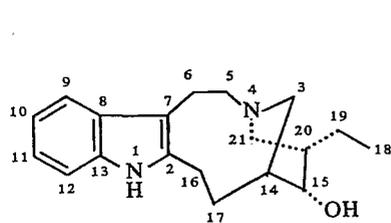
Anhydro-14,15 dihydrocapuronidine 4. Ce composé peu stable, isolé en très faible quantité, est identique au produit de réduction par le borohydrure de sodium de l'anhydro-14,15 capuronidine 3, ce qui fixe sa structure.

Alcaloïdes dimères

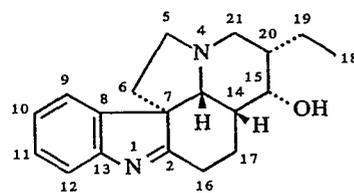
Deshydroxycapuvosine 7†. Alcaloïde amorphe $[\alpha]_D^{20}$

* Récolte effectuée par M.-M. Debray et Th. Imbert dans la région de Foulpointe à Madagascar. Adresse actuelle: M.-M. Debray, Centre O.R.S.T.O.M., Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

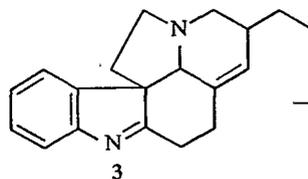
† Ce composé a été également isolé de *Pandaca boiteau* [5].



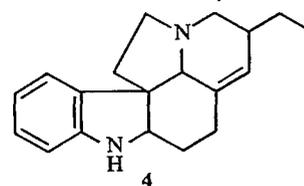
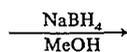
1 Capuronine



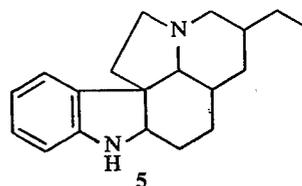
2 Capuronidine



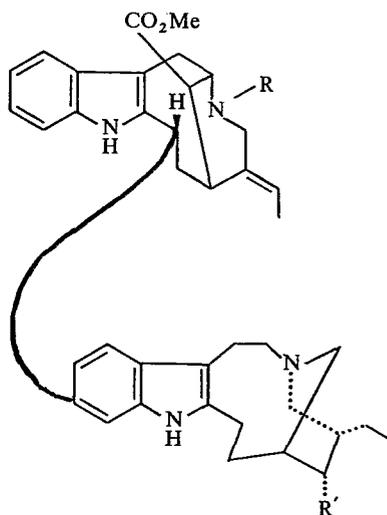
3



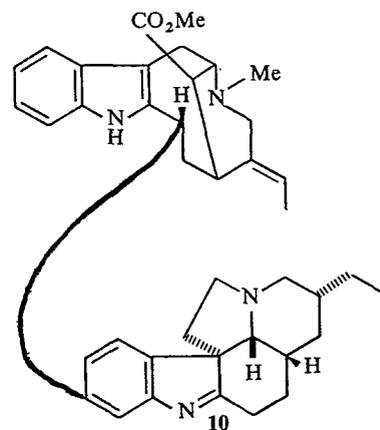
4



5



- 6 R = Me, R' = OH
 7 R = Me, R' = H
 8 R = H, R' = OH
 9 R = Ac, R' = OAc



10

–98° (c = 0.83%, CHCl₃). La formule brute C₄₀H₅₀N₄O₂ (M⁺ 618 calc. 618.39, tr. 618.39) diffère de 16 unités de masse de la capuvosine 6 [1], ce qui peut correspondre à la perte de la fonction hydroxyle de cette dernière. L'examen du spectre de masse permet de le vérifier. On note, en effet, un pic de base à m/e 138, caractéristique du cycle éthylpiperidine non substitué, contrairement au pic à m/e 154 (100%) observé pour 6 hydroxylé en C₍₁₅₎. On retrouve d'autre part les fragments caractéristiques d'une moitié de type vobasinol à m/e 122, 180, 181, 182 et 194 [4]. Les spectres UV, IR et de RMN de ¹H présentent de grandes ressemblances avec ceux de 6. En particulier,

un massif à 4.55 ppm est caractéristique de C₍₃₎H, ayant la configuration de 6 [1]. Le spectre de RMN de ¹³C [6] confirme l'hypothèse d'une structure deshydroxycapuvosine.

Desméthylcapuvosine 8. Alcaloïde amorphe [α]_D²⁰ –85° (c = 0.53%, CHCl₃). Le spectre de masse présente un pic moléculaire à M⁺ 620 correspondant à la perte de 14 unités de masse par rapport à la capuvosine 6. On note, de plus, les ions caractéristiques de la moitié capuronine inchangés à m/e 154 (100%), 138 et 136 et les ions correspondant à la perte du groupement méthyle porté

par N₍₆₎, d'une moitié de type vobasinol à *m/e* 108 (122-14) (48%), 166 (180-14) (50%), 180 (194-14) (60%). Les spectres IR et UV présentent de grandes analogies avec ceux de la capuvosine 6. Le spectre de RMN de ¹H montre l'absence du singulet à 2.56 ppm correspondant au groupement N-CH₃, présent dans les autres dimères: 6, 7 et 10. On note, par contre, le massif à 4.58 ppm caractéristique du proton en C₍₃₎, de cette série de dimères. La présence d'une amine secondaire est confirmée par l'obtention d'un dérivé N et O acétylé 9.

Capuvosidine 10. Alcaloïde amorphe [α]_D²⁰ -7° (*c* = 0.71%, CHCl₃). Le spectre de masse présente un pic moléculaire à *m/e* 616 correspondant à la perte de deux unités de masse par rapport à la deshydroxycapuvosine 7. Ceci peut être dû soit à la création d'une double liaison ou à la formation d'un cycle.

L'examen des spectres de masse et de RMN montre qu'une partie de type vobasinol, identique à celle de 6 et 7, existe dans la molécule. La modification intervient donc dans l'autre partie de la molécule. La présence en RMN d'un seul signal correspondant à un NH indolique à 8 ppm et l'absence de signal correspondant à une double liaison de type cleavamine attendu vers 5.20 ppm permettent de penser qu'il s'agit d'une indoléline cyclisée entre C₍₇₎ et C₍₃₎. Cette hypothèse est corroborée par l'examen du spectre UV qui présente un déplacement bathochrome en milieu acide et par réduction par NaBH₄ de 10 en 11 (M + 2) qui présente à *m/e* 124 et 190 des fragments caractéristiques d'un composé dihydroindolique de type pseudoaspidospermane [3]. On retrouve, comme pour les autres dimères, le massif caractéristique du proton en C₍₃₎ à 4.65 ppm.

En conclusion, les nouveaux dimères isolés ont en commun une moitié de type vobasine comme la capuvosine 6 et diffèrent par la nature de l'autre moitié qui est du type capuronine ou capuronidine.

La similitude des spectres de RMN de ¹H et ¹³C [6] de ces composés et leur origine commune permet de penser que la liaison entre les deux moitiés est de même nature que celle qui caractérise la capuvosine 6. Une étude en RMN de ¹H à haut champ de la capuvosidine 10 et une corrélation chimique ont confirmé cette hypothèse [2].

CONCLUSION

Les cinq genres de Tabernaemontaneae malgaches ont une composition chimique présentant de nombreux points de ressemblance. Ils possèdent tous des dérivés de types Ibogane et Corynane, parfois associés sous forme de dimères. Par contre, le type Aspidospermane n'est que très rarement rencontré. Le genre *Capuronetta* renferme des alcaloïdes monomères de type Ibogane et des dimères de type Ibogane-Corynane, comme les genres *Pandaca*, *Hazunta* et *Muntafara*. Cependant, les alcaloïdes de type Ibogane de *Capuronetta* sont dérivés de la cleavamine, et non d'ibogamine, comme dans la plupart des genres voisins. D'autre part, *Capuronetta* ne possède pas d'alcaloïdes de type Corynane à l'état d' α -acylindole monoindolique, comme *Hazunta*, *Pandaca* et *Muntafara*. Les particularités botaniques qui ont conduit à la création du genre *Capuronetta* se retrouvent donc dans la composition chimique de *Capuronetta elegans* qui se distingue de celle des genres voisins.

PARTIE EXPERIMENTALE

Extraction des alcaloïdes. Les feuilles et les écorces de tige séchées et broyées ont été extraites séparément par l'éther éthylique après alcalinisation selon la méthode classique. Les rendements en alcaloïdes totaux sont 28 g/kg pour les écorces de tige et 11 g/kg pour les feuilles. La composition qualitative est la même pour les deux extraits.

La présence de molécules de poids moléculaires très différents et, en particulier, l'existence d'alcaloïdes bisindoliques permet d'effectuer une séparation préliminaire sur colonne de Séphadex LH20. Les différentes fractions sont ensuite purifiées sur colonne d'alumine (activité II, III) et les alcaloïdes sont, si nécessaire, purifiés par chromatographie sur couche épaisse de silice.

Caractéristiques des alcaloïdes: Anhydro-14,15 capuronidine 3: IR: 1580 cm⁻¹. RMN (240 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 0.98 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 1.29 (m, 2H, C₍₁₉₎H), 3.23 (m, 2H, C₍₂₁₎H), 3.31 (s, 1H, C₍₃₎H), 3.50 (m, 2H, C₍₂₀₎H), 5.77 (m, 1H, C₍₁₅₎H). SM: 278 (M⁺, 99%), 249 (M-29, 17%), 236 (M-42, 100%), 222 (M-56, 21%), 206 (15%), 180 (23%).

Anhydro-14,15 dihydrocapuronidine 4: Amorphe, [α]_D²⁰ +40° (*c* = 1.12%, CHCl₃), C₁₈H₂₄N₂ (SM à haute résolution). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ): 226 (3.86), 244 (3.74), 292 (3.44). RMN (60 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 1 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 5.45 (s, 1H, C₍₁₅₎H), 6.75-7.4 (m, 4H aromatiques). SM: 280 (M⁺, 100%), 251 (33%), 236 (52%), 224 (33%), 188 (19%), 180 (24%), 144 (25%), 138 (30%), 124 (37%).

Deshydroxycapuvosine 7: UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ) 232 (4, 63), 288 (4.15), 295 (4.11). IR: 3460 (NH), 1720 (ester). RMN (60 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 0.87 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 1.67 (d (*J* = 7 Hz), 3H, C₍₁₈₎H), 2.44 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.57 (s, 3H, NCH₃), 4.55 (m, 1H, C₍₁₈₎H), 5.30 (q (*J* = *J'* = 7 Hz), 1H, C₍₁₉₎H), 6.7-7.4 (m, 7 protons aromatiques), 7.55 (m, 2H, NH indoliques). SM: 618 (M⁺, 38%), 438 (28%), 182 (65%), 181 (98%), 180 (83%), 138 (100%), 124 (24%), 122 (96%).

Desméthylcapuvosine 8: C₃₉H₄₈N₄O₃ (SM à haute résolution). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ) 233 (4.57), 279 (4.05), 287 (4.09), 294 (4.05). IR: 3460 (NH), 3300 (OH), 1720 (ester). RMN (60 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 0.85 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 1.65 (d (*J* = 7 Hz), 3H, C₍₁₈₎H), 2.45 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.58 (m, 1H, C₍₃₎H), 5.08 (q (*J* = *J'* = 7 Hz) 1H, C₍₁₉₎H), 6.75-7.4 (m, 7 protons aromatiques), 7.65 et 7.75 (2s, NH indolique). SM: 620 (M⁺, 56%), 454 (51%), 439 (36%), 182 (65%), 181 (99%), 180 (99%), 166 (50%), 154 (100%), 138 (48%), 124 (22%), 122 (99%).

Capuvosidine 10: C₄₀H₄₈N₂O₂ (SM à haute résolution). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ): neutre: 228 (4.61), 280 (3.99), 286 (3.99), 295 (3.86); acide: 230, 283, 295, 340. IR: 3430 (NH), 1720 (ester). RMN (60 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 1 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 1.75 (d (*J* = 7 Hz), 1H, C₍₁₈₎H), 2.45 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.55 (s, 3H, NCH₃), 6.7-7.6 (7H aromatiques), 8 (1H, NH indolique). SM: 616 (M⁺, 35%), 436 (41%), 423 (72%), 182 (51%), 181 (100%), 180 (61%), 138 (15%), 124 (18%), 122 (82%).

Anhydro-15,20 capuronidine: 20 mg de capuronidine 2 sont mis en solution dans 3 ml H₂SO₄ Conc et laissé sous agitation 10 hr à temp ordinaire. Le milieu est ensuite neutralisé et extrait par du CH₂Cl₂. Après purification sur couche épaisse de silice, on obtient 9 mg d'anhydro-15,20 capuronidine amorphe. SM: 278 (M⁺, 88%), 249 (17%), 236 (100%), 222 (19%), 206 (14%), 180 (20%).

Diacyl desméthylcapuvosine 9: 18 mg de 8 sont acétylés dans un mélange Py (1 ml) Ac₂O (1 ml). Après neutralisation et extraction par le CHCl₃ on isole 12 mg de 9 amorphe: C₄₃H₅₂N₄O₃ (SM à haute résolution). IR: 1720 (OAc et CO₂Me), 1630 (Nac). RMN (60 MHz, CDCl₃, TMS δ = 0): 0.85 (t, 3H, C₍₁₈₎H), 1.65 (d (*J* = 7 Hz), 3H, C₍₁₈₎H), 2.10 (s,

3H, COCH₃), 2.35 (s, 3H, NCOCH₃), 2.46 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.08 (*q* (*J* = *J'* = 7 Hz), 1H, C₍₃₎H), 6.7-7.4, *m*, 7H aromatiques), 7.65 et 7.75 (2s, NH indoliques). SM: 704 (M⁺, 81%), 642 (100%), 432 (67%), 338 (75%), 208 (74%), 196, 182, 180, 166, 138, 136, 130, 124, 122.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chardon-Loriaux, I. et Husson, H.-P. (1975) *Tetrahedron Letters*, 1845.
2. Husson, H.-P., Chardon-Loriaux, I., Andriantsiferana, M. et Potier, P., *J. Indian Chem. Soc.* (à paraître).
3. Kutney, J. P., Cretney, W. J., Hadfield, J. R., Hall, E. S. et Nelson, V. R. (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1704.
4. Weisbach, J. A. et Douglas, B. (1964) *Lloydia* **27**, 374.
5. Picot, F., Andriantsiferana, M. et Husson, H.-P., travaux non publiés.
6. Chardon-Loriaux, I., Ahond, A., Riche, C. et Husson, H.-P., travaux non publiés.