

## EXPERIMENTALE

Réduction de l'alcaloïde D (oxydo-3,6 isovoacangine) VI par  $\text{LiAlH}_4$ : isovoacanginol II oxydo-3,6 isovoacanginol 7 et diol 3 ou 4. 50 mg de l'alcaloïde D, 45 mg de  $\text{LiAlH}_4$  et 15 ml de tétrahydrofurane anhydre sont chauffés au reflux pendant 5 hr. Après addition de 100 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  humide et filtration, on obtient après élimination des solvants un résidu de 46 mg dont les trois constituants 2, 8 et 3 ou 4 rangés par ordre de polarité croissante sont séparés par CCM préparative; 2 (28 mg) est identique CCM, UV, IR, SM à l'isovoacanginol; 7 (5 mg) max 230 et 295, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO; SM:  $\text{M}^+$  354, principaux pics à  $m/e$  340 ( $\text{M}^+ - 14$ ), 325 ( $\text{M}^+ - 29$ ), 255, 216, 207, 180, 160, 149, 136, 124; 3 ou 4 (8 mg): UV max 230 et 295, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO; SM:  $\text{M}^+$  356; principaux pics à  $m/e$  339, 327, 311, 226, 210, 150, 124, 122.

Réduction de l'alcaloïde M (hydroxy-6 oxo-3 isovoacangine) 9 par  $\text{LiAlH}_4$ : isovoacanginol 2 alcool lactame 10 et diol lactame 11. Par la technique de réduction au moyen de  $\text{LiAlH}_4$  décrite ci-dessus, 25 mg de l'alcaloïde M ont fourni 21 mg d'un mélange dont les trois constituants 2, 9 et 11 rangés par ordre de polarité croissante sont séparés par CCM préparative. 3 (11 mg) est identique (CCM, UV, IR, SM) à l'isovoacanginol; 10 (3 mg); UV<sub>max</sub> 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO

ester, bande CO lactame à 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; SM:  $\text{M}^+$  = 354, principaux pics à  $m/e$  325, 323, 311, 254, 216, 198, 152, 124, 122; 11 (3 mg); UV<sub>max</sub> 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO ester, bande CO lactame à 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; SM:  $\text{M}^+$  370, principaux pics à  $m/e$  354, 340, 325, 271, 196, 168, 124, 122.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Le Men, J., Potier, P., Le Men-Olivier, L., Panas, J. M., Richard, B. et Potron, C. (1974) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1369.
2. Picot, F., Boiteau, P., Das, G. B., Potier, P. et Andriantsiferana, M. (1973) *Phytochemistry* 12, 2517.
3. Le Men-Olivier, L., Richard, B. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* 13, 280.
4. Picot, F., Lallemand, F., Boiteau, P. et Potier, P. (1974) *Phytochemistry* 13, 660.
5. Hoizey, M. J., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* 13, 1995.
6. Panas, J. M., Richard, B., Sigaut, C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* 13, 1969.
7. Levy, M. C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1975) *Phytochemistry* 14, mémoire accepté.

*Phytochemistry*, 1975, Vol. 14, pp. 1122-1124. Pergamon Press. Printed in England.

ALCALOÏDES DU *PANDACA CADUCIFOLIA*

M. ZECHES, M.-M. DEBRAY\*, G. LEDOUBLE,  
L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie (E.R.A. No. 319) 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

(Received 16 October 1974)

**Key Word Index**—*Pandaca caducifolia*; Apocynaceae; indole alkaloids: (+)pandoline; (+)pandine; (--)descarbo-methoxydihydroervatamine; (--)dregamine; new alkaloids.

**Plante.** Récoltés par l'un de nous (M.-M. D) à Sahafary, dans la région de Diego Suarez au Nord-Est de l'île de Madagascar, les échantillons ayant servi à ce travail ont été identifiés par comparaison directe avec l'holotype (Capuron 20127) de l'espèce nouvelle *Pandaca caducifolia* Mgf. (Apocynacées) récemment décrite par Markgraf [1].

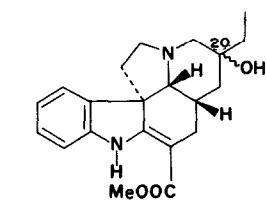
**Isolement des alcaloïdes.** La même technique d'extraction, déjà décrite [2], appliquée aux divers organes de la plante, a conduit aux alcaloïdes totaux (A.T.) avec les rendements suivants: (g/Kg) feuilles 28, écorces de tige 62, écorces de racine 72.

Le fractionnement des A.T. de feuilles est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine en milieu cyclohexane ( $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ). L'élution progressive par  $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , mélanges  $\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{C}_6\text{H}_6$  (90:10 à 10:90),  $\text{C}_6\text{H}_6$  et mélanges  $\text{C}_6\text{H}_6-\text{Et}_2\text{O}$  (90:10 à 10:90),  $\text{Et}_2\text{O}$  pur conduit à des fractions qui sont regroupées en fonction de leur composition qualitative semblable repérée en CCM. Les alcaloïdes purs sont isolés, soit par CCM préparative sur gel de silice GF254 (éluant  $\text{C}_6\text{H}_6-\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$  (60:40:10)), soit éventuellement par cristallisation. Onze alcaloïdes purs sont ainsi isolés, selon les pourcentages indiqués par rapport aux A.T. et par ordre de polarité croissante: A et B (<1%), C et D

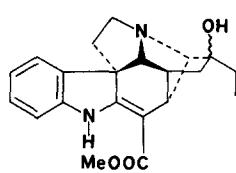
\* Centre O.R.S.T.O.M., Tananarive, Madagascar.

(5%), E (<1%), F (2%), G (<1%), H (2%), I et J (20 à 25%) et K (10%). Les A.T. d'écorces de tige et racine ont une composition semblable et beaucoup moins complexe que celle des A.T. des feuilles; ils sont essentiellement constitués de 3 alcaloïdes: J (5%), K (60%) et L (20%). Des 12 alcaloïdes ainsi isolés: 4 ont été identifiés par comparaison directe (F,  $[\alpha]_D$ , UV, IR, RMN, SM) à des alcaloïdes connus et de structure établie: C: 1: (+)pandoline (3,4,5), (= (+)20S) hydroxy-20 $\psi$ -vincadifformine (2); I: 3: (+)pandine (3,6); K: 6: (–)descarbométhoxyervatamine (7) (antérieurement isolé du *Rauwolfia discolor* et décrit comme descarbométhoxydihydrovobasine (8) et L = (–)drégamine (9).

Trois autres, ci-dessous décrits, sont des alcaloïdes nouveaux dont l'établissement des structures fait l'objet de publications séparées; leur nomenclature a déjà été précisée (5).



(1) (+) Pandoline (20S)  
(2) (+) épi - Pandoline (20R)



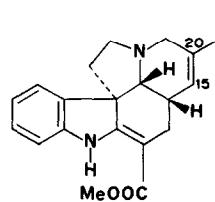
(3) Pandine

(2OS)  $\psi$ -vincadifformine préparée à partir de la (+)catharanthine (13).

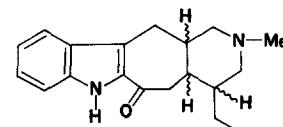
*Alcaloïde H:* (+)épi-20 pandoline 2 [= (+) (2OR)hydroxy-20  $\psi$ -vincadifformine],  $C_{21}H_{26}O_3N_2$ , non cristallisés,  $(\alpha)_D + 462^\circ$  (MeOH), UV  $\lambda_{max}$  223, 297 et 327 nm; IR 1610 et 1680  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,80; t (3H) 0,97; SM:  $M^+$  354, principaux pics à  $m/e$  323, 295, 264, 239, 214, 180, 167, 154, 141, 140 (100%), 122, 110. Les nombreuses analogies spectrales entre les alcaloïdes C et H laissent penser que H est l'épi-20 pandoline. Comme H est nettement plus polaire que C, l'hydroxyle de H a vraisemblablement une orientation équatoriale ce qui conduit à la structure 2: (+) (2OR)hydroxy-20  $\psi$ -vincadifformine.

Des 5 alcaloïdes nouveaux restants l'un J est isomère de K, les quatre autres D, E, F, G sont des alcaloïdes dimériques.

*Alcaloïde J:* 6:  $C_{19}H_{24}ON_2$ , F 153°;  $(\alpha)_D + 20^\circ$



(4) (+)  $\psi$ -Tabersonine  
(5) (+)  $\psi$ -Vincadifformine  
saturation-15,20 (20R)(20S-H)



(6) Descarbométhoxy-  
ervatamine

*Alcaloïde A:* (+)  $\psi$ -tabersonine 4 { = (+)  $\Delta$ 15,20  $\psi$ -vincadifformine (5) = (+)  $\psi$ -catharanthine [10–12]},  $C_{21}H_{24}O_2N_2$ , non cristallisés,  $(\alpha)_D + 320^\circ$  (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  223, 299 et 327 nm; IR 1620 et 1690  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,74; t (3H) 1,02; d (1H) 5,47 (J 8 Hz) finement dédoublé (J' 2 Hz); SM:  $M^+$  336 (40%), principaux pics à  $m/e$  323, 305, 293, 279, 238, 228, 214, 196, 180, 168, 154, 135 (100%), 122, 121 et 107. Cet alcaloïde est identique à l'un des produits de déshydratation de la (+)pandoline dont la structure 4 a été établie par corrélation chimique avec la (+)catharanthine [5].

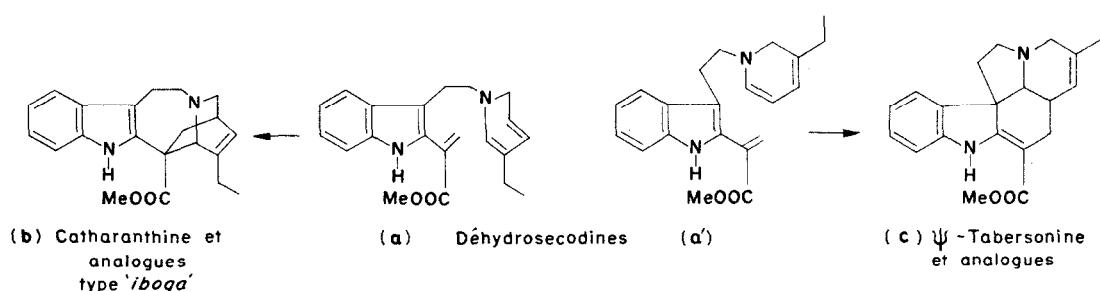
*Alcaloïde B:* (+) (2OR)  $\psi$ -vincadifformine 5,  $C_{21}H_{26}O_2N_2$ , non cristallisés,  $[\alpha]_D + 430^\circ$  (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  225, 298 et 326 nm; IR 1620 et 1685  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,75; t (3H) 0,95; SM:  $M^+$  338 (40%), principaux pics à  $m/e$ : 323, 307, 293, 239, 214, 193, 167, 154, 125, 124 (100%), 122. Cet alcaloïde s'avère identique en tous points, à l'exception du sens du pouvoir rotatoire, à la (–)

(CHCl<sub>3</sub>); UV  $\lambda_{max}$  238 et 314 nm; IR 1640, 1580 et 1545  $cm^{-1}$ ; RMN: t (3H) 0,93; s (3H) 2,24; SM:  $M^+$  296 (100%) principaux pics à  $m/e$  267, 253, 238, 224, 210, 197, 184, 168, 158, 138, 130, 124 (75%), 108 et 98. Les très grandes similitudes spectrales (UV, IR, RMN et SM) présentées par les alcaloïdes isomères K et J laissent penser que ce dernier alcaloïde est l'un des 8 stéréoisomères possibles de la descarbométhoxyervatamine 6.

*Alcaloïde D:*  $C_{40}H_{44}O_3N_4$  ou  $C_{40}H_{46}O_4N_4$ , non cristallisés,  $(\alpha)_D + 236^\circ$  (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  212, 256 et 326, infl. 310 nm; IR 1620 et 1690  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,74; SM:  $M^+$  646 (1%) ou 628 (10%).

*Alcaloïde E:*  $C_{40}H_{46}O_4N_4$ , non cristallisés,  $(\alpha)_D - 51^\circ$  (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  213, 300 et 326 nm; IR 1620–1690  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,76; SM:  $M^+$  646.

*Alcaloïde F:*  $C_{40}H_{46}O_4N_4$ , non cristallisés,  $(\alpha)_D + 56^\circ$  (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  300 et 325 nm; IR 1615 et 1690  $cm^{-1}$ ; RMN: s (3H) 3,77; SM:  $M^+$  648.



*Alcaloïde. G: C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, non cristallisé, (α)<sub>D</sub> + 35° (MeOH); UV  $\lambda_{max}$  299 et 325 nm; 1620 et 1690 cm<sup>-1</sup>; RMN: s (3H) 3.76; M<sup>+</sup> 646.*

Ces quatre alcaloïdes dimères dont l'une des moitiés présente un chromophore anilinoacrylique (UV, IR) paraissent constituer une série nouvelle. L'étude de leur structure est en cours.

*Discussion. Chimiotaixinomie.* Comme beaucoup d'autres *Pandaca*, le *P. caducifolia* renferme deux alcaloïdes  $\alpha$ -acylindoles de types biogénétiquement apparentés (14): drégamine et descarbo-méthoxyervatamine. Mais le *P. caducifolia* se singularise des autres espèces du même genre botanique par la présence d'alcaloïdes pentacycliques du type:  $\psi$ -tabersonine,  $\psi$ -vincadiflormine, pandoline et épi-20 pandoline et d'un alcaloïde hexacyclique apparenté aux précédents: la pandine. Il apparaît logique d'avancer que dans le *P. caducifolia*, la  $\psi$ -tabersonine et ses analogues structuraux c dérivent biogénétiquement de la déhydrosecodine a alors que la déhydrosecodine isomère a engendrerait dans beaucoup d'autres espèces de *Pandaca* des alcaloïdes b de type iboga. A cette différenciation biochimique à partir du stade déhydrosecodine correspond peut-être une évolution du genre *Pandaca*. La présence d'alcaloïdes du type  $\psi$ -tabersonine: pandine et pando-

line dans deux espèces au moins du genre *Cabucala*: *C. calcarea* et *C. debrayi*(3), conduit par ailleurs à formuler la possibilité d'une parenté entre les deux genres botaniques endémiques de Madagascar: *Pandaca* et *Cabucala* ou d'une évolution biochimique parallèle.

#### REFERENCES

1. Markgraf, F. (1970) *Adansonia*, **10**, 31.
2. Panas, J. M., Richard, B., Sigaut, C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry*, **13**, 1969.
3. Hoizey, M. J., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry*, **13**, 1995.
4. Le Men, J., Lukacs, G., Le Men-Olivier, L., Levy, J. et Hoizey, M. J. (1974) *Tetrahedron Letters*, 483.
5. Hoizey, M. J., Sigaut, C., Jacquier, M. J., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Tetrahedron Letters*, 1604.
6. Le Men, J., Hoizey, M. J., Lukacs, G., Le Men-Olivier, L. et Levy, J. (1974) *Tetrahedron Letters*, 3119.
7. Communication personnelle de Monsieur Pierre Potier?
8. Combes, G., Fonzes, L. et Winteritz, F. (1968) *Phytochemistry*, **7**, 477.
9. Hesse, M., (1964) *Indolakaloide*, Ed. Springer—Verlag.
10. Kutney, J. P., Brown, R. T., Piers, E. et Hadfield, J. R. (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1708.
11. Gorman, M., Neuss, N. et Cones, N. J., (1965) *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 93.
12. Brown, R. T., Hill, J. S., Smith, G. F. et Stapleford, K. S. J. (1971) *Tetrahedron Letters* **27**, 5217.
13. Travaux faisant l'objet d'un publication en cours de rédaction.
14. Husson, A., Langlois, Y., Riche, C., Husson, H. P. et Potier, P., (1973) *Tetrahedron* **29**, 3095.