

EXPERIMENTALE

Réduction de l'alcaloïde D (oxydo-3,6 isovoacangine) VI par LiAlH_4 : isovoacanginol II oxydo-3,6 isovoacanginol 7 et diol 3 ou 4. 50 mg de l'alcaloïde D, 45 mg de LiAlH_4 et 15 ml de tétrahydrofurane anhydre sont chauffés au reflux pendant 5 hr. Après addition de 100 ml d' Et_2O 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: 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: 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 LiAlH_4 : isovoacanginol 2 alcool lactame 10 et diol lactame 11. Par la technique de réduction au moyen de 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 max 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO

ester, bande CO lactame à 1670 cm^{-1} ; SM: M^+ 354, principaux pics à m/e 325, 323, 311, 254, 216, 198, 152, 124, 122; 11 (3 mg): UV max 230 et 295 nm, épaulement à 272 nm; IR: pas de bande CO ester, bande CO lactame à 1670 cm^{-1} ; SM: 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 alcaloïds: (+)pandoline; (+)pandine; (–)descarbo-methoxydihydroervatamine; (–)dregamine; new alcaloïds.

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].

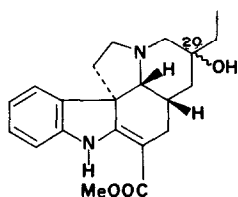
Isolement des alcaloïdes. La même technique d'extraction, déjà décrite [2], appliquée aux divers organes de la plante, a conduit aux alcaloïdes totaux (A.T.) avec les rendements suivants: (g/Kg) feuilles 28, écorces de tige 62, écorces de racine 72.

Le fractionnement des A.T. de feuilles est réalisé par chromatographie sur colonne d'alumine en milieu cyclohexane (C_6H_{12}). L'élution progressive par C_6H_{12} , mélanges C_6H_{12} – C_6H_6 (90:10 à 10:90), C_6H_6 et mélanges C_6H_6 – Et_2O (90:10 à 10:90), Et_2O 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 C_6H_6 – Et_2O – 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

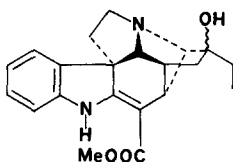
* Centre O.R.S.T.O.M., Tananarive, Madagascar.

(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 ψ -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).

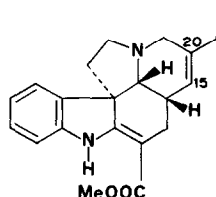
Trois autres, ci-dessous décrits, sont des alcaloïdes nouveaux dont l'établissement des structures fait l'objet de publications séparées; leur nomenclature a déjà été précisée (5).



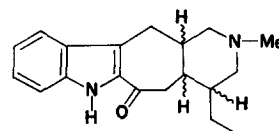
(1) (+) Pandoline (20 S)
(2) (+) ϵ pi - Pandoline (20 R)



(3) Pandine



(4) (+) Ψ -Tabersonine
(5) (+) Ψ -Vincadifformine
saturation -15,20 (20R)(20 β -H)



(6) Descarbométhoxyervatamine

Alcaloïde A: (+)- ψ -tabersonine 4 {=(+) Δ 15,20 ψ -vincadifformine (5) = (+)- ψ -catharanthine [10-12]}, $C_{21}H_{24}O_2N_2$, non cristallisé, $(\alpha)_D + 320^\circ$ (MeOH); UV λ_{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: (+)(20R) ψ -vincadifformine 5, $C_{21}H_{26}O_2N_2$, non cristallisé, $[\alpha]_D + 430^\circ$ (MeOH); UV λ_{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 (-)

(20S) ψ -vincadifformine préparée à partir de la (+)-catharanthine (13).

Alcaloïde H: (+)- ϵ pi-20 pandoline 2 [= (+)(20R)hydroxy-20 ψ -vincadifformine], $C_{21}H_{26}O_3N_2$, non cristallisé, $(\alpha)_D + 462^\circ$ (MeOH), UV λ_{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' ϵ pi-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: (+)(20R)hydroxy-20 ψ -vincadifformine.

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

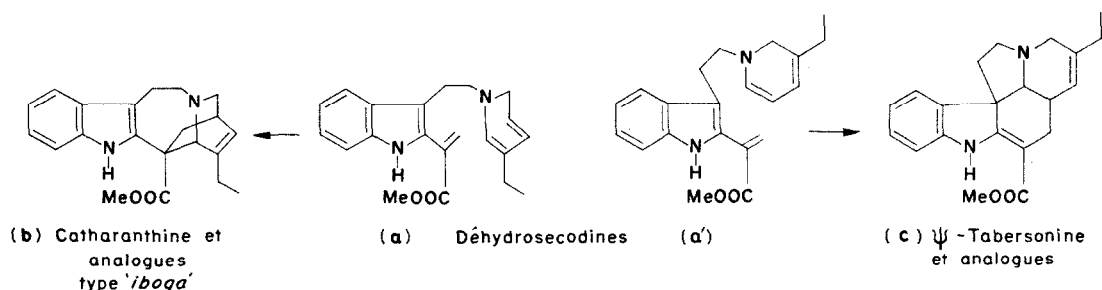
Alcaloïde J: 6: $C_{19}H_{24}ON_2$, F 153°; $(\alpha)_D + 20^\circ$

(CHCl₃); UV λ_{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 cristallisé, $(\alpha)_D + 236^\circ$ (MeOH); UV λ_{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 cristallisé, $(\alpha)_D - 51^\circ$ (MeOH); UV λ_{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 cristallisé, $(\alpha)_D + 56^\circ$ (MeOH); UV λ_{max} 300 et 325 nm; IR 1615 et 1690 cm^{-1} ; RMN: s (3H) 3,77; M^{+} 648.



Alcaloïde. G: $C_{40}H_{46}O_4N_2$, non cristallisé, $(\alpha)_D + 35^\circ$ (MeOH); UV λ_{max} 299 et 325 nm; 1620 et 1690 cm^{-1} ; RMN: s(3H) 3,76; M^{++} 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. Chimiotaxinomie. Comme beaucoup d'autres *Pandaca*, le *P. caducifolia* renferme deux alcaloïdes α -acylindoles de types biogénétiquement apparentés (14): drégamine et descarméthoxyervatamine. Mais le *P. caducifolia* se singularise des autres espèces du même genre botanique par la présence d'alcaloïdes pentacycliques du type: ψ -tabersonine, ψ -vincadifformine, 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 ψ -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 ψ -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., Fonze, L. et Winternitz, F. (1968) *Phytochemistry*, **7**, 477.
9. Hesse, M., (1964) *Indolalkaloïde*, 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'une publication en cours de rédaction.
14. Husson, A., Langlois, Y., Riche, C., Husson, H. P. et Potier, P., (1973) *Tetrahedron*, **29**, 3095.