

STRUCTURE DE LA PANDOLINE  
NOUVEAU TYPE D'ALCALOÏDE A CHROMOPHORE ANILINOACRYLIQUE

Par J. LE MEN\*, G. LUKACS\*\*, Mme LE MEN-OLIVIER\*, J. LEVY\* et Mme M.J. HOIZEY\*

\* Faculté de Pharmacie, E.R.A. au C.N.R.S. n° 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 REIMS CEDEX FRANCE

\*\* Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. - 91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE

(Received in France 19 December 1973; received in UK for publication 28 December 1973)

Extraite du *Pandaca calcarea* et du *Pandaca debrayi* (*Apocynacées*), la pandoline est un alcaloïde,  $C_{21}H_{26}O_3N_2$ ,  $(\alpha)_D + 417^\circ$  (12), dont les caractéristiques spectrales et réactions chimiques s'accordent avec la structure 1 (1).

Les caractéristiques spectrales suivantes orientent vers la présence d'un chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène-indoline : U.V.,  $\lambda$  max. nm. ( $\log \epsilon$ ) 225(3,85), 298(3,80) et 328 (3,92) ; I.R., CO ester conjugué à 1680 et 1620  $cm^{-1}$  ; R.M.N. du  $^1H$ ,  $COOCH_3$  : s. à 3,75 p.p.m. et spectre de masse, pic à  $m/e$  295 soit  $M^+ - 59$ .

Par analogie avec les travaux antérieurs (2) les dérivés suivants ont été préparés :

1°) par réduction de la pandoline 1 avec le cyanoborohydrure : la dihydro-2,16 pandoline 5 ( $COOCH_3$  ax.),  $(\alpha)_D + 152^\circ$  ( $CHCl_3$ ) ; U.V. max., 245 et 310 nm. (indoline) ; I.R., CO ester non conjugué à 1720  $cm^{-1}$ , dont le dérivé N<sub>(a)</sub>-méthylé 6 ( $COOCH_3$  ax.),  $(\alpha)_D - 45^\circ$ , a été épimérisé en milieu alcalin en 7 ( $COOCH_3$  éq.),  $(\alpha)_D + 104^\circ$ .

2°) par réduction avec  $LiAlH_4$  de 5 : le dihydro-2,16 pandolinol 8.

3°) par hydrolyse et décarboxylation de 1 : l'indolénine 9,  $(\alpha)_D + 5^\circ$  ; U.V. max., 222 et 265 nm, qui a été réduite par  $LiAlH_4$  en l'indoline 10, U.V. max. 245 et 295 nm.

Cet ensemble de réactions établit la présence du chromophore carbométhoxy  $\alpha$  méthylène-indoline.

Le troisième atome d'oxygène est engagé sous forme d'un groupement alcool comme le prouve la préparation du dérivé O-acétylé 4, F. 203° ;  $(\alpha)_D + 449^\circ$  ; U.V. inchangé ; I.R., CO ester conjugué à 1660 et 1600  $cm^{-1}$ , CO ester acétique à 1710 et 1240  $cm^{-1}$ .

Choix du type de structure :

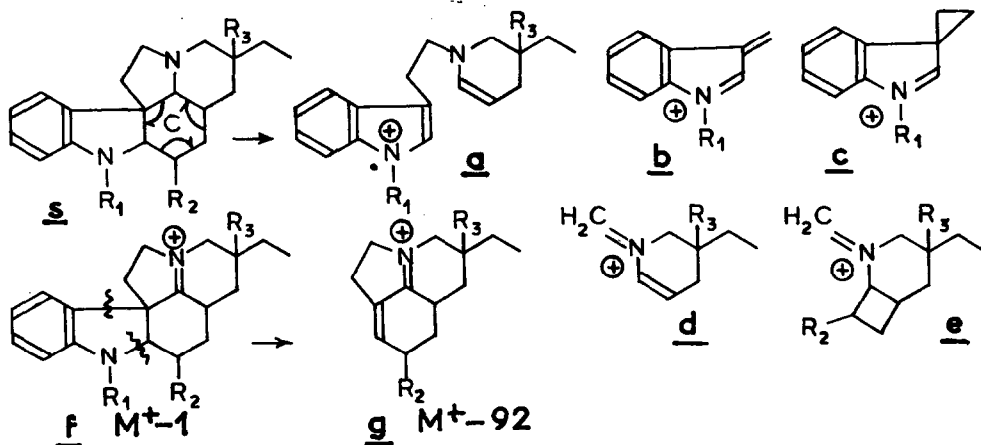
La spectrométrie de masse (tableau 1) permet d'opérer un choix entre les types de structure 1, 2 et 3. Sur les spectres de masse des dérivés 2,16-dihydrogénés 5, 6, 7, 8 et 10 apparaissent des ions a, b, c, d et e qui auraient pu conduire à attribuer à la pandoline la structure 2. Mais les mécanismes connus (2) de fragmentation conduisant aux ions précités à partir d'un squelette de type *aspidospermine* peuvent également s'appliquer au squelette 5. Cependant un tel type de structure 5 engendre parfois (3) des ions surnuméraires f,  $M^+ - 1$  et g,  $M^+ - 92$ , qui apparaissent particulièrement nets sur le spectre de masse du dérivé 10 comme sur celui de 11 (3) alors qu'ils sont totalement absents sur celui de l'aspidospermidine. Il en résulte que la pandoline appartient plus vraisemblablement au type 1 qu'au type 2 (4).

Une structure de type 3, inconnue, mais biogénétiquement envisageable, est exclue car l'absence de cycle C à six éléments interdirait l'intervention d'un mécanisme de fragmentation

TABLEAU 1 : SPECTRES DE MASSE

| $M^+$ et principaux ions (cf. spectres de masse vincadifformine et dérivés) (2) |            |     |     |            |            |     |           |            |
|---|------------|-----|-----|------------|------------|-----|-----------|------------|
| $\frac{1}{4}$   | 354        | 295 | 214 | <u>140</u> | 122        | 110 | 107       |            |
| $\frac{4}{1}$   | 396        | 334 | 214 | <u>182</u> | 122        | 110 | 107       |            |
|   | $M^+$      | a   | b   | c          | d          | e   | f         | g          |
| $\frac{5}{6}$   | 356        | 270 | 130 | 144        | <u>140</u> | 226 | -         | 264 (3 %)  |
| $\frac{6}{7}$   | 370        | 284 | 144 | 158        | <u>140</u> | 226 | -         | -          |
| $\frac{7}{8}$   | 370        | 284 | 144 | 158        | <u>140</u> | 226 | -         | -          |
| $\frac{8}{10}$  | 328        | 270 | 130 | 144        | <u>140</u> | 198 | -         | 236 (5 %)  |
| $\frac{10}{11}$   | <u>298</u> | 270 | 130 | 144        | <u>140</u> | 168 | 297 (60%) | 206 (60 %) |
| $\frac{11}{1}$  | <u>282</u> | 254 | 130 | 144        | <u>124</u> | 152 | 281       | 190        |

Les valeurs soulignées représentent le pic de base (100 %)



du type retro-Diels et n'expliquerait pas le départ régulièrement constaté d'acrylate de méthyle, d'alcool allylique ou d'éthylène à partir de 5,6,7,8 et 10 avec formation de l'ion a.

Les variations de masse constatées (tableau 1) des ions a, b, c, d et e indiquent clairement que l'hydroxyle de la pandoline ne peut être situé que sur l'un des atomes de carbone 3,14,15, 20,21,19 ou 18. Les positions 3 et 21 (carbinolamines) sont exclues en raison du fait que l'hydroxyle de la pandoline n'est pas réductible par  $LiAlH_4$ . La présence sur le spectre de R.M.N. du  $^1H$  de la pandoline, d'un triplet centré sur 0,95 p.p.m., caractéristique d'une chaîne éthyle, permet par ailleurs d'exclure les positions 18 et 19 (5).

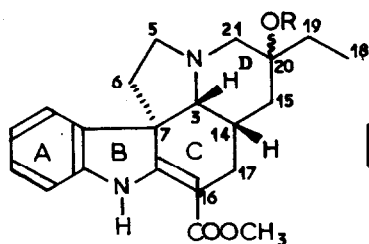
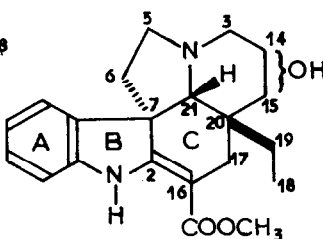
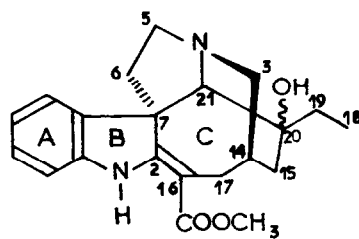
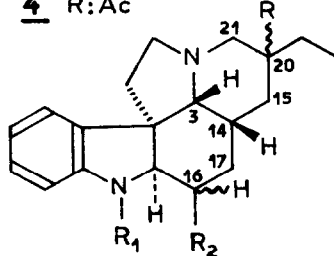
#### Confirmation du squelette, établissement de la nature et de la position de l'hydroxyle

C'est en fin de compte l'étude des spectres de R.M.N. du  $^{13}C$  (tableau 2) de 1,4 et 5 (6) qui a permis d'attribuer la structure 1 à la pandoline. L'interprétation des spectres est effectuée en fonction de la théorie du déplacement chimique du carbone (7) et par comparaison avec des composés modèles (8), (9).

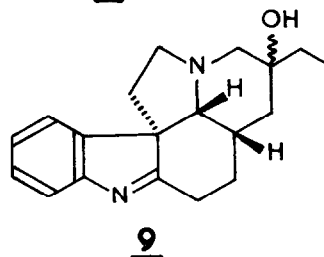
La nature *tertiaire* de la fonction alcool de la pandoline est établie par des expériences de

|   | C-2               | C-3  | C-5  | C-6               | C-7  | C-8   | C-9   | C-10  | C-11  | C-12  | C-13  | C-14 |
|---|-------------------|------|------|-------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 1 | 165,9             | 68,6 | 51,1 | 45,2              | 55,8 | 137,2 | 121,3 | 120,5 | 127,9 | 109,4 | 143,7 | 36,0 |
| 4 | 165,4             | 67,4 | 50,9 | 45,1              | 55,7 | 136,5 | 120,9 | 120,0 | 127,2 | 108,8 | 143,2 | 35,9 |
| 5 | 65,7              | 73,5 | 54,6 | 39,4 <sup>a</sup> | 52,2 | 134,6 | 122,5 | 118,3 | 127,5 | 108,7 | 150,2 | 25,2 |
|   | C-15              | C-16 | C-17 | C-18              | C-19 | C-20  | C-21  | COOCH | COOCH | OCOCH | OCOCH |      |
| 1 | 39,3              | 97,4 | 25,7 | 7,4               | 32,6 | 71,0  | 61,3  | 168,6 | 51,1  | -     | -     |      |
| 4 | 36,7              | 97,1 | 24,5 | 7,3               | 29,0 | 82,0  | 56,8  | 168,0 | 50,6  | 169,8 | 22,7  |      |
| 5 | 38,8 <sup>a</sup> | 37,9 | 23,6 | 7,1               | 33,1 | 71,0  | 63,6  | 175,7 | 51,5  | -     | -     |      |

a. une attribution inverse est également possible.

1 pandoline R:H4 R:Ac23

|           | $\underline{R}_1$ | $\underline{R}_2$    | $\underline{R}_3$ |
|-----------|-------------------|----------------------|-------------------|
| <u>5</u>  | H                 | , COOCH <sub>3</sub> | $\beta$ ax., OH   |
| <u>6</u>  | CH <sub>3</sub>   | , COOCH <sub>3</sub> | $\beta$ ax., OH   |
| <u>7</u>  | CH <sub>3</sub>   | , COOCH <sub>3</sub> | $\alpha$ eq., OH  |
| <u>8</u>  | H                 | , CH <sub>2</sub> OH | $\beta$ ax., OH   |
| <u>10</u> | H                 | , H                  | , OH              |
| <u>11</u> | H                 | , H                  | , H               |

9

découplage partiel et par le déplacement du signal  $\text{C}_{20}$  (carbone quaternaire) de 71,0 à 82,0 p.p.m après acétylation (10). Le passage de 1 à 4 entraîne le déplacement vers les champs forts des trois signaux de type  $\text{CH}_2$  attribués au  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{19}$  et  $\text{C}_{21}$ . Il s'ensuit que l'hydroxyle est lié au  $\text{C}_{20}$  et que la structure plane de la pandoline correspond à 1. La structure 3 se trouve encore exclue par ce résultat puisque l'acétylation modifierait dans ce cas les positions des signaux de deux  $\text{CH}_2$  et d'un CH.

La jonction *cis* des cycles C et D est déduite du spectre de R.M.N. du  $^1\text{H}$  à 250 MHz de 4. Sur ce spectre le signal attribuable au proton  $\text{H}_3$  apparaît à 2,86 p.p.m. sous forme d'un "singulet élargi" excluant la possibilité d'une relation trans diaxiale entre les protons  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_{14}$ . Cette conclusion est confirmée par les spectres de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$ . En effet, le  $\text{C}_{14}$  de 5 subit un déplacement important vers les champs forts par rapport à la position de ce même

carbone dans 1 en raison de l'interaction 1,3-diaxiale entre le proton H<sub>14</sub> (axial par rapport au cycle C) et le groupement carbométhoxyle axial en C<sub>16</sub> dans 5.

La pandoline 1 apparaît comme un dérivé 2D-hydroxylé de la "pseudo-catharanthine" ou "pseudo-vincadifformine" antérieurement préparée à partir de la catharanthine (11) (3). En l'attente du résultat des essais des corrélations chimiques en cours, c'est le pouvoir rotatoire élevé et positif de la pandoline qui nous a fait opter pour la configuration absolue représentée sur 1.

Ce travail est présenté en hommage au Professeur Maurice-Marie JANOT à l'occasion de son jubilé.

#### REFERENCES ET NOTES

1. Numérotation préconisée par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, 1965, 21, 508.
2. C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON, J. GOSSET, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *Tetrahedron Letters* 1962, 235, et références citées.
3. J.P. KUTNEY, E. PIERS et R.T. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 1700 et 1708.
4. Les ions f (M<sup>+</sup> - 1) et g (M<sup>+</sup> - 92) absents ou faiblement présents sur 5, 6, 7 et 8 ne peuvent être considérés comme une caractéristique absolue de la structure S.
5. Une structure de type 2 avec un hydroxyle nécessairement sur C<sub>14</sub> ou C<sub>15</sub> est encore exclue car le spectre de R.M.N. du <sup>1</sup>H de la pandoline ne comporte pas de signaux entre 4 et 5 p.p.m. (cf. référence 9).
6. Les spectres de R.M.N. du <sup>13</sup>C sont enregistrés à 22,63 MHz en solution dans le CCl<sub>3</sub> sur un spectromètre de type Bruker HX 90E muni d'une transformée de Fourier : les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS = 0, utilisé comme indicateur interne.
7. a. G.C. LEVY et G.L. NELSON, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley Interscience, New-York (1972);  
b. J.B. STOTHERS, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New-York (1972).
8. E. WENKERT, D.W. COCHRAN, E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL, N. NEUSS, A.S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT, M. KOCH, H. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH et Y. ROLLAND, *J. Amer. Chem. Soc.* 1973, 95, 4990.
9. G. LUKACS, M. de BELLEFON, L. LE MEN-OLIVIER, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters*, 1973...
10. J.D. ROBERTS, F.J. WEIGERT, J.I. KROSCHWITZ et H.J. REICH, *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 1338.
11. M. GORMAN, N. NEUSS et N.J. CONE, *J. Amer. Chem. Soc.* 1965, 87, 93.
12. Sauf spécification contraire, les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le méthanol.