

STRUCTURE DE LA PANDINE
ALCALOÏDE HEXACYCLIQUE DU TYPE ψ -VINCADIFFORMINE

par J. LE MEN*, M.J. HOIZEY*, G. LUKACS**, L. LE MEN-OLIVIER* et J. LÉVY*

* Faculté de Pharmacie, ERA au CNRS n° 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 REIMS CEDEX -FRANCE-

** Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS - 91190 GIF-sur-YVETTE -FRANCE-
(Received in France 25 June 1974; received in UK for publication 19 July 1974)

Isolée^{1,2} de trois espèces du genre *Pandaca*, la pandine C₂₁H₂₄O₃N₂, F 108°, (α)_D + 350° (MeOH) est un alcaloïde indolique dont les caractéristiques spectrales et transformations chimiques -analogues à celles de la pandoline^{3,4,5} - s'accordent avec la structure 1.

Par hydrolyse alcaline, suivie d'un bref chauffage en milieu acide, la pandine 1 conduit à l'indolénine 13. La réduction de 1 et 13 par le cyanoborohydrure fournit, en plus des indolines 3 et 9, de faibles quantités des dérivés indoliques 11 et 12. Leur formation établit la présence du chromophore anilinoacrylique et s'accorde avec la présence d'un seul atome de carbone entre C₍₇₎ et N_(b)⁶. La réduction de 1 par LiAlH₄ fournit, non pas un alcool (cf pandoline³) mais, comme dans le cas de l'akuammicine⁷, le dérivé méthylène-exo 17. L'acétylation de 1,6 et 9 en 2, 7 et 10, ainsi que celle de 3 et 17 respectivement en 4+5 et 18+19, établit la présence d'un groupement alcoolique. Par réduction avec LiAlH₄ 5 donne le dérivé N-éthyl 8. Sur les spectres de masse de 3, 4, 6, 7 et 9 apparaissent les ions indoliques classiques à m/e 130 et 144. Ils sont reportés à 158 et 172 dans le cas de 8 et s'accordent avec la présence de l'enchaînement tryptamine et la non substitution du C₍₅₎ et C₍₆₎⁸.

Trois arguments établissent la présence simultanée sur le C₍₂₀₎ d'une chaîne éthyle et d'un hydroxyle.

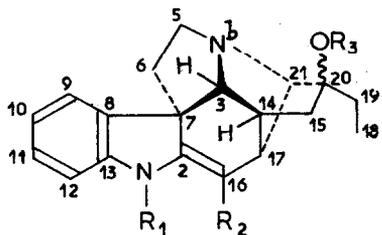
1°) Sur les spectres⁹ de RMN du ¹³C, le déplacement chimique du C₍₂₀₎ de 3 (carbone quaternaire) observé à 80,3 ppm, passe, après acétylation dans 4 à 90,4 ppm¹³.

2°) La présence sur tous les spectres de masse de 3, 6, 7, 8 et 9 d'un ion à M⁺ - 57 (M⁺ - (CH₃-CH₂-C-OH)-H) (cf velbanamine¹⁰)

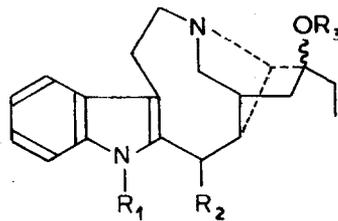
3°) L'obtention, par déshydratation⁴ de 1, du dérivé 20 porteur d'une chaîne éthylidène (RMN : 2q. à 5,45 et 1,55 δ (J. 6 et J'. 1,2 Hz).

La structure de la pandine s'apparente ainsi à celle de la pandoline, mais la formule brute et l'absence d'insaturation en dehors du chromophore entraînent la nécessaire existence d'une liaison C-C surnuméraire. Sa localisation en C₍₁₇₎-C₍₂₁₎ s'appuie notamment sur les arguments suivants :

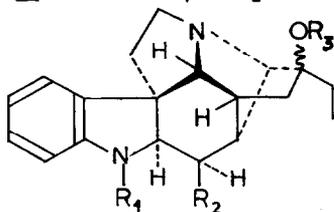
1°) Alors que sur le spectre de RMN du ¹H du dérivé 16, issu de l'acétylation de la Δ_1 -aspidospermidine 15, le proton oléfinique H₍₁₆₎, couplé avec les deux protons H_(17 α) et H_(17 β) apparaît sous forme d'un *quadruplet* (5,48 δ ; J. 8 et J'. 3 Hz), ce même proton H₍₁₆₎ apparaît sous forme d'un *doublet* (5,8 δ ; J. 8 Hz) dans 14 (R:Ac) issu de l'acétylation de 13, en raison de la présence d'un seul proton sur le C₍₁₇₎.



1 Pandine $R_1: H; R_2: COOCH_3; R_3: H$
2 $R_1: H; R_2: COOCH_3; R_3: Ac$



11 $R_1: H; R_2: COOCH_3; R_3: H$
12 $R_1: H; R_2: H; R_3: H$



3 $R_1: H; R_2: COOCH_3; R_3: H$

4 $R_1: H; R_2: COOCH_3; R_3: Ac$

5 $R_1: Ac; R_2: COOCH_3; R_3: Ac$

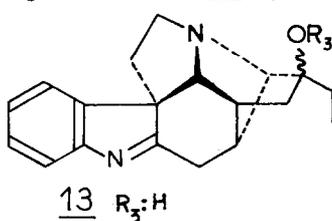
6 $R_1: H; R_2: CH_2OH; R_3: H$

7 $R_1: H; R_2: CH_2OAc; R_3: H$

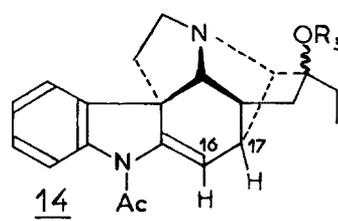
8 $R_1: C_2H_5; R_2: CH_2OH; R_3: H$

9 $R_1: H; R_2: H; R_3: H$

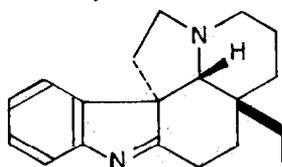
10 $R_1: Ac; R_2: H; R_3: Ac$



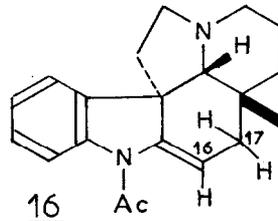
13 $R_3: H$



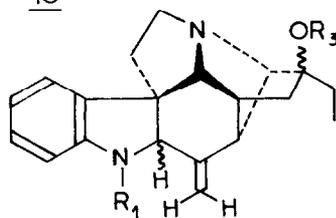
14 Ac



15



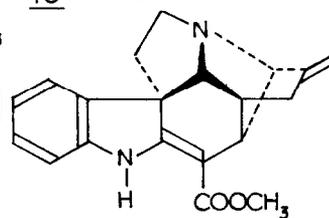
16 Ac



17 $R_1: H; R_3: H$

18 $R_1: Ac; R_3: H$

19 $R_1: Ac; R_3: Ac$



20

DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN RMN du ^{13}C

	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14
<u>1</u>	164,8	68,9	50,3	41,4	60,2	130,5	121,2	120,9	127,6	109,6	144,3	43,0
<u>3</u>	63,0	74,6	52,6	37,7	54,8	131,7	121,6	118,6	127,5	109,5	149,7	43,6
<u>4</u>	62,9	75,3	52,7	37,7	54,8	131,5	121,6	118,7	127,5	109,7	149,7	43,4

	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	C-21	COOCH_3	COOCH_3	OCOCH_3	OCOCH_3
<u>1</u>	44,2	96,3	40,8	8,2	30,2	82,0	77,0	168,1	51,1	-	-
<u>3</u>	44,0	39,2	36,6	8,3	29,8	80,3	75,5	173,2	51,8	-	-
<u>4</u>	41,4	39,2	36,5	8,3	30,7	90,4	72,1	173,0	51,9	169,3	22,0

2°) Contrairement au cas de la pandoline³, le $\text{C}_{(16)}$ de 3 n'est pas épimérisable en milieu alcalin ; le carbométhoxyle se trouve donc en orientation équatoriale sur le cycle C de conformation gauche et corrélativement, sur le spectre ¹¹ du ^1H , de 3 les protons $\text{H}_{(2)}$ et $\text{H}_{(16)}$ apparaissent sous forme de deux doublets à 3,80 et 2,62 δ (J. 6 Hz).

3°) Par contre sur ce même spectre les protons $\text{H}_{(3)}$, $\text{H}_{(17)}$ et $\text{H}_{(21)}$ apparaissent sous forme de singulets presque parfaits, respectivement à 2,55 ; 3,10 et 2,35 (J à W 1/2 : 2 ; 4 et 3 Hz) en raison de la quasi égalité des angles des couples $\text{H}_{(3)}-\text{H}_{(14)}$, $\text{H}_{(14)}-\text{H}_{(17)}$, $\text{H}_{(17)}-\text{H}_{(21)}$, $\text{H}_{(16\alpha)}-\text{H}_{(17)}$ et de leur valeur probablement voisine de 90° . Cette singularité s'accorde bien avec la géométrie particulière de la molécule¹².

4°) Sur le spectre de RMN du ^{13}C le carbone $\text{C}_{(21)}$ de type méthine situé en α d'un atome d'azote et d'un carbone quaternaire, résonne à 77,0 ppm dans 1, à 75,5 dans 3 et passe à 72,1 ppm après acétylation dans 4¹³.

En l'attente de corrélations chimiques, l'ensemble des résultats précités oriente vers la structure 1. La faible polarité de la pandine objectivée en chromatographie sur couche mince et les échecs des essais de quaternarisation du $\text{N}_{(b)}$ par ICH_3 s'accordent mieux avec la configuration 20 R. La disposition *cis* de l'hydroxyle porté par $\text{C}_{(20)}$ et du doublet libre de $\text{N}_{(b)}$ permet l'établissement d'une liaison hydrogène qui s'accorde avec le déplacement important du proton lié à 4,0 ppm sur le spectre de RMN du ^1H de 3 en solution dans CHCl_3 . Enfin, c'est le pouvoir rotatoire élevé et positif de la pandine qui nous a fait opter pour la configuration absolue représentée sur 1.

Nous remercions Monsieur Georges MASSIOT pour la détermination et l'interprétation fine des spectres de RMN.

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

NOTES et REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - *P. calcarea* et *P. debrayi* M.J. HOIZEY, M.M. DEBRAY, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN, *Phytochemistry, Phytochemical Reports*, (1974)...
- 2 - *P. caducifolia*, travail non publié.
- 3 - J. LE MEN, G. LUKACS, L. LE MEN-OLIVIER, J. LEVY et M.J. HOIZEY, *Tetrahedron Letters*, 483, (1974).
- 4 - M.J. HOIZEY, C. SIGAUT, M.J. JACQUIER, L. LE MEN-OLIVIER, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters*, 1601, (1974).
- 5 - Les dix-sept dérivés décrits ont été isolés à l'état pur. Leurs spectres UV, IR, RMN et leurs formules brutes déterminées par spectrométrie de masse s'accordent avec les structures indiquées.
- 6 - Réaction de fragmentation analogue à celles observées :
 - a) en série vincadifformine, C. DJERASSI, H. BUZIKIEWICZ, J.M. WILSON, J. GOSSET, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *Tetrahedron Letters*, 235, (1962).
 - b) en série akuammicine, G.F. SMITH et J.T. WROBEL, *J. Chem. Soc.*, 792, (1960).
- 7 - J. LEVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 979, (1960).
- 8 - Numérotation biogénétique proposée par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, 21, 518, (1965).
- 9 - Les spectres de RMN du ^{13}C sont enregistrés à 22,63 MHz en solution dans CDCl_3 sur un spectromètre de type BRUKER HX 90 E, muni d'une transformée de FOURIER ; les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS = 0, utilisé comme indicateur interne.
- 10 - N. NEUSS, M. GORMAN, W. HARGROVE, N.J. CONE, K. BIEMANN, G. BUCHI et R.E. MANNING, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1440, (1964).
- 11 - Spectre de RMN du ^1H enregistré en solution dans C_6D_6 - CDCl_3 (70 - 30)
- 12 - L'irradiation du $\text{H}_{(17)}$ (3,10 ppm) provoque un affinement notable des protons $\text{H}_{(14)}$ et $\text{H}_{(16)}$ et une montée de 10 % du $\text{H}_{(21)}$. L'irradiation du proton $\text{H}_{(14)}$ fait monter de 25 % le signal du $\text{H}_{(17)}$.
- 13 - J.D. ROBERTS, F.J. WEIGERT, J.I. KROSCWITZ et H.J. REICH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 1338, (1970).