

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 à méthylène-indoline : U.V., $\lambda_{\text{max. nm.}}$ ($\log \epsilon$) 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 $N_{(\alpha)}\text{-méthylé } 6$ (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 à 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 :

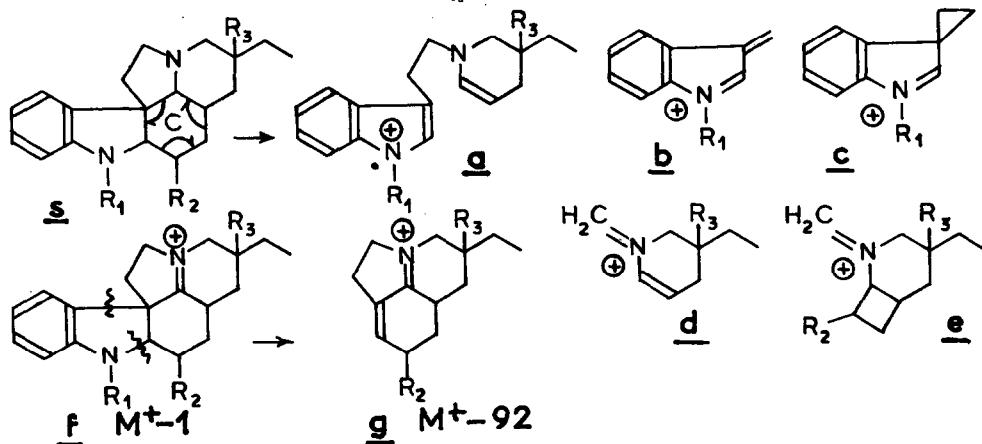
La spectrométrie de masse (tableau 1) permet d'opérer un choix entre les types de structure 1, 2 et 3. Sur les spectres de masse des dérivés 2,16-dihydrogénés 5, 6, 7, 8 et 10 apparaissent des ions a, b, c, d et e qui auraient pu conduire à attribuer à la pandoline la structure 2. Mais les mécanismes 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)								
	354	295	214	140	122	110	107	
<u>1</u>	354	295	214	<u>140</u>	122	110	107	
<u>4</u>	396	334	214	<u>182</u>	122	110	107	
<u>-</u>								
	M^+	a	b	c	d	e	f	g
<u>5</u>	356	270	130	144	<u>140</u>	226	-	264 (3 %)
<u>6</u>	370	284	144	158	<u>140</u>	226	-	-
<u>7</u>	370	284	144	158	<u>140</u>	226	-	-
<u>8</u>	328	270	130	144	<u>140</u>	198	-	236 (5 %)
<u>10</u>	<u>298</u>	270	130	144	<u>140</u>	168	297 (60%)	206 (60 %)
<u>11</u>	282	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 LiAlH₄. 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).

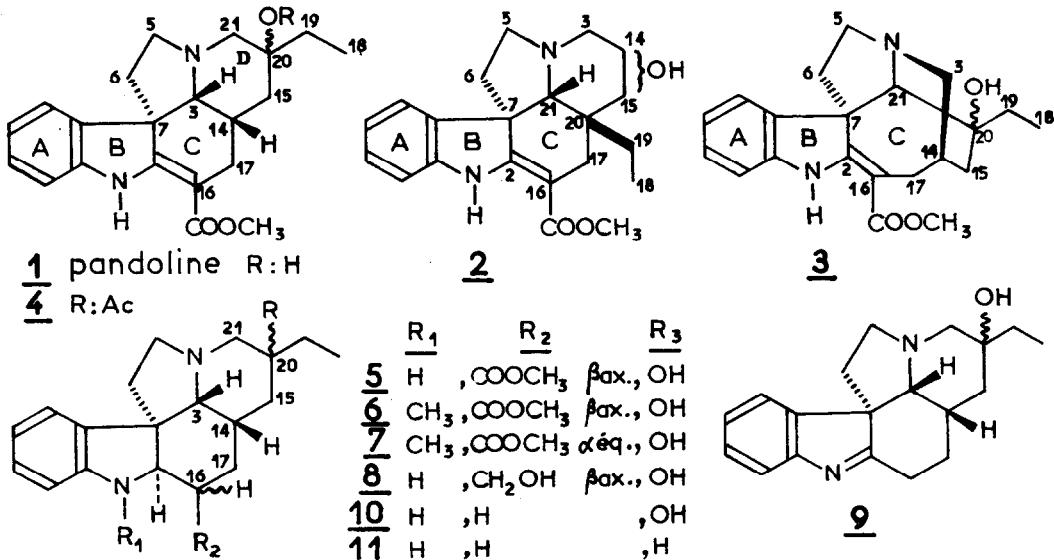
Confirmation du squelette, établissement de la nature et de la position de l'hydroxyle

C'est en fin de compte l'étude des spectres de R.M.N. du ¹³C (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

TABLEAU 2 : DÉPLACEMENTS CHIMIQUES EN R.M.N. 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
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 ^a	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 ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	
1	38,3	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 ^a	37,9	23,6	7,1	33,1	71,0	63,6	175,7	51,5	-	-	

^a. une attribution inverse est également possible.

découplage partiel et par le déplacement du signal C₂₀ (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 CH₂ attribués au C₁₅, C₁₉ et C₂₁. Il s'ensuit que l'hydroxyle est lié au C₂₀ 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 CH₂ et d'un CH.

La jonction *cis* des cycles C et D est déduite du spectre de R.M.N. du ¹H à 250 MHz de **4**. Sur ce spectre le signal attribuable au proton H₃ apparaît à 2,86 p.p.m. sous forme d'un "singulet élargi" excluant la possibilité d'une relation trans diaxiale entre les protons H₃ et H₁₄. Cette conclusion est confirmée par les spectres de R.M.N. du ¹³C. En effet, le C₁₄ 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 H₁₄ (axial par rapport au cycle C) et le groupement carbométhoxyle axial en C₁₆ dans 5.

La pandoline 1 apparaît comme un dérivé 20-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⁺ - 1) et g (M⁺ - 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 C₁₄ ou C₁₅ est encore exclue car le spectre de R.M.N. du ¹H 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 ¹³C sont enregistrés à 22,63 MHz en solution dans le CDCl₃ 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.