

1649
ALCALOIDES DU *PANDACA MOCQUERYSII* var. *PENDULA*

M. DE BELLEFON, M.-M. DEBRAY,* L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie, E.R.A. au C.N.R.S. no. 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

(Reçu 4 January 1975)

Key Word Index—*Pandaca mocquersii*; Apocynaceae; (-)coronaridine; (-)voacangine; (-)voacangarine; (-)19-epivoacangarine; (-)heyneanine; one new alkaloid: (-)19-epiheyneanine.

Introduction. Dans le cadre de l'étude chimio-taxinomique du genre *Pandaca* (Apocynacées)

nous présentons ici l'isôlement et l'étude des alcaloïdes présents dans les différents organes du *P. mocquersii* (Aug. DC.) Mgf. var. *pendula* Mgf. [1].

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

Phytochemistry, vol. 14, n° 7, 1975

U. R. S. I. U. M.
Collection de Référence

n° 8505 M

24 FEB 1977

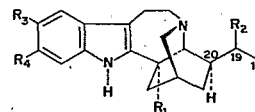
Bot

Plante. Récolté par l'un de nous (M.-M. D) dans l'île de Madagascar, l'échantillon sur lequel a porté ce travail (herbier no. 1971 MMD), a été identifié par le Professeur Markgraf.†

Isolement. Les alcaloïdes totaux (A.T.) ont été isolés par extraction primaire de la plante alcalinisée, au moyen de l'éther, suivie d'une purification en phase aqueuse acide. Les rendements obtenus sont les suivants en AT/Kg: feuilles 6,2, écorces de tige 8,5 et écorce de racine 10,2. Dans les trois cas, l'alcaloïde majoritaire A (environ 15% des A.T.) est isolé par cristallisation directe des A.T. dans Me₂CO. Le fractionnement par chromatographie sur colonne d'alumine des bases résiduelles, issues des A.T. d'écorce de racine, suivi de purifications par cristallisation ou chromatographie préparative sur couche mince, ont permis d'isoler, avec les rendements indiqués entre parenthèses et par ordre de polarité croissante, les six alcaloïdes suivants, dont cinq ont été identifiés (ccm, UV, IR, SM, (α)_D) à des produits de référence: (–)coronaridine (9,4%) 1, (–)voacangine (6,1%) 2, (–)heyneanine (3,7%) 3, (–)voacangarine (1,1%) 5, alcaloïde A (3,8%) 4, (–)épi-19 voacangarine (2,7%) 6.

Structure de l'alcaloïde A. (–)(19R) hydroxy-19 coronaridine = (–)épi-19 heyneanine 4. L'alcaloïde A, C₂₁H₂₆O₃N₂ (M⁺ 354), F 112°, (α)_D –43° (CHCl₃), présente un spectre UV indolique (λ_{max} 227, 287 et 294 nm). Sur son spectre IR apparaissent une bande OH à 3250 cm⁻¹ et une bande CO ester non conjugué à 1730 cm⁻¹ respectivement attribuées à une fonction alcool secondaire et un groupement COOMe comme le prouvent, d'une part, la présence sur SM des ions à m/e 336 (M⁺ –18) et (295 M⁺ –59) et, d'autre part, la préparation du dérivé O-acétylé 7—C₂₃H₂₈O₄N₂ (M⁺ 396), F 215°, (α)_D –12° (CHCl₃), RMN: m à 5,18 (1H)(CHOAc), s (3H) à 3,71 (OCOCH₃)—et, par réduction avec LiAlH₄, du diol 8 C₂₀H₂₆O₂N₂ (M⁺ 326). Le SM, pratiquement superposable à celui de l'heyneanine 3 ainsi que la présence sur le spectre de RMN d'un quadruplet dédoublé (J₁ 6 Hz, J₂ 2 Hz) (1H)(CHOH) 3,88 δ et d'un doublet (3H)(Me₁₈) à 1,28 δ, orientent vers une structure du type hydroxy-19 coronaridine qui se trouve confirmée par

la corrélation chimique suivante. La réduction prolongée par LiAlH₄ du dérivé tosylique de l'alcaloïde A fournit un mélange de deux produits dont le constituant majoritaire est identique (ccm, UV, IR, SM, (α)_D) au coronaridinol 9. Cette identification fixe l'essentiel de la structure 4 de l'alcaloïde A, sa configuration absolue ainsi que la configuration du C₂₀. C'est finalement le déplacement chimique à 1,28 δ du proton porté par le carbone C₁₉ et la ΔM_D (–30°) entre l'alcaloïde A et la coronaridine qui, par référence aux travaux antérieurs [2, 3], précisent la configuration 19R de l'alcaloïde A. La formule C₂₀H₂₄ON₂ et les caractéristiques physiques (voir expérimentale) du constituant minoritaire issu de la réduction de 4 par LiAlH₄, en particulier la présence, du dérivé tosylique sur le spectre de RMN, de trois protons oléfiniques: (C₁₉H) à 6,18 δ (octet) et (C₁₈H₂) à 5,50 (d.d) et 4,99 δ (d.d) indiquent s'il s'agit du dérivé vinylique 10. L'alcaloïde principal du *P. mocquersii* dont la structure (–)(19R) hydroxy-19 coronaridine vient d'être établie semble se différencier, d'après F et (α)_D des trois hydroxy coronaridines antérieurement isolées du *P. retusa* [4], et d'un quatrième isomère isolé du *Peschiera affinis* [5].



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
(1) Coronaridine	COOMe	H	H	H
(2) Voacangine	COOMe	H	OMe	H
(3) Heyneanine (19S)	COOMe	OH	H	H
(4) Epi-19 heyneanine (19R)	COOMe	OH	H	H
(5) Voacangarine (19S)	COOMe	OH	OMe	H
(6) Epi-19 voacangarine (19R)	COOMe	OH	OMe	H
(7)	COOMe	OAc	H	H
(8)	CH ₂ OH	OH	H	H
(9)	CH ₂ OH	H	H	H
(10)	CH ₂ OH	Δ 18,19	H	H
(11) Ibogamine	H	H	H	H
(12) Hydroxy-19 ibogamine (19S)	H	OH	H	H
(13) Hydroxy-19 ibogamine (19R)	H	OH	H	H
(14) Iboxygaine (19S)	H	OH	OMe	OMe
(15) Isovoacristine (19S)	COOMe	OH	H	OMe
(16) Epi-19 iboxygaine (19R)	H	OH	OMe	OMe
(17) Epi-19 iboxygaine (19R)	H	OH	OMe	H

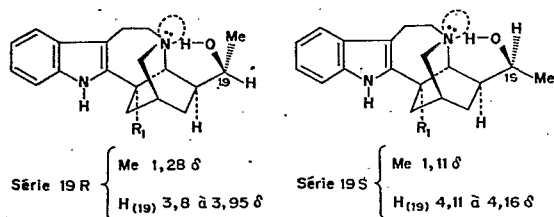
Discussion. Dans le but d'élargir l'étude comparative des dérivés hydroxylés (19R) et (19S) de la série *iboga*, les hydroxy-19 ibogamines (19S) 12 et (19R) 13 ont respectivement été préparées par décarboxyméthylation de 3 et 4, ainsi que l'ibogamine 11, (α)_D –33 (CHCl₃), à partir de 1. En confirmation des règles antérieurement établies [2, 3], le signal (d.) du Me₍₁₈₎ de 12 et 13 apparaît

† Nous remercions le Professeur Markgraf pour cette identification.

respectivement à 1,11 et 1,27 δ , et les valeurs trouvées des ΔM_D : (12)-(11) = +69°; (13)-(11) = +6 et (12)-(13) = +62° sont en bonne concordance avec celles usuellement trouvées [2, 3]. En plus des deux caractères distinctifs précités: position en RMN du Me₍₁₈₎ et ΔM_D , les dérivés hydroxylés (19S) et (19R) se différencient encore par la position en RMN du signal dû au proton porté par le C-19.

En série (19S) ce signal (q.d), est bien visible entre 4,11 et 4,16 δ (3: 4,11; 5: 4,15; 12: 4,16; 14: 4,18; 15: 4,13 [7] alors que le signal du même proton apparaît nettement à 3,89 δ dans le cas de 13 et est en partie masqué, vers 3,8-3,9, par la base des singulets Ar OCH₃ ou COOCH₃, dans le cas des autres dérivés 4, 6, 16 et 17 de la série (19R).

Ainsi, en série (19S) c'est le proton porté par C₁₉, qui subit l'influence du doublet libre de l'azote N₄, alors qu'en séries (19R) c'est le Me₍₁₈₎ qui subit cette même influence. Sans exclure la possibilité d'une liaison hydrogène partielle entre N₄ et l'OH, les remarques précitées tendent à attribuer aux dérivés 19R et 19S les conformations préférentielles suivantes.



Conclusion. Du point de vue chimiotaxinomique, le *Pandaca mocquersyia* var. *pendula*, qui ne renferme que des alcaloïdes du type *iboga*, apparaît devoir être rangé dans le taxon des espèces suivantes particulièrement riches en alcaloïdes de ce type [8]: *P. crassifolia*, *P. eusepaloides*, *P. ochrascens*, *P. retusa*, *P. speciosa* et *P. stellata*.

PARTIE EXPERIMENTALE

Extraction des alcaloïdes totaux (A.T.): 100 g de poudre de feuille alcalinisés par 60 ml de solution d' NH_4OH à 5% sont extraits par lixiviation avec 600 ml d' Et_2O . La solution étherée est épuisée par trois fois avec 200 ml d'eau sulfurique à 2%. Après décantation, la phase aqueuse est alcalinisée par NH_4OH et épuisée par l' Et_2O . Les solutions étherées, lavées (H_2O) et séchées (Na_2SO_4) fournissent par distillation du sol-

vant 0,62 g d'A.T. Rendement en A.T.: 6,2 g/Kg. Le même traitement appliqué aux écorces de tige et racine a fourni les A.T. avec les rendements respectifs suivants: 8,5 et 10,2 g/Kg.

Séparation des alcaloïdes. Par cristallisation directe dans Me_2CO , les A.T. des trois origines ont fourni le même alcaloïde A avec un rendement moyen de 15%. 3,3 g d'A.T. de racine privés d'alcaloïde A sont dissous dans 80 ml du mélange C_6H_6 - C_6H_{12} (25:75) et chromatographiés sur 100 g d'alumine. L'éluion, conduite comme il est indiqué, a fourni soit a) directement par cristallisation, soit b) après une purification par ccm les alcaloïdes suivants: C_6H_6 - C_6H_{12} (1:1) B^a 384 mg et C^a 252 mg; C_6H_6 - C_6H_{12} (3:1) D^b 151 mg; C_6H_6 pur: E^b 58 mg; A^a 163 mg; C_6H_6 - Et_2O (99:1): F^b 150 mg. Les alcaloïdes B,C,D,E et F ont été identifiés par comparaison directe (ccm, UV, IR, SM, (α_D)) avec des échantillons de référence: B: (-)coronaridine, C: (-)voacangine, D: (-)heyneanine, E: (-)voacangarine et F: (-)épi-19 voacangarine.

Alcaloïde A. (-)(19R)hydroxy-19 coronaridine 4.

(a) caractères. F 112°; (α_D) -43° (CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} 227, 287 et 294 nm; IR: 3390, 3250 et 1730 cm^{-1} ; SM: M^{++} 354 (100%) ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$) principaux pics à *m/e* 339 (65%), 336 (80%), 309 (19%), 255 (8%), 214 (52%), 152 (53%), 140 (50%) et 130 (22%); RMN (δ): s (1H) 8,07 (NH), m entre 7,0 et 7,5 (4H aromatiques), s (1H échangeable) 6,05 (OH), s (3H) 3,71 (COOMe), q (1H) 3,88 (C₁₉-H), d (3H) 1,28 (Me₁₈).

(b) dérivé O-acétylé 7. F 215°; (α_D) -12° (CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} 227, 286 et 293 nm; IR: 3280 et 1735 cm^{-1} ; SM: M^{++} 396 (30%), $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$ principaux pics à *m/e* 337 (100%), 275 (7%), 214 (18%), 168 (18%), 154 (12%), 134 (22%), 122 (20%); RMN (δ): s (1H) 7,89 (N-H), m (1H) 5,18 δ (CHOAc), s (3H) 3,71 (COOMe); s (3H) 2,03 (OAc), d (3H) 1,28 (Me₁₈).

(c) diol 8. 50 mg de 4 mis en solution dans 10 ml de THF sont réduits à l'ébullition pendant 1h30 par LiAlH_4 . Le résidu de 45 mg fournit après cristallisation dans Me_2CO le dérivé 8: F 242°; (α_D) +29 (CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} 224, 285 et 292 nm; IR: 3570, 3260 cm^{-1} ; SM: M^{++} 326 (100%) ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$) principaux pics à *m/e* 311 (67%), 309 (32), 308 (37), 281 (20), 278 (33), 186 (28), 152 (33), 140 (28), 130 (17), 122 (13); RMN (δ): s (1H) 8,6 (N-H), d (3H) 1,28 (Me₁₈), m (1H) vers 3,8-3,9 (CH OH) en partie masqué. d (2H) 3,68 (CH_2OH).

(d) dérivé tosylique et sa réduction par LiAlH_4 : coronaridinol 9 et dérivé vinylique 10. La solution de 100 mg de 4 et 200 mg TsCl dans 1,5 ml de $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ est laissée 24 h à T. ordinaire. Après élimination de $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ par distillation le résidu est traité 6 hr dans 30 ml de THF anhydre avec au reflux 300 mg de LiAlH_4 . Le produit ainsi obtenu (69 mg) est un mélange de deux constituants qui sont séparés par ccm préparative sur plaque de Kieselgel, mélange éluant CH_2Cl_2 -MeOH (9:1). Le produit majoritaire (45%), le plus polaire est identique (ccm, SM, IR, (α_D)) au coronaridinol 9. Le produit minoritaire 10 (5%), le moins polaire, présente, après cristallisation dans l'éther, les constantes suivantes: F 170°; (α_D) -23° (CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} 228, 286 et 293 nm; IR: 3520, 3320 et 1640 cm^{-1} ; SM: M^{++} 308 (100%) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$; principaux pics à *m/e* 227, 225, 186, 160, 154, 134 (63%), 122 et 120; RMN (δ): s (1H) 8,42 (NH), m (1H) 6,18 (C₁₉-H), m (2H) 5,50 et 4,99 (C₁₈-H₂), d (2H) 3,78 (CH_2OH), s (1H échangeable), 2,0 (OH).

(e) *Ibogamine* 11. Après un chauffage de 3 hr au reflux de la solution de 300 mg de coronaridine 1 dans 50 ml de NaOH, MeOH 2N, et addition de 50 ml d'HCl 4N, le solvant est éliminé par distillation. La solution aqueuse est alors alcalinisée et extraite par du CH_2Cl_2 . Le résidu fournit par cristallisation dans MeOH, l'*ibogamine* 11: F 154-155°; (α_D) -33°

(CHCl₃) (lit [9] -36°); UV λ_{\max} 224, 282, 5 et 291 nm; IR: 3390 cm⁻¹; SM:M⁺ (C₁₉H₂₄N₂) 280 (95%), principaux pics à 265, 195, 156, 149, 136 (100%), 122; RMN (δ): *t* (3H) 0,89 (Me₁₈).

(f) (19*S*) hydroxy-19 ibogamine. 12: Par la technique indiquée en (e) l'heyanine 3 a fourni, par cristallisation dans Me₂CO le dérivé décarbométhoxylé 12: F 195-205°; (α)_D -8° (CHCl₃, C: 0,48); UV λ_{\max} 225, 288, 291 nm; IR: 3390 cm⁻¹; SM=M⁺ (C₁₉H₂₄ON₂) 296 (100%), principaux pics à 281 (67%), 278 (32,5%) 251 (14%), 195 (30%), 165, 156, 152 (58%) 138, 122; RMN (δ): *s* (1H) 7,85 (N-H), *q,d* (1H) 4,16 (CHOH), *d* (3H) 1,11 (Me₁₈).

(g) (19*R*)hydroxy-19 ibogamine. 13: Par la technique indiquée en (e) l'épi-19 heyanine 4 a fourni par cristallisation dans Me₂CO (Rdt 88%) le dérivé décarbométhoxylé 13: F 168-173°; (α)_D -29° (CHCl₃, C: 1); UV λ_{\max} 225, 283, 291 nm; IR: 3410, 3240 cm⁻¹; SM:M⁺ (C₁₉H₂₄ON₂) 296 (100%) principaux pics à *m/e*: 281 (66%), 278 (50%), 251, 195 (30%), 165, 156 (24%), 152 (51%), 138, 122; RMN: *s* (1H) 8,0 (N-H), *s* (1H) 5,18 (CHOH), *q,d* (1H) 3,89 (CHOH), *d* (3H) 1,27 (Me₁₈).

REFERENCES

1. Markgraf, F. (1972) *Adansonia*, 12, 217.
2. Poisson, J., Puisieux, F., Miet, C. et Patel, M. B. (1965) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3549.
3. Panas, J. M., Richard, B., Sigaut, C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* 13, 1969.
4. Picot, F., Boiteau, P., Das, B. C. et Potier, P. (1973) *Phytochemistry* 12, 2517.
5. Fonteles, M. C., Jerram, D., Matos, F. J. A. et Ahlquist, R. P. (1974) *Planta Médica* 25, 175.
6. Nous remercions Mr C. Hootele qui nous a fourni un spectre de RMN de l'iboxygaline.
7. Cava, M. P. et Mowood S. K. (1965) *Chem. Ind.* 2064.
8. Levy, M. C., Debray, M.-M., Le Men-Olivier, L. et Le Men, J. (1974) *Phytochemistry* 13, 579 et références citées.
9. Diel, D. F., Holden, C. L., Maxfield, R. C., Paszek, L. E. and Taylor, W. I. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* 80, 123.

Phytochemistry, 1975, Vol. 14, pp. 1652-1653. Pergamon Press. Printed in England.

TERPENOIDS AND ALKALOIDS OF THE LEAVES OF *TABERNAEMONTANA CORONARIA*

BANI TALAPATRA, AMARENDRA PATRA and SUNIL K. TALAPATRA

Department of Chemistry, University College of Science, Calcutta-700009, India

(Received 29 October 1974)

Key Word Index—*Tabernaemontana coronaria*; Apocynaceae; coronaridine; voacristine; tabernaemontanine; dregamine; α -amyrin acetate; lupeol acetate; α -amyrin; lupeol; sitosterol.

Tabernaemontana coronaria R.Br. *syn. Ervatamia coronaria* Stapf (*syn. Ervatamia divartica* (L.) Burkill) is a glabrous, evergreen, dichotomously branched shrub or small tree with milky juice, cultivated all over India primarily for the ornamental value of its fragrant white flowers and for medicinal use. The root is prescribed for biliousness, diseases of the blood, epilepsy, paralysis and scorpion stings and its charcoal is considered a remedy for ophthalmia. The wood is used as a refrigerant and the milky juice is rubbed into the head to cure pain in the eyes. The root is chewed to relieve toothache [1].

The stems and barks of this plant were investigated previously and have been found to produce indole alkaloids [2], terpenoids [3] and sterol [3]. However, there seems to be no report on the chemical constituents of the leaves of this plant.

The present chemical investigation of the leaves has resulted in the isolation of coronaridine (1) [2, 4], voacristine (2) [5], tabernaemontanine (3) [2, 5] and dregamine (4) [2, 5] from the basic fraction, and lupeol acetate, α -amyrin acetate, lupeol, α -amyrin and sitosterol from the neutral fraction—successively eluted out from the respective columns. Identity of each compound was established by direct comparison (mmp determination, co-TLC, superimposable IR and similar UV) with respective authentic samples. The alkaloids 1, 3 and 4 were previously found [2] in the stem and bark of this plant. The isolation of voacristine, however, constitutes its first report from this plant.

While pharmacological studies have shown voacristine [6] and dregamine [7] to be pharmacologically active, there seems to be no such