

NOUVEAUX ALCALOÏDES DU GROUPE DE L'HOMOÉRYTHRINANE ISOLÉS DE *Phelline brachyphylla*

D. DEBOURGES et N. LANGLOIS

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190—Gif-sur-Yvette (France)

ABSTRACT.—Three new homoerythrina alkaloids were isolated from the leaves of *Phelline brachyphylla*: homoerythratine (3), phellinine (6) and *O*-méthyl phellinine (7). Their structures were established by spectral analysis, especially by pmr at 400 MHz and confirmed through a chemical correlation, in the case of homoerythratine.

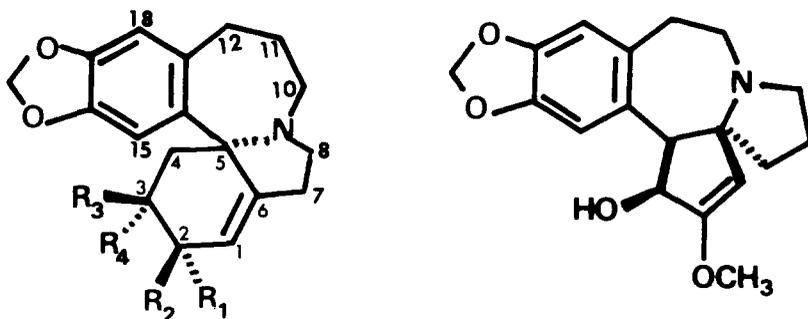
Le genre *Phelline* (Phellinacées) comprend une dizaine d'espèces endémiques en Nouvelle-Calédonie. Les alcaloïdes présents dans la première espèce étudiée, *Phelline comosa* (1), par exemple l'épi-2 homoerythratine (1), appartiennent tous au groupe de l'homoérythrinane. Or, il existe une parenté biogénétique évidente entre les alcaloïdes de ce groupe et les alcaloïdes antileucémiques dérivés de la céphalotaxine (2) qui auraient un précurseur phényl éthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (2). Ceci explique les recherches chimiques systématiques entreprises sur d'autres espèces: *Phelline billiardieri* (3), puis *Phelline brachyphylla*.

Les alcaloïdes des feuilles de *Phelline brachyphylla* sont extraits du méthanol. Les trois principaux constituants: l'homoérythratine (3), la phellinine (6) et l'*O*-méthyl phellinine (7) sont isolés après séparations chromatographiques et cristallisations.

Homoérythratine (3).—L'analyse spectrale de l'homoérythratine (3) permet d'identifier ses différents groupements fonctionnels:

- un noyau aromatique portant un groupe méthylène-dioxyde (uv (4); $\text{rmn: s, 2H à } 5,96 \text{ ppm}$) et deux hydrogènes en position *para* ($\text{rmn: } 2\text{s, } 2\text{H à } 6,88 \text{ et } 6,72 \text{ ppm}$);
- un groupe hydroxyle ($\text{ir: } 3375 \text{ cm}^{-1}$) et un groupe méthoxyle ($\text{rmn: s, } 3\text{H, } 3,31 \text{ ppm}$);
- une double liaison trisubstituée ($\text{rmn: } 1\text{H, } 5,59 \text{ ppm}$).

Les fragmentations observées dans le spectre de masse de l'homoérythratine (3) sont identiques à celles de deux alcaloïdes de même masse moléculaire (M^+ : m/z : 329) déjà connus: l'épi-2 homoérythratine (1), isolée de *Phelline comosa* déjà mentionnée et la schelhammerine (4), isolée de *Schelhammera pedunculata* (5). Ceci est donc en faveur d'une structure plane commune. L'analogie des courbes de DC de (1) [222 nm (-3,0); 244 nm (+2,4) et 292 nm (-0,4)] et (3) [222 nm (-2,7); 244 nm (+1,7) et 292 nm (-0,3)] notamment dans la région de 240 nm, indique une même configuration au niveau du carbone 5 (6).



- 1 $R_1 = \text{OH, } R_2 = R_3 = \text{H, } R_4 = \text{OCH}_3$
 3 $R_1 = R_3 = \text{H, } R_2 = \text{OH, } R_4 = \text{OCH}_3$
 4 $R_1 = \text{OH, } R_2 = R_4 = \text{H, } R_3 = \text{OCH}_3$
 5 $R_1, R_2 = \text{O, } R_3 = \text{H, } R_4 = \text{OCH}_3$

2

En rmn du proton [400 MHz (7)], le groupe méthoxyle du composé (3), résonne à 3,31 ppm. La comparaison de ce déplacement chimique avec ceux des groupes méthoxyles des alcaloïdes isomères (1) [3,26 ppm, configuration 3R (1)] et (4) [2,77 ppm, configuration 3S (5,8)] est en faveur d'une structure homoérythratine (9) pour l'alcaloïde (3). La règle de Mills (10) et la valeur de la constante de couplage $J_{2,3}$ observée (6,2 Hz) sont en accord avec cette déduction (9).

Ces résultats sont confirmés par corrélation chimique entre les alcaloïdes (1) et (3). Malgré sa position allylique, la fonction alcool de (1) est très difficilement oxydée par MnO_2 , probablement pour des raisons stériques¹. L'oxydation par Ph_3BiCO_3 (11) est lente même à 60° mais permet néanmoins d'obtenir la cétone correspondante (5) qui, par réduction ($NaBH_4$), fournit le mélange des deux épimères (1) et (3).

Phellinine (6) et O-méthyl phellinine (7). Les données spectrales des deux alcaloïdes majoritaires (6) et (7), respectivement de masses moléculaires 345 et 359, montrent clairement qu'ils ne diffèrent que par la présence, dans (7), d'un groupe méthoxyle à la place du groupe hydroxyle figurant dans (6):

- même chromophore en uv (4) identique à celui de (3);
- mêmes fragmentations en spectrométrie de masse avec déplacement de certains pics de 14 unités de masse (tableau 1);
- similitude de tous les signaux de rmn du 1H (tableau 2).

TABLEAU 1. Principaux fragments en spectrométrie de masse des alcaloïdes (6) et (7) (m/z , appareil AEI type MS 50).

6	345	314	286	271	258	256	242	210	196	190	162	135	123
7	359	328	286	271	258	256	242	224	210	190	162	135	123

TABLEAU 2. Rmn 1H de la phellinine (6) et de ses dérivés (7) et (8) (400 MHz (7) $CDCl_3$, δ /TMS).

	6 (R=H)	7 R=CH ₃	8 R=Ac	J (Hz)
C ₁ -H.....	3,81	3,80	3,84	$J_{2,3}=6$ $J_{3,4ax}=11,5$; $J_{3,4eq}=5$ $J_{4ax,4eq}=11,5$
C ₂ -H.....	3,47	3,64	3,78	
C ₃ -H.....	3,36	2,92	4,48	
C ₄ -H _{ax}	1,76	1,65	1,71	$J_{7a,7b}=14$; $J_{7a,8b}=7,5$; $J_{7a,8a}=3$
C ₄ -H _{eq}	2,30	2,44	2,52	
C ₇ -H _a	2,26	2,27	2,30	
C ₇ -H _b	1,83	1,8	1,83	$J_{10a,10b}=15$; $J_{10a,11a}\sim 14$
C ₉ -H _a	2,97	2,99	2,99	
C ₉ -H _b	2,82	2,82	2,83	
C ₁₀ -H _a	3,42	3,46	3,39	$J_{11a,11b}=13$; $J_{11b,12b}=5,5$; $J_{11b,12a}=2$; ($J_{11b,10a}\sim J_{11b,10b}\sim 3$) $J_{12a,12b}=15$; $J_{12a,11a}=12$
C ₁₀ -H _b	3,30	3,32	3,29	
C ₁₁ -H _a	1,9	1,8	1,83	
C ₁₁ -H _b	1,49	1,50	1,49	
C ₁₂ -H _a	3,09	3,12	3,08	
C ₁₂ -H _b	2,68	2,71	2,71	
C ₁₅ -H.....	6,77	6,82	6,83	
C ₁₅ -H.....	6,62	6,63	6,65	
O ⁻		5,97		
CH ₂ < O ⁻	5,92	5,94	5,95	
C ₂ -OCH ₃	3,57	3,55	3,46	
C ₃ -OR.....	1,66	3,25	1,99	

L'analyse en haute résolution du pic moléculaire de la phellinine (6) s'accorde avec la formule brute: $C_{19}H_{23}NO_5$.

L'épi-2 homoérythratine (1) a été choisie comme produit de départ de cette corrélation en raison des quantités disponibles.

En plus de la présence d'un azote tertiaire, d'un méthylènedioxy phényle, d'un hydroxyle et d'un méthoxyle facilement identifiables, on note l'existence d'un atome d'oxygène supplémentaire. L'absence de carbonyle et de double liaison indique que cet oxygène fait partie d'un éther cyclique.

Le spectre de rmn du ^{13}C de (7) est compatible avec un squelette de type homoérythrinane, comme en témoigne la comparaison avec celui de l'alkaloïde (1) (tableau 3). De plus, ce spectre présente effectivement des signaux caractéristiques de la présence d'un époxyde trisubstitué [carbone quaternaire à 66,2 (ou 71,2) et méthine à 57,6 ppm].

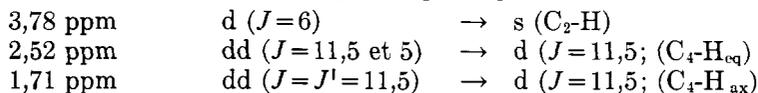
TABLEAU 3. Rmn ^{13}C de l'épi-2 homoérythratine (1) et de l'O-méthyl phellibiline (7) (appareil Bruker HX 90E, CDCl_3 , δ/TMS).

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₈ C ₁₀	C ₁₃ C ₁₄	C ₁₅ C ₁₈	C ₁₆ C ₁₇	OCH ₂ O	OCH ₃
1	118,1	63,4	76,8	69,1	145,0 (a)	49,9 45,7	135,8 134,1	111,7 110,5	147,5(a) 145,8(a)	100,9	56,1
7	57,6	81,0 (b)	80,3 (b)	71,2 (c)	66,2 (c)	49,6 45,4	135,6 133,8	111,4 109,6	145,8 145,2	101,0	58,1 56,7

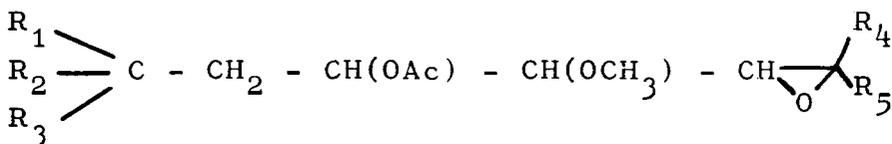
L'attribution respective des signaux (a), (b), (c) peut être permutée.

En dichroïsme circulaire, l'effet Cotton observé vers 240 nm est de même signe que dans la courbe de (3) indiquant une même configuration du carbone benzylique *spiro* C₅.

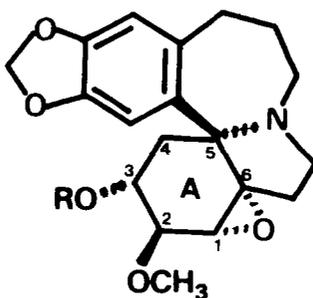
Pour des raisons biogénétiques, il est raisonnable de situer les groupements fonctionnels oxygénés de (6) et (7) sur le cycle A et/ou sur le carbone 7. Leurs positions respectives peuvent être déduites d'expériences de découplage à 400 MHz. Dans le spectre de rmn du ^1H de l'acétate de phellinine (8), le déplacement à champ faible du proton H-C-OAc (4,48 ppm) permet une identification immédiate (tableau 2). L'irradiation de ce proton provoque les modifications suivantes:



indiquant l'enchaînement (a), soit, pour le cycle A, l'arrangement présent dans la formule (8) où le groupe acétoxyyle est pseudo-équatorial.



(a)



- 6 R=H
7 R=CH₃
8 R=COCH₃,

L'examen des modèles de Dreiding montre qu'avec une conformation générale du squelette analogue à celle de la schelhammerine (4) déterminée par analyse aux RX (8), la valeur de la constante de couplage $J_{2,3}=6$ Hz ne permet pas de déduire la configuration en C_2 . La très faible constante de couplage $J_{1,2}\sim 0$ s'accorde bien avec une configuration α du cycle époxyde et de l'hydrogène porté par le carbone 2, si on se réfère à la révision de la courbe de Karplus relative aux époxy-1,2 cyclohexanes (12)². Ceci est compatible avec le déplacement chimique important du proton de l'époxyde (3,84 ppm) qui se trouve à proximité du plan du noyau aromatique, et conduit aux structures (6), (7) et (8) indiquées.

Plusieurs alcaloïdes minoritaires qui semblent apparentés aux alcaloïdes (3) et (6) sont actuellement à l'étude; jusqu'à présent, aucun dérivé de la céphalotaxine (2) n'a été détecté.

PARTIE EXPÉRIMENTALE³

Les feuilles de *Phellina brachyphylla* (Phellinacées) ont été récoltées sur le massif du Nekada vers 800 m d'altitude et portent la référence Sévenet-Pusset 1798.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES.—La poudre végétale (2,9 kg) est humectée par une solution aqueuse ammoniacale au quart puis extraite par du méthanol dans un appareil type Soxhlet jusqu'à réaction de Mayer négative. Le méthanol est presque entièrement évaporé sous pression réduite ($t^\circ < 50^\circ$) et le résidu est repris par de l'éther et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2%. La phase étherée est extraite trois fois par HCl à 2%. La solution aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque et les alcaloïdes sont extraits par du chlorure de méthylène. On obtient, après traitements classiques, 10,2 g d'alcaloïdes totaux (Rdt 3,5 g/kg). Les alcaloïdes bruts (7,5 g) sont fractionnés par "flash" chromatographie, sur colonne de silice Kieselgel 60H (70 g) avec élution par du $CHCl_3$, puis par un mélange $CHCl_3$ -MeOH contenant des % croissants de MeOH. On isole ainsi 15 fractions.

- La fraction I (724 mg) est chromatographiée sur colonne de silice (K 60 H, éluant AcOEt puis AcOEt-MeOH) et permet d'isoler:
 - l'alcaloïde (7) (403 mg, cristallisé dans l'éther)
 - l'alcaloïde (3) (21 mg).
- La fraction II (480 mg) fournit, par chromatographie sur couche épaisse de silice (AcOEt-MeOH 92-8), les alcaloïdes (7) (143 mg) et (3) (105 mg).
- La fraction VI (886 mg) donne après séparations successives par chromatographie sur couche épaisse de silice (Et_2O -MeOH 94-6 puis AcOEt-MeOH 9-1) et d'alumine ($CHCl_3$) les alcaloïdes (3) (68 mg) et (6) (390 mg).

HOMOÉRYTHRATINE (3).—F: 176° (éther); $[\alpha]_D^{+75^\circ}$ ($c=0,65$, $CHCl_3$); ir ($CHCl_3$): 3375, 2910, 1605, 1495, 1480; uv: 238 (4500), 292 (5100); dc: 222 (-2,7); 244 (+1,7); 292 (-0,3); sm m/z : 329 (M^+), 314, 312, 298, 271, 270, 255, 254, 242, 240, 194 (100%), 181, 162, 135, 132, rmn 1H (400 MHz): 6,88 (1H, s) et 6,72 (1H, s); $C_{15}-H$ et $C_{15}-H$: 5,96 (2H, s, $O-CH_2-O$); 5,59 (1H, s élargi, C_1-H); 4,32 (1H, d, $J=6,2$ Hz très élargi, C_2-H); 3,31 (3H, s, OCH_3); 2,29 (1H, disparaît par deutériation, OH).

OXYDATION DE (1).—A une solution de l'alcaloïde (1) (74 mg, 0,225 mmole) dans du dichloro-1,2 éthane (5 ml), on ajoute une suspension de Ph_3BiCO_3 (150 mg, 0,3 mmole) dans le même solvant (5 ml). Le milieu réactionnel maintenu sous argon est agité à 65° pendant 24 h. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, la cétone (5) (30 mg) est séparée du produit de départ par chromatographie sur couche épaisse de silice (AcOEt-MeOH 90-10): F: 215° (pentane); ir: 2920, 1675, 1495, 1480; uv: 233, 292; sm m/z : 327 (M^+), 299, 296, 284, 269, 241, 240, 213, 212, 211, 192(100%), 179, 160, 135.

RÉDUCTION DE (5).—A une solution de la cétone (5) (28 mg) dans du méthanol (1 ml) refroidie à $0^\circ C$, on ajoute un excès de borohydrure de sodium. Après 20 mn d'agitation, le milieu

²Les constantes de couplage des protons d'époxydes sont en général considérablement plus faibles que les valeurs calculées d'après les courbes classiques de Karplus (12). Une configuration β de l'époxyde conduirait à un couplage $J_{1,2}$ d'environ 2 Hz et ne peut être définitivement écartée sur ces données.

³Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres ir (ν cm^{-1} , $CHCl_3$, sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257, les spectres uv ($EtOH$, λ_{max} nm (ϵ)) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505 et les courbes de DC ($EtOH$ λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$)) sur dichrographe Roussel-Jouan. Les spectres de rmn (sauf mention contraire dans $CDCl_3$, avec le TMS comme indicateur interne $\delta=0$ ppm) ont été effectués, pour le 1H sur appareil à 400 MHz (7) (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, et m désignent respectivement les singulets, doublets, triplets et multiplets), et pour le ^{13}C sur appareil Bruker HX 90E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS 50. Les chromatographies sur couches épaisses ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254+366 Merck; les proportions des mélanges éluants sont indiquées en volume.

réactionnel est dilué par de l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait par du CH_2Cl_2 . Après traitements habituels, les composés (1) (18 mg) et (3) (7 mg) sont séparés par chromatographie sur couche épaisse d'alumine (CHCl_3 , 2 migrations).

PHSELLINE (6).—F: 230° (méthanol); $[\alpha]_D^{+40,2}$: ($c=1,25$, CHCl_3); ir: 3350, 2925, 1500, 1480; uv: 241 (3700), 291 (3800); dc: 225 (-2,8); 250 (+1,7); 292 (-1,5); sm haute résolution [m/z , composition, (% $_{\text{C}}$)]: 345, 1598, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (73); 330, 1332, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (5); 314, 1376 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ (19); 286, 1112, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (6); 271; 258, 1081, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (7); 256; 244, 0965, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (9); 242; 210, 1131, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (35); 197, 1026, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (26); 196, 0978, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (56); 190, 0846, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ (15); 162,0692, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (20), 135, 0451, $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$ (92); 123,0698, $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ (26). $\text{rnm } ^1\text{H}$ (cf tableau 2).

ACÉTYLATION DE LA PHELLINE (6)→(8).—L'alcaloïde (6) (15 mg, 0,043 mmole) en solution dans 0,2 ml de pyridine anhydre, est traité par un excès d'anhydride acétique à température ambiante. Après 24 h, la pyridine et l'excès de réactif sont évaporés sous vide. L'acétate (8) est obtenu, après traitements habituels, avec un rendement quantitatif. F: 204° (éther); ir: 1730 cm^{-1} ; sm m/z : 387 (M^+), 328, 298, 296, 256, 242, 192, 179, 178, 162, 135(100%), 123. $\text{rnm } ^1\text{H}$ (cf. tableau 2).

O-MÉTHYL PHELLINE (7).—F: 202°; $[\alpha]_D$: +45,4° ($c=0,86$, CHCl_3); ir: 2900, 1610, 1500, 1480; uv: 240(4200); 290(4300); dc: 226 (-3,1), 250 (+1,9), 292 (-1,9); sm m/z : 359 (M^+), 344, 328, 316, 286, 271, 258, 256, 244, 224, 210, 190, 162, 135, 123; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (tableau 2); $\text{rnm }^{13}\text{C}$: 145,8 et 145,2 (C_{16} et C_{17}); 135,6 et 133,8 (C_{14} et C_{13}); 111,4 et 109,6 (C_{15} et C_{18}); 101,0 (O- CH_2O); 81,0 et 80,3 (2 CH-OMe); 71,2 (C_2 ou C_6); 66,2 (C_8 ou C_9); 58,1 et 56,7 (2 O CH_3); 57,6 (C_1); 49,5 et 45,4 (C_3 et C_{10}); 37,3, 29,4, 27,4 et 22,5 (C_4 , C_7 , C_{11} et C_{12}).

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement Monsieur P. Potier pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, les Drs T. Sévenet et J. Puset pour la récolte de la plante, les Drs S. K. Kan et R. Z. Andriamialisoa pour la RMN du ^1H et le Dr. J.-Y. Lallemand pour d'utiles (et le Dr. J. Y. Callemant pour d'utiles discussions).

Received 29 June 1981

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Langlois, B. C. Das, P. Potier et L. Lacombe, *Bull. Soc. Chim.*, 3535 (1970).
2. R. J. Parry, M. N. T. Chang, J. M. Schwab et B. M. Foxman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 1099 (1980).
3. a) M. F. Séguineau et N. Langlois, *Phytochemistry*, **19**, 1279 (1980); b) N. Langlois, *Tetrahedron Letters*, **22**, 2263 (1981).
4. F. Santavy, *Heterocycles*, **14**, 1159 (1980).
5. J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lambertson et A. A. Sioumis, *Austr. J. Chem.*, **22**, 2187 (1969).
6. G. G. de Angelis et W. C. Wildman, *Tetrahedron*, **25**, 5099 (1969).
7. Pour une description de l'appareil, voir M. Lounasmaa et S. K. Kan, *Tetrahedron*, **36**, 1607 (1980).
8. C. Kowala et J. A. Wunderlich, *Zeitschrift für Kristallographie*, **130**, 121 (1969).
9. D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby et D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. (C)*, 1529 (1968) et réf. citées.
10. J. A. Mills, *J. Chem. Soc.*, 4976 (1952).
11. D. H. R. Barton, D. J. Lester, W. B. Motherwell et M. T. B. Papoula, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 705 (1979).
12. K. Tori, T. Komeno et T. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, **29**, 1136 (1964).