

ALCALOÏDES DE *Phelline* SP. AFF. *Phelline lucida*: ORIGINE DE L'HOLIDINE ET DU PHELLINAMIDE; CONFIGURATION DE LA COMOSIDINE, DE LA LUCIDININE, ET DE LEURS DÉRIVÉS¹

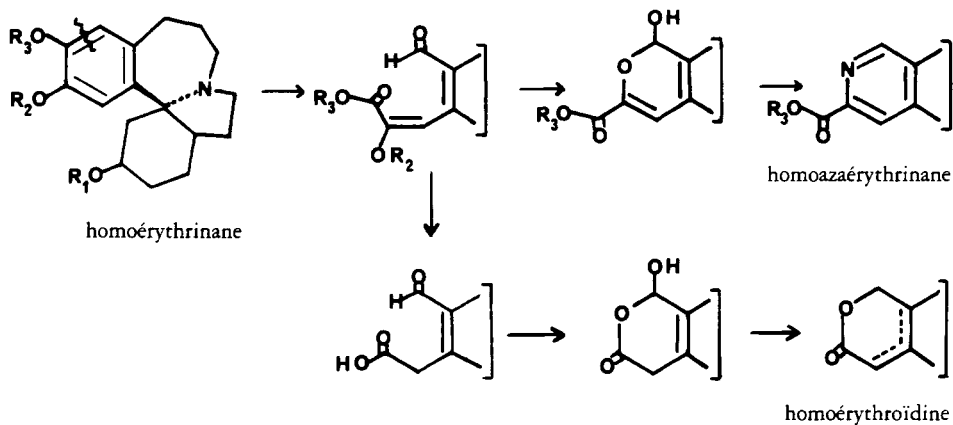
N. LANGLOIS* et J. RAZAFIMBELO

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cédex, France

ABSTRACT.—Phellinamide [2], the first example of a homoazaerythrinane skeleton isolated from *Phelline* sp., is shown to be an artifact from holidine [1]. The configuration 6 β -H of comosidine [7], lucidinine [8], and other alkaloids of the same family is determined by chemical correlations with comosine [5].

Le genre *Phelline*, qui compte une douzaine d'espèces endémiques en Nouvelle-Calédonie, fait l'objet actuellement d'une révision botanique. L'espèce étudiée est affiliée à l'espèce *Phelline lucida* Veill. ex Baill.; des feuilles récoltées au mont Koniambo ont été isolés plusieurs alcaloïdes appartenant aux groupes de l'homoérythrinane, de l'homoérythroïdine, et de l'homoazaérythrinane (1).

ORIGINE DE L'HOLIDINE ET DU PHELLINAMIDE.—Le groupe homoazaérythrinane est représenté par l'holidine [1] et le phellinamide [2], qui constituent les deux premiers exemples de ce type de squelette (2). Ces composés comportent un cycle pyridinique à la place du noyau benzénique commun aux alcaloïdes du groupe de l'homoérythrinane; leur présence, à côté d'alcaloïdes δ -lactoniques du groupe de l'homoérythroïdine, suggère qu'ils pourraient avoir un précurseur biogénétique commun aldéhydique résultant de la coupure du cycle aromatique (3) (Schéma 1).



Les composés 1 et 2 pourraient cependant être aussi des artefacts formés au contact de l'ammoniaque utilisée lors de l'extraction de la plante (2), comme c'est le cas pour d'autres composés pyridiniques. Pour étudier la validité de cette hypothèse, l'ammoniaque a été remplacée par le Na₂CO₃ dans les différentes phases de l'extraction de la poudre végétale (Rdt en alcaloïdes totaux: 1,46 g/kg). Les extraits ainsi obtenus ne contiennent pas de phellinamide [2], alors que l'holidine [1], isolée selon les méthodes chromatographiques classiques, représente 13,5% de ces alcaloïdes totaux. Le cycle

¹No. 122 dans la série "Plantes de Nouvelle-Calédonie"; pour le no. 121, voir: Iridoïdes et alcaloïdes de *Plectronia odorata*, G. Gournéris, A. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, et S. Labarre, *J. Nat. Prod.*, à paraître.

pyridinique de **1** est donc élaboré dans la plante et le composé **1** est bien un alcaloïde. Par contre, le phellinamide est très probablement un artefact d'extraction. En effet, **2** se forme facilement à partir d'une solution de **1** dans le CH_2Cl_2 , par simple agitation à température ordinaire avec une solution d'ammoniaque diluée au quart (Schéma 2).

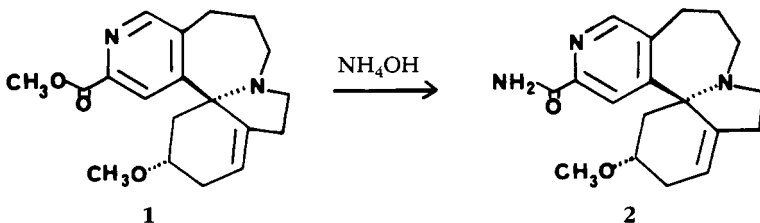
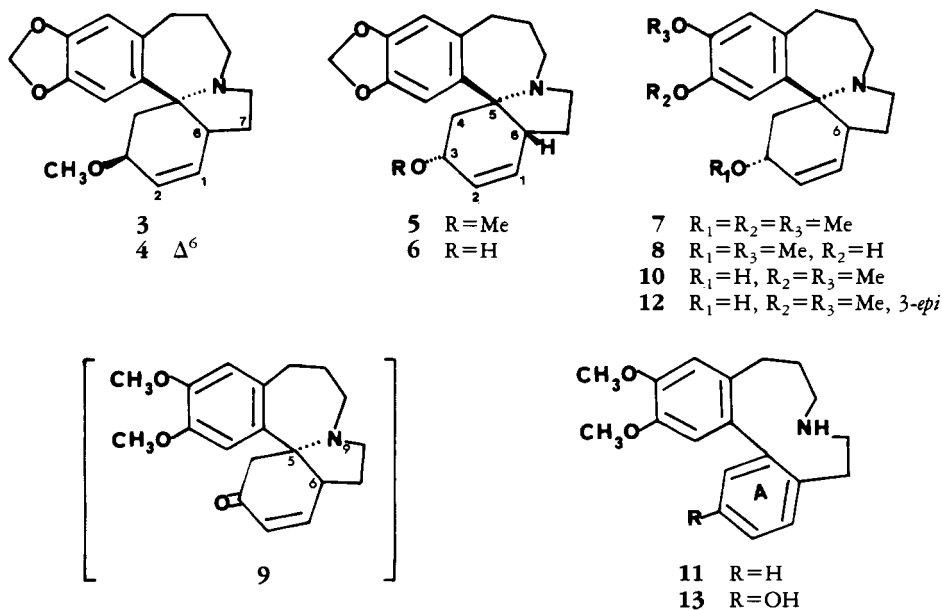


SCHÉMA 2

CONFIGURATION EN C-6 DE LA COMOSIDINE, DE LA LUCIDININE, ET DE LEURS DÉRIVÉS.—La configuration $6\alpha\text{-H}$ avait tout d'abord été attribuée à la dihydro-6,7 schelhammériidine [**3**] sur la base de la stéréosélectivité observée lors de l'hydrogénation catalytique de **4** (4). La même configuration avait été assignée à la comosine **5**, un des alcaloïdes majoritaires de *Pbelline comosa* Labill., après corrélation chimique avec **3** par l'intermédiaire de l'alcool allylique **6** (5). Cependant, il a été démontré par synthèse totale (6) que **5** présente la configuration $6\beta\text{-H}$. Nous avons donc cherché à préciser la configuration au niveau de ce centre dans les autres alcaloïdes du même type, isolés des parties aériennes de *Pbelline* sp. aff. *P. lucida* Veill. ex Baill., comme la comosidine [**7**] et la lucidinine [**8**]. Pour en comparer les propriétés spectrales avec celles de **7**, nous avons tout d'abord essayé de préparer l'épimère en C-6 de cet alcaloïde par l'intermédiaire de la cétone conjuguée **9**. L'hydrolyse acide de la comosidine [**7**] fournit l'alcool allylique **10** comme produit majoritaire (35%) et un dérivé biphenylique chiral **11** (13%) résultant d'une rupture de la liaison $\text{C}_5\text{-N}_9$ induite par la protonation de l'atome d'azote, et de l'aromatisation du cycle A. On isole également, en faible quantité (1,5%) le composé **12**, épimère de **10** en position 3 comme en témoignent l'identité des



spectres de masse de **10** et **12** et la comparaison des signaux de rmn correspondant au proton pseudoaxial en C-4 de **10** et **12** [**10** (H-4_{ax}) 1,61 ppm, dd, $J_{4ax,4eq} = J_{3,4ax} = 12$ Hz; et **12** (H-4_{ax}) 2,07 ppm, dd, $J_{4ax,4eq} = 13,5$ Hz, $J_{3,4ax} = 5$ Hz]. L'alcool allylique **10** est oxydé par le carbonate de triphénylbismuth (7,8) en cétone conjuguée **9** mais ce composé est trop instable pour être isolé: le seul produit obtenu est le phénol **13**, ce qui exclut la possibilité de préparer l'épi-6 comosidine par cette voie.

Nous avons donc cherché à établir l'identité des configurations en C-6 des alcaloïdes **5** et **7**. Une corrélation chimique entre ces deux alcaloïdes a été tentée à partir de la comosidine [**7**], alcaloïde majoritaire de l'espèce étudiée (32% des A.T.). La dihydro-1,2 comosidine [**14**] (1,5), traitée par le tribromure de bore (9), conduit à un composé **15** comportant toujours les deux groupes méthoxyles substituant le noyau aromatique (rmn ¹H, s, 6-H, 3,96 ppm); la déméthylation porte, dans ces conditions, sur le groupe méthoxyle en position 3 et le composé **15** est le seul produit isolé (Schéma 3). L'action

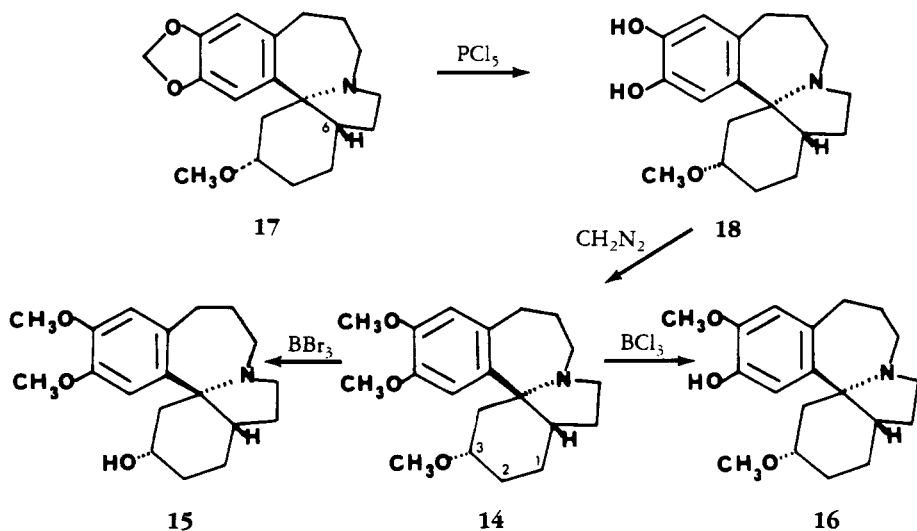


SCHÉMA 3

du trichlorure de bore (10,11) en excès sur l'alcaloïde **14** conduit seulement à une mono-déméthylation avec formation du composé **16** (73%) identique au produit d'hydrogénation catalytique de la lucidinine [**8**] (2). La corrélation entre les alcaloïdes **5** et **7** a finalement été établie en traitant la dihydro-1,2 comosidine [**17**] (5) par le pentachlorure de phosphore (12). Le composé diphénolique **18** ainsi obtenu, en solution dans le MeOH, fournit par action du CH₂N₂, un composé identique en tous points à la dihydro-1,2 comosidine [**14**].

Ces résultats permettent d'assigner la configuration 6β-H aux alcaloïdes **7**, **8** et **14** isolés de *Phelline* sp. aff. *P. lucida*.

PARTIE EXPERIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141MC ou 241, pour la raie D du sodium. Les spectres ir (ν cm⁻¹, CHCl₃) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer type 297, les spectres uv [EtOH, λ max nm (ε)] sur appareil Perkin-Elmer lambda 5 et les courbes de dc [EtOH, λ max nm (Δε)] sur dichrographe Jobin-Yvon type V. Les spectres de rmn (CDCl₃, δ = 0, TMS) ont été effectués pour le ¹H sur appareils Varian T60 ou WM400 (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t et m désignent respectivement les singulets, doublets, triplets et multiplets). Les sm ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS50. Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sur

silice Merck Kieselgel 60 (70–230 mesh) et les chromatographies sur couches épaisses sur silice Merck Kieselgel 60 F 254; les proportions des mélanges éluants sont indiquées en volume.

MATERIEL VÉGÉTAL.—La position systématique du genre *Phellime* est actuellement en cours de révision. L'espèce *lucida* à laquelle est affiliée l'espèce faisant l'objet de cette étude chimique est pourvue de feuilles raides et brillantes et les fleurs sont rapprochées vers le sommet de l'axe et peu nombreuses. Les feuilles et tiges de *Phellime* sp. aff. *P. lucida* ont été récoltées au Mont Koniambo. Un échantillon est déposé au centre ORSTOM de Nouméa, Nouvelle-Calédonie, sous la référence Puset-Labarré 14.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES SANS AMMONIAQUE ET ISOLEMENT DE L'HOLIDINE [1].—La poudre végétale (5,2 kg) est alcalinisée par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10% puis extraite par du CH_2Cl_2 dans un appareil type Soxhlet jusqu'à réaction de Mayer négative. La solution organique est concentrée puis extraite par une solution aqueuse d'HCl à 2%. Les phases aqueuses, après alcalinisation par du Na_2CO_3 , sont extraites par du CH_2Cl_2 jusqu'à test de Mayer négatif. On obtient, après traitements classiques, 7,6 g d'alcaloïdes toraux (Rdt 1,46 g/kg). Après chromatographies sur colonnes de silice (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5), l'holidine [1] (2) est isolée avec 13,5% de Rdt (chlorhydrate F déc. 185–187°).

ACTION DE L'AMMONIAQUE SUR L'HOLIDINE [1].—L'holidine [1] (50 mg) en solution dans le CH_2Cl_2 (0,5 ml) est agitée à température ordinaire avec une solution aqueuse de NH_4OH à 25% (1 ml) pendant 18 h. Le milieu réactionnel est ensuite extrait par du CH_2Cl_2 , séché sur MgSO_4 , filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit formé 34 mg (70%) est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (CH_2Cl_2 -hexane-MeOH, 6:3:1) et est identifié au phellinamide [2] (F mél., $[\alpha]_D$, ir, uv, dc, rmn, et sm comparés).

HYDROLYSE ACIDE DE LA COMOSIDINE [7].—Une solution de comosidine [7] (0,84 g) dans l'HCl à 12% (30 ml) maintenue sous atmosphère inerte est chauffée à reflux pendant 16 h. Après alcalinisation par NH_4OH et extraction par du CH_2Cl_2 , on obtient 0,8 g d'un mélange qui est chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2 -hexane-MeOH, 6:3:1). On isole ainsi la comosidine [7] (227 mg, 27%), l'alcool allylique [10], et les composés 11 et 12.

L'alcool allylique.—Le composé 10 [282 mg, 35%, (48%/composé 7 transformé)]; F $136^\circ \text{Me}_2\text{CO}$, $[\alpha]_D = +66^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,7$); ir 3300, 2950, 2820, 1600, 1580, 1510, 1450; uv 210, 233, 280; rmn^1H (400 MHz) 6,76 (s, 1H) et 6,60 (s, 1H) (H-15 et H-18), 6,02 (m, 1H, H-1), 5,74 (d élargi, 1H, H-2), 3,83 (s, 3H) et 3,75 (s, 3H) (MeO-16 et MeO-17), 3,67 (m, 1H, H-3), 2,51 (dd, 1H, $J_{3,4b} = 3$ et $J_{4a,4b} = 12$, H-4b), 1,61 (dd, 1H, $J_{4a,4b} = J_{3,4a} = 12$, H-4a); sm m/z $[\text{M}]^+$ 315, 300, 298, 284 (pic de base).

Le composé 11.—Le composé 11 (100 mg, 13,2%); $[\alpha]_D = +82^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,05$); ir 3020, 2950, 2850, 1610, 1515, 1480, 1465; uv 213 (21400), 286 (3500); rmn^1H (400 MHz) 7,35 (d, 1H) et 7,07 (d, 1H, $J = 7$) (H-1 et H-4), 7,30 (dd, 1H, $J = 7$) et 7,20 (dd, 1H, $J = 7$) (H-2 et H-3), 6,72 (s, 1H) et 6,49 (s, 1H) (H-15 et H-18), 3,83 (s, 3H) et 3,72 (s, 3H) (MeO-16 et MeO-17); sm m/z $[\text{M}]^+$ 297 (pic de base), 282, 268, 265, 239.

Le composé 12.—Le composé 12 (15 mg, ca. 2%); $[\alpha]_D = -31^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$); ir 3350, 3020, 2930, 2840, 1605, 1520, 1515, 1465; uv 208 (21900), 230 (ép), 282 (3050); rmn^1H (400 MHz) 6,72 (s, 1H) et 6,53 (2, 1H) (H-15 et H-18), 5,99 (dd, 1H, $J_{1,2} = 10$, $J_{1,6} = 4,5$ et $J_{1,3} = 1,5$, H-1), 5,79 (dd, 1H, $J_{1,2} = 10$, $J_{2,3} = 4$, H-2), 4,10 (m, 1H, H-3), 3,79 (s, 3H) et 3,76 (s, 3H) (MeO-16 et MeO-17), 2,58 (d él, 1H, $J_{4a,4b} = 13,5$ et $J_{3,4b} = 3$, H-4b), 2,07 (dd, 1H, $J_{3,4a} = 5$ et $J_{4a,4b} = 13,5$, H-4a); sm m/z $[\text{M}]^+$ 315, 300, 298, 284 (pic de base).

OXYDATION DE L'ALCOOL 10.—A une solution de l'alcool allylique 10 (32 mg, 0,1 mmole) dans du CH_2Cl_2 (3 ml) est ajouté une suspension de Ph_3BiCO_3 (90 mg, 0,18 mmol) dans le même solvant (3 ml). Le mélange maintenu sous Ar est agité à 60° pendant 3 h. Après élimination du solvant par évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (Et_2O -MeOH, 85:15). On isole le phénol 13 (11 mg, 34%): ir 3150, 2950, 1605, 1580, 1520, 1460, 1401; uv (milieu neutre) 198, 273, (milieu alcalin) 200, 277, 285 (ép); dc 216 (+), 229 (–), 239 (+), 292 (+); rmn^1H (400 MHz) 7,15 (d, 1H, $J_{1,2} = 8$, H-1), 6,75 (s, 1H) et 6,55 (s, 1H) (H-15 et H-18), 6,70 (dd, 1H, $J_{1,2} = 8$ et $J_{2,4} = 3$, H-2), 6,50 (d, 1H, $J_{2,4} = 3$, H-4), 3,93 (s, 3H) et 3,83 (s, 3H) (MeO-16 et MeO-17); sm m/z 313, 298, 281 (pic de base), 269, 255.

ACTION DE BBr_3 SUR LA DIHYDRO-1,2 COMOSIDINE [14].—A une solution de dihydro-1,2 comosidine [14] (1,5) (60,5 mg, 0,18 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (2 ml) maintenue sous Ar à -70° , on ajoute sous agitation une solution de BBr_3 (0,2 mmole) dans du CH_2Cl_2 (1 ml). Le milieu réactionnel est ensuite agité à la température ordinaire pendant 24 h avant d'être dilué par de l'eau distillée, alcalinisée à pH 8 par NH_4OH et extrait par de l' Et_2O . Les phases organiques après traitements habituels fournissent

22 mg du produit de départ. Les phases aqueuses sont ensuite extraites par du CHCl_3 , ce qui fournit 32 mg du composé **15**, purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (CHCl_3 -MeOH, 85:15): ir 3300, 2900, 1600, 1575, 1505, 1455; rnm^1H (60 MHz) 6,94 (s, 1H) et 6,63 (s, 1H) (H-15 et H-18), 3,96 (s, 6H, MeO-16 et MeO-17); $\text{sm } m/z$ $[\text{M}]^+$ 317, 300, 258 (pic de base), 244.

ACTION DE BCl_3 SUR LA DIHYDRO-1,2 COMOSIDINE [**14**].—A une solution de dihydro-1,2 comosidine [**14**] (30 mg, 0,09 mmole) dans du CH_2Cl_2 (0,3 ml) maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée une solution de BCl_3 dans le CH_2Cl_2 (3 ml de solution 1 M). Après agitation à température ambiante pendant 18 h, le milieu réactionnel est neutralisé par NH_4OH et extrait par du CHCl_3 pour donner le composé **16** (22 mg, 73%): ir 3300, 2940, 1595, 1515, 1455; uv (milieu neutre) 208 (18500), 233 (6000), 282 (2900), (milieu alcalin) 214 (22400), 252 (8000), 297 (4300); dc 235 (-2,0), 284 (-1,5); rnm^1H (400 MHz) 6,95 (s, 1H) et 6,54 (s, 1H) (H-15 et H-18), 3,85 (s, 3H, MeO-17), 3,61 (m, 1H, H-3), 3,22 (s, 3H, MeO-3); $\text{sm } m/z$ $[\text{M}]^+$ 317, 302, 286, 244 (pic de base), 230.

HYDROGENATION DE LA LUCIDININE [**8**]: DIHYDRO-1,2 LUCIDININE [**16**].—La lucidinine [**8**] (27 mg) en solution dans l'EtOH (2 ml) est hydrogénée à pression normale en présence de Pd/C à 10% (5 mg) pendant 18 h. On obtient après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous pression réduite, la dihydro-1,2 lucidinine (27 mg, 100%) identique au composé **16** obtenu précédemment (ir, uv, dc, rnm^1H , et sm comparés).

ACTION DE PCl_5 SUR LA DIHYDRO-1,2 COMOSINE [**17**].—Une solution de dihydro-1,2 comosine [**17**] (5) (350 mg, 1,1 mmol) dans le C_6H_6 anhydre (5 ml) est ajoutée à une solution de PCl_5 (5,8 mmol) dans le même solvant (5 ml). Le mélange maintenu sous Ar est chauffé à 50° pendant 3 h. Après refroidissement et addition d'un mélange glace-eau, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution de Na_2CO_3 à 10% puis extrait par du CHCl_3 . Après purification du produit brut par chromatographie sur couche épaisse de silice, on obtient le diphenol **18** (170 mg, 53%): $[\alpha]_D = +63^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,48$); ir 3350, 2950, 1600, 1510, 1450; uv (milieu neutre) 209 (15600), 284 (2900), (milieu alcalin) 218 (16500), 304 (6000), 316 (6900); dc 232 (-1,3), 284 (-1,3); rnm^1H (400 MHz) 6,74 (s, 1H) et 6,30 (s, 1H) (H-15 et H-18), 3,18 (s, 1H, MeO-3).

PREPARATION DE LA DIHYDRO-1,2 COMOSIDINE [**14**] À PARTIR DU DIPHENOL **18**.—Une solution de diphenol **18** (70 mg, 0,23 mmol) dans du MeOH (2 ml) est traitée par une solution étherée de CH_2N_2 en excès. Après 3 h d'agitation à température ambiante et élimination des produits volatiles par évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (CH_2Cl_2 -MeOH, 8:2) et fournit un composé identique à la dihydro-1,2 comosidine [**14**] (Rdt 65%).

REMERCIEMENTS

Nous remercions les Drs. J. Pusset et S. Labarre pour la récolte du matériel végétal.

REFERENCES

1. J. Razafimbelo, N. Langlois, A. Chiaroni, et C. Riche, *C.R. Acad. Sci., Ser. 2*, **301**, 519 (1985).
2. N. Langlois, J. Razafimbelo, R.Z. Andriamialisoa, J. Pusset, et G. Chauvière, *Heterocycles*, **22**, 2453 (1984).
3. D.H.R. Barton, R.D. Bracho, C.J. Potter, et D.A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2278 (1974).
4. S.R. Johns, J.A. Lamberton, et A.A. Sioumis, *Aust. J. Chem.*, **22**, 2219 (1969).
5. N. Langlois, B.C. Das, P. Potier, et L. Lacombe, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3535 (1970).
6. Y. Tsuda et M. Murata, *Tetrahedron, Lett.*, **27**, 3385 (1986).
7. D.H.R. Barton, D.J. Lester, W.B. Motherwell, et M.T.B. Papoula, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 705 (1979).
8. D. Debourges et N. Langlois, *J. Nat. Prod.*, **45**, 163 (1982).
9. J.F.W. McOmie, M.L. Watts, et D.E. West, *Tetrahedron*, **24**, 2289 (1968).
10. M. Gerecke, R. Borer, et A. Bossi, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2551 (1976).
11. C.F. Carvalho, A.V. Russo, et M.V. Sargent, *Aust. J. Chem.*, **38**, 777 (1985).
12. W. Baker, J.A. Godsell, J.F.W. McOmie, et T.L.V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.*, 4058 (1953).

Received 28 September 1987