

PHELLIBILIDINE, NOUVEL ALCALOÏDE DE PHELLINE BILLIARDIERI

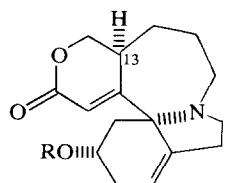
MARIE-FRANÇOISE SÉGUINEAU et NICOLE LANGLOIS

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

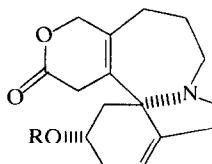
(Reçu le 16 juillet 1979)

Key Word Index—*Phelline billiardieri*; Ilicaceae; homoerythroïdine group; phellibilidine; alkaloids.

La composition alcaloïdique des tiges et feuilles de *Phelline billiardieri* (Ilicacées) a été étudiée dans le cadre de recherches chimiques systématiques portant sur certaines plantes néocalédoniennes. Les alcaloïdes de cette espèce sont extraits par du chloroforme ou du chlorure de méthylène, après alcalinisation de la plante par de l'ammoniaque, avec un rendement d'environ 7 g par kg de plante sèche. Une étude préliminaire [1] a déjà permis d'attribuer les structures **1**, **2** et **3** aux alcaloïdes majoritaires nommés respectivement: phellibiline, isophellibiline et *O*-méthyl-isophellibiline. La structure **1** a été confirmée par analyse aux R.X. qui détermine les configurations relatives des carbones 5 et 13 [2]. L'alcaloïde **2**, identifié au produit de déméthylation de **3** en milieu acide s'isomérise en phellibiline **1** par passage sur colonne d'alumine [1]. L'isomérisation dans les mêmes conditions de l'alcaloïde **3** conduit à l'*O*-méthyl phellibiline **4** et à son épimère en C_{13} **5**, présents également dans le totum alcaloïdique (Mai, Hoang Nhu et Langlois, travaux non publiés). Ces résultats montrent l'identité de la configuration du carbone spiro C_5 des alcaloïdes **1-5**.



1 R = H
4 R = Me
5 R = Me, épi-13 **4**

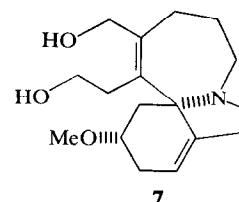
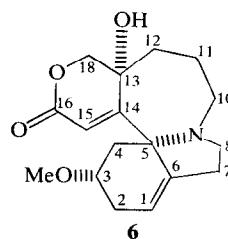


2 R = H
3 R = Me

Un nouvel alcaloïde, la phellibilidine, a pour formule brute $C_{17}H_{23}NO_4$, déterminée par analyse en haute résolution de son pic moléculaire en spectrométrie de masse. Il se distingue donc des composés **1-5** par la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire. Dans son spectre IR, les absorptions à 1715 et 3400 cm^{-1} s'accordent avec l'existence, respectivement, d'une δ -lactone α,β insaturée et d'un groupe hydroxyle. La RMN du ^1H confirme la présence d'un proton deutérialable et indique celle d'un groupe méthoxyle. On observe également, en plus des signaux attribués à deux protons éthyléniques, deux doublets d'un système AB à 4,12 et 4,34 ppm compatibles avec un enchaînement $-\text{O}-\text{CH}_2-$ lié à un carbone tétra-substitué. Dans le spectre de masse, on

retrouve plusieurs ions communs aux alcaloïdes **4** et **5** tels que **a**, **b**, **c**, **d**, **e** et **f**, alors que certains ions comme **g** et **h** sont déplacés de 16 unités de masse.

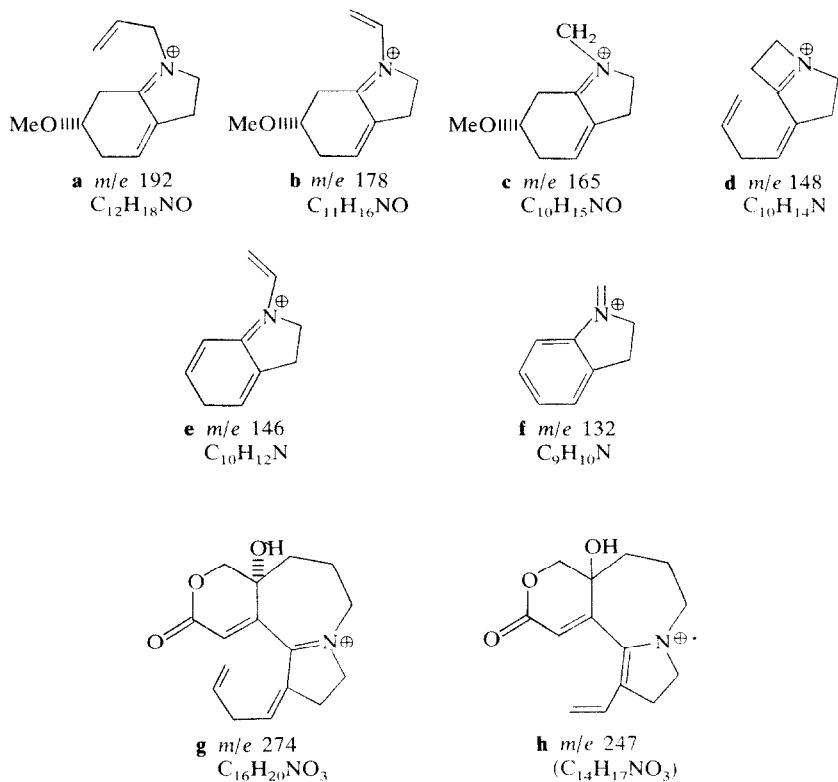
Ces éléments permettent de proposer pour la phellibilidine la structure plane **6**, comportant un groupe hydroxyle tertiaire allylique.



La RMN du ^{13}C vient à l'appui de cette hypothèse. Par comparaison avec les spectres des alcaloïdes **1**, **4** et **5**, les signaux des carbones quaternaires à 164,1 et 159,9 ppm sont attribués respectivement au carbone lactonique et au carbone éthylénique en β de ce carbone [3, 4] et le signal à 140,5 ppm est assigné au carbone 6. A champ fort, on note la présence d'un carbone quaternaire de plus que dans le spectre de **4**, dont le déplacement chimique 70,3 ppm est compatible avec une substitution par un hétéroatome, alors qu'on n'observe qu'un seul méthine à 73,6 ppm correspondant au carbone 3.

La réduction de la phellibilidine **6** par LiAlH_4 confirme la structure proposée et permet de préciser la configuration du carbone spiro C_5 . En effet, le traitement de l'alcaloïde **6** par un excès de LiAlH_4 dans le THF à reflux fournit le diol **7** identique au produit de réduction de l'alcaloïde **3** par LiAlH_4 , dans les conditions décrites pour la dihydro β -érythroïdine [5]. La configuration indiquée pour le carbone 13 de **6** résulte de la comparaison de sa courbe de DC avec, d'une part, celles des alcaloïdes **1** et **4** et, d'autre part, avec celle de l'alcaloïde **5**.

La phellibilidine **6** constitue donc un nouveau membre du groupe de l'homoérythroïdine (lui-même vraisemblablement dérivé du groupe homoérythrane [6]), dont les quelques représentants connus jusqu'ici ont été isolés de *Phelline billiardieri*. On sait que plusieurs alcaloïdes, du groupe homoérythrane, dont certains avaient été isolés de *Phelline comosa* [7], accompagnent les alcaloïdes du type de la céphalotaxine dans plusieurs espèces de Gymnospermes du genre *Cephalotaxus*: *C. harringtonia* [8], *C.*



wilsoniana [9, 10] et *C. fortunei* Hook f. [11]; ces deux groupes ont très probablement un précurseur biogénétique commun [8, 12, 13] et les propriétés antitumorales présentées par plusieurs dérivés de la céphalotaxine donnent à l'étude des constituants alcaloïdiques du genre *Phelline* un regain d'intérêt.

EXPÉRIMENTALE

La plante, récoltée à la Rivière Bleue, porte la référence McKee 15417. Un échantillon botanique a été déposé au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris sous le n° Sévenet 264.

Les points de fusion sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés dans $CHCl_3$ et les spectres UV dans EtOH. Les spectres de RMN du 1H ($CDCl_3$) ont été effectués à 60 MHz, ou à 240 MHz [14]. Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm (TMS $\delta = 0$ ppm) et les constantes de couplage en Hz; les symboles *s*, *d*, *m* et *dd* désignent respectivement les singulets, doublets, multiplets et doublets de doublots. Les spectres de RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) ont été enregistrés à 22,53 MHz sur appareil Brucker HX90E, les spectres de masse sur spectrographe AEI MS9 ou MS50 et les courbes de DC sur dichrographe Roussel-Jouan type dichrographe II CD 185. Les chromatographies analytiques sur couches minces et sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées sur silice Kieselgel GF 254 et 366.

Extraction des alcaloïdes. La poudre végétale (10 kg) est imprégnée d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 25% et extraite dans un Soxhlet par du $CHCl_3$ ou du CH_2Cl_2 , jusqu'à test de Mayer négatif. La solution organique concentrée est extraite par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2% (v/v). Les phases acides sont alcalinisées

par de l'ammoniaque et les alcaloïdes sont extraits par du $CHCl_3$. On obtient après traitements habituels 67,49 g de totum alcaloïdique.

Isolement de la phellibilidine 6. Par cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient, à partir de 49,4 g de totum alcaloïdique, 23,1 g du mélange des alcaloïdes **2** et **3**. Les eaux mères de cette cristallisation (24,8 g) sont chromatographiées sur une colonne de 615 g de silice Mallinckrodt (100 Mesh, temps de sédimentation 8 mn). L'éluion par de l'éther fournit 1,26 g d'un mélange qui donne par cristallisation dans le benzène puis dans l'acétone 0,368 g de phellibilidine **6**: F: 114°; $[\alpha]_D - 11^\circ$ (c 1,1; $CHCl_3$); IR: 3570 et 3400, 2930, 1715, 1610, 1450, 1090; UV: 213 (10 500); 298 (1300); DC: 215 (+); 253 (-9,4); 295 (+0,6); SM:

| m/e | Composition | % |
|----------|--------------------|-----|
| 305,1622 | $C_{17}H_{23}NO_4$ | 35 |
| 288,1611 | $C_{17}H_{22}NO_3$ | 3 |
| 274,1433 | $C_{16}H_{20}NO_3$ | 100 |
| 247,1197 | $C_{14}H_{17}NO_3$ | 15 |
| 230,1175 | $C_{14}H_{16}NO_2$ | 7 |
| 202,1208 | $C_{13}H_{16}NO$ | 3 |
| 192,1379 | $C_{12}H_{18}NO$ | 7 |
| 178,1238 | $C_{11}H_{16}NO$ | 25 |
| 165,1149 | $C_{10}H_{15}NO$ | 10 |
| 148,1127 | $C_{10}H_{14}N$ | 12 |
| 146,0963 | $C_{10}H_{12}N$ | 10 |
| 132,0814 | $C_9H_{10}N$ | 12 |
| 120,0811 | $C_8H_{10}N$ | 12 |

RMN du ^1H (60 MHz): 5,70 (s, 1H, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 5,55 (*m*, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 4,34 et 4,12 (2*d*, 2H, $J_{\text{AB}} = 12$, $\text{C}_{18}\text{-H}$); 3,61 (*m*, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,58 (s, 1H, disparaît par deutérialion, OH); 3,36 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$); 1,40 (*dd*, 1H, $J_{4\text{ax},4\text{eq}} \sim J_{3\text{ax},4\text{ax}} \sim 12$, $\text{C}_{4\text{ax}}\text{-H}$). RMN du ^{13}C : 164,1 ($\text{C}=\text{O}$); 159,9 (C_{14}); 140,5 (C_6); 120,0 et 119,3 (C_1 et C_{15}); 76,9 (C_{18}); 73,6 (C_3); 70,3 (C_{13}); 68,2 (C_5); 56,2 (OCH_3); 49,8 et 48,0 (C_8 et C_{10}); 35,5, 32,4, 28,2 et 21,0 (C_2 , C_4 , C_7 , C_{11} et C_{12}).

*Réduction de **6** par LiAlH₄.* A une solution de phellabilidine **6** (40 mg) dans du THF anhydre (0,5 ml) maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute, sous agitation 3 ml d'une solution saturée de LiAlH₄ dans du THF. Le mélange est porté à reflux pendant 24 hr sous N₂. Après traitements habituels, le diol **7** est cristallisé dans un mélange MeOH-Me₂CO et se révèle identique au produit de réduction de **3** par LiAlH₄ [5]. F: 160 2°; $[\alpha]_D$: 76° (c 0,6, CHCl₃); IR: 3370, 2940, 1445; SM: 293 (M^+), 276 (M-OH), 262 (M-OMe), 179, 178 (100), 165, 149, 146, 132, 120. RMN du ^1H (240 MHz): 5,50 (*m*, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 4,27 et 3,86 (2*d*, 2H, $J_{\text{AB}} = 12$, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,66 (disparaît par deutérialion, OH); 3,51 ($\text{C}_3\text{-H}$ et $\text{C}_{16}\text{-H}$); 3,32 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-OMe}$); 1,36 (*dd*, 1H, $J_{4\text{ax},4\text{eq}} \sim J_{3\text{ax},4\text{ax}} \sim 12$, $\text{C}_{4\text{ax}}\text{-H}$).

Remerciements—Nous remercions Monsieur P. Potier, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles pour avoir suggéré ce travail et le Dr. T. Sevenet pour la récolte de la matière première [1].

RÉFÉRENCES

- Mai, Hoang Nhu, Langlois, N., Das, B. C. et Potier, P. (1970) *C.R. Acad. Sci. Ser. C* **270**, 2154.
- Riche, C. (1974) *Acta Crystallogr.* **B30**, 1386.
- Stothers, J. B. (1972) *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. Academic Press, New York.
- Wehrli, F. W. et Wirthlin, T. (1978) *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*. Heyden & Son.
- Grundon, M. F., Sauvage, G. L. et Boekelheide, V. (1953) *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2541.
- Barton, D. H. R., Bracho, R. D., Potter, C. J. et Widowson, D. A. (1974) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2278.
- Langlois, N., Das, B. C., Potier, P. et Lacombe, L. (1970) *Bull. Soc. Chim.* 3535.
- Powell, R. G. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1467.
- Powell, R. G., Mikolajczak, K. L., Weisleder, D. et Smith, C. R., Jr. (1972) *Phytochemistry* **11**, 3317.
- Furukawa, H., Itoigawa, M., Haruna, M., Jinno, Y., Ito, K. et Lu, S. T. (1976) *J. Pharmacol. Soc. Jpn.* **96**, 1373.
- Ma, Guang-En, Lin Lung-Tse, Chao Tse-Yuan, Fan Hsueh-Chen, Hua Hsueh et Hsueh Pao (1978) *36*, 129; cf. *Chem. Abstr.* (1978) **89**, 193837x.
- Marino, J. P. et Jamanen, J. M. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 179.
- Kupchan S. M., Dhingra O. P. et Kim Chang-Kyu, (1978) *J. Org. Chem.* **43**, 4464.
- Gonord, P., Duret, C., Vibet, C., Salset, J., Kan, S. K. (1973) *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725.