



Mémoire / Full paper

## Alcaloïdes Homoérythrina isolés de *Phelline comosa* var. *robusta*

Nicole Langlois \*, Jeannine Hamon

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

Reçu le 13 juin 2003 ; accepté après révision le 4 septembre 2003

### Résumé

Trois alcaloïdes nouveaux, appartenant au groupe de l'homoérythrine, la 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine, la 1,6 $\alpha$ -époxyrobustivine et la 18-des-*O*-méthylholidinine, ont été isolés des feuilles de *Phelline comosa* Labill. var. *robusta* (Baill.) Loesner. **Pour citer cet article :** N. Langlois, J. Hamon, C. R. Chimie 7 (2003).

© 2003 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

**Homoerythrina alkaloids from *Phelline comosa* var. *robusta*.** Three new homoerythrina alkaloids have been isolated from the leaves of *Phelline comosa* Labill. var. *robusta* (Baill.) Loesner and characterized as 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine, 1,6 $\alpha$ -epoxyrobustivine and 18-de-*O*-methylholidinine. **To cite this article:** N. Langlois, J. Hamon, C. R. Chimie 7 (2003).

© 2003 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** *Phelline comosa* var. *robusta* ; Phellinaceae ; Alcaloïdes homoérythrina ; 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine ; 1,6 $\alpha$ -époxyrobustivine ; 18-des-*O*-méthylholidinine

**Keywords:** *Phelline comosa* var. *robusta*; Phellinaceae; Homoerythrina alkaloids; 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine; 1,6 $\alpha$ -epoxyrobustivine; 18-de-*O*-methylholidinine

### 1. Introduction

Le genre *Phelline*, représentatif de la famille des Phellinaceae est endémique en Nouvelle-Calédonie. Cinq espèces, parmi les douze espèces de *Phelline* connues ont été étudiées dans notre laboratoire [1–7]. La poursuite de l'étude des constituants alcaloïdiques des feuilles de *P. comosa* Labill. var. *robusta* (Baill.) Loesner [6,7] a conduit à l'isolement et à la détermination

des structures d'autres alcaloïdes nouveaux appartenant au groupe de l'homoérythrine. Les constituants de ce groupe ont un précurseur biogénétique de type 1-phényléthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine commun avec les alcaloïdes apparentés à la céphalotaxine, en particulier avec l'harringtonine connue pour son activité antileucémique [8,9].

La poudre de feuilles a été extraite selon un protocole classique, après humidification de la plante par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, pour éviter l'utilisation d'ammoniaque responsable dans certains cas de la formation d'artefacts [5,10].

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [nicole.langlois@icsn.cnrs-gif.fr](mailto:nicole.langlois@icsn.cnrs-gif.fr) (N. Langlois).

Trois alcaloïdes nouveaux ont été isolés et caractérisés en plus des seize bases déjà décrites [6,7].

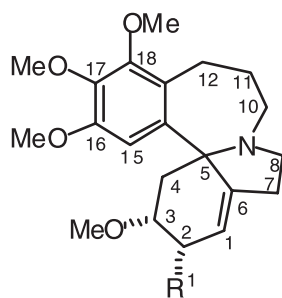
## 2. 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine 1

Les données physiques et spectrales du premier de ces composés s'accordent avec une structure 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine **1** (Fig. 1). En effet, le spectre de masse montre un pic moléculaire  $M^+$  à  $m/z = 375$ . Les fragmentations observées, comparées à celles de la schelhammerine **2** [8], de l'homoérythratine **3** [4] et de la 2-épi-homoérythratine **4** [1], sont typiques des alcaloïdes Homoérythrina, présentant une double liaison en position 1,6, et des groupes hydroxyle et méthoxyle, respectivement en position 2 et 3 (pics à  $m/z = 317$ , 194, 181). Le spectre de RMN du proton (400 MHz,  $CDCl_3$ ) montre un singulet fin à 6,47 ppm, indiquant la présence d'un proton aromatique dépourvu de couplage benzylique, et donc en faveur d'une position 15, et celles de trois groupes méthoxyles portés par le noyau benzénique, respectivement à 3,87, 3,78 et 3,76 ppm. Ce spectre signe également la présence d'une double liaison trisubstituée (signal à 5,79 ppm). Des expériences 2D permettent d'identifier les principaux protons, en particulier le proton axial en C-4 qui résonne sous forme d'un pseudotriplet à 1,92 ppm ( $J \sim J' = 12$  Hz), caractéristique d'une configuration pseudoaxiale de l'hydrogène en position 3 et les constantes de couplages de ce proton à 3,21 ppm ( $J_{3ax,4ax} = 12$  Hz,  $J_{3ax,4eq} = 3$  Hz) corroborent les données précédentes. La position allylique du groupe hydroxyle se trouve

confirmée et la faible valeur de  $J_{3ax,2eq}$  ( $\sim 3$  Hz) exclut une configuration pseudoaxiale pour l'hydrogène en C-2 ( $\delta = 4,37$  ppm). Le faible effet nucléaire Overhauser observé entre le proton en C-3 et le proton aromatique confirme la position 15 de ce dernier [11]. Une configuration du carbone spiro C-5, identique à celle de la comosivine **5**, est déduite de la comparaison de leurs courbes de dichroïsme circulaire (DC), montrant un effet Cotton positif à 243 nm. Tous ces éléments permettent l'attribution de la structure 2 $\alpha$ -hydroxycomosivine **1** à cet alcaloïde. Les quelques données décrites pour un constituant du bois de *Phelline comosa* auquel cette formule a été assignée [12,13] divergent des caractéristiques spectrales de l'alcaloïde **1**, notamment des données de RMN  $^1H$  obtenues, pour comparaison, dans le benzène deutérié. En particulier, des différences significatives sont observées pour les déplacements chimiques du proton aromatique (6,67 vs 6,79 ppm) et du proton en C-1 (5,83 vs 5,35 ppm).

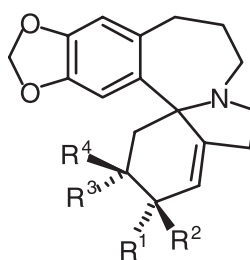
## 3. 1,6 $\alpha$ -époxyrobustivine 6

Les caractéristiques spectrales d'un nouvel alcaloïde **6** ( $M^+$  à  $m/z = 361$ ) indiquent une structure étroitement apparentée à celle de la 1,6 $\alpha$ -époxycomosivine **7** [6]. Le Tableau 1 montre les similitudes des déplacements chimiques des divers protons. Les constantes de couplage sont aussi presque identiques dans ces deux alcaloïdes et les déplacements chimiques élevés des protons des cycles oxiranes (H-1:



**1** :  $R^1 = OH$

**5** :  $R^1 = H$



**2** :  $R^1 = OH, R^2 = R^3 = H, R^4 = OMe$

**3** :  $R^1 = R^4 = H, R^2 = OH, R^3 = OMe$

**4** :  $R^1 = OH, R^2 = R^4 = H, R^3 = OMe$

Fig. 1. Alcaloïdes **1** à **5**.

Tableau 1  
RMN <sup>1</sup>H des alcaloïdes **6** et **7** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm/TMS)

δ	H-1	H-2	H-3	Hax-4	Héq-4	H-7	H-8	H-10	H-11	H-12	H-15	MeO-3	MeO-Ar
<b>6</b>	3,79	2,40	<b>3,46</b>	1,86	2,50	2,28	3,02	3,46	1,76	3,46	6,55	–	3,89
		2,03				1,80	2,83	3,32	1,58	2,57			3,83
<b>7</b>	3,79	2,29	<b>3,01</b>	1,81	2,54	2,29	2,96	3,48	1,78	3,48	6,55	3,16	3,89
		2,05				1,83	2,82	3,32	1,58	2,59			3,82
													3,78

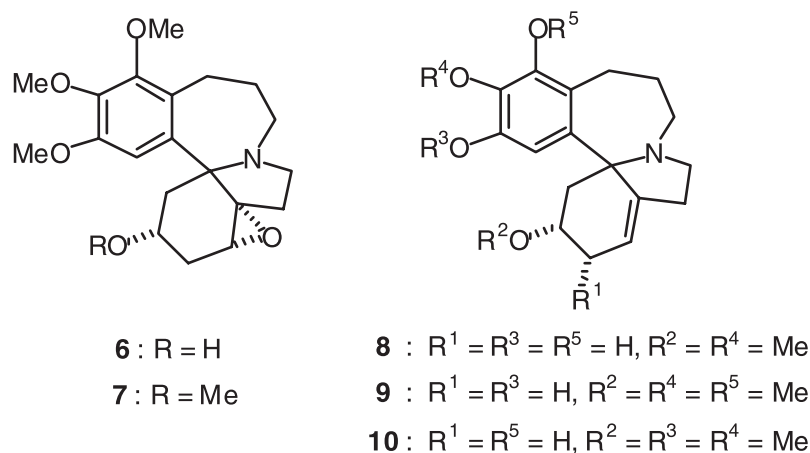


Fig. 2. Alcaloïdes **6** à **10**.

δ = 3,79 ppm dans les deux cas s'expliquent par la proximité du noyau aromatique [4]. La principale différence concerne le déplacement chimique du proton en C-3. Ces données, jointes à l'absence de groupe méthoxyle aliphatique s'accordent avec la structure 1,6α-époxyrobustivine **6** (Fig. 2).

#### 4. 18-des-O-méthylholidinine **8**

Un nouvel alcaloïde diphénolique **8** a été isolé sous forme de cristaux incolores. Ses caractéristiques spectrales indiquent une structure étroitement apparentée à celles de la comosivine **5** et de l'holidinine **9**, monophénol isolé de *P. sp. aff. P. lucida*, dont la structure a été certifiée par analyse aux rayons X [14]. Ceci suggère que ces alcaloïdes ne diffèrent que par la substitution du noyau aromatique. Cette hypothèse a été vérifiée par méthylation de l'alcaloïde **8** en solution dans le méthanol par un excès de diazométhane dans l'éther. Cette réaction conduit à un composé majoritaire (35%), identifié par comparaison de ses données spectrales à l'athrocupressine **10** [11], et à deux composés

minoritaires : la comosivine **5** (12%) et l'holidinine **9** (3%). Ce résultat s'explique par la difficile méthylation de l'athrocupressine **10**, dont la fonction phénol en C-18 est très peu réactive, probablement pour des raisons stériques [11], et permet d'assigner les positions 16 et 18 aux deux groupes hydroxyles phénoliques de **8**. La courbe de DC de **10** confirme la configuration du carbone spiro C-5.

#### 5. Conclusion

Ainsi, dix-neuf alcaloïdes ont été caractérisés à ce jour dans les extraits de *P. comosa* Labill. var. *robusta* (Baill.) Loesner, dont onze n'avaient pas été décrits auparavant. Comme les autres alcaloïdes isolés du genre *Phelline*, ils appartiennent tous au groupe de l'homoérythrinane qui a fait l'objet d'une revue par I.R.C. Bick et S. Panichanun [15]. Ils sont nombreux et largement répandus dans le règne végétal. Il est surprenant qu'ils aient été trouvés dans des familles aussi différentes que Convallariaceae [8,15], Cephalotaxaceae [16,17], Taxodiaceae [11,18], Meliaceae [19] et, plus récemment, Podocarpaceae [20].

## 6. Partie expérimentale

### 6.1. Isolement des alcaloïdes

Les feuilles de *Phelline comosa* Labill. var *robusta* (Baill.) Loesner ont été collectées sur le mont Oun-gone, en Nouvelle-Calédonie. Un spécimen portant la référence Radjibaly–La Barre 126 a été déposé à l’herbier du centre ORSTOM de Nouméa.

La plante pulvérisée (0,8 kg) a été humidifiée par une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10% avant d’être extraite par le dichlorométhane selon un protocole classique. Le *totum* alcaloïdique (6,0 g) a été chromatographié sur colonne de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contenant des proportions variables de méthanol). La fraction éluee par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH 97:3 a été soumise à une autre chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane– $\text{Et}_2\text{O}$ –MeOH 4:16:1) pour donner un mélange de  $2\alpha$ -hydroxycomosivine **1** (30,0 mg) et de l’alcaloïde **6** (172 mg) séparés par CCE (éluant : AcOEt). La fraction éluee par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH 24:1 a été purifiée par CCE de silice (éluant : AcOEt–MeOH 49:1) pour fournir l’alcaloïde **8** (82 mg).

### 6.2. Alcaloïde 1

F : 124 °C.  $[\alpha]_D$  : +146 ( $c = 0,54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3610, 3450, 3000, 2940, 2900, 1635, 1610, 1520, 1500, 1485. UV [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\epsilon$ )] : 210 (33750), 275 (2100), 280 (2100). DC [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\Delta\epsilon$ )] : 229 (–1,9), 243 (+5,7). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6,47 (s, 1 H, H-Ar), 5,79 (m, 1 H, H-1), 4,37 (m, 1 H, H-2), 3,87 (s, 3 H, MeO–Ar), 3,78 (s, 3 H, MeO–Ar), 3,76 (s, 3 H, MeO–Ar), 3,50 (m, 2H, Ha-10, Ha-12), 3,31 (s, 3 H, MeO-3), 3,24 (m, 1 H, Hb-10), 3,21 (m, 1 H, H-3), 2,80, 2,76 (2 m, 2H,  $\text{H}_2$ -8), 2,63, 2,60 (2 m, 2 H, Hb-12, Ha-7), 2,51 (dd, 1 H,  $J_{4\text{éq},4\text{ax}} = 12$ ,  $J'_{4\text{éq},3} = 3$  Hz, Héq-4), 2,31 (m, 1 H, Hb-7), 1,92 (dd,  $J = J' = 12$  Hz, Hax-4), 1,73, 1,62 (2 m, 2 H,  $\text{H}_2$ -11). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 151,87, 149,81 (Cq, Ar), 147,52, 141,42, 136,70, 128,85 (C-6, Cq, Ar), 118,47 (C-1), 110,53 (C-15), 76,85 (C-3), 69,95 (C-5), 63,61 (C-2), 61,37, 60,87 (MeO–Ar), 56,35, 56,28 (MeO–Ar, MeO–C-3), 50,37 (C-10), 46,07 (C-8), 32,44 (C-4), 28,11 (C-7), 25,81 (C-12), 23,37 (C-11). SM (IE)  $m/z$  : 375 ( $\text{M}^+$ ), 344, 317 (M– $\text{CH}_3\text{OCH}=\text{CH}_2$ ), 301, 194 (100%), 181, 162.

SMHR calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$  ( $\text{MH}^+$ ) : 376,2124; trouvé : 376,2143.

### 6.3. Alcaloïde 6

$[\alpha]_D$  : +99 ( $c = 0,68$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). UV [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ )] : 207 (35 700), 283 (1275). IR : 3575, 3400, 2910, 2830, 1590, 1394, 1305. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cf. Tableau 1). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 151,81, 149,90, 141,42, 137,24, 129,44 (Cq, Ar), 108,75 (C-15), 70,57 (C-5), 67,15 (C-6), 64,44 (C-3), 61,34 (MeO–Ar), 60,87 (MeO–Ar), 57,43 (C-1), 56,24 (MeO–Ar), 49,78 (C-10), 45,82 (C-8), 36,05 (C-4), 33,36 (C-2), 27,95 (C-7), 25,72 (C-12), 22,70 (C-11). SM (IE)  $m/z$  : 361 ( $\text{M}^+$ ), 344, 181, 180, 167, 166 (100%). SMHR calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) : 361,1889, trouvé : 361,1897.

### 6.4. Alcaloïde 8

F : 140 °C.  $[\alpha]_D$  : + 111 ( $c = 0,54$ , MeOH). UV [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ )] : 208 (29 600), 276 (1242); milieu alcalin : 293 (15100). IR (nujol) : 3425, 3100 (large), 1595, 1480, 1440, 1360, 1325. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6,39 (s, 1 H, H–Ar), 5,50 (m, 1 H, H-1), 3,87 (s, 3 H, MeO–Ar), 3,51 (2 m, 2 H, Ha-12, Ha-10), 3,30 (m, 1H, H-3), 3,25 (s + m, 4 H, MeO-3, Hb-10), 2,78 (dd + m, 3 H, Héq-4,  $\text{H}_2$ -8), 2,58 (m, 2 H, Hb-12, Ha-2), 2,45 (m, 1 H, Ha-7), 2,30 (m, 1 H, Hb-7), 2,02 (m, 1 H, Hb-2), 1,76 (m, 1 H, Ha-11), 1,56 (dd + m, 2H, Hax-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (50,0 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \epsilon \text{CD}_3\text{OD}$ ) : 147,0, 145,3, 141,7 (Cq, Ar), 117,0, 110,8 (CH), 74,2 (C-3), 70,0 (C-5), 60,6 (MeO–Ar), 55,8 (MeO-3), 50,5 (C-10), 46,8 (C-8), 37,7 (C-4), 32,0 (C-2), 27,5 (C-7), 25,3 (C-12), 23,1 (C-11). SM (EI)  $m/z$  : 331 ( $\text{M}^+$ ), 300, 273, 272, 180 (100%). SMHR (ESI): calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ) : 332,1862, trouvé : 332,1899.

## Références

- [1] N. Langlois, B.C. Das, P. Potier, L. Lacombe, Bull. Soc. Chim. Fr (1970) 3535.
- [2] H.-N. Mai, N. Langlois, P. Potier, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C 270 (1970) 2154.
- [3] M.-F. Segueineau, N. Langlois, Phytochemistry 19 (1980) 1279.
- [4] D. Debourges, N. Langlois, J. Nat. Prod. 45 (1982) 163.
- [5] N. Langlois, J. Razafimbelo, J. Nat. Prod. 51 (1988) 499 et références citées.

- [6] N. Langlois, J. Hamon, J. Pusset, S. La-Barre, *Phytochemistry* 28 (1989) 1298.
- [7] N. Langlois, *Heterocycles* 30 (1990) 659.
- [8] J.S. Fitzgerald, S.R. Johns, J.A. Lambertson, A.A. Sioumis, *Austr. J. Chem* 22 (1969) 2187.
- [9] R.G. Powell, *Phytochemistry* 11 (1972) 1467.
- [10] N. Langlois, J. Razafimbelo, R.Z. Andriamialisoa, J. Pusset, G. Chauvière, *Heterocycles* 22 (1984) 2453.
- [11] S. Panichanun, I. R.C. Bick, *Tetrahedron* 40 (1984) 2677.
- [12] A.J. Aladesanmi, J.J. Hoffmann, *Planta Medica* 30 (1990) 3497.
- [13] A.J. Aladesanmi, J.K. Snyder, C.J. Kelley, J.J. Hoffmann, *Phytochemistry* 30 (1991) 3497.
- [14] J. Razafimbelo, N. Langlois, A. Chiaroni, C. Riche, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. II 301 (1985) 519.
- [15] I.R.C. Bick, S. Panichanun, in: S.W. Pelletier (Ed.), *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, 7, Springer-Verlag Inc., New York, 1991, p. 1.
- [16] R.G. Powell, K.L. Mikolajczak, D. Weisleder, C.R. Smith Jr, *Phytochemistry* 11 (1972) 3317.
- [17] H. Morita, M. Yoshinaga, J.'i Kobayashi, *Tetrahedron* 58 (2002) 5489.
- [18] S. Panichanun, I.R.C. Bick, *Tetrahedron* 40 (1984) 2685.
- [19] A.J. Aladesanmi, C.O. Adewunmi, C.J. Kelley, J.D. Leary, T.A. Bischoff, X. Zhang, J.K. Snyder, *Phytochemistry* 27 (1988) 3789.
- [20] S.J. Bloor, J.P. Benner, D. Irwin, P. Boother, *Phytochemistry* 41 (1996) 801.