

METHOXY-10 ET METHOXY-12 KOPSINONES, ALCALOÏDES  
NOUVEAUX EXTRAITS DE *KOPSIA DEVERREI*<sup>1</sup>M. DO CARMO CARREIRAS,<sup>2</sup> C. KAN, J.R. DEVERRE, A. HAMID A. HADI,<sup>3</sup>  
J.C. QUIRION, et H.P. HUSSON\*

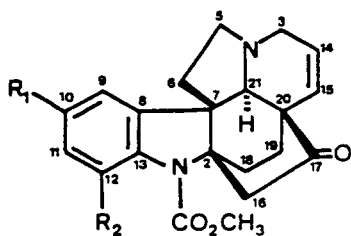
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS 91198, Gif-sur-Yvette Cedex, France

Nous avons isolé récemment des écorces de tronc de *Kopsia deverrei* L. Al-lorge (Apocynacées), un nouvel alcaloïde dihydroindolique, la kopsinone [1] (1). Au cours de cette étude ont été isolés, des feuilles de la même plante, trois alcaloïdes nouveaux dérivés de la kopsinone [1]: la méthoxy-10 kopsinone [2], la méthoxy-12 kopsinone [3], et la dihydro-14,15 méthoxy-10 kopsinone [4].

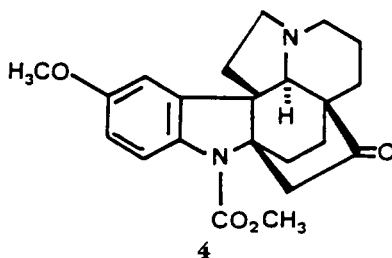
La méthoxy-10 kopsinone [2] cristallise du mélange Me<sub>2</sub>CO/Et<sub>2</sub>O: F = 178°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11° (c = 1,4, CHCl<sub>3</sub>). Le sm hr indique une formule brute C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (calculé 380,1736, trouvé 380,1765) et le spectre uv est caractéristique d'un chromophore dihydroindolique: λ max nm (log ε) (EtOH): 219 (4,27), 246 (4,03) et 297 (3,38). Le spectre ir (CHCl<sub>3</sub>) présente une absorption large centrée à 1700 cm<sup>-1</sup>.

L'ensemble de ces premières données

orientent vers une structure de type kopsinone [1], hypothèse confirmée par l'examen du spectre de rmn du <sup>1</sup>H. Ce dernier montre l'apparition d'un singulet à 3,85 ppm correspondant à un groupement méthoxyle supplémentaire par rapport à 1, d'après la formule brute établie plus haut. La présence de trois protons aromatiques conduit à postuler que le groupement méthoxyle se trouve sur ce noyau. L'allure des signaux des protons aromatiques en rmn indique un noyau dihydroindolique substitué en C-10 et dont l'azote porte un groupement carbométhoxyle: 7,87 (d.él., J = 7,5 Hz), 6,90 (d, J = 1,5 Hz), 6,76 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz). Le spectre de rmn du <sup>13</sup>C (Tableau 1) permet de confirmer la substitution du noyau aromatique en C-10; on observe en effet un déplacement vers les champs forts des C-9 et C-11 (11,5 et 11,3 ppm respectivement). Ces valeurs sont en accord avec celles pub-



- 1 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H  
2 R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H  
3 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OMe



<sup>1</sup>Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherches en coopération entre l'ICSN/CNRS et l'Université de Malaya à Kuala-Lumpur.

<sup>2</sup>Faculdade de Farmacia, CECF, Universidade de Lisboa, Av. das Forças Armadas, 1699 Lisboa Codex, Portugal.

<sup>3</sup>Department of Chemistry, University of Malaya, Kuala-Lumpur, Malaysia.

liées par Verpoorte *et al.* (2), bien que les auteurs n'aient pas décrit les effets des substituants en série *N*-acylindole.

Finalement la grande similitude des spectres de rmn de <sup>1</sup>H et de <sup>13</sup>C de 1 et 2 pour la partie non aromatique, permet d'attribuer la structure méthoxy-10 kopsinone [2] au nouvel alcaloïde.

TABLEAU 1. Données de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la Kopsinone [1], de la Méthoxy-10 Kopsinone [2], de la Méthoxy-12 Kopsinone [3] et de la Dihydro-14,15 Méthoxy-10 Kopsinone [4].

Atome	Composé			
	1	2	3	4
C-2 . . . . .	66,8	66,9	68,1	67,5
C-3 . . . . .	47,8	47,8	48,1	47,7
C-5 . . . . .	51,6	51,6	51,6	49,0
C-6 . . . . .	36,1	36,0	35,6	36,8
C-7 . . . . .	57,0	57,1	58,2	57,6
C-8 . . . . .	139,1	134,7	—	—
C-9 . . . . .	124,1	112,6	114,6	112,8
C-10 . . . . .	122,3	156,9	126,2	157,0
C-11 . . . . .	127,9	116,6	112,5	116,8
C-12 . . . . .	115,9	108,7	150,0	108,5
C-13 . . . . .	142,2	140,5	143,9	141,3
C-14 . . . . .	125,8	125,9	126,3	17,0
C-15 . . . . .	128,2	128,4	128,5	30,2
C-16 . . . . .	45,7	45,7	45,2	45,4
C-17 . . . . .	212,9	212,6	212,0	212,7
C-18 . . . . .	27,2	27,2	28,2	29,8
C-19 . . . . .	26,2	26,3	26,9	26,4
C-20 . . . . .	46,0	46,0	46,4	44,6
C-21 . . . . .	67,7	67,6	67,7	69,7
C=O . . . . .	154,2	153,9	153,5	154,0
(C=O)OMe . . . .	52,5	52,4	52,6	52,3
OMe . . . . .	—	55,9	56,3	56,1

\*Spectres enregistrés à 50,33 MHz avec le TMS comme référence interne;  $\delta = 0$ . Les valeurs en italiques sont caractéristiques de la substitution du noyan aromatique.

La méthoxy-12 kopsinone [3] cristallise du mélange  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}$ :  $F = 176^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +69^\circ$  ( $c = 2,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). L'analyse en sm hr montre que le nouvel alcaloïde 3 répond à la même formule brute que l'alcaloïde 2 précédemment décrit. L'examen des spectres uv, ir, et de rmn du  $^1\text{H}$  permettent de préciser qu'il s'agit bien d'une méthoxy kopsinone.

Les couplages des protons aromatiques en rmn orientent vers une substitution en C-9 ou C-12: 7,11 (t,  $J = 7,5$  Hz), 6,94 (d,  $J = 7,5$  Hz), 6,84 (d,  $J = 7,5$  Hz). La comparaison de la partie aromatique du spectre de rmn du  $^{13}\text{C}$  de 3 avec celui de 1 (Tableau 1) et l'étude des incréments donnés dans la littérature permettent finalement de placer le groupement méthoxyle en C-12.

Le nouvel alcaloïde 3 est donc la méthoxy-12 kopsinone.

La dihydro-14,15 méthoxy-10 kopsinone [4] cristallise du mélange  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}$ :  $F = 214^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11^\circ$  ( $c = 1,2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). L'analyse en sm hr conduit à la formule brute  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (calculé 382,1892, trouvé 382,1899) correspondant à une augmentation de deux unités de masse par rapport aux alcaloïdes 2 et 3; les spectres uv et ir sont en accord avec un tel type de structure.

L'examen du spectre de rmn de  $^1\text{H}$  montre la disparition des protons oléfiniques en C-14 et C-15 et des signaux aromatiques en accord avec une substitution en C-10 analogue à l'alcaloïde 2. Finalement le spectre de rmn du  $^{13}\text{C}$  (Tableau 1) est en accord avec la structure dihydro-14,15 méthoxy-10 kop-

sinone pour le nouvel alcaloïde **4**. Une corrélation directe réalisée entre les alcaloïdes **4** et **2** par hydrogénation catalytique de ce dernier, confirme leur parenté.

En conclusion les feuilles et les écorces de tronc de *K. deverrei* renferment une série nouvelle d'alcaloïdes de type aspidofractinine fonctionnalisés en C-17. Les alcaloïdes isolés des feuilles présentent la particularité d'être substitués par un groupement méthoxyle sur la partie aromatique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

**APPAREILLAGE.**—Les spectres uv ont été réalisés dans EtOH, les spectres de rmn de  $^1\text{H}$  ont été enregistrés dans le  $\text{CDCl}_3$  à 400 MHz (référence TMS) et ceux de rmn du  $^{13}\text{C}$  à 50,33 MHz.

**MATERIEL VEGETAL.**—Les échantillons de *Kopsia* ont été récoltés par J.R. Deverre à Johor (Malaisie) en 1984 et déterminés par L. Allorge et L.E. Teo (3). Un échantillon d'herbier est déposé au Herbarium de laboratoire de Phanerogamie, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

**EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.**—Les alcaloïdes ont été extraits par la méthode classique après alcalinisation de la plante (2,5 kg). Les rendements en alcaloïdes totaux sont de 3,5 g/kg pour les feuilles. Les différents alcaloïdes ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice suivies de séparations sur plaques préparatives de silice. On obtient ainsi la méthoxy-10 kopsinone [**2**] (88 mg), la méthoxy-12 kopsinone [**3**] (125 mg) et la dihydro-14,15 méthoxy-10 kopsinone [**4**] (51 mg).

**MÉTHOXY-10 KOPSINONE [2].**— $[\alpha]^{20}_D = -11^\circ$  ( $c = 1,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $F = 178^\circ$  ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}$ ); uv (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 219 (4,27), 246 (4,03), 297 (3,38); ir (Nujol)  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  1700, 1460; sm  $m/z$  (%) 380 (100), 379 (8), 352 (28), 351 (71), 337 (21), 323 (12), 309 (7), 246 (27), 245 (12), 244 (16), 186 (8), 172 (14), 170 (11), 121 (15), 120 (17), 107 (30); sm hr  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  trouvé 380,1765, calculé 380,1736; rmn de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,87 (H-12, d él), 6,90 (H-9, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,76 (H-11, dd,  $J = 7,5$  et 1,5 Hz), 5,95 (H-14, ddd,  $J = 11,0$ ,  $J = 3,0$  et 2,5 Hz), 5,67 (H-15, dt,  $J = 11,0$  et 2,0 Hz), 3,85 (O-Me, s), 3,82 (O-Me, s), 3,72 (H-3, ddd,  $J = 19,0$ ,  $J = 2,5$  et 2,0 Hz), 3,38 (H-21, s), 3,35 (H-3, ddd,  $J = 19,0$ ,  $J = 3,0$  et 2,0 Hz), 3,15 (H-16, dd,  $J = 19,0$  et 2,0 Hz), 2,92 (H-5, td,  $J = 9,0$  et 3,0 Hz), 2,69 (H-5, td,  $J = 9,0$  et 7,5 Hz), 2,37 (H-6, ddd,  $J = 13,0$ ,  $J = 7,5$  et 3,0 Hz), 1,9–1,7 (2  $\times$  H-18 et 2  $\times$  H-19, m), 1,60 (H-6, dt,  $J = 13,0$  et 9,0 Hz).

**MÉTHOXY-12 KOPSINONE [3].**— $[\alpha]^{20}_D = +69^\circ$  ( $c = 2,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $F = 176^\circ$  ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}$ ); uv (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 219 (4,23), 246 (3,94), 279 (3,26); ir (Nujol)  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  1700, 1610, 1460; sm  $m/z$  (%) 380 (92), 352 (38), 351 (100), 336 (16), 324 (10), 323 (10), 321 (11), 293 (12), 246 (35), 186 (18), 170 (20), 121 (24), 120 (23), 107 (38); sm hr  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  trouvé 380,1711, calculé 380,1736; rmn de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,11 (H-10, t,  $J = 7,5$  Hz), 6,94 (H-9, d,  $J = 7,5$  Hz), 6,84 (H-11, d,  $J = 7,5$  Hz), 5,96 (H-14, ddd,  $J = 10,0$ ,  $J = 3,0$  et 2,5 Hz), 5,65 (H-15, dt,  $J = 10,0$  et 2,0 Hz), 3,88 (O-Me, s), 3,78 (O-Me, s), 3,67 (H-3, ddd,  $J = 19,0$ ,  $J = 2,5$  et 2,0 Hz), 3,36 (H-3, ddd,  $J = 19,0$ ,  $J = 3,0$  et 2,0 Hz), 3,28 (H-16, d,  $J = 19,0$  Hz), 3,27 (H-21, s), 3,11 (H-16, dd,  $J = 19,0$  et 3,5 Hz), 2,91 (H-5, ddd,  $J = 9,0$ ,  $J = 8,0$  et 3,0 Hz), 2,72 (H-5, td,  $J = 9,0$  et 8,0 Hz), 2,32 (H-6, ddd,  $J = 14,0$ ,  $J = 8,0$  et 3,0 Hz), 1,93 (H-19, tdd,  $J = 13,5$ ,  $J = 6,5$  et 3,5 Hz), 1,88 (H-18, tdd,  $J = 13,5$ ,  $J = 6,5$  et 3,5 Hz), 1,78 (H-6, ddd,  $J = 14,0$ ,  $J = 9,0$  et 8,0 Hz), 1,70 (H-18, ddd,  $J = 13,5$ ,  $J = 11,0$  et 6,5 Hz), 1,62 (H-19, ddd,  $J = 13,5$ ,  $J = 11,0$  et 3,0 Hz).

**DIHYDRO-14,15 MÉTHOXY-10 KOPSINONE [4].**— $[\alpha]^{20}_D = -11^\circ$  ( $c = 1,2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $F = 214^\circ$  ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}$ ); uv (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 219 (4,29), 246 (4,06), 296 (3,43); ir (Nujol)  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  1705, 1620, 1600, 1460; sm  $m/z$  (%) 382 (100), 381 (20), 354 (9), 339 (15), 326 (12), 323 (7), 311 (6), 294 (10), 256 (15), 236 (14), 149 (22), 123 (52), 122 (35), 95 (65); sm hr  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  trouvé 382,1899, calculé 382,1892; rmn de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,84 (H-12, d él), 6,92 (H-9, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,74 (H-11, dd,  $J = 7,5$  et 1,5 Hz), 3,85 (O-Me, s), 3,82 (O-Me, s), 3,48 (H-21, s), 3,15 (H-16, d,  $J = 18,0$  Hz), 3,10 (H-3 et H-5, m), 2,70 (H-3 et H-5, m).

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mr. T. Sevenet pour l'aide qu'il nous a apportée dans la collaboration entre nos laboratoires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. C. Kan-Fan, S.K. Kan, J.R. Deverre, J.C. Quirion, H.P. Husson, Y.L. Zhou, et K.C. Chan, *J. Nat. Prod.*, **51**, 703 (1988).
2. R. Verpoorte, T.A. van Beek, R.L. Rieganman, P.J. Hylands, et N.G. Bisset, *Org. Magn. Reson.*, **22**, 328 (1984).
3. L. Allorge et L.E. Teo, *Phytologia*, **59**, 93 (1986).

Received 25 January 1988