

## Drei Indolin-Alkaloide aus *Kopsia officinalis* Tsiang

Chen Wei-shin<sup>a</sup>, Li Sao-han<sup>a</sup>, Armin Kirfel<sup>b</sup>, Georg Will<sup>b</sup> und Eberhard Breitmaier<sup>\*c</sup>

Kunming Institut für Botanik der Academia Sinica, Kunming, Yunnan, VR China<sup>a</sup>

Institut für Mineralogie und Petrologie der Universität Bonn<sup>b</sup>,  
Poppelsdorfer Schloß, D-5300 Bonn

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn<sup>c</sup>,  
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 21. Januar 1981

Drei Alkaloide,  $C_{23}H_{26}N_2O_5$  (**A**),  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  (**B**) und  $C_{24}H_{26}N_2O_7$  (**C**), wurden aus *Kopsia officinalis* Tsiang isoliert. Durch Einkristall-Röntgendiffraktometrie ergab sich die Struktur von Alkaloid **C** als 6,7-Methylenedioxychanofrucosin-methylester. Die ähnlichen Alkaloide **A** und **B** wurden als Chanofrucosin-methylester und dessen Des-*N*-methoxycarbonyl-Derivat identifiziert, hauptsächlich aufgrund ihrer <sup>13</sup>C-NMR-Spektren durch Vergleich mit den zugeordneten Kohlenstoff-Verschiebungen des Alkaloids **C**.

### Three Indoline Alkaloids from *Kopsia officinalis* Tsiang

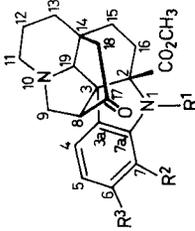
Three alkaloids,  $C_{23}H_{26}N_2O_5$  (**A**),  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  (**B**), and  $C_{24}H_{26}N_2O_7$  (**C**) were isolated from *Kopsia officinalis* Tsiang. The structure of alkaloid **C** was determined by single crystal X-ray diffractometry to be methyl 6,7-methylenedioxychanofrucosinate. The related alkaloids **A** and **B** were identified as methyl chanofrucosinate and its de-*N*-methoxycarbonyl derivative, mainly on the basis of their <sup>13</sup>C NMR spectra in comparison with the assigned carbon shifts of alkaloid **C**.

Nach der „Flora chinensis“<sup>(1)</sup> gibt es in China vier Arten der Gattung *Kopsia* (*Apo-cyanaceae*). Dies sind *K. fruticosa*, *K. lancibracteolata*, *K. hainanensis* Tsiang und *K. officinalis* Tsiang. Einige Alkaloide der Blätter von *Kopsia*-Arten sind strukturell geklärt<sup>2-6)</sup>, Inhaltsstoffe von *K. officinalis* dagegen noch nicht. Wir haben aus den Blättern dieser Art drei Alkaloide **A**, **B** und **C** isoliert. Aus den Elementaranalysen und Massenspektren folgen die Summenformeln  $C_{23}H_{26}N_2O_5$  für **A**,  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  für **B** und  $C_{24}H_{26}N_2O_7$  für **C**.

Alle drei Alkaloide wurden kristallisiert erhalten. Alkaloid **C** ergibt jedoch als einziges Einkristalle, die sich zur Röntgendiffraktometrie eignen. Es kristallisiert trigonal in der Raumgruppe *P3*<sub>1</sub>. Die Elementarzelle mit  $a = 11.896(3)$  Å,  $c = 12.900(6)$  Å und  $V = 1581$  Å<sup>3</sup> enthält drei Moleküle des Alkaloids (Abb. 1a). Abb. 1b zeigt das bis zum *R*-Wert von 0.057 verfeinerte Ergebnis der Einkristall-Diffraktometrie aus 2145 Reflexen, Abb. 1c eine gezeichnete andere Ansicht des Moleküls, Abb. 1d eine Projektionsformel mit Bindungsabständen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist Alkaloid **C** ein dem Frucosin<sup>7)</sup> verwandtes Indolin-Alkaloid mit einem Methylenedioxy-Ring in 6,7-Stel-

Liebigs Ann. Chem. 1981





	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>A</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
<b>B</b>	H	H	H
<b>C</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O-CH <sub>2</sub> -O-	

Tab. 1. <sup>13</sup>C-Verschiebungen, Off-Resonance-Multiplizitäten<sup>a)</sup>, C-H-Kopplungskonstanten und Kopplungspartner (in Klammern) der Kopsia-Alkaloide  
A-C in CDCl<sub>3</sub> bei 20.115 MHz und 30°C

C-Atom	Kopsia C <sup>b)</sup>			Kopsia B			Kopsia A		
	δ	Off-Res-Multipl.	δ	Off-Res-Multipl.	J <sub>CH</sub> [Hz]	δ	Off-Res-Multipl.	J <sub>CH</sub> [Hz]	<sup>2,3</sup> J <sub>CH</sub> [Hz]
2	76.1	C	73.6	C	-	74.1	C	-	qui 4.1 (16, 15-H <sub>4</sub> )
3	58.5	C	57.6	C	-	57.8	C	-	-
4	117.1	CH	123.9	CH	D 159.3 (4-H)	124.9	CH	D 161.7 (4-H)	d 7.9 (6-H)
5	103.5	CH	119.6	CH	D 161.1 (5-H)	123.0	CH	D 162.3 (5-H)	d 7.5 (7-H)
6	149.3	C	127.9	CH	D 158.7 (6-H)	128.6	CH	D 160.5 (6-H)	d 7.0 (4-H)
7	129.3	C	110.0	CH	D 159.3 (7-H)	114.4	CH	D 167.2 (7-H)	d 7.0 (5-H)
3a	134.1	C	133.3	C	-	133.1	C	-	t 6.0 (5, 7-H <sub>2</sub> )
7a	134.1	C	147.4	C	-	141.1	C	-	t 8.9 (4, 6-H <sub>2</sub> )
8	55.7	CH	55.2	CH	D 145 (8-H)	56.5	CH	D 145 (8-H)	d 4 (19-H)
9	52.7	CH <sub>2</sub>	52.5	CH <sub>2</sub>	T 140 (9-H <sub>2</sub> )	52.2	CH <sub>2</sub>	T 140 (9-H <sub>2</sub> )	b
11	46.6	CH <sub>2</sub>	46.5	CH <sub>2</sub>	T 134 (11-H <sub>2</sub> )	46.5	CH <sub>2</sub>	T 135 (11-H <sub>2</sub> )	b
12	35.4 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	34.9 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	T 130 (12-H <sub>2</sub> )	35.8 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	T 128 (12-H <sub>2</sub> )	b
13	17.6	CH <sub>2</sub>	17.4	CH <sub>2</sub>	T 126 (13-H <sub>2</sub> )	17.4	CH <sub>2</sub>	T 130 (13-H <sub>2</sub> )	b
14	36.1	C	36.1	C	-	34.9	C	-	b
15	23.6	CH <sub>2</sub>	27.3	CH <sub>2</sub>	T 129 (15-H <sub>2</sub> )	24.4	CH <sub>2</sub>	T 128 (13-H <sub>2</sub> )	b
16	35.0 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	34.6 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	T 130 (16-H <sub>2</sub> )	35.4 <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	T 128 (16-H <sub>2</sub> )	b

Tab. 1 (Fortsetzung)

C-Atom	Kopsia C <sup>b)</sup>			Kopsia B			Kopsia A			
	δ	Off-Res.- Multipl.	δ	Off-Res.- Multipl.	J <sub>CH</sub> [Hz]	2,3-J <sub>CH</sub> [Hz]	δ	Off-Res.- Multipl.	J <sub>CH</sub> [Hz]	2,3-J <sub>CH</sub> [Hz]
17	208.2	C	209.1	C	-	sext. 6.1 (8, 18, 9-H <sub>5</sub> )	207.9	C	-	sext. 6.1 (8, 18, 9-H <sub>5</sub> )
18	43.3	CH <sub>2</sub>	42.5	CH <sub>2</sub>	T 127 (18-H <sub>2</sub> )	b	43.5	CH <sub>2</sub>	T 126 (18-H <sub>2</sub> )	b
19	68.7	CH	68.3	CH	D 145 (19-H)	b	68.1	CH	D 145 (19-H)	b
-O-CH <sub>2</sub> -O-	100.8	CH <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
1-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	153.2	C	-	-	-	-	154.2	C	-	q 4.3 (OCH <sub>3</sub> )
1-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	53.0	CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	52.9	CH <sub>3</sub>	Q 147.7 (H <sub>3</sub> )	-
2-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	171.1	C	174.8	C	-	b	171.1	C	-	m 3.7 (OCH <sub>3</sub> , 15-H <sub>2</sub> , 16-H <sub>2</sub> )
2-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	52.6	CH <sub>3</sub>	52.0	CH <sub>3</sub>	Q 147.7	-	52.3	CH <sub>3</sub>	Q 148.3 (H <sub>3</sub> )	-
Off-Resonance- CH-Teilsummen- formel		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub>			C <sub>21</sub> H <sub>23</sub>				C <sub>23</sub> H <sub>26</sub>	

a) Singulett: C; Dublett: CH; Triplett: CH<sub>2</sub>; Quartett: CH<sub>3</sub>. - b) Infolge Substanzmangel konnte kein „gekoppeltes“ Spektrum gemessen werden. -  
 c) Zuordnung vertikal vertauschbar.

Resonanzen im Bereich der  $sp^3$ -Kohlenstoff-Atome. In den Alkaloiden **A** und **B** fehlt die Methylendioxy-Resonanz von **C** (100.8 ppm). Die Benzol-Positionen 6 und 7 der Indolin-Systeme von **A** und **B** sind dementsprechend unsubstituiert, und die zugehörigen Signale erscheinen als Dubletts von Ferndubletts, letztere infolge *meta*-ständiger Wasserstoff-Atome als Kopplungspartner. Alkaloid **B** unterscheidet sich von **A** durch das Fehlen einer *N*-Methoxycarbonyl-Gruppe, deren Carbonyl-Signal bei den Alkaloiden **A** und **C** bei 153–154 ppm auftritt und durch den +M-Effekt des Indol-Stickstoffs gegenüber *C*-Carbonyl-Kohlenstoff-Atomen (171 ppm) deutlich abgeschirmt ist. Ferner fällt auf, daß in Alkaloid **B** ein Methylen-Kohlenstoff eine deutlich höhere Verschiebung aufweist (27.3 ppm) als die vergleichbaren *C*-Atome in **A** und **C** ( $24 \pm 0.4$  ppm, Tab. 1). Dies ist ein Hinweis auf eine fehlende Gruppe in  $\gamma$ -Stellung zu diesem *C*-Atom, eben auf die fehlende *N*-Methoxycarbonyl-Funktion in **B**. Schließlich zeigt die aus den Off-Resonance-Multiplizitäten folgende CH-Teilsommenformel  $C_{21}H_{13}$  für Alkaloid **B** im Gegensatz zu **A** und **C** (Tab. 1, unten) ein Wasserstoff-Defizit von 1, so daß ein nicht mit **C** verknüpfter Wasserstoff, mithin ein Indol-NH, bestätigt wird. Entsprechend findet man im  $^1H$ -NMR-Spektrum auch ein  $D_2O$ -austauschbares Indol-NH-Proton bei 4.49 ppm.

Zusammenfassend ergibt sich, daß in Alkaloid **A** gegenüber **C** die 6,7-Methylendioxy-Gruppe und in Alkaloid **B** zusätzlich die *N*-Methoxycarbonyl-Funktion fehlt. Alkaloid **A** ist demnach Chanofruticosin-methylester<sup>7)</sup>, der bisher nicht aus *Kopsia*-Arten isoliert, aber durch Abbau des *Kopsia*-Alkaloids Fruticosin erhalten wurde<sup>7)</sup>. Zu der in Tab. 1 zwecks Zuordnung der  $^{13}C$ -Resonanzen verwendeten Skelettbezeichnung wurde dem Indolin-System die Priorität gegeben.

Chen Wei-shin dankt der *Alexander-von-Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop und Büchi SMP-20. – UV-Spektren (in Chloroform): Varian Cary 17. – IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Unicam SP 1000. –  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR (in  $CDCl_3$ ): WP-80 (Bruker, 20.115 MHz). – Massenspektren (Direkteinlaß EI): MS-30 und MS-50 (AEI). – Röntgenstruktur<sup>10)</sup>: Vierkreis-Diffraktometer Syntex P 2<sub>1</sub>,  $Mo-K_{\alpha}$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71 \text{ \AA}$ ).

*Extraktion und Isolierung*: Drei Chargen der Blätter von *Kopsia officinalis* gleicher Herkunft (Shisangbaine, Prov. Yunnan, China), aber verschiedener Erntezeit, wurden aufgearbeitet.

*Erste Extraktion (Erntezeit Februar)*: 2 kg getrocknete und pulverisierte Blätter wurden mit Methanol perkoliert. Nach Einengen der Lösung i. Vak. wurde der Rückstand mit 1proz. Salzsäure behandelt. Die saure Lösung wurde durch Filtrieren von Chlorophyll weitgehend befreit, zweimal durch Extraktion mit Ether entfettet und dann mit Natriumcarbonat portionsweise auf  $pH = 7.5$  eingestellt. Die sich dabei trübende Lösung wurde mit Ether extrahiert. Aus der getrockneten Etherlösung schieden sich bereits beim Einengen farblose Kristalle ab (Produkt 1). Diese wurden abgesaugt. Der durch Eindampfen des Filtrates i. Vak. verbleibende Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wurde nach Zusatz von Methanol stehengelassen. Dabei schieden sich nadelförmige Kristalle ab (Produkt 2). Produkt 1 und 2 sind dünnschichtchromatographisch identisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol 95 : 5). Insgesamt ergaben sich 9.4 g Rohalkaloid **A**.

*Zweite Extraktion (Erntezeit November):* 2 kg getrocknete und pulverisierte Blätter wurden wie vorstehend aufgearbeitet. Dabei scheiden sich aus der Etherlösung beim Einengen keine Kristalle ab. Erst nach Zusatz von Methanol zum Etherkonzentrat kristallisierten 1.6 g Alkaloid **A** aus. Durch Einengen der Mutterlauge wurden Mischkristalle erhalten, die durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Aceton 5:1) in 3 g Alkaloid **B** und 0.5 g Alkaloid **C** getrennt wurden.

*Dritte Extraktion (Erntezeit August):* 4 kg getrocknete und pulverisierte Blätter wurden mit 10proz. Ammoniaklösung befeuchtet und anschließend mit Benzol perkoliert. Das Perkolat wurde mit 1proz. Salzsäure ausgeschüttelt, die saure Wasserschicht bis zur alkalischen Reaktion mit Ammoniak versetzt und dann mit Chloroform extrahiert. Durch Einengen des Chloroform-Extraktes und Zusatz von Methanol erhielt man ein Kristallgemisch, dessen Komponenten sich durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Aceton 4:1) als die Alkaloide **A**, **B** und **C** erwiesen. Die Trennung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Aceton 5:1). Die Elutionsreihenfolge war **A**, **B**, **C**. Jedes Alkaloid wurde einmal aus Chloroform/Methanol und dann aus Aceton/Methanol umkristallisiert.

*Alkaloid A (Chanofruticosin-methylester):* das Rohalkaloid **A** (erste Extraktion) schmilzt bei 75–82°C. Nach längerem Aufbewahren oder nach Trocknen i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> steigt der Schmelzpunkt auf 147–149°C und erreicht nach mehrmaligem Umkristallisieren 151°C. Das durch Chromatographie erhaltene Alkaloid **A** schmilzt bei 165–166°C. Alkaloid **A** löst sich in Chloroform oder Aceton leicht, in Benzol oder Ether mäßig und weniger gut in Methanol oder Ethanol. Farbreaktion mit Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: violett → (blau) → gelb; [α]<sub>D</sub> = +103.7 (CHCl<sub>3</sub>). – UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> [nm] (log ε<sub>max</sub>) = 240 (4.07); 285 (3.44)<sup>11)</sup>. – IR: 1742 (Sechsring-Keton), 1727 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1715 (Schulter, NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1600 cm<sup>-1</sup> (Acylindolin)<sup>7)</sup>. – MS: m/e = 410 (22.6%, M<sup>+</sup>), 378 (<5), 351 (100, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 319 (<5), 291 (<5)<sup>7)</sup>.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (410.1844)<sup>12)</sup> Ber. C 67.30 H 6.38 N 6.82  
Gef. C 66.91, 66.63 H 6.57, 6.81 N 6.98, 6.77

*Alkaloid B [Des-N-(methoxycarbonyl)chanofruticosin-methylester]* löst sich gut in Chloroform und Aceton, in Ether und Methanol weniger. Schmp. 202–203°C (nach Chromatographie). Farbreaktion mit Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: orange → rot (stundenlang) → gelb; [α]<sub>D</sub> = +246.68 (CHCl<sub>3</sub>). – UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> [nm] (log ε<sub>max</sub>) = 235 (3.77), 294 (3.55). – IR: 3360 (NH), 1738 (Keton), 1725 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1615 cm<sup>-1</sup> (Acylindolin). – MS: m/e = 352 (16.7%, M<sup>+</sup>), 293 (100, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (352.1793)<sup>12)</sup> Ber. C 71.57 H 6.86 N 7.95  
Gef. C 71.68, 71.82 H 6.98, 6.90 N 7.88, 7.91

*Alkaloid C (6,7-Methylenedioxychanofruticosin-methylester)* löst sich gut in Chloroform und Aceton, schwer in Methanol. Es kristallisiert aus Chloroform/Methanol in kleinen Quadern aus, die zur Einkristall-Röntgendiffraktometrie verwendet wurden. Schmp. 252–258°C (Zers.). – UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> [nm] (log ε<sub>max</sub>) = 225 (4.39), 250 (Schulter, 4.02), 283 (3.24), 292 (Schulter, 3.17). – IR: 1742 (Keton), 1727 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1715 (Schulter, NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1640 cm<sup>-1</sup> (Acylindolin). – MS: m/e = 454 (20.5%, M<sup>+</sup>), 395 (100, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 381 (16.0), 351 (15.2), 335 (7.3).

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (454.1739)<sup>12)</sup> Ber. C 63.43 H 5.77 N 6.16 Gef. C 62.60 H 5.85 N 6.06

- 1) Vgl. Y. Tsiang, *Apocynaceae* in Flora Chinensis, Verlag Science, Peking 1960.
- 2) W. D. Crow und M. Michael, Aust. J. Chem. **8**, 129 (1955), und **15**, 130 (1962); N. G. Bisset, W. D. Crow und Y. M. Greet, ebenda **11**, 388 (1958).
- 3) D. W. Thomas, K. Biemann, A. K. Kiang und R. D. Amarasingham, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3235 (1967).
- 4) A. Guggisberg, A. A. Gorman, B. M. Bycroft und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **52**, 76 (1969).
- 5) A. R. Battersby, J. C. Byrne, H. Gregory und S. P. Popli, J. Chem. Soc. **1967**, 813.
- 6) A. R. Battersby und H. Gregory, J. Chem. Soc. **1963**, 22.
- 7) A. Guggisberg, M. Hesse, W. v. Philipsborn, K. Nagarajan und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **49**, 2321 (1966).
- 8) E. Breitmaier und W. Voelter, <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy, 2<sup>nd</sup> Edit., Verlag Chemie, Weinheim 1978.
- 9) E. Wenkert, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, F. M. Schell, N. Neuss, A. S. Katner, P. Poirier, C. Kan, M. Plat, M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch und Y. Rolland, J. Am. Chem. Soc. **95**, 4990 (1973).
- 10) Datentabellen und Einzelheiten der Röntgenstrukturanalyse: A. Kirfel und G. Will, Acta Crystallogr., in Vorbereitung. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50008 des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- 11) <sup>11a</sup>) W. G. Kump und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **44**, 1503 (1961). – <sup>11b</sup>) W. G. Kump, P. J. le Count, A. R. Battersby und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **45**, 854 (1962).
- 12) Hochaufgelöste Masse des Molekül-Ions.

[39/81]