

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA

U. N. A. M.

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL DR. FERNANDO WALLS

Dirección: Torre de Ciencias, Piso 11, Ciudad Universitaria.
México 20, D. F.

*Este boletín se publicó con la ayuda económica del Instituto Nacional
de la Investigación Científica.*

VOL. XIV

1962

Bol. inst. quím. nal. autón. Méx. XIV. págs. 3-18 (1962).

ALCALOIDES DE ESPECIES DE STEMMADENIA - II.*

Los alcaloides de las semillas de *S. Donnell-Smithii* (Rose) Woodson, de las semillas y frutos de *S. tomentosa* Greenman, var. *Palmeri* de las semillas, frutos, corteza y madera de la *S. obovata* y de las semillas de *Tabernaemontana alba*.**

O. Collera, F. Walls, A. Sandoval, F. García, J. Herrán
y M. C. Perezamador.

Contribución Nº 137 del Instituto de Química.

Recibido: Marzo 5, 1962.

S. Donnell-Smithii.—De las semillas de este árbol, se aislaron dos alcaloides, identificados por sus constantes físicas como coronaridina,

* Parte I. F. Walls, O. Collera y A. Sandoval. *Tetrahedron* 2, 173 (1957); c. f. Este Boletín X, 54 (1958).

** Aun cuando ésta pertenece a una familia distinta de las *Apocynaceae*, se incluye en este trabajo por haber contenido los mismos alcaloides. Agradecemos al Dr. Faustino Miranda, del Instituto de Biología su cooperación en la localización y clasificación de las especies.

cuya estructura ya había sido determinada por Neuss *et al.* (1), y el otro como tabersonina. Recientemente Platt *et al.* (2) lograron determinar la estructura de este alcaloide, empleando fundamentalmente para ello, el método de espectroscopía de masas. Sin embargo, ya que algunas de las reacciones químicas que se emplearon para determinar la estructura coinciden con las que se llevaron a cabo en estos laboratorios (3), se describen con más detalle en la parte experimental.

Es interesante hacer notar que estas semillas contienen solamente los dos alcaloides, y que su separación es extremadamente fácil, pudiéndose obtener en estado puro mediante operaciones sencillas. Además se cuenta con la ventaja de que, mientras el clorhidrato de tabersonina fluoresce intensamente en luz ultravioleta, el clorhidrato de coronaridina no fluoresce, lo cual permite seguir el proceso de purificación fácilmente.

S. tomentosa Greenman, var. Palmeri.

a) Frutos. Contienen solamente estemadenina, cuya estructura ya fue aclarada (4).

b) Semillas. Contienen tabersonina y coronaridina.

S. obovata.

a) Corteza. Se aisló solamente un alcaloide que se identificó por sus constantes físicas con la ajmalicina (5).

b) Madera. También se aisló solamente un alcaloide, identificado como voacangina (6).

c) Frutos. De los frutos sin semilla se aisló solamente estemadenina.

d) Semillas. Contienen también tabersonina y coronaridina, casi en las mismas cantidades que en las de la *S. Donnell-Smithii*.

Tabernaemontana alba.

Semillas. Contienen tabersonina y coronaridina, en cantidades semejantes que en las otras *Stemmadenias*.

PARTE EXPERIMENTAL*

Semillas de S. Donnell-Smithii.

Los frutos, cuando se maduran, se abren por la mitad, exponiendo las semillas que están cubiertas por una pulpa muy aceitosa. Las semillas y la pulpa se sacaron de los frutos con una cuchara y se lavaron con agua en una licuadora Waring a la que se le habían invertido las aspas para que no cortara; en esa forma se pueden separar las semillas de la pulpa. Las semillas limpias se secaron al aire. De 103 Kg de frutos se obtuvieron 4.1 Kg de semillas, que se desintegraron en la licuadora Waring usando heptano como disolvente.**

El polvo obtenido se extrajo cuatro veces con heptano y a los extractos combinados (15 l), se les agregó 10 l de HCl al 5% y la mezcla se sacudió en un agitador mecánico. La extracción con HCl al 5% se repitió hasta que la fase clorhídrica no dio reacción de alcaloides con el reactivo de Mayer.

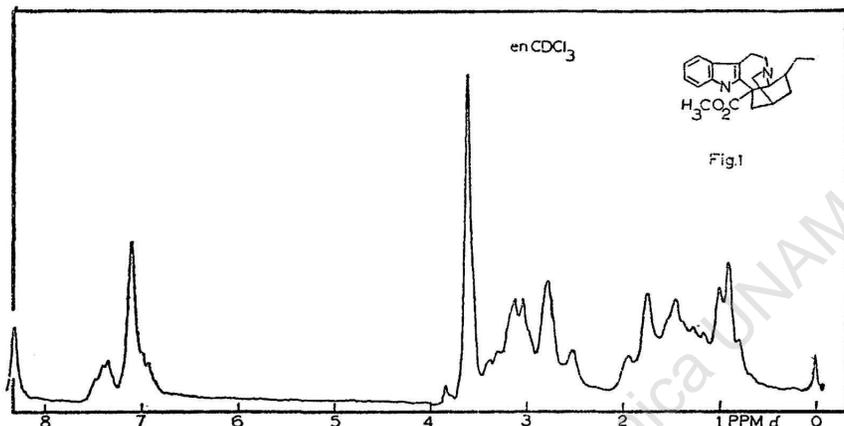
La fase orgánica, por evaporación, dejó 1 Kg de un aceite que se identificó como un triglicérido y que no se investigó más. Este aceite tiene un fuerte color anaranjado, debido a la presencia de carotenoides, cuya estructura se está estudiando actualmente.

Los extractos clorhídricos combinados se concentraron a presión ordinaria, y se cristalizaron fraccionadamente de agua, controlando la pureza de los cristales por medio de su espectro en el ultravioleta. Se obtuvieron 60 g de clorhidrato de coronaridina y 30 g de clorhidrato de tabersonina.

El clorhidrato de coronaridina mostró pf 225-230° (d); λ máx. 226 (34,900), 284 (7,500) y 294 $m\mu$ (6,600); rmn (Fig. 1). [Reportado (7): pf 235° (d) λ máx. 224 (32,500), 285 $m\mu$ (8,300)].

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Los espectros en el ultravioleta se determinaron en etanol de 96%, en un espectrofotómetro Beckman DK-2. Los espectros en el infrarrojo en un espectrofotómetro de doble haz Perkin-Elmer modelo 21. Los de resonancia magnética nuclear (rmn) se determinaron en un aparato analítico Varian A-60 usando tetrametilsilano como referencia. Los valores de los máximos están en ppm (δ).

** Se requieren todas las precauciones necesarias para evitar un incendio ocasionado por las chispas del motor.



Andl. Calc. para $C_{21}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$: C, 67.28; H, 7.26; O, 8.54;
N, 7.47; Cl, 9.46.

Encontrado: C, 67.02; H, 7.08; O, 8.73;
N, 7.60; Cl, 9.12.

Peso molecular por espectroscopía de masas de la base libre: 338.*

El espectro en el infrarrojo fue semejante al reportado para el clorhidrato de coronaridina (7) y la identidad fue establecida por comparación con una muestra auténtica.**

Tabersonina.

El clorhidrato mostró *pf* 193-197° (d); $[\alpha]_D -380^\circ$; λ máx. 226 (9,900); 298 (10,200) y 329 $m\mu$ (14,900). [Reportado (7): *pf* 196° (d); $[\alpha]_D -310^\circ$; λ máx. 226 (10,700); 297 (10,500) y 329 $m\mu$ (15,200). El espectro en el infrarrojo corresponde con el obtenido].

* Se agradece al Prof. K. Biemann del Instituto Tecnológico de Massachusetts esta determinación.

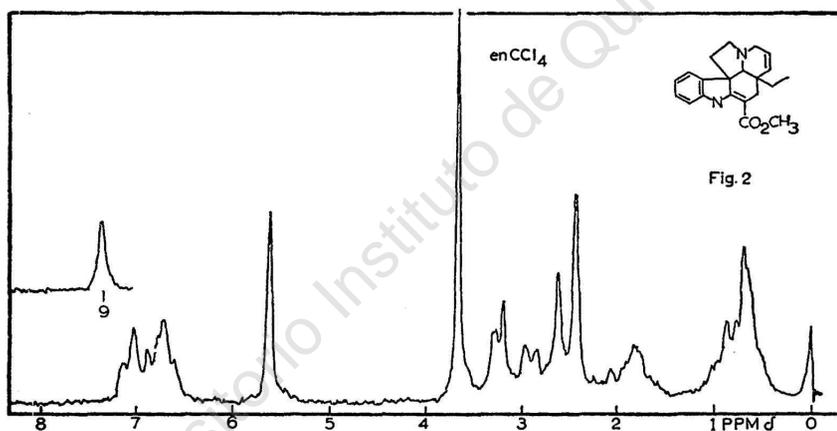
** Agradecemos al Dr. N. Neuss de Eli Lilly, Indianápolis, el habernos suministrado una muestra de clorhidrato de coronaridina.

Anal. Calc. para $C_{21}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$: C, 67.63; H, 6.76; O, 8.58;
N, 7.51; Cl, 9.51.

Encontrado:* C, 66.92; H, 6.53; O, 9.12;
N, 7.46; Cl, 9.66.

Peso molecular por espectroscopía de masas de la base libre:
336.**

La base libre se obtuvo al agregar amoníaco y extraer con éter. Es líquida, y no puede cromatografiarse en alúmina, ya que queda retenida. Los espectros en el ultravioleta e infrarrojo corresponden con los del clorhidrato. Su espectro de resonancia magnética nuclear se encuentra en la figura 2.



Degradación. Se mezclaron en un mortero 3 g de tabersonina y 3 g de Pd/C al 10% y se calentaron en un tubo de 180°, colectándose los productos de degradación. La piridina resultante se se-

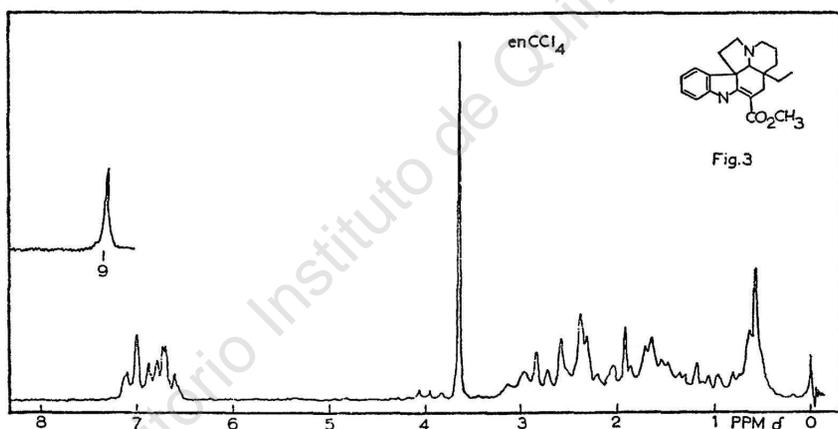
* Tanto este análisis como los que siguen, dan resultados falsos, y solamente empleando espectrometría de masas se han obtenido resultados reales, con los que fue ya posible determinar la estructura, por ejemplo, de la tabersonina (2) y de la estemadenina (4).

** Se agradece al Prof. K. Biemann del Instituto Tecnológico de Massachusetts esta determinación.

paró como picrato, y mostró pf 124-127°, que se identificó como picrato de 3-etil piridina por comparación con una muestra auténtica.*

Dihidrotabersonina. Se prehidrogenaron a presión y temperatura ambiente 200 mg de PtO_2 en 200 ml de etanol y se agregaron después 2 g de clorhidrato de tabersonina. En 25 minutos tomó una mol de hidrógeno. Se filtró el catalizador y al evaporar el disolvente quedó un aceite que no cristalizó.

Su espectro de resonancia magnética nuclear (Fig. 3), confirma la obtención de la dihidro tabersonina, ya que desaparecen los máximos a 5.75 ppm, característicos de los protones vinílicos; λ máx. 226 (11,400), 300 (10,800) y 329 $m\mu$ (15,200).

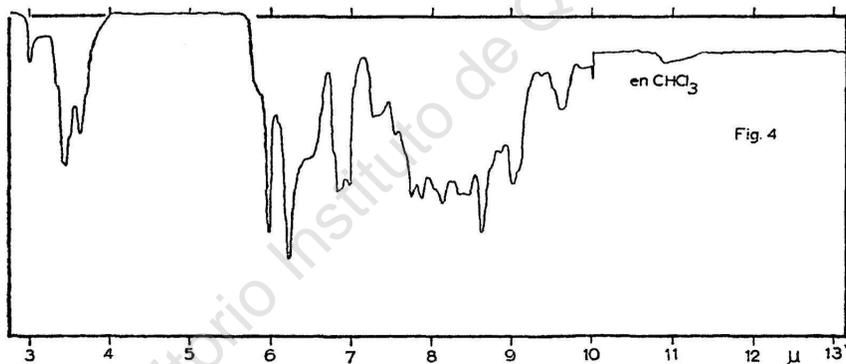


Reducciones con LiAlH_4 .

Dímero I. Al efectuar las reducciones con hidruro de litio y aluminio se observó que se producía una intensa coloración amarilla. Si se detenía la reducción en ese momento se obtenía un producto que corresponde a un dímero.

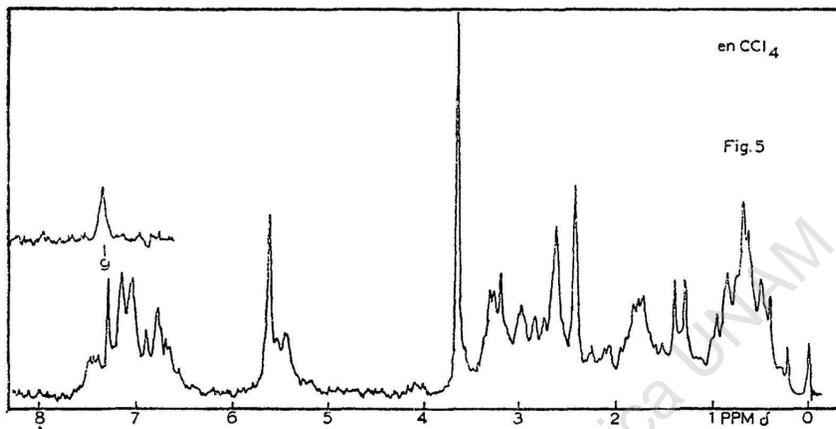
* Agradecemos a E. R. Wallsgrove, de Midland Tar Distilleries, Ltd. Staffs., England, el habernos suministrado la muestra auténtica.

En 30 ml de tetrahidrofurano anhidro se disolvieron 1.5 g de LiAlH_4 y se agregó una solución de 1.435 g de tabersonina disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se refluó durante 36 horas. El exceso de hidruro se destruyó agregando 1.5 cc de agua, 1.5 cc de NaOH al 15% y 4.5 cc de agua. Se extrajo con éter y el aceite amarillo que queda al evaporar el disolvente se cromatografió en 70 g de alúmina. De las fracciones eluidas con benceno se obtuvieron 561 mg de un aceite amarillo. Del espectro en el infrarrojo se ve que tiene OH (3μ); un carbonilo de éster conjugado (5.97μ) y un máximo en 6.22μ característico de una doble ligadura conjugada con el éster y alílica al nitrógeno. (Fig. 4). La integración del espectro de rnm, muestra la presencia de aproximadamente 50 protones. Muestra un NH en 9 ppm, 4 protones vinílicos en 5.6 ppm, 3 protones de metoxilo en 3.65 ppm. El resto del espectro es muy complejo (Fig. 5). No se obtuvo muestra suficiente para análisis.



2,3-Dihidro tabersonol.

La reducción se efectuó con 1 g de tabersonol y 1 g de LiAlH_4 en 40 ml de diglima, refluando la mezcla 4 horas. Después de destruir el exceso de reactivo como se dijo antes, el producto se cromatografió en alúmina y de las fracciones eluidas con éter isopropílico, se obtuvieron 200 mg de cristales blancos de 2,3 dihidro tabersonol, con pf $187-188^\circ$ (de metanol). λ máx. 2.95μ , sin máximos en la región del carbonilo. (Fig. 6). Rnm, fig. 7.



Anal. Calc. para $C_{20}H_{26}ON_2$: C, 77.38; H, 8.44; O, 5.15; N, 9.03

Encontrado: C, 76.92; H, 7.97; O, 5.89; N, 9.32

Dímero II.

Cuando la dihidrotabersonina (2 g) en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega a una solución de 2 g de $LiAlH_4$ en 100 ml de tetrahidrofurano se refluja 10 horas y se cromatografía el producto, se obtiene, de las fracciones eluidas con benceno, un aceite amarillo que cristaliza de acetona-hexano, pf 160-164°; λ máx. 296 (7,800) y 330 $m\mu$ (8,800). λ máx. 5.85 y 5.97 μ (dos carbonilos) (Fig. 8), lo cual demuestra que es un dímero.

Anal. Calc. para $C_{40}H_{56}O_8N_4 \cdot 4H_2O$: C, 66.99; H, 8.57; O, 17.00;
N, 7.44

Encontrado: C, 66.69; H, 7.99; O, 17.56;
N, 7.83

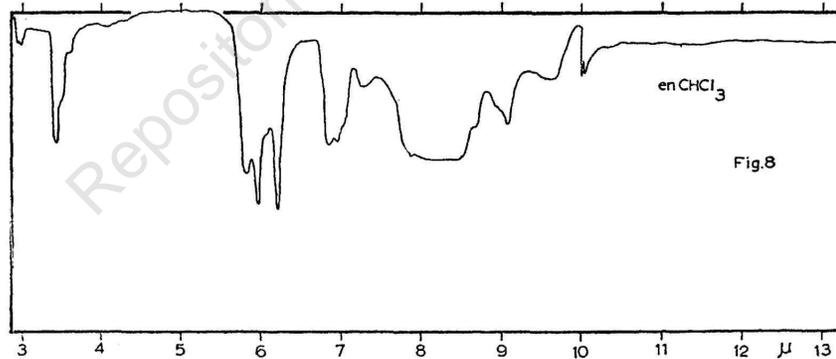
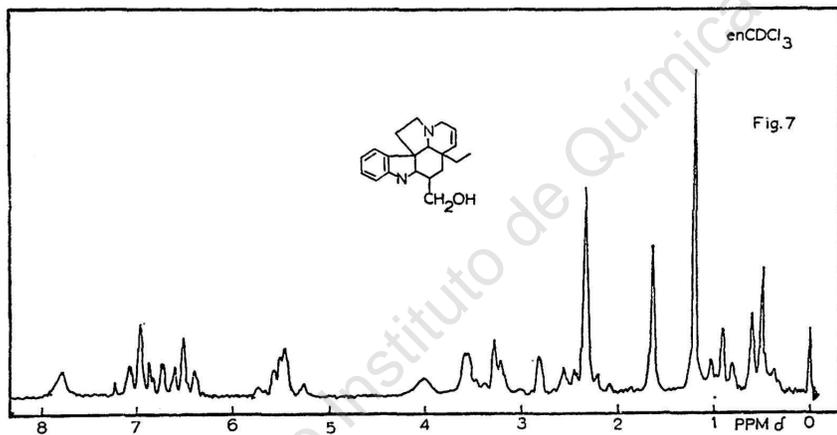
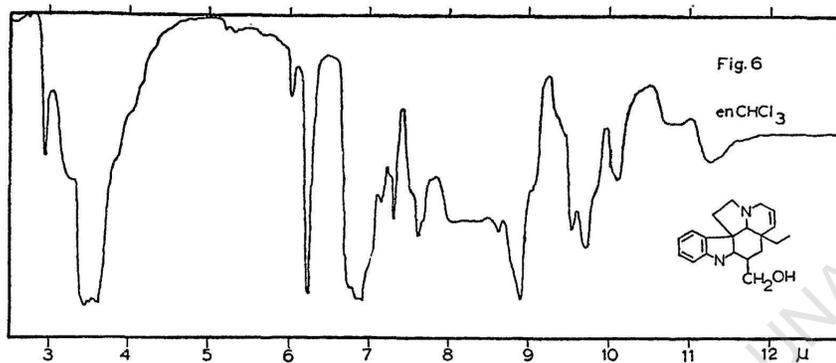
Tetrahidro tabersonol.

Se obtiene tanto por hidrogenación del dihidro tabersonol con Pd/C al 5% en acetato de etilo, como por reducción con $LiAlH_4$ de la

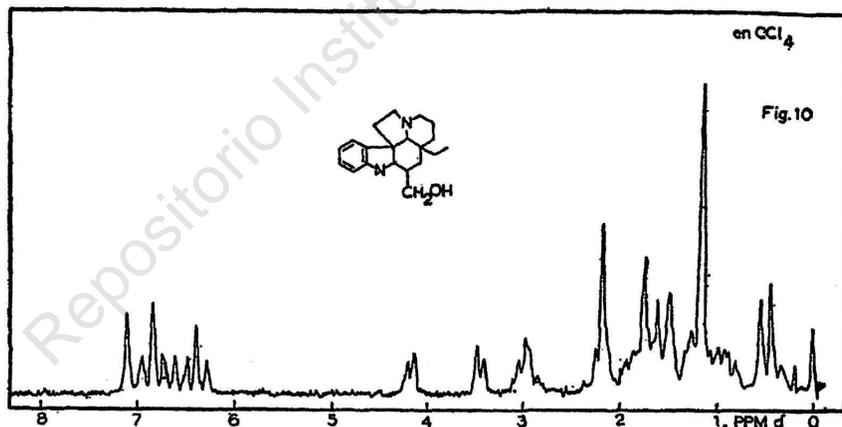
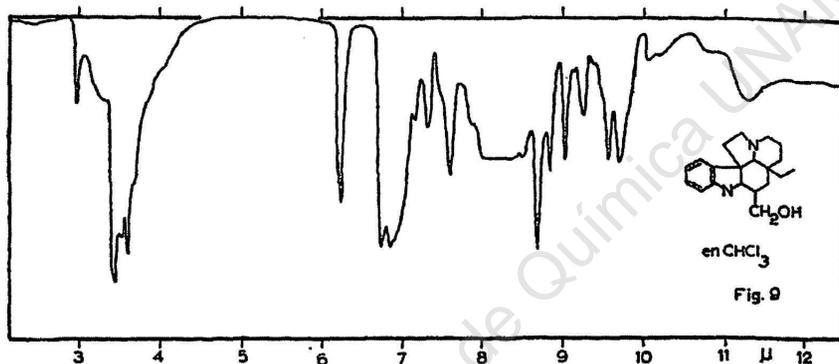


Foto: A. Sandoval, 1962.

Stemmadenia obovata. Palo Bolero, Morelos. Tamaño natural.



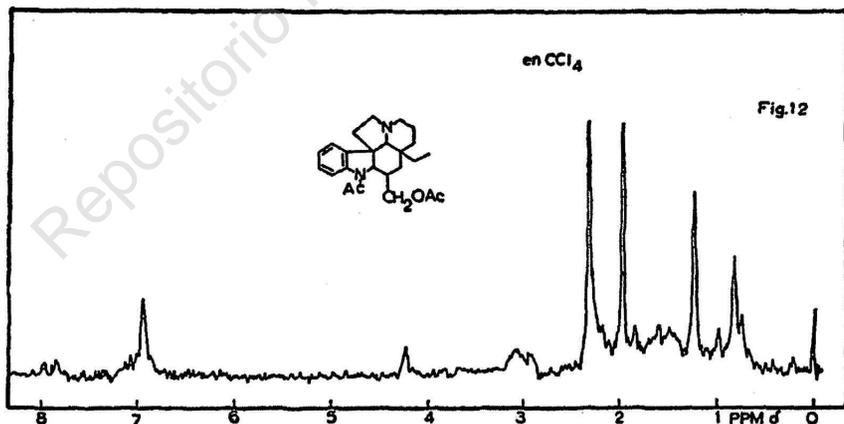
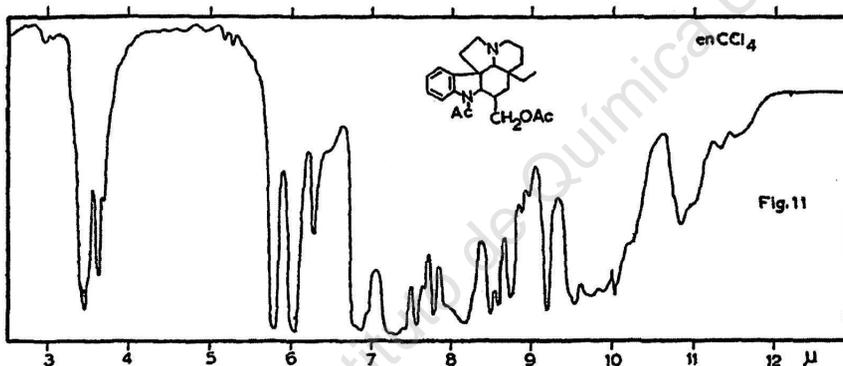
dihidro tabersonina, siguiendo los métodos ya descritos. Pf. 139° (crystalizado de hexano). λ máx. 208.5 (28,400); 247 (7,900) y 302 m μ (3,100). λ máx. 2.97 (NH) 3.25 μ hombro (alcohol), sin máximos de carbonilos (Fig. 9) Rmn máximos entre 6.2 y 7.2 ppm característicos de una indolina (Fig 10).



Andl. Calc. para $C_{20}H_{28}ON_2$: C, 76.88; H, 9.03; O, 5.12

Encontrado: C, 76.73; H, 8.85; O, 5.51

Diacetato de tetrahidro tabersonol. Se aciló el tetrahidro tabersonol con Ac_2O y piridina a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó al vacío a temperatura ambiente hasta sequedad y los restos de piridina y Ac_2O se codestilaron con etanol. El residuo se cristalizó de metanol, pf 199-200°; λ máx. 5.8 y 6.1 μ (acetato y N-acetato) (Fig. 11). Rmn, 6.95 ppm un sólo máximo que integra para 4 protones aromáticos (Fig 12).



Anal. Calc. para $C_{24}H_{30}O_3N_2$: C, 73.06; H, 7.67; O, 12.17;
N, 7.10

Encontrado: C, 73.00; H, 7.57; O, 12.40;
N, 7.37

Cuando el tetrahidro tabersonol se obtiene por reducción con $LiAlH_4$ de la dihidro tabersonina, se obtiene, además una pequeña cantidad de un compuesto pf 114-115°, λ máx. 230 (37,000), 285 (7,600), 292 $m\mu$ (2,200); λ máx. 2.90 (NH) sin máximos de carbono (Fig. 13). La rnmn muestra los máximos del indol entre 6.7 y 7.6 ppm (Fig. 14).

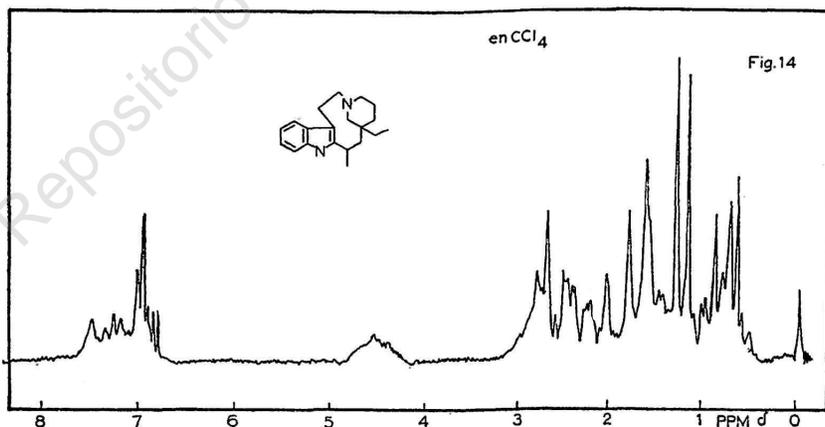
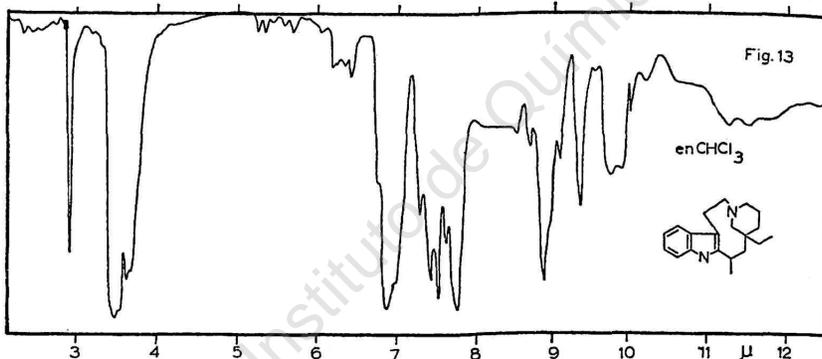




Foto: A. Sandoval, 1962.

Fruto maduro de *Stemmadenia obovata* Miden aproximadamente 6 cm de largo por 4 de ancho.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{28}N_2$: C, 81.03; H, 9.52; N, 9.45

Encontrado: C, 80.99; H, 9.28; N, 9.51

Se puede suponer que la fórmula de este compuesto es la que aparece en la Fig. 13.

S. tomentosa var. Palmeri.

De las semillas (100 g), siguiendo el proceso descrito anteriormente, se obtuvo 0.5 g de coronaridina y 0.25 g de tabersonina.

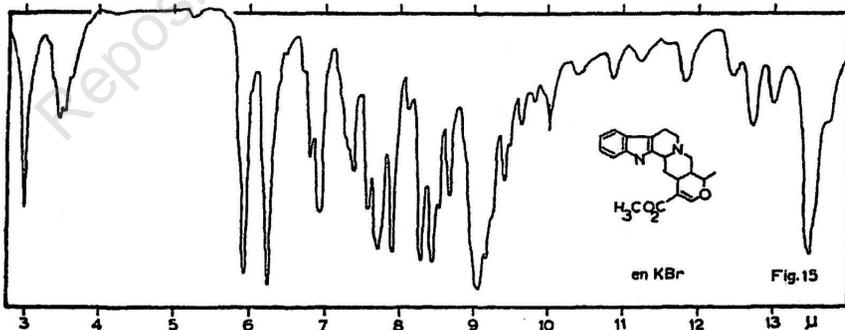
De los frutos (10 Kg) se obtuvieron 300 mg de estemadenina.

S. obovata.

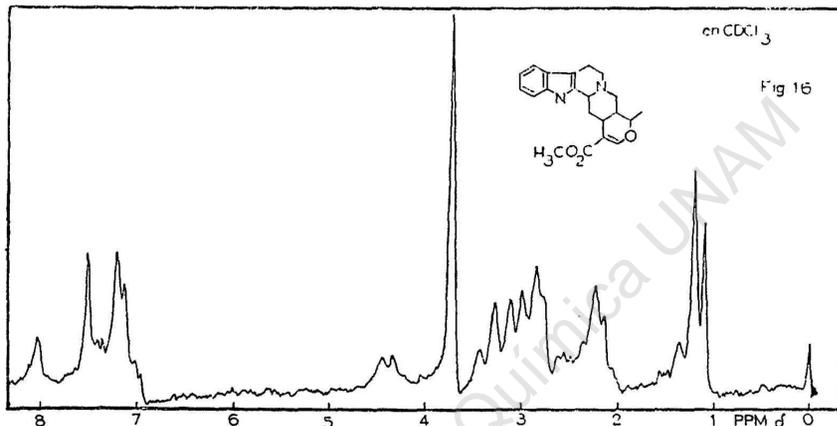
a) La corteza seca y molida (27 Kg) se humedeció con amoníaco y se dejó 15 días con éter. Se filtró y la solución etérea se extrajo con HCl al 5%.

El extracto acuoso se alcalizó con sosa hasta reacción alcalina y se extrajo con éter.

Al evaporar el éter se obtuvieron 9 g de ajmalicina que se recrystalizó en atmósfera de nitrógeno de acetona y de cloroformo-metanol. Pf (en capilar, al vacío) 254-258° (d); $[\alpha]_D -47^\circ$ (piridina); λ máx. 226 (32,200), 282 (6,250) y 290 $m\mu$ (5,050); λ máx. (Fig. 15) 3.0, 5.92,



6.25 μ ; Rmn (Fig. 16). Peso molecular por espectro de masas 352* [Reportado (7) pf 253-254° (d); $[\alpha]^{26}_D -47.7^\circ$ (piridina) λ máx. 226 (44,400) y 291 m μ (6,780)].



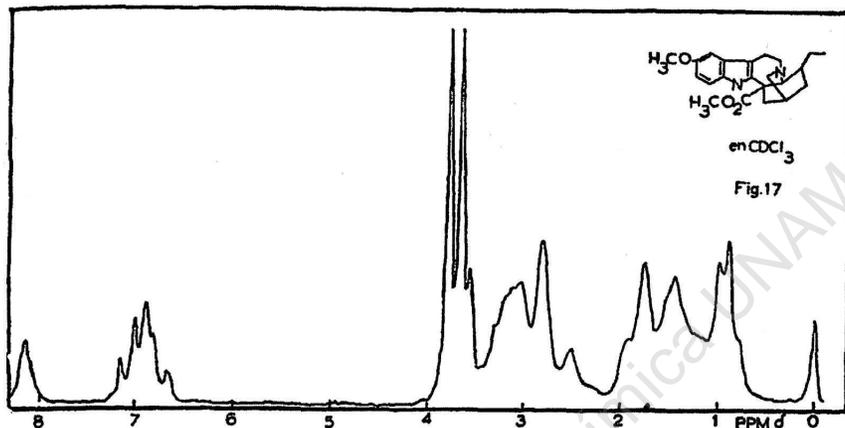
Anal. Calc. para $C_{21}H_{24}O_3N_2$: C, 71.57; H, 6.86; O, 13.62;
N, 7.95

Encontrado: C, 70.42; H, 6.86; O, 14.39;
N, 8.23

b) La madera se hizo aserrín, se secó (2 Kg) y se extrajo con EtOH a reflujo durante 8 horas. Se filtró y evaporó al vacío. El residuo se aciduló con HCl diluido y se extrajo con éter. La fase acuosa se alcalizó con amoníaco, se extrajo con éter y la fase etérea, se lavó, secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El residuo (6.839 g) se cromatografió en 400 g de alúmina. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 40-60 se obtuvieron 1.672 g de voacangina pf 135.5-137.5°. Se comparó con una muestra de voacangina obtenida de la madera de *S. Donnell-Smithii* (4) y resultó ser idéntica tanto en el IR como en el pf. Rmn (Fig. 17).

c) Frutos. Siguiendo un método que se describe en otro artículo (8) se obtuvo estemadenina.

* Agradecemos al Dr. H. Budzikiewicz, de la Universidad de Stanford, esta determinación.



d) Semillas. De 120 g de semillas, siguiendo el método ya descrito, se obtuvieron 1.8 g de clorhidrato de coronaridina y 910 mg de clorhidrato de tabersonina.

Tabernaemontana alba. De 20 Kg de frutos frescos se obtuvieron 2.4 Kg de semillas. Siguiendo el proceso ya descrito se obtuvieron, de 120 g de semillas, 2.05 g de clorhidrato de coronaridina y 0.85 g de clorhidrato de tabersonina.

RESUMEN

Se estudiaron los alcaloides presentes en varias *Stemmadenias* y en una *Tabernaemontana*. Se encontró que en las semillas de *S. Donnell-Smithii*, *S. ovobata*, *S. tomentosa* var. *Palmeri* y *Tabernaemontana alba* contenían coronaridina y tabersonina. Se aislaron también, estemadenina, ajmalicina y voacangina.

BIBLIOGRAFIA

1. N. Neuss, N. J. Cone, J. A. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1142 (1960).
2. M. Plat, J. Le-Men, M. M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa y C. Djerassi. *Tetrahedron Letters*, **7**, 271 (1962).
3. Comunicación personal del Profesor M. M. Janot.

4. A. Sandoval, F. Walls, J. N. Shoolery, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz y C. Djerrassi. *Tetrahedron Letters*, 10, 409 (1962).
5. M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, W. Malesh, F. J. Petracek. *J. Am. Chem Soc.*, 76, 1332 (1954).
6. F. Walls, O. Collera, A. Saldoval L. *Tetrahedron* 2, 173 (1958).
7. Physical data of indole and dihidroindole alkaloids. Eli Lilly and Co.
8. H. Estrada, F. Walls, E. Santos, F. Garcia y S. E. Flores. Este Boletín pág. 19.

Repositorio Instituto de Química UNAM