

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. XIV, págs. 99-105 (1962).

LAS ESTRUCTURAS DE LA ESTEMADENINA Y DE LA CONDILOCARPINA*

A. Sandoval, F. Walls, J. N. Shoolery,⁺ J. M. Wilson,⁺⁺
H. Budzikiewicz ⁺⁺ y C. Djerassi⁺⁺

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, de Varian Associates y del Departamento de Química de la Universidad de Stanford**

En una investigación anterior sobre los alcaloides de la especie *Stemmadenia* (1), se aislaron la (+)-quebrachamina, varias bases del tipo *iboga* (2) y un nuevo alcaloide llamado estemadenina ($C_{21}H_{28-28}O_3N_2$). Recientemente este último se ha encontrado en el *Diplorrhynchus condilocarpon* (3), junto con otro nuevo alcaloide condilocarpina ($C_{20}H_{22}O_2N_2$).

En este trabajo reportamos la conversión de la estemadenina a condilocarpina y los datos químicos, de rmn y del espectro de masas, que limitan las estructuras de estos alcaloides a dos posibilidades: I ($\beta \rightarrow x$) y V, ó I ($\beta \rightarrow y$) y VI.

La asignación de la estructura I a la estemadenia se basa en las siguientes observaciones:

Los espectros en el ultravioleta y en el infrarrojo (1, 3), muestran la presencia de un indol disubstituido en 2,3 y un grupo carbometoxi no conjugado. El espectro de rmn*** confirmó estas conclu-

* Traducido de Tetrahedron Letters 409, (1962), con permiso de los editores.

+ Varian Associates, Palo Alto, Calif.

++ Universidad de Stanford, Stanford, Calif.

** Contribución N° 134 del Instituto de Química y parte XXXV de la serie "Estudio de Alcaloides" de la Universidad de Stanford.

*** Todos los espectros se midieron con espectrómetros Varian A-60 (14.1 kilogauss) o HR-100 (23.5 kilogauss), en solución de $CDCl_3$, agregando tetrametil silano como estandar interno; todos los máximos se reportan en valores de ppm (δ) (cps/60).

se obtuvo la 3-etil-piridina* (picrato,** p.f. 127-129°) y otro sólido cristalino, p.f. 244-245° (λ máx. CHCl_3 5.88 μ ; λ máx. MeOH 250, 283 y 319 $m\mu$; ϵ , 34,200, 14,700 y 15,850), correspondiendo a la fórmula empírica $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (ion molecular m/e 382); el espectro de rmn de este sólido estableció firmemente su constitución como la estructura simétrica II [integración de protones (II)_n]. Los dos protones aromáticos más cercanos al grupo carbonilo se encontraron en 8.33 ppm, mientras que los seis hidrógenos aromáticos restantes mostraron señales en la región de 7.1 y 7.5 ppm. El multiplete en 4.43 ppm (correspondiente a la mitad de un esquema espectral A_2X_2), está relacionado con los dos hidrógenos angulares y el amplio desplazamiento químico hacia campo más bajo, se debe al carbonilo y a la doble ligadura del indol adyacente. Un segundo multiplete en 2.78 ppm, representa la otra mitad del esquema A_2X_2 requerido por los dos hidrógenos del metileno central, situados simétricamente. Este multiplete está parcialmente obscurecido por el cuarteto de metileno (de los grupos etilo), pero pudo ser desplazado hasta hacerlo completamente visible, usando piridina como disolvente. Se observa, finalmente, un triplete centrado en 1.31 ppm, debido a los seis hidrógenos de los metilos de los dos grupos etilo. La estructura del dímero II, producto de la deshidrogenación, establece la localización de los substituyentes carbometoxi e hidroximetilo; además, su fragmento monomérico, junto con la 3-etil piridina, contiene todos los átomos de carbono de la estemadenina y dado que el alcaloide original no tiene grupo C-etilo, como muestra el espectro de rmn, el grupo etilo de II, debe estar unido en la estemadenina al nitrógeno precursor de la 3-etilpiridina. El átomo de carbono en el que está insertado el grupo carbometoxi, no puede estar unido a N_b, porque la condilocarpina (V ó VI) no es una enamina y necesita, por lo tanto, el puente de triptamina mostrado en I, que es biogénicamente aceptable. Esta unión es la que conecta la parte indólica con la piperidínica en la estemadenina y la conclusión está perfecta-

* La 3-etil piridina se forma aun con un simple tratamiento térmico, como lo demuestra un máximo muy intenso a m/e 107, cuando se calentó una muestra de estemadenina durante una hora a 260° en el sistema de entrada de gases del espectrómetro.

** E. R. Wallsgrove, Midland Tar Distillers, Ltd. Staffs, Inglaterra, nos proporcionó amablemente una muestra auténtica.

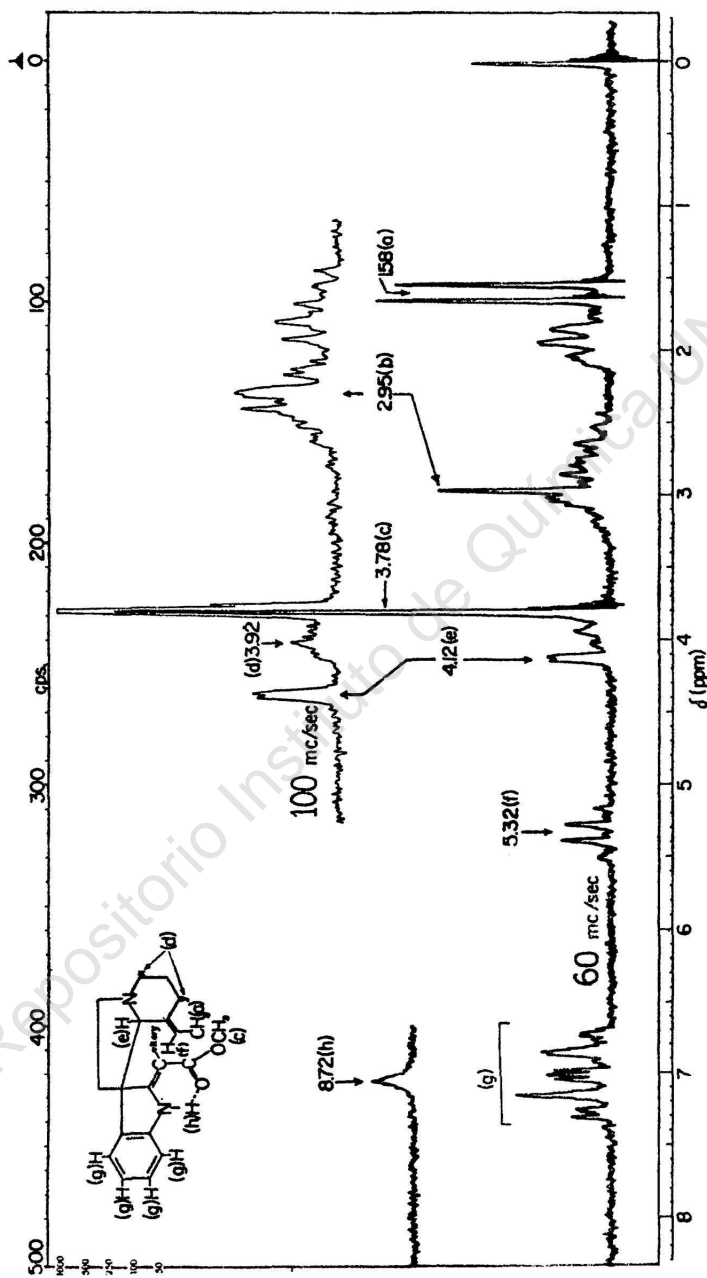


FIG. 1

mente de acuerdo con la formación del ión III (m/e 123), como producto principal de la fragmentación espectrométrica de la estemadenina. Solamente se necesita completar una ligadura (flecha β en I), para obtener la estructura completa de la estemadenina y más adelante demostramos que las posiciones X y Y, son los únicos puntos terminales posibles de esta ligadura.

Oxidando el clorhidrato de estemadenina en solución acuosa (5°) con permanganato de potasio (la oxidación con yodo dio menor rendimiento) y calentando a 90° el producto crudo en una corriente de nitrógeno, se aisló formaldehído y un producto cristalino, $C_{20}H_{22}O_2N_2$, cuya fórmula empírica quedó confirmada por espectrometría de masas; p.f. 167-168 $^\circ$; $[\alpha]_D +876^\circ$, λ máx. $CHCl_3$ 2.98, 6.0 y 6.25 μ ; λ máx. MeOH 229, 298 y 330 $m\mu$, que resultó idéntico (p.f. de mezcla, dispersión rotatoria, IR, rmn y comparación de espectro de masas) con la condilocarpina (3), que amablemente nos proporcionó el Dr. Stauffacher. Por lo tanto, la condilocarpina debe tener la estructura parcial IV, siendo sus propiedades espectroscópicas y la alta rotación, típicas de un cromóforo de α -metilén indolina conjugada con un grupo carbometoxi (3) tal como se ha encontrado en la akuamicina (5). Esta conclusión está apoyada por la observación de que los espectros de rmn de la akuamicina y de la condilocarpina, son muy parecidos en la región 6.5 a 9.0 ppm. La formación de condilocarpina (V ó VI) de la estemadenina (I), es mecánicamente clara y parece implicar la introducción de una doble ligadura adyacente al nitrógeno de la piperidina, seguida por la expulsión de formaldehído y la formación de una ligadura entre la posición β del sistema indólico y el átomo de carbono α al nitrógeno de la piperidina.

La definición precisa de los puntos terminales de las ligaduras α y β en la estructura parcial IV, conduciría a la estructura completa de la condilocarpina y por lo tanto a la de la estemadenina. Como se muestra posteriormente, todas las estructuras se pueden eliminar, excepto la V y la VI, tomando como base los espectros de rmn de la condilocarpina en 60 mc/seg. Las características más prominentes se designan con las letras de (a) a (h) en la Fig. 1. El doblete (a) y el cuadruplete (f) en 1.58 y en 5.3 ppm, demuestran la presencia del etilideno, mientras que el singulete (c) en 3.78 ppm (3 protones)

representa el grupo carbometoxi. La señal (b) en 2.95 ppm, es bastante aguda en el espectro de 60 megaciclos y podría interpretarse como un protón aislado (no hay apareamiento de espín con los protones vecinos), cuya señal está sobrepuesta a la de un multiplete más complejo; sin embargo, el espectro en 100 megaciclos muestra que la señal se debe a la sobreposición accidental de líneas más débiles y, por lo tanto, no tiene significado estructural. Las señales en (d) y (e) en 3.92 y 4.12 ppm, tienen áreas integradas correspondientes a un protón, respectivamente, y ninguna de las dos muestra el apareamiento de espín, característico del apareamiento entre dos protones *gem*. Por lo tanto, existen dos hidrógenos en átomos de carbono terciarios, con desplazamientos químicos muy similares, en la vecindad de 3.9 - 4.1 ppm.

En IV, tanto la ligadura α como la β , deben terminar en z, puesto que no aparece señal de metileno en el espectro, con un desplazamiento químico entre 3.3 - 4.0 ppm*; por lo tanto, el hidrógeno aislado en la posición z es responsable del máximo en 4.12 ppm.* Si β terminara en z debería esperarse que este máximo tuviera un valor aún más grande, puesto que el desplazamiento del protón estaría influido por dos dobles ligaduras adyacentes y por el átomo de nitrógeno. Además, si una ligadura α estuviera conectada, ya sea a w, x o y, no podría explicarse el desplazamiento químico del protón en 3.92 ppm, puesto que solamente un nitrógeno adyacente o una doble ligadura podrían producirlo. Por lo tanto, α debe terminar en z, quedando las posiciones x o y para la ligadura β , puesto que β no puede terminar en w y producir las señales en 3.92 ppm. Solamente quedan dos alternativas estructurales para la condilcarpina, la V (IV con las ligaduras α -z y β -x) y VI (IV con las ligaduras α -z y β -y), que a su vez conduciría a la expresión I (ligadura β -x o β -y) para la estemadenina.

Los datos de la rnmn mencionados anteriormente, no establecen una diferencia rigurosa entre las estructuras V y VI para la condi-

* La 1,2,5,6-tetrahidropiridina (espectro 115 en el "NMR Spectra Catalog". N. S. Bhacca, L. F. Johnson y J. N. Shoolery, Varian Associates, (1962), muestra esta señal en 3.33 ppm, mientras que el alcaloide modelo, akuamicina (5), muestra una señal que se puede asignar a este grupo en 4.0 ppm.

locarpina y en cada una de ellas, la señal a 4.12 ppm* puede asignarse al protón z, mientras que el multiplete en 3.92 puede atribuirse al protón x en V y al protón y en VI. El desplazamiento hacia campo más alto de la señal a 4.12 ppm, al hidrogenar, está de acuerdo igualmente con V o VI. La aparición en la dihidrocondilocarpina, de las señales de etilo en campo anormalmente alto, es compatible con cualquiera de las dos estructuras, puesto que entonces el grupo etilo quedaría arriba del anillo aromático (V) o del sistema de éster acrílico (VI) y estaría expuesto a una mayor protección.

La falta de material impidió continuar los estudios químicos para establecer las diferencias entre estas dos posibilidades estructurales. Debe notarse que una de las dos estructuras posibles de la estemadenina (I con ligadura β -y), contiene el esqueleto completo propuesto por Wenkert (6), como intermediario clave en la biosíntesis de los alcaloides de *Iboga* y *Aspidosperma*, mientras que la otra (I con ligadura β -x), puede formularse a través de un intermediario como el XXXV en la ref. 6. Debe observarse también, que una de las dos estructuras posibles de la condilocarpina (VI), representa una interesante variante biosintética de los tipos de alcaloides aspidospermatina (4), akuamicina (5) y vincadiformina (7) que conduciría a la posible conversión química en aspidospermatina.

Agradecemos la ayuda económica A-4257 a la Fundación Rockefeller y la 2G-682 al National Institute of Health.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Walls, O. Collera y A. Sandoval, *Tetrahedron*, **2**, 173 (1958).
2. M. F. Bartlett, D. F. Dickel y W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 126 (1958).
3. D. Stauffacher, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 2006 (1961).
4. K. Biemann, M. Friedmann-Spiteller y G. Spiteller. *Tetrahedron Letters*, 485 (1961).
5. K. Aghoramurthy y R. Robinson, *Tetrahedron*, **1**, 172 (1957); G. F. Smith y J. T. Wrobel, *J. Chem. Soc.*, 793 (1960); K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmid y P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 717 (1960); J. Levy, J. Le-Men y M. M. Janot, *Bull. Soc. Chim. France*, 979 (1960).
6. E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 98 (1962), fórmula XXVI.
7. C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Gosset, J. Le Men y M. M. Janot, *Tetrahedron Letters*, 235 (1962).

* Este máximo es un doblete correspondiente a un apareamiento de espín, de aproximadamente 2 cps. Ya que este protón no tiene vecinos inmediatos, la separación se atribuye a un apareamiento de largo alcance.