

Bol. inst. quim. univ. nal. auton. Méx. X págs. 54-71 (1958).

ALCALOIDES DE ESPECIES DE STEMMADENIAS.*

I.—LOS ALCALOIDES DE *S. DONNELL-SMITHII* y
*S. GALEOTTIANA*** ,***

*F. Walls*****, *O. Collera* y *A. Sandoval*.

Contribución N° 93 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

En vista del gran interés que existe actualmente acerca de los alcaloides de la familia de las *Apocynaceae*, hemos emprendido el estudio de algunas especies del género *Stemmadenia*, pertenecientes a la misma familia.

En este trabajo deseamos reportar los resultados obtenidos de la *Stemmadenia Donnell-Smithii* y de la *S. Galleottiana*, dos especies que se encuentran en la selva tropical de México. Las dos fueron recolectadas por los autores***** en el Estado de Veracruz y son árboles de 5 a 10 metros de altura.

Stemmadenia Donnell-Smithii (Rose) Woodson.

De este árbol se obtuvieron los siguientes alcaloides:

Voacangina (Ia), descrita por Janot y Goutarel (1), quienes fueron los primeros que la aislaron de la *Voacanga africana*; su estructura ha sido establecida por Taylor (2).

(+)- *Quebrachamina*, un isómero óptico de la quebrachamina

* Esta investigación se hizo con ayuda económica de la Fundación Rockefeller. Grant N° 56130.

** Traducido de *Tetrahedron* 2, 173 (1958), con permiso de los editores.

*** Tomado de la tesis doctoral de F. Walls.

**** Miembro del Instituto Nacional de la Investigación Científica.

***** Agradecemos al Dr. F. Miranda del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México su ayuda en la localización y clasificación de estas especies.

ya conocida, que muestra las mismas constantes y la misma fórmula empírica, pero con la rotación opuesta. La prueba de que se trata de la imagen especular se obtuvo por la dispersión* de la rotación óptica (Fig. 1). Mezclando cantidades iguales de los dos isómeros y cristalizándolos de alcohol se obtuvo el racemato. Proponemos, por lo tanto, el nombre de (+)-*quebrachamina* para nuestro isómero y el de (-)-*quebrachamina* para el alcaloide conocido anteriormente (3-6).

iso Voacangina IIIa.—Resultó ser un nuevo isómero de la voacangina, con la diferencia de que el grupo metoxilo, que en la voacangina está en la posición 5 del anillo indólico, está situado en C-6 en el nuevo isómero. Descarboxilándolo, se obtuvo la tabernantina (IIIb) (7), cuya estructura ha sido establecida por Taylor (2).

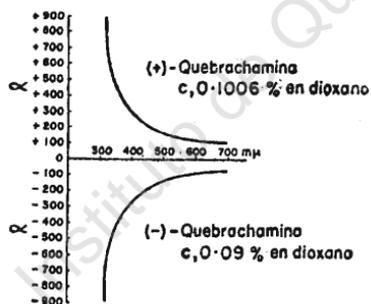


Fig 1

La *tabernantina* (IIIb), idéntica al alcaloide descrito por Delourme-Houdé (7), y la *Voacamina*. Las constantes de nuestro alcaloide parecen coincidir con las reportadas por Janot y Goutarel (8) con la diferencia de que nuestros resultados analíticos corresponden a $C_{34}H_{39}O_4N_3$ más bien que a $C_{42}H_{52}O_5N_4$ (8) o a $C_{45}H_{58}O_6N_4$ (9).

La *estemadenina*, un nuevo alcaloide con la fórmula empírica $C_{21}H_{20-28}O_3N_2$, y cuya estructura estamos elucidando actualmente.

El único alcaloide aislado de la *Stemmadenia Galeottiana* (A. Rich) Miers en cantidad apreciable fue la ya conocida *ibogamina* des-

* Agradecemos al Dr. J. S. E. Holker de la Universidad de Wayne, Mich., E.U. A.; estas determinaciones.

crita por Janot *et al.* (10), la estructura de la cual ha sido probada también por Taylor (2).

Antes de que Taylor anunciara las estructuras de estos alcaloides, nosotros habíamos hecho varios experimentos de degradación, y deseamos reportar aquellos que no han sido publicados aún*.

Voacangina (Ia). La dehidrogenación con selenio produjo la *ibogaina (Ib)* (11), que había sido obtenida anteriormente por saponificación y descarboxilación de la voacangina (Ia).

La ozonización de la voacangina (Ia) produjo un compuesto amarillo, $C_{22}H_{28}O_3N_2$ (IIa), que se supone es el producto de la fisión oxidante de la doble ligadura indólica. No fue posible descarboxilar este compuesto (IIa), en la misma forma que el alcaloide original, porque el ácido (IIb) que se pudo aislar y el cual regenera el compuesto (IIa) al metilarlo con diazometano, se destruye completamente al calentarlo con ácido clorhídrico acuoso. Sin embargo, el producto de la ozonización (IIa), al ser deshidrogenado con paladio-carbón, produjo la 3-metil-5-etil-piridina.

La reducción de la voacangina (Ia) con hidruro de litio y aluminio, produjo el alcohol *voacanginol (Ic)* $C_{21}H_{28}O_2N_2$, el cual, al ozonizarlo, produjo un producto de escisión similar, correspondiente a $C_{21}H_{28}O_4N_2$ (IIc).

Con bromuro de cianógeno, la voacangina (Ia) produce tres productos diferentes. Dos de ellos son isómeros con la fórmula $C_{23}H_{28}O_3Br$, mientras que el tercero tiene como fórmula $C_{23}H_{27}O_3N_3$. Al tratar con níquel Raney uno de los dos isómeros, obtenido como producto principal, se obtuvieron dos nuevos compuestos: $C_{23}H_{30}O_4N_2$, que parece ser un aldehído y $C_{23}H_{31}O_3N_3$ que parece ser una amina obtenida por la reducción del grupo nitrilo; no se prosiguió la investigación de su estructura.

(+)-*Quebrachamina (IV)*. Se probó la presencia de un grupo N-metilo por análisis funcional de grupos. Comparando su espectro en el ultravioleta con los de otros indoles sintéticos (Tabla I), se llegó a la conclusión de que la (+)-quebrachamina es un indol α,β -disustituido. Aunque no fue posible obtener productos de degradación reconocibles, Witkop (12) ha reportado que la (-)-quebrachamina produce 3,5-dietilpiridina por degradación. Considerando estos he-

TABLA I

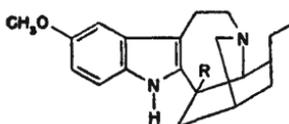
Espectros de absorción de indoles sustituidos determinados en un espectrofotómetro Beckman DK-2.

	m μ	ϵ
(+)-Quebrachamina	228,284,291	32,820;7650;7290
Indol	217,263,270,279,287	36450;4050;4520;4370;3400
2-Metil-indol (13)	220,270,288	32,400;7770;5030
3-Metil-indol (14)	223,281,290	32,400;6310;5500
2,3-Dimetil-indol (15)	227,283,290	36,400;8130;7250
2,3-Ciclopenten-indol (16)	229,280	26;750;5070
1,2,3,4-Tetrahidrocarbazol (17)	227,282,290	53,100;9500;8460
2,3-Ciclohepten-indol (18)	228,284,291	25,020;7460;6840
3[N-piperidil-metil]-indol (19)	215,269-277,279,286	55,280;8650;8770;7570
2-Metil-3-[N-piperidil-metil]-indol (20)	220,270-280,287	58,410;9790;8100

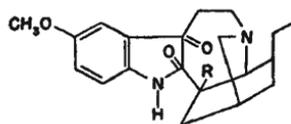
chos, proponemos la siguiente estructura parcial (IV) para la (+)-quebrachamina, que difiere significativamente de la propuesta por Witkop (12) en que no se encuentra libre la posición α del indol.

La (+)-quebrachamina reacciona con bromuro de cianógeno, adicionándose el grupo CN a la doble ligadura del indol, produciendo un compuesto $C_{20}H_{25}N_3$, cuyo espectro de absorción en el ultravioleta sugiere una indolenina. Hidrolizando este último compuesto con hidróxido de potasio, se recobró la (+)-quebrachamina original. Por lo tanto se supone que el compuesto resultante de la adición tiene la estructura V.

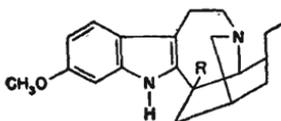
* En la época en que se hizo este trabajo no se había establecido aún la estructura de la voacangina. Agradecemos a los Profs. V. Prelog, H. C. Brown, Takeo Ishiguro, E. R. Wallsgrove y H. L. Lochte, el que nos facilitaran muestras de piperidinas sustituidas para compararlas con nuestros productos de degradación.



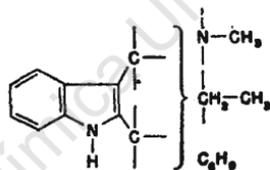
I a, R=COOCH₃,
b, R=H
c, R=CH₂-OH



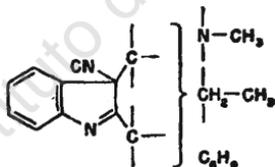
II a, R=COOCH₃,
b, R=COOH
c, R=CH₂-OH



III a, R=COOCH₃,
b, R=H



IV



V

PARTE EXPERIMENTAL*

Ambas *Stemmadenias* fueron recolectadas en la selva tropical del Estado de Veracruz, cerca del camino de Catemaco a Montepío.

* Todos los puntos de fusión fueron determinados en un bloque Kofler. Las rotaciones ópticas fueron determinadas en cloroformo a menos que se especifique lo contrario. Los espectros en el ultravioleta fueron medidos en etanol al 96%, en un espectrofotómetro Beckman DK-2 y los espectros en el infrarrojo, en solución de cloroformo, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Modelo 21 de doble haz. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. F. Pascher, Bonn, Alemania y el Sr. J. F. Alicino, Metuchen, N. J. Como adsorbentes se usaron: alúmina activada de la Harshaw Chemical Co., o alúmina Alcoa de grado F-20.

Stemmadenia Donnell-Smithii (A) maderas. Se cortó en pequeños pedazos un tronco de unos 40 cm. de diámetro y 100 Kg. de peso, se molieron los pedazos en un molino Mikro-Pulverizer 1-W hasta quedar en polvo y este se secó a 37°. Como muestra típica, se extrajo continuamente con metanol, una porción de 11.5 Kg. Se evaporó el extracto concentrado hasta 1.5 l. y se agregaron 2 l. de HCl al 5%. Se eliminó el precipitado filtrándolo y se extrajo la solución con éter. La fase ácida acuosa se hizo alcalina con NaOH concentrada, agregando hielo para evitar sobrecalentamiento y se extrajo con éter. La fracción etérea fue lavada, secada y evaporada al vacío. Se disolvió el residuo (35 g.) en benceno y se cromatógrafió en 1.5 Kg. de alúmina activada, recolectándose fracciones de 300 cc. De las primeras tres fracciones, eluidas con benceno, se obtuvieron 21 g. de voacangina cruda.

De las fracciones 7-8 (benceno-1% MeOH), se obtuvieron 0.22 g. de un alcaloide que mostró p. f. 233-235° (d) después de tres recristalizaciones de éter-metanol. No se prosiguió su investigación.

De las fracciones 11-13 (benceno-3% MeOH), se obtuvieron 0.30 g. de otro alcaloide que mostró p. f. 135-139° después de recristalizar de éter-metanol. Tampoco se continuó investigando.

Voacangina. Los 21 g. de voacangina cruda se recristalaron de éter-metanol hasta que se obtuvo un punto de fusión preciso, produciendo 11.2 g. que mostraron p. f. 137-138°; $[\alpha]_{25}^{25}$, -28°; $\lambda_{\text{máx}}$. 224, 288 m μ ; ϵ , 32,580; 10,220; λ máx. 5.38 μ .

Comparando esta muestra con una de voacangina auténtica* no se observó depresión en el p. f. de la mezcla y las curvas de absorción en el infrarrojo resultaron idénticas.

Anal. Calc. para $C_{22}H_{28}O_3N_2$: C, 71.71; H, 7.66; O, 13.03;

N, 7.60

Encontrado: C, 71.60; H, 7.58; O, 13.39;

N, 7.52.

Produce un picrato que muestra p. f. 148° (d) de metanol.

* Estamos agradecidos al Prof. M. M. Janot de la Facultad de Farmacia de París por habernos facilitado una muestra de su voacangina.

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{28}H_{31}O_{10}N_5$:	C, 56.27; H, 5.23; O, 26.78; N, 11.72
Encontrado:	C, 56.42; H, 5.49; O, 26.74; N, 11.73.

Degradación de la voacangina. (a) Con paladio. Se calentó durante 45 min. a 220° una mezcla de 0.5 g. de voacangina y 1.0 g. de 5% de paladio en carbón. Se condensó la fracción volátil y al terminar la reacción se disolvió en metanol y trató con solución metanólica de ácido pícrico. Se filtró el picrato (0.09 g.) y se cristalizó de acetona, mostrando p. f. 181-182°. No hubo depresión en el p. f. al mezclarlo con el picrato de una muestra auténtica de 3-metil-5-etil piridina (p. f. 181-182°).*

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{14}H_{14}O_7N_4$:	C, 48.00; H, 4.03; O, 31.97; N, 16.00
Encontrado:	C, 48.63; H, 4.12; O, 31.50; N, 15.95.

Del picrato se obtuvo la base libre que resultó un aceite con λ máx. 262, 268, 274 $m\mu$; ϵ , 2,780; 3,230; 2,600.

La fracción no volátil de la degradación fue extraída con benceno, se filtró para eliminar el catalizador y se cromatografió el residuo en 50 g. de alúmina F-20. De la fracción eluida con éter se obtuvo un residuo que fue purificado por sublimación a 90° y 0.01 mm., produciendo un sublimado cristalino con p. f. 80-81°; λ máx. 228, 285 $m\mu$; ϵ , 24,580; 7,020.

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{11}H_{13}O_2N$:	C, 69.09; H, 6.85; O, 16.73; N, 7.33
<i>Anal.</i> Calc. para $C_{23}H_{30}O_4N_2$:	C, 69.32; H, 7.59; O, 16.06; N, 7.03.
Encontrado:	C, 69.14; H, 7.50; O, 16.37; N, 7.03.

* Agradecemos al Prof. H. L. Lochte de la Universidad de Texas el habernos facilitado esta muestra auténtica.

Hasta ahora no ha sido posible identificar este compuesto. No muestra banda de carbonilo en el infrarrojo y por lo tanto no hay explicación de por qué existen 2 ó 4 oxígenos en la molécula. El espectro en el ultravioleta parece corresponder a un 5-metoxi indol 2,3-disustituido (Tabla 2).

(b) Con selenio. Se calentó durante 1 h. a 220° una mezcla de 1 g. de voacangina y 2.5 g. de selenio. Se extrajo el residuo con benceno y se cromatografió la solución en 50 g. de alúmina F-20, colectándose fracciones de 50 cc. Las fracciones 12-15 (100% de éter) produjeron un residuo cristalino, que recristalizado de metanol mostró p. f. 150-151°; $[\alpha]^{25}_D$ -56° (alcohol); λ máx. 227, 293 $m\mu$; ϵ , 27,800; 7,190.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{26}ON_2$: C, 77.30; H, 8.44; O, 5.31;
N, 9.03

Encontrado: C, 77.01; H, 8.47; O, 5.40;
N, 9.23.

Estas constantes coinciden con las de la ibogaina (21,22): p. f. 150°; $[\alpha]^{25}_D$ -53°; (alcohol); λ máx. 226, 298 $m\mu$; ϵ , 24,400; 8,590 y una fórmula de $C_{20}H_{26}ON_2$.

TABLA II

5-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (24)	λ máx. 227, 273, 293 $m\mu$; ϵ , 35,000; 7600; 7400
6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (24)	λ máx. 229, 270, 300 $m\mu$; ϵ , 33,000; 4500; 5100
7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (24)	λ máx. 226, 271; ϵ , 42,000; 7050
2,3-Dimetil-6-metoxindol (25)	λ máx. 228, 273, 298; ϵ , 32,400; 4790; 5500
isoVoacangina (6-metoxi)	λ máx. 227, 278, 300; ϵ , 35,650; 4580; 6540
$C_{12}H_{51}ON$ (6-metoxi) (obtenida por dehidrogenación de la isoVoacangina)	λ máx. 228, 273, 298; ϵ , 35,830; 2360; 2720
Voacangina (5-metoxi)	λ máx. 224, 288; ϵ , 32,580; 10,220
$C_{11}H_{13}O_2N$ (obtenida por dehidrogena- ción de la voacangina)	λ máx. 228, 285; ϵ , 24,580; 7020

Ozonización de la voacangina. Aislamiento de II (a). Siguiendo las direcciones de Karrer (23), se barboteó el equivalente de 1.3 moléculas de ozono a través de una solución de 3 g. de voacangina en 60 ml. de ácido acético y 22.5 ml. de agua, enfriando externamente con hielo. La solución resultante, de color rojo oscuro, se alcalinizó con NaOH concentrada y se filtró el precipitado (3 g.). Se disolvió éste en benceno y se cromatografió en 150 g. de alúmina. De los eluatos de benceno se obtuvieron 1.08 g. de cristales amarillos, que mostraron p. f. 160-163°. Recristalizando de cloroformo-metanol se obtuvieron 0.96 g. (30.1%) de la muestra analítica (II); p. f. 186-187°; $[\alpha]^{25}_D +136^\circ$; λ máx. 270, 384 m μ ; ϵ , 8,640; 17,760; λ máx. 5.83; 5.93, 6.0, 6.5 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para C ₂₂ H ₂₃ O ₅ N ₂ :	C, 65.98; H, 7.05; O, 19.98;
	N, 7.00
Encontrado:	C, 65.75; H, 7.01; O, 20.34;
	N, 6.98.

Se saponificó el compuesto (IIa) (0.3 g.) hirviéndolo durante 8 h. con 0.6 g. de hidróxido de potasio en 60 ml. de metanol. Se evaporó el alcohol, se agregó agua y se aciduló con HCl hasta vire del rojo congo. Se extrajo la solución con cloroformo. Después de la elaboración usual se obtuvieron 0.18 g. de un ácido sólido de color amarillo que no fue posible cristalizar. Se disolvió en metanol, se esterificó con diazometano y después de 30 min. se evaporó hasta sequedad. El residuo cristalino resultante mostró el mismo p. f. que el compuesto original (IIa) y el p. f. de la mezcla no se alteró.

Se deshidrogenó el compuesto IIa (0.5 g.) con 1 g. de paladio al 5% en carbón, calentando la mezcla durante 1 h. a 250°. Se recolectó la fracción volátil y se obtuvo un picrato que se cristalizó de metanol (0.01 g., p. f. 181-182°). El p. f. no se deprimió al mezclar con una muestra auténtica del picrato de 3-metil-5-etil piridina.

Al tratar el compuesto IIa con LiAlH₄; NaBH₄; KOH en etilenglicol, etc., no se obtuvieron productos de degradación reconocibles.

Voacanginol (Ic). A 1.0 g. de voacangina (Ia) en 25 ml. de tetrahidrofurano anhidro, se agregó 1 g. de LiAlH₄ en 25 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Se hirvió la mezcla durante 4 h. y se elaboró

después en la forma usual. Cromatografiando el residuo, las fracciones obtenidas de éter y de éter-cloroformo 10% produjeron 0.570 g. de cristales con p. f. 203-205°; λ máx. 228, 292 $m\mu$; ϵ , 20,300; 5,660; λ máx. 3.0 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{21}H_{28}O_2N_2$:	C, 74.08; H, 8.29; O, 9.40;
	N, 8.23
Encontrado:	C, 74.27; H, 8.61; O, 9.27;
	N, 8.14.

El voacanginol produce un clorhidrato que solamente cristaliza al agregarle acetona, mostrando p. f. 202-204° (d); $[\alpha]^{25}_D \pm 0^\circ$ (agua); λ máx. 211, 228, 292 $m\mu$; ϵ , 27,360; 26,650; 9,660; λ máx. 3.2, 3.85 μ (Nujol).

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{21}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl \cdot C_8H_8O$:	
	C, 66.26; H, 8.11; O, 13.03; N, 6.44; Cl, 8.15
Encontrado:	C, 67.08; H, 8.09; O, 9.59; N, 6.66; Cl, 8.68.

Hirviendo los cristales con metanol varias veces y evaporando hasta sequedad, se obtuvo un residuo aceitoso que no mostró el máximo a 5.85 μ debido a la acetona.

Se ozonizaron 1.8 g. de voacanginol en 40 ml. de ácido acético y 20 ml. de agua con 1.3 moléculas de ozono. La solución, de color rojizo, se alcalinizó con NaOH; se extrajo con éter y se cromatografió el residuo en 50 g. de alúmina. El eluato de benceno-éter (9:1) produjo 0.4 g. de cristales con p. f. 124-125°. Después de recrystalizar de acetona-hexano, mostró p. f. 130-131°; $[\alpha]^{25}_D +72^\circ$; λ máx. 275, 395 $m\mu$; ϵ , 18,140; 22,920; λ máx. 3.05, 5.9, 6.15 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{21}H_{28}O_4N_2$:	C, 67.72; H, 7.58; O, 17.18;
	N, 7.52
Encontrado:	C, 67.88; H, 7.73; O, 16.68;
	N, 8.23.

Degradación de von Braun de la voacangina (Ia). Se hirvió durante 9 h. y se dejó durante la noche una mezcla de 10 g. de voacangina

(Ia), 20 g. de bromuro de cianógeno acabado de preparar y 150 ml. de cloroformo. Se evaporó el cloroformo y el exceso de BrCN. El residuo cristalizó de éter, produciendo 9.45 g. de un producto con p. f. 198-200°. Recristalizando de cloroformo-metanol y acetona-metanol, se obtuvieron 5.26 g. de la muestra analítica del compuesto A, el cual mostró p. f. 203-204°; $[\alpha]^{18}_D -92^\circ$; λ máx. 218, 285 m μ ; ϵ , 29,140; 10,810; λ máx. 3.13, 4.59, 5.82 μ .

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{23}H_{28}O_3N_3Br$:	C, 58.22; H, 5.96; O, 10.11; N, 8.85; Br, 16.84
Encontrado:	C, 58.89; H, 5.98; O, 10.67; N, 8.95; Br, 16.71.

Cromatografiando las aguas madres se obtuvieron 3 g. más del compuesto A y además cantidades muy pequeñas de otros dos compuestos cristalinos:

Compuesto B (370 mg) p. f. 238-240°; $[\alpha]^{25}_D + 46^\circ$; λ máx. 221, 284 m μ ; ϵ , 28,200; 9,470; λ máx. 2.95, 4.58, 5.81 μ .

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{23}H_{28}O_3N_3Br$:	C, 58.21; H, 5.96; O, 10.11; N, 8.85; Br, 16.84
Encontrado:	C, 58.59; H, 5.96; O, 10.41; N, 8.76; Br, 17.01.

Compuesto C (100 mg.) p. f. 175-176°; $[\alpha]^{25}_D -34^\circ$; λ máx. 233, 284 m μ ; ϵ , 12,800; 7,300; λ máx. 4.57; 5.81 μ .

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{23}H_{27}O_3N_3$:	C, 70.20; H, 6.92; O, 12.20; N, 10.68
Encontrado:	C, 70.50; H, 6.84; O, 12.23; N, 10.65.

Este compuesto parece ser una indolenina. La reducción del compuesto A (1.5 g.), hirviéndolo durante 3 h. con 3 g. de níquel Raney en 100 ml. de etanol produjo 0.45 g. de un compuesto con p. f. 230-233°. Recristalizando, se obtuvo una muestra analítica que mostró p. f. 240-241°; $[\alpha]^{25}_D \pm 0^\circ$; λ máx. 218, 284 m μ ; ϵ , 37,200; 20,000; λ máx. 5.80 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{23}H_{30}O_4N_2$:	C, 69.32; H, 7.59; O, 16.06; N, 7.03
Encontrado:	C, 69.51; H, 7.43; O, 15.94; N, 7.43.

Probablemente este compuesto es un aldehído producido por la transformación de un grupo nitrilo.

Cromatografiando las aguas madres se obtuvieron 0.16 g. de otro compuesto que mostró p. f. 200°. La recrystalización de cloroformo-etanol produjo una muestra analítica con p. f. 212°; $[\alpha]^{25}_D -215^\circ$; λ máx. 212, 285 m μ ; ϵ , 38,750; 15,500; λ máx. 3.2, 5.81, 6.2 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{23}H_{31}O_3N_3$:	C, 69.49; H, 7.86; O, 12.08; N, 10.57
Encontrado:	C, 69.71; H, 7.92; O, 12.27; N, 10.27.

Probablemente este producto es una amina producida por la reducción del nitrilo.

(B) *Corteza*. Se pulverizaron 50 Kg. en un molino Mikro-Pulverizer W-1 y se secó el polvo a 30°; se obtuvieron 35 Kg. de material seco, que se extrajeron continuamente con alcohol en una planta piloto. Se concentró el extracto a 4 l. y se agregaron 10 l. de ácido clorhídrico acuoso al 5% agitando continuamente. Se eliminó el precipitado filtrándolo. Se alcalinizó el filtrado con una solución de hidróxido de sodio y se filtró, lavó y secó el precipitado, obteniéndose 240 g. de sólidos. Extrayendo este polvo con benceno, se obtuvieron 55 g. de un aceite que se cromatografió en 2.5 Kg. de alúmina. De las primeras cuatro fracciones (benceno-hexano 1:1), se obtuvieron 6 g. de (+)-quebrachamina cruda con p. f. 133-137°. Del resto de las fracciones se aislaron 35 g. de aceite, que al recromatografiar produjeron *tabernantina*, *isovoacangina* y *voacanina*.

La recrystalización de la (+)-quebrachamina cruda, de hexano y después de metanol, seguida de sublimación a 130° y 0.001 mm., produjo 3 g. de (+)-quebrachamina pura, p. f. 147-149°; $[\alpha]^{25}_D + 111^\circ$; λ máx. 228, 284, 291 m μ ; ϵ , 32,820; 7,650; 7,290; λ máx. 2.95 μ . Los

espectros en el infrarrojo de las (+) y (-)-quebrachaminas fueron idénticos.

Anal. Calc. para $C_{19}H_{26}N_2$: C, 80.80; H, 9.28; N, 9.92
Encontrado: C, 81.01; H, 9.23; N, 9.81.

Anal. Calc. para C- CH_3 : 5.3
Encontrado: 1.4

Anal. Calc. para N- CH_3 : 5.3*
Encontrado: 2.73.

Mezclando cantidades iguales de (+)- y (-)-quebrachaminas y cristalizando de metanol acuoso, se obtuvo el racemato, que mostró p. f. 112-115°; $[\alpha]^{25}_D \pm 0.00^\circ$.

La (+)-quebrachamina (IV) produce un picrato de color rojo brillante que muestra p. f. 190-193°. Mezclando cantidades iguales de este picrato con picrato de (-)-quebrachamina y recristalizando de metanol, se obtuvo un producto con p. f. 176-179°; $[\alpha]^{20}_D \pm 0.00^\circ$.**

Se agregó a 1.7 g. de (+)-quebrachamina (IV) en 20 ml. de cloroformo, una solución de 5. g. de bromuro de cianógeno en 60 ml. de cloroformo y se hirvió la mezcla durante 4 h. Después de este tiempo la solución tomó un color rojo oscuro. Se evaporaron al vacío el disolvente y el exceso de BrCN y el residuo, disuelto en cloroformo, se cromatógrafió en 170 g. de alúmina F-20. De las fracciones de cloroformo-metanol al 2%, se obtuvieron 0.173 g. de un producto que mostró p. f. 105-110°. Se purificó sublimando a 95° y 0.001 mm., mostrando entonces p. f. 111-112°; λ máx. 224, 286 μ ; ϵ , 18,000; 8,460; λ máx. 4.52 μ .

Anal. Calc. para $C_{20}H_{25}N_3$: C, 78.13; H, 8.20; N, 13.67;
P.M. 307.
Encontrado: C, 78.27; H, 8.17; N, 13.66;
P.M. (Rast) 289.

* Una determinación N- CH_3 de la (-)-quebrachamina, amablemente facilitada por el Dr. C. Djerassi de Syntex, S. A., México, D. F., dio un valor de 3.11.

** Estamos agradecidos al Dr. J. S. E. Holker de la Universidad de Wayne, Detroit, Michigan, quien preparó estos racematos.

Reflujando 0.11 g. de este compuesto durante 2 h. con 10 ml. de hidróxido de potasio al 10% en etanol y dejando a temperatura ambiente durante la noche, se obtuvieron 0.075 g. de cristales. Recristalizando de cloroformo-etanol, mostraron p. f. 143-144° y después de sublimar a 130° y 0.001 mm., 147-149°; λ máx. 226, 283, 290 μ ; ϵ , 37,860; 10,840; 10,270; λ máx. 2.95 μ . Mezclando con (+)-quebrachamina el p. f. no se deprimió y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Recromatografiando los 35 g. de aceite en 1 Kg. de alúmina activada, se obtuvieron de las fracciones eluidas con benceno-hexano (50:50), 4.2 g. de aceite de los cuales cristalizó *tabernantina*; de las fracciones obtenidas por elución con benceno-hexano (80:20), 5.38 g. de aceite del cual se aisló *isovoacangina*; finalmente, de las fracciones aisladas con benceno-éter (1:1), 2.7 g. de aceite, de los cuales se aisló *voacamina*.

Tabernantina. Se cristalizaron de benceno-hexano los 4.2 g. de aceite, obteniéndose 400 mg. de *tabernantina* cruda, p. f. 203-208°. Recristalizando y sublimando a 160° y 0.005 mm., se obtuvieron 204 mg. de muestra analítica con p. f. 211-212°; $[\alpha]_D^{25}$, -35°; λ máx. 229, 271, 299 μ ; ϵ , 35,970; 4,410; 5,810.

<i>Andl.</i> Calc. para $C_{20}H_{26}ON_2$:	C, 77.38; H, 8.44; O, 5.15;
	N, 9.03; O-CH ₃ , 10.00
Encontrado:	C, 77.63; H, 8.57; O, 5.17;
	N, 9.18; O-CH ₃ , 10.35.

Mezclando con una muestra auténtica de *tabernantina*, obtenida por descarboxilación de *isovoacangina*, el p. f. no se deprimió y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

isovoacangina. Los 5.38 g. de aceite obtenidos de cromatograma fueron cristalizados de éter-metanol produciendo 1.45 g. de *isovoacangina* cruda, p. f. 148-149°, que después de sublimar (140°, 0.01 mm.) produjeron 1.2 g. de *isovoacangina* pura, p. f. 156-157°; $[\alpha]_D^{22}$, -52°; λ máx. 227, 278, 300 μ ; ϵ , 35,650; 4,580; 6,540; λ máx. 2.96, 5.8, 6.17 μ .

<i>Andl.</i> Calc. para $C_{22}H_{28}O_3N_2$:	C, 71.71; H, 7.66; O, 13.03;
	N, 7.60; 2-OCH ₃ , 16.86

Encontrado: C, 71.24; H, 7.71; O, 13.56;
N, 7.67; OCH₃, 16.96.

La *isovoacangina* produce un clorhidrato cristalino, p. f. 225-228° (de metanol).

Este compuesto ha sido llamado *isovoacangina* porque se ha establecido que se trata de un isómero de la *voacangina* en el que el grupo metoxi está ligado a la posición 6 del indol en vez de a la 5 como en la *voacangina*. Se ha llegado a esta conclusión comparando los espectros en el ultravioleta (Tabla 2) y por la descarboxilación a *tabernantina*.

Saponificando 0.5 g. de *isovoacangina*, hirviéndolos 12 h. con 20 ml. de hidróxido de potasio al 15% en etanol, y después acidulando la solución hasta pH 3 con HCl, se obtuvo un ácido que, al ser calentado media h. en baño de vapor, sufrió descarboxilación. Se alcalinizó la solución y se extrajo con éter. Después de la elaboración usual se obtuvieron de la solución etérea 0.26 g. de *tabernantina* [Constantes reportadas (7): p. f. 210°; $[\alpha]^{25}_D$, -40° (acetona); λ máx. 228, 299 m μ ; ϵ , 33,600; 5,800]. Encontradas: p. f. 211-212°; $[\alpha]^{25}_D$, -35°; λ máx. 226, 295, m μ , ϵ , 37,160; 5,760.

Anal. Calc. para C₂₀H₂₆ON₂: C, 77.38; H, 8.44; O, 5.15;
N, 9.03 O-CH₃, 9.91
Encontrado: C, 77.43; H, 8.53; O, 5.20;
N, 9.08 O-CH₃, 9.98.

La deshidrogenación de 0.5 g. de *isovoacangina* con 1 g. de paladio al 5% en carbón, calentando a 220-240° durante 45 min., produjo una fracción volátil que produjo a su vez un picrato (0.042 g.). Recristalizando de metanol, el picrato mostró p. f. 179-182°, que no se deprimió al mezclar con una muestra auténtica del picrato de 3 metil-5-etil piridina.

Extrayendo con benceno el residuo de la deshidrogenación y cromatografiando en 25 g. de alúmina F-20, se obtuvieron, de las fracciones eluidas con éter, 135 mg. de un compuesto semi-cristalino, que fue sublimado tres veces a 65° y 0.005 mm., produciendo 22 mg. de

un producto cristalino ,p. f. 81-82°; λ máx. 228, 273, 298 m μ ; ϵ , 35,830; 2,360; 2,720.

<i>Anal.</i> Calc. para C ₁₂ H ₁₅ ON:	C, 76.15; H, 7.99; O, 8.45;
	N, 7.40; O-CH ₃ , 16.39
Encontrado:	C, 75.86; H, 7.95; O, 9.00;
	N, 7.18; O-CH ₃ , 16.87.

Según el espectro en el ultravioleta y los microanálisis, este compuesto parece ser un 6-metoxi-2 (ó 3)-metil-3 (ó 2)-etil-indol.

Voacamina. De la fracción de 2.7 g. de aceite obtenidos en el cromatograma, cristalizaron 0.23 g. y de una recristalización posterior se aislaron 0.14 g. de *voacamina* pura, p. f. 223-224° (d); $[\alpha]^{26}_D$ -46°; λ máx. 225, 286, 292; ϵ , 48,400; 14,860; 15,180.

<i>Anal.</i> Calc. para C ₃₄ H ₃₈ O ₄ N ₃ *	C, 73.75; H, 7.10; O, 11.56
	N, 75.9 20-CH ₃ , 11.20
Encontrado:	C, 74.07; H, 7.58; O, 11.48;
	N, 7.54; O-CH ₃ , 12.73.

Este análisis no está de acuerdo con las fórmulas sugeridas: C₄₂H₅₂O₅N₄ (8) o C₄₅H₅₆O₆N₄ (9).

El espectro en el infrarrojo de nuestra muestra fue idéntico con el reportado para la *voacamina* (8).

(C) *Frutos.*

Se extrajo con alcohol caliente 1 Kg. de fruta de la *S. Donnell-Smithii*. Se concentró el extracto, se diluyó con 1 l. de ácido acético al 5% y se extrajo con hexano; se alcalinizó la fase acuosa con NaOH y se extrajo con cloroformo. Después de evaporar hasta sequedad, esta fase dejó 2 g. de residuo, que fue cromatografiado en 200 g. de alúmina. De las fracciones eluidas con éter, se obtuvieron 0.15 g. de *estemadenina*, con p. f. 199-200° (d); $[\alpha]^{25}_D$ + 324° (piridina); λ máx. 227, 284, 292 m μ ; ϵ , 35,720; 7,345; 7,060; λ máx. 3.05, 385 μ (nujol).

* El análisis calculado se obtuvo siguiendo el método sugerido por R. Krzikalla. *Rechentafeln zur chemischen elementar-analyse*. Verlag Chemie, 1956.

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{21}H_{26}O_3N_2$:	C, 71.16; H, 7.39; O, 13.54;
	N, 7.90
Encontrado:	C, 70.80; H, 7.51; O, 14.09;
	N, 7.81.

La estructura de este alcaloide será reportada próximamente.

Stemmadenia Galleottiana.

Madera. Siguiendo el mismo procedimiento que en el caso de la *S. Donnell-Smithii*, se obtuvieron, de 16 Kg. de polvo de madera, 3.4 g. de alcaloide puro que mostró p. f. 163-164°; $[\alpha]_D^{25}$, -60°; λ máx. 225, 283, 291 m μ ; ϵ , 36,180; 9,130; 8,710; λ máx. 2.94 μ .

<i>Anál.</i> Calc. para $C_{19}H_{24}N_2$:	C, 81.38; H, 8.63; N, 9.99;
	C-CH ₃ , 5.36
Encontrado:	C, 81.33; H, 8.64; N, 9.91;
	C-CH ₃ , 4.34.

Las constantes físicas y la fórmula empírica coinciden con las reportadas para la *ibogamina* (10); p. f. 163°; $[\alpha]_D$ -54° (etanol).

RESUMEN

Se aislaron de la *Stemmadenia Donnell-Smithii* y de la *S. Galeottiana* los siguientes nuevos alcaloides: (+)-quebrachamina (IV), un isómero óptico de la (-)-quebrachamina conocida; isovoacangina (IIIa), un isómero de posición de la voacangina, y la estemadenina. Además se encontraron también los siguientes alcaloides: voacangina (Ia), voacamina, tabernantina (IIIb) e ibogamina.

BIBLIOGRAFIA

1. M. M. Janot y R. Goutarel *C. R. Acad. Sci., Paris* 240, 1800 (1955).
2. W. I. Taylor *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 3298 (1957).
3. O. Hesse *Liebigs Ann.* 211, 249 (1882).

4. E. Field *J. Chem. Soc.* 125, 1444 (1924).
5. E. Schlittler y E. Gellért *Helv. Chim. Acta* 34, 920 (1951); E. Gellért y B. Witkop *Helv. Chim. Acta* 35, 114 (1952).
6. O. Orazi, R. A. Corral, J. S. E. Holker y C. Djerassi *J. Org. Chem.* 21, 979 (1956).
7. J. Delourme-Houdé *Ann. Pharm. Franc.* 4, 30 (1946); *Chem. Abstr.* 41, 1390d (1947).
8. M. M. Janot y R. Goutarel *C. R. Acad. Sci., Paris* 240, 1719 (1955).
9. Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids. Lilly Research Laboratories. Indianapolis 6, Indiana, U.S.A.
10. M. M. Janot, R. Goutarel y R. P. A. Sneed *Helv. Chim. Acta* 34, 1205 (1953).
11. M. M. Janot y R. Goutarel *C. R. Acad. Sci., Paris* 241, 986 (1955).
12. B. Witkop *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 3193 (1957).
13. Beilstein Vol. XX, p. 311.
14. Beilstein Vol. XX, p. 315.
15. Beilstein Vol. XX, p. 319.
16. W. H. Perkin y P. Plant *J. Chem. Soc.* 123, 3242 (1953).
17. Beilstein Vol. XX, II, p. 257.
18. W. H. Perkin, S. Glemard y P. Plant *J. Chem. Soc.* 2583 (1928).
19. H. Kuhn y O. Stein *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 70, 567 (1937).
20. W. J. Brehn y H. G. Lindwall *J. Org. Chem.* 15, 685 (1950).
21. J. Dybowski y E. Landrin *C. R. Acad. Sci., Paris* 133, 748 (1901).
22. M. Raymond-Hamet *Bull. Soc. Chim. France* 9, 620 (1942).
23. P. Karrer y P. Enslin *Helv. Chim. Acta* 32, 1390 (1949).
24. J. R. Chalmers, H. T. Openshaw y G. F. Smith *J. Chem. Soc.* 1115 (1957).
25. N. Neuss, H. E. Boaz y J. W. Forbes *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 2463 (1954).