
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GIULIANO DELLE MONACHE, IVAN LEONCIO
D'ALBUQUERQUE, FRANCO DELLE MONACHE, GIOVANNI
BATTISTA MARINI-BETTÒLO

**Due nuovi alcaloidi del gruppo dell'ibogamina in
Ervatamia coronaria**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 52 (1972), n.3, p. 375–380.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1972_8_52_3_375_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

SEZIONE II

(Fisica, chimica, geologia, paleontologia e mineralogia)

Chimica. — *Due nuovi alcaloidi del gruppo dell'ibogamina in Ervatamia coronaria* (*). Nota di GIULIANO DELLE MONACHE, IVAN LEONCIO D'ALBUQUERQUE, FRANCO DELLE MONACHE e GIOVANNI BATTISTA MARINI-BETTÒLO, presentata (**) dal Corrisp. G. B. MARINI-BETTÒLO.

SUMMARY. — Two new alkaloids from a sample of *Ervatamia coronaria* (syn *Tabernaemontana coronaria*) an Apocynaceae, grown in the state of Pernambuco (Brasil).

The structures of these alkaloids were established through the physico-chemical properties (u.v., i.r., n.m.r. spectra), the mass fragmentation patterns and the chemical behaviour.

The alkaloids, derived both from coronaridin (18-carbomethoxy ibogamin)(I), also present in the plant, are 19,(2)-ketopropyl-coronaridin(V) and 19-oxo-coronaridin(VI).

Ten other alkaloids were obtained from the same plant and are presently under investigation.

Riprendendo lo studio, iniziato nel 1959 da uno di noi [1] sugli alcaloidi di *Ervatamia coronaria* (syn *Tabernamontana coronaria*) della famiglia delle *Apocynaceae*, che vegeta nel Nord Est del Brasile, abbiamo potuto separare per cromatografia la complessa miscela ed identificare tra i vari componenti la coronaridina [2]. Abbiamo inoltre isolato, stabilendone la struttura, due nuovi alcaloidi a C-21 e C-24 e caratterizzato vari altri alcaloidi monomeri e dimeri, la cui struttura è attualmente allo studio (Tab. I).

Questi risultati non concordano con quanto era stato precedentemente trovato su esemplari della stessa pianta che vegetano in India [3, 4] e in Florida [2].

Infatti mentre gli Autori [3, 4] che avevano studiato l'esemplare dell'India trovano un alcaloide terziario, la tabernamontanina(IV) e un « dimero » la coronarina, Gorman [2] negli Stati Uniti, trova oltre alla tabernamontanina(IV), la dregamina [5] e un nuovo composto, la coronaridina(I).

L'interesse che presenta lo studio di questi alcaloidi è legato alle spiccate proprietà farmacologiche di queste sostanze, chimicamente appartenenti ai gruppi della ibogamina e della vobasina, presenti in numerosi generi, Iboga, Tabernanté, Rauwolfia, Voacanga e Vinca delle Apocynacee ed usate nella medicina popolare di molti Paesi come pure per la preparazione industriale di farmaci.

(*) Lavoro eseguito presso il Centro di studio della chimica dei ricettori del CNR, presso Istituto di Chimica Università Cattolica, Roma.

(**) Nella seduta dell'11 marzo 1972.

Nel campione esaminato abbiamo riscontrato la presenza di coronaridina (10-15 %) che è stata identificata attraverso gli spettri UV, IR, RMN, il punto di fusione (230-235 con dec.) e il potere rotatorio ($\alpha_D^{22} - 9$ (CH₃OH, 1) del cloridrato.

TABELLA I.
Alcaloidi di Ervatamia coronaria.

ALCALOIDE	%	R _f	SOLVENTE	
E-1	0,1	0,9	CHCl ₃ -CH ₃ OH 1%	19, (2) chetopropilcoronaridina coronaridina
E-2	10-15	0,8	CHCl ₃ -CH ₃ OH 1%	
E-3	0,4		CHCl ₃ -CH ₃ OH 1,5%	
E-4		0,36	CHCl ₃ -CH ₃ OH 1,5%	
E-5	15-20	0,32	CHCl ₃ -CH ₃ OH 1,5%	coronaridina sostituita
E-6	15-20	0,25	CHCl ₃ -CH ₃ OH 1,5%	19-oxo-coronaridina
E-7	10-15	0,2	CHCl ₃ -CH ₃ OH 2%	C ₄₂ H ₅₀ N ₄ O ₅ (M ⁺ = 690)
		0,35	Benzolo-Acetone Metanolo 80-20-1	
E-8		0,3	Benzolo-Acetone Metanolo 80-20-1	Dimero (M ⁺ = 760)
E-9		1,0	Metil-etil-chetone Metanolo 2%	
E-10		0,7	Metil-etil-chetone Metanolo 2%	
E-11		0,6	Metil-etil-chetone Metanolo 5%	
E-12		0,4	Metil-etil-chetone Metanolo 5%	
E-13		0,25	Metil-etil-chetone Metanolo 5%	

Le cromatografie sono state effettuate su lastra di gel di silice (Kieselgel GF 254) e rivelate con reattivo di Dragendorff.

La presenza di dregamina è stata invece esclusa, per confronto cromatografico con un campione autentico.

All'alcaloide, E-1, presente in piccola percentuale nella miscela, in base allo spettro di massa (M⁺ 394) ed all'analisi elementare si attribuisce una formula grezza C₂₄H₃₀O₃N₂ e in base allo spettro U.V. una struttura indolica non sostituita. (pf 140°, $[\alpha]_D^{22} - 27^\circ$ (CHCl₃, 0,7).

Si può dire che la struttura di questo composto sia stata determinata principalmente in base ai dati dello spettro di massa della sostanza stessa e dei suoi derivati.

Lo spettro IR presenta due bande forti, quasi coincidenti a 1705–1710 cm^{-1} . L'una si può assegnare ad un gruppo COOCH_3 (si ritrovano anche le due bande di « stretching » a 1080 e 1165 cm^{-1} attribuibili al gruppo metil-estere) e l'altra a un acetile. Questo è confermato dalla presenza di due picchi (s , 3H) dello spettro di RMN a δ 3,72 e a δ = 2,11. Non è tuttavia possibile dedurre se il gruppo acetile sia legato ad un atomo di carbonio, azoto od ossigeno. Quest'ultima possibilità dovrebbe essere esclusa perché l'alcaloide non si altera per riscaldamento con NaOH dil. Lo spettro di massa è caratterizzato da un netto picco a M–57, che permette ipotizzare la presenza di un gruppo CH_2COCH_3 [6].

Sottraendo dalla formula bruta $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ i due gruppi sostituenti $\text{COOCH}_3(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)$ e $\text{CH}_2\text{COCH}_3(\text{C}_3\text{H}_5\text{O})$ rimane un aggruppamento $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ che presuppone 9 insaturazioni. La parte indolica della molecola (2 cicli e 4 doppi legami) impegna 6 insaturazioni, per cui rimangono per la parte aliciclica 3 insaturazioni con molta probabilità attribuibili a 3 anelli dato che lo spettro di RMN porta ad escludere l'esistenza di altri doppi legami oltre a quelli del sistema indolico.

Confrontando gli spettri di massa del prodotto e quelli degli alcaloidi del gruppo dell'Iboga [7] vengono ritrovati tutti i picchi caratteristici. Il fatto che alcuni ioni contenenti il nucleo indolico non subiscano spostamento permette di escludere la presenza di sostituzioni sull'N indolico e sull'anello aromatico.

Significativo ai fini della determinazione della struttura della sostanza il ritrovamento di ioni « aliciclici » caratteristici, spostati di 56 unità (CH_2COCH_3).

Questo porta ad ammettere che il composto sia una coronaridina sostituita ad un atomo di carbonio della parte isochinuclidinica.

Le posizioni 5, 8, 20 e 21 vanno escluse in base alle caratteristiche spettrali (RMN e MS) e tra quelle che rimangono più probabili (7, 19) la posizione 19 è da preferire in considerazione della biogenesi e del fatto che risulta la posizione più attiva del sistema. Le posizioni 1, 2, 3, 4 si ritengono invece meno probabili.

Per confermare quanto sopra, abbiamo preparato alcuni derivati che modificano i gruppi sostituenti in 18 e 19, e precisamente i prodotti di riduzione con AlLiH_4 e con NaBH_4 in modo da ottenere degli spostamenti caratteristici negli spettri di massa. Questi (vedi Tab. II) confermano pienamente la natura e la posizione dei sostituenti.

Inoltre la presenza del gruppo CH_2COCH_3 trova conferma nel fatto che l'alcaloide, riscaldato per 1 ora con NaOD 5 % (in D_2O) e diossano in atmosfera di N_2 [8] assume fino a 5 atomi di D. Nei calcoli si è esclusa la parziale deuteroazione dell'NH indolico. La sostanza in esame si può pertanto considerare la 19 (2)chetopropil–coronaridina(V).

Al secondo alcaloide, E–6 (p.f. 121–3, da etere) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 67^\circ$ (CHCl_3 , 1) in base all'analisi elementare e allo spettro di massa (M^+ 352) si attribuisce la formula grezza $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$. Lo spettro UV sta ad indicare un nucleo indo-

lico non sostituito, e un spettro IR (larga banda a 1670 cm^{-1} , oltre ai picchi a 1730 , 1160 , 1230 cm^{-1} (metil-estere)) indica la presenza di un gruppo chetonico. Lo spettro di RMN conferma la presenza di un gruppo metilestere, di un gruppo etile di 4 protoni aromatici e di un gruppo NH come nella coronaridina.

TABELLA II

Spostamenti significativi nello spettro di massa della 19(2)cheto-propil-coronaridina e derivati.

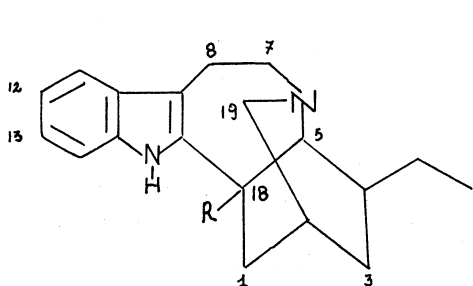
Ione	Ibogamina(II)	Coronaridina(I)	19(2) cheto-propil-coronaridina(V)	19(2)idrossi-propil-coronaridina(VII)
1	156	156	156	156
		214	214	214
2	195	195	195	195
		253	253	253
3	122	122	122	122
			178	180
4	136	136	136	136
			194	196
		Coronaridinolo(III)	19(2)idrossi-propil(VIII) coronaridinolo	
1	156	186	156	156
			186	186
2	195	225	195	195
			225	225
3	122	122	122	122
			180	180
4	136	136	136	136
			196	196

In base a questi dati e dal confronto delle formule grezze si può supporre che l'alcaloide sia un derivato chetonico della coronaridina.

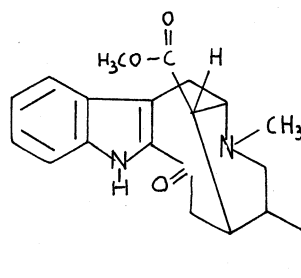
Questa ipotesi è stata confermata effettuando la riduzione del composto con AlLiH_4 . Si ottiene così lo stesso alcool(III), che proponiamo chiamare

coronaridinolo, che si ha dalla coronaridina nelle stesse condizioni. L'identificazione tra i due composti è stata fatta mediante il confronto degli spettri IR, RMN e di MS e della misura del $[\alpha]_D$.

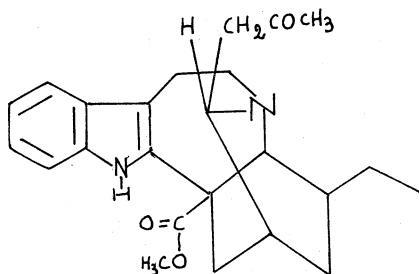
Per stabilire la posizione del gruppo CO sono state effettuate le seguenti considerazioni. È stato osservato che il composto reagisce scarsamente con il reattivo di Dragendorff, inoltre il valore del CO nello spettro IR, come pure gli spettri U.V. di RMN e di MS (che escludono tra l'altro trattarsi di un 2-acil-indolo) stanno ad indicare una struttura lattamica all'azoto *b*.



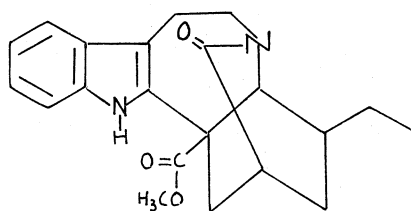
- I R = COOCH₃
 II R = H
 III R = CH₂OH



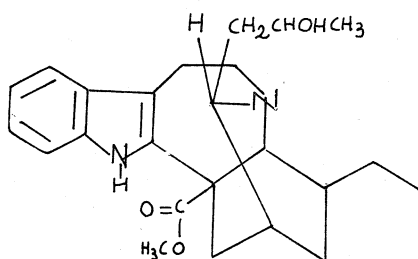
IV



V



VI



- VII
 VIII CH₂OH invece
 di COOCH₃

A conferma di ciò abbiamo trasformato il composto per saponificazione e successiva decarbossilazione(2) in 19-oxo-ibogamina (p.f. 329-331) identica a quella che abbiamo ottenuto dalla ossidazione della ibogamina con I₂ in tetraidrofurano [9].

Inoltre la 19-oxo-coronaridina(VI) è stata preparata dalla coronaridina per ossidazione [9] ed è risultata identica con l'alcaloide E-6.

La spettrometria di massa inoltre ha permesso confermare la posizione del CO in 19, in alternativa teorica con la 7, sull'esame della frammentazione del prodotto di riduzione con AlLiD_4 , nel quale l'atomo di ossigeno viene sostituito da due atomi di deuterio.

Si osservano infatti come previsto gli spostamenti di 1 per lo ione 122 e 2 per lo ione 136 [10].

La presenza di una 19-oxo-coronaridina è stata riportata da R.H. Martin, che l'avrebbe ottenuta da *Conopharyngia Jollyana*, senza riportarne le caratteristiche [11].

BIBLIOGRAFIA

- [1] O. GONÇALVES DE LIMA e I. LEONCIO D'ALBUQUERQUE, *et al.*, « Rev. Instituto de Antibioticos, Recife », 2, 3 (1959).
- [2] M. GORMAN, N. NEUSS, N. J. CONE e J. A. DEYRUP, « J. Am. Chem. Soc. », 82, 1142 (1960).
- [3] A. N. RATNAGIRISWARAN e VENCHATOCHALOM, « Quart. J. Pharm. and Pharm. », 12, 174 (1939).
- [4] S. A. WARSI e B. AHMED, « Pakistan, J. Sc. », 1, 128 (1949).
- [5] M. P. CAVA, S. K. TALAPATA, J. A. WEISBACH, B. DOUGLAS e G. O. DUDAK, « Tetrahedron Lett. », 53 (1963).
- [6] V. AGWADA, M. B. PATEL, M. HESSE e H. SCHMID, « Helvetica. Chim. Acta », 53, 1567 (1970).
- [7] BUDZIKIEWICZ, DJERASSI e WILLIAMS, *Structure elucidation of natural products by Mass spectrometry. I*, Holden-Day, San Francisco 1964.
- [8] E. LUND, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSONAND e C. DJERASSI, « J. Am. Chem. Soc. », 85, 1528 (1963).
- [9] M. F. BARTLETT, D. F. DICKEL e W. J. TAYLOR, « J. Am. Chem. Soc. », 80, 126 (1958).
- [10] K. BIEMANN e M. FRIEDMANN-SPITELER, « J. Am. Chem. Soc. », 83, 4805 (1965).
- [11] Cfr. H. HESSE, *Indolalkaloide*, in « Tabellen », Springer Berlin 1968, ref. 139.