
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GIULIANO DELLE MONACHE, SOLEDAD MONTENEGRO
DE MATTA, FRANCO DELLE MONACHE, GIOVANNI
BATTISTA MARINI-BETTÒLO

Sugli alcaloidi di Tabernaemontana sananho R. & P.

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 62 (1977), n.2, p. 221–226.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1977_8_62_2_221_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 organica. — *Sugli alcaloidi di Tabernaemontana sananho R. & P.* (*). Nota di GIULIANO DELLE MONACHE, SOLEDAD MONTENEGRO DE MATTA, FRANCO DELLE MONACHE e GIOVANNI BATTISTA MARINI-BETTÒLO, presentata (**) dal Corrisp. G. B. MARINI-BETTÒLO.

SUMMARY. — The alkaloid composition of *Tabernaemontana sananho*, a plant used in Perù in folk medicine, has shown the presence of coronaridin, ibogamin, 19-hydroxycoronaridin, 20-hydroxycoronaridin (heyneanine) and voacangine.

The finding of 19-hydroxycoronaridin, which, during extraction rapidly undergoes to chemical changes, indicates that this alkaloid may be found in other species of *Tabernaemontana* when appropriate techniques are used.

Nel quadro delle ricerche sui principi attivi delle piante impiegate nella medicina popolare in Perù [1], [2] abbiamo studiato gli alcaloidi della corteccia di *Tabernaemontana sananho* R. & P. (Apocynaceae) nota comunemente come Sanango o Sananho.

Questa pianta silvestre viene usata soprattutto come psicostimolante, ma sembra trovi anche altre applicazioni, ad esempio nella cura delle infiammazioni articolari, come riferisce Antonio Raimondi [3] nel suo studio sul Perù fin dallo scorso secolo.

Il genere *Tabernaemontana* è diffuso sia nell'Africa che nell'America centrale e meridionale ed è stato oggetto di numerose ricerche per l'interesse presentato dagli alcaloidi che contiene e che sono dotati di spiccate proprietà farmacologiche [4].

Alcuni anni or sono abbiamo studiato una *Tabernaemontana coronaria*, raccolta nel Nord-est del Brasile e descritto l'isolamento di numerosi alcaloidi [5]. Due di questi sono risultati nuovi e sono stati caratterizzati come 19-chetopropil-coronaridina e 19-oxo-coronaridina.

Per la presente ricerca abbiamo potuto disporre di due campioni di pianta, provenienti da due zone, distanti tra loro circa 500 km, appartenenti all'area amazonica subandina del Perù e precisamente da Satipo (prov. di Huancayo) e da Tarapoto (prov. di San Martin).

I due campioni nelle prove preliminari cromatografiche mostrano una composizione molto simile ma non identica; questo fatto può attribuirsi alle variazioni annuali nella pianta degli alcaloidi, tra loro strutturalmente simili.

(*) Lavoro eseguito presso il Centro di Studio della Chimica dei recettori e delle Molecole biologicamente attive del CNR, presso l'Istituto di Chimica dell'Università Cattolica del S. Cuore Roma.

(**) Nella seduta del 12 febbraio 1977.

Dal campione di Satipo (S) si ottengono con la consueta tecnica di estrazione degli alcaloidi il 7.5 % in peso di estratto, mentre dal campione di Tarapoto (T) solo l'1 %.

Il frazionamento si effettua su colonna di Florisil (eluente CHCl_3 con quantità crescenti di metanolo) e la purificazione su colonne di gel di silice (Gel di silice MN, Kieselgel MN, Kieselgel 60 Merck) e di Al_2O_3 .

In queste condizioni dal campione S si isolano cinque componenti di cui due in piccole percentuali (vedi Tabella I).

TABELLA I

ALCALOIDE				R _F				
Frazione	%	Frazione	%	1	2	3	4	
S ₁	38	T ₁	30	0,70	0,65	0,72	—	Coronaridina
S ₂	3	T ₂	2	0,60	0,50	0,50	—	Voacangina
S ₃	20	T ₃	18	0,33	0,1	0,1	0,72	20-idrossi- coronaridina
S ₄	10	T ₄	10	0,28	0,1	0,1	0,80	19-idrossi- coronaridina
S ₅	2	—	—	0,05	0,05	0,60	—	Ibogamina
—	—	T _x	15	—	—	—	—	Miscela vari alcaloidi

Sistemi cromatografici: 1) SiO_2 , el. CHCl_3 -MeOH (98 : 2); 2) SiO_2 , el. Esano-Acetato d'etile (8 : 2); 3) Al_2O_3 , el. Benzene; 4) Al_2O_3 , el. CH_2Cl_2 .

Il più abbondante S₁ (38 % degli alcaloidi totali) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, è stato facilmente identificato con la coronaridina 1, alcaloide indolico [6], [11] presente in quasi tutte le specie di *Tabernaemontana* finora studiate. L'identificazione è stata confermata per confronto cromatografico e spettroscopico con un campione autentico [5].

Il composto, indicato come S₂ (3 %), $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, M⁺ 360 presenta le seguenti caratteristiche spettroscopiche:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 285 nm, $\nu_{(\text{CHCl}_3)}$ 3455 (NH) e 1712 (COOCH_3) cm^{-1} . $\delta_{(\text{CCl}_4)}$ 7.5, s, (1 H); 6.95, J = 8.5 (1 H); 6.65, s, (1 H); 6.56, d, J = 8.5, (1 H); 3.72, s, (3 H); 3.64, s, (3 H); 3.43, s, (1 H); 0.87, t, 3 H).

MS: m/e (%) 368 (M⁺, 56), 353 (22), 339 (3), 337 (7), 309 (4), 283 (195 + 58 + 30) (7); 244 (156 + 58 + 30) (8); 184 (154 + 30) (10); 160 (130 + 30) (10); 148 (8); 136 (75); 135 (100); 124 (23), 122 (42).

La presenza di *shifts* di alcuni ioni caratteristici nello spettro di massa indica una struttura di una metossi-coronaridina. Prove di confronto con la voacangina ed in particolare l'esame della curva dello spettro UV, il valore del $[\alpha]_D$ come anche quello dei δ dei protoni aromatici confermano l'identificazione di questo alcaloide [7], [11].

La separazione di S_3 ed S_4 caratterizzati da comportamento cromatografico molto simile sia su colonna di Florisil che di allumina risulta particolarmente difficile. Tuttavia a seconda del sistema cromatografico impiegato si ha tra i due composti una inversione del R_F . La separazione avviene invece più facilmente nel caso degli alcaloidi T_3 e T_4 (successivamente identificati con S_3 ed S_4) probabilmente per l'assenza nella miscela di un composto che interferisce nella separazione.

Lasciando la frazione contenente S_3 ed S_4 all'aria per qualche tempo l' S_4 si trasforma in un nuovo prodotto, indicato come S_4 -bis che si separa facilmente da S_3 per cromatografia.

S_3 , cristallizza dall'etere etilico, p.f. $161-2^\circ$, $[\alpha]_D = -19^\circ$ (CHCl_3 ; 0.6) e presenta le seguenti caratteristiche spettroscopiche:

λ^{EtOH} 285-295 (sp.) nm; $\nu_{(\text{CHCl}_3)}$ 3450 (NH), 3300 (OH), 1705 (COOCH_3) cm^{-1} ;
 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 8.0 (NH), 7.5-6.8 (4 H); 3.67 (COOCH_3); 1.05, (J=6.5 cps), (CH_3 sec.).

MS: m/e (%) 354 (100), 339 (50), 337 (30), 336 (354-8, m^*) (54),
 310 (20), 310 (20); 309 (17), 295 (6), 277 (7), 267 (5), 253 (7),
 224 (11), 214 (30), 206 (8), 195 (10), 194 (10), 180 (18), 163 (15),
 167 (15), 154 (22).

Per riduzione del S_3 con AlLiH_4 , in etere anidro, si ottiene un composto, che purificato su colonna di SiO_2 (Kieselgel 60 Merck, eluente $\text{CHCl}_3 + 5\%$ di CH_3OH), cristallizza da acetone (pf $> 325^\circ$) e presenta le seguenti caratteristiche spettroscopiche:

λ^{EtOH} 285-93 sp.; $\nu_{(\text{CHCl}_3)}$ 3400 (NH e OH) cm^{-1} ; $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 8.6 (NH), 7.5-6.8 (4 H aromatici), 3.73, d, (J = 5 cps) (CH_2); 1.09, d, (J = 6 cps) (CH_3).

MS: m/e % 326 (M^+ , 100), 311 (54), 309 (38), 308 (32), 195 + 30 (13),
 156 + 30 (21), 136 + 16 (27); 135 + 16 (16); 149 (11); 124 + 16 (20);
 144 (16); 143 (13); 122 + 16 (13).

L'esame comparativo di S_3 e del suo prodotto di riduzione permettono di stabilire che si tratta di un derivato ossidrilato della coronaridina. Infatti mentre gli ioni contenenti il nucleo indolico restano invariati o subiscono nel composto di riduzione uno spostamento corrispondente alla trasformazione $\text{R-COOCH}_3 \rightarrow \text{R-CH}_2\text{OH}$, gli ioni contenenti invece il sistema aliciclico presentano in entrambi i composti uno spostamento di 16 m.u. Pertanto l'ossidrilato può trovarsi in una delle seguenti posizioni: C_2, C_3, C_4 o C_{20} ; tuttavia

soltanto quest'ultima è in accordo con la presenza di un doppietto del CH_3 nello spettro di RMN.

S_3 deve essere pertanto la 20-idrossi-coronaridina, nota con il nome di heyneanina [8], [11]. Il prodotto di riduzione, viene qui descritto per la prima volta ed è un 20-idrossi-coronaridinolo.

S_4 (o T_4) dà una frammentazione allo spettro di massa che risulta dalla sovrapposizione dei picchi corrispondenti alla coronaridina e alla 19-oxo-coronaridina e naturalmente dei loro prodotti di frammentazione.

Questo comportamento può essere spiegato con la disproporzione che subirebbe la 19-idrossi-coronaridina, molto instabile, che sarebbe appunto da identificare con S_4 (o T_4).

L'esistenza della 19-idrossi-coronaridina è stata riportata recentemente da H. Schmid e Collaboratori [9, 11], che l'hanno identificata attraverso il suo chetopropilderivato, che risulta identico a quello da noi precedentemente ottenuto da *Tabernaemontana coronaria* [5].

A conferma di ciò abbiamo trattato la 19-idrossi-coronaridina con acetone: esano 4 : 1 in colonna di SiO_2 -Kieselgel. Per eluzione dopo alcune ore si ha che tutto il prodotto si è trasformato in 19-chetopropilcoronaridina, identica cromatograficamente (Al_2O_3 , el. benzene/acetato di etile 9 : 1; SiO_2 , el. benzene/etere 3 : 2) al composto da noi ottenuto da *T. coronaria*. È pertanto da ritenere che questo sia un artefatto di estrazione e che anche nella *T. coronaria* sia presente la 19-idrossi-coronaridina.

Questo alcaloide, come si è visto all'aria si trasforma nel prodotto S_4 -bis. Questo cristallizzato da etere etilico, p.f. 121-123°, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60^\circ$ (CHCl_3 ; 0.75); presenta le seguenti caratteristiche spettroscopiche:

λ_{MeOH} 285-93 (sp.) nm; $\nu_{(\text{CHCl}_3)}$ 3460 (NH), 1720 (COOCH_3), 1660 (N-CO) cm^{-1} .

MS: m/e (%) 352 (M^+ , 100) 320 (10, m^* a 291); 229 (30); 228 (29); 223 (10); 216 (21); 215 (18); 214 (14); 197 (46); 195 (21); 168 (21); 167 (15); 154 (27); 144 (8); 143 (15); 130 (8); 124 (95).

Il composto reagisce debolmente con il reattivo di Dragendorff e per riduzione con idruro di litio e alluminio dà un prodotto che viene identificato con il coronaridinolo.

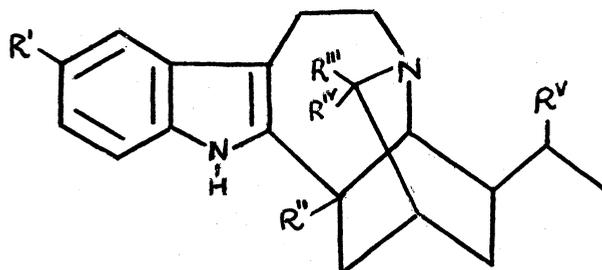
Pertanto ad S_4 -bis (ed a T_4 -bis) si può attribuire la struttura di una 19-oxo-coronaridina.

Questo composto è stato da noi descritto la prima volta in *T. coronaria* e si deve considerare un composto di trasformazione del 19-idrossi-coronaridina presente nella pianta, ma particolarmente instabile.

Il composto indicato come S_5 in base alle caratteristiche spettroscopiche (assenza di gruppi CO, presenza di un gruppo CH_2 - CH_3) ed al raffronto cromatografico è stato identificato con la ibogamina [10, 11].

Il campione di alcaloidi isolato da *T. sananho*, proveniente da Tarapoto a differenza dal precedente non contiene ibogamina, ma invece una piccola

percentuale di alcaloidi non identificati. Gli altri quattro componenti sono presenti in percentuali anche abbastanza vicine. (Vedi Tabella).



N°	R'	R''	R'''	R ^{iv}	R ^v	Nome
1	H	COOCH ₃	H	H	H	Coronaridina
2	H	H	H	H	H	Ibogamina
3	H	CH ₂ OH	H	H	H	Coronaridinolo
4	H	COOCH ₃	H	H	OH	20-idrossi-coronaridina
5	OCH ₃	COOCH ₃	H	H	H	Voacangina
6	H	COOCH ₃	OH	H	H	19-idrossi-coronaridina
7	H	COOCH ₃	O		H	19-oxo-coronaridina
8	H	COOCH ₃	CH ₂ CO CH ₃	H	H	19-chetopropil-coronaridina
9	H	CH ₂ OH	H	H	OH	20-idrossi-coronaridinolo

Questi risultati permettono di stabilire la presenza in alcune specie del genere *Tabernaemontana* della 19-idrossi-coronaridina, che per la sua instabilità da origine durante i processi di isolamento ad artefatti quali la 19-oxo-coronaridina e la 19-chetopropilcoronaridina che fino ad oggi si ritenevano costituenti della pianta.

Il fatto che la 19-idrossi-coronaridina si trovi nelle piante e negli estratti totali di alcaloidi, quando si operi con certe cautele, deve essere considerata nella valutazione delle proprietà farmacologiche degli estratti totali rispetto a quella degli alcaloidi puri.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. MONTENEGRO DE MATTA, F. DELLE MONACHE, F. FERRARI e G. B. MARINI-BETTÒLO (1976) - *Farmaco*, Ed. Sc., 527.
- [2] A. BERNABEL ZAVALA, F. DELLE MONACHE, F. FERRARI e G. B. MARINI-BETTÒLO (1976) - « *Rend. Cl. Sc. fis, mat, e nat., Acc. Naz. Lincei* », VIII, 60, 639.
- [3] A. RAIMONDI (1874) - *El Peru*, Lima, p. 146; A. Raimondi: *Botanica Lima* 1854.

-
- [4] P. LEBEAU e MM. JANOT (1965) - *Traité de Pharmacie chimique*, Masson, Paris, IV, 2982-88.
- [5] G. DELLE MONACHE, I. L. DE ALBUQUERQUE, F. DELLE MONACHE e G. B. MARINI-BETTÒLO (1972) - « Rend. Cl. Sc. fis. mat. e nat. », VIII, 52, 375.
- [6] GORMAN, N. NEUSS, N. J. CONE and J. A. DEYRUP (1960) - « J. Am. Chem. Soc. », 82, 1142.
- [7] M. F. BARTLETT, D. F. DICKEL and W. I. TAYLOR (1958) - « J. Am. Chem. Soc. », 80, 126.
- [8] T. R. GOVINDACHARI, B. S. JOSHI, A. K. SAKSENA, S. S. SATHE and N. WISW (1965) - « Tetrahedron Letters », 3873.
- [9] V. C. AGWADA, Y. MORITA, U. RENNER, M. HESSE and H. SCHMID (1975) - « Helv. Chim. Acta », 58, 1001.
- [10] J. P. KUTNEY, R. T. BROWN and F. PIERS (1947) - « Canad. J. Chem. », 43, 1547.
- [11] H. HESSE (1968) - *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Berlin.