

33. C. G. CASINOVİ, F. DELLE MONACHE, G. B. MARINI-BETTOLO, E. BIANCHI e J. A. GARBARINO. — Ricerche nella serie della Skytanthina. - Nota II. Sintesi di tre stereoisomeri a configurazione nota della Skytanthina.

Riassunto. — Dato l'interesse che presenta la configurazione della Skytanthina nel quadro della biogenesi degli alcaloidi delle Apocinacee che è il primo esempio di alcaloide piperidinico in questa famiglia, abbiamo effettuato la sintesi di tre possibili stereoisomeri di questa base.

Due stereoisomeri a struttura cisoide sono stati ottenuti a partire rispettivamente dalla iridomirmecina e dall'acido nepetalinico a p.f. 85°; vengono inoltre descritti dei metodi che permettono di prepararli a partire da uno stesso precursore, l'acido nepetalico.

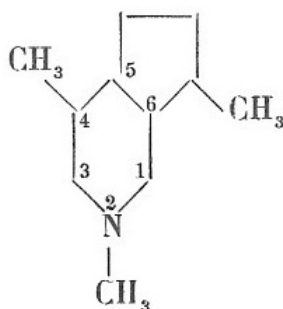
Una base di configurazione transoide è stata ottenuta dall'acido nepetalinico a p.f. 115°.

Summary. — Owing to the interest of the configuration of Skytanthine which represents the first example of piperidinic alkaloids in the Apocynaceae, in the biogenesis of the alkaloids of this family, 3 possible stereoisomers of this base have been synthesized.

Two stereoisomers of cisoid configuration were obtained from iridomermycine and nepetalinic acid m.p. 85°; and methods are also described which allow their preparation from a common precursor, nepetalic acid.

A base of transoid configuration was obtained from nepetalinic acid m.p. 115°.

In un precedente lavoro era stato descritto l'isolamento da una Apocinacea del Cile, lo *Skytanthus acutus* Meyen, di un alcaloide volatile, denominato Skytanthina (¹), al quale, in base ai dati analitici, alle proprietà chimico-fisiche ed ai prodotti di demolizione, è stata attribuita la formula seguente:



Agli stessi risultati erano giunti contemporaneamente a noi C. DJERASSI e coll. (2); inoltre, la presenza nella stessa pianta, di altri alcaloidi, di cui non è stata ancora chiarita la costituzione, è stata successivamente dimostrata da H. H. APPEL e B. MÜLLER (3).

Dato l'interesse che presenta la struttura della Skytanthina nel quadro biogenetico degli alcaloidi delle Apocinacee, in quanto essa rappresenta il primo esempio di alcaloide piperidinico in questo gruppo, abbiamo desiderato stabilirne la configurazione.

I comuni metodi degradativi non potevano purtroppo essere presi in considerazione, a causa della scarsa quantità di alcaloide a nostra disposizione.

Data però la presenza in natura di composti strutturalmente vicini ad essa, quali la iridomirmecina (4), l'isoiridomirmecina (5) e il nepetalattone (6, 7), abbiamo pensato che fosse molto probabile che la Skytanthina possedesse la configurazione di uno di questi composti per ciò che riguarda gli atomi di carbonio in 4, 5 e 6.

Per questo abbiamo desiderato, a partire dall'iridomirmecina e dall'acido nepetalinico, p.f. 85° (la cui configurazione corrisponde alla isoiridomirmecina) che presentano differenti configurazioni all'atomo di carbonio in 4 (7), preparare alcuni dei possibili stereoisomeri corrispondenti alla struttura sopra riportata, mediante procedimenti che presumibilmente non alterano i centri di asimmetria, secondo lo schema riportato a pagina seguente.

La base III è stata preparata riducendo secondo la letteratura (8) la iridomirmecina I, con idruro di litio ed alluminio, al diolo II, dal quale per trattamento con tribromuro di fosforo si ottiene il corrispondente dibromuro, che, per azione della metilammina in tubo chiuso, dà con rese piuttosto scarse, la base III: una resa migliore si ha qualora si prepari il ditosilato del diolo e questo si tratti successivamente con metilammina: poichè in questa serie di reazioni non si ha nessuna modificazione della configurazione dei centri di asimmetria in 4, 5 e 6, la base III si può considerare avente la medesima configurazione della iridomirmecina.

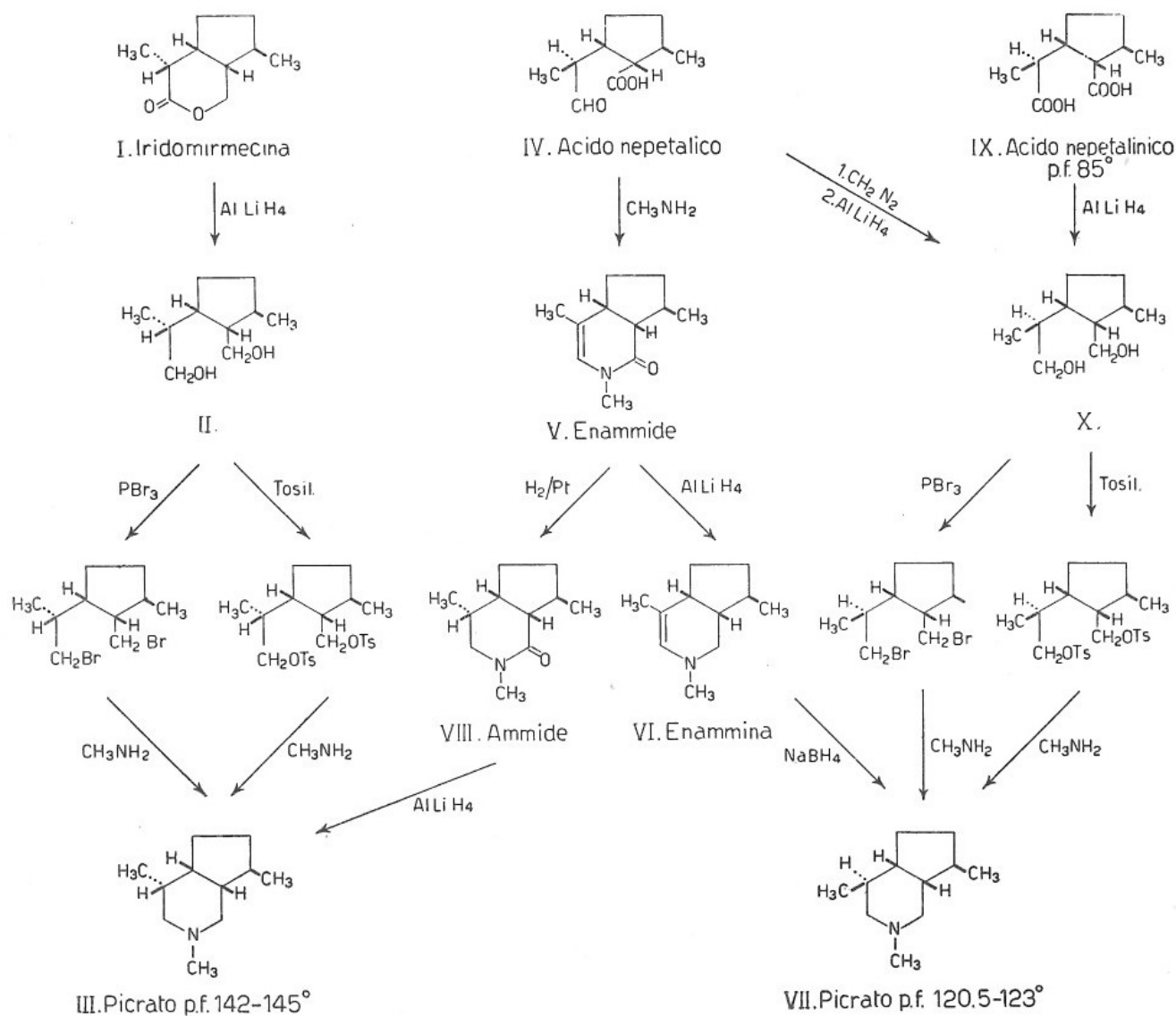
La base VII, a sua volta, è stata preparata a partire dall'acido nepetalico IV (6) per esterificazione con diazometano (9) e riduzione a diolo X con idruro di litio ed alluminio; questo diolo, epimero del precedente, ottenuto dalla iridomirmecina, si ottiene anche dall'acido nepetalinico, p.f. 85°, IX, per analoga riduzione (10).

Dal diolo si prepara il dibromuro, dal quale con metilammina si ha la base VII, che si può considerare avente la configurazione dell'isoiridomirmecina, cioè differente dalla base III per la configurazione dell'atomo di carbonio in 4; per migliorare le rese di quest'ultimo passaggio, ana-

logamente a quanto è stato fatto per la base III, la base VII è stata ottenuta dal ditosilato del diolo con metilammina.

La non identità delle basi III e IV è stata confermata dalla depressione del p.f. misto dei rispettivi picrati.

Stabilita la configurazione delle due basi con sintesi univoche, abbiamo cercato di prepararle seguendo altre vie che consentissero rese più elevate: pertanto dall'acido nepetalico IV, con metilammina, abbiamo

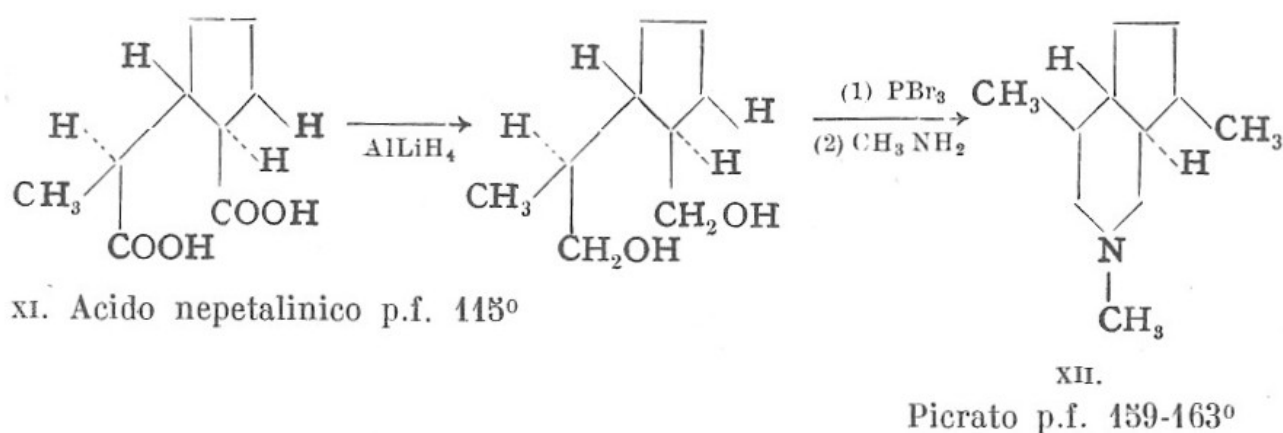


preparato l'ammide ciclica non satura V, dalla quale, per riduzione catalitica in presenza di platino si ha un'ammide satura VIII in cui la configurazione del gruppo CH_3 in 4 è probabilmente quella della iridomirmecina; infatti, per riduzione del gruppo ammidico con idruro di litio ed alluminio si ottiene un prodotto, facilmente identificabile con la base III.

Qualora invece l'ammide insatura V si riduca prima con idruro di litio ed alluminio, si ottiene un'ammina insatura (enammina) VI, il cui

cloridrato, per riduzione con idruro di boro e sodio, origina una base, identica alla base VII, dato che la riduzione con idruro di boro e sodio si può ritenere avvenga, come già osservato per altre basi, sul sale di immonio tautomero.

Accanto alle due basi descritte, aventi entrambe struttura cisoide, abbiamo preparato anche un derivato transoide, potendo disporre di alcune centinaia di milligrammi di acido nepetalinico a p.f. 115° che, come è stato dimostrato ⁽⁶⁾ possiede la struttura XI: la sintesi della corrispondente base XII ricalca lo schema già riportato per le basi III e VII:



PARTE SPERIMENTALE

Iridomirmecin-diolo II. — Per la preparazione del prodotto si sono seguite le indicazioni della letteratura ⁽⁸⁾.

Dibromuro del diolo II. — Si raffreddano con ghiaccio e sale 0,31 g di PBr_3 distillato di fresco e si aggiungono agitando g 0,18 di diolo sciolti in 0,5 cm^3 di benzene anidro; la miscela si lascia a temperatura ambiente per due ore, e si riscalda poi a $60-80^{\circ}$ per 18-20 ore.

La massa di reazione si versa in acqua e ghiaccio, e si estrae con 1,2-dicloroetano; la fase organica si separa, si lava con acqua, si secca su solfato sodico ed il solvente si evapora; si ottengono g 0,190 di prodotto.

Base III. — Grammi 0,130 del dibromuro grezzo, sciolti in 2 cm^3 di metanolo anidro, si trattano con 1 cm^3 di soluzione benzenica di metilammina all'8% in tubo chiuso per 24 ore a 120° .

Il prodotto della reazione si riprende con 50 cm^3 di etere; la soluzione si lava più volte con acqua quindi si estrae con HCl diluito; gli estratti acidi riuniti si alcalinizzano e si estraggono ripetutamente con etere; dopo essiccamento si allontana il solvente; restano mg 25 di base III, sotto forma di un liquido oleoso.

Il prodotto si purifica sotto forma di picrato: mg 20,8 della base grezza si trattano con un lieve eccesso di soluzione alcoolica al 2% di acido picrico: il precipitato si cristallizza più volte dall'etanolo, fino a che il p.f. sale a 139-141°, e poi da metanolo; si ottengono così dei cristalli che fondono a 142-145°. Analisi:

trov. % : C 51,26; H 6,17; N 14,26;
per $C_{17}H_{24}N_4O_7$ calc. : 51,51; 6,20; 14,14.

Ditosilato del diolo II. — In 2 cm³ di piridina anidra si sciolgono 400 mg di diolo, quindi, agitando e raffreddando, si aggiungono g 1,1 di p-toluen-solfocloruro disciolti in 3 cm³ dello stesso solvente.

Si mantiene la temperatura a -10° per mezz'ora, poi per 2 ore a 0° ed ancora tre ore a temperatura ambiente; si versa poi in ghiaccio, si estrae con etere, si estrae la fase eterica con HCl diluito, si lava con acqua, si secca su solfato sodico. Dopo allontanamento del solvente, restano 0,87 g di ditosilato grezzo.

Base III. — A g 0,87 del prodotto precedente, non ulteriormente purificato, disciolti in 3 cm³ di metanolo anidro, si aggiungono 5 cm³ di soluzione benzenica di metilammina all'8%; la miscela si scalda in tubo chiuso per 32 ore a 110-120°.

Dopo raffreddamento, la miscela si riprende con 70 cm³ di etere; l'estratto eterico si lava con acqua e si estrae poi con HCl diluito. Dalla soluzione acida, per alcalinizzazione ed estrazione con etere, si ottiene la base desiderata (g 0,36, pari all'81% del teorico): il suo picrato possiede lo stesso p.f. e fornisce gli stessi dati analitici di quello ottenuto con il metodo precedente: il p.f. misto tra i due picrati non è depresso.

Nepetalato di metile. — Il composto è stato preparato secondo la letteratura, con una resa dell'88,9% ⁽⁹⁾.

Diolo x. - a) *dal nepetalato di metile.* — Grammi 1 di nepetalato di metile grezzo si riducono nelle condizioni usuali con idruro di litio ed alluminio. Il prodotto ottenuto (p.f. 77-79°) è identico a quello qui sotto descritto.

b) *dall'acido nepetalinico p.f. 85°.* — Secondo la letteratura, si è ridotto l'acido con idruro di litio ed alluminio ⁽¹⁰⁾.

Dibromuro del diolo x. — Si opera analogamente a quanto descritto per il diolo II: da 421 mg di prodotto si ottengono 300 mg del dibromoderivato grezzo.

Base VII. — Milligrammi 300 di dibromuro vengono trattati come indicato precedentemente, con eccesso di metilammina benzenica; si ottengono 23 mg di base VII, il cui picrato, dopo quattro cristallizzazioni dall'alcool, fonde a 120,5°-123°. Analisi:

trov. % : C 51,68; H 6,12; N 14,19;
per $C_{17}H_{24}N_4O_7$ calc. : 51,51; 6,20; 14,14.

Tosilderivato del diolo x. — E' stato preparato secondo la letteratura (¹⁰): da 0,4 g di diolo si sono ottenuti 0,8 g del ditosilato.

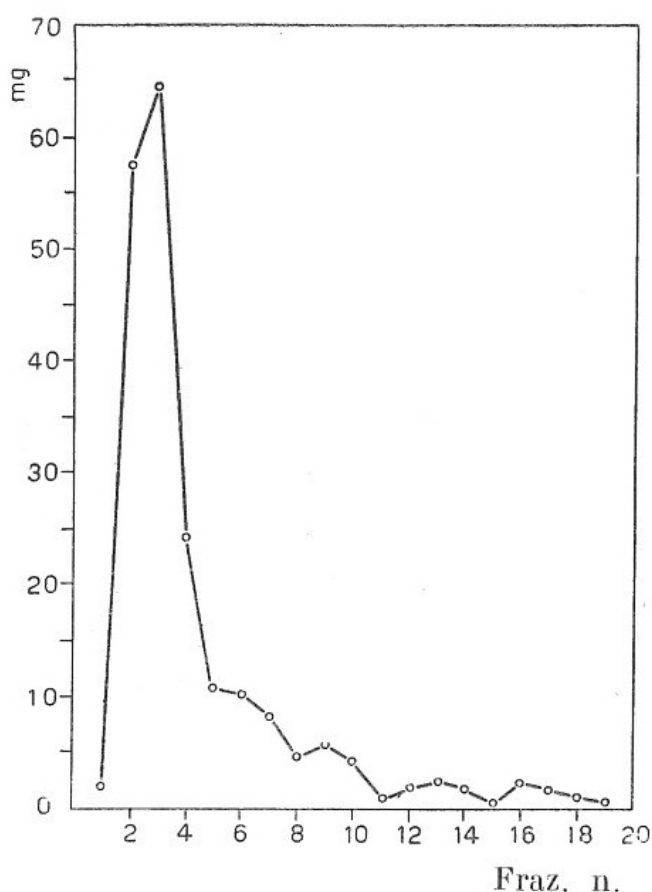


Fig. 1. - Curva di eluizione della enammidide per cromatografia su allumina

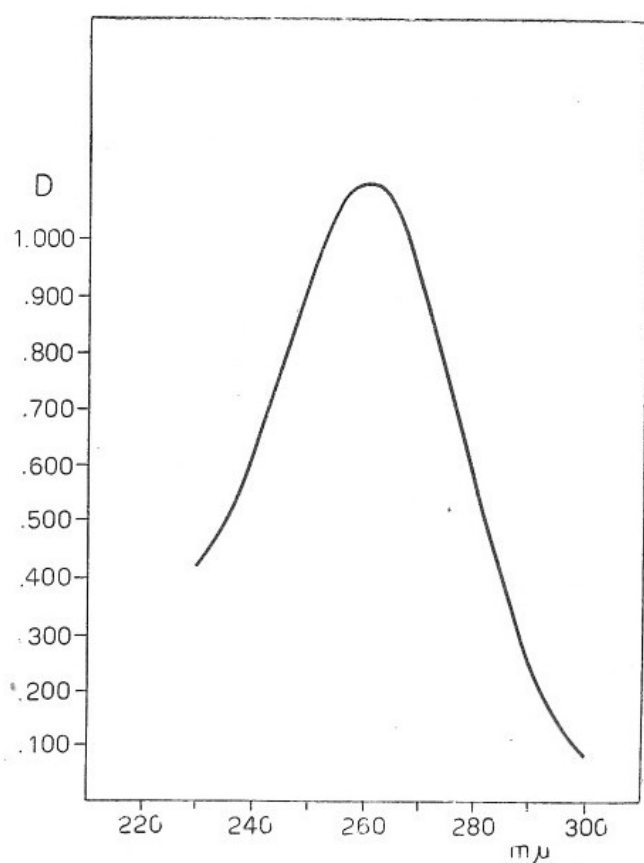


Fig. 2. - Spettro U.V. della Enammidide

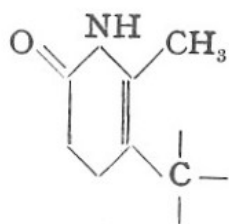
Base VII. — Grammi 0,9 del precedente prodotto, disciolti in 3 cm³ di metanolo, dopo trattamento identico a quello descritto per il prodotto epimero, forniscono 0,124 di base VII (39%): l'analisi elementare, il p.f. ed il p.f. misto del picrato da essa ottenuto dimostrano la sua identità con il prodotto ottenuto dal dibromuro.

Enammidide v. — Grammi 0,86 di nepetalato di metile disciolti in 2 cm³ di metanolo si trattano con 0,6 cm³ di metilammina acquosa al 40% in tubo chiuso a 100° per 4-5 ore e successivamente per 20 ore a 120-130°.

Dopo raffreddamento si riprende con etere, si lava con acqua fino a scomparsa della reazione alcalina, si secca e si distilla il solvente: il residuo (g 0,73) è costituito dall'enamamide. Il prodotto si purifica per cromatografia su allumina in benzene, raccogliendo solo la parte principale del massimo ottenuto (fig. 4); il prodotto puro fonde a 25-27°. Analisi:

trov. % : C 73,53 H 9,73; N 7,81;
per $C_{11}H_{17}ON$ calc. : 73,70; 9,56; 7,81.

In soluzione alcoolica, il composto possiede nell'U.V. un massimo assai intenso a 260 m μ ($\log \epsilon = 3,6$) (fig. 2); tale assorbimento è imputabile al cromoforo



che si ritrova anche nell' α -obscurina, il cui massimo di assorbimento è a 255 m μ ($\log \epsilon = 3,75$) (¹¹). Tale interpretazione è a nostro avviso corroborata dall'esame dello spettro I.R. dell'enamamide, nella zona 1600-1700 cm^{-1} (fig. 3).

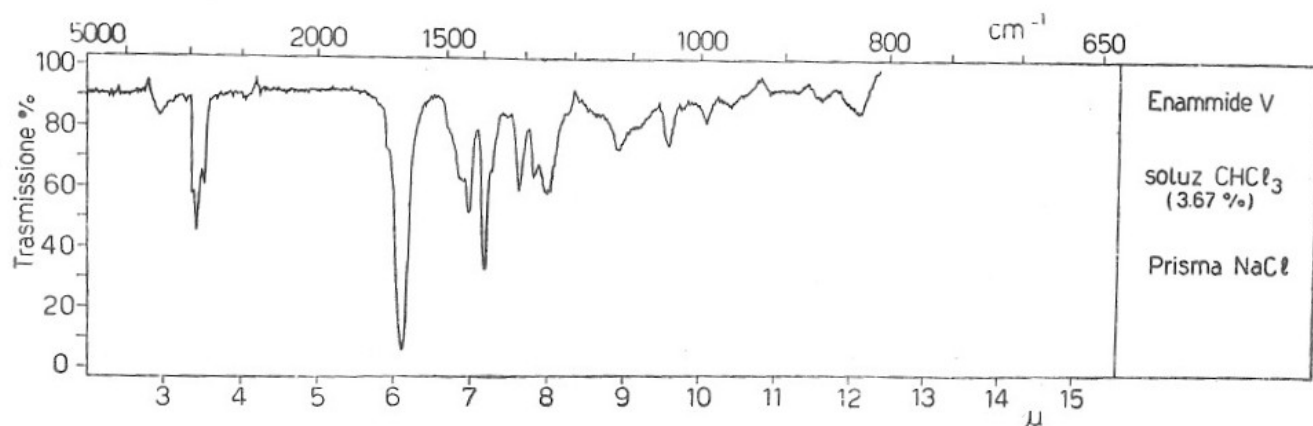


Fig. 3. - Spettro IR della enamamide V

Riduzione dell'enamamide: ammido VIII. — La soluzione di 1 g di enamamide in 10 cm³ di acido acetico glaciale si riduce con la tecnica usuale mediante 0,207 g di PtO₂; la reazione si arresta quando sono stati assorbiti 101 cm³ di H₂ (a 21,5° e 763 mm): il consumo teorico nelle stesse condizioni è di 125 cm³. Si filtra dal catalizzatore, si evapora sotto vuoto il solvente, si riprende con etere: la soluzione eterica si lava con NaHCO₃, ed il residuo (g 0,96) si distilla a 6 mm (bagno a 50-55°).

La scomparsa del doppio legame è dimostrata dall'assenza di assorbimento apprezzabile a 260 μ , mentre la presenza del gruppo ammidico è rilevabile dallo spettro I.R. (fig. 4).

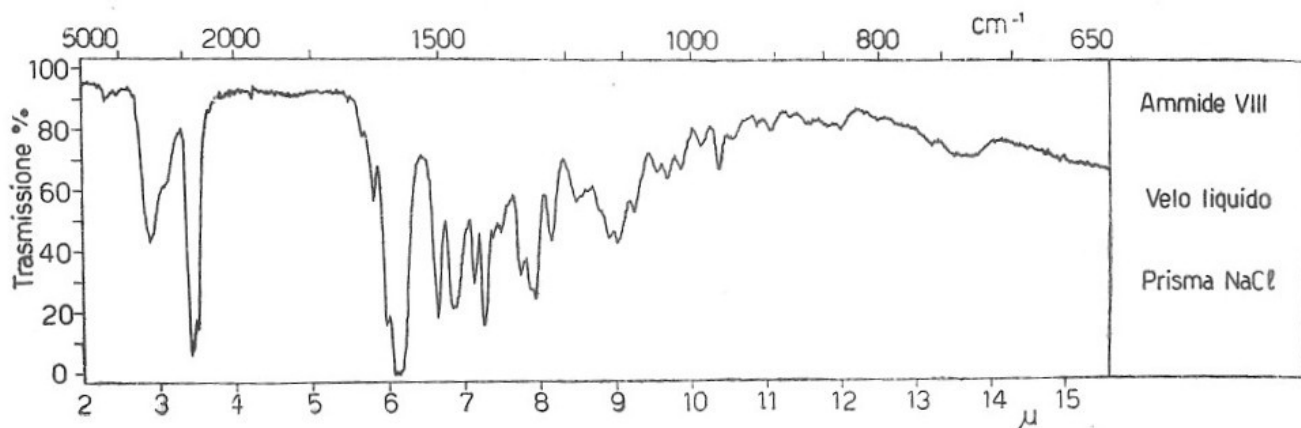


Fig. 4. - Spettro IR dell'Ammide VIII

Base III. — Grammi 0,72 di ammido VIII disciolti in etere si trattano con g 1 di idruro di litio ed alluminio a ricadere per 8 ore. Dopo l'usuale trattamento, si ottengono g 0,62 di base, la cui identità con la base III è dimostrata dalla mancanza di depressione del p.f. misto dei rispettivi picrati.

I valori analitici ottenuti nell'analisi elementare del picrato sono in ottimo accordo con la formula assegnata.

Riduzione dell'enammido: enammina VI. — Si riscaldano a ricadere per 8 ore g 0,5 di enammido e g 0,65 di idruro di litio ed alluminio in etere anidro. Dopo il consueto trattamento, si ottengono g 0,33 di un liquido che si distilla a 0,5 mm (bagno a 70-80°). Il distillato è costituito da un olio incolore, che diventa giallo col tempo.

Riduzione dell'enammina VI: base VII. — A g 0,18 dell'enammina precedente, disciolti in 3 cm³ di metanolo, si aggiungono 0,1 cm³ di HCl concentrato, ed alla soluzione risultante si aggiungono 0,133 g di NaBH₄.

Dopo tre ore si allontana il metanolo per evaporazione su b.m.; il residuo si acidifica con HCl diluito e si dibatte con etere. La fase acquosa si alcalinizza con NaOH e si estrae con etere per quattro volte: le soluzioni eteriche riunite si seccano su solfato sodico ed il solvente si elimina per evaporazione; il residuo si distilla a pressione ridotta; a 1,5 mm e 60-65° (temperatura del bagno) si raccolgono g 0,140 di base VII (resa 78%).

Il picrato si ottiene come sopra riportato: dopo sei cristallizzazioni da etanolo, il p.f. resta costante a 116-120°: il p.f. misto con il picrato della base VII ottenuta come descritta a pag. 492 non è depresso.

I dati analitici ottenuti da questo picrato sono in ottimo accordo con quanto si calcola dalla formula assegnata.

Etere metilico dell'acido nepetalinico p.f. 115°. — Si ottiene trattando g 0,26 dell'acido nepetalinico ottenuto secondo la letteratura ⁽⁹⁾ con un leggero eccesso di diazometano; la resa è dell'88%, e le proprietà corrispondono a quelle descritte.

Diolo xi. — Viene ottenuto trattando g 0,26 dell'estere precedente con 0,5 g di idruro di litio ed alluminio in 15 cm³ di etere anidro per otto ore a ricadere. Il prodotto liquido ottenuto (0,2 g) viene usato per il passaggio successivo senza ulteriori purificazioni.

Dibromuro del diolo xi. — Si trattano g 0,31 del diolo xi con PBr₃, nelle stesse condizioni descritte per il diolo ii: resa g 0,27.

Base xii. — Si ottiene con una resa del 62% operando come descritto per le basi ii e vii; il picrato, cristallizzato quattro volte dall'alcool, fonde a 159-163°. Analisi:

	trov. % :	C 51,47;	H 6,19;	N 14,24;
per C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₇	calc. :	51,51;	6,20;	14,14.

Gli spettri U.V. sono stati registrati mediante un apparecchio Beckmann DK 2; gli spettri I.R. mediante un apparecchio Perkin-Elmer 21; le notazioni grafiche denotanti le configurazioni assolute dei prodotti riportati nel presente lavoro sono in accordo con il lavoro di ŠORM e coll. ⁽¹²⁾.

Si ringrazia il prof. K. Wiesner per gli utili consigli fornitici nel corso del presente lavoro, il prof. M. Pavan per il dono della iridomir-mecina, e la prof. M. Marzadro per le microanalisi.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Chimica biologica.

Santiago — Instituto de Química, Universidad Católica.

BIBLIOGRAFIA

- ⁽¹⁾ CASINOVI C. G., GARBARINO J. A. e MARINI-BETTÒLO G. B. - Chem. Ind. 253 (1961).
- ⁽²⁾ DJERASSI C., KUTNEY J. P., SHAMMA M., SHOOLERY J. N. e JOHNSON L. F. - Chem. Ind., 240 (1961).
- ⁽³⁾ APPEL H. H. e MÜLLER B. - Impresion anticipada de Scientia, 115: 3 (1961).
- ⁽⁴⁾ PAVAN M. - Ricerca sci., 49: 1011 (1949).

- (⁵) CAVILL G. W. K., FORD D. L. e LOCKSLEY D. H. - Australian J. Chem., 9: 288 (1956).
 - (⁶) McELVAIN S. M. e EISENBRAUN E. J. - J. am. chem. Soc., 77: 1599 (1957).
 - (⁷) BATES R. B., EISENBRAUN E. J. e McELVAIN S. M. - J. am. chem. Soc., 80: 3420 (1958).
 - (⁸) FUSCO R., TRAVE R. e VERCELLONE A. - Chim. Ind., 37: 251 (1955).
 - (⁹) McELVAIN S. M., BRIGHT R. D. e JOHNSON P. R. - J. am. chem. Soc., 63: 1538 (1941).
 - (¹⁰) EISENBRAUN E. J., GEORGE T., RINIKER B. e DJERASSI C. - J. am. chem. Soc., 82: 3648 (1960).
 - (¹¹) AYER W. A. e IVERACH G. G. - Tetrahedron Letters n. 20, 49 (1960).
 - (¹²) DOLEJS D., MIRONOV A. e SORM F. - Tetrahedron letters, n. 41, 48 (1960).
-