

Tesis de Posgrado

Estudios sobre la síntesis del núcleo fundamental de las bases protopínicas naturales

Margni, Angel Lucio

1966

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Margni, Angel Lucio. (1966). Estudios sobre la síntesis del núcleo fundamental de las bases protopínicas naturales. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1287_Margni.pdf

Cita tipo Chicago:

Margni, Angel Lucio. "Estudios sobre la síntesis del núcleo fundamental de las bases protopínicas naturales". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1966. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1287_Margni.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DEL NUCLEO FUNDAMENTAL
DE LAS BASES PROTOPINICAS NATURALES

ANGEL L. MARGNI

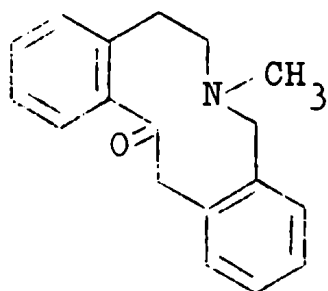
1287
R

Resumen de la Tesis presentada para optar al título de Doctor
de la Universidad de Buenos Aires

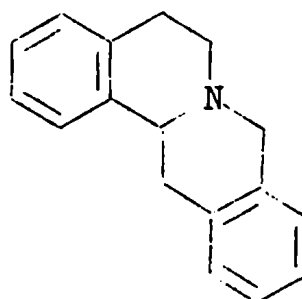
1966

El plan de trabajo fijado consistió principalmente en efectuar la síntesis del núcleo fundamental de los alcaloides protopínicos (I), al que se denominó protoprotopina.

Para realizar la síntesis de dicho compuesto (I), es necesario disponer de la tetrahidroprotoberberina (II), a la cual puede aplicarse cualquiera de los dos métodos ya conocidos de obtención de las bases de este grupo (método de Perkin y método de Bentley).

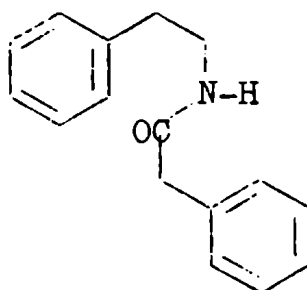


(I)



(II)

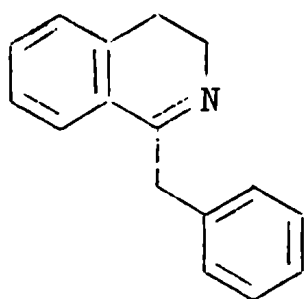
La preparación de la berbina (II), fue efectuada siguiendo sin mayores variantes la técnica de Leithe (1930). Se preparó primero la amida (III), por condensación del ácido fenil-acético y la β -fenil-etil-amina (Decker y Kropp, 1909).



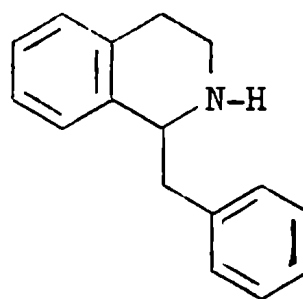
(III)

La reacción de Bischler-Napieralski de la amida (III), condujo sin dificultad a la 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina (IV) (Pictet y Kay, 1909).

Para la reducción de la dihidroisoquinolina (IV) a la tetrahidrobases (V), se resolvió sustituir el empleo de metales en medio ácido, por la hidrogenación catalítica y el uso del borohidruro de sodio.

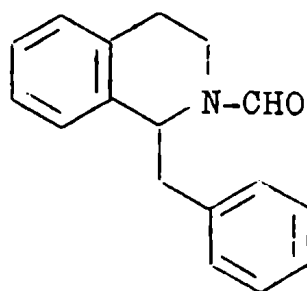


(IV)



(V)

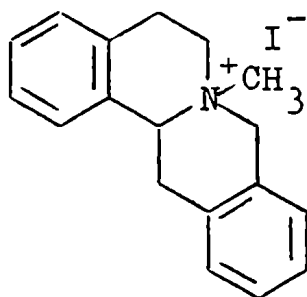
Para la preparación de la 1-bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (VI), se empleó la condensación de la base (V) con ácido fórmico (Chakravarti, Haworth y Perkin, 1927). Por destilación a alto vacío del producto aceitoso obtenido, se logró cristalizar por primera vez la amida (VI) (p.f. 80-81°).



(VI)

El cierre del núcleo C de la berbina (II), se efectuó mediante el empleo de pentóxido de fósforo como agente condensante (Leithe, 1930). Es de señalar que el uso del derivado formilado (VI) cristalino, no introduce mejoras en los rendimientos.

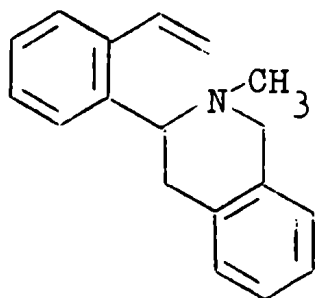
El tratamiento de la berbina (II) con ioduro de metilo, condujo sin inconvenientes a la mezcla isomérica de los ioduros de N- metilberbina (VII), que pudieron ser separados sin dificultad en sus formas α y β (Chakravarti, Harworth y Perkin, 1927).



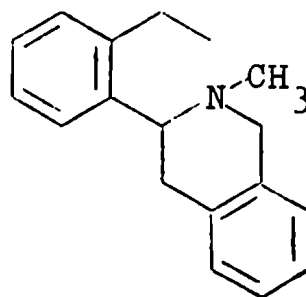
(VII)

De la aplicación de la reacción de Hofmann a los iodometilatos de berbina (VII), se obtuvieron dos metinos. Uno de ellos resultó el metino vinílico o base B (VIII), que fue el único aislado por los investigadores mencionados y coincide con las propiedades señaladas por los mismos.

Su hidrogenación catalítica condujo al dihidro derivado (IX) no descrito, caracterizado como picrato (p.f. 174.5-175°).

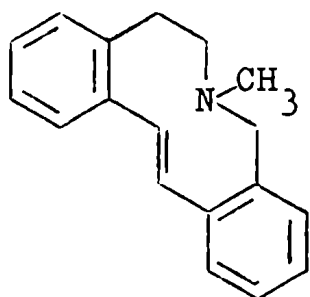


(VIII)

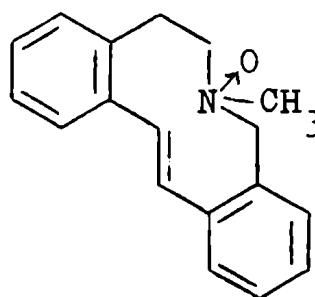


(IX)

El metino cíclico o base A (X) que es el intermedio importante en este camino de síntesis, se obtiene con un rendimiento muy inferior al de la base B. Del mismo pudo prepararse un picrato de p.f. 158-159°.



(X)



(XI)

Las estructuras de ambos metinos fueron confirmadas por reacciones características y por evidencias espectrales.

El tratamiento con ácido perbenzoico de la base cíclica (X), condujo a la obtención del N-óxido (XI) que pudo ser aislado como picrato de p.f. 188-189°.

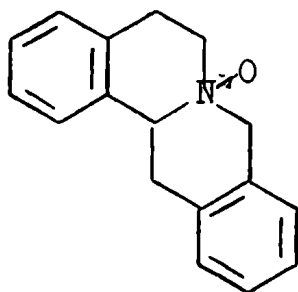
Los ensayos para transponer el N-óxido (XI) en la base protopínica (I) buscada, por calentamiento con ácidos, indicaron que era necesario proceder a 140°, temperatura su-

perior a la que es habitual en este tipo de transposiciones.

En estas condiciones se aisló la protoprotopina (I) (picrato, p.f. 232-233°), cuya estructura se confirmó por evidencias espectrales (espectros I.R. y R.M.N.), como así también por su transformación en la berbina (II) original.

Los bajos rendimientos en base cíclica (X) obtenidos, determinaron la imposibilidad de poder reunir cantidad suficiente de protoprotopina (I), como para poder estudiar su química.

Para aplicar el método de Bentley se oxidó la berbina (II) con ácido perbenzoico, lo cual condujo a la obtención del N-óxido de la misma (XII) (picrato, p.f. 184-185°).

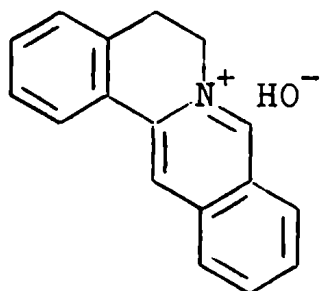


(XII)

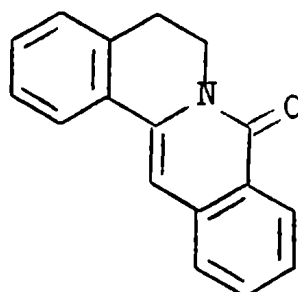
Cuando el óxido (XII) fue sometido a la acción del cromato de potasio, se observó que la reacción era más compleja de lo descrito por Bentley para unos pocos casos.

Mediante técnicas cromatográficas se caracterizaron el 79% de los productos de la reacción. Se identificaron: tetrahidroprotoberberina (II) (6%), protoberberina (XIII) (12%), oxoprotoberberina (XIV) (28%) y N-óxido de berbina

(XII) (33%) sin reaccionar.



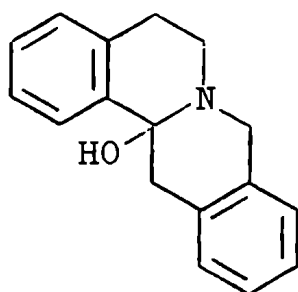
(XIII)



(XIV)

Es evidente que la carbinolamina (XV) necesaria para la síntesis de la base protopínica (I) siguiendo este método no se produce en cantidad apreciable y si lo hace se descompone con facilidad, lo cual no favorece su utilización en este caso.

En la Tesis se ha efectuado una discusión de las reacciones que pueden conducir a los productos aislados.



(XV)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DEL NUCLEO FUNDAMENTAL
DE LAS BASES PROTOPINICAS NATURALES

ANGEL L. MARGNI

1287
q.2

Tesis presentada para optar al título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

1966

Al Dr. Venancio Deulofeu, padrino de esta Tesis, por sus valiosos consejos y su constante dedicación testimonio aquí mi más profundo reconocimiento.

Agradezco también:

Al Dr. Duilio Giacobello, por sus enseñanzas y la desinteresada colaboración prestada en todas las etapas de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, que hizo posible esta Tesis al concederme una beca de iniciación.

Al Dr. Enrique B. Dennler, por la realización de los espectros de ultravioleta, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

A la Dra. Blanca Berinzaghi de Deferrari, por la realización de la mayoría de los microanálisis.

A la Cátedra de Fitoquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, U.B.A., por la realización de algunos espectros de infrarrojo.

Al Departamento de Química Orgánica y a mis compañeros por su cordial amistad.

Al Sr. Ricardo J. Miliano y personal de Biblioteca y a todos aquellos que en forma desinteresada han colaborado durante el desarrollo de este trabajo.

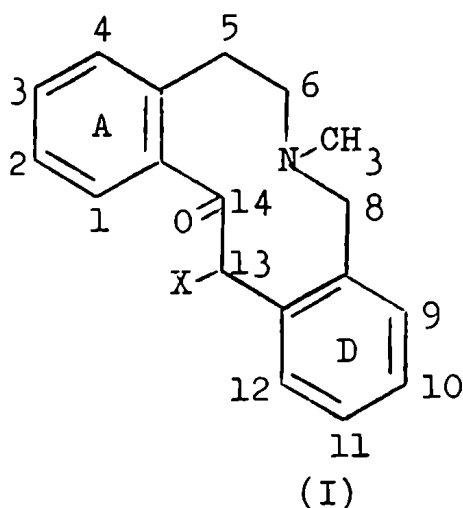
A MI ESPOSA

A MI HIJO

CAPITULO I.

INTRODUCCION.

El grupo de alcaloides protopínicos comprende un número reducido de bases naturales, cuya estructura fundamental (I) contiene un heterociclo de diez átomos, uno de los primeros ciclos medios encontrados en la naturaleza.



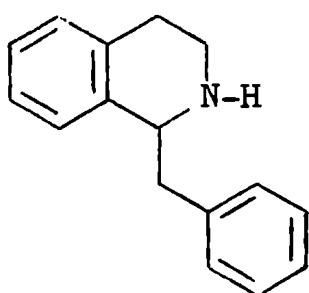
Los componentes de este grupo se diferencian entre sí por los sustituyentes oxigenados en los núcleos A y D y con excepción de dos bases donde X : CH₃ y una donde X : OH, lo que les confiere actividad óptica, en los restantes alcaloides que constituyen un conjunto de siete bases, X : H, careciendo por lo tanto de poder rotatorio lo cual hasta cierto punto puede considerarse característico.

En estos laboratorios ha existido desde hace varios años un interés por el grupo de bases protopínicas, que tienen su origen en los trabajos sobre los alcaloides del Fagara coco, realizados en la Cátedra de Química Biológica de

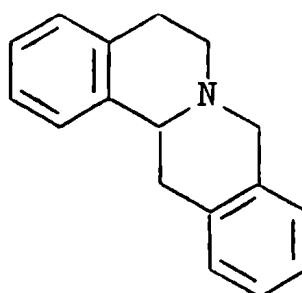
Córdoba por Stuckert (1933), quien aisló de esa planta uno de los más difundidos: la alocriptopina, a la que denominó α -fagarina. Posteriormente de la misma planta se aisló la fagarina II, que resultó ser un alcaloide protopínico con una distribución de los sustituyentes oxigenados diferente a la que poseían los conocidos hasta entonces.

Los trabajos que se efectuaron sobre las bases protopínicas, llevaron a la convicción que resultaría interesante la preparación de un compuesto con la estructura (I) que careciera totalmente de sustituyentes, para poder estudiar sin la influencia de los mismos, su comportamiento químico.

Es de señalar que mientras las estructuras fundamentales de otros grupos de bases naturales como la bencil tetrahydroisoquinolina (II) y la tetrahydroprotoberberina (III), se han conocido y su química ha sido bien estudiada desde hace tiempo, el compuesto protopínico (I) libre de sustituyentes era desconocido.



(II)



(III)

En el trabajo contenido en esta Tesis, se describe la aplicación de los dos métodos que se utilizan en la síntesis de las bases de este grupo (Método de Perkin y método de Bentley), a la preparación de la estructura fundamental de las mismas (I).

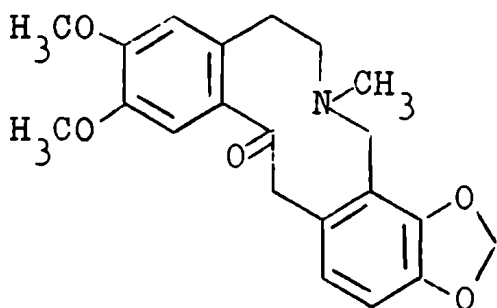
Empleando el método desarrollado por Perkin (1926), fue posible obtener la base (I) aunque desgraciadamente tal como se describe, su rendimiento resultó tan bajo que no se pudo pensar en hacer un estudio de su química. El método de Bentley (1963), no resultó de utilidad para esta síntesis.

NOTA SOBRE LA NOMENCLATURA.

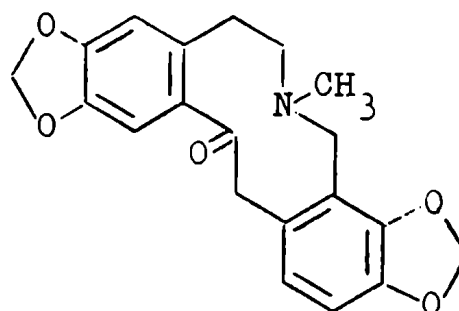
No existe unidad de criterio para designar este grupo de alcaloides; mientras algunos autores los incluyen dentro del título general de alcaloides protopínicos (Chemical Abstracts; Boit, 1960; Manske, 1954), otros emplean a la criptopina como base tipo de este grupo (Rodd, 1952; Henry, 1939).

Aunque la criptopina (IV) fue aislada en 1867, cinco años antes que la protopina (V), nosotros emplearemos la designación de protopina para darle nombre al grupo, por ser la que tiene menor variación de sustituyentes en la molécula.

La numeración de los átomos de carbono indicada en la fórmula (I), fue propuesta por Buck, Perkin y Stevens (1925) y se continúa utilizando actualmente sin modificaciones.

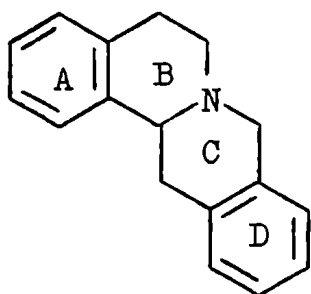


(IV)

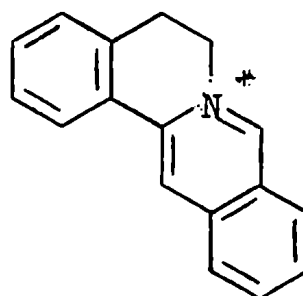


(V)

En esta Tesis las bases con la estructura (III), que pueden designarse como dibenzo-(a,g)-quinolizidinas, las denominaremos siguiendo la nomenclatura más usual, tetrahidroprotoberberinas. Estas bases (III), se suelen designar también, en forma más abreviada: berbinas. Las bases cuaternarias (VI) con el núcleo C aromático, se denominan protoberberinas y sus sales serán consideradas como derivadas del ion protoberberinio. La estructura (VI) representa el esqueleto fundamental de otro grupo de alcaloides naturales, vinculados como se puede ver fácilmente, con las berbinas (III).



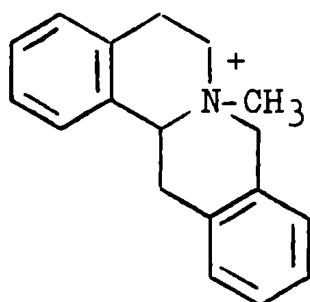
(III)



(VI)

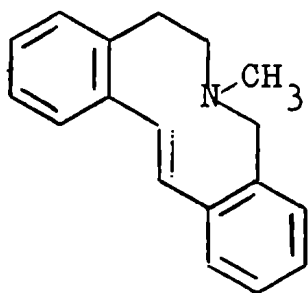
Como en estas bases tetrahidroprotoberberínicas (III) y protoberberínicas (VI), los cuatro ciclos se designan A, B, C, y D y debido a la gran relación que existe con la estructura (I) de las bases protopínicas, hemos conservado la de-

signación A y D para los dos núcleos bencénicos de estas últimas.

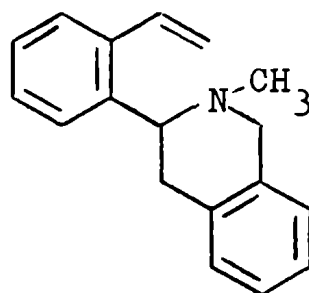


(VII)

Dentro del trabajo experimental efectuado, una de las reacciones críticas es la aplicación del método de Hofmann a las sales de N-metil berberinas (VII) que conduce a la formación de dos metinos; estos metinos de acuerdo con la nomenclatura actual se designan como N-metil anhidrotetrahidroprotoberberinas A (VIII) y B (IX) respectivamente. Nosotros las designaremos a menudo, por razones de comodidad, simplemente base A o base cíclica (VIII) y base B o base vinílica (IX).



(VIII)



(IX)

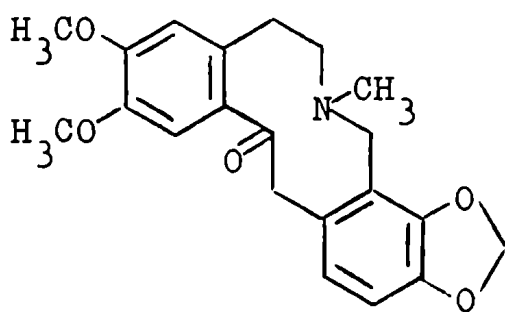
Deseamos también señalar que los alcaloides protopínicos (I), pueden considerarse dibenzo derivados de la N-metil azaciclodecanona.

Para simplificar, denominaremos en esta Tesis al núcleo (I), que carece de todos los sustituyentes oxigenados y no oxigenados que se encuentran en los alcaloides naturales: protoprotopina.

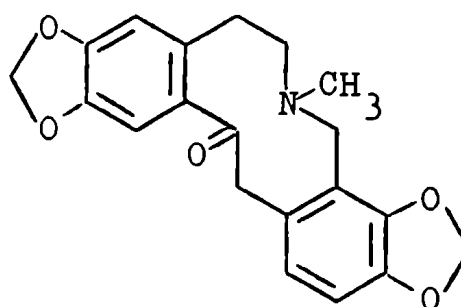
CAPITULO II.

ALCALOIDES PROTOPINICOS.

El primer alcaloide aislado perteneciente a este grupo fue la criptopina (I), obtenida en 1867 por T. y H. Smith, de Edimburgo, a partir de las aguas madres de preparación de las bases fenantrénicas (morfina, tebaína) contenidas en el opio. Cuatro años después Hesse aislaba del mismo origen, otro alcaloide que recibió el nombre de protopina (II) y cuya estructura resultó vinculada a la primera.



(I)



(II)

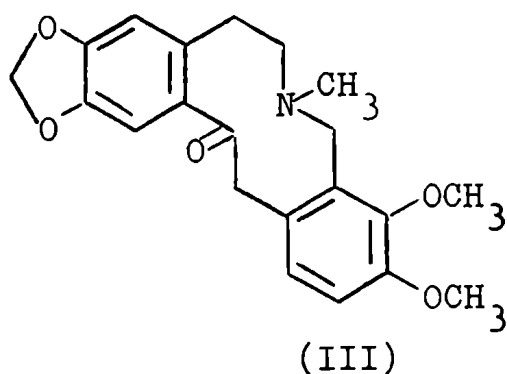
Estos dos alcaloides se caracterizaban por la ausencia de actividad óptica, lo cual llamó la atención hasta el extremo que Perkin (1916) intentó desdoblar la criptopina (I) en antípodas ópticas sin conseguirlo, demostrando que no se trataba de un racemato. Presentaban además el problema, que si bien las funciones de cuatro de sus oxígenos se podían determinar con seguridad, quedaba un quinto átomo que se caracterizaba por su inercia frente a los reactivos usuales de la época. No era acetilable y por lo tanto

no tenía las características de un alcohol y tampoco se combinaba con hidroxilamina o semicarbazida, lo que era contrario a la presencia de un grupo carbonilo. Esto dió lugar a que se pensara que el quinto átomo de oxígeno se encontraba presente como una función éter, lo que contradecía otros hechos químicos.

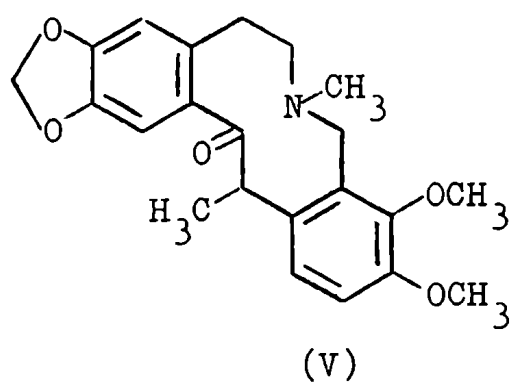
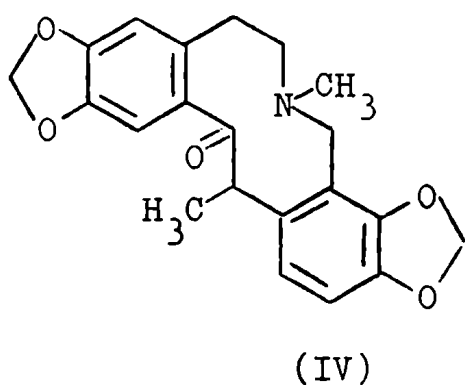
Aparte de algunas determinaciones sobre el tipo de los sustituyentes oxigenados y la segura presencia de núcleos bencénicos en sus moléculas, por dar por oxidación derivados del ácido ftálico, muy poco se conocía definitivamente sobre sus estructuras. Fue recién en 1916 que Perkin dió a conocer el resultado de sus investigaciones personales sobre ambos alcaloides, en un largo trabajo de algo más de docientas páginas, que ha quedado como un clásico, en el cual estableció en forma definitiva que a la criptopina le correspondía la estructura (I) y a la protopina la estructura (II).

En el transcurso de los años se habían encontrado otros alcaloides cuyas propiedades indicaban que muy posiblemente pertenecían al grupo de las bases protopínicas. El primero de esta serie habría sido la alocriptopina (III), aislada por Selle en 1890 del Chelidonium majus y cuya estructura propuesta por Gadamer (1919) fue confirmada por la síntesis que de la misma realizaron Haworth y Perkin (1926a).

Posteriormente del Coridalis tuberosa fueron aisladas dos bases protopínicas cuyas estructuras demostradas

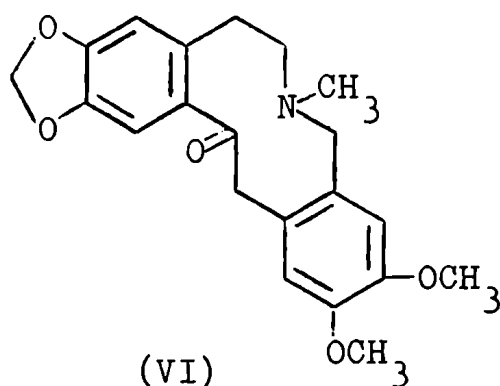


por métodos degradativos, indicaban poseer la distribución oxigenada de la protopina (II) y de la alocriptopina (III), pero con la particularidad de tener un metilo en el carbono 13, que se convertía entonces en un centro de asimetría. El racémico de una de ellas recibió el nombre de coricavina (Freund y Josephi, 1893), siguiéndole en orden cronológico la coricavamina (IV) uno de los isómeros ópticos de la anterior (Gadamer, 1902) y la coricavidina (V) también activa (Gadamer, 1911).



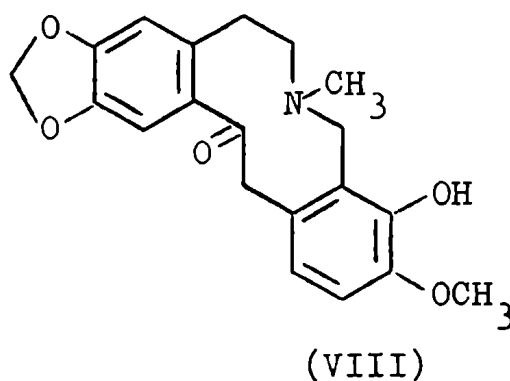
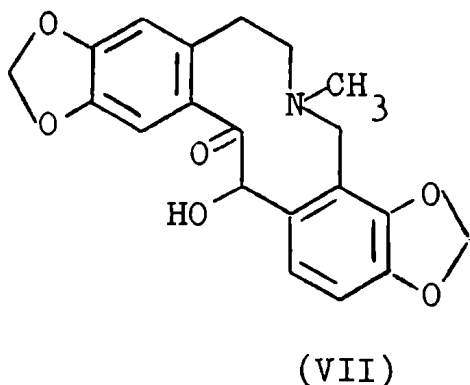
Los trabajos realizados por Stuckert (1933) sobre el Fagara coco (Gill) Engl., condujeron a la obtención de un nuevo alcaloide protopínico, la fagarina II (VI), que

como se demostró posteriormente ocupa una situación particular, por cuanto los sustituyentes oxigenados en el anillo D, se encuentran desplazados de su posición normal.



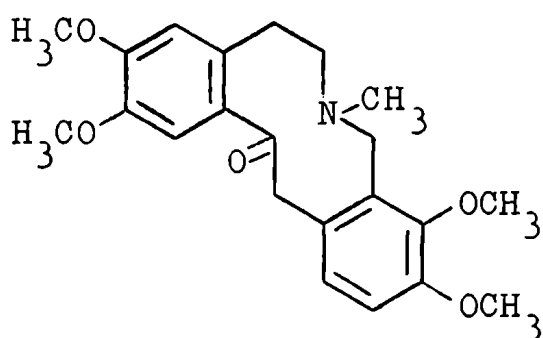
Poco tiempo después, Manske (1936) aisló del Cori-dalis sibirica, una base a la que denominó ocribirina (VII) y que al igual que los otros alcaloides protopínicos obtenidos de especies similares, posee el carbono 13 sustituido, pero en este caso por un grupo hidroxilo.

El mismo Manske (1942), estudiando la Hunnemannia fumariaefolia, encontró una base fenólica: la hunemanina (VIII), que es única dentro de este grupo y que puede considerarse formalmente vinculada a la alocriptopina (III).

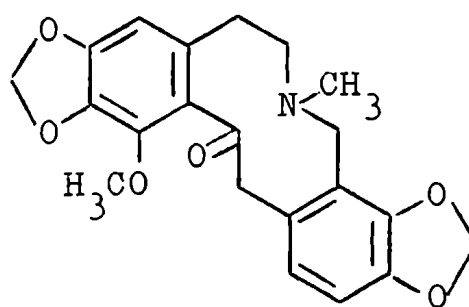


Más recientemente, Boit y Flentje (1960) aislaron del Papaver nudicaule L var. amurense, una base a la que se denominó muramina (IX) y cuya estructura fue deducida por Cross y colaboradores (1965), de la interpretación de sus espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) y de masas.

Ultimamente, Stermitz, Chen y White (1966), obtuvieron del Romneya coulteri var. trichocalyx (Eastwood) Jepson, una nueva base protopínica: la coulteropina (X), que presenta la particularidad de poseer tres sustituyentes oxigenados en el anillo A.

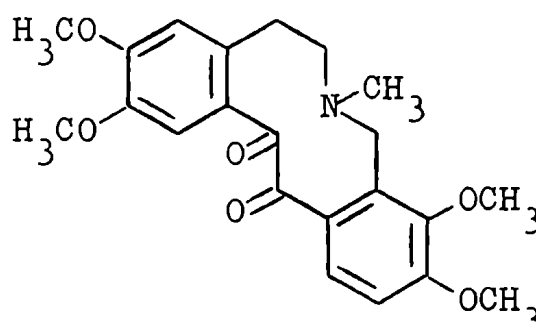


(IX)



(X)

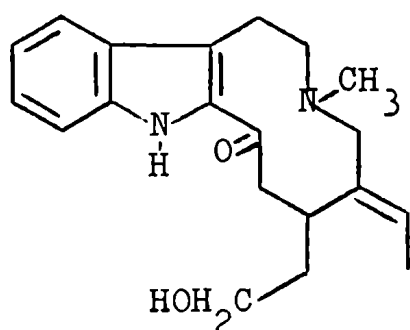
Durante la redacción de esta Tesis, Flentje y Doepke (1966) aislaron del Papaver nudicaule var. croceum, una base a la que le asignaron la estructura (XI) es decir, una 13-oxo-muramina.



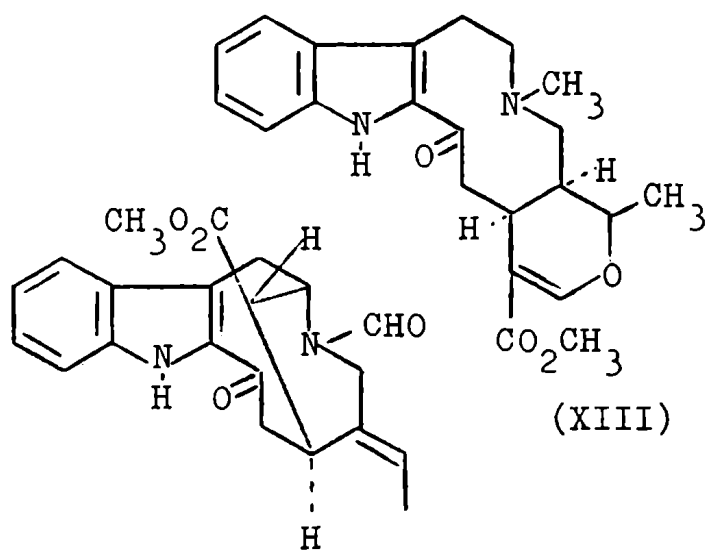
(XI)

En estos últimos años se han aislado varios alcaloides, que si bien poseen el heterociclo de diez átomos presente en los alcaloides protopínicos, se diferencian de éstos en que el núcleo bencénico A, condensado al mismo, se encuentra reemplazado por un núcleo indólico, mientras que el núcleo D tiene estructuras que corresponden a las que se encuentran en las bases del grupo corinanteína-alstonina. Ellos son: la burnamicina (XII) aislada de la Hunteria eburnea (Bartlett y Taylor, 1963); la picrafilina (XIII) de la Picralima nítida (Levy, Ledouble, Le Men y Janot, 1964) y la periformilina (XIV) aislada de las hojas del Catharanthus lanceus (Abraham, Farnsworth, Blomster y Sharkey, 1965).

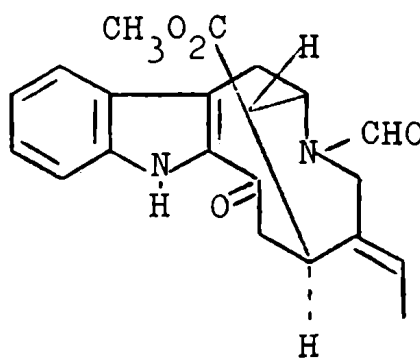
En esta Tesis nos referiremos exclusivamente a las bases protopínicas (I) propiamente dichas.



(XII)



(XIII)



(XIV)

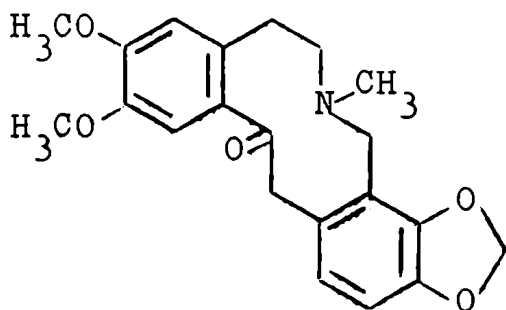
CAPITULO III.

ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.

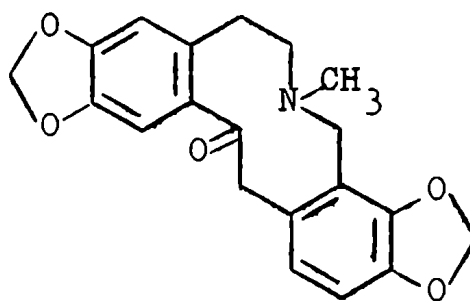
a) Los métodos químicos.

Como ya mencionáramos en el Capítulo II fue Perkin (1916, 1919), quien en una época donde sólo las reacciones de degradación eran utilizadas como elementos de juicio para establecer la constitución de sustancias complejas, determinó en forma definitiva la estructura de las dos primeras bases protopínicas aisladas: la criptopina (I) y la protopina (II).

El método desarrollado por Perkin (1916), consiste en una serie de reacciones que permiten la descomposición gradual del alcaloide protopínico, con producción de compuestos más simples que contienen la totalidad de los carbonos presentes en la base original. El mismo fue aplicado por primera vez a la criptopina (I) y los buenos resultados obtenidos determinaron el camino a seguir con la protopina (II),

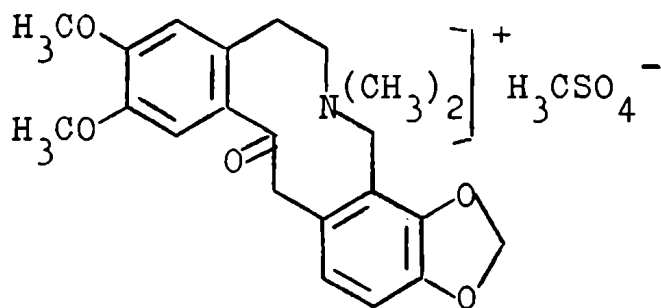


(I)



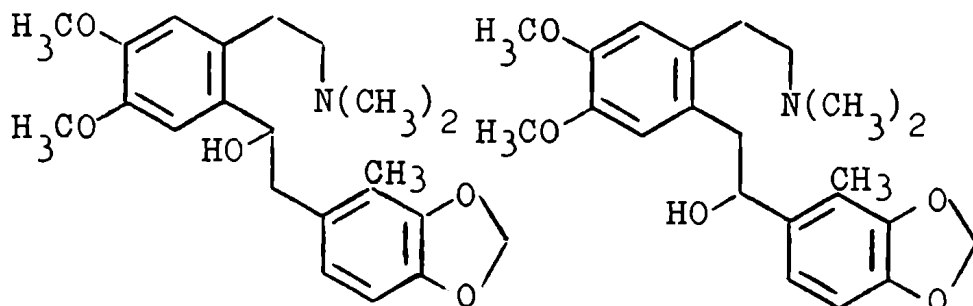
(II)

La N-metilación del nitrógeno terciario de la criptopina (I) con sulfato de metilo produjo la sal cuaternaria (III), que reducida con amalgama de sodio (Emde, 1912) en medio ácido, condujo a la apertura del heterociclo de diez átomos con reducción simultánea del grupo carbonilo a un alcohol secundario. El producto resultante denominado tetrahidrometilcriptopina podía tener, como veremos posteriormente, la estructura (IV) o la (V).



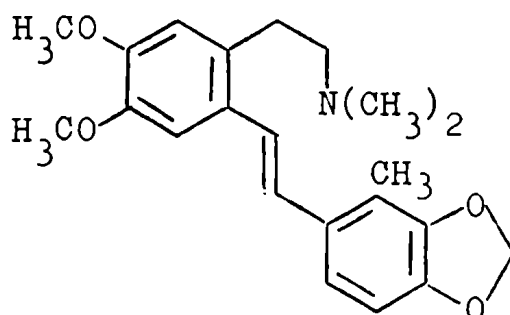
(III)

La tetrahidrometilcriptopina (IV o V), reaccionaba fácilmente con el cloruro de acetilo deshidratándose y dando origen a una nueva sustancia, la anhidrotetrahidrometilcriptopina, que luego se estableció poseía la estructura (VI).



(IV)

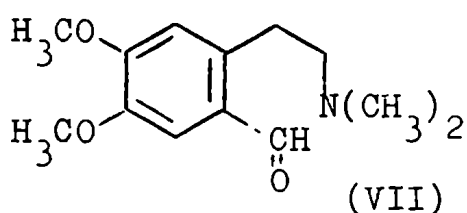
(V)



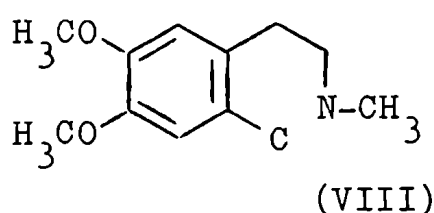
(VI)

Cuando esta última sustancia que contiene todos los átomos de carbono originales, se oxidaba con permanganato de potasio en acetona, se originaban varios productos más simples cuyas estructuras fueron establecidas rigurosamente por Perkin y que dieron la clave para establecer la unión de los carbonos en la base natural.

La caracterización entre los mismos del 4,5-dimetoxi-2-(β -dimetilaminoetil)-benzaldehído (VII) como uno de los productos mayores, proporcionaba evidencias sobre una parte de la estructura de la molécula de la cual provenía, puesto que la misma debía contener el grupo (VIII).



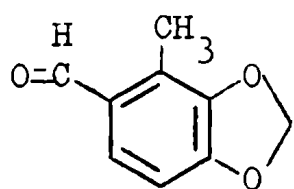
(VII)



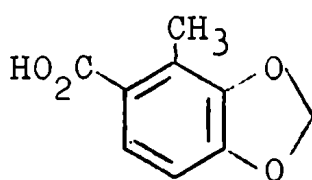
(VIII)

Por otra parte la identificación de 2-metil-3,4-metilendioxi-benzaldehído (IX) y del correspondiente ácido (X), indicaban la presencia de otro núcleo bencénico en la

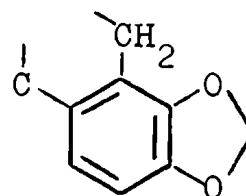
molécula (VI), el cual debería poseer la sustitución indicada en (XI).



(IX)

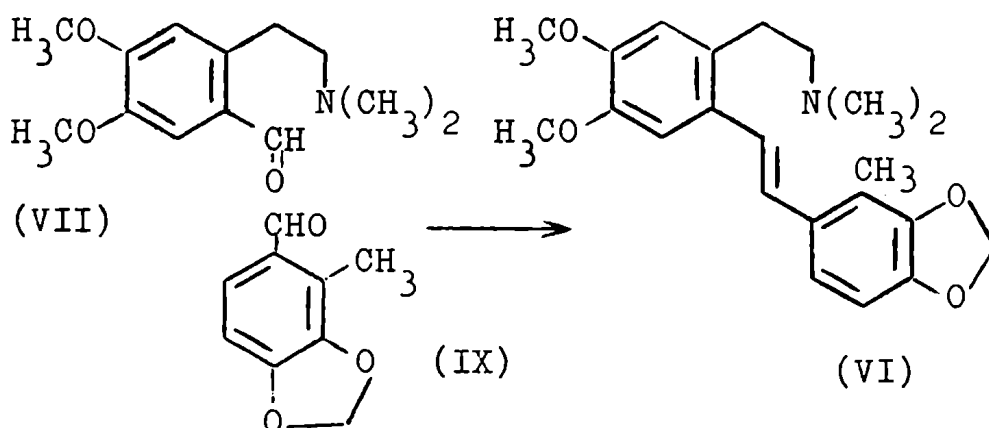


(X)



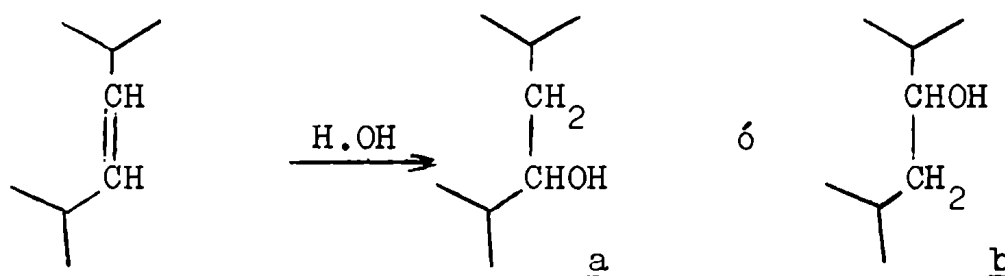
(XI)

De la formación de los aldehidos (VII) y (IX) y de la suposición de que dichas funciones se deberían originar de la acción del permanganato de potasio sobre una doble ligadura etilénica, se podía reconstruir la fórmula estructural de la anhidrotetrahidrometilcriptopina (VI), de la siguiente manera:

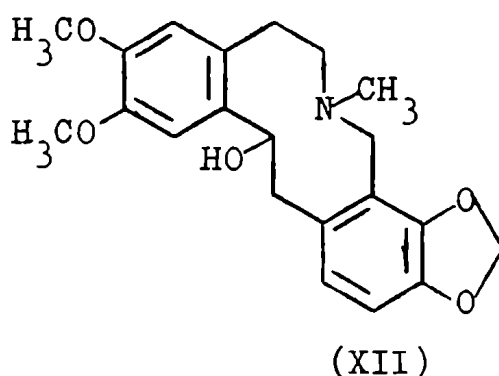


Hemos mencionado que (VI), se originaba a partir de la tetrahidrometilcriptopina (IV o V) por un tratamiento que implicaba la eliminación de una molécula de agua. Era entonces posible asignar a esta última sustancia una estructura resultante de la adición de los elementos del agua al doble enlace etilénico de (VI). Como este proceso puede rea-

lizarse de dos maneras diferentes: a o b, resultaba entonces posible que la tetrahidrometilcriptopina tuviera la estructura (IV) o bien la (V).

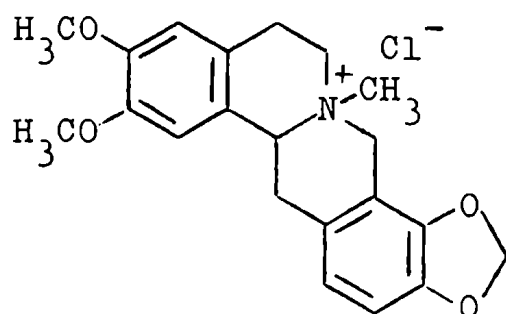


El problema quedó solucionado cuando se estudió las propiedades de la dihidrocriptopina (XII), obtenida por reducción de la criptopina (I) con amalgama de sodio en medio ácido (Danckwortt, 1912 y 1913).

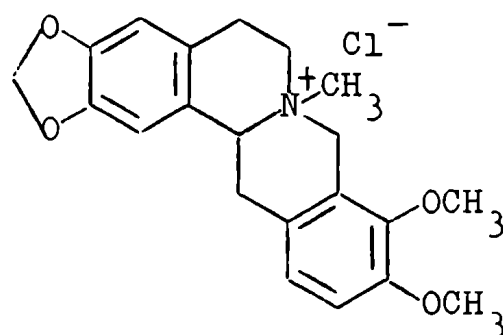


Cuando la dihidrocriptopina (XII) se trataba con cloruro de acetilo o de fosforilo, se producía un cambio que daba origen a una sal cuaternaria que se denominó cloruro de isodihidrocriptopina (XIII). El comportamiento de esta sustancia (XIII), era muy semejante al del cloruro de tetrahydroberberina (XIV) que había sido obtenido por Pyman (1913). De la misma manera que este último compuesto, el cloruro de isodihidrocriptopina (XIII) pudo ser separado

por cristalización en dos isómeros, que siguiendo la nomenclatura de Pyman y Jowett (1913), se denominaron α y β cloruros de isodihidrocriptopina.

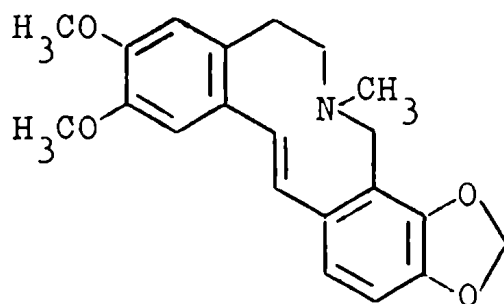


(XIII)

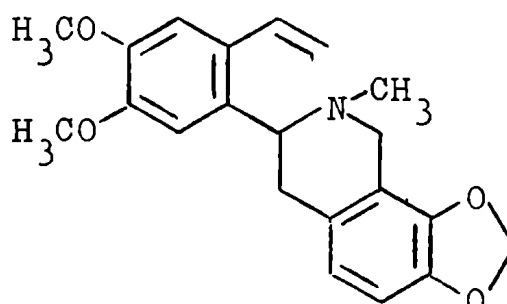


(XIV)

Este par de isómeros (XIII, formas α y β) se comportaba además, de la misma manera a la reacción de Hofmann que los correspondientes cloruros de N-metil tetrahydroberberina (XIV), dando origen a dos metinos diferentes: uno cíclico (XV) y el otro con un vinilo terminal (XVI).



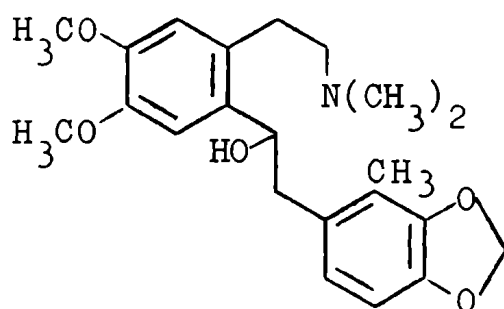
(XV)



(XVI)

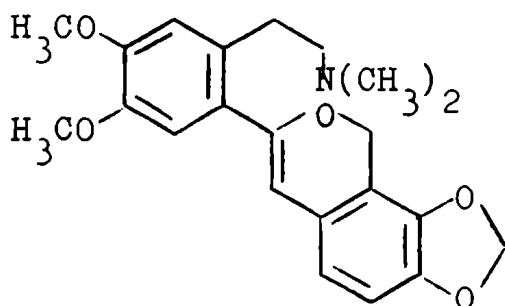
Como las propiedades de los cloruros de isodihidrocriptopina (XIII), no concordaban con las respectivas de los cloruros de N-metil tetrahydroberberina (XIV) y como los sustituyentes eran los mismos, debían encontrarse invertidas las posiciones, correspondiendo a los primeros la

estructura (XIII). De ser así, la posición del hidroxilo alcohólico en la tetrahidrometilcriptopina debía ser aquella indicada en la fórmula (IV).

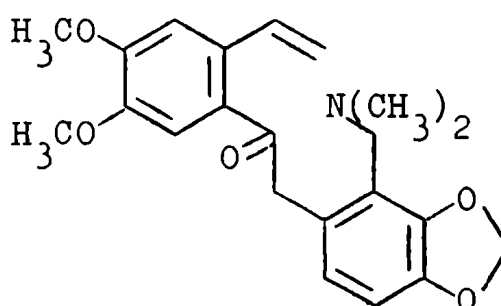


(IV)

Sometiendo el sulfato doble de metilo y N-metilcriptopina (III) a la reacción de Hofmann se obtuvieron las β y γ metilcriptopinas (XVII) y (XVIII) respectivamente.



(XVII)

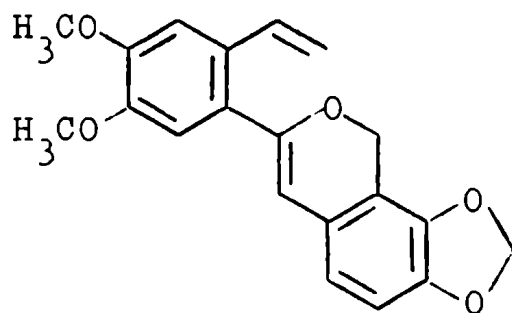


(XVIII)

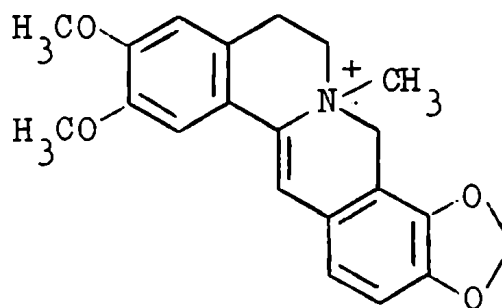
La formación y propiedades de estas bases dieron otras pruebas de la posición del hidroxilo alcohólico en la tetrahidrometilcriptopina (IV). En la reacción de Hofmann, se produjo por una parte, la ruptura de la unión entre el nitrógeno que se lleva el par de electrones y el átomo de carbono 8 que queda como un ion carbonio; el ataque nucleofílico del oxígeno carbonílico sobre dicho ion carbonio y

la pérdida de un protón del carbono 13 determina la formación de la β -metilcriptopina (XVII). Por otro lado se produce también una β eliminación en el sistema (β H, C₅, C₆, N⁺) de la sal (III) y se origina la γ -metilcriptopina (XVIII), que a diferencia con la anterior daba reacciones características del grupo carbonilo.

Ambas metilcriptopinas (XVII) y (XVIII) sometidas a una nueva reacción de Hofmann, producían el mismo bis-metino: el anhidrocriptopidiol (XIX).



(XIX)



(XX)

Una nueva reacción de la criptopina (I), que indicaba nuevamente que las posiciones del carbonilo y del átomo de nitrógeno eran las establecidas en la fórmula (I), resultó de su tratamiento con cloruro de fosforilo con producción de las sales de isocriptopina (XX).

Todas las reacciones anteriores de degradación y transformación de la criptopina, podían explicarse asignando a esta base la estructura (I), con lo cual simultáneamente se confirmaba la presencia en la misma de un heterociclo de diez átomos.

El gran esfuerzo químico que demandó establecer las estructuras de las bases protopínicas: criptopina (I) y protopina (II), resultó en parte de ser las mismas las primeras a las cuales se aplicaba este grupo de reacciones, pero constituyó un resultado definitivo que no debió ser modificado posteriormente.

Sobre las bases de esos trabajos, es posible actualmente establecer con relativa facilidad, que una base natural pertenece a la serie protopínica y aclarar mediante la aplicación de métodos físicos, su constitución.

b) El empleo de métodos físicos.

Además del control inicial del poder rotatorio que permite distinguir entre los alcaloides protopínicos que carezcan o posean un carbono asimétrico, los principales métodos físicos empleados para establecer sus estructuras consisten, como es hoy habitual en el caso de productos naturales, en la determinación y el análisis de sus espectros ultravioleta, infrarojo, de resonancia magnética nuclear y de masas.

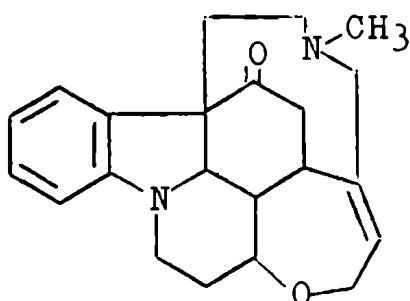
El espectro de absorción ultravioleta de los alcaloides protopínicos en un solvente inerte (etanol), presenta un máximo entre 280-286 $m\mu$, que es la zona común para las bases que contienen grupos bencilos, por lo tanto la información resultante es pequeña y poco específica. Sin embargo, como se describirá posteriormente, ciertas sales de

estas bases producen cambios característicos que se ven reflejados en sus espectros U.V.

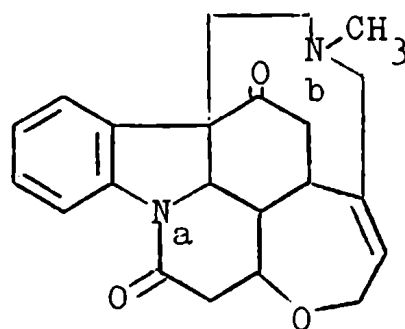
De mucha mayor utilidad es el espectro I.R., cuyo principal rasgo de identificación es la presencia de una banda de carbonilo entre $6.05 \mu(1653 \text{ cm}^{-1})$ y $5.96 \mu(1675 \text{ cm}^{-1})$. Llama la atención que dicha banda se encuentre ubicada en un rango amplio de frecuencias, cuando en realidad de la observación de las fórmulas estructurales de estas bases, no se deduce algún rasgo capaz de provocar dichos desplazamientos.

Es conocido que un grupo carbonilo no conjugado es responsable de una banda alrededor de $5.85 \mu(1709 \text{ cm}^{-1})$. Cuando el carbonilo se conjuga con grupos no saturados, por ejemplo un núcleo bencénico, se produce un desplazamiento a $5.93 \mu(1686 \text{ cm}^{-1})$, mientras que un carbonilo de amida origina una banda en $6.00 \mu(1667 \text{ cm}^{-1})$.

En algunos casos estudiados (acetona, ciclopentanona) la banda de carbonilo no se desplaza cuando se adicionan aminas terciarias. Sin embargo, Anet, Bailey y Robinson (1953), han observado que ciertas cetoaminas cíclicas donde los grupos funcionales se encuentran favorablemente ubicados, ocurre un tipo de neutralización transanular con formación de estructuras que se acercan a las que poseen las amidas. Las sustancias estudiadas por los investigadores mencionados fueron la N-metil pseudoestricnidina (XXI), la N-metil pseudoestricnina (XXII) y la criptopina (I).



(XXI)



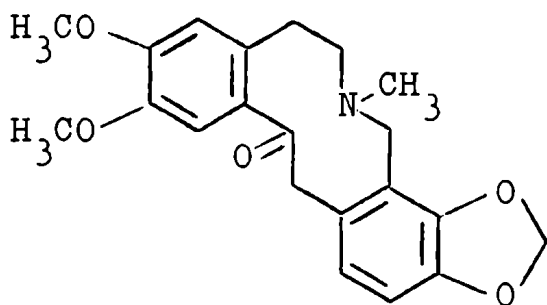
(XXII)

La N-metil pseudostrychnidina (XXI) muestra en su espectro I.R., dos bandas carbonílicas en 6.02μ (1661 cm^{-1}) y 5.90μ (1695 cm^{-1}). La primera de ellas muy fuerte, se encuentra desplazada a juicio de los autores mencionados, por neutralización transanular de tipo amida, representada por: $\text{O}=\overset{\curvearrowright}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\curvearrowleft}{\text{N}}-\text{CH}_3$; la segunda, muy débil, probablemente se origina en el mismo grupo carbonilo cuando no ha sufrido ninguna interacción. El espectro I.R. del iodhidrato del compuesto (XXI), no exhibe en cambio banda de carbonilo y debe encontrarse por lo tanto en la forma: $\text{H}_3\text{C}-\overset{+}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{OH} \text{] I}^-$

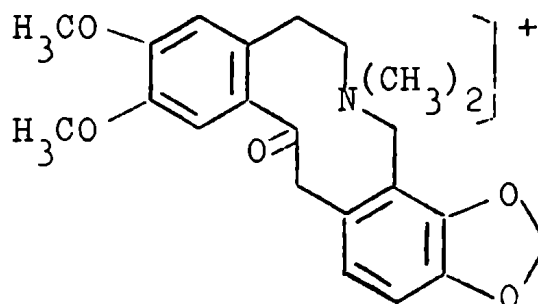
La N-metil pseudostrychnina (XXII), muestra una banda en 5.95μ (1680 cm^{-1}), con una inflexión en 6.00μ (1667 cm^{-1}). El hecho que se encuentren dos bandas de carbonilo desplazadas, sugiere que ellas se originan una en el grupo amida ya formado: $\text{>N}_a-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ y la otra de la interacción: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\curvearrowright}{\text{N}_b}-\overset{\curvearrowleft}{\text{C}}=\text{O}$.

La criptopina (I) presenta una banda en 5.97μ (1675 cm^{-1}), que resulta más bien alta para un carbonilo conjugado

solamente con núcleos aromáticos. Esto indica un cierto grado de interacción: $\text{H}_3\text{C} \rightarrow \text{N} : \overset{\ominus}{\text{C}} = \overset{\oplus}{\text{O}}$



(I)

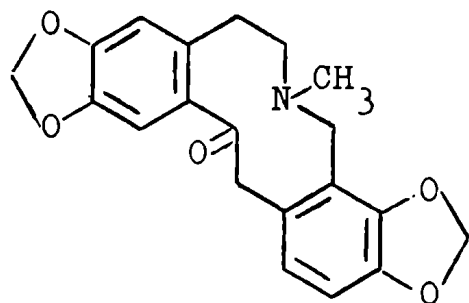


(XXIII)

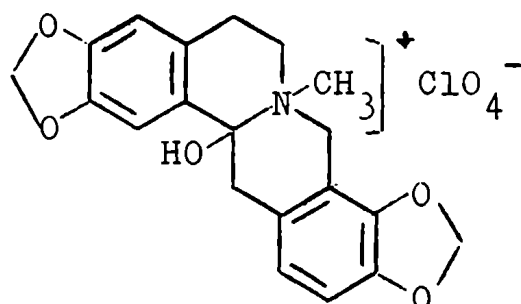
En cambio, su iodometilato muestra una banda de carbonilo en 5.93μ (1686 cm^{-1}) (conjugación con núcleos aromáticos) y de acuerdo con los resultados de Perkin (1916), el catión debe tener la estructura (XXIII). Los autores consideraban confirmatorio de su hipótesis, el hecho que el compuesto (XXIII) da reacción de coloración positiva cuando se lo trata con *m*-dinitrobenceno y álcali metanólico, lo que indica la presencia de un grupo metileno reactivo (activado por el carbonilo en posición α). En cambio la criptopina (I), debido a que la interacción transanular de tipo amida impide que el carbonilo active al metileno en α , no da la reacción mencionada.

Resulta de especial interés el hecho de que el perclorato de protopina, no muestre banda de carbonilo pero sí una fuerte absorción de hidroxilo en (3385 cm^{-1}) 2.95μ , por lo que se infiere que debe poseer la estructura (XXIV).

El pico carbonílico de la protopina (II) se encuen-



(II)



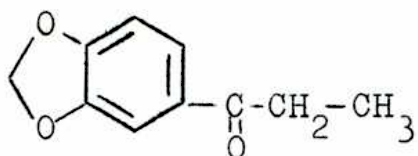
(XXIV)

tra en 6.03μ (1658 cm^{-1}), lo que indica una interacción transanular que, en este caso, es superior a la que muestra la criptopina (I) ($\nu_{\text{CO}} 5.97\mu$, 1675 cm^{-1}).

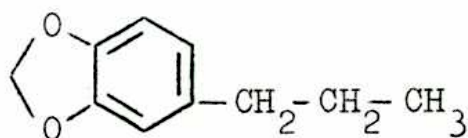
Si se acepta que el desplazamiento de la banda de carbonilo de las bases protopínicas, es un índice de su interacción con el átomo de nitrógeno terciario, es evidente que la misma no es idéntica para todos los alcaloides de este grupo.

Es de señalar, que al existir algún tipo de interacción entre el ceto grupo y el átomo de nitrógeno de una base protopínica, la misma debe provocar un cambio en la configuración electrónica del carbonilo que debe verse reflejada en su espectro U.V. Así, Mottus, Schwarz y Marion (1953), tomaron como ejemplos las absorciones ultravioleta de la protopina (II) y su perclorato (XXIV). Debería esperarse que el espectro U.V. de la protopina (II), fuese una resultante de los dos sistemas cromofóricos presentes en la molécula. Sin embargo tal como se muestra en la figura 1, donde se representan los espectros U.V. (etanol) de la pro-

topina (II), el α -cetodihidrosafrol (XXV) y el dihidrosafrol (XXVI), ésto no ocurre.



(XXV)



(XXVI)

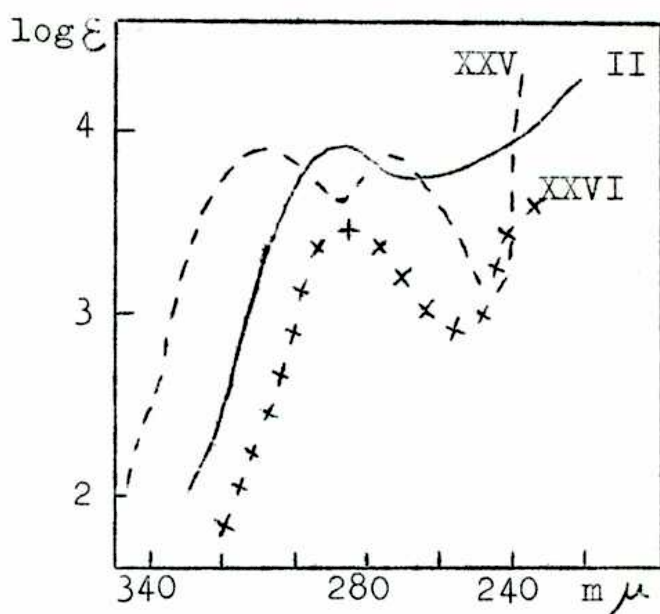


Fig. 1

Puede observarse que el máximo que presenta el espectro U.V. de la protopina(II) y que debe originarse en la porción de la molécula: $(\text{H}_2\text{CO}_2)\text{C}_6\text{H}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$, está desplazado a longitudes de onda menores respecto del que posee el espectro

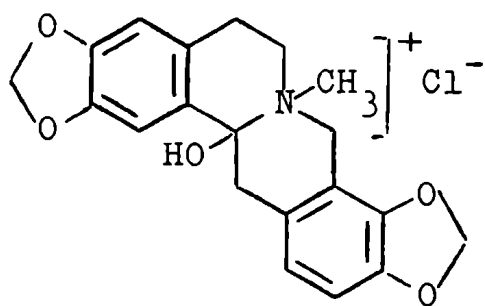
del compuesto (XXV) que contiene la misma estructura. Esto ocurriría si en la protopina (II), el ceto grupo no se encuentra en el plano del núcleo bencénico o existe interacción entre el carbonilo y la función amina terciaria.

Un estudio de la protopina (II) mediante los modelos atómicos de Fisher-Taylor-Hirschfelder, repetido por nosotros empleando los modelos de Stuart-Briegleb, indicó a los autores antes mencionados que la misma (II) podía existir en tres conformaciones. Una de ellas es energéticamente improbable, puesto que los dos núcleos aromáticos quedan prácticamente uno sobre el otro. La segunda conformación muestra al átomo de nitrógeno tan cerca del átomo de oxígeno del carbonilo, que debe existir entre ambos una repulsión tendiente a forzar a este último grupo fuera del plano del núcleo bencénico. Invirtiendo el nitrógeno de esta conformación, se obtiene una tercera, en la cual el carbonilo se encuentra casi en el plano del núcleo bencénico y su átomo de carbono muy cerca del nitrógeno terciario. Por consiguiente, en esta conformación es posible que se produzca la interacción antes mencionada: $\overset{\curvearrowright}{\text{O}}=\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\curvearrowleft:\text{N}\leq\text{CH}_3$, sin que tenga lugar la repulsión indicada en la segunda conformación.

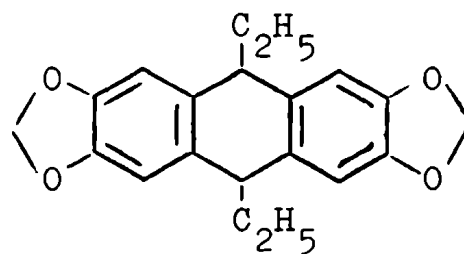
Cualquiera de las dos últimas conformaciones de la protopina (II), explicaría el desplazamiento hipsocrómico observado en su espectro U.V. Sin embargo el efecto sobre la banda carbonílica en el infrarojo es diferente, lo que permite diferenciar ambas formas. La segunda conformación, debe causar una pérdida de conjugación y por lo tanto un despla-

zamiento de la banda del carbonilo a frecuencias mayores. La tercera conformación de la protopina (II), por otra parte, debería provocar un desplazamiento de la absorción del ceto grupo pero hacia números de onda menores. Puesto que el pico carbonílico en el espectro I.R. de la protopina (II) (6.03μ ; 1658 cm^{-1}) es inferior al de la acetofenona (5.91μ ; 1658 cm^{-1}), los investigadores mencionados deducen que la tercera conformación es la favorecida.

Por otra parte, la absorción molecular (E) en el espectro U.V. del clorhidrato de protopina (XXIVa), está de acuerdo con la absorción molecular del diisosafrol (XXVII) y con la absorción molecular del dihidrosafrol (XXVI) corregida para dos moles (Figura 2, espectros en etanol).



(XXIVa)



(XXVII)

La formación de sales de la protopina del tipo (XXIV) y (XXIVa), sugiere que algunas reacciones de la base (II), como ser la formación de isocriptopina (XXVIII) expli-

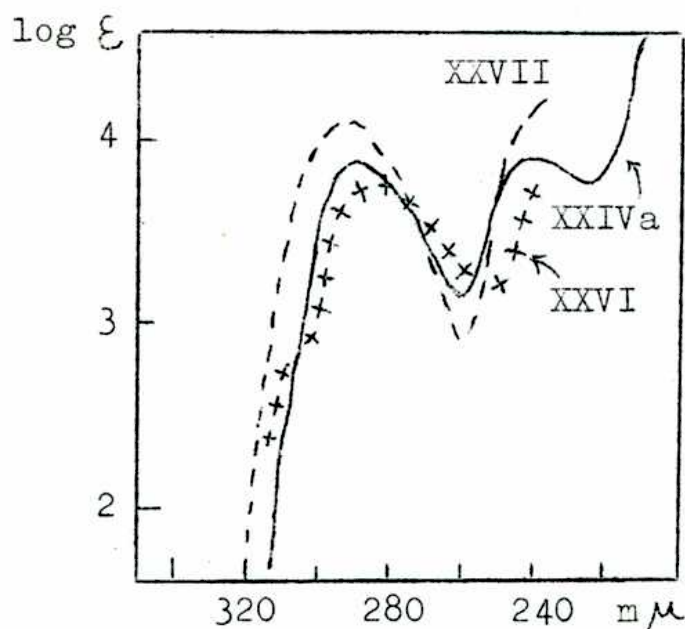
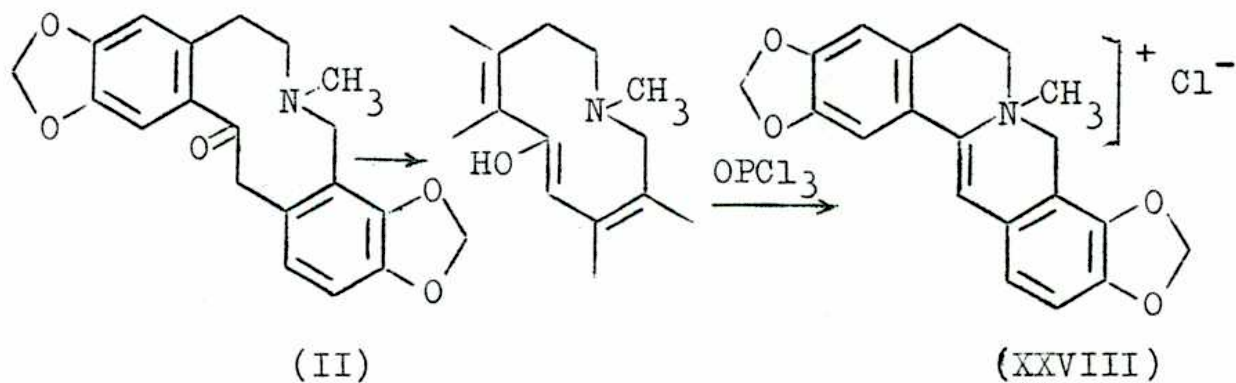
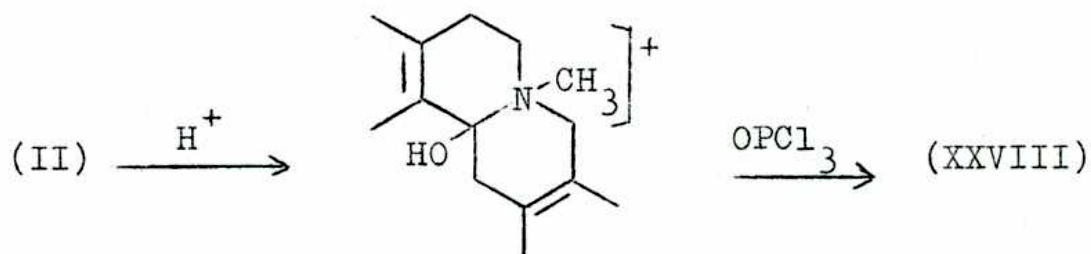


Fig. 2

cada por Perkin (1916) a través de la siguiente secuencia:

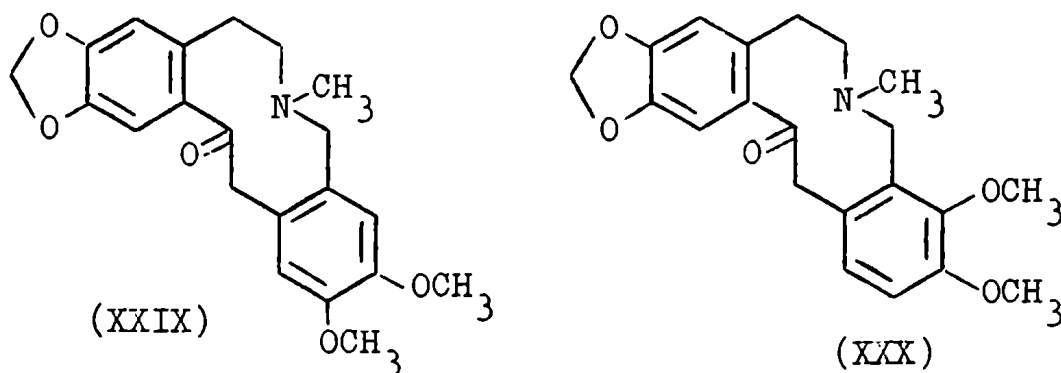


puede entenderse más fácilmente si se supone la cuaternización inicial de la base (II):



En otros casos el espectro I.R. ha resultado útil para establecer el tipo de sustitución en los núcleos benzenicos, especialmente cuando se dispone de una base isómera como referencia. Tal ha ocurrido con la fagarina II (XXIX) (Comin y Deulofeu, 1959).

El espectro I.R. de la alocriptopina (XXX) presenta una banda intensa en 12.3μ (812 cm^{-1}), región asignada a dos átomos de hidrógeno vecinos ($12.5\text{-}11.7\mu$; $800\text{-}860\text{ cm}^{-1}$) y la misma deriva de los dos hidrógenos presentes en posición orto en el anillo D.



Esta banda está ausente del espectro de la fagarina II (XXIX), indicando por lo tanto, que la misma carece de átomos de hidrógeno en posición orto en los núcleos aromáticos A o D.

También se encuentran diferencias en la región que vincula a los derivados del benceno tetrasustituídos en 1, 2, 4 y 5 ($11.7\text{-}11.5\mu$; $855\text{-}870\text{ cm}^{-1}$). La alocriptopina (XXX) presenta en su espectro una banda en 11.5μ (870 cm^{-1}) que se origina en las vibraciones de los dos átomos de hidrógeno

en posición para del núcleo A, y en la misma región algo más desplazada, otra banda en 864 cm^{-1} .

La fagarina II (XXIX) presenta las mismas bandas pero más intensas, lo que se interpretó como una prueba de que en los ciclos A y D esta base poseía hidrógenos en posición para.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) han resultado ser una herramienta de mucha utilidad en la determinación y confirmación de estructuras de las bases protopínicas naturales y sintéticas. Son rasgos característicos de los espectros R.M.N. de estos alcaloides, las resonancias correspondientes al N-metilo y a los sustituyentes oxigenados, el sistema A_2B_2 constituido por los protones alifáticos de los átomos de carbono 5 y 6, cuyas señales aparecen como dos multipletes simétricos y los dos singletes resultantes de los protones metilénicos pertenecientes a los átomos de carbono 8 y 13, que a veces aparecen superpuestos (Tabla 1).

Como debía esperarse, en todos los espectros R.M.N. de las bases estudiadas, las resonancias de los protones aromáticos del núcleo A en posición para, aparecen como singletes correspondiendo el pico a campo más bajo, al protón de la posición 1 (acción del carbonilo).

En bases protopínicas con átomos de hidrógeno aromáticos vecinos es posible a veces, observar el cuarteto vinculado al sistema AB de los dos protones en posición

Tabla 1.

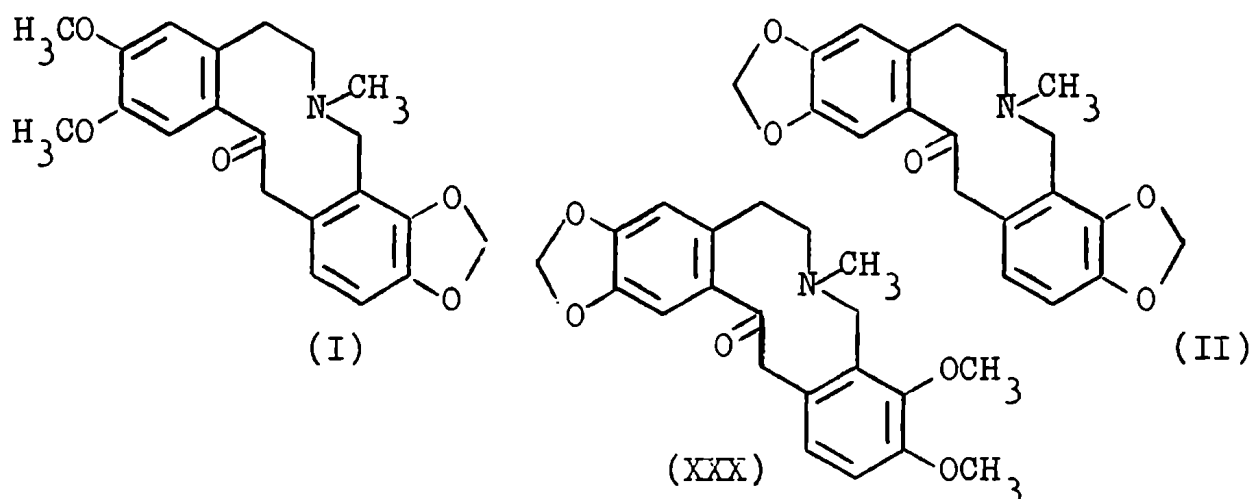
Protones	Protopina	Alocriptopina	Muramina	Coulteropina	Hunemanina	Fagarina II
N-CH ₃	1.92	1.85	1.85	2.1	1.88	1.91
O-CH ₃	----	3.79-3.84	3.80 (3H) 3.85 (9H)	----	3.88	3.87-3.93
-CH ₂ CH ₂ N	2.88(m)	2.86(m)	2.95(m)	2.4(m)	2.92(m)	2.93(m)
-CH ₂ CH ₂ N	2.55(m)	2.60(m)	2.60(m)	2.4(m)	2.60(m)	2.54(m)
C ₆ H ₄ CH ₂ N	3.58	3.5-4.0(m)	3.5-4.1(m)	3.40	3.73	3.55
C ₆ H ₄ CH ₂ CO	3.78	3.5-4.0(m)	3.5-4.1(m)	3.80	3.73	3.77
O-CH ₂ -O	5.92-5.96	5.92	-----	5.80(4H)	5.98	5.97
Protones aromáticos para	6.65 C ₄ 6.91 C ₁	6.64 C ₄ 6.95 C ₁	6.69 C ₄ 7.07 C ₁	6.22 C ₄	6.68 C ₄ 6.97 C ₁	6.65 C ₄ 6.65-6.78 6.95 C ₁
Protones aromáticos orto	6.69	6.87(q)	6.89(q)	6.56-6.59	6.75	-----

Salvo indicación contraria todas las señales (δ) son singuletes. q: cuarteto
m: multiplete

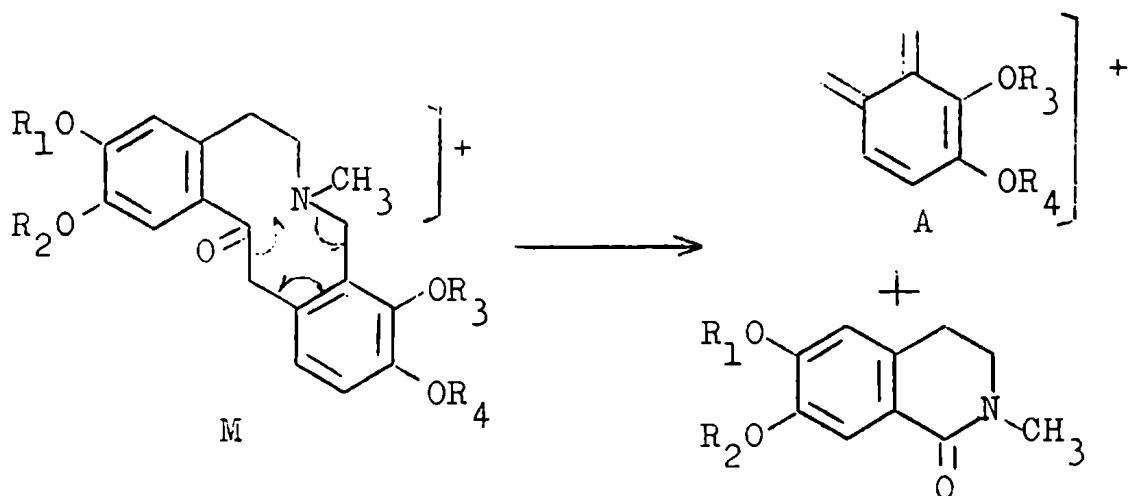
orto, tal es el caso de la alocriptopina (XXX). Existen otros ejemplos como ser la protopina (II), donde no se produce acoplamiento entre dichos protones.

Tal como ha ocurrido para los alcaloides del tipo aporfínico, berberínico y bencil-isoquinolínico, la aplicación reciente de la espectrometría de masas a las bases protopínicas, ha contribuído significativamente a los estudios estructurales de las mismas.

Dolejs, Hanus y Slavík (1964), han encontrado que los alcaloides protopínicos exhiben un espectro de masas muy característico, debido principalmente a la presencia en los mismos del heterociclo central de diez átomos.



Estos investigadores han atribuído los picos bases en los espectros de la criptopina (I), protopina (II) y alocriptopina (XXX), al ion A cuya formación puede ser visualizada como una fragmentación del ion molecular M, por un desplazamiento como el indicado en el esquema siguiente:

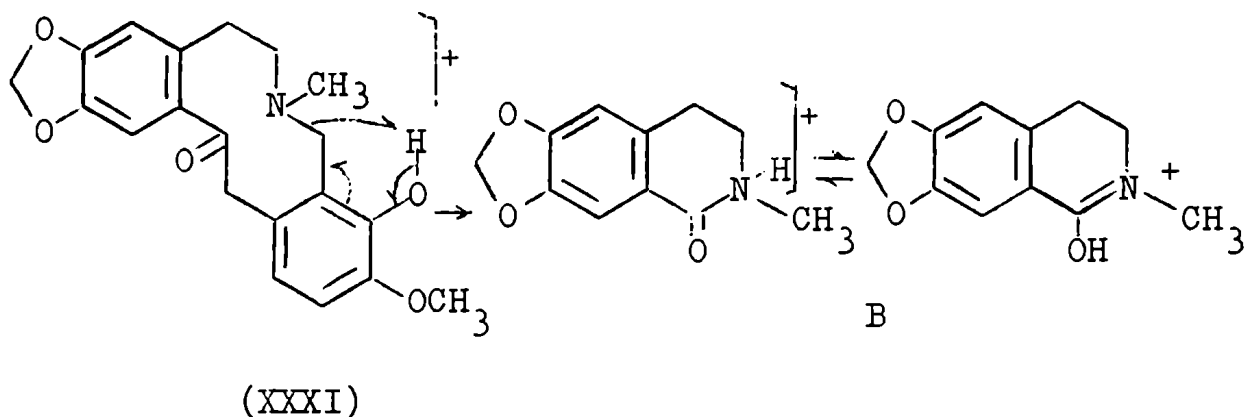


quedando la carga positiva casi exclusivamente en el fragmento quinónico.

De acuerdo con los sustituyentes, los iones A tienen masas 148 para la criptopina (I) y protopina (II) y 164 para la alocriptopina (XXX). La formación directa del fragmento A a partir del ion molecular M, es corroborada por las transiciones metaestables observadas en los espectros de la protopina y criptopina (m^*/e 62.1; $353^+ \rightarrow 148^+ + 205$ y 59.3; $369^+ \rightarrow 148^+ + 221$ respectivamente).

En los espectros de la hunemanina (XXXI) y de la hunemanina-0-d, los fragmentos tipo A aparecen como iones de masas 150 y 151 respectivamente. La transición metaestable a m^*/e 63.3, muestra que también en este caso los iones se originan de una fragmentación directa de los iones moleculares excitados. Sin embargo, los iones A no son en este caso las especies iónicas más abundantes y el pico base está formado por fragmentos de masa 206, que no guardan analogía con los resultantes de los alcaloides antes mencionados.

dos. El ion de masa 206, pudo originarse por un mecanismo tipo Mc Lafferty que involucra la transferencia del átomo de hidrógeno fenólico, dejando el ion tautomérico B:



La hunemanina-O-d produce un ion B con una unidad de masa superior (m/e 207).

Otros picos estructuralmente característicos e intensos en el espectro de estos alcaloides, son los iones C y D que se formarían por fragmentación del ion molecular, de acuerdo con el mecanismo señalado a continuación:

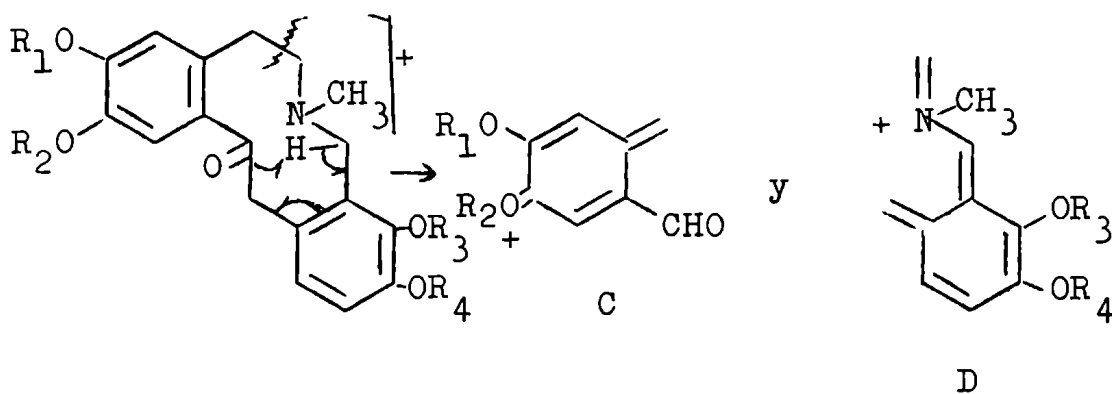
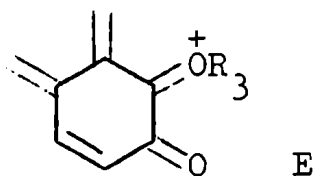


Tabla 2.

Ion C, m/e	Alcaloide	Ion D, m/e
179	Criptopina	190
163	Protopina	190
163	Alocriptopina	206
163	Hunemanina	192
163	Hunemanina-0-d	193

Puede observarse en la tabla 2, que la masa de los iones D en la hunemanina-0-d es superior en una unidad al del correspondiente compuesto no marcado, mientras que los iones C tienen la misma masa independientemente que se trate del compuesto deuterado o no. Los valores de los iones C y D reflejan de un modo característico, la sustitución en ambos núcleos aromáticos de los alcaloides mencionados.

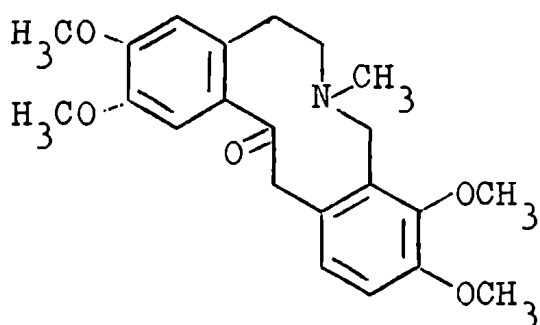
El espectro de masas de las bases protopínicas, contienen además especies iónicas de intensidad media que probablemente se originen de una posterior fragmentación de los principales iones formados. En la alocriptopina (XXX) y hunemanina (XXXI), únicas bases de las indicadas que originarían iones A conteniendo grupos metoxilos, uno de los metilos es eliminado dando origen a iones cuya estructura probable es E (alocriptopina, m/e 149; hunemanina, m/e 135; hunemanina-0-d, m/e 136).



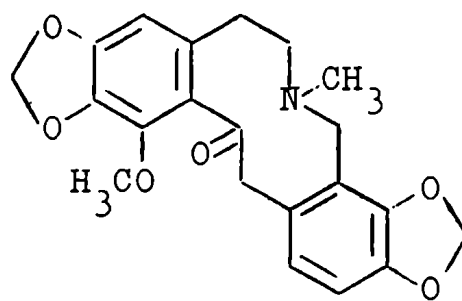
En el espectro de todos estos alcaloides, los iones C están acompañados por fragmentos C-29 que corresponden formalmente a la pérdida de un grupo formilo. Estos iones tienen masa 134 para todas las bases mencionadas excepto la criptopina (I), que da origen a un ion C-29 de m/e 150.

Se producen también muchos otros iones que aparecen en las regiones superiores del espectro, pero de comparativamente baja intensidad y por lo tanto de importancia menor.

Como ejemplos de la aplicación de los métodos físicos indicados, a la determinación de estructuras de bases protopínicas, pueden citarse los estudios realizados sobre la muramina, por Cross y colaboradores (1965) y la coulteropina, por Sternitz, Chen y White (1966), que demostraron que al primer alcaloide le corresponde la estructura (XXXII) y al segundo la estructura (XXXIII).



(XXXII)

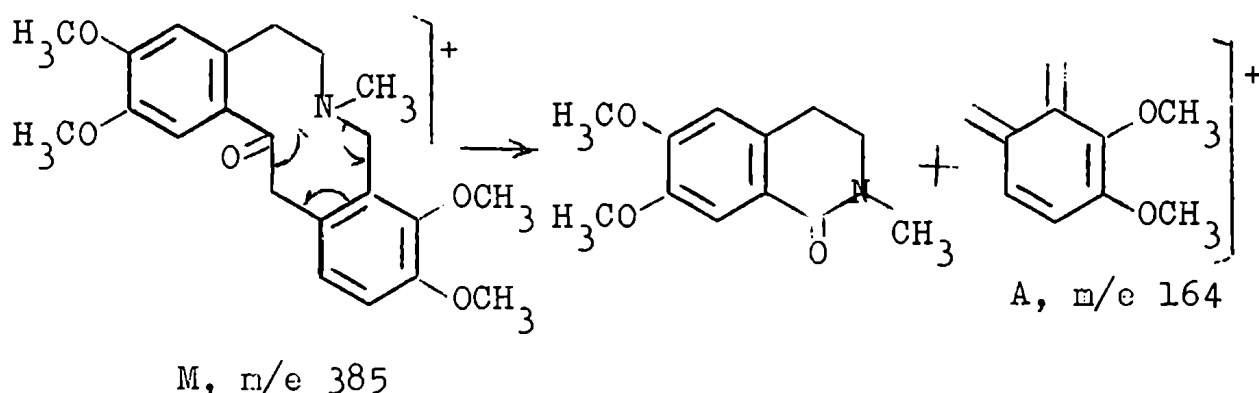


(XXXIII)

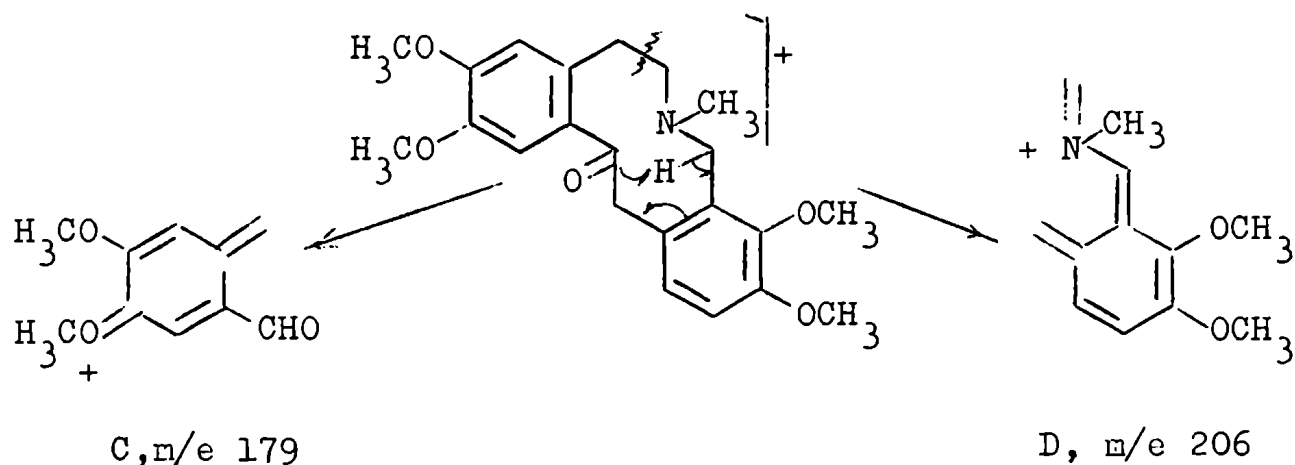
El espectro de masas de la muramina (XXXII), resultó completamente análogo al de los alcaloides protopínicos ya mencionados, lo que proporcionaba evidencias de que pertenecía a este grupo de bases. El ion molecular M de m/e 385, concordaba con la fórmula $C_{22}H_{27}NO_5$ determinada por análisis

elemental y el pico base de m/e 164 podía ser atribuido al ion A, formado por fragmentación directa del ion molecular.

Teniendo en cuenta que los estudios analíticos habían indicado que esta base contenía cuatro metoxilos y un N-metilo, podía formularse la estructura (XXXII) como una hipótesis para interpretar el espectro de masas obtenido:



Significativos son los iones C y D de m/e 179 y 206 respectivamente, que resultarían como ya se ha mencionado en el estudio general, de la ruptura:



La pérdida del radical formilo de la especie C, conduciría al ion m/e 150 que es un pico relativamente alto del espectro. Además, análogamente con los otros alcaloides pro-

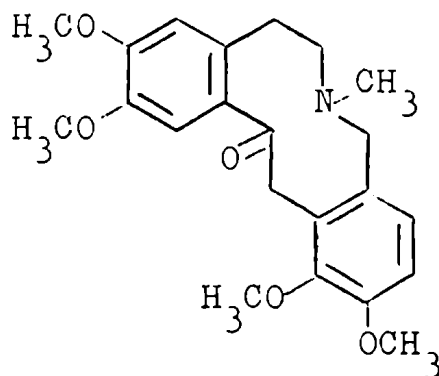
topínicos, se originan pequeños picos que carecen de interés en la interpretación.

El espectro R.M.N. de la muramina (XXXII), mostró una estrecha semejanza con el de la alocriptopina (XXX) (véase tabla 1).

Los protones metilénicos correspondientes a los carbonos 8 y 13, no pudieron ser diferenciados puesto que se superponen con las señales de los metoxilos. Sin embargo, la integración en dicha región es equivalente a los protones de los grupos metoxilos más cuatro protones adicionales.

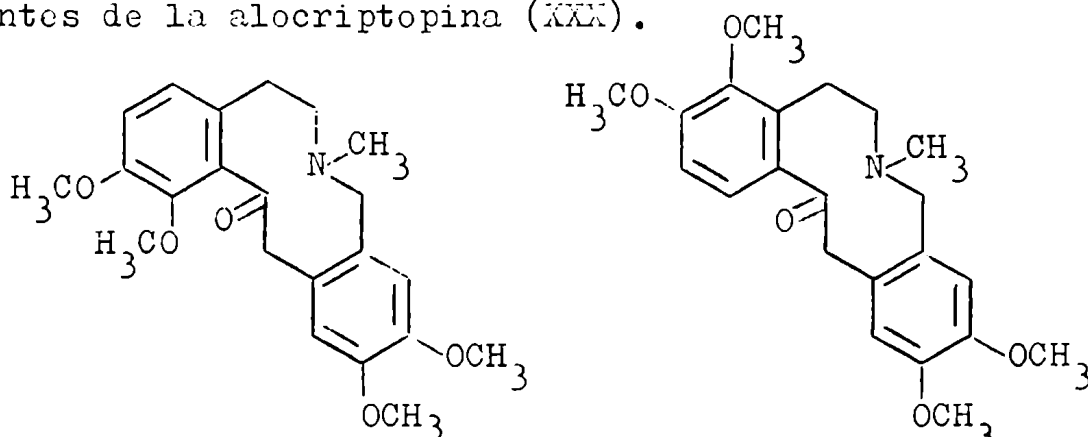
En la región aromática aparecen cuatro señales, donde los singuletes correspondientes a los dos protones en posición para del núcleo A, se sobreponen a los picos exteriores del cuarteto AB originado por los dos protones vecinos del núcleo D.

Evidencias adicionales relacionadas con la localización de los grupos metoxilos en los núcleos aromáticos A y D de la muramina (XXXII), se obtuvieron de la comparación de las frecuencias de absorción en las regiones del espectro I.R. de dicha base, comprendidas entre 12.5-11.1 μ (800-900 cm^{-1}), con una serie de alcaloides protopínicos. De esta comparación se dedujo que contrariamente a lo que ocurría con la fagarina II (XXIX), la muramina (XXXII) poseía protones en posición orto. Así la estructura de esta base tetrametoxilada puede ser representada por la fórmula (XXXII), aunque de los datos obtenidos no puede excluirse la validez de la estructura (XXXIV).



(XXXIV)

Las otras dos fórmulas alternativas (XXXV) y (XXXVI), pueden ser excluidas sobre la base de que las señales de los protones aromáticos son muy similares al de los correspondientes de la alocriptopina (XXX).



(XXXV)

(XXXVI)

La coulteropina (XXXIII) resultó ser el segundo alcaloide protopínico, cuya estructura fue establecida únicamente por métodos físicos. Los espectros U.V. ($\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} 286 \text{ m}\mu$) e I.R. ($\nu_{\text{CO}} 5.97 \mu$; 1675 cm^{-1}), indicaban que posiblemente pertenecía al grupo protopínico. El espectro R.M.N. permitió establecer la presencia de un grupo N-metilo, un metoxilo y dos grupos metilendioxi (véase tabla 1).

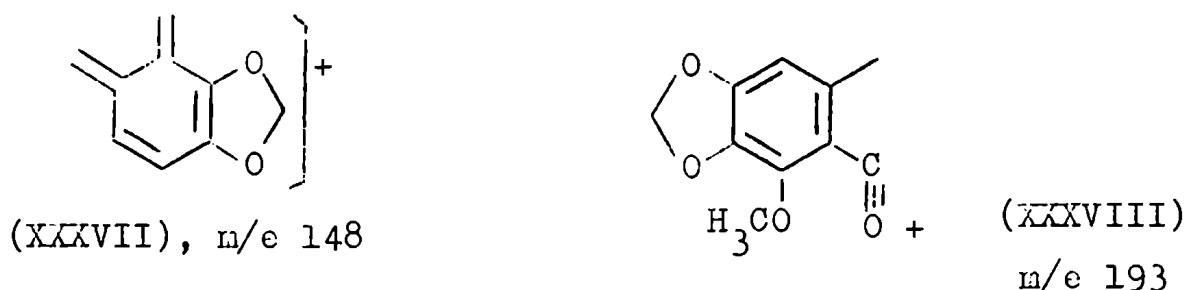
De acuerdo con las asignaciones de las señales en la protopina, el pico a δ 3.40 en la coulteropina debería representar los dos protones metilénicos del carbono 8, mientras que la absorción a δ 3.80 (ancha) correspondería a los protones del carbono 13. La exactitud de estas asignaciones se probó equilibrando coulteropina (XXXIII) y protopina (II), con D_2O en solución de dioxano mediante catálisis básica. Esto condujo a la desaparición del pico en δ 3.80 de la coulteropina y del pico en δ 3.78 de la protopina.

Todos los alcaloides protopínicos mencionados, muestran dos multipletes sinétricos resultantes de los protones metilénicos en los carbonos 5 y 6. Sin embargo, la coulteropina (XXXIII) presenta en esta región un solo multiplete (δ 2.40, ancho) y en consecuencia la conformación del heterociclo central de esta base, debe presentar alguna diferencia con respecto a los demás alcaloides del grupo.

El espectro de masas de la coulteropina, confirmó su peso molecular y permitió asignar un grupo metilendioxi a cada núcleo aromático y un metoxilo en el núcleo A.

Si se supone correcta la fórmula (XXXIII) para esta base, entonces puede interpretarse que las estructuras de los iones responsables de los picos más abundantes en su espectro de masas son (XXXVII) y (XXXVIII). Merece señalarse la diferencia que existe estructuralmente entre el ion (XXXVIII), y los iones originados en el mismo núcleo de

otras bases protopínicas.



La ubicación de los sustituyentes en los núcleos A y D, fue posible de la comparación de las señales de los protones aromáticos en los espectros R.M.N. de la coulteropina (XXXIII) y protopina (II).

La protopina (II) muestra tres singuletes de los cuales el que se encuentra a campo mayor (δ 6.65) fue asignado, como es habitual para estas bases, al protón del carbono 4 y el menos protegido (δ 6.91) al protón del carbono 1 (influencia del carbonilo). Un singulete^{6.69} que integra dos protones, corresponde a los que se encuentran en posición orto en el núcleo D (Bhacca, Johnson y Shoolery, 1962), no existiendo en esta sustancia acoplamiento entre los mismos.

El R.M.N. de la coulteropina (XXXIII) muestra también tres singuletes a δ 6.56, 6.59 y 6.22. El hecho que el grupo metoxilo de esta base se encuentre en el núcleo A y que el R.M.N. de la misma no presente el protón a bajo campo que se observa en la protopina (II) (δ 6.91), hace suponer que dicho metoxilo ocupa la posición 1. Esto explicaría los cambios conformacionales del heterociclo de diez átomos de la coulteropina (evidenciados en su R.M.N.), ya que muy probablemente

el metoxilo en dicha posición originaría interacciones estéricas.

Por comparación con otros alcaloides, la ubicación más lógica del grupo metilendioxi en el núcleo A, sería en las posiciones 2 y 3 quedando entonces un protón en el carbono 4. Un metoxilo en posición para a un protón, provocaría un desplazamiento químico de este último hacia campos mayores, del orden de δ 0.23 a 0.40 (Corio y Daily, 1956; Bothner-By y Glick, 1957). Por lo tanto el pico a δ 6.22 en la coulteropina, debe corresponder al pico δ 6.65 de la protopina y por lo tanto al protón de la posición 4.

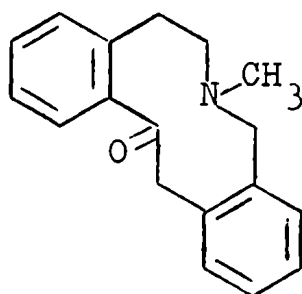
Si el grupo metilendioxi en el núcleo D de la coulteropina, ocupa la misma posición que en la protopina, las señales a δ 6.56 y 6.59 deben corresponder a los dos protones orto de dicho núcleo, que al igual que en la protopina no se acoplarían.

Por lo tanto la coulteropina debe tener la estructura (XXXIII), aunque la posición de los grupos metilendioxi en los núcleos A y D está basada principalmente en razones biogénéticas, pues los datos físicos anteriores pueden también explicarse considerando otras posiciones de sustitución.

CAPITULO IV.

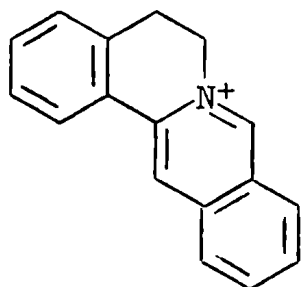
RELACIONES ESTRUCTURALES ENTRE LAS BASES PROTOPINICAS
Y OTROS GRUPOS DE ALCALOIDES.

Las bases protopínicas (I), que contienen el heterociclo tan característico de diez átomos, están vinculadas estructuralmente y también biogénicamente como se ha demostrado recientemente, con otros grupos de bases naturales más numerosas.

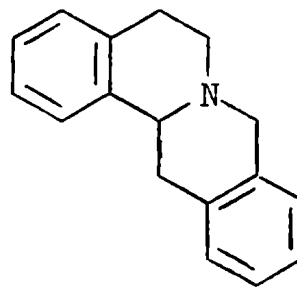


(I)

Su relación más cercana se encuentra con los alcaloides protoberberínicos (II) y tetrahidroprotoberberínicos (III), como puede fácilmente verse, de la comparación de sus estructuras.

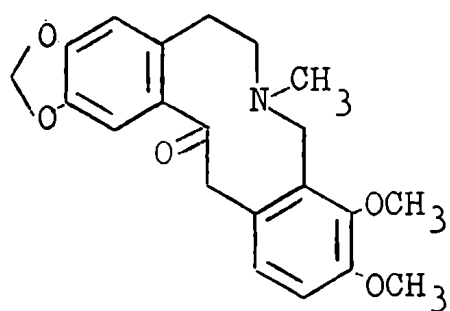


(II)

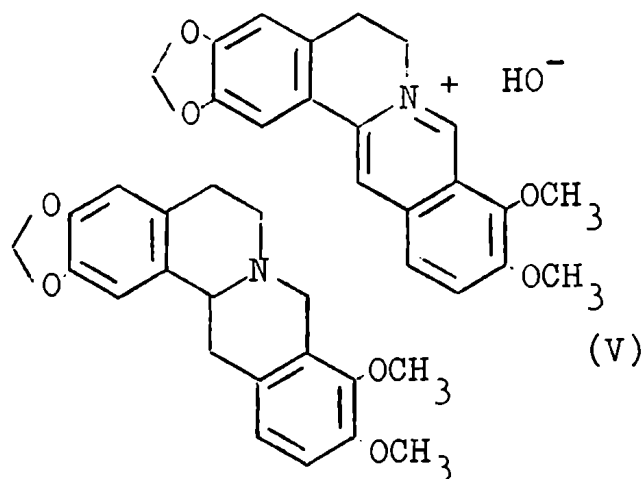


(III)

Los ejemplos concretos son fáciles de encontrar. Es notoria la semejanza entre la alocriptopina (IV), con la berberina (V) y su tetrahydroderivado la canadina (VI).



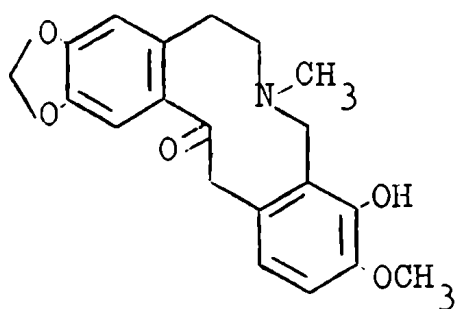
(IV)



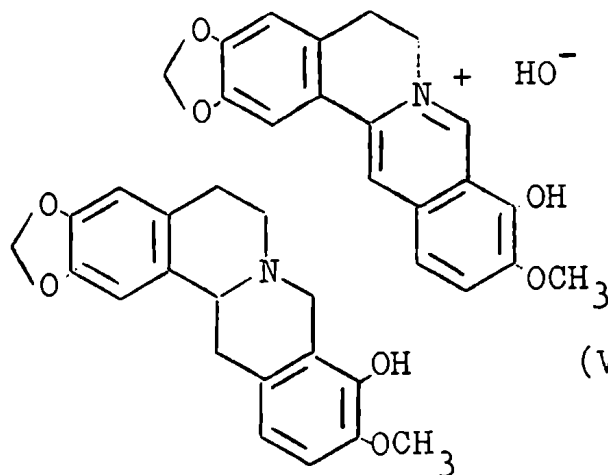
(V)

(VI)

La misma relación se encuentra en la terna: hunemamina (VII), berberrubina (VIII) y nandinina (IX), o bien en



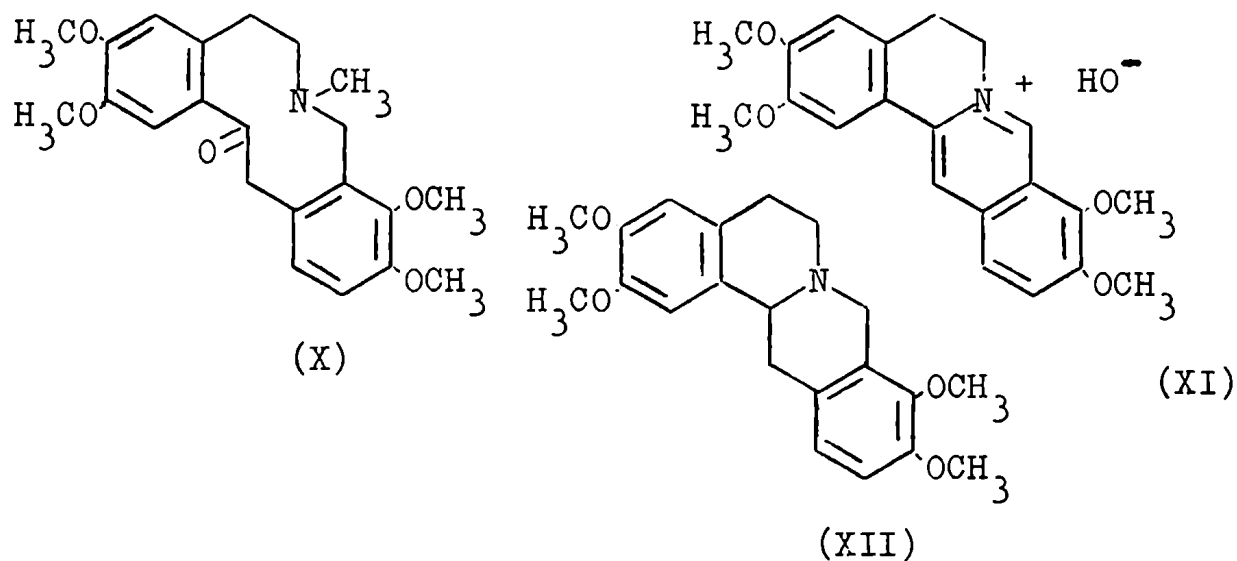
(VII)



(VIII)

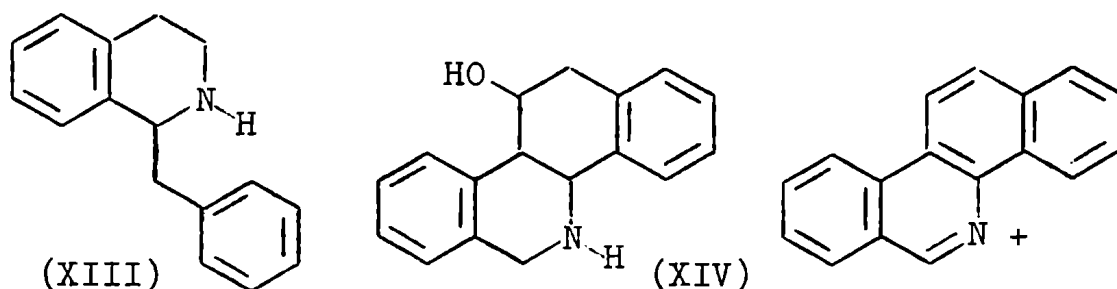
(IX)

las bases tetrametoxiladas muramina (X), palmatina (XI) y tetrahidropalmatina (XII).

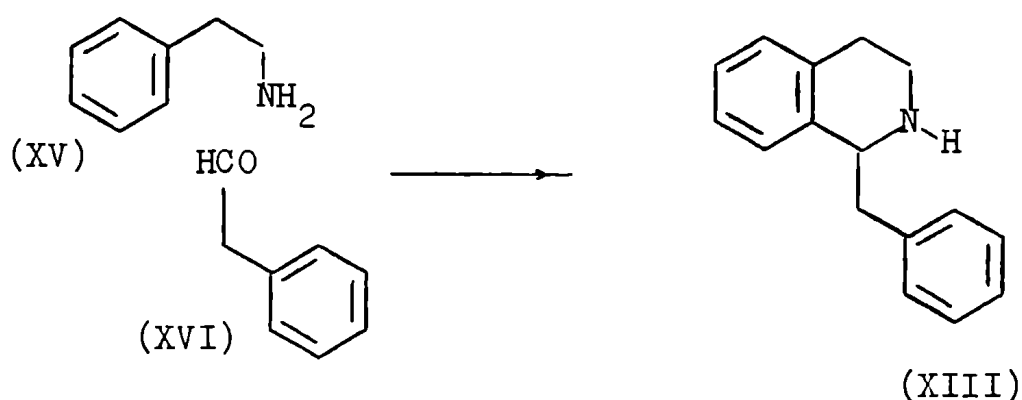


En cada uno de los ejemplos mencionados, los sustituyentes son los mismos y ocupan idéntica posición en los núcleos A y D; la diferencia fundamental consiste en la ruptura de la unión carbono 14-nitrógeno, con formación del ciclo de diez átomos y del grupo cetónico.

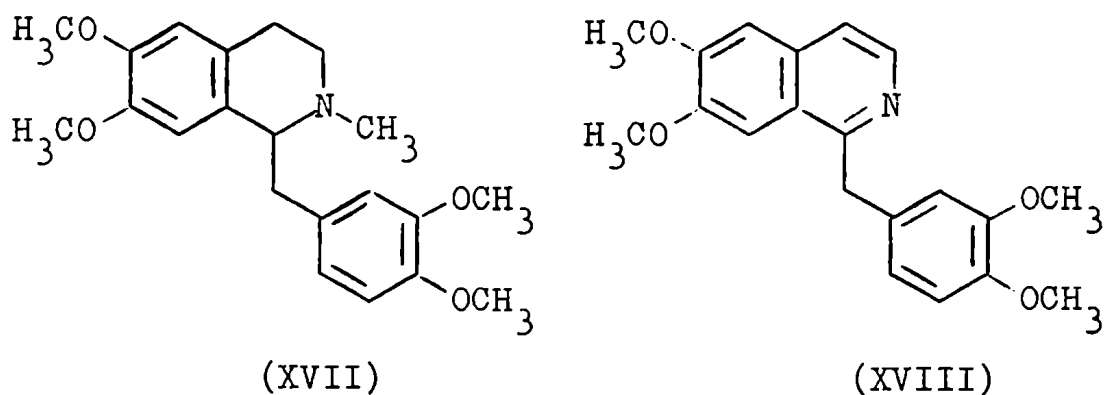
Menos evidente es la relación estructural con los grupos de alcaloides bencil isoquinolínicos (XIII) y benzo-fenantridínicos (XIV). Sin embargo, los estudios efectuados sobre su biogénesis a partir de diversos precursores, permiten establecer un vínculo entre los mismos.



El origen de la estructura básica de los alcaloides bencil isoquinolínicos (XIII), fue interpretado en términos esquemáticos, como un resultado de la condensación de una fenil-etil-amina (XV) con un fenil-acetaldehído (XVI). Ambas sustancias provendrían inicialmente de aminoácidos aromáticos en especial de la tirosina

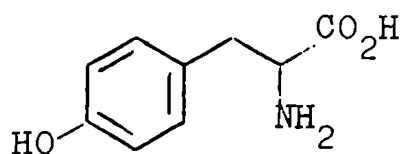


Este esquema de síntesis es de habitual aplicación en el laboratorio, habiendo sido iniciado con la preparación de la laudanosina (XVII) y la papaverina (XVIII) (Pictet y Finkelstein, 1909 a,b; Pictet y Gams, 1909).



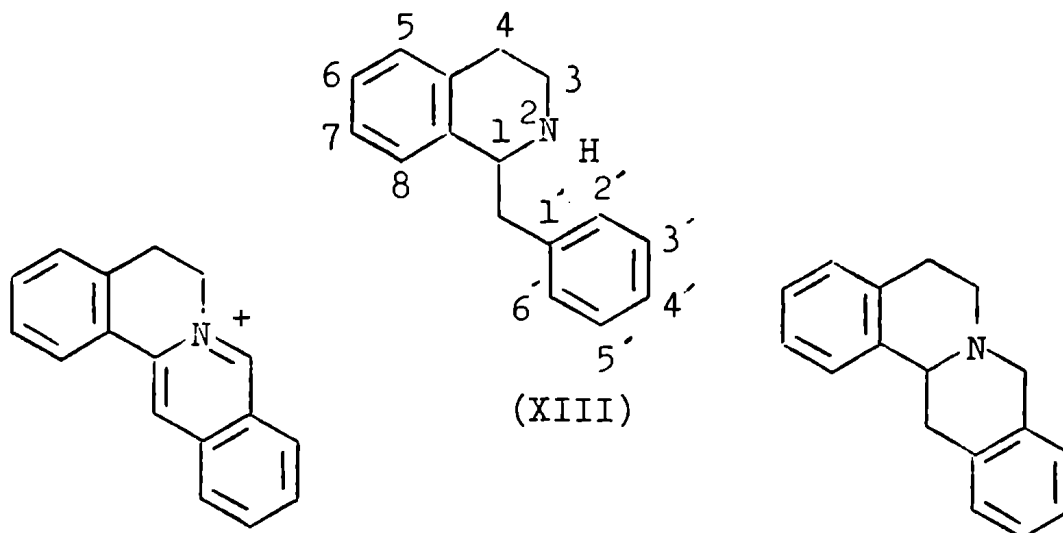
La primera prueba experimental del empleo de aminoácidos, en la biogénesis de los alcaloides bencil isoquinolínicos (XIII), se realizó utilizando tirosina (XIX) radiactiva

y comprobando su incorporación a la papaverina (XVIII) formada en el Papaver somniferum L. (Battersby y Harper, 1959, 1962; Kleinschmidt y Mothes, 1959).



(XIX)

La comparación de la estructura del esqueleto de los alcaloides bencil isoquinolínicos (XIII) con aquella de los alcaloides protoberberínicos (II) y tetrahidroprotoberberínicos (III), muestra que en sus aspectos formales, los dos últimos grupos de bases derivan de las primeras por simple adición de un átomo de carbono entre el átomo de nitrógeno y el carbono 2 de la estructura (XIII).



(II)

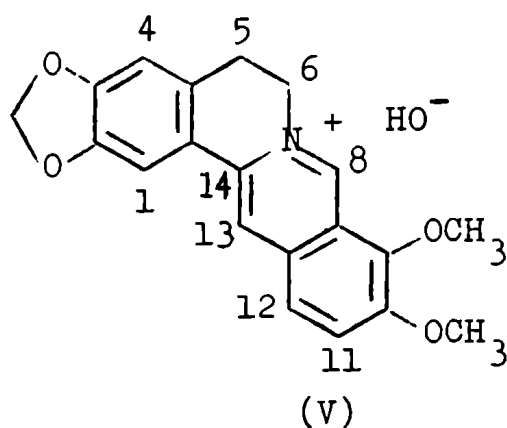
(XIII)

(III)

Es decir los alcaloides protoberberínicos (II) y sus tetrahidroderivados (III), son bases bencil isoquinolínicas

más evolucionadas, teniendo ambas el mismo origen biogénético. Esto fue demostrado por Gear y Spenser (1961, 1963) quienes suministrando fenilalanina y tirosina radiactivas a Hydrastis canadensis L., aislaron berberina (V) radiactiva. Dichos investigadores señalaron que por cada molécula de alcaloide formada, intervienen dos unidades de uno de los aminoácidos anteriores. Empleando tirosina-2- ^{14}C (XIX) como precursor, la misma se incorpora a la berberina (V) en mayor proporción que la fenilalanina, lo que indicaría que la formación del alcaloide (V) a partir de este aminoácido, es más rápida que la transformación de la fenilalanina en tirosina.

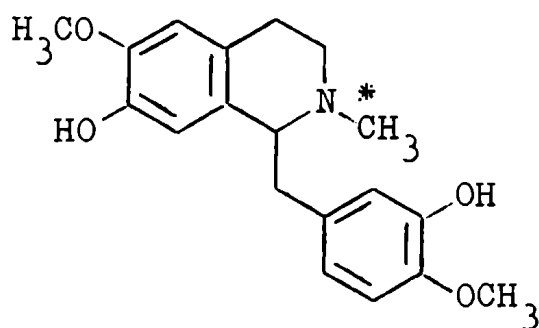
De acuerdo con lo sugerido por las hipótesis anteriores, el carbono marcado se distribuye en las posiciones 6 y 14 de la berberina (V).



El origen del "carbono puente" (carbono 8) en las bases protoberberínicas (II) y sus tetrahidroderivados (III), se aclaró por experiencias realizadas independientemente por Barton, Hesse y Kirby (1963, 1965) y por Battersby, Francis, Hirst y Stauton (1963). Ambos grupos de investigadores demos-

traron que dicho carbono tiene su origen, en el grupo N-metilo presente en las bases bencil isoquinolónicas.

Los autores nombrados en primer término, utilizaron (N-metil ^{14}C)(\pm) reticulina (XX) como precursor en Hydrastis canadensis L. Aislada la berberina (V), su degradación mostró que toda la radiactividad se encontraba en el carbono puente (carbono 8). Evidentemente, la reticulina (XX) se convierte en berberina (V) sin que ocurran procesos de fragmentación o demetilación y el carbono berberínico deriva solamente del grupo N-metilo.

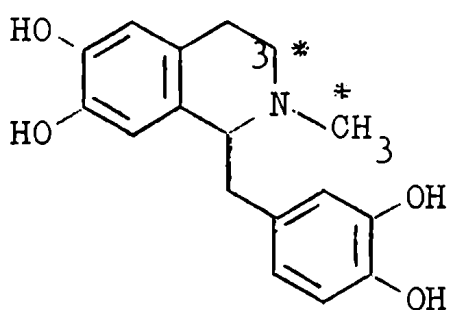


(XX)

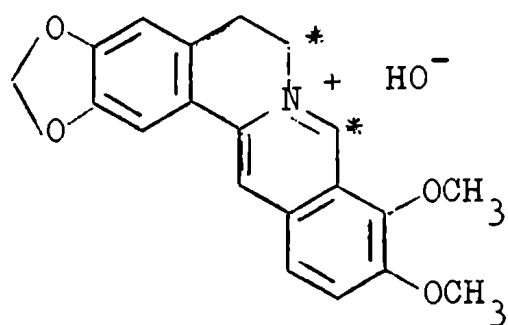
El grupo de Battersby administró a Berberis japonica R. Br, laudanosolina (XXI) marcada en el carbono N-metílico y en el carbono 3, obteniendo una berberina (V) que tenía la misma razón de radiactividad entre el carbono 8 y el carbono 6, que el precursor original con respecto al carbono 3.

Barton, Hesse y Kirby (1963, 1965) administrando (N-metil ^{14}C)(\pm) reticulina (XX) a Dicentra spectabilis Lem, aislaron protopina (XXII) marcada en el carbono 8, lo que

demostró un origen común con el carbono 8 de la berberina (V) y dió apoyo experimental a la hipótesis varias veces formulada, que las bases protopínicas (I), protoberberínicas (II) y tetrahidroprotoberberínicas (III), están estrechamente relacionadas desde el punto de vista biogénético.

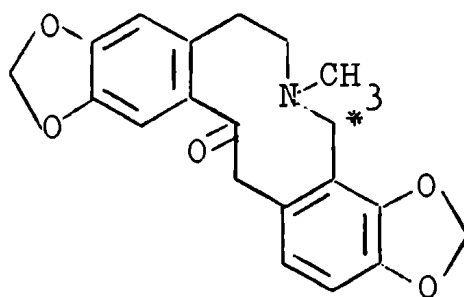


(XXI)



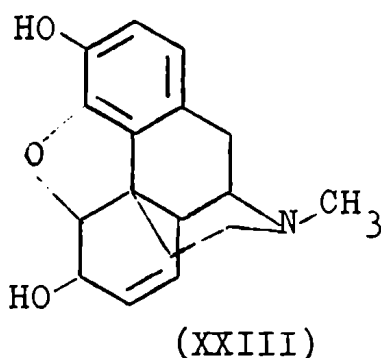
(V)

Estos investigadores (1965) comprueban además, que sólo la (+) reticulina (XX) es eficientemente incorporada a la protopina (XXII) y el hecho que el carbono N-metílico de esta última base (XXII) no tuviera radiactividad, indicaba un origen biogénético diferente del mismo.

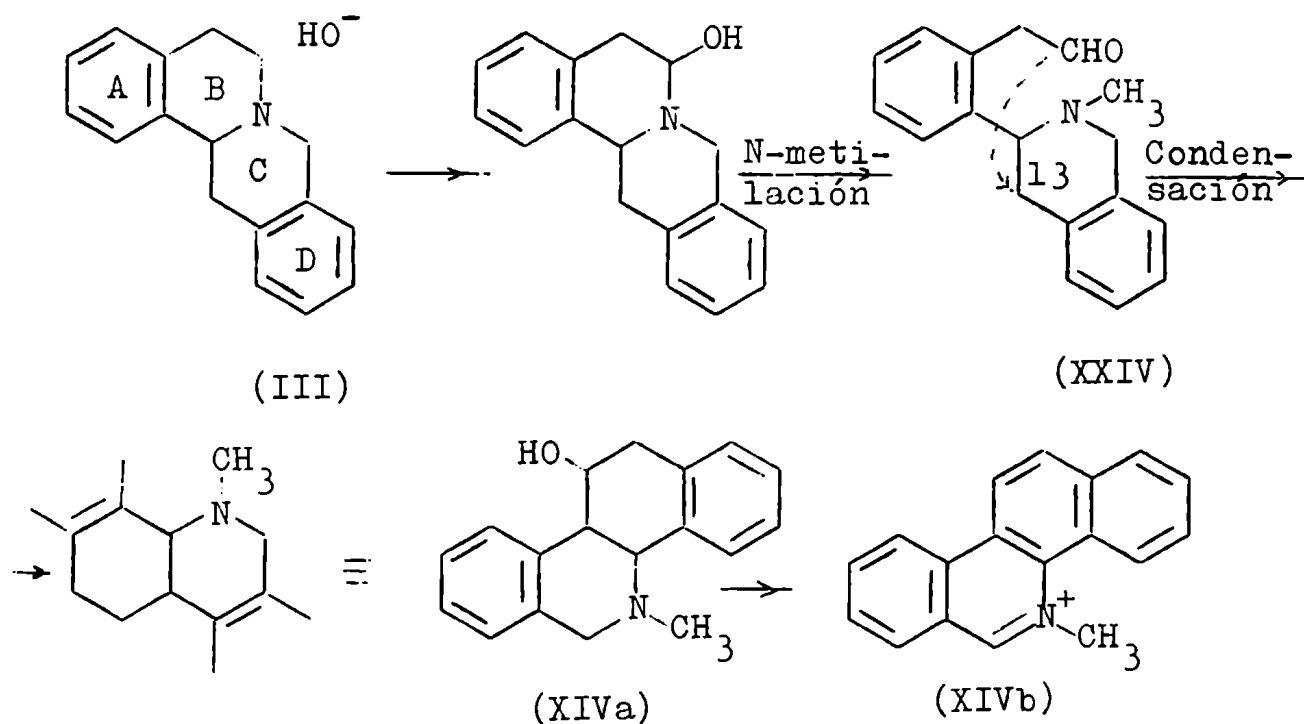


(XXII)

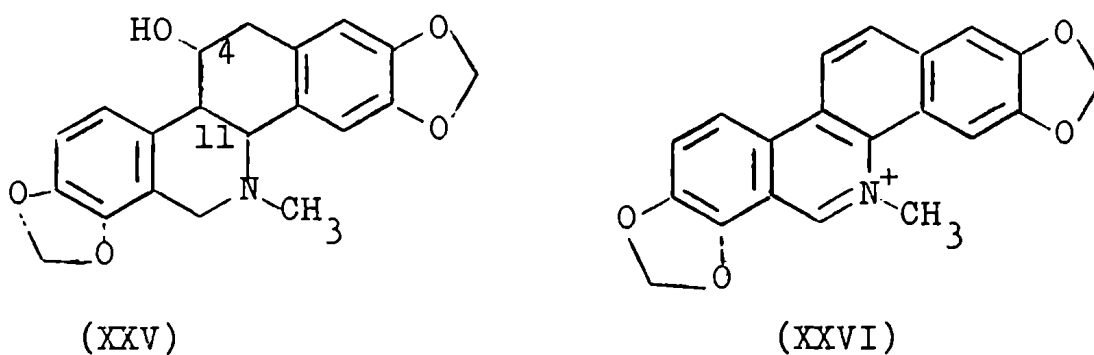
El que Gupta y Spenser (1963, 1965) hayan encontrado que el carbono 8 de la berberina (V) provenía de la metionina, hace suponer aunque no ha sido demostrado, que el grupo N-metilo en las bases bencil isoquinolónicas precursoras debe originarse en dicho aminoácido, lo que por otra parte parece ser un hecho de carácter general que puede extenderse a otras bases. Así un ejemplo de N-metilación por la metionina, ha sido demostrado para el caso de la morfina (XXIII) (Battersby y Harper, 1958).



De acuerdo con la hipótesis formulada por Bruchhausen y Bersch (1930), las bases benzofenantridínicas (XIVa) o (XIVb) se originarían por ruptura de la unión entre el carbono 6 y el átomo de nitrógeno del esqueleto de la tetrahidroprotoberberina (III), con formación de un intermediario que formularon como un aldehído (XXIV). La posterior rotación en un ángulo de 180° sobre la unión de los ciclos A y C del compuesto (XXIV) y la unión del carbono aldehídico con el carbono 13, formarían la estructura (XIVa) que por oxidación conduce a (XIVb), habiéndose producido en alguna etapa anterior un proceso de N-metilación.

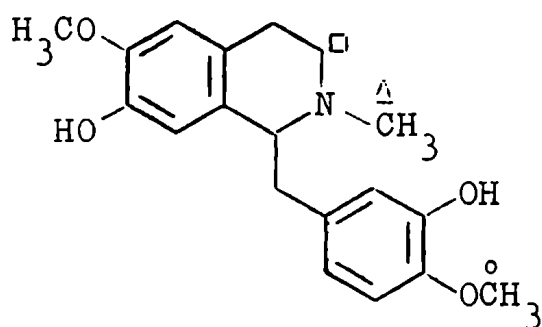


Este esquema teórico fue apoyado experimentalmente en sus líneas generales por las investigaciones realizadas por Leete (1963), quien administró tirosina-2- ^{14}C (XIX) al Chelidonium majus L., aislando quelidonina (XXV) y sanguinarina (XXVI) radiactivas.

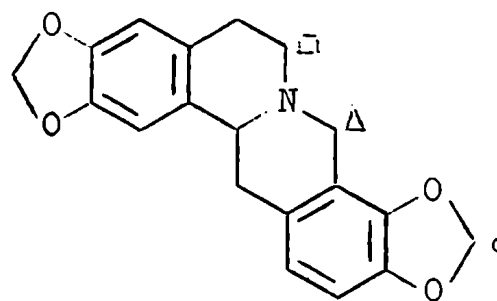


Este investigador encontró que en la quelidonina (XXV) obtenida, la radiactividad se distribuía en los carbonos 4 y 11, lo que estaría de acuerdo con el reordenamiento de Bruchhausen y Bersch, puesto que las posiciones mencionadas corresponden a los carbonos 6 y 14 de la berberina (V), que como hemos señalado son las que poseen radiactividad cuando esta base se forma en las plantas a partir de tirosina-2-¹⁴ (Gear y Spenser, 1961, 1963).

Entre otros trabajos, Battersby, Francis, Rúveda y Staunton (1965), empleando reticulina (XX) marcada en diversos átomos y a veces en forma diferencial, aislan estilopina (XXVII) con radiactividad en las posiciones esperadas; el N-metilo de la reticulina (XX) había formado el carbono 8 y el carbono 3 había pasado a ser el carbono 6 de la estilopina (XXVII).



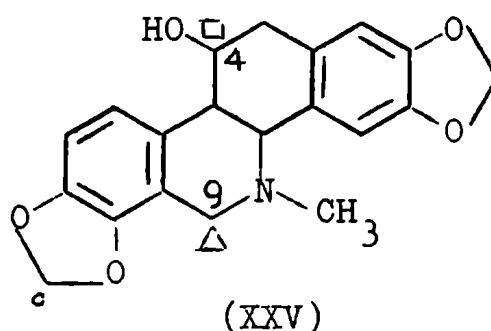
(XX)



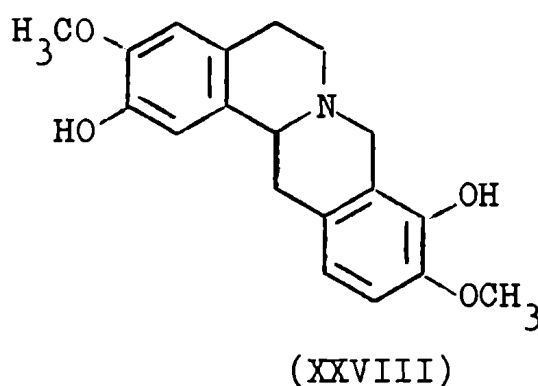
(XXVII)

En la quelidonina (XXV) obtenida en la misma experiencia, las posiciones 4 y 9 eran radiactivas y conservaban la misma relación de actividades que los carbonos de

las posiciones 2 y 3 de la reticulina (XX) administrada y de los carbonos 6 y 8 de la estilopina (XXVII), demostrando el reordenamiento esperado al pasar de una base tetrahidroprotoberberínica (XXVII) a un alcaloide del tipo benzofenantridínico (XXV).



Mediante el empleo de estilopina (XXVII) y escoulerina (XXVIII) marcadas, los mismos investigadores demostraron que ambas bases son precursoras de la quelidonina (XXV) y por lo tanto estarían situadas, en el camino biogénico entre este último alcaloide y la reticulina (XX).



Todas las experiencias anteriores demuestran la relación biogénica existente entre los alcaloides bencil iso-

quinolínicos (XIII) propiamente dichos, protoberberínicos (II) y tetrahidroprotoberberínicos (III), protopínicos (I) y benzofenantridínicos (XIV) y su origen común a partir de aminoácidos. Estas experiencias no eliminan la posibilidad de la existencia de otros caminos biogénéticos propuestos y que no han sido experimentalmente investigados.

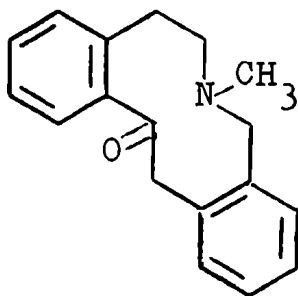
Conviene recordar que se ha demostrado también, que los alcaloides fenantridínicos (morfina, codeína, tebaína, etc) constituyen un grupo de bases que biogénicamente deben incluirse entre las anteriormente mencionadas.

CAPITULO V.

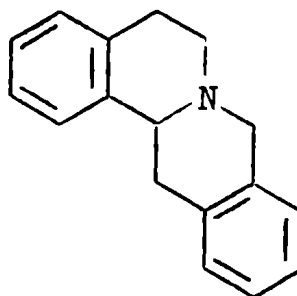
LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.

GENERALIDADES.

Se conocen en la actualidad dos métodos de síntesis de bases protopínicas (I), con la característica común de que ambos emplean una estructura berbínica (II) como punto de partida.



(I)

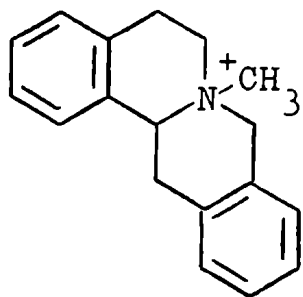


(II)

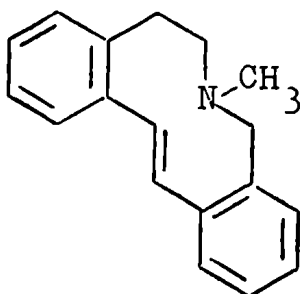
El más antiguo de ellos fue desarrollado por Haworth y Perkin en 1926 (a) y en líneas generales consiste en cuaternizar con ioduro de metilo la berbina (II), con los sustituyentes oxigenados en las posiciones adecuadas, para luego someter las sales de N-metil berbina (III) a la reacción de Hofmann. En determinadas condiciones se obtiene la base (IV), que posee el heterociclo de diez átomos presente en los alcaloides protopínicos.

El tratamiento con ácido perbenzoico del metino cíclico (IV) produce el óxido de amina (V), que por transposición transanular catalizada por ácidos, conduce a la estruc-

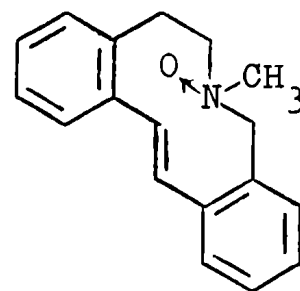
tura protopínica (I) buscada.



(III)

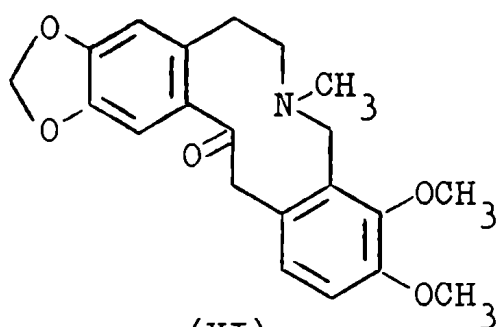


(IV)

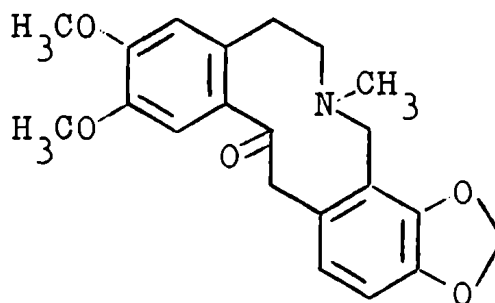


(V)

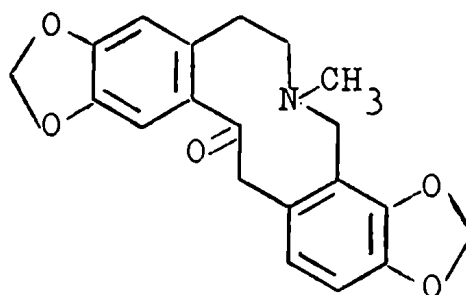
El primer alcaloide protopínico sintetizado por este procedimiento fue la alocriptopina (VI) (Haworth y Perkin, 1926a) y simultáneamente la criptopina (VII) y la protopina (VIII) (Haworth y Perkin, 1926b).



(VI)

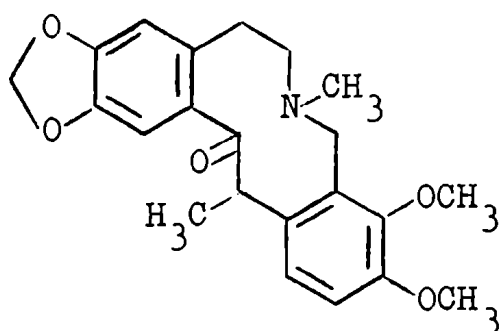


(VII)

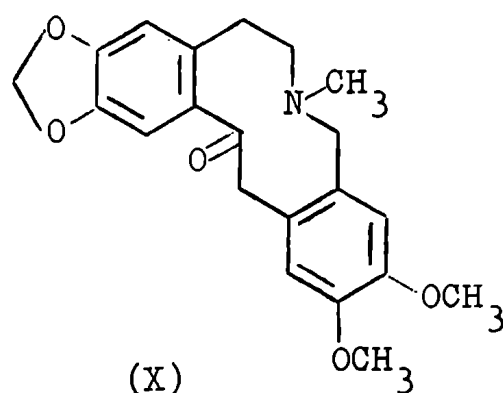


(VIII)

El método es de carácter general. Su siguiente aplicación para la preparación de una base protopínica natural, la constituye la síntesis que de la coricavidina (IX) realizaron Govindachari y Rajadurai (1957).



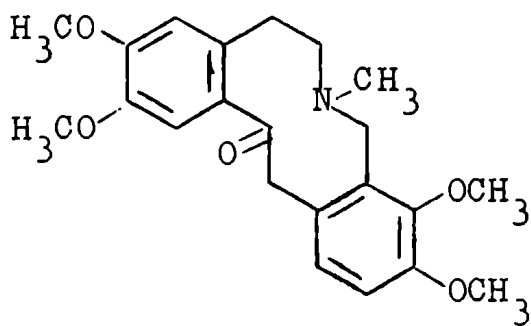
(IX)



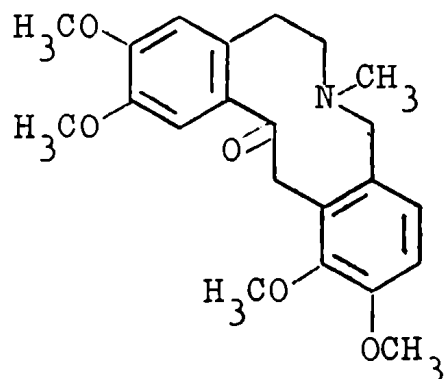
(X)

En orden de fechas, en nuestros laboratorios este método condujo a la síntesis de la fagarina II (X) (Giacoppello, Deulofeu y Comin, 1964).

Hemos mencionado previamente (Capítulo III) que la muramina, base natural de este grupo, podía poseer en base a consideraciones espectroscópicas la estructura (XI) sin descartar (XII).



(XI)

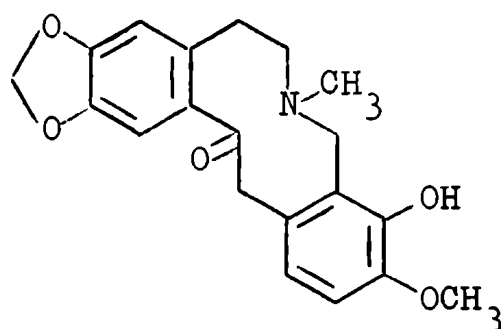


(XII)

Si la muramina tenía la estructura (XI), sus propiedades deberían coincidir con las de la criptopalmatina (XI) una base protopínica no natural que había sido sintetizada en 1927 por Haworth, Koepfli y Perkin; sin embargo sus puntos de fusión eran distintos.

Repetida la síntesis de la criptopalmatina (XI) por Giacopello y Deulofeu (1966a) según el procedimiento de Perkin y colaboradores, se obtuvo un producto idéntico a la muramina, demostrando que su estructura era (XI).

El último ejemplo de obtención de una base protopínica por el método mencionado, lo constituye la síntesis de la hunemanina (XIII) único alcaloide fenólico del grupo, realizada por Giacopello y Deulofeu (1966b).

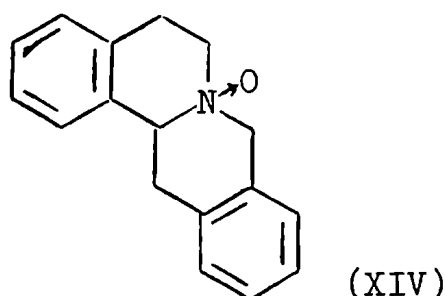


(XIII)

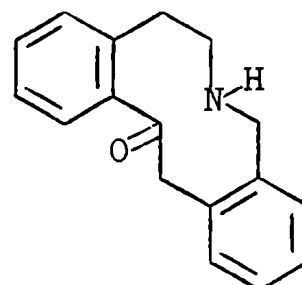
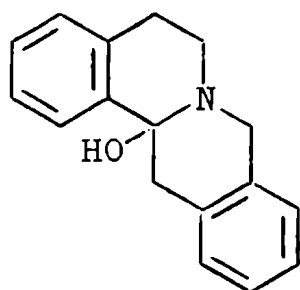
Este camino fue hasta muy recientemente, el único existente para la síntesis de una estructura protopínica. Nunca se estudió en forma sistemática, variando el número y posición de los sustituyentes.

El segundo método utilizado para la preparación de

alcaloides protopínicos, fue descrito recién en 1963 por Bentley y Murray y como indicáramos, parte también de una berbina (II) convenientemente sustituida. El tratamiento con perácidos de la misma, conduce al óxido de amina (XIV).



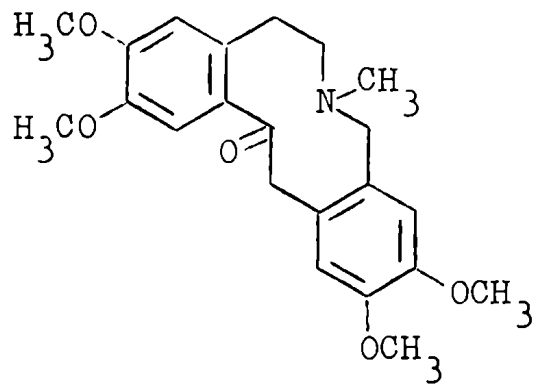
La transposición del N-óxido (XIV) así obtenido, por calentamiento con cromato de potasio, determina la formación de una carbinolamina (XV) que son estructuras tautómeras cíclicas, de las bases nor-protopínicas (XVI).



Por simple N-metilación del producto (XV), se obtiene la base terciaria (I) buscada.

De esta manera Bentley y Murray (1963) pudieron sintetizar: alocriptopina (VI), criptopina (VII) y una base tetrametoxilada a la cual atribuyeron la estructura (XVII)(Véase

Bentley, 1963).



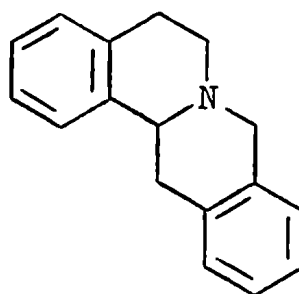
(XVII)

CAPITULO VI.

LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.

OBTENCION DE LAS BERBINAS.

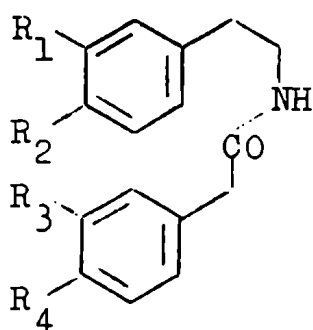
Se mencionan a continuación en forma sucinta, los métodos de síntesis de las berbinas (I) y sus fundamentos.



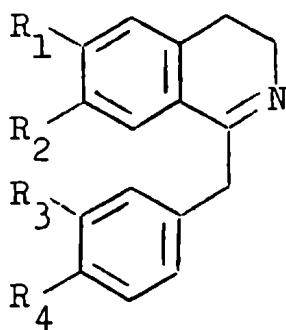
(I)

A) Obtención de la base bencil isoquinolina (IV) necesaria y su posterior condensación con formaldehído, o sus derivados, mediante catálisis ácida.

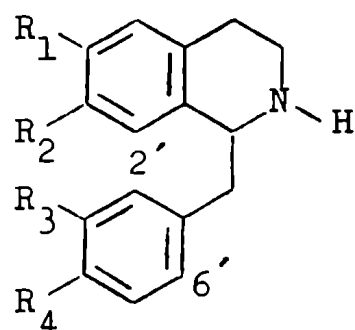
Siguiendo el método desarrollado por Pictet y Gams (1911), se someten las amidas del tipo (II) con los sustituyentes oxigenados adecuados, a la reacción de Bischler-Napieralski. La experiencia ha demostrado que en todos los casos la formación de la dihidroisoquinolina (III), se produce por condensación en el carbono para al sustituyente R_1 . Es evidente que la suma de los efectos eléctricos y estéricos de ambos sustituyentes (R_1 y R_2) determina este curso prácticamente único de la reacción.



(II)

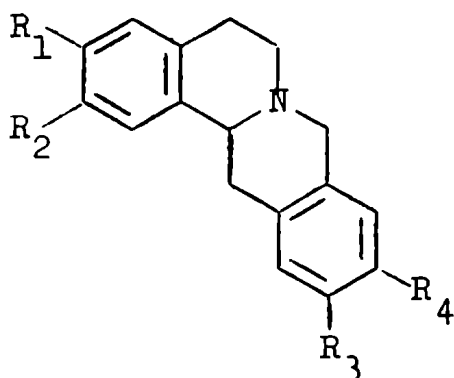


(III)

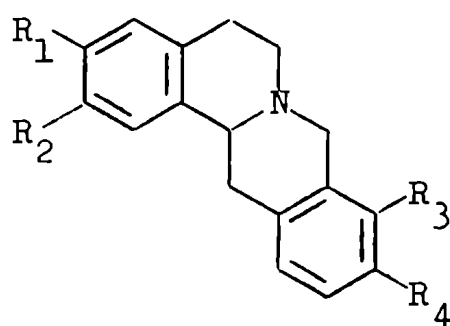


(IV)

La dihidroisoquinolina (III) así obtenida se transforma por reducción en la tetrahidrobases (IV). La etapa siguiente implica la condensación de la base (IV) con formaldehído, que debe unirse a un átomo de carbono aromático y al átomo de nitrógeno para formar el núcleo quinolizidínico presente en las berbina (I). Es de esperar que si como ocurre generalmente R_3 y R_4 son grupos activantes, se forme preferentemente la berbina (V) a su isómera (VI), ya que el carbono 6' es más susceptible a un ataque electrofílico que el carbono 2'.

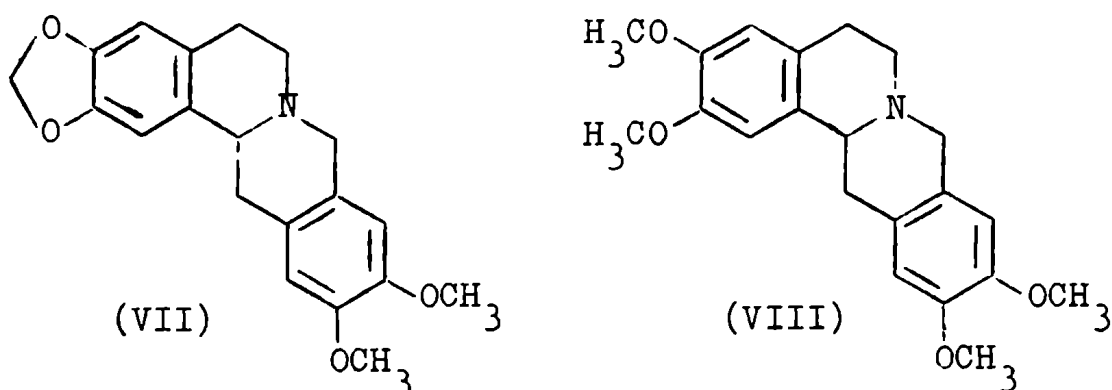


(V)

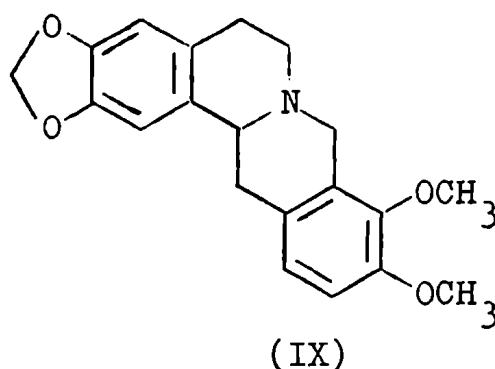


(VI)

Como ejemplos podemos mencionar la síntesis de la tetrahidropseudoberberina (VII) (Haworth, Perkin y Rankin, 1924) y de la 2,3,10,11-tetrametoxiberbina (VIII) (Craig y Tarbell, 1948), obtenidas como únicos productos de condensación.

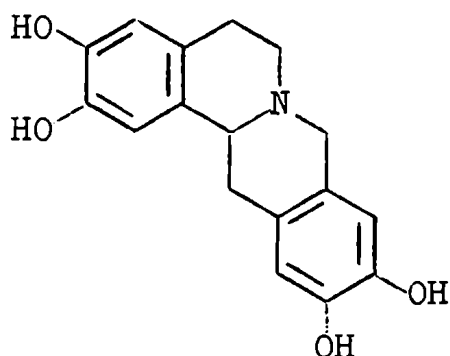


Una verdadera excepción a esta orientación la constituye la síntesis de la tetrahidroberberina (IX), realizada por Pictet y Gams (1911) de acuerdo a este procedimiento y que no ha podido ser repetida ulteriormente.

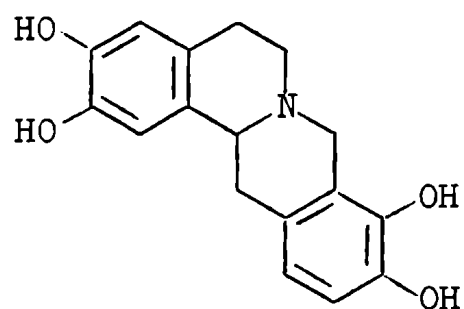


En cambio Späth y Kruta (1928) a partir de tetrahidropapaverolina (X), donde los carbonos orto y para están muy activados por tratarse los sustituyentes de hidroxilos fenóli-

cos, obtuvieron por condensación con formaldehído las dos berbinas isómeras (XI) y (XII).

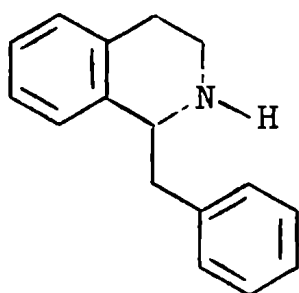


(XI)

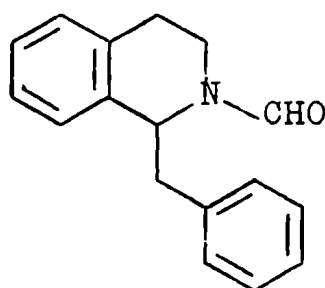


(XII)

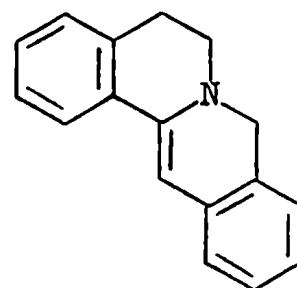
Cuando los carbonos aromáticos del bencilo no se encuentran activados, no se produce la condensación con formaldehído. Este es el caso descrito por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927) para la 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (XIII). El problema fue solucionado condensando la base (XIII) con ácido fórmico. Sometiendo la amida (XIV) resultante a la reacción de Bischler-Napieralski, se produce el cierre del núcleo C obteniéndose la dehidroberbina (XV) que por reducción conduce al producto buscado (I).



(XIII)



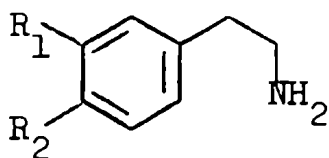
(XIV)



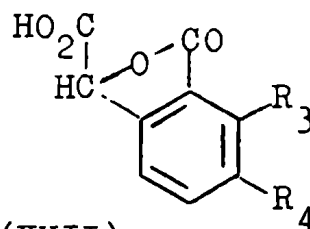
(XV)

B) A partir de β -feniletilaminas y derivados del ácido homoftálico.

Son autores de este método Perkin, Ray y Robinson (1925) y el mismo consiste en condensar la amina (XVI) con el ácido (XVII).

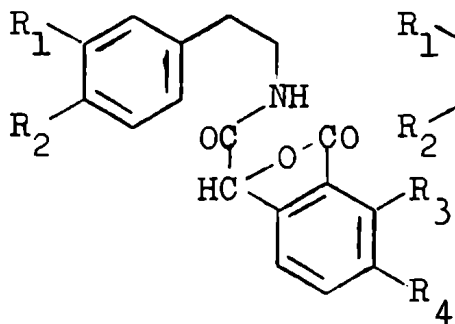


(XVI)

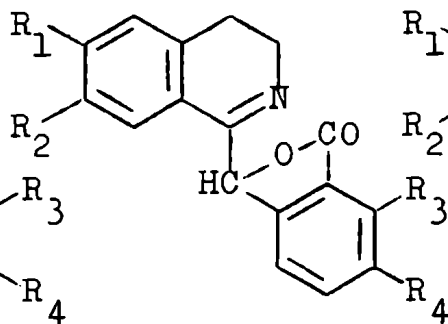


(XVII)

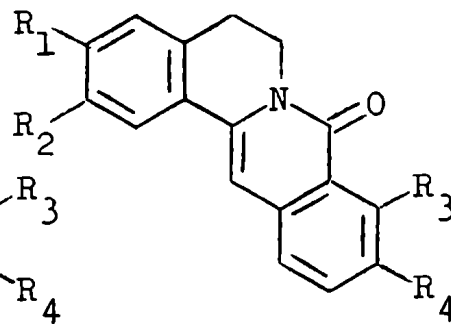
La amida (XVIII) resultante, por reacción de Bischler-Napieralski conduce a la base (XIX), que sometida a la acción del zinc y ácido acético produce el cierre del ciclo C con formación del producto (XX).



(XVIII)



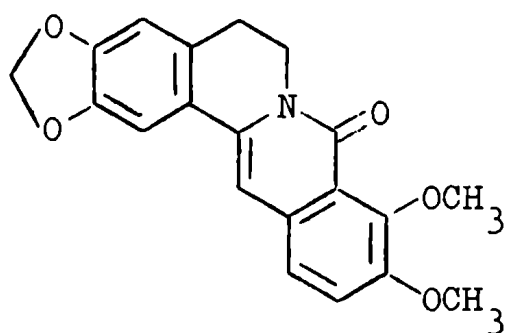
(XIX)



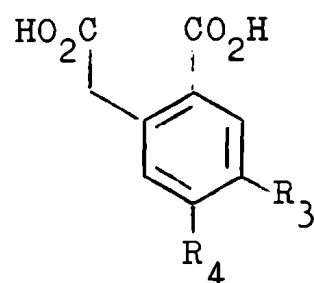
(XX)

De esta manera Perkin, Ray y Robinson (1925), obtuvieron la oxoberberina (XXI) y como este último compuesto por reducción catalítica produce la tetrahydroberberina (IX) (Perkin, 1918), el método permite subsanar los inconvenien-

tes que el procedimiento descrito en primer término, tenía en producir berbina sustituidas en las posiciones 9 y 10.

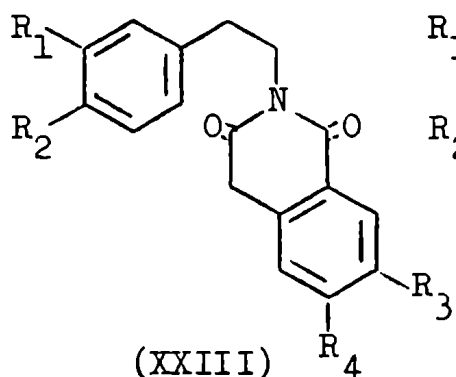


(XXI)

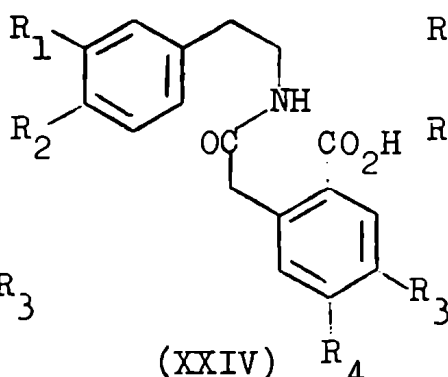


(XXII)

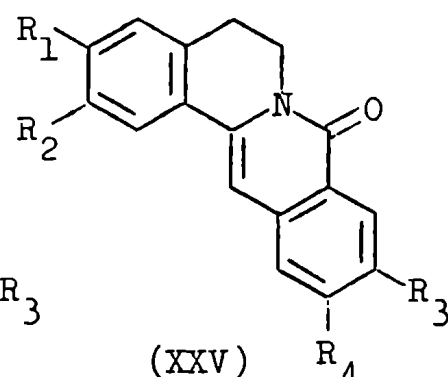
Una modificación de este método, introducida por Haworth, Perkin y Pink (1925), consiste en reemplazar el ácido (XVII) por un ácido homoftálico de más fácil preparación (XXII). De la condensación de la amina (XVI) con (XXII) resulta la imida (XXIII), que por N-hidrólisis permite la obtención de un ácido (XXIV) cuyo éster metílico, tratado con cloruro de fosforilo produce en una sola etapa la formación de los ciclos B y C, con formación de una 8-oxoberbina (XXV).



(XXIII)

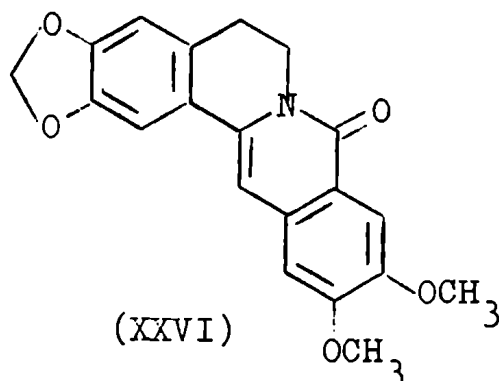


(XXIV)

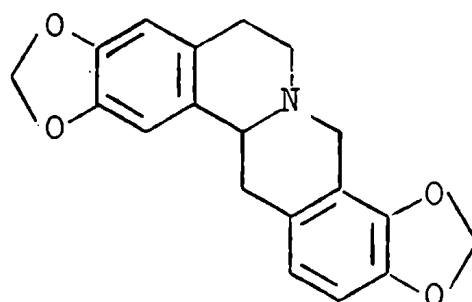
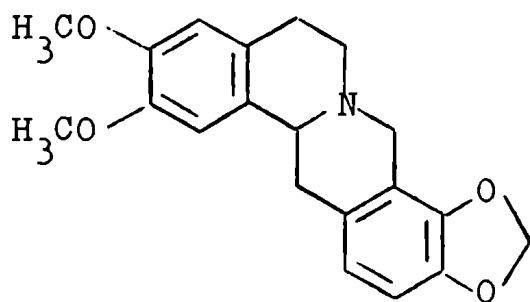


(XXV)

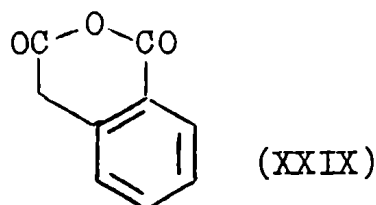
De esta manera dichos autores sintetizaron la oxopseudoberberina (XXVI).



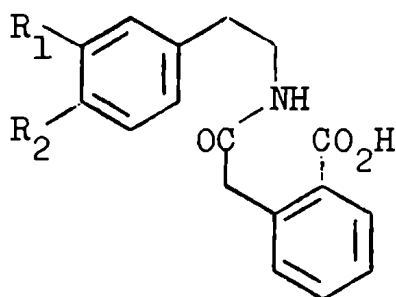
También por este procedimiento Haworth y Perkin (1926b), obtuvieron la epiberberina (XXVII) y la 2,3,9,10-bis-metilendioxiberbina (XXVIII), por reducción de las correspondientes 8-oxoberbinas.



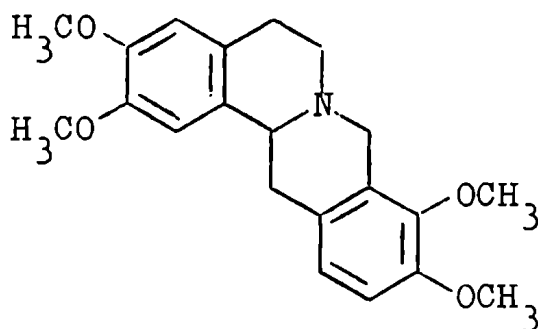
Otra variante de este procedimiento consiste en reemplazar el ácido homoftálico por su anhídrido (XXIX) (Haworth y Perkin, 1926b) que tiene la ventaja de que por condensación con la amina (XVI) produce directamente la sustancia (XXX).



Entre otros ejemplos del empleo de un anhídrido de ácido para la obtención de berbina, puede mencionarse la síntesis que de la tetrahidropalmatina (XXXI) realizaron Koepfli y Perkin (1928).



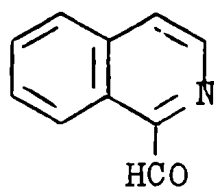
(XXX)



(XXXI)

C) A partir de isoquinolin-1-aldehidos y haluros de bencilo.

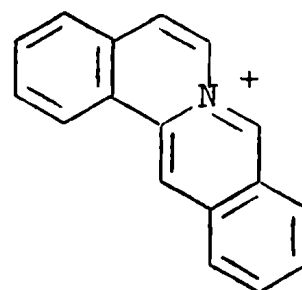
Este método desarrollado por Bradsher y Jones (1957, 1958), consiste en condensar una isoquinolina que posea un grupo aldehído en la posición 1 (XXXII) con haluros de bencilo (XXXIII), para obtener un producto (XXXIV) que posee el esqueleto de átomos de carbono de las berbina (I).



(XXXII)



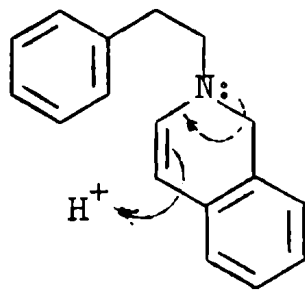
(XXXIII)



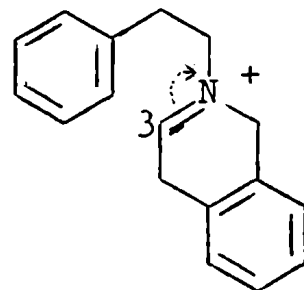
(XXXIV)

La condensación se efectúa con mayor facilidad cuando el haluro de bencilo (XXXIII) se encuentra sustituido por

La reducción con hidruro de aluminio y litio del compuesto (XL), produce el dihidroderivado (XLI) donde el nitrógeno terciario y la doble ligadura en posición $\alpha - \beta$, constituye un sistema enamínico. Este sistema es lo suficientemente reactivo como para que en medio ácido la fijación de un protón sobre la doble ligadura forme la sal de imina (XLII).

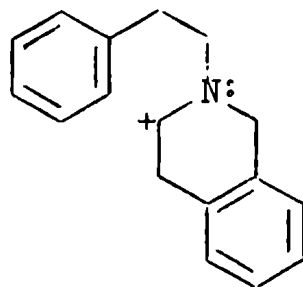


(XLI)



(XLII)

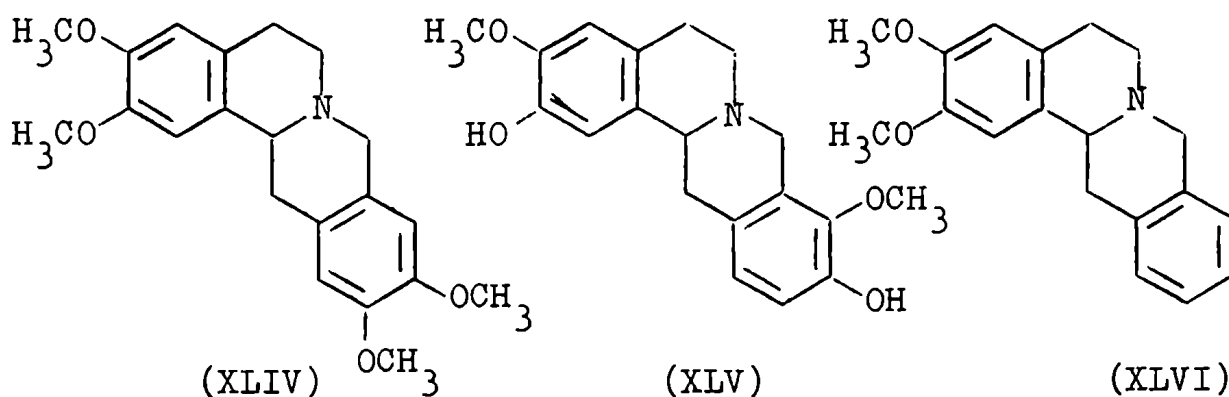
En (XLII) el desplazamiento mesomérico de un par de electrones sobre el nitrógeno cuaternario, determina que el carbono 3 del resto isoquinolínico resulte un centro de baja densidad electrónica (XLIII) capaz de producir una sustitución electrofílica sobre el fenilo, con formación del núcleo quinolizidínico de las berbina (I).



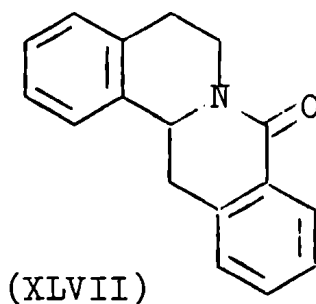
(XLIII)

Evidentemente el núcleo aromático del resto bencílico, debe encontrarse activado convenientemente para que se produzca la sustitución.

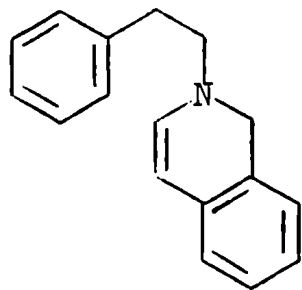
Por este procedimiento los investigadores mencionados sintetizaron la (\pm) norcoralidina (XLIV). De la misma manera Battersby, Le Count, Garrat y Thrift (1961), obtuvieron la (\pm) coreximina (XLV) protegiendo los grupos fenólicos con restos bencílicos y Huffman y Miller (1960) la 2,3-dimetoxiberbina (XLVI).



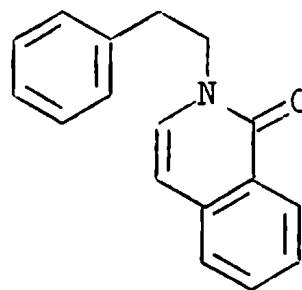
Ultimamente Brown y Dyke (1964), han encontrado que el tratamiento de los haluros cuaternarios (XL) con álcalis acuosos y luego con ácido clorhídrico concentrado, produce la estructura berbínica (I) acompañada en ciertos casos de la lactama (XLVII).



Es bien conocido que las sales de isoquinolinas cuaternarias (XL), pueden sufrir en medio alcalino una reacción de óxido-reducción intramolecular con formación de una 1,2- dihidroisoquinolina (XLI) y un isocarbostirilo (XLVIII).

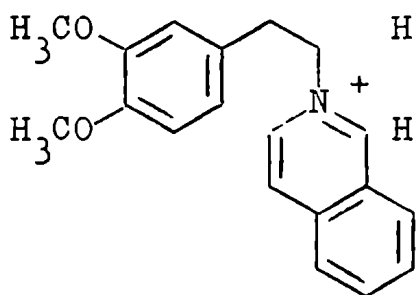


(XLI)

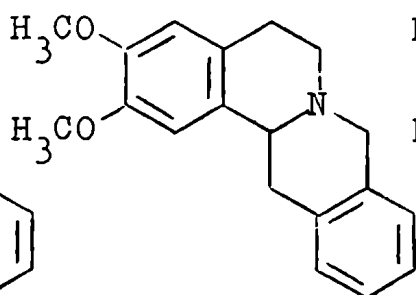


(XLVIII)

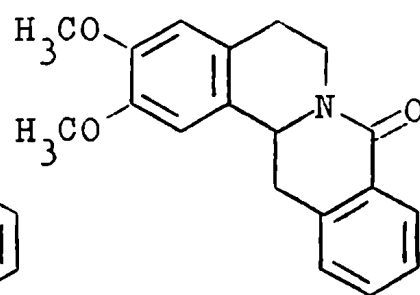
Los investigadores mencionados, partiendo del compuesto (XLIX) por tratamiento con álcali y luego con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente, aislaron la 2,3-dimetoxiberbina (XLVI) con un rendimiento de 24% y la lactama (L) con rendimiento de 20%. La reducción de esta última sustancia con hidruro de aluminio y litio condujo a la berbina (XLVI).



(XLIX)

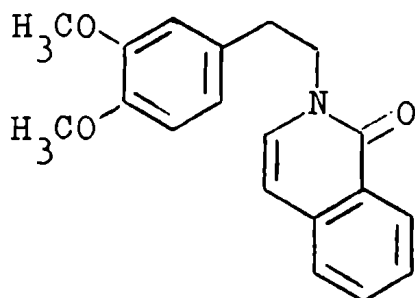


(XLVI)



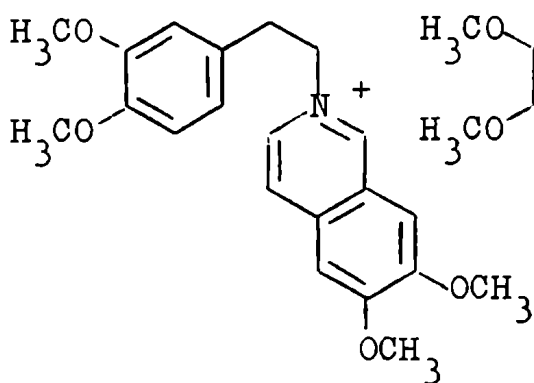
(L)

Evidentemente se había formado primero el isocarbostirilo (LI), que en medio ácido produjo la lactama (L).

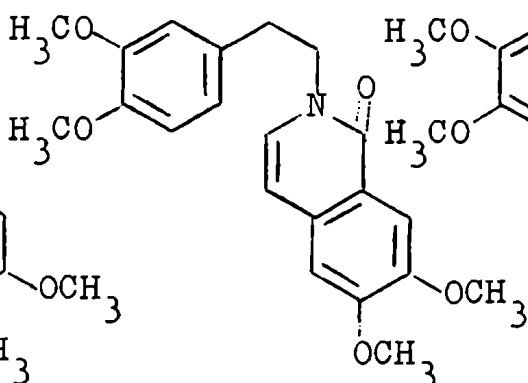


(LI)

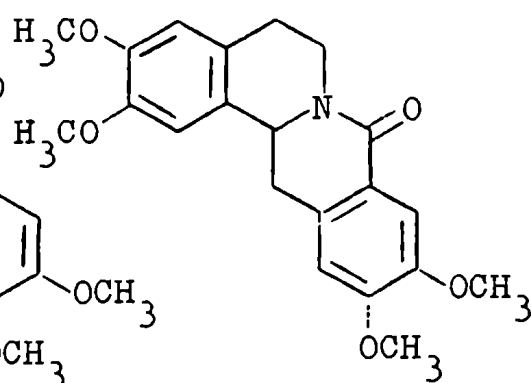
Esto quedó demostrado sometiendo una muestra auténtica del compuesto (LI), a la acción del ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente en cuyas condiciones se forma la lactama (L). La reacción parece depender bastante de la sustitución en la parte isoquinolínica de la base cuaternaria, pues cuando la sal (LII) fue sometida al mismo tratamiento, sólo se obtuvo la norcoralidina (XLIV). En este caso el isocarbostirilo (LIII) obtenido por oxidación de (LII), tampoco pudo ser convertido en la lactama (LIV) por lo cual se supone que la serie de reacciones se detiene en esa etapa.



(LII)



(LIII)



(LIV)

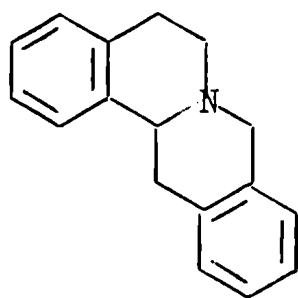
CAPITULO VII.

LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.

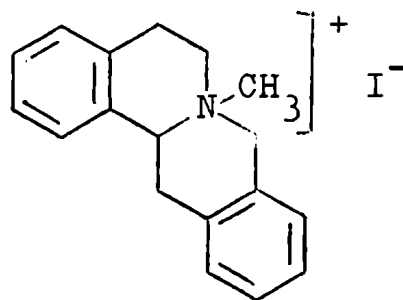
METODO DE PERKIN.

A) Cuaternización de las berbina.

Obtenida la berbina (I) con los sustituyentes sobre los núcleos A y D en las posiciones adecuadas, la etapa siguiente en este camino de síntesis consiste en cuaternizar el átomo de nitrógeno terciario con ioduro de metilo, con producción de los ioduros de N-metilberbina (II).



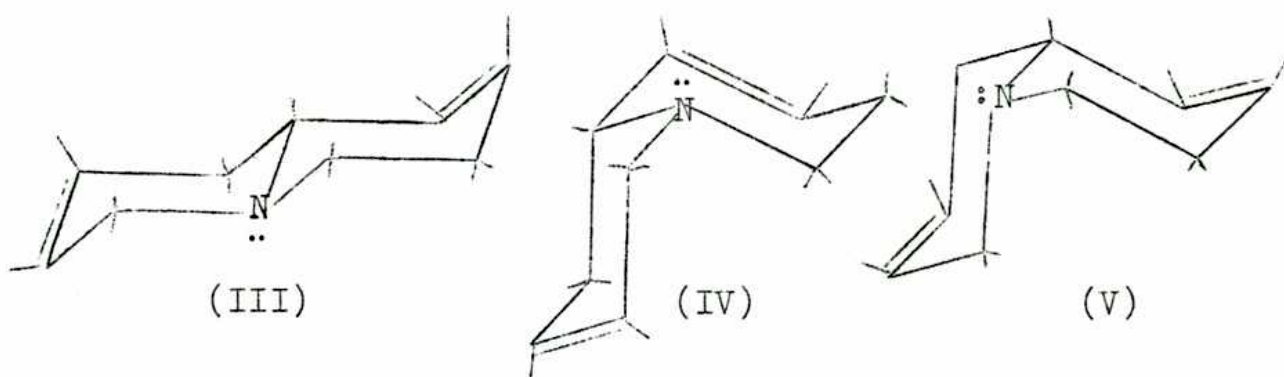
(I)



(II)

Si se considera que el par de electrones sobre el nitrógeno quinolizidínico de las berbina (I), es equivalente a la cuarta valencia del carbono correspondiente de las decalinas, entonces al igual que en estas últimas pueden existir dos berbina diferentes, una trans con una sola conformación (III) y otra berbina cis con dos conformaciones límites (IV y V) que se pueden interconvertir fácilmente. No hay motivo para creer que la barrera energética de interconversión de

las dos conformaciones de las cis berbinas se encuentre muy alejada de las 13 Kcal/mol recientemente confirmado para las cis decalinas (Jensen y Beck, 1966).

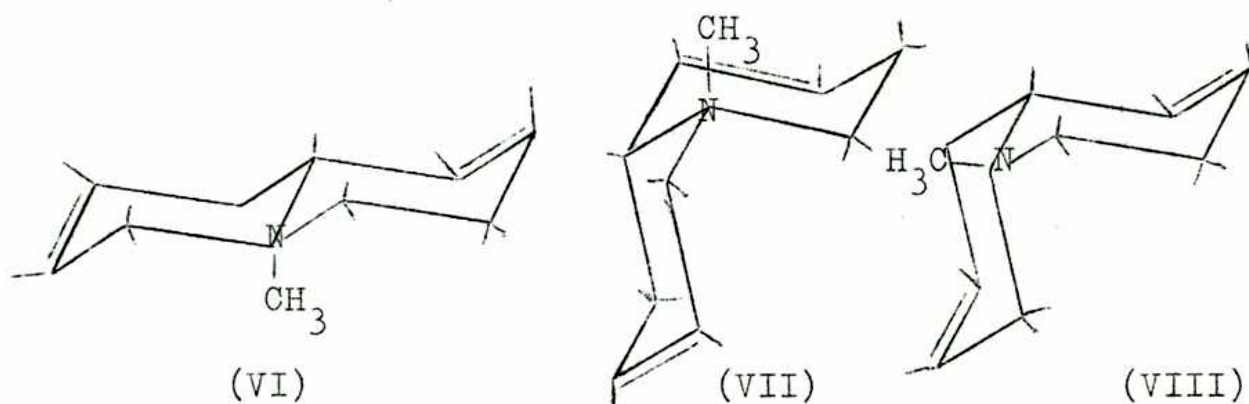


Se ha caracterizado una tetrahydroberberina trans (p.f. 169-170°) y una tetrahydroberberina cis (p.f. 180-181°) (Takemoto, Kondo y Kondo, 1963).

Tal como lo han señalado Wenkert y Roychaudhuri (1956) para algunos alcaloides indólicos que poseen en su estructura, como en las berbinas, un núcleo quinolizidínico y Bohlmann y colaboradores (1957) para los alcaloides del *Lupinus*, es posible determinar la conformación (cis o trans) de los dos ciclos del sistema quinolizidínico mencionado, de la observación de sus espectros I.R.

Los investigadores mencionados en primer término, han encontrado que en ambos casos aparece una banda de absorción intensa en 3.46μ (2890 cm^{-1}), pero solamente cuando la unión de los ciclos es trans, se encuentran presentes a un lado (de mayores longitudes de onda) de la banda en 3.46μ , dos o más picos característicos de intensidad media.

Cuando se N-metilan las berbinas (I), el nitrógeno cuaternario resultante es aún más asimilable a un átomo de carbono ya que sus valencias están orientadas hacia los vértices de un tetraedro. Por consiguiente tal como ocurre en las berbinas (I), las N-metilberbinas pueden existir con una conformación trans (VI) o con dos conformaciones cis interconvertibles.



El proceso de N-metilación de las berbinas (I), conduce prácticamente siempre a dos isómeros que se han denominado α y β de acuerdo con la nomenclatura de Pyman y Jowett (1913) y que se ha seguido utilizando hasta el presente.

Las sales β son las más insolubles en agua y tienen punto de fusión más alto, mientras que los correspondientes isómeros α poseen las propiedades opuestas.

Generalmente en la preparación de los ioduros de N-metilberbinas, el isómero β se obtiene en mayor proporción. Estas sales cuaternarias resultan relativamente estables, ya que es posible transformar los ioduros α o β en los corres-

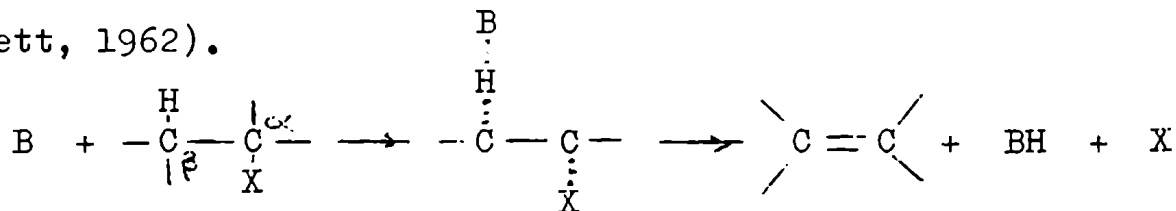
pondientes cloruros, sin que ocurran transformaciones entre ambas series. En ciertos casos, como ocurre con los iodometilatos de l-canadina, calentando el isómero α por encima de su punto de fusión se transforma en el isómero β (Pyman y Jowett, 1913).

Podría esperarse que a las sales de mayor punto de fusión les correspondería la conformación trans, que de ambas, es la que posee mayor simetría. Sin embargo de un estudio por rayos X de los α y β ioduros de N-metilhunterburnina, base relacionada estructuralmente a las berbinas, resultó que el α ioduro (p.f. 335°) poseía estructura trans mientras que al isómero β (p.f. 280°) le correspondía estructura cis (Scott, Sim y Robertson, 1962).

Queda por lo tanto sin resolver asignar con seguridad una isomería determinada a las sales de las N-metilberbinas.

B) Aplicación de la reacción de Hofmann a las sales cuaternarias de las berbinas.

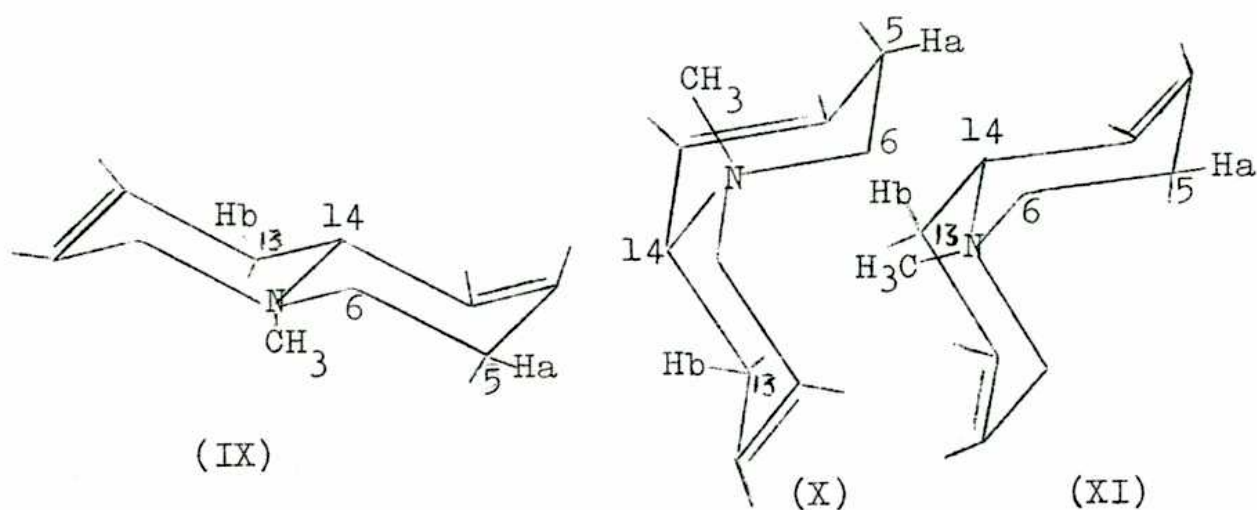
Es conocido que la reacción de Hofmann de las sales de amonio cuaternarias, se produce por un proceso de β -eliminación (mecanismo E2). Una eliminación bimolecular (E2), es una reacción en la cual dos átomos o grupos situados sobre átomos de carbono adyacentes, se separan en una misma etapa con formación de un doble enlace carbono-carbono (Bunnett, 1962).

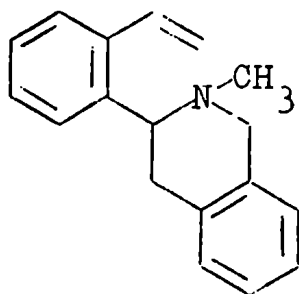


Se sabe también que la mejor geometría del estado de transición en una eliminación E2, es aquella en que el sistema de átomos que intervienen en la misma se encuentran contenidos en un plano, con X y H en posición trans. Sin embargo una distribución tal no es absolutamente esencial, ya que se conocen eliminaciones cis, que proceden con velocidad menor, en sistemas rígidos donde la trans coplanaridad es imposible.

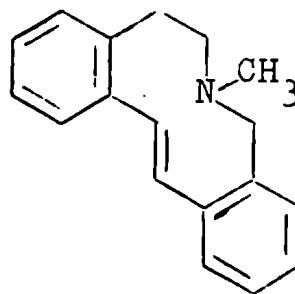
En nuestro caso, de un estudio empleando modelos en escala de las berbinas no sustituidas en el carbono 13, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

a) Ya sea en las N-metilberbinas con conformación trans (IX), como en sus isómeras con las conformaciones cis (X) y (XI), los átomos de hidrógeno Ha y Hb guardan una relación de casi trans coplanaridad con los sistemas de eliminación C_5-C_6-N y $C_{13}-C_{14}-N$, que conducen a la base vinílica (XII) y a la base cíclica (XIII) respectivamente.





(XII)



(XIII)

b) La diferencia de coplanaridad de los sistemas que conducen a uno u otro metino es sumamente pequeña, por lo tanto desde este punto de vista, la producción del metino vinílico (XII) o del cíclico (XIII), es igualmente probable.

La experiencia ha demostrado que la reacción de Hofmann de las N-metilberbinas en condiciones enérgicas lleva casi exclusivamente a la obtención del metino vinílico (XII), mientras que cuando las condiciones son suaves se produce preferentemente la base cíclica (XIII).

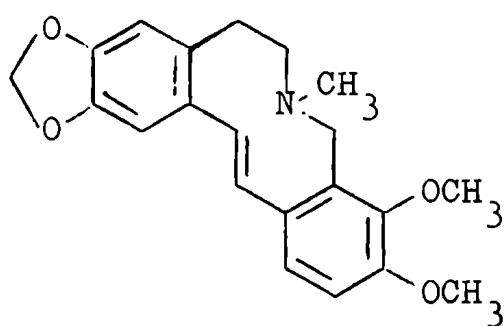
Es necesario tener presente que mientras la formación de la base vinílica (XII) es una reacción irreversible, la base cíclica (XIII) puede transformarse nuevamente en la sal cuaternaria que le dió origen, debido posiblemente, a que las tensiones existentes en el heterociclo de diez átomos determinan un aumento en su contenido de energía.

Por lo tanto, la mayor producción de base cíclica en condiciones suaves, puede deberse a que su velocidad de

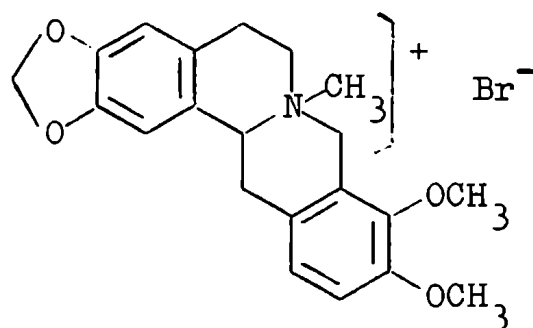
formación a partir de las sales cuaternarias de N-metilberberinas, es superior al de la correspondiente base vinílica.

C) Obtención de los N-óxidos de bases cíclicas y su transposición a las bases protopínicas correspondientes.

El hecho que las bases cíclicas (XIII) poseían preformado el heterociclo de diez átomos presentes en los alcaloides protopínicos naturales, indujo a Haworth y Perkin (1926a) a suponer que sería relativamente fácil transformar la doble ligadura estilbénica del compuesto (XIII) en el correspondiente grupo $-CO-CH_2-$ de una estructura protopínica. El principal inconveniente que presentaba el manejo de la base cíclica (XIII), era su gran tendencia a cuaternizarse con formación de la base tetracíclica. Por ejemplo cuando una solución clorofórmica de la N-metilanhidrotetrahydroberberina A (XIV) era tratada con bromo, se separaba un perbromuro cristalino, el cual sometido a la acción del dióxido de azufre para eliminar el exceso de bromo, se convertía en el bromuro de N-metiltetrahydroberberina (XV).

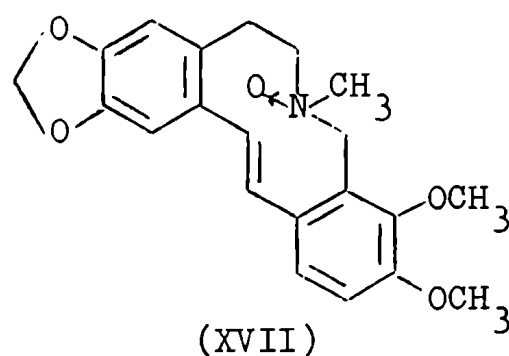
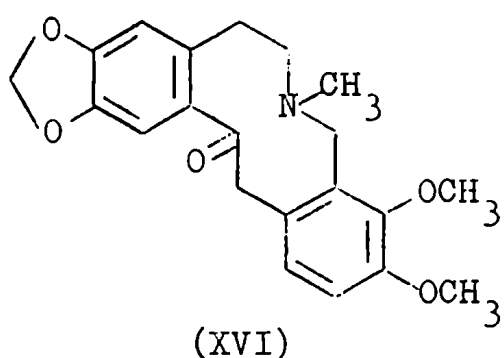


(XIV)



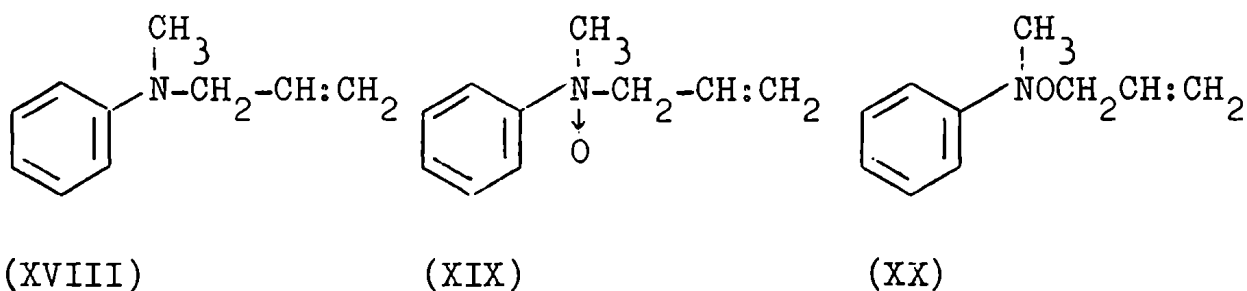
(XV)

Varios años antes, Prileshajew (1910) había observado que la oxidación con ácido perbenzoico de derivados etilénicos conducía a los respectivos epóxidos; este hecho llevó a los investigadores antes mencionados a someter a la base A (XIV) al mismo tipo de oxidación, con el objeto de utilizar el óxido de etileno resultante como materia prima en la síntesis de la base protopínica correspondiente: la alocriptopina (XVI). Sin embargo efectuada la reacción del metino (XIV) con ácido perbenzoico, se obtuvo un producto que no era el epóxido esperado sino un isómero de éste. Esta nueva sustancia aunque no mostraba naturaleza básica daba un clorhidrato cuando se utilizaba ácido clorhídrico concentrado. Estas reacciones indicaban que se trataba del óxido de amina (XVII).

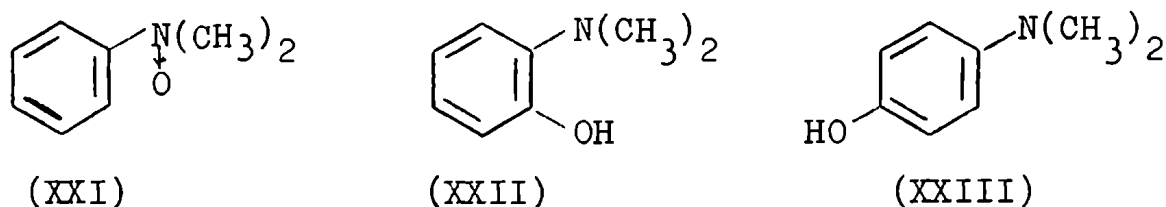


Ya en esa época se conocían algunos casos de obtención de N-óxidos a partir de aminas terciarias α - β no saturadas, que indicaban que la reacción con perácidos era más rápida con el nitrógeno terciario que con el doble enlace etilénico. Así Meisenheimer (1919) había observado que el ácido perbenzoico convertía la metilalilanilina (XVIII) en

el óxido de amina correspondiente (XIX), sin afectar la doble ligadura. El compuesto (XIX) obtenido sufría un cambio curioso cuando se le calentaba con álcalis, ya que se isomerizaba a fenilmetilalilhidroxilamina (XX).



Por otra parte, varios años antes Bamberger y Leyden (1901) habían encontrado que el N-óxido de dimetilanilina (XXI) en contacto con ácido sulfúrico, era convertido en una mezcla de orto (XXII) y para (XXIII) dimetilaminofenol.

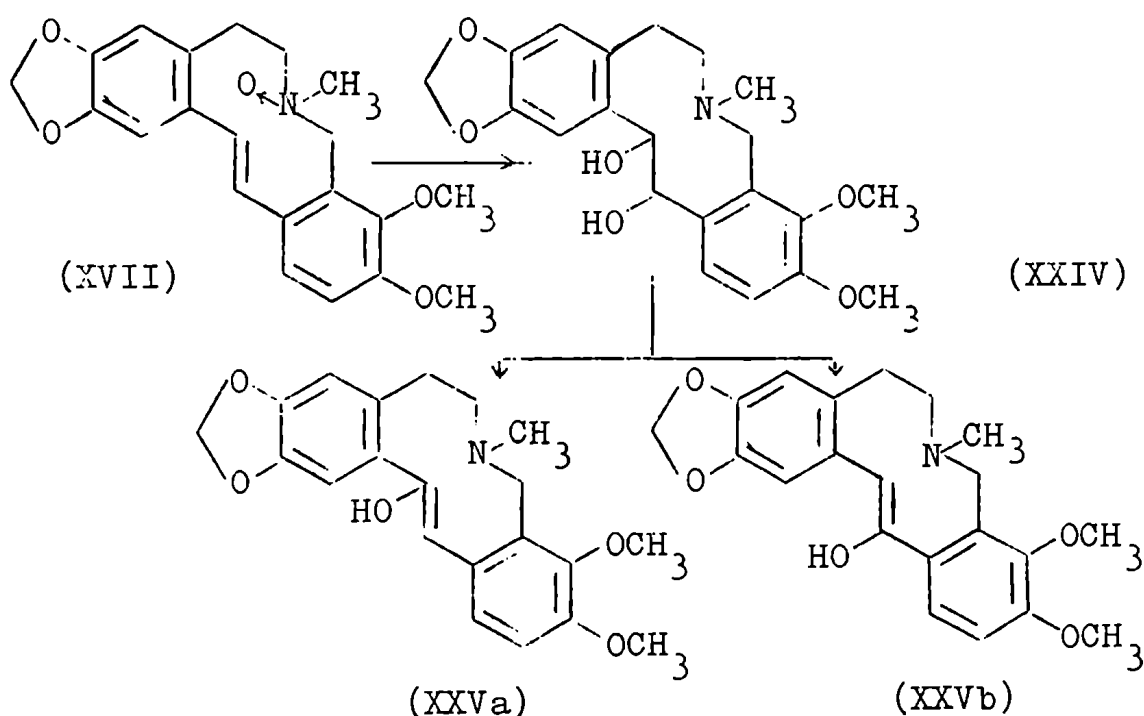


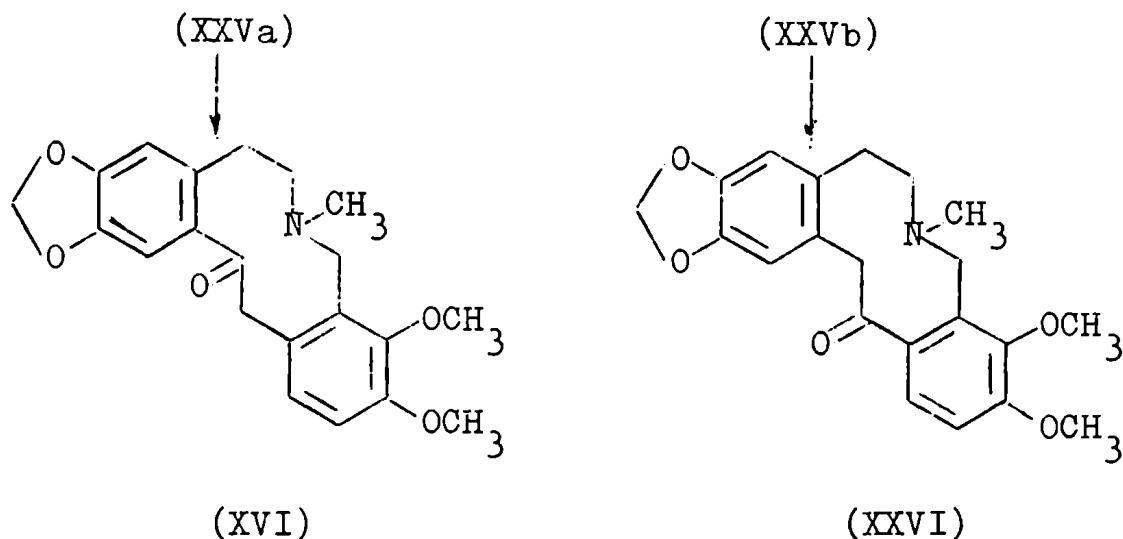
Estos cambios isoméricos curiosos para esa época, indujeron a Haworth y Perkin a examinar en detalle la acción de varios reactivos sobre el N-óxido (XVII). Observaron que dicho óxido de amina (XVII) cuando se trataba con una mezcla de ácidos clorhídrico y acético glacial, se isomerizaba por una reacción transanular, en aquel entonces un tipo totalmente desconocida, a una sustancia básica cuyas propiedades coincidían con las de la alocriptopina (XVI). De esta manera

se sintetizó el primer alcaloide protopínico.

Como dijimos anteriormente, el método tuvo carácter general y de la misma manera se sintetizaron los demás alcaloides pertenecientes a este grupo ya mencionados al principio del capítulo II.

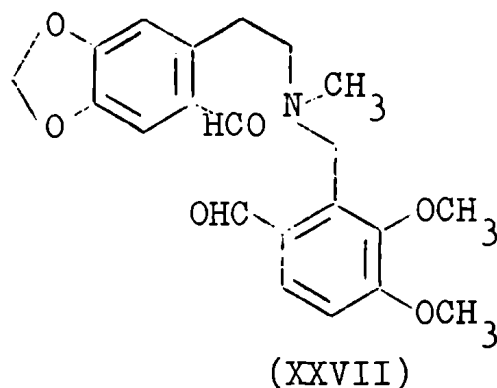
El mecanismo por el cual el átomo de oxígeno del N-óxido (XVII), se transpone al átomo de carbono 14 con producción del carbonilo presente en la base protopínica (XVI), es desconocido. Ha sido sugerido por Manske (1954), que la reacción procede a través del glicol 13-hidroxidihidroalocriptopina (XXIV). La deshidratación de este último podría conducir a las formas enólicas (XXVa) o (XXVb); el primero (XXVa) por cetonización debería producir alocriptopina (XVI), mientras que (XXVb) llevaría al compuesto isomérico (XXVI).





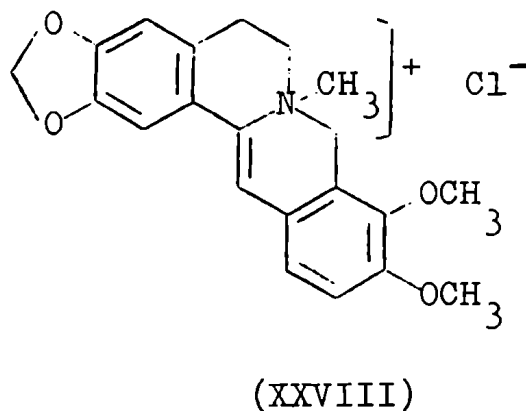
Russell (1956) con el objeto de aclarar el mecanismo de la transposición transanular del oxígeno en los óxidos de amina, trató de comprobar la hipótesis de Manske de que se formaba un glicol intermediario. Puesto que la base A (XVII) resultaba estable en medio ácido diluído, se intentó la hidroxilación de su doble ligadura etilénica con agua oxigenada. El principal producto de la reacción fue un compuesto $C_{21}H_{25}NO_6$, p.f. 197° , cuyas propiedades demostraban que se trataba de uno de los glicoles isoméricos (XXIV). Juntamente con este glicol, se obtuvo pequeñas cantidades de otras dos sustancias de mayor punto de fusión que no pudieron ser ulteriormente investigadas.

El compuesto de p.f. 197° no absorbía hidrógeno y por oxidación con ácido periódico se producía el dialdehído (XXVII), que fue caracterizado por la preparación del p-toluensulfonato y la dioxima.

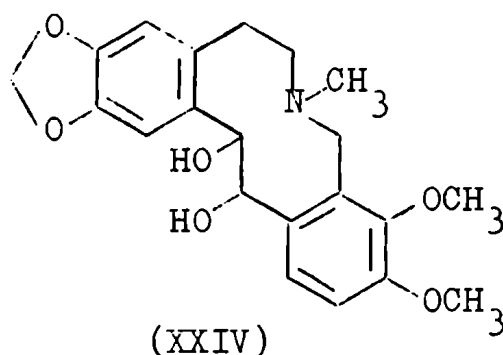


Reflujando la dioxima de (XXVII) con anhídrido acético se obtenía un dinitrilo, nuevamente caracterizado como p-toluensulfonato. Los espectros U.V. de estos últimos tres compuestos, estaban de acuerdo con las estructuras propuestas.

El tratamiento del glicol de p.f. 197° con oxiclورو de fósforo conducía a la cuaternización del heterociclo de diez átomos con producción del clorometilato de dihidroanhidroberberina (XXVIII); la alocriptopina en idénticas condiciones produce la misma sustancia.



Intentos de acetilar el producto de p.f. 197° también llevaban a la cuaternización del mismo. Estas observaciones aportaban evidencias convincentes de que el compuesto de p.f. 197°, era en efecto uno de los isómeros geométricos de la estructura (XXIV).



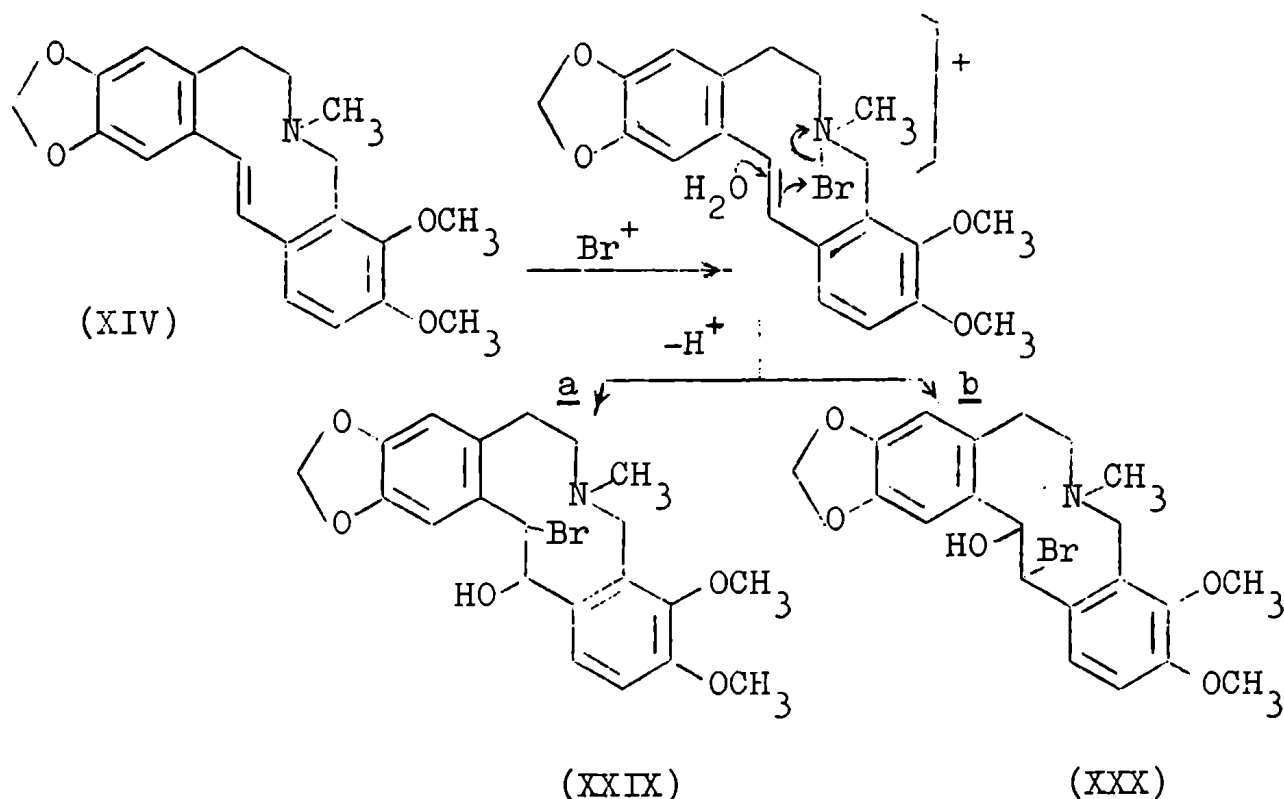
En el mismo trabajo, Russell (1956) describe una preparación más conveniente del glicol de p.f. 197°. Puesto que el ácido clorhídrico es oxidado con peróxido de hidrógeno, es probable que la oxidación de la base (XIV) en este medio procedería por la adición de ácido hipocloroso a la doble unión. El hecho que en soluciones acuosas, la N-bromosuccinimida se comporta como ácido hipobromoso dando bromhidrinas con etilenos, había sido observada primeramente por Schmidt, Knilling y Ascherl (1926). El tratamiento de las bromhidrinas así formadas con hidróxido de sodio, rinde el epóxido correspondiente, que por hidrólisis produce un glicol.

Cuando el clorhidrato de la base A (XIV) fue tratado con N-bromosuccinimida en suspensión acuosa y luego se alcalinizó, el glicol de p.f. 197° se extraía con cloroformo con

un rendimiento de 50-60%. La acidificación del líquido madre acuoso con ácido clorhídrico, producía la separación del clorometilato de la dihidroanhidroberberina (XXVIII) con un 30% de rendimiento.

Los grupos hidroxilos del glicol (XXIV) pueden tener una distribución cis o trans, sin embargo Russell le asignó una estructura trans, basándose en la imposibilidad de construirlo en forma cis empleando modelos atómicos.

Si se asumía que en la oxidación de la base (XIV) por la N-bromosuccinimida, la especie reactiva era el ion bromonio: Br^+ , entonces la formación del glicol p.f. 197° se podía interpretar por las siguientes series de reacciones:



El proceso a tiene la virtud de involucrar la transferencia de un átomo desde el nitrógeno al carbono 14, presentando cierta analogía con la conversión del óxido de amina (XVII) a la alocriptopina (XVI). Muestra no obstante, la desventaja de que la hidrólisis del bromo en (XXIX), tiene lugar dentro de la distancia de interacción del nitrógeno. Sin embargo, puesto que el bromo se encuentra en posición sandwiched entre el nitrógeno y el carbono 14, como una consecuencia de la transferencia intramolecular inicial, el nitrógeno no puede aproximarse a la parte trasera de la unión C₁₄-Br. Por lo tanto es imposible una cuaternización transanular para dar una sal de la 13-hidroxi-N-metiltetrahidroberberina y entonces, el desplazamiento del bromo por el agua procede sin interferencias.

Por otra parte el proceso b, tiene el defecto de transferir un átomo desde el nitrógeno al carbono 13 en contraste a las conocidas reacciones transanulares de estas series de compuestos; sin embargo, la hidrólisis del bromo en (XXX) ocurre más lejos de la distancia de interacción con el átomo de nitrógeno.

De todos modos el glicol (XXIV) no parece ser una etapa intermedia en la síntesis ya que los intentos de convertirlo en la alocriptopina (XVI) no dieron resultado.

Así cuando el glicol (XXIV) era calentado sobre un baño de vapor con una mezcla de ácidos clorhídrico y acético glacial, condiciones bajo las cuales el N-óxido (XVII) se

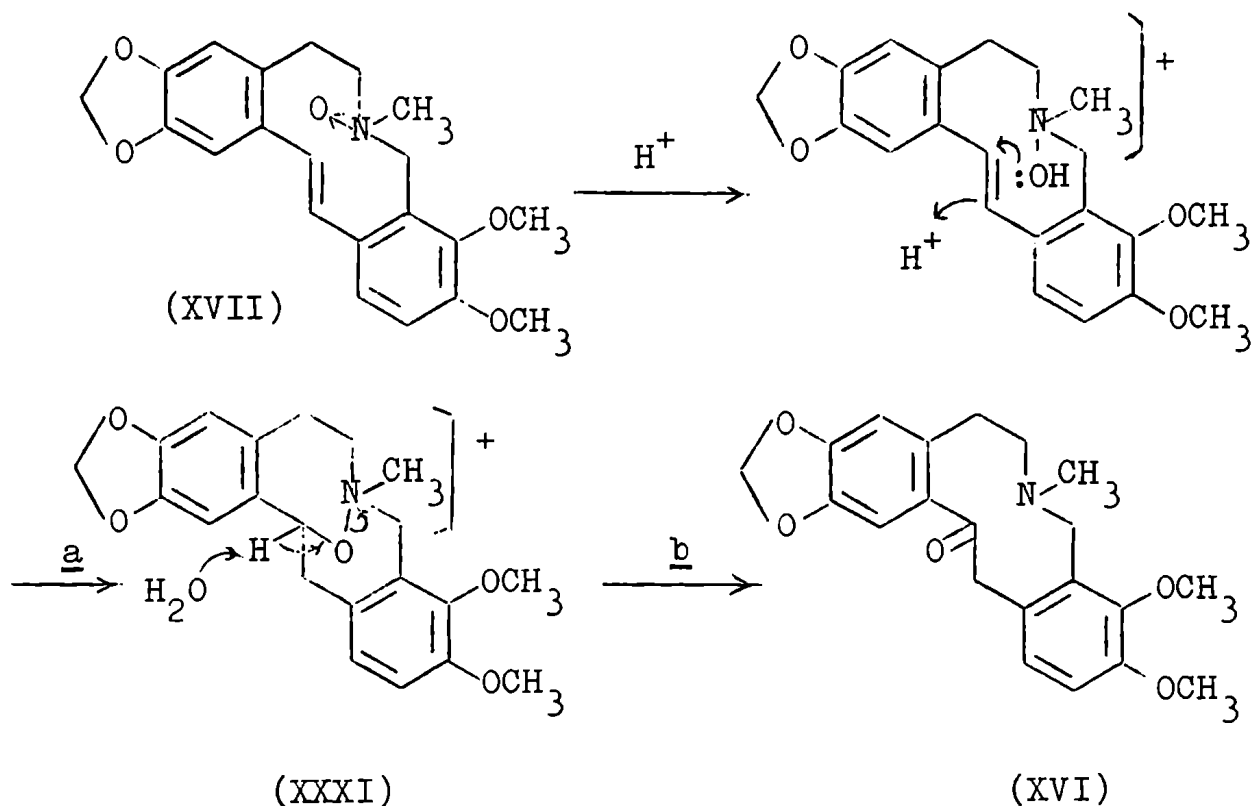
transpone a alocriptopina (XVI), se obtuvo el clorometilato de dihidroanhidroberberina (XXVIII) con buen rendimiento. De un estudio cromatográfico de la transposición del óxido de amina (XVII) a alocriptopina (XVI), no se obtuvo evidencia de la formación de otra sustancia que se pudiera atribuir a la presencia de su isómero (XXVI). Por consiguiente, Russell concluye que es improbable que la transposición del compuesto (XVII) a alocriptopina (XVI) proceda según el mecanismo sugerido por Manske.

La química de este grupo de alcaloides y compuestos con el ciclo de diez átomos relacionados, está dominada por la facilidad de las reacciones transanulares entre el átomo de nitrógeno terciario y el átomo de carbono 14. Son ejemplos obvios de este tipo de reacción, la formación de N-metildihidroanhidroberberina (XXVIII) por tratamiento de la alocriptopina (XVI) o del glicol (XXIV) con oxiclورو de fósforo, la facilidad de cuaternización de las bases cíclicas del tipo (XIV), etc. Además, como hemos mencionado en el capítulo III, el estudio de los espectros U.V. e I.R. de los alcaloides protopínicos así como de bases de las series de la ψ -brucina y vomicina que están relacionadas con aquellos, indican interacciones transanulares entre el carbono carbonílico y el átomo de nitrógeno terciario, tal cual había sido sugerido primeramente por Kermack y Robinson(1922).

Todas estas observaciones de carácter químico y físico proveen amplia evidencia de la proximidad del nitrógeno y el carbono 14 y esta proximidad es considerada un fac-

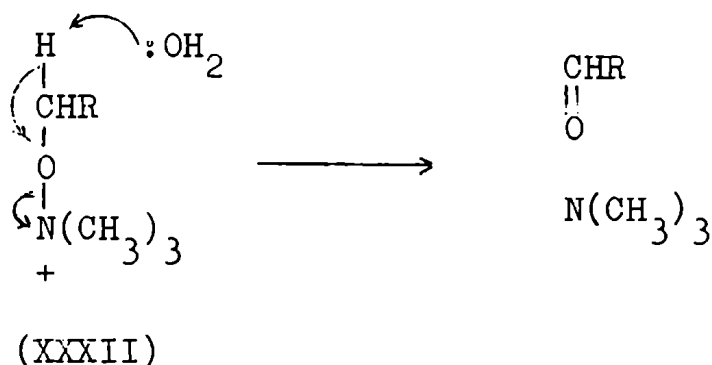
tor esencial en el mecanismo que Russell (1956) propone para la conversión del N-óxido (XVII) a alocriptopina (XVI) en medio ácido.

Es sugerido por dicho investigador, que la primera etapa del mecanismo (a) se produce por un ataque nucleofílico del oxígeno sobre el carbono 14, uniéndose simultáneamente un protón al carbono 13 para dar (XXXI). En una segunda etapa (b) el reordenamiento del compuesto (XXXI) conduce a la alocriptopina (XVI).



La primera etapa es exactamente análoga a la formación del compuesto (XXIX) por el camino a; la etapa b encuentra una perfecta analogía en la descomposición de sales de alcohoxitrimetilamonio (XXXII) para dar aldehidos y sales de

aminas (Dunstan y Goulding, 1899).



El mecanismo sugerido para esta última etapa es formalmente análogo al ya mencionado para la reacción de Hofmann, es decir un mecanismo bimolecular.

Los factores estéricos comentados (proximidad del átomo de nitrógeno al carbono 14) influenciarían de un modo principal en la formación de (XXXI). Si éstos son decisivos, entonces la oxidación de derivados estilbénicos a cetonas por óxidos de amina, no debería ser una reacción general y efectivamente, no se ha logrado producir en la práctica tales oxidaciones. Russell trató de hacer reaccionar trans-estilbeno con el clorhidrato del N-óxido de trimetilamina, bajo condiciones diversas, recuperando siempre el hidrocarburo sin atacar; Wenkert y Rolih (comunicación privada a Russell) también fracasaron al intentar obtener cetonas mediante reacciones similares.

CAPITULO VIII.

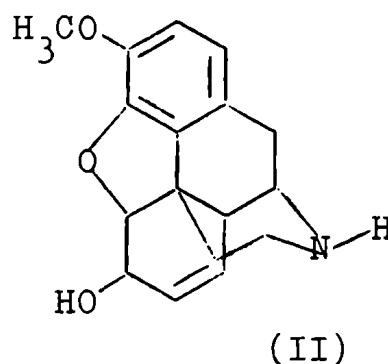
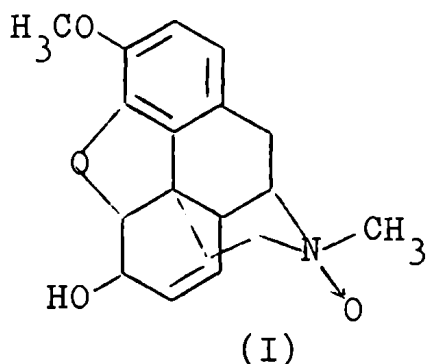
LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.

METODO DE BENTLEY.

Como ya mencionáramos en el capítulo (V), el método de Bentley se basa en las transposiciones que los N-óxidos de alcaloides sufren cuando se los trata con cromato de potasio y que conducen a la oxidación de un carbono α respecto al átomo de nitrógeno.

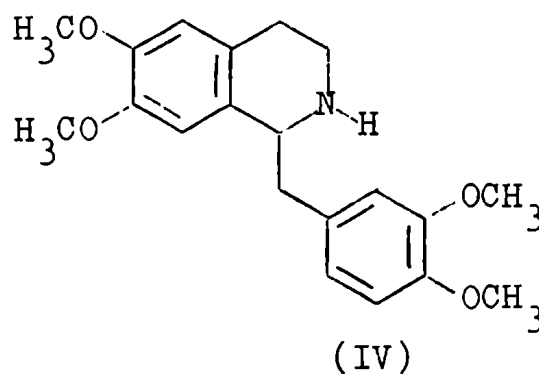
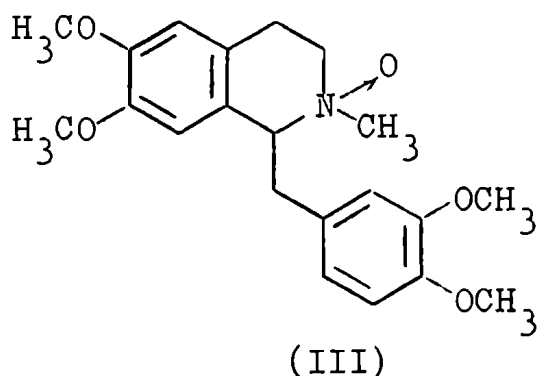
La transposición de un óxido de amina terciaria con oxidación de un carbono en α , había sido observada desde hacía tiempo con sustancias de tipo muy variada y empleando reactivos de naturaleza diferente (Polonovski y Polonovski, 1926).

Entre los principales antecedentes sobre el empleo del cromato de potasio en la producción de transposiciones de N-óxidos de alcaloides, puede mencionarse la obtención a partir del N-óxido de codeína (I) de la nor-codeína (II), con liberación de formaldehído (Freun y Speyer, 1911; Diels y Fischer, 1916).



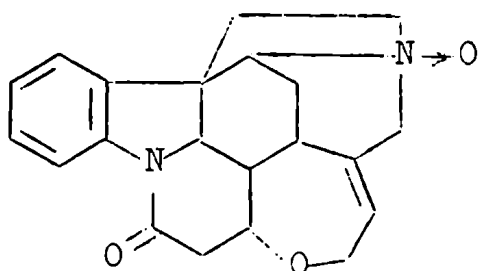
Evidentemente se debe producir una oxidación del metilo unido al nitrógeno en (I), formándose el grupo $N-CH_2OH$ que se hidrolizaría fácilmente con producción de formaldehído que se ha caracterizado y de la nor-base (II).

Un caso similar es la transposición del N-óxido de laudanosina (III) en nor-laudanosina (IV), efectuada por Bentley y Murray (1963).

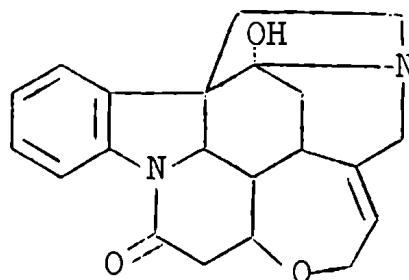


Cuando la base terciaria no contiene grupos N-metilo la oxidación se produce en otro de los átomos de carbono α en relación al nitrógeno, obteniéndose carbinolaminas que en ciertos casos son estables y pueden ser aisladas.

Una reacción de esta clase fue descrita por primera vez por Bailey y Robinson (1948), al tratar el N-óxido de estriocnina (V) con cromato de potasio, lo que produjo pseudoestriocnina (VI). En el mismo trabajo dichos investigadores sugieren que la oxidación de estriocnina por oxígeno atmosférico en presencia de derivados cúpricos coordinados (Leuchs, 1937) tiene un curso similar.

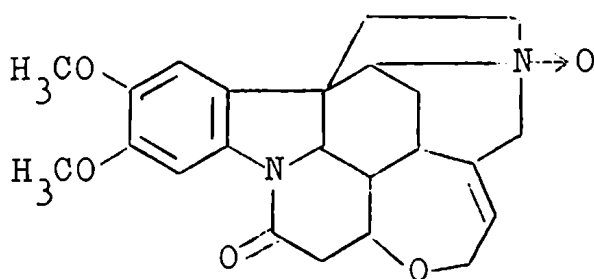


(V)



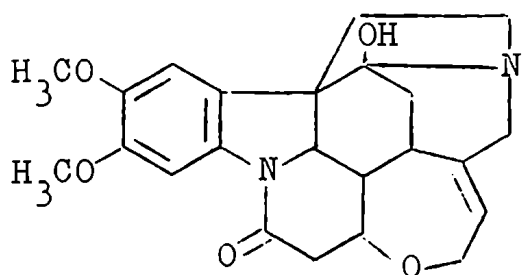
(VI)

Este punto de vista es sostenido por el hecho de que el cromato de potasio sobre el N-óxido de brucina (VII),

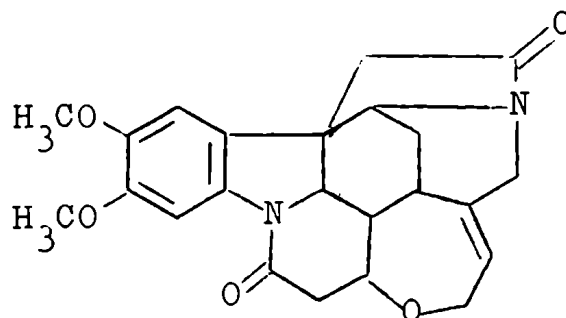


(VII)

proporciona pseudobrucina (VIII) juntamente con la brucona (IX), que Leuchs y Boit (1940) habían obtenido como uno de los productos de la oxidación de la brucina (VII), cuando se hace pasar aire por sus soluciones en presencia de catalizadores.

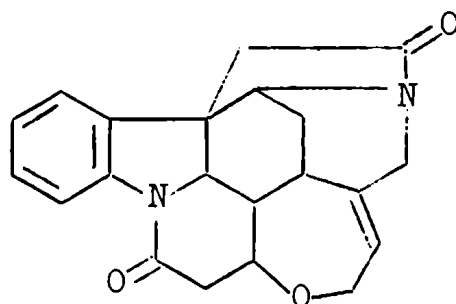


(VIII)



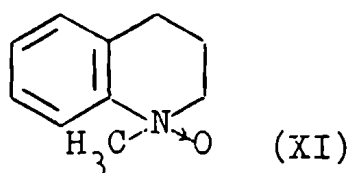
(IX)

Es de señalar que ni Brehm (comunicación privada a Scheuer) ni Scheuer (1950), al repetir la reacción llevada a cabo por Bailey y Robinson (1948), pudieron obtener pseudoestricnina (VI), aunque posteriormente Scheuer, Kimoto y Olinata (1953) mencionan que aislan la sustancia (VI) cuando utilizan bicromato de potasio y no el cromato para catalizar la reacción. Simultáneamente se produce la oxidación de otro de los carbonos en posición α respecto al nitrógeno, obteniéndose la 18-oxoestricnina (X).

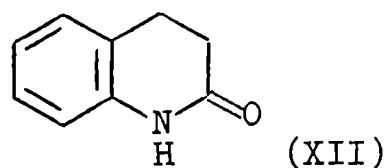


(X)

En el mismo trabajo los investigadores mencionados, someten el N-óxido de cairolina (XI) a la acción del bicromato de potasio, aislando solamente la lactama (XII), lo cual indica que se ha producido un estado de oxidación posterior a la carbinolamina.



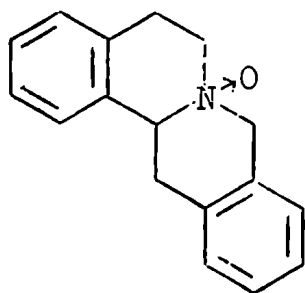
(XI)



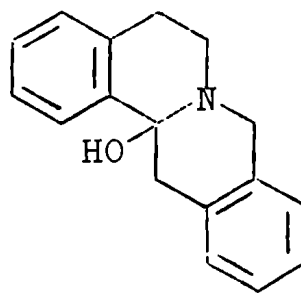
(XII)

Bentley y Murray (1963) aplicaron esta transposición a los N-óxidos de berbina (XIII), obteniendo las carbinolaminas en el carbono 14 (XIV), que sometidas a un tratamien-

to prolongado con ioduro de metilo conducían a las bases protopínicas correspondientes.

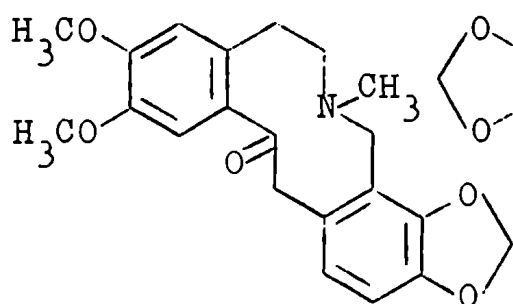


(XIII)

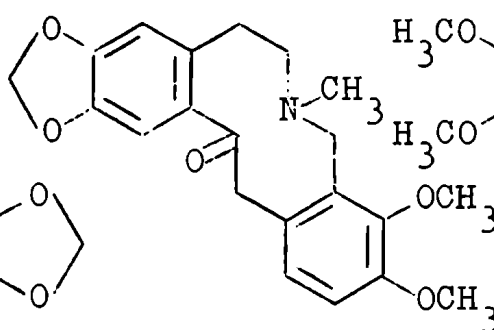


(XIV)

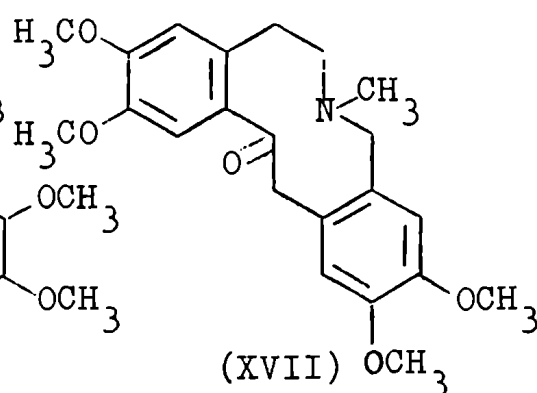
Como ya hemos mencionado, dichos investigadores sintetizaron la criptopina (XV), alocriptopina (XVI) y una base tetrametoxilada (XVII).



(XV)

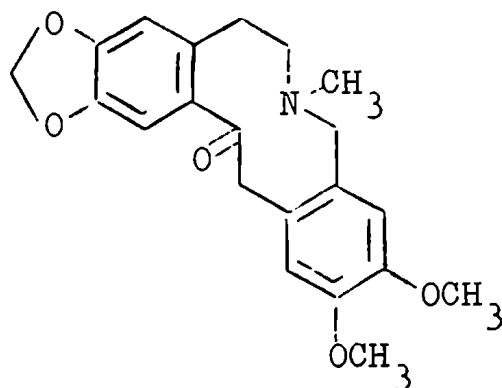


(XVI)



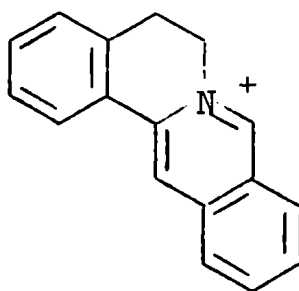
(XVII)

La publicación del método de Bentley y Murray, al abrir un nuevo camino a las estructuras protopínicas, hizo que en nuestros laboratorios se lo estudiara con cierto detalle. Pudo repetirse sin inconvenientes la síntesis de la alocriptopina (XVI), sin embargo cuando se quiso extender la misma a la fagarina II (XVIII), los resultados no fueron exitosos (Giacopello, Deulofeu y Comin, 1964).



(XVIII)

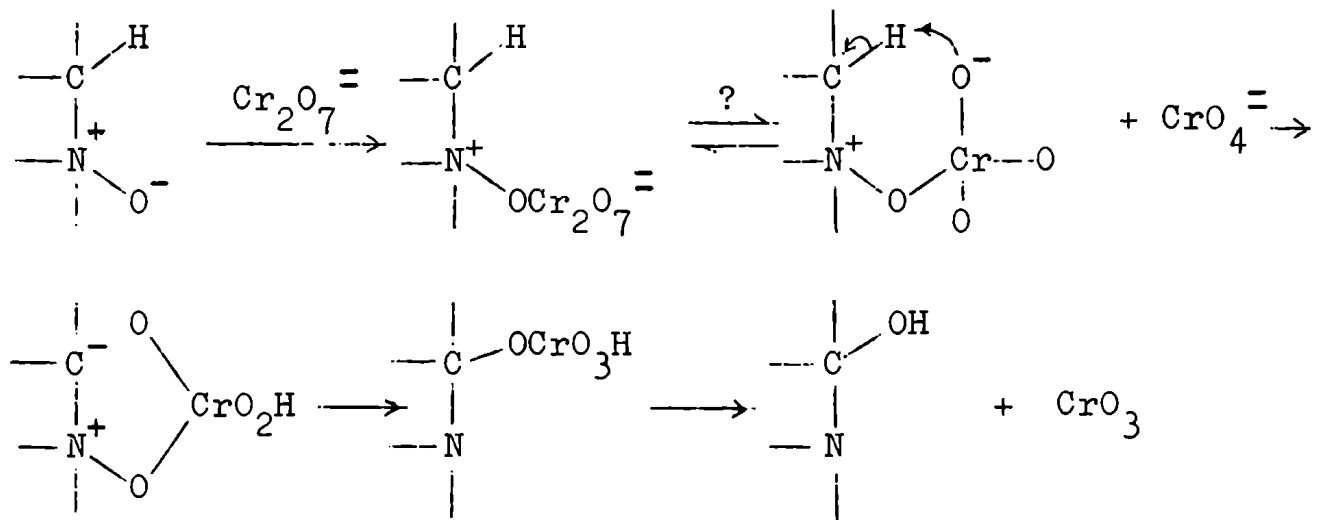
Esto condujo al estudio un poco más detallado de la acción del cromato de potasio sobre los N-óxidos de varias berbinas, lo cual indicó que el tipo y disposición de los sustituyentes tiene mucha importancia en el rendimiento de carbinolaminas (XIV), intermediarios indispensables para la síntesis. Se encontró además que uno de los productos que siempre se forma, a veces el principal, es la correspondiente berberina (XIX) (Deulofeu, Giacobello y Margni, 1966).



(XIX)

De acuerdo con Wenkert (1954), la formación de carbinolaminas por la acción catalítica del bicromato de pota-

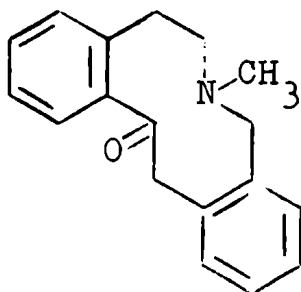
sio (o del cromato) sobre óxidos de aminas, puede interpretarse según el siguiente esquema:



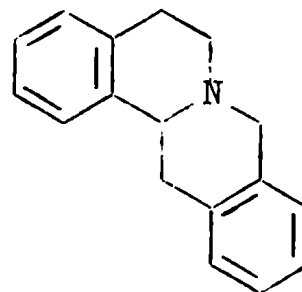
CAPITULO IX.

ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA PROTOPROPINA.

Para poder efectuar la síntesis del núcleo fundamental de las bases protopínicas naturales (I), mediante los dos métodos conocidos de obtención de alcaloides de este grupo, es necesario disponer previamente cualquiera sea el que se va a utilizar, de la tetrahidroprotoberberina (II).



(I)



(II)

La preparación de una cierta cantidad de berbina (II) implicó revisar detalladamente el método de síntesis de dicha base ya descrito en la literatura, con el objeto de lograr obtenerla en forma normalizada y con el mayor rendimiento posible.

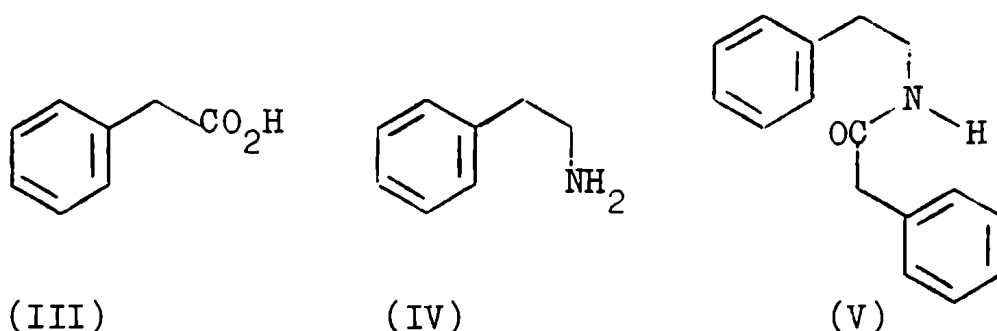
A) Síntesis de la tetrahidroprotoberberina.

Se adaptó en general la técnica de Chakravarti, Haworth y Perkin (1927), modificada por Leithe (1930) en lo referente al cierre del núcleo C.

Se dispuso como materias primas de ácido fenilacéti-

co (III) y de β -feniletilamina (IV).

No hubo inconveniente alguno en la obtención de la N-(β -feniletil)-fenilacetamida (V), empleando la condensación del ácido (III) con la amina (IV) por fusión directa, según el procedimiento descrito por Decker y Kropp (1909).



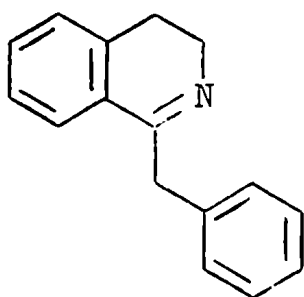
Los altos rendimientos (86%) que por este procedimiento se obtuvieron de la amida (V), hicieron innecesario considerar la obtención de la misma, por alguno de los otros métodos de síntesis conocidos.

La transformación por la reacción de Bischler-Napieralski, de la N-(β -feniletil)-fenilacetamida (V) en la 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina (VI), se efectuó siguiendo la técnica de Pictet y Kay (1909) purificando la base obtenida por transformación en sulfato (62%).

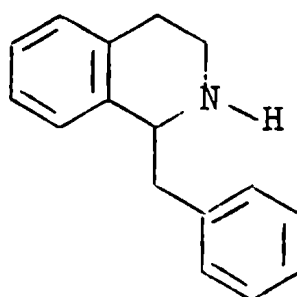
Para la reducción de la dihidroisoquinolina (VI) a la tetrahidrobases (VII), se resolvió sustituir el empleo de zinc en medio ácido, utilizado por trabajadores previos, por las nuevas técnicas de amplia difusión en los últimos años. Se ensayó en primer lugar la hidrogenación catalítica (pla-

tino al 5% sobre alúmina), obteniéndose la tetrahydroisoquinolina (VII) con rendimientos cuantitativos.

Hemos efectuado también la reducción de la base (VI) empleando borohidruro de sodio, encontrando que los rendimientos fueron iguales a los obtenidos por hidrogenación catalítica. Presenta la ventaja de un equipo más simple y de una mayor rapidez en la ejecución.



(VI)



(VII)

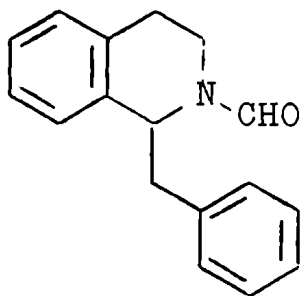
La base (VII) se purificó muy fácilmente por medio de su oxalato de p.f. 228-229° (d), que no había sido descrito anteriormente y que permite conservarla por largo tiempo sin alteración.

Para la preparación de la 1-bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (VIII), se adaptó el método de Chakravarti, Haworth y Perkin (1927). Se observó que es posible sustituir en la reacción el ácido fórmico anhidro por un ácido 90%, sin que se produzca una disminución en el rendimiento del derivado formilado (VIII).

El control de la reacción por cromatografía en capa delgada (CCD), permitió disminuir de tres horas, como men-

ciona el trabajo original, a treinta minutos el calentamiento de la masa reaccionante para que la misma sea completa.

Purificando por destilación a alto vacío el producto aceitoso obtenido con rendimiento cuantitativo, se consiguió cristalizar por primera vez el derivado formilado (VIII) (p.f. 80-81°). Conseguidos los primeros gérmenes, el producto cristalino se obtiene directamente sin dificultad de la reacción de condensación.



(VIII)

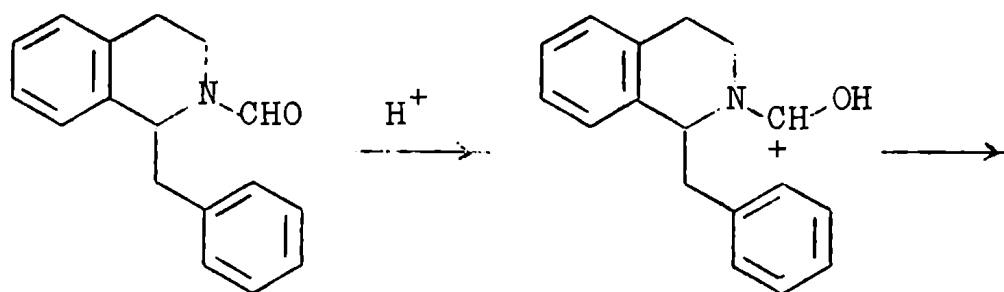
Es necesario utilizar la amida (VIII) para formar el núcleo C de la berbina (II), dado que la revisión de la bibliografía indicó que el cierre de dicho ciclo a partir de la tetrahidroisoquinolina (VII), traía aparejada una dificultad mayor que la encontrada en la síntesis de otras berbina. Así Chakravarti, Haworth y Perkin (1927), mencionan que la condensación del compuesto (VII) con formaldehído, en la manera usual para otros casos similares, no tenía lugar y que sólo el tratamiento del derivado formilado (VIII) con oxícloruro de fósforo trabajando bajo condiciones estrictas, conducía a la berbina (II) pero con bajos rendimientos (10%).

Efectuada la reacción por Leithe (1930), utilizando pentóxido de fósforo en tetralina a ebullición como agente condensante, los rendimientos del producto (II) fueron superiores (50%).

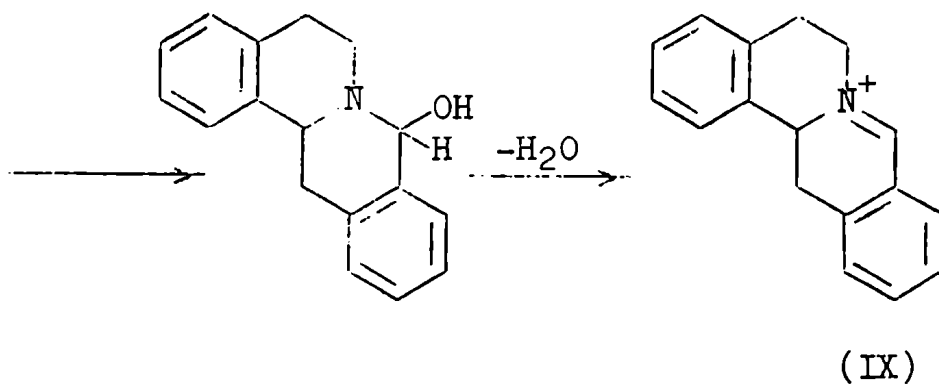
Siguiendo esta técnica, nosotros hemos obtenido a partir del derivado (VIII) aceitoso la berbina (II) (55%), comprobando que el empleo del compuesto (VIII) cristalizado no conduce a mejoras en los rendimientos.

Por lo tanto el rendimiento obtenido en el mejor de los casos, es inferior al producido en la síntesis de berbina con sustituyentes oxigenados en los núcleos A y D. Al parecer los efectos eléctricos de los grupos metoxilos o metilendioxi, deben jugar un papel en la condensación mencionada al activar convenientemente los carbonos reaccionantes.

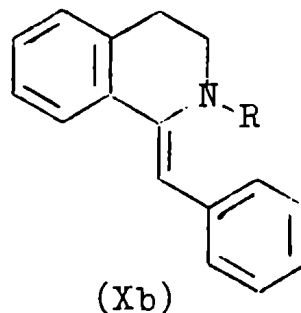
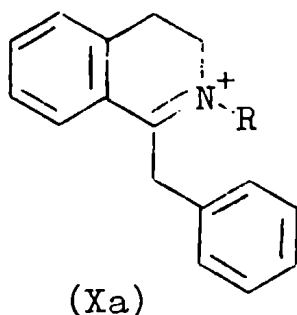
Las tentativas de aislar el producto primario de la reacción de Bischler-Napieralski anterior, con el derivado formilado (VIII), no tuvieron éxito. Formalmente el primer producto de la reacción sería (IX), que se originaría según la siguiente secuencia:



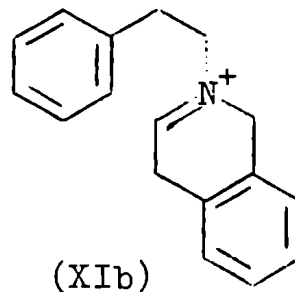
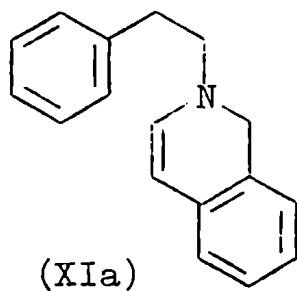
(VIII)



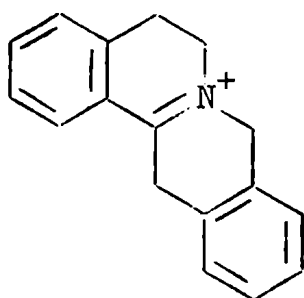
Varios grupos de investigadores (Hamilton y Robinson, 1916; Koepfli y Perkin, 1928; Bills y Noller, 1948) han encontrado que determinadas bencil-3,4-dihidroisoquinolinas, pueden existir en las formas (Xa) o (Xb) según el medio.



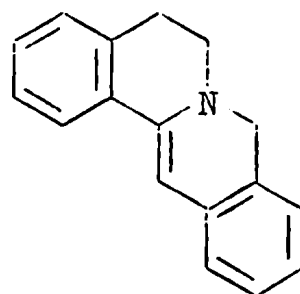
Un ejemplo reciente ha sido dado por Battersby, Binks y Uzzell (1955), quienes describen la transformación de bases tipo (XIa) a la forma imina (XIb) por acción de ácidos.



Por lo tanto puede esperarse que la doble ligadura en (IX) resulte relativamente móvil, pasando a (IXa) y que en medio neutro o básico se estabilice en su forma estilbénica (IXb) (Chakravarti, Haworth y Perkin, 1927), que por razones de conjugación sería la de menor energía.

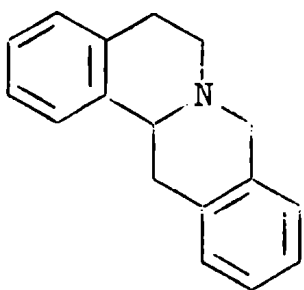


(IXa)

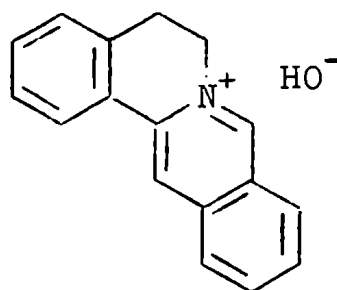


(IXb)

Al estudiar por CCD el producto crudo de la reacción encontramos que contiene siempre desde un comienzo pequeñas cantidades de berbina (II) y de protoberberina (XII), además de una tercer sustancia que suponemos se trata del producto primario cuya estructura no ha sido establecida. Este producto por estacionamiento de varias horas a temperatura ambiente, se transforma totalmente en las dos sustancias primeramente nombradas (II) y (XII).

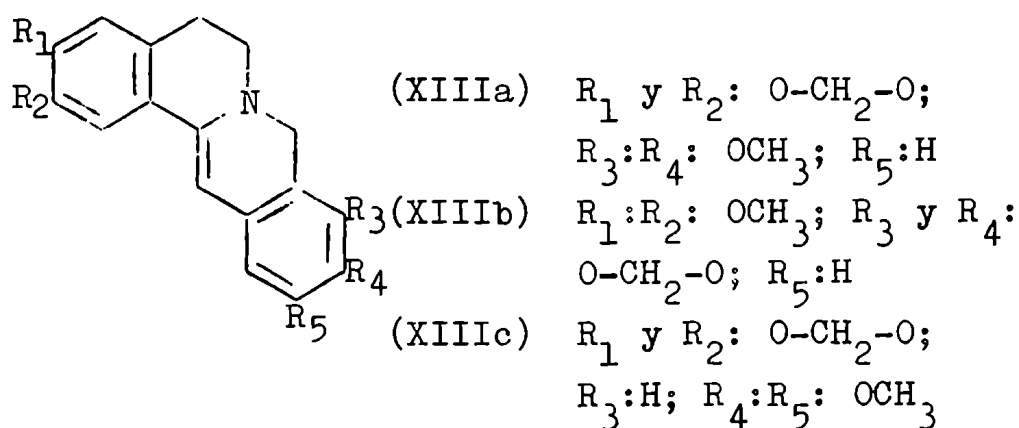


(II)



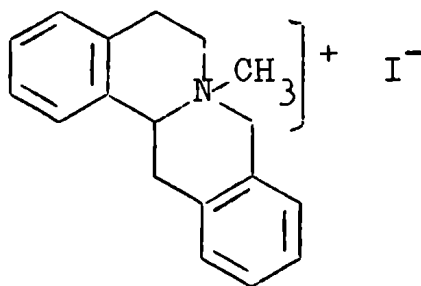
(XII)

Conviene recordar que en berbinas sustituidas, el dehidroderivado correspondiente (XIII) es estable como lo demuestra la preparaci3n de dihidroberberina (XIIIa) (Gadamer, 1905), dihidroepiberberina (XIIIb) (Perkin, 1918) y dihidro- ψ -berberina (XIIIc) (Haworth, Perkin y Rankin, 1924).



B) Aplicaci3n del m3todo de Perkin.

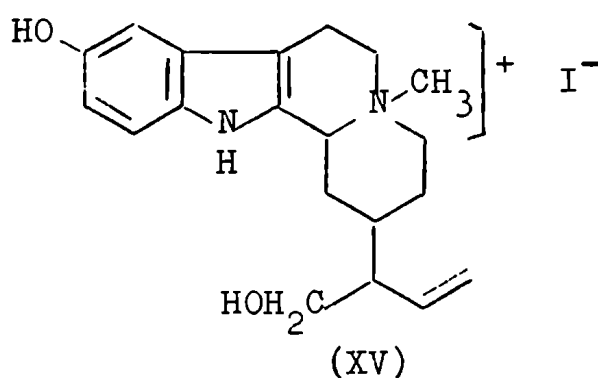
El tratamiento de la berbina (II) con ioduro de metilo, condujo sin dificultad a la mezcla isom3rica de los ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina (XIV) (Chakravarti, Haworth y Perkin, 1927).



(XIV)

Se ha encontrado que la CCD permite el reconocimiento de ambos ioduros y de la apreciación visual se deduce que uno de los isómeros (el denominado β), se produce en mayor proporción; como hemos mencionado previamente este resultado es habitual en la reacción de las berbinas con ioduro de metilo.

Hemos repetido de acuerdo al procedimiento descrito por los investigadores citados, la separación de ambos isómeros que siguiendo la nomenclatura de Pyman y Jowett (1913) se les ha denominado α y β ioduros. La nomenclatura anterior establece que las sales β son las más insolubles y tienen puntos de fusión más altos, mientras que los isómeros α tienen las propiedades opuestas. Sin embargo en nuestro caso, como ocurre con los ioduros de N-metil hunterburnina (XV), el isómero β es el más insoluble en agua y tiene p.f. 215° que resulta inferior al del isómero α (p.f. 233°).

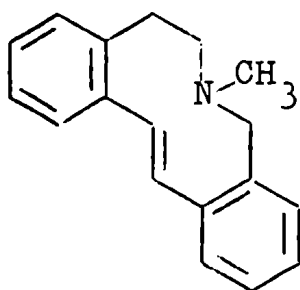


La descomposición por sublimación a alto vacío de cada uno de los iodometilatos de tetrahidroprotoberberina (XIV), ha conducido por pérdida de ioduro de metilo, a la

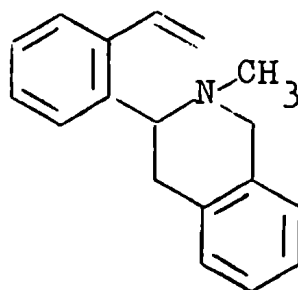
berbina (II) original.

La etapa siguiente en la síntesis propuesta, la constituye la aplicación de la reacción de Hofmann a las sales cuaternarias (N-metílicas) de la tetrahidroprotoberberina (XIV). Es conocido que si en esta reacción no se cuidan algunas condiciones, varían los rendimientos de los metinos producidos en la misma.

Para la preparación de las N-metil^{anidro}tetrahidroprotoberberinas A (base A) (XVI) y B (base B) (XVII), se adaptó el método de Pyman (1913), quien empleó el óxido de plata para la producción de los hidróxidos de N-metil tetrahidroprotoberberina (formas α y β) necesarios.



(XVI)



(XVII)

Se encontró que condiciones enérgicas de descomposición de la mezcla de hidroximetilatos de berbina (80-100°, 20 mm de presión, 3-5 horas), conducen casi exclusivamente a la base vinílica (XVII). Por otra parte si se opera a baja temperatura, liofilizando la solución de hidroximetilatos de berbina y se descompone el residuo obtenido a 30-40° y 5 mm de presión, si bien aumenta un poco la formación de

base A (XVI) el porcentaje de producto original recuperado es elevado.

Después de efectuar una serie de ensayos, se lograron establecer las mejores condiciones de temperatura y tiempo que dieron en nuestras manos el mayor rendimiento en base A. Las mismas se indican en la parte experimental.

Cromatografiando los productos de la reacción por columna de alúmina, el rendimiento de base A (XVI) obtenido fue del 2% y el de base B (XVII) 20%, recuperándose un 76% de la mezcla isomérica de hidroximetilatos de berbina. Si se tiene en cuenta esta recuperación, los rendimientos son: base A: 8.7% y base B: 87%.

Se ha observado que tanto el α ioduro de N-metil berbina (XIV) como su isómero β , sometidos por separado a la reacción de Hofmann mencionada, conducen a la mezcla de metinos (XVI) y (XVII) con idéntico resultado.

Hemos mencionado (capítulo VII) que la experiencia de todos los investigadores que han efectuado la reacción de Hofmann con los hidróxidos de N-metil berbinas sustituidas, ha demostrado que cuando la misma se efectúa en condiciones suaves, se obtiene la base A correspondiente en mayor proporción que la base B isómera. En cambio cuando las condiciones son más enérgicas se produce casi exclusivamente la base B. En ambos casos la descomposición del producto original es elevada.

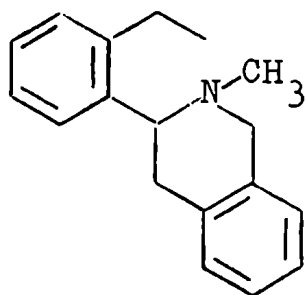
Es evidente que los hidroximetilatos de berbina estudiados por nosotros, presentan una estabilidad superior que la encontrada para los correspondientes de berbinas sustituidas. Además efectuada la reacción aún en las condiciones más suaves, la producción de base B (XVII) es en nuestro caso superior al de la correspondiente base cíclica (XVI).

Hemos mencionado también que la reacción de Hofmann se produce por una β -eliminación y que en las N-metil berbinas (XIV), con conformaciones cis o trans entre los núcleos B y C, la diferencia de coplanaridad entre los sistemas eliminatorios que conducen a uno u otro metino es sumamente pequeña y por lo tanto la producción de cualquiera de las dos anhidrobases A o B era igualmente probable. Como aparentemente las influencias estéricas no inciden en forma preferencial para que se forme una u otra base, se concluye entonces de la comparación de nuestros resultados con los similares extraídos de la bibliografía, que los efectos eléctricos de los sustituyentes en los núcleos A y D de las N-metil berbinas estudiadas, tienen importancia en lo que se refiere a su estabilidad como así también a la relación en que se producen los dos metinos.

Hemos caracterizado la base B (XVII) que fue el único metino aislado por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927), por el punto de fusión de su clorhidrato. La misma sustancia (XVII) se obtuvo con rendimiento cuantitativo, al tratar los iodometilatos de berbina (XIV) con hidróxido de potasio metanólico. Los espectros I.R. y R.M.N. muestran cla-

ramente en (XVII) la presencia de un grupo vinilo terminal.

La hidrogenación catalítica (platino al 5% sobre alúmina) de la base B (XVII), condujo al dihidroderivado (XVIII) no descrito (picrato, p.f. 174-175°).



(XVIII)

De la base A (XVI) que al igual que la B (XVII) es un aceite viscoso, pudo prepararse un picrato de p.f. 158-159°. Los espectros U.V. e I.R. de (XVI) han resultado ser poco característicos.

Ambos metinos A (XVI) y B (XVII) desarrollan intensa coloración amarilla cuando disueltos en cloroformo se tratan con una solución de tetranitrometano (Chattaway, 1910) en el mismo solvente; este ensayo da resultado negativo con la dihidrobase B (XVIII).

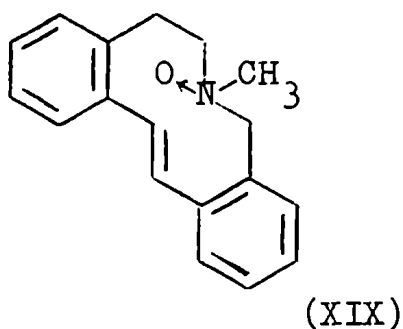
La base B (XVII) da reacción positiva de Lemieux (Lemieux y Rudloff, 1955) para grupos vinilos terminales. El ensayo consiste en la oxidación de la doble ligadura con permanganato de potasio; el glicol resultante en presencia de ácido periódico conduce a la formación de aldehído fórmico, reconocido por la coloración violeta desarrollada

con ácido cromotrópico. Tanto la base A (XVI) como la dihidrobasa B (XVIII) dan reacción negativa.

Es conocido que el metino que posee el heterociclo de diez átomos se cuaterniza fácilmente con producción de sales de N-metil berbina (XIV), por ebullición de soluciones ácidas diluídas o de soluciones acuoso-alcohólicas del mismo. Esta reacción de ciclización no tiene lugar con la base vinílica y por lo tanto constituye una segura demostración de la estructura del metino cíclico.

La base A (XVI) preparada por nosotros se cuaterniza a la N-metil berbina (XIV) (aislada como ioduro, formas α y β) cuando una solución acuoso-alcohólica de la misma se evapora repetidamente a casi sequedad. La descomposición de la mezcla de ioduros isómeros así obtenida, por sublimación al vacío, condujo sin inconvenientes a la berbina (II). Ambas reacciones confirman la estructura (XVI) de dicha base.

Para la preparación del N-óxido de N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A (XIX), se adaptó el método que utilizaron Perkin y colaboradores (1926, 1927) en la síntesis de la criptopina, protopina, alocriptopina y criptopalmatina (muramina).



El producto (XIX) resultante de naturaleza aceitosa, no pudo ser cristalizado y se caracterizó por la preparación de su picrato (p.f. 188-189°).

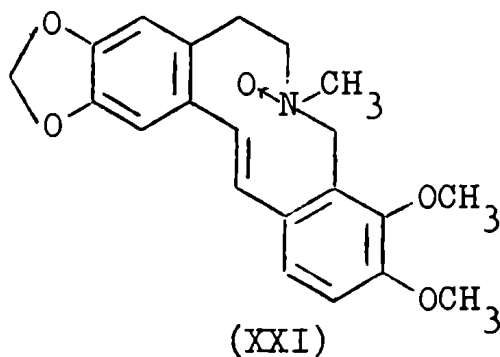
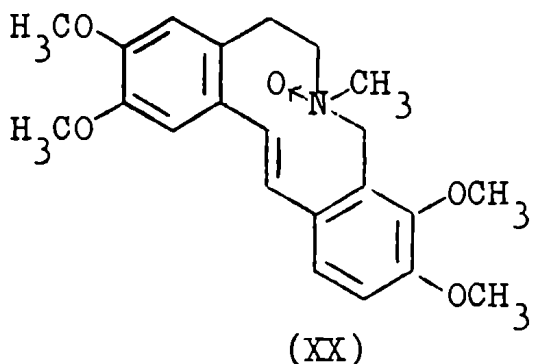
Que no se habían producido alteraciones estructurales en la reacción de oxidación con ácido perbenzoico, se demostró porque la reducción con zinc en medio ácido del N-óxido (XIX) obtenido, regenera con buen rendimiento la base A (XVI). Por otra parte, la reacción positiva con tetranitrometano del producto (XIX) indicaba que la doble ligadura etilénica había permanecido inalterada durante el tratamiento oxidante.

Intentos de transponer el óxido de amina (XIX) a la base protopínica (I), por calentamiento en tubo abierto de sus soluciones ácidas, procedimiento habitual en la síntesis de alcaloides de este grupo no resultaron satisfactorios.

Sólo el calentamiento prolongado del compuesto (XIX) en tubo sellado a 140°, en presencia de una mezcla de ácidos clorhídrico y acético (2 : 1), permitió aislar un producto de comportamiento cromatográfico diferente al original.

Si se tiene en cuenta que para efectuar la transposición (por calentamiento en medio ácido y en tubo abierto) de los óxidos de amina de la N-metil anhidrotetrahidropalmitina (XX) (Giacopello y Deulofeu, 1966a) y de la N-metil anhidrotetrahidroberberina (XXI) (Haworth y Perkin, 1926a) los tiempos de calentamiento varían desde muy pocos minutos a una hora respectivamente, se deduce claramente la mayor es-

tabilidad en medio ácido del N-óxido (XIX).



El nuevo producto obtenido de naturaleza aceitosa, fue caracterizado como picrato de p.f. 232-233° que dió análisis concordante con los valores esperados para el picrato de protopropina.

La base (I) obtenida del picrato da un espectro U.V. poco característico, en cambio el espectro I.R. muestra una banda intensa de carbonilo en 6.05μ (1652 cm^{-1}). Su espectro R.M.N. (figura 1) presenta un modelo típico de una base propínica (ver tabla 1, capítulo III).

Con el objeto de buscar una prueba química en apoyo de la estructura (I) del producto obtenido, se decidió transformar el mismo en la berbina (II). En lugar de reducir el carbonilo del compuesto (I) a alcohol (XXII) con amalgama de sodio en medio ligeramente ácido (Danckwortt, 1912 y 1913), se utilizó hidruro de aluminio y litio (Mirza, 1952) pues resulta más cómodo y rápido.

Sin intentar aislar el carbinol (XXII) producido, el mismo se deshidrató y cicló por evaporación a sequedad en so-

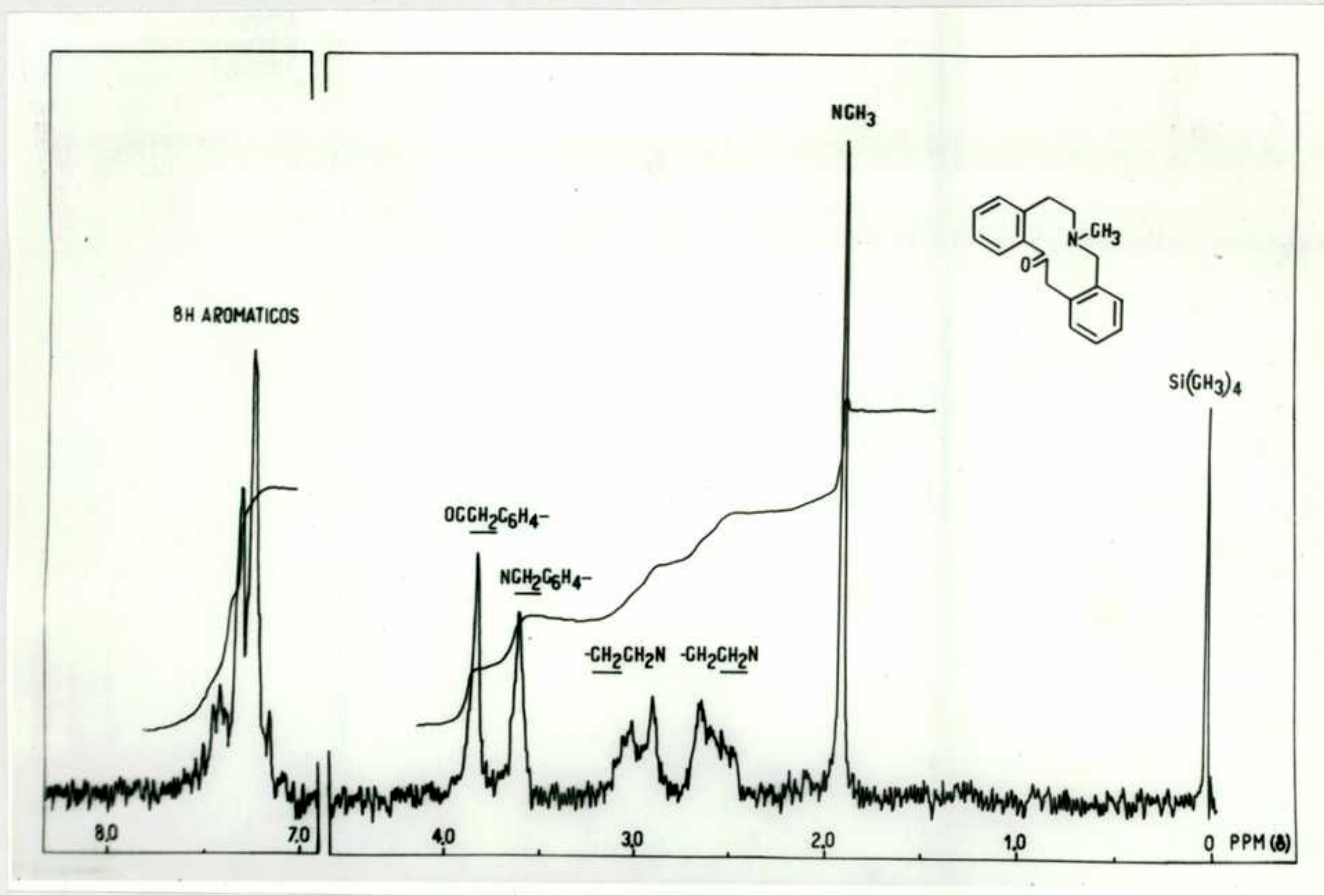
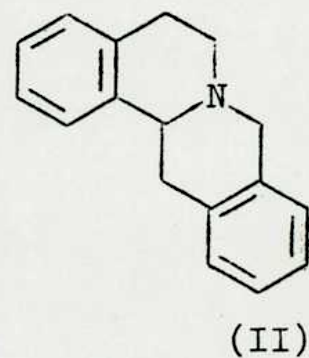
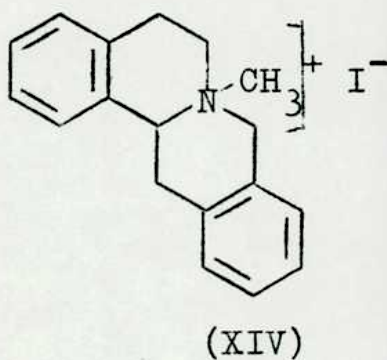
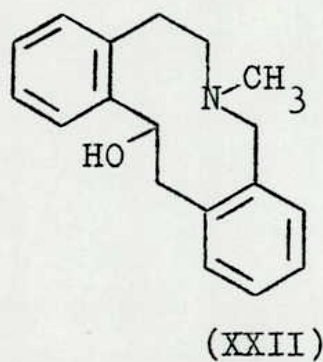


Figura 1. Espectro de R.M.N. de la protoprotopina.

lución ligeramente ácida. La base cuaternaria así obtenida, se separó por adición de ioduro de potasio en la mezcla de los ioduros isómeros correspondientes (XIV, formas α y β).

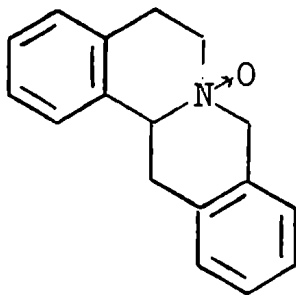


Esta mezcla por sublimación a alto vacío, rindió un producto que se identificó con la tetrahidroprotoberberina (II), por su espectro I.R., punto de fusión mezcla y preparación del picrato (p.f. 150.5-151.5°).

C) Aplicación del método de Bentley (1963).

Como ya se indicara anteriormente, este método requiere también como sustancia de partida de la berbina (II).

La oxidación de la berbina (II) con ácido perbenzoico en solución etérea, condujo sin dificultad al óxido de amina (XXIII) con un rendimiento de 92%.



(XXIII)

Esta sustancia (XXIII) presenta la particularidad de que su punto de fusión varía apreciablemente de una preparación a otra, a pesar de haberse tratado de normalizar la misma en todo lo posible. Sin embargo las diferentes muestras obtenidas tenían el mismo Rf y se comportaban homogéneamente por cromatografía.

Es conocido que los N-óxidos de berbina en general cristalizan con un cierto número de moléculas de agua, lo que

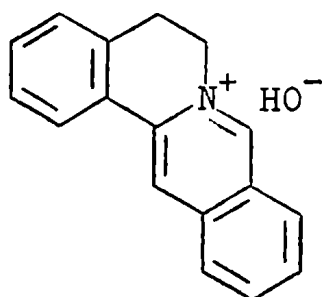
hace suponer que las variaciones en punto de fusión obtenidas con el óxido (XXIII) se deban a que el mismo puede existir en distintos grados de hidratación. Esto quedaría en cierto modo confirmado, porque siempre, independientemente del punto de fusión del compuesto (XXIII) se ha podido preparar el mismo picrato (p.f. 184-185°), que analizado demuestra contener un átomo de oxígeno más que el picrato de la berbina (II). Las muestras de óxido recuperadas de este picrato presentaban también variaciones en sus puntos de fusión.

La reducción del producto (XXIII) con zinc en medio ácido, conduce nuevamente a la berbina (II) reconocida en la manera habitual.

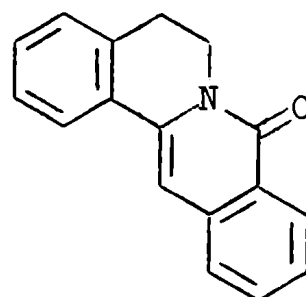
Para efectuar la reacción del óxido de amina (XXIII) con cromato de potasio, se adaptó la técnica de Bentley y Murray (1963). El estudio por CCD de una serie de experimentos previos, demostró que el empleo de cromato de potasio en la proporción de un mol por cuatro moles de óxido (XXIII), conduce aún en tiempos cortos (20 minutos) y temperaturas de 60-70°, a los mismos productos que cuando se trabaja a 100° y tiempos prolongados (4 horas). Como los rendimientos en sustancias de transformación del óxido (XXIII), eran superiores en estas últimas condiciones, las mismas fueron elegidas para llevar a cabo la reacción. Un primer fraccionamiento con solventes de polaridad diferente, permitió aislar el óxido de amina (XXIII) que no había reaccionado (33%).

Mediante el empleo de cromatografía en placas preparativas de alúmina neutra y haciendo uso de las distintas fluorescencias que las sustancias producidas presentaban a la luz ultravioleta, se consiguió la separación de las mismas.

Además del N-óxido recuperado se identificaron protoberberina (XXIV, 12%), tetrahidroprotoberberina (II, 6%) y oxoprotoberberina (XXV, 28%), representando un total del 79% de la sustancia sometida a la reacción. El resto constituye una mezcla de varios productos menores, que se trató de separar e identificar sin resultados claros.



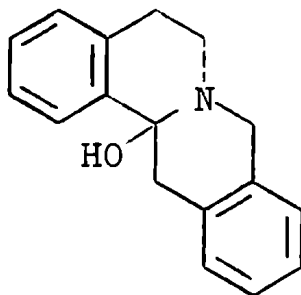
(XXIV)



(XXV)

Es evidente que la reacción del N-óxido de la berbina (XXIII) con cromato de potasio, presenta ciertas particularidades que la diferencian de las descritas por Bentley para los casos que estudiara. Además el óxido de esta amina (XXIII), tiene una mayor estabilidad en las condiciones de trabajo, que los N-óxidos estudiados, pues aún empleando condiciones más enérgicas a las utilizadas por el investigador mencionado, hemos recuperado un 33% del producto original.

Otra cosa que llama la atención es el no haber podido aislar la correspondiente carbinolamina (XXVI), que según los casos similares conocidos, era de esperar que fuera uno de los productos mayores de la reacción.



(XXVI)

Si la carbinolamina (XXVI) se encuentra entre las varias sustancias no identificadas (que representan en total 21%), no puede estar presente en proporción elevada. Si se forma en cantidad apreciable durante la reacción, debe ser poco estable en esas condiciones y transformarse en otras sustancias.

Por otra parte los demás productos que hemos aislado, tampoco se han señalado como un resultado de la acción del cromato de potasio sobre los N-óxidos de berbina sustituidas en las condiciones de la reacción de Bentley. La explicación de la formación de las mismas, la consideramos en su mayor parte de carácter preliminar, pues no siempre se dispone de una base experimental que permita justificarla completamente.

Algunas de ellas evidentemente se forman por reacciones que no siempre requieren la presencia de cromato de potasio, que se ha utilizado cuando se aplica este método para

obtener las correspondientes carbinolaminas.

En experiencias cualitativas controladas por CCD, se ha encontrado que el calentamiento a 100° del N-óxido (XXIII) en solución acuosa y atmósfera de nitrógeno sin añadido de cromato de potasio, determina la formación de berbina (II) y protoberberina (XXIV) a expensas del mismo. Además se produce en proporción baja oxoprotoberberina (XXV).

No conocemos las reacciones que determinan la formación de las dos primeras sustancias mencionadas (II y XXIV), pero su producción muestra que aún en ausencia de agentes oxidantes externos, tiene lugar un proceso redox.

Cuando en la reacción anterior se sustituye el nitrógeno por aire, los productos obtenidos son los mismos pero se observa un leve incremento en oxoprotoberberina (XXV).

La formación del compuesto (XXV) evidentemente es el resultado de una oxidación que podría atribuirse a varios procesos. Como la berbina (II) no sufre transformación alguna cuando se somete a los tratamientos anteriores, nos parece plausible considerar que la reacción principal, sino la única, que conduce a la formación de (XXV), es la oxidación de la protoberberina (XXIV) inicialmente formada, como lo comprueba el hecho que calentando esta última en corriente de nitrógeno y de aire, se produce siempre el compuesto (XXV) que es visiblemente superior bajo las segundas condiciones.

Por lo tanto una cierta proporción de berbina (II),

protoberberina (XXIV) y oxoprotoberberina (XXV) que se obtienen cuando se somete el N-óxido (XXIII) a la acción del cromato de potasio, deben formarse por reacciones que son independientes de la presencia de dicha sal.

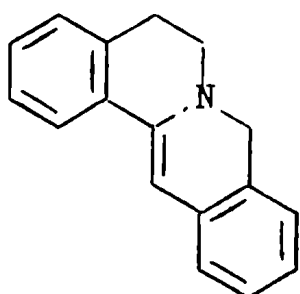
Cuando se repiten los tratamientos anteriores con soluciones de berbina (II) y de protoberberina (XXIV), que contienen cromato de potasio en las proporciones indicadas en la parte experimental, la primera sustancia permanece inalterada, mientras que la segunda produce una evidente formación de oxoprotoberberina (XXV).

Se confirma así que mientras la berbina (II) no es precursora de (XXV), ni aún en presencia de cromato de potasio, la protoberberina (XXIV) se comporta como tal.

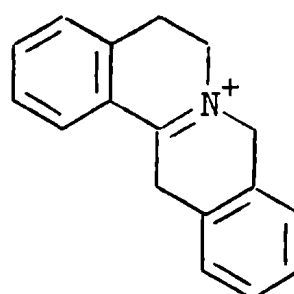
Estas experiencias a pesar de su carácter cualitativo indican a nuestro juicio, que la obtención como principal producto de la reacción de la oxoprotoberberina (XXV) en condiciones similares a las descritas por Bentley, es principalmente un resultado de la mayor formación de protoberberina (XXIV) que es su precursor.

Esta mayor formación de protoberberina puede explicarse admitiendo que una parte del N-óxido (XXIII) se transforma en carbinolamina (XXVI), mediante la reacción de transposición catalizada por el cromato. La carbinolamina (XXVI), menos estable que las obtenidas por Bentley y otros autores y que no hemos podido aislar, perdería fácilmente un mol de agua con formación de la dihidroprotoberberina (XXVIIa) o

(XXVIIb), la cual pasaría por oxidación a protoberberina (XXIV), reacción favorecida por la formación de un nuevo núcleo aromático. Se produciría por lo tanto protoberberina en cantidad suficiente para explicar la obtención con rendimiento elevado, entre los productos de la reacción, de oxoprotoberberina (XXV).

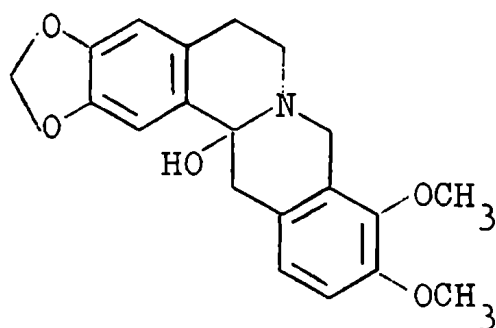


(XXVIIa)

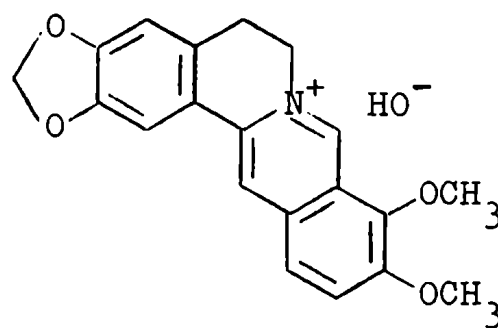


(XXVIIb)

La formación de una protoberberina, por acción del cromato de potasio en caliente, a partir de la correspondiente carbinolamina ha sido ya señalada por nosotros (Deulofeu, Giacopello y Margni, 1966). En el caso de la carbinolamina (XXVIII), hemos observado en análisis efectuado por CCD, la abundante formación de berberina (XXIX).

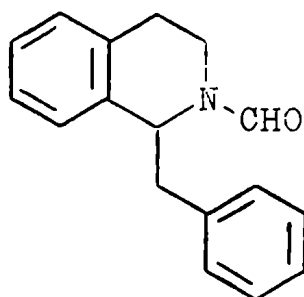


(XXVIII)



(XXIX)

Las sustancias (XXVIIa) o (XXVIIb) son idénticas a los productos que pueden formarse al efectuar la reacción de Bischler-Napieralski con la amida (VIII).



(VIII)

En el lugar correspondiente hemos señalado que la sustancia (XXVIIa) sería el producto final de la condensación (Chakravarti, Haworth y Perkin, 1927), pues por su mayor conjugación resulta ser más estable.

En el mismo lugar hemos mencionado también que en nuestro caso, el producto primario de dicha reacción al cual asignamos la estructura (XXVIIa), se transforma con relativa rapidez en berbina (II) y protoberberina (XXIV). Si la carbinolamina (XXVI) inicialmente formada por acción del cromato de potasio sobre el óxido (XXIII) se transforma en la base (XXVIIa), éste sería uno de los mecanismos productores de berbina (II) y protoberberina (XXIV).

De todas maneras queda por explicar la circunstancia que se aislan 6.6 moles de protoberberina (XXIV) y oxoprotoberberina (XXV) sumados, por mol de berbina (II), mientras que si el origen de la protoberberina fuese el resultado de

una oxireducción intermolecular del N-óxido (XXIII) o bien de la base (XXVIIa), deberían producirse cantidades cercanas a las equimoleculares.

Si se acepta que la oxoprotoberberina (XXV) formada se origina únicamente en la oxidación de la protoberberina (XXIV), es necesario admitir para explicar el exceso de producción de ambas sustancias sumadas, que existen otros mecanismos diferentes de los anteriores para la formación de esta última (XXIV). Estos mecanismos implican que determinados agentes (oxígeno, cromato de potasio, etc) podrían transformar directamente a la dihidroprotoberberina (XXVIIa) en protoberberina (XXIV), la cual sería posteriormente oxidada a oxoprotoberberina (XXV) por las reacciones que ya se han comentado.

También puede formularse la hipótesis de que la base (XXVIIa) se oxide directamente a oxoprotoberberina (XXV) sin pasar por protoberberina (XXIV). No existen tampoco en este caso pruebas experimentales que favorezcan o se opongan a la misma, porque a pesar que se han preparado varias dihidroprotoberberinas sustituidas, sus reacciones de oxidación no han sido estudiadas.

CAPITULO X.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión determinados en tubo capilar no están corregidos.

Los espectros de absorción ultravioleta se determinaron con un espectrofotómetro Zeiss RPQ 20 C, utilizando etanol 95% como solvente. Los espectros de infrarrojo se determinaron con un aparato Perkin-Elmer 137 B Infracord. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron con un aparato Varian A 60, utilizando deuterocloroformo como solvente.

Cromatografía en placa delgada (CCD). Se emplearon placas de vidrio de 10 cm x 20 cm.

a) Celulosa microcristalina (Avicel). Se utilizó la técnica descrita por Giacobello (1965) y los siguientes sistemas:

Sistema I: n-butanol saturado de agua con 0.5% de ácido acético.

Sistema II: isopropanol : agua (3 : 1)

b) Sílicagel G según Stahl.

c) Alúmina neutra Woelm de actividad I, extendidas en seco y desarrolladas a 37° de inclinación.

Para obtener resultados rápidos se utilizaron frecuentemente microplacas preparadas con portaobjetos para microscopía de 2.5 cm x 7 cm, con capas de sílicagel G prepara-

das según la técnica de Peifer (1962).

Las placas desarrolladas se revelaron con el reactivo de Dragendorff modificado por Munier y Macheboeuf (1951) y por fluorescencia de rayos ultravioleta.

Cromatografía en columna. Se utilizó alúmina neutra Woelm de actividad I.

Acido fenilacético. Se partió de una solución comercial de su sal potásica de la cual se precipitó el ácido por adición de ácido clorhídrico 6 N, mientras se mantiene la temperatura a 3-5° y se agita fuertemente la misma.

El ácido libre precipita como placas irregulares de p.f. 76-77°. Se recristaliza de agua obteniéndose un producto de p.f. 77.5-78.5°; λ máx. 208 m μ (log ϵ 3.67), 265 (1.99), que se emplea para las operaciones ulteriores.

Sal del ácido fenilacético y la β -feniletilamina. Sobre una solución fría de 3.5 g de ácido fenilacético en 10 ml de éter, se adicionan lentamente y con agitación 2.9 g de β -feniletilamina disueltos en el mismo volumen del solvente anterior. Se observa la aparición inmediata de un sólido blanco que luego de filtrar, lavar con éter y secar pesa 5.8 g (92%) de p.f. 119-121°. De la recristalización repetida de benceno se obtienen agujas pequeñas de p.f. 122-123°.

Análisis. Calculado para C₁₆H₁₉NO₂:

C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44

Encontrado: C, 74.64; H, 7.46; N, 5.18

N-(β -feniletíl)-fenilacetamida. Se empleó el método de Decker y Kropp (1909). Se mezclan 60.5 g de β -feniletílamina y 68 g de ácido fenilacético (cantidades equimoleculares, 0.5 mol) y se calienta a 180° en baño de aceite con agitación, durante 90 minutos. La fusión es inmediata, desprendiéndose agua durante los primeros 75 minutos.

Se lleva a temperatura ambiente y el sólido obtenido se hierve con 100 ml de benceno, disolviéndose totalmente. Al enfriar comienza la cristalización que se completa añadiendo 300 ml de éter de petróleo (P.E. 61-69°) y dejando estacionar en frío. La amida cristaliza como placas rectangulares que secas pesan 104 g (86%) de p.f. 93-93.5° (Decker y Kropp dan p.f. 94-95°); λ máx. 211 m μ (log ϵ 3.99), 258 (2.55).

Si se emplea en esta operación la sal del ácido fenilacético y la β -feniletílamina descrita anteriormente, se obtiene la N-(β -feniletíl)-fenilacetamida de p.f. 93-93.5° con un 94% de rendimiento.

1-Bencil-3,4-dihidroisoquinolina. Se adaptó el método descrito por Pictet y Kay (1909). A 50 ml de xileno caliente (50-60°) se añaden 10 g de N-(β -feniletíl)-fenilacetamida y a la solución resultante se adicionan 20 g de pentóxido de fósforo. La suspensión se hierve a reflujo durante 15 minutos, en baño de aceite que no debe sobrepasar los 150°, pues si se aumenta la temperatura los rendimientos disminuyen.

Terminado el periodo de calentamiento se separa la porción sólida insoluble, decantando la mayor parte del xile-

no y se añade cuidadosamente agua hasta disolución total del sólido (50 ml). La solución resultante se extrae con benceno (40 ml) para eliminar la pequeña cantidad de xileno restante.

La fase acuosa ácida se alcaliniza lentamente a pH 10-12 por adición de solución de hidróxido de sodio 40%, separando la dihidrobase como un aceite de color oscuro que se extrae con benceno (4 x 40 ml).

A los extractos bencénicos reunidos se los lava una vez con poca agua y se añaden 40 ml de ácido sulfúrico 6 N, con fuerte agitación mecánica. El sulfato de la dihidrobase precipita fácilmente y después de mantenerlo un tiempo a 5° se lo filtra y lava con agua helada; rinde 10.8 g (81%) de p.f. 210-216°. Se lo recrystaliza por disolución en 150 ml de etanol hirviendo, por enfriamiento comienza la cristalización que se favorece por añadido de 100 ml de éter. Después de un periodo de estacionamiento a 3-5° se filtra y luego se lava con éter (10 ml). Se obtienen 8.3 g de prismas irregulares de p.f. 220.5-221.5°.

Para análisis se recrystaliza varias veces por el mismo método sin que varíe el punto de fusión. Chakravarti, Haworth y Perkin (1927) dan p.f. 216°.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{17}NO_4S$:

C, 60.18; H, 5.37; S, 10.02

Encontrado: C, 60.08; H, 5.27; S, 10.23

Se disuelve el producto anterior en agua (2 g en 12 ml)

se alcaliniza la solución con hidróxido de sodio a pH 10-12 y se extrae la base liberada con éter (4 x 15 ml). Los extractos secados dan por evaporación con rendimiento cuantitativo, la 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina como un aceite ligeramente amarillo que es homogéneo en cromatografía. CCD: Rf 0.83 (Celulosa, sistema I), 0.66 (Sílicagel G, metanol); λ máx. 253 m μ (log ϵ 4.15).

Disolviendo 100 mg de la base en 2 ml de benceno, adicionando un ml de éter y burbujeando cloruro de hidrógeno seco, precipita fácilmente el clorhidrato cristalino (70%), p.f. 225-227°, que recristalizado de etanol-éter da p.f. 227-229°. Brodrick y Short (1949) dan p.f. 227-229°.

El picrato se obtuvo disolviendo 100 mg de la base en 1.5 ml de etanol y adicionando una solución de 110 mg de ácido pícrico disueltos en la mínima cantidad del solvente anterior. Por enfriamiento precipitan 182 mg (90%) de cristales de p.f. 178-180° (d). Por recristalización de etanol, se obtiene un p.f. 179-180°. Späth, Berger y Kuntara (1930) dan p.f. 173-175°.

1-Bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

a) Por hidrogenación de la 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina, empleando platino al 5% sobre alúmina como catalizador.

Se disuelven 5.0 g de la dihidrobase en 50 ml de etanol, se adicionan 2.5 g de catalizador y se hidrogena a 3

atm. de presión. El control de la reacción por CCD, empleando sílicagel G y desarrollando con metanol, indica que a las tres horas la hidrogenación está terminada.

Se filtra el catalizador empleando filter cel y a la solución obtenida se le adicionan 2.4 g de ácido oxálico disueltos en 25 ml de etanol. La sal cristaliza de inmediato y por filtración se obtienen 7.1 g (98%) de oxalato de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de p.f. 226-228° (d). Recristalizados de 800 ml de agua hirviendo, rinden 7.0 g en forma de largas agujas de p.f. 227-228° (d). Para análisis se recristaliza tres veces de agua no produciéndose cambios en el punto de fusión.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{19}NO_4$:

C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47

Encontrado: C, 68.85; H, 6.14; N, 4.55

b) Por reducción con borohidruro de sodio.

Se disuelve 1.0 g de la dihidrobase en 25 ml de etanol; a la solución resultante se le adicionan en porciones 0.26 g de borohidruro de sodio. El control de la reacción indica que la misma es completa al cabo de 10 minutos.

Se elimina el etanol por destilación, se adicionan 20 ml de agua y de la suspensión alcalina resultante se extrae la tetrahidro base con éter (4 x 10 ml). Los extractos etéreos se secan filtran y evaporan dando un aceite incoloro del que se prepara el oxalato en la forma anteriormente indi-

cada (1.0 g, 98%) de p.f. 227-228° (d).

Haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco por una solución del aceite anterior en etanol, se obtiene el clorhidrato de la tetrahidrobase de p.f. 172-173° idéntico al descrito por Craig y Tarbell (1948).

La 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina puede guardarse sin alteración bajo forma de oxalato. Para liberarla se suspenden 5 g del mismo en 50 ml de amoníaco concentrado, se calienta con agitación en baño de maría a 70-80°, notándose la separación inmediata de la base aceitosa; se adicionan 50 ml de agua y se extrae con éter (5 x 20 ml). Los extractos etéreos lavados y secos, dan por evaporación 3.5 g de un aceite incoloro; CCD: Rf 0.71 (Celulosa, sistema I), 0.43 (Sílicagel G, metanol); λ máx. 257 m μ (log ϵ 3.13) 271 (2.99).

1-Bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Se adaptó la técnica empleada por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927). A 5.0 g de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se adicionan 1.2 ml de ácido fórmico al 90% y la mezcla resultante se calienta en baño de aceite a 200° durante 30 minutos. Se observa la inmediata homogeneización de la misma y un vivo desprendimiento de vapor de agua que disminuye a medida que progresa el calentamiento. El control de la reacción puede llevarse a cabo mediante CCD de sílicagel G, utilizando como solvente metanol. Cuando está terminada, se retira la mezcla del baño de aceite, se lleva a temperatura ambien-

te y se disuelve en 30 ml de benceno.

La solución bencénica se lava tres veces con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N, luego con hidróxido de sodio 2 N (3 x 10 ml) y por último con agua hasta alcanzar un pH alrededor de 7; se seca, se elimina el solvente y se obtiene un aceite viscoso de color castaño claro, que secado pesa 5.5 g (98%). Este aceite puede emplearse, como lo han hecho todos los autores anteriores, en las operaciones que se describen posteriormente.

Se obtuvo por vez primera la 1-bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina cristalizada, destilando 50 mg del producto aceitoso anterior. La misma se efectúa a 10^{-3} mm de presión, calentando lentamente; al llegar a 115° se observa que comienza a destilar un jarabe incoloro que se condensa en el colector. Por estacionamiento en un baño de hielo se obtienen cristales de p.f. $76-78^{\circ}$, que por recristalización repetida de ciclohexano da placas incoloras de p.f. $80-81^{\circ}$. CCD: Rf 0.98 (Celulosa, sistema I), 0.62 (Sílicagel G, metanol), idénticos a los del producto aceitoso; λ máx. 260 m μ (log ξ 2.76), 271 (2.61).

Análisis. Calculado para $C_{17}H_{17}NO$:

C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57

Encontrado: C, 81.10; H, 6.88; N, 5.63

Utilizando estos cristales para sembrar el preparado aceitoso antes descrito, se determina la cristalización

en masa del mismo.

Tetrahidroprotoberberina. Se adaptó el método de Leithe (1930), utilizando el derivado formilado aceitoso. Se disuelven 5.0 g de 1-bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 90 ml de tetralina, calentando suavemente para favorecer la disolución. Se adicionan 10 g de pentóxido de fósforo y la suspensión se hierve a reflujo por 10 minutos, calentando en un baño de aceite; se adicionan entonces otros 10 g de pentóxido de fósforo y se repite el calentamiento a ebullición por igual espacio de tiempo. Se elimina por decantación la mayor parte de la tetralina y se adiciona lentamente agua al residuo sólido (gran desprendimiento de calor) hasta disolución total (50 ml).

La solución resultante se extrae con benceno (2 x 20 ml) para eliminar los restos de tetralina y se adicionan 20 ml de ácido sulfúrico 6 N. Se calienta a reflujo añadiendo lentamente, en el plazo de 60 minutos, 6 g de zinc en polvo y continuando la ebullición 30 minutos más. La solución originalmente amarilla se vuelve incolora y la reducción está terminada.

El líquido aún caliente se filtra empleando ayuda filtrante (filter cel), el filtrado se alcaliniza con amoníaco concentrado (hasta disolución del hidróxido de zinc formado) y la base liberada se extrae con cloroformo (6 x 50 ml).

Los extractos secados se evaporan y el residuo sólido bien seco pesa 4.1 g (88%). Recristalizado de etanol, da racimos de agujas incoloras de p.f. 85-86° (2.6 gr, 56%) (Leithe, 1930, da p.f. 85°). CCD: Rf 0.86 (Celulosa, sistema I), 0.62 (Sílicagel G, metanol); λ máx. 265 m μ (log ϵ 2.74), 272 (2.80); I.R. (cloroformo), 3.63, 3.57 μ (2750, 2800 cm^{-1}), sistema trans-quinolizidínico.

Adicionando a una solución de tetrahidroprotoberberina (245 mg) en etanol (7 ml), otra de ácido pícrico (275 mg) en el mismo solvente (6 ml), se obtiene el picrato (460 mg) que recristalizado de etanol da p.f. 150.5-151.5°, de acuerdo con lo indicado por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927).

El oxalato se prepara disolviendo 598 mg de tetrahidroprotoberberina en 15 ml de etanol y adicionando 250 mg de ácido oxálico en 3 ml del mismo solvente. Por raspado y enfriamiento cristaliza la sal. Filtrada y seca pesa 620 mg (75%) de p.f. 189-190° (d). Recristalizando de etanol se obtienen racimos de pequeñas agujas de p.f. 190.5-191.5° (d).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$:

C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31

Encontrado: C, 70.15; H, 5.88; N, 4.37

Estudio por cromatografía en capa delgada de la reacción de formación de tetrahidroprotoberberina.

Cuando la solución acuosa ácida del producto de con-

densación se alcaliniza (pH 10), se extrae con benceno y se efectúa una CCD de esta última solución, se obtienen tres manchas de Rf 0.35, 0.56 y 0.86 (Celulosa, sistema I). La sustancia responsable de la mancha de Rf 0.35 es la protoberberina (a la que posteriormente nos referiremos) y la responsable de la mancha de Rf 0.86 es la tetrahidroprotoberberina, como se comprueba empleando muestras auténticas. La sustancia responsable de la mancha de Rf 0.56 parece corresponder al producto de la reacción.

La solución bencénica se evaporó, dando un residuo aceitoso amarillento, que se estudió por CCD a varios intervalos de tiempo. Se observa que la mancha de Rf 0.56 disminuye de intensidad hasta desaparecer, unas 24 horas después, quedando el producto crudo formado por las sustancias que dan origen a las manchas de Rf 0.35 y 0.86 (protoberberina y tetrahidroprotoberberina respectivamente), como lo muestra claramente el cromatograma.

Ioduros de N-metil-tetrahidroprotoberberina. Se utilizó sin inconvenientes el método descrito por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927). Se disuelven 5.0 g de tetrahidroprotoberberina en 25 ml de acetona, se adicionan 10 ml de ioduro de metilo y la solución resultante se hierve a reflujo. A los pocos minutos de iniciado el calentamiento se observa la aparición de un precipitado blanco de grano fino, cuyo volumen aumenta notablemente con el tiempo. A los 30 minutos se detiene la ebullición, se elimina la acetona y el exceso de

ioduro de metilo por destilación, obteniéndose 8.0 g (100%) de un residuo cristalino que funde a 208-214°.

Se disuelven 2.0 g del residuo anterior en 300 ml de agua hirviendo y por enfriamiento precipitan 980 mg de un sólido cristalino de p.f. 212-217°, que recristalizado varias veces de agua da agujas prismáticas de p.f. 214-215°; CCD: Rf 0.58 y 0.74 (Celulosa, sistemas I y II); λ máx. 214 m μ (log ϵ 4.45). Por tratarse del isómero menos soluble en agua, los autores mencionados lo designaron como isómero β (10 mg de esta sustancia se disuelven en 0.25 ml de agua hirviendo o en 0.1 ml de etanol a ebullición).

Las aguas madres de la filtración anterior se evaporan a sequedad y el residuo (1.0 g) que tiene p.f. 215-218°, se recristaliza de etanol hasta obtener prismas de p.f. 232-233°; CCD: Rf 0.68 y 0.83 (Celulosa, sistemas I y II); λ máx. 214 m μ (log ϵ 4.45). Corresponde según Chakravarti, Haworth y Perkin al isómero α (10 mg de esta sustancia se disuelven en 0.4 ml de etanol hirviendo o en 0.21 ml de agua a ebullición).

Obtención de tetrahidroprotoberberina por descomposición de los ioduros de N-metil-tetrahidroprotoberberina. En un sublimador se introducen 30 mg del isómero β y se hace vacío hasta alcanzar 10^{-3} mm de presión, calentando en forma gradual el recipiente. A los 230° comienza a depositarse en el colector un producto incoloro, manteniendo dicha temperatu-

ra hasta que termina la descomposición.

El residuo recogido en el colector (18 mg) se disuelve en un ml de éter de petróleo hirviendo y al enfriar separan agujas incoloras (12 mg) de tetrahidroprotoberberina de p.f. 85-86°, que se identifican en la forma habitual (p.f. mezcla, espectro I.R., preparación del picrato de p.f. 150-151.5°).

El isómero α conduce a idéntico resultado; 30 mg del mismo calentados a 240° dan 19 mg de tetrahidroprotoberberina de p.f. 85-86°.

Reacción de Hofmann con los ioduros de N-metil-tetrahidroprotoberberina.

a) Acción del hidróxido de potasio. Obtención de N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B (base vinílica).

Como un ejemplo se indica la reacción efectuada en las condiciones descritas por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927). Se suspenden 500 mg de la mezcla de ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina, en 50 ml de una solución de hidróxido de potasio en metanol al 20% y se hierve a reflujo por 3 horas. Inmediatamente de iniciado el calentamiento el sólido se disuelve completamente.

Concluida la reacción se reduce el volumen de la solución a la mitad por destilación al vacío, se diluye con 20 ml de agua y se repite la concentración hasta un volumen

aproximado de 20 ml, observando un enturbiamiento debido a la separación de la base vinílica aceitosa, la cual se extrae completamente con éter (4 x 20 ml).

Por evaporación de los extractos etéreos secos, se obtienen 323 mg (98%) de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B, como un aceite homogéneo por cromatografía, de color ligeramente amarillo. CCD: Rf 0.88 (Celulosa, sistema I), 0.71 (Sílicagel G, metanol); λ máx. 213 m μ (log ϵ 4.29), 239 (3.97), 271 (2.95); I.R. (film) 10.9, 10.1, 6.17 μ (910, 990, 1620 cm^{-1}): vinilo terminal; R.M.N.: δ 2.18 (3H, singulete, N-CH₃), $\begin{matrix} \text{Ha} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{Hc} \end{matrix} : \text{C} \begin{matrix} \text{Hb} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Hc} \end{matrix}$ δ 5.30 (1H, cuarteto, Hb), δ 5.60 (1H, cuarteto, Hc), señales correspondientes a Ha superpuestas con las señales de los protones aromáticos. Esta base da una reacción de Lemieux y ensayo con tetranitrometano positivos.

El metino vinílico da fácilmente el clorhidrato de p.f. 234-235° (d), descrito por Chakravarti, Haworth y Perkin (1927).

El picrato se obtiene disolviendo 100 mg de la base en 1.5 ml de etanol y adicionando una solución de 95 mg de ácido pícrico en la mínima cantidad del mismo solvente. Precipitan 180 mg (94%) de cristales amarillos de p.f. 176-177°. Recristalizados de etanol se obtienen prismas irregulares que funden a 178-179°.

Análisis. Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₇:

C, 60.24; H, 4.63; N, 11.71

Encontrado: C, 60.39; H, 4.75; N, 11.43

Hidrogenación de la base vinílica a dihidro N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B. Se hidrogenaron 300 mg de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B (Rf 0.88, celulosa, sistema I) disueltos en 15 ml de etanol, empleando 300 mg del catalizador de platino al 5% sobre alúmina y dejando la suspensión durante 24 horas a 3 atm de presión.

Se filtra el catalizador, la solución resultante se concentra a un volumen aproximado de 5 ml y se adicionan 280 mg de ácido pícrico disueltos en la mínima cantidad de etanol. Inmediatamente separa un precipitado cristalino, que filtrado y seco pesa 460 mg (80%) y tiene p.f. 173-174°.

Se recristaliza el producto crudo anterior varias veces de etanol y se obtienen agujas de p.f. 174-175°, que no cambia por cristalización ulterior.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_7$:

C, 59.99; H, 5.04; N, 11.66

Encontrado: C, 59.98; H, 5.02; N, 11.90

El picrato anterior permite por descomposición, aislar una base que es homogénea por cromatografía. Para obtenerla, se disuelven 30 mg de picrato en la mínima cantidad de cloroformo con 2% de etanol y la solución resultante se pasa por una columna (1 cm x 12 cm) conteniendo 5 g de alúmina neutra, eluyendo con el mismo solvente. El ácido pícrico es retenido por la alúmina y por evaporación del líquido eluido se obtienen 15 mg de la dihidro N-metil anhidrotetra-

hidroprotoberberina B, como un aceite incoloro. CCD: Rf 0.87 (Celulosa, sistema I), 0.69 (Sílicagel G, metanol); λ máx. 212 m μ (log ϵ 4.14), 263 (2.88), 271 (2.84); R.M.N.: δ 2.18 (3H, singulete, NCH₃), ϵ 1.30 (3H, triplete, -CH₂CH₃), δ 2.77 (2H, cuarteto, -CH₂CH₃); con reacciones de Lemieux y tetra-nitrometano negativas.

Todas las tentativas para obtener la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A (base cíclica), por acción del hidróxido de potasio metanólico sobre los ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina, mediante modificaciones en la temperatura, concentración de álcali y tiempos de reacción, no dieron resultados aislándose en todos los casos la base vinílica.

b) Acción del óxido de plata. Obtención de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A (base cíclica). Se disuelven 1.0 g de la mezcla de ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina en 60 ml de agua previamente hervida para eliminar el dióxido de carbono disuelto. Se añade a la misma aún caliente, óxido de plata húmedo preparado a partir de 1 g de nitrato de plata. Se forma inmediatamente un precipitado amarillo, la suspensión se agita fuertemente durante 30 minutos y se filtra (filter cel) por embudo de Buchner. Se debe tratar en lo posible evitar el contacto de la solución con el aire, pues la base formada se carbonata con facilidad.

El filtrado, que da reacción negativa de ioduros, se

concentra a sequedad calentando a vacío (20 mm de presión) en baño de maría a 60°; se continúa el calentamiento en las condiciones anteriores durante 2 horas más.

El residuo aceitoso de color amarillo oscuro (670 mg), se disuelve en 2 ml de una mezcla (1 : 1) de éter de petróleo (PE 61-69°) y benceno; la solución resultante se cromatografía por una columna conteniendo 40 g de alúmina neutra (1.5 cm x 35 cm) y efectuando el control de la elución por CCD.

Con éter de petróleo y benceno (1 : 1), se eluyen primeramente fracciones que contienen la base de Rf 0.88 (Celulosa, sistema I). En total se recogen 450 ml que evaporados a sequedad dejan 130 mg (20%), de un jarabe amarillento que se caracteriza como la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B (base vinílica) por preparación de su clorhidrato (p.f. 234-235°).

Luego de hacer pasar por la columna benceno (100 ml) que no eluye sustancia alguna, se utiliza éter etílico que eluye una base de Rf 0.68 (Celulosa, sistema I), recogién dose en total 50 ml. Por evaporación se obtienen 13 mg (2%) de un residuo aceitoso amarillento que se identifica, como se verá luego, con la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A (base cíclica).

Por último eluyendo con etanol, se recogen 550 ml de una fracción de Rf 0.43 y 0.50 (Celulosa, sistema I) que evaporada a sequedad pesa 510 mg y que corresponde a

los hidroximetilatos de tetrahidroprotoberberina sin reaccionar.

El residuo aceitoso, Rf 0.68, disuelto en 0.5 ml de etanol, da un picrato cristalino por adición de una solución saturada de ácido pícrico en el mismo solvente hasta precipitación total (15 mg, p.f. 154-156°). Recristalizado de etanol se obtienen prismas del picrato de N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A, de p.f. 158-159°.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_7$:

C, 60.24; H, 4.63; N, 11.71

Encontrado: C, 60.51; H, 4.83; N, 11.91

La descomposición del picrato se realiza como se ha indicado anteriormente para la dihidrobase vinílica. De 50 mg de picrato se obtienen 24 mg de la base libre como un aceite incoloro, que da reacción positiva con tetranitrometano y reacción de Lemieux negativa. CCD: Rf 0.68 (Celulosa, sistema I), 0.34 (Sílicagel G, metanol); R.M.N.: δ 2.40 (3H, singulete, NCH₃), δ 6.89 (2H, singulete, protones trans estilbénicos).

Transformación de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A (base cíclica) en las sales cuaternarias de N-metil tetrahidroprotoberberina. Se disuelven 50 mg del producto aceitoso anterior (picrato p.f. 158-159°), en 5 ml de etanol 50% y la solución se evapora lentamente en un cristalizador, calentándolo en baño de maría y a presión atmosférica, hasta casi

sequedad. La operación se repite hasta desaparición total del producto inicial. Mediante CCD (Celulosa, sistema I) se controla la reacción, observándose la desaparición gradual de la base original y la formación de los hidroximetilatos de tetrahidroprotoberberina. Hemos observado que la transformación también ocurre, por evaporación de la solución etanólica al vacío y por estacionamiento de soluciones de la base en etanol (96%) a temperatura ambiente, durante varios días.

A la solución obtenida en la última evaporación, se adiciona un ml de agua, se acidifica con ácido acético diluido (10%) a pH 6 y se añaden 40 mg de ioduro de potasio disueltos en la mínima cantidad de agua. Inmediatamente separa un precipitado blanco que filtrado y seco pesa 52 mg (68%) de p.f. 204-214°, formado por una mezcla de los ioduros isómeros de N-metil tetrahidroprotoberberina. Para confirmar que se trata de este producto, una porción del mismo se somete a la reacción de Hofmann (a') y otra a la sublimación a alto vacío (b').

a') Reacción de Hofmann. Obtención de N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B (base vinílica). Cuando 25 mg de la mezcla de ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina anterior, se someten a la acción del hidróxido de potasio metanólico en la forma que se ha descrito anteriormente, se obtienen 13 mg (76%) de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina B, identificada por dar un clorhidrato de p.f.

234-235° y un espectro I.R. idéntico a la base auténtica.

b') Sublimación a alto vacío. Obtención de tetrahidroprotoberberina. La sublimación de 25 mg de la mezcla de ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina, en las condiciones ya descritas, rinde 10 mg (64%) de agujas de tetrahidroprotoberberina de p.f. 85-86°, que no da depresión en el punto de fusión mezcla con una muestra auténtica de la base y cuyos espectros I.R. coinciden.

N-Oxido de la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A. Se adaptó el método general de síntesis de Haworth y Perkin (1926a). Sobre una solución fría (3°) de 35 mg de ácido perbenzoico en 0.7 ml de cloroformo, se añade gota a gota otra de 30 mg de la base A en 2 ml del mismo solvente. Concluida la adición, la solución resultante se mantiene a 0° por 24 horas, al cabo de las cuales se la agita tres veces con porciones de un ml cada una de hidróxido de sodio 2 N y luego se lava bien con un mínimo de agua. Los líquidos de lavado alcalinos, se extraen con cloroformo (5 x 3 ml) reuniendo dichos extractos con la solución clorofórmica primitiva; se seca filtra y elimina el solvente obteniéndose con rendimiento cuantitativo un producto aceitoso, altamente viscoso que no pudo ser cristalizado.

Disuelto en 1.5 ml de etanol y adicionando a la solución otra de ácido pícrico saturada en el mismo solvente, hasta precipitación total, se obtienen 41 mg (69%) de un só-

lido cristalino de p.f. 178-180°. Recristalizado repetidamente de etanol, rinde pequeñas agujas amarillas de picrato de p.f. 188-189°.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_8$:

C, 58.30; H, 4.48; N, 11.33; O, 25.89

Encontrado: C, 57.99; H, 4.93; N, 11.19; O, 25.72

La descomposición de 50 mg del picrato, realizada en la forma que ya se ha empleado anteriormente, da 26 mg (95%) del N-óxido original, obtenido nuevamente como un aceite incoloro. CCD: R_f 0.75 (Celulosa, sistema I), 0.36 (Sílicagel G, metanol); los espectros U.V. e I.R. resultaron poco característicos; reacción positiva con tetranitrometano.

Este óxido por reducción da la base A. Para efectuar la reacción, a una solución de 20 mg del N-óxido en 20 ml de ácido clorhídrico 5 N, se adiciona un exceso de polvo de zinc y se hierve a reflujo durante una hora. Concluido el calentamiento se filtra, el filtrado se alcaliniza con amoníaco concentrado hasta pH 9 y se extrae con cloroformo (5 x 10 ml). Eliminado el solvente de los extractos secos, se obtienen 13 mg (69%) de un producto aceitoso, incoloro que se caracteriza como la N-metil anhidrotetrahidroprotoberberina A; CCD: R_f 0.68 (Celulosa, sistema I), 0.34 (Sílicagel G, metanol), que concuerdan con los de la base A empleada en la preparación del N-óxido. Se confirma su identidad por la preparación de su picrato, p.f. 158-159°.

Protoprotopina. Se disuelven 70 mg de N-óxido de la N-metil-anhidrotetrahidroprotoberberina A, en 9 ml de una mezcla de ácidos clorhídrico y acético (2 : 1). La solución resultante levemente coloreada, se calienta en tubo sellado durante 4 horas en un baño de aceite a 140°.

Concluida la reacción, la mezcla que ha tomado coloración parda, se alcaliniza con amoníaco concentrado a pH 9 y se extrae con éter (4 x 50 ml). Los extractos etéreos lavados con poca agua y secos, rinden por evaporación 65 mg (92%) de un producto aceitoso, consistente, de color amarillo.

Disolviéndolo en 2 ml de etanol y adicionando una solución saturada de ácido pícrico en el mismo solvente hasta precipitación total, se obtienen 72 mg (60%) de un producto de p.f. 228-231°; recristalizados de etanol, se aislan agujas de picrato de protoprotopina de p.f. 232-233°.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_8$:

C, 58.30; H, 4.48; N, 11.33

Encontrado: C, 58.33; H, 4.55; N, 11.32

La descomposición de 25 mg del picrato anterior, por el procedimiento habitual, rinde cuantitativamente la base original, como un aceite incoloro que no pudo ser cristalizado. CCD: Rf 0.54 (Celulosa, sistema I), 0.12 (Sílicagel G, metanol); I.R. ν_{CO} 6.05 μ (1653 cm^{-1}); R.M.N. δ 1.90 (3H, singulete, N-CH₃), δ 2.63 (2H, multiplete, -CH₂CH₂N), δ 2.97 (2H, multiplete, -CH₂CH₂N), δ 3.62 (2H, singulete, NCH₂C₆H₄-),

3.86 (2H, singulete, $\text{OCC}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), δ 7.08-7.37 (8H, multiplete, protones aromáticos).

Transformación de protoprotopina en tetrahidroprotoberberina.

Una solución de 40 mg de protoprotopina en 25 ml de éter anhidro, se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 40 mg de hidruro de aluminio y litio en 20 ml del solvente anterior. A los 10 minutos de concluido el agregado, la reacción es completa, comprobándose por CCD (Celulosa, sistema I) la desaparición del compuesto original (R_f 0.54), con aparición de una nueva sustancia (R_f 0.80). Se adicionan cuidadosamente 20 ml de ácido clorhídrico 2 N y de la solución bifásica se elimina el éter por evaporación. La solución ácida resultante se filtra empleando filter cel, se alcaliniza con carbonato de sodio y se extrae con cloroformo (3 x 25 ml). Los extractos clorofórmicos secos se evaporan a sequedad, se adicionan 10 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 4-5, con lo que se consigue una solución límpida. La misma se evapora a sequedad en un baño de maría a 100° y vacío (20 mm); se repite la evaporación una segunda vez y el residuo resultante se mantiene a esa temperatura y vacío durante una hora.

Se disuelve entonces en 5 ml de agua, se filtra y se adicionan 20 mg de tiosulfato de sodio y 40 mg de ioduro de potasio; por agitación en frío se produce la precipitación de los ioduros de N-metil tetrahidroprotoberberina, en forma cristalina. Después de dejarlos estacionar una noche a

3-5°, se filtra obteniéndose 20 mg (35%) de p.f. 204-209°; CCD: Rf 0.58 y 0.68 (Celulosa, sistema I), 0.74 y 0.83 (Celulosa, sistema II), que resultan idénticos al de los dos ioduros isómeros descritos anteriormente; α ioduro de N-metil berbina: Rf 0.68 y 0.83 (Celulosa, sistemas I y II respectivamente), β ioduro de N-metil berbina: Rf 0.58 y 0.74 en los mismos sistemas.

La mezcla de ioduros anterior, se descompone calentando a 230° y a 10^{-3} mm de presión. Se obtiene un sublimado cristalino, incoloro (11 mg), que después de recristalizado de éter de petróleo da agujas de p.f. 85-86° que no muestran depresión mezcladas con una muestra auténtica de tetrahidroprotoberberina del mismo punto de fusión. Los espectros I.R. de ambos compuestos son idénticos. El picrato preparado con la sustancia obtenida a partir de la protopropina, tiene p.f. 150-151°, que coincide con el del picrato de berbina.

N-Oxido de tetrahidroprotoberberina. Se disuelven 500 mg de tetrahidroprotoberberina (p.f. 85-86°) en 10 ml de éter; la solución resultante fría (3°), se añade gota a gota sobre otra de 600 mg de ácido perbenzoico en 13 ml del mismo solvente, que se mantiene en un baño de hielo. A los pocos minutos de comenzada la reacción, se deposita un aceite incoloro que por raspado cristaliza. Luego de un periodo de 24 horas a 0°, se filtran los cristales y se lavan bien con éter helado para eliminar el exceso de ácido perbenzoico.

Pesan 495 mg (92%) y funden a 127-130° (d); recristalizados de 4l ml de agua se obtienen agujas de p.f. 134-135° (d). CCD: Rf 0.77 (Celulosa, sistema I), 0.89 (Celulosa, sistema II).

Se obtuvo su picrato adicionando a una solución de 62 mg del producto anterior en 2 ml de etanol, otra de 60 mg de ácido pícrico en un ml del mismo solvente. Precipita inmediatamente un producto cristalino (77 mg, 62%) p.f. 180-182° (d); recristalizado de etanol, se obtiene como placas de p.f. 184-185° (d).

Análisis. Calculado para $C_{23}H_{20}N_4O_8$:

C, 57.50; H, 4.20; N, 11.66; O, 26.64

Encontrado: C, 57.58; H, 4.23; N, 11.83; O, 26.42

Por descomposición de 30 mg de picrato en la manera habitual, se obtienen 15 mg (96%) de agujas de N-óxido de tetrahidroprotoberberina de p.f. 138-139°; CCD: Rf 0.77 y 0.89 (Celulosa, sistemas I y II respectivamente); λ máx. 226 m μ (log ϵ 3.70), 246-269 (2.66); I.R. 10.3 μ (970 cm^{-1}) (Vibr. tensión enlace N-O).

Una solución de 50 mg del óxido anterior en 30 ml de ácido sulfúrico 6 N, se hierve a reflujo en presencia de un exceso de polvo de zinc. La solución filtrada, se alcaliniza con amoníaco concentrado a pH 9 y se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos lavados con agua (2 x 20 ml), se secan y evaporados dan 45 mg (95%) de un residuo que crista-

lizado de éter de petróleo funde a 85-86°. El mismo se caracteriza como tetrahidroprotoberberina por p.f. mezcla, espectro I.R., e idéntico comportamiento cromatográfico.

Reacción del N-óxido de tetrahidroprotoberberina con cromato de potasio. Se disuelven 400 mg del N-óxido de berbina en 50 ml de agua hirviendo, se adiciona una solución de 80 mg de cromato de potasio en 2 ml de agua y se calienta a reflujo por 4 horas. Se alcaliniza con hidróxido de sodio a pH 10-12, se diluye con 50 ml de agua y se extrae primero con éter de petróleo (PE 61-69°) hasta que los extractos den reacción negativa de alcaloides (Dragendorff) (10 x 50 ml) y luego con cloroformo hasta reacción negativa de Dragendorff en la fase acuosa (12 x 50 ml).

Los extractos clorofórmicos secos, rinden por evaporación 130 mg (33%) de un producto que cristaliza lentamente de p.f. 128-130°, que en CCD se comporta de la misma manera que el N-óxido de berbina original, Rf 0.77 y 0.89 (Celulosa, sistemas I y II respectivamente); picrato: p.f. 184-185° no da depresión mezclado con una muestra auténtica del picrato del N-óxido de berbina del mismo punto de fusión.

Los extractos de éter de petróleo secos, dan por evaporación 230 mg (57%) de un residuo aceitoso de color amarillo. La CCD (Alúmina, cloroformo) de este residuo, indica la presencia de varias sustancias entre las cuales se distingue una mancha en el origen (fluorescencia azul a la luz ultra-

violeta), manchas muy similares en intensidad, de Rf 0.54 (fluorescencia azul) y 0.70 (fluorescencia azul celeste) y una mancha de baja intensidad (fluorescencia amarillo-verdosa) que corre con el frente.

Sometiendo a CCD preparativa los 230 mg de extracto, aislando mecánicamente las zonas que dan fluorescencia a la luz ultravioleta y extrayendo la alúmina de las mismas con cloroformo con un 2% de etanol, se separan las sustancias con diferentes Rf.

La alúmina conteniendo la sustancia que queda en el origen, se eluye por agitaciones sucesivas en frío con el solvente antes mencionado; los extractos reunidos de color amarillo, rinden por evaporación un residuo cristalino (48 mg, 12%). Disolviendo el residuo anterior en una pequeña cantidad de agua con 10% de ácido acético y agitando en frío con 50 mg de ioduro de potasio, precipitan 60 mg de un producto amarillo de p.f. 233-235°, que recristalizado de agua funde a 236-237°. Esta sustancia se identifica con el ioduro de protoberberina de p.f. 236-237° (preparado según Chakravarti, Haworth y Perkin, 1927) por p.f. mezcla, espectro I.R. y CCD: Rf 0.54 (Celulosa, sistema I); λ máx. 221 m μ (log ϵ 4.46), 265 (4.51), 301 (4.03), 314 (4.10), 360 (3.77).

De los extractos de la alúmina que contiene la sustancia de Rf 0.54, se obtienen 110 mg (28%) de un residuo cristalino de p.f. 98-100°. La recristalización repetida de éter de petróleo conduce a agujas incoloras de oxoprotober-

berina, p.f. 101-102°. No se produce depresión en el p.f. mezcla con una muestra de la misma sustancia obtenida según Chakravarti, Haworth y Perkin (1927), coincidiendo sus espectros I.R. y el comportamiento cromatográfico, CCD: Rf 0.93 (Celulosa, sistema I); λ máx. 234 m μ (log ϵ 4.24), 323 (4.11), 342 (4.02), 358 (3.84).

El extracto conteniendo la sustancia con Rf 0.77 da 22 mg (6%) de agujas de p.f. 82-84°, que recristalizadas de éter de petróleo funden a 85-86°. Esta sustancia se identifica con la tetrahidroprotoberberina por p.f. mezcla, espectro I.R. y comportamiento cromatográfico, CCD: 0.86 (Celulosa, sistema I), 0.62 (Sílicagel G, metanol). De la misma se prepara un picrato de p.f. 150-151°, similar al que hemos descrito anteriormente.

Los extractos de la alúmina conteniendo los productos que se desplazan con el frente, dejan por evaporación un residuo aceitoso, amarillo que secado pesa 40 mg (10%). El mismo analizado por varios sistemas cromatográficos, indica estar formado por varias sustancias, alguna de ellas aparentemente inestables. Las tentativas de separación al estado puro no dieron resultado y su estudio fue finalmente abandonado.

Estudio por CCD de la reacción del N-óxido de tetrahidroprotoberberina con cromato de potasio en atmósfera de nitrógeno.

Las condiciones experimentales son idénticas a las utilizadas anteriormente salvo que se trabaja en atmósfera de nitrógeno. La CCD (Celulosa, sistema I) revela la producción de protoberberina (Rf 0.43), tetrahidroprotoberberina (Rf 0.86), oxoprotoberberina (Rf 0.93) y además la presencia de N-óxido (Rf 0.77) sin reaccionar.

La apreciación visual de las manchas indica que la formación de oxoprotoberberina, es en este caso inferior a cuando la reacción se efectúa en presencia de aire (método de Bentley).

Estudio por CCD del comportamiento de la protoberberina. Se utiliza una solución de protoberberina de aproximadamente 8 moles de base por ml de solución, obtenida por tratamiento del ioduro de protoberberinio con la cantidad estequiométrica de óxido de plata húmedo. Se emplean 5 ml de la solución resultante para cada experiencia.

Se efectúan las siguientes variaciones:

- a) Calentamiento sin añadido de cromato de potasio burbujeando aire.
- b) Calentamiento sin añadido de cromato de potasio burbujeando nitrógeno.
- c) Calentamiento con cromato de potasio burbujeando aire.
- d) Calentamiento con cromato de potasio burbujeando nitrógeno.

La CCD (Celulosa, sistema I) revela que tanto el calentamiento a 100° durante 3 horas de la protoberberina en los casos a y b, produce como única sustancia la oxo-protoberberina (Rf 0.93) y de la apreciación visual se deduce que la formación de esta sustancia es superior cuando se burbujea aire.

Efectuando el calentamiento en presencia de cromato de potasio (un mol x 4 moles de base) casos c y d, nuevamente se observa la sola formación de oxoprotoberberina, notándose que la presencia de cromato no determina un incremento en la formación de la misma.

Estudio por CCD del comportamiento de la tetrahidroprotoberberina por calentamiento con cromato de potasio. Se disuelven 24 mg (0.1 mol) de tetrahidroprotoberberina en una mezcla de un ml de agua y 4 ml de dioxano (para favorecer la disolución de la base), se adicionan 6 mg (0.03 moles) de cromato de potasio y la solución resultante se calienta a 100° por 4 horas.

La CCD (Celulosa, sistema I) a distintos tiempos, revela que la tetrahidroprotoberberina (Rf 0.86) no se altera por este tratamiento.

CAPITULO XI.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

a) Se hace una breve reseña de los alcaloides protopínicos y se describen los métodos utilizados en la determinación de sus estructuras: el procedimiento clásico de Perkin y las recientes aplicaciones de las técnicas espectroscópicas.

b) Se discute la relación estructural y biogenética de los alcaloides protopínicos con otros grupos de bases bencilisoquinolínicas.

c) Se efectúa una revisión de los diversos métodos de preparación de berbinas, materias primas indispensables en la síntesis de bases protopínicas.

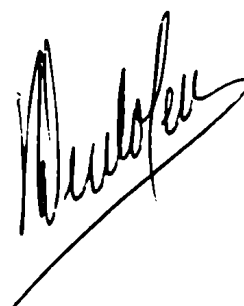
d) Se indican las diversas etapas que permiten la transformación de las berbinas en las bases protopínicas correspondientes, ya sea por el método de Perkin (1926) como también por el descrito más recientemente por Bentley (1963).

e) Se efectúa una revisión completa de la preparación de la tetrahidroprotoberberina, habiéndose logrado mejorar algunos pasos y caracterizar al estado cristalino la 1-bencil-2-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

f) Por aplicación del método de Perkin a la tetrahidroprotoberberina se pudo obtener una base cuyas propiedades físicas y químicas indican que se trata de la protoprotopina buscada.

g) La aplicación del método de Bentley a la preparación de la misma sustancia resultó infructuoso, originándose otros productos estructuralmente relacionados.

h) Se discuten las reacciones que tienen lugar en ambos métodos y se formulan algunas explicaciones sobre la orientación de las mismas cuando se utiliza el procedimiento de Bentley.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "A. Maguire". The signature is written in black ink on a white background.A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Bentley". The signature is written in black ink on a white background.

BIBLIOGRAFIA.

- Abraham D., Farnsworth N.R., Blomster R.N. y Sharke A.G. (1965). Tetrahedron Letters, 5, 317.
- Anet F.A.L., Bailey A.S. y Robinson R. (1953). Chem. Ind., 944.
- Bailey A.S. y Robinson R. (1948). J. Chem. Soc., 703.
- Bamberger A. y Leyden E. (1901). Ber., 34, 12.
- Bartlett M.F. y Taylor W.I. (1963). J. Am. Chem. Soc., 85, 1203.
- Barton D.H.R., Hesse R.H. y Kirby G.W. (1963). Proc. Chem. Soc., 267.
- Barton D.H.R., Hesse R.H. y Kirby G.W. (1965). J. Chem. Soc., 6379.
- Battersby A.R., Binks R. y Uzzell P.S. (1955). Chem. Ind., 1039.
- Battersby A.R., Francis J.R., Hirst M. y Staunton J. (1963). Proc. Chem. Soc., 268.
- Battersby A.R., Francis J.R., Rúveda E.A. y Staunton J. (1965). Chem. Commun., 89.
- Battersby A.R. y Harper B.J. (1958). Chem. Ind., 365.
- Battersby A.R. y Harper B.J. (1959). Proc. Chem. Soc., 152.
- Battersby A.R. y Harper B.J. (1962). J. Chem. Soc., 3526.
- Battersby A.R., Le Count D., Garrat S. y Thrift R.I. (1961). Tetrahedron, 14, 46.
- Bentley K.W. (1963). Ann. Rep., London, pág. 402.
- Bentley K.W. y Murray A.W. (1963). J. Chem. Soc., 2497.

- Bhacca N.S., Johnson L.F. y Shoolery J.N. (1962) N.M.R. Spectra Catalog, Vol. I, N° 339. Varian Associates.
- Bills J.L. y Noller C.R. (1948). J. Am. Chem. Soc., 70, 957.
- Bohlmann F., Weise W., Sander H., Hanke H. y Winterfeldt E. (1957). Ber., 90, 653.
- Boit H.G. (1961). Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akademie-Verlag-Berlin. pág. 347.
- Boit H.G. y Flentje H. (1960). Naturwiss., 47, 180.
- Bothner-By A.A. y Glick R.E. (1957). J. Chem. Phys., 26, 1651.
- Bradsher C.K. y Dutta N.C. (1960). J. Am. Chem. Soc., 82, 1145.
- Bradsher C.K. y Jones J.H. (1957). J. Am. Chem. Soc., 79, 6033.
- Bradsher C.K. y Jones J.H. (1958). J. Org. Chem., 23, 430.
- Brodrick C.I. y Short W.F. (1949). J. Chem. Soc., 2588.
- Brown D.W. y Dyke S.F. (1964). Tetrahedron Letters, 47, 3587.
- Bruchhausen F. y Bersch H.W. (1930). Ber., 63, 2520.
- Buck J.S., Perkin W.H. y Stevens T.S. (1925). J. Chem. Soc., 1462.
- Bunnett J.F. (1962). Angew. Chem., Vol. 1, 225.
- Chakravarti S.N., Haworth R.D. y Perkin W.H. (1927). J. Chem. Soc., 2275.
- Chattaway F.D. (1910). J. Chem. Soc., 2099.
- Comin J. y Deulofeu V. (1959). Tetrahedron, 6, 63.
- Corio P.L. y Daily B.P. (1956). J. Am. Chem. Soc., 78, 3043.
- Craig L.E. y Tarbell D.S. (1948). J. Am. Chem. Soc., 70, 2783.
- Cross A.D., Dolejs L., Hanus V., Maturová M. y Santavý F. (1965). Collection Czech. Chem. Commun., 30, 1335.

- Danckwortt P.W. (1912). Habilitationsschrift, Breslau, 55.
- Danckwortt P.W. (1913). Chem. Zentr., I, 84, 432.
- Decker H. y Kropp W. (1909). Ber., 42, 2075.
- Deulofeu V., Giacopello D. y Margni A.L. (1966). Anales Real Soc. Españ. Fis. Quim., 62, B, 535.
- Diels O. y Fischer E. (1916). Ber., 49, 1721.
- Dolejs L., Hanus V. y Slavík J. (1964). Collection Czech. Chem. Commun., 29, 2479.
- Dunstan W.R. y Goulding E. (1899). J. Chem. Soc., 792.
- Emde H. (1912). Ann., 381, 88.
- Flentje H. y Doepke W. (1966). Pharmazie, 21, 321. C.A., 65, 9343.
- Freund M. y Josephi W. (1893). Ann., 277, 1.
- Freund M. y Speyer E. (1911). Ber., 44, 2339.
- Gadamer J. (1905). Arch. Pharm., 243, 34.
- Gadamer J. (1911). Arch. Pharm., 249, 30.
- Gadamer J. (1919). Arch. Pharm., 257, 298.
- Gadamer J., Ziegenbein H. y Wagner H. (1902). Arch. Pharm., 240, 81.
- Gear J.R. y Spenser I.D. (1961). Nature, 191, 1393.
- Gear J.R. y Spenser I.D. (1963). Can. J. Chem., 41, 783.
- Giacopello D. (1965). J. Chromatography, 19, 172.
- Giacopello D. y Deulofeu V. (1966a). Tetrahedron Letters, 25, 2859.
- Giacopello D. y Deulofeu V. (1966b). Enviado para su publicación a Tetrahedron.

- Giacopello D., Deulofeu V. y Comin J. (1964). *Tetrahedron*, 20, 2971.
- Govindachari T.R. y Rajadurai S. (1957). *J. Sci. Ind. Research (India)*, 16B, 506.
- Gupta R.N. y Spenser I.D. (1965). *Can. J. Chem.*, 43, 133.
- Gupta R.N. y Spenser I.D. (1963). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 13, 115.
- Hamilton E.E.P. y Robinson R. (1916). *J. Chem. Soc.*, 1029.
- Haworth R.D., Koepfli J.B. y Perkin W.H. (1927). *J. Chem. Soc.* 2261.
- Haworth R.D. y Perkin W.H. (1926a). *J. Chem. Soc.*, 445.
- Haworth R.D. y Perkin W.H. (1926b). *J. Chem. Soc.*, 1769.
- Haworth R.D., Perkin W.H. y Pink H.S. (1925). *J. Chem. Soc.*, 1709.
- Haworth R.D., Perkin W.H. y Rankin J. (1924). *J. Chem. Soc.*, 1686.
- Henry T.H. (1939). *The Plant Alkaloids. Third Edition.*
P. Blakiston's Son & CO. INC. pag. 291.
- Hesse O. (1872). *Ann. Spl.*, 8, 300.
- Huffman J.W. y Miller E.G. (1960). *J. Org. Chem.*, 25, 90.
- Jensen F.R. y Beck B.H. (1966). *Tetrahedron Letters*, 37, 4523.
- Kermack W.O. y Robinson R. (1922). *J. Chem. Soc.*, 427.
- Kleinschmidt G. y Mothes K. (1959). *Z. Naturforsch.*, 146, 52.
- Koepfli J.B. y Perkin W.H. (1928). *J. Chem. Soc.*, 2989.
- Leete E. (1963). *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 473.
- Leithe W. (1930). *Ber.*, 63, 2343.

- Lemieux R.U. y Rudloff E. (1955). *Can. J. Chem.*, 33, 1701.
- Leuchs H. (1937). *Ber.*, 70, 1543.
- Leuchs H. y Boit H.G. (1940). *Ber.*, 73, 884.
- Levy J., Ledouble G., Le Men J. y Janot M. (1964). *Bull. Soc. Chim., France*, 1917.
- Manske R.H.F. (1936). *Can. J. Res.*, B 14, 354; (1939) B 17, 89.
- Manske R.H.F. (1954). *The Alkaloids. Vol. IV*, pag. 147, 157, Academic Press, New York.
- Manske R.H.F., Marion L. y Ledingham A.E. (1942). *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1659.
- Meisenheimer J. (1919). *Ber.*, 52, 1667.
- Mirza R. (1952). *Experientia*, Vol. VIII/7, pág. 258.
- Mottus E.H., Schwarz H. y Marion L. (1953). *Can. J. Chem.*, 31, 1144.
- Munier R. y Macheboeuf M. (1951). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 38, 846.
- Peifer J.J. (1962). *Mikrochim. Acta*, 529.
- Perkin W.H. (1916a). *J. Chem. Soc.*, 815.
- Perkin W.H. (1916b). *Cryptopine and Protopine. From the Transactions of the Chemical Society*, Vol. 109.
- Perkin W.H. (1918). *J. Chem. Soc.*, 492-772.
- Perkin W.H. (1919). *J. Chem. Soc.*, 713.
- Perkin W.H., Ray J.N. y Robinsob R. (1925). *J. Chem. Soc.*, 740.
- Pictet A. y Finkelstein M. (1909a). *Compt. Rend.*, 148, 925.

- Pictet A. y Finkelstein M. (1909b). Ber., 42, 1979.
- Pictet A. y Gams A. (1909). Compt. Rend., 149, 210.
- Pictet A. y Gams A. (1911). Ber., 44, 2480.
- Pictet A. y Kay F.W. (1909). Ber., 42, 1976.
- Polonovski M. y Polonovski M. (1926). Bull. Soc. Chim. France, 39, 1147.
- Prileshajew N. (1909). Ber., 42, 4811; (1910). 43, 959.
- Pyman F.L. (1913). J. Chem. Soc., 817.
- Pyman F.L. y Jowett H.A.D. (1913). J. Chem. Soc., 290.
- Rodd E.H. (1952). Chemistry of Carbon Compounds. Vol. IV
Part C. pág. 1934.
- Russell P.B. (1956). J. Am. Chem. Soc., 78, 3115.
- Scheuer P.J. (1950). Citado por Scheuer, Kimoto y Ohinata
(1953).
- Scheuer P.J., Kimoto W.I. y Ohinata K. (1953). J. Am. Chem.
Soc., 75, 3029.
- Schmidt E., Knilling W. y Aschler A. (1926). Ber., 59, 1279.
- Selle F. (1890). Arch. Pharm., 228, 441.
- Scott C.C., Sim G.A. y Robertson J.M. (1962). Proc. Chem.
Soc., 355.
- Smiles J. (1867). Pharm. J. (ii), 8, 595.
- Smith T. y H. (1867). Pharm. J. (ii), 8, 595.
- Späth E., Berger F. y Kuntara W. (1930). Ber., 63, 134.
- Späth E. y Kruta E. (1928). Monatsh., 50, 341.
- Stermitz F.R., Chen L. y White J.I. (1966). Tetrahedron, 22,
1095.
- Stuckert G.V. (1933). Investigaciones del Laboratorio de

- Química Biológica. Vol. 1, pág. 109, Córdoba. Argentina.
- Takemoto M., Kondo T. y Kondo H. (1963). J. Pharm. Soc.,
Japan, 83, 162.
- Wenkert E. y Roychaudhuri D.K. (1956). J. Am. Chem. Soc.,
78, 6417.
- Wenkert E. (1954). Experientia, 10, 346.

INDICE.

	Pág.
CAPITULO I. INTRODUCCION.	1
NOTA SOBRE LA NOMENCLATURA.	3
CAPITULO II. ALCALOIDES PROTOPINICOS.	7
CAPITULO III. ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS.	
a) Los métodos químicos	13
b) El empleo de métodos físicos	21
CAPITULO IV. RELACIONES ESTRUCTURALES ENTRE LAS BASES PROTOPINICAS Y OTROS GRUPOS DE ALCALOIDES.	44
CAPITULO V. LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS. GENERALIDADES	57
CAPITULO VI. LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINI- COS.	
OBTENCION DE LAS BERBINAS	63
CAPITULO VII. LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINI- COS.	
METODO DE PERKIN.	
A) Cuaternización de las berbinas	76
B) Aplicación de la reacción de Hofmann a las sales cuaternarias de las ber- binas.	79
C) Obtención de los N-óxidos de bases cíclicas y su transposición a las ba- ses protopínicas correspondientes.	82
CAPITULO VIII. LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPI- NICOS.	
METODO DE BENTLEY	94

Pág.

CAPITULO IX. ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA PROTOPROPINA.	
A) Sintesis de la tetrahidroproto- berberina.	101
B) Aplicación del método de Perkin.	108
C) Aplicación del método de Bentley	118
CAPITULO X. PARTE EXPERIMENTAL	127
CAPITULO XI. RESUMEN Y CONCLUSIONES.	157
BIBLIOGRAFIA	159