

Tesis de Posgrado

Alcaloides de cactáceas argentinas (*Trichocereus candicans* y *Trichocereus Terscheckii*)

Castrillón, José Alberto

1950

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química
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:

Castrillón, José Alberto. (1950). Alcaloides de cactáceas argentinas (*Trichocereus candicans* y *Trichocereus Terscheckii*). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0644_Castrillon.pdf

Cita tipo Chicago:

Castrillón, José Alberto. "Alcaloides de cactáceas argentinas (*Trichocereus candicans* y *Trichocereus Terscheckii*)". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1950.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0644_Castrillon.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

T

ALCALOIDES DE CACTACEAS ARGENTINAS

(Trichocereus candicans y Trichocereus terscheckii)

José A. Castrillón

Tesis presentada ante la Facultad de Ciencias Exactas,
Físicas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires,
para optar al título de Doctor en Química.-

Tesis: 611

BUENOS AIRES

1950

AÑO DEL LIBERTADOR GENERAL SAN MARTIN

A MI MADRE

Agradezco al Doctor Ladislao Reti, quien me inició en estos estudios, que con su experiencia en el tema y facilitándome los datos por él acumulados, hizo posible la realización de este trabajo. Al Doctor Rafael Labriola, padrino de tesis, por su asistencia brindada en todo momento, especialmente en la parte experimental, al Laboratorio de Microanálisis de la cátedra de Química Orgánica de Ingeniería Industrial, donde se efectuaron la mayor parte de los análisis aquí consignados y por fin a Atanor, Compañía Nacional para la Industria Química, S.A.M. por haber concedido el laboratorio y los medios necesarios durante el curso de las investigaciones.-

INDICE

CAPITULO I.-	ALCALOIDES DE LAS CACTACEAS	1
CAPITULO II.-	ESTUDIOS SOBRE ALCALOIDES DE LOS CACTUS ARGENTINOS	6
CAPITULO III.-	ALCALOIDES DEL TRICHOCEREUS CANDICANS (GILLES), BRIT. ET ROSE	10
	Parte experimental	14
	Anhalina (Hordenina)	17
	Candicina	18
CAPITULO IV.-	ALCALOIDES DEL TRICHOCEREUS TERSCHECKII (PARMENTIER), BRIT. ET ROSE	21
	Parte experimental	24
	Extracciones preliminares	24
	Extracciones en escala mayor	26
	Aislamiento de las bases	29
	Tricocereína	31
CAPITULO V.-	TENTATIVAS DE SINTESIS DE LA TRICOCEREINA ...	35
	Parte experimental	44
CONCLUSIONES		
BIBLIOGRAFIA		

CAPITULO I

AICALOIDES DE LAS CACTACEAS

El continente americano alberga a lo largo de casi toda su enorme extensión, desde la Patagonia hasta Alberta en Canadá, una curiosa familia vegetal que le es propia: las cactáceas. Esta familia, entre otras muchas particularidades, morfológicas y fisiológicas, debe hoy considerarse definitivamente como alcaloidífera. De sus tres tribus: pereskiaeae, opuntiaeae y cereae, siguiendo el sistema de Britton y Rose (1), se ha comprobado la presencia de alcaloides en numerosas especies de la última, en la segunda en dos casos por lo menos y la primera, de comparativa menor importancia, que se sepa no ha sido investigada.-

De 30 especies en total se ha establecido que contienen alcaloides, y en 9 de éstas han podido ser químicamente caracterizados. Esto no parece mucho si se recuerda que Britton y Rose citan en su obra 1.235 especies, y que el número real debe ser considerablemente mayor. Pero las dificultades para el estudio de estos vegetales son muy grandes; fundamentalmente porque se desarrollan de preferencia en zonas desérticas muy alejadas de los centros de investigación europeos y aún de los americanos. Además, la identificación de una especie es en general sumamente difícil por las variantes que se suelen presentar, siendo, en general, sólo segura en la época de floración; y por fin no deben olvidarse los inconvenientes que suponen el transporte y conservación de un material que fresco contiene alrededor del 95 % de agua.-

Existe un pequeño cactus que crece en México y el sud de los Estados Unidos que ha dado origen a un culto antiquísimo entre los indios; es el "peyote" o "peyotl" ya descrito por los primeros conquistadores españoles. La ingestión de este vegetal produce curiosos efectos sensoriales, en particular visiones coloreadas, que han atraído la atención de numerosos investigadores. Fue así que en 1886, L Lewin, en una visita a América, consiguió ejemplares que examinados demostraron tener alcaloides, pudiéndose aislar una base cristalizada: la anhalonina. Este momento puede considerarse

como el punto de partida para el interés moderno por estas cactáceas. Se comprobó que la anhalonina no era responsable de la característica acción alucinatoria de la planta, pero esto, indudablemente, sólo contribuyó a activar el interés que se difundía por aquel entonces de aislar y caracterizar el desconocido principio "que ha de los ojos maravillados". Se hicieron numerosas publicaciones sobre el estudio, tanto químico como farmacológico de los cactus, distinguiéndose especialmente Heffter quien descubrió dos bases más: la anhalina y la peyotina. Por fin, este mismo autor en 1896 pudo caracterizar la sustancia activa productora de las alucinaciones del "peyote" o "Anhalonium Lewinii": la mezcalina. Sin embargo no pudo aclarar del todo la estructura de este alcaloide por su comportamiento anómalo en el análisis.

En 1919, Späth y sus colaboradores, en una labor que ya se ha hecho clásica, comenzaron una serie de investigaciones que continuándose hasta el 1939 dieron las bases de nuestro conocimiento químico de los alcaloides de las cactáceas. En estos trabajos se aislaron nuevas bases a más de las ya conocidas y se aclaró la constitución de todas ellas, tanto por vías analíticas como sintéticas.

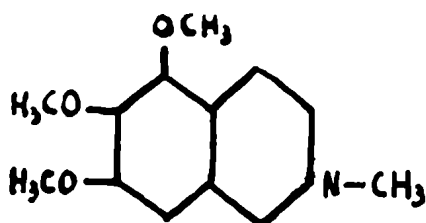
A todo esto ninguna especie sudamericana había sido todavía estudiada. En 1933, L. Reti, encontró hordenina en el *Trichocereus Candicans* y una nueva base, la candicina, que presenta la rara característica de ser un amonio cuaternario. Estas dos bases volvieron a ser halladas en otras especies del género *Trichocereus*. Más tarde, en el *Stetsonia Coryne*, Reti, Arnold y Ludueña aislaron una nueva base cuaternaria: la corineína; y en el *T. Terscheckii*, L. Reti, descubrió la trichocereína conjuntamente con la mezcalina ya conocida.

Tal es en gruesas líneas el panorama histórico de los trabajos sobre los alcaloides de las cactáceas. Se debe destacar que muerto Späth hace unos años y desaparecida su escuela, hoy en día no se realizan investigaciones sobre este interesante capítulo de la química vegetal que ha quedado lamentablemente detenido, por lo menos

en cuanto a nuevas publicaciones se refiere. Solamente L. Reti continúa estudiando estos problemas, siendo posiblemente el único químico que actualmente se ocupa del tema, habiéndose consagrado, como ya se sabe, al estudio de los cactus argentinos.

Los alcaloides de los cactus tienen estructuras sencillas. Son feniletilaminas substituidas en el núcleo con metoxilos o hidroxilos y metiladas o no en el nitrógeno; o bien tetrahidroisoquinolinas que se pueden considerar derivadas de las primeras por ciclación, habiendo además entre estas últimas algunas que tienen puentes dioximetilénicos, pero en la misma posición que dos de los hidroxilos de las anteriores.

Todas estas relaciones resultan claras en la Tabla I, donde se han consignado y ordenado todas las bases de constitución conocida hasta ahora encontradas en las cactáceas. Salta en ella a la vista el quimismo tan uniforme de estos alcaloides que aun parece permitir la predicción de las fórmulas de otros que completarán los claros todavía existentes. Compárese por ejemplo con la clasificación realizada por Reti en el año 1935 (2) y se verá como se ha ido completando el cuadro, debiéndose haber agregado las columnas correspondientes a las feniletilaminas secundarias y las isoquinolinas terciarias. No resulta aventurado, entonces, suponer que con el continuar de las investigaciones se podrán encontrar alcaloides que respondan a fórmulas presupuestas por los espacios libres. Como ejemplo se puede citar una base nueva que se ha podido obtener sintéticamente en este trabajo, la cual tiene la fórmula:

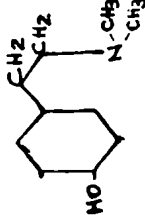
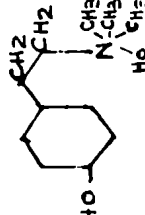
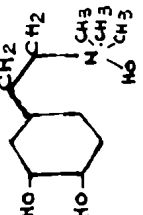
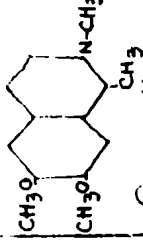
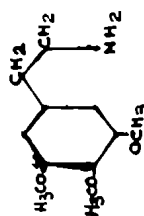
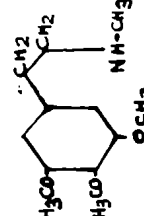
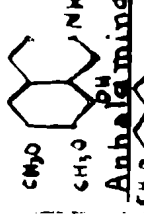
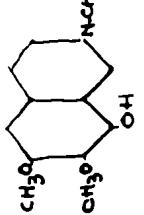
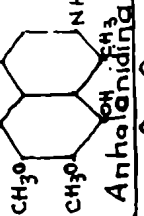
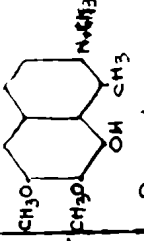
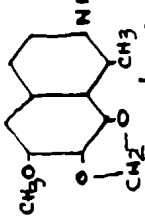
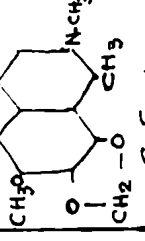


Comparada con las ya halladas resulta ser la N-metil anhalidina, o lo que es lo mismo, la O-metil anhalidina, lo cual hace presumible que un día podrá ser caracterizada en un producto natural.

Una revisión completa sobre la química de los alcaloides de

las cactáceas, además de una bibliografía prácticamente exhaustiva sobre el tema, se encontrará en la monografía de L. Peti aparecida en la "Revue de Chimie organique" (3).

TABLA I

Feniletilaminas				Tetrahidroisoquinolinas			
PRIMARIAS	SECUNDARIAS	TERCIARIAS	CUATERNARIAS	SECUNDARIAS	TERCIARIAS	METIL ISOQUINOLINAS SECUNDARIAS	METIL ISOQUINOLINAS TERCIARIAS
1 HIDROXILO METOXILO		 <p>Anhalina</p>	 <p>Candicina</p>				
2 HIDROXILOS			 <p>Corineína</p>				 <p>Carnegina</p>
3 HIDROXILOS	 <p>Mezcalina</p>	 <p>N-metilmezcalina</p>		 <p>Anhalina</p>	 <p>Anhalidina</p>	 <p>Anhalidina</p>	 <p>Peyotina</p>
PUENTE DIOXI-						 <p>Anhalonina</p>	 <p>Lofoforina</p>

CAPITULO II

ESTUDIOS SOBRE ALCALOIDES DE LOS CACTUS ARGENTINOS

De las 30 especies de cactus en las cuales se ha comprobado la presencia de alcaloides, 13 pertenecen a la flora argentina. De éstas, 5 contienen bases identificadas, desconociéndose las de las 8 restantes, aunque en el caso de algunas se tienen datos más o menos orientativos acerca de su naturaleza.-

El profesor Enrique Herrero Ducloux fué quien comenzó estos estudios en la República Argentina al presentar, en el año 1929, a la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, un trabajo sobre el *Gimnocalycium gibbosum* (Haworth), Pfeiffer. En el año 1930 publicó sus resultados sobre el *Echinopsis eyriesii* (Turpin), Zuccarini (4) y el *G. gibbosum* (5) ya mencionado. En el primero, pudo establecer la presencia de alcaloides en los extractos clorofórmicos, pero no en los etéreos; debiendo por su escasa cantidad renunciar a su identificación. En la fracción etérea del segundo encontró un alcaloide que llamó α y que pudo cristalizar como clorhidrato y como sulfato, este último en prismas aciculares rómbicos con punto de fusión 188-190° C. Este alcaloide α , según sus afirmaciones podría ser, en realidad, una mezcla de dos. Del material ya extraído con éter, pudo por tratamiento con cloroformo aislar una fracción que llamó β que cristalizó como clorhidrato y como sulfato, éste en tablas prismáticas rómbicas que fundían a 160-162°. En resumen, halló dos alcaloides: uno α , que puede ser una mezcla, con reacciones y caracteres que recuerdan la anhalina y la lofoforina, y otro β , análogo a la mezcalina. No pudo en ninguno de ellos caracterizar funciones fenólicas. Este estudio, como los otros, está acompañado de numerosas microfotografías de las formas cristalinas obtenidas con distintos reactivos.-

En el año 1931, Horacio A. Niedfeld (6), reconoció microquímicamente alcaloides en el *Trichocereus candicans* (Gilles), Brit. et Rose, utilizando ejemplares recogidos en las sierras de Córdoba. En su trabajo hizo además estudios sobre la localización de las bases en los tejidos del vegetal.-

Herrero Ducloux, por su parte, continuó sus investigaciones publicando en 1932 los resultados hallados con el *Gymnocalycium multiflorum* (Hook), Brit. et Rose (7) y el *Trichocereus* sp. aff. *T. Terscheckii* (8). El primero, según sus conclusiones, resultó ser muy distinto del *G. gibbosum*; en el extracto etéreo encontró sólo vestigios de bases y en el clorofórmico pudo comprobar la presencia en muy pequeña cantidad de un alcaloide no fenólico parecido al llamado β del cactus últimamente nombrado, sin llegar a establecer la identidad de un modo absoluto. En el segundo, en el extracto clorofórmico, reveló también la existencia de una base no fenólica, aunque muy escasa, de la cual dió una extensa serie de reacciones cromáticas y de precipitación.-

En 1933, L. Reti, inició el estudio químico de los extractos del *T. candicans* en los cuales pudo caracterizar una base fenólica: la anhalina y muy pequeñas cantidades de una base o bases cíclicas no fenólicas. En el jugo de este mismo vegetal descubrió una nueva base natural, un amonio cuaternario al cual llamó candicina (9). La acción farmacodinámica de los extractos del *T. candicans* y de la candicina ha sido examinada por J.T. Lewis y F. P. Ludueña (10,11), especialmente por este último autor (12-16), quién también publicó una monografía sobre la naturaleza química y la acción farmacodinámica de los alcaloides del *T. Candicans*. (17).-

En el *Trichocereus Lamprochlorus* (Lemaire), Brit. et Rose, L. Reti y R.I. Arnolt (18), volvieron a encontrar exactamente las mismas bases que en el *T. Candicans*, pero en menor cantidad.-

L. Reti, R.I. Arnolt y F.P. Ludueña (19), aislaron del *Stetsonia Coryne* (Salm-Dyck), Brit. et Rose, un nuevo amonio cuaternario natural de intensa actividad fisiológica, al cual denominaron corineína. En esta especie no se pudieron separar alcaloides de los extractos con solventes.-

La especie que constituye el principal objeto de esta tesis es el *Trichocereus Terscheckii* (Permentier), Brit. et Rose. L. Reti al examinar los extractos etéreos de este vegetal descubrió una nueva base natural, la tricocereína, que resulto ser la N-N-dimetilmezcalina y en los extractos clorofórmicos, la mezcalina, ya cono-

cida. Sobre este cactus así como sobre los tres últimos anteriormente citados, dicho autor presentó un informe al X Congreso Internacional de Química (20), en el cual comunicó los resultados de las investigaciones realizadas con la colaboración de Carmen Arias de Silva y R. I. Arnolt sobre esas cuatro especies argentinas. No obstante nada ha sido publicado referente a la parte puramente experimental de los trabajos sobre el *T. Terscheckii*, los cuales han podido ser corroborados y completados a los efectos de la presente tesis.-

La acción farmacodinámica de la tricocereína, principal alcaloide del *T. Terscheckii* ha sido considerada por Ludueña (21).-

A. S. Haagen Smit y M. Olivier han encontrado candicina en el *Trichocereus spachianus* (Lemaire), Riccobona y en el *Trichocereus thelegonoides* (Spegazzini), Brit. et Rose, *T. thelegonus* (Weber), Brit. et Rose y *T. huáscha* (Weber), Brit. et Rose han verificado la presencia de alcaloides. Es un trabajo no publicado al cual hace referencia Reti (3).-

Por fin la última contribución al estudio de los alcaloides de las cactáceas argentinas ha sido la de Falco y Hilburg (21) que han precipitado bases todavía no identificadas en la *Opuntia Vulgaris* (Miller). Este hallazgo es muy interesante pues generalmente el género *Opuntia* había sido considerado como no alcaloidífero, habiendo sólo el antecedente de Faiveley (23) que pudo aislar alcaloides de las flores.-

Resumiendo, las especies de cactáceas argentinas que contienen bases identificadas son:

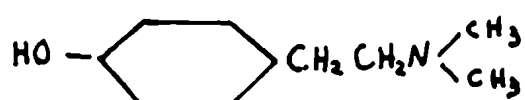
- 1) *Trichocereus candicans*: candicina y anhalina
- 2) " *lamprochlorus*: candicina y anhalina
- 3) " *terscheckii*: tricocereína y mezcalina
- 4) " *spachianus*: candicina
- 5) *Stetsonia Coryne*: corineína

Con bases no identificadas, se tienen:

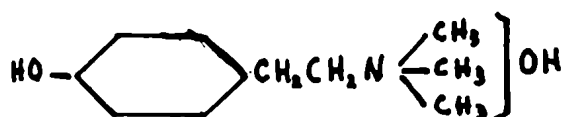
- 6) *Trichocereus* sp. aff. *T. Terscheckii*
- 7) " *thelegonoides*
- 8) " *thelegonus*

- 9) *Trichocereus huascha*
- 10) *Gimnocalycium multiflorum*
- 11) " *gibbosum*
- 12) *Echinopsis eyriesii*
- 13) *Opuntia vulgaris*

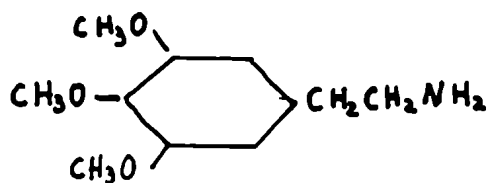
Las fórmulas de constitución de las bases coocidas son:



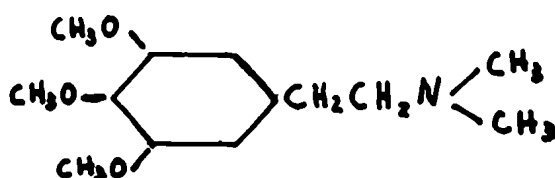
Anhalina



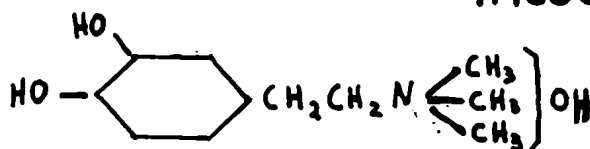
Candicina



Mezcalina



Tricocereína



Corineína

Se observan dos hechos interesantes. En primer lugar no se han encontrado bases cicladas tetrahydroisoquinolinicas como las del *Anhalon um Lewinii*. Como de las 5 especies con alcaloides de estructura aclarada, 4 pertenecen al género *Trichocereus*, se podría pensar que esto es una característica de este género, el cual no tendría capacidad ciclante, no yendo más allá de las β feniletilaminas. Naturalmente, tal suposición sólo podrá ser autorizada por la acumulación de ulteriores datos sobre las especies de dicho género. En segundo lugar, es notable la repetida presencia de bases de amonio cuaternario que no se han encontrado en otras cactáceas ni en ninguna otra especie vegetal. A este respecto debe recordarse, sin embargo, que los amonios cuaternarios, por su propiedad de ser bases fuertes no extraíbles por solventes orgánicos, podrían haber escapado a investigadores no prevenidos.-

CAPITULO III

ALCALOIDES DEL TRICHOHEREUS CANDICANS (GILLES), BRIT. ET ROSE

Antes de abordar el estudio del *Trichocereus Terscheckii*, se comenzó este trabajo con el *T. Candicans* cuyos alcaloides han sido investigados por L. Reti (9). Se hizo esto con el objeto de familiarizarse con la técnica de este interesante capítulo de la química vegetal.-

El *T. Candicans* es una cactácea característica y muy común del N.O. argentino. Taxonómicamente, según el sistema de Britton y Rose, pertenece a la subtribu *Cereanae*, de la tribu *Cereeae* de la familia de las cactáceas.-

El primero en señalar la presencia de alcaloides en esta especie fué H.A. Niedfeld (6). Dicho autor estudió la acción de reactivos generales de alcaloides sobre el jugo de este vegetal, y además trató de aclarar la localización de éstos por la observación microscópica de reacciones sobre diversos cortes de tejidos del *T. Candicans*. Todo esto le permitió llegar a las siguientes conclusiones:

"Dicho cactus contiene sustancias de naturaleza alcaloídica, como lo demuestran los resultados positivos dados por los reactivos de precipitación de los alcaloides, principalmente por las formas cristalinas dadas por el reactivo de Bouchardat. Resultados verificados por medio del método de Errera para diferenciar alcaloides de sustancias proteicas".-

"La localización de los alcaloides, ya descripta oportunamente, puede resumirse en lo siguiente: los alcaloides se localizan preferentemente en las partes clorofílicas".-

Posteriormente J. T. Lewis y F. P. Ludueña del Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario procedieron al examen de la acción farmacodinámica de extractos del cactus, constatando que tenían una intensa actividad fisiológica, fundamentalmente, nicotínica y curarizante.-

Invitado L. Reti para realizar el estudio químico del problema, logró, en el trabajo ya mencionado, aislar y caracterizar los alcaloides del *T. Candicans*.

Pudo así, Reti, distinguir tres tipos de bases presentes:

a) extraíbles por solventes: fenólicas y no fenólicas

b) no extraíbles: amonios cuaternarios.

Las bases fenólicas están constituidas exclusivamente por

hordenina: $\text{HO} \langle \text{hexagon} \rangle \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \text{C}^+ \text{3} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$. Este alcaloide fué encontrado por primera vez por Heffter (24) en el cactus *Anhalonium fissuratum* de México, quien lo llamó anhalina. Mas tarde Léger (25) encontró en los gérmenes de cebada germinada una base a la que llamó hordenina (de cebada: *hordeum*); Gaebel (26) hizo el mismo descubrimiento casi al mismo tiempo. Algunos años más tarde, Späth, en su primera publicación sobre alcaloides de las cactáceas (27); volvió a hallar la anhalina en otra especie: el *Anhalonium Lewinii*; y ulteriormente demostró que la hordenina de Léger y la anhalina de Heffter eran idénticas. Luego se la volvió a encontrar en los gérmenes de otros cereales, y por fin L. Reti comprobó la presencia de anhalina en dos cactáceas argentinas: el *T. Candicans*, que estamos considerando, y el *T. Lamprochlorus* (18).-

En la literatura química, ambas designaciones, anhalina y hordenina, han perdurado, si bien se encuentra más frecuentemente el nombre de hordenina. En este trabajo, una vez dejada constancia de la sinonimia existente, se usará la denominación anhalina, que se cree preferible por deberse a Heffter quien fué el primero en aislar la base, aunque no aclaró del todo su estructura.-

Respecto a las bases no fenólicas, la evaporación de los extractos etéreos correspondientes, deja un residuo oleoso, alcalino, que da intensas reacciones positivas con los reactivos generales de alcaloides. Por ser la cantidad muy pequeña, no se han podido identificar todavía.-

El otro alcaloide caracterizado en el *T. Candicans* presenta la peculiaridad de ser un amonio cuaternario, por primera vez hallado en la naturaleza. En el laboratorio era ya conocido como producto de la metilación de la hordenina (ver más adelante). La fórmula es: $\text{HO} \langle \text{hexagon} \rangle \text{CH}_2 \text{CH}_2\text{N} (\text{CH}_3)_3 \text{OH}$, habiendo sido llamada por Reti: *candicina*.

Por ser una base tipo amonio cuaternario no es extraíble por solventes, pero puede ser precipitada por diversos agentes, como reactivo de Mayer, por ejemplo. Por esa primera propiedad pudo pasar inadvertido cuando se investigaron los extractos del T. Candicans, si no hubiera sido por su intensa actividad fisiológica, inexplicable por las otras bases extraídas.-

En este trabajo no se siguió la técnica de Reti para este vegetal, sino, con ligeras variantes, la que señalaron dicho autor y Arnolt en su publicación sobre el T. Lamprochlorus (19). Esto es permisible pues el T. Lamprochlorus contiene exactamente los mismos alcaloides que el T. Candicans, aunque en menos cantidad, y por otra parte este último método es más sencillo y eficaz.-

La anhalina fué aislada como tal, es decir como base libre y se prepararon de ella algunos derivados. Para la obtención de la acetil anhalina se siguió un procedimiento indicado por Reti, Ludueña y Arnolt, en una comunicación privada. Este compuesto ya había sido preparado por Léger (28) calentando a 100° durante 3 ó 4 horas la anhalina con anhídrido acético, y por Tiffeneau y Führer (29) acetilando la anhalina en tubo cerrado y luego separando el producto por una destilación fraccionada a presión reducida. Se obtuvieron además el picrato, que ya había sido descrito por Léger (30), Hashitani (31) y Späth (32); y el picrolonato, preparado por Späth (32).-

La candicina, base comparable a los hidróxidos de sodio y de potasio, fué precipitada de su solución acuosa por medio del reactivo de Mayer. Del complejo obtenido, una pequeña porción se purificó como tal, y el resto se descompuso con ácido sulfhídrico para dar el ioduro de candicina.-

Su ioduro era ya conocido como iodometilato de anhalina. Había sido preparado calentando ioduro de metilo con anhalina en tubo cerrado a 110°, o dejando estar soluciones alcohólicas o etéreas de anhalina y ioduro de metilo sobre la 4 - oxi - β - feniletilamina en solución metanólica (34); con los mismos reactivos en solución alcohólica en presencia de etilato de sodio (35); calentando la N - metil 4 - oxi - β - feniletilamina con ioduro de metilo en metanol (36 - 37); por demetilación con ácido iodhídrico del ioduro de

4 - metoxi - β - feniletíl trimetilamonio (38).-

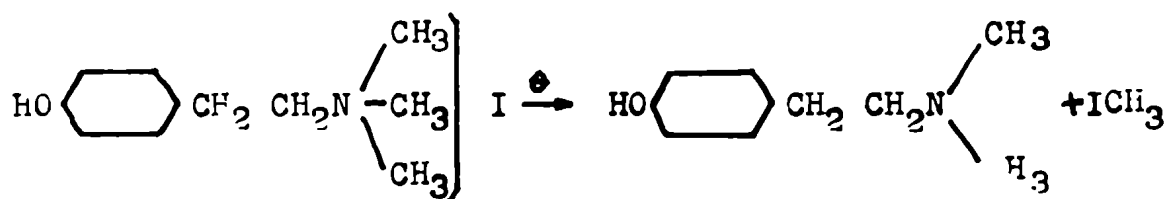
En este trabajo, a fin de tener un preparado para comparar con el producto natural, se lo obtuvo por acción del ioduro de metilo sobre la anhalina en solución acetónica, método éste que dió excelentes resultados.-

La base libre se la preparó según Léger, por descomposición del ioduro por el hidróxido de plata (30 , 39). De su solución, neutralizando con ácido clorhídrico y ulterior evaporación a sequedad, cristalizó el cloruro. Este ya había sido preparado por Léger por acción directa del cloruro de metilo sobre la anhalina en solución metanólica a la temperatura ambiente (31); también tratando el ioduro con Ag Cl ó Pb Cl₂ (35).-

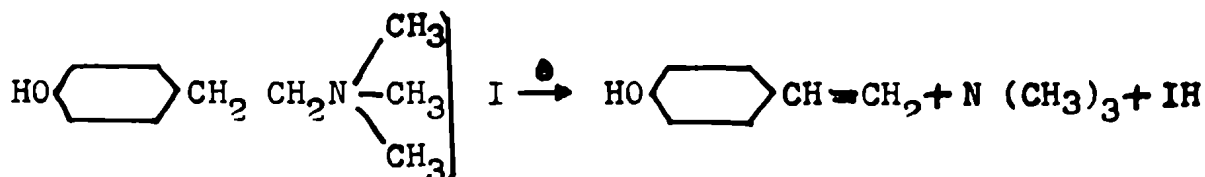
Se describen, además las preparaciones de cuatro derivados de la candicina, los cuales no figuran en la literatura. Son el cloroplatinato, cloroaurato, picrato y picrolonato, los tres primeros de acuerdo con las indicaciones dadas por Reti, Ludueña y Arnolt en una comunicación privada.-

Se realizó un ensayo de descomposición térmica del ioduro de candicina, a presión reducida. La patente alemana N 233.069 (35) dice que por destilación a presión reducida del iodometilato de anhalina se obtiene anhalina; el cloruro reaccionaría también de la misma manera.-

Para que en esta descomposición se produzca dicha base terciaria debe transcurrir con liberación de ioduro de metilo, según el siguiente esquema:



Sin embargo, la reacción probable, de acuerdo con los dos casos antecedentes en la literatura, es la siguiente:



y efectivamente, de acuerdo con esta experiencia, parece ser la que ocurre en mayor grado, pues la mayor parte del destilado era insoluble en ácidos diluidos. No obstante, se obtuvo una pequeña cantidad de base impura, la cual, con toda probabilidad, era anhalina.

PARTI EXPERIMENTAL

Extracción y aislamiento de las bases.- En primer lugar se secó el material fresco. Para ello se separaron las raíces y partes que pudieran estar deterioradas, se arrancaron las coronas de espinas por medio de unas pinzas y se cortó en trozos que se llevaron a una estufa de vacío a la temperatura de 70°. El secado era lento por ser vegetales extraordinariamente succulentos: los ejemplares examinados resultaron tener un 95,5 % de agua.-

Una vez seco, se pasó el material por un molinillo de drogas convirtiéndolo en un polvo muy fino. Este polvo fué extraído repetidas veces con alcohol de 96° adicionado de 3 ml. de ácido acético por litro. Tomando una de las operaciones como ejemplo: se colocaron 453 g. de material en un balón provisto de un refrigerante a reflujo y se extrajeron sucesivamente con 700, 500, 500 y 500 ml. del alcohol acidificado, calentando a 60°. Se puede usar metanol que da también excelentes resultados.-

La solución alcohólica, color verde oscuro, se concentró por destilación a presión reducida hasta más o menos medio litro. Se agregaron entonces 500 ml de agua y se continuó la destilación, hasta reducir nuevamente el volumen a 500 ml. Con un segundo agregado de agua y concentración, el alcohol quedó prácticamente eliminado. La clorófila, resinas, ceras, etc., solubles en alcohol pero insolubles en agua, precipitaron. La solución acuosa, color pardo oscuro, con muy fuerte reacción de alcaloides, se filtró por filtro de pliegues, lavando con agua acidulada.-

Dicha solución que contenía todos los alcaloides fué alcalinizada lentamente con Na_2CO_3 sólido, hasta fuerte exceso. Luego se la extrajo, en un embudo de decantación, con éter, hasta agotamiento

(es decir hasta reacción negativa de alcaloides en los extractos con los reactivos de Dragendorff y Bouchardat). En total se hicieron 7 extracciones, con volúmenes decrecientes, totalizándose 1,3 l. Se eliminó parte del éter por concentración a baño maría y luego se lo extrajo con solución de HCl al 5 %. La solución etérea era fácilmente extraíble por el ácido: Bastaron 3 lavados, usando 100, 100 y 50 ml., para su agotamiento.-

En el extracto clorhídrico estaban todas las bases solubles en éter, fenólicas y no fenólicas. Para separarlas se recurrió a la propiedad de los fenoles de ser solubles en soluciones acuosas de hidróxidos fuertes. Se alcalinizó con un poco de lejía concentrada de KOH, observándose una cierta opalescencia por la liberación de las bases no fenólicas, y luego se extrajo cuatro veces con éter.

La solución etérea conteniendo las bases no fenólicas se lavó con KOH al 5 % y se agregó el lavaje a la solución anterior. Se la secó sobre Na_2SO_4 y, después de filtrar, se la evaporó en una cápsula tarada. Se obtuvo una cantidad muy pequeña de residuo distintamente alcalino y que daba reacciones positivas muy intensas con todos los reactivos de alcaloides ensayados. Se notó el olor a colillas de cigarrillos mencionado por Reti en sus trabajos. La base o bases no fenólicas no cristalizan por redisolución en éter y lenta evaporación del mismo. Tampoco cristalizan guardándolas en un desecador al vacío sobre KOH. Se las tomó en HCl diluido volviéndose a alcalinizar, extraer, etc., a fin de purificarlas. Pero el extracto etéreo tampoco separó cristales por concentración. Se evaporó totalmente el éter, se disolvió el residuo en alcohol y se agregó solución de ácido pícrico, también en alcohol, operándose en caliente; pero no se pudo lograr un picrato cristalizado.-

Debido a la escasa cantidad obtenida de bases no fenólicas (se puede calcular que hay 0,006 % sobre la planta seca) se abandonó su ulterior estudio.-

Se procedió luego al aislamiento de las bases fenólicas; para ello se neutralizó exactamente la solución alcalinizada con KOH con HCl y luego se agregó un fuerte exceso de K_2CO_3 . Se extrajo entonces

ces 7 veces con éter y los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar, se concentró a pequeño volumen, más o menos 25 cc, y se dejó enfriar: se separaron abundantes cristales prismáticos de anhalina. Las aguas madres etéreas, por ulterior concentración, dan más fracciones de base algo más impura.-

También se aisló la anhalina por otro método que creemos ventajoso. Llegado al mismo punto anterior donde se tenía una solución etérea de las bases fenólicas (es decir, anhalina, pues no se han encontrado indicios de otra distinta) se la llevó a sequedad. El extracto de aspecto resinoso y olor característico si se lo lleva a un desecador cristaliza; pero es más conveniente realizar la evaporación directamente en un baloncito de destilación o un aparato de sublimación para luego destilar el residuo. En estos ensayos se operó con un sublimador a presión reducida provisto de un "dedo frío" de gran superficie para recoger el producto. Calentando en un baño de aceite hasta más o menos 150° se obtuvo anhalina de gran pureza, cristalina e incolora, y que fundía a 118° (Tablas: 118°). El contenido en anhalina del material estudiado se calculó en 0,5 % sobre el polvo seco.-

La solución acuosa primitiva, obtenida por eliminación del alcohol y ya extraída con éter, sigue dando intensa reacción de alcaloides. En ella se encuentra la candicina que por ser un amonio cuaternario no se puede aislar por extracción con solventes orgánicos. En cambio se la puede precipitar por medio del reactivo de Mayer en medio ligeramente ácido. Dicho reactivo tal como se encuentra descrito corriente en la literatura (véase p. ej. (40)) resulta muy diluido debiéndose gastar volúmenes enormes para lograr la precipitación completa. En nuestro caso se preparó uno más concentrado, como indican Reti y Arnolt (18):

Cloruro mercúrico: 50 gr.

Yoduro de potasio: 200 "

Agua: 400 "

Para realizar la precipitación se acidificó moderadamente con HCl y se agregó lentamente y con rápida agitación el reactivo de Mayer hasta que un ulterior agregado de éste no producía más efecto.

El precipitado era en parte cristalino y en parte resinoso. Por trituración y envejecimiento mejoraba considerablemente sus características. Lo filtró por Büchner (la operación era difícil) lavando con un poco de alcohol y luego con éter. Se secó en estufa a 80° y se pesó. En base al dato de peso del cloriodo-mercuriato de candicina, se calculó en 2,0 % el contenido en base libre del polvo seco. =

El complejo obtenido era soluble en agua caliente, muy poco en agua fría. Se recrystalizó una pequeña porción varias veces de agua hirviente, luego dos veces a partir de metanol también hirviente. Se presentó como cristales coloreados en pardo de p.f.: 190-191 C.* =

El resto del precipitado se suspendió en agua casi a ebullición y se hizo burbujear H₂S durante unas horas hasta lograr la precipitación total del mercurio como sulfuro, que se separó a continuación filtrando en caliente. Al enfriar el filtrado se separaron rápidamente cristales de ioduro de candicina. Se debe destacar que no es del todo fácil la eliminación completa del mercurio, habiéndose recuperado en algunas operaciones cloriodo-mercuriato de candicina sin alterar.

El ioduro se recrystalizó varias veces de agua hirviente agregando pequeñas cantidades de carbón activado para decolorarlo. El punto de fusión era de 234°C, bastante más alto que los indicados en la literatura, pero de acuerdo con el resultado de Kirkwood y Marion en un trabajo reciente (37). =

ANHALINA (HORDENINA)

Cristales incoloros, prismáticos. Soluble en agua, alcohol, éter y cloroformo, más difícilmente soluble en bencol, insoluble en éter de petróleo. Da fuerte reacción positiva con el reactivo de Millon. Funde a 118°C y se puede sublimar a 140-150° obteniéndosela con gran pureza. =

* NOTA - Todos los puntos de fusión consignados en esta tesis se dan corregidos. =

La reacción de las soluciones de anhalina es alcalina y desplaza al amoníaco de sus sales. Una muestra titulada con HCl N/10, usando rojo de metilo como indicador, calculada como base monoácida dió un peso molecular de 165 (Teórico: 165).-

Se prepararon algunos derivados:

Acetil anhalina - Se siguió la técnica de Reti, Luduena y Arnolt. Se disolvió 1 gr. de sulfato de anhalina en 10 ml. de Na OH N. Se agregaron 0,8 gr. de anhídrido acético y se agitó fuertemente. Se alcalinizó con Na OH y se extrajo 3 veces con éter (50, 20 y 20 ml.). El éter después de secado sobre perlas de KOH, se lo evaporó dejando como residuo el acetil derivado, oleoso, casi puro.-

Picrato - A 0,2 g. de hordenina disueltos en 3 ml. de alcohol se agregaron en caliente 0,3 g. de ácido pícrico también en 3 ml. de alcohol. Al enfriarse se separó el picrato en cristales que recristalizados de alcohol-acetona fundían a 139-140°C (Tablas: 139-140).-

Picrolonato - Se siguió la misma técnica que para el picrato separándose el picrolonato en forma de hojuelas doradas brillantes. Observadas al microscopio eran hojitas en forma de paralelogramos. Recristalizado de alcohol-acetona fundía a 218-221°C (Tablas: 219-220).-

Los derivados cuaternarios se tratan bajo candicina

CANDICINA

Es una base muy fuerte, muy soluble en agua y en alcohol. Se la obtuvo libre en solución haciendo actuar Ag O húmedo sobre el ioduro o el cloruro. Por evaporación a presión reducida de sus soluciones se la obtuvo en forma de agujas que se descomponían por destilación dando trimetilamina.-

Ioduro - Además del producto natural ya descrito, se lo preparó sintéticamente de un modo muy sencillo y satisfactorio.-

Se disolvieron 0,20 gr. de anhalina en 1,5 ml de acetona y se agregó 0,1 ml. de CH₃I. La reacción fué violenta y exotérmica. La solución llegó a hervir precipitando instantáneamente el ioduro de candicina en forma de prisma incoloros. Se dejó estar 24 horas. Se filtró y se lavó 5 veces con 1 ml. de acetona fría. El producto

una vez seco pesó 0,31 gr. Su punto de fusión fué de 233-234° (gran pureza) y no deprimía por mezcla con el producto natural.-

El filtrado más los lavados dió por evaporación 0,05 gr. más de producto de punto de fusión 223-225°. El rendimiento fué pues cuantitativo.-

Descomposición térmica del ioduro de candicina - En un aparato sublimador se colocó 1 gr. de ioduro de candicina y se lo calentó en baño de aceite a 1 mm. de presión. A alrededor de los 240° (algo por encima del punto de fusión) se observó descomposición con desprendimiento gaseoso. A medida que progresaba la reacción se fué elevando la temperatura hasta unos 295°.-

Sobre el refrigerante se recogió un destilado viscoso amarillento y lívido que daba fuerte reacción de alcaloides. Se notó olor a fenol. Tratado con solución de HCl al 5 % quedó un insoluble resinoso color rojizo. La solución clorhídrica se lavó 3 veces con Na_2CO_3 extrayéndose 3 veces con éter. La solución etérea se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después de evaporada dejó un pequeño residuo de base, que por su equivalente de 174 y su fuerte reacción de Millon positiva, se supuso anhalina impura.-

Cloruro - Fué preparado tratando una solución del ioduro en caliente con Ag O fresco y luego neutralizando el filtrado con HCl. Por evaporación a sequedad se obtiene el cloruro.-

Muy higroscópico. Cristalizó en forma de agujas de alcohol metílico. Muy fácilmente soluble en agua, poco soluble en metanol o etanol fríos, insoluble en éter. Fundía a 285° con descomposición.-

Cloroplatinato - Se disolvieron 0,2 g. de cloruro de candicina en 10 ml. de agua, y se precipitó agregando lentamente y con agitación una solución de cloruro de platino al 1/10. Se filtró y se lavó sucesivamente con agua, alcohol y éter. Cristales de punto de fusión 208-209°, con descomposición.

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O N})_2 \text{Pt Cl}_6$: Pt, 25,40 %

Hallado: Pt, 25,05 %*

* NOTA - Datos de Reti, Ludueña y Arnolt.-

Cloroaurato - Obtenido del mismo modo, pero trabajando, en medio ácido para evitar la hidrólisis. Se filtró y se lavó con agua, alcohol y éter. Cristales de punto de fusión 127-128°, con descomposición.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{18}O N. Au Cl_4$: Au, 37.97 %

Hallado: Au, 38.05 % *

Picrato - Se disolvieron 0,2 gr. de cloruro en 10 ml. de agua y se agregaron 0,3 gr. de picrato de sodio en solución acuosa. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua y éter. Pf. 162-163°.

Análisis por titulación con NaOH 1/10 N: Contenido calculado en
pírico: 53, %
Hallado: 53,2 % *

Picrolonato - Se preparó una solución de picrolonato de sodio neutralizando 0,31 gr. de ácido con el volumen calculado de NaOH 0,1 N (11,7 ml), agregando 30 ml. de agua y calentando. Por otra parte se disolvieron 0,36 gr. de ioduro de candicina en 30 ml. de agua caliente. Se mezclaron ambas soluciones y se concentró algo a baño maría. Se filtró en caliente y al enfriar lentamente, se separó el picrolonato de candicina en forma de agujas muy finas y largas de color amarillo anaranjado. Muy poco soluble en alcohol frío, bastante más en caliente; más soluble en acetona y metanol. Recristalizado dos veces de alcohol fundía a 218-219°. En un tubo capilar evacuado a 5 mm. de Hg fundía a 212-215°.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{18}O N. C_{10} H_7 O_5 N_4$: N, 15.79 %

Hallado: N, 15.80 %

* **NOTA** - Datos de Reti, Ludueña y Arnolt.-

CAPITULO IV

ALCALOIDES DEL TRICOCEREUS TERSHOLZII (LAWSON) RETI, ET ROSE

Esta cactácea ha sido estudiada por L. Reti, conociéndose los detalles de su investigación por una comunicación privada del autor. Existe un informe preliminar presentado al X Congreso Internacional de Química celebrado en Roma en el año 1938 (20) y están publicadas las características de la tricocereína y de algunas de sus sales en la "Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe"(3).-


Los lotes de plantas que examinó L. Reti fueron recogidos en Chilecito (La Rioja) y Andalgalá (Catamarca) en la época de octubre a diciembre, es decir el período de floración. Reti pudo determinar en ellos la presencia de dos bases: una ya conocida, la mezcalina, y otra nueva, característica de este vegetal, que denominó tricocereína. Este descubrimiento es muy interesante, pues era la primera vez que se volvía a encontrar la mezcalina, el principio activo del Anhalonium Lewinii syn. Lophophora williamsii, apareciendo también una nueva feniletilamina natural íntimamente vinculada, pues se deriva de aquella por una doble metilación en el nitrógeno. El contenido total de alcaloides era de un 0,25 % calculado sobre la planta seca, estando la tricocereína presente en una cantidad cinco veces mayor que la mezcalina.-

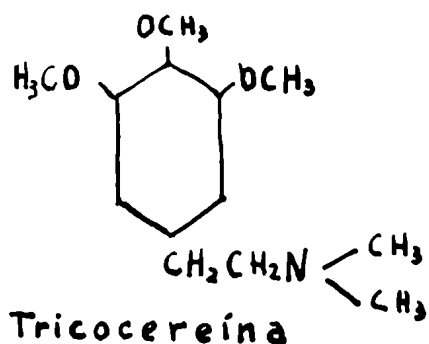
Sin embargo las partidas de material que se estudiaron en este trabajo no respondían exactamente a la misma composición. En primer lugar, el contenido alcalóidico era mucho mayor, llegando al 1,2 % en bases totales, y en segundo lugar no se pudo determinar la presencia de mezcalina, aunque como es natural se la buscó específicamente. Del 1,2 % indicado como bases totales, la mayor parte era tricocereína, aunque se pudo establecer la presencia de por lo menos dos bases más, presentes en cantidades mucho más pequeñas.-

El hecho de que en algunos casos se halla encontrado mezcalina y en otros no, no es tan extraño como parece, Los cactus, dentro de una misma especie, presentan a veces variaciones notables en su composición, no sólo cuantitativamente sino cualitativamente.

En el caso del *T. Candicans*, el contenido de anhalina varía entre amplios márgenes, 0,5 al 5 %, y el de la candicina, el otro alcaloide de dicha especie, también oscila entre límites análogos; pero lo que se destaca es que en algunos casos se han encontrado ejemplares que contenían exclusivamente candicina, estando la hor denina totalmente ausente (Reti, comunicación privada).-

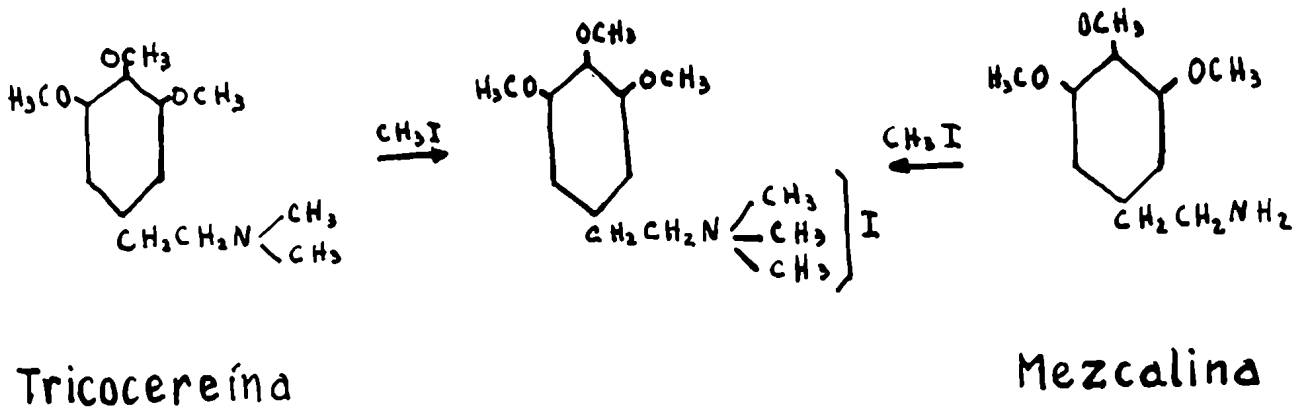
Después de algunas extracciones preliminares que permitieron dosar los alcaloides totales y comprobar la presencia de tricocereína, se hicieron operaciones en mayor escala siguiendo técnicas habituales. En los extractos etéreos se caracterizó tricocereína y una base más en pequeña cantidad. En los clorofórmicos, donde era presumible la existencia de mezcalina que es insoluble en éter, se pudo aislar por medio del picrato una base distinta, todavía no identificada.-

La estructura de la tricocereína ha sido establecida por Reti. Si se la considera como base monoácida su peso molecular se puede calcular por titulación. Responde a la fórmula mínima de $C_{13} H_{21} O_3 N$, deducida por análisis de sus derivados. Tiene además tres metoxilos y dos grupos metilimino. Por oxidación con permanganato se obtiene con bastante buen rendimiento ácido trimetil gálico,  , con lo cual queda aclarado el núcleo básico de este alcaloide, deduciéndose la presencia de una cadena lateral. Para ésta se pueden considerar muchos isómeros posibles; pero si se admite una estructura de β feniletilamina (los alcaloides de las cactáceas hasta ahora hallados son β feniletilaminas o tetrahidroisoquinolinas, esta última posibilidad descartada por el resultado de la oxidación), la siguiente fórmula:



es la única que resta, pues sabemos que hay dos grupos metilo en el nitrógeno.-

Efectivamente, se comprueba esta suposición porque la tricocereína da un iodometilato que es idéntico al producto de la metilación a fondo de la mezcalina:



También son idénticos el picrato y el cloroplatinato cuaternarios.-

La estructura de la tricocereína ha podido ser confirmada por síntesis. Después de diversas tentativas que se indican en el capítulo V, se logró finalmente preparar tricocereína en las siguientes etapas:

- 1) Conversión de la mezcalina en el β -cloro-3-4-5-trimetoxi fenil etano.-
- 2) Reacción de este derivado con la dimetilamina para dar la tricocereína.-

El clorhidrato y el picrato de la base sintética resultaron idénticos con los derivados naturales.-

PARTE EXPERIMENTAL

El material fresco se redujo a polvo seco del mismo modo que para el T. Candicans. Este polvo, aunque higroscópico, es conservable por mucho tiempo en frasco esmerilados de boca ancha.-

EXTRACCIONES PRELIMINARES

Extracción con metanol - Se usó un extractor como para caucho. En el cartucho, tipo Soxhlet, se cargó una cantidad pesada (más o menos 30 gr.) y se extrajo con 200 ml. de metanol durante dos días. Se agregó un volumen igual de agua destilada y 1 ml. de HCl concentrado y se evaporó hasta el volumen inicial. Esta operación se repitió una vez más. Se obtuvo así una solución acuosa de los clorhidratos de los alcaloides, en la cual era insoluble buena parte de las sustancias extraídas por el metanol (clorófila, resinas, etc.). Se filtró, lavando con solución de HCl al 5 %.-

Se alcalinizó con K_2CO_3 sólido y se extrajo con cloroformo hasta agotamiento. La solución acuosa extraída, acidificada, daba sólo reacción muy débil de alcaloides, por lo cual se descartó la presencia de amonios cuaternarios. Se filtró la solución clorofórmica, lavando con cloroformo, y se la extrajo con HCl al 5 % (A). Esta solución fue agotada con cloroformo, previa alcalinización con K_2CO_3 .-

Se secó la solución clorofórmica sobre Na_2SO_4 anhidro y se la filtró, recibiendo el filtrado en un balón de vidrio del cual se recuperó por destilación la mayor parte del cloroformo. Cuando estuvo reducido a pequeño volumen (≈ 30 ml) se lo pasó lavando cuidadosamente a una cápsula tarada en la cual se lo llevó a sequedad en el baño maría.-

Se obtuvieron así los alcaloides crudos en forma de un líquido oleoso, todavía muy impuros. En este estado, según el dato de pesada, el contenido en alcaloides era del 2,09 %, valor excesivamente alto. Por titulación con HCl 0,1 N, usando rojo de metilo

como indicador, considerados como tricocereína, se calculó en 1,21 %.-

Se acidificó ligeramente el líquido de la titulación y se lo filtró para separar las resinas insolubles. Se lavó con cloroformo repetidas veces (para eliminar las resinas que pudieran quedar y el resto de metilo). Alcalinizando con K_2CO_3 sólido las bases se separaron espontáneamente como un aceite rojizo. Se extrajeron con cloroformo, 3 veces, y los extractos clorofórmicos, después de secados con Na_2SO_4 , se evaporaron, dejando como residuo las bases libres. Se dedujo así un contenido del 1,13 % para el polvo seco. Por comparación de los datos de pesada y de titulación, se calculó un peso molecular medio de 221, en el orden esperado para los alcaloides de las cactáceas (mezcalina 211, anhalina 223, tricocereína 239).-

Las bases fueron disueltas en H_2SO_4 2N y se concentró la solución sin que se lograra precipitar nada. Esto indicaba la ausencia de mezcalina, por lo menos en cantidades apreciables, pues el sulfato de mezcalina es muy poco soluble en agua fría, siendo, en cambio, el de tricocereína, muy soluble.-

Aisladas nuevamente las bases se disolvieron en acetona y se agregaron unas gotas de HCl concentrado; no se logró cristalizar nada por raspados con una varilla. Se evaporó la solución y se la guardó en un desecador sobre KOH. Se obtuvieron cristales que por lavados con acetona fría perdieron completamente el color. P. f.: 199-202. Mezcla con clorhidrato de tricocereína de p.f. 205-206: 199-204.-

Extracción en Soxhlet con éter - Se humectó el polvo seco pesado (≈ 15 gr.) con solución 2N de Na_2CO_3 y se lo extrajo en un Soxhlet con éter durante dos días. La solución etérea fué agotada con HCl 1:5 % y luego se trabajó como en el ensayo anterior a partir de (A). Esta técnica es más sencilla en su primera parte y las bases se obtuvieron más puras. Se calculó un valor del 1,20 % en peso en bases totales, ligeramente más alto que el anterior, pero satisfactoriamente concordante.-

EXTRACCIONES EN ESCALA MAYOR

Como la extracción con éter en un Soxhlet había resultado más satisfactoria, se armó un aparato completamente análogo, pero con una capacidad para 600 gr. de polvo ya humectado con solución de Na_2CO_3 . Se encontraron grandes dificultades en la circulación del éter por el material a extraer, por lo cual se desistió de su uso.-

El polvo seco se hirvió repetidas veces en un balón de boca ancha provisto de un refrigerante a reflujo con alcohol acidulado (2 ml. de HCl concentrado por litro). Cada operación duraba 6 horas, después de lo cual se filtraba por un Buchner grande, guardándose el extracto alcohólico y volviendo el material al balón. Para agotar 1/4 Kgr. se gastaban aproximadamente 2,8 l. de alcohol repartidos, en cantidades decrecientes, en 5 extracciones.-

Se ensayó también la maceración en frío, por contacto de un día para el otro con la solución alcohólica acidulada y revolviendo de vez en cuando. Se necesitaban, en general, 6 operaciones, es decir, una más que por el método en caliente.-

Los extractos reunidos se concentraban a presión reducida hasta un volumen en mililitros aproximadamente igual a la cantidad de material de partida en gramos. Se agregaba entonces un volumen igual de agua destilada y se concentraba nuevamente a presión reducida hasta el mismo volumen. Esto se repetía una vez más, obteniéndose una solución acuosa de los clorhidratos de los alcaloides que se filtraban de un abundante precipitado de clorófila, resinas, etc., sustancias que se habían insolubilizado al pasar de medio alcohólico a acuoso.-

A continuación se la lavaba en una ampolla de decantación varias veces con cloroformo, hasta que éste saliera prácticamente incoloro; esto para eliminar sustancias extrañas que luego se extraerían conjuntamente con los alcaloides.-

Para desplazar los alcaloides se alcalinizaba con un gran exceso de K_2CO_3 sólido; podría haberse usado también un hidróxido fuerte pues se comprobó la ausencia de bases fenólicas. En estas

condiciones los alcaloides pasaban fácilmente a los solventes, usándose primero éter y luego cloroformo.-

En general, 500 ml. de solución acuosa se extraían 4 veces con éter, con las siguientes cantidades: 500, 400, 300 y 200 ml (I). Luego 3 veces con cloroformo: 400, 200 y 200 ml (II). Después de este tratamiento la solución acuosa quedaba agotada, dando sólo muy ligera, reacción de alcaloides. De aquí se infirió la ausencia de amonios cuaternarios que se han encontrado en otras especies de cactáceas.-

I) Las soluciones etéreas obtenidas se trabajaron de 3 modos distintos:

- a) Por precipitación con HCl gaseoso.-
- b) Por extracción con soluciones ácidas, reextracción, etc., y ulterior aislamiento del clorhidrato.-
- c) Por evaporación y destilación del residuo a presión reducida.-

a) El extracto etéreo fué secado lo más perfectamente posible sobre perlas de KOH (esto es posible, pues como ya se ha dicho no hay bases fenólicas). Haciendo burbujear una corriente de HCl gaseoso seco, precipitaron los clorhidratos de las bases en forma de voluminosos copos blancos. Se debe evitar en todo momento la presencia de humedad, que se traduce siempre en una disminución seria del rendimiento.-

Se trató de filtrar rápidamente por un Buchner para separar los clorhidratos, pero posiblemente por absorción de la humedad atmosférica, se transformaron en el filtro en una masa pegajosa, amarillenta. Se la disolvió en acetona anhidra y de la solución obtenida precipitaron espontáneamente los clorhidratos en forma de cristales grandes e incoloros de p.f. 188-196°. El rendimiento fué malo: 0,18 % en bases libres calculadas como tricocereína sobre el polvo seco.-

De las acetonas madres se obtuvo, después de llevarlas a sequedad, disolver en agua, filtrar, extraer, etc., una nueva cantidad de bases, aproximadamente el doble de la anterior.-

Este método aunque permite la eliminación de varias operaciones, en la práctica resulta engorroso y conduce a rendimientos bajos.-

b) La solución bruta de los alcaloides en éter se extrajo 3 veces con HCl al 5 %. La solución clorhídrica fué alcalinizada con K_2CO_3 sólido y extraída con cloroformo. El cloroformo es más efectivo que el éter. El extracto clorofórmico dejó por evaporación, después de secado con Na_2SO_4 , las bases libres como un residuo resinoso. Estas eran todavía impuras, acompañadas de sustancias extrañas que en este trabajo se denominan resinas sin pretender dar a este término una significación química precisa. Las bases se disolvieron en la cantidad correspondiente de HCl (aquí se las puede titular si se desea) y se las filtró de las resinas insolubles. Se evaporó la solución y el residuo se guardó en el desecador. Los clorhidratos resultaron todavía oscuros, acompañados de algo de resinas, pero cristalizados. Por pesada se calculó un rendimiento de 1,2 % en bases libres sobre el polvo seco. Para purificarlos se los trituro y digirí, después de bien secos, con acetona anhidra (son muy solubles en agua). Se enfrió y se filtró lavando con pequeñas cantidades de acetona también anhidra. Se logró así un producto microcristalino, prácticamente exento de color, de p.f.: 189-196°. La pérdida fué considerable en esta última operación, quedando reducido el rendimiento a un 0,4 %, calculado como siempre en bases libres, tomadas como tricocereína, sobre el material seco.-

c) La solución etérea seca fué concentrada y evaporada luego en un baloncito de destilación, el cual se guardó en un desecador sobre KOH para eliminar cualquier vestigio de agua que luego provocaría sobresaltos en la destilación; para mayor seguridad, se colocó también en el interior del balón lana de vidrio, como amortiguador. El residuo conteniendo las bases impuras fué destilado a presión reducida usando una buena trompa de agua. Las bases destilaron como un líquido oleoso, ligeramente amarillento, con olor típico a aminas, que amarilleaba con el tiempo. El rendimiento en peso en bases libres fué del 0,9 %.-

De una porción del destilado, por neutralización con HCl, evaporación y tratamiento con una pequeña cantidad de acetona se obtuvo un clorhidrato de p.f.: 182-197°, con lo que se redujo el rendimiento al 0,7 %.-

Este método es el más limpio y elegante de los tres. Conduce sencillamente a las bases puras, y si consideramos el rendimiento efectivo de cada procedimiento, es decir en clorhidratos de analítica pureza, es también el que da mayor cantidad de producto.-

II) Los extractos clorofórmicos, secados sobre Ca Cl₂, fueron elaborados de dos modos:

a) Por destilación, análogamente a c) para los extractos etéreos. Pero el contenido en bases resultó muy pequeño, y no se pudo obtener un destilado. Sin embargo se observaron pequeñas gotas oleosas en la parte superior del balón que daban intensa reacción de alcaloides.-

b) Por evaporación del extracto clorofórmico se obtuvo un residuo obscuro, resinoso que representaba el 0,9 % del peso del polvo seco. La reacción de alcaloides era intensa, pero titulando al rojo de metilo se dedujo que sólo la décima parte eran alcaloides, expresada la alcalinidad en mezcaldina.-

Después de titular se agregó un pequeño exceso de HCl N, quedando una buena cantidad de resinas insolubles que se eliminaron por filtración. La solución fué alcalinizada, extraída con cloroformo y luego la solución clorofórmica lo fué a su vez con HCl al 5 %. A pesar de que se logró con este tratamiento una considerable purificación, no se logró separar ningún clorhidrato cristalizado por concentración de la solución clorhídrica, la cual, finalmente, se evaporó dejando un jarabe que no se pudo cristalizar a pesar de todas las tentativas realizadas.-

AISLAMIENTO DE LAS BASES

Tricocereína - Los clorhidratos de las bases solubles en éter aislados en a), b) y c) de I, tenían puntos de fusión análogos, los que

les no eran netos sino que abarcaban un rango de unos 10° C. Esto indica que por dichos caminos se llegó a un mismo clorhidrato impurificado en la misma medida. Además por tratarse de métodos de aislamiento específicos para bases que deberían conducir a la obtención de un clorhidrato de tricocereína bastante puro, se infirió la presencia de otra base, responsable de la depresión del punto de fusión. Esta suposición, como se verá, fué comprobada.-

Recristalizados dos veces dichos clorhidratos de pequeñas cantidades de alcohol absoluto, se llegó al punto de fusión correspondiente al de la tricocereína: 205-206°, que ya no se modificaba por ulteriores recristalizaciones.-

Base α , soluble en éter - Las acetonas madres de los clorhidratos erudos de a), b) y c) fueron evaporadas a sequedad, dando un jarabe obscuro. Se lo disolvió en alcohol caliente, se filtró y luego se agregó solución saturada de ácido picrico en alcohol también caliente. Al enfriar se separaron abundantes cristales de picrato que purificado por recristalización resultó ser de tricocereína. Pero se observaron tres rosetas más oscuras, de aspecto distinto del resto. Se separaron cuidadosamente con espátula y se recristalaron dos veces de alcohol - acetona p.f.: 186-188°. Recristalizado dos veces más de alcohol fundía a 194-196° C. El punto de fusión era algo difícil de observar, pues el producto disminuía de volumen y obscurecía antes de fundir. Observado al microscopio era un producto cristalino de formas sacaroides, netamente distintas a las del picrato de tricocereína (agujas). De este dato y del punto de fusión se infirió la presencia de una segunda base en los extractos etéreos del *Trichocereus Terscheckii*.

Picrato - Análisis: C %: 48,42; H %: 4,94
N %: 12,45

Podría ser un isómero de la tricocereína. Calculado para

$C_{13} H_{21} O_3 N$. $C_6 H_3 O_7 N_3$: C %: 48,71; H %: 5,17; N %: 11,96

Base β , soluble en cloroformo - El jarabe obscuro que se obtuvo en II), b), se disolvió en alcohol, se filtró y se trató en calien

te con una solución alcohólica de ácido pícrico. Al enfriar se separó un picrato de aspecto impuro, pero cristalino según la observación microscópica. Seleccionados los cristales adheridos a la pared del vaso, de mejor aspecto, y recristalizados de alcohol-acetona, fundían a 147-149° dando un líquido pardo obscuro. Al microscopio estaba formado por espátulas que se agrupaban en rosetas; las espátulas a su vez constituídas por manojos de finas agujas dispuestas en abanico.-

Por recristalizaciones de acetona alcohol se llegó al p.f. 168-170°. Es próximo al p.f. del picrato de tricocereína (172°) por lo que se hizo un p.f. mezcla que dió 157°; es, por lo tanto, distinto

Análisis: C %: 47,10; H %: 4,37; N %: 12,42
OCH₃ %: 20,60

TRICOCEREINA

Base libre - Es un líquido oleoso incoloro, de reacción alcalina. Se puede determinar su peso molecular por titulación con ácidos usando rojo de metilo como indicador. Destila sin descomposición a presión reducida, también por arrastre con vapor de agua. Es soluble en agua, alcohol, acetona, éter y cloroformo. Da reacciones positivas con los reactivos corrientes de alcaloides y varios derivados cristalizados que permiten su caracterización.-

Clorhidrato Cristales prismatoideos, incoloros, de p.f. 205-206°. Muy soluble en agua y en alcohol, dando soluciones algo amarillentas, poco soluble en acetona, insoluble en éter etílico y éter isopropílico. Por alcalinización de sus soluciones se puede separar la base libre

Iodometilato La base libre destilada (0,48 gr.) se disolvió en 1 ml. de acetona y se agregó yoduro de metilo (0,3 ml.); la reacción fué exotérmica. Se dejó estar durante un día, precipitando abundantemente el iodometilato. Se lavó con pequeñas cantidades de acetona fría, eliminándose perfectamente el color. Se obtuvieron 0,55 gr.

de producto de punto de fusión 217-220°.-

El iodometilato es poco soluble en alcohol o agua fríos. En cambio es mucho más soluble en dichos solventes a ebullición. Aprovechándose esta propiedad, se lo recrystalizó de agua, obteniéndose agujas cortas de p.f. 226-227°, con muy buen rendimiento.-

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{21}O_3$ N. I CH_3 : C %: 44,10; 4 %: 6,34

Hallado: C %: 44,50; 4 %: 6,32

Este compuesto era ya conocido pues resulta de la acción del CH_3 I o del $(CH_3)_2 SO_4$ sobre la mezcalina. Fue preparado por primera vez por Heffter (41) quien lo describió como láminas amarillo pálidas con un p.f. de 220°. En un trabajo posterior (42) indicó un p.f. de 225° Späth (27) señaló 224-225°.-

A los efectos de realizar una comparación confirmatoria de la estructura asignada a la tricocereína, se preparó iodometilato de dimetilmezcalina por acción directa del CH_3 I sobre la mezcalina en solución acetónica. La base libre fué obtenida de su clorhidrato, un producto comercial de gran pureza. Precipitó así, con bajo rendimiento el iodometilato con p.f. 224-225°. El p.f. de la mezcla con iodometilato de tricocereína, fué de 225-226°, quedando, entonces, establecida la identidad de las dos sustancias.-

Picrato - La base libre destilada (0,32 gr.) disuelta en alcohol absoluto (3 ml.) fué tratada en caliente con una solución alcohólica de ácido pterico (0,32 gr. en 3 ml. de alcohol absoluto). Al enfriar precipitó abundantamente el picrato. Se obtuvieron 0,56 gr. de finas agujas amarillas que fundían a 147-152°. El producto resultó muy poco soluble en alcohol frío, más soluble en caliente; bastante más soluble en acetona que en alcohol. Se lo recrystalizó tres veces de alcohol-acetona caliente. Al enfriar se separaba con buen rendimiento el picrato. Se llegó así al punto de fusión constante: 172-173°. El producto al ser calentado intensificaba su color y terminaba por fundir en un líquido anaranjado.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{21}O_3$ N. $C_6H_3O_7N_3$: N %: 11,96

Hallado: N %: 12,27

Picrolonato - Se disolvieron 0,25 gr. de clorhidrato de tricocereína en 2 ml. de alcohol y se agregó en caliente una solución de 0,26 gr. de ácido picrolónico en 4 ml. de alcohol. Al enfriar se obtuvo el picrolonato en forma de prismas cuadrangulares color amarillo canario de p.f. 164-165°. Difícilmente soluble en alcohol, bastante soluble en acetona caliente.-

Recristalizado dos veces de alcohol-acetona fundía a 167-168°. Este derivado presenta un fenómeno curioso: después de fundir, solidificó espontáneamente apenas se lo dejó de calentar. Vuelto a calentar fundió a 177°, después de lo cual se mantenía en estado de sobrefusión. Se destaca que si no se procede con cuidado, no se observa este fenómeno netamente, sino que el producto funde entre 167 y 177°.-

Este hecho posiblemente se puede interpretar como una transición de una forma cristalina a otra

Análisis: Calculado para $C_{13} H_{21} O_3 N$. $C_{10} H_8 O_5 N_4$: N %: 13,91

Hallado: N %: 13,60

Cloroaurato - El cloroaurato se precipitó agregando a una solución diluida de clorhidrato de tricocereína, gota a gota, solución de $Cl_3 Au$ al 1/10. Se formó un abundante precipitado, que en un primer momento parecía amorfo. Se lo dejó estar, y luego de enfriar a 0°, se lo filtró lavando 3 veces con pequeñas cantidades de agua helada. Después de seco, se presentó como un producto microcristalino, color tierra Siena que fundía a 136-139° con visible descomposición, enrojeciendo y desarrollando gases.

Análisis: Calculado para $C_{13} H_{21} O_3 N$. $Cl_4 Au H$:

Au % : 34,04; C %: 26,93; H %: 3,83

Hallado: Au %: 34,6; C %: 26,73; H %: 3,78

Cloroplatinato - Se lo preparó del mismo modo que el cloroaurato usando como agente precipitante una solución al 1/10 de $Cl_4 Pt$. Se obtuvo un producto cristalino, color anaranjado que fundía a 185-186° obscureciendo y desarrollando gases.-

Análisis: Calculado para $(C_{13}H_{21}O_3N)_2 Cl_6 Pt H_2$: Pt %: 21,98

Hallados: Pt: 22,08 *

Picrato de trimetil mezcalin amonio - Se disolvieron 0,06 gr. de iodometilato de tricocereína en 1 ml. de agua caliente y se agregaron 2,0 ml. de solución de picrato de sodio al 2 %. Se concentró algo, y luego al enfriar se separó el picrato cristalino. Después de recrystalizado de agua caliente fundía a 165°.

Análisis: Calculado para $C_{14} H_{24} O_3 N$. $C_6 H_2 O_7 N_3$: N %: 11,62

Hallado: N %: 11,65 *

Este mismo picrato se obtuvo también con idéntica técnica a partir del iodometilato que se obtuvo por metilación a fondo de la mezcalina. El picrato así preparado fundía a 165°, solo o después de mezclado con el obtenido a partir del iodometilato de tricocereína natural.-

Oxidación de la tricocereína - Se disolvieron 2,5 gr. de clorhidrato de tricocereína en 250 ml. de agua y se agregaron 150 ml. de solución al 4 % de $KMnO_4$. La oxidación ocurría espontáneamente. Después de calentar hasta ebullición, se filtró y el filtrado se volvió a oxidar por agregado de 50 ml. más de solución de permanganato. Se concentró la solución a 100 ml., y por agregado de HCl se pudieron precipitar 0,65 gr. de una substancia cristalina, blanca. Se la recrystalizó de agua caliente, después de lo cual fundía a 168° C.

Por otra parte se preparó ácido trimetil gálico por metilación con $(CH_3)_2 SO_4$ de un ácido gálico comercial, muy puro, según la técnica indicada en Organic Syntheses (43). El producto sintético fundía a 168°; solo o después de mezclado con el obtenido por oxidación de la tricocereína.-

* Datos de L. Reti.-

CAPITULO V

TENTATIVAS DE SINTESIS DE LA TRICOCEREINA

Dentro de los recursos con que se contaba se ensayó, por varios caminos, de realizar la síntesis de la tricocereína, y lograr así una prueba definitiva de la estructura de dicho alcaloide.-

El problema que se planteaba era en apariencia sencillo, pues considerándose que la tricocereína es la N-N-dimetil mezcalina, no parecía difícil, en principio, desarrollar un método que permitiera su obtención a partir de la mezcalina, la cual es una base ya conocida. Sin embargo, varias tentativas en este sentido fallaron; dejando, no obstante, interesantes conclusiones. Finalmente se logró el objeto buscado, transformando la mezcalina en el β -feniletil cloruro correspondiente y luego condensando éste con dimetilamina. Este método, tal como se lo realizó en el laboratorio, no tiene valor preparativo, pero permitió una comprobación concluyente de la fórmula asignada a este alcaloide hallado en el T. Ternstroemia.-

Metilación directa con CH_3I ó $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ - La metilación directa de la mezcalina usando agentes como el CH_3I ó el $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ no conduce a la tricocereína. La metilación transcurre a fondo hasta el derivado cuaternario; si se usan cantidades más pequeñas del reactivo, se aísla por una parte base primaria sin reaccionar y por otra la sal cuaternaria. Los ensayos realizados con la β -feniletilamina están de acuerdo con este resultado. Se destaca, que según estas experiencias, no se descarta en absoluto la posibilidad de la formación de las bases secundaria y terciaria, pero en todo caso con rendimientos muy bajos. Véase al respecto, Rosenmund (38), el cual trató clorhidrato de p-metoxifeniletilamina con CH_3I , KOH y alcohol a 100° , obteniendo una mezcla de todas las bases, de donde pudo aislar la terciaria con bajo rendimiento.-

En la literatura se encuentran conclusiones análogas a las de estos ensayos, para este tipo de metilaciones. Barger (34) señala que no pudo obtener nordenina, $\text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$, por acción

del CH_3I sobre la tiramina, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. Dice este autor que la reacción no se detiene en la amina terciaria, sino que tiene lugar la formación del ioduro cuaternario, sea cual sea la proporción de CH_3I que se emplee. Por la misma razón encontró que era imposible preparar $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ por metilación directa de la amina primaria correspondiente; pues los productos formados eran solamente los ioduros primario y cuaternario. La misma dificultad había sido encontrada con escasa anterioridad por Johnson y Guest (44).-

Metilación con $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en presencia de alcoholato de sodio -

Johnson y Guest (45) tratando la β -feniletilamina con $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en solución metanólica de metilato de sodio, lograron sintetizar la β -dimetilfeniletilamina, con un rendimiento que describieron como bueno, sin precisarlo exactamente. Hechas experiencias en este sentido, usándose también soluciones de sodio en alcohol etílico y amílico, sólo se obtuvieron rendimientos muy bajos en dimetilfeniletilamina.-

El alcohol amílico fué tomado en consideración, porque se presumió que esta técnica involucraba la reducción del amonio cuaternario por el alcoholato de sodio, reacción sobre la cual hay antecedentes que se indicarán en el párrafo siguiente; se lo usó entonces de acuerdo con esta hipótesis y la sugestión de Vorländer y Spreckels (46) de que para la reducción de sales cuaternarias de aminas alifáticas sería conveniente el uso de soluciones de sodio en alcoholes superiores (esto, sin duda, para lograr una temperatura de reacción más elevada). Se observó la formación de estireno y sus polímeros, con lo que se infiere que la aplicación de alcoholes superiores, tiene una seria limitación, debida a la inestabilidad térmica de las bases de amonio cuaternario.-

En resumen: no se lograron por metilación con $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en presencia de alcoholatos alcalinos rendimientos promisorios en amina terciaria. El uso de un alcohol superior, si se lleva la mezcla a ebullición a reflujo, parece favorecer la descomposición del amonio cuaternario para dar estireno. Por estas razones no se

intentó aplicar dicho método para la obtención de la tricocereína a partir de la mezcalina.-

Reducción de derivados cuaternarios por el etilato de sodio - D.

Vorländer y Elisabeth Spreckels (46) elaboraron un método para preparar aminas terciarias aromáticas con excelentes rendimientos por calentamiento a reflujo de la sal cuaternaria con solución de alcoholato de sodio en alcohol absoluto. Señalaron que las sales de amonios cuaternarios alifáticos también se reducen, pero más lentamente, dejando constancia que para fines preparativos se deberían usar soluciones más concentradas de etilato de sodio, o bien disolver el sodio en alcoholes superiores.-

Otro trabajo en este sentido es el de Zaki y Tadros (47) que lograron la reducción del $\text{HOOC} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{Cl}$ a p-dimetilamino-benzoico, con muy buen rendimiento, por medio del etilato de sodio en alcohol absoluto. Claro está que en este caso la reducción se facilita por tratarse de un derivado aromático y por tener un grupo carboxilo en posición para.-

Al experimentar este método se observó que el iodometilato de dimetilfeniletilamina no se retrograda a amina terciaria por acción del etilato de sodio; el clorometilato, en cambio, parece reducirse, aunque en pequeña proporción. Por ser un rendimiento muy bajo, no se consideró conveniente intentar una síntesis de la tricocereína que hubiera consistido en una metilación a fondo de la mezcalina, y luego reducción con alcoholato de sodio.-

Descomposición térmica del iodometilato de tricocereína - La patente alemana Nº 233.069 (35) dice que por destilación a presión reducida de halogenuros de amonio cuaternario de oxifeniletilaminas o sus éteres se obtienen las aminas terciarias correspondientes. Como ejemplo cita la preparación de hordenina a partir del iodometilato de dicha base, que se puede preparar a partir de p-oxifeniletilamina, CH_3I y etilato de sodio, da por destilación hordenina, la cual se aísla en forma del clorhidrato. Esto ya ha sido comentado en la parte referente a la anhalina (o sea hordenina).-

Análogamente, entonces, se trató de preparar la tricocereína, obteniendo el iodometilato de ésta a partir de la amina primaria

correspondiente, la mezcalina, y descomponiéndolo luego por destilación. Del destilado se pudo aislar una pequeña cantidad de base en forma de picrato, la cual no era tricocereína, pues este picrato mezclado con una muestra auténtica de picrato de tricocereína, deprimía notablemente su punto de fusión. También resultaron deprimidos los puntos de fusión mezcla con el picrato de trimetil trimetoxifeniletilamonio y el picrato de dimetilamina.-

Metilación de la mezcalina con formaldehído - ácido fórmico - Un procedimiento muy conocido para metilar aminas primarias y secundarias es la llamada reacción de Eschweiler-Clarke que hace uso del formaldehído como agente alquilante, en presencia de ácido fórmico como reductor.-

Existe una revisión acerca de esta técnica, la cual puede considerarse como un caso particular de la reacción de Leuckart, en "Organic Reactions" (48).-

La acción metilante del formaldehído fué aplicada primeramente por Eschweiler (49) para la síntesis de la trimetilamina. Sommerstrand (50) usando formiato de amonio, formaldehído y ácido fórmico lograron un excelente método preparativo para el mismo compuesto, el cual fué desarrollado y aplicado en forma general por Clarke, Gillespie y Weiss Haus (51).-

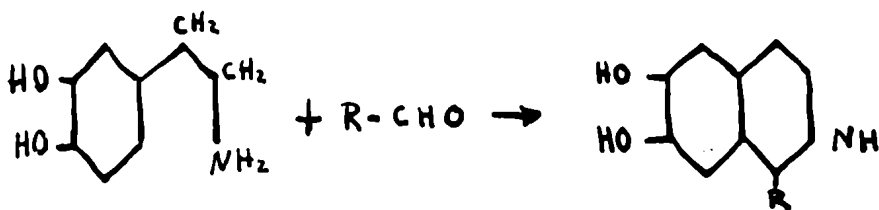
El modo de reaccionar del formaldehído con diversas β -feniletilaminas ha sido estudiado, habiéndose puesto en evidencia que, según las condiciones, puede desempeñar un papel metilante o ciclante.-

Decker y Becker (52) calentando β -feniletilamina durante 3 horas a 130-140° con 12 partes de formaldehído obtuvieron β -dimetilfeniletilamina. Por su parte, Pictet y Spengler (53) ciclaron la β -feniletilamina a tetrahidroisoquinolina calentándola al baño maría con formol en un medio de clorhídrico concentrado.-

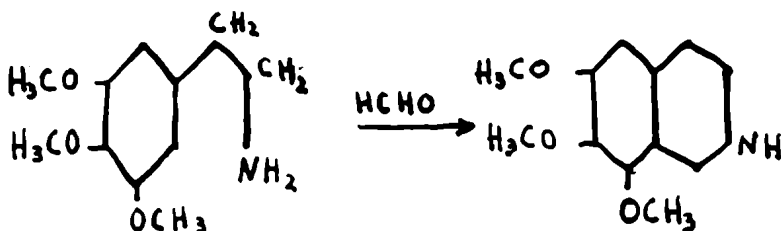
Para preparar tetrahidroisoquinolinas a partir de β -feniletilaminas existe un método general debido a Decker (54). Buck, que lo ha aplicado en sus trabajos, dice al respecto (55) que una β -feniletilamina se condensa con el formaldehído para dar el N-metilen o el N-hidroximetil derivado, y que éste luego ciclado por acción

del HCl. Señala que es necesario que haya un grupo sustituyente en meta respecto de la cadena lateral que actúe activando la posición 6 en el anillo, pero que esto no siempre es necesario en condiciones más drásticas (Ficet y Spengler, ver más arriba).=

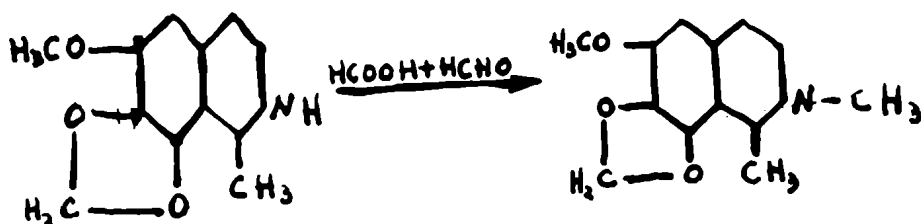
Schöpf y Bayerle (56) lograron ciclar β -feniletilaminas sustituidas por medio de aldehidos en condiciones fisiológicas. El esquema de la reacción, la cual tiene gran importancia en la química de los alcaloides de las cactáceas, es:



Späth (57) condensando la mezcalina con formaldehido obtuvo la anhalinina:



El nitrógeno tetrahidroisoquinolinico puede ser metilado por acción del fórmico-formaldehido. Así, Späth y Keszler (58) prepararon la lofoforina a partir de la anhalonina:



Raouf (59) aplicó la reacción de Eschweiler-Clarke con fórmico-formaldehido a la tiramina, pudiendo realizar así una nueva síntesis de la bordenina (anhalina), alcaloide que se ha encontrado en algunas cactáceas.~

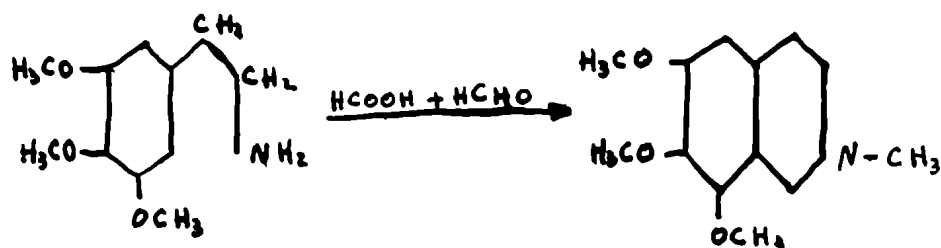


En este caso se produce una doble metilación en el nitrógeno,

sin observarse cierre del anillo, posiblemente por la falta de un grupo activante en meta respecto de la cadena lateral.-

Con el fin de la síntesis de la tricocereína, sin descartarse la probable formación de una tetrahidroisoquinolina, se estudió en este trabajo la reacción de la mezcalina con el fórmico-formaldehído en condiciones análogas a las de Raoul para la anhalina.-

Se obtuvo así una base oleosa cuyo clorhidrato deprimía el punto de fusión del clorhidrato de tricocereína, quedando de ese modo eliminada la posibilidad de que se hubiera producido el dimetil derivado que se deseaba. Debía ser entonces una tetrahidroisoquinolina; el análisis centesimal dió una fórmula aproximadamente isomérica (en realidad hay dos hidrógenos de diferencia) con la tricocereína, habiendo tres metoxilos y un solo grupo metilamino. Se formuló así la hipótesis que dicha base era la N-metil-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, compuesto que, en cuanto se ha podido averiguar, no figura en la literatura. La reacción fué, entonces:



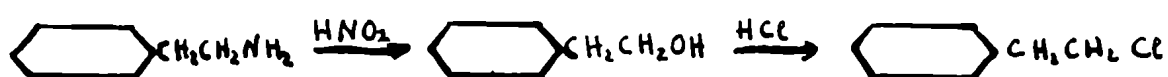
transcurriendo posiblemente en dos etapas: primero, condensación y ciclación y luego metilación en el nitrógeno de la tetrahidroisoquinolina.-

Las suposiciones hechas acerca de la estructura de esta base encontraron también un apoyo en las características del iodometilato. Dicho compuesto es ya conocido, pues ha sido preparado por Späth (57) por metilación a fondo de la anhalina. Dicho autor señaló un punto de fusión de 212°, prácticamente coincidente con el aquí obtenido que era de 215°.-

Esta base, todavía sólo conocida en el laboratorio, podrá posiblemente ser encontrada en las cactáceas. Esto resulta claro si se compara su fórmula con la de los alcaloides hasta ahora hallados.

Como ya se indicó en el capítulo I resulta ser la N-metil anhalinina o sea la O-metil anhalonidina, de lo cual se puede deducir, teniendo en cuenta la corriente que es en estos vegetales la metilación en O ó en N, la probabilidad de su presencia en los productos naturales.

Síntesis de la tricocereína = J. B. Shoemith y R. J. Connor (60) encontraron que el clorhidrato de feniletilamina tratado en solución acuosa con Na NO₂ en presencia de HCl, daba una cantidad apreciable de β-cloroetilbenceno. La reacción debe ocurrir así:



E. Ruggli y B. Prys (61), sin mencionar el trabajo anterior, indicaron que el β-cloroetil benceno se puede obtener por los siguientes caminos:

- I) El clorhidrato de feniletilamina con nitrito de amilo.
Rendimiento: 36 %.-
- II) La feniletilamina libre con cloruro de nitrosilo. Rendimiento: 38 %.-
- III) Por acción del nitrito de plata.-

El ensayo aquí realizado sobre la acción del Na NO₂ sobre una solución acuosa fría de clorhidrato de feniletilamina y ácido clorhídrico dió un rendimiento del 40 % en β-cloroetil benceno.

El β-cloroetil benceno se puede condensar con dimetilamina para dar la dimetilfeniletilamina.-



Esta reacción es bien conocida, habiendo sido estudiada por Barger (34), Tiffeneau y Hubert (59) y Braun (62).-

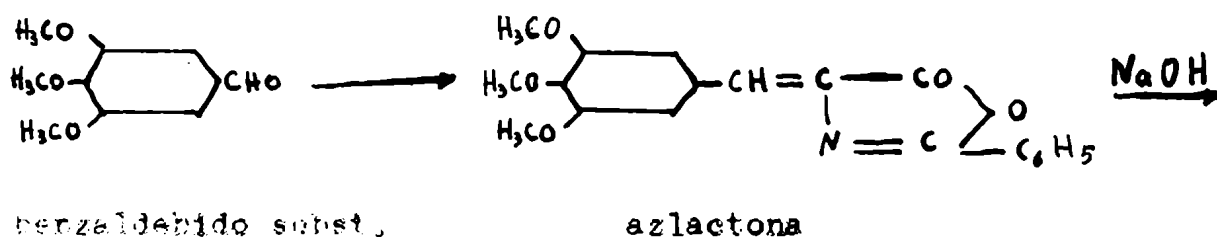
Se tiene así delineado un camino para pasar de la feniletilamina o su clorhidrato a la dimetilfeniletilamina. Se pensó, entonces, que se podría seguir una vía análoga para sintetizar la tricocereína a partir de clorhidrato de mezcalina, un producto comercial del cual se disponía.-

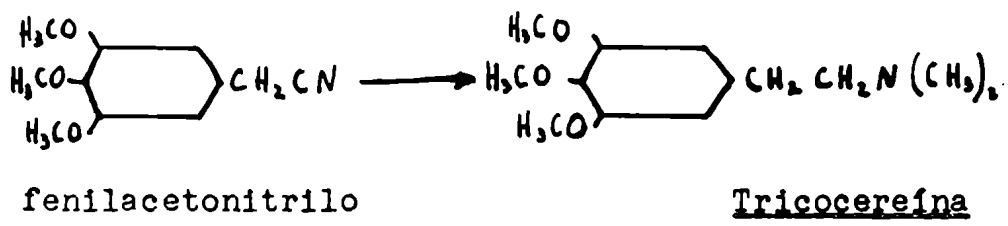
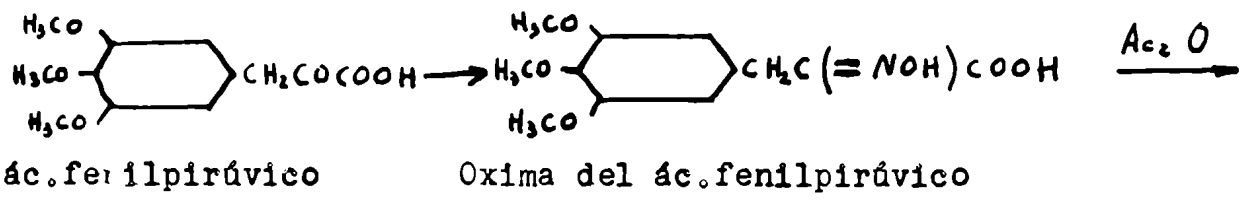
La reacción del clorhidrato de mezcalina, en solución clorhídrica, con Na NO_2 en frío, fué violenta. De la mezcla de reacción se obtuvo por extracción con éter, con rendimiento del 19 %, un producto amorfo que se consideró como 3,4,5-trimetoxi β -cloroetil -ceno impuro.

Este extracto se lo hizo reaccionar con un fuerte exceso de solución alcohólica de dimetilamina a 100° en tubo cerrado, de donde se pudo aislar, con buen rendimiento, tricocereína en forma de clorhidrato y picrato que no deprimían los puntos de fusión de los productos naturales. Quedó así confirmada la estructura asignada a la tricocereína.-

Nota - Se destaca que del examen de la literatura surge un método que sin duda se podrá aplicar, si se desea una síntesis de la tricocereína con fines preparativos. Es el trabajo de Buck, Baltzly y Ide (63) sobre sales de derivados terciarios y cuaternarios de la β -feniletilamina, donde se desarrolla una síntesis general para dimetilfeniletilaminas con muy buenos rendimientos en cada etapa del proceso. Se parte de un benzaldehido substituido (metoxilos o etoxilos) el cual se convierte por acción del ácido hipúrico en la azlactona correspondiente. La azlactona es hidrolizada con hidróxido de sodio dando el ácido fenilpirúvico, el cual es transformado en la oxima que, descarboxilada y dehidratada simultáneamente con anhídrido acético en una sola operación, da el fenilacetónitrilo. Este último es reducido catalíticamente a la β -dimetilfeniletilamina con paladio en presencia de un exceso de dimetilamina.-

Entre las numerosas dimetilfeniletilaminas sintetizadas por este satisfactorio procedimiento no figura la tricocereína, pero es presumible que también se podrá aplicar con éxito a la preparación de dicha base. La vía a seguir, esquematizada, sería:





PARTE EXPERIMENTAL

Metilación en presencia de alcoholato de sodio - Se disolvieron 9,62 gr. de Na metálico en 100 ml. de alcohol etílico y se agregaron 12,1 gr. (0,1 mol.) de β -feniletilamina redestilada. Luego se agregaron 34 ml. (45,2 gr) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, poco a poco y enfriando, ya que la reacción era muy violenta y exotérmica. Se observó la precipitación de un sólido gelatinoso. Se agregaron 80 ml. más de alcohol etílico y luego se tuvo el todo en ebullición suave durante 6 horas en el baño de vapor. Finalizado el calentamiento había una masa gelatinosa anaranjada depositada en el fondo del balón, la cual se disolvió al agregar 30 ml. de HCl concentrado. Quedó en cambio un insoluble microcristalino formado por Na Cl. Se evaporó a sequedad para eliminar el alcohol y el exceso de ácido; el residuo se alcalinizaba con un exceso de KOH y se destilaron las bases libres por arrastre con vapor de agua.-

Se agregó HCl al destilado con lo cual se disolvieron las bases que formaban una capa oleosa sobrenadante, y se trató con un exceso de Na NO_2 . Se separó así un aceite anaranjado rojizo, que se creyó la nitrosamina de la base secundaria, el cual se eliminó completamente con dos extracciones con éter. El éter por evaporación dejó un residuo de 4,6 gr. de dicho aceite. Este por calefacción con HCl permaneció, por lo menos en su mayor parte, inalterado. Por lo tanto no podía ser la nitrosamina que hubiera por dicho tratamiento regenerado fácilmente la amina secundaria. Por fin se comprobó que era el cloruro de β -feniletilo que se forma por acción del Na NO_2 en presencia del HCl, sobre la amina primaria. Ver el párrafo correspondiente a la síntesis de la tricocereína.-

La solución acuosa, después de la extracción con éter, contenía el clorhidrato de la amina terciaria. Se alcalinizó con KOH, separándose en la superficie una pequeña cantidad de aceite. Se extrajo tres veces con éter y los extractos se secaron sobre perlas de KOH. Eliminado el éter quedó un residuo oleoso que pesaba 1,11 gr. Titulado con HCl, usando rojo de metilo como indicador, dió un peso equivalente de 152, prácticamente el teórico para la

dimetilfeniletilamina (149). Del dato de pesada se calculó el rendimiento que fué del 7,5 %.

Se realizó también un ensayo análogo en alcohol metílico, usándose proporciones más elevadas de Na y $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$. Las bases no fueron destiladas por arrastre con vapor, sino simplemente se las extrajo con éter. Después de aislar la amina terciaria, se calculó el rendimiento que había sido del 4,5 %, es decir aun más bajo.-

Por fin, para tener una temperatura de reacción más elevada se usó alcohol amílico. Sin embargo el rendimiento en amina terciaria fué muy bajo y el peso equivalente de ésta, deducido de la titulación, era considerablemente más bajo que el teórico. Además se comprobó la formación de estireno, el cual se caracterizó por su derivado dibromado, este recristalizado de alcohol (el cual presenta una diferencia enorme de solubilidad en frío en caliente) fundía a $74,5^\circ$ (Tablas: $74-75^\circ$). Esto indicó la descomposición de la base de amonio cuaternario para dar estireno, agua y trimetilamina por acción de la temperatura.-

Reducción de halogenuros cuaternarios - A 2,91 gr. de iodometilato de dimetilfeniletilamina de p.f. 226° en 100 ml de alcohol absoluto se agregaron 2 gr. de Na metálico y se hirvió a reflujo durante 7 horas. De la mezcla de reacción no se pudo aislar nada de amina terciaria, así como tampoco de secundaria o de primaria.-

Se hizo también una experiencia en las mismas condiciones que la anterior partiendo de 1,19 gr. de clorometilato, el cual se obtuvo tratando el iodometilato con AgCl fresco. Se obtuvieron 0,12 gr. de bases extraíbles por éter. No se insistió por no considerarse promisorio esta vía.-

Descomposición térmica del iodometilato de tricocereína - En el aparato sublimador se colocaron 0,45 gr. de iodometilato de tricocereína y se calentó en baño de aceite. Después de la fusión del producto, manteniendo la temperatura del baño a unos 240° , se observó descomposición con desprendimiento gaseoso. Este fenómeno duró bastante tiempo; al decrecer su intensidad se fué elevando gradualmente la temperatura hasta llegar a unos 285° .-

Se obtuvo un residuo de aspecto bonoso y en el refrigerante se recogió una resina con un olor amoniacal y látil que presentaba gérmenes cristalinos en forma de redes que recibían notablemente de un día para el otro. El destilado se disolvió en HCl N, quedando un residuo insoluble en forma de gotas resinosas rojas. La solución ácida fue extraída repetidas veces (≈ 30) con cloroformo para eliminar impurezas.

A la solución ácida neutralizada se le agregó solución acuosa de picrato de sodio, observándose la separación de un picrato cristalino, que después de un tiempo de reposo se separó por filtración. Una vez seco pesó 0,1 gr.; estaba constituido por agujas amarillas, largas y chatas de p.f. 152° con descomposición. Se lo recrystalizó 4 veces de alcohol absoluto, llegándose al p.f. 165°, con descomposición.

Se realizaron puntos de fusión mezcla de este producto con varios picratos de punto de fusión próximo:

	p.f.	p.f. mezcla con picrato p.f. 165°
picrato de tricocercina	171 - 172	130 - 145
picrato cuaternario de la tricocercina	165 - 166	133 - 150
picrato dimetilamina	158	138 - 140
picrato β (natural, frac. clorof. T. Terscheckii)	169	148 - 160

Todos los casos demuestran que no hay identidad entre las sustancias comparadas.

Metilación con fórmico-formaldehído - Se disolvieron 1,17 gr.

del hidrato de mezcalina en 4,5 ml. de NaOH N. Se agregó 1,1 ml. de solución de formaldehído al 36 % con lo que se produjo un precipitado blanco, y luego 1,6 ml. de ácido fórmico al 95 % y se mantuvo a ebullición suave a reflujo durante 8 horas. Se notó al principio desarrollo de gases y el precipitado mencionado se disolvió.

Se neutralizó con NaOH N y se extrajo con 30, 20 y 10 ml. de éter. Se secó sobre Na_2SO_4 . Se prefirió el éter pues en él la mezcalina es prácticamente insoluble.-

Se agregó un exceso de NaOH N y se extrajo con 40, 20 y 10 ml. de éter. También se secó sobre Na_2SO_4 .-

La solución extraída quedó agotada pues daba reacción negativa de alcaloides.-

El extracto a neutralidad se evaporó dejando un residuo de 0,51 gr. de base oleosa casi incolora. El segundo extracto, dió 0,74 gr. de base oleosa algo más amarilla. En total se obtuvieron 1,25 gr., lo cual sería un rendimiento del 111 %. Esto se explica, pues como se verá, el producto todavía no era puro.-

Se disolvieron por separado ambas fracciones en acetona anhidra. En la primera quedó un residuo blanco sin disolver y en la segunda uno de aspecto ceruminoso, color anaranjado obscuro, ambos insolubles en HCl diluido. Después de filtrar se agregó gota a gota a cada solución HCl concentrado. Raspando con una varilla precipitó el clorhidrato incoloro, microcristalino. Se lavó con pequeña cantidad de acetona fría y se secó. De la primera porción se aislaron 0,23 gr. y de la segunda 0,34 gr., ambos con p.f. 204-209°, tanto solos como mezclados, de donde se dedujo que eran idénticos. Con clorhidrato de tricocerefina (p.f. 206°) la mezcla fundió a 180-190°.-

El producto recristalizado dos veces de alcohol absoluto fundía a 212-214°.-

Se hizo un ensayo también partiendo de la base libre en vez del clorhidrato. Se disolvieron 0,86 gr. de mezcalina en 1,5 ml. de ácido fólico al 95 % y se agregó 1 ml. de formaldehído al 36 %. Se calentó 8 horas a reflujo en baño de aceite. Se observó desprendimiento gaseoso antes de la ebullición.-

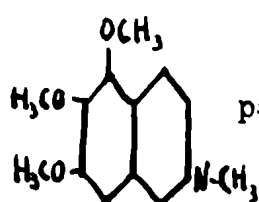
Se operó del mismo modo que antes y se obtuvieron dos fracciones de 0,32 gr. y 0,46 gr. de base, las cuales dieron 0,14 y 0,23 gr. de clorhidrato respectivamente. La pérdida se debió a la solubilidad del clorhidrato en acetona, pues por evaporación se pudie

ron recuperar ultteriores cantidades de producto.-

El clorhidrato era idéntico al de la experiencia anterior, pero más puro, pues fundía a 213-216°. Recristalizado de alcohol absoluto fundió a 215-216°.-

Análisis, Hallado: C %: 57,04; H %: 7,49; CH₃ O %: 33,81 %;
CH₃ %: 22,7

En base a estos datos se le atribuyó la fórmula:



para la cual se calcula: C %: 57,03; H %: 7,31

CH₃ O %: 34,04; CH₃ %: 22,0

Se preparó el iodometilato por acción del sulfato de metilo y descomposición de la sal cuaternaria con KI. Hubiera sido preferible el uso de NaI, pues el K₂SO₄ es poco soluble y por lo tanto difícil de eliminar. Pero el método que se indicará a continuación es de todos modos preferible.-

Se disolvieron 0,19 gr. de base, liberada del clorhidrato, en 2 ml. de acetona y se agregó 0,1 ml. de CH₃ I. La reacción fué exotérmica y al rato comenzó a separarse el iodometilato que se dejó estar 24 h. Se filtró y se lavó 6 veces con 1 ml. de acetona cada vez. Se secó y se pesó. Se obtuvieron 0,25 gr. de producto que por observación al microscopio estaba constituido por tabletas prismáticas agrupadas en rosetas de p.f. 210°. Recristalizado tres veces de alcohol fundía a 215°. Resultó muy difícil de analizar, especialmente para el I pues no se atacaba del todo por el HNO₃ concentrado.

Análisis: Calculado para C₁₄ H₂₂ O₃ N I: C %: 44,34;

H %: 5,83; OCH₃ %: 24,54

Hallado: C %: 44,87; H %: 5,57; OCH₃ %: 25,18

Se trató también de obtener el picrato de la base en consideración, pero resultó oleoso.-

Síntesis de la tricocereína - Se disolvieron 1,3 gr. de clorhidrato de mezcalina en 5 ml. de solución al 10 % de HCl. Por otra parte se

preparó una disolución de 0,71 gr. de Na NO_2 en 1,1 ml. de agua, que se mezcló gota a gota con la anterior enfriando con hielo. Se produjo una violenta reacción con desprendimiento de vapores nitrosos y la solución se puso roja.-

Se dejó estar 1 $\frac{1}{2}$ horas y luego se llevó durante $\frac{3}{4}$ horas al baño maría para completar la reacción. Se dejó enfriar y se extrajo 5 veces con éter. Se secó la solución etérea sobre $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ y se evaporó dando 0,23 gr. de un residuo color caoba que solidificó amorfo como una vaselina.-

Este último producto se lo hizo reaccionar con 5 ml. de solución alcohólica de dimetilamina al 14 % durante 6 horas a 100° en tubo cerrado.-

Se evaporó la mezcla de reacción y se tomó en HCl diluido. Se filtró y se extrajo la solución varias veces con cloroformo para purificar. Se alcalinizó con $\text{Na}_2 \text{CO}_3$ sólido y se extrajo 3 veces con éter. Los extractos se secaron sobre $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ y se evaporaron. Se obtuvo la tricocereína como un aceite algo rojizo. Por haber habido una pérdida accidental no se puede dar el rendimiento, pero de todos modos se puede asegurar que fué mayor del 50 %. Dicho aceite se disolvió en HCl , se filtró y se llevó a sequedad. Por agregado de una pequeña cantidad de acetona y raspado con una varilla se cristalizó el clorhidrato. Recristalizado de acetona agregada de unas gotas de alcohol fundía a $201-203^\circ$. Mezclado con clorhidrato de tricocereína natural fundió a $202-204^\circ$.-

De las soluciones acetónicas reunidas, por evaporación, disolución en alcohol y precipitación en caliente con solución alcohólica de ácido picrico, se obtuvo el picrato en forma de finas agujas. Se lo recristalizó tres veces de alcohol-acetona, después de lo cual fundía a $169-171^\circ$. La mezcla con picrato de tricocereína natural fundió a $170-171^\circ$.-

CONCLUSIONES

Se investigó el T. Candicans ya estudiado por L. Reti, siguiendo con ligeras variantes la técnica que indicaron este autor y R. I. Arnolt para el T. Lamprochlorus. Se obtuvo 0,5 % de anhalina, 2,0 % de candicina, ambas caracterizadas por medio de varios derivados y 0,006 % de bases fenólicas no identificadas; tales resultados de acuerdo con los señalados por L. Reti. Se indican además las preparaciones y características de cuatro derivados de la candicina que no figuran en la literatura.-

Con respecto al T. Terscheckii, en el cual L. Reti halló mezcalina y una nueva base vegetal: la tricocereína, se determinó un 1,2 % de bases totales, fundamentalmente constituidas por tricocereína; no se logró, en cambio, caracterizar la mezcalina. Se pudo, además, aislar dos bases más en forma de picratos cuyas características y datos de análisis se señalan. Se describe la técnica experimental para el aislamiento y caracterización de los alcaloides de este cactus, hasta ahora inédita. Se detallan varios derivados de la tricocereína y se confirman los resultados de Reti con los cuales estableció la fórmula de ese alcaloide.-

En el capítulo referente a tentativas de síntesis de la tricocereína se comentan las condiciones de metilación de las feniletilaminas, la reducción de derivados cuaternarios por acción del alcoholato de sodio y la pirólisis del iodometilato de tricocereína que condujo a una base no identificada.-

Por acción del ácido fórmico y del formaldehído sobre la mezcalina se obtuvo una nueva base: la N-metil-6,7,8-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, estructura deducida de su síntesis y datos analíticos.-

Finalmente se logró una síntesis de la tricocereína la cual consiste en la transformación de la mezcalina en el β -clorofeniletano correspondiente y la condensación de éste con la dimetilamina.-

José A. Eastillón

R. Malandré

BIBLIOGRAFIA

- (1) N. L. Britton y J. N. Rose, "The Cactaceae", The Carnegie Institution of Washington, Washington, 1919-1923.-
- (2) L. Reti, An. Asoc. quim. argent. 23, 26 (1935).-
- (3) L. Reti, "Fortgeschritte der Chemie organischer Naturstoffe", editor L. Zechmeister, Tomo VI, pg. 242, Viena, 1950.-
- (4) E. Herrero Ducloux, Rev. Fac. Ci. quim., Univ. nac. La Plata 6, II, 43 (1930).-
- (5) Id., 6, II, 75 (1930).-
- (6) H. A. Niedfeld, Tesis del profesorado suplente, Universidad del Litoral, Rosario, 1931.-
- (7) E. Herrero Ducloux, Rev. Farmacéutica, 74, 251 (1932).-
- (8) Id., 74, 375 (1932).-
- (9) L. Reti, Rev. Soc. Arg. Biol., 9 344 (1933); C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Asociées, 114, 811 (1933).-
- (10) J. T. Lewis y F. P. Ludueña, Rev. Soc. Arg. Biol., 9 352 (1932); C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Asociées, 114, 814 (1933).-
- (11) Id., 10, 105 (1934); Id., 116, 1085 (1934)
- (12) F. P. Ludueña, Rev. Soc. Arg. Biol., 9, 335 (1933); C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Asociées 114, 809 (1933).-
- (13) Id., 9, 449 (1933); Id., 114, 953 (1933).-
- (14) Id., 9, 453 (1933); Id., 114, 951 (1933).-
- (15) Id., 9, 457 (1933); Id., 114, 950 (1933).-
- (16) Id., 10, 441 (1934); Id., 118, 593 (1945).-
- (17) F. P. Ludueña, "La naturaleza química y la acción farmacodinámica de los alcaloides del Trichocereus candicans", Rosario 1931.-
- (18) L. Reti y R. I. Arnolt, Actas y Trabajos del Vº Congr. Nac. de Medicina, Rosario, 3, 39 (1935).-
- (19) L. Reti, R. I. Arnolt y F. P. Ludueña, Rev. Soc. Arg. Biol., 10, 437 (1934); C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Asociées, 118, 591 (1935).-

- (20) L. Reti, Atti X Congr. Int. Chim., Roma, 5, 396 (1939).-
- (21) F. P. Ludueña, Rev. Soc. Arg. Biol., 11, 604 (1935); C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées, 121, 368 (1936).-
- (22) F. Falco y S. Hilburg. Rev. Fac. Quím. ind. agric., Santa Fe Argentina, 15/16, Nº 26, 71 (1946/47).-
- (23) J. Faiveley, Thèse Doct. Méd., Paris, 1920.-
- (24) A. Heffter, Arch, exp. Pathol. Pharmacol, 34, 65 (1894); Chem. Zentr., 1894, 11, 565.-
- (25) E. Léger, C. R. Acad. Sciences, 142, 108 (1906).-
- (26) O. G. Gaebel, Arch, Pharmaz. u. Ber. dtsh, pharm. Ges., 244, 435 (1906).-
- (27) E. Späth, Monatsh., 40, 129 (1919).-
- (28) E. Léger, C. R. hebd. Séances Acad. Sci 142, 110 (1906); Bull. Soc. chim. France, 35, 238 (1906).-
- (29) M. Tiffeneau y K. Fuhrer, Bull. Soc. chim. France, 15, 175 (1914).-
- (30) E. Léger, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 144, 208 (1907).-
- (31) Y. Hashitani, J. Tokyo chem. Soc., 40, 647 (1919).-
- (32) E. Späth, Monatsh., 42, 263 (1921).-
- (33) E. Léger, Bull. Soc. chim. France, 35, 870 (1906).-
- (34) G. Barger, J. chem. Soc. 95, 2193 (1909).-
- (35) Bayer y Co., Patenta alemana Nº 233.069, Chem. Zentr., 1911, I 1263.-
- (36) H. Walpole, J. chem. Soc. (London), 97, 945 (1911).-
- (37) S. Kirkwood y L. Marion, J. am. Chem. Soc., 72, 2523 (1950).-
- (38) K. W. Rosenmund, Ber., 43, 310 (1910).-
- (39) E. Léger, J. Pharmac. Chim., 25, 273 (1907).-
- (40) Farmacopea Nacional Argentina, pg. 767, Bs.As., 1943.-
- (41) A. Heffter, Ber., 34, 3004 (1901).-
- (42) A. Heffter, y R. Capellamn, Ber., 38, 3634 (1905).-
- (43) Organic Syntheses, Collective Volume I, pg. 537, Nueva York, 1941.-
- (44) T. B. Johnson y H. Guest, Amer. Chem. J. 42, 340 (1909).-
- (45) T. B. Johnson y H. Guest, J. Am. Chem. Soc., 32, 761 (1910).-

BIBLIOGRAFIA

- (46) D. Vorländer y E. Spreckels, Ber., 52, 309 (1919).-
- (47) A. Zaki y W. Tadros, J. Chem. Soc., 1941, 562.-
- (48) "Organic. Reactions", R. Adams Editor, vol V, pg. 307,
Nueva York, 1949.-
- (49) E. Eschweiler, Ber., 38, 880 (1905).-
- (50) Soncelet y Ferrand, Bull. soc. chim. France, (4) 35,
446 (1924).-
- (51) Clarke, Gillespie y Weisshaus, J. Am. Chem. Soc., 55,
4571 (1933).-
- (52) H. Decker y P. Becker, Ber., 45, 2404 (1912).-
- (53) Pictet y Spengler, Ber., 44, 2034 (1911); Patente alemana
Nº 241.425; Chem. Zentr. 1912 I, 177.-
- (54) H. Decker y P. Becker, Ann., 395, 342 (1913).-
- (55) J. S. Buck, J. Am. Chem. Soc., 56, 1769 (1934).-
- (56) C. Schöpf y H. Bayerle, Ann., 513, 190 (1934).-
- (57) E. Späth, Monatsh, 42, 97 (1921).-
- (58) E. Späth, y F. Keszler, Ber., 68, 1663 (1935).-
- (59) I. Raoul, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci, 204, 74 (1937).-
- (60) J. B. Shoemith y R. J. Connor, J. Chem. Soc. 1927, 2232.-
- (61) P. Rüggli y B. Prys, Helv. Chim. Acta, 28, 674 (1945).-
- (62) J. von Braun, Ber., 43, 3209 (1910).-
- (63) J. S. Buck, R. Baltzly y W. S. Ide, J. Am. Chem. Soc.,
60, 1789 (1938).-

-----ooOoo-----