

## Tesis de Posgrado

# Síntesis de la isocoridina

Kuck, Alfredo Matías

1960

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

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Kuck, Alfredo Matías. (1960). Síntesis de la isocoridina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1070\\_Kuck.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1070_Kuck.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Kuck, Alfredo Matías. "Síntesis de la isocoridina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1960.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1070\\_Kuck.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1070_Kuck.pdf)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Síntesis de la Isocoridina

Alfredo Matías Kuek

Resumen de tesis presentada para optar al

Título de Doctor en Química

Orientación Química Orgánica

Año 1960

*Des de Tesis:* 1070

## R E S U M E N

Este trabajo versa sobre una nueva síntesis del alcaloide aporfínico fenólico natural conocido como isocoridina.

Esta síntesis es de importancia teórica, pues ya había sido intentada antes sin éxito, lográndose, sin embargo, posteriormente, sintetizar el mencionado alcaloide de otra manera.

El desarrollo de este trabajo es el siguiente:

Se ha hecho una revisión general de la literatura química hasta la fecha, sobre los alcaloides del grupo de la aporfina que se han encontrado en la naturaleza, los que se exponen en una serie de tablas, ordenadas según el número de posiciones substituidas sobre el núcleo aporfínico.

En dichas tablas se mencionan para cada alcaloide:

a) los substituyentes, y la posición de cada uno de éstos sobre el núcleo aporfínico; b) su primer aislamiento; planta en que fué encontrado, y los autores respectivos; c) autores que elucidaron su estructura; d) autores que lo sintetizaron.

Asimismo se ha hecho una búsqueda de la literatura en cuanto a los procesos de síntesis de los mencionados alcaloides, y de sustancias no naturales con estructuras similares, en especial, de alcaloides aporfínicos que contengan grupos fenólicos; describiéndose su evolución histórica, y conocimientos actuales sobre los mismos. Se incluye una tabla con las síntesis de los alcaloides fenólicos del grupo de la aporfina que se han realizado hasta la fecha.

Se ha discutido en particular el problema de las estructuras de la corituberina, coridina e isocoridina, mencionándose los distintos

trabajos que condujeron finalmente a su resolución definitiva por Späth y Berger.

Se ha estudiado en detalle el problema de la síntesis del último de los mencionados alcaloides, haciéndose una discusión comparativa de los trabajos publicados sobre este tema, que incluyen un intento de síntesis por Hey y Palluel, y una síntesis lograda por Kikkawa.

El trabajo experimental ha consistido en las siguientes etapas: a) un estudio de la nitración de la isovainillina; pues la aplicación del método descrito en la literatura no conducía a los productos deseados. Se desarrolló un método que permitió la obtención de 2-nitro isovainillina, 6-nitro isovainillina y 2:6-dinitro isovainillina, con los siguientes rendimientos: 31%, 26% y 7% respectivamente.

Aprovechando la disponibilidad de estos aldehídos, se han estudiado algunas de sus reacciones, preparando una serie de derivados que puedan ser útiles para su identificación.

b) A partir de la 2-nitro isovainillina, se han seguido etapas ya publicadas hasta llegar a sintetizar el ácido 2-nitro-3-hidróxido-4-metoxifenil acético, y de éste, se preparó el ácido 3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil acético, no descrito antes.

c) Partiendo del ácido 3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil acético y de la 3:4-dimetoxi-fenil-etil amina, se han seguido todos los pasos necesarios hasta llegar a sintetizar la (±) isocoridina, la que fué aislada como su clorhidrato cristalino.

Se ha estudiado en detalle la síntesis de Pschorr, en el caso de la síntesis de la isocoridina, la que fué llevada a cabo en medio ácido y empleando cobre como catalizador, debido a que en la literatura química existían constancias de que la misma, en estas condiciones, no con

ducía al mencionado alcaloide.

El estudio cromatográfico de los productos resultantes de la reacción de Pschorr, y su separación por cromatografía en columna, permitió demostrar, por aislamiento del clorhidrato de la (±) isocoridina la formación de este último alcaloide, aunque con bajo rendimiento: 0,8%. También se pudo aislar laudanina cristalizada, con un rendimiento de 2,3%, y otras tres bases, que no se pudieron cristalizar, las que no se estudiaron posteriormente.

*Handwritten signature or initials*

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Síntesis de la Isocoridina

Alfredo Matias Kuck

Tesis presentada para optar al  
Título de Doctor en Química  
*Orientación Química Orgánica*

Año 1960

*TESIS: 107*

A MIS PADRES

A cuya bondad y generosidad debo mi carrera,  
dedico ésta, su culminación.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar aquí, mi más sincero agradecimiento al Dr. Venancio Deulofeu, por haberme sugerido el tema de este trabajo, como así también por sus invaluable enseñanzas y su constante estímulo durante el desarrollo del mismo.

Agradezco asimismo, a la compañía E.R. Squibb & Sons Argentina S.A., por haberme concedido una de sus becas para la investigación científica, la cual permitió llevar a cabo este trabajo experimental.

La realización del presente trabajo fué hecha posible, además por la desinteresada colaboración de otras personas, a quienes hago llegar aquí la expresión de mi más sincero reconocimiento:

Al Dr. J.F. Alicino, de los laboratorios de investigación de E.R. Squibb & Sons, New Brunswick, N.J. Estados Unidos, por la realización de los microanálisis mencionados en esta tesis.

Al Profesor P.A. Plattner de S.A. F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basilea (Suiza), y a la Dirección de Productos Roche S.A. de la Argentina, por la generosa donación de isovainillina.

Al Dr. R.H.F. Manske, por el gentil envío de una muestra de (+) isocoridina natural.

Al Dr. B. Frydman, por sus valiosos consejos, y el interés puesto en este trabajo.

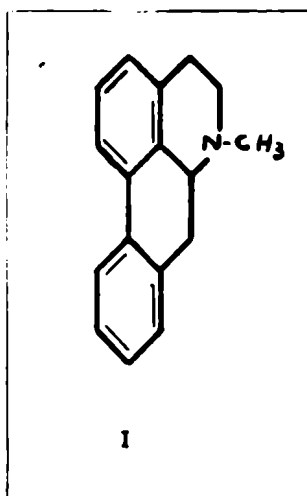


## CAPITULO 1

### ALCALOIDES APORFINICOS

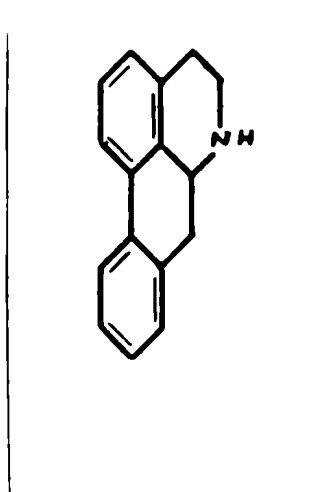
#### Introducción

Se denominan alcaloides aporfínicos aquellos que en su estructura poseen el siguiente núcleo:

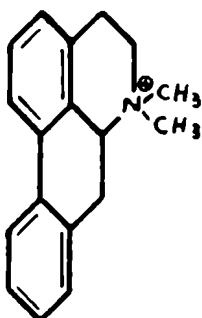


Este núcleo, no sustituido, se conoce con el nombre de aporfina, y ha sido sintetizado por Gadamer, Oberlin y Schoeler (1925).

Si falta el grupo N-metilo en la aporfina (I) se obtiene el compuesto (II), llamado nor-aporfina, y que es el núcleo de un número más reducido de alcaloides



Si, en cambio, el nitrógeno de la aporfina (I) contiene otro grupo metilo y se transforma en una sal de amonio cuaternaria (III), se tiene el núcleo de los alcaloides conocidos como bases aporfínicas cuaternarias. Estas, como se desprende de su estructura, solo existen como sales, en combinación con un anión.

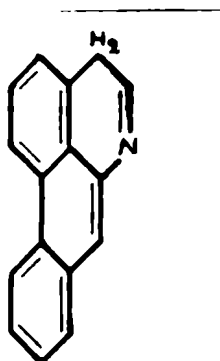


III

En este trabajo llamaremos alcaloides del grupo de la aporfina, al conjunto formado por aquellos que pertenezcan a alguno de los tres tipos antes definidos.

#### NOMENCLATURA Y NUMERACION

Si se considera al compuesto (II) al máximo de aromaticidad, se obtiene el compuesto (IV)

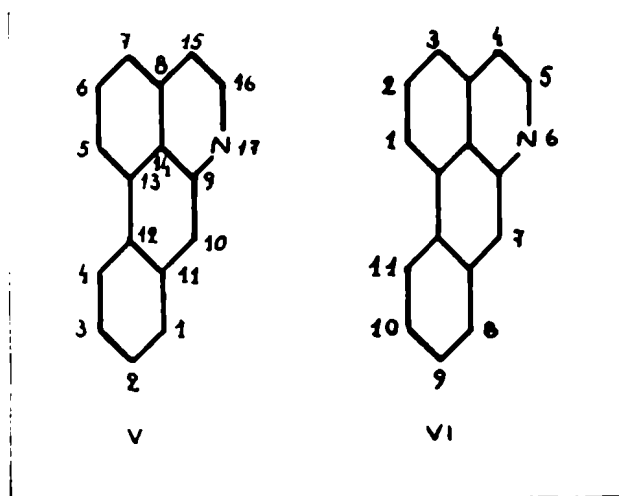


IV

al que se ha designado como 4-H-dibenzo (de,g) quinolina (Patterson y Capell, Ring Index, 1940).

Por consiguiente, a los alcaloides del grupo de la aporfina se los puede considerar derivados formales de la aporfina (I) o de la 4-H-dibenzo (de,g) quinolina (IV) hidrogenada.

La mayoría de los autores los consideran sin embargo, derivados de la aporfina (I) y emplean la numeración A, indicada en (V).



Los autores de la escuela de Tomita (Japón), emplean la numeración B, indicada en (VI), que es la numeración correspondiente a la 4-H-dibenzo (de,g) quinolina (IV) (Patterson y Capell, Ring Index, 1940).

El Chemical Abstracts, para citar en sus índices a los alcaloides del grupo de la aporfina, emplea las dos nomenclaturas, una nombrándolos como derivados de la 5:6:6':7-tetrahydro-4H-dibenzo (de,g) quinolina (II), y usando la numeración B.

En este trabajo se empleará la primera de las nomenclaturas usadas por el Chemical Abstracts, es decir, se los referirá a la aporfina y se utilizará la numeración A, trasladándose a este sistema, las numeraciones de aquellos trabajos cuyos autores empleen otra nomenclatura.

## C A P I T U L O 2

### LOS ALCALOIDES NATURALES DEL GRUPO DE LA APORFINA

Alcaloides naturales del grupo de la aporfina que se conocen en la actualidad son numerosos, creciendo en número continuamente, pues continúan encontrándose nuevas bases de este tipo.

Se diferencian entre sí por la naturaleza, el número y la posición de los sustituyentes oxigenados del núcleo aporfínico.

Estos sustituyentes son exclusivamente de tres tipos, dos de ellos monovalentes: el grupo fenólico (HO-) y el grupo metoxilo (CH<sub>3</sub>O-), y uno divalente: el grupo dioxi metileno (CH<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>).

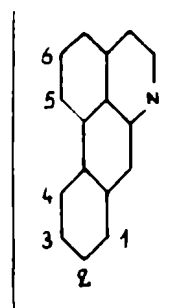
El grado de sustitución del núcleo aporfínico varia desde dos posiciones substituidas hasta seis; habiendose encontrado recién en los últimos años aquellos alcaloides aporfínicos con más de cuatro posiciones substituidas.

Durante un tiempo se pensó que los sustituyentes del núcleo aporfínico solo podían encontrarse en las posiciones 2,3,4,5 y 6, pero determinaciones de estructuras relativamente recientes, han extendido la substitución a otras posiciones.

A continuación se indican en varias tablas, los alcaloides naturales del grupo de la aporfina que hemos encontrado en una búsqueda de la literatura. Estas tablas están ordenadas por orden creciente del número de posiciones substituidas (no del número de sustituyentes), comenzando por los que tienen dos. Dentro de cada tabla se hace la siguiente subdivisión: se mencionan primero los alcaloides aporfínicos, a continuación los alcaloides nor-aporfínicos, y por último las bases aporfínicas cuaternarias.

T A B L A I

Alcaloides aporfínicos con dos posiciones substituidas



Alcaloide	Substituyentes	Planta	Aislamientos	
			Autores	
Nuciferina	5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Nelumbo nucifera Gaertn.	Arthur y Cheung (1959)	
Roemerina	5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Roemeria refracta DC.	Konovalova, Yunusov y Orsk	

Alcaloides nor-aporfínicos

Anonaina	5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Anona squamosa L.	Trimurti (1924)	
----------	-----------------------------------	-------------------	-----------------	--

**Estructura****Síntesis**

---

Arthur y Cheung (1959)

Gulland y Haworth(1928)<sup>b</sup>

(1939) Yunusov, Konovalova y Orekhov (1939)

Barger y Grassie (1944)

---

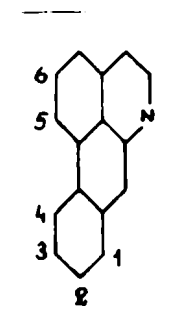
---

Barger y Weitnauer (1939)

Barger y Weitnauer (1939)

T A B L A II

Alcaloides aporfínicos con tres posiciones substi



Alcaloide	Substituyentes	Planta	Aislamiento	Autores
Stefanina	1CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Stephania capitata		Tomita y Shirai (
Laurelina	3CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Laurelia novae-zelandae		Barger y Girardet
Pukateina	4HO, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Laurelia novae-zelandae		Barger y Girardet
Isothebaina	4CH <sub>3</sub> O, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Papaver orientale L.		Gadamer y Klee (1

Alcaloides nor-aporfínicos

Anolobina	2HO, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Asimina triloba Dunal		Manske (1938)
Tuduranina	3HO, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Menispermum acutum Thunb.		Goto (1936)

	Estructura	Síntesis
(1942) <sup>b</sup>	Shirai y Oda (1956)	Tomita y Hirai (1957) Hey y Atbertusain (1958)
et (1931)	Barger y Girardet (1931)	Schlittler (1932) Faltis, Wagner y Adler (1944)
et (1931)	Barger y Girardet (1931) Barger y Schlittler (1932)	No ha sido sintetizada
(1911)	Bentley y Dyke (1956 y 1957)	No ha sido sintetizada

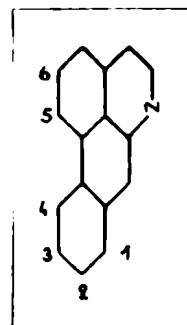
---

Marion (1944)	No ha sido sintetizada
---------------	------------------------

Goto, Inaba y Nozaki (1937) Goto y Sisido (1939)	No ha sido sintetizada
---	------------------------



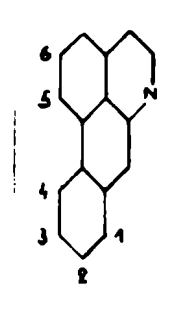
Alcaloides aporfinicos con cuatro posiciones subs



Alcaloide	Substituyentes	Aislamientos Planta
Crebanina	1CH <sub>3</sub> O, 2CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Stephania sasakii
Boldina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6HO	Peumus boldus Molina
N-metil laurotetanina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Litsea citrata
Fanostenina	2CH <sub>3</sub> O, 3HO, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Stephania sasakii Hayata
Glaucetrina	2CH <sub>3</sub> O, 3CH <sub>3</sub> O, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Dicentra eximia
Domesticina	2:3CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Nanadina domestica Thunb.
Thalicmidina	2CH <sub>3</sub> O, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6HO	Thalictrum minus
Glaucina	2CH <sub>3</sub> O, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Glaucium flavum Crantz.
Dicentrina	2CH <sub>3</sub> O, 3CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Dicentra pusilla Sieb. y Z
Nantenina	2:3CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Nandina domestica
Corituberina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Corydalis tuberosa
Isocoridina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Corydalis lutea (L.) DC.
Bulbocapnina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Corydalis tuberosa
Coridina	3CH <sub>3</sub> O, 4CH <sub>3</sub> O, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Corydalis tuberosa
Laurepukina	?CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ?HO, ?HO	Laurelia novae-zelandae A.
Suaveolina	?HO, ?HO, ?CH <sub>3</sub> O, ?CH <sub>3</sub> O	Artabotrys suaveolens

Autores	Estructura	Síntesis
Tomita (1939)	Tomita y Shirai (1942) <sup>a</sup>	Govindachari, Nagerajar. y Ramadas (1958)
Burgoin y Verne (1872)	Späth y Tharrer (1933) Schlittler (1933)	No ha sido sintetizada
Späth y Suominen (1933)	Späth y Suominen (1933)	Kikkawa (1959) <sup>a</sup>
Tomita (1939)	Tomita y Shirai (1943) Tomita y Kikkawa (1957) <sup>b</sup>	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>b</sup>
Manske (1933)	Manske, Charlesworth y Ashford (1951)	No ha sido sintetizada
Kitasato (1927)	Shishido (1937)	No ha sido sintetizada
Yunusov y Progresov (1950)	Yunusov y Progresov (1952)	No ha sido sintetizada
Fischer (1901)	Fischer (1901)	Gadamer (1911) <sup>c</sup>
Asahina (1909)	Haworth, Perkin Jr. y Rankin (1925 y 1926)	Haworth, Perkin Jr. y Rankin (1925 y 1926)
Takase y Ohashi (1926) Maniwa, Sakao y Kan (1926)	Kitasato (1926)	Kitasato y Shishido (1937)
Dobbie y Lauder (1839)	Späth y Berger (1931)	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>a</sup>
Manske (1939) <sup>a</sup>	Späth y Berger (1931)	Kikkawa (1958)
Freund y Josephi (1893)	Gadamer y Kuntze (1911)	Kikkawa (1959) <sup>c</sup>
Gadamer y Ziegenbein (1902)	Späth y Berger (1931)	Hey y Palluel (1957) Arumugan y col. (1958)
Cunn Barger y Girardet (1931)	Barger y Girardet (1931)	No ha sido sintetizada
Barger, Sargent, Brown y Cox (1939)	Barger, Sargent, Brown y Cox (1939)	No ha sido sintetizada

T A B L A III (Continuación)



Alcaloide	Substituyentes	Planta	Aislamientos
Alcaloides nor-aporfínicos			
Laurotetanina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Litsea chrysocoma Blume	C
Actinodafnina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Actinodaphne hookeri Meissn.	F
Nor-isocoridina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Peumus boldus Molina	F
Bases aporfínicas cuaternarias			
Laurifolina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Cocculus laurifolius	T
Magnoflorina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5HO, 6CH <sub>3</sub> O	Magnolia grandiflora L.	N
N-metil isocoridina	3CH <sub>3</sub> O, 4HO, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Zanthoxylum brachyacanthum, Z. veneficum y Z. suberosum	C y

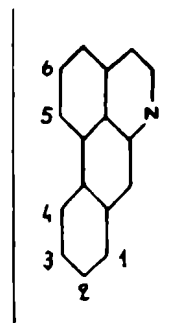
f (1890)	Barger, Eisenbrand, Eisenbrand y Schlittler (1933)	Kikkawa (1959) <sup>r</sup>
y Ghose (1932)	Ghose, Krishna y Schlittler (1934)	No ha sido sintetizada
(1959)	Rüegger (1959)	No ha sido sintetizada

---

y Kusuda (1953)	Kusuda (1953)	Tomita y Kikkawa (1956)
(1954)	Nakano (1954)	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>a</sup>
Hughes, Ritchie r (1953)	Hughes, Kaiser, Matheson y Ritchie (1953)	Kikkawa (1958)

T A B L A IV

Alcaloides aporfínicos con cinco posiciones su



Alcaloide	Substituyentos	Aislamientos	
		Plantas	Autores
Thalicmina	3CH <sub>3</sub> O, 4CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 7CH <sub>3</sub> O	Thalictrum minus	Yunusov y
Ocoteina	5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O, ?CH <sub>3</sub> O, ?CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ocotea puberula Nees.	Iacobucci
Leucoxina	.HO, ?CH <sub>3</sub> O, ?CH <sub>3</sub> O, ?CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ocotea leucoxylon	Goodwin,

T A B L A V

Alcaloides aporfínicos con seis posiciones sub

	Estructura	Síntesis
ov (1950)	Yunusoy y Progresov (1952)	Govindachari, Rajadurai, Ramadas y Viswanathan (1960)
	Vernengo, Cerezo, Iacobucci y Deulofeu (1957)	No ha sido sintetizada
Horning (1960)	Goodwin, Smith y Horning (1960)	No ha sido sintetizada

8

	Estructura	Síntesis
y Horning (1960)	: Goodwin, Smith y Horning (1960)	No ha sido sintetizada

T A B L A VI

Alcaloides de probable estructura aporfínica, pero no demostrada

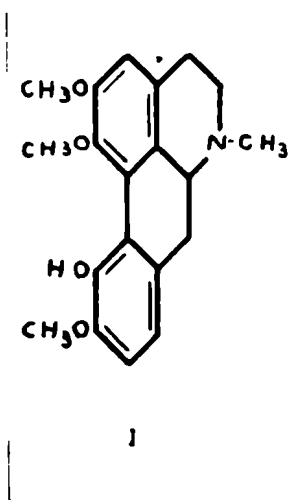
Alcaloide	Planta	Aislamientos	Autores
Artabotrinina	Artabotrys suaveolens		Barger, Sargent, Brown y Cox (1939)
Thalmidina	Thalictrum minus		Yunusov y Progresov (1950)
Thalmina	Thalictrum minus		Yunusov y Progresov (1950)
Muricina	Anona muricata L.		Meyer (1941)
Muricinina	Anona muricata L.		Meyer (1941)

## CAPITULO 3

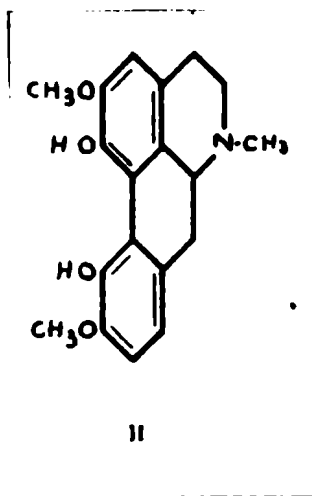
### ISOCORRIDINA

#### HISTORIA

La isocorridina es un alcaloide aporfínico monofenólico, cuya estructura es (I)

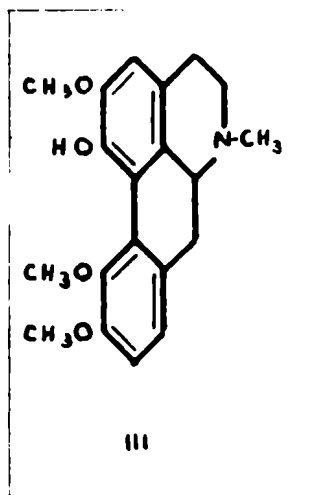


Fué obtenida por primera vez por Gadamer (1911)<sup>a</sup>, por metilación parcial con diazometano del alcaloide aporfínico difenólico conocido como corituberina, cuya estructura, entonces no bien establecidas, esta indicada en (II).





Gadamer obtuvo dos productos isómeros de monometilación que poseían un grupo fenólico libre. Una de estas sustancias resultó ser idéntica al alcaloide aporfínico coridina, ya conocido en esa época, pero cuya estructura, indicada en (III), se desconocía entonces.



La otra base constituía en ese momento un nuevo alcaloide que no se había encontrado aún en la naturaleza, al que Gadamer llamó isocoridina.

La isocoridina fué encontrada posteriormente en las plantas, y aislada en forma prácticamente simultánea por dos autores. Uno de ellos, Go (1929), trabajando en el Japón, aisló de la Corydalis ternata un alcaloide que por sus propiedades pudo identificar como la base a la cual Gadamer había dado el nombre de isocoridina; el otro fué Marañón (1929), quien en las Filipinas aisló del Artabotrys suaveolens Blume una base que pensó era desconocida y a la que denominó artabotrina, y que recién en 1952 fué identificada como isocoridina por Schlittler y Huber (1952).

Más tarde, Manske (1939)<sup>a</sup> aisló de Corydalis lutea (L.) DC. y de Glaucium flavum Crantz, dos bases que supuso eran diferentes, una la ya conocida isocoridina, y otra que consideró nueva, a la cual llamó luteanina. El mismo Manske (1943) vuelve a aislar ambos alcaloides del Corydalis platycarpa Makino. Un estudio comparativo de sus propiedades le demostró que la luteanina no era sino una fracción de la isocoridina que por el método de

separación utilizado no se disolvía totalmente en la solución alcalina empleada para extraer los alcaloides fenólicos, y por lo tanto, consideró no fenólico. El nombre de isocoridina es, por lo tanto, el actualmente empleado en la literatura química para designar la artabotrina y la luteanina.

Este alcaloide ha sido posteriormente encontrado en numerosas especies, las que se indican, en orden cronológico, en la tabla (1).

TABLA 1

<u>Plantas</u>	<u>Autores</u>
<i>Corydalis ternata</i>	Go (1929)
<i>Artabotrys suaveolens</i>	Marañón (1929)
<i>Artabotrys suaveolens</i>	Santos y Reyes (1932)
<i>Dicentra canadensis</i>	Manske (1932)
<i>Corydalis lítea</i> (L.) DC.	Manske (1939) <sup>a</sup>
<i>Glaucium flavum</i> Crantz	Manske (1939) <sup>b</sup>
<i>Glaucium serpiieri</i> Heldr.	Manske (1942)
<i>Corydalis platycarpa</i> Makino	Manske (1943)
<i>Dicranostigma lactucoides</i> y <i>Bocconia pearcei</i>	Manske (1954)
<i>Atherosperma mochatum</i>	Blok, Clezy y Crow (1956)
<i>Glaucium corniculatum</i> Curt.	Slavík y Slavíková (1956)
<i>Dicranostigma franchetianum</i>	Slavíková y Slavík (1959)
<i>Glaucium flavum</i> Cr. y G.f. var. <i>fulvum</i> (Smith) Fedde	Slavík y Slavíková (1959)
<i>Glaucium vitellinum</i>	Slavík (1959)
<i>Peumus boldus</i> Molina	Rüegger (1959)

Tambien ha sido encontrada la nor-isocoridina (estructura IV) en Peumus boldus Molina por Rügger (1959), y la N-metil isocoridina, (estructura V) de las plantas que se detallan en la tabla 2.

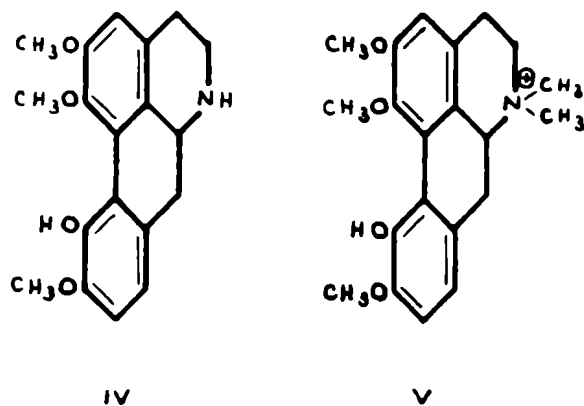


TABLA 2

<u>Plantas</u>	<u>Autores</u>
Zanthoxylum brachyacanthum y Z. veneficum	Cannon, Hughes, Ritchie y Taylor (1953)
Legnephora moorei	Hughes, Kaiser, Matheson y Ritchie (1953)
Cryptocarya angulata y C. triplinervis	Cooks y Haynes (1954)
Fagara coco (Gill.)	Comin (1954)
Fagara coco (Gill.)	Comin y Deulofeu (1954)
Monispermum dauricum	Tomita y Kikuchi (1955)
Nandina domestica	Tomita y Kuge (1956)
Bragantia wallichii	Kamat, Vaz, Divekar, Fernández y Bhatnagar (1958)

Los autores japoneses de la escuela de Tomita, suelen denominar a la N-metil isocoridina, menisperina; y Kamat, Vaz, Divekar, Fernández

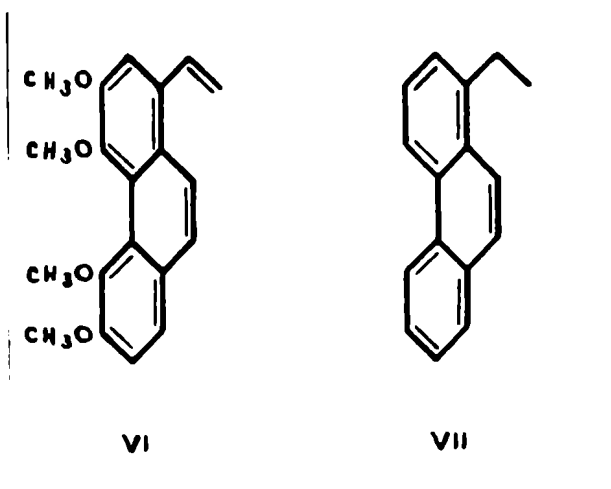
y Bhatnagar (1958) la denominaron Chakranina pues creían tener en sus manos un alcaloide nuevo. Katritzky, Jones y Bhatnagar (1960) demostraron posteriormente la identidad de la chakranina con la N-metil isocoridina.

Es interesante señalar que este es el único caso actualmente conocido en que se haya encontrado en la naturaleza, aunque en especies diferentes, el alcaloide aporfínico fundamental (isocoridina), la nor-base (nor-isocoridina), y la base aporfínica cuaternaria (N-metil isocoridina).

### ESTRUCTURA

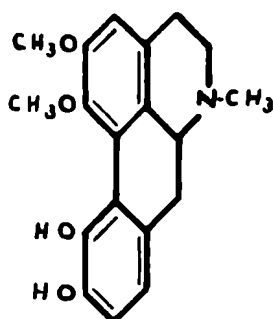
Gadamer (1911)<sup>a</sup>, al estudiar la estructura del alcaloide eorituberina (II), señaló que por metilación con diazometano daba un derivado dimetilado, y por reacción con cloruro de benzoilo un derivado dibenzoilado, lo que indicaba la presencia de dos grupos fenólicos. Calentando la eorituberina con exceso de cloruro de benzoilo, se obtenía un derivado tribenzoilado, siendo ésta una substancia sin propiedades básicas y que carecía de poder rotatorio.

Demostró que era un alcaloide del grupo de la aporfina, puesto que cuando se sometía su dimetil éter a una repetida degradación de Hoffman, se obtenía un derivado tetrametoxilado con un grupo vinilo (VI)



él que por oxidación con permanganato de potasio daba un ácido tetrametoxi fenantreno carboxílico. Su estructura fenantrénica la estableció porque por destilación sobre cinc obtuvo el 1-etil fenantreno (VII), ya obtenido por Pschorr y Karo (1906) por degradación de la apomorfinina (XVIII).

Atribuyó a la corituberina la estructura (VIII) sin dar una prueba segura de la posición de los substituyentes.

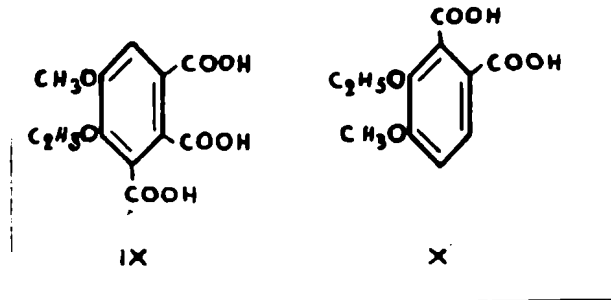


VIII

Muchos años después, Späth y Hromatka (1928) y Gulland y Haworth (1928)<sup>a</sup> pudieron confirmar las posiciones de substitución aceptadas por Gadamer sintetizando el dimetil éter de la corituberina por métodos que permitían asegurar su estructura. Separando el racémico obtenido por síntesis en sus isómeros ópticos con ácido l-tartárico, encontraron que el l-tartrato ácido de la (+) base así obtenida era idéntica en sus propiedades al l-tartrato ácido del dimetil éter derivado de la (+) corituberina natural.

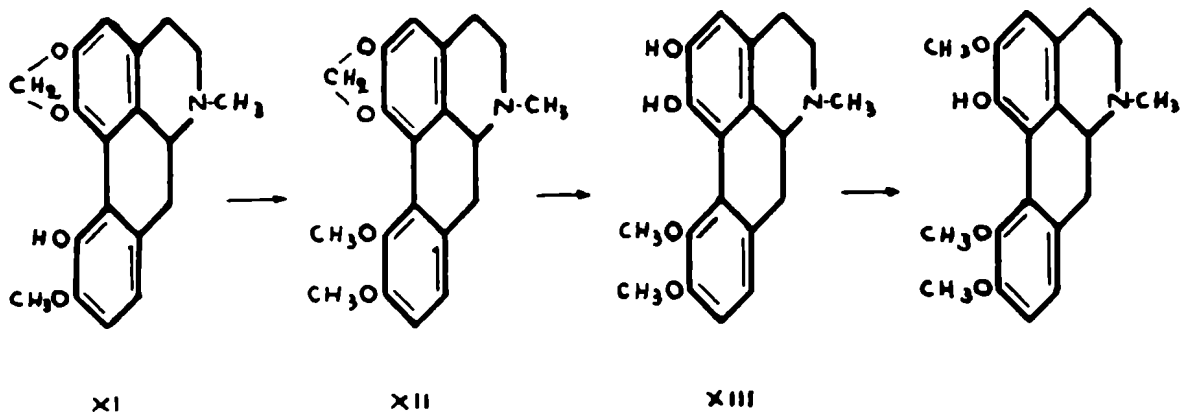
Quedaba en pie el problema de asignar la posición de los substituyentes fenólicos. Este fué finalmente resuelto por Späth y Berger (1931), quienes etilaron parcialmente la corituberina (II) con diazoetano, y a la mezcla de monoetil éteres formados la oxidaron enérgicamente con permanganato de potasio. De la mezcla de productos de oxidación así obtenida aislaron dos ácidos: el 4-etoxi-5-metoxi-1:2:3 benceno tricarbóxico,

cuya estructura esta indicada en (IX), y el 3-etoxi-4-metoxi-1:8-benzocam-  
dicarboxílico, cuya estructura esta indicada en (X).

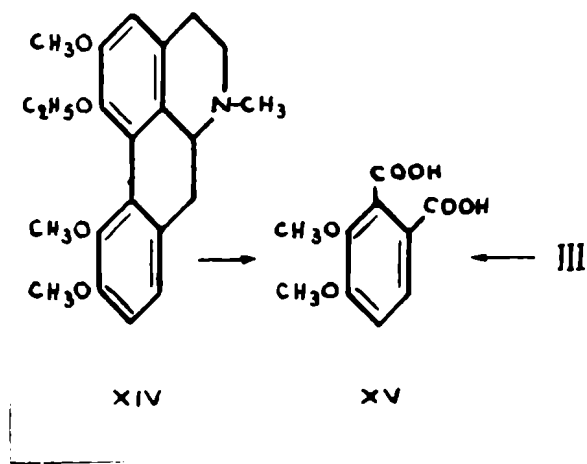


Estos resultados demostraron conclusivamente que la corituberina es la 4:5-dihidroxi-3:6-dimetoxi aporfina (II).

Con este antecedente pudieron establecer cual de los monometil éteres de la corituberina corresponde a la coridina y cual a la isocoridina. Metilando la bulbocarpina (XI), e hidrolizando posteriormente el grupo dioximetileno, obtuvieron un difenol (XIII), y por metilación parcial de éste, una mezcla de alcaloides monofenólicos, de los cuales pudieron separar coridina (III).



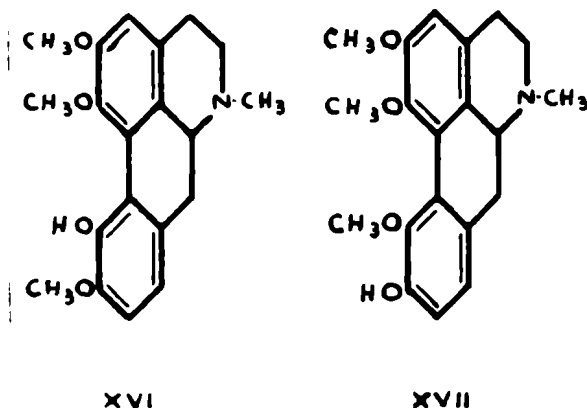
Como la corituberina (II) posee libre el grupo fenólico en la posición 5, la coridina solo puede poseer la estructura (III). Esto fué confirmado por los mismos autores, quienes por oxidación de la coridina y de su etil éter (XIV) obtuvieron en ambos casos ácido hemipínico (XV)



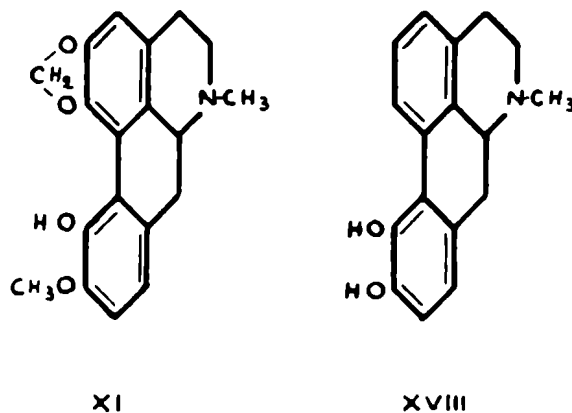
Quedó demostrado así, que la coridina es el 4-metil éter de la corituberina, y por lo tanto, la isocoridina tenía que ser el 5-metil éter de este último alcaloide, pues poseía libre el otro grupo fenólico presente en él, y su estructura corresponder a la que hemos indicado como (I) al comienzo de este capítulo.

Estas experiencias de Späth y Berger dieron término final al problema de la estructura de estos tres alcaloides, y en especial de la coridina (III) e isocoridina (I).

Gadamer había asignado las estructuras (XVI) y (XVII) a la coridina e isocoridina respectivamente,



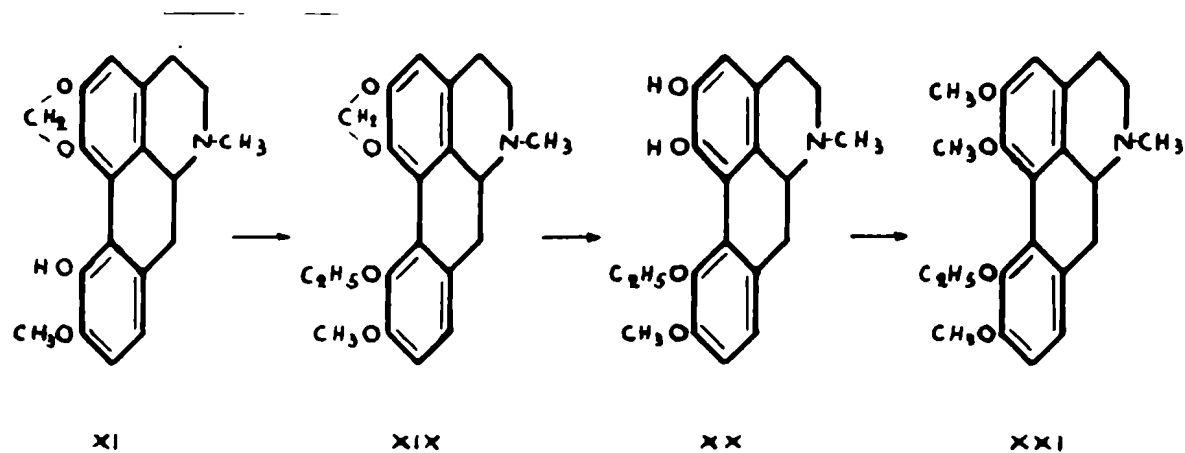
basandose principalmente en el hecho que la isocoridina daba una reacción de Pellagri positiva (iodo en solución alcohólica levemente alcalina), que in dico la existencia de un fenol con posición para libre, por formación de productos de oxidación. Esta reacción era positiva para la bulbocapnina (XI) y la apomorfina (XVIII), cuyas estructuras ya eran conocidas, y que poseían un grupo fenólico con la posición para no substituida.



Si bien la estructura de la isocoridina era correcta, su demostración estaba sostenida por bases muy débiles, como es una simple reacción coloreada, y aún más, estaba basada en una estructura de la corituberina no bien demostrada, y que como ya se vió, era errónea.

Este problema se había confundido aún más, por experiencias realizadas por Go (1929), quien partiendo de la bulbocapnina (XI), cuya estructura era conocida, la etiló (XIX), hidrolizó el grupo diorimetileno (XX), y metiló totalmente los dos grupos fenólicos resultantes, obteniendo un producto (XXI), que consideró erróneamente era el etil éter de la coridina (XIV) y no de la isocoridina.





Por lo tanto, consideró que debían ser invertidas las estructuras propuestas por Gadamer para ambos alcaloides, es decir que la coridina tendría la estructura (XVII), y la isocoridina la estructura (XVI).

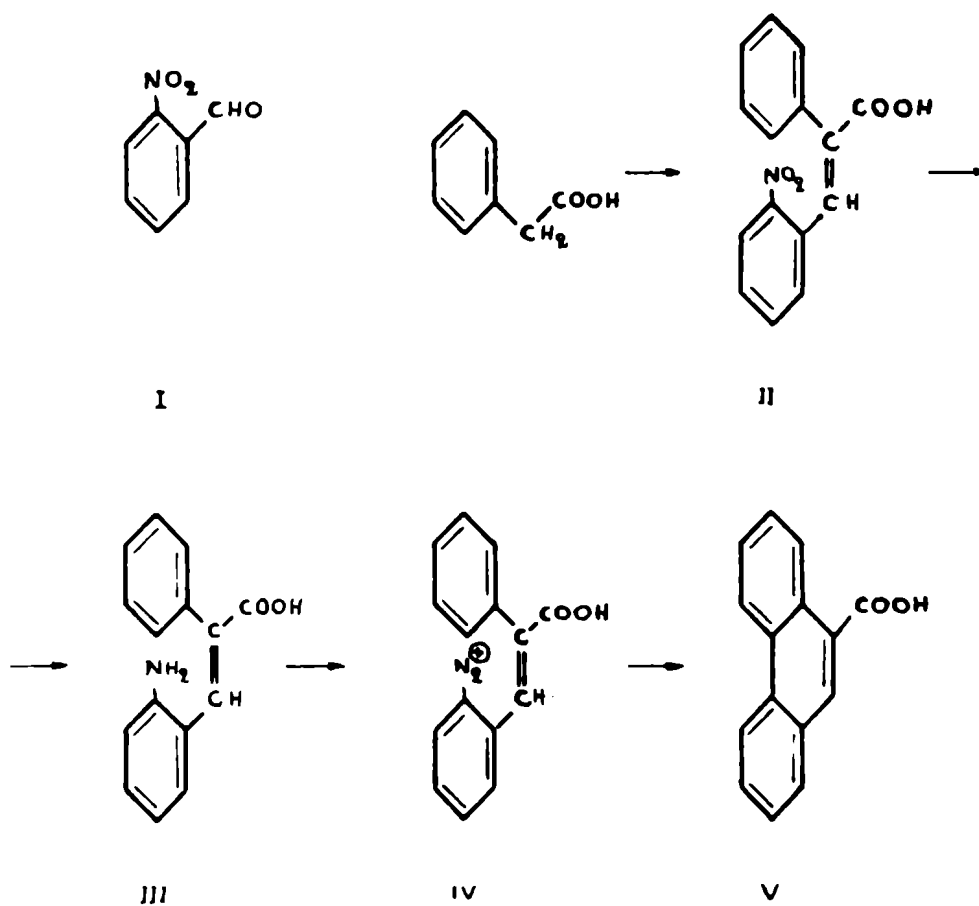
Como se ha explicado anteriormente, este problema fué resuelto en forma definitiva, y con experiencias que no dejaban lugar para ninguna duda por Spath y Berger en el año 1931.

## CAPITULO 4

### LA SINTESIS DE ALCALOIDES APOFENINICOS

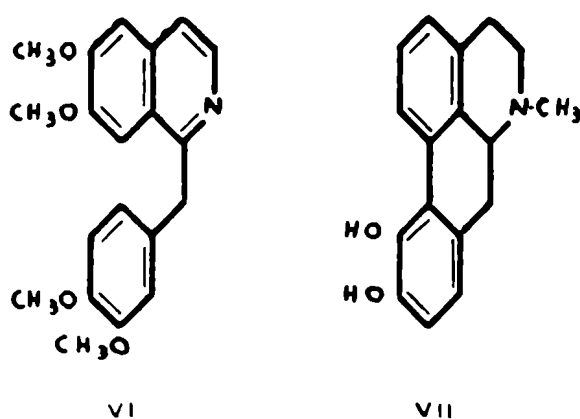
P. Pechorr en 1896 describió por primera vez la síntesis de un derivado fenantrénico por descomposición de un compuesto de diazoni

La serie de reacciones empleada esta esquematizada a continuación:

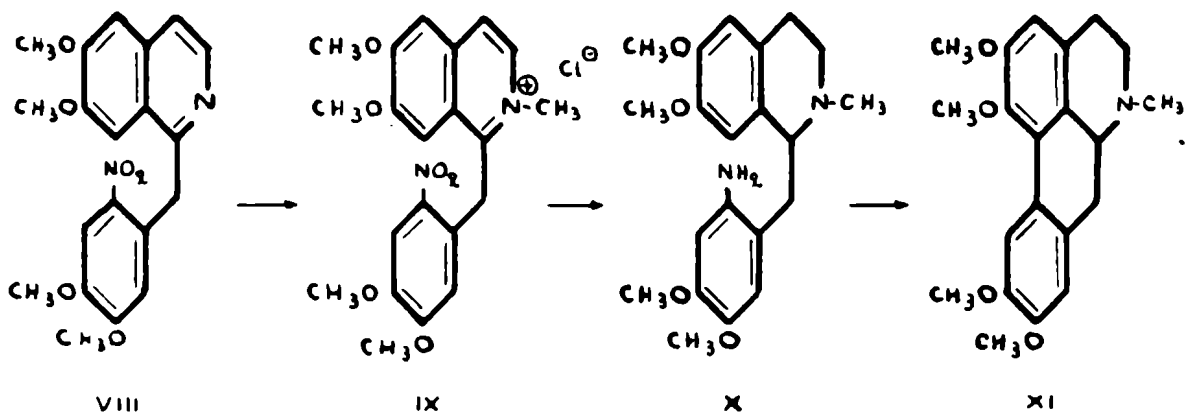


Más tarde, Pechorr, Stählin y Silberbach (1904) al comparar las estructuras de la papaverina (VI) y la apomorfina (VII) conciben la posibilidad de convertir sustancias del tipo de la primera base, en derivados del tipo de la segunda, siguiendo el mismo camino por el cual Pechorr convirtió al ácido 2-nitro-fenil cinámico (II), en ácido fenantrono-9-carbo\_

xílico (V).



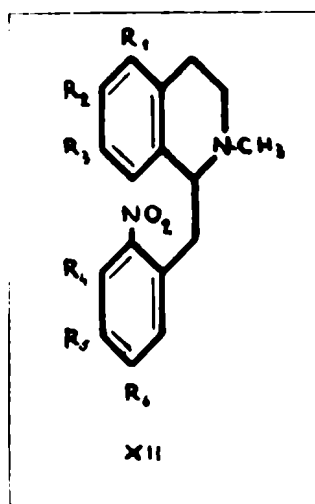
Partiendo de la papaverina (VI) se obtiene, por nitración directa, la 6-nitropapaverina (VIII), y este derivado, mediante la serie de reacciones descritas a continuación, se podría transformar en (+) glaucina (XI).



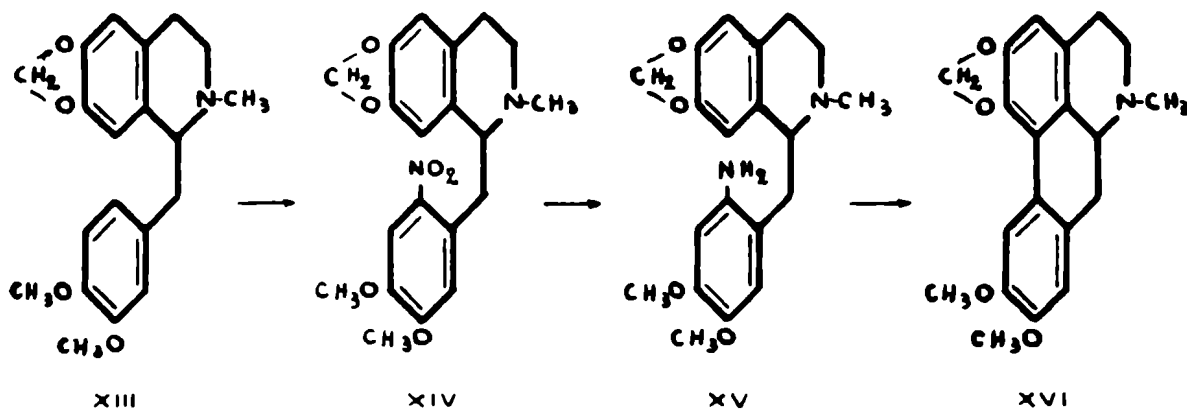
Los autores mencionados, efectuaron estas experiencias, creyendo haber tenido éxito, pero Gadamer (1911)<sup>c</sup> demostró que el producto obtenido no correspondía al racémico de dicho alcaloide. Repitió las experiencias de Pschorr, Stählin y Silberbach, y pudo obtener la (+) glaucina, la que separó en sus isómeros ópticos con ácidos D y L tartáricos, y encontró que las constantes de la (+) glaucina obtenida, eran iguales a las de la (+) glaucina natural. Puede considerarse, por lo tanto, a este trabajo de Gadamer, como la primera

síntesis de un alcaloide aporfínico.

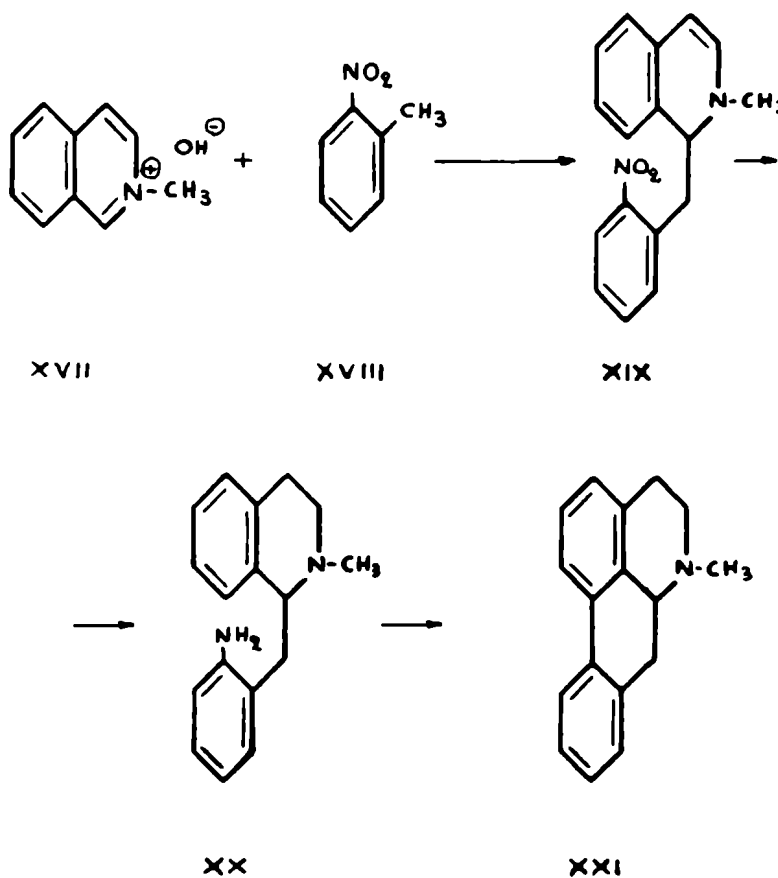
La síntesis de los alcaloides aporfínicos se fué desarro\_ llando muy lentamente; apareciendo la primera dificultad, en la obtención de las bases nitradas de estructura general (XII), necesarias para la pre\_ paración de las 1-(c-amino bencil)- 2-metil- 1:2:3:4- tetrahidro isoquino\_ lina substituidas.



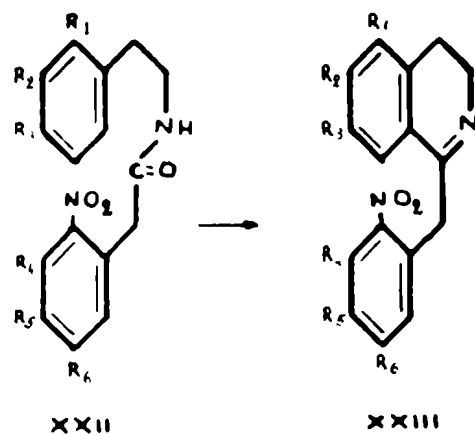
Haworth, Perkin y Rankin (1925), en una síntesis de la di\_ centrina (XVI), prepararon la nitro base (XIV) por nitración de la 1-(4:5- dimetoxi fenil etil)- 2-metil- 5:6-dioximetilen- 1:2:3:4- tetrahidro iso\_ quinolina (XIII).



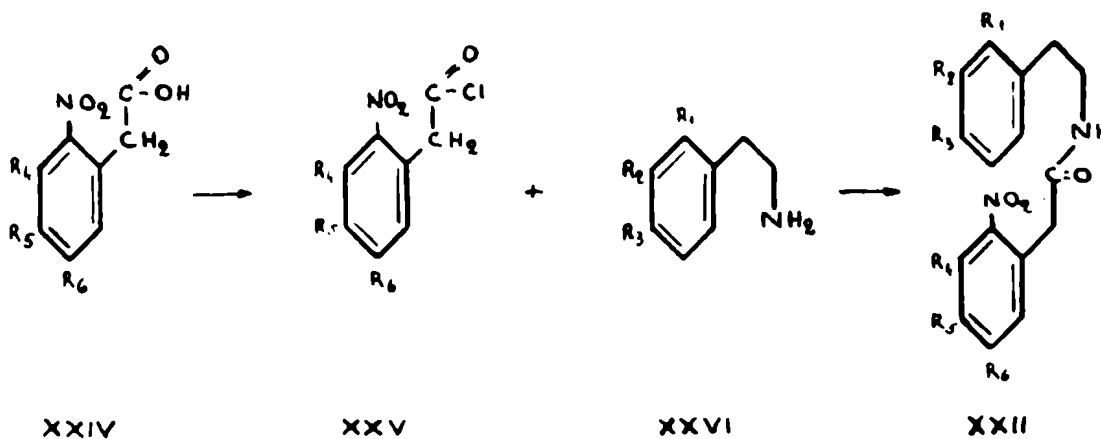
Gadamér, Oberlin y Schoeler (1925), en cambio, para sintetizar la aporfina (XXI), obtienen la nitro base (XIX), por condensación del hidróxido de N-metil isoquinolina (XVII) con o-nitro tolueno (XVIII).



En el año 1928, Gulland y Haworth comenzaron a publicar una serie de trabajos sobre sus experimentos de síntesis en el campo de los alcaloides aporfínicos, basados en obtener las o-nitro-bencil isoquinolinas (XXIII), a partir de una nitro amida de estructura general (XXII), que se transforma en el producto mencionado anteriormente, mediante el cierre del núcleo isoquinolínico por una reacción de Bischler-Wapieralski. Aunque el cierre no se efectúa con la misma facilidad en todos los casos, y aún fracasa en algunas oportunidades, el método podía considerarse lo suficientemente general, como para aplicarlo a la síntesis de alcaloides aporfínicos.

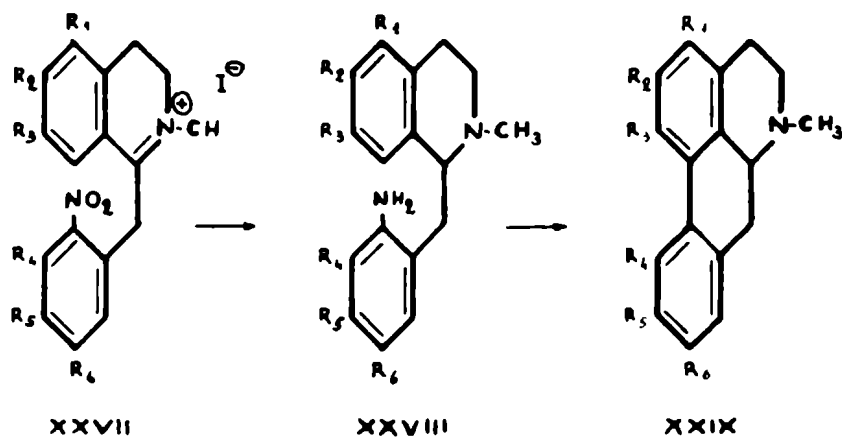


La obtención de las nitro amidas del tipo (XXII), se lograba mediante la preparación de un ácido o-nitro-fenil acético sustituido, del tipo (XXIV), su posterior conversión en el correspondiente cloruro de ácido (XXV), y reacción de éste con una 2-fenil-etil emina sustituida del tipo (XXVI).

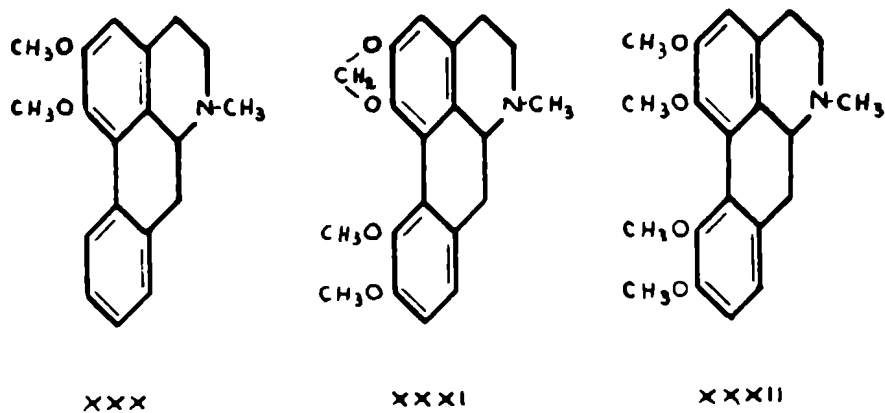


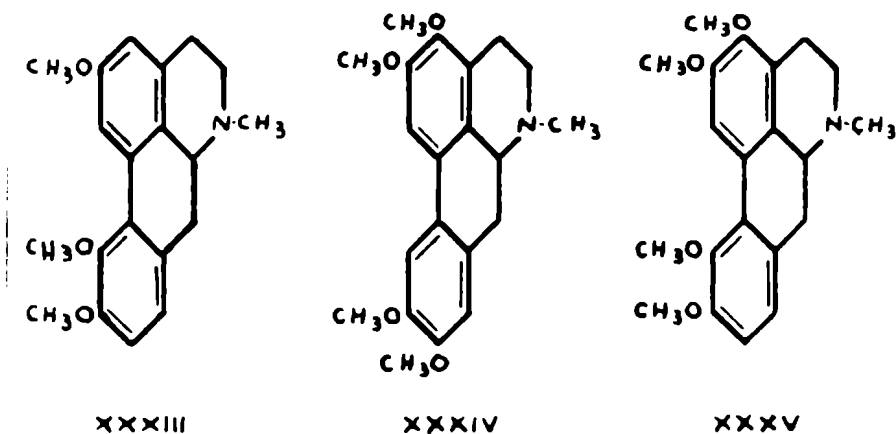
La introducción del grupo N-metilo(XXVII), por metilación de las o-nitro-bencil dihidro isoquinolinas (XXIII) con yoduro de metilo, y la reducción simultánea de la doble ligadura del anillo dihidro piridínico y del grupo nitro a amino, para dar compuestos con estructura general (XXVIII) no ofreció dificultades. La posterior formación del núcleo fenotranéico reduca...

do, de estructura general (XXIX), se logró en todas las oportunidades una reacción de Pschorr, aunque a veces con rendimientos bajos.



Por este camino, Gulland y Haworth (1928 y 1929) lograron la síntesis de la 5:6-dimetoxi aporfina (XXX), la 3:4-dimetoxi-5:6-metilendioxi aporfina (metil éter de la bulbocapnina) (XXXI), la 3:4:5:6-tetrametoxi aporfina (dimetil éter de la corituberina) (XXXII), la 3:4:6-trimetoxi aporfina (XXXIII), la 2:3:6:7-tetrametoxi aporfina (XXXIV) y la 3:4:6:7-tetrametoxi aporfina (XXXV).





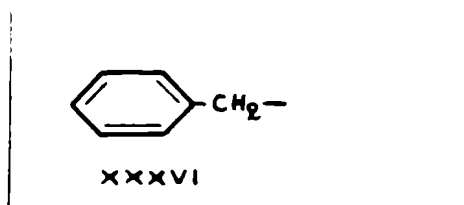
El problema aumentaba en complejidad, si el alcaloide aporfínico que se deseaba sintetizar, poseía un grupo fenólico.

El mismo fué planteado por Gulland y colaboradores, en una serie de trabajos publicados en el año 1931. En el primero de la serie, Gulland estudia la preparación de algunos ácidos o-nitro-fenil acéticos con substituyentes fenólicos, y discute las propiedades que debe poseer un grupo capaz de proteger al grupo fenólico en la síntesis de un alcaloide aporfínico. Consideraba importantes las siguientes propiedades: a) debe ser estable al cloruro de tionilo y al pentacloruro de fósforo, para permitir la formación del cloruro del ácido o-nitro-fenil acético, y no ser eliminado o descompuesto durante la reacción de Bischler-Napieralski, b) no debe ser eliminado por el ácido clorhídrico en las condiciones en que se debe trabajar durante la reducción del grupo nitro y del anillo dihidroisocuinolínico, c) debe ser resistente a la hidrólisis por álcalis diluidos fríos, d) debe asemejarse lo más posible a un grupo metoxilo en su influencia sobre otras partes de la molécula, e) debe ser eliminable al final de la síntesis por reactivos que no produzcan una alteración sobre la estructura del resto de la molécula.

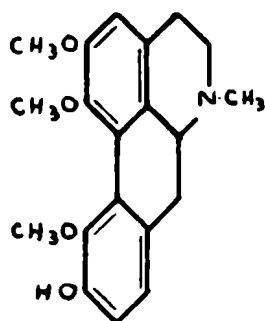
Después de analizar algunos grupos, llega a la conclusión que el grupo ben-



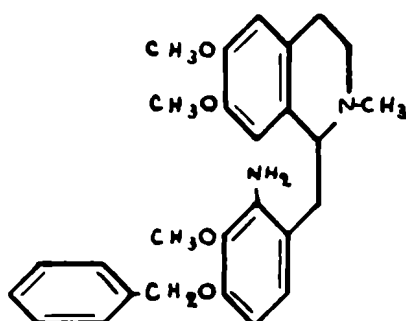
cilo (XXXVI) es el único conocido que ofrece una protección satisfactoria del grupo fenólico.



Sin embargo, Gulland no llegó a sintetizar ninguna estructura aporfínica con un grupo fenólico. En el tercer trabajo de la serie mencionada, en colaboración con Ross y Smellie (1931), planean la síntesis de la 3-hidroxi- 4:5:6-trimetoxi aporfina (XXXVII)



XXXVII

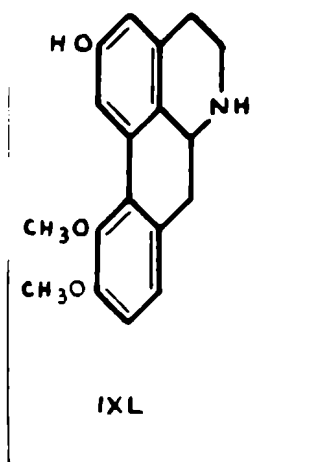


XXXVIII

en un intento de aclarar las estructuras de la coridina e isocoridina, que en esa época eran motivo de controversias, como ya se mencionó en el capítulo tres. Llevan su síntesis hasta la etapa de la 1-(2-amino- 4-benzyloxi-3-metoxi-fenil etil)- 2-metil- 6:7-dimetoxi- 1:2:3:4-tetrahidro isoquinolina (XXXVIII), aislando esta base como su dipicrolonato.

La síntesis de la 3-hidroxi- 4:5:6-trimetoxi aporfina (XXXVII) fué terminada por Frydman, Bendisch, Comin y Deulofeu (1960), cuando ya era conocido que este compuesto no correspondía ni a la coridina ni a la isocoridina, y lo llamaron pseudocoridina.

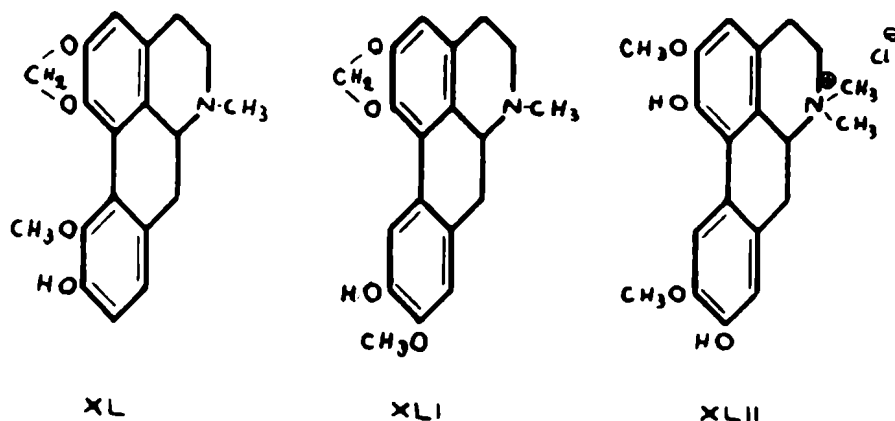
Desde aquella fecha hasta el año 1954, no aparece en la literatura química ninguna síntesis de un alcaloide del grupo de la aporfina con substituyentes fenólicos, con excepción del alcaloide nor-aporfínico no natural 6-hidroxi- 3:4-dimetoxi nor-aporfina (IXL), obtenido por Kondo e Ishiwata en el año 1931.



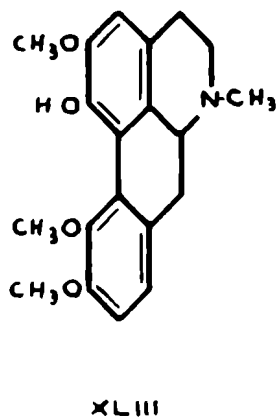
En los años 1954 a 1956, dos grupos de investigadores inician una serie de estudios sobre la síntesis de alcaloides del grupo de la aporfina con substituyentes fenólicos, de los cuales resultan entre otras cosas, la síntesis de alcaloides naturales de ese tipo.

Estos dos grupos los constituían Hey y colaboradores en Inglaterra, y Tomita y colaboradores en Japón, habiendo hecho el primero de los autores mencionados un estudio bastante completo sobre la reacción de Pschorr. Sobre la base de estos métodos, Hey y Lobo en 1954, describen la síntesis de dos alcaloides aporfínicos fenólicos: la 5:6-dioximetilen- 3-hidroxi- 2-metoxi aporfina (XLI) y la 5:6-dioximetilen- 3-hidroxi- 4-metoxi aporfina (isobulbocapnina) (XL). Tomita y Kikkawa (1956) efectuan lo que puede con

siderarse la primera síntesis de un alcaloide natural fenólico del grupo de la aporfina: la laurifolina (XLII).

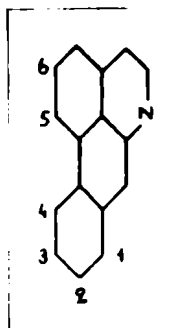


Poco despues, en forma casi simultánea, Hey y Palluel (1957) y Arumugan, Govindachari, Nagarajan y Ramadas Rao (1958) sintetizaron uno de los alcaloides aporfínicos más difundido, la coridina (XLIII).



En la tabla I se indican las síntesis de alcaloides aporfínicos fenólicos registradas en la literatura química hasta la fecha.

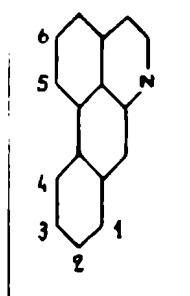
T A B L A I



ALCALOIDES APORFINICOS

NOMBRE	SUBSTITUYENTES	AUTORES
	3HO, 2CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hey y Lobo (1954)
	3HO, 4CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hey y Lobo (1954)
	10HO, 1CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Govindachari y Nagarajan (1954)
Coridina	5HO, 3CH <sub>3</sub> O, 4CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Hey y Palluel (1957)
	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>b</sup>
Fanostenina	3HO, 2CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>c</sup>
Coridina	5HO, 3CH <sub>3</sub> O, 4CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Arumigan, Govindachari, Nagarajan y Ramedas Rao (1958)
Isocoridina	4HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O,	Kikkawa (1958)
N-metil laurotetanina	2HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Kikkawa (1959) <sup>a</sup>
Bulbocainina	4HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5:6CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Kikkawa (1959) <sup>c</sup>
Pseudocoridina	3HO, 4CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Frydman, Bendisch, Comin y Deulofeu (1960)

T A B L A I (Continuación)



ALCALOIDES NOR-APORFINICOS

NOMBRE	SUBSTITUYENTES	AUTORES
	6HO, 3:4CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Kondo e Ishiwata (1931)
Laurotetanina	2HO, 3CH O, 5CH O, 6CH O	Kikkawa (1959) <sup>b</sup>

BASES APORFINICAS CUATERNARIAS

NOMBRE	SUBSTITUYENTES	AUTORES
Laurifolina	2HO, 5HO, 3CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Tomita y Kikkawa (1956)
Magnoflorina	4HO, 5HO, 3CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Tomita y Kikkawa (1957) <sup>a</sup>
Menisperina	4HO, 3CH <sub>3</sub> O, 5CH <sub>3</sub> O, 6CH <sub>3</sub> O	Kikkawa (1958)

## C A P I T U L O 5

### LA SINTESIS DE LA ISOCORIDINA

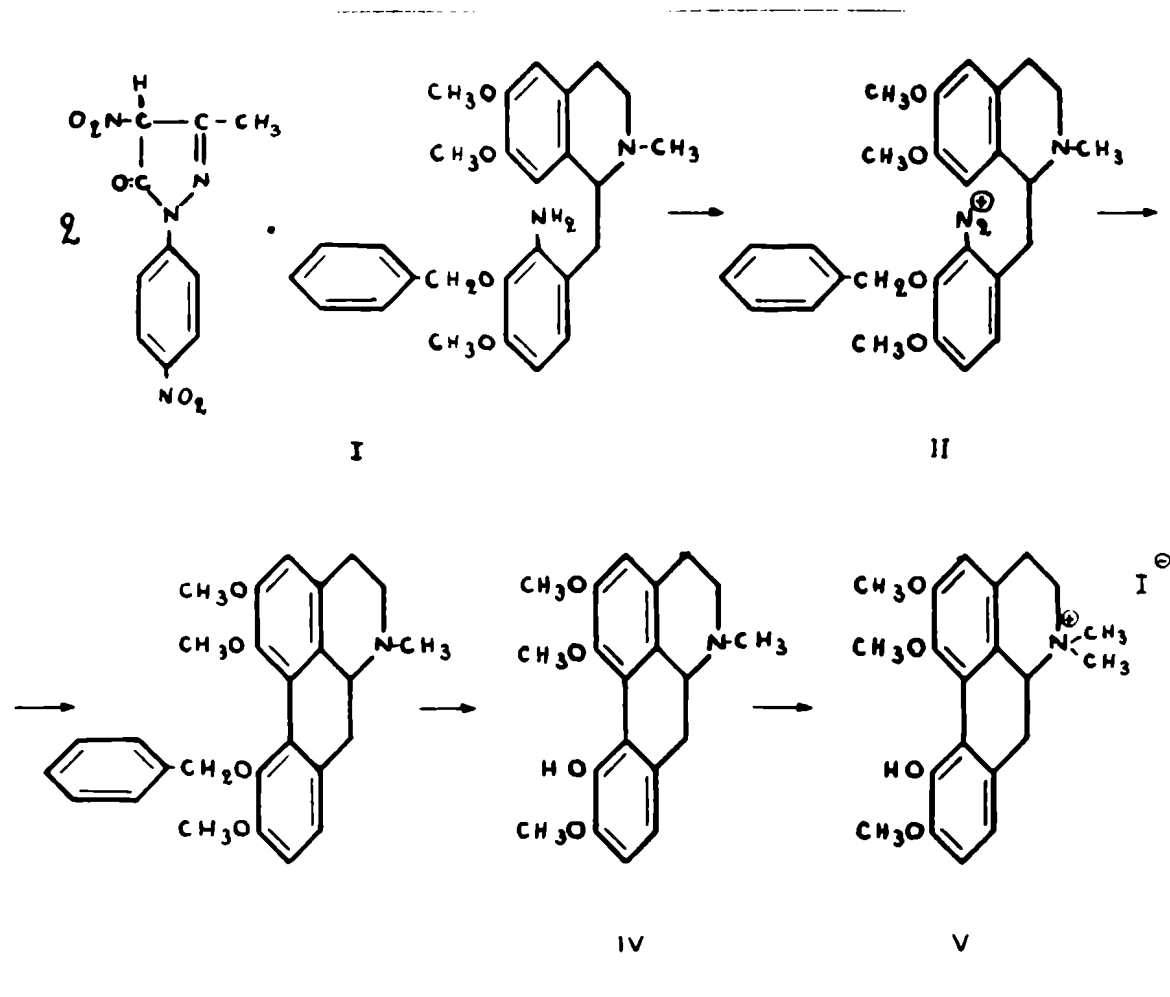
Uno de los alcaloides aporfínicos más difundido en la naturaleza es la isocoridina, cuya estructura se comentó en el capítulo 3.

Hey y Palluel (1957), en el mismo trabajo en que publicaron la síntesis de la coridina, hicieron una tentativa de obtener isocoridina. La base por ellos obtenida, luego de efectuada la reacción de Pschorr y posterior debencilación, no correspondió, sin embargo, a las propiedades de la isocoridina, y fué aislada solamente bajo forma de clorhidrato.

Poco tiempo despues, Kikkawa (1958), que anteriormente ya había sintetizado varios alcaloides aporfínicos, llevó a cabo una síntesis de la isocoridina, y de su iodometilato, al que los autores japoneses llaman menisperina, por haberlo aislado de Menispermum dauricum.

En abril de 1959, comenzamos un trabajo destinado a terminar la síntesis de la isocoridina proyectada por Hey y Palluel. Posteriormente a la iniciación de este trabajo, llegó a Buenos Aires, en un número del Chemical Abstracts, el resumen del trabajo de Kikkawa, donde se describía la síntesis de la isocoridina y de su iodometilato (menisperina).

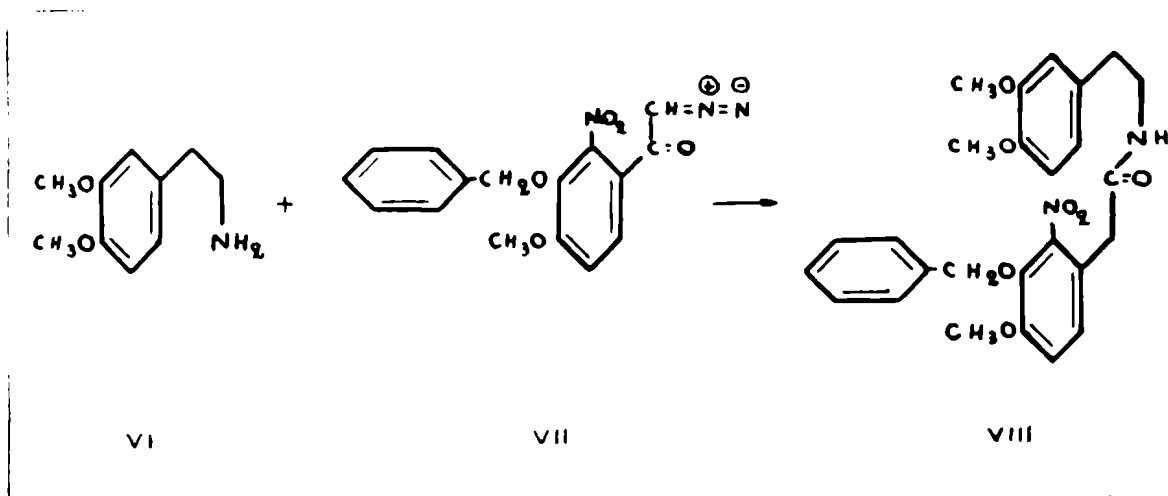
Kikkawa, en su síntesis, siguió las líneas generales de Hey y Palluel hasta la obtención del dipicrolonato de la 1-(2-amino-3-benciloxi-4-metoxi-fenil etil)-6:7-dimetoxi-2-metil-1:2:3:4-tetrahidro isoquinolina (I), y produjo el cierre del núcleo fenantrénico por una variante de la reacción de Pschorr, diferente de la empleada por los autores ingleses, pues descompone la sal de diazonio (II), calentando su solución, es decir, usando como agente promotor de descomposición calor en vez de cobre catalítico.



Por eliminación del grupo bencilo en su etapa final, pudo aislar ( $\pm$ ) isocorridina (IV), y por metilación de ésta, ioduro de ( $\pm$ ) menisperina (V), siendo los espectros ultravioletas e infrarrojos de estos compuestos, idénticos a los naturales.

A pesar del anuncio de esta síntesis, se resolvió seguir adelante con el trabajo iniciado, en vista de las dificultades encontradas por Hey y Palluel, y del éxito obtenido por Kikkawa, para tratar de aclarar esas diferencias, y tener un conocimiento más terminado de la reacción de Pschorr, y de su aplicación a la síntesis de alcaloides aporfínicos fenólicos. Por esta razón, se hace a continuación, un comentario de la ruta seguida por los autores mencionados, y por nosotros mismos.

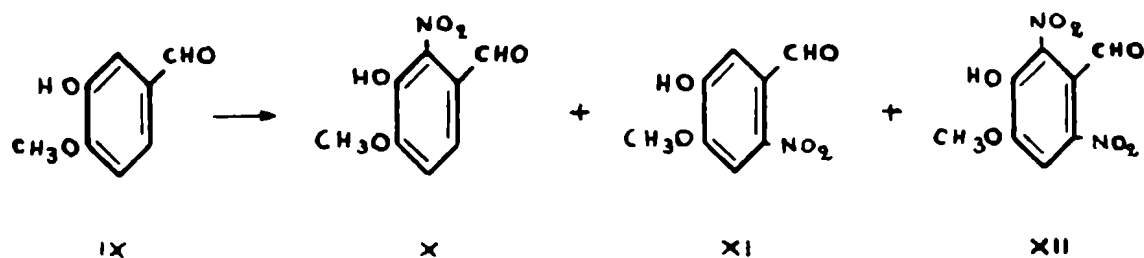
Como ya se mencionó antes, Kikkawa sigue en las primeras etapas de su síntesis un camino igual al de Hey y Palluel. Estos autores prepararon la 2-(3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil)-N-(3:4-dimetoxi-fenil etil) acetamida (VIII), por condensación de la 3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro acetofenona (VII) con la 3:4-dimetoxi-fenil-etil amina (VI), obteniendo un producto con p.f. 45-46°. Kikkawa sigue el mismo procedimiento para obtener la mencionada acetamida (VIII), aislando una substancia con p.f. 46-48°, lo que confirma el punto de fusión dado por los autores ingleses.



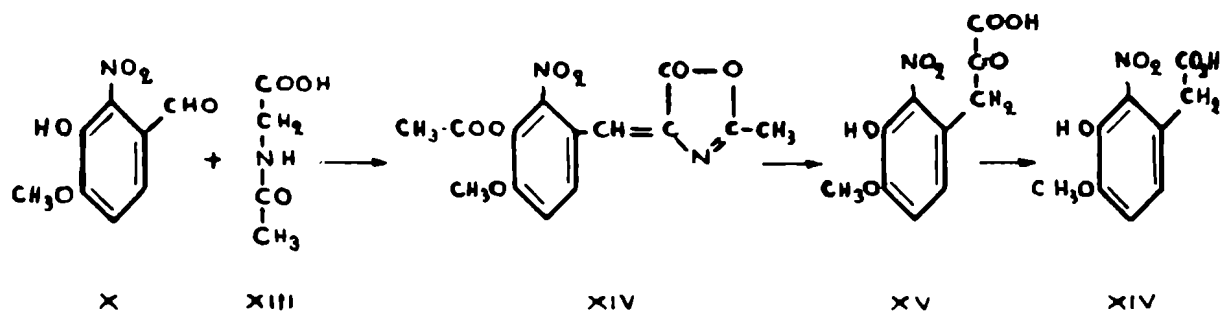
Nosotros preferimos para la síntesis de esa acetamida (VIII), emplear el método clásico de condensar el cloruro de un ácido O-nitro-fenil acético sustituido, con una fenil-etil amina sustituida, porque si bien el método de la diazocetona estaba más elaborado, su rendimiento, por el que teníamos mucho interés, resultaba inferior al empleado por nosotros.

Se estudió en detalle la nitración de la isovainillina (IX), como se menciona en la parte experimental, modificando algo la técnica dada por Pschorr y Stohrer (1902), obteniendo tres productos de nitración: la 2-nitro isovainillina (X), la 6-nitro isovainillina (XI) y la 2:6-dinitro isovainillina (XII).

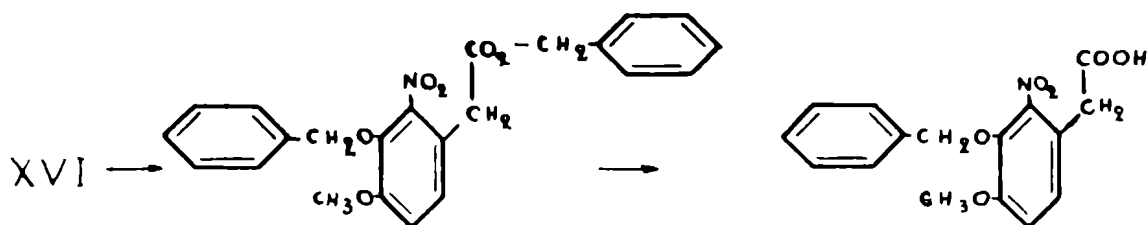




Para la preparación del ácido 3-hidroxi-4-metoxi-2-nitro-fenil acético (XVI), a partir de la 2-nitro isovainillina (X), no hubo dificultades para seguir el método descrito por MacDonald (1948), condensándola con ácido acetúrico (XIII), hidrolizando la azlactona (XIV) obtenida, a un ácido pirúvico sustituido (XV), el que por oxidación dió el ácido o-nitro-fenil acético (XVI) necesario.

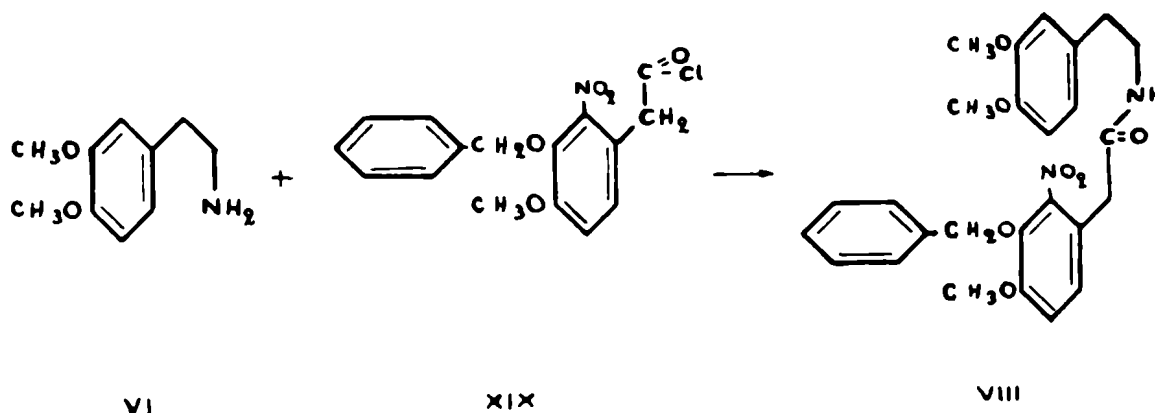


Para proteger al grupo fenólico, se lo convirtió en un éter bencílico (XVIII). En el tratamiento efectuado con cloruro de bencilo, se produjo primero el éster bencílico del ácido 3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil acético (XVII), al que no se lo aisló, saponificándeselo a continuación con



una solución acuosa etanólica de hidróxido de sodio, y se obtuvo el ácido 3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil acético (XVIII).

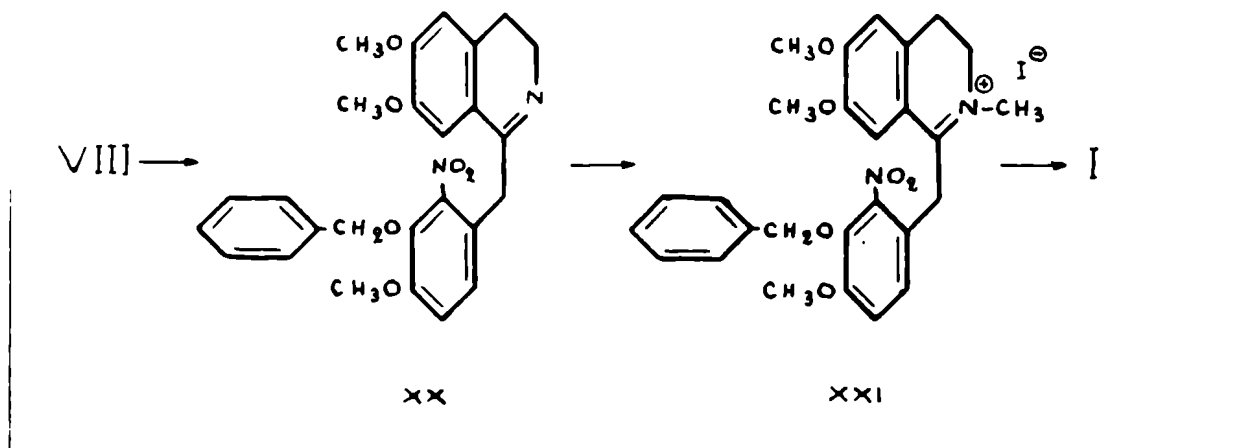
El cloruro (XIX) de este ácido se obtuvo fácilmente por tratamiento con cloruro de tionilo, y se le hizo reaccionar con la 3:4-dimetoxifenil-etil amina (VI), lo cual condujo a la amida (VIII), ya conocida.



En nuestras condiciones de trabajo, esta amida se obtuvo con un p.f. 108-109°, diferente del encontrado por los autores antes mencionados. Esta diferencia queda explicada por un fenómeno de hidratación, puesto que los resultados de los análisis hechos por Hey y Palluel demostraron que la amida por ellos obtenida era hidratada, mientras que el producto que aislamos nosotros era anhidro, como demostró su análisis. Su recristalización de metanol acuoso condujo al producto de punto de fusión más bajo.

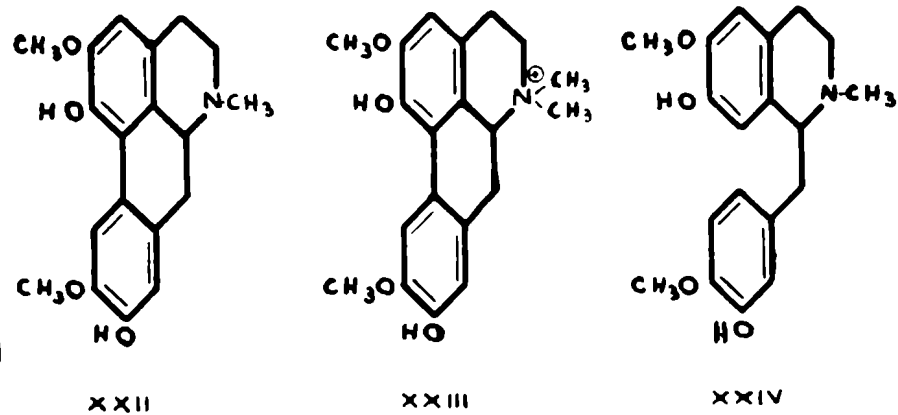
Para las etapas sucesivas de la síntesis, a saber: reacción de Bischler-Napieralski, por acción del pentacloruro de fósforo en un medio clorofórmico, para obtener la 1-(3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil etil)-3:4-dihidro-6:7-dimetoxi isoquinolina (XX), metilación del nitrógeno del núcleo isoquinolinico (XXI) con ioduro de metilo, y reducción de la nitro base a diamina, aislando ésta como su dipicrolonato (I), nosotros hemos seguido las etapas descritas por Hey y Palluel, pudiendo confirmarlas.

Estas etapas también fueron empleadas por Kikkawa, quien igualmente confirmó los resultados de los autores ingleses.



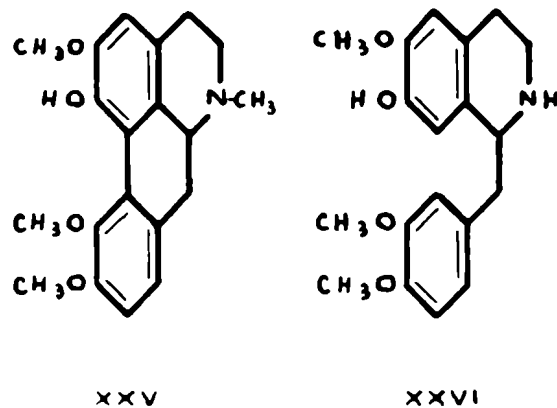
Como ya se ha mencionado anteriormente, la diferencia principal entre la síntesis empleada por Hey y Palluel, y aquella seguida por Kikkawa, reside en la etapa de la reacción de Pschorr propiamente dicha. Mientras los autores ingleses, sobre la base de sus estudios previos sobre esta reacción con sustancias similares, prefieren emplear cobre catalítico de Gatterman para favorecer la descomposición de la sal de diazonio, ayudando con un poco de calor al finalizar la reacción, el autor japonés prefiere descomponer la sal de diazonio por calentamiento directo de su solución, añadiendo al final de la reacción cinc y ácido clorhídrico, seguidos por un breve calentamiento, con lo cual elimina simultáneamente al grupo bencilo de los productos resultantes de ella. Este método parece haber sido empleado por primera vez con éxito, en la preparación del núcleo fenantrénico de una base aporfínica, por los autores japoneses Tomita y Kikkawa. Había sido empleado anteriormente para realizar el cierre de ciclos diferentes del mencionado. Se lo consideraba, sin embargo, inferior al método que empleaba cobre para favorecer la reacción, en el caso de la formación del ciclo fenantrénico. De Tar (1957), en su reseña sobre la reacción de Pschorr, señala esto claramente.

Sin embargo, Tomita y Kikkawa (1956), en su trabajo sobre la síntesis de la laurifolina (XXIII), mencionaron que al emplear cobre catalítico, el producto formado en mayor cantidad es el alcaloide bencil isoquinolínico conocido como coclanolina (XXIV), es decir, que se obtenía substitu-



ción del grupo amino por un hidrógeno. No pudieron aislar el alcaloide aporfínico buscado (XXII). Este se obtenía, en cambio, aunque acompañado por coclanolina (XXIV), si no se empleaba cobre en la reacción y se efectuaba la descomposición de la sal de diazonio por el calor.

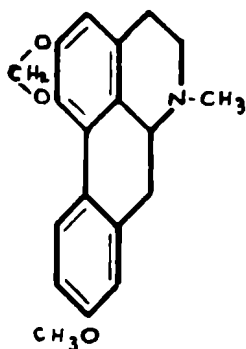
Arumugam, Govindachari, Nagarajan y Ramadas Rao (1958), al sintetizar la coridina (XXV), mencionaron que en su caso el empleo de cobre como catalizador en la reacción de Escherr, fué muy desventajoso, pues se obtenía



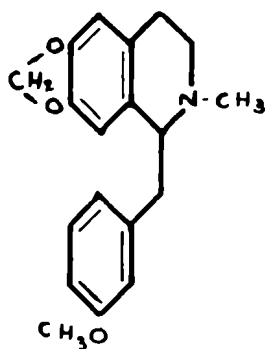
la coridina con muy escaso rendimiento, y se favorecía el reemplazo del grupo diazoico por un hidrógeno, además de demetilar al nitrógeno, lo que daba origen a una base secundaria (XXVI), pero que si la reacción de Eschorr se llevaba a cabo por medio del calor, el producto principal obtenido era la coridina (XXV).

Esto no parece ser un hecho general, pues como ya se mencionó antes, la literatura química registra casos en que la descomposición de una sal de diazonio en presencia de cobre catalítico daba rendimientos más altos en derivados fenantrénicos, que cuando se procedía por simple calentamiento. Hey y Palluel, a la inversa de lo mencionado por Arumugam et alia, lograron la síntesis de la coridina empleando cobre como catalizador.

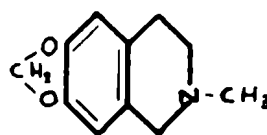
Si se descomponen las sales de diazonio por medio del calor, también se producen otras sustancias secundarias. Tomita y Kitamura (1960), en una síntesis de la isolaurelina (XXVII), en que han empleado este método, pudieron aislar además del alcaloide aporfínico mencionado, otros tres productos: el alcaloide bencil isquinolínico (XXVIII) por reemplazo del grupo diazoico por un hidrógeno, la dihidro hidrastinina (XXIX), y el 5-metoxi-3-H-indazol (XXX).



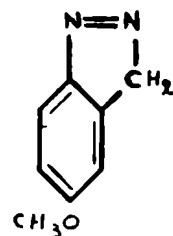
XXVII



XXVIII



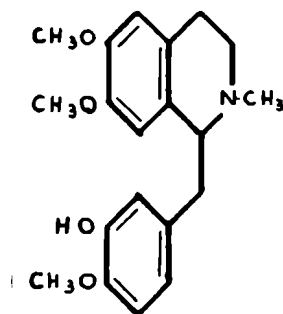
XXIX



XXX

Estas diferencias resultan de importancia, porque es en este punto donde aparecen las divergencias en la tentativa de síntesis de la isocoridina hecha por Hey y Palluel, y la síntesis efectuada por Kikkawa.

Nosotros seguimos el camino descrito por Hey y Palluel interesados en conocer las causas de las mismas, y de acuerdo a los datos que se podrán ver en la parte experimental, el rendimiento obtenido en base bencil isoquinolínica (laudanina) (XXXI) es aproximadamente 2,3%, superior al rendimiento en base aporfínic (isocoridina) 0,8%, pudiéndose apreciar que el empleo de cobre en la reacción de Pschorr favoreció la formación de base bencil isoquinolínica sobre la base aporfínica.



XXXI

Es conocido que la reacción de Pschorr da lugar a la formación de varios productos, en nuestro caso, por cromatografía en papel del producto bruto de la reacción, se pudo revelar con los sistemas empleados, cuatro manchas, una de las cuales se encontró posteriormente estar formada por dos substancias diferentes. Su separación solo se pudo efectuar por cromatografía en columna de alúmina.

Hemos separado del producto crudo de reacción, al estado cristalino, solamente laudanina e isocoridina, esta última como clorhidrato.

La isocoridina estaba acompañada por un material básico que no se podía distinguir de ella por cromatografía en papel, con los sistemas

utilizados por nosotros, pero se pudo lograr su separación por cromatografía en columna de alúmina, como se describe en la parte experimental.

Kikkawa, empleando el método de simple calentamiento de la sal de diazonio para descomponerla, obtuvo tres sustancias distintas: la isocoridina, la laudanina y una tercera base de p.f. 72-73°, a la cual el autor mencionado no estudió ulteriormente por la pequeña cantidad aislada. Esta base, por su máximo en el espectro ultravioleta, de 283 m $\mu$ , parece ser idéntica a la que en nuestro caso posee el mismo Rf que la isocoridina, y cuya constitución no ha sido establecida. Su espectro, gráfico N°5, se asemeja al de un alcaloide bencil isoquinolínico.

Como se menciona en la parte experimental, la isocoridina (IV) fué aislada por nosotros bajo forma de clorhidrato, que cristalizó como cristales rómbicos muy pequeños, de p.f. 211-212° (en tubo al vacío), de color blanco. Las reacciones de coloración, y el espectro ultravioleta, gráfico N°1, del clorhidrato de la isocoridina racémica sintética, resultaron ser idénticas a las del clorhidrato de (+) isocoridina natural, gráfico N°2, preparado a partir de una muestra de la mencionada base, recibida por gentileza del Dr. R.H.F. Manske. Asimismo fueron idénticos los Rf de ambas en los sistemas de cromatografía en papel utilizados.

También fué aislada laudanina (XXXI), la que cristalizó como prismas blancos de p.f. 164-165°, coincidiendo su espectro ultravioleta, gráfico N°3, sus reacciones coloreadas, sus Rf y las características de algunos de sus derivados, con los de una muestra de laudanina auténtica (espectro ultravioleta: gráfico N°4).

A nuestro juicio, la circunstancia que Hey y Palluel no hayan podido aislar isocoridina de entre los productos crudos de reacción, puede deberse a dos factores coincidentes. Por una parte, el bajo rendimiento en

alcaloide aporfínico que determina el uso de cobre como catalizador en la reacción de Pschorr. Como la cantidad de dipicrolonato de la dibase (I) empleada por dichos autores era pequeña, la cantidad absoluta de isocoridina que pueden haber tenido en sus manos, debía de haber sido muy baja. Consideramos haber tenido éxito en nuestras experiencias utilizando su método, por haber empleado cantidades iniciales muy superiores del mencionado dipicrolonato. El otro factor ha sido, muy posiblemente, la falta del empleo de cromatografía en columna para la separación de la mezcla de sustancias que produce en la reacción de Pschorr. En nuestro caso, las experiencias preliminares demostraron, que de no haber empleado la cromatografía en columna sobre alúmina, no hubiera sido posible el aislamiento de la isocoridina.

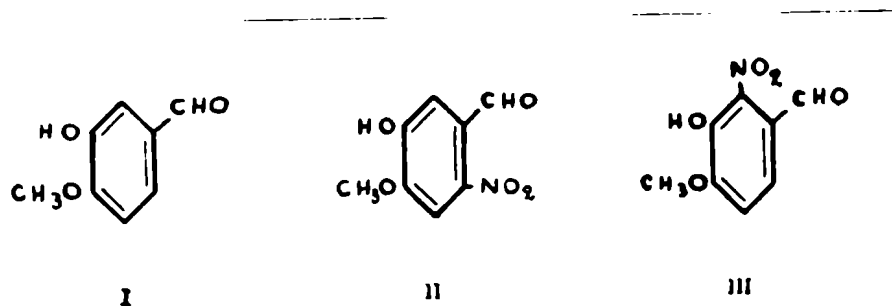
Conviene señalar, que una isocoridina racémica de p.f. 185° ya había sido descrita en el año 1929 por el autor japonés Go, quien fué uno de los primeros químicos que aisló este alcaloide aporfínico de la naturaleza, como ya se mencionó en la tabla 1 del capítulo tres. Su preparado era evidentemente, una base diferente de la isocoridina racémica obtenida por Kikkawa, que tiene un p.f. 151-152°, siendo actualmente imposible establecer la razón de estas diferencias.



## A P E N D I C E

### NITRACION DE LA ISOVAINILLINA

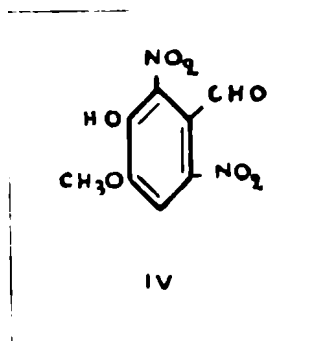
La nitración de la isovainillina (I) ha sido descrita en la literatura química, en forma muy concreta, por Pschorr y Stährer (1902), quienes separan del producto de nitración dos isómeros mono nitrados: la 6-nitro isovainillina (II), y la 2-nitro isovainillina (III), con rendimientos aproximadamente iguales de cada uno.



La naturaleza y aparición de ambos isómeros, en la reacción de nitración, era de esperarse, debido a la fuerte acción orientadora del grupo fenólico.

Este método ha sido empleado por varios autores, entre ellos podemos citar a Mac Donald (1948), Hey y Lobo (1954) y Tomita y Kikkawa (1956).

En nuestro caso, la aplicación de dicha técnica condujo únicamente a un producto de dinitración: la 2:6-dinitro isovainillina (IV).

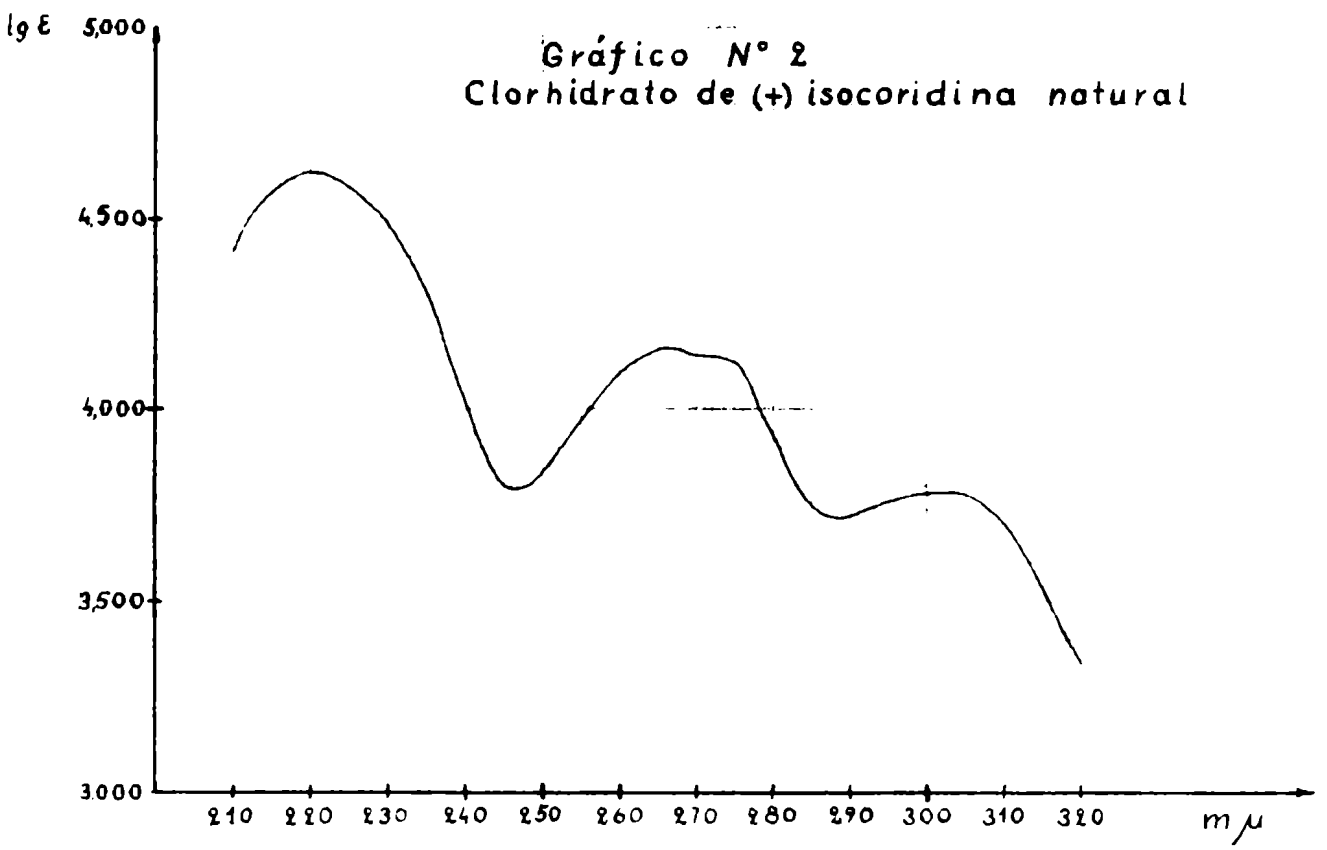
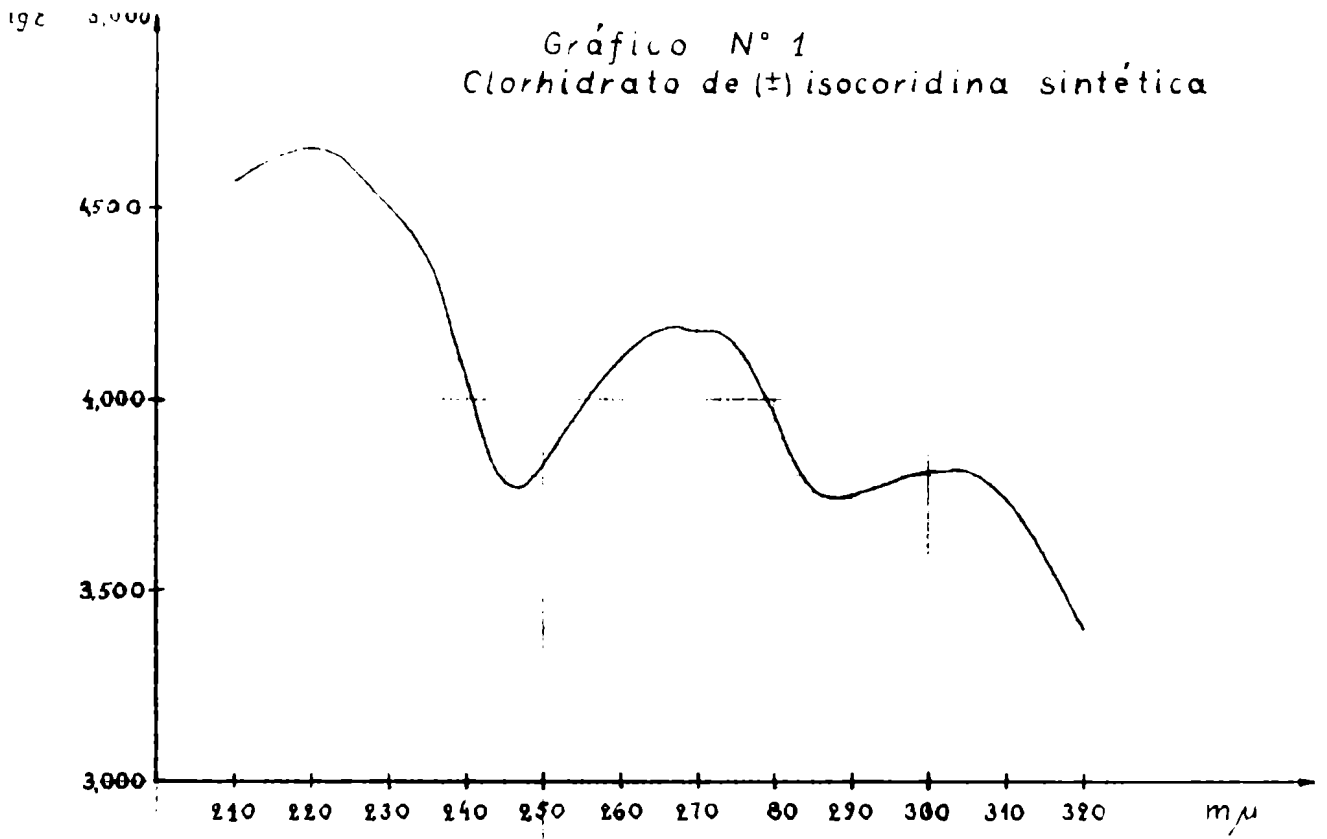


Por dicho motivo, se estudiaron los detalles del mencionado

procedimiento, y finalmente, mediante el empleo de la técnica litográfica modificada, que se describe con todo detalle en la parte experimental, logró el aislamiento de una mezcla de productos nitrados, que representó el 77% de rendimiento, y de la que se pudo separar 6-nitro isovainillina (II) (26%), 2-nitro isovainillina (III)(31%) y 2:6-dinitro isovainillina (IV)(7%). Estos rendimientos están todos referidos a la isovainillina original.

Se aprovechó la disponibilidad de estos aldehídos, para la preparación de una serie de derivados, que pueden ser útiles en la caracterización de los mismos.

Vale la pena señalar, que en las condiciones suaves por nosotros empleadas, para la condensación de los mencionados aldehídos mono nitrados con ácido acético, para obtener las correspondientes azlactonas, no fue posible realizarla con la 2:6-dinitro isovainillina (IV), obteniendo, sin embargo, en todos los casos, sus hidrazonas y semicarbazonas, que se describen en la parte experimental.



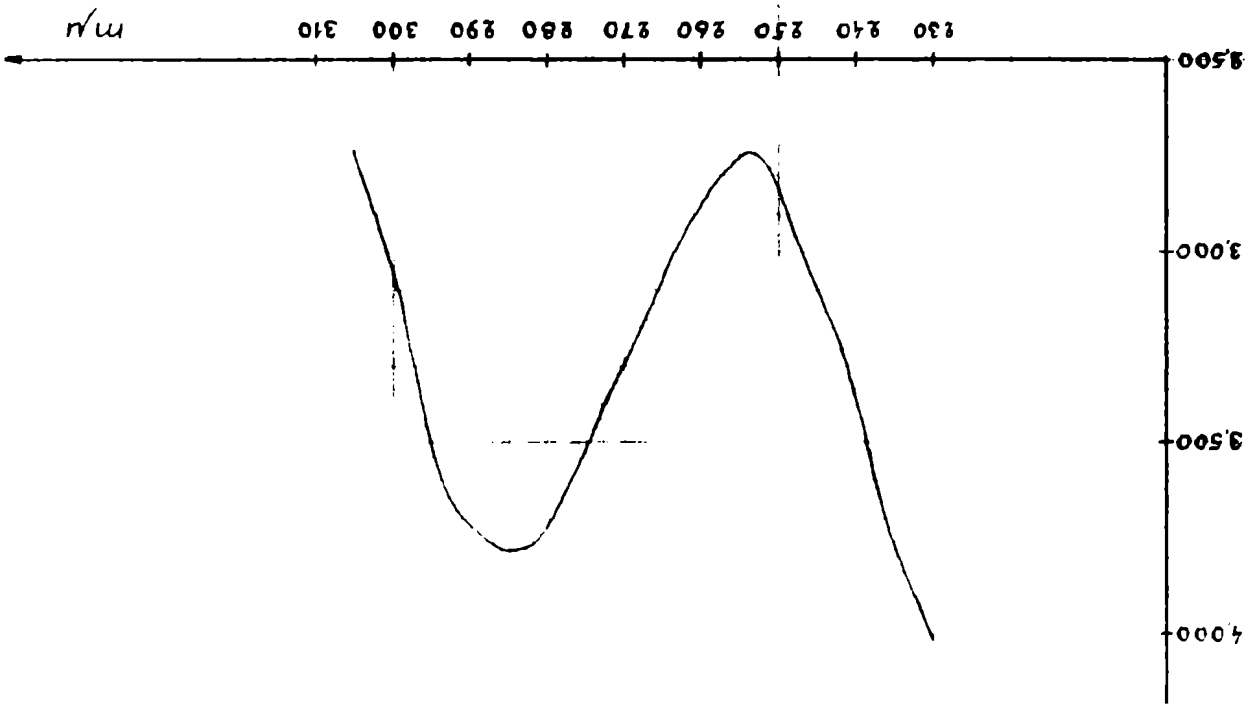
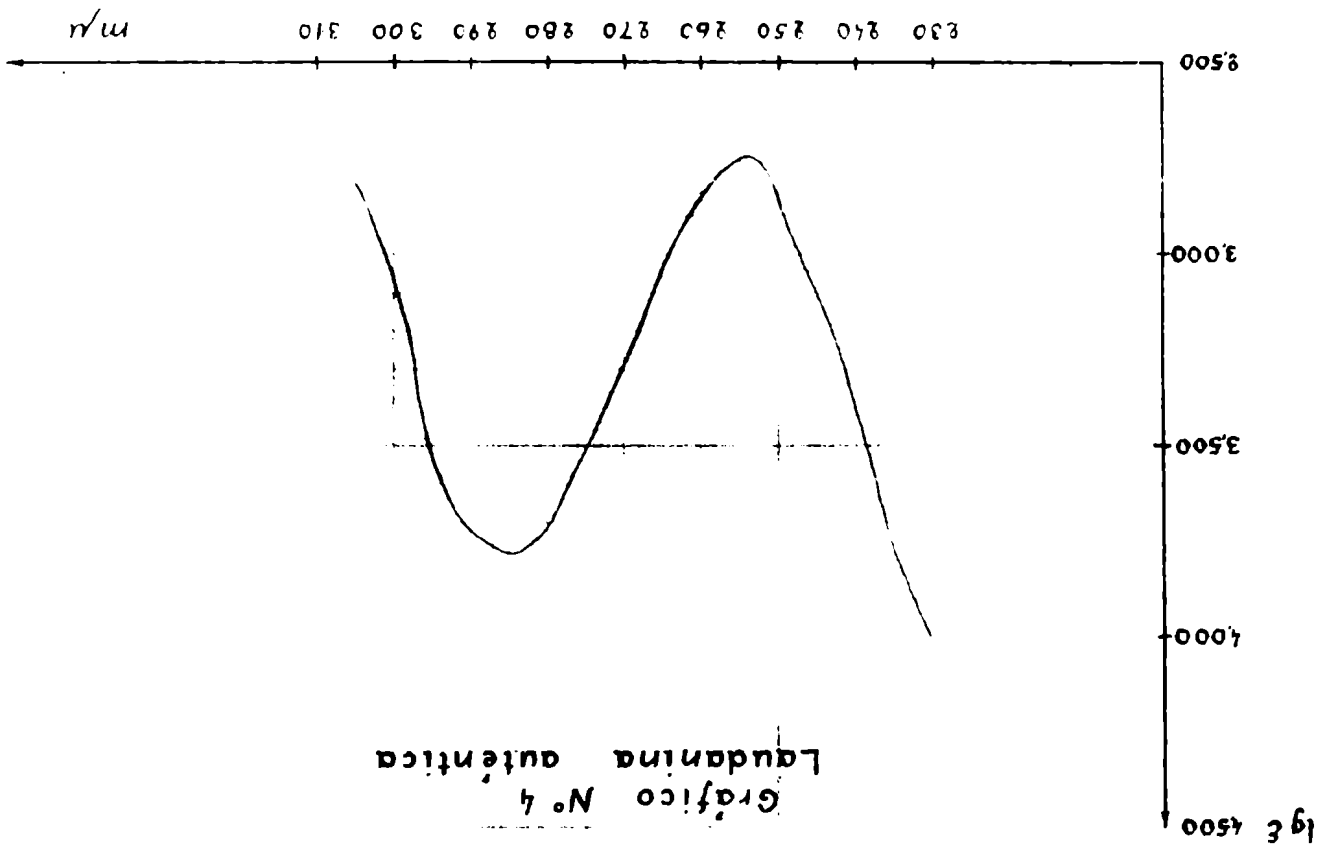
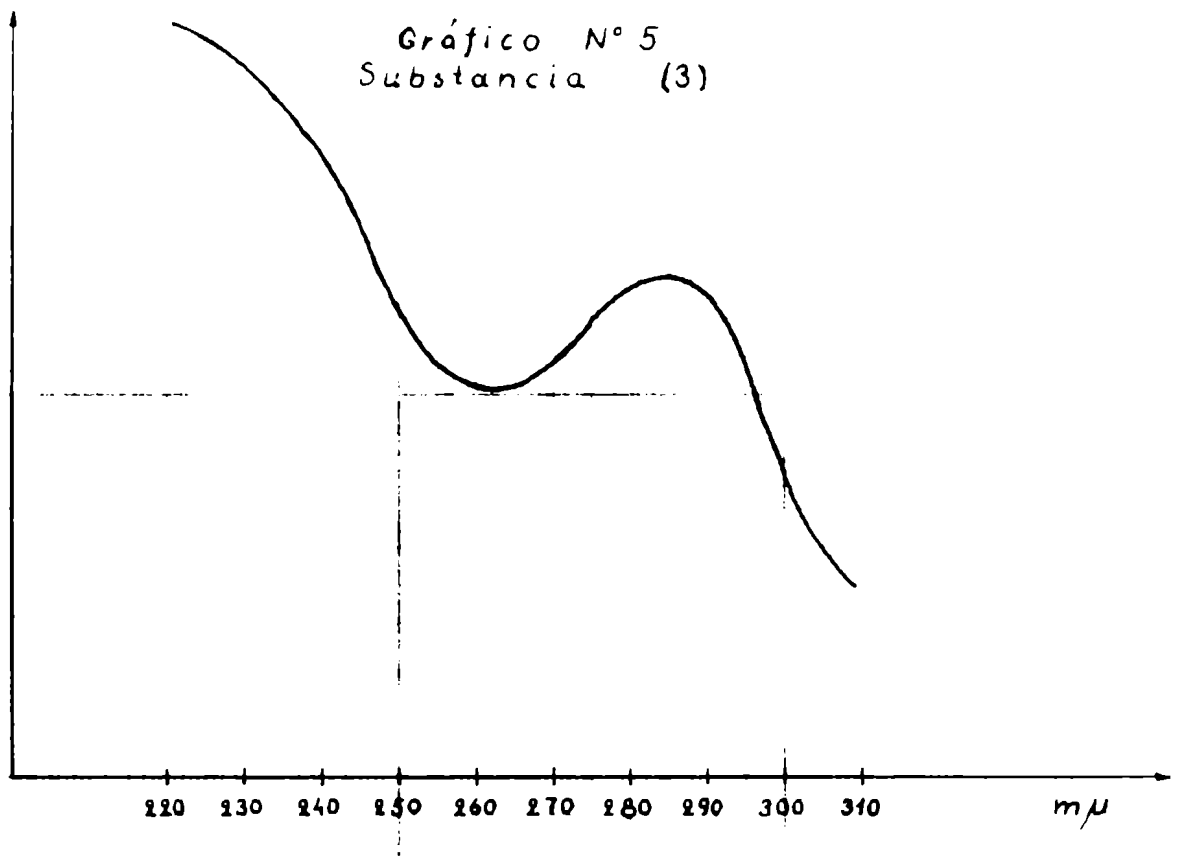


Gráfico N° 5  
Substancia (3)



Las ordenadas del Gráfico N° 5 están graduadas en una escala arbitraria, proporcional al logaritmo de la absorbancia  $E$  leída.

## P A R T E      E X P E R I M E N T A L

### Sistemas cromatográficos empleados

Todas las cromatografías fueron hechas sobre papel Whatman N° 1, por el método descendente, utilizando la fase orgánica de los solventes descritos a continuación:

Solvente A:      Metil isobutil cetona : Buffer      1:1

Solvente B:      Butanol : Tolueno : Buffer      3:2:5

El buffer era una mezcla de 90,5 ml de solución de ácido acético 0,2 M y 9,5 ml de solución de acetato de sodio 0,2 M, y tenía un ph de 3,35.

Como revelador se usó reactivo de Dragendorff.

### Nitración de isovainillina

Se disuelven con ayuda de calor y agitación, 10 gr. de isovainillina en 50 ml de acetona. Se enfria esta solución hasta 2-3°, produciéndose un precipitado blanco fino, que no molesta en la nitración. Esta se efectua añadiendo gota a gota 4,1 ml de ácido nítrico fumante rojo (20% de bióxido de nitrógeno y densidad 1,579 g/cm<sup>3</sup>), cuidadando de mantener la temperatura entre 3 y 6°, y de no tardar más de 17-18 minutos en esta operación. El precipitado blanco se disuelve totalmente durante el añadido de ácido nítrico, comenzando a aparecer cerca del final, un precipitado amarillo. Se deja reposar en frio de 1 a 2 minutos, y luego se vierten unos pocos ml de esta solución sobre una mezcla de hielo y agua (aproximadamente 800 ml), y se agita y raspa con varilla hasta que las gomas formadas al principio cristalicen, lo cual insume de 4 a 5 minutos, y por último se vierte el resto de la solución nitrada con continua agitación, formandose un abundante precipitado amarillo. Se deja reposar en frio 2 horas, al cabo de las cuales se filtra, y lava con agua el sólido amarillo obtenido. Este producto muestra un p.f.

122-156°. Sin secar se lo recrystaliza de etanol 50% (aproximadamente 40 ml), obteniendose 10 gr (77%) de una substancia de p.f. 123-157°.

Esta última se disuelve a temperatura ambiente en 500ml de una solución 0,5% de hidróxido de sodio con continua agitación, y una vez disuelto el sólido, sin interrumpir la agitación, se hace pasar una corriente de anhídrido carbónico a través del líquido. Se produce un precipitado cristalino (agujas amarillas). Se continua el burbujeo de anhídrido carbónico hasta no más precipitación, teniendo la solución en este punto ph 7.

Se filtra la 6-nitro isovainillina precipitada, y se la lava con unos 10 ml de agua, reuniendo ésta con el filtrado (A). La 6-nitro isovainillina así obtenida tiene un p.f. 180-182°, y sin secar se la recrystaliza de etanol 96% (aproximadamente 28 ml). Rendimiento 3,4 gr (26%). Agujas amarillas de p.f. 182,5-183,5°. Pschorr y Stohrer (1902) dan p.f. 189°

Se disuelven 50 gr de cloruro de sodio en el filtrado (A), y se lo extrae tres veces con porciones de 100 ml de éter sulfúrico, al que se descarta. Se precipita la 2-nitro isovainillina de la solución así obtenida por agregado gradual de ácido clorhídrico 0,6 N, controlando la acidez del medio despues de cada añadido. A ph 5 comienza a separarse un precipitado cristalino (prismas blancos), manteniendose este ph durante toda la precipitación. Se interrumpe el añadido de ácido al llegar a ph 3,5 , y se filtre, lavando el sólido blanco con 5 ml de agua, que se reune con el filtrado (B). La 2-nitro isovainillina así obtenida tiene un p.f. 143-146,5°, y sin secar se la recrystaliza de etanol 95% (aproximadamente 5 ml). Rendimiento 4,03 gr (31%). Prismas blancos de p.f. 145-147°. Pschorr y Stohrer (1902) dan p.f. 148-149°.

Al filtrado (B) se lo acidula con un exeso de ácido clorhídrico 0,6N. Se forma un precipitado blanco, se deja sedimentar y se filtra.

Se lava el sólido con 5 ml de agua. La 2:6-dinitro isovainillina así obtenida tiene un p.f. 161-163,5° (desc.), sin secar se la recrystaliza de etanol 95% (aproximadamente 2,5 ml). Rendimiento 1,16 gr (7%). Hojuelas blancas de p.f. 162-163° (desc.) Pschorr y Stohrer (1902) dan p.f. 164-165° (desc.).

Nota: Los ph de las soluciones han sido tomados con papel Indicador Universal Merck.

### Derivados de las nitro isovainillinas

#### Técnicas

2:4-dinitro-fenil hidrazonas.- Reactivo: Se disuelven por calentamiento y agitación, 4 gr de 2:4-dinitro-fenil hidrazina en 120 ml del dietil éter del dietilen glicol, y se deja en reposo varios días.

Procedimiento: Se disuelven 100 mg de aldehído en la menor cantidad de etanol 95% frío, se añaden 5 ml de reactivo y luego 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se deja reposar hasta que la cristalización sea total. Se filtra el precipitado formado, se lo lava con etanol y recrystaliza de ácido acético hasta punto de fusión constante. En general, son necesarias no menos de tres recrystalizaciones.

p-nitro-fenil hidrazona.- Se disuelven 100 mg de aldehído en la menor cantidad de etanol 95% caliente, y se mezcla con una solución de 100 mg de p-nitro-fenil-hidrazina en 3 ml de etanol caliente, se añaden dos gotas de ácido acético y se hierve a reflujo el tiempo necesario para completar la reacción. Se enfría, se filtra el precipitado formado y se lo lava con etanol frío. Se recrystaliza de ácido acético hasta punto de fusión constante. Habitualmente son necesarias no menos de tres recrystalizaciones.

Semicarbazonas.- Se disuelven 100 mg de aldehído en la menor cantidad de etanol 95% frío, y se mezcla esta solución con otra de 100 mg de clorhidrato de semicarbazida y 150 mg de acetato de sodio trihidratado en



3 ml de agua. Se deja en reposo hasta que la precipitación sea completa. Se filtran los cristales y se los recristaliza de etanol 95% hasta punto de fusión constante. Generalmente son necesarias no menos de tres veces.

Derivados

2-nitro isovainillina.-

2:4-dinitro-fenil hidrazona: Placas rectangulares rojas. P.f. 263-264°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{11}O_8N_5$  N: 18,57% Encontrado: N: 18,75%

p-nitro-fenil hidrazona: Prismas anaranjados. P.f. 246-247°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{12}N_4O_6$  N: 16,86% Encontrado; N: 16,33%

Semicarbazona: Prismas amarillos. P.f. 244-245°(desc.)

Calculado para  $C_9H_{10}N_4O_5$  N: 22,04% Encontrado: N: 21,93%

6-nitro isovainillina.-

2:4-dinitro-fenil hidrazona: agujas anaranjadas. P.f. 272,5°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_5O_8$  N: 18,57% Encontrado: N: 18,37%

p-nitro-fenil hidrazona: agujas anaranjadas. P.f. 286-287°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{12}N_4O_6$  N: 16,86% Encontrado: N: 17,14%

Semicarbazona: Prismas amarillos pequeños. P.f. 263-264°(desc.)

Calculado para  $C_9H_{10}N_4O_5$  N: 22,04% Encontrado: N: 21,90%

2:6-dinitro isovainillina.-

2:4-dinitro-fenil hidrazona: Prismas largos anaranjados. P.f. 240-5-241°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{10}N_6O_{10}$  N: 19,91% Encontrado: N: 19,35%

p-nitro-fenil hidrazona: Prismas rectangulares rojos. P.f. 234,5-235°(desc.)

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_5O_8$  N: 18,62% Encontrado: N: 18,85%

Semicarbazona: Prismas blanco amarillentos. P.f. 238-239°(desc.)

Calculado para  $C_9H_9N_5O_7$  N: 23,41% Encontrado: N: 23,17%

Nota: Los puntos de fusión de estos derivados varían con la velocidad de calentamiento. Los aquí descritos fueron tomados calentando rápidamente al principio, tomando desde aproximadamente 10° antes del punto de

fusión, una velocidad de calentamiento de 4° por minuto.

Intentos de obtener azlactonas derivadas de la 2:6-dinitro isovainillina.-

Con ácido acetúrico.- Se mezclaron bien 1,23 g de 2:6-dinitro isovainillina, 0,7 g de ácido acetúrico y 2 ml de anhídrido acético; se añadió en una sola porción 0,5 ml de trietil amina. Se dejó el tubo conteniendo la mezcla a 37° durante dos días y medio, luego a 50° durante cuatro días, y finalmente a -5° tres días. Se filtró y lavó la substancia retenida en el filtro con etanol 50% frío, quedando cristales blancos, ligeramente marrones. P.f. 153,5-156°. Se recrystalizaron de una mezcla de anhídrido acético:ácido acético 1:4, obteniéndose constancia del punto de fusión recién en la octava recrystalización, en que se alcanzó un p.f. 162-163°.

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_9$  (azlactona del ácido 2:6-dinitro-3-acetoxi-4-acetamido cinámico) N: 11,51%

Calculado para  $C_{10}H_8N_2O_8$  (acetil-2:6-dinitro isovainillina) N: 9,86%

Encontrado N: 9,66%

P.f. de la acetil-2:6-dinitro isovainillina auténtica: 163,5-164°

P.f. mezcla de ambas substancias 162-163°

Con ácido hipúrico.- La técnica empleada fué exactamente igual a la descrita en el intento de condensación con ácido acetúrico, reemplazando a éste por 1,07 g de ácido hipúrico.

Substancia bruta obtenida: agujas blancas. p.f. 154-158°

Recrystalizada hasta constancia de p.f. 162-163°

P.f. mezcla con acetil-2:6-dinitro isovainillina: 162-163°

2:6-dinitro- 3-acetoxi- 4-metoxi benzaldehido (acetil- 2:6-dinitro isovaini-  
llina)

Se suspenden 1,21 g de 2:6-dinitro isovainillina en 2 ml de anhídrido acético, se añade en una sola porción, 0,3 ml de piridina seca, y se agita con una varilla hasta que se forme un abundante precipitado amarillo. Se enfria con hielo, y se filtra. Agujas blancas amarillentas, peso: 1,20 g. (Rendimiento: 84%). P.f. 162,5-163,5°

Recristalizadas de metanol, hasta constancia de punto de fusión, se las obtuvo como agujas blancas, de p.f. 163,5-164°, sensibles a la luz diurna.

Calculado para  $C_{10}H_8N_2O_8$  C: 42,26% H: 2,84% N: 9,86%

Encontrado C: 42,47% H: 2,78% N: 9,66%

Azlactona del ácido 2-nitro- 3-acetoxi- 4-metoxi-  $\alpha$  -acetamido cinámico

Se siguió el método de Mac Donald ( 1948 ).

Se mezclan en un erlenmeyer, previamente bien pulverizados en un mortero, 20 g de 2-nitro isovainillina con 14 g de ácido acético; se añaden 40 ml de anhídrido acético, obteniéndose una suspensión amarilla. Se enfria la mezcla en un baño de hielo y agua, y sin retirar de éste, se añaden gota a gota y agitando, 10 ml de trietil amina, viéndose que el color pasa a anaranjado rojizo, y que el sólido en suspensión se disuelve en su mayor parte. Si se continúa la agitación por unos segundos más, el color vuelve espontáneamente al amarillo, formandose un abundante precipitado cristalino de igual color. Se tapa el recipiente y se deja a 37° durante dos días, al cabo de los cuales, la solución ha tomado un color parduzco, y los cristales han sedimentado. Se agita con varilla, y se deja a 50° cinco días, pasados los cuales, la masa se ha transformado en un líquido muy viscoso, de un color pardo oscuro. Se deja a -5° dos días, y se filtra. Se lava la masa cristalina que queda en el filtro con un total de 100 ml de etanol 50% frio, distribuido

en seis lavados, en el siguiente orden: el primero con 8 ml, el segundo con 12 ml, y finalmente cuatro con 20 ml cada uno. Se seca. Prismas amarillos de p.f. 196-198°. Peso: 19,2g (Rendimiento: 59%).

No es necesario recristalizar el producto así obtenido para el paso siguiente. Recristalizando una porción varias veces de una mezcla de ácido acético:anhídrido acético 4:1, aproximadamente 2 ml de la mezcla por cada gramo de la azlactona, se llegó a un p.f. 199-200°. Mac Donald da 199,5-200,5°.

#### Acido 2-nitro- 3-hidroxi- 4-metoxi-fenil pirúvico

Se siguió el método de Mac Donald (1948)

Se suspenden 25 g de la azlactona del ácido 2-nitro- 3-acetoxi- 4-metoxi-  $\alpha$ -acetamido cinámico en una mezcla de 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y 225 ml de agua, se hierve a reflujo con llama no muy fuerte (convienen unas piedras porosas), rompiendo ocasionalmente los grumos formados. Al cabo de 30-40 minutos el sólido se ha disuelto dando un líquido rojo, se continúa la ebullición hasta completar dos horas y media de calentamiento. Se deja enfriar, se añaden 130 ml de solución al 40% de bisulfito de sodio, y se hace pasar una regular corriente de anhídrido sulfuroso durante media hora. Luego se extrae con cuatro porciones de 250 ml de éter, desechando éste, y se filtra. Se añaden 65 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se agita bajo vacío hasta que no se desprendan más burbujas (aproximadamente 15 minutos). Se hierve a reflujo en una viva corriente de anhídrido carbónico, durante otros 15 minutos. Se evapora la solución a sequedad, al vacío y baño de agua a 70-80°, quedando un residuo cristalino de color amarillo con manchas marrones. Se extrae este residuo con acetato de etilo a reflujo, empleando sucesivamente 100 ml, 100 ml, 75 ml, y 50 ml. Se desecha el residuo (cloruro de sodio). Se reúnen los extractos, y se evaporan al vacío y baño de agua. Se disuelve la substancia remanente en 60 ml de ácido acético en ebullición,

se enfria y se deja cristalizar de 2 a 3 horas. Se filtran los cristales precipitados y se lavan con 5 ml de ácido acético frío.

Cristales rectangulares amarillo-verdosos. P.f. 163-168,5°. Peso 8,65 g  
(Rendimiento: 14%)

Este producto se puede usar así para el paso siguiente.

Si se lo recrystaliza de ácido acético, se descompone parcialmente, bajando el punto de fusión y ampliándose el rango de éste.

Mac Donald da p.f. 168,5-169°.

#### Acido 2-nitro- 3-hidroxi- 4-metoxi-fenil acético

Se siguió el método de Mac Donald (1948).

Se disuelven 20 g del ácido 2-nitro- 3-hidroxi- 4-metoxi-fenil pirúvico crudo anterior en 175 ml de hidróxido de sodio 6,6% y se enfria a 0°.

A la solución de color rojo muy oscuro así obtenida, se añaden 11 ml de agua oxigenada de 100 volúmenes (30%), o una cantidad equivalente de una concentración no muy inferior. Se deja reposar 24 horas a 5°, pasadas las cuales, se acidula con 100 ml de ácido sulfúrico 10% en volúmen, desprendiéndose abundante anhídrido carbónico, y precipitando unas hojas anaranjadas, las que se dejan a 5° durante 30 minutos; se filtran y lavan con dos porciones de 10 ml de agua helada. Se obtienen aproximadamente 13,0 g (Rendimiento: 73%)

P.f. 166-168°. Este producto se puede usar así para el paso siguiente.

Recrystalizando una porción varias veces de agua, se obtuvieron hojas amarillo-anaranjadas de p.f. 167-168°. Mac Donald da p.f. 166-167°.

#### Acido 2-nitro- 3-benciloxi- 4-metoxi-fenil acético

Se disuelven 10 g de ácido 2-nitro- 3-hidroxi- 4-metoxi-fenil acético en 50 ml de etanol, y se le añade una solución de 10 g de carbonato de sodio anhidro en 50 ml de agua, viéndose abundante desprendimiento de

burbujas. Se obtiene una solución roja con cristales en suspensión. Se añaden 50 g de cloruro de bencilo (46 ml), y se hierve a reflujo en baño de vaselina a 120-130°, agitando muy frecuentemente para desprender los cristales adheridos a las paredes del balón. A la hora y media de calentamiento, la masa comienza a hacerse bifásica, y desaparece el color rojo: la capa superior (cloruro de bencilo) es marrón, y la inferior (agua) blanca. Se continúa el calentamiento a reflujo hasta completar tres y media horas. Sin enfriar, se añaden 150 ml de agua y se arrastra por vapor de agua hasta que no pase más cloruro de bencilo (aproximadamente 300 ml de destilado), viéndose que en el fondo del balón queda un aceite marrón. Se decanta la capa acuosa desechándola, y se añaden 200 ml de etanol, agitando y calentando hasta haber disuelto la substancia; una vez conseguido esto, se agregan 160 ml de hidróxido de sodio 5N, y se hierve a reflujo media hora. Se enfría y se pasa la solución a un vaso. Se acidula con una solución de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado en 500 ml de agua, formándose al principio una emulsión amarilla, luego se depositan en el fondo unas gotas marrones, las que al tocarlas con una varilla cristalizan rápidamente. Se agita hasta total cristalización, y se deja en reposo a 5° durante dos horas. Se filtra y lava con agua destilada la masa cristalina precipitada. Agujas amarillo-marrones, con p.f. 133-140°.

Peso 14,0 g (Rendimiento: 100%).

Se recrystaliza de etanol (carbon activado), obteniéndose agujas levemente amarillentas, que pesan 11,50 g (Rendimiento total: 82%) y tienen un p.f. 140-145°. Este producto se puede usar así para el paso siguiente.

Si se recrystaliza varias veces de etanol se obtiene como agujas blancas, de p.f. 145-146°.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{15}NO_6$  : C: 60,56% H: 4,77% N: 4,12%

Encontrado: C: 60,42% H: 4,55% N: 4,60%

3-benciloxi-4-metoxi-2-nitro-fenil-N-(3:4-dimetoxi-fenil-etil) acetamida

En un balón de 125 ml se colocan 10 g de ácido 2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-fenil acético y se añaden por porciones 70 ml de cloruro de tionilo destilado. Se deja en reposo hasta disolución total, aproximadamente 30 a 40 minutos, sin tapar al balón pues se desprenden gases (conviene hacer esta operación en campana). Se obtiene una solución de un color ligeramente anaranjado. Se evapora el cloruro de tionilo al vacío y baño de agua no superior a los 40°. Queda un aceite espeso ligeramente marrón. Se añaden 30 ml de cloroformo y se vuelve a evaporar en las mismas condiciones, repitiendo esta operación dos veces más, y se guarda en desecador al vacío sobre hidróxido de potasio una noche. Se disuelve el cloruro de ácido así obtenido ( que no debe tener olor a cloruro de tionilo) en 40 ml de cloroformo, se enfría a 0° y se vierte, gota a gota y agitando continuamente, sobre una solución de 6,33 g (5,60 ml) de homoveratril amina en 40 ml de cloroformo, colocada en un baño refrigerante. Se obtiene una disolución marrón, la que se deja en reposo en frío 10 minutos, pasados los cuales, se añaden lentamente 50 ml de hidróxido de sodio 1N, formandose una emulsión. Se pasa ésta a una ampolla de decantación, y se deja reposar hasta que se separe en dos capas marrones, se separan, guardando la inferior (clorofórmica), y desechando la superior (acuosa). Se lava la solución clorofórmica una vez con 100 ml de agua, 3 veces con 100 ml de ácido clorhídrico 2N, y tres veces con 100 ml de agua, desechandose todos los líquidos de lavado. Se seca con sulfato de sodio anhidro, y se evapora el cloroformo al vacío. Queda un residuo marrón muy viscoso. Se lo disuelve en 20 ml de metanol anhidro y se deja a 5° de 1 a 2 horas, al cabo de las cuales la masa ha cristalizado totalmente. Se filtra y lava con unos mililitros de metanol frío. Se obtienen aproximadamente 9,80 g (Rendimiento: 63%). P.f. 104-107°.

como agujas prismáticas blancas de p.f. 108-109°, y secadas al vacío sobre pentóxido de fósforo tienen un p.f. 109-110°. Este producto es sensible a la luz diurna, pasando del blanco al rosado intenso.

Análisis, - Calculado para  $C_{26}H_{28}N_2O_7$  : C: 64,99% H: 5,87% N: 5,83%

Encontrado: C: 64,55% H: 5,65% N: 5,41%

Hey y Palluel (1957), dan para esta amida p.f. 45-46°, y su análisis corresponde a un producto con una molécula de agua  $C_{26}H_{28}N_2O_7 \cdot H_2O$ .

Nosotros hemos obtenido siempre en preparaciones directas como la indicada anteriormente, el producto de p.f. 108-109°.

Si se recristaliza el producto de p.f. 108-109° de metanol 80%, puede cristalizar de dos maneras distintas: una volviendo a dar el producto de partida, y otra dando un producto de p.f. 48-50°, que corresponde a la substancia de Hey y Palluel con una molécula de agua. El producto de p.f. 48-50° se transforma en el de 108-109° por recristalización de metanol anhidro.

Clorhidrato de 1-(2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-3:4-dihidro-6:7-dimetoxi isoquinolina

Se siguió el método de Hey y Palluel (1957)

5 g de 2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-fenil-N-(3:4-dimetoxi-fenil etil) acetamida se disuelven en 50 ml de cloroformo, y se enfría esta solución con hielo y sal. Aparte se suspenden 15,6 g de pentacloruro de fósforo en 80 ml de cloroformo y se enfría con hielo y sal esta suspensión; una vez bien fría, se vierte la primera solución sobre la segunda, gota a gota y agitando continuamente en un baño refrigerante. Una vez terminado el añadido se tapa en forma no hermética, y se deja a -5° un día y medio. Luego se pasa a 25° y se deja seis días. Pasado este período, se vierte lentamente y agitando sobre una mezcla de 230 g de hielo y agua con 7,7 ml de ácido clorhídrico concentrado, formándose al principio un precipitado blanco, que



al agitar se disuelve; quedan dos capas líquidas, se separa la inferior (cloroformo), y se extrae la superior (acuosa) tres veces con 60 ml de cloroformo, reuniendo todos los extractos clorofórmicos y la capa original. Se secan sobre sulfato de sodio anhidro una noche. Se filtra y concentra al vacío hasta unos 35-40 ml, y se vierte lentamente y con agitación continua sobre 100 ml de éter, formandose un precipitado blanco. Se filtra y lava con éter. Se seca bien por succión y se vuelve a lavar con éter y secar. Se obtienen aproximadamente 4,50 g de un producto amarillento de p.f. 224-225° (desc.).

Se recristaliza de etanol (carbon activado) obteniendose un producto blanco levemente amarillento de p.f. 228-229° (desc.). Peso: 3,50 g (Rendimiento 70%). Hey y Palluel dan p.f. 221-223° (desc.)

Iodometilato de 1-(2-nitro- 3-benciloxi- 4-metoxi- bencil)- 3:4-dihidro- 6:7-dimetoxi isoquinolina

Se siguió el método de Hey y Palluel (1957)

En una ampolla de decantación se suspenden 3 g de clorhidrato de 1-(2-nitro- 3-benciloxi- 4-metoxi- bencil)- 3:4-dihidro- 6:7-dimetoxi isoquinolina, bien pulverizados, en 20 ml de agua, se cubre dicha suspensión con 80 ml de éter, y se añaden 120 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se agita hasta disolución del sólido, coloreandose la capa etérea de amarillo anaranjado, se separa el éter, y se extrae la capa acuosa tres veces con 40 ml de éter (o más si es necesario, hasta reacción de Dragendorff negativa). Se reúnen los extractos etéreos, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro una noche. Se evapora al vacío el éter, y se añaden 60 ml de yoduro de metilo, se hierve a reflujo; a los quince minutos comienza a precipitar un sólido amarillo. Se continúa el reflujo con agitación constante hasta completar 45 minutos de calentamiento. Se enfría con hielo, se filtra y se lava con 5 ml de éter de petróleo 60-80°.

Se obtienen aproximadamente 2,81 g de un producto amarillo de p.f. 105-115° (desc.) (ablanda a 95°). Se recristaliza de etanol (aproximadamente 7 ml). Se obtienen 2,67 g (Rendimiento 81%) de un producto de p.f. 128-130° (desc.).

Hey y Palluel dan para este producto p.f. 124-126° (desc.).

Iodhidrato de 1-(2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-6:7-dimetoxi-2-metil-1:2:3:4-tetrahidro isoquinolina

Se disuelven en caliente 100 mg de iodometilato de 1-(2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-3:4-dihidro-6:7-dimetoxi isoquinolina en un ml de etanol. A la solución amarilla se le agrega 0,1 ml de agua, y a continuación 100 mg de borhidruro de sodio en pequeñas porciones. Se produce una viva efervescencia y el color amarillo se hace muy tenue. Al finalizar el agregado de borhidruro de sodio se calienta a reflujo durante 10 minutos, se diluye la solución añadiendo su volumen de agua (da turbidez blanca), y se extrae con éter, hasta reacción de Mayer negativa en el extracto. Los extractos etéreos reunidos y secados sobre sulfato de sodio, se llevan a seco. Queda un aceite marrón. Peso 51 mg. Se disuelve en 1 ml de etanol 95%, se satura la solución con ioduro de sodio en caliente, y se acidifica con dos gotas de ácido acético (pH 4). Se enfía con hielo y agua, y por raspado cristalizan agujas blancas de p.f. 162-163°. Peso 45 mg. Se recristalizan tres veces de etanol 95%. P.f. 166°. Peso 20 mg.

Dipicrolonato de 1-(2-amino-3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-1:2:3:4-tetrahidro-6:7-dimetoxi-2-metil isoquinolina

Se siguió el método de Hey y Palluel (1957).

Se disuelve 1 g de iodometilato de 1-(2-nitro-3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-3:4-dihidro-6:7-dimetoxi isoquinolina en una mezcla de

50 ml de ácido acético y 12,5 ml de agua, con ayuda de agitación y leve calentamiento. Una vez disuelto totalmente, se adapta un agitador mecánico, y se rodea al erlenmeyer que contiene la solución con un baño refrigerante de hielo y agua. Se deja agitando unos minutos hasta que la solución se haya enfriado a 5° aproximadamente, y se añaden por porciones alternadas, sin interrumpir la agitación, 12,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 7,5 g de cinc en polvo, tardando en el añadido aproximadamente 10 minutos. Se deja agitando a 5° una noche. A la mañana siguiente se añaden, de una sola vez, 12,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, y luego 2,5 g de cinc en polvo, continuando la agitación a 5° un día más. Al día siguiente se filtra el cinc remanente, y se lo lava con 2 o 3 ml de agua. Se reúnen el filtrado y las aguas de lavado, y se los vierte lentamente, casi gota a gota, sobre una solución de 150 ml de amoníaco concentrado en 150 ml de agua, cubierta por 150 ml de éter, y contenida en un vaso de 1 litro que está rodeado por una mezcla refrigerante de hielo y agua, y tiene adaptado un agitador que gire a una velocidad tal, que no produzca torbellino, pues las burbujas de aire coloran rápidamente la solución. Durante el añadido se observa que la capa etérea se enturbia de blanco, pero vuelve a aclararse por agitación, se forman algunos grumos blanco-marrones. Terminado el añadido, se continúa la agitación por 10 minutos más. Se observa que la capa acuosa tiene un color ligeramente rosado, los grumos no se han disuelto totalmente, y la capa etérea aún es ligeramente turbia, con reacción ácida al papel indicador. Se pasa toda la mezcla a una ampolla de decantación, tratando de que pasen a ella la mayor parte posible de los grumos, y se agita enérgicamente un minuto aproximadamente. Se puede ver entonces que la fase sólida se ha disuelto casi totalmente, y la capa etérea es ahora transparente, y de un color ligeramente marrón y su reacción al papel indicador es ahora alcalina.

Se separan las capas, guardando la etérea; la capa acuosa se vuelve a extra

er con nuevas porciones de 150 ml de éter, nueva reacción de Dragendorff negativa en los extractos, lo que hace necesarias 3 a 4 extracciones más. Se reúnen los extractos, y se los seca sobre sulfato de sodio.

Se evapora el éter, quedando pegado a las paredes del balón un residuo muy espeso, de color ligeramente marrón. Peso 0,72 g

Se disuelve esta substancia en 4 ml de etanol 95%, y se lo añade una solución caliente de 0,80 g de ácido picrolónico en 10 ml de etanol 95%; se ve que hay una ligera precipitación, se calienta con un mechero, agitando continuamente con una varilla; el precipitado se disuelve, para aparecer a los 10-15 segundos de obullición, un nuevo precipitado amarillo, que aumenta en cantidad continuamente. Se continua el calentamiento hasta completar un minuto, siempre agitando con la varilla, luego se deja en reposo 2-3 minutos, se enfría con hielo y se filtra. Se obtienen 1,22 g (Rendimiento: 78%) de un sólido amarillo cristalino de p.f. 169-170° (desc.).

Este producto se puede usar así para el paso siguiente.

Hoy y Palluol dan p.f. 166-169° (desc.).

Aplicación de la reacción de Pschorr a la 1-(2-amino- 3-benciloxi- 4-metoxi-bencil)- 1:2:3:4-tetrahidro- 6:7-dimetoxi- 2-metil isoquinolina, y separación de los productos que de ella resultan.

Se suspende 1 g de dicloronato de 1-(2-amino- 3-benciloxi- 4-metoxi- bencil)- 1:2:3:4-tetrahidro- 6:7-dimetoxi- 2-metil isoquinolina en 5 ml de metanol, y se enfría con hielo y agua; se le añade, en una sola porción, una solución fría de 1 ml de ácido sulfúrico en 5 ml de metanol, y se agita con una varilla. Se vuelve a enfriar bien, se filtra y lava el ácido picrolónico precipitado (51.5 mg) (95%) dos veces con 1 ml de metanol frío, y se lo desecha. Se reúnen el filtrado y las aguas de lavado, se enfrían bien en un baño de hielo, y se añade, gota a gota y agitando continuamente, una

solución fría de 150 mg de nitrito de sodio en 10 ml de metanol, en el término de 15 a 20 minutos (Nota: la solución de nitrito de sodio conviene hacerla a temperatura ambiente, agitando y rompiendo los cristales con una varilla). Se deja reposar a 5° una noche. A la mañana siguiente se adapta al tubo un agitador y un baño de agua a 25°, y se añade cobre catalítico, aproximadamente 300 mg, obtenido según técnica que se detalla luego, y secado sobre papel de filtro, teniendo la precaución de no apretarlo con la espátula para que quede esponjoso. Casi inmediatamente se desprende abundante nitrógeno; se deja agitando a temperatura ambiente 1 hora, y luego se hierve a reflujo media hora. Se enfría y se filtra el cobre, al que se desecha. Al filtrado lo diluye con un volumen igual de agua, formándose un tenue precipitado amarillo. Se extrae tres veces con porciones de 50 ml de éter, desochándose éste. La solución acuosa metanólica se coloca en un baño frío y se la alcaliniza con amoníaco 50%. Se extrae con porciones de 50 ml de éter, hasta reacción de Dragendorff negativa en el extracto (generalmente 4 extracciones). Se reúnen los extractos etéreos, se los seca sobre sulfato de sodio anhidro, y evapora. Queda adherida a las paredes del balón una sustancia amorfa, de color ligeramente marrón, y que pesa aproximadamente 0,355 g (Rendimiento 80%).

Se disuelve la sustancia anterior en 1 ml de benceno, y adsorbe en la parte superior de una columna de alúmina neutra, de actividad III, de medidas 10 mm de diámetro interno por 210 mm de alto, siendo necesarios 22,5 g de alúmina.

Una vez adsorbida la sustancia en la columna, se pasan por ésta, primero 100 ml de benceno, y luego 150 ml de solución 0,10% de etanol absoluto en benceno; estos solventes no extraen alcaloide de la columna, por lo cual se los desecha. Luego se pasan sucesivamente, 400 ml de solución 0,20% de etanol absoluto en benceno, 400 ml de solución 0,40% y 600 ml de solución 1,00%, recogiendo fracciones de 25 ml.

Se comparan las distintas fracciones por cromatografía sobre papel, empleando los sistemas descritos al comienzo de la parte experimental.

Se observan los cromatogramas a la luz ultravioleta, y de revelarlos con algún reactivo de alcaloides, pudiéndose observar que, siguiendo en orden creciente de numeración, luego de 5 o 6 fracciones que no tienen en solución sustancias fluorescentes, aparece en las fracciones 7 a 9 una sustancia (1), que no da una mancha bien definida (con cola), de Rf 0,59 en el solvente A y 0,80 en el solvente B, y que tiene fluorescencia verde. Inmediatamente a continuación de ella, fracción 10 y siguientes, aparece una sustancia (2), que da una mancha bien definida, con menor Rf: 0,32 en el solvente A y 0,65 en el solvente B, y que tiene una intensa fluorescencia violeta,, la que en las fracciones posteriores (13 o 14 aproximadamente) cambia al celeste sin variar los Rf, sustancia (3), la que continúa saliendo de la columna hasta aproximadamente las fracciones 35 o 37, en que desaparece y aparece otra sustancia (4), que también da manchas definidas, pero con aún menor Rf: 0,07 en el solvente A y 0,41 en el solvente B, tiene intensa fluorescencia verde y termina de salir aproximadamente en las fracciones 53 o 54.

Se han hecho once reacciones simultáneas con 1 g de dipicronato cada una, y cromatografiado los productos obtenidos por columna, cada uno por separado, por el método descrito anteriormente.

#### Obtención de sustancia (1).-

Reunidas y evaporadas las fracciones que contenían sustancia (1), dejaron un residuo que pesó 0,865 g. Esta sustancia, que no da reacción de fenoles, no ha sido posteriormente estudiada.

#### Obtención de clorhidrato de (+) isocoridina.-

Se reunieron todas las fracciones que por cromatografía sobre papel daban una mancha con fluorescencia violeta, como ya se explicó,

y se evaporaron, quedando un residuo que pesó 140 mg, y tenía color marrón. Esta substancia (2) se hidrolizó, hirviendola a reflujo 40 minutos con una mezcla de 8 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió, y extrajo dos veces con 10 ml de éter, que se desechó. Se alcalinizó con 8 ml de amoníaco 50%, enfriando con baño de hielo, y se extrajo con 8 porciones de 15 ml de éter, hasta reacción de Dragendorff negativa en éste. Se reunieron los extractos etéreos y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el éter, quedando 75 mg de una substancia ligeramente marrón, que se purificó por una nueva cromatografía a través de una columna de alúmina neutra, de actividad III, y de medidas: 8 mm de diámetro interno por 120 mm de altura (peso de alúmina 8 g), pasando a través de ella, primero 100 ml de benceno, que no extrajo alcaloide y se desechó, y luego 800 ml de solución 0,10% de etanol absoluto en benceno, recogiendo fracciones de 25 ml cada una, las que se compararon por cromatografía sobre papel, siguiendo el método descrito antes. Se reunieron únicamente las fracciones que daban una mancha única, con intensa fluorescencia violeta, las que evaporadas dieron un residuo que pesó 35 mg.

Se disolvió éste en 5 ml de éter anhidro libre de peróxidos, y se hizo burbujear ácido clorhídrico gaseoso seco a través de esta solución, precipitando una substancia gelatinosa, se dejó estacionar 4 horas a 0°, y se centrifugó, se disolvió por calentamiento en etanol absoluto, enfrió a temperatura ambiente, y se añadió éter hasta que comenzó a precipitar, se dejó una noche a 0° y se filtró y secó. Peso 35 mg. (Rendimiento 0,82%)

Se recrystalizó tres veces por el mismo procedimiento, obteniendo clorhidrato de isocoridina racémico como prismas muy pequeños. P.f. 211-212° (en tubo al vacío)

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot ClH$  : C: 63,57% H: 6,40% N: 3,71%  
Cl: 9,39% . Encontrado: C: 63,69% H: 6,46% N: 3,61% Cl: 9,67%

El espectro ultravioleta tiene tres máximos: en 220  $m\mu$   $lg \epsilon$ : 4,652; en 267  $m\mu$   $lg \epsilon$ : 4,183 y en 303  $m\mu$   $lg \epsilon$ : 3,813; y dos mínimos: uno en 247  $m\mu$   $lg \epsilon$ : 3,7700 y el otro en 278  $m\mu$   $lg \epsilon$ : 3,742. (Gráfico N° 1).

#### Obtención de substancia (3).-

Rounidas todas las fracciones que presentaban los mismos Rf de la substancia (2), pero que poseían una fluorescencia celeste, se las evaporó. Quodó un residuo marrón que pesó 0,800 g.

Revelando los cromatogramas con reactivo de Dragendorff, si bien inicialmente tanto la isocoridina como la substancia (3), dan manchas del mismo color anaranjado rojizo, al cabo de un mes de reveladas, la mancha debida a la isocoridina ha pasado a tener un color gris verdoso oscuro, mientras que la de la substancia (3) conservó su color original, anaranjado rojizo.

No ha sido posteriormente estudiada.

#### Obtención de leudanina.-

Las fracciones que van desde la 37 a la 53, aproximadamente, que como ya se dijo, por cromatografía en papel, dan a la luz ultravioleta una sola mancha fluorescente de color verde intenso, por revelado con reactivo de Dragendorff, dan dos manchas, una correspondiente a la fluorescente con Rf 0,08 en el solvente A y 0,41 en el solvente B; y otra, que no es fluorescente, con Rf 0,15 en el solvente A y 0,61 en el solvente B (substancia 5). Se rounieron y evaporaron estas fracciones, dejando una substancia viscosa marrón, que pesó 1,460 g.

Se hidrolizó la mencionada substancia con una mezcla de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 80 ml de agua, hirviendo a reflujo 40 minutos. Se formó un precipitado marrón insoluble. Se enfrió y alcalinizó con 80 ml de amoníaco 50%, y se extrajo con cinco porciones de éter de 80 ml cada una, hasta reacción de Dragendorff negativa en éste, quedando en la fase acuosa un residuo resinoso marrón insoluble, que se desechó. Se evaporaron los extractos reuni



dos y secados sobre sulfato de sodio anhidro. Quedó una substancia amorfa, ligeramente marrón, que pesó 0,570 g. Por cromatografía sobre papel, demostró tener laudanina mezclada con otra substancia. Se disolvió en un ml de metanol, y se dejó a 5° durante 4 días, apareciendo un precipitado cristalino. Se filtró y recristalizó de metanol.

Peso 50 mg. Prismas blancos, p.f. 164-165°. Picrato: prismas amarillos p.f. 176-177°.

El espectro ultravioleta (gráfico N° 3) tiene un máximo en 284  $\mu$ ,  $\lg \epsilon: 3,776$  y un mínimo en 254  $\mu$   $\lg \epsilon: 2,740$ .

Se comparó por cromatografía sobre papel la laudanina así obtenida, y su producto de metilación con diazometano, con laudanina y laudanosina auténticas dando los siguientes Rf.

	<u>Solvente A</u>	<u>Solvente B</u>
Laudanina sintética	0,07	0,46
Laudanina auténtica	0,07	0,46
Metil laudanina (laudanosina) sintética	0,13	0,55
Laudanosina auténtica	0,13	0,55

Se compararon además las reacciones coloreadas de la laudanina sintética con las de una muestra auténtica de dicho alcaloide dando los resultados que se mencionan en el siguiente cuadro:

	<u>Laudanina sintética</u>	<u>Laudanina auténtica</u>
Acido sulfúrico concentrado	rojo	rojo
Acido nítrico concentrado	rojo	rojo
Reactivo de Mandelin	violeta oscuro	violeta oscuro
Reactivo de Frødhe	rojo	rojo
Reactivo de Millon	negativo	negativo
Reactivo de Folin	azul	azul

Como las aguas madres de cristalización de la laudanina, demostraron, por cromatografía sobre papel, tener aún laudanina, se las evaporó, quedando un residuo marrón que pesó 500 mg. Se lo cromatografió a través de una columna de celulosa, de medidas: 4 cm de diámetro interno por 42 cm de longitud, y utilizando como solvente la fase orgánica del solvente B (butanol:tolueno:buffer 3:2:5), recogiendo fracciones numeradas de aproximadamente 5 a 6 ml. Estas fracciones dieron las siguientes reacciones con el reactivo de Dragendorff:

fracciones	1 a 35	negativo
	56 a 80	positivo
	81 a 107	negativo
	108 a 192	positivo
	superiores a 192	negativo

Las fracciones 108 a 192, por cromatografía en papel, demostraron ser laudana\_\_  
nina. Se las reunió, se las emulsionó con una y media vez su volumen de agua  
y se liofilizaron. Peso del residuo: 100 mg. Se disolvió éste en 1 ml de  
metanol, se sembró con un poco de laudanina cristalizada y se dejó a 0-5°  
durante una semana. Se filtraron los cristales precipitados y se recristaliza\_\_  
ron una vez de metanol. Peso: 40 mg. P.f. 163-165°.

Peso total de laudanina obtenida: 90 mg (Rendimiento: 2,3%)

#### Substancia (5).-

Las fracciones 56 a 80 de la cromatografía en columna de  
celulosa recién descrita, por cromatografía sobre papel con el solvente B  
tenían un Rf 0,64, eran, por consiguiente, substancia (5).

No se estudiaron posteriormente.

### Preparación de cobre catalítico

Se siguió el método de Vogel (1956)

Se prepara una solución de 100 g de sulfato de cobre penta\_\_hidratado en 350 ml de agua, pudiendose guardar ésta.

Se colocan 5 ml de la solución anterior en un tubo de ensa\_\_yo ancho, colocado en un baño de hielo y agua, y se adapta un agitador mecá\_\_nico; se añaden entonces 350 mg de cinc en polvo, en pequeñas porciones, y se deja agitando 10 minutos. Se interrumpe la agitación, se deja sedimentar, y se decanta la solución ligeramente celeste sobrenadante, que se desecha. Se lava el cobre por decantación dos veces con 20 ml de agua destilada, luego se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2N, y se agita a temperatura ambiente hasta que no desprenda más burbujas, aproximadamente 20 minutos. Se decanta el ácido clorhídrico, y se lava por el procedimiento anterior cuatro veces con 20 ml de agua destilada. Se seca sobre papeles de filtro, sin apretar con la espátula para que quede esponjoso.

Usar la cantidad así obtenida para un gramo de dipicronato.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Primero.- Se ha hecho una revisión general de la literatura química sobre alcaloides del grupo de la aporfina que se han encontrado en la naturaleza.

Segundo.- Asimismo se ha hecho una búsqueda de la literatura en cuanto a la síntesis de los mencionados alcaloides, y de sustancias no naturales con estructuras similares; en especial, de alcaloides aporfínicos conteniendo grupos fenólicos.

Tercero.- Se ha discutido en particular, el problema de las estructuras de la corituberina, coridina e isocoridina, y de la síntesis de esta última.

Cuarto.- El trabajo experimental ha consistido de las siguientes etapas:

a) un estudio de la nitración de la isovainillina, y de algunas reacciones de la 2-nitro isovainillina, la 6-nitro isovainillina y la 2:6-dinitro isovainillina.

b) partiendo del ácido 3-benciloxi- 4-metoxi- 2-nitro- fenil acético y de la 3:4-dimetoxi- fenil- etil amina, se han seguido todas las etapas necesarias hasta llegar a sintetizar la (+) isocoridina, que fué aislada como su clorhidrato cristalizado.

Quinto.- Se ha estudiado en detalle la reacción de Pschorr en el caso de la síntesis de la isocoridina, la que fué llevada a cabo en medio ácido, y empleando cobre como catalizador, debido a que en la literatura existían constancias de que la misma, en estas condiciones, no conducía a la isocoridina.

Sexto.- El estudio cromatográfico de los productos de la reacción de Pscherr y su separación por cromatografía en columna, permitió demostrar por aislamiento del clorhidrato de la (+) isocoridina, la formación de este alcaloide

*S. H. H. H.*

*H. H. H. H.*

B I B L I O G R A F I A

- Arthur H.R. y Cheung H.T. J. Chem. Soc. 1959, 2306
- Arumugan N.; Govindachari T.R., Nagarajan K. y Ramadas Rao U.  
Chem. Ber. 91, 40 (1958)
- Aschina Y. Arch. Phar. 247, 201 (1909)
- Barger G., Eisenbrand J., Eisenbrand L. y Schlittler E. Ber. 66, 450 (1933)
- Barger G. y Girardet A. Helv. Chim. Acta 14, 481 (1931)
- Barger G. y Schlittler E. Helv. Chim. Acta 15, 381 (1932)
- Barger G. Sargent L.J. Brown C.J. y Cox E.G. J. Chem. Soc. 1939, 991
- Barger G. y Weitnauer G. Helv. Chim. Acta 22, 1036 (1939)
- Bentley K.W. y Dyke S.F. Experientia 12, 205 (1956)
- Bentley K.W. y Dyke S.F. Chem. and Ind. 1956, 1054
- Bentley K.W. y Dyke S.F. J. Org. Chem. 22, 429 (1957)
- Bick I.R.C., Clezy P.S. y Crow W.D. Australian J. Chem. 9, 111 (1956)
- Burgoin E. y Verne C. Bull. Soc. Chim. France (2)18, 481 (1872)
- Cannon J.R., Hughes G.K., Ritchie E. y Taylor W.C. Australian J. Chem  
6, 86 (1953)
- Comín J. Anal. Asoc. Quím. Arg. 42, 132 (1954)
- Comín J. y Deulofou V. J. Org. Chem. 19, 1774 (1954)
- Cooke R.G., y Haynes H.F. Australian J. Chem. 7, 99 (1954)
- Dobbie J.J. y Laudor A. J. Chem. Soc. 63, 485 (1893)
- Faltis F., Wagner G. y Adler E. Ber. 77, 686 (1944)
- Fischer R. Arch. Pharm. 239, 426 (1901)
- Freund M. y Josephi W. Ann. 277, 1 (1893)
- Gadamer J. Arch. Pharm. 249, 641 (1911)(a) (Chem. Zen. I,1, pag 147 (1912)
- Gadamer J. Arch. Pharm. 249, 669 (1911)(b) (Chem. Zen. I,1, pag 149 (1912)
- Gadamer J. Arch. Pharm. 249, 680 (1911)(c)
- Gadamer J., Oberlin M. y Schoeler A. Arch. Pharm. 263, 81 (1925)

Gadamér J. y Klee W. Arch, Pharm. 249, 41 (1911)

Gadamér J. Kuntze F. Arch. Pharm. 249, 598 (1911)

Gadamér J. Ziegenbein H. Arch. Pharm. 240, 94 (1902)

Ghose T.P., Krishna S. y Schlittler E. Helv. Chim. Acta 17, 919 (1934)

Go J. J. Pharm. Soc. Japan 49, 821 (1929)

Goodwin S., Smith A.F. y Horning E.C. Chem. and Ind. 1960, 691

Goto K. Ann. 521, 175 (1936)

Goto K., Inaba R. y Nozaki H. Ann. 530, 142 (1937)

Goto K. y Sisido H. Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 15, 8 (1939)

Govindachari T.R., Nagarajan K. y Ramadas Rao C.V. J. Chem Soc. 1958, 983

Govindachari T.R., Rajadurai S., Ramadas C.V. y Viswanathan N.  
Chem. Ber 93, 360 (1960)

Greshoff M. Ber 23, 3546 (1890)

Gulland J.M. y Haworth R.D. J. Chem. Soc. 1928, 1834 (a)

Gulland J.M. y Haworth R.D. J. Chem. Soc. 1928, 581 (b)

Haworth R.D., Perkin W.H. Jr. y Rankin J. J. Chem. Soc. 127, 2018 (1925)

Haworth R.D., Perkin W.H. Jr. y Rankin J. J. Chem. Soc. 1926, 29

Hey D.H. y Atberttusain J. Chem. Soc. 1958, 1876

Hey D.H. y Palluel A.L. J. Chem. Soc. 1957, 2926

Hughes G.K., Kaiser F.S., Matheson N. y Ritchie E. Australian J. Chem.  
6, 90 (1953)

Iacobucci G.I. Ciencia e Invest. (Buenos Aires) 7, 48 (1951)

Kamat V.N., Vaz A., Divoker P.V., Fernández F. y Bhatnagar S.S.  
Indian J. Med. Research 46, 418 (1958)  
C.A. 52, 19019a (1958)

Katritzky A.R., Jones R.A.Y. y Bhatnagar S.S. J. Chem. Soc. 1960, 1950

Kikkawa I. J. Phar. Soc. Japan 78, 1006 (1958)

Kikkawa I. J. Phar. Soc. Japan 79, 83 (1959)(-)

Kikkawa I. J. Phar. Soc. Japan 79, 425 (1959)(b)

Kikkawa I. J. Phar. Soc. Japan 79, 1244 (1959)(c)

- Kitasato Z. J. Pharm. Soc. Japan N° 536, 843 (1926)
- Kitasato Z. Acta Phytochim. (Japan) 3, 175 (1927)
- Kitasato Z. y Shishido H. Ann. 527, 176 (1937)
- Konovalova R.A., Yunusov S. y Orokhov A.D. J. Gen. Chem (U.S.S.R.)  
9, 1356 (1939)
- Krishna S. y Ghose T.P. J. Indian Chem. Soc. 9, 429 (1932)
- Kusuda F. Pharm. Bull. (Japan) 1, 55 (1953)
- Maniwa H., Sakae R. y Kan I. J. Pharm. Soc. Japan N° 536, 833 (1926)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 7, 258 (1932)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 8, 592 (1933)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 16B, 76 (1938)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 17B, 89 (1939)(a)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 17B, 399 (1939)(b)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 20B, 53 (1942)
- Manske R.H.F. Can. J. Research 21B, 13 (1943)
- Manske R.H.F. Can. J. Chem. 32, 83 (1954)
- Manske R.H.F., Charlosworth E.H. y Ashford W.R. J. Am. Chem. Soc. 73, 3751  
(1951)
- Marafión J.M. Philippine J. Sci. 38, 259 (1929)
- Marion L. J. Am. Chem. Soc. 66, 1125 (1944)
- Marion L. y Grassie V. J. Am. Chem. Soc. 66, 1290 (1944)
- Moyer T.M. Ing. Ned-Indië 8, N° 6 VII 64 (1941)
- Nakano T. Pharm. Bull. (Japan) 2, 326 (1954)
- Patterson A.M. y Capell L.T. The Ring Index Reinhold Publishing Corp.  
New York, 1940 N 2753
- Pschorr R. Ber 29, 496 (1896)
- Pschorr R. y Karo Ber. 39, 3127 (1906)
- Pschorr R., Stählin y Silborbach Ber. 37, 1926 (1904)
- Ruögger A. Helv. Chim. Acta 42, 755 (1959)



- Santos A.C. y Reyes F.R. Univ. Philippines Nat. and Appl. Sci. Bull. 2, 407 (1932)
- Schlittler E. Helv. Chim. Acta 15, 394 (1932)
- Schlittler E. Ber. 66, 988 (1933)
- Schlittler E. y Huber H.U. Helv. Chim. Acta 35, 111 (1952)
- Shirai H. y Oda N. J. Pharm. Soc. Japan 76, 1287 (1956)
- Shishido H. Bull. Chem. Soc. Japan 12, 150 (1937)
- Slavík J. Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 3999 (1959)
- Slavík J. y Slavíková L. Chem. Listy 50, 769 (1956)
- Slavík J. y Slavíková L. Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 3141 (1959)
- Slavíková L. y Slavík J. Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 559 (1959)
- Späth E. y Berger F. Ber 146B, 2038 (1931)
- Späth E. y Hromatka O. Ber. 61, 1691 (1928)
- Spath E. y Suominen E.E. Ber. 66, 1344 (1933)
- Spath E. y Tharrer K. Ber. 66, 904 (1933)
- Takase T. y Ohashi H. J. Pharm. Soc. Japan N° 535, 742 (1926)
- Tomita M. J. Pharm. Soc. Japan 59, 207 (1939)
- Tomita M. y Hirai J. Pharm. Soc. Japan 77, 290 (1957)
- Tomita M. y Kikkawa I. Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 230 (1956)
- Tomita M. y Kikkawa I. J. Pharm. Soc. Japan 77, 195 (1957)(a)
- Tomita M. y Kikkawa I. J. Pharm. Soc. Japan 77, 1015 (1957)(b)
- Tomita M. y Kikuchi T. Pharm. Bull. (Japan) 3, 100 (1955)
- Tomita M. y Kugo T. J. Pharm. Soc. Japan 76, 751 (1956)
- Tomita M. y Kusuda F. Pharm. Bull. (Japan) 1, 1 (1953)
- Tomita M. y Shirai S. J. Pharm. Soc. Japan 62, 27 (1942)(a)
- Tomita M. y Shirai H. J. Pharm. Soc. Japan 62, 381 (1942)(b)
- Tomita M. y Shirai H. J. Pharm. Soc. Japan 63, 233 (1943)
- Trimurti N. J. Indian Inst. Sci. 7, 232 (1924)