

Tesis de Posgrado

Estudios sobre la síntesis de alcaloides del grupo de la protopina

Giacopello, Duilio

1963

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

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

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

Cita tipo APA:

Giacopello, Duilio. (1963). Estudios sobre la síntesis de alcaloides del grupo de la protopina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1157_Giacopello.pdf

Cita tipo Chicago:

Giacopello, Duilio. "Estudios sobre la síntesis de alcaloides del grupo de la protopina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1963.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1157_Giacopello.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

FOYSA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Estudios sobre la síntesis de alcaloides
del grupo de la protopina.

DUILIO GIACOPELLO

TESIS: 1157

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

, Año 1963

A MIS PADRES

A MI ESPOSA

AGRADEZCO

Al Dr. Venancio Deulofeu, por haberme sugerido el tema de trabajo y por las valiosas enseñanzas y consejos que de él he recibido constantemente durante el desarrollo del mismo.

A la compañía E.R. Squibb and Sons. Argentina S.A. por haberme concedido una beca para la investigación científica, durante el desarrollo de la primera parte de este trabajo en los laboratorios que posee en Martínez (Pcia. de Bs. As.).

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas por la beca interna para investigaciones que me otorgaron para el desarrollo de la segunda parte de esta tesis, en los laboratorios de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

Asimismo quiero hacer llegar las expresiones de mi sincero agradecimiento a todas las personas que en forma desinteresada han colaborado para la realización de este trabajo.

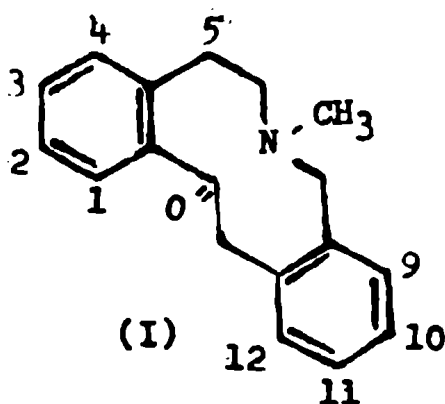
CAPITULO I

LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS. INTRODUCCION.

Los alcaloides protopínicos constituyen un conjunto de bases naturales que presentan como característica común a su estructura, un heterociclo de diez átomos con un átomo de nitrógeno y que contienen un grupo carbonilo.

El heterociclo está condensado con dos núcleos bencénicos en posiciones que se repiten en todas las bases que constituyen este grupo.

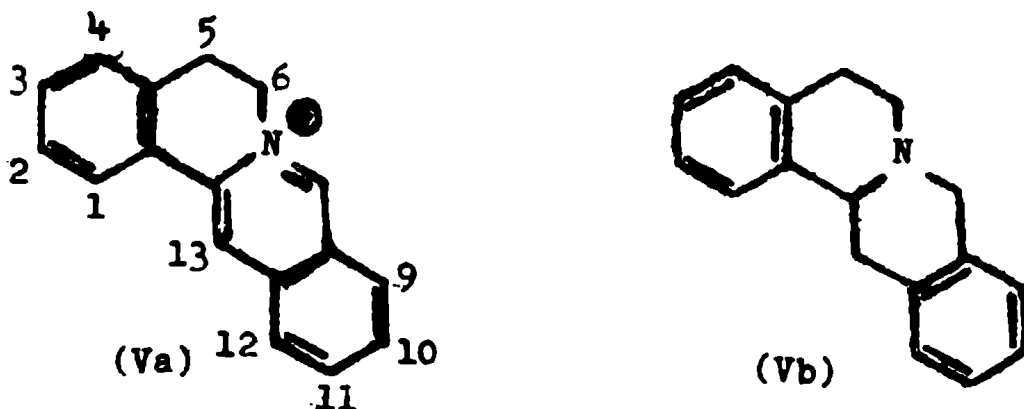
El nitrógeno es terciario, pues en todos los casos conocidos está metilado. El esqueleto común de estas bases está representado en la fórmula (I), encontrándose siempre presentes a) un grupo N-metilo y b) cuatro sustituyentes oxigenados.



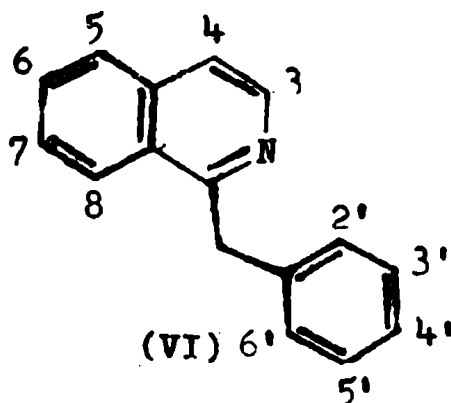
La numeración de los átomos de carbono de los alcaloides protopínicos que indica la fórmula (I) fué propuesta por Buck, Perkin y Stevens (1925), y es la que se continúa utilizando actualmente sin ninguna modificación.

Todos los alcaloides del grupo de la protopina, contienen siempre en los núcleos bencénicos cuatro sustituyentes oxigenados, dos en cada uno de ellos.

quinolizidínico de los alcaloides de la berbina (Vb).



Las berbina (Vb) a su vez pueden considerarse como derivados de los alcaloides bencilisoquinolínicos(VI) por condensación con una unidad de un carbono.



Quedan de esta manera relacionados los alcaloides del grupo de la isoquinolina con las bases protopínicas (I) y las protoberberínicas (Va) y (Vb).

Tres años antes de que la estructura de los alcaloides protopínicos fuera dilucidada, Pyman(1913) logró obtener una base con el heterociclo característico de las bases protopínicas, al someter a una reacción de Hoffman a las sales cuaternarias de l-canadina(VIII), alcaloide que pertenece precisamente al grupo de las protoberberinas.

Mediante esta reacción se transformó la l-canadina en una base (VII) cuya estructura fundamental corresponde a los

1001

1001

1001



1001

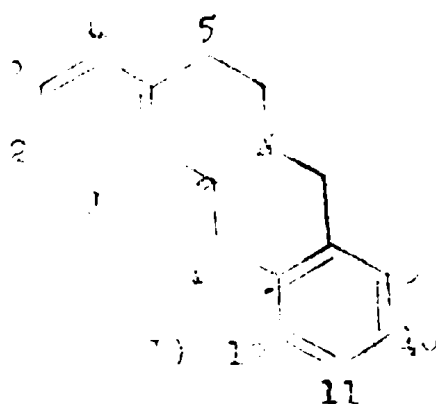
1001

1001

CAPÍTULO II

LOS ALCALOIDES DEL GRUPO DE LA PROTOPINA

Los alcaloides del grupo de la protopina que se han conocido hasta ahora de la naturaleza se distinguen entre sí por la disposición de los sustituyentes oxigenados en los dos núcleos bencénicos de la estructura (I) o por los sustituyentes en el carbono 13.



Su número es relativamente pequeño habiendo solo och alcaloides conocidos de este grupo.

Podemos clasificarlos de acuerdo a la posición que ocupan los sustituyentes y según la naturaleza de los mismos.

No se han encontrado bases naturales de este grupo con menos de cuatro sustituyentes oxigenados en el núcleo (II).

I) Alcaloides con cuatro sustituyentes oxigenados.

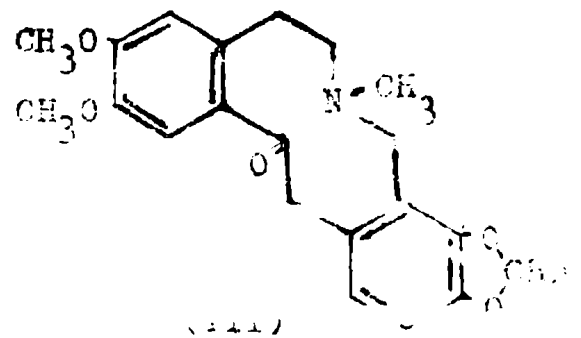
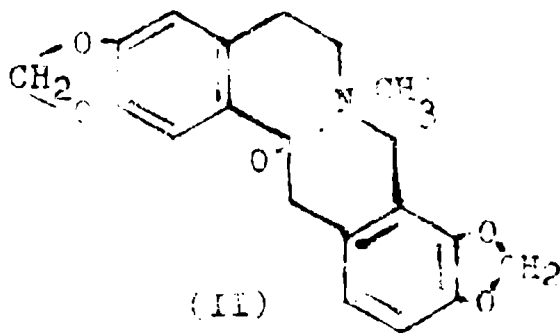
Estos poseen los mismos únicamente unidos a los dos núcleos bencénicos condensados, encontrándose siempre dos sustituyentes en cada uno de ellos, en posición orto cada uno.

Podemos distinguir dos casos:

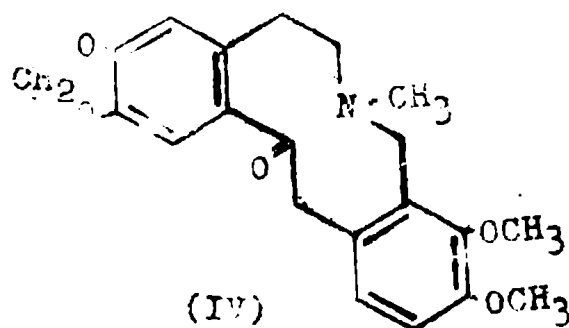
a) Alcaloides no fenólicos. En ellos los átomos de oxígeno de los sustituyentes están o bien unidos a un grupo metilo formando una función éter, es decir un metoxilo: o bien unidos con un grupo metileno en forma acetálica constituyendo de esta manera funciones metilendioxi, lo cual es siempre posible pues los oxígenos se encuentran en todos los casos en posición orto.

De acuerdo a la posición que ocupan esos sustituyentes este subgrupo de alcaloides no fenólicos puede dividirse en:

a₁) Alcaloides con las posiciones 2,3,9 y 10 sustituidas. Son tres las bases de este tipo: la protopina (II) con dos metilendioxi como sustituyentes, la criptopina (III) con dos metoxilos en las posiciones 2 y 3 y un grupo metilendioxi en



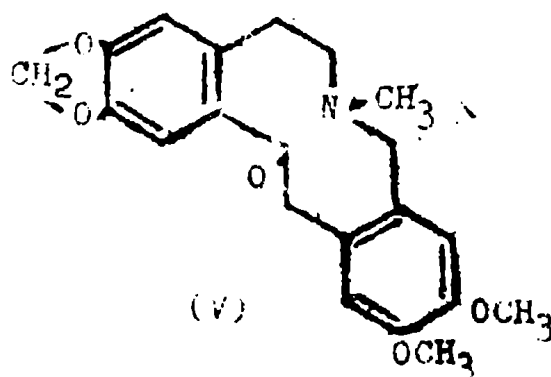
las posiciones 9 y 10 del otro núcleo benzénico, y la alocriptopina



topina (IV) con los mismos sustituyentes que la criptopina.

pero ocupando posiciones invertidas, los grupos metoxilos en 9 y 10 y el metilendioxi en 2 y 3.

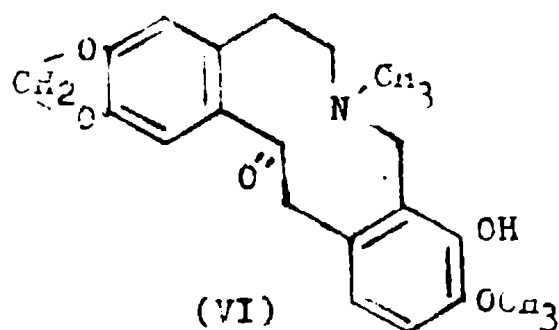
a₂) Alcaloides con las posiciones 2,3,10 y 11 sustituidas. Se ha encontrado un solo alcaloide de esta clase, la fegarina II (V) que ocupa una situación particular por cuanto los sustituyentes oxigenados en uno de los anillos benzénicos se encuentran desplazados de las posiciones 9 y 10 a las 10 y 11, distribución cuya importancia será discutida más adelante.



Se diferencia por lo tanto de la alocristopina (IV) solamente por el desplazamiento mencionado de sustituyentes en uno de los anillos benzénicos.

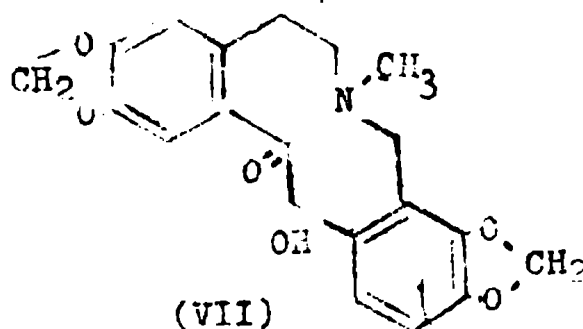
b) Alcaloides fenólicos. El único caso conocido de alcaloide protopínico con un sustituyente fenólico lo constituye la hunemanina (VI); este grupo fenólico se encuentra unido al carbono 9.

Puede considerarse a esta base protopínica formalmente vinculada a la alocristopina (IV), pues la metilación del grupo fenólico da lugar a la formación de la hunemanina (VI).



II) Alcaloides con cinco sustituyentes oxigenados.

La ocrabirina (VII) es el alcaloide protopínico que presenta el mayor grado de oxidación, pues posee un grupo hidroxilo alcoholico en el carbono 13 del heterociclo de diez átomos.



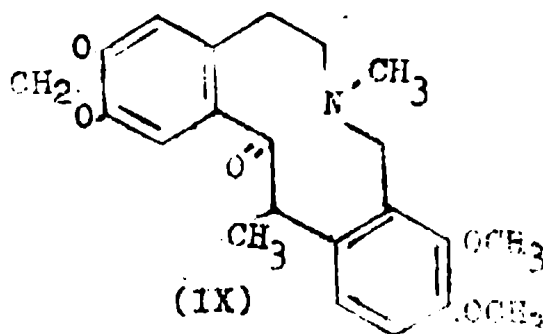
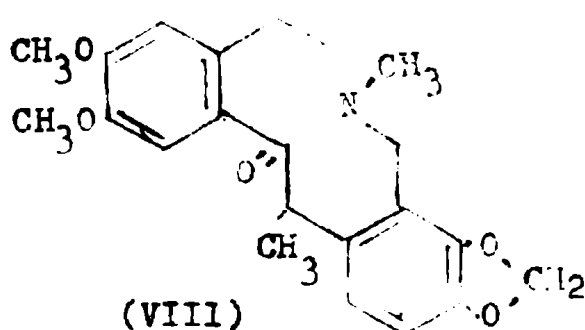
En cuanto a la sustitucion en los anillos bencénicos condensados presenta la misma distribución de sustituyentes que los alcaloides del grupo a₁ y en particular las funciones son las mismas que en la protopina (II).

III) Alcaloides que poseen un grupo metilo sustituyente.

Estos alcaloides tienen unido al carbono 13 un grupo metilo y son dos las bases con esta característica las que se

ferencian entre sí por los grupos sustituyentes en los anillos bencénicos, que ocupan siempre las posiciones 2, 3, 9 y 10 (grupo a_1).

Estas dos bases son : la coricavamina (VIII), que posee los mismos sustituyentes que la criptopina (III) en los anillos bencénicos y la coricavidina (IX) con la distribución de sustituyentes de la alocriptopina (IV).

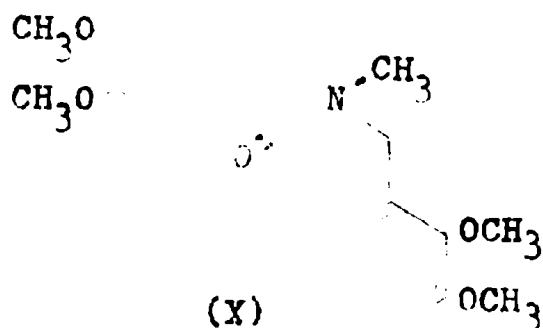


Es interesante señalar, aunque no se haya demostrado que este hecho esté vinculado con la presencia de un sustituyente en el carbono 13, como se encuentra en la ocrobirina (VII), la coricavamina (VIII) y en la coricavidina (IX), que dicho átomo de carbono se encuentra activado por la presencia del grupo carbonilo en posición vecina.

A estas bases protopínicas puede sumarse, por cuanto responde a la estructura general de los alcaloides protopínicos, la criptopalmatina (X), compuesto obtenido solamente por síntesis por Haworth, Koepfli y Perkin (1927), que también tiene el heterociclo de diez átomos con el grupo carbonilo en la misma posición que todos los demás.

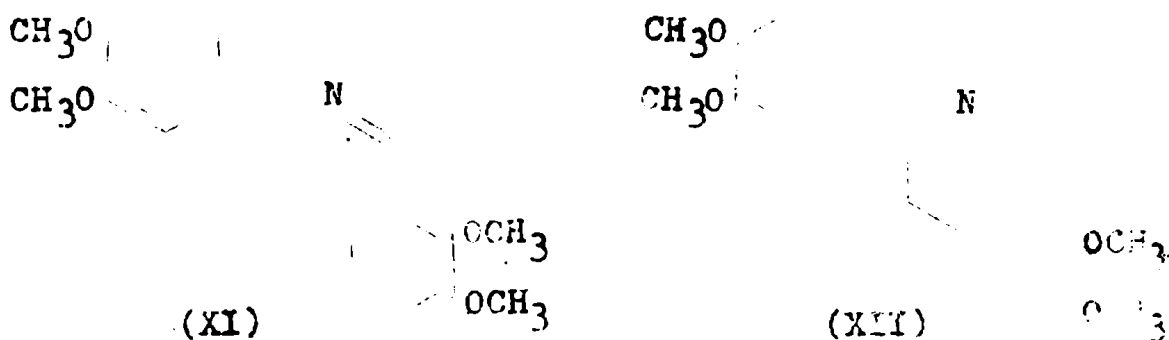
Esta sustancia fué preparada luego de examinar las relaciones entre las bases protoberberínicas y protopínicas y como una prueba mas de la interconversión entre estos dos

grupos de alcaloides



Puede observarse, estudiando la distribución de los grupos metoxilos sustituyentes en los carbonos bencénicos, que la criptopalmatina, que posee el tipo a₁ de distribución de sustituyentes, es el único caso en que todos ellos son grupos metoxilos.

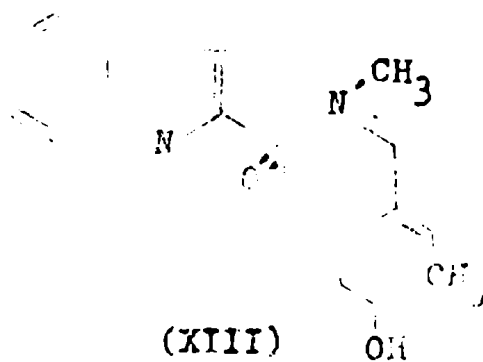
El nombre de criptopalmatina fué sugerido por su relación con la palmatina (XI) y su tetrahydroderivado (XII).



Ambas bases pertenecen al grupo de los alcaloides protoberberínicos.

Incluimos en el grupo de bases protopínicas a la *hunneria eburna* (XIII), alcaloide aislado de la hunneria eburna (Lichth) cuya estructura fué propuesta recientemente por Bartlett y Taylor (1963).

Esta base (XIII) tiene el heterociclo de base de un



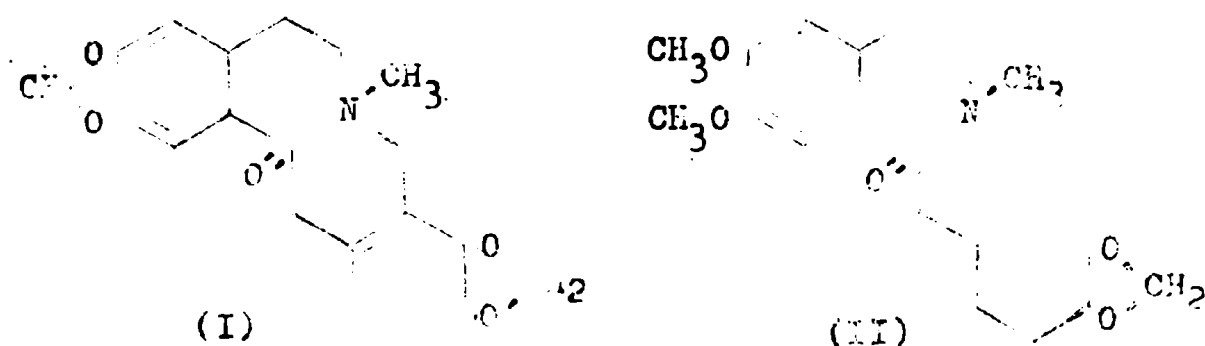
con el grupo carbonilo, característico de los alcaloides tropanínicos pero no posee la condensación con los anillos benzocénicos como las bases descritas anteriormente. Uno de ellos se encuentra reemplazado por un núcleo indólico.

CAPITULO XII.

LA ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS

El establecimiento definitivo de la estructura de los alcaloides del grupo de la protopina se basa en los trabajos que Perkin (1916) publicara en el año 1916 y que completara con otro aparecido tres años después (Perkin, 1919). Los mismos se consideran clásicos por cuanto significaron la creación y desarrollo del método empleado para determinarlos.

En estas dos publicaciones de carácter fundamental estableció totalmente la estructura de la protopina (I) y de la criptopina (II), en una época en que careciéndose de la ayuda de los métodos físicos, solamente las reacciones de degradación permitían obtener los elementos de juicio necesarios para proponer la constitución de las moléculas complejas.



Perkin (1916) desarrolló su método de investigación fundamentalmente con la criptopina (II) y los resultados obtenidos con este alcaloide, determinaron el camino a seguir en el esclarecimiento de la estructura de la protopina (I), que por otra parte se sospechaba ya en esa época, debía poseer una disposición de átomos similar a la criptopina (II).

Una gran dificultad que se presentó en las investigaciones que se efectuaron para tratar de establecer la estructura de la criptopina (II), al aplicar las reacciones usuales de oxidación a esta base, consistió en que solo se obtenían productos de degradación de peso molecular bajo, que nunca contenían en su conjunto todos los carbonos de la base original. Si bien la oxidación permitió aciarar una parte del esqueleto carbonado, fue imposible lograr una adecuada correlación entre productos obtenidos, que posibilitara el esclarecimiento de la estructura total del alcaloide.

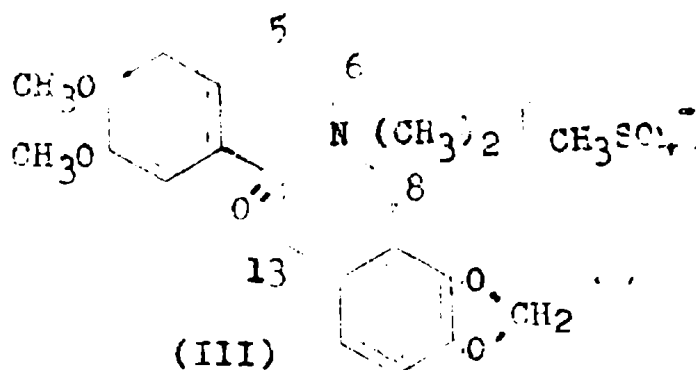
Otra de las dificultades que surgió durante el estudio de la constitución de este alcaloide, fue el determinar qué función asignar al quinto átomo de oxígeno presente, según resultaba del análisis elemental.

Si bien en el caso particular de la criptopina (II), se había determinado en esa época la presencia de dos grupos acetoxilos y confirmado la existencia del grupo metilendioxi, no obstante se sospechaba la presencia de un cetón, que tenía las reacciones propias del mismo cuando se oxidaba, pues no se condensaba con los reactivos típicos de este grupo. La única prueba de su existencia, la constituía el hecho de que dicho grupo funcional se transformaba, por reducción, en un hidroxilo alcohólico capaz de producir por deshidratación una doble liga-
ra.

Berkin (1916) efectuó investigaciones que lo condujeron a encontrar una serie de reacciones que permitían una degradación gradual de la molécula original, produciendo sustancias simples y, que a diferencia de lo efectuado hasta entonces contenían la totalidad de los átomos de carbono presentes

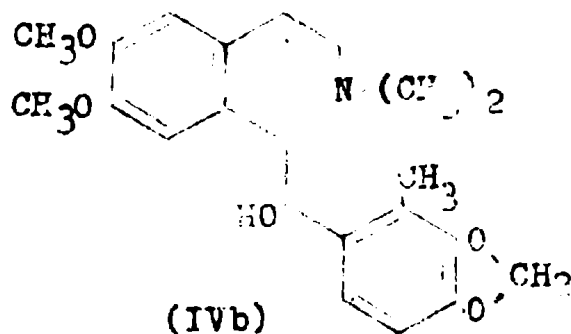
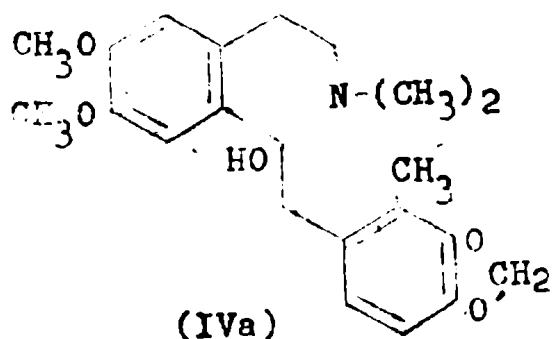
La criptopina (II).

La serie de reacciones que resultó más fructífera, consistió en cuaternizar con sulfato de metilo el átomo de nitrógeno, que era terciario en el alcaloide original (II), y someter la sal de la base cuaternaria resultante, al sulfato de metilo y N-metil criptopina (III), a una reacción de Emde (1912), reduciéndola con amalgama de sodio en solución ácida.



De esta manera el heterociclo de diez átomos se abrió sin pérdida de ninguno de los átomos de carbono.

Simultáneamente el grupo carbonilo, debido al empleo de un reductor que resultó adecuado, se redujo a un alcohol secundario. La sustancia obtenida en la reacción de Emde se denominó tetrahidrometilcriptopina, cuya estructura como se verá más adelante podría ser IVa o IVb.



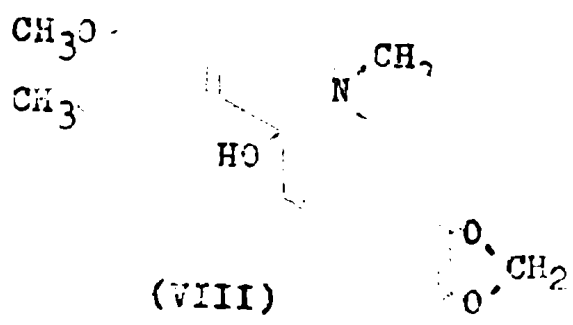
Se comprobó la presencia del hidroxilo en la tetrahidrometilcriptopina.

cluyendo al metilo introducido al cuaternizar al nitrógeno prácticamente determinaban la estructura de la criptopina (II).

Resulta evidente que si los grupos carbonilos aldehídicos de los productos primarios de la oxidación con permanganato de potasio,provenían de la ruptura de una doble ligadura en la anhidrotetrahidrometilcriptopina ésta tendría que ser la formulada en (V).

Por lo tanto el producto que le daba origen,la tetrahidrometilcriptopina debía contener,si se excluía la posibilidad de reordenamientos,los elementos del agua en dicha doble ligadura y como son dos las maneras diferentes de adicionar una molécula de agua a un enlace etilénico,las estructuras posibles para la tetrahidrometilcriptopina son (IVa) y (IVb).

De ambas posibilidades se propuso la formulada en (IVa) luego del estudio de las propiedades de la dihidrocriptopina (VIII),obtenida por reducción directa de la criptopina en condiciones muy cuidadosas.



Si la dihidrocriptopina (VIII) se sometía a la acción del cloruro de fosforilo,el heterociclo de diez átomos se transformaba en dos ciclos exatómicos,resultando así las sales cuaternarias de la dihidroiscriptopina (IX).

116

117

118

119

120

121

1111

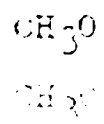
1111

1111

1111

1111

La reacción de la criptonina que indicaba claramente la posición relativa del carbonilo y del nitrógeno, se efectuó satisfactoriamente por cloruro de fosforilo, el cual reaccionó con las sales de la iscriptonina (XIV).



1. tetrahidrometilcriptonina

y teniendo en cuenta las reacciones de la criptonina (VIII) y la formación de las sales de la criptonina (IX) se confirmaba que la criptonina era un alcaloide óptico, tal cual se indicó en la

otra parte esta fórmula era la única que explicaba la actividad óptica de la criptonina misma y de los compuestos que se derivaban de ella.

Por lo tanto se concluye el hecho de que la estructura de la criptonina en su formulación sea carbono asimétrico, explicando así la ausencia de actividad óptica del alcoholido

CAPÍTULO III

DE INTERÉS DE LOS ALCALOIDES PROTOPÍNICOS. 1) GENERALIDADES

Todos los alcaloides protopínicos sintetizados, lo han sido a través de una serie de reacciones que necesitan como punto de partida, bases naturales o sintéticas, que contengan los ciclos que caracterizan a los alcaloides protoberberínicos (fórmulas Va o Vb del capítulo I).

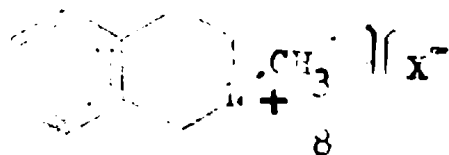
Esto se debe a que mediante la cuaternización del nitrógeno terciario de las berberinas (I) habitualmente lograda por la introducción de un grupo metilo, se puede transformar esta sal cuaternaria (III), por una reacción de Hoffman en una base terciaria (IV) que posea el heterociclo de diez átomos, contenido en los alcaloides protopínicos (II).

Esta base cíclica (IV) por tratamiento con perácidos, da un óxido de amina (VII) que mediante una transposición transanular, catalizada por ácidos, determina la formación del grupo carbonilo en el carbono 14, con lo que se completa la estructura protopínica (II) que se desea sintetizar.

Podemos distinguir en este método de síntesis de bases protopínicas, varios pasos bien determinados que a nuestro juicio conviene agrupar, para su análisis crítico, en las siguientes etapas:

A) Obtención de una base berberínica (I) con la estructura apropiada.

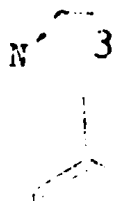
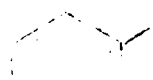
Estudiando la estructura de las berberinas (I), se observa que la misma posee una estrecha relación con los alcaloides



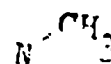
(III)



Uno de estos metinos tiene estructura cíclica (IV) y el otro posee estructura vinílica (V).



(IV)



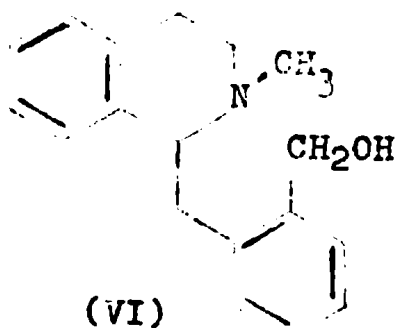
(V)

Además es conocido que la ruptura de una unión como la que se encuentra entre el nitrógeno y el carbono 8 de la sal cuaternaria (III), puede producir un ion carbonilo que pertenece a un resto bencilo y que se estabiliza por fijación de un hidroxilo (VI).

En el capítulo que trata de la estructura de los alcaloides protopínicos se ha explicado que interviene un ion carbonilo similar, en la formación de la α -metilcristopina (fórmula XI en el capítulo III), que es uno de los productos de la reacción de Hoffman del sulfato doble de metilo y N-metilcristopina.

El estudio de la literatura revela que en los casos

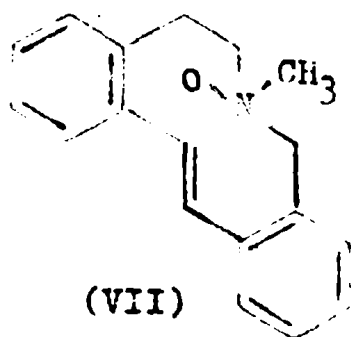
que esta reacción se ha llevado a cabo con una berlina cuaternaria (III), el compuesto (VI) nunca ha sido separado. Se emplean solamente las bases etilénicas (IV) y (V).



Es evidente que de estas bases solamente la base ciclizada (IV) resulta de utilidad para la síntesis.

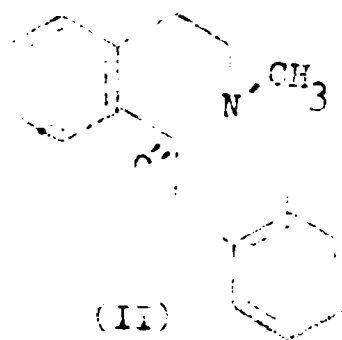
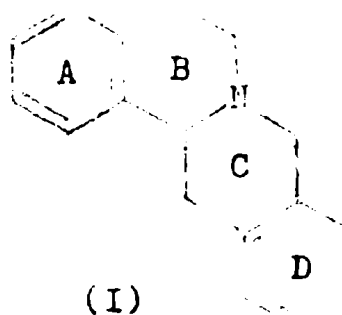
C) Introducción del átomo de oxígeno en el heterociclo y formación final del carbonilo.

Dadas las posiciones que ocupan el nitrógeno y el carbono 14 en el heterociclo de diez átomos en (IV) se puede producir, entre estos átomos, interacciones transanulares como



características de ciclos con este número de átomos, y que determinará en este caso particular, que se produzca la transposición del átomo de oxígeno del óxido de amina de la base ciclizada

protopínicos (II).



Las primeras (I) contienen un núcleo quinolizidínico (formado por los anillos B y C) con dos bencenos condensados (A y D); mientras que en las segundas (II) ese núcleo quinolizidínico corresponde al heterociclo, donde los bencenos se encuentran condensados en las mismas posiciones.

Es por lo tanto necesario que los ciclos bencénicos condensados (A y D) de las bases protoberberínicas (I), que han de utilizarse como punto de partida para la síntesis de las protopinas (II), posean los mismos sustituyentes oxigenados y en las posiciones en que ulteriormente se encontrarán, en las bases protopínicas que se desean sintetizar.

B) Reacción de Hoffman con producción de una base con el heterociclo de diez átomos (IV).

Esto se logra al someter a la sal cuaternaria de la berberina (III) a una reacción de Hoffman.

De acuerdo con la estructura de dicha sal cuaternaria (III) es evidente que la reacción de Hoffman puede determinar la formación de dos bases atínicas.

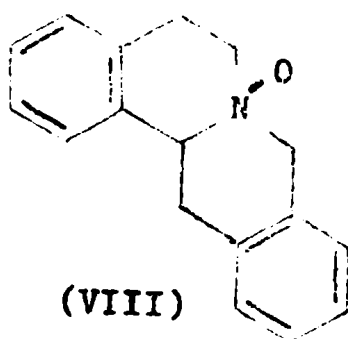
(VII), al ser sometido éste a la acción de los ácidos, determinando en este caso la formación del carbonilo en el carbono 14.

Consideraremos en detalle cada una de las etapas anteriores en los capítulos siguientes.

Durante la redacción de esta tesis, apareció un trabajo de Bentley y Murray (1963) en el cual describen un método distinto de síntesis de alcaloides protopínicos, que consta de un menor número de etapas, las cuales al mismo tiempo resultan más sencillas que los pasos que exige la aplicación del método explicado anteriormente.

La materia prima necesaria para el empleo de este nuevo método, al igual que para el descrito antes, la constituye la berbina (I) que posee los sustituyentes oxigenados adecuados, en las mismas posiciones que el alcaloide protopínico que se desea sintetizar.

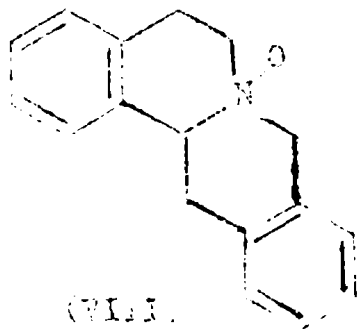
La primera transformación consiste en la producción del óxido de amina de la berbina (VIII) mediante el uso del ácido perbenzoico.



Puede observarse que la introducción del átomo de oxígeno, que ulteriormente formará el carbonilo, característico de las bases protopínicas (II), se hace de la misma manera que

se amplia la técnica del método anterior, es decir mediante la preparación de un N-óxido, pero con la diferencia en el método descrito en primer término el óxido se produce con la base cíclica (IV) que ya posee un ciclo de diez átomos, mientras que en el método de Bentley y Murray (1963) el óxido de berbina se prepara con la berbina cíclica (I) la cual posee en lugar del heterociclo, un núcleo piperidínico.

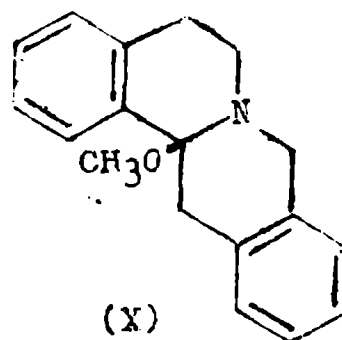
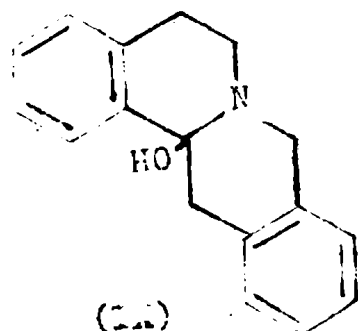
El caso siguiente de este método de síntesis de bases proteínicas constituyó la reacción principal que se hizo posible en la transformación del N-óxido de la berbina (VIII) en el ácido de nitrógeno es común a dos ciclos, en una cinoloxina.



Esta transformación se logra mediante el tratamiento de la solución acuosa del óxido de berbina de la berbina (VIII) con cromato de potasio en condiciones suaves (65°C) y durante dos períodos relativamente cortos (45'), los rendimientos oscilan entre 55 y 60%.

El tratamiento con cromato de potasio de los óxidos de aminas terciarias, en las cuales el nitrógeno es común a dos ciclos como por ejemplo en la estriferina (Bailey y Robinson, 1948) donde uno de los ciclos es un piperidínico y el otro es un cinoloxínico.

os de seis; o en las berbina (I) (Bentley y Murray, 1963) donde de ambos ciclos son exatómicos; conduce a la formación de carbinolaminas (IX).



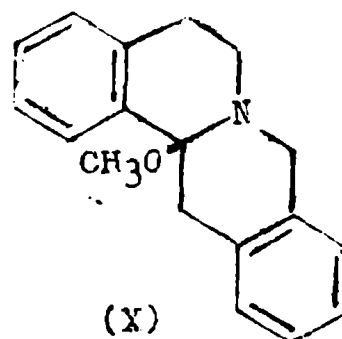
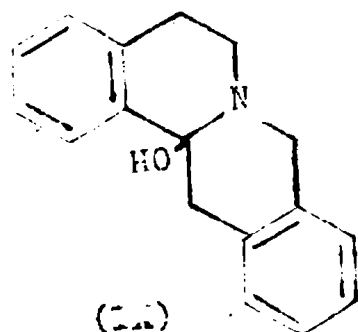
Mientras que si la reacción con cromato de potasio se efectúa con óxidos de aminas terciarias donde el nitrógeno pertenece a un solo ciclo y además está unido a un grupo metilo como por ejemplo en la codeína (Diels y Fischer, 1916) o en la laudanosina (Bentley y Murray, 1963) se produce la desmetilación con pérdida de formaldehído, resultando de esta manera las nor-bases correspondientes, que en los dos casos citados son la norcodamina y la norlaudanosina respectivamente.

Al recrystalizar las carbinolaminas (IX) con metanol absoluto estas se transforman en productos más estables que poseen el hidroxilo eterificado, formando un grupo metoxilo como en (X).

La transformación de los éteres metílicos de las carbinolaminas (X) en los alcaloides protopínicos correspondientes (II) se logra al someter a los primeros a la acción directa del yoduro de metilo durante prolongados periodos de tiempo (12 a 72 horas). De esta manera se aíslan los yodhidratos de las protopinas.

Solamente en el caso de la obtención de la criptopina

os de seis; o en las berbina (I) (Bentley y Murray, 1963) donde de ambos ciclos son exatómicos; conduce a la formación de carbinolaminas (IX).



Mientras que si la reacción con cromato de potasio se efectúa con óxidos de aminas terciarias donde el nitrógeno pertenece a un solo ciclo y además está unido a un grupo metilo como por ejemplo en la codeína (Diels y Fischer, 1916) o en la laudanosina (Bentley y Murray, 1963) se produce la desmetilación con pérdida de formaldehído, resultando de esta manera las nor-bases correspondientes, que en los dos casos citados son la norcodamina y la norlaudanosina respectivamente.

Al recrystalizar las carbinolaminas (IX) con metanol absoluto estas se transforman en productos más estables que poseen el hidroxilo eterificado, formando un grupo metoxilo como en (X).

La transformación de los éteres metílicos de las carbinolaminas (X) en los alcaloides protopínicos correspondientes (II) se logra al someter a los primeros a la acción directa del yoduro de metilo durante prolongados periodos de tiempo (12 a 72 horas). De esta manera se aíslan los yodhidratos de las protopinas.

Solamente en el caso de la obtención de la criptopina

por este método se ha indicado el rendimiento (70%) de la reacción con yoduro de metilo.

Empleando la misma técnica, los autores de este método han logrado la síntesis de otras dos bases del mismo grupo: la alocriptopina y la criptopalmatina.

CAPITULO V.

LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS. 2) OBTENCION DE LAS BERBINAS.

Las berbina (I) pueden obtenerse en algunos casos por reducción de las bases protoberberínicas naturales, que poseen dobles enlaces en el núcleo de la quinolizidina (II)

En otros casos fue necesario apelar a la síntesis de berbina adecuada, lo que constituyó un problema químico de interés propio y para lo cual se han desarrollado varios métodos.

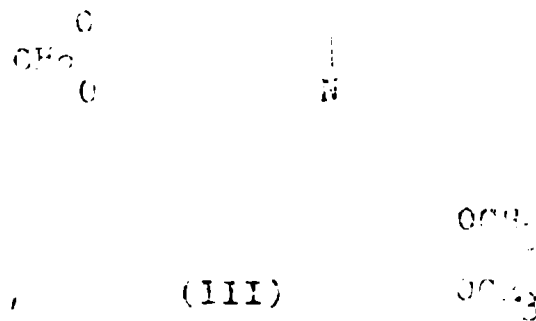
(II)

Para su mejor estudio clasificaremos los métodos de obtención de berbina de acuerdo al tipo principal de reacción empleada, en los siguientes grupos:

a) Empleo de bases bencilisquinolínicas y su reducción con formaldehído, o sus derivados, mediante catalisis.

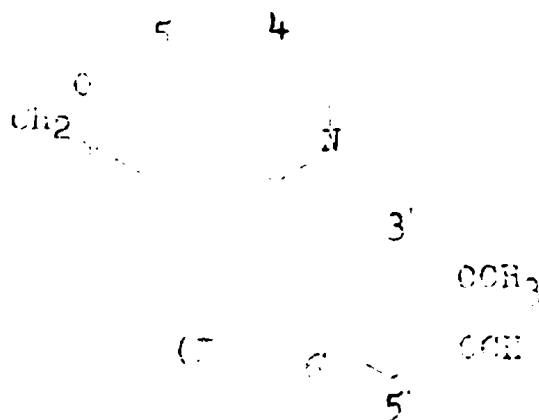
Son los autores de este método Pictet y Gams (1911), quienes realizaron muchos trabajos relacionados con la reducción de isquinolinas, y lo utilizaron por primera vez al in-

contar la síntesis de la tetrahydroberberina, que es 1,9-dioximetilen-9,10-dimetoxi-5,6,13,14-tetrahidro-8-dibenzo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizina (III) según la nomenclatura que utiliza el Index (Patterson y Cabell, 1940) para nombrar las berberinas.



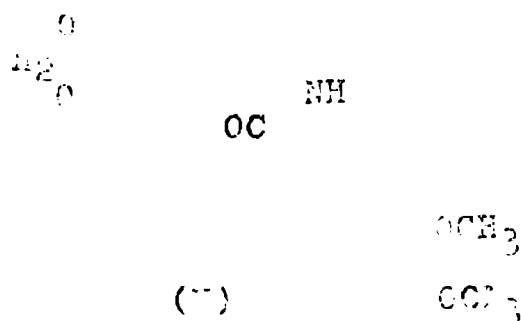
La tetrahydroberberina (III) como la mayor parte de los alcaloides protoberberínicos posee sustituyentes oxigenados en los carbonos 2, 9 y 10.

Esto requería para su síntesis disponer de una tetrahydrobenzylisoquinolina con sustituyentes en los carbonos 6 del resto isoquinolinico y en los carbonos 3' y 4' del resto benzilo (IV)



La formación de una estructura tetrahydrobenzylisoquinolinica con estos sustituyentes, no constituyó dificultad alguna pues podían emplearse en su preparación los métodos ya conocidos para la síntesis de alcaloides benzylisoquinolídicos.

En el caso particular mencionado, Pictet y Gams (1911) utilizaron la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxfenil)-etil)-acetamida (V).

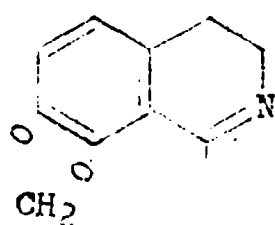


Estudiando la disposición estructural de los átomos de carbono de esta amida (V) puede observarse que la formación del resto isoquinolinico, mediante una reacción de Bischler-Napieralski (1893) podría dar lugar a la formación de dos isómeros, por condensación del carbonilo de la amida con los átomos 2 y 6 del anillo piperonílico.

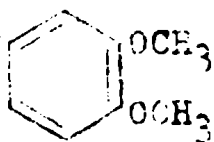
Podrían por consiguiente producirse dos dihidroisoquinolinas. Si la condensación se efectuaba con el átomo de carbono 2, resultaba la 7,8-dioximetileno-1-(3',4'-dimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinolina (VI) o si por el contrario, la condensación se efectuaba con el carbono 6, se obtenía la 6,7-dioximetileno-1-(3',4'-dimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinolina (VII).

Pictet y Gams (1911) encontraron que el cierre se realizaba, exclusivamente con el carbono 6 del anillo piperonílico.

Hoy conocemos las razones que determinaron esta orientación, la que se debió a la circunstancia afortunada de que el grupo metilendioxi ocupaba en la amida (V) una posición que orientaba el ataque electrofílico del carbonilo en forma tal que daba como resultado el isómero mencionado (VII).



(VI)



(VII)

Los factores concurrentes que determinaron la producción de este isómero (VII) fueron:

La influencia mesomérica del grupo metilendioxi que determinaba un aumento de la densidad electrónica en los átomos de carbono 2 y 6, estéricamente probables para la formación de ciclo isoquinolínico.

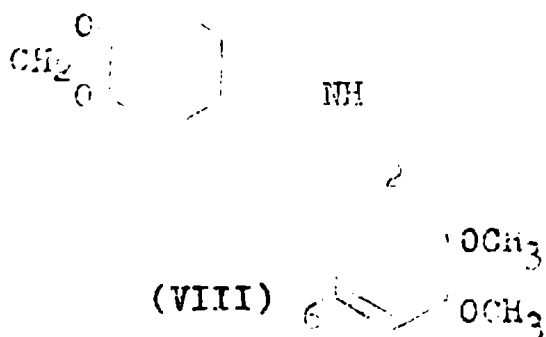
De los átomos de carbono mencionados, es el carbono 6 el que parece estar favorecido en la sustitución por estar libre de todo efecto estérico, mientras que en el átomo de carbono 2 debe haber alguna influencia determinada por el volumen del sustituyente en el carbono 3.

Es también posible que influya en la sustitución, dificultando un ataque nucleofílico sobre el carbono 2, la disminución de la carga negativa de este átomo, determinada por el efecto inductivo del sustituyente del carbono vecino.

La dihidroisoquinolina (VII) obtenida de la reacción de Bischler-Napieralski se transforma por reducción, en la 6,7-dimetilen-1-(3,4-dimetoxibencila)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (VIII).

Pictet y Gams (1911) consideraron que esta base (VIII) podía condensarse con formaldehído, o su derivado el metilal,

para dar el ciclo de la quinolizidina.



Esta reacción implica la condensación del formaldehído con un átomo de carbono aromático y con el átomo de nitrógeno secundario.

No es conocido cual es el orden en que ocurren las dos etapas de dicha condensación, aunque evidentemente no deben ocurrir simultáneamente.

Hay considerable experiencia en casos más simples que estos donde el formaldehído puede condensarse con aminas secundarias para dar metiloles, que evidentemente podrían producir sustituciones electrofílicas, en las posiciones adecuadas de los carbonos aromáticos, por catálisis ácida.

Por otra parte es bien conocida la reacción de hidroximetilación y clorometilación del núcleo aromático, la cual podría en estos casos ser seguida de una condensación del alcohol benílico formado, que sabemos muy reactivo con el nitrógeno secundario.

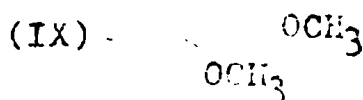
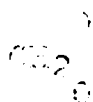
Pictet y Cams (1911) obtuvieron una base cuyas propiedades describieron y encontraron que era idéntica a la tetrahydroberberina (III) y por lo tanto consideraron que la condensación se había efectuado con el carbono 2' de la tetrahydroisoquinolina (VIII), única posibilidad de explicar la formación

de esta base.

Esta reactividad preferencial del carbono 2' sobre el carbono 6' no estaba de acuerdo con lo conocido, ya en esa época, sobre la reactividad de carbonos en núcleos bencénicos con sustituyentes oxigenados, y por lo tanto la formación de la tetrahidroberberina (III) que describen Pictet y Gams (1911) parecía constituir una excepción a las reglas de sustitución que se utilizaban.

Los argumentos que ya se han señalado anteriormente para explicar en términos más actuales porqué en la reacción de Bischler Napieralski el cierre se efectúa en el carbono 6 y no en el carbono 2, sería en su mayor parte válidos en este caso y de acuerdo a los mismos, la reacción de Pictet y Gams sería siempre una excepción.

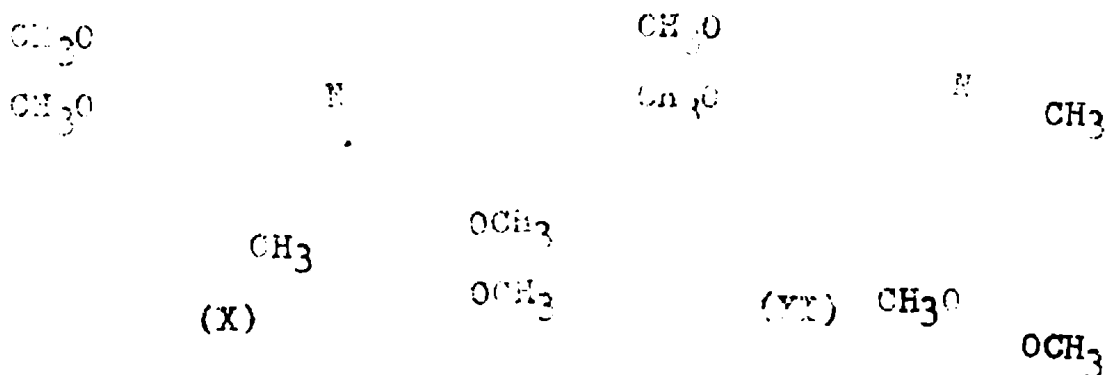
Cuando Haworth, Perkin y Rankin (1924) repitieron la tesis descrita por los autores suizos, encontraron una berberina que se había producido por condensación con el formaldehído y el carbono 6', a la que denominaron tetrahidro-pseudo-berberina (IV).



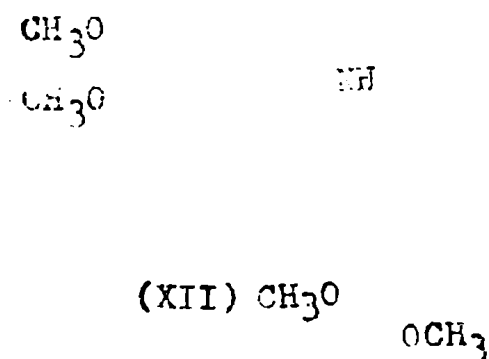
Nunca ha podido repetirse la síntesis de Pictet y Gams (1911) pero no debe dejarse de reconocer que el principio del método estaba justificado, como lo demostró su empleo en el

so antes citado y en otros que mencionaremos a continuación.

Durante un estudio sobre la constitución de la coridalina (X), Späth y Mossettig (1923) encararon la síntesis de una berbina con la estructura (XI), que tenía posibilidades de ser idéntico al alcaloide.



Este compuesto (XI) fue preparado por condensación del formaldehído con la bencilisoquinolina convenientemente sustituida (XII).



En este caso la condensación solo puede producirse, por razones estructurales, con un único carbono, el cual además está activado por el metoxilo en posición para.

Para realizar una condensación similar, Späth y Kruta (1928) prefirieron utilizar una base tetrahidrobencilisoquinolina completamente fenólica, la tetrahidropapaverolina (XIII), debido a que la misma posee una alta reactividad en las con-

s, de sustitución de los grupos metoxi
por grupos fenólicos.

III

(XII)

Esta alta reactividad explica por qué en este caso
pudieron obtenerse los dos isómeros posibles, producidos en la reac-
ción del formaldehído con los carbonos 5' y 6' de la t
dropacavareolina (XIII). De esta manera se pudieron aislar las
barbinas (XIV) y (XV).

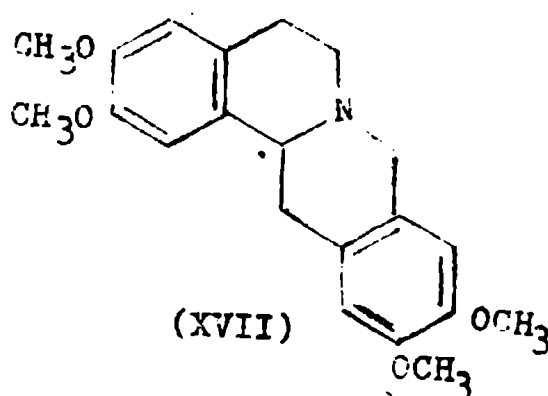
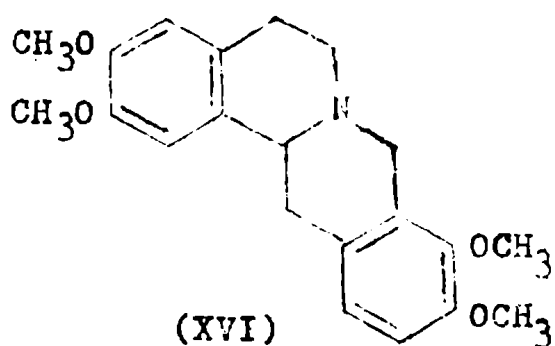
(XIV)

(XV)

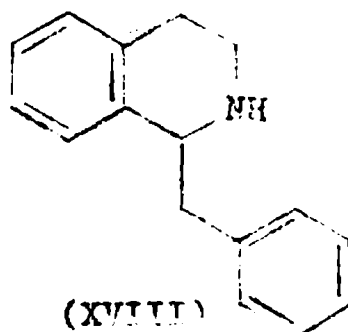
- O'
OH

Se demostró la estructura de ambas barbinas fenólicas
por metilación total con diazometano, lo que condujo a la for-
mación de la () tetrahidropalmitina (XVI) y a la ()
palmitina (XVII).

Si los grupos del fenol no están suficientemen-
te protegidos por sustituyentes adecuados, la reacción con el
formal
produce.



Este es el caso que describen Craig y Tarbell (1948), quienes no pudieron condensar con formaldehído la tetrahidroisoquinolina sin sustituyentes (XVIII)

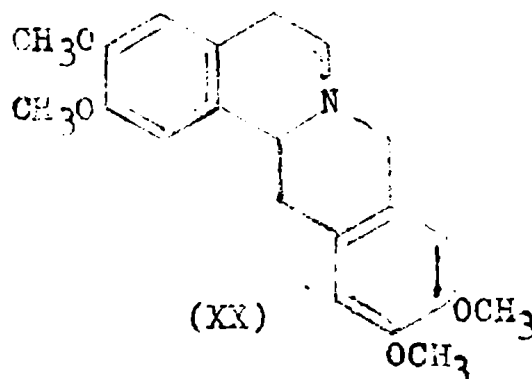
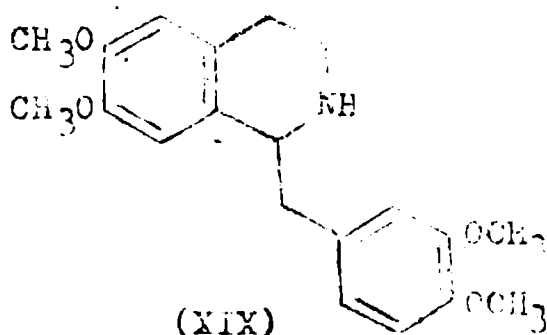


Describen sin embargo, en el mismo trabajo, la condensación que se produce entre la tetrahidropapaverina (XIX) y el formaldehído, resultando así la 2,3,10,11-tetrametoxi-5,6,13,14-tetrahydro-8-dibenzo(a,g)quinolizina (XX), donde nuevamente la condensación se produce en posición para al metoxilo.

En este caso bastó como catalizador de la reacción el ácido clorhídrico que aporta la tetrahidropapaverina, que utilizaron al estado de clorhidrato.

La misma variante fué empleada por Corrodi y Hardegger (1956) pero en este caso se utilizó el compuesto ópticamente activo, la (-)tetrahidropapaverina (XIX), para sintetizar la

(-)-norceralidina, que es (XX).



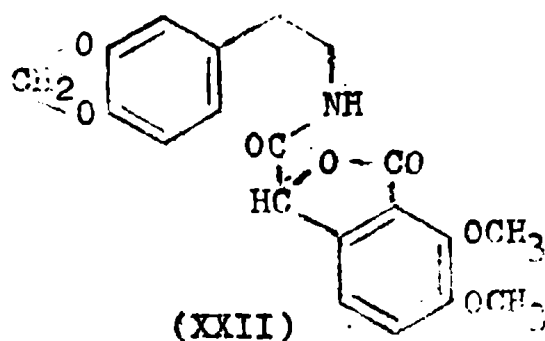
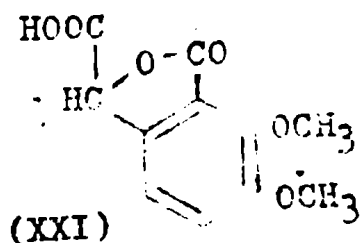
b) Empleo de β -feniletilaminas y derivados del ácido homogtálico.

La dificultad de producir berbina sustituida en las posiciones 9 y 10, fue resuelta por Perkin, Ray y Robinson (1925), quienes emplearon un resto acídico que aportara simultaneamente los carbonos que permitirían la formación de la estructura bencilisoquinolínica y al mismo tiempo tuviera ya en la posición adecuada el átomo de carbono que haría posible posteriormente, el cierre del ciclo C para dar la berbina.

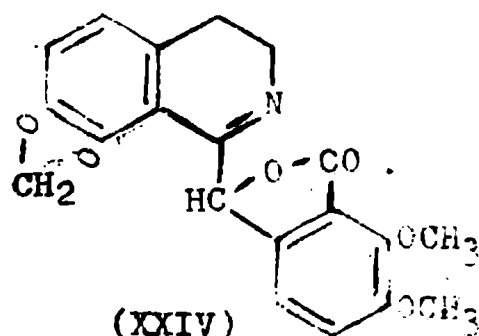
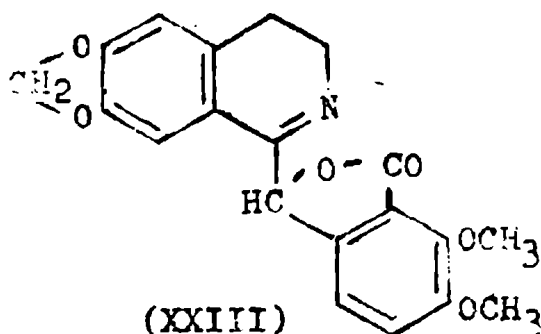
La sustancia empleada por estos autores con ese fin fue el ácido meconínico (XXI) y el método ha tenido después una evolución que aunque alejada de la metódica original tiene el mismo fundamento químico. En este método también se pasa por la etapa de la bencilisoquinolina.

Perkin, Ray y Robinson (1925) condensaron el ácido meconínico (XXI) con la homopiperonilamina y obtuvieron la amida correspondiente (XXII).

Esta amida (XXII) fue sometida a una reacción de Bischler-Napieralski, por tratamiento con cloruro de fosforilo, luego de lo cual se pudo aislar una base, a la cual Perkin, Ray y



Robinson asignaron la estructura (XXIII), pese a que dicha b se no fue investigada completamente y tambien sería posible la producción del isómero (XXIV).

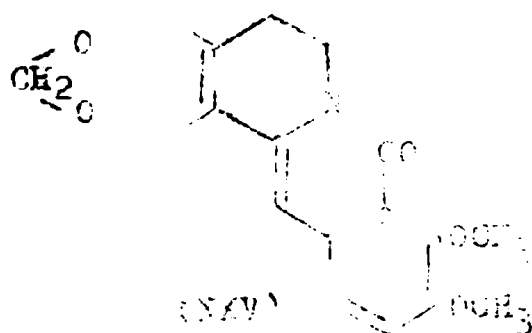


Las razones por las cuales esta condensación produce base (XXIII) y no un isómero de la misma (XXIV) ya han sido analizadas en el comentario efectuado al considerar el empleo de la dimetoxifeniletamina para preparar las benzilisoquinolinas que posteriormente son tratadas con formaldehído para su transformación en berbina.

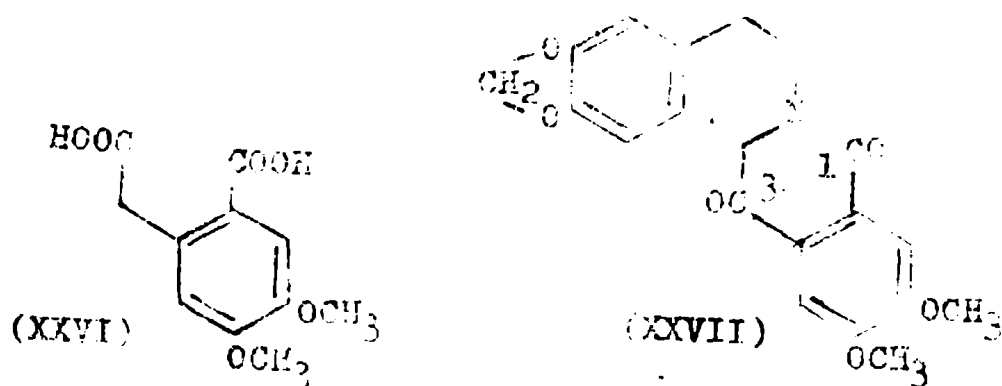
Cuando la dihidroisoquinolina (XXIII) se sometió a la acción reductora del zinc y el ácido acético, se produjo el cierre del ciclo C, con desplazamiento de la doble ligadura, lo que condujo a la formación de la sustancia (XXV) conocida como oxiberberina.

Esta transformación constituye de hecho una nueva síntesis

tesis de la tetrahydroberberina (III) puesto que la oxibe-
rina (XXV) había sido ya transformada en la correspondiente
tetrahidro-base (III), por reducción catalítica (Perkin, 1916).



Haworth, Perkin y Link (1925), casi simultáneamente con
el desarrollo del método anterior, publicaron un trabajo
que introducía una modificación al mismo que consistía en reempla-
zar el ácido meconínico (XXI) por un ácido homoftálico de más
fácil preparación. En el primer caso descrito emplearon el ácido
4,5-dimetoxi-homoftálico (XXVI)



La imida (XXVII) que se obtenía por condensación con la
homopiperonilamina, era muy resistente a la ciclación frente a
los reactivos que habitualmente se empleaban con ese fin, no
solamente el anhídrido o el cloruro de tionilo, sino
los más modernos como el anhídrido de ácido fosfórico o el cloruro
de fosfórico.

unconductor

no conductor conductor conductor

conductor

conductor

conductor

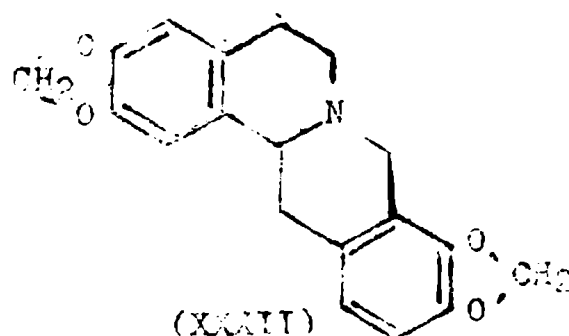
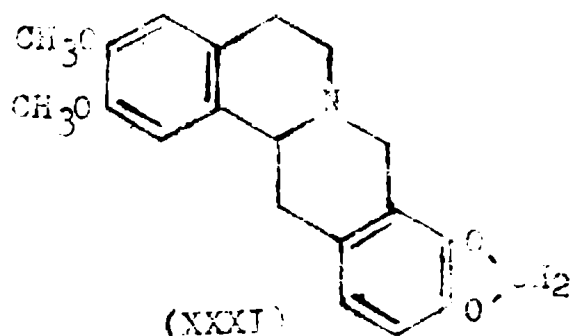


conductor

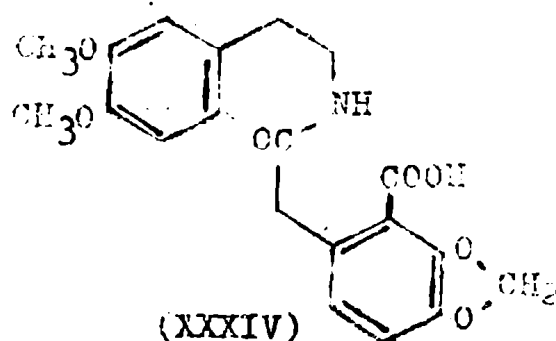
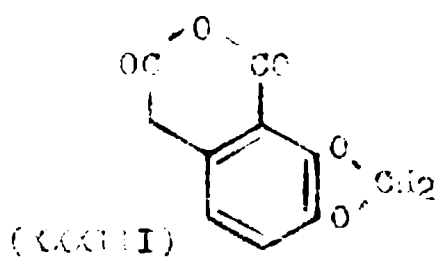
conductor

multanea de los ciclos B y C determinando así la formación una oxiberberina, que llamaron oxi-pseudo-berberina (XXX).

Otros dos ejemplos interesantes de la aplicación de este método se encuentran en los trabajos de Haworth y Perkin (1926) que condujeron a la síntesis de la epiberberina, que es la 2,3-dimetoxi-9,10-metilendioxi-5,6,13,14-tetrahidro-8-dibenzo (a,g)quinolizina (XXXI) y de la 2,3,9,10-bis-metilendioxi-5,6,13,14-tetrahidro-8-dibenzo (a,g)quinolizina (XXXII), ambas fueron preparadas por reducción electrolítica de las oxiberberinas correspondientes.



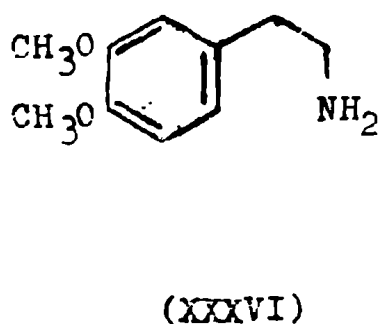
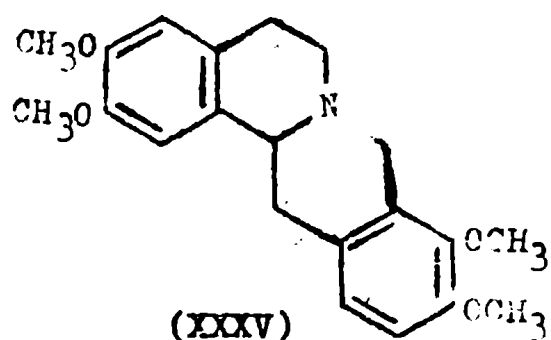
En el mismo trabajo los autores mencionados señalan que si se utiliza en lugar del ácido naftálico necesario, en la primera condensación, el anhídrido del mismo (XXXIII), se obtiene un ácido carboxílico (XXXIV), que se produce con la apertura



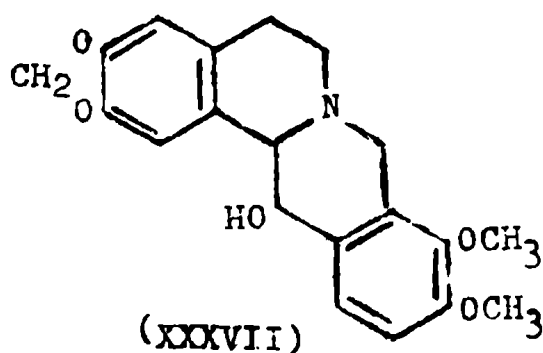
ra del ciclo del anhídrido, lo cual se hace en una sola etapa al

producto necesario (similar a (XXIX) para efectuar la síntesis.

Posteriormente Koepfli y Perkin (1928) sintetizaron la tetrahidropalmatina (XXXV) empleando también este método de producción de una oxiberberina a partir del anhídrido del ácido 3,4-dimetoxi-homoftálico con la 2,4-dimetoxi-feniletilamina (XXXVI).



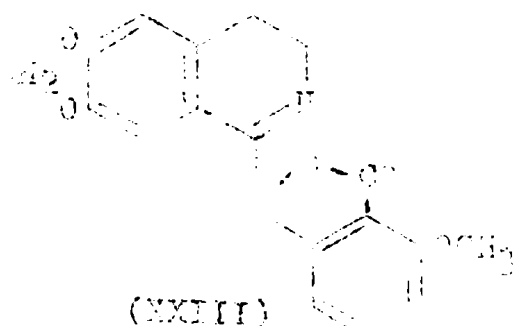
Una aplicación de este método, llevada a cabo en los últimos años por Govindachari y Rajadurai (1957), permitió la preparación de la oftocarpina (XXXVII).



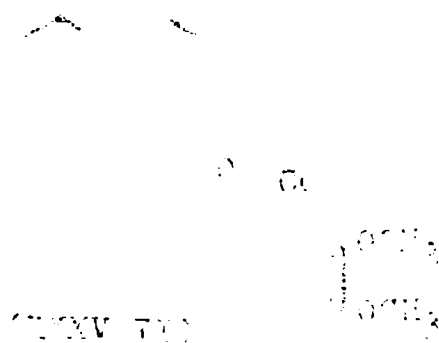
Con este fin Govindachari y Rajadurai (1957) repitieron la preparación de la dihidroisoquinolina (XXIII) hecha por Perkin, Ray y Robinson (1925) a la vez que comprobaron que la sugestión de dichos autores, en cuanto a la estructura del pro-

diceto resultant
correcto.

reacción de isochloro-epi-olona



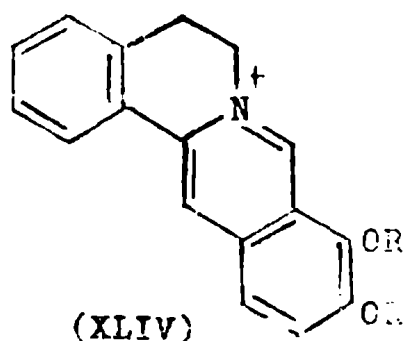
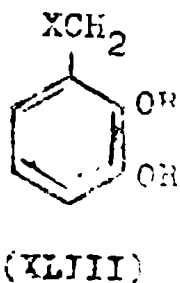
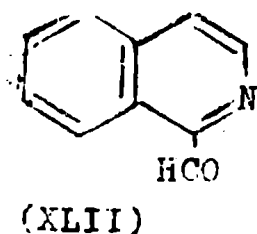
La diflicción controlada (XXIII) h'fiora
encia del catalizador lo core a la r' eca
de la doble ligadura con formación de tetrahidroisoquin
lino (XXXVIII).



Posteriorment con hidruro de litio y aluminio
alcalino se produjo la ciclación que condujo a lo prepara
del alcaloide mencionado (XXXVI).

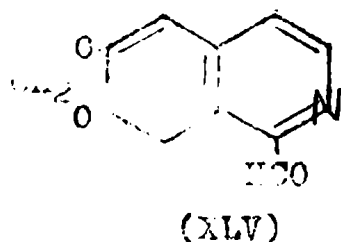
a) Síntesis de isoquinolin-1-aldéhidros y haluros de boro

Como resultado de las investigaciones realizadas
ciclación acromética, Bradsher y sus colaboradores
con un nuevo método de síntesis de berbina,relacionaron



La primer berbina sintetizada por este método, fue la tetrahydroberberina, que como se sabe posee un grupo metilendioxi en las posiciones 2 y 3 y dos grupos metoxilos en las posiciones 9 y 10.

Por lo tanto se requería para su síntesis, por este método disponer de una isoquinolina-1-aldehído con un grupo metilendioxi en las posiciones 6 y 7 (XLV).

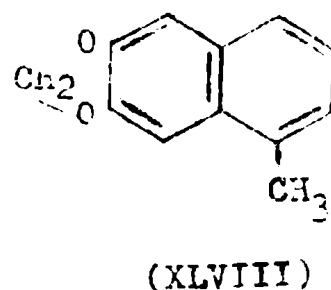
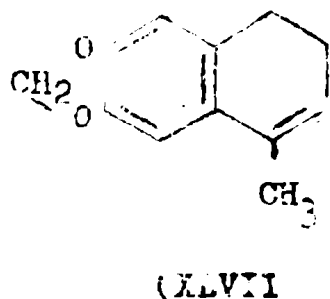
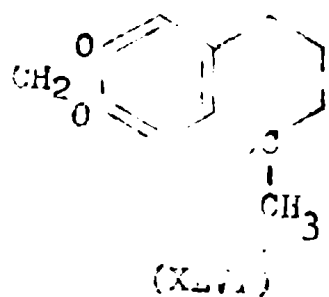


La formación de esta isoquinolina (XLV) no presentó dificultades y fue preparada por la siguiente serie de reacciones:

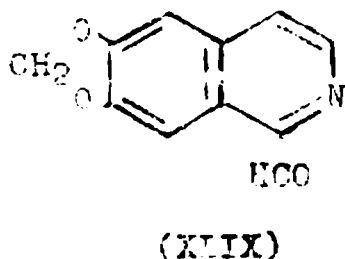
La homopiperonilacetamida (XLVI) sometida a una reacción de Bischler-Napieralski produjo la 1-metil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-isoquinolina (XLVII).

Esta dihidroisoquinolina (XLVII) fue deshidrogenada por calentamiento a 150° en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón y condujo a la formación de la 1-metil-

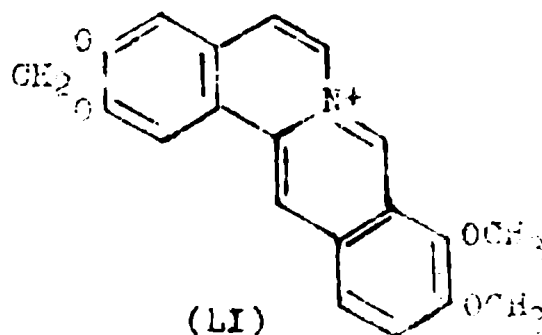
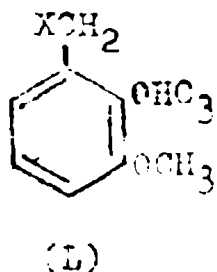
6,7-metilendioxi-isoquinolina (XLVIII) (Bradsher y Datta, 1960).



El grupo metilo de la isoquinolina (XLVIII) fue transformado en un grupo aldehido por oxidación con dióxido de selenio, lo que determinó la formación de la 6,7-metilendioxi-isoquinolin-1-aldehído (XLIX), necesaria para la síntesis de la tetrahidroberberina.



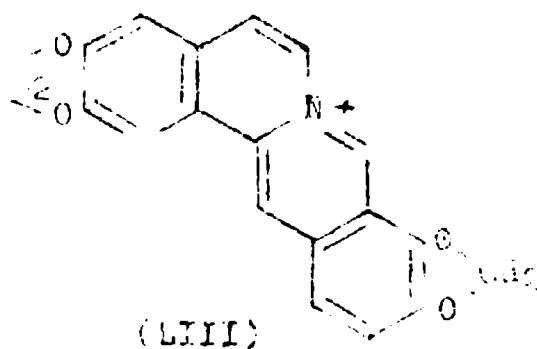
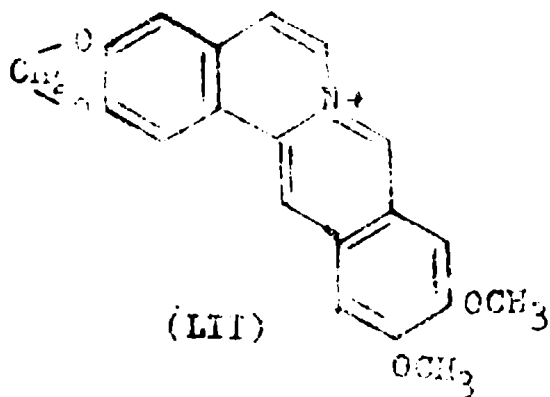
De acuerdo a las investigaciones previas, ya mencionadas, la isoquinolin-1-aldehído (XLIX) se pudo condensar con el cloruro de (2,3-dimetoxi)-bencilo (L) y produjo el cloruro de 9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-benzo(a)-acridizinio (LI).



Finalmente por reducción catalítica de (LI) se obtuvo

la tetrahydroberberina (III) (Bradsher y Dutta, 1960).

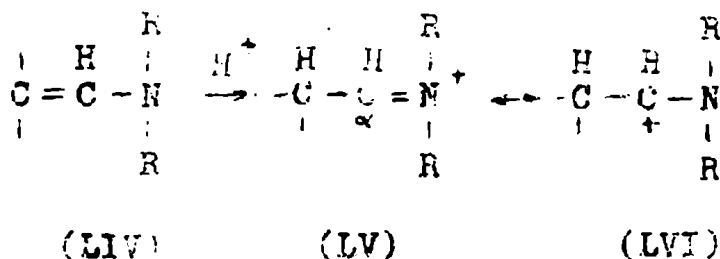
Juntamente con la síntesis de la tetrahydroberberina, Bradsher y Dutta (1960) describen la preparación de otras de sales similares a (II) para comparación, éstas son la 2,3-metilendioxi-10,11-dietoxi-benzo-(a)-acridizino (LII) y la 3,9,10-bis-metilendioxi-benzo-(a)-acridizino (LIII).



Bradsher y Dutta (1960) no intentaron la reducción de estas sales del ion acridizino para su transformación en las berberinas correspondientes.

d) Empleo de isoquinolinas y restos fenil-etílicos.

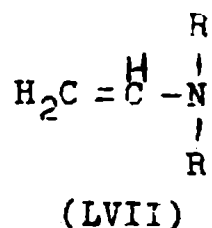
Este método se basa en los estudios efectuados por Leonard y Cash (1954), quienes utilizaron algunos antecedentes de la literatura, que ampliaron con una buena cantidad de propia experimentación y demostraron que en un grupo de aminas



terciarias, α, β no saturadas (enaminas) (LIV) estudiadas

ellos, se producía en medio ácido su transformación en sales de imina (LV).

Una transformación similar había sido también formulada por Adams y Mahan (1942) para explicar la fuerte basicidad de las aminas vinílicas terciarias.



Las sales de imina son sistemas en los cuales su estructura permite la existencia de las formas canónicas (LV) y (LVI) y como señalaron Leonrad y Gash (1954) podrían reaccionar de la misma manera que el carbono de un grupo carbonilo, ya que el carbono en (LVI), al tener un déficit electrónico es capaz de reaccionar con facilidad con un reactivo electrofílico.

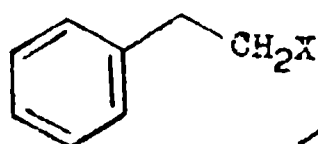
Esta idea de la reactividad electrofílica del carbono en medio ácido, en sistemas con la disposición de átomos de las enaminas, es la que ha sido tomada posteriormente por algunos investigadores, para desarrollar un nuevo camino relativamente promisor para la síntesis de las berbinas.

Los primeros ejemplos de este método han sido dados a conocer en el trabajo de Battersby, Binks y Uzzell (1955).

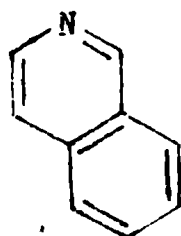
En este método se condensa una isoquinolina (LVIII), que debe tener los sustituyentes adecuados, y que son sustancias fáciles de preparar; con el carbono β de un resto fenil-etilo (LVII), formándose de esta manera una sal cuaternaria (LIX).

La sal cuaternaria (LIX) se debe transformar, por hidrogenación en una 1,2-dihidroisoquinolina (LX). De esta manera

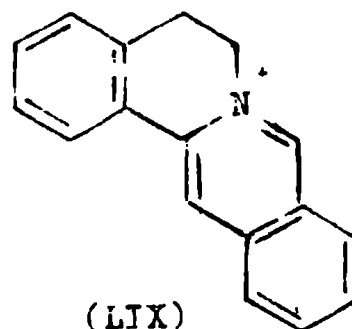
el nitrógeno terciario y la doble ligadura en posición $\alpha - \beta$



LVII)

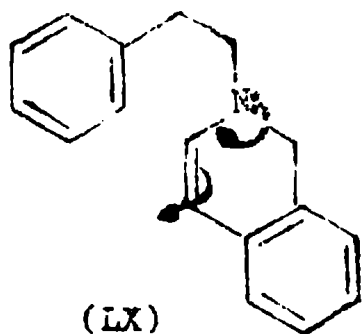


(LVIII)

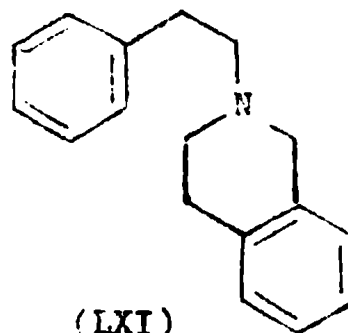


(LIX)

constituyen, en la 1,2-dihidroisoquinolina (LX), el sistema de las enaminas (LIV).



(LX)



(LXI)

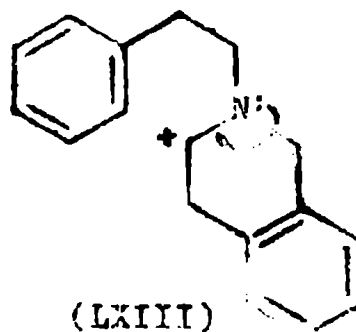
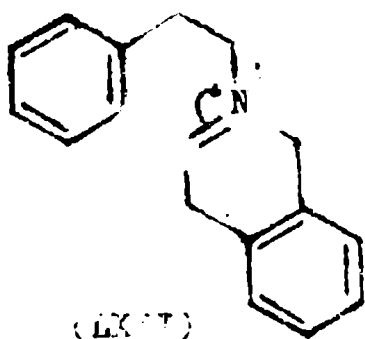
La reducción de la isoquinolina cuaternaria (LIX) ofreció algunas dificultades, ya que su hidrogenación catalítica sobre platino en presencia de álcalis, condujo a una tetrahidroisoquinolina (LXI) y no, como era de esperar, a un 1,2-dihidroderivado (LX) (Shöpf, 1949; Shöpf, Herbert, Rausch y Schröder, 1957).

El uso del borhidruro de sodio, utilizado como agente de reducción, condujo también al tetrahidroderivado (LXI).

Se logró la transformación de la sal cuaternaria (LIX) en el dihidroderivado (LX) por reducción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

De acuerdo a lo explicado anteriormente, en relación

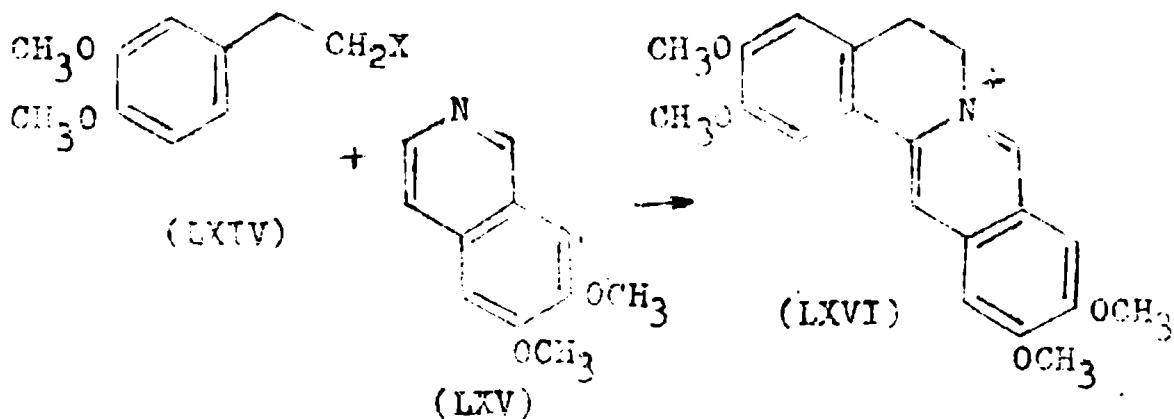
las experiencias de Leonard y Gash (1954), la 1,2-dihidroisoquinolina formada (LX), contiene un sistema lo suficientemente reactivo, para que en medio ácido, la fijación de un protón sobre la doble ligadura, determina la formación de una sal de catión, cuyas estructuras mesoméricas límites están representadas en (LXII) y (LXIII).



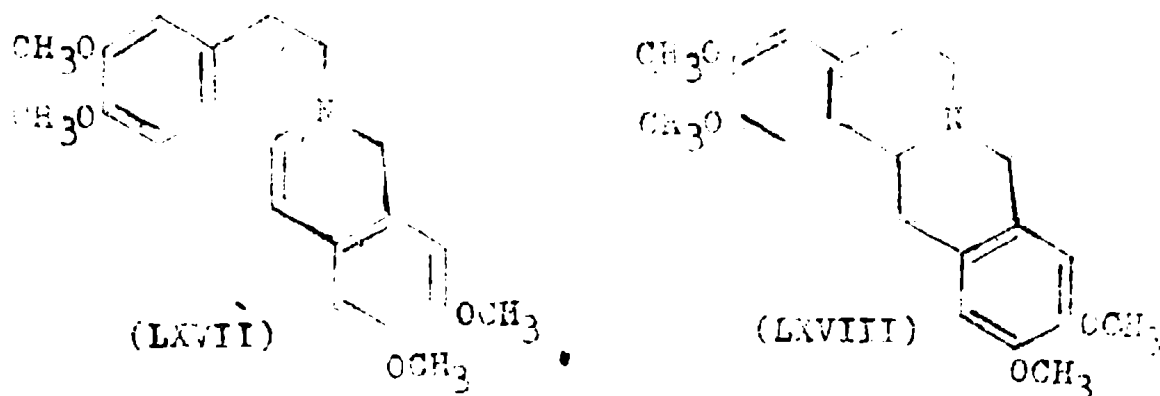
Por esta razón el carbono 3 del resto isoquinolinico, vecino al nitrógeno, resulta deficitario en electrones (LXIII) y es lo suficientemente positivo para producir una sustitución electrofílica sobre el resto fenilo, estéricamente próximo, formándose un nuevo ciclo y creándose de esta manera el núcleo de la quinolizidina en la berbina (I).

No hay un estudio, en cuanto a la generalidad, que pueda tener esta reacción, aunque puede pensarse razonablemente, que es necesario que el resto fenilo, en el cual se produce la sustitución, deba estar activado por sustituyentes adecuados.

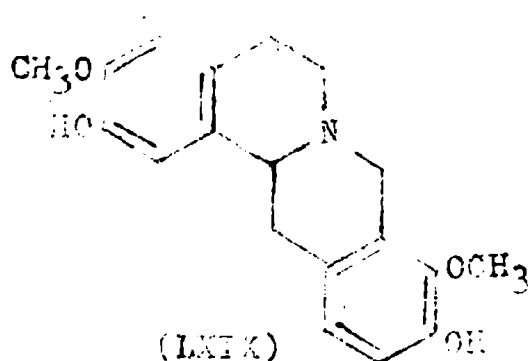
En el primer trabajo mencionado, de Battersby, Binks y Uzzell (1955), este método de preparación de berbina fue utilizado en la obtención de la (•)norcoralidina (LXVIII) por la serie de reacciones siguientes:



La sal cuaternaria (LXVI) fue reducida con hidruro de litio y aluminio a la 1,2-dihidroisoquinolina (LXVII), la que por acción de una mezcla de ácidos fosfórico y fórmico produjo la (±)norcoralidina (LXVIII).



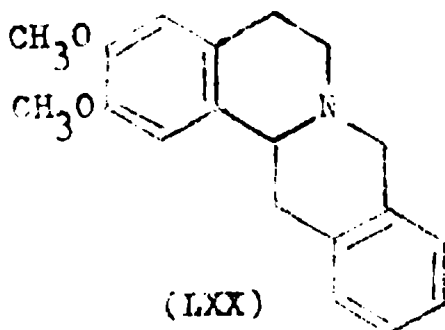
Las ventajas de este método, para la síntesis de berbénas fenólicas, fueron señaladas posteriormente por Battersby, Le Count, Garcat y Thrift (1961) quienes pudieron sintetizar la



(±)coreximina (LXIX) utilizando grupos benéficos para la

sección de los hidroxilos fenólicos.

Entre los dos trabajos de Battersby y col. apareció otro que también utiliza este método. Son los autores del mismo Haffman y Miller (1960), quienes a título de ejemplo prepararon la 2,3-dimetoxi-5,6,13,14-tetrahidro-8-dibenzo-(a,g)-quinolizina (LXX).



En este caso utilizaron el yoduro de 2,3-dimetoxi-propil-etilo y la isoquinolina sin sustituyentes.

CAPITULO VI.

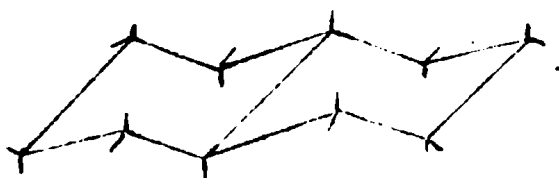
LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS. 3) PRODUCCION DEL HETEROCICLO DE DIEZ ATOMOS.

a) Estructura y conformaciones de las berbina y de sus sales cuaternarias.

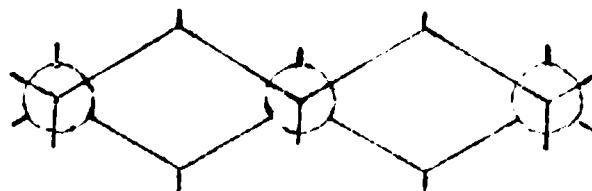
Los ciclos B y C de las berbina forman un núcleo quimolizidínico y constituyen un sistema de átomos que se puede asimilar al de la decahidronaftalina (decalina) para su análisis conformacional.

Es conocido el hecho de que en la decalina los dos ciclos del ciclohexano pueden encontrarse unidos en posición cis o en posición trans.

No existe más que una conformación de la trans-decalina: donde los dos ciclos deben tener forma silla y que será estable que cualquier otra. Está representada en la fórmula utilizando las clásicas fórmulas de perspectiva y en (II) empleando las de proyección de Newman (Newman, 1956).



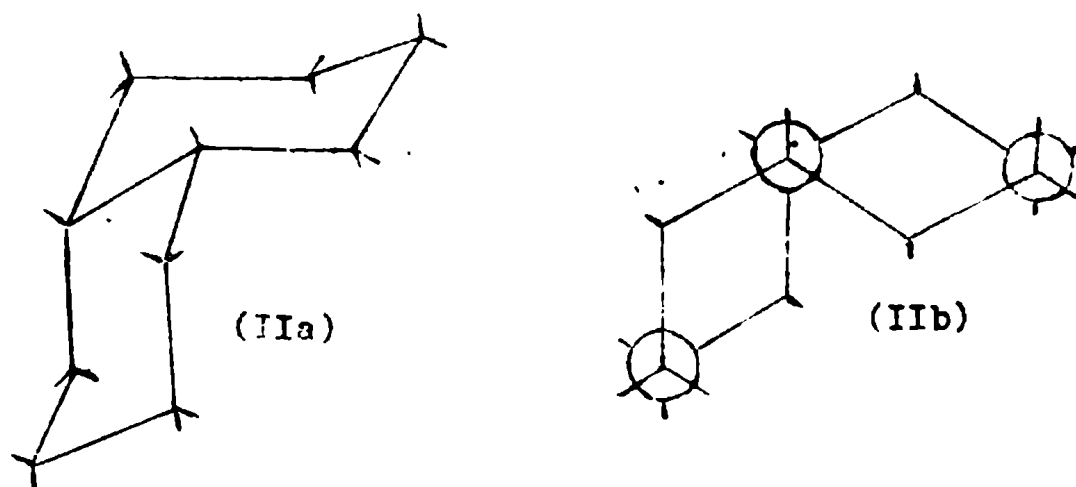
(I)



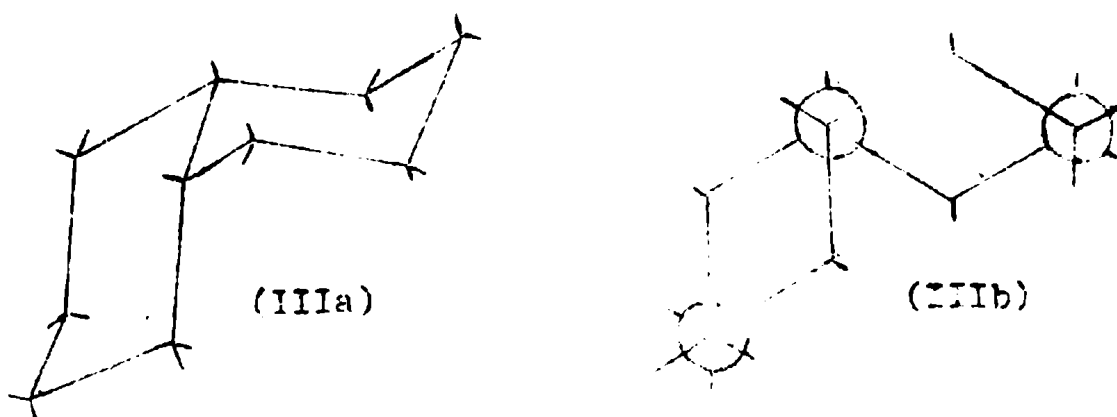
(II)

En el caso de la cis-decalina pueden existir dos

formaciones con los ciclos en forma de silla y están representadas por las fórmulas (IIa-IIb) y (IIIa-IIIb).



Ambas conformaciones cis son fácilmente interconvertibles y por lo tanto se explica que se conozca solamente una cis-decalina.



Puede observarse que una unión axial en la conformación (IIa-IIb) pasa a ser una unión ecuatorial en la conformación (IIIa-IIIb) y viceversa.

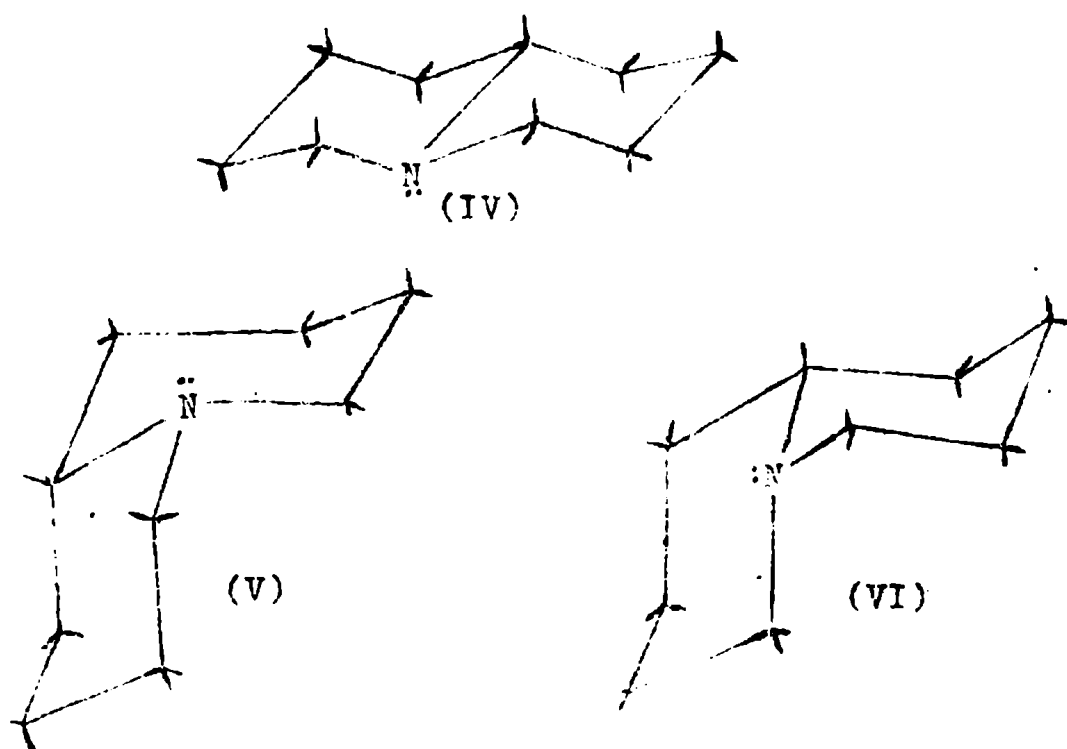
Cuando uno de los dos átomos de carbono comunes a ambos ciclos exatómicos en la decalina es reemplazado por un átomo de nitrógeno se obtiene el núcleo de la octahidropiridocelina, también llamado octahidroquinolizina o simplemente quinolizina.

zidina.

Es conocido que el átomo de nitrógeno es fácilmente invertible cuando está unido a tres restos independientes como en las aminas terciarias. Esto no puede ocurrir en el caso del núcleo de la quinolizidina, por estar dicho átomo formando parte simultáneamente de dos ciclos, lo que da al sistema una rigidez que impide dicha inversión.

El núcleo de la quinolizidina se puede asimilar al de la decalina considerando que el par de electrones no apareados del nitrógeno, que tiene forma piramidal, corresponde a la cuarta valencia del carbono.

Por lo tanto pueden existir lo mismo, que en el caso de las decalinas, dos quinolizidinas diferentes, una trans con una sola conformación (IV) y otra quinolizidina cis con dos conformaciones límites (V y VI) fácilmente interconvertibles.



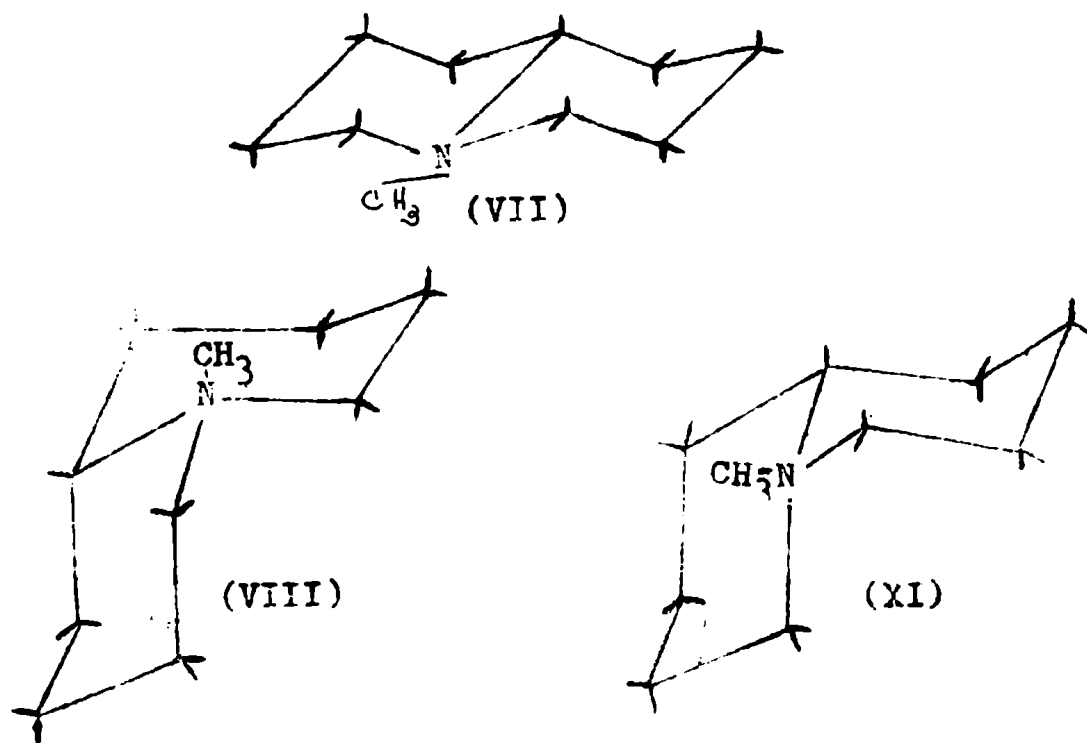
La química de las quinolizidinas es aún un poco confusa y no se han caracterizado las especies químicas puras que...

respondan a los isómeros cis y trans de este compuesto.

El sistema de la quinolizidina es seguramente aun más estable cuando el nitrógeno se cuaterniza, en cuyo caso dicho átomo, como por ejemplo en la N-metil-quinolizidina, es prácticamente asimilable a un átomo de carbono, por cuanto posee sus valencias orientadas hacia los vértices de un tetrahedro.

Por consiguiente, como en la quinolizidina no sustituida, puede existir una N-metil-quinolizidina trans (VII) con una sola conformación de dos ciclos silla y una N-metil-quinolizidina cis, con dos conformaciones (VIII y IX) interconvertibles.

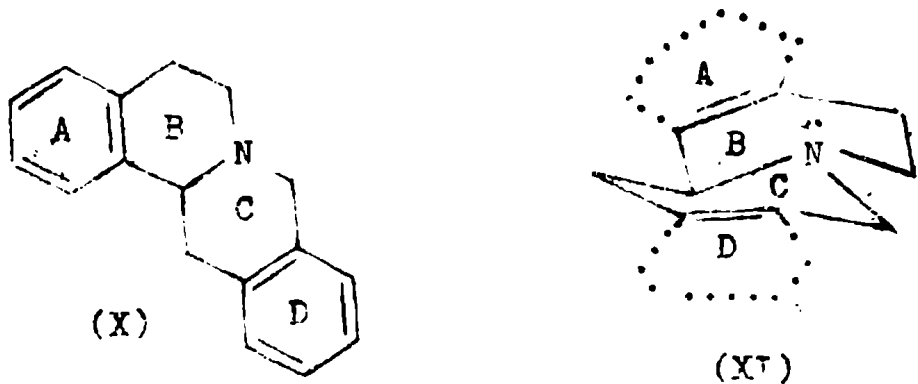
Se han caracterizado sales de ambas N-metil-quinolizidinas (trans-ioduro, p.f. 320° y cis-ioduro, p.f. 314°; Moynihan, Schofield, Jones y Matritzky, 1962).



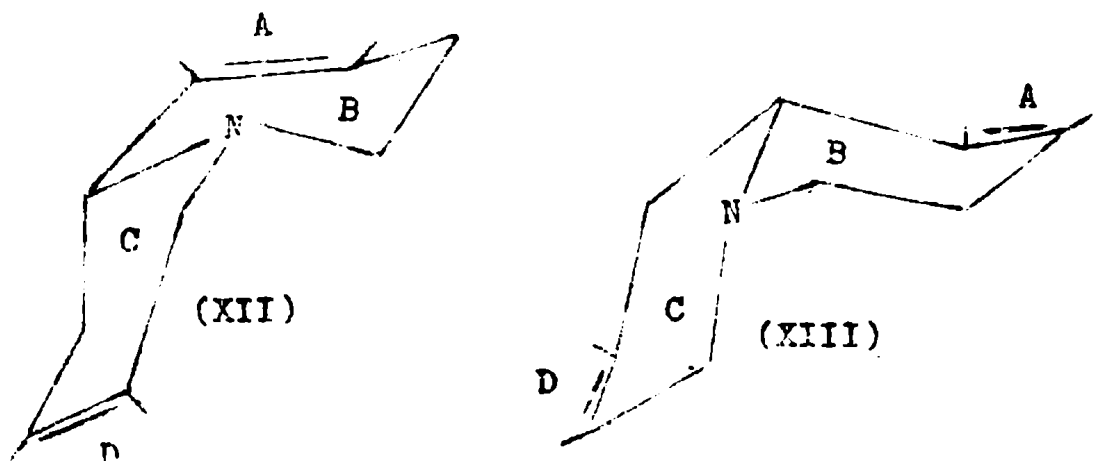
Las berbina terciarias (X), que poseen el núcleo de la quinolizidina, podrán por lo tanto existir también con una estructura trans (XI) y con una estructura cis (XII) y XIII).

En estos casos el sistema es aun más complicado por lo

existencia de los dos anillos bencénicos, condensados en forma asimétrica con los aliciclos de la quinolizidina.



También ambas conformaciones cis (XII y XIII) son interconvertibles entre sí. Takemoto, Kondo y Kondo (1963) han caracterizado una tetrahydroberberina trans (p.f. 169-170^o) y una tetrahydroberberina cis (p.f. 180-181^o).



Cuando estas berberinas terciarias se cuaternizan, mediante el tratamiento con yoduro de metilo, que ha sido la manera habitual de hacerlo, se obtienen prácticamente en todos los casos dos isómeros.

Al par de sales cuaternarias isómeras se las ha denominado por tradición α y β , desde que así lo hicieran Pyman y Jovett (1913), conservándose esta nomenclatura para todos los derivados ulteriores.

Habitualmente en la preparación de estos derivados, partiendo de las berbinas, por tratamiento con yoduro de metilo se obtiene en mayor proporción el isómero β que el α .

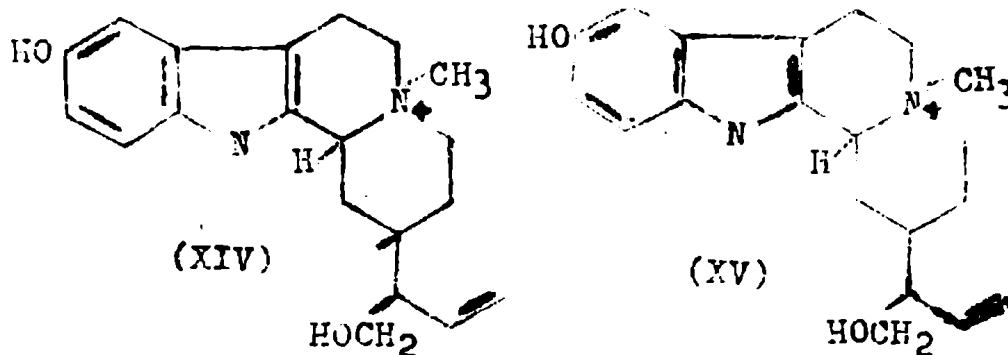
Las sales β son las mas insolubles y tienen puntos de fusión más altos, mientras que los isómeros α tienen las propiedades opuestas.

Cuando se estudia la conformación de estas moléculas con modelos en escala, puede observarse que la estructura trans es más simétrica que cualquiera de las dos conformaciones cis.

Esta circunstancia de la mayor simetría en trans haría pensar que a las sales de la serie β , de punto de fusión más elevado, le correspondería la estructura trans, mientras que a los isómeros α (de punto de fusión menor) le correspondería la estructura cis.

Sin embargo los estudios realizados por Scott, Sim y Robertson (1963) sobre un grupo de sales cuaternarias aisladas de la Hunteria eburnea (Pichon), demuestran que la asignación de estructuras a cada par de sales no puede hacerse sobre la base de los puntos de fusión.

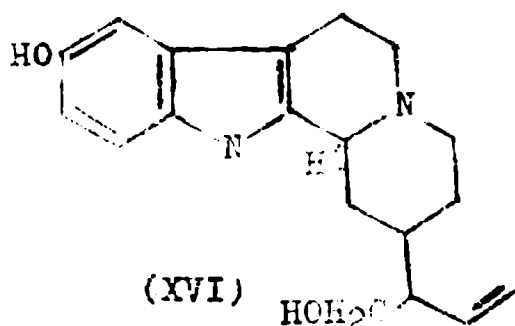
Los autores mencionados efectuaron con rayos X, un análisis



de la estructura cristalina de los α (XIV) y β (XV) lo

duros de N-metil-hunterburnina.

Estas sales cuaternarias resultan también luego de un tratamiento con yoduro de metilo de la hunterburnina (XVI), que como las berbina, posee un núcleo quinolizidínico.



Del estudio realizado por Scott, Sim y Robertson (1962) resultó que el α -yoduro (p.f. 3352) posee una estructura cis y que el β -epímero (p.f. 277-2809) tiene una estructura trans.

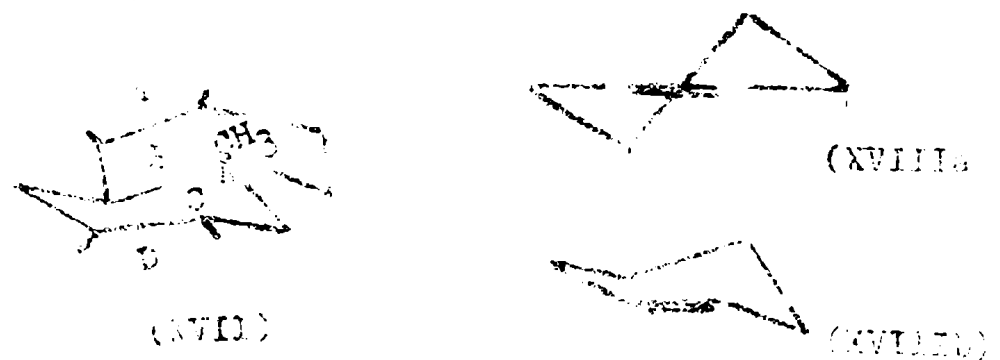
Es decir que en este caso la sal de p.f. más elevado posee la estructura cis, que es de menor simetría que la trans, a la cual le corresponde, también en base a los estudios con rayos X, el isómero de menor punto de fusión.

Queda por lo tanto sin resolver el problema de asignar a cada una de las series de sales cuaternarias de las berbina (α o β) una fórmula configurativa determinada.

Las sales cuaternarias de las berbina resultan relativamente estables pues es posible transformar los yoduros isómeros (α o β) de las N-metil-berbina en los correspondientes cloruros (α y β), por un tratamiento bastante enérgico como lo es la acción del ácido clorhídrico en medio alcohólico, caliente, sin que ocurra una transformación entre ambas series.

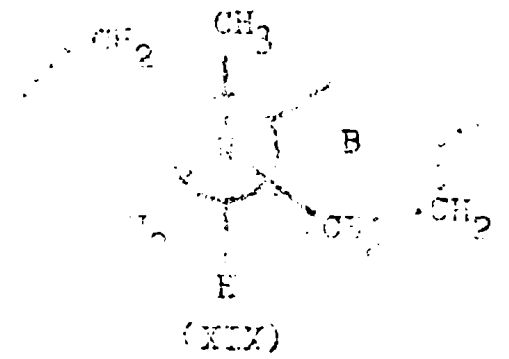
Si se estudia la conformación de las N-metil berbina con unión trans en el núcleo quinolizidínico (XVII), emplean

do a los átomos de nitrógeno y carbono, ya que se favorece fácilmente debido a la condensación del anillo benzénico B, que está en posición β con respecto al nitrógeno y al carbono 14, y el ciclo C toma una conformación del tipo *cis* o una *sechisilla* idéntica a la que se encuentra como más estable en el ciclohexano y se representa por (XVIII) o (XVIIIa).



en el caso del ciclo B, el anillo benzénico condensado se encuentra en posición α con respecto al carbono 14 y en posición γ con relación al nitrógeno. El resultado de que el ciclo B se acerca a una conformación en la cual otros dos átomos se encuentran contenidos en un plano.

En el isómero trans, el grupo *N*-etililo ocupa una posición axial con respecto a los dos anillos catóxicos de la quaternización. Esto puede verse en el gráfico (XIX) donde está representada la unión carbono 14-nitrógeno utilizando las fórmulas de proyección de Newman. El átomo de nitrógeno está en el primer plano, mientras que el átomo de carbono 14 se encuentra detrás de éste.



La presencia de los anillos benzénicos condensados

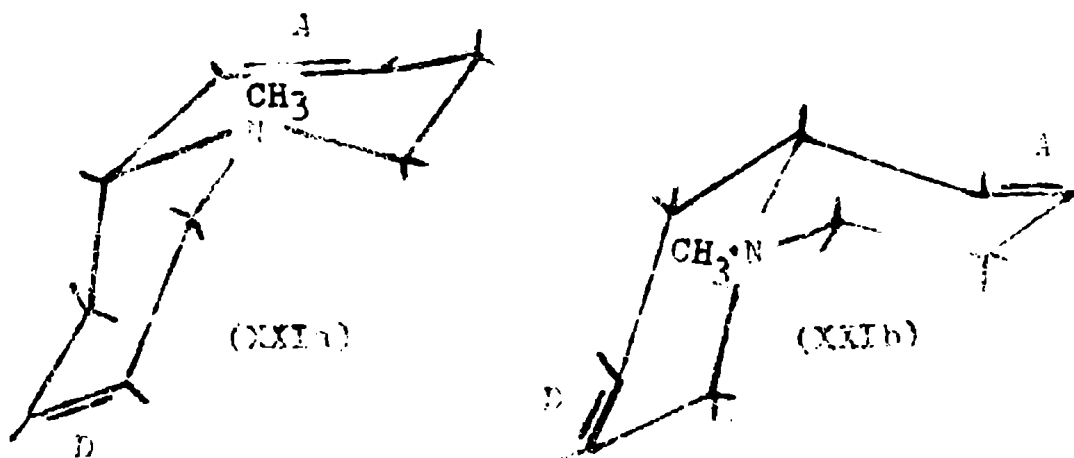
el núcleo de la quinolizidina introduce un factor de simetría que hace que en el caso del isómero trans de las N-metilberbinas existan dos enantiomorfos (XXa y XXb), es decir que los mismos son desdoblables en los dos isómeros ópticos.



Del estudio de las berbinas con unión cis, realizado también sobre los modelos atómicos, resulta una situación similar aunque no idéntica a la que encontramos en la serie trans.

En primer lugar, como ya hemos mencionado, pueden existir dos conformaciones límites (XXIa y XXIb) para las N-metilberbinas con unión cis; ambas no son rígidas y pueden ser interconvertibles.

El ciclo C posee, al igual que en la serie trans, una formación de semisilla como la que está representada en (XVIIa o XVIIIb) y el ciclo B presenta la conformación de cinco átomos contenidos en un plano.

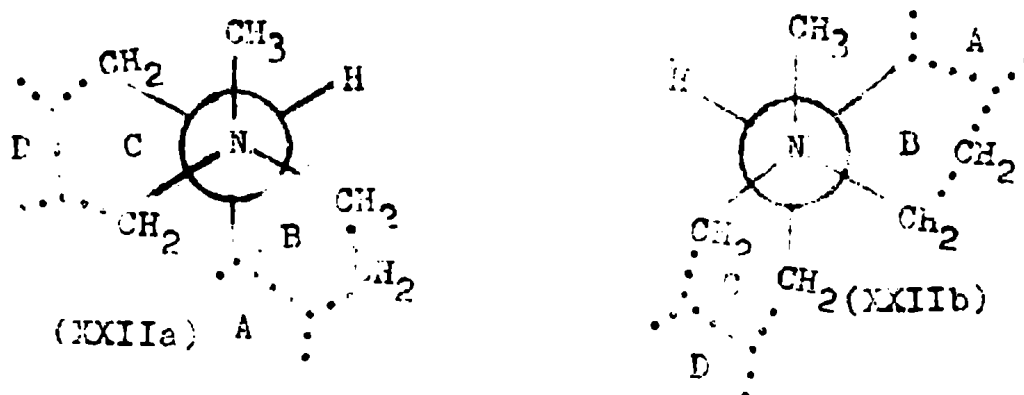


Al pasar de una conformación cis a otra, el grupo metilo cambia de posición axial a equatorial con respecto

cada uno de los ciclos de la quinolizidina. Es decir que si una de las conformaciones cis (XXIa) es axial con respecto al ciclo B y ecuatorial con relación al ciclo C, en la otra conformación (XXIb) estas relaciones se encuentran invertidas; ecuatorial en el ciclo B y axial en el ciclo C.

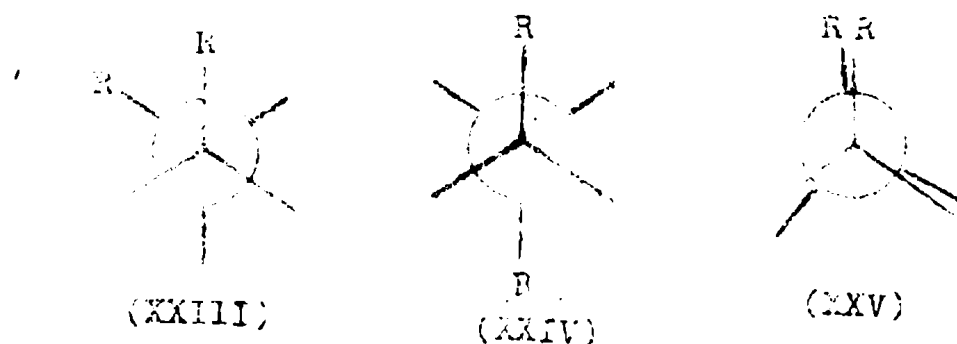
En cuanto a los grupos metilenos que forman parte del sistema quinolizidínico (carbonos 5, 6, 8 y 13) tienen sus valencias orientadas en forma tal que un sustituyente en uno de estos átomos de carbono, que ocupa una posición axial en una de las conformaciones cis, se transforma en un sustituyente ecuatorial cuando se produce la interconversión de las conformaciones cis.

Utilizando las fórmulas de proyección se han representado la unión carbono 14-nitrógeno para ambas conformaciones cis (XXIIa y XXIIb) y en ellas se puede observar la disposición que tienen los átomos unidos al nitrógeno (representado en primer plano) y al carbono 14 (representado detrás del nitrógeno), en cada una de las dos conformaciones cis.



El estudio de las relaciones entre los carbonos alifáticos adyacentes permite comprobar que en las dos conformaciones cis, existen el mismo número de combinaciones sencillas (XXIII) y estrelladas (XXIV) (denominadas "contrapeadas" por

Oivari, 1968), y no hay ninguna por de carbonos adyacentes en una conformación eclipsada (XXV).

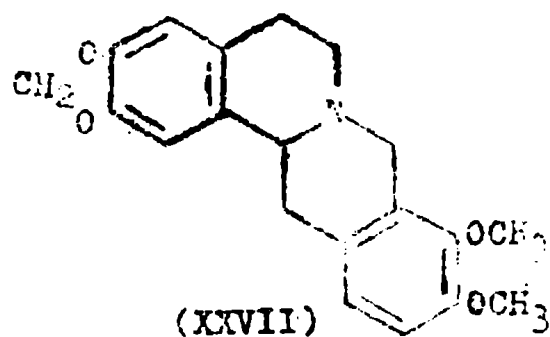
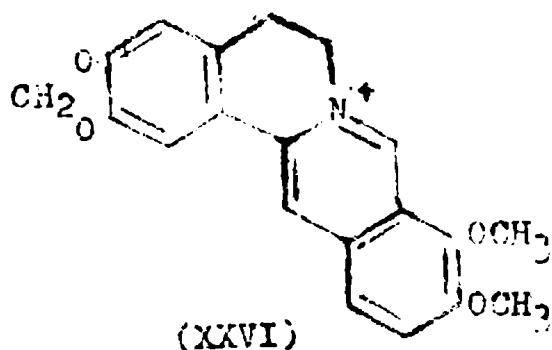


La diferencia energética principal entre ambas conformaciones es el, no parece por lo tanto ser lo suficiente para asegurar como para asegurar la tetracoordinación. Esta diferencia de energía está determinada probablemente por el acercamiento mayor entre los átomos de hidrógeno de una las conformaciones (XXVIII), si bien tampoco en este caso se observan diferencias tales entre ambas, como para asegurar preferencia de una de ellas.

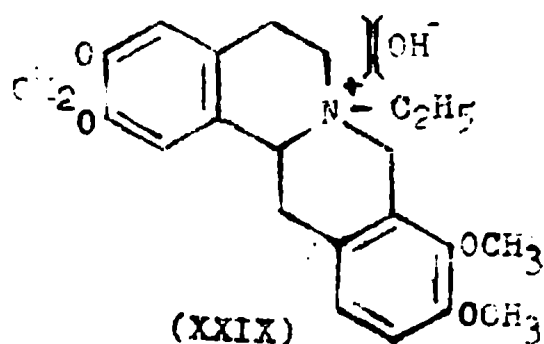
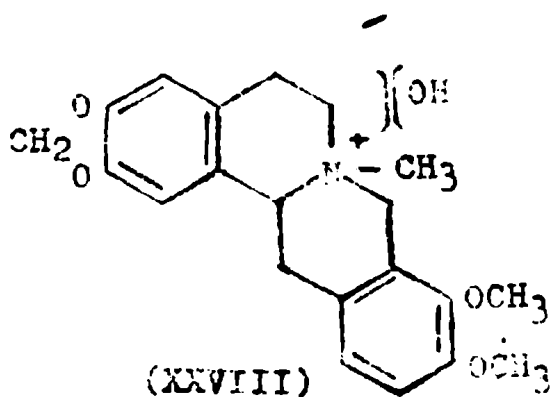
b) La reacción de Hoffman de las sales cuaternarias de la berberina.

Las primeras observaciones sobre los resultados de la reacción de Hoffman con los hidróxidos de las 4-metil berberinas fueron obtenidas por las investigaciones realizadas para elucidar la estructura de la berberina (XXVI). Esta base se convierte fácilmente a la 4-tetrahydroberberina (XXVII), la cual tratada con un yoduro de alquilo daba la materia prima adecuada para la aplicación de esta reacción.

Los trabajos iniciales, de los cuales se tienen disponibles, fueron analizados críticamente por Pyman (1917)



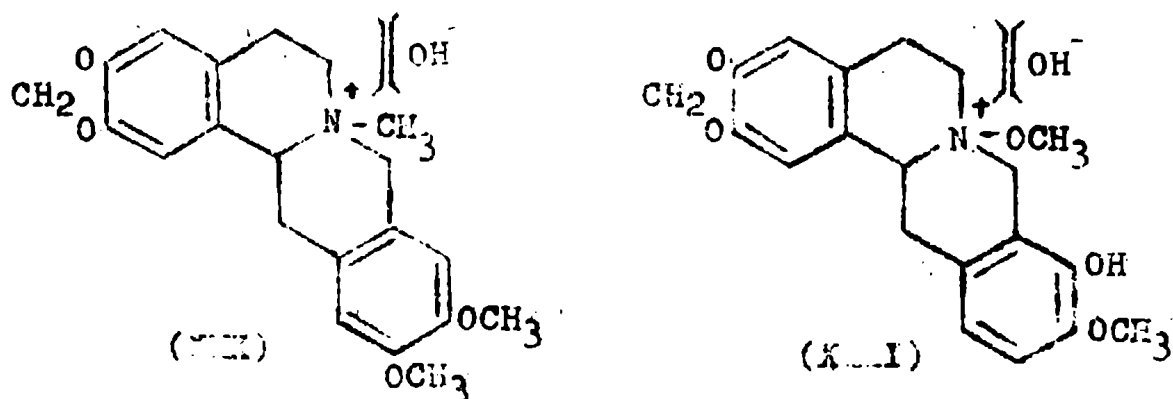
según su información Schmidt¹ (1890) con sus colaboradores Court, Schreiber, Gaz y Lins, fueron los primeros en estudiar el efecto de la temperatura -una variante del método empleado para obtener la descomposición de Hoffman de un hidróxido de cuaternario- utilizando las bases de este tipo derivadas de la tetrahydroberberina (II). Realizaron este estudio con los hidróxidos de N-metil y N-etil-tetrahydroberberina representados por las fórmulas (XXVIII) y (XXIX) respectivamente.



En las condiciones empleadas por estos autores, no parece haberse producido la reacción esperada, pues según Pyman (1913), el mismo Schmidt (1890) señaló que a partir de las bases obtenidas por él en esta reacción se volvían a producir, por tratamientos con ioduros de alquilo, los ioduros de alquilo de la tetrahydroberberina y no los de las

ses no saturadas, que debían esperarse, si se hubiera producido la reacción de Hoffman normal.

Es muy difícil explicar los resultados obtenidos por estos investigadores no teniendo la posibilidad de leer los trabajos originales pues todas las investigaciones posteriores, e incluso las experiencias efectuadas por nosotros en la serie de la pseudoberberina y de la nandina indican que tanto el calentamiento a vacío o a presión atmosférica de sus bases cuaternarias (N-metílicas) representadas en (XXX) y (XXXI) respectivamente, conducen a una verdadera reacción de

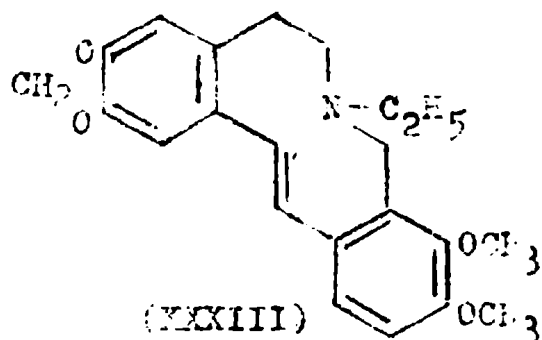
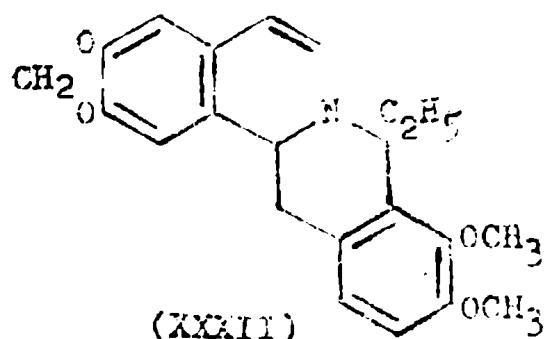


Hoffman y se a la simple pérdida de alcohol metílico.

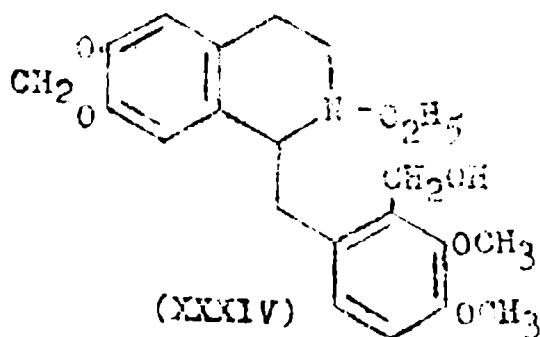
Este mismo tema fue retomado por Voss y Gadamer (1910), quienes según Pyman (1913), que confirmó sus resultados en investigaciones posteriores, fueron los primeros en producir una verdadera reacción de Hoffman por calentamiento del carbonato de la N-etil tetrahidroberberina a vacío y a 100°C de temperatura. Los mismos resultados se obtuvieron empleando, en condiciones similares, el hidróxido de N-etil(-)canadina. Se debe señalar que (+)canadina es la tetrahidroberberina.

De acuerdo con la estructura de la tetrahidroberberina (XXVII), el hidróxido del N-etil-derivado de dicha base (XXIX)

al ser sometido a una reacción de Hoffman, puede conducir a la producción de tres metinos diferentes (XXXII) (XXXIII) y (XXXIV).



De estas bases terciarias la (XXXII) y la (XXXIII) corresponden a reacciones de eliminación, con formación de dobles ligaduras, mientras que la base (XXXIV) corresponde a una sustitución.



Para la época, el considerar que la base (XXXIII) tenía un heterociclo de diez átomos parece haber sido bastante ilusorio, puesto que Mr. David, Perkin y Robinson (1912) consideraron aventurado el proponer esta estructura y su principal argumento consistía en la escasa probabilidad de la existencia de un ciclo con ese número de átomos, por lo cual para explicar la reacción que ocurría, consideraron otra estructura carente de dicho heterociclo.

La confirmación de la estructura propuesta (XXIII) por Voss y Gadamer (1910) fue llevada a cabo por Pyman (1913) quien dispuso de una buena cantidad del α -cloruro de N-metil(-)canadina que había sido aislada del Xanthoxylum Brachycanthum (Jowett y Pyman, 1913).

Pyman realizó un estudio muy completo de la reacción de Hoffman del hidróxido de N-metil(-)canadina y del hidróxido de N-metil tetrahydroberberina, ambos con la misma estructura, siendo el último el compuesto racémico del primero.

Para efectuar la reacción de Hoffman de los hidróxidos cuaternarios citados, sometió sus soluciones acuosas a la acción del calor, concentrando las mismas al vacío y a presión atmosférica y obtuvo resultados distintos según las condiciones de trabajo que empleara para realizar las concentraciones.

Por evaporación a presión reducida de la solución del hidróxido de N-metil(-)canadina aisló tres anhidrobases, dos de las cuales no tenían actividad óptica, mientras que la tercera la conservaba. Se puede adelantar que ninguna de estas anhidrobases se formaba por una reacción de sustitución, con producción de un alcohol bencílico del tipo (XXIV).

Todas las anhidrobases aisladas tenían la fórmula $C_{21}H_{23}NO_4$. Sus propiedades son las siguientes:

Base A	p.f. 135-136°	$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$	rendimiento 53%
Base B	p.f. 114-115°	$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$	" 4%
Base C	p.f. 101-103°	$[\alpha]_D^{20} = -113,6^\circ$	" 12%

Cuando Pyman efectuó la evaporación del hidróxido de N-metil(-)canadina a presión atmosférica, la base A no se produjo y las anhidrobases aisladas fueron solamente dos,

con las siguientes propiedades:

Base B p.f. 114-115° (α)_D = 0° rendimiento 71%
Base C p.f. 101-103° (α)_D = -113,6 " 11%

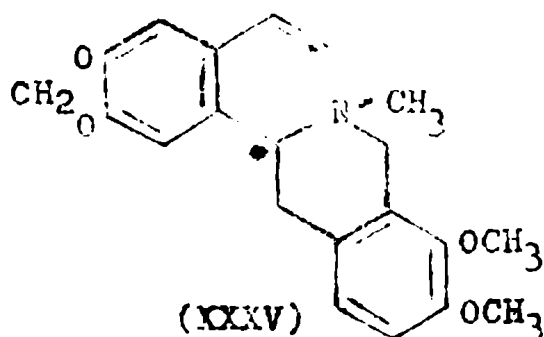
Las dos bases inactivas anteriores (A y B) se obtuvieron también a partir del hidróxido de N-metil-tetrahydroberberina produciéndose ambas a la vez o solamente la base B, según las condiciones de trabajo.

Cuando la evaporación se produjo a presión reducida, ambas bases aparecían con las siguientes propiedades:

Base A p.f. 135-136° (α)_D = 0° rendimiento 54%
Base B p.f. 114-115° (α)_D = 0° " 19%

Cuando la evaporación de la solución del hidróxido de N-metil-tetrahydroberberina se realizó a presión atmosférica no se obtuvo más que la anhidrobases B de p.f. 114-115°, ópticamente inactiva y con un rendimiento de 79%.

Eyan pudo establecer que la única base ópticamente activa que se producía (base C) debía tener necesariamente la estructura (XXXV) pues solamente dicha anhidrobases puede tener un carbono asimétrico.



De un estudio comparativo de las propiedades de las bases de tipo A,B y C,y de sus sales,dedujo una estrecha relación entre las bases B y C,las que presentaban una pare-

da diferencia con la base A.

Puede citarse que los clorhidratos de las bases L y M eran muy poco solubles en ácido clorhídrico diluido, mientras que el clorhidrato de la base A era fácilmente soluble. Por otra parte las soluciones acuoso-alcohólicas de las tres bases tenían recién preparadas, reacción ligeramente alcalina; pero luego de un corto calentamiento la solución de la base A se tornaba fuertemente alcalina. En estas condiciones la base cíclica se cuaterniza con producción del hidróxido de N-metil tetrahidroberberina, lo que explica la reacción fuertemente alcalina que aparece luego del calentamiento.

Las soluciones de las bases B y C no se alteran, en cuanto a su alcalinidad, dado que en razón de la propia estructura de estas anhidrobases, no pueden transformarse en hidróxidos.

Por último de un estudio de los rendimientos con que producen estas anhidrobases, se encontró que cuando se utilizó el hidróxido de N-metil tetrahidroberberina para su preparación el rendimiento de la base B es igual al que resulta de sumar las cantidades obtenidas de las bases B y C en el caso de que la reacción se efectúa con el hidróxido de N-metil (canadina).

De todos estos datos concluyó Pyman en aceptar que la base B era el racémico de la base C.

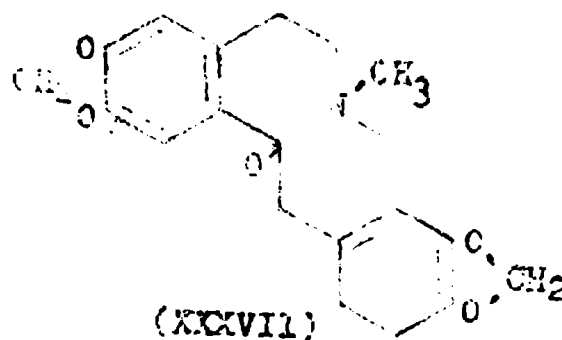
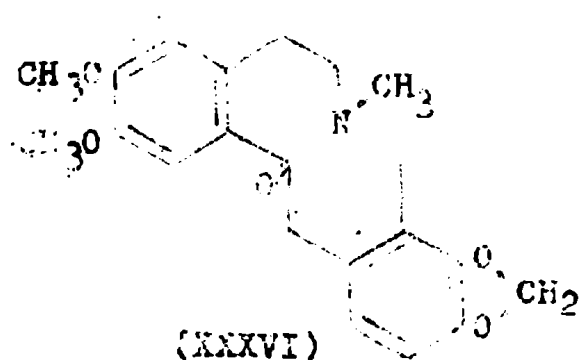
Como la base C posee poder rotatorio, debía contener el carbono asimétrico original de la (-)canadina en su estructura, a la cual se le asignó la fórmula (XXV). Por lo tanto la base A debía tener la estructura cíclica de la fórmula (XXVI).

La formación simultánea de la base B (que era el racémico de C) fué también explicada por Pyman y será estudiada

analizar la producción de las bases producidas por la reacción de Hoffman.

Fyman aceptó por lo tanto, en base a su experiencia, la existencia de un heterociclo de diez átomos. La base A que posea un sistema estilbénico era relativamente inestable pues en alcohol caliente se transformaba en la N-metil-canadina, lo que significaba que había desaparecido la doble ligadura y ahora el nitrógeno se había cuaternizado perteneciendo a dos dos ciclos.

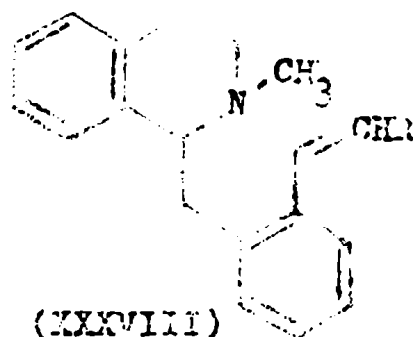
En esta forma quedó definitivamente demostrada la existencia del heterociclo de diez átomos, lo que fué confirmada a su vez, por el mismo Perkin, quien demostró su presencia en las bases protopínicas naturales y en particular en la criptopina (XXXVI) y en la protopina (XXVII).



Simultáneamente con el trabajo de Fyman, Freund (1913) publicó un estudio de la reacción de Hoffman de los éteres de N-metil-N-alquil, N-anil, N-alquilaril -tetrahidroberberinas en el cual llegó a resultados similares a los de Fyman, por cuanto obtuvo anhidrobases vinílicas del tipo B y bases cíclicas, con el heterociclo de diez átomos, del tipo A.

Por otra parte como estas berberinas están sustituidas en el carbono 8 obtuvo otra anhidrobase además de las anteriores.

la que corresponde a la ruptura entre el nitrógeno y el carbono 8 sustituido y formación de un doble enlace entre el carbono α del sustituyente y el carbono 8 de la berbina. Estas anhidrobases corresponden a una estructura del tipo (XXXVIII).



El trabajo de Pyman, ha resultado de fundamental importancia en el desarrollo de la síntesis de los alcaloides protopínicos, ya que la producción del heterociclo de diez átomos se ha efectuado, en todos los casos de preparación de bases protopínicas, por el método original de Pyman.

Se han preparado de esta manera las anhidrobases cíclicas necesarias para la producción de la alicriptopina (Haworth y Perkin, 1926a), también para la preparación de la protopina y la criptopina (Haworth y Perkin, 1926b) y de la criptomatina (Haworth, Koepfli y Perkin, 1927).

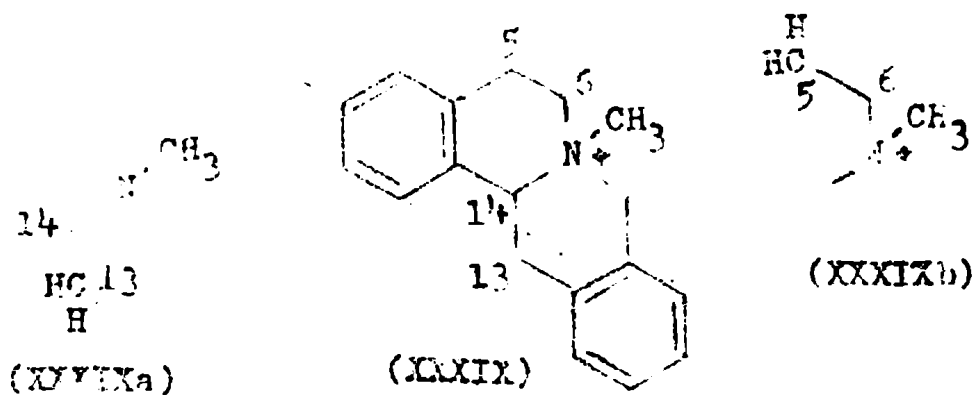
Un estudio de los trabajos citados anteriormente, así como nuestra propia experimentación, nos ha demostrado que la relación de rendimientos de bases A y B en condiciones constantes no varía en forma apreciable, según se emplea para su producción las sales de la serie α o los isómeros β de las berbina cuaternarias (N-metílicas) utilizadas en la reacción de Hoffman.

Este hecho tiene una cierta explicación si se considera

el mecanismo actualmente aceptado para la reacción de Hoff-
man (Ingold, 1953).

Es conocido que en la reacción de Hoffman intervienen:
un átomo de nitrógeno cuaternario (cargado positivamente) y
un átomo de hidrógeno en posición β respecto del nitrógeno
positivo.

En el caso de las berbina cuaternarias (N-metilicas)
(XXXIX) el sistema de átomos que conduce a la formación de
la anhidrobasa A (cíclica) en una reacción de Hoffman está
representada por: el átomo de nitrógeno, el carbono 14, el
carbono 13 y un hidrógeno unido a este último carbono (posi-
ción β) (XXXIXa) mientras que el sistema que permite la pro-
ducción de la base B (vinílica) está representado por: el ni-
trógeno, el carbono 6, el carbono 5 y además uno de los hidro-
genos unidos al carbono 5 (XXXIXb).



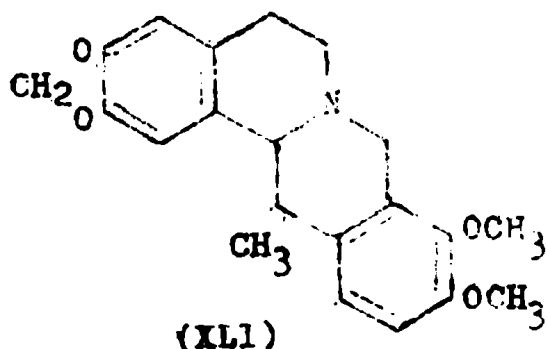
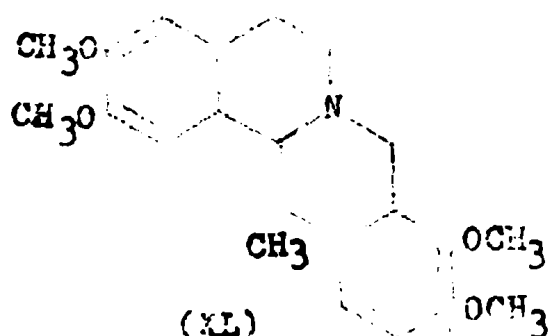
La reacción de eliminación se ve favorecida cuando el
sistema de átomos que intervienen en la misma se encuentra
contenido en un plano y además el hidrógeno que se ha de eli-
minar ocupa una posición anti respecto del nitrógeno cuater-
nario.

Para el estudio de la reacción de Hoffman a partir de
las N-metil-berbina y su correlación con las distintas con-

figuraciones que pueden tener estas bases cuaternarias, constituye un conjunto especialmente adecuado el de las 13-metilberbinas.

Dada la sustitución en el carbono 13 que presentan estas berbinas, dicho átomo de carbono posee un solo hidrógeno, que es precisamente el átomo que se elimina en la reacción de Hoffman cuando se produce la base cíclica.

Estudiando la coridalina y la mesocoridalina, que forman los dos pares de diastereoisómeros correspondientes a la estructura (XL) y los dos racematos diastereoisómeros de la 13-metil-tetrahydroberberina (XLI), Bersh (1950 y 1958) obser-



vó que la coridalina y el racemato de punto de fusión más elevado de la 13-metil-tetrahydroberberina producían la anhidrobasa cíclica con mayor facilidad que la anhidrobasa vinílica, mientras que la mesocoridina y el racemato de punto de fusión menor de la 13-metil-tetrahydroberberina producían la base vinílica solamente.

Para explicar estos resultados en la reacción de Hoffman, Bersh (1950) debió asignar a la mesocoridalina y el racemato de punto de fusión menor de la 13-metil-tetrahydroberberina la configuración que posee unión cis entre los ciclos B y C; mientras que al par formado por la coridalina y el ra-

cemato de punto de fusión mayor de la 13-metil-tetrahidroberberina le asignó la configuración trans, pues esta es también la única conformación que da coplanaridad al sistema que interviene en la reacción de β -eliminación para la producción de la base cíclica.

Basándose en los estudios que efectuó Bohlman (1957) de los espectros IR de sustancias con el núcleo quinolizidínico en su estructura, Berish (1958) pudo confirmar sus observaciones sobre la configuración de las cuatro 13-metil-berbinas mencionadas antes; pues los espectros IR de la coridalina y de la 13-metil-tetrahidroberberina de punto de fusión mayor mostraban varias bandas de absorción entre 2700 y 2800 cm^{-1} , la existencia de las cuales había sido asignada a quinolizidinas con unión trans, mientras que en los espectros IR de la mesocoridalina y de la 13-metil-tetrahidroberberina de punto de fusión mas bajo estas bandas no estaban presentes, y por lo tanto coincidían con que la unión entre los ciclos B y C del núcleo quinolizidínico era cis.

Las consideraciones de Berish (1958) acerca de la estructura estereoquímica de las 13-metil-berbinas por el investigadas coincide con los resultados del estudio realizado por Weckert y Roychaudhuri (1956) de varios alcaloides indólicos que poseen en su estructura, como las berbinas, un núcleo quinolizidínico.

Estos autores indican que el estudio de la región comprendida entre $3,4\mu$ (2941 cm^{-1}) y $3,7\mu$ (2702 cm^{-1}) del espectro IR de sustancias que contienen en su estructura el núcleo de la quinolizidina, permite conocer la configuración estereoquímica (cis o trans) de la unión entre los dos ciclos

del sistema quinolizidínico mencionado.

Wenkert y Roychaudhuri (1956) han podido determinar que en ambos casos (cis o trans) aparece una banda de absorción intensa en el espectro IR en $3,46 \mu$ (2890 cm^{-1}) pero destacan que solamente cuando la unión de los ciclos es trans se encuentran presentes a un lado (de mayores longitudes de onda) de la banda en $3,46 \mu$ dos o mas picos característicos de intensidad media y por el contrario si la unión entre los ciclos de la quinolizidina es cis se observa solamente la banda de absorción en $3,46 \mu$.

Las berbinas sin sustituyentes en el carbono 13, constituyen un caso mas simple pues siempre existe un átomo de hidrógeno unido a ese carbono que cumple con las condiciones de trans-coplanaridad citadas antes, cualquiera sea la conformación de las berbinas, dado que en estas hay dos átomos que se encuentran en posición β y que por eliminación de uno de ellos en la reacción de Hoffman se produce la base cíclica.

Si se estudian en las berbinas sin sustituyentes en el carbono 13, empleando modelos atómicos en escala, cual es la disposición estereoquímica de los átomos mencionados que intervienen en la formación de cada una de las anhidrobases, pueden realizarse las siguientes consideraciones:

a) En la única conformación que posee unión trans entre los anillos B y C de las berbinas N-metilicas, se observa que tanto el carbono 13 como el carbono 5 poseen un hidrógeno casi coplanar con los sistemas de eliminación ($\text{N}, \text{C}_{13}, \beta_{13} \text{H}$ y $\beta_{13} \text{H}$) y ($\text{N}, \text{C}_5, \text{C}_5$ y $\beta_{5} \text{H}$) respectivamente; aunque en el sistema ($\text{N}, \text{C}_{13}, \text{C}_5$ y H) la aproximación al plano es mayor. Este último sistema es el que produce la base vínflica.

No obstante la diferencia en la coplanaridad de los dos sistemas eliminatorios es sumamente pequeña y no parece que pueda llegar a determinar la producción privilegiada de una de las anhidrobases sobre la otra.

b) En el caso de las berbina con unión cis entre los ciclos B y C, que pueden existir en dos conformaciones, ambas tienen también el nitrógeno y uno de los hidrógenos en el carbono β , de cada uno de los dos sistemas eliminatorios ya mencionados, contenidos casi en un plano, de manera que desde este punto de vista la producción de cualquiera de las anhidrobases es igualmente probable. Este alejamiento del plano no es mayor que en el caso de las berbina trans y no sería causa de una gran diferencia energética.

La experiencia de todos los autores que han efectuado la reacción de Hoffman con las N-metil-berbina ha demostrado que cuando la misma se efectúa en condiciones suaves se obtiene la anhidrobase céflica en mayor proporción. En cambio cuando las condiciones son más enérgicas, por aumento de la temperatura o por una elevada concentración de álcalis en el medio, se produce con preferencia la anhidrobase B (vinílica).

Al considerar estos resultados debe tenerse presente que mientras la formación de la base A constituye una reacción reversible, pues esta puede transformarse nuevamente en el derivado tetracíclico que le dá origen, en cambio la formación de la base B es irreversible y una vez producida no puede transformarse en la N-,etil-berbina original.

Por lo tanto ambas anhidrobases y la sal cuaternaria que las origina están relacionadas entre sí por las siguientes reacciones:



Es evidente que la mayor producción de la base A que la base B, en condiciones suaves, se debe a que la velocidad de formación de la misma en la reacción (sal cuaternaria \rightarrow A) es mayor que la de la formación de la base B en la reacción (sal cuaternaria \rightarrow B).

La base B es por otra parte más estable que la base A. Esta última por agentes diversos se transforma en la anhídrido base B, el medio alcalino cataliza esta transformación y es esa la razón de que cuando la reacción de Hoffman se prolonga se obtiene la anhídrido base B exclusivamente.

La mayor estabilidad de la base B debe resultar de un conjunto de factores de difícil evaluación que determinan con seguridad un mayor contenido energético de la base A comparada con la base B.

Es bien conocido que en los ciclos de diez átomos, como el existente en la base A, hay una serie de factores que aumentan su contenido de energía, mientras que la base está formada por un grupo isoquinolínico, parente de tensiones y un sistema estirénico, unidos de tal manera que no puede existir interacción estereoquímica entre los mismos.

CAPÍTULO VII.

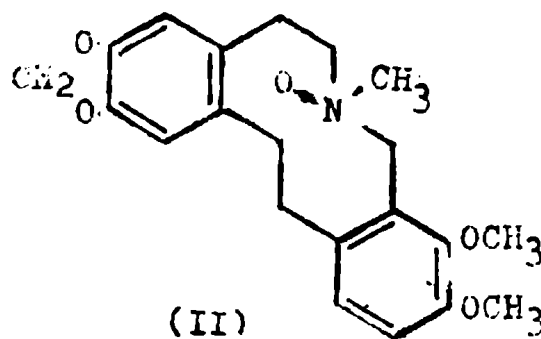
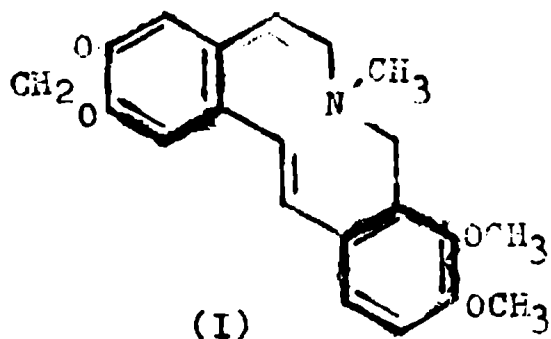
LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES PROTOPINICOS. 4) INTRODUCCION DEL ATOMO DE OXIGENO EN EL HETEROCICLO DE DIEZ ATOMOS.

a) Producción de los óxidos de amina de las anhidrobases cíclicas.

Las anhidrobases cíclicas de diez átomos (bases del tipo A) obtenidas de las N-metilberberinas por la reacción de Hoffman, poseen ya el heterociclo de diez átomos presente en los alcaloides protopínicos.

Es bien conocido que Haworth y Perkin (1926a) encontraron que cuando intentaron efectuar la oxidación específica de la doble ligadura de las anhidrobases heterocíclicas, con la intención de preparar un epóxido, que serviría para una ulterior y eventual formación de un carbonilo, no pudieron hacerlo y en cambio lograron obtener un óxido de amina de la anhidrobase cíclica con el doble enlace intacto.

El primero de estos óxidos de amina fue obtenido por dichos autores al tratar la Base A (I) de la tetrahydroberberina

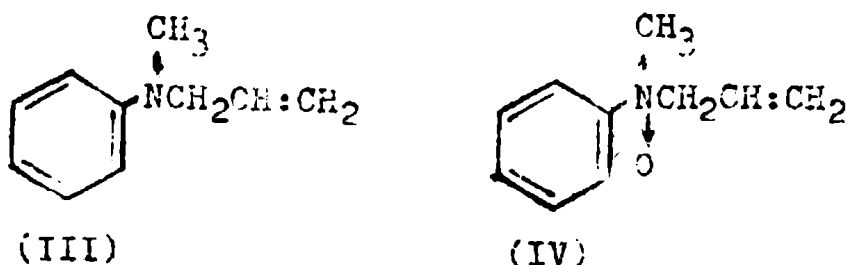


na con ácido perbenzoico, obteniendo un producto que era isomero del epóxido (II), pero que no tenía las propiedades de

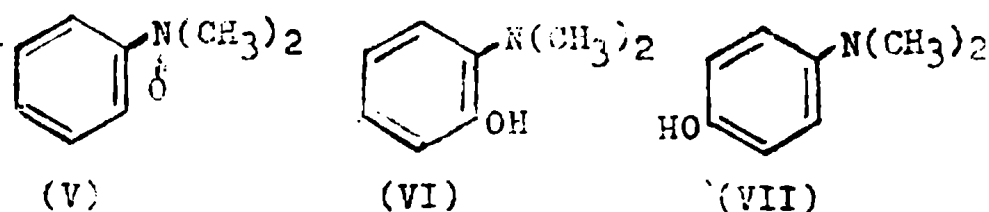
un óxido de etileno. Su estudio detallado indicó que se trataba de un óxido de amina.

Resultó interesante el hecho de que se había producido la oxidación del nitrógeno terciario, con mayor facilidad que la fijación del oxígeno sobre la doble ligadura.

Existían sin embargo algunos antecedentes en la literatura de la producción de óxidos de aminas por oxidación de aminas terciarias que poseen dobles ligaduras. Por ejemplo Meisenheimer (1919), al tratar con ácido perbenzoico la metilalil-anilina (III), obtuvo el óxido de amina correspondiente (IV) sin que el doble enlace sufriera oxidación alguna.

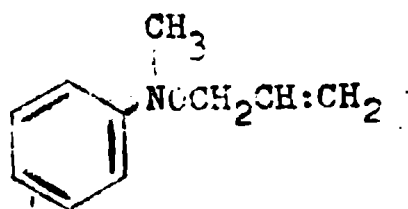


Los pocos estudios que en esa época se habían efectuado sobre óxidos de aminas, habían indicado que los mismos daban algunas reacciones de transposición, Bamberger y Leyden (1901) establecieron que el óxido de dimetil-anilina (V), en contacto con ácido sulfúrico, se transformaba en mezclas de orto (VI) y para (VII) amino fenol.



También el mismo Meisenheimer (1919) observó transposiciones en los óxidos de aminas, en el caso de la metilalil-anilina (III) ya mencionada, su óxido de amina (IV) se transpone, para dar fenil-metil-alil-hidroxilamina (VIII), cuando

calentada con álcalis.

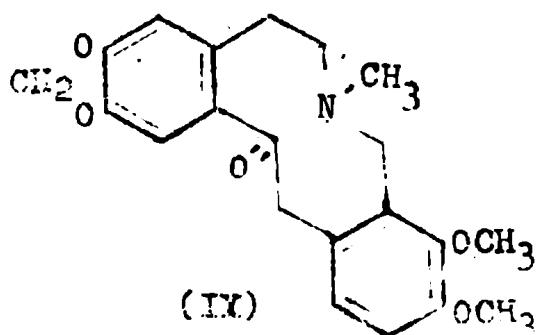


(VIII)

Haworth y Perkin (1926a) estudiaron el comportamiento, frente a varios reactivos, del óxido de la anhidrobase ciclística (II) que se había producido en la oxidación con ácido perbenzoico y observaron que cuando se sometía dicho óxido de amina (II), a la acción de mezclas de ácido acético y ácido clorhídrico, se producía a través de una reacción entonces desconocida, la isomerización del óxido de amina con producción de la alocriptopina (IX).

Desde el punto de vista formal, se había producido una transposición del átomo de oxígeno, la cual condujo a la oxidación del carbono 14, con formación del carbonilo, dando en una sola etapa el alcaloide esperado. Los posibles mecanismos de esta reacción se tratarán más adelante.

De esta manera, fue la alocriptopina (IX), el primer alcaloide protopínico que se ha obtenido en forma sintética (Haworth y Perkin, 1926a).



(IX)

Todos los alcaloides protopínicos sintetizados post-

riormente, lo fueron empleando este método, es decir la preparación del óxido de amina y la posterior transposición transaccional del átomo de oxígeno.

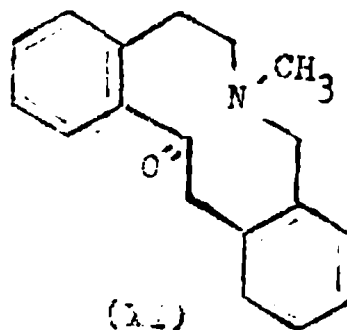
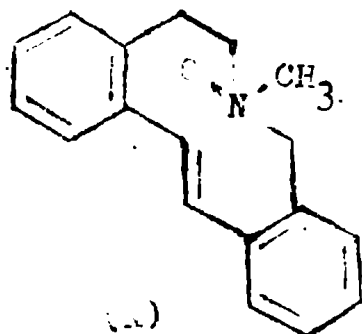
Se han preparado así, además de la alocriptopina (IX) mencionada antes, la criptopina y la protopina (Haworth y Perkin, 1926b) y una base no natural que posee el heterociclo de los alcaloides protopínicos: la criptopalmatina (Haworth, Koepfli y Perkin, 1927).

La producción de los óxidos de aminas del punto de vista preparativo, se vió favorecida, en las síntesis de la alocriptopina, de la criptopina y de la protopina, por el hecho de que las correspondientes anhidrobases cíclicas son bastante solubles en éter, mientras que los óxidos de aminas, que resultan por oxidación, son insolubles en este medio. Como consecuencia de esto, a medida que se produce el óxido, este se separa como un sólido cristalino y de esta manera es eliminado del medio de la reacción, evitándose una ulterior acción del reactivo oxidante.

Como ya se mencionó anteriormente una pequeña dificultad se le presentó a Haworth, Koepfli y Perkin (1927) en la síntesis de la criptopalmatina. Si bien en este caso la reacción se pudo efectuar en éter, el óxido no se separó, lo que obligó a los autores a efectuar operaciones ulteriores para aislar el óxido de amina al estado de clorhidrato, de esta manera lograron obtener una buena separación de dicho óxido pero a expensas de su rendimiento.

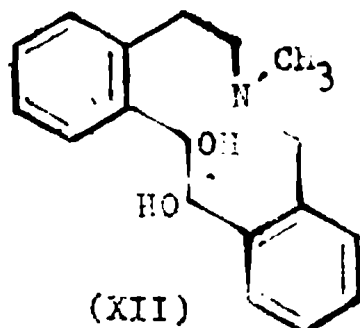
b) Transposición transanular del oxígeno en los óxidos de aminas con formación del carbonilo de los alcaloides protopínicos.

La reacción fundamental y que en su tiempo resultó novedosa, en la síntesis de los alcaloides de la protopina, la constituye la transposición transanular del átomo de oxígeno del óxido de amina de las anhidrotases cíclicas (X), que conduce precisamente a la obtención de los citados alcaloides (XI).



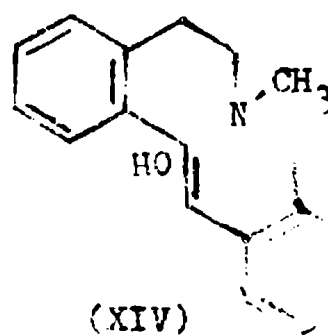
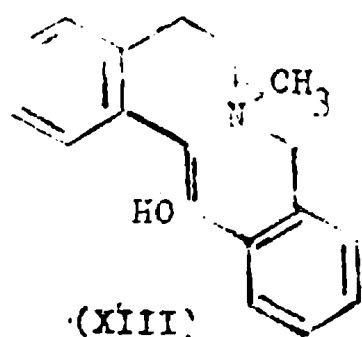
Sobre el mecanismo de esta transposición no hay una información muy clara, sino que simplemente se han formulado algunas hipótesis al respecto.

Manske (1954) supirió que la reacción se produce con for-



ación de un glicol intermedio (XII).

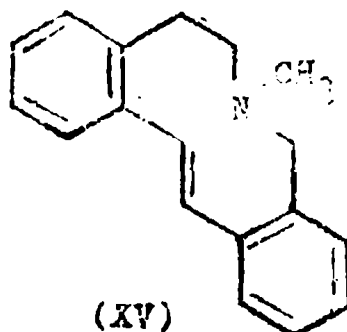
El glicol (XII) podría producir por deshidratación de enoles distintos (XIII) y (XIV).



Uno de los enoles (XIV), conduciría a la formación del heterociclo de los alcaloides protopínicos (II). El otro enol (XIII) determinaría la producción de un isómero del alcaloide en el cual el grupo cetónico estaría en el carbono 13.

El único estudio a fondo, para aclarar el mecanismo de la transposición transanular del oxígeno en los óxidos de na, para la producción de los alcaloides protopínicos, fue realizado por Russell (1956), quien trató de comprobar la hipótesis de Manske de que se formaba un glicol intermedio.

Logré la obtención de un salo glicol, por oxidación de la base cíclica (XV) de la tetrahidroberberina con agua oxidada. Este glicol, puede existir en la forma cis o trans.



Russell consideró al glicol por el obtenido con

tura trans, basándose principalmente en la imposibilidad de construirlo con forma cis, empleando modelos atómicos.

Simultáneamente se produjeron pequeñas cantidades de sustancias oxigenadas isómeras del glicol, que no pudieron ser investigadas.

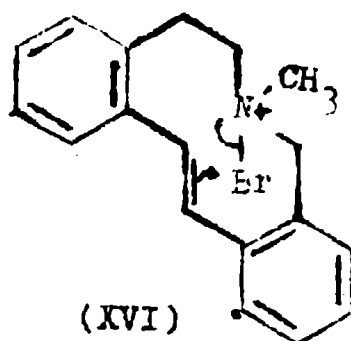
Russell obtuvo el mismo glicol con mayor rendimiento, por oxidación de la anhidrobase A (XV) con N-bromo succinimida y tratamiento con álcali del producto crudo obtenido.

Esta reacción tiene su fundamento en las investigaciones de Schmidt, Knilling y Aschler (1926), quienes observaron que las N-bromoamidas se comportan como ácido hipobromoso frente a las dobles ligaduras, para dar bromhidrinas, de las cuales por los métodos corrientes, se pasa a los epóxidos y de éstos a los glicoles. Russell obtuvo el glicol, sin aislar ninguno de los productos intermedios de las etapas anteriores.

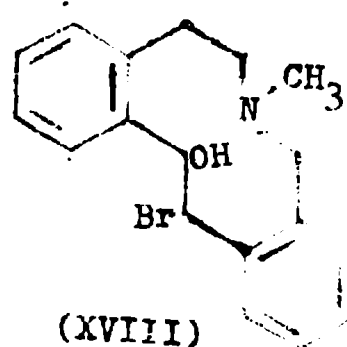
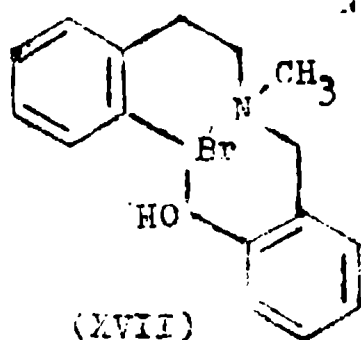
En relación con esta reacción, debe mencionarse que Wenkert (citado por Russell, 1956) ha dado otra interpretación de la formación del glicol, sin que en ella intervenga el epóxido y donde es importante la existencia del heterociclo de diez átomos.

Wenkert considera como primera etapa de la reacción que la N-bromo succinimida produce un catión Br^+ , que es la especie reactiva que ataca a los electrones libres del nitrógeno produciéndose (XVI).

Según los autores mencionados, una vez formado el compuesto (XVI), se podría llegar al trans glicol por dos pasos diferentes. En uno de ellos, el bromo sería transferido del nitrógeno al carbono 14 y en el otro, la transposición se haría del carbono 13 del ciclo de diez átomos, produciéndose un ion



carbonio vecino (carbono 13 y 14 respectivamente según el caso). Sobre este ion se fijaría un hidroxilo, resultando dos bromhidrinas distintas (XVII) y (XVIII).



Puede observarse que la hidrólisis del bromo de cada una de las bromhidrinas (XVII) y (XVIII), conduce a la formación del mismo glicol (XII).

Ambos autores encuentran dificultad para establecer cual de las dos transposiciones del bromo es la más probable, pues si bien el pasaje de dicho átomo al carbono 14 es más fácil estereoquímicamente y estaría de acuerdo con el lugar en que se producen habitualmente las transposiciones del oxígeno en estos ciclos, su sustitución ulterior por un hidroxilo lo consideran más fácil si se hubiera transpuesto al carbono 13 pues en este caso se encontraría mas alejado de la influencia

del átomo de nitrógeno.

De todas maneras el glicol (XII) no parece una etapa intermedia en la síntesis de los alcaloides protopínicos ya que fueron infructuosas las tentativas para transformarlo, en el caso estudiado por Russell, en la alocriptopina.

La oxidación de la doble ligadura de la anhidrobasa A (XV) por transferencia de un oxígeno de un óxido de amina parece requerir las condiciones estereoquímicas determinadas por la existencia del ciclo de diez átomos de carbonos presente en la misma, puesto que las tentativas efectuadas de dar una doble ligadura de tipo estilbénico con óxidos de amina no han dado resultado (vease cita (16) del trabajo de Russell, 1956).

Es bien conocido que el ciclo de diez átomos es extraordinariamente compacto y presenta reacciones transanulares con relativa facilidad.

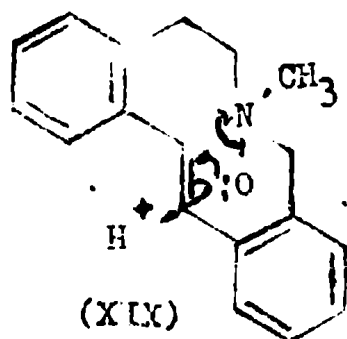
Si se construye un modelo del ciclo presente en la hidrobasa A (cíclica) (XV), se puede ver que el átomo de oxígeno del óxido de amina de dicha base se encuentra muy cerca del carbono 14 de la doble ligadura, estando más alejado del carbono 13.

La construcción de este modelo muestra claramente, por lo menos desde el punto de vista estérico, la facilidad de que la transposición transanular se produzca, es muy grande.

La transposición del oxígeno del óxido de amina del nitrógeno al carbono 14, que se realiza en medio ácido, ha sido interpretada por Russell de la siguiente manera:

En una primera etapa el oxígeno en (XIX) produce

que nucleofílico sobre el carbono 14 y simultaneamente un protón del medio se fija en el carbono 13.



Puede observarse que en esta interpretación juega un papel muy importante la proximidad del nitrógeno y el carbono 14, y es similar a la transposición del bromo al carbono 14 en la interpretación de Wenkert (citado Russell, 1956) de la oxidación de la anhidrobasa cíclica con N-bromo succinimida.

Posteriormente en el intermediario producido (XIX) luego del ataque nucleofílico del oxígeno se produce el desplazamiento de electrones indicado en (XIX), resultando la formación de la estructura del alcaloide protopínico (II).

La estructura y descomposición del intermediario formado (XIX) tendría similitud con la descomposición de las sales de los alcoxil-trimetil amonio para dar aldehídos y sales de aminas (Dunstan y Boulding, 1899) reacción que puede considerarse análoga a una reacción de Hoffman con eliminación de un hidrógeno en β y formación de un doble enlace, solamente que en este caso la formación de la doble ligadura corresponde a la producción del grupo carbonilo en el carbono 14.

CAPITULO VIII.

REINVESTIGACION DE LA SINTESIS DE LA ALOCRIPTOPINA.

A los efectos de familiarizarse con los detalles técnicos de la síntesis de los alcaloides protopínicos, se efectuó una confirmación de la obtención de la alocriptopina a partir de la tetrahidroberberina, siguiendo un estudio de detalle realizado por Russell (1956). Este autor basó sus investigaciones en el trabajo de Haworth y Perkins (1926a).

El método empleado por estos autores ha sido, durante muchos años, el único que se ha utilizado con éxito para la síntesis de los alcaloides del grupo de la protopina.

Recientemente ha aparecido un trabajo de Bentley y Murray (1963) en el que describen un método distinto del anterior para la preparación de bases protopínicas a partir de las berberinas correspondientes y que ha sido comentado en el capítulo IV.

Durante nuestra reinvestigación no se ha efectuado ninguna modificación importante a la metódica indicada por Russell (1956). Solo mereco señalarse que la aparición, durante estos últimos años, de nuevos agentes de reducción permitió estudiar su aplicación a la reducción de la berberina, que conduca a la formación de su tetrahidroderivado.

Russell empleó para esta transformación la reducción catalítica, utilizando dióxido de platino, método que nosotros hemos empleado en repetidas oportunidades y que condujo a resultados muy buenos.

Hemos efectuado también la reducción de la berberina empleando borhidruro de sodio y encontramos que los rendimientos

tos no fueron, en este caso, menores que los que se obtienen utilizando el catalizador de Adams.

Dependerá de las condiciones de cada laboratorio, el que resulte conveniente el empleo de uno u otro método para lograr la preparación de la tetrahydroberberina.

En todos los casos hemos obtenido una tetrahydroberberina de p.f. 169-170° y señalamos esto ya que Takemoto, Kondo y Kondo (1963) han caracterizado una trans-tetrahydroberberina (p.f. 169-170°) y una cis-tetrahydroberberina (p.f. 180-181°).

La preparación de la tetrahydroberberina de p.f. 169-170°, efectuada por nosotros confirma las observaciones de Wenkert y Roychaudhuri (1956) realizadas sobre un grupo de alcaloides indólicos, de que el empleo de agentes de reducción como el borhidruro de sodio o la hidrogenación catalítica para la producción del núcleo quinolizidínico; conduce siempre a productos en los cuales la unión de los ciclos de la quinolizidina es trans.

Hemos podido comprobar la existencia de la unión trans entre el carbono 14 y el nitrógeno en la tetrahydroberberina de p.f. 169-170° mediante la observación de su espectro de absorción IR que, como puede verse en la figura 1, revela la presencia de dos picos de intensidad media (3,60 μ y 3,72 μ) ubicados a un lado de una intensa banda de absorción en 3,46 μ , los cuales han sido asignados, como ya se ha explicado en el capítulo VI a la unión trans de los ciclos del sistema de la quinolizidina que se encuentra presente en las berberinas.

Dado que una de las etapas de la síntesis la constituye la reacción de Hoffman, se profundizó el estudio de la preparación de los metinos (anhidrobases A y B), que resultan al aplica-

car esta reacción a las sales cuaternarias (N-metílicas) de la tetrahidroberberina.

Es conocido que si no se cuidan algunas condiciones en la reacción de Hoffman, varían los rendimientos de las anhidrobases producto de la mencionada reacción y puede producirse en mayor proporción la base vinílica (B), que no es utilizable para la síntesis.

Para la preparación de las anhidrobases se utilizó la técnica que empleó Russell (1956), quien utilizó una resina intercambiadora para obtener el hidróxido de N-metil-tetrahidroberberina necesario y también el método de Pyman (1913) que empleó para el mismo fin, el óxido de plata. La evaporación de las soluciones del hidróxido de N-metil-tetrahidroberberina conduce a la producción de las anhidrobases A y B.

Utilizando la resina intercambiadora, el rendimiento de la base cíclica (A) fué del 56% y el de la base vinílica (B) de 30%. Empleando el óxido de plata obtuvimos 59% de la anhidrobase A y 27% de la anhidrobase B.

Como pueda observarse, los rendimientos totales de producción de las anhidrobases, por cada uno de los métodos citados, no difieren en forma apreciable; pero en realidad nos parece mas conveniente el método de producción del hidróxido de N-metil-tetrahidroberberina que emplea el óxido de plata, dado que en este caso el volúmen de la solución es menor que cuando se emplea la resina y como esta solución debe ser evaporada, puede producirse durante este proceso una transformación de la base A en la base B que no es utilizable posteriormente para la síntesis, si la evaporación se prolonga por mucho tiempo.

Esto está de acuerdo, como ya se ha discutido en el capítulo VI que trata de la producción del heterociclo de diez átomos para la síntesis de los alcaloides protopínicos, que en las condiciones suaves de producción de las anhidrobases, predomina la base cíclica.

A fin de disponer de un método químico que permita diferenciar las anhidrobases (cíclica y vinílica) se adaptó el que describen Schmid y Schmid (1952) para la oxidación de dobles ligaduras terminales, con el objeto de reconocer el grupo vinilo presente en la anhidrobase B.

Este método consiste en la oxidación de la doble ligadura mediante el tetróxido de osmio con producción de un glicol, el cual es tratado ulteriormente con el ácido periódico lo que conduce a la formación del formaldehído que se reconoce con el ácido cromotrópico.

El empleo de esta metodología a la anhidrobase B permitió reconocer sin dificultad el formaldehído producido; mientras que la aplicación de la misma técnica a la anhidrobase A condujo a un resultado negativo cuando se empleó el ácido cromotrópico para detectar formaldehído.

No hubo inconvenientes para preparar el óxido de amina de la base cíclica mediante la oxidación con ácido perbenzoico como indican Haworth, y Brekin (1926a).

Es interesante señalar que cuando se sigue el tratamiento del óxido de amina por el método clásico de Haworth y Brekin (1926a) de calentamiento del óxido con ácido acético y clorhídrico durante una hora y siguiendo por cromatografía en papel su transformación, se vé en todos los casos la aparición de la mancha correspondiente a la alocriptopina y la disminu-

ción del producto original. Si aparecen manchas en la cromatografía de productos secundarios, estas son muy débiles.

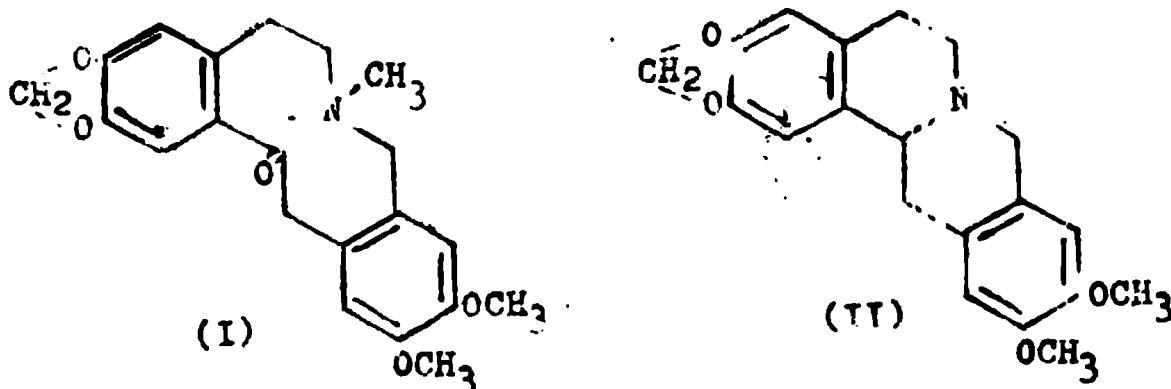
En cambio el óxido de amina es sumamente estable a la ebullición en ácido acético glacial. Transcurrida una hora de calentamiento en estas condiciones, se detecta la única mancha del producto original sin transformación. Si se continúa por varias horas el calentamiento con ácido acético glacial se puede observar que si bien se produce la alocriptopina, aparecen al mismo tiempo en la cromatografía otras manchas, en cantidad y en intensidad superiores que cuando se utiliza la mezcla de los ácidos, indicando la superioridad de esta para producir la transformación del óxido de amina en el alcaloide topínico.

Con estas variantes y siguiendo las técnicas descritas por Haworth y Perkin (1926a), con los detalles que indica Russell (1956) no hubo inconveniente en obtener la alocriptopina de p.f. 159-160°.

CAPITULO IX.

ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA FAGARINA II.

La fagarina II (I) es un alcaloide protofínico que posee la distribución de sustituyentes oxigenados correspondiente a la tetrahidro-pseudo-berberina (II), base que pertenece al grupo de las berbina.



Por lo tanto el primer problema que se planteó en este trabajo, fue la preparación de la tetrahidro-pseudo-berberina, que es un producto totalmente sintético.

Para la preparación de la berbina mencionada (II) se siguió el método de Haworth, Perkin y Rankin (1924), introduciendo en el mismo las variantes que aconsejaba el progreso que se ha alcanzado en los métodos de síntesis, desde el año en que fue preparada por primera vez.

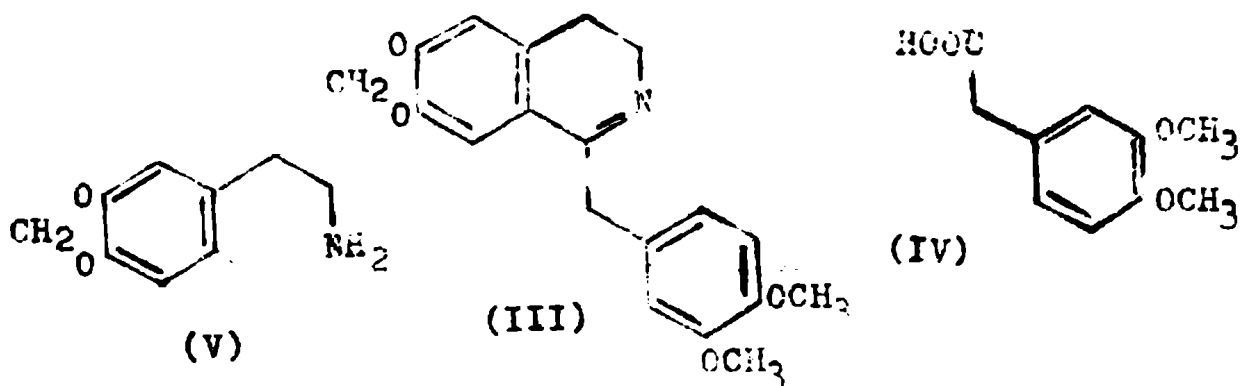
No se consideró oportuno, luego de un estudio de los métodos mas modernos de preparación de berbina que se describen en el capítulo V, la aplicación de alguno de ellos en la síntesis de la tetrahidro-pseudo-berberina (II), pues si bien los métodos posteriores al de Haworth, Perkin y Rankin (1924) constan de un número menor de etapas intermedias, requieren materias primas que en este caso son de mas difícil prepara-

ción y de menor estabilidad.

El método de Haworth, Perkin y Rankin (1924) resultó mas conveniente sobre todo cuando se pudieron profundizar los detalles técnicos del mismo y lograr la obtención en forma normalizada de todos los productos intermedios.

Como ya hemos mencionado en el capítulo V, que se refiere a la síntesis de las berbina, el método de Haworth, Perkin y Rankin (1924) consiste en la preparación de una bencilisoquinolina y su ulterior condensación con formaldehído.

En este caso la bencilisoquinolina necesaria es la (6,7-metilendioxi)-1-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidroisoquinolina (III) y las dos materias primas necesarias para su producción son el ácido homoverátrico (IV) y la homopiperonilamina (V).



Se estudiaron dos métodos de preparación del ácido homoverátrico (IV). Están basados en la condensación del aldehído verátrico con los ácidos hipúrico y acético respectivamente y en la conocida hidrólisis de cada una de las azlactonas resultantes que conducen al mismo ácido 3,4-dimetoxifenil-pirúvico. Este ácido pirúvico se somete luego a una descarboxilación oxidativa con producción del ácido homoverátrico (IV).

No hubo inconveniente alguno en la condensación del ácido hipúrico con el aldehído verátrico, al seguir la técnica de Buck e Ida (1950). Se obtuvo la azlactona correspondiente con un rendimiento de 70% pero su posterior hidrólisis fue mas difícil así como también la separación de los ácidos 3,4-dimetoxifenil pirúvico y benzoico que se producen en ella, resultando de esto una disminución bastante grande del rendimiento, lo que obligó a abandonar el uso del ácido hipúrico en la preparación del ácido homoverátrico (IV).

Al reemplazar el ácido hipúrico por el ácido acetárico en la preparación de la azlactona, se observó que si bien el rendimiento de la condensación fue del 56%, es decir bastante menor que en el caso, del uso del ácido hipúrico, la hidrólisis de la azlactona resultante produjo el ácido 3,4-dimetoxifenil-pirúvico con rendimiento de 91% en una preparación bastante sencilla, no presentando inconveniente la presencia de ácido acético en los productos finales de la reacción.

Adoptamos, por consiguiente el uso del ácido acetárico en la preparación del ácido 3,4-dimetoxifenil-pirúvico, como intermediario en la producción del ácido homoverátrico (IV)

Se encontraron algunas dificultades en la oxidación con agua oxigenada del ácido pirúvico al seguir la técnica propuesta por Cain, Simonsen y Smith (1913). Un estudio de las condiciones óptimas de la reacción permitió obtener con 78% de rendimiento el ácido homoverátrico (IV) procediendo de la manera que se indica en la parte experimental.

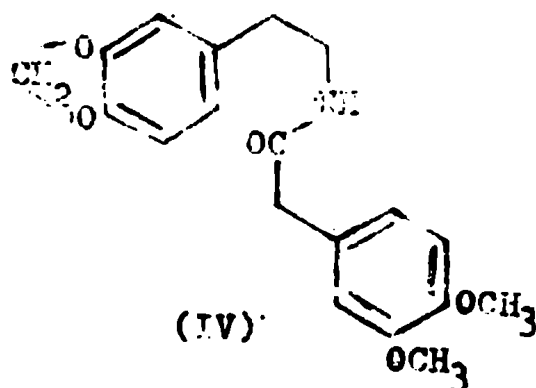
En cuanto a la homopiperonilamina (V), la aplicación del viejo método de degradación de Hoffman, partiendo de la amida del ácido con un átomo de carbono mas (en nuestro caso la

nida del ácido 3,4-metilendioxiifenil-propionico) trajo muchas dificultades que se encontró que resultaban principalmente de una deficiente preparación del hipoclorito de sodio.

Cuando no se controlan estrictamente las condiciones de producción del hipoclorito, en especial la temperatura, se obtienen soluciones que contienen una elevada proporción de cloratos que oxidan a la homopiperonilamina, no bien ésta se produce en la degradación de Hoffman. Por este motivo hemos detallado en la parte experimental la preparación del hipoclorito de sodio, indicando las condiciones que nos dieron siempre resultados favorables.

El método más rápido que conduce a la obtención de la homopiperonilamina con mayor rendimiento resultó ser el que parte de la preparación del 3,4-metilendioxi- ω -nitroestirano y su reducción con hidruro de litio y aluminio. La aplicación del mismo nos ha dado excelentes resultados y aconsejamos su empleo en la preparación de la homopiperonilamina (V).

La 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxiifenil)etil-acetamida (VI) fue preparada por dos métodos distintos. Uno



de ellos consistió en la adaptación del método general de Arndt y Eister (1935) para la síntesis de amidas utilizando diazocetonas. Nosotros empleamos la 3,4-dimetoxi- ω -diazocetona

tofenoína y la homopiperonilamina y logramos un rendimiento de condensación del 38%.

De esta manera el rendimiento de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxi)-acetamida (VI), calculado a partir del aldehído verátrico es del 18%.

Resultó un método de mejor resultado, para la preparación de la acetamida antes mencionada el que describieron Haworth, Perkin y Rankin (1924) y que consiste en la fusión directa del ácido homoverátrico y de la homopiperonilamina.

Empleando el método de condensación de la amina con ácido por fusión directa el rendimiento de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxi)-acetamida, calculado a partir del aldehído verátrico se eleva a 28%.

El rendimiento del 88% obtenido por nosotros con el método de fusión del ácido y de la amina indicó que en este caso no era conveniente emplear en vez del ácido homoverátrico el cloruro del mismo para su condensación con la homopiperonilamina.

La transformación de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxifeniletíl)-acetamida (VI) en la base benclisoquinolina necesaria para la síntesis de la tetrahidro-pseudo-berberina se efectuó con pentacloruro de fósforo, un método que en nuestros laboratorios ha dado muy buenos resultados en otros casos similares. De esta manera la reacción de Bischler-Napieralski se produjo con un rendimiento del 94%.

No hubo dificultad alguna en la reducción de la dihidroisoquinolina (III), y por los métodos catalíticos se obtuvo el tetrahidroderivado, que fue transformado en la tetrahidro-pseudo-berberina (II), por condensación con formaldehído, exacto

tamente como describen Haworth, Perkin y Rankin (1924).

La observación del espectro de absorción IR de la tetrahidro-pseudo-berberina obtenida por nosotros mediante la condensación con formaldehído, revela que esta berberina posee una unión trans entre el átomo de carbono 14 y el átomo de nitrógeno.

Puede comprobarse en la figura 2, donde está representada la zona del espectro IR de la tetrahidro-pseudo-berberina comprendida entre $3,4\mu$ y $3,7\mu$, la presencia de dos picos de intensidad media ubicados en $3,55\mu$ y $3,68\mu$; ambos a un lado de la banda de absorción en $3,50\mu$ de mayor intensidad.

Como ya se ha explicado en el capítulo VI la presencia de estas bandas ($3,55$ y $3,68\mu$) han sido asignadas a la unión trans de los ciclos que constituyen un sistema quinolizidínico.

Un estudio de la literatura indica que Haworth, Perkin y Rankin (1924) parecen ser los únicos que han estudiado algunos aspectos químicos de la tetrahidro-pseudo-berberina (II). Estos autores por tratamiento de la base sintetizada por ellos, con yoduro de metilo obtienen un producto que describen como el yoduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina de p.f. 2562.

Este sal de p.f. 2562 consiste en una mezcla de dos isómeros que hemos separado y llamamos α y β yoduros de N-metil-tetrahidropseudoberberina siguiendo la costumbre de denominar α al isómero de p.f. mas bajo y de mayor solubilidad y β al isómero con las propiedades opuestas. Esta nomenclatura es la que se ha empleado en todos los casos parecidos para las sales cuaternarias de las berberinas.

Se ha encontrado que tanto la cromatografía como la electroforesis sobre papel permiten el reconocimiento de cada uno de los ioduros isómeros, aunque al emplear la cromatografía sobre papel los resultados no se obtienen con la rapidez con que pueden conocerse al utilizar la electroforesis.

La mezcla de los ioduros isómeros (α y β) de la N-metil-tetrahidropseudoberberina fue transformada sin dificultad, en la mezcla de los correspondientes cloruros.

Se ha podido caracterizar el β -cloruro de p.f. 256-257° mientras que el isómero α correspondiente no ha podido ser purificado completamente pues contiene siempre una pequeña proporción del isómero β , mas insoluble, que coprecipita con él.

Al intentar la transformación directa del α ioduro en el α cloruro, se observó que durante el tratamiento con ácido clorhídrico gaseoso en metanol se produce siempre una pequeña cantidad del β cloruro que impurifica al α isómero.

La sublimación a vacío de cada una de las halo-sales N-metílicas de la tetrahidropseudoberberina ha conducido a su descomposición, por pérdida del haluro de metilo correspondiente, en la berbina original; en este caso la tetrahidropseudoberberina.

Ya se ha señalado en el capítulo VI que el hallazgo de las estructuras cis y trans de cada uno de los ioduros de N-metil-hunterburnina, en base a estudios con rayos X, indica que no se pueden asignar características estructurales en base a los puntos de fusión.

El tratamiento con óxido de plata del β cloruro de N-metil-tetrahidropseudoberberina o de la mezcla de ambos (α y β), en las condiciones que se describen en la parte experimental, conduce a la producción de la anhidrobasa cíclica (A) con 88% de

rendimiento

Se ha podido comprobar que la reacción de Hoffmann realiza en condiciones mas energéticas, como lo es el tratamiento con potasa alcoholica, se produce exclusivamente la anhidrobasa B (vinílica) con 78% de rendimiento. Esta anhidrobasa B que no ha podido aislarse en forma libre, fue caracterizada como picrato.

La aplicación del test con tetranitrometano a las anhidrobases (A y B) condujo al reconocimiento de las dobles ligaduras presentes en ambas.

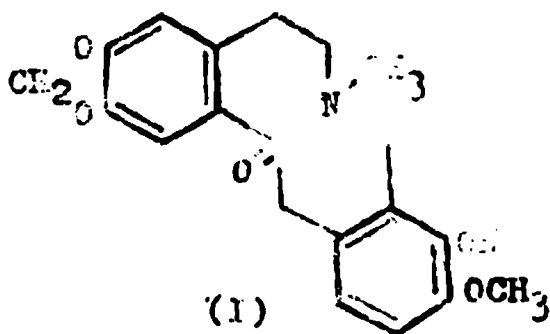
La estructura de estas dos anhidrobases fue establecida, no solamente como se habia hecho hasta ahora; de que la anhidrobasa cíclica (A) produce, a través de la cuaternización de su nitrógeno, la anhidrobasa vinílica (B), sino tambien por el hecho de que el tratamiento con tetróxido de osmio y ácido periódico o con permanganato de potasio (Lemieux) de la anhidrobasa B permite caracterizar el formaldehído producido por oxidación de la doble ligadura vinílica presente en esta anhidrobasa.

CAPITULO I.

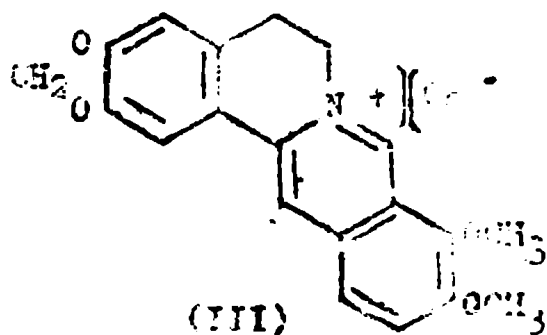
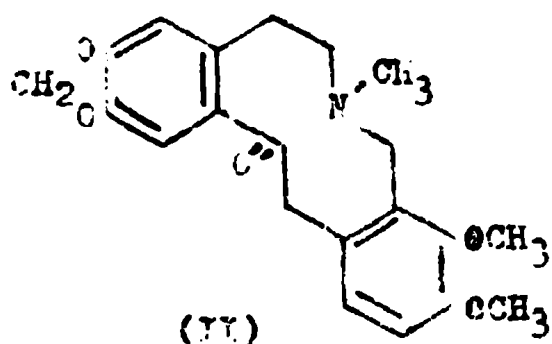
ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA HUNLEMANINA.

a) Introducción.

Entre de los alcaloides del grupo de la protofina cuya síntesis no se ha realizado es la hulemanina (I), el mismo que aislado únicamente de la Hunlemania fumarifolia, por Monako, Kurihara y Ledingham (1942), quienes además demostraron que su estructura con (I) y tiene el interés de ser el único alcaloide protofínico que posee un grupo fenólico como uno de sus sustituyentes oxigenados.



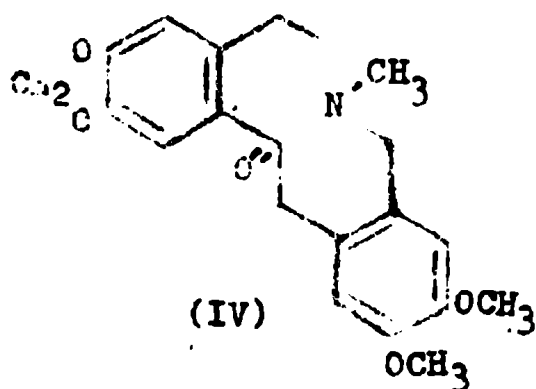
La observación de su estructura (I) revela su vinculación con otro alcaloide del mismo grupo: la alcroriptopina (II) y a



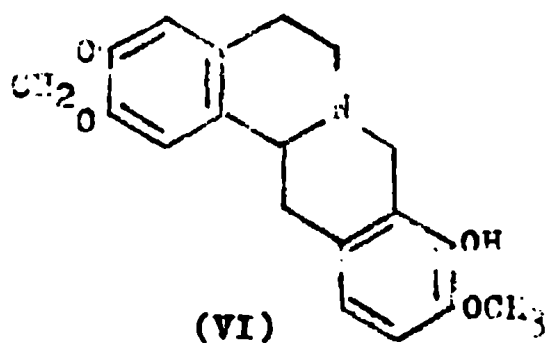
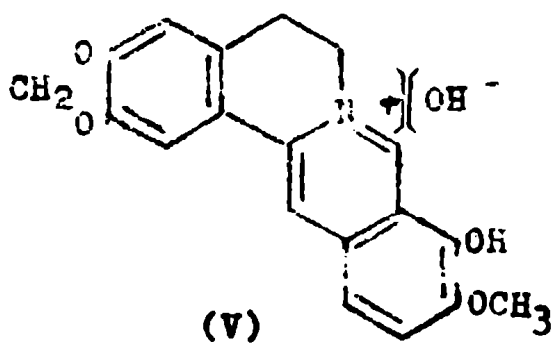
través de esta base protofínica con la berberina (III), que pro-

pertenecen al grupo de las protoberberinas.

Todas estas circunstancias, unidas a la experiencia adquirida en los estudios efectuados para la síntesis de la fagarina (II) (IV), nos indujo a explorar las condiciones que pudieran conducir a la síntesis de la huncemanina.



Es evidente que uno de los caminos que se podían seguir consistía en utilizar el método clásico de síntesis de estos alcaloides que ha sido detallado en los capítulos IV, V, VI y VII. En el caso particular de la huncemanina, este permitía partir de un alcaloide tan común como es la berberina (III), de la cual por una reacción conocida puede eliminarse el grupo metoxilo unido al carbono 9 y de esta manera transformarla en la berberrobina (V). Esta última base daría por reducción la tetrahydroberberrobina (VI), que constituye la berbina necesaria como punto de partida para la aplicación del método explicado en los capítulos...

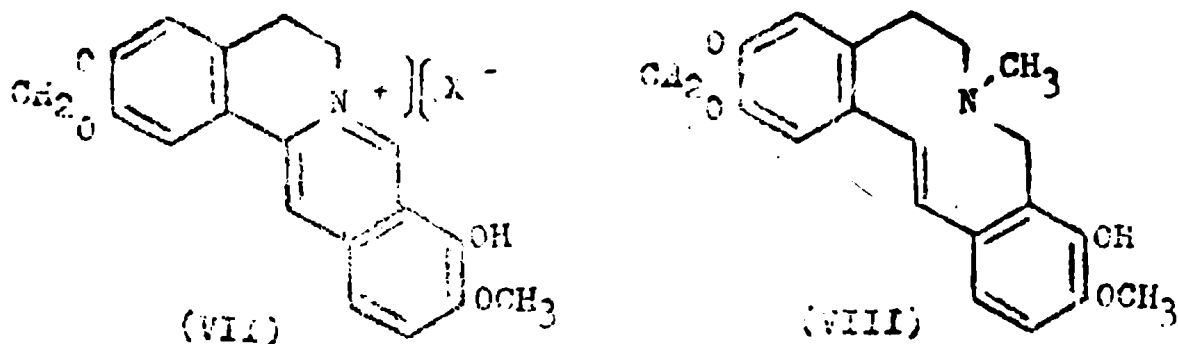


... para la aplicación del método explicado en los capítulos...

dados anteriormente, para la síntesis de la hancamanina (I).

La tetrahidroberberrubina (VI) es por otra parte el compuesto racémico correspondiente a un alcaloide destrógiro natural, la nandinina, la cual fue aislada por vez primera de la Ban-
dina doméstica por Kitasato (1925) y cuya estructura fue demostrada por Späth y Burger (1926) y por Kitasato (1927).

Las etapas necesarias para la transformación del cloruro de berberina (III) en la tetrahidroberberrubina (VI) habían sido estudiadas por diversos autores en la forma que se indicará más adelante; en cambio la producción de las sales N-metílicas de la tetrahidroberberrubina (VII) la degradación de Hoffman de las mismas para la obtención de la base cíclica (VIII) necesaria en la aplicación del clásico método de Perkin de síntesis de los alcaloides protopínicos, constituyen etapas totalmente nuevas.



b) Consideraciones sobre el trabajo efectuado.

Mediante la fusión del cloruro de berberina, utilizando urea fundida como diluyente, Frerichs (1910) obtuvo el 9-O-desmetil derivado de la berberina, al cual llamó berberrubina, este producto fue aislado como una base natural varios años después por Späth y Folgar (1929) de la Berberis vulgaris.

Esta desmetilación del cloruro de berberina fue repetida

por Späth y Burger (1926), quienes modificaron levemente el método de la fusión original de Frerichs al eliminar el uso de urea. Esta modificación fue empleada nuevamente algunos años tarde por Späth y Leith (1930), en sus investigaciones sobre actividad óptica de la tetrahidroberrubina.

Nosotros nos hemos inclinado por el método original de Frerichs (1910), porque en las condiciones que se describen en la parte experimental nos ha dado resultados constantes en cuanto a la calidad del producto obtenido y al rendimiento de la reacción, lo que no hemos logrado por el método de Späth y Burger (1926).

Aunque en nuestras manos la berrubina obtenida por este procedimiento era más pura que la que describe Frerichs (1910), la cromatografía indicó que contiene algunas impurezas que solo se pueden separar por el uso de la misma en una columna de alúmina y obtener de este manera un producto de punto de fusión que llega a 290°. Frerichs (1910) consigna para la berrubina un p.f. de 285°.

Dada esta circunstancia de que la berrubina obtenida se comportaba homogéneamente y estaba libre de impurezas coloreadas, se aprovechó para estudiar su espectro de absorción en soluciones acuosas de distintos pH.

Se observó que el máximo de absorción en 514 m μ de la berrubina en solución alcalina (Fig. 4a) y en solución alcohólica (Fig. 4b), responsable del intenso color rojo que presenta base en dichos medios, se encuentra desplazado hacia longitudes de onda menores cuando la absorción se mide en medio ácido (Fig. 4c), donde las soluciones son de color anaranjado.

Este hecho encuentra su explicación al considerar

berberina posee en medio alcoholico o alcalino, el oxígeno del grupo funcional con un par de electrones libres, que confiere a dicho átomo una carga negativa y que el sistema de dobles ligaduras de la base cuaternaria permite a ese par electrónico una movilidad que produce el efecto de corrimiento en su espectro de absorción. Mientras que en medio ácido la neutralización de la carga negativa por un protón impide la movilidad del par electrónico libre, con el consiguiente desplazamiento del máximo de absorción a longitudes de onda menores.

Un desplazamiento similar se observa con el máximo en 396 m μ del espectro en medio alcoholico o alcalino, que al pasar a medio ácido se encuentra presente en 352 m μ . Este último muestra una absorción mas intensa por ser el resultado de la superposición de dos bandas de absorción (339 m μ y 396 m μ desplazada)

La reducción de la berberubina, fue tambien realizada por Friedrichs (1910) quien obtuvo el tetrahidroderivado tratándolo en solución acuosa que contenía ácido sulfúrico y ácido acético y empleando zinc como elemento reductor.

Nosotros hemos efectuado la transformación de la berberubina en la tetrahidroberberubina (mandinina racémica) empleando platino como catalizador, método de elevada aplicación que nos ha dado resultados muy buenos.

No hubo dificultad en obtener tetrahidroberberina por metilación con diazometano a partir de la mandinina racémica preparada por nosotros.

Se ha podido preparar el derivado acetilado de la tetrahidroberberubina, que constituye un producto no registrado en la literatura química.

Hemos purificado los tetrahidroberberubinas en la forma de la

crromatografía y el producto lúcoloto y libre de sustancias fluorescentes obtenido de esta manera fue utilizado para su espectro I.R. y para el estudio del espectro ultravioleta de esta berberina férolíca en soluciones de distinto pH.

En la figura 3 se ha representado la zona del espectro I.R. de la tetrahidroberberubina comprendida entre 3,4 μ y 3,7 μ que revela la presencia de dos bandas de absorción de intensidad media (en 3,54 μ y en 3,62 μ) ubicadas ambas a un lado de otra (en 3,45 μ) de mayor intensidad.

En el capítulo VI se ha explicado que la presencia de estas dos bandas de intensidad media (3,54 y 3,62 μ) han sido asignadas a la unión trans de los ciclos de un núcleo quinolinidínico.

En la figura 5 se ha representado el espectro de absorción ultravioleta de la tetrahidroberberubina en solución alcalina (Fig. 5a). Puede observarse que el único máximo de absorción que presenta esta berberina se encuentra en la zona aromática y muestra un desplazamiento hacia las longitudes de onda mayores y a la vez una intensificación de la absorción al pasar de medio ácido (286 m μ , log ϵ 3,83) a medio alcalino (294 m μ , log ϵ 4,02).

Este desplazamiento batocrómico en medio alcalino puede explicarse si se tiene en cuenta el hecho de que el oxígeno unido al anillo aromático D de esta berberina posee una carga negativa que puede interaccionar con los electrones π del anillo benzénico.

El tratamiento de la tetrahidroberberubina con yoduro de acetilo produjo dos isómeros de la N acetil berberina que fueron caracterizados con p. f. 173° y p. f. 280-281° a los cuales hemos designado α y β respectivamente, significando la conveniencia de llamar α a la sal de p. f. más alta y mayor solubilidad.

La mezcla de los ioduros isómeros fue transformada en los correspondientes cloruros que se han caracterizado con p. f. 237-238 (α -isómero) y p. f. 267 (β -isómero).

El β -cloruro de N metil-tetrahydroberberubina (o la mezcla de ambos isómeros) fue sometido a la reacción de Hoffman, utilizando óxido de plata húmedo y condujo a la producción de la anhidrobasa cíclica (A) con 66% de rendimiento.

También en este caso, al igual que en las series de la tetrahydroberberina y de la tetrahydroberberrubina, se ha podido comprobar que la aplicación de la reacción de Hoffman en condiciones enérgicas conduce a la obtención de la anhidrobasa vinílica (B) exclusivamente. El tratamiento de las sales N-metílicas de la tetrahydroberberrubina con potasa alcohólica produjo con 92% de rendimiento la base vinílica (B) que pudo ser caracterizada como clorhidrato y por su transformación en la anhidrometil-tetrahydroberberina B por metilación con diazometano.

El test de dobles ligaduras con tetranitrometano dió resultados positivos con ambas anhidrobases (cíclica y vinílica).

Se ha efectuado la conversión de la anhidrobasa cíclica (A) en la anhidrobasa isómera (E), característica de los retinos con el heterociclo de diez átomos, por evaporaciones de sus soluciones acuoso-alcohólicas y se sometió a la anhidrobasa B a la oxidación con tetraóxido de osmio y ácido periódico lo que condujo a la producción de formaldehído que se pudo detectar con ácido cromotrópico.

CAPITULO XI.

COMPUESTOS OBTENIDOS POR TRATAMIENTO CON ACETONITRILLO.

Al estudiar la solubilidad de la anhidrometil tetrahidroberina (anhidrobasa cíclica del tipo A) de p.f. 130°, en diferentes solventes, se hizo la observación de que cuando se la disolvía en acetonitrilo, para lo cual basta efectuar un pequeño calentamiento, se obtenían unas prismas cristalinas que tenían un aspecto completamente distinto al de los cristales originales.

La determinación de su punto de fusión (162°) indicó que se había producido una elevación del mismo. La repetición de esta recristalización en las mismas condiciones, condujo a un producto de p.f. 218° al cual ya no se modificó por sucesivas cristalizaciones con acetonitrilo.

Al efectuar el análisis del compuesto de p.f. 218° se encontró que era muy difícil obtener resultados constantes, que el mismo revelaba una cantidad de nitrógeno muy superior a la que correspondía a la base inicial o a algún derivado de la misma que hubiera podido producirse por simple ebullición con acetonitrilo.

Sobre la base de este análisis al producto de p.f. 218° le correspondería una fórmula aproximada $C_{21}H_{23}NO_{1.5}CH_3CN \cdot 2H_2O$, lo que en un comienzo se consideró como un compuesto que contenía en sus cristales dos moléculas de agua además de las de acetonitrilo.

Al estudiar las propiedades físicas y químicas de este compuesto se debió llegar a la conclusión de que la base a la cual se partiera, de p.f. 130°, no se encontraba presente en el

mismo, sino que ésta se había transformado en la base cuaternaria primitiva como lo revelan los siguientes hechos:

a) Por alcalinización de soluciones acuoso-álidas de la anhidrometil-tetrahidroberberina A (p.f. 1302) de concentración moderada, se produce siempre un precipitado que es extraíble totalmente por el éter, que resulta ser la base original y la fase acuosa extraída deja de dar reacción positiva con el reactivo de Mayer como lo hacía al comienzo de la extracción.

Cuando se alcaliniza la solución acuosa del compuesto de p.f. 2182 con amoníaco, no se observa la aparición de ningún precipitado, la solución no cede sustancia alguna por extracción con éter y no disminuye la intensa reacción de Mayer inicial.

Este comportamiento es idéntico al de una solución del cloruro de N-metil-tetrahidroberberina, compuesto que posee el átomo de nitrógeno en forma cuaternaria. Su alcalinización muestra que no se produce ningún precipitado ni es extraíble por el éter.

b) Si se disuelve en agua, de la forma que se describe en la parte experimental, el compuesto de p.f. 2182 y a la solución acuosa se le añade yoduro de sodio, se forma inmediatamente una sal insoluble, que fue identificada por sus propiedades como yoduro de N-metil-tetrahidroberberina.

c) La anhidrometil-tetrahidroberberina A produce, por hidrogenación catalítica en ácido clorhídrico 3 N, un dihidroderivado de p.f. 1292 (Russell, 1954) al reducirse la doble ligadura que la misma posee en el heterociclo de diez átomos. Hemos confirmado esta reducción utilizando la base B preparada por nosotros.

La mencionada dihidrobasa se obtiene aunque se adicionen a la solución empleada para la hidrogenación cinco moles de acetonitrilo por cada mol de anhidrobasa cíclica (p.f. 1302). Al al-

alcalinizar esta solución se observa la aparición de un precipitado de la dihidrobasa que pasa con facilidad al éter. La reacción de Mayer en la capa acuosa se vuelve negativa.

Al cambio al sodio el compuesto de p.f. 218° a la hidrogenación en las mismas condiciones, la solución resultante no produce ningún hidrato al ser alcalinizada.

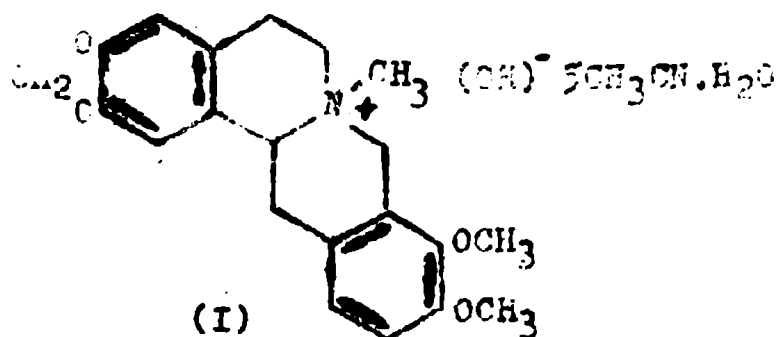
Si esta solución ácida, que ha sido sometida al proceso de hidrogenación se trata con ioduro de sodio, se produce con 95% de rendimiento el β -ioduro de N-metil-tetrahidroberberina.

c) La base ciclica a (p.f. 130°) tiene un espectro U.V. muy similar al de todas las bases de este tipo, donde se encuentra un solo máximo a 285 m μ ($\log \epsilon$ 3,79) que corresponde a la absorción de los anillos benzénicos. El espectro U.V. del compuesto de p.f. 216° presenta, además del máximo correspondiente a los anillos aromáticos (286 m μ , $\log \epsilon$ 4,02) otro pequeño máximo ubicado a 233 m μ ($\log \epsilon$ 4,36). Este máximo de 233 m μ se encuentra en el espectro U.V. del ioduro de N-metil-tetrahidroberberina, que contiene un átomo de nitrógeno cuaternario.

La existencia del máximo en 233 m μ parece ser característica de las bases cuaternarias de estructura tetra-cíclica y se encuentra presente también en el caso de los cloruros de N-metil-tetrahidropseudoberberina y en el cloruro de ($\frac{1}{2}$)-mentamina. Este máximo no se encuentra en el ioduro de N-metil-tetrahidroberberina, donde parece estar cubierto por la amplia banda de absorción que presentan las sales de este tipo cuando el anión es el ioduro.

Todos estos hechos dan prueba experimental que la base presente en los cristales del compuesto con acetonitrilo y agua (p.f. 216°) posee el nitrógeno en forma cuaternaria. Vale decir que

se ha realizado la transformación del heterociclo de diez átomos en dos ciclos exatómicos y por lo tanto su estructura podría ser (I) donde un hidronio neutraliza la carga positiva del nitrógeno.



La propiedad de transformación de la anhidrobasa cíclica en la base cuaternaria, cuando se la somete a un tratamiento con acetonitrilo, dando cristales de p.f. relativamente elevado parece ser una característica de este grupo de bases cíclicas.

Así la anhidrometiltetrahydroberberubina experimenta un cambio similar al de la correspondiente anhidrometiltetrahydroberberina, pues la base fenólica original (p.f. 1972) produce, mediante la ebullición con acetonitrilo, cristales de p.f. 2239.

De la misma manera la anhidrometiltetrahydropseudoberberubina (p.f. 1539) por un tratamiento similar con acetonitrilo, conduce a la formación de cristales de p.f. 2179.

Si se hace un modelo de la base cíclica se ve fácilmente que estos cristales nunca pueden ser compuestos de inclusión de acetonitrilo y agua en el heterociclo de diez átomos que las mismas contienen, porque la cercanía entre los átomos del heterociclo es tan grande que no hay espacio para moléculas pequeñas.

Además no se ha podido obtener compuestos de esta clase tratando en forma similar a otras sustancias de estructura

cane a las bases cíclicas mencionadas anteriormente o a sus productos de cuaternización.

Se han sometido al tratamiento con acetonitrilo:

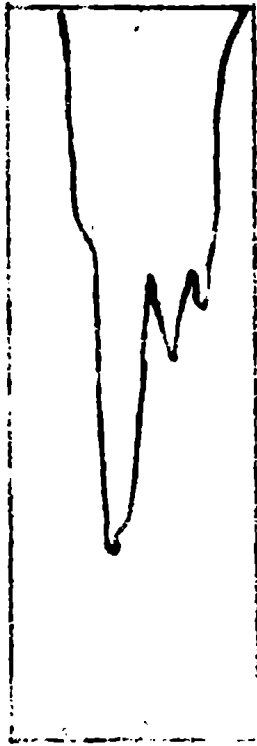
a) Sustancias que contienen el heterociclo de diez átomos, con un grupo carbonilo en el mismo, aunque carecen de la doble ligadura presente en las anhidrobases cíclicas: la alocriptopina y la cegarina II.

b) Bases terciarias, con estructura tetracíclica, idéntica a la que se encuentra en las bases cuaternarias: tetrahidroberberina, tetrahidropseudoberberina y (†) cardina.

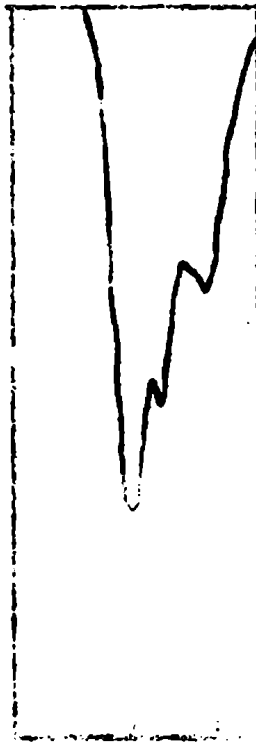
c) El isómero con estructura vinílica que se produce junto a la anhidrobase cíclica (A) en la reacción de Hoffman de la tetrahidroberberina a la anhidrobase B.

Por último la ebullición con acetonitrilo de ciertas halosales de las N-metil-berberinas: los cloruros de N-metil-tetrahidroberberina, de la N-metil-tetrahidropseudoberberina y de la N-metil-tetrahidroberberrubina no determinó la formación de cristales del tipo anterior y en todos los casos se recuperó la halosal original empleada.

ESPECTROS IN



0,3 0,5 0,7
Figura 1



0,3 0,5 0,7
Figura 2

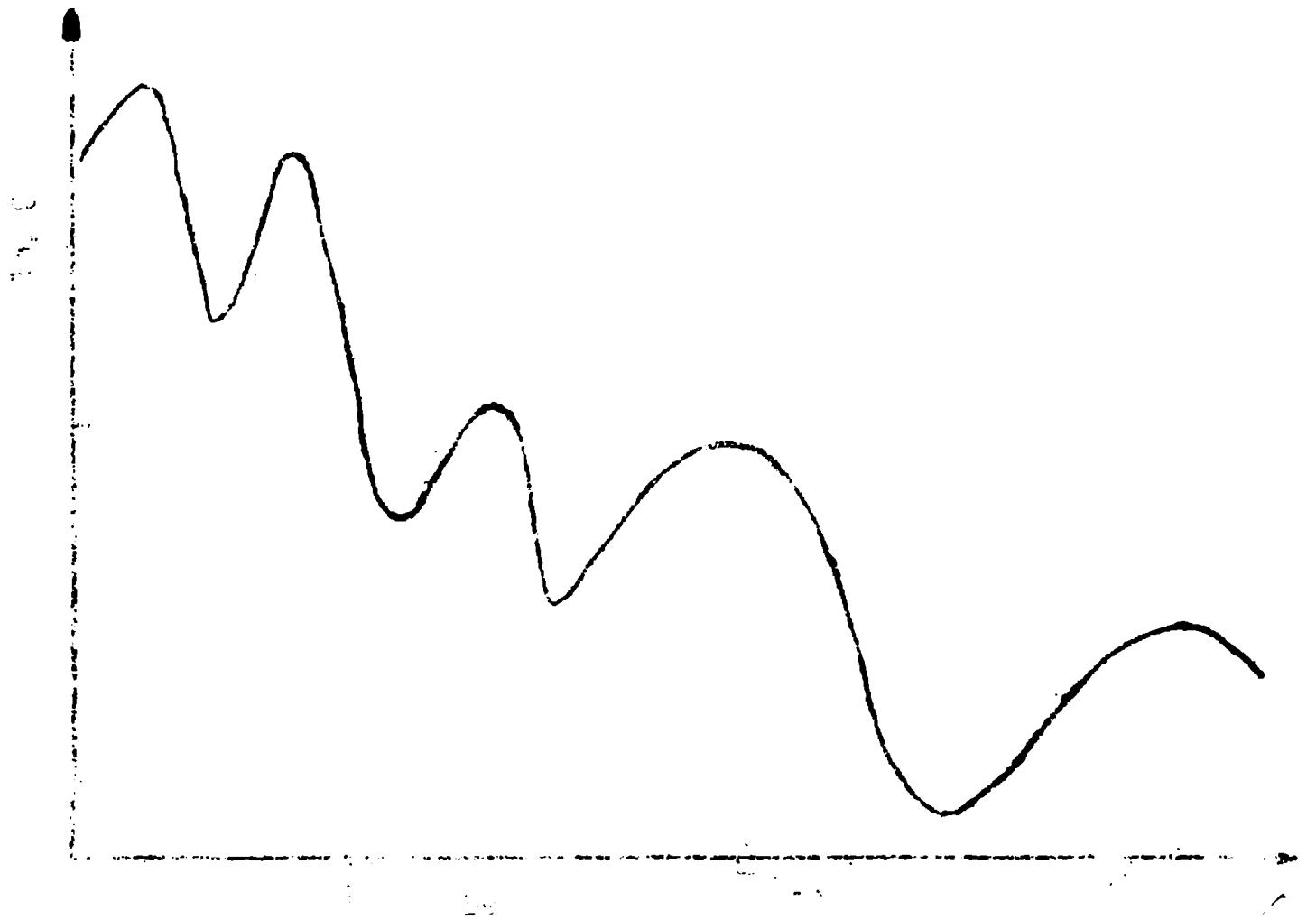
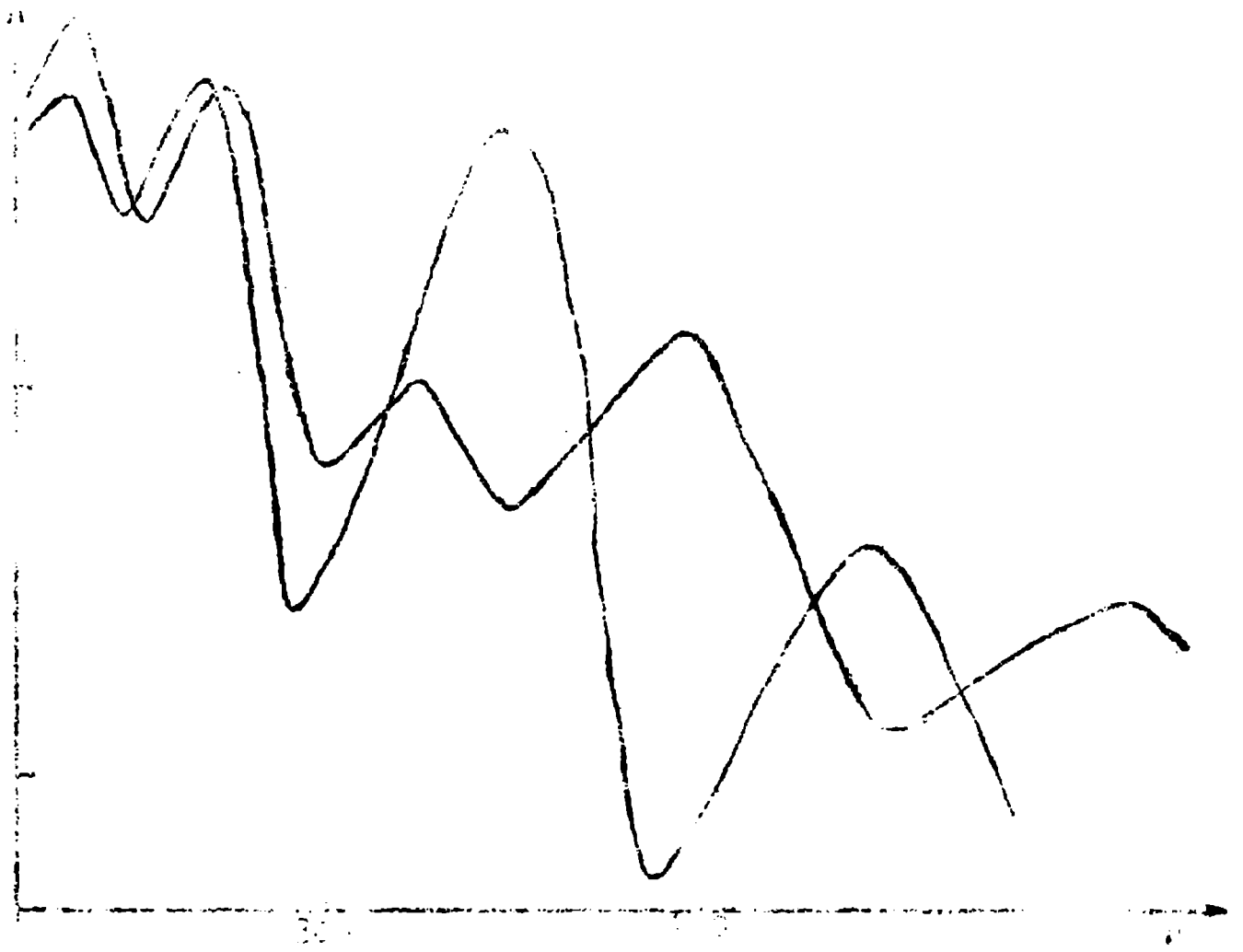


0,3 0,5 0,7
Figura 3

Figura 1 : Tetrahydroberberina.

Figura 2 : Tetrastenoisopseudoberberina.

Figura 3 : Tetroisopseudoberberina (+) Nandina.



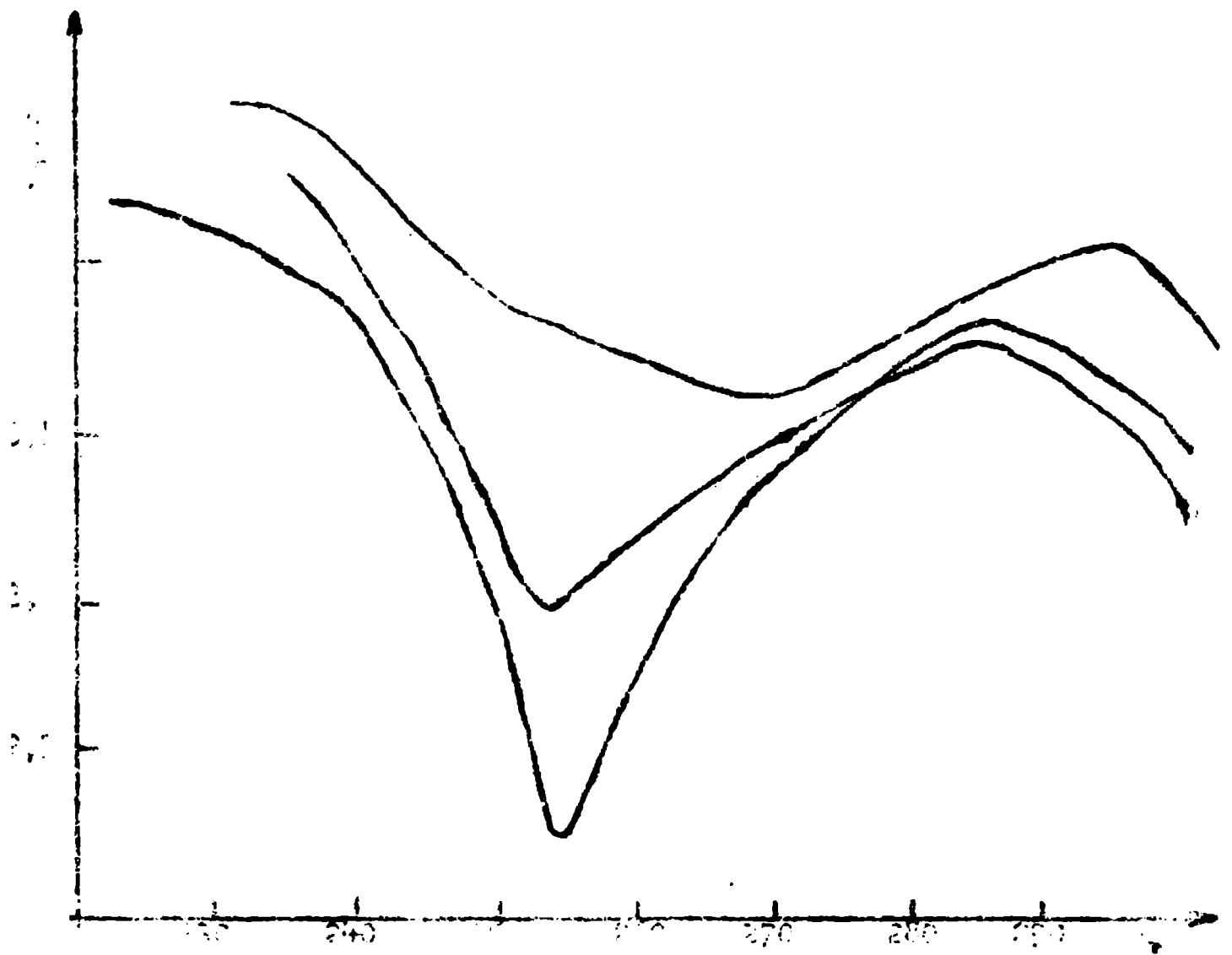


Figure 5

Technique (a) (b) (c) (d)

(a) (b) (c) (d)

Aluminum chloride (AlCl₃)

and (b) (c) (d)

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos.

Los espectros de absorción ultravioleta se midieron en etanol 95%.

Cromatografías sobre papel. Se ha empleado sin excepción el método descendente y utilizado, salvo indicación en otro sentido, papel Whatmann Nº 1. De los sistemas bifásicos de solventes se empleó la fase orgánica para el desarrollo de la cromatografía y la fase acuosa para equilibrar los vapores de la cuba cromatográfica. Las velocidades de desarrollo de solvente que se dan para cada sistema, no son constantes; decrecen en las últimas horas y son válidas para temperaturas comprendidas entre 20° y 25°. Los sistemas son los siguientes:

Sistema 1. : (n-butanol:ácido acético:agua:100:4:40 - relaciones de volúmen). Desarrolla 24 cm. en 15 horas.

Sistema 2. : (n-butanol:agua). Sistema monofásico, desarrolla 22 cm. en 9 horas.

Sistema 3. : (n-butanol:etanol:hidróxido de amonio (conc. agua; 90:10:1:97). Desarrolla 26 cm. en 9 horas.

Sistema 4. : (metil-etilcetona:metanol:agua; 90:4:20). Desarrolla 23 cm, en 4 horas.

Como revelador se utilizó el reactivo de Dragendorff, modificado según Munier y Macheboeuf (1951); lavando el exceso de reactivo con agua. Resultan manchas anaranjadas sobre fondo blanco.

Cromatografías en placa delgada. Se utilizó la técnica describen Cerny, Joska y Lábler (1961), empleando alúmina Al_2O_3 de grado II, marca Woelm; y el solvente que se detalla en cada

caso.

Este método no requiere aparatos especiales para la preparación de las placas, de allí su comodidad. Además ofrece resultados rápidos, aunque se ha notado en algunos casos que no posee el poder de resolución de la cromatografía sobre papel. Electroforesis sobre papel. Se utilizó papel Whatmann Nº 1 para las tiras electroforéticas. En cada caso se detalla el potencial aplicado y los tiempos empleados. Como electrolito se emplearon soluciones buffer, hechas con fosfato disódico y ácido cítrico de pH 7,0 y pH 8,0 (Mc. Ilvaine-Handbook of Physics and Chemistry pag. 1431 edición 21).

REINVESTIGACION DE LA SINTESIS DE LA ALOCRIPTOPINA.

TETRAHIDROBERBERINA. a) Por reducción catalítica. Se siguió la técnica que empleó Russell (1956) de la siguiente manera: Se suspenden 5,0g. de sulfato ácido de berberina de p.f. 287-287° (Kofler) en 60 ml. de una solución de ácido acético glacial en agua (1:1).

La suspensión amarilla resultante se hidrogena en el aparato de Parr, en presencia de 250 mg. de bióxido de platino a una presión de 3 atmósferas, durante una hora y cuarenta minutos.

Durante el proceso de hidrogenación se observa que la absorción de hidrógeno cesa a la hora de iniciado el mismo que el sólido en suspensión se ha disuelto, resultando una solución de color verde oscuro. Se diluye la misma con 11 ml de agua hirviendo y se filtra el catalizador empleando ayuda filtrante.

La solución filtrada que tiene pH 3, observado con papel indicador, se alcaliniza con hidróxido de amonio concentrado, agregándolo lentamente mientras se mantiene una agitación eficaz. Cuando se han añadido 21 ml. de hidróxido de amonio (pH 6) aparece una turbiedad persistente y cuando el agregado de la solución alcalina ha llegado a 50 ml. la solución intensifica bruscamente su color verde. En este momento se debe detener el agregado del hidróxido de amonio y dejar enfriar la solución para evitar que la tetrahidroberberina se separe como una goma. Se continúa la alcalinización manteniendo la solución verdosa en un baño de hielo hasta completar el agregado de 70 ml. de hidróxido de amonio (pH 9).

Después de una hora de enfriamiento se filtran los cristales y se secan en un desecador con potasa. De esta manera se obtienen 4,0 g. de tetrahidroberberina de color oscuro y p.f. 160-163°.

Para purificar el producto obtenido se disuelve el mismo en 180 ml. de alcohol hirviendo. La solución verdosa resultante se trata con carbón decolorante y luego se filtra en caliente con ayuda filtrante.

De esta manera se obtiene una solución amarilla, de la que por enfriamiento en baño de hielo se separan agujas blancas incoloras de tetrahidroberberina que se filtran y secan en un desecador. Pesan 3,0 g. y tienen p.f. 169-170°. Takeuchi, Kondo y Kondo (1963) han descrito dos modificaciones para este compuesto; una de p.f. 169-170° (trans) y otra de p.f. 180-181° (cis).

b) Por reducción con borhidruro de sodio. En un balón de 250 ml. de capacidad se disuelven a tempera-

temperatura ambiente, 2,0 g. de sulfato ácido de berberina de p.f. 285-287^o (Kofler) en 100 ml. de metanol. A la solución anaranjada que resulta se le agregan, de una sola vez, 0,5 g. de borohidruro de sodio lo que produce un desprendimiento de burbujas y a la vez la decoloración completa de la solución metabólica.

La solución incolora se concentra calentando a vacío, hasta un volumen de 20 ml. que se transfieren a una ampolla de decantación que contiene 200 ml. de agua. De esta manera se produce la precipitación de la base reducida, que se extrae con 4 porciones de 40 ml. de cloroformo.

De la solución cloroformica, previamente secada con sulfato de sodio, se elimina el solvente por destilación y para purificar el residuo (1,6 g.) se lo disuelve en 70 ml. de etanol hirviendo y luego de enfriar la solución alcohólica en baño de hielo durante 2 horas se separan agujas prismáticas de tetrahydroberberina que filtradas y secas pesan 1,2 g. y tienen p.f. 169-170^o.

Espectro de absorción ultravioleta. λ max. 286 μ . $\log \epsilon$ 3,72; λ min. 254 μ . $\log \epsilon$ 2,85.

Cromatografías sobre papel. Sulfato ácido de berberina: Sistema 1, Rf. 0,35; sistema 3, Rf. 0,43; sistema 4, Rf. 0,75; Tetrahydroberberina: sistema 1, Rf. 0,74; sistema 2, Rf. 0,86; sistema 3, Rf. 0,92; sistema 4, Rf. 0,97.

Cromatografías en placa delgada. Solvente empleado: benceno; metanol: 9,1. Sulfato ácido de berberina: Rf. 0,016. Tetrahydroberberina: Rf. 0,54.

Las placas se revelaron pulverizando sobre ellas el reactivo de Dargendorff.

α y β CLORUROS DE N-METIL-TETRAHIDROBERBERINA. Se siguió el método de Russell (1956). En un balón de 250 ml. de capacidad se hierve a reflujo, durante media hora, una suspensión de 5,0 g. de tetrahydroberberina de p.f. 169-170°, en 20 ml. de yoduro de metilo, calentando en un baño de agua a 60°. Se observa la aparición de un precipitado blanco de grano fino y simultáneamente la desaparición de las agujas prismáticas de la tetrahydroberberina original.

Luego se destila al yoduro de metilo, calentando a vacío y se completa la eliminación del mismo dejando el balón con el residuo blanco en un desecador evacuado que contiene parafina, durante dos horas.

La masa cristalina resultante (p.f. 241-243°) constituye la mezcla cruda de los (α y β) yoduros de N-metil-tetrahydroberberina y pesa 7,1 g. Este residuo de p.f. 241-243° da test positivo para yoduros con nitrato de sodio.

Para transformar la mezcla de yoduros isómeros en los correspondientes (α y β) cloruros de N-metil-tetrahydroberberina se disuelve la masa cristalina de 7,1 g. en 90 ml. de metanol caliente (50°) y se burbujea en la solución resultante, ácido clorhídrico gaseoso seco (a través de ácido sulfúrico) hasta saturación; la que se pone de manifiesto cuando el gas que no queda retenido en la solución escapa por la boca del balón.

La solución saturada, que tiene color amarillo, se hierve a reflujo durante 45 minutos y terminado dicho período se observa resultado negativo al aplicar el test de yoduros a la solución.

Se evapora el solvente a sequedad, calentando a vacío

en un baño de agua hirviendo y se elimina el exceso de ácido clorhídrico que tiene el residuo amarillento resultante, dejándolo en un desecador con potasa toda una noche.

Este residuo que pesa 5,8 g. y consiste en la mezcla de las dos modificaciones isómeras de los α y β cloruros de N-metil-tetrahidroberberina.

Se pueden separar los cloruros isómeros disolviendo el residuo de 5,8 g. en 20 ml. de agua hirviendo y permitiendo la cristalización, por enfriamiento en baño de hielo y agua, del β isómero más insoluble. Los cristales filtrados y secos pesan 3,7 g. (64%) y tomando el punto de fusión en un capilar abierto se observa, por calentamiento rápido, un "sintering" a 170-171°, un oscurecimiento gradual que comienza a 222° hasta 252° cuando la sustancia funde con efervescencia. Russell (1956) da para este compuesto un p.f. alrededor de 260° y no indica "sintering". Fyfe (1913) señala que esta sal no funde ni descompone hasta 288° (corr.) pero que observa un "sintering" a 180°.

El α isómero del cloruro de N-metil-tetrahidroberberina fue obtenido por concentración a la mitad de la solución que queda al filtrar el isómero β , luego de un prolongado enfriamiento de la misma. Los cristales filtrados y secos pesaron 2,0 g. (35%) y tienen p.f. 140-141°. Russell (1956) describe este isómero α con p.f. 142° y Fyfe (1913) indica descomposición a 144° (corr.).

Cromatografías sobre papel. Mezcla cruda de los α y β cloruros de N-metil-tetrahidroberberina: Sistema 2, Rf. 0,36; y 0,60; sistema 3, Rf. 0,44 y 0,68. En ambos casos los valores de Rf. mayores corresponden a la sal α . α cloruro de N-metil-tet

hidroberberina: Sistema 1, Rf. 0,066; sistema 2, Rf. 0,55; sistema 3, Rf. 0,01. β -Cloruro de N-metil-tetrahydroberberina: Sistema 1, Rf. 0,47; sistema 2, Rf. 0,31; sistema 3, Rf. 0,40.

ANHIDROMETILTETRAHIDROBERBERINAS A y B. a) Empleo del óxido de plata (método de Pyman, 1913) Se disuelven 3,5 g. de la mezcla cruda de los α y β cloruros de N-metil-tetrahydroberberina en 120 ml. de agua previamente hervida para eliminar el anhídrido carbónico disuelto. La solución tiene color ligeramente amarillo. Se añade a la misma, aun caliente, el óxido de plata húmedo preparado a partir de 2,5 g. de nitrato de plata (aproximadamente el doble de la cantidad estequiométrica). Se forma inmediatamente un precipitado amarillo y la suspensión se agita fuertemente durante 30 minutos; se añade ayuda filtrante a la misma para obtener la agregación del precipitado, pues de otra manera una parte finamente dividida de turbiedad a la solución y pasa con el filtrado. Conseguida la agregación se filtra por Buchner empleando una capa de ayuda filtrante. Se debe tratar de evitar si lo posible, el contacto de la solución con el aire, pues la base formada se carbonata con facilidad.

El filtrado se concentra a sequedad calentando a vacío (50 mm.) en baño de maría hirviendo a la vez que se pasa nítrógeno por el cañal que regula la ebullición. El residuo seco tiene color marrón. Se continúa el calentamiento en las condiciones anteriores durante 30 minutos mas. Se añade al residuo 20 ml. de acetato de etilo seco y luego de hervir a reflujo se filtra el material insoluble.

El filtrado se concentra a un volumen de 10 ml. y a la

solución que había comenzado a enturbiar se siembra con unos cristales de anhidrometiltetrahydroberberina A; aparece así un precipitado cristalino, muy voluminoso, que se filtra luego de enfriar una hora en baño de hielo y agua. Los cristales secos pesan 1,00 g. y tienen p. f. 129-130°. De las aguas madre por reposo en heladera se obtienen 0,41 g. mas de p. f. 127-129°. Se puede purificar recristalizando de éter de petróleo (80-100).

Luego de filtrar la anhidrobasa A, se llevan a seco las aguas madre obteniéndose un residuo aceitoso que pesa 1,0 g. se trata con ácido clorhídrico al 3% caliente (60°) con lo cual el aceite se transforma en una masa sólida semicristalina que se filtra en caliente. Se separa de esta manera el clorhidrato insoluble de la anhidrometiltetrahydroberberina B, del clorhidrato de la base A isómera que pesa al filtrado

Del filtrado se puede obtener, por agregado de amoníaco y extracción con éter, 0,1 g. de anhidrometiltetrahydroberberina A de p. f. 130°.

El clorhidrato insoluble de la anhidrobasa B se agita con amoníaco y éter, la fase etérea se decanta y seca con sulfato de sodio, se filtra y evapora el éter, el aceite que queda como residuo se cristaliza con alcohol y se obtienen 0,69 g. de anhidrometiltetrahydroberberina B de p. f. 110°. Se obtuvo en total 1,51 g. (59%) de anhidrobasa A y 0,69 g. (27%) de base B. Pyman (1913) obtuvo por este procedimiento 54% de la base A de p. f. 132-133° y 19% de la base B de p. f. 111-112°.

b) Empleo de la resina intercambiadora (método de Russell, 1956). 1) Preparación de la resina IRA-400. 7 ml. de re-

sina húmeda IRA-400 (aproximadamente 3,5 g. de resina seca) se colocan en un tubo de vidrio de 0,7 cm. de diámetro formando una columna de 7 cm. de largo. La resina se clasifica haciendo pasar agua desde la parte inferior del tubo hacia arriba, lo que desplaza las partículas según se tamaño. Dejando reposar convenientemente se tiene una columna adecuada. Se pasa ahora a través de la resina 200 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 10% y luego 400 ml. de agua deionizada con una velocidad de pasaje no mayor de un ml. cada 30 segundos, controlando que al final no tenga el agua de lavado ninguna reacción. Esta cantidad de resina resulta suficiente para transformar 0,5 g. de β -clorometilato de tetrahydroberberina en la correspondiente base.

2) Transformación del β -clorometilato de tetrahydroberberina en hidroximetilato. 500 mg. del β -clorometilato mencionado (secados al aire) de p.f. 260-262° se disuelven calentando en 25 ml. de agua y esta solución se pasa por la resina a temperatura ambiente (25°) a la velocidad de un ml. cada 30 segundos como máximo, recogiendo el líquido en un balón en atmósfera de nitrógeno; terminado el pasaje de la solución se hace pasar 75 ml. de agua deionizada, al terminar lo cual la reacción de alcaloides es negativa. Si el tratamiento con la resina ha sido correctamente realizado las soluciones no dan reacción positiva de ion cloruro. Esta identificación se realiza acidificando con ácido nítrico al 10% la solución eluida y añadiendo solución de nitrato de plata. Al añadir el ácido nítrico aparece un precipitado blanco cristalino que es el nitrato de la base cuaternaria y que se disuelve por agregado de alcohol frío, previo a la adición de

nitrato de plata.

3) Preparación de las anhidrobases A y B. Los líquidos eluidos de la resina se reúnen y llevan a sequedad calentando en baño de maría hirviendo y a vacío (50 mm.). El residuo se trata como se describió en la preparación de estos compuestos empleando óxido de plata.

Se obtuvo 0,260 g. (59%) de p.f. 129-130° de anhidrometiltetrahydroberberina A y 0,136 g. (30%) de anhidrometiltetrahydroberberina B de p.f. 111°. Russell obtuvo 59% de la base A de p.f. 135° y 28% de la base B que aisló como clorhidrato.

Reacciones coloreadas con tetranitrometano. Una gota de una solución al 10% de la anhidrobases en cloroformo se mezcla con una gota del reactivo sobre una placa de toque de fondo blanco. Si el test resulta positivo se desarrolla un color amarillo intenso. Se debe comparar con un ensayo en blanco.

Ambas anhidrometiltetrahydroberberinas (A y B) dan positivo este test para dobles ligaduras, mientras que la tetrahydroberberina y sus sales cuaternarias (N-metílicas) no modifican el color original del reactivo.

Espectros de absorción ultravioleta. Anhidrometiltetrahydroberberina A: λ min. 260 m μ , log ϵ 3,05; λ max. 285 m μ , log ϵ 3,78. Anhidrometiltetrahydroberberina B: λ min. 247 m μ y 287 m μ , log ϵ 2,74 y 2,60 respectivamente; λ max. 263 m μ y 301 m μ , log ϵ 3,03 y 2,67 respectivamente.

Cromatografías sobre papel. Anhidrometiltetrahydroberberina A. Sistema 1, Rf. 0,66; sistema 2, Rf. 0,43; sistema 3, Rf. 0,45 y sistema 4, Rf. 0,86. Anhidrometiltetrahydroberberina B. Sistema 1, Rf. 0,87; sistema 2, Rf. 0,96; sistema 3, Rf. 0,97 y sistema 4, Rf. 1,0

Cromatografías en placa delgada. Solvente empleado: Benceno; metanol: 9; 1. Anhidrometiltetrahydroberberina A: Rf. 0,03. Anhidrometiltetrahydroberberina B: Rf. 0,90. Solvente empleado: Cloroformo; acetona; dietilamina: 5; 4; 1. Anhidrometiltetrahydroberberina A: Rf. 0,05. Anhidrometiltetrahydroberberina B: Rf. 0,87.

Transformación de la anhidrobase A en la anhidrobase B. En una cápsula de porcelana se disuelven 100 mg de la anhidrometiltetrahydroberberina A en un ml. de alcohol diluido (50%). Calentando en un baño de agua hirviendo, se evapora a sequedad la solución contenida en la cápsula. Se disuelve luego el residuo que resulta en 0,5 ml. de alcohol, se diluye esta solución con un volumen igual de agua y se repite la evaporación hasta sequedad.

El aceite transparente que se obtiene en la cápsula, luego del tratamiento descripto antes se disuelve totalmente en 0,7 ml. de etanol hirviendo y por enfriamiento de esta solución en un baño de hielo y agua, cristalizan 80 mg. (80%) de la anhidrometiltetrahydroberberina B de p. f. 1109.

ANHIDROMETILTETRAHIDROBERBERINA B. (Preparada con potasa alcohólica). En un balón de 25 ml. de capacidad se suspenden 100 mg. de la mezcla cruda de los ioduros isómeros de N-metil-tetrahydroberberina en 10 ml. de una solución de hidróxido de potasio en metanol al 20%. Esta suspensión se hierve a reflujo durante tres horas y se observa que inmediatamente de iniciado el mismo el sólido se disuelve totalmente.

Cumplido el periodo de calentamiento de tres horas se destila el metanol calentando a vacío, hasta concentrar la solución a la mitad de su volumen. Se diluye luego la misma con 5 ml. de agua y se repite la concentración de la solución acuoso-alcohólica hasta un volumen aproximado de 5 ml. que se transfieren

a una ampolla de decantación que contiene 50 ml. de agua.

Al efectuar la última dilución en agua se observa que la anhidrobase B perturba la solución; al separar de la misma como un aceite que se extrae con tres porciones de éter de 10 ml. cada una.

De la solución etérea, previamente secada con sulfato de sodio y filtrada, se elimina el solvente por destilación y de esta manera resulta un residuo aceitoso transparente que pesa 64 mg.

Se disuelve el residuo de 64 mg. en 0,3 ml. de etanol corriente y por enfriamiento en baño de hielo y agua cristaliza 58 mg. (90%) de la anhidrobase B de p.f. 111-112°.

Oxidaciones con tetraóxido de uranio. Se adaptó el método de Schmid y Schmid (1952) de la siguiente manera: En un balón de 25 ml. se disuelven 35 mg. de la amidromeclitetrahidroberberina B de p.f. 111° en 1,4 ml. de éter absoluto, se agregan 0,03 ml. de piridina absoluta y sobre esta solución se añaden 1,4 ml. de solución etérea de ácido ósmico al 2%. Al agregar la solución del ácido ósmico se nota la aparición de un color marrón en la solución seguida de la precipitación de una masa de color marrón claro. Se tapa bien y se deja a temperatura ambiente durante una noche.

Se evapora a sequedad la solución a presión reducida y luego el residuo se agita con una mezcla de un ml. de cloroformo y 2 ml. de una solución que contiene 100 mg. de hidróxido de sodio y 400 mg. de manita en 20 ml. de agua. Se mantiene la agitación hasta que la capa cloroformica se haya decolorado (2 horas). Entonces se extrae con éter y luego de separarlo se lo evapora a sequedad.

Al residuo se le agrega un ml. de acetato etilo; cristaliza agujas algo oscuras (16 mg.) de p.f. 160-164o.

Coloración con ácido periódico. Se disuelven 15 mg. de las agujas de p.f. 160-164o en 7,5 ml. de alcohol diluido (50%). Se agregan a esta solución 25 mg. de ácido periódico disueltos en un ml. de agua y previamente llevados a pH 6,7 con bicarbonato de sodio. Esta solución de color pardo se deja 12 horas a temperatura ambiente y luego se le agregan 12 ml. de solución de cloruro estabólico al 6% en ácido clorhídrico al 10%.

El formaldehído formado se destila recogiénolo sobre un ml. de solución de sulfato de sodio al 1%. Se pone en evidencia la presencia de formaldehído por la acción del ácido cromotrópico de la siguiente manera: 5 ml. del destilado se mezclan con 5 ml. de la solución de ácido cromotrópico y se calienta durante una hora a 100o; gradualmente aparece un color azul característico. Se debe hacer un ensayo en blanco.

Reacción de Lemieux: En un erlenmeyer de 50 ml. se disuelven 6 mg. de la anhidrobasa B de la tetrahidroberberina en 7 ml. de agua y 0,2 ml. de piridina. A esta solución se le añaden 10 ml. de periodato de sodio 0,02 N y luego un ml. de permanganato de potasio 0,005 N. se deja en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agrega al erlenmeyer que contiene la solución 5 ml. de arsenito de sodio 2 N y un ml. de ácido sulfúrico 20 N.

Luego de 15 minutos de reposo se toma un ml. de la solución anterior y se mezcla con igual volumen de ácido cromotrópico, en un tubo de 10 ml. de capacidad. Se detecta el formaldehído por el intenso color azul que se produce luego de calentar el tubo a 100o durante 30 minutos.

OXIDO DE LA ANHIDRONETILTETRAHIDROBERBERINA A Se procedió como indican Haworth y Perkin (1926a) Sobre una solución fría (3%) de 200 mg. del ácido perbenzoico en 5 ml. de eter, contenida en un tubo de ensayos de 25 ml. de capacidad se añade a gota otra de 200 mg. de la anhidrobasa A de la tetrahidroberberina de p.f. 1302 en 2 ml. de cloroformo cuidadosamente purificado Terminado el agregado de la solución de la anhidrobasa resulta una solución clara que se deja en reposo en baño de hielo y agua Puede observarse que dicha solución se torna gradualmente turbia y comienza a separar agujas cristalinas incoloras.

Para completar la oxidación se deja el tubo tapado en la heladera durante toda una noche y al día siguiente se agrega al mismo 5 ml. de una solución de hidróxido de potasio al 10% y se agita fuertemente De esta manera se eliminan los ácidos (benzoico y perbenzoico) que puedan haber coprecipitado con el óxido de amina que permanece soluble y se separa por filtración.

Los cristales incoloros filtrados (170 mg.) de p.f. 124-125° se recrystalizan con agua (5 ml.) y se obtienen 155 mg. (91%) de p.f. 133° Haworth y Perkin obtienen este óxido con igual rendimiento y p.f. 135°

Espectro de absorción ultravioleta. λ min. 256 m μ , log ϵ 3,82; λ max. 219 m μ y 302 m μ , log ϵ 4,45 y 4,06 respectivamente.

Cromatografías sobre papel. Sistema 1, Rf. 0,77; sistema 2, Rf. 0,87 sistema 3, Rf. 0,84; sistema 4, Rf. 0,90.

Cromatografías en placa delgada. Solvente empleado: benceno; metanol:9;1 Rf. 0,31 Solvente empleado: cloroformo Rf. 0,03

ALOCRIPTOPINA (MAGARINA I). Se siguió la técnica que utilizó Russell (1956). En un balón de destilación se disuelven 100 mg.

de la enzima de la enzima... hidroberberina A de p.f. 1439 en 1,5 ml. de una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado (2:1). La solución amarilla resultante se calienta una hora en un baño de vaselina a 100°. Durante el calentamiento se observa que la solución se colorea gradualmente de marrón durante los primeros 10 minutos, luego de lo cual el color de la misma ya no se intensifica.

Terminado el calentamiento la solución se diluye con 3 ml. de agua y se alcaliniza con hidróxido de sodio al 20% hasta pH 9,0; aparece un precipitado pardo que se puede extraer totalmente con 3 porciones de 5 ml. de cloroformo cada una.

La solución cloroformica se lava con 5 ml. de agua y luego se seca con sulfato de sodio y se filtra. Se elimina el cloroformo por destilación; el residuo se disuelve en metanol (0,2 ml.) y se diluye con éter (1,4 ml.). Burbujendo ácido clorhídrico seco en esta solución precipita el clorhidrato de alocriptopina de p.f. 1872.

Disolviendo la sal de la alocriptopina en agua caliente y alcalinizando con hidróxido de sodio al 20% precipita un sólido casi incoloro que luego de filtrado y seco se puede recrystalizar de etanol. Se obtuvo 55 mg. de alocriptopina de p.f. 159-160° Russell dá p.f. 160161°.

No se observó depresión en el punto de fusión mezcla de la alocriptopina con una muestra auténtica del alcaloide natural (Capurina I).

Cromatografía sobre papel. Sistema 1, Rf 0,56; sistema 2, Rf. 0,50; sistema 3, Rf. 0,85; sistema 4, Rf. 0,86.

Cromatografías en placas delgada Solvente empleado: metanol; Rf. 0,38. Solvente empleado: cloroformo Rf. 0,07.

ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA FAGARINA II.

ALDEHIDO VERATRICO. Por metilación de la vainillina con sulfato de metilo, siguiendo exactamente la técnica propuesta por Buck (1950), se obtuvo este aldehído con 88% de rendimiento y p.f. 45°. Buck indica un rendimiento de 82-87% y p.f. 43-44,5°.

AZLACTONA DEL ACIDO α -ETILAMINO- β -(3,4-dimetoxifenil)-ACRILICO. En este caso se adaptó el método general que describen Niederl y Ziering (1942), modificándolo levemente con lo que se logró elevar el rendimiento de 20-40% de p.f. 167° que indican los autores mencionados a 56% de p.f. 166-167° obtenido por nosotros. Se procedió de la siguiente manera:

En un erlenmeyer de un litro de capacidad se mezclan 16,6 g. (0,1 mol) de aldehído varátrico, 11,7 g. (0,1 mol) de ácido acético, 0,2 g. (0,1 mol) de acetato de sodio y 20,4 g. (0,2 moles) de anhídrido acético.

Se introduce el erlenmeyer, con la suspensión resultante, en un baño de vaselina y se calienta éste en forma gradual hasta 120°. El contenido del erlenmeyer se transforma en una solución roja cuyo color se intensifica. Se mantiene el calentamiento del baño a la temperatura indicada durante siete horas, luego de lo cual se retira el erlenmeyer del baño de vaselina y se deja en reposo durante toda la noche a temperatura ambiente.

Al día siguiente el contenido del erlenmeyer, que ha solidificado completamente, se le agregan 50 ml. de agua caliente (80°) y se desmenuza el sólido formado.

La azlactona obtenida de esta manera se filtra y luego se lava con 3 porciones de 20 ml. de agua a temperatura ambiente y

luego con 10 ml. de alcohol diluido (50%).

Se obtienen de esta manera 13,9 g. (56%) de p.f.166-167º. Para una ulterior purificación se puede recrystalizar de alcohol. El producto recrystalizado pesa 11,2 g. y tiene p.f.167º.

ACIDO (3,4-dimetoxifenil)-PIRUVICO. Preparamos este ácido exactamente como indican Niederl y Ziering (1942) de la siguiente manera:

En un erlenmeyer de 100 ml. de capacidad se mezclan 4,94 g. (0,02 moles) de la azlactona del ácido α -etilamino- β -(3,4-dimetoxifenil)-acrílico y 20 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 5%.

Se calienta la solución resultante hasta lograr la disolución de la azlactona, lo que ocurre transcurridos 15 minutos de iniciado el calentamiento. La solución así obtenida, que tiene color marrón oscuro, se trata con carbón decolorante y se filtra la misma a un balón de 200 ml. de capacidad. Se agregan en el balón 4,10 ml. de ácido clorhídrico concentrado, de esta manera el pH de la solución disminuye a valores comprendidos entre 3 y 4 (papel indicador), el color de la solución cambia del marrón original a rojo y aparece simultáneamente un precipitado - es el ácido (3,4-dimetoxi)- α -acetaminocinámico p.f.205º - que no es necesario filtrar.

Se hierve a reflujo la suspensión obtenida, durante 3 horas, para controlar la espuma que se produce en forma abundante durante la ebullición se pueden agregar algunas gotas de alcohol octílico con lo cual se puede evitar este inconveniente.

El ácido cinámico en suspensión se va disolviendo gradualmente durante el calentamiento en medio ácido hasta resultar una

solución límpida.

Se deja enfriar el contenido del balón y de esta manera separa en forma cristalina el ácido(3,4-dimetoxifenil)-pirúvico. Se filtra el precipitado formado y se deja secar en un desecador. Se obtienen 3,58 g. (80%) de p.f. 180°.

Las aguas madres pueden hervirse una hora más para aumentar el rendimiento del ácido pirúvico. Se obtienen de esta manera 0,63 g. más de igual p.f. Total 4,21 g. (91%).

Si se recrystaliza con ácido acético se obtienen 3,79 g. (81%) de p.f. 185°. La recrystalización ulterior con este solvente no aumenta el p.f. del producto obtenido.

Niederl y Ziering (1942) obtienen 90% de rendimiento de un ácido pirúvico de p.f. 185°.

AZLACTONA DEL ACIDO α -BENZOILAMINO - β -(3,4-dimetoxifenil)-ACRILICO. Fue preparada exactamente de acuerdo a las indicaciones de Buck e Ide (1950), y se obtuvo 70% de rendimiento de un producto de p.f. 149-150°. Buck e Ide (1950) indican igual p.f. y un rendimiento del 69-73%.

ACIDO HOMOVERATRICO. Sobre una solución fría (0-2°) de 7,2 g. del ácido (3,4-dimetoxifenil)-pirúvico en 180 ml. de hidróxido de sodio 1,6N se agregan gota a gota 60 ml. de agua oxigenada al 20%(en peso) también fría (0-2°) y a una velocidad tal que se mantenga la temperatura por debajo de los 10°, lo que se consigue mediante una eficaz agitación de la solución reaccionante sumergida en un baño de hielo y agua. Terminado el agregado se deja en reposo la solución, durante 12 horas a 5°, al cabo de las cuales se la calienta 15 minutos a 60°.

Se precipita el ácido (3,4-dimetoxifenil)-acético por acidificación lenta con ácido clorhídrico al 10%, a la vez que se enfría la solución para evitar que el ácido se separe como una goma difícilmente friable. Se obtiene 5,6 g. del ácido hidratado en agujas incoloras de p.f. 78-80°. Se seca por 24 horas en desecador al vacío con cal sodada, donde pierde agua y este producto anhidro se recrystaliza de benceno, da 4,9 g. (85%) de p.f. 98°. Synder, Buck e Ide (1950) dan p.f. 98°.

ACIDO (3,4-metilendioxi)-CINAMICO. Por condensación del piperonal (3,4-metilendioxi-benzaldehído) con ácido malónico disueltos en piridina y empleando trazas de piperidina como catalizador, según Haworth, Perkin y Rankin (1924) se obtuvo con 92% de rendimiento y p.f. 235-236° (los autores dan p.f. 233°). Cristaliza de etanol con rendimiento del 80%, en agujas incoloras de p.f. 237-238°. Para las operaciones subsiguientes se puede emplear el ácido sin recrystalizar.

ACIDO (3,4-metilendioxi)-HIDROCINAMICO. Preparamos este ácido por hidrogenación catalítica utilizando como catalizador Niquel Raney en un caso y platino sobre alúmina al 5% en otro.

a) Uso del Niquel de Raney como catalizador. 2 g. del ácido (3,4-metilendioxi)-cinámico (p.f. 237-238°) disueltos en 30 ml. de solución de hidróxido de sodio al 10% fueron reducidos en el aparato de Parr, empleando 3 ml. de suspensión de Niquel de Raney (aproximadamente 180 mg. de catalizador), con hidrógeno a 3 atmósferas de presión, durante 5 horas, al cabo de las cuales el catalizador se filtró y por acidificación con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 se precipitó el ácido en forma de

agujas cristalinas que pesaron 1,68 g. de p.f. 83-86°. Se recrystalizó de benceno-éter de petróleo y dió p.f. 84-85° con un rendimiento total de 59%.

b) Uso del platino como catalizador. 20 g. del ácido (3,4-metilendioxi)-cinámico (p.f. 237-238°), finamente pulverizados, se suspenden en 200 ml. de etanol y se reducen en presencia de 40 g. de catalizador (platino sobre alúmina al 5%), con hidrógeno a tres atmósferas durante 12 horas. El catalizador se filtra y luego se evapora el alcohol al vacío. Se deja en desecador 2 horas y allí el residuo aceitoso cristaliza en largas agujas de p.f. 83-85°, pesan 18,5 g. (92%).

Se puede purificar este ácido disolviéndolo en hidróxido de sodio al 20%, tratarlo con carbón y precipitarlo por acidificación, de esta manera da p.f. 85-87°.

AMIDA DEL ACIDO (3,4-metilendioxi)-HIDROCIINAMICO. Se obtuvo esta amida como indican Haworth, Perkin y Rankin (1924). Recristalizada en agua da p.f. 124-125° y un rendimiento de 84%. Los autores mencionados dan para este ácido p.f. 122°.

HOMOPIPERONILAMINA (3,4-metilendioxi-feniletilamina). Por el método de degradación. De los diversos métodos ensayados se la sintetizó por el que recomiendan Faltis, Wagner y Adler (1944).

Hemos observado que el rendimiento de la reacción de degradación de Hoffman para obtener la homopiperonilamina depende fundamentalmente de disponer de una buena solución de hipoclorito de potasio. Ensayos sistemáticos han demostrado la importancia de los detalles que se describen para su preparación y si no se toman en cuenta se obtienen soluciones de hipoclorito

to de potasio de título muy bajo y además con un elevado contenido de clorato de potasio, producido este por oxidación-reducción del hipoclorito. El clorato de potasio oxida a la homopiperonilamina determinando la formación de sustancias de color muy intenso que tornan rojiza a la amina deseada.

Se procedió de la siguiente manera: Sobre 5 g. de amida (p.f. 124-125°), disueltos en 75 ml. de agua a 90°, contenidos en un erlenmeyer de 500 ml. de capacidad, provisto de un agitador eléctrico, se agregan con agitación constante 30 ml. de hidróxido de potasio normal, la temperatura desciende a 75° y algo de amida comienza a precipitar. Luego se agregan de una sola vez, 75 ml. de la solución de hipoclorito de potasio (0,47 M), la temperatura baja a 60°; se continúa agitando la solución sin calentar durante dos horas más, al cabo de las cuales queda en el erlenmeyer una solución que contiene un aceite rojizo. Se suspende la agitación y luego de agregar 45 g. de hidróxido de potasio se hierve a reflujo 3 horas. Se enfría la solución y se extrae con éter (3 veces con 30 ml. cada vez); las soluciones etéreas se unen y se extraen con ácido clorhídrico 2 N. Esta solución ácida se alcaliniza con hidróxido de sodio al 40%, se extrae con éter, se seca el éter toda la noche con sulfato de sodio, se filtra y luego de evaporar se destila a 8 mm de presión, recigiéndose la fracción que pasa a 135-136°. El rendimiento fué del 54%.

(3,4-metilendioxi)-NITROESTIRENO. Se siguió la técnica de Slotta y Haberland (1933) procediendo de la siguiente manera: En un erlenmeyer de 100 ml. de capacidad se disuelven 20 g. de piperonal, 8 g. (7,1 ml.) de nitrometano y 0,2 g. del clorhidrato de metilamina. A esta solución se agrega 0,1 g. de carbonato

de potasio anhidro y se deja a temperatura ambiente durante 10 días, agitando ocasionalmente.

Aparece gradualmente, en el erlenmeyer un precipitado de agujas amarillas que va aumentando en cantidad hasta que todo el contenido del erlenmeyer se transforma en una masa sólida. Se desmenuza el sólido amarillo y se agregan 10 ml. de alcohol helado. Se filtra y lava con 5 ml. de etanol frío.

Se obtienen de esta manera 24,3 g. (95%) del nitroestireno de p.f. 160-162°. Los autores citados obtienen 93,5% de rendimiento de un producto de igual punto de fusión.

HOMOPIPERONILANINA. Por reducción del nitroestireno. Se ensayaron algunos métodos de reducción catalítica que dieron rendimientos bajos por cuyo motivo adoptamos el empleo del hidruro de litio y aluminio como agente de reducción, siguiendo la técnica de Erne y Ramirez (1950).

Se colocan en un cartucho de papel 5,0 g. del 3,4-metilendioxi ω -nitroestireno. Se introduce el cartucho y su contenido en un aparato de Soxhlet de 50 ml. de capacidad. Se adapta al Soxhlet un refrigerante y un balón de 500 ml. de capacidad que contiene 300 ml. de éter y 3,5 g. de hidruro de litio y aluminio y se hierve el éter a reflujo de manera que desagote el Soxhlet cada 5 minutos.

Transcurridas 8 horas de reflujo, se ha disuelto todo el contenido del cartucho y se suspende el calentamiento. Se retira el balón del Soxhlet y luego de enfriar en un baño de hielo y agua se agregan en el balón cuidadosamente 260 ml. de ácido sulfúrico 2 N.

Todo el contenido del balón se transfiere a una arpillera de

y se separa la capa etérica que se desecha.

La solución ácida se alcaliniza con 260 ml. de hidróxido de sodio 30%, de esta manera se forma un precipitado voluminoso que se disuelve al terminar el agregado de la solución alcalina. Se extrae con cinco porciones de 100 ml. de éter cada una. La solución etérica se seca con sulfato de sodio anhidro.

Se evapora el éter al vacío, evitando que el residuo resultante tenga contacto con el aire para evitar la carbonatación de la homopiperonilamina.

Se obtienen 3.6 g. de la amina (90%).

Un picrato de esta amina, preparado por agregado de una solución alcohólica de ácido pícrico sobre la solución de la amina en etanol tiene p. f. 175-177° Eins y Ramirez (1950) dan para este derivado p. f. 176-177°.

ACIDO VERATRICO. Se lo preparó por oxidación del 3,4-dimetoxibenzaldehído según la técnica general propuesta por Linther y Parks (1948). Se obtuvo un producto de p. f. 180° con 93% de rendimiento. Los autores citados dan 94% de rendimiento en la oxidación y p. f. 180,5 - 181° (corr.).

CLORURO DEL ACIDO VERATRICO. El ácido verátrico se convirtió según el método de H. Mayer (1901) en su cloruro, lográndose un cloruro de ácido de p. f. 69-70° con 70% de rendimiento. Mayer (1901) da p. f. 70° pero no consigna el rendimiento.

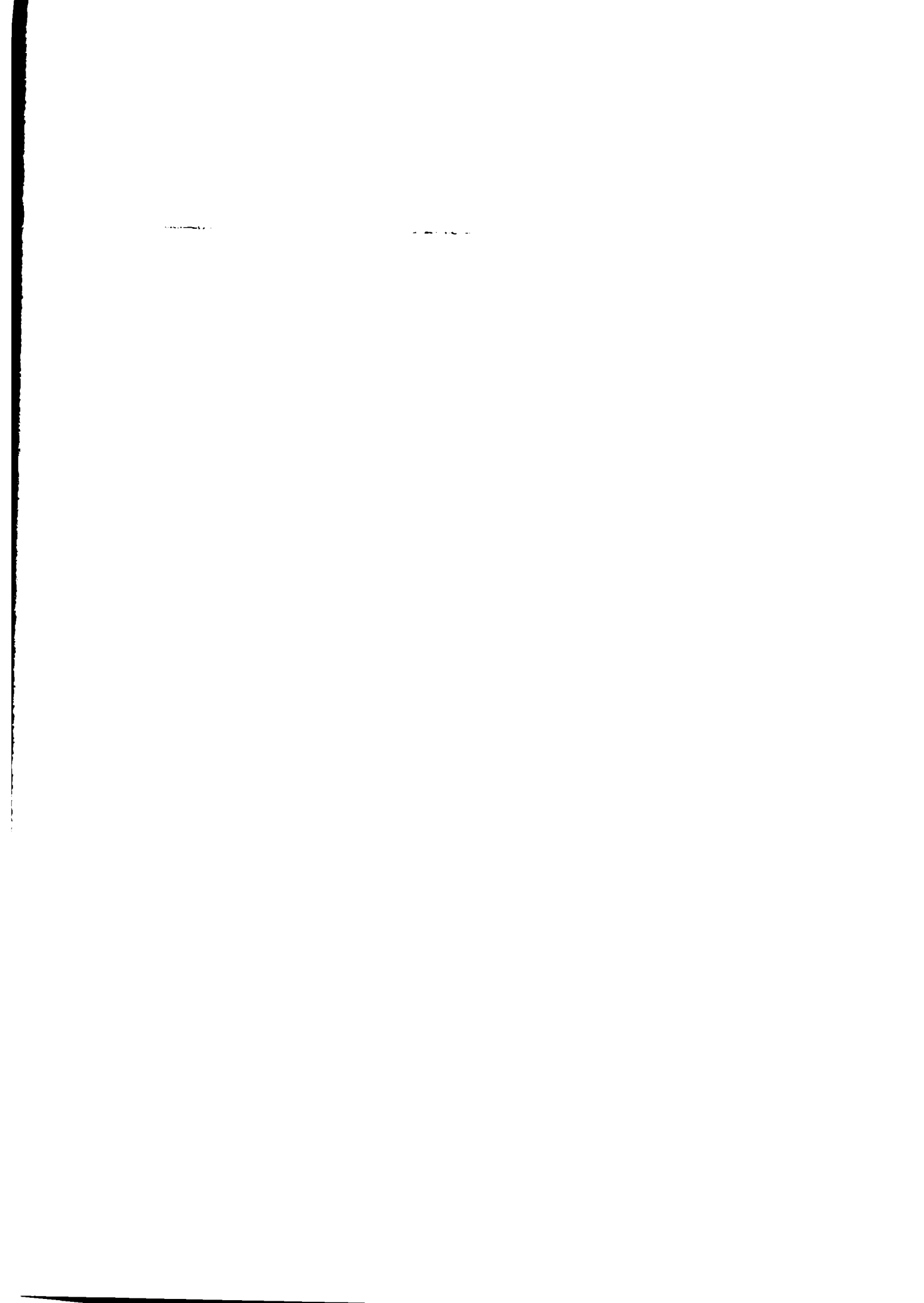
(3,4-dimetoxi)- ω -DIAZOACETOFENONA. El cloruro del ácido verátrico se transformó, de acuerdo a la metodología de Arndt y Bistort (1935) en la diazoacetona con 90% de rendimiento y p. f. 75°.

A 2,20 g. (0,063 moles) de amida (p.f. 135°) disueltos en 30 ml de cloroformo purificados y contenidos en un balón de 250 ml de capacidad, se le agregan 5,0 g. de pentacloruro de fósforo lentamente y agitando, continuamente para evitar el apelmazamiento, manteniendo la temperatura entre 0-5°, la adición dura una hora y media. Se mantiene durante 5 días a 5°. Se forma así una masa cristalina de color amarillo, que va aumentando hasta el segundo día. Se agrega entonces 5,0 g. de hielo y el sólido se disuelve. Se destila al cloroformo y el agua; se lo seca al aceite residual parcialmente en despedador. Este aceite se disuelve en poco alcohol absoluto caliente (aprox. 30 ml.) y luego se hace alcalino por el agregado de 40 ml. de potasa alcohólica 20%. Sobre la solución alcalina se agrega agua en cantidad aproximadamente 10 veces su volumen, se enturbia ésta y así se deja reposar 3 horas, luego se filtran las agujas incoloras de 6,7-metilendioxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina. Se obtienen 1,82 g. (94%) de p.f. 82-84°.

La dihidroisoquinolina puede purificarse de la siguiente manera: Se disuelven en la mínima cantidad de cloroformo 200 mg. de la dihidroisoquinolina y esta solución se introduce en una columna de 6,0 g. de alúmina anhidra de grado III y se eluye con cloroformo seco.

En la parte superior de la columna quedan absorbidos los productos coloreados que impurifican a la dihidroisoquinolina, y de la misma eluye una solución de color amarillo muy pálido que evaporada a sequedad deja un residuo de 190 mg. que cristaliza rápidamente y tiene p.f. 87-88°.

La deshidratación de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(3,4-metilendioxi-fenilet(1))-acetamida, fue hecha también por Haworth,



Haworth, Perkin y Rankin (1924), reduciendo con ácido clorhídrico y estaño han obtenido este producto de p.f. 236°. No consignan datos de rendimiento.

Espectro de absorción ultravioleta. Clorhidrato de la 6,7-metilendioxi-1-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina λ min. 253 m μ , log ϵ 2,94; λ max. 233 m μ y 287 m μ , log ϵ 4,07 y 3,85 respectivamente.

Cromatografía en placa delgada. Empleando alúmina neutra de grado III y utilizando cloroformo como solvente la tetrahidroisoquinolina tiene Rf. 0,17.

TETRAHIDRO-PSEUDO-BERBERINA. Se descompone el clorhidrato de la 6,7-metilendioxi-1-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con hidróxido de sodio al 20% y se extrae la base con cloroformo. Esta solución se seca con sulfato de sodio y luego se filtra el sulfato de sodio, se evapora el cloroformo. El residuo obtenido se trata con solución de formaldehído al 40% exactamente como describen Haworth, Perkin y Rankin (1924) y de esta manera se obtiene la tetrahidro-pseudo-berberina de p.f. 175-176°, con un rendimiento del 60%. (Haworth, Perkin y Rankin dan p.f. 177° y rendimiento 60%).

Espectro de absorción ultravioleta. λ min. 254 m μ , log ϵ 2,92; λ max. 288 m μ , log ϵ 3,95.

Cromatografías sobre papel. Sistema 1, Rf. 0,56; sistema 2, Rf. 0,91; sistema 3, Rf. 0,86; sistema 4, Rf. 0,94.

Cromatografía en placa delgada. Solvente empleado: cloroformo. Tetrahidro-pseudo-berberina Rf. 0,60.

TUBOS DE N-METIL-TETRAHIDROPSEUDOBERBERINA. En un tubo de ensa-

doberberina: Sistema 1, Rf. 0,56; sistema 2, Rf. 0,85; sistema 3, Rf. 0,45; sistema 4, Rf. 0,60.

Electroforesis sobre papel. α -ioduro de N-metil-tetrahidrodoberberina: Desplazamiento observado: 53 mm (Buffer pH 8,0; potencial, 220 volts; tiempo, 60 minutos).

β -Ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina. Los cristales de p.f. 246-249^o se recrystalizan 3 veces con metanol y se obtiene el β isómero puro de p.f. 266-267^o.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{24}NO_4$: C, 52,40; H, 5,02; I, 26,37. Encontrado: C, 52,23; H, 5,17; I, 26,00.

100 mg de este isómero se disuelven en 84 ml. de metanol a 52^o y en 13 ml de este solvente a ebullición.

Espectro de absorción ultravioleta: β -ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina. λ min. 260 m μ ; log ϵ 3,10; λ max. 290 m μ , log ϵ 3,90.

Cromatografías sobre papel β -ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina: Sistema 1, Rf. 0,35; sistema 2, Rf. 0,80; sistema 3, Rf. 0,15; sistema 4, Rf. 0,35.

Electroforesis sobre papel β -ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina: Desplazamiento observado: 29 mm. (Buffer pH 8,0; potencial, 220 volts; tiempo, 60 minutos)

Sublimación de los ioduros de N-metil-tetrahidropseudoberberina

En un sublimador se introducen 30 mg. del β ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina y se evacua el mismo con una bomba difusora de mercurio; cuando la presión en el aparato ha descendido a 5 u se calienta, con un baño metálico, el recipiente que contiene la sustancia en forma gradual hasta llegar a 280^o; a esa temperatura se observa que se deposita una sustancia incolora en las paredes del sublimador. Se mantiene al caliente

0.

β

α

β

β

α

4

ε

ε

α

β

α

Transformación del β -cloruro de N-metil-tetrahidropseudoberberina en el correspondiente β ioduro. Se disuelven 50 mg. del β cloruro de p.f. 256-257^o en 8 ml. de agua caliente (50^o) y a esta solución se le añade 0,5 ml. de una solución de ioduro de sodio al 10%. Inmediatamente precipita el β -ioduro de N-metil-tetrahidropseudoberberina que se filtra y seca. Pesa 5 mg. (82%) y tiene p.f. 266-267^o.

ANHIDROMETILTETRAHIDROPSEUDOBERBERINA A. En un erlenmeyer de 100 ml. de capacidad se agregan a temperatura ambiente y durante 10 minutos una solución de 200 mg. del β -cloruro de N-metil-tetrahidropseudoberberina de p.f. 256-257^o, en 40 ml. de agua libre de anhídrido carbónico, con óxido de plata húmedo (proveniente de 240 mg. de nitrato de plata). Inmediatamente de iniciada la agitación aparece en la suspensión un precipitado blanco amorfo que se oscurece gradualmente.

Se filtran las sales de plata empleando una gruesa capa de ayuda filtrante. La solución filtrada, que es completamente incolora, se concentra calentando (90-100^o) a vacío (50 mm.) hasta un volumen de 3 o 4 ml.

Al enfriar la solución concentrada cristaliza en agujas muy finas la anhidrobasa cíclica, que filtrada y seca pesa 160 mg. (88%) y tiene p.f. 150-151^o.

Recristalizando varias veces en agua y alcohol se obtiene un producto de p.f. 153-154^o.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{23}NO \cdot H_2O$. C, 67,29; H, 6,60; N, 6,14. Encontrado: C, 67,29; H, 6,53.

Espectro de absorción ultravioleta. Anhidrometil-tetrahidropseudoberberina A: λ máx. 223 m μ y 254 m μ , $\log \epsilon$ 3,04 y 3,00

Reacciones coloradas con tetranitrometano. Las anhidrometiltetrahidropseudoberberinas (A y B) dan positivo el test para dobles ligaduras con tetranitrometano, procediendo como se indicó en la sección correspondiente de la reinvestigación de la síntesis de la alocriptopina. Las sales N-metílicas de la tetrahidropseudoberberina dan resultado negativo al aplicar este test.

Oxidaciones con tetraóxido de osmio y ácido periódico. Procediendo como ya se indicó al aplicar estas oxidaciones a las anhidrobases de la serie de la tetrahidroberberina se pudo detectar formaldehído luego de oxidar la anhidrometiltetrahidropseudoberberina B. (aceite obtenido por descomposición del picrato con resina IRA-400). En este caso no se pudo aislar el glicol en estado cristalino luego de la reacción con tetraóxido de osmio.

El empleo de la misma técnica con la anhidrometiltetrahidropseudoberberina A condujo a un resultado negativo en la detección del formaldehído con el ácido cromotrópico.

Reacción de Lemieux. Empleando la metódica descrita en la sección correspondiente de la reinvestigación de la síntesis de la alocriptopina se pudo detectar fácilmente formaldehído a partir de la anhidrometiltetrahidropseudoberberina B, obtenido como un aceite luego de descomponer con resina IRA-400 su picrato.

La anhidrobases A dió negativo este test.

Transformación de la anhidrometiltetrahidropseudoberberina A en la correspondiente anhidrobases B. Luego de sucesivas evaporaciones de la solución acuoso-alcohólica de la anhidrometiltetrahidropseudoberberina A de p.f. 153-154°, como se describe en la sección correspondiente de la reinvestigación de la síntesis de la alocriptopina se obtuvo un aceite, del cual por tratamiento con solución saturada de ácido pícrico en alcohol se pudo obtener el pi-

crato de la anhidrobasa B de p.f. 195-196° con 78% de rendimiento. El punto de fusión mezcla con el picrato de la anhidrobasa B obtenido en la reacción de Hoffmann no mostró depresión.

ESTUDIO PARA LA SINTESIS DE LA HUNEMANINA.

CLORURO DE BERBERINA. En un vaso de precipitados de 1,5 l. de capacidad, se disuelven agregando de a poco y agitando, 30 g. de sulfato ácido de berberina en 800 ml. de agua caliente (80°). La solución resultante, de color anaranjado, separa cristales amarillos si la temperatura es menor de la indicada.

Se agrega luego con una bureta, gota a gota, una solución de hidróxido de sodio al 50% a la vez que se agita vigorosamente con un agitador eléctrico. Cuando la solución se hace más alcalina que pH 6 se torna de color rojo oscuro y opaca, pero no hay aparición de precipitado alguno. Al llegar a pH 7 se nota la formación de abundante espuma. A aproximadamente pH 8,5 se han consumido alrededor de 40 ml. de solución de hidróxido de sodio y aparece un precipitado de aspecto amorfo. Se enfría entonces la solución, introduciéndola en un baño de agua con hielo, se detiene la agitación y se deja en reposo media hora. La temperatura debe llegar a menos de 20°; si no se toma esta precaución el precipitado suele separarse de la solución como una goma.

Se agita ahora nuevamente y se continúa agregando hidróxido de sodio mas rapidamente; la masa de precipitado aumenta gradualmente hasta que se agregan 90 ml. de la solución alcalina. Un nuevo agregado no produce mas precipitado.

Se deja reposar, en frío, dos horas; luego se filtra empleando un filtro de placa filtrante. se lava con 50 ml. de hidróxido de sodio al 5% helado. El sólido de color blanco amarillento se saca del filtro y se disuelve en 600 ml. de ácido acético al 50%, dando una solución de color rojo oscuro. A esta solución se le

agrega agitando lentamente 28 ml. de una solución saturada de cloruro de sodio en agua.

Aparecen, de esta manera, en el seno de la solución agujas muy finas y brillantes. Se deja esta solución en reposo a 5° durante toda la noche y al día siguiente se filtra y se seca; pesa 28 g. y tiene p.f. 210-211° (desc.). El rendimiento fue 98%. Para esta sustancia Chao Cheu (1951) da p.f. 210° (desc.).

Cromatografías sobre papel. Cloruro de berberina: Sistema 1, Rf. 0,42; sistema 3, Rf. 0,34.

BERBERRUBINA. Se adaptó el método de Frerichs (1910), de la siguiente manera: Se muelen finamente y se mezclan bien en un mortero 4 g. de cloruro de berberina y 8 g. de urea y la mezcla se coloca en un tubo de 2,5 cm. de diámetro, donde al estado sólido tiene una altura de 6 cm. El tubo se sumerge en un baño de aceite o siliconas calentando previamente a 200°. La mezcla comienza a fundir cuando alcanza una temperatura de 135°, la cual se controla por medio de un termómetro interno que se utiliza como agitador. Se produce en ese momento un desprendimiento gaseoso que tiende a formar espuma que puede ser llevada a la parte superior del tubo, esto se controla mediante agitación adecuada con el termómetro interno y retirando el tubo del baño de calentamiento. Este desprendimiento gaseoso dura aproximadamente 15 minutos en forma intensa para luego continuar con mucha menor intensidad. La masa se va volviendo líquida muy viscosa y escurre al fondo del tubo.

En cuanto comienza la fusión, la mezcla original, de color amarillo pasa al rojo, que se va intensificando con el calentamiento, llegando con el tiempo a un color rojo muy oscuro

Controlando la temperatura con el termómetro interno y calentando el baño en forma adecuada, se mantiene la primera a 180° durante 30 minutos contados a partir del momento de conseguir la fusión a 135°. Se retira entonces el tubo del baño y al llegar a la temperatura de 160° se agregan de golpe 24 ml. de agua, con muy buena agitación, para evitar que la masa fundida se solidifique, lo cual dificulta posteriormente la disolución. Se obtiene una solución que no contiene material en suspensión y que una vez fría se extrae 15 veces con porciones de 50 ml. de cloroformo. Las dos fases tienden a formar emulsiones y se recomienda efectuar el mezclado del cloroformo y de la solución roja, en un vaso de centrífuga (200 ml.) que permita la separación de las mismas ulteriormente. El cloroformo extrae el producto rojo intacto.

Los extractos clorofórmicos se reúnen y se lavan con 100 ml. de agua y se elimina el agua visible que contamina la capa clorofórmica por filtración a través de un papel espeso. El cloroformo se destila a vacío a sequedad y empleando metanol para eliminar los últimos restos de cloroformo. El residuo seco que pesa habitualmente entre 2 y 2,2 g. se disuelve en 50 ml. de etanol hirviendo y filtra, si hubiera algunas partículas insolubles. Esta solución dejada a 0° produce un precipitado cristalino de berberrubina, en forma de agujas rojas. Filtradas pesan entre 1,6 y 1,8 g. de cristales de berberrubina de p.f. 287°, que se pueden emplear satisfactoriamente para las operaciones posteriores.

La berberrubina recristalizada varias veces de etanol no aumenta mayormente el punto de fusión anterior y tiene un color rojo oscuro. Una mejor purificación se obtuvo tomando los cristales de berberrubina obtenidos de la primera cristalización

etanol y sometiéndolos a una cromatografía sobre alúmina de grado III. Se observa que hay una porción oscura que no se desplaza y que se separa una banda roja a medida que se pasa solvente, la cual se separó y se extrajo con metanol, filtrando la alúmina.

El metanol evaporado dió una berberrubina que recristalizada de etanol tiene p.f. 290° y un p.f. de 293° en el aparato de Kofler (sin corregir). Frerichs (1910) da para berberrubina p.f. 285°.

Espectros de absorción ultravioleta. a) En buffer pH 3,0. La solución alcohólica de concentración conocida, se diluye exactamente al doble con la solución del buffer. Berberrubina. λ min. 253 m μ , 304 m μ , 390 m μ ; log ϵ 4,152; 3,682; 3,347 respectivamente. λ max. 239 m μ , 273 m μ , 352 m μ , 445 m μ ; log ϵ 4,364; 4,411; 4,291 y 3,795 respectivamente.

b) En alcohol. Berberrubina:

λ min. 258 m μ , 306 m μ , 350 m μ y 454 m μ ; log ϵ 4,184; 3,860; 3,816 y 3,520 respectivamente. λ max. 239 m μ , 277 m μ , 329 m μ , 396 m μ y 514 m μ ; log ϵ 4,471; 4,373; 4,007; 4,056 y 3,714 respectivamente.

c) En alcohol-hidróxido de

sodio. A la solución alcohólica se le añaden 3 gotas de hidróxido de sodio al 40%. Berberrubina: λ min. 258 m μ , 306 m μ , 350 m μ , y 454 m μ ; log ϵ 3,860; 3,882; 3,765; y 3,482 respectivamente. λ max. 239 m μ , 277 m μ , 339 m μ , 396 m μ , 514 m μ ; log ϵ 4,572; 4,388; 4,045; 4,102 y 3,756 respectivamente.

Cromatografías sobre papel. Berberrubina: Sistema 1, Rf. 0,36; sistema 2, Rf. 0,41.

Cromatografía en placa delgada. Solvente empleado: Benceno: metanol; 9:1. Berberrubina: Rf. 0,13

etanol y sometiéndolos a una cromatografía sobre alúmina de grado III. Se observa que hay una porción oscura que no se desplaza y que se separa una banda roja a medida que se pasa solvente, la cual se separó y se extrajo con metanol, filtrando la alúmina.

El metanol evaporado dió una berberrubina que recristalizada de etanol tiene p.f. 290° y un p.f. de 293° en el aparato de Kofler (sin corregir). Frerichs (1910) da para berberrubina p.f. 285°.

Espectros de absorción ultravioleta. a) En buffer pH 3,0. La solución alcohólica de concentración conocida, se diluye exactamente al doble con la solución del buffer. Berberrubina: λ min. 253 m μ , 304 m μ , 390 m μ ; log ϵ 4,152; 3,682; 3,347 respectivamente. λ max. 239 m μ , 273 m μ , 352 m μ , 445 m μ ; log ϵ 4,364; 4,411; 4,291 y 3,795 respectivamente.

b) En alcohol. Berberrubina: λ min. 258 m μ , 306 m μ , 350 m μ y 454 m μ ; log ϵ 4,184; 3,860; 3,816 y 3,520 respectivamente. λ max. 239 m μ , 277 m μ , 329 m μ , 396 m μ y 514 m μ ; log ϵ 4,471; 4,373; 4,007; 4,056 y 3,714 respectivamente.

c) En alcohol-hidróxido de sodio. A la solución alcohólica se le añaden 3 gotas de hidróxido de sodio al 40%. Berberrubina: λ min. 258 m μ , 306 m μ , 350 m μ , y 454 m μ ; log ϵ 3,860; 3,882; 3,765; y 3,482 respectivamente. λ max. 239 m μ , 277 m μ , 339 m μ , 396 m μ , 514 m μ ; log ϵ 4,572; 4,388; 4,045; 4,102 y 3,756 respectivamente.

Cromatografías sobre papel. Berberrubina: Sistema 1, Rf. 0,36; sistema 2, Rf. 0,41.

Cromatografía en placa delgada. Solvente empleado: Benceno:metanol; 9:1. Berberrubina: Rf. 0,13

TETRAHIDROBERBERRUBINA (1) NANDININA. En un recipiente de 200 ml. de capacidad se colocan 1,3 g. de berberrubina cristalizada de p.f. 290°, disueltos en 200 ml. de etanol. Como catalizador se emplea platino sobre alúmina al 5% (1,3 g.). La presión del hidrógeno al comenzar la reducción es de 3 atmósferas. Se agita entonces la mezcla y se observa una decoloración continua de la solución. A los 45 minutos ha desaparecido el color rojo original de la misma lo cual es una indicación de que ha finalizado la hidrogenación.

Terminada la hidrogenación, se filtra el catalizador empleando super-cell.

La solución resultante, de color amarillo, se oxida rápidamente en contacto con el aire, por lo cual es recomendable protegerla por el empleo de nitrógeno. Se la evapora a sequedad a presión reducida (10 mm. de Hg.) pasando nitrógeno por el capilar. El residuo amarillento que se obtiene se disuelve en 12 ml. de n-propanol hirviendo, dando una solución rosada y fluorescente que por enfriamiento cristaliza. Se filtra después de un reposo de varias horas a 0° dando un gramo de placas irregulares de p.f. 179-181° que pueden emplearse para ulteriores operaciones.

Recristalizando varias veces de n-propanol se obtiene una tetrahydroberberrubina de p.f. 184-185°, que tiene fluorescencia violeta. Späth (1930) da para la (2) nandinina p.f. 187°.

100 mg. de tetrahydroberberrubina son solubles en 20 ml. de metanol (20°), en 19 ml. de etanol (0°), en 16 ml. de n-propanol (0°) y en 11 ml. de propanol-2 a 0°. En éter etílico, 100 mg. requirieron 70 ml. de solvente a 20°.

La tetrahydroberberrubina así obtenida toma un color ro-

sado por estacionamiento al aire. Puede conservarse incolora manteniéndola en un desecador a vacío. Este color rosado es muy difícil de eliminar por cristalizaciones de solventes alcoholicos. Se encontró que un método sencillo de hacerlo es filtrar una solución de la tetrahidroberberrubina impura en cloroformo por una columna de sílica-gel (aproximadamente 1 g. por cada 100 mg. de mandarina), evaporando la solución que pasa por la columna se obtiene una tetrahidroberberrubina prácticamente incolora que por recristalizado de n-propanol da un producto que no presenta fluorescencia. Su p.f. de 184º no se diferencia sin embargo de la tetrahidroberberrubina que no ha sido sometida a este proceso.

Espectros de absorción ultravioleta. a) En buffer pH 3,0. La solución alcoholica, de concentración conocida, se diluye exactamente el doble con la solución del buffer. Tetrahidroberberrubina (2) mandarina: λ min. 255 m μ ; log ϵ 2,228. λ max. 236 m μ ; log ϵ 3,836

b) En alcohol. Tetrahidroberberrubina. λ min. 254 m μ ; log ϵ 2,878. λ max. 285 m μ ; log ϵ 3,766

c) En alcohol-hidróxido de sodio. Solución alcoholica con 3 gotas de hidróxido de sodio 40%. Tetrahidroberberrubina. λ min. 269 m μ ; log ϵ 3,598. λ max. 294 m μ ; log ϵ 4,120
Cromatografías sobre papel. Tetrahidroberberrubina. Sistema 1, Rf. 0,53, sistema 3, Rf. 0,89.

Cromatografías en placa delgada. Solvente empleado: Benceno:natozol; 9:1. Tetrahidroberberrubina. Rf. 0,35.

Electroforesis sobre papel. Tetrahidroberberrubina: Desplazamiento observado 45 mm. (Buffer pH 3,0, potencial 200 volts, tiempo 60 minutos.

Metilación de tetrahidroberberrubina. Obtención de tetrahidroberberrubina. 50 mg. de tetrahidroberberrubina de p.f. 184º se disol-

vieron en 10 ml. de metanol a temperatura ambiente y se añadieron 5 ml. de éter conteniendo el diazometano proveniente de 0,5 g. de N-nitroso N-metilurea, dejando la solución en reposo 16 horas a 5°.

Se destila a vacío el solvente y el residuo se disuelve en 2 ml. de etanol caliente, por enfriamiento da cristales en forma de agujas de p.f. 169-170° (31 mg.). El p.f. no aumenta por sucesivas cristalizaciones.

No hubo depresión en el p.f. mezclados con tetrahidroberberina racémica de p.f. 169-170°. Por cromatografía en papel, en placa delgada y por electroforesis en todos los casos la movilidad fue la misma para los dos preparados.

o-ACETIL-TETRAHIDROBERBERUBINA. En un tubo de ensayos de 5 ml. de capacidad se disuelven 150 mg. de tetrahidroberberubina (p.f. 184-185°) en un ml. de piridina absoluta. Se añade a esta solución, de color rosado, un ml. de anhídrido acético y se observa que la misma se torna de color amarillo. Se tapa el tubo y se deja en reposo durante toda una noche.

Al día siguiente el contenido del tubo se vierte en un vaso de precipitados de 10 ml. de capacidad y se evapora la piridina y el anhídrido acético en un desecador evacuado que contiene potasa y parafina. Para eliminar el exceso de piridina que queda en el residuo se lo disuelve en 0,5 ml. de metanol y la solución resultante se evapora nuevamente a sequedad en el desecador. El proceso de disolución en metanol y su ulterior evaporación a vacío se puede repetir las veces que sea necesario para eliminar el olor de la piridina en el residuo del vaso de precipitados.

La o-acetil-tetrahidroberberubina cruda, libre de piridina.

se disuelve en 4 ml. de propanol-2, y luego de enfriar en baño de hielo y agua cristaliza el derivado acetilado, en placas rectangulares, casi incoloras, que filtradas y secas pesan 150 mg. (89%) y tienen p.f. 160-163°.

Luego de recrystalizar tres veces con propanol-2 el punto de fusión se mantiene constante en 162-163°.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{21}O_2N$: C, 68,65; H, 5,67; CO₂H, 11,98.

Encontrado: C, 68,41; H, 5,79; CO₂H, 11,53.

Espectro de absorción ultravioleta. o-acetiltetrahidroberberubina. λ min. 2,5 μ ; log ϵ 2,87; λ max. 284 μ ; log ϵ 3,87.

IODUROS DE N-METIL-TETRAHIDROBERBERUBINA: En un balón de 50 ml de capacidad se hierve a reflujo una suspensión de 1,72 g. de tetrahidroberberubina (mandinina racémica) de p.f. 183-184° y 10 ml. de yoduro de metilo, calentando en un baño de agua a 90°. A poco de calentar comienza a aparecer un precipitado cristalino que aumenta con el tiempo. A los 30 minutos se detiene la ebullición, destila a vacío el yoduro de metilo y se termina su eliminación, dejando el residuo amarillento durante una noche en un desecador con parafina. Se lo coloca en un tubo de centrifuga, se añade metanol en volumen equivalente a 10 veces su peso y se agita a temperatura ambiente con una varilla la mezcla tratando de lograr una muy buena suspensión y al mismo tiempo evitar que se evapore metanol. Se deja entonces reposar la suspensión 10 minutos y se separa la solución por centrifugación. Esta extracción se repite dos veces mas con el mismo volumen de metanol. Conviene proceder rapidamente en estas operaciones pues en los extractos, al reposar, comienza a aparecer un precipitado cristalino cuya formación se favorece por enfriamiento a 5° de

rante 16 horas. Se filtra entonces el sólido, cuyo peso decrece en cada extracción y que funde a 167° (d-se) y que en total pesa 0,22 g.

La porción insoluble tiene un peso de 0,48 g y un p.º de 266-267°.

α-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina: Los cristales amarillos de p.f. 167° se recristalizan varias veces de etanol llegando a obtenerse 94 mg. de p.f. 172°.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{22}O_4NI$: C, 51,40; H, 4,74; I, 27,16. Encontrado: C, 51,20; H, 5,18; I, 26,93.

100 mg. de esta sal se disuelven en 16,5 ml. de metanol a 50°C y en 3,3 ml. del mismo solvente a ebullición.

Espectro de absorción ultravioleta: α-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina. λ min. 258 mμ, log ε 3,00. λ max. 287 mμ, log ε 3,76.

Cromatografías sobre papel: α-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina. Sistema 1, Rf. 0,59; sistema 3, Rf. 0,49.

β-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina: El residuo poco soluble de p.f. 266-267° se recristaliza varias veces de metanol obteniéndose 140 mg. de p.f. 280-281°.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{22}O_4NI$: C, 51,40; H, 4,74; I, 27,16. Encontrado: C, 51,57; H, 4,73; I, 26,92.

100 mg. de esta sal se disuelven en 38 ml. de metanol a 50°C y en 18 ml. de este alcohol a ebullición.

Espectro de absorción ultravioleta. β-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina: λ min. 260 mμ, log ε 3,01; λ max. 287 mμ, log ε 3,75.

Cromatografías sobre papel. β-Ioduro de N-metil-tetrahidroberberubina: Sistema 1, Rf. 0,39; sistema 3, Rf. 0,28.

CLORUROS DE N-METIL-TETRAMETIL-TERBERBERRUBINA: En un balón de 500 ml de capacidad se suspenden 5,0 g. de la mezcla cruda de los isómeros de clorometilatos de tetrahidroberberrubina en 200 ml. de metanol; se satura la suspensión con ácido clorhídrico gaseoso seco, lo que se pone de manifiesto cuando el gas que ya no queda retenido escapa por la boca del balón. A medida que transcurre el burbujeo del ácido clorhídrico, el residuo sólido de la suspensión se va disolviendo, resultando una solución amarilla con un tinte marrón. Se hierve la solución durante 45 minutos; se agrega carbón decolorante y se filtra en caliente. Resulta una solución de color amarillo pálido que da reacción negativa de ioduros con nitrito de sodio. Se evapora el metanol a vacío y se elimina el exceso de ácido clorhídrico del residuo, dejando el balón una noche en un desecador con potasa.

Este residuo, mezcla de los clorometilatos isómeros de tetrahidroberberrubina, se hierve con 20 ml. de etanol durante 10 minutos aproximadamente; de esta manera, aunque no se logra la disolución total se transforma en una masa cristalina que se filtra y lavase el β isómero, más insoluble, de p. f. 266-267°, pesa 1,36 g. (34%), Rf. 0,27 en el sistema 3.

Las aguas madres y líquidos de lavados se llevan a sequedad evaporando el solvente a vacío; y se disuelve el residuo en 10 ml. de etanol. Dejando en reposo a temperatura ambiente, de la solución separan, en forma cristalina, 1,13 g. (28%) de p. f. 256-258°. Rf. 0,27 (mancha de color intenso) y Rf. 0,48 (mancha de color débil). Es una mezcla del β isómero (Rf. 0,27) y del α isómero (Rf. 0,48).

El líquido filtrado, que tiene color oscuro se enfría en baño de hielo y agua y se separa así: 0,53 g. (13%) de p. f. 239-

2419 Rf. 0,27 (débil intensidad) y 0,48 (muy intenso). Es una mezcla enriquecida del isómero α .

La solución filtrada, de color marrón, se deja a temperatura ambiente dos días y se obtienen 0,30 g. (75%) de p.f. 244-248° y de color amarillo. Rf. 0,48 en el sistema 3.

De esta manera se obtuvo cristalino el 82,5% del residuo original, correspondiendo aproximadamente al isómero β , las insoluble, el 74% y al isómero α , el 26%.

α Cloruro de N-metil-tetrahydroberberrubina: Los residuos de p.f. 239-241° y p.f. 244-248° se reúnen y cristalizan varias veces con agua obteniéndose un producto de p.f. 237-238°.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{21}O_4NCl$: Cl, 9,43. Encontrado: Cl, 9,68.

100 mg. se disuelven en 1,0 ml. de agua a 5° y en 0,15 ml. de agua hirviendo.

Espectro de absorción ultravioleta. α -cloruro de N-metil-tetrahydroberberrubina. λ mín. 226 m μ y 259 m μ ; log ϵ 3,91 y 2,95 respectivamente. λ max. 237 m μ y 287 m μ ; log ϵ 3,97 y 3,83 respectivamente.

Cromatografías sobre papel: α -cloruro de N-metil-tetrahydroberberrubina: Sistema 3, Rf. 0,48.

Electroforesis sobre papel. α -cloruro de N-metil-tetrahydroberberrubina. Desplazamiento observado: 24 mm. (buffer pH 8,0; potencial 200 volts; tiempo: 20 minutos).

β Cloruro de N-metil-tetrahydroberberrubina. Los residuos de p.f. 266-267° y p.f. 256-258° reunidos se cristalizan varias veces de etanol, y se obtienen cristales de p.f. 267°.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{22}O_4$: Cl, 9,43. Encontrado: Cl, 9,31.

100 mg. de esta sal se disuelven en 7,6 ml. de etanol a 50° y en 3,3 ml. de alcohol a ebullición.

Espectro de absorción ultravioleta. β -cloruro de N-metil-tetra-
hidroberberrubina. λ min. 286 m μ y 279 m μ ; log ϵ 3,90 y 2,94 res-
pectivamente.

Cromatografías sobre papel. β -cloruro de N-metil-tetrahidrober-
berrubina: Sistema 3, Rf. 0,27.

Electroforesis sobre papel. β -cloruro de N-metil-tetrahidrober-
berrubina: Desplazamiento observado: 10 mm. (Buffer pH 8,0, poten-
cial 200 volts; tiempo 20 minutos).

Transformación de los cloruros de N-metil-tetrahidroberberrubina
en los correspondientes ioduros. Se disuelven 100 mg. del β clo-
ruro de N-metil-tetrahidroberberrubina (p.f. 267 $^{\circ}$) en 30 ml. de
agua, para lo cual es suficiente un leve calentamiento (40 $^{\circ}$).

A la solución incolora se le agrega 0,5 ml. de una solución
de ioduro de sodio al 10%; inmediatamente se observa la copiosa
precipitación del β -ioduro de N-metil-tetrahidroberberrubina que
una vez filtrado y seco pesa 120 mg. (96%) y tiene p.f. 280-281 $^{\circ}$.
Este precipitado da reacción positiva de ioduros con nitrito de
sodio.

AMHIDROMETIL-TETRAHIDROBERBERRUBINA A. En un erlenmeyer de 100 ml.
de capacidad se agitan a temperatura ambiente y durante 10 minu-
tos, una solución de 325 mg. del β -cloruro de N-metil-tetrahidro-
berberrubina en 50 ml. de agua con óxido de plata húmedo (prove-
niente de 220 mg. de nitrato de plata).

Se agrega en el erlenmeyer ayuda filtrante y se eliminan
las sales de plata por filtración a través de un filtro que tie-
ne una gruesa capa de ayuda filtrante. Estas precauciones se deben
tener en cuenta para evitar que pase al líquido filtrado un pre-
cipitado muy fino que da turbiedad a la solución.

El filtrado, que tiene color dorado, se concentra calentando (90-100°) a vacío (50 mm.) hasta un volumen de 4 o 5 ml..

Por enfriamiento de la solución filtrada, de color marrón intenso, se obtiene un precipitado de agujas sedosas de la anhidrobasa cíclica. Los cristales filtrados y secos pesan 195 mg. (66%) y tienen p.f. 196-197°.

Para purificar la anhidrobasa cíclica cruda se disuelve el precipitado cristalino de p.f. 196-197° en 4,5 ml. de n-propanol y luego de enfriar se filtran las agujas largas (176 mg.) de p.f. 199°, que se mantiene constante luego de varias recristalizaciones de agua y n-propanol.

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$: C, 67,21; H, 6,49; N, 3,92.
Encontrado: C, 66,78; H, 6,24; N, 4,13.

Espectro de absorción ultravioleta: Anhidrometiltetrahidroberberribina A: λ min. 227 m μ y 260 m μ ; log ϵ 3,84 y 2,97 respectivamente. λ max. 236 m μ y 288 m μ ; log ϵ 3,95 y 3,77 respectivamente.

Cromatografía sobre papel. Anhidrometiltetrahidroberberribina A: Sistema 3, Rf. 0,27.

HIDRATO DE LA ANHIDROMETILTETRAHIDROBERBERRUBINA B. En un balón de 250 ml. de capacidad se suspenden 0,5 g. de la mezcla cruda de los ioduros isómeros de N-metil-tetrahidroberberribina en 120 ml. de una solución de hidróxido de potasio en metanol al 25%.

Esta suspensión se hierve a reflujo durante 3 horas y se nota que el sólido se disuelve a pocos minutos de iniciado el calentamiento.

Se destila el metanol a vacío, concentrando la solución en s-

ta la mitad de su volumen; se añade al balón 60 ml. de agua y se repite la destilación a vacío hasta concentrar nuevamente a la mitad. El agregado de agua y la destilación ulterior se repite dos veces más.

Se enfría la solución y se transfiere ésta a una ampolla de decantación donde se extrae la anhidrometil tetrahydroberberubina B con 3 porciones de 50 ml. de cloroformo que se reúnen.

La solución clorofórmica se seca con sulfato de sodio se filtra y se evapora el solvente; el residuo aceitoso, que pesa 0,34 g. (92%) se disuelve en 3 ml. de etanol caliente y se acidifica con ácido clorhídrico gaseoso.

Por enfriamiento de la solución alcohólica ácida cristalizan 293 mg. del clorhidrato de la base vinílica de p.f. 225º.

Se purifica por sucesivas cristalizaciones de etanol y se obtiene un producto de p.f. 229-230º, constante.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{20}N_2$: C, 63,91; H, 5,90; Cl, 9,43. Encontrado, C, 63,87; H, 5,76; Cl, 9,30.

Cromatografías sobre papel. Anhidrometil tetrahydroberberubina B (solución clorofórmica de la anhidrobase): sistema 3, Rf. 0,90.

Reacciones coloreadas con tetranitrometano. Ambas anhidrometil tetrahydroberberubinas (A y B) dan positivo el test para dobles ligaduras con el tetranitrometano, procediendo como se indica en la sección correspondiente de la reinvestigación de la síntesis de la alocriptopina. Las sales N-metílicas de la tetrahydroberberubina dan resultados negativos al aplicar este test.

Oxidaciones con tetraóxido de amonio y ácido periódico. Empleando la misma técnica descrita en la reinvestigación de la alocriptopina se pudo detectar la presencia de formaldehído en los pro-

ductos de oxidación de la anhidrometiltetrahydroberberubina B. Aunque en este caso no se pudo aislar, en estado cristalino, el glicol correspondiente luego de la oxidación con tetraóxido de osmio.

Por el contrario, no se pudo reconocer formaldehído al aplicar este procedimiento a la anhidrometiltetrahydroberberubina A. Transformación de la anhidrometiltetrahydroberberubina A en el clorhidrato de la correspondiente anhidrobase B. Por sucesivas evaporaciones de las soluciones acuoso-alcohólicas de la anhidrometiltetrahydroberberubina A de p.f. 199^o, procediendo de acuerdo a las indicaciones dadas en la sección correspondiente a la reinvestigación de la síntesis de la alocriptopina se obtuvo un aceite transparente, algo amarillo, que disuelto en alcohol y acidificado con ácido clorhídrico gaseoso produjo, con 70% de rendimiento el clorhidrato de la anhidrometiltetrahydroberberubina B de p.f. 229-230^o.

Metilación de la anhidrometiltetrahydroberberubina B. Obtención de la anhidrometiltetrahydroberberina B. Se disuelven en 5 ml. de éter etílico 100 mg. del residuo que resulta de evaporar la solución clorofórmica de la anhidrometiltetrahydroberberubina B (obtenida por descomposición de su clorhidrato de p.f. 229-230^o). A esta solución se le añade 10 ml. de solución etérea de diazometano (provenientes de 1 g. de N-nitroso-N-metilurea) y se agita durante dos horas.

Se observa un desplazamiento de burbujas (nitrógeno) durante los primeros 10 minutos de agitación.

Se evapora destilando a vacío hasta sequedad y el residuo aceitoso de color amarillento pálido se trata con 0,5 ml. de etanol caliente; éste se disuelve totalmente y por enfriamiento cris-

talizan 100 mg. (92%) de la anhidrometil tetrahidroberberina
p.f. 1119.

El punto de fusión mezcla, de este producto obtenido por ac-
tilación con diazometano y una muestra de la anhidrometil tetra-
hidroberberina B, no mostró depresión alguna, se pudo comprobar ad-
más la identidad de ambos compuestos por cromatografía en papel
y en placa delgada.

COMPUESTOS OBTENIDOS CON ACETONITRILLO

Preparación: En un tubo de ensayos de 5 ml. de capacidad se disuelven 350 mg. de la anhidrometiltetrahydroberberina A (p.f. 130°) en 2 ml. de acetonitrilo, para lo cual es suficiente un leve calentamiento.

La solución en acetonitrilo se hierve a reflujo durante 15 minutos luego de lo cual se deja la misma, aun caliente, en reposo a temperatura ambiente. Se observa la aparición de cristales cúbicos incoloros cuya formación se favorece enfriando la solución en un baño de hielo y agua cuando ésta ha alcanzado la temperatura ambiente. Filtrados y secos los cristales pesan 220 mg. y tienen p.f. 162°.

Luego de dos recristalizaciones con acetonitrilo del compuesto de p.f. 162° se obtienen 185 mg. de p.f. 218° que se mantiene constante en sucesivas recristalizaciones con acetonitrilo.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{24}NO_4 \cdot (OH) \cdot 5CH_3CN$: C, 62,60; H, 7,12; N, 14,13; O, 16,14; Encontrado: C, 63,03; H, 6,34; N, 14,14; O, 16,16.

Espectro de absorción ultravioleta. Anhidrometiltetrahydroberberina A: λ min. 256 μ , log ϵ 3,05. λ max. 285 μ , log ϵ 4,28. Compuesto de p.f. 218°: λ min. 224 μ y 257 μ ; log ϵ 3,24 y 3,79 respectivamente. λ max. 233 μ y 286 μ ; log ϵ 4,32 y 4,02.

Tratamiento con ioduro de sodio. Se disuelven 50 mg. del compuesto de p.f. 218° en 6 ml. de agua caliente (50°) y se añade 0,5 ml. de solución de ioduro de sodio al 10%. Inmediatamente precipita el β -ioduro de N-metil-tetrahydroberberina. Los cristales filtrados y secos pesan 45 mg. y tienen p.f. 248°.

El punto de fusión mezcla con el β -ioduro obtenido por el tratamiento de la tetrahydroberberina con ioduro de metilo.

de un caso de depresión

Hidrogenación de la anhidrometiltetrahidroberberina A En un

aportante para hidrogenación, se 50 ml. de agua y 100 mg. de la anhidrobase. Se hidrógeno en un medio ácido clorhídrico 3M y se hidrógeno en presencia de platino en una presión atmosférica en un medio de 10 mg. de platino durante una hora. Se filtra el catalizador y diluye la solución con 5 ml. de ácido clorhídrico.

La solución ácida de la dihidrobases se alcaliniza con hidróxido de sodio al 20% y se extrae la separación en un éter que se extrae con 3 porciones de éter de 5 ml. La fase acuosa se evapora no da reacción de Meyer.

Se evapora el éter, previamente desecado, hasta un volumen de 1 ml. y se agrega éter de petróleo (60-70°). Cristaliza la dihidrobases de p.f. 128° Russell (1956) de p.f. 129° para este base.

La dihidrobases de p.f. 128° no da reacción con tetranitrato de acetano, a diferencia de la anhidrobases A original que produce un intenso color amarillo con este reactivo.

El mismo derivado se produce en la hidrogenación de la anhidrometiltetrahidroberberina A se efectúa agregando a la solución en ácido clorhídrico 100 mg. de acetonitrilo.

Hidrogenación del compuesto de p.f. 218° 100 mg. del compuesto de p.f. 218° fueron sometidos a un tratamiento idéntico al que se describió antes para la reducción de la anhidrometiltetrahidroberberina A (p.f. 130°).

Luego de alcalinizar la mitad de la solución ácida, que se sometida a la hidrogenación, no se observó precipitación ni pudo extraer con éter la sustancia responsable de la reacción de Meyer positiva en la fase acuosa.

Por agregado de 2 ml. de solución de yoduro de sodio a la otra mitad de la solución ácida se produjo la separación del yoduro de N-metil-tetrahydroberberina que filtrado y seco pesó 90 mg. (95%) de p.f. 248°.

REACTIVOS UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO.

Acido acético. Este ácido fue preparado de acuerdo a la metodología de Herbst y Shemin (1950) con rendimiento de 90% y p.f. 207^a. Los autores citados indican para esta preparación un rendimiento de 82-92% y p.f. 207-208^a.

Acido hipúrico. Fue obtenido con un rendimiento de 70% y p.f. 187-188^a siguiendo la técnica que emplean Ingersoll y Babcock (1950), quienes preparan este ácido con 64-68% de rendimiento y p.f. 186-187^a.

Acido cromotrópico. La solución del ácido cromotrópico se prepara disolviendo 0,2 g. del ácido en 2 ml. de agua y luego se agregan 48 ml. de ácido sulfúrico 13 N.

Hipoclorito de potasio. Se adapta con un tapón de goma, a la boca de un kitasato de 500 ml. de capacidad que contiene 7 g. de permanganato de potasio pero una ampolla de decantación de 250 ml. cuyo vástago tiene una longitud de 20 cm. (puede prolongarse el de una ampolla común con un tubo de vidrio y conexiones de goma) En la ampolla de decantación se colocan 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado.

La salida lateral del kitasato se conecta a través de un tubo de vidrio acodado, a un tubo kitasato, que cumple las funciones de frasco lavador. Este contiene en su interior 40 ml. de agua que forma una columna de 7 cm. de altura.

El gas lavado, que sale del tubo lateral del frasco que contiene el agua, burbujea, conducido por otro tubo acodado en el fondo de una probeta de 500 ml. refrigerada exteriormente con un baño de hielo y agua. Dentro de la probeta se colocan 100 ml. de una solución de hidróxido de potasio al 17% y luego 100 g. de

hielo machacado.

La operación se comenzó cuando la solución de hidróxido de potasio ha llegado a 0-29 en forma homogénea. Se comienza a añadir ácido clorhídrico al permanganato gota a gota de tal manera que en media hora se adicionen 30 ml. de ácido. Comienza el desprendimiento de cloro y se observa un burbujeo bastante intenso del gas en la probeta. Este se hace cada vez más lento; se agita entonces el kitasato para favorecer el desprendimiento gaseoso. Sin embargo el mismo casi se detiene y en la práctica esto ocurre cuando la adición de clorhídrico oscila entre los 29 y 30 ml. Se detiene entonces la adición y se comienza a calentar el kitasato, cada vez con mayor intensidad hasta ebullición en la solución. El desprendimiento de cloro se reinicia con relativa intensidad, que va decayendo rápidamente. A los 10 minutos de hervir la solución del kitasato, la ebullición puede suspenderse (cuidado con la reabsorción del lavador), pues el desprendimiento de cloro ha disminuido considerablemente.

En toda esta operación debe controlarse continuamente la temperatura de la solución de hidróxido de potasio, que está en la probeta, la cual no debe subir de 20, lo que se logra con relativa facilidad. De otra manera se produce clorato.

Se tituló la solución de hipoclorito con tiosulfato de sodio 0,1 N según el método que dan Kolthoff y Sandell (1956). Procediendo de la manera descrita anteriormente se obtienen soluciones de concentraciones que varían entre 0,4 y 0,5 molar. Si no se tiene en cuenta la temperatura de la solución de hidróxido de potasio de la probeta durante el burbujeo del cloro, el título de la solución resultante rara vez sobrepasa la concentración 0,25 molar.

Tetranitrometano. En un erlenmeyer de 100 ml. de capacidad se agrega en frío 2,7 ml. de ácido nítrico fumante (d. 1,52) con 2,4 ml. de ácido acético glacial. Se añaden 6,7 ml. de anhídrido acético y se deja en reposo, refrigerando bajo una corriente de agua durante 2 horas. Se deja luego en reposo a temperatura ambiente durante 21 horas y por último se mantiene el erlenmeyer en un baño de agua a 60-70° durante 3 horas.

Se añade al erlenmeyer 45 ml. de agua fría y se observa la separación de dos capas; se separa la de tetranitrometano, de un volumen que se lava con hidróxido de sodio 1% y luego con agua.

El tetranitrometano lavado se seca con sulfato de sodio, para usarse este reactivo puro o diluido al 50% con cloroformo.

Oxido de plata. (Para la condensación de diazocetonas). Sobre una solución de 1,5 g. de nitrato de plata en 3 ml. de agua se agregan 2 ml. de hidróxido de sodio 20% con agitación. El precipitado que se forma se lava con agua hasta que el pH llegue a 8, luego con alcohol y se deja secar al aire.

Oxido de plata húmedo. (Para la reacción de Hoffman). Se prepara añadiendo sobre una solución de 2,5 g. de nitrato de plata en 2 ml. de agua caliente (80-90°), hidróxido de sodio 20% gota a gota y agitando hasta que no se produzca más precipitado al añadir la solución alcalina. Se decanta la solución y se lava con 5 porciones de agua de 30 ml. cada una.

Esta cantidad se emplea para transformar 1,5 g. de iodoacetato de tetrahydroberberina.

Test para yoduros. A 2 mg. de la sustancia en estudio, (o el volumen de solución que corresponda) se le agregan 3 gotas de nitrato de sodio al 10%. El iodo liberado da a la solución clorofórmica color rosado.

Primero. Se ha efectuado una revisión de los diversos métodos de obtención de berbina que aparecen en la literatura química que las mismas constituyen el punto de partida para la síntesis de los alcaloides protopínicos.

Segundo. Se ha efectuado igualmente una revisión crítica de diversas etapas que permiten transformar una berbina en el alcaloide correspondiente del grupo de la protopina.

Tercero. Se hizo una reinvestigación de la síntesis de la protopina, que permitió estudiar los detalles del único método conocido, cuando se inició esta tesis, para la síntesis de alcaloides protopínicos.

Cuarto. Se estudiaron los distintos pasos que conducen a la síntesis de la tetrahidropseudoberberina y de la tetrahidroberrubina (nandinina racémica) habiéndose introducido modificaciones que mejoran los rendimientos en diversas etapas.

Quinto. Se han preparado las bases cuaternarias (ioduros y bromuros) de la N-metil-tetrahidropseudoberberina y de la N-metil-tetrahidroberrubina y se ha discutido su conformación.

Sexto. Se ha aplicado la reacción de Hoffman a los cloruros de N-metil-tetrahidropseudoberberina habiéndose aislado las N-metil-tetrahidrobases (acética y vinílica).

Septimo. Se ha encontrado que cuando se hierven con acetonitrilo las bases derivadas de la aplicación de la reacción de Hofmann que poseen un heterociclo de diez átomos, se obtienen productos de alto punto de fusión que contienen varios moles de acetonitrilo y de agua por cada mol de anhidrobasa.

En el proceso de producción de estas sustancias la anhidrobasa cíclica se ha cuaternizado a una N-metil-berberina como ha demostrado en el caso particular del compuesto de p.f. 181 en la serie de la tetrahydroberberina.

Octavo. Se han determinado los espectros U.V. e I.R. de casi todas las nuevas sustancias obtenidas.

El espectro I.R. ha permitido establecer que la tetrahydroberberina de p.f. 169-170°, la tetrahydropseudoberberina de p.f. 175-176° y la tetrahydroberberrubina (nandinina racémica) de p.f. 184°, poseen unión trans de los ciclos del núcleo quinolinidínico presente en estas berberinas.

BIBLIOGRAFIA.

- Adams R. y Kales J.E. (1942) J. Am. Chem. Soc. 64, 121.
- Arnold F. y Eiste E. (1935) Ber. 68B, 200.
- Bailey L. y Robinson R. (1948) J. Chem. Soc. 702.
- Barthelme A. y Leyden E. (1901) Ber. 34, 12.
- Bartlett M.F. y Taylor W.T. (1961) J. Am. Chem. Soc. 83, 1702.
- Battersby A.R., Binks R. y Hazell R.S. (1957) Chem. Ind. 1231.
- Battersby A.R., Le Count E., Purcell S. y Thrift R.T. (1961) Chem. Commun. 14, 46.
- Bontly F.M. y Harty A.M. (1963) J. Chem. Soc. 2497.
- Borsari G. (1959) Arch. Pharm. 221, 36.
- Borsh W.W. (1958) Arch. Pharm. 221, 595.
- Bischler A. y Kapierski B. (1893) Ber. 26, 1903.
- Böhman T. y col. (1957) Chem. Ber. 90, 653.
- Bradsher C.K. y Dutta R.C. (1960) J. Am. Chem. Soc. 82, 1145.
- Bradsher C.K. y Jones J.H. (1957) J. Am. Chem. Soc. 79, 6033.
- Bradsher C.K. y Jones J.H. (1958) J. Org. Chem. 23, 420.
- Buck J.S. e Ide H.S. (1952) ver Gilman H. y Blatt A.H. - Sin Organic Chemistry, tome II, par. 56 Ed. Cill. Barcelona (1950).
- Buck J.S., Perkin W.H. y Stevens T.S. (1925) J. Chem. Soc. 12.
- Cain J.C., Johnson J.L. y Smith G. (1913) J. Chem. Soc. 102.
- Cerry V., Josko J. y Labler L. (1961). Coll. Czechoslov. Chem. 21, 1699.
- Corrodi N. y Harbigger E. (1956) Helv. Chim. Acta 39, 680.
- Freig L.E. y Tarbell D.S. (1948) J. Am. Chem. Soc. 70, 2783.
- Chan Cheu K. (1951) Chinese Sci. 2, 191. C.A. 42.
- Diale E. y Fischer R. (1916) Ber. 49, 1521.
- Houston W.E. y Soulding E. (1899) J. Chem. Soc. 71, 280.

Bado H. (1912) Ann. 381, 83, ver Gilman H. -Organic Chemistry-2a Ed., pag. 1173 (1943).

Erne A. Ramirez C. (1950) Helv. Chim. Acta 33, 211.

Faltis F. Wagner G. y Miller E. (1944) Ber. 713, 606.

Frerichs G. (1910) Arch. Pharm. 243, 276.

Freund M. (1913) Ann 297, 1.

Giral F. (1960) Traducción de Fieser T.M. y Fieser M. -Org. of Chemistry (1958) Reinhold Publishing Co. New York.

Gowindachari S. y Padanabai S. (1957) J. Chem. Soc., 557.

Haworth R.D., Peckin W.F. y Rankin W.E. (1927a) J. Chem. Soc., 77.

Haworth R.D., Peckin W.F. y Rankin W.E. (1927b) J. Chem. Soc., 445.

Haworth R.D. y Rankin W.E. (1926a) J. Chem. Soc., 445.

Haworth R.D. y Rankin W.E. (1926b) J. Chem. Soc., 1769.

Haworth R.D., Peckin W.F. y Rankin W.E. (1925) J. Chem. Soc. 127.

Haworth R.D., Peckin W.F. y Rankin W.E. (1924) J. Chem. Soc. 185.

Herbst H.M. y Shemin D. (1950) ver Gilman H. y Blatt A.M. -Síntesis Orgánicas, tomo II, pag. 13. Ed. G. Gili-Barcelona (1950).

Huffman J.W. y Miller E.G. (1930) J. Org. Chem. 25, 90.

Ingham A.W. y Babcock S.E. (1950) ver Gilman H. y Blatt A.M. -Síntesis Orgánicas, tomo II, pag. 325. Ed. G. Gili-Barcelona (1950).

Ingold C.K. (1953) Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Oxford University Press-Ithaca-New York.

Kitasato Z. (1925) J. Pharm. Soc. Japan 422, 1.

Kitasato Z. (1927) Acta Phytochim. Japan 3, 177.

Koepfli J.B. y Perkin W.E. (1926) J. Chem. Soc., 2989.

Leonard E.J. y Cash V.V. (1954) J. Am. Chem. Soc. 76, 2781.

Leitch G.S. y Parts L. (1949) J. Am. Chem. Soc. 71, 22.

Lanske R.R.F. (1954) The Alkaloids Vol. IV pag. 157-Academic Press New York (1954).

Kentze R.H.F., Marion L. y Ledingham A.G. (1942) J. Am. Chem. Soc. 64, 1650.

Mayer H. (1901) Monatsch. 22, 428.

McC. David J.W., Perkin W.H. y Robinson R. (1912) J. Chem. Soc. 101, 1218.

Meisenheimer J. (1919) Ber. 52, 1667.

Moynihan I.V., Schofield K., Jones R.A. y Karitsky A.N. (1961) J. Chem. Soc. 2637.

Muller R. y Macheboeuf M. (1957) Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 64.

Newman H.S. (1956) Steric Effects in Organic Chemistry-J. Wiley and Sons-New York (19)

Niederl J.B. y Ziering A. (1942) J. Am. Chem. Soc. 64, 885.

Patterson A.M. y Capell L.T. (1940) The Ring Index-Interscience Publishing Co.-New York (19)

Perkin W.H. (1916) J. Chem. Soc. 100, 815.

Perkin W.H. (1918) J. Chem. Soc. 113, 772.

Perkin W.H. (1919) J. Chem. Soc. 115, 713.

Perkin W.H., Day J.H. y Robinson R. (1925) J. Chem. Soc. 127, 740.

Pictet A. y Gane A. (1911) Ber. 44, 2480.

Pymon F.L. (1913) J. Chem. Soc. 101, 817.

Pymon F.L. y Coyett H.A.D. (1913) J. Chem. Soc. 101, 290.

Russell P.D. (1936) J. Am. Chem. Soc. 78, 3115.

Schmidt B. (1890) Arch. Pharm. 228, 596 y 600 (1892) 230, 207 y 291.

Schmidt B., Knilling W. y Aschler A. (1926) Ber. 59, 1079.

Schmidt W. y Schmidt E. (1957) Helv. Chim. Acta 35, 1879.

Spr. C. (1949) Experientia 1, 201.

Stämpf J., Harbert J., Rausch R. y Schröder O. (1959) Angew. Chem. 72, 291.

- Scott C.C., Sim G.A. y Robertson J.M. (1962) Proc. Chem. Soc. 355.
Scott C.C., Sim G.A. y Robertson J.M. (1963) ver Asher J.D.M., Robertson J.M., Sim G.A., Bartlett M.F., Sklar R. y Taylor W.I. (1963) Proc. Chem. Soc., 72.
Späth E. (1930) ver Späth y Leithe (1930).
Späth E. y Burger A. (1962) Ber. 59, 1486.
Späth E. y Kruta E. (1928) Monatsh. 50, 341.
Späth E. y Leithe W. (1930) Ber. 63, 3007.
Späth E. y Kossettig E. (1923) Ann. 433, 138.
Späth E. y Folgar H. (1929) Monatsh. 52, 117.
Takemoto M., Kondo T. y Kondo H. (1963) J. Pharm. Soc. Japan 83, 1
Voss A. y Gadamer J. (1910) Arch. Pharm. 248, 43.
Wenkert T. y Roychaudhuri D.K. (1956) J. Am. Chem. Soc. 78, 6417.

Uziapelle