

## Tesis de Posgrado

# Bases cuaternarias de la *Colletia spinosissima* Gmel.

Sánchez, Eduardo Luis

1965

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

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

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

**Cita tipo APA:**

Sánchez, Eduardo Luis. (1965). Bases cuaternarias de la *Colletia spinosissima* Gmel.. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1264\\_Sanchez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1264_Sanchez.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Sánchez, Eduardo Luis. "Bases cuaternarias de la *Colletia spinosissima* Gmel.". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1965.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1264\\_Sanchez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1264_Sanchez.pdf)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

BASES CUATERNARIAS DE LA  
COLLETIA SPINOSISSIMA GMEL.

Eduardo Luis Sánchez

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

1965

·1264

A mis padres

A mi esposa

Quiero destacar la dedicación prestada y el constante estímulo que me hizo llegar el Dr Jorge H. Comín, quien en su carácter de Director de Tesis me sugirió el tema de este trabajo.

Por todo ello, quiero expresarle mi más sincero agradecimiento.

Agradezco también al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, el haberme concedido una beca de iniciación durante el período en que se desarrolló y culminó este trabajo.

Al Dr Martín Tusalkisian por la ayuda prestada en la recolección y clasificación del material vegetal.

A la Dra Blanca B. de Deferrari por algunos microanálisis.

A los Dres Alejandro Paladini y Edmundo Rúveda por haberme facilitado el equipo para llevar a cabo las distribuciones en contracorriente y por su acertado consejo.

Al Dr Orfeo Orazi por haber realizado los espectros de resonancia magnética nuclear de algunos alcaloides.

Al Dr Enrique Dennler por los espectros realizados.

Al Dr B. Franck, de la Universidad de Kiel, por haberme llegado una muestra de 4'-O-metilcoclaurina sintética.

Al Dr J.R.Price, del laboratorio de investigaciones del CSIRO( Australia ), por la muestra de picrato de (+)magnocurarina.

A los Dres W.Klyne y P.M.Scopes, de la Universidad de Londres, por haber realizado las curvas de dispersión rotatoria.

A mis compañeros y a todo el personal de la Cátedra de Química Orgánica, por la cordialidad y apoyo prestados en

todo momento.

Al Departamento de Biblioteca y a todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la impresión de este trabajo.

## INDICE

### ALCALOIDES BENCILISOQUINOLINICOS

Introducción .....	1
Resumen .....	3
Biogénesis .....	12
Transformaciones del núcleo bencilisoquinolínico.....	20
Resonancia magnética nuclear .....	25
<u>ALCALOIDES de RAMNACEAS</u> .....	41

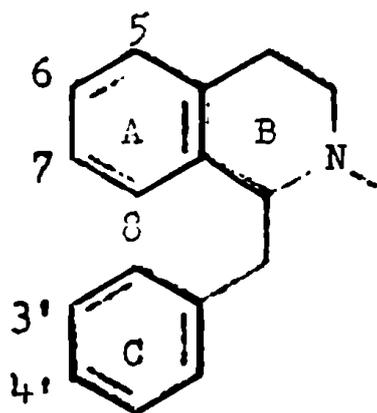
### ALCALOIDES de la COLLETIA SPINOSISSIMA

Antecedentes .....	45
Extracción y aislamiento de las bases .....	46
Separación de las bases.....	47
Magnocurarina .....	48
Cloruro de colletina.....	52
Configuración absoluta .....	62
Figuras .....	66
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u> .....	76
<u>RESUMEN</u> .....	95
<u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	101

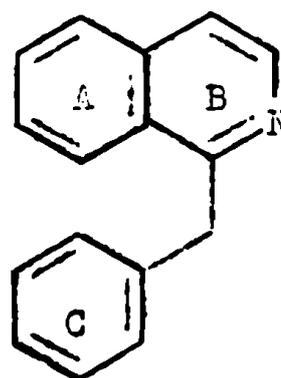
## ALCALOIDES BENZILISOQUINOLINICOS

### Introducción

Los alcaloides benzilisoquinolínicos se caracterizan por poseer el núcleo fundamental I, el cual se encuentra principalmente sustituido en las posiciones 3', 4', 6 y 7, por grupos hidroxilos y metoxilos. Las posiciones 5 y 8 pueden estar también sustituidas, aunque mucho menos frecuentemente. Existen dos tipos principales de sustitución: trisustitución en las posiciones 4', 6 y 7 y tetrasustitución en las posiciones 3', 4', 6 y 7.



I



II

En el caso de la papaverina y sus análogos, el anillo B se encuentra hidrogenado, tal como se indica en la figura II.

Los alcaloides derivados de la tetrahydroisoquinolina (figura I), pueden poseer un hidrógeno, un grupo metilo o dos grupos metilos como sustituyentes en el átomo de nitró-

geno. En este último caso, estamos en presencia de bases cuaternarias.

Estos alcaloides han sido aislados en numerosas ocasiones del reino vegetal. Además de haber sido aislados como tales, se los pudo obtener por ruptura reductiva de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, que constituyen otra familia muy extendida en la Naturaleza( 1 ).

En las páginas siguientes se enumeran los alcaloides bencilisoquinolínicos aislados como tales, habiéndose revisado la literatura hasta julio de 1965.

En este resumen se mencionan los siguientes datos de cada alcaloide: fórmula estructural, punto de fusión, poder rotatorio, especies de las cuales ha sido aislado, derivados conocidos y las síntesis de interés realizadas con posterioridad al año 1960. Las síntesis llevada a cabo anteriormente, pueden ser consultadas en el tratado de Boit( 2 ).

Los alcaloides han sido divididos en dos grupos:

a) los que presentan el núcleo B totalmente hidrogenado y b) los derivados de la papaverina. Dentro de cada grupo se han ordenado según el número creciente de sustituyentes y según el número creciente de grupos metilos que posean.

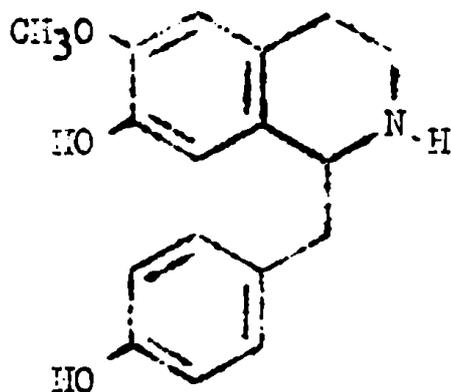
A) Alcaloides con el núcleo B hidrogenado.-Bases secundarias y terciarias.

## (†) COCLAURINA( III ).

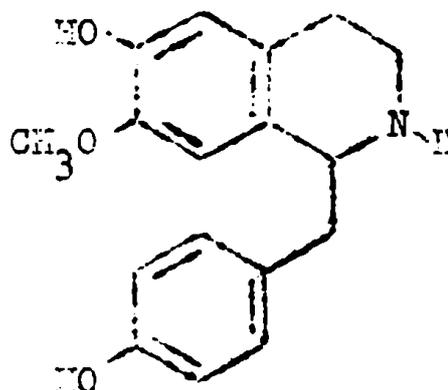
P.f. 220-221°,  $[\alpha]_D^{26} 0^\circ$ .Aislada de Cocculus laurifolius( 3 ), C. laeba( 4 ), C. hirsutus( 5 )( Menispermáceas ), Nachilus macrantha( 6 ) y M. kusanoi( 7 )( Lauráceas ).

Clorhidrato( 263-264° ), triacetil derivado( 174° ) y tribenzoil derivado( 207° ).

Sintetizadaa través de la reacción de Bischler-Na-pieralski( 8 ).



III



IV

## (+) ISOCOCLAURINA( IV ).

P.f. 216-217° ,  $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$  ( ácido clorhídrico dil. ).Aislada de Chondodendron platyphyllum( 9 )( Menispermáceas ).

Clorhidrato( 175-176° )

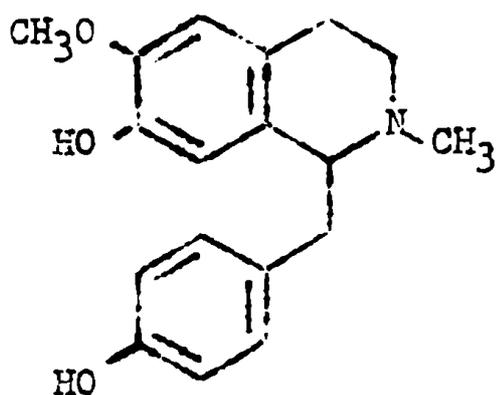
(-) N-METILCOCLAURINA( V ).

Presenta dos formas isomorfas, que funden a 154-155° y 184-185° ;  $[\alpha]_D^{21} -96^\circ$  ( etanol ).

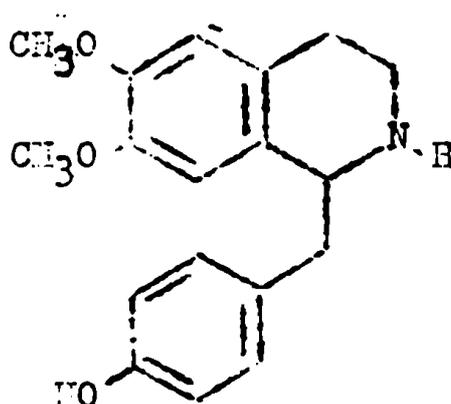
Aislada de Cocculus laurifolius( 10 )( Menispermácea ) y Phyllica rogersii( 11 )( Ranácea ).

Clorhidrato( 252-254° ), iodometilato( 200-202° ), perclorato( 232-234° ).

Sintetizada a través de la reacción de Bischler-Napieralski( 12 ).



V



VI

(-) N-NORARMEPAVINA( VI ).

P.f. 157-158° ,  $[\alpha]_D^{25} -23^\circ$  ( cloroformo ).

Aislada de Melumbo lutea( 13 )( 14 )( Ninféacea ), Nachilus pseudolonguifolia( 15 ), M. kusanoi( 16 ) y M. thunbergii( 17 )( Lauráceas ).

Oxalato( 237-238° ), perclorato( 212-215° ), iodhidrato( 242-245° ), clorhidrato( 159-162° ).

## (-) N-NORARMAVINA.

P.f. 157-158° ,  $[\alpha]_D^{22} + 31,5^\circ$ .

Aislada de Magnolia kachirachirai( 18 )( Magnoliácea ).

Oxalato( 228-229° ), N-metil derivado( 145-146° ).

## (†) N-NORARMEAVINA.

P.f. 140-141° ,  $[\alpha]_D^{26} 0^\circ$  ( cloroformo ).

Aislada de Machilus pseudolonguifolia( 15 ) y M.

thunbergii( 17 )( Lauráceas ).

Oxalato( 210° ), N-metil derivado( 167° ).

Sintetizada a través de la reacción de Bischler-Napieralski( 19 ).

## (-) ARLEPAVINA( VII ).

P.f. 148-149° ,  $[\alpha]_D -118^\circ$  ( cloroformo ).

Aislada de Papaver armeniacum( 20 ), P. floribundum  
( 21 ), P. fugax( 22 )( 23 ) y P. caucasicum( 24 )( Papaverá-  
ceas ).

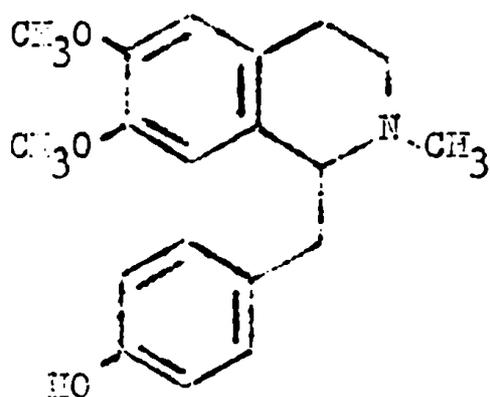
Clorhidrato( 151-152° ), oxalato( 211-212° ), iodo-  
metilato( 199-200° ).

## (‡) ARNEPAVINA.

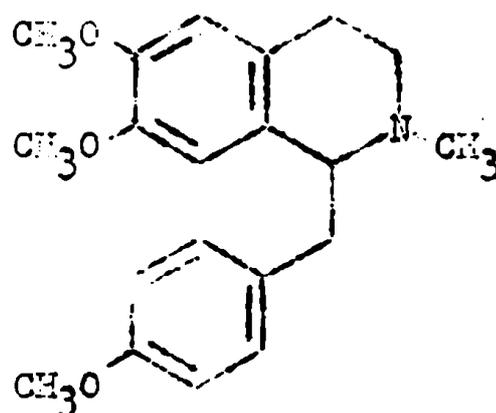
P.f. 167-169° ,  $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$  ( cloroformo ).

Aislada de Nelumbo nucifera( 25 )( 26 ) y N. lutea( 14 )  
( Ninféáceas ).

Oxalato( 210-211° ), iodometilato( 200-202° ),  
picrolonato( 214-215° ).



VII



VIII

(+) O-METILAREPAVINA( VIII )

El producto natural es amorfo,  $[\alpha]_D^{23} + 68,7^\circ$  ( cloroformo ). El producto sintético funde a  $60-62^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 85$  ( cloroformo ) ( 27 ).

Aislada de Magnolia acuminata ( 28 ) ( Magnoliácea ).

Clorhidrato(  $198-199^\circ$  ), iodometilato(  $135-137^\circ$  ).

Sintetizada a través de la reacción de Bischler-Napieralski( 29 ).

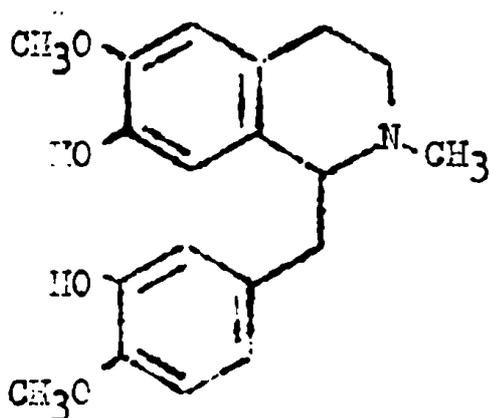
(+) RETICULINA( IX ).

Producto amorfo.

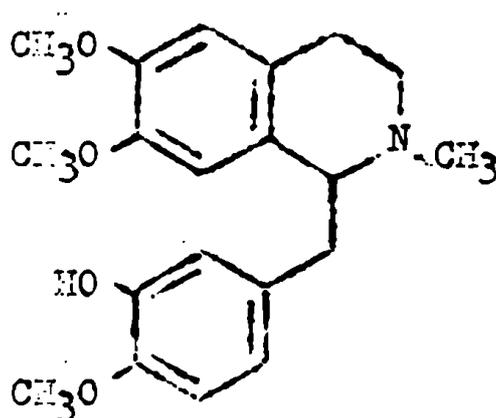
Aislado de Anona reticulata ( 30 ) ( Anonácea ), Phyllica rogersii ( 31 ) ( Ranácea ), Papaver somniferum ( 32 ) ( Papavérácea ), Machilus thunbergii ( 17 ) y Cinnamomum camfora ( 33 ) ( Lauráceas ).

Perclorato(  $204-205^\circ$  );  $[\alpha]_D^{31} + 87^\circ$  ( etanol ).

Fuó sintetizada a través de la reacción de Bischler-Napieralski( 34 ).



IX



X

(+) LAUDANINA ( X ).

P.f. 166-167°.

Aislada de Papaver somniferum ( 35 ) ( Papaverácea )  
y de Cocculus laurifolius ( 10 ) ( Menispermácea ).

Picrato ( 176-177° ), benzoil derivado ( 156-157° ).

(-) LAUDANINA ( laudanidina ).

P.f. 184-185° ,  $[\alpha]_D^{18} -100,6^\circ$  ( cloroformo )

Aislada de Papaver somniferum ( 36 ) ( 37 ) ( Papaverácea ).

Picrato ( 174-175° ), benzoil derivado ( 144-145° ).

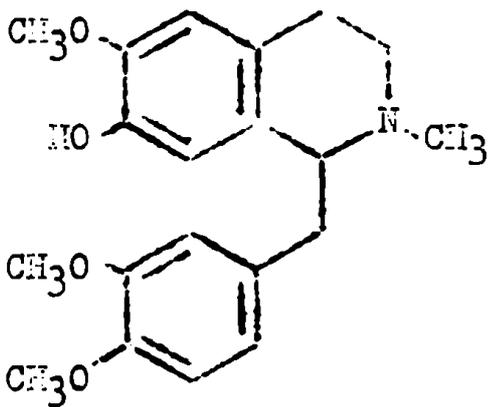
Sintetizada por tratamiento de (-) laudanosina sintética con sodio-amoniaco ( 38 ).

(+) CODANINA ( XI )

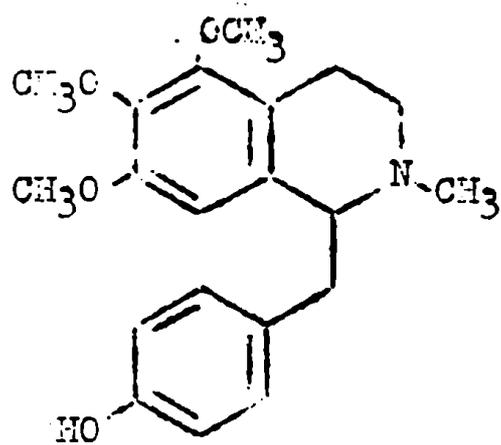
P.f. 126-127° ,  $[\alpha]_D^{15} +66,1^\circ$  ( etanol ).

Aislada de Papaver somniferum ( 35 ) ( Papaverácea ).

Picrato ( 148-149° ) ( 39 ).



XI

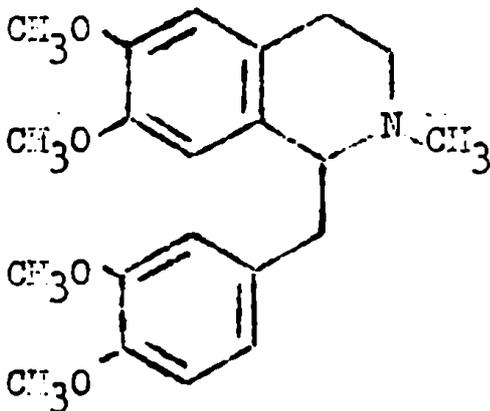


XII

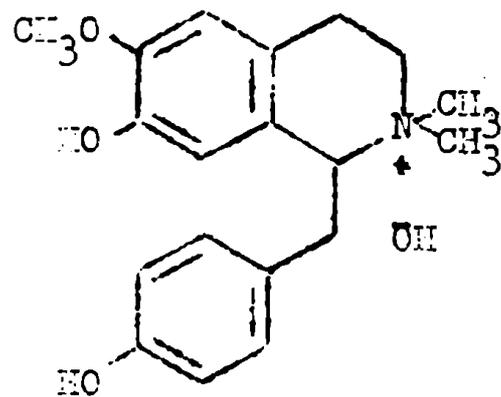
(-) THALIFENDIERINA ( XII ).

P.f. 177-178° ,  $[\alpha]_D^{25} -108^\circ$  ( metanol ).

Aislada de Thalictrum flenderi ( 40 ) ( Ranunculácea ).



XIII



XIV

(+) LAUDANOSINA ( XIII ).

P.f. 89° ,  $[\alpha]_D +52^\circ$  ( cloroformo );  $[\alpha]_D +100^\circ$   
( etanol ).

Aislada de Papaver somniferum ( 41 ) ( Papaverácea ).

Iodometilato ( 218-221° ).

Bases cuaternarias

## (-) MAGNOCURARINA( XIV ).

P.f. 199-200° ,  $[\alpha]_D^{20} -97^\circ$  ( agua ).

Aislada de Magnolia denudata( 42 ), M. liliflora ( 43 ), M. obovata( 44 ), M. officinalis( 45 ), M. parviflora( 46 ), M. salicifolia( 47 ), M. acuminata( 28 ), Michelia fuscata( 48 )( Magnoliáceas ), Colletia spinosissima( 49 ) y C. paradoxa( 50 )( Ramnáceas ).

Ioduro del O,O-dimetil éter( 136-138° ), picrato ( 185-185,5° ).

## (+) MAGNOCURARINA

P.f. 199-200° ,  $[\alpha]_D^{20} +106^\circ$  ( agua ).

Aislada de Gyrocarpus americanus( 51 ) y G. jacquini( 52 )( Hernandiáceas ).

Ioduro del O,O-dimetil éter( 139° ), picrato( 181,5-183° ).

## (-) Cloruro de LOFUSINA( XV ).

P.f. 213-215° ,  $[\alpha]_D^{30} -15^\circ$  ( metanol ).

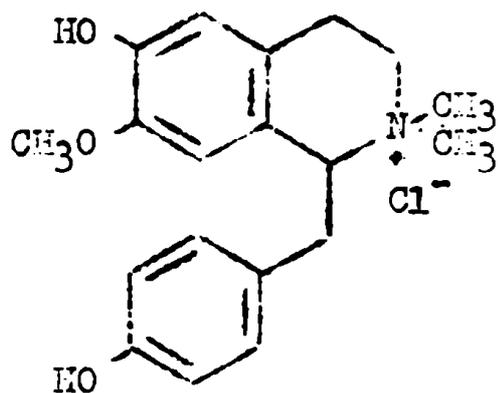
Aislado de Nelumbo nucifera( 53 )( Ninféacea ).

Picrato( 212-214° ), ioduro( 202-204° )

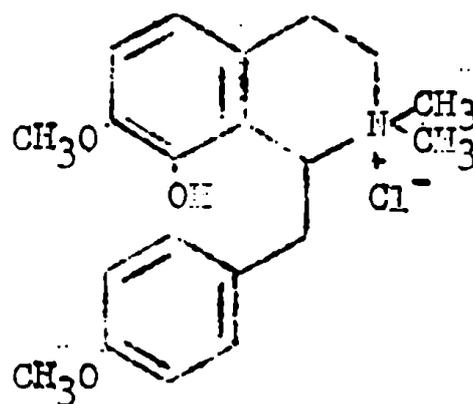
## (+) Cloruro de PETALINA( XVI ).

P.f. 140-143° ,  $[\alpha]_D^{20} +11,3^\circ$ .

Aislado de Leontice leontopetalum( 54 )( Berberidáceas ).



XV



XVI

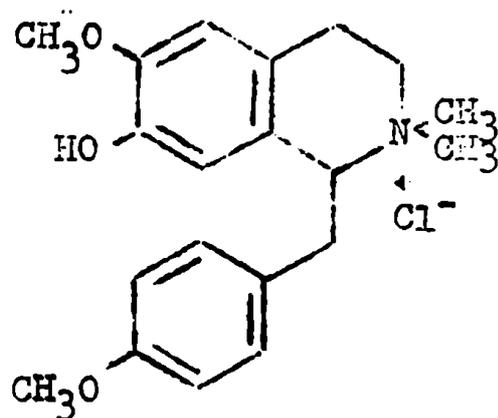
(-) Cloruro de COLLETINA ( XVII ).

P.f. 130-132°,  $[\alpha]_D^{20}$  -132,8° ( etanol ).

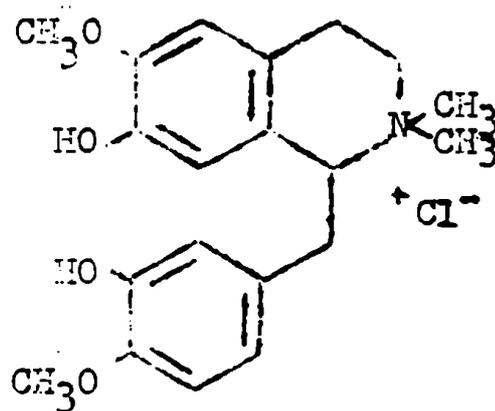
Aislado de Colletia spinosissima ( 49 ) y C. paradoxa ( 50 ) ( Ramnáceas ).

Ioduro ( 169-173° ), ioduro del O-metil éter ( 136,5-138,5° ).

Sintetizado como ioduro a través de la reacción de Bischler-Napieralski ( 49 ) ( 55 ).



XVII



XVIII

(+) Cloruro de TEMBETARINA ( XVIII )

Con calentamiento rápido, funde a 236-237° ; con

calentamiento lento, funde a  $240-241^{\circ}$  ;  $[\alpha]_D^{29} + 123,3^{\circ}$  ( etanol ).

Aislado de Fagara naranjillo ( 56 ) ( Rutáceas ).

Picrato (  $190-191^{\circ}$  ), stífnato (  $177,5-178^{\circ}$  ).

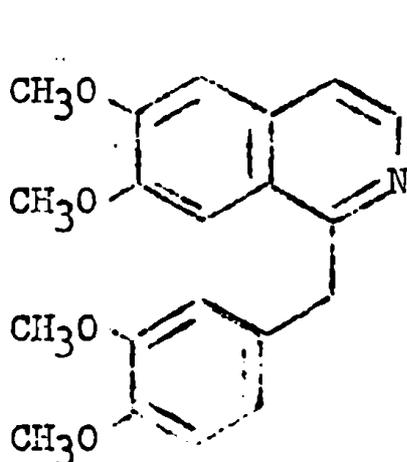
B) Alcaloides del tipo de la papaverina.

PAPAVERINA ( XIX )

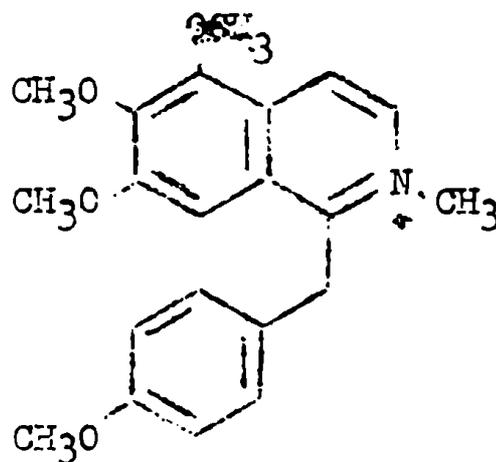
P.f.  $147-148^{\circ}$ .

Aislada de Papaver somniferum ( 57 ), P. setigerum ( 58 ) y P. commutatum ( 59 ) ( Papaveráceas ).

Clorhidrato (  $225^{\circ}$  ), picrato (  $186^{\circ}$  ), oxalato (  $202^{\circ}$  ).



XIX



XX

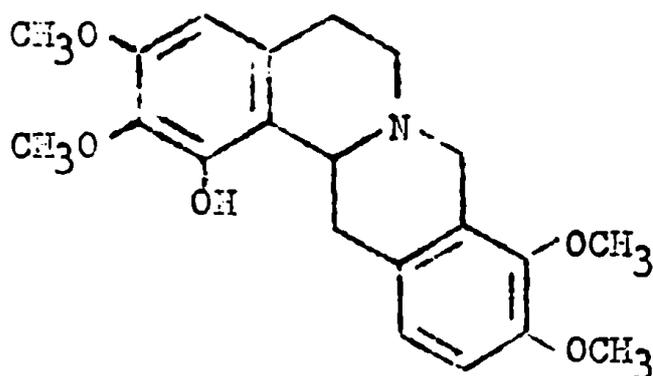
TAKATONINA ( XX )

Funde, como ioduro, a  $192-193^{\circ}$ .

Aislada de Thalictrum thunbergii ( 60 ) ( Ranunculáceas ).

Tetrahydro derivado (  $141-143^{\circ}$  ).

Kanetani, Okubo, Noguchi y Manske( 61 ) han demostrado recientemente que la corpaverina, a la cual se le atribuía una estructura bencilisoquinolinica( 62 ), es en realidad una mezcla de capaurina( XXI ) y de una base de estructura aún desconocida.



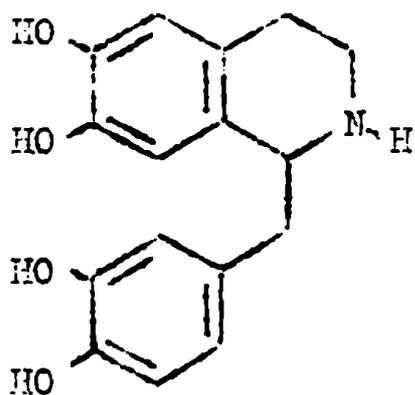
XXI

### Biogénesis

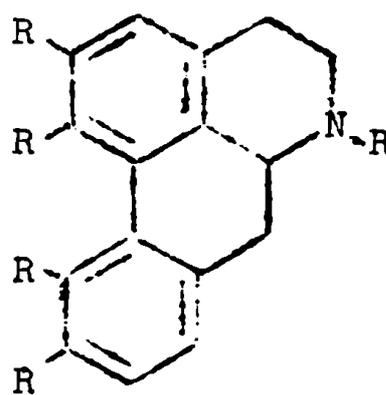
Numerosas hipótesis han sido propuestas para explicar la biogénesis de la gran variedad de estructuras que proporcionan los alcaloides. Estas hipótesis tienen fundamentos distintos, según la época en que fueron desarrolladas. Así por ejemplo, R. Robinson( 63 ), E. Winterstein y G. Trier( 64 ) formularon hipótesis sobre la biogénesis de alcaloides basadas en relaciones estructurales de productos naturales. El único medio experimental que disponían para verificar las transformaciones propuestas, era la realización "in vitro" de reacciones en condiciones tales que asemejaran las existentes en los medios vegetales.

Recién despues de 1950, estas hipótesis encontraron un apoyo experimental más firme con el advenimiento de compuestos marcados con átomos radioactivos, en especial  $C^{14}$  y  $H^3$ . Recién entonces, se pudo administrar a las plantas un supuesto precursor marcado, aislar los productos a estudiar y verificar si hubo o no incorporación de radioactividad. Si la hubo, se lo somete a una degradación para determinar que átomos han sido marcados.

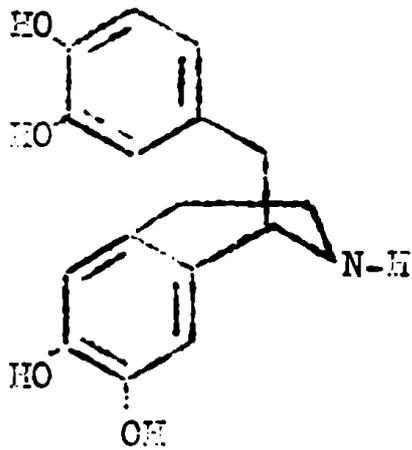
La norlaudanosolina( XXII ) ha sido muy usada en los esquemas biogénéticos, como precursora de una serie de familias de alcaloides, tales como los bencilisoquinolínicos, aporfínicos( XXIII ), morfina( XXIV ), etc., las cuales se encuentran estructuralmente muy vinculadas. De allí la importancia de establecer el camino biosintético para la formación de esta base.



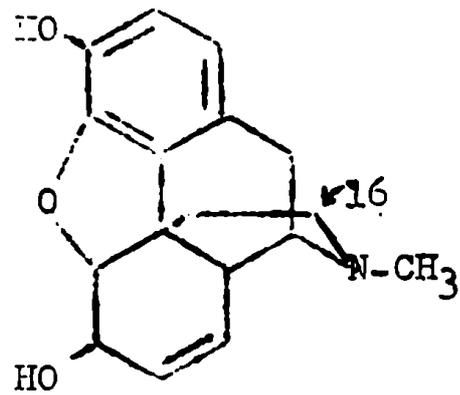
XXII



XXIII

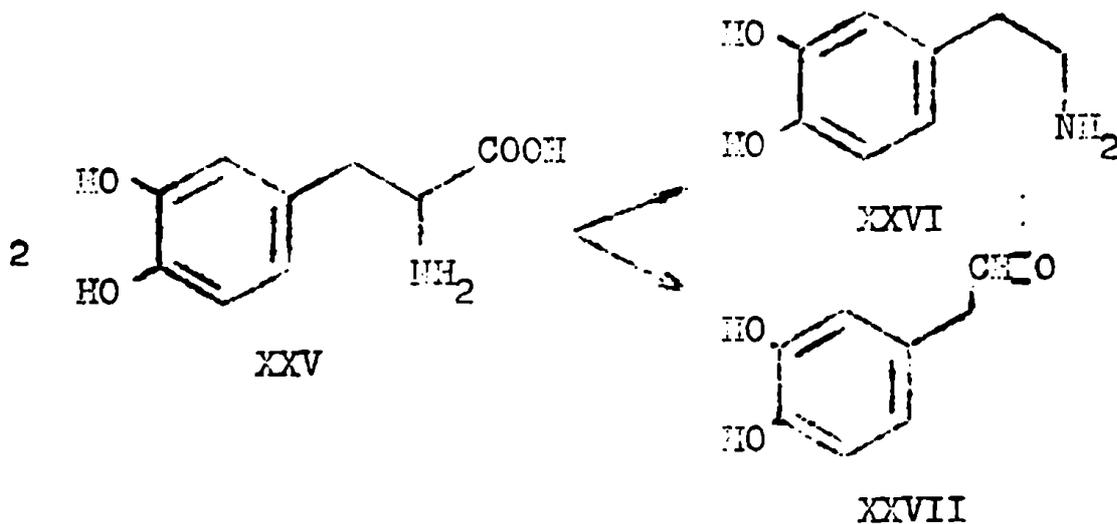


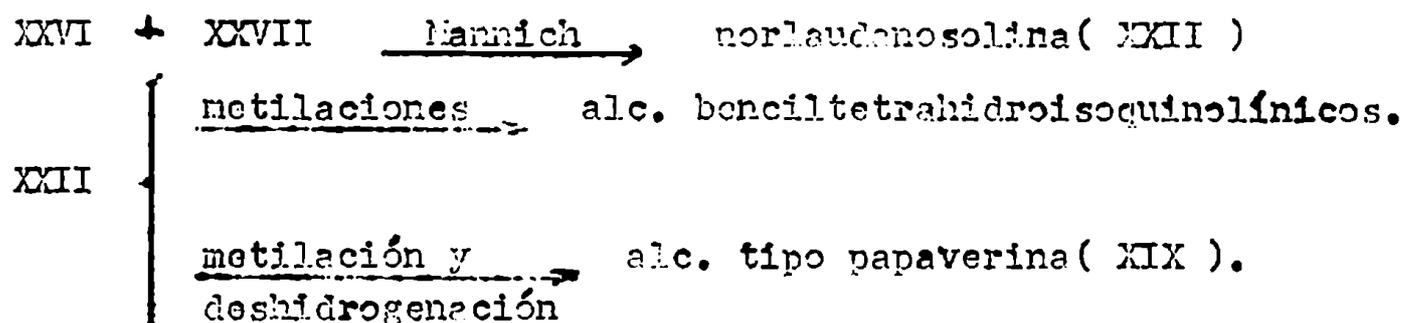
XXII



XXIV

Dos moléculas de dihidroxifenilalanina ( DOFA ) ( XXV ) pueden sufrir en la planta una serie de transformaciones de modo de dar lugar a los intermediarios XXVI y XXVII, los cuales, a través de una reacción de Mannich( 63 ), pueden transformarse en norlaudanosolina. Este alcaloide, por metilaciones progresivas, daría lugar a los restantes alcaloides de la familia de los bencilisoquinolínicos





Por metilación y deshidrogenación del núcleo B, daría lugar a la papaverina( XIX ).

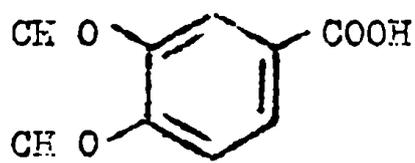
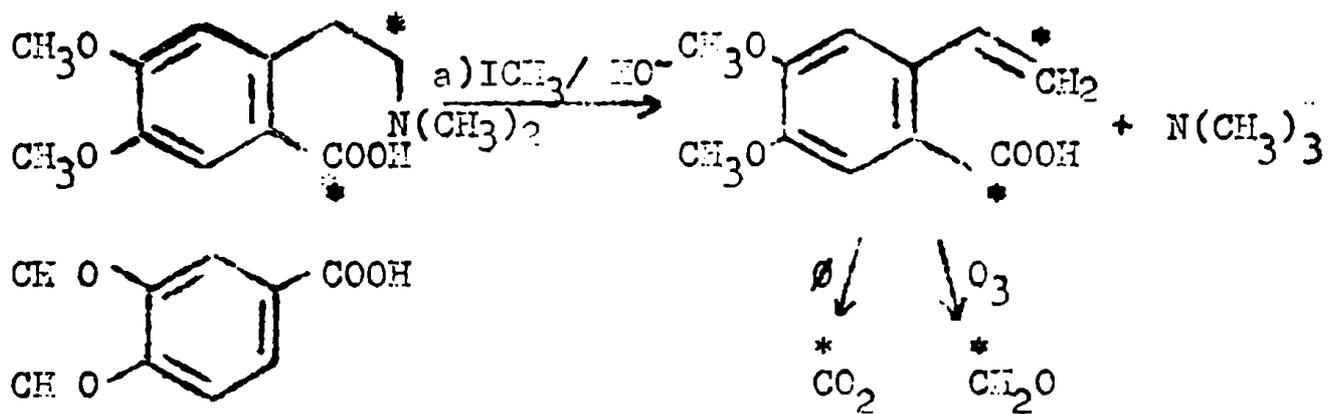
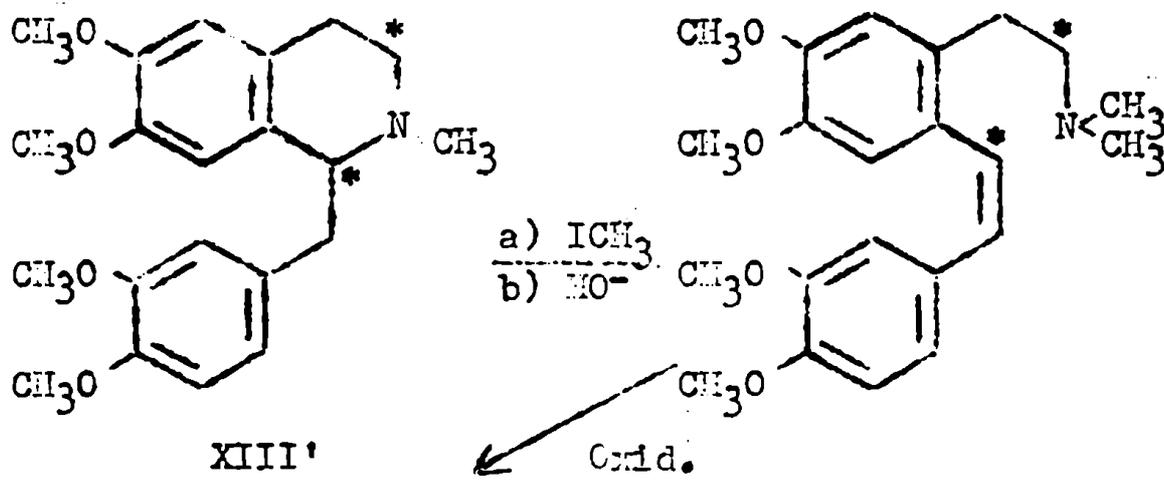
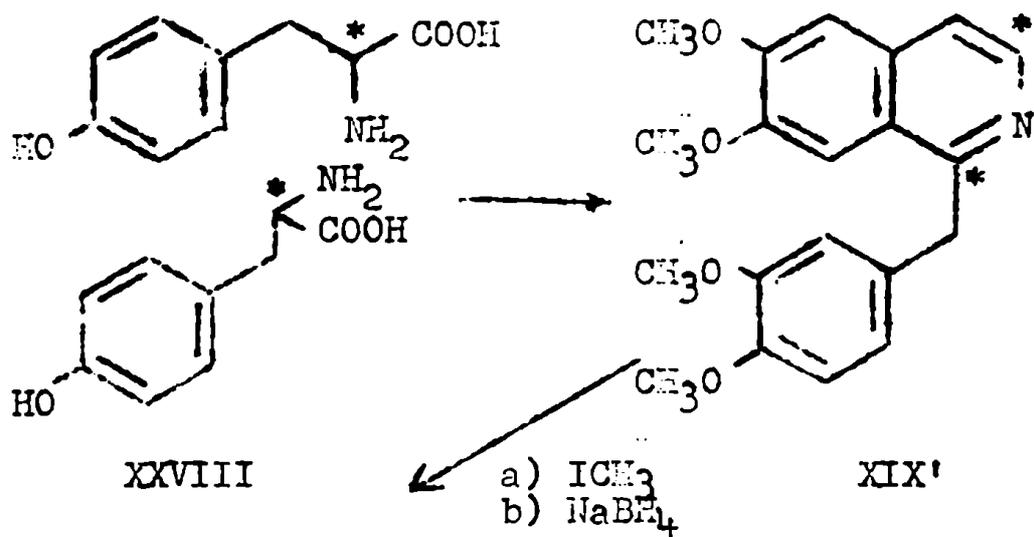
La exactitud de este esquema pudo demostrarse, administrando tirosina-2- $C^{14}$ ( XXVIII )( la cual puede transformarse en DOPA en sistemas vivos ), a Papaver somniferum( 65 ), luego de lo cual se aisló papaverina radioactiva( XIX' ).

La degradación de este alcaloide a través de laudanosina radioactiva( XIII' ), como se indica en el esquema de reacciones, permitió comprobar que la radioactividad estaba localizada en los carbonos 1 y 3.

Este hecho, extendido a los alcaloides benciltetrahidroisoquinolínicos, sirve de apoyo experimental a la teoría de su formación biogenética.

La transformación de una base bencilisoquinolínica en morfina, codeína y tebaína ha sido intensamente estudiada, mediante el uso de precursores marcados.

Así, la administración de norlaudanosolina( XXII )-3- $C^{14}$ , nor-reticulina-3- $C^{14}$  y reticulina( IX )-3- $C^{14}$  a Papaver somniferum( 66 ) permitió aislar morfina( XXIV ) marcada



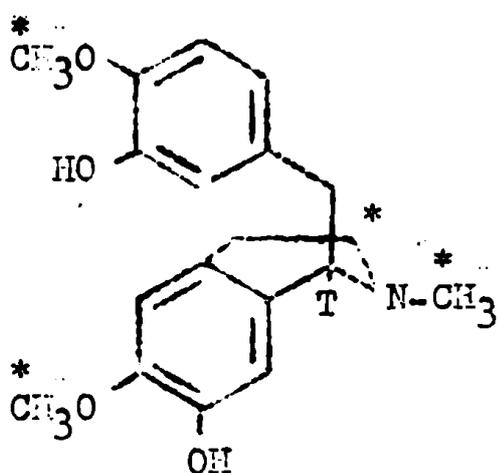
en la posición 16, con un porcentaje de incorporación de 2,2%, 3,2% y 7,3% respectivamente. Estos valores indican que la reticulina se encuentra biogenéticamente más cercana a la morfina que los otros dos alcaloides.

La administración a la misma planta de tetrahidropapaverina-3- $C^{14}$  no produjo marcación en los alcaloides aislados posteriormente. Este hecho pone de manifiesto la importancia de los grupos fenólicos de la posición 3' y 7 en la transformación de un alcaloide benzilisoquinolínico en morfina.

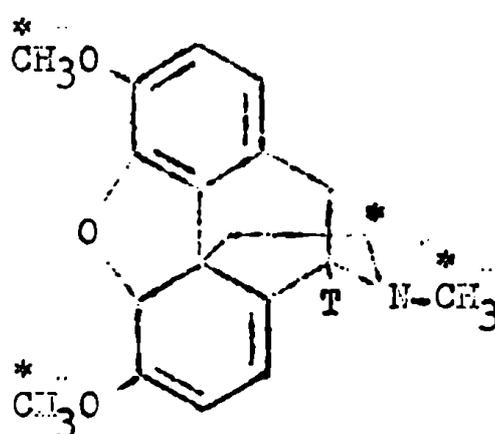
La administración de reticulina, marcada con carbono radioactivo en el grupo metilo unido al nitrógeno y con tritio en el carbono 1, a Papaver somniferum ( 67 ), permitió aislar posteriormente morfina marcada. La degradación de ésta, permitió verificar que la relación  $C^{14}/H^3$  encontrada, era la misma que existía en el precursor.

Cuando se administra reticulina marcada con  $C^{14}$  en el grupo metilo unido al nitrógeno, en los dos grupos metoxilos y en el carbono 3 y con tritio en el carbono uno ( XXIX ) a Papaver somniferum ( 68 ), se aísla tebaína ( XXX ) radioactiva. Por medio de reacciones de degradación se pudo determinar que los átomos marcados guardaban entre sí, la misma relación que existía en el precursor administrado. Este importante experimento, demuestra que la norlaudanosolina se metila para:

dar lugar a la reticulina, ésta se transforma a través de una serie de pasos en tebaína, la cual da luego origen a codeína ( XXI ) y morfina( XXIV ). El camino alternativo, es decir reticulina  $\rightarrow$  norlaudanosolina  $\rightarrow$  morfina  $\rightarrow$  codeína  $\rightarrow$  tebaína se descarta, ya que el primer paso de esta serie de reacciones involucra la demetilación de la reticulina y, por lo tanto, no se debería obtener tebaína con metoxilos radioactivos.



XXIX

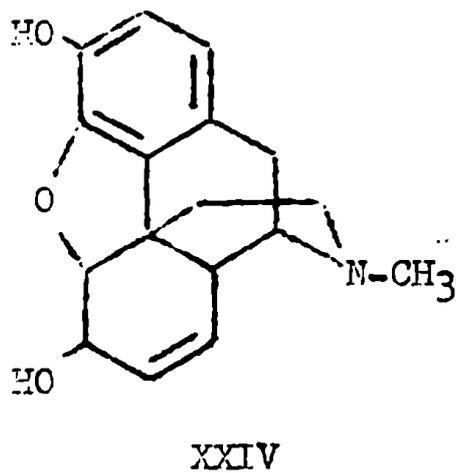
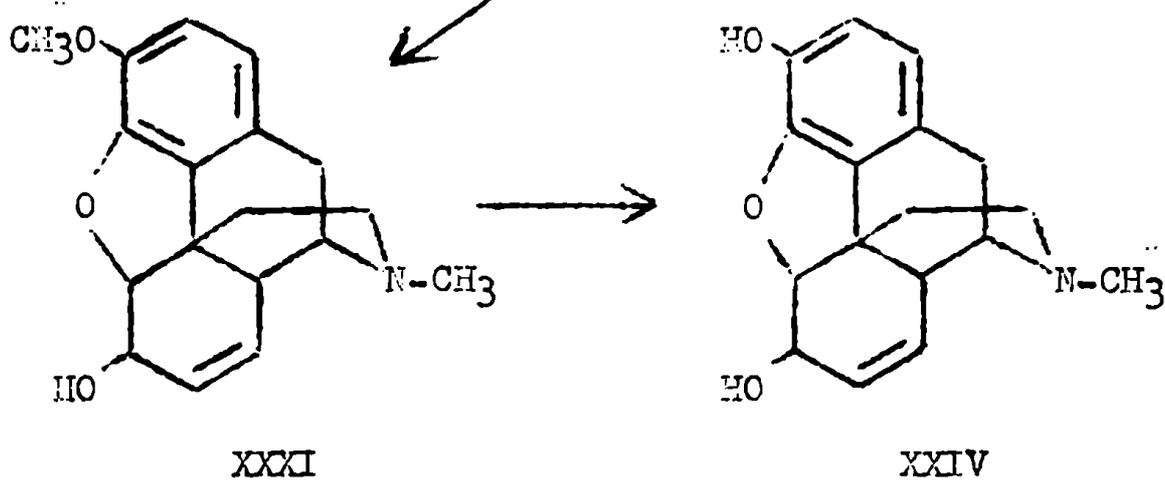
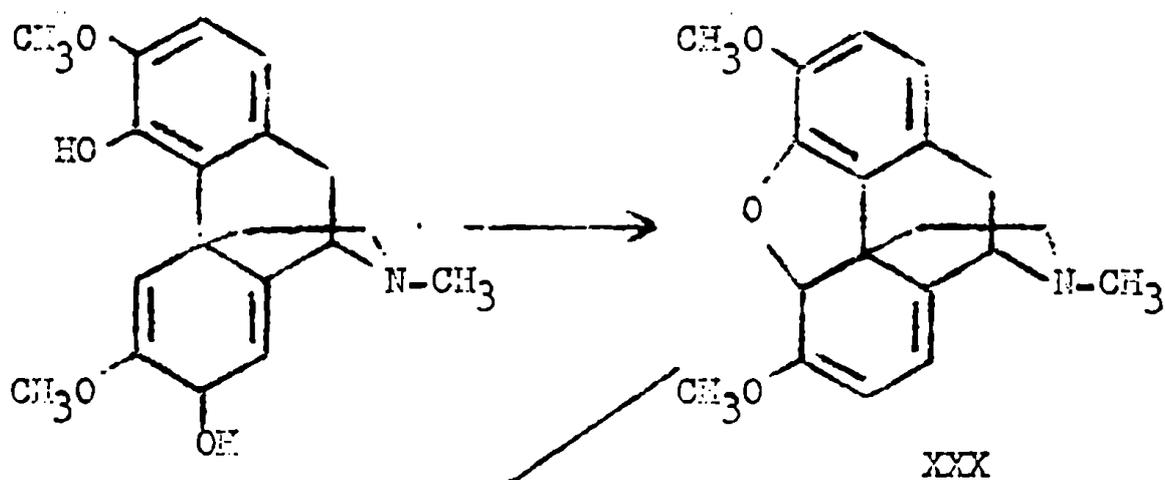
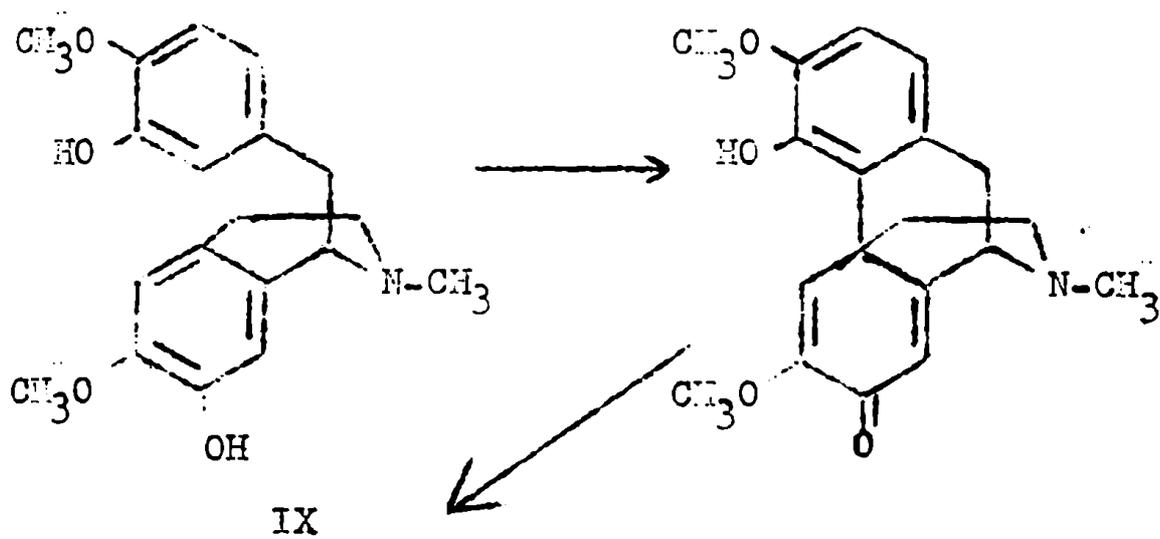


XXX

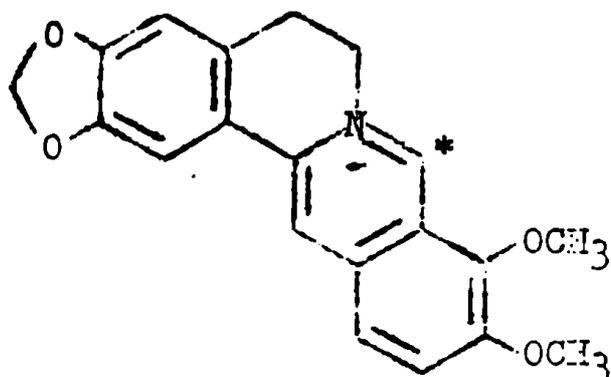
Los experimentos que se han relatado, son sólo algunos de los que permitieron postular el siguiente camino biogénico ( ver página siguiente )( 69 ).

Los alcaloides bencilisoquinolínicos han sido estudiados como precursores de otras familias de alcaloides.

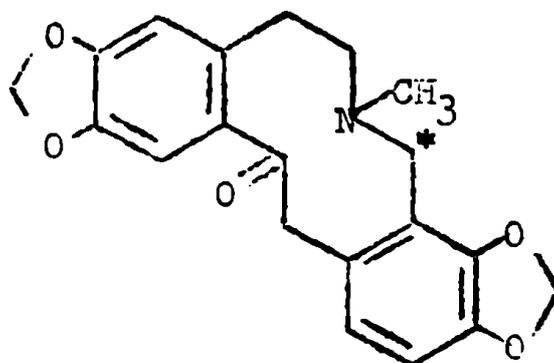
La administración de reticulina marcada en el metilo unido al nitrógeno a Hydrastis canadensis y a Dicentra spectabilis( 70 ) dió lugar a berberina( XXXII ) y protopi-



na( XXXIII ) marcadas como se indica en la figura. Este resultado prueba que el llamado "carbono puente" tiene su origen en el grupo N-CH<sub>3</sub>.



XXXII



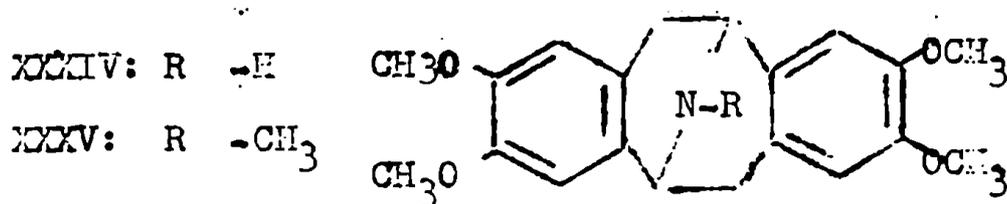
XXXIII

Chelidonina, stylopina( 71 ), sinomenina( 72 ), isotebaina( 73 ), narcotina( 74 ) tambien tienen como precursor biosintéticos a la reticulina, según los resultados obtenidos en una larga serie de experimentos de este tipo.

#### Transformaciones del núcleo bencilisoquinolínic

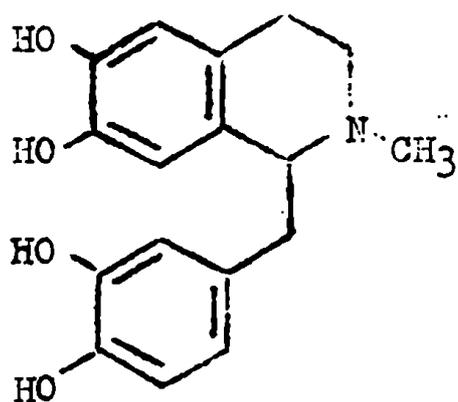
El núcleo bencilisoquinolínic puede sufrir una serie de transformaciones mediante reacciones químicas, a través de las cuales da lugar a otros núcleos, los cuales se encuentran presentes en numerosos alcaloides aislados de la Naturaleza. Es de hacer notar la importancia que juega en muchas de estas reacciones, la copulación fenólica oxidativa( 75 ). Estos hechos han sido usados como pruebas adicionales a los postulados biosintéticos.

El tratamiento de papavrina ( XIX ) con estaño y ácido clorhídrico dió lugar a una base denominada pavina, la cual resultó poseer la estructura XXXIV ( 76 )

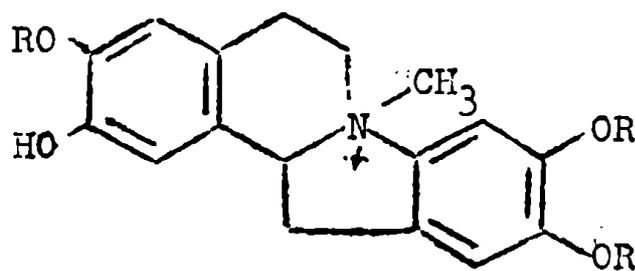


Años más tarde, se demostró que la argemonina, un alcaloide aislado de Argemona hispida y A. munita poseía una estructura de N-metilpavina ( XXXV ) ( 77 ) ( 78 ).

Un intento de condensar oxidativamente laudanosolina ( XXXVI ) para obtener morfina, llevado a cabo simultáneamente por Robinson y Sugasawa ( 79 ) y por Schöpf y Thierfelder ( 80 ) condujo a una estructura que correspondía a una dibenzotetrahidropirrocólina ( XXXVII ).



XXXVI



XXXVII: R -H

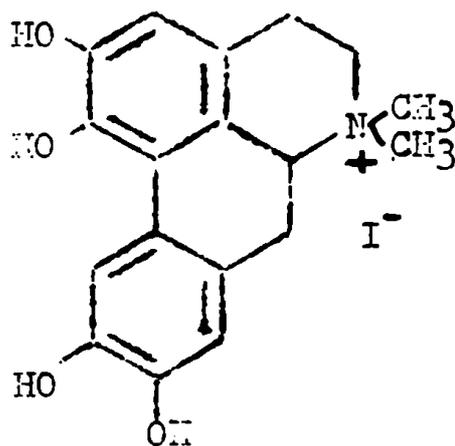
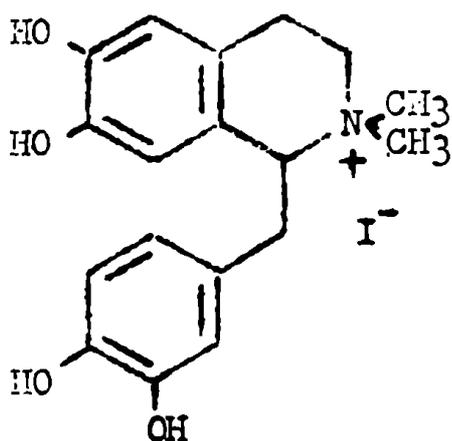
XXXVIII: R -CH<sub>3</sub>

Veinte años más tarde, de Cryptocaria bowiei fué aislado un alcaloide, el cual se denominó cryptaustolina, cuya estructura resultó ser la señalada en la figura XXXVIII ( 81 ).

Este hecho indica que la condensación carbono-nitrógeno de laudanosolina ( o de otro alcaloide similar ), juega un papel en la biosíntesis de alcaloides.

En varias ocasiones ha sido posible transformar químicamente un alcaloide bencilisoquinolinico en un alcaloide aporfínico, ya sea directamente o a través de la correspondiente dienona, la cual se supone que desempeña un importante papel en la biosíntesis de estos alcaloides.

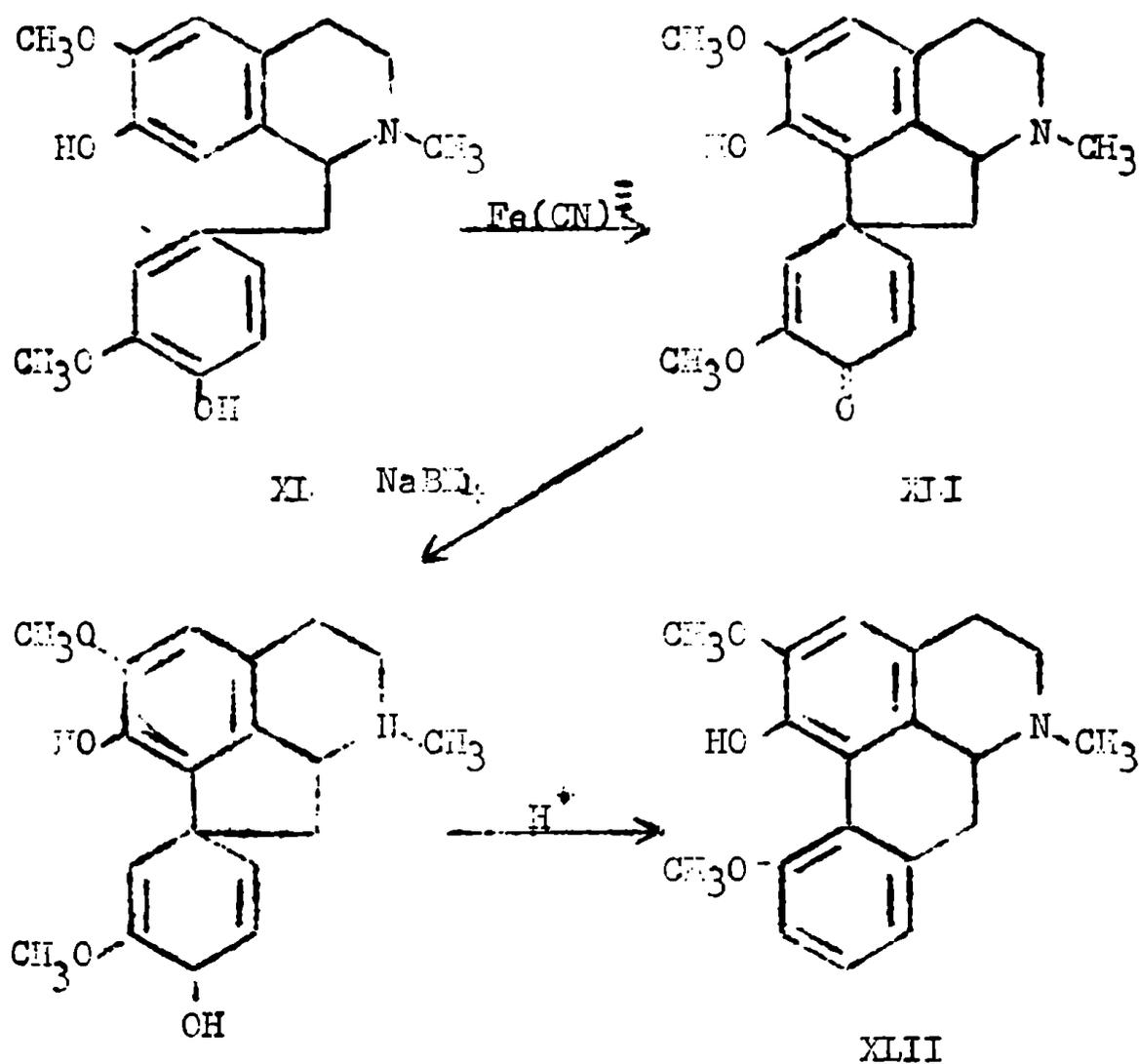
La oxidación del yodometilato de laudanosolina con cloruro férrico en solución acuosa, a 20°, condujo a la formación de un alcaloide aporfínico de fórmula XXXIX ( 82 ).



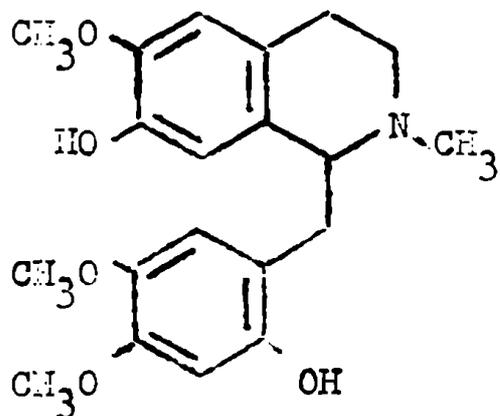
XXXIX

La oxidación de la base VI con ferricianuro alcalino, da una mezcla de dienonas, de la cual se pudo aislar e idon-

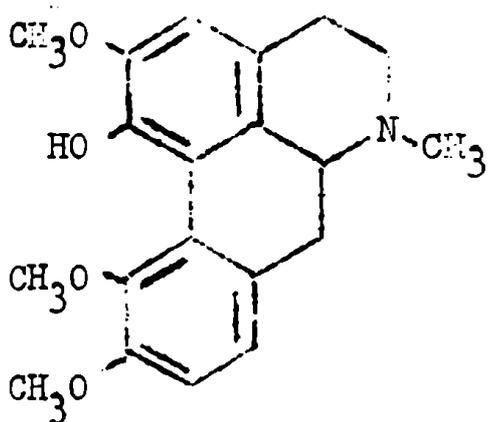
tificar a una de ellas. La reducción de esta dienona, de estructura XI, con borohidruro de sodio y tratamiento con ácido, conduce a un alcaloide aporfínico, la (±)isotebaina (XIII) ( 83 ).



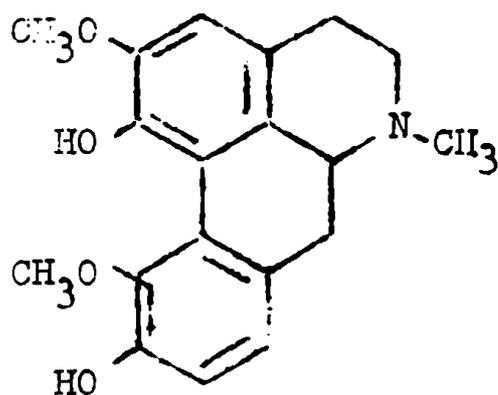
Jackson y Martin ( 84 ) sintetizaron coridina ( XLIV ) e isocorituberina ( XLV ) por oxidación de la base XIII con ferriicianuro de potasio.



XLIII

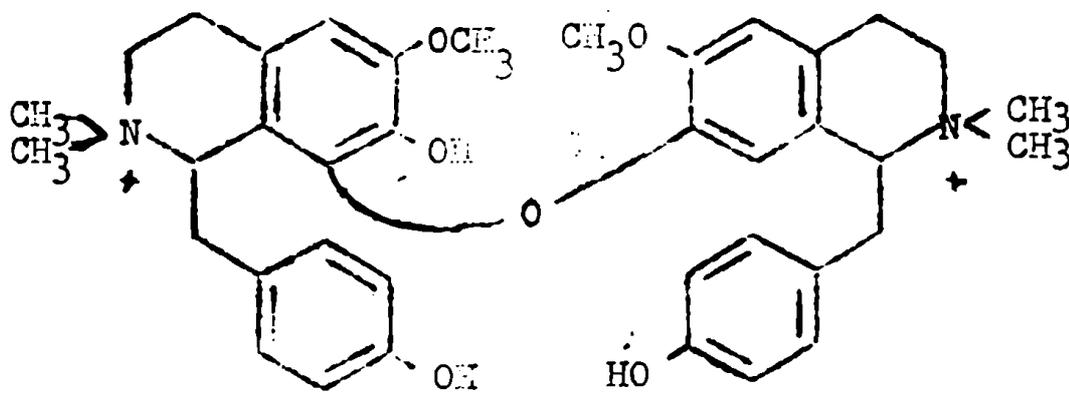


XLIV



XLV

La oxidación de magnocurarina ( XLIV ), con ferric-  
cianuro de potasio, condujo a la formación de un dímero de la  
misma, de estructura XLVI, es decir una base bicuaternaria  
bisbenzilisoquinolínica ( 82 ).



XLVI

En esta serie de reacciones, es evidente la importancia que tienen los grupos fenólicos, los cuales dirigen las reacciones hacia un determinado fin, según su ubicación en los núcleos aromáticos.

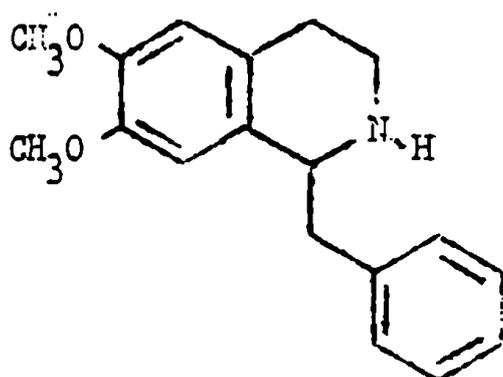
### Resonancia magnética nuclear

La determinación de la estructura de los alcaloides aislados de Colletia spinosissima Gmel. se basó principalmente en el estudio de sus espectros de resonancia magnética nuclear. Para ello fué necesario realizar los espectros de una larga serie de bases cuaternarias benzilisoquinolínicas, lo que nos permitió encontrar relaciones que fueron luego de gran utilidad y que tienen interés general en la determinación de estructuras de alcaloides de este tipo.

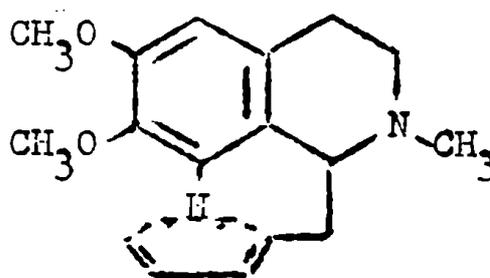
En el curso de los últimos meses han aparecido una serie de trabajos sobre el mismo tema que discutiremos en primer término, para luego dar a conocer las conclusiones a que arribamos nosotros independientemente.

El trabajo de Cava y colaboradores( 35 ) analiza los espectros de resonancia magnética nuclear de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolinas, en las cuales varía el tamaño del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno.

En el compuesto XLVII, la presencia de un hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno permite al grupo bencilo adoptar una posición próxima al mismo y alejada del anillo A. En este



XLVII



XLVIII

caso, los dos protones aromáticos del anillo A aparecen como un ancho singulete a  $\delta$  6,61 mientras que los protones de los grupos metoxilos dan señales casi equivalentes a  $\delta$  3,78 y 3,84.

El espectro del N-metil derivado XLVIII, indica claramente que la presencia de dicho grupo metilo hace que, dada la repulsión estérica que ejerce, el grupo bencilo adopte una conformación alejada del átomo de nitrógeno y cercana al anillo A. Por tal motivo, la parte inferior de dicho anillo se encuentra dentro de la zona de protección magnética debida a la corriente de anillo inducida en el núcleo aromático del bencilo. Este hecho se pone de manifiesto ya que la señal del protón ubicado en el carbono 8 se desplaza a  $\delta$  5,99 y la señal de los protones del metoxilo ubicado en la posición 7, se desplaza a  $\delta$  3,52.

Estos resultados se resumen en la Tabla 1.

Es de hacer notar que el efecto del grupo bencilo sobre el protón aromático de la posición 8, fué sugerido anto-

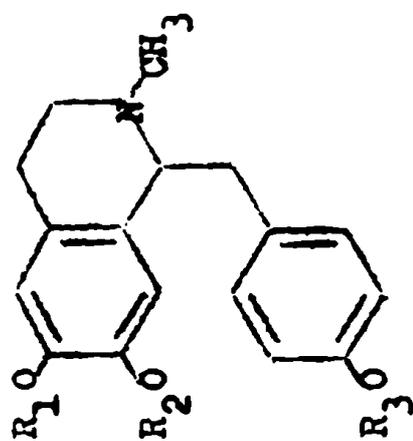
	Metoxilos		Hidrógenos aromáticos	
	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>
XLVII	3,84	3,78	6,61	6,61
XLVIII	3,82	3,52	6,57	5,99

Tabla 1

riormente por R. Arndt al estudiar los alcaloides aislados de Phyllica rogersii ( 11 ).

Tomita y colaboradores( 86 ), en un trabajo publicado casi simultaneamente con el ya mencionado, llevan a cabo un estudio más detallado de los espectros de resonancia magnética nuclear de este tipo de alcaloides.

En la tabla 2 pueden verse los datos obtenidos con una serie de alcaloides bencilisoquinolínicos terciarios. Las señales debidas a los protones de los grupos metoxilos aparecen en tres zonas perfectamente definidas del espectro. Los compuestos LI y LIV, en los cuales el grupo metoxilo de la posición 7 está reemplazado por un grupo etilo, presentan un espectro en el cual no aparecen señales en la zona de  $\delta$  3,53-3,55, por lo que resulta inmediato pensar que tales señales son debidas a los protones de dicho grupo metoxilo. Por analogía, el estudio de los espectros de los compuestos L, LIII, LIV y LV y de los compuestos LII y LIII nos indica que los protones del grupo metoxilo de la posición 4' dan una señal en la zona de  $\delta$  3,77-3,75 y los del metoxilo de la posición 6 en  $\delta$  3,82-3,80.

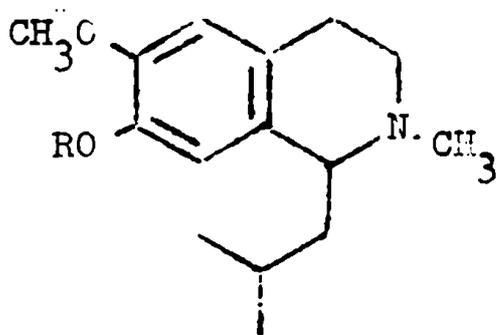


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	1 <sup>R</sup> <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
XLIX	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,55	6,03	3,82	3,55	3,75
L	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6,55	6,02	3,82	3,55	-
LI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,55	6,08	3,82	-	3,76
LII	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,55	6,03	-	3,55	3,77
LIII	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6,53	6,02	-	3,53	-
LIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6,53	6,07	3,80	-	-
LV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	6,57	6,00	3,82	3,53	-

TABLA 2

Estos valores resultan muy distintos cuando el grupo bencilo de la posición 1 es reemplazado por otro sustituyente.

Como se ve en la tabla 3, los grupos metoxilos aparecen a campos más bajos, el de la posición 6 a 0,03-0,05 ppm, el de la posición 7 a 0,30-0,34 ppm, con respecto a los valores de la tabla 2. La magnitud del corrimiento de tales señales, indica que el grupo metoxilo ubicado en la posición 7 es el que más sufre la influencia del grupo bencilo.



	Hidrógenos		
R	aromáticos	-OCH <sub>3</sub>	-NCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	6,53 ( 2H )	3,85 ( 6H )	2,45
H	6,53	3,83 ( 3H )	2,43
	6,70		

TABLA 3

Las señales debidas a los protones aromáticos también muestran marcada diferencia con las de aquellas sustancias que poseen el grupo bencilo. La señal que aparecía en la zona  $\delta$  6,35-6,00 se ha desplazado hacia campos más bajos, confundién- dose con la debida al protón ubicado en el carbono 5.

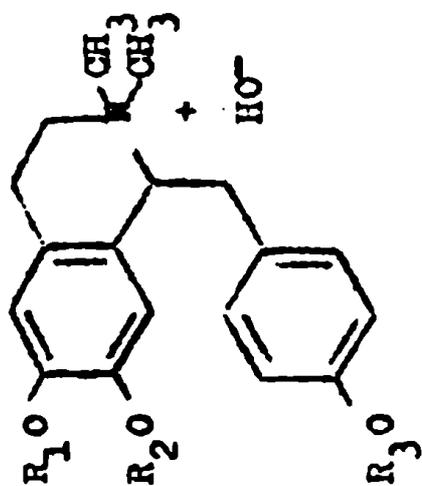
Como antes, estos hechos pueden ser interpretados suponiendo que el grupo bencilo se ve forzado, por razones estéricas, a adoptar una posición como la indicada en la figura XLVIII y que su influencia sobre el protón de la posición 6 y el metoxilo de la posición 7, hace que sus señales aparezcan desplazadas a campos más altos.

Furukawa y colaboradores( 53 ), aislaron un alcaloide bencilisoquinolínico cuaternario del embrión de loto, Nelumbo nucifera, al cual denominaron lotusina( XV ). Para la determinación de su estructura se basaron en gran medida en su espectro de resonancia magnética nuclear. En la tabla 4, se ven los resultados obtenidos con esta base y otras usadas como comparación. Según estos datos, se puede adjudicar al metoxilo de la posición 6 la zona 3,81-3,87, al de la posición 7 la zona 3,37-3,40 y al de posición 4' la zona 3,76-3,83.

Independientemente de los trabajos expuestos en los párrafos anteriores, hemos llevado a cabo un estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de numerosas bases cuaternarias bencilisoquinolínicas y algunas más, sustituidas en el carbono 1 por restos alifáticos o no sustituidas.

Los resultados obtenidos se exponen en las tablas 6, 7 y 8. Todos los espectros fueron realizados usando ácido trifluoroacético como solvente.

Los espectros de las bases cuaternarias con tres sustituyentes oxigenados( tabla 5 ), presentan características si-

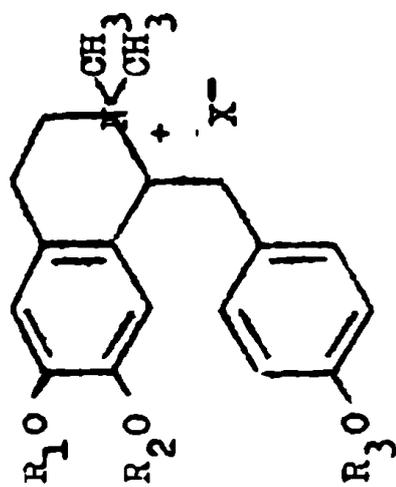


$R_1$	$R_2$	$R_3$	$C_5$	$C_8$	$A_1$	$R_2$	$R_3$
$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	6,99	5,70	3,87	3,37	3,83
$CH_3$	H	$CH_3$	6,78	5,87	3,81	-	3,76
$CH_3$	$CH_3$	H	<b>6,91</b>	<b>5,86</b>	<b>3,87</b>	<b>3,48</b>	-
Lotusina							
Solvente: agua pesada							
TABLA 4							
-							
-							

ilares a las dadas por Tomita y colaboradores( 86 ). Los protones metoxilos en 4', 6 y 7 dan señales a  $\delta$  4,00, 3,96-3,99 y 3,52-3,55 respectivamente. Los protones aromáticos del anillo A dan dos señales: el unido al carbono 5 a  $\delta$  6.90-6,92 y el unido al carbono 8 a  $\delta$  5,88-6,12.

El corrimiento a campos más altos de las señales del metoxilo en posición 7 y del protón aromático de posición 8 se explican como antes, admitiendo que por razones estéricas el grupo bencilo adopta una conformación preferida con el núcleo bencénico C debajo del núcleo A( figura XLVIII ). De esta manera, las posiciones 7 y 8 caen dentro de la zona de protección magnética, que origina la corriente de anillo inducida del núcleo bencénico C. Puede observarse además, una pequeña variación en la posición de la señal correspondiente al protón aromático del carbono 8, según el sustituyente en la posición vecina sea un hidroxilo o un metoxilo: en el primero el pico se encuentra alrededor de  $\delta$  5,90 y en el segundo encima de  $\delta$  6,00. Tomita y colaboradores( 86 ) también hacen mención al efecto del sustituyente en la posición 7 sobre la posición de la señal del protón aromático de la posición 8. Este resultado se repite en los espectros de bases tetrasustituidas( tabla 6 ).

Una característica interesante de estos espectros, es que los cuatro protones aromáticos de las posiciones 2', 3', 4' y 6' dan una única señal a alrededor de  $\delta$  7,00.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>2', 3', 5'</sub> y 6'
CH <sub>3</sub>	H	H	3,99	-	-	3,25	6,90	6,12	5,93( 4H ).
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,96	3,55	-	3,29	6,92	5,88	6,98( 4H ).
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3,97	-	4,00	3,22	6,90	6,06	7,00( 4H ).
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,97	3,52	4,00	3,30	6,91	5,88	7,03( 4H ).

TABLA 5.- Bases cuaternarias bencilisoquinolínicas con tres sustituyentes oxigenados.

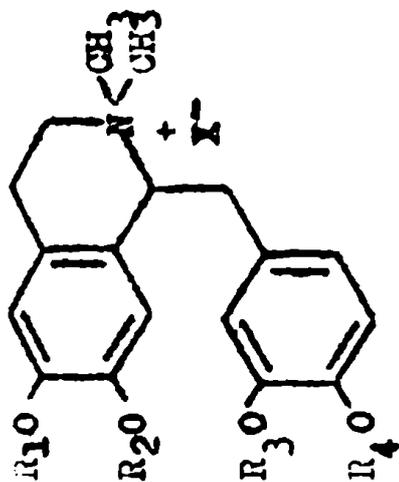
Los grupos metilos unidos al nitrógeno dan dos singuletes anchos a aproximadamente  $\delta$  3,25 y 3,50, superponiéndose este último con la señal del metoxilo de posición 7 cuando este está presente en la molécula.

Las bases cuaternarias tetrasustituídas ( tabla 6 ), dan resultados muy semejantes a los anteriores, observándose en las mismas el mismo efecto de protección magnética de las posiciones 7 y 8 debida a la conformación preferida del grupo metoxilo. Como en el caso anterior, pueden asignarse picos característicos a los diversos grupos metoxilos. Dichos picos se encuentran en posiciones muy semejantes al caso anterior. Así, el grupo metoxilo de la posición 3' da una señal a  $\delta$  3,80-3,82, el de posición 4' a  $\delta$  3,94-3,98, el de posición 6' a  $\delta$  3,94-3,98 y el de posición 7 a  $\delta$  3,52-3,58. Resulta imposible por este único método, distinguir entre un metoxilo de posición 6 y de la posición 4'.

El protón unido al carbono 8 aparece en la zona de  $\delta$  6,00, observándose también la misma variación de su posición según el sustituyente del carbono 7, como vimos en el caso anterior.

Los protones unidos al núcleo C dan en este caso una señal compleja, que engloba también la debida al protón unido al carbono 5, no siendo posible hacer asignaciones definidas.

Para corroborar las interpretaciones anteriores en



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>8</sub>
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	3,98	-	-	3,98	3,23	5,14
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	•	3,55	3,80	3,94	3,27	5,89
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,98	-	3,81	3,98	3,26	6,15
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3,97	3,58	-	3,98	3,28	6,00
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,97	3,58	3,82	-	3,30	5,95
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,94	3,52	3,80	3,94	3,29	5,90

TABLA 5.- Bases cuaternarias benzilisoquinolnicas con cuatro sustituyentes oxigenados.

base a conformaciones preferidas del grupo bencilo, se llevaron a cabo los espectros que se ven en la tabla 7.

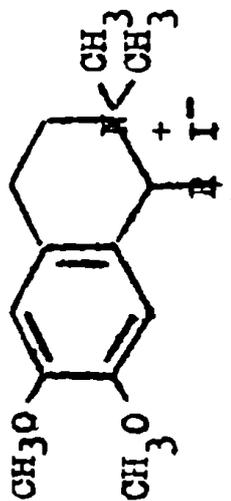
En ellos puede verse de inmediato que la ausencia de un sustituyente bencílico en el carbono 1 trae como consecuencia la igualación de las señales de ambos metoxilos, que aparecen ahora a  $\delta$  4,00, es decir el valor normal aceptado para ellos.

Igualmente, ambos protones aromáticos aparecen prácticamente juntos, para valores de  $\delta$  6,88-6,98.

La influencia del grupo bencilo recibe así una confirmación.

Otro hecho destacable en los espectros de estas bases es que ambos metilos unidos al nitrógeno dan aquí una única señal: un singulete ancho correspondiente a 6 protones, a  $\delta$  3,32-3,38, contrariamente a lo que pasa en los casos expuestos en las tablas 5 y 6.

Esto puede explicarse teniendo en cuenta que en una base tetrahidroisoquinolínica cuaternaria, los dos metilos unidos al nitrógeno tetragonal no son equivalentes. Esto implica no equivalencia magnética, sobre todo teniendo en cuenta la proximidad del núcleo bencénico A. Cuando el sustituyente en el carbono 1 es pequeño, por ejemplo un grupo metilo, o no existe, la interconversión entre ambas conformaciones semillla posibles es **suficientemente rápida como para que ambos**



R	OCH <sub>3</sub>	N( CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Protones aromáticos
H	4,00( 6H )	3,38( 6H )	6,98 y 6,88( 2H )
CH <sub>3</sub>	4,00( 6H )	3,32( 6H )	6,92 y 6,88( 2H )

TABLE 7.- Bases cuaternarias tetrahydroisoquinolínicas simples.

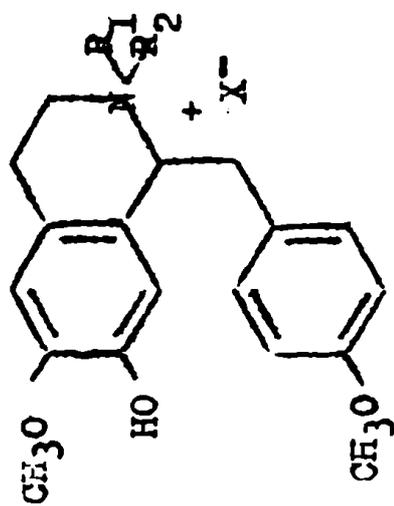
upos metilos den origen a una sola banda promedio. A tempe-



turas suficientemente bajas, debería ser posible la observación de dos señales separadas. En los alcaloides cuaternarios cuyos espectros se analizan en las tablas 5 y 6, la conformación del oleo tetrahidropiridínico está en cierto grado "congelada" por la presencia en el carbono 1 de un grupo voluminoso como bencilo, que tiende a permanecer en la conformación semi-equatorial. A temperaturas suficientemente elevadas debería observarse una coalescencia de ambas señales.

En los espectros cuyos picos característicos se dan en la tabla 8, puede observarse muy claramente la variación del efecto de protección magnética debido a la conformación preferida del grupo bencilo, según el tipo de sustitución en nitrógeno. Como las sustancias están disueltas en ácido triformacético, en todos los casos se trata de nitrógeno tetraalílico.

Observando la posición de la señal correspondiente al protón aromático unido al carbono 8, vemos que cuando el nitrógeno es secundario ( figura 15 ), la misma aparece a  $\delta$  18, muy cerca de la correspondiente al protón aromático de



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>2', 3', 5' y 6'</sub>
Figura 15 :	H	H	5,96	<u>6,88</u>	7,14 y 7,30( 4H ), J = 9cps
Figura 16 :	H	CH <sub>3</sub>	6,95	<u>6,56</u>	7,14 y 7,30( 4H ), J <sub>AB</sub> = 9 cps
Figura 17 :	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,95	<u>6,10</u>	7,05( singulete )( 4H ).

TABLE 8.- Señales correspondientes a los protones aromáticos de bases bencilisoquinolínicas con diferente sustitución en el nitrógeno.

la posición 5.

Al introducir un grupo metilo en el nitrógeno( figura 16 ), la señal del protón de la posición 5 permanece invariado, mientras que la debida al protón de la posición 8 se desplaza a  $\delta$  6,56. Este efecto se repite al introducir un segundo grupo metilo, quedando las señales a  $\delta$  6,95 y  $\delta$  6,10( figura 17 ).

Este corrimiento puede explicarse muy claramente suponiendo que el grupo bencilo rota alrededor de ambas uniones simples C-C a velocidad suficiente como para promediar la proyección del protón unido al carbono 8, de modo que él mismo da una señal única, pero que la proporción de moléculas en la conformación indicada en la figura XLVIII aumenta al pasar de la estructura LVI a la LVIII, es decir, con el incremento del impedimento estérico alrededor del nitrógeno.

Otro efecto inesperado que tiene la variación de la conformación preferida del grupo bencilo, puede verse en las señales de los hidrógenos aromáticos del núcleo C. Mientras en la base cuaternaria LVIII( figura 17 ) los cuatro protones mencionados dan una única señal a  $\delta$  7,05( como ya se ha observado en los compuestos de la tabla 5 ), cuando se pasa a la base terciaria y a la secundaria, esta simplicidad desaparece, dando esos cuatro protones origen a un espectro del tipo B con  $\delta_A$  7,14 y  $\delta_B$  7,30 y  $J_{AB}$  9 cps.

## ALCALOIDES DE LAS RAMNACEAS

Ciertos compuestos orgánicos, tales como los aminoácidos, algunos azúcares, etc, se encuentran universalmente distribuidos en el reino vegetal, siendo muy probable que cada una de dichas sustancias se formen en todas las plantas por medio de las mismas reacciones metabólicas.

Existen otros tipos de sustancias orgánicas de origen vegetal, cuya distribución es esporádica: son los llamados productos secundarios.

Los alcaloides pertenecen a este tipo de sustancias, siendo una de sus principales características la enorme diversidad de estructuras que presentan. Las reacciones metabólicas que los producen, varían también de un tipo de alcaloide a otro.

Actualmente se conocen alrededor de 3.000 alcaloides distintos, agrupados en unas 60 familias estructurales, habiéndose sido aislados de unas 4.000 especies vegetales( 87 ).

La familia de las Ramnáceas está constituida por alrededor de 500 especies( 88 ), las cuales han sido muy poco estudiadas con el fin de determinar la presencia de alcaloides en ellas. Hasta el año 1961, se menciona el hallazgo de alcaloides, la mayor parte de ellos de estructura desconocida, en trece especies pertenecientes a esta familia( 89 ).

Se mencionan a continuación aquellos casos en los cuales se ha llevado a cabo el aislamiento y algún estudio

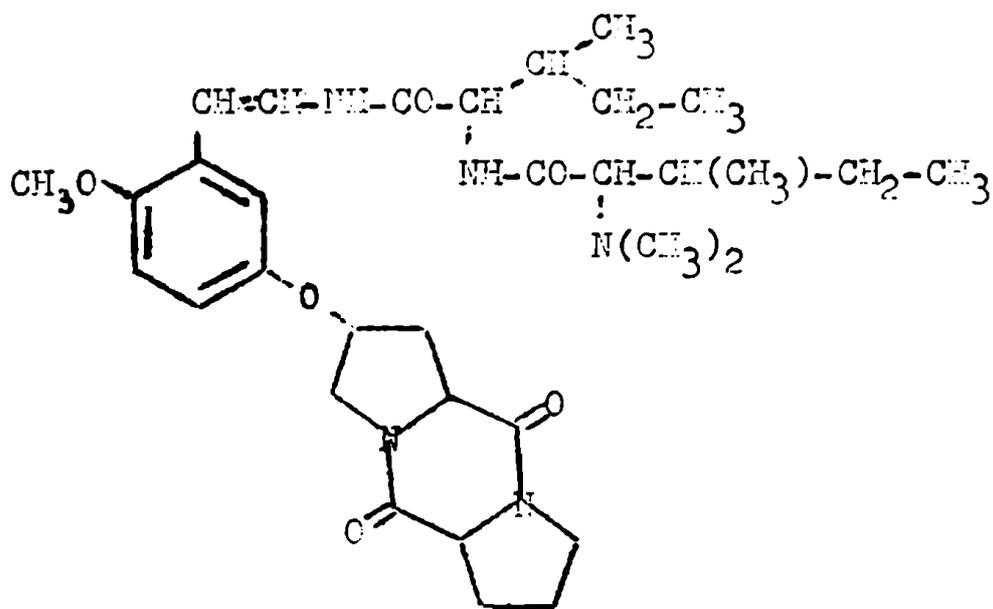
químico sobre las bases.

De Ceanothus americanus se aisló una base de fórmula bruta  $C_{29}H_{36}N_4O_4$ , de punto de fusión  $227-228^{\circ}C$ ,  $[\alpha]_D -309^{\circ}$ , denominada ceanotina, cuya estructura no ha sido determinada ( 90 ).

De C. velutinus se aisló una base de fórmula bruta  $C_{23}H_{26}N_2O_4$ , de punto de fusión  $270^{\circ}$ , cuya estructura tampoco es conocida( 91 ).

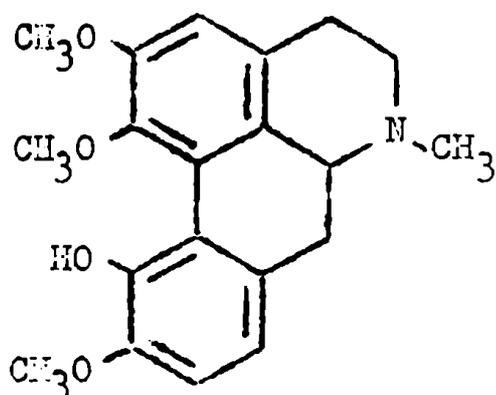
De Zyziphus jujuba fueron aisladas protopina y berberina( XXXIII y XXXII )( 92 ).

De la corteza de Z. pannonia se aisló un alcaloide peptídico, cuya estructura( IIX ) se determinó principalmente por degradación química y por espectroscopía de resonancia magnética nuclear( 93 ).

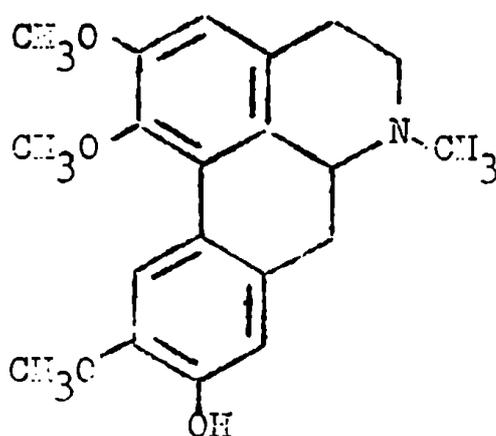


IIX

De las ramas y hojas de Phyllica rogersii se aislaron dos bases terciarias pertenecientes al grupo de los alcaloides bencilisoquinolínicos: la (-)N-metilcocclaurina( V ) y la (+)reticulina( IX ). Además fueron aisladas tres bases pertenecientes al grupo de los alcaloides aporfínicos: la (+)N-metillaurotetanina( LX ), la (+)isocoridina( LXI ) y la (+)rogersina ( 11 )( 31 ). Este último alcaloide, para el cual fué propuesta una estructura nueva en el trabajo original, resultó idéntico a la N-metillaurotetanina( 94 )( 95 ).



LX



LXI

Fuede mencionarse también que de Scutia buxifolia, variedad Castillos, especie perteneciente a la tribu Colletiae, se han aislado 0,02% de alcaloides brutos de corteza y hojas, llevándose a cabo sobre los mismos un estudio farmacológico, a través del cual demostraron poseer una acción hipotensiva ( 96 ).

En algunas especies más de esta familia se han estudiado otros productos secundarios, a los cuales no se hace mención en este breve resumen.

De lo dicho hasta aquí, se concluye que las Ramnáceas han recibido muy poca atención desde el punto de vista químico, particularmente en lo que se refiere a su contenido de alcaloides.

En el capítulo siguiente se discutirá el aislamiento y la determinación de la estructura de dos alcaloides bencilisoquinolínicos cuaternarios, aislados de la Colletia spinosissima, un arbusto perteneciente a esta familia, tribu Colletias.

## ALCALOIDES DE LA COLLETIA SPINOSISSIMA

### Antecedentes

La Colletia spinosissima Gmel, es un arbusto perteneciente a la familia de las Ramnáceas, tribu Colletieae, que crece en los bosques de tala de la Provincia de Buenos Aires. Su nombre vernáculo es espina cruz o quina del campo.

Este arbusto cuenta con abundantes antecedentes como medicina indígena y popular.

Hieronimus menciona el uso del extracto alcohólico de la madera como febrífugo y purgante( 97 ). Dominguez también hace notar sus propiedades tónicas y febrífugas( 98 ). José Pérez de Barradas hace mención a su uso por los indios del Cuzco, quienes la conocían bajo el nombre de r'ocke( 99 ). En su trabajo de Tesis, E. Foussart lleva a cabo un estudio químico y anatómico de esta planta( 100 ). Desde el punto de vista químico, dedica preferente atención a la saponina y al tanino de la raíz. Hace notar además, que no pudo determinar la presencia de alcaloides en la misma. Este resultado es parcialmente correcto, ya que tanto la raíz como la parte aérea carecen de bases terciarias, pero poseen en cambio, bases cuaternarias en regular cantidad.

Este último resultado, obtenido por nosotros sobre una muestra recolectada en la zona de Junta Indio, fué lo que determinó que se llevara a cabo un estudio de las bases presen-

tes en la parte aérea.

### Extracción y aislamiento de bases cuaternarias.

Con anterioridad a la extracción de las bases de la parte aérea molida y seca, tres kilos del material vegetal se somete a una extracción con éter de petróleo liviano con el fin de eliminar la mayor cantidad posible de grasas, ceras, etc. El material así tratado se extrae con metanol, hasta reacción de Dragendorff negativa. El extracto metanólico obtenido de esta manera, se deja estar en la heladera, se elimina un insoluble que se separa en esas condiciones y se lleva a sequedad sobre filtercel. De esta manera se obtiene un residuo friable, fácil de trabajar, el cual se trata con ácido clorhídrico 0,1N. Se elimina el insoluble por filtración, el filtrado se deja estar varios días en la heladera, al cabo de los cuales se filtra nuevamente. El filtrado ácido se lleva a pH 7 por pasaje a través de una columna de resina intercambiadora de aniones IRA-400, en su forma alcalina. De la solución acuosa neutra dejada estar en la heladera, se separa un insoluble que se elimina por filtración. El filtrado se alcaliniza por el mismo procedimiento y la solución acuosa alcalina se agita con resina intercambiadora de cationes IRC-50, en su forma ácida, hasta que el sobrenadante de reacción de Mayer negativa. De esta manera se fijan las bases cuaternarias sobre dicha resina, eliminándose la solución acuosa coloreada libre de alca-

loides por lavado con agua destilada.

Posteriormente, los alcaloides se eluyen de la resina con ácido clorhídrico 1N, neutralizando la solución ácida obtenida con resina IRA-400, en su forma alcalina. El residuo obtenido de esta solución neutra se trata varias veces con etanol absoluto, hasta eliminar totalmente las sales inorgánicas presentes.

De esta manera se obtienen 11 g de bases cuaternarias en forma de ~~cloruro~~, con un rendimiento de 0,36% sobre planta seca.

#### Separación de las bases

Haciendo uso de los sistemas cromatográficos 1 y 2, se pone de manifiesto que este residuo está constituido por una mezcla de, por lo menos, cuatro alcaloides. De ellos se destacan por su importancia uno de Rf 0,56 ( en ambos sistemas ) y otro de Rf 0,40. El resto de las manchas, obtenidas mediante el uso del reactivo de Dragendorff, resultan de menor importancia.

Luego de varios ensayos de purificación y ante el buen resultado obtenido en una distribución en contracorriente en pequeña escala, usando n-butanol-ácido clorhídrico 0,1N, se decidió llevar a cabo una separación preparativa por dicho método( figura 1 ).

De esta manera se consiguió obtener cloruro de magno-

curarina( como tal se identificó al alcaloide de Rf 0,40 ) y cloruro de colletina( nombre que se le dió al alcaloide de Rf 0,56 ), convenientemente purificados. Ambas fracciones fueron sometidas a una ulterior purificación, por pasaje a través de una columna de alúmina, usando etanol 95% como eluyente.

### Magnocurarina( IXIII )

El cloruro de magnocurarina es un producto amorfo que no pudo ser cristalizado. A partir de él puede prepararse con buen rendimiento el picrato de magnocurarina. Este producto cristaliza de acetona-agua en forma de agujas, de punto de fusión 185-185,5°. Otra forma cristalina de la magnocurarina, descrita en la literatura, es su ión dipolar. Este puede ser obtenido a partir de su picrato por pasaje del mismo a través de una columna de IRA-400 en su forma bicarbonato. El residuo obtenido del eluido incoloro, se recristaliza de metanol-agua en forma de prismas cuyo punto de fusión depende notablemente de la velocidad de calentamiento. Estos puntos de fusión fueron determinados simultaneamente con una muestra auténtica de magnocurarina, obteniéndose los mismos valores para ambas: calentamiento lento 189-190°( con descomposición ); calentamiento rápido 200-201°( con descomposición ).

Este producto presenta un análisis elemental coincidente con la fórmula  $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot H_2O$  y un  $[\alpha]_D^{20} -97,2^\circ$ ( agua ).

Su espectro ultravioleta en agua( figura 2 ) muestra

máximos a  $\lambda$  283  $m\mu$  (  $\log \epsilon$  3,547 ) y a  $\lambda$  224  $m\mu$  (  $\log \epsilon$  4,106 ) y a  $\lambda$  300  $m\mu$  (  $\log \epsilon$  3,776 ) y a  $\lambda$  245  $m\mu$  (  $\log \epsilon$  4,204 ) cuando la solución se alcaliniza ligeramente con hidróxido de sodio 2N. Este espectro resulta típico de alcaloides bencilisoquinolínicos y el desplazamiento batocrómico observado en medio alcalino indica la presencia de grupos fenólicos.

Los datos de análisis pueden corresponder a un alcaloide de este grupo, con tres sustituyentes originados.

El espectro de resonancia magnética nuclear de este alcaloide ( figura 3 ) refuerza considerablemente estas conclusiones.

Dicho espectro realizado en ácido trifluoroacético, presenta picos debidos a metilos unidos a nitrógeno cuaternario a  $\delta$  3,25 y 3,50. Un singulete ubicado a  $\delta$  3,99, debido a tres hidrógenos, corresponde a un grupo metoxilo. El pico a  $\delta$  3,50 podría corresponder a un segundo grupo metoxilo, pero su integración y la correspondiente al pico a  $\delta$  3,25 indican que son debidos a tres hidrógenos cada uno. Por lo tanto, para explicar la presencia de los dos grupos metilos unidos al nitrógeno, es necesario admitir la existencia de un solo grupo metoxilo. Además se trata de un pico ancho, de forma muy diferente a las señales netas y agudas de los grupos metoxilos, debido probablemente a un equilibrio regularmente lento entre las dos conformaciones "semi-silla" posibles del núcleo tetrahidropiridínico.

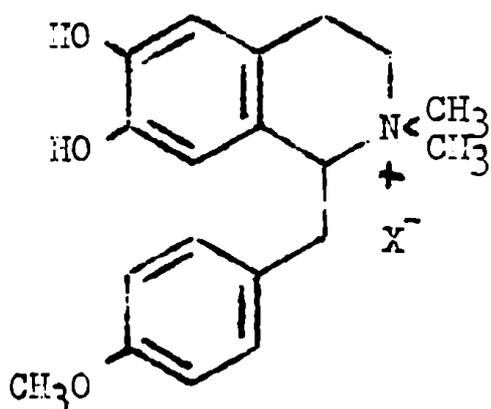
También puede influir en el ensanchamiento de estas bandas el cuadrupolo magnético del núcleo del átomo de nitrógeno.

La zona aromática resulta típica de un alcaloide cuaternario trisustituído perteneciente a esta familia, con un sustituyente en la posición 4'. En efecto, la aparición de un pico debido a un hidrógeno a  $\delta$  6,12, atribuido al hidrógeno aromático de posición 8, puede explicarse como ya vimos por el efecto del grupo bencilo, el cual se ve forzado a tomar una ubicación en el espacio muy próxima a dicho hidrógeno, por la presencia de dos sustituyentes sobre el nitrógeno. A  $\delta$  6,90 aparece otra señal debida a otro protón aromático, que corresponde al de la posición 5. Por otra parte, el pico a  $\delta$  6,93 debido a cuatro hidrógenos aromáticos, tiene su origen en los cuatro protones del bencilo. Esta última señal es la que indica que este alcaloide debería ser trisustituído.

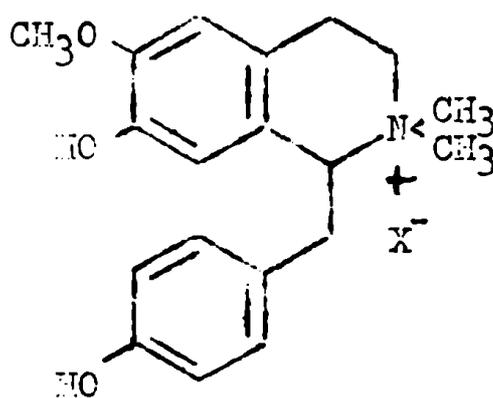
En un alcaloide de esta familia trisustituído, las posiciones sustituidas más probables resultan ser la 4', 6 y 7. En base al espectro de resonancia magnética nuclear, se pueden asignar dos posiciones probables al grupo metoxilo. Un estudio detallado de los espectros de este tipo de numerosos alcaloides bencilisoquinolínicos, permitió encontrar una relación entre la ubicación de los grupos metoxilos y el valor de  $\delta$  al cual aparecen sus señales ( página 32 ). Así, en los alcaloides trisustituídos, el metoxilo de la po-

sición 4' da una señal a  $\delta$  4,00, el de posición 6 a  $\delta$  3,99-3,96 y el de la posición 7 a  $\delta$  3,55-3,52. Dada la escasa diferencia entre la ubicación de las señales debidas a un metoxilo de la posición 4' o de la posición 6, resulta imposible fijar la posición de dicho grupo en base a este espectro, pero el mismo nos permite eliminar la posición 7.

Con estos datos es posible escribir dos estructuras ( LXII y LXIII ), las cuales satisfacen todos los datos anteriores.



LXII



LXIII

Una de ellas, la LXII, muestra la presencia de un grupo ortodifenol. El test de Quastel( 101 ), característico para estos grupos, dió resultado negativo, permitiendo eliminar dicha fórmula.

Por lo tanto, todas las evidencias hasta aquí señaladas, indican que la estructura más probable para esta base es la representada por la fórmula LXIII, la cual corresponde

a un alcaloide natural, la magnocurarina.

Esta base ha sido aislada en repetidas oportunidades de la Naturaleza, en especial de plantas pertenecientes a la familia de las Magnoliáceas.

Las constantes físicas del alcaloide aislado de la C. spinosissima y de su picrato, coinciden con las registradas en la literatura para la magnocurarina.

La confirmación final de la identidad de este alcaloide se hizo por comparación directa de los espectros infrarrojos del ión dipolar ( figuras 4 y 5 ) y de su picrato con muestras auténticas de ambos, gentilmente cedidas por el Profesor J.R. Frice y por cromatografía en los sistemas 9 y 10. Es de hacer notar que el punto de fusión mezcla de ambos picratos muestra marcada depresión. Sin embargo, este hecho puede explicarse teniendo en cuenta que ambas muestras son enantiomorfos, ya que el producto enviado por el Profesor Frice, aislado de Gyrocarpus americanus, es dextrorrotatorio, en tanto que el aislado de la C. spinosissima es levorrotatorio. Esta explicación está corroborada por el hecho que el picrato de magnocurarina sintético( racémico ), funde a  $174^{\circ}$  ( 102 ).

#### Cloruro de colletina ( LXIX )

El cloruro de colletina, una vez purificado por pasaje a través de una columna de alúmina, pudo ser recristalizado de una mezcla de acetato de etilo-etanol en forma de agu-

jas prismáticas, de punto de fusión 130-132° y  $[\alpha]_D^{20} -132,8^\circ$  ( etanol ).

El análisis elemental obtenido coincide con la fórmula  $C_{20}H_{26}NO_3Cl, H_2O$ .

El espectro ultravioleta, realizado en etanol, muestra máximos a  $\lambda 284 \text{ m}\mu$  (  $\log \epsilon 3,692$  ) y a  $\lambda 227 \text{ m}\mu$  (  $\log \epsilon 4,224$  ). Determinado en medio alcalino, muestra un marcado desplazamiento batocrómico, presentando máximos a  $\lambda 303 \text{ m}\mu$  (  $\log \epsilon 3,734$  ) y a  $\lambda 253 \text{ m}\mu$  (  $\log \epsilon 3,914$  ). Este espectro, como el de la magnocurarina, es característico de alcaloides bencilisoquinolínicos fenólicos( figura 6 ).

De acuerdo con el dato obtenido para el análisis elemental, debería tratarse de un alcaloide trisustituído.

La naturaleza fenólica de este alcaloide, se confirmó mediante un espectro de resonancia magnética nuclear, usando dimetilsulfóxido como solvente. En el aparece un pico a  $\delta 9,2$  que desaparece al agregar óxido de deuterio a la solución. El origen de dicho pico es un protón perteneciente a un grupo fenólico( 103 ).

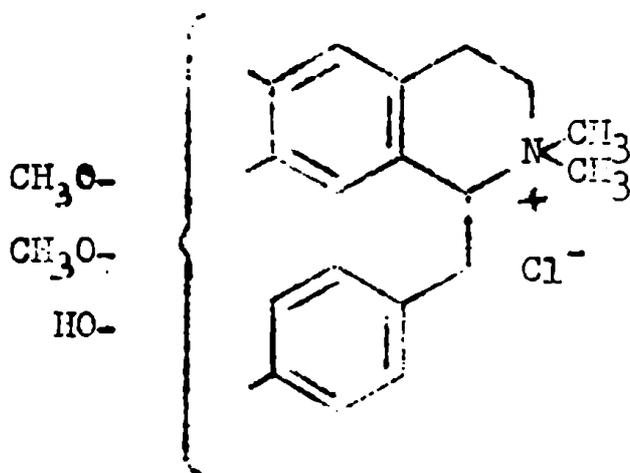
Nuevamente, el espectro de resonancia magnética nuclear, determinado en ácido trifluoroacético( figura 8 ), resulta de gran valor para confirmar las conclusiones hasta aquí obtenidas y aportar nuevos datos para la determinación total de la estructura de este alcaloide.

Dicho espectro muestra dos picos debidos a tres hidrógenos cada uno, a  $\delta$  3,22 y a  $\delta$  3,48 que corresponden a dos grupos metilos unidos a nitrógeno cuaternario.

A  $\delta$  3,97 y 4,00 aparecen dos señales debidas a tres hidrógenos cada una, que corresponden a dos grupos metoxilos.

La zona aromática resulta muy parecida a la obtenida en el espectro de la magnocurarina, es decir, apoya la presunción de estar en presencia de un alcaloide bencilisoquinolínicco trisustituído. A  $\delta$  6,06 aparece un pico debido a un hidrógeno, atribuido al protón aromático de la posición 8; a  $\delta$  6,90 aparece otro pico debido a un hidrógeno, atribuido al protón aromático de la posición 5; a  $\delta$  7,00 aparece un pico debido a cuatro hidrógenos, atribuido a los protones aromáticos de las posiciones 2', 3', 5' y 6'.

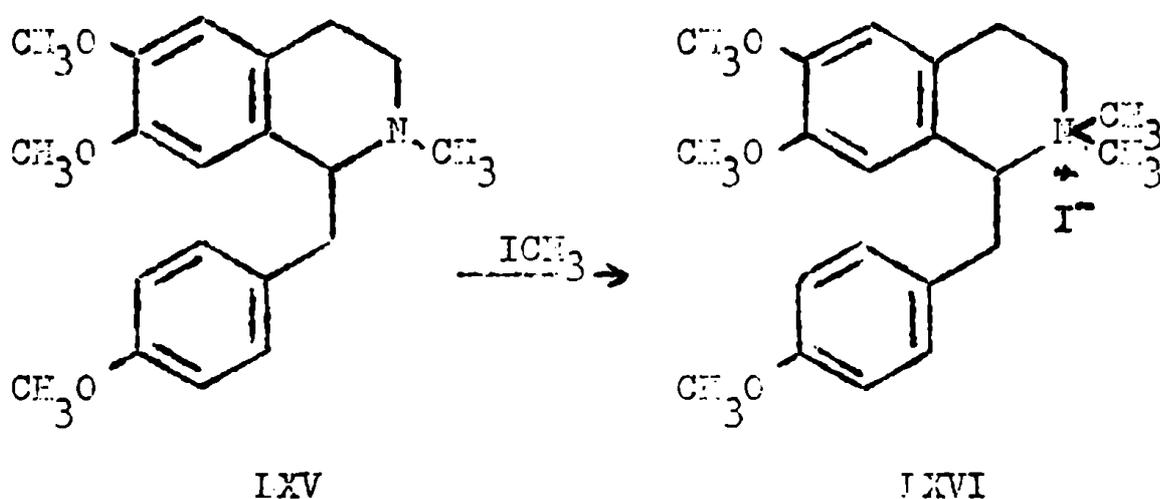
Nuevamente, las posiciones sustituidas más probables resultan ser la 4', 6 y 7 ( IXIV ). Dichas posiciones deben estar ocupadas por dos grupos metoxilos y por un grupo hidroxilo.



IXIV

La confirmación de las conclusiones hasta aquí obtenidas, se llevó a cabo a través de una serie de reacciones químicas.

El tratamiento de una muestra auténtica de O-metilarnepavina ( LXV ) con yoduro de metilo, dió lugar al yodometilato de O-metilarnepavina ( LXVI ), de punto de fusión 138,5-140° ( lit.: 136-138° ).



Cloruro de colletina IRA-400 yoduro de colletina  $\xrightarrow[\text{HON}]{\text{ICH}_3}$  → LXVI

Por pasaje de una solución acuosa de cloruro de colletina a través de resina intercambiadora de aniones IRA-400 en su forma hidróxido, se obtuvo un eluido alcalino, el cual se neutralizó con una solución diluida de ácido yodhídrico.

Esta solución se llevó a sequedad y el residuo así obtenido pudo ser recristalizado de isopropanol-metanol.

El yoduro de colletina, de punto de fusión 169-173° dió un análisis coincidente con la fórmula C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>I.

Este producto se disolvió en una solución metanólica 0,5N de hidróxido de potasio y se calentó a reflujo con yoduro de metilo. La solución, alcalina en un principio, pasa a ser neutra en poco tiempo. Una vez terminada la reacción, se lleva a sequedad y se separa el alcaloide de las sales inorgánicas por extracción de aquél con cloroformo.

De esta manera se obtuvo el yoduro de O-metilcolletina, el cual cristalizó de metanol, en forma de agujas de punto de fusión 136,5-138,5°.

Por comparación de los espectros infrarrojos( figuras 9 y 10 ) y por cromatografía en los sistemas 1 y 2, se demostró la identidad de este producto y del yodometilato de O-metilarnepavina( LXVI ).

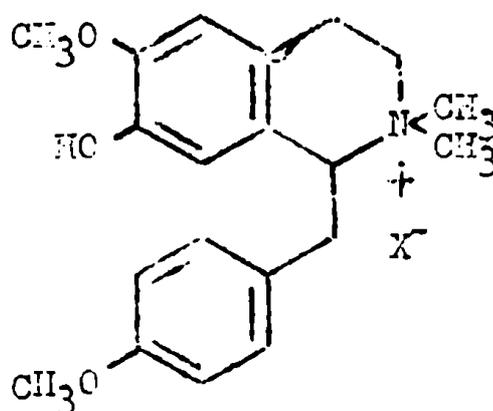
Una vez confirmado que el cloruro de colletina es un alcaloide bencilisocuinolínicu cuaternario, sustituido en las posiciones 4', 6 y 7 por dos grupos metoxilos y un grupo hidroxilo, sólo resta ubicar este último grupo en una de esas tres posiciones.

Esto pudo hacerse mediante el espectro de resonancia magnética nuclear de este alcaloide( figura 8 ).

Como ya vimos al discutir la determinación de la estructura de la magnocurarina, existe una relación entre la posición ocupada por los grupos metoxilos y el valor de  $\delta$  al cual aparecen sus señales en dicho espectro.

Los dos singuletes que aparecen a  $\delta$  3,97 y 4,00 debidos a tres hidrógenos cada uno, corresponden a dos grupos metoxilos ubicados en las posiciones 4' y 6. Esto se confirma con la ausencia de la señal a 3,52-3,55, la que correspondería a un metoxilo ubicado en la posición 7.

En base a estos datos, se puede postular la estructura LXVII para el cloruro de colletina( X -Cl )



LXVII

La demostración final de esta estructura se llevó a cabo por síntesis.

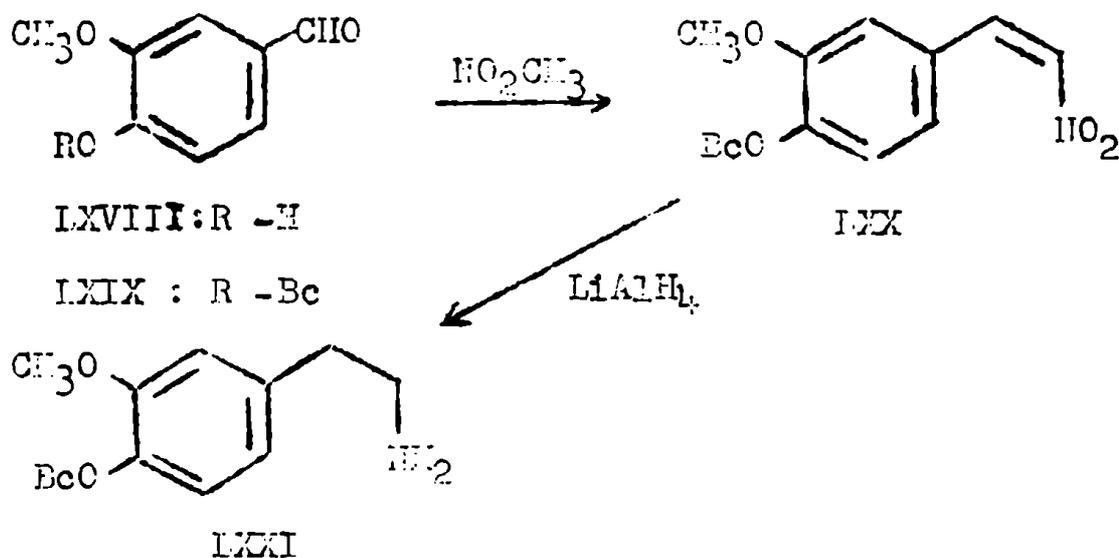
El ioduro de 4'-O-metilmagnocurarina( LXVII, X -I ) fué sintetizado por B. French( 104 ) a través de la reacción de Bischler-Napieralski. Dicho autor nos hizo llegar una muestra de un producto intermedio, la 4'-O-metilcocleaurina( LXXVIII ) recuperada de aguas madres, a partir de la cual no fué posible obtener el producto deseado.

Por tal motivo se decidió llevar a cabo la síntesis

total de este compuesto, siguiendo los mismos pasos de este autor.

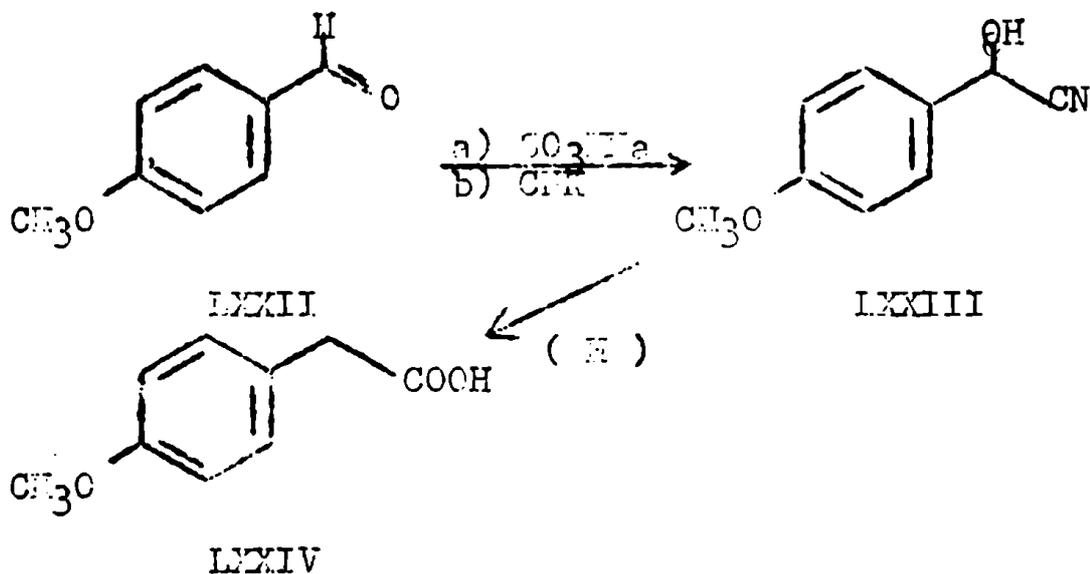
Para ello fué necesario preparar dos intermediarios: la 3-metoxi-4-benciloxi-fenetilamina ( LXXI ) y el ácido 4-metoxi- $\beta$ -fenilacético ( LXXIV ).

La vainillina ( LXVIII ), tratada con cloruro de bencilo en medio alcalino ( 105 ), da lugar a la O-bencilvainillina ( LXIX ), la cual por tratamiento con nitrometano ( 106 ) se transforma en el correspondiente nitroestireno ( LXX ). La reducción de este último con hidruro de aluminio y litio ( 105 ) en tetrahidrofurano conduce a la base deseada ( LXXI )

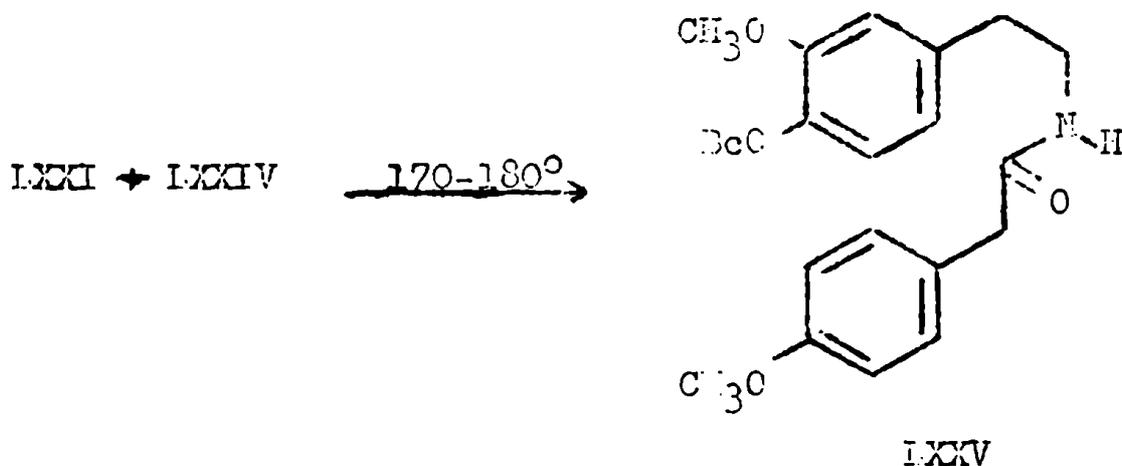


El tratamiento del derivado bisulfítico del anisal-  
 dehido ( LXXII ) ( 107 ) con cianuro de potasio en medio alcali-  
 no, da lugar a la cianhidrina ( LXXIII ) la cual, sin ser ais-  
 lada, se transforma en el ácido LXXIV por reducción e hidróli-

sis simultánea con una mezcla de cloruro estannoso, ácido clorhídrico concentrado, ácido acético glacial y ácido iodhídrico concentrado( 103 ).



Cantidades equimoleculares de los compuestos LXXII y LXXIV se disuelven por separado en éter etílico y se mezclan ambas soluciones, obteniéndose de inmediato un abundante precipitado. Este se calienta a 170-180° durante cuatro horas, obteniéndose así la amida LXXV con muy buen rendimiento.

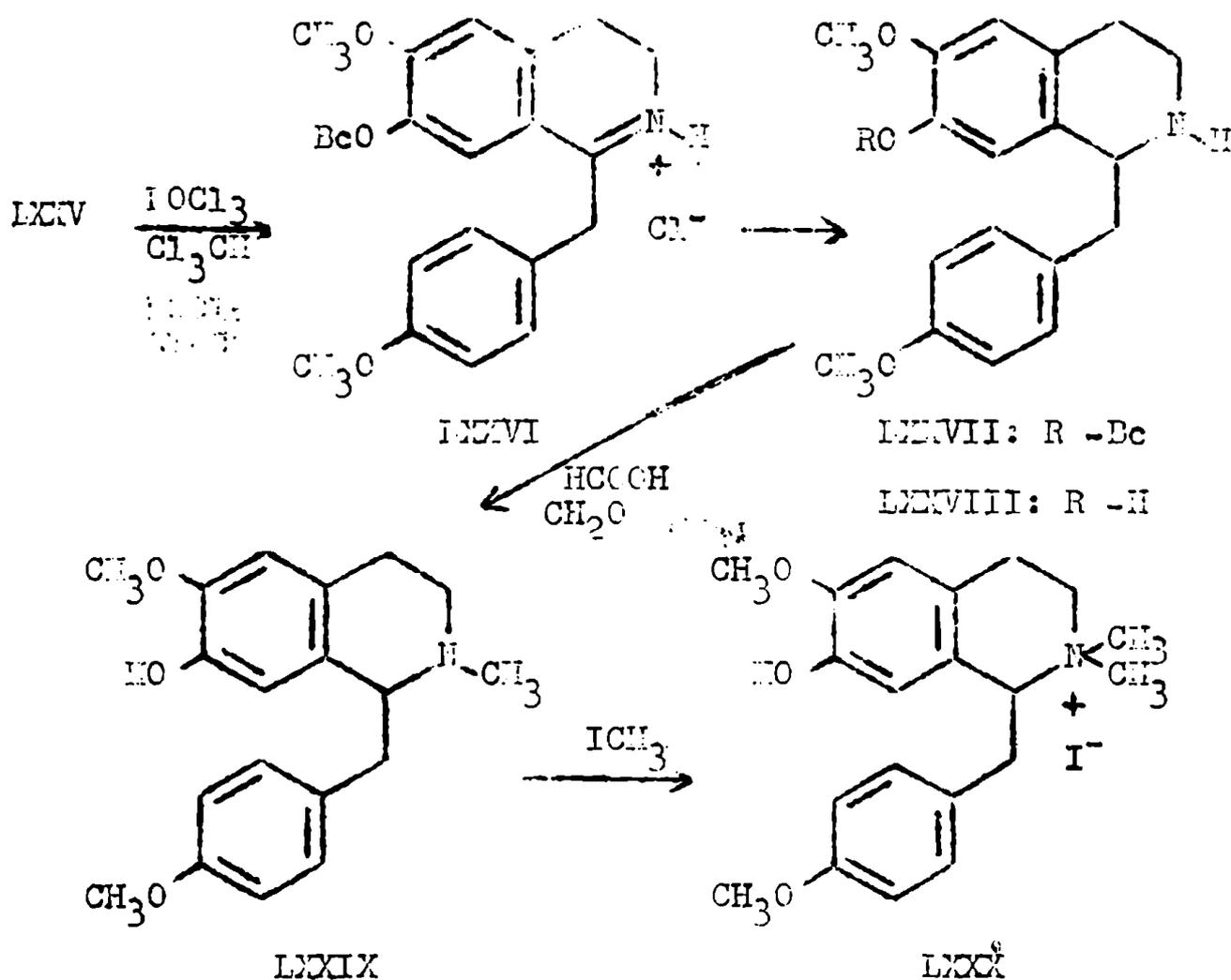


El paso siguiente, la reacción de Bischler-Napieralski( 109 ), no pudo ser llevada a cabo en las condiciones descritas en la literatura( 110 ) y sólo tuvo lugar después de efectuar variantes en las condiciones de la misma. Estas consistieron en reducir la relación  $\text{POCl}_3$ / anida de 10/3 a 1/1 y llevar el tiempo de calentamiento de cuatro a una hora. Este tiempo óptimo se determinó siguiendo el curso de la reacción con microplacas( 111 ) mediante el sistema 7.

También se modificó el tratamiento dado al producto bruto de reacción. Luego de eliminar el solvente, se deja el producto en desecador para eliminar en todo lo posible el oxidocloruro de fósforo que hubiera en exceso. El aceite así obtenido se trata con agua helada cuidando que no se eleve la temperatura, para lo cual se enfría exteriormente con un baño de hielo y sal. Posteriormente se agrega bicarbonato de sodio sólido, hasta llevar el pH de la solución a 5-6, lo cual facilita notablemente la cristalización del clorhidrato de 1-(4-nitrobenzil)-6-nitro-7-benciloxi-3,4-dihidroisoquinolina ( LXXVI ), obtenido en esta reacción.

Este producto se redujo catalíticamente al tetrahydro derivado( LXXVII ), el cual se debenciló por hidrogenólisis, usando hidrógeno y paladio sobre carbón como catalizador.

La (♣) 4'-O-metilcoclaurina así obtenida( LXXVIII ) se transformó en su N-metil derivado( LXXIX ), mediante la



reacción de Eschweiler-Clark( 112 ).

La (2)N-metil-4'-O-metilcocclaurina( LXXIX ) tratada con ioduro de metilo dió lugar al ioduro de (3)4'-O-metilmagnocurarina( LXXX ), el cual, recristalizado de metanol, da un producto de punto de fusión 188,5-191,5°( lit.: 189-190° ).

Por comparación de sus espectros infrarrojos determinados en nujol( figuras 11 y 12 ) y en solución de acetonitrilo, de sus espectros de resonancia magnética nuclear( figuras 8 y 17 ) y por cromatografía en los sistemas 3 y 4 , pudo demostrarse la identidad del ioduro de colletina y del ioduro

de 4'-O-metilmagnocurarina, confirmando por consiguiente, la estructura LXVII para el primero.

Configuración absoluta de los alcaloides de la Colletia spinosissima.

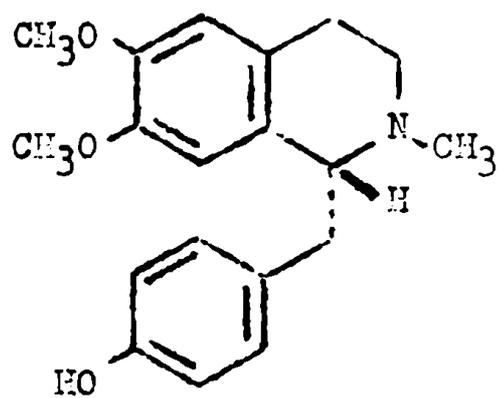
Corrodi y Hardegger( 113 ) determinaron rigurosamente la configuración absoluta de la (+) laudanosina por correlación química con amino ácidos naturales y demostraron que la misma pertenece a la serie L. Según la nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog( 114 ) al carbono asimétrico de este alcaloide le corresponde la configuración S.

Deulofeu y Ferrari( 27 ) sintetizaron (+)O-metilarmepavina y (+) laudanidina a partir de un intermediario común, por reacciones en las cuales no interviene el carbono asimétrico.

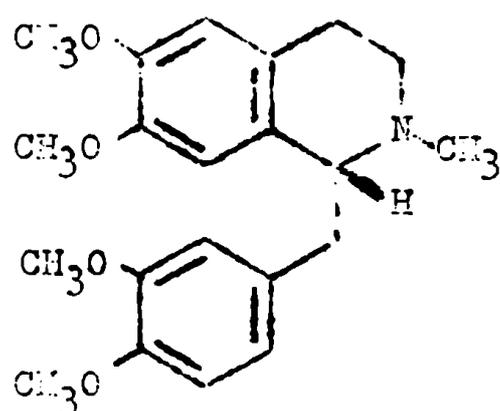
Como la (-) O-metilarmepavina( LXXXI ) se obtiene a partir de (-) armepavina( LXXXII ) y la (-) laudanidina( LXXXIII ) da lugar a la (-) laudanosina( LXXXIV ), la configuración del carbono asimétrico de la (-) armepavina debe ser R.

La (+) O-metilarmepavina, tratada con ioduro de metilo da (+) iodometilato de O-metilarmepavina, de punto de fusión 136-138°,  $[\alpha]_D^{20} +119^\circ$  ( metanol ).

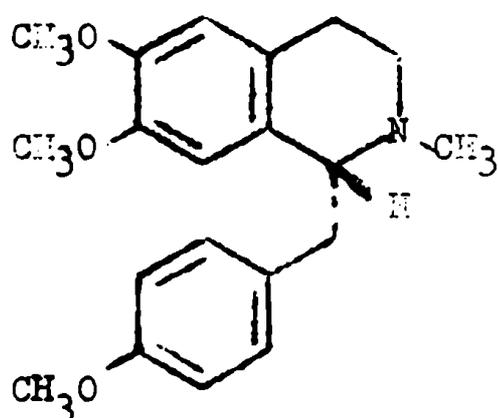
El cloruro de colletina, puede ser transformado a través de su ioduro en el (-) iodometilato de O-metilarmepavina, de punto de fusión 136,5-138,5°,  $[\alpha]_D^{20} -106,4^\circ$  ( metanol ).



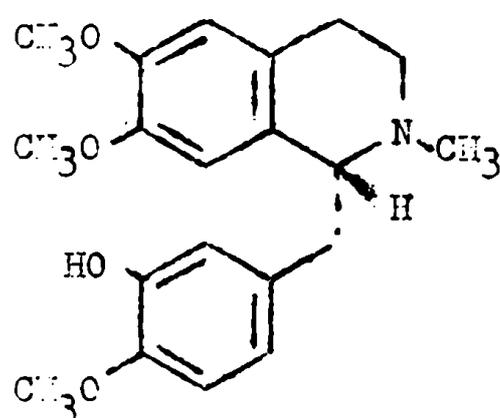
I XXXII



LXXXIII



LXXXI



LXXXII

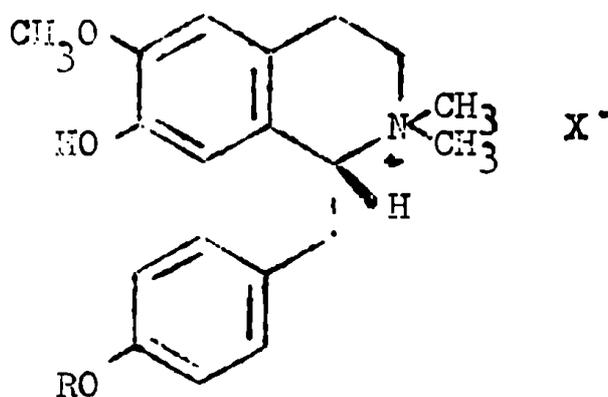
La (-) magnocurarina también da lugar al (-) yodometilato de O-metilarnepavina, de punto de fusión 136-138°,  $[\alpha]_D^{20}$  -114,8° (metanol).

Por lo tanto, los dos alcaloides aislados de la Coletia spinosissima pertenecen a la serie D, o lo que es lo mismo, su carbono asimétrico tiene la configuración R. Por lo tanto, pueden ser representados por la fórmula LXXXV.

La configuración absoluta de estos alcaloides, fué confirmada por comparación de sus curvas de dispersión rotatoria con la curva del (+) yodometilato de 1S(+)-laudanosina ( 113 ).

Las dos primeras curvas, resultan practicamente antípodas con la última, lo que indica una configuración opuesta ( tabla 9 ).

Por comparación de las curvas de dispersión rotatoria de los alcaloides aislados de la *C. spinosissima* con las de bases terciarias bencilisoquinolónicas ( 115 ) pudo demostrarse también que las curvas de las bases cuaternarias son directamente comparables con las de las bases terciarias.



LXXXV

R:  $-\text{CH}_3$  ; X:  $-\text{Cl}$  cloruro de colletina

R:  $-\text{H}$  ; X:  $-\text{OH}$  magnocurarina

Alcaloide	1 <sup>er</sup> efecto Cotton	2 <sup>o</sup> efecto Cotton	
Cloruro de (-)colletina	-7.600°( p )	292 m $\mu$ -36.400°( p )	230 m $\mu$
	-475°( v )	273 m $\mu$	-----
(-) Magnocurarina	-6.500°( p )	289 m $\mu$ -32.000°( p )	236 m $\mu$
	-2.410°( v )	276 m $\mu$	-----
(+) Iodometilato de laudanosina	+11.500 ( p )	286 m $\mu$ +26.200°( p )	243 m $\mu$
	+4.500°( v )	267 m $\mu$	-----
(-) Armepavina( 115 )	-4.305°( p )	294 m $\mu$ -12.660°( p )	243 m $\mu$
	+1.200°( v )	281 m $\mu$ +7.880°( v )	226 m $\mu$

TABLA 9.- Datos obtenidos de las curvas de dispersión rotatoria.

p = pico( tomado como valor absoluto ).

v = valle( tomado como valor absoluto ).

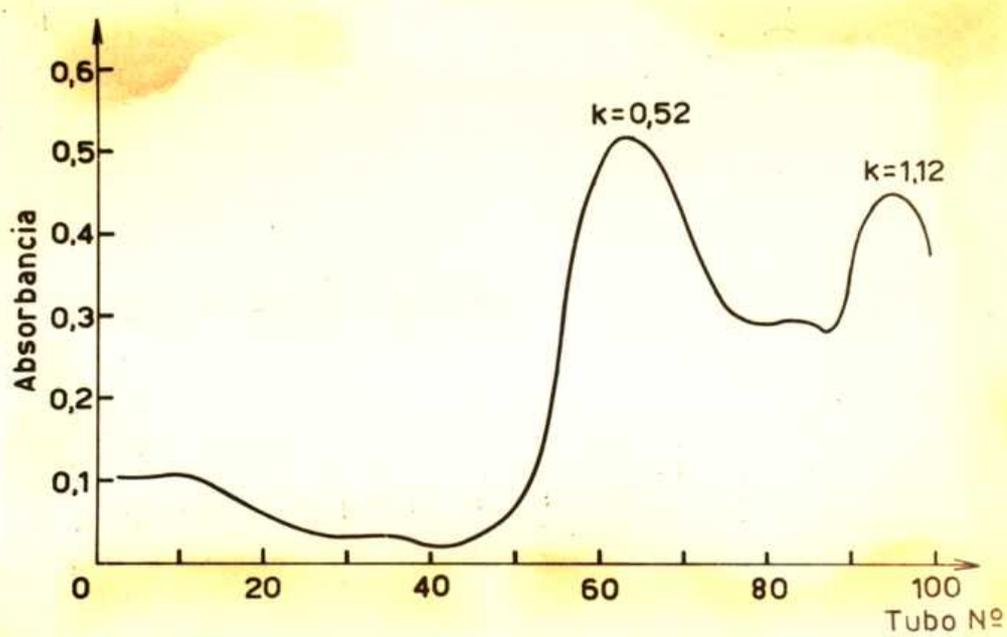


Figura 1. Distribución en contracorriente

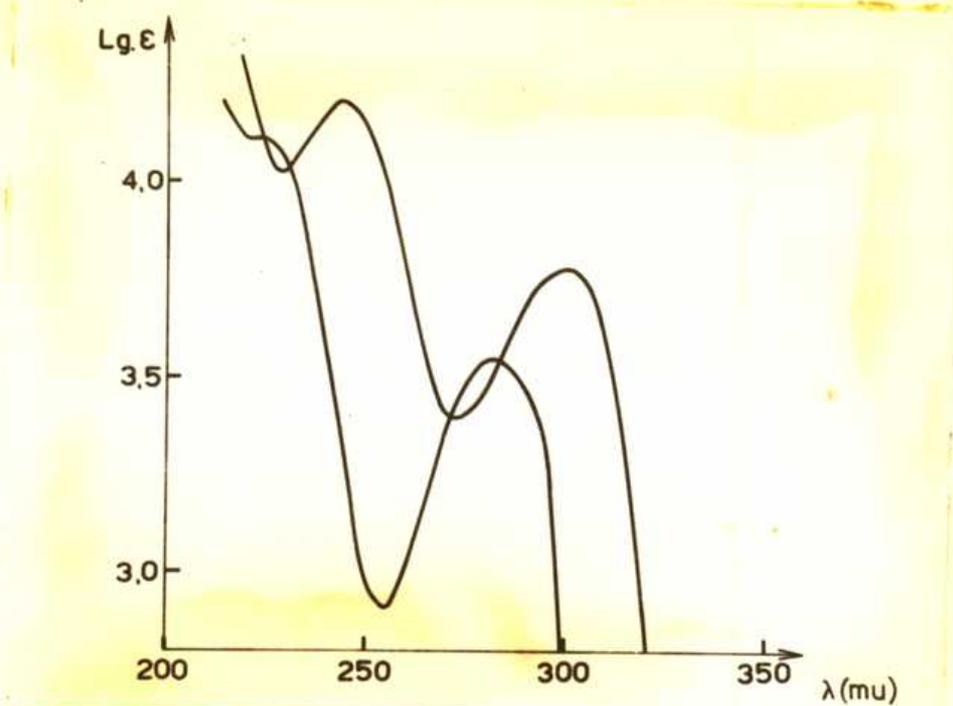


Figura 2. Espectro ultravioleta de magnocurarina, en medio neutro y alcalino.

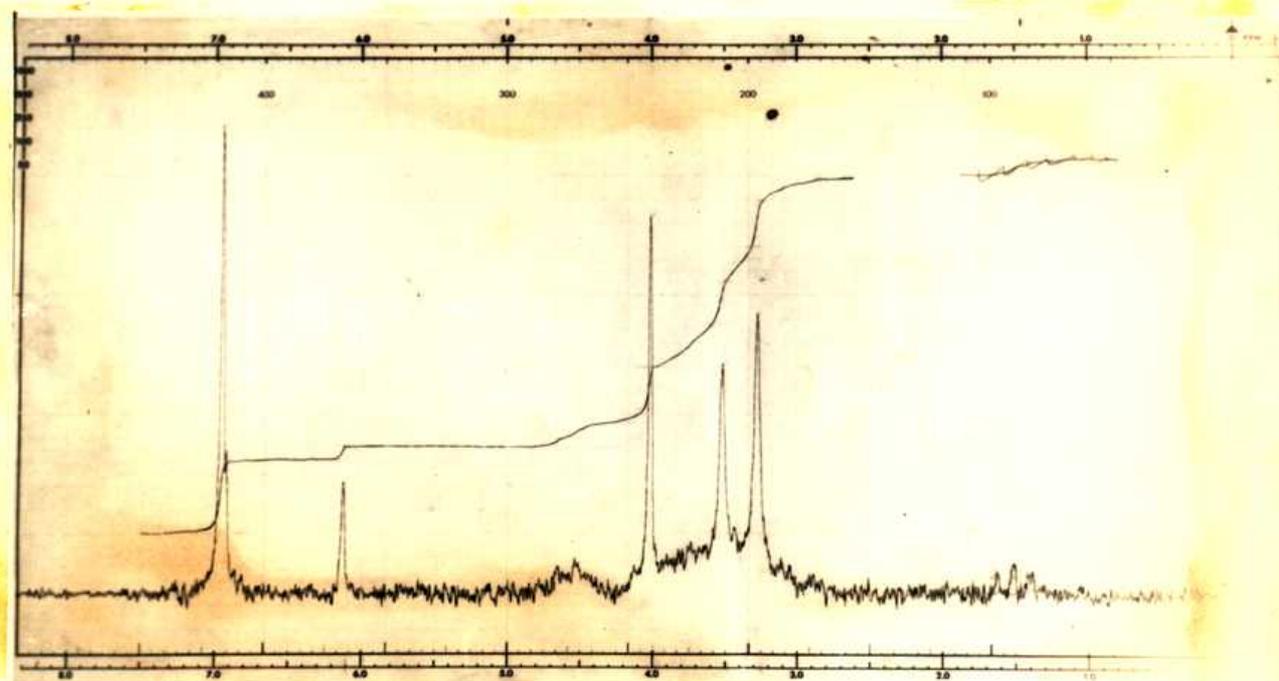


Figura 3. Espectro de resonancia magnética nuclear de magnocurarina.

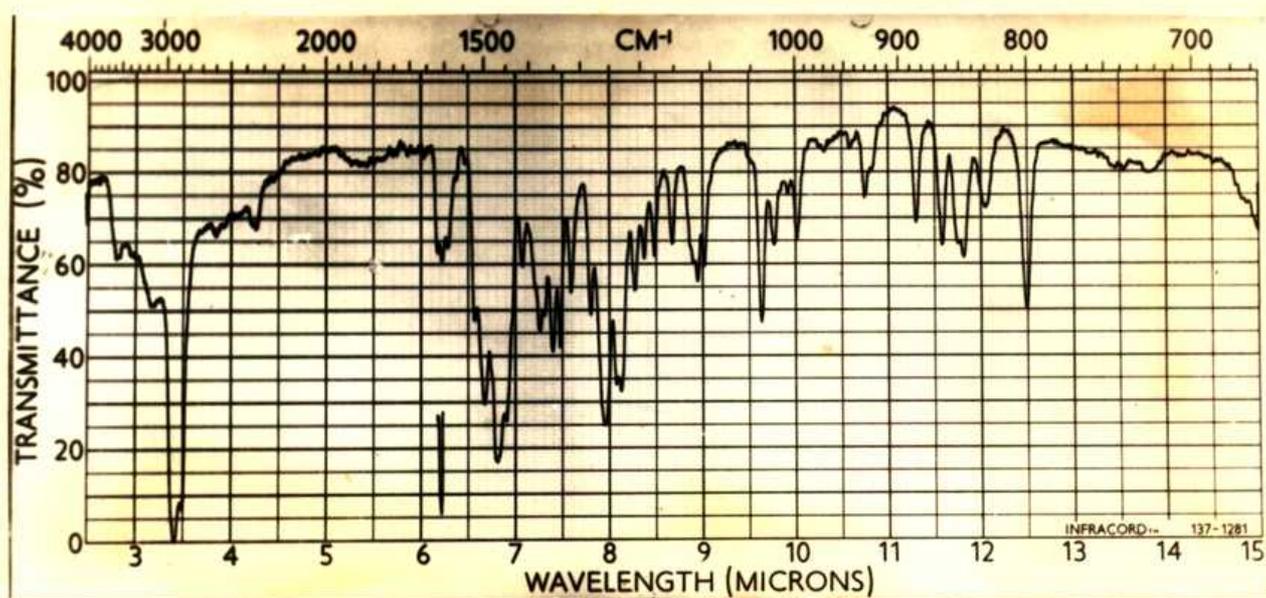


Figura 4. Espectro infrarrojo de magnocurarina, aislada de Coletia spinosissima.

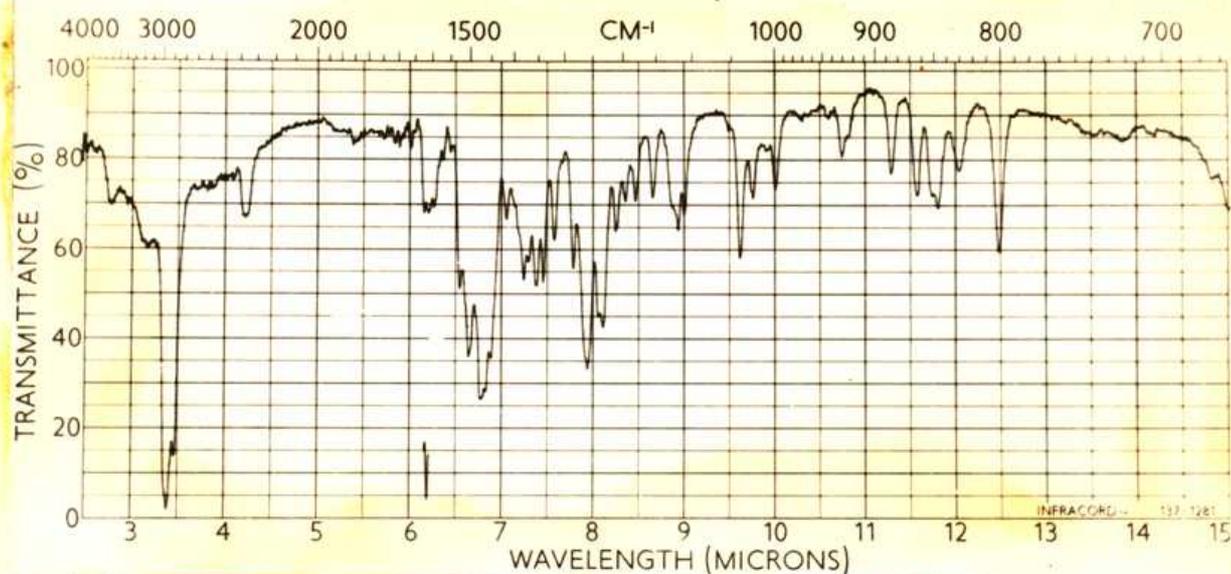


Figura 5. Espectro infrarrojo de magnocurarina, aislada de Gyrocarpus americanus ( 51 ).

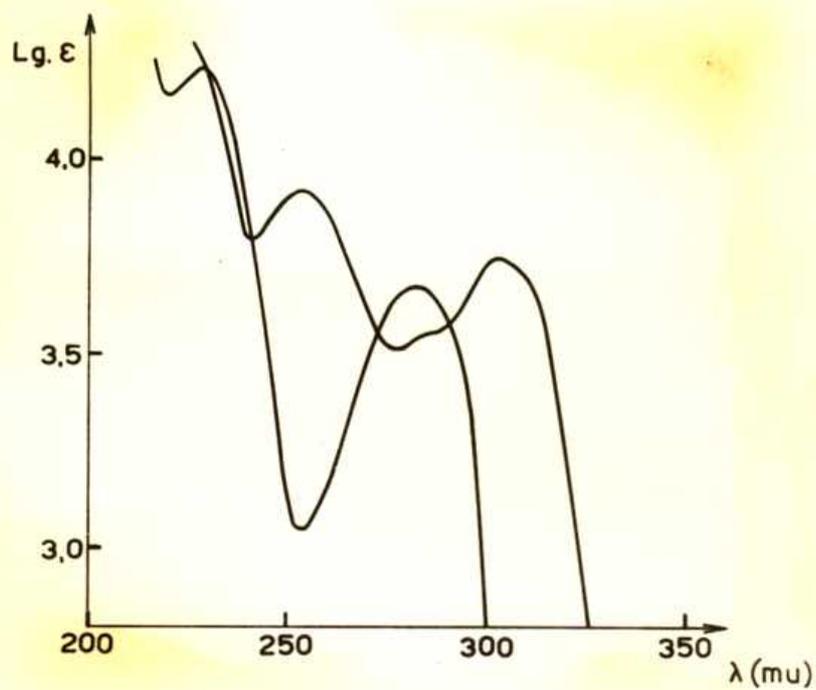


Figura 6. Espectro ultravioleta de cloruro de colletina, en medio neutro y alcalino.

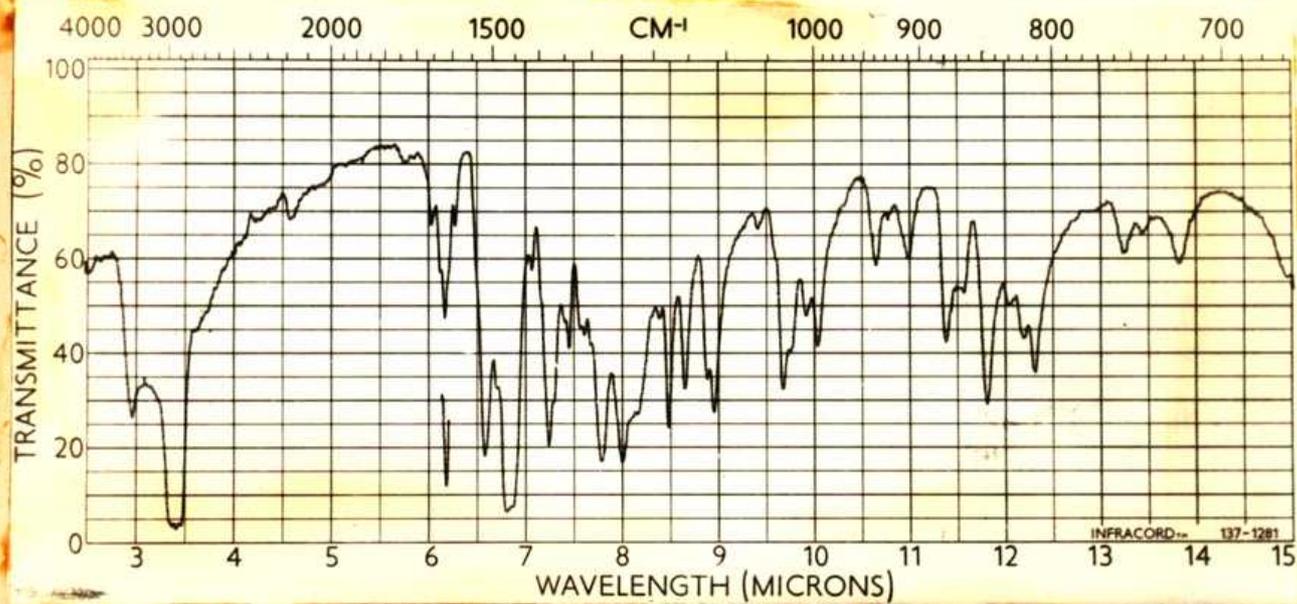


Figura 7. Espectro infrarrojo de cloruro de colletina.

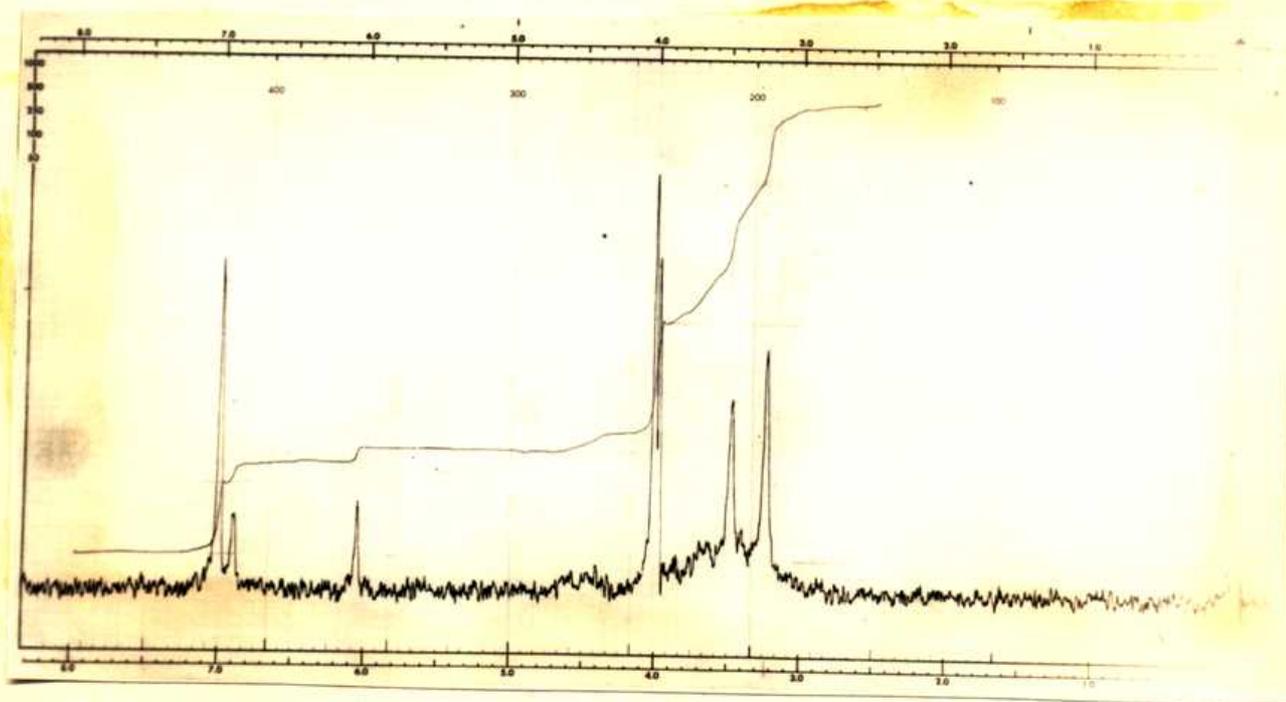


Figura 8. Espectro de resonancia magnética nuclear de cloruro de colletina.

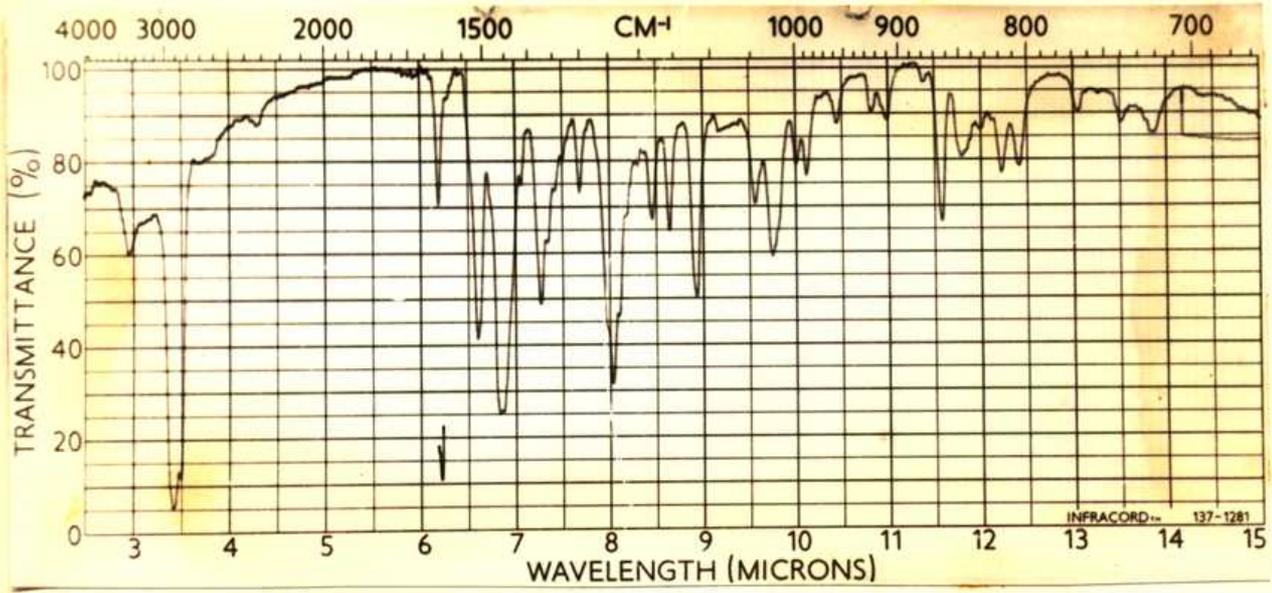


Figura 9. Espectro infrarrojo de ioduro de O-metilcolletina.

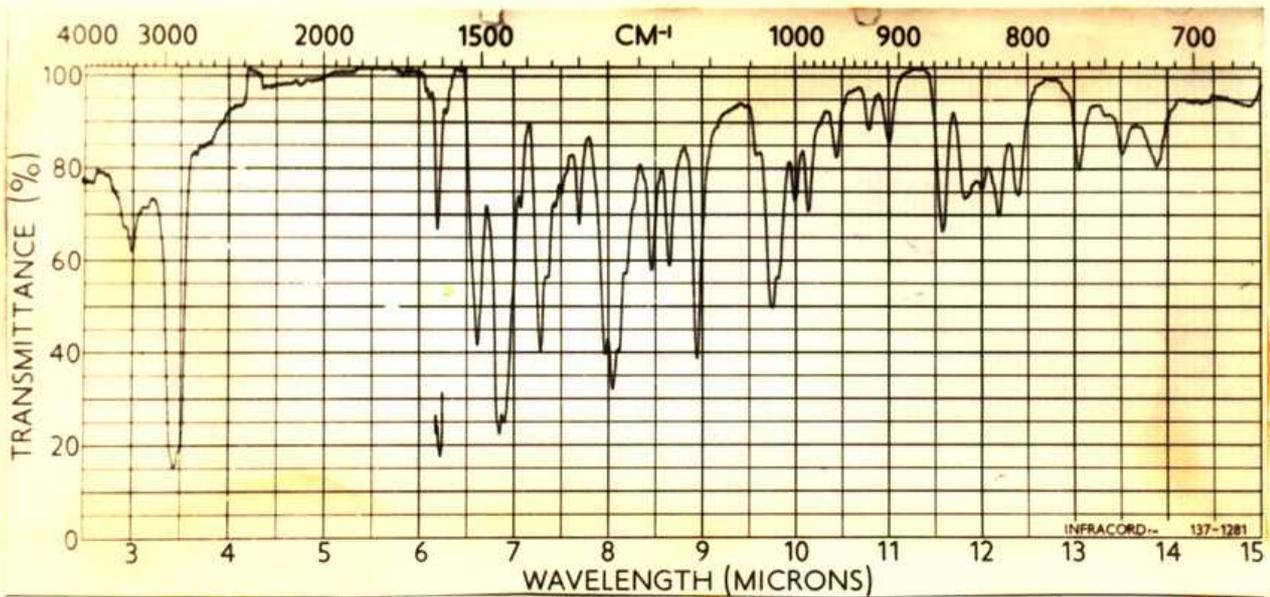


Figura 10. Espectro infrarrojo de iodometilato de O-metilarmepavina.

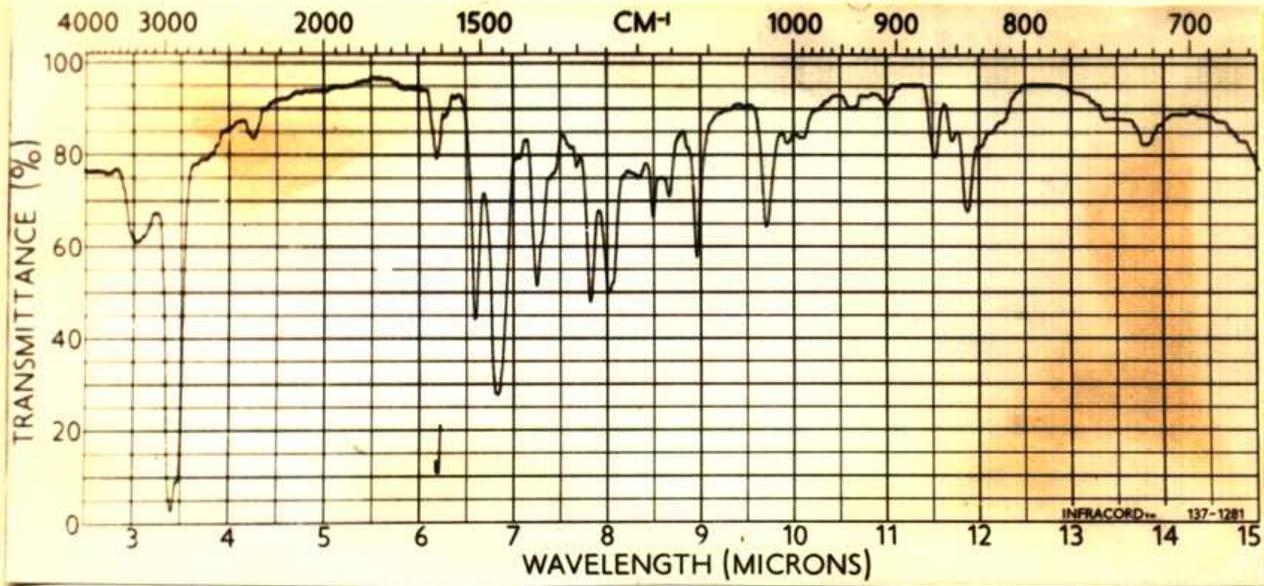


Figura 11. Espectro infrarrojo de ioduro de colletina ( nujol ).

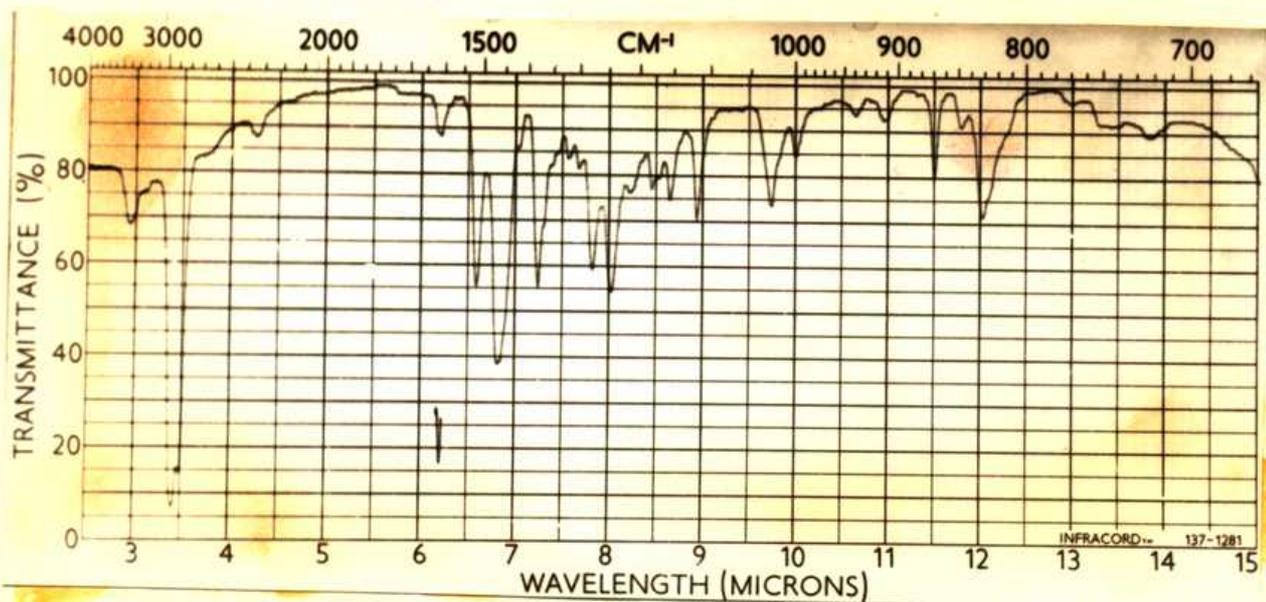


Figura 12. Espectro infrarrojo de ioduro de colletina, sintético ( nujol ).

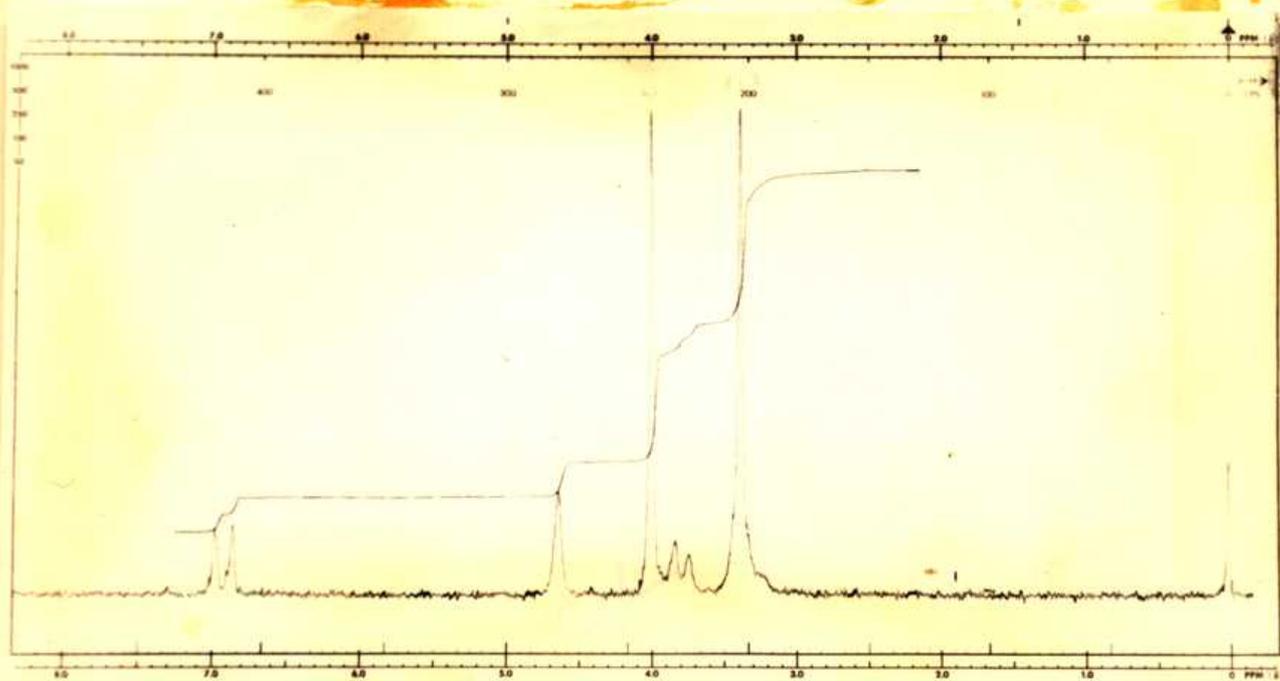


Figura 13. Espectro de resonancia magnética nuclear de iodometilato de 2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

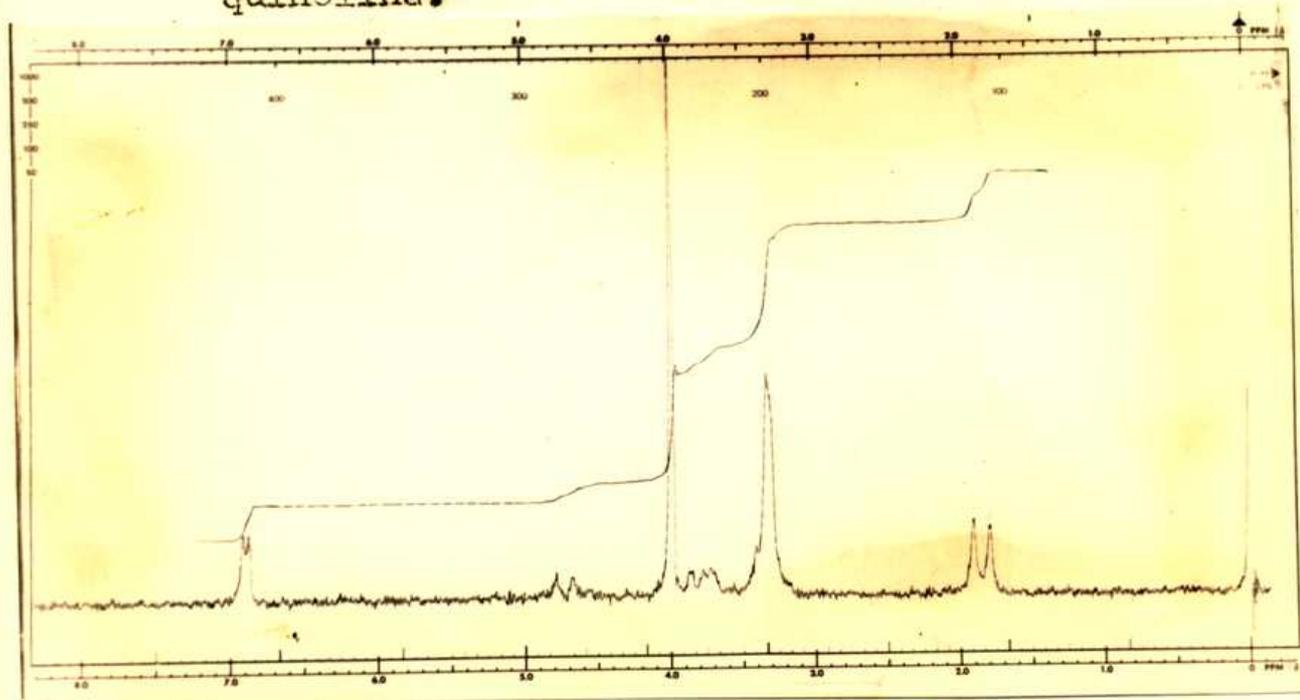


Figura 14. Espectro de resonancia magnética nuclear de iodometilato de carnegina.

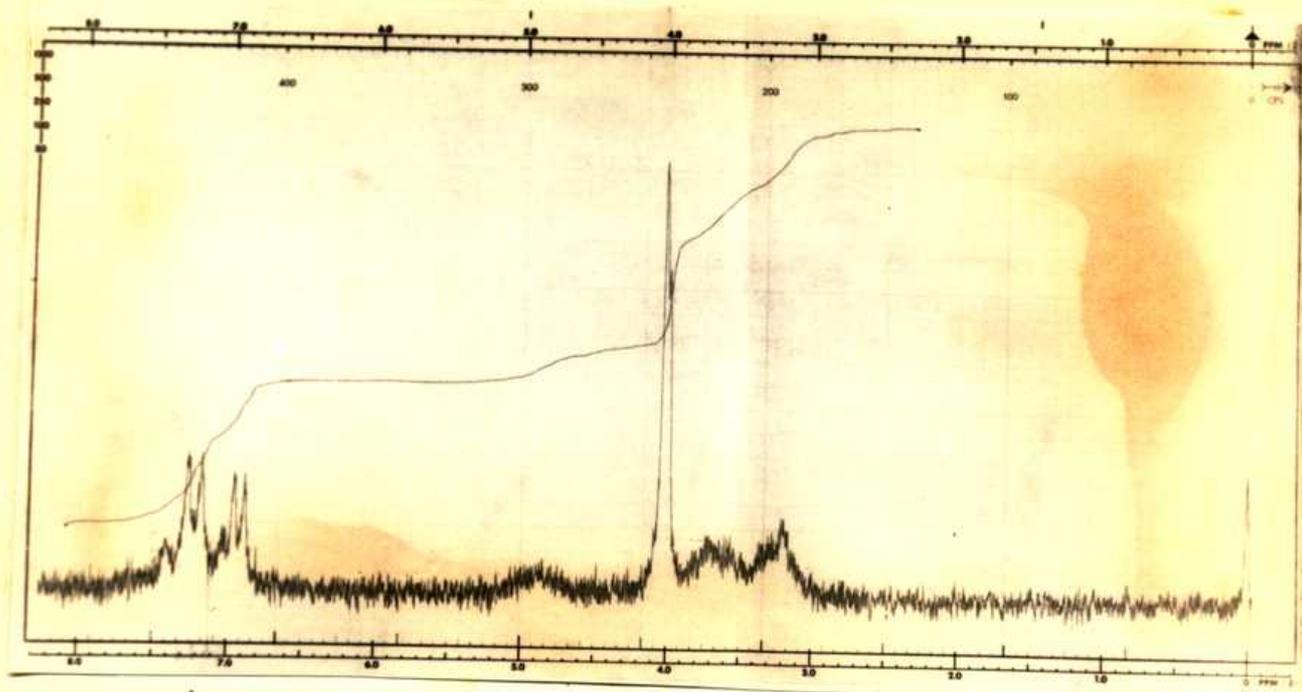


Figura 15. Espectro de resonancia magnética nuclear de 4'-O-metilcoclorina.

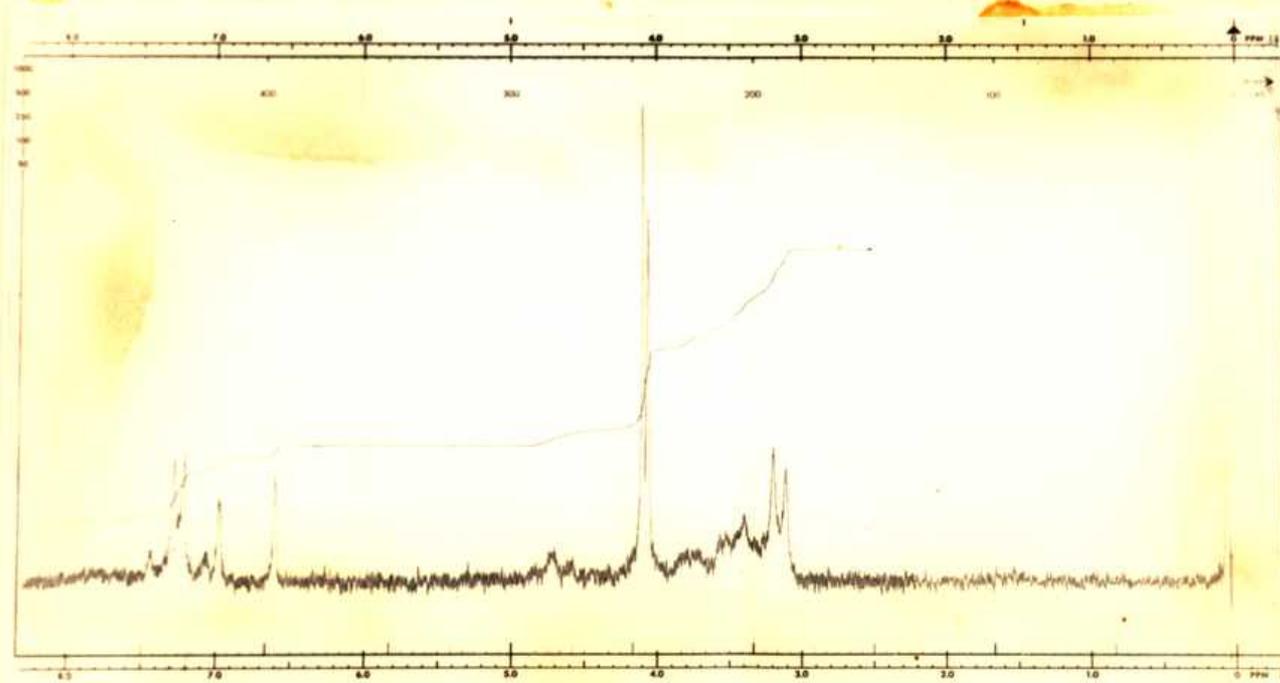


Figura 16. Espectro de resonancia magnética nuclear de iodhidrato de N-metil-4'-O-metilcoclorina.

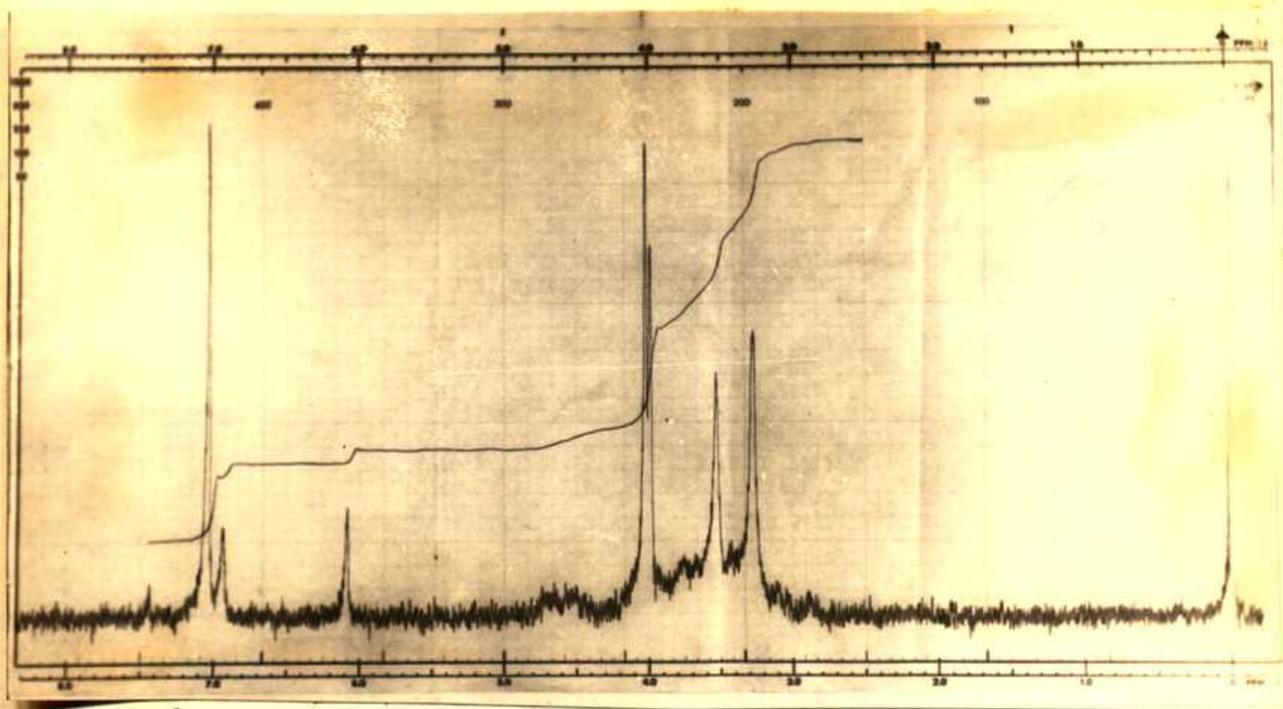


Figura 17. Espectro de resonancia magnética nuclear de ioduro de colletina, sintético.

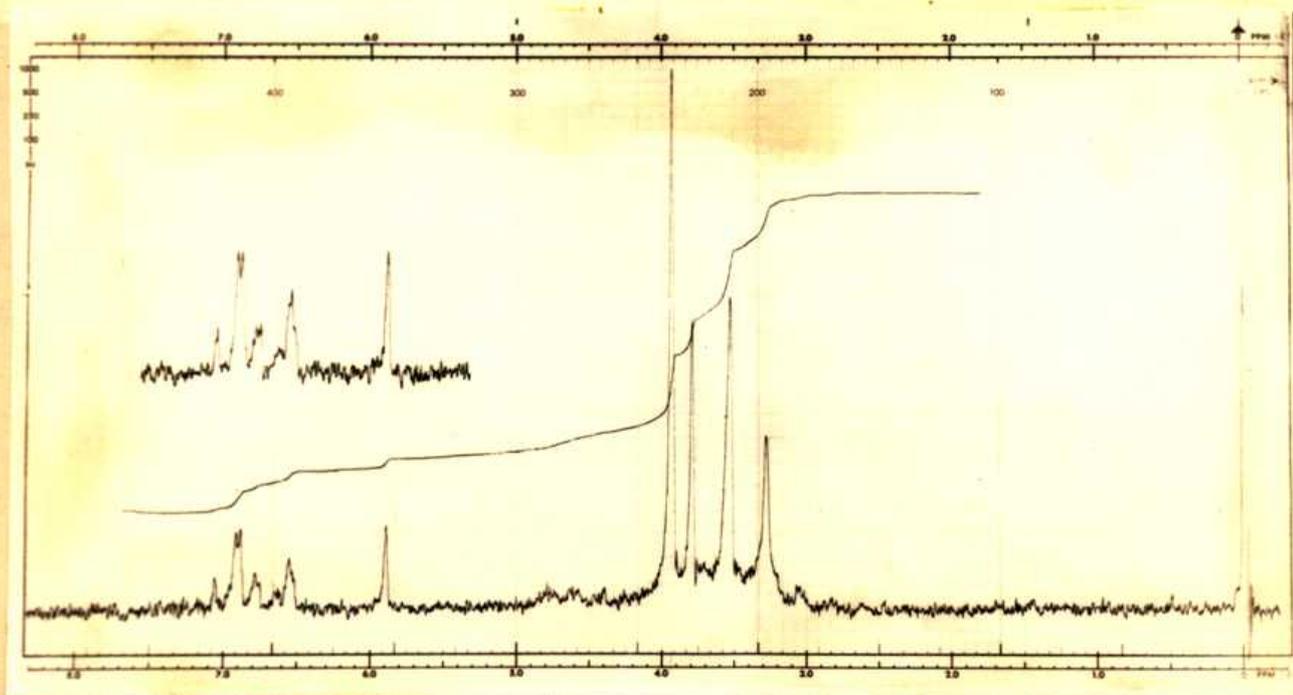


Figura 18. Espectro de resonancia magnética nuclear de iodometilato de laudanosina.

## PORTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. Salvo aclaración, se determinaron por el método del tubo capilar, en aparato según Tottoli.

Los espectros ultravioletas fueron determinados mediante un espectrofotómetro registrador Carl Zeiss RPQ 20C en los solventes que en cada caso se indican.

Los espectros infrarrojos fueron determinados mediante un espectrofotómetro Perkin-Elmer B-137, en nujol, salvo indicación contraria.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados mediante un espectrómetro Varian A-60 usando como solvente ácido trifluoroacético, salvo indicación contraria. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Los poderes rotatorios fueron determinados en un polarímetro O. C. Rudolph and Sons, Model 70. La concentración se expresó en mg de soluto por ml de solución.

Los microanálisis fueron determinados en el Laboratorio Microanalítico Alfred Bernhard (Lülheim, Alemania Occidental) y por la Doctora Blanca B. de Deferrari, en el Laboratorio de Microanálisis de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

### Cromatografías

a) sobre papel. Se usó el método descendente con papel Whatman 1. Los sistemas usados fueron los siguientes:

Sistema 1: n-butanol-ácido acético-agua( 10:1:3 ).

Se deja correr toda la noche.

Sistema 2: n-butanol saturado con ácido clorhídrico 0,1N. Se deja correr toda la noche.

Sistema 3: acetato de etilo-ter-butanol-agua( 4:2:1 ). Corre aproximadamente 25 cm en cuatro horas.

Sistema 4: ter-butanol-benceno-agua( 3,1:1:2 ). Corre aproximadamente 25 cm en 18 horas.

Sistema 5: butanona-metanol-agua( 12:4:1 ). Corre aproximadamente 30 cm en cuatro horas.

b) sobre capa delgada. Se prepararon placas de 250 $\mu$  de espesor, mediante un equipo Desaga. Los sistemas usados fueron los siguientes.

Para gel de sílice( Kieselgel G Merck, según Stahl ):

Sistema 6: ciclohexano-cloroformo-dietilamina( 5:4:1 ).

Sistema 7: cloroformo-dietilamina( 9:1 ).

Sistema 8: metanol-ácido clorhídrico 2N-acetona-ácido acético( 14:6:3:3 ).

Para óxido de aluminio( Alurina G Merck, según Stahl ):

Sistema 9: etanol 95%.

Para celulosa microcristalina( Avicel grado SF ).

Sistema 10: ter-butanol-benceno-agua( 3,1:1:2 ).

Estos sistemas corren 10 cm en 2-3 horas. Los sistemas 6 y 7 fueron usados para bases terciarias y los siste-

mas 8,9 y 10 para bases cuaternarias. Las cromatografías se revelaron con reactivo de Dragendorff( 116 ) o con iodoplatinato de potasio( 117 ).

### Extracción y aislamiento

Tres kilogramos de parte aérea sólida de Colletia spinosissima Gmel. se secaron en estufa a 60° durante 24 horas, luego de lo cual se extrajeron en un Soxhlet con éter de petróleo liviano, durante 48 horas. Posteriormente, se continuó la extracción con metanol hasta obtener un extracto que diera reacción de Dragendorff negativa.

Una vez terminada la extracción la solución metanólica se dejó estar varios días en la heladera, al cabo de los cuales se formó un precipitado que se eliminó por filtración y se desechó. El extracto obtenido con éter de petróleo se concentró y se guardó sin ser trabajado.

El filtrado metanólico se llevó a sequedad sobre filtercel en un evaporador rotatorio, el residuo friable se suspendió en 3,5 litros de ácido clorhídrico 0,1N y se dejó varios días en la heladera. De llevar a seco sin agregar filtercel, se obtiene un residuo gomoso que dificulta la extracción con ácido. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo con éter etílico, con lo cual se consiguió eliminar productos intensamente coloreados de verde.

La solución acuosa ácida se llevó a pH 7 con 500 ml

de resina intercambiadora de aniones IRA-400 en su forma hidróxido. Luego de dejar estar la solución varios días en la heladera, se separó un insoluble que se eliminó por filtración.

El filtrado se alcalinizó con 200 ml de la misma resina, fijando la solución alcalina resultante sobre 150 ml de resina intercambiadora de cationes IRC-50 en su forma ácida. Debido al gran aumento de volumen que experimenta esta resina cuando intercambia iones hidrógeno por iones amonio cuaternario, la fijación debió realizarse suspendiendo la resina en la solución a extraer. Para ello, se agitó esta suspensión hasta que el sobrenadante acidificado dió reacción de Mayer negativa.

Luego de esto, se eliminó la solución coloreada por decantación, se suspendió la resina en agua y se llenó con ella una columna de 31 mm de diámetro interno y 65 cm de longitud. Se lavó con agua destilada hasta eliminar totalmente la solución coloreada extraída y las bases fijadas se desplazaron por elución con ácido clorhídrico 1N, recogiendo hasta que la reacción de Mayer sobre el eluido dió sólo una débil opalescencia.

El eluido se pasó por una columna que contenía 500 ml de resina intercambiadora de aniones IRA-400, en su forma hidróxido, con lo cual se consiguió disminuir la acidez. La solución resultante se llevó a sequedad en un evaporador

rotatorio. El residuo así obtenido se trató con 15 ml de etanol absoluto, eliminando el insoluble por filtración. El filtrado se llevó a sequedad y se repitió la operación varias veces hasta eliminar totalmente las sales inorgánicas presentes.

De esta manera se obtuvieron 11 g de bases cuaternarias en forma de cloruro, con un rendimiento de 0,36% sobre planta seca.

Por cromatografía en papel de este residuo se determinó la presencia de dos alcaloides, los cuales se hallaban acompañados de, por lo menos, otros dos. Usando los sistemas 1 y 2 se obtuvo, en ambos casos, una mancha principal de  $R_f$  0,56, que corresponde al cloruro de colletina, y otra de  $R_f$  0,40, que corresponde al cloruro de magnocurarina. Las manchas restantes presentan  $R_f$  de menor valor.

#### Distribución en contracorriente.

Se disolvieron 8,6 mg de residuo en 25 ml de solución 0,1N de ácido clorhídrico. Un mililitro de esta solución se llevó con agua a 10 ml en un matraz aforado y se determinó la absorbancia a 282  $m\mu$ , la cual resultó ser 0,317. Diez mililitros de la solución original se extrajeron con 10 ml de *n*-butanol saturado con ácido clorhídrico 0,1N. Se separaron ambas fases y se tomó un mililitro de la solución acuosa el cual se llevó a 10 ml con agua destilada. La absorbancia de esta solución a 282  $m\mu$  resultó ser 0,152. De esta manera, el coeficiente de

partición  $K$  ( fase orgánica / fase acuosa ) es igual a 1,08. Este valor mostró la posibilidad de usar este sistema para una distribución en contracorriente, con el fin de separar los componentes de la mezcla.

Se prepararon 200 ml de ácido clorhídrico 0,1N saturado con n-butanol y se llenaron 99 tubos de un aparato de distribución en contracorriente de 100 tubos, con una capacidad de 1 ml cada tubo, cada fase. En el primer tubo, se colocaron 106 mg de muestra disueltos en 1 ml de la fase acuosa. Se comenzó la distribución pasando n-butanol saturado con ácido clorhídrico. La curva de distribución obtenida en este experimento de prueba, luego de efectuada 100 transferencias, nos hizo ver la buena separación obtenida, lo cual nos llevó a repetir la operación en escala preparativa.

Para ello se usó un aparato de 100 tubos con una capacidad de 10 ml cada tubo, cada fase. Se disolvieron 4,2 g del producto bruto en 20 ml de fase acuosa, colocándose esta solución en los dos primeros tubos. Se llevaron a cabo 100 transferencias, luego de lo cual se sacaron del aparato las dos fases de los tubos 61 a 100, las cuales no contenían alcaloides. Se colocó fase inferior nueva en dichos tubos y se completaron 100 transferencias, recogiendo la fase superior, que comenzó a salir del aparato a partir de la transferencia 141. El análisis de cada tubo se llevó a cabo por medición del coeficiente

de absorción a 280  $m\mu$  sobre la fase inferior hasta el tubo 50 y sobre la fase superior desde el tubo 51 hasta el tubo 100. Para ello se tomaron 0,05 ml de la solución a analizar y se diluyeron con etanol 95% hasta 6 ml. En base al gráfico obtenido representando la absorbancia de cada tubo en función de su número( figura 1 ) se separaron las cuatro fracciones siguientes: tubos 1-49( fracción 1 ), tubos 50-70( fracción 2 ), tubos 71-90( fracción 3 ) y tubos 91-100 más la fase superior salida del aparato( fracción 4 ), Estas fracciones se llevaron a sequedad, obteniéndose los siguientes residuos:

1,75 g de fracción 1 ( 41,7% )

0,73 g de fracción 2 ( 17,3% )

0,60 g de fracción 3 ( 14,3% )

0,87 g de fracción 4 ( 20,7% )

Por cromatografía en papel, usando los sistemas 1 y 2, pudo verse que la fracción 2 contenía magnocurarina y otro alcaloide presente en muy pequeña cantidad, la fracción 3 contenía cloruro de colletina y magnocurarina en pequeña cantidad y la fracción 4 contenía cloruro de colletina. La fracción 1 dió reacción de Dragendorff y Mayer negativa.

#### Ficrato de magnocurarina

Se disolvieron 1,1 g de la fracción 2 en 2,0 ml de etanol 95% y se hicieron pasar a través de una columna de 23 mm

de diámetro interno y 50 cm de longitud, que contenía 100 g de alúmina neutra, suspendida en el mismo solvente. Como eluyente se usó etanol 95%. El eluido se recogió en fracciones de 10 ml, las cuales se analizaron por medición de su absorbancia a 284 m $\mu$ . En base a estos valores se construyó una curva de distribución que mostraba la existencia de dos fracciones: desde el tubo 8 hasta el tubo 17( fracción 2a ) y desde el tubo 18 hasta el tubo 68( fracción 2b ). Por eliminación del solvente, se obtuvieron 620 mg de fracción 2a y 200 mg de fracción 2b. Por cromatografía en papel, usando el sistema 1, se determinó que la fracción 2a estaba constituida por magnocurarina y que la fracción 2b contenía además una pequeña cantidad de otros dos alcaloides.

Se disolvieron 88 mg de fracción 2a en 1 ml de agua y se agregó, gota a gota, una solución acuosa de picrato de sodio, hasta que no se obtuvo más precipitado. Este, gomoso en un principio, cristalizó por enfriamiento. Se obtuvieron 104 mg de un sólido que pudo cristalizarse de acetona-agua en forma de largas agujas. Punto de fusión 180°-185,5° [lit. ( 51 ) 181,5-183°]

(-) Magnocurarina( LXIII )

Se disolvieron 48,5 mg de picrato de magnocurarina en 10 ml de acetona-agua( 2:3 ) y se pasaron por una columna que contenía 2 ml de resina intercambiadora de aniones IRA-400

en su forma bicarbonato, obteniéndose un eluido incoloro. El pasaje debe hacerse lentamente, a 30 ml por hora, de lo contrario la eliminación del ácido pícrico no es total. El eluido obtenido se llevó a sequedad, obteniéndose 31,5 mg de residuo.

Este cristalizó al ser tratado con metanol. Se re-cristalizó de metanol-agua. Punto de fusión( calentamiento lento ) 189-190° y( calentamiento rápido ) 200-201° [lit. ( 51 ) 198-199°].

Análisis: calculado para  $C_{19}H_{25}HO_4$ : C 68,86 % ; H 7,60% . Encontrado: C 68,85% ; H 7,70% .

Espectro ultravioleta( agua ):  $\lambda$  máx.: 283m $\mu$ ( log  $\epsilon$  3,547 ) y 224 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  4,106 ). En medio alcalino:  $\lambda$  máx.: 300 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  3,776 ) y 245 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  4,204 )( figura 2 ).

Espectro infrarrojo: figura 4.

Espectro de resonancia magnética nuclear: figura 3.

Poder rotatorio:  $[\alpha]_D^{20}$  -97,2° [c 0,66 en agua; lit. ( 44 ) : -91°].

Rf en sistema 1: 0,40.

(-) Cloruro de colletina( LXVII, X -Cl ).

Se disolvieron 600 mg de fracción 4 en 1 ml de etanol 95% y se pasaron a través de una columna de 20 mm de diámetro interno y 40 cm de longitud, que contenía 50 g de alúmina neutra suspendida en el mismo solvente. Como eluyente se usó etanol 95%. El eluido, que no se fraccionó, se llevó a sequedad

obteniéndose 570 mg de un sólido blanco que se pudo cristali-  
zar de acetato de etilo-etanol. Se obtuvieron bastones prismá-  
ticos de punto de fusión( Kofler ) 130-132°.

Análisis: calculado para  $C_{20}H_{26}NO_3Cl \cdot H_2O$  : C 62,55% ;  
H 7,35% ; O 16,67% ; N 3,65% ; Cl 9,23% ; 2 -OCH<sub>3</sub> 16,16% ;  
N-CH<sub>3</sub> 3,91% . Encontrado : C 62,84% ; H 7,44% ; O 16,85% ;  
N 3,65% ; Cl 9,51% ; 2-OCH<sub>3</sub> 16,88% ; N-CH<sub>3</sub> 3,94% .

Espectro ultravioleta( etanol ) :  $\lambda$  máx. : 284 m $\mu$ ( log  $\epsilon$   
3,692 ) y 227 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  4,224 ). En medio alcalino :  $\lambda$  máx.  
303 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  3,734 ) y 253 m $\mu$ ( log  $\epsilon$  3,914 ) ( figura 6 ).

Espectro de absorción en el infrarrojo: figura 7.

Espectro de resonancia magnética nuclear( figura 8 ).

Poder rotatorio:  $[\alpha]_D^{20}$  -132,8°(c 1,06 en etanol ).

Rf en el sistema 1: 0,56.

### Ioduro de colletina( LXVII, X -I ).

82 mg de cloruro de colletina se disolvieron en 1 ml  
de agua y se pasaron por una columna de 3 ml de IRA-400 en la  
forma hidróxido. Se recogió el eluido alcalino y se neutralizó  
con unas gotas de ácido iohídrico concentrado. La solución  
acuosa neutra se llevó a sequedad, obteniéndose 92 mg de un  
sólido blanco. El ioduro de colletina cristalizó en forma de  
placas rectangulares de isopropanol-metanol. Punto de fusión  
169-173°.

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{26}NO_3I$  : C 52,75% ; H  
5,76% ; N 3,08% ; I 27,87% ; 2 -OCH<sub>3</sub> 13,63% ; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 7,84% .

Encontrado : C 52,72% ; H 5,80% ; N 3,09% ; I 28,04 ; 2  $-OCH_3$  13,42% ;  $N(CH_3)_2$  8,42%.

Espectro de absorción en el infrarrojo: figura 11.

(-) Iodometilato de 9-metilarmepavina( LXVI )

a) a partir de ioduro de colletina.

Se disolvieron 22 mg de ioduro de colletina en 0,5 ml de solución metanólica 0,5N de hidróxido de potasio y se añadieron 0,5 ml de ioduro de metilo. Se calentó media hora a reflujo, se añadieron 0,5 ml de ambos líquidos y se refluja otra media hora. Se llevó a sequedad y el residuo se tomó con cloroformo, hasta reacción de Dragendorff negativa. Esta solución se llevó a sequedad, obteniéndose 19,4 mg de residuo, el cual cristalizó al ser tratado con metanol. Recristalizó de este mismo solvente, en forma de agujas de punto de fusión  $136,5-138,50$  [lit( 27 ):  $136-138$ ].

Espectro de absorción en el infrarrojo: figura 9.

Poder rotatorio:  $[\alpha]_D^{29} -106,40$  [c 0,98 en metanol; lit.( 27 ):  $+119,00$ ].

b) a partir de magnocurarina( 51 ).

Se suspendieron 22 mg de magnocurarina en 0,5 ml de solución metanólica 0,5N de hidróxido de potasio y se añadieron 0,5 ml de ioduro de metilo. Se calentó media hora a reflujo, se añadieron 0,5 ml de ambos líquidos y se calentó a reflujo otra media hora. Al cabo de este tiempo, la solución tiene reac-

ción neutra al tornasol. Se llevó a sequedad y el residuo se tomó con cloroformo hasta que este diera reacción de Dragendorff negativa. Se llevó la solución clorofórmica a seco y se obtuvieron 26 mg de residuo, el cual cristalizó al ser tocado con metanol, obteniéndose agujas de punto de fusión 136-138° [lit. ( 27 ): 136-138°].

Poder rotatorio:  $[\alpha]_D^{19} -114,8^\circ$  [c 0,76 en metanol; lit. ( 27 ): +119,0°].

#### Anisaldehido-bisulfito ( 107 )

83 g de bisulfito de sodio se disolvieron en 150 ml agua y se filtraron a través de una capa de filtercel. Al filtrado se le añadieron 100 ml de etanol, con lo cual parte del bisulfito de sodio precipitó. Se añadió agua hasta redissolver este precipitado y a esta solución se le añadieron, con agitación, 50 g de anisaldehido. De esta manera se obtuvo un precipitado, el cual se filtró y se secó, obteniéndose 76 g del derivado anisaldehido-bisulfito ( 83% de rendimiento ).

#### Acido 4-metoxi- $\beta$ -fenilacético ( LXXIV )

Se preparó una solución de 48 g de cianuro de potasio en 67 ml de agua. En esta solución se disolvieron 0,9 g de hidróxido de potasio y se cubrió con una capa de 100 ml de éter etílico. Se agregaron, con agitación, 78 g de anisaldehido-bisulfito, se decantó la fase etérea y la suspensión restante se lavó con más éter etílico. La solución etérea se lavó

tres veces con 100 ml de solución acuosa al 10% de bisulfito de sodio, tres veces con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Por eliminación del éter etílico, se obtuvieron 38 g de la cianhidrina correspondiente, la cual no fué ulteriormente purificada. La misma se redujo e hidrolizó con una mezcla de 80 g de cloruro estannoso, 80 ml de ácido clorhídrico concentrado, 80 ml de ácido acético glacial y 5 ml de ácido iodhídrico concentrado, calentando a reflujo durante tres horas. Se eliminó un insoluble por filtración, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La solución cloroformica se extrajo con una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, agitando continuamente. Se filtró el precipitado formado, obteniéndose 17,8 g los cuales se recristalizaron de agua. Punto de fusión 86-86,5° [lit. ( 108 ) : 82°].

Bencilvainillina ( LXIX ) ( 105 ).

Se disolvieron 50 g de vainillina en 200 ml de etanol y 18,5 g de hidróxido de potasio en 50 ml de agua. Se mezclaron ambas soluciones y se agregaron 45 g de cloruro de bencilo. Se calentó en un baño de agua a 100° durante cuatro horas, eliminándose luego el solvente por evaporación en un evaporador rotatorio. Se obtuvo un aceite que se lavó con solución 1N de hidróxido de sodio, hasta obtener un residuo friable. Se filtró, obteniéndose 56,5 g los cuales se recrís-

talizaron de etanol( 70% de rendimiento ). Punto de fusión 64-66° .

3-Metoxi-4-benciloxi-4)-nitroestirone( LXX )

Se disolvieron 25 g de LXIX en 800 ml de etanol y se agregaron 12 g de nitrometano. Se enfrió a 5° y se agregó, lentamente y agitando, una solución de 10 g de hidróxido de sodio en 200 ml de etanol. Se obtuvo un precipitado blanco-amarillento el cual, una vez terminado el agregado de álcali, se redisolvió en agua helada. La solución así obtenida se agregó a 300 ml de ácido clorhídrico 4N. De esta manera, se obtuvieron 21,3 g( 73% de rendimiento ) de un producto amarillo que se recristalizó de etanol. Punto de fusión 123-124° [lit. ( 106 ): 122-123°].

Clorhidrato de 3-metoxi-4-benciloxi-β -fenetilamina( LXXI )( 105 )

Se suspendieron 14 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml de tetrahidrofurano, previamente destilado sobre el mismo reactivo, en un balón de 500 ml de dos bocas, provisto de refrigerante a reflujo. A esta suspensión se le agregaron, desde una ampolla de decantación, 15 g de LXX disueltos en 130 ml del mismo solvente( tratado de igual manera ), en el transcurso de una hora, dejándose luego con agitación durante toda la noche. El exceso de hidruro de aluminio y litio se destruyó con agua helada, luego de lo cual se añadieron 75 ml de hidróxido de sodio al 20%. Se decantó el líquido sobre-

nadante y el residuo se lavó con éter etílico. El líquido sobrenadante y los lavados etéreos se llevaron a sequedad, obteniéndose 15 g de un aceite. Este se disolvió en 100 ml de ácido clorhídrico 2N, obteniéndose un precipitado al enfriar. Se obtuvieron 13 g ( 84% de rendimiento ) del clorhidrato correspondiente, el cual se recrystalizó de 100 ml de acetato de etilo -etanol( 1:1 ). Punto de fusión 178-179°.

N( 3-metoxi-4-benciloxifenetil )-4-metoxifenilacetamida( LXXV ).

Se disolvieron 8,8 g de LXXI en 200 ml de agua. Se alcalinizó con hidróxido de sodio 40% y se extrajo cuatro veces con 50 ml c/vez de éter etílico. Al mismo tiempo, se disolvieron 5 g de LXXIV en éter etílico y se agregaron a la solución etérea de la amina. Precipitaron inmediatamente 11 g de sal de amonio, la cual se calentó durante cuatro horas a 170-180°. Al cabo de ese tiempo se dejó enfriar, la masa fluida solidificó y se disolvió en 20 ml de etanol caliente. Se filtró la solución caliente y el filtrado cristalizó al enfriar. Se obtuvieron 8,7 g ( 82% de rendimiento ) de un sólido blanco de punto de fusión 117,5-118° [lit. ( 110 ): 116-117°].

Clorhidrato de 1( 4-metoxibencil )-6-metoxi-7-benciloxi-3,4-dihidroisquinolina( LXXVI ).

Se disolvieron 2,5 g de LXXV en 20 ml de cloroformo seco y se agregaron 1,5 ml de oxiclórico de fósforo recientemente destilado. Se calentó a reflujo durante una hora, luego

de lo cual se eliminó el solvente en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se guardó una noche en desecador, con abundante hidróxido de potasio. Se enfrió luego en un baño de hielo y sal y se le agregaron, con buena agitación, 10 ml de agua helada. A la suspensión así obtenida, se le añadieron 1,8 g de bicarbonato de sodio, luego de lo cual se dejó estar en la heladera. Al cabo de unas horas el aceite original se transformó en un sólido friable, el cual se filtró y se lavó con agua helada. De esta manera, se obtuvieron 2,6 g de un sólido blanco-amarillento que se recristalizó de etanol 95%. Punto de fusión 216-216,5° [lit. ( 110 ) 217°].

Análisis: calculado para  $C_{25}H_{26}NO_3Cl$ : C 70,81% ; H 6,18% ; N 3,30%. Encontrado: C 70,79% ; H 6,18% ; N 3,40%.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  máx.: 246 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4,298 ), 304 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,956 ) y 356 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,844 ).

Clorhidrato de (±) 1( 4-metoxibencil )-6-metoxi-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolina ( LXIVII ).

Se disolvieron 900 mg de LXVI en 80 ml de etanol 95% y se agregaron 50 mg de óxido de platino Adams. La suspensión se hidrogenó en un aparato Parr a temperatura ambiente y a tres atmósferas, durante dos horas. Se filtró y el filtrado se llevó a sequedad, obteniéndose 857 mg de un sólido blanco que se recristalizó de etanol 95%. Punto de fusión 179-179,5° [lit. ( 110 ) : 179,5°].

Análisis: calculado para  $C_{25}H_{28}NO_3Cl$ : C 70,49% ;  
 H 6,63% ; N 3,29%. Encontrado: C 70,63% ; H 6,73% ; N 3,13%.  
 (±) 4'-O-Metilcoclaurina ( LXXVIII ).

Se disolvieron 930 mg de LXXVII en 50 ml de etanol 95% y se agregaron 390 mg de cloruro de paladio 5% sobre carbón. La suspensión se hidrogenó en un aparato Parr a temperatura ambiente y a tres atmósferas, durante dos horas. Se filtró y el filtrado se llevó a sequedad, obteniéndose 700 mg de residuo. Parte de éste se suspendió en 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo hasta reacción de Dragendorff negativa. El extracto clorofórmico se secó con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. La base así obtenida, se recristalizó de metanol. Punto de fusión 175,5-176° [lit. ( 104 ) : 173°].

Análisis: calculado para  $C_{18}H_{21}NO_3$ : C 72,20%;; H 7,07% ;  
 N 4,68%. Encontrado: C 72,44% ; H 7,21% ; N 4,88%.

Iodhidrato de (±) N-metil-4'-O-metilcoclaurina ( LXXIX ).

Se disolvieron 450 mg de LXXVIII en 0,90 ml de ácido fórmico y 0,45 ml de formaldehído 40%. La solución se calentó durante seis horas a 100°, luego de lo cual se llevó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se extrajo con éter etílico. La solución acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con éter etílico hasta que éste diera reacción de Dragendorff negativa. La solución etérea se secó

con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose 416 mg de residuo. Parte del mismo se disolvió en 2,0 ml de metanol y a dicha solución se le agregaron 6-7 gotas de ácido iohídrico concentrado, obteniéndose por enfriamiento un precipitado cristalino. Se filtró y se recrystalizó de metanol. Punto de fusión 111-113° [lit. (104): 111°].

Análisis: calculado para  $C_{19}H_{24}NO_3I$ : C 51,71% ; H 5,48% ; N 3,18% . Encontrado: C 51,45% ; H 5,80% ; N 3,19%.

Ioduro de (±) 4'-O-metilmagnocurarina ( LXXX ).

Se disolvieron 320 mg de la base libre de LXXIX en 5 ml de benceno y se agregó 1 ml de ioduro de metilo. Se dejó estar dos horas en la heladera y se filtró. Se obtuvieron 450 mg de un sólido que se recrystalizó de acetato de etilo-etanol. Este producto se secó durante seis horas a 100° y 1  $\mu$  y se recrystalizó de metanol. Punto de fusión 188,5-191,5° [lit. (104) 189-190°].

Análisis: calculado para  $C_{20}H_{26}NO_3I$ : C 52,75% ; H 5,76% ; N 3,08% . Encontrado: C 52,48% ; H 5,68% ; N 2,96%.

Ioduro de (±) 4',6-O,O-dimetilmagnocurarina ( LXVI ).

a) de LXXX

Se disolvieron 50 mg de LXXIX en 1 ml de solución metanólica 0,5N de hidróxido de potasio. Se agregó 1 ml de ioduro de metilo y se calentó a reflujo durante una hora. Se repitió el agregado de álcali y de ioduro de metilo, calentándose otra

hora. Al finalizar el reflujo, la solución tiene reacción neutra al papel indicador. Se llevó a sequedad y el residuo se extrajo con cloroformo hasta reacción de Dragendorff negativa. La solución clorofórmica se llevó a sequedad, obteniéndose 34 mg de un aceite que cristalizó al tocarlo con metanol. Se recrystalizó del mismo solvente, dando un sólido de punto de fusión 139-140°.

b) de (I) O-metilarmepavina

Se disolvieron 32 mg de una muestra auténtica de (I) O-metilarmepavina ( 27 ) de punto de fusión 89,5-90°, en 1 ml de metanol, se agregó 1 ml de yoduro de metilo y se calentó a reflujo durante una hora. La solución resultante se llevó a sequedad y el residuo obtenido cristalizó al ser tratado con metanol. Se recrystalizó del mismo solvente, obteniéndose un producto de punto de fusión 138,5-140° [lit ( 29 ): 138-139°].

## RESUMEN

En el primer capítulo de este trabajo, se enumeran los alcaloides bencilisoquinolínicos aislados de la Naturaleza hasta el año 1965, sus propiedades físicas, las especies de donde han sido aislados y las síntesis de interés llevadas a cabo con posterioridad al año 1961.

En el mismo capítulo se incluye un breve comentario sobre la biogénesis de este tipo de alcaloides y su uso como precursores "in vivo" de alcaloides de estructura relacionada, tales como morfina, aporfínicos, etc.

También se hace mención a una serie de transformaciones químicas que puede sufrir el núcleo bencilisoquinólico, a través de las cuales puede transformarse en núcleos hallados en otros tipos de alcaloides naturales, como aporfínicos, bisbencilisoquinolínicos, etc.

Para terminar el capítulo, se comentan tres artículos recientemente aparecidos, sobre interpretación de espectros de resonancia magnética nuclear de este tipo de alcaloide, luego de lo cual se dan a conocer los resultados obtenidos por nosotros, a través de los cuales fué posible determinar la estructura de los alcaloides aislados de la Colletia spinosissima.

En base a una serie de espectros de resonancia magnética nuclear, fué posible encontrar una correspondencia en-

tre la posición que ocupan los grupos metoxilos y la ubicación de su señal en el espectro, como puede verse en la tabla siguiente:

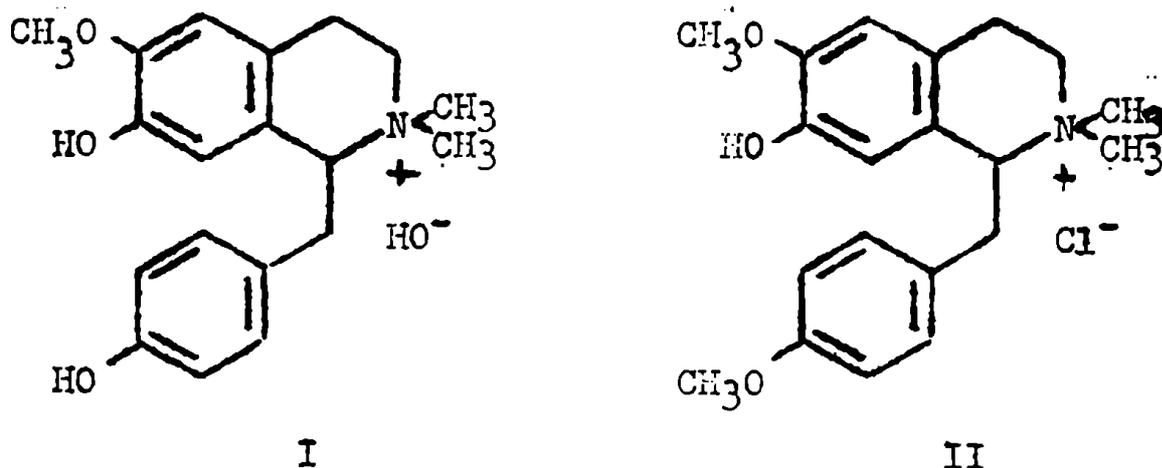
Trisustituídos		tetrasustituídos	
posición	$\delta$	posición	$\delta$
6	3,97	6	3,96
7	3,55	7	3,55
4'	4,00	3'	3,80
		4'	3,9

Se discute, además, la aparición de dos señales debidas a los metilos unidos al nitrógeno, el efecto del grupo bencilo sobre el metoxilo de la posición 7 y el hidrógeno aromático de la posición 8 y la aparición de una sola señal debida a los cuatro hidrógenos aromáticos del núcleo C.

En el segundo capítulo se enumeran los estudios realizados sobre alcaloides aislados de especies pertenecientes a la familia de las Ramnáceas.

En el tercer capítulo, se comentan los antecedentes medicinales y químicos de la Colletia spinosissima y se indica brevemente el camino seguido para el aislamiento de las bases cuaternarias magnocurarina( I ) y cloruro de colletina( II ).

La separación de ambas bases se llevó a cabo mediante una distribución en contracorriente, usando el sistema



n-butanol-ácido clorhídrico 0,1N. Posteriormente, ambas bases fueron purificadas por pasaje a través de una columna de alúmina, usando etanol 95% como eluyente.

#### Magnocurarina( I )

Cristaliza de metanol-agua, en forma de prismas cuyo punto de fusión depende de la velocidad de calentamiento: calentamiento lento 189-190° y calentamiento rápido 200-201°.

Este producto presenta un análisis elemental coincidente con la fórmula  $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot H_2O$  y un  $[\alpha]_D^{20} -97,2^\circ$  ( agua ).

Su espectro ultravioleta( agua ), muestra máximos a  $\lambda$  283  $m\mu$ (  $\log \epsilon$  3,547 ) y a  $\lambda$  224  $m\mu$ (  $\log \epsilon$  4,106 ). Cuando la solución se alcaliniza ligeramente con hidróxido de sodio 2N, se observa un desplazamiento batocrónico.

Su estructura se determinó, principalmente, on base a su espectro de resonancia magnética nuclear. Este muestra una señal debida a un grupo metoxilo a  $\delta$  3,99. Esta podría corres-

ponder a un grupo metoxilo ubicado en la posición 4' ó 6, pero el test de Quastel, característico de orto-difenoles, dió resultado negativo, lo que hizo pensar en la estructura I. Esto se confirmó por comparación del espectro infrarrojo del picrato y de la base con una muestra auténtica y por cromatografía.

### Cloruro de colletina

Cristaliza de acetato de etilo-etanol absoluto en forma de agujas prismáticas de punto de fusión 130-132° y  $[\alpha]_D^{20}$  -132,8° ( etanol ).

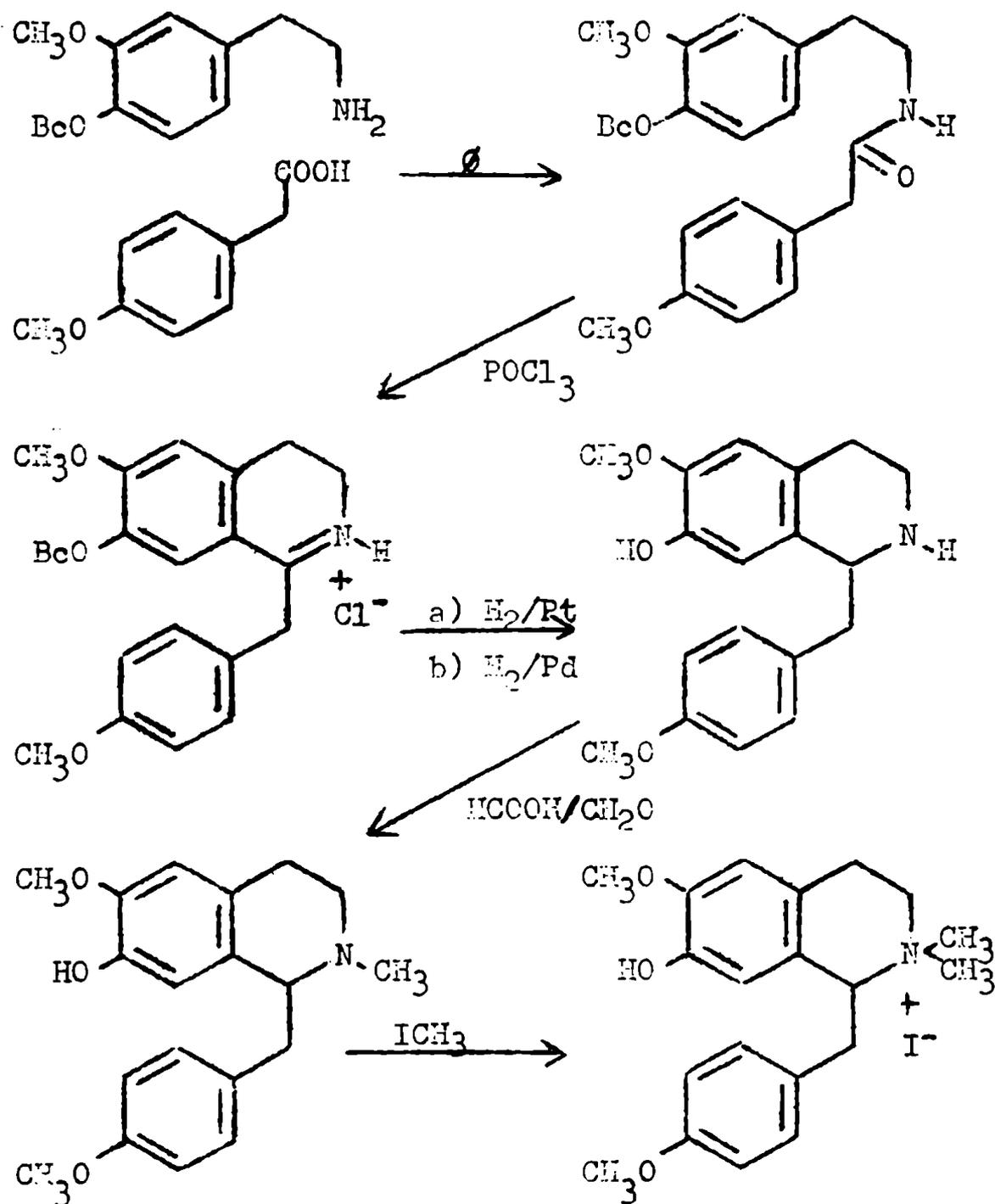
El análisis elemental coincide con la fórmula  $C_{20}H_{26}NO_3Cl, H_2O$  para el cloruro y  $C_{20}H_{26}NO_3I$  para el ioduro.

El espectro ultravioleta muestra máximos a  $\lambda$  284 m $\mu$  ( log  $\epsilon$  3,692 ) y a  $\lambda$  227 m $\mu$  ( log  $\epsilon$  4,224 ). Determinado en medio alcalino, muestra un marcado desplazamiento batocrómico.

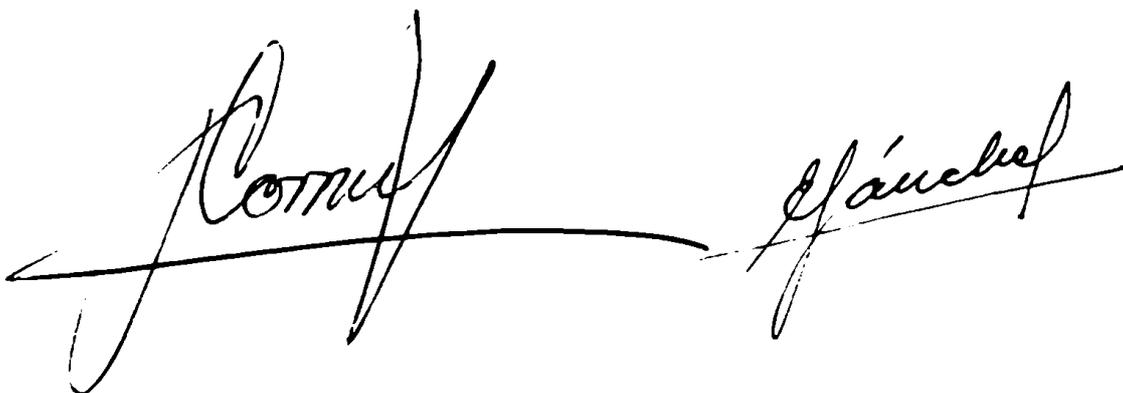
Por tratamiento de su ioduro con ioduro de metilo en solución metanólica de hidróxido de potasio, se obtuvo (-) iodometilato de O-metilarmopavina, lo cual confirma que aquel alcaloide pertenece al grupo de los bencilisoquinolínicos trisustituídos en las posiciones 4', 6 y 7.

La ubicación de los sustituyentes pudo hacerse en base a su espectro de resonancia magnética nuclear. Las señales correspondientes a los grupos metoxilos aparecen a  $\delta$  3,97 y 4,00, lo que indica su presencia en las posiciones 4' y 6. La posición 7 está ocupada por un grupo fenólico, cuya presencia

se determinó en base al espectro ultravioleta. Su estructura se confirmó mediante la síntesis que se esquematiza a continuación:



Se determinó la configuración absoluta del carbono 1 de ambas bases, por transformación de las mismas en el (-) iodometilato de O-metilarmepavina, cuya configuración ( R ) ya había sido determinada. También se compararon sus curvas de dispersión rotatoria con la del (+) iodometilato de laudanosina, de configuración S. Como es de suponer, estas curvas muestran efecto Cotton opuesto.



J. Comu J. Sánchez

BIBLIOGRAFIA

- 1) J. Cook y W. Carruthers, "Progress in Organic Chemistry", Vol. VI, Butterworths. Londres 1964. pag. 38.
- 2) H. Boit, "Ergebnisse der Alkaloid Chemie", Akademie-Verlag. Berlin, 1961, pag. 216.
- 3) H. Kondo y T. Kondo, J. Pharm. Soc. Japan 48, 1156( 1928 ). CA 23,2979( 1929 ).
- 4) A. Sinha, J. Proc. Inst. Chem.( India ) 32,250( 1960 ). CA 55,18886<sub>o</sub>( 1961 )
- 5) J. Rao y L.R. Row, J. Sci. Ind. Research( India ) 20B, 124 ( 1961 ). CA 55,21153<sub>a</sub>( 1961 ).
- 6) M. Tomita, T.H. Yang, K.N. Gaiind y S.K. Baveja, Yakugaku Zasshi 83,218( 1963 ). CA 59, 2874<sub>a</sub>( 1963 ).
- 7) S.T. Lu, Yakugaku Zasshi 83, 19( 1963 ). CA 59,3974<sub>b</sub>( 1963 ).
- 8) T. Kametani, S. Takano, K. Masuco y S. Kuribara, Yakugaku Zasshi 85,166( 1965 ). CA 62,13190<sub>b</sub>( 1965 ).
- 9) H. King, J. Chem. Soc., 1940,737.
- 10) J. Kunimoto, Yakugaku Zasshi, 81,1253( 1961 ). CA 56,11640<sub>f</sub>( 1962 ).
- 11) R.R. Arndt, J. Chem. Soc., 1963, 2547.
- 12) H. Hellmann y W. Elser, Ann. Chem. 639, 77( 1961 ).
- 13) S.M. Kupchan, B. Dasgupta, E. Fujita y M.L. King, J. Pharm. Sci., 51,599( 1962 ).
- 14) S.M. Kupchan, B. Dasgupta, E. Fujita y M.L. King, Tetrahe-  
dron 19,227( 1963 ).

- 15) S.T. Lu, Yakugaku Zasshi 83,214( 1963 ). CA 52,3087<sub>c</sub>( 1963 ).
- 16) M. Tomita, T.H. Yang, y S.T. Lu, Yakugaku Zasshi 83,15( 1963 ).  
CA 52,3974<sub>a</sub>( 1963 ).
- 17) M. Tomita y M. Kozuka, Yakugaku Zasshi 84,362( 1964 ). CA  
61,4706<sub>b</sub>( 1964 ).
- 18) T.H. Yang y S.T.Lu, Yakugaku Zasshi 83,22( 1963 ). CA 52,  
3974<sub>d</sub>( 1963 ).
- 19) D.B. Gurfinkel y V.Deulofeu, comunicación personal.
- 20) R. Konovalova, S. Yunusov y A. Orechov, Chem.Ber. 68,2158  
( 1935 ).
- 21) R. Konovalova, S. Yunusov y A. Orechov, Chem.Ber. 68,2277  
( 1935 ).
- 22) S. Yunusov, V.A. Mnatsakanyan y S.T. Akramov, Dokl. Akad.  
Nauk. UzSSR 1961, n<sup>o</sup> 8, 43. CA.57,9900<sub>g</sub>( 1962 ).
- 23) S. Yunusov, V.A. Mnatsakanyan y S.T. Akramov, Izv. Akad.  
Nauk. SSSR, Ser. Khim., 1965, 502. CA 63,642<sub>g</sub>( 1965 ).
- 24) L. Kuchn, S. Pfeifer, J. Slavik y J. Appelt, Naturwissen-  
schaften 51,556( 1964 )
- 25) M. Tomita, Y. Watanabe y H. Furukawa, Yakugaku Zasshi 81,  
1644( 1961 ). CA 57,8625<sub>c</sub>( 1962 ).
- 26) M. Tomita y H. Furukawa, Yakugaku Zasshi 82,1458( 1962 ).  
CA 58,11685<sub>b</sub>( 1963 ).
- 27) V. Deulofeu y C. Ferrari, Tetrahedron 18,419( 1962 ).
- 28) G. Kapadia, N. Shah y R. Highet, J. Pharm. Sci. 53,1140  
( 1964 ).

- 29) G. Kapadia, N. Shah y R. Highet, J. Pharm. Sci. 53,1431  
( 1964 ).
- 30) K.W. Gopinath, T.R. Govindachari, B.R. Pai y N. Viswanathan,  
Chem. Ber. 92,776(1959 ).
- 31) R.R. Arndt y W.H. Baarschers, J. Chem. Soc. 1964,2244.
- 32) E.B. Hanssen y B. Nielsen, Tetrahedron Letters 1965,1271.
- 33) M. Tomita y M. Kozuca, Yakugaku Zasshi 84,365( 1964 ). CA  
61,4706<sub>c</sub>( 1964 ).
- 34) M.K. Jain, J. Chem. Soc. 1962,2203.
- 35) O. Hesse, Ann. Chem. 153,47( 1870 ); E. Späth, CA 15,509  
( 1921 ). E. Späth y H. Epstein, CA 21,1125( 1927 ).
- 36) Kauder, Arch. Pharm. 228,419( 1890 ).
- 37) O. Hesse, Ann. Chem. 282,208( 1894 ). E. Späth y E. Bernhauer,  
CA 19,1574( 1925 ).
- 38) M. Tomita y J. Kunimoto, Yakugaku Zasshi 82,734( 1962 ).  
CA 58,4613<sub>b</sub>( 1963 ).
- 39) B. Kassels y V. Deulofeu, comunicación personal.
- 40) M. Shamma, M.A. Greenberg y B.S. Dudock, Tetrahedron Letters  
en prensa.
- 41) O. Hesse, Ann. Chem.( Supl. ) 8,261( 1872 ). A. Pictet y M.  
Finkelstein, CA 3,2145( 1909 ).
- 42) M. Tomita y T. Nakano, J. Pharm. Soc. Japan 72,1260( 1952 ).  
CA 47,12288<sub>h</sub>( 1953 ).
- 43) T. Nakano, Pharm. Bull. 1,29( 1953 ). CA 48,955<sub>1</sub>( 1954 ).

- 44) M. Tomita, Y. Inubushi y M. Yamagata, J. Pharm. Soc. Japan 71,1069( 1951 ). CA 46,5059<sub>h</sub>( 1952 ).
- 45) T. Nakano, Pharm. Bull. 3,234( 1955 ). CA 50,10748<sub>d</sub>( 1956 ).
- 46) T. Nakano y M. Uchiyama, Pharm. Bull. 4,408( 1956 ). CA 51,10548<sub>e</sub>( 1957 ).
- 47) T. Nakano y M. Tomita, J. Pharm. Soc. Japan 72,197 ( 1952 ). CA 47,1628<sub>b</sub>( 1953 ).
- 48) K. Ito, e I. Uchida, Yakugaku Zasshi 79,1108( 1959 ). CA 53,22741<sub>b</sub>( 1959 ).
- 49) J. Comín y E. Sánchez, este trabajo.
- 50) J. Comín y D. Theumann, comunicación personal.
- 51) A.K. McKenzie y J.R. Price, Australian J. Chem. 6,180( 1953 ).
- 52) L.R. Row y A.S.R. Anjaneyulu, J. Sci. Ind. Research( India ) 21B,581( 1962 ). CA 59,690<sub>h</sub>( 1963 ).
- 53) H. Furukawa, T.H. Yang y T.J. Lin, Yakugaku Zasshi 85,472 ( 1965 ). CA 63,5692<sub>c</sub>( 1965 ).
- 54) N.J. McCorkindale, D.S. Magrill, M.M. Smith, S.J. Smith y J.B. Stenlaka, Tetrahedron Letters 1964,3841.
- 55) B. Franck y G. Blaschke, Ann. Chem. 668,145( 1963 ).
- 56) A. Kuck, S.M. Albónico y V. Deulofeu, Ann. Chem. 685,200 ( 1965 ).
- 57) G. Merck, Ann. Chem. 66,125( 1848 ).
- 58) H. Asahina, T. Kawatani, M. Ono y S. Fujita, Bull. Narcotics 9,20( 1957 ). CA 51,17094<sub>f</sub>( 1957 ).

- 59) S. Yunusov, V.A. Mnatsakanyan y S.T. Akramov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1965, 502. CA 63, 642<sub>g</sub> ( 1965 ).
- 60) E. Fujita y T. Tomimatsu, Yakugaku Zasshi 79, 1082 ( 1959 ). CA 54, 4643<sub>a</sub> ( 1960 ).
- 61) T. Kametani, K. Ohkubo, J. Noguchi y R.H.F. Manske, Tetrahedron Letters 1965, 3345.
- 62) R.H.F. Manske, J. Am. Chem. Soc. 74, 2864 ( 1952 ).
- 63) R. Robinson, " The **Structural** Relations of Natural Products", Clarendon Press, Oxford, 1955.
- 64) E. Winterstein y G. Trier, " Die Alkaloide, eine Monographie der Natürlichen Basen", Bornträger, Berlin, 1910.
- 65) A.R. Battersby y B.J.T. Harper, J. Chem. Soc. 1962, 3526.
- 66) A.R. Battersby, R. Binks, D.M. Foulkes, R.J. Francis, D.J. McCaldin y H. Ramuz, Proc. Chem. Soc. 1963, 203.
- 67) D.H.R. Barton, G.W. Kirby, W. Steglich y G.H. Thomas, Proc. Chem. Soc. 1963, 203.
- 68) D.H.R. Barton, G.W. Kirby, W. Steglich, G.H. Thomas, A.R. Battersby, T.A. Dobson y H. Ramuz, J. Chem. Soc. **1965**, **2423**.
- 69) A.R. Battersby, D.M. Foulkes y R. Binks, J. Chem. Soc. 1965, 3323.
- 70) D.H.R. Barton, R.H. Hesse y G.W. Kirby, Proc. Chem. Soc. 1963, 267.
- 71) A.R. Battersby, R.J. Francis, E.A. Rúveda y J. Stauton, Chem. Comm. 1965, 89.

- 72) D.H.R. Barton, A.J. Kirby y G.W. Kirby, Chem. Comm. 1965, 52.
- 73) A.R. Battersby, R.T. Brown, J.H. Clements y G.G. Iverach, Chem. Comm. 1965,230.
- 74) A.R. Battersby y M. Hirst, Tetrahedron Letters 1965,669.
- 75) D.H.R. Barton y T. Cohen, " Festschrift Arthur Stoll", Birkhäuser, Basel, 1957, pag. 117.
- 76) A.R. Battersby y R. Binks, J. Chem. Soc. 1955,2888.
- 77) M.J. Martell Jr, T. Soine y L. Kier, J. Am. Chem. Soc. 85, 1022(1963 ).
- 78) F.R. Stermitz, S.Y. Lwo y G. Kallos, J. Am. Chem. Soc. 85, 1551( 1963 ).
- 79) R. Robinson y S. Sugasawa, J. Chem. Soc. 1932,789.
- 80) C. Schöpf y K. Thierfelder, Ann. Chem. 497,22( 1932 ).
- 81) J. Ewing, G.K. Hughes, E. Ritchie y W.C. Taylor, Australian J. Chem. 6,78( 1953 ).
- 82) B. Franck, G. Blaschke y G. Schlingloff, Angew. Chem( Int. Ed. Engl. ) 3,192( 1964 ).
- 83) A.R. Battersby y T.H. Brown, Proc. Chem. Soc. 1964,85.
- 84) A.H. Jackson y J.A. Martin, Chem. Comm. 1965,142.
- 85) D.R. Dalton, M.P. Cava y K.T. Buck, Tetrahedron Letters 1965,2687.
- 86) M. Tomita, T. Shingu, K. Fujitani y H. Furukawa, Chem. Pharm. Bull. 13,921( 1965 ).

- 87) E. Leete, *Science* 147,1000( 1965 ).
- 88) J.C. Willis, " A Dictionary of the Flowering Plants and Fern". Cambridge University Press, 1960.
- 89) J.J. Willaman y B.G. Schubert, " Alkaloid-Bearing Plants". Agricultural Research Service. U.S. Department of Agriculture. Washington D.C. 1961, pag. 187.
- 90) A. Bertho y W.S. Liang, *Arch. Pharm.* 271,273( 1933 ). CA 22,4876( 1933 ).
- 91) L.W. Richards y E.V. Lynn. *J. Am. Pharm. Assoc.* 23,332( 1934 ) CA 28,4538( 1934 ).
- 92) B. Majumder, S.N. Sarkar y P.Ch. Dutta, *J. Indian Chem. Soc.* 33,351( 1956 ). CA 51,1382<sub>c</sub>( 1957 ).
- 93) E. Zbiral, E.L. Ménard y J.M. Müller, *Helv. Chim. Acta* 48, 404( 1965 ).
- 94) R.R.Arndt y W.H. Baarschers, *Tetrahedron* 21,2155( 1965 ).
- 95) R.R. Arndt, W.H. Baarschers y K.G.R. Fachler, *Tetrahedron* 21,2159( 1965 ).
- 96) R. Wasicky, M. Wasicky y R. Joachimovits, *Planta Med.* 12, 13( 1964 ), CA 61,5450<sub>g</sub>( 1964 ).
- 97) J. Hieronymus, " Plantas diafóricas. Flora argentina". Editorial Atlántida, Buenos Aires, pag.72.
- 98) J.A. Dominguez, " Contribuciones a la materia médica argentina". Peuser, Buenos Aires , 1928, pags. 106 y 160.
- 99) J.P. de **Barradas**, " Plantas mágicas americanas". Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1957, pg 154.

- 100) E. Poussart, " Contribución al estudio de la Colletia spinosa Lam. ( espina cruz ) ". Tesis 43, Facultad de Ciencias Exactas u Naturales, Buenos Aires, 1902.
- 101) J.H. Quastel, *Analyst* 56,311( 1931 ).
- 102) N. Tomita y H. Yamaguchi, *J. Pharm. Soc. Japan* 23,495( 1953 )  
CA 48,3375<sub>b</sub>( 1954 ).
- 103) O.L. Chapman y R.W. King, *J. Am. Chem. Soc.* 86,1256( 1964 ).
- 104) B. Franck y G. Blaschke, *Ann. Chem.* 668,145( 1963 ).
- 105) J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* 73,550( 1951 ).
- 106) N.A. Lange y W.E. Hambourger, *J. Am. Chem. Soc.* 53,3865  
( 1931 ).
- 107) A. Vogel, " A Text-Book of Practical Organic Chemistry ".  
Longmans, Green and Co. London-New York-Toronto, 1951,  
pag. 340.
- 108) R.L. Huang y L. Kum-Tatt, *J. Chem. Soc.* 1955,4229.
- 109) "Organic Reactions", Vol. VI. John Wiley and Sons, Inc.  
New York 1951, pag. 74.
- 110) M. Tomita, K. Nakaguchi y S. Takagi, *J. Pharm. Soc. Japan*  
70,152( 1950 ). CA 44,5887<sub>e</sub>( 1950 ).
- 111) J.J. Peifer, *Mikrochim. Acta* 1962,529. CA 57,1511<sub>g</sub>( 1962 ).
- 112) "Organic Reactions" Vol. V. John Wiley and Sons, Inc.  
New York 1949, pag 307.
- 113) H. Corrodi y E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* 39,889( 1956 ).
- 114) R.S. Cahn, C.K. Ingold y V. Prelog, *Experientia* 12,81  
( 1956 ).

- 115) J. Cymerman Craig y S.K. Roy, Tetrahedron 21,401( 1965 )
- 116) " The Merck Index ", Merck and Co. Rahway, N.J. 1940,  
pag. 696.
- 117) Anal. Chem. 28,1289( 1956 ).