

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



ALCALOIDES  
FURANOQUINOLINICOS.

TRABAJO MONOGRAFICO

Idalia Fda. Lanestosa Pampillón

Q U I M I C O

1 9 8 3



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O.

INTRODUCCION.

PROPIEDADES FISICAS.

PROPIEDADES QUIMICAS.

SINTESIS.

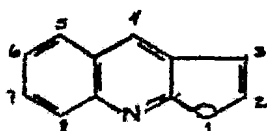
FIOSINTESIS.

FARMACOLOGIA.

BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION

Los alcaloides furanoquinolínicos se caracterizan por su simplicidad estructural. Son derivados del sistema - furano [2,3-b] quinolínico.



El alcaloide más simple representativo del grupo es la dictamina (4-metoxifurano [2,3-b] quinolina).

Entre las posibilidades más frecuentes de variación a este compuesto tenemos:

- a) Sustituyentes metoxi o metilén-dioxi en las posiciones 6,7 y 8.
- b) Grupo isopropilo en C(2), a veces hidroxilado.
- c) Se han aislado algunos éteres isopentílicos también ocasionalmente hidroxilados.
- d) Es rara una función oxígeno en C(5).

Estos alcaloides son típicos de la familia de plantas llamada Ruda o Rutácea, que consta de alrededor de 145 géneros con aproximadamente 1,400 especies de árboles - tropicales o subtropicales; arbustos y algunas hierbas. Se ha reportado la presencia de alcaloides en 5 de 1 o 7 subfamilias; 4 de estas 5 subfamilias que presentan alcaloides -

contienen furanoquinolinas. Otras clases de alcaloides que están presentes en estas plantas de la familia de las rutáceas pertenecen v.g. al grupo de las quinolinas, pirrolidinas, quinazolidinas, protoberberinas, imidazoles, oxazoles y morfinanos.

PLANTAS DE LAS QUE SE AISLAN LAS FURANO-  
QUINOLINAS DEL GRUPO DE LA DICTAMINA.

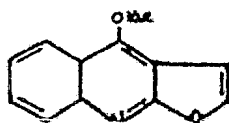
---

PLANTA

SITIO

---

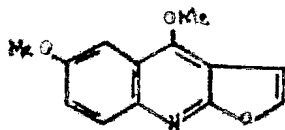
Dictamina



<i>Aegle marmelos</i> . Correa	Corazón de la madera.
<i>Balfourodendron riedelianum</i> . Engl.	Corteza.
<i>Boenninghausenia albiflora</i> . Meissner, var. <i>japonica</i> . S. Suzuki.	Hojas
<i>Casimiroa edulis</i> . Llave et Lex.	Hojas, tallos, raíces
<i>Dictamnus albus</i> . L.	Corteza
<i>Evodia littoralis</i> . Endl.	Raíz.
<i>Flindersia acuminata</i> . C. T. White.	Corteza, hojas.
	Corteza

PLANTA	SITIO
<i>F. dissoperma.</i> (F. Muell). Domin.	Madera.
<i>F. maculosa.</i> Lindl.	Madera.
<i>F. pubescens.</i> Bail.	Corteza (trazas).
<i>Glycosmis arborea.</i> (Roxb.) DC.	Corteza de la raíz.
<i>Hortia arborea.</i> Engl.	Corteza.
<i>Phlebalium nudum.</i> Hook.	Corteza, madera.
<i>Skimmia repens.</i> Nakai.	Hojas.
<i>Zanthoxylum ailanthoides.</i> Sieb. et Zucc.	Madera.
<i>Z. alatum.</i> Roxb. ( <i>Z. planis-</i> <i>pium.</i> Sieb et Zucc.)	Raíces, corteza del - tallo.

## 6-Metoxidictamina



<i>Platydesma campanulata.</i> Mann.	Raíz, corteza del ta- llo.
<i>Ptelea trifoliata.</i> L.	Raíces, fruto.

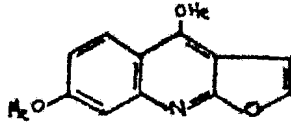
---

 PLANTA

 SITIO
 

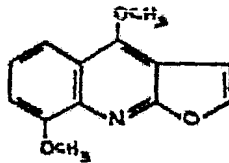
---

## Evolitrina (7-Metoxidictamina)



<i>Cusparia macrocarpa.</i>	Hojas, tallo.
<i>Evodia littoralis.</i>	Corteza, hojas.
<i>Orixa japonica.</i> Thunb.	Corteza de la raíz.
<i>Phlebalium nudum.</i>	Corteza.
<i>Platydesma campanulata.</i>	Corteza del tallo, raíz.

## γ-Pagarina (8-Metoxidictamina)



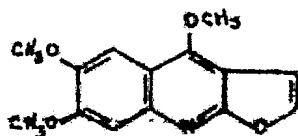
<i>Aegle marmelos.</i>	Corteza.
<i>Casimiroa edulis.</i>	Corteza.
<i>Pagara coco.</i> (Gill) Engl.	Hojas.
<i>Glycosmis arborea.</i> (Roxb) DC.	Hojas, corteza de la raíz.
<i>Haplophyllum pedicellatum.</i> Bge.	Raíces.
<i>H. robustum.</i>	Raíces.

PLANTA

SITIO

<i>Hortia arborea.</i>	Corteza.
<i>Phlebalium nudum.</i>	Corteza.
<i>Ravenia spectabilis.</i> Pl.	Hojas.
<i>Ruta graveolens.</i> L.	Todas partes.
<i>Zanthoxylum alatum.</i> ( <i>Z. planispium</i> ).	Raíces.

## Kokusaginina (6,7-Dimetoxidictamina)



<i>Acronychia baueri.</i> Schott.	Hojas.
<i>Balfourodendron riedelianum.</i>	Corteza.
<i>Evodia alata.</i> F. Muell.	Corteza.
<i>E. littoralis.</i>	Corteza, hojas.
<i>E. xanthoxyloides.</i> F. Muell.	Corteza.
<i>Flindersia collina.</i> Bail.	Corteza.
<i>F. maculosa.</i>	Hojas, corteza, madera.
<i>F. pubescens.</i>	Hojas, madera (tra- zas).
<i>F. schottiana.</i> F. Muell.	Hojas, corteza.
<i>Glycosmis pentaphylla.</i> (Retz.) Correa.	Hojas, corteza de la raíz.
<i>Oricia Suaveolens.</i>	—

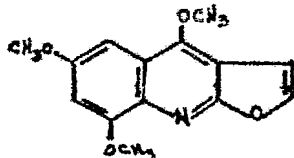


## PLANTA

## SITIO

<i>Orixa japonica</i>	Corteza de la raíz.
<i>Phlebalium nudum.</i>	Corteza, madera.
<i>Platydesma campanulata.</i>	Corteza del tallo, raíz.
<i>Ptelea trifoliata.</i>	Hojas, raíz.
<i>Ruta graveolens.</i>	Hojas, pericarpio.
<i>Vepris bilocularis.</i>	Corteza del tallo.

## Maculosidina (6,8-Dimetoxidictamina)

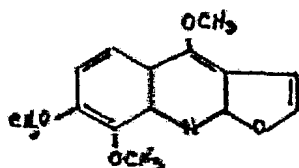


<i>Balfourodendron riedelianum.</i>	Corteza.
<i>Eriostemon brucei.</i> F. Muell.	Hojas, ramas terminales.
<i>E. coccineus.</i> C. A. Gardn.	Hojas, ramas terminales.
<i>E. difformis.</i> A. Cunn.	Hojas, ramas terminales.
<i>E. thryptomenoides.</i> S. Moore.	Hojas, ramas terminales.
<i>E. tomentellus.</i> Diels.	Hojas, ramas terminales.
<i>Flindersia maculosa.</i>	Hojas, madera.
<i>F. pubescens.</i>	Hojas.

PLANTA

SITIO

## Skimmianina (7,8-Dimetoxidictamina)

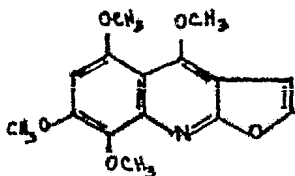


<i>Acronychia baueri.</i>	Hojas.
<i>Aegle marmelos.</i>	Hojas, raíz, corteza del tallo.
<i>Balfourodendron riedelianum.</i>	Corteza.
<i>Baronia ternata.</i> Endl.	Hojas.
<i>Casimiroa edulis.</i>	Corteza.
<i>Chloroxylon swietenia.</i> D.C.	Corteza.
<i>Choisya ternata.</i> H.B. et K.	—
<i>Citrus aurantium.</i> L. subsp. <i>amara.</i> Engl.	Hojas.
<i>C. aurantium.</i> L. subsp. <i>natsudaïdai.</i> Hayata.	Tallos.
<i>C. unshiu.</i> Makino.	Tallos.
<i>Dictamnus albus.</i>	Hojas.
<i>D. caucasicus.</i>	—
<i>Eriostemon coccineus.</i>	Hojas, ramas terminales.
<i>E. thryptomenoides.</i>	Hojas, ramas terminales.
<i>E. tomentellus.</i>	Hojas, ramas terminales.
<i>Fagara angolensis.</i> Engl.	Corteza de la raíz.

PLANTA	SITIO
F. coco.	Hojas.
F. viridis. A. Chev.	Corteza.
F. zantoxiloides. Lam.	Corteza de la raíz.
Flindersia bennettiana.	Corteza.
F. Muell.	
F. bourjotiana. F. Muell.	Corteza.
F. dissoperma.	Hojas.
F. laevicarpa.	Madera.
C. T. White et Francis.	
F. maculosa.	Madera (trazas).
F. pubescens.	Corteza (trazas).
Glycosmis arborea.	Hojas, corteza de la raíz.
G. pentaphylla.	Hojas (trazas).
Haplophyllum bucharicum.	--
Litwinow.	
H. foliosum. Vved.	Partes aéreas.
H. pedicellatum.	Raíces.
H. perforatum. Kar. et Ker.	Hojas (no en semillas).
H. robustum.	Raíces.
Hortia arborea.	Corteza.
Lunasia amara. Blanco.	Hojas.
Melicope fareana. Engl.	Hojas.
Murraya omphalocarpa.	Hojas.
Hayata.	
Orixa japonica.	Corteza de la raíz, hojas, fruto.

PLANTA	SITIO
<i>Phlebaliu nudu.</i>	Corteza, madera.
<i>Poncirus trifoliata.</i> Rafinesque.	Hoja, tallo.
<i>Ptelea trifoliata.</i>	Raíces, hojas, fruto.
<i>Ruta graveolens.</i>	Raíces, hojas, pericarpios.
<i>Skimmia arisanensis.</i> Hayata.	Hojas.
<i>S. japonica.</i> Thunb.	Todas partes.
<i>S. laureola.</i> Hook.	Hojas, corteza.
<i>Vepris bilocularis.</i>	Corteza del tallo.
<i>Zanthoxylum ailanthoides.</i>	Madera.
<i>Z. alatum</i> ( <i>Z. planispium</i> ).	Raíces.
<i>Z. rhetsa.</i> DC.	Corazón de la madera.
<i>Z. schinifolium.</i> Sieb. et Zucc.	Raíz, corteza.

Acronicidina (5,7,8-Trimetoxidictamina)



*Acronychia baueri.*

Corteza.

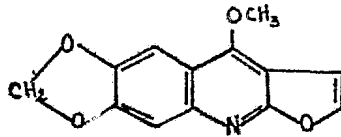
*Melicope fareana.*

Corteza, hojas.

PLANTA

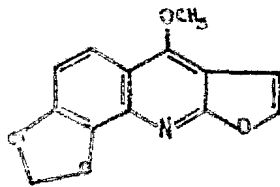
SITIO

## Maculina (6,7-Metilendioxidictamina)



<i>Flindersia acuminata.</i>	Corteza.
<i>F. bennettiana.</i>	Madera.
<i>F. dissoperma.</i>	Corteza.
<i>F. maculosa.</i>	Corteza, madera.
<i>F. schottiana.</i>	Corteza, madera, hojas.
<i>F. xanthoxyla.</i> Domin.	Corteza.

## Kokusagina (7,8-Metilendioxidictamina)

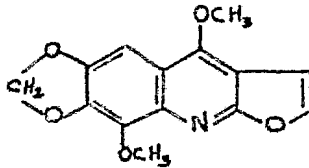


<i>Evodia xanthoxyloides.</i>	Corteza.
<i>Lunasia amara.</i>	Hojas.
<i>Orixa japonica.</i>	Hojas, corteza de la raíz.

PLANTA

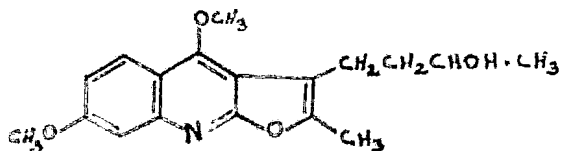
SITIO

## Flindersiamina (8-Metoxi-6,7-metilendioxidictamina)



<i>Balfourodendron riedelianum</i>	Corteza.
<i>Flindersia bennettiana</i> .	Corteza, hojas.
<i>F. bourjotiana</i> .	Corteza.
<i>F. collina</i> .	Corteza.
<i>F. dissosperma</i> .	Corteza, hojas.
<i>F. maculosa</i> .	Corteza, madera.
<i>F. pubescens</i> .	Corteza (trazas).
<i>F. xanthoxyla</i> .	Corteza.
<i>Teclea sudanica</i> . A. Chev.	Hojas.
<i>Vepris bilocularis</i> .	Corteza del tallo.

## Haplofilidina

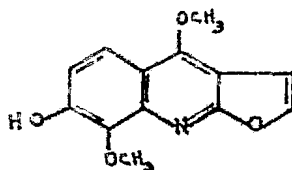


<i>H. perforatum</i> . Far. et Ker.	Hojas, tallo, semilla.
-------------------------------------	------------------------

PLANTA

SITIO

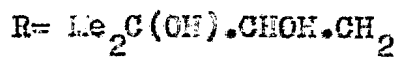
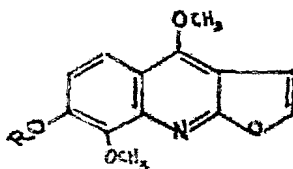
## Haplopina



H. perforatum. Kar.

Semillas.

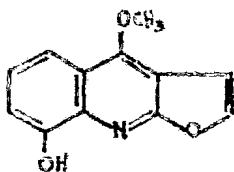
## Evoxina



H. perforatum. Kar.

Semillas.

## Robustina (8-Hidroxicictamina)



H. robustum.

Raíces.

---

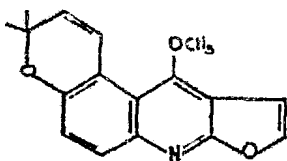
PLANTA

---

SITIO

---

Medicosmina



Medicosma. *Cunninghamii*  
Hook.

Corteza.



DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA

Puesto que las variaciones estructurales que se pueden encontrar en estos alcaloides son limitadas, las observaciones generales que se hacen, son casi siempre comunes a todo el grupo.

**I.- ESPECTROSCOPIA EN EL ULTRAVIOLETA (U.V.)**

Los alcaloides furanoquinolínicos son compuestos incoloros, y por lo tanto, sus espectros electrónicos están confinados a la región ultravioleta de la región espectral. En estos espectros se manifiestan 2 propiedades importantes:

a).- El espectro de la dictamina consta de un máximo en aproximadamente 245 nm, y una banda ancha con abundante estructura fina en la región 290-330 nm.

El patrón de metoxilación del anillo bencénico ejerce solamente una influencia menor. Sin embargo, la isomerización ligera de las dictaminas con yoduro de metilo produce N-metil-4-quinolonas, que muestran espectros típicos de 4-quinolona con un máximo en aproximadamente 260 nm y una banda ancha compleja en 300-400 nm.



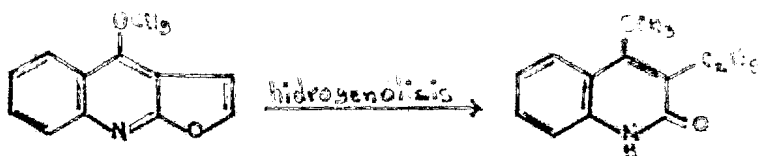
b).- Una segunda propiedad que es característica del grupo, es el cambio hipsocrómico de ambas bandas, acompañado por la pérdida de la estructura fina cuando el espectro es determinado en medio ácido.

Los derivados 2,3-dihidrodictamínicos (muchos se encuentran en la naturaleza), muestran un comportamiento espectral paralelo con el desplazamiento hipsocrómico anticipado (5-10 nm) de ambas bandas de absorción.

## II.- ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO (I.R.)

En el espectro infrarrojo encontramos que la banda más útil parece ser una banda invariablemente intensa a  $1109-1088\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la porción furanosa de compuestos que tienen un sistema aromático unido a las posiciones 2,3 de un furano.

Como ya hemos mencionado, las 4-Metoxifuranoquinolinas son fácilmente isomerizadas a N-Metil-4-quinolonas, y la hidrogenólisis de los derivados de la dictamina produce derivados de 3-Etil-4-metoxi-2-quinolonas.



Las 2 y 4-quinolonas se pueden diferenciar porque la banda del carbonilo de las 2-quinolonas es mucho más intensa que la de las 4-quinolonas.

De esta manera, se puede determinar si la estructura de un alcaloide es lineal [2,3-b] o angular [3,2-c].

### III.- ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA PROTONICA.

Los protones del furano forman un cuarteto de tipo AB, donde el doblete en campo más bajo ( $\delta = 7.53-7.58$ ) - corresponde al protón en C(2) y el de campo más alto ( $\delta = 6.93-7.02$ ) al protón en C(3). Los isómeros 4-quinolónicos-- conservan la señal de campo alto esencialmente intacta.

Una característica muy importante de la región aromática es la señal del protón en C(5), esta es una señal característica de muchos alcaloides en el grupo, puesto que no se conoce la 5-Metoxidictamina y de las di y tri-metoxidictaminas conocidas solamente la acronicidina (5,7,8-trimetoxidictamina) posee un sustituyente en C(5). El protón en C(5) invariablemente aparece en el espectro a campo más bajo ( $\delta = 7.8$ ) que los otros protones aromáticos, con lo que es posible diferenciar entre furanoquinolinas lineales y angulares.

### IV.- ESPECTROSCOPIA DE MASAS (e.m.)

Estos espectros son claves para determinar la presencia o ausencia de un grupo 8-metoxi. De los derivados de la dictamina que se estudiaron, todos presentan iones moleculares ( $M^+$ ) intensos que generalmente constituyen incluso el pico base del espectro. La fragmentación se inicia

con la pérdida del metilo, seguida por la pérdida de monóxido de carbono, lo que produce las senales M-15 y M-43 de baja intensidad. En algunos compuestos con un grupo 8-metoxi- estas 2 fragmentaciones están sobrepuestas por picos intensos M-1 y M-29, que están completamente ausentes en compuestos que no presentan dicho sustituyente. El mecanismo propuesto postula la pérdida del hidrógeno del grupo 8-metoxi- ( M-1 ) seguida por la pérdida del grupo formilo ( M-29 ) - para producir un ión dihidrofuranoquinolínico.

TABLA DE CONSTANTES FISICAS

## ALCALOIDES FUROQUINOLINICOS Y PRODUCTOS RELACIONADOS

COMPUESTO	PUNTO DE FUSION °C	FORMA CRISTALINA
Dictamina	132-133	Prismas incoloros (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Auricloruro	152	Prismas amarillos
Cloroplatinato	210	
Clorhidrato	195 170 (desc.)	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Picrato	163	Prismas amarillos (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Picrotonato	178	Amarillo
Isodictamina	188	Agujas incoloras (H <sub>2</sub> O)
Isohomodictamina		
Trihidrato	aprox. 80	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Hemihidrato	143	Secado en desecador al vacio.
Anhidro	aprox. 150	Calentándolo en vacio
Nordictamina	249	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Der. N-Benzóilico	165	Agujas incoloras
Dictamnol	259-260	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)

COMPUESTO	p.f. °C	FORMA CRISTALINA
Fenilhidrazona	228	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Acido Dictámico	260 (desc.)	Agujas incoloras (AcOH)
2:4-Dihidroxiquinolona	320	Agujas incoloras (HCl dil.)
Deriv. Nitroso	208 (desc.)	Prismas amarillo-naranja (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Nordictammal	350	Cristales incoloros (AcOH)
Fenilhidrazona	235	Agujas amarillas
ψ -Dictamina	225	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Skimmianina	176	Pirámides pequeñas o prismas tetragonales de color amarillo pálido (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Cloroplatinato		Láminas rómbicas amarillo-naranja
Picrato	195-197 (desc.)	Prismas amarillo o agujas sedosas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Isoskimmianina	185	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Isoskimmianina demetilada	218	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Deriv. Diacetílico	183	Agujas blancas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Skimmianal	238	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)

COMPUESTO	p.f. °C	FORMA CRISTALINA
Fenilhidrazona	210	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Acido Skimmiánico	248	Agujas incoloras (AcOH)
2:4-Dihidroxi-7:8-dimetoxiquinolina	250	Prismas incoloros (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Deriv. Nitroso	247 (desc.)	Agujas amarillo-rojizo (AcOH)
γ-Fagarina	142	Cristales prismáticos (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Cloroplatinato	(desc.) > 200	Agujas anaranjadas (H <sub>2</sub> O)
Picrato	177	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Picronolato	174-175	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Iso-γ-fagarina	179	Agujas incoloras (CH <sub>3</sub> OH)
γ-Fagaraldehido	185	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Fenilhidrazona	207	Agujas amarillas (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Acido γ-Fagárico	215	Agujas incoloras (acetona)
2:4-Dihidroxi-8-metoxiquinolina	250	Prismas largos (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
Deriv. Nitroso	216-217 (desc.)	Agujas rojas

COMPUESTO	p.f. °C	FORMA CRISTALINA
Acronicidina	* 136.5-137.5	Agujas incoloras o prismas grandes ( $C_2H_5OH$ )
Clorhidrato	* 121 (desc.)	Agujas amarillo pálido (acetona)
Picrato	* 181.5-182.5	Agujas amarillas ( $CH_3OH$ )
Dihidroacronicidina	* 188.5-190.5	Láminas gruesas de color blanco (acetato de etilo)
Isoacronicidina	* 172-173	Agujas largas incoloras ( $H_2O$ )
Clorhidrato	188-190	Agujas amarillas (acetona)
Noracronicidina	* 185.5-186.5	Prismas incoloros (acetato de etilo)
Acetil-	* 133.5-134.5	Agujas incoloras ( $C_2H_5OH$ )
Benzoil-	* 142.5-143.5	Agujas largas de color crema ( $C_2H_5OH-H_2O$ )
Norisoacronicidina	* 226-227	Agujas de color crema ( $CHCl_3-C_2H_5OH$ )
Acetil	* 174-175	Prismas incoloros (xileno)
Acronicidina-quinona	299-300 (desc.)	Agujas amarillas (AcOH)
Diacetildihidro-	234-235	Agujas incoloras ( $CH_3OH$ )

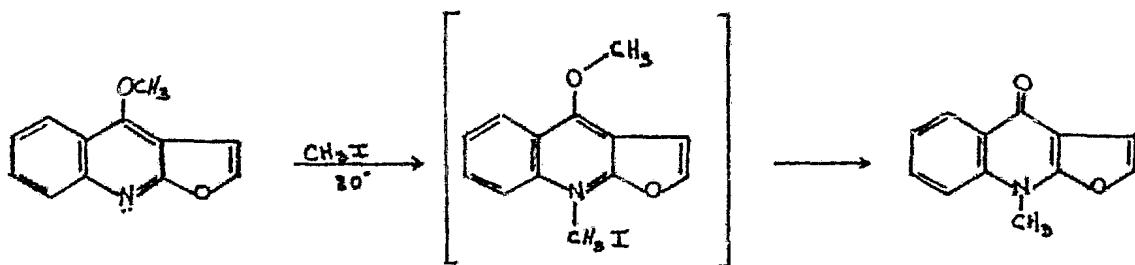


COMPUESTO	p.f. °C	FORMA CRISTALINA
Isoacronicidina-quinona	*250-251 (desc.)	Agujas naranja-rojizo (CH <sub>3</sub> OH)
Noracronicidina-quinona	desc. >245	Prismas naranja-rojizo (AcOH)
Acronicidaldehído	*219.5-220.5	Agujas finas de color crema (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
2:4-Dinitrofenil-hidrazona	302-304 (desc.)	Agujas rojo oscuro (AcOH)
Acido acronicídico	*210-212 (desc.)	Agujas incoloras (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
2:4-Dihidroxi-5:7:8-trimetoxiquinolina	*231-232	Agujas incoloras (aceta <u>t</u> o de etilo-eter de petróleo)
Monoacetil-	*204-206	Agujas finas blancas (CH <sub>3</sub> OH-H <sub>2</sub> O)
Nitroso	*241-243 (desc.)	Agujas rojas (AcOH)

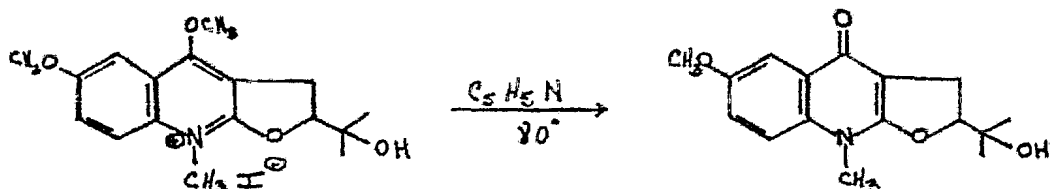
\* p.f. corregido

PROPIEDADES QUIMICAS

1.- Tal vez, la reacción más característica de este grupo sea su fácil isomerización a 4-quinolonas.



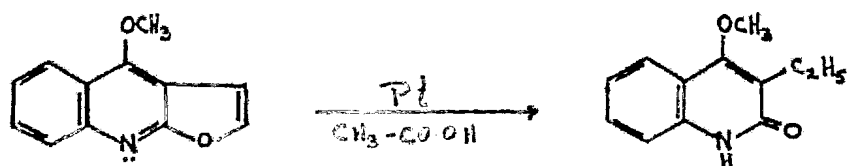
El intermediario sugerido está respaldado por la reacción de Corral y Orazi. (4)



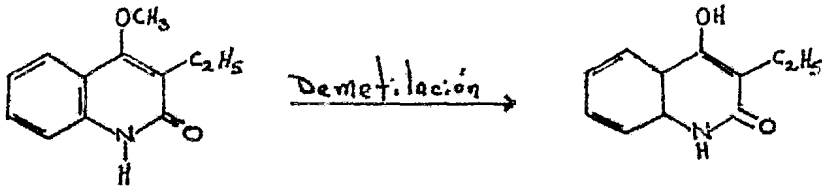
Ioduro de  
o-metilribidilic

2.- Hidrogenación catalítica:

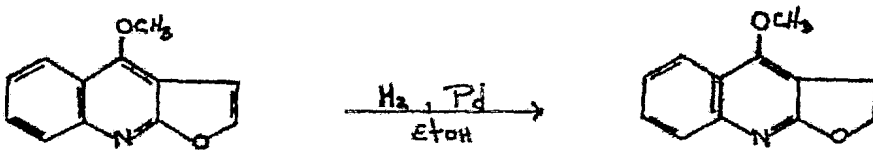
a) Hidrogenólisis con platino en ácido acético a-3-etil-2-quinolonas.



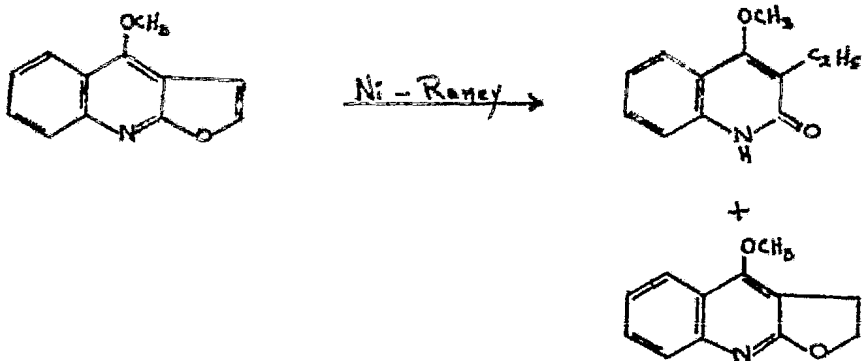
Los productos de la degradación son ésteres metílicos vinílogos y por lo tanto, son fácilmente demetilados.



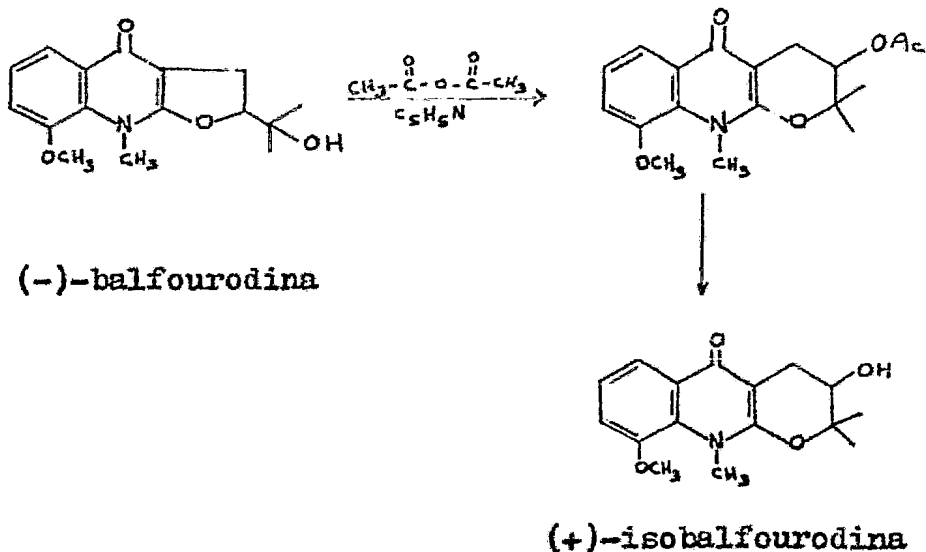
b) Hidrogenación con paladio en medio alcohólico-para dar derivados 2,3-dihidro.



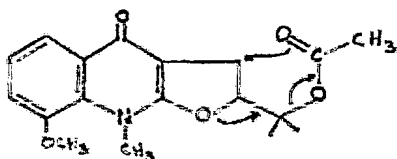
c) Hidrogenólisis parcial en presencia de Raney-niquel.



## 3.- Acetilación:



## Mecanismo de la expansión del anillo:



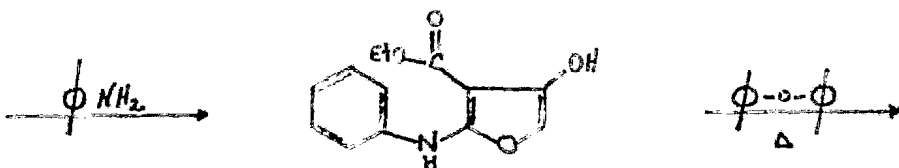
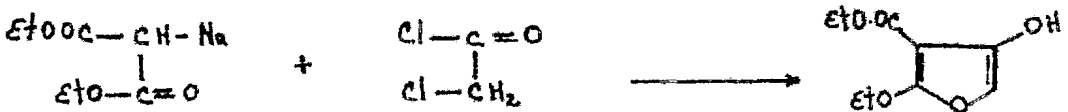
Puesto que la (-)-balfourodina y la (+)-isobalfourodina tienen solamente un centro asimétrico, la inversión se efectúa durante la expansión del anillo y los dos alcaloides deben tener configuraciones absolutas opuestas.

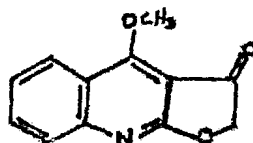
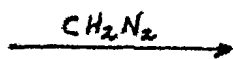
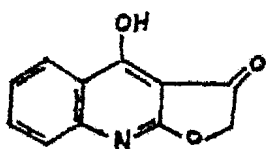
SINTEISIS

Casi todos los alcaloides furanoquinolínicos que se encuentran en la naturaleza han sido sintetizados. Se han desarrollado varios métodos de aplicabilidad general:

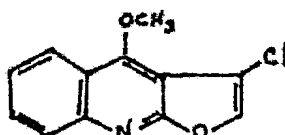
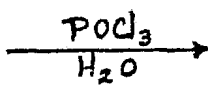
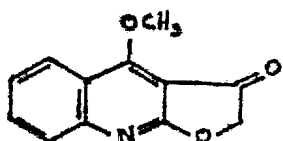
## 1.- METODO DE TUPPY Y BOHM. (5)

Este método de síntesis conduce inequívocamente al sistema tricíclico lineal y emplea como intermediario el 2-anilino-4-hidroxifurano-3-carboxilato de etilo que es ciclizado en eter difenílico a ebullición a 4-hidroxi-3-ceto-2,3-dihidrofuro (2,3-b)-quinolina. Al tratarla con diazometano se obtiene una mezcla de los derivados O-metílico y N-metílico. El primero es convertido con cloruro de fosforilo conteniendo una traza de agua, a la 3-clorofuroquinolina, que es dehalogenada por hidrogenólisis sobre carbonato de calcio paladizado para obtener la dictamina. El tratamiento similar del derivado N-metílico conduce a la isodictamina.

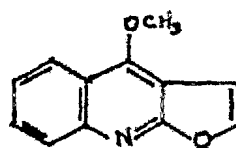




Derivado O-metílico



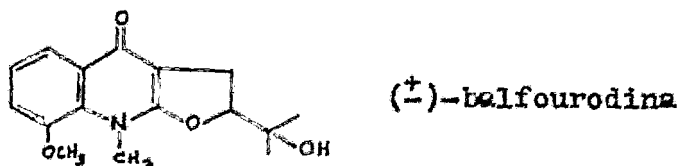
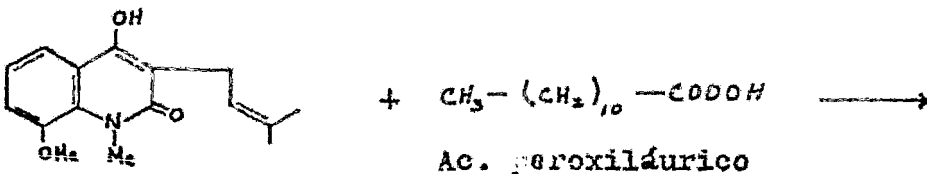
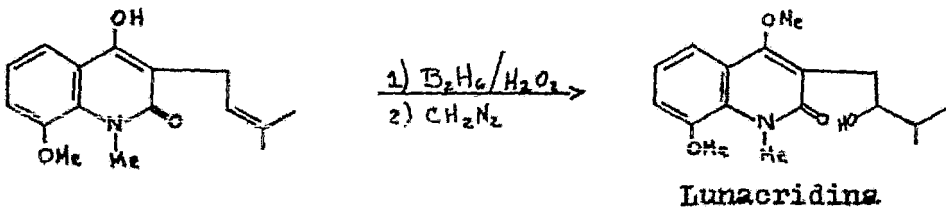
hidrogenólisis  
Sobre  $\text{CaCO}_3/\text{Pd}$



Dictamina

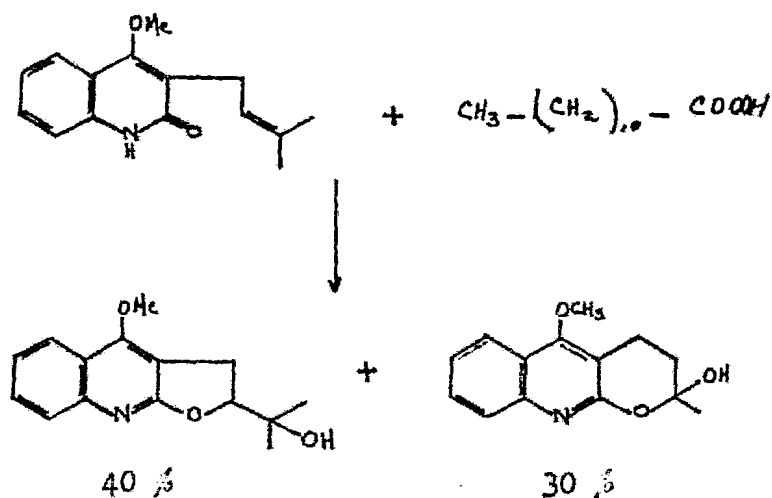
## 2.- METODO DE CLARKE Y GRUNDON. (6)

El 3-metil-2-butenilmalonato de etilo se condensa con N-metil-o-anisidina en eter difenilico a ebullición bajo nitrógeno, para producir 4-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil) 2-quinolona con rendimiento del 20-30%. Este intermediario clave se puede hidroxilar en la posición  $\beta$  de la cadena lateral y metilar para producir (±) lunacridina, o puede ser tratada con ácido peroxiláurico y así obtener la (±)-balfouredina sin subproductos dihidropiránicos.



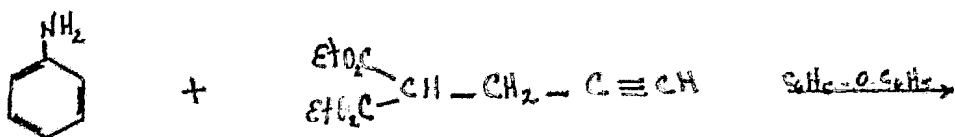
## 3.- BOWMAN Y GRUNDON. (7)

La ciclización oxidativa de quinolonas que carecen de grupo N-metilo con ácido peroxiláurico produce una mezcla de derivados furano y pirano lineales.



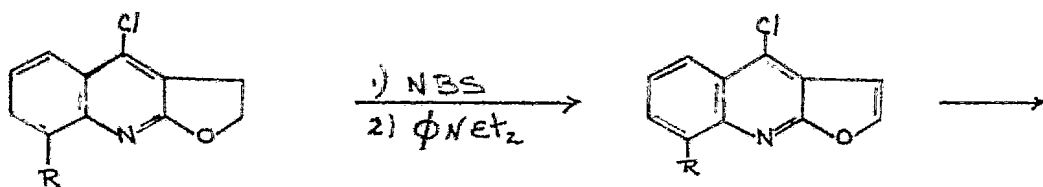
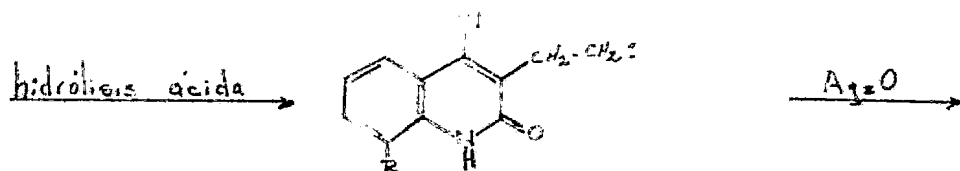
## 4.- METODO DE REISCH. (8)

En una interesante variación de la síntesis de Grundon, Reisch condensó anilina y 2-propinilmalonato de etilo en eter difenílico con eliminación cuantitativa de etanol y obtuvo en un solo paso y con rendimiento del 74% la 5-metil [3,2-c] furo-2-quinolona y 16% de la 2-metil- [2, 3 b] furo-4-quinolona.

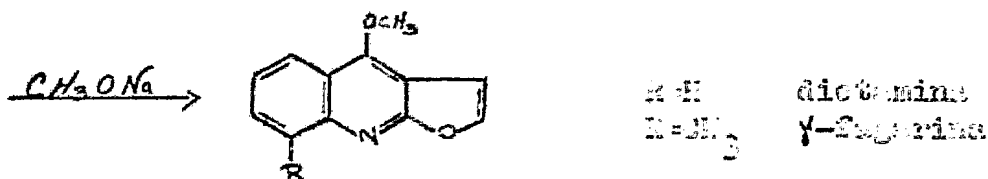








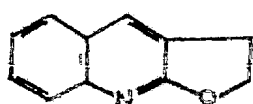
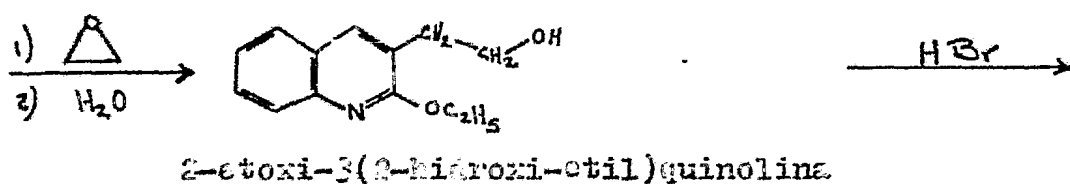
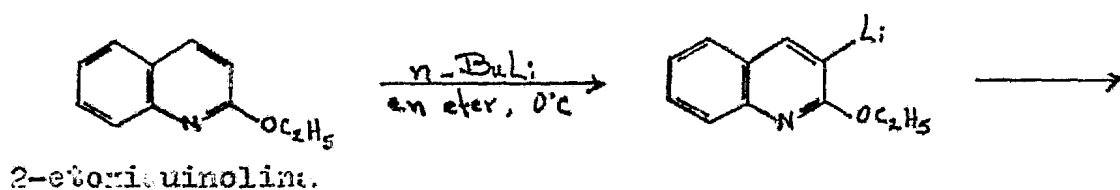
8-clorofuro-  
(3, 4-b) quinolina



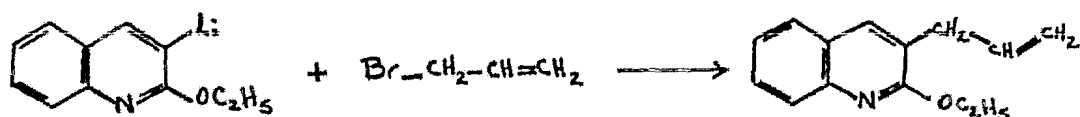
## 6.- REACCIONES DE LITIACION.

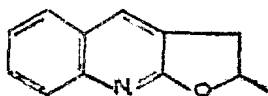
A diferencia de los otros métodos en que el anillo quinolínico es construido al mismo tiempo que se incorpora la cadena de carbonos en la posición 3, que servirá para formar el anillo furánico, en este método, se introduce en un anillo quinolínico preformado, una cadena lateral en la posición 3 por medio de una reacción de litiación.

a) Síntesis de 2,3-dihidrofuro [2,3-b] quinolinas y su derivado 2-metílico. (2-etoxiquinolinas litiadas en la posición 3). (10)



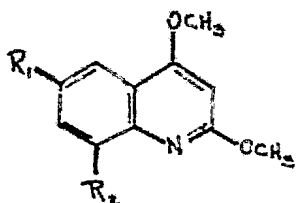
2,3-dihidrofuro  
[2,3-b] -quinolinas.



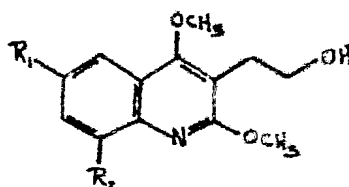


derivado 2-metilico

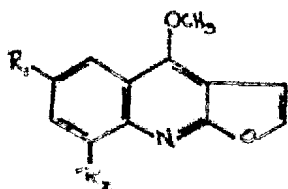
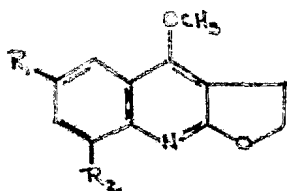
b) Síntesis de alcaloides furanoquinolínicos li--  
neales: dictamina, pteleína y dihidro  $\gamma$ -fagarina. (10)



2,4-dimetoxi-  
quinolina



2,4-dimetoxi-3-(2-hidroxi-  
etil) quinolina

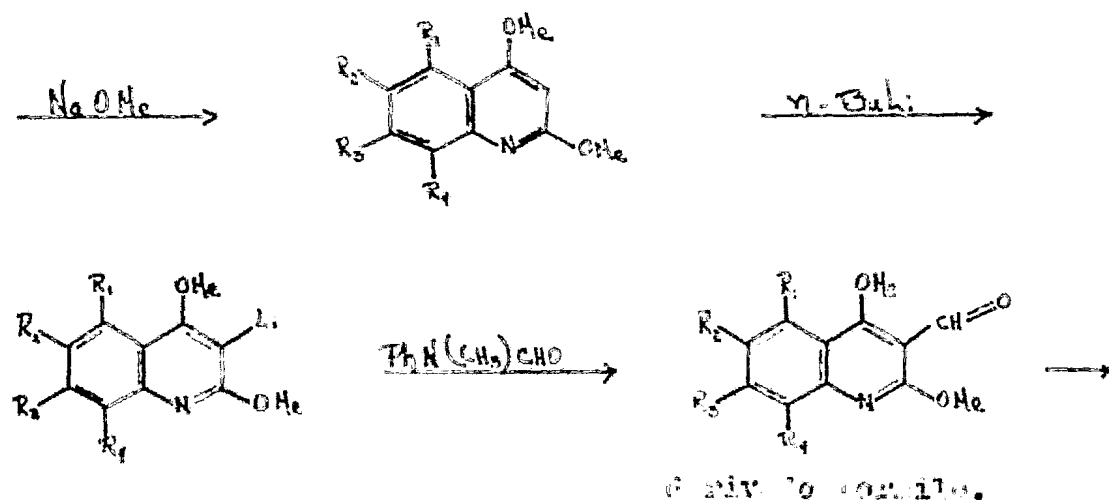
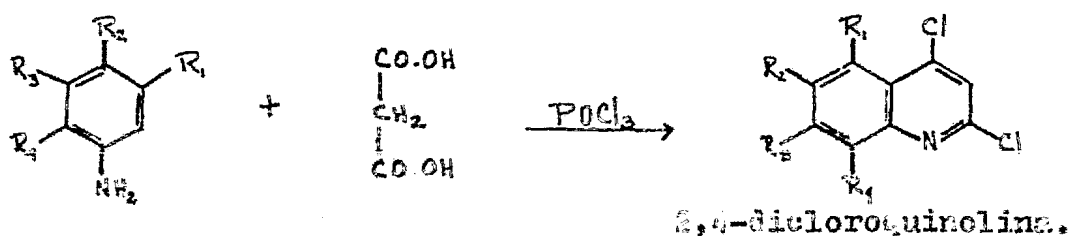


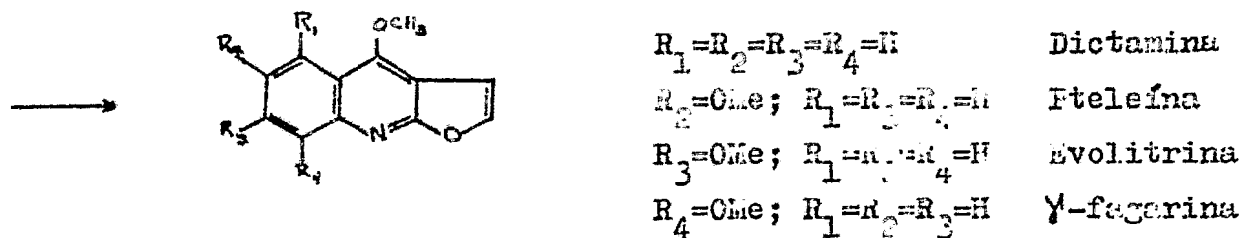
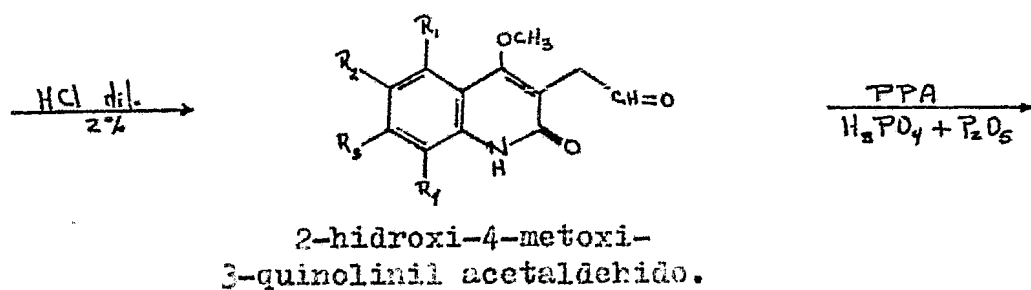
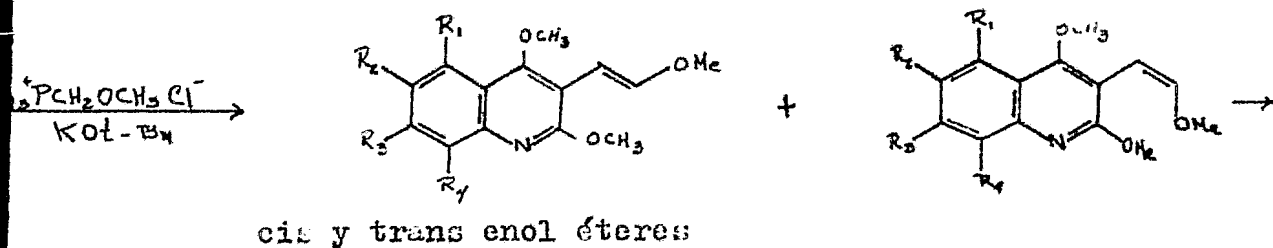
$R_1 = H, OH$       Dictamina  
 $R_1 = OCH_3; R_2 = H$       pteleína

El rendimiento del derivado 3-hidroxi-etílico a partir de la 2-etoxi-quinolina fue del 4% mientras que el rendimiento de las di y tri-metoxiquinolinas fue considerablemente mejor 66, 28 y 15%. Esto probablemente se debió a la mayor acidez de los H en la posición 3 de las quinolinas sustituidas con grupos alcoxilo en las posiciones 2 y 4 en comparación con el que solamente tiene un grupo alcoxilo en la posición 2.

En todas estas síntesis no se ha podido aislar ningún compuesto correspondiente a la metalación en otra posición y por consiguiente, ésta es bastante selectiva.

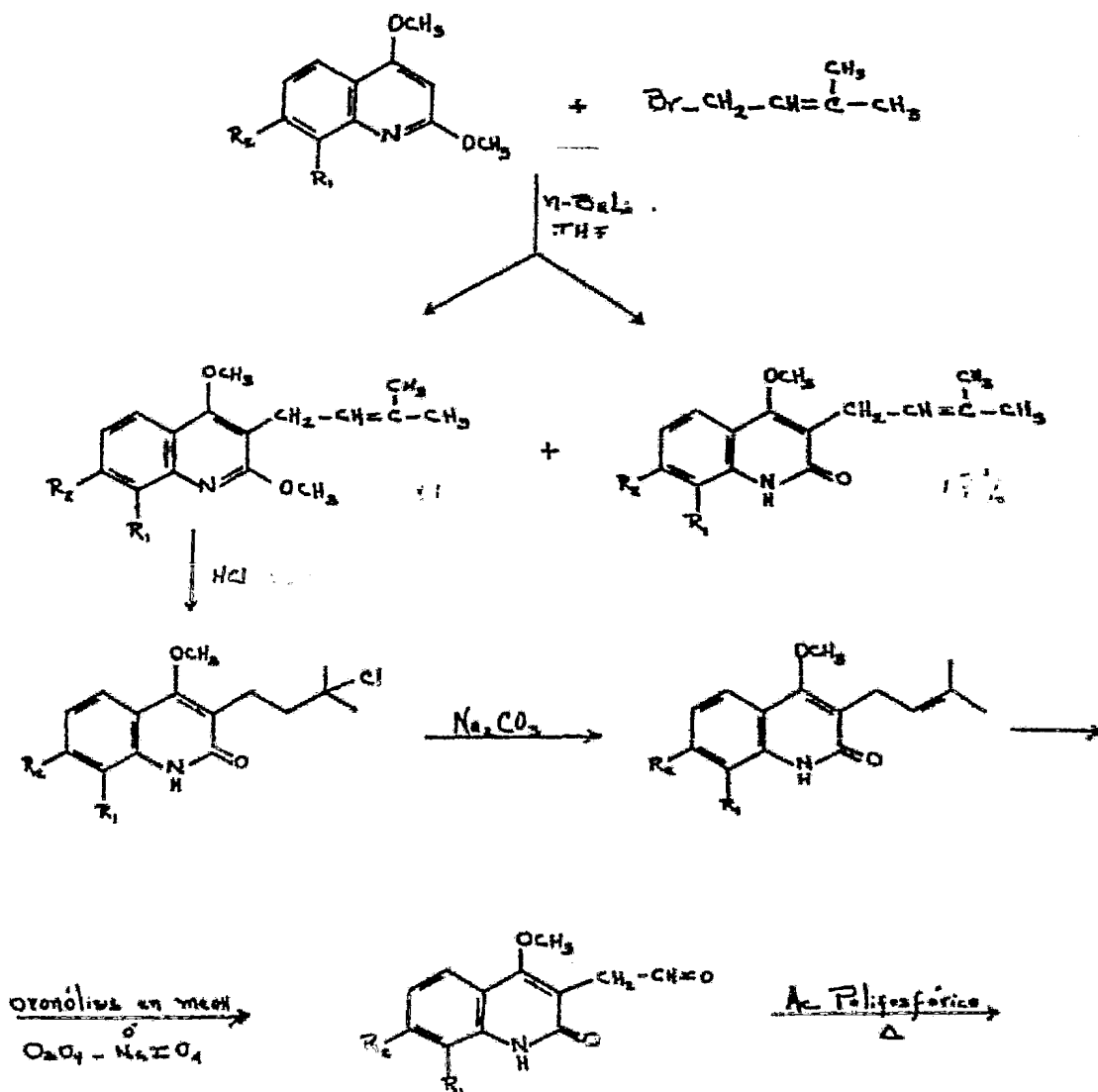
c) Síntesis de dictamina, evolitrina y  $\gamma$ -fagarina, (eliminando la oxidación final). (11)

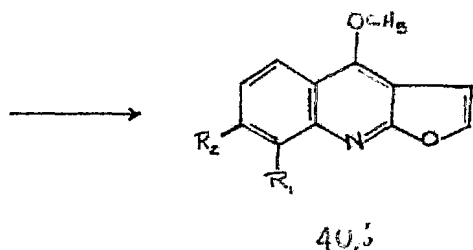




7.- SOHMAI Y BRUNSON: Rompimiento oxidativo de 4-metoxi-3-(3-metil-2-butenil)-2-quinolonas, y ciclización de los aldehídos resultantes a furanoquinolinas lineales. - (12).

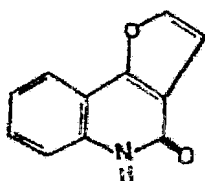
a) Síntesis de dictamina,  $\gamma$ -fagarina y skimianina.



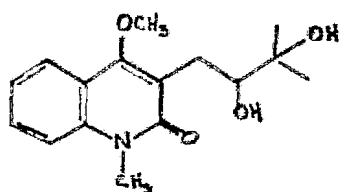


$R_1 = R_2 = H$	dictamina
$R_1 = OMe; R_2 = H$	$\gamma$ -fagarina
$R_1 = R_2 = OMe$	skimianina

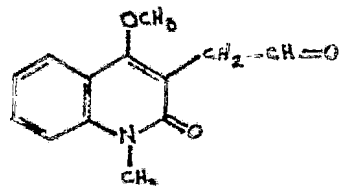
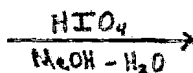
En la ciclización del aldehído se debe controlar cuidadosamente la temperatura y el tiempo de reacción para obtener rendimientos óptimos de furanoquinolinas y evitar la formación de la 2-quinolona angular:



b) Síntesis de 4-hidroxi-N-metil-furanoquinolinas (alcaloides "iso"). (12).



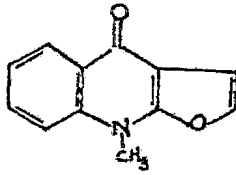
adulianina.



3-formil-metil-4-metoxi  
1-metil-2-quinolona.

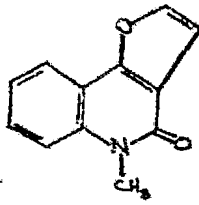


Ac. Polifosfórico  
170-175°C



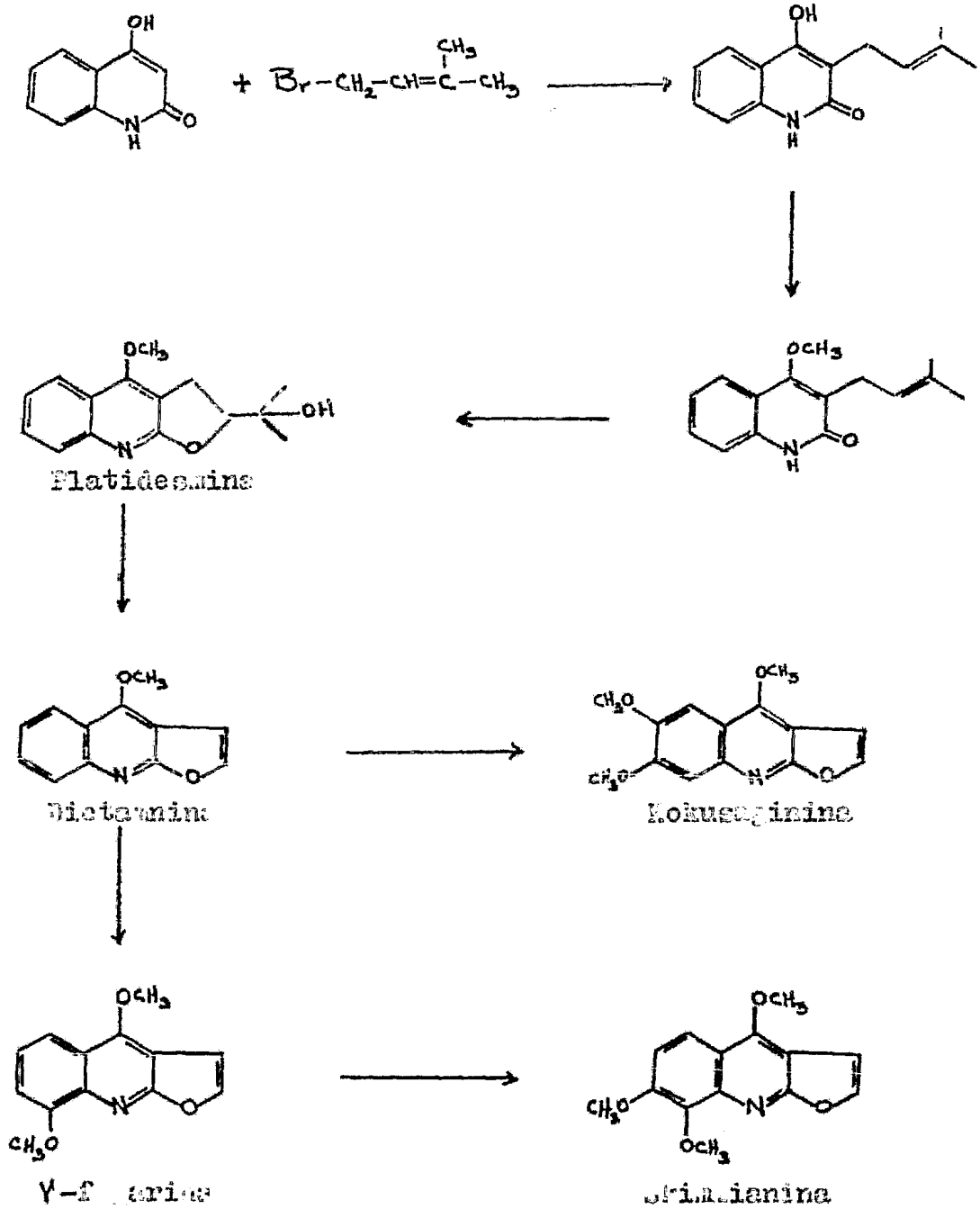
47,5

Isodictamina



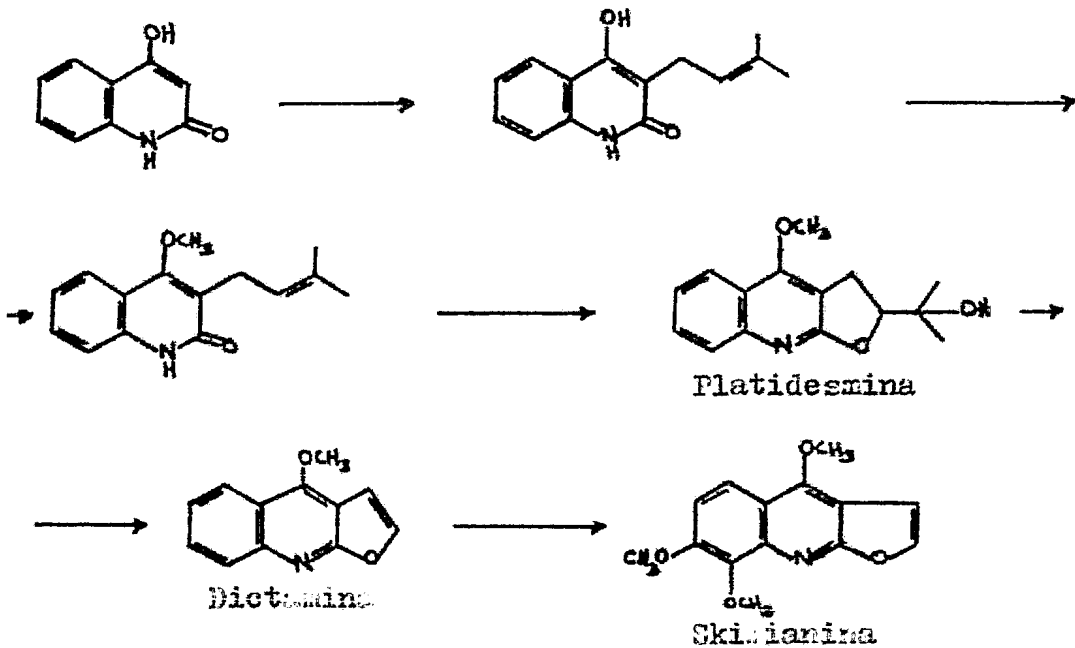
29,5

Isómero  
angular

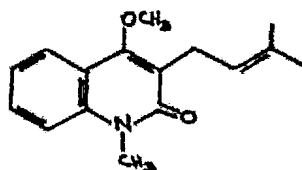
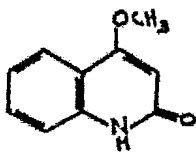
BIOSYNTHESIS

## 1.- ORIGEN DEL GRUPO 4-METOXI. (10)

La 4-hidroxi-2-quinolona, la 4-hidroxi-3-prenil-quinolona y la 4-metoxi-3-prenilquinolona son buenos precursores de la dictamina en *Skimmia japonica* y el derivado 4-metoxi es incorporado a la skimianina en *Choisya ternata*. Estos resultados sugieren la secuencia biosintética:



En la que la metilación del grupo 4-hidroxi ocurre en la fase 3-prenílica. Sin embargo, la 4-metoxi-2-quinolona y la N-metil-2-quinolona, son precursores igualmente buenos para la dictamina.



Esto indica que el sistema enzimático puede efectuar N-demetilación, y los resultados plantean la pregunta de si la O-demetilación puede también ocurrir en uno o más puntos en la trayectoria con remetilación posterior.

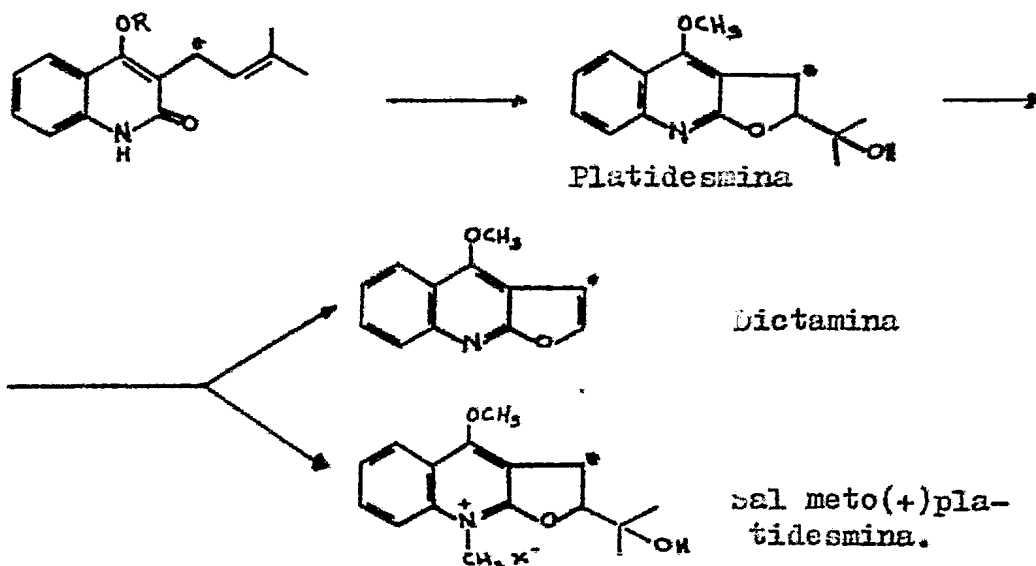
Para estudiar este problema se suministró a *Choi-sya ternata* la 4-metoxi-3-(3-metil [1-<sup>14</sup>C] 2-butenil) quinolona mezclada con una muestra en la que el grupo 4-metoxi fue marcado con tritio. La extracción produjo skimianina doblemente marcada, la relación <sup>3</sup>H:<sup>14</sup>C del precursor, se mantuvo en el producto.

Los resultados muestran que en la biosíntesis de la skimianina a partir de la 4-metoxi-3-prenil-quinolona, el grupo 4-metoxi permanece intacto en los intermediarios platidesmina y dictamina.

La incorporación de la 4-metoxi-2-quinolona a la dictamina, sugiere, sin embargo, que hay más de una trayectoria en *Skimmia japonica*, por lo que no se excluye el cambio-metílico en la fase 4-hidroxi-2-quinolónica. Puesto que la platidesmina es un precursor excelente de la dictamina, parece probable que las rutas biosintéticas hacia la dictamina, converjan en o antes de la formación de este intermediario.

## 2.- FORMACION DEL ANILLO FURANO. (11), (12), (10)

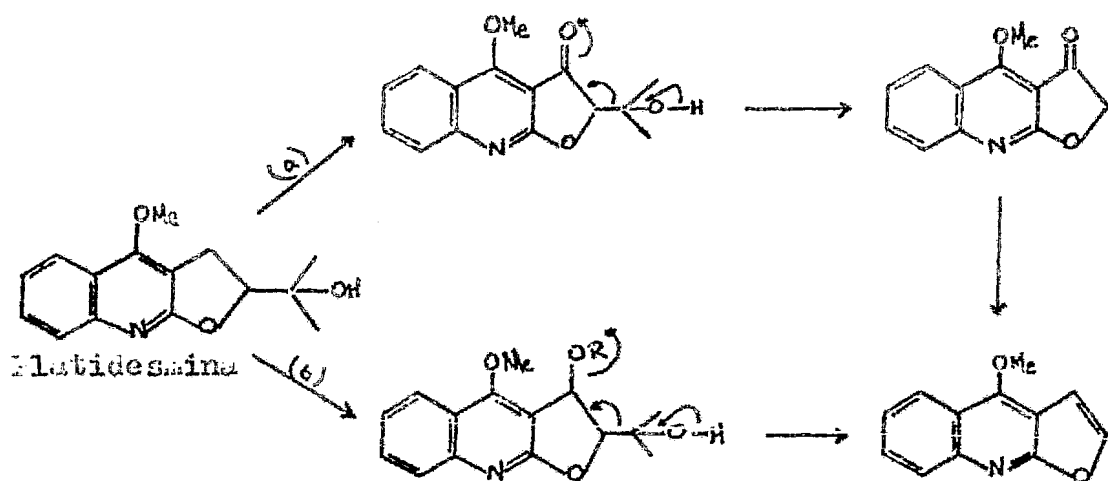
Se hicieron estudios en el arbusto *Skimmia japonica* Thunb y en células de *Muta graveolens* y se encontró que - el anillo furano en los alcaloides furanoquinolínicos surge - por ciclización oxidativa de un derivado prenilico a un hidroxi-isopropil-dihidrofurano, seguida por pérdida del fragmento isopropílico.



## Mecanismo:

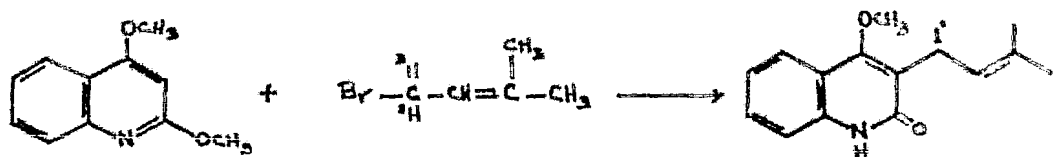
Birch y Smith (13) sugirieron que los benzofuranos naturales se podían originar de derivados hidroxi-isopropílicos por oxidación benfílica a una cetona seguida por una reacción de tipo retro-aldol. [esquema (a)]. Alternativamente, el anillo furano se podía generar por fragmentación de un derivado alcohólico de tipo benfílico o de una especie deficiente en electrones formado durante la oxidación [esque-

2a (b)] = (1,).

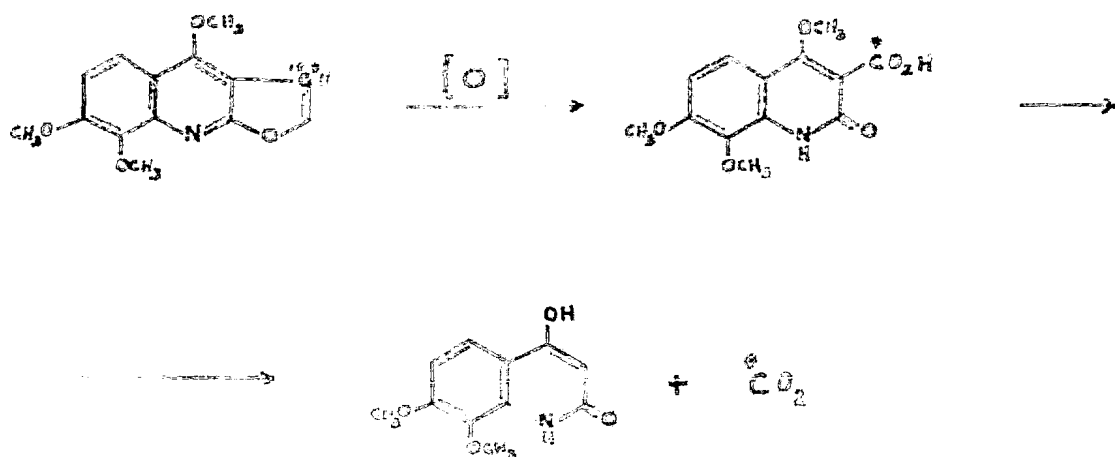


La diferencia esencial entre estas dos trayecto- - rias consiste en que se pierden los 2 átomos de hidrógeno - - benzoílicos de la platidesmina en la oxidación a cetona y so- - lamente uno en la formación del derivado alcohólico.

Se usaron 3-(3-metil-2-butenil)-2-quinolonas como- - precursores marcados con tritio en el átomo de carbono benzoí- - lico para distinguir entre las 2 rutas posibles.



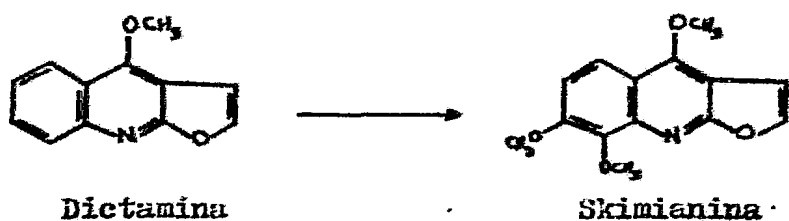
La 4-metoxiquinolona marcada, se mezcló con [1- $^{14}\text{C}$ ] quinolona y se administró a ratones extirpados de *Chosyva ternata*. Se aisló skimianina doblemente marcada, la relación isotópica  $^3\text{H}:^{14}\text{C}$  señaló que se retuvo aproximadamente la mitad del tritio marcado. La degradación mostró que la skimianina estaba marcada específicamente con  $^{14}\text{C}$  en la posición 3. Así, la oxidación del alcohol a ácido skimianico, ocurrió con retención de  $^{14}\text{C}$  y pérdida de  $^3\text{H}$ , la descarboxilación hidrolítica del producto de oxidación produjo  $\text{CO}_2$  radioactivo y 4-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-quinolona esencialmente inactiva.



Los resultados eliminan la posibilidad de que los anillos furánicos de la dietamina y de la skimianina se originen a partir de la platidesmina vía una cetona. La trayectoria más probable involucra oxidación estereoespecífica de la platidesmina a un derivado alcohólico con la retención de un hidrógeno benélico, se sigue por la pérdida del grupo isopropílico [esquema (b)].

## 3.- HIDROXILACION AROMÁTICA. (15), (16)

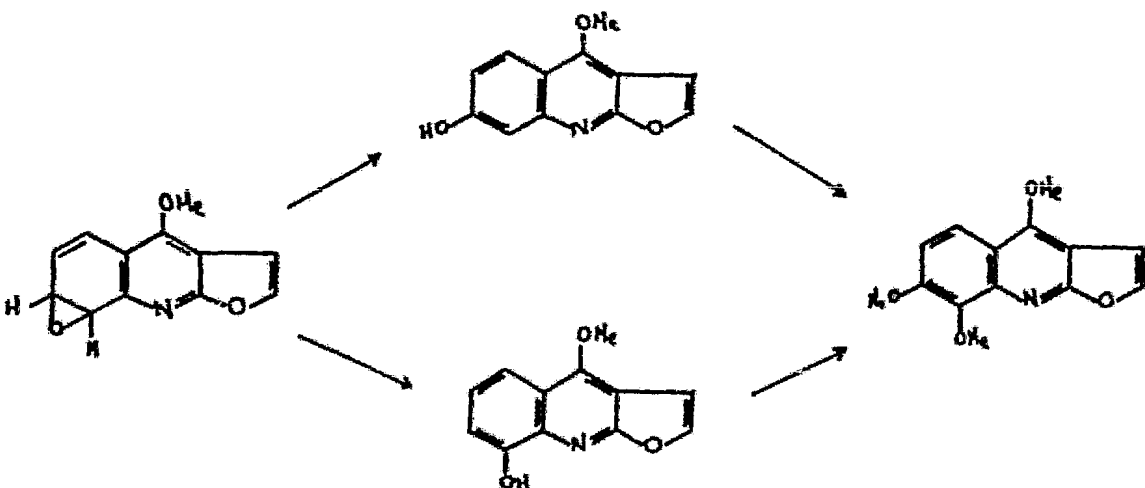
Se ha demostrado que la dictamina es un precursor de la skimianina en las especies *Skimia* y en *Choisya ternata*.



Hay varios mecanismos posibles para la conversión biosintética de la dictamina a skimianina.

a) La dictamina puede ser hidroxilada directamente por una dioxigenasa.

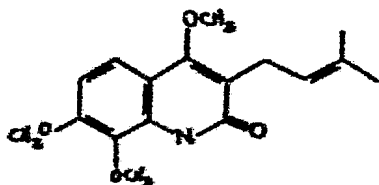
b) Un óxido arénico formado a partir de la dictamina en una reacción con una mono-oxigenasa puede ser transformado a un derivado 7,8-dihidroxi por una hidrasa epóxica. La reacción en la que el óxido arénico pasa a 7 u 8-hidroxic-dictamina podría también conducir a skimianina y probablemente esté acompañado por una migración de tipo NIH.





Aunque probablemente la ruta principal hacia la - skimianina involucra la hidroxilación de la dictamina, no se excluyen otras trayectorias menores como:

c) La hidroxilación ocurre en la fase de la 4-hi--droxi-2-quinolona o en la de la 3-prenilquinolona, esto se - propuso porque se aisló la 3-(3,3-dimetilalil)-4,7,8-trimetoxi quinolina (pre-skimianina) de *Dictamnus albus*.



pre-skimianina.

Parece ser que la pre-skimianina se encuentra en - una trayectoria auxiliar de la skimianina a través de una - platidesmina dioxigenada, o que es un producto terminal de - la hidroxilación aromática.

### FARIACOLONIA

Aunque se ha estudiado cierto número de plantas - que contienen estos alcaloides, se ha encontrado que las furanoquinolinas no tienen mucha utilidad en medicina. Solamente algunos han sido sometidos a un estudio farmacológico detallado y los resultados son los siguientes:

#### a) DICTAMINA.

Contrae fuertemente los músculos lisos, para el corazón aislado de la rana en diástole, en menor concentración incrementa el tono del músculo cardíaco, contrae fuertemente el músculo uterino del conejillo de Indias. La dosis tóxica para ratones es de 0.05-0.055 mg.

#### b) SKIMMIANINA.

Relaja la musculatura intestinal y eleva el tono - del músculo estriado. En dosis de 50-100 mg/kg potencializa la adrenalina en gatos y sensibiliza los reflejos espinales hacia los estímulos. Tiene mucho en común con la efedrina.

#### c) HAFLOFIDIBINA.

Es un fuerte depresor del sistema nervioso central. Aumenta los efectos de las drogas hipnóticas (hexenal, luminal, hidrato de coral) en ratones, ratas y conejos y antagoniza la acción de analépticos como corazol, alcanfor, estricina y cafeína.

BIBLIOGRAFIA

- 1) R. F. Manske, editor. Alkaloids. 3, 69-79 (1967).
- 2) R. F. Manske, editor. Alkaloids. 7, 233-262 (1967).
- 3) R. F. Manske, editor. Alkaloids. 9, 226-236 (1967).
- 4) R.A. Corral and O.O. Orazi, Tetrahedron 21 909 (1965).
- 5) H. Tuppy and F. Böhm, Angew. Chem. 68, 338 (1956).
- 6) E.A. Clarke and M.F. Grundon, J. Chem. Soc. 4190, 4196 (1964).
- 7) R.M. Bowman and M.F. Grundon, J. Chem. Soc. (C) 1504 (1966).
- 8) J. Reisch, Arch. Pharm. 300, 533 (1967).
- 9) M.F. Grundon and N.J. Mc.Corkindale, Chem. & Ind. (London) P. 1091 (1956). J. Chem. Soc. P. 2177 (1957).
- 10) N.S. Narasimhan, M.V. Paradkar and R.H. Alurkar, Tetrahedron 27 1351-1356 (1971).
- 11) N.S. Narasimhan and R.S. Mali; Tetrahedron 30 4153-4157 (1974).
- 12) J.F. Collins and M.F. Grundon, J.C.S. Perkin I, (1) 94-97 (1973).
- 13) M.F. Grundon, D.M. Harrison and C.G. Spyropoulos, J.C.S. Perkin I, (13), 302-304 (1975)
- 14) M.F. Grundon, D.M. Harrison and C.G. Spyropoulos, J.C.S. Chem. Comm. (2), 51-52 (1974).
- 15) M.F. Grundon and K.J. James, Chemical Communications, 1311 1312, (1971)
- 16) A.J. Birch and H. Smith, Chem. Soc. Special Publ., 1956 No. 12, 1.
- 17) J.A. Diment, E. Ritchie, and J.C. Taylor, Austral J. Chem. 1967, 20, 565; 1969, 22, 1797; A. J. Birch, L. Kuang, and Pelter, *ibid.*, p. 1923.

- 18) J.F. Collins, W.J. Donnelly, et al, J.C.S. Chem. Comm. (18), 1029-1030, (1972).
- 19) H.F. Grundon, D.H. Harrison and C.N. Aggouonlos, J.C.S. Perkin I, (19) 2181-2184 (1974).
- 20) J.F. Collins, W.J. Donnelly et al, J.C.S. Perkin I, (19), 2177-2181, (1974).
- 21) D. Boulanger, B.K. Pailey and W. Steck, Phytochemistry, 12, 2399-2405, (1973).
- 22) V.N. Kovalenko, Farmatsiya 9 No.5, 20 (1946); Chem. Abstr. 41 6989 (1947).
- 23) V.V. Berezhinskaya and E.A. Trutneva, Farmakol. i Totsikol 26, 707 (1963); Chem. Abstr. 60 13751 (1964).
- 24) M.A. Magrupova, I.K. Kamilov, and E.P. Polietsev, Farmakol Alkaloidov, Akad. Nauk Uz. S.S.R., Int. Khim. Rast. Vesh--chestv I, 160 y 169 (1962); Chem. Abstr. 61 11212 (1964).
- 25) N.S. Narasimhan and R.S. Mali; Tetrahedron Letters, 11, 843-844 (1973)
- 26) T. Etherington, H.E. Hertert and F.R. Jackson. Phytochemistry, 16, 1125-1126 (1977).
- 27) A. Ahond, F. Picot, et al; Phytochemistry, 17, 166-167 (1978).
- 28) F. Fish, I.A. Meshal and P.G. Waterman; Planta Medica, Journal of Medicinal Plant Research, 33, 220-231 (1978).