

calafatina, una bisbencilisoquinolina novedosa *

V. Fajardo**, A Urzúa*** y B.K. Cassels***

RESUMEN: La calafatina es un componente importante de las mezclas de alcaloides no cuaternarios de la corteza de tronco y de las raíces de Berberis buxifolia Lam. ("calafate"). Sobre la base de estudios espectrométricos de esta sustancia y de uno de sus productos de fisión con sodio en amoníaco líquido, se postula una estructura que deberá ser apoyada por síntesis del producto mencionado.

SUMMARY: Calafatine is an important component of the non-quaternary alkaloid mixtures of the stem bark and roots of Berberis buxifolia Lam. ("calafate"). On the basis of spectrometric studies of this substance and of one of its sodium/liquid ammonia cleavage products, a structure is proposed which must be supported by synthesis of the aforementioned product.

* Manuscrito revisado y aprobado en forma definitiva en Noviembre de 1978.

** Departamento de Química, Sede Punta Arenas, Universidad Técnica del Estado, Chile.

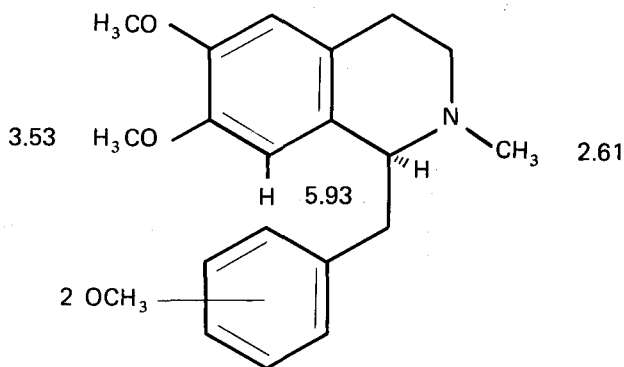
*** Departamento de Química, Facultad de Ciencia, Universidad Técnica del Estado, Santiago de Chile.

El alcaloide no cuaternario más abundante en las raíces de *Berberis buxifolia* Lam. ("calafate") recolectadas en otoño en Punta Arenas, y que también se encuentra como uno de los componentes principales de la corteza de tronco, se designó en el trabajo precedente como C-04. En la presente nota se discuten datos espectrométricos referidos a esta sustancia y a uno de sus productos de degradación, que permiten proponer en forma preliminar una estructura.

El espectro de masas del alcaloide muestra el ión molecular a m/e 652, correspondiente a la fórmula $C_{39}H_{44}N_2O_7$, y el pico base a m/e 198 correspondiente al ión doblemente cargado $C_{23}H_{28}N_2O_4^{++}$, así como la señal de otro ión abundante a m/e 396, que debe corresponder al monocatión radicalario de la misma fórmula. Estos resultados están de acuerdo con un esqueleto de bisbenciltetrahidroisoquinolina con uniones cabeza-cabeza y cola-cola, N,N-dimetilado, con tres grupos metoxilo en la porción isoquinolínica y dos en la porción bencílica¹.

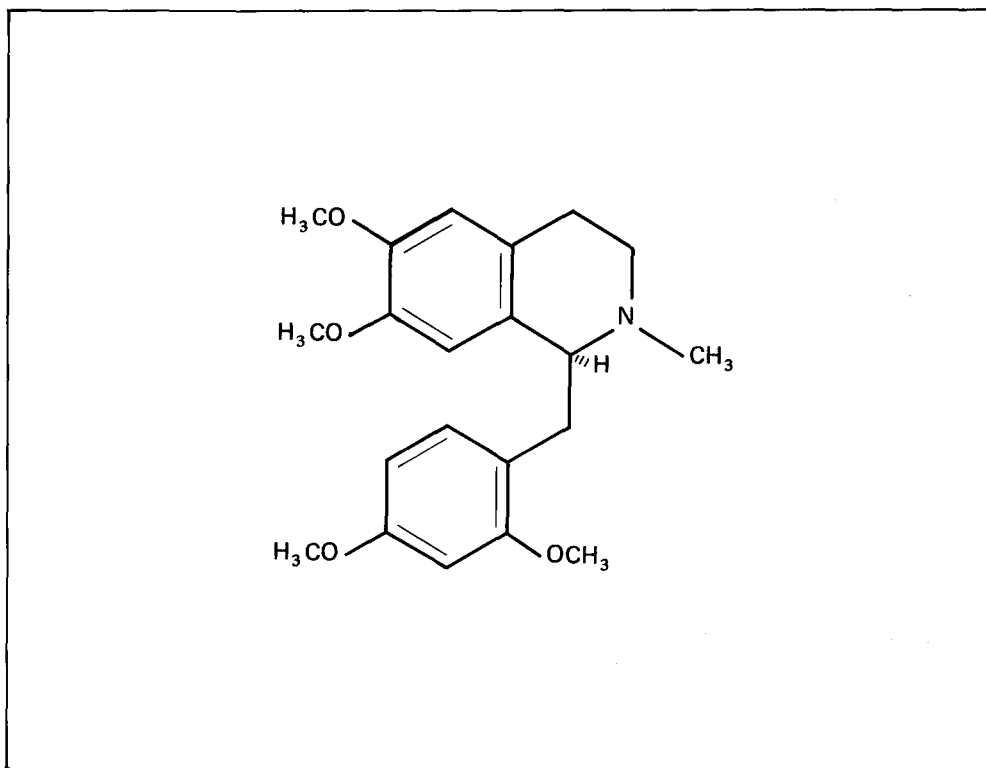
El espectro de RMP muestra claramente las resonancias de los dos grupos N-metilo a 2.31 y 2.55 ppm, y de los cinco grupos metoxilo a 3.27, 3.65, 3.71, 3.72 y 3.28 ppm. El hecho que uno de los grupos N-metilo aparece mucho más apantallado que el otro induce a pensar que las dos mitades benciltetrahidroisoquinolínicas tienen probablemente configuraciones opuestas.²

Tratando el alcaloide con sodio en amoníaco líquido³, se obtuvo una mezcla de productos de los cuales sólo se aisló el más abundante. Su espectro de RMP indica que se trata de una benciltetrahidroisoquinolina tetrametoxilada, distinguiéndose las siguientes señales: δ^{CDCl_3} 2.61 ppm s (3H, N-CH₃), 3.53 s (3H, C-7 O-CH₃), 3.78 s (3H, O-CH₃), 3.83 s (6H, O-CH₃), y 5.93 s (1H, C-8 Ar-H). El hecho que la porción isoquinolínica de la buxifolina posee cuatro átomos de oxígeno, como lo indica el espectro de masas, permite suponer que dos de los grupos metoxilo del fragmento se encuentran en las posiciones habituales C-6 y C-7, y que los dos restantes se encuentran en el anillo bencílico. La pequeña cantidad de sustancia no permitió determinar con exactitud la rotación óptica, pero se puede asegurar que ésta tiene signo positivo, por lo cual parece lícito suponer que el compuesto tiene la configuración (S), como todas las 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas naturales tetrasustituidas que son también dextróginas.



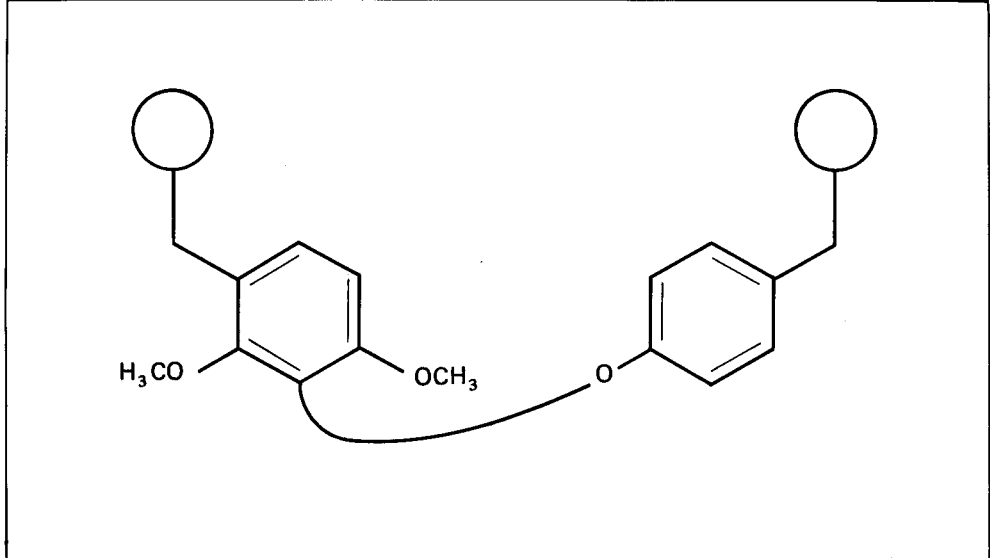
Por razones biogénicas, parecía probable que el producto de fisión fuera (S)(+)-laudanosina, por lo cual se preparó una muestra de esta base (racémica) por reducción de yodometilato de papaverina con borohidruro de sodio. Los espectros de IR de la laudanosina y del producto de fisión no mostraron diferencias claras, pero en el espectro de RMP de la laudanosina disuelta en CDCl_3 se observaron resonancias a 2.50 ppm s (3H, N-CH_3), 3.53 s (3H, C-7 O-CH_3), 3.73 s (3H, O-CH_3), 3.78 s (3H, O-CH_3), 3.80 s (3H, O-CH_3), y 6.03 s (1H, C-8 Ar-H), lo que permitió descartar la posible identidad de ambas sustancias.

Este resultado es incompatible con un esquema biogénico que involucre la (S)(+)-laudanosina, y se hace necesario considerar que esta porción de la molécula se deriva de la (S)(+)-coclanolina por oxigenación en una posición diferente de la C-3'. Si se supone oxigenada la posición C-4', como en la coclanolina, la única alternativa que queda en pie es la C-2', con lo cual el producto de fisión debería ser (S)(+)-6,7-dimetoxi-1(2,4-dimetoxibencil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



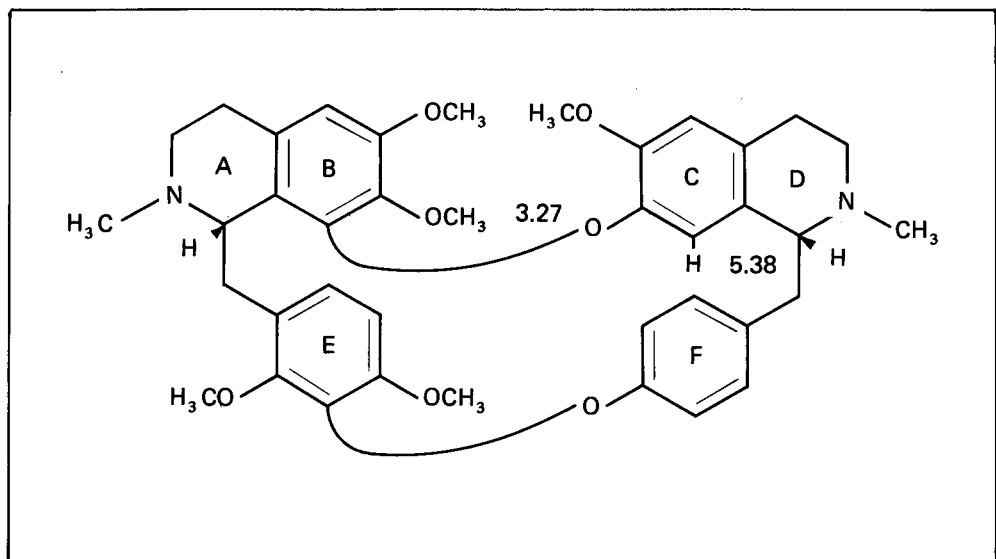
Esta conclusión inesperada, que implica una etapa de oxidación no descrita hasta ahora en los caminos biogénicos postulados o probados para alcaloides isoquinolínicos, sólo puede considerarse provisoria mientras no se demuestre por síntesis la estructura de este fragmento.

En el espectro de RMP de la calafatina se observa un par de dobletes acoplados entre sí con $J = 8.0$ Hz, centrados en 6.71 y 6.91 ppm. Este sistema sólo se puede asignar a los protones unidos a las posiciones C-5' y C-6' de la mitad tetrametoxilada de la molécula, suponiendo que la unión entre las porciones benzílicas involucra el C-3'. Cualquier otra explicación de este acoplamiento orto exigiría suponer que el anillo benzílico está metoxilado en 3', 4' (laudanosina), o en 2',3', 2',5'. ó 2',6' (todas muy improbables biogénicamente). Aparecen también en el espectro cuatro dobletes de dobletes con $J_o = 8$ Hz y $J_m = 2$ Hz, centrados en 5.86, 6.32, 6.91 y 7.10 ppm, que se pueden asignar con seguridad a un anillo benzílico sustituido en 4' y derivado por lo tanto de una unidad de coclanolina sin oxigenación ulterior, lo que permite deducir la estructura parcial



La señal de resonancia correspondiente al protón unido al C-1 o al C-1' de la calafatina es reconocible como un doblete de dobletes con $J = 12 \text{ Hz}$ y $J' = 5 \text{ Hz}$, centrado en 4.19 ppm. Las señales correspondientes a los protones unidos a C-5 y C-5' aparecen como singuletes a 6.33 y 6.49 ppm. Se observa un singulete a 5.38 ppm asignable a un protón unido al C-8 o al C-8'. El hecho que en el fragmento de fisión con sodio no hay grupos fenólicos ni está sustituido el C-8, junto con la no sustitución de las posiciones 5 y 5', indica que el C-8 debe estar involucrado en la unión entre las porciones isoquinolónicas de la calafatina.

La señal de resonancia de metoxilo que aparece excepcionalmente a 3.27 ppm se puede asignar a un grupo unido al C-7, ya que examinando modelos Dreiding de las dos alternativas estructurales que restan (una derivada de coclaurina y la otra de isococlaurina), se deduce que un grupo metoxilo unido al C-7' debería dar otra señal a campo relativamente alto debido a las posiciones que tendría que adoptar en relación con los anillos benzílicos. De esta manera, al desechar la posibilidad de que una de las mitades tenga la sustitución de la isococlaurina, la calafatina debe ser:



El espectro de masas entrega algunos datos adicionales que apoyan esta asignación estructural. De acuerdo con publicaciones anteriores,^{1,4} es posible postular algunas rupturas del ión molecular que se observan en el espectro. Por pérdida del anillo F con transferencia de hidrógeno se forma el ión poco abundante de masa 545, y por un proceso análogo con transferencia de metilo se forma, con probabilidad levemente mayor, el ión de masa 531. Por pérdida del anillo E con transferencia de hidrógeno se forma el ión de masa 485, y no hay indicios de transferencia de metilo a este anillo. La pérdida de los anillos C y D da picos claramente visibles a m/e 461 y 460. Por último, el pico base a m/e 396 está acompañado por otra señal a m/e 395, también muy intensa, y se observa una pérdida de metilo de alta probabilidad desde este fragmento que da origen a una señal a m/e 381.

Las publicaciones citadas^{1,4} permiten deducir que la calafatina tiene dos grupos metoxilo en el anillo B, uno en el C, dos en el E y ninguno en el F. De acuerdo con estos trabajos, sin embargo, la pérdida del anillo F es anómala para un alcaloide del tipo 8*, 11[‡]-7*, 12[‡] según la nomenclatura de Shamma.⁵ Los anillos E y F se pierden en los dímeros 5*, 12[‡]-7*, 11[‡] y 8*, 11[‡]-6*, 12[‡],^{1,4} pero la transferencia de metilo evidenciada en el espectro de la calafatina no se observa en estos últimos, y el espectro de RMP permite asegurar que el C-5 no está comprometido en la unión de las dos mitades bencilisoquinolínicas de la molécula.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se efectuó con el apoyo de la DICYT (UTE) y del FEMCIECC (OEA). Los autores le agradecen al Dr. Gert Eckhardt el registro del espectro de masas, a la Dra. Silvia Sepúlveda el de los de RMP, y al Sr. Patricio Acuña la preparación del yodometilato de papaverina. Uno de los autores (V.F.) agradece una beca interna de la UTE.

BIBLIOGRAFIA

1. J. BALDAS, I.R.C. BICK, T. IBUKA, R.S. KAPIL Y Q.N. PORTER, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1972, 592-596.
2. I.R.C. BICK, J. HARLEY-MASON, N. SHEPPARD Y M.J. VERNENGO, *J. Chem. Soc.*, 1961, 1896-1903.
3. M. TOMITA, E. FUJITA Y F. MURAI, *Yakugaku Zasshi*, 71, 226-234 (1951).
4. J. BALDAS, I.R.C. BICK, M.R. FALCO, J.X. DE VRIES Y Q.N. PORTER, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1972, 597-599.
5. M. SHAMMA Y J.L. MONIOT, *Heterocycles*, 4, 1817-1824 (1976).