

Información sobre

"La síntesis total de la Estricnina"

POR EL

DR. A. SOLER

Catedrático de la Facultad de Ciencias

En el XIV Congreso internacional de Química pura y aplicada celebrado en Zurich en julio de 1955, el profesor R. B. Woodward de la Universidad americana de Harvard expuso una interesante conferencia sobre los trabajos dirigidos por él a lo largo de varios años que han culminado con la síntesis del alcaloide estricnina, el cual presenta en su molécula una de las estructuras más complejas de las que hasta hoy se han encontrado como consecuencia de la actividad sintetizadora de los organismos, tanto vegetales, como animales.

La extraordinaria labor realizada por la escuela de Química Orgánica de la citada Universidad y el hecho de que la literatura química en español no haya recogido todavía en forma sistemática sus resultados en relación con la mencionada síntesis, nos ha animado a redactar una breve nota que comprenda el resumen de los diversos aspectos químicos que se relacionan con el alcaloide de la *Strichnos nux vomica*.

En dicho resumen trataremos los siguientes aspectos:

- a) Aislamiento.
- b) Hechos químicos que han llevado al establecimiento de su estructura.
- c) Hechos químicos e hipótesis relacionados con el problema de su síntesis por el vegetal (biosíntesis).
- d) Síntesis en el laboratorio.



a) Aislamiento

Siguiendo el camino iniciado por Sertuner, farmacéutico de Harneln, y Seguin, en el período comprendido entre 1804 y 1819 con el *morfium*, después morfina, Pelletier y Caveton aislaron entre 1818 y 1819 de las semillas de la *Strichnos nux vomica* dos bases orgánicas o alcaloides: estricnina y brucina. Posteriormente se han aislado de la misma semilla otros alcaloides que acompañan en menores proporciones a aquellos, y que están en sus estructuras íntimamente relacionados con ellos, las columbruninas y la vomicina.

b) Estructura

A pesar de que la estricnina quedase perfectamente definida como especie química al ser analizada correctamente por Regnault en 1838, llegándose a la fórmula molecular $C_{22}H_{22}O_2N_2$, y de sus aplicaciones como fármaco y tóxico, la complejidad de su estructura ha determinado que el establecimiento de su fórmula desarrollada haya constituido una de las labores de mayor dificultad entre las que han enfrentado los químicos orgánicos.

Realmente esta sustancia puede considerarse entre las de tamaño molecular no excesivamente elevado como la de estructura ya conocida más compleja. Pero aun respecto de otras especies de peso molecular muy elevado, constituye un caso muy típico, por las especiales características de algunos puntos de su estructura.

Los hechos más importantes que han contribuido al establecimiento de la estructura de la molécula de la estricnina han sido:

1.º Sus átomos de nitrógeno y uno de los oxígenos

Uno de ellos le da a la sustancia el carácter de base terciaria; solamente fija una molécula de yoduro de metilo para formar una sal cuaternaria de metil-estricninio.

El segundo nitrógeno está contenido en un grupo $>N-C=O$ (amida) que se abre por hidrólisis básica dando la sal de un ácido (ácido estricnínico); que posee los grupos carboxilo y amina secundaria resultantes en la misma molécula; es decir, dicho grupo amida forma parte de un anillo o estructura cíclica. Efectivamente, dicha estructura cíclica es formada de nuevo por la acción de un ácido mineral sobre la sal de aquel ácido.

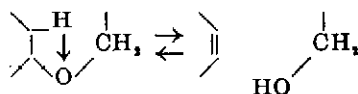


2.º El segundo átomo de oxígeno

El otro átomo de oxígeno que nos dá el análisis elemental no posee los caracteres correspondientes a un oxhidrilo alcohólico, fenólico o carbónico, ni a un grupo carbonílico aldehídico o cetónico. Por ello se le ha atribuído el papel de un heteroátomo, que cierra un ciclo con estructura epóxido.

Sin embargo el ciclo que cierra debe tener una estructura no bencenoídica, ya que se abre con gran facilidad: oxidación al aire en presencia de un catalizador cupro-amónico (Leuchs y Schulte) (1) o hidrólisis por calentamiento con reactivos ácidos o básicos (V. Prelog y col.) (2), con formación de un isómero del alcaloide, la isoestricina, apareciendo entonces un oxhidrilo alcohólico de carácter primario y un enlace etilénico. El calentamiento de la isoestricina con solución alcohólica de KOH regenera la estricina.

Estos hechos indican el proceso reversible:



3.º Cadenas laterales

El resultado negativo de la oxidación Kuhn-Roth, elimina la posibilidad de que la molécula contenga grupo C-metil, es decir, cadenas laterales sobre las posibles estructuras cíclicas.

4.º Grado de insaturación

El alcaloide adiciona por hidrogenación catalizada dos átomos de hidrógeno, formándose la dihidroestricina. Al no aparecer tampoco en el alcaloide hidrogenado grupos CH_2 , se elimina la posibilidad de cadenas laterales $=\text{CH}-$ y se asegura la existencia de un enlace etilénico en el interior de un ciclo.

El calentamiento del alcaloide con níquel de Raney en xileno a ebullición produce un nuevo isómero, la neoestricina, cuya hidrogenación origina la misma dihidroestricina que la hidrogenación directa. Por ello se deduce que la neoestricina es un simple isómero de posición respecto del enlace doble.

(1) H. LEUCHS y H. SCHULTE.—*Berichte*. - 73 - (1940) - 731.

(2) V. PRELOG, J. BATTAGAY y W. I. TAYLOR.—*Helv. Chim. Acta*. - 31 - (1948) - 2.244.

5.º Estructuras cíclicas

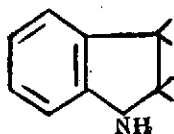
La descomposición drástica de la estricnina (pirólisis, destilación sobre cal sodada, destilación sobre polvo de zinc, calentamiento con lejías concentradas...) produce mezclas complejas, de las que se han aislado indoles, quinoleínas, carbazol, triptamina, etc.

La oxidación con ácido nítrico produce, entre otras especies, ácidos pícrico, 3-5-dinitrobenzoico, y un ácido dinitro-estricol-carboxílico.



Este último pierde fácilmente una molécula de CO_2 dando el ácido 5-7-dinitro-indil-2-carboxílico, lo que indica se trata de un derivado del indol.

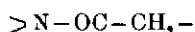
Ahora bien, el estudio espectrográfico de la estricnina, si bien confirma la presencia del núcleo indólico, no lo hace respecto del enlace etilénico β - de la porción pirrólica; es decir, que la porción indol es realmente dihidro- α - β -indólica.



El nitrógeno del grupo amida está unido directamente a un núcleo aromático, ya que la reducción del grupo $-CO-$ determina una débil basicidad en la estricnidina $C_{22}H_{24}ON_2$ resultante. Además, ella presenta las reacciones características de una dialquilanilina con posición para libre; así se copula con la sal de diazonio derivada del ácido sulfanílico, y el cloruro férrico la oxida a una sal de difenilquinimonio rojo-azulada.

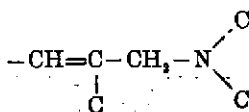
6.º Cadena entre N y N

El grupo $>N-OC-$ está unido por el carbonilo a un metileno,

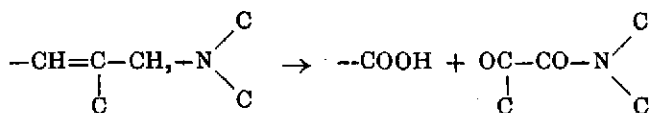


ya que existiendo en la molécula de la estricnina un solo carbonilo, se condensa con el benzaldehído a un derivado bencilidénico.

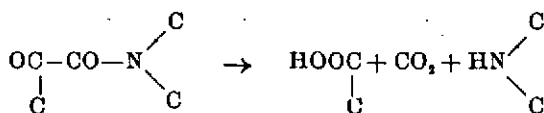
Existe una estructura



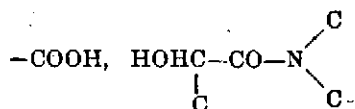
comprobada por Leuchs (3) en la oxidación con permanganato en cloroformo-acetona, en la cual se adicionan cuatro átomos de oxígeno y se eliminan dos de hidrógeno, resultando un ácido cetónico monocarboxílico que posee dos grupos amida, al que se le llamó ácido estricnónico. La interpretación dada por Leuchs fué mantenida hasta que Robinson la corrigió en 1931 en el sentido de que el ácido indicado contiene los grupos $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-$ y $>\text{N}-\text{CO}-$, formados por oxidación con ruptura por el enlace etilénico de aquella estructura:



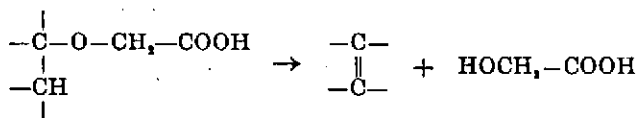
La oxidación posterior con agua oxigenada en presencia de hidróxido de bario dá CO_2 y un aminoácido; reacción característica de un ácido (o su amida)- α -cetónico.



Simultáneamente al ácido estricnónico, resulta en la reacción de Leuchs, y como principal producto secundario, el ácido dihidroestricnónico, que posee los grupos:



y que por suave calentamiento con solución diluída de NaOH se desdóbla en una sustancia neutra, la estricninolona, y una molécula de ácido glicólico. Estos hechos llevan a la estructura y reacción:



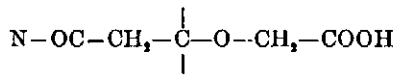
El nuevo doble enlace en la estricninolona se comprueba en su saturación por hidrogenación catalítica.

El fácil desdoblamiento de un éter óxido no es posible sin la presen-

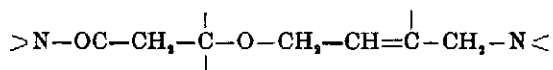
(3) H. LEUCHS.—*Berichte.* - 41 - (1909) - 1.711.



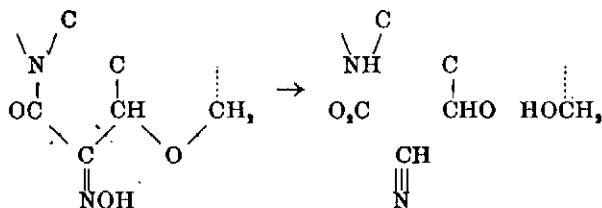
cia de un grupo activante en la proximidad del enlace $-O-$; ello está de acuerdo con la localización de la estructura $>N-CO-$, que al no poder estar en α al oxígeno (metileno en dicha posición) debe encontrarse en β :



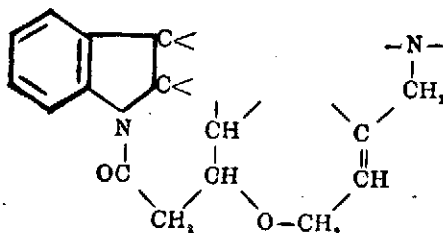
También el alcaloide hidrogenado se transforma en un isómero «isodihidroestricnina», que a su vez contiene un enlace etilénico (adiciona dos hidrógenos) y una función OH; si bien las condiciones precisas para la isomerización son más enérgicas que las que exige la estricnina (calentamiento con solución alcohólica de etóxido de sodio); lo que nos demuestra que en el alcaloide se encuentra la estructura:



El carbono en γ al nitrógeno amídido es terciario, como se comprueba en la degradación del compuesto de condensación del alcaloide con nitrito de etilo (oxima), separándose CO_2 y HCN, y pasando dicho carbono en γ a función aldehído:



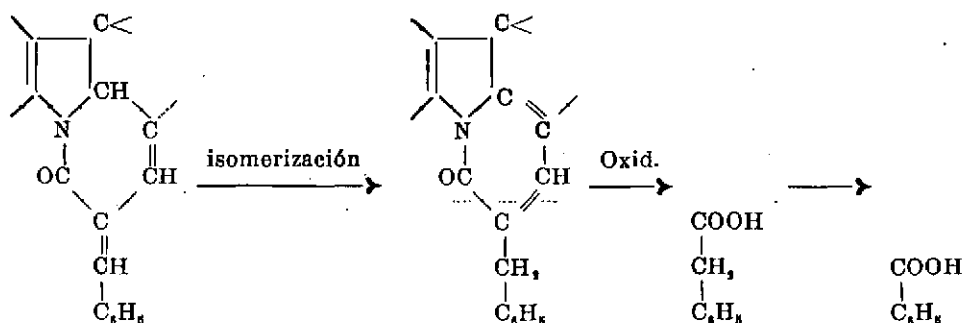
Del conjunto de hechos indicados hasta aquí llegó Robinson (4) a la estructura incompleta:



(4) R. ROBINSON.—en *Progress in Organic Chemistry (Cook)*. I - pág. 12, ed. Butterworths Scientific Pub. - Londres, 1952.

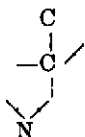
7.º Anillo piridínico

En la estructura incompleta anterior se esquematiza un anillo tipo piridínico. Esta posibilidad perfeccionada en que realmente es una α -piperidona se comprueba en el derivado bencilidénico de la dihidro-isostriecinina que presenta un espectro en el ultra violeta análogo al de las N-fenil-piridonas y produce, como éstas, por oxidación (Stephens) ácidos benzoico y fenil-acético:



En la posición α del núcleo dihidroindólico y 6 del piperidónico, existe un grupo $>CH-$, ya que a partir de la estricninolona obtuvieron Prelog y colaboradores (5), y a través de bromación y separación de BrH , un compuesto de espectro de absorción en el ultravioleta similar al del derivado bencilidénico isomerizado.

El hecho de que ningún derivado del alcaloide pueda ser deshidrogenado a un derivado indólico aromático indica que la posición β al N no lleva H (está disustituído).

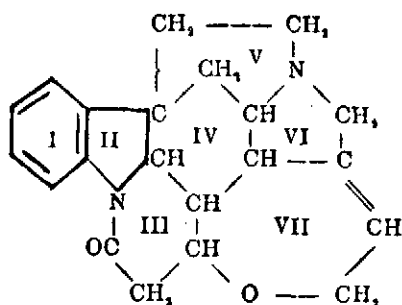


8.º Fórmula propuesta por Robinson

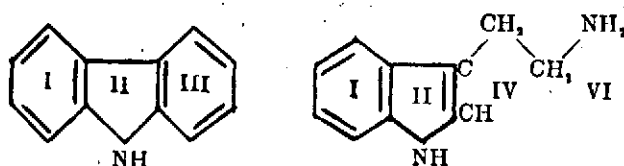
Robinson en 1932 (6) propuso para la estricnina la fórmula siguiente:

(5) V. PRELOG, M. COCOR y W. I. TAYLOR.—*Helv. Chim. Acta.* - 32 - (1949) - 1.052.

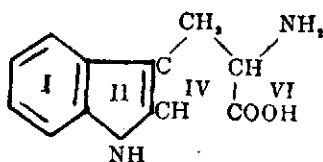
(6) K. N. MENON y R. ROBINSON.—*J. Chem. Soc.* - (1932) - 780.



Para ello se fundó en la presencia entre los productos de su degradación por tratamiento básico drástico de carbazol y triptamina



y en la gran probabilidad de que un alcaloide del grupo indol estuviese estrechamente relacionado con el aminoácido natural, el triptófano

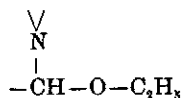


9.º Estructura hexagonal del anillo VI

La fórmula de Robinson constituyó solamente una base de trabajo, ya que carecía de suficiente apoyo experimental. Así, en 1945 demostraron Prelog y Szpilfogel (7), por una parte, y en 1946 el mismo Robinson, por otra (8), que el anillo VI no es pentagonal, sino hexagonal.

Los hechos en que se fundaron son:

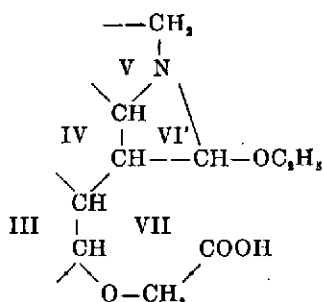
La extensión de la degradación de Leuchs produce un compuesto con funciones aldehído y amina secundaria [$>NH$ OHC-] que fácilmente origina un semi-amino-acetal



(7) V. PRELOG y S. SZPILFOGEL.—*Helv. Chim. Acta.* - 28 - (1945) - 1.669.

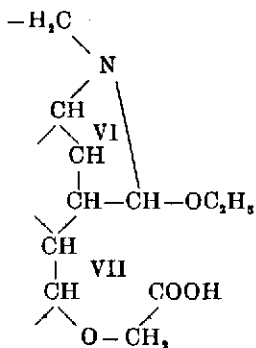
(8) H. L. HOLMES, H. T. OPENSEAW y R. ROBINSON.—*J. Chem. Soc.* - (1946).

que en aquella fórmula sería

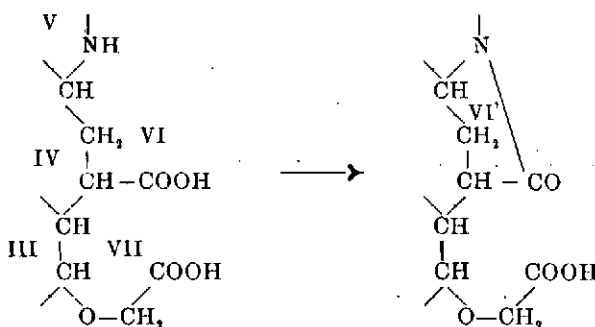


es decir, tendría una estructura con anillo de cuatro eslabones, VI', muy inestable.

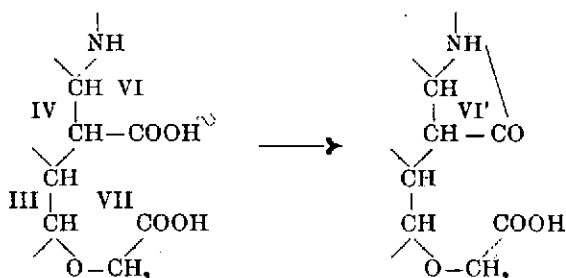
Por el contrario, resultaría estable el semi-amino-acetal cíclico de cinco eslabones, VI, derivado de un anillo hexagonal.



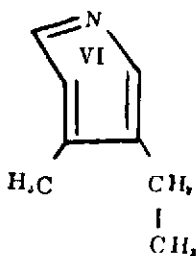
Facilita análoga demostración la formación de lactama a partir del ácido-amina



mejor que a partir del

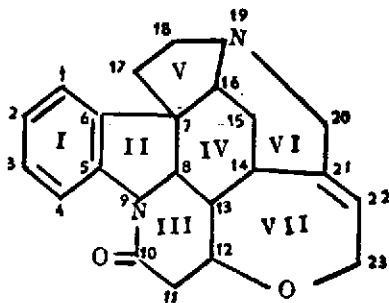


También la estructura hexagonal de VI nos explica la formación de la β -colidina en la degradación básica del alcaloide.



10.º *Fórmula definitiva*

Finalmente, Robinson llegó a la fórmula definitiva (4).

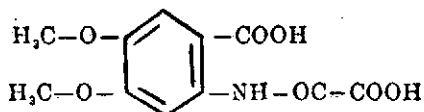


Fórmulas propuestas para los alcaloides que la acompañan en el Strichnos:

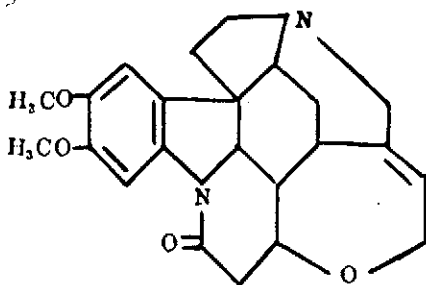
La brucina, $C_{23}H_{20}O_4N_2$ presenta la misma estructura carbonada que la estricnina. Esta coincidencia fué supuesta ya en 1887 por Hanssen al encontrar que ambos alcaloides son oxidados por el ácido crómico a una misma sustancia, un ácido $C_{16}H_{20}O_4N_2$ y por la observación de que los

productos de la reducción electrolítica de ellos, estricnidina, $C_{21}H_{21}ON_2$ y brucinidina, $C_{23}H_{23}O_3N_2$, dan la misma sustancia, la octohidroestricnidina, $C_{21}H_{32}O N_2$, por hidrogenación catalítica al máximo. De este hecho se deduce la eliminación de dos grupos $-OCH_3$ y su sustitución por dos átomos de hidrógeno mediante un proceso de hidrogenólisis, simultáneo a la saturación de un sistema bencénico y de un enlace etilénico.

También la obtención del ácido

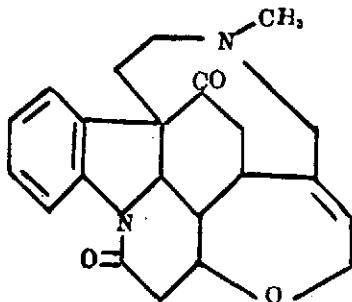


demuestra no sólo la existencia de dos grupos metoxilos, en la brucina, sino también su localización en el núcleo de la estricnina; llegándose así a la fórmula



Las columbrinas α - y β - son simples monometoxibrucinas derivadas de la eliminación de uno u otro de los dos grupos existentes en la brucina.

La vomicina, $C_{22}H_{24}O_4N_2$, presenta la fórmula

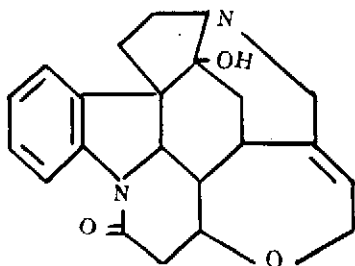


demostrada y propuesta por Robinson en 1948 en una lectura en la Universidad de Oxford.

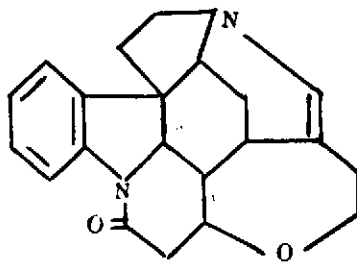
Otras estructuras relacionadas son las correspondiente a dos derivados originados en procesos sencillos a partir de la estricnina. Son la pseudoestricnina y la neoestricnina.

La primera resulta en la oxidación del alcaloide, sea con aire en presencia de catalizador cupriamónico o con una solución diluída de cromato potásico. Es una carbinol-amina gemela, siendo la función alcohol de orden terciario.

La neoestricnina se obtiene en el simple calentamiento del alcaloide disuelto en xileno con níquel de Raney. Su estructura ha sido aclarada por Chakravarti y Robinson en 1947 (9). En ella se observa un simple desplazamiento del enlace etilénico del núcleo VII a la posición contigua del VI. Una isomerización muy frecuente en otros campos, como el de los esteroides.



Seudoestricnina



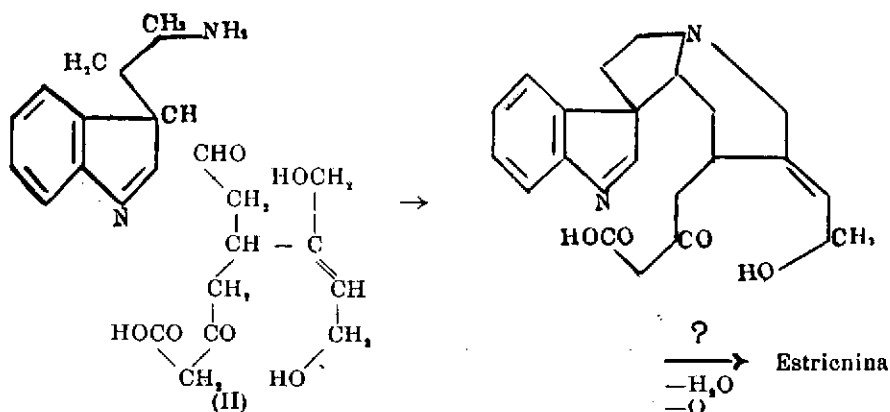
Neoestricnina

c) Biosíntesis

Entre los hechos que, relacionados con su probable biosíntesis, han tenido mayor importancia en ayuda de la síntesis total de la estricnina, destacaremos los siguientes:

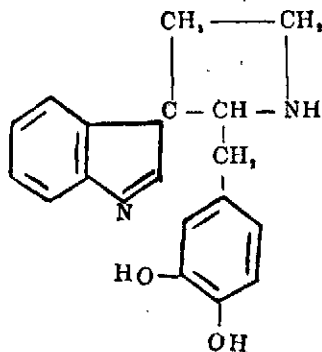
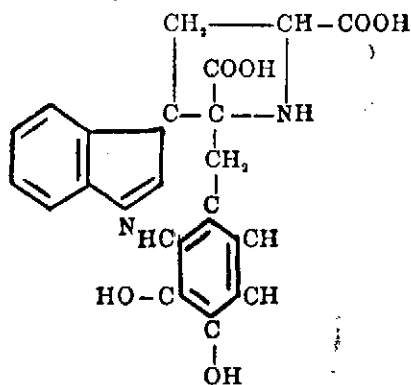
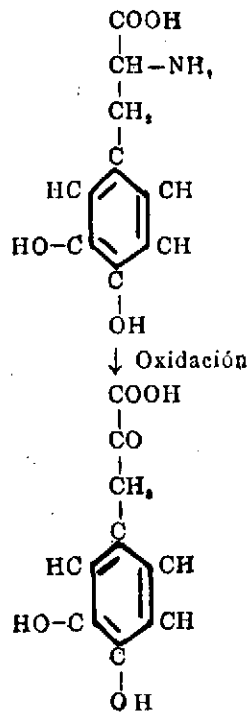
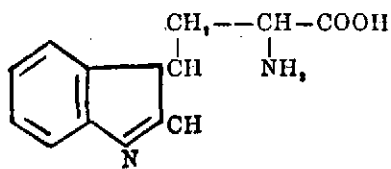
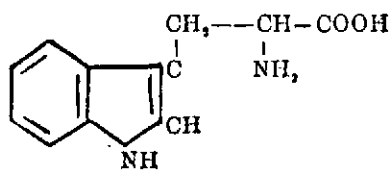
Robinson inició la solución del problema teórico suponiendo que en la biosíntesis de la estricnina interviene la condensación de la triptamina, aporregna del aminoácido triptófano, en su forma tautómera con $>C < \begin{smallmatrix} R \\ H \end{smallmatrix}$ en la posición β del núcleo pirrólico con una sustancia de cadena abierta y ramificada con varios grupos oxigenados; el producto de esta reacción de condensación produciría en una nueva etapa la estricnina:

(9) R. N. CHAKRAVARTI y R. ROBINSON.—*Nature* - 160 - (1947) - 18.

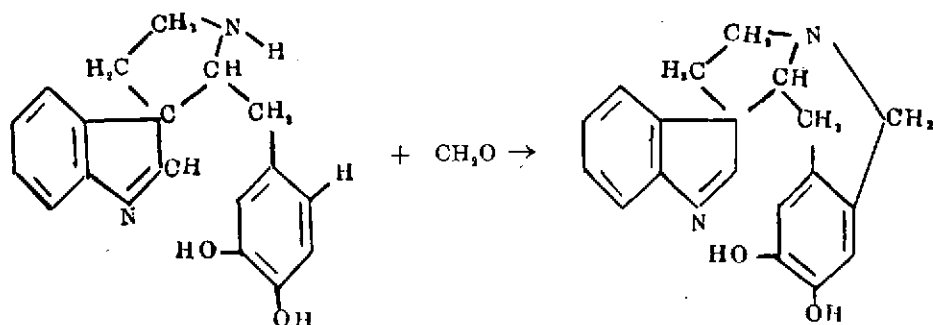


Pero quedó sin solución durante varios años el problema del origen de la estructura (II), hasta que Woodward sugirió en 1948 (10) la bioformación del alcaloide a través de un camino algo distinto, en el que si bien interviene la citada estructura carbonada, no lo hace íntegramente y directamente sobre la triptamina, sino que dicha cadena llega a formarse ya unido previamente un trozo de ella a la amina. Según dicha sugerencia, primeramente se condensaría la cadena lateral oxidada (proceso de desaminación oxidante) del aminoácido dioxifenilalanina (DOPA) con el carbono en β del triptófano:

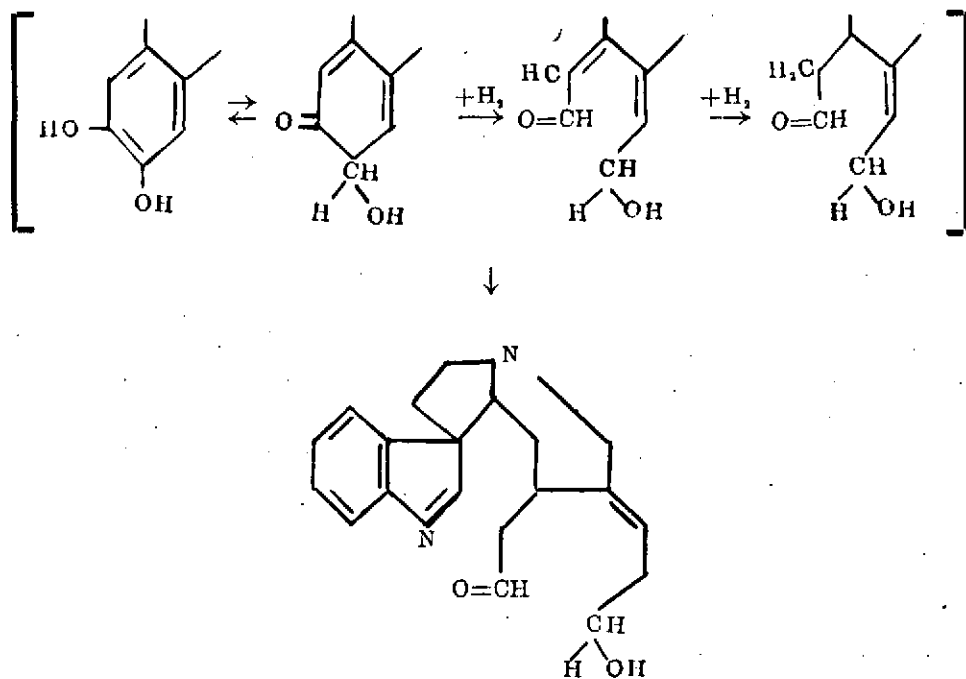
(10) R. WOODWARD.—*Nature* - 162 - (1948) - 155.



En una segunda etapa se introduciría un carbono-puente proporcionado por una molécula de metanal:

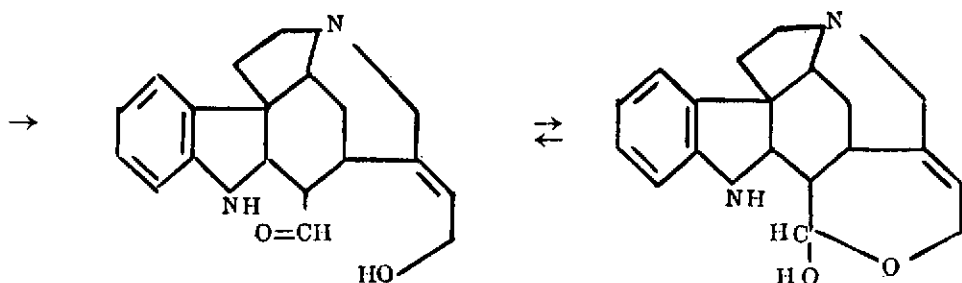


En la tercera, se abre el anillo bencénico procedente de la DOPA mediante un proceso hidrogenolítico que rompe un enlace doble, adicionándose, simultáneamente, una molécula de hidrógeno en otro de sus enlaces etilénicos:

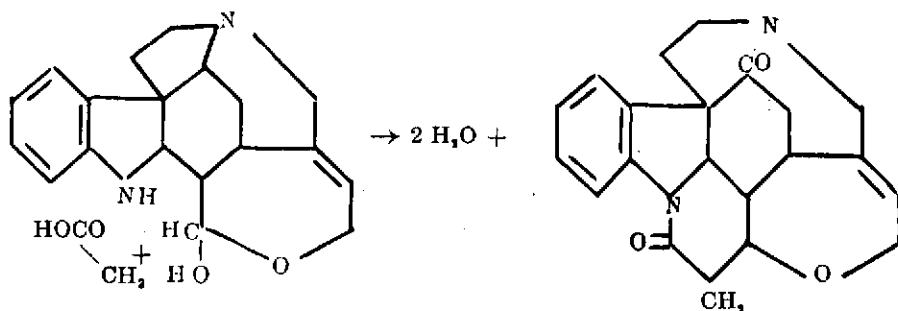


La nueva etapa consistiría en la formación del aldehído Wieland-Gumlich mediante una condensación, que continúa produciéndose un

semiacetal cíclico del tipo de los que presentan los monosacáridos con anillo de siete eslabones:



La condensación de una molécula de ácido acético sobre dos puntos de la molécula anterior produciría la estricnina (11):



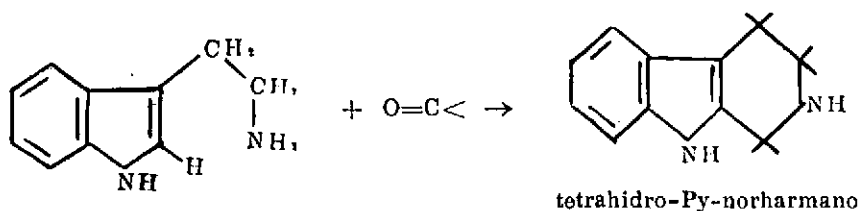
d) Síntesis

1.—Etapa inicial

Apoyándose en su sugerencia sobre el mecanismo de la biosíntesis, Woodward pensó partir de la triptamina, como primera materia de estructura relativamente compleja, pero fácilmente obtenible por síntesis completa, para llegar a través de un largo proceso hasta la estricnina.

Pero sus primeros intentos, por los que buscaba formar el anillo V, unido espiránicamente al II (pirrólico del indol), uniendo el nitrógeno amínico y el carbono en β de la triptamina por medio del fuertemente activo carbono carbonílico de un aldehído o cetona, no le proporcionaron el resultado previsto; en su lugar, la condensación a través del carbono carbonílico se produjo entre nitrógeno y carbono en α del núcleo pirrólico, dando un sistema tricíclico lineal tipo norharmano:

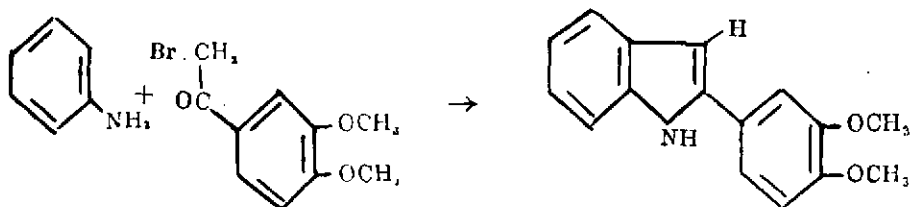
(11) R. ROBINSON.—*The Structural Relations of Natural Products*. - pág. 111, Oxford at the Clarendon Press - Londres - (1955).



Ello le llevó a la conclusión de que es preciso bloquear la posición α del núcleo indólico como etapa previa a la citada condensación. Para proceder a dicho bloqueo empleó el radical 4-veratrilo, pensando, así, utilizar posteriormente algunos de sus átomos de carbono en la formación de nuevos anillos.

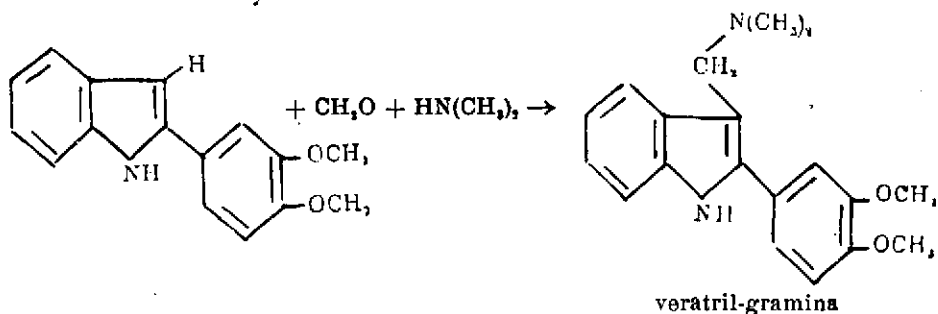
La α -(4-veratrilo)-triptamina fué obtenida a lo largo de cuatro etapas:

1.ª Condensación de la anilina con la ω -bromo-4-acetoveratrina:



o por condensación de la acetoveratrina con fenilhidrazina en presencia de ácido fosfórico.

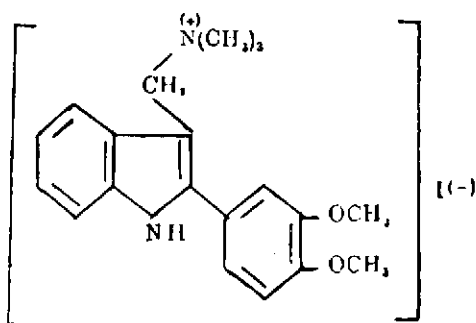
2.ª La fijación sobre el carbono- β del anillo pirrólico de la cadena 2-etil-amina se consiguió, pasando por la veratrilo-gramina (*) utilizando una reacción empleada por vez primera por Kuhn y Stein (12) para obtener precisamente la gramina. Woodward condensó el α -(4-veratrilo)-indol con metanal y dimetilamina



(*) La gramina es una base aislada por H. v. Euler y colaboradores de las hojas de diferentes variedades de cebadas. Estructuralmente es la dimetil-N,N-triptamina.

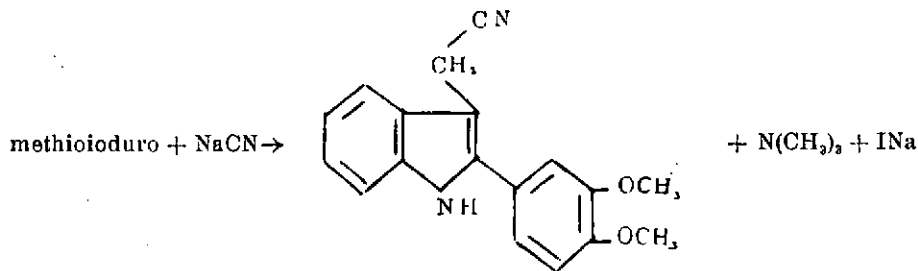
(12) K. KUHN y O. STEIN.—Berichte. - 70 - (1937) - 567.

transformando posteriormente la función amina terciaria en metioioduro

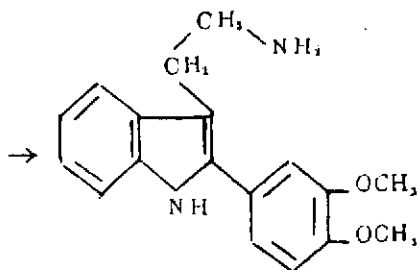


methioioduro

3.^a La sal de amonio cuaternario por la reacción de Geismann: calentamiento con cianuro sódico en dimetilformamida (como disolvente) y en corriente de nitrógeno (para arrastrar la trimetilamina puesta en libertad) (13), se transformó en el nitrilo:



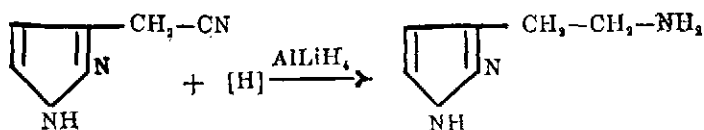
que, finalmente, por reducción originó la buscada veratril-triptamina:



(13) T. GEISMANN y A. ARMEN.—*J. Amer. Chem. Soc.* - 74 - (1952) - 3.916.

Para esta última reacción se utilizó uno de los reactivos, que a pesar de su juventud (14) ha alcanzado bien pronto una gran importancia y, utilidad, el hidruro de aluminio y litio (AlLiH_4). Este reactivo ha hecho posible alterar el orden clásico de facilidad de reducción de los grupos funcionales; así, lo hace más fácilmente sobre los derivados del carboxilo, que sobre los grupos nitro y los enlaces etilénicos. Frente a éstos resulta inerte, a no ser que se encuentren sometidos a una fuerte activación por otros grupos coincidentes con ellos en la molécula; pero, aun entonces, pueden respetarse tales enlaces, reduciéndose otros grupos reductores de la molécula, por medio de una adecuada regulación del factor temperatura. Así, mientras que el aldehído cinámico se reduce al alcohol saturado a la temperatura ordinaria, cuando ella se mantiene a -10°C se obtiene el alcohol cinámico.

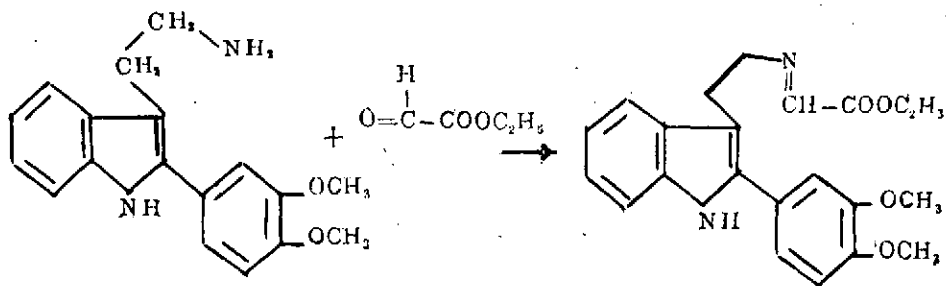
La hidrogenación de los nitrilos a las correspondientes aminas primarias se consigue satisfactoriamente, incluso en el caso de encontrarse protegido el grupo $-\text{CN}$ por otros vecinos, aun voluminosos (15). Un caso de hidrogenación en condiciones análogas a las de nitrilo de Woodward fué conseguido por Jones en 1949 (16), la del pirazil-acetonitrilo:



2.—Anillo V

La introducción de un carbono carbonílico para formar definitivamente el anillo pirrolidínico V se intentó sobre la veratril-triptamina mediante el glioxalato de etilo.

En una primera etapa se obtuvo la esperada base de Schiff:

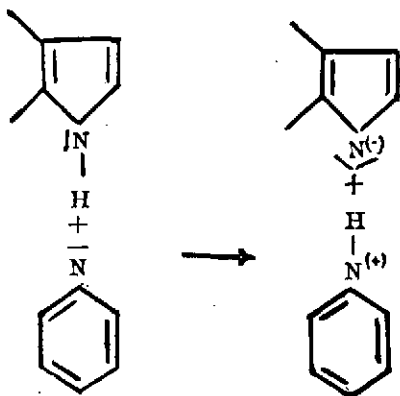


(14) NYSTROM y W. G. BROWN.—*J. Amer. Chem. Soc.* - 67 - (1947) - 1.197.

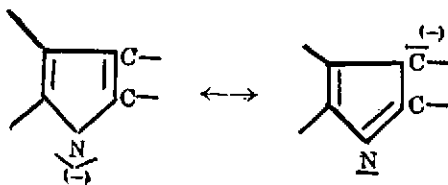
(15) *Substances naturelles de synthèse*.—Vol. VIII - pág. 92.

(16) Q. G. JONES.—*J. Amer. Chem. Soc.*—71 - (1949) - 3.994.

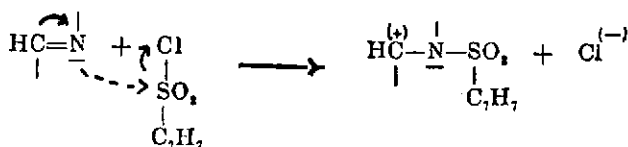
pero cuando se quiso continuar el proceso provocando la unión del carbono carbonílico con el β del sistema indólico, todos los catalizadores empleados, tanto los básicos, como los ácidos, se mostraron ineficaces. La solución fué conseguida mediante la colaboración del cloruro de p-toluenosulfonilo y la piridina. De ellas, la segunda separa un protón del grupo NH indólico



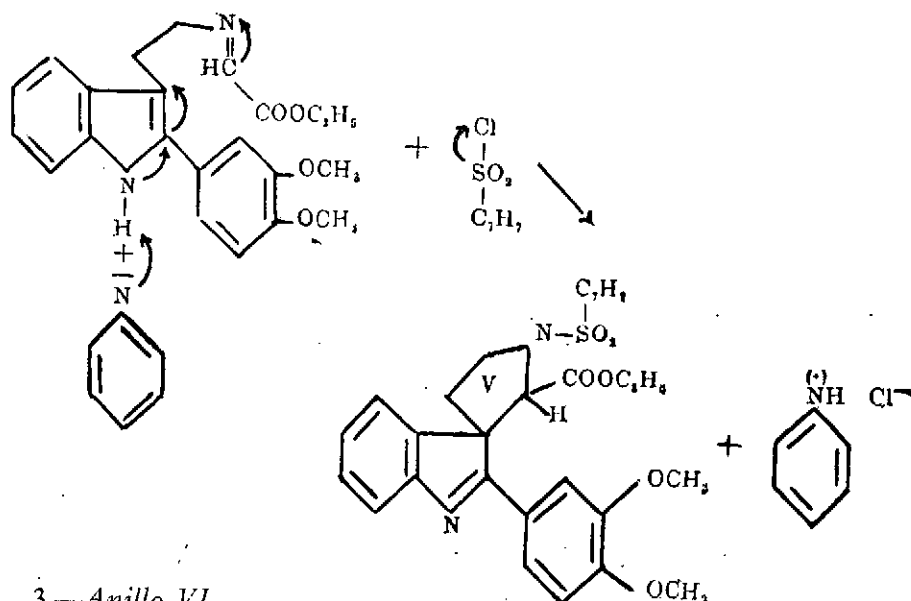
desplazándose la pareja de electrones que así queda sobre el átomo de nitrógeno, a lo largo de la resonancia:



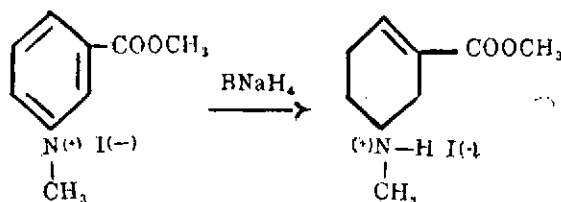
mientras que el cloruro de ácido aprovecha los electrones π del enlace doble imino a través de:



Y, finalmente, se unen ambos carbonos (+) y (-).
En resumen:



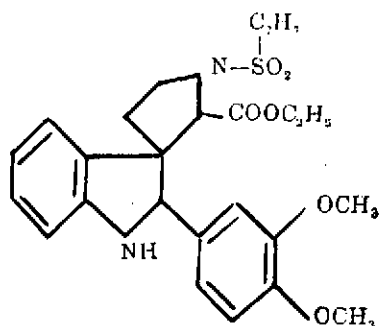
Como fase previa a la formación del anillo α -pirona hidrogenado condensado con el indol en posición fenol o angulada, se puso el nitrógeno indol en condiciones de fijación de una cadena carbonada. Para ello, se aumentó su carácter básico por desaparición del enlace doble α - β quedando así, el anillo pirrólico en pirrolínico. La hidrogenación de dicho enlace doble se hizo posible gracias al descubrimiento en 1949 por la escuela de Brown de un nuevo hidruro mixto, el de boro y sodio (17). Este hidruro completa la especificidad del de aluminio y litio; así no actúa prácticamente sobre la función carbonílica, pero sí sobre funciones que resisten al AlLiH_4 , como los enlaces etilénicos (más bien, pseudoetilénicos) que forman parte de un sistema bencenoídico; por ejemplo, Panouse hidrogenó con el BNaH_4 al ioduro del éster metílico del ácido N-metilpiridinio-3-carboxílico, con sustitución del sistema bencenoídico por un solo enlace etilénico (18):



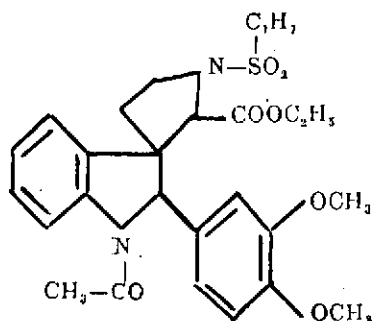
(17) W. G. BROWN y S. W. CHAIKIN.—*J. Amer. Chem. Soc.* - 71 - (1949) - 122.

(18) J. J. PANOUSE.—*C. R.* - 233 - (1951) - 1.200.

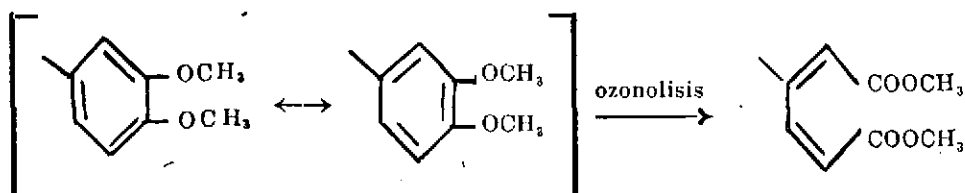
La aplicación de dicho reactivo hidrogenante a la sustancia hasta entonces obtenida produjo:



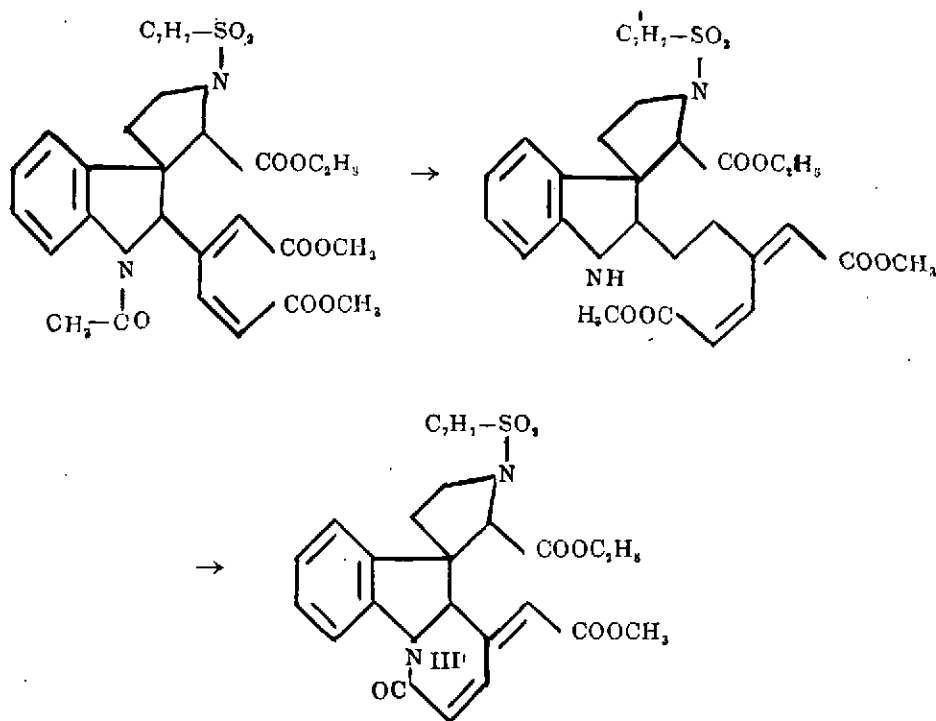
que tratada inmediatamente con el cloruro de acetilo se transformó en:



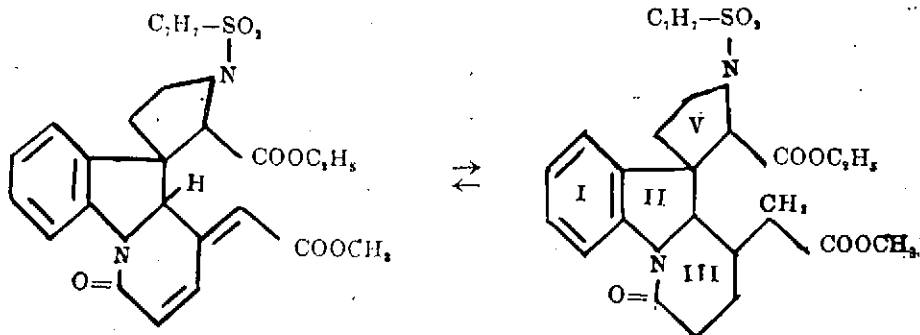
Para disponer de cuatro carbonos que con los suministrados por el anillo pirrolínico (N-C) habrían de constituir III, Woodward utilizó el anillo bencénico procedente del radical veratrilo. Lo consiguió por ozonólisis regulada de dicho anillo, que a diferencia de lo que sucede con el benceno y sus homólogos se rompe selectivamente entre los dos carbonos portadores de metoxilos. Esta ruptura selectiva indica dos hechos: estabilización de una de las dos fórmulas kekulerianas posibles en el sistema mesómero y menor estabilidad de aquel enlace doble que de los otros dos. Ambos hechos son la consecuencia de la elevada densidad electrónica que se provoca sobre los carbonos bencénicos unidos a los O-CH₃ por el efecto inductivo de los electrones 2s y 2p de los átomos de oxígeno:



Por estar uno de los grupos carbometoxi en posición 6 respecto al N pudo preverse una fácil condensación entre ambos, después de separar el grupo acetilo protector del N, con formación de una β lactama. Pero en la práctica, se consiguió la condensación prevista, aun mucho más fácilmente, ya que el simple tratamiento del resultado de la ozonolisis con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol determinó la eliminación del grupo acetilo y la esperada lactamización:



Ahora bien, el enlace etilénico que procedente del núcleo escindido se encuentra entre anillo y carbono a él ligado se desplaza, a través de una prototropía espontáneamente al interior del anillo, buscando así una estructura α -piridona (en forma piridol benzenoídica) más estable que la inicial:

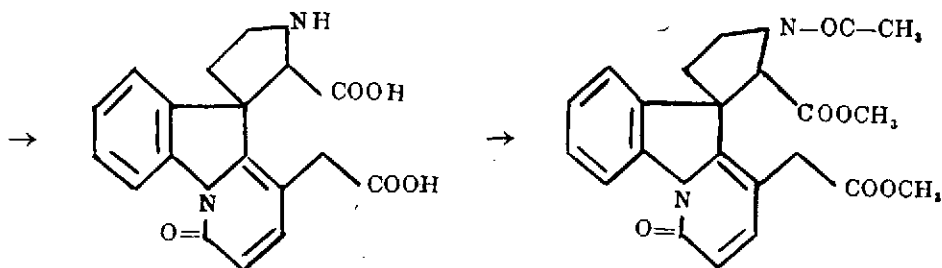


4.—Anillo IV

El anillo hexagonal homogéneo que está condensado a los II, III y V, los tres con heteroátomo, de los ya formados, así como a los VI y VII, también heterociclos, por formar, se origina en una nueva condensación intramolecular.

Previamente a ella se eliminó el grupo tolueno-sulfónico, ya que Woodward encontró que la condensación tipo Dieckmann de la sustancia anterior, como consecuencia del intenso efecto inductivo provocado por el grupo $>SO_2$, iba acompañada de la separación del anión tolueno-sulfinato y de la rotura del anillo pirrolidínico, lo que no ocurría al ser sustituido dicho grupo por el $>CO$ de menor efecto inductivo.

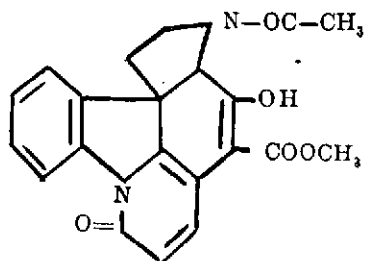
Por ello el producto hasta entonces obtenido fué tratado con IH y fósforo rojo y el amino-diácido resultante (puesto que simultáneamente a la eliminación del grupo aril-sulfónico se hidrolizan los carboetoxi y carbometoxi) se trató con anhídrido acético (que amida el grupo $>NH$ pirrolidínico) y metanol, que esterifica los dos carboxilos. Así se obtiene:



que en presencia de solución en metanol de metóxido de sodio se condensa según la reacción de Dieckmann (19) (*), originándose:

(19) W. DIECKMANN.—*Berichte* - 27 - (1894) - 102 y 955 y 33 - (1900) - 2.670.

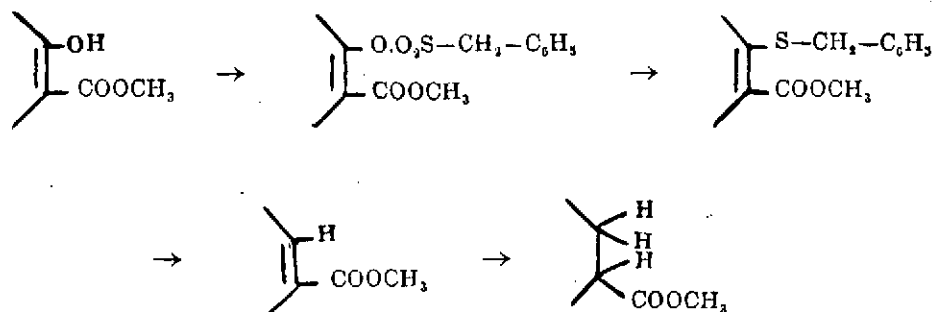
(*) Esta reacción ha sido mejorada en diversos aspectos en los últimos años; así, BANERJEE



La eliminación del OH enólico y del enlace etilénico que aparecen como consecuencia de la condensación en el nuevo anillo constituyó un problema muy interesante, ya que la desaparición simultánea de ambos grupos como un carbonilo, procedente de la tautomerización enol-cetona, no pudo conseguirse dada la elevada acidez que posee el OH enólico.

La solución fué conseguida a través del siguiente camino:

- Esterificación con el cloruro de p-tolueno-sulfonilo.
- Desplazamiento del grupo tolueno-sulfónico con benciltiolato (bencilmercaptida) de sodio en metanol.
- Desulfuración con níquel de Raney.
- Hidrogenación del enlace etilénico sobre carbón paladiado.

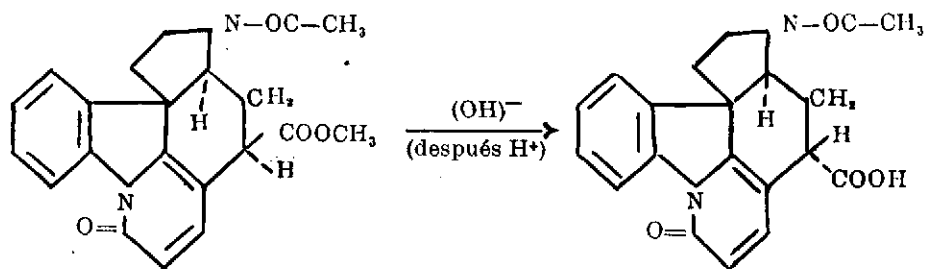


Finalmente se saponificó el grupo éster por tratamiento con potasa en metanol. En esta etapa se produjo, como es corriente, un cambio de configuración estérica; mientras que el C portador del grupo $-\text{COOCH}_3$ está en *cis* con relación al β (común a los núcleos IV y V), en el tratamiento alcalino el ácido resultante presenta la configuración *trans*:

y SCHAFER (20) encuentran que el hidruro de sodio resulta ser un magnífico agente condensante, superior a la solución alcohólica de un alcoholato clásica, y CHAKAVARTI (21) observó la intervención de efectos estéricos que impiden la reacción con intervención del CH_2 más protegido en favor del que lo está menos, caso que precisamente se presenta en la etapa que nos encontramos de la síntesis de la estrictina.

(20) D. K. BANERJEE y P. R. SCHAFER.—*J. Amer. Chem. Soc.* - 72 - (1950) - 1.931.

(21) R. N. CHAKAVARTI.—*J. Chem. Soc.* - (1947) - 1.028.



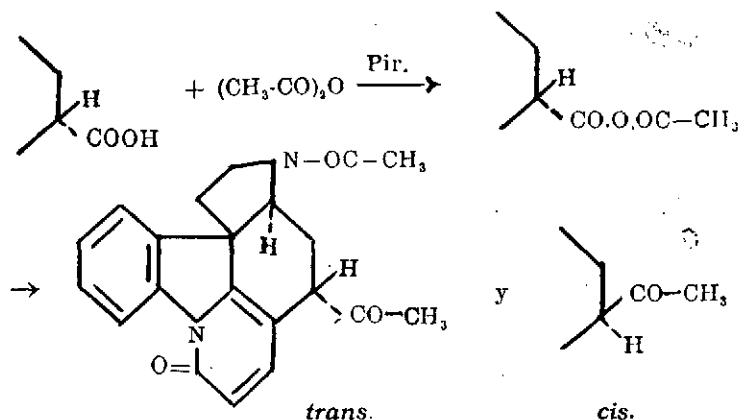
El ácido obtenido en mezcla racémica de los dos enantiomorfos *trans* fué desdoblado a través de sus sales de quinidina, resultando, después de eliminar la base, que el ácido *levo*-rotatorio es idéntico a una sustancia de igual estructura que previamente había sido obtenida por degradación oxidativa del alcaloide natural.

Así se llegó al punto de encuentro de los dos caminos clásicos de toda investigación estructural: el sintético y el analítico.

5.—Anillo VI

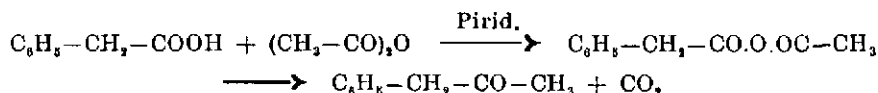
Woodward confiesa (22) que al llegar a este punto creyó prácticamente conseguido su objetivo, previendo muy pequeña dificultad en el proceso que originaría tanto el anillo VI, como el VII.

Pero la realidad fué otra, ya que sólo después de muchos fracasos (por ejemplo por condensación Dieckmann o condensación de una α -cloro-cetona con el grupo amina) se llegó a un camino fructífero: el calentamiento del ácido hasta entonces obtenido con anhídrido acético y piridina; en la reacción el anhídrido mixto inicialmente formado se transforma en metil-cetona:



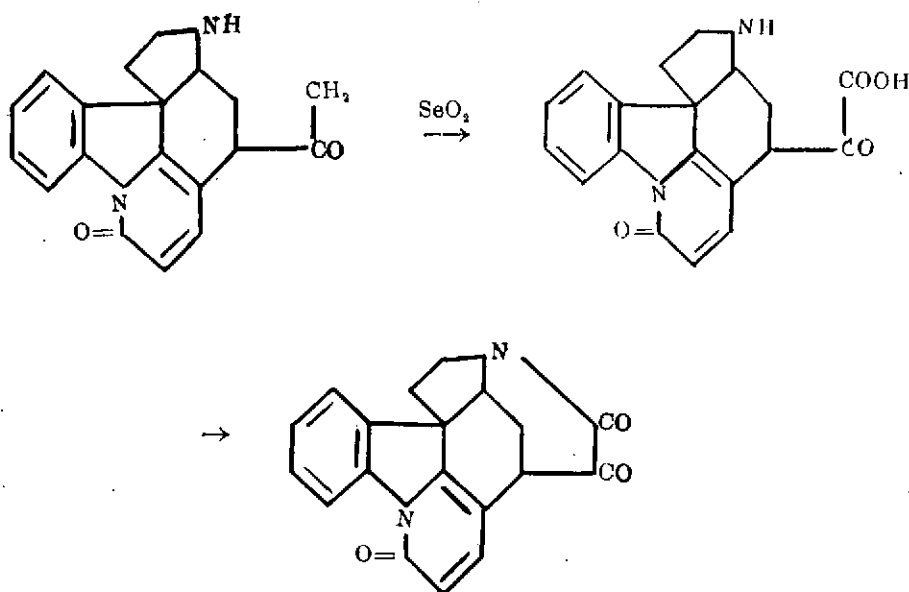
(22) R. B. WOODWARD.—XIV Congrès international de chimie pure et appliquée.—Conférences.—Birkhäuser Verlag - Basilea - (1955).

Esta reacción «acilación descarboxilante» fué encontrada por Dakin y West en la transformación del ácido fenilacético en fenil-acetona (23):



constituye una especie de reacción Pyria. Ha sido estudiado con gran amplitud por King (24), llegando a la conclusión de que precisa la presencia de un grupo donador de electrones en posición α al carboxilo. En su aplicación a la síntesis de la estrictina realiza dicho papel el núcleo piridónico.

La hidrólisis ácida posterior de aquella sustancia con el grupo metil-cetona, separó el grupo acetilo, obteniéndose una mezcla de dos bases, isómeros *cis-trans*, de la que por medio de un proceso de cristalización fraccionada, se aislaron ambos componentes, que por separado fueron sometidos a oxidación por dióxido de selenio en etanol. El isómero produjo una sustancia ya conocida: la dehidroestricnona; creándose así el anillo VI:



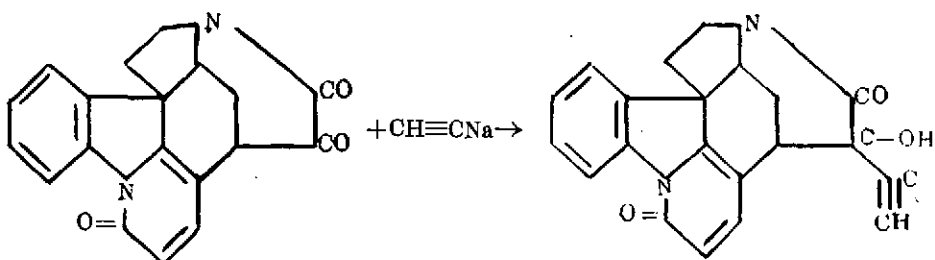
(23) H. D. DAKIN y B. WEST.—*J. Biol. Chem.* - 78 - (1928) - 91.

(24) J. A. KING.—*J. Amer. Chem. Soc.* - 77 - (1955) - 2.814.

6.—Anillo VII

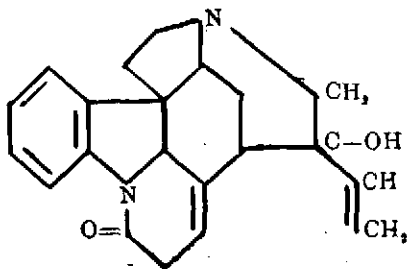
La introducción de los dos átomos de carbono que en este punto faltaban para llegar a los veintidós que forman la molécula del alcaloide, y que, naturalmente, son indispensables para la formación del único ciclo que lo diferencia de la deshidroestricnona constituyó en manos de la escuela de Woodward una labor relativamente fácil.

Primeramente se introdujeron dichos dos átomos de C utilizando la reacción cetona + acetiluro de sodio:

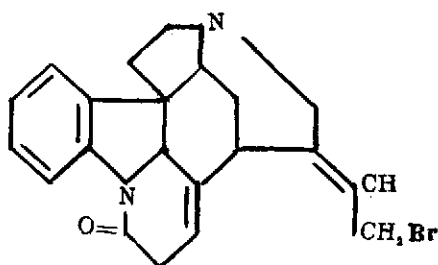


A continuación se hidrogenó parcialmente el enlace acetilénico utilizando el catalizador de Lindlar, paladio-plomo sobre carbonato cálcico. Este catalizador presenta una gran especificidad, ya que sólo permite la transformación de enlaces triples a dobles, sin que éstos se modifiquen. Fué empleado por vez primera en los laboratorios de investigación de la gran empresa suiza *Hoffmann-La Roche* en otra de las más interesantes síntesis totales conseguidas en los últimos años; la de la vitamina A; en la cual se aplicó en una etapa en la que un enlace acetilénico pasa a etilénico, sin que se alteren los tres etilénicos que inicialmente contenía la molécula sometida a la hidrogenación.

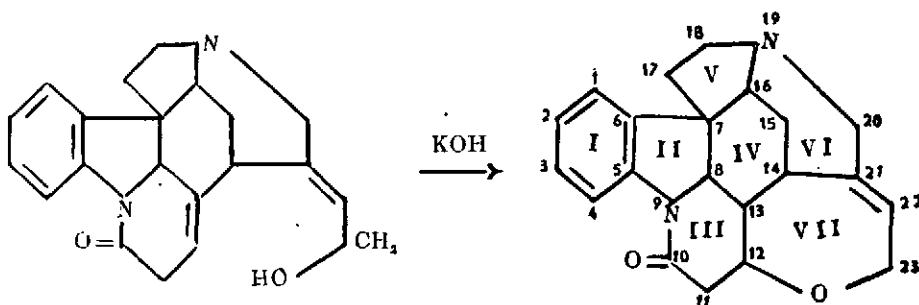
La nueva etapa consistió en la separación del átomo de oxígeno del grupo amida (lactama). Se consiguió mediante el reactivo ya citado: el hidruro de aluminio y litio. Pero un éxito extraordinario acompañó a la reducción, pues no sólo se sustituyó el grupo CO por CH₂, sino que también se observó la eliminación del sistema dieno del anillo α -piridona (anillo III) por hidrogenación 1-4, quedando un solo enlace doble y obteniéndose:



El calentamiento de esta sustancia (un isómero alicíclico de la isoestricnina) con bromuro de hidrógeno en tubo cerrado a 120° C durante 24 horas, determinó la esterificación de su función alcohol terciario, seguida de una inmediata tautomerización alílica (aniontrópica) con paso del derivado bromado a carbono primario:



La hidrólisis de este derivado bromado (con sulfúrico acuoso a ebullición) crea la isoestricnina, ya citada en el estudio de los hechos que llevaron a la fórmula del alcaloide. Por ello, al llegar a este punto pudo considerarse completada la labor, ya que la formación del anillo VII a partir de la isoestricnina, había sido conseguida por el prof. Prelog por simple tratamiento con potasa alcohólica:



De esta forma se había completado antes de su final una de las investigaciones sintéticas que han creado un mayor interés por el gran número de problemas que planteó, y por la complejidad de la especie buscada.