

## Tesis de Posgrado

# Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+-) codamina y la (+-) Pseudolaudanina

Cassels, Bruce Kennedy

1965

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

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

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

**Cita tipo APA:**

Cassels, Bruce Kennedy. (1965). Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+-) codamina y la (+-) Pseudolaudanina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1269\\_Cassels.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1269_Cassels.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Cassels, Bruce Kennedy. "Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+-) codamina y la (+-) Pseudolaudanina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1965. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1269\\_Cassels.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1269_Cassels.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS Y DESDOBLAMIENTO EN ISOMEROS OPTICOS  
DE LA (4)-CODAMINA Y LA (4)-PSEUDOLAUDANINA

BRUCE K. CASSELS

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

1965

La codamina es un alcaloide menor del opio, del tipo estructural de la laudanosina, que fué aislado por primera vez por Hesse en 1870 en cantidades tan pequeñas que no se pudo determinar su poder rotatorio ni preparar derivados que resultaron útiles para caracterizarlo. En este trabajo de tesis se realizó la síntesis de la forma racémica del alcaloide por un camino ya recorrido antes, pero introduciendo algunas modificaciones que permitieron mejorar el rendimiento de la preparación y obtener al mismo tiempo un producto más puro que fué así cristalizado por primera vez.

Partiendo del clorhidrato de papaverina se preparó según una técnica conocida protopapaverina, que fué tratada con yoduro de metilo para dar un producto que había sido preparado antes pero nunca cristalizado : p.f. 131-133°. El iodometilato purificado por recristalización fué reducido con borohidruro de sodio, lo que presenta ventajas sobre los métodos usados anteriormente en cuanto al rendimiento y rapidez del proceso. La (±)-codamina preparada fundía a 106-108°, y de esta base se prepararon dos nuevos derivados : el stiftato, de p.f. 182-182.5°, y el perclorato, de p.f. 160-180°.

Se intentó separar los isómeros ópticos de la codamina por cristalización de sales diastereoisómeras, pero con los ácidos ensayados no se obtuvo ninguna sal cristalina. Como dos bases isómeras de la codamina, la laudanina y la pseudocodamina racémicas, habían sido desdobladas en sus

isómeros ópticos por precipitación de los tartratos de sus O-benzoil-derivados, se preparó con igual objeto la (+)-O-benzoil-codamina, sustancia no descrita anteriormente y que no pudo ser cristalizada. Se prepararon el picrato de esta base, de p.f. 130-131°, y su O,O'-dibenzoil-D,L-tartrato, de p.f. 159-160°. Aplicando una reacción poco conocida y nunca usada en el campo de los alcaloides se transformó la (+)-O-benzoil-codamina en (+)-laudanosina por tratamiento con diazometano, que produce la ruptura del éster fenólico y luego metila el oxhidrilo; esta reacción resultó útil en las correlaciones estéricas de pequeñas cantidades de bases benzoiladas resueltas. Como la base benzoilada era difícil de hidrolizar con ácidos fuertes, se la trató con borohidruro de sodio para obtener rápidamente y con buen rendimiento (+)-codamina.

Después de varios ensayos con otros ácidos ópticamente activos, se resolvió la (+)-O-benzoil-codamina por medio de sus O,O'-dibenzoil-tartratos. La (+)- y la (-)-O-benzoil-codamina no pudieron ser cristalizadas, pero se prepararon los picratos de p.f. 163.5-164.5° y 162-164°, y  $[\alpha]_D = +108.4 \pm 2.5^\circ$  y  $-111.3 \pm 2.9^\circ$  en cloroformo respectivamente. Las dos O-benzoil-codaminas ópticamente activas fueron transformadas en (+)- y (-)-laudanosina ópticamente puras por el método mencionado más arriba. Por tratamiento con borohidruro de sodio se prepararon la (+)- y la (-)-codamina, presentando la primera un punto de fusión de 126-127° y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D = +66.1 \pm 1.5^\circ$  en etanol, de acuerdo con las mediciones

efectuadas sobre la base natural. La (+)-codamina, descrita por nosotros por primera vez, funde a 127-128° y tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D = -68.8 \pm 1.9^\circ$  en etanol. Se prepararon los picratos de ambas codaminas isómeras, de p.f. 147-149°, y  $[\alpha]_D = -84.4 \pm 2.0^\circ$  en cloroformo para el derivado de la base levógiara. Se prepararon también los iodometilatos de (+)- y (-)-codamina, de p.f. 200.5-201° y 200-200.5°, y  $[\alpha]_D = +97.6 \pm 1.9^\circ$  y  $-100 \pm 2.0^\circ$  en etanol respectivamente.

La pseudolaudanina es una base sintética isómera de la codamina, que no había sido desdoblada nunca en sus isómeros ópticos. En este trabajo fué preparada por un camino semejante al que se había empleado en ocasiones anteriores, pero la reducción del precursor totalmente aromático se hizo esta vez con borohidruro de sodio en lugar de con metales y ácidos o por hidrogenación catalítica, obteniéndose buenos resultados con gran facilidad. Se preparó el iodometilato de esta base, no descrito en la literatura, de p.f. 211.5-213.5°.

Los ensayos de desdoblamiento de la (+)-pseudolaudanina en sus isómeros ópticos por medio de diversos ácidos ópticamente activos no dieron ninguna separación. Sobre la base de lo realizado con los otros alcaloides de este grupo se prepararon la (+)-O-benzoil- y la (+)-O-p-toluil-pseudolaudanina, compuestos no descritos con anterioridad, de p.f. 131-131.5° y 134-136° respectivamente. Los picratos

de estas dos nuevas bases funden a 170-171° y 158-160° respectivamente.

La (+)-O-benzoil-pseudolaudanina pudo ser resuelta ópticamente por cristalización de sus O,O'-dibenzoil-tartratos. La (+)- y la (-)-O-benzoil-pseudolaudanina, de  $[\alpha]_D = +85.4 \pm 3.5^\circ$  y  $-84.8 \pm 5.4^\circ$  en etanol, no pudieron ser cristalizadas, y dada su escasa cantidad no se prepararon derivados cristalinos. La (-)-O-benzoil-pseudolaudanina se transformó en (-)-laudanosina ópticamente pura por tratamiento con diazometano, como se había hecho antes con la (+)-O-benzoil-pseudolaudanina y con las O-benzoil-codaminas ópticamente activas y racémica. Por tratamiento de las bases benzoiladas con borohidruro de sodio se obtuvieron la (+)- y la (-)-pseudolaudanina de p.f. 115-116° y 151-153° (serían dos formas cristalinas diferentes) y  $[\alpha]_D = +76.1 \pm 1.8^\circ$  y  $-78.6 \pm 4.0^\circ$  en etanol.

Para los intentos de separación de isómeros ópticos se prepararon varios ácidos ópticamente activos, entre cuyos preparaciones merece destacarse el aislamiento del ácido L-tartárico por medio de una resina de intercambio iónico, lo que simplifica notablemente su obtención.

En la purificación de la (+)-O-benzoil-codamina se utilizó el ácido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico, preparado por un método más rápido que el que se encuentra en la bibliografía. El ácido obtenido por nosotros presenta un p.f. de 170.5-171.5° además del de 110° registrado antes.

*L. L. G.*

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS Y DESDOBLAMIENTO EN ISOMEROS OPTICOS  
DE LA (+)-CODAMINA Y LA (+)-PSEUDOLAUDANINA

BRUCE K. CASSELS

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

1965

a mis padres

Al Dr. Venancio Deulofeu, quien me guió y apoyó constantemente en la realización de este trabajo, testimonio aquí mi más profundo reconocimiento.

Agradezco también

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, que hizo posible esta tesis mediante una beca de iniciación y otra de perfeccionamiento.

Al Dr. Benjamín Gold, de Chemotécnica Sintyal, por la donación del clorhidrato de papaverina utilizado en las síntesis.

A la Dra. Inés Keszler, de Duperial, por la donación del ácido tartárico empleado.

Al Dr. Jorge Comin, por la realización de algunos espectros de resonancia magnética nuclear.

Al Dr. Enrique B. Dennler, por la realización de los espectros de ultravioleta y de la mayoría de los de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

Al Dr. Duilio Giacobello, por su constante ayuda en la solución de los pequeños problemas de laboratorio, y por la realización de algunos espectros de infrarrojo.

A la Dra. Blanca Berinzaghi de Deferrari, por la realización de la mayoría de los microanálisis.

Al personal de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, especialmente del Departamento de Química Orgánica, y a mis compañeros.

## INTRODUCCION

El fin principal del presente trabajo fué el estudio de las propiedades de la codamina, uno de los alcaloides menores del opio. Al iniciarse esta investigación (1963), la codamina había sido aislada dos veces, por Hesse y por Machiguchi en 1870 y en 1926 respectivamente, en cantidades tan pequeñas que si bien se pudo informar el punto de fusión y se logró determinar la estructura del alcaloide, no se conocía siquiera el signo de su actividad óptica ni se habían preparado sales cristalinas que resultaran útiles para caracterizarlo.

Con el objeto de determinar el poder rotatorio de la codamina y describir algunos derivados de la misma, se decidió emprender la síntesis de la forma racémica de esta base e intentar su desdoblamiento en isómeros ópticos.

El método de síntesis que se eligió por su sencillez y buen rendimiento fué el que parte de la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina. Esta preparación había sido utilizada con anterioridad por dos grupos de investigadores que siguieron pasos idénticos exceptuando la reacción final, una reducción, que unos hicieron con estaño y ácido clorhídrico y los otros por hidrogenación catalítica (Späth y Epstein, 1928; Schöpf y Thierfelder, 1939). En este trabajo se llevaron a cabo los mismos pasos iniciales,

con leves modificaciones que permitieron obtener un producto más puro; para lograr la reducción final se ensayó como reactivo el borohidruro de sodio, con el que se obtuvo la (+)-codamina con mucha facilidad y buen rendimiento.

Los autores que habían sintetizado (+)-codamina anteriormente no dieron en ningún caso indicios de haber logrado resoluciones al menos parciales de la base racémica. En el presente trabajo se intentó cristalizar sales diastereoisómeras de este alcaloide con diversos ácidos ópticamente activos, pero sólo se pudo obtener productos aceitosos.

En vista del éxito alcanzado por Frydman, Bendisch y Deulofeu (1958) en la resolución de la (+)-laudanina y la (+)-pseudocodamina por intermedio de sus O-benzoil-derivados, se preparó la (+)-O-benzoil-codamina que pudo ser desdoblada en sus enantiómeros sin ninguna dificultad.

Por eliminación del grupo benzoilo de las dos O-benzoil-codaminas ópticamente activas se obtuvieron la (+)- y la (-)-codamina, cuyos poderes rotatorios fueron medidos y de las cuales se prepararon los picratos y iodometilatos, que son derivados útiles para caracterizarlas.

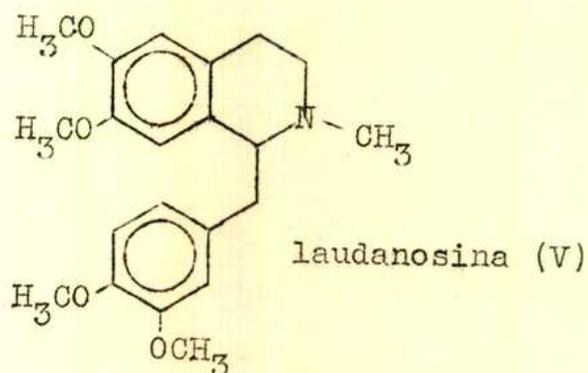
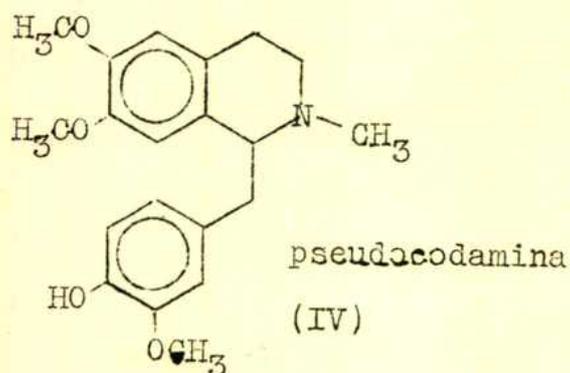
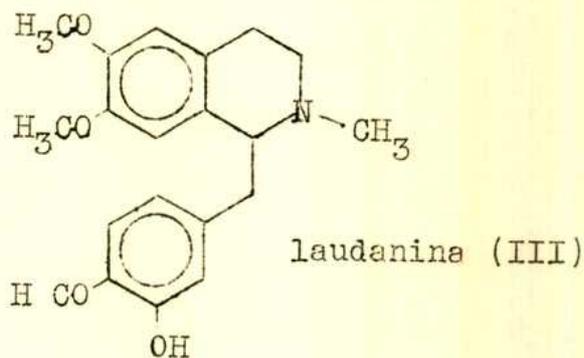
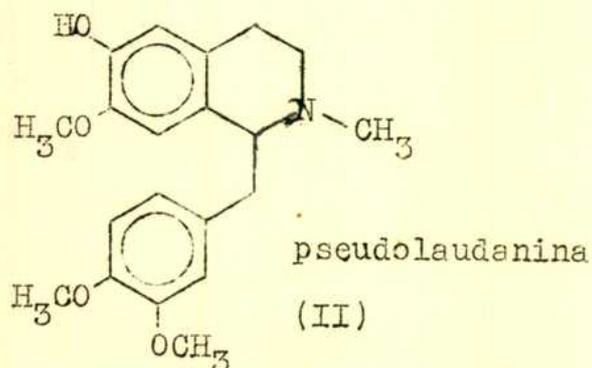
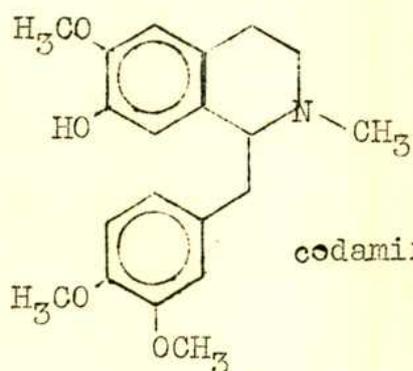
En la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina se produce un compuesto importante desde el punto de vista cuantitativo y que da por reducción (+)-pseudolaudanina, base racémica isómera de la codamina que había sido

preparada antes pero nunca desdoblada. Se consideró interesante encarar la resolución de esta base sintética en sus isómeros ópticos para completar el conocimiento de un grupo claramente definido de alcaloides. Por lo tanto se sintetizó (+)-pseudolaudanina por reducción de su precursor, como en el caso de la codamina, utilizando borohidruro de sodio como agente reductor.

Al intentar la resolución de la (+)-pseudolaudanina por cristalización de sales diastereoisómeras se tropezó con las mismas dificultades que se habían encontrado al querer desdoblar la (+)-codamina en isómeros ópticos. Con la esperanza de lograr una resolución fácil del racémico benzoilado se preparó la (+)-O-benzoil-pseudolaudanina y se la trató con diversos ácidos ópticamente activos, obteniéndose resultados positivos únicamente con los O,O'-dibenzoil-tartáricos. El proceso de recristalización de las sales de estos ácidos con la base benzoilada resultó bastante más engorroso que el que fué necesario aplicar a las sales de benzoil-codamina, pero se cree que las benzoil-pseudolaudaninas ópticamente activas separadas de esta manera tienen una buena pureza en lo que respecta a sus configuraciones.

Por ruptura de la unión éster que ligaba el grupo benzoilo a la molécula de base se obtuvieron (+)- y (-)-pseudolaudanina, que son descriptas aquí por primera vez.

Con este trabajo se hace una contribución al conocimiento de las bencil-tetrahidro-isoquinolinas tetra-sustituídas monofenólicas, derivadas formalmente de la laudanosina, que se espera servirá para llenar lagunas en el aspecto que corresponde a los isómeros ópticos de estas cuatro bases.



## LOS ALCALOIDES DEL OPIO

El opio es el exudado seco de las cápsulas inmaduras de la adormidera (Papaver somniferum L.), cuyas propiedades hipnóticas, analgésicas y relajadoras de la musculatura lisa son conocidas y aplicadas en medicina desde hace más de dos mil años (Pfeifer, 1962).

En 1803 Derosne obtuvo por primera vez una sustancia cristalina a partir de un extracto acuoso de opio, siendo su compuesto probablemente narcotina (Pelletier, 1832; Robiquet, 1831, 1832). Derosne observó la solubilidad de su "sal de opio" en ácidos y su precipitación por bases, claros indicios del carácter básico de la sustancia. En 1804 Sertürner y Seguin parecerían haber obtenido la morfina (Valentin, 1957; Pelletier, 1832), y en 1805 el primero de estos autores describió detalladamente el aislamiento de este alcaloide. En trabajos posteriores (1806, 1811, 1817, 1818), Sertürner hizo hincapié en las propiedades básicas del "morphium" que había cristalizado. Los trabajos de este farmacéutico alemán despertaron un vivo interés, y ya en 1817 Robiquet había confirmado sus resultados. Investigaciones posteriores de Robiquet (1832 y 1833) y de Pelletier (1832 y 1833) permitieron mejorar los métodos de separación, y tuvieron por resultado el descubrimiento de la narcotina y la narceína, inaugurando así el estudio sistemático del fecundo campo de los alcaloides.

La extracción en escala industrial del opio y de la paja de adormidera ha provisto a los investigadores de grandes cantidades de soluciones residuales en las que se ha podido identificar y asignar estructuras a más de veinte alcaloides. A estas bases de estructura conocida se suman algunas más de las que casi no se sabe nada, y de cuya existencia independiente se puede dudar en un par de casos. Los trabajos sobre biosíntesis de los alcaloides del opio, realizados principalmente por los grupos de Liverpool y de Londres dirigidos por Battersby y Barton respectivamente, indican que todos ellos se forman por un mismo camino biogénico que partiendo de la tirosina pasa por las bases bencil-tetrahidro-isoquinolínicas y de origen luego a los alcaloides de tipos estructurales más complejos. Parece lógico suponer que los alcaloides que se encuentran en la adormidera y cuyas estructuras no han sido dilucidadas pertenecen a los tipos de bases de estructuras conocidas, o por lo menos se hallan estrechamente relacionadas con ellas por el mismo esquema biogénico.

Todo el orden Rhceadales, y más particularmente la familia Papaveraceae, son extraordinariamente ricos en alcaloides de estructuras muy variadas que en general se pueden incluir en las rutas de biosíntesis que divergen de las bencil-tetrahidro-isoquinolinas. El género Papaver en especial presenta una gran riqueza alcaloídica, y en sus diversas especies se encuentran bases de los mismos tipos estructurales

que se han aislado del opio, y también un par de grupos que no están representados en la adormidera. Llama la atención la ausencia en muchos casos, y la relativa escasez en otros, de alcaloides del grupo de la morfina, que en cambio abundan en la especie Papaver somniferum, constituyendo a veces más del 25% del peso del opio.

Una enumeración - que no pretende ser taxativa - de los alcaloides del opio, permite distribuirlos en los siguientes grupos de acuerdo con su esqueleto fundamental, que se indica junto con los nombres de las bases :

a) bencil-isoquinolínicos :

papaverina

laudanosina

laudanina

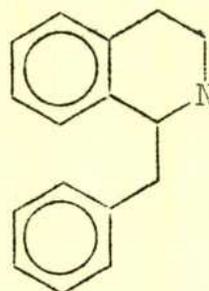
laudanidina (tritopina)

codamina

xantalina (papaveraldina)

(+)- y (±)-reticulina

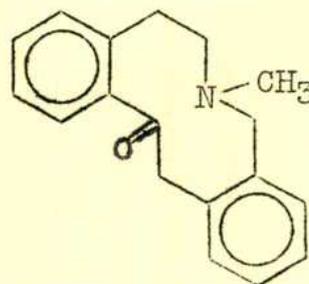
magnoflorina



b) protopínicos :

protopina (fumarina, macleyina)

criptopina

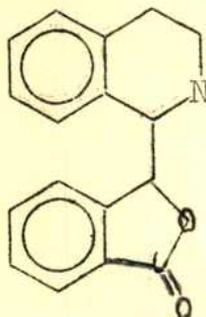


c) ftalido-isoquinolínicos :

narcotina (opianina)

narcotolina

gnoscopina

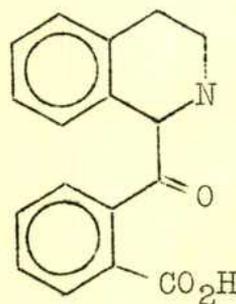


La gnoscopina puede ser un artefacto

formado durante la extracción por racemización de narcotina.

d) narceína y

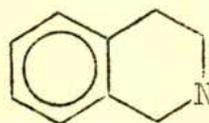
nor-narceína (oxinarcotina)



e) hidrocotarnina

Puede ser un artefacto formado durante

la extracción por hidrólisis de la narcotina.



f) morfínicos :

morfina

codeína

neopina

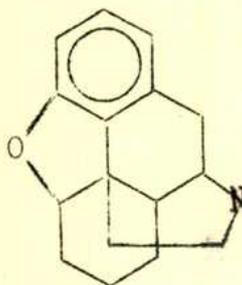
tebaína

10-hidroxi-codeína

6-metil-codeína

pseudomorfina (oximorfina, oxidimorfina, dehidromorfina,

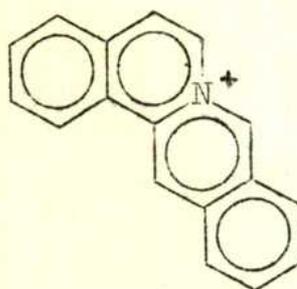
formina). Las tres bases mencionadas en último término pueden ser artefactos producidos durante el proceso de extracción, por oxidación de la codeína y la morfina respectivamente.



g) berberínicos :

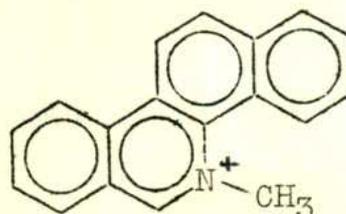
berberina

coptisina



h) benzofenantridínico :

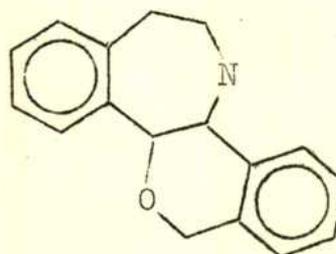
sanguinarina



i) papaverrubínicos :

porfiroxina (papaverrubina D)

glaudina



j) alcaloides de estructura desconocida :

lantopina

papaveramina

(pueden ser mezclas de alcaloides)

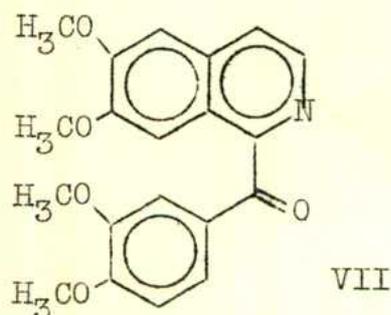
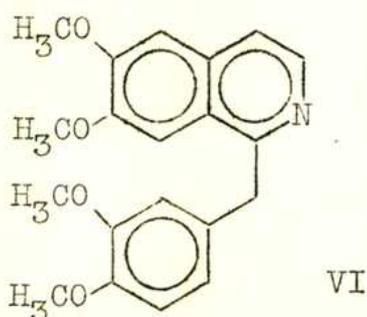
somniferina

Hasta el momento no se han aislado del opio bases del grupo de las apomorfinas o aporfinas, ni de las porfinas. Estos dos tipos de alcaloides se encuentran bastante bien representados en las demás especies del género Papaver, y su ausencia en la adormidera podría tener cierto valor en el aspecto quimiotaxonómico del estudio de este grupo de plantas.

LAS BASES BENCIL-ISOQUINOLINICAS TETRASUSTITUIDAS

Las bases bencil-isoquinolónicas del opio tienen todas un mismo esquema de sustitución que se puede considerar como una consecuencia de su síntesis in vivo a partir de la dihidroxi-fenilalanina. Todos estos alcaloides tienen cuatro sustituyentes oxigenados, metoxilos u oxhidrilos fenólicos, en las posiciones 3 y 4 del resto bencílico y en las posiciones 6 y 7 del núcleo isoquinolínico. Los esquemas de sustitución en los demás tipos estructurales de los alcaloides del opio se pueden derivar de la sustitución habitual de las bencil-isoquinolinas, como cabe esperar sabiendo que las bencil-tetrahidro-isoquinolinas actúan como intermediarios biosintéticos para las estructuras más complejas.

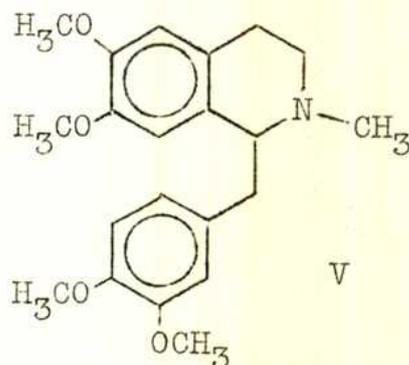
Al revisar este grupo de alcaloides resulta inmediata una discriminación entre aquellos cuyo esqueleto es totalmente aromático, y los que tienen reducido el heterociclo (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas). Entre los primeros se encuentran únicamente la papaverina (VI) y la papaveraldina (VII).



La papaverina se encuentra en el opio en una proporción relativamente pequeña (0.5 - 1%), y dada su aplicación bastante extensa en la preparación de especialidades medicinales, la mayor parte de la que se utiliza proviene de síntesis.

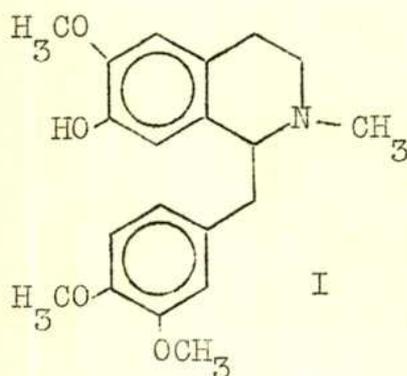
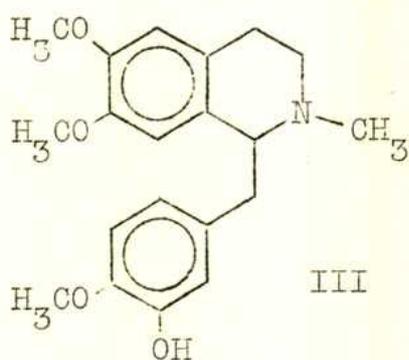
La papaveraldina fué aislada del opio dándosele el nombre de xantalina, debido a su color amarillo. Como esta base se puede obtener fácilmente por oxidación de la papaverina, resulta razonable pensar en la posibilidad de que se trate de un producto que no se encuentra en la planta, sino que se forma en el curso de la extracción del látex que se seca al aire, o con el envejecimiento del opio.

Entre las bases bencil-tetrahydro-isoquinolónicas se puede establecer una clasificación basada en el número de funciones fenólicas que posee la molécula. Corresponde pues mencionar en primer lugar la laudanosina, que tiene cuatro metoxilos y ningún oxhidrilo (V).



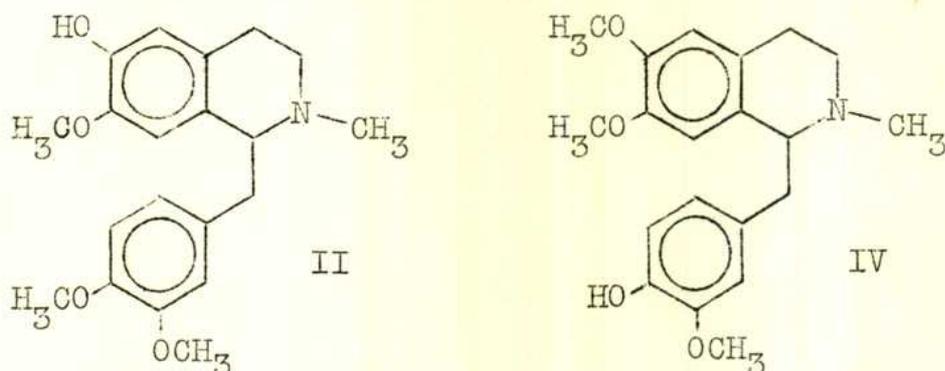
Se la puede considerar como un producto de hidrogenación de la papaverina N-metilada, y en efecto los métodos de preparación más sencillos se basan en la metilación del alcaloide aromático y la reducción ulterior de la sal de la base cuaternaria. En el opio se encuentra la forma dextrógira de la laudanosina, en una proporción de 0.0008 por ciento.

Los alcaloides bencil-tetrahydro-isoquinolínicos monofenólicos son la laudanina ópticamente inactiva (III), la laudanidina o tritopina, que es simplemente la forma ~~dextró-levó-~~gira de la laudanina, y la codamina (I).



Estos alcaloides son formalmente productos de demetilación de la laudanosina, y un método de laboratorio utilizado para obtener laudanina y laudanidina, que cristalizan con mucha facilidad aún en presencia de otras bases, consiste en calentar laudanosina racémica u ópticamente activa disuelta en ácido clorhídrico concentrado. Junto con la laudanina se producen codamina y las otras dos bencil-tetrahydro-isoquinolinas monofenólicas posibles dentro de este esquema de sustitución, que

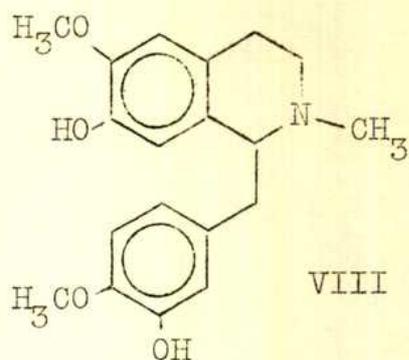
no se encuentran en la naturaleza : la pseudolaudanina (II) y la pseudocodamina (IV).



En la época en que se hicieron estos trabajos (1927) no se disponía de métodos cromatográficos y sólo se pudo aislar las cuatro bases racémicas partiendo de laudanosina racémica ; por demetilación de la laudanosina ópticamente activa se pudo cristalizar laudanina, pero los otros tres isómeros permanecieron en solución y, salvo la codamina natural, no pudieron ser descritos sino muy recientemente.

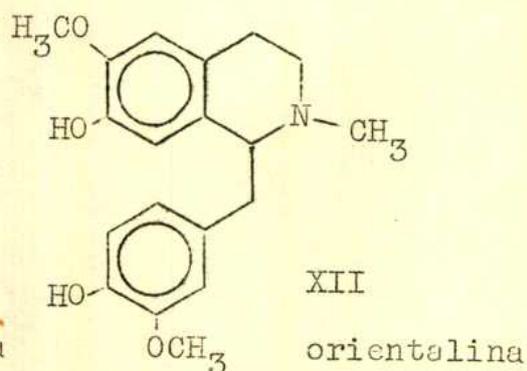
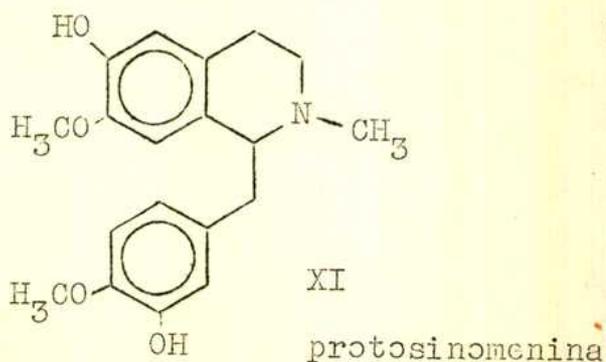
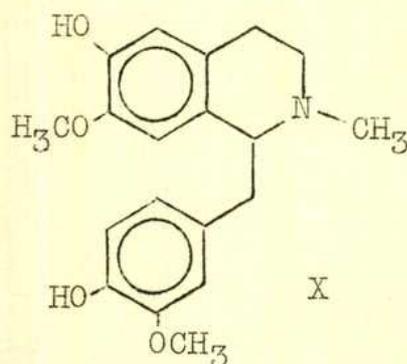
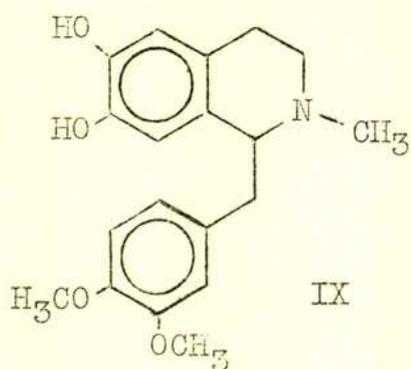
Las proporciones en que se encuentran la laudanina y la codamina en el opio fueron estimadas por Hesse (1870) en 0.005 por ciento y 0.0033 por ciento respectivamente, apareciendo la laudaniidina como una pequeña impureza de la laudanina.

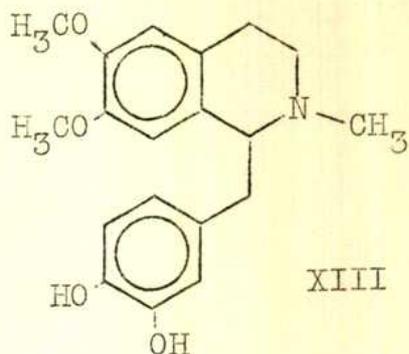
En el opio sólo se ha encontrado hasta el momento un alcaloide bencil-tetrahidro-isoquinolínico difenólico : la reticulina (VIII).



Esta base se presenta bajo la forma de una mezcla de los dos enantiómeros, en la que predomina la forma dextrógira. Trabajos recientes le asignan a la reticulina un papel central en la biosíntesis de los alcaloides del opio.

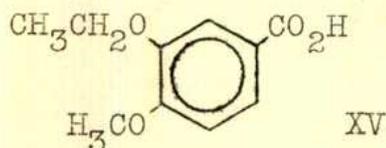
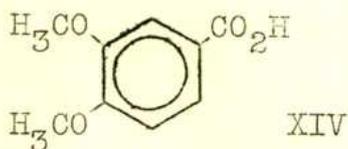
No se han encontrado otras bencil-tetrahidroisoquinolinas difenólicas en la naturaleza. Los isómeros restantes son :



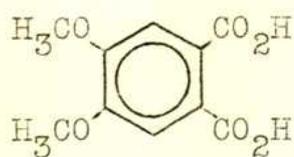


De estos compuestos han sido sintetizados IX, X, XI y XII. No se encontró en la literatura química ninguna referencia a la síntesis de la base XIII. La protosinomenina (XI) fué preparada por Robinson y Sugasawa en 1933 para estudiar su posible relación biogénica con la sinomenina, alcaloide morfínico que no se encuentra en el opio. La orientalina fué propuesta por Battersby, Brown y Clements (1965) como probable precursora de la isotebaína, base aporfínica del Papaver orientale, y el mismo Battersby (1964) demostró que los alcaloides morfínicos del opio provienen de la (-)-reticulina.

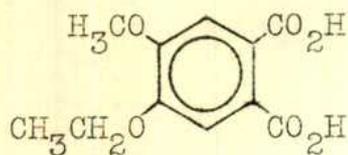
Las estructuras de los alcaloides naturales fueron determinadas en todos los casos por degradación oxidativa con permanganato de potasio, previa protección de los oxhidrilos fenólicos, cuando los hay, por etilación. De esta manera se obtiene de la porción bencílica de la molécula ácido verétrico (XIV) o ácido 3-etoxi-4 metoxibenzoico (XV), según la ubicación del oxhidrilo.



De la porción tetrahidro-isoquinolinica de la molécula se obtiene ácido meta-hemipínico (XVI) o ácido 4-metoxi-5-etoxiftálico (XVII).

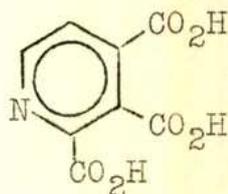


XVI



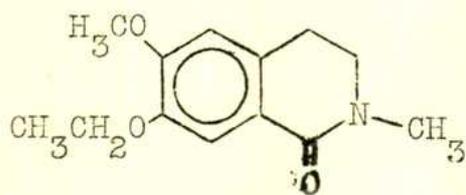
XVII

La papaverina oxidada en estas condiciones da además ácido 2,3,4-piridín-tricarboxílico (XVIII), debido a la gran estabilidad del anillo superaromático :

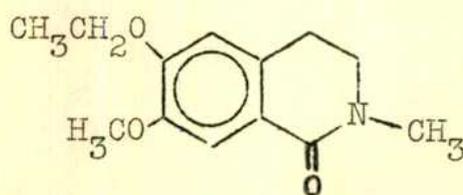


XVIII

Como la formación del ácido 4-metoxi-5-etoxiftálico no permite asignar de manera inequívoca la posición 6 ó 7 a la función fenólica, se lleva a cabo la oxidación con permanganato en condiciones muy suaves, que permiten aislar una N metil-homocorindalina cuya estructura determina unívocamente la posición del oxhidrilo :



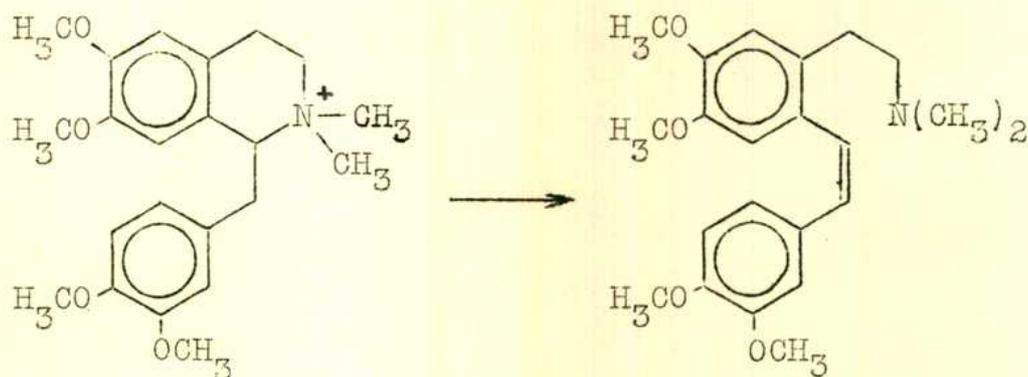
XIX



XX

La degradación de Hofmann por alquilación a fondo, que podría resultar útil en el trabajo estructural en

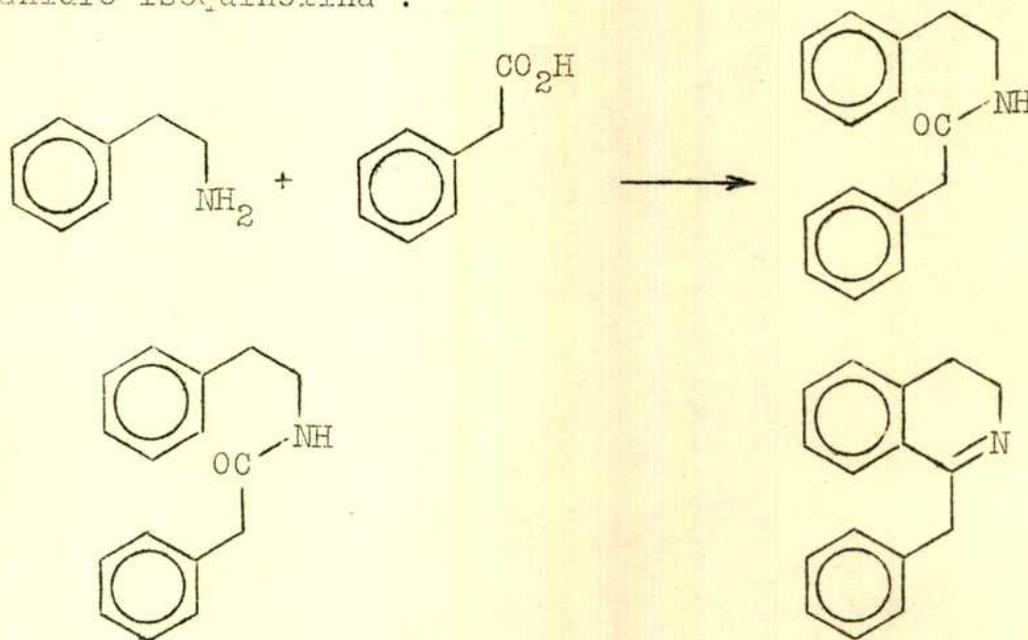
este grupo de compuestos, se ha empleado únicamente, y de manera un poco rutinaria, como dato orientador que permite relacionar una base nueva con la laudnosina por medio de un metino altamente característico.



Esta reacción se aplicó asimismo a una serie de bases de estructura conocida, con el fin de ampliar el conocimiento de la química de este grupo de compuestos. Un par de ejemplos de degradación de Hofmann aplicada a bencil-tetrahydro-isoquinolinas se pueden encontrar en los capítulos que se refieren específicamente a codamina y pseudolaudanina.

SINTESIS DE BENCIL-ISOQUINOLINAS

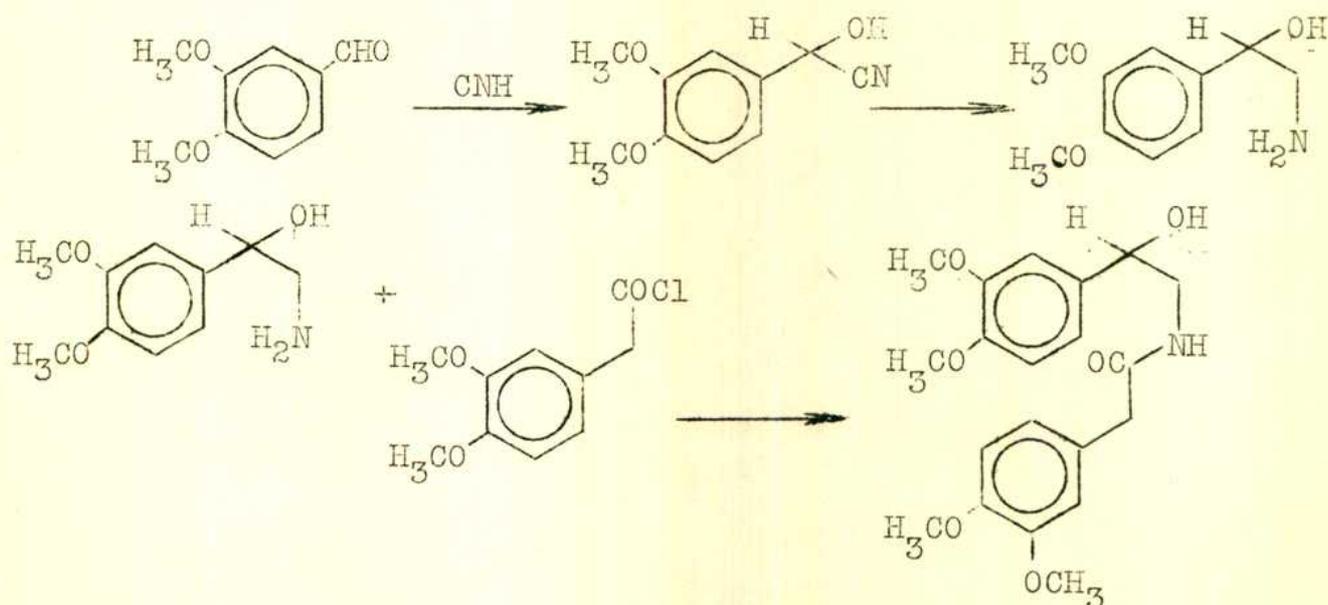
El método de síntesis de aplicación más general en el campo de las bencil-isoquinolinas es el que tiene por fundamento la ciclación de Bischler-Napieralski. Como primer paso se condensa un ácido fenilacético sustituido convenientemente para dar la porción bencílica de la molécula, con una feniletilamina que constituirá la porción isoquinolílica. La amida resultante se ciela bajo la acción de un catalizador ácido como pentóxido, pentacloruro u oxiclорuro de fósforo, y se obtiene así una bencil-3,4-dihidro-isoquinolina que puede ser hidrogenada o dehidrogenada catalíticamente para dar según el caso una base totalmente aromática o una bencil-tetrahidro-isoquinolina :

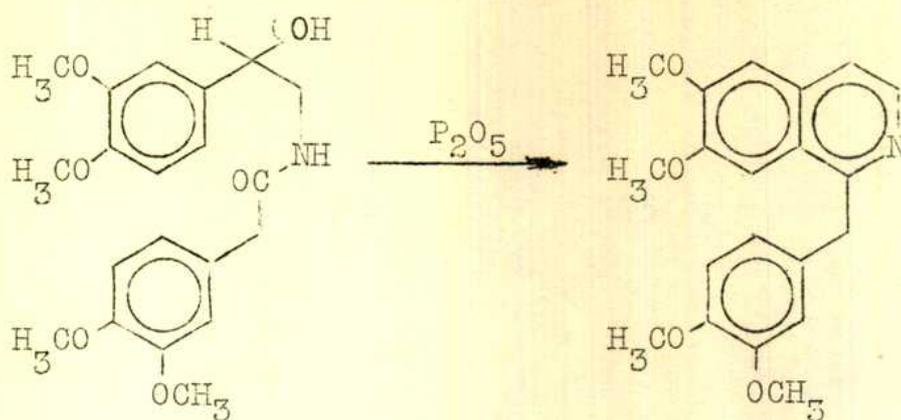


Las bencil-tetrahidro-isoquinolinas que se desca sintetizar con mayor frecuencia son bases terciarias que tienen el nitró-

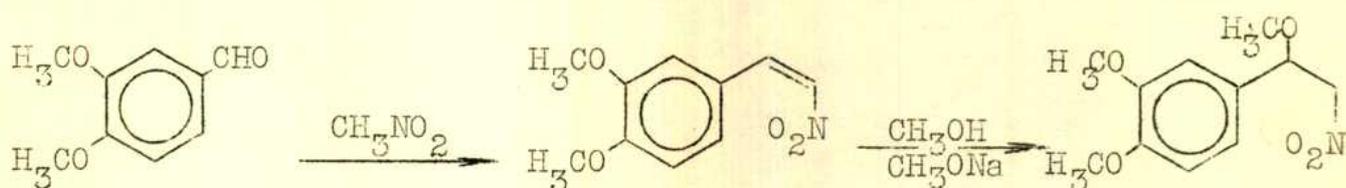
geno metilado. Por lo general conviene introducir este N-metilo preparando el iodometilato de la bencil-3,4-dihidroisocuinolina, que por reducción da directamente la base terciaria. Sin embargo se han descrito preparaciones de bencil-tetrahidroisocuinolinas secundarias que se terciarizan formando el nitrógeno y reduciendo luego el grupo formilo, o bien haciéndolas reaccionar directamente con ácido fórmico y formaldehído.

En la preparación de isoquinolinas se puede obviar la dehidrogenación catalítica que sin embargo se prefiere en algunas síntesis industriales de papaverina, introduciendo en la feniletilamina una función oxigenada conveniente, como ocurre en la síntesis clásica de Pictet y Gams (1909). Una síntesis reciente que desarrolla esta misma idea es la que se esquematiza a continuación (Aditya Chandhury y Chatterjee, 1959) :

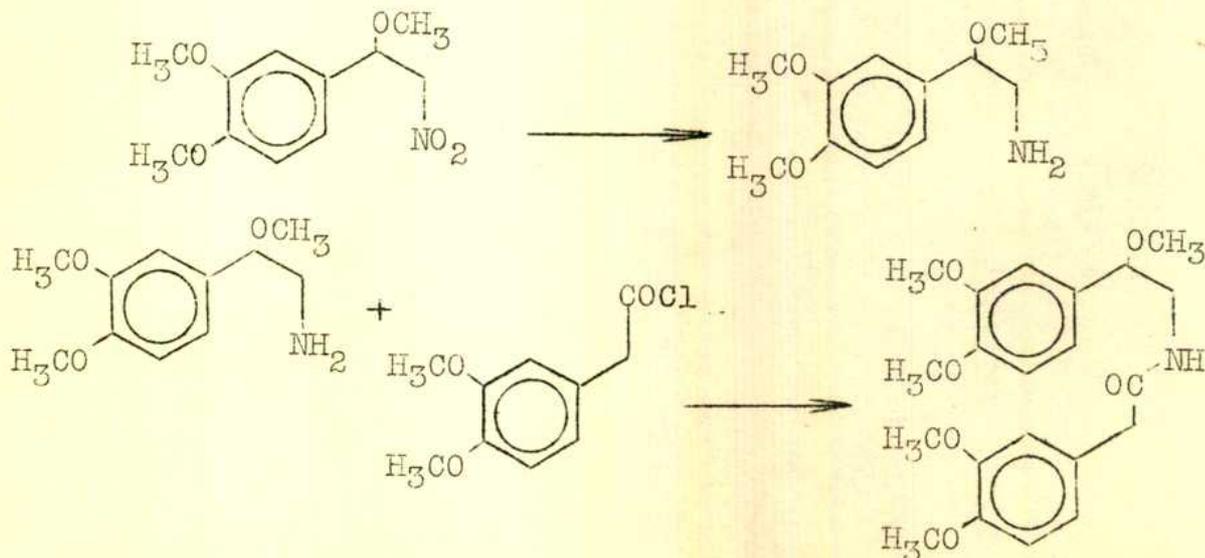


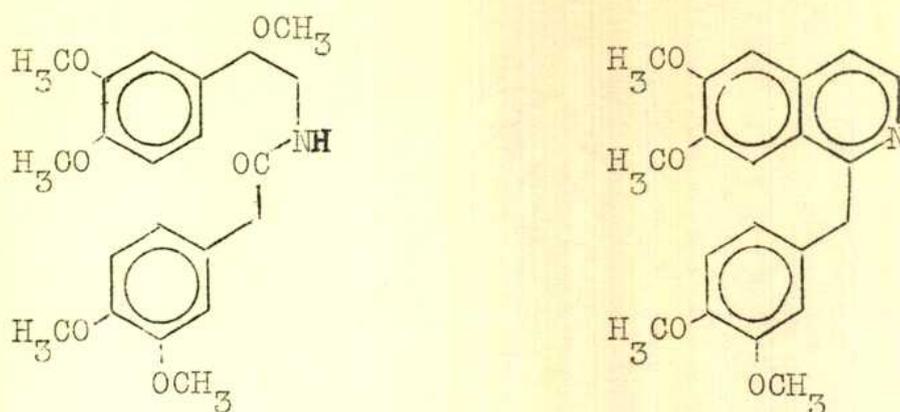


Otro ejemplo del uso de una reacción de eliminación para arometizar el núcleo isoquinolínico, esta vez en escala industrial, es el proceso Hoffmann-LaRoche, en el cual el aldehído verátrico se transforma en el nitroestireno correspondiente por condensación con nitrometano y luego se adiciona metanol a la doble ligadura del estireno :

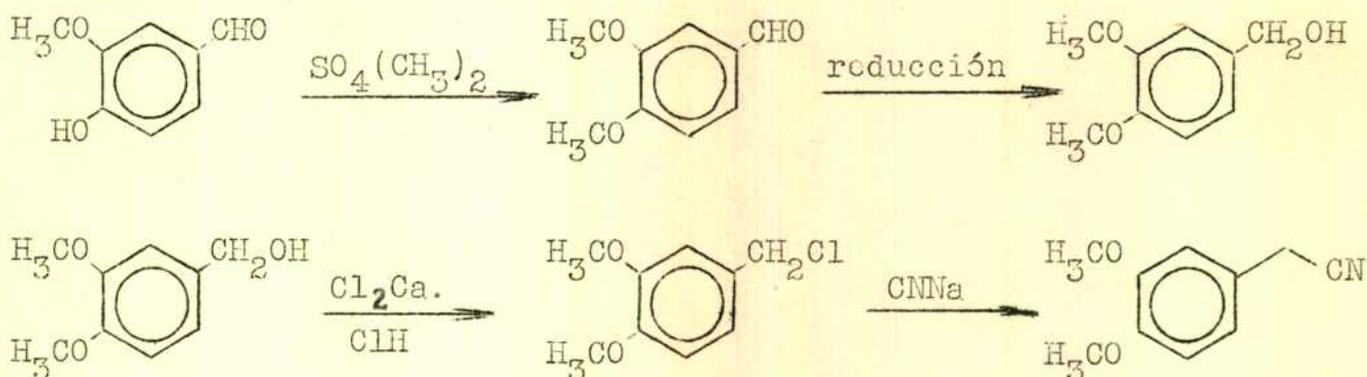


El  $\alpha$ -metoxi- $p$ -nitroetilbenceno se reduce a la amina correspondiente, que condensada con el cloruro del ácido homoverátrico da en dos pasos papaverina :

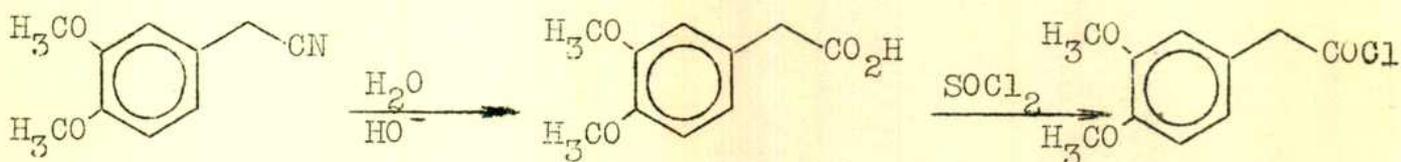




El cloruro del ácido homoverátrico y la dimctoxi- $\beta$ -feniletilamina se pueden preparar con un mínimo de reacciones intermedias a partir de vainillina, por el proceso Knoll :



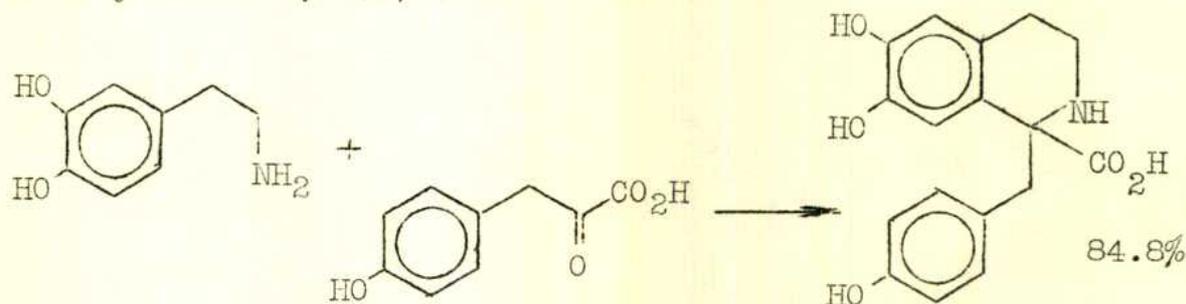
El nitrilo se reduce por una parte a la amina, y por otra se hidroliza para dar el ácido, que luego se transforma en cloruro :



Una vez preparados estos intermediarios se los condensa en dos pasos a 3,4-dihidropapaverina, que por último es dchidrogenada catalíticamente.

Si en lugar de condensar la  $\beta$ -feniletilamina con un ácido se hace con un aldehído, al producirse la ciclación en medio ácido acuoso se obtiene directamente la 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina sin necesidad de reducir un intermediario. Esta síntesis, llamada de Pictet-Spengler (1911), ha sido empleada en varios casos dentro del campo de las bencil-isoquinolinas, sobre todo con el objeto de probar, de acuerdo con viejos conceptos biogénéticos, la posibilidad de que se formaran espontáneamente estos alcaloides en condiciones fisiológicas de pH y temperatura. Como a medida que aumenta la complejidad del aldehído el rendimiento de la reacción se vuelve irregular, las síntesis preparativas de bencil-tetrahidro-isoquinolinas se siguen realizando casi siempre por medio de la reacción de Bischler-Napieralski.

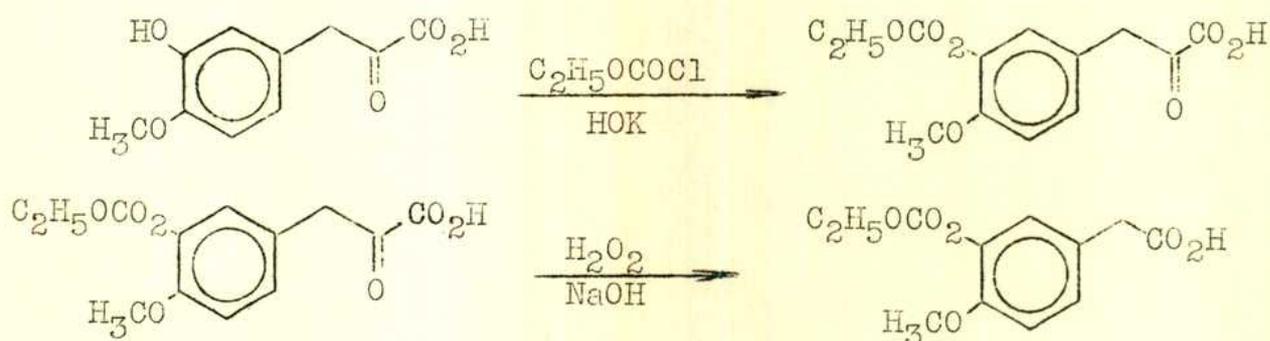
Un ejemplo particularmente exitoso de la reacción de Pictet-Spengler aplicada a la síntesis de una bencil-tetrahidro-isoquinolina en condiciones fisiológicas es este de Hahn y Stichl (1936) :



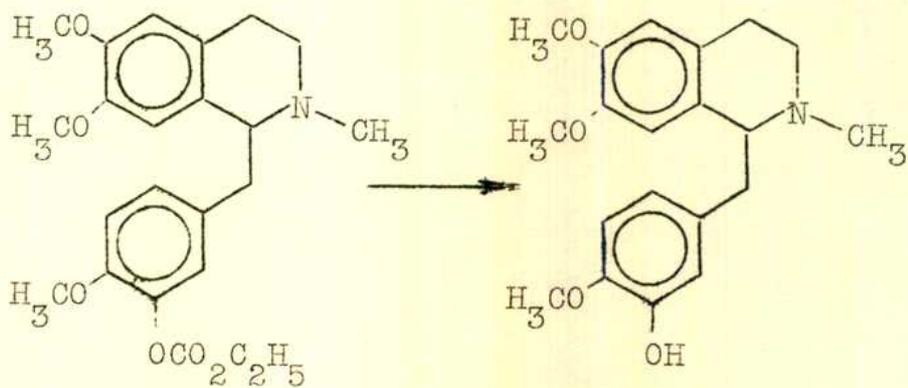
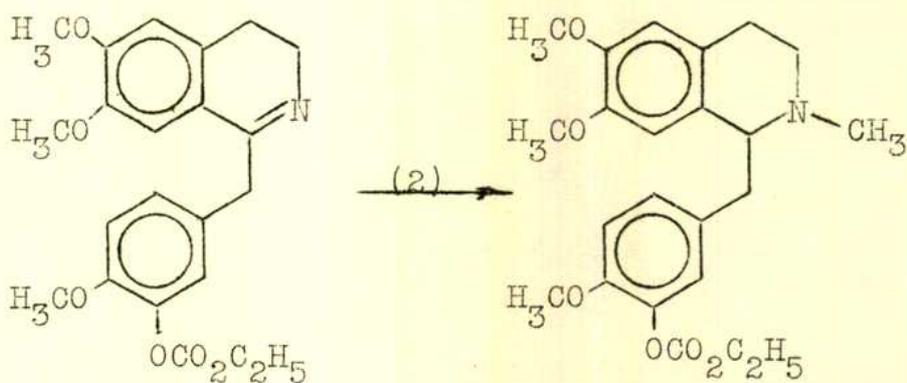
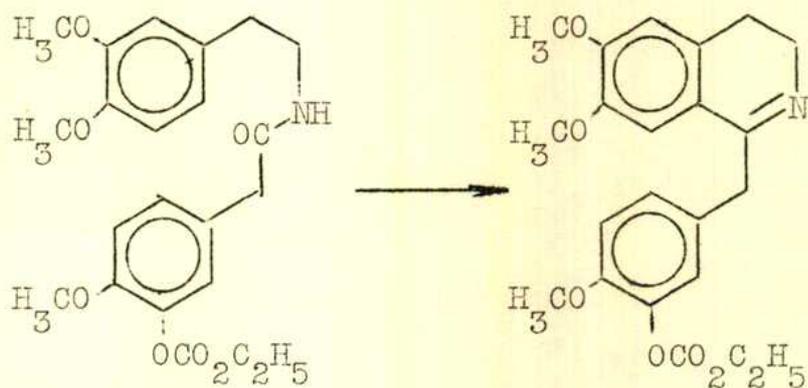
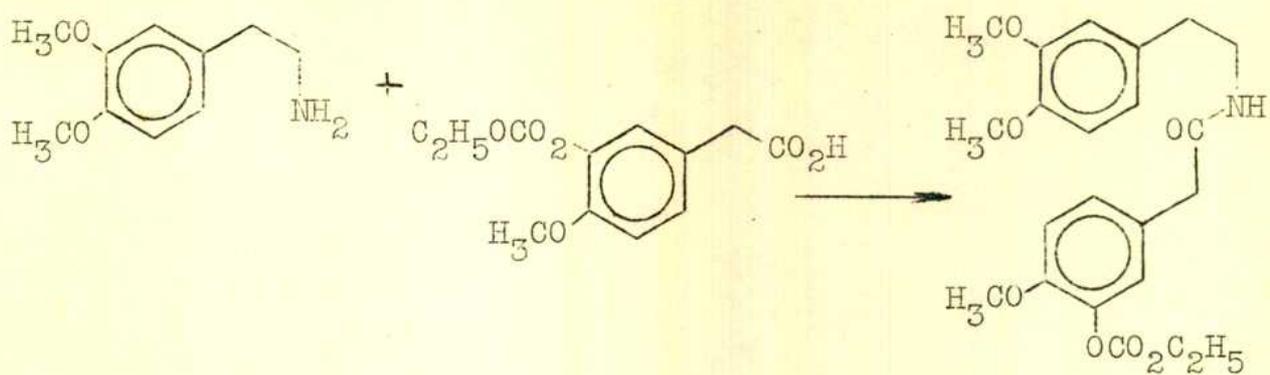
Cuando se trata de sintetizar bencil-isoquinolinas que tengan oxhidrilos fenólicos en la molécula se hace necesario proteger esos grupos frente a las condiciones

agresivas de la reacción de ciclación. Con este fin se introducen diversos restos orgánicos sobre los grupos fenólicos de la feniletilamina y/o el ácido fenilacético, que sobrevivan a la reacción de Bischler-Napieralski, pero que a la vez sean fácilmente eliminables en las etapas finales de la síntesis.

En los primeros tiempos de la química sintética de estos compuestos se utilizaba con frecuencia el grupo carbetoilo como protector; los carbonatos de arilo y etilo resultantes son suficientemente estables frente a la ciclación, pero se pueden hidrolizar con facilidad luego, liberando nuevamente el oxhidrilo fenólico. Un ejemplo interesante de este método de protección de fenoles aplicado a una síntesis de alcaloide es el de la síntesis de la laudanina, hecha por Späth y Lang (1921) :

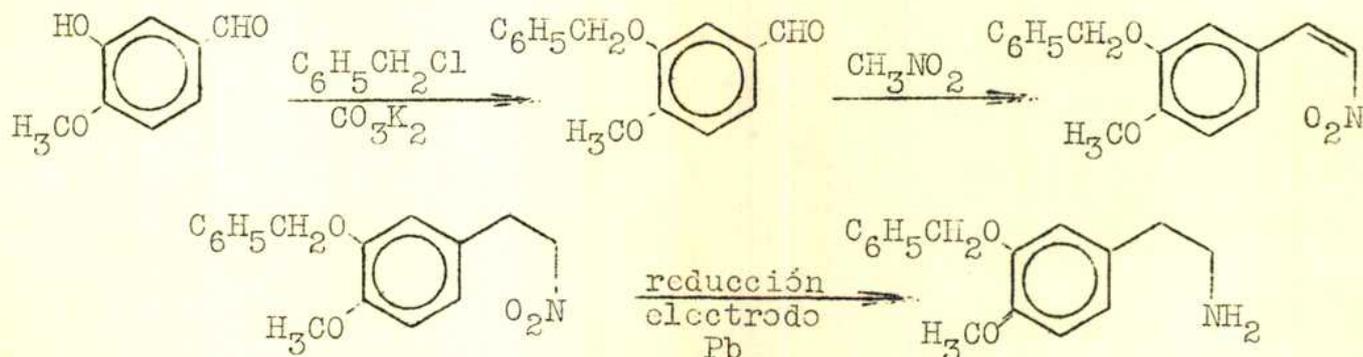


Este ácido se condensó con 3,4-dimetoxi-feniletilamina, la amida se cicló en tolueno hirviente por acción del pentóxido de fósforo, la bencil-3,4-dihidro-isoquinolina se redujo con estaño y ácido clorhídrico, y se eliminó el grupo protector con hidróxido de sodio en etanol :

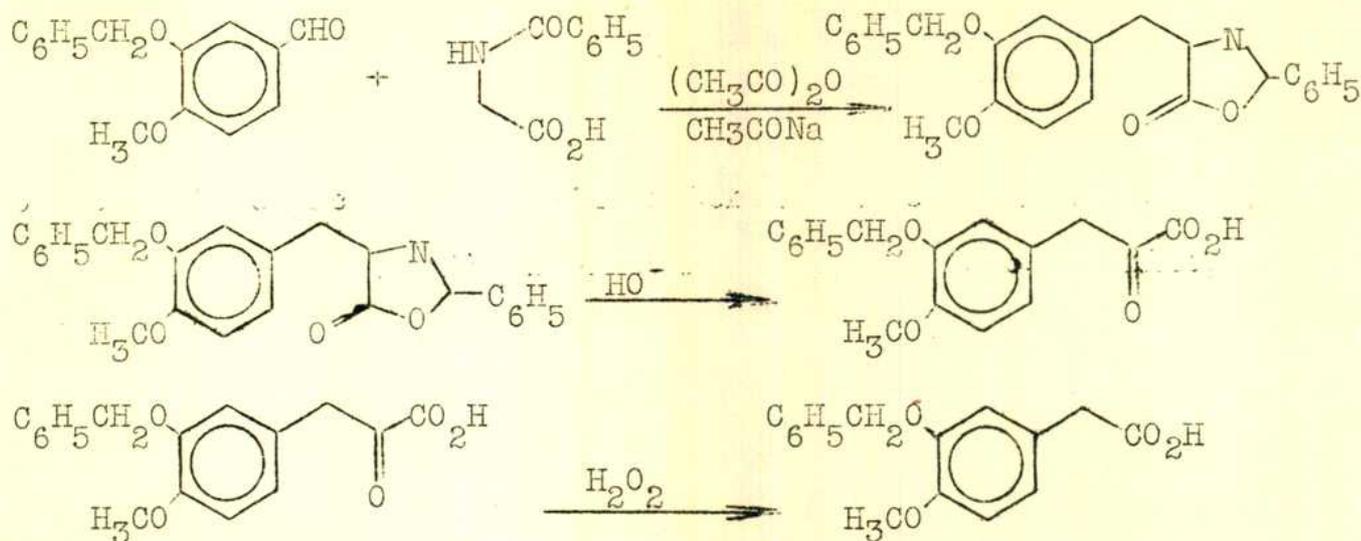


Los trabajos más recientes dan cuenta casi todos del uso del grupo bencilo para proteger funciones fenólicas. Los benciloxi-derivados de los alcaloides preparados de esta manera no son tan fácilmente hidrolizables como los carbonatos, y ésta puede haber sido una razón por la cual la bencilación tardó en imponerse como método general. Actualmente se evita la hidrólisis ácida del grupo bencilo, que requiere condiciones un poco violentas, y el resto protector se elimina por hidrogenólisis en condiciones suaves simultáneamente con la reducción del heterociclo. Uno de los primeros casos de aplicación de este método de protección de fenoles, aunque sin aprovechar aún la ruptura hidrogenolítica de la unión éterea para obtener la base fenólica, se encuentra en un trabajo de Robinson y Sugawara (1935) orientado hacia la dilucidación de un camino biogénico.

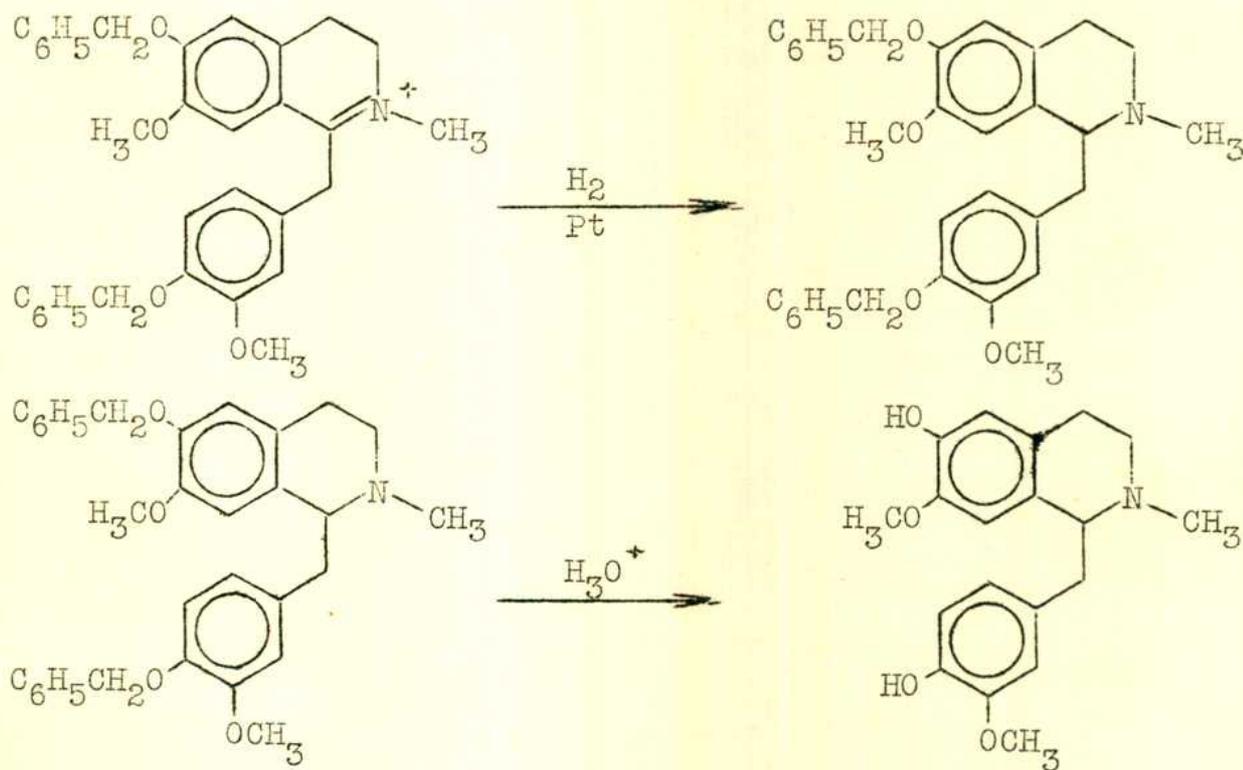
La feniletilamina necesaria se preparó a partir de iso-vainillina :



El ácido fenilacético se sintetizó partiendo de la benciloxi-iso-vainillina :

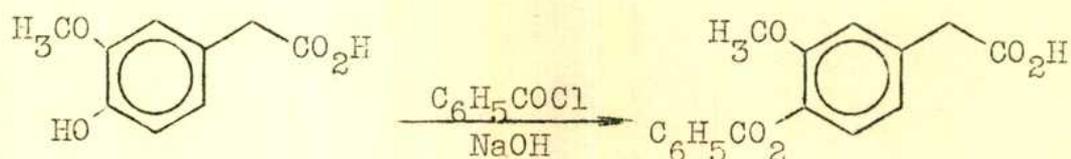


Condensando el ácido y la amina obtenidos de esta manera se preparó la bencil-3,4-dihidro-isoquinolina, que fué reducida e hidrolizada, previa cuaternización :

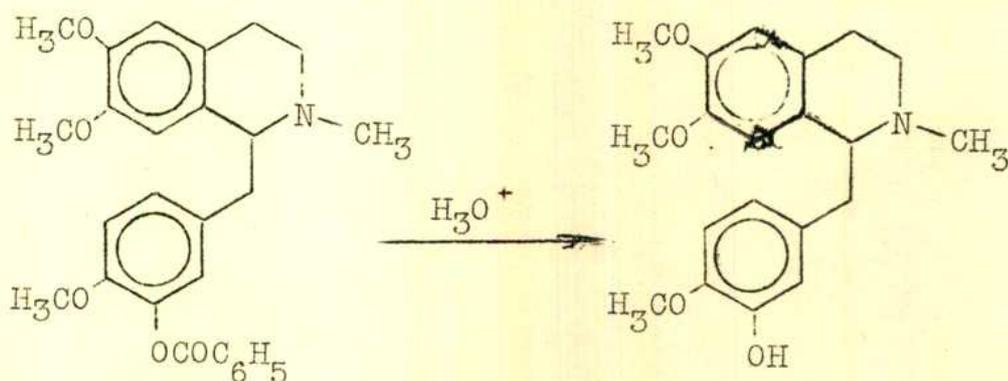


Un inconveniente que presentan los benciloxi-derivados es su difícil cristalizabilidad. Para resolver este problema se han hecho en los últimos años algunos ensayos de

protección de fenoles con grupos acilo, en particular benzoílo. Los benzoatos generalmente cristalizan bien, y los oxhidrilos fenólicos se pueden liberar por hidrólisis ácida o, como se ha hecho en el presente trabajo, por tratamiento con hidruros metálicos. Este último método presenta una ventaja análoga a la de los benciloxi-derivados, ya que la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo simultáneamente con la reducción del heterociclo. Como ejemplo de síntesis de una bencil-tetrahydro-isoquinolina fenólica empleando un grupo benzoílo como protector se cita la siguiente preparación de pseudocodamina (Frydman, Bendisch y Deulofeu, 1958) :

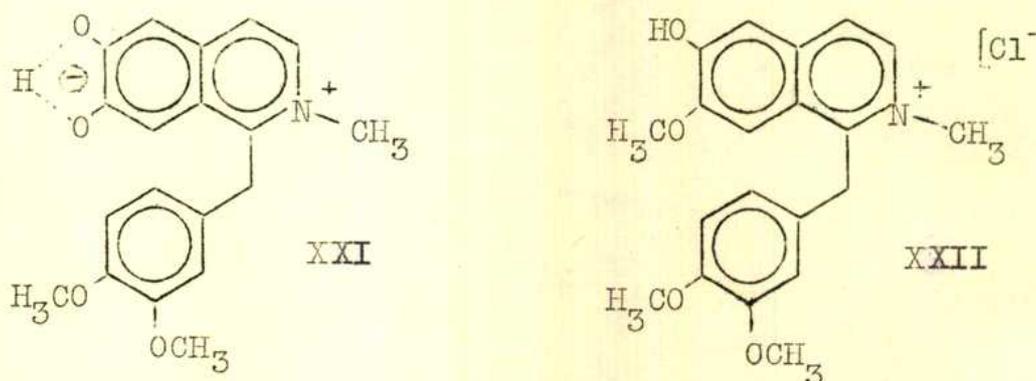


La condensación de este ácido con 3,4-dimetoxi-feniletilamina, la ciclación de Bischler-Napieralski, la N-metilación y la reducción catalítica del heterociclo se efectuaron de la manera habitual, y finalmente se eliminó el benzoílo por hidrólisis ácida :

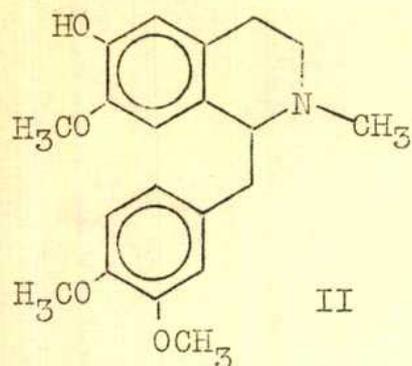
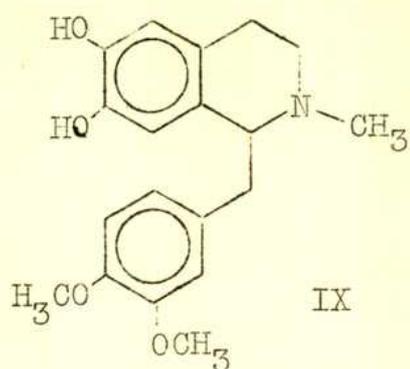


Existen dos caminos de síntesis parcial que tienen cierta importancia desde el punto de vista preparativo. Ya se ha mencionado el que permite obtener laudanina y las demás bases bencil-tetrahidro-isoquinolónicas tetrasustituídas monofenólicas por hidrólisis ácida de la laudanosina. Podría resultar de interés un nuevo estudio de esta reacción con vistas a la obtención de codamina, pseudolaudanina y pseudocodamina ópticamente activas, y eventualmente de bases con más de un oxihidrido fenólico. Estos adelantos no deberían ser demasiado difíciles de lograr con la aplicación de técnicas cromatográficas, electroforéticas o de distribución en contracorriente.

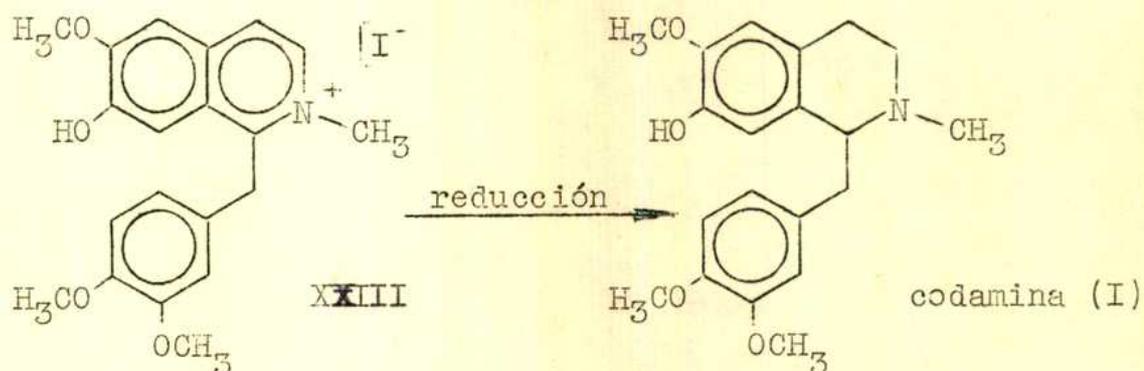
Otro método de síntesis parcial se basa en la reacción de fusión de clorhidrato de papaverina. Esta reacción tiene por productos principales la protopapaverina (XXI) y el 1(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-oxi-7-metoxi-isoquinolinio como clorhidrato (XXII) :



La protopapaverina se puede reducir por diversos procedimientos para obtener con facilidad la base difenólica IX, y el clorhidrato XXII da de la misma manera pseudolaudanina (II).



Tratando la protopapaverina con ioduro de metilo se obtiene el ioduro de una base (XXIII) isómera de la XXIV, que por reducción se fácilmente y con buen rendimiento codamina racémica.



La reacción de fusión de clorhidrato de papaverina, así como la metilación de la protopapaverina y las reducciones de los diversos intermediarios para dar las bencil-tetrahidro-isoquinolinas correspondientes, dado el particular interés que tienen para el presente trabajo se tratan más extensamente en capítulos aparte.

LA REACCION DE FUSION DEL CLORHIDRATO DE PAPAVERINA

En 1903 Pictet y Kramers se plantearon la posibilidad de obtener por eliminación de una parte de los grupos metilo de la papaverina compuestos intermedios entre dicho alcaloide y la papaverolina, que tuvieran a la vez metoxilos y oxhidrilos. Les interesaba particularmente poder eliminar un solo grupo metilo de manera que por reducción del iodometilato del producto se obtuviera laudanina. Para lograr su propósito los autores hirvieron una solución de papaverina en un gran exceso de ácido clorhídrico concentrado, pudiendo aislar una base muy oxidable que daba un picrato y un cloroplatinato estables, cuyos análisis indicaban que se trataba de una dimetil-papaverolina.

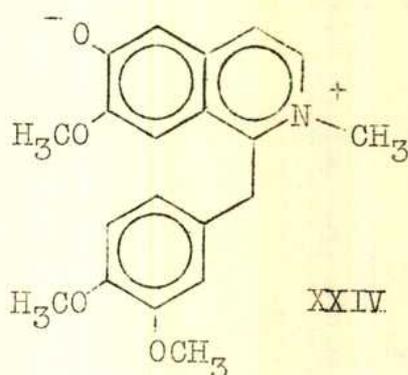
Del resultado precedente dedujeron Pictet y Kramers que la acción del ácido clorhídrico en exceso era demasiado enérgica, y que para eliminar un solo grupo metilo sería necesario hacer reaccionar la papaverina con una cantidad equimolecular del ácido. Esta condición fué realizada calentando gradualmente clorhidrato de papaverina. A partir de los 170° la sal comenzó a fundir con desprendimiento de gases combustibles "que tenían el olor del cloruro de metilo", y después de mantener la temperatura a 195-200° durante veinte minutos se dejó enfriar la masa que solidificó en forma vidriosa. De este producto los autores pudieron aislar una base que llamaron

trimetil-papaverolina, que se descomponía a 240° y cuyo análisis coincidía con los valores esperados. Prepararon también varias sales, el iodometilato de punto de fusión 63-64° (solvatado) y el clorometilato. Por reducción de este último obtuvieron una base que fundía a 76° y que llamaron provisoriamente isolaudanina, considerando que en esta reacción el ácido clorhídrico ataca un metoxilo que no ocupa la posición correspondiente al oxhidrilo de la laudanina.

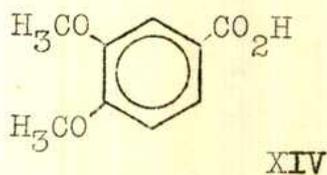
El mismo año (1903) Hesse estudió independientemente la fusión del clorhidrato de papaverina demostrando que se desprendía cloruro de metilo, y llamando protopapaverina al producto principal de la reacción. Su base fundía a 260° con oscurecimiento desde los 240°. Este autor, como Pictet y Kramers, halló la composición correcta de la protopapaverina correspondiente a la fórmula  $C_{19}H_{19}NO_4$  y preparó una serie de sales, abandonando luego el problema.

Después de demostrar la estructura de la codamina (1926), Späth y Epstein (1928) se interesaron por la protopapaverina como posible materia prima para la síntesis de dicho alcaloide. En consecuencia reestudiaron la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina, realizándola a una temperatura más elevada (235°) y estudiando los diversos productos sólidos de la misma. Obtuvieron así una protopapaverina que fundía a 279-280° y cuyo clorhidrato hidratado fundía, como el de Pictet, a 66-67°. Los autores confirmaron ante todo la

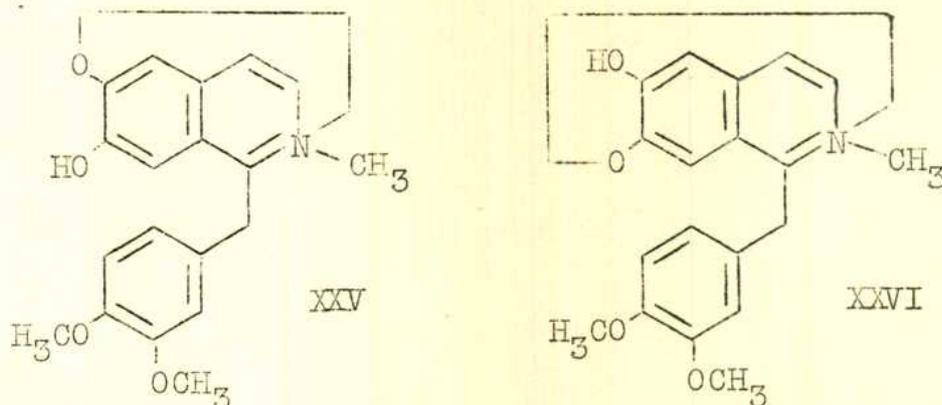
fórmula bruta, y luego intentaron metilar la protopapaverina con diazometano sin obtener la papaverina esperada, sino la fenolbetaina XXIV, preparada antes por Decker y Dunant (1908) y cuya estructura había sido demostrada inequívocamente por Späth y Epstein en 1926, lo cual indicaba que la base en estudio no era simplemente una papaverina parcialmente demetilada.



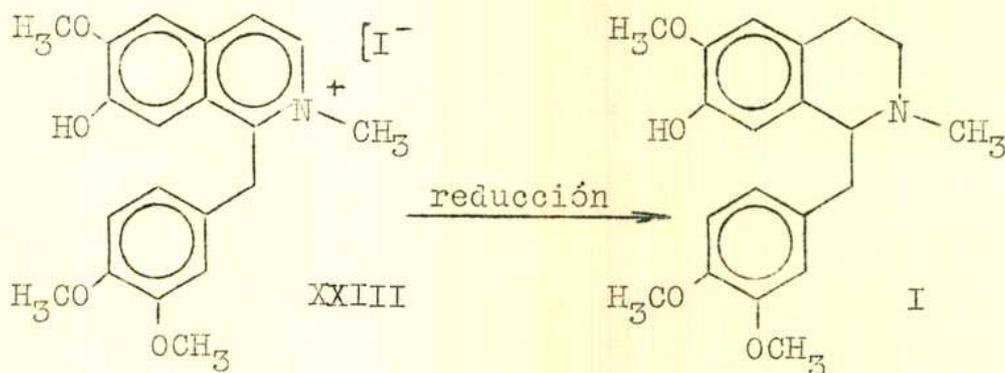
La determinación de metoxilos indicó que la molécula sólo contenía dos de estos grupos, y se pudo demostrar por análisis la presencia de un N-metilo. Reduciendo protopapaverina y metilando el producto con diazometano se obtuvo (+)-laudanosina, lo que confirmó el resultado anterior y demostró que el esqueleto fundamental de la papaverina no se había alterado durante la fusión. Por acción del permanganato de potasio sobre protopapaverina se aisló ácido verátrico (XIV), que sirvió para demostrar que el resto dimetoxi-bencilo de la molécula permanecía intacto.



De todos estos resultados se dedujo que la protopapaverina debería tener una de las dos fórmulas siguientes :



La obtención de la fenolbetaina XXIV por tratamiento de la protopapaverina con diazometano indicaba para Späth y Epstein que en la posición 7 de la molécula de isoquinolina debía haber un oxhidrilo fenólico que se metilaba selectivamente. Con ioduro de metilo los mismos autores obtuvieron un iodometilato (XXIII) que no pudieron cristalizar, y que por reducción dió (-)-codamina (I), también amorfa, estableciendo claramente que la metilación se había producido en la posición 6 de la molécula.



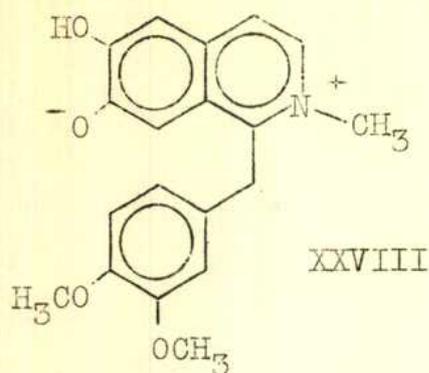
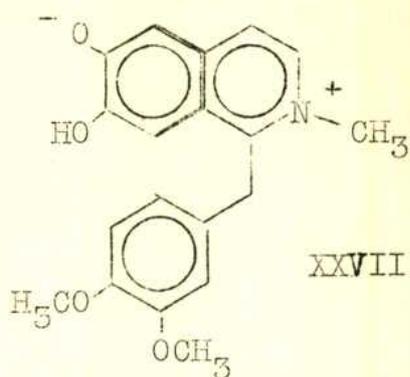
Estos resultados los llevaron a elegir sin titubeos la primera de las estructuras precedentes (XXV) para la protopapaverina.

Durante el transcurso del presente trabajo se hicieron algunos intentos de metilación de protopapaverina con diazometano sin obtener en ningún caso el resultado deseado. Como la protopapaverina es muy poco soluble en los diversos solventes que se utilizan para trabajar con diazometano, la reacción se debe llevar a cabo en un sistema heterogéneo. Cabe pensar que las condiciones necesarias para la metilación deben ser un tanto críticas, y por lo tanto de difícil reproducibilidad. Como nuestro interés por preparar la base metilada en la posición 7 de la molécula estaba dirigido hacia la síntesis de pseudolaudanina, y como el precursor se obtiene directamente en la fusión, no se insistió en estos ensayos.

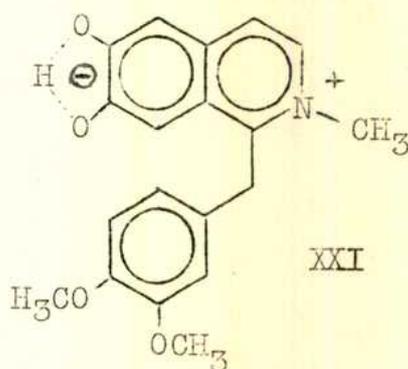
También se hizo reaccionar protopapaverina con yoduro de metilo en tubo cerrado a 100°, de acuerdo con la técnica de Späth y Epstein. El examen cromatográfico del producto amorfo reveló la presencia de la base XXIV en una proporción cercana al diez por ciento además del producto principal XXIII que da por reducción (±)-codamina (I). Disolviendo esta mezcla en isopropanol se pudo obtener el iodometilato XXIII en forma cristalina fácilmente purificable por recristalización del mismo solvente, alcanzándose un punto de fusión de 131-133°. El iodometilato de protopapaverina puro dió por reducción una (±)-codamina que fué cristalizada, de punto de fusión 106-108°, no registrándose en la literatura ningún otro caso de cristalización de estas dos sustancias.

Del trabajo de Späth y Epstein se colige que estos autores consideraban el yoduro de metilo como un reactivo específico para iones fenato y, en consecuencia, fenol-betaínas. La relativa inespecificidad de la metilación de la protopapaverina con este reactivo indica que, si se mantiene el mismo criterio, hay que suponer que las dos funciones oxigenadas de las posiciones 6 y 7 del núcleo isoquinolínico participan de cierto carácter iónico. En otras palabras, aún haciendo abstracción de las estructuras canónicas del sistema aromático, no se puede decir que la carga negativa de esta fenol-betaína esté localizada; por el contrario, resulta lógico suponer que dicha carga se distribuye entre los dos oxígenos unidos al núcleo isoquinolínico. De esta manera la diferente reactividad de ambos oxígenos frente al yoduro de metilo debe explicarse por medio de una conjunción de factores polares y estéricos, ya que a su presumiblemente distinta participación en la formación de la fenol-betaína se debe agregar un distinto grado de protección o impedimento estérico para cada uno de ellos.

A la luz de los conocimientos actuales resulta preferible escribir las fórmulas de las dos protopapaverinas propuestas por Späth y Epstein como zwitteriones o iones dipolares :

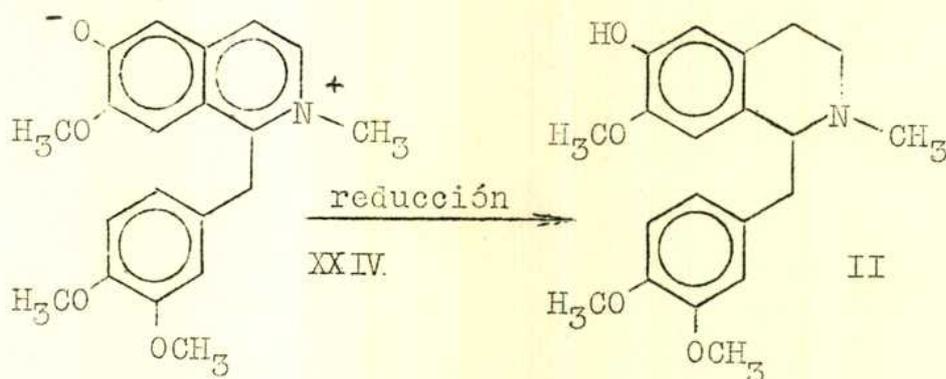


Por lo que se verá, sin embargo, no se dispone de datos que permitan negar la existencia de un equilibrio tautomérico entre las dos formas. Observando las dos fórmulas zwitteriónicas anteriores se ve que en ambos casos el hidrógeno ácido puede estar muy cerca de un oxígeno cargado negativamente. Esta situación hace pensar no ya en una tautomería en la cual dicho hidrógeno puede migrar de un oxígeno a otro, sino en una agrupación atómica en la que el hidrógeno formaría un puente entre los dos oxígenos que comparten la carga negativa :



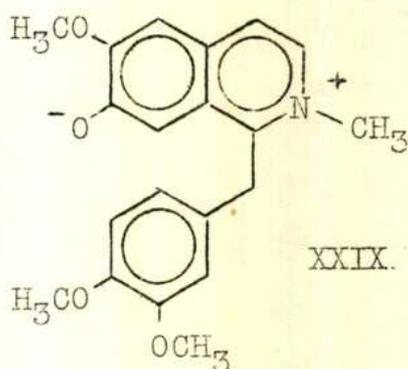
Esta hipótesis se encuentra abonada por los datos del espectro infrarrojo de esta sustancia, que presenta una absorción bastante fuerte en la zona  $2900-3100\text{ cm}^{-1}$ , característica de oxhidrilos fenólicos que forman quelatos.

En el curso de su estudio de la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina Späth y Epstein aislaron de la mezcla de productos un 25 por ciento del clorhidrato XXII de la base XXIV que había sido preparada antes por otro método (Decker y Dunant, 1908). Quienes la habían preparado por primera vez le asignaron correctamente la estructura a menos de las posiciones relativas del grupo metoxilo y de la función fenato en la porción isoquinolinica de la molécula. En 1913 Decker y Eichler redujeron el compuesto que llamaban N-metil-nor-papaverinio, obteniendo así por primera vez la pseudolaudanina (II). Al demostrar Späth y Epstein (1926) la estructura de este isómero de la laudanina y de la codamina, quedó definitivamente establecida la de su precursor totalmente aromático.

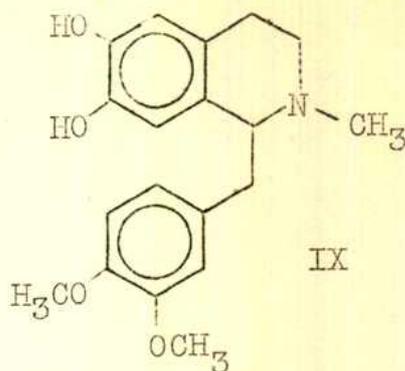


Späth y Epstein aislaron del producto de fusión 41 por ciento de protopapaverina y 25 por ciento del clorhidrato XXII de la base XXIV. En el residuo amorfo sólo pudieron caracterizar una pequeña cantidad de protopapaverina impura, no encontrando papaverina sin descomponer. Reduciendo este residuo obtuvieron una nueva mezcla que fraccionaron con

éter en dos porciones de diferentes solubilidades, que no pudieron ser cristalizadas y que representaban cada una aproximadamente 10 por ciento de la sustancia inicial. La fracción más soluble en éter dió un picrato que resultó idéntico al de la (+)-codamina; por lo tanto en la reacción de fusión debía producirse un N-metil-nor-papaverinio isómero de la base de Decker y Dunant (XXIV), cuya fórmula estructural debería ser



La fracción menos soluble en éter fué purificada parcialmente y metilada con diazometano, obteniéndose (+)-laudanosina (V). Oxidando la base se obtuvo ácido verátrico (XIV), lo que indicaba que los dos grupos metoxilo del resto bencílico de la molécula se mantenían intactos. Etilando y oxidando el producto de etilación con permanganato de potasio se obtuvo ácido 4,5-dietoxi-ftálico (XXX), con lo cual quedó demostrado que este producto de reducción del residuo amorfo de la fusión era 1(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (IX).



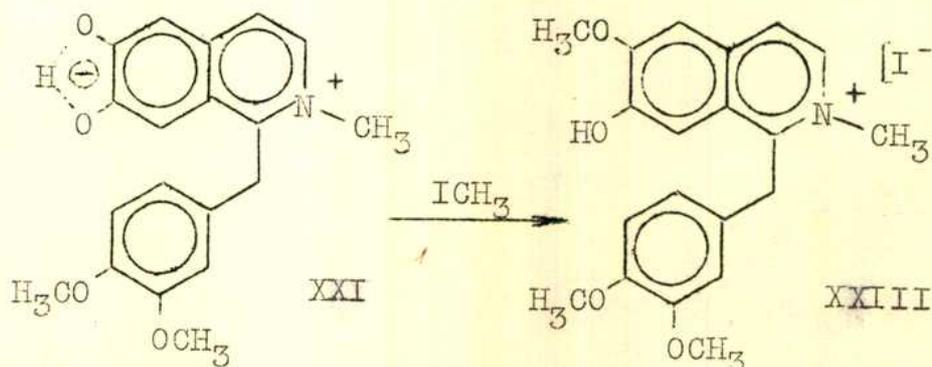
Späth y Epstein supusieron que la sustancia que daba por reducción esta base era el "isómero" XXVII de la protopapaverina. Como ya se ha visto, no existen motivos para creer en la existencia independiente de tal isómero. Por lo tanto corresponde decir que el residuo amorfo de Späth y Epstein contenía también protopapaverina en cantidad apreciable.

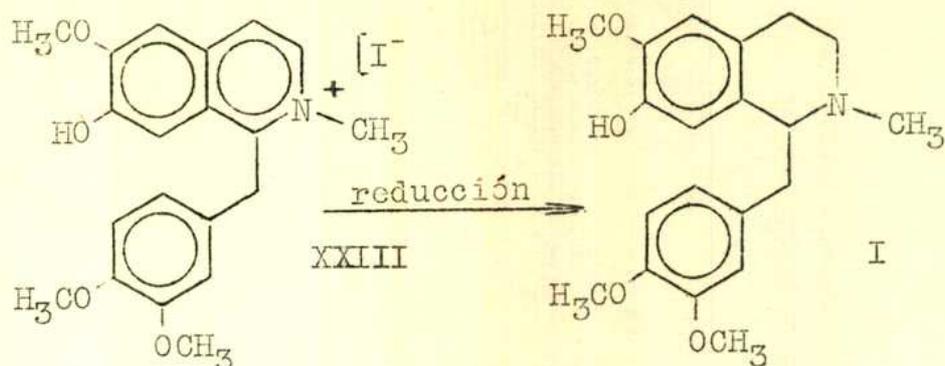
En el trabajo actual se aislaron protopapaverina y el clorhidrato XXIII de la fenolbetaína XXIV, obteniéndose un rendimiento bastante mejor de este último producto que el descrito con anterioridad (37% contra 25%). Por cromatografía sobre papel del residuo amorfo se confirmaron en general los resultados de Späth y Epstein. Una diferencia con respecto a los resultados de los químicos vieneses es la caracterización de papaverina en el producto de fusión, que fué reconocida por cromatografía en papel y luego aislada y cristalizada usando una columna de alúmina. Tal como se dijo antes, Späth y Epstein no pudieron encontrar papaverina en esta mezcla, por lo que supusieron que la reacción era completa. La discrepancia parecería deberse no a las muy pequeñas diferencias de técnica

aplicadas en la reacción de fusión, sino más bien a la sensibilidad de la cromatografía como método analítico, que permite revelar cantidades de compuestos que no podrían cristalizar en presencia de masas apreciablemente mayores de otras sustancias.

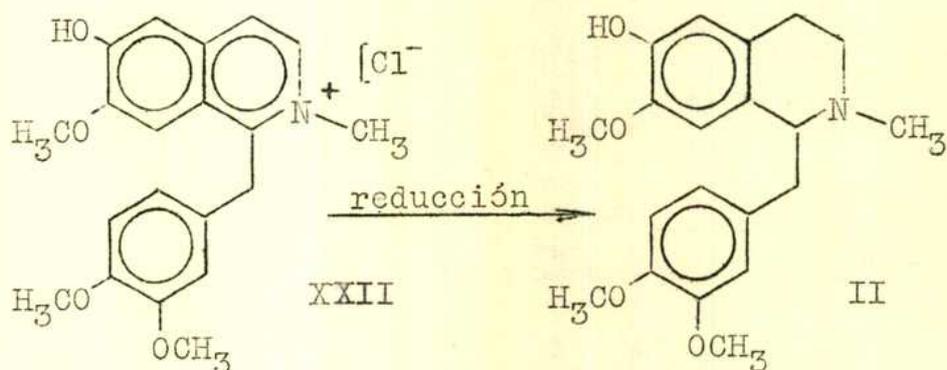
Además de la mancha correspondiente a papaverina, de Rf alto, los cromatogramas en papel indicaban la presencia de la base XXIV de Decker, y de su isómero XXX, así como de protopapaverina. Estas sustancias no fueron aisladas, pero sus valores de Rf y sus fluorescencias bajo rayos ultravioleta fueron comparadas con testigos, confirmando de esta manera las conclusiones de Späth y Epstein.

El análisis de la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina realizado en este trabajo permitió decidir en favor de su empleo como punto de partida para la síntesis de codamina y pseudolaudanina. En efecto, esta reacción da como producto principal protopapaverina, que se metila con buen rendimiento para dar el iodometilato XXIII, que por reducción da (+)-codamina :

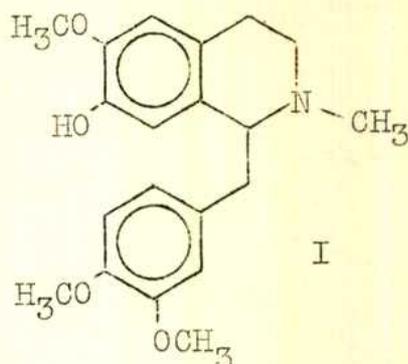




Por otra parte el clorhidrato XXII de la base XXIV, otro producto importante de la reacción, se puede reducir directamente para obtener sin dificultad (±)-pseudolaudanina :



Los pocos pasos requeridos para llegar a la codamina y la pseudolaudanina, así como la sencillez y buen rendimiento de las diversas reacciones, orientaron la elección de un camino sintético hacia la fusión del clorhidrato de papaverina. La decisión se vió reforzada por la economía de la materia prima, que se produce en escala industrial, y se puede decir ahora que el método elegido es en este momento el más conveniente para obtener en el laboratorio las dos bases que son objeto del presente trabajo.

CODAMINA

La codamina (I) es un alcaloide menor del opio, que fué aislado por primera vez por Hesse en 1870 de las aguas madres etéreas de la laudanina, estimando este autor que la nueva base se encontraba en el opio turco en una proporción de 0.0033 por ciento. En 1926 Machiguchi demostró la presencia de codamina en el opio japonés; el trabajo original no pudo ser consultado y el resumen del *Chemisches Zentralblatt* trae pocos datos, de manera que sólo se puede suponer que este alcaloide fué cristalizado nuevamente en ese año, ya que los métodos cromatográficos que hubieran permitido una identificación sin aislamiento previo no eran aplicados todavía. Por último, Brochmann-Hanssen, Nielsen y Utzinger (1965) aislaron nuevamente la codamina del opio por cromatografía preparativa en capa delgada, y la cristalizaron de heptano.

Hesse describe la base con un punto de fusión de 126-127°, dato con el cual coincide el resultado de Brochmann-Hanssen y colaboradores según quienes la codamina funde a 126.6°.

La (+)- y la (-)-codamina preparadas por nosotros también funden a 126-127°.

En los trabajos de Hesse no se encuentra ninguna referencia al poder rotatorio de este alcaloide, y al no aparecer este dato en la literatura posterior se pudo creer que las muestras de que se disponía eran demasiado pequeñas, o que el poder rotatorio era demasiado bajo para ser medible. La primera medición de poder rotatorio de la codamina de que se tiene noticias, fué realizada por el grupo de Battersby (comunicación personal, 1964) sobre un producto sintético resuelto en sus antípodas ópticos por cristalización de los di-benzoil-tartratos del O-bencil-derivado de la base; la (+)-codamina no pudo ser cristalizada, y el poder rotatorio fué determinado sobre el clorhidrato :  $[\alpha]_D = +59^\circ$  (c = 0.5, H<sub>2</sub>O) Brochmann-Hanssen y colaboradores (1965) pudieron determinar el poder rotatorio de la base natural cristalizada por ellos, obteniendo el valor  $[\alpha]_D^{23.5} = +75.5^\circ$  (c = 0.5, etanol 95%). Por otra parte, la (+)- y la (-)-codamina cristalizadas en el curso de nuestro trabajo presentan los poderes rotatorios  $[\alpha]_D^{15} = +66.1 \pm 1.5^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%) y  $[\alpha]_D^{17.5} = -68.8 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%). Nuestros clorhidratos de (+)- y (-)-codamina, no cristalizados, dieron poderes rotatorios de +59° y -60° respectivamente, determinados en ácido clorhídrico 1N y por lo tanto comparables con el resultado de Battersby.

En las publicaciones de Hesse (1870-1872)

se describe la cristalización de la codamina natural de éter etílico como pequeñas agujas, y de etanol como grandes prismas hexagonales. Los dos enantiómeros de este alcaloide fueron cristalizados por nosotros de éter de petróleo durante el presente trabajo, obteniéndose también agujitas; se pudo reproducir además la obtención de prismas hexagonales de cerca de un centímetro de largo por evaporación lenta de soluciones etanólicas de (+)- y (-)-codamina.

Los cristales de las codaminas ópticamente activas son muy solubles en cloroformo, metanol y etanol, en acetona y en acetato de etilo, y bastante solubles en éter, en benceno y en agua caliente. Según Hesse la codamina natural es también muy soluble en éter de petróleo; sin embargo nosotros hemos podido recrystalizar los dos enantiómeros y la base racémica de este solvente con rendimientos aceptables.

Hesse describió en los mismos trabajos un iodhidrato cristalino de (+)-codamina y un cloroplatinato amorfo que al parecer no resultarían útiles para su caracterización. El grupo de Battersby preparó (1964) un clorhidrato de (+)-codamina cristalino, de punto de fusión 123°, cuyo poder rotatorio fué determinado según se dijo antes. En el trabajo presente no se obtuvo el clorhidrato en forma cristalina, pero en cambio se pudieron preparar los picratos de (+)- y (-)-codamina, que funden a 148°. El picrato de (-)-codamina tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{24} = -84.8 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). También hemos

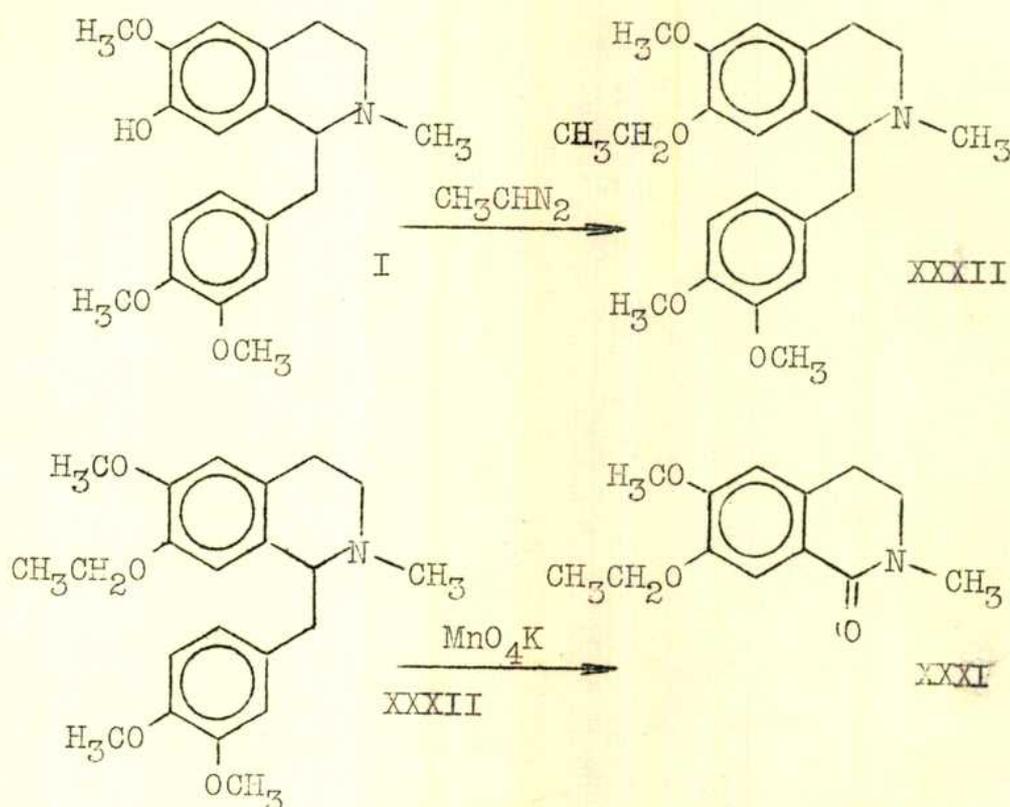
preparado los iodometilatos de (+)- y (-)-codamina, de punto de fusión 200° y poderes rotatorios de  $[\alpha]_D^{20} = +97.6 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%) y  $[\alpha]_D^{20} = -100 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%) respectivamente.

Con soluciones de cloruro férrico la codamina da una coloración verde oscura, lo que sugiere la presencia de un oxhidrilo fenólico. La solución del alcaloide en ácido sulfúrico concentrado puro es incolora a temperatura ambiente, pero calentándola a 150° se desarrolla una coloración roja violácea. Si el ácido sulfúrico contiene sales férricas la solución de codamina a temperatura ambiente es azul verdosa y en caliente vira a violeta oscuro. Con ácido nítrico concentrado se obtiene una coloración verde oscura.

La fórmula  $C_{20}H_{25}NO_4$  fué establecida por Hesse (1870) y confirmada por Späth y Epstein en 1926, quienes determinaron la estructura de este alcaloide. Estos últimos autores metilaron codamina natural obteniendo (+)-laudanosina, con lo cual quedó demostrado que se estaba en presencia de una bencil-tetrahydro-isoquinolina tetrasustituída terciaria; este resultado confirmaba por otra parte los resultados analíticos que indicaban la existencia en la molécula de tres metoxilos y un N-metilo, quedando por lo tanto un oxhidrilo fenólico en una posición indeterminada. Otra conclusión que se pudo extraer inmediatamente del resultado de la metilación de la codamina fué que el alcaloide natural pertenece a la misma serie

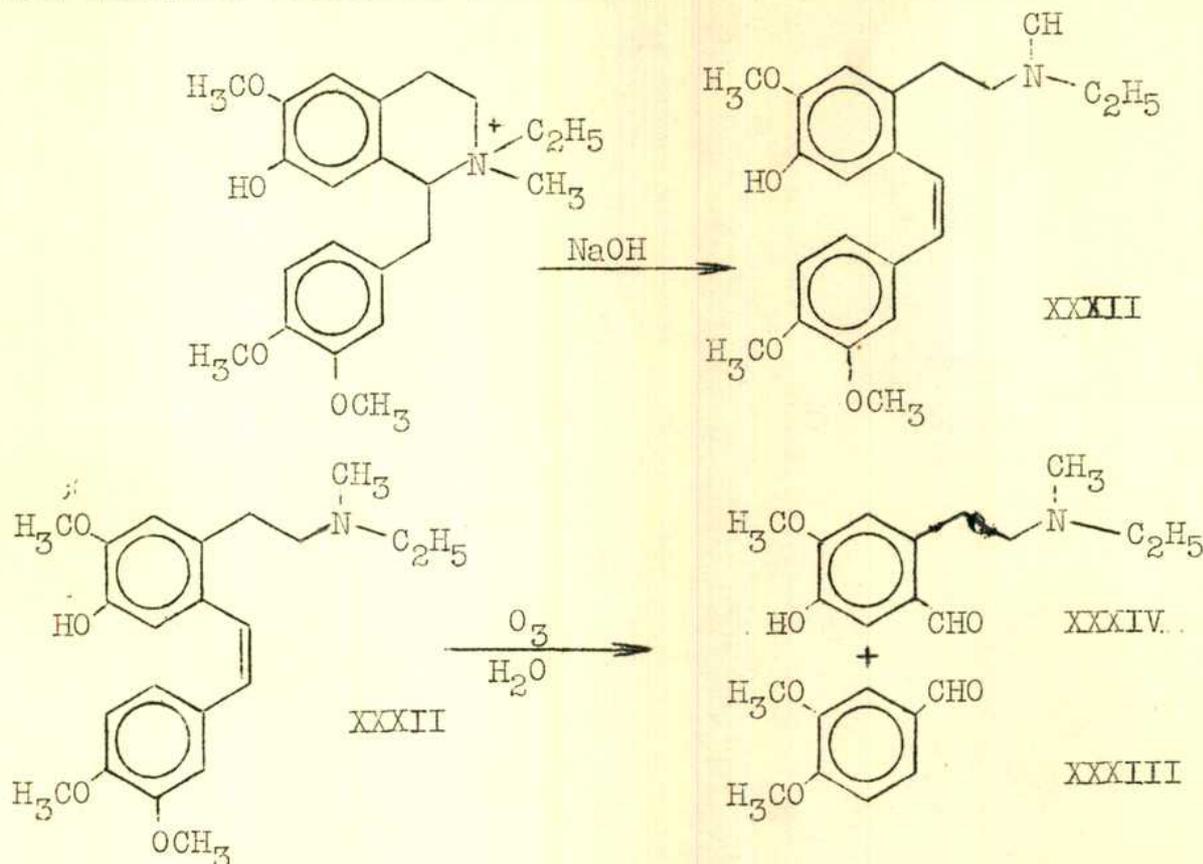
óptica que la (+)-laudanosina, que en un trabajo de Corrodi y Hardegger (1956) fué asignada de manera absoluta.

Para establecer la posición del oxhidrilo fenólico Späth y Epstein etilaron la codamina con diazoetano, y oxidaron el producto de reacción con permanganato de potasio en condiciones muy suaves. Trabajando de esta manera pudieron aislar la 2-metil-6-metoxi-7-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1 (XXXI), de modo que quedó demostrado que la codamina es el 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinol-7 (I).



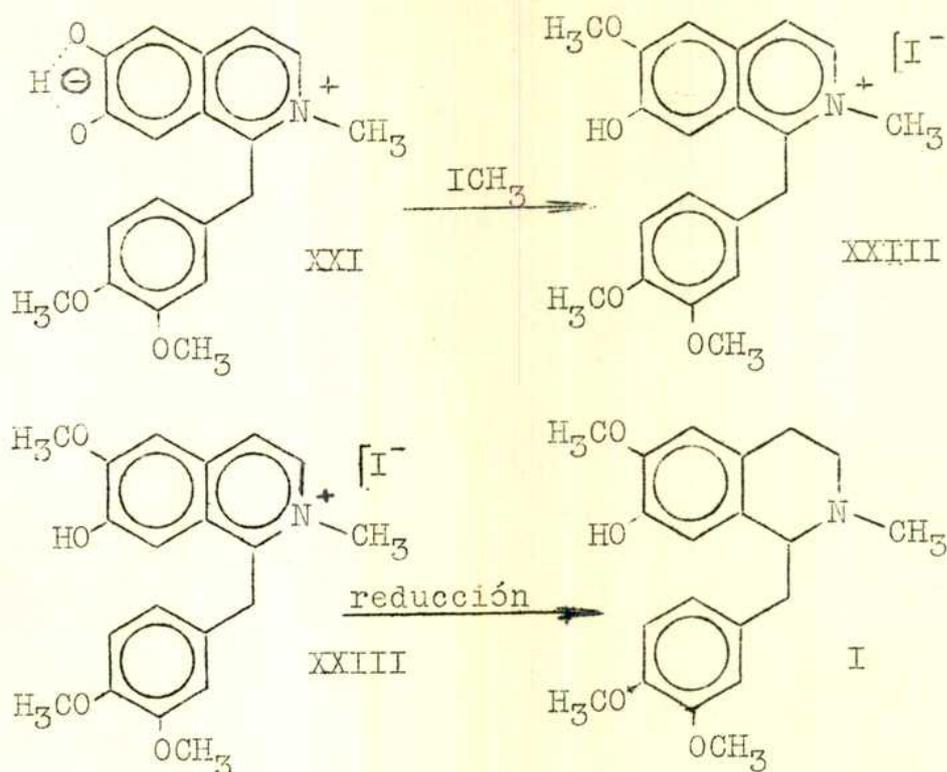
Schöpf y Thierfelder (1939) obtuvieron una prueba adicional de la estructura de la codamina descomponiendo su sulfocetilato con una solución caliente de hidróxido de sodio.

Pudieron aislar así la "des-base" XXXII, que por ozonización dió aldehído verétrico (XXXIII) y el aldehído XXXIV :



La codamina racémica fué sintetizada por primera vez por Späth y Epstein (1928) aprovechando la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina, ya estudiada anteriormente por Pictet y Kramers y por Hesse (1903). El producto principal de esta reacción, protopapaverina, se metiló selectivamente con ioduro de metilo para dar el ioduro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-metoxi-isoquinolinol-7 (XXIII), que no pudieron cristalizar y que convirtieron en el cloruro ; éste a su vez fué reducido con estaño y ácido clorhídrico para dar la codamina racémica, que obtenida como un aceite no cristalizó, pero dió con facilidad un picrato cristalino de punto

de fusión 187-188° :

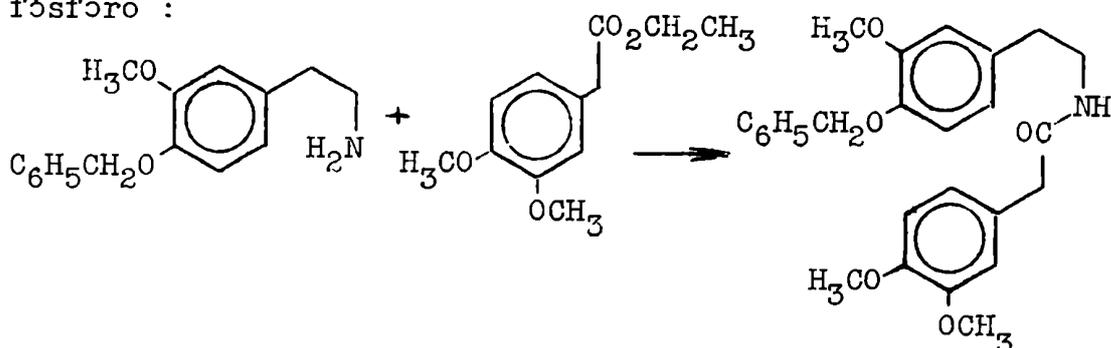


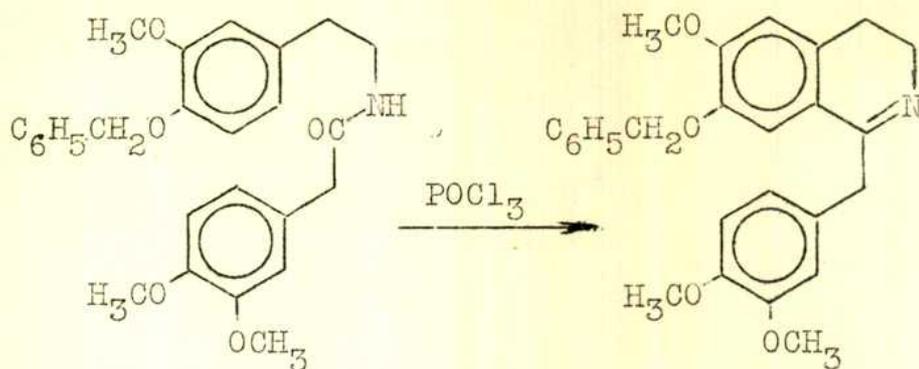
Schöpf y Thierfelder repitieron la síntesis (1939) por un camino similar, con la diferencia de que en lugar de reducir la base totalmente aromática con estaño y ácido clorhídrico la sometieron a una hidrogenación catalítica, obteniendo también (+)-codamina amorfa.

En el curso del presente trabajo se siguió nuevamente la síntesis de Späth y Epstein, lográndose cristalizar esta vez el iodometilato de protopapaverina (XXIII), que libre de la base XXIV, funde a 131-133°. Este iodometilato purificado fué reducido sin transformarlo en cloruro mediante la acción del borohidruro de sodio. La (+)-codamina preparada de esta manera pudo ser cristalizada de éter de petróleo, dando un punto de fusión de 106-108°. La base racémica fué caracte-

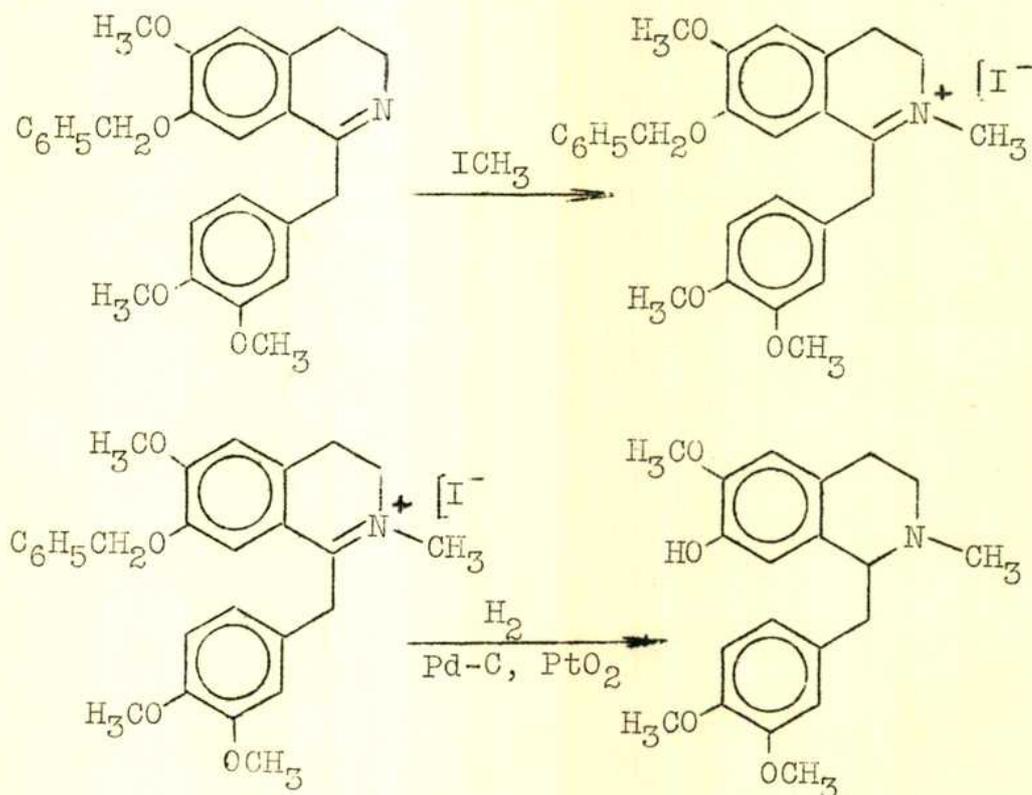
rizada por medio de su picrato y su yodometilato de punto de fusión 215-217° (Onda, 1954), y se preparó además un stiftato de punto de fusión 182-182.5° y un perclorato de punto de fusión 160-180°, sales que no habían sido descriptas anteriormente.

Burger (Tesis, 1927) realizó la síntesis total de la codamina utilizando la reacción de Bischler-Napieralski y protegiendo el oxhidrilo fenólico con un grupo bencilo. Onda (1954) y Billek (1956) llevaron a cabo otras síntesis de la codamina racémica semejantes a la anterior en sus rasgos generales. Finalmente, aunque no se conocen detalles, se supone que el grupo de Battersby debe haber aplicado en 1964 el mismo método de síntesis para preparar la (+)-bencil-codamina que fué resuelta por ellos en sus isómeros ópticos. El plan general implica la condensación de la 3-metoxi-4-benciloxi- $\beta$ -fenil-etilamina con un derivado del ácido homoverátrico para obtener la amida correspondiente, y la ulterior ciclación de la amida bajo la acción de un catalizador como por ejemplo oxiclорuro de fósforo :





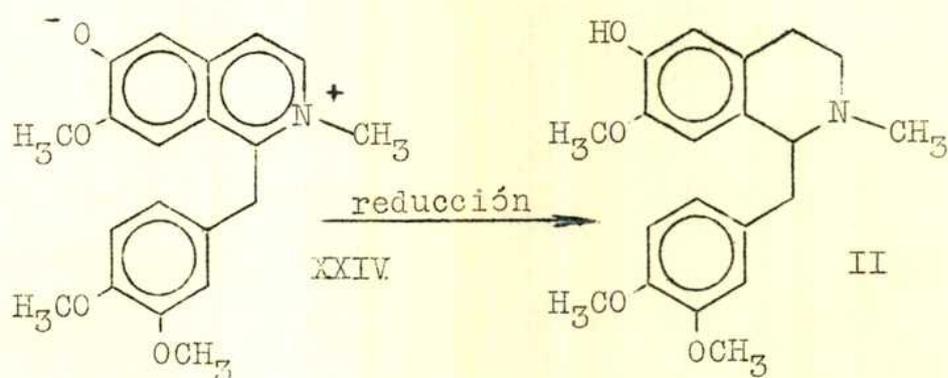
La forma y el momento en que se reduce el grupo bencilo y se introduce el N-metilo así como las condiciones de la reducción de la dihidro-isoquinolina a tetrahidro-isoquinolina varían con los distintos autores. Se da como ejemplo el método seguido por Onda (1954), que parece más ilustrativo del camino que se suele seguir actualmente :



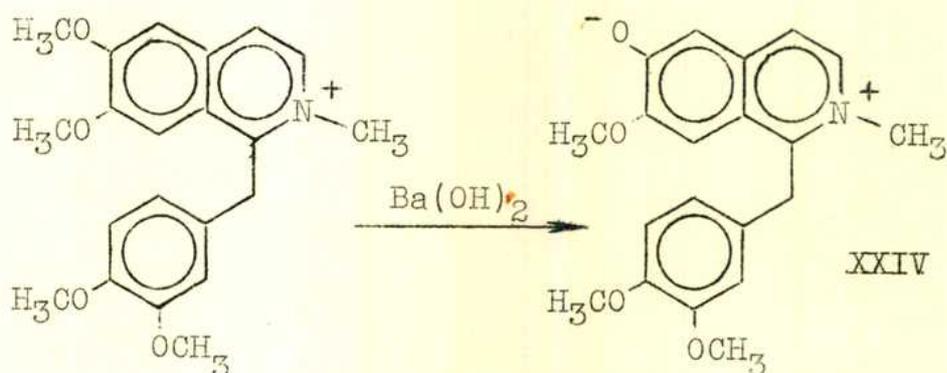
En todos los casos se obtuvo un producto aceitoso que daba con facilidad el picrato descrito por Späth y Epstein, y sólo se logró cristalizar la base en el transcurso de este trabajo.

PSEUDOLAUDANINA

La pseudolaudanina (II) es una base no natural que fué sintetizada por vez primera por Decker y Eichler (1913), quienes la obtuvieron por reducción con estaño y ácido clorhídrico de la fenolbetaina XXIV :



Esta fenolbetaina había sido obtenida en 1908 por Decker y Dunant tratando el sulfometilato de papaverina con solución de hidróxido de bario caliente :



Späth y Epstein (1926), en su trabajo sobre la estructura de la pseudolaudanina, la sintetizaron por el mismo método. En 1939 Schöpf y Thierfelder hidrogenaron la fenolbetaina de Decker catalíticamente utilizando óxido de pla-

tino, logrando así un rendimiento de 64 por ciento. Nosotros hemos obtenido pseudolaudanina reduciendo el clorhidrato XXII de la base XXIV con borohidruro de sodio, siendo el rendimiento en estas condiciones de 75 por ciento. Ya que dicho clorhidrato se obtiene con buen rendimiento y bastante puro de la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina, este método nos pareció el más conveniente.

En la literatura química se observa que los distintos autores dan para la pseudolaudanina puntos de fusión diferentes. Este hecho parece deberse a la dificultad de encontrar para dicha base racémica un solvente adecuado para la recristalización. El producto de Decker y Eichler, cristalizado de etanol al 50 por ciento, fundía a 75-85° y evidentemente contenía solvente puesto que secado al vacío el punto de fusión se elevaba hasta 111°. Recristalizando la pseudolaudanina de éter de petróleo estos autores no pudieron lograr un punto de fusión más alto, aún secando al vacío, y los análisis elementales indican que la base retenía el solvente con mucha tenacidad. Schöpf y Thierfelder no mencionan en su trabajo ninguna purificación del producto. En cambio Späth y Epstein discuten este problema, e informan que por recristalización de éter etílico se obtiene pseudolaudanina de punto de fusión 120-121°. El solvente elegido por estos últimos investigadores tiene el grave inconveniente del bajo rendimiento de las cristalizaciones en que se lo utiliza, dado su bajo punto de

ebullición. En este trabajo se ha usado con éxito una mezcla de los éteres butílico y etílico, alcanzándose un punto de fusión de 119.5-120.5° en recristalizaciones de buen rendimiento.

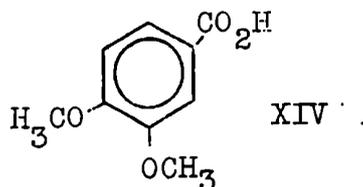
El único derivado útil para la caracterización de la pseudolaudanina cuya preparación se registra en la literatura es el picrato, de punto de fusión 162-163°. Decker y Eichler describen la preparación de otras sales : el clorhidrato, el cloroplatinato, el cromato y el perclorato, pero evidentemente ninguna de ellas resultó de utilidad pues a pesar de que se menciona que son cristalinas no se indican los puntos de fusión. Siguiendo el método aplicado a la codamina hemos preparado el iodometilato de (\*)-pseudolaudanina, que funde a 211.5-213.5°.

Decker y Eichler observaron que con cloruro férrico en solución clorhídrica la pseudolaudanina daba una coloración verde amarillenta, lo que indicaba la presencia de un oxhidrilo fenólico. Con ácido sulfúrico concentrado puro se obtenía una coloración anaranjada débil, y con ácido sulfúrico concentrado que contenía cloruro férrico, una coloración roja oscura.

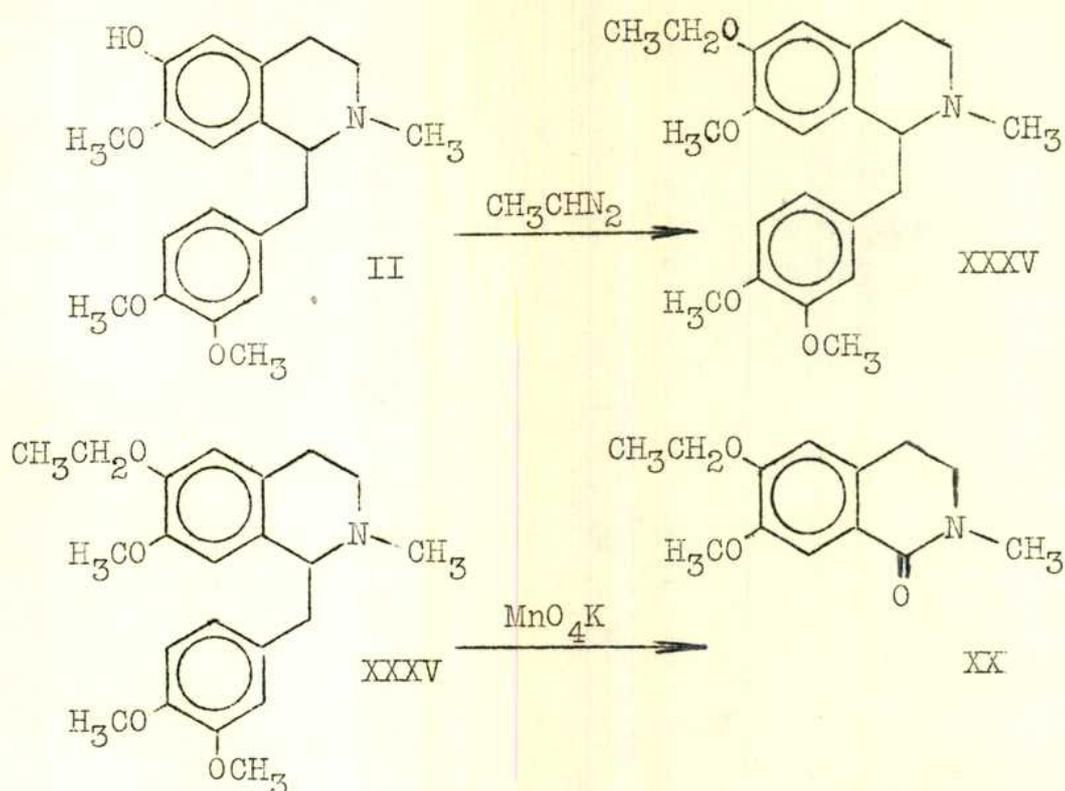
Otro indicio de que la base tenía una función fenólica era su solubilidad en soluciones diluidas de hidróxido de sodio, de las cuales se podía hacer precipitar por pasaje de anhídrido carbónico. La presencia del grupo fenólico fué con-

firmada por la preparación de un derivado benzoilado por tratamiento con cloruro de benzoilo en solución de hidróxido de sodio. Los autores sólo dicen de este compuesto que es insoluble en álcalis; en el presente trabajo se describe su obtención al estado puro (funde a 131-132°) por otro método.

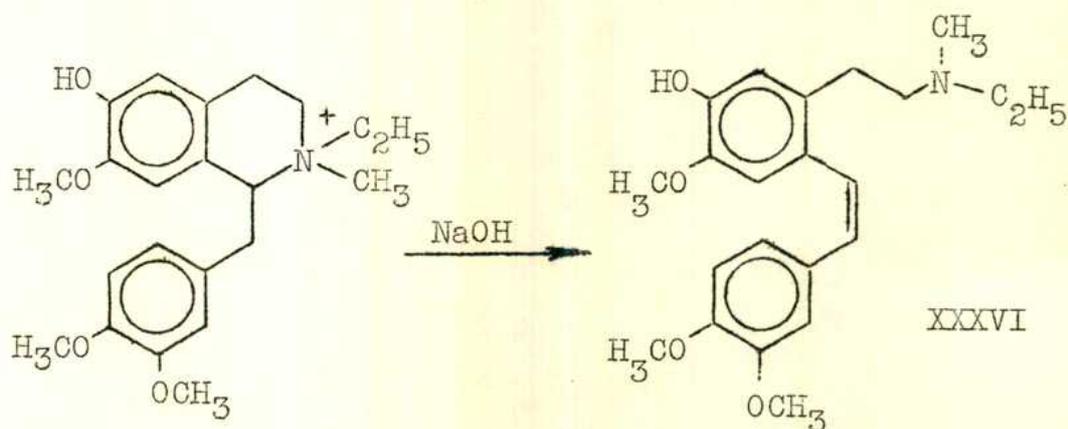
Decker y Eichler establecieron la fórmula correcta  $C_{20}H_{25}NO_4$ . Hicieron también el primer estudio de la estructura de la pseudolaudanina demostrando claramente que el oxhidrilo fenólico no podía encontrarse en la porción bencílica de la molécula puesto que por oxidación de la misma con bicromato de potasio en solución débilmente ácida se aislaba ácido verátrico (XIV)-;

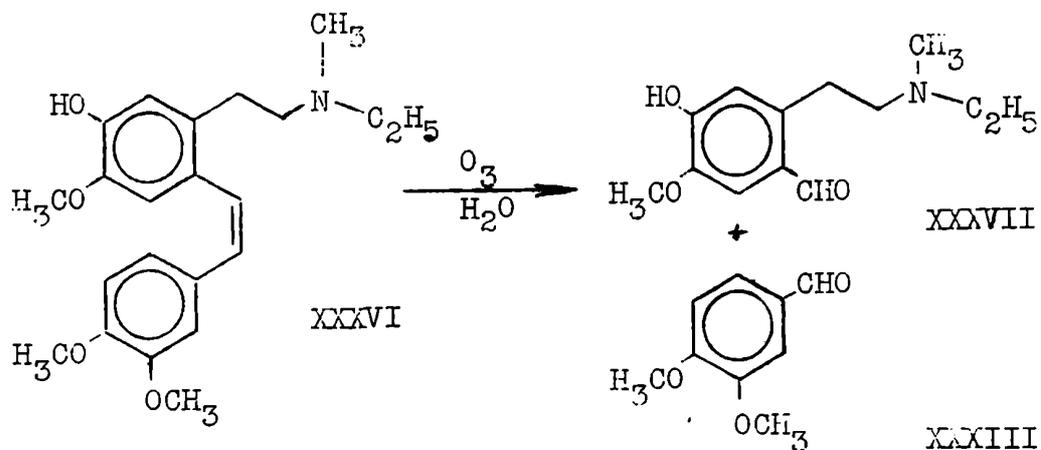


En 1926 Späth y Epstein establecieron definitivamente la estructura de esta sustancia. Demostraron en primer lugar que se conservaba el esqueleto carbonado de la papaverina puesto que por metilación con diazometano se obtenía (±)-laudanina. Para aclarar la posición del oxhidrilo **eti-**laron el alcaloide con diazoetano y oxidaron el producto de etilación con permanganato de potasio en condiciones alcalinas suaves. De esta reacción aislaron la 2-metil-6-etoxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1, quedando así demostrado que la pseudolaudanina es el 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinol-6 :



Schöpf y Thierfelder (1939) obtuvieron nuevas pruebas de la estructura de la pseudolaudenina descomponiendo el sulfoetilato con una solución caliente de hidróxido de sodio. Aislaron de esta manera la "des-base" XXXVI, que por ozonización dió aldehído verátrico (XXXIII), y el aldehído XXXVII :





No se ha encontrado en la literatura ninguna referencia sobre síntesis total de la pseudolaudanina, y esto resulta explicable si se tiene en cuenta la gran simplicidad de los caminos sintéticos que pasan por la base XXIV de Decker y Eichler. El único interés que podría tener una síntesis total en este caso sería como demostración de la estructura de la base, y ésta se puede considerar suficientemente demostrada. Por lo tanto no parece justificable el esfuerzo que exigiría la serie de reacciones que llevaría a la pseudolaudanina partiendo de isovainillina.

RESOLUCION DE BASES RACEMICAS BENZIL-TETRAHIDRO-ISOQUINOLINICAS

Una vez obtenida la (+)-laudanosina por síntesis parcial a partir de papaverina (Pictet, 1901) resultó de interés poder disponer de cantidades apreciables de la base natural y de su antípoda óptico, la (-)-laudanosina. Pictet y Athanasescu (1900) trabajaron en este sentido logrando cristalizar (-)-quinato de (-)-laudanosina en forma ópticamente pura, sal de la que se puede aislar la (-)-laudanosina de punto de fusión 89° y  $[\alpha]_D = -105^\circ$  (etanol). Al no disponerse de ácido (+)-quínico no podía separarse en forma pura el isómero natural de la base por este método; sin embargo los autores pudieron aislar de las aguas madres de cristalización de la sal una (+)-laudanosina con poder rotatorio cercano a 100°.

La cristalización de sales de ácido quínico con laudanosina es un método de desdoblamiento bastante incómodo, ya que el (-)-quinato de (-)-laudanosina es muy soluble en los solventes habituales y se hace necesario trabajar en soluciones concentradas. En este laboratorio se llevaron a cabo ensayos de precipitación de sales de la laudanosina con ácidos ópticamente activos obteniéndose siempre productos siruposos, lo que indicaría una gran solubilidad de todas estas sales en los solventes usados.

Parece probable que otros autores hayan intentado resolver la (+)-laudanosina con ácidos distintos del

(-)-quínico y que hayan tropezado con las mismas dificultades que nosotros. Revisando la literatura sólo se encuentran dos casos recientes de desdoblamiento de la (+)-laudanosina (Hughes, Ritchie y Taylor, 1952, y Tomita y Kunitomo, 1962), y en ambos se emplea ácido (-)-quínico variando los solventes, de manera que se puede decir que hasta el momento éste sigue siendo el único método de que se dispone para separar los isómeros ópticos de esta base.

Si se toma en consideración la presencia de oxhidrilos fenólicos en las moléculas de las demás bencil-tetrahidro-isoguinoquinas tetrasustituídas resulta lógico suponer que sus sales con los ácidos empleados habitualmente en la resolución de bases racémicas deben ser tan solubles como las de la laudanosina, o más. Hemos podido comprobar esta situación en los casos de la (+)-codamina y la (+)-pseudolaudanina, y a juzgar por las noticias dadas por otros investigadores probablemente ocurra lo mismo con la (+)-laudanina.

Hesse (1902) parecería ser el primero que intentó desdoblar la (+)-laudanina en sus isómeros ópticos, sin tener éxito. Un cuarto de siglo más tarde Späth y Epstein (1927) volvieron a estudiar el problema, con igual resultado. Desde entonces no se han registrado otros intentos de resolución de este alcaloide sin introducir modificaciones en su molécula.

La (+)-codamina fué preparada por primera vez por Spüth y Epstein en 1928, y estos autores consignan en la parte teórica de su trabajo el fracaso de sus intentos de resolución del racémico. Los diversos grupos que han vuelto a preparar esta base desde entonces hasta hace algunos años no parecen haber tenido interés en la separación de los isómeros ópticos de la codamina a pesar de tratarse de una base natural mal caracterizada por falta de material.

En lo que respecta a las dos bases sintéticas, (+)-pseudolaudanina y (+)-pseudocodamina, no se encuentra en la literatura química ninguna referencia a intentos de desdoblar la primera, y la segunda sólo fué resuelta mediante el artificio que se describe a continuación.

Frydman, Bendisch y Deulofeu (1958) estudiaron la síntesis total de la (+)-laudanina y la (+)-pseudocodamina protegiendo los oxhidrilos fenólicos por esterificación con grupos benzoílo, y en vista de la fácil cristalizabilidad de la (+)-O-benzoíl-laudanina y la (+)-O-benzoíl-pseudocodamina, estos autores decidieron intentar el desdoblamiento de las bases benzoiladas en sus isómeros ópticos. Tratando estos nuevos compuestos con los ácidos D- y L-tartáricos lograron una fácil separación que llevó, previa hidrólisis de los benzoatos, a la obtención de la (+)- y la (-)-laudanina (laudaninas), y la (+)- y la (-)-pseudocodamina, que con la excepción del isómero natural de la laudanina no habían sido descriptas.

La (+)-codamina y la (+)-pseudolaudanina preparadas en el curso del presente trabajo fueron sometidas a intentos de resolución utilizando los ácidos tartárico, málico y quínico, N-acetil-leucina y los ácidos dibenzoíl- y di-p-toluil-tartáricos, obteniendo derivados cristalinos únicamente con los dos últimos y la pseudolaudanina, que sin embargo no permitían una separación de los isómeros ópticos.

Con el antecedente del trabajo de Frydman, Bendisch y Deulofeu a la vista, se prepararon los derivados benzoilados de la (+)-codamina y la (+)-pseudolaudanina para poder intentar su desdoblamiento. Se ensayó el tratamiento de las bases benzoiladas con la misma serie de ácidos que se había utilizado para intentar el desdoblamiento de las bases fenólicas, obteniéndose resultados prometedores únicamente con el ácido 0,0'-dibenzoíl-D-tartárico.

La (+)-0-benzoíl-codamina tratada con ácido dibenzoíl-D-tartárico dió una sal que con un par de recristalizaciones dió fácilmente un producto ópticamente puro. Descomponiendo la sal recristalizada se aisló la (+)-0-benzoíl-codamina, que pudo ser transformada en (+)-codamina de punto de fusión 126-127° y  $[\alpha]_D^{15} = +66.1 \pm 1.5^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%). Este producto fué correlacionado con (+)-laudanosina, quedando demostrada así la obtención del isómero natural del alcaloide.

Tratando las aguas madres de la separación

de la (+)-O-benzoil-codamina por medio de su sal para aislar la base residual, y tratando esta base impura con ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico se obtuvo una sal que por recristalización e hidrólisis dió una (-)-O-benzoil-codamina, que a su vez permitió obtener (-)-codamina, que fué correlacionada con (-)-laudanosina por metilación.

La (+)-O-benzoil-pseudolaudanina fué tratada de la misma manera que la (+)-O-benzoil-codamina con los ácidos dibenzoil-tartáricos, obteniéndose una resolución completa en condiciones mucho más engorrosas que en el caso anterior, ya que resultaron necesarias por lo menos ocho cristalizaciones sucesivas para llegar a tener productos ópticamente puros de acuerdo con la correlación con (+)- y (-)-laudanosina.

Con la esperanza de poder separar los isómeros ópticos de la (+)-pseudolaudanina de manera más rápida y más económica en cuanto a material se preparó la (+)-O-p-toluil-pseudolaudanina, que fué sometida a los mismos intentos de resolución que la base benzoilada. En estos intentos no se logró ningún éxito, de manera que el único método de desdoblamiento de que se dispone para la (+)-pseudolaudanina es por ahora la larga y poco rendidora serie de cristalizaciones de los di-benzoil-tartratos de su derivado O-benzoilado.

## SINTESIS DE (+)-CODAMINA Y SU DESDOBLAMIENTO EN ISOMEROS OPTICOS

Tal como se dijo en un capítulo anterior, en este trabajo se eligió para la síntesis de la (+)-codamina, por su sencillez y buen rendimiento y por el bajo costo de la materia prima, la serie de reacciones que parte de la fusión del clorhidrato de papaverina. Los resultados obtenidos por nosotros en la primera etapa de la síntesis ya han sido consignados en el capítulo titulado "La reacción de fusión del clorhidrato de papaverina".

La protopapaverina de punto de fusión 280° se trató con ioduro de metilo a 100° en tubo cerrado, como lo describen Späth y Epstein (1923). Se observó que manteniendo la mezcla de reacción a 100° durante dos horas, de acuerdo con el trabajo arriba mencionado, los resultados eran irregulares por cuanto se podía detectar en algunos casos la presencia de protopapaverina sin reaccionar. Este inconveniente fué subsanado calentando la mezcla durante tres horas, con lo cual la protopapaverina desaparece totalmente.

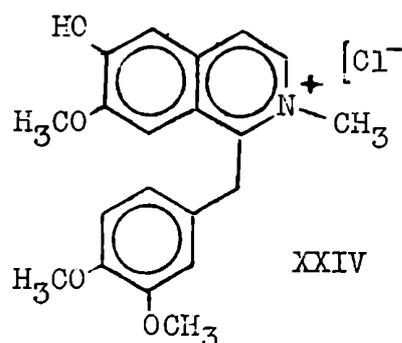
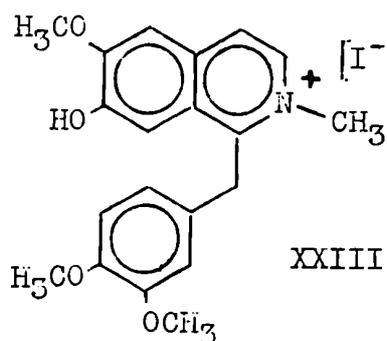
El contenido de los tubos al terminar el calentamiento presentaba dos fases líquidas: una constituida principalmente por el exceso de ioduro de metilo, más densa y de color amarillento, y la otra formada por el producto de la reacción, de consistencia gomosa y color caramelo claro. Una vez abiertos los tubos se diluía su contenido con metanol para

obtener un sistema homogéneo y se evaporaba los solventes

Späth y Epstein reducían directamente el iodometilato amorfo sin ningún intento de purificación, para obtener (+)-codamina también aceitosa. Nosotros en cambio, al observar por cromatografía la presencia en el producto de reacción de protopapaverina no metilada, hacíamos pasar la mezcla por una columna de alúmina para lograr así una purificación parcial. El iodometilato eluido de la columna, libre de protopapaverina y de impurezas altamente coloreadas, se presenta como una sustancia amorfa de color amarillo vivo. La cromatografía en papel de este producto, usando un eluyente constituido por volúmenes iguales de n-butano, piridina y agua, indicó que pese a la purificación parcial conseguida mediante el pasaje por la columna de alúmina se tenía una mezcla del precursor de la codamina con la base XXIV de Decker y Dunant, que por reducción da (+)-pseudolaudanina. En estas condiciones no se podía esperar obtener (+)-codamina pura por reducción, a menos que se encontrara un método para separar los dos ioduros aromáticos isómeros.

Llegado el trabajo a este punto un hecho fortuito permitió desarrollar un método sencillo para separar los iodhidratos de las bases XXIII y XXIV. Un tubo en que se había hecho reaccionar protopapaverina con ioduro de metilo fué dejado sin abrir durante varias semanas, al cabo de las cuales se observó la cristalización de la fase constituida principal-

mente por el precursor de la codamina. Los cristales fueron separados cuidadosamente del exceso de yoduro de metilo y se ensayó su solubilidad en diversos solventes. Resultaron prácticamente insolubles en los solventes no polares, mientras que en los solventes polares más comunes presentaban una solubilidad muy elevada y en agua daban una pasta gomosa. Finalmente se probaron el propanol normal y el iso-propanol, en los cuales los cristales se disolvían en caliente para recristalizar con facilidad por enfriamiento. En conocimiento de estos resultados se vió que el producto de reacción amorfo podía hacerse cristalizar disolviéndolo en iso-propanol hirviendo y dejando enfriar la solución. Recristalizando el iodometilato de protopaverina de punto de fusión 131-135° se obtuvo sin dificultad el producto libre de la base de Decker y Dunant (XXIV).



Durante la primera parte del trabajo se había estudiado la reducción del iodometilato de papaverina con borohidruro de sodio, método ya descripto por otros autores (Mirza; Awe, Wichmann y Buerhop, 1957). Aprovechando la experiencia recogida se aplicó este reactivo a la reducción del

iodometilato de protopapaverina, obteniéndose rendimientos de hasta noventa por ciento de (+)-codamina.

La (+)-codamina obtenida de esta manera se presentaba bajo la forma de un aceite espeso, ligeramente amarillento, que por evaporación con éter etílico daba una espuma blanca. El picrato de esta base fundía de acuerdo con los resultados de Spöth y Epstein a 187°. Extrayendo la base amorfa con éter de petróleo (61-69°) y dejando enfriar lentamente la solución se pudo obtener cristales de (+)-codamina, no descritos anteriormente, de forma acicular, incoloros, que funden a 106-108°.

Además del picrato de (+)-codamina se preparó el iodometilato, descrito anteriormente por Onda (1954), que funde a 215-217°. Por último se prepararon el stiftato y el perchlorato de la codamina racémica, de puntos de fusión 182° y 160-180° respectivamente, no descritos en la literatura química.

Como se dijo en el capítulo sobre resolución de racémicos, la codamina no dió ninguna sal cristalina con los ácidos tartárico, málico, quínico, N-acetil-leucina, O-benzoil- y O-p-toluil-tartáricos. Para tratar de obtener la resolución del racémico se preparó entonces la (+)-O-benzoil-codamina por tratamiento de la base fenólica con cloruro de benzoilo en piridina. Esta reacción no era completa, y por

cromatografía en papel se revelaba una cantidad considerable de (+)-codamina sin benzoilar, que pudo ser separada de la base benzoilada por cromatografía en columna de alúmina. Un método más cómodo de purificación de la (+)-O-benzoil-codamina surgió de los ensayos de desdoblamiento del racémico : tratando la mezcla con ácido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico se obtiene la cristalización de la sal de la base benzoilada únicamente, que se puede purificar por recristalización. La (+)-O-benzoil-codamina purificada por cromatografía y por recristalización de la sal no pudo ser cristalizada en ninguna ocasión, y permaneció siempre bajo la forma de un aceite incoloro muy viscoso. Se preparó en cambio el picrato cristalino, que funde a 130°.

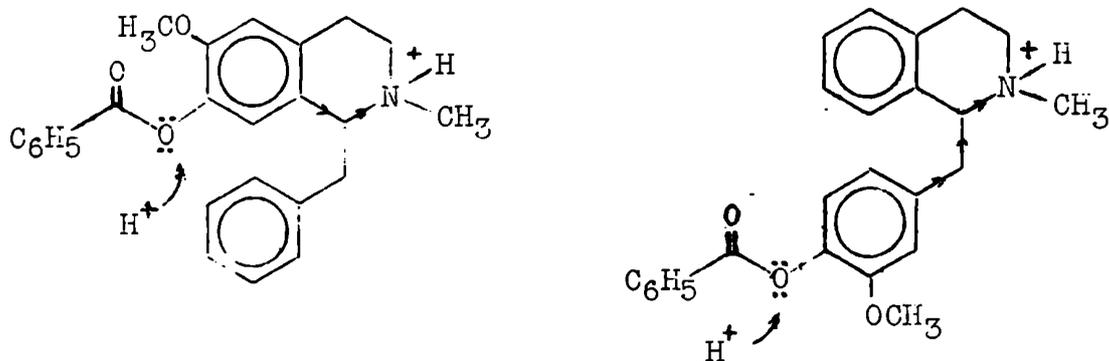
La (+)-O-benzoil-codamina tratada con los ácidos tartárico, málico, quínico y N-acetil-leucina ópticamente activos no dió ningún precipitado cristalino. Con el ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico se obtuvo en cambio una sal que recristalizada dos o tres veces llegó a un poder rotatorio constante y de la cual se aisló la (+)-O-benzoil-codamina aceitosa, de  $[\alpha]_D = +105^\circ$ , y que no pudo ser cristalizada. De esta base ópticamente activa se preparó el picrato, que funde a 163.5° y tiene  $[\alpha]_D = +106.4^\circ$  (cloroformo), pudiendo considerárselo útil para caracterizar la base.

De las aguas madres de recristalización del dibenzoil-D-tartrato de (+)-benzoil-codamina se aisló la base enantiómero impura, que fué precipitada con ácido dibenzoil-L-

tartárico. El O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-codamina se recrystalizó hasta poder rotatorio constante, y de esta sal se aisló la (-)-O-benzoil-codamina como un aceite de  $[\alpha]_D = -105^\circ$ , cuyo picrato cristalino funde a 162-164° y tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D = -111.3^\circ$ .

Tanto la (+)-benzoil-codamina como sus isómeros ópticos fueron sometidos a intentos de hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado a 100°, obteniéndose siempre rendimientos muy reducidos del alcaloide fenólico. Los bajos rendimientos de hidrólisis ácida de la benzoil-codamina se observaron también en el caso de la benzoil-pseudolaudanina, mientras que los O-benzoil-derivados de la laudanina y la pseudocodamina se hidrolizan de manera casi cuantitativa tratándolos con ácido clorhídrico concentrado a 70° durante media hora.

La diferencia de comportamiento de las bases benzoiladas en la porción isoquinolínica de la molécula con respecto a las que llevan la función éster en el bencilo se puede tratar de explicar de dos maneras. En primer lugar se puede suponer la existencia de un factor polar, tal como la carga positiva del nitrógeno protonado en medio ácido, cuya influencia sobre el anillo aromático de la tetrahidro-isoquinolina sería más intensa que su efecto sobre el grupo bencilo sustituido, que se encuentra más alejado del centro cargado positivamente.



Otra explicación se podría basar en argumentos estéricos, pero esto parece menos razonable, ya que la presencia de un grupo metoxilo en situación orto- con respecto a la función éster no inhibe la hidrólisis en los demás casos, y la posibilidad de que el bencilo interfiera estéricamente con el grupo benzoiloxi unido a la posición 6 ó 7 de la molécula, por lo menos en fase líquida, parece también remota si se toma en cuenta la rotación muy poco restringida que deberían presentar las ligaduras carbono-carbono que unen el fenilo a la isoquinolina.

Para poder disponer de la (+)- y la (-)-codamina se ensayó el tratamiento del O-benzoil-derivado con borohidruro de sodio en condiciones análogas a las que se utilizaron para reducir el iodometilato de protopapaverina. De esta manera se obtuvieron buenos rendimientos de las dos codaminas ópticamente activas por un proceso de saponificación en medio reductor y no muy alcalino, que podría estar acompañado por una reducción de la función éster.

La (+)-codamina se obtuvo inicialmente como un aceite de  $[\alpha]_D = +61^\circ$  en etanol y  $[\alpha]_D = +65^\circ$  en ácido clor-

hídrico LN, dato este último que se puede comparar con el que da Battersby (comunicación personal, 1964) para el clorhidrato de (+)-codamina. Por tratamiento de la base aceitosa con éter de petróleo liviano se logró cristalizarla, obteniéndose un punto de fusión de 126-127° coincidente con el de la base natural, y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{15} = +66.1^\circ$  en etanol, que resulta bastante más bajo que el de Brochmann-Hanssen, Nielsen y Utzinger (1965), que es  $[\alpha]_D^{25.5} = +75.5^\circ$  en etanol. Esta última discrepancia indicaría que por lo menos uno de los productos, el de Brochmann-Hanssen o el nuestro, contendría una impureza que haría aumentar o disminuir respectivamente el poder rotatorio.

Un argumento a favor de la pureza óptica de nuestro producto es su transformación en (+)-laudanosina de punto de fusión 89° y  $[\alpha]_D = +107^\circ$  en etanol, valores que coinciden con los de la laudanosina natural, por acción del diazometano. Sin embargo esta correlación entre codamina y laudanosina no merece absoluta fé si se trata de demostrar la pureza óptica de la base fenólica. Un hecho que parecería haber sido pasado por alto en la literatura química clásica es que al recrystalizar una sustancia ópticamente activa contaminada con su enantiómero, se producirá en general una concentración de la sustancia ópticamente pura o del racémico, según sus proporciones y solubilidades relativas. En nuestro caso, suponiendo correcto el dato de Brochmann-Hanssen y cols.,

la (+)-codamina podría estar impurificada con hasta cinco por ciento de (-)-codamina; tratando esta mezcla con diazometano se obtendría una mezcla de (+)- y (-)-laudanosina en la misma proporción que las codaminas, pero al cristalizar y recristalizar el producto de metilación podría obtenerse (+)-laudanosina ópticamente pura, quedando prácticamente toda la (-)-laudanosina en las aguas madres junto con un exceso del isómero dextrógiro. Por lo tanto, en todo trabajo de este tipo, el aislamiento de una laudanosina de poder rotatorio coincidente con el de la base natural no es prueba suficiente de la pureza óptica del precursor fenólico que se transforma en laudanosina. Tanto vale esto para la correlación de la codamina nuestra y la de Battersby con laudanosina, como para nuestra pseudoclaudamina, para la laudamina y la pseudocodamina (Frydman, Bendisch y Deulofeu, 1958) y para la reticulina (Battersby, 1964).

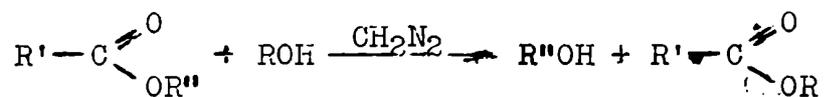
Se observó que tratando O-benzoil-codamina con diazometano en metanol-éter se obtenía directamente laudanosina. Esta reacción fué aprovechada para correlacionar las dos benzoil-codaminas ópticamente activas con las correspondientes laudanosinas evitando la etapa de transformación en (+)- y (-)-codamina. De esta manera se obtuvieron una (+)-laudanosina de punto de fusión 89° y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{19} +107.2^\circ$ , y una (-)-laudanosina de punto de fusión 89.5° y  $[\alpha]_D^{23} -107.5^\circ$ .

La reacción de ruptura de la función éster

con metilación concomitante del fenol por acción del diazometano fué observado también en el caso de la O-benzoil-pseudo-laudanina. Revisando la literatura se encontraron varios trabajos en los que se describe la misma reacción, que parece ser general, y a la que aparentemente no se le dió mayor importancia. Herzig y Tichatschek (1906) mencionan por primera vez esta sustitución de grupos acilo por metilos en fenoles acetilados, observando que la reacción no tenía lugar en éter anhidro y que los N-acetilos no eran afectados. Biltz y Klemm (1926) hicieron una observación aislada de una reacción análoga en que una diacetil-spiro-dihidantoina era desacetilada y metilada por diazometano, demostrando el primero de estos autores en 1931 que la reacción no tenía lugar en ausencia de agua y de metanol. En 1930 Nierenstein parecería haber redescubierto la reacción, estudiando su curso en presencia de piperidina sin llegar a conclusiones útiles.

Schönberg y Mustafa (1948) trataron un gran número de acetatos alifáticos y aromáticos y de azúcares con diazometano en éter-metanol, obteniendo rendimientos de 70-100 por ciento. Extendieron también la reacción a ésteres de otros ácidos alifáticos y aromáticos, y lograron eliminar acilos con diazometano, aunque con menores rendimientos. Ensayos utilizando en el medio alcoholes diferentes del metanol indicaron que el etanol es poco eficaz y los alcoholes superiores no resultan útiles para llevar a cabo la reacción. Para obtener buenos rendimientos es necesario un exceso de metanol, pero

sólo hace falta una fracción de la cantidad teórica de diazometano para eliminar completamente los grupos acilo. En los ésteres fenólicos, como en nuestro caso, el fenol producido se metila con el diazometano, de modo que resulta necesario un exceso de este reactivo. Haciendo la reacción en metanol con diazometano el componente ácido del éster se transforma en éster metílico a expensas del metanol. Por lo tanto el camino que sigue la reacción es :



El grupo que dirige Brederick ha publicado varios trabajos en los que incluye aplicaciones de la desacilación con diazometano en el campo de los nucleósidos acetilados y las N-acil-purinas. Un trabajo relativamente reciente que da una extensa bibliografía sobre esta reacción es el de Brederick, Sieber y Kamphenkel, de 1955.

Tratando (-)-O-benzoil-codamina con borohidruro de sodio en las mismas condiciones que el isómero dextrógiro se obtuvo una (-)-codamina aceitosa de poder rotatorio  $[\alpha]_D = -61^\circ$  en etanol y  $[\alpha]_D = -67^\circ$  en ácido clorhídrico 1N. La base aceitosa, disuelta en éter de petróleo liviano, cristalizó por enfriamiento dando un punto de fusión de 126-127° y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{17.5} = -68.8^\circ$  en etanol.

La (+) y la (-)-codamina, disueltas en isopropanol y tratadas con una cantidad equimolecular de ácido

pícrico en solución etanólica, dan picratos de punto de fusión bajo y poco definido y que con un calentamiento suave en contacto con sus aguas madres dan gomas que se disuelven con gran facilidad. Dejando varios días las soluciones saturadas de estos picratos a temperatura ambiente comienzan a aparecer sobre las paredes del tubo cristales de otra forma del derivado, que termina de precipitar en el transcurso de dos o tres días. Los picratos menos solubles se pueden recrystalizar de iso-propanol, precipitando siempre antes la forma más soluble, y recién al cabo de una semana aproximadamente la forma menos soluble. El picrato de (+)-codamina funde a 147-149°. El picrato de (-)-codamina funde a la misma temperatura que su enantiómero, y tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{24} = -84.8^\circ$  en cloroformo.

Disolviendo la (+)- y la (-)-codamina en benceno y agregando yoduro de metilo a sus soluciones, en pocas horas se obtienen precipitados bien cristalizados de los iodometilatos. Estos derivados se pueden recrystalizar bien de etanol, dando ambos el mismo punto de fusión, de 200°. El yoduro de (+)-N-metil-codaminio tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{20} = +97.6^\circ$  en etanol, y la sal enantiómera,  $[\alpha]_D^{20} = -100.0^\circ$  en el mismo solvente. Estos iodometilatos presentan interés como derivados para la caracterización de la codamina, por la facilidad de su preparación, pero también se puede especular con la posibilidad no improbable de que alguna de estas bases cuaternarias se encuentre en la naturaleza.

SINTESIS DE LA (+)-PSEUDOLAUDANINA  
Y SU DESDOBLAMIENTO EN ISOMEROS OPTICOS

Después de realizar la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina, de disolver los productos en etanol y diluir con agua, y filtrar la protopapaverina precipitada, se evaporaron a sequedad las aguas madres siguiendo en todo momento casi sin cambios las indicaciones de Späth y Epstein. Estos autores describen el aislamiento del cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isquinolinio (XXII) por disolución del residuo de las aguas madres en cloroformo y dejando la solución en reposo a temperatura ambiente durante varios días. Nosotros observamos que si la disolución se hace a reflujo, la cristalización del cloruro comienza en caliente antes de terminar el pasaje del residuo amorfo a la fase líquida. De esta manera la cristalización de nuestro producto resultaba completa luego de una noche en heladera.

El clorhidrato XXII de la base de Decker y Dunant se recrystalizó de etanol-cloroformo una o dos veces hasta alcanzar un punto de fusión de por lo menos 228°, antes de llevar a cabo la reducción. Nuestro producto fundía al estado puro a 229-230°, mientras que Decker y Dunant (1908) dan para el clorhidrato el punto de fusión 222°.

La reducción de este clorhidrato se hizo

con borohidruro de sodio en las mismas condiciones que la de los iodometilatos de papaverina y de protopapaverina, (ver capítulo anterior), obteniéndose rendimientos de hasta setenta por ciento de (+)-pseudolaudanina aceitosa que cristalizaba por tratamiento con éter. En la recristalización se introdujo el empleo del éter butílico, que permite lograr mejores rendimientos que el éter etílico solamente. La (+)-pseudolaudanina preparada de esta manera funde a 119.5-120.5°, que coincide con el punto de fusión más alto que registra la literatura (Späth y Epstein, 1926). La observación del proceso de fusión sobre la platina del microscopio permitió distinguir una forma prismática de la base que fundía a 75-77° y que al seguir calentando solidificaba dando placas cuadradas que fundían a su vez a 120°.

Para caracterizar la (+)-pseudolaudanina se preparó el picrato de punto de fusión 162-163°, de acuerdo con el resultado de Decker y Eichler (1913). Disolviendo la base en benceno y agregando ioduro de metilo a la solución se preparó el iodometilato de (+)-pseudolaudanina, no descrito en la literatura química, que funde a 211.5-213.5°. También se preparó el stífnato de esta base sintética, pero la sal no presentaba un punto de fusión estable y por lo tanto no se la consideró útil para la caracterización de la pseudolaudanina.

Intentando cristalizar alguna sal de la (+)-pseudolaudanina con un ácido que permitiera su desdobra-

miento en isómeros ópticos, se trató la base con los ácidos tartárico y málico y con N-acetil-leucina, obteniéndose en todos los casos jarabes espesos que no pudieron ser llevados a la cristalización. Con los ácidos dibenzoil- y di-p-toluil-tartáricos en cambio se pudieron preparar sales cristalinas que sin embargo daban por descomposición con álcali pseudolaudanina completamente inactiva, aún después de recrystalizar las sales un par de veces.

Buscando sustancias que permitieran el desdoblamiento del racémico se trató la (+)-pseudolaudanina con cloruro de benzoilo en piridina, obteniéndose (+)-O-benzoil-pseudolaudanina con un rendimiento de aproximadamente cincuenta por ciento. La base benzoilada se purificó cristalizando el producto aceitoso de metanol, obteniéndose (+)-O-benzoil-pseudolaudanina de punto de fusión 131-131.5°, que puede corresponder al compuesto preparado por Decker y Eichler (1913), pero apenas descrito, sometiendo (+)-pseudolaudanina a una reacción de Schotten-Baumann. Evaporando las aguas madres de cristalización de la base benzoilada se obtuvo un residuo aceitoso formado en su mayor parte por (+)-pseudolaudanina sin benzoilar. De la (+)-O-benzoil-pseudolaudanina se preparó un picrato de punto de fusión 170-173°, que se puede utilizar para la caracterización de la base benzoilada.

La (+)-O-benzoil-pseudolaudanina dió con el ácido tartárico una sal cristalina que luego de dos o tres

recristalizaciones daba una base ópticamente inactiva. Con el ácido 0,0'-di-p-toluil-tartárico ocurrió lo mismo, pero utilizando el ácido 0,0'-dibenzoíl-tartérico se observó una pequeña resolución. Con estos resultados poco alentadores a la vista, se trató la (+)-pseudolaudanina con cloruro de p-toluido para obtener la (+)-0-p-toluil-pseudolaudanina. Esta nueva base funde a 134-136°, y su picrato a 158-160°. Ensayando la precipitación de sales de la p-toluil-pseudolaudanina con los mismos ácidos ópticamente activos que habían sido utilizados en los demás casos, se vió rápidamente que ninguno de ellos permitía la resolución de la base, por lo cual se insistió en la cristalización del 0,0'-dibenzoíl-D-tartrato de 0-benzoíl-pseudolaudanina.

Recristalizando no menos de ocho veces esta sal se llegó a poder rotatorio constante, y descomponiendo el tartrato purificado se aisló una base que no fué cristalizada ni caracterizada por preparación de derivados, dada su escasa cantidad, y que tenía un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{17} = +87.5^\circ$  en etanol.

La (+)-0-benzoíl-pseudolaudanina tratada con borohidruro de sodio de la manera habitual dió (+)-pseudolaudanina en forma de un aceite que fué cristalizado de éter de petróleo liviano. Esta base ópticamente activa funde a 116° y tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{20} = +76.1^\circ$  en etanol. Los análisis elementales de la (+)-pseudolaudanina dieron siempre

valores altos para carbono, lo que estaría de acuerdo con la observación de Späth y Epstein (1926) de que la base racémica retiene muy fuertemente el éter de petróleo cuando se la recristaliza de este solvente. Por carencia de material no se llevó a cabo con este enantiómero la habitual metilación a laudanosina.

De las aguas madres de cristalización del 0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina se aisló la (-)-0-benzoil-pseudolaudanina impura, que fué purificada por precipitación con ácido 0,0'-dibenzoil-L-tartárico y recristalización de la sal hasta poder rotatorio constante. La base benzoilada levógira, como su enantiómero, no pudo ser cristalizada, y presenta un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{18} = -84.8^\circ$  en etanol. Esta (-)-0-benzoil-pseudolaudanina dió por tratamiento con diazometano en metanol-éter una (-)-laudanosina de punto de fusión  $90^\circ$  y poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20} = -107.7^\circ$  en etanol, lo que indica una buena resolución hecha la salvedad discutida en el capítulo sobre desdoblamiento de la codamina.

Tratando la (-)-0-benzoil-pseudolaudanina con borohidruro de sodio se pudo aislar (-)-pseudolaudanina, que cristalizada de éter etílico fundió sobre la platina del microscopio a  $110^\circ$ , presentando un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{22} = -78.6^\circ$  en etanol.

c Siendo apenas suficientes las cantidades de las pseudolaudaninas isómeras para hacer las mediciones de sus

constantes físicas y para efectuar los análisis elementales de rutina, no se pudo preparar derivados que serían eventualmente útiles para caracterizar la (+)- y la (-)-pseudolaudanina. Sobre la base de los resultados obtenidos con la base racémica, parecería inútil tratar de preparar el stífnato, y los picratos de (+)- y (-)-pseudolaudanina podrían ser extremadamente solubles en los solventes habituales. Parece lógico suponer en cambio que los iodometilatos serían buenos derivados, de fácil preparación y cristalizabilidad, y con buenos valores de punto de fusión y poder rotatorio, como sucede en el caso de las codaminas ópticamente activas.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Técnicas generales.

Los puntos de fusión determinados en tubo capilar no están corregidos.

La cromatografía en papel se hizo por la técnica descendente con papel Whatman N° 1 y los siguientes sistemas eluyentes :

- 1) n-butanol - ácido acético - agua (100 : 4 : 40)
- 2) n-butanol - buffer acético-acetato 2M, 90.5 : 0.95
- 3) n-butanol - amoníaco - agua (100 : 2 : 16)
- 4) n-butanol - piridina - agua (1 : 1 : 1)

Para la cromatografía en capa delgada se emplearon placas de vidrio de 10 cm x 18 cm, con alúmina neutra Woelm de actividad I, con gel de sílice con ligante según Stahl, o con celulosa microcristalina (Avicel) preparadas según la técnica de Giacomello (1965). Los eluyentes utilizados con las capas delgadas de alúmina y de sílice se describen en cada caso. Con las placas cubiertas de celulosa microcristalina se utilizaron los siguientes sistemas :

- 5) n-butanol saturado de ácido acético 0.5%
- 6) isopropanol - agua (3 : 1)

Para obtener resultados rápidos sobre el curso de reacciones se utilizaron microplacas preparadas con

portaobjetos para microscopía, de 2.5 cm x 7 cm, con capas delgadas de alúmina neutra o de gel de sílice, preparadas de acuerdo con la técnica de Peifer (1962).

Los cromatogramas se revelaron por fluorescencia de rayos ultravioleta y con el reactivo de Dragendorff modificado por Munier y Macheboeuf (1951).

Los solventes empleados fueron purificados según las técnicas descritas por Vogel (1959).

Los espectros de ultravioleta fueron determinados con un espectrofotómetro Zeiss RPO 20 C, utilizando etanol 95% como solvente salvo indicación en sentido contrario. Los espectros de infrarrojo se determinaron con un aparato Perkin-Elmer 137B Infracord, usando la técnica de dispersión en Nujol y, en los casos en que se menciona específicamente la diferencia, en cloroformo o en pastilla de bromuro de potasio. Los espectros de resonancia magnética protónica fueron determinados con un instrumento Varian A 60, usando deuterocloroformo como solvente salvo indicación en sentido contrario.

Los poderes rotatorios se midieron con un polarímetro de marca O. C. Rudolph & Sons, modelo 70.

Ácidos utilizados en los ensayos de desdoblamiento de racémicos.

Los ácidos D-tartárico, L-málico y (-)-quínico utilizados son todos productos obtenidos del comercio.

El ácido L-tartárico se preparó por racemización del isómero natural según la técnica descrita por Hollman (Organic Syntheses) y ulterior resolución del racémico mediante la precipitación de la sal ácida de cinconina (Read y Reid, 1928). En esta etapa se obtenían muestras de la sal con poderes rotatorios de hasta  $[\alpha]_D = +142^\circ$ , siendo necesarias hasta cuatro recristalizaciones para alcanzar el valor que indica la bibliografía ( $+135.8^\circ$ ). Se atribuyó la dificultad a impurezas presentes en la cinconina utilizada cuyo punto de fusión ( $262.5-264^\circ$ ) y poder rotatorio ( $[\alpha]_D = +263 \pm 1^\circ$ ) coincidían con los valores tabulados, pero cuyas soluciones eran de color rojizo. Purificando la cinconina por medio de su sulfato como se describe posteriormente se obtiene una base de pureza tal que su tartrato ácido, recristalizado una vez, tenía ya el poder rotatorio que dan Read y Reid.

#### Aislamiento de ácido L-tartárico.

20 g de L-tartrato ácido de cinconina, de  $[\alpha]_D = +136^\circ$ , se disolvieron en 200 ml de agua hirviente y se descompusieron por agregado lento con agitación de 20 ml de amoníaco concentrado. Se dejó enfriar y se guardó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la cinconina, lavándola sobre el filtro con 80 ml de agua, y el filtrado junto con la solución de lavado se hicieron pasar con un caudal de cinco mililitros por minuto a través de una columna de 100 ml de resina IR-120 ácida (18 mm x 35 cm). La columna se lavó con 200 ml de agua y los eluidos

se evaporaron a sequedad sobre baño de agua. Se obtuvieron 6.6 g (98%) de ácido L-tartárico.

Este método de aislamiento del ácido L-tartárico permite evitar su precipitación como sal de plomo y la ulterior descomposición de ésta con sulfuro de hidrógeno, que son los pasos que se siguen tradicionalmente en esta preparación.

Los ácidos O,O'-dibenzoil-D- y L-tartáricos se prepararon por el método que dan Butler y Cretcher (1933), y los ácidos O,O'-di-p-toluil-D- y L-tartáricos fueron preparados por el método de Kidd (1961).

La N-acetil-L-leucina se obtuvo a partir de L-leucina comercial pura, acetilándola de acuerdo con la técnica utilizada antes por DeWitt e Ingersoll (1951) para el aminoácido de grado técnico.

Acido utilizado para purificar (+)-O-benzoil-codulina.

Se preparó ácido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico por un método diferente del que se encuentra en la literatura química (Brigl y Grüner, 1932), y que se asemeja más a las preparaciones de los ácidos benzoilados ópticamente activos :

Anhidrido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico.

15.0 g de ácido D,L-tartárico finamente pulverizado se suspendió en 37 ml de cloruro de benzoilo, introduciendo la mezcla en un baño de aceite precalentado a 100°. En el transcurso de una

hora se elevó la temperatura del baño a 150°, y se mantuvo una hora más a esta temperatura, agitando la suspensión de vez en cuando. Se retiró la mezcla del baño, se agregó en pequeñas porciones 30 ml de benceno y se calentó a ebullición, se enfrió y filtró lavando con otros 30 ml de benceno. Los cristales se lavaron dos veces más por suspensión en el mismo volumen de benceno calentando a ebullición cada vez, obteniéndose 14.8 g de anhídrido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico de punto de fusión 177-180° (ablando a 173°). Recristalizando una vez de xileno se obtuvo un producto que fundía a 180-181° con descomposición (ablando a 178°).

Acido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico.

16.0 g de anhídrido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico fueron suspendidos en 160 ml de agua y se hirvió a reflujo durante una hora y media. Al enfriar cristalizó el ácido, 14.9 g, que fundía primero a 110°, volvía a cristalizar al seguir calentando, y fundía nuevamente a 160°. Recristalizando dos veces de xileno se alcanzó un punto de fusión de 170.5-171.5° con descomposición (ablando a 168°). Una muestra recristalizada de xileno, de p.f. 167-168°, higroscópica, dió el siguiente análisis :

C, 59.94 % ; H, 3.91 %

Calculado para  $C_{18}H_{14}O_8$  : C, 60.33 % ; H, 3.93 %

En el trabajo citado de Brigl y Grüner sólo se registra un punto de fusión de 112-113°, que correspondería probablemente a una forma cristalina que se transforma en la de p.f. 170°.

Purificación de cinconina.

40 g de cinconina impura se suspendió en 600 ml de agua hirviendo y se trató con 72 ml de ácido sulfúrico 2N, con lo cual se disolvió todo. Se filtró en caliente con carbón, y al enfriar cristalizó la sal  $\text{SO}_4\text{H}_2 \cdot 2\text{B} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  que se filtró luego de dejarla una noche a  $5^\circ$  en contacto con las aguas madres.

28.5 g de punto de fusión  $206.5-207.5^\circ$ , con descomposición,  $[\alpha]_D^{22} = -219.3 \pm 3.6^\circ$  ( $c = 1.31$ , ácido sulfúrico 0.10N).

28 g de la sal se disolvieron en 420 ml de agua acidulada con ácido sulfúrico, y se precipitó la base alcalinizando con amoníaco concentrado, agregado lentamente y agitando. Una vez fría la suspensión se filtró, lavó con agua y secó la cinconina pura que pesaba 20 g.

Fusión del clorhidrato de papaverina.

Protopapaverina.

10.0 g de clorhidrato de papaverina se colocó en un balón de 100 ml y éste se sumergió en un baño de aceite precalentado a  $235^\circ$ . Los cristales se mantuvieron constantemente en agitación hasta fusión total, y se siguió agitando hasta que cesó el desprendimiento de gases, manteniendo el baño siempre a  $230-240^\circ$ . Terminada la formación de espuma se retiró el balón inmediatamente del baño y el producto se disolvió calentando a reflujo con dos porciones de 50 ml de etanol, que se volcaron luego en 900 ml de agua a  $80^\circ$ . Al enfriar cristalizó la protopapaverina, que se filtró después de dejar la mezcla a  $5^\circ$

durante una noche. Se obtuvieron 3.4 g de protopapaverina de p.f. 280° con descomposición. Recristalizando de etanol se alcanzó un punto de fusión de 287-288° con descomposición.

U.V. en etanol - agua (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  235, 263, 281, 362 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.41, 4.43, 4.47, 4.19)  
inflexión 255 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.41)

en etanol - ácido clorhídrico 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  233, 257, 325 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.44, 4.69, 3.93)  
inflexión 283 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.63)

en etanol - hidróxido de sodio 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  284, 393 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.63, 4.25)  
inflexiones 234, 262 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.47, 4.46)

I.R. en bromuro de potasio

2900-3100 cm<sup>-1</sup> (unión hidrógeno intramolecular del OH)

R.M.N. en ácido trifluoroacético

$\delta$  3.94 (3H), 3.98 (3H), 4.38 (3H), 4.94 (2H)

Rf sistema 1 : 0.63

fluorescencia celeste verdosa.

sistema 2 : 0.38

Cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio

Las aguas madres de la cristalización de protopapaverina se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió calentando en 100 ml de cloroformo; antes de disolverse todo el producto amorfo comenzó la cristalización del cloruro. Se guardó a 5° durante una noche, se filtró y lavó con cloroformo, obteniéndose 3.7 g de p.f. 227° con descomposición. Disolviendo la sal en etanol

y reprecipitándola con cloroformo se alcanzó un punto de fusión de 229-230°, con descomposición.

U.V. en etanol - agua (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  251, 260, 288, 371 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.39, 3.38, 3.20, 3.18)

en etanol - ácido clorhídrico 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  256, 323 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.65, 3.95)

inflexión 234 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.34)

en etanol - hidróxido de sodio 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  249, 260, 286, 370 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.47, 4.46, 3.27, 3.20)

R.M.N. en ácido trifluoracético

$\delta$  3.95 (3H), 3.97 (3H), 4.19 (3H), 4.40 (3H), 5.02 (2H)

Rf sistema 1 : 0.69

sistema 2 : 0.42

sistema 3 : 0.51

sistema 4 : 0.69

fluorescencia azul violácea intensa

1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-oxi-7-metoxi-isoquinolinio  
(fenolbetaina)

100 mg del cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio se disolvió en 1.5 ml de agua fría y se agregaron dos gotas de amoníaco concentrado. El precipitado amarillo cristalino se filtró y lavó con agua, pesando 88 mg, p.f. 256-258°. Recristalizado de etanol, p.f. 253-254°.

Picrato (de etanol) p.f. 211-212°.

I.R. en bromuro de potasio

3440 cm<sup>-1</sup> (unión hidrógeno intermolecular de OH)

Composición del residuo de las aguas madres del cloruro de  
1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio

El residuo de la fusión del clorhidrato de papaverina después de separar la mayor parte de la protopapaverina y del cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio se presentaba como un sólido amorfo de color marrón verdoso oscuro. Por cromatografía en papel con testigos (sistema 1) se observaron manchas de intensidades parecidas correspondientes a protopapaverina, al cloruro aislado con anterioridad, y a papaverina. Repitiendo la cromatografía sobre papel con el sistema 4 se vió que además de las bases ya observadas había una mancha de Rf 0.76 y fluorescencia amarilla verdosa que se identificó con la base 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-oxi-isoquinolinio como iodhidrato (iodometilato de protopapaverina), y que cubría un área aproximadamente igual a la de la mancha de Rf 0.70 y fluorescencia azul violácea correspondiente al 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-oxi-7-metoxi-isoquinolinio. Por lo tanto el residuo estaría formado por partes aproximadamente iguales de clorhidrato de papaverina, de los dos cloruros isómeros, y de protopapaverina.

100 mg del residuo de las aguas madres clorofórmicas se montó sobre una columna de 3 g de alúmina neutra Woelm de actividad II, eluyendo con cloroformo hasta que cesó la salida de solución Dragendorff-positiva. Los eluidos clorofórmicos se evaporaron a sequedad dando 22 mg de papaverina identificada por su punto de fusión y punto de fusión mezcla (148-149°).

Síntesis de (-)-laudanosinaIodometilato de papaverina

5.00 de papaverina disuelta en 30 ml de metanol se hirvió a reflujo durante 6 horas con 2.5ml de yoduro de metilo, siguiendo la metilación por cromatografía en capa delgada de alúmina. Al cabo de ese tiempo la reacción era prácticamente completa, y se interrumpió el calentamiento. Al enfriar cristalizó el producto (agujas de color amarillo claro) y se filtró y lavó, obteniéndose 7.0 g de p.f. 126-129°. El producto recristalizado de metanol dió p.f. 127-129°. Como este punto de fusión difería de los encontrados en la literatura, se recristalizó una muestra para análisis que secada al vacío dió p.f. 156-159°, también distinto de los puntos de fusión registrados anteriormente.

Calculado para  $C_{21}H_{24}NO_4I$  :

C, 52.40 % ; H, 5.03 % ; I, 26.37 %

Encontrado : C, 52.06 % ; H, 5.05 % ; I, 26.02 %

R.M.N.  $\delta$  3.91 (6H), 4.09 (2H), 4.12 (3H), 4.28 (3H), 4.45 (3H),  
5.00 (2H)

Rf en capa delgada de alúmina : <0.1 (solvente cloroformo)

(la papaverina tiene Rf 0.8)

Rf en papel

sistema 1 : 0.65 (papaverina 0.75)

sistema 2 : 0.44 (papaverina 0.76)

sistema 3 : 0.50 (papaverina 0.92)

Observada al U.V. la mancha correspondiente al iodometilato es oscura.

(±)-laudanosina

5.00 g de iodometilato de papaverina se disolvió en 200 ml de metanol y se agregó en el transcurso de 30 minutos 2.5 g de borohidruro de sodio. Se acidificó con 40 ml de ácido sulfúrico 2N y se evaporó a sequedad sobre baño de agua. El residuo se disolvió en 300 ml de agua caliente y se diluyó con otros 200 ml de agua fría, precipitando la base por agregado de 10 ml de amoníaco concentrado, dejando durante una noche a 5°. Se filtró y lavó con agua, obteniéndose 3.31 g de (±)-laudanosina de p.f. 115.5-116.5°. Disolviendo la base en etanol (3 veces su peso) y precipitando con un gran exceso de agua, el p.f. no varía.

Picrato (de etanol) p.f. 171-172°

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  280 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.76)

inflexión 227 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.17)

R.M.N.  $\delta$  2.53 (3H), 3.61 (3H), 3.80 (3H), 3.85 (6H)

Rf en capa delgada de alúmina : 0.5 (solvente cloroformo)

Rf en papel

sistema 1 : 0.59

sistema 2 : 0.47

sistema 3 : 0.88

Rf en capa delgada de gel de sílice (sistema ciclohexano - cloroformo - dietilamina 5 : 4 : 1)

0.80

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.46

sistema 6 : 0.88

Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+)-codamina

Iodometilato de protopapaverina [ioduro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-isoquinolinio]

Porciones de 1.5 g de protopapaverina cruda obtenida como se describe en p.85 se trataron con 4.5 ml de ioduro de metilo cada una en sendos tubos cerrados durante tres horas a 100°, sin agitación. Los tubos se enfriaron y abrieron.

a) se eliminó por calentamiento el exceso de reactivo y se diluyó con metanol, montando la solución concentrada sobre una columna de alúmina Woelm de grado II (30 g para cada 3.0 g de protopapaverina), y se eluyó con metanol. De 3.0 g de materia prima se obtuvieron por evaporación del solvente 3.2 g de producto amorfo de color amarillo brillante. Por cromatografía en papel (sistema 1) se determinó la ausencia de cantidades revelables de protopapaverina sin metilar. La cromatografía con el sistema 4 permitió observar la presencia de una pequeña cantidad de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-oxi-7-metoxi-isoquinolinio descrito en p.87.

b) se diluyó el contenido de cada tubo con 5 ml de metanol y se transfirió cuantitativamente el producto a un balón del cual se eliminó luego el solvente y el exceso de reactivo. Se calentó a reflujo con 45 ml de isopropanol por cada 3.0 g de materia prima, y al enfriar la solución precipitó una masa cristalina de color amarillento que se filtró lavando con isopropanol. De 3.0 g de protopapaverina se obtuvieron 3.6 g de p.f. 128-133° (ablandamiento desde 120°). Recristalizando de

72 ml de etanol-isopropanol (1 : 1) se obtuvo 2.9 g de un producto que no contenía cantidades revelables cromatográficamente de la base isómera. Se preparó una muestra para análisis recristalizando tres veces el producto cristalino crudo de metanol-isopropanol (1 : 1) y luego una vez de n-propanol. Los cristales son agujas que funden en capilar a 131-133° con descomposición, ablandando desde los 129°. Sobre platina de microscopio se observa fusión en el rango 125-133°, con descomposición.

Calculado para  $C_{20}H_{22}NO_4I$  :

C, 51.40 % ; H, 4.75 % ; I, 27.15 %

Encontrado : C, 51.29 % ; H, 5.25 % ; I, 26.92 %

El producto se disuelve fácilmente en frío en metanol, etanol, acetona y butanona; es bastante soluble en agua caliente, pero al enfriar precipita como aceite; es poco soluble en n-propanol e isopropanol, insoluble en ciclohexano y benceno; se disuelve con facilidad en cloroformo.

El iodometilato de protopapaverina da con solución de cloruro férrico una coloración anaranjada oscura, y con exceso del reactivo un coloide pardo rojizo. El cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio da en las mismas condiciones una coloración violeta, y no da precipitado con exceso de cloruro férrico.

U.V. en etanol - agua (9 : 1)

$\lambda_{m\acute{a}x}$  229, 254, 276, 315  $m\mu$  (log  $\epsilon$  4.47, 4.65, 4.26, 3.79)  
inflexión 385  $m\mu$  (log  $\epsilon$  3.03)

en etanol - ácido clorhídrico 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  229, 252, 282, 315  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.48, ?, 3.64, 3.86)

inflexión 337  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$  3.71)

en etanol - hidróxido de sodio 0.1N (9 : 1)

$\lambda_{\text{máx}}$  227, 270, 314, 391  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.51, ?, 3.65, 3.68)

R.M.N.  $\delta$  3.97 (6H), 4.30 (3H), 4.41 (3H), 4.97 (2H)

Rf en papel

sistema 1 : 0.65

sistema 2 : 0.49

sistema 3 : 0.45

sistema 4 : 0.76

fluorescencia verde amarillenta

#### (±)-codamina

5.00 g de iodometilato de protopapaverina recristalizado se disolvió en 50 ml de etanol 90 por ciento, se enfrió en baño de hielo y se agregó 2.5 g de borohidruro de sodio en varias porciones con agitación. Se calentó a reflujo durante 15 minutos y luego se acidificó con 20 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó los solventes a presión reducida hasta alcanzar una consistencia pastosa. Se agregó 50 ml de cloroformo y se agitó con 50 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 %.

La fase acuosa se reextrajo con 50 ml de cloroformo y las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con agua y secadas sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporando el solvente se obtuvo 3,3 g de un aceite levemente amarillo que tratado con éter se volvió friable pero no cristalino. Disolviéndolo en éter de petróleo

liviano (61-69°) hirviendo, al enfriar cristalizó lentamente. La (±)-codamina se filtró y lavó con éter de petróleo, dando p.f. 102-108°, con ablandamiento desde los 100°. Una muestra recristalizada tres veces del mismo solvente dió en capilar p.f. 106-108°, y sobre la platina del microscopio 100-105°.

Calculado para  $C_{20}H_{25}NO_4$  :

C, 69.95 % ; H, 7.34 % ; N, 4.08 %

Encontrado : C, 69.98 % ; H, 7.23 % ; N, 4.10 %

Picrato (de etanol) p.f. 187-187.5°

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  282  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  3.79)

inflexión 226  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.13)

R.M.N.  $\delta$  2.48 (3H), 3.79 (3H), 3.83 (6H)

Rf en papel

sistema 1 : 0.60

sistema 2 : 0.50

sistema 3 : 0.82

sistema 4 : 0.84

fluorescencia azul celeste pálida

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.39

sistema 6 : 0.84

Rf en capa delgada de gel de sílice (sistema ciclohexano - cloroformo - dietilamina 5 : 4 : 1)

0.67

Este último es un valor medio de varias cromatografías hechas con el mismo sistema, que dieron relaciones de frente variables.

Iodometilato de (+)-codamina ( )

0.26 g de (+)-codamina aceitosa se suspendió en 2.6 ml de benceno y 5.2 ml de yoduro de metilo, dejando el sistema heterogéneo a temperatura ambiente. Al cabo de tres horas se filtró y lavó con benceno el producto, que pesaba 0.28 g y fundía a 208-213°. Recristalizado una vez de etanol fundía a 215.5-218°. Recristalizando tres veces más del mismo solvente el producto se presentaba bajo la forma de plaquitas rómbicas levemente amarillentas que fundían en capilar a 217.5-218.5°, y sobre platina de microscopio (Kofler) a 221.5-223.5°. Este derivado había sido preparado anteriormente por Onda (1954), quien registra p.f. 215-217°.

R.M.N. 3.25 (3H), 3.52 (3H), 3.80 (3H), 3.96 (6H)

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.36

sistema 6 : 0.84

Stifnato de (+)-codamina

200 mg de (+)-codamina disuelta en 3 ml de etanol se trató con 3 ml de solución etanólica saturada de ácido stífnico, calentando hasta disolución del aceite que precipitó inicialmente. Por raspado de las paredes del tubo se inició la precipitación del derivado cristalino que pesaba 217 mg, p.f. 157-160°. Recristalizado de etanol y filtrado inmediatamente se obtuvo un producto de p.f. 158.5-160° (ablandamiento desde los 157°). Por envejecimiento del precipitado en contacto con las aguas madres (dos días) se alcanzaron puntos de fusión de hasta 184°. Una

muestra para análisis, recristalizada cuatro veces de etanol, tenía p.f. 182-182.5°.

Calculado para  $C_{26}H_{28}N_4O_{12}$

N, 9.52 %

Encontrado : N, 9.16 %

#### Perclorato de (±)-codamina

130 mg de (±)-codamina disuelta en 2 ml de etanol se acidificó con ácido perclórico concentrado, no produciéndose precipitación inmediata. Dejando una noche a temperatura ambiente se obtuvo 120 mg de la sal cristalina, que fundía a 140-170°.

Recristalizando varias veces de etanol (la cristalización fue lenta en todos los casos) se obtuvo un producto que fundía a 160-180°.

Calculado para  $C_{20}H_{26}NO_8Cl$

Cl, 7.99 %

Encontrado : Cl, 8.09 %

#### Intentos de preparación de sales diastereoisómeras de la codamina

Porciones de 5 mg de (±)-codamina se trataron con cantidades equimoleculares de los ácidos D-tartárico, L-málico, (-)-guínico, O,O'-dibenzoil-D-tartárico, O,O'-di-p-toluil-D-tartárico, y N-acetil-leucina, agregando a cada tubo la cantidad mínima de agua necesaria para obtener la disolución en caliente. Al enfriar, el contenido de algunos tubos se mantenía homogéneo mientras que en otros se separaba un aceite o una goma.

Ensayos análogos realizados con metanol, etanol, n-propanol

e isopropanol, y con agregados de éter etílico y de agua a las soluciones en estos alcoholes, dieron resultados igualmente negativos.

(±)-laudanosina a partir de (±)-codamina

118 mg de (±)-codamina cruda (amorfa) se disolvió en 12 ml de metanol y se trató con 6 ml de solución etérea de diazometano a temperatura ambiente, observándose rápido desprendimiento de nitrógeno y la precipitación de un sólido gomoso. En pocos minutos la solución se había decolorado, cesando el desprendimiento gaseoso, y se agregó otra porción de 6 ml de solución del reactivo, dejando el sistema a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente se hizo otro agregado de 6 ml de solución de diazometano, y algunas horas después (tiempo total 24 horas) se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó los solventes. El residuo de la metilación pesaba 0.23 g y por cromatografía en capa delgada de alúmina (cloroformo - metanol, 99 : 1) y sobre papel (sistema 1) se vió que quedaba una pequeña proporción de codamina sin metilar. El residuo se extrajo a reflujo con 23 ml de cloroformo, se filtró en caliente y la solución así obtenida se extrajo a su vez con 25 ml de hidróxido de sodio 1N, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo de la solución clorofórmica pesaba 88 mg. Se disolvió en 11 ml de éter de petróleo liviano (61-69°) hirviendo, y al enfriar cristalizó la (±)-laudanosina : 64 mg de p.f. 111-113°. Recristalizado dos veces del mismo solvente

se alcanzó un punto de fusión de 115.5-116.5°.

(±)-O-benzoíl-codamina

3.0 g de (±)-codamina cruda (amorfa) se disolvió en 2.5 ml de piridina, se agregó de una vez 1.25 ml de cloruro de benzoílo, se mezcló bien y se calentó durante cinco minutos a 100°.

Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó con 50 ml de cloroformo y se extrajo dos veces con el mismo volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporado el solvente a presión reducida se obtuvo 4.0 g de un aceite que no pudo ser cristalizado. Por cromatografía en capa delgada de alúmina (cloroformo - acetona 9 : 1) se observó que el producto de benzoilación contenía cerca de 30 por ciento de codamina sin benzoilar.

C,0'-dibenzoíl-D,L-tartrato de (±)-O-benzoíl-codamina

0.51 g de (±)-O-benzoíl-codamina cruda se disolvió en 3.0 ml de metanol y se trató con 0.45 g de ácido O,0'-dibenzoíl-D,L-tartárico. Al cabo de una hora a temperatura ambiente se filtró el precipitado que pesaba 0.39 g y fundía a 153-154°, con descomposición. Recristalizado tres veces de metanol se presentaba bajo la forma de agujas que fundían en capilar a 159-160°, y sobre platina de microscopio (Kofler) a 163-164°.

Calculado para  $C_{45}H_{43}NO_{13}$

C, 67.07 % ; H, 5.38 %

Encontrado : C, 66.80 % ; H, 5.45 %

(±)-O-benzoil-codamina pura

0.31 g de O,O'-dibenzoil-D,L-tartrato de (±)-O-benzoil-codamina se suspendió en 3 ml de cloroformo y se extrajo dos veces con 3 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento.

La fase cloroformica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporando el solvente quedaron 145 mg de (±)-O-benzoil-codamina cromatográficamente pura que no pudo ser cristalizada.

Rf en capa delgada de alúmina (cloroformo - acetona 9 : 1)

0.7 (la codamina no corre en este sistema)

Rf en papel

sistema 1 : 0.80

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.66

sistema 6 : 0.96

Picrato de (±)-O-benzoil-codamina

50 mg de (±)-O-benzoil-codamina cromatográficamente pura, disuelta en 0.5 ml de etanol, se trató con 0.6 ml de solución saturada de ácido pícrico en etanol. Precipitó un aceite que cristalizó luego por calentamiento : 72 mg, p.f. 122-128° (con descomposición). Recristalizado cuatro veces de etanol fundió en capilar a 130-131° con ablandamiento desde los 128°, y sobre platina de microscopio a 124-130° (plaquitas rectangulares)

Calculado para  $C_{33}H_{32}N_4O_{12}$

C, 58.58 % ; H, 4.76 % ; N, 8.28 %

Encontrado : C, 58.49 % ; H, 4.80 % ; N, 8.49 %

(±)-codamina a partir de (±)-O-benzoil-codamina

49 mg de (±)-O-benzoil-codamina pura se disolvió en 5.0 ml de metanol y se trató con 25 mg de borohidruro de sodio, calentando 15 minutos a reflujo. La mezcla se acidificó con 0.2 ml de ácido clorhídrico 2N, se evaporó a consistencia pastosa y se tomó con 5.0 ml de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, extrayendo con 5 ml de cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo, que pesaba 37 mg, fué reconocido como (±)-codamina impurificada con una cantidad muy pequeña de (±)-O-benzoil-codamina por cromatografía en capa delgada de celulosa microcristalina (sistema 5) con testigos.

(±)-laudanosina a partir de (±)-O-benzoil-codamina

90 mg de (±)-O-benzoil-codamina disuelta en 9.0 ml de metanol se trató con 4.5 ml de solución etérea de diazometano. A las tres horas de este primer agregado de reactivo la mezcla se había decolorado, y se agregó otros 4.5 ml de solución de diazometano, repitiendo el proceso algunas horas más tarde. A las 24 horas se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó a sequedad. Por cromatografía del residuo en capa delgada de celulosa microcristalina (sistema 5) se constató la ausencia de (±)-O-benzoil-codamina que se había transformado de manera prácticamente completa en (±)-laudanosina acompañada por pequeñas cantidades de un producto Dragendoff-positivo de Rf 0.29. El residuo, que cristalizó espontáneamente, pesaba 82 mg. Se extrajo hirviendo a reflujo con 12 ml de

éter de petróleo liviano (61-69°), se enfrió y filtró, obteniéndose 45 mg de (+)-laudanosina de p.f. 115-116.5°.

0,0'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-0-benzoil-codamina

4 g de (+)-0-benzoil-codamina cruda disuelta en 10 ml de metanol se trató con 3.4 g de ácido 0,0'-dibenzoil-L-tartárico y se dejó durante una noche a 5°. Los cristales obtenidos pesaban 2.0 g. Recristalizados tres veces de metanol, p.f. 149-150°,  $[\alpha]_D^{23} = -45.8 \pm 0.6^\circ$  (c=1.0, cloroformo)

Calculado para  $C_{45}H_{43}NO_{13}$

C, 67.07 % ; H, 5.38 %

Encontrado : C, 66.70 % ; H, 5.62 %

0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-codamina

Las aguas madres de la precipitación anterior se evaporaron a sequedad, el residuo se disolvió en 45 ml de cloroformo, y la solución se extrajo dos veces con igual volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento lavando luego con agua y secando sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporando el solvente se obtuvo 2.1 g de base que se disolvió en 10 ml de metanol y se trató con 1.75 g de ácido 0,0'-dibenzoil-D-tartárico, dejando durante una noche a 5°. El precipitado pesaba 2.2 g. Recristalizado tres veces de metanol, p.f. 149-150°,  $[\alpha]_D^{22} = +44.9 \pm 0.8^\circ$  (c=1.0, cloroformo).

Calculado para  $C_{45}H_{43}NO_{13}$

C, 67.07 % ; H, 5.38 %

Encontrado : C, 66.83 % ; H, 5.82 %

(-)-O-benzoil-codamina

500 mg de O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-codamina se disolvió en 25 ml de cloroformo y se extrajo dos veces con 12.5 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La solución clorofórmica lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro se evaporó a sequedad obteniéndose 0.23 g de la base como un aceite espeso que no pudo ser cristalizado, soluble en metanol, etanol, cloroformo, acetato de etilo y benceno; menos en éter y éter de petróleo; prácticamente insoluble en agua.

Picrato de (-)-O-benzoil-codamina

100 mg de (-)-O-benzoil-codamina disuelta en 10 ml de etanol se trató con 1.1 ml de solución etanólica saturada de ácido pícrico a temperatura ambiente. Rascando las paredes del tubo se obtuvo la cristalización de 130 mg de sal de p.f. 162-164°.

Recristalizando de etanol se obtuvo cristales muy imperfectos que fundían en capilar a 162-164°, y sobre platina de microscopio (Kofler) a 161.5-165.5°.  $[\alpha]_D^{21} = -111.3 \pm 2.9^\circ$  (c = 1.0, cloroformo).

Calculado para  $C_{33}H_{32}N_4O_{12}$

C, 58.48 % ; H, 4.76 % ; N, 8.28 %

Encontrado : C, 58.35 % ; H, 4.86 % ; N, 8.03 %

(-)-laudanosina a partir de (-)-O-benzoil-codamina

91 mg de (-)-O-benzoil-codamina disuelta en 9 ml de metanol se trató con tres porciones de 4.5 ml de solución etérea de diazo-

metano agregadas en el transcurso de 24 horas, luego de las cuales se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó a sequedad, extrayendo el residuo con 10 ml de cloroformo hirviendo. La solución clorofórmica se extrajo con 10 ml de hidróxido de sodio 1N, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, eliminando el solvente a presión reducida. El residuo de (-)-laudanosina fué recristalizado de éter de petróleo alcanzándose un punto de fusión de 89.5-90.5° y  $[\alpha]_D^{25} = -107.5 \pm 3.0^\circ$  (c = 0.7, etanol 95 %)

#### (-)-codamina

100 mg de (-)-O-benzóil-codamina se disolvió en 10 ml de etanol 90 por ciento y se trató con 50 mg de borohidruro de sodio, calentando a reflujo durante media hora. Se acidificó con 0.4 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a consistencia pastosa, extrayendo el residuo con 10 ml de cloroformo y 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. El extracto clorofórmico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporando luego el solvente a presión reducida. El residuo aceitoso pesaba 77 mg y tenía un poder rotatorio de

$$[\alpha]_D^{22.5} = -61.3 \pm 1.3^\circ \text{ (c = 2.0, etanol 95 \%)}$$

$$[\alpha]_D^{24.5} = -67.7 \pm 1.3^\circ \text{ (c = 2.0, ácido clorhídrico 1N)}$$

La (-)-codamina aceitosa se disolvió en 10 ml de éter de petróleo liviano (61-69°) hirviendo, obteniéndose por enfriamiento prismas cortos de p.f. 127-128° y  $[\alpha]_D^{17.5} = -68.8 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95 %).

Calculado para  $C_{20}H_{25}NO_4$

C, 69.95 % ; H, 7.35 % ; N, 4.08 %

Encontrado : C, 70.06 % ; H, 7.33 % ; N, 4.03 %

Ioduro de (-)-N-metil-codamina

196 mg de (-)-codamina cruda, sin cristalizar, fué disuelta en 2.0 ml de benceno y se trató con 0.4 ml de ioduro de metilo, dejando durante tres horas a temperatura ambiente. Se obtuvo 244 mg del iodometilato de p.f. 198-200°, que por recristalización de isopropanol alcanza un punto de fusión de 200-200.5° (bipirámides hexagonales),  $[\alpha]_D^{20} = -100 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%)

Calculado para  $C_{21}H_{28}NO_4I$

C, 51.97 % ; H, 5.82 % ; I, 26.15 %

Encontrado : C, 52.00 % ; H, 5.90 % ; I, 25.65 %

Picrato de (-)-codamina

125 mg de (-)-codamina cruda, no cristalizada, se trató con 1.8 ml de solución saturada de ácido pícrico en etanol, calentando con 9 ml de isopropanol hasta lograr disolución total. Se enfrió rápidamente la solución para lograr la precipitación cristalina de una forma muy soluble y de punto de fusión bajo del derivado, y se dejó a temperatura ambiente durante varios días, rascando ocasionalmente las paredes del tubo, hasta precipitación de otra forma menos soluble. La sal cruda se recristalizó cuatro veces de isopropanol, esperando cada vez varios días hasta la precipitación de la forma más estable de la sal, obteniéndose por último 40 mg de picrato de (-)-codamina de p.f. 147-149°, con

ablandamiento desde los 145°, y  $[\alpha]_D^{24} = -84.4 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, cloroformo).

Calculado para  $C_{26}H_{28}N_4O_{11}$

C, 54.55 % ; H, 4.93 % ; N, 9.78 %

Encontrado : C, 54.70 % ; H, 5.20 % ; N, 9.88 %

#### (+)-0-benzoil-codamina

500 mg de 0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-codamina se disolvió en 25 ml de cloroformo y se extrajo dos veces con 12.5 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La solución clorofórmica lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro se evaporó a sequedad, obteniéndose 0.25 g de la base como un aceite espeso que no pudo ser cristalizado, fácilmente soluble en metanol, etanol, cloroformo, acetona, acetato de etilo y benceno; menos en éter y en éter de petróleo; prácticamente insoluble en agua.  $[\alpha]_D^{22} = +103.4^\circ$  (c = 0.5, etanol 95 %).

#### Picrato de (+)-0-benzoil-codamina

51 mg de (+)-0-benzoil-codamina se trató con 0.55 ml de solución etanólica saturada de ácido pícrico a temperatura ambiente. Se calentó suavemente hasta que se inició la cristalización de la sal, obteniéndose al enfriar 62 mg de picrato de (+)-0-benzoil-codamina de p.f. 163-165°. Recristalizando de etanol se obtuvo prismas que fundían en capilar a 163.5-164.5°, y sobre platina de microscopio (Kofler) a 163-165°.

$[\alpha]_D^{23} = +108.4 \pm 2.5^\circ$  (c = 1.0, cloroformo).

Calculado para  $C_{33}H_{32}N_4O_{12}$

C, 58.48 % ; H, 4.76 % ; N, 8.28 %

Encontrado : C, 58.45 % ; H, 4.65 % ; N, 8.12 %

(+)-laudanosina a partir de (+)-O-benzoil-codamina

100 mg de (+)-O-benzoil-codamina disuelta en 10 ml de metanol se trató con dos porciones de 5 ml de solución etérea de diazometano agregadas con un intervalo de 6 horas. A las 24 horas se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó a sequedad, extrayendo el residuo con dos porciones de cloroformo hirviendo. Las fases clorofórmicas reunidas fueron extraídas con 10 ml de hidróxido de sodio 1N, lavadas con agua y secadas sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo de (+)-laudanosina fué recristalizado de éter de petróleo liviano (61-69°) alcanzándose un punto de fusión de 89-90° y  $[\alpha]_D^{19} = +107.2 \pm 2.0^\circ$  (c=1.0, etanol 95 %).

(+)-codamina

100 mg de (+)-O-benzoil-codamina fué disuelta en 10 ml de etanol 90 por ciento y se trató con 50 mg de borohidruro de sodio, calentando media hora a reflujo. Se acidificó con 0.4 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a consistencia pastosa, extrayendo luego el residuo con 10 ml de cloroformo e igual volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. El extracto clorofórmico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporando luego el solvente a presión reducida.

El residuo aceitoso pesaba 79 mg y tenía un poder rotatorio de

$$[\alpha]_D^{22.5} = +61.0 \pm 1.1^\circ \quad (c = 2.1, \text{ etanol } 95 \%)$$

$$[\alpha]_D^{23.5} = +65.1 \pm 1.2^\circ \quad (c = 2.0, \text{ ácido clorhídrico } 1N)$$

La (+)-codamina aceitosa se disolvió en 10 ml de éter de petróleo liviano (61-69°) hirviendo, obteniéndose por enfriamiento

49 mg de (+)-codamina de p.f. 126-127° y  $[\alpha]_D^{15} = +66.1 \pm 1.5^\circ$

(c = 1.0, etanol 95 %).

#### Ioduro de (+)-N-metil-codaminio

168 mg de (+)-codamina cruda, sin cristalizar, fué disuelta en 1.7 ml de benceno y se trató con 0.35 ml de ioduro de metilo, dejando durante tres horas a temperatura ambiente. Se obtuvo 225 mg del iodometilato de punto de fusión 70-90°. Por re-cristalización de isopropanol el punto de fusión ascendió bruscamente a 200-201°, alcanzándose un valor máximo de 200.5-201° (bipirámides hexagonales),  $[\alpha]_D^{20} = +97.6 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95%)

Calculado para  $C_{21}H_{28}NO_4I$

C, 51.97 % ; H, 5.82 %

Encontrado : C, 51.52 % ; H, 5.74 %

#### Picrato de (+)-codamina

85 mg de clorhidrato de (+)-codamina aceitoso (de la polarimetría de la base en ácido clorhídrico) se disolvió en 7.5 ml de agua y se trató con 2.5 ml de solución de picrato de sodio (0.1 meq/ml) obteniéndose un aceite que en frío se volvió friable. Se filtró, determinándose un punto de fusión de 90-110°. Recristalizado de isopropanol (inicialmente cristalizaba una forma muy soluble y

de punto de fusión bajo, apareciendo la forma estable recién después de varios días), se alcanzó un punto de fusión de 147-149°.

Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+)-pseudo-laudanina.

(+)-pseudolaudanina

5.00 g de cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolinio se disolvió calentando suavemente en 50 ml de etanol 90 por ciento. A la solución enfriada en baño de hielo se le añadió en varias porciones 2.50 g de borohidruro de sodio, y luego se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión blanca resultante se acidificó con 20 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a presión reducida hasta consistencia pastosa. Se agregó 50 ml de cloroformo y se agitó con igual volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, decantando y extrayendo la fase acuosa con otros 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, evaporando luego el solvente. El residuo, líquido muy viscoso de color amarillo, pesaba 3.18 g. La (+)-pseudolaudanina cristalizó de éter butílico - éter etílico (1 : 1) con p.f. 117-119°. Por recristalización del mismo solvente se alcanzó un punto de fusión de 119.5-120.5°. Observando la fusión sobre platina de microscopio (Kofler) se vió que a 75-77° fundían algunos cristales prismáticos, y que al solidificar nuevamente la sustancia se obtenían placas cuadradas que fundían a 120-120.5°.

Picrato (de etanol) p.f. 162-163°

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  282 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.72)  
 inflexión 226 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.11)

R.M.N.  $\delta$  2.50 (3H), 3.52 (3H), 3.75 (3H), 3.81 (3H), 5.93 (1H)

Rf en papel

sistema 1 : 0.59

sistema 2 : 0.49

fluorescencia celeste verdosa

sistema 3 : 0.84

sistema 4 : 0.84

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.38

sistema 6 : 0.85

Rf en capa delgada de alúmina (sistema cloroformo - metanol 19 : 1)

0.82

Rf en capa delgada de gel de sílice (sistema ciclohexano -  
 cloroformo - dietilamina 5 : 4 : 1)

0.49

#### Iodometilato de (+)-pseudolaudanina

0.30 g de (+)-pseudolaudanina se suspendió en 3.0 ml de benceno y 6.0 ml de yoduro de metilo, dejando el sistema heterogéneo a temperatura ambiente. Al cabo de tres horas se filtró y lavó con benceno el producto, que pesaba 0.39 g y fundía a 205-210°. Recristalizado cuatro veces de etanol se presentaba bajo la forma de rosetas de prismas incoloros que fundían en capilar y sobre platina de microscopio (Kofler) a 211.5-213.5°.

Calculado para  $C_{21}H_{28}NO_4I$

C, 51.97 % ; H, 5.81 %

Encontrado : C, 51.82 % ; H, 5.80 %

R.M.N. 3.27 (3H), 3.54 (6H), 3.80 (3H), 3.93 (3H), 5.80 (1H)

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.34

sistema 6 : 0.84

(±)-laudanosina a partir de (±)-pseudolaudanina.

50 mg de (±)-pseudolaudanina disuelta en 5 ml de metanol se trató con dos porciones de 1 ml de solución etérea de diazometano en el transcurso de 24 horas, al cabo de las cuales se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó los solventes. El residuo, que pesaba 53 mg, se extrajo con tres porciones de 2.6 ml de éter de petróleo liviano (61-69°) hirviendo, se enfrió y filtró los cristales de (±)-laudanosina : 25 mg de p.f. 115.5-116.5°.

Picrato (de etanol), p.f. 173-174°.

Intentos de preparación de sales diastereoisómeros de la pseudolaudanina.

Porciones de 5 mg de (±)-pseudolaudanina se trataron con cantidades equimoleculares de los ácidos D-tartárico, L-málico, (-)-quinico y N-acetil-L-leucina, agregando a cada tubo 0.05 ml de agua y calentando suavemente para lograr la disolución. Al enfriar, el contenido de algunos tubos se mantenía homogéneo mientras que en otros se separaban aceites. Ensayos análogos

realizados con metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, y con agregados de agua y de éter etílico a las soluciones en estos alcoholes, dieron resultados igualmente negativos.

0,0'-dibenzoil-D-tartrato de pseudolaudanina

5 mg (+)-pseudolaudanina se trató con 5.5 mg de ácido 0,0'-dibenzoil-D-tartárico calentando a ebullición en 2 ml de agua, produciéndose un aceite poco soluble. Enfriando y raspando las paredes del tubo se logró cristalizar la sal, que presentó un punto de fusión de 125-140° con ablandamiento desde los 110°. Disolviendo la sal en cloroformo y extrayendo el ácido con solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento se obtuvo una base ópticamente inactiva, probablemente debido a una solubilidad demasiado pequeña de los dos diastereoisómeros en agua para permitir su separación.

Se ensayó la precipitación de los 0,0'-dibenzoil-D-tartratos de pseudolaudanina de metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, en condiciones análogas a las utilizadas en el ensayo con agua, pero no se produjo la precipitación salvo agregando un gran volumen de agua, con el cual se pudo cristalizar el aceite separado inicialmente con rendimientos muy altos para permitir la separación de los diastereoisómeros.

0,0'-di-p-toluil-D-tartrato de pseudolaudanina

5 mg de (+)-pseudolaudanina se trató con 5.7 mg de ácido 0,0'-di-p-toluil-D-tartárico calentando a ebullición en 2 ml de agua, produciéndose un aceite que no se disolvió, y que por enfriamiento,

miento y raspado de las paredes del tubo pudo ser cristalizado. Esta sal fundía a 140-150°, con ablandamiento desde los 125°. Disolviéndola en cloroformo y extrayendo el ácido con solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento se aisló una base ópticamente inactiva.

Ensayos de precipitación en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol dieron resultados semejantes a los obtenidos con el ácido 0,0'-dibenzoil-D-tartárico.

#### (\*)-0-benzoil-pseudolaudanina

3.1 g de (\*)-pseudolaudanina cruda, sin cristalizar, se disolvió en 2.12 ml de piridina y se agregó de una vez 1.06 ml de cloruro de benzoilo, se mezcló bien y se calentó cinco minutos en baño de agua hirviente. La solución resultante se diluyó con 43 ml de cloroformo, se enfrió y se extrajo con dos porciones de 43 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, se lavó con igual volumen de agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez eliminado el solvente el residuo pesaba 3.56 g y se observó por cromatografía en capa delgada de alúmina (cloroformo - acetona 9 : 1) que el producto contenía cantidades aproximadamente iguales de pseudolaudanina benzoilada y sin benzoilar. El aceite se disolvió en 36 ml de metanol hirviendo, y al enfriar precipitó el 0-benzoil-derivado en forma cristalina : 2.11 g de agujas cortas incoloras de p.f. 131-131.5°. El punto de fusión no aumentó por recristalización de metanol. El producto es muy soluble en acetona y en cloroformo, menos en éter, bastante soluble en metanol y etanol calientes, y

prácticamente insoluble en agua. Evaporando las aguas madres de cristalización de la (±)-O-benzoil-pseudolaudanina se obtuvo un residuo formado en su mayor parte por (±)-pseudolaudanina, que puede ser utilizada en una nueva benzoilación sin purificación previa.

Calculado para  $C_{27}H_{29}NO_5$

C, 72.46 % ; H, 6.53 % ; N, 3.13 %

Encontrado : C, 72.34 % ; H, 6.37 % ; N, 3.31 %

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  229, 280  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.43, 3.79)

Rf en papel

sistema 1 : 0.83

sistema 2 : 0.66

sistema 3 : 0.88

Rf en capa delgada de celulosa microcristalina

sistema 5 : 0.73

Rf en capa delgada de alúmina (sistema cloroformo - acetona 9 : 1)

0.85 (la pseudolaudanina prácticamente no corre)

#### Picrato de (±)-O-benzoil-pseudolaudanina

100 mg de (±)-O-benzoil-pseudolaudanina se disolvió en 1 ml de etanol caliente y se trató con 1.1 ml de solución saturada de ácido pícrico en etanol. El aceite formado inicialmente se disolvió calentando, pero al enfriar reprecipitó en forma aceitosa. Calentando y enfriando varias veces sucesivas se logró cristalizar el producto : 143 mg de p.f. 170-173°, muy soluble en acetona y precipitable en forma cristalina por agregado de agua.

Se recristalizó tres veces de acetona - agua (1 : 2) para análisis, obteniéndose agujas que fundían en capilar a 170-171° y sobre platina de microscopio (Kofler) a 166-168°.

Calculado para  $C_{33}H_{32}N_4O_{12}$

C, 58.58 % ; H, 4.76 % ; N, 8.28 %

Encontrado : C, 58.75 % ; H, 4.72 % ; N, 8.49 %

(±)-laudanosina a partir de (±)-O-benzóil-pseudolaudanina

100 mg de (±)-O-benzóil-pseudolaudanina disuelta en 10 ml de metanol se trató con tres porciones de 5 ml de solución etérea de diazometano en el transcurso de 24 horas, al cabo de las cuales se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó los solventes. Por cromatografía en capa delgada de celulosa microcristalina (sistema 5) se vió que la transformación a (±)-laudanosina era de buen rendimiento, y que el producto de la reacción estaba acompañado por cerca de 20 por ciento de un producto Dragendorff-positivo de Rf 0.30. No se aisló la (±)-laudanosina.

D-tartrato de O-benzóil-pseudolaudanina

1.09 g de (±)-O-benzóil-pseudolaudanina se disolvió junto con 0.38 g de ácido D-tartárico en 54.5 ml de agua caliente. Se filtró en caliente y luego se dejó 20 horas a 5°, filtrando y lavando los cristales obtenidos luego de este tiempo. El producto pesaba 0.88 g y tenía un punto de fusión de 156.5-159.5° con ablandamiento desde los 155°. Se recristalizó tres veces de agua (el punto de fusión se hizo irregular y cercano a 100°)

Una muestra recristalizada dos veces de etanol absoluto dió un punto de fusión de 157-162°, con ablandamiento desde los 155°.

Calculado para  $C_{31}H_{35}NO_{11}$

C, 62.31 % ; H, 5.89 %

Encontrado : C, 62.02 % ; H, 5.98 %

Las aguas madres reunidas de las cristalizaciones del D-tartrato de O-benzoil-pseudolaudanina se evaporaron a sequedad y el residuo (615 mg) se suspendió en 12.3 ml de cloroformo y se extrajo con igual volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La solución cloroformica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 0.37 g de base. Este producto se disolvió con 124 mg de ácido L-tartárico en 18 ml de agua y se dejó a 5° hasta el día siguiente. Se obtuvo 227 mg de L-tartrato de O-benzoil-pseudolaudanina, de p.f. 157-159°. Esta sal se recristalizó dos veces de agua obteniéndose 106 mg de p.f. 150-155° con descomposición y ablandamiento desde los 146°.

$[\alpha]_D^{20} = -3.3 \pm 2.0^\circ$  (c = 0.56, cloroformo)

85 mg de L-tartrato de O-benzoil-pseudolaudanina se disolvió en 10 ml de cloroformo - éter (1 : 1) y se extrajo con 5 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La fase acuosa se reextrajo con dos porciones de 5 ml de éter que se reunieron con la solución inicial y fueron secadas sobre sulfato de sodio. Evaporando los solventes se obtuvo 65 mg de O-benzoil-pseudolaudanina que se cristalizó de 1 ml de metanol, dando 43 mg de (\*)-O-benzoil-pseudolaudanina de p.f. 131-132° y  $[\alpha]_D = 0.0^\circ$

0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina

1.00 g de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina se disolvió en 56 ml de metanol - cloroformo (4 : 1) caliente. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró la sal cristalizada al cabo de una hora, obteniéndose 1.14 g de p.f. 153-154°, con descomposición. Recristalizando la sal dos veces del mismo solvente se obtuvo 0.59 g de p.f. 147-149°, con descomposición, y  $[\alpha]_D^{22} = -15.9 \pm 0.5^\circ$ . Se extrajo la base del modo habitual de 73 mg de la sal birrecristalizada, obteniéndose 34 mg de  $[\alpha]_D^{22.5} = +28.9 = 1.3^\circ$ . El 0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina se recristalizó tres veces más del mismo solvente, dando un punto de fusión de 150-151° con descomposición, y un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{22} = +10.6 \pm 0.4^\circ$ . La base extraída de la sal recristalizada cinco veces dió un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{16.5} = +85.4 \pm 3.5^\circ$ . Una muestra de la sal recristalizada seis veces dió el siguiente análisis :

Calculado para  $C_{45}H_{43}NO_{13}$

C, 67.07 % ; H, 5.38 %

Encontrado : C, 66.22 % ; H, 5.40 %

En otro ensayo análogo en que la sal fué recristalizada de metanol solo, el 0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina recristalizado ocho veces dió un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{24} = +7.1 \pm 1.4^\circ$ , y la base correspondiente tenía  $[\alpha]_D^{24} = +41.3^\circ$ . Partiendo de 2.00 g de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina y 1.72 g de ácido 0,0'-dibenzoil-D-tartárico y recristalizando doce veces de metanol se obtuvo 200 mg de una sal que dió una (+)-0-benzoil-

pseudolaudanina de poder rotatorio  $[\alpha]_D^{17} = +87.5 \pm 2.1^\circ$  (c = 1.4, etanol 95 %), que no pudo ser cristalizada.

(+)-pseudolaudanina

55 mg de (+)-O-benzoil-pseudolaudanina de  $[\alpha]_D^{17} = +87.5^\circ$  se disolvió en 5 ml de etanol 90 por ciento y se trató con 25 mg de borohidruro de sodio durante 30 minutos a ebullición. Luego se acidificó con 0.2 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a consistencia pastosa. El residuo se tomó con 5 ml de cloroformo y se extrajo con 5 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La solución clorofórmica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, evaporando luego a sequedad. El residuo de (+)-pseudolaudanina, que tenía el mismo comportamiento cromatográfico que la base racémica, se cristalizó de éter de petróleo liviano (61-69°), obteniéndose un producto de p.f. 115-116° y  $[\alpha]_D^{20} = +76.1 \pm 1.8^\circ$  (c = 0.8, etanol 95 %).

Calculado para  $C_{20}H_{25}NO_4$

C, 69.95 % ; H, 7.35 %

Encontrado : C, 70.79 % ; H, 7.80 %

O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina

Las aguas madres de cristalización del O,O'-di benzoil-D-tartrato de (+)-O-benzoil-pseudolaudanina, reunidas, se evaporaron a sequedad dando un residuo que pesaba 3.38 g. Este residuo se disolvió en 100 ml de cloroformo y se extrajo dos veces con 100 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó

el solvente, obteniéndose 2.16 g de O-benzoil-pseudolaudanina. Esta base se disolvió en 22 ml de metanol hirviendo, se cristalizó, filtró, lavó y evaporó a sequedad las aguas madres. La O-benzoil-pseudolaudanina cristalizada pesaba 1.54 g y tenía un punto de fusión de 131-132°. Se recrystalizó la base de 27 ml de metanol obteniendo 1.41 g de (+)-O-benzoil-pseudolaudanina de p.f. 131-132°. Las aguas madres de la recrystalización se evaporaron a sequedad sobre el residuo de las aguas madres anteriores, obteniéndose en total 535 mg de O-benzoil-pseudolaudanina levógira. Esta base impura se trató con 450 mg de ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico, disolviendo en 49 ml de metanol hirviendo. Se filtró a las tres horas obteniéndose 0.44 g de sal, que recrystalizada tres veces de metanol pesaba 208 mg, fundía a 150.5-151° y tenía un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{20} = -22.8 \pm 0.8^\circ$  (c = 1.0, cloroformo).

El O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina disuelto en 21 ml de cloroformo se extrajo dos veces con 12 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad para dar 116 mg de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina que no pudo ser cristalizada y que tenía un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{18} = -84.8 \pm 5.4^\circ$  (c = 1.6, etanol 95 %).

(-)-laudanosina a partir de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina

38 mg de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina obtenida de una sal recrystalizada ocho veces, de p.f. 150-152° y  $[\alpha]_D^{14} = -18.0 \pm 0.5^\circ$

se disolvió en 3.0 ml de metanol y se trató con tres porciones de 1.5 ml de solución etérea de diazometano en el transcurso de 24 horas, al cabo de las cuales se destruyó el exceso de reactivo con una gota de ácido acético y se evaporó los solventes. El residuo se extrajo con 4 ml de cloroformo y 4 ml de hidróxido de sodio 1N, lavando y secando luego la fase clorofórmica, que finalmente se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con 2 ml de éter de petróleo liviano (61-69°) hirviendo, obteniéndose al enfriar 10 mg de (-)-laudanina de p.f. 90-91° y  $[\alpha]_D^{20} = -107.7 \pm 3.8^\circ$  (c = 0.8, etanol 95 %).

(-)-pseudolaudanina

116 mg de (-)-O-benzóil-pseudolaudanina de  $[\alpha]_D^{18} = -84.8 \pm 5.4^\circ$  se disolvió en 10 ml de etanol 90 por ciento, tratando con 60 mg de borohidruro de sodio durante 30 minutos a reflujo. Se acidificó con 0.25 ml de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a consistencia pastosa, extrayendo con 10 ml de cloroformo e igual volumen de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. El extracto clorofórmico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 78 mg de un aceite que cristalizado de éter etílico dió 25 mg de cristales de (-)-pseudolaudanina que fundían sobre platina de microscopio (Kofler) a 110° y en capilar a 151-153°, y que tenían un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{22} = -78.6 \pm 4.0^\circ$  (c = 0.5, etanol 95 %).

Calculado para  $C_{20}H_{25}NO_4$

C, 69.95 % · H, 7.35 %

Encontrado : C, 65.01 % ; H, 7.39 %

0,0'-di-p-toluil-D-tartrato de 0-benzoil-pseudolaudanina

200 mg de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina y 177 mg de ácido 0,0'-di-p-toluil-D-tartárico se disolvieron en 5 ml de metanol - cloroformo (4 : 1) calentando suavemente. Luego de algunos minutos a temperatura ambiente comenzó la precipitación de la sal en forma de partículas muy pequeñas. Al cabo de una hora la suspensión tenía consistencia pastosa, y se filtró lavando con metanol - cloroformo. Se obtuvo 197 mg de agujitos incoloros de p.f. 150-151° con descomposición, y  $[\alpha]_D = -28.0 \pm 2^\circ$ . 36 mg de la sal disuelta en 3.6 ml de cloroformo se extrajo con 4 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento y luego se levó la fase orgánica con 4 ml de agua. La solución cloroformica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente. Se obtuvo 15 mg de base aceitosa que por agregado de una gota de metanol cristalizó :  $[\alpha]_D = -6.7 \pm 2^\circ$ . El resto de la sal se recristalizó dos veces de metanol - cloroformo obteniéndose 50 mg de producto de p.f. 150-152°, con descomposición y  $[\alpha]_D = -31.0 \pm 2^\circ$ . La sal birrecristalizada se descompuso con bicarbonato de sodio mediante el procedimiento aplicado a la sal cruda. Se obtuvo 20 mg de base con  $[\alpha]_D = 0.0^\circ$ .

Las aguas madres de cristalización reunidas se concentraron a sequedad y el residuo se descompuso con bicarbonato de sodio según la técnica habitual. Se obtuvo 123 mg de base que se disolvió con 105 mg de ácido 0,0'-di-p-toluil-L-tartárico en 3 ml de metanol - cloroformo (4 : 1). El producto filtrado al

cabo de una hora pesaba 64 mg y tenía  $[\alpha]_D = +27.1 \pm 2^\circ$ . La solución utilizada para polarimetría de la sal se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso obteniéndose una base de  $[\alpha]_D = 0^\circ$ .

(±)-0-p-toluil-pseudolaudanina

2.0 g de (±)-pseudolaudanina cruda se disolvió en 2.0 ml de piridina seca, se agregó de una vez 0.86 ml de cloruro de p-toluilo, se mezcló bien y se calentó cinco minutos en baño de agua hirviente. La solución resultante se diluyó con 40 ml de cloroformo, se enfrió y se extrajo con 80 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento. Luego de decantar, la solución acuosa se extrajo con 40 ml de cloroformo, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente. El residuo pesaba 2.45 g. Por cromatografía en capa delgada de alúmina (cloroformo - acetona 9 : 1) se observó dos manchas aproximadamente iguales en intensidad, de pseudolaudanina y toluil-pseudolaudanina.

El residuo de la solución clorofórmica se disolvió nuevamente en 6 ml de cloroformo, se colocó sobre una columna de 100 g (20 mm x 35 cm) de alúmina neutra Woelm de grado II y se eluyó con cloroformo - acetona 9 : 1 hasta que el eluido no dió prácticamente reacción de alcaloides (aproximadamente 400 ml, eluido A). Se cambió entonces a acetona pura y se siguió recogiendo el eluido hasta que nuevamente no daba reacción de alcaloides (eluido B). Por evaporación del solvente del eluido A se obtuvo 1.30 g de un producto amorfo que cristalizado de

13 ml de metanol dió 0.84 g de (+)-0-p-toluil-pseudolaudanina pura : prismas cortos incoloros de p.f. 134-136°. El producto es muy soluble en acetona y en cloroformo, bastante soluble en metanol, prácticamente insoluble en agua. De las aguas madres de cristalización se recuperó otros 0.04 g de producto. Por evaporación del eluido B se pudo recuperar hasta 0.2 g de (+)-pseudolaudanina suficientemente pura para ser sometida a una nueva toluilación sin purificación previa.

Calculado para  $C_{28}H_{31}NO_5$

C, 72.87 % ; H, 6.77 %

Encontrado : C, 72.66 % ; H, 6.68 %

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  237, 280 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.41, 3.88)

Rf en capa delgada de alúmina (sistema cloroformo - acetona 9 : 1)

0.9

#### Picrato de (+)-0-p-toluil-pseudolaudanina

50 mg de (+)-0-p-toluil-pseudolaudanina se disolvió en 0.5 ml de etanol caliente y se trató con 0.6 ml de solución etanólica saturada de ácido pícrico, y ~~se diluyó~~ a 2 ml con el mismo solvente. Al enfriar, precipitó el producto en forma cristalina : 65 mg de p.f. 159.5-161°. Se recrystalizó una vez de etanol para el análisis, obteniéndose prismas rectangulares u octaedros que en capilar fundían a 158-160° y sobre platina de microscopio (Kofler) a 158-161°.

Calculado para  $C_{34}H_{34}N_4O_{12}$

C, 59.12 % ; H, 4.96 % ; N, 8.11 %

Encontrado : C, 58.92 % ; H, 4.71 % ; N, 8.30 %

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

a) Se hace una breve reseña de los alcaloides del opio, su origen y sus estructuras.

b) Se enumera las bases bencil-isoquinolónicas naturales y sintéticas con sustitución papaverínica, describiéndolas someramente.

c) Se exponen los principales caminos sintéticos que llevan a la preparación de dichas bases.

d) Se informa detalladamente sobre la reacción de fusión del clorhidrato de papaverina, punto de partida de los caminos de síntesis elegidos, consignando los resultados obtenidos en este laboratorio, confirmando resultados cualitativos por aplicación de métodos cromatográficos y mejorando el aspecto preparativo en cuanto a pureza y rendimiento de los productos principales.

e) Se hace una historia detallada de la codamina, su aislamiento del opio, sus propiedades, demostración de estructura y síntesis anteriores.

f) Se hace un tratamiento similar de la base sintética (±)-pseudolaudanina.

g) Se discute los intentos previos de resolución óptico de las bases bencil-tetrahidro-isoquinolónicas racémicas.

h) Se describe el método seguido en este laboratorio para la síntesis de la (±)-codamina :

1) obtención de iodometilato de protopapa-  
verina puro y cristalino, de p.f. 131-133° (descrito ante-  
riormente como un aceite)

2) reemplazo de la reducción con metales y  
ácidos y de la hidrogenación catalítica empleadas antes en la  
transformación del iodometilato de protopapaverina en (+)-codam-  
ina, por la reducción con borohidruro de sodio, más sencilla  
y de mejor rendimiento.

3) obtención de la (+)-codamina cristalina  
de p.f. 106-108° (descrita anteriormente como aceite)

i) Se describen dos nuevos derivados de la (+)-codam-  
ina : el stifnato, p.f. 182-182.5°, y el perclorato, p.f.  
160-180°.

j) Se describen los ensayos efectuados orientados  
hacia la precipitación de sales diastereoisómeras de la codam-  
ina, que no tuvieron éxito.

k) Preparación y descripción de la (+)-O-benzoil-  
codamina, sustancia no mencionada en la literatura química :  
base aceitosa que da un picrato de p.f. 130° y una sal cris-  
talina con el ácido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico de p.f.  
163-164° que se usó para purificar la base.

1) Precipitación del O,O'-dibenzoil-D-tartrato de  
(+)-O-benzoil-codamina, p.f. 149-150°,  $[\alpha]_D^{22} = +44.9 \pm 0.8^\circ$   
(c = 1.0, cloroformo), y del O,O'-dibenzoil-L-tartrato de  
(-)-O-benzoil-codamina, p.f. 149-150°,  $[\alpha]_D^{23} = -45.8 \pm 0.6^\circ$   
(c = 1.0, cloroformo)

m) Obtención de (+)-0-benzoil-codamina aceitosa de  $[\alpha]_D^{22} = +103^\circ$  (c = 0.5, etanol 95 %), y su picrato cristalino, p.f. 163.5-164.5°,  $[\alpha]_D^{25} = +108.4 \pm 2.5^\circ$  (c = 1.0, cloroformo). Su correlación con (+)-laudanosina por metilación directa.

n) Obtención de (+)-codamina, p.f. 126-127°,  $[\alpha]_D^{15} = +66.1 \pm 1.5^\circ$  (c = 1.0, etanol 95 %), su iodometilato, p.f. 200.5-201°,  $[\alpha]_D^{20} = +97.6 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95 %), y su picrato, p.f. 147-149°.

o) Obtención de (-)-0-benzoil-codamina aceitosa, y su picrato cristalino, p.f. 162-164°,  $[\alpha]_D^{21} = -111.3 \pm 2.9^\circ$  (c = 1.0, cloroformo). Su correlación con (-)-laudanosina por metilación directa.

p) Obtención de (-)-codamina, p.f. 127-128°,  $[\alpha]_D^{17.5} = -68.8 \pm 1.9^\circ$  (c = 1.0, etanol 95 %), su iodometilato, p.f. 200-200.5°,  $[\alpha]_D^{20} = -100 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, etanol 95 %), y su picrato, p.f. 147-149°,  $[\alpha]_D^{24} = -84.4 \pm 2.0^\circ$  (c = 1.0, cloroformo)

q) Se describe el método seguido en este laboratorio para la síntesis de la (+)-pseudolaudanina : aplicación de la reducción con borohidruro de sodio.

r) Se describe un nuevo derivado de la (+)-pseudolaudanina : el iodometilato, p.f. 211.5-213.5°.

s) Se describen los ensayos orientados hacia la precipitación de sales diastereoisómeras de la pseudolaudanina, que no tuvieron éxito.

t) Preparación y descripción de la (+)-0-benzoil-pseudolaudanina, p.f. 131-131.5°, y su picrato, p.f. 170-171°.

Preparación y descripción de la (+)-0-p-toluil-pseudolaudanina, p.f. 134-136°, y su picrato, p.f. 150-160°.

u) Precipitación del 0,0'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-0-benzoil-pseudolaudanina, p.f. 147-149°. Aislamiento de la (+)-0-benzoil-pseudolaudanina aceitosa,  $[\alpha]_D^{17} = +87.5 \pm 2.1^\circ$  (c = 1.4, etanol 95 %).

v) Obtención de (+)-pseudolaudanina, p.f. 115-116°,  $[\alpha]_D^{20} = +76.1 \pm 1.3^\circ$  (c = 0.8, etanol 95 %)

w) Precipitación del 0,0'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-0-benzoil-pseudolaudanina, p.f. 150.5-151°. Aislamiento de la (-)-0-benzoil-pseudolaudanina aceitosa,  $[\alpha]_D^{18} = -84.8 \pm 5.4^\circ$  (c = 1.6, etanol 95 %). Su correlación con (-)-laudanosina por metilación directa.

x) Obtención de (-)-pseudolaudanina, p.f. 151-153°,  $[\alpha]_D^{22} = -78.6 \pm 4.0^\circ$  (c = 0.5, etanol 95 %)

y) Se describe una preparación simplificada de ácido L-tartárico empleando una resina de intercambio iónico.

z) Se describe una preparación nueva de ácido 0,0'-dibenzoil-D,L-tartárico, que dió un producto de punto de fusión 170.5-171.5°, diferente del que se encuentra en la literatura.

2-1-60

## BIBLIOGRAFIA

- Aditya Chandhury N., Chatterjee A., J.Indian Chem.Soc. 36, 589  
(1959)
- Awe W., Wichmann H., Buerhop R., Ber. 90, 1997 (1957)
- Barton D.H.R., Proc.Chem.Soc. 1963, 293
- Barton D.H.R., Cohen, Festschrift A.Stoll, Basel 1957, p.117
- Barton D.H.R., Hesse R.H., Kirby G.W., Proc.Chem.Soc. 1963, 267
- Battersby A.R., comunicación personal (1964)
- Battersby A.R., Binks R., Francis R.J., McCaldin D.J., Ramuz H.,  
J.Chem.Soc. 1964, 3600
- Battersby A.R., Brown, Clements, J.Chem.Soc. 1965
- Battersby A.R., Foulkes D.M., Binks R., J.Chem.Soc. 1965, 3323
- Battersby A.R., Harper, Proc.Chem.Soc. 1959, 152
- Billek G., Monatsh. 87, 106 (1956)
- Biltz H., Ber. 64, 1146 (1931)
- Biltz H., Klemm W., Ann. 448, 153 (1926)
- Bredereck H., Sieber R., Kamphenkel L., Angew.Chem. 67, 347 (1955)
- Brigl P., Grüner H., Ber. 65B, 641-5 (1932)
- Brochmann-Hanssen E., Furuya T., J.Pharm.Sci. 53, (5) 575 (1964)
- Brochmann-Hanssen E., Nielsen B., Utzinger G.E., J.Pharm.Sci. 54,  
1531 (1965)
- Burger A., Tesis (Viena, 1927)
- Butler C.L., Cretcher L.H., J.Am.Chem.Soc. 73, 3559 (1951)
- Corrodi H., Hardegger E., Helv.Chim.Acta 39, 839 (1956)
- Decker H., Dunant G., Ann. 358, 238 (1908)

Decker H., Eichler Th., Ann. 395, 377 (1913)

Derosne, Ann.chim. 45, 257 (1803)

DeWitt H.D., Ingersoll A.W., J.Am.Chem.Soc. 73, 3359 (1951)

Frydman E., Bendisch R., Deulofeu V., Tetrahedron 4, 342 (1958)

Giaccopello D., J.Chromatography 19, 172 (1965)

Hahn G., Stichl K., Ber. 69, 2627 (1936)

Herzig J., Tichatschek J., Ber. 39, 267 y 1557 (1906)

Hesse O., Ber. 4, 697 (1870)

Hesse O., Ann. 155, 47 (1870)

Hesse O., Ann.Spl. 8, 261 (1872)

Hesse O., J.Pr. (2) 65, 42 (1902)

Hesse O., J.Pr. (2) 68, 200 (1903)

Holleman A.F., "Organic Syntheses", Coll.Vol. I, 497

Hughes G.K., Ritchie E., Taylor W.C., Australian J Chem. 6, 315  
(1952)

Kidd D.A.A., J.Chem.Soc. 1961, 4675

Machiguchi E., J.Pharm.Soc.Japan 529, 19 (1926), citado en  
Chem.Zbl. 1926I, 3553

Mirza R., J.Chem.Soc. 1957, 4406

Munier, macheboeuf, Bull.Soc.Chim.Biol. 38, 864 (1951)

Nierenstein M., J.Am.Chem.Soc. 52, 4012 (1930)

Onda M., J.Pharm.Soc.Japan 74, 951 (1954), citado en Chem.Abstr.  
49, 10963b

Peifer J.J., Mikrochim.Acta 1962, 529

Pelletier, Ann.chim.phys. (2) 50, 240 (1832)

Pelletier, Ann 5, 150 (1835)

Pfeifer S., Pharmazie 17, 467 (1962)

Pictet A., Compt.rend. 131, 639 (1901)

Pictet A., Athenasescu B., Ber. 33, 2346 (1900)

Pictet A., Kraners, Arch.Sci.Phys.Nat. (4) 15, 121 (1903)

Pictet A., Spengler, Ber. 44, 2030 (1911), citado por R.Adams  
et alia, "Organic Reactions" VI, 151 (1951)

Reed J., Reid W., J.Soc.Chem.Ind. 47, 8 Trans. (1928)

Robinson R., Sugasawa S., J.Chem.Soc. 1933, 280

Robiquet, Ann.chim.phys. (2) 5, 275 (1817)

Robiquet, J.Pharm. (1) 17, 637 (1831)

Robiquet, Ann.chim.phys. (2) 51, 225 (1832)

Robiquet, Ann. 2, 267 (1832)

Robiquet, Ann. 5, 82 (1833)

Seguin (1804), citado por Pelletier, Ann.chim.phys. (2) 50, 240  
(1832)

Sertürner (1804), citado por G.Kerstein, Dtsch.Apotheker-Ztg. 94,  
968 (1954), y por J.Valentin, *ibid.* 97, 593 (1957)

Sertürner, Ann.chim.phys. (2) 5, 21 (1817)

Sertürner, Gilbert's Ann.der Physik 59, 50 (1818), citado por  
S.Pfeifer, Pharmazie 17, 467 (1962)

Schönberg A., Mustafa A., J.Chem.Soc. 1948, 605

Schöpf C., Thierfelder K., Ann. 497, 22 (1932)

Schöpf C., Thierfelder K., Ann. 537, 143 (1939)

Späth E., Burger A., Monatsh. 47, 733 (1927)

Späth E., Epstein H., Ber. 59B, 2791 (1926)

Späth E., Epstein H., Ber. 61B, 334 (1928)

Späth E., Lang H., Monatsh. 42, 273 (1921), citado en Chem.Zbl.

93, 502 (1922-I)

Thiele W.E., Ciencia (México) 14; 65 (1954)

Tomita H., Kunitomo J , Yakugaku Zasshi 82, 734-41 (1962), citado

en Chem.Abstr. 56, 11640f y 53, 4613c

Valentin J., Dtsch.Apotheker-Ztg. 97, 593 (1957)

Vogel A.I., "Text-Book of Practical Organic Chemistry", 3a ed.,

Longmans, Green & Co., London 1959

## INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Los alcaloides del opio . . . . .	5
Las bases bencil-isoquinolónicas tetrasustituídas . .	10
Síntesis de bencil-isoquinolinas . . . . .	18
La reacción de fusión del clorhidrato de papaverina. .	30
Codamina . . . . .	42
Pseudolaudanina. . . . .	51
Resolución de bases racémicas bencil-tetrahydro-isoquinolónicas . . . . .	57
Síntesis de (±)-codamina y su desdoblamiento en isómeros ópticos . . . . .	62
Síntesis de la (±)-pseudolaudanina y su desdoblamiento en isóme- ros ópticos . . . . .	74
Parte experimental. . . . .	80
Técnicas generales. . . . .	80
Ácidos utilizados en los ensayos de desdoblamiento de racémicos . . . . .	81
Aislamiento de ácido L-tartárico . . . . .	82
Ácido utilizado para purificar (±)-O-benzoil-codamina .	83
Anhidrido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico . . . . .	83
Ácido O,O'-dibenzoil-D,L-tartárico . . . . .	84
Purificación de cinconina . . . . .	85
Fusión del clorhidrato de papaverina. . . . .	85
Protopapaverina. . . . .	85

Cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi- isoquinolinio . . . . .	86
1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-oxi-7-metoxi-isoquinolinio (fenolbetaina) . . . . .	87
Composición del residuo de las aguas madres del cloruro de 1-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-iso- quinolinio . . . . .	88
Síntesis de (±)-laudanosina . . . . .	89
Iodometilato de papaverina . . . . .	89
(±)-laudanosina . . . . .	90
Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (±)-codamina . . . . .	91
Iodometilato de protopapaverina . . . . .	91
(±)-codamina . . . . .	93
Iodometilato de (±)-codamina . . . . .	95
Stifnato de (±)-codamina . . . . .	95
Perclorato de (±)-codamina . . . . .	96
Intentos de preparación de sales diastereoisómeras de la codamina . . . . .	96
(±)-laudanosina a partir de (±)-codamina . . . . .	97
(±)-O-benzoíl-codamina . . . . .	98
O,O'-dibenzoíl-D,L-tartrato de (±)-O-benzoíl-codamina . . . . .	98
(±)-O-benzoíl-codamina pura . . . . .	99
Picrato de (±)-O-benzoíl-codamina . . . . .	99
(±)-codamina a partir de (±)-O-benzoíl-codamina . . . . .	100
(±)-laudanosina a partir de (±)-O-benzoíl-codamina . . . . .	100

	Pág.
O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-codamina . . .	101
O,O'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-O-benzoil-codamina . . .	101
(-)-O-benzoil-codamina . . . . .	102
Picrato de (-)-O-benzoil-codamina . . . . .	102
(-)-laudanosina a partir de (-)-O-benzoil-codamina . . . . .	102
(-)-codamina . . . . .	103
Yoduro de (-)-N-metil-codaminio . . . . .	104
Picrato de (-)-codamina . . . . .	104
(+)-O-benzoil-codamina . . . . .	105
Picrato de (+)-O-benzoil-codamina . . . . .	105
(+)-laudanosina a partir de (+)-O-benzoil-codamina . . . . .	106
(+)-codamina . . . . .	106
Yoduro de (+)-N-metil-codaminio . . . . .	107
Picrato de (+)-codamina . . . . .	107
Síntesis y desdoblamiento en isómeros ópticos de la (±)-pseudo-	
laudantina . . . . .	108
(±)-pseudolaudantina . . . . .	108
Yodometilato de (±)-pseudolaudantina . . . . .	109
(±)-laudanosina a partir de (±)-pseudolaudantina . . . . .	110
Intentos de preparación de sales diastereoisómeras de la pseudo-	
laudantina . . . . .	110
O,O'-dibenzoil-D-tartrato de pseudolaudantina . . . . .	111
O,O'-di-p-toluil-D-tartrato de pseudolaudantina . . . . .	111
(±)-O-benzoil-pseudolaudantina . . . . .	112
Picrato de (±)-O-benzoil-pseudolaudantina . . . . .	113
(±)-laudanosina a partir de (±)-O-benzoil-pseudolaudantina . . . . .	114

	Pág.
D-tartrato de O-benzoil-pseudolaudanina . . . . .	114
O,O'-dibenzoil-D-tartrato de (+)-O-benzoil-pseudolaudanina . . . . . .	116
(+)-pseudolaudanina . . . . .	117
O,O'-dibenzoil-L-tartrato de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina . . . . . . . .	117
(-)-laudanosina a partir de (-)-O-benzoil-pseudolaudanina	118
(-)-pseudolaudanina . . . . .	119
O,O'-di-p-toluil-D-tartrato de O-benzoil-pseudolaudanina	120
(*)-O-p-toluil-pseudolaudanina . . . . .	121
Picrato de (*)-O-p-toluil-pseudolaudanina . . . . .	122
Resumen y conclusiones . . . . .	123
Bibliografía . . . . .	127