

Tesis de Posgrado

Estudio sobre la síntesis de la (+-) armepavina y de los métodos de su desdoblamiento en isómeros ópticos

Gurfinkel, Débora Beatriz

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. 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. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Gurfinkel, Débora Beatriz. (1965). Estudio sobre la síntesis de la (+-) armepavina y de los métodos de su desdoblamiento en isómeros ópticos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1271_Gurfinkel.pdf

Cita tipo Chicago:

Gurfinkel, Débora Beatriz. "Estudio sobre la síntesis de la (+-) armepavina y de los métodos de su desdoblamiento en isómeros ópticos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1965.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1271_Gurfinkel.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE LA (+)ARLEPAVINA
Y DE LOS METODOS DE SU DESDOBLAMIENTO
EN ISOMEROS OPTICOS

Débora Beatriz Gurfinkel

Resumen de la tesis presentada para
optar al título de Doctora de la
Universidad de Buenos Aires

1965

RESUMEN

La armepavina es un alcaloide bencilisoquinolínico del tipo de los trisustituídos en 6,7 y 4', que fue aislado en 1935 por Konowalowa, Yunusoff y Orechhoff de especies de Papaveráceas. Posteriormente se lo ha encontrado en otras plantas y también se han aislado algunos de sus derivados (N-nor- y O-metil-armepavina). Estas bases son unidades características en la estructura de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos y se producen en la fisión alcalina reductora de los mismos por aplicación del método de Tomita. También se ha logrado recientemente obtener por vía química armepavina a partir de alcaloides proaporfínicos.

La determinación de la configuración absoluta de su carbono asimétrico, ha permitido correlacionarla con otros alcaloides pertenecientes al grupo de los bencilisoquinolínicos propiamente dichos, como así también con las bases del grupo de la morfina, aporfínicas, tetrahydroberberínicas y ftalidoisoquinolínicas.

Todas estas circunstancias han llevado a considerar conveniente la reinvestigación del problema del desdobra -

miento de la arnepavina racémica, obtenida por síntesis, en sus antípodas ópticos. Marion, Demay y Portelance, que fueron quienes la prepararon por primera vez, indicaron que no habían podido efectuar la resolución.

En esta tesis se han continuado las experiencias que al respecto fueran realizadas por Giacomazi en 1959, y que se basan en la aplicación del tercer método de Pasteur de resolución de racémicos, es decir, en la formación de sales diastereoisómeras.

Los resultados que había obtenido dicho autor al tratar el derivado O-benzoilado de la (+) arnepavina con los ácidos O,O'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos como agentes resolutivos, condujeron a valores de poderes rotatorios de la (+) y (-) arnepavina relativamente satisfactorios, porque si bien estaban en los límites bajos de la literatura para las arnepavinas ópticamente activas obtenidas a partir de productos naturales, resultaban menores que los valores que tienen las arnepavinas aisladas directamente de las plantas. Se consideró entonces de interés reinvestigar el desdoblamiento para ver si se podían disminuir y explicar estas diferencias. Se pensó que algunas de las dificultades encon -

tradas podrían solucionarse utilizando otros derivados del alcaloide que dieran sales más solubles con los ácidos habitualmente empleados.

Para ello se procedió a desarrollar una síntesis de la (+) toluoil-armepavina, que implicó la obtención de varios compuestos no descritos en la literatura y que se efectuó en una serie de etapas, formándose el núcleo isoquinolínico por aplicación de la reacción de Bischler-Napieralski.

Uno de los derivados intermedio de la síntesis anterior, el iodometilato de 1(4'-toluoiloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina, al ser reducido en su doble ligadura con borhidruro de sodio, perdió simultáneamente el grupo protector del fenol, es decir, el grupo toluoil, dando lugar a la formación de (+) armepavina, que se separó con un rendimiento del 98% como oxalato.

La reacción se comporta en forma similar cuali y cuantitativamente con el iodometilato análogo al anterior, en el cual el grupo toluoil ha sido reemplazado por un benzóil. La obtención de este compuesto resulta más cómoda que la del derivado toluoilado, pues las solubilidades más bajas de todos los intermediarios de esta serie, facilitan su

preparación y purificación.

Los rendimientos en (+) armepavina alcanzados por el empleo de este método superan ampliamente los que se obtienen en todas las preparaciones del alcaloide conocidas hasta el momento, siendo de 59% calculado a partir de la amida 4-benzoiloxi-fenil-N-2(3',4'-dimetoxi-fenil)-etilacetamida, que puede considerarse la materia prima inicial de la síntesis.

Las tentativas efectuadas para extender el empleo del borhidruro de sodio a la reducción del clorhidrato de 1(4'-benzoiloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina con el objeto de preparar (+) N-nor-armepavina, no dieron resultados satisfactorios; pero el alcaloide mencionado pudo obtenerse sin dificultades, con 70% de rendimiento, mediante la hidrogenación catalítica del intermediario y posterior hidrólisis ácida del 1,2,3,4-tetrahidroderivado. El rendimiento total de la preparación, calculado a partir de la 4-benzoiloxi-fenil-N-2(3'4'-dimetoxi-fenil)-etilacetamida fue del 44%.

Los estudios de desdoblamiento de la toluoil-armepavina racémica no resultaron efectivos. Con los ácidos O,O'-

dibenzoil-tartáricos se obtuvieron sales que no pudieron ser cristalizadas a pesar de haberse ensayado diversos solventes; y con los ácidos 0,0'-di-p-toluoil-tartáricos las sales preparadas, aún después de un número elevado de recristalizaciones y de haber alcanzado un poder rotatorio constante, dieron armpavinas que tenían tan solo 61% de pureza óptica.

El mejor método, hasta ahora conocido, de desdoblamiento en antípodas ópticos del alcaloide en estudio es, pues, evidentemente, la resolución de la benzoil- armpavina racémica mediante el empleo de los ácidos 0,0'-di-p-toluoil-tartáricos, ya que se alcanza una pureza óptica de $92.2 \pm 1.1 \%$. La repetición de estas experiencias elevando el número de recristalizaciones de las sales tartáricas no ha permitido, sin embargo, superar los valores de poder rotatorio de las armpavinas separadas.

No hay datos que permitan establecer con certeza las razones por las cuales, especialmente en el último caso, la resolución se estabiliza y no se logra alcanzar el 100 % de pureza óptica. Una de las posibles explicaciones podría ser la formación de una sal parcialmente racémica, de muy baja

solubilidad, que persistiría a pesar del número elevado de
recristalizaciones.

Deborah Gurfinke

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS DE LA (+)ARMEPAVINA
Y DE LOS MÉTODOS DE SU DESDOBLAMIENTO
EN ISÓMEROS ÓPTICOS

Débora Beatriz Gurfinkel

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

1965

Al Dr. Venancio Deulofeu, mi más sincero reconocimiento por sus valiosos consejos y su constante dedicación durante el transcurso de este trabajo.

Agradezco además, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una beca de Iniciación durante la cual comencé el presente estudio.

Al Dr. Marcelo J. Vermengo por la ayuda que me brindara al iniciar esta tesis.

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

A mis compañeros y a todos los demás miembros del Departamento de Química Orgánica, por su apoyo y cordialidad.

A mis padres

A mi esposo

I.- INTRODUCCION

La arnepavina es un alcaloide bencilisoquinolínico del tipo de los trisustituídos en 6, 7 y 4', que fue aislado en 1935 por Bonowalowa, Yunusoff y Orchoff de especies de Papaveráceas. Durante mucho tiempo, los químicos revelaron interés sólo en la síntesis de esta base, y así Marion, Lemay y Portelance lograron efectuarla en 1950 y posteriormente, en 1953, la realizaron Tomita y Yamaguchi.

En los últimos años, con el auge producido en el estudio de las sustancias naturales, se ha comprobado que no sólo la arnepavina sino también algunos de sus derivados (N-nor- y O-metil-arnepavina) están más difundidos de lo que se creía en la naturaleza.

Además, la arnepavina y la base relacionada coclaurina son unidades características en la estructura de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos y se producen en la fisión alcalina reductora de los mismos por aplicación del método que fuera encontrado por Tomita.

Todas estas circunstancias han atraído nuevo interés por el alcaloide en cuestión, en especial por los problemas

que se refieren al desdoblamiento de la arnepavina racémica en antípodas ópticos (Marion, Lemay y Portelance intentaron sin éxito su realización) y por la determinación de la configuración de su carbono asimétrico, lo cual ha permitido correlacionarla con otros alcaloides bencilisoquinolínicos tanto trisustituídos como con los pertenecientes al grupo de los tetrasustituídos (laudanosina y derivados).

En esta tesis se han continuado las experiencias efectuadas en 1959 por Giacomazi sobre el desdoblamiento de la arnepavina en isómeros ópticos, que si bien habían dado resultados positivos, conducían a valores de poderes rotatorios que estaban en los límites bajos de la literatura. A pesar de todos los ensayos efectuados, no ha sido posible superar esos valores.

Dentro de estas tentativas se desarrolló un método de síntesis de toluoil-arnepavina racémica, pues se esperaba que al modificar la solubilidad de las sales que con ella se prepararan, el desdoblamiento sería más satisfactorio. Lamentablemente, los resultados obtenidos en esta última operación no fueron acordes con lo planeado, y hasta el momento el mejor procedimiento para la separación de los antípo-

das ópticos de la (\pm) arnepavina sigue siendo la formación de diastereoisómeros de benzoil-arnepavina con los ácidos di-p-toluoil-D- y L-tartáricos.

Siguiendo la línea de síntesis en la cual el fenol se protege con un grupo benzoilo, se desarrolló un método de preparación de (\pm) arnepavina que consideramos el de mejor rendimiento en este momento entre todos los conocidos.

Empleando el mismo tipo de protección, se ha logrado también una nueva síntesis de la H-nor-arnepavina racémica con rendimientos que, aunque menores que los obtenidos para la (\pm) arnepavina, pueden considerarse satisfactorios.

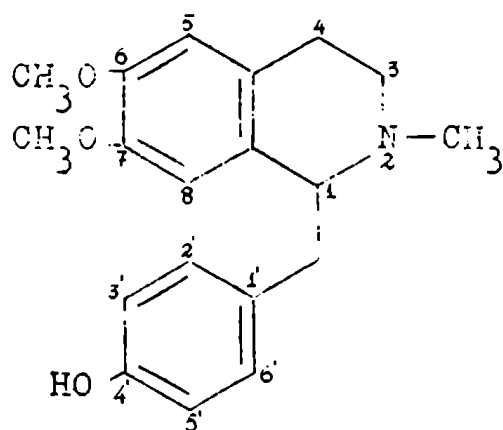
II.- DISTRIBUCION DE LA ARMEPAVINA, N-NOR-ARMEPAVINA
Y ALCALOIDES RELACIONADOS EN LAS PLANTAS

La D(-) arnepavina fue aislada por primera vez en 1935 por Monowalowa, Yunusoff y Orechhoff de una especie de Papaverácea, el Papaver armeniacum, donde se encuentra acompañada de otras bases. Fundía a 148-149° y tenía $[\alpha]_D -118.7^\circ$. Establecieron para el alcaloide la fórmula $C_{19}H_{23}NO_3$, que fue confirmada por la preparación de una serie de derivados.

En el mismo año, los autores nombrados señalaron que habían encontrado también esa base en el Papaver floribundum.

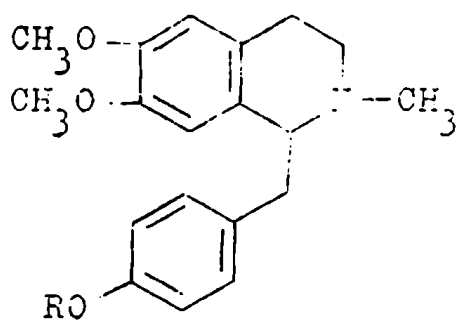
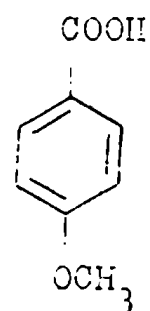
En un trabajo publicado en 1940, Monowalowa, Yunusoff y Orechhoff establecieron que la arnepavina es la 1(4'-hidroxibencil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, es decir que posee la estructura indicada en la fórmula (I). El método empleado para determinarla consistió en la utilización de varias degradaciones de tipo clásico aplicadas a la O-metil-arnepavina (II) y a la O-etil-arnepavina (III). Entre los productos de degradación de (II) se aisló ácido anísico (IV), mientras que del compuesto (III) se ob-

tuvo ácido p-etoxi-benzoico (V), lo cual permitió determinar la posición del hidroxilo fenólico. Además, en una oportu-



(I)

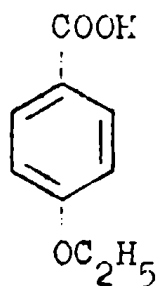
tunidad se separó durante una de las etapas de oxidación ácido m-hemipínico (VI) y otra vez se pudo aislar la 1-ceto-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (VII),

(II : R = CH₃)(III: R = C₂H₅)

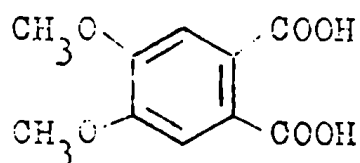
(IV)

lo que fijó claramente la posición de los grupos metoxilos originales de la D(-) amepavina.

Durante bastante tiempo no se estableció la presencia de este alcaloide en otras especies vegetales, pero a par -

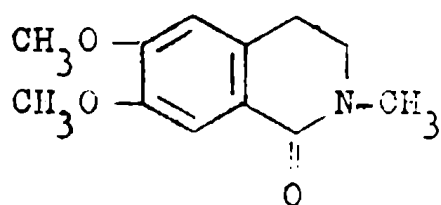


(V)

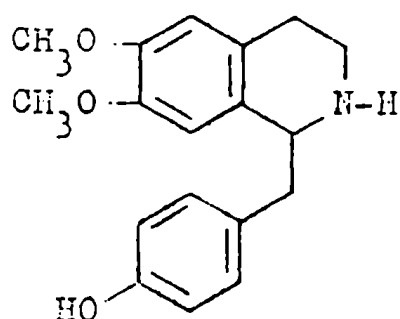


(VI)

tir de 1961 volvió a ser aislado no sólo de Papaveráceas sino también de plantas pertenecientes a otras familias, y



(VII)



(VIII)

lo que resulta más interesante es que además de la D(-) arnepavina, separada de las Papaveráceas, se obtuvo en algunos casos el alcaloide racémico. No hemos encontrado, en cam-

bio, en la literatura indicación respecto de la presencia del isómero dextrógiro de la base que, evidentemente, dado el hallazgo del racémico, debe formarse en el vegetal.

En el Cuadro I se indican todos los aislamientos efectuados y las constantes del alcaloide obtenido.

En los últimos años se han aislado además, de distintas especies vegetales, bases vinculadas muy directamente con la arnepavina.

La L(-) N-nor-arnepavina (VIII) fue encontrada por primera vez por Lupchan, Dasgupta, Fujita y Ling en 1962, en una Ninfácea, el loto americano, Nelumbo lutea, donde se encuentra acompañada de DL (+) arnepavina y de nuciferina, un alcaloide de tipo aporfínico.

Posteriormente se repitieron los hallazgos en plantas de la familia de las Lauráceas. Tomita, Yang y Lu (1963) aislaron la L(-) N-nor-arnepavina de Machilus kusanoi; Lu (1963) la encontró en Machilus pseudolongifolia, acompañada de DL (+) N-nor-arnepavina, y Tomita y Kozuka (1964) la separaron de Machilus thunbergii, donde también se encuentra junto con el racémico.

El isómero dextrógiro, la D(+) N-nor-arnepavina fue

CUADRO IAISLAMIENTO DE D(-) Y DL(+) ARREPAVINADE DIVERSAS ESPECIES VEGETALES

<u>Especie</u>	<u>R.F.</u>	$[\alpha]_D$ (1)	<u>Autor</u>
<u>Papaver armeniacum</u> (Papaveráceas)	148-149°	-118.7° (2)	Konowalowa, Yunusoff y Orchoff (1935)
<u>Papaver floribundum</u> (Papaveráceas)	147-148°	-118°	Konowalowa, Yunusoff y Orchoff (1935a)
<u>Papaver caucasicum</u> (Papaveráceas)	148-149°	-116 ± 3°	Kuehn, Pfeifer, Slavik y Appelt (1964)
<u>Nelumbo nucifera</u> <u>Gaertn</u> (Ninfáceas)	167-169°	± 0°	Tomita, Watana- be y Furukawa (1961)
Variedad Proli- fera-Miyoshi		± 0°	Kunitomo, Yama- moto y Otsuki (1964)

<u>Especie</u>	<u>P.F.</u>	$[\alpha]_D$	<u>Autor</u>
<u>Nelumbo nucifera</u> <u>Ohga-Hasu (Ninfácea)</u>		$\pm 0^\circ$	Tomita y Furu- kawa (1962) (3)
<u>Nelumbo nucifera</u> <u>Genshi-Hasu(Ninfácea)</u>		$\pm 0^\circ$	Kunitomo, Yama- moto y Otsuki (1964) (4)
<u>Nelumbo lutea</u> (Willd) Pers. (Ninfácea)	162-163°	$\pm 0^\circ$	Lupchan, Dasgup- ta, Fujita y King (1962) y (1963)

1) Todos los poderes rotatorios indicados se han medido en cloroformo.

2) Una revisión de los cálculos según los valores publicados, da un $[\alpha]_D -103.1^\circ$ (Giacconazi, 1959).

3) Según resumen del C.A. 58, 11685 (1963), la (\pm) arnepavina fue caracterizada como oxalato, P.F. 204-207°.

4) Según resumen del C.A. 62, 5307 (1965), la (\pm) arnepavina fue caracterizada como oxalato, P.F. 206-207°.

aislada por Yang y Lu (1964) de una Magnoliácea, la Magnolia kachirachirai.

Las indicaciones de todos estos aislamientos están señaladas en el Cuadro II.

Finalmente, el éter metílico de la L(+) arnepavina(II) ha sido encontrado por Papadia, Shah y Nigdet (1964a) en una Magnoliácea, la Magnolia acuminata.

Es interesante señalar que a pesar de que este éter metílico ha sido preparado en forma cristalina en el laboratorio, los autores sólo pudieron obtenerlo a partir del vegetal como un aceite, con $[\alpha]_D^{23} +68.7^\circ$; $[\alpha]_{436}^{23} +177.6^\circ$ (ambos en cloroformo). La cromatografía sobre papel, sobre placa delgada y de partición gas-líquido, indicaron que se trataba de un solo alcaloide. La resonancia magnética nuclear permitió establecer su estructura asignándosele la configuración de la L(+) O-metil-arnepavina, lo que fue posteriormente confirmado por comparación con una muestra original.

Las bases que hemos mencionado anteriormente, arnepavina, N-nor- y O-metil-arnepavina son ejemplos representativos de un grupo más numeroso de alcaloides naturales ben-

CUADRO II AISLAMIENTO DE D(+), E(-) Y DE(±) N-NOR-ARIEPAVINA DE DIVERSAS ESPECIES VEGETALES

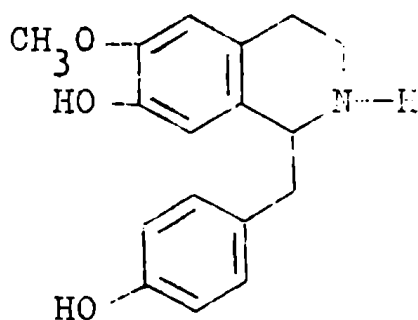
<u>Especie</u>	<u>P.F.</u>	$[\alpha]_D^{(1)}$	<u>Autor</u>
<u>Nelumbo lutea</u> (Willd) Pers. (Ninfácea)	152-153°	$[\alpha]_D^{25^\circ} -23^\circ$ $[\alpha]_{546}^{26^\circ} -40^\circ$	Rapchan, Dasgupta, Fujita y King (1962) y (1963)
<u>Machilus lasanoi</u> Hayata (Laurá- cea)	157-158°	$[\alpha]_D^{26^\circ} -30.5^\circ$ $[\alpha]_D^{30^\circ} -4.41^\circ$ (etanol)	Tomita, Yang y Lu (1963); Lu (1963)
<u>Machilus pseudo- longifolia</u> Haya- ta (Laurácea)	157-158°	$[\alpha]_D^{27^\circ} -29.8^\circ$	Lu (1963a)
<u>Machilus thun- bergii</u> Sich et Zucc (Laurácea)	155-156°	$[\alpha]_D^{24^\circ} -37.03^\circ$ $[\alpha]_{546}^{24^\circ} -43.55^\circ$	Tomita y Kozuka (1964)
<u>Magnolia kachi- rachirai</u> Dandy (Magnoliácea)	157-158°	$[\alpha]_D^{22^\circ} +31.5^\circ$	Yang y Lu (1963)

<u>Especie</u>	<u>P.F.</u>	$[\alpha]$	<u>Autor</u>
<u>Machilus pseudo-</u> <u>longifolia</u> Haya- ta (Laurácea)	140-141°	$[\alpha]_D^{25^\circ} \pm 0^\circ$	Lu (1963a)
<u>Machilus thun-</u> <u>bergii</u> Sich et Zucc (Laurácea)	141-142°	$[\alpha]_D^{24^\circ} \pm 0^\circ$	Tomita y Ko- zuka (1964)

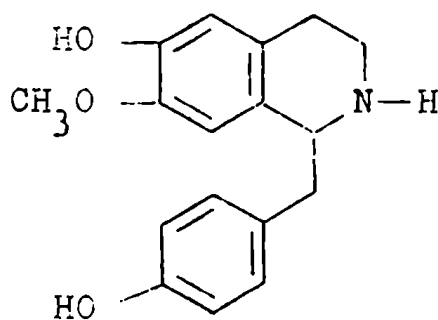
(1) Todos los poderes rotatorios fueron medidos en cloro-
formo, salvo expresa indicación.

cilisoquinolínicos, que poseen en todos los casos tres sustituyentes oxigenados en las posiciones 6,7 y 4' y que varían entre sí por el grado de metilación de esos oxígenos así como del átomo de nitrógeno.

Las dos bases que podríamos considerar las fundamentales de esta serie, por ser aquéllas que se encuentran en el menor estado de O- y N-metilación son la cocclaurina (IX) y la isococclaurina (X).



(IX)



(X)

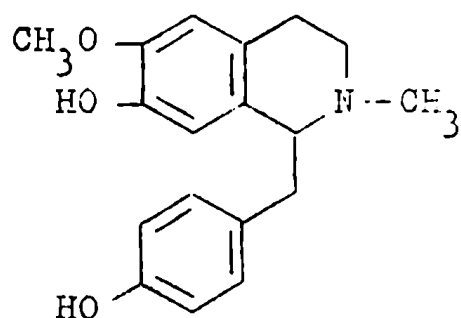
La isococclaurina fue aislada por King (1940) de la droga Radix Pareirae Bravae y se caracteriza por poseer un hidroxilo fenólico en la posición 6, hecho que no se repite para ninguno de los demás alcaloides de este grupo, por lo cual preferimos designarlos como derivados de la cocclaurina.

La cocclaurina fue encontrada por primera vez por Kondo y Kondo (1925) en el Cocculus laurifolius, habiéndosela ais-

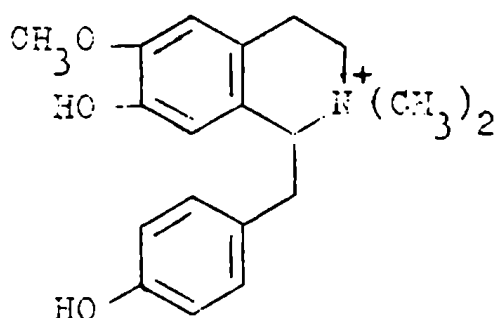
lado posteriormente de otras plantas.

Basta la observación de su fórmula para comprobar que la arnepavina, la N-nor- y la O-metil-arnepavina son, en efecto, derivados con distinto grado de metilación de la coclaurina.

A éstos deben sumarse la N-metil-coclaurina (XI), aislada por Arndt (1963) de Phyllica rogersii Pillans y el derivado N-dimetilado que es la base cuaternaria denominada



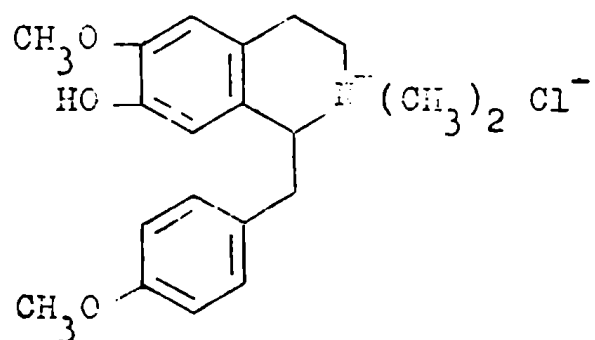
(XI)



(XII)

magnocurarina (XII). Su isómero levógiro fue encontrado en la Magnolia obovata (Tomita, Inubushi y Yamagata, 1951) y posteriormente en otras especies vegetales, mientras que la (+) magnocurarina se aisló del Gyrocarpus americanus (McKenzie y Price, 1953).

Cabe mencionar que recientemente en nuestro laboratorio se ha separado de la Colletia spinosissima, el

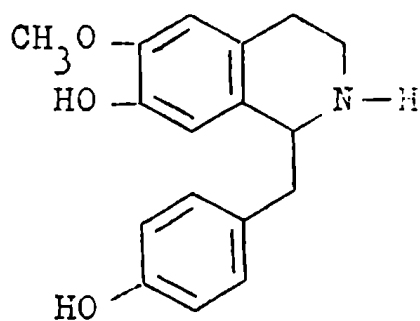


(XIII)

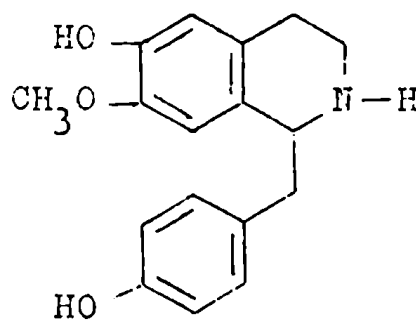
cloruro de colletinio (Sánchez y Comín), (XIII), derivado N-dimetilado y 4'-O-metilado de la cocaína.

III.- OBTENCION DE LOS ISOMEROS DE LA ARMEPAVINA Y DE SUS
DERIVADOS POR DEGRADACION DE OTROS ALCALOIDES NATURALES

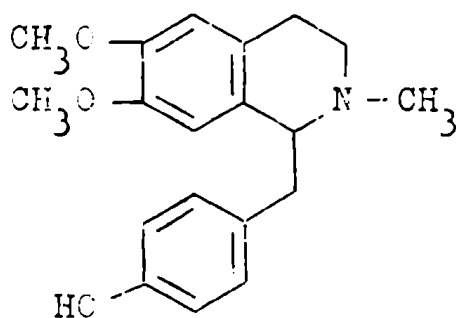
Por tratamientos químicos de diversos alcaloides naturales han sido aislados, junto con otras bases de la serie de la coclaurina (I) e isococlaurina (II), tanto la D(-) como la L(+) arnepavina (III) y sus derivados O-metilados.



(I)



(II)



(III)

El caso más habitual es su producción por fisión reductora de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos por el mé-

todo de Tomita.

Con este método, el empleo de metales alcalinos, preferentemente sodio, en amoníaco líquido permite realizar la ruptura de las uniones etéreas existentes en dichos alcaloides, que se descomponen en sus componentes bencilisoquinolínicos. Las bases aisladas después del tratamiento poseen actividad óptica representativa de la original, pues los carbonos asimétricos (*) presentes en las bisbencilisoquinolinas sometidas a la reacción no son afectados durante la misma.

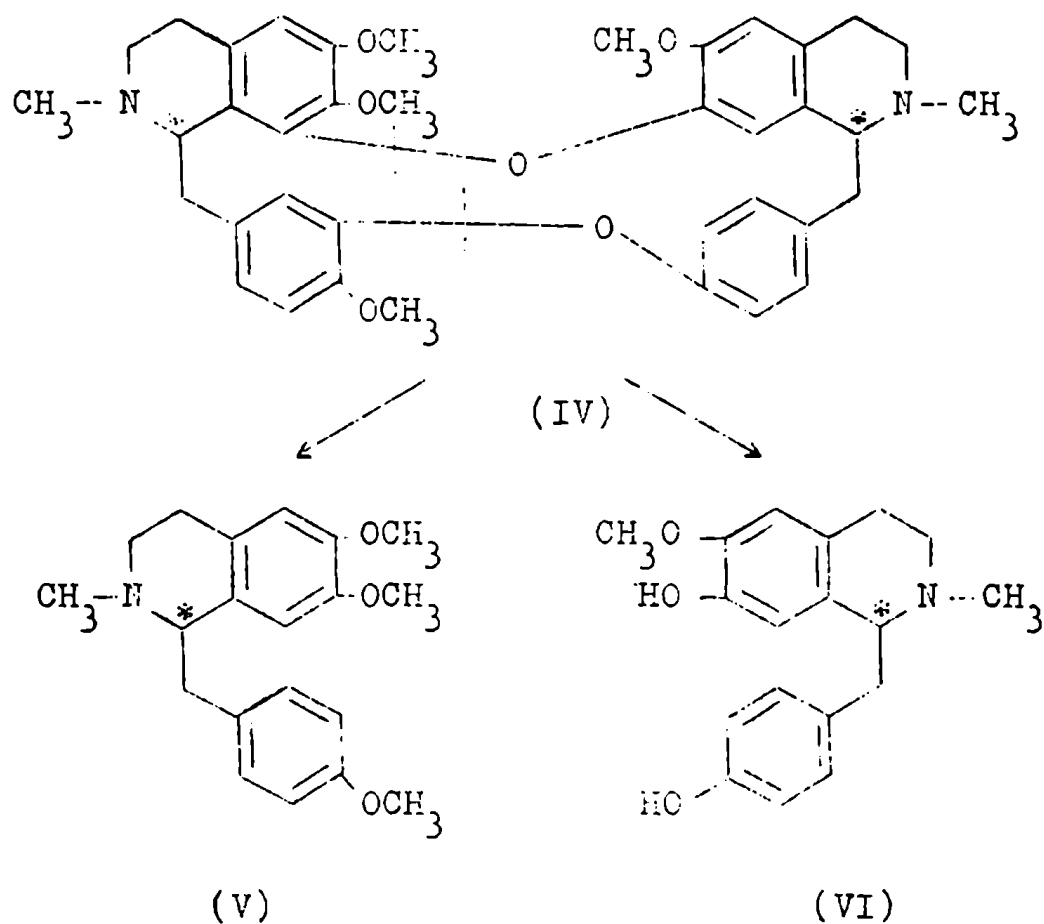
Por lo tanto, la configuración del centro de asimetría de los alcaloides separados es igual que la de las bases originales, y en consecuencia, la aplicación del método de Tomita permite establecer la estructura estereoquímica de estas últimas y correlacionarla con la de otros compuestos similares.

Como ejemplo ilustrativo de este tipo de estudio podemos tomar la fisión con sodio en amoníaco líquido de la isotetrandrina (IV), efectuada por Tomita, Fujita y Murai (1951b).

Se obtuvo en este caso D(-) O-metil-armepavina (V)

$[\alpha]_D^{16} -83.26^\circ$ (cloroformo) y L(+) N-metil-coclaurina (VI)

$[\alpha]_D^{16} +88.51^\circ$ (cloroformo).

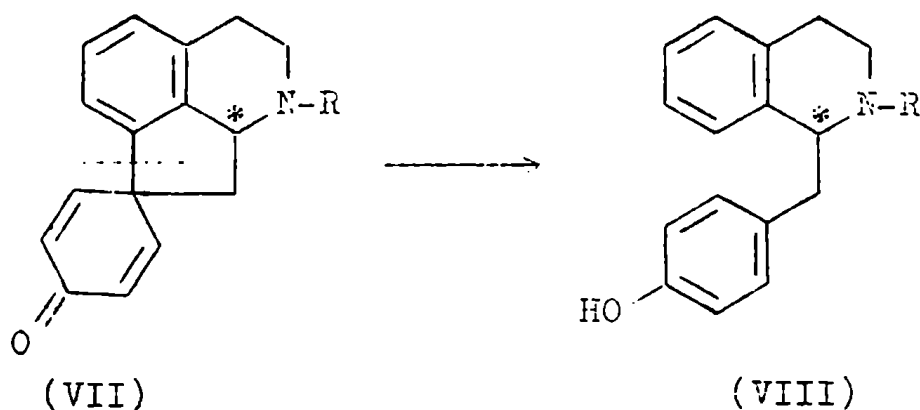


Como veremos en el capítulo sobre estereoquímica, la determinación de los poderes rotatorios permite conocer la configuración absoluta correspondiente de cada una de dichas bases, y en consecuencia, la del alcaloide isotetrandrina del cual provienen.

En muchos casos, debido a la pequeña cantidad de material aislado, los autores no han podido determinar los po-

deres rotatorios de las bases bencilisoquinolónicas obtenidas, y se han basado principalmente para su identificación en puntos de fusión mezcla. Como en virtud de nuestro plan de trabajo nos es de especial interés el dato de poder rotatorio, hemos hecho una selección de algunas descomposiciones de alcaloides bisbencilisoquinolónicos en las cuales se ha registrado dicha información. La misma está indicada en el Cuadro III, limitándola a las características de las arnepavinas y O-metil-arnepavinas aisladas.

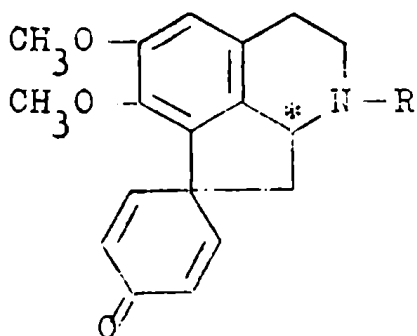
Recientemente, Cava, Nomura y colaboradores (1964) han obtenido arnepavina y derivados a partir de alcaloides proaporfínicos por fisión alcalina reductora, con sodio en amoníaco líquido, en una reacción que parece tener carácter general. En efecto, una base con estructura (VII) al ser tra-



tada en esa forma sufre la fisión de la unión C-C señalada

y el núcleo ceto-dienónico se aromatiza, transformándose simultáneamente en fenólico (VIII).

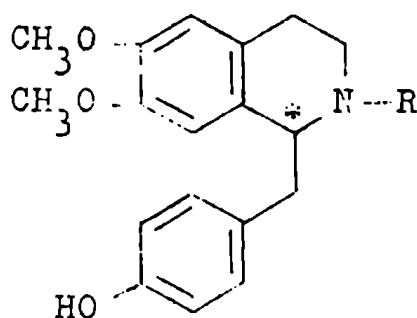
Los autores nombrados han aplicado esta reacción a dos alcaloides proaporfínicos aislados de la Stephania glabra (Menispermácea). Uno de ellos es la stefarina (IX), $[\alpha]_D^{26^\circ} +143^\circ$ (cloroformo), P.F. 179-181°; y el otro es la pronuciferina (X) o N-metil-stefarina, $[\alpha]_D^{26^\circ} +86^\circ$ (cloroformo), P.F. 127-129°.



(IX : R = H)

(X : R = CH₃)

(XI : R = COCH₃)



(XII : R = COCH₃)

(XIII : R = CH₃)

En el caso de la stefarina trabajaron con su derivado N-acetilado (XI), $[\alpha]_D^{24^\circ} -80^\circ$ (cloroformo) y P.F. 234-235°. La fisión reductora del mismo con sodio en amoníaco líquido dió (-) N-acetil-nor-armepavina (XII), con P.F. 234-235° y $[\alpha]_D^{23^\circ} -90^\circ$ (cloroformo). Sometida la pronuciferina a

igual tratamiento, se pudo aislar D(-) armepavina (XIII) , que fundió a 138-139° con un $[\alpha]_D^{28} -96^\circ$ (cloroformo).

Estas experiencias han sido de mucha utilidad, pues al no intervenir el carbono asimétrico en la reacción permitieron, análogamente a lo que ocurre con los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, determinar las configuraciones absolutas de los proaporfínicos y de los aporfínicos relacionados a los mismos, y correlacionarlos así con otras bases naturales que pertenecen a iguales series estereoquímicas.

CUADRO III

EJEMPLOS DE ARMEPAVINAS Y O-METIL-ARMEPAVINAS OBTENIDAS A
PARTIR DE ALCALOIDES BISBENCILISOQUINOLINICOS (B.B.I.)

<u>Alcaloide B.B.I.</u>	<u>Armejavina</u>		<u>Autor</u>
	<u>P.F.</u>	$[\alpha]$ (1)	
O-metil-daunicina	145-146°	$[\alpha]_D^{12} -105.3^\circ$	Inubushi y Niwa (1952)
Cicleanina(O,O'- dimetil-isochon - drodendrina) (2)	145-146°	$[\alpha]_D^{18} -109.1^\circ$	Tomita, Fu- jita y Mu- rai (1951a)
O-metil-oxiacan - tina (Obaberina)	142-143°	$[\alpha]_D^5 +121.3^\circ$	Kugo, Tanaka y Sanae(1960)
Seeperina	145-146°	$[\alpha]_D^{17} +102^\circ$	Grundon y Mc Garvey(1962)
O,O'-dimetil-tri- lobamina(O,O'-di- metil-dafnolina)	144-145°	$[\alpha]_D^{13} +116.7^\circ$	Inubushi (1955)

Alcaloide B.E.I.Arrepavina

	<u>P.F.</u>	$[\alpha]$	<u>Autor</u>
O,O'-dimetil-thallicrina y O-metil-homothallicrina	144-146°	$[\alpha]_D^{15^\circ} +119.5^\circ$	Tomimatsu y Kano (1962)
Tenuipina	131-132°	$[\alpha]_D^{20^\circ} +103.1^\circ \pm 2^\circ$	Biel, Harley Mason y Vernengo (1963)
<u>O-metil-arrepavina</u>			
O-metil-dauricina	62°	$[\alpha]_D^{12^\circ} -81.7^\circ$	Inubushi y Niwa(1952)
O,O'-dimetil-l-bebeerina	60-61°	$[\alpha]_D^{23^\circ} -82.3^\circ$	Kidd y Walker (1953)
O,O'-dimetil-curina (isómero óptico de la O,O'-dime - til-d-bebeerina)	60-61°	$[\alpha]_D^{23^\circ} -82.3^\circ$	Kidd y Walker (1954)
O-metil-talicberina	62-62.5°	$[\alpha]_D^{30^\circ} +83.2^\circ$	Fujita y Tomimatsu(1959)

<u>Alcaloide B.B.I.</u>	<u>P.F.</u>	<u>$[\alpha]$</u>	<u>Autor</u>
Isotetrandrina (O-metil-berbamina) (3)	62°	$[\alpha]_D^{16°} -83.26°$	Tomita, Fujita y Murai (1951b)
Tetrandrina (isó- mero óptico de la isotetrandrina)	62°	$[\alpha]_D^{16°} +83.2°$	Tomita, Fujita y Murai (1951c)
Feantina (isómero óptico de la te- trandrina) (4)	60-61°	$[\alpha]_D^{23°} -82.3°$	Kidd y Walker (1953)

(1) Todos los poderes rotatorios fueron medidos en cloroformo.

(2) Tomita, Sasaki y Matsumura (1959), obtuvieron D(-)armepavina como aceite, y prepararon el oxalato P.F. 208-209° ; $[\alpha]_D^{11°} -100.57°$ (cloroformo).

Kidd y Walker (1954) obtuvieron D(-) armepavina P.F. 149-150°, $[\alpha]_D^{21°} -105°$.

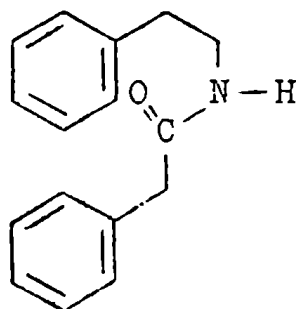
(3) Inubushi (1952) obtuvo D(-) O-metil-armepavina P.F. 60°, $[\alpha]_D^{27°} -82.36°$.

Bick y Clezy (1953) la caracterizaron como su iodometilato, P.F. 135°, $[\alpha]_D^{20°} -118.3°$ (metanol).

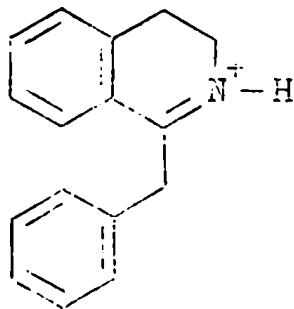
(4) Bick y Clezy (1953) obtuvieron D(-) O-metil-armepavina que caracterizaron como iodometilato P.F. 135°, $[\alpha]_D^{20°} -118.1°$ (metanol).

IV.- SINTESIS DE LA ARMEPAVINA Y SUS DERIVADOS

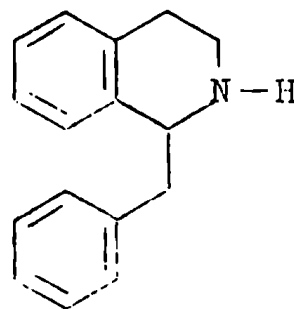
Los diversos métodos empleados para la síntesis de la arnepavina han sido derivados de los generales utilizados para los alcaloides bencilisoquinolínicos y crean en todos los casos el núcleo apropiado mediante la preparación de una amida (I) seguida de una ciclación por la reacción de Bischler-Napieralski, que produce una bencil-dihidroisoquinolina (II).



(I)



(II)



(III)

La reducción de (II) conduce a la estructura del núcleo bencil-tetrahydroisoquinolínicico (III) presente en esos alcaloides.

Cabe señalar que si bien en un principio los procesos de reducción de (II) se efectuaban mediante el empleo de zinc con un ácido débil, para evitar la eliminación simul-

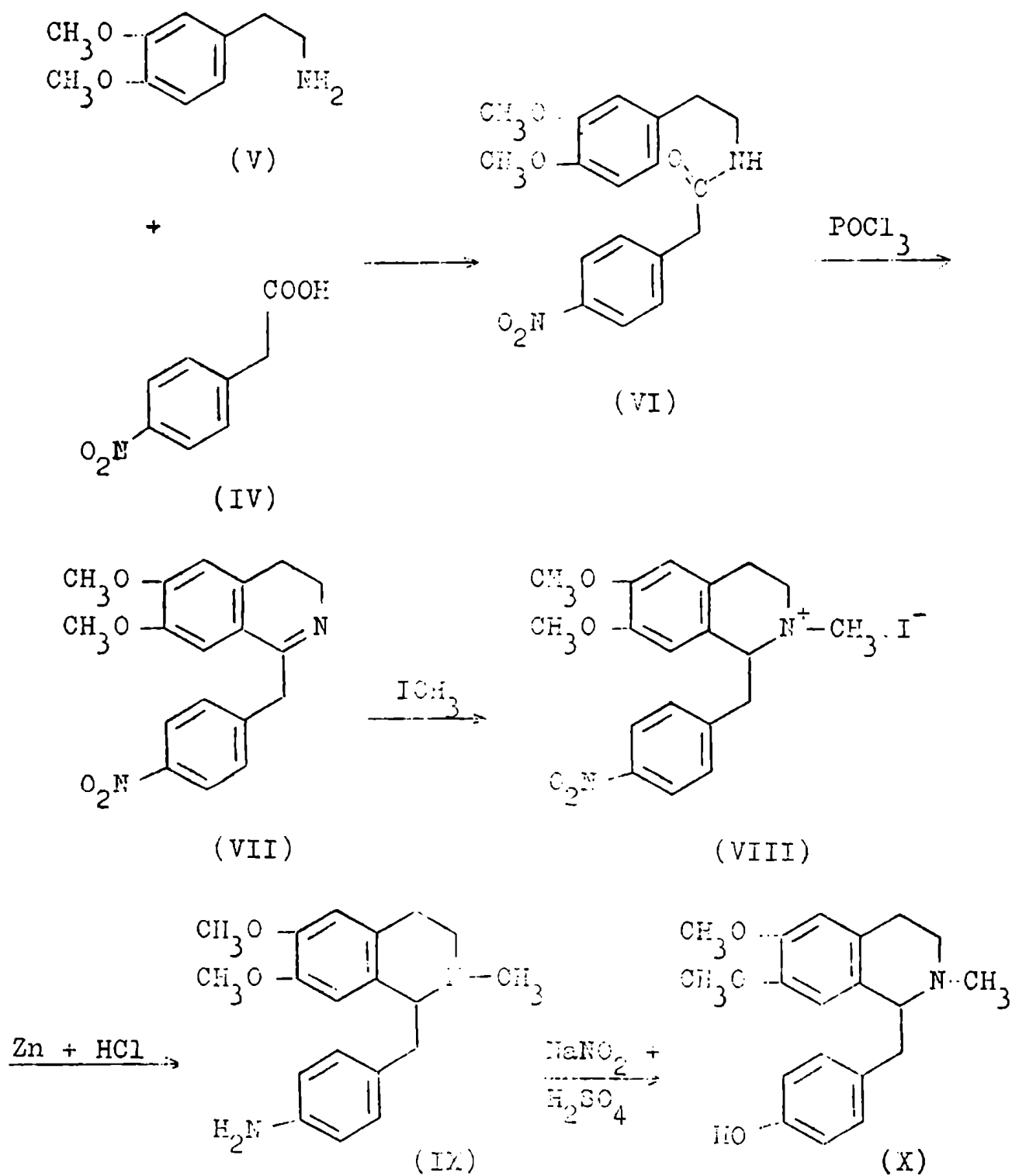
tánea de restos protectores de fenoles, las técnicas empleadas han ido variando, utilizándose posteriormente la reducción catalítica y en los últimos años, siempre que el compuesto a obtenerse lo permita, los borhidruros de metales alcalinos.

Las variantes que presentan los métodos de preparación de los alcaloides bencilisoquinolínicos consisten en la forma de introducción de los sustituyentes o de protección de los mismos durante los procesos de condensación.

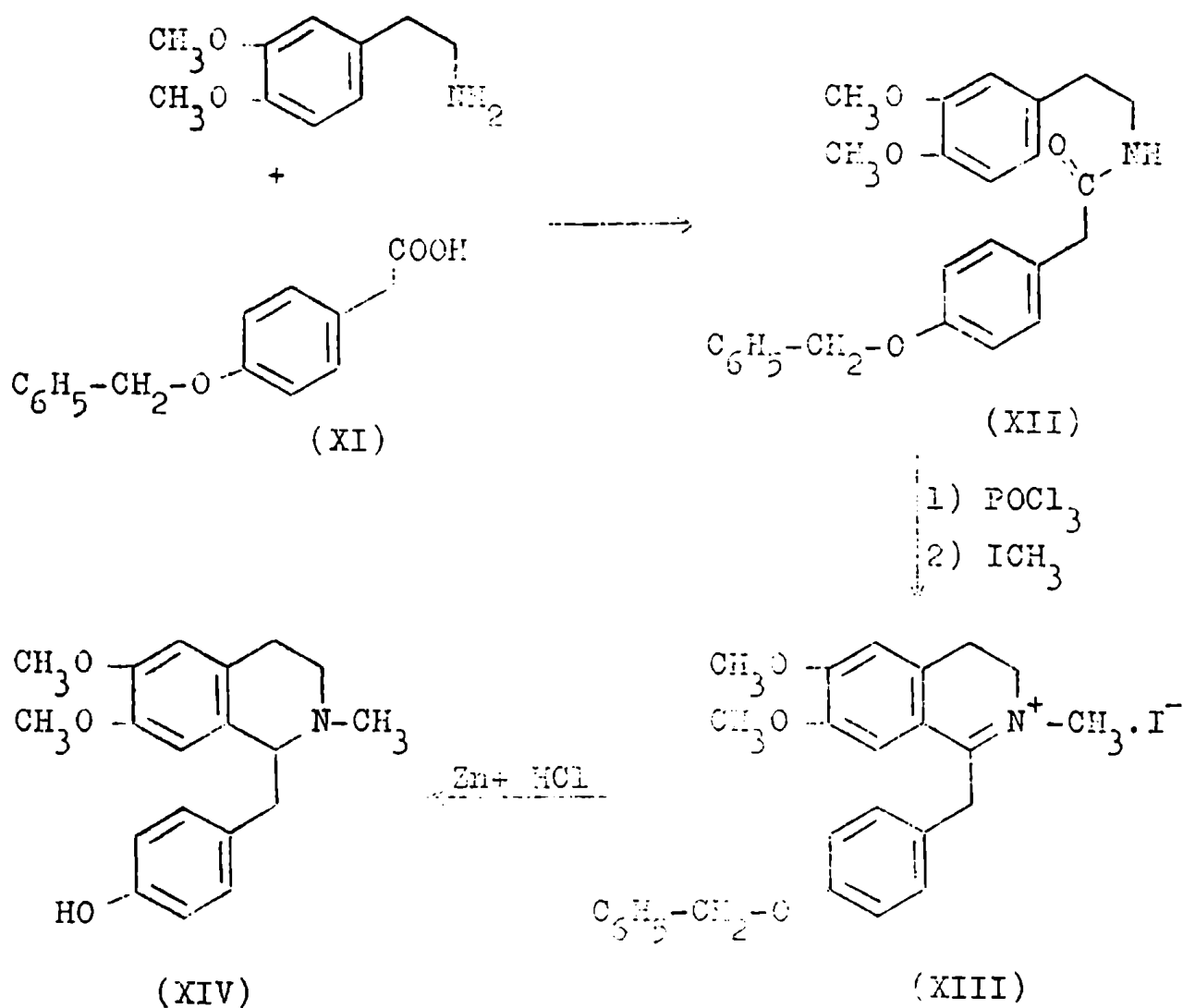
La primera síntesis de la arnepavina racémica fue efectuada por Marion, Lemay y Portelance (1950) y se caracteriza porque el hidroxilo del resto bencílico se obtiene recién después de formada la estructura bencilisoquinolínica, por transformación de un grupo nitro, presente en el ácido fenilacético empleado para la preparación de la amida (I).

Se utilizó para ello el ácido p-nitro-fenilacético (IV) que condensado por los métodos usuales con homoveratrilamina (V), dió la amida correspondiente (VI), la cual se transformó en la bencil-dihidroisoquinolina (VII). El yodometilato (VIII) de esta última fue tratado con zinc y ácido clorhídrico, que produjo la reducción simultánea de la do-

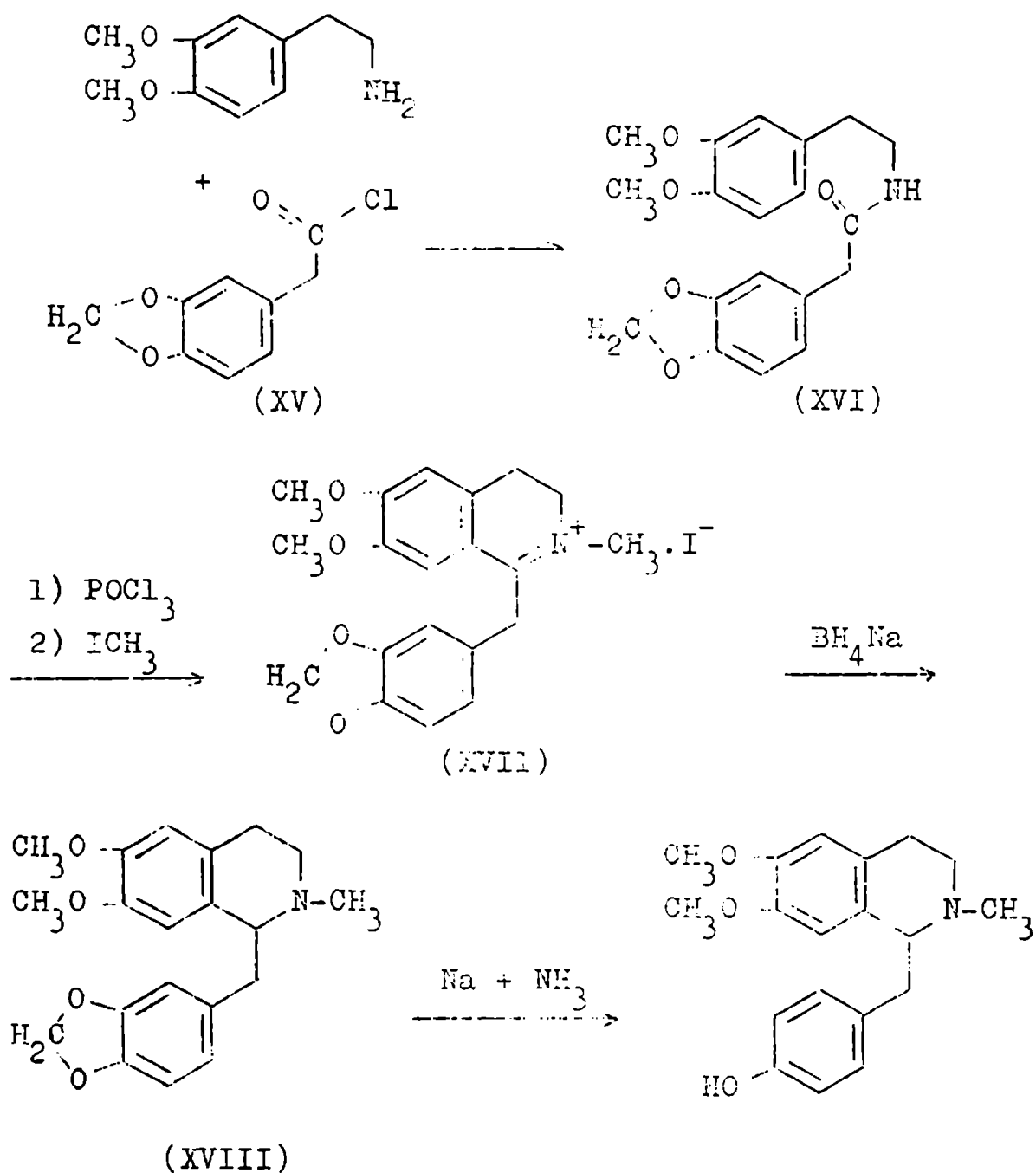
ble ligadura y del grupo nitro. El amino derivado obtenido (IX) fue entonces convertido en fenol (X) mediante una reacción de diazotación.



Tres años después Tomita y Yamaguchi (1953) efectuaron una nueva síntesis de la (+) arripavina. Partieron del ácido p-benciloxi-fenilacético (XI), es decir, protegieron el hidroxilo fenólico por bencilación durante las diversas etapas. Las reacciones que condujeron a la base buscada no introducían ninguna variación fundamental en la síntesis de alcaloides de este tipo. [Ver fórmulas (XI)-(XII)-(XIII)-(XIV)]



Una síntesis muy particular de la (+) arnepavina fue realizada posteriormente por Tomita y Niimi (1958). Partieron de la base no natural (XVIII) y transformaron el grupo metilendioxi en hidroxilo por aplicación del método emplea-



do por Tomita para la ruptura de éteres. La base (XVIII) fue obtenida por condensación de la homoveratrilamina con el cloruro de 3,4-metilendioxi-fenilacetilo (XV). La amida resultante (XVI) fue sometida a la reacción de Bischler - Napieralski, que dió la bencil-dihidroisoquinolina, cuyo iodometilato (XVII) se redujo con borhidruro de sodio a la bencil-tetrahidroisoquinolina (XVIII). El tratamiento de esta base con sodio y amoníaco líquido dió lugar a la formación de (+) arnepavina.

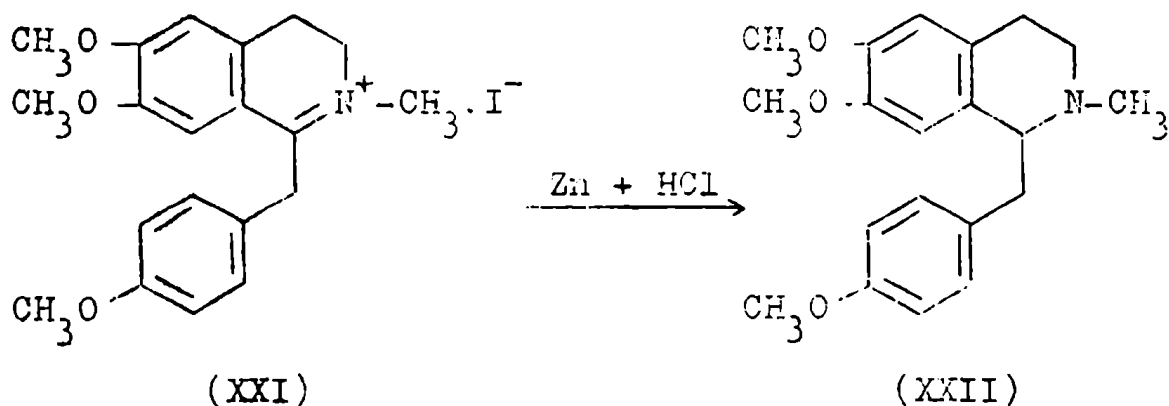
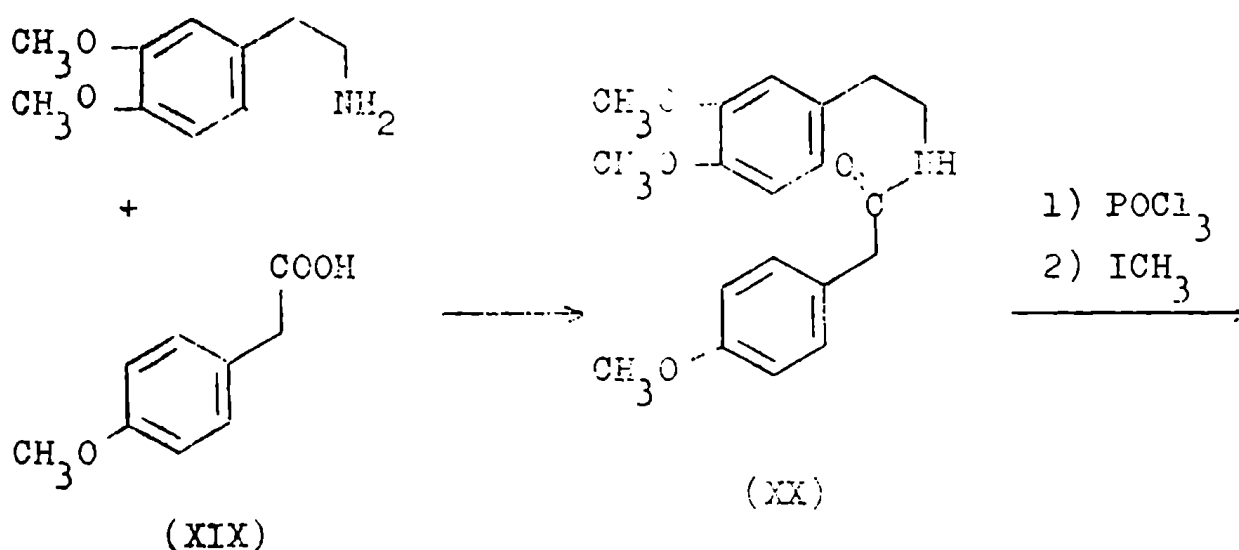
Antes de entrar a considerar los métodos de síntesis de arnepavina que hemos utilizado en nuestras experiencias, consideramos conveniente mencionar las preparaciones que han efectuado otros autores de algunos derivados del alcaloide , empleando el procedimiento general mencionado en un comienzo.

Dos de estas síntesis se refieren a la obtención de derivados O-sustituídos.

La (+) O-metil-arnepavina ha sido sintetizada directamente por Kapadia, Shah y Highet (1964b) a raíz del aislamiento del isómero I.(+) de la Magnolia acuminata. Antes había sido preparada solamente por metilación de la (+) arne-

pavina. Esos autores han seguido esencialmente los mismos pasos utilizados por Tomita y Yamaguchi (1953), empleando como producto de partida ácido p-metoxi-fenilacético (XIX) en lugar del ácido p-benciloxi-fenilacético (XI).

El esquema de la síntesis de (+) O-metil-armepavina es el que figura en las fórmulas (XIX)-(XX)-(XXI)-(XXII).



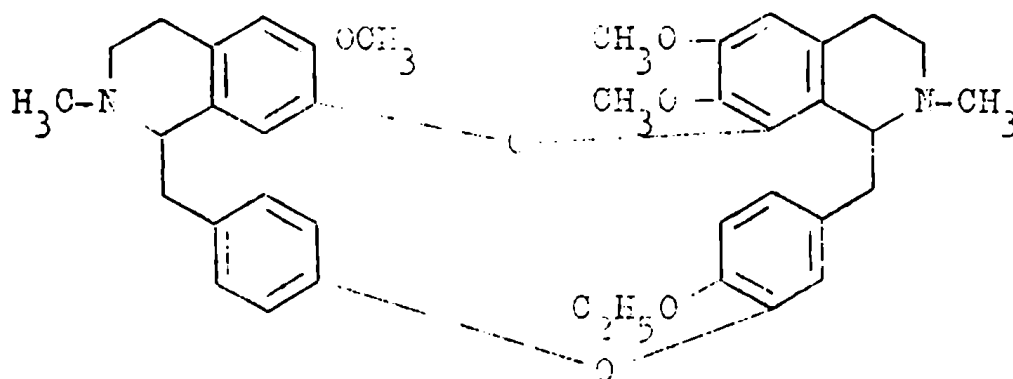
La (+) O-metil-armepavina (XXII) aislada por este método posee un punto de fusión de 89-90°, que corresponde a

la forma cristalina obtenida por Marion, Femay y Portelance (1950). Tomita y Yamaguchi encontraron para esta base un punto de fusión 62.5-63°. Ferrari (1961) indica haber aislado en algunas oportunidades un éter metílico de la arnepavina de punto de fusión 60-61° y en otras operaciones un éter metílico de punto de fusión 87-88°. El primero, después de haber sido guardado durante algunos meses, aumentó su punto de fusión a 87-88.5°, y no se observó depresión cuando se lo mezcló con el éter de igual punto de fusión obtenido directamente. Los espectros ultravioleta de las dos variedades fueron idénticos. Evidentemente, debe tratarse de dos formas cristalinas diferentes de la O-metil-arnepavina, siendo al parecer más estable la de punto de fusión más alto.

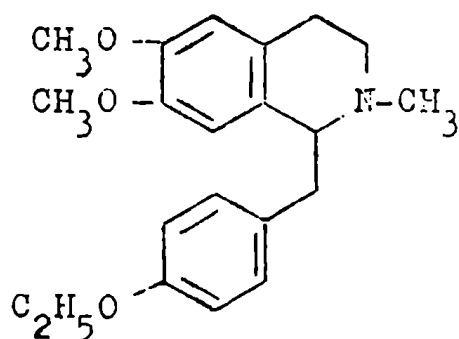
Unos años antes, Bruchhausen, Aguilar Santos y Schäffer (1960), estudiando los productos aislados en la fisión reductora de la O-etil-picnamina (XXIII), pudieron establecer la presencia de D(-) O-etil-arnepavina (XXIV), que no lograron cristalizar y a la que caracterizaron como su iodo-metilato (XXV), con un punto de fusión 193-195°.

Sintetizaron entonces la (+) O-etil-arnepavina, que

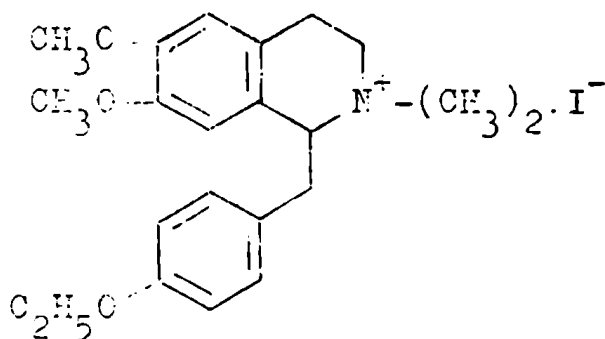
también resultó ser un aceite, por una serie de reacciones análogas a las que posteriormente emplearon Lapadía, Shah y Hight para la obtención de la (+) O-metil-arnopavina. Como



(XXIII)

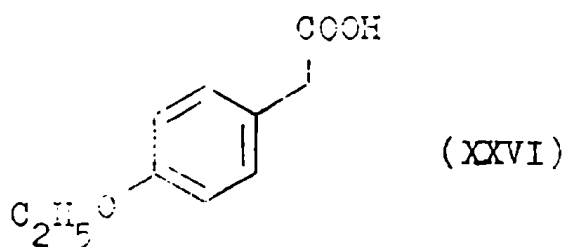


(XXIV)



(XXV)

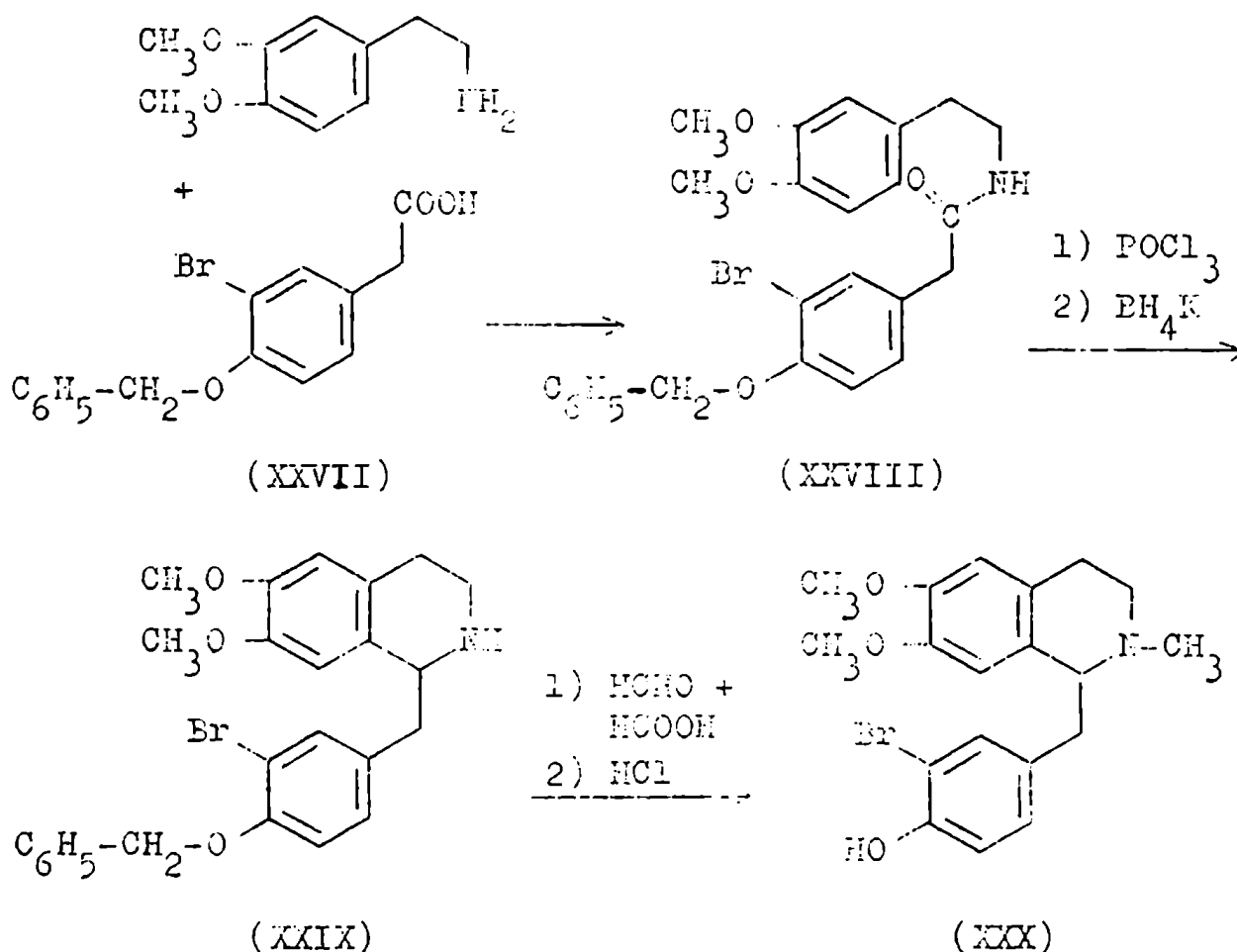
es lógico, partieron del ácido p-etoxi-fenilacético (XXVI) que condensaron en la forma que ya hemos señalado en varias oportunidades anteriores.



(XXVI)

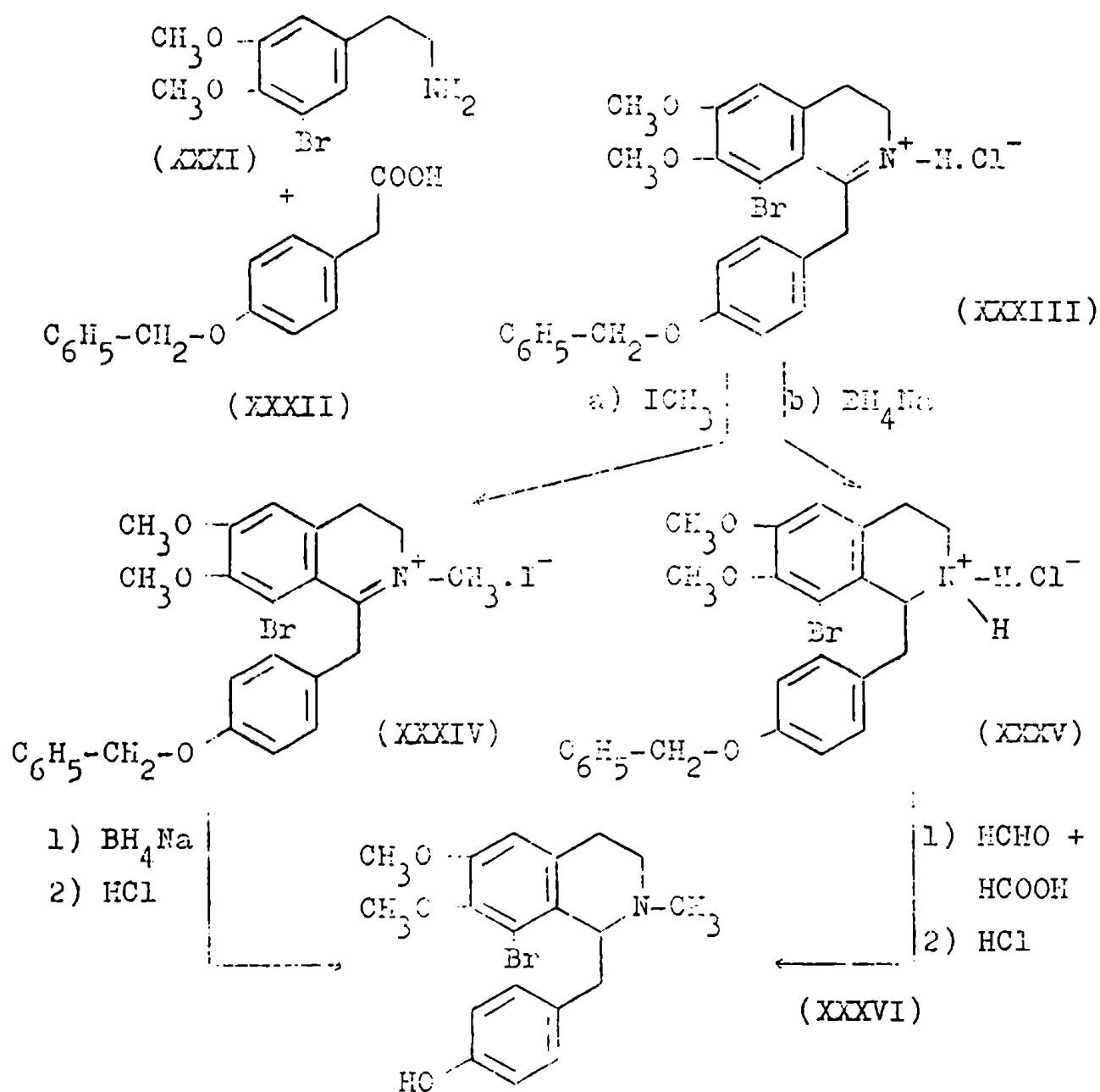
Han sido preparados también derivados de sustitución en los carbonos aromáticos de la arnepavina, habitualmente para emplearlos como materias primas de síntesis de alcaloides más complejos. Algunos se han obtenido partiendo de moléculas pequeñas y efectuando las condensaciones correspondientes y otros por sustitución directa de la arnepavina y/o sus derivados. Los principales ejemplos que se pueden indicar son los siguientes.

La (+) 3'-bromo-arnepavina fue obtenida por Hsieh, Pan, Chen y Lao (1964). Estos autores condensaron la homovera-trilamina con el ácido 3-bromo-4-benciloxi-fenilacético (XXVII), obteniendo la amida correspondiente (XXVIII), la cual, después de sometida a la reacción de ciclación se transformó en la bencil-dihidroisoguina bromada en 3'. Esta base se redujo con borhidruro de potasio al tetrahidro-compuesto (XXIX) que, por tratamiento con ácido fórmico y formaldehído dió la 3'-bromo-arnepavina O-bencilada, eliminándose el grupo protector mediante hidrólisis ácida (XXX).



También se ha sintetizado la (+) 8-bromo-armepavina (XXXVI). Para ello los autores Fujitani, Kishimoto y Niimura (1963) partieron de la 3,4-dimetoxi-5-bromo-feniletilamina (XXXI) que condensaron con el ácido benciloxi-fenilacético (XXXII) y por los métodos habituales obtuvieron la amida y el clorhidrato de la bencil-dihidroisoquinolina bromada (XXXIII). De este compuesto pasaron a la (+) 8-bromo-armepavina (XXXVI) por dos caminos distintos: a) formación del iodometilato (XXXIV) y reducción del mismo con borhi -

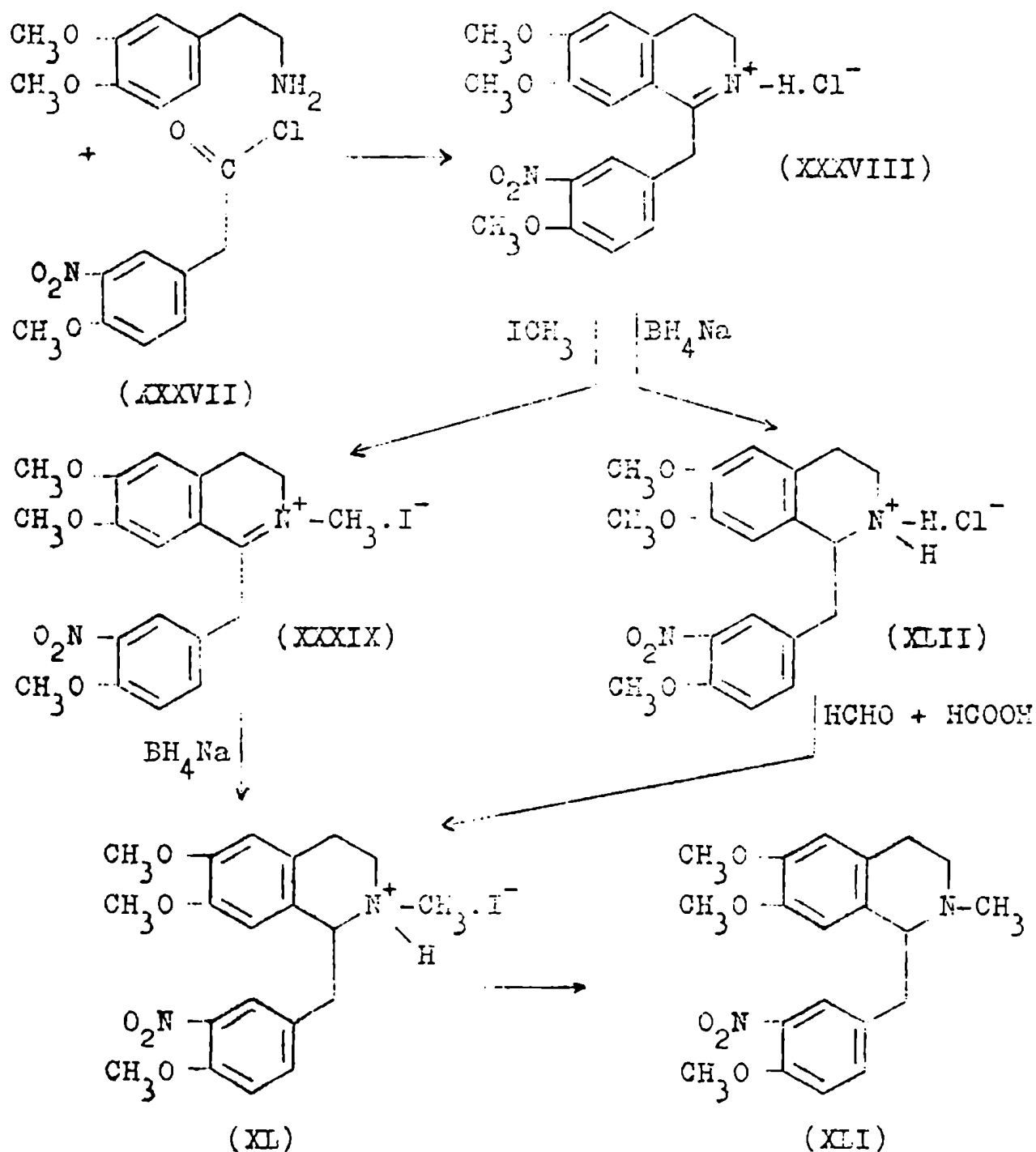
druro de sodio; b) reducción inicial del clorhidrato (XXXIII) con borhidruro de sodio a (XXXV) y N-metilación con ácido fórmico y formaldehído. La base bencilada se trató con ácido clorhídrico, eliminándose así el grupo protector y separándose la (-) 6-bromo-arnepavina.



Por bromación directa de D(-) arnepavina, utilizando bromo en solución de ácido acético, Tomita, Ito y Yamaguchi (1955) obtuvieron D(-) 3'-bromo-arnepavina (XXX); si bien no pudieron aislar la base, prepararon su oxalato y su O-metil-derivado, al que también caracterizaron como oxalato.

Otro derivado de la arnepavina que ha sido sintetizado en nuestro laboratorio por Ferrari (1961) es el éter O-metílico nitrado en la posición 3' (XLI).

El cloruro del ácido 3-nitro-4-metoxi-fenilacético (XXXVII) se condensó con la homoveratrilamina y la amida obtenida se cicló separándose el clorhidrato de la dihidroisoquinolina (XXXVIII). El iodometilato (XXXIX) se redujo con borhidruro de sodio, que permitió la hidrogenación específica de la doble ligadura 1,2 sin alterar el grupo nitró. Del iodhidrato de la tetrahidroisoquinolina (XL) se pasó sin dificultad a la (+) 3'-nitro-O-metil-arnepavina (XLI). También en este caso se pudo llegar al iodhidrato (XL) por la otra vía: reducción de la dihidroisoquinolina (XXXVIII) con borhidruro de sodio y N-metilación de la tetrahidro-base (XLII) con ácido fórmico y formaldehído.



Por último, nos referiremos a la síntesis de la homoparmepavina (XLV), compuesto que resulta de sustituir un hidrógeno aromático de la armepavina por un resto metilo. Fue

llevada a cabo partiendo de moléculas pequeñas, efectuando las condensaciones correspondientes, y también por metilación directa de la arnepavina, mediante una reacción de Mannich.

En el primer caso, Mizuchi (1958) preparó, a través de una serie de etapas, el ácido (XLIII) que condensó con la homoveratrilaamina y siguiendo los pasos habituales, obtuvo la amida y el clorhidrato de la bencil-dihidroisoquinolina. Este fue transformado en iodometilato y reducido con borhidruro de sodio, dando la base (XLIV). La eliminación del resto bencilo la efectuó por hidrogenólisis con paladio-carbón, separando la (+) homoarnepavina (XLV).

La metilación directa de la L(+) arnepavina fue realizada por Iunitomo (1962). Por tratamiento de la misma con formaldehído y dietilamina obtuvo la L(+) 3'-dietilaminometil-arnepavina (XLVI) que con óxido de platino en autoclave a 90 kg/cm^2 se transformó en la L(+) homoarnepavina (XLV).

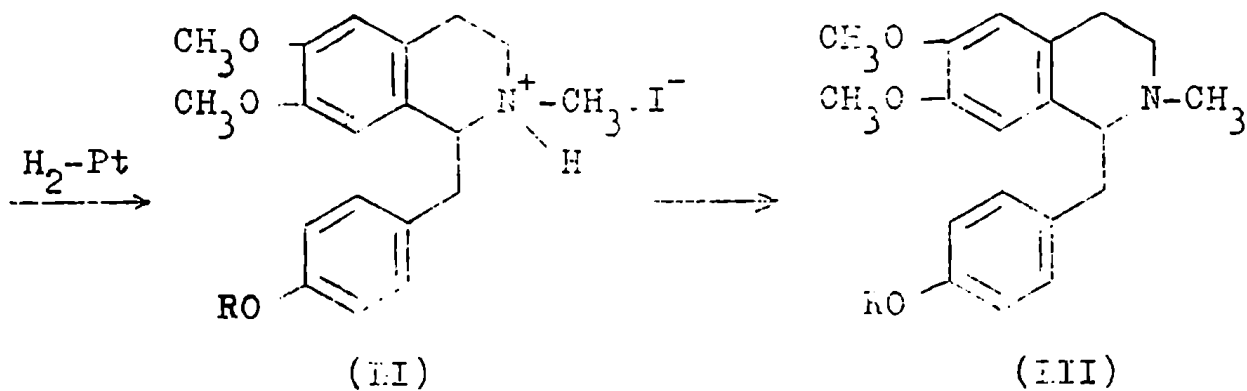
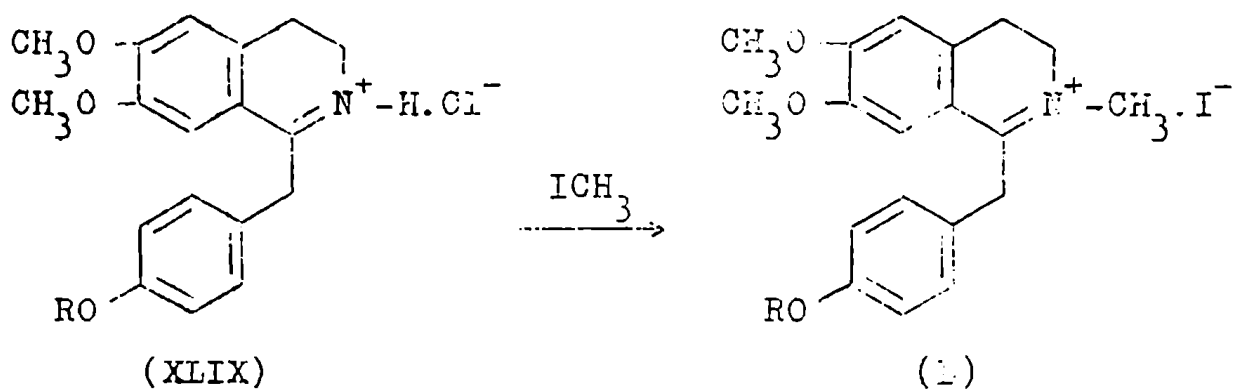
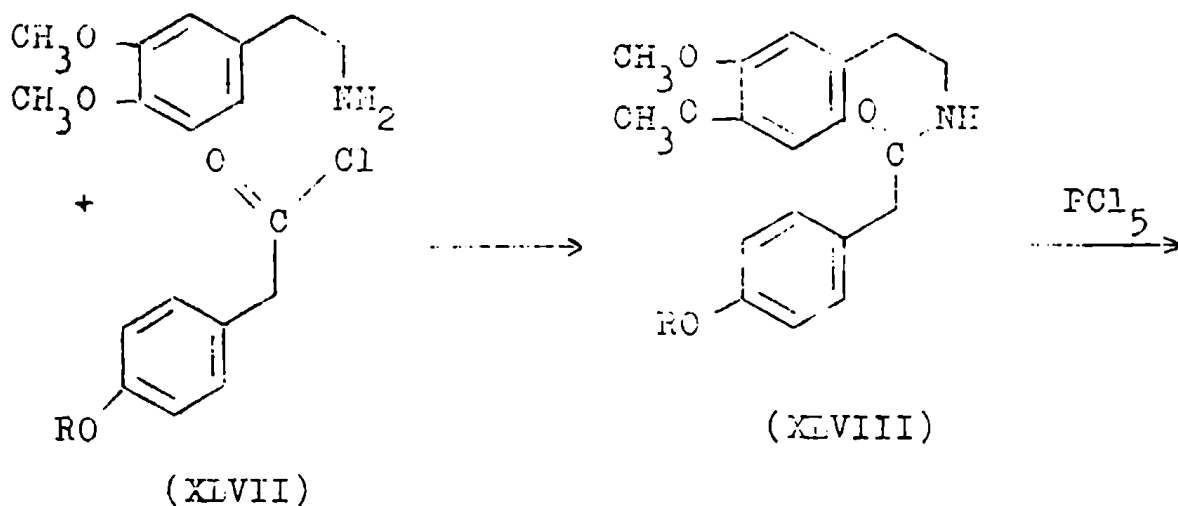
emplear los derivados O-acilados de la misma y en particular la O-benzoil- y la O-toluoil-armepavina.

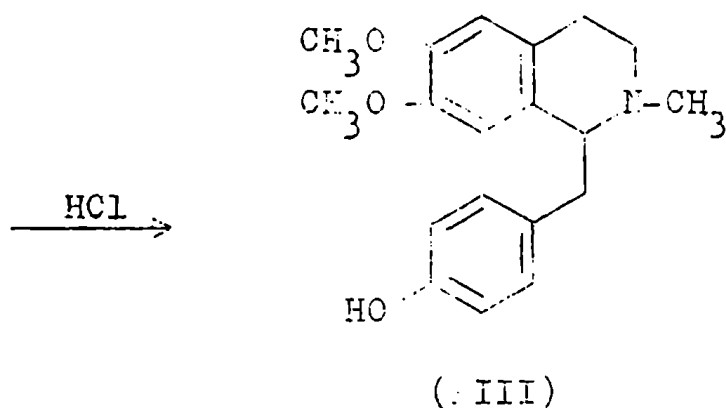
Obtuvimos la (+) O-benzoil-armepavina siguiendo prácticamente sin modificaciones el método de síntesis desarrollado por Giacomazi (1959), que consiste en proteger el hidroxilo fenólico durante todas las operaciones mediante benzoilación. Este tipo de protección fue ya aplicado en la preparación de la laudanina y de la (+) pseudocodamina por Frydman, Bendish y Devlofev (1958). Las reacciones que condujeron a la (+) armepavina son las indicadas por las fórmulas (XLVII) -- (XLVIII) -- (XLIX) -- (L) -- (LI) -- (LII) -- (LIII),
(R = C₆H₅-CO-)

Considerando que las dificultades que se presentaron en el desdoblamiento de la (+) benzoil-armepavina (Giacomazi, 1959) podrían solucionarse obteniendo derivados que dieran sales más solubles con los ácidos utilizados para efectuar el mismo, nos pareció oportuno preparar una armepavina que tuviera el hidroxilo de la posición 4' protegido por un resto toluoilo en lugar del grupo benzoilo, pues la experiencia ha demostrado que habitualmente los ésteres tolúoicos son más solubles que los derivados del ácido ben -

zoico.

Para ello se procedió a desarrollar una síntesis, cuyas reacciones, análogas a las de la serie benzoilada, están indicadas en las mismas fórmulas, ($R = \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO} -$).





Como ha sucedido en el caso de la (+) O-metil-armepavina -vina señalado anteriormente, la (+) toluoil-armepavina presentó dos formas cristalinas distintas con puntos de fusión 103-103.5° y 185-186°. La identidad de los compuestos fue comprobada por dar ambos espectros infrarrojos y ultravioletas superponibles y comportarse cromatográficamente igual.

De las dos (+) toluoil-armepavinas, la más estable parece ser la de punto de fusión más elevado, ya que se puede pasar por simple sembrado durante la cristalización de la de P.F. 103-103.5° a la de P.F. 185-186°.

En general, no se presentaron grandes dificultades en la síntesis, aunque se observó, como era de esperar, una mayor solubilidad de todos los productos. El paso más trabajoso resultó ser la reducción del yodometilato (E), que en

la serie de la (\pm) O-toluoil-armepavina es más inestable que en la de la base O-benzoilada, descomponiéndose con relativa rapidez, especialmente si no se lo conserva en la oscuridad y al vacío. La acción de los productos de descomposición posiblemente pueda ser la causa determinante de las dificultades mencionadas para hidrogenarlo, que exigieron emplear mayores cantidades de catalizador y un mayor número de horas de reacción.

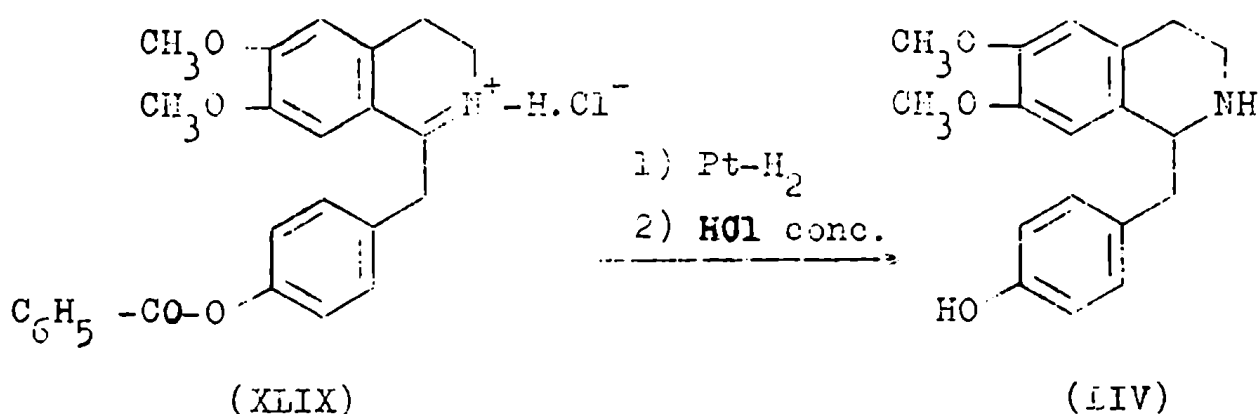
En cambio, el iodometilato (L) de ambas series, benzoilada y toluoilada, se transforma fácilmente en (\pm) armepavina por tratamiento con borhidruro de sodio, pues se produce simultáneamente la reducción de la doble ligadura y la separación del grupo acilo. La (\pm) armepavina formada se aísla cómodamente como oxalato, con rendimientos muy elevados (98%). La base pura se libera sin inconvenientes del oxalato, en las condiciones que se describen en la parte experimental, (rendimiento: 83%).

En general, es aconsejable emplear para esta síntesis los derivados O-benzoilados (XVII)-(XVIII)-(XIX)-(L), pues, como su solubilidad es menor que la de los O-toluoilados, la facilidad de trabajo es mayor. El rendimiento to-

tal a partir de la amida benzoilada (XIVIII) es del 59%.

Esta síntesis de la (+) armepavina es por lo tanto, más eficiente que las descritas anteriormente, pues la realizada por Marion y colaboradores (1950) da un 30.7% de rendimiento y la de Tomita y Yamaguchi (1953) un 32%, ambos calculados a partir de las amidas correspondientes.

A su vez, el clorhidrato de la dihidroisoquinolina de la serie benzoilada (XLIX) puede ser utilizado muy convenientemente para la síntesis de la (+) N-nor-armepavina (LIV). Empleando platino como catalizador se lo puede hidrogenar con facilidad, obteniéndose el clorhidrato de (+) O-benzoil-N-nor-armepavina, con un rendimiento del 79%, el cual, mediante hidrólisis en medio ácido clorhídrico concentrado se transforma en (+) N-nor-armepavina (LIV) que puede purificarse cómodamente a través de su oxalato. (Rendimiento: 75%).

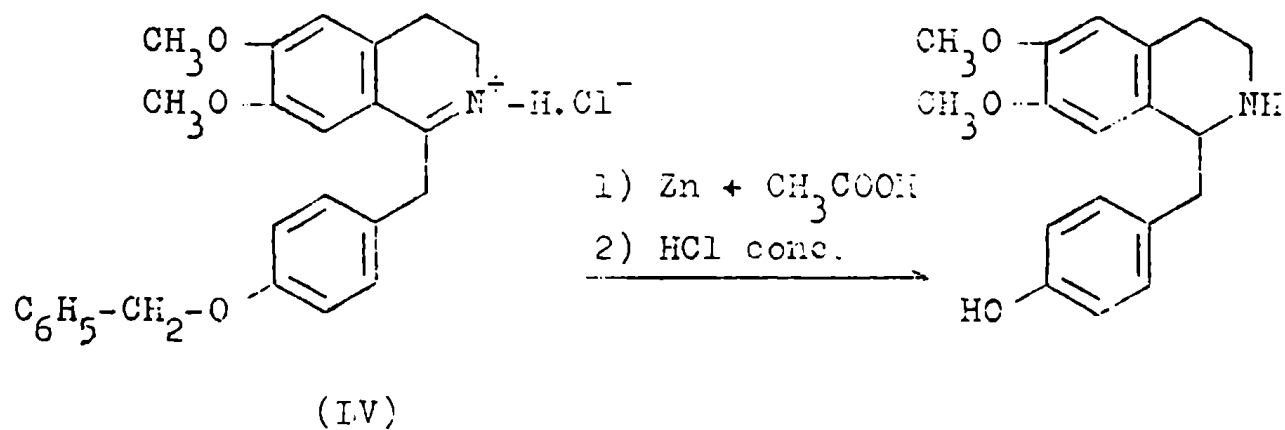


Por simple tratamiento de esta sal con amoníaco acuoso se aísla la base libre con 1.5% de rendimiento. El rendimiento total de la preparación, calculado a partir de la amida (XIVIII), es del 44%.

Los intentos que se hicieron para sustituir la hidrogenación catalítica por el empleo de borhidruro de sodio, en razón de los buenos resultados obtenidos en la síntesis de la (+) arnepavina, no fueron favorables cuando se aplicaron al clorhidrato (XLIX) con el fin de preparar (+) N-nor-arnepavina. A pesar de haberse aislado un producto cristalino, con punto de fusión 137-138°, que daba un oxalato que fundía a 212-213°, ambos muy próximos a las constantes correspondientes a la (+) N-nor-arnepavina y su oxalato (punto de fusión 141-142° y 210° respectivamente, Tomita y Kozuka, 1964), los resultados analíticos no fueron satisfactorios y no se los pudo mejorar. Esto pareciera indicar que cuando la reducción con borhidruro de sodio conduce a la base secundaria, la misma queda impurificada. Están en investigación las razones de este hecho.

La (+) N-nor-arnepavina había sido sintetizada anteriormente por Yamaguchi y Kallano (1959), quienes utilizaron

el método habitual de protección del fenol por bencilación. Partieron del clorhidrato (IV) al que redujeron en condiciones suaves con zinc y ácido acético obteniendo el tetra-



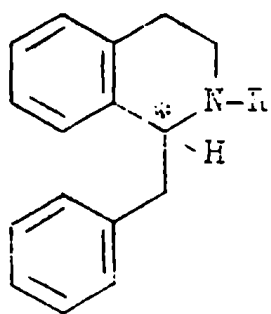
hidro-derivado en forma de aceite. La hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado les dió la (+) N-nor-arnepavina con punto de fusión 95-96°. Los autores no dan información sobre sus rendimientos.

V. - CORRELACION ESTEREOQUIMICA DE LOS ALCALOIDES

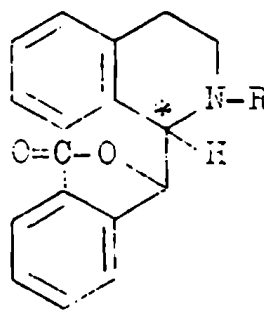
BENCILISOQUINOLINICOS

Desde hace varios años los químicos han demostrado interés por establecer la correlación estereoquímica de varios de los grupos de bases naturales y de sus derivados, que pertenecen a lo que podríamos llamar genéricamente la familia de los alcaloides bencilisoquinolínicos.

Estos grupos están representados, por una parte, por los alcaloides bencilisoquinolínicos propiamente dichos (I), de los cuales la artemevina es un representante, y en un orden de mayor complejidad por los alcaloides ftalidoisoquinolínicos (II), proaperfínicos (III), aperfínicos (IV), del



(I)

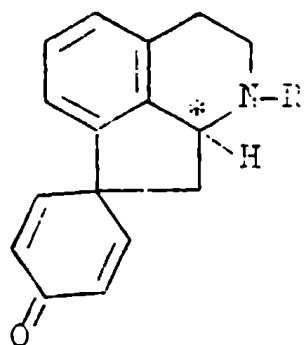


(II)

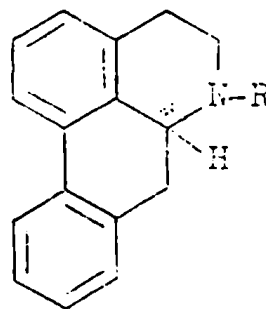
grupo de la morfina (V), bisbencilisoquinolínicos (VI), aperfino-bencilisoquinolínicos (VII) y tetrahydroberberini -

cos (VIII).

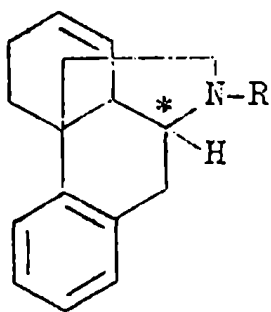
En las fórmulas respectivas se han excluido los sustituyentes y representado solamente los núcleos fundamentales,



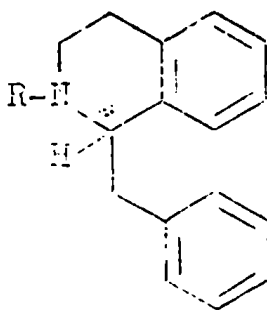
(III)



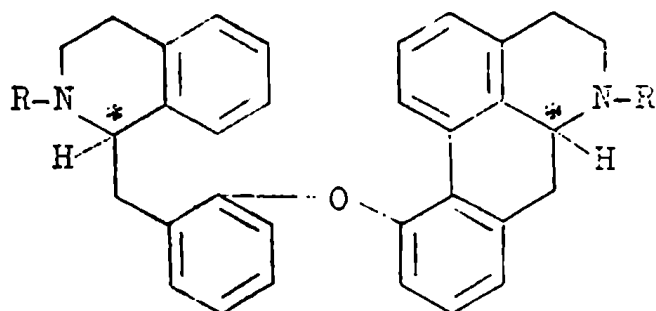
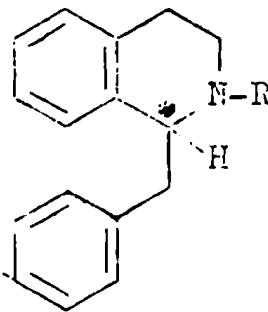
(IV)



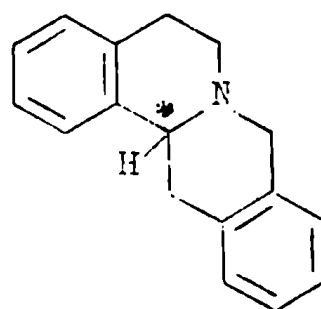
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

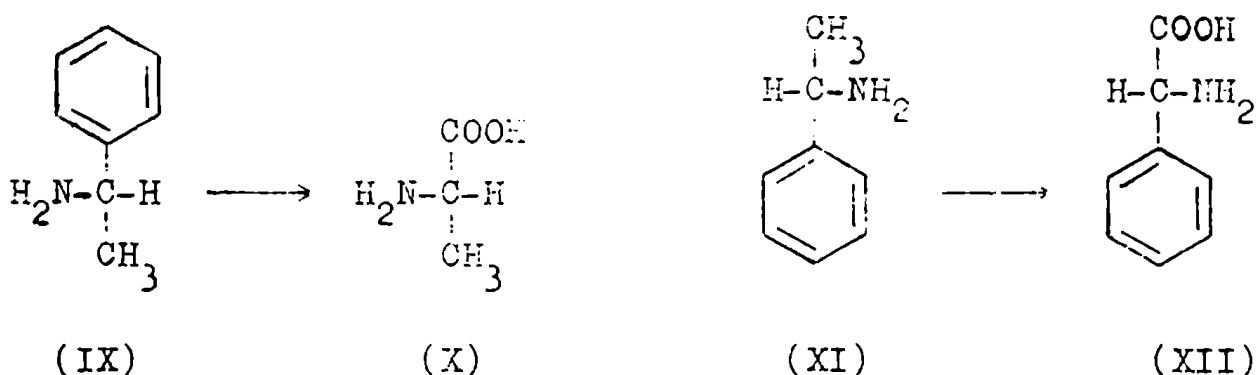
sin dar indicación de la estereoquímica de los carbonos asi-

métricos marcados con un asterisco (*) y que, como se puede observar, están en todos los casos unidos a un átomo de nitrógeno, a un grupo fenilo, a un metileno sustituido o no y a un átomo de hidrógeno.

Merced a un conjunto de investigaciones químicas y de mediciones físicas, la mayor parte de los alcaloides estudiados que forman los grupos mencionados, han podido ser correlacionados entre sí desde el punto de vista de la estereoquímica del carbono asimétrico.

Aunque en esta tesis se ha usado la nomenclatura E y D que correlaciona habitualmente en forma unívoca, sobre la base de operaciones químicas, los carbonos asimétricos de un compuesto complejo con los presentes en las sustancias más simples que sirven como standard de configuración [D(+) gliceraldehído, L(-) serina, etc.], no debe olvidarse que en algunos casos muy particulares esa designación puede introducir un factor de inseguridad. El ejemplo más mencionado es el de la (-) α -fenil-etilamina (IX) que por degradación oxidativa conduce a la L(-) alanina (X), lo que hace que sea considerada, de acuerdo con las reglas de correlación de estereoisómeros, como perteneciente a la serie L.

Pero la (-) α -fenil-etilamina (IX) puede también escribirse como (XI) y oxidarse, aunque sólo sea formalmente, en el grupo metilo a carboxilo, para dar el α -aminoácido (XII). Este resultaría entonces con una configuración que, por las mismas razones, debería asignarse a la serie D.



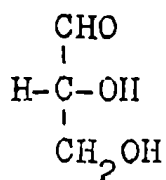
Por este motivo cada vez se aplica más, sobre todo en los casos en que puede presentarse alguna duda al usar la nomenclatura anterior, la propuesta por Cahn, Ingold y Prelog (1956) que indica claramente la distribución espacial de los sustituyentes de un carbono asimétrico y designa a los enantiómeros correspondientes como R y S, símbolos que expresan unívocamente dicha distribución.

En el presente capítulo emplearemos para todos los compuestos en que haya sido establecida la configuración absoluta de los carbonos asimétricos, la nomenclatura R y S,

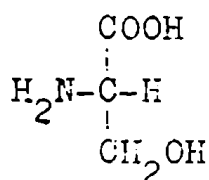
anteponiendo a estas letras el número del átomo al que se refieren. También mencionaremos, cuando sea conveniente, las series L o D a las cuales pertenezcan dichos carbonos, lo que permitirá vincularlos fácilmente, siguiendo el criterio clásico, con los standards más habituales: D(+) gliceraldehído (2R), muy utilizado en los estudios sobre hidratos de carbono y la L(-) serina (2S) o la L(+) alanina (2S) empleadas especialmente como bases de referencia de aminoácidos. Además indicaremos con los signos (+) y (-) los poderes rotatorios, con el objeto de hacer notar mejor ciertas relaciones.

Es sabido que las configuraciones correspondientes en las proyecciones de Fischer del D(+) gliceraldehído (2R) (XIII), de la L(-) serina (2S) (XIV) y de la L(+) alanina (2S) (XV) son las absolutas de esas sustancias. En efecto, Bijvoet, Peerdeman y van Bonnel (1951) lograron determinar, mediante el empleo de técnicas cristalográficas, la disposición absoluta en el espacio de los átomos del D(+) tartrato de sodio y rubidio. Anteriormente se había demostrado que la configuración del ácido (+) tartárico (XVI) era igual que la del D(+) gliceraldehído. En consecuencia, la confi -

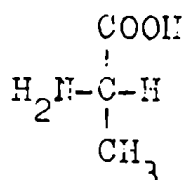
guración absoluta de cualquier compuesto que pueda ser correlacionada directa o indirectamente con dicho aldehído queda de hecho determinada.



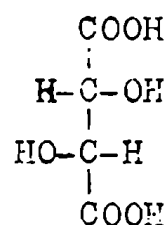
(XIII)



(XIV)

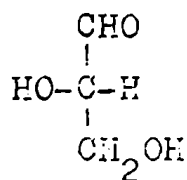


(XV)

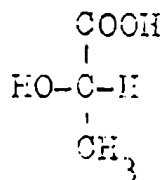


(XVI)

Una de las asignaciones importantes de configuración establecida en esta forma y que tiene mucho interés en relación con los carbonos asimétricos de los alcaloides ben- cilisoquinolínicos fue la efectuada en el caso de la D(+)- alanina que se correlacionó con el L(-) gliceraldehído(XVII) por intermedio del ácido L(+)-láctico (XVIII). Este puede



(XVII)



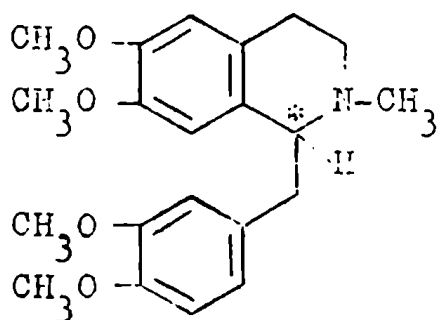
(XVIII)

obtenerse a partir de ambas sustancias. (Para mayor información, ver un resumen de Hlyne, 1954).

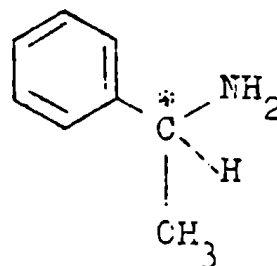
La L(+)-alanina (2S) y la L(-)-serina (2S) son los compuestos habitualmente empleados como referencia al considerar la configuración del carbono asimétrico de dichos alcaloides bencilisoquinolínicos.

Puede considerarse que la primera tentativa de resultados positivos para correlacionar las estructuras estereoquímicas de los alcaloides bencilisoquinolínicos más simples con los compuestos empleados como standards, fue la realizada por Leithe en los años 1930 y 1931. Este autor utilizó principalmente el poder rotatorio en distintos solventes como base de la misma. Al comparar la actividad óptica de la (+)-laudanosina natural (XIX) con la (-)- α -fenil-etilamina sintética (XX) encontró que el medio tenía una influencia profunda en la dirección de la rotación de estos compuestos. Los solventes polares determinaban un aumento positivo de la rotación, mientras que los no polares tenían un efecto opuesto. Leithe consideró que esta analogía en el comportamiento podía deberse a una igual configuración del carbono asimétrico y que por lo tanto, si se determinaba la correlación de una de las dos bases anteriores con alguno de los compuestos empleados como standard, quedaría establecida la

configuración de la otra. Evidentemente, dada la mayor facilidad de las reacciones químicas que debía efectuar, empleó la (-) α -fenil-etilamina. Por degradación oxidativa la



(XIX)

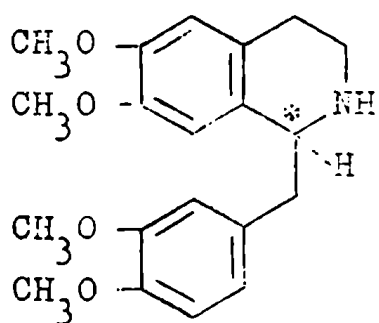


(XX)

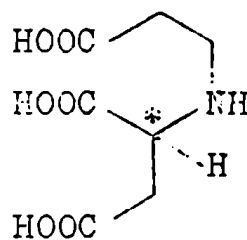
transformó, como se ha indicado anteriormente, en L(+)-alanina (2S) (XV), y estableció así que la disposición espacial de los sustituyentes del carbono asimétrico debía ser la misma en ambos compuestos: L en la nomenclatura clásica, S en la notación de Cahn, Ingold y Prelog. De acuerdo con su hipótesis, fundada en la variación similar de poder rotatorio, la (+) laudanosina debía pertenecer, pues, también a la serie L (S). (Para una mayor información, ver Ferrari, 1962).

La confirmación de la configuración absoluta de la L(+)-laudanosina propuesta por Leitch, fue efectuada muchos años más tarde por Corrodi y Hardegger (1956). Estos autores

transformaron por una serie de reacciones de oxidación (ozonización y tratamiento con ácido per fórmico) la L(-) N-nor-laudanosina (XXI) en el ácido β -carboxietil-L(+)-aspártico (3S) (XXII), el cual había sido correlacionado anteriormente con la L(+) alanina y a través de ésta con el L(-) gliceraldehido (2S). (Corrodi y Hardegger, 1955; Brewster, Hughes, Ingold y Rao, 1950).



(XXI)



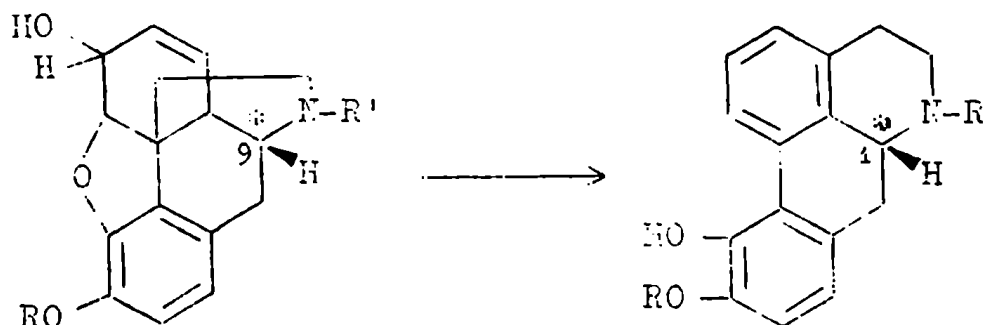
(XXII)

Como la L(-) N-nor-laudanosina (XXI) se transforma por metilación en la L(+) laudanosina natural (XIX) es evidente que el carbono asimétrico de esta última tiene una estructura espacial absoluta igual a la de los α -aminoácidos naturales L, tal como había afirmado Meitner. (1S en la nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog).

Esta experiencia dió una base para establecer la configuración absoluta de todos aquellos alcaloides benciliso-

quinolínicos y/o de sus derivados sintéticos, que por reacciones químicas pueden transformarse en uno de los isómeros de la laudanosina o de los compuestos con ella relacionados.

Un método similar había sido aplicado ya por Corrodi y Hardegger (1955) para determinar en otra clase de alcaloides bencilisoquinolínicos, los pertenecientes al grupo de la morfina, la configuración absoluta del carbono asimétrico correspondiente (*), que en este caso es el carbono 9 (XXIIIa). Partieron de la N-nor-apocodcina (XXIVc), derivado aporfínico obtenido por tratamiento ácido de la N-nor-codeína (XXIIIc). Después del proceso de oxidación, en el cual no participaba dicho carbono, pudieron aislar el ácido N-(β -carboxietil-D(-) aspártico (3R), de la serie opuesta al obtenido en el caso de la laudanosina. Como resultó estar correlacionado con el D(+) gliceraldehído (2R), es evidente que todos los alcaloides del grupo de la morfina que se puedan relacionar con la N-nor-codeína (morfina, codeína, tebaína, etc.) poseen en el carbono 9 una configuración 9R, que es opuesta a la del carbono 1 de la (+) laudanosina (1S).

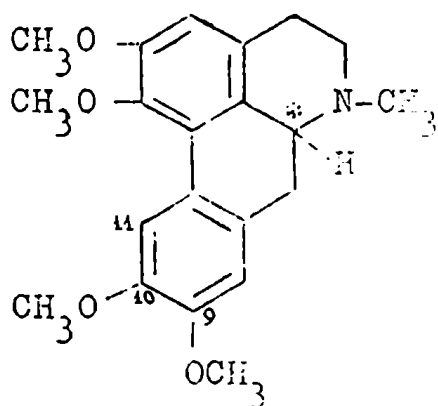


- | | |
|--|---|
| (XXIIIa : R = H , R' = CH ₃) | (XXIVa : R = H , R' = CH ₃) |
| morfina | apomorfina |
| (XXIIIb : R = CH ₃ , R' = CH ₃) | (XXIVb : R = CH ₃ , R' = CH ₃) |
| codeína | apocodeína |
| (XXIIIc : R = CH ₃ , R' = H) | (XXIVc : R = CH ₃ , R' = H) |
| N-nor-codeína | N-nor-apocodeína |

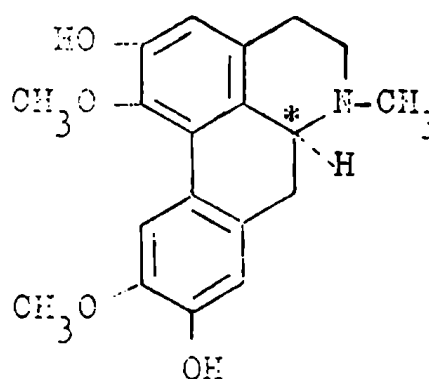
En el caso del grupo de los aporfínicos, los primeros resultados satisfactorios fueron los de Faltis y Adler (1951), quienes obtuvieron el alcaloide (-) glaucina, enantiómero de la (+) glaucina natural (XXV), a partir de la (-) laudanosina (1R) por nitración, reducción, diazotación y cierre del anillo por reacción de Escherr, demostrando que ambos poseen la misma configuración. La (+) glaucina natural tiene, por lo tanto, el carbono asimétrico con una configuración S, que si bien coincide con la de la L(+) laudanosina natural (S) y con la de varios alcaloides bencilisoquinolínicos simples, es en cambio opuesta a la del carbono asimé-

trico de la morfina(R).

Sobre la base de la determinación de la configuración absoluta de la L(+) glucina (S), se ha extendido la asignación de la misma a otros alcaloides aporfínicos sustituidos en 9, 10, que pueden transformarse por vía química en



(XXV)



(XXVI)

ese compuesto de referencia. Tal es el caso, por ejemplo, de la (+) boldina (XXVI) y de la dicentrina (XXVII).

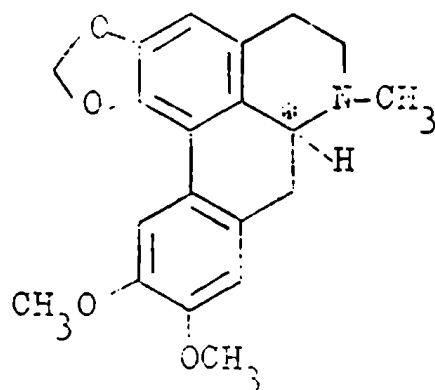
Además, Bentley y Cardwell (1955) basándose fundamentalmente en medidas de poderes rotatorios, y Djerassi, Kinslow y Shamma (1962) en determinaciones de dispersión rotatoria, han establecido generalizaciones de interés no sólo respecto de los alcaloides aporfínicos sustituidos en 9, 10 sino también sobre los sustituidos en 10, 11.

En tal sentido, una regla formulada por Bentley y

Cardwell, establece que todas las bases aporfínicas dextro-rotatorias en la línea D del sodio poseen igual configuración del carbono asimétrico, perteneciendo a la serie L (S), independientemente de que estén o no sustituidas en la posición 11; y análogamente, todas las levorrotatorias en la línea D del sodio corresponden a la serie D (R).

Esta regla fue confirmada posteriormente por medidas de dispersión rotatoria de Djerassi, Linslow y Shamma.

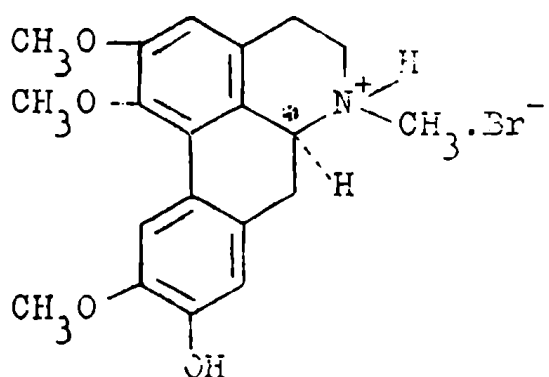
En efecto, los alcaloides aporfínicos del grupo de la L(+)-glaucaína mencionados anteriormente, que pertenecen a la serie S, presentan siempre un efecto Cotton negativo con



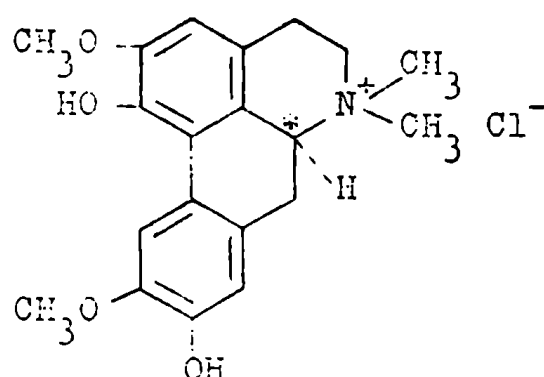
(XXVII)

curvas similares de dispersión rotatoria. Teniendo en cuenta esta circunstancia, se ha asignado la misma configuración a todas las bases cuyas curvas de dispersión rotatoria sean

semejantes a las anteriores. Tal es el caso, por ejemplo, del bromhidrato de N-etil-laurotetanina (XXVIII) y del clorhidrato de laurifolina (XXIX). En cambio, el efecto Cotton positivo de las curvas correspondientes a la anolobina (XXX) y a la xilopina (XXXI), indican que su configuración



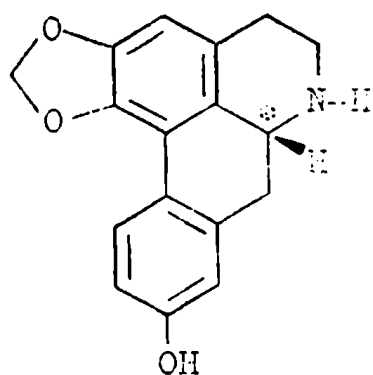
(XXVIII)



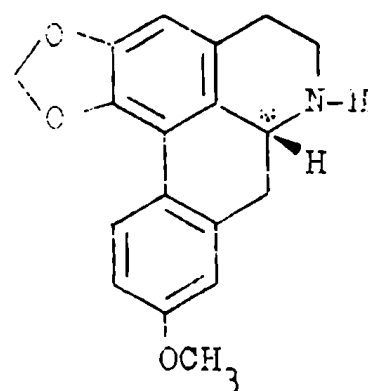
(XXIX)

absoluta es opuesta, o sea R.

A su vez, para los alcaloides sustituidos en 10, 11, cuyo tipo de referencia es la bulbocapnina (XXXII) de con -

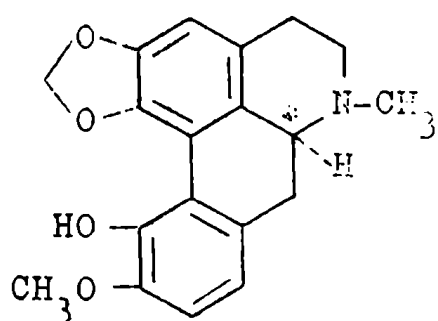


(XXX)

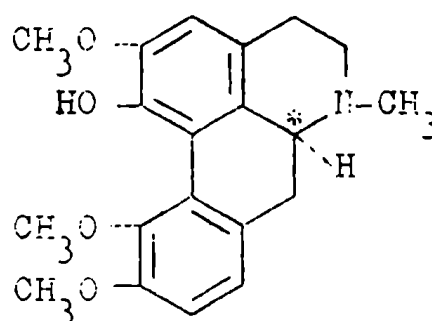


(XXXI)

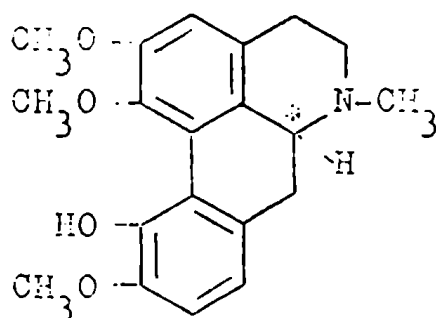
figuración absoluta conocida (S) (Ayer y Taylor, 1956), la curva de dispersión rotatoria muestra un efecto Cotton positivo, característica que presentan otras bases de la misma serie [por ejemplo, la coridina (XXIII) e isocoridina (XXXIV)], cuyas configuraciones estarían así confirmadas.



(XXXII)



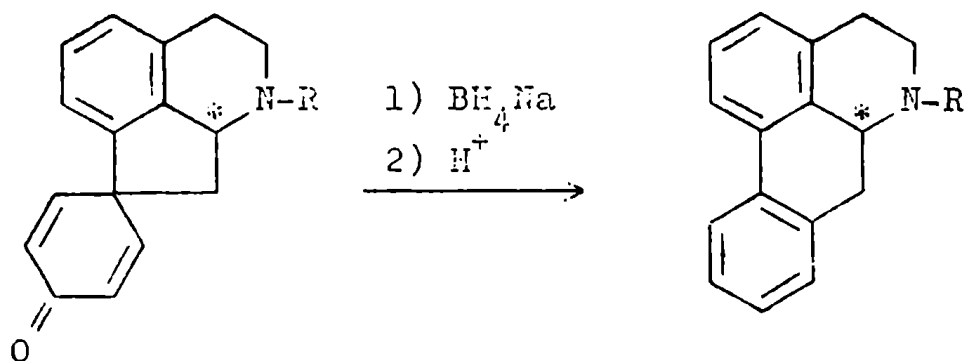
(XXXIII)



(XXXIV)

Como las bases proaporfínicas, por reducción con bor - hidruro de sodio y posterior reordenamiento en medio ácido, se transforman en aporfínicas, sin que intervenga en las reacciones mencionadas el átomo de carbono asimétrico, los

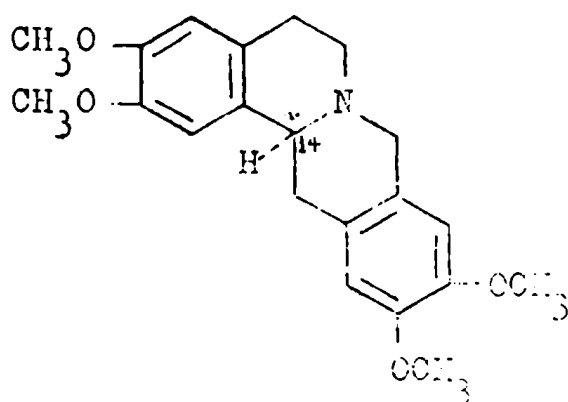
últimos alcaloides sirven también como referencia para establecer la configuración absoluta de los primeros en una forma relativamente cómoda.



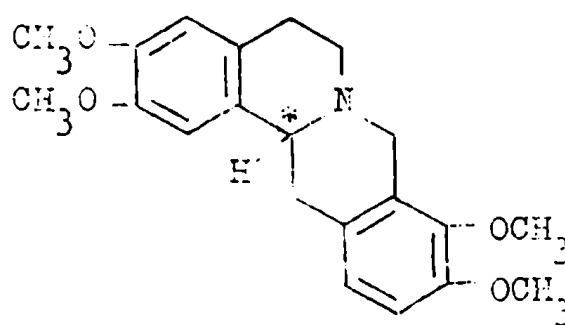
Los alcaloides tetrahidroberberínicos han podido correlacionarse con todos los grupos mencionados anteriormente a través de la L(-) N-nor-laundanosina (1S) (XXI). El tratamiento de la misma con formaldehído en solución ácida permite obtener la (-) norcoralidina (XXXV), cuya estructura estereoquímica quedó aclarada: el carbono asimétrico 14 tiene configuración S.

La (-) tetrahidropalmatina (XXXVI), isómero de posición de la (-) norcoralidina (14 S) fue considerada sobre la base del signo y de su elevado poder rotatorio ($[\alpha]_D -292^\circ$, etanol) como teniendo el carbono asimétrico 14 con la misma configuración que posee la (-) norcoralidina ($[\alpha]_D -277^\circ$, cloroformo). Análogamente, la (+) tetrahidropalmatina y la

(+) norcoralidina tienen sus carbonos 14 con configuración R. Estos hechos se han generalizado de forma tal que cuando no es posible desarrollar una correlación por vía química entre los alcaloides del grupo de la tetrahidroberberina, se puede emplear la determinación de sus poderes rotatorios.



(XXXV)

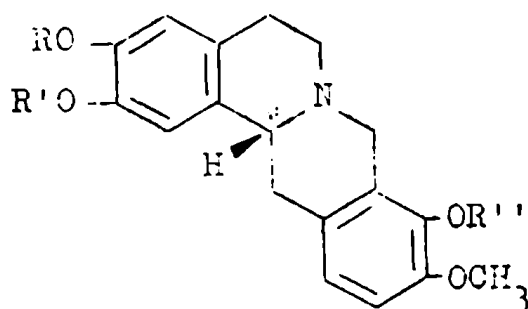


(XXXVI)

Como todas estas bases presentan valores muy elevados, de alrededor de $+300^\circ$ o -300° , tanto en etanol como en cloroformo, se ha aceptado la regla que aquéllas que muestren una desviación positiva del plano de la luz polarizada poseen la misma configuración que la (+) tetrahidropalmatina, e inversamente, las que presenten poder rotatorio negativo corresponderán a la estructura espacial del enantiómero de dicha base. Esta regla está justificada porque los sustituyentes no parecen influir mayormente ni sobre el signo ni

sobre la intensidad del poder rotatorio.

Así, tienen la configuración de la (+) tetrahidropalmatina (14R) (XXXVIIa) $[\alpha]_D +292^\circ$ (etanol), la (+) coripalmatina (XXXVIIb) $[\alpha]_D +280^\circ$ (cloroformo), la (+) isocoripalmatina (XXXVIIc) $[\alpha]_D +303^\circ$ (cloroformo) y la (+) scolcurina (XXXVIId) $[\alpha]_D +303^\circ$ (cloroformo).



(XXXVIIa : R = R' = R'' = CH₃)

(XXXVIIb : R = H ; R' = R'' = CH₃)

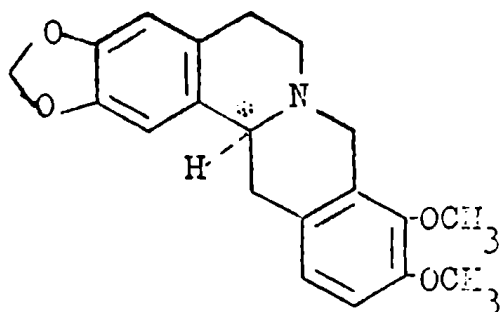
(XXXVIIc : R = R'' = CH₃ ; R' = H)

(XXXVIId : R = CH₃ ; R' = R'' = H)

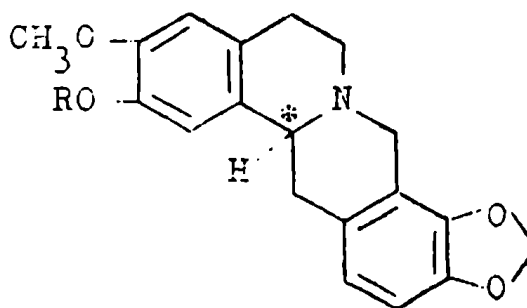
Por el contrario, poseen la configuración de la (-) tetrahidropalmatina (14S) (XXXVI) los siguientes alcaloides: (-) canadina (XXXVIII) $[\alpha]_D -299^\circ$ (etanol), (-) sinactina (XXXIXa) $[\alpha]_D -321^\circ$ (cloroformo) y (-) cheilanthifolina (XXXIXb) $[\alpha]_D -311^\circ$ (etanol).

Varias de las tetrahydroberberinas anteriores han sido los puntos de referencia para establecer la configuración

absoluta del carbono asimétrico 1 (*) de diversos alcaloides ftalidoisoquinolínicos, pues existen métodos que permiten transformar a estos últimos en las bases anteriormente



(XXLVIII)

(XXIXa : R = CH₃)

(XXIXb : R = H)

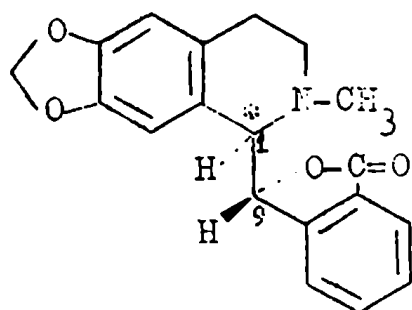
mencionadas, sin que intervenga en la reacción el carbono en cuestión.

En el caso de la 1-β-hidrastina (XL), Ohta, Tani y Morozumi (1963) redujeron el ciclo lactónico y obtuvieron un diol, que por tratamiento con ácido p-toluensulfónico se transforma en una N-metil-tetrahydroberberina. Esta por pirólisis dió la ofiocarpina (XLI), la cual por hidrogenólisis perdió el grupo hidroxilo del carbono 13 transformándose en la (-) canadina (XXXVIII).

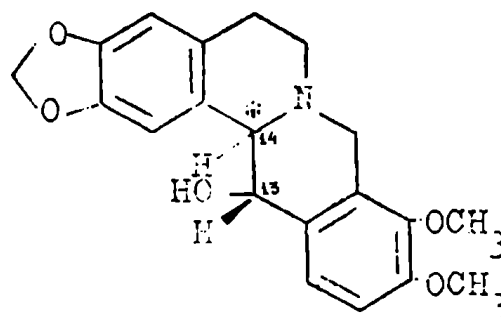
Evidentemente, la disposición del carbono 14 de la (-) canadina y del carbono 1 de la 1-β-hidrastina es la mis -

na (1).

Posteriormente, Battersby y Spencer (1964, 1965), aplicaron el método anterior a otro alcaloide de este grupo: la



(XL)

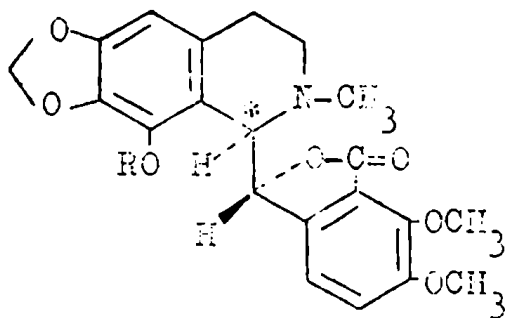


(XLI)

α -narcotina (XLIIa) para la cual establecieron la misma configuración esteoquímica que en el caso de la 1- β -hidrastina. También estudiaron las bases β -narcotina, enantiómera de la α -narcotina en el carbono 9 y la narcotolina

(1) Es de hacer notar que al aplicar la nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog, dada la presencia del carbono 9 O-sustituído en el alcaloide ftalidoisquinolínico, la secuencia de los grupos en la regla de prioridad se invierte respecto de la (-) canadina, resultando así el carbono de esta última del tipo S, mientras que al carbono 1 de la 1- β -hidrastina le corresponde el tipo R.

(XLIIfb), a las que les corresponde igual disposición espacial de los sustituyentes del átomo de carbono 1.

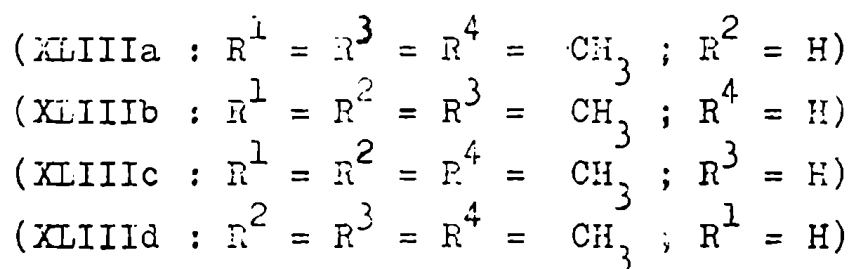
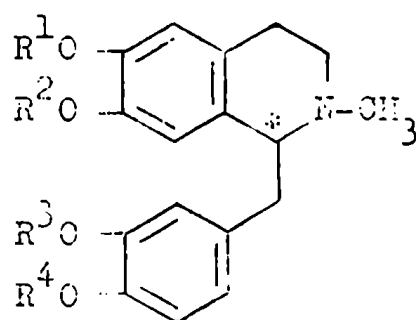


(XLIIfa : R = CH₃)

(XLIIfb : R = H)

Los isómeros ópticos de la laudanosina son en la práctica, los patrones a los cuales se refieren las configuraciones absolutas de la mayor parte de los alcaloides bencilisoquinolínicos propiamente dichos: a) los tetrasustituídos en las posiciones 6, 7, 3' y 4' porque son transformables con suma facilidad en alguno de los enantiómeros de la laudanosina, como ha ocurrido con la L(+) codamina (S) (XLIIfa), con la L(+) pseudocodamina (S) (XLIIfb), con la D(-) laudanidina (R) (XLIIfc), con la L(+) pseudolaudanidina (S) (XLIIfd) y con los alcaloides difenólicos tetrasustituídos. b) Las bases trisustituídas en 6, 7 y 4' porque se ha establecido la configuración absoluta de la (-) arnepavina na-

tural también por su correlación con un enantiómero de la laudanosina o con un alcaloide derivado de esta última. Los

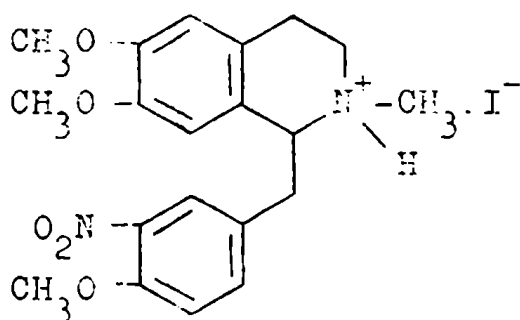


dos métodos aplicados para establecer dicha correlación son puramente químicos. Uno de ellos (Ferrari y Deulofeu, 1962) correlaciona la (-) arnepavina (XLIVa) con la (-) laudanidina (XLVa), transformando la base nitrada (XLVI) por una parte en el O-metil-derivado del primer alcaloide (XLIVb), producto que se obtiene por metilación directa de la (-) arnepavina natural, y por otra parte en la (-) laudanidina a través de una serie de reacciones conocidas.

La configuración absoluta de la (-) laudanidina estaba bien establecida, ya que Corrodi y Hardegger (1956) habían

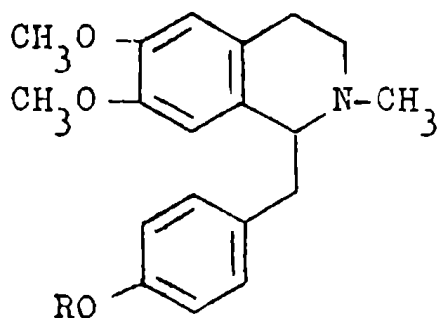
determinado rigurosamente la de su enantiómero (+) laudanidina, que por metilación da el producto natural L (+) laudanosina (S) (XLVb).

- 1) reducción
- 2) diazotación
- 3) PO_2H_3

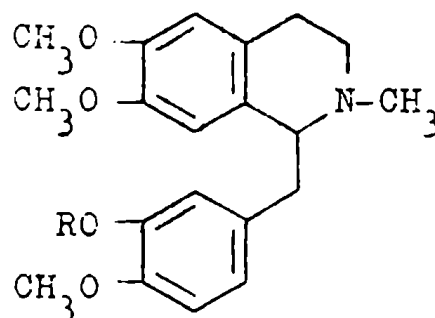


(XLVI)

- 1) reducción
- 2) diazotación-
 F_4BH
- 3) CH_3COOH
- 4) hidrólisis



(XLIVa : R = H)

(XLIVb : R = CH_3)

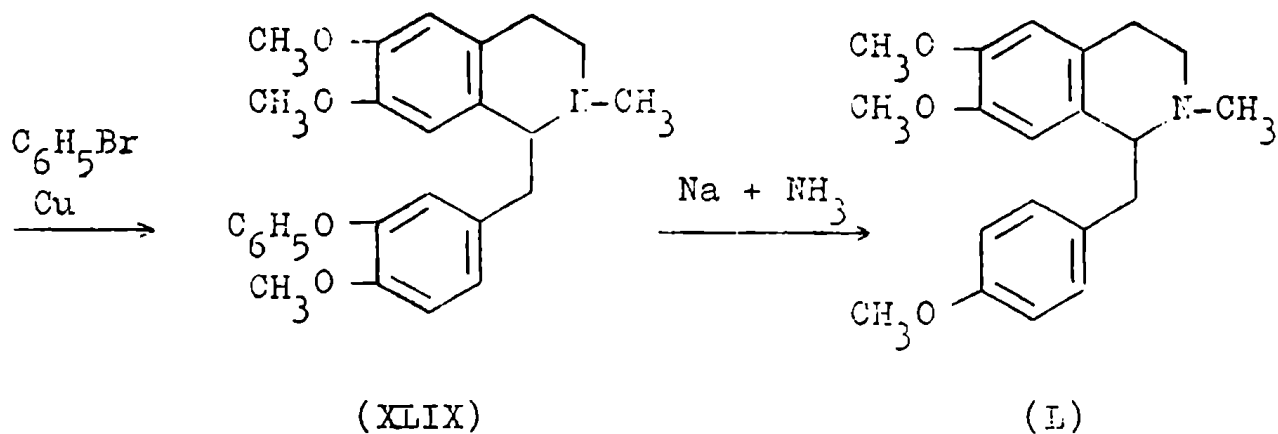
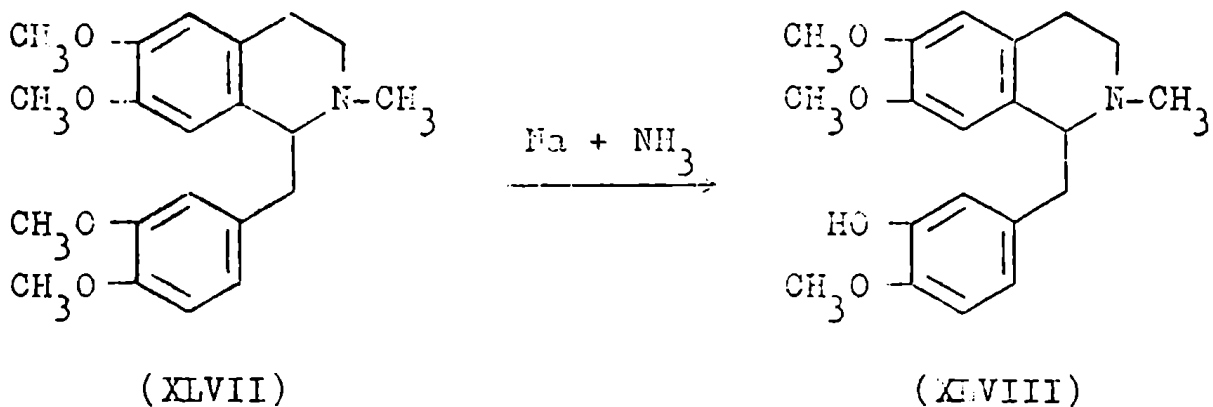
(XLVa : R = H)

(XLVb : R = CH_3)

El otro método, desarrollado por Tomita y Kunitomo (1962) transforma la (-) laudanosina (XLVII) en (-) laudanidina (XLVIII) y convierte su éter fenílico (XLIX) en (-) O-metil-armepavina (L).

Estas correlaciones han demostrado, por lo tanto, que

la (-) armepavina natural pertenece a la serie D si se relaciona con el gliceraldehido o la serina, o R si se expresa en la nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog (1956).



De hecho quedó también establecido que la (+) N-nor-armepavina, que da por metilación D(-) armepavina, corresponde a la serie D (R); y que la (-) O-metil-armepavina derivada por simple metilación pertenece a la misma serie : D (R).

Estas asignaciones han sido confirmadas por medidas de

dispersión rotatoria efectuadas por dos grupos de investigadores.

En efecto, Cymerman Craig y Roy (1965) han publicado las curvas de dispersión rotatoria correspondientes a varios alcaloides bencilisoquinolínicos. Las determinadas para la D(-) armepavina (R) y L(-) N-nor-armepavina (S), junto con la de la D(-) laudanidina se encuentran en la Figura 1.

Figura 1.- Curvas de dispersión rotatoria de D(-) armepavina (—), L(-) N-nor-armepavina (····) y D(-) laudanidina (-·-·).

A pesar de que estos compuestos son levorrotatorios cuando se emplea luz de sodio ($589\text{ m}\mu$), las curvas muestran claramente que los dos primeros tienen configuración opuesta, lo que está de acuerdo con toda la información química que se poseía.

Simultáneamente, Alyn y colaboradores (1965) han determinado las curvas de dispersión rotatoria de algunas 1-bencil-tetrahidroisoquinolinas y encontrado resultados que concuerdan con los anteriores. Estas sustancias presentan un efecto Cotton claramente aromático alrededor de $290\text{--}270\text{ m}\mu$, y en $240\text{ m}\mu$ comienza el primer extremo de un segundo efecto Cotton. Las determinaciones efectuadas con compuestos de configuración absoluta conocida, pertenecientes a la serie L (S), mostraron que en ellos los dos efectos Cotton son positivos (como en la curva \cdots de la Figura 1), mientras que los enantiómeros de la serie D(R) muestran curvas con efectos doblemente negativos.

Tal es lo que encontraron con los derivados de la N-nor-armepavina, L(+) N-acetil-N-nor-armepavina (S) y L(+) N-benzoil-N-nor-armepavina (S), con la L(+) armepavina (S) misma, y con algunos de los enantiómeros de los compuestos anterior-

mente mencionados, que por supuesto pertenecen a la serie D(-) (R).

La determinación de la configuración absoluta del carbono asimétrico de la arnepavina permite correlacionar las configuraciones de todo el grupo de alcaloides bencilisoquinolínicos simples (bencilisoquinolínicos propiamente dichos, ftalidoisoquinolínicos, proaporfínicos, aporfínicos, morfínicos y tetrahidroberberínicos) con los alcaloides bisbencilisoquinolínicos y con los recientemente aislados aporfino-bencilisoquinolínicos, ya que los pertenecientes a los dos últimos grupos dan arnepavina y/o bases ópticamente activas estructuralmente vinculadas a la misma, al ser tratados por el método de Tomita con sodio y amoníaco líquido. En el capítulo III hemos analizado algunos ejemplos; una enumeración de la mayoría de los casos de alcaloides bisbencilisoquinolínicos estudiados hasta 1952 ha sido publicada por Tomita.

El hecho de que Cava y colaboradores (1964) hayan podido transformar, por aplicación del método de reducción de Tomita, alcaloides proaporfínicos en arnepavina y/o sus derivados sin que se produzca alteración de la estereoquímica

del carbono asimétrico (ver capítulo III) permite utilizar también a estos últimos como sustancias de referencia para asignar configuraciones a las bases proaporfínicas y a las aporfínicas derivadas de estas últimas.

VI.- EL DESDOBLAMIENTO DE LA ARNEPAVINA RACÉMICA

Estudios sobre el desdoblamiento de la (+) arnepavina.-

Como hemos mencionado en los capítulos anteriores, la arnepavina, junto con la coclaína, de la cual es un derivado, son los dos alcaloides más importantes del grupo de los benzoilisoquinolínicos con tres sustituyentes oxigenados. Hemos ya descrito la distribución de la arnepavina en la naturaleza, su producción por reacciones químicas a partir de bases más complejas y las diversas síntesis que se han realizado.

A pesar del repetido interés por este alcaloide, si se exceptúan los estudios efectuados por Giacomazi (1959), no se había podido realizar el desdoblamiento de la (+) arnepavina en sus enantiómeros. Incluso, Marion y colaboradores (1950) que obtuvieron por primera vez la base sintética racémica, manifestaron haber intentado la separación de los isómeros ópticos sin resultados positivos, aunque no mencionan los detalles de las experiencias que se llevaron a cabo. Sus ensayos fueron aparentemente realizados utilizando la arnepavina misma.

Con la idea de que las dificultades que encontraron po-

dían atribuirse a problemas derivados de una muy escasa diferencia de solubilidad entre los diastereoisómeros formados, o a la cristalización de sales parcialmente racémicas, Giacomazi utilizó para estudiar el desdoblamiento, un derivado de la (+) arnepavina que podía haber modificado las condiciones que hicieron fracasar las tentativas anteriores. Empleó para tal fin a la O-benzoil-arnepavina racémica, que era un paso directo de la vía sintética seguida. Preparó sus sales con un cierto número de ácidos usados habitualmente en los desdoblamientos de racémicos. Las benzoil-arnepavinas que se obtuvieron en cada caso después de varias cristalizaciones, siguiendo el método general, tenían poderes rotatorios variados (Tabla I), que indicaban que la resolución no era fácil.

Con el ácido D(+) tartárico, según corroboran los análisis, se forma la sal neutra, la cual, a juzgar por el poder rotatorio debe estar constituida por cantidades equimoleculares de base dextrógira y levógira por mol de ácido tartárico, lo que imposibilita, evidentemente, el desdoblamiento. Todos los demás ácidos ensayados formaron sales ácidas.

Tabla I

Poderes rotatorios de las benzoil-armepavinas separadas al efectuar el desdoblamiento de la base racémica con diversos ácidos.

<u>Acido</u>	<u>Poder rotatorio</u>
D(+) Tartárico	0°
(-) Quínico	+ 6°
(-) Málico	- 36.5°
O,O'-Dibenzoil-D-tartárico	+ 86°
O,O'-Di-p-toluoil-D-tartárico	+ 115°

Los ácidos (-) quínico y (-) málico revelaron también muy baja capacidad de resolución. Las separaciones fueron mejores cuando se empleó el ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico, cuyas sales eran más solubles que las anteriores, razón por la cual se lo sustituyó luego por el ácido O,O'-di-p-toluoil-D-tartárico, ya que es bien conocido que en el sol-

vente empleado (etanol) su solubilidad es mayor que la del anterior.

Se obtuvo el resultado esperado. En efecto, del di-p-toluoil-D-tartrato de (+) benzoil-armepavina, de punto de fusión 170° y poder rotatorio $[\alpha]_D + 60.6^{\circ}$ (cloroformo), se separó la (+) benzoil-armepavina que fundió a $110-111^{\circ}$ y mostró un $[\alpha]_D + 115.8^{\circ}$ (cloroformo). La hidrólisis de este isómero con ácido clorhídrico concentrado produjo una (+) armepavina de punto de fusión $142-143^{\circ}$ y $[\alpha]_D + 96^{\circ}$ (cloroformo).

La (-) benzoil-armepavina, impurificada con el resto del isómero dextrógiro, se separó de las aguas madres de la preparación de la sal anterior. Combinada con la cantidad requerida para formar la sal ácida del ácido O,O'-di-p-toluoil-L-tartárico, produjo la sal enantiomorfa: di-p-toluoil-L-tartrato de (-) benzoil-armepavina, de punto de fusión 170° y poder rotatorio $[\alpha]_D - 60.4^{\circ}$, de la cual se obtuvo (-) benzoil-armepavina con punto de fusión $110-111^{\circ}$ y $[\alpha]_D - 120^{\circ}$. Este isómero hidrolizado en condiciones análogas a su antípoda óptica dió una (-) armepavina que fundió a 142° y mostró un $[\alpha]_D - 98^{\circ}$.

En nuestro caso, con la esperanza de poder obtener un desdoblamiento más completo de la base racémica mediante una modificación de la solubilidad del derivado de la ar - mepavina empleado, preparamos la (+) toluoil-armepavina que, como preveíamos, resultó tener una solubilidad mayor que el análogo O-benzoilado. Las consideraciones sobre su síntesis se encuentran en el Capítulo IV y los detalles experimentales en la parte correspondiente.

La toluoil-armepavina racémica dió, lamentablemente, con el ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico, una sal aceitosa que no pudo ser cristalizada a pesar de haberse ensayado distintos solventes. Resolvimos entonces emplear los ácidos O,O'-di-p-toluoil-tartáricos, con los que se obtienen de inmediato sales cristalinas.

El di-p-toluoil-D-tartrato de (+) toluoil-armepavina así preparado tenía un punto de fusión 170-171° y poder rotatorio $[\alpha]_D^{21} -25.4^\circ$ (cloroformo). Esta sal por cristalizaciones sucesivas no varió en su punto de fusión, pero su poder rotatorio disminuyó hasta estabilizarse en -9.2° . El análisis reveló que se trataba de la monosal.

Se efectuó entonces la separación de la (+) toluoil-

arnepavina de dicha sal, obteniéndose un producto de punto de fusión 102-103° y $[\alpha]_D^{22^\circ} +15^\circ$. Se trataba, evidentemente, de una sustancia de baja pureza óptica, pues la experiencia de la literatura demuestra que la sustitución en un compuesto dado de un resto benzoilo por un toluoilo no puede afectar tan marcadamente el poder rotatorio.

Esta pobre pureza óptica prevista se confirmó cuando su hidrólisis dió una arnepavina de bajo poder rotatorio que, purificada a través de su oxalato, tenía un punto de fusión 144-145° y $[\alpha]_D^{22^\circ} +26.2^\circ$.

Como podía esperarse, se llegó a los mismos resultados con la (-) toluoil-arnepavina separada con el ácido 0,0'-di-p-toluoil-L-tartárico de las aguas madres de la preparación de la sal anterior, que dió un di-p-toluoil-L-tartrato con punto de fusión 170-171° y $[\alpha]_D^{20^\circ} +9.5^\circ$ (cloroformo) y una (-) arnepavina que fundió a 144-145° con $[\alpha]_D^{21^\circ} -26.7^\circ$ (cloroformo).

Es evidente que a pesar de la mayor solubilidad de los di-p-toluoil-tartratos de toluoil-arnepavina, la resolución lograda es muy mediocre. No tenemos información para poder establecer si las razones de esta imposibilidad en la sepa-

ración se deben a pequeñas diferencias de solubilidad entre los diastereoisómeros formados o a la existencia del fenómeno de racemia parcial.

En vista de ello, resolvimos reinvestigar la sal que en manos de Giacomazi había dado resultados más satisfactorios, es decir, emplear la (+) benzoil-armepavina y los ácidos O,O'-di-p-toluoil-tartáricos.

Utilizando el ácido di-p-toluoil-tartárico de la serie D, pudimos constatar que la sal que forma con la (+) benzoil-armepavina da, después de dos recristalizaciones, un producto con punto de fusión 170° y $[\alpha]_D^{19^{\circ}} +60.9^{\circ}$, idéntico al obtenido por Giacomazi, que no varía en sus constantes aún con un número grande de recristalizaciones ulteriores.

Es interesante señalar que esta constancia de propiedades se refleja en la (+) benzoil-armepavina separada del tartrato, pues tanto aquélla que se obtiene después de tres como de siete recristalizaciones, que fue el máximo empleado por nosotros, posee un punto de fusión $110-111^{\circ}$ y un $[\alpha]_D^{20^{\circ}} +115^{\circ}$. Esta (+) benzoil-armepavina conduce por hidrólisis a una (+) armepavina con punto de fusión $144-145^{\circ}$

y $[\alpha]_D^{20} +97^\circ$.

Resultados análogos se obtuvieron utilizando el ácido 0,0'-di-p-toluoil-l-tartárico para separar la (-) benzoil-armepavina de las aguas madres de la preparación de la sal anterior, que condujeron a productos con propiedades físicas semejantes: la (-) benzoil-armepavina P.F. 110-111° y $[\alpha]_D^{21} -120^\circ$ y la (-) armepavina P.F. 144-145° con un $[\alpha]_D^{20} -98.2^\circ$ (cloroformo).

El problema del poder rotatorio en la armepavina y alcaloides relacionados.- Al considerar la pureza óptica de las armepavinas de desdoblamiento, es oportuno señalar que si se revisan los Cuadros I y III, en los que figuran los poderes rotatorios de armepavinas de diversos orígenes, la mayor parte de los valores absolutos de los mismos caen dentro del ámbito de 95-120°.

Mientras las bases aisladas directamente de Papaverá - ceas dan poderes rotatorios elevados, $[\alpha]_D^{+116^\circ}$ a $^{+118^\circ}$ y lo mismo ocurre con algunas armepavinas separadas en la ruptura de alcaloides bisbencilisquinolínicos, que dan valores entre 103° y 119°, existe otra serie para la cual dichos

valores son menores. En efecto, las arnepavinas obtenidas por metilación de N-nor-arnepavinas, aparentemente óptica - mente puras, por el método del ácido fórmico-formaldehído poseen poderes rotatorios que oscilan entre $[\alpha]_D$ 91-96° (Cuadro IV). También cae dentro de estos límites el poder rotatorio obtenido por Cava y colaboradores (1964) al transformar la pronociferina en arnepavina: $[\alpha]_D$ 96° y el de algunos preparados originados en la ruptura de alcaloides bisbencilisoquinolínicos (Cuadro III).

Ante esta amplitud de valores de la literatura es difícil poder afirmar cuál es el poder rotatorio de la arnepavina pura. La costumbre es considerar que los compuestos más puros son aquéllos de poder rotatorio más elevado y en ese caso podríamos suponer que la arnepavina debe tener un poder rotatorio próximo a $116 \pm 3^\circ$, tomando como referencia el dato muy reciente de Luehn, Pfeifer, Slavik y Appelt (1964); éste es un poco más bajo que los obtenidos por Konowalowa y colaboradores (1935) y coincide con algunos de los valores encontrados para arnepavinas separadas por ruptura de alcaloides bisbencilisoquinolínicos. Sin embargo, vale la pena señalar que varios grupos de investigadores

CUADRO IVEJEMPLOS DE ARLEPAVINAS OBTENIDAS POR METILACIONDE N-NOR-ARLEPAVINAS DE DISTINTO ORIGEN

<u>N-nor-arlepavina</u> (origen)	<u>Arlepavina</u> P.F.	$[\alpha]_D^{(1)}$	<u>Autor</u>
<u>Nelumbo lutea</u> (Willd) Pers. (Ninfácea)	139-140°	$[\alpha]_D^{25^\circ} +91^\circ$	Rupchan, Das- gupta, Fujita y King (1962)
<u>Machilus kusanoi</u> Ha- yata (Laurácea)	144-145°	$[\alpha]_D^{23^\circ} +92.8^\circ$	Tomita, Yang y Lu (1963)
<u>Machilus pseudolongi- folia</u> Hayata (Laurá- cea)	144-145°	$[\alpha]_D^{28^\circ} +96.1^\circ$	Iu (1963)
<u>Magnolia kachirachirai</u> Dandy (Magnoliácea)	145-146°	$[\alpha]_D^{22^\circ} -97.2^\circ$	Yang y Iu (1963)

(1) Todos los poderes rotatorios indicados fueron medidos en cloroformo.

que trabajan independientemente han obtenido poderes rotatorios entre 102 y 109° .

Si consideramos pues, a $116 \pm 3^\circ$ como el valor correspondiente a la arnepavina de mejor pureza óptica, nuestros preparados sintéticos de $[\alpha]_D \pm 98^\circ$, admitiendo que la única impureza presente fuera el otro enantiómero, tendrían una pureza óptica de $92.2 \pm 1.1\%$, siendo ésta igual y aún superior a la de las arnepavinas obtenidas por retilación de las N-nor-arnepavinas.

Pero en realidad, dado el amplio margen de valores a que hemos hecho referencia, sólo la aplicación de métodos especiales permitiría establecer con seguridad la pureza óptica de las arnepavinas aisladas.

En nuestro caso particular, es evidente que se ha llegado a un sistema en el cual la recristalización, en las condiciones en que se verifica, no modifica la composición de la mezcla y solamente estudiando las variaciones posibles de esas condiciones, se podría esperar mejoras en la separación. Además, no debe excluirse que el empleo de otros derivados de la (\pm) arnepavina dé resultados más satisfactorios.

Revisando la literatura resulta evidente que dentro de este grupo de alcaloides, se encuentran intervalos amplios de valores de poderes rotatorios de los mismos, tanto en el caso de bases aisladas de plantas como de las obtenidas en el laboratorio, sea por desdoblamiento de las sustancias racémicas o por transformaciones químicas de otros productos similares más complejos, lo cual, a nuestro juicio, es demostrativo de las dificultades que se presentan en la purificación de estos alcaloides.

En el caso de la N-nor-arrerpavina, como puede observarse en el Cuadro II, los valores absolutos de poderes rotatorios de la base aislada oscilan entre 23 y 37°. En cuanto a los obtenidos en su resolución (Yamaguchi, Tanaka y Nagatani, 1962), resultan muy difíciles de analizar, pues las medidas se han efectuado en solventes que no permiten la comparación con los valores de los productos aislados naturalmente.

Otro ejemplo lo constituye la N-metil-coclaurina.

En este caso se han presentado dificultades en obtener puntos de fusión similares; además, la interpretación de los valores de los poderes rotatorios es también difícil,

por haberse efectuado las determinaciones en solventes distintos.

En primer lugar, la base obtenida por ruptura de la tetrandrina e isotetrandrina cristaliza bajo forma de hemihidrato, con punto de fusión 137-139° y $[\alpha]_D^{16} +87.31^\circ$ y $+88.5^\circ$ (cloroformo) (Tomita, Fujita y Murai, 1951b,c; Fujita y Murai, 1951; Tomita, Inubushi e Ito, 1954).

Por otra parte, la N-metil-coclaurina separada por Kidd y Walker (1953, 1954) por fisión de la feantina y de la O,O'-dimetil-curina da cristales anhidros de punto de fusión más elevado, 175-177° y de poderes rotatorios más bajos: $[\alpha]_D^{23} +67^\circ$ y $+69.2^\circ$ (cloroformo). Kidd, Walker, Haynes y Waters (1955), mencionan que una determinación del poder rotatorio de un preparado de Tomita, que en el transcurso de varios años había pasado del hemihidrato a la forma anhidra, tenía un $[\alpha]_D^{30} +62.8^\circ$ (cloroformo), evidentemente más próximo a los valores encontrados por estos investigadores.

A su vez, los isómeros de la N-metil-coclaurina obtenidos por Yamaguchi (1958) por desdoblamiento de la base racémica mediante el empleo de los ácidos O,O'-di-p-toluoil-

tartáricos, tienen el punto de fusión correspondiente a la base anhidra, 178-179° y los poderes rotatorios respectivos $[\alpha]_D^{22^\circ} + 124.2^\circ$ y $[\alpha]_D^{24^\circ} - 121.8^\circ$ que han sido lamentablemente medidos en metanol, lo que impide la comparación con los anteriores.

Los puntos de fusión señalados difieren de los encontrados para el producto natural recientemente aislado por Arndt (1963), que tiene dos formas cristalinas que funden a 154-155° y 184-185°, y cuyo poder rotatorio, esta vez determinado en etanol es $[\alpha]_D^{21^\circ} - 96^\circ$.

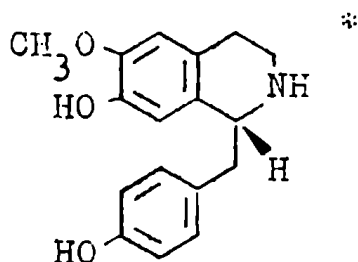
Merece en cambio señalarse la mayor constancia observada en el poder rotatorio de las O-metil-arnepavinas aisladas por ruptura de alcaloides bisbencilisoquinolínicos, que oscila entre 82 y 83° (Cuadro III), hecho que parece deberse a su facilidad de purificación. Ferrari y Deulofeu (1962) obtuvieron los dos isómeros ópticos a partir de los correspondientes enantiómeros de la 1(3'-nitro-4-metoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, que transformaron a través de una serie de reacciones en (+) y (-) O-metil-arnepavina, de punto de fusión 60.5-62° con $[\alpha]_D^{20^\circ} + 85^\circ$ y $[\alpha]_D^{20^\circ} - 86^\circ$ respectivamente, que coinciden

con los anteriores. Consideran sencillo purificar por cristalización un isómero que contenga pequeñas cantidades del antípoda óptico.

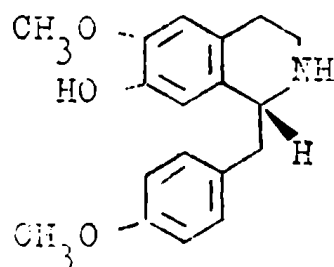
También Tomita y Munitomo (1962) aislaron los dos enantiómeros de la O-metil-arnepavina a partir de la (+) y (-) laudanosina, encontrando los poderes rotatorios $[\alpha]_D^{13}$ $+86.32^\circ$ y $[\alpha]_D^{13}$ -85.7° respectivamente. Estos caen dentro de los valores medios hallados para esta sustancia en todos los casos en que pudo obtenerse con procedimientos adecuados de purificación.

Correlaciones estereoquímicas de alcaloides derivados de la cocclaurina e isococclaurina.- En los Cuadros V, VI y VII indicamos el conjunto de bases naturales y sintéticas derivadas de la cocclaurina e isococclaurina. Los cuadros permiten observar fácilmente las correlaciones químicas y estereoquímicas entre las mismas.

Los alcaloides aislados de la naturaleza se encuentran marcados con un asterisco. Para simplificar y por comodidad, se han tomado en cuenta solamente, en la casi totalidad de los casos, los isómeros que pertenecen a la serie D (R).

ANÉLIDOS VDERIVADOS DE LA COCLAURINA CON EL HIDROXILIO DE C₇ LIBRED(+)-cocclaurina (1)HCl. $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (CH₃OH)

Haynes, Stuart, Barton, Bhakuni y Lirby (1965)

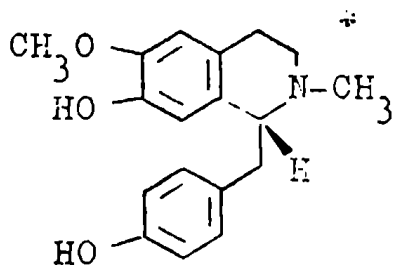


P. F. 96-98°

HCl. P. F. 241-242°

 $[\alpha]_D^{18} +80.1^\circ$ (CHCl₃)

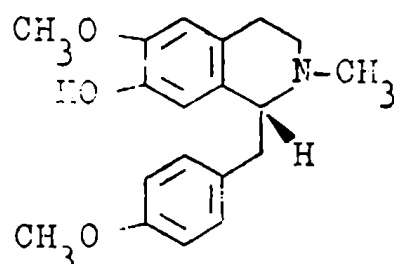
Inubushi (1955)

D(-)-N-metil-cocclaurina

P. F. 154-155° y 184-185°

 $[\alpha]_D^{21} -96^\circ$ (C₂H₅OH)

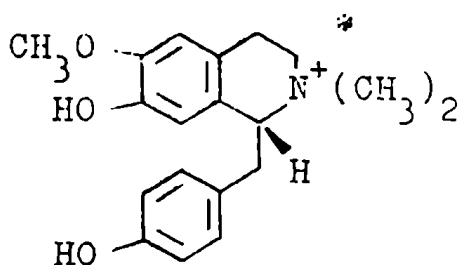
Arndt (1963)



aceite (picrato P. F. 136°)

 $[\alpha]_D^{22} -87.7^\circ$ (CH₃OH)

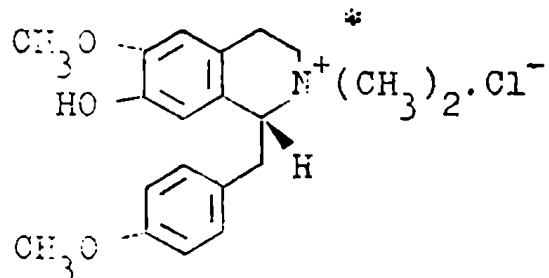
Tomita, Furukawa, Yang y Lu (1964)

D(-)-magnocurarina

P. F. 200°

 $[\alpha]_D^{29} -91^\circ$ (H₂O)

Tomita, Inubushi y Yanagata (1951)

D(-)-cloruro de colletinio

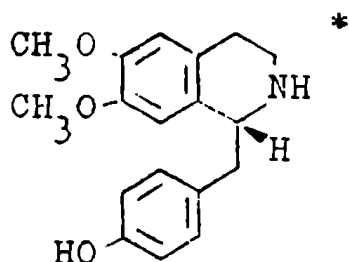
P. F. 130-132°

 $[\alpha]_D^{20} -132.8^\circ$ (C₂H₅OH)

Sánchez y Conín

CUADRO VI

ARMEPAVINA Y DERIVADOS

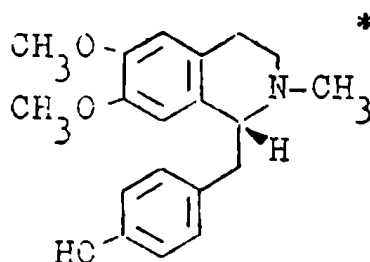


D(+)-N-nor-armepavina

P.F. 157-158°

$[\alpha]_D^{22} +31.5^\circ$ (CHCl₃)

Yang y Lu (1963)

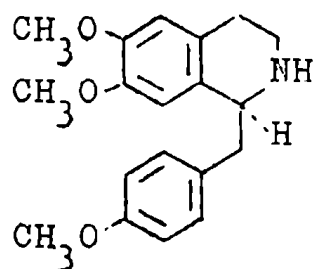


D(-)-armepavina

P.F. 148-149°

$[\alpha]_D^{21} -116 \pm 3^\circ$ (CHCl₃)

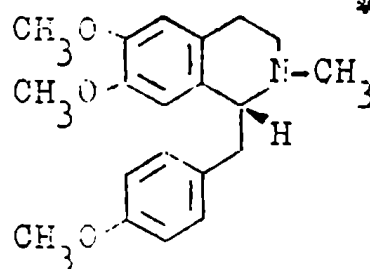
Kuehn, Pfeifer, Slavik y
Appelt (1964)



P.F. 200°

Bick, Clezy y Vernengo
(1960)

(2)

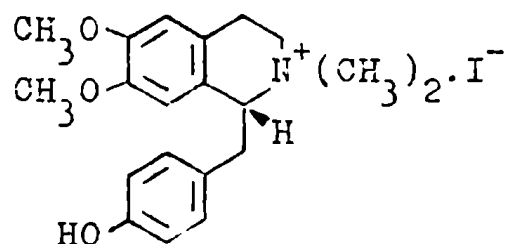


D(-)-O-metil-armepavina

P.F. 62°

$[\alpha]_D^{16} -83.26^\circ$ (CHCl₃)

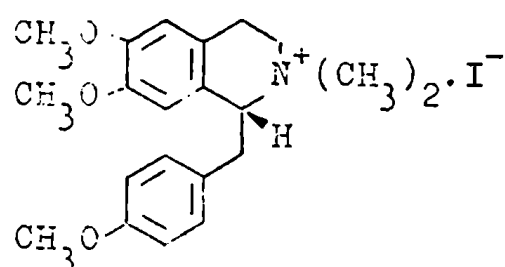
Tonita, Fujita y Murai (1951b)



P.F. 199-200°

$[\alpha]_D^{13} -103.9^\circ$ (CH₃OH)

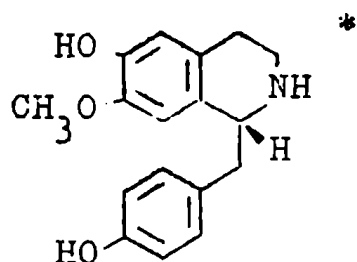
(3)



P.F. 135°

$[\alpha]_D^{20} -118.5^\circ$ (CH₃OH)

Bick y Clezy (1953)

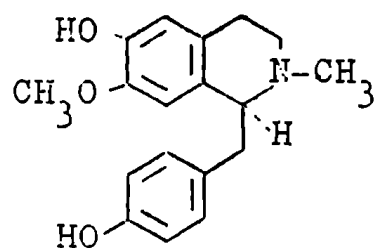
CUADRO VIIISOCOCLAURINA Y DERIVADOSD(+)-isococlaurina

P.F. 216-217°

HCl. P.F. 175-176°

 $[\alpha]_{5461}^{20} +23.9^{\circ}$ (H₂O)

King (1940)



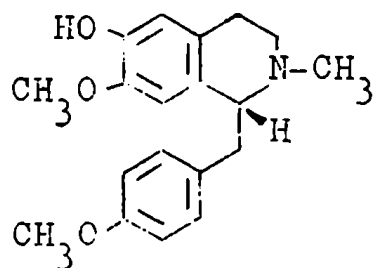
P.F. 216-217°

 $[\alpha]_D^{50} +6.41^{\circ}$

Tomita, Sasaki y Matsumura

(1959)

(4)



P.F. 131°

 $[\alpha]_D^{22} -67^{\circ}$ (CHCl₃)

Kunitomo (1962a)

Las constantes físicas indicadas son las que hemos considerado más aceptables y confirmadas.

1) La fórmula indica la estructura de la D(+) coclaurina. El producto aislado de la naturaleza es el racémico que ha sido recientemente desdoblado mediante el empleo de los ácidos O,O'-dibenzoil-tartáricos.

2) Bick, Clezy y Vernengo (1960) obtuvieron el enantiómero del indicado, con la configuración opuesta [L(-) O-metil-N-nor-armepavina] por fisión reductora de la O,O'-dimetil-dafnolina. Dan un punto de fusión 200° e indican solamente que es levorrotatorio.

3) No hemos encontrado en la literatura el poder rotatorio del iodometilato de armepavina. El indicado ha sido obtenido por nosotros por cuaternización de una D(-) armepavina de $[\alpha]_D^{20} -98^\circ$ (cloroformo). El punto de fusión coincide con el señalado por Bonowalowa, Yunuseff y Orchoff, (1935).

4) El derivado indicado pertenece a la serie L, pues no hemos encontrado la preparación del enantiómero correspondiente. Tomita, Sasaki y Natsamura (1959) obtuvieron la L(+)N-metil-isococlaurina por fisión de la cicleanina en -

pleando litio en amoníaco líquido.

La observación de los Cuadros permite verificar la inversión del signo de poder rotatorio que se produce cuando se metila una base secundaria. Véase el ejemplo del par N-nor-arnepavina - arnepavina (Cuadro VI).

El mismo fenómeno había sido señalado por Corrodi y Hardegger (1956) quienes al metilar la E(-) N-nor-laudano - sina obtuvieron la E(+) laudanosina natural.

Esa inversión de signo del poder rotatorio se observa también cuando el nitrógeno secundario es acetilado. En el caso de los alcaloides proaporfínicos, Cava y colaboradores (1964) han comprobado, como hiciéramos referencia en el capítulo III, que la stefarina, que posee un $[\alpha]_D^{26} +143^\circ$ (cloroformo) se convierte por acetilación en la N-acetil-stefarina con $[\alpha]_D^{24} -80^\circ$ (cloroformo).

VII.- CONSIDERACIONES SOBRE EL PROBLEMA DE LA RESOLUCION DE
COMPUESTOS RACEMICOS.- EL CASO DE LA (+) ARNEPAVINA.-

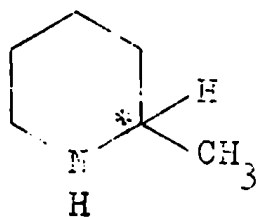
Las dificultades encontradas en el desdoblamiento de la (+) arnepavina en sus correspondientes isómeros ópticos mediante la conversión de los mismos en diastereoisómeros, nos ha inducido a efectuar algunas consideraciones sobre el método empleado, especialmente en lo que se refiere al problema que plantea dicho alcaloide. Este método, tercero de los propuestos por Pasteur para resolver compuestos racémicos, es el único que hemos utilizado en nuestro trabajo.

En la mayor parte de los casos prácticos, los diastereoisómeros formados son sales de ácidos y bases orgánicas. Pasteur utilizó siempre en sus investigaciones bases ópticamente activas y ácidos racémicos, en particular el ácido tartárico, pues estudiaba el desdoblamiento de este último en sus isómeros activos.

El caso inverse, la utilización de ácidos ópticamente activos para separar bases racémicas, fue empleado por primera vez por Ladenburg (1888, 1893 y 1894), quien en esta oportunidad sólo obtuvo puro el antípoda dextrógiro de la

α -pipococina (I), separándolo de la sal ácida del ácido D(+) tartárico.

Un método que permite desdoblar las bases racémicas, separando ambos antípodas ópticos puros, fue utilizado por Marckwald (1896). La dificultad encontrada hasta entonces era la necesidad de disponer de las dos formas ópticamente



(I)

activas del ácido que debía emplearse como agente resolutivo, lo cual no siempre era fácil de conseguir. Marckwald, mediante el empleo de los ácidos D(+) y L(-) tartáricos, completó el trabajo de adenberg y resolvió la α -pipococina en sus isómeros dextro y levorrotatorios.

Desde esos primeros trabajos, son numerosos los compuestos que se han desdoblado. (Una lista de las resoluciones efectuadas hasta el año 1925 ha sido publicada por Scheibler).

No siempre se logra éxito en el desdoblamiento de un

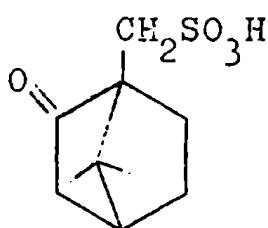
racémico por la aplicación de estos procedimientos, debido a una serie de factores que derivan de sus propiedades y de aquéllas de la sal que se forma. Algunas de las variables que favorecen o dificultan la resolución dependen también del número de grupos ácidos y básicos presentes en cada uno de los dos tipos de compuestos empleados que han de formar la sal. Afortunadamente, rara vez ese número es superior a dos, ya se trate de ácidos como de bases.

Como el problema considerado en esta tesis se encuentra limitado a la resolución de una sustancia monoácida como es la (+) arnepavina, sólo referiremos la discusión al caso de bases racémicas de esa clase y de ácidos monobásicos o bibásicos ópticamente activos.

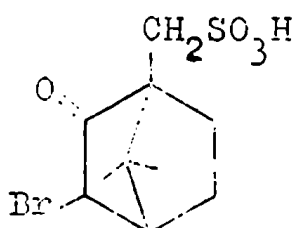
Cumpliendo con estas limitaciones, consideraremos sucesivamente el empleo de ambos tipos de ácidos.

Ácidos monobásicos.- Los ácidos de este tipo más utilizados en la resolución de bases racémicas son de dos clases: ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos. Estos últimos se han empleado con mejores resultados que los primeros, pues forman sales estables aún con bases débiles, problema que a veces crea dificultades al trabajar con ácidos carbo-

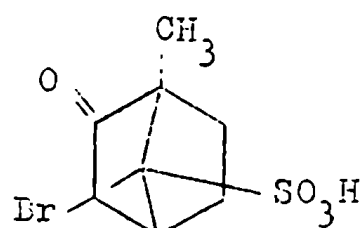
xílicos. Han sido muy utilizados los ácidos (+)alcanfor-10-sulfónico (II) y el (+) α -bromoalcanfor-10-sulfónico (III), aunque presentan el inconveniente de que no es sencillo disponer de sus antípodas ópticos. En cambio, los ácidos (+) y



(II)

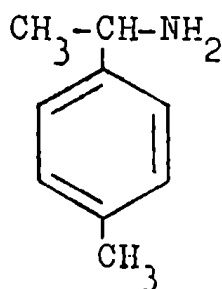


(III)

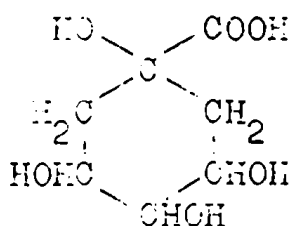


(IV)

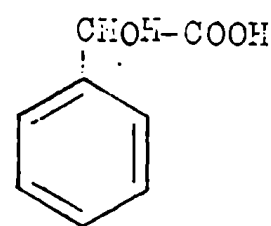
(-) α -bromoalcanfor- π -sulfónicos (IV) son fácilmente preparados por sulfonación del (+) α -bromoalcanfor obtenido a partir del (+) alcanfor comercial, siendo efectuada la resolución del ácido racémico formado mediante las formas ópticamente activas de la α -p-toliletilamina (V). También se



(V)



(VI)



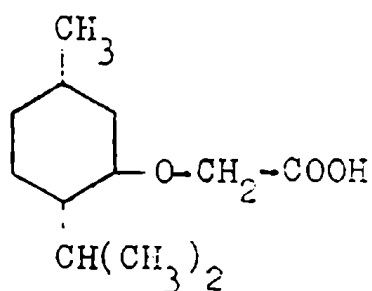
(VII)

utilizan los ácidos (+) y (-) α -cloroalcanfor- π -sulfónicos,

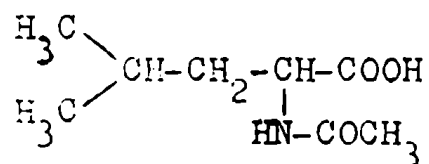
obtenidos en forma análoga a los anteriores.

Entre los ácidos monocarboxílicos más usuales se encuentran el (-) quínico (VI), el (-) mandélico (VII) y en algunos casos el ácido (-) mentoxiacético (VIII).

También merecen mencionarse como agentes resolutivos, derivados de aminoácidos, especialmente la (-) N-acetil-leucina (IX) y la (-) N-acetil-3,5-dibromotirosina (X). En

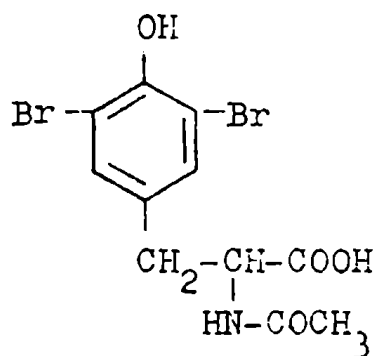


(VIII)

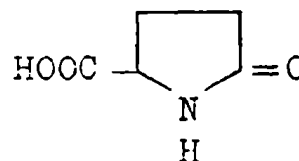


(IX)

algunas resoluciones se ha empleado el ácido pirrolidona-5-carboxílico (XI) obtenido por pirólisis del ácido glutámico.

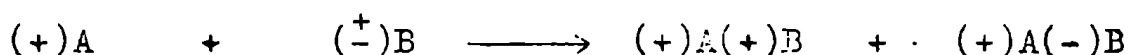


(X)



(XI)

Cuando se combina un monoácido ópticamente activo (+)A [el mismo razonamiento puede hacerse para el isómero (-)A] con una monobase racémica (\pm)B en cantidades equimoleculares, tiene lugar la formación de dos sales:



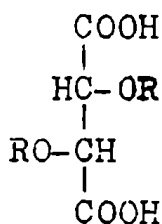
Si la diferencia de solubilidad entre las dos sales obtenidas fuera apreciable y las mismas dieran cristales que contuvieran a cada una de ellas como única especie química, el método sería el más adecuado para efectuar desdoblamientos. Bastaría separar por cristalización el diastereoisómero más insoluble. Muchos de los ejemplos que se encuentran en la literatura se basan en un comportamiento casi ideal como el recién mencionado.

Teóricamente, aún en casos de diferencias de solubilidad pequeñas, se podría siempre llevar a cabo la resolución por cristalización fraccionada de las sales; sin embargo, se encuentra a veces que el número de recristalizaciones a realizar para llegar a una separación efectiva de los diastereoisómeros (+)A(+)B, (+)A(-)B es muy elevado, por lo cual el proceso se hace tedioso. Además los rendimientos disminuyen

nuyen en forma considerable, de modo que cuando se produce una situación de esta clase, el método resulta poco práctico.

En este caso no hemos considerado la producción de sales que presentan el fenómeno de racemia parcial, del tipo $[(+)A(+)B.(+)A(-)B]$, el cual será tratado al referirnos a los ácidos bibásicos.

Acidos bibásicos.- La mayor parte de los ácidos carboxílicos empleados en la separación de bases racémicas son bibásicos. Los más frecuentemente utilizados son los D(+) y L(-) tartáricos (XIIa) y sus derivados dibenzoilados (XIIb), ditoluoilados (XIIc) y diacetilados (XIId), lo cual modifica su solubilidad y permite trabajar con amplitud en diversos solventes.

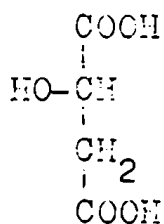


(XIIa : R = H)

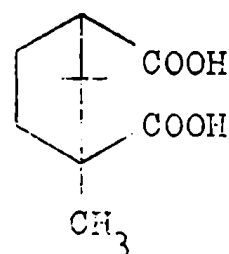
(XIIb : R = -CO-C₆H₅)

(XIIc : R = -CO-C₆H₄-CH₃)

(XIId : R = -CO-CH₃)

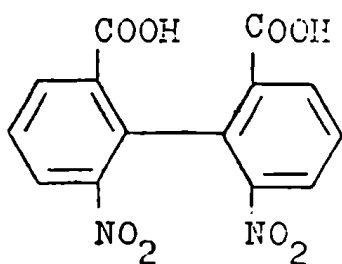


(XIII)

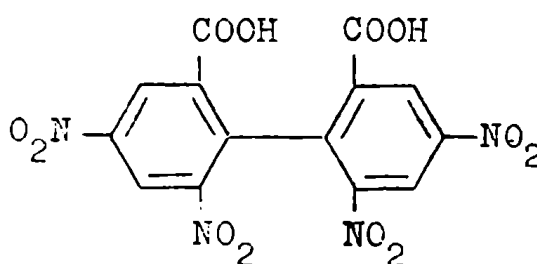


(XIV)

También han sido bastante empleados los ácidos málicos (XIII) y sus derivados acilados similares; el (+) canfórico (XIV) y más recientemente los ácidos 6,6'-dinitro-difénicos (XV) y 4,6,4',6'-tetranitro-difénicos (XVI).



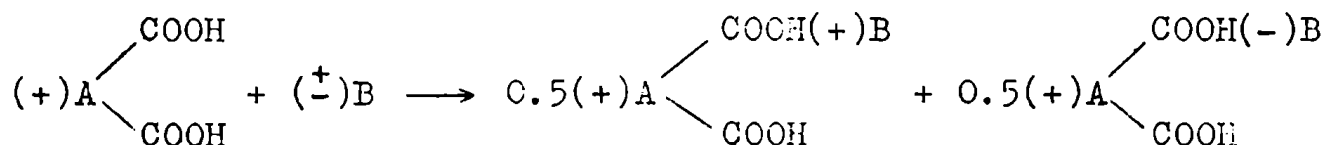
(XV)



(XVI)

En la mayoría de los desdoblamientos descritos en la literatura, cuando se combina un mol del ácido bibásico con un mol de la base racémica [0.5 mol (+)B; 0.5 mol (-)B], se forman las sales ácidas. Hemos encontrado que lo mismo ocurre, salvo en un caso, en la preparación de sales de ácidos bibásicos con las (+)acil-arnepavinas. La excepción es el D(+) tartrato de (+) benzcil-arnepavina, que ya ha sido mencionado en el capítulo anterior.

La expresión de la formación de estas sales ácidas es en términos generales la siguiente:



Si no se produce ninguna otra variante, este caso es exactamente igual al que se ha indicado inicialmente para los ácidos monobásicos, salvo que las sales formadas son de naturaleza ácida.

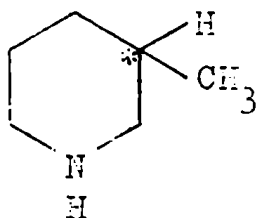
Con los ácidos bibásicos se ha encontrado más frecuentemente que con los monobásicos un fenómeno de carácter general, denominado racemia parcial o de formación de sales parcialmente racémicas, que dificulta la separación de los antípodas ópticos.

El concepto de sal parcialmente racémica fue introducido por Ladenburg, uno de los primeros investigadores que profundizó el problema del desdoblamiento de compuestos racémicos.

Para Ladenburg una sal parcialmente racémica es aquella de composición $[(+)\text{A}(+)\text{B} \cdot (+)\text{A}(-)\text{B}]$, es decir, una sustancia formada por dos moléculas de ácido (+)A (empleaba ácido D(+) tartárico), de igual configuración estereoquímica, y dos moléculas enantioméricas de base (+)B y (-)B, que

constituyen la porción racémica de la sal. Vale decir, se trata de un compuesto donde una parte del mismo es racémico y la otra ópticamente activa, y que por lo tanto posee poder rotatorio. Este concepto fue elaborado en el transcurso de sus trabajos; la definición más clara la da en 1898 y la confirma en un resumen publicado en 1909.

El hallazgo inicial del fenómeno fue hecho por Ladenburg (1894a) al estudiar el desdeblamiento de la $(+)$ β -pípecolina (XVII) con ácido D(+) tartárico. Posteriormente, en un trabajo con Bobertag (1903) dió a conocer críticamente

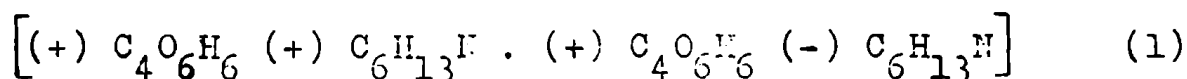


(XVII)

los resultados obtenidos durante varios años de investigación.

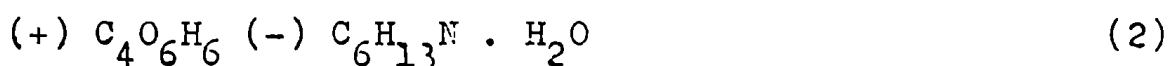
Ladenburg y sus colaboradores señalan que cuando se mezclan cantidades equimoleculares de $(+)$ β -pípecolina con ácido D(+) tartárico, si la cristalización se efectúa evapo-

rando la solución en caliente, se obtiene un D(+) tartrato ácido de β -pípecolina de punto de fusión 144-146°, que no contiene agua de cristalización y del cual se aísla una base totalmente racémica. Consideran que esta sal, de acuerdo con su análisis, tiene la composición:

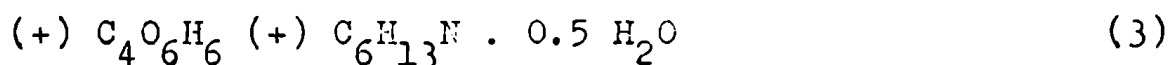


y que es un ejemplo de racemia parcial.

Cuando en cambio la cristalización se hace a temperatura ambiente, se obtiene un D(+) tartrato ácido de β -pípecolina que funde a 170-172°, que contiene una molécula de agua de cristalización y del cual se aísla una base ópticamente activa con $[\alpha]_D^{25} -3.98^\circ$. Por lo tanto, debe tener una composición:



Para completar su estudio, prepararon también el D(+) tartrato ácido de la (+) β -pípecolina, y encontraron que fundía a 76-78° y contenía 0.5 molécula de agua de cristalización:



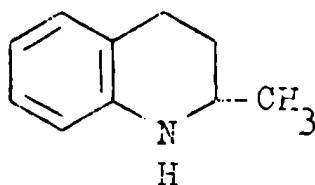
De esta manera lograron la preparación de tres sales ácidas cristalizadas distintas, del ácido D(+) tartárico con la β -pipecolina, (1), (2) y (3), una de las cuales, la (1), contenía cantidades equivalentes de la base dextrógira y de la base levógira. El hecho de no tener agua de cristalización confirmaba, según Ladenburg, que no se trataba de una mezcla equimolecular de D(+) tartrato ácido de (-) y de (+) β -pipecolina [(1) + (2)], puesto que de serlo hubiera debido contener 1.5 molécula de agua. Por este motivo consideró a la sal (1) como una especie química independiente en la cual se producía el fenómeno de racemia parcial.

Ladenburg y sus colaboradores estudiaron varios casos similares y a su juicio dichas sales son especies químicas que tienen existencia en solución, siendo estables en un cierto ámbito de temperaturas, dentro del cual si cristalizan, producen sales sólidas con las mismas características.

Para el caso particular de la (\pm) β -pipecolina, la temperatura límite por encima de la cual se obtenía la sal parcialmente racémica era de 39° , mientras que por debajo de la misma se formaban las sales diastereoisómeras separadamente, de tal manera que repitiendo la cristalización en

esas últimas condiciones, una de ellas, la de menor solubilidad, terminaba por obtenerse pura.

Estudios similares que tenían por objeto demostrar la realidad de su concepto de racemia parcial fueron efectuados sobre otras sustancias, pudiendo mencionarse los llevados a cabo sobre la (+) tetrahydroquinaldina (XVIII) (Landenburg, 1894), que se comporta como la β -pipercolina.



(XVIII)

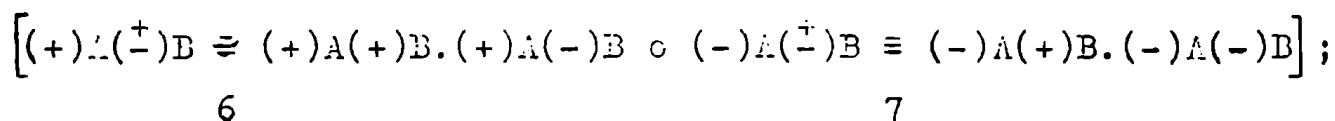
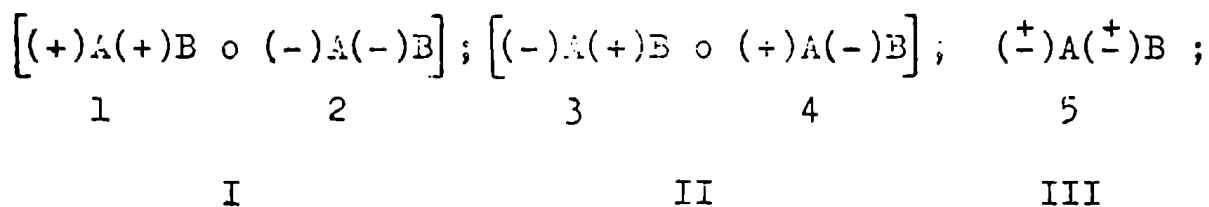
El fenómeno de racemia parcial se encontró también al efectuarse el desdoblamiento de ácidos racémicos mediante bases ópticamente activas. En trabajos realizados con Doctor (1898, 1899) y con Fischl (1907) sobre combinaciones de la (-) estricnina y de la (-) brucina con el ácido (+) tartárico, encontraron que se formaban sales en las cuales la parte ácida era la causa de la racemia parcial.

Si bien este concepto de racemia parcial no ha sido aceptado por todos los autores (ver por ejemplo Fischer y

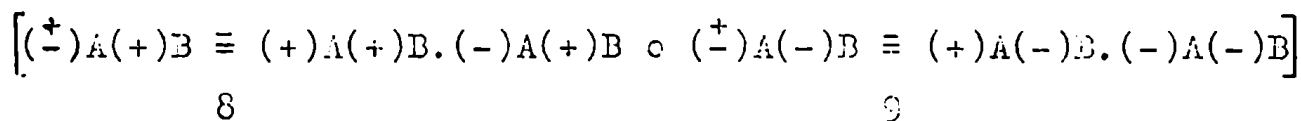
Schulze, 1907), se lo ha continuado utilizando, incluso como una explicación de la dificultad de desdoblamiento en ciertos casos.

Uno de los estudios más detallados, tanto de aspecto teórico como experimental sobre el problema de la resolución de compuestos racémicos por el tercer método de Pasteur, y en particular del desdoblamiento de bases, ha sido efectuado en una serie de trabajos por Ingersoll y colaboradores (1925 - 1951).

Ingersoll y White (1932) señalan que en el caso más general, cuando se mezclan cantidades equimoleculares de una base racémica $(\pm)B$ con un ácido racémico $(\pm)A$, puede formarse un máximo de cinco tipos distintos de sales, que incluyen nueve variedades:



IV



V

De estas sales, los tipos I y II corresponden a los casos analizados inicialmente de formación de diastereoisómeros, ya se trate de sales formadas con ácidos monobásicos o bibásicos. El tipo III es un racémico total, mientras que los tipos IV y V son racémicos parciales.

Los tres primeros tipos (I , II y III) pueden formarse siempre, y el obtenerlos cristalinos depende del conjunto de factores que determinan esa condición. En cambio, los tipos parcialmente racémicos IV y V sólo se forman en algunos casos, dentro de límites de temperatura determinados, y se obtienen cristalinos únicamente cuando su separación se produce dentro de esos límites.

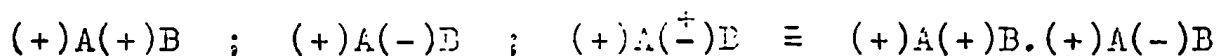
Es la estabilidad de cada variedad lo que determina cuáles existen en solución y la solubilidad de cada una lo que establece el orden o secuencia en el cual se separan durante el proceso de cristalización fraccionada. Ingersoll y White (1932) señalan que esas variedades de sales pueden

dar lugar a la existencia de veinte órdenes distintos de precipitación. Indican, sin embargo, que al evaporar una solución invariablemente se obtienen sólo tres de las nueve variedades mencionadas.

A priori, no es posible predecir cuál será ese orden de cristalización, lo cual únicamente puede establecerse en cada experiencia por medidas de solubilidad.

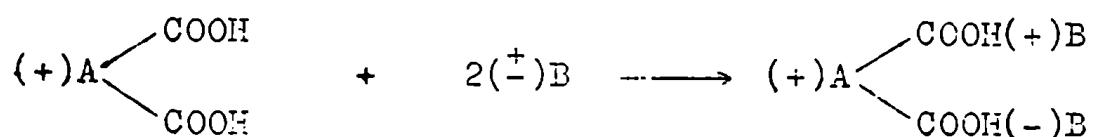
Los autores demuestran que, con excepción de los casos en que la variedad de sal menos soluble de todas es la totalmente racémica (tipo III), siempre puede lograrse la resolución en los antípodas ópticos, aún cuando se separen en el proceso de cristalización sales parcialmente racémicas. Esto no quiere decir que en la práctica los resultados sean invariablemente positivos.

Es evidente que cuando se tienen casos como el nuestro, en el que se trata de desdoblarse una base totalmente racémica $(\pm)B$ (acil-arnepavina) utilizando sólo uno de los cantímeros de los ácidos ópticamente activos, por ejemplo $(+)A$ (ácidos tartáricos y derivados), las nueve variedades de sales consideradas por Ingersoll se reducen a tres:



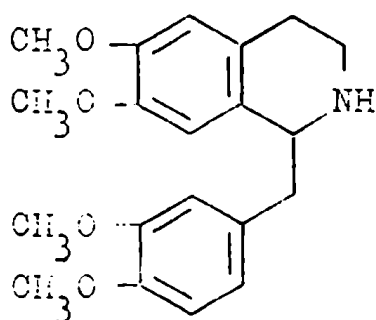
Cuando sólo se forman los dos primeros tipos de sales, caemos en el caso descrito inicialmente de producción de diastereoisómeros; cuando se forma también el tercer tipo, nos encontramos con la aparición del fenómeno de racemización parcial de Ladenburg.

Ingersoll no consideró en sus trabajos la posibilidad de que cuando se emplea uno de los antípodas de un ácido bi-básico para separar una base racémica, pueden obtenerse, aún en presencia de un exceso de ácido, sales neutras, muy poco solubles, que contienen en su molécula un equivalente de cada enantiómero de la base, por lo cual no son útiles para efectuar resoluciones. La ecuación siguiente indica dicho comportamiento:



Un ejemplo de este caso ha sido descrito por Goldschmidt (1898) y analizado también por Fope y Peachey (1898) quienes encontraron que no era posible la resolución de la base $\left(\begin{array}{c} + \\ - \end{array}\right)$ tetrahidropapaverina (KIK) mediante el empleo del ácido D(+)-tartárico. A pesar de haber utilizado el ácido

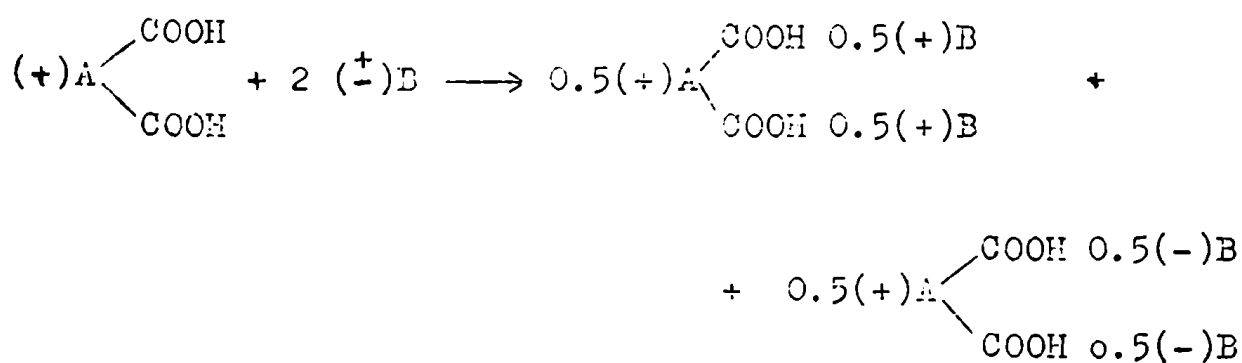
en exceso, no lograron cristalizar la sal ácida, sino que obtuvieron invariablemente la sal neutra $(C_{20}H_{25}NO_4)_2 C_4H_6O_6$, de la cual separaron siempre la tetrahidropapaverina racémica. Por lo tanto, el tartrato neutro contiene una molécula



(XIX)

de cada antípoda óptico (+) y (-) de la tetrahidropapaverina por molécula de ácido D(+) tartárico, como se indica en la ecuación anterior.

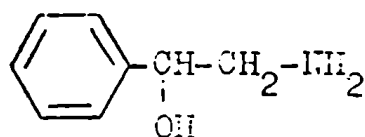
Los ácidos bibásicos también presentan la posibilidad de formación de otro tipo de sales neutras:



Las fórmulas de las sales indicadas en la ecuación muestran que 0.5 mol de (+)A se combina con 1 mol de (+)B y 0.5 mol de (+)A con 1 mol de (-)B.

Los desdoblamientos aquí son análogos a los planteados en el caso inicialmente considerado.

Hay muy pocos ejemplos descriptos en la literatura de resoluciones efectuadas por obtención de sales de este tipo. Uno de ellos es el trabajo de Read y Campbell (1930), quienes desdoblaron la (+) β -hidroxi- β -feniletilamina (XX) cristalizando su D-tartrato neutro.



(XX)

Las diversas tentativas de desdoblamiento de las (+) acil-arnepavinas empleando ácidos ópticamente activos (capítulo VI) según el tercer método de Pasteur, han dado lugar a la formación de sales que caen dentro de alguno de los esquemas antes mencionados.

En primer lugar, debemos señalar la formación de una

sal neutra de la (\mp) benzoil-arnepavina con el ácido D(+) tartárico, que es un caso idéntico al que encontrara Goldschniédit (1898) para el D(+) tartrato de (\mp) tetrahidropaverina, puesto que la benzoil-arnepavina separada de dicha sal tiene un poder rotatorio $[\alpha]_D 0^\circ$.

No podemos afirmar que lo que sucede al intentar desdoblar la (\mp) benzoil-arnepavina con los ácidos (-)quínico y (-)nálico sea un problema de escasa diferencia de solubilidad entre las dos sales diastereoisómeras formadas, pues también podría producirse el fenómeno de racemización parcial. El hecho concreto es que la resolución es muy pobre. Las bases separadas de las sales tienen poderes rotatorios de $[\alpha]_D +6^\circ$ y $[\alpha]_D -36.5^\circ$ respectivamente.

Una situación semejante es la que se presenta en nuestro caso particular, al emplear los ácidos di-p-toluoil-D- y L-tartáricos con la (\mp) toluoil-arnepavina. Los poderes rotatorios alcanzados por las bases separadas de las sales fueron de $\mp 15^\circ$, a pesar de haber llegado, luego de sucesivas recristalizaciones de los O,O'-di-p-toluoil-tartratos, a poderes rotatorios estables para los mismos. Esta invariabilidad en los valores obtenidos, que indica que no se pro-

duce ulterior fraccionamiento de sales diastereoisómeras por recristalización, hace que nos inclinemos a aceptar la presencia del fenómeno de racemización parcial.

En cambio, los resultados obtenidos con el empleo del ácido 0,0'-dibenzoil-tartárico como agente resolutorio de la (+) benzoil-arnepavina fueron muy superiores a los anteriores y mejores aún con los ácidos 0,0'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos. Los poderes rotatorios máximos de las benzoil-arnepavinas aisladas fueron de $[\alpha]_D +86^\circ$ y $[\alpha]_D +115^\circ$ y -120° respectivamente.

Las benzoil-arnepavinas separadas de los di-p-toluoil-tartratos dieron arnepavinas de $[\alpha]_D \pm 98^\circ$, que como hemos señalado en el capítulo VI es un límite inferior de los valores de poder rotatorio de arnepavinas de la literatura. A pesar de ello no puede excluirse la posibilidad de la presencia, en estas arnepavinas dextrógira e levógira, de pequeñas cantidades no superiores a 7% del antípoda óptico correspondiente.

Es difícil dar las razones que dificultan la separación final de este enantiómero, aunque podría tratarse nuevamente

te de una sal racémica parcial de muy baja solubilidad que persiste a pesar de un número elevado de recristalizaciones.

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales.-

Los puntos de fusión efectuados en capilares son sin corregir. Los espectros de absorción en el ultravioleta se determinaron en etanol 96% en un aparato Zeiss RPQ 20 C, de registro automático. Los espectros infrarrojos se realizaron en Nujol, utilizando un aparato Perkin Elmer 137B Infracord. Las medidas de poder rotatorio se llevaron a cabo en un polarímetro O.C. Rudolph & Sons, modelo 70.

Para las cromatografías sobre papel se empleó el método descendente y papel Whatman N° 1. De los sistemas bifásicos de solventes se utilizó la fase acuosa para saturar la cuba cromatográfica y la fase orgánica para el desarrollo de la cromatografía. Los solventes empleados se indican en cada caso.

Como revelador se usó el reactivo de Dragendorff, modificado según Lunier y Machebeuf (1951), lavando el exceso de reactivo con agua. Quedan manchas anaranjadas sobre fondo blanco.

Para las cromatografías en placa delgada, se emplearon

placas de vidrio de 18 x 10 cm con alúmina neutra Woelm, grado I. El solvente se detalla en cada caso. También se utilizaron placas de sílica-gel G, con ligante, según Stahl (Merck).

Para identificaciones rápidas se utilizaron microplacas hechas sobre porta-objetos de 7 x 2.5 cm, de alúmina neutra o de sílica-gel, según la técnica de Peifer (1962).

Los solventes empleados en todo el trabajo se purificaron de acuerdo con las técnicas descritas en Vogel (1959).

Obtención de algunas materias primas.-

Acido L(-) tartárico.- Se racemizó el ácido D(+) tartárico siguiendo la técnica de Holleman (1944). Luego se desdobló el racémico de acuerdo con el método descrito por Marchwald (1896), quien empleó (+) cinconina. El L(-) tartrato ácido de (+) cinconina se purificó por recristalización de agua caliente hasta obtener un poder rotatorio $[\alpha]_D +135.8^\circ$ (agua) (Valor indicado por Read y Reid, 1928).

El ácido L(-) tartárico se separó del tartrato transformándolo en la sal de plomo y descomponiendo a ésta con ácido sulfhídrico.

Acido O,O'-dibenzoil-D-tartárico.- Se preparó de acuerdo con el método de Buttler y Cletcher (1933).

El punto de fusión y poder rotatorio obtenidos fueron los señalados en la bibliografía: P.F. 88-89° y $[\alpha]_D^{18} -116^\circ$ (etanol).

Anhidridos de los ácidos O,O'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos.- Se siguió la técnica de Lidd (1961) que consiste en una modificación del método de Stell y Hofmann (1943) mediante el empleo de un solvente.

A 6 gramos de ácido D- o L-tartárico finamente pulverizados, se les añadió 18 ml de cloruro de p-toluoilo y 38 ml de xileno. La mezcla se calentó a reflujo. Aproximadamente a la hora de calentamiento se disolvió la masa del ácido, tomando la solución un color castaño claro. Se continuó el reflujo dos horas más, finalizado el cual la solución caliente se volcó sobre 73 ml de benceno frío, cristalizando el anhidrido en forma de masa espesa. El producto crudo se filtró y para eliminar los restos de cloruro de p-toluoilo, evidenciados por su fuerte olor, se lo disgregó con 75 ml de benceno caliente, volviéndose a filtrar. Se

obtuvieron 7 granos que ablandan a 180° y funden a 195-197°. Se recrystalizó de acetato de etilo; el punto de fusión aumentó a 202-203°, $[\alpha]_D^{30} \pm 195^\circ$ (c: 0.49 en acetona).

Acidos O,O'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos.- Se prepararon de acuerdo con el método de Stoll y Hofmann (1943), hidrolizando los anhídridos por calentamiento a reflujo durante dos horas con cinco veces su peso de acetona purificada, que contenía 5% de agua.

El solvente se destiló a presión reducida, eliminándose los restos por succión al vacío. Se obtuvieron residuos sencillos que una vez secos se recrystalizaron de benceno, dando los ácidos di-p-toluoil-D- y L-tartáricos, de P.F. 149-150°, que solidifican y vuelven a fundir a 171-172°; $[\alpha]_D^{25} \pm 140^\circ$ (c: 0.8 en etanol). Estos valores coinciden con los obtenidos por Hidd (1961).

Acido p-hidroxifenilacético.- Este compuesto se puede preparar con facilidad partiendo del ácido fenilacético. Su nitración permite obtener ácido p-nitrofenilacético que se reduce por el método de Robertson (1944) dando ácido p-ami-

nofenilacético.

A partir de este aminoácido puede pasarse al ácido p-hidroxifenilacético empleando un método que se basa en el utilizado por primera vez por Salnowski (1879) que ha sido adaptado en este laboratorio por Giacomazi (1959). Una modificación que a nuestro juicio lo mejora aún más, consiste en eliminar el exceso de ácido nitroso de la diazotación mediante el agregado de urea, con lo cual se evita la formación de gomas durante la descomposición de la sal de diazonio. La producción de estas gomas dificultaba visiblemente las operaciones.

La técnica completa empleada es la siguiente:

A 20 g de ácido p-aminofenilacético se añadieron 200 ml de ácido sulfúrico 50%. La suspensión del sulfato se enfrió a 0° y se diazotó agregando con buena agitación y muy lentamente, para que la temperatura no sobrepasara los 5°, 9.2 g de nitrito de sodio disueltos en 50 ml de agua y enfriados a 1-2°. El sólido suspendido se va disolviendo durante el proceso.

Se eliminó luego el exceso de ácido nitroso añadiendo urea sólida, también con agitación, hasta que no se produjo

más desprendimiento gaseoso. La solución conteniendo la sal de diazonio se volcó lentamente, siempre agitando, sobre 250 ml de agua a temperatura ambiente, observándose desprendimiento de nitrógeno. Quedó una solución límpida, de color rojo intenso, que se calentó lentamente, con agitación, hasta ebullición, para completar la descomposición de la sal de diazonio. Se mantuvo la ebullición hasta que terminó el desprendimiento de nitrógeno. El color disminuye pasando a naranja claro.

Se enfrió entonces, primero a temperatura ambiente, permaneciendo la solución límpida, y luego se dejó en heladera durante la noche, formándose un precipitado de ácido p-hidroxifenilacético. Se filtró, lavando con agua helada. Se obtuvieron 16.8 g , P.F. 136-142°.

Las aguas madres se extrajeron con éter, los extractos etéreos se lavaron con agua, secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 1.2 g , P.F. 140-144°.

La totalidad de producto crudo, 18 g , se recrystalizó una vez disolviéndolo en éter etílico, añadiendo carbón, filtrando y agregando lentamente a la solución obtenida

éter de petróleo (60-70°) hasta enturbiamiento permanente. La adición cuidadosa de más éter de petróleo permite observar la formación de cristales blancos, grandes, de ácido p-hidroxifenilacético. Se continuó el añadido hasta que no se produjo aumento en la formación de cristales. Luego se dejó ocho horas en heladera y por filtración se obtuvieron 16 g (79.5%), P.F. 148-149°, que pueden utilizarse sin mayor purificación para la preparación del ácido p-toluoiloxi-fenilacético. Por sublimación, el punto de fusión aumenta a 151-152°.

Salkowski (1879) da para este ácido P.F. 148-149°, confirmado por Rögl y Becker (1928) que obtienen P.F. 150°. Späth da para el ácido sublimado un P.F. 153-154°.

Síntesis de (+) toluoil-arnepavina.-

Cloruro de p-toluoilo.- Se adaptó el método de Morgan y Coulson (1929).

A 18 g de ácido p-toluoico se añadieron 36 ml de cloruro de tionilo, formándose una suspensión. Esta se calentó a reflujo, disolviéndose el sólido a los pocos minutos del calentamiento. Se mantuvo el reflujo durante seis horas.

De la solución obtenida se eliminó el cloruro de tianilo por destilación, quedando un líquido oscuro, espeso, que se destiló a 36 mm, recogiendo la fracción que pasó a 125°. El rendimiento en cloruro de toluoilo incoloro, fue prácticamente cuantitativo (98.8%), obteniéndose 17.2 ml (20.21 g).

Acido p-toluoiloxi-fenilacético.- 8 g de ácido p-hidroxifenilacético se disolvieron en 80 ml de hidróxido de sodio 6%. Se enfrió la solución a 0° y se le agregó de una sola vez 7 ml de cloruro de p-toluoilo. La mezcla se agitó energicamente durante tres horas, formándose un precipitado blanco cristalino. Luego se diluyó con 40 ml de agua y se llevó a pH 2 añadiendo lentamente y con agitación ácido clorhídrico 2N. El ácido p-toluoiloxi-fenilacético precipitó en forma cristalina, junto con el exceso de ácido p-toluoico, y después de enfriar en heladera se filtró.

Para eliminar el ácido p-toluoico, el precipitado se suspendió en 80 ml de agua y se calentó a ebullición; la suspensión caliente se filtró rápidamente, quedando en el Büchner cristales blancos de ácido p-toluoiloxi-fenilacético.

co, que una vez secos pesaban 11.8 g , con P.F. 170-172°.

En el filtrado cristalizó ácido p-tolúico puro, P.F. 179-180°, que pudo utilizarse para nuevas preparaciones.

El ácido p-tolúoiloxi-fenilacético fue purificado por una recrystalización de etanol. Se obtuvieron 11.3 g (80%), P.F. 171-172°, que se emplearon en todas las operaciones preparativas posteriores.

Una muestra para análisis, recrystalizada varias veces de etanol, dió cristales blancos en forma de prismas alargados, de P.F. 172-173°.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}O_4$:

C, 71% ; H, 5.22% .

Encontrado: C, 70.85%; H, 5.17% .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 242 μ (ϵ 22,200).

Cloruro de p-tolúoiloxi-fenilacetilo.- 10 g de ácido p-tolúoiloxi-fenilacético se suspendieron en 25 ml de cloruro de tionilo y se calentaron a reflujo durante tres horas en baño de aceite a 110°. Finalizado el calentamiento se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por destilación a

presión reducida, obteniéndose un residuo cristalino que se dejó en desecador con hidruro de potasio para eliminar los restos de reactivo. Pesaba 10.6 gramos y se empleó directamente sin ulterior purificación para la obtención de la anida que se describe a continuación.

4-Toluoiloxi-fenil-N-2(3',4'-dimetoxifenil)-etilaceta-
nida.- 20 gramos de cloruro de p-toluoiloxi-fenilacetilo se disolvieron en 80 ml de cloroformo. La solución se enfrió a 0° y luego se añadió lentamente y con agitación a una solución de 13.3 gramos de noreveratrilamina disuelta también en 80 ml de cloroformo y enfriados a 0°, manteniendo dicha temperatura durante toda la adición. El enfriamiento se continuó por media hora más.

La solución cloroformica se lavó entonces con 80 ml de hidróxido de sodio normal, tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico 2N y finalmente dos veces con el mismo volumen de agua.

El extracto cloroformico se secó con sulfato de sodio y se eliminó luego el cloroformo por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo cristalino formado por la

anida.

El producto crudo, 27 gramos (90%) funde a 127-130°. Recristalizado una vez de etanol se obtienen 22.5 gramos (75%) de P.F. 130-132°, producto que es útil para las futuras operaciones.

Para análisis se recristalizó varias veces de etanol, dando agujas blancas de P.F. 132-133°.

Análisis:

Calculado para $C_{26}H_{27}NO_5$:

C, 72.03% ; H, 6.28% ; N, 3.24% .

Encontrado: C, 72.23% ; H, 6.44% ; N, 3.45% .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 237 m μ (ϵ 19,350).

Clorhidrato de 1(4'-toluiloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina.- 5 gramos de 4-toluiloxi-fenil-N-2-(3',4'-dimetoxifenil)-etilacetamida se disolvieron en 50 ml de cloroformo purificado y anhidro; la solución se enfrió a 0° y luego se le agregó lentamente y con agitación 15 g de pentacloruro de fósforo, que en su mayor parte se disolvió. Al poco tiempo de terminada la operación se observó la formación de un precipitado amarillento, que fue au -

mentando gradualmente. Se guardó el recipiente en heladera durante cuatro días, dejándosele uno más a temperatura ambiente.

Después del quinto día no se observó mayor formación de sustancia insoluble. Se agregó entonces, al producto de reacción, hielo finamente picado (aproximadamente 70 gramos) para descomponer el exceso de pentacloruro de fósforo, agitando continuamente. El precipitado existente se disolvió casi por completo, quedando una pequeña porción aceitosa en la parte acuosa.

La masa total, con las dos fases acuosa y el reformica, se destiló a presión reducida eliminándose solamente el solvente orgánico. Durante el proceso la fracción aceitosa insoluble en agua aumenta. Una vez terminada la eliminación del cloroformo, se enfrió la suspensión de la capa acuosa que quedó en el balón, cristalizando lentamente el aceite insoluble en el agua. Se dejó estacionar seis horas en heladera. El precipitado obtenido aumentó durante ese tiempo. Luego se filtró, se le escurrió bien, se lo lavó con unos mililitros de agua helada y sin secarlo se recrystalizó de 18 ml de etanol-ácido clorhídrico 2N (1:2).

Se obtuvieron 5.15 g (99%) de cristales ligeramente amarillentos que funden con descomposición a 214-215°. Este producto se recrystalizó disolviéndolo por ebullición en una mezcla de 40 ml de alcohol isopropílico y 8 ml de etanol, obteniéndose por enfriamiento 4.68 g (90%) de P.F. 218-219° (con descomposición).

Recrystalizado para análisis varias veces de alcohol isopropílico se obtuvo como agujas ligeramente amarillas que tienen el mismo punto de fusión : 218-219°.

Análisis:

Calculado para $C_{26}H_{26}O_4NCl$:

C, 69.10% ; H, 5.8% ; N, 3.1% ; Cl, 7.84%.

Encontrado: C, 68.93% ; H, 5.82% ; N, 3.22% ; Cl, 8.18%.

Espectro ultravioleta: λ_{MAX} 242 m μ (ϵ 37,000); 308 m μ (ϵ 9,560); 358 m μ (ϵ 6,970).

El clorhidrato de 1(4'-terciloiloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dietoxi-isoquinolina es muy soluble en metanol y etanol; menos en isopropanol. Poco soluble en agua.

Iodometilato de 1(4'-terceroxi-bencil)-3,4-dihidro-
-6,7-dietoxi-isoquinolina.- Se suspendieron 2 gramos del
clorhidrato anterior finamente pulverizados en 20 ml. de agua
y 100 ml de éter. Se alcalinizó la solución a pH 9-10 con
solución de carbonato de sodio 10%. La base liberada se ex-
trajo exhaustivamente con éter hasta que dió reacción de
Dragendorff negativa. Los extractos etéreos se lavaron con
agua y se secaron con sulfato de sodio.

Se eliminó el éter a presión reducida obteniéndose un
residuo cristalino amarillento que se secó en desecador con
hidróxido de potasio. Luego se le añadieron 16 ml de yoduro
de metilo y la solución resultante se reflujo en baño de
agua durante treinta minutos, agitando de vez en cuando. El
iodometilato comienza a precipitar en forma de cristales
amarillos durante los primeros minutos de la operación an-
terior.

Se eliminó luego el exceso de yoduro de metilo por des-
tilación a presión reducida, obteniéndose 2.39 gramos de
cristales amarillos, que ablandan a 175-180° y funden a
193-195°.

El producto se recrystalizó de propanol normal, obte-

niéndose 2 g que funden a 193-195°(con descomposición). Rendimiento: 81%.

Para análisis fue recristalizado varias veces del mismo solvente. Se obtiene como cristales en forma de prismas largos, de color amarillo intenso, con igual punto de fusión.

El iodonetilato es muy soluble en metanol, etanol y cloroformo; menos en propanol normal y en éter. Es poco soluble en isopropanol y en agua.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{28}O_4NI$:

C, 58.17% ; H, 5.07% ; N, 2.51% ; I, 22.77%. Encontrado: C, 58.01% ; H, 4.72% ; N, 2.67% ; I, 22.96%.

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 247 μ (ϵ 29,820);
368 μ (ϵ 7,360).

Se ha podido comprobar que el iodonetilato es relativamente inestable, razón por la cual conviene utilizarlo rápidamente después de obtenido para efectuar las hidrogenaciones catalíticas, tal como ocurre en la preparación del iodhidrato que se describe a continuación.

Iodhidrato de 1-(4'-toluiloiloxi-bencil)-2-metil-6,7-di-
metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.- Debido a las di-
ficultades encontradas en la hidrogenación completa del io-
donetilato anterior, dado que en las primeras experiencias
llevadas a cabo se obtuvieron mezclas de iodhidrato y del
iodometilato original, se realizó un estudio detallado con
el fin de establecer las condiciones óptimas para la misma.

El proceso se siguió, tomando muestras a períodos de-
terminados de tiempo y efectuando cromatografías mediante
los siguientes sistemas:

a) Cromatografía sobre microplaca de sílica-gel.

Solvente: ciclohexano-cloroformo-dietilamina (5:4:1)

R_f iodhidrato: 0.83; R_f iodometilato: 0.96

b) Cromatografía sobre microplaca de sílica-gel.

Solvente: cloroformo-metanol (4.75 : 0.25)

R_f iodhidrato : 0.88; R_f iodometilato: 0.43

c) Cromatografía sobre papel.

Solvente: butanol saturado con ácido clorhídrico 0.1 N.

R_f iodhidrato: 0.75; R_f iodometilato: 0.64

d) Cromatografía sobre placa de alúmina neutra.

Solvente: cloroformo-5% metanol.

En este sistema el yodometilato da dos manchas de R_f 0.4 y 0.8 mientras el yodhidrato tiene R_f 0.7 . Por esta razón fue poco utilizado. El desdoblamiento de la mancha de yodometilato parece deberse a la alúmina, ya que sobre los otros soportes el compuesto se comportó homogéneamente, concordando con sus propiedades químicas.

Posteriormente se encontró que los productos de hidrogenación cristalinos, que contenían aún pequeñas proporciones del yodometilato no saturado, daban con el ácido 0,0'-di-*p*-toluoil-D-tartárico sales cristalinas amarillas; en caso contrario, la sal era blanca. Este hecho permitió controlar fácilmente la hidrogenación procediendo de la siguiente forma: una alícuota (1-2 ml) de la solución alcohólica se concentró hasta que comenzaron a aparecer cristales; éstos se filtraron, se liberó la base en la forma habitual y el producto obtenido se hizo reaccionar en alcohol con unos cristales de ácido 0,0'-di-*p*-toluoil-D-tartárico, observándose el color en la sal formada.

El método de hidrogenación finalmente empleado se describe a continuación:

1.8 g de yodometilato se disolvieron en 100 ml de eta-

mol 96%. La solución se dejó enfriar y luego se añadió 0.9 g de óxido de platino, hidrogenándose a 48 libras de presión durante 14 horas. En estas condiciones, el proceso se completó en casi todos los casos. (Si así no ocurriera, conviene agregar un tercio más de la cantidad de catalizador empleado y seguir reduciendo 6 horas adicionales).

Durante la hidrogenación se formó un precipitado cristalino incoloro del iodhidrato. Una vez concluida la misma, se disolvieron los cristales por calentamiento en baño de agua y se separó el catalizador por filtración sobre filter-cell. El filtrado se concentró por destilación a presión reducida hasta unos 12 ml, que se enfriaron a 0-5° durante 4 horas. Se filtró el iodhidrato, obteniéndose 1.45 g (80%) que ablandan a 200° y funden a 207-208°.

Con una sola recrystalización de etanol, se separó 1 g (72%) de prismas cortos, incoloros, de punto de fusión neto 216-217°, que no aumenta por sucesivas recrystalizaciones.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{30}NO_4I$:

C, 58.05% H, 5.40% ; I, 22.66%.

Encontrado: C, 58.24% ; H, 5.21% ; I, 22.39%.

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 215 μ (ϵ 26,000) ; 240 μ
 (ϵ 24,100) ; 265 μ (ϵ 6,140).

(⁺) Toluoil-arnepavina.- 3 g de iodhidrato se suspendieron en 15 ml de agua y 80 ml de éter, alcalinizando la suspensión mediante el agregado lento y con agitación de una solución de carbonato de sodio 10%. La base liberada se extrajo con éter hasta que éste dió reacción negativa con el reactivo de Dragendorff.

Los extractos etéreos se lavaron con agua y secaron con sulfato de sodio, eliminándose el éter por destilación a presión reducida. Quedó un residuo cristalino blanco de 2.1 g que fundió a 166-169°. Se recrystalizó de etanol, obteniéndose 1.98 g (86%) de cristales en forma de agujas muy finas y cortas, P.F. 184-185°.

Una muestra para análisis recrystalizada varias veces de etanol, fundió a 185-186°.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{29}NO_4$:

C, 75.15% ; H, 6.77% .

Encontrado:

C, 75.15% ; H, 6.83% .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 214 μ (ϵ 31,000); 238 μ (ϵ 26,700); 250 μ (ϵ 16,600); 257 μ (ϵ 8,770); 265 μ (ϵ 5,700).

De las aguas madres de la cristalización de la (+) tolucil-arnepavina se separaron 0.090 g de cristales que fundían a 102-103.5°. Posteriormente se comprobó que correspondían a una forma cristalina diferente de la base con punto de fusión 185-186°.

En efecto, en otra preparación de la (+) tolucil-arnepavina, la totalidad del producto obtenido fundió a 102-103°, aumentando el punto de fusión, después de varias recristalizaciones, sólo a 103-103.5°. El análisis de este compuesto coincidió con el de la (+) tolucil-arnepavina de P.F. 185-186°.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{29}NO_4$:

C, 75.15% ; H, 6.77% .

Encontrado: C, 74.94% ; H, 6.57% .

La identidad señalada fue confirmada, pues las bases con P.F. 185-186° y 103-103.5° dieron espectros infrarrojos y ultravioletas superponibles y se comportaron cromatográ -

ficanente igual:

- a) Sobre capa delgada de alúmina neutra. Solvente: éter de petróleo con 5% de etanol. R_f : 0.56.
- b) Sobre sílica-gel. Solvente: ciclohexano-cloroformo-dietilamina (5:4:1) . R_f : 0.83.

Síntesis de (+) benzoil-arnepavina.-

La (+) benzoil-arnepavina necesaria para las experiencias de desdoblamiento se sintetizó siguiendo exactamente los pasos indicados por Giacomazi (1959), que fueron señalados en el capítulo IV, a saber:

- 1) Acido p-benzoiloxi-fenilacético. 2) Cloruro de p-benzoiloxi-fenilacetilo. 3) 4-Benzoiloxi-fenil-N-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilacetamida. 4) Clorhidrato de 1(4'-benzoiloxibencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isosequinina. 5) Iodometilato de 1(4'-benzoiloxibencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isosequinina. 6) Iodhidrato de 1(4'-benzoiloxibencil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisosequinina. 7) (+) Benzoil-arnepavina.

Los puntos de fusión y rendimientos de los productos obtenidos en cada etapa fueron prácticamente los mismos que

los de Giacconazi.

La (\pm) benzoil-arnepavina funde a 98-99°.

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}}$ 214 μ (ϵ 29,800); 230 μ (ϵ 26,900); 250 μ (ϵ 5,460); 257 μ (ϵ 2,700); 272 μ (ϵ 6,850).

Cromatografías:

- a) Sobre papel. Solvente: butanol-ácido acético-agua (83:3:17). R_f : 0.66.
- b) Sobre placa de alúmina neutra. Solvente: éter de petróleo con 5% de etanol. R_f : 0.47 .
- c) Sobre placa de sílica-gel. Solvente: ciclohexano-cloroforno-dietilamina (5:4:1). R_f : 0.79 .

Preparación de (\pm) arnepavina.-

a) A partir de (\pm) toluoil-arnepavina y (\pm) benzoil-arnepavina.- 1 gramo de acil-arnepavina racémica se suspendió en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentándose a 70° en baño de agua durante 45 minutos. La solución obtenida se diluyó con agua hasta el doble de su volumen y se extrajo con éter el ácido tartárico o benzoico separado durante el proceso.

La capa acuosa extraída se cubrió con otra capa de éter y se neutralizó, con agitación suave, mediante el agregado de pequeñas porciones de bicarbonato de sodio sólido. La base liberada pasó al éter y la extracción se completó empleando nuevas porciones de éter fresco hasta que se obtuvo reacción de Dragendorff negativa.

Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua, se caron con sulfato de sodio y luego se eliminó el éter por destilación a presión reducida, quedando un residuo incoloro que cristalizado de metanol dió 510 mg (70.8%) de rombocedros pequeños, P.F. 163-164°.

El punto de fusión y los espectros ultravioleta e infrarrojo de la (+) amepavina obtenida concuerdan con los datos de la literatura.

Cromatografías:

- a) Sobre papel. Solvente: butanol-ácido acético-agua (83:3:17). R_f : 0.49 .
- b) Sobre placa de sílica-gel. Solvente: ciclohexano-cloroforno-dietilamina (5:4:1). R_f : 0.48.

b) A partir del iodometilato de 1(4'-benzoilexibencil)-3,4-dihidro-6,7-dietoxi-isoquinolina.- Un grano de iodometilato se disolvió en frío en 50 ml de dioxano-agua (4:1). Se agregó 0.8 g de borhidruro de sodio, observándose violento desprendimiento gaseoso. La solución se calentó a ebullición, se dejó enfriar y posteriormente se añadieron dos fracciones más de 0.8 g cada una de borhidruro de sodio a espacios de diez minutos, continuando luego el calentamiento hasta un total de noventa minutos. Al cabo de este tiempo, un ensayo por cromatografía sobre placa de sílica-gel, dió solamente una mancha correspondiente a (+) amopavina.

La solución que tenía un pH de 8-9 se llevó a pH 11 por adición de amoníaco concentrado y se extrajo con éter exhaustivamente, con fracciones de 15 ml cada una, hasta que los extractos dieron reacción de Dragendorff negativa. Los extractos etéreos reunidos se lavaron tres veces con 5 ml de agua, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un residuo parcialmente cristalino incoloro, cuyo peso fue de 570 mg. (rendimiento: 100%).

El residuo se disolvió en 5 ml de metanol caliente. Es-

ta solución se evaporó lentamente a temperatura ambiente colocándola en un desecador con mediano vacío e hidróxido de potasio. A medida que se iba concentrando comenzaron a aparecer cristales de (+) arnepavina y por evaporación del solvente se obtuvo un sólido totalmente cristalizado. Se suspendió en 0.5 ml de metanol frío y se filtró, lavando con metanol a 0-1°. El producto así obtenido, 200 mg (35%), tenía un punto de fusión 162-163°, que aumentó a 163-164° por ulterior recristalización de metanol.

El espectro ultravioleta presentó los máximos que corresponden a los datos de la literatura.

La (+) arnepavina de las aguas madres se recuperó como oxalato. Para ello, las mismas se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en 8 ml de etanol caliente. Se añadió entonces a la solución 600 mg de ácido oxálico sólido, calentando la suspensión nuevamente hasta disolución. Al enfriar se obtuvo un precipitado cristalino, que filtrado pesaba 460 mg y tenía un punto de fusión 215-216°, que no aumentaba por ulteriores recristalizaciones.

La arnepavina resultante de la descomposición de este oxalato, 300 mg, (ver técnica correspondiente) da un rendi-

niento de 53%, que sumado al directo (35%), da un rendimiento total de (+) arrepavina de 88%.

Separación de (+) arrepavina como oxalato.- Como el oxalato de (+) arrepavina es una de las sales más cómodas para aislar este alcaloide, se hicieron preparaciones como la anterior en las cuales toda la (+) arrepavina obtenida se recuperó como oxalato. Un ejemplo de esta metódica es el siguiente:

Un gramo de iedenotinato de 1(4'-benzoiloxibencil)-3,4-dihidro-6,7-dietoxi-isosquinolina fue reducido como se ha indicado. Los extractos etéreos obtenidos de la solución de reducción se evaporaron y el residuo bien seco se disolvió en 13 ml de etanol caliente; se le añadió 720 mg de ácido oxálico sólido, calentando la suspensión nuevamente hasta ebullición y disolución total. Al enfriar se obtiene el oxalato cristalino. Después de un tiempo de reposo se filtró, separándose 720 mg de punto de fusión 213-214°. Rendimiento: 98%. Este oxalato por ulterior recristalización llega a un P.F. 215-216°.

Preparación de (+) arnepavina a partir del oxalato.-

500 mg de oxalato colocados en un tubo de ensayos se suspendieron en 15 ml de solución de hidróxido de amonio 5%, calentándose la suspensión lentamente a ebullición con agitación constante por medio de una varilla. Se produjo primero un cambio en el sólido que se transformó en un precipitado gomoso, que se prensó con la varilla contra las paredes del tubo. La goma se volvió cada vez más friable hasta adquirir consistencia sólida en toda su masa. Se la disgregó y se filtró lavando con poca agua, observándose cristales romboidales que fundieron a 162-163°. Peso: 322 mg (83%).

Esta (+) arnepavina puede ser utilizada sin ulterior purificación en la mayor parte de los casos, para otras operaciones químicas.

Recristalizada de 2 ml de metanol, se obtuvieron 235 mg (73%), P.F. 163-164°.

Preparación de (+) N-nor-arnepavina.-

Clorhidrato de 1(4'-benziloisobencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina.- 1 g de clorhidrato se disolvió en 25 ml de etanol caliente. Se dejó enfriar, se añá-

dió 500 mg de óxido de platino y se hidrogenó a 48 libras de presión durante 7 horas. En el transcurso de la reacción la solución pasó de color amarillo con fluorescencia azul intensa a incolora, formándose un precipitado cristalino incoloro. Una vez terminada la hidrogenación, se llevó la suspensión a ebullición para disolver los cristales y se filtró el catalizador sobre filter-cell. El filtrado se concentró hasta unos 6-7 ml y se enfrió a 0-5° durante 3 horas. Se filtró, obteniéndose 785 mg de producto reducido (78.6%), P.F. 207-208°, que no aumenta por sucesivas recristalizaciones de etanol.

Análisis :

Calculado para $C_{25}H_{26}NO_4Cl$:

C, 68.25% ; H, 5.96% ; Cl, 8.06% .

Encontrado: C, 67.99% ; H, 5.94% ; Cl, 8.48% .

(⁺) N-nor-arnepavina.- 700 mg del clorhidrato anterior se suspendieron en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentándose a 70° en baño de agua durante 45 minutos. Los cristales se disuelven fácilmente. Luego se diluyó la solución obtenida al doble de su volumen con agua y

se extrajo el ácido benzoico formado en el proceso con éter.

A la capa acuosa se le añadió unos mililitros de éter, se neutralizó mediante el agregado de pequeñas porciones de bicarbonato de sodio sólido y finalmente se hizo alcalina con solución saturada de bicarbonato de sodio. El alcaloide liberado se extrajo exhaustivamente con éter hasta que dió reacción de Dragendorff negativa.

Los extractos etéreos se lavaron con unos mililitros de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se eliminó el éter por destilación a presión reducida. Quedó un residuo incoloro de 340 mg (70.5%) que fundió a 95-96°.

La (+) N-nor-arepavina obtenida se purificó a través de su oxalato. Para ello se disolvió el residuo anterior en 5 ml de etanol, se le añadió 240 mg de ácido oxálico y se llevó a ebullición. Al enfriar aparecen rápidamente los cristales de oxalato. Se obtuvieron 325 mg (75%) P.F. 211-212°. El punto de fusión no varía por recristalización de etanol.

El oxalato se suspendió en 4 ml de amoníaco- agua (1:1). Se llevó a ebullición, formándose una goma blanca que se disgregó, adquiriendo consistencia sólida. Se enfrió y fil-

tró, separándose 180 mg (82.5%) de (+) N-nor-arnepavina, P.F. 96-98°. Se recristalizó de acetona-éter. El P.F. fue 97-98°.

Yanaguchi y Nakano (1959) dan para la base un punto de fusión 95-96° y para el oxalato 211-212°.

Desdoblamientos de (+) acil-arnepavinas.-

a) (+) Toluoil-arnepavina.-

0,0'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) toluoil-arnepavina.-

0.9 g de (+) toluoil-arnepavina se mezclaron con 0.81 g de ácido 0,0'-di-p-toluoil-D-tartárico ($[\alpha]_D^{25}$ -140°, c: 0.8, etanol) y disolvieron en 20 ml de etanol 96%, calentando suavemente hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente, comenzando a separarse la sal al llegar la temperatura a aproximadamente 50°. Se dejó una hora a temperatura ambiente y se filtró. Se obtuvieron 1.45 g (35%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{21}$ -25.4° (c: 0.39, cloroformo).

la recristalización.- 1.42 g de 0,0'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) toluoil-arnepavina se disolvieron calentando a ebullición en 23 ml de etanol. Se dejó enfriar lentamente,

precipitando 0.795 g (50%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{21} -19^\circ$ (c: 0.4, cloroformo).

2a. recristalización.- 0.77 g de la sal anterior se disolvieron en 12 ml de etanol, calentando a ebullición. Al enfriar precipitaron 0.615 g (80%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{22} -9.2^\circ$ (c: 0.4, cloroformo).

3a. recristalización.- 0.596 g de la sal anterior se disolvieron en 10 ml de etanol. Se obtuvieron 0.505 g (85%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{22} -9.26^\circ$ (c: 0.39, cloroformo). Corresponden a un 32.3% de rendimiento total, a partir de los productos originales.

Análisis:

Calculado para $C_{47}H_{47}O_{12}N$ (nonosal):

C, 69.02% ; H, 5.79% .

Encontrado: C, 69.31% ; H, 5.94% .

O,O'-di-p-toluoil-L-tartrato de (-) toluoil-ornepavina.-

Las aguas madres de la preparación de la sal anterior, junto con las de la primera recristalización, se llevaron a sequedad por destilación a presión reducida. Quedó un residuo blanco amarillento cristalino, 0.88 g , del que se li -

beró la base. Para ello, se suspendió en agua, alcalinizándose lentamente mediante el agregado de solución saturada de bicarbonato de sodio y extrayendo luego con éter hasta que el extracto dió reacción negativa de Dragendorff. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo cristalino de 0.45 g. Este se disolvió junto con 0.403 g (relación mol a mol) de ácido 0,0'-di-p-toluoil-L-tartárico en 10 ml de etanol 95°, en caliente. Al enfriar precipitó la sal, que se filtró después de dejarla una hora a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.637 g (80.6%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{20} +24.8^\circ$ (c: 0.42, cloroformo).

1a. recristalización.- Se disolvieron 0.664 g de 0,0'-di-p-toluoil-L-tartrato en 11 ml de etanol, calentando a ebullición. Al enfriar, cristalizó la sal, 0.319 g (48%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{20} +14.8^\circ$ (c: 0.39, cloroformo).

2a. recristalización.- Se procedió en forma análoga a la anterior, obteniéndose, a partir de 0.30 g de sal, 0.258 g (86%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{21} +9.5^\circ$ (c: 0.4, cloroformo).

3a. recristalización.- Se obtuvieron, a partir de 0.24 g de la sal anterior, 0.211 g (88%), P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{21} +9.5^\circ$ (c: 0.42, cloroformo). Corresponden a un rendimiento total

de 29.3%, calculado a partir de los productos originales.

(+) Toluoil-arnepavina.- 0.5 g de O,O'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) toluoil-arnepavina, P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{22}$ -9.26°, se suspendieron en una mezcla de 10 ml de agua y 50 ml de éter; la suspensión se alcalinizó mediante el añadido lento y con agitación de solución saturada de bicarbonato de sodio. La base liberada se extrajo exhaustivamente con éter hasta que dió reacción negativa de Dragon - dorff. Los extractos etéreos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se eliminó el éter por destilación a presión reducida. Quedó un residuo cristalino blanco de (+) toluoil-arnepavina, que pesaba 0.252 g (95.7%), de P.F. 102-103°. Se recrystalizó de etanol 50%, obteniéndose 0.208 g (79%), que no modificaron su punto de fusión; $[\alpha]_D^{22}$ +15.0° (c: 0.6, cloroforme).

(-) Toluoil-arnepavina.- 0.2 g de O,O'-di-p-toluoil-L-tartrato de (-) toluoil-arnepavina, P.F. 170-171°, $[\alpha]_D^{21}$ +9.5°, se trataron en forma análoga a la anterior, obteniéndose un residuo de (-) toluoil-arnepavina de 98 mg, P.F. 102-103°, que recrystalizado de etanol 50% dió 83 mg

(80%), de igual punto de fusión, $[\alpha]_D^{20} -15.1^\circ$ (c: 0.58, cloroformo).

(+) Arnepavina.- 200 mg de (+) toluoil-arnepavina se suspendieron en 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentándose la suspensión en baño de agua a 70° durante 45 minutos. La solución obtenida se diluyó luego con agua hasta el doble de su volumen y se extrajo el ácido toluico con éter.

A la capa acuosa se le añadió éter y se neutralizó mediante el añadido cuidadoso de bicarbonato de sodio sólido en pequeñas porciones. La (+) arnepavina liberada se extrajo con éter hasta que dió reacción negativa de Dragendorff. Los extractos etéreos, lavados con agua y secados con sulfato de sodio, se llevaron a sequedad, obteniéndose un residuo cristalino incoloro de 135 mg, que fundió a $131-134^\circ$. Recristalizado de benceno-éter de petróleo ($60-70^\circ$) dió 101 mg (70%), que secados sobre pentóxido de fósforo, fundieron a $144-145^\circ$, $[\alpha]_D^{22} +26.2^\circ$ (c: 0.39, cloroformo).

(-) Arnepavina.- La (-) toluoil-arnepavina se hidrolizó en condiciones análogas a las anteriores, dando una

(-) arnepavina con P.F. 144-145° y $[\alpha]_D^{21} -26.7^\circ$ (c: 0.42, cloroformo).

b) Benzoil-arnepavina.-

0,0'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) benzoil-arnepavina.-

Un grano de (+) benzoil-arnepavina se mezcló con 0.925 g de ácido 0,0'-di-p-toluoil-D-tartárico ($[\alpha]_D^{25} -140^\circ$, c: 0.8, etanol) y se disolvieron por calentamiento en 40 ml de etanol. Se dejó enfriar lentamente; la sal comienza a separarse aproximadamente a 60°. Después de dejarla 90 minutos a temperatura ambiente, se filtró. Se obtuvieron 1.38g (72%) de tartrato P.F. 170°, $[\alpha]_D^{20} -8.3^\circ$ (c: 0.42, cloroformo).

1a. recristalización.- 1.363 g de la sal anterior se disolvieron en 75 ml de etanol, calentando a ebullición. Se dejó enfriar, precipitando 0.818 g (60%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{20} +60.9^\circ$ (c: 0.44, cloroformo).

2a. recristalización.- 0.8 g se disolvieron en 54 ml de etanol. Se obtuvieron 0.632 g de sal (79%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{21} +60.9^\circ$ (c: 0.42, cloroformo).

3a. recristalización.- 0.615 g se disolvieron en 40 ml de etanol. Se obtuvieron 0.529 g (86%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{20} +60.9^\circ$

(c: 0.43, cloroformo).

4a. recristalización.- 0.51 g se disolvieron en 33 ml de etanol. Se obtuvieron 0.434 g (85%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{19} +60.9^\circ$

(c: 0.42, cloroformo).

5a. recristalización.- 0.418 g se disolvieron en 30 ml de etanol. Se obtuvieron 0.360 g (86%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{19} +60.9^\circ$

(c: 0.44, cloroformo).

6a. recristalización.- 0.343 g se disolvieron en 28 ml de etanol. Se obtuvieron 0.299 g (87%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{20} +60.9^\circ$

(c: 0.43, cloroformo).

7a. recristalización.- 0.281 g se disolvieron en 25 ml de etanol. Se obtuvieron 0.242 g (86%), P.F. 170°, $[\alpha]_D^{19} +60.9^\circ$

(c: 0.44, cloroformo). Corresponden a un 15% de rendimiento total, calculado a partir de los productos iniciales.

0,0'-di-p-toluoil-L-tartrato de (-) benzoil-arnepavi -

2a.- Las aguas madres de la preparación de la sal anterior, junto con las de la primera recristalización, se llevaron a sequedad por destilación a presión reducida. Del residuo se liberó la base en la forma habitual, obteniéndose 0.545 g. Estos se disolvieron junto con 0.475 g de ácido 0,0'-di-p-

-toluoil-L-tartárico ($[\alpha]_D^{25^\circ} +139.2^\circ$, c: 0.95, cloroformo) en 22 ml de etanol caliente. Al enfriar precipité la sal, que se filtró después de dejarla 90 minutos a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.832 g (81.5%), P.F. 170° , $[\alpha]_D^{20^\circ} +9.2^\circ$ (c: 0.4, cloroformo).

Esta sal se recristalizó cinco veces de etanol en forma análoga al O,O'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) benzoil-arnepavina, obteniéndose invariablemente P.F. 170° y $[\alpha]_D^{20^\circ} -60.7^\circ$ (c: 0.4, cloroformo). Quedaron 0.255 g que corresponden a 23% de rendimiento total, calculado a partir de los productos iniciales.

(+) Benzoil-arnepavina.- 0.220 g de O,O'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) benzoil-arnepavina tratados de la misma forma como se hiciera con el O,O'-di-p-toluoil-D-tartrato de (+) toluoil-arnepavina dieron 0.108 g de (+) benzoil-arnepavina (95%), P.F. $110-111^\circ$. Recristalizados de etanol 60% se obtuvieron 0.093 g (86%), P.F. $110-111^\circ$, $[\alpha]_D^{20^\circ} +115^\circ$ (c: 0.61, cloroformo).

(-) Benzoil-arnepavina.- 0.235 g de O,O'-di-p-toluoil-L-tartrato de (-) benzoil-arnepavina, tratados en forma

análoga a la preparación anterior dieron 0.115 g (95%) de (-) benzoil-arnepavina P.F. 110-111°, que fueron recristalizados de etanol 60%. Se obtuvieron 0.103 g (90%), P.F. 110-111°, $[\alpha]_D^{21} -120^\circ$ (c: 0.59, cloroformo).

(+) Arnepavina.- 83 mg de (+) benzoil-arnepavina se hidrolizaron con ácido clorhídrico concentrado, en forma análoga a la efectuada con la (+) talcoil-arnepavina. Se obtuvieron 65 mg, que recristalizados de benceno-éter de petróleo (60-70°) y secados al vacío sobre pentóxido de fósforo dieron 47 mg (73%), P.F. 144-145°, $[\alpha]_D^{20} +97^\circ$ (c: 0.4, cloroformo).

(-) Arnepavina.- 92 mg de (-) benzoil-arnepavina hidrolizados en condiciones análogas a su isómero, dieron 72 mg de (-) arnepavina, que fueron recristalizados de benceno-éter de petróleo (60-70°) y secados al vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvieron 51 mg (74%), P.F. 144-145°, $[\alpha]_D^{20} -98.2^\circ$ (c: 0.41, cloroformo).

Iodometilato de (-) arnepavina.- 20 mg de (-) arnepavina ($[\alpha]_D^{20} -98.2^\circ$) se calentaron a reflujo en baño de

agua, con 1 ml de yoduro de metilo, durante 30 minutos. Se eliminó luego el exceso de yoduro de metilo, separándose cristales incoloros de iodometilato, que recristalizado de etanol dió P.F. 199-200° y $[\alpha]_D^{13} -103.9^\circ$ (c: 0.2, metanol).

Konowalewa, Yunusseff y Orchoff (1935) dan para el iodometilato el mismo punto de fusión: 199-200°.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- 1) Se describe la distribución en las plantas de la arnepavina, N-nor-arnepavina y alcaloides relacionados. Se ha considerado también su formación a partir de alcaloides biscencilisoquinolínicos y preagofínicos por el método de reducción de Tomita.
- 2) Se ha efectuado una revisión de los métodos de síntesis de la arnepavina y de sus derivados, y del problema de la configuración absoluta de los alcaloides biscencilisoquinolínicos. Con referencia a estos últimos, se ha considerado en particular la configuración del carbono asimétrico de la arnepavina.
- 3) Se ha desarrollado una síntesis de la (+) toluoil-arnepavina por aplicación de la reacción de Bischler-Napieralski.
- 4) Se ha estudiado la reducción con borhidruro de sodio de los iodometilatos de 1(4'-aciloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina, encontrándose que los mismos conducen directamente a la formación de (+) arnepavina. Esta síntesis es la de mayor rendimiento comparada con las

descriptas hasta el momento en la literatura.

5) La reducción con borhidruro de sodio no dio resultados satisfactorios cuando se aplicó al clorhidrato de 1-(4'-benzoiloxi-bencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina; pero la hidrogenación catalítica de este último y su posterior hidrólisis ha permitido obtener (+) N-nor-arnepavina con muy buen rendimiento.

6) Se ha estudiado el desdoblamiento en isómeros ópticos de la (+) toluoil-arnepavina; la misma no ha resultado adecuada para ser resuelta con ácidos ópticamente activos. La mayor solubilidad de sus sales, comparada con la de las producidas por la (+) benzoil-arnepavina, no fue un factor favorable para el desdoblamiento. Los mejores resultados se han obtenido mediante el empleo de los ácidos O,O'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos; pero aún en este caso los isómeros de arnepavina separados presentaron sólo un 61% de pureza óptica.

7) Se ha confirmado que mediante la formación de sales de (+) benzoil-arnepavina con los ácidos O,O'-di-p-toluoil-D- y L-tartáricos se obtienen (+) y (-) arnepavinas con 92.2 ± 1.1 % de pureza óptica. Se ha observado que esta pureza

no puede ser mejorada elevando el número de recristalizaciones de los di-p-toluidil-bisulfatos.

8) Se ha efectuado una revisión de los fundamentos del tercer método de Pasteur de resolución de compuestos racémicos y se han hecho consideraciones en relación con nuestros estudios de desdoblamiento.

Wilhelm B. G. Finkler

M. Müller

BIBLIOGRAFIA

- R.R. Arndt (1963). J.Chem.Soc.,2547.
- W.A. Ayer y W.J. Taylor (1956). J.Chem.Soc., 472.
- A.R. Battersby y H. Spencer (1964). Tetrahedron Letters, 11.
- A.R. Battersby y H. Spencer (1965). J.Chem.Soc., 1087.
- B.K. Bentley y H.M.E. Cardwell (1955). J.Chem.Soc., 3252.
- I.R.C. Bick y P.S. Clezy (1953). J.Chem.Soc., 3893.
- I.R.C. Bick, P.S. Clezy y M.J. Vernengo (1960). J.Chem.Soc., 4928.
- I.R.C. Bick, J. Harley Mason y M.J. Vernengo (1963). Anales Asoc.Quim.Arg. , 51, 135.
- J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeman y A.J. van Bonnel (1951). Nature, 168, 271.
- P. Brewster, E.D. Hughes, C.L. Ingold y P.A.D.S. Rao (1950). Nature, 166, 173.
- F.v. Bruchhausen, G. Aguilar Santos y C. Schäfer (1960). Arch.Pharm. 293, 785.
- C.L. Buttler y L.H. Cretcher (1933). J.Am.Chem.Soc.,55,2605.
- R.S. Cahn, C.L. Ingold y V. Prelog (1956).Experientia,12,81.
- M.P. Cava, K. Nomura, R.H. Schlessinger, K.T.Buck, E.Douglas,

- R.F. Raffan y J.A. Weisbach (1964). Chem. Ind. (London), 282.
- H. Corrodi y E. Hardegger (1955). Helv. Chim. Acta 38, 2038.
- H. Corrodi y E. Hardegger (1956). Helv. Chim. Acta 39, 689.
- J. Cymernan Craig y S.M. Roy (1965). Tetrahedron 21, 401.
- C. Djerassi, H. Hinslow y M. Sharma (1962). Experientia ,
18, 53.
- F. Faltis y E. Adler (1951). Arch. Pharm. 284, 281.
- C. Ferrari (1961). Tesis.
- C. Ferrari (1962). Ciencia e Investigación 18, 18.
- C. Ferrari y V. Deulofeu (1962). Tetrahedron 18, 419.
- E. Fischer y A. Schulze (1907). Ber. 40, 943.
- B. Frydman, R. Bendisch y V. Deulofeu (1958). Tetrahedron,
342.
- E. Fujita y T. Tomimatsu (1959). Yakugaku Zasshi 79, 1260,
1386. C.A. 54, 4644 (1960).
- K. Fujitani, T. Mishimoto y S. Niimura (1963). Yakugaku
Zasshi 83, 412. C.A. 59, 5207 (1963).
- E. Fujita y F. Murai (1951). J. Pharm. Soc. Japan 71, 1039.
- ▲.A. Giacomazi (1959). Tesis.
- G. Goldschmidt (1898). Monatsh. Chem. 19, 321.
- M.F. Grundon y J.E.B. Mc Garvey (1962). J. Chem. Soc. , 2077.

- L.J. Haynes, R.L. Stuart, D.M.R. Barton, D.S. Bhakuni y G. W. Kirby (1965). Chemical Communications N° 8, 141.
- A.F. Hollenau (1944). "Organic Syntheses", Coll. Vol I, pág. 497 (editores H. Gilman- A.H. Blatt), John Wiley & Sons Inc. New York.
- Y. Hsieh, P. Pan, W. Chen y Y. Mao (1964). Sci. Sinica (Peking) 12, 2020. C.A. 62, 9184, (1965).
- A.W. Ingersoll (1925). J. Am. Chem. Soc. 47, 1168.
- A.W. Ingersoll (1928). J. Am. Chem. Soc. 50, 2264.
- A.W. Ingersoll, S.H. Babcock y F.B. Burns (1933). J. Am. Chem. Soc. 55, 411.
- A.W. Ingersoll y F.B. Burns (1932). J. Am. Chem. Soc. 54, 4712.
- A.W. Ingersoll y H.D. DeWitt (1951). J. Am. Chem. Soc. 73, 5782.
- A.W. Ingersoll y J.R. Little (1934). J. Am. Chem. Soc. 56, 2123.
- A.W. Ingersoll y E.G. White (1932). J. Am. Chem. Soc. 54, 274.
- Y. Inubushi (1952). J. Pharm. Soc. Japan 72, 220.
- Y. Inubushi (1955). Pharm. Bull. (Japan) 3, 384.
- Y. Inubushi y H. Niwa (1952). J. Pharm. Soc. Japan 72, 762.
- G.J. Kapadia, N.J. Shah y R.J. Highet (1964a). J. Pharm. Sci. 53, 1140. C.A. 61, 15036 (1964).
- G.J. Kapadia, N.J. Shah y R.J. Highet (1964b). J. Pharm. Sci.

- 53, 1431. C.A. 62, 2800 (1965).
- D.A.A. Kidd (1961). J.Chem.Soc. , 4675.
- D.A.A. Kidd y J. Waller (1953). Chem. and Ind. , 243.
- D.A.A. Kidd y J. Walker (1954). J.Chem.Soc. , 669.
- D.A.A. Kidd, J. Waller, C.G. Haynes y W.A. Waters (1955).
Chem. and Ind. , 748.
- T. Mikuchi (1958). Yakugaku Zasshi 78, 576.-C.A.52,18491(1958).
- H. Ming (1940). J.Chem.Soc. , 737.
- W. Rlyne (1954). "Progress in Stereochemistry", Capitulo V,
página 177. (Vol. I).
- W. Rlyne, A.R. Battersby, I.R.C. Bick, J.P. Jennings, P.H.
Scopes y M.J. Vernengo (1965). J.Chem.Soc. , 2239.
- F. Mögl y H. Becker (1928). Ann.Chem. 465, 236.
- H. Kondo y T. Kondo (1925). J.Pharm.Soc. Japan N° 524, 876.
- R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orzechoff (1935). Ber 68B,
2158.
- R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orzechoff (1935a). Ber 68B,
2277.
- R. Konowalowa, S. Yunusseff y A. Orzechoff (1940). J.Gen.
Chem. (U.S.S.R) 10, 641. C.A. 34, 7917 (1940).
- L. Luehn, S. Pfeifer, J. Slavick y J. Appelt (1964). Natur-

wissenschaften 51, 556.

T. Kugo, M. Tanaka y T. Sano (1960). Yakugaku Zasshi 80,
1425. C.A. 55, 5557 (1961).

J. Munitono (1962a). Yakugaku Zasshi 82, 981. C.A. 58, 4613,
(1963).

J. Munitono (1962). Yakugaku Zasshi 82, 1152. C.A. 58,
4614 (1963).

J. Munitono, C. Yamamoto y T. Otsuki (1964). Yakugaku Zasshi
84, 1141. C.A. 62, 5307 (1965).

S. Morris Lupchan, B. Dasgupta, E. Fujita y M.L. Ling (1962).
J.Pharm.Sci. 51, 599.

S. M. Lupchan, B. Dasgupta, E. Fujita y M.L. Ling (1963).
Tetrahedron 19, 227.

A. Ladenburg (1888). Ann.Chem. 247, 64.

A. Ladenburg (1893). Ber. 26, 860.

A. Ladenburg (1894). Ber. 27, 856.

A. Ladenburg (1894a). Ber. 27, 75.

A. Ladenburg (1909). Ann.Chem. 364, 227.

A. Ladenburg y O. Bobertag (1903) Ber. 36, 1649.

A. Ladenburg y G. Doctor (1898). Ber. 31, 1969 ; Ber. 32, 50.
(1899).

A. Ladenburg y L. Fischl (1907). Ber. 40, 2279.

- A. Ladenburg y W. Hertz (1898). Ber. 31, 524.
- W. Leithe (1930). Ber. 63, 1498; Ber 64, 2827 (1931).
- S. Lu (1963). Yakugaku Zasshi 83, 19. C.A. 59, 3974 (1963).
- S. Lu (1963a). Yakugaku Zasshi 83, 214. C.A. 59, 3087(1963).
- L. Marion, L. Lemay y V. Portelance (1950). J.Org.Chem. 15, 216.
- W. Marchwald (1896). Ber. 29, 43.
- A.W. McKenzie y J.R. Price (1953). Australian J.Chem. 6,180.
- G.T. Morgan y E.A. Coulson (1929). J.Chem.Soc. , 2203.
- R. Múnier y M. Machebeuf (1951). Bull.Soc.Chim.Biol. 33,846.
- M. Ohta, H. Tani y S. Horozumi (1963). Tetrahedron Letters, 859.
- J.J. Peifer (1962). Mikrochim. Acta , 529.
- W.J. Pope y S.J. Peachey (1898). J.Chem.Soc. 73, 902.
- J. Read y J.G.M. Campbell (1930). J.Chem.Soc. ,2682.
- J. Read y W.G. Reid (1928). Chem.Ind. (London), 47, 8 Trans.
- G. Ross Robertson (1944). "Organic Syntheses", Coll. Vol. I, página 52.
- H. Salkowski (1879). Ber. 12, 1438.
- E. Sánchez y J. Comín. Comunicación personal.
- H. Scheibler (1925). "Methoden der Organischen Chemie (Hem-

- ben Weyl)". Vol. II, página 1062. G. Thieme, Leipzig.
- E. Späth y E. Kromp (1941). Ber. 74, 191.
- A. Stoll y A. Hofmann (1943). Helv.Chim. Acta 26, 922.
- T. Toninatsu y Y. Iano (1962). Yakugaku Zasshi 82, 315.
C.A. 58, 3468 (1963).
- M. Tonita (1952). "Progress in Chem. Org. Nat. Products",
Vol. 9, página 175.
- M. Tonita, E. Fujita y F. Murai (1951a). J.Pharm.Soc. Japan
71, 301 ; 71, 1043. C.A. 46, 4555 (1952); 46, 5061(1952).
- M. Tonita, E. Fujita y F. Murai (1951b). J.Pharm.Soc. Japan
71, 226, 1035. C.A. 46, 5060 (1952).
- M. Tonita, E. Fujita y F. Murai (1951c). J.Pharm.Soc. Japan
71, 301, 1039. C.A. 46, 5061(1952).
- M. Tonita y H. Furukawa (1962). Yakugaku Zasshi 82, 1458.
C.A. 58, 11685 (1963).
- M. Tonita, H. Furukawa, T.H. Yang y T.J. Lin (1964). Tetra-
hedron Letters 37, 2637.
- M. Tonita, Y. Inubushi y I. Ito (1954). Pharm.Bull (Japan)
2, 372.
- M. Tonita, Y. Inubushi y M. Yanagata (1951). J.Pharm.Soc.
Japan 71, 1069.

M. Tonita, K. Ito y H. Yamaguchi (1955). Pharm.Bull.(Japan) 3, 449.

M. Tonita y M. Hozuka (1964). Yakugaku Zasshi 84, 362.

C.A. 61, 4706 (1964).

M. Tonita y J. Imitono (1962). Yakugaku Zasshi 82, 734.

C.A. 58, 4613 (1963).

M. Tonita y J. Niimi (1958). Yakugaku Zasshi 78, 1232.

C.A. 53, 5315 (1959).

M. Tonita, T. Sasaki y S. Matsunara (1959). Yakugaku Zasshi 79, 1120. C.A. 54, 4638 (1960).

M. Tonita , Y. Watanabe y H. Furukawa (1961). Yakugaku Zasshi 81, 1644. C.A. 57, 8625 (1962).

M. Tonita y H. Yamaguchi (1953). Pharm.Bull.(Japan)1, 10.

M. Tonita, T. Yang y S. Lu (1963). Yakugaku Zasshi 83, 15.

C.A. 59, 3974 (1963).

A.I. Vogel (1959). "Text-Book of Practical Organic Chemistry", 3a. ed., Longmans, Green and Co. , London.

H. Yamaguchi (1958). Yakugaku Zasshi 78, 576. C.A. 52, 18492 (1958).

H. Yamaguchi y K. Nakano (1959). Yakugaku Zasshi 79, 1106.

C.A. 54, 4637 (1960).

H. Yamaguchi, C. Tanaka y F. Nagatani (1962). Yaku-gaku
Zasshi 82, 552. C.A. 58, 3468 (1963).

T. Yang y S. Lu (1963). Yaku-gaku Zasshi 83, 22. C.A. 59,
3974 (1963).

INDICE

I.- Introducción.	1
II.- Distribución de la arnepavina, H-nor-arnepavina y alcaloides relacionados en las plantas.	4
III.- Obtención de los isómeros de la arnepavina y de sus derivados por degradación de otros alcaloides naturales.	16
IV.- Síntesis de la arnepavina y de sus derivados.	24
V.- Correlación estereoquímica de los alcaloides bencilisoquinolínicos.	47
VI.- El desdoblamiento de la arnepavina racémica.	75
VII.- Consideraciones sobre el problema de la resolución de compuestos racémicos.- El caso de la (+) arnepavina.	95
Parte experimental.	117
Resumen y conclusiones.	156
Bibliografía.	159