

Tesis de Posgrado

Síntesis y desdoblamiento en sus isómeros ópticos del alcaloide bencilisoquinolínico "Armepavina"

Giacomazi, Aníbal Abel

1959

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:

Giacomazi, Aníbal Abel. (1959). Síntesis y desdoblamiento en sus isómeros ópticos del alcaloide bencilisoquinolínico "Armepavina". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1020_Giacomazi.pdf

Cita tipo Chicago:

Giacomazi, Aníbal Abel. "Síntesis y desdoblamiento en sus isómeros ópticos del alcaloide bencilisoquinolínico "Armepavina"". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1959. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1020_Giacomazi.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

1. 19-3

TEMA

SINTESIS Y DESDOBLAMIENTO EN SUS ISOMEROS OPTICOS DEL
ALCALOIDE BENCILISOQUINOLINICO " ARMEPAVINA "

Resumen de la tesis presentada por Anibal Abel Giacomazi para optar al título de Doctor en Química (orientación Química Orgánica) en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Buenos Aires, noviembre de 1959.

Padrino de tesis: Doctor Venancio Deulofeu

La presente tesis se refiere a una nueva síntesis y al desdoblamiento en sus isómeros ópticos del alcaloide bencilisoquinolínico " Armejavina ".

En el primer capítulo se describe el aislamiento del alcaloide natural (levógiro) y la demostración de su estructura efectuada por Konowalowa, Yunussoff y Orechhoff (Ber. 68, 2158, (1935) y J. Gen. Chem. USSR, 10, 641 (1940)). Estos autores aplicando una serie de reacciones ya conocidas para este grupo de alcaloides, determinaron que la armejavina es la 1(4'-hidroxibencil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

En el capítulo siguiente se suministra una lista de un grupo de alcaloides bisbencilisoquinolínicos de los cuales se obtienen por acción del sodio en amoníaco líquido, la armejavina o su O-metil derivado. (Principalmente estudiados por Tomita y colaboradores).

Como consta en el capítulo tercero, la primera síntesis del alcaloide racémico fué realizada por Marion y colaboradores (J. Org. Chem., 15, 216, (1950), quienes introdujeron el hidroxilo fenólico correspondiente a la posición 4' del bencilo en la última etapa de síntesis. Estos autores intentaron desdoblar la armejavina racémica sin resultados positivos.

-Resumen! 1020

1020

Para aclarar el punto de fusión del derivado O-metilado de la armepavina, Tomita y Yamaguchi efectuaron una segunda síntesis del alcaloide protegiendo el hidroxilo fenólicos por bencilación. Estos autores no mencionan haber intentado la resolución del alcaloide.

Nuestra síntesis, similar en rasgos generales a las anteriores, se basa en la formación del anillo isoquinolínico sustituido con la amida apropiada, aplicando la reacción de Bischler-Napieralski (en cloroformo anhidro con pentacloruro de fósforo a 0°). La protección del hidroxilo fenólico se realizó en este caso por benzoylación. La armepavina racémica presenta las propiedades físicas (punto de fusión, solubilidad, forma cristalina), similares a las ya descritas en las preparaciones anteriores. El punto de fusión del derivado O-metilado obtenido por nosotros coincide con el dado por Marion en su trabajo (92°) y discrepa con el de Tomita (62,5-63°).

En el capítulo cuarto se discute brevemente la relación de los espectros ultravioleta e infrarrojo con los de algunos alcaloides pertenecientes a este grupo.

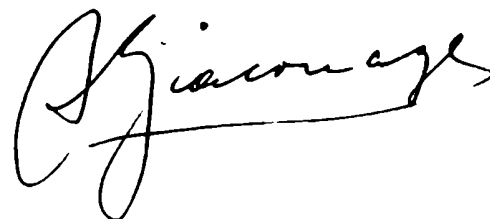
La resolución del alcaloide se realizó sobre la benzoil armepavina racémica, pues poseíamos antecedentes de que alcaloides fenólicos de este grupo que no pudieron desdoblarse mediante el empleo de los ácidos habituales, sí lo fueron cuando esos grupos hidroxilos estaban benzoilados. (B. Frydman, R. Bendish y V. Deulofeu, *Tetrahedron*, 4, 342, (1958). De estos benzoil alcaloides ópticamente activos se pasó por hidrólisis ácida a los isómeros de los alcaloides libres, completándose en esta forma la resolución.

El empleo de los siguientes ácidos: D-tartárico, l-quinico, l-málico y la N-acetil l-leucina como agentes resolutivos de nuestra benzoil armepavina racémica, no dió resultados favorables. Los primeros signos de desdoblamiento con valores de poderes rotatorios elevados, los obtuvimos al utilizar los ácidos dibenzoil y di-p-toluil D- y L-tartáricos. De estos, fué elegido el último para efectuar la resolución.

El empleo sucesivo de los dos isómeros ópticos del ácido mencionado en último término, permitió aislar las antípodas de la benzoil armepavina en forma ópticamente pura y con poderes rotatorios que oscilaron entre 115 y 120°. Las hidrólisis ácidas de estas benzoil armepavinas produjeron los isómeros correspondientes del alcaloide. El punto de fusión y los poderes rotatorios de los isómeros (142-143° y $[\alpha]_D^{25}$, -98° y -96,6°), aunque coinciden entre sí difieren en un 7% del valor de 105° que tomamos como promedio de los poderes rotatorios de las armepavinas

separadas por Tomita de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, puesto creemos como consta en la tesis que existe en la publicación original (Konowalowa, 1935-) un error en los valores suministrados y que intervienen en el cálculo del poder rotatorio.

En los últimos capítulos se describen la preparación de los intermediarios de la síntesis, acompañando los resultados de los microanálisis en los casos en que estos no estaban registrados en la literatura consultada.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Giacominazzi". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke extending to the right.



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Síntesis y desdoblamiento en sus isómeros
ópticos del alcaloide bencilisoquinolínico
"ARMEPAVINA"

Tesis presentada para optar al título de Doctor en
Química (Orientación Química Orgánica)

por

Aníbal Abel Giacomazi

1959

- -00- -

4 102 0

Al Dr. Venancio Deulofeu,
mi sincero agradecimiento por sus va-
liosas enseñanzas y su constante guía
en la dirección de esta tesis.-

Quedo particularmente agra-
decido al personal docente del Labo-
ratorio de Química Orgánica, el que
durante el período de realización de
este trabajo, me prestó toda la cola-
boración necesaria para la feliz ter-
minación del mismo.-

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una beca interna por el término de diez meses y que permitió la realización de la primera parte de mi tesis, y a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales el cargo full-time que posibilitó la finalización de la misma.-

A los Laboratorios de Investigación E. R. Squibb & Sons y a Atanor S.A.M. mi reconocimiento por las generosas donaciones que posibilitaron la resolución de algunos problemas materiales que se presentaron durante mi trabajo.

Al Profesor L. Marion (Ottawa, Canadá) el envío de una muestra de (\pm) armepavina que me permitió la segura identificación del alcaloide obtenido por nosotros y al Dr. Hardeger (Zürich, Suiza) el suministro de una muestra del ácido di-p-toluil D-tartárico que se utilizó en un primer ensayo de desdoblamiento.-

A los Doctores B. Frydmann y O. Galmarini los espectros ultravioleta de algunos de los intermediarios de la síntesis.-

Al Dr. J. F. Alicino y a la Dra. N. H. Coy (del Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, N.Y.) la realización de algunos de los microanálisis y del espectro infra-rojo del alcaloide racémico.

A mis padres

A mi novia

I.- Aislamiento de la l-armepavina y demostración de su estructura

La armepavina fué aislada por primera vez, luego de una tediosa purificación, por R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orechhoff (1935) del Papaver armeniacum, donde se encuentra con otras bases no fenólicas. Le asignaron la fórmula correcta $C_{19}H_{23}NO_3$, con punto de fusión 148-149° y $[\alpha]_D = -118^\circ$ (en cloroformo). Además prepararon varios derivados: oxalato, p.f.: 211-212°; clorhidrato, p.f.: 151-152°; iodometilato, p.f.: 199-200° y iodometilato de O-metil armepavina, p.f.: 120-122°.-

Establecieron que posee un grupo fenólico, dos metoxilos, que su nitrógeno es terciario y portador de un grupo metilo y que además pertenecía a la serie de los alcaloides de la bencilisoquinolina pues tratada según Gadamer (1921, 1924) con éster clorocarbónico, se obtenía un producto que si bien no pudieron cristalizar, era ópticamente inactivo. Esta reacción es característica de este grupo de alcaloides.-

Poco después los mismos autores (Konowalowa, Yunussoff y Orechhoff; 1935), encontraron la armepavina en el Papaver floribundum de Georgia, donde se encuentra acompañado por otras

bases fenólicas y no fenólicas.-

La armepavina se separa con el primer grupo conjuntamente con otro alcaloide fenólico, la floripavina, de punto de fusión 200-201°; $[\alpha]_D^{25} + 94^\circ$ y cuya estructura no ha sido determinada totalmente hasta el presente.-

Basándose en los resultados de los análisis y en la determinación de grupos metoxilos e hidroxilos demostraron los autores, que la floripavina posee una fórmula bruta $C_{19}H_{21}NO_4$; dos de los átomos de oxígeno pertenecen a dos grupos metoxilos, otro de ellos a un hidroxilo, siendo desconocida la función del cuarto átomo de oxígeno. Su nitrógeno es terciario y es portador de un grupo metilo.

La separación de estos dos alcaloides se logró por cristalización de etanol, de donde cristaliza la floripavina, quedando la armepavina disuelta en las aguas madres.-

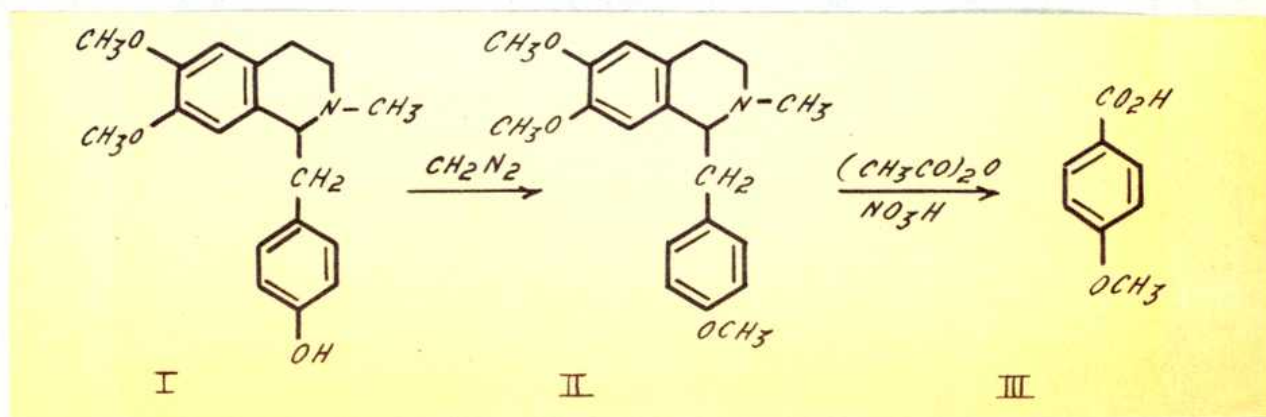
Debido a la gran solubilidad de la armepavina en los solventes orgánicos comunes, los autores se vieron obligados a purificarla en la separación previa, mediante la transformación sucesiva en sus sales clorhidrato y oxalato y cristalización de las mismas. De estas sales, resultó más conveniente el oxalato, pues se purifica fácilmente por cristalización de etanol absoluto; por esta causa, se aplicó en este caso, de la siguiente forma:

El residuo no cristalino obtenido por evaporación de las aguas madres, fué disuelto en etanol y mediante el agregado

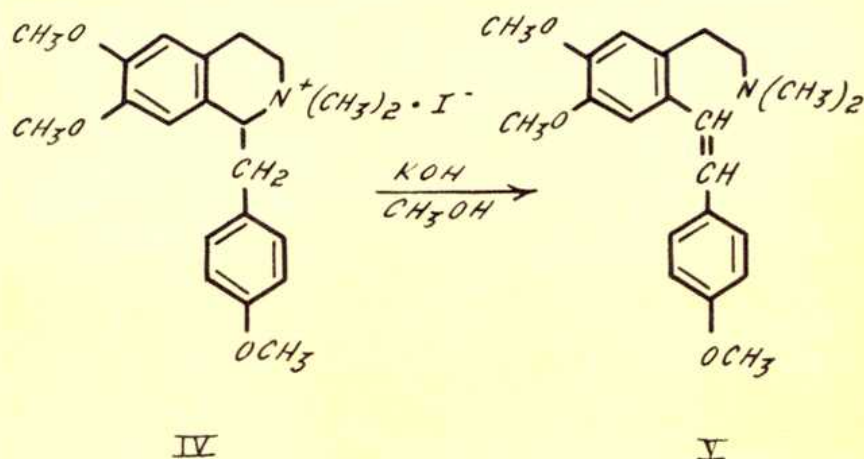
de una solución saturada de ácido oxálico en etanol, obtuvieron el oxalato que recrystalizaron de etanol absoluto hasta obtener un punto de fusión de 212°. Para liberar la base se disolvió el oxalato en agua caliente y la solución se hizo alcalina con solución de hidróxido de amonio al 10%. La armpavina separada en esta forma es cristalina, funde a 147-148° y resultó idéntica en sus propiedades a la ya descrita obtenida del Papaver armeniacum.-

La posición de los grupos sustituyentes en el núcleo bencilisoquinolínico fué establecida por Yunussoff, Konowalowa y Orechhoff (1940), quienes demostraron que los metoxilos se encuentran en las posiciones 6 y 7 del núcleo isoquinolínico y el grupo fenólico en el carbono 4º del bencilo, correspondiendo por lo tanto a la armpavina la estructura (I).-

En efecto, la armpavina obtenida del Papaver armeniacum y del Papaver floribundum, dió por metilación con diazometano en metanol-éter, la O-metil armpavina (II), p.f.: 63-64°, $[\alpha]_D^{20} = -34,48^\circ$ (en cloroformo); este derivado hervido con anhídrido acético, seguido por una enérgica oxidación con ácido nítrico concentrado permitió aislar ácido anísico (III).-



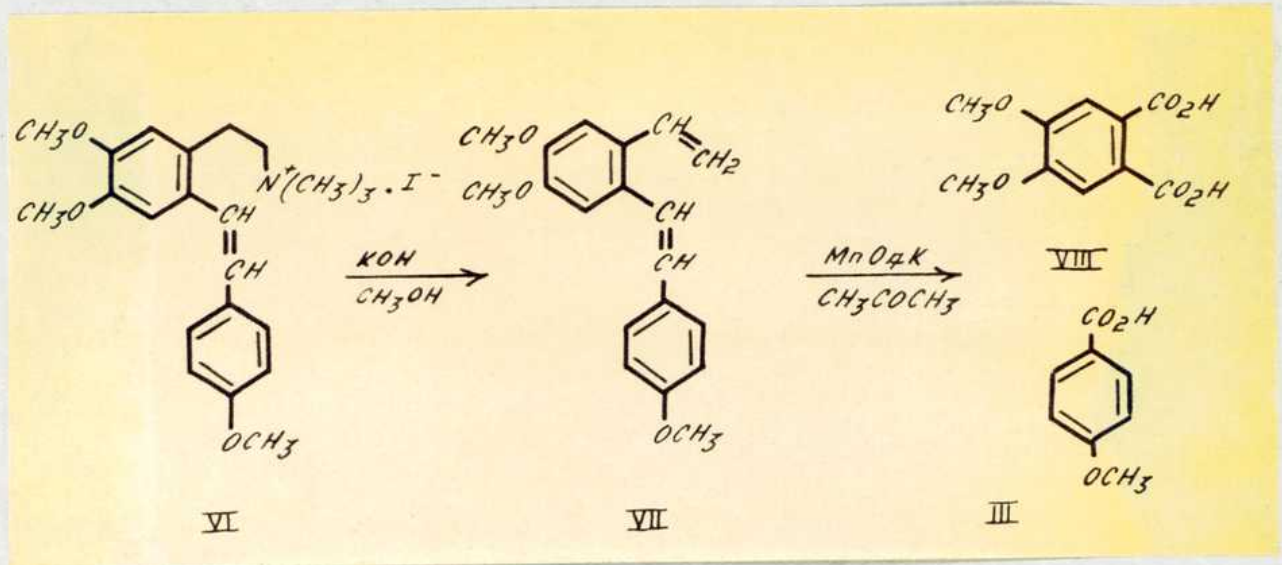
La O-metil armepavina produce por tratamiento con yoduro de metilo en acetona, un iodometilato (IV), p.f.:135-136°, que calentado con una solución de hidróxido de potasio en metanol da una des-O,N-metil armepavina que funde a 86-87° y que por ser inactiva los autores le atribuyeron la estructura (V).-



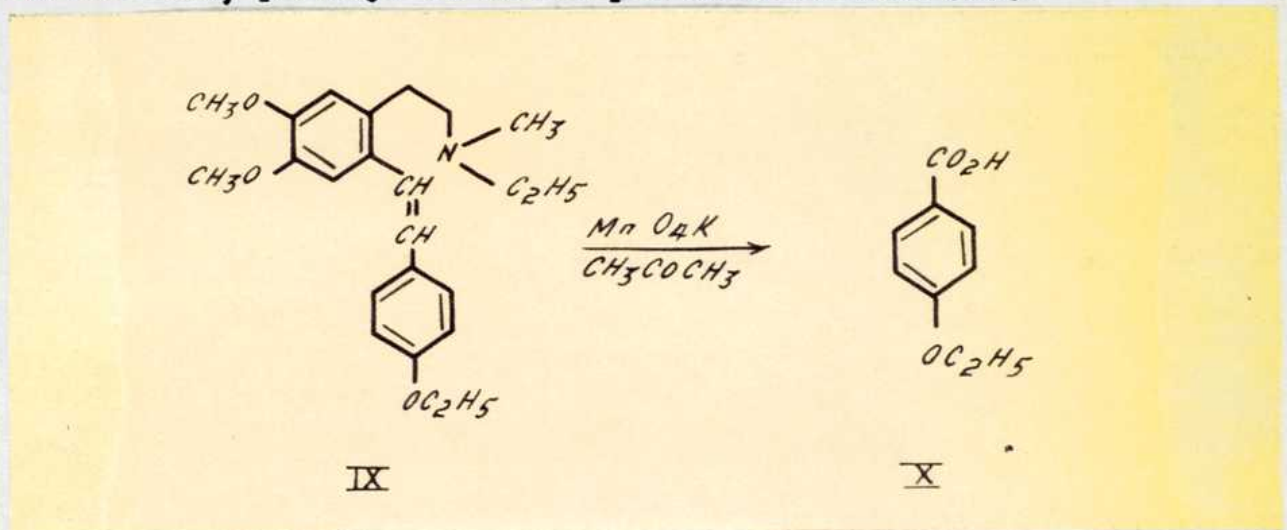
El iodometilato de V funde a 233-234°(VI) y por acción del hidróxido de potasio en metanol, desprende trimetilamina y se forma un compuesto de fórmula bruta $C_{19}H_{20}O_3$ (VII) que funde a 79-79,5°.-

Por oxidación de este compuesto en acetona, con permanganato de potasio, se obtuvieron los ácidos anísico (III) y m-hemipínico (VIII).-

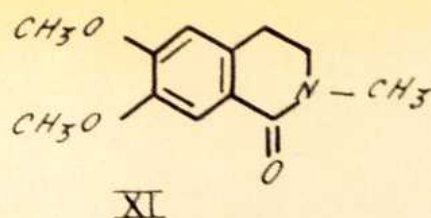
La obtención de estos ácidos demostraba que el producto que se obtiene al aplicarle a la O-metil armepavina dos reacciones de Hofmann sucesivas, es el 4,5,4'-trimetoxi-2-vinil estilbeno, y que aquélla es la 1-(4'-metoxibencil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina.-



La posición del hidroxilo fenólico fué confirmada porque la etilación de la armepavina con sulfato de etilo e hidróxido de sodio dió una des-O,N-dietil armepavina (IX), como un aceite, el que directamente oxidado con permanganato de potasio en acetona, produjo el ácido p-etoxibenzoico (X).-

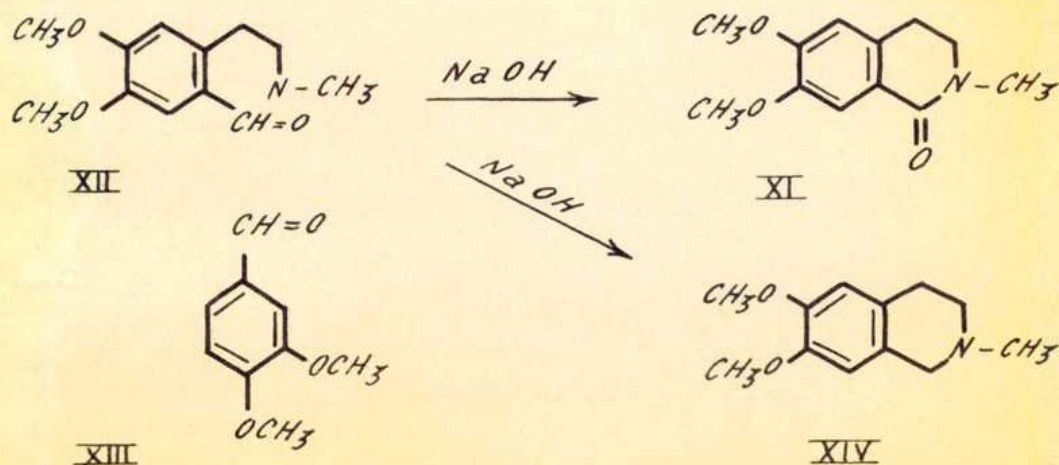


Finalmente la oxidación suave de la armepavina con permanganato de potasio en acetona permitió aislar la 1-ceto-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (XI), de punto de fusión: 124-125°.-

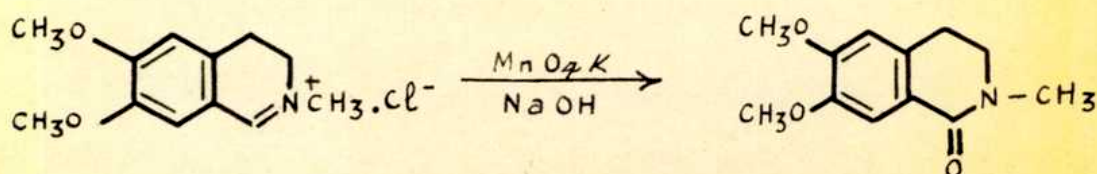


Este compuesto coincidía en sus propiedades con el obtenido por primera vez por F. Pyman (1909), al estudiar las reacciones de los productos de oxidación de la laudanosina. Al oxidar este alcaloide, Pyman separó dos productos que identificados resultaron ser los aldehidos 2- β -(N-metil etil)-4,5 dimetoxibenzoico (XII) y verátrico (XIII),-

Al tratar el primero de ellos con solución de hidróxido de sodio dió la reacción de Cannizzaro y los productos resultantes se ciclaron perdiendo agua, obteniéndose la 1-ceto-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (XI) y la 2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (XIV).-



Poco después el mismo autor, obtuvo la misma cetona isoquinolínica, por oxidación en medio alcalino del clorometilato de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (XV), confirmando su estructura.-



XV

Todos estos resultados hasta aquí resumidos, prueban que la armapavina (I) es la 1(4'-hidroxibencil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.-

Estos alcaloides poseen dos o tres benzilisoquinolónicas unidos por una, dos o tres ligaduras éteres. La posición y el número de éstas, ha servido para clasificar estos alcaloides en subgrupos.-

F. Davis (1932, 1934) indicó que estos alcaloides podían formarse en las plantas por deshidrogenación oxidativa de los alcaloides de epelaurina (XVI) o norcelaurina (XVII), seguida por la oxidación de algunos o todos los grupos hidroxilo y amino secundarios.-

La deshidrogenación se produce entre un grupo hidroxilo fenólico de una molécula de XVI o XVII y un hidrógeno metílico relativo de la otra molécula.-

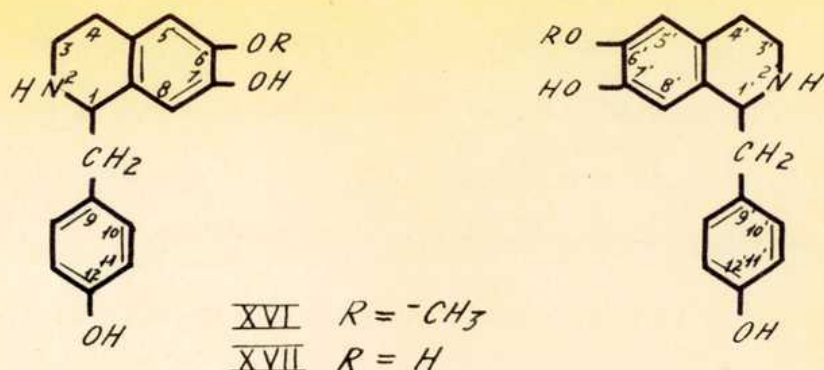
II.- Otras fuentes de la arnepavina

Según la bibliografía consultada, la arnepavina parece no hallarse presente en otras plantas. Sin embargo, en trabajos recientes, principalmente de Tomita y colaboradores, se ha encontrado que tanto la estructura de la arnepavina como la de su O-metil derivado se encuentran formando una parte de la molécula de un grupo de alcaloides de estructura más compleja, que constituyen la serie de los bisbenzylisoquinolínicos.-

Estos alcaloides poseen dos núcleos benzylisoquinolínicos unidos por una, dos o tres ligaduras etéreas. La posición y el número de éstas, ha servido para clasificar estos alcaloides en subgrupos.-

F. Faltis (1932,1941) indicó que estos alcaloides podían formarse en las plantas por deshidrogenación enzimática de dos moléculas de coclaurina (XVI) o morcoclaurina (XVII), seguida por la metilación de algunos o todos los grupos hidroxilos y amino secundarios.-

La deshidrogenación se produce entre un grupo hidroxilo fenólico de una molécula de XVI o XVII y un hidrógeno nuclear reactivo de la otra molécula.-



En el caso más simple el puente etéreo se forma entre el hidroxilo de la posición 12 de una molécula de XVI y el hidrógeno 11' de la otra molécula, para dar el esqueleto común a los alcaloides que poseen una sólo ligadura etérea.-

Además de este enlace, comúnmente se forma otro puente etéreo entre el hidroxilo de la posición 7 y el hidrógeno de la posición 8' de XVI o el hidrógeno de la posición 8 y el hidroxilo de la posición 7' de XVI, dando origen a la serie de la oxiacantina-berbamina. Las diferencias entre los miembros de esta serie radican en el grado de metilación y en el isomerismo estructural y óptico.-

La determinación de las estructuras de estos alcaloides ha sido de gran interés para muchos investigadores. Ninguno de estos alcaloides ha sido sintetizado hasta la fecha, pero estudios degradativos han mostrado con gran seguridad, las probables estructuras de los mismos.-

Recientemente, Tomita ha desarrollado un método que

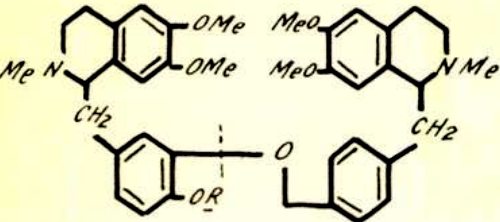
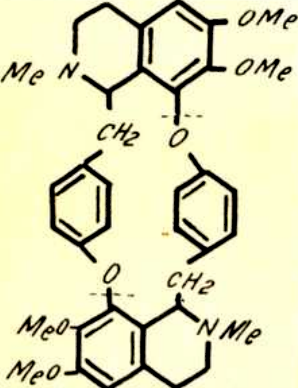
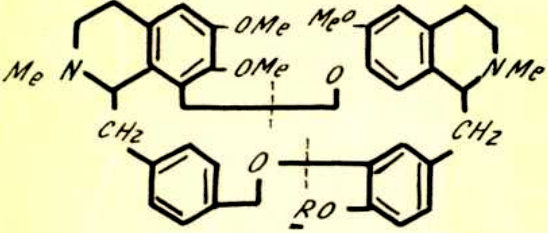
rompe solamente las ligaduras etéreas.-

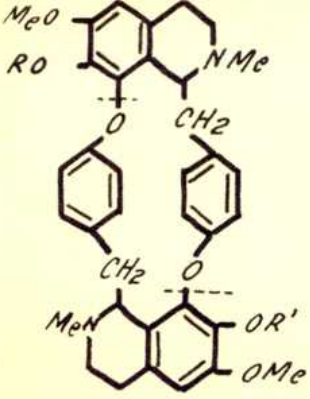
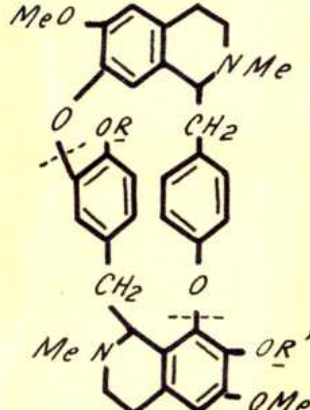
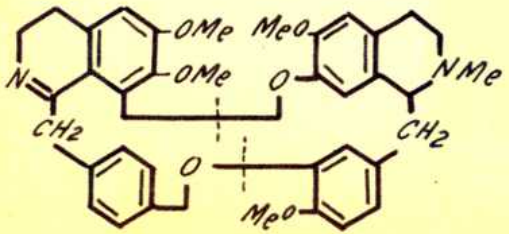
Cuando un alcaloide bisbencilisoquinolínico es metilado y luego sometido a la acción del sodio en amoníaco líquido, se forman dos fragmentos bencilisoquinolínicos que pueden separarse e identificarse.-

Por este método degradativo, se han resuelto numerosos problemas de isomerismo estructural y espacial de muchos de estos alcaloides, especialmente los de la serie de la oxiacantina-berbamina.-

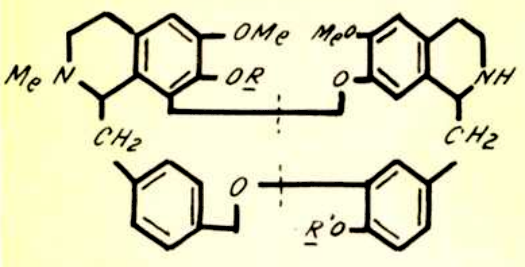
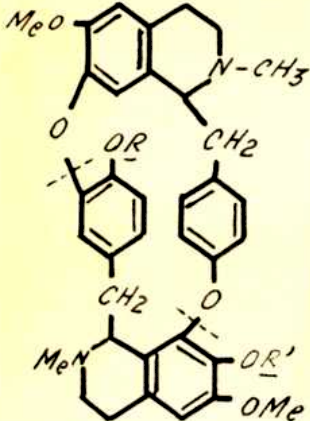
A continuación se suministra una lista de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, de los cuales se ha obtenido tanto la armepavina como su O-metil derivado, al aplicarles el método degradativo mencionado anteriormente.-

Es interesante destacar que se ha encontrado al isómero dextrorrotatorio de la armepavina formando una parte de la molécula de la O-metil repandina, O-metil oxiacantina y O,O'-dimetil trilobamina.-

Alcaloide Bisbencilisoquinolínico	Isómero obtenido	Autor
	<p>1-O-Metilarmepavina, p.f.: 62°; $[\alpha]_D^{25} = -81,7^\circ$</p> <p>1-armepavina p.f.: 145-146°; $[\alpha]_D^{25} = -105,3^\circ$</p>	<p>J. Inubushi y H. Niwa (1952)</p>
<p>R=Me O-Metil dauricina</p> 	<p>2 moléculas de 1-armepavina p.f.: 145-146° $[\alpha]_D^{25} = -109,1^\circ$</p>	<p>M. Tomita, E. Fuyita y F. Murai (1951)</p>
<p>Cicleanina</p> 	<p>d-armepavina p.f.: 145°</p>	<p>E. Fuyita y T. Saijoh (1952)</p>
<p>R=Me O-Metil repandina</p> <p>O-Metil oxiacantina (isómero óptico de la O-Metil repandina)</p>	<p>d-armepavina p.f.: 145-146°; $[\alpha]_D^{25} = 26,64^\circ$</p>	<p>E. Fuyita (1952)</p>

Alcaloide Bisbenciliisoquinolínico	Isómero obtenido	Autor
 <p>$R=R'=Me$; O,O'-Dimetil isochondrodendrina</p>	<p>1-armepavina p.f.: 149-150°; $[\alpha]_D^{25} = -105^{\circ}$</p>	<p>D.A.A. Kidd y J. Walker (1954)</p>
 <p>$R=R'=Me$; O,O'-Dimetil chondrocurina</p>	<p>1-O-Metilarmepavina (1)</p>	<p>I.R.C. Bick y P.S. Clezy (1953)</p>
 <p>Epistefanina</p>	<p>1-O-Metilarmepavina (2)</p>	<p>M. Tomita, J. Inubushi y K. Ito (1954)</p>

(1) y (2), reconocida como su iodometilato, de p.f.: 135°;
 $[\alpha]_D^{25} = -118,5^{\circ}$

Alcaloide Bisbencilisoquinolínico	Isómero obtenido	Autor
 <p>$R=R'=Me$ 0,0'-Dimetil trilobamina</p>	<p>d-armepavina p.f.: 144-145°; $[\alpha]_D^{15} = +116,7^{\circ}$</p>	<p>M. Tomita, J. Inubushi y K. Ito (1955)</p>
 <p>$R=R'=Me$ Dimetil 1-Bebeerina</p>	<p>1-O-Metilarmepavina</p>	<p>D.A.A. Kidd y J. Walker (1953)</p>
<p>0,0'-Dimetil curina (isómero óptico de la dimetil d-bebeerina)</p>	<p>1-O-Metilarmepavina (1)</p>	<p>D.A.A. Kidd y J. Walker (1954)</p>

(1) Reconocida también por I.R.C. Bick y P.S. Clezy (1953), como su iodometilato, de p.f.: 135°; $[\alpha]_D^{20} = -118,1^{\circ}$

III.- Síntesis del alcaloide racémico

La armepavina ha sido sintetizada en dos oportunidades, en una de ellas por Marion y colaboradores (1950) y en la otra por Tomita y Yamaguchi (1953), en la forma que se indicará más adelante.-

En ambas ocasiones se obtuvo el alcaloide racémico, no consiguiéndose la separación del mismo en sus isómeros ópticos.-

El deseo de efectuar la resolución de la armepavina racémica, nos condujo a efectuar una nueva síntesis de este alcaloide, por un método distinto a los empleados anteriormente, protegiendo el grupo fenólico por benzoilación, durante las distintas etapas de la misma.-

Hemos comprobado la efectividad de esta forma de protección de grupos fenólicos, al arribar en nuestra penúltima etapa de síntesis a la (\pm) benzoilarmepavina que da reacción negativa de fenoles (reacción de Millon).-

La elección del método empleado tuvo una razón especial, que fué también el motivo de realizar otra síntesis más de este alcaloide. Tomita no realizó el desdoblamiento de la

armepavina en sus isómeros ópticos y Marion dice haberlo intentado sin resultados.-

Los derivados benzoylados racémicos de alcaloides fenólicos del grupo de la benzilisoquinolina han resultado por lo menos en dos casos de fácil desdoblamiento en sus isómeros ópticos.-

Frydman, Bendish y Deulofeu (1958), desdoblaron la (\pm)benzoyl-laudanina y la (\pm)benzoylpseudocodamina con facilidad, por el empleo sucesivo de los ácidos d- y l-tartáricos.-

Por una hidrólisis ácida ulterior, sumamente sencilla del grupo benzoylo, se pasó a las bases ópticamente activas.-

Si bien en el caso de la (\pm)pseudocodamina no existían antecedentes en la literatura, Späth y Burger (1926), manifiestan no haber podido desdoblar la laudanina por el empleo de los ácidos habituales.-

Cuando se comenzó esta síntesis de la (\pm)armepavina, se tenía la esperanza de que el derivado benzoylado racémico, resultaría de fácil desdoblamiento. No ocurrió así, aunque sin embargo variando los ácidos empleados se llegó a encontrar la posibilidad de hacerlo.-

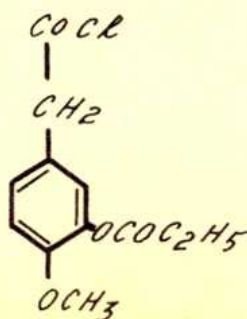
La primera síntesis de la armepavina racémica fué efectuada, quince años después de su aislamiento, por L. Marion, L. Lemay y V. Portelance (1950), siendo de especial inte

rés la forma en que se introdujo el hidroxilo fenólico.-

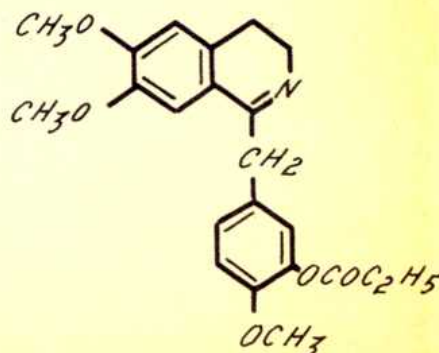
Debido a la fácil oxidación de los hidroxilos fenólicos, es necesario proteger a los mismos durante las distintas etapas de la síntesis de estos alcaloides de naturaleza fenólica.-

Las formas comúnmente empleadas para la protección de estos grupos son: la carbetoxilación, bencilación y benzilación.-

El primero de estos métodos fué utilizado por Späth y Lang (1921) en la síntesis de la laudanina: el cloruro del ácido carbetoxihomoisovainílico (XVIII) fué condensado con la homoveratrilamina y la amida resultante fué ciclada en solución de tolueno con pentóxido de fósforo a la 1(carbetoxiisovainilil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (XIX). El clorometilato de esta base fué reducido con cinc y ácido clorhídrico y simultáneamente hidrolizado el grupo carbetoxi, obteniéndose la laudanina.-



XVIII

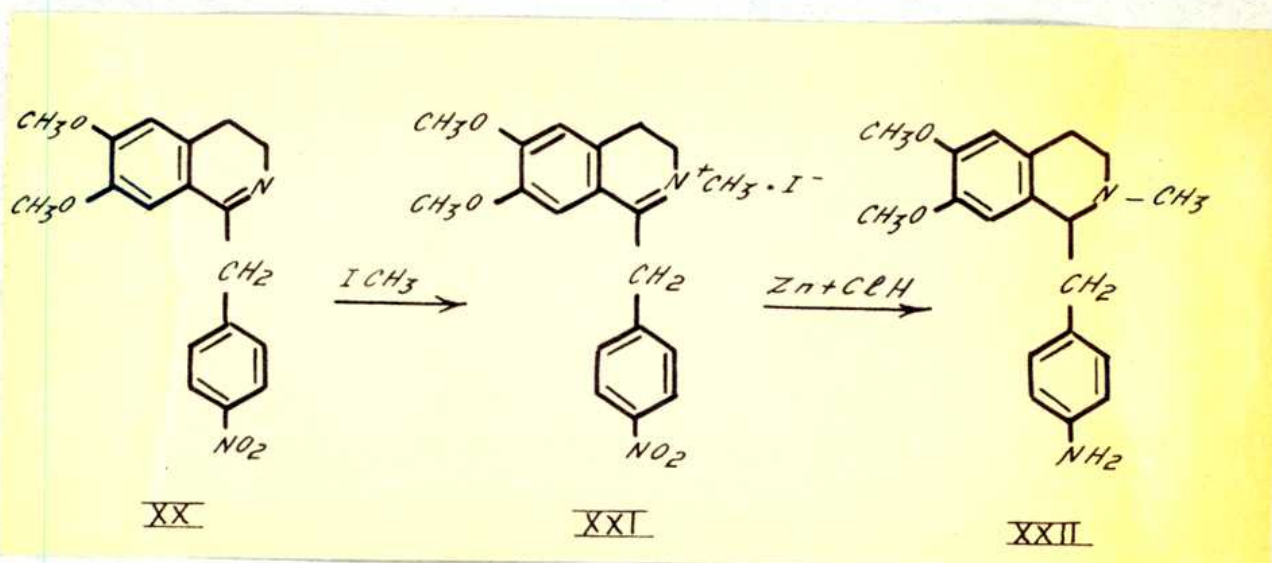


XIX

El segundo de estos métodos, la bencilación, es utilizado frecuentemente, puesto que el grupo hidroxilo es fácilmente regenerado por acción del ácido clorhídrico o por hidrogenólisis. Fué empleado por K. Kratzl y G. Billek (1951) en la síntesis de la (\pm) coclaurina y por Tomita y Yamaguchi (1953) al sintetizar la (\pm) armepavina.-

El grupo fenólico también se protege por benzoilación, siendo regenerado en el momento oportuno mediante una hidrólisis ácida. Fué utilizado en la síntesis de la laudanina y la (\pm) pseudocodamina por B. Frydman, R. Bendish y V. Deulofeu (1958).-

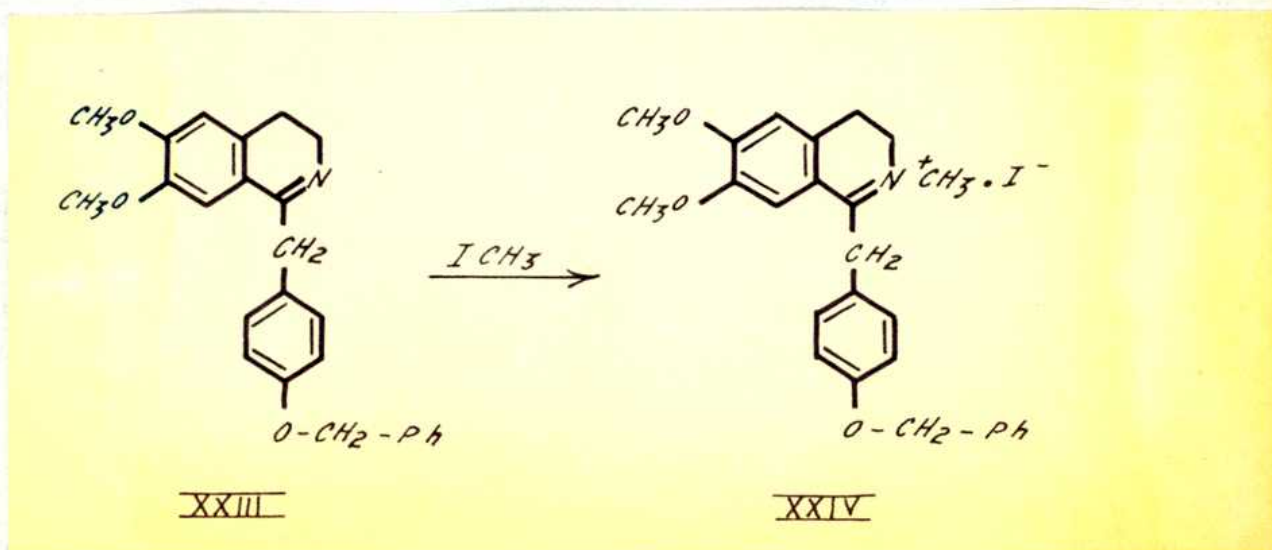
En la síntesis efectuada por Marion y colaboradores (1950) el hidroxilo se introduce recién en la última etapa de la síntesis y se desarrolla de acuerdo con el siguiente esquema:



El cloruro de p-nitrofenilacetilo fué condensado con la homoveratrilamina y la amida resultante ciclada con oxiclórico de fósforo en cloroformo al derivado dihidroisoquinolínico correspondiente (XX). El iodometilato de éste (XXI), se redujo con cinc en medio de ácido clorhídrico al tetrahidro compuesto (XXII), que fué diazotado y luego la sal de diazonio descompuesta al fenol correspondiente (I), por calentamiento con ácido sulfúrico diluído. La (±)armepavina así obtenida funde a 166°.-

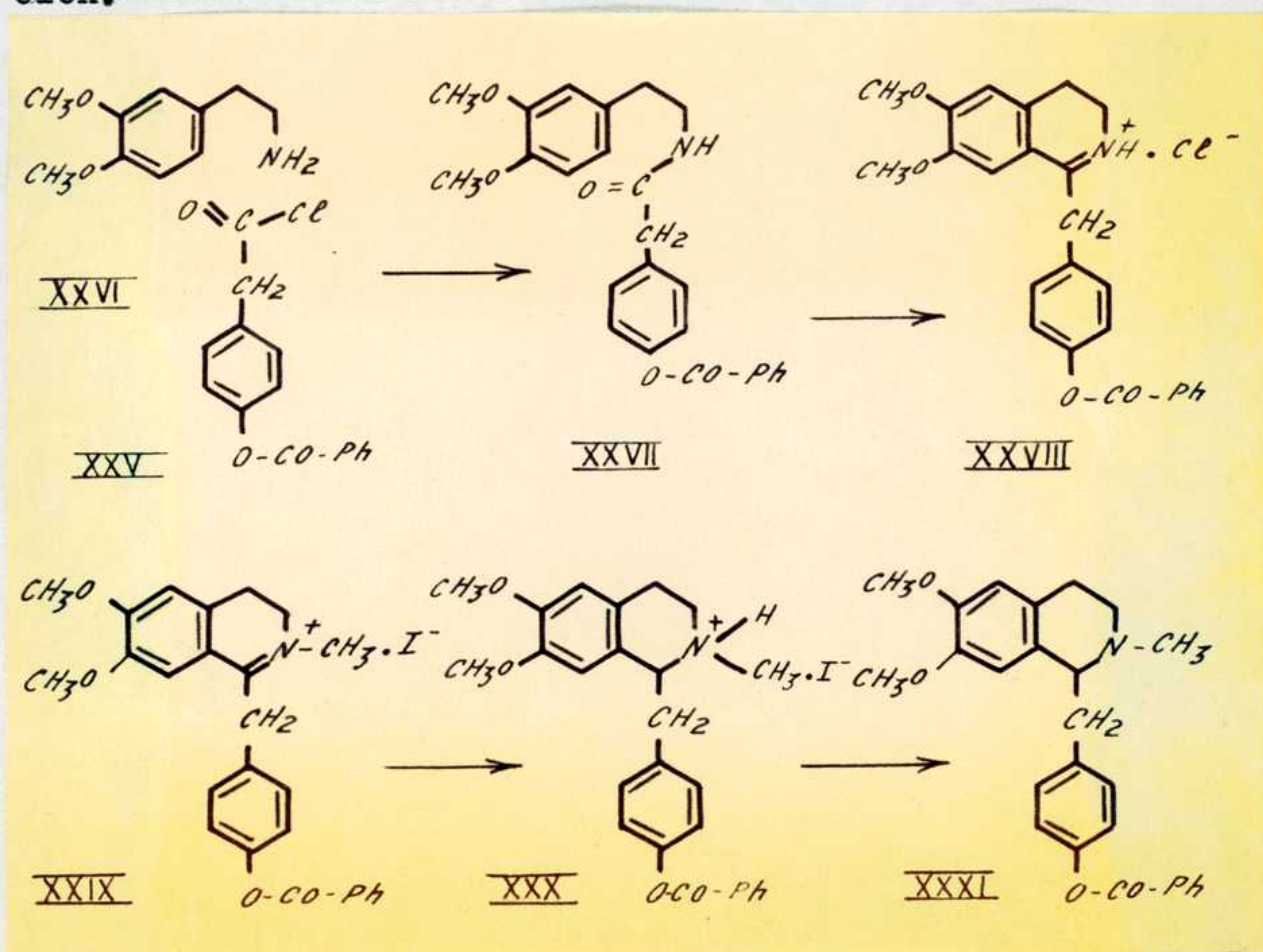
La identidad de la base sintética con el alcaloide natural fué confirmada por la comparación de los productos de oxidación y de los productos de las reacciones de degradación de Hofmann, similares a las ya descritas para el alcaloide natural.-

Tomita y Yamaguchi (1953) realizaron una segunda síntesis del alcaloide, protegiendo el hidroxilo fenólico durante las diversas etapas de la síntesis por bencilación:



La homoveratrilamina fué condensada con el cloruro de p-benciloxifenilacetilo y la amida así obtenida, fué ciclada al derivado dihidroisoquinolínico (XXIII) por acción del oxiclорuro de fósforo en tolueno. El iodometilato de este derivado (XXIV), fué reducido y debencilado simultáneamente con cinc y ácido clorhídrico a la (\pm) arnepavina, cuyo punto de fusión coincide con el obtenido por Marion y colaboradores.-

La síntesis de la (\pm) arnepavina realizada por nosotros, se basa en la obtención del núcleo isoquinolínico por una reacción de Bischler-Napieralski con la amida apropiada, pero se diferencia de las dos anteriores en que la protección del grupo fenólico de la arnepavina se efectúa por benzoilación.-



El cloruro del ácido p-benzoiloxifenilacético (XXV) fué condensado en cloroformo con la homoveratrilamina (XXVI). La amida así obtenida (XXVII), se transformó en el clorhidrato de la dihidroisoquinolina (XXVIII) mediante la reacción de Bischler-Napieralski, efectuada en cloroformo con pentacloruro de fósforo y con 80% de rendimiento. La base del clorhidrato XXVIII fué metilada en el nitrógeno con bduro de metilo y el iodometilato resultante (XXIX), fué reducido fácilmente en solución etanólica, empleando platino Adams como catalizador. Se produce así el iddhidrato de (±) benzoilarmepavina (XXX) del que se aisla la base correspondiente (XXXI) con facilidad.

La hidrólisis del benzoílo en medio de ácido clorhídrico concentrado produjo (±)armepavina (I), idéntica en sus propiedades a las obtenidas por Marion y Tomita.-

De la base racémica se prepararon el oxalato por el método usual y cuyo punto de fusión, 211-212° coincide con el dado por Tomita, el iodometilato de la O-metilarmepavina, y un picrato y un iodometilato no descriptos.-

Para confirmar la estructura de la (±) armepavina, Marion y colaboradores (1950), obtuvieron el O-metil derivado del alcaloide racémico, como paso previo a las reacciones de degradación de Hofmann ya descriptas en la primera parte de esta tesis. Estos autores señalan un punto de fusión de 92°

para la (\pm) O-metilarmepavina. Como confirmación, además de los resultados de los análisis, prepararon también el iodo-metilato de la (\pm)O-metilarmepavina, para el que dan un punto de fusión de 135-136° y los datos de la determinación de carbono, hidrógeno y nitrógeno.-

Poco después, en 1953, Tomita y Yamaguchi encontraron al aplicar la reacción de clivaje de los puentes etéreos a muchos alcaloides bisbencilisoquinolínicos, que tanto la d- o l-O-metilarmepavina aislada por ellos así como la O,O,N-trimetilcocclaurina (O-metilarmepavina) derivada de la (\pm) cocclaurina, tenían el mismo punto de fusión: 62°.-

Para aclarar esta discrepancia sintetizaron la (\pm)armepavina de acuerdo al esquema señalado en la segunda parte de este trabajo, y cuyo O-metil derivado funde a 62,5-63°.-

Como el punto de fusión mezcla de esta sustancia con la O,O,N-trimetilcocclaurina, obtenida por metilación de la (\pm)cocclaurina no les produjo depresión, afirman estos autores que el punto de fusión correcto para la O-metilarmepavina es 62,5-63°. No suministran los resultados del análisis de este derivado.-

Sin embargo, nuestra (\pm)armepavina produjo por metilación con diazometano en condiciones similares a la preparación de Tomita, un O-metil derivado de punto de fusión 90

92° (que no dió la reacción de fenoles con el reactivo de Millon). El iodometilato obtenido a partir de esta sustancia funde a 135°. Estos valores concuerdan con los datos suministrados por Marion.-

Resulta prácticamente imposible la solución definitiva de este problema sin la comparación directa de las distintas muestras.-

Cuadro comparativo de las reacciones de coloración de

la (-)armepavina con la laudanina y (+)pseudocodamina (1)

	Cloruro férico	Acido nítrico	Acido sulfúrico	Reactivo de Millon	p-nitroanil. diazotada	Folin- Ciocalteu	Mandelin
(-)armepavina	incoloro	anaranjado	incoloro	rojo	copula	azul	verde viran- do a marrón
(±)pseudoco- damina	-----	-----	-----	negativo	copula	azul	-----
laudanina	verde- azulado	rojo	rojo	negativo	copula	azul	-----

(1) B. Frydman, R. Bendisch y V. Deulofeu (1958)

IV.- Espectros infrarrojo y ultravioleta de la (±)armepavina

Las bandas de absorción más importantes del espectro infrarrojo de la (±) armepavina pueden interpretarse de la siguiente forma:

La banda en los 2860 cm^{-1} corresponde a la absorción del mujol y puede cubrir una banda de un grupo hidroxilo muy asociado.-

No se observan bandas correspondientes al hidroxilo libre (3650-3590 cm^{-1}), ni de hidroxilo en unión hidrógeno intermolecular (3450-3200 cm^{-1}) o intramolecular (3570-3450 cm^{-1}).

La banda ancha y débil en los 2508-2514 cm^{-1} podría corresponder a una probable asociación del hidroxilo fenólico del tipo:

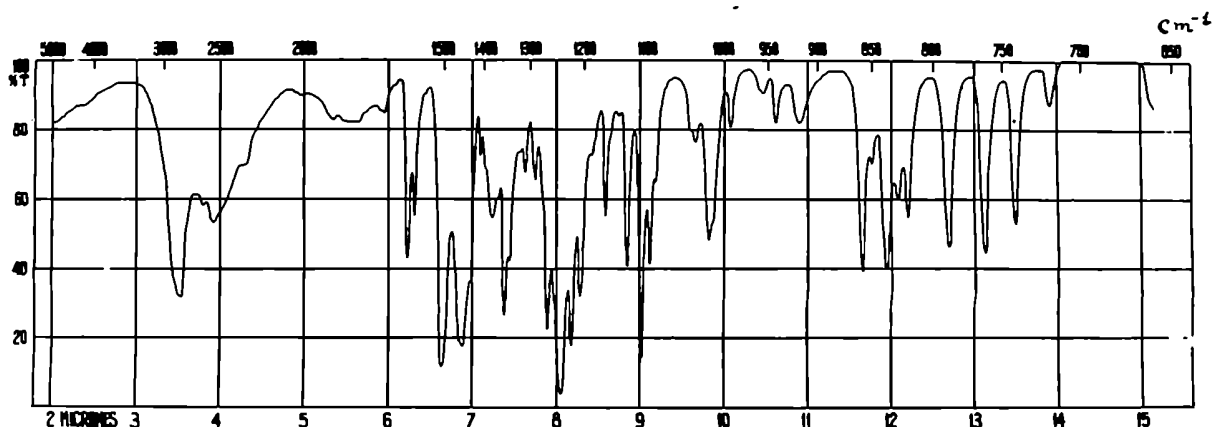


El grupo de bandas en 1225, 1243 y 1267 cm^{-1} se ha asignado al enlace C-O, aunque también en esa región, una de ellas podría ser de deformación del hidroxilo y que otros autores atribuyen a la región de los 1350 cm^{-1} (la (±) armepavina posee una banda de absorción intensa en 1352 cm^{-1}).-

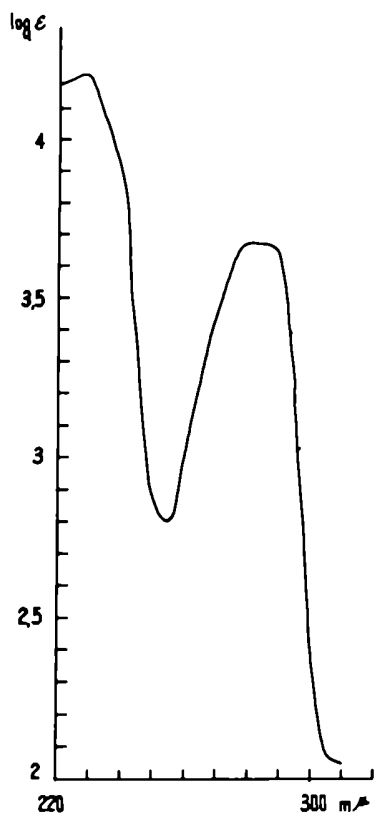
En las zonas de los 730 a 870 cm^{-1} , 1450 y 1560 cm^{-1} se observan las bandas aromáticas:

La de 861 cm^{-1} corresponde indudablemente a los dos hidrógenos para de las posiciones 5 y 8 del núcleo tetrahidro isoquinolínico.- Esta misma banda parece corresponder a la que aparece a los 866 cm^{-1} en el espectro infra-rojo de la alocriptopina y a los 864 cm^{-1} en la fagarina II, alcaloides que poseen en sus estructuras hidrógenos aromáticos en posición para (J. Comín y V. Deulofeu, 1959). Un poco desplazada de la región asignada, se encuentra otra banda a los 851 cm^{-1} que correspondería a la banda de los 846 cm^{-1} de la alocriptopina y que fué también asignada a hidrógenos para.-

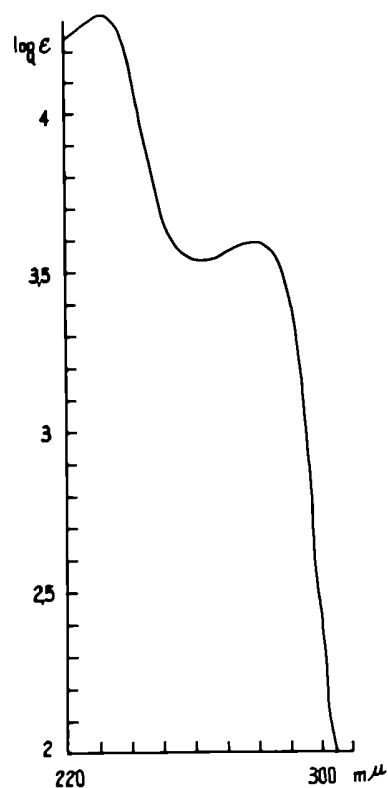
En la región de los $800\text{-}860\text{ cm}^{-1}$ que se asigna a dos átomos de hidrógenos vecinos en un núcleo aromático, se encuentra una banda a los 822 cm^{-1} que correspondería a los pares de hidrógenos orto $2'$ y $3'$ y los $5'$ y $6'$ del núcleo benzoilo. Esta banda característica se presenta en la alocriptopina, que empleamos como compuesto de referencia a los 812 cm^{-1} .-



Espectro infra-rojo de la (+)armepavina



(±) arnepavina



(±) benzoilarnepavina

Los espectros ultravioleta de la (±) arnepavina y (±) benzoilarnepavina observados en etanol, se muestran muy similares.-

Ambas sustancias presentan dos máximos siendo uno de ellos muy intenso:

(±) arnepavina: $\lambda_{\text{máx.}}$ 282 m μ y 227,5 m μ (log ϵ : 3,72 y 4,20)

(±) benzoilarnepavina: $\lambda_{\text{máx.}}$ 282 m μ y 232 m μ (log. ϵ : 3,59 y

4,31.

Es interesante señalar que los máximos intensos que aparecen en la armapavina a los 227,5 $m\mu$ y en su benzoil derivado a los 232 $m\mu$, no se presentan en los espectros ultravioleta de la laudanina y (+)pseudocodamina, cuyos únicos máximos coinciden en los 284 $m\mu$. Aparentemente la observación del máximo intenso que aparece en longitudes de onda muy corta para nuestro alcaloide, está condicionado para los alcaloides mencionados anteriormente al límite de observación del espectrógrafo utilizado.-

La banda intensa de la armapavina de los 227,5 $m\mu$ parece deberse a su porción bencílica pues el espectro ultravioleta del ácido p-hidroxifenilacético señala una banda intensa a los 226 $m\mu$. Este mismo máximo se desplaza para el ácido benzoilado a los 230 $m\mu$. (la benzoilarmapavina se encuentra a los 232 $m\mu$)

Por lo tanto consideramos que el otro máximo es representativo del núcleo tetrahidroisoquinolínico sustituido.-

V.- Separación de la (\pm) benzoilarmepavina en sus isómeros
ópticos

El método por nosotros utilizado para la separación de la base racémica en sus isómeros ópticos es el de conversión en sus diastereoisómeros.-

Este método, presenta en la práctica algunas dificultades que hacen fracasar a veces la resolución de una modificación racémica:

a) Las sales diastereoisómeras pueden separarse como aceites, no cristalizables, fracasando entonces la resolución. Este caso se nos presentó al emplear en uno de nuestros intentos, a la N-acetil l-leucina como agente resolutor. En los distintos solventes utilizados para tal fin no pudo lograrse una sal cristalina.-

b) Los dos componentes pueden formar un diastéreo-compuesto (denominado a veces sal parcialmente racémica). Esto sucede cuando la temperatura de transición a la cual este compuesto se disocia en la mezcla de sus sales yace fuera del rango de temperatura en el cual puede ocurrir la cristalización y además posee menor solubilidad que cualquiera de

los componentes diastereoisómeros.-

El empleo del ácido D-tartárico como agente resolutivo de la (+) benzoilarmepavina, en los distintos solventes utilizados, puede incluirse en este caso, puesto que las bases aisladas de sus sales mostraron siempre poder rotatorio nulo. Además los resultados de los análisis demostraron que contrariamente a lo esperado se formaba la sal neutra.-

c) Las dos sales diastereoisómeras pueden tener tan escasa diferencia de solubilidad que la resolución, aunque posible teóricamente, se hace en la práctica muy tediosa. Tales son los resultados obtenidos en nuestro caso al emplear los ácidos (-)quínico y (-)málico. La base separada de la sal obtenida con el primero de ellos dió un poder rotatorio de $+6^{\circ}$ y si bien con el empleo de este último se lograron valores mucho más elevados (de aproximadamente -60°), estos no se mostraron reproducibles.-

d) Cuando por ejemplo una de las sales diastereoisómeras es considerablemente menos soluble que la otra, puede obtenerse pura luego de pocas cristalizaciones, y de ella regenerar el isómero correspondiente en la forma usual.-

Sin embargo, la sal más soluble que permanece en las aguas madres, está contaminada con una pequeña cantidad de la anterior y es difícil obtener el isómero restante en forma ópticamente puro. Para lograrlo es posible a veces en

contrar : otro solvente en donde se inviertan las solubilidades, resultando que la sal más soluble pasa a ser la menos soluble purificándose por cristalización del mismo solvente.-

Otro método fué desarrollado por Marckwald (1896) y consiste en que las sales:

(+)A.(-)B y (-)A.(+)B, así como (-)A.(-)B y (+)A.(+)B (1) son enantiomórficas y poseen la misma solubilidad. Luego, si la base parcialmente resuelta enriquecida en uno de los isómeros, por ejemplo el (+)B, obtenida según d), se combina con la antípoda óptica del ácido utilizado en primera instancia, la sal enantiomórfica menos soluble es (-)A.(+)B, y cristaliza primero de la solución. De esta sal se aísla el isómero (+)B por los métodos usuales, quedando completada en esta forma la resolución.-

Para realizar la resolución de una base por este último método, es necesario disponer de ambas formas, dextro y levorrotatorias, en estado ópticamente puras del ácido a utilizarse.-

Este método, que fué empleado por nosotros con los ácidos di-p-toluil D- y L-tartáricos, se ve restringido por

(1) Se representa con A y B al ácido y la base respectivamente y con los signos (+) y (-) a los isómeros dextro y levorrotatorios.-

esta última condición a un grupo muy reducido de los mismos.-

Para obtener los isómeros del ácido anteriormente mencionado, se racemizó primero el ácido D-tartárico. La resolución de éste se realizó por el método de Marckwald (1896), empleando d-cinconina, y siguiendo la purificación del L-tartrato de (+)-cinconina por su poder rotatorio hasta el valor de $+135,8^{\circ}$, de acuerdo al trabajo de J. Read y W.G. Reid (1928).

Los ácidos di-p-toluil D- y L-tartáricos se prepararon por el método señalado por A. Stoll y A. Hoffmann (1943):

1 mol del ácido D- o L-tartárico y 3 moles de cloruro de p-toluido se calentaron sobre baño de aceite a 120° . A esta temperatura comenzó a desprenderse ácido clorhídrico, pasando en el transcurso de los primeros 30 minutos todo el ácido tartárico en solución. La reacción se completó calentando dos horas más a 140° . La masa cristalina que precipitó en el comienzo de la operación anterior, consiste en el anhídrido de los ácidos di-p-toluil D- o L-tartárico conjuntamente con el exceso de ácido toluico. Los anhídridos fueron purificados por maceración con benceno frío y recristalización de xileno y acetato de etilo hasta obtener un punto de fusión y poder rotatorio de acuerdo a los descriptos en la literatura.

Las hidrólisis de los anhídridos se realizaron calentando a reflujo el anhídrido con cinco veces su peso de acetona purificada, que contenía un 5% de agua. Por evapora-

ción de la acetona se obtenía el ácido en forma aceitosa, que guardado en desecador se volvía friable pero no cristalino. La disolución de este producto de benceno daba por enfriamiento sólidos no cristalinos. Para su obtención en forma cristalina, se trató el residuo de evaporación de la acetona con un exceso de benceno, destilándose el mismo a presión ordinaria, eliminando en esta forma aceotrópicamente el agua que podía retener el ácido. Luego el residuo obtenido de esta manera, pudo recrystalizarse normalmente, mostrando los ácidos un punto de fusión y un poder rotatorio concordantes con los suministrados por Stoll y Hofmann.-

De los múltiples intentos realizados para desdoblar la benzoilarmepavina racémica, los mejores resultados se obtuvieron con los ácidos mencionados anteriormente.-

Mediante el empleo del ácido di-p-toluil D-tartárico ($[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$) sobre la benzoilarmepavina racémica, en etanol 96° , se obtuvo luego de tres cristalizaciones del mismo solvente la sal ácida del isómero dextrorrotatorio: di-p-toluil D-tartrato de (+) benzoilarmepavina, en forma de agujas incoloras de punto de fusión 170° (desc.) y $[\alpha]_D^{20} +60,6$ (c: 0,44 en cloroformo).-

De esta sal se separó la (+) benzoilarmepavina, que luego de recrystalizarla de etanol 60° , fundió a $110-111^\circ$ y mostró un poder rotatorio de $[\alpha]_D^{20} +115,8^\circ$ (c: 0,57 en cloro-

formo).-

La pureza de este isómero fué confirmada por comparación de los máximos y de los valores $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ de su espectro ultravioleta con el de la benzoilarmepavina racémica.-

La hidrólisis de este isómero realizada a 70°, en ácido clorhídrico concentrado (d: 1,19) durante 45 minutos, produjo una (+) armepavina, que se purificó transformándola en el oxalato y recristalizando esta sal de etanol absoluto varias veces. Luego se disolvió en agua y por alcalinización con amoníaco diluído (5%) se obtuvo el isómero mencionado anteriormente en forma de agujas que contienen una molécula de agua de cristalización. El agua de cristalización fué removida secándola al vacío sobre pentóxido de fósforo a 60°.- El alcaloide se cristalizó luego de benceno-éter de petróleo (60-70°). Se obtienen prismas alargados de punto de fusión 142-143° y $[\alpha]_D^{20} +96$ (c:0,44 en cloroformo).-

De las aguas madres de la preparación de la sal anterior se recuperó la (-)benzoilarmepavina ópticamente impura, que combinada con la cantidad requerida para formar la sal ácida del ácido di-p-toluil L-tartárico ($[\alpha]_D^{20} +138$) en etanol 96° produjo la sal enantiomórfica: di-p-toluil L-tartrato de (-)benzoilarmepavina, de punto de fusión 170° y $[\alpha]_D^{20} -60,40$ (cloroformo), de la cual se obtuvo (-)benzoilarmepavina de p.f. 110-111° y $[\alpha]_D^{20} -120$ °.-

Este isómero hidrolizado en condiciones análogas a su antípoda óptica produjo una (-)armepavina que luego de recristalizada fundió a 142° y mostró un poder rotatorio de -98° ($c: 0,48$, en cloroformo).-

Los valores de punto de fusión y poderes rotatorios de los dos isómeros concuerdan entre sí, dentro del límite del error experimental y son los mayores obtenidos dentro de una serie de experiencias.-

Si comparamos el poder rotatorio obtenido (-98°) con el de -105° tomado como promedio de los datos correspondientes al isómero levógiro de las armepavinas que se obtienen de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, y admitiendo que la única impureza fuera el isómero dextrorrotatorio, nuestro alcaloide tendría una pureza óptica 98%. -

Konowalowa, Junnusoff y Orechhoff señalan para el isómero natural obtenido por ellos un poder rotatorio de $-118,7^{\circ}$. Una revisión de los cálculos, con los datos expresados en su publicación: $0,1280$ y de sustancia disueltos en 11 cm^3 de cloroformo: $l = 1$ y $\alpha_s = -1,20$, indican de acuerdo a la fórmula habitual:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha_s \times 100}{c \times l} = \frac{(-1,20) \times 100}{1,163 \times 1} = -103,1^{\circ}$$

Este valor de $-103,1^{\circ}$ concuerda mejor con los valores señalados en las tablas del Capítulo II; pero no descarta

mos la posibilidad de un error de imprenta en alguno de los valores indicados en esta publicación, y que participan en el cálculo del poder rotatorio.

VI.- Parte experimental

Acido p-aminofenilacético:

Se siguió la técnica de R. Robertson (1944).-

20 g de ácido p-nitrofenilacético se agregaron lentamente y con agitación a 400 ml de amoníaco 6 N (densidad: 0,95). La suspensión de p-nitrofenilacetato de amonio se saturó con ácido sulfhídrico, manteniendo la temperatura por debajo de los 50° y luego se hirvió suavemente a reflujo bajo campana hasta que el exceso de amoníaco y ácido sulfhídrico se eliminaron casi por completo. En esta etapa la suspensión se disolvió rápidamente, tomando la solución un tono rojo oscuro, luego comenzó a precipitar azufre y finalmente el color de la solución viró al amarillo.-

Para eliminar el azufre, se filtró la solución, agregándose luego al filtrado aún caliente 8 ml de ácido acético, precipitando el ácido p-aminofenilacético.-

Se obtuvieron 14,8 g de p.f.: 196-198°.

Para eliminar rastros de azufre, se recrystalizó el producto de 150 ml de agua, obteniéndose 12,8 g ,

p.f.: 198-199^o.-

De las aguas madres por concentración a pequeño volumen se recuperaron 1,6 g de p.f.: 198-199^o. Rendimiento total: 14,4 g (86%). El Organic Synthesis da un rendimiento de 83-84% y un punto de fusión de 199-200^o.-

Acido p-hidroxifenilacético:

20 g de ácido p-aminofenilacético se disolvieron en 200 ml de ácido sulfúrico al 50%, la solución se enfrió a 0^o y la suspensión del sulfato correspondiente se diazotó con 9,2 g de nitrito de sodio disueltos en 50 ml de agua, cuidando que la temperatura no sobrepasara los 5^o.-

A continuación se descompone la solución de la sal de diazonio agregándola lentamente a 250 ml de ácido sulfúrico 2 N calentados a ebullición. Luego se continúa la misma hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. Se enfría primero a temperatura ambiente y luego en heladera durante la noche, precipitando en esta forma el ácido p-hidroxifenilacético. Se filtra, se seca lo mejor posible en el buchner y se lava con unos mililitros de agua helada. Se obtuvieron 15,6 g de p.f.: 136-141^o.-

Las aguas madres se extrajeron con éter, los extractos etéreos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se llevaron a sequedad destilando

el éter a presión reducida: 2,9 g, p.r.: 146-152°.-

La totalidad del producto crudo (18,5g) se recrystalizó una vez de éter etílico-éter de petróleo (60-70°), filtrando en caliente con un poco de carbón.-

Se obtuvieron 16,2 g (81%), p.f.: 150-152°.-

Clarke (1949) da un punto de fusión de 148°; Späth (1941) da para el ácido sublimado un punto de fusión de 153-154°.-

Ácido p-benzoiloxifenilacético:

5 g de ácido p-hidroxifenilacético se disolvieron en 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 6%, la solución se enfrió a 0° y luego se le añadió de golpe 3,8 ml de cloruro de benzoilo. La solución se agitó hasta completar la benzoilación (3 horas). En esta etapa se formó un precipitado blanco cristalino, que muy posiblemente correspondía a la sal de sodio del ácido p-benzoiloxifenilacético.

Una vez finalizada la agitación, se añadió agua hasta total disolución del precipitado, luego se acidificó la solución fría con ácido clorhídrico 2N hasta pH 3, precipitando el ácido benzoilado que se filtró y lavó con unos mililitros de agua.-

Para eliminar rastros de ácido benzoico, se suspendió el sólido en 50 ml de agua, se calentó a ebullición

y se filtró el ácido benzoilado insoluble en caliente.-

Se obtuvieron: 6,3 g (75%), p.f.: 155-156°, que pueden utilizarse sin mayor purificación para la preparación del cloruro.-

Para análisis fué recristalizado varias veces de etanol, obteniéndose prismas alargados de punto de fusión : 156-157°.-

Calculado para $C_{15}H_{12}O_4$: C, 70,32%; H, 4,77 %.

Encontrado: C, 70,55%; H, 4,66%.

El ácido es muy soluble en acetato de etilo y acetona; soluble en éter etílico; cloroformo, etanol, y metanol; poco soluble en éter de petróleo (60-70°).-

Cloruro de p-benzoiloxifenilacetilo:

5 g de ácido p-benzoiloxifenilacético se calentaron a reflujo con 12,5 ml de cloruro de tionilo durante 3 horas en baño de aceite a 110°. El ácido se disuelve fácilmente en el cloruro de tionilo a los 50°, formando una solución incolora y transparente.-

Finalizado el calentamiento, se evaporó el exceso de cloruro de tionilo por destilación a presión reducida, quedando un residuo cristalino blanco, que se colocó en desecador con potasa para eliminar los rastros del reactivo.-

Se obtienen 5,3 g (96%), p.f.: 82-87,5°.-

Recristalizado para análisis de benceno-éter de petróleo (60-70°) anhidros, tres veces, funde a 90-92°.-

Calculado para $C_{15}H_{11}O_3Cl$: Cl, 12,90%

Encontrado: Cl, 12,40%

4-Benzoiloxifenil-N-2-(3,4-dimetoxifenil) etilacetamida:

10 g de cloruro de p-benzoiloxifenilacetilo se disolvieron en 40 ml de cloroformo purificado y anhidro, se enfrió a 0° y luego se añadió lentamente y con agitación a una solución de 6,6 g de 3,4-dimetoxifeniletilamina, disueltos también en 40 ml de cloroformo y enfriados a 0°.-

Durante esta operación se mantuvo la temperatura de la solución clorofórmica debajo de 5°. Finalizada la misma, luego de dejar a 0° durante 10 minutos, se lavó la solución clorofórmica con 40 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N, luego tres veces con 20 ml de ácido clorhídrico 2 N y finalmente con agua.-

Los extractos clorofórmicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se eliminó el cloroformo a presión reducida, obteniéndose un residuo cristalino blanco de la amida.-

Se obtienen 13,7 g, p.f. 130-141°, que recristalizados de 50 ml de etanol producen 11,9 g (78%), p.f.: 140-142°.-

Para análisis, se recristalizó varias veces de etanol, obteniéndose agujas blancas de punto de fusión: 142-143°.-

Calculado para $C_{25}H_{25}NO_5$: C, 71,58%; H, 6,00%; N, 3,33%.

Encontrado: C, 71,89%; H, 6,33%

La amida es muy soluble en cloroformo, acetona y benceno; menos soluble en etanol, acetato de etilo y metanol y poco soluble en éter etílico y éter de petróleo (60-70°).-

Clorhidrato de 1(4'-benzoiloxifenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi isoquinolina:

10 g de 4-benzoiloxifenil-N-2-(3,4-dimetoxifenil) etilacetamida se disolvieron en 100 ml de cloroformo purificado y anhidro, la solución se enfrió a 0° y se le añadió a continuación 30 g de pentacloruro de fósforo, lentamente y con agitación.-

Finalizada la adición se mantuvo la temperatura a 0° durante 3 horas, luego se abandonó a temperatura ambiente. Durante los primeros 30 minutos se forma un precipitado ligeramente coloreado de amarillo que se incrementa durante las primeras 24 horas. Después de 5 días, se le añade a la solución 40 g de hielo finamente picado para eliminar

el exceso de pentacloruro de fósforo; el precipitado se disuelve pasando a la capa clorofórmica.-

Se elimina el cloroformo por destilación al vacío, quedando en la capa acuosa un aceite amarillo que cristaliza por enfriamiento. Se filtra y el producto crudo parcialmente seco, se recristaliza primero de 35 ml de etanol-ácido clorhídrico 2 N (1:2) y luego de 80 ml de etanol. Se obtuvieron 8 g (80%) de agujas ligeramente coloreadas de amarillo que funden a 224° con descomposición.-

Para análisis se recristaliza varias veces de etanol; el punto de fusión no se incrementa.-

Calculado para $C_{25}H_{24}ClNO_4$: C, 68,56%; H, 5,52%; Cl, 8,09%; N, 3,19%.-

Encontrado: C, 68,89%; H, 5,61%; Cl, 7,84%; N, 3,19%

El clorhidrato es soluble en etanol y acetato de etilo; muy soluble en cloroformo y metanol.-

Iodometilato de 1(4'-benzofloxibencil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi isoquinolina:

1 g de clorhidrato finamente pulverizado se suspendió en una mezcla de 10 ml de agua y 50 ml de éter etílico, se alcalinizó con una solución de carbonato de sodio 10% y la base liberada se extrajo exhaustivamente con éter.-

Los extractos etéreos se lavaron con agua, secaron

con sulfato de sodio anhidro y luego se destiló el éter a presión reducida, dejando un residuo cristalino incoloro que se secó en desecador con potasa. A este residuo se le añadieron 8 ml de ioduro de metilo, la solución resultante se calentó en baño maría a reflujo durante 30 minutos. El iodometilato comienza a precipitar en forma de cristales amarillos, durante los primeros minutos de la operación anterior. Se elimina luego el exceso de ioduro de metilo por destilación al vacío, obteniéndose 1,1 g de iodometilato, p.f.: 203-205° (descomposición).-

El producto se recrystalizó de 15 ml de etanol 80%, obteniéndose 0,97 g (78%), p.f.: 211° (descomposición).-

Recrystalizado para análisis, varias veces de etanol: prismas alargados de color amarillo de punto de fusión 211,5° (descomposición).-

Calculado para $C_{26}H_{26}INO_4$: C, 57,46%; H, 4,82%; I, 23,35%. -

Encontrado: C, 57,17%; H, 4,87%; I, 23,76%. -

El iodometilato es muy soluble en cloroformo; menos soluble en metanol y etanol y poco soluble en acetona y acetato de etilo. -

Iodhidrato de 1(4'-benzoiloxibencil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina :

1,5 g de iodometilato se disolvieron en 180 ml de

etanol 96% caliente. A la solución una vez fría se le añadió 300 mg de óxido de platino y se redujo a 45 libras de presión de hidrógeno.-Durante la reducción se separa un precipitado cristalino incoloro correspondiente al iodhidrato. Luego de 6 horas la hidrogenación fué detenida, se disolvió el precipitado cristalino por calentamiento y se filtró el catalizador.-

La solución se concentró por destilación al vacío hasta unos 20 ml y luego de dejar durante la noche en heladera se filtra el iodhidrato. Se obtienen 1,2 g de p.f.:200-202°

Recristalizado para análisis tres veces de etanol: prismas cortos incoloros, p.f.: 203°.-

Calculado para $C_{26}H_{28}INO_4$: C, 57,25%; H, 5,17%; I, 23,26%.-

Encontrado: C, 57,76%; H, 5,34%; I, 23,11%.

Soluble en etanol y metanol; poco soluble en acetona y acetato de etilo.-

(±) Benzolarmepavina:

5 g de iodhidrato se suspendieron en una mezcla de 25 ml de agua y 100 ml de éter etílico. La suspensión se alcalinizó poco a poco con una solución saturada de carbonato de sodio 2 N, y la base liberada se extrajo con éter.-

Los extractos etéreos fueron lavados con agua y luego secados con sulfato de sodio anhidro. El éter se eliminó

por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo cristalino blanco de la (\pm)benzoilarmepavina: 3,7 g (96%), p.f.: 96-97°.-

Una muestra recristalizada para análisis de etanol 96% da agujas incoloras, p.f.: 98-99°.-

Calculado para $C_{26}H_{27}NO_4$: C, 74,79%; H, 6,52%; N, 3,35%.-

Encontrado: C, 75,07%; H, 6,64%; N, 3,26%.-

La (\pm)benzoilarmepavina es muy soluble en éter, acetona, acetato de etilo y cloroformo; menos soluble en metanol y etanol.-

(\pm)Arnepavina:

1 g de benzoilarmepavina racémica se suspendió en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado; la suspensión se calentó a 70° en baño maría durante 45 minutos. La base se disuelve fácilmente. Terminado el período de calentamiento la solución se diluyó con agua hasta el doble de su volumen, se enfrió y se extrajo el ácido benzoico con éter.-

A la capa acuosa se le añadió 50 ml de éter, se neutralizó parcialmente agregando bicarbonato de sodio sólido en pequeñas porciones, luego se hizo alcalina con solución saturada de bicarbonato de sodio. El alcaloide liberado se extrajo con tres porciones de 50 ml de éter cada una.

Los extractos etéreos reunidos se lavaron con unos mililitros de agua, secaron con sulfato de sodio y finalmente se destiló el éter a presión reducida, quedando un residuo cristalino incoloro: 700 mg p.f.: 156-162º.-

Recristalizado de 5 ml de metanol: 540 mg (72%), romboedros pequeños de p.f.: 163-164º. El punto de fusión no se incrementó por recristalización de metanol. Marion (1950) y Tomita (1953) dan un punto de fusión para el alcaloide racémico de 166º.-

El punto de fusión mezcla de nuestro alcaloide con el de una muestra gentilmente remitida por el Profesor Marion (p.f.: 164º) no dió depresión.-

Oxalato de (±)armepavina:

A una pequeña muestra del alcaloide en solución alcohólica se le añadió una solución saturada de ácido oxálico en etanol, hasta que el medio reaccionaba ácido frente al tornasol.-

De inmediato precipita la sal en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 211-212º. Este valor coincide con el dado por Tomita y Yamaguchi (1953).-

Picrato de (±)armepavina:

A una pequeña muestra de armepavina racémica en etanol, se le agregó un ligero exceso de una solución de ácido

pícrico en etanol frío. De inmediato se separa un precipitado cristalino amarillo constituido por prismas alargados que funden a 187-188°.-

Recristalizado para análisis, este punto de fusión no se incrementa.-

Calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_{10}$: N, 10,32%.-

Encontrado: N, 10,01%.-

Iodometilato de (±) armepavina:

20 mg de (±) armepavina disueltos en 2 ml de acetona se calentaron a reflujo en baño maría, con 0,5 ml de yoduro de metilo, durante 30 minutos. Luego se eliminó el exceso de reactivo y la acetona, separándose el iodometilato como un polvo cristalino blanco de p.f.: 235° (desc.).-

Recristalizado de etanol absoluto funde a 237-238° (desc.).-

(±) O-metil armepavina:

100 mg de (±) armepavina se disolvieron en 1,5 ml de metanol y a la solución una vez fría, se le agregaron 30 ml de solución etérea de diazometano (provenientes de la descomposición de 3 g de nitrosometil urea) y se dejó estar a temperatura ambiente durante 5 días.-

Se eliminó el éter con el exceso de diazometano por destilación a presión reducida, quedando un residuo aceitoso incoloro que se disolvió en 7 ml de ácido clorhídrico 2 N. La solución clorhídrica se lavó con éter, se alcalinizó con hidróxido de sodio 2 N y la base metilada se extrajo con éter. Los extractos etéreos se secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se destiló el éter a presión reducida, obteniéndose un residuo aceitoso incoloro. De este residuo aceitoso disuelto en la mínima cantidad de éter absoluto y al que se le añadió igual volumen de éter de petróleo (60-70°), se obtiene la O-metil armapavina en hermosos prismas incoloros (70 mg) que recristalizados de éter-éter de petróleo (1:1) funden a 90-92°. Marion (1950) da para el mismo derivado un punto de fusión de 92° y Tomita (1953), 62°.-

Iodometilato de (±)O-metil armapavina:

20 mg de (±) O-metil armapavina disueltos en 1 ml de metanol, se calentaron a reflujo con un exceso de ioduro de metilo durante 3 horas. Eliminado el solvente y el ioduro de metilo por destilación al vacío, se obtiene un residuo aceitoso coloreado de amarillo que cristaliza rápidamente cuando se le agrega una gota de metanol absoluto. El producto crudo se recristaliza de metanol, de donde se separa en pequeños prismas ligeramente coloreados de amarillo de punto de fusión: 135-136°.-

D-tartrato de benzoilarmepavina:

200 mg de (±)benzoilarmepavina se disolvieron en 4 ml de etanol 96° calentando suavemente; a esta solución se le agregaron 72 mg de ácido D-tartárico y se volvió a calentar hasta disolución total del ácido. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente, comenzando a precipitar la sal neutra; luego de enfriar a 0° se filtra.-

Se obtienen 235 mg; p.f.:171-172°.-

Esta sal se recristalizó dos veces de etanol 96°, obteniéndose 130 mg de p.f.: 171-172°.-

Calculado para $C_{56}H_{60}N_2O_{14}$: C, 68,27%; H, 6,13%; N, 2,84%.-

Encontrado: C, 68,29%; H, 6,09%; N, 3,13%.-

Benzoilarmepavina:

Los 130 mg de D-tartrato de benzoilarmepavina se suspendieron en 5 ml de agua y 25 ml de éter. La suspensión se alcalinizó poco a poco con una solución de bicarbonato de sodio y la base liberada fué extraída bajo agitación energética con éter. Los extractos etéreos, fueron lavados con unos mililitros de solución de bicarbonato, luego con agua y finalmente secados sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación al vacío del éter se obtiene un residuo aceitoso (110 mg) que cristaliza poco tiempo después en el desecador.

Se recristaliza de etanol.

Se obtienen 85 mg, p.f.: 98,99°; $[\alpha]_D^{20} = 0$.-

l-quinato de benzoilarmepavina:

100 mg de (±) benzoilarmepavina y 46 mg de ácido l-quinico se disolvieron calentando suavemente en 2 ml de etanol absoluto. Enfriando a temperatura ambiente y mediante raspado con una varilla comenzó a precipitar la sal, que se filtró luego de 30 minutos.-

Se obtienen 130 mg, p.f.: 146-147° (agujas incoloras). Recristalizada dos veces de etanol absoluto: 70 mg, p.f.: 148°.-

Calculado para $C_{33}H_{39}NO_{10}$: N, 2,30%.-

Encontrado: N, 2,49%.-

Benzoilarmepavina:

De los 70 mg de l-quinato de benzoilarmepavina se separó la base en la forma usual. Se obtienen luego de recristalizar de etanol absoluto: 30 mg, p.f.: 97-98°; $[\alpha]_D^{20} = -6$.-

l-malato de benzoilarmepavina:

200 mg de (±) benzoilarmepavina y 64 mg de ácido l-málico se disolvieron fácilmente calentando suavemente en

12 ml de etanol absoluto. La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante una hora, separándose en el transcurso de la misma la sal.-

Se obtienen 190 mg, p.f.: 175-177°.-

Recristalizada tres veces de etanol absoluto: 115 mg (prismas cortos) de p.f.: 177-178°.-

Calculado para $C_{30}H_{33}NO_9$: C, 69,08%; H, 6,37%; N, 2,70%.-

Encontrado: N, 2,69%

Benzoilarmepavina:

Se separa en la forma usual; se obtienen luego de recrystalizar de etanol: 70 mg, p.f.: 99°; $[\alpha]_D^{25} -36,5$ °.-

0,0-dibenzoil D-tartrato de benzoilarmepavina:

1 g de (±) benzoilarmepavina y 0,9 g de ácido 0,0-dibenzoil D-tartárico se disolvieron en 25 ml de metanol, calentando suavemente. Por raspado con una varilla comienza a precipitar la sal ácida, que se filtra luego de enfriar bien.-

Se obtienen 620 mg, pf.: 156-157° (desc.).-

Recristalizado para análisis, tres veces de metanol: prismas alargados que descomponen a 159-160°.-

Calculado para $C_{44}H_{41}NO_{12}$: C, 68,11%; H, 5,33%; N, 1,80%.-

Encontrado: C, 68,01%; H, 5,50%; N, 2,07%. -

Benzoilarmepavina:

De 100 mg de O,O-dibenzoil D-tartrato de benzoilarmepavina se separó esta última en forma análoga a las anteriores:

Se obtienen 50 mg, p.f.: 105-106° (ablanda a 98°); $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ$ (en cloroformo). -

Di-p-toluil D-tartrato de (+)benzoilarmepavina:

1 g de (+) benzoilarmepavina y 0,925 g de ácido di-p-toluil D-tartárico ($[\alpha]_D^{25} = -140^\circ$; c: 1,26 en etanol), se disolvieron en 40 ml de etanol 96° calentando suavemente. De inmediato se separa la sal, que se filtró luego de dejarla durante 90 minutos a temperatura ambiente (25°). -

Se obtienen: 1,37 g (agujas blancas), p.f.: 170° (desc.). - Esta sal se recristalizó tres veces de etanol 96° (solubilidad: 1g en 65 ml de etanol 96° a ebullición):

620 mg, p.f.: 170° (desc.); $[\alpha]_D^{25} = +60,6$ (c: 0,44 en cloroformo). -

Calculado para $C_{46}H_{45}NO_{12}$: C, 68,72%; H, 5,64%.

Encontrado: C, 68,63%; H, 5,95%. -

Di-p-toluil L-tartrato de (-) benzoilarmepavina:

Las aguas madres de la preparación del di-p-toluil D-tartrato y las de la primera cristalización fueron evaporadas a presión reducida a sequedad. El residuo fué suspendido en agua y la suspensión fué alcalinizada con solución de bicarbonato de sodio saturada. La base liberada en esta forma se extrajo con éter. Los extractos etéreos, luego de secados y evaporados, dejaron un residuo de 530 mg, que se disolvió conjuntamente con 462 mg de ácido di-p-toluil L-tartrático ($[\alpha]_D^{25} = +138^\circ$; c:1,18 en etanol), en 20 ml de etanol 96° calentado suavemente. Inmediatamente precipitó la sal, que se filtró luego de dejarla estar durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se obtienen: 815 mg (agujas blancas); p.f.: 170° (desc.).-

Recristalizado tres veces de etanol 96°: 500 mg, p.f.: 170° (desc.); $[\alpha]_D^{25} = -60,4^\circ$ (c:0,43 en cloroformo).-

(+) Benzoilarmepavina:

600 mg de di-p-toluil D-tartrato de (+)benzoilarmepavina se suspendieron en 10 ml de agua y 50 ml de éter; la suspensión se alcalinizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la base se extrajo con éter. Los extractos etéreos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y luego se

destiló el éter a presión reducida, dejando un residuo cristalino blanco de (+)benzoilarmepavina:

300 mg (agujas incoloras) de p.f.: 110-111°. Recristalizada de etanol 60°: 270 mg, p.f.: 110-111°; $[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$ (c: 0,57 en cloroformo).-

(-)Benzoilarmepavina:

500 mg de di-p-toluid L-tartrato de (-) benzoilarmepavina tratados en forma análoga a la preparación anterior dieron 240 mg de (-)benzoilarmepavina cruda, de p.f.: 110-111°; esta base se recristalizó de etanol 60°, produciendo 210 mg (agujas blancas), p.f.: 110-111°; $[\alpha]_D^{25} = -120^\circ$ (c: 0,68 en cloroformo).-

(+)Armpavina:

100 mg de (+) benzoilarmepavina ($[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$) se hidrolizaron en forma análoga al alcaloide racémico.-

El residuo cristalino de evaporación del éter se transformó en el oxalato que se recristalizó de etanol absoluto tres veces:

85 mg, p.f.: 208-209° (desc.)

El oxalato se disolvió en 5 ml de agua y se precipitó la base con solución diluida de hidróxido de amonio (5%).

La (+) armepavina precipita en prismas alargados que contienen 1 molécula de agua de cristalización.-

70 mg ; a 100° pierde agua, solidifica nuevamente para fundir luego a 140°.-

El agua de cristalización se removi6 secando la sustancia al vacio sobre pent6xido de f6sforo a 60°. Luego se re cristaliz6 de benceno-6ter de petr6leo (60-70°) de donde se separa en forma de prismas de p.f.: 142-143°; $[\alpha]_D^{25} = +96,6^\circ$ (c: 0,44 en cloroformo).-

(-)Armepavina:

La (-)benzoilarmepavina ($[\alpha]_D^{25} = -120^\circ$) hidrolizada en condiciones an6logas a su is6mero produjo una (-)armepavina que se purific6 en la misma forma anterior:

60 mg; p.f.: 142-143°; $[\alpha]_D^{25} = -98^\circ$ (C, 0,48 en cloroformo).-

VII.- Conclusiones

- 1) Se sintetizó la (+)armepavina por aplicación de la reacción de Bischler-Napieralski y protección del hidroxilo fenólico durante las distintas etapas de la misma.-
- 2) Se ha conseguido mediante el empleo sucesivo de los ácidos di-p-toluil D- y L-tartáricos resolver la (+)benzoilarmepavina en sus isómeros ópticos en forma que consideramos ópticamente pura.-
- 3) La hidrólisis ácida de estas benzoilarmepavinas produjeron los isómeros correspondientes con un punto de fusión de 142-143° y poderes rotatorios de +96,6 y -98.- Estos valores discrepan en aproximadamente un 7% del valor medio obtenido de 105° para la (-)armepavina natural.-
- 4) Se prepararon algunos nuevos derivados del alcaloide racémico. El derivado O-metilado del mismo funde a 90-92° de acuerdo con el dato de Marion (p.f.92°) y discrepa con el expresado por Tomita (62,5-63°).-

J. Giacomazzi *A. Naudin*

VIII.- Bibliografía

- I. R. C. Bick y P. S. Clezy (1953). J. Chem. Soc., pág. 3892.
- H. T. Clarke, J. R. Johnson y R. Robinson (1949). The Chemistry of Penicillin; pág. 811.-
- J. Comín y V. Deulofeu (1959). Tetrahedron, vol. 6, pág. 63.
- F. Faltis (1932). Ann., Vol. 499, pág. 301.-
- F. Faltis, L. Holzinger, P. Ita y R. Schwarz (1941). Ber., vol. 74 B, pág. 79.-
- B. Frydman, R. Bensich y V. Deulofeu (1958). Tetrahedron, vol. 4, pág. 342.-
- E. Fuyita (1952). J. Pharm. Soc. Japan, vol. 72, pág. 213.
Chem. Abst. (1953), vol. 47, pág. 6429.-
- E. Fuyita y T. Saijoh (1952). J. Pharm. Soc. Japan, vol. 72, pág. 1232.
Chem. Abst. (1953), vol. 47, pág. 12409.-
- J. Gadamer (1921, 1924). Arch. Pharm., vol. 259 y 262, pág. 135 y 589.-
- A. F. Holleman (1944). Org. Synth., Coll I, pág. 497.-

- J. Inibushi (1952). J. Pharm. Soc. Japan, vol. 72, pág. 220.
Chem. Abst. (1953), vol. 47,
pág. 6429.-
- J. Inubushi y H. Niwa(1952). J. Pharm. Soc. Japan, vol. 72,
pág. 762.
Chem. Abst. (1953), vol. 47,
pág. 6430.-
- D.A.K. Kidd y J. Walker (1953). Chem. Ind., vol. 62, pág. 243.
- D.A.A. Kidd y J. Walker (1954). J. Chem. Soc., pág. 669.-
- R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orechoff (1935). Ber.,
vol. 68, pág. 2158.
- R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orechoff (1935). Ber.,
vol. 68, pág. 2277.-
- R. Konowalowa, S. Yunussoff y A. Orechoff (1940). J. Gen. Chem.
U.S.S.R., vol. 10, pág. 641.
Chem. Abst. (1940), vol. 34,
pág. 7917.-
- K. Kratzl y G. Billek (1951). Monatsh., vol. 42, pág. 273.-
- W. Marckwald (1896). Ber., vol. 29, pág. 43.-
- L. Marion, L. Lemay y V. Portelance (1950). J. Org. Chem.,
vol. 15, pág. 216.-
- F. Pyman (1909, 1910-). J. Chem. Soc., vol. 95 y 97, pág. 269
y 1272.-
- I. Read y W. G. Reid (1928). Chem. Ind., Trans., vol. 47,
pág. 85.-
- R. Robertson (1944). Org. Synth., Coll. I, pág. 52.-

REVISTA

- E. Späth y N. Lang (1921). Monatsh., vol. 42, pág. 273.-
- E. Späth y A. Burger (1926). Monatsh., vol. 47, pág. 733.-
- E. Späth y K. Kromp (1941). Ber., vol. 74, pág. 191.-
- A. Stoll y A. Hofmann (1943). Helv. Chim. Act., vol. 26,
pág. 922.
- M. Tomita, E. Fuyita y F. Murai (1951). J. Pharm. Soc. Japan,
vol. 71, pág. 1039 y 1043. Chem.
Abst. (1952), vol. 46, pág. 5061.
- M. Tomita, E. Fuyita y F. Murai (1951). J. Pharm. Soc. Japan,
vol. 71, pág. 226 y 301. Chem.
Abst. (1952), vol. 46, pág. 4554
y 4555.-
- M. Tomita, J. Inubushi y K. Ito (1955). Pharm. Bull. (Japan),
vol. 3, pág. 384.-
- M. Tomita, H. Yamaguchi (1953). Pharm. Bull. (Japan), vol. 1,
pág. 10.

INDICE

	Pág.
I.- Aislamiento de la l-armepavina y demostración de su estructura.-	1
II.- Otras fuentes de armepavina.-	8
III.- Síntesis del alcaloide racémico.-	15
IV.- Espectros infra-rojo y ultravioleta de la (±) armepavina.-	25
V.- Separación de la (±) benzoilarmepavina en sus isómeros ópticos.-	29
VI.- Parte experimental.-	37
VII.- Conclusiones.-	57
VIII.- Bibliografía.-	58

[The body of the page is almost entirely obscured by a large black redaction box.]