

Tesis de Posgrado

Contribución al estudio de la constitución de la gamma Fagarina : intercambio del alcoxilos en la beta y gamma Fagarina

Muruzabal, Angela

1941

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química
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:

Muruzabal, Angela. (1941). Contribución al estudio de la constitución de la gamma Fagarina : intercambio del alcoxilos en la beta y gamma Fagarina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0270_Muruzabal.pdf

Cita tipo Chicago:

Muruzabal, Angela. "Contribución al estudio de la constitución de la gamma Fagarina : intercambio del alcoxilos en la beta y gamma Fagarina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1941.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0270_Muruzabal.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS FISICAS Y NATURALES
ESCUELA DE QUIMICA

-----00-----

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA CONSTITUCION
DE LA γ FAGARINA

INTERCAMBIO DE ALCOXILOS EN LA β Y γ FAGARINA

Tesis para optar al grado de Doctor en Química
presentada por

ANGELA MUÑOZABAL

Tesis: 270.

10/10/10

10/10/10

Agradesco al Profesor Dr. Venancio Deulofeu, padrino de tesis, su eficiente y acertada dirección en la realización de este trabajo, quien supo con su bondadosa diligencia allanar en todo momento las dificultades que se me presentaran en el transcurso del mismo.◀

Dejo constancia a la vez, de mi reconocimiento al Dr. Rafael Labriola que me efectuara los micro-análisis simplificando mi tarea y permitiéndome llegar a las conclusiones establecidas y al Dr. Bernardo A. Houssay, Director del Institute de Fisiología de la Facultad de Medicina de Buenos Aires que pusiera a mi disposición el laboratorio y elementos necesarios para efectuar esta tesis.◀

PARTE I

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA CONSTITUCION DE LA χ FAGARINA

El Fagara cocc (Gill) Eng. es un árbol que crece en algunas provincias argentinas centrales, del norte y también en Bolivia.- Existe información en el sentido que parece haber sido empleado como medicamento por los indígenas.-

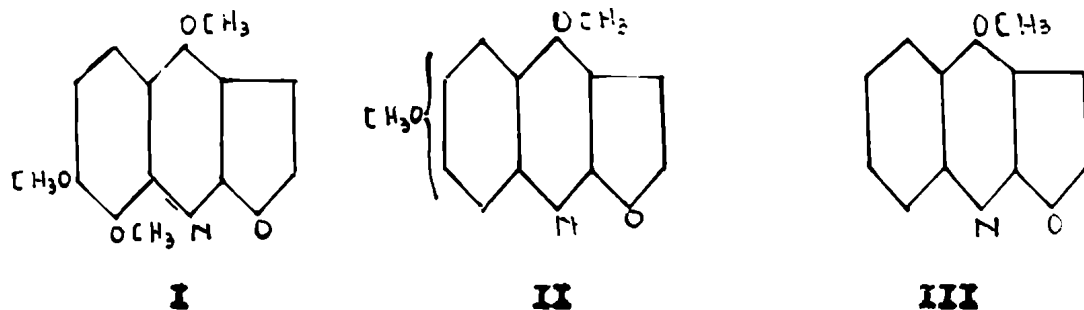
En 1925 Stueckert (1933, 1938) comenzó el estudio de los alcaloides presentes en las hojas y ramas jóvenes de la planta, aislando los y determinando sus propiedades y reacciones principales.-

Entre esos alcaloides, figuraba uno de punto de fusión 139° , que denominó χ fagarina, a la cual atribuyó las posibles fórmulas $C_{15}H_{15}NO_3$ y también la de $C_{12}H_{12}NO_2$, aunque pareció inclinarse por la primera, por ser la que menciona en el resumen de su trabajo.-

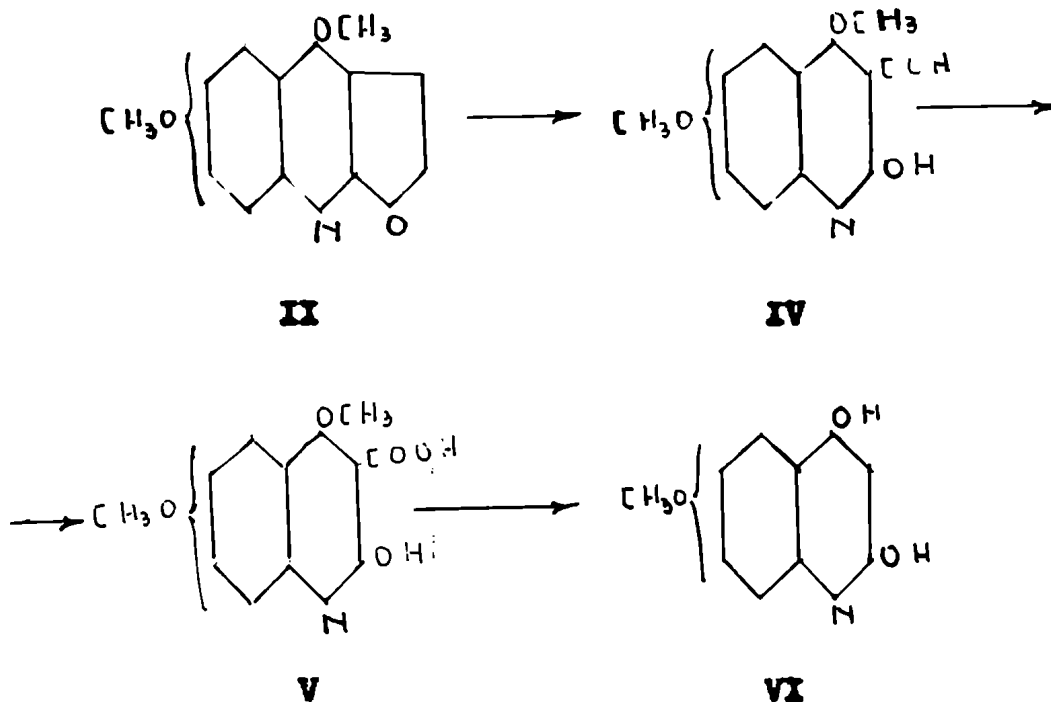
Labriola y De Langhe (1940) en su trabajo, al que fuera acordado el premio "Charles Berg", llegaron a la conclusión que la δ fagarina, que por cristalizaciones sucesivas llegaron a obtener con el punto de fusión $142-143^\circ$, poseía la fórmula $C_{15}H_{11}O_3N$.

Como simultáneamente encontraron que la β fagarina no era otra cosa que la skimianina aislada por Honda (1904) de la Skimia japonica Thunb. y cuya estructura corresponde a la fórmula (I) según había demostrado Asahina e Imbuse (1930), asignaron a la χ fagarina la estructura de una metoxi-dictamina, de fórmula general (II), lo que confirmaron porque posee un espectro de absorción y puede ser sometida a un proceso de degradación similar al de la skimianina.-

La dictamina (III) es un alcaloide aislado por primera vez por Thoms (1923) de la Dictamnus albus Linn. y encontrado por Asahina, Ohta e Imbuso (1930) en la Skimmia repens, Nakai, y cuya estructura fué establecida por estos autores.º



Efectivamente, la δ fagarina por oxidación con permanganato de potasio conduce a una aldehído (IV) y a un ácido (V).- La aldehído se transforma en ese mismo ácido, por ulterior oxidación y el ácido tratado con ácido clorhídrico, pierde su grupo carboxilo y da una metoxi-dioxi-quinolina (VI).-



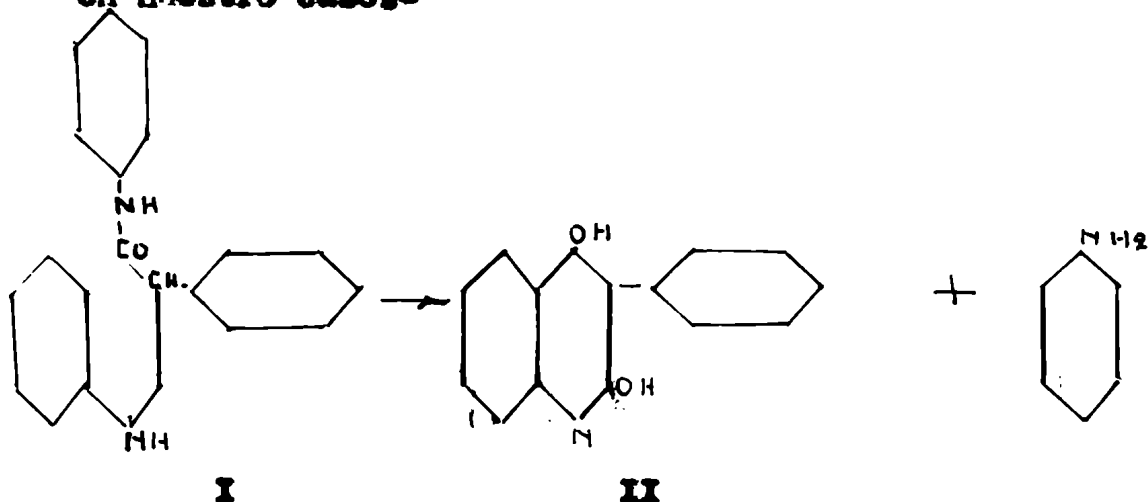
Reacciones en todo igual a las utilizadas por los autores japoneses mencionados para la skimianina.-

La determinación del lugar que ocupa el metoxilo en la dihidroxi-quinolina, permitiría establecer definitivamente la fórmula constitucional de la γ fagarina.-

Para la síntesis de las dioxi-quinolinas se han propuesto una serie de métodos, cuya elección depende un poco de cada caso particular.-

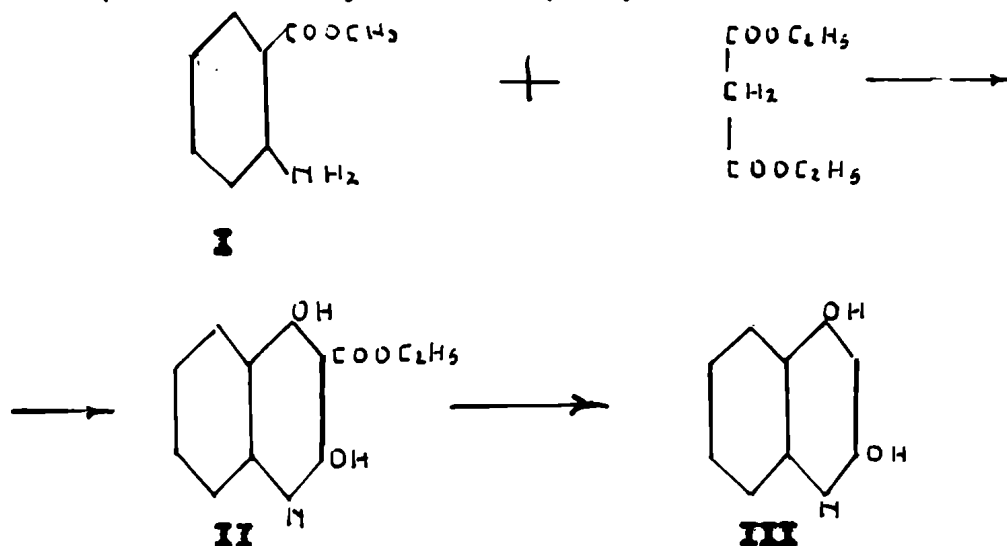
Por ejemplo; Bischoff (1889) condensa los cloruros de orto-nitro-ácidos, con malonato de etilo y reduce directamente el producto de condensación.- El grupo nitro, pasa a amina y uno de los carboxilos es eliminado, obteniéndose 2-4-dihidroxi-quinolinas.-

Baumgarten y Kargol (1927) demostraron que la fenil-dianilida (I) del ácido malónico, calentada a temperatura un poco superior a su punto de fusión, se transforma en la 3-fenil-dioxi-quinolina (II), reacción que es aplicable a otros derivados sustituidos del ácido malónico, pero que desgraciadamente, no se produce con el ácido sin sustituir, que sería necesario en nuestro caso.-



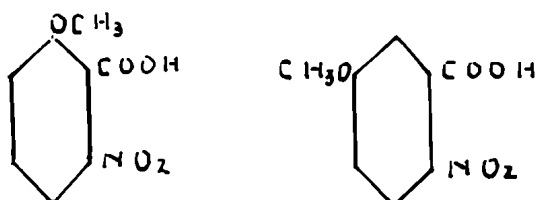
Este método ha sido motivo de una serie de patentes y modificaciones por parte de diversos autores (Meyer y Hermann 1937).-

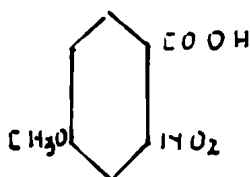
Una variante de este método, es la propuesta por Cellier (1927), que condensa malonato de etile con ácidos amino benzoicos (I), produciéndose a temperaturas elevadas directamente 3-carboetoxi-2-4-dihidroxi-quinolina (II), que por decarboxilación pasa a 2-4-dihidroxi-quinolina (III).-



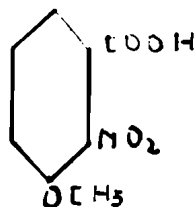
Para efectuar la síntesis de las metoxi-dihidroxi-quinolinas elegimos el método de Bischoff, porque los demás no presentaban ninguna ventaja apreciable sobre el mismo y porque, además, Asahina y Nakanishi (1930) lo habían empleado con éxito para la síntesis de 7-8-dimetoxi-2-4-dihidroxi-quinolina, demostrando su aplicación en el caso de derivados metoxilados.-

La materia prima mas importante en estas preparaciones resultan ser los cuatro ácidos orto-nitro-metoxi-benzoicos siguientes:





III

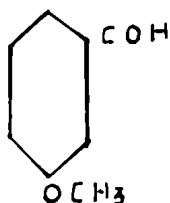


IV

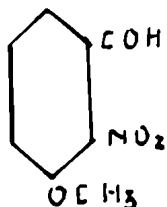
que por condensación de sus cloruros con el éster malónico y reducción, han de conducir a las cuatro metoxi-dihidroxi-quinolinas isómeras, una de las cuales debe ser idéntica a la obtenida por degradación de la γ fagarina, permitiendo así, asegurar la posición que en ese alcaloide tiene el grupo metoxilo.-

Estos cuatro ácidos son todos conocidos y elegimos para iniciar nuestra síntesis el ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico (IV) y el ácido 2-nitro-4-metoxi-benzoico (III), por la circunstancia que sus metoxilos al ser transformados en quinolinas ocuparían las posiciones que tienen cada uno de los metoxilos de la skindarina.-

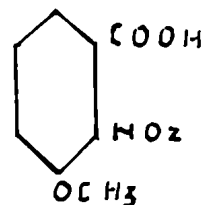
El ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico es relativamente fácil de preparar por el método propuesto por Rieche (1889), partiendo de la meta-metoxi-benzaldehida (V), que nitrada da la 2-nitro-3-metoxi-benzaldehida (VI), como producto de mayor rendimiento, la cual se oxida fácilmente al ácido correspondiente (VII).-



V



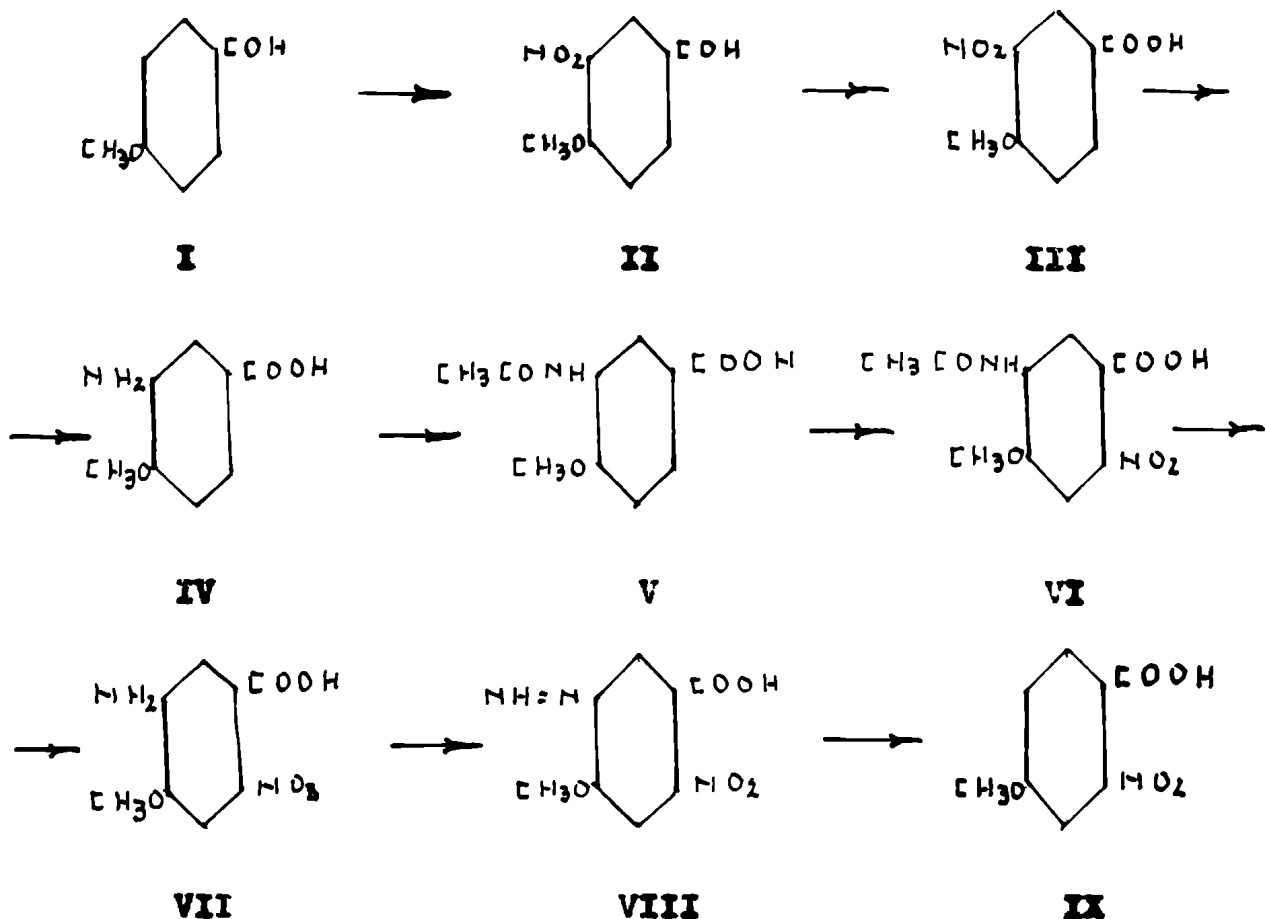
VI



VII

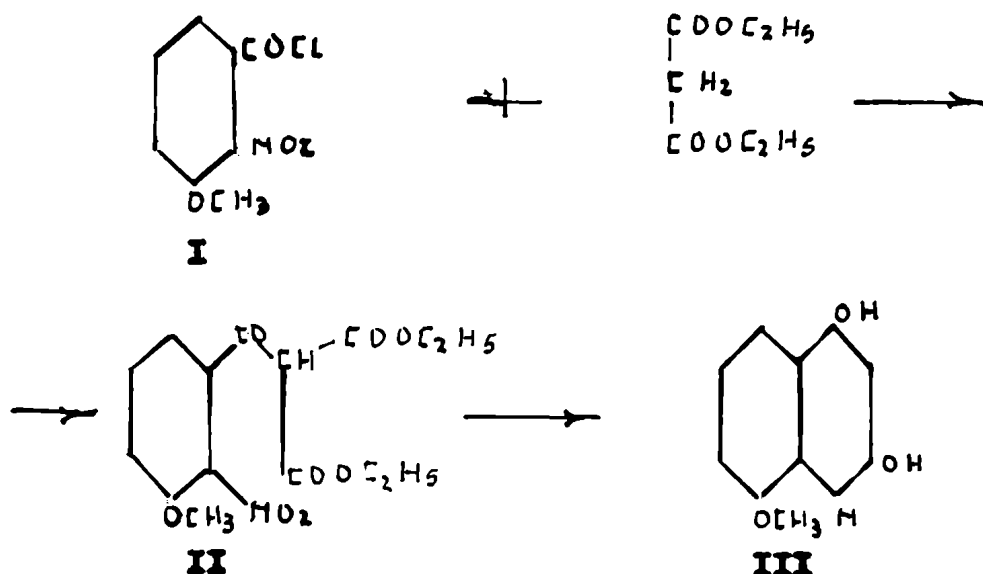
El ácido 2-nitro-4-metoxi-benzoico, fué preparado por Simonsen y Rau (1917), partiendo del ácido 3-acetil-amino-4-metoxibenzoico (V) que nitrado da el ácido 3-acetil-amino-4-metoxi-6-nitro-benzoico (VI), el cual conduce por hidrólisis al ácido 3-amino-4-metoxi-6-nitro-benzoico (VII), y éste por diazotación en medio reductor al ácido 2-nitro-4-metoxibenzoico (IX).

Para llegar al ácido 3-acetil-amino-4-metoxibenzoico, (V) partimos de la 4-metoxibenzaldehida (aldehida anisica) (I), que nitramos obteniendo la 3-nitro-4-metoxibenzaldehida (II), la cual por oxidación da el ácido 3-nitro-4-metoxibenzoico (III). Este reducido se transforma en el derivado amidado correspondiente (ácido 3-amino-4-metoxibenzoico) (IV) que acetilamos para llegar al producto de que parten Simonsen y Rau.



Todas estas reacciones, menos la última, ocurren con rendimientos variables, pero, que permitirían la preparación de suficiente materia prima como para realizar la síntesis de quinolina deseada; pero, desgraciadamente, la reacción de diazotación se produce con tan escaso rendimiento que el método todo debió ser abandonado por este motivo.-

Por esta razón, después de haber intentado la preparación de una cantidad del ácido anterior que permitiera su condensación con malenato de etilo, hemos limitado nuestro trabajo a la síntesis de la 8-metoxi-2,4-dihidroxi-quinolina.- El cloruro (I) del ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico, obtenido por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido, se condensa fácilmente con el éster malónico dando un producto (II), que sin necesidad de mayor purificación, puede ser reducido y decarboxilado simultáneamente, produciéndose 2,4-dihidroxi-8-metoxi-quinolina (III).-



El punto de fusión de esta quinolina es de 245°, casi igual al de la quinolina obtenida de la δ fagarina, que en muestras

may puras funde a 250°, pero que en algunas preparaciones llega solo a 247°.- La mezcla de ambas sustancias no da depresión apreciable en el punto de fusión, pero no puede concluirse una identidad entre las mismas, puesto que los nitroso derivados, que se preparan facilmente por acción del ácido nitroso sobre las quinolinas, funden a 227-228° el que procede de la quinolina sintética y a 215° el obtenido de la quinolina natural.- Por lo tanto lo único que podemos afirmar es que la γ fagarina no posee un grupo metoxilo en posición 8 en su molécula.-

-----oOo-----

COMPARACION DE LA 8-METOXI-2-4-DIHIIDROXI-QUINOLINA SINTETICA
CON LA NATURAL Y DE SUS NITROSO DERIVADOS

	Puntos fusión quinolinas	Punto fusión nitroso deriva- dos
8-metoxi-2-4-dihidroxi quinolina	245°	227-228°
metoxi-dictamina natural	246-247°	215°
mezcla de ambas	245°	220°

PARTI I EXPERIMENTAL

1) PREPARACION DEL ACIDO 2-NITRO-4-METOXI-BENZOICO

3-nitro-4-metoxi-benzaldehida (aldehida 3-nitro-anisica)

A 25 c.c. de ácido nítrico 85% enfriados por debajo de - 5°, se agrega, gota a gota, agitando bien 5 c.c. de aldehida anisica, regulando la adición de manera que la temperatura ascienda lo menos posible.- Una vez añadida toda la aldehida, se retira el recipiente de la mezcla frigorífica y se deja ascender la temperatura hasta 5°, volviendo a colocarlo de nuevo en la mezcla.- Después de esta operación se controla la nitración vertiendo una pequeña porción de la mezcla nitrada en diez o quince veces su volumen de agua.- Se obtiene un precipitado aceitoso, que se solidifica y vuelve friable por agitación, cuando la aldehida está nitrada, en cuyo caso se vuelca toda la mezcla en 300-400 c.c. de agua helada.- Si no se solidificara, se repite la elevación de temperatura efectuando un nuevo control.- Habitualmente en cinco o diez minutos de contacto con el ácido nítrico, la aldehida queda totalmente nitrada.-

El precipitado amarillo obtenido se filtra después de veinticuatro horas lavándose bien con agua.- Funde a 79°.- Recristalizada de alcohol funde a 83°.- Salway (1909) da un punto de fusión de 84°.- Para el tratamiento ulterior no es necesaria la recristalización.-

Rendimiento 85°.-

Acido 3-nitro-4-metoxi-benzoico (Acido 3-nitro-anísico)

Para efectuar la oxidación de la aldehida anterior, se emplea una solución alcalina de permanganato de potasio, formada por tres partes de una solución de permanganato que contiene 42,6 g/l. y una parte de solución de hidróxido de potasio que contiene 48 g/l.-

La aldehida se pulveriza bien y se empasta con agua, tratando de suspenderla uniformemente.- La solución oxidante se va vertiendo por pequeñas porciones, agitando continuamente.- Cuando no se nota reacción apreciable del permanganato se agrega un exceso de este y se deja veinticuatro horas.- Se gastarán aproximadamente 20 c.c. de solución por gramo de aldehida a oxidar.- Se filtra el bióxido de manganeso después de haber decolorado el líquido por adición de ácido oxálico.- Se lava con agua y de la solución se precipita, por acidificación con ácido clorhídrico diluido, el ácido 3-nitro-anísico.- Se filtra después de veinticuatro horas.- Funde a 183-184°.- Si se quiere purificar se recristaliza de agua fundiendo entonces a 189°, pero puede emplearse sin ulterior purificación en la etapa siguiente.-

Balkowski (1872) da para este ácido un punto de fusión de 186-187°.-

Rendimiento: 75%

Acido 3-amino-4-metoxi-benzoico.-

55 g. de sulfato ferroso cristalizado, se disuelven en 125 c.c. de agua, en caliente y se agregan 63 c.c. de amoníaco

concentrado, dejando que la temperatura se eleve hasta 93°.- A esta mezcla se va añadiendo, poco a poco, 5 g. del nitro ácido anterior disueltos en 25 c.c. de amoníaco 1:10, regulando la adición de modo que se mantenga la temperatura.- Se hierve durante seis o siete minutos y se filtra en caliente por Buchner.- Del líquido se precipita el ácido 3-amino-4-metoxi-benzoico por acidificación del medio con ácido sulfúrico diluido, hasta aproximadamente p.H.4,5 (Acido al metil-red, alcalino al rojo congo).-

Se deja en la heladera veinticuatro horas, al cabo de las cuales se separa por filtración el precipitado formado.-

Recristalizado de alcohol el ácido funde a 202-203°.- A veces el ácido precipitado por primera vez funde a 230°,- pero purificado por ulterior disolución y reprecipitación funde a 202-203°.-

Awers (1897) da para este ácido un punto de fusión de 204°.-

Rendimiento: 69%.-

ácido 3-acetil-amino-4-metoxi-benzoico.-

1 g. del amino-ácido se trata con 1 g. de acetato de sodio recién fundido y 5 c.c. de anhídrido acético.- Se hierve durante una hora a reflujo la mezcla y se vierte en veinticinco o treinta centímetros cúbicos de agua fría.- Después de veinticuatro horas se filtra el precipitado que se ha producido, se redisuelve en la cantidad justamente necesaria de amoníaco diluido, reprecipitándose con ácido clorhídrico.-

Funde con descomposición a 266-268°.- Puede recristalizarse de alcohol, aunque no es necesario esta purificación para la etapa siguiente.-

Simonsen y Rau (1917) dan para este ácido un punto de fusión de 266-267°.-

Rendimiento: 96%.-

Ácido 3-acetil-amino-4-metoxi-6-nitro-benzoico

A 5 c.c. de ácido nítrico concentrado (D E 1,5) enfriado a - 10° se va agregando, poco a poco, tratando que la temperatura no ascienda por encima de - 5°, 2 g. del ácido acetilado anterior.- Se abandona luego quince minutos a la temperatura ambiente y se vierte la mezcla nitrada en 30 c.c. de agua.- Se forma una masa pastosa, la cual por agitación da un precipitado que se separa del resto del líquido.- Se adiciona carbonato de sodio diluido, donde una parte se disuelve, quedando la anilida que se separa por filtración.- Del líquido se precipita el nitro ácido por acidificación con ácido clorhídrico diluido.-

Recristalizado de agua se obtuvieron cristales que funden a 2158, y que son diferentes a los descritos por Simonsen y Rau, cuyo ácido funde con descomposición a 259-260°; como sin embargo se saponifican con facilidad dando un ácido 3-amino-4-metoxi-6-nitro-benzoico de punto de fusión 183°, igual al descrito por los autores nombrados, este producto no fué ulteriormente investigado.-

Por cristalización repetida de ácido acético se puede

separar un producto de punto de fusión 241° , que fué el mas cercano al señalado por Simonsen y Rau.-

Rendimiento: 47%.-

Acido 3-amino-4-metoxi-6-nitro-benzoico.-

Se calienta media hora a baño maria 0,5 g. del ácido acetilado anterior con 1,5 c.c. de ácido sulfúrico concentrado.- Se agregan 10 c.c. de agua y se precipita el nitro-amino-metoxi-ácido por adición de amoníaco al medio.- Se obtienen largas agujas amarillas que recristalizadas de agua funden a 183° .-

Simonsen y Rau dan para este ácido un punto de fusión de $187-188^{\circ}$.-

Acido 2-nitro-4-metoxi-benzoico.- (2-nitro-anísico)

0,5 g. del nitro-amino-metoxi-ácido anterior se disuelve en una mezcla de 5 c.c. de alcohol y 0,5 c.c. de ácido sulfúrico concentrado y a la solución, enfriada por debajo de 0° se va agregando, por pequeñas porciones y agitando fuertemente, 0,6 c.c. de nitrito de amilo.- Se forma un precipitado blanco de sal de diazonio, que se descompone al ser calentado en baño maria por adición de traza de polvo de zinc.- La solución clara obtenida en esta forma, se vierte en 30 c.c. de agua, formándose una pasta semi-sólida rojo oscuro que se extrae con éter.- El residuo obtenido por evaporación del éter, no presentaba si no muy pocos cristales y era de aspecto pastoso.- No daba reacción con cloruro férrico, por lo cual no

se consideró necesario proceder a su metilación como hicieron Simonsen y Rau.-

Esta pasta fué nuevamente extraída con éter, el éter evaporado y el residuo que presentaba un aspecto similar al anterior, hervido con agua y carbón, obteniéndose por enfriamiento de la solución una pequeña cantidad de cristales de punto de fusión 182°.-

Simonsen y Rau asignan a estos cristales el punto de fusión 195-196°.-

El rendimiento de esta última operación es tan escaso que no pudo pensarse en reunir cantidad apreciable del ácido 2-nitro-4-metoxi-benzoico por esta vía, para efectuar la síntesis de la 7-metoxi-2-4-dihidroxi-quinolina.-

-----000-----

II) PREPARACION DE LA 8-METOXI-2-4-DIHIROXI-QUINOLINA

2-nitro-3-metoxi-benzaldehida

A 25 c.c. de ácido nítrico 85% enfriado por debajo de - 5° se agrega, gota a gota y tratando de que se mezclen bien, 5 c.c. de meta-metoxi-benzaldehida.- Una vez añadida toda la aldehida, sacando el tubo de la mezcla frigorífica, se deja elevar la temperatura hasta 15-18°, se lo enfría nuevamente por debajo de - 5° y se controla la nitración.- Este control se verifica vertiendo una pequeña porción de la mezcla nitrada en unas diez o quince veces su volumen de agua fría lo que da un precipitado aceitoso.- Se agita bien y observa si la gota solidifica, haciéndose friable en cuyo

caso se vierte todo el contenido en 400-500 c.c. de agua helada.- Si la gota permanece aceitosa debe continuarse la nitración, elevando otra vez la temperatura hasta 15° y repitiendo el control después de enfriada la mezcla.-

El tiempo de nitración depende considerablemente de la concentración del ácido nítrico empleado.- Pequeñas variaciones en esta, producen grandes variaciones en aquel.- Habitualmente es de diez minutos.-

El precipitado amarillo obtenido se filtra después de veinticuatro horas, lavándose bien con agua.- Está constituido con una mezcla de tres isómeros: 2, 4 y 6 nitro-3-metoxibenzaldehida; para aislar el 2, que es el que interesa, se disuelve en una pequeña porción de bencol hirviendo y se deja enfriar sobre hielo.- Cristaliza así la 2-nitro-3-metoxibenzaldehida, quedando los otros dos compuestos en solución.- Se separa por filtración.- Recristalizada de bencol funde a 103°.-

Rieche (1889) da para esta aldehida un punto de fusión de 102°.-

Acido 2-nitro-3-metoxibenzoico

Para efectuar la oxidación de la aldehida anterior, se emplea una solución alcalina de permanganato de potasio, formada por tres partes de una solución de permanganato que contienen 42,6 g./l. y una parte de una solución de hidróxido de potasio que contiene 48 g./l.-

La aldehida se pulveriza bien y se empasta con agua para suspenderla uniformemente.- La solución oxidante se va vertiendo por pequeñas porciones y agitando continuamente.- Cuan-

do no se nota reacción apreciable del permanganato (se gastan aproximadamente 20 c.c. per gramo de aldehído a oxidar), se agrega un exceso de éste y se deja actuar veinticuatro horas al cabo de las cuales se filtra el bióxido de manganeso, después de haber decolorado el líquido por adición de ácido oxálico.- Se lava con agua el precipitado y de la solución se precipita por acidificación con ácido clorhídrico diluido el ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico.- Se filtra después de veinticuatro horas y se recrystaliza de agua e de alcohol fundiendo a 251°.-

Rieche (1889) da para este ácido un punto de fusión de 251°.-

Cloruro del ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico.-

A 2,1 g. de ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico, se agrega 12 c.c. de cloruro de tionilo y se hierve la mezcla durante una hora a refluje.- Concluida la ebullición se destila al vacío el cloruro de tionilo que no ha reaccionado.- Al enfriarse el cloruro de ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico, cristaliza y puede emplearse sin purificación ulterior, para la siguiente condensación.-

Rendimiento: Casi cuantitativo.-

Para analizar, una porción se recrystalizó de bencol y éter de petróleo y se obtuvieron prismas largos de punto de fusión 85°.- Cristales insolubles en agua, pocos solubles en éter de petróleo, solubles en bencol y en éter.-

Dosaje de cloro del cloruro de ácido 2-nitro-3-metoxi-benzóico

Cantidad de sustancia analizada.....	0,0714 g.
Cantidad de solución de HNO_3 $\text{Ag N}/20$ gastada....	6,8 c.c.
Cl % calculado para $\text{C}_8 \text{H}_6 \text{O}_4 \text{N Cl}$	16,47
Cl % hallado.....	16,90

2-nitro-3-metoxi-benzamida.-

100 mg. del cloruro anterior se hierven con 5 c.c. de amoníaco concentrado y el precipitado formado se separa por filtración lavándose bien con agua.-

Se recristaliza de agua, obteniéndose prismas irregulares que funden a 210° , solubles en agua caliente, poco en frío, poco solubles en alcohol frío, solubles en alcohol caliente, solubles en bencol caliente.-

Análisis (umas)

Cantidad de sustancia analizada.....	4,675 mg.
V. (765 mm./ 19°).....	0,580 c.c.
N % calculado para $\text{C}_8 \text{H}_8 \text{O}_4 \text{N}_2$	14,28
N % hallado.....	14,59

2-nitro-3-metoxi-benzoil-malonato de etilo.-

El cloruro obtenido a partir de 2,1 g. de ácido 2-nitro-3-metoxi-benzóico, se disuelve en la menor cantidad posible de éter anhidro (aproximadamente 40 c.c.) y se a regan 2,1 g. de malonato de etilo.- A la solución formada se adiciona, de golpe y agitando fuertemente 1,5 g. de etilato de sodio pulverizado, preparado a partir de 1 g. de sodio, secado a 120°

El curso de la reacción pu de seguirse por el calor desprendido.- Si aquella fuera muy violenta debe enfriarse el vaso en que se efectua.- Al agitarse se forma cloruro de sodio y la sal sódica del producto de reacción.- La agitación debe continuarse aún durante media hora para asegurarse que la reacción ha concluido.- Al cabo de este tiempo la capa acuosa se separa y la etérea se extrae con hidrato de sodio 5%.- Los extractos acuosos alcalinos se filtran de todo lo insoluble, se acidifican separadamente y se extraen con éter.- La solución etérea se evapora dando un jarabe que sin mayor purificación se somete al tratamiento ulterior.- La mayor parte del producto se encuentra en la capa acuosa.-

La solución alcohólica de este residuo se tinte de rojo violeta por adición de trazas de cloruro férrico.-

2-4-dihidroxi-8-metoxi-quinolina.-

El producto de condensación bruto, obtenido partiendo de 2,1 g. de ácido 2-nitro-3-metoxi-benzoico se disuelve en una mezcla de 20 c.c. de alcohol y 20 c.c. de ácido clorhídrico concentrado a la cual se añaden 10 g. de estafío en granallas.- Se deja reposar una noche y se hierve a reflujo durante siete horas.- Se separa el resto de estafío sin atacar y se lleva a sequedad sobre baño maría.- Se añade agua, en la cual una buena porción del sólido obtenido se disuelve, pero queda una sal doble de estafío insoluble.- Separada esta, se disuelve en una mezcla de 35-40 c.c. de alcohol y 5-10 c.c. de ácido clorhídrico diluido (10%), se filtra para eliminar todo lo insoluble y se

hace pasar ácido sulfúrico, durante un tiempo largo dejando el líquido durante veinticuatro horas saturado con este gas.- Se separa el sulfuro de esta lo precipitado y la solución es evaporada de inmediato a sequedad en baño maría, repitiéndose la evaporación después de haber agregado unos centímetros cúbicos de agua y alcohol.- Se separa un sólido cristalino, que se hierve una hora a reflujo con 15 c.c. de ácido clorhídrico al tercio y la sustancia que precipita por agregado de agua se recristaliza de alcohol 50% varias veces, obteniéndose finas agujas incoloras poco solubles en agua, solubles en alcohol y acetona, de punto de fusión 245°.-

Análisis:

Cantidad de sustancia analizada.....	6,502 mg.
C O ₂ encontrado.....	14,99 mg.
H ₂ O encontrado.....	2,78 mg.
C % calculado para C ₁₀ H ₉ O ₃ N.....	62,82
C % hallado.....	62,87
H % calculado.....	4,77
H % hallado.....	4,71

Dumas:

Cantidad de sustancia analizada.....	4,66 mg.
V. (162-762 mm.).....	0,275 c.c.
N % calculado para C ₁₀ H ₉ O ₃ N.....	7,32
N % hallado.....	6,98

Nitroso derivado de la 2-4-dihidroxi-8-metoxi-quinolina.

Una pequeña porción de la 2-4-dihidroxi-8-metoxi-quinolina se disuelve en hidrato de sodio al 5% y se añade un cristalito de nitrito de sodio.- La solución se vierte lentamente en otra de ácido sulfúrico 10%. Se produce fácilmente un precipitado pardo rojizo que se recoge por filtración y se recristaliza cuatro veces de ácido acético.- Se obtienen agujas largas rojo oscuras que funden con descomposición a 227-228°.-

Análisis (Dumas)

Cantidad de sustancia analizada.....	5,210 mg.
V. (13°-765 mm.).....	0,510 c.c.
N % calculado para C $\begin{matrix} 10 & 8 & 4 & 2 \end{matrix}$ H $\begin{matrix} 10 & 8 & 4 & 2 \end{matrix}$ O $\begin{matrix} 10 & 8 & 4 & 2 \end{matrix}$ N $\begin{matrix} 10 & 8 & 4 & 2 \end{matrix}$	12,72
N % hallado.....	12,45

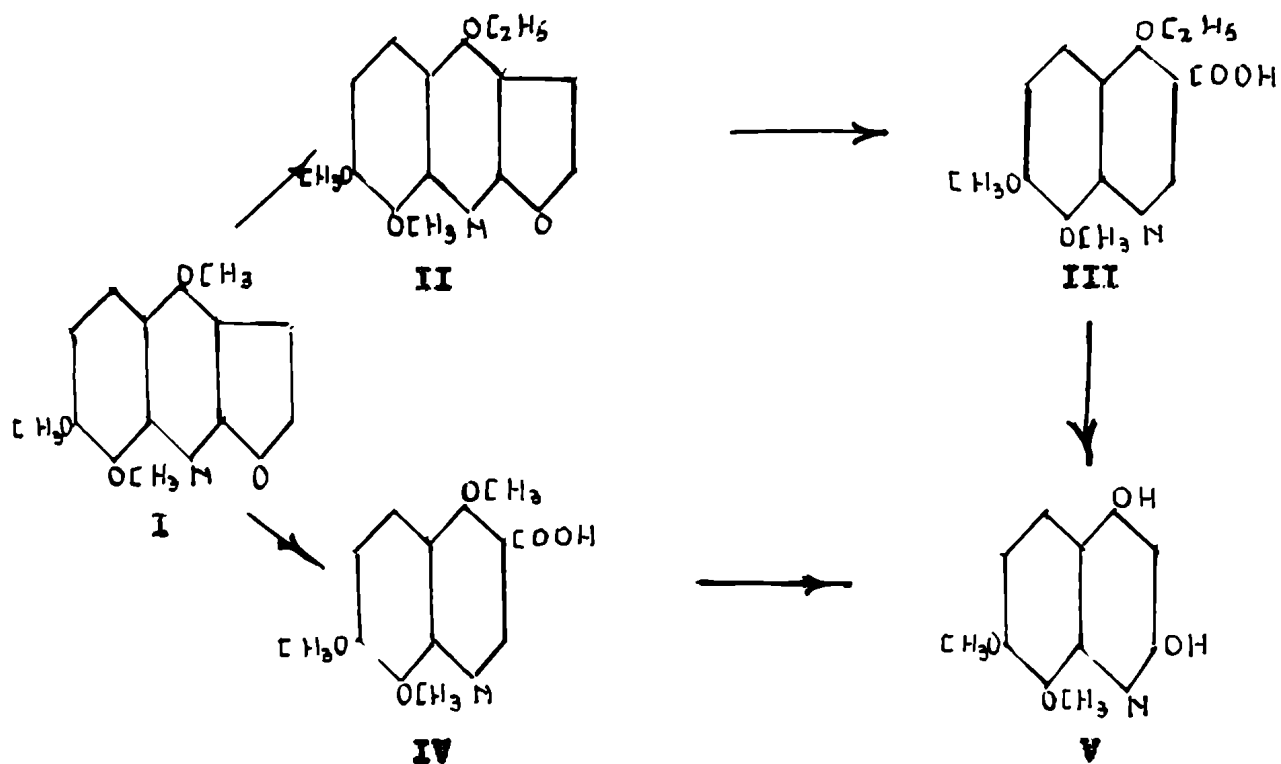
PARTE II

INTERCAMBIO DE ALCOXILOS EN LA β Y γ FAGARINA

En experiencias que fueron realizadas hace ya tiempo en el Instituto Bacteriológico, cuando se desconocía la naturaleza de la β y γ fagarina aislada por Stuckert del Fágara coco, que después resultaron ser skizianina y metoxi-dictamina, respectivamente se observó que el tratamiento de los mismos con álcali etílico determinaba una transformación especial.-

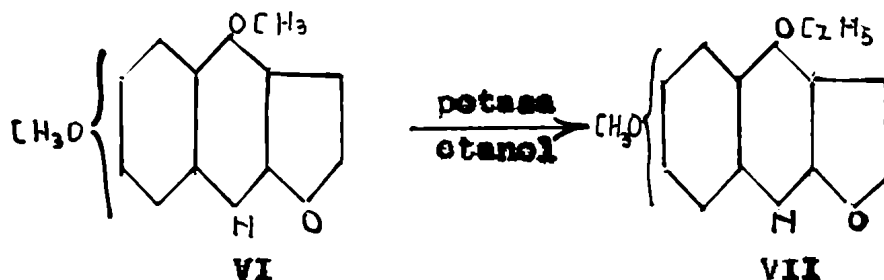
Estas fueron profundizadas para la β fagarina o skizianina (I) con el resultado explicado en el trabajo de Labriola y Delanghe, que bajo la acción de una solución de hidróxido de sodio en alcohol etílico se produce una sustitución del metoxilo del núcleo piridínico por etoxilo (β etoxi-fagarina II).-

Esto fué comprobado porqué la oxidación del producto de transformación condujo a un ácido (III) con un metileno más que el obtenido por oxidación de la skizianina (ácido β fagarínico IV), el cual por tratamiento con ácido clorhídrico en caliente dio la misma dihidroxi-dimetoxi-quinolina (V) que se obtuvo del alcaloide original, hallazgo que solo puede interpretarse fácilmente admitiendo la sustitución que hemos mencionado.-



El interés de esta reacción hizo que se extendiera su estudio a la γ fagarina.-

Como podida comprobar que tambien en este caso, el tratamiento de este alcaloide (VI) con potasa-etanol conduce a un producto (VII) de punto de fusión 143° con un metileno más que la sustancia original y por analogía suponemos que se verifica la misma transformación que en el caso de la skimianina.-

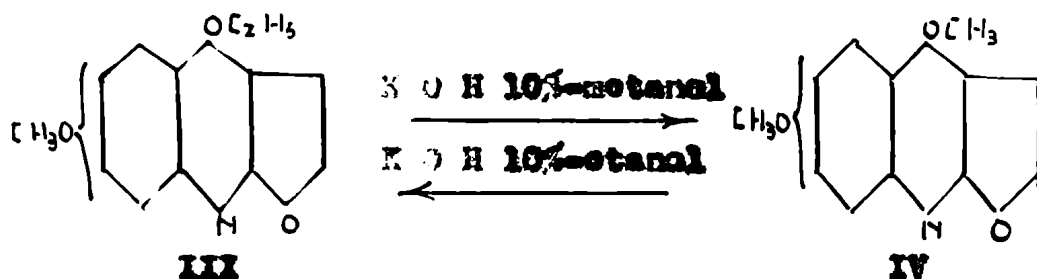
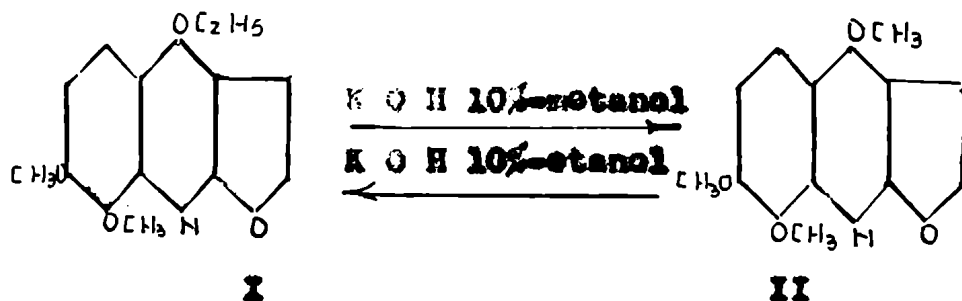


En apoyo de que se trata de una reacción de intercambio de grupos alcoxilos estaría el hecho de que el calentamiento

de las β y γ fagarinas con solución metanólica de hidróxido de potasio no da lugar a ninguna modificación de las mismas, lo que era de esperar puesto que aunque se produzca el intercambio este no se ha de notar, por sustituirse el metoxilo del alcaloide por el metoxilo del alcohol.-

Por otra parte el tratamiento de esas β y γ etoxi-fagarinas con potasa metanólica, debe dar lugar al reemplazo del etoxilo por un metoxilo, regenerándose los alcaloides originales.-

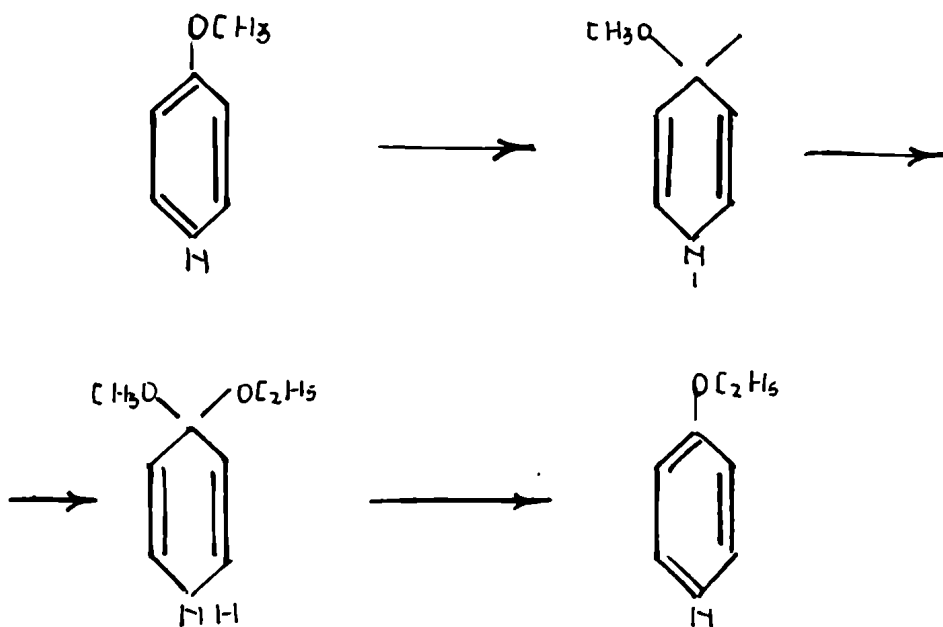
Esto es, efectivamente, lo que hemos encontrado, pues calentando β etoxi-fagarina (I) y γ etoxi-fagarina (III) con el reactivo mencionado se ha podido obtener en el primer caso β fagarina (II) y en el segundo γ fagarina (IV), identificadas por su punto de fusión y el de sus picratos



Una búsqueda realizada en la literatura química sobre las reacciones de γ alcoxil piridinas y γ alcoxil quinolinas, no nos ha revelado ningún caso de sustitución de alcoxilos similar al mencionado, estudio que se piensa extender a otras

sustancias similares para ver hasta donde se puede generalizar.

Una interpretación simple de la reacción, sería que en ese medio tan alcalino el núcleo quinolinico adoptase una estructura quinónica, adicionándose una molécula de alcohol que sería nuevamente eliminada, - si la probabilidad de eliminación de los dos grupos alcoxilos, que en un momento dado estarían fijados sobre el carbono γ del núcleo piridínico es la misma, poco a poco, una γ metoxi-quinolina se irá transformando en γ etoxi-quinolina y la transformación llegará a ser practicamente total por acción de la gran masa de alcohol etílico presente, repitiéndose el proceso en la transformación inversa de acción del alcohol metílico sobre un etoxilo γ .



PARTI EXPERIMENTAL

DESPLAZAMIENTO DEL M TOXICO QUINOLINICO POR ETOXILO

EN LA SKILLIANINA (OBTENCION DE (β ETOXI FAGARINA)

A 500 mg. de skillianina (β fagarina) se agregan 100 c.c. de solución al 10% de hidróxido de potasio en alcohol etílico, donde el alcaloide se disuelve.- Se hierve la mezcla durante dos horas a reflujo y después de este tiempo se vierte en dos y media veces su volumen de agua, (250 c.c.).- Al cabo de unos minutos cristalizado el derivado etoxilado.- Se deja reposar veinticuatro horas y se filtra lavando bien con agua.-

El producto recristalizado de alcohol etílico se presenta como agujas largas que funden a 138° (Labriola y De Langhe dan punto de fusión 139°).-

Rendimiento: 75%.-

Análisis:

Cantidad de sustancia analizada.....	24,14 mg.
H ₂ O encontrada.....	13,11 mg.
C O ₂ encontrado.....	58,67 mg.
C % calculado para C ₁₅ H ₁₅ O ₄ N.....	65,95
C % hallado.....	66,28
H % calculado para C ₁₅ H ₁₅ O ₄ N.....	5,50
H % hallado.....	6,06

Dumas:

Cantidad de sustancia analizada.....	5,44 mg.
V. (22°-755 mm.).....	0,245 c.c.
N % calculado para C H O N.....	5,12
	15 15 4
N % hallado.....	5,17

Piorato.-

50 mg. de etoxi-skimianina (3 etoxi-fagarina) se disuelven en alcohol caliente y se le agrega igual volumen de una solución saturada de ácido pírico.- Por enfriamiento cristaliza el piorato, que recristalizado de alcohol funde a 194°.- Mezclado con el piorato de skimianina (de punto de fusión 194°), el punto de fusión desciende a 187° (Labriola y De Langhe).-

Análisis:

Cantidad de sustancia analizada.....	5,80 mg.
V. (15°-766 mm.).....	0,554 c.c.
N % calculado para C H O N.....	11,15
	21 18 11 4
N % hallado.....	11,40

ACCION DEL HIDRÓXIDO DE POTASIO METILICO SOBRE LA
SKIMIANINA

A 100 mg. de skimianina se agregan 5 c.c. de una solución al 10% de hidróxido de potasio en alcohol metílico.- Se calienta en tubo cerrado durante tres horas a 90-100°.-

Se concentra el líquido sobre baño maría, sin llegar a sequedad.- Se agrega 30 c.c. de agua y cristaliza de inmediato el alcaloide.- Se filtra, se lava bien con agua y se re-cristaliza de alcohol etílico.- Se obtienen cristales que funden a 178° y no dan depresión mezclados con la sustancia original.-

El picrato, que se obtiene en la misma forma que el anterior funde a 194° y no da tampoco depresión mezclado con el picrato de skimianina.-

TRANSFORMACION DE LA ETOXI SKIMIANINA EN LA
SKIMIANINA ORIGINAL.-

A 200 mg. de etoxi-skimianina de punto de fusión 138° se agrega 10 c.c. de una solución al 10% de hidróxido de potasio en alcohol metílico.- Se calienta en tubo cerrado a 90-100° durante tres horas.- El contenido del tubo se evapora a baño maría, sin llegar a sequedad y se añaden 15 c.c. de agua.- Cristaliza la skimianina que se filtra lavándose bien con agua.-

Recristalizada de alcohol etílico funde a 178°.- Mezclada con skimianina obtenida de Figara como de punto de fusión 178°, no se obtiene depresión en el punto de fusión.-

Esta transformación no pudo efectuarse a la temperatura de ebullición del alcohol metílico.-

Picrato.-

Se prepara como los anteriores.- Punto de fusión 194°.- No da depresión mezclado con una muestra de picrato de auténtica skimianina.-

DESPLAZAMIENTO DEL METOXILO QUINOLINICO POR METOXILO EN LA χ FAGARINA (OBTENCION DE LA χ METOXI-FAGARINA)

A 500 mg. de la χ fagarina se agregan 100 c.c. de una solución al 10% de hidróxido de potasio en alcohol etílico y se hierve durante dos horas a reflujo, al cabo de las cuales se vierten cinco veces su volumen de agua.- Después de unos minutos comienza a separarse el alcaloide obtenido, cristalizando en finos rombos alargados pocos solubles en agua, solubles en alcohol metílico y etílico calientes.- Se filtra después de veinticuatro horas, se lava con agua y se reocrystaliza de alcohol etílico.- Punto de fusión 143°.-

Rendimiento: 66%.-

La mezcla de este alcaloide y el alcaloide primitivo funde a 130°.-

Análisis:

Cantidad de sustancia analizada.....	6,895 mg.
H ₂ O encontrada.....	3,13 mg.
C O ₂ encontrado.....	17,44 mg.
C % calculado para C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N.....	69,13
C % hallado.....	68,99
H % calculado para C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N.....	5,34

H % hallado..... 5,08

Dumas:

Cantidad de sustancia analizada..... 5,45 mg.
V. (20°-760 mm.)..... 0,284 c.c.
N % calculado para C₁₄ H₁₃ O₃ N..... 5,76
N % hallado..... 5,79

Picrato.-

Se prepara como en los casos anteriores.- Recrista-
lizado de alcohol se obtiene como prismas largos que funden
a 161°.-

Análisis (Dumas):

Cantidad de sustancia analizada..... 4,85 mg.
V. (16°-755 mm.)..... 0,500 c.c.
N % calculado para C₂₀ H₁₆ O₁₀ N₄..... 11,86
N % hallado..... 12,10

ACCION DEL HIDROXIDO DE POTASIO METILICO SOBRE LA γ FAGARINA

A 60 mg. de γ fagarina se agregan 10 c.c. de solu-
ción al 10% de hidróxido de potasio en alcohol metílico.-
Se calienta dos horas en tubo cerrado a 78°.- Se vierte el
contenido del tubo en 20 c.c. de agua y por agitación se
obtienen cristales que funden a 140-141°.- La mezcla de es-
tos cristales con γ fagarina (de punto de fusión 139°)
funde a 139°.-

El picrato se prepara en igual forma que los anteriores y funde a 179°.- Mezclado con el picrato de δ fagarina no se observa depresión.-

TRANSFORMACION DE LA δ ETOXI FAGARINA EN LA δ
FAGARINA ORIGINAL.

A 150 mg. de δ etoxi-fagarina de punto de fusión 143° se agregan 15 c.c. de solución al 10% de hidróxido de potasio en alcohol metílico.- Se calienta la mezcla en tubo cerrado durante dos horas a 90-100°.- Se agrega igual volumen de agua y se extrae con éter.- Evaporado el éter se agrega 10 c.c. de alcohol 50% obteniéndose una emulsión que después de cuarenta y ocho horas de cristales, que recristalizados dos veces de alcohol 60% funde a 139-141°.- Mezclado con δ fagarina no se observa depresión en el punto de fusión.- Mezclado con la δ etoxi-fagarina de punto de fusión 143°, funden por debajo de 100°.-

El picrato que se obtiene como en los casos anteriores funde a 178-179° y mezclado con el picrato de δ fagarina no se observa depresión.-

RESUMEN Y CONCLUSIONES.-

FOYBGA

1? - Se ha sintetizado la 8-metoxi-2-4-dihidroxi-quinolina, que no resultó ser idéntica a la metoxi-2-4-dihidroxi-quinolina obtenida por degradación de la δ fagarina.- Este excluye la posición 8 como posible lugar para el metoxilo que posee ese alcaloide.-

2? - Se ha estudiado el intercambio de los δ alcoxilos, que se producen en la β y δ fagarina por acción de soluciones metálicas y etílicas de hidróxido de potasio.-

Se ha podido demostrar que ese intercambio es reversible en el caso de las sustancias estudiadas.-

Se formula una teoría sobre la posible transformación.-

-----000-----

G. Serrano

B I B L I O G R A F I A

C I T A C I O N E S

Asahina e Inubuse (1930) - Ber. Det. Chem. Ges.- Vol. 63,
pág. 2052.-

Asahina, Ohta e Inubuse (1930)- Ber. Det. Chem. Ges.- Vol. 63,
pág. 2045.-

Auwers (1897)- Ber. Det. Chem. Ges. - Vol. 50, pág. 1477.-

Mumgarten y Kärrel (1927)- Ber. Det. Chem. Ges.- Vol. 60,
pág. 832-842.-

Mischeff (1889)- Liebig's Ann. d. Chem. - Vol. 251, pág. 360.-

Noda (1904)- Arch. Exp. Path. Pharm. Vol. 52, pág. 58.-

Kollier (1927)- Ber. Det. Chem. Ges. - Vol. 60, pág. 1108.-

Labriola y De Lanza (1940) Trabajo premiado con el Premio
"Carlos Borg" F. de C. S. P. y N. S. S.

Neyer y Hornann (1937)- Chem. Abs. Vol. 31, pág. 6255.-

Ricohe (1889) - Ber. Det. Chem. Ges. - Vol. 22, pág. 2349-2352.-

Salkowski (1872) - Liebig's Ann. d. Chem. - Vol. 30, pág. 1477.-

Salway (1909) - Journal Chem. Soc. London- Vol. 95, pág. 1164.-

Simonsen y Kay (1917) Journal Chem. Soc. London- pág. 234.-

Stuekert (1933, 1938)- Investigaciones del Laboratorio de
Química Biológica, Córdoba.-