

Tesis de Posgrado

Síntesis de algunas aminas terciarias y sus oxidaciones : posibles relaciones estructurales con la alfa fagarina

Ishii, María N.

1943

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.

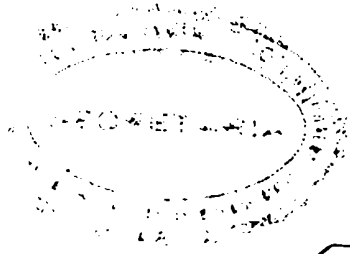
Cita tipo APA:

Ishii, María N.. (1943). Síntesis de algunas aminas terciarias y sus oxidaciones : posibles relaciones estructurales con la alfa fagarina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0357_Ishii.pdf

Cita tipo Chicago:

Ishii, María N.. "Síntesis de algunas aminas terciarias y sus oxidaciones : posibles relaciones estructurales con la alfa fagarina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1943. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0357_Ishii.pdf

Buenos Aires, Marzo 11/1914
Presentada en la Junta. Conto.
Alfieri



Buenos Aires, Marzo 11/1914
Dale a la Comisión examinadora
Grupo 22, para que se sirva considerar la
presente tesis de la espalumna Maria N. Yehii
a los efectos del Art. 349 del Decreto.

Alfieri
Trueta

Cesis: 357

Buenos Aires, Marzo 13/1914
Los miembros de la Comisión
examinadora respectiva que firman,
han considerado la presente tesis y acuerd.
su aceptación.

Jappi. Muller
Alfieri
Barrera
R. M. ...

para obtener el título de Dra. en Química.-

Director de Tesis: Dr. Labriola.

Grupo: Químico N.º

María I. Izquié.

Domicilio: Larrea 1035.

Teléfono: 44-0413.

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS FÍSICAS Y NATURALES

SE DEBE DE AUMENTAR ALGUNAS ESCOLARIAS

Y SUS ORÍGENES

POSIBLES RELACIONES CON LOS TITULOS

CON LA UNFAP Y UNFA

por María E. Ishii
para optar el título de re. en física.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
(CARRERA DE INGENIERÍA Y DE OTRAS ACTIVIDADES)

Director: Hecla:

Professor Doctor Rafael M. Labriola.

Deseo expresar mi agradecimiento al Doctor Deulofeu, al poner a mi disposición todos los elementos necesarios para la realización del presente trabajo.

Debo hacer constar que los microanálisis fueron realizados por las Srtas. Muruzábal y Berinzaghi, a quienes expreso mis sentidas gracias.

Quedo particularmente agradecida al Doctor Labriola, a cuyos inestimables consejos, acertada dirección, y constante ayuda, debo mi Tesis.

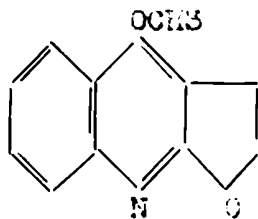
/ .

SINTESIS DE ALGUNAS ALINAS TERCIARIAS

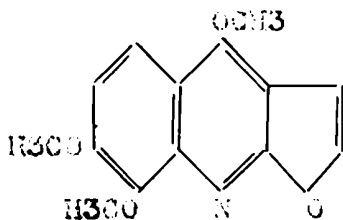
Y SUS OXIDACIONES

POSIBLES RELACIONES ESTRUCTURALES CON LA α -FAGARINA

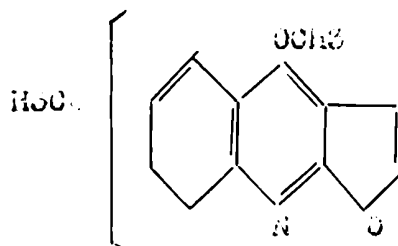
Los estudios realizados en el Laboratorio de la Cátedra de Química Orgánica (Ingeniería Industrial y Ciencias Naturales), sobre la constitución de los alcaloides obtenidos del Fagara coco (Cill.) Eng. por Stuckert, (1933, 1938), indicaron que la β -fagarina era idéntica a la skimianina, y que la γ -fagarina era una metoxi-dictamina.



dictamina



skimianina



γ -fagarina

Deulofeu, Fabrice, de Langhe, (1942).

Asahina e Inubuse, (1939).

El carácter marcadamente básico del alcaloide sugiere que debe ser más razonable aceptar el radical (II).

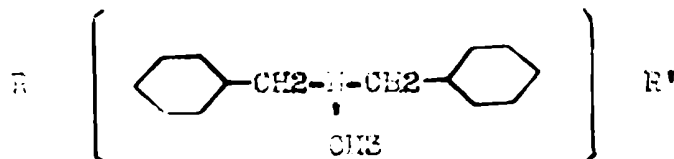
Por los métodos químicos hasta ahora empleados, no se ha logrado hallar indicios de este radical, fuera de sus grupos funcionales. La vía degradativa de Von Braun está en estudio, y la ya citada oxidación con permanganato de potasio solamente reveló con seguridad el *m*-metoxi-bencil-radical.

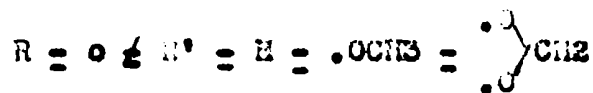
--o--

OXIDACION DE AMINAS TERCIARIAS

Si bien la literatura ofrece varios estudios químicos sobre la oxidación de aminas, muy pocos se aproximan en sus condiciones experimentales a los empleados en este trabajo. Como de la lectura comparativa de los mismos se desprende que los productos de oxidación están influenciados por la naturaleza del oxidante y las condiciones de oxidación, nos pareció entonces interesante estudiar el comportamiento frente al permanganato de potasio en medio ácido de una serie de bases terciarias que creemos relacionadas a la alfa-fagarina.

Las bases oxidadas responden fundamentalmente a la estructura:





La velocidad de oxidación de aminas terciarias con un metileno entre el nitrógeno y el núcleo benzénico, por medio de permanganato de potasio bajo variadas condiciones, ha sido estudiada por Tronov y Nikonova, (1929), quienes hacen notar que el metileno es fácilmente oxidado aún en ausencia de álcali. En todo caso la alcalinidad le confiere la misma base orgánica.

Nuestros estudios de oxidación de aminas de este tipo han sido realizados principalmente empleando permanganato de potasio en medio ácido diluido. En algunas pocas bases se empleó permanganato de bario en medio acuoso.

En todos los casos la oxidación se realiza con mayor facilidad entre la unión N-CH_2- , rompiéndose la misma y oxidándose el grupo metileno a aldehído. El mecanismo de esta oxidación en aminas primarias y secundarias ha sido discutido por Goldschmidt y Voeth, (1924), fundándose en diversos productos aislados al modificar convenientemente las condiciones experimentales.

El metileno unido a un grupo aromático es más sensible a los oxidantes que los metileno alifáticos, y cuando el ciclo benzénico no está sustituido, (grupo benzílico), puede caracterizarse fácilmente benzaldehído.

Así en la oxidación de las siguientes bases:

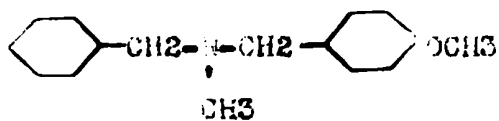
$(C_6H_5-CH_2)_2 : N-CH_3$	metil-di-bencil-amina ,
$(C_6H_5-CH_2)_2 : N-CH_2CH_3$	etil-di-bencil-amina ,
y $(C_6H_5-CH_2)_3 : N$	tri-bencil-amina ,

se caracterizó fácilmente la formación de aldehído benzoico.

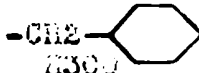
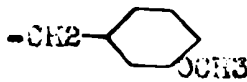

Cuando los núcleos bencénicos están sustituidos con grupos metoxilos o dioximetilenos como en los casos por nosotros estudiados, los resultados de la oxidación cambian.

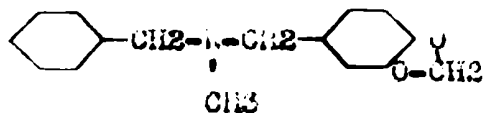
Si unos núcleos están sustituidos y otros no, la benzaldehído se caracteriza más fácilmente que las otras.

Así en las oxidaciones de:



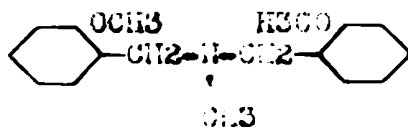
metil-bencil-p-anisil-amina (1)

-
- (1) Llamamos: o-anisilo a : $-CH_2-$ 
- m-anisilo a : $-CH_2-$ 
- p-anisilo a : $-CH_2-$ 



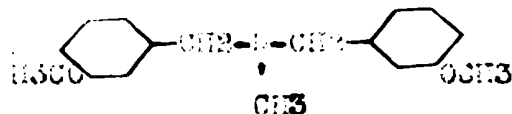
se pudo caracterizar únicamente benzaldehído, y no se individualizó aldéhido anísico ni piperonal, respectivamente. Estos resultados pueden deberse a dos razones: o el grupo $-CH_2-$ en el caso del bencilo es más fácilmente oxidable que en los bencenos sustituidos, o la oxidación se continúa en los otros núcleos, impidiendo la caracterización de los productos formados. Es muy posible que los dos factores obren conjuntamente, preponderando uno u otro, según el tipo de sustituyente del núcleo bencénico.

Cuando el sustituyente es un metoxilo, el núcleo es lo suficientemente resistente a las oxidaciones como para permitir en el caso de la



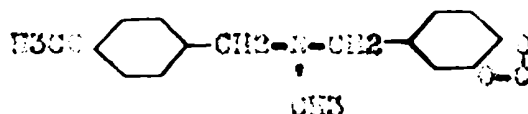
metil-di-o-anisil-amina

caracterizar o-anisaldehído entre los productos de la oxidación, m-anisaldehído en



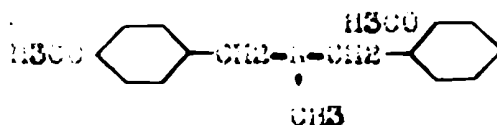
metil-di-m-anisil-amina

y p-anisaldehído en la oxidación de



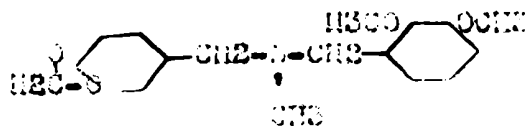
metil-p-anisil-piperonil-amina.

También se obtuvo una mezcla de aldehídos, como lo demuestra la formación de una dinitrofenilhidrazona impura en la oxidación de la



metil-o-anisil-p-anisil-amina.

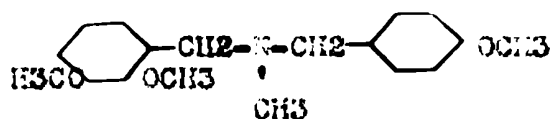
En cambio, cuando los núcleos están sustituidos por varios oxígenos, como en los casos de los reatos piperonilo y veratrilo, la oxidación parece determinar la descomposición de los mismos, pues no se aislan los productos de oxidación que de ellos pudieran resultar. Así la



metil-o-veratril-piperonil-amina (1)

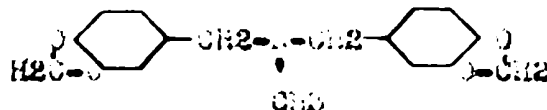
(1) Llámese o-veratril a: COc1ccc(cc1)CNC(C)Cc2ccc(OC)c2=O

y la



metil-p-anisil-o-veratril-amina

no dieron productos de oxidación identificables. La



metil-di-piperonil-amina

dió metanal y nada de piperonal, y la metil-p-anisil-piperonil-amina y la metil-bencil-piperonil-amina ya mencionadas, dieron p-anisalaldehído y benzaldehído respectivamente.

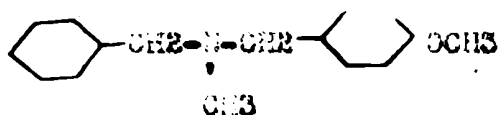
--o--

OXIDACIONES EN MEDIO ALCALINO

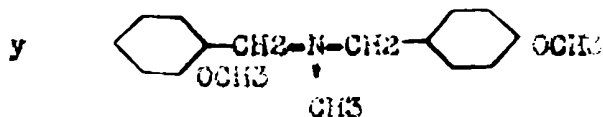
La oxidación de aminas en medio alcalino está frecuentemente citada en la literatura química. Hemos trabajado aquí en forma similar a la indicada por Hess y Ubrig, (1913), para la oxidación de la scopolina con permanganato de bario. En estas condiciones la oxidación es más lenta y resulta dificultada por la insolubilidad de las bases, que exige una viva agitación, y en un caso de amina sólida, prácticamente no se consiguió oxidarla.

Aunque las bases empleadas fueron pocas, puede

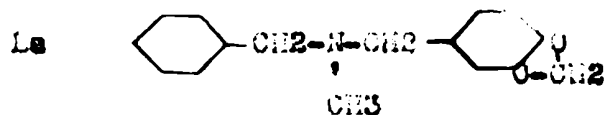
afirmarse que los núcleos sustituidos son más resistentes en estas oxidaciones, y se reconocieron algunos productos que no pudieron identificarse al oxidar las mismas bases en medio ácido. Se reconoció ácido anísico en las oxidaciones de:



metil-bencil-p-anisil-amina



metil-o-anisil-p-anisil-amina



metil-bencil-piperonil-amina

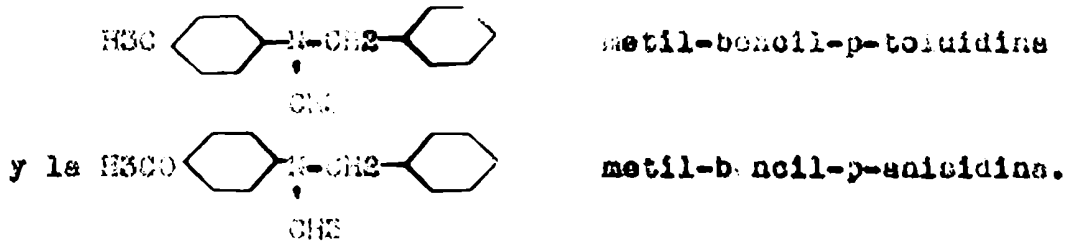
das piperonal y ácido piperonílico.

--o--

OXIDACION ACIDA DE BASES TILICIAS AROMATICAS

En estos casos no se aislaron derivados del núcleo aromático soporte del grupo amino, pero se encontró fácilmente benzaldehído originado en el grupo bencilico.

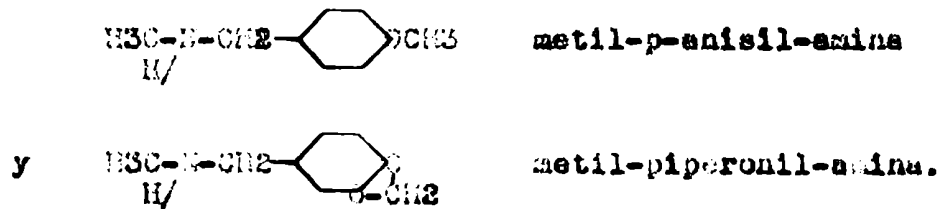
Se oxidaron la:



--0--

OXIDACION DE BASES SECUNDARIAS

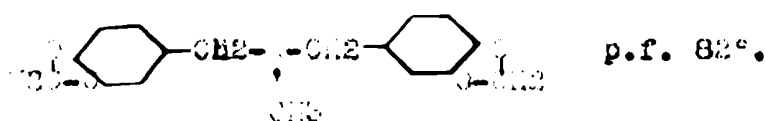
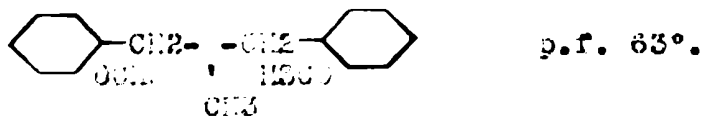
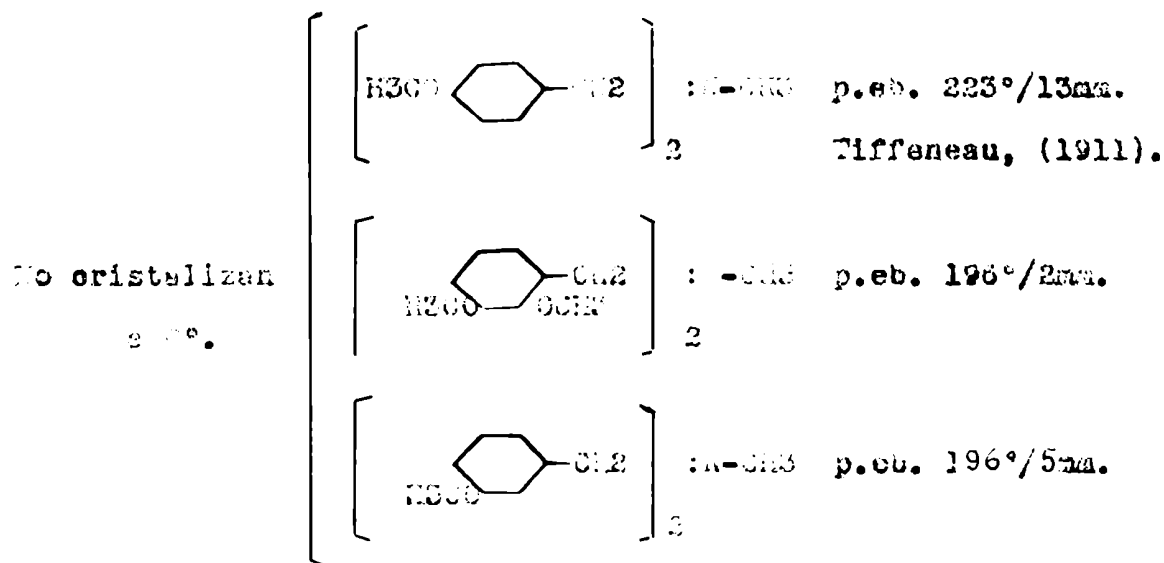
En los dos ensayos que hemos realizado se trata-
ba de metil-bencil-amina sustituidas en el núcleo bencénico:



En ambos se aisló como aldehído la porción benci-
lica sustituida, obteniéndose p-anisaldehído y piperonal res-
pectivamente.

El estudio de los espectros de absorción de las
bases terciarias, y de su acción farmacológica, en compara-
ción con la alfa-fagarina, permitirá ver si también en estos
casos se presentan vinculaciones entre el alcaloide y las
bases sintéticas.

Las constantes físicas de estas bases son muy difíciles de relacionarlas a su estructura, y para ello no hay más que observar los ejemplos siguientes:

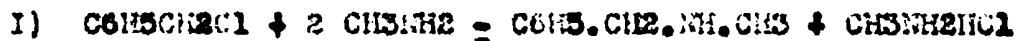


En este sentido no puede llegar a sorprender que a pesar de ser aceites pesados casi todas las bases sintetizadas, la alfa-farina funda a 103°.

PREPARACION DE BASES TERCIARIAS

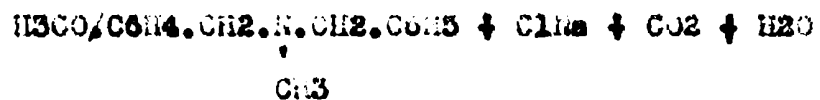
Para la síntesis de bases terciarias son varios los caminos que pueden seguirse, pero no todos se adaptan convenientemente a cualquier tipo de aminoras.

Se obtiene una mezcla de bases secundarias y terciarias, cuando se hace reaccionar metil-amina en solución alcohólica o bencénica, con cloruro de bencilo o sus derivados de sustitución nuclear:



La separación de las dos bases se logra fácilmente por destilación fraccionada al vacío, pues entre ambas hay siempre mucha diferencia entre sus puntos de ebullición.

Si se trata de sintetizar una base con los tres radicales diferentes, conviene hacer reaccionar la base secundaria, obtenida separadamente, con el cloruro de alcoholo en presencia de bicarbonato de sodio, para neutralizar el ácido clorhídrico, economizándose así base secundaria:



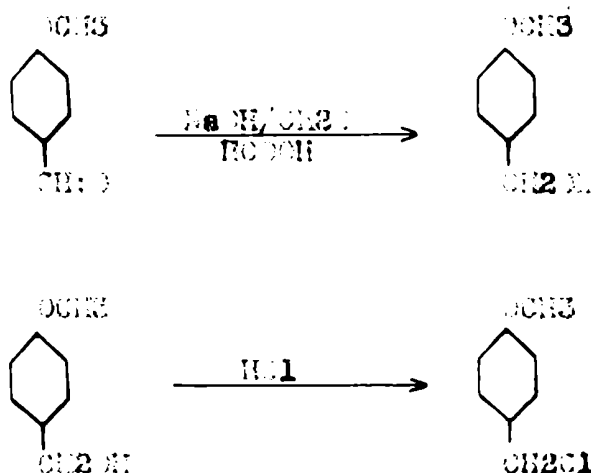
y en cada caso se prepara según mejor convenga, la base secundaria o el cloruro de alcohol.

Para llegar a las bases secundarias, se prefirió preparar las bases de Schiff:



y reducirlos luego catalíticamente. El bióxido de platino demostró ser un eficaz catalizador.

Para preparar los cloruros, se transformó el aldehído aromático en alcohol, por la reacción de Cannizzaro modificada por Davidson y Robert, (1935), y éste, por acción de un agente halogenante, (ácido clorhídrico, cloruro de titanio, tricloruro de fósforo), da el derivado halogenado:



Se intentó preparar una base que fuera isómera de la alfa-fagarina, de acuerdo con las reacciones que más adelante esquematisamos, donde a su vez se señala una síntesis del aldenido miristicínico, el cual fué obtenido en el curso de estas reacciones.

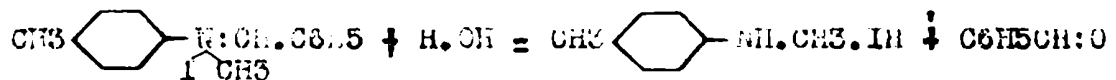
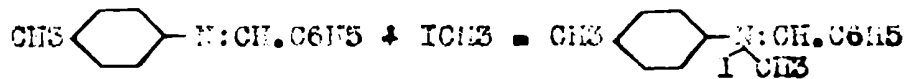
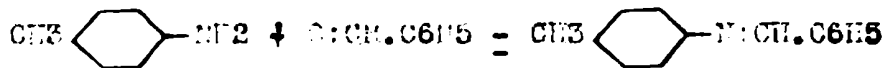
La síntesis del aldenido miristicínico ya había sido intentada sin éxito por Baker, Hunt Emery y Smith, (1922), a partir del aldenido gálico metil-éster, por metilación con sulfuro de metileno. Una síntesis de miristicina la hicieron Trikojus y White, (1939), por oxidación del pirogalolil-éster, transposición del alil al núcleo y metilación con ioduro de metileno según Perkins y Trikojus, (1937).

A fin de obtener el cloruro de miristicínilo, debimos previamente preparar el correspondiente alcohol, que aún no se halla registrado en la literatura química.

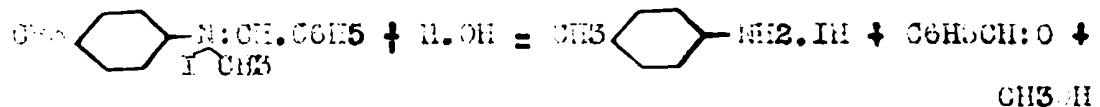
Desafortunadamente no se pudo llevar a sintetizar la base terciaria, que conceptuamos de gran interés para nuestros fines, por dificultades en la preparación del cloruro de miristicínilo. Debido a la escasez de miristicina y a los bajos rendimientos de la metilación, no pudimos ensayar la obtención del cloruro con otros agentes halogenantes.

No conseguimos tampoco obtener base de Schiff por calentamiento a refluxo en tubo cerrado de aldenido miristicínico e hidrogenación catalítica de metil-amina al 60%.

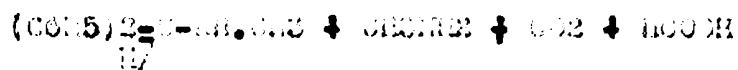
Otro método en el cual ciframos muchas esperanzas fué la síntesis desarrollada por Becker y Becker, (1912), que partiendo de aminas primarias las condensó con benzaldehído, para obtener luego el iodometilato del benzaldehído derivado, que hidrolizado debía producir la base secundaria:



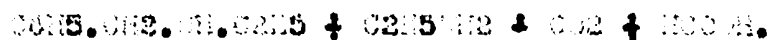
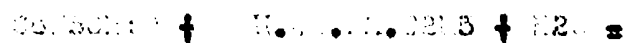
Este camino, que involucró la preparación de algunas oximas y su reducción catalítica a aminas primarias, conduce fácilmente hasta los iodometilatos de los benzaldehídos, pero la hidrólisis se verificó en la forma que ya hicieron notar Wantzsch y Schwab, (1901), es decir, restituyendo los productos originales:



Novelli, (1939), ha desarrollado un método que permite obtener aminas secundarias, fundándose en la síntesis de aminas de Leuckart, (1906), y que consiste en hacer reaccionar cetonas aromáticas con formaldehído sustituido.



Como las cetonas aromáticas proporcionan un tipo estructural de aminas que no interesan en nuestro problema, se le sustituyó por aldehído, que conforme a la anterior reacción debe ocurrirse de la siguiente manera:



Wallech, (1906), ya había procedido en forma parecida, calentando a 100° benzaldehído con clorhidrato de etil-amina y formiato de sodio, obteniendo la base secundaria, y había hecho además la observación de que un exceso de ácido fórmico favorecía la formación de la base secundaria. Es evidente, como se ha comprobado, que puede sustituirse el clorhidrato de etil-amina y el ácido fórmico, por etil-formida, siendo conveniente la presencia de ácido fórmico para

umentar el rendimiento a base económica, pues siempre se forma di-bencil-etil-amina en mayor o menor cantidad, dependiendo del anterior factor.

Este método, en las condiciones prácticas, no nos proporcionó grandes beneficios. Los rendimientos están muy influenciados en calidad y cantidad, por los factores temperatura y calefacción. Tiempo de calentamiento. Por este motivo, fué el principal motivo de haber experimentado y demostrar la formación de etil-bencil-amina y etil-di-bencil-amina, e intermedios similares, en nitrógeno, en otros átomos de nitrógeno, etil-formamida y ácido fórmico.

PARTE EXPERIMENTAL

OBTENCIÓN DE LAS BASES TERCIARIAS

METIL-BENCIL-AMINA Y METIL-DI-BENCIL-AMINA.

$\text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

(1)

$\text{H}_3\text{C}-\text{N}:(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5)_2$

Se obtuvieron según el procedimiento de Goss, Ingold y Wilson, (1925), calentando en tubo cerrado 40 cc. de una solución alcohólica de metil-amina al 35% con 20 gramos de cloruro de bencilo. Por destilación fraccionada del producto de la reacción se separaron las dos bases:

Base secundaria: p. eb. 45-50°/ 2mm.

Base terciaria: p. eb. 125-125.5°/ 2mm.

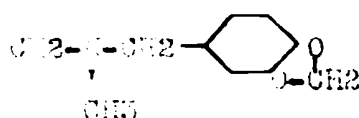
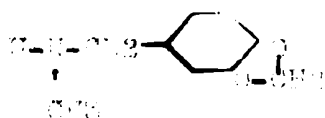
Rendimiento en base terciaria: 15 gramos.

La base secundaria se pasó a terciaria, hirviendo 9 gramos de metil-bencil-amina, (2), con 5,5 gramos de cloruro de bencilo, (1), en benceno. Previa rectificación se obtuvieron 9 gramos de metil-di-bencil-amina.

En otros casos se consiguió mayor transformación de la base secundaria en terciaria, empleando una mol de base secundaria y una mol de cloruro de bencilo, en presencia de una solución alcalina de hidróxido o de bicarbonato de sodio, como indica Gilman, Organic Synthesis, tomo I, pág. 97, para la preparación de bencil-anilina.

--o--

XXII.- BENCIL-ANILINA Y BENCIL-PIPERONIL-ANILINA



La base secundaria fué obtenida por reducción catalítica de la base de Schiff. Ésta se obtuvo según Andree, (1922), es entando a reflujo, bajo constante agitación, una mezcla de anilina (30%) en exceso, con ciberonal. Terminada la reacción se vertió en agua, cristalizando la base de p.f. 43-44°. Ésta se redujo la base de Schiff con sodio y alcohol. En nuestras experiencias se operó en solución alcohólica, empleando hidróxido de platino como catalizador; terminada la reducción, se acidificó con ácido clorhídrico, y por evaporación del disolvente dejó un precipitado cristalino del clorhidrato de la base secundaria.

Para la obtención de la base terciaria se partió en un ensayo de 0,0 gra. de clorhidrato de metil-piperonilamina, que se alcalinizó y se extrajo con éter; por evaporación quedó la base secundaria libre. A ésta se agregaron 8 gra. de cloruro de bencilo, y todo disuelto en alcohol, se calentó en tubo cerrado durante 4 horas a 100°. Se destiló el alcohol, se lavó el residuo con éter, se alcalinizó y se extrajo con éter. Por evaporación y rectificación al vacío se obtuvieron dos fracciones:

Base secundaria: p.eb. 105-110°/2mm. Rend.: 1,2 gra.

Base terciaria: " : 158-171°/2mm. " : 4,0 "

El rendimiento en base terciaria es superior al teórico debido a la presencia de algo de base secundaria.

Esta misma base terciaria se obtuvo además haciendo reaccionar 10 gra. de base secundaria (L), con 8 gra. de cloruro de bencilo, (L), en presencia de 5,1 gra. de bicarbonato de sodio (L), disueltos en agua. Rendimiento: 6,5 gra. de base terciaria.

Obtención del clorhidrato de la base terciaria.-

Se llevó a sequedad una solución acetónica de la base, con ácido clorhídrico. El precipitado cristalino se reprecipita de alcohol-acetona. P.f.: 216°.

Let. pr. anión. A. M. 1934

Sustancia.....	5,242 mgrs.
$C_{10}H_{10}O_7, 2H_2O$	0,258 cc.
NaHCO ₃	5,18 mg.
Calculado para $C_{10}H_{10}O_7 \cdot 2H_2O$	4,87 mg.

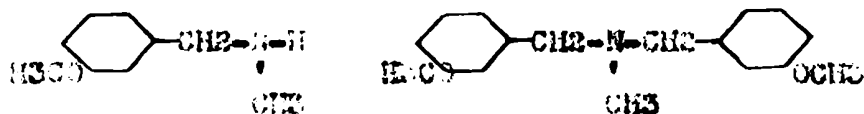
Obtención de Oxidación.-

Este grupo de la base se halla disuelta en acido
 a la de nitrato. Al
 como cristallino del
 hidrogeno, en-acetone, fundió

de hidrogeno

.....	0,293 mgrs.
.....	0,204 cc.
.....	0,50 mg.
Calculado para $C_{17}H_{20}O_2$	0,82 mg.

METIL-m-ANISIL-AMINA Y METIL-DI-m-ANISIL-AMINA



La base secundaria se obtuvo por reducción catalítica de la base de Schiff; ésta resultó de la ebullición a reflujó de una solución de metil-amina 23% en exceso, con m-anisaldehído. P.eb. de la base de Schiff: 38-39°/5mm.

La metil-m-anisil-amina se recuperó como clorhidrato bruto de p.f. 123°.

La misma base secundaria resultó cuando se hizo reaccionar cloruro de m-anisilo con metil-amina en alcohol. Simultáneamente se formó la base terciaria, metil-di-m-anisil-amina.

Se calentaron en tubo cerrado 0,4 gra. de cloruro de m-anisilo con 10 cc. de metil-amina al 20% en alcohol absoluto durante 3 horas a 100°. Se acidificó, destiló el alcohol, y el residuo se alcalinizó, extrayéndose con éter. Por evaporación y rectificación al vacío, se obtuvieron dos fracciones:

Base secundaria: p.eb. 114°/ 5 mm. Rend.: 1,9 gra.

Base terciaria: " 190°/ 5 mm. " : 2,2 " .

Obtención del clorhidrato de metil-a-anisil-ina.-

Se obtuvo como en el caso anterior. Recristalizado de alcohol-acetona, funde a 13°.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	4,650 mgrs.
$\frac{1}{2}$ a 22°/ 762 mm.....	0,325 cc.
Hallado.....	7,58 %
Calculado para $C_{11}H_{14}NOCl$	7,47 %

Obtención del clorhidrato de metil-di-a-anisil-ina.-

Se preparó y recristalizó como en los casos anteriores. P.f.: 10-0.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	8,114 mgrs.
$\frac{1}{2}$ a 23°/ 757,5 mm.....	0,25 cc.
Hallado.....	4,8 %
Calculado para $C_{17}H_{22}N_2OCl$	4,50 %

Obtención del picrato de metil-di-a-anisil-ina.-

Se mezclaron soluciones alcohólicas de ácido pí-

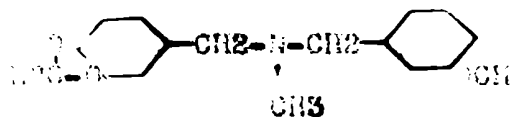
erico y de la base. Recristalizado de alcohol, funde a 127°.

Determinación de Nitrógeno:

Substancia.....	4,597 mgrs.
N_2 a 22°/ 765 mm.....	1,402 cc.
Hallado.....	11,4
Calculado para $C_{23}H_{24}O_2$	11,21%

--o--

METIL-N-ANISIL-DI-PIPERIL-AMINA

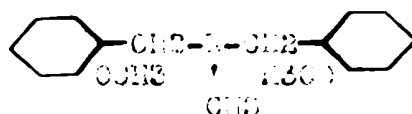


Se obtuvo haciendo reaccionar 1,5 grs. de cloruro de piperonilo con 1,4 grs. de metil-N-anisil-amina, en presencia de 1,7 grs de bicarbonato de sodio, disueltos en agua. Se extrajo con éter, se acidificó con clorhídrico, y la fase acuosa se trató con solución de nitrito de sodio; se lavó con éter, se acidificó, y se extrajo la base terciaria con éter. Por evaporación y destilación al vacío se obtuvo un gramo de base de p.e. 190-192°/ 2mm.

Se intentó sin éxito la obtención del iodometilato, haciendo hervir a reflujo la base disuelta en acetona, en presencia de un exceso de ioduro de metilo.

--o--

12071-17-9-12-11-11



Se calentaron en tubo cerrado 0,4 grs. de cloruro de o-anisilo y 2,1 grs. de metil-u-fina disueltos en benceno, durante 4 horas 130-135°. Como en los ejemplos ya citados, se agregó éter y a una clorhídrica; se lavó la solución clorhídrica con éter, se alcalinizó, separándose un aceite que se extrajo con éter. Se secó sobre potasa, se evaporó el disolvente y se destiló al vacío. 125°/2mm, pasó la base terciaria, que por estacionamiento solidificó. Recristalizado de éter de petróleo, funde a 62°. Rendimiento: 3,6 grs.

Determinación de nitrógeno:

Substancia.....	5,879 mgrs
N ₂ a 25°/757 mm.....	0,283 cc.
Calculado.....	5,39 %
Calculado para C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₂	5,10

Determinación de C e

Substancia.....	25,556 mgrs.
CO ₂	15,485 " .

0.2.....	64,379 mg. g.
hallado.....	79,1 mg; 7,43 %.
Calculado para $C_{17}H_{21}N_2$	79,27 mg; 7,75 %.

obtención del ionocromo.-

se disolvieron 5,5 grs. de base en acetona y se agregó color de metilo en ligero exceso; por calentamiento a refl. jo comenzó a precipitar la sal costernaria a los pocos minutos; se completó la reacción por breve calentamiento a ebullición, se filtró y recristalizó de alcohol-acetona.

.P.: 1933. Rendimiento: 0,9 grs.

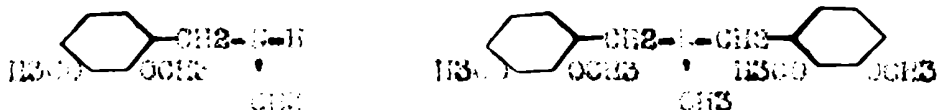
Determinación de Nitrógeno:

Muestra.....	0,294 mgrs.
Presión 21°/755 mm.....	1,251 cc.
hallado.....	7,94
Calculado para $C_{18}H_{24}N_2$	7,38 %

Determinación de C:

Muestra.....	29,450 mgrs.
Presión.....	33,351 "
Temperatura.....	14,17 "
hallado.....	58,54 %; 5,58 %
Calculado para $C_{18}H_{24}N_2$	58,51 %; 5,51 %

METIL-O-VERATRIL-AMINA Y METIL-DI-O-VERATRIL-AMINA.



Douetteau, (1912), obtuvo la base secundaria haciendo actuar cloruro de o-veratril sobre metil-amina en solución benzénica. En nuestro ensayo se operó en condiciones similares a las indicadas en la anterior loc. cit., pero se pudo aislar además de la base secundaria, la base terciaria, metil-di-o-veratril-amina.

5,6 gramos de cloruro de o-veratril disueltos en benceno, con 3 gra. de metil-amina en bencol seco, se calentaron 7 horas a 100-105° en tubo cerrado. Por tratamiento similar a los casos anteriores se llegó a la mezcla de base secundaria y terciaria, que se destiló al vacío:

Base secundaria: p.eb. 153-155°, 2mm. Rend.: 1,2 gra

Base terciaria: " 196°/ 2mm. " : 2,0 "

Obtención del picrato de la base secundaria.-

Mezclando soluciones de ácido pícrico y la base, se obtuvo el picrato de p.f. 17.° (recristalizado de alcohol)

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	3,939 mgrs.
H_2 a $24^\circ/748$ mm.....	0,489 cc.
Hallado.....	13,76 %.
Calculado para $C_{16}H_{18}O_2N_4$	13,85 %.

Obtención del iodometilato de la base terciaria.-

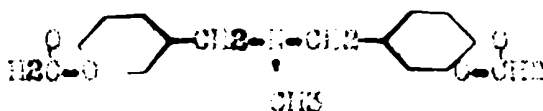
Como en los casos anteriores, por la acción del yoduro de metilo sobre solución acetónica de la base terciaria. Recristalizado de alcohol-acetona, funde a 190° .

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	5,270 mgrs.
H_2 a $23^\circ/736,2$ mm.....	0,140 cc.
Hallado.....	2,96 %.
Calculado para $C_{25}H_{28}O_4N_4$ I.....	2,96 %.

--o--

METIL-DE-PIPERONIL-AMINA



Se calentaron a reflujo, durante una hora, agitando continuamente, 4,8 grs. de metil-piperonil-amina, 5 grs. de

cloruro de piperonilo y 2,4 grs. de bicarbonato de sodio disueltos en agua. Terminada la reacción se obtuvo por agregado de éter y agua, 1,6 grs. de un poco. que no cristaliza. Se añadió ácido clorhídrico diluido al medio a la fracción etérea, precipitando entonces 6 grs. del clorhidrato de la base terciaria. (S25). Cristalizado de agua, funde a 249-250°.

Por tratamiento del clorhidrato con solución de hidróxido de sodio, precipitó la base terciaria, la cual se filtró y cristalizó de acetona. P.f.: 81,6°.

Determinación de Nitrógeno:

Substancia.....	4,862 mgrs.
N ₂ a 25°/766mm.....	0,290 cc.
Hallado.....	4,74 %
Calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N.....	4,68 %

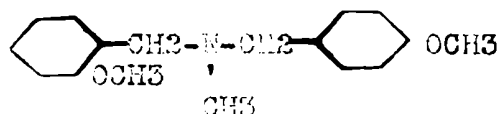
Obtención del Iodometilato:

Por acción del yoduro de metilo sobre solución acetónica de la base, precipitó por breve calentamiento a reflujo, el iodometilato de la base terciaria. P.f.:211°.

Determinación de Nitrógeno:

Substancia.....	3,973 mgrs.
N ₂ a 25°/774 mm.....	0,173 cc.
Hallado.....	3,41 %
Calculado para C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N I.	3,17 %

METIL-O-ANISIL-P-ANISIL-AMINA



6,9 gramos de clorhidrato de metil-p-anisil-amina, se alcali izaron y se extrajeron con éter. El residuo, base secundaria, se hirvió a reflujo con 7,5 gramos de cloruro de o-anisilo y 2,8 grs. de bicarbonato de sodio, disueltos en agua. El producto de la reacción se trabajó como en los casos anteriores. La base terciaria destiló a 168-169°/2mm. Rendimiento: 9,3 grs. (74%).

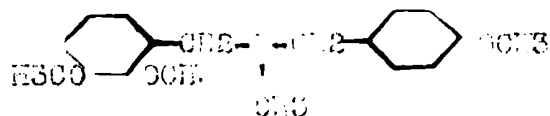
Obtención del iodometilato.-

Como en los casos anteriores, por la acción del ioduro de metilo sobre la base terciaria, en solución acetónica. P.f.:168°.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	7,16 mgrs.
N ₂ a 19°/ 771 mm.....	0,214 cc.
Hallado.....	3,48 N%.
Calculado para C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂ I.	3,38 N%

III-2-ANTICICLOHEXANOLAMINA



Se obtiene 2 grs. de clorhidrato de metil-p-amin-anilina se obtuvo en forma similar, al hacer reaccionar con 2 grs. de metil-p-amin-anilina, en presencia de 1 gramo de bicloruro de platino disuelto en 10 cc. de condiciones similares a las dadas anteriores. Rend. de la base terciaria: 100% / 3cc. Rendimiento: 2,2 grs.

Obtención del isometilato.-

Se obtuvo en forma similar a los casos anteriores. Recristalizado de alcohol-acetona, fonde a 151°.

Det. de la cantidad de Nitrógeno:

.....	7,76	grs.
.....	3,22	cc.
.....	3,24	
.....	3,16	

Preparación del compuesto de referencia



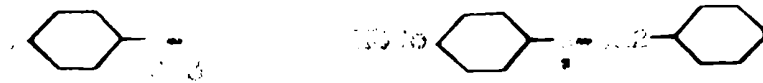
100 g de C6H12 (ciclohexano) se oxidan con K2Cr2O7 en H2SO4 (ácido sulfúrico) para obtener el ácido C6H10O2 (ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico).
 Características: n_D^{20} 1,4500.

líquido

También se puede preparar por acción de HNO3 sobre el ciclohexano. El ácido C6H10O2 se reduce con H2 para obtener el ciclohexano-1,2-diol. Este diol se oxida con K2Cr2O7 en H2SO4 para obtener el ácido C6H10O4 (ácido ciclohexano-1,2,3,4-tetracarboxílico).
 Características: n_D^{20} 1,4500.

.....

.....



estas bases fueron sintetizadas por Tröblion y
 Schenck, (1907). 100 grs. de anilidina, se obtuvo la for-
malidina (40,1 grs.) por ebullición a refluxo en 1 litro
 de ácido acético. La acetil-formalidina se
 obtuvo por acción del ácido acético (1) sobre una
 solución alcohólica de anilina, que llevaba en solución ade-
 más 10 grs. de formalidina. Se obtuvieron 3,5 grs. de
acetil-formalidina, que se separaron del agua sucesivamente
 por destilación, filtración y lavado de potasio preci-
 pitado, y se obtuvo el residuo de 10 grs. de anilina.
 La anilina se nitró con 0,5 grs. de acetil-formalidina
 en agua de anilina, resultando 10 grs. de acetil-nitroanilina,
 de 10 grs. de nitroanilina y la acetil-anilina,
 punto a 47°.

.....

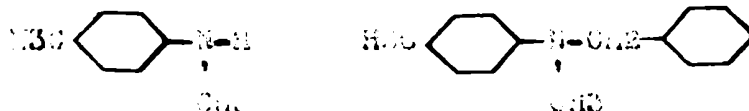
.....	3,7%
.....

Hallado..... 17,33 %
Calculado para $C_8H_{10}N_2$16,86 %

La base terciaria se obtuvo por acción del cloruro de bencilo (15 grs.), sobre 14 grs. de metil-anisidina, en presencia de 9 grs. de bicarbonato de sodio disueltos en agua. Se calentó agitando durante una hora, se decantó, etc. y se separó como se indicó anteriormente para las bases terciarias. Se obtuvieron 19,0 grs. (70,5%) de metil-bencil-p-anisidina, de p.ob. 160-171°/ 3 mm.

--0--

1-METIL-4-TOLUIDINA Y BENCIL-3-METIL-4-TOLUIDINA



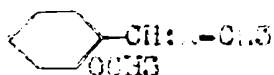
Se preparó en condiciones similares a las indicadas para la obtención de las bases secundarias y terciarias aromáticas. De 20 grs. de p-toluidina, se obtuvieron 19,5 grs. de formalida de la p-toluidina de p.f. 45°. De ésta resultaron su vez 13,9 grs. de metil-formantoluidina, de p.ob. 110-112°/ 3mm. Por hidrólisis de este compuesto, se obtuvieron 9,0 grs. de metil-p-toluidina, de p.ob. 82°/ 1mm.

La base terciaria se obtuvo por acción del cloruro de bencilo sobre la base secundaria, en presencia de bicarbonato de sodio. .ob. 164°/ 5mm.

--0--

BASE DE SCHIFF DEL N. O-METILBENZALDEHIDO

(METIL-O-IMINO-BENZILIDEN-AMINA)



Se preparó agitando en caliente 20 cc. de o-metoxi-benzaldehido, con 50 cc. de metil-amina al 33%. Se separó la capa aceitosa que era la base de Schiff, y se destiló este producto al vacío.

Punto de ebullición: 91°/2mm.

Rendimiento: 31 gra.

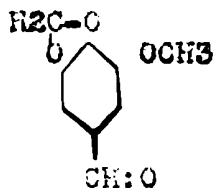
n_D^{20} : 1,508 /15°.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	3,256 mgrs.
H_2 a 20°/ 767 mm.....	0,419 cc.
hallado.....	9,17 %.
Calculado para $C_9H_{11}ON$	9,39 %.

Esta base no pudo ser reducida catalíticamente.

SINTESIS DEL ALDEHIDO MIRISTICICO



Se partió del 3-4dioxi-5-metoxi-benzaldehido, y después de ensayar la citada metileneación de Perkin y Trikojus se procedió de la siguiente manera: se agregaron 17 grs. de 3-4 -dioxi-5 -metoxi-benzaldehido (10), disueltos en alcohol absoluto, a una solución de alcoholato de sodio, obtenida con 4,8 grs. de sodio (20); el fenato ppdo. se pasa a tubos de Carius y se les agrega en conjunto 33 grs. (20) de bromuro de metileno. Después de 48 horas de calentamiento a 140°, se abrieron los tubos, se arrastró con vapor de agua, hasta que comenzó a pasar el aldehído miristicíaco, en cuyo momento se suspendió la destilación y se practicó la extracción con agua caliente en presencia de carbón animal. P.f. 133°.

Rendimiento: 4,3 grs. (23,6%).

Se metilenizó también con ioduro de metileno en condiciones similares, con bajo rendimiento: aproximadamente 5%. Con bromuro de metileno, por calentamiento a reflujo en lugar de tubo cerrado se obtuvieron rendimientos del 10%.

Identificación del aldehído miristicínicoo.-

Por oxidación se obtuvo el ácido miristicínico, de p.f. 210°, que fundió sin depresión mezclado con otro procedente de miristicina natural.

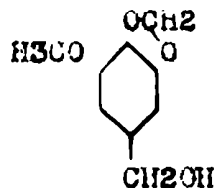
Se preparó también la oxima, por acción del clorhidrato de hidroxilamina sobre solución alcohólica del aldehído en medio alcalino. Recristalizado de agua, fundió a 164°.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	4,77 mgrs.
N ₂ a 21°/758 mm.....	0,320 cc.
Hallado.....	7,03 N%.
Calculado para C ₉ H ₉ O ₄ N.....	7,17 N%.

--o--

ALCOHOL MIRISTICÍNICO



Se obtuvo aplicando la reacción de Cannizzaro mo-

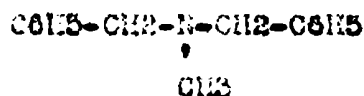
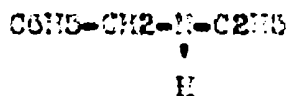
dificada por Davidson y Bogert, (1935), para otros aldehidos aromaticos. Se calentaron a reflujo 1,8 grs. de aldehido miristicinico disueltos en metanol, con 2 cc. de formal al 40%, agregando 2 grs. de HOK en 6 cc. de metanol, manteniendo la temperatura interna a 60-70°. Se destiló el alcohol metílico se trató con agua, y extrajo con éter. La solución etérea se lavó con solución concentrada de bisulfito de sodio, luego con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, y por evaporación del disolvente quedó el alcohol miristicinico; cristalizado de ligroína, funde a 70°.

Rendimiento: 1,3 grs. (75%).

Determinación de C e H:

Sustancia.....	22,24 mgrs.
H ₂ O.....	10,45 mgrs.
CO ₂	48,17 mgrs.
C% hallado.....	59,07%
C% calculado para C ₉ H ₁₀ O ₄	59,34%
H% hallado.....	5,25%
H% calculado para C ₉ H ₁₀ O ₄	5,49%

PREPARACION DE ETIL-BENCIL-AMINA Y ETIL-DI-BENCIL-AMINA



Se calentaron a reflujo 15 grs. de etil-formamida, 11 grs. de benzaldehido y 15 cc. de ácido fórmico al 90%, durante 16 horas, en baño de aceite a 130°. Después de éste período de calentamiento, se destiló con termómetro sumergido hasta que alcanzó la temperatura de 160° a presión normal, y el resto se rectificó al vacío, pasando a una presión de 2 mm en las primeras fracciones, productos sin reaccionar; entre 75 y 120° la etil-formamida, y hasta 130°, la etil-di-bencil-amina (3 grs.).

La fracción correspondiente a la base secundaria, se hidrolizó con ácido clorhídrico, obteniéndose después de alcalinizar el medio, 5,7 grs. de etil-bencil-amina (43%), que se caracterizó por su clorhidrato. P.f.: 185°

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	4,201 mgrs.
N ₂ a 21°/771 mm.....	0,301 cc.
Hallado.....	8,27 %
Calculado para C ₉ H ₁₄ N Cl.....	8,16 %

Se caracterizó también con fenil-isocianato, obteniéndose la fenil-etil-bencil-urea, de p.f. 81°.

La etil-di-bencil-amina, se caracterizó a través de su clorhidrato, de p.f. 196°.

Determinación de Nitrógeno:

Sustancia.....	4,546 mgrs.
N ₂ a 25°/ 760mm.....	0,220 cc.
Hallado.....	3,61 %
Calculado para C ₁₆ H ₂₀ N Cl.....	3,35 %.

Además se obtuvo la misma base, haciendo reaccionar la etil-bencil-amina con cloruro de bencilo en presencia de bicarbonato de sodio disuelto en agua. La mezcla del clorhidrato de esta nueva base con el anteriormente obtenido, fundió sin depresión.

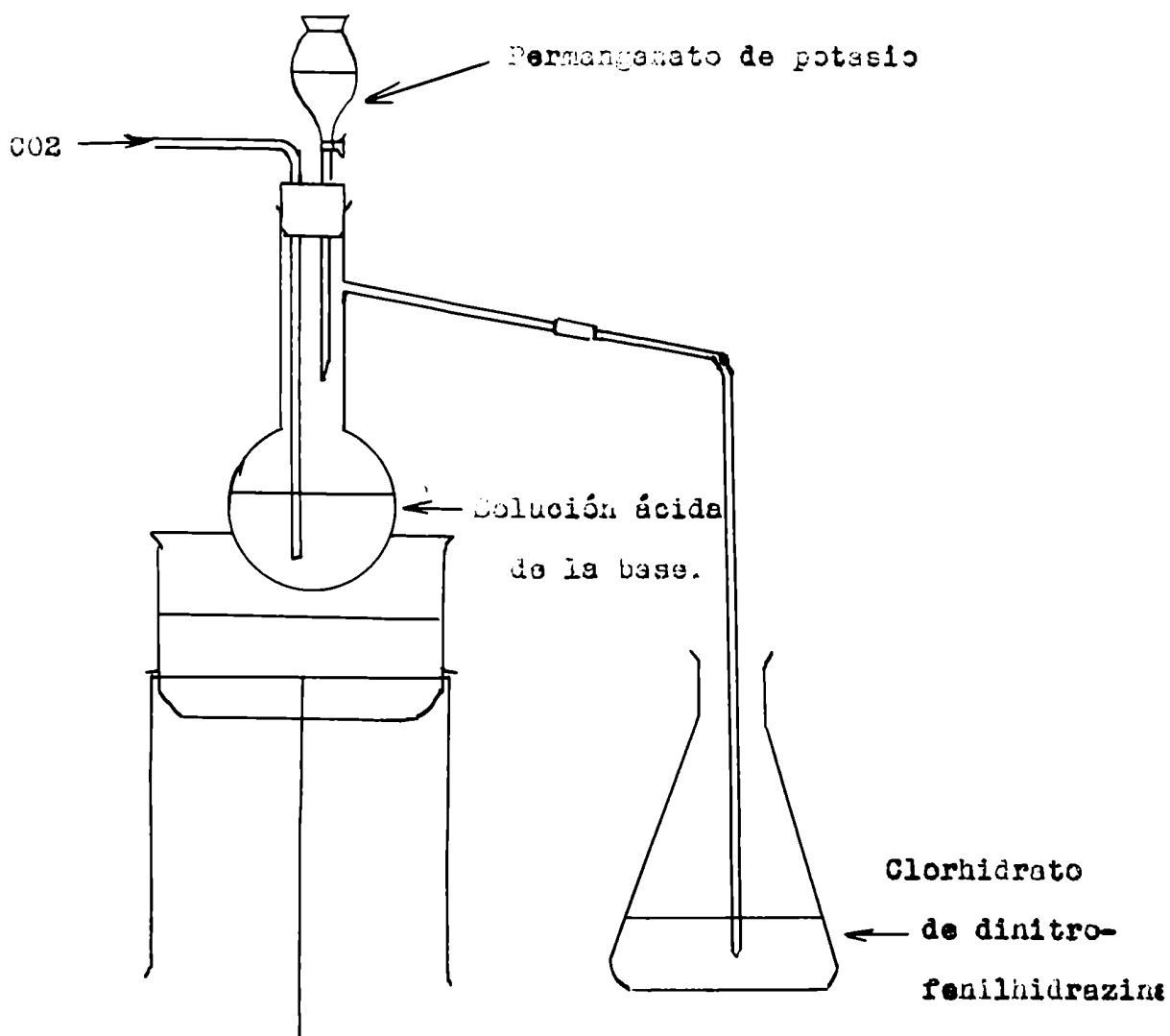
OXIDACION DE AMINAS EN ALDEHIDO

Las bases se oxidaron empleando un aparato similar al del esquema. Se disolvió medio grano de base en 50 cc. de ácido sulfúrico al medio, en un balón de destilación, al cual llega una corriente suave de anhídrido carbónico, que facilita el arrastre del aldehído a medida que se produce. A través de una ampolla de decantación se agregó aproximadamente un grano o poco más de permanganato de potasio en solución acuosa, calentando a la vez sobre baño maría. El aldehído destila y es retenido por una solución de dinitrofenilhidrazina. Las dinitrofenil-hidrazonas se recrystalizaron de ácido acético, y se identificaron a través de su punto de fusión mezola.

RESULTADOS OBTENIDOS

A-) Oxidación de bases secundarias.-

Bases oxidadas	Aldehído caracterizada	P.f. de la dinitrofenilhidrazona.
Metil-p-anisil-amina	p-anisaldehydo	232°
Metil-piperonil-amina	piperonal	265°



Aparato empleado para la oxidación de bases en medio ácido.

B-) Oxidación de bases terciarias.-

Bases oxidadas	Aldehida caracterizada	P.f. de la dimi trofenilhidrazona
Metil-di-bencil-amina	Benzaldehida	237°
Metil-di-bencil-amina	"	235°
Tri-bencil-amina	"	239°
Metil-bencil-anisil-amina	"	235°
Metil-bencil-piperonil-amina	"	236°
Metil-di-o-anisil-amina	O-anisaldehyde	251°
Metil-di-m-anisil-amina	M-anisaldehyde	219°
Metil-di-piperonil-amina	Metanal	166°
Metil-p-anisil-piperonil- amina	P-anisaldehyde	249°

Bases oxidadas	Resultados obtenidos
Metil-o-anisil-p-anisil-amina.	Se obtuvo un ppdo de dinitrofenilhidrazonas, que recriсталizados de ácido acético, llegó a fundir a 235° y que no corresponde a la o-anisaldehida ni a la p-anisaldehida, (de p.f. 255° ambas), debiendo considerarse como una mezcla de éstas dos.
Metil-o-veratril-piperonal-amina.	No se obtuvieron resultados suficientemente claros.
Metil-p-anisil-o-veratril-amina	Los resultados no fueron suficientemente claros.

C-) Oxidación de bases terciarias aromáticas.-

Bases oxidadas	Aldehido	P.f. de la dinitrofenilhidrazona.
Metil-bencil-o-toluidina	Benzaldehido	239°
Metil-bencil-p-anisidina	"	239°

OXIDACION DE BASES TERCIARIAS EN MEDIO ALCALINO

En vaso de precipitados amplio, sumergido en hielo, se preparó la solución de permanganato de bario en la proporción de 1/3 de mol por cada mol de base. Bajo constante agitación se vertió la base terciaria suspendida en agua, manteniendo la agitación durante una hora aproximadamente. Se abandonó hasta el día siguiente, se filtró para separar el bióxido de manganeso, se lavó con agua caliente y alcohol, y los líquidos de lavado se acidificaron con ácido clorhídrico. En esta fase de la operación precipitó en algunos casos el ácido aromático, el cual se separó del medio por filtración. Luego se extrajo el aldehído con éter, caracterizándolo con dinitrofenilhidrazina. La solución acuosa ácida se trató con ácido sulfúrico, precipitando sulfato de bario, que se separó por centrifugación. Se alcalinizó y extrajo la base terciaria no oxidada con éter, recuperándola como clorhidrato.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Metil-di-bencil-amina.-

Se caracterizó benzaldehído y se recuperó parte de la base terciaria como clorhidrato, de p.f. 201°.

Metil-bencil-piperonal-amina.-

Se caracterizó piperonal, ácido piperonílico (p.f. 228°), y se recuperó algo de la base como clorhidrato de p.f. 216°.

Metil-bencil-anisil-amina.-

Se caracterizó ácido anísico de p.f. 184°.

Metil-o-anisil-p-anisil-amina.-

Se caracterizó ácido anísico, (p.f. 184°); se obtuvo una dinitrofenilhidrazona de p.f. 328°, que corresponde seguramente a una mezcla de o-anisaldehído y p-anisaldehído.

Metil-di-piperonal-amina.-

No se produce ninguna oxidación apreciable, debido al carácter sólido de la base, en las condiciones indicadas para estas oxidaciones. La agitación se mantuvo durante más de 3 horas.

CONCLUSIONES

Las diversas bases terciarias que se han sintetizado, ofrecen aspectos similares a la alfa-fasarina.

En la oxidación con permanganato de potasio y ácido sulfúrico, se escinde la unión $C-N$, transformándose el radical orgánico en aldehído. La facilidad de esta unión frente al oxidante, parece estar vinculada a la naturaleza y posición de sustituyentes nucleares, lo que estaría de acuerdo con los estudios de Von Braun sobre la labilidad de los radicales bencilos en aminas terciarias, cuando son degradadas con bromuro de cianógeno. En los núcleos con dioximetileno, se oxida más fácilmente esa función que la unión $C-N$, lo que debe involucrar la formación de un o-di-fenol, que cede inmediatamente a la acción destructiva del oxidante y hace que no se presenten esos radicales entre los productos de oxidación.

Para llevar a cabo este trabajo, se han debido realizar las síntesis de las siguientes especies no registradas en la literatura química, cuyas constantes físicas se acompañan en el texto:

a) Bases de Schiff:

Metil-o-metoxi-benciliden-amina.

Metil-m-metoxi-benciliden-amina.

b) Base secundaria:

Metil-m-anisil-amina y su clorhidrato.

c) Bases terciarias y sus derivados funcionales:

Metil-bencil-piperonil-amina.

Metil-di-o-anisil-amina.

Metil-di-m-anisil-amina.

Metil-di-piperonil-amina.

Metil-di-o-veratril-amina.

Metil-p-anisil-piperonil-amina.

Metil-o-anisil-p-anisil-amina.

Metil-p-anisil-o-veratril-amina.

Además se ha obtenido por síntesis el aldehído miristicínico, y se ha preparado a partir de éste, el alcohol miristicínico.

Un nuevo método, fundado en la acción entre aldehídos aromáticos y etil-formamida, ha sido seguido para la preparación de bases secundarias.

BIBLIOGRAFIA

- Andree.- Ber. 33,429 (1902).
- Asahina e Inabuse.- Ber. 63, 2052 (1930).
- Baker, Montgomery y Smith.- J. Chem. Soc., 1281 (1932).
- Davidson y Bogert.- J. Chem. Soc., 57, 905 (1935).
- Decker y Becker.- Ann. 395, 302 (1912).
- Deulofeu, Labriola. De Lenghe.- J. Chem. Soc. 64, 2526(1942).
- Doetteau.- Bl (4) 11, 653 (1915).
- Erñlich y Lederind.- Ber. 40, 1099 y 1011 (1907).
- Gilman, Organic Synthesis.- Coll. Vol. I, pág 97.
- Goldschmidt y Voeth.- Ann. 435. 265 (1924).
- Goes, Ingold y Wilson.- J. Chem. Soc. II, 2457 (1926).
- Hantsch y Schwab.- Ber 34, 822 (1901).
- Hess y Vibrig.- Ber. 48, 1906 (1915).
- Leuckart.- ^{Am}J. Chem. Soc. 55, 1898 (1933).
- Novelli.- J. Am. Chem. Soc. 61, 526 (1939).
- Perkin y Trikojus.- J. Chem. Soc. 1603,(1927).
- Stuckert.- Inv. Lab. Quim. Biol. de Córdoba 1 (1933);2 (1938).
- Tiffeneau.- Bl. (4) 9. 826(1911).
- Trikojus y White.- Nature, 144, 1015 (1939).
- Tronov y Nikonova.- Chem. Abst acts 23, 4614⁶ (1929).
- Von Braun, May y Michaelis.- Ann. 490, 189 (1931).
- Wallach.- Ann. 343, 70 (1905).
- Young y Robinson.- J. Chem. Soc. 1,277(1933).

Mano P. Inhi