

## Tesis de Posgrado

# Estudio sobre la Ocoteina : Alcaloide de la ocotea puberula

Cerezo, Alberto Saúl

1955

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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

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

**Cita tipo APA:**

Cerezo, Alberto Saúl. (1955). Estudio sobre la Ocoteina : Alcaloide de la ocotea puberula. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0833\\_Cerezo.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0833_Cerezo.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Cerezo, Alberto Saúl. "Estudio sobre la Ocoteina : Alcaloide de la ocotea puberula". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1955.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0833\\_Cerezo.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0833_Cerezo.pdf)

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES.-

- - -

" ESTUDIO SOBRE LA OCOTEINA "

AICALOIDE DE LA OCOTEA PUBERULA

- - -

Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Química

- - -

ALBERTO S. CEREZO

Buenos Aires

1955

-

833  
Ej.

## ESTUDIO SOBRE LA OCOTEINA, ALCALOIDE DE LA OCOTEA PUBERULA.-

El presente trabajo se realizó con la idea de contribuir a la determinación de la estructura de la ocoteína, alcaloide aislado de la planta *Ocotea puberula* por Iacobucci.

Este había demostrado ya, que la sustancia pertenecía al grupo de la aporfina, y tenía un interés especial por ser el primero de esta clase que posee cinco sustituyentes.

Los análisis habían demostrado que contiene tres grupos metoxilo y un grupo dioxi-metileno.

Para la preparación del material se partió de corteza de *Ocotea puberula* y como la base da muy bajos rendimientos por cristalización directa, se elaboró un método que consiste en obtenerla al estado de iodometilato, lo cual no era un inconveniente, puesto que se debía pasar por esa sustancia en el proceso que se iba a estudiar.

Los rendimientos fueron aproximadamente de 0.5 % con respecto a la ocoteína, de la corteza empleada. Se encontró que en los extractos tratados con yoduro de metilo hay otras dos sustancias que dan reacción de Mayer positiva.

El iodometilato de ocoteína (II) fué transformado mediante una reacción de Hoffman en los denominados metinos. Existe la posibilidad de obtener dos metinos por este tratamiento, de acuerdo a que la rotura del núcleo nitrogenado se produzca según los esquemas III y IV, como puede apreciarse, uno de ellos tendrá actividad óptica por conservar el carbono asimétrico.

La experiencia demuestra que, en este caso, se produce con un elevado rendimiento, el metino (III), carente de poder rotatorio.

Cuando el producto crudo de la reacción de Hoffman se sometió a una cromatografía sobre óxido de aluminio, se observó la existencia de pequeña cantidad de otro producto que por su comportamiento, podía ser el metino activo, pero no fué estudiado posteriormente. Este metino fué tratado posteriormente con ioduro de metilo, dando la correspondiente base cuaternaria que sometida a una nueva reacción de Hoffman dió un vinil-fenantreno (V).

Diversos motivos hicieron indispensable asegurar la presencia del grupo vinilo, lo que se efectuó reduciéndolo y obteniendo así un etil-fenantreno (VI).

La fácil reducción del producto anterior, así como las diferencias de comportamiento frente a la oxidación, entre las dos sustancias, no dejaron dudas de que se había obtenido el vinilo esperado.

La transformación del vinilo en etilo determina un desplazamiento en los máximos de su espectro ultravioleta hacia menores longitudes de onda de  $5 \text{ m}\mu$  y además la intensidad de absorción disminuye. El espectro no cambia fundamentalmente.

El próximo paso fué oxidar el vinilo al ácido correspondiente. Esta reacción no siguió las líneas acostumbradas, ya que si bien se obtuvo el ácido buscado (X) fué con un rendimiento muy pequeño y de purificación difícil. La mayor parte del producto de

# FOFBA.

oxidación está formado por sustancias neutras. Una de ellas que se aísla con un 15-20% de rendimiento tenía una función carbonilo en su molécula, cuando se dosificaba con hidroxilamina, no se modificaba por la acción de los álcalis ni del anhídrido acético hirviendo. Los análisis indicaban la pérdida de un carbono del vinilo y el aumento de un átomo de oxígeno.

Después de varias experiencias que se consideró que podía tratarse de un trimetoxi-dioximetileno-fenantren-1-aldehído (VII), producido por oxidación parcial del grupo vinilo. Que se trataba de un aldehído y no de una cetona fué demostrado por la formación de una oxima (VIII) y deshidratación de esta última a nitrilo (IX). Se trata de un aldehído muy resistente a la oxidación, lo que determina que se obtenga en mayor rendimiento que el ácido.

También es resistente a la reducción pues sometido a la acción del hidrógeno con platino de Adams se le recuperó en un 80%.

Da negativas las reacciones de Tollens, Schiff y Feder, lo que puede ser debido a su estabilidad frente a los oxidantes.

La reacción de Angeli-Rimini que también dió negativa indicando la no formación del ácido hidroxámico, puede ser debida a la estructura de la sustancia (no todos los aldehídos la dan) o a la insolubilidad de la misma en el medio (acuoso) de reacción.

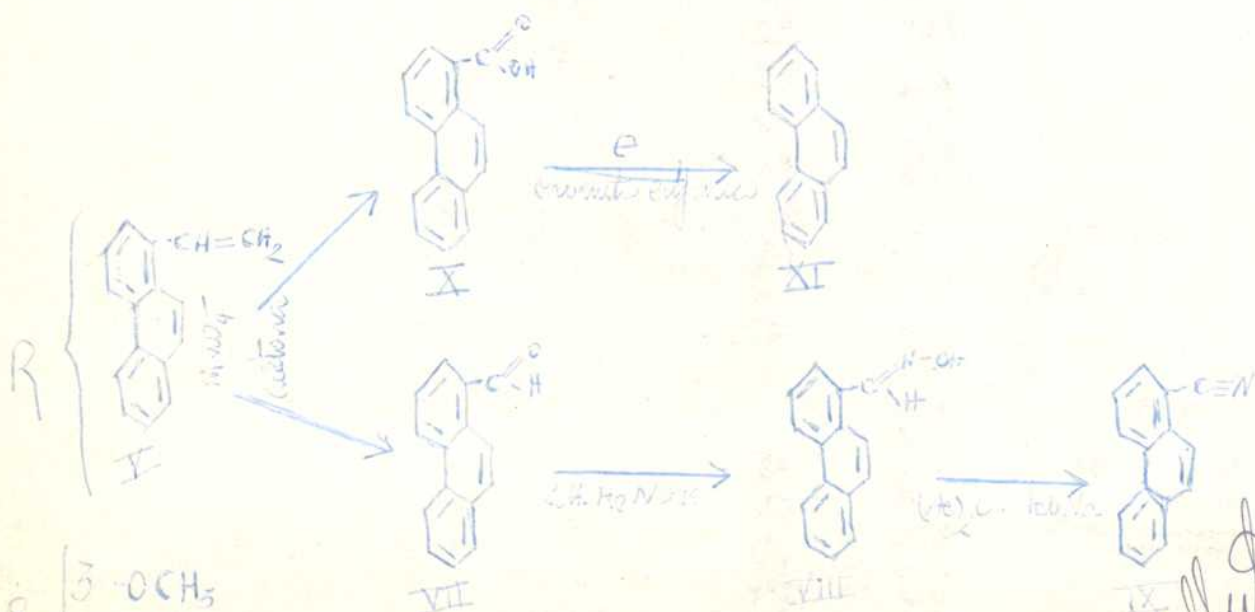
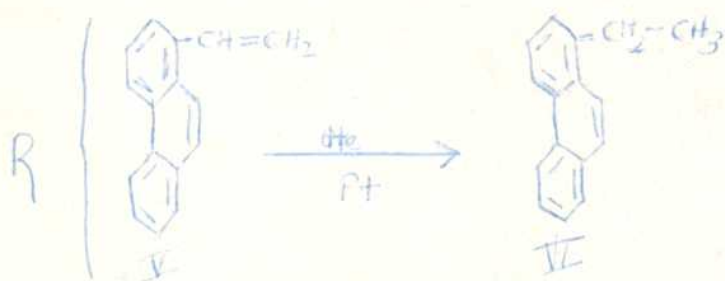
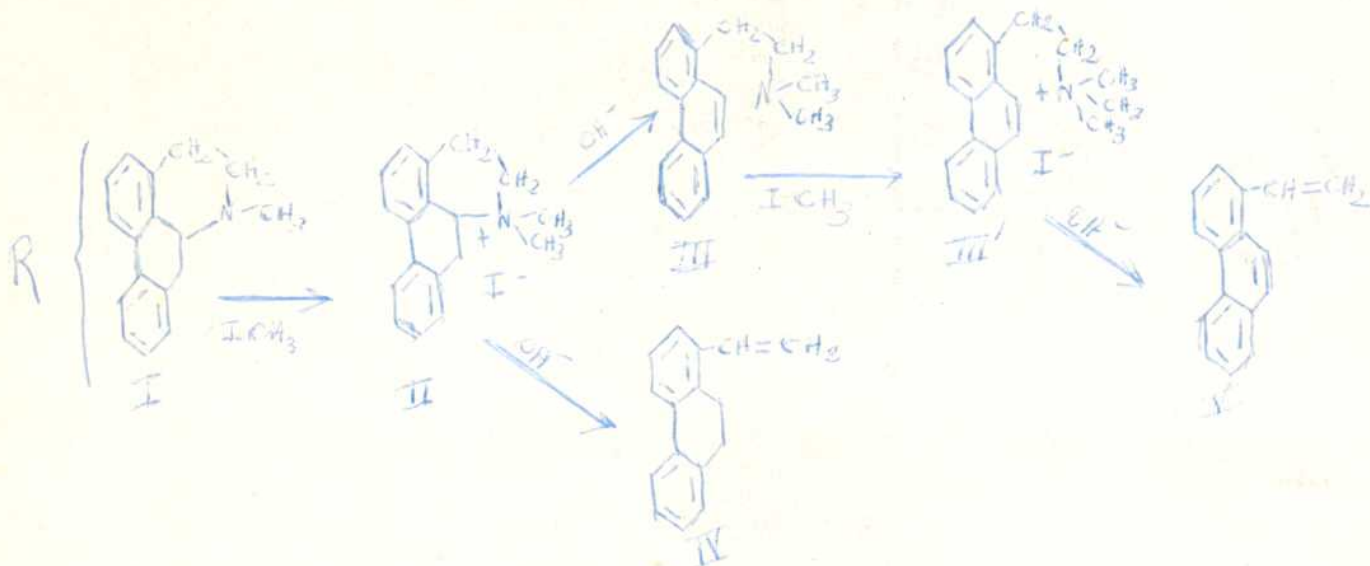
Se estudió las fracciones ácidas de la oxidación. De las mismas se aisló un producto que por sus propiedades corresponde a un ácido 1-fenantren-carbónico y al cual correspondería la estructura (X). Dicho ácido se descarboxiló en medio quinolínico usándose

cromito cúprico como catalizador, obteniéndose el fenantreno correspondiente.

Habiéndose estado interesado en conocer las propiedades de absorción de varias de las sustancias arriba mencionadas se realizaron los espectros en la zona visible y ultravioleta.

Tratando de encontrar una relación entre el número y la posición de los sustituyentes en la molécula del alcaloide con la producción de los metinos, se realizó una búsqueda bibliográfica que dió como resultado, un cuadro en el cual se ennumeran los distintos alcaloides que han sido sometidos a la degradación del anillo nitrogenado según Hoffman junto con los productos obtenidos; debido a la falta de datos en la literatura original no se pudo llegar a ninguna conclusión.

Se hicieron algunas consideraciones sobre la posible estructura de la ocoteína, considerando como posibles antecesores bio-sintéticos a alcaloides del tipo bencil-isoquinolínicos, viéndose que sólo se le pueden adjudicar tres estructuras.



R

- 3 -OCH<sub>3</sub>
- 1 -OCH<sub>2</sub>

Albert Leung

**A MIS PADRES**



## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Venancio Deulofeu, a cuya dirección y constante estímulo se debe este trabajo, presento aquí el testimonio de mi mayor agradecimiento.

Deseo también expresar mi reconocimiento al Dr. Alfredo Sordelli, Director de los Laboratorios de Investigación de E.R. Squibb and Sons, Argentina S.A. por el otorgamiento de una de las "Becas para el otorgamiento en la Investigación Científica", establecidas por dichos Laboratorios.

A los profesionales y empleados de ese Centro de estudios, especialmente a los Dres. Guillermo Iacobucci y Jorge Iabat.

Asimismo, al Dr. J. F. Alicino, del Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick, N.Y., quien ha realizado los microanálisis que figuran en estas páginas.-

## INDICE

INTRODUCCION .....	pág. 1
PARTE TEORICA .....	" 4
Extracción y preparación del iodometilato de ocoteína .....	4
Degradación del anillo nitrogenado según Hoffmann.....	5
Comprobación del grupo vinilo .....	8
Oxidación del vinil-fenantreno de la ocoteína..	9
Descarboxilación del ácido fenantren 9-carboxílico .....	10
Determinación de la estructura del producto de P.f. 223°C obtenido en la oxidación del vinil-fenantreno .....	11
Consideraciones sobre la posible estructura de la ocoteína .....	14
Relaciones entre los sustituyentes y la producción de metinos en la degradación de Hoffman...	16
PARTE EXPERIMENTAL .....	18
Extracción y preparación del iodometilato de la ocoteína .....	18
Preparación del metino de la ocoteína .....	21
Preparación del iodometilato del metino de la ocoteína .....	21
Vinil-fenantreno derivado de la ocoteína .....	22
Ensayo de cromatografía del metino de la ocoteína .....	22
Reducción del vinil-fenantreno derivado de la ocoteína .....	" 23
Oxidación del vinil-fenantreno de la ocoteína..	24
Propiedades del fenantren-1-aldehído, Sustancia de P.f. 223°C .....	26
Reacción del producto de P.f. 223°C con hidroxilamina .....	27
Tratamiento de la oxima del producto de P.f. 223°C con anhídrido acético-acetato de sodio...	28
Oxidación del aldehído con permanganato de potasio en acetona .....	" 28

Oxidación del aldehído con permanganato de potasio en piridina .....	pág. 29
Oxidación del aldehído con óxido de plata en medio alcalino .....	30
Descarboxilación del ácido fenantren 9-carboxílico .....	" 31
Otras sustancias básicas aisladas de la extracción de <i>Ocotea puberula</i> .....	32
Espectros de Absorción .....	" 33
BIBLIOGRAFIA .....	"

- - - - -

## INTRODUCCION

La *Ocotea puberula* es un árbol grande de hasta veinte metros de altura y tronco grueso; bastante común en la América del Sur, habiéndoselo encontrado en la Guayana Inglesa, Brasil, Paraguay, Bolivia y Perú.

En la República Argentina se da con facilidad en el norte y en la región de la mesopotamia.

Presenta interés químico por haberse observado que los extractos ácidos de sus hojas y cortezas daban una abundante reacción positiva frente a los reactivos generales de alcaloides (1).

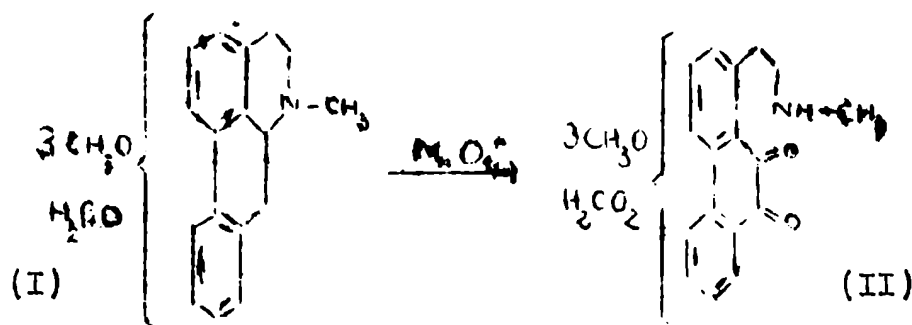
En 1948, Iacobucci (2) comenzó un trabajo destinado al aislamiento de las sustancias que producían esta reacción y pudo extraer de la corteza un nuevo alcaloide que denominó ocoteína (I).

Demostró que pertenecía a la serie de la aporfina, siendo distinto de los conocidos hasta el presente y que tenía la característica única de poseer cinco sustituyentes en el núcleo fenantrénico, habiéndose hasta entonces encontrado como máximo sólo cuatro posiciones sustituidas en este grupo de bases naturales.

La obtención de varios derivados no dejaba ningún género de dudas sobre la existencia de esos cinco sustituyentes; así como también era bien claro, ya sea por su comportamiento frente a algunos reactivos, así como por su espectro, que se trataba de un alcaloide aporfínico.

Junto con la ocoteína se encuentra en la corteza, una quinona fenantrénica, que por su estructura puede considerarse como un derivado de oxidación de la misma y que según lo demostrado por Iacobucci tiene la fórmula (II). La obtuvo sintéticamente por oxidación con permanganato de potasio de

la ocoteína en solución acetónica:



La posibilidad de disponer de corteza de *Ocotea puberula*, recolectada en Misiones, cuya donación agradecemos al Dr. G. Iacobucci, nos indujo a tratar de estudiar con más detalle la estructura de este alcaloide.

Como primera etapa, se pensó en efectuar una degradación del anillo nitrogenado según el método de Hoffman, a fin de confirmar su naturaleza aporfínica; inténtándose, más tarde, la obtención del fenantreno penta-sustituído que forma la base del mismo.

Estos fenantrenos son relativamente fáciles de sintetizar y permiten a menudo demostrar la estructura del alcaloide del que derivan.

Para efectuar esta serie de operaciones era necesario disponer de una cantidad relativamente grande de iodometilato de ocoteína, para lo cual se desarrolló un nuevo método de aislamiento, que permite obtenerlo con relativa facilidad, sin necesidad de pasar por la base pura.

Sobre esta sustancia se efectuó la degradación según Hoffman y posteriormente la oxidación del vinil-derivado obtenido, seguida por la descarboxilación del ácido fenántrénico correspondiente, llegándose así al fenantreno, por medio, como hemos visto, de la serie de reacciones clásicas en estos casos.

Como hecho interesante merece señalarse que en el caso de la ocoteína se produce en forma preponderante un solo me-

tino y que además del ácido obtenido habitualmente en la oxidación del vinil-fenantreno se producen en ésta, en gran cantidad productos neutros, entre ellos un aldehído de alta resistencia a la reducción y oxidación posterior.

Simultáneamente se determinaron los espectros ultravioleta y visible de algunas sustancias preparadas durante este estudio.

-----

PARTE TEORICA

EXTRACCION Y PREPARACION DEL IODOMETILATO DE OCOTEINA:

Siendo la ocoteína una sustancia de cristalización difícil, quizás por la gran cantidad de impurezas de que está acompañada en la planta y de las que no se separa con facilidad, y no necesitando primordialmente la base pura, se procedió al desarrollo de un nuevo sistema de extracción, basado en la baja solubilidad de su iodometilato en alcohol, que nos llevó directamente a dicha sal sin pasar previamente por una purificación del alcaloide.

En la forma que se describe en la parte experimental, se encontró que la extracción de la corteza con metanol por simple refujo, solubilizaba la mayor parte de las bases presentes, y que la evaporación de dicha solución daba residuos cuya fracción alcaloídica podía disolverse en un medio cloroformo-solución de carbonato de sodio, efectuando así una primera separación de productos no solubles en ese medio.

Una posterior purificación se efectuó por pasaje de la fracción que producía reacción de Meyer positiva a un medio acuoso ácido, el que previa alcalinización se extrajo por cloroformo fresco.

Este cloroformo contiene una cantidad relativamente abundante de quinona de la ocoteína, por concentración y estacionamiento la mayor parte cristaliza, permitiendo así una fácil separación.

Por último, los restos de quinona que hubieran podido quedar en solución, así como impurezas que hubieran acompañado al alcaloide durante todo el proceso son eliminados por cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio. El eluido conteniendo la base se lleva a sequedad dando un residuo crudo que es muy impuro.

De esta mezcla cruda se prepara directamente el iodo-  
metilato, por tratamiento disuelta en alcohol con ioduro de  
metilo.

Se obtiene un producto cristalino de p.f. 237°C (calen-  
tamiento rápido, ennegrece 230°C), p.f. 227°C (calentamiento  
lento), ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 18,2 ± 3,9 en etanol (1,2 c, 0.383) (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>  
NI) (III).

- - -

#### DEGRADACION DEL ANILLO NITROGENADO SEGUN HOFFMANN.

El ioduro de N-metil ocoteína da fácilmente esta reac-  
ción, obteniéndose el correspondiente metino con rendimientos  
elevados.

Es conocido que en el caso particular de los alcaloides  
aporfínicos, donde el nitrógeno forma parte de un ciclo, la  
primera metilación y degradación puede conducir a dos sustan-  
cias diferentes según los siguientes esquemas.

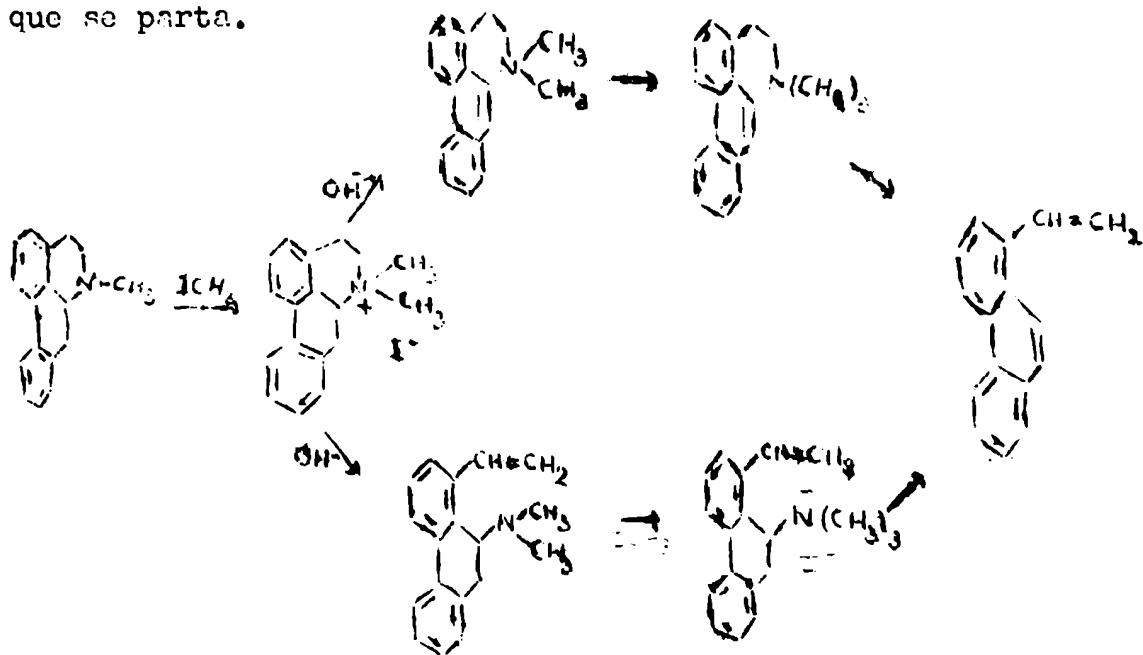
Cuando la apertura del ciclo se realiza por rotura de la  
unión del átomo de N con el carbono 9 el producto resultante  
conserva su núcleo con una estructura correspondiente a un  
9-10 di-hidro fenantreno y también su carbono asimétrico, sien-  
do por lo tanto ópticamente activo.

El otro camino que da como resultante el metino inactivo,  
por haberse eliminado durante el proceso de degradación el  
carbono asimétrico, se sigue a través de la apertura del ci-  
clo en la unión del nitrógeno con el carbono 11; tomando en-  
tonces el núcleo la estructura fenantrénica.

La posterior metilación conduce a los iodometilatos  
correspondientes ópticamente activo o inactivo de acuerdo al  
producto que los ha generado.



Un nuevo tratamiento con álcalis conduce a través de otra reacción de Hoffman al vinil-fenantreno, obteniéndose el mismo, según puede apreciarse en el esquema abajo desarrollado para apomorfinina, cualquiera sea el iodometilato del que se parta.



Como vemos no es necesario para el desarrollo del proceso la separación de los metinos; sin embargo, existen casos en que por la proporción en la cual se han producido, o por la disponibilidad de material la separación se ha llevado a cabo. Dicha separación se encuentra facilitada en los últimos tiempos por el empleo de los métodos cromatográficos. En nuestro caso particular la separación se llevó a cabo, principalmente porque el metino inactivo se produce en proporción tan elevada (95 % de rendimiento) que no se consideró conveniente aislar el 5 % restante que podría representar el metino activo. En realidad las cristalizaciones habituales conducen a dicha sustancia pura sin necesidad de cromatografiar la mezcla bruta.

Pero en el caso en que dicha cromatografía se efectúa sobre el producto bruto de reacción, el pasaje de este disuelto en benceno por una columna de alúmina, revela a la luz

ultravioleta la presencia de dos bandas, una superior, de bordes netos y predominante en extensión y que se retiene más tenazmente y presenta fluorescencia violeta. En virtud de la cantidad presente pudo aislarse y el producto obtenido se identificó con el metino inactivo de p.f. 139-140°C (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>) (IV) que se obtiene directamente por cristalización de etanol 50%, por punto de fusión mezcla, sin necesidad de recurrir a la cromatografía.

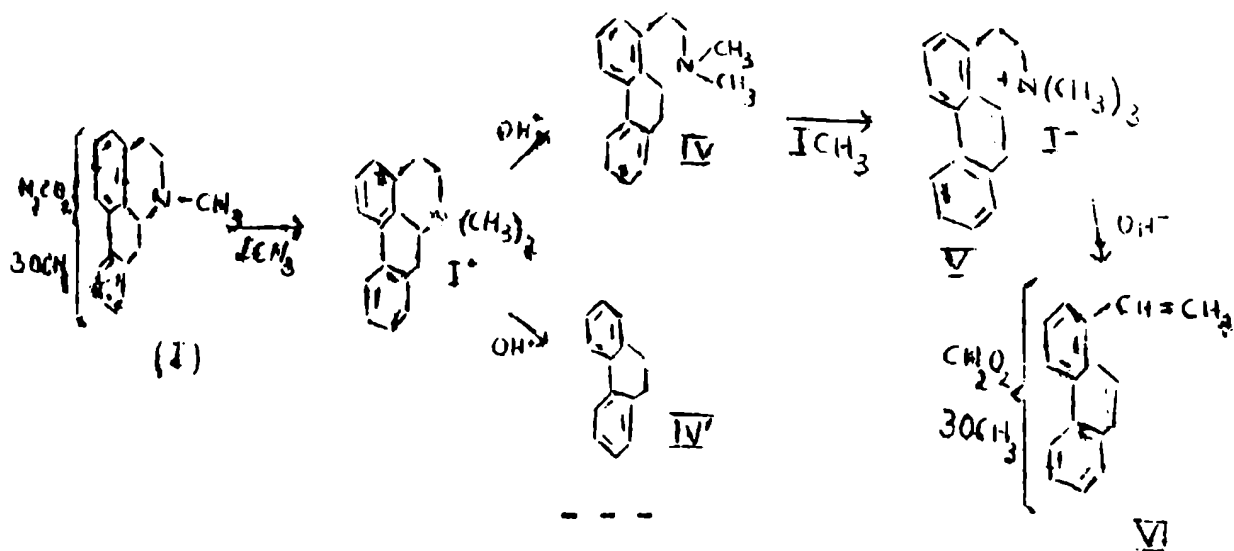
De la segunda banda, de pequeña extensión y borde inferior difuso, que presenta fluorescencia amarilla y se eluye con facilidad, se pudo obtener una pequeña cantidad de sustancia amarillenta, cristalina de p.f. 125°C que no fué trabajada ulteriormente.

Resulta lógico que el metino inactivo que contiene un grupo fenantrénico completo se adhiera en forma relativamente más fuerte sobre la alúmina que el activo que tiene sólo dos núcleos bencénicos separados. Es un hecho conocido en cromatografía, que de dos sustancias, en las cuales otros factores son semejantes, la que tenga mayor cantidad de núcleos bencénicos se eluirá con mayor dificultad.

Es por lo tanto verosímil que la fracción de más fácil elución represente el metino activo, aún cuando no se haya podido caracterizar éste.

Por otra parte la similitud del espectro del metino obtenido con el del etil-fenantreno preparado por hidrogenación del vinil-fenantreno derivado de la ocoteína, que se describirá más adelante, y para el cual no existe por su método de preparación y reacciones ninguna duda sobre la existencia en su molécula de un núcleo fenantrénico, es una prueba más de la existencia en ese metino de dicha estructura fenantrénica.

El metino, como se podía esperar, tratado con ioduro de metilo en medio etanólico, da un iodometilato cristalino, blanco, también inactivo de p.f. 216-218°C ( $C_{23}H_{28}O_5NI$ ) (V) que después de purificado y sometido en medio alcalino alcohólico a una nueva Hoffman conduce al correspondiente 9-vinil-fenantreno de p.f. 181°C, cristalino ( $C_{20}H_{18}O_5$ ) (VI).



#### COMPROBACION DEL GRUPO VINILO.-

Este vinil-fenantreno fué estudiado con cierto detalle, porque al realizarse su oxidación se obtuvieron algunos resultados anómalos que se mencionarán más adelante y que hicieron necesario asegurar la existencia del grupo vinilo en esta sustancia.

Con dicho fin, fué reducido, por medio de hidrógeno presión y temperatura ambiente, empleando como catalizador platino preparado según Adams. Se obtuvo así una sustancia blanca, cristalina de p.f. 189-190°C ( $C_{20}H_{20}O_5$ ) (VII) que tenía la curiosa propiedad de no dar depresión en el punto de fusión cuando se lo mezclaba con el vinilo original que fundía a 181°C.

A pesar de esta falta de descenso las dos sustancias se comportan en forma bien diferente cuando se las somete a un ensayo de Bayer con permanganato de potasio. Mientras el



se han ocupado de la degradación de alcaloides aporfínicos, encuentran que la cadena no saturada se oxida dando un ácido cuyo carboxilo ocupa, por supuesto, la posición que tenía antes el grupo vinilo. Habitualmente los rendimientos no son muy elevados.

En nuestro caso, los resultados fueron algo diferentes de lo esperado, pues si bien se aisló una fracción ácida, ésta constituyó sólo un pequeño porcentaje ( $\approx 17\%$ ) del total del producto de reacción; el resto ( $\approx 83\%$ ) está constituido por una mezcla compleja de productos neutros, de los cuales se aislaron dos, estudiándose sólo uno de ellos.

De la fracción soluble en medio alcalino se pudo purificar por medio de recristalizaciones y decoloración un producto amarillo de p.f.  $239-240^{\circ}\text{C}$  cuya estructura corresponde a l ácido fenántrénico esperado ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7$ ) (IX).

La otra sustancia estudiada de p.f.  $223^{\circ}\text{C}$ , neutra; que queda en la solución acetónica después de filtrar el bióxido de manganeso, resultó ser un aldehído del fenantreno ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$ ) (VIII); su génesis ha tenido, pues, lugar por una oxidación parcial del grupo vinilo. Sus propiedades y determinación de estructura se describen más adelante.

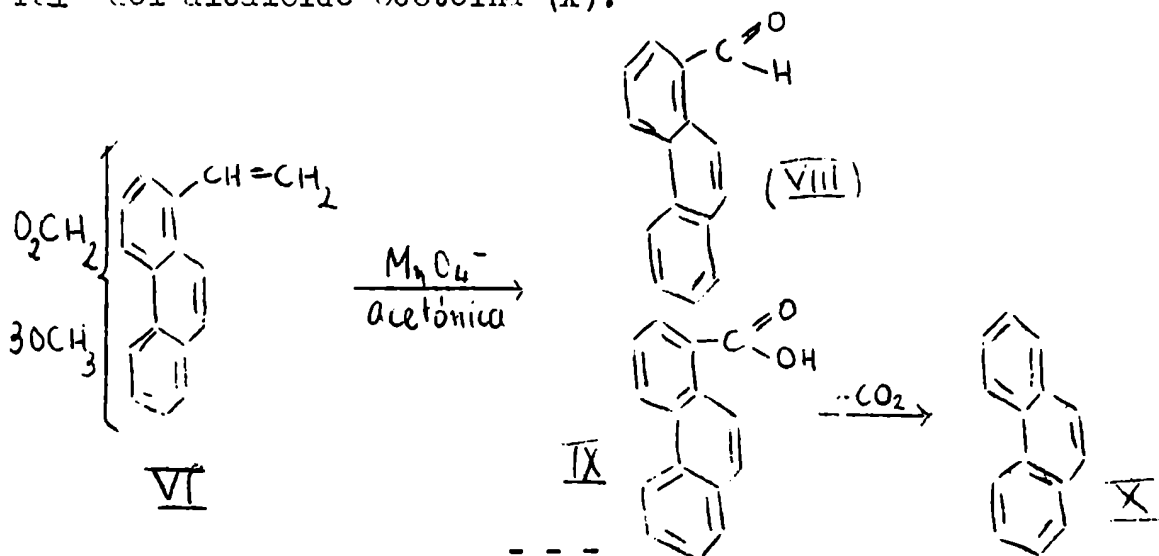
Finalmente, la segunda sustancia neutra aislada de p.f.  $232^{\circ}\text{C}$  no fué estudiada.

- - -

#### DESCARBOXILACION DEL ACIDO FENANTREN 9-CARBOXILICO:

Este ácido se descarboxila por calentamiento de su solución quinolínica; a fin de asegurar la eliminación del carboxilo se prefirió seguir la técnica mencionada por Comín (2) que además del calor utiliza un catalizador de cromito cúprico preparado según Adkins y que actúa suspendido en el seno de la solución. Se obtuvo así un producto semicristalino, que por recristalización y decoloración dió un producto

blanco, cristalizado en agujas de p.f. 197°C que es el trinitoxi-dioximetilen-fenantreno ( $C_{18}H_{16}O_5$ ), base estructural del alcaloide ocoteína (X).



DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA DEL PRODUCTO DE P.F. 223°C OBTENIDO EN LA OXIDACION DEL VINIL-FENANTRENO.-

Las conclusiones más abajo desarrolladas, no se presentaron en un principio claramente, ya que ciertos datos aparecían como contradictorios; fueron necesarias pruebas concluyentes, así como el hallazgo de ejemplos semejantes en la literatura para obtener una idea definitiva de la estructura buscada.

Los repetidos análisis indicaban la presencia de tres grupos metoxilo, la pérdida de un carbono y el aumento de un átomo de oxígeno. Se consideró, por otra parte, que debido a las condiciones en que se había producido esta sustancia era improbable un cambio en la estructura del núcleo fenantrénico.

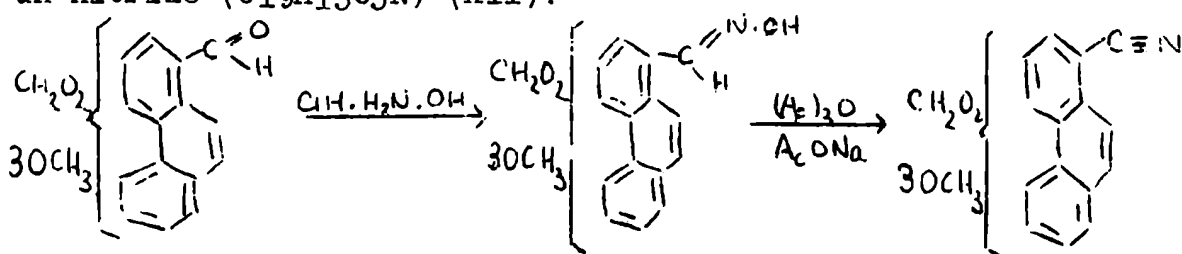
Las determinaciones de grupos aldehídicos o cetónicos ( 23) revelaron la existencia de una de estas funciones.

Se obtuvieron reacciones negativas frente a los reactivos de Tollens en frío, Schiff, Feder y Angeli-Rimini.

Haciéndola reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, en medio etanólico-piridínico; se obtuvo una sustancia cristalina, blanca amarillenta de p.f. 228-229°C. Dicha sustancia se trató por medio de un sistema de anhídrido acético-acetato de sodio, produciéndose un producto blanco, cristalino de p.f.

La hidrogenación, a presión y temperatura ambiente, no tuvo éxito; comprobándose de diversas maneras la identidad de los productos inicial y final. Las tentativas de oxidación también fracasaron. Utilizando permanganato de potasio en medio acetónico no se obtuvo ningún resultado nuevo. Con óxido de plata en suspensión hidro-alcohólica alcalina, pudo detectarse un producto soluble en medio alcalino con algunas características del ácido buscado, pero en pequeñísima cantidad por lo que no pudo trabajarse. Finalmente utilizando el mismo permanganato, pero esta vez en solución piridínica-agua, se obtuvieron dos productos, uno neutro de p.f. 228-230°C y otra que si bien tiene propiedades ácidas, sus características no concuerdan con las del ácido fenantren-carboxílico, sino que por su color y punto de fusión elevado se acerca a los ácidos fenantreno-quinónicos.

Las anteriores experiencias nos llevaron a considerar, como ya hemos dicho, a esta sustancia como el aldehído correspondiente a una etapa inferior de oxidación del vinilo. Esta estructura está soportada por: a) Los repetidos análisis que dieron porcentajes de C, H, y metoxilos iguales, dentro del error experimental, a los deducidos teóricamente de esa fórmula. El núcleo fenantrénico, así como los sustituyentes se mantienen. b) La presencia de un grupo aldehído explica las titulaciones. La secuencia de reacciones con el clorhidrato de hidroxilamina y posteriormente con el sistema anhídrido acético-acetato de sodio, sólo pueden ser entendidas en base a esta función, por obtención en el primer caso de una oxima ( $C_{19}H_{17}O_6N$ ) (XI) y deshidratación de ésta, en el segundo, produciendo un nitrilo ( $C_{19}H_{15}O_5N$ ) (XII):



La extraordinaria estabilidad frente a la oxidación no puede considerarse como una prueba negativa excluyente; ya que se encuentran en la literatura, antecedentes de otro aldehído, estudiado por Gulland y Virden (23) en sus trabajos sobre la constitución de la thebanina, el 3-4-8 trimetoxi-5-fenantren aldehído que, habiendo sido obtenido en la oxidación, en iguales condiciones que las nuestras, del 3-4-8 trimetoxi-5-vinil fenantreno, no pudo ser transformado directamente en el ácido a pesar de los numerosos intentos que se hicieron con ese fin.

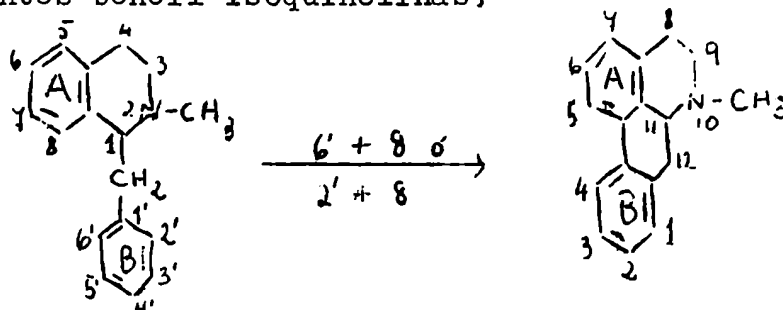
En la reacción arriba mencionada dicho aldehído, a semejanza con el nuestro, aparece como producto principal, encontrándose el ácido sólo en baja proporción. Esta estabilidad explica las reacciones negativas de Tollens en frío, Schiff y Feder. La prueba de Angeli-Rimini que tampoco dió positiva, indicando la no formación del ácido hidroxámico correspondiente, puede ser debida a la estructura de la sustancia (varios aldehídos sustituidos en para no la dan) o al medio de reacción (acuoso) (24).-



## CONSIDERACIONES SOBRE LA POSIBLE ESTRUCTURA DE LA OCOTEINA.-

El núcleo estructural de los alcaloides aporfínicos puede ser obtenido formalmente a partir de los bencil-isoquinolínicos por la abstracción de dos átomos de hidrógeno de manera tal que los núcleos bencénicos entren a formar parte de un 9-10 di-hidro-fenantreno.

Dicho pasaje, ha sido, en algunos casos, realizado experimentalmente, existiendo la creencia de que estas bases aporfínicas cuentan entre sus ascendientes bio-sintéticos a las correspondientes bencil-isoquinolinas.



Núcleo de la papaverina - Núcleo de la aporfina

Las posiciones más favorecidas por la sustitución deben buscarse, por lo tanto, en la síntesis biológica de estos últimos, teniendo luego en cuenta su posterior transformación.

Todas las hipótesis coinciden en afirmar como primeros antecesoros a sustancias bencénicas sustituidas en 3 y/o 4, con respecto a una cadena lateral que va formar el anillo nitrogenado en el caso del núcleo A; o a aquélla que se une en dicho núcleo en el B. Como ejemplo podemos considerar las hipótesis de Wintersteiner y Frier (25) sobre formación de papaverina o compuestos del tipo de la laudanosina a partir de -3-4 dimetoxi-fenil-alanina via homo-veratril-amina por condensación con 3-4 dimetoxi-fenil-acetaldehído.

Suponiendo ocupadas las posiciones 3 y 4, que es el caso más general; una vez formada la molécula bencil-isoquinolínica vemos que estos restos quedan en las posiciones 5'-4'-5' 6-7-8.

Como el pasaje de esta estructura a la aporfínica, se

realiza por la unión de las posiciones 6' o 2' con la 6, esta última al producirse la transformación queda neutralizada.

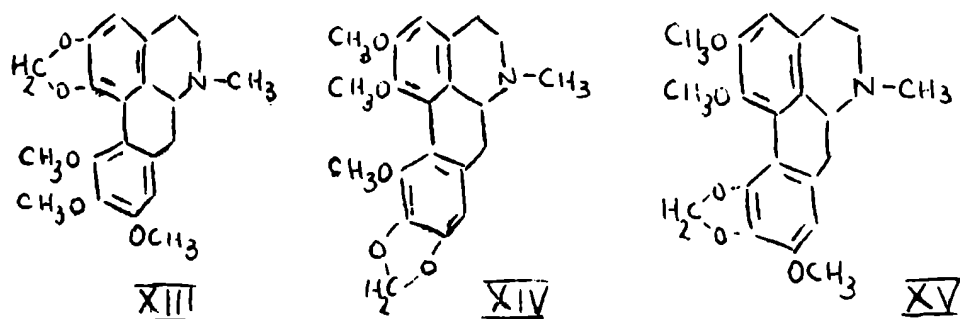
Restan entonces como lugares de sustitución los 3-4'-5'-6 y 7 que en la nomenclatura aporfínica se denominan 2-3-4-5 y 6.

Como prueba de estas hipótesis, se ve que de todos los alcaloides pertenecientes a este grupo, que han sido detallados por Manske (20), sólo dos: la eubanina y la stefanina, supuestas 1-2 dimetoxi- 5-6 dioximetilen y 1-metoxi 5,6 dioximetilen aporfina, se presentan como excepciones no pudiéndose imaginar rutas biosintéticas lógicas para su obtención.

En cada uno de estos casos, expresa dicho autor, sus dudas sobre estas estructuras, creyendo necesario mayor confirmación de las mismas.

Considerando la ecoteína, que tiene cinco sustituyentes, se ve que todas las posiciones posibles estarán ocupadas; el problema se reduce entonces, a establecer la posición del diosimetileno en uno u otro núcleo, pudiendo estar en el caso de hallarse en el B en las posiciones 2-3 o 3-4.

Surgen entonces, para nuestra base, sólo tres estructuras posibles: 2-3-4- trimetoxi, 5-6 dioximetilen (XIII), 4-5-6 trimetoxi, 2-3 dioximetilen (XIV) y 2-5-6 trimetoxi, 3-4 diosimetilen aporfina (XV).



RELACIONES ENTRE LOS SUSTITUYENTES Y LA PRODUCCION DE METINOS EN LA DEGRADACION DE HOFFMAN.

La ocoteína tiene cinco sustituyentes y produce en forma preponderante un solo metino. Estas características nos indujeron a tratar de encontrar alguna relación entre la producción de dichos metinos y la naturaleza y posición de los sustituyentes en el alcaloide.

La búsqueda bibliográfica dió como resultado el cuadro indicado más abajo que, debido a la falta de datos, en los trabajos originales, no se mencionan la mayor parte de las veces: poderes rotatorios, porcentajes de productos obtenidos, separación de mezclas de metinos, etc; se considera como incompleto.

Sobre esta base, no podemos, por lo tanto, enunciar ninguna hipótesis sobre la correlación de las variables antes mencionadas.

ALCALOIDE	SUSTITUYENTES	METINO
Tuchuanina: 3-5-6 trimetoxi aporfina (4) (5)	3-5-6 trimetoxi	Inactivo
Roemerina: 5-6 dioximetilen- aporfina (6)	5-6 dioximetileno	Inactivo Cristalino P.f. 87-90°C
Anonarina: 5-6 dioximetilen- nor-aporfina (6)		
Anolobina: 5-6 dioximetilen- 2-hidroxi-noraporfina	5-6 dioximetilen 2-metoxi	Inactivo Cristalino P.f. 99-100°C
Dicentrina: 2-3 dimetoxi-, 5-6 dioximetilen-aporfina (9)	5-6 dioximetilen 2-3 dimetoxi	Inactivo Cristalino P.f. 159°C
Actinodaphnina: 2 hidroxi, 3 metoxi, 5-6 dioximetilen aporfina (10)		
Actinodaphnina (XX) (10)	2-etoxi, 3-5-6 trimetoxi	Inactivo Cristalino P.f. 142-44°C

(XX) etilado el hidroxilo y abierto el grupo dioximetilen y posteriormente metilados los hidroxilos.-

AICALOIDE	SUSTITUYENTES	METINO
<p>Glaucina: 2-3-5-6 tetrametoxi-aporfina (11) (12)                      Boldina: 2-6 dihidroxi, 3-5 dimetoxi-aporfina (13)                      Laurotelalina: 2-hidroxi, 3-5-6 trimetoxi noraporfina (14)                      N-metil laurotetalina (27)</p>	<p>2-3-5-6 trimetoxi                      2-6 dietil, 3-5 dimetoxi                      2 etoxi, 3-5-6 trimetoxi                      "</p>	<p>Inact,aceit.                      Inactivo, resinoso.                      Inactivo, resina amarilla                      "</p>
<p>Laurelina: 3-metoxi, 5-6 dioximetilen-aporfina (3)</p>	<p>3-metoxi, 5-7 dioximetilen</p>	<p>Inactivo cristalino Pf. 171°C.</p>
<p>Bulbocapnina: 4-hidroxi-3 metoxi, 5-y dioximetilen (17)(16)</p>	<p>3-4 dimetoxi, 5-6 dioximetilen</p>	<p>Un metino amorfo</p>
<p>Pukateina: 4 hidroxi, 5-6 dioximetilen-aporfina (3)</p>	<p>4-metoxi, 5-6 dioximetileno</p>	<p>2 metinos, aceite, no se separó.-</p>
<p>Isocoridina: 2-5-6 trimetoxi, 4 hidroxi (17)                      Coridina: 3-4-6 trimetoxi, 5-hidroxi (17)</p>	<p>3-4-5-6 tetrametoxi.</p>	<p>2 metinos, activo crist., inact. aceit.</p>
<p>Corituberina: 4-5 dihidroxi, 3-6 dimetoxi                      N-metil-pseudo coridina: 2-4-5-6 trimetoxi-2 hidroxi aporfina (18)</p>		
<p>Ocotéina: trimetoxi-dioximetilen (19)</p>		<p>Inactivo, cristalino l.f. 139°. Rastros activo?</p>
<p>Isotebaina: hidroxi-dimetoxi (20) (21)</p>		<p>2 metinos</p>

I.- EXTRACCION Y PREPARACION DEL IODOMETILATO DE LA OCOTEINA:

Dos kilos de corteza de Oocotea puberula molida en trozos pequeños se cubren con 3 litros de metanol y se hierven 3 horas a reflujo, Terminado el calentamiento el alcohol se filtra, se evapora a vacío y el residuo se seca en un desecador para eliminar en lo posible el alcohol.

El residuo se trata con 1 litro de cloroformo y 250 ml de agua y se agita hasta que se disuelva totalmente. Se añaden entonces 150 ml de carbonato de sodio 2 N, se agitan las dos fases y se decanta la capa acuosa alcalina, El cloroformo restante se lava nuevamente con 100 ml de carbonato de sodio 2 N. Los extractos alcalinos se desechan.

La solución clorofórmica se extrae ahora con ácido sulfúrico 3 % empleando 2 fracciones de 500 ml cada una y 4 de 250 ml. Luego de haber terminado la extracción, es decir cuando la solución ácida de la última separación presenta reacción de Meyer negativa, el cloroformo restante queda con reacción positiva.

La solución ácida se lleva a pH 8-9 con hidrato de sodio y se extrae 3 veces con 150 ml de cloroformo, dando entonces una reacción de Meyer negativa. El cloroformo se lava con poca agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío hasta que comienza a precipitar un producto rojizo cristalino. Habitualmente es necesario llegar a unos 55-65 ml. Se deja en la heladera 24 horas, se filtra y se lava con muy poco cloroformo obteniéndose 1 g, p.f. 210°C. Recristalizado dos veces de ácido acético glacial da agujas rojas de p.f. 257-259°C, que varía con la velocidad de calentamiento. Se identificó como la quinona de la ocoteína.

La solución clorofórmica así obtenida se pasa por una columna de 75 g de óxido de aluminio (22,0 mm de alto por 1,5 cm de ancho). En la parte superior queda retenida la porción

restante de quinona y algunas impurezas de color oscuro. La banda de quinona se distingue bien por su color rojo y está colocada por debajo de las impurezas coloreadas.

Terminado el añadido de la solución clorofórmica, se continúa lavando la columna con cloroformo, recogiénolo hasta que dé reacción de Meyer negativa. Habitualmente hace falta recoger un total de 110 ml de cloroformo.

El cloroformo que contiene el alcaloide se evapora al vacío, eliminándose los últimos restos por añadido y evaporación de pequeñas cantidades de alcohol metílico. El residuo obtenido se seca bien y pesa 7 g.

De este residuo se prepara directamente el iodometilato crudo de la ocoteína disolviéndolo en 70 ml de etanol caliente, añadiendo un exceso de ioduro de metilo y calentando a ebullición 15 minutos. A los cinco minutos comienza a cristalizar el iodometilato.

Una vez enfriado y colocado durante 24 horas en heladera, se filtra el producto crudo obtenido que es muy impuro. Pesaba 8.18 g y recristalizado de 400 ml de metanol dió 2.8 g de iodometilato de ocoteína de punto de fusión 233°C (calentamiento rápido) que es lo suficientemente puro para las operaciones de degradación.

Recristalizado cuatro veces de metanol se obtiene un producto de punto de fusión 237°C (calentamiento rápido, ennegrece a 230°C), punto de fusión 227°C (calentamiento lento) ( $\alpha$ )<sub>D</sub> +18.2 ± 3.9 en etanol (1:2; c, 0.383). Placas hexagonales, irregulares. Solubles en acetona caliente, poco en frío. Poco soluble en agua fría, relativamente en caliente. Insoluble en benceno.

Por evaporación de las aguas madres (hasta un tercio) se obtiene una sustancia de punto de fusión 210°C, que pesaba 1.8 g y que se reserva para futuros estudios.

La repetición de la extracción dió nuevas cantidades de los dos compuestos en la forma que indica la siguiente tabla:

Extrac- ción	Residuo Clorofórmico gramos.	Iodomet. Crudo gramos.	Iodomet. Ocoteína gramos.	Crista les X
1	7	8.18	2.8	1.8
2	3.4	4.7	1.7	1.4
3	6	6.3	3.1	1.9
4	3	3.1	1.5	0.7
5	3.2	3.8		
6	2.3	2.6	2.05	1.05

- - - -

II. PREPARACION DEL METINO DE LA OCOTEINA: Un gramo de iodometilato de ocoteína se suspende en 30 ml. de etanol 96% y se añade una solución de 8.5 g. de hidrato de potasio en 55 ml. de etanol 96 %, lo que da una concentración final de hidrato de potasio 10 %.

Se hierve a reflujo 6 horas disolviéndose el producto al comenzar la ebullición. A las 6 horas el alcohol se evaporó a vacío (sin pasar aire), a casi sequedad y el residuo se diluyó con 80 ml. de agua, obteniéndose una suspensión de un sólido blanco, que cristalizó por estacionamiento. Se filtró y lavó con abundante agua. Una vez seco pesaba 700 mg (93 % de rendimiento) y fundía a 133-135°C.

Recristalizado dos veces de etanol 50% y dos de etanol absoluto dió cristales aciculares, ensanchados en la parte media, que fundían a 139-140°C.

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{25}NO_5$ : C, 68.93; H, 6.53; N, 3.65.

Encontrado : C, 69.34; H, 3.58 ; N, 3.58.

Soluble en metanol y cloroformo, poco soluble en benceno y éter. Carece de poder rotatorio.

- - -

III. PREPARACION DEL IODOMETILATO DEL METINO DE OCOTEINA: Dos gramos del metino anterior, de p.f. 133°C, se disolvieron en 70 ml. de etanol 96% filtrándose de pequeñas impurezas insolubles. A la solución etanólica tibia se añadió un exceso de 50%, sobre la cantidad teórica, de ioduro de metilo, agitando continuamente. En unos 3-5 minutos se produce la precipitación del iodometilato en estado cristalino. Se continúa la agitación cinco minutos más y se deja media hora en heladera. Se filtra y lava con etanol. Rinde 2.55 g. (94%) de un producto de p.f. 215-217°C que puede ser empleado directamente en la preparación del vinil fenentre



no.

Para análisis se recristaliza cuatro veces de agua, obteniéndose cristales largos, casi agujas de p.F. 216-218°C (calentamiento lento).

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{28}O_5NI$ : C, 52.86; H, 5.33 ; I, 24.9 . Encontrado : C, 52.54; H, 5.55 ; I, 24.36.

Poco soluble en agua fría, más en caliente, poco soluble en metanol y etanol frío y en caliente.

- - -

IV. VINILPENANTRENO DERIVADO DE LA OCOTEINA: Un gramo del iodometilato del metino inactivo, se suspenden en 120 ml. de etanol 96 %, conteniendo 10 % de hidrato de potasio. La suspensión se hierve a reflujo 6 horas.

Al poco tiempo de calentar (5-10 minutos) el sólido se disuelve y a los 30 minutos comienza a precipitar un sólido blanco que se mantiene hasta la terminación de la operación.

Una vez terminado el calentamiento se enfría 30 minutos a 0°C, aumentando el precipitado formado. Son placas hexagonales que se filtran. Rinde 634 mg. de pf. 160-165°C. Recristalizado cuatro veces de etanol absoluto tiene p.f. 181° (calentamiento lento).

Insoluble en agua, poco soluble en metanol y etanol fríos, más en caliente. Poco soluble en acetona y ácido acético, más soluble en benceno, muy soluble en cloroformo.

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{18}O_5$ : C, 70.99; H, 5.36

Encontrado: C, 70.77; H, 5.46.

- - - -

V. ENSAYO DE CROMATOGRAFIA DEL METINO DE LA OCOTEINA: Un gramo del metino crudo (P.f. 133°C) se disuelven en 3 ml. de benceno y se pasan por una columna de óxido de aluminio de 16 mm por 350 mm y se elu

yen haciendo pasar benceno. En la parte superior queda una zona delgada oscura que no se eluye y en la columna, a medida que se lleva a cabo la elución, se observa de arriba hacia abajo una banda ancha de bordes netos de fluorescencia violeta y otra difusa de fluorescencia amarilla (U.V.) que se recogieron separadamente.

Los eluidos de cada banda se evaporaron al vacío sin aire y se obtuvieron 850 mg. de p.f. 139°C de la banda de fluorescencia violeta.

Este metino es el no activo y se obtiene también por recristalización repetida del metino bruto. Se identificó por p.f. mezcla.

La banda de fluorescencia amarilla dió 30 mg. de cristales de p.f. 125°C de color amarillo claro que no se trabajaron ulteriormente.

- - -

#### VI. REDUCCION DEL VINILFENANTRENO DE LA OCOTEINA: 100 mg.

de preparado purificado (p.f. 180°C lento, 183°C rápido) en 40 ml. de acetato de etilo se reduce a presión ambiente empleando 50 mg. de catalizador de Adams (Platino).

En cinco minutos absorbió 9 ml. de hidrógeno (26°C, calculado 7 ml.). Se filtró, evaporó la solución a vacío y el sólido blanco cristalino (rombos) tenía un p.f. 188-189°C. Recristalizado dos veces de acetato de etilo 189-190°C. Obtenido: 85 mg.

Este producto mezclado con el vinilfenantreno de p.f. 181° no da depresión en el p.f. de éste último, fundiendo en una zona 183-186°C.

El producto de reducción se somete comparativamente con el vinilfenantreno a un ensayo de Bayer efectuado en la siguiente forma: 3 mg. del vinilfenantreno y del vinilfenantreno reducido, se disuelven en 2 ml. de acetona destilada sobre

permanganato de potasio. Se les añadió 10 gotas de solución acetónica saturada de permanganato de potasio y se dejó a temperatura ambiente.

A los 10 minutos el tubo de ensayo conteniendo el vinilo presentaba un depósito abundante de óxido de manganeso. En el tubo conteniendo el vinilo reducido, prácticamente no hubo variación. No se observó ninguna precipitación de óxido de manganeso.

- - -

#### VII. OXIDACION DEL VINIL FENANTRENO DE LA OCOTEINA:

En 240 ml. de acetona destilada sobre permanganato, se disuelve 1 g. de vinil fenantreno. Se añade permanganato de potasio finamente pulverizado en porciones de 100 mg., a temperatura ambiente con agitación mecánica continua.

Para efectuar una nueva adición se esperaba la casi decoloración de la porción anterior (gota sobre papel de filtro).

Al llegar a 1250 g. de adición total de permanganato (403 at. de oxígeno por mol de sustancia) la decoloración se hizo muy lenta.

La operación había durado 7 horas. Se dejó por la noche y a la mañana siguiente la solución acetónica decolorada se filtró; levándose el bióxido de manganeso con una nueva porción de acetona fresca.

La solución acetónica se evaporó a vacío, sin pasaje de aire, obteniéndose un residuo cristalino; 0.520 g. de p.f. 190-195°C, que recrystalizados dos veces de ácido acético glacial dieron 150 mg. de alchido de p.f. 220-221°C.

Recrystalizado ulteriormente 4 veces de acético glacial y una de alcohol absoluto dió p.f. 223°C. Agujas pequeñas de color amarillo canario.

Esta sustancia se caracterizó posteriormente como un aldehído y el estudio de sus propiedades se indica más adelante.

La evaporación de las aguas madres anteriores dió sustancias también neutras que no pudieron purificarse ulteriormente.

El bióxido de manganeso filtrado se extrajo en frío con tres porciones de 30 ml de hidrato de sodio 0.5% cada una.

Las aguas alcalinas, a su vez, fueron extraídas con cloroformo cuatro veces con 25 ml cada una, tomando este un color rojo anaranjado. Se eliminó el cloroformo por calentamiento en vacío y se acidificó la solución restante con clorhídrico concentrado, precipitando en forma flocculenta un producto amarillo-marrón, que se centrifugó y secó por estacionamiento de 24 horas en el desecador.

Se obtuvo una sustancia amorfa, de color marrón oscuro (150 mg.) de p.f. 218-220°C, que se recristalizó cuatro veces de etanol, con decoloración por tratamiento con carbón "DARCO 660" en la última, dando un producto cristalino de p.f. 239-240°C, agujas amarillas pequeñas, soluble en medio alcalino.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{16}O_7$ : C, 64.04; H, 4.53.

Encontrado : C, 63.84; H, 4.40.-

Regularmente soluble en etanol y metanol caliente, menos en acetona caliente. Soluble en álcalis diluidos (hidrato de sodio 0.5%). Menos soluble en álcalis concentrados (5-10% hidrato de sodio).

El bióxido de manganeso extraído, fué suspendido en agua y disuelto por pasaje de una corriente de dióxido de azufre, quedando insoluble un producto semicristalino de p.f. 230-233°C., ( 200 mg.). Insoluble en medio alcalino.

La sustancia soluble en medio alcalino es el ácido fenan-

trénico correspondiente a la oxidación del vinilo. La descomposición se describe posteriormente.

- - -

VIII. PROPIEDADES DEL FENILFENOLO-1-ALDEHIDO. SUSTANCIA DE P.F. 223°C.-

Esta sustancia es insoluble en agua fría, algo más soluble en caliente, soluble en acetona, acetato de etilo, acético, algo menos en benceno, poco soluble en metanol y etanol. Regularmente soluble de cloroformo. La sustancia da una reacción negativa de Tollens en frío, negativas de Schiff y de Feder.

10 mg. calentados 30 minutos a 100°C con hidróxido de sodio 10% no se modifican, p.f. 223°C.-

Anhidrido acético: 20 mg. hervidos 30 minutos con piridina-anhidrido acético (1:1) dan el compuesto inicial, p.f. 223°C.

Las recristalizaciones a fin de obtener un producto puro para análisis se hicieron de etanol absoluto, de ácido acético sucesivamente.

Hidrogenación: 140 mg. del producto anterior disueltos en 100 ml de acetato de etilo se redujeron a presión y temperatura ambiente, empleando 25 mg. de óxido de platino como catalizador.

En 5 minutos hay un consumo de hidrógeno de 9.15 ml (calculado para un mol 9.2) que luego se disuelve.

Por evaporación del solvente, a vacío, se obtienen 110 mg. de agujas amarillas de p.f. 22-223°C que no dan depresión con el producto original. Los espectros ultravioletas de los dos productos son iguales.

17 mg. de la sustancia recuperada después de hidrogenar, producen 2.036 mg de ácido clorhídrico. Calculado para  $C_{19}H_{16}O_6 = 1.826$  mg. Grupos cetónicos encontrados=1.12 por

mol.

Grupos cetónicos o aldehidos, según Siggia:

a) 20 mg, del compuesto liberaron 2.186 mg de ácido clorhídrico. Calculado para  $C_{19}H_{16}O_6$ : 2.147.

Grupo cetónico encontrado para  $C_{19}H_{16}O_6$  = 0.982.

b) 17.8 mg. del compuesto liberaron 2.113 mg. de ácido clorhídrico. Calculado para  $C_{19}H_{16}O_6$  = 1.911 mg.

Grupos cetónicos encontrados para  $C_{19}H_{16}O_6$  = 1.037.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{16}O_6$  = C, 67.06%; H, 4.71%;

3  $OCH_3$ : 27.35%.

Encontrado: C, 67.43% y 67.16 %; H. 4.96 y 4.78;

3  $OCH_3$ , 26.74 %.-

- - -

IX. REACCION DEL PRODUCTO DE P.F. 223°C CON HIDROXILAMINA:

170 mg. del producto de oxidación del vinilfenantreno de la ocoteína de p.f. 223°C, se disuelven en 150 ml. de etanol absoluto y se añade 140 mg. de clorhidrato de hidroxilamina y 0.2 ml de piridina.

Se calienta a ebullición durante 3 horas y se evapora en vacío y sin aire. A medida que se evapora el solvente comienza a aparecer un precipitado cristalino. La evaporación se continúa hasta casi sequedad. Se enfría el residuo a 0°C, se filtra, obteniéndose 130 mg de cristales de p.f. 220°C (calent.lento). Recristalizado cuatro veces de acético, lavando con metanol, se obtienen agujas pequeñas de color amarillo claro de p.f. 221°C (con descomposición desde 218°C, calentamiento lento); p.f. 228-229°C (calentamiento rápido, un grado por segundo).

Solubilidad: Soluble en acético, poco soluble en metanol.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{17}O_6N$  = C, 64.23; H, 4.79.-

Encontrado= C, 63.81; H, 5.05.-

- - - -

X. TRATAMIENTO DE LA OXIMA DEL PRODUCTO DE P.F. 223°C CON ANHIDRIDO ACÉTICO-ACETATO DE SODIO.-

Fenantren-1-nitrilo:

40 mg. de oxima se colocan en un tubo de ensayo con 40 mg. de acetato de sodio anhidro, sólido, y 0.5 ml. de anhídrido acético y se calientan media hora a ebullición con agitación continua. Da muy poca coloración.

Finalizado el calentamiento, se enfrió y agregó 3 ml. de agua helada, obteniéndose una masa aceitosa semicristalizada, que terminó de cristalizar por enfriamiento y raspado. Se dejó 3 horas en la heladera y filtró. Agujas largas y finas.

Soluble en cloroformo, poco soluble en frío y soluble en caliente: acetona, benceno y acético; insoluble en frío y algo en caliente: etanol, poco soluble en metanol.

Rendimiento: 35 mg. (92.1%).

Recristalizado 4 veces de etanol p.f. 286-287°C.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{15}O_5N$  = C. 67.65%; H. 4.48 %; N, 4.15%.

Encontrado: C, 67.37 %; H, 4.41 %; N, 4.10 %.-

- - - -

XI. OXIDACION DEL ALDEHIDO CON PERMANGANATO DE POTASIO EN ACETONA:

50 mg. del aldehído disueltos en 50 ml de acetona destilada sobre permanganato fueron tratados con 15 mg. de permanganato de potasio disueltos en 5 ml, de acetona a temperatura ambiente (- 20°C) y con agitación mecánica continua.

El total del reactivo se agregó durante la primera hora, no notándose a las tres horas señales de decoloración, se subió entonces la temperatura a 38°C y a las dos horas

presentaba casi decoloración. Se agregó un exceso de 10 mg. (sobre los 15 teóricos) y se dejó a 35°C tres horas más sin que se decolorara y luego toda la noche a temperatura ambiente.

Al día siguiente había desaparecido el permanganato.

Se filtró el bióxido de manganeso, lavándose con una nueva porción de acetona fresca.

La acetona se evaporó a vacío dando un residuo cristalino, agujas mal formadas, 35-40 mg. de p.f. 214-217°C que recristalizado de acético dió un producto amarillo de p.f. 220-221°C.

Agujas, insoluble en agua. Punto de fusión mezcla con el aldehído 220-222°C.

El bióxido filtrado se extrajo con 3 ml de hidrato de sodio 0.5%, acidificándose las aguas alcalinas con ácido clorhídrico concentrado, sin que se produjera precipitado alguno.

Posteriormente el mismo bióxido suspendido en agua se solubilizó por pasaje de una corriente de anhídrido sulfuroso, que dando un producto mal cristalizado en tabletas, blanco apenas amarillento, insoluble en agua, que no fundió a los 260°C.

Debido a la pequeña cantidad - 3-4 mg. no pudo ser trabajado.

#### OXIDACION DEL ALDEHIDO CON PERMANGANATO DE POTASIO EN PIRIDINA.-

50 mg. del aldehído disueltos en 6 ml de piridina, se tratan a 0°C con 15 mg de permanganato de potasio (cantidad teórica) disueltos en 1.5 ml de piridina y 0.45 ml de agua.

El reactivo se agregó poco a poco, durante tres horas,



se dejó una hora más a la misma temperatura y se eliminó la piridina por destilación a vacío, dejándose posteriormente una noche en desecador.

El bióxido de manganeso seco, se extrajo con 6 ml. de hidrato de sodio 0.5%, se filtró y la solución alcalina se extrajo a su vez, con 3 ml. de cloroformo; una vez eliminado este se acidificó con clorhídrico concentrado precipitando en forma de copos un producto amorfo, anaranjado rojizo (18-20 mg.) de p.f. 230-235°C con burbujeo.

Soluble en medio alcalino. Recristalizado de etanol absoluto y decolorado con "DARCO" dió p.f. 249-250°C. Agujas pequeñas.

El bióxido de manganeso filtrado se suspendió en agua y se disolvió por pasaje de una corriente de dióxido de azufre, quedando un sólido amarillo, casi amorfo de p.f. 223-228°C que recristalizado de acético glacial dió agujas de p.f. 228-230°C.

Insoluble en medio alcalino. 15 mg.

El producto de p.f. 249-250°C se acerca en su color a las fenantreno quinonas.

#### OXIDACION DEL ALDEHIDO CON OXIDO DE PLATA EN MEDIO ALCALINO:

50 mg. del aldehido suspendidos en una solución de 25 mg. de hidrato de sodio en 10 ml de etanol-agua (1:1) fueron tratados con 75 mg de óxido de plata húmedo, a ebullición durante 5 horas. Una vez terminado el calentamiento se dejó enfriar y filtró.

La solución alcalina se liberó del alcohol por destilación a vacío, precipitando en esas condiciones un sólido amarillo, cristalino (agujas) de p.f. 220-221°C, aproximadamente 8-10 mg. de p.f. mezcla con aldehido original 219-221°C.

El líquido restante, de color amarillo, se acidificó con clorhídrico concentrado obteniéndose una pequeña cantidad de un sólido marrón amorfo. Soluble en medio alcalino. 3-5 mg no se pudo trabajar.

El óxido de plata junto con el otro producto insoluble en frío en la solución original fueron extraídos a ebullición con 50 ml de etanol absoluto - durante 1/2 hora.

Se filtró en caliente y al enfriar cristalizó una sustancia amarilla, agujas, 25 mg de p.f. 222-223°C. p.f. mezcla con aldchido 221-222°C. Por concentración de las aguas madres se obtuvo un pequeño precipitado amarillo cristalino de p.f. 221-222°C, idéntico al anterior.

-----

### XII. DESCARBOXILACION DEL ACIDO FENANTREN-9-CARBOXILICO:

A una solución de 90 mg. del ácido anterior en 2 ml de quinolina, se agregan 300 mg de catalizador de cromito cúprico, preparada según Adkins y se hierve a reflujo durante 3 1/2 horas.

Se enfría y agrega 5 ml de eter etílico y se filtra.

El precipitado se lava con ácido clorhídrico 2 N (3 ml) y los filtrados combinados se extraen con eter etílico (3 x 15 ml).

El extracto etéreo se extrae a su vez con clorhídrico 2 N para eliminar la quinolina y con hidrato de sodio 0.5% para eliminar el ácido no descarboxilado. Esta solución alcalina no precipita por acidificación.

Se lava con agua, seca con sulfato de sodio anhidro y evapora.

El residuo semicristalino, de color amarillento (25 mg) se decolora con carbón activado Darco, recristalizándolo de metanol y se recristaliza tres veces de metanol obtenién-

dose un producto cristalino (adujas largas entremezcladas) blanco. La primera cristalización y decoloración da un p.f. 194-195°C, que sube hasta 197°C.

Análisis: Calculada para  $C_{18}H_{16}O$  = C. 69.22 ; H. 5.16  
Encontrado = C. 69.18 ; H. 5.16

- - - -

XIII. OTRAS SUSTANCIAS BASICAS AISLADAS EN LA EXTRACCION DE LA CORTEZA DE OCOTEA PUBERULA.-

Empleando el método descrito anteriormente para la preparación de iodometilato de ocoteína se obtuvieron otras dos sustancias básicas, que dan reacción de Mayer positiva y que no son ocoteína. Debido a que se han aislado de soluciones, cuyos solutos se habían sometido a un proceso de metilación, no puede por momento asegurarse que no se trate de artefactos resultantes de ese proceso.

Una de las sustancias acompaña al iodometilato de ocoteína insoluble, y se acumula en las aguas madres de recristalización del mismo. Recristalizada dos veces de metanol funde a 216°C y da burbujeo a 240°C. Soluble en etanol, cloroformo. Insoluble en éter, éter de petróleo, benceno.

La otra sustancia se encuentra en las aguas madres de las cuales se ha separado el iodometilato de ocoteína y la sustancia anterior. Las mismas fueron llevadas a sequedad, el residuo se disuelve en cloroformo y pasando esta solución por una columna de óxido de aluminio se separa una fracción que da reacción de Mayer positiva. Se la concentra a sequedad en vacío y la pasta resultante se disuelve en etanol hirviendo.

Al enfriar cristalizan agujas largas, p.f. 213-217°C,



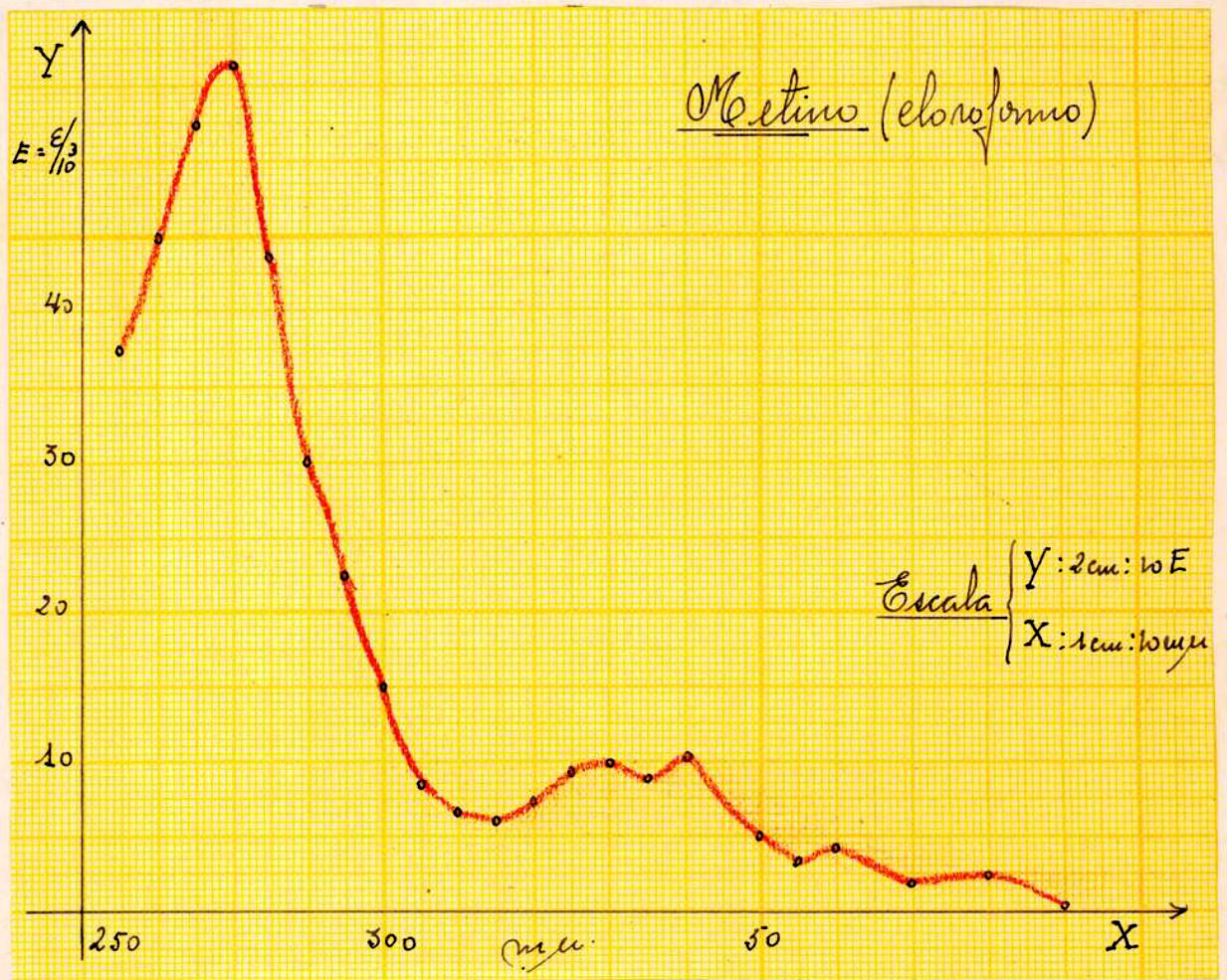
que recristalizada dos veces de metanol da p.f. 230-231°C con descomposición y ennegrecimiento desde 225°C. Soluble en agua, etanol, acetona y cloroformo. Insoluble en benceno.

- - - -

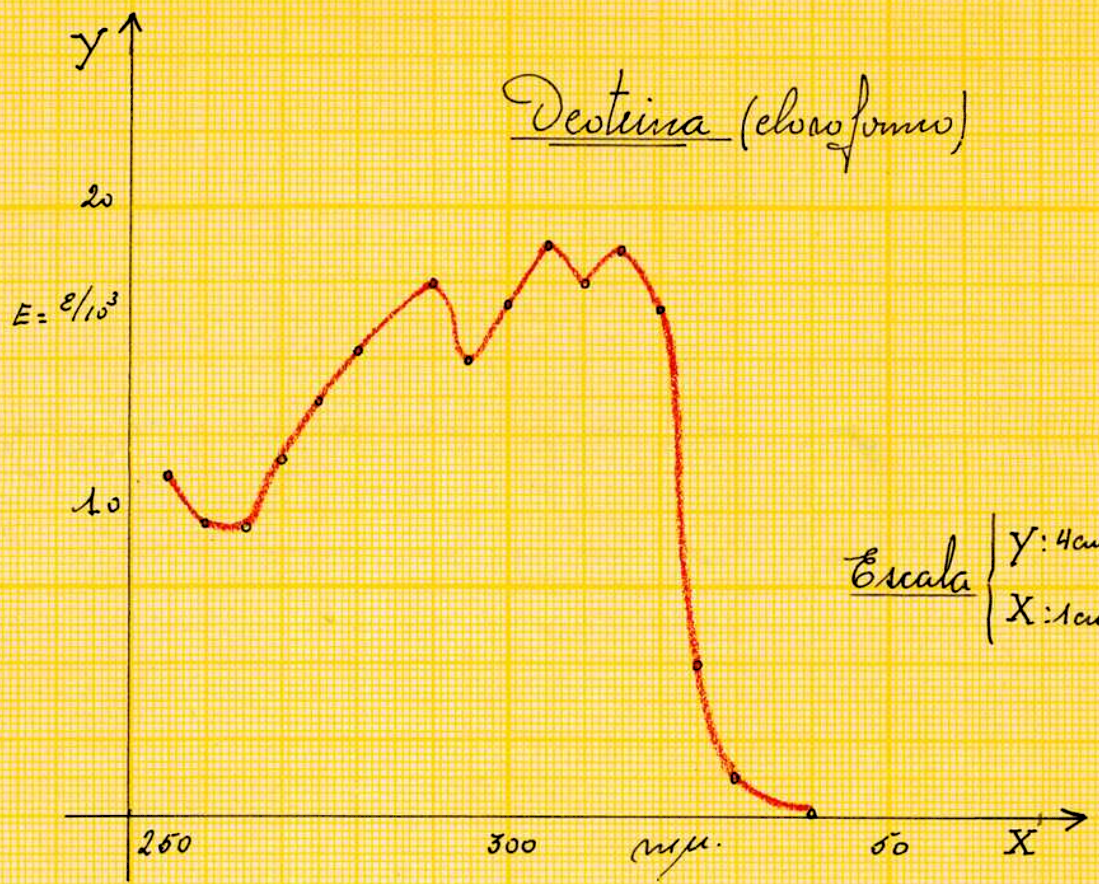
ESPECTROS DE ABSORCION.-

Las medidas se efectuaron en un espectrofotómetro Beckman modelo DU, utilizándose como solventes los mencionados en los gráficos respectivos.-

- - - -

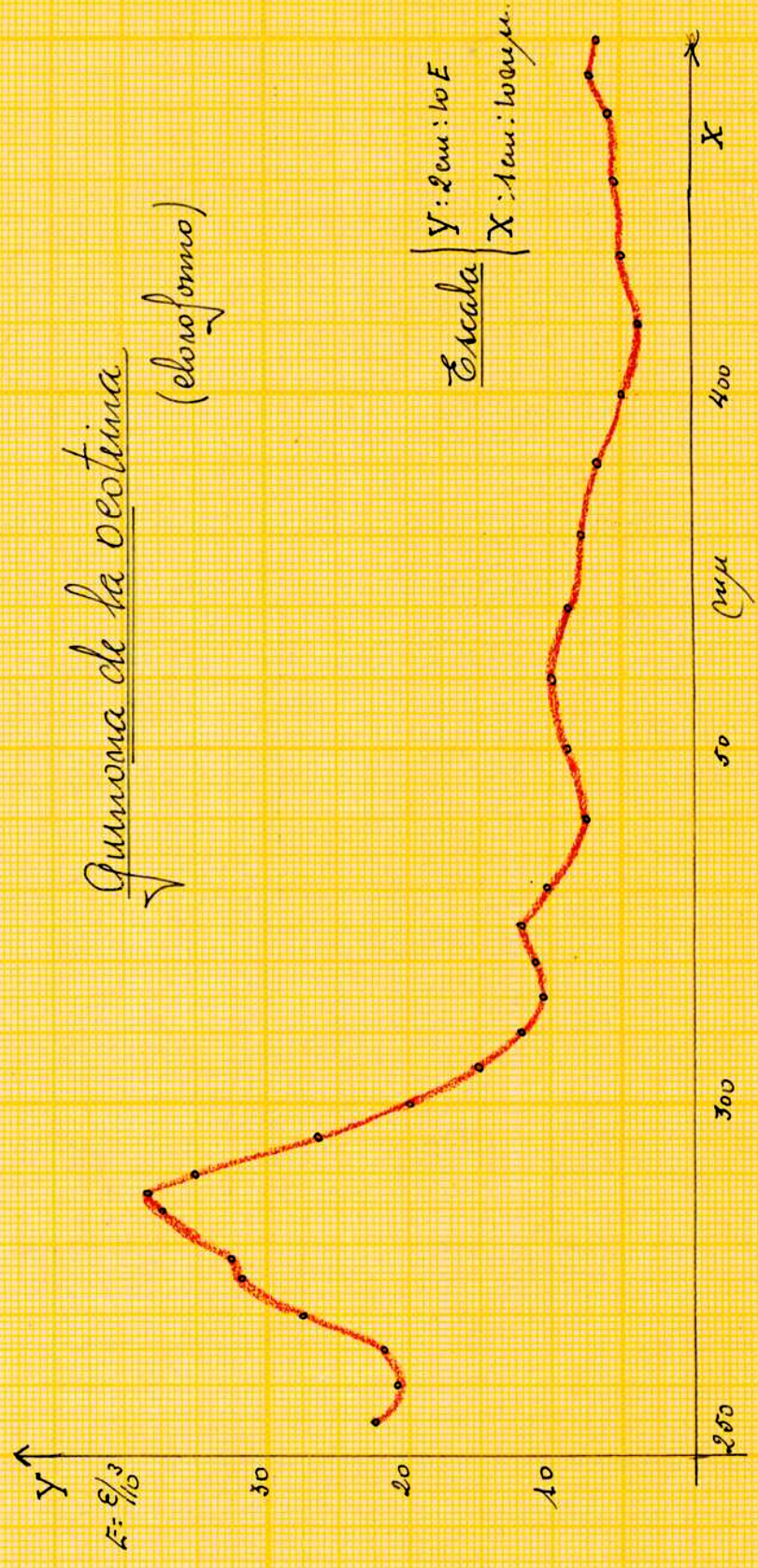






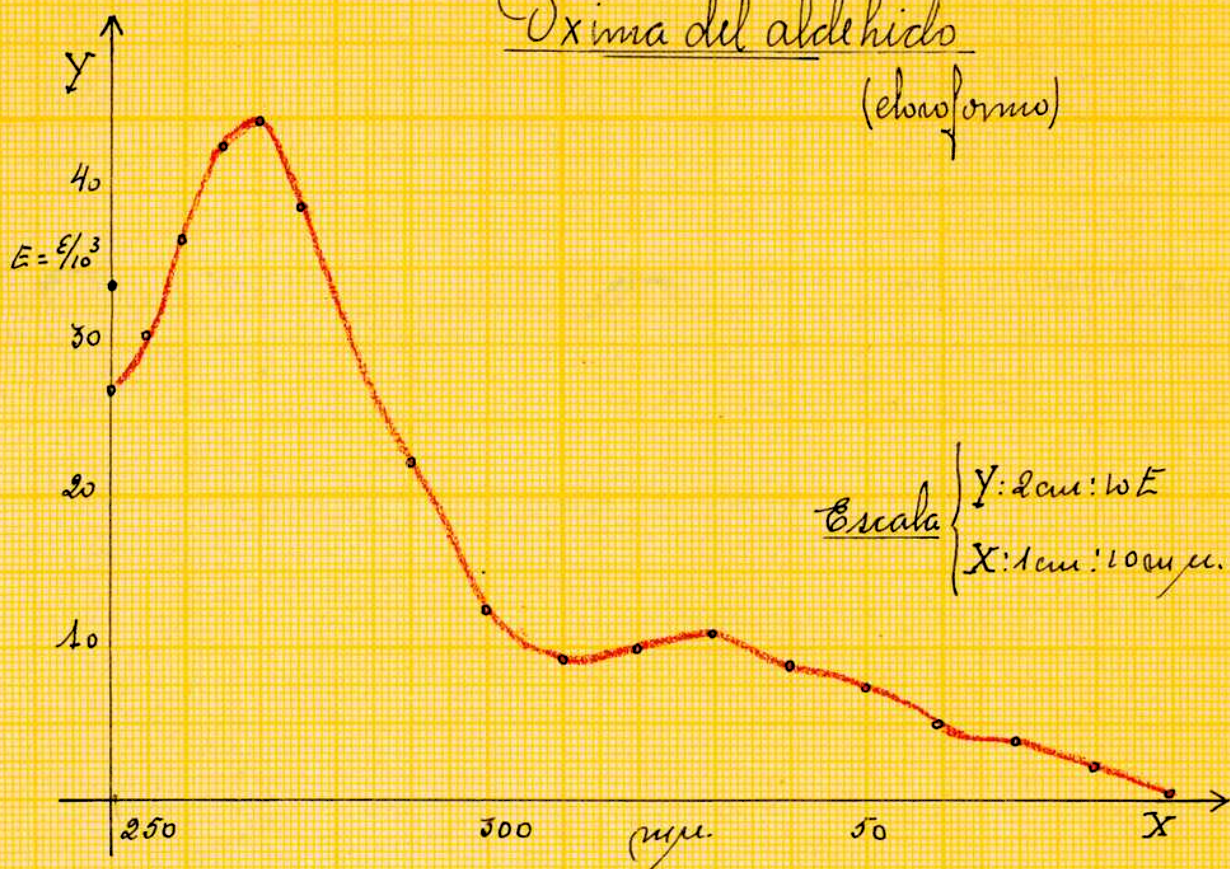


Quivrona de la ocoquina  
(elofomo)





Oxima del aldehído  
(elocaforno)



Aldehído y producto de reducción  
(elocaforno)





## BIBLIOGRAFIA

- (1) Codoni, J.C.: "Investigación de alcaloides en hojas, cortezas y maderas de especies forestales argentinas". Dirección Forestal. Ministerio de Agricultura de la Nación, Bs. As. (1947). Citado por Iacobucci (Anales de la Asociación Química Argentina 42, 18 (1954).
- (2) Iacobucci G.A.: Ciencia e Investigación 7, 48 (1951). Anales de la Asociación Química Argentina 42, 18 (1954).
- (3) Barger and Guardet: Helv. Chim. Acta 14, 481 (1931).
- (4) Goto: Ann. 521, 175 (1936).
- (5) Goto y Sisido: Ann. 539, 262 (1939)
- (6) Barger and Weitnauer: Helv. Chim. Acta 22, 1036 (1939).
- (7) Manske: Can. J. Research 6 B, 76, (1938)
- (8) Manon: J. Am. Chem. Soc. 66, 1125 (1944)
- (9) Manske: Can. J. Research 8, 592 (1933)
- (10) T. Ghose and S. Krishna and E. Schlittler: Helv. Chim. Acta 17, 919 (1934).
- (11) Warnat: Ber. 59, 85 (1926).
- (12) Warnat: Ber. 58, 2768 (1925).
- (13) Späth and Tharrer: Ber. 66, 904 (1933).
- (14) Barger, J. Ensembrand, L. Eisenbrand and Schittler: Ber. 66, 450 (1933).
- (15) Späth and Tharrer: Ber. 66, 583 (1933).
- (16) Chem. Abstr.: 5-3678 - Gadamer and Kuntze.
- (17) Manske, The alkaloids, Tomo IV, (1954).
- (18) J. Comín: Estudio químico de la Corteza del Fagara Coco (Gill.) Engl. Tesis. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Buenos Aires. 1953.
- (19) Klee: Chem. Abstr.: 9-299-8 (1915).
- (20) Manske: The alkaloids, Tomo IV, (1954).
- (21) J. Comín. Tesis. Buenos Aires. 1953
- (22) Siggia: Quantitative Organic Analysis, pág. 17 (1949).
- (23) Gulland J. and C. Virden: J. Chem. Soc. 921 (1928).
- (24) F. Feigl: Análisis cualitativo mediante reacciones a la gota. 1949, pág. 411.
- (25) E. Wintersteiner y G. Trier: Die Alkaloide, Bornträger, Berlin. 1950. Citado por Manske, The Alkaloids, IV, 1954.-

- - - - -

