
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

LUIGI PANIZZI, STEFANO CORSANO

Sulla acteina, principio attivo della *Actea racemosa*.

Nota I

Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 32 (1962), n.5, p. 601–605.

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_32_5_601_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Chimica organica. — *Sulla acteina, principio attivo della Actea racemosa*^(*). Nota I. di LUIGI PANIZZI e STEFANO CORSANO, presentata^(**) dal Corrisp. L. PANIZZI.

Il rizoma di *Actea racemosa* (o *Cimicifuga r.*) — una ranunculacea spontanea del Nord-America e delle regioni siberiane — costituisce una droga, utilizzata a scopi terapeutici specie in passato⁽¹⁾.

Studi chimici sui componenti della droga furono eseguiti praticamente solo da M. H. Finemore⁽²⁾, che poté identificare alcuni acidi grassi, l'acido salicilico e l'acido ferulico, isolando inoltre un fitosterolo e alcuni corpi cristallini non definiti.

Più tardi, F. Mercier e I. Balansard⁽³⁾ osservarono che la frazione resinosa ed insolubile in acqua dell'estratto alcoolico mostrava azione ipotensiva e bradicardizzante: per questo, abbiamo ritenuto interessante sottoporre detta frazione dell'estratto ad una indagine chimica più approfondita.

Operando su di essa nel modo specificato oltre e sotto la guida del controllo farmacologico⁽⁴⁾ abbiamo potuto isolare allo stato cristallino e puro una sostanza dotata di spiccata azione ipotensiva⁽⁵⁾, a cui abbiamo dato il nome di « acteina ».

Del suo studio chimico riferiamo, in questa Nota, i primi risultati⁽⁶⁾.

ACTEINA (I). — Un estratto idroalcolico del commercio viene diluito con circa 8 volumi di acqua e centrifugato. Il solido resinoso separatosi, lavato più volte per centrifugazione e poi seccato all'aria, viene successivamente estratto con etere di petrolio e con cloroformio. La soluzione cloroformica

(*) Istituto di Chimica Organica — Università di Roma.

(**) Nella seduta del 12 maggio 1962.

(1) Cfr. ad esempio il *Manuale di Fitoterapia*, 125 (1951) (Inverni e Della Beffa — Milano).

(2) « Pharm. Journ. », 29, 145 (1909); 31, 142 (1910).

(3) « Comptes R. Soc. Biol. », 118, 166 (1935).

(4) Eseguito nell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Napoli, diretto dal prof. L. Donatelli.

(5) Per l'attività farmacologica mostrata dalle varie frazioni ottenute nel processo di isolamento e dalla acteina allo stato puro, vedi G. SALERNO, « Minerva Otorinolaringologica », V (1955); E. GENAZZANI e L. SORRENTINO, « Rassegna di Medicina Sper. », VII, Suppl. N° 6 (1960).

(6) I punti di fusione qui riportati sono stati eseguiti in capillare aperto e non sono corretti.

I poteri rotatori specifici sono stati determinati a temperatura ambiente e in soluzione cloroformica all'1 %.

Gli spettri IR sono stati eseguiti mediante Spettrofotometro Infracord 137.

evaporata a secchezza lascia un residuo che viene disciolto in 4-5 parti di alcool metilico. Dopo riposo di alcuni giorni, si filtra il materiale cristallino separatosi, si lava con alcool metilico e, dopo essiccamento, si pone a ricadere per 1/2 ora in 200 cc di cloroformio. Si filtra dopo raffreddamento (7), si evapora il filtrato a secchezza e si cromatografa il residuo su allumina Brookman 5 nel rapporto 1 : 30 eluendo con cloroformio.

Il frazionamento può venire controllato mediante cromatografia su strato sottile di silice, secondo Stahl (8) (eluente acetato di etile, rivelatore SbCl_3 al 20 % in CHCl_3 : Rf = 0,1 circa, oppure 0,5 se si diluisce l'acetato col 10 % di metanolo).

Si purifica per ripetute cristallizzazioni da miscele CHCl_3 -benzolo o CH_2Cl_2 -benzolo. Prismi allungati, p. f. 246-250°. All'analisi:

	trov. %:	C 65,13-65,81;	H 8,48-8,40;	O 25,79-26,31
per $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{11}$	calc.	66,07	8,46	25,40

La sostanza è leggermente solubile in cloroformio, alcool etilico, diossano e acido acetico: poco in alcool metilico, acetato di etile, etere e benzolo.

Sciolta a caldo in molto alcool metilico, lascia separare per concentrazione cristalli contenenti alcool metilico di cristallizzazione, p. f. 218-220° dec. All'analisi:

	trov. %:	C 63,30-64,14;	H 9,29-8,66;	O 27,24;	OCH_3 7,8-7,6
per $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{11} \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$	calc.	63,6	8,8	27,5	8,2

L'acteina $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{11}$ (I) mostra $[\alpha]_D = -75,7^\circ$.

In UV non assorbe tra 360 e 220 m μ . In IR (Nujol), mostra una banda a 1725 cm^{-1} attribuibile a C=O estere: inoltre una forte banda a 1242 cm^{-1} attribuibile al C-O acetato.

Per idrolisi alcalina in KOH alcoolica, l'acteina fornisce infatti *acido acetico*, riconosciuto cromatograficamente su carta (9) per confronto con campione autentico.

Per idrolisi acida con H_2SO_4 N/1 idroalcoolico a b. m. e dopo allontanamento dell'alcool, delle sostanze estraibili con cloroformio e dell' SO_4^{--} , si ottiene una soluzione acquosa in cui per cromatografia su carta (10) si dimostra presente il *d-xilosio*, al confronto con campione autentico. Questo si conferma operando l'idrolisi dell'acteina in acetone all'1 % di HCl (11) per 12 giorni a temperatura ambiente. Dopo consueta elaborazione della soluzione per allontanare i materiali estranei, lo zucchero grezzo viene trattato con un miscuglio

(7) Il materiale insolubile in CHCl_3 contiene un altro glucoside, su cui viene riferito da S. CORSANO e G. SPANO in questi « Rendiconti ».

(8) E. STAHL, « Pharm. Weeckblad », 92, 829 (1957); « Chem. Zeitg. », 82, 323 (1958).

(9) Secondo A. G. LONG e al., « J. Chem. Soc. », 1957, 2197.

(10) In butanolo, ac. acetico, acqua (4 : 1 : 5) secondo S. M. PARTRIDGE, « Nature », 158, 270 (1946).

(11) Secondo C. MANNICH e G. SIEWERT, « Ber. », 75, 737 (1942).

di benzaldeide, CH_3OH e HCl ⁽¹²⁾. Si ottiene così, con rendimento ponderale di circa il 6%, il *bisbenziliden dimetilacetale* dello xilosio, p. f. 211–213°, anche in miscela con campione autentico.

ACETILACTEOLO (II). – Poiché l'acteina mostra di alterarsi profondamente nella sua parte agliconica sotto l'azione degli acidi, si deve compiere l'idrolisi nelle condizioni più blande, ad esempio in acetone all'1% di HCl a temperatura ambiente ⁽¹¹⁾ o, meglio ancora, in CHCl_3/HCl ⁽¹³⁾.

Ad esempio, una soluzione calda di g 1,8 di acteina in 40 cc di cloroformio puro, viene rapidamente raffreddata e addizionata di 60 cc di cloroformio puro saturo di HCl secco. Dopo riposo in ghiacciaia per 24 ore, si tratta con acqua e ghiaccio, si lava con NaOH la parte cloroformica e si secca. Per evaporazione si ottiene un residuo di g 1,5 circa, che contiene ancora alquanto glucoside inalterato. Si cromatografa su 50 g di allumina Brockman III, eluendo con benzolo/esano, benzolo, benzolo/cloroformio, cloroformio.

Nelle frazioni eluite con il 2° e il 3° solvente si trova l'acetilacteolo, la cui distribuzione nell'eluato si può seguire per cromatografia su strato sottile come per (I) ($R_f = 0,45$ circa, eluendo con benzolo-etero 1 : 1).

Si ottengono g 0,5 circa di acetilacteolo (II) che, cristallizzato da cicloesano, si presenta in prismi incolori p. f. 226–228°. All'analisi:

	trov. %:	C 70,94–71,06;	H 9,21–9,01;	O 19,54
per $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_7$	calc.	70,93	9,02	20,05

H attivo (Zerevitinoff): trov. %; 0,18; calc. per 1 H attivo: 0,17; potere rotatorio $[\alpha]_D = -50^\circ$.

L'acetilacteolo (II) presenta in IR (Nujol) una banda a 1725 cm^{-1} del CO estere (acetato) e una a 3500 cm^{-1} , di bassa intensità (OH) ⁽¹⁴⁾; non assorbe in UV tra 220 e $360\text{ m}\mu$.

Non reagisce con il tetranitrometano né assorbe H_2 in acido acetico in presenza di Pt.

DIACETILACTEOLO (III). – Per azione dell'anidride acetica in piridina anidra per 48 ore a temp. ambiente, si ottiene il diacetil-acteolo (III) che, purificato attraverso numerose cristallizzazioni da esano, si presenta in aghi incolori feltrati, p. f. 251–252°. ($R_f = 0,7$ circa nelle condizioni di (II)). All'analisi:

	trov. %	C 70,27–70,40–70,06;	H 8,69–8,98–8,86;	O 21,08–20,86–21,07
per $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_8$	calc.	69,97	8,72	21,31

Potere rotatorio $[\alpha]_D = -32,8^\circ$.

(12) Secondo L. G. BREDDY e G. K. N. JONES, « J. Ch. Soc. », 1945, 738.

(13) Secondo H. P. SIGG, CH. TAMM e T. REICHSTEIN, « Helv. Chim. Acta », 38, 166 (1955).

(14) Nello spettro IR dell'acetilacteolo grezzo o non sufficientemente purificato, è presente una netta banda a 1620 cm^{-1} attribuibile a doppio legame olefinico. L'insaturazione, rivelabile anche con tetranitrometano, trae certamente origine da disidratazione operata dall' HCl . La banda suddetta è completamente assente nell'acetil-acteolo puro.

In IR (III) non mostra più la banda a 3500 cm^{-1} presente nel caso di (II).

Non reagisce con tetranitrometano né con acido perbenzoico.

ACTEOLIO (IV). - Si ottiene per idrolisi di (II) con KOH metilalcolica a ricadere per 4 ore e purificazione da miscela di cloruro di metilene-esano; lamine p. f. non netto $126-133^\circ\text{ dec.}$, per quanto risulti cromatograficamente unitario ($R_f = 0,26$ circa, nelle condizioni di (II)). All'analisi:

trov. %:	C	72,02-72,03;	H	9,70-9,80;	O	18,01
per $C_{31}H_{48}O_6$	calc.	72,06		9,36		18,58

Potere rotatorio $[\alpha]_D = -4^\circ$

Nel suo spettro IR è assente la banda del C=O estere a 1725 cm^{-1} e quella del C—O acetato.

Per trattamento con piridina anidra e anidride acetica a temperatura ambiente ridà il diacetilacteolo (III), p. f. $249-252^\circ$ anche in miscela. All'analisi:

trov. %:	C	70,13;	H	8,57
per $C_{35}H_{52}O_8$	calc.	69,97		8,72

L'acteolo (IV), sciolto in un miscuglio a parti uguali di acido acetico e di acido perclorico al 2% e lasciato per due ore a temperatura ambiente, non rimane inalterato. Il prodotto che si recupera per estrazione in ambiente di bicarbonato, reagisce con la dinitrofenilidrazina⁽¹⁵⁾, assorbe idrogeno in soluzione acetica e in presenza di ossido di Pt e mostra, in IR, una banda a 1720 cm^{-1} . È sparita invece una banda intensa a 1110 cm^{-1} - la quale, oltre che in (IV), si trova pure in (II) e in (III) - attribuibile molto probabilmente a funzioni eteree cicloacetaliche.

DEIDROGENAZIONE SU Se. - Gr 1,7 di acetilacteolo, sciolti in 30 cc di acido acetico addizionato di ugual volume di $HClO_4$ al 5% e di 400 mg di ossido di Pt, vengono idrogenati⁽¹⁶⁾ a 4 atmosfere per 24 ore. Dopo filtrazione del platino e diluizione con acqua, si alcalinizza con bicarbonato e si estrae con cloroformio. Il residuo ottenuto per evaporazione del solvente, viene sottoposto a riduzione con eccesso di $LiAlH_4$ in tetraidrofurano ed elaborato come di consueto. Si ottengono g 1,2 di un prodotto che non mostra più in IR, la banda del CO (estere o chetone) né quella a 1110 cm^{-1} attribuita ad etere cicloacetalico.

(15) In sol. idroetanolsolforica secondo R. L. SHRINER, R. C. FUSON e D. Y. CURTIN, *The systematic Identification of organic Compounds*, John Wiley & Sons, London 1960, p. 219.

(16) La riduzione catalitica viene eseguita specialmente allo scopo di idrogenare le funzioni carboniliche messe in libertà dall'acido perclorico, onde spostare così, in modo irreversibile, eventuali equilibri tra forme acetaliche e carboniliche. La eliminazione di queste ultime facilita inoltre la deidrogenazione successiva.

Si deidrogena in tubo chiuso, con 3,6 g di Se in polvere, per 48 ore tra 310° e 330°. Si ottengono circa 400 mg di materiale solubile in etere, esente da sostanze fenoliche solubili in alcali (circa 15 mg). La parte di esso che risulta volatile in corrente di vapore (160 mg) e distillabile a 160–170° (t. bagno) sotto 10 mm, fornisce un *trinitrobenzolato* che, dopo tre cristallizzazioni da alcool, si presenta in aghi feltrati giallo carico p. f. 135–145°. All'analisi:

	trov. %;	C 59,25;	H 4,95
per $C_{13}H_{14} \cdot C_6H_3(NO_2)_3$	calc.	59,53	4,47

La parte idrocarbonica del trinitrobenzolato, ottenuta per passaggio della soluzione eterea di quello attraverso colonna di Al_2O_3 – corrispondente nella sua composizione media ad una trimetilnaftalina – mostra infatti in UV (sol. in iso-ottano) un assorbimento del tipo delle di- e trimetil-naftaline⁽¹⁷⁾ (λ_{max} : 230, 277, 287, 324 m μ ; log ϵ corrispondenti: 4,71; 3,66; 3,68; 2,72).

Gli idrocarburi non volatili in corrente di vapore e quelli più alto bollenti della frazione volatile in corrente di vapore, sottoposti, dopo distillazione nel vuoto, al saggio per la individuazione dei fenantreni⁽¹⁸⁾, non mostrano reazione positiva.

Da quanto precede, si può concludere che l'acteina (I) è un glucoside il quale fornisce, per idrolisi, *d-xilosio*, *acido acetico* e l'aglicone *acteolo* $C_{31}H_{48}O_6$, a carattere saturo. Dei 6 atomi di ossigeno che questi contiene nella molecola, 4 fanno parte di funzioni eteroee, molto probabilmente cicloacetaliche e 2 di altrettante funzioni alcooliche non impedito: queste, nel glucoside, sono bloccate rispettivamente da un gruppo acetile e da uno xilosidico.

L'ottenimento di alchil-naftaline, per deidrogenazione, permette di classificare l'acteolo (IV) fra i triterpeni, dei quali esso rappresenta un termine insolitamente ossigenato.

Il carattere saturo dei composti descritti e la composizione analitica di essi (in particolare di (II) e di (III) più facilmente purificabili) ci hanno indotto ad una loro formulazione quali derivati di un triterpene tetraciclico saturo a C_{31} .

Poiché, a livello di questo tipo di sostanze, la precisione analitica ottenibile è spesso insufficiente, come è noto, per una esatta scelta della formula bruta, consideriamo la detta formulazione come provvisoria, riservandoci di confermarla o meno attraverso altre ricerche in corso.

(17) Cfr. E. HEILBRONNER, H. U. DANIKER e PL. A. PLATTNER, «*Helv. Chim. Acta*», 32, 1723 (1949); E. HEILBRONNER, V. FRÖHLICHER e PL. A. PLATTNER, *ibid.*, 2479.

(18) F. FEIGL, *Spot test*, p. 326 (Elsev. Pubbl., 1956).