



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales "Zaragoza"

SINTESIS TOTAL DE UN ISOMERO DE LA PEREZONA

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

María Isabel Mireya Calderón Carreto

México, D. F.

1984





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- FUNDAMENTACION DEL TEMA
 - 2.1 Antecedentes
 - 2.2 Generalidades
- 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 4.- OBJETIVOS
- 5.- HIPOTESIS
- 6.- MATERIAL Y METODOS
 - 6.1 Material
 - 6.2 Métodos
- 7.- DESARROLLO
 - 7.1 Consideraciones previas
 - 7.2 Parte Experimental y Resultados
- 8.- DISCUSION
- 9.- CONCLUSIONES
- 10.- PROPUESTAS
- 11.- BIBLIOGRAFIA

1.- INTRODUCCION

A mediados del siglo pasado el Dr. Leopoldo Rlo de la Loza ais-
ló por primera vez un compuesto sesquiterpénico que designó como
ácido pipitzahico, de acuerdo al nombre popular de 'la raíz de la
planta pipitzáhuac; posteriormente el nombre fue cambiado al de Pe-
rezona, por provenir de una planta del género Perezia de la fami-
lia de las compuestas.^{1,2}

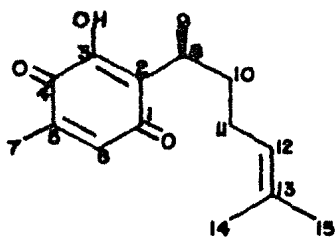
La Perezona (I) es una hidroxibenzoquinona que posee dos susti-
tuyentes alquílicos, una cadena hidrocarbonada de ocho átomos de
carbono con una insaturación en la posición 12,13 y un metilo en la
posición 5.

Además de la Perezona (I) se han aislado otros compuestos de
interés de este género de plantas entre estos se encuentran la Hi-
droxiperezona (II)⁴, α y β -Pipitzoles^{7,9} (III) y (IV), α , β y γ -
Perezoles⁶ (V), (VI) y (VII) así como sus Angelatos de hidroxipere-
zona⁴ (VIII) y (IX) e isovaleratos respectivos (X) y (XI). (Figu-
ra I y II). Las especies de las cuales se han aislado son las si-
guientes: P. adnata¹, P. alamani³, P. runcinata⁵, P. hebeclada⁶,
P. cuernavacana^{7,9}, P. multiflora⁸, P. reticulata^{12-b}. Estas es-
pecies crecen tanto en el Valle de México, como en los estados de
Morelos, Michoacán, Jalisco, etc.

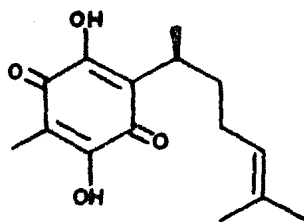
Es extracto de la raíz de la planta pipitzáhuac fue usado por
nuestros antepasados como laxante y antipirético¹⁰, estas propieda

des farmacológicas se le han atribuido a la Perezona, pero aún no se han confirmado ¹¹. Actualmente se realizan estudios en el departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM tratando de establecer que tipos de efectos produce ¹¹.

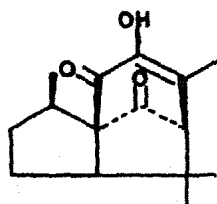
Aunque se han aislado cantidades relativamente apreciables de estas quinonas ³⁻⁸, en algunas ocasiones resultan insuficientes para realizar estudios concernientes a su evaluación biológica ¹¹, comprobar su estructura ¹², etc. Por consiguiente presenta un gran interés realizar el estudio de derivados de Perezona como es la síntesis total de un isomero de la Perezona, que es el objetivo del presente trabajo.



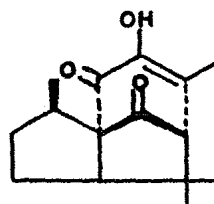
I



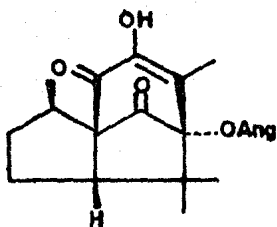
II



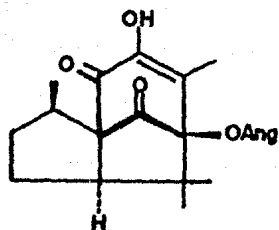
III



IV

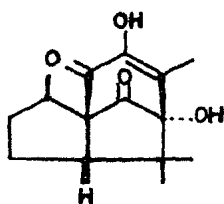


V

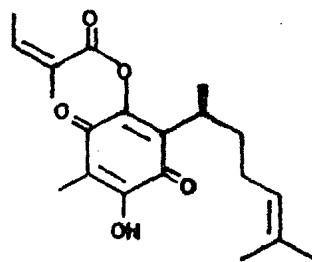


VI

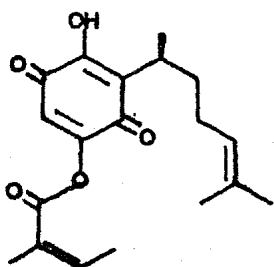
Figura 1. Perezona (I) y Compuestos similares.



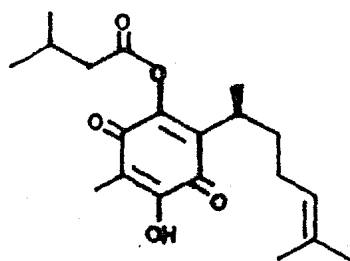
VII



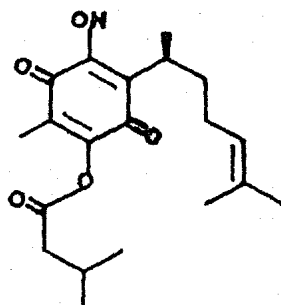
VIII



IX



X

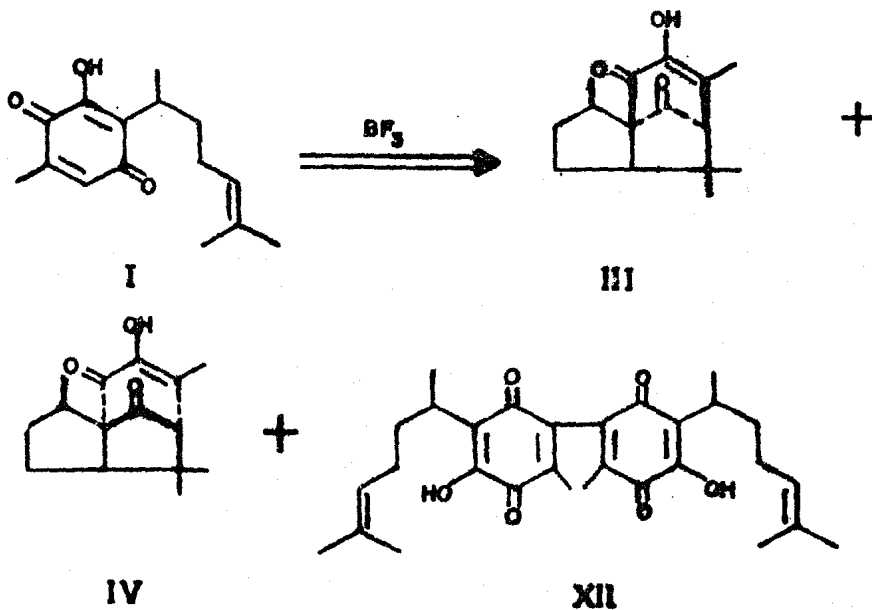


XI

Figura 11. Derivados de la Perezona.

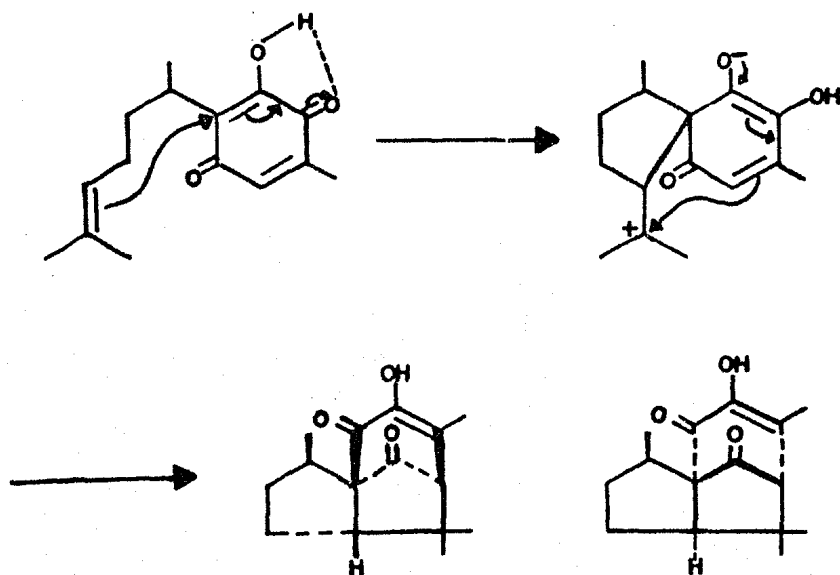
2.- FUNDAMENTACION DEL TEMA

La perezona sufre una transposición térmica irreversible dando *m* y *p*-Pipitzoles¹³; en un trabajo reciente se describe el tratamiento de la Perezona con trifluoruro de boro dando como resultado la formación de ambos Pipitzoles y del dímero de Perezona^{14,15} (XII).



Esquema 1. Transformación de Perezona I, a los *m* y *p*-Pipitzoles III y IV y el dímero de Perezona XII.

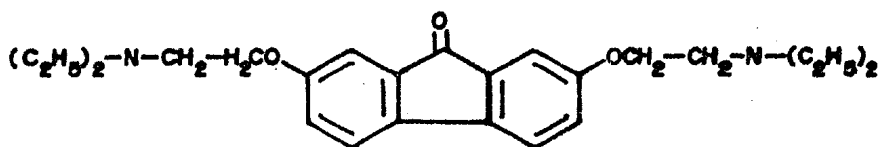
Se demostró adicionalmente que la formación de Pipitzoles ocurre mediante un mecanismo de adición tipo Michael ¹⁴.



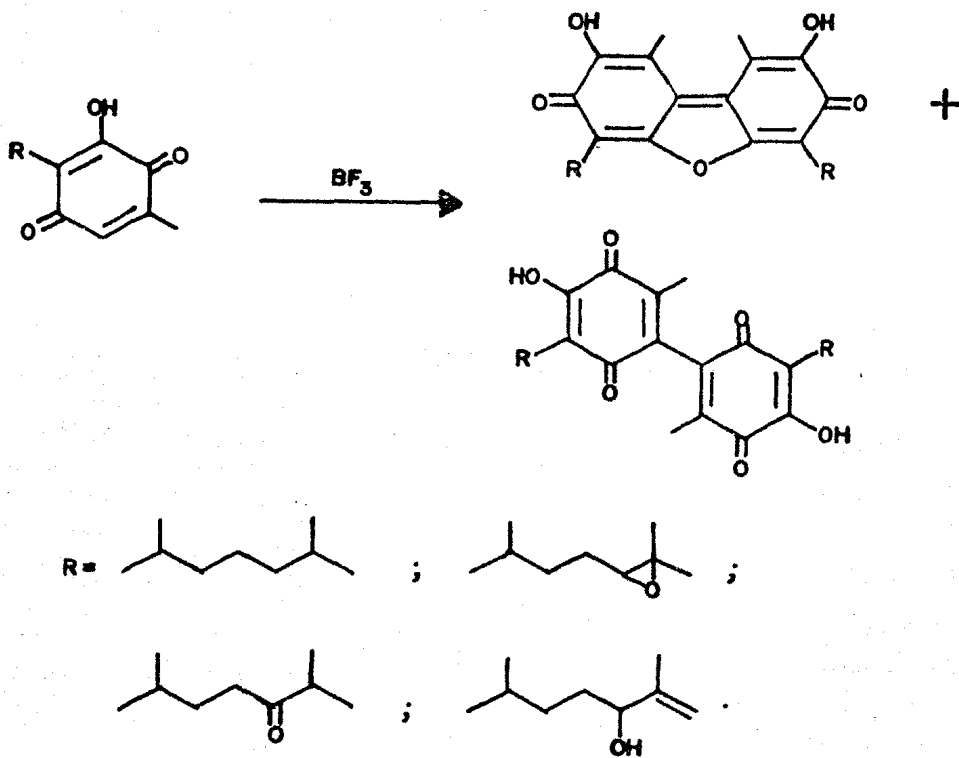
Esquema 2. Mecanismo de reacción de la Perezona a la transformación a Pipitzoles catalizado por ácidos de Lewis (BF_3).

Se ha observado que el dímero de Perezona se favorece, sin dar producto de adición, al modificarse la doble ligadura de la cadena lateral. La interacción de dos de los carbonilos en el sistema biquinóide ofrece la posibilidad de que bajo la acción de trifluoruro de boro se generen compuestos de tipo dibenzofuránico ¹⁶ (Esquema 3), los cuales podrían ser usados para sintetizar análogos de la Tilorona (XIII); Esta última está siendo ampliamente usada en investigación acerca de inducción de interferón, inmunorregulación, quimioterapia viral y del cáncer ^{17,18}.

Resultan interesantes estas reacciones de adición y dimerización en condiciones tan sencillas y ello ha motivado el realizar otro compuesto sintético análogo de la Perezona, el cual podría continuar con los estudios antes mencionados; otro de los motivos es el de desarrollar rutas sintéticas eficientes, que proporcionen dichos compuestos como la 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-hidroxi-1,4-benzoquinona, en un alto rendimiento y en el menor número posible de pasos.



XIII



Esquema 3. Dibenzofurandionas a partir de Perezonas.

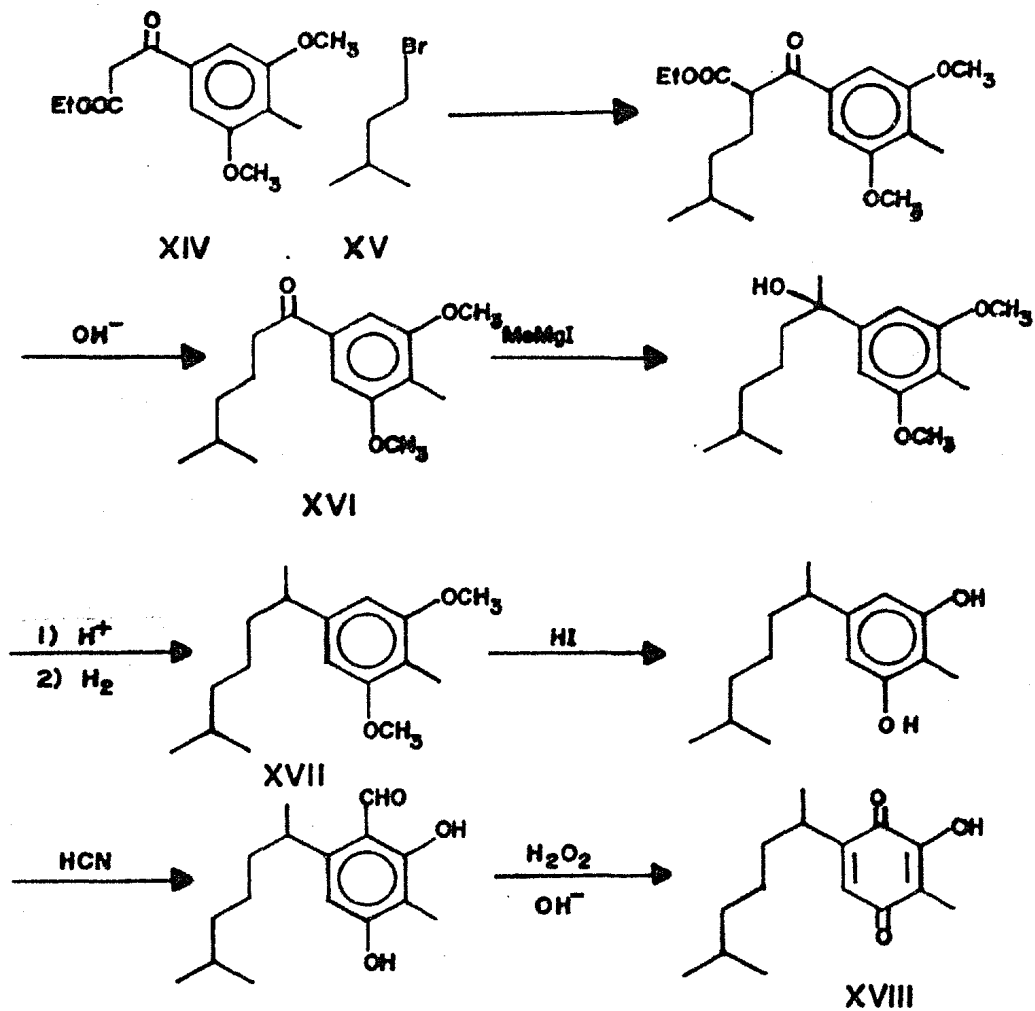
2.1.- ANTECEDENTES

Debido a la información científica en materia médica y química existente sobre la Perezona, ésta fue elegida como prototipo para este grupo de compuestos naturales y sintéticos.

En 1935 Kögl y Boer en un estudio muy detallado propusieron una estructura aceptable para la Perezona, en la que la posición del grupo hidroxilo se encontraba en posición orto con relación al metilo ¹⁹. Los pasos clave para esta deducción fueron los siguientes: la Perezona absorbe una mol de hidrógeno decolorándose la solución amarilla original; esta solución por exposición al aire se vuelve a colorear por lo que debe ser una p-quinona; forma sales metálicas y es soluble en bases, por consiguiente tiene un grupo hidroxilo en el anillo quinónico, cuya posición con respecto al grupo metilo podría estar en orto o meta.

Otras evidencias respecto a la estructura de la Perezona fueron publicadas en 1942 por Yamaguchi, quien sintetizó la Dihidroperezona ²⁰ a partir de la condensación del β -cetoéster XIV con el bromuro de isopentilo (XV), seguido por hidrólisis alcalina para generar una cetona aromática XVI, que por tratamiento con el reactivo de Grignard del yoduro de metilo y posterior deshidratación e hidrogenación produce la cadena lateral de la Dihidroperezona XVII. La oxidación fue realizada por desmetoxilación con ácido yodhídrico y posteriormente por reacciones sucesivas de Gattermann y de Dakin se

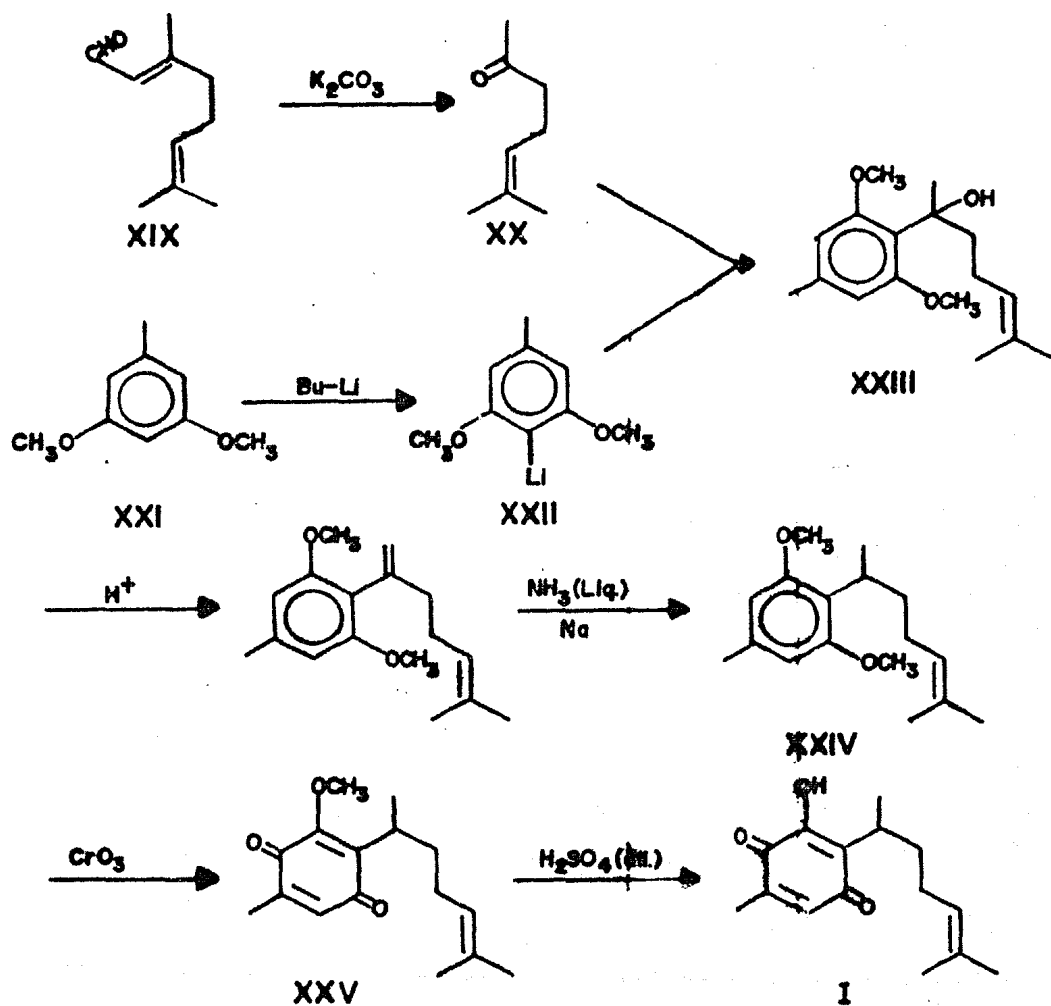
obtuvo así la dihidroquinona XVIII.



Esquema 4. Síntesis de Dihidroperezona llevada a cabo por Yamaguchi.

Sin embargo, como se demostró posteriormente, la estructura de la Perezona propuesta por Kögl y Boer era incorrecta. En 1965 F. Walls, E. Cortés y M. Salmon²¹ deducen fácilmente la estructura correcta de su espectro de resonancia magnética protónica (r.m.p.), en el que se observa un acoplamiento de 1.8 Hz. entre la señal doble originada por el metilo quinónico en 2 ppm y la señal cuádruple debida al protón vinílico que aparece a 6.25 ppm. La magnitud de este acoplamiento es característico de un grupo metilo y un protón localizados en la misma doble ligadura.

La evidencia definitiva fue obtenida por la síntesis total²¹ (Esquema 5). El tratamiento del citral XIX con carbonato de potasio produce la metil-cetona XX, la cual se condensa con el derivado organolitado XXI' del 3,5-dimetoxitolueno XXI para formar el alcohol terciario XXIII. La deshidratación de este, al cromatografiarse en sílice, conduce a la insaturación correspondiente, que seguida la reducción en amoníaco líquido en presencia de sodio metálico produce un compuesto aromático XXIV que ya tiene la cadena lateral completa de la Perezona. Posteriormente, la oxidación con trióxido de cromo conduce a la Metoxiperezona XXV, que por tratamiento con ácido sulfúrico diluido genera la (±)-Perezona (I), aunque con un rendimiento global sumamente bajo.

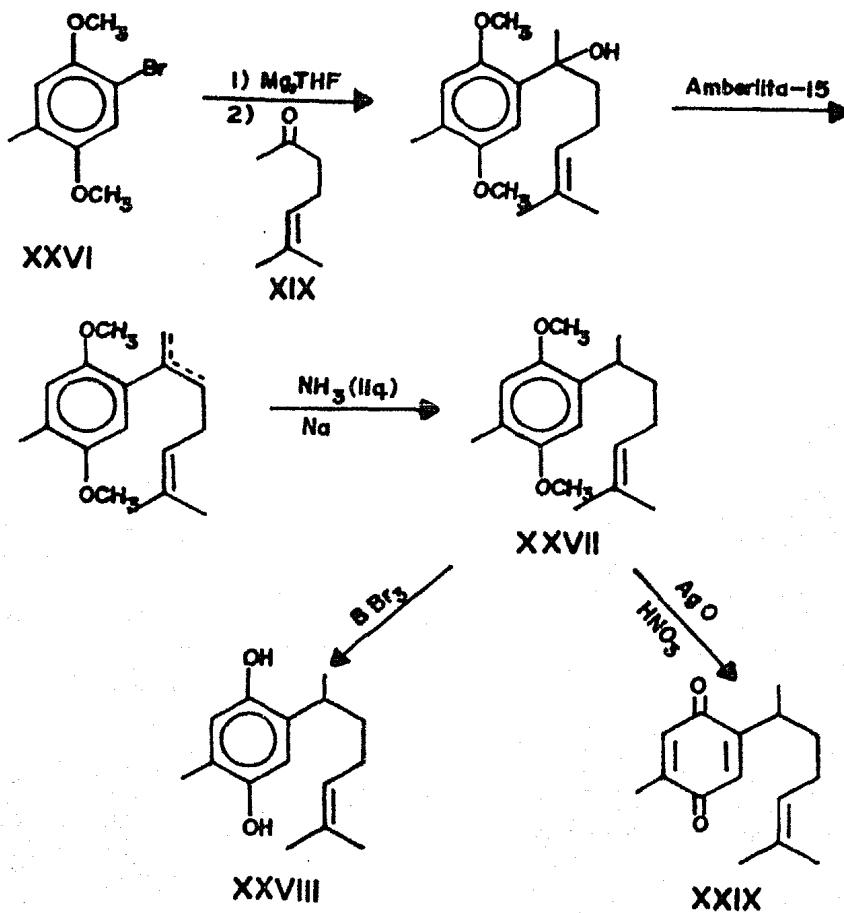


Esquema 5. Síntesis de Perezona llevada a cabo por E. Cortés, Salmón y Walls.

2.2.- GENERALIDADES

Otros compuestos que presentan el esqueleto base de la Perezona han sido aislado de fuentes naturales y obtenido por rutas sintéticas como la Curcuquinona (XXIX) y su dihidroderivado XXVIII, que se han aislado del coral Pseudoterogorgia rigida²² y sintetizado recientemente por I. H. Sánchez, C. Lemini y P. Joseph-Nathan²³, por una ruta corta y de alto rendimiento. La importancia farmacológica que presentan estos compuestos, estriba en su actividad bactericida contra Staphilococcus aureus y Vibrio anguillarum²².

La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo por medio del intermediario éter dimetílico de (±)-Curcuhidroquinona (XXVII), el cual fue sintetizado en tres pasos a partir del 1-bromo-2,5-dimetoxi-4-metilbenceno (XXVI)²⁴, con un rendimiento total de 77% (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de la (+)-Curcuhidroquinona y (+)-Curcuiquinona llevada a cabo por I. Sánchez, P. Joseph-Nathan y C. Lemimi.

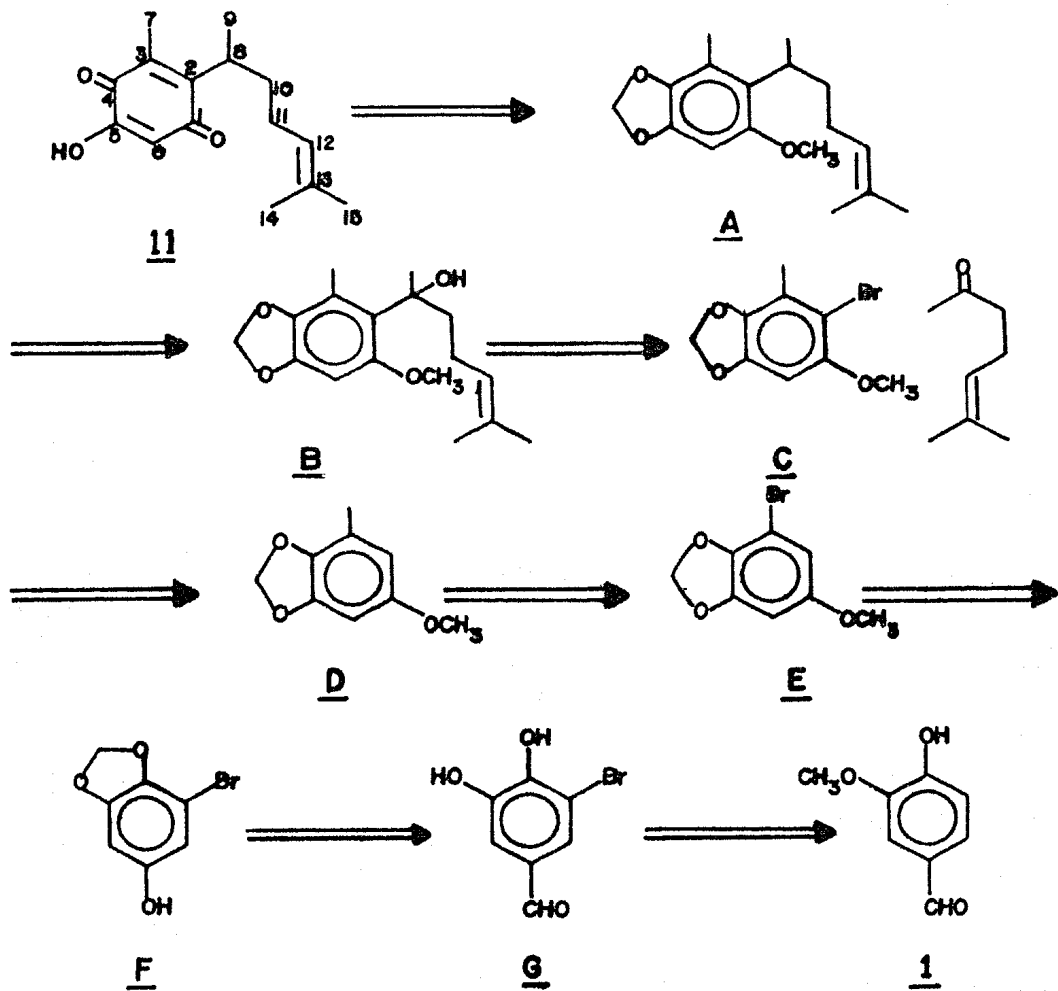
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por lo expuesto anteriormente podemos observar la importancia que tiene el seguir desarrollando compuestos sintéticos análogos a la Perezona y en general a las quinonas sesquiterpénicas, por medio de síntesis cortas y de alto rendimiento.

El problema radica en desarrollar la síntesis del isómero 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-hidroxi-1,4-benzoquinona (11) de la Perezona. Para llevarla a cabo se realizó el siguiente Análisis Antitético (Esquema 7).

Se observa en el Esquema 7 que el compuesto 11, objetivo de nuestra síntesis, podría provenir del compuesto aromático A que por medio de una oxidación selectiva con óxido de plata (II) daría la hidroxiquinona correspondiente. Este intermediario A podría provenir de la deoxigenación del intermediario B, a su vez obtenido de la reacción de Grignard de el compuesto 6-bromo-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno B con la 6-metil-5-hepten-2-ona (producto comercial). Para la construcción de C se observó que era necesario bromar selectivamente en la posición 6 de D, para que se llevara a cabo la reacción de alquilación en la posición deseada. A su vez, este intermediario D contiene otro sustituyente alquílico "metilo" que podría provenir de una sustitución de bromo por el metilo, mediante la reacción del 5-bromo-3,4-metilédioxianisol E con metil litio-yoduro de metilo, resultando el intermediario D metilado. Posteriormente

el éster metílico en posición 1 puede provenir del fenol correspondiente F que mediante una O-alkilación con sulfato de dimetilo en acetona daría el intermediario E; el fenol F se generaría de un aldehído por medio de una oxidación de Baeyer-Villiger e hidrólisis del formiato formado para dar el fenol F. La formación de metilación del catecol G, usando dibromometano como agente alkilante y un catalizador de intercambio de fases. Por último, el compuesto del cual partiremos es la "vainillina"⁽¹⁾ que reúne las características funcionales necesarias para que mediante transformaciones consecuentes origine el compuesto aromático deseado y así la hidroxiquinona correspondiente. Además la vainillina es un producto disponible en el comercio.

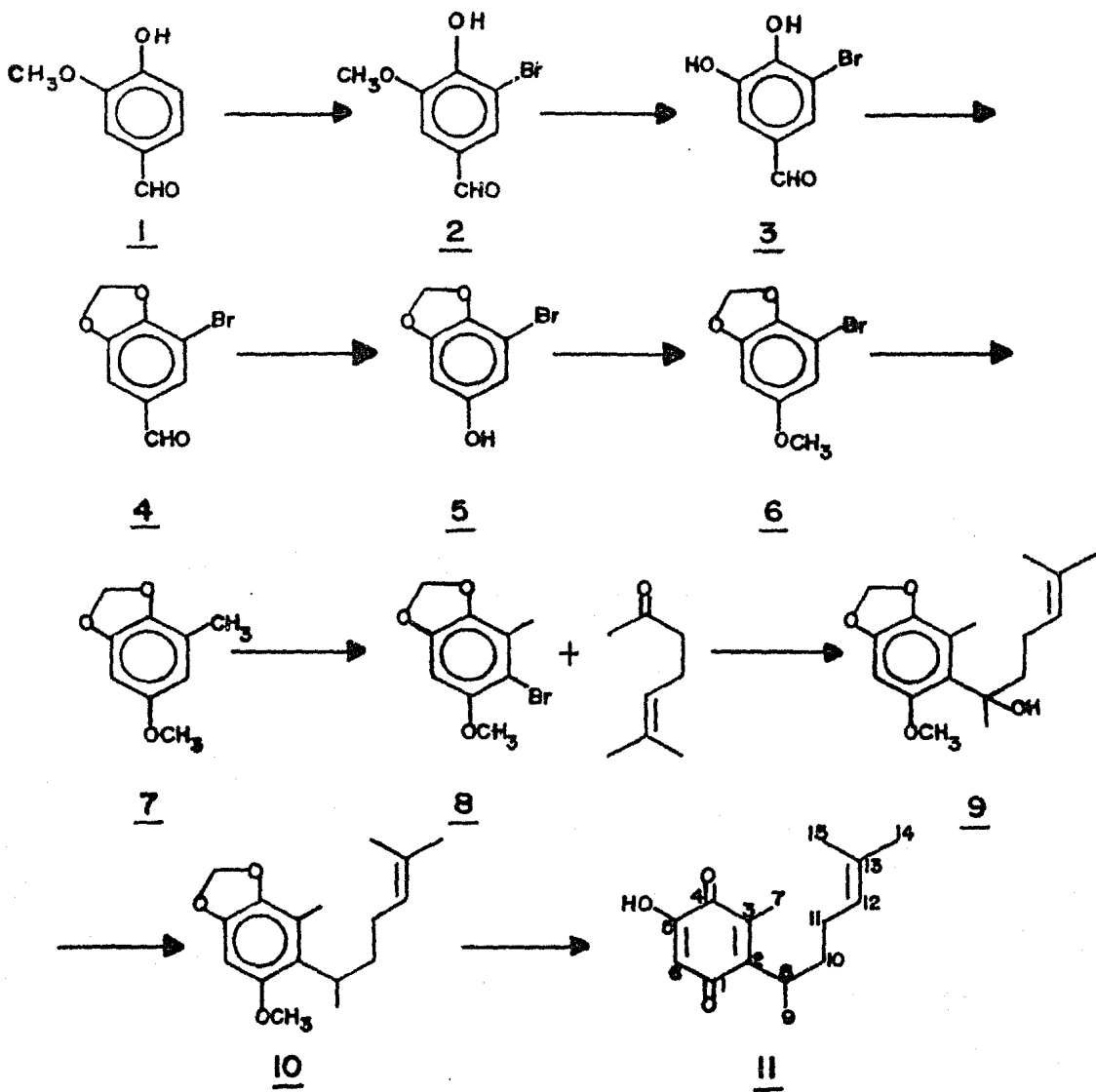


Esquema 7. Análisis Antitético propuesto para la formación de la (+/-)-Isoperezona.

4.- OBJETIVOS

Los objetivos que se persiguen en este trabajo son:

- 1) Efectuar la síntesis de 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-hidroxi-1,4-benzoquinona, por medio de las reacciones que se muestran en el Esquema 8.
- 2) Analizar las características espectroscópicas de los compuestos intermediarios sintetizados y de la (+)-Isoperezona misma.



Esquema 8. Síntesis propuesta de la 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-hidroxi-1,4-benzoquinona (Isoperezona 11).

5.- HIPOTESIS

La hipótesis de trabajo, basada en el Análisis Antitético del Esquema 7, se encuentra representada en el Esquema 8, que muestra las reacciones a llevar a cabo para la transformación de la vainillina (1) en la (+)-Isoperezona (11), objetivo inicial del proyecto presente.

6.- MATERIAL Y METODOS

6.1.- Material

6.1.1 Material de vidrio como: matraces de bola de boca esmerilada, matraces erlenmeyer, matraces kitasato, vasos de precipitado, embudos de separación, embudos de filtración rápida, pipetas, etc. (de diferentes capacidades).

6.1.2 Equipo de Laboratorio:

- Equipo de destilación Kugelrohr Büchi KR.
- Evaporador rotatorio Büchi.
- Lámpara de luz UV SL-25.
- Aparato para determinar punto de fusión Koffler.
- Balanza analítica.
- Espectrómetros para determinar espectros de resonancia magnética protonica, ultravioleta e infrarrojo.
- Espectrómetros para determinar los espectros de masas.

6.1.3 Reactivos:

- Bromo
- Tricloruro de Aluminio.
- Piridina.
- Acido Acético.
- Acido Clorhídrico

- Sulfato de sodio anhidro.
- Dibromometano.
- Hidróxido de sodio.
- Acido m-cloroperbenzoico.
- Bicarbonato de sodio.
- Carbonato de potasio.
- Sulfato de dimetilo.
- Metil litio.
- Yoduro de metilo.
- Magnesio.
- Trietil silano.
- Eterato de trifluoruro de Boro.
- Oxido de plata (II)
- Acido nítrico.

6.2.- Métodos de purificación e identificación

- 6.2.1 Cromatografía en columna usando como absorbente gel de sílice y como eluyentes una mezcla de disolventes de baja polaridad para separar los compuestos obtenidos. Se reúnen las fracciones que contengan aquel compuesto con R_f semejante, según cc_f y se aísla al eliminar el disolvente utilizado para eluir, en la columna.
- 6.2.2 Cromatografía en capa preparativa (cc_f) usando como absorbente gel de sílice y un sistema de eluyentes

que permita la separación deseada. Una vez corridas las placas de cromatografía se cortan las bandas y se extraen con un disolvente adecuado que tenga bajo punto de ebullición.

- 6.2.3 Espectroscopía infrarroja (i.r.); útil para determinar la presencia de grupos funcionales de las moléculas en cuestión, mediante la presencia (o la ausencia) de bandas de absorción a longitudes de onda características ^{25,26}.
- 6.2.4 Espectroscopía de resonancia magnética protónica (r.m.p.); útil para determinar el diferente tipo de protones que presenta una molécula los cuales dependen del campo magnético que les rodea, así da información de la estructura de la molécula ^{25,27}.
- 6.2.5 Espectroscopía de ultravioleta (uv); determina la conjugación entre dos o más dobles enlaces, anillos aromáticos. Nos determina los máximos de absorción y los coeficientes de extinción molecular de algunos grupos funcionales aislados (este espectro se encuentra limitado en gran parte para sistemas insaturados) ²⁴.
- 6.2.6 Espectrometría de masas (e.m.); útil para determinar el peso molecular y la fórmula molecular, por medio de la ionización producida por impacto electrónico, removiendo un electrón de las capas más

externas de la molécula original ^{25,28}.

6.2.7 Constantes físicas (punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad, etc.) como parte de la caracterización de los compuestos.

7.- D E S A R R O L L O

7.1.- Consideraciones previas

- Cromatografía en capa preparativa (c.c.f.) se desarrolló en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF 254, de dimensiones 20 X 100 cm. ó 20 X 20 cm. según el caso. En el revelado de las sustancias en las placas se usó una lámpara UV SL-25, para las sustancias que absorban en el UV y como reveladores vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30% seguida de calentamiento.
- Cromatografía en columna se empleó como absorbente sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) o alúmina neutra Merck 90.
- La purificación de compuestos líquidos a escala semimicro se llevó a cabo por destilación en un aparato Kugelrohr Büchi tipo KR.
- Los espectros de infrarrojo, se realizaron en espectrómetros Perkin Elmer 337 y 559 B de doble haz, empleando pastillas de KBr para sólidos y película para líquidos, con aire como referencia.
- Los espectros de resonancia magnética protónica, se determinaron en los espectrómetros Hitachi Perkin Elmer R-24-B y Varian EM-390, en $CDCl_3$, con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), empleando el parámetro δ .

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-A.

- Los espectros de ultravioleta, se determinaron en un espectrómetro Perkin-Elmer 552 en solución metanólica.
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y no están corregidos.

Símbolos empleados para la multiplicidad de las señales en resonancia magnética protónica (r.m.p.):

s = singulete; d = doblete; m = múltiplete; s. ancha = señal ancha; sex. = sextuplete.

7.2.- PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

5-Bromovainillina (2)

Una suspensión de 15.2 g. (0.1 moles) de vainillina (1) en 30 ml. de ácido acético se calentó con agitación magnética hasta completa disolución; posteriormente la solución se enfrió a 0°C y se agregó lentamente una solución de 5.4 ml. (16.84 g, 0.105 moles) de bromo en 20 ml. de ácido acético, formándose un precipitado color naranja. Terminada la adición se agregaron 100 ml. de agua fría. Se obtuvieron 22.57 g. (0.098 moles, 97%) de 2, en forma de cristales blancos, con p.f. = 163-165°C (Etanol).

i.r. (KBr) ν máx. 3300 (ArOH), 3080, 3005 (Ar-H), 2840 (Ar-O-CH₃), 2740 (CO-H), 1660 (HC=O), 1585, 1500 (C=C en Ar), 1285 (=C-O-CH₃) y 670 cm⁻¹ (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H; CH=O), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₂), 7.32 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₂), 6.50 (m, 1H; Ar-OH) y 3.97 ppm (s, 3H; O-CH₃).

5-Bromoprotocatecualdehído (3)

A una solución de 20 g. (0.086 moles de 2 en 200 ml. de cloruro de metileno seco, se adicionaron 12.7 g. (0.095 moles) de tricloruro de aluminio anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente y se agregó lentamente 30.7 ml. (0.38

moles) de piridina; al terminar la adición esta mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas., después se enfrió a 0°C e hidrolizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% hasta pH ácido. Se extrajo con acetato de etilo (5 X 300 ml.), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, para dar lugar a 18 g. (0.083 moles, 96%) de 3 como un sólido amarillo con p.f. = 223-224°C (Etanol).

i.r. (KBr) ν máx. 3420 (Ar-OH), 3060 (Ar-H), 2700 (CO-H), 1650 (HC=O), 1595, 1570 (C=C en Ar) y 590 cm^{-1} (Ar-Br).

n.m.p. (CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H; $\underline{\text{CH=O}}$), 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_6$), 7.24 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_2$) y 3.50 ppm (s. ancha, 2H; 2Ar- $\underline{\text{OH}}$).

5-Bromo-3,4-metiléndioxibenzaldehído (4)

Una solución de 9.7 ml. (0.13 moles) de dibromometano y 46 ml. de sulfóxido de dimetilo, bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó y agitó a una temperatura de 40-45°C; a esta temperatura se agregaron cada 60 minutos porciones de 1 g. de 3 y 0.92 g. de hidróxido de sodio, simultáneamente, hasta completar 5 g. (0.023 moles) de 3 y 4.6 g. (0.115 moles) de hidróxido de sodio. Al terminar la adición se continuó el calentamiento por 85 minutos, tiempo en que se completó la reacción. Se enfrió a 0°C y se agregaron 70 ml. de agua, se extrajo con acetato de etilo (5 X 150 ml.), los extractos orgánicos

se juntaron y lavaron con agua (2 X 350 ml.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (90:10) para dar lugar a 2.8 g. (0.012 moles, 53%) de 4 como un sólido cristalino blanco, con p.f. = 120-121°C (Acetato de etilo-Hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3080, 3060 (Ar-H), 2740 (CO-H), 1690 (HC=O) 1600, 1500 (C=C en Ar), 930 (-O-CH₂-O) y 660 cm⁻¹ (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H; CH=O), 7.52 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₆) 7.23 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₂) y 6.15 ppm (s, 2H; -O-CH₂-O).

E.M. e/m (%): 228.1 (M⁺, 85.9), 230 (M+2, 82.3), 227 (M-1, 95.8), 229 (100), 199 (21.8), 201 (19).

5-Bromo-3,4-metilendioxi-fenol (5)

A 5 g. (0.021 moles) de 4 en 200 ml. de cloroformo seco, se adicionaron 11.3 g. (0.065 moles) de ácido-m-cloroperbenzoico, la solución se calentó a reflujo y con agitación magnética durante 90 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio (2 X 100 ml.), luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 X 100 ml.) y por último con agua (1 X 100 ml.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el

disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo (90:10) como eluyente, para obtener 4.4 g. de 5 (0.02 moles, 93%) como un sólido cristalino blanco con p.f. = 95-96°C (Cloroformo-Hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3400, 3200 (Ar-OH), 3080 (Ar-H), 1625, 1500 (C=C en Ar), 930 (-O-CH₂-O-) y 610 cm⁻¹ (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.42 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₆), 6.32 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₂), 5.95 (s, 2H; -O-CH₂-O-) y 4.84 ppm (s, 1H; Ar-OH).

E.M. e/m (%): 216.3 (M⁺, 96.8), 218.2 (M+2, 100), 215.2 (63.5), 217.2 (71.5).

5-Bromo-3,4-metilendioxisol (6)

A una solución de 5 g. (0.023 moles) de 5 y 200 ml. de acetona se adicionaron 15.92 g. (0.115 moles) de carbonato de potasio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se agregaron 5.46 ml. (0.0575 moles) de sulfato de dimetilo y se continuó la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, luego se agregaron 125 ml. de agua y se extrajo con cloroformo (4 X 100 ml.); los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por último se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo al purificarse por cromatografía en columna usando hexa

no-acetato de etilo (95:5) como eluyente dió lugar a 4.92 g. (0.021 moles, 93%) de 6 como un sólido cristalino blanco con p.f. = 48-49° C (Cloroformo-Hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3000 (Ar-H), 2830 (Ar-O-CH₃), 1610, 1495 (C=C en Ar), 1200 (=C-O-C), 925 (-O-CH₂-O-) y 650 cm⁻¹ (Ar-Br).

n.m.p. (CDCl₃) δ 6.43 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₆), 6.37 (d, J=2.5 Hz 1H; Ar-H₂), 5.95 (s, 2H; -O-CH₂-O-) y 3.73 ppm (s, 3H; -OCH₃).

E.M. e/m (%): 230 (M⁺, 100), 232 (M+2, 97.8), 215 (71.5), 217 (71.5), 185 (34), 187 (35).

2,3-Metiléndioxi-5-metoxitolueno (7)

Una solución de 2.31 g. (0.01 moles) de 6 en 25 ml. éter anhidro se enfrió a 0°C, entonces se agregó lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno a 10.6 ml. (0.016 moles) de metil litio como una solución 1.5 M en éter etílico, se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. En seguida se adicionaron 2.74 ml. (0.044 moles) de yoduro de metilo y se continuó agitando por 60 minutos más. Al término de la reacción se agregaron 10 ml. de una solución saturada de cloruro de amonio, manteniendo la temperatura a 0°C y luego 15 ml. de agua; se extrajo con acetato de etilo (3 X 60 ml.), los extractos orgánicos de lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (1 X 70 ml.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido, al puri-

ficarse por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5), dió lugar a 1.5 g (0.009 moles, 91%) de 7 como un aceite amarillo pálido con punto de ebullición de 71-76°C / 3 mm. Hg.

i.r. (película) ν máx. 3000 (Ar-H), 2960 (Ar-CH₃), 2850 (Ar-O-CH₃) 1610, 1485 (C=C en Ar), 1190 (=C-O-CH₃) y 920 cm⁻¹ (-O-CH₂-O-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.31 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₆), 6.13 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H₄), 5.86 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 3.72 (s, 3H; -OCH₃) y 2.2 ppm (s, 3H; -CH₃).

E.M. e/m (%): 166.3 (M⁺, 79.7), 151.3 (100), 121.3 (43), 93.2 (43).

6-Bromo-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (8)

Una solución de 500 mg. (2.14 mmoles) de 7 en 10 ml. de cloroformo se agitó a temperatura ambiente y se adicionó lentamente una solución de 0.196 ml. (6.47 mmoles) de bromo en 5 ml. de cloroformo, se continuó agitando por 20 minutos adicionales. Posteriormente se agregaron 15 ml. de agua, separándose la fase orgánica. La acuosa se extrajo con cloroformo (3 X 20 ml.); se juntaron los extractos cloroformicos y se lavaron con una solución saturada de sulfito de sodio (1 X 50 ml.), luego con agua (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por c.c.f. con hexano-acetato de etilo (98:2) como eluyente para dar lugar a 664 mg. (3 mmoles,

90%) de 8 como un sólido blanco, con p.f. = 93-94°C (Cloroformo-Hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3000 (Ar-H), 2945 (Ar-CH₃), 2830 (Ar-O-CH₃) 1635, 1605, 1495 (C=C en Ar), 1210 (=C-O-C), 920 (-O-CH₂-O-) y 685 cm⁻¹ (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.41 (s, 1H; Ar-H), 5.90 (s, 2H; -O-CH₂-O-) 3.82 (s, 3H; -OCH₃) y 2.27 ppm (s, 3H; Ar-CH₃).

E.M. e/m (%): 244.1 (M⁺, 100), 246.1 (M+2, 91.7), 229 (71.5) 231 (71.5), 199 (19), 201 (25), 171 (10) y 173 (10.5).

6-(1-hidroxi-1,5-dimetil-4-hexenil)-2,3-metilendioxi-5-metoxitoluno (9)

500 mg. (2 mmoles) de 8 en 6 ml. de tetrahidrofurano anhidro y 72.9 mg. (3.1 mmoles) de magnesio, se calentaron a reflujo durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno; durante el reflujo se adicionaron 5 gotas de dibromoetano. Luego se enfrió a 0°C y se agregaron 0.44 ml. (378 mg, 3 mmoles), de 6-metil-5-heptén-2-ona y se calentó a reflujo por un periodo adicional de 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionaron 10 ml. de una solución saturada de cloruro de amonio y luego 4 ml. de agua; se extrajo con acetato de etilo (4 X 30 ml.), los extractos se juntaron y se lavaron con agua (1 X 50 ml.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por último se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo así obtenido, después de purificarse por cro

matografía en columna con hexano-acetato de etilo (90:10) como eluyente, dió lugar a 380 mg. (1.3 mmoles, 65%) de 9 como un aceite amarillo claro.

6-(1,5-dimetil-4-hexenil)-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (10)

A 346.7 mg. (1.18 mmoles) de 9 en 10 ml. de diclorometano, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se agregaron 0.226 ml. (165 mg, 1.4 mmoles) de trietil silano, la solución se enfrió a -78°C y se adicionaron lentamente a 0.218 ml. (250 mg, 1.77 mmoles) de éterato de trifluoruro de boro y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Después se agregó bicarbonato de sodio sólido y luego 10 ml. de agua; la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 X 30 ml.), se mezclaron los extractos y se lavaron con agua (1 X 50 ml.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna con hexano-acetato de etilo (99:1) como eluyente, proporcionó 192 mg. de 10 (1 mmol, 59%) como un líquido amarillo claro.

i.r. (película) ν máx. 2940 (Ar-CH₂), 2860 (Ar-O-CH₃), 1630 (C=C), 1610 (C=C en Ar), 1190 (=C-O-C), 930 (-O-CH₂-O-) y 810 cm⁻¹ (C=C-H).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.35 (s, 1H; Ar-H), 5.83 (s, 2H; -O-CH₂-O) 5.06 (m, 1H; -CH=C), 3.7 (s, 3H; -OCH₃), 2.94 (m, 1H; Ar-CH-CH₃), 2.12

(s, 3H; Ar-CH₃), 1.78 (m, 4H; -CH₂-CH₂-), 1.64 (s, 3H; =C-CH₃),
CH₃

1.48 (s, 3H; =C-CH₃) y 1.21 ppm (d, J=7 Hz, 3H; CH₃-CH).
CH₃

E.M. e/m (%): 276.5 (M⁺, 33.1), 193.3 (100), 178.3 (32.8).

4-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-metoxi-1,2-benzoquinona (11')

Se observó experimentalmente que las condiciones de oxidación efectuadas con la intención de obtener la Isoperezona (11) a partir del derivado 10 condujeron realmente al isómero *o*-quinóide 11'.

19.3 mg. (0.1 mmol) de 10 en 4 ml. de dioxano se agitaron magnéticamente y se agregaron 210 mg. (2 mmoles) de óxido de plata (II); después se adicionó lentamente 0.51 ml. de ácido nítrico 7 N y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Posteriormente se agregaron 5 ml. de agua y se extrajo con cloroformo (4 X 25 ml.), se lavaron los extractos orgánicos con una solución saturada de cloruro de sodio (1 X 20 ml.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en c.c.f. desarrollada con hexano-acetato de etilo (80:20) para dar lugar a 39 mg. (0.14 mmol, 21%) de un aceite café obscuro.

El derivado 11' se caracterizó ampliamente por sus datos espectroscópicos:

i.r. (pellicula) \downarrow máx. 2960 ($-\text{CH}_3$), 2860 ($-\text{O}-\text{CH}_3$), 1655 ($\text{C}=\text{O}$ en *o*-quinona), 1615 ($\text{C}=\text{C}$), 1570 ($-\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$) y 1230 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}-$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 5.65 (δ , 1H; C_6-H), 5.05 (m, 1H; $\text{CH}=\text{C}$), 3.84 (δ , 3H; $-\text{OCH}_3$), 3.05 (δ_{ex} , $J=7 \text{ Hz}$, 1H; C_8-H), 2.00 (s, 3H; C_7), 1.78 (m, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.65 y 1.50 (2s, 6H; $=\text{C}-\text{CH}_3$) y 1.23 ppm (d, CH_3), $J=7 \text{ Hz}$, 3H; $\text{CH}-\text{CH}_3$).

E.M. ϵ/m (%): 262 (M^+ , 1.8), 69.2 (56.3), 55.2 (51.6), 43.2 (100), 41.2 (82.3).

U.V. \downarrow máx. ($\log \epsilon$) 207 nm (4.9).

8.- D I S C U S I O N

La introducción de el bromo sobre la vainillina (1), se realizó vía las condiciones reportadas ²⁹, que consisten en el tratamiento de la vainillina (1) con bromo en ácido acético a 0°C. se obtuvo la 5-bromovainillina (2), en forma de cristales blancos con p.f. de 163-165°C (etanol) y en un 96% de rendimiento.

Su espectro de i.r. muestra en 3300 la banda correspondiente al enlace del oxhidrilo fenólico, en 2840 el alargamiento C-H del metoxilo aromático, en 1660 una banda debida a la vibración del C=O del aldehído y en 670 cm^{-1} la correspondiente a la vibración del enlace C-Br. En r.m.p. se observa en δ 9.73 un singulete que integra para un protón que corresponde al protón del aldehído, en 7.60 se aprecia un doblete que integra para un protón con una constante de acoplamiento $J=2.5$ Hz que corresponde al protón en la posición 6 del anillo aromático, en 7.32 otro doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento $J=2.5$ Hz señal, asignada al protón en la posición 2 del anillo aromático; en 6.50 una señal ancha que integra para un protón (intercambiable con D_2O) que corresponde al protón del oxhidrilo fenólico y en 3.97 ppm aparece un singulete que integra para tres protones y que corresponde a los protones del metoxilo.

A continuación se procedió a realizar la ruptura del éter metílico que originaría consecuentemente al catecol 3.

Existen en la literatura diferentes métodos para la ruptura de éteres alquílicos o-hidroxifenílicos, que consisten en el tratamiento con halogenuros de ácido³⁰, pentacloruro de fósforo³¹, pero con rendimientos menores del 50%; un método simple, con altos rendimientos y buena pureza del producto implica el uso de tricloruro de aluminio en presencia de piridina³² a reflujo de cloruro de metileno; al someter el éter metílico 2 a estas condiciones se obtuvo el 5-bromoprotocatecualdehído (3) en forma de un sólido amarillo con punto de fusión de 223-224°C (etanol) en un 96% de rendimiento.

Su espectro de i.r. muestra en 3420 la absorción debida al enlace O-H fenólico y en 1650 cm^{-1} aparece la banda debida al alargamiento del enlace C=O del aldehído. En r.m.p. no aparece la señal en δ 3.97 debida a los 3 protones del metoxilo aromático en cambio presenta en 3.50 ppm una señal ancha que integra para dos protones (intercambiable con D_2O) y que corresponde a los dos hidrógenos de los oxhidrilos fenólicos.

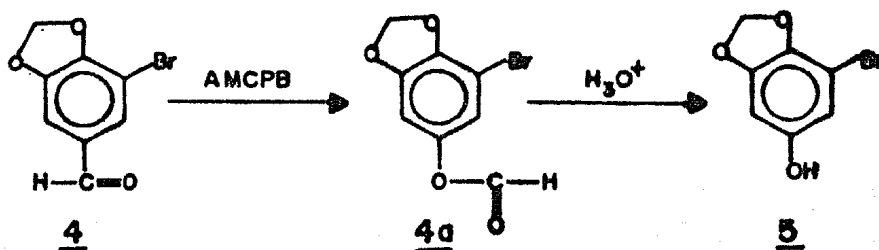
Los catalizadores de transferencia de fases han sido muy usados en reacciones de alquilación³³, ya que este tipo de reacciones tiene la ventaja de que no son necesarias condiciones anhidras. El catecol 3 se sometió a la reacción de metilación usando como catalizador de transferencia de fase al bromuro de trietilmetilamonio (adógeno 464), sosa acuosa y dibromo metano como agentes alquilante. De esta manera el 5-bromo-3,4-metilendioxi-benzaldehído

(4) se obtuvo como un sólido cristalino con punto de fusión de 120-121°C (acetato de etilo-hexano) en un rendimiento del 27%.

Debido a los problemas para aislar el producto y a los bajos rendimientos obtenidos, se decidió probar otro sistema para la O-alkilación; Cornforth³⁴ reporta la metilación de catecoles utilizando hidróxido de sodio y cloruro de metileno como agente alquilante en sulfóxido de dimetilo. En nuestro caso se hizo una modificación al usar dibromo metano como agente alquilante; se obtuvo el 5-bromo-3,4-metilendioxi-benzaldehído (4) en un rendimiento de 53%. Su espectro de i.r. presenta en 1690 la banda debida al enlace C=O del aldehído y en 930 cm^{-1} aparece la vibración del enlace -O-CH₂-O del metilendioxi. En r.m.p. no se observa la señal en δ 3.44 correspondiente a los protones de los oxhidrilos fenólicos y en cambio se aprecia en 6.15 ppm la debida al metilendioxi. En el espectro de masas se mostro el ion molecular en 228 con un 85.9% de abundancia.

El siguiente paso consistió en la transformación del benzaldehído 4 al correspondiente derivado fenólico 5, esto se logró al someter el 5-bromo-3,4-metilendioxi-benzaldehído (4) a las condiciones de reacción de Baeyer Villiger³⁵, utilizando ácido m-cloroperbenzoico en cloroformo a reflujo para obtener el formiato intermedio 4a y posteriormente al hidrolizarlo en medio ácido, dió lugar al 5-bromo-3,4-metilendioxi-fenol (5), que se presentó en forma de sólido blanco con punto de fusión de 95-96°C (cloroformo-hexano) y en

93% de rendimiento.



El espectro de i.r. se observa en 3400 cm^{-1} la banda debida a la vibración del enlace O-H fenólico y la desaparición de la señal en 1690 cm^{-1} del enlace C=O del aldehído precursor. En r.m.p. no se observa la señal en δ 9.8 debida al protón del aldehído; presenta en cambio una señal ancha centrada en 4.84 ppm que integra para un protón y que se asignó al protón del oxhidrilo fenólico. En el espectro de masas se mostró el ion molecular en 216 con un 96.8% de abundancia.

A continuación la protección del fenol **5** mediante su éter metílico³⁶, se llevó a cabo al hacerlo reaccionar con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio en acetona, a temperatura ambiente; se obtuvo el 5-bromo-3,4-metilendioxi-anisol (**6**) con un sólido cristalino con punto de fusión de $48-49^\circ\text{C}$ (cloroformo-hexano) y en un

rendimiento de 92%. Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda del oxhidrilo (anteriormente en 3400 cm^{-1}) y en 1200 cm^{-1} la banda debida a la vibración del enlace C-O del metoxilo. En r.m.p. desaparece la señal en δ 4.84 originada por el protón del oxhidrilo, en cambio presenta en 3.73 ppm un singulete que integra para 3 protones y se asignó a los protones del metoxilo. En el espectro de masas se mostró el ion molecular en 230 con un 100% de abundancia.

Uno de los sustituyentes alquílicos del O-metil sesamol es el metilo; su introducción se logró al hacer reaccionar³⁷ el 5-bromo-3,4-metilendioxi-anisol (6) con metil litio (para efectuar el intercambio metal-halógeno), en éter a 0°C y yoduro de metilo como agente alquilante, obteniéndose el 2,3-metilendioxi-5-metoxitolueno (7) como un aceite amarillo con un punto de ebullición de $71-76^\circ\text{C}/3\text{ mmHg.}$ y en un rendimiento del 90%. En el espectro de i.r. aparece en 2960 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración Ar-CH₃. La caracterización más útil fue por su espectro de r.m.p., donde aparece en δ 2.2 una señal simple que integra para 3 protones, debida a los protones del metilo aromático. En su espectro de masas se observa el ion molecular a 166 con un 79.7% de abundancia.

La cadena hidrocarbonada de ocho átomos de carbono es el otro sustituyente alquílico del anillo aromático; para su introducción se utilizó la 6-metil-5-heptén-2-ona. Para que esta adición se llevara a cabo en la posición deseada (C-6) fue necesario someter a

bromación el 2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (7) con bromo en cloroformo, obteniéndose así el 6-bromo-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (8) como un sólido blanco con punto de fusión de 93-94°C (cloroformo-hexano) con un rendimiento del 90%. En su espectro de i.r. aparece a 685 cm^{-1} la banda debida al C-Br. En r.m.p. desaparece la señal doble originada por el protón de la posición 6 (δ 6.31) y solamente aparece un singulete en 6.4 ppm del protón de la posición 4 del anillo aromático. En su espectro de masas se observa el ion molecular a 244 con un 100% de abundancia.

Posteriormente se llevó a cabo la alquilación, formando previamente el reactivo de Grignard necesario con magnesio y el 6-bromo-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (8) en tetrahidrofurano y adicionando en seguida la cetona 6-metil-5-heptén-2-ona. Un reflujó de 75 minutos condujo al 6-(1-hidroxi-1,5-dimetil-4-hexenil)-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (9) como un aceite amarillo con un rendimiento de 65%. Debido a su inestabilidad no se realizó su purificación.

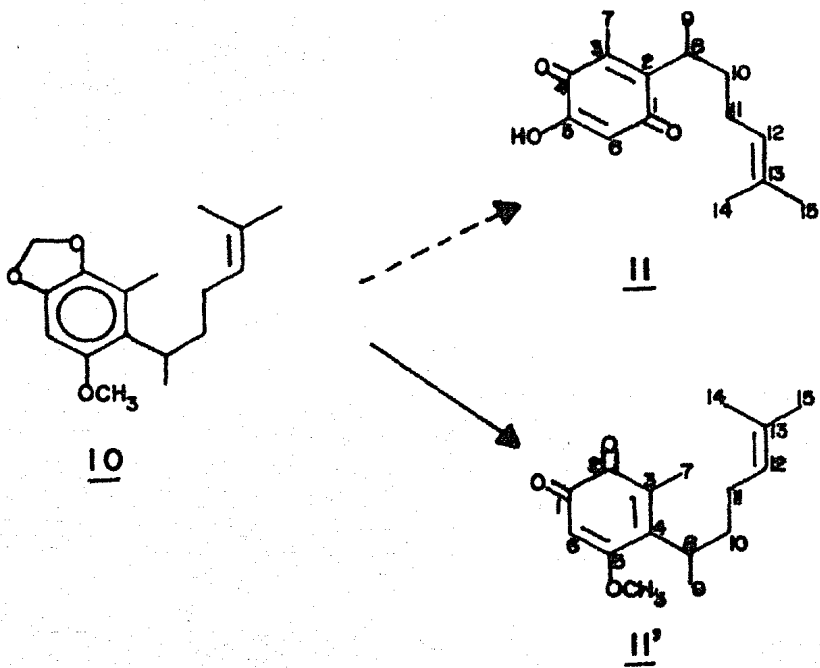
El siguiente paso consistió en la eliminación del oxhidrilo benílico para la obtención de la cadena hidrocarbonada requerida. Se realizó en un sólo paso mediante el uso del sistema reductor formado por trietil silano y éterato de trifluoruro de boro, en cloruro de metileno a -78°C; esta transformación implica la interacción reductiva del organosilano sobre una especie de tipo ion carbonio benílico, generado por la activación del ácido de Lewis

tituido; el último paso consistía en el desenmascaramiento del 0-metil sesamol 10.

Krauss⁴⁰ reporta una ruta flexible y eficiente para obtener hidroxiquinonas sustituidas usando óxido de plata (11) en ácido nítrico 6 N. Este procedimiento de oxidación, desarrollado por Rapoport⁴¹, es extremadamente suave y selectivo.

Como se dijo en la parte experimental, al aplicar el método de oxidación de Rapoport al derivado 10, se obtuvo la o-quinona 11' en lugar de su isómero esperado, la Isoperezona (11).

El problema que se nos presentó con la reacción de oxidación del 6-(1,5-dimetil-4-hexenil)-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (10) fue que las condiciones a que se sometió no fueron suficientes para desproteger el éter metílico y formar la p-quinona hidroxilada deseada. Probablemente se requieran condiciones nucleofílicas más drásticas o el uso de ácidos apróticos fuertes. La posible causa para que los resultados no fueran los esperados es el gran efecto estérico que produce la cadena hidrocarbonada de 8 átomos de carbono, que impide el ataque del ácido sobre el metoxilo vecino, obteniéndose así la 4-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-metoxi-1,2-benzoquinona (11'), en lugar de la 1,4-benzoquinona más estable, 11.



Como antecedente a esta observación, obtenida en nuestro laboratorio, Denishesky⁴² reporta recientemente la obtención de p-quinonas metoxilados y sus isómeros correspondientes, las o-quinonas, en una relación de 3:2 respectivamente, cuando trata 1,2,4-trimetoxibencenos con óxido de plata y ácido nítrico.

El tratamiento de 6-(1,5-dimetil-4-hexenil)-2,3-metiléndioxi-5-metoxitolueno (**10**), con óxido de plata (II), ácido nítrico 6 N

en dioxano y a temperatura ambiente condujo a la (+)-0-metil isoperezona, como un aceite café oscuro con un rendimiento del 21%.

En su espectro de i.r. muestra en 2860 la banda debida a la extensión -O-CH₃, en 1655 la vibración o-quinoide, en 1615 la banda respectiva a la vibración del doble enlace en la cadena de 8 átomos de carbono, en 1570 la banda que indica el doble enlace conjugado del sistema o-quinoide y en 1230 cm⁻¹ la banda que indica el enlace =C-O-C del metoxilo. En su espectro de r.m.p. aparece a δ 5.65 una señal simple que se asignó al protón vinílico del anillo quinoide, una señal múltiple a 5.05 asignada al hidrógeno olefínico de la cadena, otra señal simple a 3.84 debida a los protones del metoxilo del anillo quinoide (integra para 3 protones), una señal sextuple en 3.05 con una constante de acoplamiento igual a 7 Hz. y que se atribuyó al protón metínico; también se observa un singulete en 2.00 que se asignó a los protones del metilo en el anillo quinoide y dos señales simples centradas en 1.65 y 1.50 debidas a los 6 protones de los metilos terminales de la cadena y una señal de 7 Hz. que integra para los 3 hidrógenos del metilo sobre el carbono de tipo bencílico. En su espectro de masas se observa el ion molecular a 262.5 con un 1.8% de abundancia que corresponde a la fórmula molecular de la (+)-0-metil isoperezona. (C₁₆H₂₂O₃).

9.- CONCLUSIONES

- 1.- Se realizó la primera síntesis total de un análogo estructural del metiléter de la perezona, específicamente la (-)-4-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metil-5-metoxi-1,2-benzoquinona.
- 2.- La ruta sintética desarrollada se basó en el Análisis antitético mostrado en el Esquema 7, que muestra a la isoperezona (II) como objetivo inicial.
- 3.- Los puntos claves de la síntesis llevada a cabo en este trabajo son:
 - a) La transformación de un compuesto fácilmente accesible como la "vainillina", en un derivado aromático polifuncionalizado relacionado con el esqueleto básico del sesamol (3,4-metiléndioxiifenol).
 - b) La introducción de la cadena lateral correcta mediante el uso de la 6-metil-5-heptén-2-ona, accesible a su vez por tratamiento básico del citral.
 - c) Oxidación del sistema aromático final a la o-quinona (II') mediante el empleo del óxido de plata (II) en medio ácido.

10.- P R O P U E S T A S

Dada la importancia reciente que han adquirido los estudios de dimerización y polimerización de derivados de quinonas sesquiterpénicas,* la o-quinona sintetizada en nuestro trabajo permitirá el efectuar investigaciones comparativas en cuanto a la naturaleza de los productos formados, estereoquímica, así como estudios espectroscópicos y posiblemente farmacológicos de los mismos.

* por medio de ácidos de Lewis como el trifluoruro de boro.

11.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Altamirano, La raíz de pipitzdhuac (Pereziae adnata) estudios histoquímicos, en Anales del Instituto Médico Nacional, Tomo VII. México p.18 (1905).
- 2.- P. Joseph-Nathan, Rev. Soc. Quím. México, 18, 5, 226 (1974).
- 3.- T. García, E. Domínguez y J. Romo, Bol. Inst. Quím., UNAM, 17, 16 (1965).
- 4.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González, E. García, H. Barrios and F. Walls, Tetrahedron, 30, 3461 (1974).
- 5.- P. Joseph-Nathan, E. García and V. Mendoza, Phytochemistry, 16, 1086 (1977).
- 6.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González and V. Mendoza; Phytochemistry, 11, 1803 (1972).
- 7.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral, M. Escobar and J. Romo, Tetrahedron, 22, 2387 (1966).
- 8.- P. Joseph-Nathan, J. Hidalgo and D. Abramo-Bruno, Phytochemistry, 17, 583 (1978).
- 9.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral and J. Romo, Tetrahedron Lett. 1577 (1965).

- 10.- M. Martínez, Las plantas medicinales de México, 5a. ed., Botas, p.258 (1969).
- 11.- a) Memorias VIII. Congreso Asociación Latinoamericana de Farmacología, México, D. F. p. 68 (1980)
b) Memorias V, Congreso Nacional de Farmacología, Puebla, Pue., p. 42 (1981).
c) Asociación Mexicana de Farmacología, Memorias VII, Congreso Nacional de Farmacología, Puerto Vallarta, Jalisco, p. 19 (1983).
- 12.- a) D.A. Archer and R.H. Thomson, Chem. Comm., 354 (1965).
b) E.R. Wagner, R.D. Moss and R.M. Brooker, Tetrahedron Lett. 4233 (1965).
- 13.- P Joseph-Nathan, V. Mendoza, E. García, Tetrahedron, 33, 1573 (1977).
- 14.- I.H. Sánchez, R. Vañez and R. Enriquez, J. Org. Chem., 13 2818 (1981).
- 15.- V. Mendoza y E. García, Rev. Soc. Quím. Méx., 25, 245 (1981).
- 16.- V. Mendoza, E. García y E. Pérez, Rev. Soc. Quím. Méx. 27, 230 (1985).
- 17.- Di Ciccio, R. A. Srivostova and B. I. Sahai, J. Natl. Cáncer Inst., 60, 553 (1978).

- 18.- Aboul-Enein, V. Hassam, S. Ibrahim and MM. Elsewedi, Eur. J. Med. Chem. China Ther, 13, 199 (1978).
- 19.- F. Kőgl and A.G. Boer, Rec. Trav. Chim, 54, 779 (1935).
- 20.- K. Yamaguchi, J. Pharm. Soc. Japan, 62, 491 ('1942).
- 21.- E. Cortés, M. Salmón y F. Walls, Bol. Inst. Quím. UNAM, Méxi co, 17, 19 (1965).
- 22.- Mc. Enroe and F. J. Fenical, Tetrahedron, 34, 1661 (1978)
- 23.- I. H. Sánchez, C. Lemini and P. Joseph-Nathan, J. Org. Chem. 46, 4666 (1971).
- 24.- D. Mchale, P. Mammalis, J. Green and S. Marcinkiewicz, J. Chem. Soc., 1600 (1958).
- 25.- M.R. Silvertein, Spectrometric Identification of Organic Com pounds, 4a. ed. John Wiley & Sons, U.S.A. (1981).
- 26.- K. Nakanishi, Infrared absorption Spectroscopy, 2a. ed. Hol- den-Day, San Francisco, Calif. (1977).
- 27.- P. Joseph-Nathan y E. Díaz, Introducción a la Resonancia Mag nética Nuclear, 1a. Ed., Limusa Wiley, S. A. México (1970).
- 28.- J. Seibl, Espectrometría de masas, 1a. ed. Alhambra, S. A., España (1983).
- 29.- H. D. Dakin, Am. Chem. Journal, 42, 493 (1909).

- 30.- R. Tiemann and W. Haarmann, Chem. Ber., 7, 608 (1874).
- 31.- K. Freudenberg and W Heel, Chem. Ber., 86, 190 (1953).
- 32.- G. R. Lange, J. Org. Chem., 27, 2047 (1962).
- 33.- A. B. Bashall and J. F. Collins, Tetrahedron Lett., 3489 (1975).
- 34.- W. Bonthron and J. W. Conforth, J. Chem. Soc. (C), 1202 (1969).
- 35.- M. G. Bylan and M. V. Sargent, J. Chem. Soc. Perkin I, 1351 (1974).
- 36.- B. Jackson, H. D. Locksley and F. Scheinmann, J. Chem. Soc. (C), 785 (1967).
- 37.- G. A. Kraus and J. O. Pezzanite, J. Org. Chem., 44, 2480 (1979).
- 38.- G. Adlington, M. Organopoulos and J. L. Fry, Tetrahedron Lett., 2955 (1976).
- 39.- J. A. Cella, J. Org. Chem., 47, 2125 (1982).
- 40.- G. A. Kraus and K. Neuenschwander, Synth. Commun., 10, 9 (1980).
- 41.- C. D. Snyder and H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 94, 227 (1972).
- 42.- S. Danishefsky and E. Bermann, Tetrahedron Lett., 21, 4819 (1980).