



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

## SINTESIS DE HIDROXIBENZOQUINONAS Y AISLAMIENTO DE LOS COMPONENTES DE LA Brickelia secundiflora

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
Q U I M I C O  
P R E S E N T A  
**Guillermo Ramírez Rancaño**  
MEXICO, D. F. 1977



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.

Tesis 1977  
BO \_\_\_\_\_  
ECHA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_  
• 334



QUIMICA

ESTA TESIS SE REALIZO EN EL  
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA  
UNAM, BAJO LA DIRECCION DEL  
DR. JESUS ROMO ARMERIA.  
A QUIEN EXPRESO MI GRATITUD

SINTESIS DE HIDROXIBENZOQUINONAS

## C O N T E N I D O

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- RESULTADOS Y DISCUSION
- 3.- PARTE EXPERIMENTAL
- 4.- BIBLIOGRAFIA

## I N T R O D U C C I O N

Un considerable número de quinonas han sido aisladas en el reino vegetal, también se han encontrado aunque en menor cantidad en organismos animales. Como colorantes, factores de crecimiento, antibióticos, catalizadores de procesos respiratorios y algunas como inhibidores respiratorios.

Las benzoquinonas simples, ordinariamente no existen en forma natural por ser sustancias muy reactivas. Sin embargo pueden ocurrir en plantas superiores como quinonas substituídas.

Dentro de las benzoquinonas naturales existe la perezona (1), una quinona sesquiterpénica que da reacciones muy interesantes como la condensación a perezinona (11) y la formación de los pipitzoles  $\alpha$ (111) y  $\beta$ (1V). La formación de estos productos se verifica mediante una condensación del anillo quinónico con la doble ligadura de la cadena lateral.

Woodward<sup>1</sup> ha propuesto un mecanismo sigmatrópico -- (4+2) para esta reacción, no se sabe si está condicionada estrictamente a las características de las funciones y a su posición en la molécula de la perezona (1). Por lo tanto esta parte de la tesis, tiene como objeto preparar derivados similares que quizá pudieran sufrir una transposición análoga a la que tiene lugar en (1).

## RESULTADOS Y DISCUSION

Se preparó en primer lugar el epóxido de perezona (V), por tratamiento de la quinona (1)\* con ácido m-cloroperbenzónico en solución clorofórmica. El producto amarillo obtenido, en el IR muestra la banda de absorción del oxhidrilo enólico de la quinona en  $3280\text{ cm}^{-1}$ . El carbonilo no quelatado de la cetona absorbe en  $1650\text{ cm}^{-1}$  el quelatado en  $1630\text{ cm}^{-1}$  y en  $1610\text{ cm}^{-1}$  las dobles ligaduras. En RMP una señal ancha centrada en 6.71 que desaparece al tratar con  $\text{D}_2\text{O}$  corresponde al protón del oxhidrilo quinónico. Una señal que se puede definir como doblete ( $J=2\text{ Hz}$ ) en 6.50 se atribuyó al protón vinílico. Esta señal se encuentra acoplada con el metilo cuyo doblete ( $J=2\text{ Hz}$ ) se observa en 2.07. Un cuadruplete centrado en 3.10 y un triplete centrado en 2.73, se asignó al protón alílico al anillo quinónico y al protón base del epóxido respectivamente. En 1.30 y 1.24 se localizan dos singuletes que corresponden a los metilos que se encuentran unidos al átomo de carbono que soporta al epóxido. Un doblete sobrepuesto en 1.24 en uno de los singuletes se atribuyó al metilo secundario.

El epóxido de perezona (V) se calentó a reflujo disuelto en tetralina, en las mismas condiciones en que (1) forma los pipitzoles. Sin embargo en el caso del epóxido (V) aparentemente no hubo ningún rearrreglo puesto que la espectroscopía en IR y RMP no muestran indicios de la formación de compuestos similares a los pipitzoles.

\*La perezona utilizada en este trabajo fué aislada de Perezia adnata, variedad alamani.

Se intentó con el epóxido de perezona (V) generar un oxhidrilo terciario y luego por una deshidratación, tener una doble ligadura terminal para ensayar la transposición con el anillo quinónico.

El epóxido (V) en presencia de ácido fórmico produjo la cetoperezona VI, que muestra en el IR una banda de oxhidrilo libre en  $3395\text{ cm}^{-1}$ . En  $1715\text{ cm}^{-1}$  aparece la banda de la cetona recientemente formada. En  $1665$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  aparecen los carbonilos del anillo quinónico. En RMP se observa a campo alto tres dobletes ( $J=7\text{ Hz}$ ) - uno centrado en 1.23 y dos dobletes sobrepuestos en 1.05, que corresponden a los 3 metilos secundarios de la cetoperezona VI.

La acetólisis del epóxido (V) produjo el monoacetato en el alcohol secundario del glicol derivado de la perezona VII. Este producto es cristalino de color anaranjado y muestra absorción en el IR en  $3375\text{ cm}^{-1}$  debido al oxhidrilo enólico y al alcohol terciario. En  $1725\text{ cm}^{-1}$  absorbe el carbonilo del acetato y en  $1652$  y  $1630\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas de los carbonilos del anillo quinónico. En RMP muestra una señal ancha centrada en 4.81 del protón base del acetato. En 2.12 un singulete del metilo del acetato. Dos singuletes sobrepuestos en 1.07 corresponden a los 2 metilos que están unidos al átomo de carbono que soporta al alcohol terciario y un doblete centrado en 1.23, se asignó al metilo secundario.

Cuando se efectuó la deshidratación del monoacetato VII con cloruro de tionilo en condiciones muy suaves se obtuvo una mezcla que no fue posible purificar.

Para la formación de la doble ligadura terminal se hizo por este otro método: Se efectuó la acetilación reductora de la perezona (1) para formar la triacetil leu coperezona VIII, la doble ligadura de la cadena lateral de este producto VIII, se oxidó con ácido perbórmico para dar el monoformiato del glicol IX. El alcohol terciario de este derivado IX se deshidrató con cloruro de acetileno en piridina, el derivado resultante se hidrolizó con bicarbonato de potasio y se dejó oxidar al aire dando la quinona no cristalina X.

En RMP muestra un doblete escindido ( $J=1.8$  Hz) en 6.44 del protón vinílico que se encuentra acoplado con el metilo del anillo quinóide cuyo doblete ( $J=1.8$  Hz) - se observa en 2.01. Una señal múltiple centrada en 4.82 se atribuyó a los 2 protones vinílicos de la doble ligadura terminal. Una señal que se puede definir como triplete centrada en 4.0, corresponde al protón base del oxhidrilo secundario. En 1.65, un singulete se asignó - al metilo vinílico de la cadena lateral y un doblete - ( $J=7$  Hz) centrado en 1.19, se atribuyó al metilo secundario.

Debido a la escasez de perezona (1), no se pudieron seguir los experimentos de transformación de la cadena lateral de (1). Por lo tanto se efectuaron algunas investigaciones con el propósito de obtener metoxibenzoquinonas que contengan una cadena lateral, con una doble ligadura en una posición favorable para efectuar la transposición con el anillo quinónico.

La síntesis de este tipo de productos no es sencilla ya que es preciso tener funciones en el anillo aro-

mático, susceptibles de transformarse con facilidad en el anillo quinoide y estables durante el proceso de la construcción de la cadena lateral.

Se consideró adecuado el asaraldehído (X1) como materia prima para los experimentos iniciales. Este aldehído (X1) fué preparado en la secuencia siguiente: La benzoquinona se sometió a la reacción de Thiele y el 1,2,4-triacetoxibenceno resultante se hidrolizó con álcali y sin aislar el trihidroxibenceno se metiló con sulfato de metilo. El 1,2,4-trimetoxibenceno se formiló con N,N-dimetilformamida y oxiclóruo de fósforo para dar el asaraldehído (X1).

Como se puede observar la función aldehído de (X1) es apropiada para condensaciones aldólicas con diferentes productos.

La 1-hexen-5-ona se condensó con el asaraldehído en presencia de álcali para formar la cetona  $\alpha,\beta$ -no saturada X11, de color amarillo. En el UV ( $\lambda_{máx}$ , 210, 245, 298 y 368 nm;  $\epsilon$ , 3712, 3174, 3551 y 5380). Su espectro en el IR muestra absorción en  $1665\text{ cm}^{-1}$  del carbonilo de la cetona  $\alpha,\beta$ -no saturada y en  $1600\text{ cm}^{-1}$  de las dobles ligaduras. El producto X11, en RMP muestra dos dobletes ( $J=16\text{ Hz}$ ) centrados en 7.9 y 6.91 que corresponden a los protones vinílicos de la doble ligadura conjugada con la cetona. En 7.06 y 6.52 se observan dos singuletes asignados a los protones del anillo aromático. Una señal múltiple centrada en 5.83 que integra para un protón y una señal que se puede definir como triplete de quintuplete centrada en 5.08 que integra para 2 hi -

drógenos, se asignaron a los protones vinílicos de la -  
doble ligadura terminal. Tres señales en 3.93, 3.87 y -  
3.85 corresponden a los 3 grupos metoxilos y una señal-  
múltiple centrada en 2.62 se asignó al metileno alílico  
y homoalílico de la cadena lateral.

Se consideró que la doble ligadura conjugada con -  
la cetona sería mas fácil de saturar que la doble liga-  
dura terminal. Desafortunadamente no fué posible satu-  
rar selectivamente la doble ligadura conjugada con la -  
cetona. Por hidrogenación catalítica interrumpida des-  
pués de la absorción de un equivalente de hidrógeno, da  
el producto cristalino X111, en que la doble ligadura -  
terminal se saturó. En el UV ( $\lambda_{max}$ . 209, 244, 298 y 368  
nm;  $\epsilon$ , 12130, 9772, 10783 y 16090). Su espectro en el -  
IR de X111, persiste la banda de la cetona  $\alpha\beta$ -no satu-  
rada en  $1650\text{ cm}^{-1}$ . En RMP aparece el triplete que co --  
rresponde a un metilo primario centrado en 0.94 y desa-  
parecen los multipletes asignados a la doble ligadura -  
terminal, que se observaban en 5.83 y 5.08 en el espe-  
ctro de RMP del producto original X11. En tanto se con-  
servan los dobletes ( $J=16\text{ Hz}$ ) centrados en 7.88 y 6.91-  
atribuidos a la doble ligadura conjugada con la cetona.

La reducción química de la cetona X11 con ácido --  
clorhídrico y zinc amalgamado reduce ambas dobles liga-  
duras, mas rápidamente la conjugada con la cetona a juz-  
gar por los espectros de IR y RMP.

Se hizo la condensación del asaraldehido con ácido  
malónico, bajo las condiciones de reacción de Doebner -

para obtener el ácido 2,4,5-trimetoxicinámico (XIV). Este ácido (XIV), por hidrogenación catalítica dio el ácido 3(2,4,5-trimetoxifenil) propiónico (XVa) y por esterificación con diazometano se obtuvo el éster 3(2,4,5-trimetoxifenil) propionato de metilo (XVb). Estos productos han sido descritos previamente.<sup>8</sup>

El éster (XVb) se redujo con hidruro doble de litio y aluminio, en éster anhidro como disolvente y dio el 3(2,4,5-trimetoxifenil) propanol (XVIa). En el IR muestra la banda de absorción en  $3425\text{ cm}^{-1}$  del oxhidrilo libre. En RMP aparece un triplete centrado en 3.6 (sobrepuesto con una señal de los grupos metoxilos) asignado al metileno del alcohol primario y una señal ancha centrada en 2.95 corresponde al protón del oxhidrilo primario, la cual desaparece por tratamiento con  $\text{D}_2\text{O}$ .

El alcohol (XVIa) se acetiló con anhídrido acético y piridina para obtener su acetato XVIb. En el IR desaparece la banda del oxhidrilo libre y aparece la banda de carbonilo del acetato en  $1740\text{ cm}^{-1}$ . En RMP muestra un singulete en 2.0 del metilo del acetato y el triplete asignado al metileno del alcohol aparece desplazado a 4.01.

Al oxidar con trióxido de cromo el derivado XVIb se obtuvo la metoxibenzoquinona XVII, cristalina de color amarillo. (una oxidación similar ha sido descrita anteriormente, en que el 2,4,5-trimetoxitolueno forma la 2-metil-5-metoxi p-benzoquinona)<sup>9</sup>. En el IR de XVII muestra absorción en  $1740\text{ cm}^{-1}$  del carbonilo del acetato. En  $1670$  y  $1652\text{ cm}^{-1}$  aparece la absorción de los carbonilos del anillo quinónico y en  $1615\text{ cm}^{-1}$  la de las -

dobles ligaduras. En RMP muestra dos señales en 6.48 y 5.91 de los 2 protones del anillo quinónico. Un triplete centrado en 4.09 fue asignado al metileno del alcohol primario. En 3.82 un singulete, corresponde al grupo metoxilo. Una señal que se puede definir como triplete centrada en 2.52 se atribuyó al metileno alílico al anillo quinoide. En 2.02 un singulete se debe al metilo del acetato y una señal múltiple centrada en 1.91 fue asignada al metileno alfa al alcohol primario.

Como en la preparación de esta quinona XV11, que tiene una cadena lateral sencilla es eficiente la oxidación del grupo 2,4,5-trimetoxifenilo con trióxido de cromo para formar la metoxibenzoquinona XV11, parece que este sistema 2,4,5-trimetoxifenilo es adecuado para transformarlo en las correspondientes metoxibenzoquinonas, después de haber elaborado la cadena lateral.

Con estos antecedentes, se consideró interesante sintetizar una quinona en que la cadena lateral tuviera la presencia de un heteroátomo, en este caso se introdujo un átomo de nitrógeno para ensayar la reacción de transposición semejante a la que ocurre en la perezona- (1).

El asaraldehido se condensó con alilamina en solución metanólica para obtener la imina. Sin aislar el producto crudo, se le hizo una reducción con borohidruro de sodio y se obtuvo el amino derivado XV111. En el IR aparece la banda de amina secundaria en  $3315 \text{ cm}^{-1}$ .

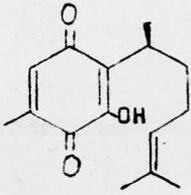
Como las aminas son sencibles a las reacciones de oxidación con trióxido de cromo, a nuestro derivado ---

XVIII se le protegió el grupo amino con cloroformato de etilo y se obtuvo el uretano XIX. En el IR muestra absorción en  $1690\text{ cm}^{-1}$  de la función amida.

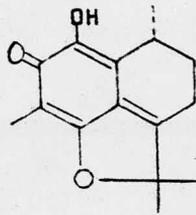
Al oxidar el uretano XIX con reactivo de Jones se obtuvo la metoxibenzoquinona XX. Un sólido cristalino de color amarillo, su espectro en el IR muestra la banda de absorción en  $1700\text{ cm}^{-1}$  de la función amida. En  $1665$  y  $1648\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas de los carbonilos del anillo quinoide y en  $1608\text{ cm}^{-1}$  las dobles ligaduras. En RMP muestra dos señales en 6.47 y 5.96 de los 2 protones quinónicos. Tres señales múltiples centradas en 5.69, 5.28 y 5.06 asignadas a los protones vinílicos de la doble ligadura terminal. Un singulete en 4.28 corresponde al metileno alílico al anillo quinónico. Un cuádruplete centrado en 4.2 se asignó al metileno del radical etilo del carbamato. Una señal múltiple centrada en 4.02 se atribuyó al metileno alílico a la doble ligadura terminal. En 3.87 se observa el singulete del grupo metoxilo y un triplete centrado en 1.28 es del metilo primario.

La hidrólisis de la metoxibenzoquinona XX con bicarbonato de potasio dio la quinona XXI no cristalina. Después de purificar en cromatoplaque de capa delgada de sílice, se obtuvo un residuo muy pequeño. En el IR muestra la banda de absorción en  $3275\text{ cm}^{-1}$  del oxhidrógeno al anillo quinoide.

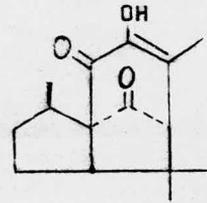
Como la quinona XXI no es soluble en tetralina, se calentó a reflujo en quinolina. Desafortunadamente no se pudo aislar ningún producto homogéneo ya que el material se descompone en el seno de la reacción.



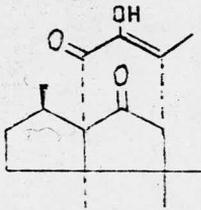
I



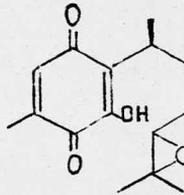
II



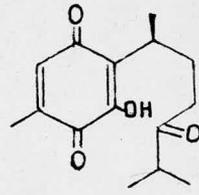
III



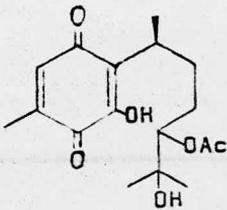
IV



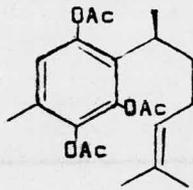
V



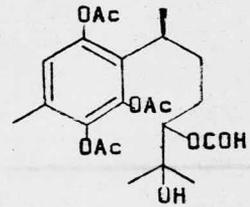
VI



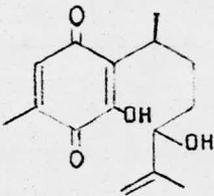
VII



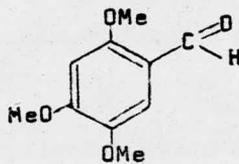
VIII



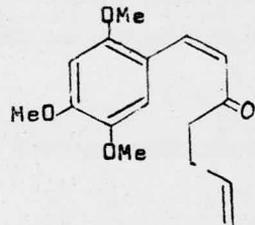
IX



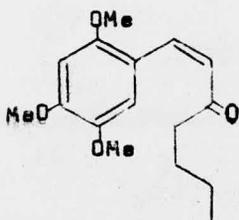
X



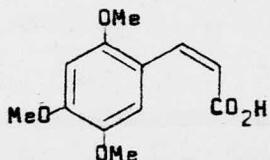
XI



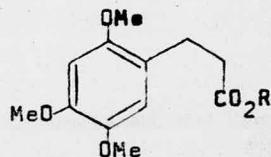
XII



X111

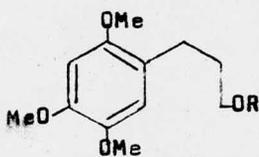


X1V



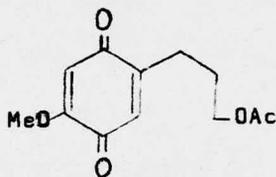
XVa: R=H

XVb: R=Me

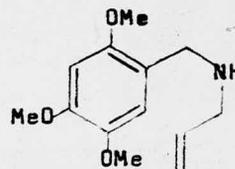


XV1a: R=H

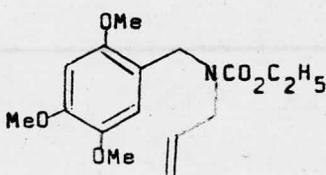
XV1b: R=Ac



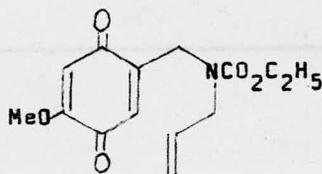
XV11



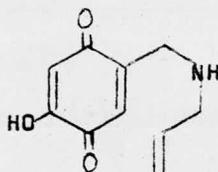
XV111



X1X



XX



XX1

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

Epóxido de perezona (V)..- A una solución de 2.8g de perezona en 20 ml de cloroformo, se le agregaron poco a poco 2.5g de ácido m-cloroperbenzóico. Al terminar de agregar el ácido se dejó en reposo por 15 minutos y luego se calentó a reflujo durante 45 minutos. Se extrajo con cloroformo, la parte orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y al eliminar el disolvente cristalizaron 2g del epóxido en pequeñas agujas amarillas con p.f.  $97-100^\circ$ . IR:  $3280 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1650$  y  $1630 \text{ cm}^{-1}$  (cetonas  $\alpha\beta$ -no saturadas) y  $1610 \text{ cm}^{-1}$  (C=C). RMP: 6.71 (señal ancha, 1H)(-OH), 6.50(d, J=2 Hz, 1H)(protón vinílico), 3.10(cuadruplete, 1H)(protón alílico al anillo quinónico), 2.73(t, 1H)(protón base del epóxido), 2.07(d, J=2 Hz, 3H)(metilo vinílico), 1.30 y 1.24(ss, 3H cada uno)(metilos unidos al átomo de carbono que soporta al epóxido) y 1.24(d, 3H, sobrepuesto sobre una de las señales anteriores)(metilo secundario). Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C,68.16; H,7.63; O,24.21. Encontrado C,68.35; H,7.74; O,24.21.

Los p.f. no están corregidos. Los espectros de RMP fueron determinados por el Sr. Ing. Raymundo Saucedo en un espectrómetro Varian A-60 en solución de  $\text{CDCl}_3$  usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm (unidades  $\delta$ ). Los espectros de UV fueron determinados en etanol al 95 % en un espectrofotómetro Beckman DK2 y los de IR en cloroformo, en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 337 y 567 de doble haz, por el M.en C. Noé Rosas. Los microanálisis los hizo el Dr. F. Pascher en Bonn Alemania.

Reacción del epóxido de perezona (V) con ácido fórmico VI.— El epóxido (0.8g) se disolvió en 15 ml de ácido fórmico, se calentó a reflujo durante 2h. El producto se vertió en agua helada y se extrajo con AcOEt la fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al evaporar el disolvente dejó un residuo aceitoso, que se cromatografió en 30g de sílice y al eluir con AcOEt - benceno 1:9 se separó un sólido cristalino de color amarillo (100 mg). Por recristalización de acetona--pentano dio p.f. 90-93°. IR: 3395  $\text{cm}^{-1}$ (OH), 1715  $\text{cm}^{-1}$ (cetona), 1665 y 1650  $\text{cm}^{-1}$ (cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas) y 1625  $\text{cm}^{-1}$ (C=C). RMP: 6.48(d, J=1.8 Hz, 1H)(protón vinílico), 2.06(d, J=1.8 Hz, 3H)(metilo vinílico), 1.23(d, J=7 Hz, 3H)(metilo secundario) y 1.05(dd, J=7 Hz, 3H cada uno)(2 metilos secundarios). Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C, 68.16; H, 7.63; O, 24.21. Encontrado C, 68.27; H, 7.53; O, 24.09.

Reacción del epóxido de perezona (V) con ácido acético VII.— El epóxido (0.5g) se disolvió en 10 ml de ácido acético, se calentó a reflujo durante 2h. La solución se concentró a sequedad para eliminar el exceso de ácido acético. Se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al eliminar el disolvente cristalizaron 200 mg en pequeñas agujas anaranjadas con p.f. 134-138°. IR: 3375  $\text{cm}^{-1}$ (OH), 1725  $\text{cm}^{-1}$ (acetato), 1652 y 1630  $\text{cm}^{-1}$ (cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas) y 1610  $\text{cm}^{-1}$ (C=C). RMP: 6.52(d, J=2 Hz, 1H)(protón vinílico), 4.81(señal ancha, 1H)(protón base del-

acetato), 2.12(s, 3H)(metilo del acetato), 2.05(d, -- J=2 Hz, 3H)(metilo vinílico), 1.07(s, 6H)(2 metilos que se encuentran unidos al átomo de carbono que soporta al alcohol terciario) y 1.23(d, 3H)(metilo secundario). Calculado para  $C_{17}H_{24}O_6$ : C, 62.95; H, 7.46; O, 29.59. Encontrado C, 62.83; H, 7.46; O, 29.51.

1,2,4-triacetoxibenceno .- Se preparó por un método ya descrito en la literatura, tratando la p-benzoquinona con anhídrido acético y ácido sulfúrico. Partiendo de 60g de p-benzoquinona cristalizaron 120g del triacetato en cristales blancos dando p.f. 94-96°.

1,2,4-trimetoxibenceno .- Se preparó a partir del 1,2,4-triacetoxibenceno por un método ya descrito en la literatura. El aceite (56g) dio p.eb. 234°.

Asaraldehido (X1) .- Se preparó por formilación del 1,2,4-trimetoxibenceno con el complejo formado entre la N,N-dimetilformamida y el oxiclورو de fósforo siguiendo un procedimiento ya descrito en la literatura. Cristalizaron 53g del asaraldehido en agujas blancas con p.f. 110-112°.

Condensación del asaraldehido con 1-hexen-5-ona X11 .- El asaraldehido (2.3g) se disolvió en 40 ml de metanol, se le agregaron una solución de 1g de hidróxido de sodio en 5 ml de agua y 6 ml de 1-hexen-5-ona. Se dejó a temperatura ambiente 5h. La mezcla se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y al eliminar el disolvente cristalizaron 1.61g del producto de condensación en forma de agujas amarillas con p.f. 86-88°. UV ( $\lambda_{max}$ . 210, -

245, 298 y 368 nm;  $\epsilon$ , 3712, 3174, 3551 y 5380). IR: - 1665  $\text{cm}^{-1}$  (cetona  $\alpha\beta$ -no saturada) y 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). - RMP: 7.9(d, J=16 Hz, 1H)(-HC=CH-C=O), 6.91(d, J=16 Hz 1H)(-HC=CH-C=O), 7.06(s, 1H)(protón aromático), 6.52-(s, 1H)(protón aromático), 5.83(m, 1H)(-HC=CH<sub>2</sub>), 5.08 (t, 2H)(-HC=CH<sub>2</sub>), 3.93, 3.87 y 3.85(3s, 3H cada uno)-(3 grupos metoxilos) y 2.62(m, 4H)(2 metilenos, alifíco y homoalifíco). Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C,69.54; - H,7.30; O,23.16. Encontrado C,69.68; H,7.36; O,23.11.

Hidrogenación del producto de condensación del asaral

dehído con 1-hexen-5-ona X111.- Se prehidrogenaron -- 130 mg de Pd/C al 5% en 10 ml de AcOEt durante 1h, -- después se agregaron 1.5g de la cetona  $\alpha\beta$ -no saturada en 40 ml de AcOEt. Al absorber 170 ml de hidrógeno, la mezcla se filtró por celita para eliminar el catalizador y al evaporar el disolvente cristalizaron 1.01g de producto hidrogenado, en forma de prismas amarillos con p.f. 106-108°. UV ( $\lambda_{\text{máx}}$  209, 244, 298 y 368 nm;  $\epsilon$ , 12130, 9772, 10783 y 16090). IR: 1650  $\text{cm}^{-1}$  (cetona  $\alpha\beta$ -no saturada) y 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). RMP: 7.88-(d, J=16 Hz, 1H)(-HC=CH-C=O), 6.91(d, J=16 Hz, 1H) -- (-HC=CH-C=O), 7.07(s, 1H)(protón aromático), 6.52(s, 1H)(protón aromático), 3.91, 3.87 y 3.85(3s, 3H cada uno)(3 grupos metoxilos) y 0.94(t, 3H)(metilo primario). Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C,69.04; H,7.97; O,22.99. Encontrado C,69.02; H,7.81; O,23.17.

Reducción química del compuesto X11.- A una solución de 4g de la cetona  $\alpha\beta$ -no saturada X11 en 200 ml de etanol, se le agregaron 8g de zinc amalgamado con --

800 mg de cloruro mercurico y 10 ml de ácido clorhídrico. Se calentó a reflujo durante 2h, se le adicionaron otros 10 ml de ácido clorhídrico y se continuó el reflujo por 1h. La mezcla se concentró a la tercera parte de su volumen y se extrajo con AcOEt, la parte orgánica se lavó con agua y con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al eliminar el disolvente dejó un residuo aceitoso, cuya espectroscopía indica que es una mezcla compleja.

Ácido 2,4,5-trimetoxicinámico (XIV).- El asaraldehído (8g) se disolvió en 25 ml de piridina, se le agregaron 1 ml de piperidina, 0.5 ml de anilina y 13g de ácido malónico, después se calentó a reflujo en condiciones anhidras durante 3h. Se extrajo con AcOEt, la parte orgánica se lavó con agua y con solución diluida de ácido clorhídrico, luego con agua a pH neutro. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y al evaporar el disolvente cristalizaron 6.8g del ácido en cristales amarillos, dando p.f. 164-166°. Reportado 163-165°.

Ácido 3(2,4,5-trimetoxifenil) propiónico (XVa).- Para la hidrogenación del ácido (XIV) se siguió la misma técnica que con el compuesto (XIII). Partiendo de 4g se obtuvieron 3.8g de producto hidrogenado en pequeñas agujas blancas con p.f. 92-94°. Reportado 95-96°.

3(2,4,5-trimetoxifenil) propionato de metilo (XVb).- A una solución de 3.8g del producto hidrogenado en 10 ml de metanol, se le agregó exceso de diazometano en solución etérea hasta que el color amarillo fue persistente. Se dejó en reposo durante 10 minutos. El ex

ceso de diazometano se destruyó con ácido acético, la solución orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al eliminar el disolvente, dejó un residuo aceitoso que se disolvió en benceno y se purificó pasándolo por 50g de alúmina Al evaporar el disolvente cristalizaron 3g del éster-XV en pequeñas agujas blancas con p.f.  $52-54^\circ$ . Reportado  $54^\circ$ .

3(2,4,5-trimetoxifenil) propanol (XVIa).- El éster (3.8g) se disolvió en 200 ml de éter anhidro, se le agregaron 2g de hidruro doble de litio y aluminio y se calentó a reflujo en condiciones anhidras durante 5 1/2h. Al enfriar se agregó  $\text{AcOEt}$  gota a gota para destruir el exceso de reductor después se adicionó agua, se aciduló con ácido clorhídrico y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , la parte orgánica se lavó con agua a pH neutro. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y al concentrar a sequedad dejó un residuo aceitoso (por placa indicaba dos productos).

Para eliminar el producto que no reaccionó, el residuo aceitoso se disolvió en 30 ml de metanol, se le agregaron una solución de 4g de hidróxido de sodio en 6 ml de agua y se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , la parte orgánica se lavó con agua se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y al evaporar el disolvente cristalizaron lentamente 1.5g del alcohol en pequeños prismas blancos con p.f.  $51-53^\circ$ . IR:  $3425\text{ cm}^{-1}$  (OH) y  $1615\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

Acetilación del alcohol XV1b.- El alcohol XV1a se disolvió en 2 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético, se calentó en baño de vapor durante 1h. El producto se virtió en agua y se extrajo con AcOEt, la parte orgánica se lavó con solución diluida de ácido -- clorhídrico, luego con agua a pH neutro. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, al eliminar el disolvente dejó un residuo aceitoso (0.5g) no cristalino. IR:  $1740\text{ cm}^{-1}$  -- (acetato) y  $1612\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

Oxidación del acetato del alcohol XV11.- El residuo - aceitoso XV1b, se disolvió en 100 ml de acetona y enfriando en hielo se le agregó gota a gota reactivo de Jones hasta que la mezcla adquirió un color anaranjado persistente. Se estrajo con AcOEt, la parte orgánica se lavó con agua y con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al evaporar el disolvente cristalizaron 340 mg de la quinona XV11 en pequeñas agujas amarillas con p.f.  $97^\circ$ . IR:  $1740\text{ cm}^{-1}$  (acetato)  $1670$  y  $1652\text{ cm}^{-1}$  (cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas) y  $1615\text{ cm}^{-1}$  (C=C). RMP: 6.48(s, 1H)(protón vinílico), 5.91 (s, 1H)(protón vinílico), 4.09(t, 2H)(metileno del alcohol primario), 3.82(s, 3H)(un grupo metoxilo), 2.52 (t, 2H)(metileno alílico), 2.02(s, 3H)(metilo del acetato) y 1.91(m, 2H)(metileno alfa al alcohol primario) Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ : C,60.50; H,5.92; O,33.58. En contrado C,60.50; H,6.07; O,33.56.

Condensación de asaraldehido con alilamina XV111.- A una solución de 5g de asaraldehido en 20 ml de metanol, se le agregaron 10 ml de alilamina y se calentó-

a reflujo durante 1h. La solución se concentró a sequedad para eliminar el exceso de alilamina. El residuo aceitoso, se disolvió en 20 ml de metanol y se le agregaron poco a poco 2g de borohidruro de sodio, luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se agregó agua gota a gota para destruir el exceso de reductor, se aciduló con ácido clorhídrico y se eliminó el material neutro, extrayendolo con AcOEt.

A la parte acuosa se le agregó una solución de hidróxido de sodio al 20% hasta pH fuertemente alcalino. El precipitado formado se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Al eliminar el disolvente dejó un residuo aceitoso (4.5g) no cristalino. IR:  $3315\text{ cm}^{-1}$  (N-H) y  $1610\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

Obtención del uretano XIX.- El residuo aceitoso XVIII se disolvió en 12 ml de piridina, enfriando en hielo se le agregaron poco a poco 5 ml de cloroformato de etilo, luego se calentó en baño de vapor durante 15 minutos. El producto se virtió en agua helada y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución diluida de ácido clorhídrico y luego con agua a pH neutro. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, al evaporar el disolvente dejó un residuo aceitoso (6g) no cristalino. IR:  $1690\text{ cm}^{-1}$  (amida) y  $1612\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

Oxidación del uretano XX.- La oxidación se efectuó siguiendo la misma técnica que con el compuesto (XVIII), se obtuvieron 1.3g de la quinona XX en pequeñas agujas amarillas con p.f.  $85-87^\circ$ . IR:  $1700\text{ cm}^{-1}$  (amida),  $1665$  y  $1648\text{ cm}^{-1}$  (cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas) y  $1608\text{ cm}^{-1}$

(C=C). RMP: 6.47(s, 1H)(protón vinflico), 5.96(s, 1H)(protón vinflico), 5.69, 5.28 y 5.06(3m, 1H cada uno)(3 protones vinflicos de la doble ligadura terminal), 4.28(s, 2H)(metileno alflico al anillo quinoide), -- 4.2(cuadruplete, 2H)( metileno del radical carbamato) 4.02(m, 2H)(metileno alflico a la doble ligadura terminal), 3.87(s, 3H)(un grupo metoxilo) y 1.28(t, 3H)-(metilo primario). Calculado para  $C_{14}H_{17}O_5N$ : C,60.20; H,6.14; O,28.64; N,5.02. Encontrado C,60.24; H,6.08;- O,28.66; N,4.98.

Hidrólisis de la quinona XXI.- A una solución de 1g - de la quinona XX en 20 ml de metanol, calentando en - baño de vapor se le agregó una solución de 1.5g de bi carbonato de potasio en 30 ml de agua, se calentó a - refluxo durante 20 minutos. Se concentró a la mitad - de su volumen y se aciduló con ácido clorhídrico. La mezcla se saturó con cloruro de sodio y se extrajo -- tres veces con AcOEt, la parte orgánica se lavó dos - veces con solución saturada de cloruro de sodio, se - secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y al evaporar el disolvente - dejó un residuo no cristalino.

Al purificar en cromatoplaaca de capa delgada de sílice se obtuvieron 200 mg de un residuo. IR: 3275 -  $cm^{-1}$ (OH), 1675 y 1635  $cm^{-1}$ (cetonas  $\alpha\beta$ -no saturadas)- y 1600  $cm^{-1}$ (C=C).

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

- 1 .- F. Walls, M. Salmón, J. Padilla, P. Joseph-Nathan y J. Romo. Bol. Inst. Quím. Univ. nac. autón. México. 17, 3 (1965).
- 2 .- E. Cortés, M. Salmón y F. Walls. Bol. Inst. -- Quím. Univ. nac. autón. México. 17, 19 (1965).
- 3 .- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral, M. Escobar and J. Romo. Tetrahedron, 22, - 2387 (1966).
- 4 .- R.B. Woodward in "Aromaticity" Chem. Soc. Special Pub., No. 21 (1967).
- 5 .- F. Sánchez-Viesca. Ciencia, Méx., 25, 25 (1966)
- 6 .- E.B. Vliet. Org. Synth., Col., 1, 317 (1941).
- 7 .- G. Bargellini y E. Martegiani. Gazz. chim. ital 41-11, 448 (1911).
- 8 .- Ch. W. Moore. J. Chem. Soc., 99, 1043 (1911).
- 9 .- F. Sánchez-Viesca y R.M. Mainero. Ciencia, Méx. 26, 69 (1968).
- 10.- C.J. Creswell, O. Runquist and M.M. Campbell. - "Spectral Analysis of Organic Compounds". Editorial Burgess Publishing Co., Minnesota (1972).
- 11.- C.D. Gutsche and D.J. Pasto. "Fundamentals of - Organic Chemistry". Editorial Prentice-Hall, New Jersey (1975).

AISLAMIENTO DE LOS COMPONENTES DE LA

Brickelia secundiflora

C O N T E N I D O

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- RESULTADOS Y DISCUSION
- 3.- PARTE EXPERIMENTAL
- 4.- BIBLIOGRAFIA

## I N T R O D U C C I O N

La investigación química de los productos naturales en las dos últimas décadas ha tenido un gran desarrollo, debido a que las técnicas espectroscópicas se han perfeccionado grandemente, permitiendo establecer las estructuras con facilidad.

Se ha encontrado que numerosos productos sintéticos de uso en las industrias de alimentos y de cosméticos, pueden ser peligrosos para la salud debido a la posibilidad de que tengan propiedades carcinogénicas. Además los diferentes productos sintéticos utilizados como pesticidas se sabe que causan daños ecológicos. Estas circunstancias han motivado la intensificación del estudio de los productos naturales, con el propósito de substituir a los sintéticos siempre que esto sea posible.

Las investigaciones efectuadas en los últimos años han transformado completamente las características que presentaban los conocimientos sobre los productos naturales y sus aplicaciones. Los diferentes sistemas de productos naturales se han enriquecido con numerosos miembros y se ha establecido con mucho mayor claridad la biogénesis de estos sistemas.

En el campo de las aplicaciones se pueden citar los descubrimientos sobre la actividad citotóxica que tienen diferentes productos naturales. Entre otros las lactonas sesquiterpénicas aisladas principalmente en la familia de las compuestas. El avance en los conocimientos sobre la actividad citotóxica permiten preveer que en un futuro no muy lejano se pueda controlar el cáncer

## RESULTADOS Y DISCUSION

El género de las Brickelias ha sido estudiado por varios investigadores. En este género se ha aislado -- flavonas como es el caso de la Brickelia pendula<sup>1</sup> y de la B. squarrosa<sup>2</sup>, donde se ha encontrado el glucósido - pendulina y la 5-hidroxi-6,7,8,4'-tetrametoxiflavona - respectivamente.

Se inició el estudio de una planta cuando aún no se había identificado como Brickelia secundiflora\*, --- cuando se conoció su identidad se consideró conveniente continuar su análisis ya que la Brickelia secundi - flora<sup>2</sup>, que se había estudiado previamente fué recole - ctada en el estado de Oaxaca y la planta que nosotros estudiamos se recolectó en la zona oriental de la ciudad de México y quizá podría haber una variación en la composición.

Se justificó este estudio repetido porque se aisló además de la pendulina, previamente reportada como componente de esta especie la penduletina, la cual no había sido aislada en el género Brickelia.

Conviene señalar que la penduletina se ha encontrado en la Newcastlia viscida<sup>3</sup> y la Cyanostegia microphyla<sup>4</sup>.

La pendulina (1) de color amarillo, con p.f. 180-182<sup>o</sup> que se separó en la interfase al extraer con hexa no el extracto hidroalcohólico de la planta. Se compa-

\* La identificación botánica de la planta, la hizo el - Dr. Jerzy Rzedowski de la Esc. Nal. de Ciencias Bioló gicas del IPN.

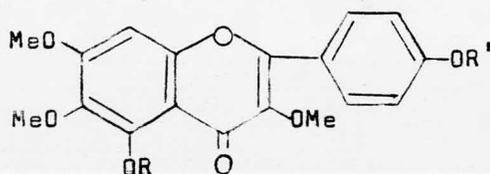
ró con una muestra auténtica, el p.f. mixto no dio depresión y los espectros de IR fueron idénticos.

Se aisló de la cromatografía del extracto de la planta, un producto amarillo con p.f. 219-221<sup>o</sup> que analiza para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>. En el UV absorbe en 219, 272 y 340 nm; ε, 22421, 19657 y 23035. Su espectro en el IR muestra una banda de cetona αβ-no saturada en 1650 cm<sup>-1</sup> y en 1600 cm<sup>-1</sup> de dobles ligaduras. En RMP muestra dos señales dobles centradas en 7.92 y 6.91 que forman parte de un sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. En 6.48 una señal simple que integra para un protón y tres señales en 3.92, 3.85 y -- 3.80 de 3 grupos metoxilos.

Se identificó como penduletina (11), por p.f. mixto con una muestra auténtica no dio depresión y los espectros de IR fueron idénticos.

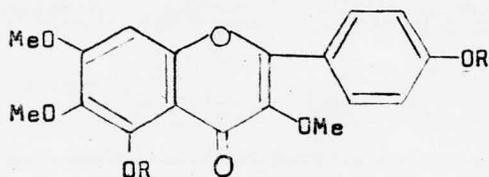
También se aisló de la cromatografía del extracto de la planta, un producto blanco con p.f. 202-204<sup>o</sup>, -- que analiza para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>. En el UV absorbe en 217 nm; ε, 19578. En el IR muestra banda de absorción en 3320-cm<sup>-1</sup> de oхhidrilo libre. Dos bandas carbonílicas en -- 1760 y 1680 cm<sup>-1</sup> y una banda que corresponde a una doble ligadura olefínica en 1632 cm<sup>-1</sup>. Una banda débil en 850 cm<sup>-1</sup> que se puede atribuir a una doble ligadura terminal. En RMP se observan dos señales 5.56 y 5.34 -- que integran para un protón cada una, corresponde a -- protones vinílicos. Una señal ancha centrada en 4.49 -- (2H) que desaparece al equilibrar con D<sub>2</sub>O se asignó a protones de oхhidrilos secundarios. Un singulete en -- 1.89 corresponde a un metilo vinílico y dos singuletes en 1.3 y 0.80 se atribuyeron a dos metilos terciarios.

De las reacciones que se le hizo a este compuesto no se obtuvieron productos homogéneos y debido a la -- cantidad pequeña que se separó, no se dispuso de datos suficientes para establecer su estructura.



1a: R=H; R'<sup>1</sup>=Glucosa

1b: R=Ac; R'<sup>1</sup>=tetracetil glucosa



11a: R=H

11b: R=Ac

## P A R T E   E X P E R I M E N T A L

Extracción de la planta .- La planta fué recolectada - en el mes de agosto, en el Km. 20 de la carretera Méxi-co-Puebla. La parte aérea de la planta fué dividida en trozos pequeños (15 kg) y se calentó a reflujo en etanol (18 l) dos veces durante 8h. El extracto se concen-tró hasta un volumen reducido (4 l).

Al extraer con hexano el extracto hidroalcohólico de la planta, en la interfase se formó un precipitado-que se colectó. Después de decolorar con carbón activa-do y repetidas recristalizaciones con metanol-clorofo-rmo se obtuvieron 14g de pendulina en pequeñas agujas - amarillas con p.f. 180-182°. Reportado 178-179°. IR: - 1650  $\text{cm}^{-1}$  (cetona  $\alpha\beta$ -no saturada) y 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). El p.f. mixto con una muestra auténtica no dio depresión- y los espectros de IR fueron idénticos.

Después de la extracción con hexano, el extracto- hidroalcohólico de la planta se extrajo con cloroformo Al evaporar a sequedad dejó un residuo (65g) que se -- cromatografiaron en sílice (900g). De las fracciones -

'Los p.f. no están corregidos. Los espectros de RMP -- fueron determinados por el Sr. Ing. Raymundo Saucedo- en un espectrómetro Varian A-60 en solución de  $\text{CDCl}_3$ - DMSO de no indicarse lo contrario, utilizando TMS co- mo referencia interna. Los desplazamientos químicos - están expresados en ppm (unidades  $\delta$ ).

Los espectros de UV fueron determinados en etanol al- 95% en un espectrofotómetro Beckman DK2 y los de IR - en KBr de no indicarse lo contrario, en los espectro- fotómetros Perkin-Elmer 337 y 567 de doble haz, por - el M.en C. Noé Rosas.

Los microanálisis los hizo el Dr. F. Pascher en Bonn, Alemania.

eluidas con AcOEt-benceno 1:3 se separaron 14g de penduletina (11) en pequeñas agujas amarillas con p.f. -- 219-221<sup>o</sup>. Reportado 216-217<sup>o</sup>. UV( $\lambda_{m\acute{a}x}$ . 219, 272 y 340-nm;  $\epsilon$ , 22421, 19657 y 23035). IR: 1650 cm<sup>-1</sup>(cetona  $\alpha, \beta$  no saturada) y 1600 cm<sup>-1</sup>(C=C).

De las fracciones eluidas con AcOEt-benceno 3:1 - se obtuvieron 400 mg de un producto en forma de agujas blancas con p.f. 202-204<sup>o</sup>. UV( $\lambda_{m\acute{a}x}$ . 217nm;  $\epsilon$ , 19578). IR: 1760 y 1680 cm<sup>-1</sup>(bandas carbonflicas), 1632 cm<sup>-1</sup> - (banda olefínica) y 850 cm<sup>-1</sup>(doble ligadura terminal).

De una segunda recolección de la planta (2 kg) en el mes de octubre, solo se aislaron 6g de pendulina -- (1)(p.f. 180-182<sup>o</sup>) y 100 mg de penduletina (11)(p.f. - 219-221<sup>o</sup>). Se estableció su identidad por p.f. mixto y por comparación de sus respectivos espectros de IR, -- los cuales resultaron idénticos.

Acetilación de la pendulina (1b).--Se acetiló de la manera usual con anhídrido acético y piridina. Partiendo de 140 mg se obtuvieron 100 mg del pentaacetato en pequeñas agujas blancas con p.f. 175-177<sup>o</sup>. Reportado 180 182<sup>o</sup>. IR(CHCl<sub>3</sub>): 1750 cm<sup>-1</sup>(acetatos), 1620 cm<sup>-1</sup>(cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada) y 1610 cm<sup>-1</sup>(C=C).

Acetilación de la penduletina (11b).-- Se acetiló de la manera usual con anhídrido acético y piridina. Partiendo de 70 mg se obtuvieron 60 mg del diacetato en pequeñas agujas blancas con p.f. 162-164<sup>o</sup>. Reportado 157--- 158<sup>o</sup>. IR(CHCl<sub>3</sub>): 1760 cm<sup>-1</sup>(acetatos), 1635 cm<sup>-1</sup>(cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada) y 1620 cm<sup>-1</sup>(C=C).

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

- 1 .- S.E. Flores and J. Herrán. Tetrahedron, 2, 308-  
(1958).
- 2 .- J. Rodríguez, H. Tello, L. Quijano, J. Calderón  
F. Gómez, J. Romo y T. Ríos. Rev. Latinoamer. -  
Quim., 5, 41 (1974).
- 3 .- B. Dell and A.J. McComb. Aust. J. Bot., 23, 373  
(1975).
- 4 .- E.L. Ghisalberti, P.R. Jefferies and C.I. Sta-  
cey. Aust. J. Chem., 20, 1049 (1967).
- 5 .- C.A. Henrick and P.R. Jefferies. Aust. J. Chem.  
17, 934 (1964).
- 6 .- S.E. Flores, J. Herrán and H. Menchaca. Tetrahe-  
dron, 4, 132 (1958).
- 7 .- L. Farkas, B. Vermes and M. Nogradi. Magy. Kem.  
Foly., 72, 482 (1966).
- 8 .- T.A. Geissman, "The Chemistry of Flavonoid Com-  
pounds". Editorial McMillan, New York (1962).
- 9 .- J.D. Bacon, T.J. Mabry and J.A. Mears. Rev. La-  
tinoamer Quim., 7, 83 (1976).
- 10.- L. Quijano, F. Malanco and T. Ríos. Tetrahedron  
26, 2851 (1970).
- 11.- C.J. Creswell, O. Runquist and M.M. Campbell. -  
"Spectral Analysis of Organic Compounds". Edito-  
rial Burgess Publishing Co., Minnesota (1972).