

9
2
EXAMENES PROPEDAGÓGICOS
FAC. DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



EXAMENES PROPEDAGÓGICOS
FAC. DE QUÍMICA

*Preparación y reacciones de hidroxiquinonas
alquilsustituidas*

T E S I S
que para obtener el título de
QUÍMICO

presenta
Julián Cruz Borbolla

México, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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).

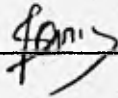
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado

Presidente : Prof. CERVERA FLORES ERNESTINA
Vocal: Prof. LEÓN CEDEÑO FERNANDO
Secretario: Prof. ORTIZ MENDOZA BENJAMÍN
1 er suplente: Prof. ÁVILA ZARRAGA JOSÉ GUSTAVO
2 do suplente: Prof. FLORES PEREZ BLAS

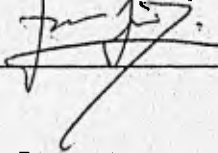
Asesor del tema:

Dr. Benjamín Ortiz Mendoza



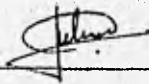
Supervisor técnico

Dr. Francisco Yuste López



Sustentante :

Julián Cruz Borbolla



Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química de la UNAM, Laboratorio 2-1

**Esta tesis se realizó en el
Instituto de Química de la
Universidad Nacional Autónoma
de México, bajo la dirección del
Dr. Benjamín Ortiz Mendoza**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Benjamín Ortiz Mendoza por su comprensión, sus consejos y sugerencias en la brillante dirección de este trabajo.

Al Dr. Francisco Juste López y al Dr. Fernando Walls Armijo por su apoyo y sus consejos en la elaboración y revisión del presente trabajo.

Al Dr. Rubén Sánchez Obregón y al Dr. Héctor Barrios, por la revisión de este trabajo, por brindarme su amistad y sus consejos.

TESIS DEDICADA:

A mis padres Genaro y Eulogia por su apoyo otorgado para la culminación de mi carrera.

A Guadalupe Villaceballos y a Daniel Genaro Cruz que formar parte de mi vida, por su confianza y apoyo brindado que me impulsaron a salir adelante en los momentos mas difíciles de mi carrera.

A mis Hermanos.

A mis amigos que me impulsaron a salir adelante.

A los que creyeron en mí , gracias por su confianza

ABREVIATURAS

^1H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear protónica
^{13}C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta
EM	Espectroscopía de Masas
ca.	Del latín circa, que significa aproximadamente
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity

RESUMEN

Se estudió la reactividad de la 3-hidroxi- y de la 6-hidroxitimoquinona frente a la tiourea y el 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol. Las reacciones estudiadas se llevaron a cabo en metanol absoluto a temperatura ambiente.

La 6-hidroxitimoquinona no reaccionó con el 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol, en tanto que la 3-hidroxitimoquinona se transformó en la 6-hidroxitimoquinona.

En el caso de las reacciones con tiourea se observó que ambas tienen un comportamiento similar, ya que los productos obtenidos de ellas, fueron los correspondientes benzotiazoles, es decir, el 2-amino-5,6-dioxo-4-isopropil-7-metilbenzotiazol y el 2-amino-5,6-dioxo-7-isopropil-4-metilbenzotiazol.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
GENERALIDADES	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
PARTE EXPERIMENTAL	24
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

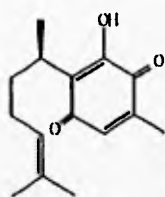
INTRODUCCIÓN

Recientemente se inició un estudio sistemático de la reactividad de la perezona **1** frente a diversos nucleófilos con más de un sitio activo; entre ellos se encuentran el 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol **2** y la tiourea **3**. Ya que estos compuestos tienen el mismo grupo funcional, podría esperarse que ambos generaran productos análogos; sin embargo, los resultados fueron totalmente diferentes. En el caso de la reacción con 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol **2**, el producto principal fue la isoperezona **4**, mientras que en el de la reacción con tiourea se aisló una mezcla de los diastereoisómeros **6** y **7**.

Tratando de racionalizar la formación de los productos de cada reacción, se postuló un mecanismo para la isomerización de la perezona en el cual ocurre la formación del intermediario **5** (no aislado). Por otro lado, en el mecanismo de la reacción con la tiourea **3**, se propuso la presencia del benzotiazol **8** como intermediario para una cicloadición intramolecular de tipo Diels-Alder.

Debido a lo interesante de estos resultados se consideró conveniente la ampliación de estos estudios, utilizando algunas moléculas más sencillas que contuvieran el sistema de hidroxiquinona, para tratar de aislar alguno de los intermediarios propuestos y para comprobar si la reacción de isomerización observada en la perezona es de tipo general o solamente opera en esta molécula tan singular.

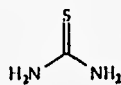
Con base en lo anterior, se planteó como objetivo de este trabajo la síntesis de las dos hidroxiquinonas derivadas de la timoquinona (la 3-hidroxi y la 6-hidroxi-) y estudiar su reactividad frente al 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol y a la tiourea.



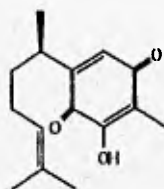
1



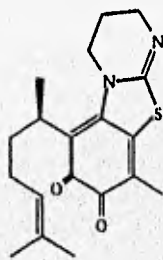
2



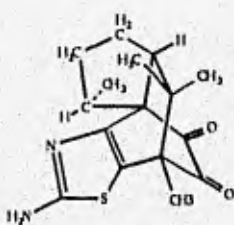
3



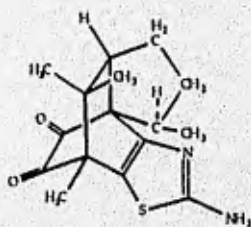
4



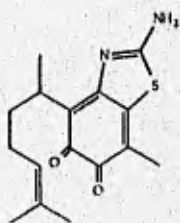
5



6



7



8

GENERALIDADES

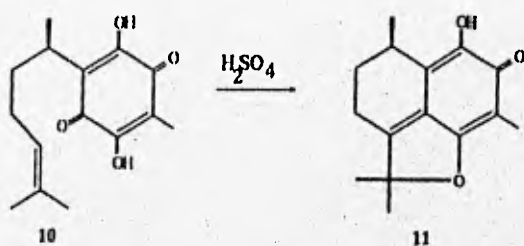
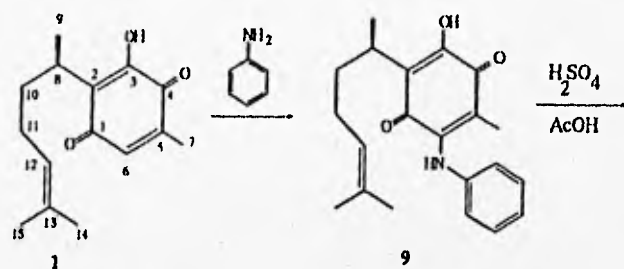
REACCIONES DE LA PEREZONA.

La perezona 1 es una quinona sesquiterpénica, aislada primeramente por Leopoldo Río de la Loza¹ en 1852; sin embargo el primer trabajo realizado en torno a ella le correspondió a Weld,² quien describió que tenía una composición química $C_{30}H_{20}O_6$. Trabajos posteriores³ establecieron que la perezona posee una fórmula empírica $C_{15}H_{20}O_3$, la cual puede ser $C_{15}H_{19}O_3M$ al formar sales metálicas debido a la presencia de la funcionalidad fenólica en la molécula y que además se comporta como una quinona (color naranja, se reduce fácilmente y se re-oxida espontáneamente).

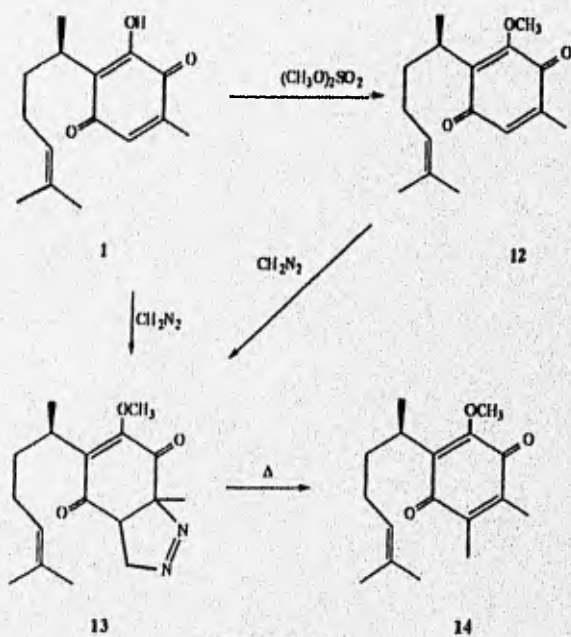
Cuando la perezona 1 se trata con anilina, se produce la 6-aniloperezona⁴ 9, que por hidrólisis con ácido sulfúrico diluido produce la hidroxiperezona 10. Esta última, al ser tratada con ácido sulfúrico concentrado a $70^{\circ}C$ da la perezinona 11 (Esquema I).

Más tarde, Fichter⁵ demostró que la hidroxiperezona 10 presenta las propiedades de una 2,5-dihidroxi-p-benzoquinona.

Durante el estudio que llevó al establecimiento de la estructura correcta de la perezona, Walls⁶ y colaboradores realizaron una serie de reacciones para justificar la estructura propuesta. Cuando 1 se hizo reaccionar con sulfato de metilo se obtuvo la metoxiperezona 12, la cual al ser tratada con diazometano dio la correspondiente pirazolina 13, que puede obtenerse también haciendo reaccionar a la perezona con un exceso de diazometano; si la pirazolina 13 se calienta, se obtiene la metilmetoxiperezona 14, como se ilustra en el Esquema II.

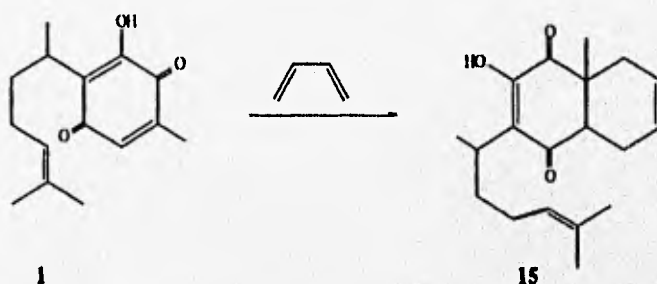


Esquema I

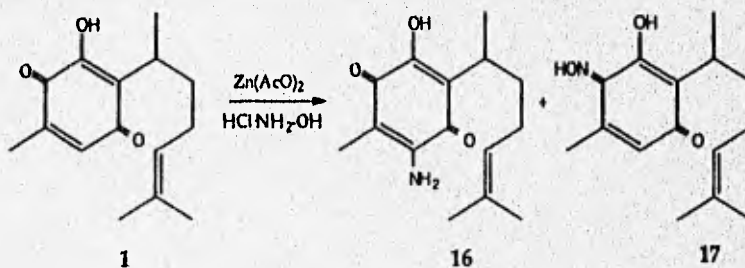


Esquema II

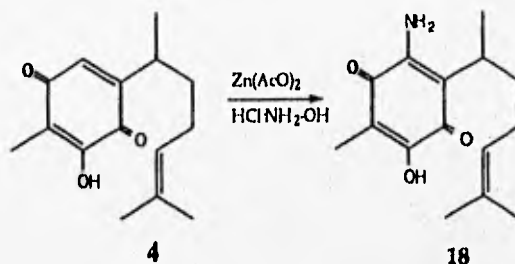
Al tratar la perezona 1 con el 1,3-butadieno, se observó que la reacción de cicloadición [4 + 2] se produce en el doble enlace menos sustituido del anillo quinónico obteniéndose 15; de esta manera se obtuvieron los primeros datos conclusivos para la estructura correcta de la perezona 1.



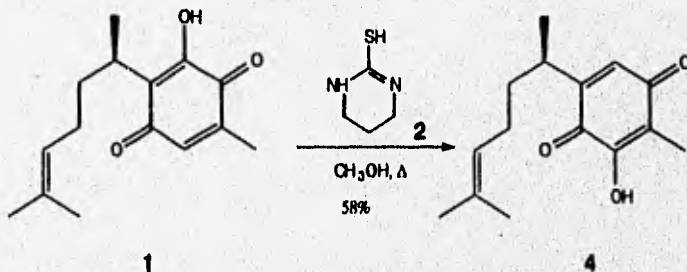
La reacción de la perezona 1 con el clorhidrato de hidroxilamina, catalizada por el acetato de zinc, produjo los compuestos 16 y 17 donde el producto principal fue la aminoperezona 16.⁷ Este compuesto se forma por la sustitución del protón del carbono 6 por un grupo amino. La mono oxima⁷ 17, la cual se aisló como un producto secundario, que se formó a través de la condensación de la hidroxilamina con el carbonilo de la posición 4. Puede decirse que esta condensación es regioselectiva ya que no se observa el producto de condensación con el carbonilo de la posición 1 y tampoco la di-oxima.



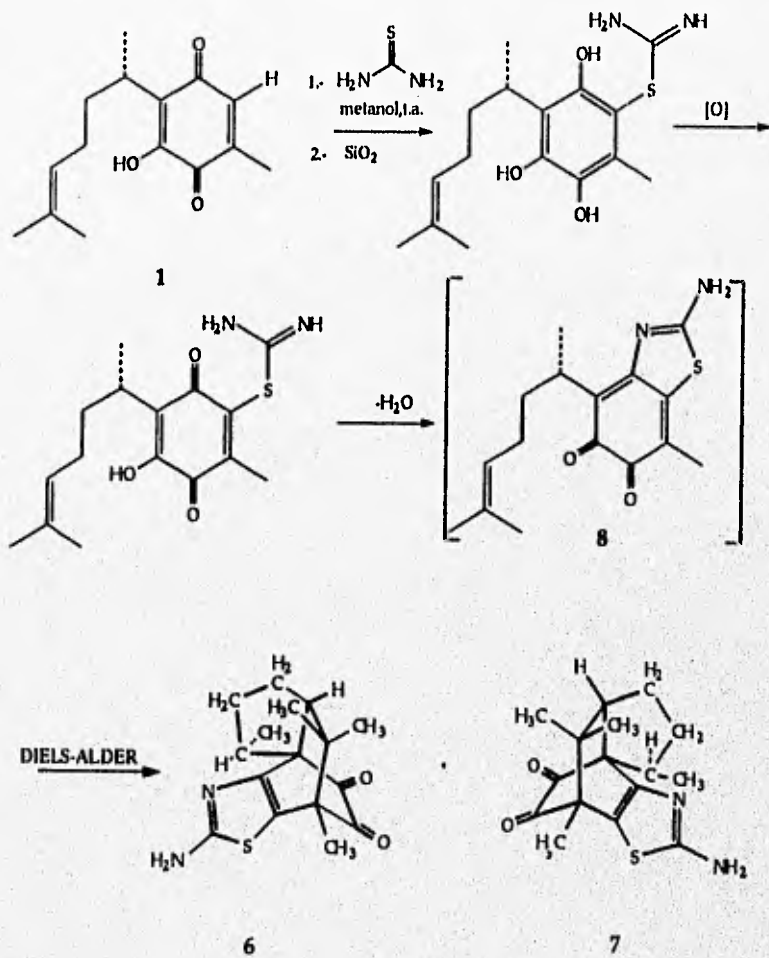
La reacción de la isoperezona 4 bajo condiciones análogas, condujo a la correspondiente 3-aminoisoperezona 18 con un rendimiento del 95%. En este caso no se observó la formación de la oxima.



La reacción de la perezona 1 con 1.1 equivalentes de 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol 2 en metanol absoluto, y calentando a ebullición durante 12 h., se formó la hidroxiquinona isomérica 4, denominada isoperezona, en 58% de rendimiento como un sólido cristalino amarillo, el cual fue caracterizado e identificado por métodos espectroscópicos.⁸



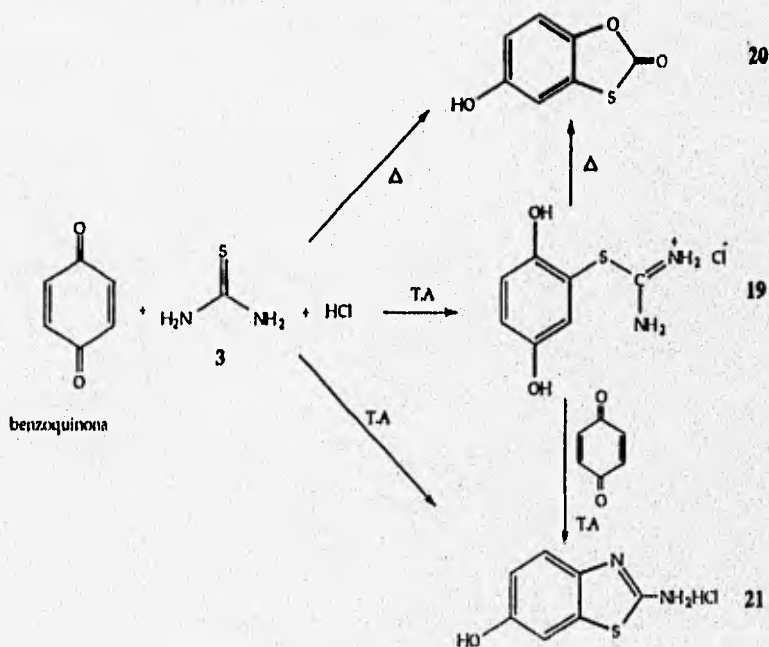
La perezona 1 al ser tratada con 1.1 equivalentes de la tiourea 3, en metanol absoluto a temperatura ambiente durante 10 días y subsecuente tratamiento con sílice dio los productos isoméricos 6 y 7, los cuales fueron caracterizados por métodos espectroscópicos, particularmente mediante el uso de la resonancia magnética nuclear bidimensional.⁹ La formación de los productos 6 y 7 fue explicada como resultado de una cicloadición intramolecular de tipo Diels-Alder, entre el sistema O-quinona-2-aminotiazol de 8 que actúa como dieno y el doble enlace de la cadena lateral que funge como dienófilo, como se muestra en el Esquema III.



Esquema III

REACCIÓN DE QUINONAS CON TIUREA.

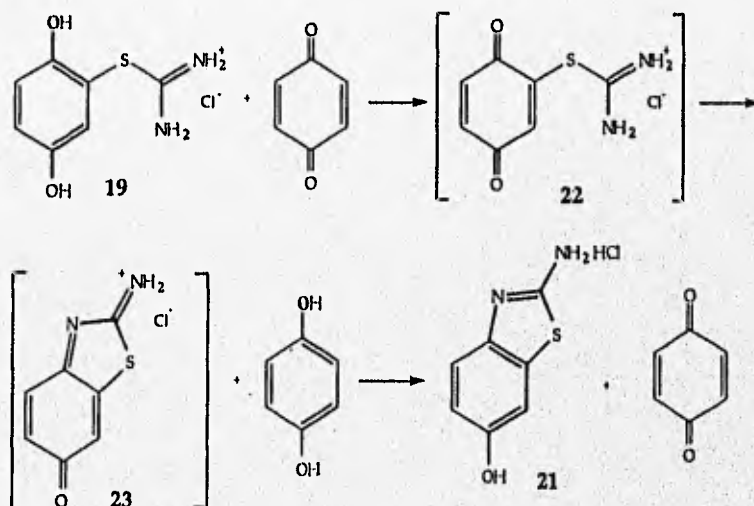
En vista de que no se encontró descrita en la literatura una mayor información sobre la reactividad de las hidroxiquinonas, se extendió la búsqueda hacia sistemas similares, es decir, a las quinonas. Se encontró que la p-benzoquinona, al reaccionar con la tiourea da origen a varios productos, dependiendo de las condiciones de reacción que se utilicen. Con un exceso de tiourea, en presencia de ácidos acuosos a temperatura ambiente se produce el cloruro de (2,5-dihidroxiaril)tiouronio **19**, pero cuando la reacción se realiza con calentamiento se obtiene la 5-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-ona **20**.¹⁰ Más tarde demostró que la tiourea al ser tratada con un exceso de p-benzoquinona en medio ácido a temperatura ambiente forma el 2-amino-6-hidroxibenzotiazol **21**, el cual fue aislado con un rendimiento del 70%.¹¹ Estos resultados se muestran en el Esquema IV.



Esquema IV

La formación del compuesto **21** se ve favorecida cuando se utilizan de 1.5 a 2 equivalentes de p-benzoquinona, pero cuando la reacción se realiza con un equivalente de p-benzoquinona el producto obtenido es el **19**.

Un mecanismo de reacción probable para explicar la formación del compuesto **21**, se muestra en el esquema V, en donde se observa que la reacción procede a través de un proceso de óxido-reducción vía los intermediarios **19**, **22** y **23**.

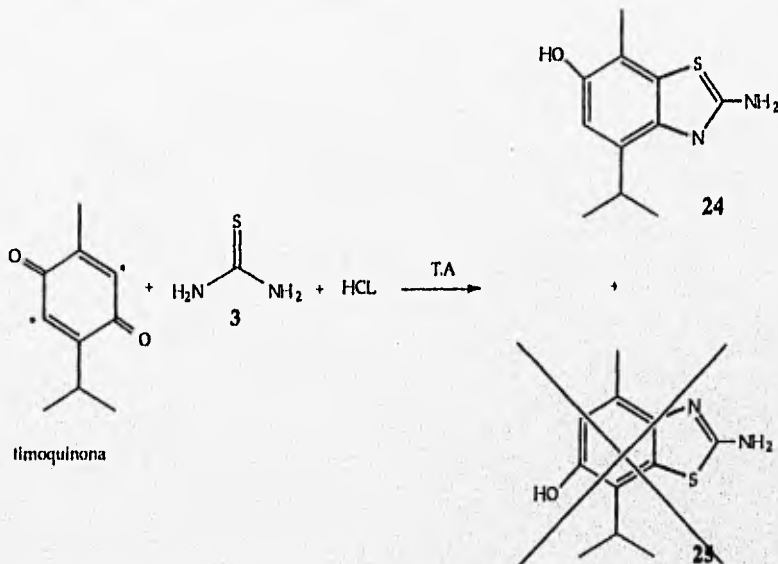


Esquema V

La reacción de la tiourea con un exceso de p-benzoquinona en ácido clorhídrico, aparentemente es un método general para la obtención de tiazoles.

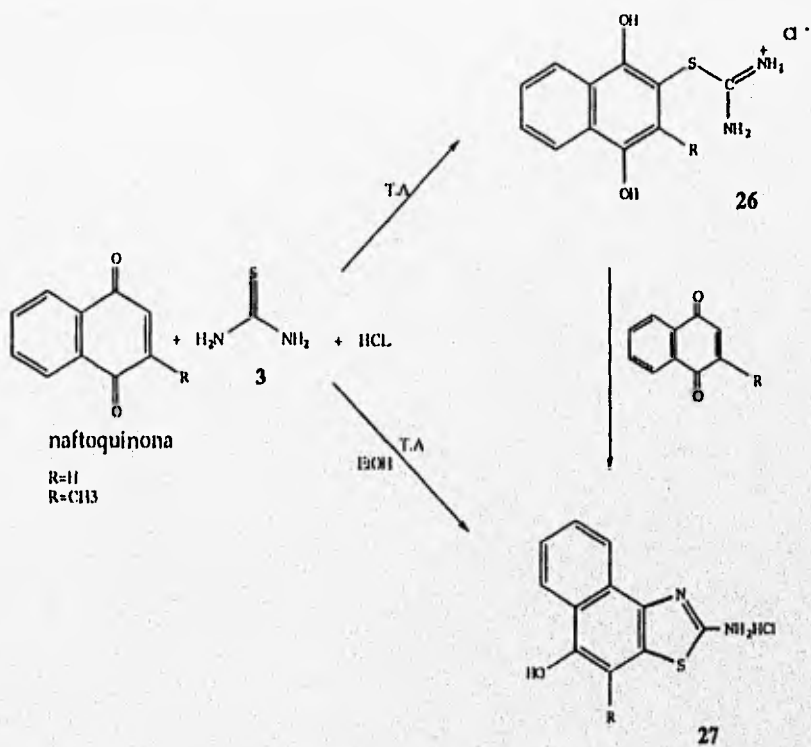
Aunque la reacción de la timoquinona con tiourea debería de formar teóricamente una mezcla de los compuestos isoméricos **24** y **25**, debido a la existencia de dos sitios potencialmente reactivos, solamente se produjo el 2-amino-6-hidroxi-4-isopropil-7-metilbenzotiazol **24**.¹¹ Este resultado se puede explicar al considerar factores estéricos, los cuales ocasionan una disminución

de la reactividad en la posición adyacente a la del isopropilo, con respecto a la de la posición vecina al metilo. (Esquema VI).



Esquema VI

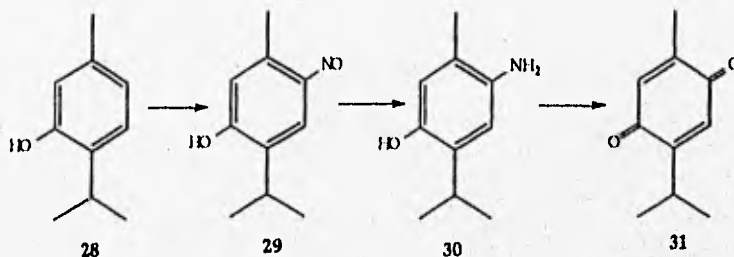
La 1,4-naftoquinona, por otro lado, presentó una reactividad similar a la 1,4-benzoquinona, dando con buenos rendimientos de las sales de tiuronio 26. (Esquema VII) El tratamiento de 26 con una cantidad equimolar de naftoquinona dio excelentes rendimientos del 2-amino-5-hidroxinafto[1,2-d]-tiazol 27. El compuesto 27 se puede preparar directamente, haciendo la reacción en presencia de un exceso de naftoquinona, etanol y ácido clorhídrico. El producto se aisló al precipitarlo de la mezcla de reacción y se purificó fácilmente por recristalización de etanol.



Esquema VII

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aunque la timoquinona es un producto comercial, no siempre es fácil de conseguir; por lo tanto, para el desarrollo de este trabajo se hizo necesaria su preparación, mediante la ruta sintética que se presenta a continuación.



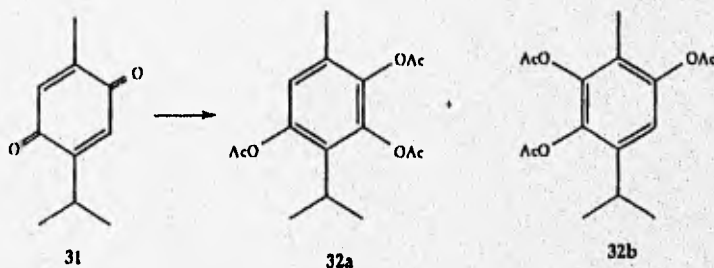
Esta secuencia de reacciones se encuentra descrita en la literatura¹² y utiliza como materia prima al timol, el cual es fácilmente asequible.

El primer paso consistió en la nitrosación del timol **28**, con ácido acético-nitrito de sodio a 0°C, en una solución de etanol acuoso. El producto se recrystalizó de benceno obteniéndose el 4-nitroso-timol **29** con un rendimiento del 76.5%, en forma de cristales amarillo pálido de p.f.=158-161°C. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 3560 y 3246 cm⁻¹ (Ar-OH) y 1550 cm⁻¹ (Ar-NO). En RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) se observó un doblete en 1.12 ppm que integra para 6 protones con una J=7, Hz que corresponde a los protones de los metilos del isopropilo; un doblete en 2.20 ppm que integra para 3 protones, con una J=1.2 Hz, que corresponde al metilo unido al anillo aromático; un multiplete en 3.06 ppm que integra para 1 protón con una J=7 Hz que corresponde al metino de isopropilo; un cuadruplete en 6.26 ppm que integra para 1 protón con una J=1.2 Hz que corresponde al protón del anillo aromático, adyacente al metilo; un doblete en 7.56 ppm que integra para 1 protón, con una J=1.1 Hz, que corresponde al protón del anillo aromático vecino del isopropilo. En RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) se observaron las siguientes señales δ 16.6, 21.3, 26.1, 118.0, 128.1, 145.9, 147.6,

149.8 y 186.6 ppm. En el EM se observó el ion molecular con una m/z de 179.

El segundo paso consistió en la reducción del 4-nitroso-tímol 29. Se hizo con polisulfuro de sodio en una solución alcohólica, calentando a reflujo durante 4h. El 4-amino-tímol 30 se obtuvo puro, después de recristalizar de agua, en forma de un sólido blanco con un p.f.=173-175°C, que resultó poco estable bajo las condiciones atmosféricas y por tanto fue necesario utilizarlo de inmediato en la siguiente reacción. Dicha reacción fue una oxidación con dicromato de potasio. La timoquinona 31 obtenida, se purificó mediante una destilación por arrastre de vapor, obteniéndose con un rendimiento del 64.9%. La timoquinona se obtuvo en forma de cristales amarillos con p.f.=44-45°C y todas las propiedades del compuesto obtenido concordaron plenamente con las descritas en la literatura.¹²

A continuación se llevó a cabo la acetilación de la timoquinona, con anhídrido acético y ácido sulfúrico, en las condiciones descritas por Vliet;¹³ de ella se obtuvo la mezcla de los dos posibles triacetatos (32a y 32b), como se muestra a continuación.

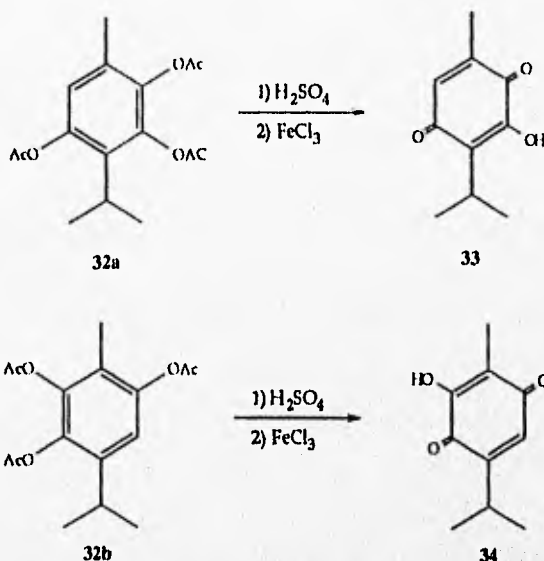


La separación de los triacetatos se hizo por cristalización fraccionada, en etanol. Primero se aisló el 2,3,5-triacetil-4-isopropiltolueno 32a en forma de cristales blancos con p.f.=134-136°C. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 1770 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CO-O-Ar}$) y 1628 cm^{-1} (C=C Aromático). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observó un doblete en 1.19 ppm que integra para 6 protones, con una $J=7\text{ Hz}$, que corresponde a los protones de los metilos del isopropilo; un doblete en 2.11 ppm que integra para 3 protones, con una

$J=0.7$ Hz que corresponde al metilo unido al anillo aromático; tres singuletes en 2.26, 2.28 y 2.28 ppm que integra para 3 protones c/u que corresponden a los protones de los metilos de los acetatos; un multiplete en 3.02 ppm que integra para 1 protón, con una $J=7$ Hz, que corresponde al metino de isopropilo; un doblete en 6.80 ppm que integra para 1 protón, con una $J=0.7$ Hz, que corresponde al protón del anillo aromático. En RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) se observaron las siguientes señales δ 16.0, 20.3, 20.4, 21.0, 21.1, 26.3, 122.6, 129.6, 130.9, 139.3, 141.3, 146.4, 167.7, 168.1 y 169.1 ppm. En el EM se observó una señal con m/z de 308 que corresponde al ion molecular.

Posteriormente, de las aguas madres se aisló el 2,3,6-triacetil-4-isopropiltolueno 32b, el cual se purificó por recristalización de pentano, obteniéndose en forma de un sólido blanco con $p.f = 82-84^\circ\text{C}$. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 1770 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CO-O-Ar}$) y 1633 cm^{-1} (C=C Aromático). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observó un doblete en 1.15 ppm que integra para 6 protones con una $J=7$ Hz que corresponde a los metilos del isopropilo; un singulete en 1.92 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo unido al anillo aromático; tres singuletes en 2.26, 2.27 y 2.28 ppm que integran para 3 protones c/u que corresponde a los metilos de los acetatos; un multiplete en 2.93 ppm que integra para 1 protón con una $J=7$ Hz que corresponde al metino de isopropilo y un singulete en 6.87 ppm que integra para 1 protón que corresponde al del anillo aromático. En RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) se observaron las siguientes señales δ 10.2, 20.3, 20.8, 20.9, 22.8, 27.5, 117.38, 122.4, 137.9, 139.6, 141.6, 147.3, 167.6, 168.3 y 168.7 ppm. En el EM se observó una señal con m/z de 308 que corresponde al ion molecular.

La obtención de la 3-hidroxitimoquina 33 y la 6-hidroxitimoquina 34, se realizó en las condiciones descritas por Bargellini¹² mediante un proceso de hidrólisis ácida, seguida por una oxidación con cloruro férrico.



En el caso de la reacción con el 2,3,5-triacetil-4-isopropiltolueno **32a**, el producto se separó de la mezcla de reacción por arrastre con vapor y luego se recristalizó de etanol, obteniéndose la 3-hidroxitimoquinona **33** con un rendimiento de 30%, en forma de cristales amarillos con p.f.=181-182°C. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 3279 cm⁻¹ (OH), 1647 cm⁻¹ (C=O) y 1617 cm⁻¹ (C=C aromático). En RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) se observó un doblete en 1.19 ppm que integra para 6 protones, con una J=7 Hz, que corresponde a los metilos del isopropilo; un doblete en 2.02 ppm que integra para 3 protones, con una J=1.5 Hz, que corresponde al metilo aromático; un multiplete en 3.16 ppm que integra para 1 protón, con una J=7 Hz, que corresponde al metino de isopropilo; un cuadruplete en 6.45 ppm que integra para 1 protón, con una J=1.5 Hz, que corresponde al protón del anillo aromático; un singulete en 6.96 ppm que se intercambia con agua deuterada que corresponde al OH. En RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 14.6, 19.8, 24.1, 125.5, 135., 140.5, 150.7, 184.5 y 187.3 ppm. En el EM se observó una señal con m/z de 180 que corresponde al ion molecular.

Partiendo del 2,3,6-triacetil-4-isopropiltolueno 32b, se obtuvo la 6-hidroxi-timoquinona 34, con un rendimiento de 58%, en forma de cristales amarillos con p.f.=162-163°C. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 3423 cm^{-1} (OH), 1656 cm^{-1} (C=O) y 1640 cm^{-1} (C=C Aromático). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observó un doblete en 1.12 ppm que integra para 6 protones, con una $J=7$ Hz, que corresponde a los protones de los metilos de isopropilo; un singulete en 1.91 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo unido al anillo aromático; un multiplete en 2.99 ppm que integra para 1 protón, con $J=1.3$ y $J=7$ Hz, que corresponde al metino de isopropilo; un doblete en 6.44 ppm que integra para 1 protón, con una $J=1.3$ Hz, que corresponde al protón del anillo aromático y un singulete en 6.94 ppm que se intercambia con agua deuterada que corresponde al OH. En RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 7.7, 21.1, 26.5, 116.6, 132.2, 150.3, 151.3, 183.1 y 188.1 ppm. En el EM se observó una señal con m/z de 180 que corresponde al ion molecular.

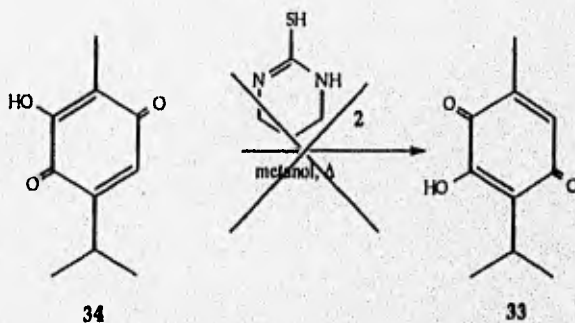
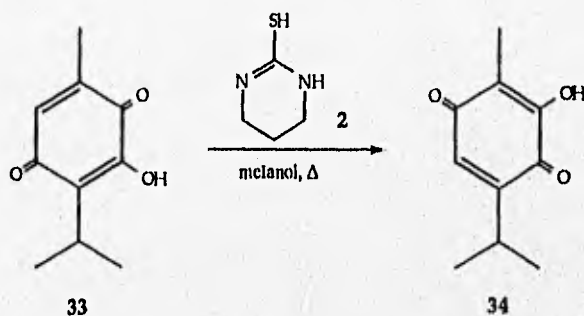
Resulta importante señalar que a partir de los espectros de RMN- ^1H se pudo distinguir fácilmente a las dos hidroxiquinonas obtenidas (ver Fig. 1 y Fig. 2), por medio de los desplazamientos químicos y la multiplicidad de algunas señales. Las que resultaron de particular interés fueron las correspondientes al metilo aromático y al grupo isopropilo. En el caso del compuesto 33 se observaron señales en 2.02, 1.19 y 3.16 ppm, mientras que en el caso de 34 se presentaron en 1.91, 1.12 y 2.99, respectivamente.

Una vez obtenidas las hidroxiquinonas desecadas, se procedió a evaluar su reactividad frente al 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol y a la tiourea.

La reacción de la 3-hidroxi-timoquinona 33 con 1.1 eq de 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol, en metanol absoluto y a ebullición durante 24 h, produjo la quinona isomérica 34 en un 45% de rendimiento. El producto obtenido se caracterizó mediante sus constantes espectroscópicas y por comparación con

una muestra auténtica.

Cuando el compuesto **34** fue tratado bajo las condiciones de reacción anteriormente descritas, no se observó cambio alguno en la materia prima, aún después de varios días.

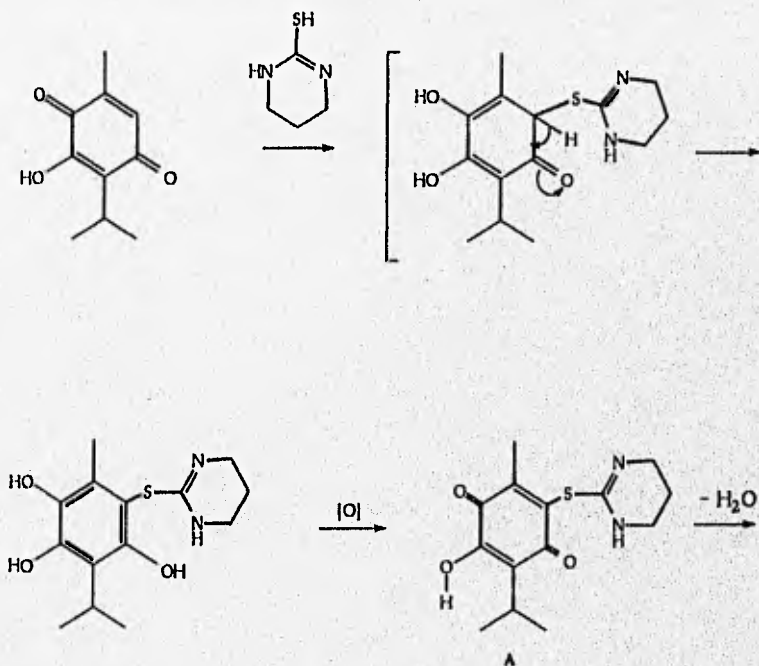


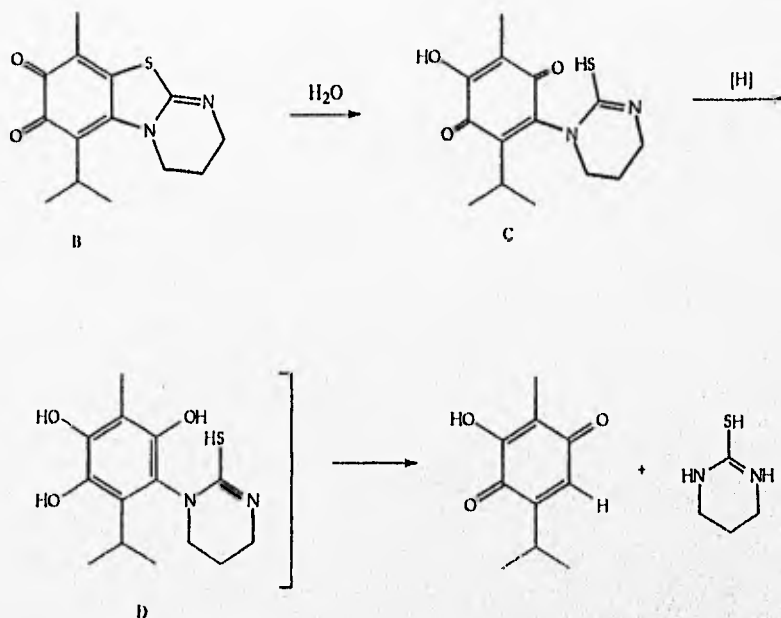
Si se observan las moléculas de la 3-hidroxi- y la 6-hidroxitimoquinona, se puede apreciar que la diferencia entre ambas, radica en la posición de las funciones oxigenadas; en el caso de **33** éstas son adyacentes al carbono C-4 que tiene unido el grupo isopropilo; en tanto que en el caso de **34**, dichas funciones son vecinas de C-1, es decir, el átomo al cual está unido el metilo. Con base en tales diferencias estructurales, puede decirse que el resultado de la reacción realizada, corresponde a una transposición 1,2 del grupo carbonilo, catalizada por el 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol.

Comparando los resultados de esta reacción con los obtenidos previamente con la perezona 1, puede verse la gran similitud que existe entre los dos compuestos, ya que en ambos casos la reacción parece ocurrir exclusivamente en el sentido que conduce al producto de mayor estabilidad termodinámica, es decir, aquél con el protón aromático en una posición vecina al sustituyente más ramificado; en el caso del sistema perezona-isoperezona corresponde al segundo compuesto, en tanto que con 33-34, la mayor estabilidad se encuentra en 34.

Por lo anterior se puede sugerir que estas dos reacciones proceden por un mismo tipo de mecanismo, el cual involucra procesos de óxido-reducción.

Aplicando a la 3-hidroxitimoquinona, el mecanismo que fue propuesto para la transformación de la perezona en isoperezona, se tendrá lo siguiente:





El primer paso del mecanismo propuesto, consiste en la adición conjugada del reactivo sobre la hidroxiquinona, siendo el átomo de azufre el que actúa como nucleófilo. El aducto formado se oxida rápidamente, debido a la gran estabilidad de la estructura quinoide A. A continuación ocurre la condensación de un grupo NH del reactivo, con uno de los carbonilos para generar la o-quinona B. La adición-1,4 de una molécula de agua sobre B, ocasiona la ruptura del enlace carbono-azufre, generando la p-quinona C, la cual se reduce a la hidroquinona D, que finalmente da origen a la 6-hidroxi-timoquinona.

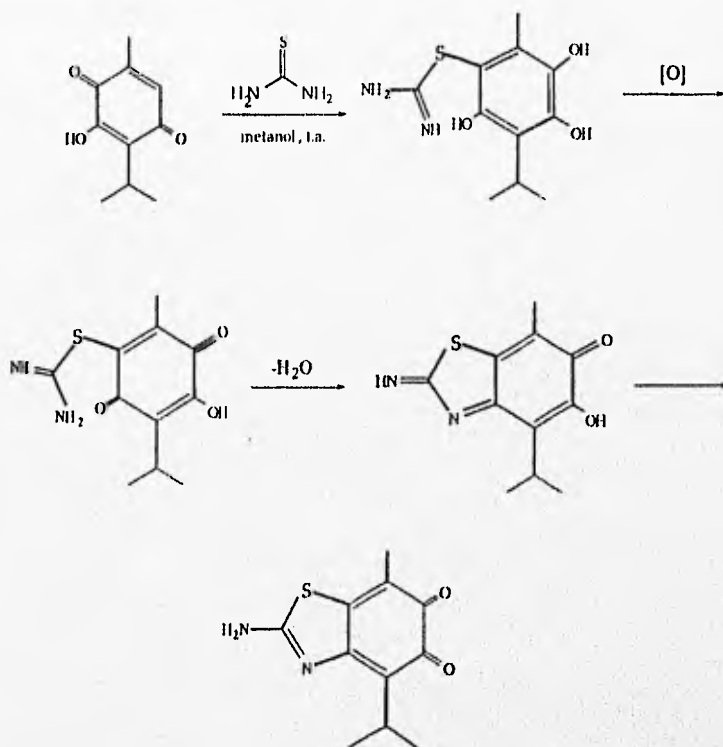
Por otro lado, al probar la reactividad de estas hidroxiquinonas frente a la tiourea se obtuvieron los resultados siguientes: cuando se partió de la 3-hidroxitimoquinona se obtuvo, en 61% de rendimiento, el 2-amino-5,6-dioxo-4-isopropil-7-metil benzotiazol 35, el cual fue un sólido verde, que recristalizado de etanol-agua tiene un $pf=180^{\circ}C$ (con descomposición). Su espectro en el IR (Nujol) presentó bandas de absorción en 3447 cm^{-1} (NH_2), 1671 cm^{-1} (1,2-

quinona), 1630 cm^{-1} y 1609 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ aromático). En RMN- ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) se observó un doblete en 1.14 ppm que integra para 6 protones con una $J=7\text{ Hz}$, que corresponde a los protones de los metilos del isopropilo; un singulete en 1.82 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo unido al anillo aromático; un multiplete en 3.18 ppm que integra para 1 protón con una $J=7\text{ Hz}$, que corresponde al metino del isopropilo; dos singuletes en 9 y 9.3 ppm que desaparecen con agua deuterada, correspondientes al grupo NH_2 . En RMN- ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 MHz) Se observaron las siguientes señales: δ 15.2, 20.3, 26.3, 124.2, 125.4, 153., 162.9, 166.9, 176.9 y 177.0 ppm. En el EM se observó una señal m/z de 236 que corresponde al ion molecular de 35.

De manera similar la 6-hidroxitimoquinona reaccionó con la tiourea, a temperatura ambiente, produciendo, en 48% de rendimiento el 2-amino-5,6-dioxo-7-isopropil-4-metilbenzotiazol **36**. Este compuesto resultó ser un sólido amorfo de color verde de $\text{pf}=95\text{-}96^\circ\text{C}$ (con descomposición). Su espectro en el IR (Nujol) presentó bandas de absorción en 3467 cm^{-1} (NH_2), 1641 cm^{-1} (1,2-quinona), 1614 cm^{-1} y 1609 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ aromático). En RMN- ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) se observó un doblete en 1.12 ppm que integra para 6 protones, con una $J=7\text{ Hz}$, que corresponde a los metilos del isopropilo; un singulete en 1.83 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo unido al anillo aromático; un multiplete en 2.75 ppm que integra para 1 protón, con una $J=7\text{ Hz}$, que corresponde al metino del isopropilo; dos señales simples en 9.08 y 9.45 ppm que desaparecen al agregar agua deuterada que corresponden al grupo NH_2 . En RMN- ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 10.8, 19.2, 30.4, 114.6, 134.1, 150.5, 164.4, 167.6, 176.7 y 177.5 ppm. En el EM se observó una señal m/z de 236 que corresponde al ion molecular de 36.

Los productos anteriormente descritos, apoyan el mecanismo de isomerización de perezona a isoperezona y también apoyan que en la reacción de la perezona con tiourea, la formación de **6** y **7**, sí ocurre a través del intermediario propuesto **8**. Dicho mecanismo, al ser aplicado al caso de los

derivados de la timoquinona quedaría representado de la siguiente forma:

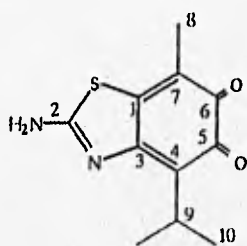


A pesar de que en las hidroxiquinonas estudiadas se aprecian varios centros electrofílicos, está claro que en todos los casos existe una preferencia por el átomo de carbono menos sustituido, el cual forma parte de un sistema carbonílico α,β -insaturado.

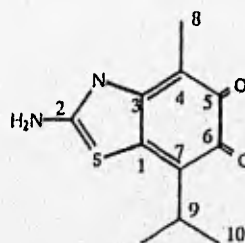
Es importante hacer notar que en el caso de la tiourea, esta reaccionó casi con la misma facilidad con ambas hidroxiquinonas, por lo que en este caso no hay problemas ocasionados por efectos estéricos.

Para confirmar de manera inequívoca las estructuras de los productos **35** y **36**, se realizó un experimento de HMBC¹⁴ a 500 MHz para asignar los carbonos olefínicos, los carbonos carbonílicos y correlacionar estos carbonos con los

protones de la molécula. Para el compuesto **35** los carbonos olefínicos C-3, C-4 y el carbono del carbonilo C-5 tienen correlación con el protón H-9 y Me-10 y los carbonos olefínicos C-1, C-7 y el carbono del carbonilo C-6 tienen correlación con el Me-8. Para el compuesto **36** los carbonos olefínicos C-1, C-7 y el carbono de carbonilo C-6 tienen correlación con H-9 y Me-10; los carbonos olefínicos C-3, C-4 y el carbono del carbonilo C-5 tienen correlación con Me-8. Los resultados se presentan resumidos en la tabla 1.



35



36

Tabla 1 ^{13}C -RMN en CDCl_3 -DMSO- d_6 para los compuestos 35 y 36.

compuesto	35			36		
posición	δ	mult.	HMBC ^a	δ	mult.	HMBC ^a
C-1	153	C		150.55	C	
C-2	166	C		167.65	C	
C-3	162	C		164.45	C	
C-4	124	C		114.67	C	
C-5	176.9	C		177.53	C	
C-6	177	C		176.74	C	
C-7	125	C		134.15	C	
C-8	15.28	CH ₃	H-8 con C-7, C-6, C-1,	10.81	CH ₃	H-8 con C-3, C-4, C-5.
C-9	26.31	CH	H-9 con C-10, C-4, C-5, C-3	30.47	CH	H-9 con C-1, C-6, C-7, C-10
C-10	20.37	CH ₃	H-10 con C-9, C-4, C-5, C-3	19.29	CH ₃	H-10 con C-9, C-7, C-1, C-6.

^a Determinado a 125 MHz

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión corregidos se determinaron en un aparato Culatti. Los espectros de UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 552; Los espectros en el Infrarrojo en un equipo Nicolet FT-IR 55X. Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se obtuvieron en los espectrofotómetros Varian Gemini-200 o Unity-500 y fueron determinados a temperatura ambiente con ca. 30 mg de muestra en 0.5 ml de cloroformo deuterado o dimetilsulfóxido deuterado usando tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL AX-505 a 70 eV y 190°C.

Para seguir la evolución de las reacciones o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasas Merck 60 de sílica gel F254 (5x2.5x0.025 cm). La observación de las sustancias en las placas, se hizo mediante el uso de una lámpara de ultravioleta de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultraviolet Products Inc.; los reveladores empleados fueron vapores de yodo, soluciones de 2,4-dinitrofenilhidrazina o de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N, seguido de calentamiento. Para realizar la separación de los productos por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 60 Merck 7733 (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm, 230-400 mallas ASTM).

4-Nitrosotimol 29. Una solución de 5 g de timol en 20 ml de etanol/ácido acético 1:1 se enfrió a 0°C y se agitó constantemente; después se adicionó poco a poco 2.5 g de nitrito de sodio disueltos en 5 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se filtró y el producto se recrystalizó de benceno, obteniéndose 6.53 g (76.5%) de **29** en forma de polvo amarillo, p.f = 158-161°C, (lit¹² p.f = 161-162). Su espectro en el IR presentó bandas de absorción en 3560 y 3246 cm^{-1} (Ar-OH) y 1550 cm^{-1} (Ar-NO). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 1.12 ppm (d, 6H), 2.20 ppm (d, 3H), 3.06 ppm (m, 1H),

6.261 ppm (c, 1H), 7.562 ppm (d, 1H), 12.3 ppm (s). En RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) se observaron las siguientes señales; δ 16.6, 21.3, 26.1, 118.0, 128.1, 145.9, 147.6, 149.8 y 186.6. EM. m/z (abundancia relativa %) 179 M⁺(100), 164 (30), 162 (25), 151 (20), 147 (18), 91 (15).

4-Aminotimol 30. Una solución de 7.5 g de sulfuro de sodio y 0.75 g de azufre en 15 ml de alcohol etílico se agregó a 5g de 4-nitroso-timol. La mezcla resultante se agitó y calentó a reflujo durante 4h. Luego se evaporó el disolvente y al sólido resultante se le agregaron 25 ml de agua y se acidificó con ácido acético. La mezcla se filtró y el producto se recrystalizó de agua. Obteniéndose cuantitativamente, un sólido blanco cristalino con p.f = 173-175°C, (lit¹² pf = 176-177°C).

Timoquinona 31. Una solución de ácido sulfúrico al 10% se agregó a 5 g de 4-aminotimol; a la solución resultante se le adicionaron 100 ml de agua y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, agitando constantemente. Después se adicionó una solución de dicromato de potasio al 10% en agua. La mezcla se filtró y el producto se purificó mediante destilación por arrastre de vapor, obteniéndose 3.22 g (64.9%) de **31** en forma de cristales amarillos p.f = 44-45°C, (lit¹² pf= 44-46°C)

Acetilación de la timoquinona 32. Una solución de 15 ml de anhídrido acético y 0.1 ml de ácido sulfúrico concentrado se enfrió en hielo y luego se agregó a un matraz que contenía 5 g de timoquinona **31**; la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y después se le adicionó agua, agitando constantemente durante una hora, produciéndose un sólido que se filtró y se lavó abundantemente con agua fría. El producto de reacción contenía los dos triacetatos que se separaron mediante cristalización de etanol.

2,3,5-triacetil-4-isopropiltolueno 32a. Fue el primero que cristalizó y se separó por filtración. Una posterior recrystalización de etanol produjo 3 g de un sólido blanco cristalino (rendimiento 31%) con p.f.=134-136°C, (lit¹² pf = 135-137°C). Su espectro en el IR (CHCl₃) presentó bandas de absorción en 1770 cm⁻¹(CH₃-

CO-O-Ar) y 1628 cm^{-1} (C=C aromático). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 1.19 ppm (d, 6H), 2.11 ppm (d, 3H), 2.27 ppm (t, 9H), 3.02 ppm (m, 1H), 6.80 ppm (d, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 16.1, 20.3, 20.4, 21.0, 21.1, 26.3, 122.6, 129.6, 130.9, 139.3, 141.3, 146.4, 167.7, 168.1 y 169.1 ppm. EM. m/z (abundancia relativa %) 308 M^+ (30), 266 (45), 224 (100), 182 (100), 167 (50), 43 (56).

2,3,6-triacetil-4-isopropiltolueno 32b. Se aisló de las aguas madres, en forma de polvo blanco (rendimiento de 21.3%) con p.f.=82-84°C, (lit¹² pf = 83-84°C). Su espectro en el IR (CHCl_3) presentó bandas de absorción en 1770 cm^{-1} (Ar-CO-O) y 1633 cm^{-1} (C=O). En RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 1.155 ppm (d, 6H), 1.92 ppm (s, 3H), 2.27 ppm (t, 9H), 2.93 ppm (m, 1H), 6.87 ppm (s, 1H). En RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 10.2, 20.3, 20.8, 20.9, 22.8, 27.5, 117.3, 122.5, 137.9, 139.6, 141.6, 147.3, 167.6, 168.3 y 168.7 ppm. En EM. m/z (abundancia relativa %) 308 M^+ (5), 266 (10), 224 (40), 182 (100), 167 (20), 43 (20).

3-Hidroxitimoquinona 33. Una solución de 3 g de 2,3,5-triacetil-4-isopropiltolueno 32a en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, se agitó a temperatura ambiente por 24 h. A la solución resultante se le adicionó un exceso de cloruro férrico concentrado, el producto se separó de la mezcla de reacción por arrastre de vapor y se recrystalizó de etanol, obteniéndose 0.53 g de producto (rendimiento de 30%) en forma de cristales amarillos, p.f.=181-182°C, (lit¹² pf= 181-183°C). Su espectro en IR (CHCl_3) presentó bandas de absorción en 3279 cm^{-1} (OH), 1647 cm^{-1} (C=O) y 1617 cm^{-1} (C=C aromático). En RMN- ^1H , (Fig. 1, CDCl_3 , 200 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 1.20 ppm (d, 6H), 2.03 ppm (d, 3H), 3.16 ppm (m, 1H), 6.45 ppm (c, 1H), 6.96 ppm (s, intercambiable con D_2O). En RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 14.6, 19.8, 24.1, 125.5, 135.8, 140.5, 150.7, 184.5 y 187.3 ppm. En EM. m/z (abundancia relativa %) 180 M^+ (100), 165 (20), 147 (20), 137 (25).

6-Hidroxitimoquinona 34. Partiendo de 2 g de 2,3,6-triacetil-4-isopropiltolueno **32b** bajo las mismas condiciones que en el caso anterior, se obtuvieron 0.5850 g (rendimiento de 50%) de producto en forma de cristales amarillos, p.f.=164-167°C, (lit¹² pf= 166-168). En IR (CHCl₃) presentó bandas de absorción en: 3423 cm⁻¹ (OH), 1656 cm⁻¹ (C=O) y 1640 cm⁻¹ (C=C aromático). En RMN-¹H (Fig. 2, CDCl₃, 200 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 1.12 ppm (d, 6H), 1.91 ppm (s, 3H), 2.99 ppm (m, 1H), 6.44 ppm (d, 1H), 6.94 ppm (s, intercambiable con D₂O). En RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) se observaron las siguientes señales: δ 7.7, 21.1, 26.5, 116.6, 132.2, 150.3, 151.3, 183.1 y 188.1 ppm. En EM. m/z (abundancia relativa %) 180 M⁺(100), 165 (20), 152 (30), 137 (20), 109 (20).

Isomerización de 3-hidroxitimoquinona. Una solución de 0.1 g (0.55 mmol) de 3-hidroxitimoquinona **33** y 1.1 eq de 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol **2** en 20 ml de metanol absoluto, se calentó a ebullición durante 24 h (hasta la desaparición de la materia prima). La solución resultante se evaporó a sequedad y se aisló por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente diclorometano. El producto se recristalizó de etanol, obteniéndose 0.045 g (45 %) de 6-hidroxitimoquinona **34**, en forma de cristales amarillos, cuyas propiedades concordaron plenamente con las de una muestra auténtica.

2-amino-5-6-dioxo-4-isopropil-7-metilbenzotiazol 35. Una solución con 0.1 g (0.55 mmol) de 3-hidroxitimoquinona **33** y 1.1 eq de tiourea en 20 ml de metanol absoluto; se agitó durante varios días a temperatura ambiente, hasta la desaparición de la materia prima. La solución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se aisló por cromatografía en columna de sílice, empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (50:50). El producto de interés se obtuvo al evaporar el disolvente de las fracciones que lo contuvieron; de esta manera se obtuvieron 80 mg (61%) de un sólido verde, que pudo ser recristalizado de etanol-agua para dar un producto de p.f.=180°C (con descomposición). UV (MeOH) λ_{max} 605, 359, 270, 214 nm (ε 1720, 7764, 11547, 9018); En IR (Nujol) presentó

bandas de absorción en: 3447 cm^{-1} (NH_2), 1671 cm^{-1} (1,2-quinona), 1630 cm^{-1} y 1609 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ aromático). En RMN- ^1H (Fig. 3, DMSO- d_6 , 500 MHz) se observaron señales en: δ 1.14 ppm (d, 6H), 1.82 ppm (s, 3H), 3.18 ppm (m, 1H), 9.0 ppm y 9.3 ppm (s, intercambiables con D_2O). En RMN- ^{13}C (Fig. 4, DMSO- d_6 , 125 MHz) se observaron señales en: δ 15.2, 20.3, 26.3, 124.2, 125.4, 153.2, 162.9, 166.9, 176.9 y 177.0 ppm (ver Tabla 1). En EM. m/z (abundancia relativa %) 236 M^+ (100), 221 (82), 208 (30), 193 (70), 163 (30), 57 (20), 43 (20).

2-amino-5-6-dioxo-7-isopropil-4metilbenzotiazol 36. Una solución de 0.1 g (0.55 mol) de 6-hidroxitimoquinona **34** y 1.1 eq de tiourea en 20 ml de metanol absoluto. La mezcla se agitó durante varios días a temperatura ambiente. hasta la desaparición de la materia prima. La solución resultante se evaporó a sequedad y se cromatografió en columna de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (50:50); el producto se concentró a sequedad obteniéndose de esta manera 64 mg (49%) 2-amino-5,6-dioxo-4-isopropil-7-metilbenzotiazol **36**. Como un sólido amorfo verde con $\text{pf}=95\text{-}96^\circ\text{C}$ (con descomposición). UV (MeOH) λ_{max} 605, 358, 270, 208 nm (ϵ 1097, 5805, 9699, 13404); En IR (Nujol) presentó bandas en: 3467 cm^{-1} (NH_2), 1641 cm^{-1} (1,2-quinona), 1614 cm^{-1} y 1609 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ aromático). En RMN- ^1H (Fig. 5, DMSO- d_6 , 500 MHz) se observaron señales en: δ 1.12 ppm (d, 6H), 1.83 ppm (s, 3H), 2.75 ppm (m, 1H), 9.08 y 9.45 ppm (s, intercambiables con D_2O). En RMN- ^{13}C (Fig. 6, DMSO- d_6 , 125 MHz) se observaron señales en: δ 10.8, 19.2, 30.4, 114.6, 134.1, 150.5, 164.4, 167.6, 176.7 y 177.5 ppm (ver Tabla 1). En EM. m/z (abundancia relativa %) 236 M^+ (100), 221 (82), 208 (30), 193 (70), 163 (30), 57 (20), 43 (20).

CONCLUSIONES

Se sintetizaron la 3-hidroxitimoquinona **33** y la 6-hidroxitimoquinona **34** utilizando la ruta sintética propuesta por Bargellini,¹² modificando algunas condiciones de reacción para optimizar los rendimientos.

Se logró la transformación de la 3-hidroxitimoquinona **33** a la 6-hidroxitimoquinona **34** mediante una transposición 1,2 de carbonilo catalizada por el 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol **2**.

Se sintetizaron dos compuestos no descritos en la literatura, el 2-amino-5,6-dioxo-4-isopropil-7-metilbenzotiazol **35** y el 2-amino-5,6-dioxo-7-isopropil-4-metilbenzotiazol **36**, los cuales son un apoyo importante para los mecanismos de reacción propuestos para la isomerización de la perezona y para la formación de los compuestos **6** y **7**.

Los productos obtenidos se caracterizaron por sus constantes físicas así como por métodos espectroscópicos, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, EM.

BIBLIOGRAFIA

1. L. Río de la Loza, "Disertación presentada a la Academia de Medicina" México, 1852.
2. M. C. Weld, *Ann.*, 1855, **19**, 188.
3. Para una revisión más amplia sobre la perezona ver: P. Joseph-Nathan and R.L.Santillán, The Chemistry of perezona and its consequences. En *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 5, Structural Elucidation (Part B), Ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 763-813.
4. F. Kögl and A. G. Boer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1935, **54**, 779.
5. F. Fichter and M. Jetzer, R. Leepin, *Ann.*, 1913, **395**, 1.
6. F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral and J. Romo, *Tetrahedron Lett.*, 1965, **21**, 1577.
7. R. G. Enríquez, B. Ortiz, E. Alducin, F. Walls; D. Gnecco; M. Yu and W. F. Reynolds, *Nat. Prod. Lett.*, 1995, **6** (2), 103-109.
8. A. Rodríguez-Hernández, H. Barrios, O. Collera, R. G. Enríquez, B. Ortiz, R. Sánchez -Obregón, F. Walls, F. Yuste and W. F. Reynolds, *Nat. Prod.Lett.*, 1994, **4** (2), 133-139.
9. W. F. Reynolds, M. Yu, B. Ortiz, A. Rodríguez, F. Yuste, F. Walls, R. G. Enríquez and D. Gnecco, *Mag. Res. Chem.*, 1995, **33** (1), 3-7.
10. P. T. S. Lau and M. Kestner, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 4426.
11. P. T. S. Lau and T. E. Gompf, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 4103.
12. G. Bargellini, *Gazz. Chim. Ital.*, 1923, **53**, 234.
13. E. B. Vliet, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1, 511.
14. A. Bax and M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **108**, 2093.

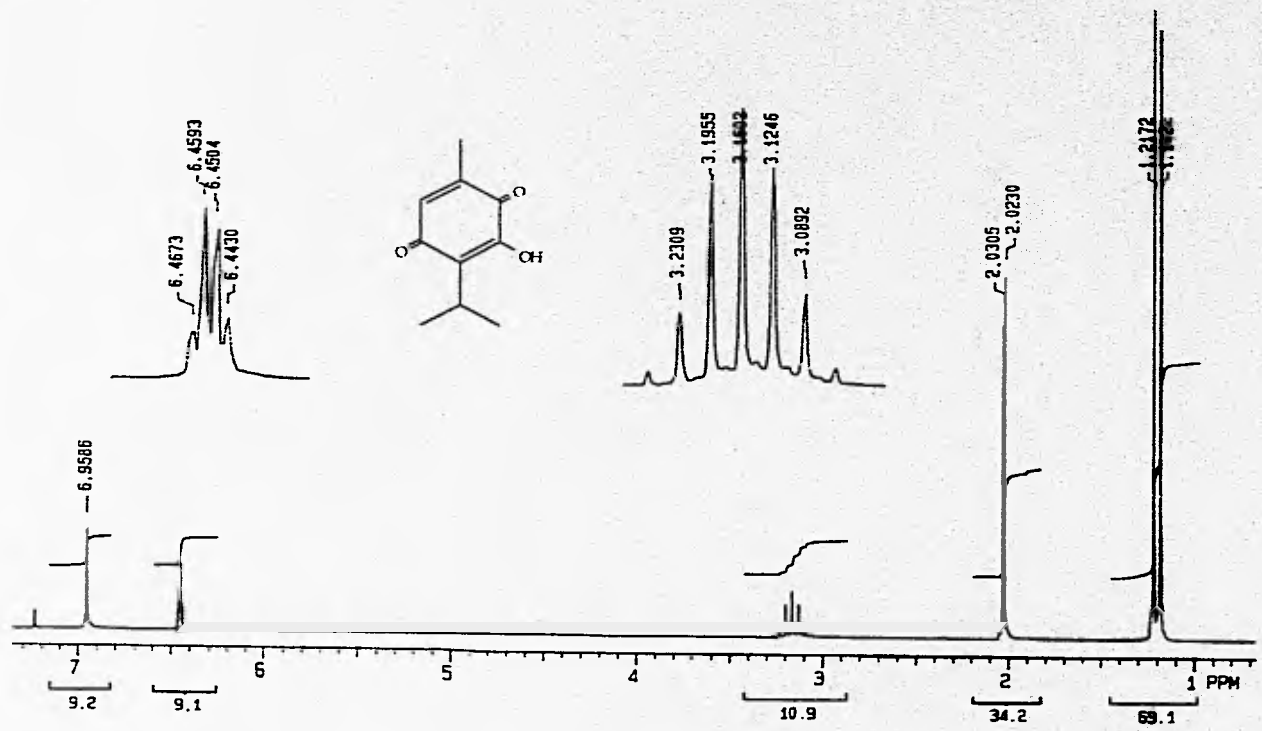


Fig. 1

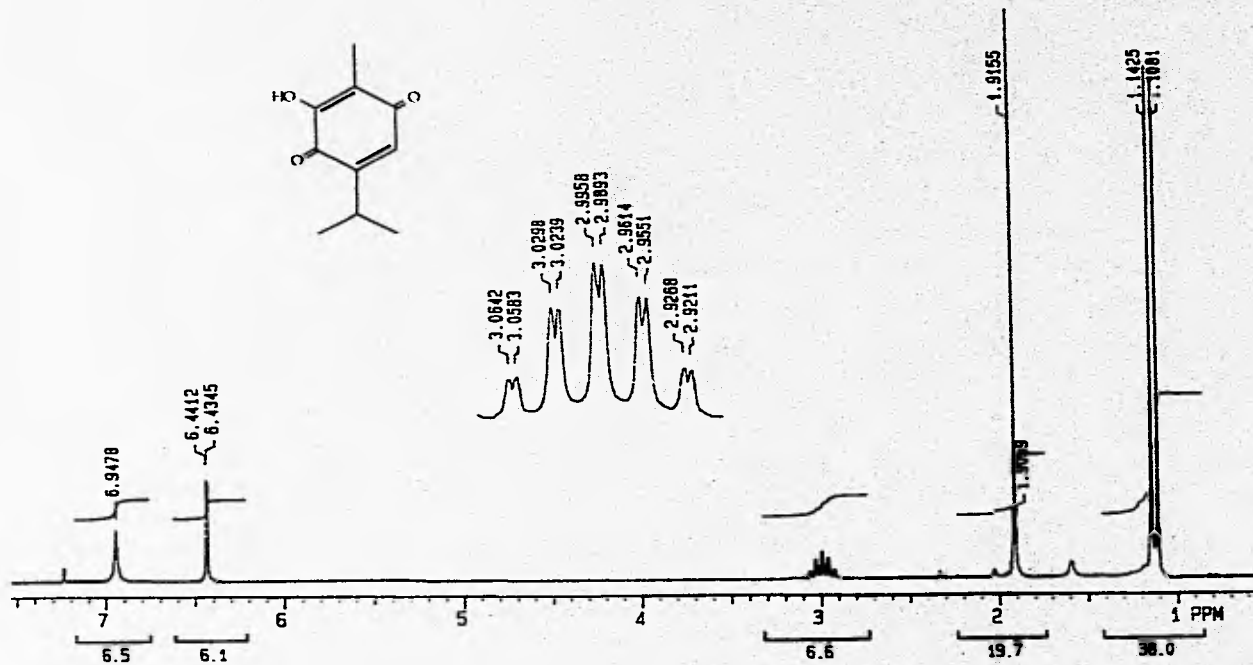


Fig. 2

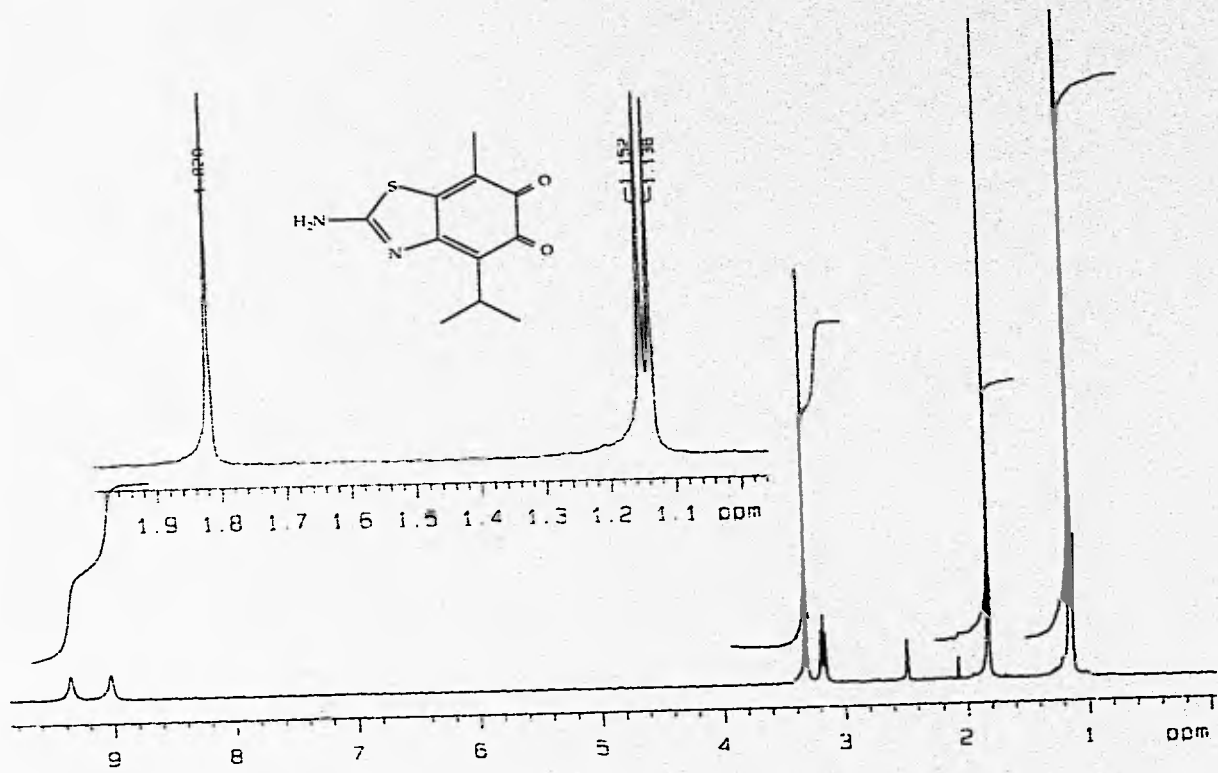


Fig.3

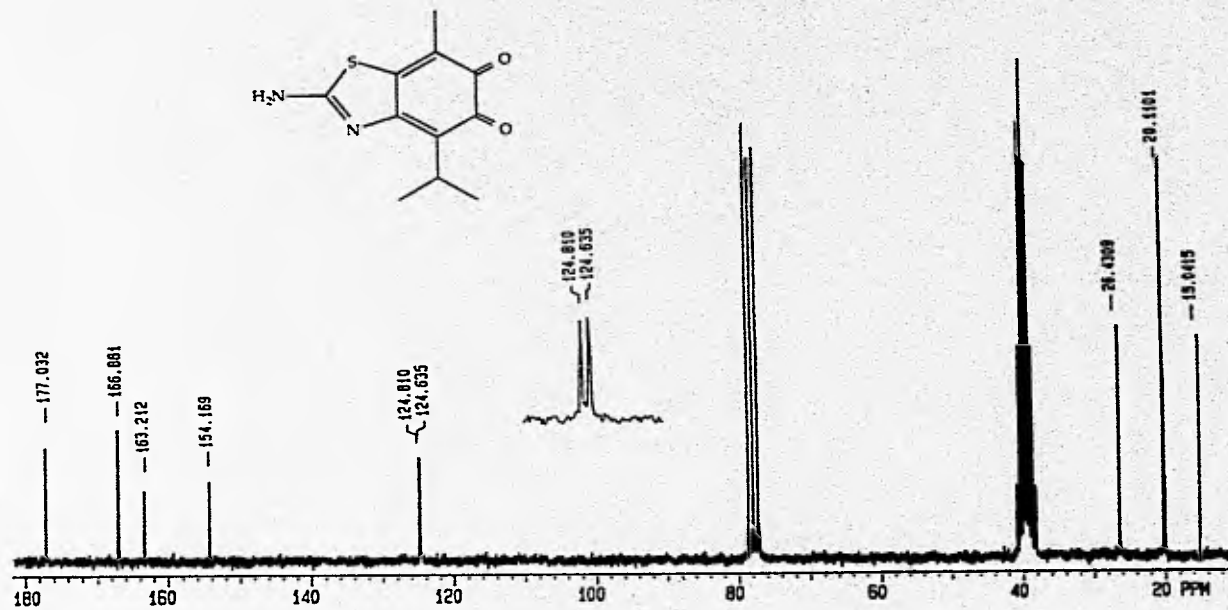


Fig. 4

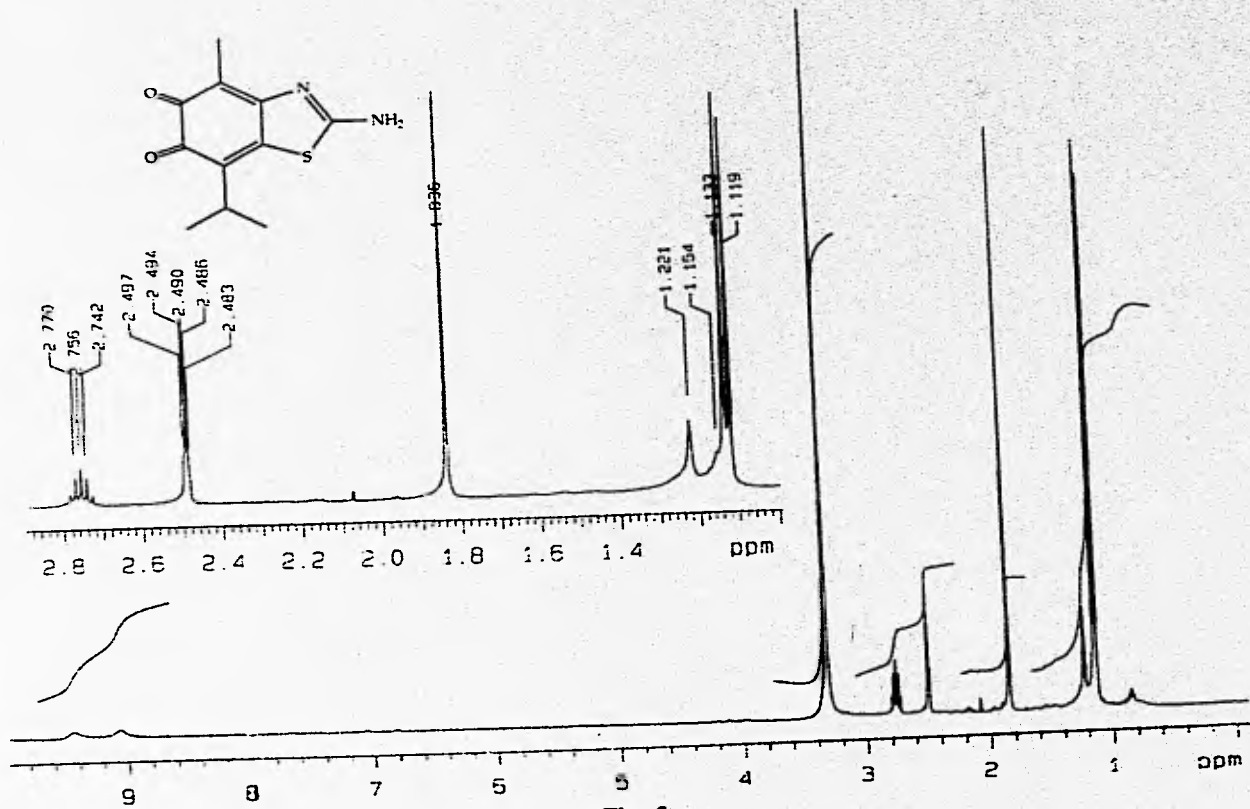


Fig. 5

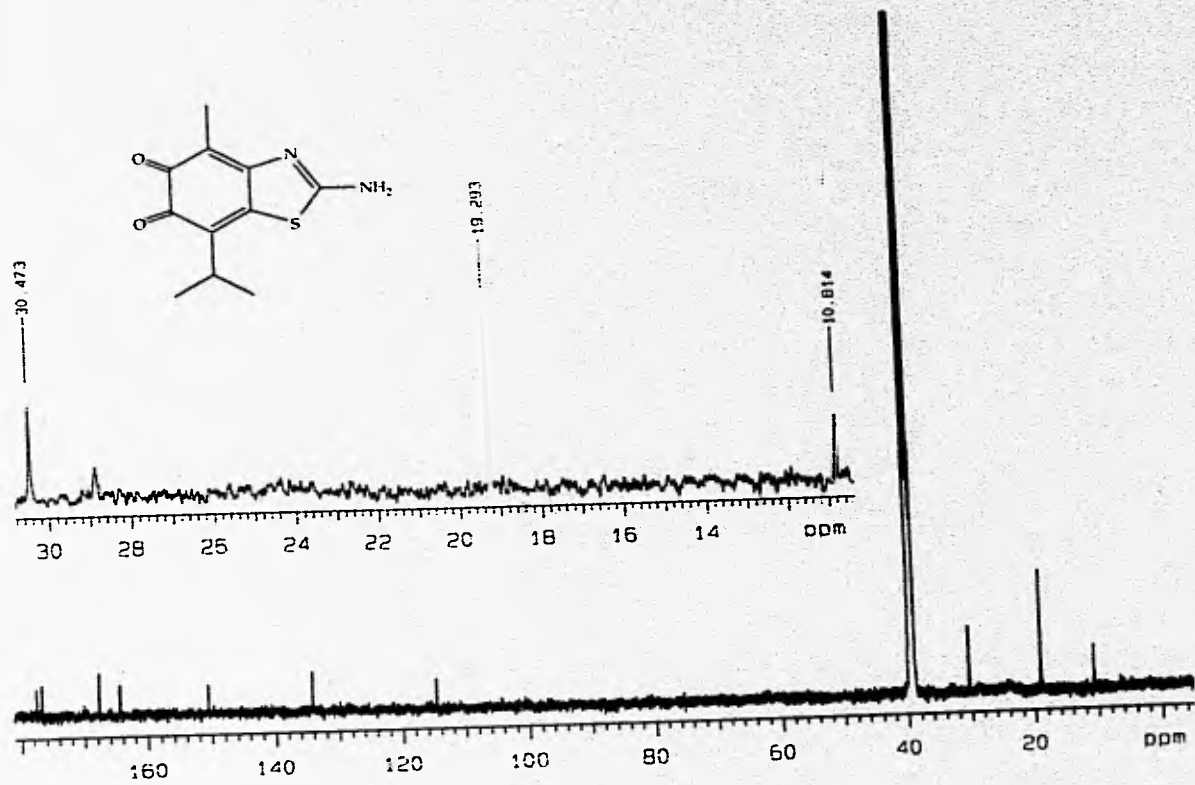


Fig. 6