

00573

1  
10.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

**SINTESIS TOTAL DE d, l-PEREZONA**

**EJEMPLAR UNICO**

**T E S I S**

Que para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS  
(QUIMICA ORGANICA)**

Presenta el Q. F. B.

**JOSE SERAFIN MENDOZA TORRES**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: DRA. LYDIA RODRIGUEZ HAHN.  
VOCAL: DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ.  
SECRETARIO: DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.  
1er. SUPLENTE: DR. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA.  
2do. SUPLENTE: DR. CARLOS RIUS ALONSO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD  
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SUSTENTANTE: JOSE SERAFIN MENDOZA TORRES.

ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES:

CATALINA TORRES CRUZ †

J. PILAR MENDOZA PERDOMO

# I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- ANTECEDENTES
- 3.- DISCUSION
- 4.- PARTE EXPERIMENTAL
- 5.- CONCLUSIONES
- 6.- BIBLIOGRAFIA

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

Las síntesis totales son una fuente inagotable de conocimientos y puede decirse que muchos de los nuevos métodos y reacciones han surgido como consecuencia de problemas planteados en el transcurso de la realización de una síntesis total.

Aunque el estudio de la síntesis orgánica, como una disciplina intelectual independiente, puede parecer un tanto problemático, no cabe duda que desde un punto de vista pedagógico siempre será una experiencia en química orgánica que, bien vale la pena intentar.

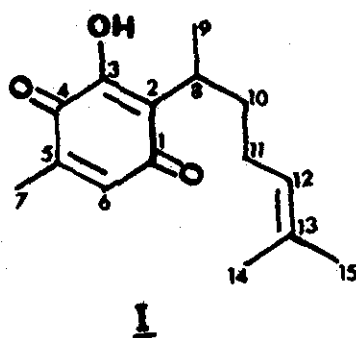
Por otra parte, la búsqueda continua de nuevos productos con una actividad específica, o la necesidad de disponer de los sustratos adecuados para estudios mecanísticos o espectroscópicos son otras de las razones y motivaciones para emprender nuevas síntesis.

Muy importante ha sido el estudio de las quinonas naturales debido a su gran variedad estructural, abundancia y por las propiedades biológicas<sup>1-3</sup> encontradas en ellas.

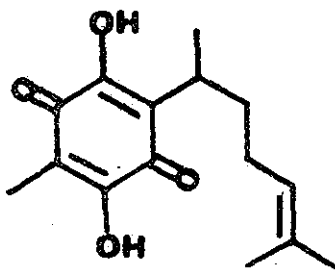
Un hecho relevante en México, en el año de 1852, dio origen al estudio sistemático de los compuestos quinoides. En ese año el Dr. Leopoldo Río de la Loza<sup>4</sup> describe el aislamiento de un compuesto que designa como ácido pipitzahoico de acuerdo al

nombre popular de la raíz de la planta pipitzahuac; posteriormente se le da el nombre de Perezona por provenir de una planta del género Perezia.

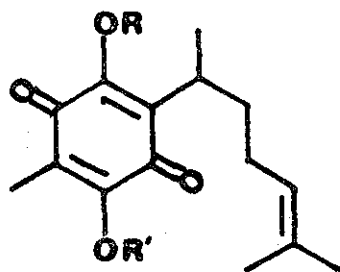
La Perezona (I), es una hidroxibenzoquinona sesquiterpénica - con dos sustituyentes alquílicos: un metilo y una cadena hidrocarbonada de ocho átomos de carbono con una insaturación en la posición 12-13.



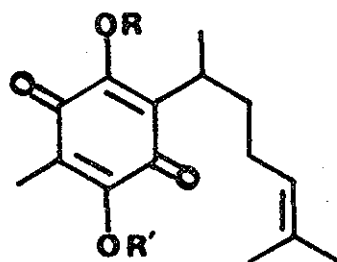
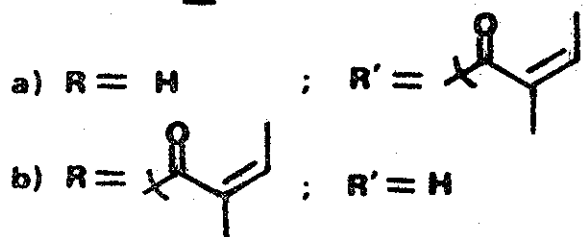
La perezona se ha aislado de la raíz de varias especies del género Perezia, entre ellas se encuentran las P. adnata,<sup>4</sup> P. cuernavacana,<sup>5,6</sup> P. alamani,<sup>7</sup> P. hebeclada,<sup>8</sup> P. reticulata<sup>9</sup> y P. runcinata.<sup>11</sup> De estas plantas se han aislado además, otras quinonas como: hidroxiperezona (II),<sup>4,7,8</sup> angelatos de hidroxiperezona<sup>10</sup> (IIIa) y (IIIb), isovaleratos de hidroxiperezona<sup>8,11</sup> (IVa) y (IVb) y el isovalerato de perezona<sup>11</sup> (V).



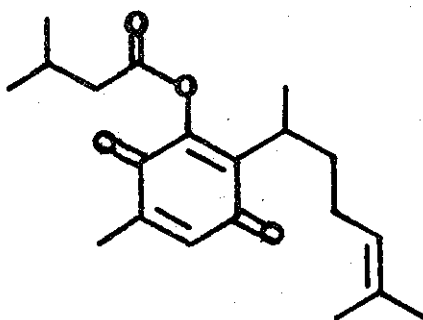
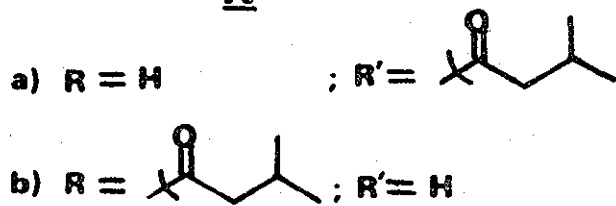
**II**



**III**



**IV**



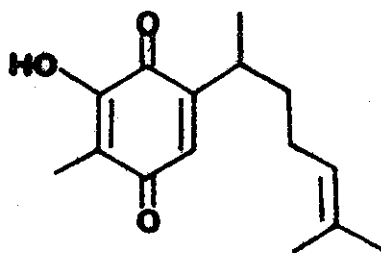
**V**



La perezona se ha aislado en cantidades relativamente apreciables, sin embargo, en algunas ocasiones resulta insuficiente, sobre todo cuando se tratan de realizar estudios relacionados con su evaluación biológica; el prepararla sintéticamente facilitarfa estos estudios. Además, la posibilidad de realizar su síntesis por una ruta sencilla, usando materias primas y reactivos fácilmente asequibles, motivaron el desarrollo de este trabajo.

## ANTECEDENTES

Desde el descubrimiento de la Perezona en 1852, la molécula - fue objeto de numerosos estudios<sup>12-16</sup> en varios países, tratán- dose de establecer la estructura correcta. En 1935, Kögl y - Boer<sup>17</sup> propusieron una estructura aceptable para la perezona, - en donde el oxhidrilo y el metilo se encuentran en posiciones - vecinas (Estructura VI).

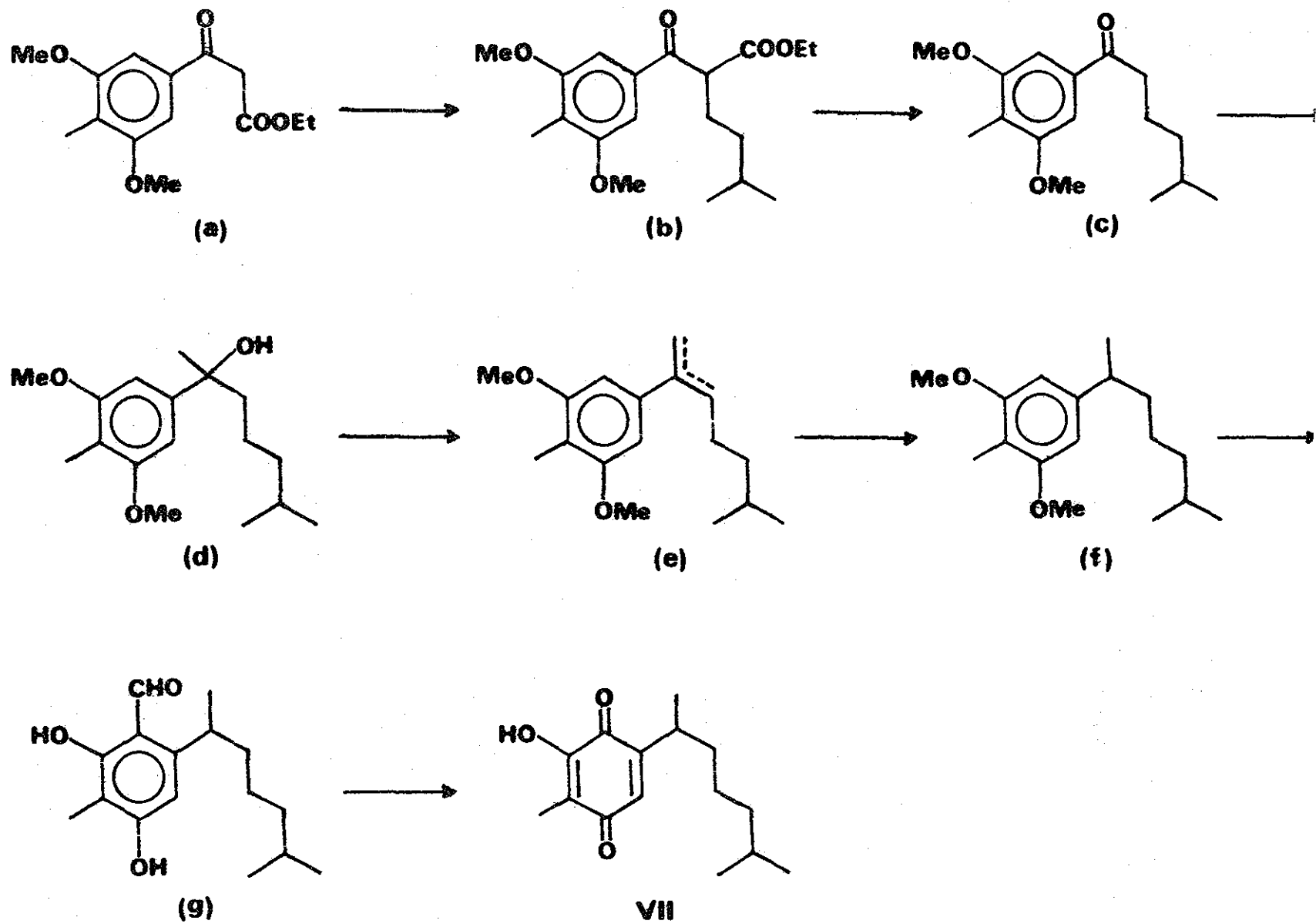


VI

En 1942, Yamaguchi<sup>18</sup> apoyando esta estructura y como una evi-- dencia más, sintetizó el compuesto VII (Esquema I) a partir de la condensación del  $\beta$ -cetoéster (a) con el bromuro de isopenti- lo; posteriormente la descarboxilación en medio alcalino dio - origen a la alquil aril cetona (c), que por tratamiento con - el reactivo de Grignard de yoduro de metilo produjo el alcohol correspondiente (d). Al realizar la deshidratación en medio - ácido e hidrogenación del doble enlace de la mezcla de olefi--

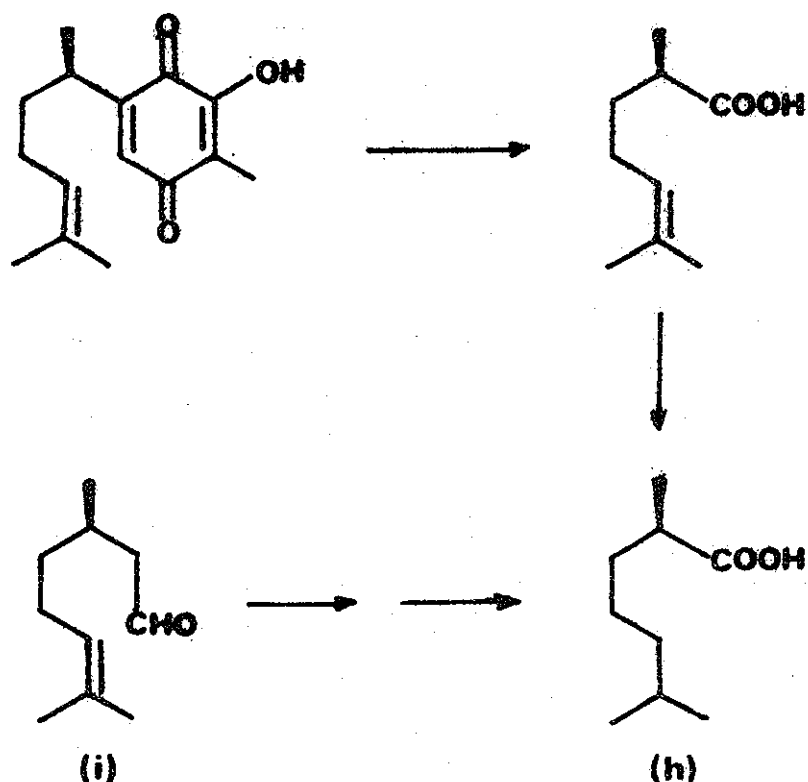
nas resultante, se logró tener el compuesto aromático (f), el cual ya posee la cadena lateral completa de la dihidroperezona. El estado de oxidación correcto del anillo aromático se consiguió por desmetoxilación con ácido yodhídrico, seguido del tratamiento del resorcinol resultante con ácido cianhídrico para originar el benzaldehído correspondiente (g); éste con agua oxigenada en medio básico, dio lugar a VII.

El punto de fusión de la supuesta ( $\pm$ )-dihidroperezona (VII) así obtenida difiere del punto de fusión de la dihidroperezona obtenida a partir de la perezona natural, y este hecho fue atribuído en aquella época a que se había sintetizado un material racémico, en tanto que la muestra obtenida por hidrogenación de la perezona es ópticamente activa. Sin embargo, como se demostró posteriormente, la estructura propuesta para la perezona era incorrecta.



ESQUEMA I. Ruta sintética seguida por Yamaguchi para la obtención de VII.<sup>18</sup>

En 1954, Arigoni y Jeger<sup>19</sup> concluyeron que el centro quiral de la perezona tiene configuración absoluta R, ya que el ácido dimetil heptanoico (h) obtenido de la perezona posee la misma rotación negativa que el ácido obtenido del (+)-citronelal (i).



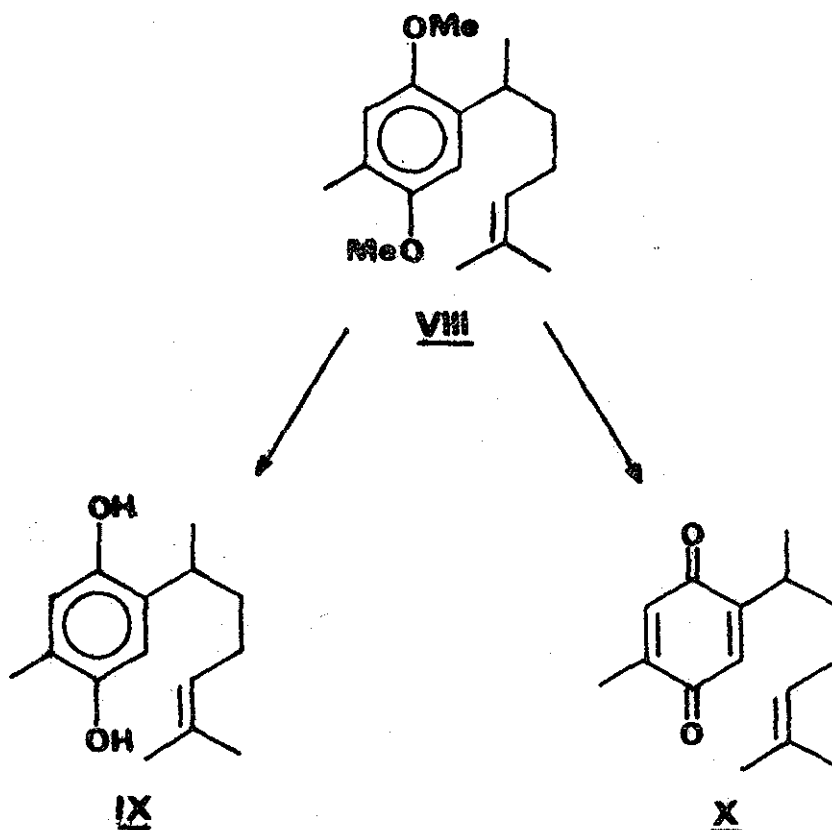
La estructura correcta de la perezona fue deducida finalmente en el año de 1965 con el uso de la resonancia magnética nuclear.<sup>5,9,20,21</sup> En ese mismo año F. Walls<sup>22</sup> y colaboradores realizan su síntesis total (Esquema II) confirmando así la nueva estructura propuesta. El tratamiento del citral (j) con -

carbonato de potasio en medio acuoso, produjo la 6-metil-5-heptén-2-ona (k), que al reaccionar con el derivado organolitado del 3,5-dimetoxitolueno (l) dio origen al alcohol bencílico correspondiente (m). La deshidratación se logró al comatografiar en sílice dicho alcohol, formándose la mezcla de olefinas (n). La hidrogenación del doble enlace de esta mezcla, se realizó por tratamiento con sodio metálico en amoníaco líquido, obteniéndose el compuesto (o) que ya tiene la cadena lateral completa de la perezona. La oxidación con trióxido de cromo originó la metoxiperezona (p) y ésta con ácido sulfúrico diluído produjo la perezona (I). Debido a la pequeña cantidad de ( $\pm$ )-metoxiperezona que se obtuvo por esta síntesis y ya que se había demostrado su identidad con la metoxiperezona obtenida por metilación del producto natural, la última reacción se efectuó con este producto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



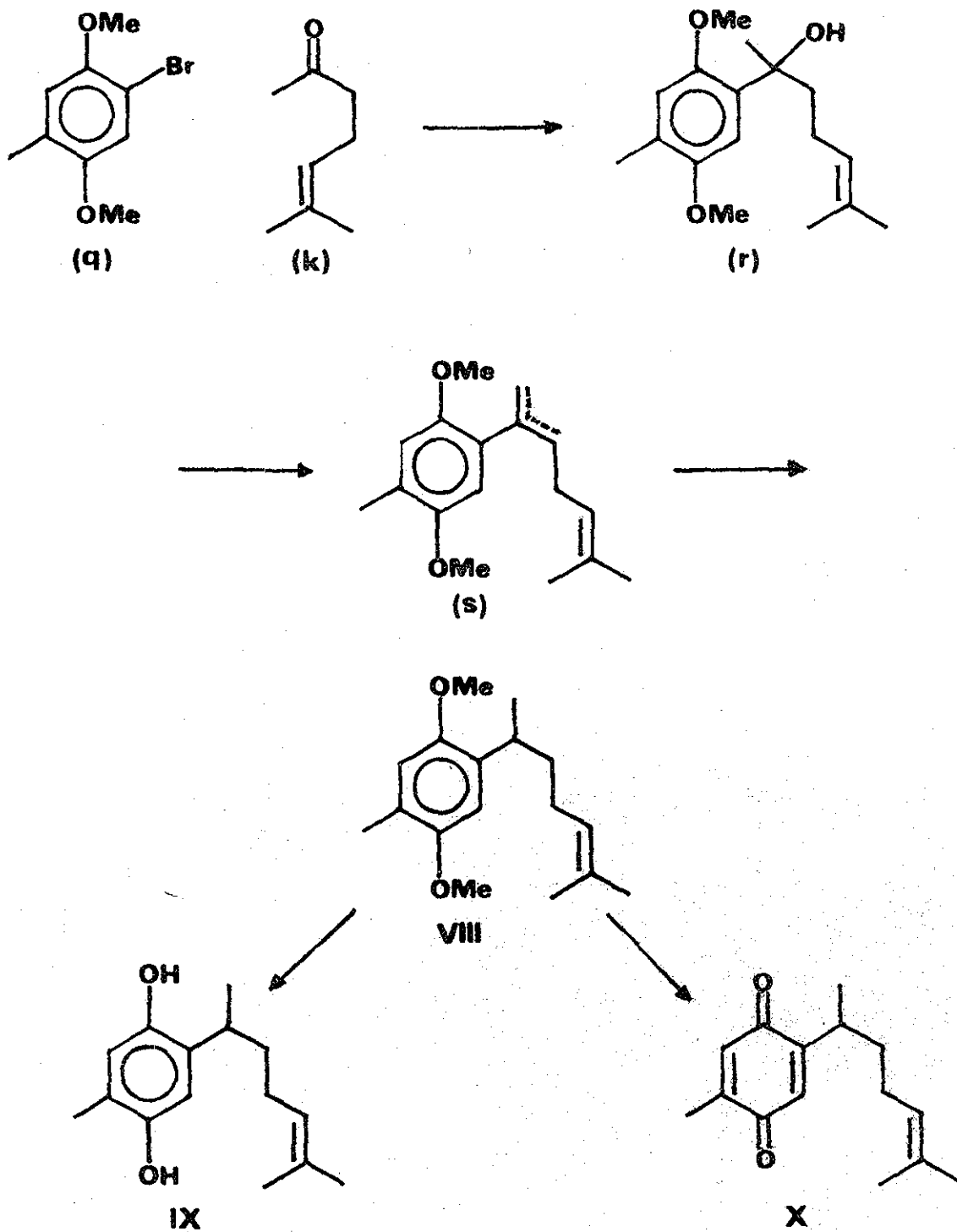
Un gran interés se siguió demostrando en el estudio de las quinonas sesquiterpénicas y en 1981, el grupo de I.H. Sánchez<sup>23</sup> - realizó una síntesis corta y en altos rendimientos de (+)-curcuhidroquinona (IX) y (+)-curcuquinona (X), a través del éter dimetílico de (+)-curcuhidroquinona (VIII).



La secuencia empleada para obtener estos compuestos, se presenta en el Esquema III. La reacción del reactivo de Grignard derivado del 1-bromo-2,5-dimetoxi-4-metilbenceno (q) con la 6-metil-5-heptén-2-ona (k) originó en un 88% de rendimiento el alcohol bencílico (r), el cual posee el esqueleto completo del -



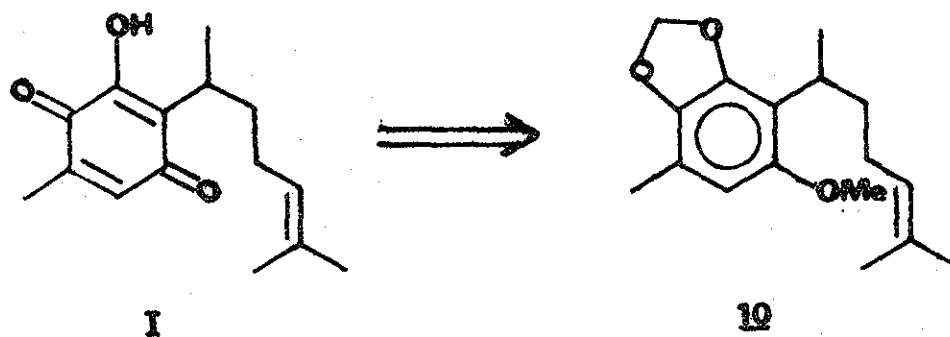
sesquiterpeno. La remoción del grupo oxhidrilo por tratamiento catalítico con Amberlyst-15 produjo la mezcla de olefinas (s) en 97% de rendimiento; el doble enlace de esta mezcla fue saturado por acción del sodio en amoníaco líquido obteniéndose el éter dimetílico de (+)-curcuhidroquinona (VIII) en 90% de rendimiento. La obtención de la (+)-curcuhidroquinona (IX), se logró al remover los grupos protectores por tratamiento con tribromuro de boro, en un 89% de rendimiento. Por último, al hacer reaccionar VIII con óxido de plata (II) en ácido nítrico 6 N condujo a (+)-curcuquinona (X) en un 70% de rendimiento.



ESQUEMA III. Síntesis total de (+)-Curcuhydroquinona (IX) y (+)-Curcuquinona (X), llevada a cabo por I.H. Sánchez y colaboradores.<sup>23</sup>

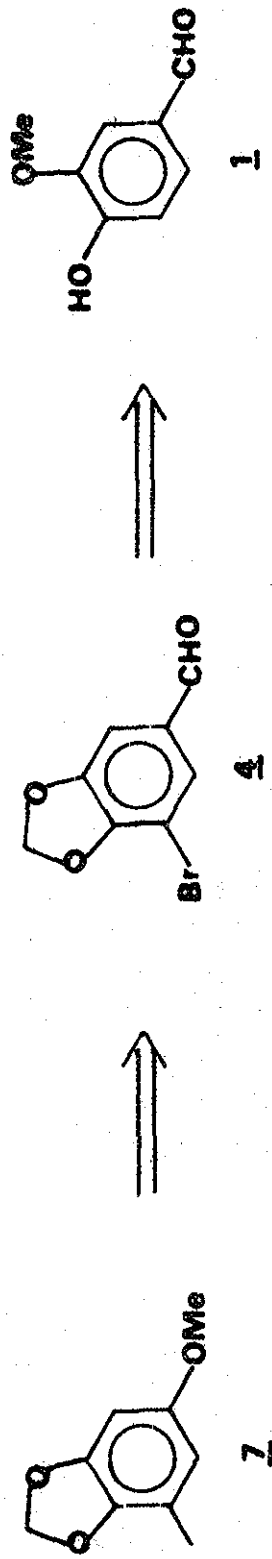
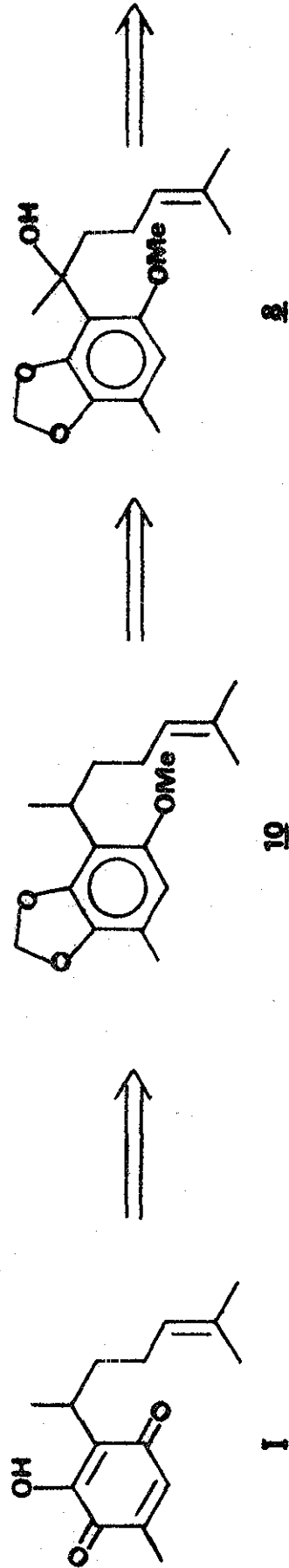
El presente trabajo consiste en una nueva ruta de síntesis de la (+)-perezona (I), tomando como ruta modelo parte de la síntesis de (+)-curcuquinona (X).

Uno de los problemas que se presentaban en el desarrollo de la estrategia sintética, era encontrar un equivalente sintético - adecuado de la funcionalidad anular de la perezona. En la literatura<sup>24</sup> se encuentra descrita la obtención de hidroxiquinonas sustituidas, a través del desenmascaramiento oxidante de 0-metil sesamol sustituidos. Así, en nuestro caso el 0-metil sesamol debidamente funcionalizado 10, podría considerarse como el equivalente sintético de la (+)-perezona.



El diagrama de Análisis Antitético se muestra en el Esquema - IV. El precursor de 10 podría ser el alcohol bencílico 8; éste a su vez se formaría por la alquilación del 0-metil sesamol 7 usando la 6-metil-5-heptén-2-ona como agente alquilante. El metoxilo de 7 se generaría por la metilación del derivado fenó

lico y éste a su vez provendría del aldehído correspondiente a través de una reacción de oxidación de Baeyer-Villiger. La presencia del bromo en el intermediario 4, nos serviría para introducir selectivamente el metilo en la posición adecuada; - el metiléndioxi se formaría por la metilénación del catecol - respectivo, éste sería obtenido a partir de la desmetoxilación de la 5-bromovainillina. Nuestro material de partida sería en tonces, la vainillina 1, producto de tipo comercial, accesible en grandes cantidades.



ESQUEMA IV. Análisis Antitético de (+)-Perezona (I).

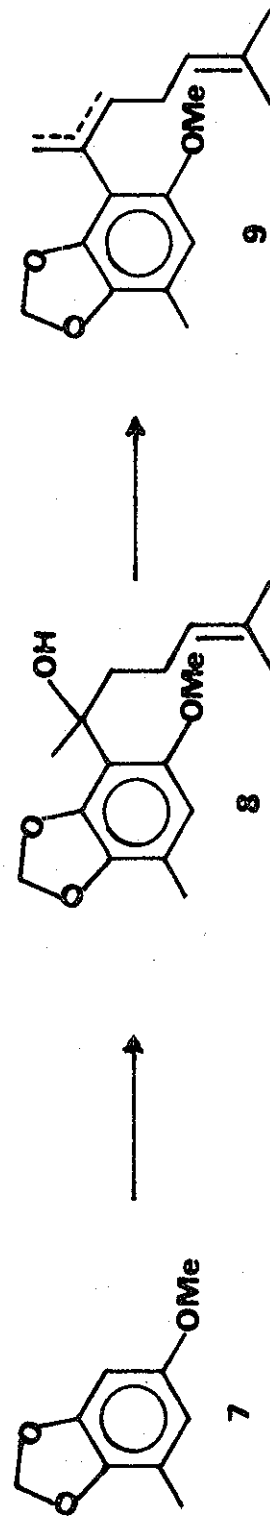
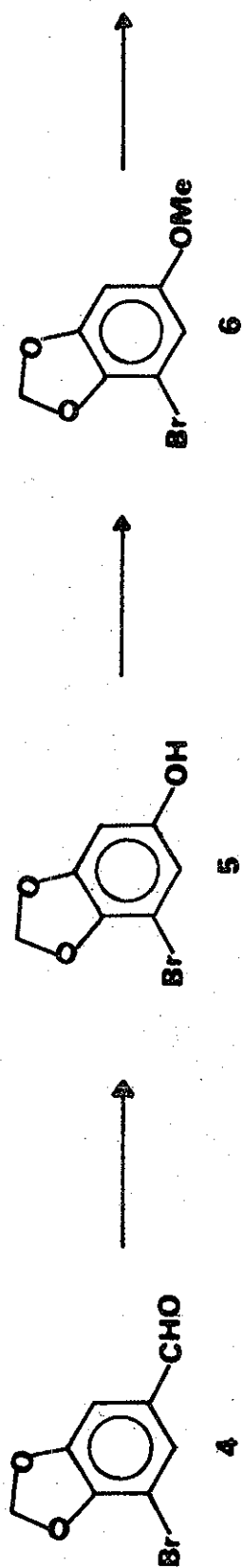
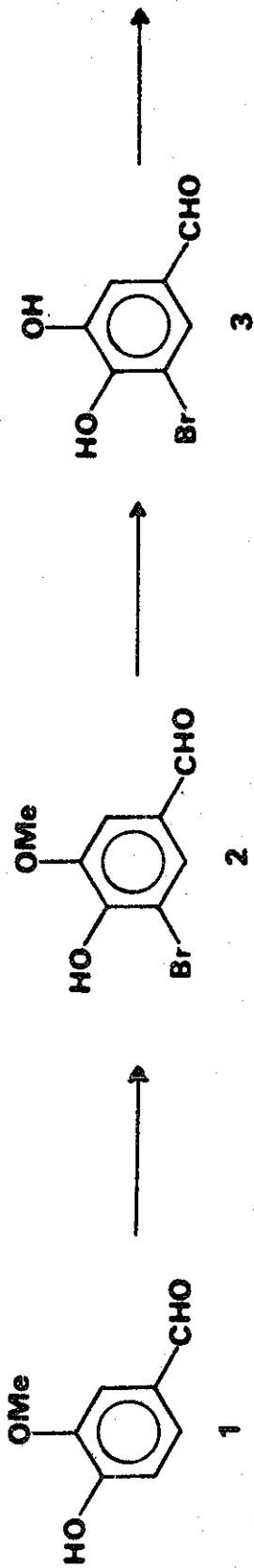
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

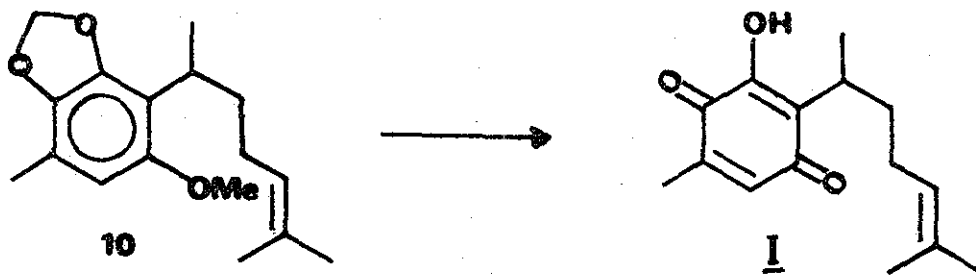
## D I S C U S I O N

De acuerdo al análisis antitético del Esquema IV, se procedió a preparar el O-metil sesamol 10, intermediario clave de la síntesis, que a través de su desenmascaramiento originaría la (\*)-perezona (I). Para tal efecto se propuso la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema V.

En la literatura<sup>25</sup> se encuentra descrito que el tratamiento de la vainillina (1) con bromo en ácido acético a 0°C, da lugar a la 5-bromovainillina (2). Al aplicar éste método se logró obtener 2 en forma de cristales blancos en un 97% de rendimiento.

Su espectro de i.r. presenta en 3300 la banda correspondiente al enlace O-H fenólico, en 2840 el alargamiento C-H del metoxilo aromático, en 2740 y 1640 las señales debidas al aldehído y en 670  $\text{cm}^{-1}$  la correspondiente a la vibración del enlace C-Br. En su aspecto de r.m.p. se observa en  $\delta$  9.73 un singulete que integra para un protón y que corresponde al protón del aldehído, en 7.60 se aprecia un doblete que integra para un protón, con  $J=2.5$  Hz que corresponde al protón en la posición 6 del anillo aromático, en 7.32 otro doblete que integra para un protón, con  $J=2.5$  Hz, señal asignada al protón en la posición 2 del anillo aromático, en 6.50 una señal ancha que integra para un hidrógeno (intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ) que corresponde al hidrógeno del oxhidrilo fenólico y en 3.97 ppm aparece un singulete





ESQUEMA V. Ruta sintética propuesta para la preparación de ( $\pm$ )-perezona (I).



que integra para los tres protones del metoxilo aromático.

A continuación, se procedió a realizar la ruptura del éter metílico de la 5-bromovainillina (2) para dar origen al 5-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (3). Lange<sup>26</sup> reporta la obtención de este compuesto por un método simple y en un alto rendimiento usando tricloruro de aluminio en presencia de piridina a reflujo de cloruro de metileno. Al someter el éter metílico 2 a estas condiciones, se obtuvo el catecol 3, en forma de un sólido amarillo con punto de fusión de 223-224 °C (etanol) en un 96% de rendimiento.

Su espectro de i.r. muestra en 3420 y en 3100-2700 la absorción debida al enlace O-H fenólico en su forma libre y de asociación intramolecular respectivamente y en 1650 cm<sup>-1</sup> presenta la banda debida al alargamiento del enlace C=O del aldehído. En r.m.p. no aparece la señal en  $\delta$  3.97 debida a los tres protones del metoxilo, en cambio presenta en 3.50 ppm una señal ancha que integra para dos protones (intercambiable con D<sub>2</sub>O) y que corresponde a los dos protones de los oxhidrilos fenólicos. El resto de las señales no se alteró, respecto al precursor 2.

De acuerdo a la ruta propuesta en el Esquema V, la siguiente reacción consistiría en la protección del catecol 3 vía el metiléndioxi derivado 4. En la literatura<sup>27</sup> se encuentran reportados varios métodos para la metilénación de catecoles, sin

embargo, en la mayoría de los casos los rendimientos son bajos. Collins<sup>28</sup> reporta un procedimiento sintético simple y en altos rendimientos usando catálisis de transferencia de fase; así, al someter el catecol 3 a las condiciones reportadas, - - usando al bromuro de trioctil metil amonio (Adógeno 464) como catalizador de transferencia de fase, hidróxido de sodio acuoso y dibromometano como agente alquilante, se obtuvo el 5-bromo-3,4-metiléndioxibenzaldehído (4) como un sólido cristalino con punto de fusión de 120-121°C (acetato de etilo-hexano) en un 30% de rendimiento.

Probablemente el grupo voluminoso en la posición 5 del anillo aromático le confiere restricciones de tipo estérico que sea responsable de la baja reactividad (intermolecular) observada.

Debido al bajo rendimiento obtenido y a los problemas que se presentaron para aislar el producto, se decidió probar otro sistema para la alquilación del catecol. Cornforth<sup>29</sup> describe un método para la metilación utilizando dimetil sulfóxido, hidróxido de sodio, diclorometano como agente alquilante y calentando a una temperatura de 125-130°C, manteniendo en baja concentración el catecol. En nuestro caso, los mejores rendimientos se lograron al usar como agente alquilante al dibromometano y calentando a una temperatura de 43-46°C; se obtuvo el 5-bromo-3,4-metiléndioxibenzaldehído (4) en un 53% de rendimiento.

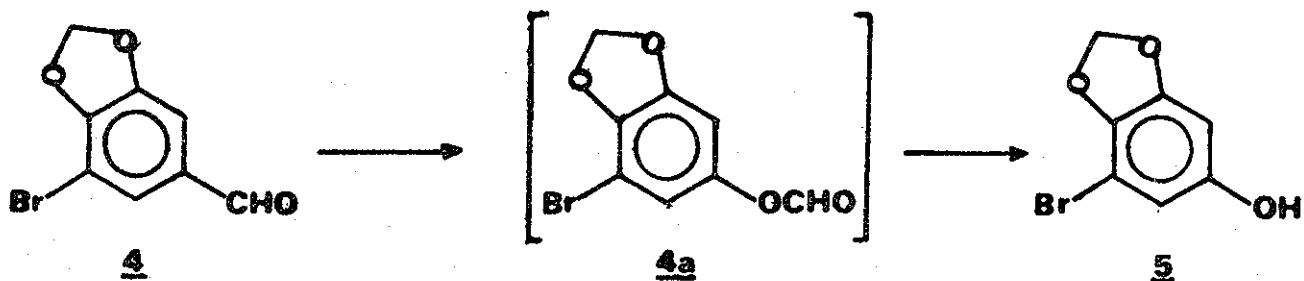
Su espectro de i.r. presenta en 1690 la banda debida al enlace C=O del aldehído y en 930  $\text{cm}^{-1}$  aparece la vibración del enlace O-CH<sub>2</sub>-O del metiléndioxi. En r.m.p. no se observa la señal en  $\delta$  3.50 correspondiente a los protones de los oxhidrilos fenólicos y en cambio se aprecia en 6.15 ppm un singulete que integra para dos protones y que es asignado a los dos protones del metiléndioxi.

Su espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C presenta en la "zona Sp<sup>2</sup>" señales dobles en  $\delta$  188.6 asignada al carbono del formilo, en 130.6 y 106.0 de los carbonos C-6 y C-2 respectivamente y señales simples en 150.9, 148.6, 132.5 y 100.6 debidas a los carbonos C-4, C-3, C-1 y C-5 del núcleo aromático. La "zona Sp<sup>3</sup>" muestra en 102.4 ppm una señal triple asignada al carbono del metiléndioxi (Tabla 1).

El espectro de masas, mostró el ión molecular en m/e 228 con un 85.9% de abundancia y en m/e 230 con un 82.3% de abundancia, que caracteriza los compuestos monobromados.

A continuación, era necesario transformar el benzaldehído 4 a su correspondiente derivado fenólico 5. Para esta transformación ha sido usada la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger<sup>30</sup> usando ácido peracético como agente oxidante, sin embargo, los rendimientos han sido bajos o se ha requerido ácido peracético anhidro.

Sargent<sup>31</sup> reporta que este tipo de oxidación puede realizarse en altos rendimientos usando ácido m-cloroperbenzoico a reflujo de diclorometano y posteriormente al efectuar la hidrólisis del formiato generado, dar origen al derivado fenólico correspondiente.



Al someter el 5-bromo-3,4-metiléndioxibenzaldehído (**4**) a las condiciones antes mencionadas, se obtuvo el formiato intermedio **4a**, que posteriormente al hidrolizarlo en medio ácido dio lugar al 5-bromo-3,4-metiléndioxifenol (**5**), en forma de un sólido blanco con punto de fusión de 95-96°C (cloroformo-hexano) en un 93% de rendimiento.

El espectro de i.r. muestra en 3400 la banda debida a la vibración del enlace O-H fenólico y no presenta la señal típica en 1690  $\text{cm}^{-1}$  del C=O del aldehído precursor. En r.m.p. no se -

observa la señal en  $\delta$  9.80 debida al protón del aldehído, en cambio presenta una señal ancha centrada en 4.84 ppm que integra para un protón (intercambiable con  $D_2O$ ), asignada al protón oxhidrílico.

Su espectro de R.M.N.  $^{13}C$  muestra claramente la desaparición de la señal debida al carbono de  $C=O$  (anteriormente en 188.6) y en cambio hay un desplazamiento a campo bajo de la señal asignada al carbono C-1 que se encuentra ahora en 150.8 ppm (anteriormente en 132.5); ver Tabla 1.

Su espectro de masas, presenta el ión molecular en m/e 216 con un 96.8% de abundancia y en m/e 215 ( $M^+ - 1$ ) con una abundancia de 63.5% característico de derivados fenólicos.

La protección del fenol 5 mediante su éter metílico,<sup>32</sup> se efectuó al hacerlo reaccionar con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio, en acetona a temperatura ambiente; se obtuvo el 5-bromo-3,4-metiléndioxianisol (6) como un sólido cristalino con punto de fusión de 48-49°C (cloroformo-hexano) en un 92% de rendimiento.

El espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda del oxhidrilo fenólico (anteriormente en 3400) y muestra en 2830 y 1200  $cm^{-1}$  las bandas debidas a la vibración del metoxilo. En r.m.p. no se observa la señal en  $\delta$  4.84 originada por el protón del oxhidrilo fenólico, en cambio se distingue en 3.73 ppm

un singulete que integra para tres protones y se asigna a los protones del metoxilo aromático.

El espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C presenta en la "zona Sp<sup>2</sup>" las señales debidas a los seis carbonos del anillo aromático y en la "zona Sp<sup>3</sup>" una señal adicional en forma de cuarteto en 55.9 ppm asignada al carbono del metoxilo (Tabla 1).

En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e 230 con una abundancia del 100% y un pico en m/e 215 con 71.5% de abundancia, debido a la pérdida del metilo.

Al tener el anillo aromático debidamente protegido, se procedió a introducir los sustituyentes alquílicos. Uno de estos sustituyentes es el metilo, su introducción selectiva, en la posición C-5 del derivado 6 se logró al hacer reaccionar el 5-bromo-3,4-metiléndioxianisol (6) con metil litio<sup>33</sup> (para efectuar el intercambio metal-halógeno), en éter a 0°C y yoduro de metilo como agente alquilante, obteniéndose el 5-metil-3,4-metiléndioxianisol (7) como un aceite amarillo claro, con punto de ebullición de 71-76°C/3 mm de Hg en un 90% de rendimiento.

En el espectro de i.r. aparece en 2960 cm<sup>-1</sup> la banda correspondiente a la vibración Ar-CH<sub>3</sub>. La caracterización más útil fue por su espectro de r.m.p. ya que aparece en 2.20 ppm una señal

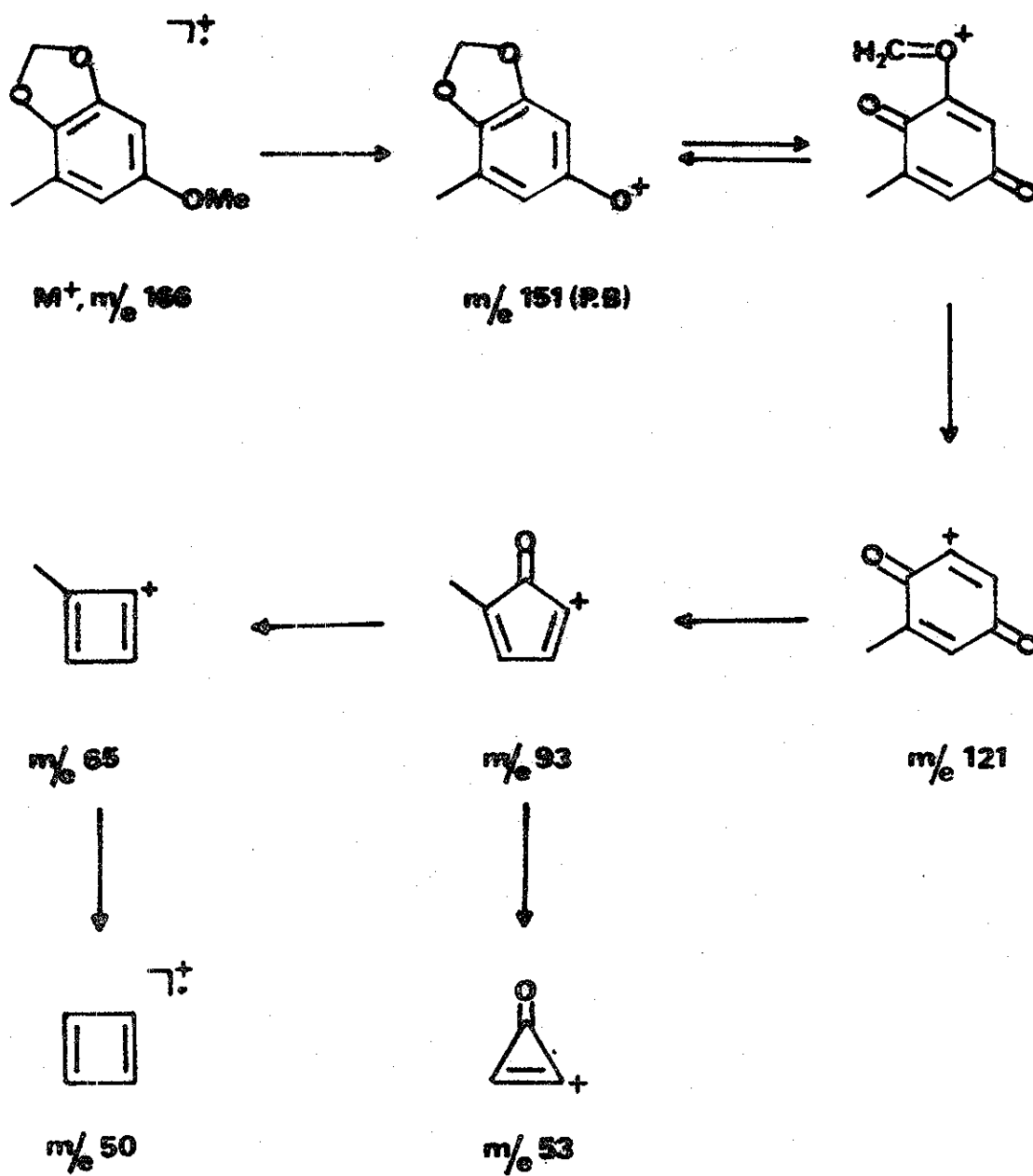
simple que integra para tres hidrógenos debida a los hidrógenos del metilo aromático.

Su espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C presenta en la "zona Sp<sup>3</sup>" dos señales cuádruples, una en  $\delta$  55.8 debida al carbono del metoxilo aromático y otra en 14.8 ppm del metilo sobre el anillo aromático (Tabla 1).

En el espectro de masas se observa el ión molecular en m/e - 166 y los siguientes fragmentos.

m/e	% abundancia
166	79.7
151	100
121	43
93	43
65	18
53	19
50	10

El patrón de fragmentación posible para 7, se muestra a continuación.

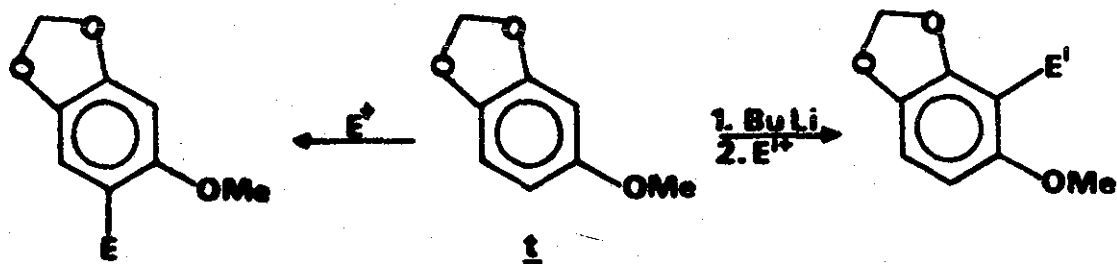


Patrón de Fragmentación propuesto para el compuesto 7.

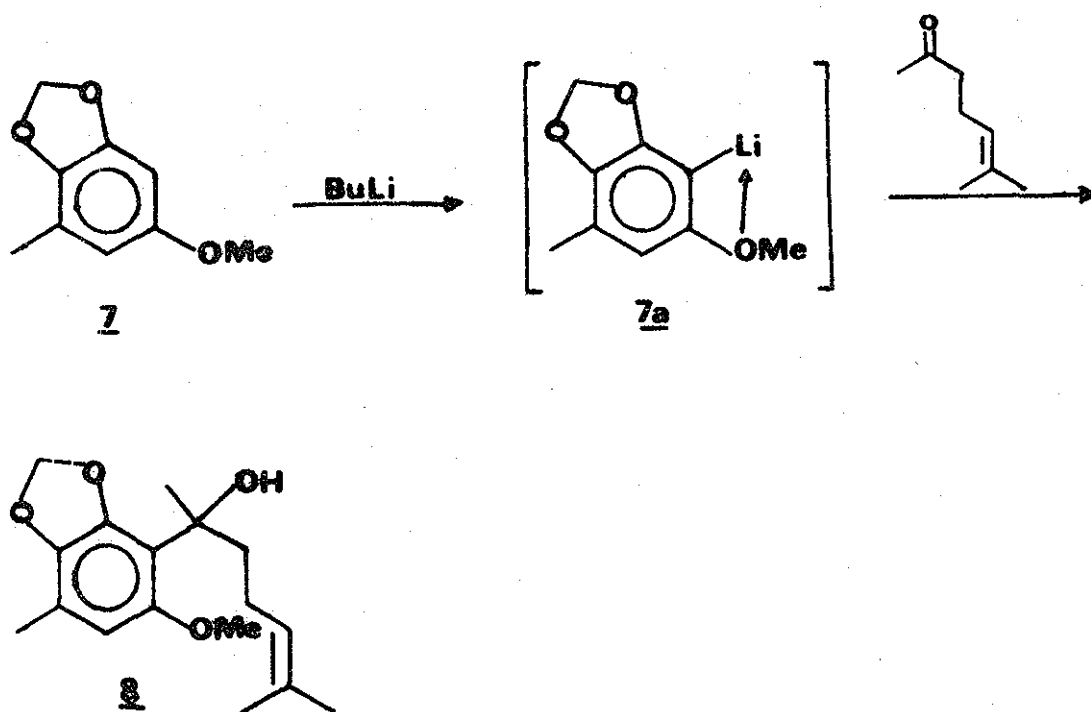


La cadena hidrocarbonada de ocho átomos de carbono que se encuentra en la posición 2 del anillo aromático, constituye el otro sustituyente alquílico necesario, al introducirlo se obtendría el compuesto 8, el cual posee el esqueleto sesquiterpénico completo.

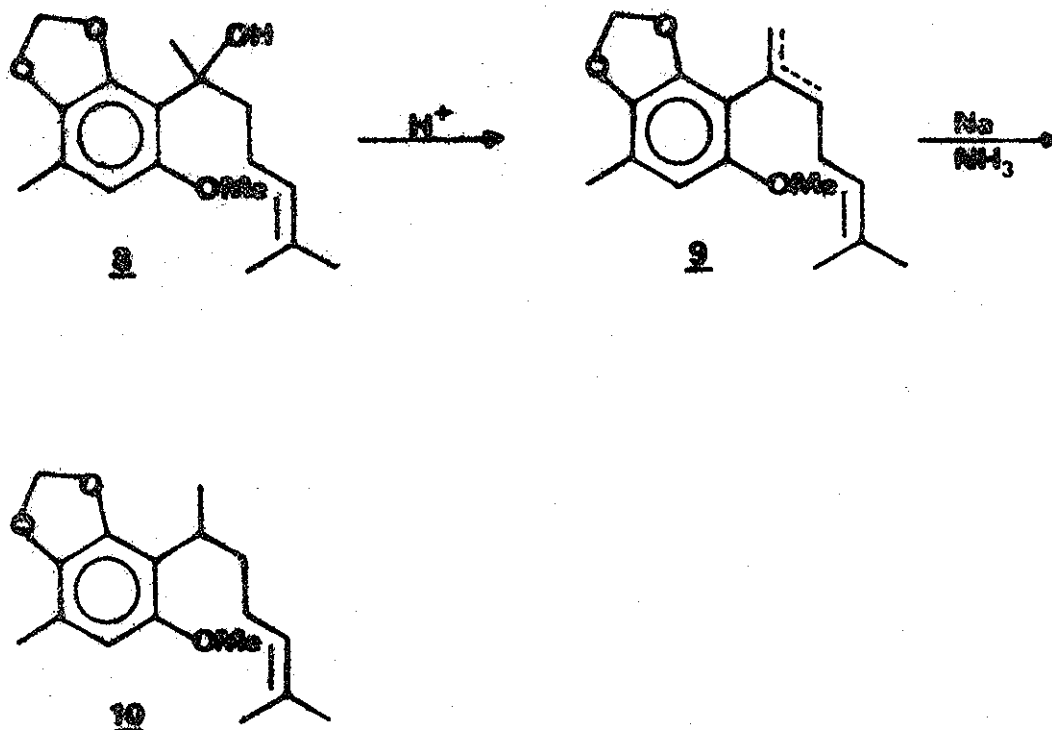
Se encuentra descrito<sup>24</sup> que el O-metil sesamol t puede ser funcionalizado regioselectivamente en condiciones apropiadas. Así, un electrófilo puede ser introducido en la posición 6, por ataque directo de t con el electrófilo, o bien en la posición 2 por metalación, seguido de reacción con el electrófilo. En el último caso los grupos etéreos<sup>34-37</sup> ayudan para que la reacción de intercambio hidrógeno-metal ocurra exclusivamente en la posición que es orto a ambos (posición 2).



En base a lo dicho anteriormente, la cadena hidrocarbonada se podría introducir en la posición deseada a través del compuesto organolitado 7a, éste se preparó<sup>37</sup> a partir del 5-metil-3,4-metiléndioxianisol (7) y n-butil litio, posteriormente al hacerlo reaccionar con la 6-metil-5-heptén-2-ona como agente alquilante se logró obtener el (+)-2-(2'-hidroxi-6'-metil-5'-heptén-2'-il)-5-metil-3,4-metiléndioxianisol (8) como un aceite amarillo claro y en un 52% de rendimiento. Debido a los problemas que se presentaron para realizar su purificación, no se llevó a cabo su caracterización espectroscópica.

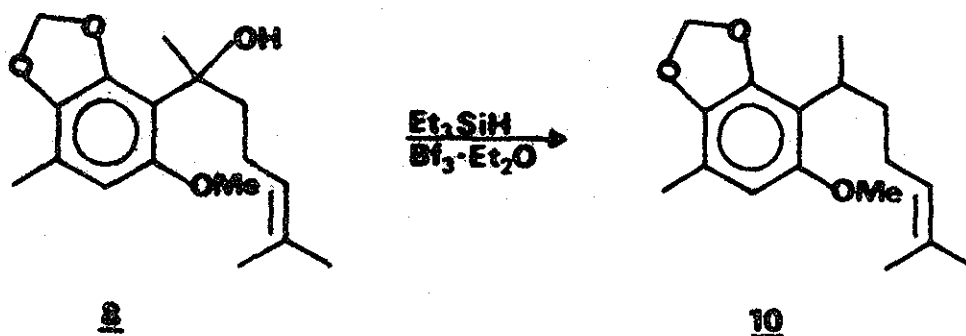


En la literatura<sup>22, 23, 38</sup> se encuentra descrito un método para la elaboración completa de la cadena hidrocarbonada en este tipo de esqueletos sesquiterpénicos, que consiste en el tratamiento de un alcohol bencílico en medio ácido y en seguida la saturación del doble enlace de la mezcla de olefinas formada, usando sodio en amoníaco líquido. Al aplicar este método en el alcohol bencílico 8 se lograría obtener el O-metil sesamol 10 ya debidamente funcionalizado.



Sin embargo, existe un método más sencillo que se podría aplicar para la obtención de 10 a partir de 8 en un solo paso, e

implica el uso del sistema reductor formado por trietil silano y eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno - - - a  $-78^{\circ}\text{C}^{24}$ .



Al someter el alcohol 8 a estas últimas condiciones, se obtuvo el ( $\pm$ )-2-(6'-metil-5'-heptén-2'-il)-5-metil-3,4-metiléndioxi--anisol (10), como un aceite incoloro en un 80% de rendimiento. De esta manera se logró la síntesis del intermediario 10 deseado y su caracterización se efectuó en base a sus datos espectroscópicos.

En i.r. muestra en  $1655\text{ cm}^{-1}$  la banda debida a la vibración del enlace C=C de la cadena hidrocarbonada y en  $815\text{ cm}^{-1}$  la debida a la vibración C=C-H. En r.m.p. se observa una señal múltiple centrada en  $\delta\ 5.10$  que integra para un protón y se asig-

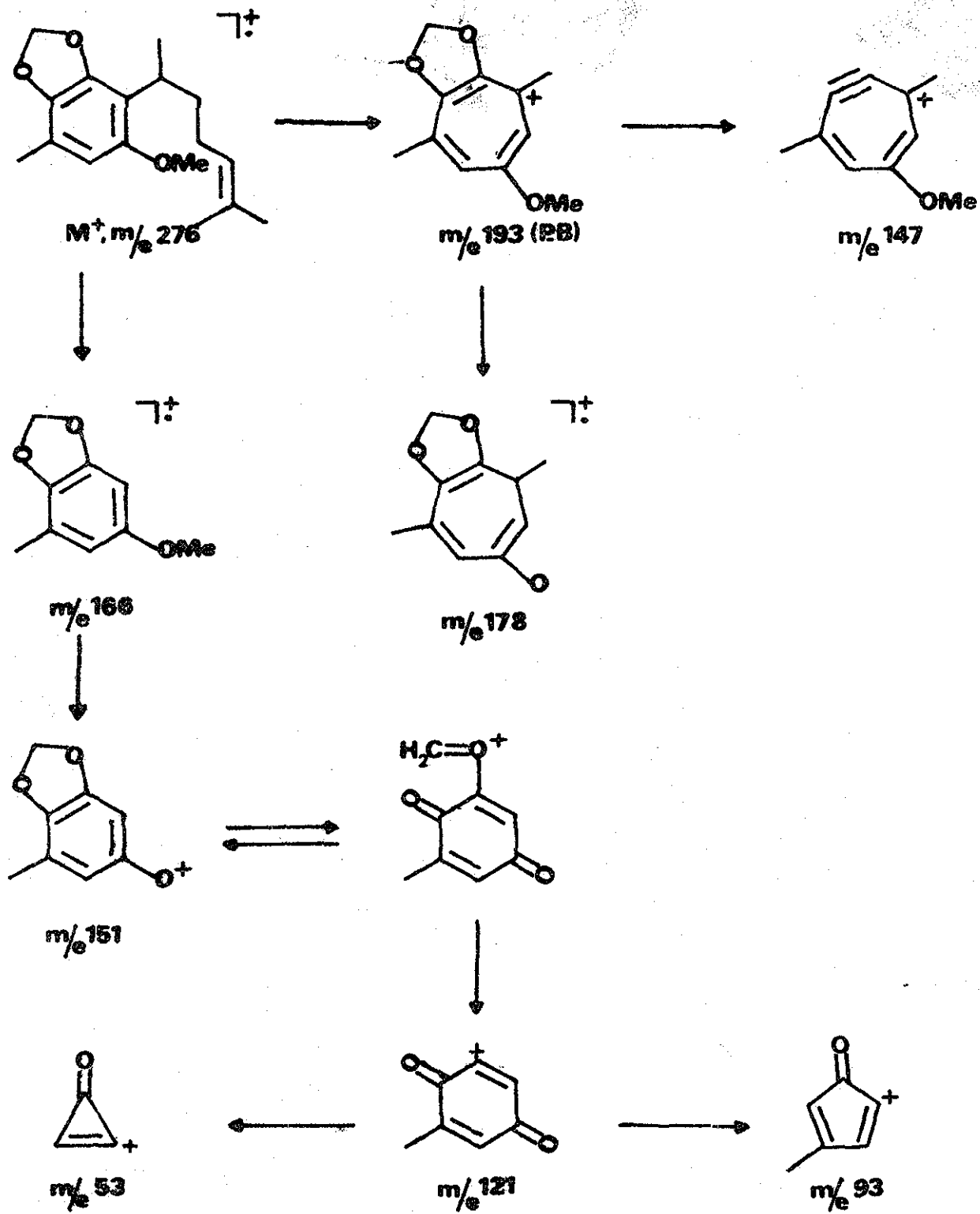
na al protón vinílico de la cadena, en 3.15 un sextuplete que integra para un protón, con  $J=7$  Hz asignada al protón del carbono metínico bencílico, en 1.67 y 1.55 aparecen dos singuletes que integran para seis hidrógenos y son asignados a los metilos vinílicos de la cadena y en 1.25 ppm un doblete que integra para tres protones, con  $J=7$  Hz, debido al metilo localizado sobre el carbono metínico. A su vez, en la región de los protones aromáticos sólo se observa una señal centrada en 6.12 ppm, correspondiente al hidrógeno en C-6.

Su espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  presenta en la "zona  $\text{Sp}^2$ " seis señales debidas a los carbonos del anillo aromático, además, una señal simple en  $\delta$  130.7 y una señal doble en 124.8 debidas a los carbonos vinílicos de la cadena C-13 y C-12, respectivamente. En la "zona  $\text{Sp}^3$ " muestra señales de metilos en 56.3, 25.6, 19.4, 17.5 y 14.7 correspondientes a los carbonos de  $\text{O-CH}_3$ , C-15, C-9, C-14 y C-7 respectivamente; metilenos en 100.1, 35.3 y 26.6 y en 29.8 ppm la señal correspondiente al carbono bencílico (Tabla 1).

Su espectro de masas muestra el ión molecular en  $m/e$  276 y los siguientes fragmentos:

m/e	% Abundancia
276	73.1
193	100
178	23
166	84.1
151	8
147	11
121	7
93	7
53	8

El patrón de fragmentación posible para 10 se muestra a continuación:

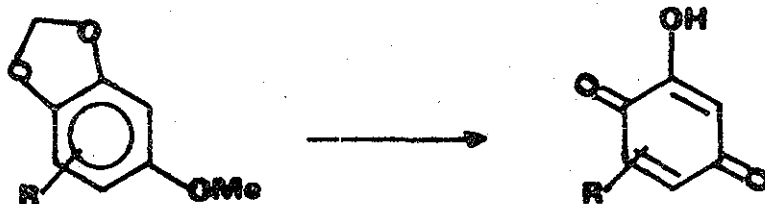


Patrón de Fragmentación propuesto para el O-metil sesamol 10

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con la caracterización completa del intermediario 10 se comprueba la estructura asignada al derivado 8, su inmediato precursor y cuyos datos espectroscópicos no se pudieron recopilar.

El último paso consistía, de acuerdo al análisis antitético del Esquema IV, en el desenmascaramiento del O-metil sesamol 10 para obtener la (+)-perezona (I). Kraus<sup>24</sup> reporta una reacción flexible y eficiente para la preparación de hidroxiquinonas sustituidas usando óxido de plata (II) en ácido nítrico 6 N. Este procedimiento de oxidación desarrollado por Rapoport<sup>39</sup> es suave y selectivo, grupos funcionales sensibles como alquenos no son afectados.



El tratamiento del (+)-2-(6'-metil-5'-heptén-2'-il)-5-metil--3,4-metiléndioxianisol (10) con óxido de plata (II) y ácido



nítrico 7 N en dioxano a temperatura ambiente, condujo a la (+)-perezona (I) como un sólido anaranjado con punto de fusión de 72-73°C y en un rendimiento de 56%. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los reportados<sup>5,40</sup> para la perezona natural.

En i.r. aparece en 3285 la banda correspondiente a la vibración del enlace O-H de la hidroxiquinona, en 1655 la debida a la vibración del enlace C=C de la cadena, en 1645 y 1620 las correspondientes a la vibración del enlace C=O de la quinona y en 1610  $\text{cm}^{-1}$  la señal debida al enlace C=C del anillo quinónico. En r.m.p. presenta en  $\delta$  6.95 un singulete que integra para un protón (intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ) y que es debido al protón del oxhidrilo, en 6.46 un cuarteto que integra para un hidrógeno, con  $J=1.8$  Hz y que se asigna al protón vinílico del anillo quinoide, una señal múltiple centrada en 5.05 que integra para un protón y se asigna al protón olefínico de la cadena, en 3.10 un sextuplete que integra para un hidrógeno, con  $J=7$  Hz asignado al hidrógeno del carbono metínico, en 2.06 un doblete que integra para tres protones, con  $J=1.8$  Hz originado por los protones del metilo en el anillo, una señal múltiple centrada en 1.85 que integra para cuatro protones y es asignada a los dos metilenos de la cadena, en 1.66 y 1.55 dos singuletes que integran para tres protones cada uno y son asignados a los metilos terminales de la cadena y en 1.21

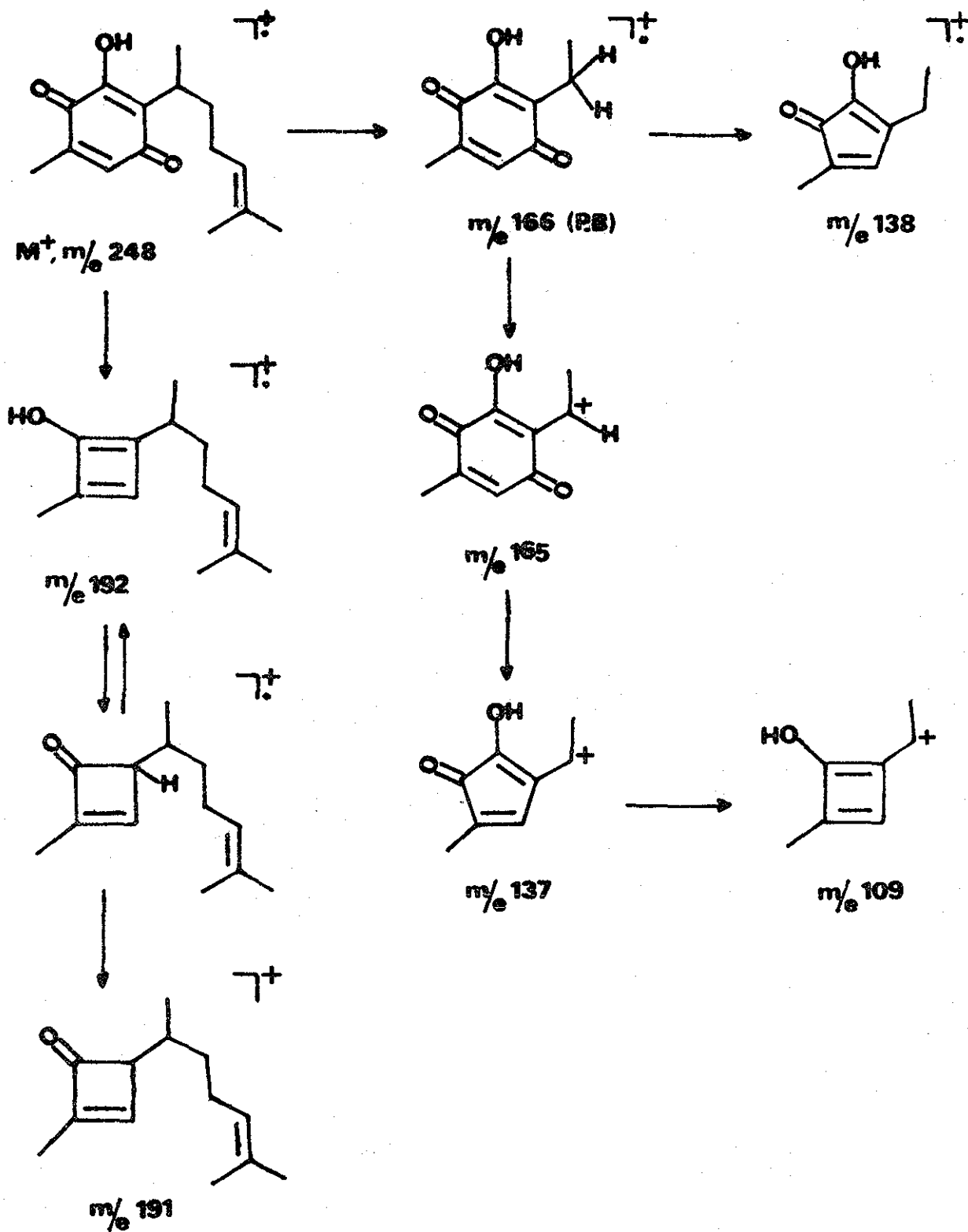
ppm un doblete que integra para tres protones, con  $J=7$  Hz y - que se asigna a los protones del metilo localizados sobre el carbono de tipo bencílico.

El espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  presenta en la "zona  $\text{Sp}^2$ " señales - simples en 187.1 y 184.0 de carbonos de  $\text{C}=\text{O}$ , en 150.9, 140.3, 131.1 y 124.3 las correspondientes a los carbonos C-3, C-5, - C-13 y C-2 respectivamente, se observan señales dobles en - 135.6 y 124.3 asignadas a los carbonos C-6 y C-12. En la - "zona  $\text{Sp}^3$ " muestra señales de metilos en 25.6, 18.2, 17.5 y - 14.6 debidas a los carbonos C-15, C-9, C-14 y C-7 respectiva- mente; señales de metilenos en 34.1 y 26.6 correspondientes a los carbonos C-10 y C-11 y la señal del carbono bencílico en 29.3 ppm (Tabla 1).

Su espectro de masas muestra el ión molecular en 248 m/e y - los siguientes fragmentos:

m/e	% Abundancia
248	9
192	3
191	9.5
166	100
165	5
138	3
137	4
109	3

El patrón de fragmentación posible para I, se muestra a continuación:



Patrón de Fragmentación propuesto para la (+)-Perezona (I)

car- bono	Desplazamiento (ppm)					
	4	5	6	7	10	I
C-1	132.5	150.8	155.3	154.7	152.7	187.1
C-2	106.0	97.5	96.8	94.6	116.2	124.3
C-3	148.6	148.3	148.2	147.4	145.3	150.9
C-4	150.9	140.0	139.9	139.7	139.6	184.0
C-5	100.6	99.9	99.7	118.5	114.9	140.3
C-6	130.6	110.1	107.8	106.8	105.1	135.6
C-7				14.8	14.7	14.6
C-8					29.8	29.3
C-9					19.4	18.2
C-10					35.3	34.1
C-11					26.6	26.6
C-12					124.8	124.3
C-13					130.7	131.1
C-14					17.5	17.5
C-15					25.6	25.6
CHO	188.6					
OCH <sub>2</sub> O	102.4	101.3	101.2	100.6	100.1	
OCH <sub>3</sub>			55.9	55.8	56.3	

Tabla 1. Desplazamiento Químico en R.M.N.<sup>13</sup>C de los intermedios 4-10 y de (±)-Perezona (I).

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

Los espectros de infrarrojo (i.r.) se realizaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 599-B y 337 de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para sólidos y en película para líquidos, - con aire como referencia. Los espectros de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en espectrómetros Varian EM-390 y FT-80A, en  $\text{CDCl}_3$ , teniendo como referencia interna el tetrametilsilano. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro  $\delta$ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s=singulete, - - d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, sex.=sextuplete y m=multi--plete. Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  (R.M.N.  $^{13}\text{C}$ ) se efectuaron en un espectrómetro Varian XL- -100A 12-FT-16K, en  $\text{CDCl}_3$ , teniendo como referencia interna el tetrametilsilano. La espectrometría de masas (E.M.) se realizó en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B operando en - - 70 eV.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados - se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.), desarrolladas en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF<sub>254</sub>. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 - - (30-70 mallas ASTM). En la observación de las sustancias en -

placas, se usó una lámpara UVSL-25 y como reveladores vapores de iodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30%, seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro se llevó a cabo por destilación en un aparato Kugelrohr Büchi tipo KR.

### 5-Bromovainillina (2)

Una mezcla de 15.2 g (0.1 moles) de vainillina (1) en 30 ml de ácido acético, se agitó y calentó hasta completa disolución; posteriormente se enfrió a 0°C y se adicionó lentamente una solución de 5.4 ml (16.77 g, 0.105 moles) de bromo en 20 ml de ácido acético, formándose un precipitado color naranja. Terminada la adición, se agregaron 100 ml de agua fría; el sólido formado se filtró y lavó con agua fría. Se obtuvieron 22.57 g (0.098 moles, 97%) de 2 en forma de cristales blancos, con un punto de fusión de 163-165°C (etanol).

i.r. (KBr)  $\nu$  máx. 3300 (ArOH), 3080 y 3005 (Ar-H), 2840 (Ar-O-CH<sub>3</sub>), 2740 (H-CO), 1640 (HC=O), 1585 y 1500 (C=C de Ar), 1285 (=C-O-CH<sub>3</sub>) y 670 cm<sup>-1</sup> (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.73 (s, 1H; HC=O), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 7.32 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>), 6.50 (s, 1H: Ar-OH) y y 3.97 ppm (s, 3H: Ar-OCH<sub>3</sub>).

### 5-Bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (3)

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



ml (0.378 moles) de piridina; al terminar la adición, se calentó a reflujo durante 24 horas. Después se enfrió a 0°C e hidrolizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% hasta pH=3. Se extrajo con acetato de etilo (5 X 300 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, para dar lugar a 18 g (0.083 moles, 96%) del catecol 3 como un sólido amarillo con un punto de fusión de 223-224 °C (etanol).

i.r. (KBr)  $\nu$  máx. 3420 y 3100-2700 (Ar-OH), 3060 (Ar-H), 2740 (H-CO), 1650 (HC=O), 1595 y 1570 (C=C de Ar) y 590  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-Br).

r.m.p. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H; HC=O), 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 7.24 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>) y 3.50 ppm (s ancho, 2H; 2 Ar-OH intercambiable con D<sub>2</sub>O).

#### 5-bromo-3,4-metiléndioxibenzaldehído (4)

Método A.-

Una mezcla de 4.2 ml de agua, 7.3 g (42.39 mmoles) de dibromometano y 96 mg (0.21 mmoles) de adógeno 464 fue agitada vigorosamente y calentada a reflujo; el aire del sistema fue desplazado por nitrógeno. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución de 4.6 g (21.19 mmoles) del catecol 3, 2.1 g

(52.9 mmoles) de hidróxido de sodio en 11 ml de agua. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se reflujo durante seis horas; transcurrido este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo (se formó una emulsión), se filtró y posteriormente la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo (90:10) como eluyentes, obteniéndose 1.45 g (0.006 moles, 30%) del metiléndioxi 4 como un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 120-121°C (acetato de etilo-hexano).

#### Método B.-

Una solución de 9.7 ml (0.13 moles) de dibromometano y 46 ml de dimetil sulfóxido, bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó y agitó a una temperatura de 43-46°C; a esta temperatura se agregaron cada 60 minutos porciones de 1 g de 3 y 0.92g de hidróxido de sodio simultáneamente, hasta completar 5 g (0.023 moles) de 3 y 4.6 g (0.115 moles) de hidróxido de sodio. Al terminar la adición se continuó el calentamiento por 80 minutos, tiempo en que se completó la reacción. Se enfrió a 0°C y se agregaron lentamente 70 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (5 X 150 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X 350 ml), se secaron sobre sulfato de so-

dio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluída con hexano-acetato de etilo (90:10), obteniéndose 2.8 g (0.012 moles, 53%) de 4.

i.r. (KBr)  $\nu$  máx. 3080, 3060 (Ar-H), 2860 y 2740 (H-CO), 1690 (HC=O), 1600, 1500 (C=C de Ar), 930 (-O-CH<sub>2</sub>-O-) y 660 cm<sup>-1</sup> (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.80 (s, 1H; HC=O), 7.52 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 7.23 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>) y 6.15 ppm (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O-).

R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.6 (C=O), 150.9 (C<sub>4</sub>), 148.6 (C<sub>3</sub>), 132.5 (C<sub>1</sub>), 130.6 (C<sub>6</sub>), 106.0 (C<sub>2</sub>), 102.4 (-O-CH<sub>2</sub>-O-) y 100.6 ppm (C<sub>5</sub>).

E.M. m/e (%): 230 (M+2, 82.3), 229 (100), 228 (M<sup>+</sup>, 85.9), 227 (95.8), 201 (19), 199 (21), 171 (6), 169 (5), 90 (12) y 65 (12).

#### 5-bromo-3,4-metiléndioxifenol (5)

A 5 g (0.021 moles) de aldehído 4 en 200 ml de cloroformo seco, se adicionaron 11.3 g (0.065 moles) de ácido m-cloroperbenzoico, la solución se calentó a reflujo y con agitación magnética durante 90 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio (2 X 100 ml), luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 X 100 ml) y por último, con agua (1 X 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo resultante se agregaron 100 ml de metanol y 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico (1:1), se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después se evaporó el metanol a presión reducida y se adicionaron 100 ml de agua, se extrajo con cloroformo (3 X 150 ml); los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 X 200 ml) y luego con agua (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyentes hexano-acetato de etilo (90:10), para obtener 4.4 g (0.02 moles 93%) del fenol 5 como un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 95-96°C (cloroformo-hexano).

i.r. (KBr) v máx. 3400, 3200 (Ar-OH), 3080 (Ar-H), 1625, 1500 (C=C de Ar), 930 (-O-CH<sub>2</sub>-O-) y 610 cm<sup>-1</sup> (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.42 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 6.32 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>), 5.95 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O-) y 4.84 ppm (s, 1H; Ar-OH intercambiable con D<sub>2</sub>O).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8 ( $\text{C}_1$ ), 148.3 ( $\text{C}_3$ ), 140.0 ( $\text{C}_4$ ), -  
110.1 ( $\text{C}_6$ ), 101.3 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 99.9 ( $\text{C}_5$ ) y 97.5 ppm ( $\text{C}_2$ ).

E.M. m/e (%): 218 ( $\text{M}+2$ , 100), 217 (71.5), 216 ( $\text{M}^+$ , 96.8), -  
215 (63.5), 187 (5), 185 (4), 161 (15), 159 (16), 131 (3), -  
129 (2) y 50 (21).

#### 5-bromo-3,4-metiléndioxianisol (6)

A una solución de 5 g (0.023 moles) del fenol 5 y 200 ml de -  
acetona se adicionaron 15.92 g (0.115 moles) de carbonato de -  
potasio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15  
minutos. Después se agregaron 5.46 ml (0.0575 moles) de sulfa  
to de dimetilo y se continuó la agitación durante 5 horas a -  
temperatura ambiente. Al terminar la reacción se filtró y eva  
poró el disolvente a presión reducida, luego se adicionaron -  
125 ml de agua y se extrajo con cloroformo (4 X 100 ml); los -  
extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de -  
cloruro de sodio (1 X 150 ml), se secaron sobre sulfato de so  
dio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El  
producto crudo al purificarse por cromatografía en columna e--  
luída con hexano-acetato de etilo (95:5), dio origen a 4.92 g  
(0.021 moles, 92%) del éter metílico 6 como un sólido blanco -  
cristalino con un punto de fusión de 48-49°C (cloroformo-hexa  
no).

i.r. (KBr)  $\nu$  máx. 2830 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 1625, 1610, 1495 (C=C de Ar), 1200 (=C-O-CH<sub>3</sub>), 925 (-O-CH<sub>2</sub>-O-) y 650 cm<sup>-1</sup> (Ar-Br).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.43 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 6.37 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>), 5.95 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O-) y 3.73 ppm (s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>).

R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3 (C<sub>1</sub>), 148.2 (C<sub>3</sub>), 139.9 (C<sub>4</sub>), 107.8 (C<sub>6</sub>), 101.2 (-O-CH<sub>2</sub>-O), 99.7 (C<sub>5</sub>), 96.8 (C<sub>2</sub>) y 55.9 ppm (-O-CH<sub>3</sub>).

E.M. m/e (%): 232 (M+2, 97.8), 230 (M<sup>+</sup>, 100), 217 (71.5), 215 (71.5), 187 (26.5), 185 (25), 159 (19), 157 (21), 131 (10.5), 129 (9) y 50 (7).

#### 5-metil-3,4-metiléndioxianisol (7)

Una solución de 2.31 g (0.01 moles) de 6 en 25 ml de éter anhídrido se enfrió a 0°C, entonces se agregaron lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno 10.6 ml (0.016 moles) de metil litio como una solución 1.5 M en éter etílico, se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Posteriormente se adicionaron 2.74 ml (0.044 moles) de yoduro de metilo, se continuó agitando por 60 minutos más. Al término de la reacción se agregaron 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, manteniendo la temperatura a 0°C y luego 15 ml de agua; se extrajo con aceta-

to de etilo (3 X 60 ml), los extractos orgánicos se lavaron -  
con una solución saturada de cloruro de sodio (1 X 70 ml), se  
secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disol--  
vente a presión reducida. El residuo obtenido, al purificarse  
por cromatografía en columna usando hexano-acetato de etilo -  
(95:5) como eluyentes, dio lugar a 1.5 g (0.009 moles, 90%) de  
7 como un aceite amarillo claro con punto de ebullición de - -  
71-76°C/3 mm Hg.

i.r. (película)  $\nu$  máx. 3000 (Ar-H), 2960 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2850 - - -  
(Ar-O-CH<sub>3</sub>), 1640, 1610, 1485 (C=C de Ar), 1190 (=C-O-CH<sub>3</sub>) y -  
920 cm<sup>-1</sup> (-O-CH<sub>2</sub>-O).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.31 (d, J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>6</sub>), 6.13 (d, - - -  
J=2.5 Hz, 1H; Ar-H<sub>2</sub>), 5.86 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O), 3.72 (s, 3H; - -  
-O-CH<sub>3</sub>) y 2.20 ppm (s, 3H; -CH<sub>3</sub>).

R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.7 (C<sub>1</sub>), 147.4 (C<sub>3</sub>), 139.7 (C<sub>4</sub>), - - -  
118.5 (C<sub>5</sub>), 106.8 (C<sub>6</sub>), 100.6 (-O-CH<sub>2</sub>-O), 94.6 (C<sub>2</sub>), 55.8 - -  
(-O-CH<sub>3</sub>) y 14.8 ppm (-CH<sub>3</sub>).

E.M. m/e (%): 166 (M<sup>+</sup>, 79.7), 151 (100), 121 (43), 93 (43), -  
65 (18), 53 (19) y 50 (10).

(±)-2-(2'-hidroxi-6'-metil-5'-heptén-2'-il)-5-metil-3,4-metil--  
léndioxianisol (8)

A una solución de 500 mg (3.012 mmoles) de 7 en 10 ml de éter anhidro se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0°C, 2.65 ml (4.518 mmoles) de n-butil litio como una solución 1.7 M en hexano, se agitó durante 15 minutos a esa temperatura y luego 14 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se enfrió a 0°C y se adicionaron 0.71 ml (4.819 mmoles) de 6-metil-5-heptén-2-ona, se continuó agitando por 30 minutos más a 0°C. Terminada la reacción, se adicionaron 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y luego 10 ml de agua; se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml), los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyentes hexano-acetato de etilo (90:10), obteniéndose 300 mg (1.027 mmoles, 52%) del alcohol bencílico 8 en forma de un aceite amarillo claro y 170 mg de 7.



(±)-2-(6'-metil-5'-heptén-2'-il)-5-metil-3,4-metiléndioxiani--  
sol (10)

A una solución de 146 mg (0.5 mmoles) del alcohol bencílico 8 en 5 ml de cloruro de metileno seco, se adicionaron 0.096 ml (0.6 mmoles) de trietil silano a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno; la solución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agregaron lentamente 0.09 ml (0.75 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Después se agregó bicarbonato de sodio sólido y luego 8 ml de agua; la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (3 X 25 ml), se juntaron los extractos y se lavaron con agua (1 X 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluída con hexano-acetato de etilo (95:5), dando lugar a 110 mg (0.398 mmoles, 80%) del 0-metil sesamol 10 en forma de un aceite incoloro.

i.r. (película) v máx. 2960 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2880 (Ar-O-CH<sub>3</sub>), 1655 (C=C), 1610 (C=C de Ar) y 815 cm<sup>-1</sup> (C=C-H).

r.m.p. (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (s, 1H; Ar-H), 5.85 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O), 5.10 (m, 1H; -CH=C), 3.74 (s, 3H; -OCH<sub>3</sub>), 3.15 (sex, J=7 Hz, 1H; Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H; Ar-CH<sub>3</sub>), 1.8 (m, 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

1.67 (s, 3H;  $\begin{array}{c} \text{=C-CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ); 1.55 (s, 3H;  $\begin{array}{c} \text{=C-CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ) y 1.25 ppm (d, - -  
J=7 Hz, 3H;  $\text{-CH-CH}_3$ ).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.7 ( $\text{C}_1$ ), 145.3 ( $\text{C}_3$ ), 139.6 ( $\text{C}_4$ ), - -  
130.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 116.2 ( $\text{C}_2$ ), 114.9 ( $\text{C}_5$ ), 105.1 ( $\text{C}_6$ ), -  
100.1 ( $\text{-O-CH}_2\text{-O}$ ), 56.3 ( $\text{-OCH}_3$ ), 35.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.8 ( $\text{C}_8$ ), 26.6 -  
( $\text{C}_{11}$ ), 25.6 ( $\text{C}_{15}$ ), 19.4 ( $\text{C}_9$ ), 17.5 ( $\text{C}_{14}$ ) y 14.7 ppm ( $\text{C}_7$ ).

E.M. m/e (%): 276 ( $\text{M}^+$ , 73.1), 193 (100), 178 (23), 166 (84.1),  
151 (8), 147 (11), 121 (7), 93 (7) y 53 (8).

#### (±)-Perezona (I)

A una solución de 50 mg (0.181 mmoles) del O-metil sesamol 10 en 4 ml de dioxano, se adicionaron a temperatura ambiente 89.7 mg (0.724 mmoles) de óxido de plata (II) y 0.21 ml de ácido nítrico 7 N; la mezcla se agitó a esa temperatura por 10 minutos. Posteriormente se agregaron 5 ml de agua y se extrajo con cloroformo (3 X 25 ml); el extracto orgánico se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (1 X 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna desarrollada en hexano-acetato de etilo - - (90:10), para dar lugar a 25 mg (0.10 mmoles, 56%) de (±)-Perezona (I) como un sólido anaranjado con punto de fusión de - - 72-73°C.



i.r. (KBr)  $\nu$  máx. 3285 (O-H), 1655 (C=C de la cadena), 1645, -  
1620 (C=O de quinona) y 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C del anillo quinónico).

r.m.p. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95 (s, 1H; C=C-OH intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ ), -  
6.46 (c,  $J=1.8$  Hz, 1H;  $\text{C}_6$ -H), 5.05 (m, 1H; CH=C), 3.10 (sex, -  
 $J=7$  Hz, 1H;  $\text{C}_8$ -H), 2.06 (d,  $J=1.8$  Hz, 3H;  $\text{C}_7$ ), 1.85 (m, 4H; -  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.66 y 1.55 (2s, 6H; =C-CH<sub>3</sub>) y 1.21 ppm (d,  $J=7$  Hz,  
CH<sub>3</sub>)

3H; -CH-CH<sub>3</sub>).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.1 ( $\text{C}_1$ ), 184.0 ( $\text{C}_4$ ), 150.9 ( $\text{C}_3$ ), - -  
140.3 ( $\text{C}_5$ ), 135.6 ( $\text{C}_6$ ), 131.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 124.3 ( $\text{C}_2$ ), 124.3 ( $\text{C}_{12}$ ), -  
34.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.3 ( $\text{C}_8$ ), 26.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 25.6 ( $\text{C}_{15}$ ), 18.2 ( $\text{C}_9$ ), 17.5  
( $\text{C}_{14}$ ) y 14.6 ppm ( $\text{C}_7$ ).

E.M. m/e (%): 248 ( $\text{M}^+$ , 9), 192 (3.0), 191 (9.5), 166 (100), -  
165 (5), 138 (3), 137 (4) y 109 (3).

## C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se realizó la síntesis total de la d,l-Perezona (I) en un total de nueve pasos y con un rendimiento global de 8.9%.
- 2.- La síntesis se realizó por una nueva ruta y está basada en la oxidación selectiva del 0-metil sesamol 10.
- 3.- Se obtuvo el 0-metil sesamol 10 en 8 pasos y con un rendimiento global de 16%. Este es un intermediario útil para la preparación de otro tipo de hidroxiquinonas sustituidas.
- 4.- Se describe la deoxigenación del alcohol bencílico 8 en un 80% de rendimiento, usando el sistema reductor formado por trietil silano y eterato de trifluoruro de boro.

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

- 1.- R. H. Thomson, Naturally Ocurring Quinonas, 2a. ed., capítulo 3, págs. 93-197, Academic Press, London and New York, 1971.
  
- 2.- a) F. Hernández, Obras Completas, Tomo III, Historia Natural de la Nueva España, Vol. II, Libro XV, capítulos II y III, p, 86, UNAM, México, 1911.  
b) F. Altamirano, La raíz de pipitzáhuac (Pereziae adnata) estudios histoquímicos, en Anales del Instituto Médico Nacional, Tomo VII. p. 18, México (1905).  
c) M. Martínez, Las plantas medicinales de México, 5a. ed., págs. 258-261, Botas (1969).
  
- 3.- a) A. Cárabez y F. Sandoval, Memorias VIII, Congreso Asociación Latinoamericana de Farmacología, México, D.F. p. 68 (1980).  
b) B. Nateras, A. Campos, J. García, G. Alcántara, E. García y V. Mendoza, Asociación Mexicana de Farmacología, Memorias VII, Congreso Nacional de Farmacología, Puerto Vallarta, Jalisco, p. 19 (1983).

- 4.- Leopoldo Rio de la Loza, Disertación presentada a la Academia de Medicina, México, oct. 30 (1852).
- 5.- F. Walls, M. Salmón, J. Padilla, P. Joseph-Nathan y J. Romo, Bol. Inst. Quím. UNAM 1965, 17, 3-15.
- 6.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral and J. Romo, Tetrahedron Lett. 1965, 1577-1582.
- 7.- T. García, E. Domínguez y J. Romo, Bol. Inst. Quím. UNAM 1965, 17, 16-18.
- 8.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González and V. M. Rodríguez, Phytochemistry 1972, 11, 1803-1808.
- 9.- E. R. Wagner, R. D. Moss and R. M. Brooker, Tetrahedron Lett. 1965, 4233-4239.
- 10.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González, E. García, H. Barrios and F. Walls, Tetrahedron 1974, 30, 3461-3464.
- 11.- P. Joseph-Nathan, E. García and V. Mendoza, Phytochemistry 1977, 16, 1086-1087.
- 12.- F. Myllus, Chem. Ber. 1885, 18, 480-481 y 936-947.
- 13.- R. Anschütz, Chem. Ber. 1885, 18, 709-715.
- 14.- R. Anschütz and W. Leather, Chem. Ber. 1885, 18, 715-717.
- 15.- F. Fichter, M. Jetzer and R. Leepin, Liebigs Ann. Chem. 1913, 395, 1-25.

- 16.- F. G. P. Remfry, J. Chem. Soc. 1913, 103, 1076-1088.
- 17.- F. Kögl and A. G. Boer, Recl, Trav. Chim. Pays-Bas 1935, 54, 779-794.
- 18.- K. Yamaguchi, J. Pharm. Soc. Japan 1942, 62, 491.
- 19.- D. Arigoni and O. Jeger, Helv. Chim. Acta 1954, 37, 881-883.
- 20.- D. A. Archer and R. H. Thomson, Chem. Comm. 1965, 354-355.
- 21.- R. B. Bates, S. K. Paknikar and B. P. Thalacker, Chem. and Ind. 1965, 1793.
- 22.- E. Cortés, M. Salmón y F. Walls, Bol. Inst. Quím. UNAM 1965, 17, 19-33.
- 23.- I. H. Sánchez, C. Lemini and P. Joseph-Nathan, J. Org. Chem. 1981, 46, 4666-4667.
- 24.- G. A. Kraus and K. Neuenschwander, Synth, Commun. 1980, 10, 9-16.
- 25.- H. D. Dakin, Am. Chem. J. 1909, 42, 493.
- 26.- R. G. Lange, J. Org. Chem. 1962, 27, 2037-2039.
- 27.- a) A. Sonn and F. Benirschke, Chem. Ber. 1921, 54, 1730-1738.
- b) B. N. Ghosh, J. Chem. Soc. 1915, 107, 1597.

- c) W. H. Perkin and V. M. Trikojus, J. Chem. Soc. 1926, 128, 2925-2933.
- d) W. Baker, J. Chem. Soc. 1931, 133, 1765-1771.
- e) K. N. Campbell, P. F. Hopper and B. K. Campbell, J. Org. Chem. 1951, 16, 1736-1741.
- 28.- A. P. Bashall and J. F. Collins, Tetrahedron Lett. 1975 3489-3490.
- 29.- W. Bonthron and J. W. Cornforth, J. Chem. Soc. (C) 1969, 1202-1204.
- 30.- a) D. G. Orphanos and A. Taurins, Can. J. Chem. 1966, 44, 1875-1877.
- b) D. G. Crosby, J. Org. Chem. 1961, 26, 1215-1217.
- c) J. Böeseken and J. Greup, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1939, 58, 528-537.
- d) R. Hue, A. Jubier, J. Andrieux and A. Resplandy, Bull. Soc. Chim. France 1970, 3617-3624.
- 31.- I. M. Godfrey and M. V. Sargent, J. Chem. Soc. Perkin I 1974, 1353-1354.
- 32.- L. F. Fieser and M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1967, 1, 295.
- 33.- R. G. Jones and H. Gilman, Org. React. 1951, 6 339.
- 34.- R. C. Ronald, J. M. Lansinger, T. S. Lillie and C. J. Wheeler, J. Org. Chem. 1982, 47, 2541-2549.



- 35.- H. Gilman, H. B. Willis, T. H. Cook, F. J. Webb and R. N. Meals, J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 667-669.
- 36.- R. C. Ronald and M. R. Winkle, Tetrahedron 1983, 39, 2031-2042.
- 37.- G. A. Kraus and J. O. Pezzanite, J. Org. Chem. 1979, 44, 2480-2482.
- 38.- N. R. Dennison, R. N. Mirrington and A. D. Stuart, Aus. J. Chem. 1975, 28, 1339-1343.
- 39.- C. D. Snyder and H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 227-231.
- 40.- a) P. Joseph-Nathan, Ma. P. González, L. F. Johnson and J. N. Shoolerey, Org. Magn. Reson. 1971, 3, 23-29.  
b) P. Joseph-Nathan, D. Abramo-Bruno and D. A. Ortega, Org. Magn. Reson. 1981, 15, 311-316.