

Comunicaciones originales

Química orgánica

Contribución a la química de la ambrosina. Síntesis parcial de partenina e isopartenina (1, 2)

A. Romo de Vivar y S. Figueroa

Facultad de Química, U.N.A.M.
México 20, D. F.

La ambrosina I, al ser tratada con ácido clorhídrico en cloroformo⁽³⁾, produce una mezcla de 1-epiambrosina II y una sustancia en la cual, la doble ligadura que posee la ambrosina entre los átomos de carbono C-2 y C-3, ha emigrado a la posición C-1, C-2, desapareciendo por lo tanto la conjugación. Esta última sustancia (II) es un intermediario apropiado para la síntesis parcial de la partenina (VI); sin embargo, el rendimiento reportado³ para II es bajo (más o menos 20%), por lo que se estudió la reacción con el objeto de seleccionar las mejores condiciones. Después de varios experimentos, se encontró que cuando la reacción se efectúa en metanol conteniendo 5% de ácido clorhídrico y calentando a reflujo durante una hora, se obtiene un 50% de II y un 16% de 1-epiambrosina III. Tiempos mayores de reflujo o mayores concentraciones de ácido clorhídrico disminuyen el rendimiento de II y aumentan el de 1-epiambrosina III. La cetona beta-gama no saturada II fue tratada con ácido m-cloroperbenzoico produciendo el α -epóxido V cuyo espectro de RMN ya no muestra la señal correspondiente al protón vinílico en C₂; en cambio, aparece una señal a 3.58 (1 H) correspondiente al protón de C-2 que continúa ligeramente desplazado a bajo campo debido a la vecindad del grupo epóxido. Los hidrógenos del grupo metileno de la posición C₃ producen una señal doble (2 H) a 2.66 ppm debido a la interacción con el protón de C₂ y desplazado a bajo campo por la influencia del grupo carbonilo vecino. Como se ve, el espectro de RMN de esta sustancia, no deja duda acerca de su estructura; además, los espectros en el IR y UV también están de acuerdo con la estructura del epóxido. (Ver parte experimental).

El epóxido V fue sometido a un tratamiento alcalino con el objeto de abrir el oxirano con forma-

ción de una gama-hidroxi-cetona alfa-beta no saturada⁽⁴⁾; sin embargo, como las lactonas del tipo de la partenina son muy sensibles al álcali, se destruyó en parte y sólo se logró un rendimiento muy bajo de una sustancia de pf. 168° cuyo espectro en el IR fue muy semejante al de la partenina VI. Se pensó entonces en usar condiciones ácidas y se efectuó la reacción en metanol acidulado con ácido clorhídrico Q.P., lográndose magníficos resultados, ya que después de calentarse una hora a reflujo se obtuvo un buen rendimiento de partenina.

Isopartenina VIII.

Después se pensó en sintetizar la isopartenina, una sustancia no reportada en la literatura ya que por hidrogenación de partenina siempre se obtiene la dihidroisopartenina. Para la síntesis de esta sustancia se partió también del isómero II de la ambrosina; el cual se convirtió en el epóxido VII por cualquiera de los dos caminos siguientes: Hidrogenación catalítica suave de II en presencia de Pd-CaCO₃, con formación del isómero no conjugado de isoambrosina IV seguido de epoxidación con ácido m-cloroperbenzoico, o bien hidrogenación suave del epóxido V.

El epóxido VII fue tratado con HCl en metanol produciéndose en esta forma la isopartenina con pf. 216-218° y cuyo espectro de RMN tiene las siguientes características: dos protones vinílicos en un sistema AB en forma de dos señales dobles; uno centrado a 6.12 (C₃-H) y el otro centrado a 7.72 ppm. (C₂-H). El hidrógeno de la base de la lactona (C-6) apareció como una señal simple a 5.48 ppm. El gran desplazamiento a campo bajo es debido a la influencia de la doble ligadura en posición alílica; un desplazamiento similar se observa en el protón correspondiente de la dihidroisopartenina IX⁽⁵⁾.

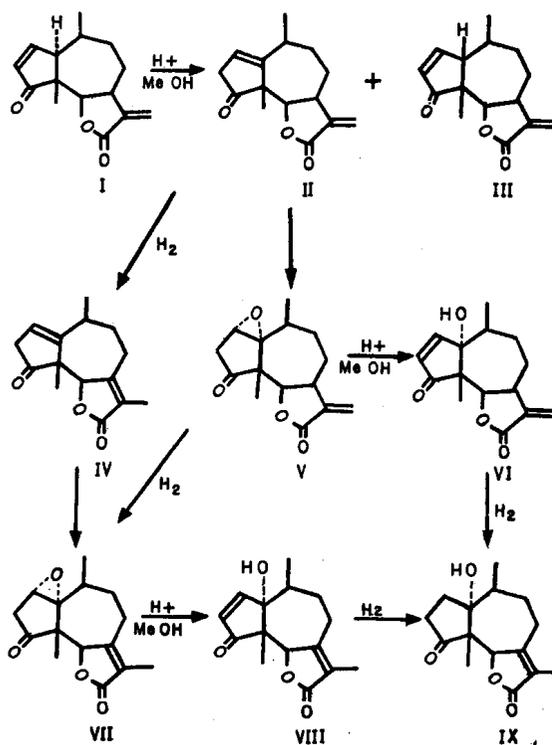
Cuando la epoxidación se efectuó prolongando el tiempo de reflujo, el rendimiento de epóxido bajó y se pudo aislar además, un producto que parece ser resultado de una reacción de Baeyer-

¹ Contribución N° 252 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. México 20, D. F.

² Tomada en parte de la tesis presentada por Socorro Figueroa a la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México para obtener el título de Químico.

Villiger sobre la partenina. Este producto será tratado en conexión con la síntesis de psilostachynas⁽⁶⁾ y sus derivados.

La hidrogenación catalítica de la isopartenina saturó sólo la doble ligadura en la posición C-2 y produjo dihidroisopartenina identificada por comparación directa con una muestra auténtica de dicha sustancia. En esta forma quedó identificada la isopartenina sin lugar a dudas.



PARTE EXPERIMENTAL⁽⁷⁾

Isomerización de ambrosina.—1 g de ambrosina se disolvió en 100 ml de metanol. Se agregaron 5 ml de HCl conc. y la solución se calentó a reflujo 1 hora; se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua hasta neutralidad; se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo dio dos manchas en placa delgada. Este fue separado en sus componentes por cromatografía en una columna de alúmina ALCOAF-20 lavada

con acetato de etilo. Por elución con benceno se obtuvieron 500 mg de II con pf. 126° ν_{\max} 1740 y 1640 cm^{-1} , al eluir con benceno acetato de etilo 80:20 se obtuvieron 160 mg (16%) de 1-epiambrosina III, pf. 152-153°.

Epóxido V.—500 mg del isómero II de ambrosina se disolvieron en 50 ml de cloroformo. Esta solución se trató con 500 mg de ácido m-cloroperbenzoico previamente disuelto en 50 ml de cloroformo. La mezcla reaccionante se hirvió a reflujo durante 3 horas, se lavó en un embudo de separación con agua, solución de bicarbonato y otra vez con agua hasta neutralidad. Luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El producto cristalizó de acetona éter dando 290 mg (53%) de epóxido de ambrosina no conjugada, pf. 142-144° y por sucesivas cristalizaciones se elevó el pf. a 156°. ν_{\max} . 1765, 1680 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$:

C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40

Encontrado:

C, 68.69; H, 7.00; O, 24.49.

Partenina (VI) (medio ácido).—100 mg del epóxido V se disolvieron en 20 ml de metanol conteniendo 1 ml de HCl conc. La solución se hirvió a reflujo 30 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, con solución diluida de bicarbonato de sodio y por último con agua hasta neutralidad. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó al vacío. Se calculó un rendimiento aproximado de 70% de partenina por cromatografía en placa delgada; sin embargo, sólo se pudo aislar por cristalización de acetona-éter un 50% (50 mg, pf. 165) de partenina, la cual fue identificada por comparación con una muestra auténtica, resultando los espectros en el infrarrojo idénticos y no se observó depresión en un punto de fusión de mezclas.

Partenina (VI) (medio básico).—100 mg del epóxido V fueron disueltos en 20 ml de metanol y tratados con una solución de 50 mg de KOH en 2 ml de agua. La solución se calentó durante 30 minutos, se aciduló con HCl, se extrajo con cloroformo y se evaporó el disolvente, obteniéndose un residuo aceitoso el cual fue separado en sus componentes por cromatografía: uno de ellos fue un poco de partenina que se identificó por su espectro en el infrarrojo.

Isoambrosina desconjugada.—A una solución de 260 mg de ambrosina β,γ -no saturada en 20 ml de metanol, se adicionaron 40 mg de Pd/ CaCO_3 y se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta saturación. Se filtró el catalizador y la solución se evaporó en un aparato rotavapor, dejando un residuo, del que cristalizaron de acetona-éter 150 mg pf. 138°. ν_{\max} 1700, 1740 y 1570 cm^{-1} .

⁷ Los puntos de fusión fueron determinados en bloque de Kofler. Los espectros en el infrarrojo fueron determinados en solución clorofórmica en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21. Los espectros de RMN fueron determinados por el Químico Eduardo Díaz en un aparato Varian A-60 en solución de CDCl_3 usando tetrametil silicio como referencia interna. Los análisis elementales fueron hechos por el Dr. F. Pascher, de Bonn, Alemania.

Por varias cristalizaciones se elevó el pf. a 142°.

Anál. calc. para $C_{15}H_{18}O_3$:

C, 73.15; H, 7.37; O, 19.48

Encontrado:

C, 72.97; H, 7.39; O, 19.50.

Epóxido de isoambrosina β,γ -no saturada (VII). 150 mg de IV fueron tratados con ácido m-cloroperbenzoico usando la misma técnica empleada en la preparación de V, obteniéndose 70 mg (44%) de epóxido de isoambrosina desconjugada, pf. 168-171° (de acetona-éter). Después de varias cristalizaciones de acetona-éter el punto de fusión permaneció constante (174-176°) ν_{max} 1760 y 1680 cm^{-1} .

Anál. calc. para $C_{15}H_{18}O_4$:

C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40

Encontrado:

C, 68.51; H, 7.00; O, 24.48.

Isopartenina VIII.—A una solución de 300 mg de epóxido de ambrosina β,γ -no saturada en 50 ml de metanol, se agregaron 50 mg de Pd-CaCO₃ y se agitaron en atmósfera de hidrógeno hasta que ya no se observó absorción de hidrógeno. El catalizador fue filtrado y la solución metanólica del producto sin aislar fue tratada con 2 ml de ácido clorhídrico conc. Se hirvió a reflujo una hora, se concentró un poco, se diluyó con agua y se extrajo

con cloroformo, el disolvente se eliminó por evaporación y el producto se cristalizó de acetona-éter, de donde se obtuvieron 120 mg de isopartenina, pf. 216-218°.

λ_{max} 217 $m\mu$ ϵ , 18,600.

ν_{max} 3550, 1760, 1735 y 1670 cm^{-1} .

Anál. calc. para $C_{15}H_{18}O_4$:

C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40

Encontrado:

C, 68.52; H, 6.70; O, 24.63.

Dihidroisopartenina (IX) por hidrogenación de VIII.—35 mg de isopartenina se disolvieron en 10 ml de metanol y se saturaron con hidrógeno usando como catalizador 20 mg de Pd/CaCO₃. Después de trabajar en la forma usual se obtuvieron 20 mg de dihidroisopartenina pf. 203-205° (de acetona-hexano). Su autenticidad se probó por comparación directa con una muestra auténtica.

BIBLIOGRAFÍA

³ A. Romo de Vivar, L. Rodríguez-Hahn, J. Romo, M. V. Lakshmikanthan, R. N. Mirrington, J. Kagan y W. Herz, *Tetrahedron* **22**, 3279 (1966).

⁴ ROMO DE VIVAR, A. y JIMÉNEZ, H., *Tetrahedron* **21**, 1741 (1965).

⁵ HERZ, W., WATANABE, H., MIYAZAKI, M. y KISHIDA, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2601 (1962).

⁶ MABRY, T. J., KAGAN, H. B. y MILLER, H. E., *Tetrahedron* **22**, 1943 (1966).

Reactivos para la investigación de pirrol, indol y derivados. Identificación del principio responsable de la reacción

RESUMEN

En 1955, propusimos un reactivo para identificar pirrol, indol y derivados, que sustituyera la astilla de pino; en 1960 presentamos al V Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica, un estudio referente al mismo reactivo y modificándolo para identificar carbazol. Indicamos la técnica de preparación, sus aplicaciones y su posible composición.

Podemos afirmar que el reactivo propuesto para Indol-pirrol (polvo de madera de Pino Paraná macerado en alcohol—ClH), es muy estable; en frasco caramelo se conservó sin alteración durante casi diez años; el de carbazol (cloroformo-ClH) es menos estable.

Química analítica

Natalia Lombardi, Pedro M. Santamaría y R. C. D. de Carnevale Bonino

Universidad Nacional de Buenos Aires.
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Departamento de Química Inorgánica y Analítica.
Orientación Química Analítica de Medicamentos.
Buenos Aires, ARGENTINA.

Ensayadas diferentes técnicas cromatográficas, establecimos que el principal principio activo del reactivo, es el aldehído coniferílico (m.metoxi p-hidroxi-cinamilaldehído).

La mejor técnica para identificarlo, fue la cromatografía unidimensional en papel ascendente, con butanol saturado con NH₃ acuoso al 3%, previa separación de otros principios presentes en la maceración alcohólica utilizada como reactivo, efectuada también por cromatografía en papel, empleando el mismo solvente pero con técnica descendente. Revelamos los cromatogramas con floroglucinol, ClH, alcohol (1:10:90).

* Trabajo presentado al "VII° Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica" Diciembre 1966. Buenos Aires (Argentina).