

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD INSECTICIDA DE DERIVADOS O-ALQUILADOS DE ACIDOS HIDROXI-BENZOICOS

Jaime Alzate, H. Granados, J. Sáez\*

Grupo Química de Plantas Colombianas, Departamento de Química  
Universidad de Antioquia, A.A. 1226, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

Varios derivados alquilados de ácidos hidroxibenzoicos con propiedades insecticidas se han aislado de plantas. La O-alkilación de los ácidos orto, meta y para hidroxibenzoicos se llevó a cabo utilizando como agentes alquilantes bromuro de alilo y bromuro de isobutilo en dimetilsulfóxido y KOH. Se prepararon los ácidos 4-oxialil benzoico **1**, 2-isobutoxibenzoico **3**, 3-isobutoxibenzoico **4** y el 4-isobutoxibenzoico **5**. El calentamiento del compuesto **1** en N,N-dietilánilina a 200°C condujo al compuesto **2** a través del reordenamiento de Claisen. El ácido 4-oxialil benzoico **1** no presentó actividad insecticida en el modelo de *Drosophila melanogaster*.

### ABSTRACT

Several alkylated derivatives of hydroxybenzoic acid with insecticidal properties have been isolated from plants. The O-alkylation of ortho, meta and para hydroxybenzoic acids was made using allyl bromide and isobutylbromide as alkylating agents in KOH/DMSO.

The 4-oxyallylbenzoic **1**, 2-isobutoxybenzoic **3**, 3-isobutoxybenzoic **4** and 4-isobutoxybenzoic **5** acids were prepared. The heating of compound **1** in N,N-diethyl aniline at 200°C produced compound **2** through Claisen rearrangement. The 4-oxyallylbenzoic acid **1** didn't show insecticidal activity on the *Drosophila melanogaster* model.

\* E-mail: jmsar@molomolucas.udoa.edu.co

PALABRAS CLAVE: Ácido 4-oxialil benzoico, Ácido 2-isobutoxibenzoico, ácido 3-isobutoxibenzoico, Ácido 4-isobutoxibenzoico, Ácido 4-hidroxi-3-alil benzoico.

KEYWORDS: 4-oxyallyl benzoic acid, 2-isobutoxybenzoic acid, 3-isobutoxy benzoic, 4-isobutoxy benzoic acid, 4-hydroxy-3-allyl benzoic acid.

### INTRODUCCION

El uso indiscriminado de pesticidas y herbicidas sintéticos poco degradables, trae como consecuencia problemas en la salud del hombre y en el medio ambiente. Como alternativa para el control de plagas, las investigaciones se han centrado en la búsqueda de nuevos metabolitos con características tan importantes como la selectividad y biodegradabilidad.

Como mecanismo de defensa químico muchas plantas sintetizan metabolitos secundarios que las protegen de sus predadores naturales. Estos metabolitos han sido aislados y mediante el establecimiento de la estructura química de cada uno de ellos ha sido posible llevar a cabo la síntesis de análogos que presentan una mayor actividad a partir de estudios de modificaciones funcionales sobre las sustancias sintéticas activas y estas a su vez sirven de patrones para establecer similitudes y diferencias entre los distintos

compuestos en estudio y el tipo de actividad biológica asociada (insecticida, molusquicida, rodenticida, etc); así la síntesis de los piretroides, basada en prototipos naturales de flores de *Chrysanthemum*, se constituye en un buen ejemplo del deseo de aprovechar mejor los pesticidas. Diversos estudios sobre los constituyentes químicos de muchas especies de *piper* muestra la presencia de lignanos, isobutilamidas, fenil propenos y ácidos benzoicos prenilados como los compuestos activos (1,2,3). Una serie de metabolitos naturales derivados del ácido p-hidroxibenzoico han sido reportados de plantas con una excelente actividad insecticida y antifúngica (3,4). En este artículo se presentan los resultados de la síntesis de varios derivados alquilados de ácidos hidroxibenzoicos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Síntesis del ácido

#### 4-Oxi-alil benzoico 1

En un balón seco provisto de un agitador magnético se introdujeron 0.02 equivalentes (1.0 g) de hidróxido de potasio en 6 mL de dimetil sulfóxido, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora, al cabo del cual se adicionó 0.01 equivalente (1.64g) de ácido 4-hidroxibenzoico, inmediatamente se procedió a adicionar 0.02 equivalentes (2.9g) de Bromuro de alilo. El medio de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas y luego la reacción se detiene por la adición de 30 ml. de agua acidulada. Se procedió a extraer la mezcla con diclorometano (3x 50 ml.). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión

reducida, posterior purificación del producto por cromatografía en columna eluida con la mezcla hexano-acetato de etilo (7:3), dejó un residuo de 0.52 gramos (24.3 % rend) del alil éter 1.  $C_{10}H_{10}O_2$ , ms 178.1; IR(filme)  $\lambda$  cm<sup>-1</sup>: 3233, 1670, 1600; 1443, 1150; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 7.98 (2H, d, J=8, H-2, H-6), 7.1 (2H, d, J=8, H-3, H-5), 4.8 (2H, d, J=6.6, H-1'), 6.05 (1H, m, J=10, H-2'), 5.25-5.43 (2H, m, J=10, J=17, H-3'); RMN-<sup>13</sup>C: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 168.0 ((C=O), 121.7 (C-1), 132.1 (C-2), 115.4 (C-3), 160.8 (C-4), 115.4 (C-5), 132.1 (C-6), 65.6 (C-1'), 132.0 (C-2'), 118.3 (C-3').

### Reordenamiento del ácido

#### 4-Oxi-alil benzoico 1

Una mezcla de 0.25 gramos (0.01 equiv) del ácido 4-oxialil benzoico 1 en 5 mL de N,N-dietil anilina provista de agitación magnética, se coloca en un balón con refrigerante y se calienta a reflujo en un baño de aceite por espacio de 24 horas, manteniendo la temperatura a 200 °C. El medio de reacción se detiene por la adición de 15 mL de ácido clorhídrico al 3 %, al cabo del cual se procede a extraer la mezcla con acetato de etilo (3x100 mL.), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó a presión reducida. Posterior purificación del producto final por cromatografía en columna dejó un residuo (líquido amarillo) de 0.05g ( 20 % Rdto) del ácido 4-hidroxi-3-alilbenzoico 2.  $C_{10}H_{10}O_3$ , ms 178.1; RMN-<sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.17 (1H, dd, J=8, J'=1.5, H-6), 7.14 (1H, m, H-2), 6.85 (1H, d, J=8, H-5), 3.4 (2H, d, J=6.5, H-1'), 6.03 (1H, m, H-2'), 5.17 (2H, m, H-3'); RMN-<sup>13</sup>C: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 166.6 (C=O), 125.2 (C-1), 127.8 (C-2), 120.9 (C-3), 154.0 (C-4), 115.7 (C-5), 130.4 (C-6), 35.1 (C-

**Obtención del ácido****2-isobutoxibenzoico 3**

Se preparó de acuerdo con la metodología empleada para el compuesto 1. Se partió de 1.64 g (0.01 equivalentes) de ácido 2-hidroxibenzoico, y 1.0 g (0.02 equivalentes) de hidróxido de potasio y 0.02 equivalentes de bromuro de isobutilo en 6 mL de dimetilsulfóxido. Se obtuvo 0.98 g del ácido 3 (50.5%).  $C_{11}H_{14}O_3$ , ms 194.2; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 6.94 (1H, dd,  $J=8$ ,  $J'=1.6$ , H-3), 7.4 (1H, td,  $J=8$ ,  $J'=1.5$ , H-4), 6.8 (1H, t,  $J=8$ , H-5), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1$ ,  $J'=1.6$ , H-6), 4.82 (2H, d,  $J=6.6$ , H-1'), 1.69 (1H, m,  $J=6.6$ , H-2'), 1.75 (6H, d,  $J=6.5$ , Me-3', Me-4'); RMN- $^{13}C$ : (50 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 169.9 ((C=O), 118.7 (C-1), 161.4 (C-2), 112.4 (C-3), 135.2 (C-4), 117.2 (C-5), 129.7 (C-6), 61.8 (C-1'), 25.4 (C-2'), 17.1 (C-3'), 17.1 (4').

**Obtención del ácido****3-isobutoxibenzoico 4**

Se preparó de acuerdo con la metodología empleada para el compuesto 1. Se obtuvo 0.40 g del ácido 4 (20.6%).  $C_{11}H_{14}O_3$ , ms 194.2; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7.2 (1H, dd,  $J=8$ ,  $J'=1.2$ , H-6), 7.64 (1H, d,  $J=1.5$ , H-2), 7.59 (1H, dd,  $J=8$ , H-4), 7.27 (1H, d,  $J=8.0$ , H-5), 4.8 (2H, d,  $J=6.6$ , H-1'), 1.69 (1H, m,  $J=6.6$ , H-2'), 1.75 (6H, d,  $J=6.5$ , Me-3', Me-4'); RMN- $^{13}C$ : (50 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 167.3 ((C=O), 139.5 (C-1), 115.5 (C-2), 156.1 (C-3), 121.6 (C-4), 131.3 (C-5), 120.4 (C-6), 62.3 (C-1'), 25.6 (C-2'), 17.9 (C-3'), 17.9 (4').

**Obtención del ácido****4-isobutoxibenzoico 5**

Se preparó de acuerdo con la metodología empleada para el compuesto 1. Se obtuvo 0.40 g del ácido 5 (20.5%).  $C_{11}H_{14}O_3$ , ms 194.2,

RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7.99 (2H, d,  $J=8$ , H-2, H-6), 6.91 (2H, d,  $J=8$ , H-3, H-5), 4.78 (2H, d,  $J=6.6$ , H-1'), 1.70 (1H, m,  $J=6.5$ , H-2'), 1.78 (6H, d,  $J=6.5$ , Me-3', Me-4'); RMN- $^{13}C$ : (50 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 169.0 ((C=O), 122.7 (C-1), 131.5 (C-2), 114.4 (C-3), 162.5 (C-4), 114.1 (C-5), 131.1 (C-6), 64.8 (C-1'), 25.7 (C-2'), 18.2 (C-3'), 18.2 (C-4').

**RESULTADOS Y DISCUSION**

La estrategia utilizada en la preparación de los derivados de ácidos benzoicos O-alkilados 1, 3, 4 y 5 (véase tabla 1), se basó en el uso de los agentes alquilantes bromuro de alilo y bromuro de isobutilo en dimetilsulfóxido y KOH como base de acuerdo con la metodología empleada por Johnstone (6). Este es un método de sustitución nucleofílica conveniente para la preparación de éteres a temperatura ambiente, los rendimientos de las reacciones no superan el 60% debido posiblemente al efecto desactivante del grupo carboxilo. En la mezcla de reacción el producto mayoritario siempre fue el derivado o-alkilado. La identificación de los compuestos se llevó a cabo mediante el análisis de los espectros de protón y carbono-13. Se encontró que cuando el compuesto 1 en N,N-dietil anilina se calentó a 200 °C durante 24 h, el producto reagrupado 2 fue obtenido en un 20% de rendimiento (5,6) (véase figura 1). El compuesto 1 no presentó actividad insecticida sobre la *Drosophila melanogaster* a las concentraciones de 50 y 100 ppm.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda financiera otorgada por la Universidad de Antioquia al proyecto IN88CE.

## BIBLIOGRAFIA

1. Burke, B and Nair M. (1995) *Phytochemistry*, 25: 1427-1432.
2. Arnason J.T; Philogene B.J; «Insecticides of plant origin», 1989 American Chemical Society, D.C.
3. Terraux C., Gupta M., Hostettmann K., (1998), *Phytochemistry* 49: 461 - 464.
4. Miranda R; Bernard C; Durst T; Arnason J.T; Vindas P; Poveda L; (1997), *J. Nat. Prod.* 60: 282-284.
5. Hassener and C. Stumer «Organic Syntheses based on name reactions and unnamed reactions», 1994, Pergamon BPC. Wheapons ltd G.B.
6. Mundy B.P, Ellerd M.G; «Name reactions and reagents in organic chemistry», 1985, Wiley Interscience publication.
7. R.A. Jhonstone; M.E. Rose (1979) *Tetrahedron*, 35: 2169 - 2173.

Fecha de Recepción: Agosto 24 de 1999

Fecha de Aceptación: Noviembre 17 de 1999.

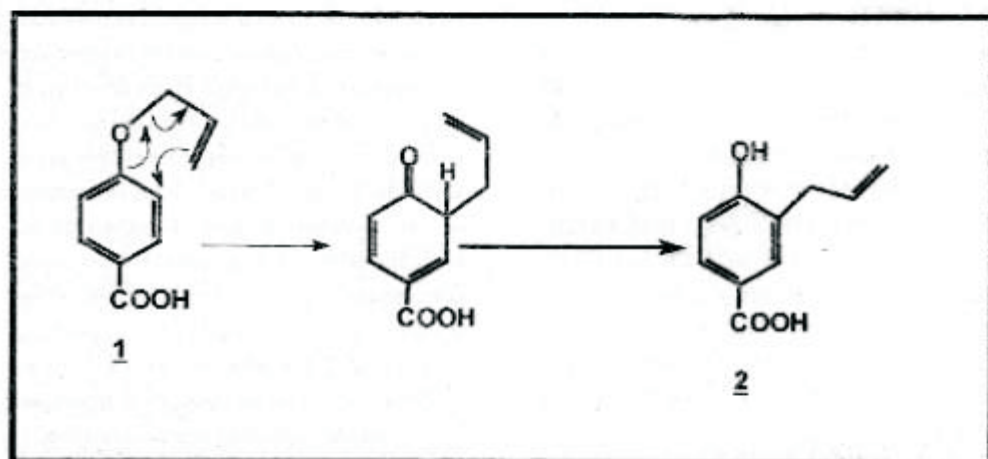


Figura 1: Obtención del compuesto 2 a través del reagrupamiento de Claisen

Tabla 1. Obtención de los derivados o-alkilados 1, 3, 4 y 5

Sustrato	Agente alquilante	Producto	%
			24.3
			50.5
			20.6
			20.5