

Bol inst. quím. univ. nat. autón. Méx. IX, págs. 38-56 (1957).

## LOS CONSTITUYENTES DE LA CASIMIROA EDULIS LLAVE ET LEX

F. A. Kincl, J. Romo, G. Rosenkranz y F. Sondheimer.

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y los Laboratorios Syntex, S. A.

La *Casimiroa edulis* Llave et Lex. (Rutaceae) es un árbol que crece en la región templada de México y Centro América. La fruta, conocida como zapote blanco, se usa como alimento en México y tiene un sabor agradable. Desde que Francisco Hernández (1) le atribuyó a la planta una propiedad hipnótica y a las semillas el ser un poderoso veneno, se han atribuido a la planta una gran variedad de acciones fisiológicas. Power y Callan (2) revisaron la literatura hasta 1911, y llevaron a cabo las únicas investigaciones químicas extensas anteriores a la nuestra, sin encontrar ningún fundamento para las actividades fisiológicas que se habían reportado.

Sin embargo, en investigaciones posteriores se ha insistido en la acción hipnótica, sedativa e hipotensiva de la semilla (3). Ahora reportamos una nueva investigación química de los constituyentes de la semilla solubles en alcohol. En nuestro siguiente trabajo reportaremos un estudio de la corteza.

Power y Callan (2) aislaron de la fruta seis sustancias: casimiroina ( $C_{24}H_{20}O_8N_2$ ); casimiroedina ( $C_{17}H_{24}O_5N_2$ ); casimiroilida ( $C_{24}H_{28}O_6$ ); "una sustancia fenólica amarilla" ( $C_{14}H_{12}O_6$ ); el  $\beta$ -D-glucósido del  $\beta$ -sitosterol [llamado entonces "ipuranol" e identificado después (4)],

---

\* Traducido del *Journal of the Chemical Society* 4163 (1956), con permiso de los editores.

y  $\beta$ -sitosterol\*. Hemos logrado obtenerlos todos, pero solamente pudimos confirmar la fórmula empírica de la casimiroedina. Además, hemos encontrado otros siete compuestos de los cuales cinco (zapotina, zapotinina, zapoterina, edulina y zapotidina) parecen ser nuevos y dos son conocidos (palmitamida y N-benzoiltiramina). En vista de la acción fisiológica, ampliamente descrita, de la tiramina (uno de los principios activos del ergot), el derivado N-benzoilado de esta sustancia es el causante probable de algunas de las actividades atribuidas a la semilla.

El procedimiento de separación empleado consistió en evaporar el extracto alcohólico de las semillas, agregar ácido clorhídrico diluido y extraer la mezcla sucesivamente con disolventes de mayor polaridad, con lo cual se obtuvieron extractos "ácidos". La capa acuosa restante se alcalinizó con amoníaco y trató de nuevo con los mismos disolventes para producir extractos "alcalinos". Se cromatografió el material de cada solución a menos que cristalizara directamente. En la tabla se da el sumario de los resultados.

El extracto de hexano "ácido" produjo sucesivamente, al cromatografiarlo en alúmina,  $\beta$ -sitosterol y palmitamida, los cuales fueron identificados comparándolos con muestras auténticas. El  $\beta$ -sitosterol ha sido aislado anteriormente de muchas y diversas fuentes naturales, pero parece ser este el primer caso en que la palmitamida ha sido encontrada en el reino vegetal.

La cromatografía del extracto de benceno "ácido", condujo a la zapotina, casimiroína y N-benzoiltiramina. La zapotina,  $C_{19}H_{18}O_6$ , formó un picrato, perclorato y oxima; contiene cuatro grupos metoxilos, los cuales, combinados con los datos de absorción en el ultravioleta y las reacciones generales de color, indican que se trata de una tetrametoxi-flavona o isoflavona. El gran parecido de la región carbonílica de los espectros en el infrarrojo entre la zapotina (6.03, 6.22 y 6.28  $\mu$ ) y la 5,6 dimetoxiflavona (6.03, 6.18 y 6.29  $\mu$ ) apoya esa sugestión. Con ácido yodhídrico la zapotina produjo el compuesto

---

\* Además se obtuvieron ácido benzoico y una mezcla de ácidos grasos. Bickern (*Arch. Pharm.* 211, 166 (1903) aislaron otros dos compuestos, los "gluco-alcaloides" casimirina y casimiroil, que no fueron obtenidos por Power y Callan ni por nosotros.

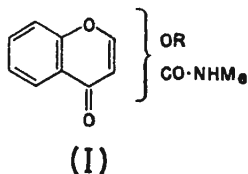
tetrahidroxi desmetilzapotina, el cual produjo, al fundirlo con hidróxido de potasio, ácido salicílico y como único fenol, resorcinol (en vez del esperado tri o tetra-hidroxibenceno). Continuamos trabajando para elucidar la estructura de la zapotina que parece ser diferente de las tetra-metoxi-flavonas o isoflavonas conocidas.

COMPUESTO:	EXTRACTO:	RENDIMIENTO %
$\beta$ -Sitosterol	Hexano "ácido"	0.0027
Palmitamida	" "	0.0003
Zapotina	Benceno "ácido"	0.004
Casimiroína — (I; R = Me)	" "	0.0015
N-Benzoitiramina	" "	0.0012
Furancumarina — (II; R = OH)	Cloruro de metileno "ácido"	0.0112
Zapotinina	" " "	0.0005
Zapoterina	" " "	0.0027
Casimirolida	" " "	0.0021
$\beta$ -D-Glucosido de sitosterol	Alcohol pentílico "ácido"	0.0016
Edulina	Benceno "alcalino"	0.0002
Zapotidina	Cloruro de metileno "alcalino"	0.0014
Casimiroedina	Alcohol pentílico "alcalino"	0.95

Creemos que nuestra casimiroína es idéntica a la Power y Callán (2) teniendo en cuenta las propiedades semejantes de las bases y sus cloroauratos y, especialmente, que un rápido tratamiento con ácido clorhídrico da un ácido p. f.  $321-323^{\circ}$  [reportado (2) p. f.  $> 300^{\circ}$ ] que hemos llamado casimiroinol. El análisis de la casimiroína sugiere la fórmula  $C_{12}H_{11}O_4N$  mejor que la de  $C_{24}H_{20}O_8N_2$  propuesta por Power y Callán (2). Tomando como base nuestra fórmula, la casimiroína contiene un metoxilo y un grupo N-metilo y forma un monopicrato, pero el cloroaurato contiene dos moléculas de casimiroína y una de ácido cloro áurico. Aparentemente se debe a esta última sal el que se haya elegido anteriormente la fórmula  $C_{24}$ , puesto que requiere el cloroaurato 1:1 usual. La determinación directa de peso molecular de la casimiroína señala la fórmula  $C_{12}H_{11}O_4N$ . Recientemente se ha demostrado (5) que se pueden formar sales de amidas monosustituídas y ácidos halogenados en relación de 2:1 y se ha

dado una elegante explicación. Entre la casimiroína y el ácido cloro-árico se efectúa el mismo tipo de formación de sal.

La casimiroína resultó no ser básica al titularla con ácido perclórico y esto, unido a las características en el infrarrojo (véase más



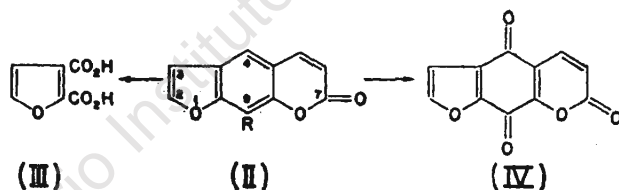
adelante), indica un grupo amídico. Estos datos sugieren que la sustancia puede ser la metilamida de un ácido metoxicumarincarboxílico o de un ácido metoxicromoncarboxílico (*cf.* I; R=Me). Las cumarinas muestran un banda en el infrarrojo cerca de  $5.80 \mu$  [*Cf.* la furan-cumarina (II; R=OH) y la escopoletina] debido al grupo lactónico de seis miembros y la ausencia de esta banda en la casimiroína excluye la estructura cumarínica. Por otra parte, la notable semejanza en la región carbonílica entre la 5:6-dimetoxiflavona ( $6.03, 6.18$  y  $6.29 \mu$ ) y la casimiroína ( $6.04, 6.12, 6.20$  y  $6.27 \mu$ ) apoyan vigorosamente la fórmula de cromona (I; R=Me), atribuyéndosele la banda extra en  $6.12 \mu$  a la función amida.

El casimiroinol tiene la fórmula  $C_{11}H_9O_4N$ . Es ácido (aunque no muestra función carbonílica en infrarrojo) y no contiene grupos metoxilo. Está relacionada aparentemente a la caesimiroedina como un fenol a un éter metílico y por lo tanto al ser tratado con diazometano regeneró casimiroína.

El último compuesto eluido del extracto de benceno "ácido" tuvo la fórmula  $C_{15}H_{15}O_2N$ . Los máximos de absorción en el ultravioleta a  $226$  ( $\log. \epsilon 4.27$ ) y  $273 m\mu$  ( $\log. \epsilon 3.37$ ) se deben a un benzoato y a un grupo fenólico, respectivamente, como lo demuestra la producción de ácido benzoico por fusión alcalina y la desaparición de la banda a  $273 m\mu$  al acetilar. La metilación seguida de oxidación, produjo ácido *p*-metoxibenzoico y por lo tanto el fenol era *para*-sustituido. La sustancia parece ser la *N*-benzoiltiramina (*N*-benzoi-*p*-hidroxifenetilamina), hecha anteriormente por benzoilación parcial de

la tiramina (6). Esto quedó confirmado por la preparación del derivado dibenzoilado que resultó idéntico a una muestra auténtica. La tiramina libre, producto de la decarboxilación de la tirosina, ha sido encontrada en el ergot, muérdago y cardo.

El extracto de cloruro de metileno "ácido" produjo, al cristalizar directamente, una sustancia amarilla ácida  $C_{12}H_8O_5$ , p. f. 223-224°, que contiene un grupo metoxilo. Probablemente es idéntica a la "sustancia fenólica amarilla", p. f. 215-218° de Power y Callan (2), aunque estos investigadores propusieron la fórmula  $C_{16}H_{12}O_6$ . La presencia de una función alcohólica quedó demostrada por la formación de un monoacetato y un monobenzoato. Por oxidación con permanganato de potasio se obtuvo ácido furan-2:3-dicarboxílico (III), mientras que con trióxido de cromo se obtuvo una sustancia anaranjada,  $C_{11}H_4O_5$ , que no contiene ningún grupo metoxilo y que parece ser la bergaptenquinona (IV). (7-9). Por lo tanto, la sustancia amarilla, p. f. 223-224°, debe ser 9-hidroxi-4-metoxifuran [3,2-g]-benzopirran-7-ona (II; R=OH), obtenida anteriormente (p. f. 221°) del 4-aminobergapteno (II; R=NH<sub>2</sub>) tratándolo con ácido nitroso (10) y así



mismo de la byak-angelicina (II; R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>) (8) y de la felopterina (II; R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O) (9) con ácido acético-ácido sulfúrico. Esto se confirmó por la metilación de nuestra furancumarina con diazometano para producir el dimetil éter, *iso*-pimpinelina (II; R=OMe) (11). la formulación posible (desconocida) de 9-hidroxi-4-metoxi es poco probable, debido a la coincidencia de las propiedades físicas de nuestra sustancia y de su acetato con las reportadas (9) para el compuesto (II; R=OH). Se han encontrado en la naturaleza varias de las 4-y/o 9-furancumarinas (II) sustituidas, pero el compuesto 4-hidroxi-9-metoxi (II; R=OH) se había obtenido anteriormente sólo por medio de las conversiones mencionadas.

El extracto de cloruro de metileno "ácido" fue cromatografiado, después de separar la furancumarina amarilla, (II;  $R=OH$ ) y produjo, sucesivamente, zapotinina, zapoterina y casimirolida. La zapotinina es una sustancia amarilla,  $C_{18}H_{16}O_6$ , p. f. 223-225° conteniendo un grupo oxhidrilo (monocetato) y tres grupos metoxilos. Es aparente la relación de la zapotinina con la zapotina ( $C_{19}H_{18}O_6$ ; sin grupo oxhidrilo y cuatro grupos metoxilos). Efectivamente, la zapotinina fue obtenida de la zapotina tratando a ésta con hidróxido de potasio y de la desmetilzapotina tratándola con diazometano. Por lo tanto la zapotinina es un trimetil éter de la tetrahidroxi-flavona *o*-isoflavona de la cual la zapotina es el tetrametil éter.

La zapoterina,  $C_{19}H_{24}O_6$ , no mostró una absorción de alta intensidad en el ultravioleta, mientras que en el espectro en el infrarrojo se encontraron varias bandas en la región carbonílica. Al intentar la acetilación, no se introdujeron grupos acetilos, pero se formó un isómero, la *isozapoterina*.

La última sustancia eluida del cromatograma del extracto de cloruro de metileno "ácido" mostró un p. f. 229-231°,  $[\alpha]_D -49^\circ$ , y por lo tanto casi seguramente es idéntica a la casimirolida (2) (p. f. 229-230°,  $[\alpha]_D -49^\circ$ ) de Power y Callan. Sin embargo, el análisis de nuestra casimirolida, indica la fórmula  $C_{28}H_{32}O_8$  y no la  $C_{24}H_{28}O_6$  propuesta por los investigadores británicos. En un trabajo posterior trataremos de la relación entre casimirolida y obacunona (12) y de la fórmula de esta última.

El extracto de alcohol pentílico "ácido" cristalizó directamente y produjo el  $\beta$ -D-glucosido de  $\beta$ -sitosterol, caracterizado como el tetraacetato.

Al cromatografiar el extracto de benceno "alcalino", se obtuvo edulina, p. f. 187-188°, que es un alcaloide nuevo. La edulina tiene la composición  $C_{17}H_{15}O_2N$ , contiene un grupo metoxilo y forma un monopícrato y un monoperclorato.

El extracto de cloruro de metileno "alcalino" produjo una sustancia,  $C_7H_9N_3S$ , que hemos llamado zapotidina. Contiene un grupo N-metilo. Al hervirla con hidróxido de potasio acuoso y acidificación, produce ácido sullhídrico y una fase líquida básica cuyo olor re-

cuerda a la piridina. Por lo tanto, la zapotidina parece ser una metilpiridiltiourea.

Finalmente, el extracto de alcohol pentílico "alcalino" produjo la casimiroedina (2),  $C_{17}H_{24}O_5N_2$  de Power y Callan.

Continuamos investigando las sustancias para las cuales hemos sugerido estructuras parciales.

### PARTE EXPERIMENTAL\*

*Procedimiento general de extracción.*—La fruta de la *Casimiroa edulis* Llave et Lex fue recolectada en el Estado de Hidalgo, México, en marzo. La semilla se separó de la pulpa carnosa y se secó al sol. Las semillas secas (100 Kg. fueron trituradas y extraídas dos veces con etanol caliente ( $2 \times 400$  l.). Los extractos alcohólicos combinados fueron evaporados y el jarabe café oscuro resultante fue diluido con ácido clorhídrico al 4% (50 l.). Se extrajo la mezcla sucesivamente con hexano, benceno, cloruro de metileno y alcohol pentílico ( $5 \times 10$  l. cada uno), para obtener los extractos "ácidos".

La fase acuosa que quedó, enfriando con hielo, fue alcalinizada con amoníaco acuoso concentrado, después se extrajo con benceno, cloruro de metileno y alcohol pentílico ( $5 \times 10$  l. cada uno), obteniéndose los extractos "alcalinos".

Cada uno de los extractos fue evaporado y el residuo (una parte) fue cromatografiado en alúmina (cerca de 40 partes) en la forma usual. Los resultados se dan en la Tabla.

*$\beta$ -Sitosterol.*—El  $\beta$ -sitosterol fue obtenido del extracto de hexano "ácido" y eluido de la columna con benceno-éter (7:3). Formó placas de metanol, p. f. 138-139°;  $[\alpha]_D -38^\circ$  [lit. (13), p. f. 140°;  $[\alpha]_D -37^\circ$ ].

\* Los p. f. fueron tomados en un bloque de Kofler. Las rotaciones fueron determinadas en  $CHCl_3$  a 20°; los espectros de absorción ultravioleta en solución alcohólica a 95%, a menos que se especifique lo contrario. Damos las gracias a la Srita. M. T. Cárdenas y a la Sra. P. López por estas determinaciones y al Dr. C. Djerassi por los espectros en el infrarrojo, que fueron tomados con un espectrofotómetro Baird de doble haz [solamente damos las bandas en la región carbonílica (5.5-6.4  $\mu$ ); (d)=débil]. Los análisis fueron hechos por la Sra. González de Syntex, S. A., J. F. Alicino, Metuchen N. J., G. Weiler y F. B. Strauss, Oxford, A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr) y R. Dietrich, Zürich. Los pesos moleculares fueron determinados por el método Rast y las determinaciones de equivalentes de neutralización fueron hechas por titulación con ácido perclórico.



No hubo depresión en el p. f. de la mezcla con una muestra auténtica y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos. El acetato tuvo un p. f. 137-128°;  $[\alpha]_D -38^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{31}H_{52}O_2$ , C, 81.50; H, 11.50  
Encontrado: C, 81.45; H, 11.45

El benzoato mostró p. f. 145-147°,  $[\alpha]_D -12^\circ$  [lit. (13): p. f. 146-147°  $[\alpha]_D -14^\circ$ ].

*Palmitamida.*—Fue obtenida del extracto de hexano “ácido” y eluida de la columna con benceno-éter (1:1). Cristalizó de metanol en forma de placas, p. f. 103-104°.

*Anál.* Calc. para  $C_{16}H_{33}ON$ , C, 75.25; H, 13.0; N, 5.5; P. M. 255  
Encontrado: C, 75.15; H, 12.95; N, 5.5; P. M. 224.

La identidad con una muestra auténtica (preparada con cloruro de palmitoilo y amoníaco), p. f. 104°, fue establecida determinando el p. f. de la mezcla y por comparación de los espectros en el infrarrojo.

*Zapotina.*—La primera sustancia obtenida por cromatografía del extracto de benceno “ácido” fue la zapotina, eluida con benceno-éter (4:1). Se separó de metanol o acetona en forma de prismas incoloros, p. f. 150-151°,  $\lambda$  máx. 230, 255 y 324  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.45, 4.20 y 3.83),  $\lambda$  máx. (en  $CHCl_3$ ) 6.03, 6.22 y 6.28  $\mu$  (d).

*Anál.* Calc. para  $C_{19}H_{18}O_6$ , C, 66.65; H, 5.3; 4-OMe, 36.25; P. M. 342  
Encontrado: . . . . C, 66.65; H, 5.45; OMe, 36.8; P. M. 340

Dios reacciones coloridas positivas de Wilson y Shinoda para los flavonoides. Con ácido sulfúrico concentrado dio un color amarillo y intenso. El *picrato* formó agujas amarillas (de metanol), p. f. 181-182°.



*Anál.* Calc. para  $C_{19}H_{18}O_6$ ,  $C_6H_3O_2N_3$ ,  
C, 52.55; H, 3.7; N, 7.35  
Encontrado: C, 52.2; H, 3.9; N, 7.05

El *perclorato*, preparado en acetona, cristalizó de acetona-éter en forma de agujas amarillas, p. f. 204-206°.

*Anál.* Calc. para  $C_{19}H_{18}O_6$ ,  $CHlO_4$ ,  
C, 51.55; H, 4.3; Cl, 8.0  
Encontrado: C, 51.2; H, 4.55; Cl, 8.2

La *oxima* preparada en metanol-piridina hirviendo durante dos horas, se separó de acetato de etilo-éter en forma de cristales amarillo pálido, p. f. 240-243°.

*Anál.* Calc. para  $C_{19}H_{19}O_6N$ , C, 63.85; H, 5.35; N, 3.9  
Encontrado: C, 64.3; H, 5.25; N, 4.25

*Desmetilzapotina*.—Se hirvieron a reflujo durante una hora 4 g. de zapotina en 60 cc. de anhídrido acético y 85 cc. de ácido yodhídrico d. 1.7. La mezcla ya fría se virtió en agua y hielo y el precipitado se lavó con agua y secó. Este material (3.1 g.; p. f. 246-252°), después de tres sublimaciones sucesivas al alto vacío, produjo *desmetilzapotina* en forma de agujas amarillas, p. f. 321-325°,  $\lambda$  máx. 5.96, 6.08 y 6.21  $\mu$  (mull)

*Anál.* Calc. para  $C_{15}H_{16}O_6$ , C, 62.95; H, 3.5  
Encontrado: C, 63.2; H, 3.5; OMe, 0.0

La sustancia dio un fuerte color verde con cloruro férrico alcohólico.

*Acido salicílico y resorcinol por fusión con álcali de la desmetilzapotina*.—Se agregó gradualmente 1 g. de desmetilzapotina a 10 g. de hidróxido de potasio y 1 cc. de agua a 130°. La temperatura se aumentó a 170° durante los siguientes 30 minutos, y se agregaron 2 g. más de hidróxido de potasio. Se aumentó la temperatura a 210° durante 15 minutos y se conservó así durante 10 minutos. Se dejó

enfriar la mezcla fundida de color café, se disolvió en agua, y acidificó con ácido clorhídrico. Los productos fueron extraídos con éter (A) y el extracto orgánico fue lavado con solución de bicarbonato de sodio. Se acidificó la capa acuosa y se extrajo con éter. Esta solución etérea, al secarse, evaporarse y cristalizar de agua, produjo ácido salicílico (0.25 g.), p. f. y p. f. de mezcla 156-158° (espectros en el infrarrojo idénticos).

El extracto de éter (A) se secó y evaporó. El aceite resultante (0.22 g.), al benzoilizarlo (Schotten-Baumann), produjo dibenzoato de resorcinol (0.11 g.), p. f. y p. f. de mezcla 116.5° (de etanol).

*Anal.* Calc. para  $C_{20}H_{14}O_4$ , C, 75.45; H, 4.45; O, 20.1  
Encontrado: C, 75.3; H, 4.7; O, 20.1

*Casimiroína* (I; R=Me).—La *casimiroína* fue la segunda sustancia obtenida de la cromatografía del extracto de benceno "ácido" y fue eluida de la columna con benceno-éter (3:1). Se separó de metanol en forma de agujas ligeras, p. f. 199-200°. La sublimación al alto vacío produjo una muestra, p. f. 202-203°;  $\lambda$  máx. 226, 236, 252, 260 y 300  $m\mu$ , (log.  $\epsilon$  4.50; 4.45, 4.35, 4.34 y 3.84)  $\lambda$  máx. 6.04, 6.12, 6.20 y 6.27  $\mu$  (mull).

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{11}O_4N$ , C, 61.8; H, 4.75; O, 27.45; N, 6.0; 1-OMe, 13.3; 1-NMe, 6.45; P. M. 233.  
Encontrado: C, 61.8; H, 4.7; O, 27.55; N, 6.0; OMe, 13.4; NMe, 6.1; C-Me, 0.0; P. M. 214.

[Power y Callan (2) dan p. f. 196-197°].

La *casimiroína* da un intenso color anaranjado con tetranitrometano y café rojizo con ácido nítrico concentrado. Se recobró inalterada de anhídrido acético-piridina a 90°. El *picrato* de *casimiroína* cristalizó de metanol en forma de agujas amarillas, p. f. 193-194°.

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{11}O_4N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$ , C, 46.75; H, 3.05  
Encontrado: C, 46.75; H, 3.35

[Power y Callan (2) dan p. f. 165°].

El *cloroaurato* de casimiroína, preparado de etanol acuoso, formó agujas anaranjado pálido (de metanol), p. f. 196-198°.

*Andl.* Calc. para  $(C_{12}H_{11}O_4N)_2 HAuCl_4$  C, 35.75; H, 2.85; N, 3.45; Au, 24.45; Cl, 17.6

Encontrado: C, 35.4; H, 3.0, N, 3.45; Au, 24.45; Cl, 17.65.

[Power y Callan (2) dan p. f. 195-196°].

*Casimiroinol* (I; R=H).—Se hirvieron reflujando 0.3 g. de casimiroína con ácido clorhídrico al 20% (15 cc.). El compuesto se disolvió, pero después de 20 minutos se separó un abundante precipitado. Se enfrió la mezcla, se lavó el sólido con agua y se secó. Cristalizando de metanol-cloroformo se obtuvo *casimiroinol* (0.26 g.) en forma de agujas, p. f. 321-323°;  $\lambda$  máx. 230, 252 y 302 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.50, 4.35 y 3.90);  $\lambda$  máx. 6.02, 6.13, 6.20 y 6.40  $\mu$  (mull).

*Andl.* Calc. para  $C_{11}H_9O_4N$ , C, 60.25; H, 4.15; O, 29.2; N, 6.4; equivalente de neutralización 219.

Encontrado: C, 59.8; H, 4.5; O, 29.25; N, 6.2; OMe, 0.0; equivalente (KOH) 229

Esta sustancia se disolvió en hidróxido de sodio acuoso y precipitó al acidularla. Tratándola en éter con diazometano a 5° durante 24 horas, se regeneró la casimiroína casi cuantitativamente.

*N-Benzoiltiramina*.—Esta sustancia se obtuvo del extracto de benceno "ácido" y fue eludida de la columna con éter-acetato de etilo (4:1). Cristalizó de éter en forma de placas, p. f. 161-162°,  $\lambda$  máx. 226 y 273 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.27 y 3.37);  $\lambda$  máx. 6.08, 6.21 (d) y 6.32 (d)  $\mu$  (mull).

*Andl.* Calc. para  $C_{13}H_{13}O_2N$ , C, 74.65; H, 6.25; N, 5.8, P. M. 241

Encontrado: C, 74.85; H, 6.15; N, 5.95; P. M. 246

[Lit. (6) p. f. 162°].

El *acetato* (anhidrido acético-piridina 1 hora, 90°) formó agujas (de acetona-hexano) p. f. 121-122°;  $\lambda$  máx. 222 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.15),  $\lambda$  máx. 5.76, 6.09, 6.26 (d) y 6.36 (d)  $\mu$  (en CHCl<sub>3</sub>).

*Anál.* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N C, 72.05; H, 6.05; N, 4.95; Ac, 15.2

Encontrado: C, 71.85; H, 6.4; N, 4.85; Ac, 15.5

El derivado dibenzoilado fue preparado por medio de cloruro de benzoilo y piridina (1 hora, 90°); cromatografiando en alúmina y cristalizando de acetona se obtuvo el derivado, p. f. y p. f. de la mezcla 172-173° (espectros en el infrarrojo idénticos).

La fusión del derivado monobenzoilado con hidróxido de potasio y una poca de agua a 280° produjo ácido benzoico (p. f. y p. f. de mezcla idénticos). Metilándolo con diazometano se obtuvo el éter metílico en forma de placas, p. f. 123-124°, que al oxidarse con permanganato de potasio alcalino en agua produjo ácido *p*-metoxibenzoico (p. f. y p. f. de la mezcla idénticos).

*9-Hidroxi-4-metoxifurano* [3,2-*g*]-*benzopirán-7-ona* (II; R=OH). Esta furancumarina fue aislada del extracto de cloruro de metileno "ácido" y cristalizó de metanol en forma de agujas amarillas, p. f. 223-224°;  $\lambda$  máx. 222, 272 y 314 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.47, 4.34 y 4.07);  $\lambda$  máx. 5.80, 6.02 (d), 6.12 (d) y 6.20  $\mu$  (mull).

*Anál.* Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>, C, 62.05; H, 3.45; 1-OMe, 13.35; P. M. 232

Encontrado: C, 62.15; H, 3.4; OMe, 13.25; P. M. 239.

[P. f. reportado por Power y Callan (2) para la "sustancia fenólica amarilla", 215-218°, p. f. reportado (9) para (II; R=OH), 221°]. La furancumarina disuelta en hidróxido de sodio acuoso formó una solución amarilla. Con ácido sulfúrico concentrado se produjo un color rojo y amarillo con cloruro férrico. El acetato, preparado usando piridina y anhidrido acético (1 h., 90°) cristalizó de metanol en

forma de placas, p. f. 181-182°,  $\lambda$  máx. 221, 246, 266 y 308 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.38, 4.22, 4.24 y 4.13).

*Anál.* Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>, C, 61.3; H, 3.65  
Encontrado: C, 61.7; H, 3.8

[Lit. (9) p. f. 180°].

El *benzoato*, obtenido por medio de cloruro de benzoilo y piridina (10 min., 90°) formó prismas, p. f. 203-205° de cloroformo-éter.

*Anál.* Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, C, 67.85; H, 3.6  
Encontrado: C, 68.15; H, 3.35

*iso-Pimpineline* (II; R=OMe).—Se trató con diazometano etéreo a temperatura ambiente una solución de furancumarina (II; R=OH) (200 mg.) en metanol (10 cc.). Cristalizando de acetona-éter se obtuvieron 185 mg. de *iso-pimpineline* en forma de agujas de color amarillo pálido, p. f. 150-151°,  $\lambda$  máx. 222, 240, 248, 268 y 311 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.40, 4.13, 4.20, 4.32 y 4.14);  $\lambda$  máx. (disco KBr) 5.80 y 6.21  $\mu$ .

*Anál.* Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, C, 63.4; H, 4.1  
Encontrado: C, 63.75; H, 4.2

Una muestra auténtica de *iso-pimpineline* (p. f. 150-151°) mostró espectros en el infrarrojo y ultravioleta idénticos y no se observó depresión en el p. f. de la mezcla.

*Bergaptenquinona* (IV). Se agregaron 2.4 g. de trióxido de cromo en 10 cc. de agua a una solución de 3 g. de furancumarina (II; R=OH) en 300 cc. de ácido acético glacial. Después de 30 minutos a temperatura ambiente aparecieron cristales de color anaranjado. Se diluyó la mezcla con agua y el precipitado fue recolectado, lavado con agua, secado y cristalizado de acetona. La *bergaptenquinona* resultante (2.14 g.) formó placas anaranjadas, p. f. 251-253° (d);  $\lambda$  máx. 273, 314 y 426 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.09, 3.80 y 3.28);  $\lambda$  máx. 5.78, 6.02, 6.21 (d) y 6.40 (d)  $\mu$  (mull).

*Anal. Calc.* para  $C_{11}H_4O_5$ , C, 61.1; H, 1.85; P. M. 216  
 Encontrado: C, 61.5; H, 2.05; OMe 0.0; P. M. 195

[Lit. (7) p. f. 248-250°].

*Acido furan-2:3-dicarboxilico (III).*—Se agregaron 10 g. de permanganato de potasio en 100 cc. de agua a una solución de 3 g. de furancumarina (II;  $R=OH$ ) en 100 cc. de hidróxido de sodio acuoso al 5%, (agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente). Después de 10 minutos más se filtró el precipitado y lavó con agua. Después de acidularlo, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Evaporando y cristalizando de acetona-éter se obtuvo el ácido furan 2:3-dicarboxílico (0.29 g.), p. f. 220-221°,  $\lambda$  máx. 263  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.14).

*Anal. Calc.* para  $C_6H_4O_5$ , C, 46.2; H, 2.6  
 Encontrado: C, 46.5; H, 2.75

[Lit. (8) p. f. 221°].

*Zapotinina (a) De la semilla.*—Esta sustancia fue aislada del extracto de cloruro de metileno "ácido" por cromatografía en alúmina de las aguas madres obtenidas después de remover la furancumarina (II;  $R=OH$ ). La zapotinina fue eluida de la columna con benceno y cristalizó de metanol en forma de agujas amarillas, p. f. 224-225°,  $\lambda$  máx. 230, 264 y 345  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.34, 4.27 y 3.57);  $\lambda$  máx. 5.96, 6.08 y 6.22  $\mu$  (mull).

*Anal. Calc.* para  $C_{18}H_{16}O_6$ , C, 65.85; H, 4.9; 3-OMe, 28.35  
 Encontrado: C, 65.95; H, 4.95; OMe 28.55

La zapotinina dio un color naranja con ácido sulfúrico concentrado y un verde oscuro con cloruro férrico alcohólico. El acetato cristalizó de éter-metanol como agujas incoloras, p. f. 214-216°;  $\lambda$  máx. 226 y 320  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.42 y 3.87).

*Anal. Calc.* para  $C_{20}H_{18}O_7$ , C, 64.85; H, 4.9  
 Encontrado: C, 64.55; H, 4.85

b) *De zapotina*.—Una mezcla de zapotina (0.5 g.), hidróxido de potasio (5 g.) y agua (0.5 cc.) fue calentada rápidamente hasta 270° y conservada a esa temperatura durante 20 minutos. Se dejó enfriar la masa, después se disolvió en agua y la solución se aciduló con ácido clorhídrico. El precipitado resultante, por cristalización de metanol, dio zapotinina (0.41 g.), p. f. 223-225°. La identidad con la sustancia aislada de la planta, fue establecida determinando el p. f. de la mezcla y comparando los espectros en el infrarrojo.

c) *De desmetilzapotina*.—50 mg. de desmetilzapotina en 3 cc. de metanol fueron metilados con diazometano etéreo durante la noche a temperatura ambiente. Cristalizando de metanol se obtuvieron 12 mg. de zapotinina, p. f. 220-222°, que no mostró depresión en el p. f., al mezclarlo con el material obtenido de la planta.

*Zapoterina*.—Este compuesto fue eluido de la columna con benceno-cloruro de metileno (1:1) inmediatamente después de la zapotinina. La zapoterina formó prismas (de metanol), p. f. 257-259°;  $[\alpha]_D -51^\circ$ ; no hubo máximo de absorción de alta intensidad en el ultravioleta;  $\lambda$  máx. (disco KBr) 5.72, 5.85, 6.01, 6.16 y 6.36 (d)  $\mu$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_{24}O_6$ , C, 65.5; H, 6.95; O, 27.55; P. M. 348

Encontrado: C, 65.75; H, 6.9; O, 27.0; OMc, 0.0; P. M. 327

La prueba de Molisch para azúcares fue negativa. La zapoterina dio un color café con ácido sulfúrico concentrado y amarillo oscuro con ácido nítrico concentrado. La zapoterina con anhídrido acético y piridina a 90° durante una hora dio *isozapoterina* en forma de agujas (de metanol), p. f. 284-285°;  $\lambda$  máx. (disco KBr) 5.78, 5.86 y 6.12 (d)  $\mu$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_{24}O_6$ , C, 65.5; H, 6.95

Encontrado: C, 65.4; H, 6.9; Ac, 0.0

*Casimirolida*.—La columna de cromatografía de la cual se habían obtenido la zapotinina y la zapoterina fue lavada con cloruro de metileno. La elución dio como resultado la casimirolida en forma de



prismas (de etanol), p. f. 229-231°;  $[\alpha]_D -49^\circ$ ; sin máximo de absorción de alta intensidad en el ultravioleta;  $\lambda$  máx. 5.78, 5.92, 6.12 (d) y 6.28 (d)  $\mu$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_8$ , C, 67.7; H, 6.5; O, 25.8; P. M., 496  
Encontrado: C, 67.8; H, 6.5; O, 25.9; P. M., 487

[Power y Callan (2) dan p. f. 229-230°;  $[\alpha]_D -49^\circ$ ].

$\beta$ -*D*-Glucosido de  $\beta$ -sitosterol.—Esta sustancia fue obtenida del extracto de alcohol pentílico "ácido". Cristalizó directamente de dióxano y mostró p. f. 290-295° (d).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_6$ , C, 72.85; H, 10.5  
Encontrado: C, 72.75; H, 10.25

[Lit. (14) p. f. 285-290°]. El tetraacetato mostró p. f. 164-166° [lit. (14) p. f. 166-168°].

*Edulina*.—El extracto de benceno "alcalino" fue cromatografiado y eluido con benceno-éter (9:1); cristalizando de acetona-éter se obtuvo *edulina* en forma de placas, p. f. 187-188°;  $\lambda$  máx. 256, 336 y 350  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.53, 4.04 y 4.06);  $\lambda$  máx. 6.18 (d), 6.27 y 6.4  $\mu$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ , C, 76.95; H, 5.7; N, 5.3; 1-OMe, 11.7  
Encontrado: C, 76.95; H, 5.8; N, 5.2; OMe, 11.5

La *edulina* dio un color rojo con tetranitrometano y violeta con ácido nítrico concentrado. El *picrato* se separó de metanol en forma de agujas amarillo dorado, p. f. 225-227° (d).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ , C, 55.85; H, 3.65; N, 11.35  
Encontrado: C, 56.2; H, 3.7; N, 11.5

El *perclorato*, preparado en acetona, cristalizó de acetona-éter en forma de agujas, p. f. 250-252°.

*Anál.* Calc. para  $C_{17}H_{15}O_2N$ ,  $HClO_4$ , C, 55.8; H, 4.4; N, 3.85  
Encontrado: C, 55.65; H, 4.45; N, 3.9

*Zapotidina*.—El extracto de cloruro de metileno "alcalino" fue cromatografiado y eluido con benceno. Cristalizando de éter se obtuvo la zapotidina en forma de placas, p. f. 96-98°,  $\lambda$  máx. 236, 256 y 290  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  3.89, 3.91 y 3.87);  $\lambda$  máx. 6.04 (d), 6.13 y 6.27  $\mu$  (mull).

*Anál.* Calc. para  $C_7H_9N_3S$ , C, 50.3; H, 5.45; N, 25.15; S, 19.15; 1-NMe, 9.0; P. M., 167  
Encontrado: C, 50.5; H, 5.4; N, 25.15; S, 19.4; NMe, 6.85; P. M. 170; peso equivalente 167.

El *picrato* se separó de metanol en forma de cintas amarillas, p. f. 195-196°.

*Anál.* Calc. para  $C_7H_9N_3S$ ,  $C_6H_5O_7N_3$ , C, 39.4; H, 3.05; N, 21.2  
Encontrado: C, 39.35; H, 3.1; N, 21.2

*Casimiroedina*.—La casimiroedina se obtuvo del extracto de alcohol pentílico "alcalino", por cristalización directa de alcohol pentílico o metanol en forma de agujas, p. f. 224-225°;  $[\alpha]_D^{20}$   $-33^\circ$  (HCl acuoso 1%);  $\lambda$  máx. 218 y 280  $m\mu$  (log.  $\epsilon$ , 4.12 y 4.24).

*Anál.* Calc. para  $C_{17}H_{24}O_3N_2$ , C, 60.7; H, 7.2; N, 8.35  
Encontrado: C, 60.6; H, 7.05; N, 8.25

[Lit. (2) p. f. 222-223°  $[\alpha]$   $-36.5^\circ$  (HCl acuoso 1%)].

Los autores agradecen a los Sres. Ernesto Visconti, Héctor Macías y A. Romo, del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México su ayuda técnica; al Sr. Santiago Fuentes del

Departamento de Botánica de los Laboratorios Syntex, S. A., por la recolección de las plantas; al Prof. F. Wesseley de la Universidad de Viena por una muestra de isopimpinolina y al Dr. H. S. Vishniac de los Laboratorios Haskins, New York, por una muestra de  $\beta$ -sitosterol.

## RESUMEN

Las semillas del árbol mexicano *Casimiroa edulis* Llave et Lex. contiene siete sustancias además de las aisladas previamente, casimiroína, casimiroedina, casimiroilida, una "sustancia fenólica amarilla" (identificada como la 9-hidroxi-4-metoxifurano [3,2 g.] benzopirran-7-ona), (II; R=OH),  $\beta$ -D-glucosido de  $\beta$ -sitosterol y  $\beta$ -sitosterol. De estas siete, dos fueron identificadas como la palmitamida y N-benzoitiramina, mientras que las otras cinco parecen ser nuevas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hernández "Rerum medicarum Novae Hispaniae thesaurus, etc.", Roma, 1651, Lib. III, p. 89.
2. Power y Callan, *J. Chem. Soc.*, 99, 1993 (1911).
3. *Inter al.*, de Lille, *Anales inst. biol. (Mex.)* 5, 45 (1934); Méndez, *J. Amer. Inst. Homeopathy*, 30, 271 (1937); Ramírez y Rivero, *Rev. mensual med. México*, 9, I, N° 3 (1936); *Farmacopea Mexicana*, 6ª ed., 1952, p. 423.
4. Power y Salway, *J. Chem. Soc.*, 399 (1913).
5. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6215 (1955).
6. Barger, *J. Chem. Soc.*, 95, 1123 (1909).
7. Thomas y Baetcke, *Ber.*, 45, 3705 (1912).
8. Noguchi (Noguti) y Kawanami, *ibid.*, 71, 344 (1938).
9. Noguchi (Noguti) y Kawanami, *J. Pharm. Soc. Japan*, 60, 57 (1940).
10. Noguchi (Noguti) y Kawanami, *Ber.*, 71, 1428 (1938).
11. *Inter al.*, Wesseley y Kallab, *Monatsh.*, 59, 161 (1932); Caldwell y Jones, *J. Chem. Soc.*, 540 (1945).
12. Kaku y Ri, *J. Pharm. Soc. Japan*, 55, 222 (1935); Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2621 (1951).
13. Elsevier, "Encyclopedia of Organic Chemistry", 1940, Vol. XIV, p. 90.
14. *Op. cit.*, 1954, Vol. XIV, 1820 S, 1822 S.