

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DEL 11-METIL-8-METOXI-1,2,3,4,10,11-
HEXAHIDROFLUORENO

347

FRANCISCO RAMON TALLABS ORTEGA

Q U I M I C O

1 9 7 4



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

1974
[REDACTED] 316
316



QUIMICA

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROF. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.
VOCAL: PROF. HELIO FLORES RAMIREZ.
SECRETARIO: PROF. FEDERICO GARCIA JIMENEZ.
1er. SUPLENTE: PROF. ALFREDO ORTEGA HERNANDEZ.
2o. SUPLENTE: PROF. MAURO CRUZ MORALES.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

INSTITUTO DE QUIMICA DE LA U.N.A.M.

SUSTENTANTE:

FRANCISCO RAMON TALLABS ORTEGA.

ASESOR DEL TEMA:

DR. FEDERICO GARCIA JIMENEZ.

A AQUEL FOR QUIEN SE VIVE

A MIS PADRES

FOR EI AMOR Y EL CUIDADO
QUE A TODOS SUS HIJOS NOS HAN DADO

A SAIVADOR, VALENTE, CONCHITA, JESUS,
REBE, ANTONIO Y GERARDO.

A MIS MAESTROS, ESPECIALMENTE AL
DR FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.

A LA UNIVERSIDAD
ESPERANDO QUE CUMPLA CON SU MISION DE
INVESTIGAR Y TRANSMITIR LA VERDAD

A TODOS MIS AMIGOS.

AGRADEZCO AL DR. FEDERICO GARCIA J.
POR SU DIRECCION Y COOPERACION EN LA -
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

C A P I T U L O S :

- I.- INTRODUCCION.
- II.- PARTE TEORICA.
- III.- PARTE EXPERIMENTAL.
- IV.- CONCLUSIONES.
- V.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

En 1938 se aislaron de los hongos Gibberella Fujikuroi una serie de sustancias que se comprobó eran las encargadas de -- promover su crecimiento. En estudios posteriores hechos con --- plantas superiores, se aislaron compuestos con estructura quími- ca similar a la serie aislada de los hongos. Por haber sido ex-- traídas por vez primera de los hongos Gibberella Fujikuroi, a es- tas sustancias se les denomina GIBERELINAS ¹.

La estructura química del ácido giberélico, que es la gibe- relina más conocida, es la que corresponde al compuesto I.

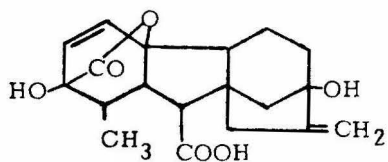
Quitando los sustituyentes al compuesto I se tiene el es- queleto del gibano (II), el cual puede considerarse como un in- termediario en la síntesis de aquél.

El gibano, el ácido giberélico y en general todas las gibe- relinas, tienen como esqueleto fundamental al dodecahidrofluore- no (III).

Se ha trabajado ya en la síntesis tanto de intermediarios como de las giberelinas mismas. ²

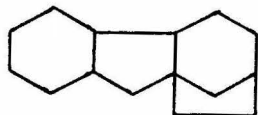
El objeto de este trabajo fué preparar un fluoreno que pue- da ser útil como intermediario en la síntesis del gibano y de - giberelinas. Igualmente la serie de reacciones hechas para la - síntesis de la sustancia del título del trabajo, constituyen un ensayo sobre las condiciones apropiadas para la obtención de -

otros fluorenos con otros substituyentes y con grupos funcionales más apropiados para la síntesis del gibano.

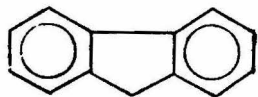


I

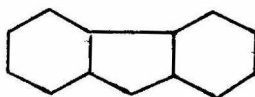
ACIDO GIBEREIICO



II

ESQUELETO DEL
GIBANO

FIUORENO



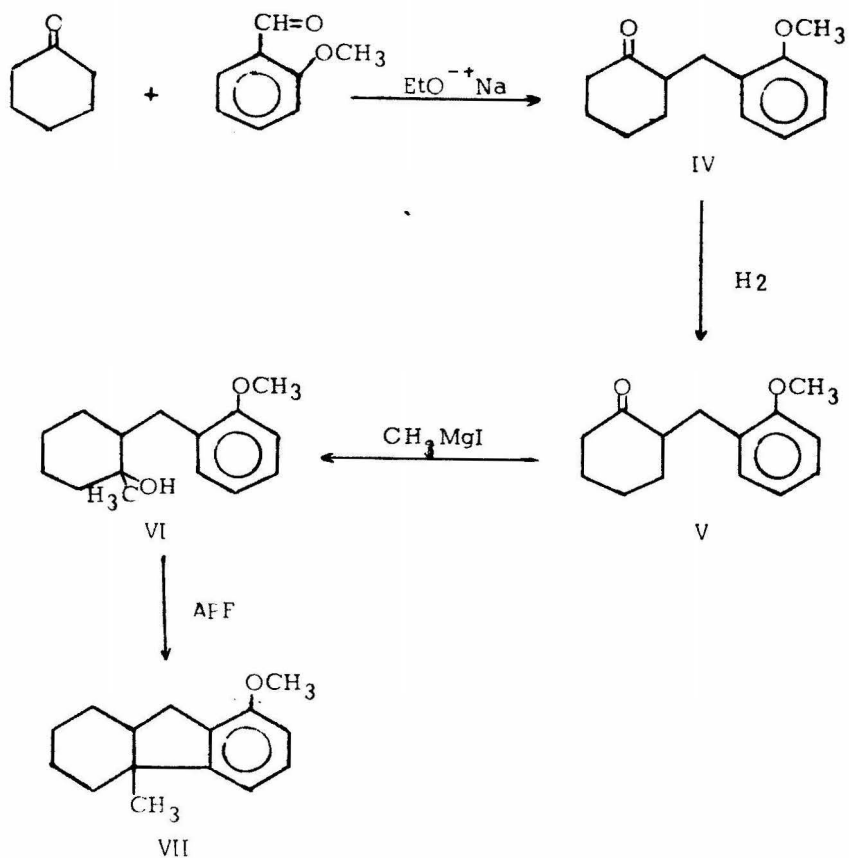
III

DODECAHIDROFIUORENO

PARTE TEORICA.

ESQUEMA DE LAS REACCIONES REALIZADAS PARA LA OBTEN-
CION DEL 11-METIL-8-METOXI-1,2,3,4,10,11-HEXAHIDROFLUO-
RENO.

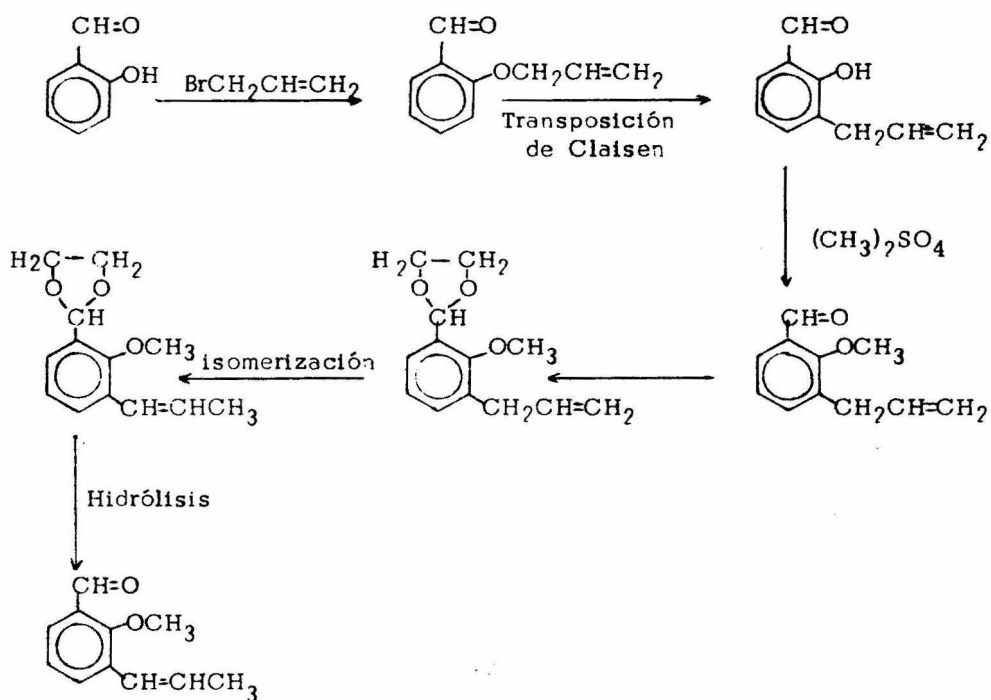
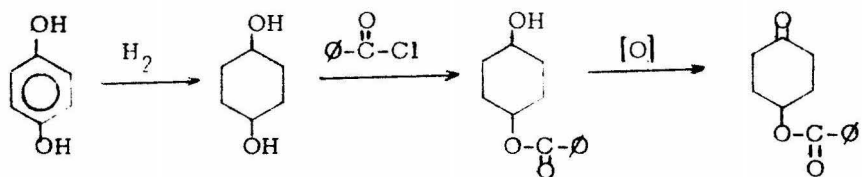
ESQUEMA I.



Como se menciona en la introducción, los pasos indicados en el esquema I pretendían aplicarse a compuestos como la 4-benzoxi-ciclohexanona y el 2-metoxi-3-propenil-benzaldehído. El propenilo de éste último serviría para introducir un carboxilo en la posición 7 del hexahidrofluoreno que se obtendría, el cual - estaría en una posición adecuada para formar, con base en él, el anillo D correspondiente al gibano.

La 4-benzoxi-ciclohexanona y el 2-metoxi-3-propenil-benzaldehído podrían prepararse como muestra el esquema de la página siguiente.

ESQUEMA II.

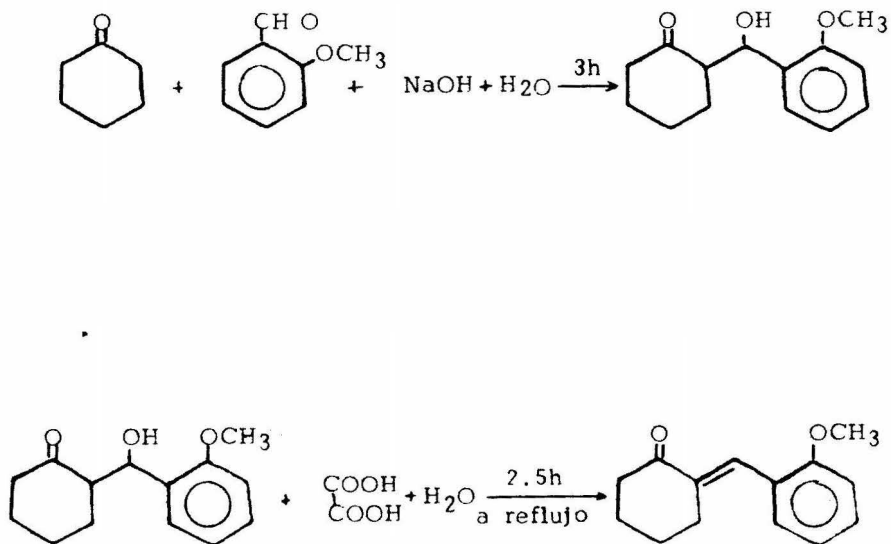


ANALOGIA CON REACCIONES SIMILARES A LAS QUE SE REALIZARON. DISCUSION.

En la bibliografía se encuentra la síntesis de la 2-(o-metoxi-bencilidén)-ciclohexanona a partir de las mismas materias primas que se usaron, sin embargo, para hacer la condensación se utilizan otros catalizadores o reactivos.

En el esquema siguiente se muestra la secuencia utilizada por Billimoria³ para hacer la condensación.

ESQUEMA III.



Colonge y Sibeud⁴, así como Poggi⁵, obtienen la 2-bencilíden-ciclohexanona por condensación del benzaldehído con la - ciclohexanona en presencia de una solución acuosa diluida de - hidróxido de potasio (con rendimiento de 57%) y señalan la posibilidad del uso de esta reacción con otros aldehídos aromáticos y los derivados monosustituídos de la ciclohexanona.

Se ensayó la reacción con otros agentes condensantes. Se intentó con carbonato de potasio, pero la reacción no ocurría, a pesar de tener antecedentes positivos de nuestro propio laboratorio para otros casos similares. En cambio, usando etóxido de sodio ocurre de inmediato la condensación con un rendimiento casi del 100%.

Como se vé, este método presenta ventajas sobre los antes mencionados, ya que además de hacerse la condensación en un solo paso, el rendimiento es bastante más alto.

La 2-(o-metoxi-bencilíden)-ciclohexanona es un líquido viscoso color oro rojizo, el cual cristaliza de cloroformo dando unos cristales amarillo canario, brillantes, de punto de fusión 67-68°.

Al purificarlo por cromatografía en placa fina de gel de sílice, se observó que es fotosensible. Al incidir los rayos del sol en forma directa sobre la placa de sílice, la fracción separada cambia de color amarillo a rojo, si se le quita del sol, el cambio de color se invierte. Esta reacción no se estudió en for

ma detallada, pero parece ser común a otros compuestos de estructura similar.

Con respecto a la reacción de hidrogenación de la 2-(o-metoxi-benciliden)-ciclohexanona, Billimoria³ usa como catalizador paladio sobre carbonato de estroncio al 2% y a una presión de 100 atmósferas, su rendimiento es casi del 100%.

Colonge⁴ emplea para la hidrogenación de la 2-benciliden-ciclohexanona el Raney, la reacción es rápida y con un rendimiento del 92% (no especifica condiciones de presión, temperatura y tiempo para la reacción).

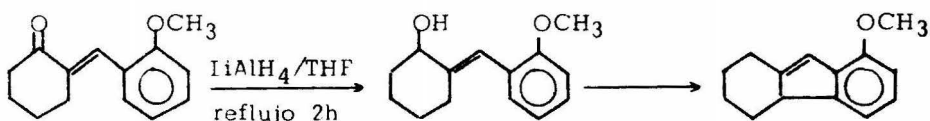
Siguiendo a Colonge, se usó el Raney; sin embargo, no se encontraron las condiciones óptimas de reacción obteniendo un rendimiento tan solo del 75%.

Colonge también obtiene la 2-bencil-ciclohexanona por condensación entre la ciclohexanona y el cloruro de bencilo por medio de sodamida, con un rendimiento del 40%.

El producto se purificó por cromatografía en columna y placa fina. La 2-(o-metoxi-bencil)-ciclohexanona cristaliza de metanol (cristales amarillo canario muy claro, con punto de fusión 79-80°).

Se pretendió reducir a V al alcohol correspondiente usando hidruro de litio y aluminio. El objeto era la obtención del 8-metoxi-tetrahidrofluoreno con insaturación entre los carbonos 9 y 10, por ciclización del alcohol obtenido, según el esquema siguiente:

ESQUEMA IV.



Sin embargo, la reducción de la cetona (V) no ocurrió, posiblemente por tratarse de una cetona alfa, beta-no saturada fácilmente enolizable.

El tercer paso para la síntesis del producto del título fue una reacción de Grignard, usando yoduro de metil magnesio sobre la 2-(o-metoxi-bencil)-ciclohexanona. De esta manera obtenemos el 1-metil-2-(o-metoxi-bencil)-ciclohexanol (VI), líquido viscoso translúcido color oro, que es un producto nuevo.

Para la ciclización de compuestos similares a VI, se describen en la literatura varios reactivos, entre los cuales están: el ácido sulfúrico (a temperaturas inferiores a 0°)⁶, el tricloruro de aluminio⁷, el cloruro estánico⁸, el pentóxido de fósforo⁹ y el ácido polifosfórico (APF)¹⁰.

Se ensayaron el ácido sulfúrico, el cloruro estánico y el ácido polifosfórico. También se hicieron por separado los dos - pasos que se llevan a cabo en la reacción de ciclización; primero una deshidratación usando cloruro de tionilo y posteriormente, una vez formada la olefina, ciclización con APF.

Al usar ácido sulfúrico se obtuvieron polímeros y no fué - posible separar e identificar compuesto alguno.

Con cloruro estánico al parecer sí ocurre la ciclización, pero el rendimiento es bajo.

A partir de la olefina formada por deshidratación con cloruro de tionilo, la ciclización se lleva a cabo con rendimiento - aceptable.

Con el ácido polifosfórico el rendimiento en la ciclización es superior a 75% y con posibilidades de mejorarlo.

El 11-metil-8-metoxi-1,2,3,4,10,11-hexahidrofluoreno (VII) así obtenido, es un líquido viscoso translúcido de color amarillo tenue que no cristaliza. Al parecer se obtiene la mezcla de isómeros cis y trans, ya que la cromatografía en placa muestra dos substancias casi con el mismo Rf.

La evidencia de que efectivamente tenemos a VII la dá la señal de RMN que aparece como un singulete en 0.95 ppm y -- que corresponde a los protones del metilo de la posición 11. - Antes de la ciclización esta señal aparecfa en 1.53 ppm por es tar el metilo en el mismo carbono que el oxhidrilo.

En 2.5 ppm aparece una señal ancha asignada a los proto nes del metileno del anillo B; el par de dobletes que aparecen centrados en 2.13 y 3.17 ppm también se asiganan a esos pro- tones y corresponden a los dos isómeros que se forman por la unión entre los anillos A y B. Igualmente las dos señales de -- protones de metoxilo que aparecen, son debidas a los isómeros mencionados. (fig. 9).

Su espectro de masas (fig.10) presenta el pico base en 215 y un ión molecular a 216 m/e, probablemente por pérdida - de un hidrógeno para formar un ión más estable.

Su espectro IR es el correspondiente a la fig. 8.

Condensación de la ciclohexanona con el o-metoxi-benzaldehído usando etóxido de sodio.

Preparación del etóxido de sodio.

En un matríz de dos bocas, con refrigerante y en condiciones anhidras, se ponen 75 ml de etanol absoluto y se añaden poco a poco 5 g de sodio metálico preparado en forma de alambre y que ha sido lavado con hexano. La reacción es exotérmica, no se enfrió el matríz externamente.

Condensación.

En un matríz redondo de dos bocas con refrigerante, embudo de adición y agitador magnético, se ponen 24.5 g de o-metoxi-benzaldehído y 19 g de ciclohexanona; se añaden 50 ml de etanol absoluto y se gotea poco a poco el etóxido de sodio preparado. La solución se torna opaca y después se forma una emulsión amarilla en el seno de la reacción, la solución queda color oro. Se decanta. A la solución color oro se le añade acetato de etilo, se lava y se seca usando sulfato de sodio anhidro. Se evaporan los disolventes quedando un líquido viscoso, semejante a la miel en consistencia y color. Se destila a presión reducida cambiando su color por otro más claro y translúcido. El producto cristalizó de cloroformo.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

En el IR muestra una banda en 3010 cm^{-1} (vibración de -

tensión C-H), de carbonos insaturados (aromáticos y olefinicos); en 2950, 2870 y 2840 cm^{-1} están las absorciones correspondientes a las vibraciones C-H de los diferentes carbonos saturados de la molécula; en 1680 cm^{-1} aparece la banda del carbonilo, - con la frecuencia correcta para cetonas alfa, beta no saturadas; en 1610 y 1590 cm^{-1} se encuentran las bandas de las vibraciones C=C; entre 1400 y 1500 cm^{-1} están las bandas de las vibraciones de torsión C-H, y por último, en la región comprendida entre 1100 y 1250 cm^{-1} se encuentran las bandas propias de vibraciones C-O de eter. (fig. 1).

El espectro de RMN (fig. 2) muestra:

Una señal múltiple, centrada en 1.8 ppm, que integra para cuatro protones, debida a los protones de la ciclohexanona - no vecinos ni al carbonilo ni a la doble ligadura. Aparece otra señal también múltiple, centrada en 2.65 ppm que se asigna a los cuatro protones vecinos al carbonilo y a la doble ligadura. En 3.8 ppm está un singulete debido a los protones del metoxilo. Centrada en 7.03 ppm aparece la señal múltiple correspondiente a los protones del anillo aromático y en 7.62 ppm está un triplete de poca amplitud y ancho asignado al protón vinílico.

Su espectro en el UV (fig. 3) dá máximos en 290 y 320 milimicras, correspondientes al anillo aromático y a la cetona - conjugada.

Obtención de la 2-(o-metoxi-bencil)-ciclohexanona (V).

Se usó un hidrogenador de alta presión (Parr).

Se disuelven 11 g de IV en etanol y se añaden 5 g de níquel Raney. La presión inicial fué de 1470 libras por pulgada cuadrada y se calentó a 75° . Se dejó la reacción durante 2 h. Se filtró el níquel Raney, el cual se lava con más etanol y cuidando que no se seque, ya que se inflama fácilmente. Se evapora el disolvente. Se obtiene un líquido viscoso que al destilarlo queda de color amarillo pálido translúcido.

Se purifica por cromatografía en columna; para 8 g de muestra se emplean 500 g de gel de sílice. Las primeras 25 fracciones de eluyeron con benceno, las siguientes 5 se hacen con benceno:acetato de etilo (95:5) y el resto con benceno:acetato de etilo (90:10). La fracción 30 resultó ser la más abundante y es la que corresponde, junto con 29, 31 y 32 a una mezcla que contiene a V y a otra substancia. Se purificó la fracción 30 por cromatografía en placa fina usando como eluyente una mezcla benceno:hexano (80:20). El compuesto más polar y más abundante es V.

Su espectro en el IR (fig. 4) muestra la banda del carbonilo desplazada a mayor frecuencia (1710 cm^{-1}) con respecto a la mostrada por el espectro IR de IV, que la tenía en 1680 cm^{-1} ; esto era de esperarse al desaparecer la conjugación de la ceto-

na. Las demás bandas, tanto las correspondientes a las vibraciones de tensión como a las de torsión se encuentran a frecuencias iguales.

En su espectro de RMN (fig. 5) aparece un multiplete centrado en 1.7 ppm que podemos asignar a los protones de la ciclohexanona. Centrada en 2.58 ppm hay una señal múltiple que corresponde al protón alfa al carbonilo. Centrados en 2.35 y - 3.25 ppm aparecen un par de dobletes con J de 8 cps y que se asignan a los protones del metileno que une a los dos anillos. En 3.76 ppm está el singulete de los protones del metoxilo y, centrada en 7.0 ppm aparece la señal múltiple de los protones aromáticos.

Obtención del 1-metil-2-(o-metoxi-bencil)ciclohexanol (VI).

La reacción se efectúa en condiciones anhidras.

Estequiométricamente para cada 174 g de V deben usarse 166.5 g de yoduro de metil-magnesio. Para poner un ligero exceso de este último, se usó la misma cantidad en peso que V.

Preparación del yoduro de metil-magnesio (2.5 g).

En un matríz de dos bocas con refrigerante, embudo de adición y agitador magnético se ponen 0.42 g de magnesio metálico con 20 ml de éter anhidro. Se gotea 1 ml de yoduro de metilo disuelto en 20 ml de éter anhidro; queda una solución ligeramente opaca.

Sobre el yoduro de metil magnesio preparado, se gotean 2.5 g de V disueltos en 50 ml de éter anhidro. Al terminar la adición de V queda una solución color amarillo claro con un poco de sólido pardo precipitado. Se continúa la agitación por una hora más. El complejo formado entre V y el reactivo de Grignard se hidroliza mediante una solución saturada de cloruro de amonio. Se forma un precipitado transparente gelatinoso, la solución orgánica toma una tonalidad más clara. Mediante un embudo de separación se separan las dos fases, la orgánica se lava y se seca, se le evapora el disolvente quedando un líquido viscoso translúcido color amarillo oro claro. Se destila a presión reducida, quedando con la misma consistencia, pero casi transparente.

En su espectro IR (fig. 6) aparecen las siguientes bandas significativas:

En 3500 cm^{-1} banda correspondiente a la vibración O-H. El resto de las bandas tienen frecuencias semejantes a las que presentan IV y V en sus respectivos espectros.

Su espectro de RMN (fig. 7) muestra una señal múltiple, centrada en 1.4 ppm asignada a los protones de los metilenos del ciclohexanol. En 1.53 ppm aparece un singulete debido a los protones del metilo del ciclohexanol. En 2.13 ppm está el singulete correspondiente al protón del oxhidrilo. Aparecen dos pares de dobletes, centrados en 2.47 y 3.2 ppm con $J = 3\text{ cps}$ y que corresponden al metileno que une a los dos anillos, esta señal en el espectro de RMN de VI aparecía como un par de dobletes, aquí se duplica porque el protón del ciclohexano que era alfa a carbonilo, ha dejado de serlo. En 3.8 ppm aparece al igual que en IV y V, la banda simple de los protones del metoxilo. Centrada en 7.0 ppm también aparece la señal múltiple de los protones aromáticos.

Obtención del 11-metil-8-metoxi-1,2,3,4,10,11-hexahidro-
fluoreno (VII).

Ciclización de VI usando cloruro estánico.

Se hizo a 0 y a 95°. Para la realizada a 0°, se usó un -
matríz redondo de dos bocas con refrigerante, embudo de adición
y agitador magnético. Se disuelven 5 g de VI en la m̄nima canti-
dad de nitrometano y se gotean, enfriando a 0° mediante un ba-
ño de acetona-hielo seco, 50 g de cloruro estánico. El produc-
to se vierte sobre hielo, formándose un sólido café rojizo, el
cual se filtra, se disuelve en éter y se le añade una solución -
saturada de hidróxido de sodio para eliminar las sales de esta-
ño insolubles formadas. La solución cambia de color rojo a ama-
rillo naranja. Se cromatografía en columna de gel de sílice usan-
do benceno como eluyente.

Para la ciclización a 95°, en un matríz redondo se colo-
caron 5 g de VI, se gotearon 50 g de cloruro estánico y se pu-
so a baño de vapor por 3 h. Quedó un sólido insoluble de as-
pecto carbonizado; se extrae con acetato de etilo, se destila,
separándose de esta forma un líquido viscoso color amarillo oro.

Deshidratación de VI con cloruro de tionilo.

En un matríz redondo de dos bocas se ponen 5 g de VI y
10 ml de piridina; se enfria mediante hielo y se gotean 1.6 ml
de cloruro de tionilo. Queda una solución café rojiza. Se evapo

ra la piridina usando vacío, queda una solución viscosa color - rojo oscuro. Se lava con solución al 10% de ácido clorhídrico hasta eliminar bien la piridina. Se forma así un sólido café amarillento. Para eliminar algunas sales formadas a partir del cloruro de tionilo, se suspende el sólido en agua y se extrae con acetato de etilo; se seca y se realiza una nueva extracción con benceno. Esta última fracción se purifica en placa fina, usando como eluyente mezcla benceno:hexano (50:50).

Ciclización con ácido polifosfórico.

Para la ciclización con APF (preparado por disolución de pentóxido de fósforo en ácido fosfórico hasta saturación) se usa un matraz redondo con refrigerante. Se ponen en el matraz 2 g de VI, se disuelven en la mínima cantidad de nitrometano (unos 5 ml), se añaden 35 g de APF y se pone a baño de vapor durante 2 h. La mezcla adquiere un color oscuro. Al cabo de ese tiempo se saca del vapor y se vierte en un vaso de precipitados que contiene unos 200 g de hielo, se agita hasta disolver el hielo. Se forma un líquido viscoso color café claro, se filtra, se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se separan las capas, secándose la orgánica con sulfato de sodio anhidro, se le evapora el disolvente, para quedar finalmente un líquido viscoso color oro oscuro, que después de destilarlo queda color amarillo tenue translúcido.

Se purifica por cromatografía en placa fina usando como -

eluyente hexano y corriéndola varias veces para lograr una buena separación entre los dos productos principales que tienen casi el mismo R_f .

CONCIUSIONES.

1 - Se obtuvo el 11-metil-8-metoxi-1,2,3,4,10,11-hexahidrofluoreno, un intermediario potencial para la síntesis del gibano.

2 - Se considera que esta misma ruta se puede aplicar a la síntesis de 2-benzoxi-7-carboxi-11-metil-8-metoxi-1,2,3,4,10,11-hexahidrofluoreno a partir de 4-benzoxi-ciclohexanona y el 2-metoxi-3-propenil-benzaldehído.

3 - Este método constituye una ruta de síntesis en pocos pasos de hexahidrofluorenos substituidos.

BIBLIOGRAFIA .

- 1 - a) Gibberellins.
American Chemical Society.
Advancing Chemical Series Vol. 28.
- b) Hanson, J. R.
The tetracyclic diterpenes.
Chapter 3.
Pages 41 a 59.
Pergamon Press, GB.
1968.
- 2 - a) House, H. et al J. Org. Chem, 34, 7, 2209-17
(1969).
- b) Hori, T. and Nakanishi, K. Chem. Comm, 1969,
528,9
- c) Mori, K. et al Tetrahedron 25, 1793 (1969).
- d) Corey, E J. et al J. Am. Chem. Soc. 92,397
(1970).
- 3 - Billimoria, J. D. J, Chem. Soc. 1955, 1126-9
- 4.- Colonge, J. et Sibeud, J. Bull, Soc. Chim. France,
1952, 786-9.
- 5 - Foggi, R. e Sacchi, S, Gazz. Chem. Italiana 70,
269 (1940).
- 6.- Barnes, R. A. J. Org. Chem, 27, 4562 (1962).
- 7 - Colonge, J et Sibeud, J. Bull, Soc. Chim. France,
20, 75 (1953).
- 8.- Johnson, W. S. and Carney, r. T. J. Am. Chem. Soc.
96 (8), 2540 (1974).

- 9.- Wallach, O. Ber. 79, 2962 (1896).
- 10.- Ghatak, U. R. and Chakravarty, J, Tetrahedron Letters 27, 2449-58 (1956).

FIGURA 1

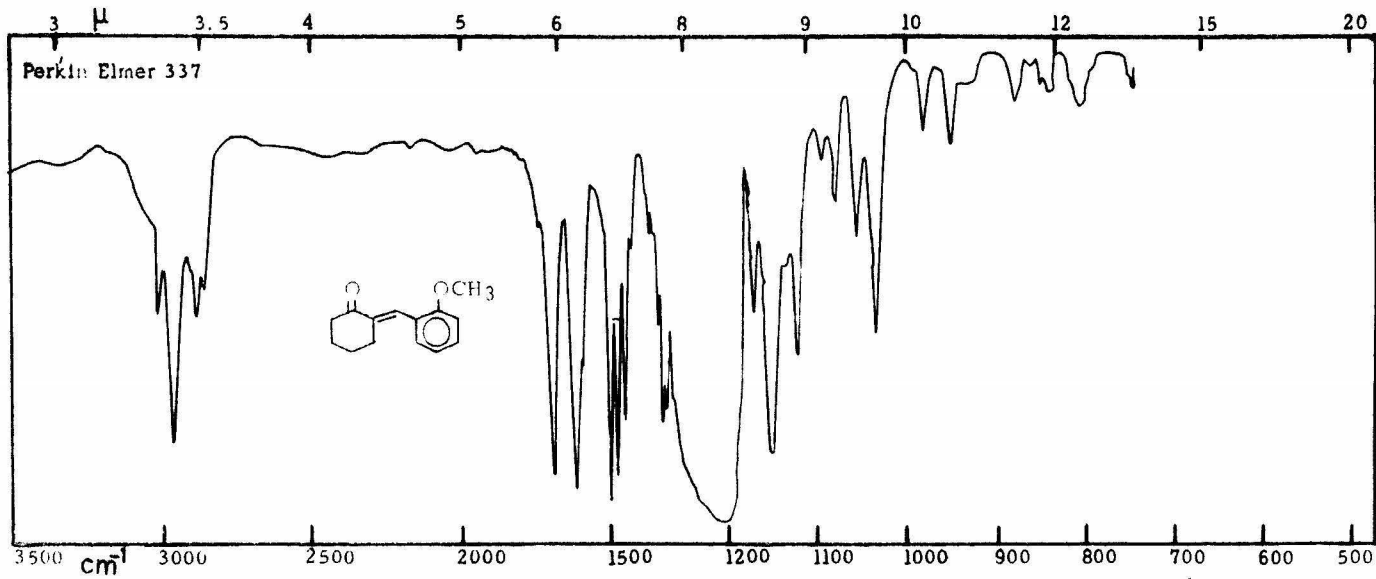


FIGURA 2.

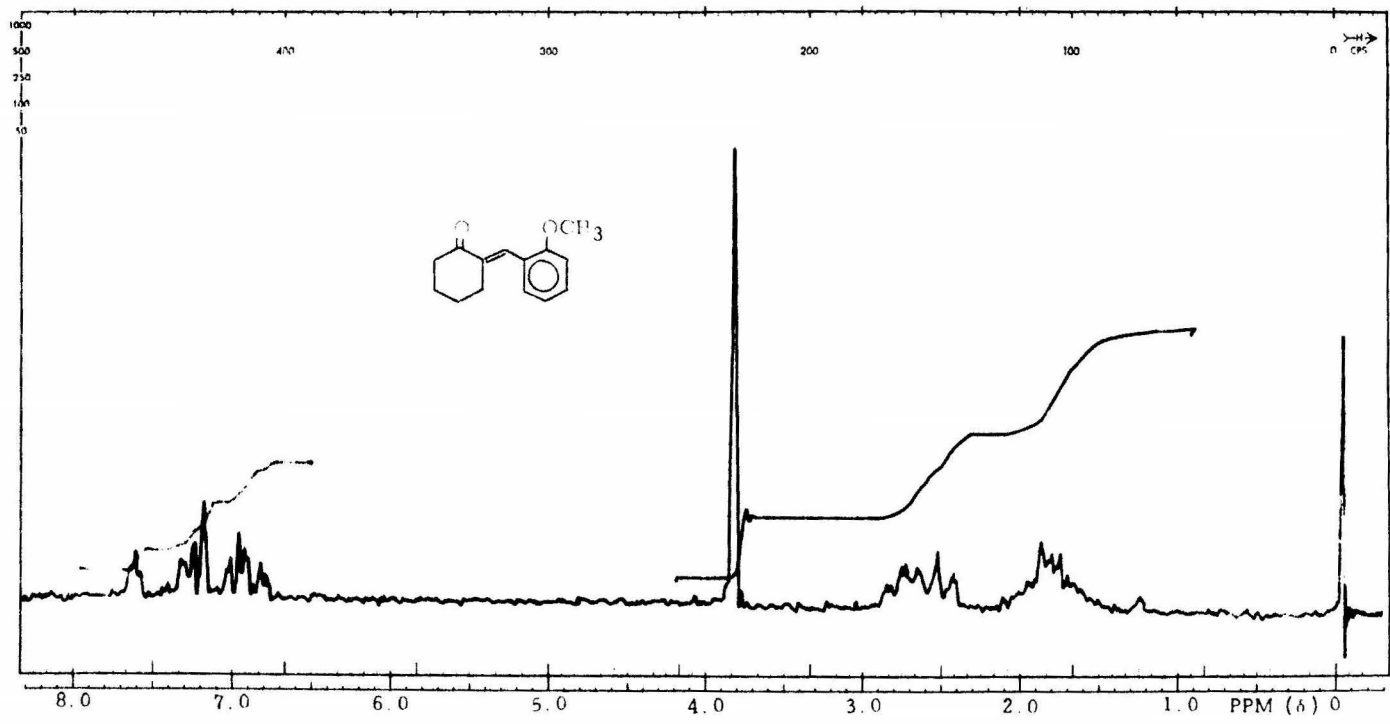


FIGURA 3.

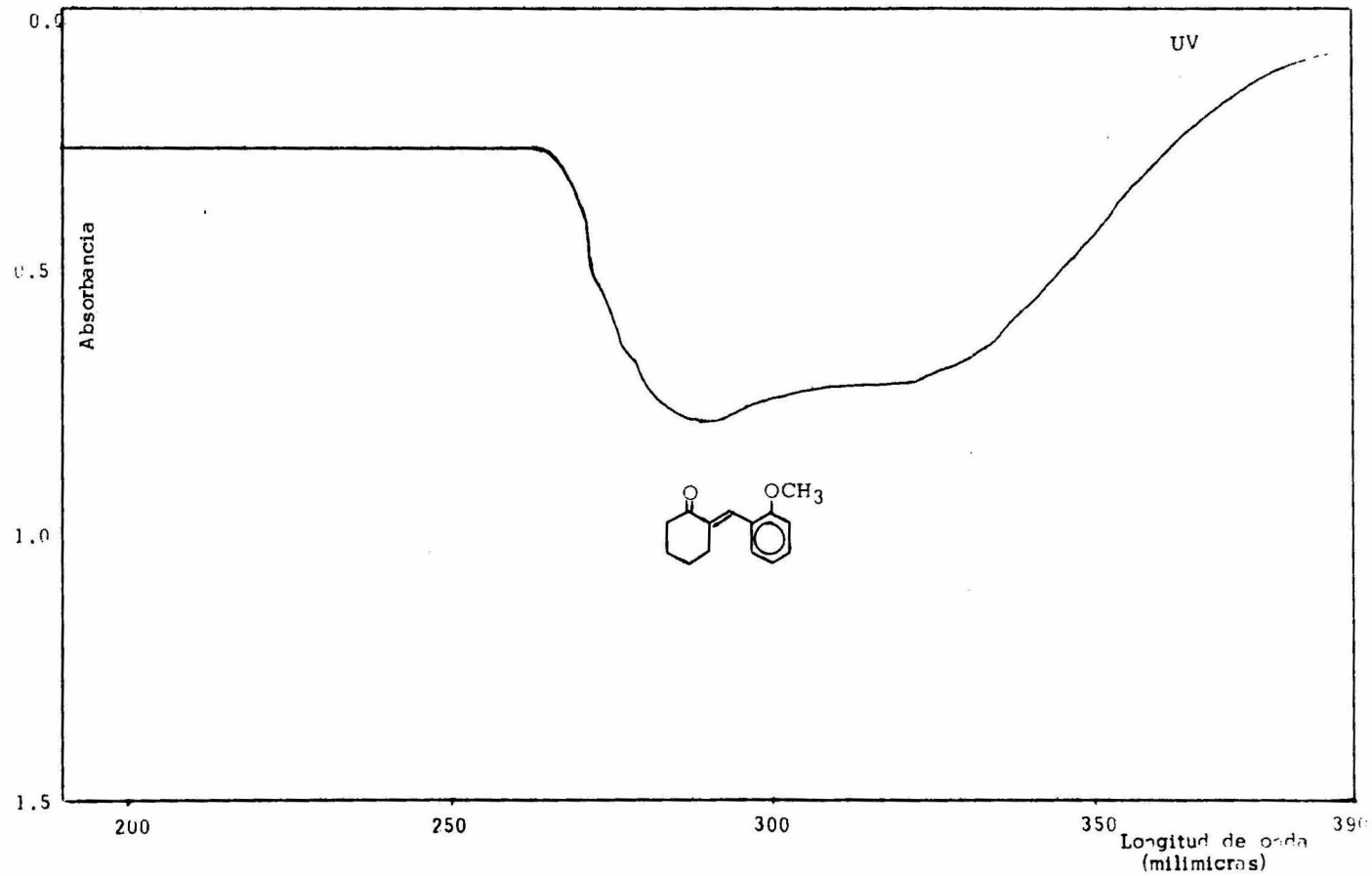


FIGURA 4.

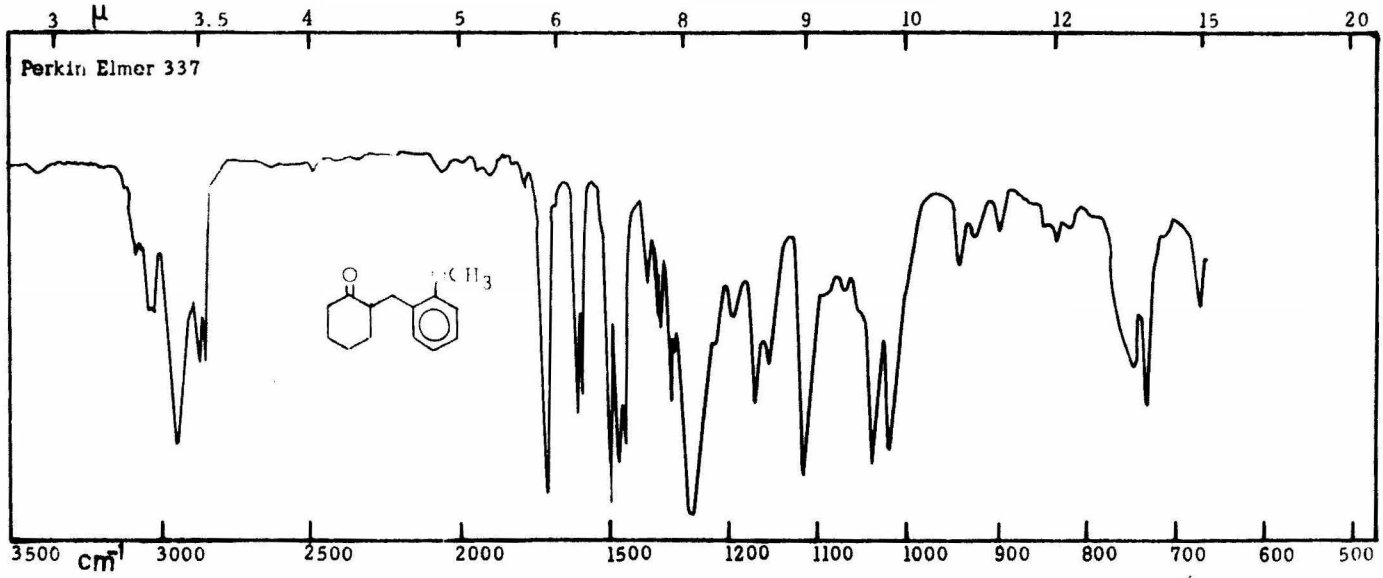


FIGURA 5.

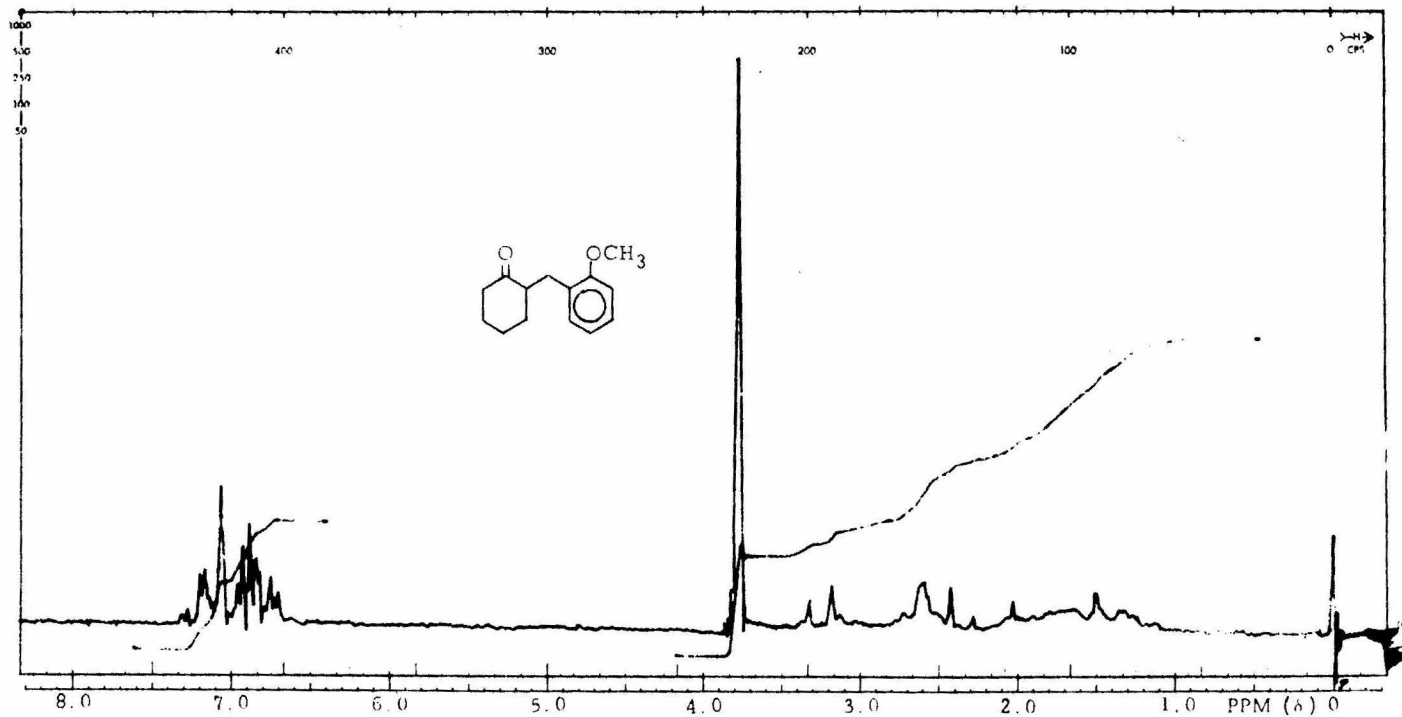


FIGURA 6.

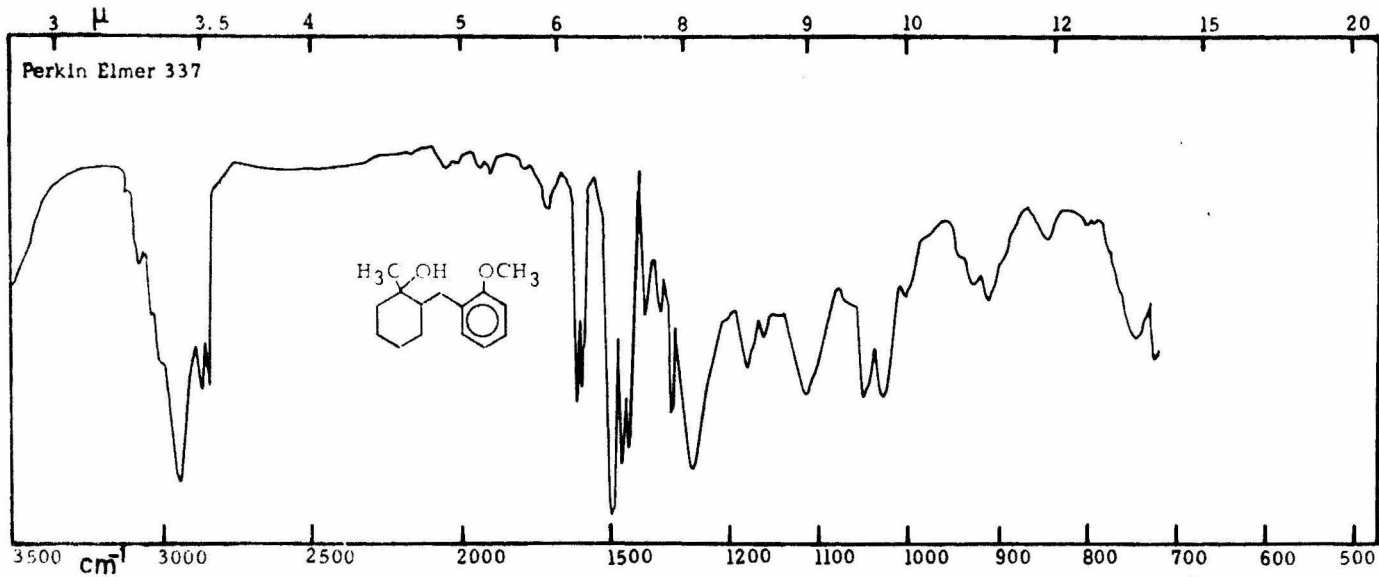


FIGURA 7.

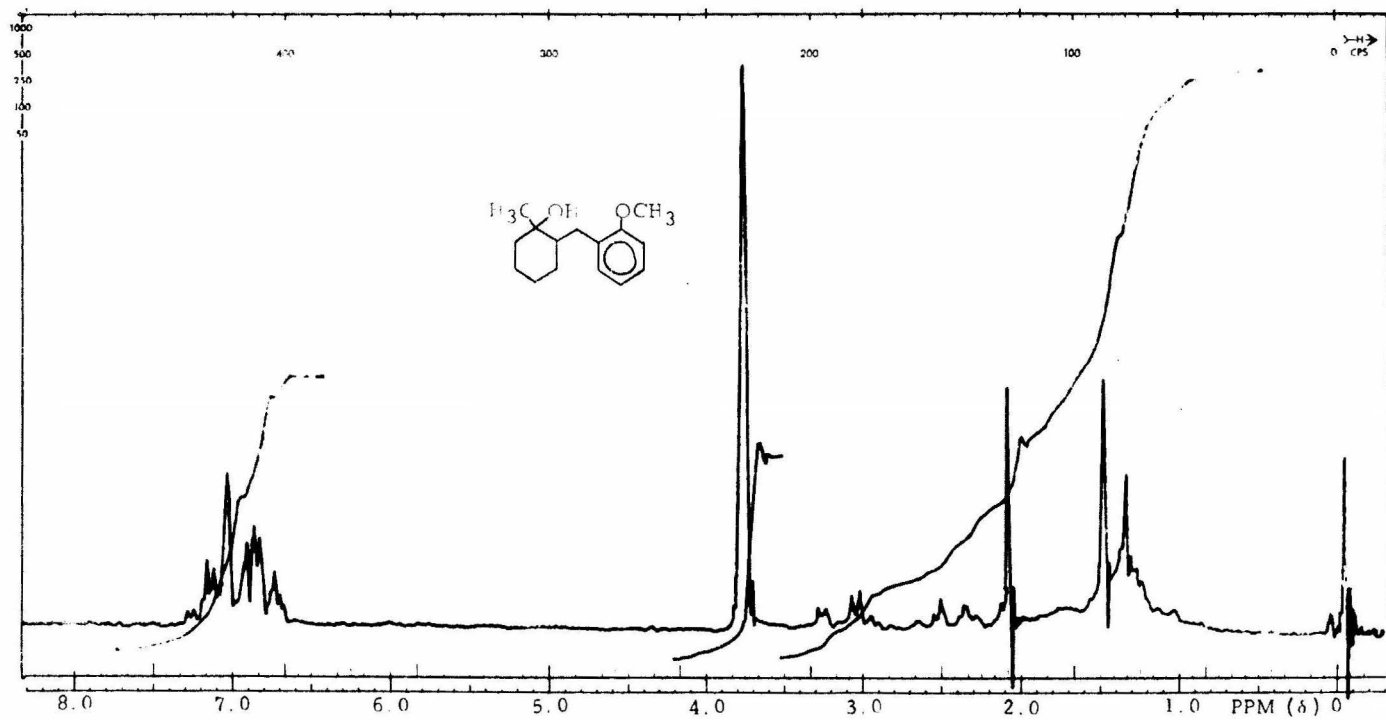


FIGURA 8.

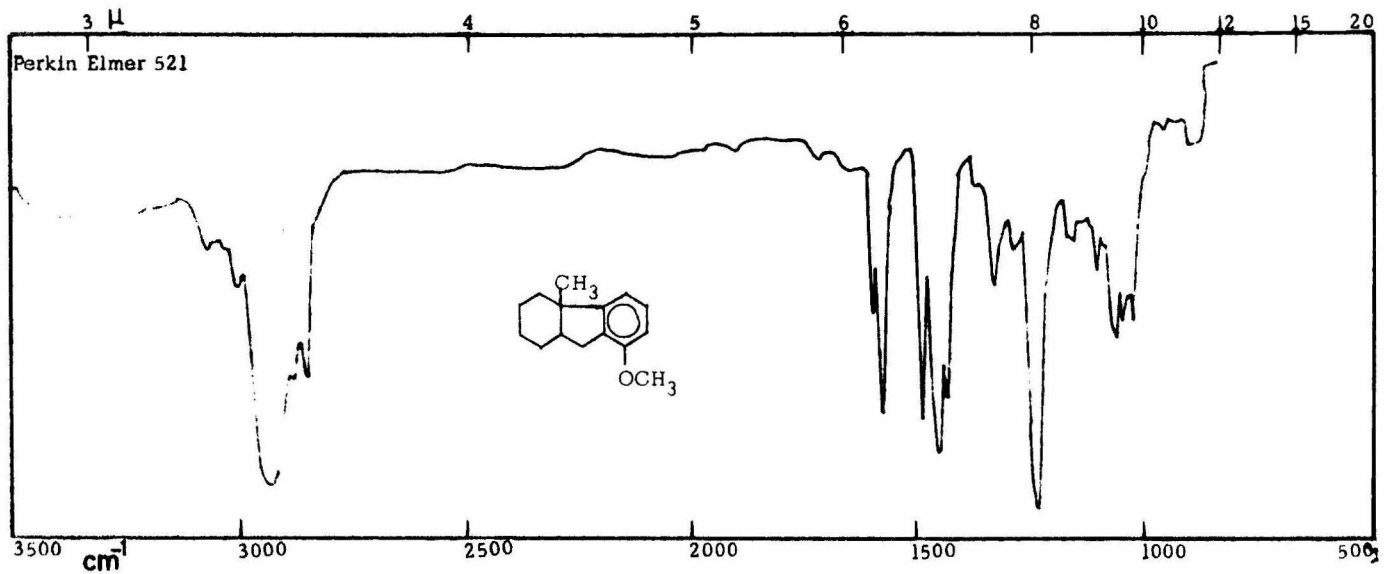
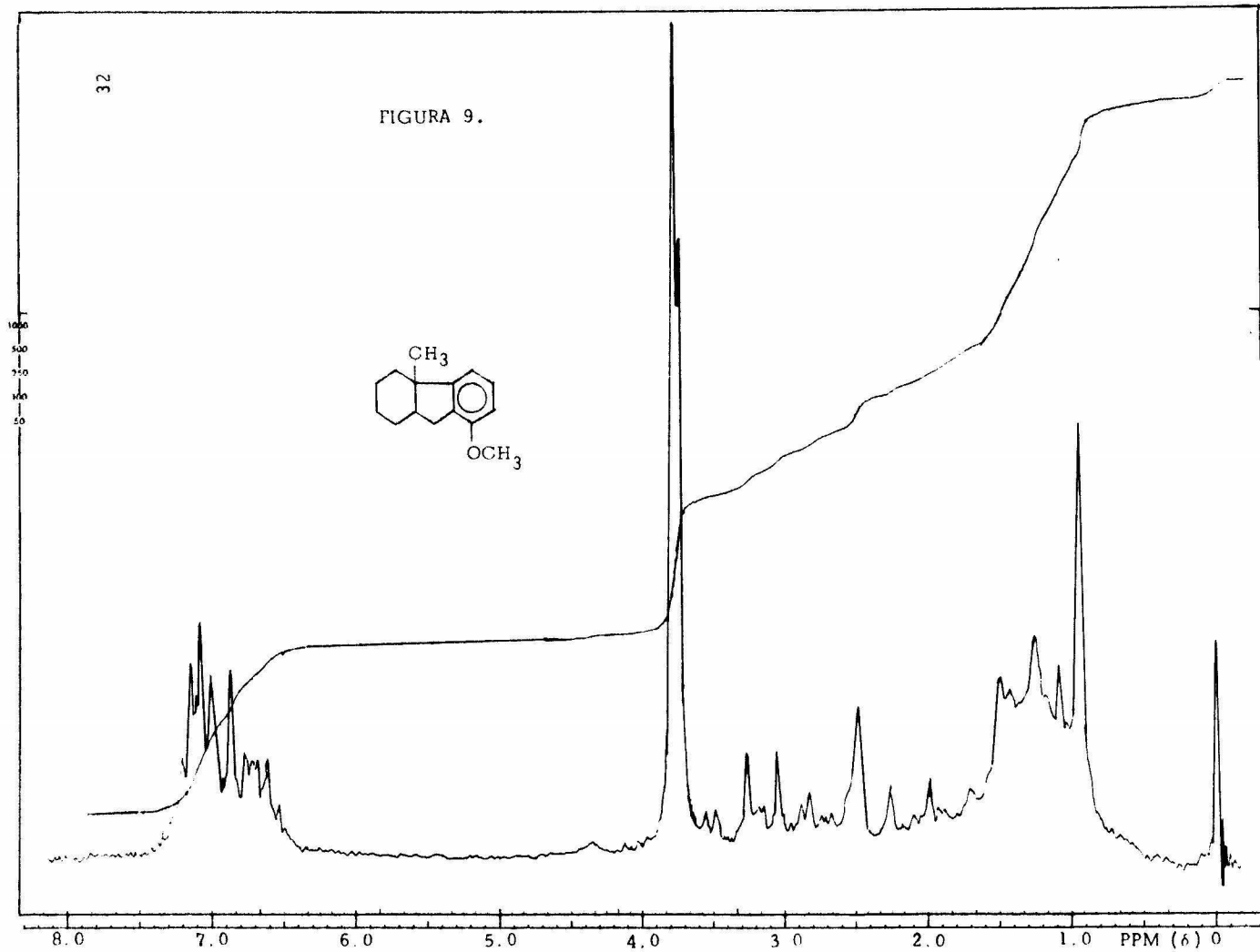
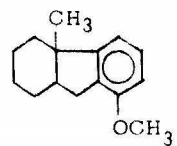


FIGURA 9.



33

FIGURA 10.

