

18
y

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA
UNAM BAJO LA DIRECCION DEL
Dr. FERNANDO WALLS A.



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.

CONTENIDO:

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El cacalol y la cacalona son dos sesquiterpenos aislados de las raíces de Cacalia decomposita^{1,2} y Cacalia ampullacea³ cuyas estructuras fueron establecidas en 1964, como I y II, respectivamente¹. (Esquema 1).

Poco después, el mismo autor,² publicó resultados adicionales de sus investigaciones sobre el cacalol y su derivado cetónico, cacalona, obteniendo evidencias con las cuales asignaron al grupo metilo la posición C-8 en el núcleo furotetralino, antes adscrito a C-7¹ por lo que el cacalol (III) y la cacalona (IV) fueron corregidas como se muestra.

En 1966, Correa y Romo⁴ publicaron el aislamiento y pruebas sobre la estructura de cuatro nuevos productos aislados de la misma planta (C. decomposita), para los cuales propusieron los nombres de maturina, maturinina, maturona y maturinona. Estos son derivados del furonaftaleno, estrechamente relacionados al cacalol y a la cacalona y para los que se propusieron las estructuras V-a, V-b, VI-a y VI-b, respectivamente.

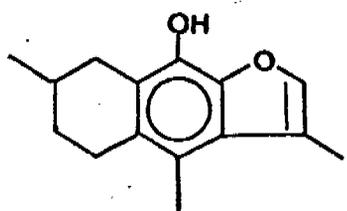
Más adelante, la estructura de la maturinona fue establecida definitivamente como X-b por medio de las síntesis llevadas a cabo por un lado por Kakisawa, Inouye y Romo,⁵ y por otro por Thomson.⁶ Por medio de estos trabajos se establece, para el grupo metilo, la posición C-5 anteriormente adscrito a C-8. Al hacer extensiva esta corrección a las estructuras de las demás sustancias aisladas de la mis

ma planta, sus estructuras quedaron como sigue: cacalol (VII), cacalona (VIII), maturina (IX-a), maturinina (IX-b), maturona (X-a) y maturinona (X-b). No obstante, como Thomson menciona,⁶ en el caso de la cacalona ni la estructura IV ni la VIII están de acuerdo con las constantes espectroscópicas descritas, $\nu_{\text{máx}} (\text{CHCl}_3)$ 3550 y 1660 cm^{-1} y δ_{OH} 3.86.

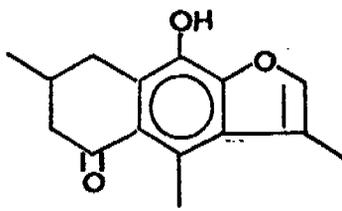
Recientemente, una nueva estructura XI ha sido propuesta para la cacalona.⁷ Esta poco común estructura tautomérica de VIII, explica algunas de las anomalías espectroscópicas ya mencionadas, pero es incompatible con las reacciones químicas citadas por los mismos autores.⁷ Por otro lado, el enol XI parece ser el primer compuesto en el cual, un tautomerismo no aromático es preferido, situación sólo conocida en hidroxil-derivados de hidrocarburos aromáticos policíclicos y especialmente en aquellos que poseen un sistema hidroquinóide.⁸

En un intento por esclarecer esta situación, se proyectó la síntesis de los compuestos VII y VIII.

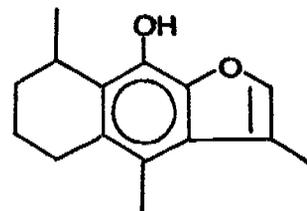
ESQUEMA 1



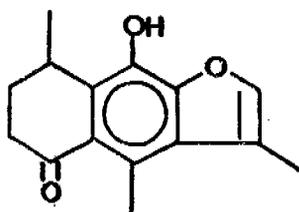
I



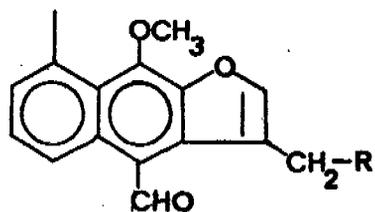
II



III

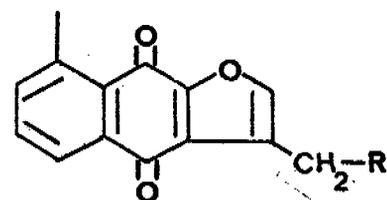


IV



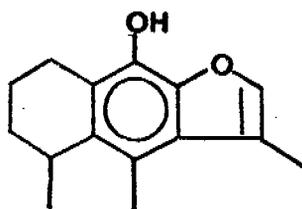
V-a R=OH

V-b R=H

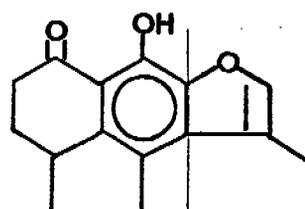


VI-a R=OH

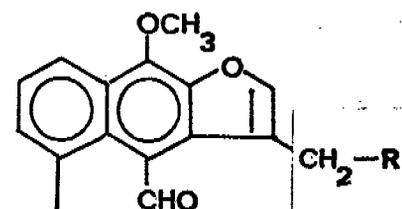
VI-b R=H



VII

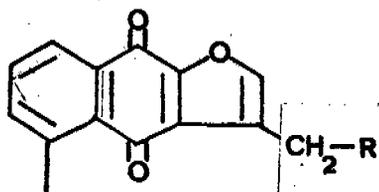


VIII



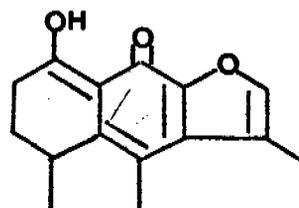
IX-a R=OH

IX-b R=H



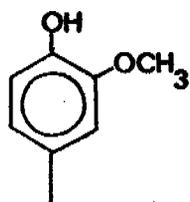
X-a R=OH

X-b R=H

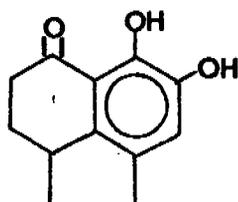


XI

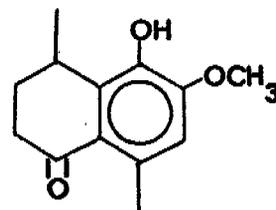
ESQUEMA 2



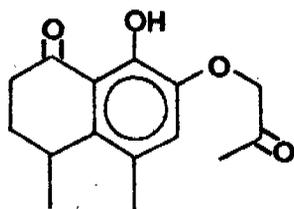
(1)



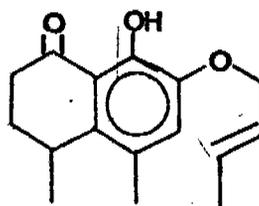
(2)



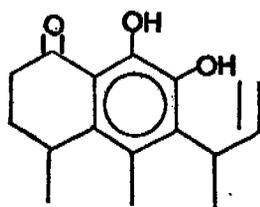
(3)



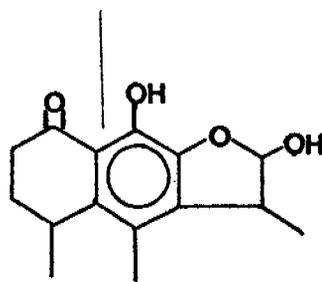
(4)



(5)



(6)



(7)

PARTE TEORICA

El compuesto (2) (esquema 2) fue preparado mediante la condensación, tipo Friedel-Crafts, entre γ -valerolactona y creosol utilizando trifloruro de boro en solución etérea como catalizador. Su caracterización fue hecha en base a las siguientes consideraciones espectroscópicas. El espectro de RMN (Fig. 1) mostró dos grupos metilo, un doblete centrado a 1.22* ($J = 7$ Hz) y el metilo aromático (simple, 2.22); el protón aromático (simple, 6.90) y dos señales simples para los grupos oxhidrilos (5.90 y 12.45) las cuales desaparecen con D_2O .

El ceto-éter (4) se obtuvo por calentamiento a ebullición del 4,5-dimetil-2-hidroxi-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (2) con cloroacetona, yoduro de potasio y carbonato de potasio en acetona seca. Sin embargo, la ciclodeshidratación subsecuente para formar el compuesto esperado VIII, no se pudo llevar a cabo, a pesar del gran número de intentos que se realizaron variando las condiciones (temperatura y tiempo de reacción) y la naturaleza de los reactivos (APF, $POCl_3$, P_2O_5 , ac. p-toluensulfónico, etc.). Parece ser que la presencia de un grupo atrayente de electrones en la posición para, inhibe totalmente la substitución. En la mayoría de los casos, el producto obtenido fue (2), es decir, el medio ácido propició la ruptura de la ligadura alquili-éter de (4).

* Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ), tomando el TMS como referencia interna.

En vista de lo anterior, se siguió una ruta alternativa. El éter alílico (5) se preparó calentando a ebullición (2) con bromuro de crotilo y carbonato de potasio en acetona seca por 20 h. Su espectro de RMN (Fig. 2), muestra las mismas señales ya descritas para el compuesto (2), excepto la señal debida a uno de los oxhidrilos fenólicos centrada a 5.90, la cual fue substituida por tres señales múltiples en 1.75, 4.45 y 5.70, que integran para 3H, 2H y 2H, respectivamente y que corresponden al grupo crotilo. Una señal localizada fuera de campo (12.50, 1H) y que desaparece con D_2O , aseguró que la O-alquilación se había efectuado en el oxhidrilo no quelatado.

El aceite (5) se sometió a la transposición de Claisen para producir el 2-alil fenol (6), RMN (Fig. 3), caracterizado como sigue: la señal del protón aromático en el espectro de RMN de (2) fue reemplazada por cuatro multipletes (intensidad 1H cada uno), a 4.01 (protón alílico), 4.90, 4.95 y 6.25 correspondientes a los tres protones vinílicos y por un doblete ($J = 7$ Hz, 3H) centrado en 1.41 adscrito al metilo doblemente alílico. El grupo carbonilo permanece quelatado ya que la señal de uno de los protones fenólicos está aún fuera de campo, y el espectro en el infrarrojo muestra puente de hidrógeno (1635 cm^{-1}).

La ozonólisis del alil-derivado (6) en solución de acetato de etilo seguida por hidrogenación catalítica del ozónido en el mismo disolvente, produjo el alcohol (7) con un rendimiento total del 51%. Su espectro de RMN (Fig. 4) presenta dos señales dobles en 1.25 y 1.27 ($J = 7$ Hz, cada una) para los dos metilos secundarios, una señal simple

en 2.21 para el metilo aromático, una señal simple (ancha) en 5.75 adscrita al protón base del hemiacetal y una señal simple en 12.56 que desaparece con D_2O (OH fenólico quelatado). La señal del grupo alcohólico no se observa por la sobreposición con los demás protones del sistema.

El compuesto (VIII) se obtuvo cuantitativamente cuando el alcohol (7) se calentó a 92° con H_3PO_4 durante 10 min. Sus constantes espectroscópicas difieren ampliamente con aquellas de la cacalona natural.¹ Su espectro de RMN (Fig. 5) muestra tres grupos metilo [dos señales dobles a 1.27 ($J = 7$ Hz) y a 2.40 ($J = 1$ Hz) y una señal simple a 2.53], un protón vinflico como señal cuádruple ($J = 1$ Hz) a 7.55 y el protón fenólico a 14.20. El espectro en el infrarrojo muestra una banda ancha alrededor de 2950 cm^{-1} (OH quelatado) y la banda del carbonilo a 1650 cm^{-1} . La cromatografía en placa delgada de sílice también mostró diferencias entre ambos productos.

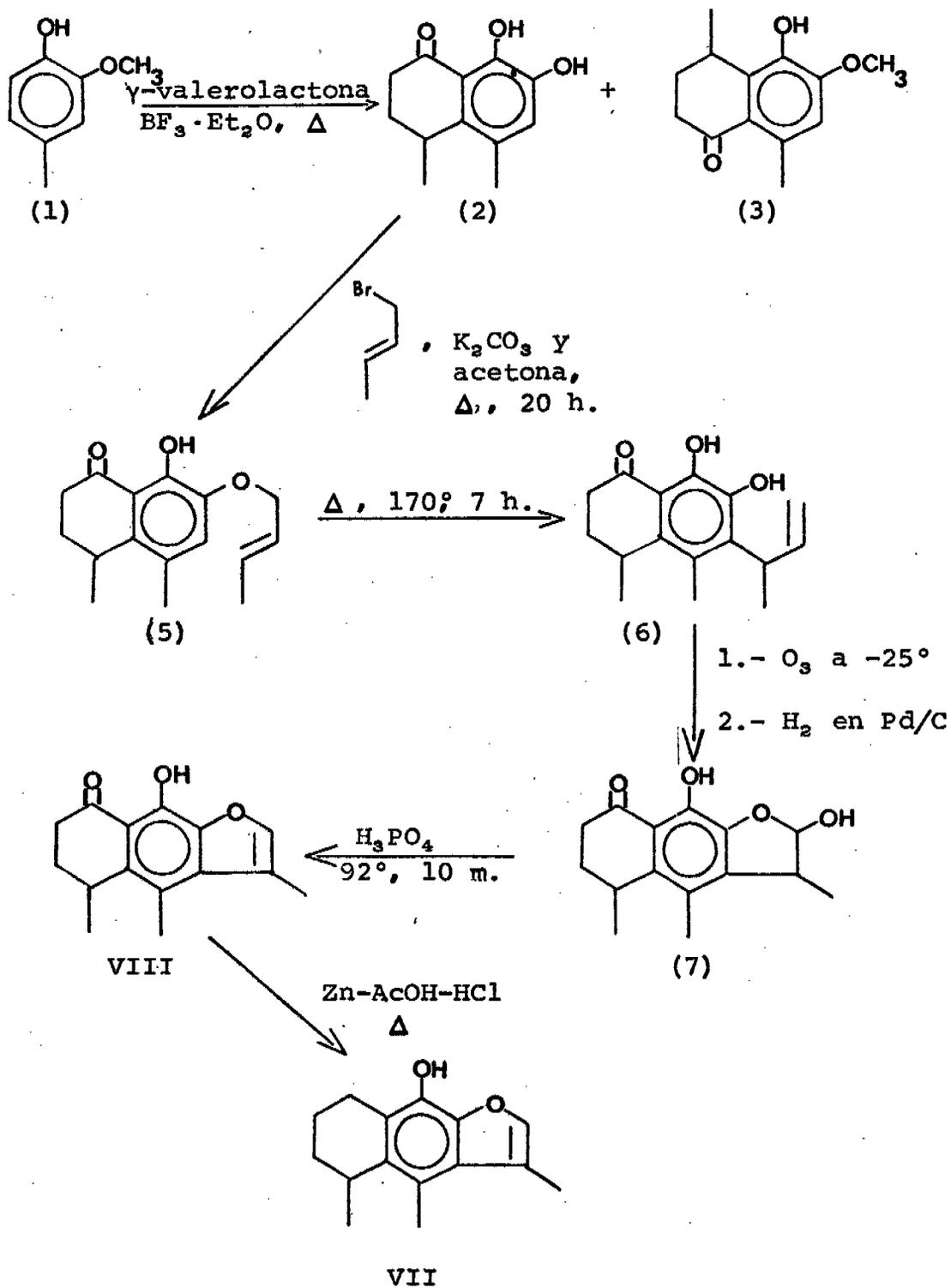
La reducción del compuesto VIII con $LiAlH_4$ no produjo cacalol (VII) como ha sido reportado para el producto natural.¹ Sin embargo, por reducción de Clemmensen o reacción con polvo de Zn-AcOH-HCl de VIII, se obtuvo cacalol (VII) con buenos rendimientos, idéntico al producto natural (IR, RMN (Fig. 6), EM y cromatografía en placa delgada), excepto en el p.f., ya que el producto sintético fue un aceite que no se pudo cristalizar. El acetato, p.f. 115° (lit.¹ 103-104 $^\circ$) se encontró que fue idéntico al acetato de cacalol por los métodos usua

les. Esta discrepancia en el punto de fusión pudiera ser atribuido a la formación, en el producto sintético, de un racemato, a diferencia del producto natural que es un enantiómero. Es conocido que los racematos pueden tener punto de fusión arriba o abajo del de los enantiómeros puros.⁹

Finalmente, hasta la fecha todas las tentativas para convertir VIII a XI por métodos usuales han sido desafortunadas. Tampoco ha sido posible convertir el producto natural XI* en VIII. Se seguirá investigando en este tema.

*Agradezco la amabilidad del Dr. J. Romo por suministrarme una muestra de cacalona natural con la cual fueron realizados estos ensayos.

ESQUEMA DE SINTESIS



PARTE EXPERIMENTAL*

3-Metoxi-4-hidroxitolueno o creosol (1). Se sintetizó siguiendo el método de R. Schwarz y H. Hering.¹⁰

4,5-Dimetil-2-hidroxi-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (2) y 4,8-dimetil-2-metoxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (3). Una mezcla de 12 g (0.087 m) de creosol y 9 g (0.09 m) de 4-valerolactona, agitada magnéticamente, se hizo reaccionar con 15 g (0.105 m) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (la adición se hizo gota a gota a temperatura ambiente durante 1 h.) y se calentó a ebullición por 12 h. Después de enfriar, se agregó agua y AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua (pH neutro), se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó en rotavapor.

* Los puntos de fusión no están corregidos. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, se entiende como gel de sílice 60 Merck de 70-230 mallas. Para cromatoplasmas preparativas, cuando se dice sílice se refiere a cromatoplasmas F-254 hechas por Merck. Para seguir el progreso de las reacciones o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasmas Merck F-254 (0.25 mm). Las cromatoplasmas se revelaron con sulfato cérico al 1% en H_2SO_4 2N. Para cromatoplasmas preparativas, la zona adecuada se detectó con una lámpara de UV de longitud de onda corta Mineralight UVS-12 de Ultra-Violet Products, Inc. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron hechos por el M. en C. E. Díaz en aparatos Varian A-60A y HA-100, usando soluciones de CDCl_3 o CCl_4 con tetrametilsilano como referencia y están expresados en valores de δ . Los espectros de masas (EM), los determinó el M. en C. E. Cortés en un aparato Hitachi Perkin-Elmer RMU-7H. El Quím. N. Rosas determinó los espectros en el infrarrojo (IR), en espectrofotómetros Perkin-Elmer 521 ó 337 usando CHCl_3 como disolvente (a menos que se especifique otro).

El residuo crudo se cromatografió en 300 g de sílice, eluyendo con benceno. Las primeras fracciones, ricas en el compuesto (2), fueron colectadas (4 g) y recromatografiadas en 250 g de sílice, dando 2.3 g (13%) del difenol (2), cristales amarillos, p.f. 100-101° (acetona-hexano); IR $\nu_{\text{máx}}$ 3500, 3200 (grupos oxhidrilo) y 1635 cm^{-1} (carbonilo quelatado); para espectro de RMN ver Fig. 1 y texto; EM: M^+ 206, 191 (100%), 163, 145. De las fracciones más polares de la cromatografía inicial, se obtuvieron, mediante cristalizaciones sucesivas, 1.9 g (10%) del fenol (3), cristales blancos, p. f. 170° (acetona-hexano); IR $\nu_{\text{máx}}$ 3500, 3200 (grupo oxhidrilo), 2870 (OMe) y 1670 cm^{-1} (carbonilo); RMN: 1.30 (doble, $J = 7$ Hz, Me en C-8), 2.60 (simple, Me en C-4), 3.90 (simple, OMe), 5.76 (simple, OH que desaparece con D_2O) y 6.57 (simple, protón en C-3); EM: M^+ 220 (100%), 205, 192, 177.

4,5-Dimetil-2-oxiacetonil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol

(4). Una mezcla de 206 mg (1 mm) del difenol (2), 207 mg (1.5 eq.) de carbonato de potasio, 210 mg (1.3 eq.) de yoduro de potasio y 0.1 ml (1.25 mm) de cloroacetona en 30 ml de acetona anhidra, se calentó a ebullición por 12 h. Después de enfriar y evaporar el disolvente, se agregó agua y AcOEt. La fase orgánica se lavó, secó (Na_2SO_4) y evaporó al vacío para cromatografiar el residuo en dos placas de sílice, desarrollándolas en benceno-90 AcOEt-10. De la elución se obtuvieron 188 mg (71%) del ceto-éter (4), cristales amarillos, p.f. 69-70°; IR $\nu_{\text{máx}}$ 3100 (ancha, puente de hidrógeno), 1725 (carbonilo) y 1635

cm^{-1} (carbonilo quelatado); RMN: 1.22 (doble, $J = 7$ Hz, Me en C-5), 2.23 (simple, Me en C-4), 2.27 (simple, metil-cetona), 4.56 (simple, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 6.86 (simple, protón en C-3) y 12.83 (simple, OH que desaparece con D_2O); EM: M^+ 262, 247, 219 (100%), 205.

Reacción del ceto-éter (4) con ácido polifosfórico. 100 mg del compuesto (4) se mezclaron con 800 mg de ácido polifosfórico. La mezcla se calentó al baño de vapor siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en placa delgada de sílice. Después de 1 h se agregó agua y AcOEt y siguiendo el trabajo usual, se obtuvieron 70 mg del fenol (2). Un resultado similar se obtuvo utilizando temperaturas más bajas u otros reactivos ciclodeshidratantes tales como POCl_3 , P_2O_5 , ác. p-toluen sulfónico, etc.

4,5-Dimetil-2-oxicrotil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (5).

Una solución conteniendo 732 mg (3.54 mm) del fenol (2), 540 mg (4 mm) de bromuro de crotilo y 552 mg (4 mm) de carbonato de potasio anhidro en 40 ml de acetona seca, se calentó a ebullición y con agitación durante 8 h. Después de proceder en la forma usual, el producto se cromatografió en ocho placas de sílice desarrollándolas en benceno-95 AcOEt-5. La elución produjo 750 mg (81%) de un aceite amarillento (5). IR $\nu_{\text{máx}}$ (pélfcula) 3500-2600 (OH, puente de hidrógeno), 1635 (carbonilo quelatado) y 1270 cm^{-1} (C-O, aril-éter). Para espectro de RMN ver Fig. 2 y texto; EM: M^+ 260, 245, 206, 191 (100%), 145.

4,5-Dimetil-2-hidroxi-3(1-metil-alil)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (6). En un tubo de vidrio grueso se colocaron 750 mg del

éter alílico (5) y después de cerrarlo al alto vacío, se calentó a 170° durante 7 h. El producto se cromatografió en ocho placas de sílice obteniéndose 600 mg (80%) de un aceite amarillento que no se pudo cristalizar. IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) 3500-3200 (OH fenólico) y 1635 cm^{-1} (carbonilo quelatado). Para espectro de RMN ver Fig. 3 y texto; EM: M^+ 260, 245 (100%), 231, 217.

2,9-Dihidroxi-8-oxo-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2,3-dihidronafto[2,3-b] furano (7). A una solución de 1.2 g (4.6 mm) del 2-alil fenol (6) en 60 ml de AcOEt anhidro, se le pasó una corriente de O_2 conteniendo 2% de O_3 (5 eq.) a -25°. Inmediatamente después, la solución se vertió sobre Pd-C al 5% (200 mg) prehidrogenado en AcOEt (300 ml) y enfriado a 0-5°. El ozónido se hidrogenó entonces, manteniendo esa temperatura las primeras 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en diez placas de sílice. La zona adecuada se cortó y eluyó con acetona. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 610 mg (51%) de (7), como aceite. Una muestra analítica se obtuvo por cristalización de acetona-hexano, obteniendo cristales amarillo claro, p.f. 146°; IR $\nu_{\text{máx}}$ 3500-2800 (ancha, grupos oxhidrilo) y 1650 cm^{-1} (carbonilo quelatado). Para espectro de RMN ver Fig. 4 y texto; EM: M^+ 262, 244, 233, 229 (100%), 219, 201.

3,4,5-Trimetil-8-oxo-9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b] furano VIII. Una mezcla de 500 mg del alcohol (7) y 2.5 g de ácido fosfórico se calentó al baño de vapor durante 10 min. Después del tra-

bajo usual se obtuvieron 425 mg (91%) de VIII, cristales amarillo claro, p.f. 115° (acetona-hexano). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3500-2700 (ancha, oxhidrilo en puente de hidrógeno) y 1650 cm^{-1} (carbonilo quelatado): Para espectro de RMN ver Fig. 5 y texto; EM : M^+ 244, 229 (100%), 215, 201, 187, 173.

3,4,5-Trimetil-9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-nafto[2,3-b] furano o cacalol VII. Una solución de 75 mg del compuesto VIII en 10 ml de AcOH se vertió sobre 500 mg de Zn activado. Después de calentar a ebullición, se agregó 1 ml de HCl conc. y el reflujo se continuó durante media hora. Se enfrió, se agregó una solución de NaCl sat. y AcOEt. El extracto orgánico se neutralizó con una solución de NaHCO_3 al 5%, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatografió en una placa de sílice desarrollándola en benceno. La elución produjo 25 mg (36%) de cacalol (VII), como un aceite que no se pudo cristalizar. Sus constantes espectroscópicas fueron idénticas a las del producto natural.¹ Para su espectro de RMN ver Fig. 6. El acetato, p.f. 115° (lit.¹ $103-104^{\circ}$) se encontró idéntico al acetato de cacalol en sus constantes espectroscópicas.

Intento de interconversión de VIII a XI y de XI en VIII. Se realizaron una serie de ensayos empleando pequeñas cantidades de producto, variando la temperatura de la reacción y utilizando los siguientes reactivos : NaOH aq., NaOH alc., HCl aq., HCl en MeOH, H_3PO_4 y ácido polifosfórico ; también por calentamiento hasta fusión. En todos los casos, se emplearon cromatoplasmas Merck para seguir el curso de la reac-

ción y en ninguno de ellos se observó la formación del producto esperado.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis del cacalol, no descrita hasta la fecha.

Se preparó también, dentro del mismo esquema de síntesis, el compuesto VIII, que es un tautómero aromático de la cacalona XI y cuyas constantes espectroscópicas difieren notablemente con las del producto natural.

Todos los ensayos para interconvertir ambos productos han sido desafortunados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J. Romo y P. Joseph-Nathan. Tetrahedron, 20, 2331 (1964).
- 2.- P. Joseph-Nathan, J. J. Morales y J. Romo. Ibid, 22, 301 (1966).
- 3.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González y Ma. C. Negrete. Phytochem., 9, 1623 (1970).
- 4.- J. Correa y J. Romo. Tetrahedron, 22, 685 (1966).
- 5.- H. Kakisawa, Y. Inouye y J. Romo. Tetrahedron Letters. 1929 (1969).
- 6.- P. M. Brown y R. H. Thomson. J.Chem.Soc. (C), 1184 (1969).
- 7.- Ma. P. González, P. Joseph-Nathan y J. Romo. Rev.Latinoamer. Quím., 2, 5 (1971).
- 8.- R. H. Thomson. Quart.Rev., 10, 27 (1956).
- 9.- E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, p. 44-45 (McGraw-Hill: Tokyo, 1962).
- 10.- R. Schwarz y H. Hering. Org.Syn.Coll., Vol. 4, 203 (1963).

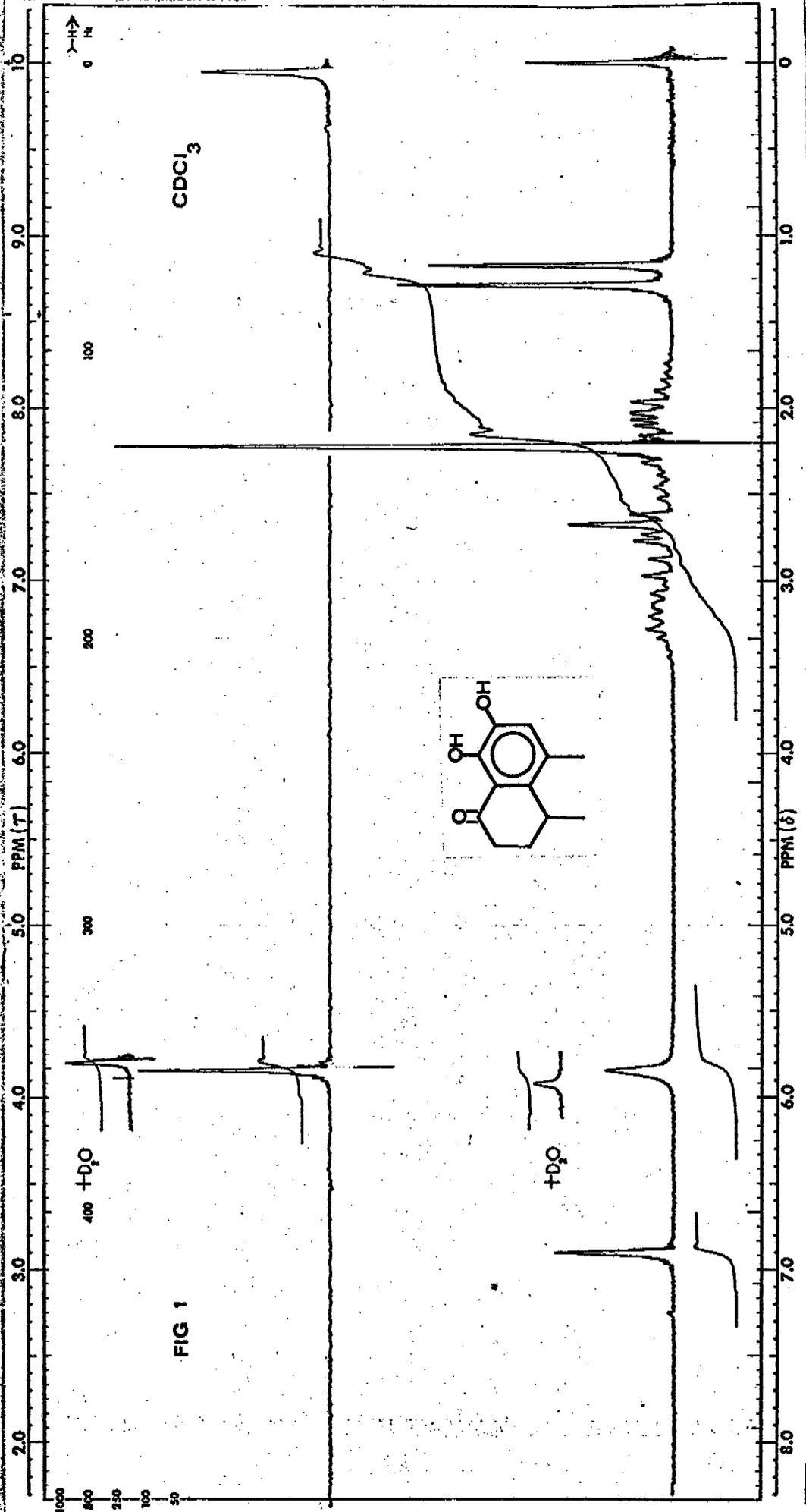
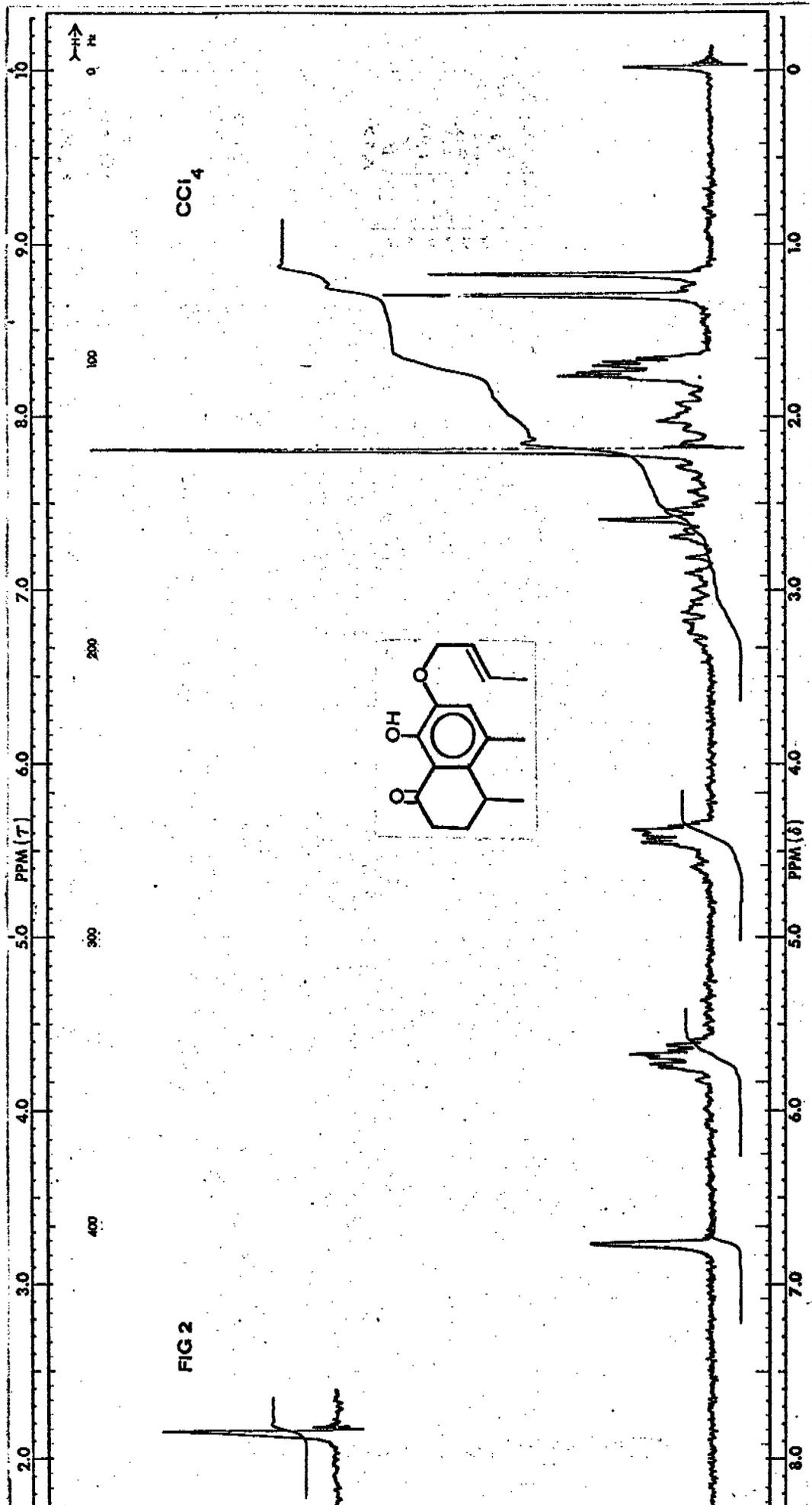
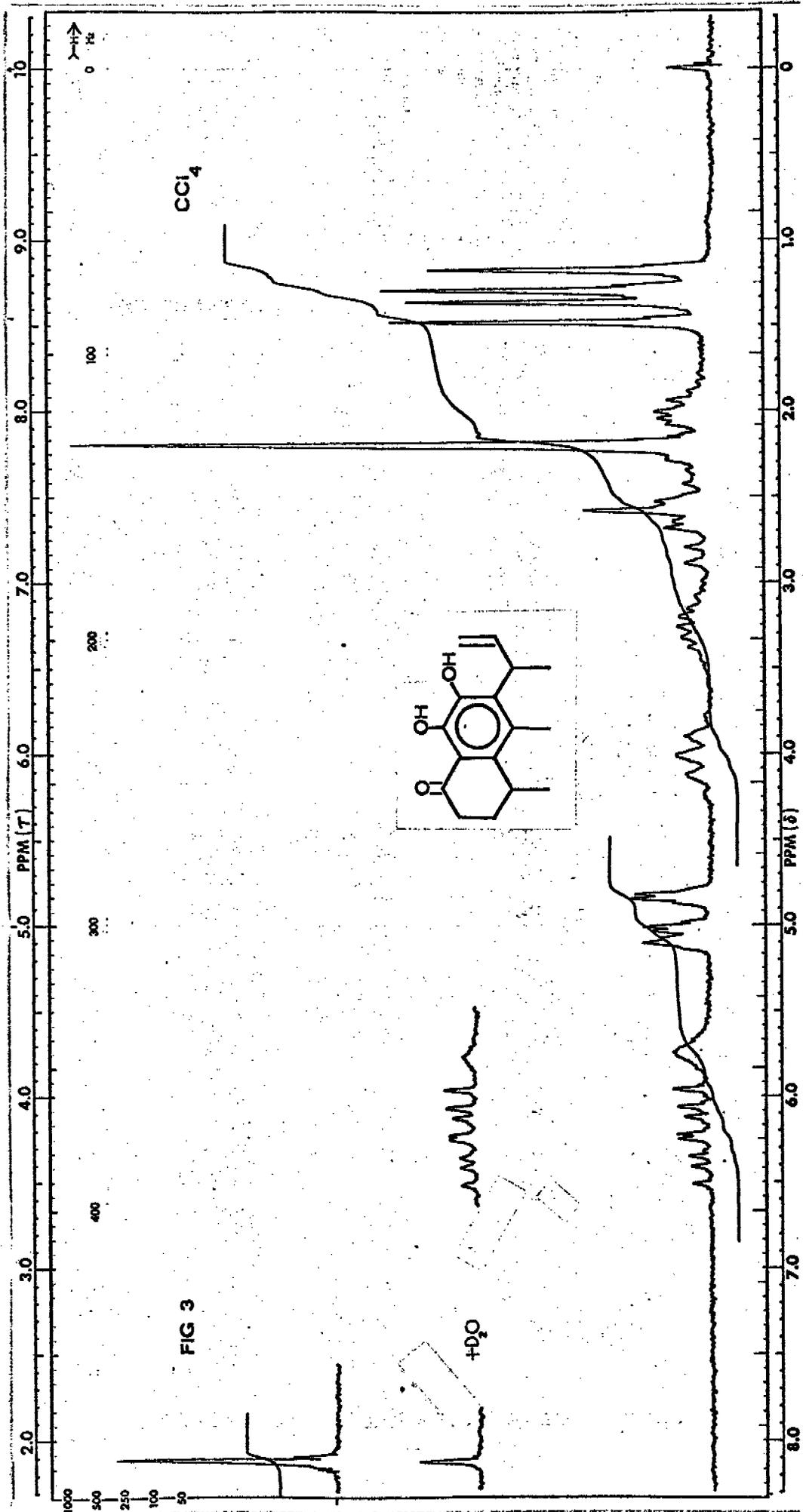


FIG 1





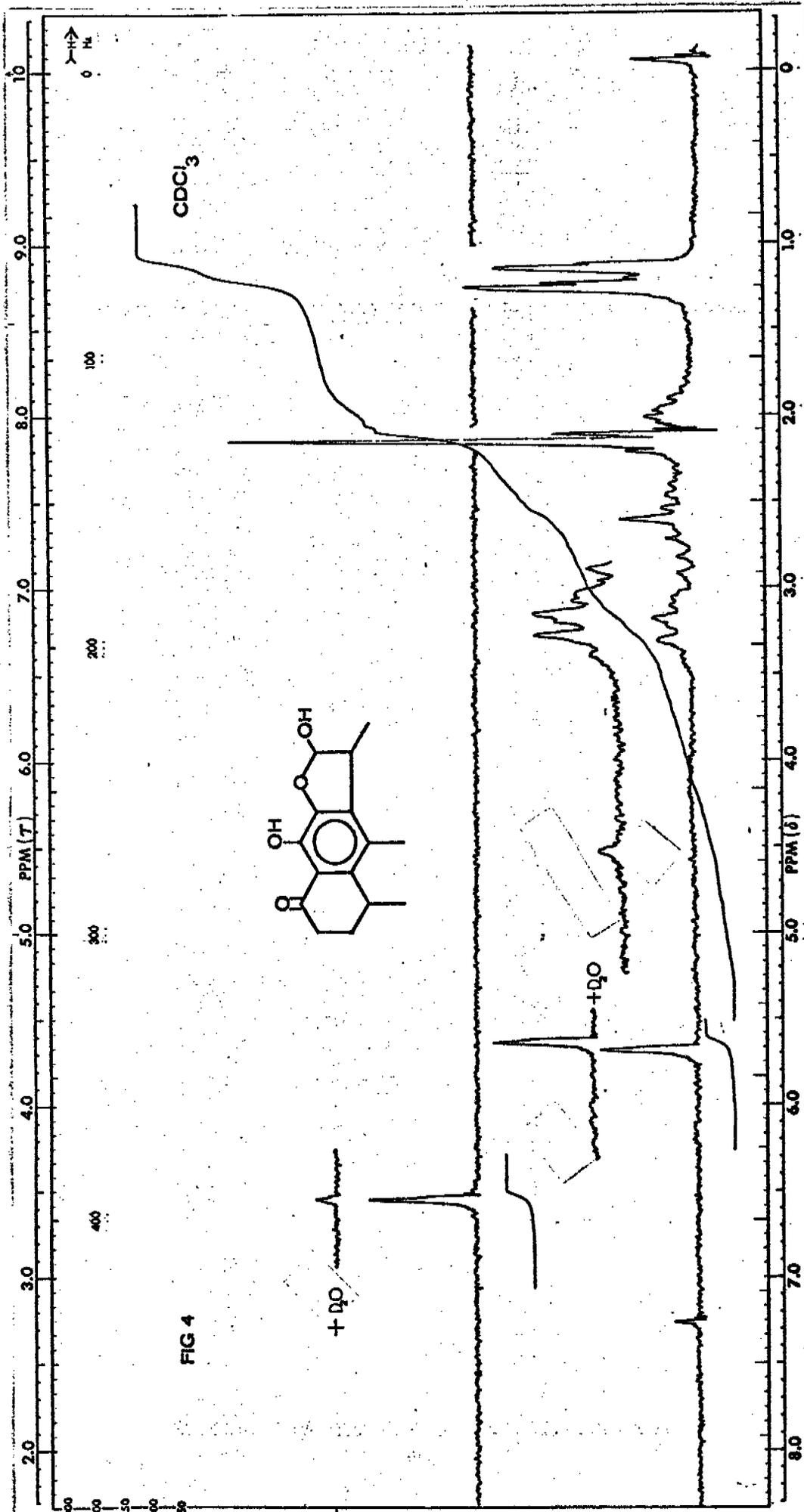


FIG 4

