

67



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

Síntesis del
2, 2-Dimetil-5, 6, 7-Trimetoxi-Cromano.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

María Guadalupe Miranda Jimeno



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.

Jurado asignado originalmente según el tema:

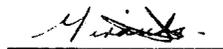
| | |
|---------------|------------------------------------|
| Presidente | Prof. MAURO CRUZ MORALES |
| Vocal | Prof. NILDA NAVARRO PADILLA |
| Secretario | Prof. JOSEFINA GALLINA ALVAREZ |
| 1er. Suplente | Prof. JAVIER A. MANRIQUEZ GONZALEZ |
| 2o. Suplente | Prof. SELMA SONIA SOSA SEVILLA |

Sitio donde se desarrollo el tema:

Departamento de Química Experimental Aplicada
Facultad de Química

Nombre completo y firma del sustentante:

MARIA GUADALUPE MIRANDA JIMENO



Nombre completo y firma del asesor del tema:

M. en C. MAURO CRUZ MORALES



CON CARINO A MIS PADRES

Ruth Jimeno Maynez de Miranda
María Maynez Navarro
Oscar Jimeno Maynez
Rodolfo Miranda Soto

Por el apoyo que me han brindado siempre en lo que he emprendido y el ejemplo de rectitud y tenacidad que me dan dado.

A MIS HERMANOS Y TIOS

A MIS AMIGOS

Que de una u otra forma me han alentado a seguir adelante

Con sincero agradecimiento al M. en C. Mauro Cruz Morales por la asesoría para el desarrollo de este trabajo y su inapreciable ayuda que me ha brindado.

Con agradecimiento por la ayuda prestada para
el desarrollo del trabajo al Dr. Héctor -
Flores Gallardo de Searle de México S. A. -
de C. V. y al Dr. José Mandoki W.

CONTENIDO

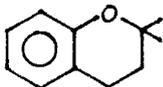
| | |
|--|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| GENERALIDADES | 4 |
| Síntesis | 4 |
| Aislamiento y síntesis de algunos cromenos | 14 |
| Usos y actividad farmacológica | 26 |
| PARTE TEORICA | 28 |
| Planteamiento de la síntesis | 28 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 37 |
| CONCLUSIONES | 48 |
| BIBLIOGRAFIA | 50 |

INTRODUCCION

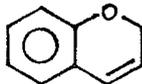
Habiéndose efectuado la revisión de la literatura correspondiente se encontró que en la naturaleza existe una gran variedad de compuestos heterocíclicos, o sea, aquellos en cuya estructura cíclica hay cuando menos un átomo diferente al Carbono ya sea ni trógeno, oxígeno o azufre, que son los más comunes.

Algunos de los compuestos cuyo heteroátomo es el oxígeno - son los cromanos (I), cromenos (II), cromonas (III), cumari--nas (IV), flavonas (V), isoflavonas (VI) y algunos otros.

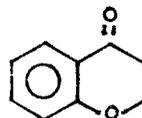
I



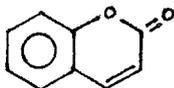
II



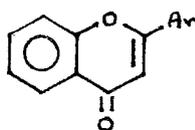
III



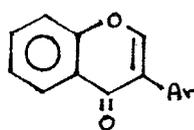
IV



V



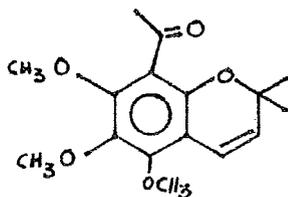
VI



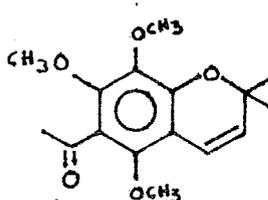
Este grupo de heterocompuestos tienen la estructura de un a nillo de seis miembros aromático fusionado a otro anillo de seis miembros conteniendo al oxígeno como heteroátomo y puede o no es tar saturado, es decir, la estructura es un benzopirano saturado o no saturado, dependiendo de la clase así como de la posición - del o los sustituyentes pertenecen a los compuestos ya menciona--dos.

Los cromanos y cromenos están muy difundidos en la naturaleza, los que pueden o no estar sustituidos, entre ellos se encuentran la Aloeodiona (VII), la que fue extraída de las hojas de *Evodia elleryana*⁽¹⁾, además de la Evodiona (VIII) y otros cromenos. También entre éstos compuestos se haya el 6,7-dimetoxi-2,2-dimetil-cromeno (IX) aislado del *Ageratum Mexicanum*⁽²⁾.

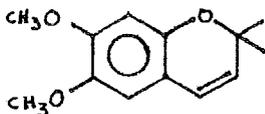
VII



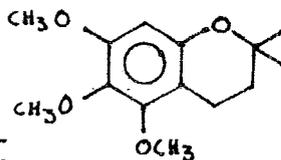
VIII



IX



X



En el presente trabajo se realizó la síntesis del 2,2-dimetil-5,6,7-trimetoxi-cromano (X), el cual es un intermediario para obtener la Aloeodiona (VII) o sea 2,2-dimetil-5,6,7-trimetoxi-cromeno.

Se escogió la síntesis de este compuesto debido a que no ha sido obtenido vía síntesis y porque existen numerosos compuestos de gran interés por la aplicación que tienen, pues algunos de ellos tienen actividad farmacológica pudiendo ser antidepresivos, analgésicos, inhibidores del crecimiento de algunas especies de insectos, etc. y todos ellos tienen en común la estructura base del cromano o cromeno.

Por lo anteriormente descrito se ve la importancia que tiene el efectuar la síntesis del cromano aún cuando no se realicen pruebas para investigar una posible aplicación farmacológica.

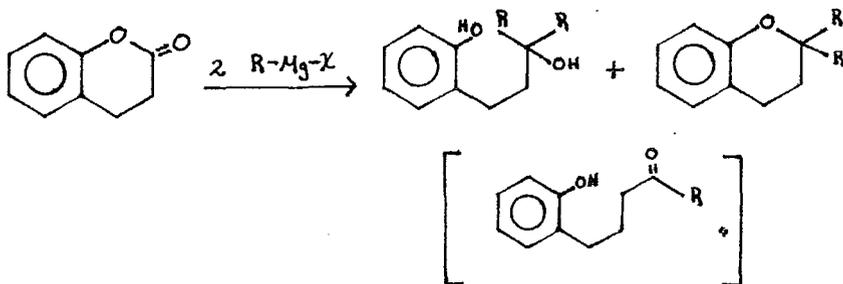
GENERALIDADES

Síntesis

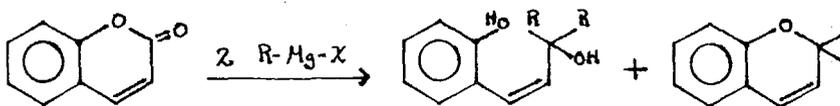
Para obtener por síntesis los cromanos o cromenos se pueden seguir diferentes rutas sintéticas, teniéndose así síntesis a - partir de dihidrocumarinas y cumarinas, derivados fenólicos, hidroxi-alquil-aril-éteres, compuestos prenilados, o-hidroxiben-zaldehídos, éteres propargílicos de fenoles, 4-cromanonas, 3 ó 4 halocromanos, los que se describen a continuación.

Síntesis a partir de dihidrocumarinas y cumarinas .- La reacción entre reactivos de Grignard y dihidrocumarinas⁽³⁾, con o sin sustituyentes producen 2,2-dialquil-cromanos, obteniéndose co mo productos intermediarios cetonas⁽⁴⁾ y alcoholes.

Dihidrocumarinas



Cumarinas

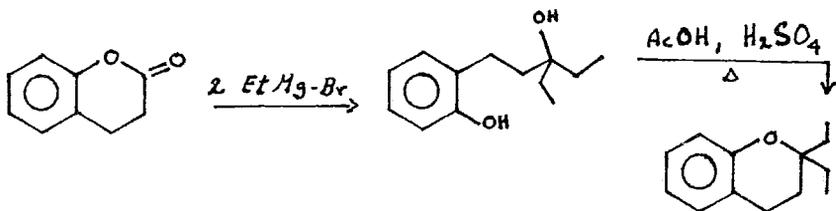


De los supuestos intermediarios tales como carbinoles y cetonas no se ha podido aislar la cetona pero la reacción se puede de tener en el carbinol para después ciclizarse en medio ácido.

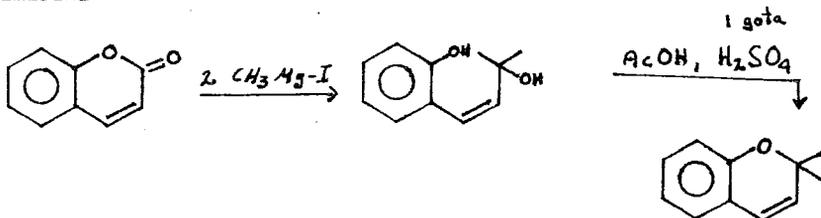
La adición del reactivo de Grignard a la cumarina o dihidrocumarina es del tipo 1,2. La eliminación de agua de los alcoholes para efectuarse la ciclización es muy rápida pero, se obtienen subproductos aceitosos que probablemente son dienos formados al deshidratarse los alcoholes, que por el medio ácido se polimerizan.

Como ejemplos tenemos:

Dihidrocumarina



Cumarina



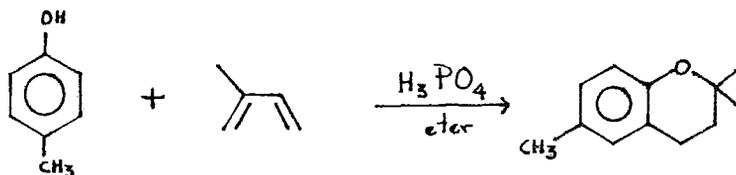
Síntesis a partir de fenoles .- En esta síntesis de cromanos ⁽⁵⁾

se tienen como reactivos fenoles o derivados de hidroquinona teniendo la posición orto a un hidroxilo sin sustituir y a - estos compuestos se les hace reaccionar con dienos, generalmente conjugados, alcoholes o halogenuros alílicos.

La reacción se efectúa en medio ácido con el disolvente apropiado dependiendo de las materias primas. Como catalizadores se pueden utilizar ácidos orgánicos como son el fórmico, acético, ácidos inorgánicos tales como el sulfúrico y fosfórico principalmente y los ácidos de Lewis que son los que se han utilizado mas entre los que se encuentran el cloruro de zinc, cloruro de aluminio, cloruro de mercurio, eterato trifluoruro de boro.

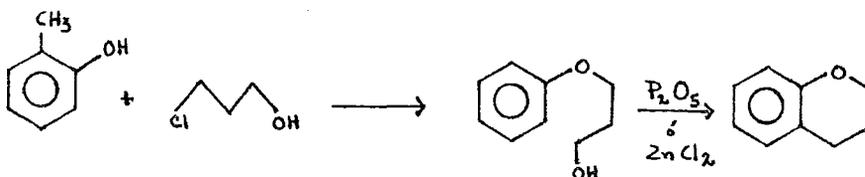
Las condiciones de reacción en algunos casos son moderadas y en otros se necesitan más drásticas. El rendimiento en algunas ocasiones es bastante bajo.

El compuesto que se obtiene principalmente es el cromano, pero, en algunas ocasiones se obtiene el derivado prenilado al que después es necesario ciclizar al cromano correspondiente.

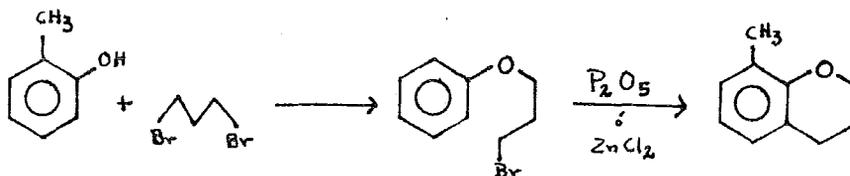


Síntesis a partir de hidroxi-alkil-aril-éteres .- En este método para la obtención de cromanos se parte del fenol, que puede o no estar sustituido, se forma el hidroxi-alkil-aril éter⁽⁶⁾ ó bromo-alkil-aril-éter, después se efectúa la ciclización con cloruro de zinc o pentóxido de fósforo como agentes deshidratantes, los productos que se obtienen en ambos casos son los mismos. El rendimiento con el P_2O_5 es mayor que cuando se utiliza el $Zn Cl_2$.

Con hidroxi-alkil-aril-éter



Con bromo-alkil-aril-éter



Síntesis a partir de compuestos prenilados .- Este método de -
síntesis tiene en general un buen rendimiento, se efectúa -
por medio de la ciclización del fenol o-prenilado en medio -
ácido, incluyendo los ácidos de Lewis.

La prenilación del anillo aromático se puede efectuar por di-
ferentes rutas, por ejemplo:

- la prenilación nuclear de fenoles en la posición orto, la -
cual se realiza por calentamiento del fenóxido con bromuro -
de prenilo en presencia de disolventes apróticos.
- con bromuro de prenilo utilizando como catalizador el AgO -
en dioxano a temperatura ambiente, aquí se efectúa la C-pre-
nilación principalmente y en mínimo porcentaje la O-prenila-
ción.
- con bromuro de prenilo utilizando bases como son los alcóxi-
dos en sus alcoholes correspondientes, favoreciendo de esta

forma la C-prenilación.

Una vez que se tiene el derivado prenilado la ciclización de éste se realiza en medio ácido⁽⁷⁾, pudiéndose utilizar desde ácido fórmico hasta ácidos de Lewis, así se obtiene el 2,2-dimetil--cromano o dihidropirano.

Otro reactivo que también se utiliza para prenilar es el alcohol 3-hidroxi-3-metil-1-buteno en dioxano anhidro utilizando como catalizador un ácido de Lewis, por ejemplo el complejo de eterato trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 - \text{Et}_2\text{O}$). En esta reacción el derivado prenilado no se aísla, siendo por tanto el 2,2-dimetil--cromano el que se obtiene.

Ya que se tiene el cromano, para obtener el cromeno correspondiente se efectúa una deshidrogenación en la posición 3,4. Uno de los métodos para efectuar esta reacción es utilizando la DDQ⁽⁸⁾ ó 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona con la que se hace reaccionar al cromano en un disolvente anhidro ya sea benceno o dioxano, el rendimiento es bajo.

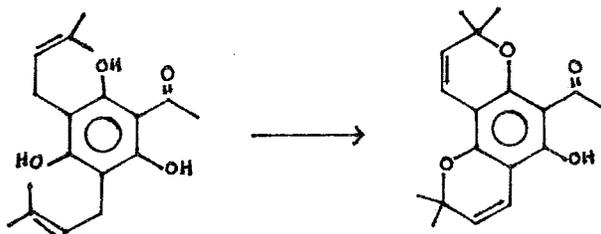
Otro camino para la obtención de cromanos vía compuestos prenilados es por la reacción de condensación de aldehídos α, β -conjugados con los fenoles correspondientes.

Haciendo reaccionar 1,3-dihidroxi-benceno con aldehídos terpénicos (ej. citral) se obtienen cromenos isoprenilados, así como utilizando el 3-metil-2-butenal⁽⁹⁾ para obtener 2,2-dimetil--cromanos, el rendimiento es bueno.

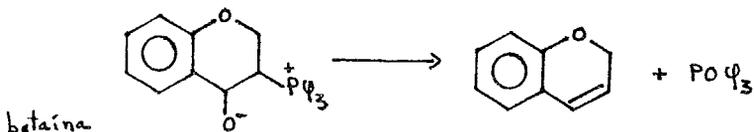
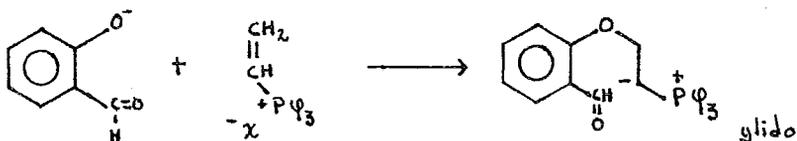
Aún cuando el rendimiento es alto se tiene el inconveniente de que el aldehído polimeriza formándose productos resinosos⁽¹⁰⁾. Para evitar esto se protege al carbonilo formando el cetal correspondiente y de esta forma aumenta su estabilidad.

Así tenemos que de la condensación del cetal dimetílico del 3-hidroxi-isovaleraldehído con los fenoles apropiados en presencia de piridina o su clorhidrato como catalizadores, se han podido obtener los 2,2-dimetil-cromenos naturales como son la Loncho carpina y el éter metílico del evodional entre otros.

Si se efectúa la reacción en presencia de piridina el producto principal es el cromeno obtenido de la ciclización del derivado monoprenilado, en tanto, que si se realiza en presencia del clorhidrato de piridina el compuesto fenólico sufre una diprenilación y ambos prenilos se ciclizan a los cromenos correspondientes, por ej.⁽¹¹⁾:



Síntesis a partir de orto-hidroxi-benzaldehídos .- Este método para obtener cromenos se efectúa por la reacción de Wittig teniendo como materias primas a los o-hidroxi-benzaldehídos y una sal de vinil-fosfonio^{(12), (13)}.



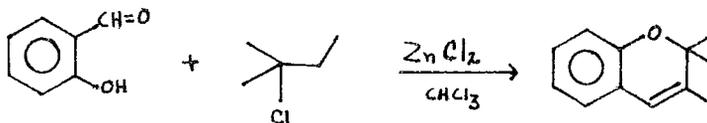
Otra reacción que es una modificación de la anterior en la cual el *o*-hidroxi-benzaldehído se condensa con un derivado dihalogenado⁽¹⁴⁾ en medio alcalino para formar la halohidrina protegida para después obtener la sal de fosfonio con trifenilfosfina, - la que en presencia de una base se cicliza.

Como base puede utilizarse metóxido de sodio, siendo alta su concentración, teniéndose una relación molar en las condiciones - óptimas de reacción de un exceso de la base con respecto a la sal de fosfonio.

El disolvente también juega un papel importante, utilizando metanol se obtienen buenos rendimientos del cromeno, pero si se u tiliza dimetil formamida ó dimetil sulfóxido⁽¹⁵⁾ la reacción se - dirige hacia la obtención de 2,3-dihidro-benzoxepina como producto principal.

Otra reacción utilizando un *o*-hidroxi-benzaldehído es la que se efectúa la hacerle reaccionar con un compuesto que contenga un carbono terciario para obtener el correspondiente 2,2-dialquil--

cromeno⁽¹⁶⁾. La reacción se efectúa en medio ácido pudiéndose utilizar como catalizadores ácido fosfórico, ácido fosfórico--ác. fluorobórico, sílica - alúmina, cloruro de zinc, trifluoruro de boro - alúmina.



Síntesis a partir de éteres propargílicos de fenoles .- En esta

ruta sintética para la obtención de cromenos se parte del éter aril-propargílico⁽¹⁷⁾, el cual sufre la ciclización por medio de una transposición de Claisen⁽¹⁸⁾ calentándolo a reflujo en presencia de dietilanilina o algún otro disolvente, utilizando atmósfera de nitrógeno.

Los éteres aril-propargílicos se obtienen en buenos rendimientos⁽¹⁹⁾ por medio de la condensación del fenol correspondiente con 3-cloro-3-metil-1-butino⁽²⁰⁾,⁽²¹⁾ y como catalizador un ácido de Lewis siendo el cloruro de zinc el que se ha utilizado más.

La ciclización del éter se efectúa por calentamiento de éste en dietilanilina, obteniéndose de esta forma el cromeno. Si se utiliza el *o*-dicloro-benceno como disolvente el rendimiento se incrementa⁽²²⁾, en cambio si se utiliza benceno ó cloroformo es necesaria la presencia de catalizadores como son el Ag BF₄ ó CF₃ CuO Ag.

Factores muy importantes que se necesitan controlar son el di

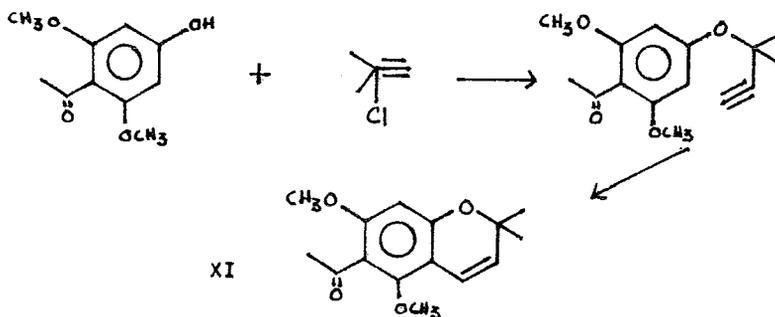
Pag. 2

Aloevodiona (VII)

2,2-dimetil-5,6,7-trimetoxi-8-acetil-cromeno

solvente y la temperatura, ya que si se utiliza por ejemplo dime-
til formamida en lugar de la acetona con el aumento correspondien-
te de temperatura, el compuesto principal que se obtiene es el
cromeno.

Por este camino se han podido sintetizar algunos cromenos -
de origen natural, por ejemplo el éter metílico del evodional -
(XI):



Síntesis a partir de 4-cromanonas y 3 ó 4-halocromanos .- En
estas dos rutas de síntesis para los cromenos se parten de
materias primas que ya contienen el heterociclo.

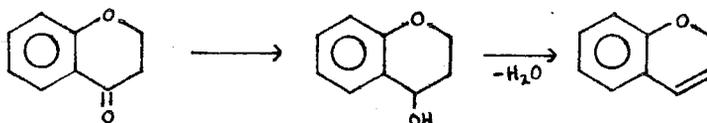
Si se parte de 4-cromanonas es necesario hacer una reducción
y después una deshidratación para obtener el cromeno.

Una de las reacciones de reducción que se ha utilizado es la
de Meerwein - Ponndorf⁽²⁴⁾, la cual se realiza en presencia de i-
sopropóxido de aluminio e isopropanol. En esta reacción la ace-
tona que se esta formando se debe ir eliminando para que el equi-
librio se desplace hacia el cromanol. Las condiciones de la --

reacción son suaves debido a que es muy específica la reducción, el cuidado que se debe tener es que el anillo aromático no contenga algún sustituyente que también pueda ser susceptible de sufrir la reducción.

La reducción se puede efectuar con hidruros metálicos⁽²⁵⁾.

La deshidratación del cromanol se puede realizar en medio ácido incluyendo el ácido p-toluen-sulfónico⁽²⁶⁾, ácido acético o con cloruro de acetilo⁽²⁷⁾. Se puede llevar a cabo por calentamiento en presencia de Al_2O_3 ó $KHSO_4$ ⁽²⁸⁾, protegiendo el grupo hidroxilo y sometiénolo a pirólisis⁽²⁹⁾ o incluso sin hacer la protección⁽²⁷⁾.

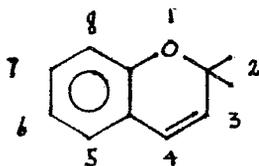


Partiendo de 3 ó 4-halocromanos sólo es necesario efectuar una reacción de deshidrohalogenación en presencia de una base para obtener el cromeno⁽³⁰⁾.

Aislamiento y síntesis de algunos cromenos

Dentro de la naturaleza existe una extensa variedad de productos naturales cuya estructura base es la de 2,2-dimetil-cromenos al igual que sus derivados saturados.

Para su nomenclatura se sigue la numeración que se indica a continuación:



Debido a que éstos compuestos tienen siete posiciones las que se pueden o no encontrar sustituidas y, a su vez los sustituyentes pueden ser de la más diversa naturaleza, es lo que les confiere el ser tan numerosos.

Generalmente para aislarlos primero se les efectúa una extracción con disolventes orgánicos: se somete a la planta, principalmente a las hojas a una deshidratación previa. Ya que se tiene seco el material se extrae con disolventes de diferente polaridad y posteriormente se evapora obteniéndose como residuo un aceite en el cual están contenidos dos diferentes compuestos.

Una vez que se tienen aislados se procede a la separación de cada uno de ellos. La separación se puede efectuar por diferentes métodos, ya sea utilizando destilación fraccionada, cristalización fraccionada o cromatografía en columna con mezclas e-

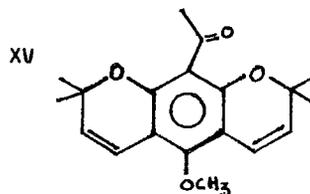
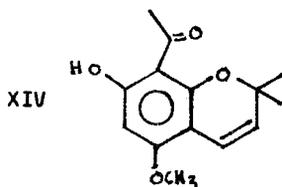
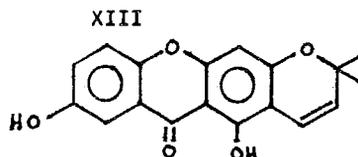
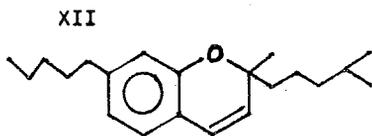
luyentes de diferente polaridad dependiendo de la naturaleza de los compuestos. Generalmente es necesario hacer una combinación de varias técnicas para poder aislar cada componente de la mezcla que se obtiene. Ya aislado el compuesto se le recristaliza o destila.

Teniendo puro el compuesto se procede a determinar su estructura, la que se realiza por medio de reacciones químicas para detectar e identificar los grupos funcionales que pueda tener y ya conociéndolos se efectúan reacciones mas específicas como son la hidrogenación catalítica, oxidaciones, formación de de ver sos derivados.

Otro análisis es el de espectroscopia de Ultravioleta, Infrarojo y mas recientemente Resonancia magnética nuclear y Masas. Con todos estos datos se puede determinar la estructura de la molécula.

Por las técnicas anteriormente indicadas se han podido identificar varios cromenos naturales aislados y algunos de ellos ya se han obtenido por síntesis.

Entre los que se han aislado están: D,L-cannabicromeno -- (XII), osajaxantona (XIII), aloevodionol (XIV), franklinona (XV), aloevodiona (VII), evodiona (VIII), de los que se describe el aislamiento y síntesis de algunos de ellos.



Aislamiento de la Evodiona (VIII)

La Evodiona fue extraída por vez primera en el año de 1946 y quienes la realizaron fueron Jones y Wright⁽³¹⁾. La extracción la hicieron de la planta perteneciente a la especie - *Evodia elleryana* que se encuentra en la región de Queensland - Stradbroke I en Australia, de esta extracción pudieron aislar - dos compuestos cuyos puntos de fusión fueron 57 ° y 82 ° res-- pectivamente.

Pero no fue hasta el año 1948 año en el que Wright pudo - dar la estructura del compuesto cuyo punto de fusión era de 57° dicha estructura correspondía a la evodiona o sea 5,7,8-trime-- toxi-6-acetil-2,2-dimetil-cromeno.

En el año de 1956 K. D. Kirby y M. D. Sutherland trabaja-- ron con las plantas que se localizan en la región de Atherton - encontrando un mayor porcentaje de evodiona en ellas.

El aislamiento lo hicieron de las hojas secas de las plantas utilizando como disolvente éter, al evaporarlo obtuvieron un residuo al que le adicionaron glicerina en exceso y lo destilaron a presión reducida. Al destilado le adicionaron agua para diluir, extrajeron con éter, obtuvieron un residuo el que fue filtrado y lavado con éter de petróleo, de esta forma separaron un compuesto con punto de fusión de 55 - 57 g.

Al producto obtenido se le tomó punto de fusión mixto con unos cristales de evodiona pura, de la que anteriormente se había aislado, no hubo abatimiento por lo que se dedujo que ambos compuestos eran el mismo.

El porcentaje de evodiona obtenida fue de 1.8 %.

Aislamiento de la Aloevodiona (VII)

La aloevodiona también es un cromeno de origen natural que se encuentra con la evodiona por lo que su aislamiento fue simultáneo, lo hicieron Jones y Wright en 1946 utilizando las hojas secas de la planta perteneciente a la familia Rutaceae, subfamilia Rutoideae perteneciente a la especie *Evodia elleryana*.

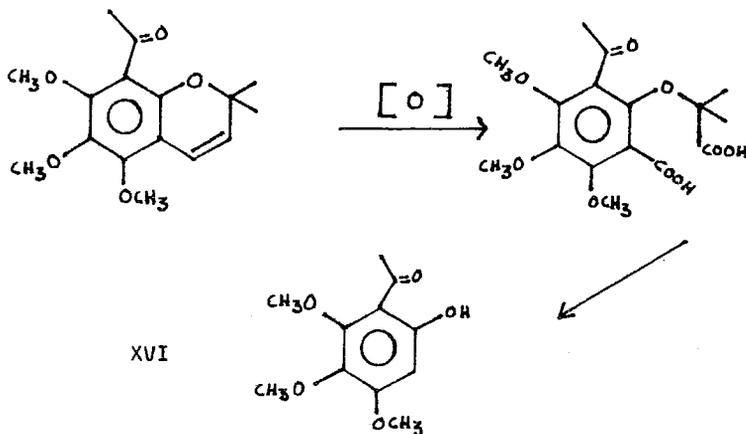
Esta planta se encuentra en la región de Queensland Stradbroke I y Atherton en Australia. De las plantas de Atherton se aisló un mayor porcentaje de la aloevodiona, esto lo hicieron K. D. Kirby y M. D. Sutherland⁽³¹⁾.

Debido a que se encuentra con la evodiona el proceso es el

mismo hasta que cristaliza la evodiona y en este paso se obtiene un filtrado al que se trato con solución diluida de hidróxido de sodio precipitando mas evodiona. Se burbujeó CO_2 al extracto alcalino y se separó un aceite, se hizo una extracción con éter, al evaporar el disolvente obtuvieron un residuo que destilaron a presión reducida; a la fracción que tuvo el punto de ebullición mas alto se le disolvió con éter de petróleo, se le hizo cromatografía en columna.

Las primeras fracciones cristalizaron al sembrarlas con -- cristales de el compuesto obtenido por Jones y Wright, tuvieron un punto de fusión de 81 °. De las fracciones extraídas con éter de petróleo cristalizó un compuesto cuyo punto de fusión fue 79.2 - 80.2 ° y al hacerlo mixto con el compuesto aislado por Jones y Wright no hubo abatimiento. El contenido de la aloevodiona fue de 0.03 %.

Para determinar la estructura se utilizo espectroscopia de Ultravioleta, se le hizo la reacción de hidrogenación catalítica obteniendo así la dihidroaloevodiona con punto de fusión de 91 - 92 °. Otras pruebas químicas que se hicieron fueron la oxidación con permanganato de potasio obteniendo el ácido dicarboxílico el que fue sometido a pirólisis y se obtuvo el compuesto -- 2,3,4-trimetoxi-6-hidroxi-acetofenona, éste fue tratado con -- 2,4-dinitro-fenilhidrazina obteniendo la hidrazona correspondiente con punto de fusión de 173 °, no hubo abatimiento al hacerlo con la hidrazona del compuesto (XVI) obtenido por síntesis⁽³²⁾.



Síntesis del D,L-Cannabicromeno (XII)

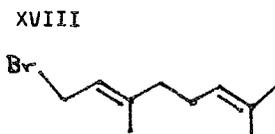
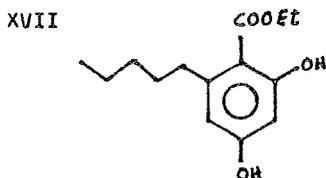
Este compuesto fue aislado del hashish, siendo el primer compuesto con la estructura de cromeno⁽³³⁾ que se encontró en él.

La síntesis de este cromeno⁽³⁴⁾ se llevó a cabo teniendo como materia prima el 6-carbetoxi-olivetol (XVII), a éste se le hizo reaccionar con una solución de Bu-Li en hexano al 15 % para formar la sal de litio, a la sal se le adicionó bromuro de geraniol (XVIII), la reacción se efectuó en benceno anhidro y calentamiento a reflujo.

Completa la reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos, por lo que fue necesario hacerle cromatografía en columna, siendo el eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en proporción de 99-1, así obtuvieron el cannabigerolato de etilo (XIX).

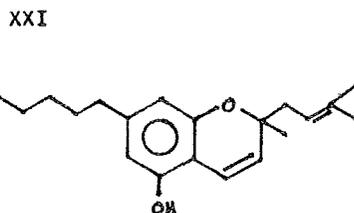
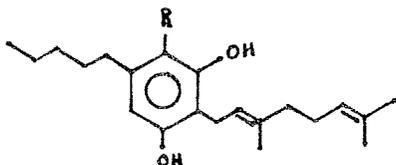
El compuesto (XIX) se hidrolizó y descarboxilo para obtener el (XX), éste a su vez se le hizo reaccionar con la 2,3-dicloro-5,6-dicloro-benzoquinona en benceno anhidro calentando a reflujo, así se obtuvo el compuesto ciclizado (XXI).

Para purificar el compuesto (XXI) fue necesario hacerle -- cromatografía en columna, obteniéndose el D,L-cannabicromeno -- (XXI) puro, se le caracterizó por sus datos espectroscópicos de Ultravioleta y Resonancia magnética nuclear.



XIX R= COO Et

XX R= H



Aislamiento y síntesis de la Osajaxantona (XIII)

La Osajaxantona fué aislada por vez primera de la Osage Crane ge⁽³⁵⁾ junto con otras dos xantonas contenidas en la corteza de la raíz. Las tres xantonas aisladas fueron: Maclura xantona (A), Osajaxantona (B) y la Alvoxanantona (C). El compuesto (B) pre--

sentó actividad de insecticida contra las termitas tropicales, - mientras que A y C fueron venenosas para pescados y tóxicas para las larvas de mosquitos.

El aislamiento se efectuó de la corteza de la raíz, la que previamente se seco y pulverizó, se trató con éter a contracorriente dejándose reposar durante 24 horas. El aceite obtenido se extrajo utilizando un aparato Soxhlet obteniéndose, después - de una semana, un residuo gomoso parcialmente cristalino, el que se separó, filtro y trituró con éter filtrándose nuevamente.

El sólido fue cristalizado utilizando una mínima cantidad - de benceno, se obtuvo una mezcla de dos compuestos. A una parte de la mezcla se le adicionó piridina caliente y agua, precipitó un complejo de piridina-meclura xantona, el cual fue hidrolizado calentándolo con una mezcla de etanol - agua .

Las aguas madres se calentaron a ebullición agregándose más agua caliente, se dejó enfriar y así se separó la osajaxantona, - la que fue recristalizada de etanol obteniéndose agujas amarillas con punto de fusión de 264-65 °. El contenido de la xantona - fue 0.02 %. Su estructura se determinó posteriormente por espectroscopía.

Este compuesto se sintetizó siguiendo una secuencia de reacciones⁽³⁶⁾. El reactivo del que se partió fue 1,3-dihidroxi--7-metoxi-xantona (XXII), se le adicionó metanol anhidro como disolvente y metóxido de sodio, hecha esta mezcla se enfrió y agregó bromuro de penilo, se calentó a reflujo. Una vez completa

la reacción se trató la mezcla obtenida para tener un residuo en el cual se observaron diferentes productos por cromatografía en capa fina, por lo que se procedió a hacer cromatografía en columna en la que se utilizó como eluyente una mezcla de benceno-éter de petróleo aumentando poco a poco la proporción de benceno, de esta forma se obtuvieron tres fracciones principales.

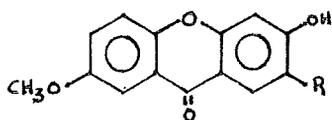
De una de las fracciones en que se utilizó como eluyente - una mezcla de cloroformo-metanol se obtuvo un sólido en forma de agujas de color amarillo con punto de fusión de 225-227 ° C correspondiendo al compuesto 2-prenil-1,3-dihidroxi-7-metoxi-xantona (XXIII) cuya estructura se determinó por datos espectroscópicos.

Al compuesto (XXIII) se le hizo reaccionar con una mezcla de ácido yodídrico-ácido acético, se calentó la mezcla de reacción, terminada ésta se observaron dos productos principales en la mezcla que se obtuvo por lo que se cromatografió en columna, la fracción eluida con la mezcla cloroformo-metanol contenía a la dihidrososajaxantona (XXIV) con punto de fusión de 299 °C.

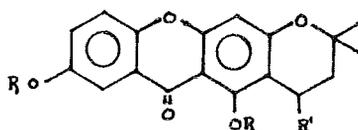
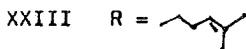
Se preparó el acetato del compuesto (XXIV) el cual es un sólido incoloro con punto de fusión de 200 ° (XXV), éste a su vez se le hizo reaccionar con N-bromo-succinimida en medio alcalino con unos cristales de peróxido de benzilo en tetracloruro de carbono, se calentó a reflujo; se obtuvo un residuo incoloro el que se disolvió en piridina, calentándose la mezcla en atmósfera de nitrógeno, al eliminar la piridina se obtuvo un aceite de color café el cual fue tratado con solución alcohólica de hi-

dróxido de potasio; de ésta reacción se obtuvo un sólido que fue necesario purificar por cromatografía en columna y correspondió a la 4'-bromo-osajaxantona (XXVI) que es un sólido amarillo - con punto de fusión de 245-247 ° C.

El compuesto (XXVI) fué tratado con ácido acético glacial y Zn en polvo reflujiéndose la mezcla de reacción, así se obtuvo un sólido que se recristalizó de metanol, el producto puro es un sólido amarillo en forma de agujas con punto de fusión de 248 -- 250 °, se le caracterizó por sus datos espectroscópicos como la osajaxantona (XXVII), se le tomó punto de fusión mixto con una muestra del compuesto natural aislada anteriormente, no hubo abajamiento por lo tanto el compuesto (XXVII) obtenido corresponde a la osajaxantona.



XXII R = H

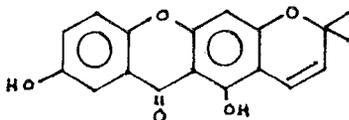


XXIV R = H R' = H

XXV R = Ac R' = H

XXVI R = H R' = Br

XXVII



Síntesis del Aloeodionol (XIV)

La síntesis de este compuesto⁽³⁷⁾ se efectuó a partir de - 2,6-dihidroxi-4-metoxi-acetofenona. El primer paso de la reacción es la formación de la sal de litio de la acetofenona, para lo cual se le hizo reaccionar con una solución de Bu-Li al 15 % en hexano utilizando como disolvente benceno. Una vez obtenida la sal se le hizo reaccionar con dimetil-bromuro de alilo - e reflujo.

Efectuada la reacción, a la mezcla obtenida se le adicionó ácido clorhídrico, se le extrajo con éter, al evaporar el disolvente se obtuvo como producto crudo una mezcla de compuestos.

Para separar los compuestos que se obtuvieron, al producto crudo se le hizo cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo. Así se obtuvo un compuesto con punto de fusión de 78 ° C, recristalizado de etanol acuoso y otro producto con punto de fusión 124 - 127 ° recristalizado de hexano.

A los compuestos obtenidos se les caracterizó por sus datos espectroscópicos de Ultravioleta, Masas y Resonancia magnética nuclear, observándose que corresponden a los cromenos de los cuales el primero es el dihidroaloeodionol y el segundo es la tetrahydrofranklinona.

Para transformarlos a los cromenos correspondientes se les hizo reaccionar con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ)

en benceno anhidro calentando a reflujo. Completa la reacción se filtró el sólido de la hidroquinona que se obtiene, se evaporó el disolvente obteniéndose el aloevodionol y la franklinona⁽³⁸⁾.

Ambos cromenos se identificaron por sus puntos de fusión y los datos espectroscópicos que presentaron.

Usos y Actividad Farmacológica

Los cromanos y cromenos como se ha mencionado anteriormente tienen siete posiciones factibles de tener diversos sustituyentes por lo que hay una gran variedad de ellos que tienen actividad farmacológica y otras aplicaciones.

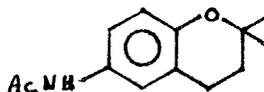
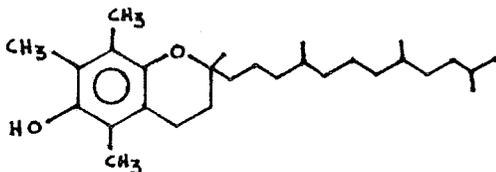
No se ha podido encontrar exactamente la relación existente entre su estructura química y la actividad farmacológica que presentan, es decir, no se puede predecir por la naturaleza de los sustituyentes en determinadas posiciones el tipo de actividad farmacológica que puedan presentar.

Algunos de éstos compuestos tienen aplicaciones no farmacológicas como son la de antioxidantes o estabilizadores.

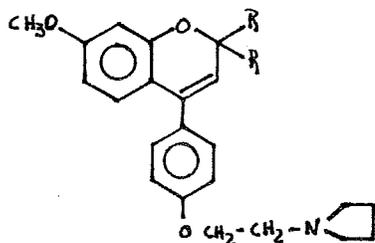
A continuación se mencionan algunos compuestos y su aplicación (39).

Vitamina E

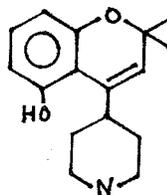
Antidepresivo,
analgésico,
antipirético



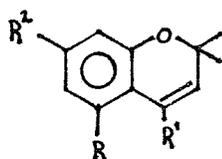
Anticonceptivo



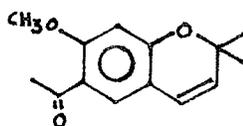
Cardiovascular e hipotensivo



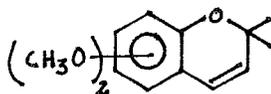
Actúa sobre el Sistema Nervioso Central



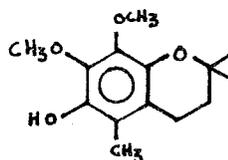
Indicador quimotaxonómico



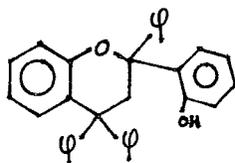
Inhibidores de crecimiento de larvas



Como antioxidante para aceites y grasas



Estabilizador de poliolefinas



PARTE TEORICA

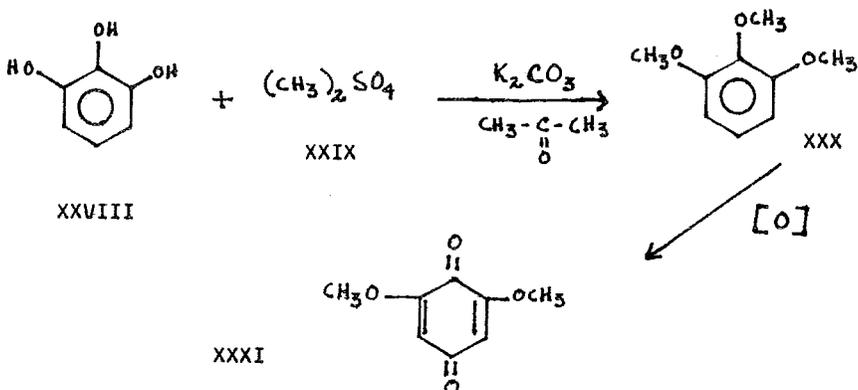
Planteamiento de la síntesis

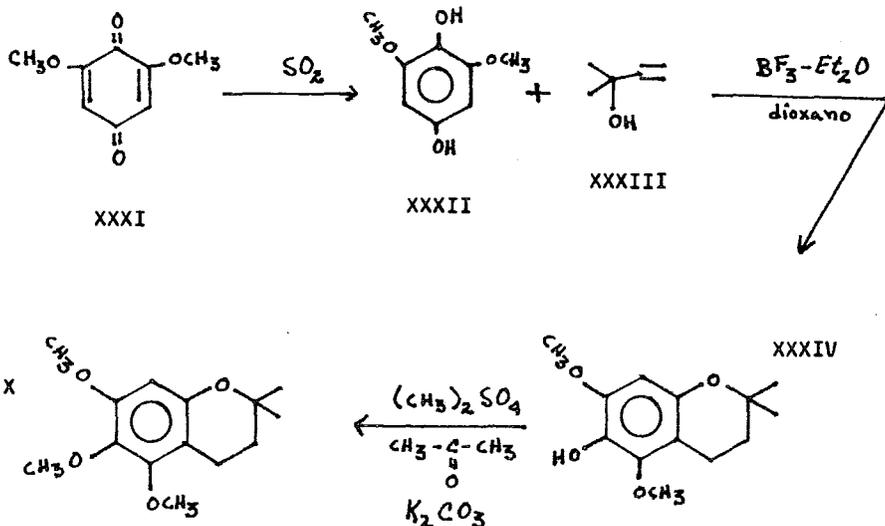
La Aloeodiona (VII) siendo un compuesto de origen natural no ha sido sintetizada, aún cuando el aloeodionol al igual que su éter metílico han sido obtenidos por síntesis parcial y su es tructura es muy semejante a la de ella.

En el presente trabajo se obtuvo el 2,2-dimetil-5,6,7-trime toxi-cromano (X) el cual es un intermediario para obtener la - aloeodiona.

Para la obtención del cromano se siguió una secuencia de - reacciones que relativamente ha sido poco utilizada en la obten- ción de éste tipo de compuestos.

La ruta de síntesis que se propuso y siguió es la que a con- tinuación se describe:





Se escogió una ruta de síntesis en la cual las materias primas fueran accesibles, como es el caso del pirogalol (XXVIII), sulfato de metilo (XXIX), ácido nítrico para la reacción de oxidación, bisulfito de sodio y ácido sulfúrico para generar el SO_2 para efectuar la reacción de reducción de la quinona (XXXI), el alcohol 3-hidroxi-3-metil-1-buteno (XXXIII) al igual que el complejo eterato trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 - \text{Et}_2\text{O}$).

Las reacciones que se efectuaron al igual que las condiciones en que se realizaron tuvieron como base datos informados en la literatura, ya que se buscaba un buen rendimiento en cada paso debido a que en la ciclización para la obtención del cromano el rendimiento es bajo, no porque la reacción no se efectúe, sino que se debe a la obtención de una mezcla de compuestos que presentan dificultad en su separación, ya que su estructura es -

muy semejante por lo que se dificulta la separación de cada uno de ellos.

Debido a que la aloevodiona tiene en su estructura tres grupos metoxilo se partió de una materia prima cuya estructura permitiera obtenerlos en las posiciones apropiadas, para esto se utilizo el pirogalol o sea el 1,2,3-trihidroxi-benceno que además es un reactivo de fácil acceso.

Siendo el pirogalol un compuesto que se puede oxidar fácilmente, antes de hacerle reaccionar con el sulfato de metilo para obtener su derivado metilado, se le hizo cromatografía en capa fina para verificar su pureza, siendo la mezcla eluyente benceno metanol (50 - 50 %), así se comprobó su pureza por lo que no fue necesario recristalizarlo, su punto de fusión fue el reportado en la literatura.

La reacción de metilación⁽⁴⁰⁾ se efectuó con sulfato de metilo en medio alcalino, utilizando un disolvente anhidro para evitar productos de oxidación del pirogalol. El producto que se obtuvo se recristalizó obteniéndose así un sólido en forma de agujas brillantes cuyo punto de fusión coincide con el informado en la literatura. El rendimiento de la reacción es bastante alto casi cuantitativo, siempre que el disolvente se encuentre -- anhidro.

El espectro de IR presentó bandas a 2900 cm^{-1} de C - H aromático, en 1650 cm^{-1} bandas pequeñas de sobretono características de la sustitución aromática 1,2,3, en 1250 y 1000 cm^{-1}

bandas que indican la presencia de los grupos metoxilo - O CH₃.

En RMN presentó en 3.9 ppm una señal simple que integró para 9 H que corresponden a los hidrógenos de los tres grupos metoxilo de las posiciones 1,2 y 3 del anillo aromático, en 6.7 - ppm señal múltiple que integra para 2H ó sea los aromáticos de las posiciones 4 y 6, en 7 ppm señal múltiple que integró para 1H correspondiente al hidrógeno de la posición 5.

El 1,2,3-trimetoxi-benceno (XXX) ya recristalizado se sometió a una reacción de oxidación⁽⁴¹⁾ con ácido nítrico a una determinada concentración para obtener la quinona 2,6-dimetoxi---benzoquinona (XXXI) utilizando como disolvente etanol.

El rendimiento en esta reacción no es muy bueno debido a que se obtiene como subproducto de la reacción un compuesto nitrado, lo que hace disminuir el porcentaje del compuesto oxidado. Sólo estos dos compuestos, ambos sólidos de color amarillo, se obtienen como productos de la reacción, lo cual se ve por cromatografía en capa fina con la mezcla eluyente benceno-metanol (85 - 15 %) siendo el compuesto nitrado menos polar que el trimetoxibenceno (XXX).

La benzoquinona es muy insoluble en los disolventes orgánicos mas comunes desde el n-hexano al metanol, lográndose disolver en dimetil formamida (DMF) ó dimetil sulfóxido (DMSO), por lo que su recristalización es difícil tan sólo se procedió a lavarla con cloroformo y benceno en los que el compuesto nitrado es muy soluble, así se eliminó dejando pura a la benzoquinona -

Por medio del punto de fusión y sus datos espectroscópicos se caracterizó al compuesto (XXXI).

El espectro de IR presentó una banda aguda en 1660 cm^{-1} correspondiente al $\text{C}=\text{O}$ que además es característica de 1,4-quinona, en 1220 y 1110 cm^{-1} bandas correspondientes a $-\text{OCH}_3$ de los grupos metoxilo que se encuentran en las posiciones 2 y 6, no presentó bandas de aromaticidad.

En RMN presentó una señal simple en 3.25 ppm que integró para 2H que corresponden a los hidrógenos de las posiciones 3 y 5, en 3.86 ppm un triplete que integró para 6H correspondientes a los hidrógenos de los metoxilos de las posiciones 2 y 6.

Una vez purificada la benzoquinona se le suspendió en agua para someterla a la reacción de reducción⁽⁴²⁾ por medio del burbujeo de SO_2 en la solución acuosa.

El rendimiento de la reacción es bueno, la 2,6-dimetoxihidroquinona (XXXII) que se obtuvo fue de alta pureza lo que se verificó por cromatografía en capa fina con la mezcla eluyente benceno-metanol (70-30 %) y su punto de fusión.

La hidroquinona (XXXII) anteriormente obtenida estaba en condiciones para continuar con la siguiente reacción pero aún así se le recristalizó, ya que es un compuesto con baja estabilidad a las condiciones ambientales debido a su estructura química y rápidamente se descompone dando diferentes productos de oxidación los que pueden interferir en la siguiente reacción.

A la hidroquinona ya recristalizada se le tomó punto de fusión y caracterizó por sus datos espectroscópicos.

El IR presentó una banda ancha e intensa en 3300 cm^{-1} característica de los OH, en la región $2000 - 1750\text{ cm}^{-1}$ una banda pequeña correspondiente al sobretono de un anillo aromático tetrasustituído en 1,2,3,5, en 1220 y 1115 cm^{-1} bandas intensas que indican la presencia de C - O - C correspondientes a los grupos metoxilos de las posiciones 2 y 6.

En RMN presentó señales en: 2.55 ppm una señal ancha - que integró para 1H correspondiente al -OH de la posición uno, en 3.75 ppm una señal simple que integró para 6H que corresponden a los hidrógenos de los metoxilos de las posiciones 2 y 6, - en 6.1 ppm una señal simple que integró para 2H correspondientes a los hidrógenos aromáticos de las posiciones 3 y 5, en 8.6 ppm una señal simple que integró para 1H correspondiendo al - OH de la posición cuatro, las señales de 2.55 y 8.6 ppm desaparecieron al hacer el intercambio con D_2O .

La formación del benzopirano (XXXIV) se obtuvo por la ciclización⁽⁴³⁾ de la hidroquinona (XXXII), la que se hizo reaccionar con 3-hidroxi-3-metil-1-buteno (XXXIII) en presencia de un ácido de Lewis como catalizador de la reacción, el que se utilizó fué el complejo eterato trifluoruro de boro ($BF_3 - Et_2O$) y así obtener la C-prenilación del compuesto (XXXII).

Esta reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno para evitar reacciones de oxidación ya que la hidroquinona es muy susceptible

tible de sufrir estas reacciones con el oxígeno del medio ambiente dada su estructura, por lo que también el disolvente utilizado fue dioxano anhidro.

El compuesto prenilado no se pudo aislar debido a que el medio es ácido por lo que tiende a ciclizarse rápidamente e impide su aislamiento.

La reacción se efectuó en condiciones suaves al principio y después se calentó un poco para acelerarla, el curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Aún cuando las condiciones de reacción no fueron drásticas se obtuvo una mezcla compleja de productos que fueron difíciles de separar debido a que su estructura debe ser muy similar, entre los que se encuentra el compuesto prenilado sin ciclizarse; por cromatografía en capa fina con la mezcla eluyente de benceno - acetona (90-10 %) se apreció un producto en mayor porcentaje al que se le identificó como el cromano (XXXIV).

El producto crudo obtenido fué un aceite muy viscoso de color violeta, se le hizo cromatografía en columna y aún así las fracciones recolectadas contenían varios compuestos pues la polaridad de éstos es muy semejante.

El procedimiento por el cual se pudo aislar el compuesto ciclizado (XXXIV) fue por cromatografía en capa fina preparativa, una pequeña cantidad cristalizó de la mezcla de reacción, siendo un sólido blanco cristalino al que se le tomó punto de fusión y caracterizó por sus datos espectroscópicos.

El IR presentó una banda ancha e intensa en 3400 cm^{-1} que esta acorde al grupo -OH de la posición 6, en 2960 cm^{-1} una banda intensa del C-H aromático y en forma de un hombro de la anterior en 2929 cm^{-1} correspondiente a los metilenos de las posiciones 3 y 4, en 1250 cm^{-1} una banda ancha correspondiente a C-O-C de los grupos metoxilo.

En RMN presentó una señal simple en 1.3 ppm que integró para 6H que están acordes con los metilos de la posición 2, en 1.75 ppm una señal triple que integró para 2H correspondiente al metileno de la posición 3, en 2.66 ppm una señal triple que integró para 2H por lo que corresponde al metileno de la posición 4, en 3.83 ppm una señal doble que integró para 6H correspondientes a los grupos metoxilo de las posiciones 5 y 7, en 5.1 ppm una señal simple que integró para 1H que esta acorde al -OH de la posición 6 y desapareció al hacer intercambio con D_2O , en 6.13 ppm una señal simple que integró para 1H correspondiente al hidrógeno aromático de la posición 8.

La purificación del pirano fue el paso de la secuencia de reacciones que tuvo mayor dificultad debido a los diversos compuestos que se obtuvieron entre los que se encuentran productos de polimerización ya que el medio de la reacción es ácido y el alcohol (XXXIII) tiene un enlace no saturado al igual que el compuesto prenilado por lo que son susceptibles de polimerizar y esto es lo que produce el aceite viscoso como producto crudo al mismo tiempo que disminuye el rendimiento.

Habiendo efectuado la purificación del benzopirano (XXXIV)

y caracterizado, se le hizo reaccionar con sulfato de metilo en medio alcalino utilizando un disolvente anhidro para metilar el grupo hidroxilo de la posición seis y así obtener el compuesto (X).

El rendimiento en esta reacción es bastante alto, el producto obtenido es de alta pureza pues por cromatografía en capa fina se observó un sólo producto de la reacción.

A éste compuesto se le pudo caracterizar por medio de sus datos espectroscópicos.

El IR presentó las mismas bandas que el compuesto (XXXIV) excepto la banda de 3400 cm^{-1} lo que indicó que el grupo -OH ya no se encuentra libre sino formando el éter metílico correspondiente.

En RMN presentó una señal simple en 1.33 ppm que integró para 6H correspondientes a los metilos de la posición 2, en 1.63 ppm una señal triple que integró para 2H por lo que corresponden al metileno de la posición tres, en 2.53 ppm una señal triple que integró para 2H y corresponde al metileno de la posición cuatro o sea el bencílico, en 3.71 ppm una señal doble que integró para 9H correspondiente a los grupos metoxilo de las posiciones 5,6 y 7; en 6.0 ppm una señal simple que integró para 1H o sea el hidrógeno aromático de la posición ocho.

PARTE EXPERIMENTAL

1,2,3-TRIMETOXI-BENCENO (XXX)

En un matraz de 500 ml con dos bocas y provisto de un refrigerante con una trampa para cloruro de calcio, se colocaron -- 12.63 g (0.100 moles) de pirogalol, se adicionaron 300 ml aproximadamente de acetona anhidra* agitándose hasta la disolu-- ción total del sólido. Efectuada la disolución se adicionaron 41.6 g (0.300 moles) de carbonato de potasio (previamente secado a 95 ° C durante tres horas), enseguida se agregó el sulfato de metilo (no fué necesario destilarlo) 43.96 g - (33 ml = 0.348 moles) por medio de un embudo de adición gota a gota, se calentó a reflujo agitándose magnéticamente.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla de benceno - metanol - (80 - 20 %). Una vez que la reacción terminó se filtró la - mezcla de reacción para eliminar la sal inorgánica, lavándola varias veces con acetona anhidra para disolver el producto orgáni- co que pudiera estar ocluido en el sólido.

Se evaporó el disolvente en rotavapor y precipitó un sólido amarillento al que se le adicionaron 20 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5 % para eliminar los residuos de sulfato - de metilo y parte del compuesto fenólico que no reaccionó.

Se filtró el sólido y lavó con abundante agua destilada has

ta que el agua de lavado no tuvo pH alcalino. Se seco el compuesto. El sólido obtenido se recristalizó de n-hexano obteniéndose un compuesto blanco en forma de agujas brillantes.

Punto de fusión: 41.5 °C

Rendimiento: 95 %

IR : pastilla

2900 cm^{-1} banda intensa (C - H aromático)

1850 - 2000 cm^{-1} bandas pequeñas (sobretono, sustitución aromática 1,2,3)

1250, 1000 cm^{-1} bandas intensas (C - O - C, de los grupos metoxilo)

RMN : 60 Mc, disolvente CDCl_3 , TMS

3.9 ppm: s, 9H (grupos metoxilo de las posiciones 1,2 y 3 del anillo aromático)

6.7 ppm: m, 2H (hidrógenos aromáticos de 2 y 4)

7.0 ppm: m, 1H (hidrógeno aromático de la posición 5)

* La acetona anhidra se obtuvo refluendo la que se encuentra comercialmente con permanganato de potasio y después se destiló, nuevamente se le reflujo con carbonato de potasio anhidro, se destiló e inmediatamente se le utilizó en la reacción.

2,6-DIMETOXI-BENZOQUINONA (XXXI)

En un matraz de 250 ml con dos bocas y provisto de refrigerante, se colocaron 5.0 g (0. 0297 moles) de 1,2,3-trimetoxi-benceno recristalizado con 25 ml de etanol para su disolución, disuelto el sólido se empezó a adicionar, con embudo de adición, 25 ml de una solución de ácido nítrico - agua (1:2).

Se agitó la reacción magnéticamente, se empezó a calentar suavemente, así permaneció durante cuarenta minutos aproximadamente, en este momento la reacción se hizo muy exotérmica precipitando un sólido amarillo, se dejó de calentar dejándose sólo con agitación.

La reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se filtró el sólido amarillo dejándose secar. A una parte del compuesto que se obtuvo se le disolvió en dimetil sulfóxido, ya que es casi insoluble en otros disolventes, se le hizo cromatografía en capa fina eluyéndose en una mezcla de benceno-metanol (90 - 10 %) se observaron dos productos, uno de ellos en mayor proporción que es muy polar y el de menor proporción que es menos polar que la materia prima.

Debido a que el compuesto polar es casi insoluble en los disolventes más comunes mientras que el subproducto es muy soluble en benceno y cloroformo, para purificar el producto principal, se suspendió todo el sólido en benceno con un poco de cloroformo agitándose durante media hora calentando un poco para aumentar su solubilidad. Se filtró el sólido lavándolo con disolvente -

dejando de esta forma puro al sólido amarillo.

El compuesto soluble en benceno es un sólido de color amarillo pálido que tuvo un punto de fusión de 95-96 ° C, probablemente es un derivado nitrado.

El sólido que se obtuvo de color amarillo intenso es la benzoquinona (XXXI) caracterizada por espectroscopía y punto de fusión.

Punto de fusión: 263 ° C
Rendimiento: 51 - 65 %

IR : pastilla

1660 cm^{-1} banda aguda (C = O, característica de las benzoquinonas 1,4)
1220, 1110 cm^{-1} banda intensa (C - O - C, correspondiente a los metoxilos de las posiciones dos y seis)

No hubo bandas de indicaran aromaticidad.

RMN : 60 Mc, disolvente CDCl_3 + DMSO, TMS

3.25 ppm: s, 2H (hidrógenos de las posiciones 3 y 5)

3.86 ppm: t, 6H (hidrógenos de los metoxilos de las posiciones dos y seis)

2,6-DIMETOXI-HIDROQUINONA (XXXII)

En un matraz redondo de 250 ml con dos bocas provisto de un refrigerante para reflujo, se colocaron 4.041 g (0.024 moles) del compuesto (XXXI), se adicionó agua destilada suficiente para suspenderlo, se calentó suavemente.

Enseguida se empezó a burbujear el SO_2^* en la solución acuosa, el calentamiento aumentó hasta que empezó a reflujar; el paso de SO_2 no se suspendió, a medida que la reacción de reducción avanzaba disminuía la cantidad del sólido de color amarillo intenso, es decir, el compuesto (XXXI) y aumentaba la cantidad de un sólido de color amarillo pálido en forma de agujas.

Completa la reacción, lo que se observó por la desaparición del compuesto (XXXI), se dejó enfriar la reacción filtrándose el precipitado, el que fué lavado con un poco de agua destilada quedando unas agujas de color blanco ligeramente amarillas. Se dejó secar el producto, tuvo un punto de fusión de 161-63 °C.

A este sólido se le hizo cromatografía en capa fina eluyéndose en una mezcla de benceno-metanol (70-30 %), observándose una pequeña impureza por lo que se recrystalizó. De las aguas madres se recuperó mas producto.

La recrystalización se hizo con n-hexano saturado previamente con SO_2 para evitar la oxidación del compuesto, así se eliminó la impureza obteniéndose un sólido en forma de agujas de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 164 - 165 ° C

Rendimiento: 85 - 98 %

IR : pastilla

3300 cm^{-1} banda ancha e intensa (-OH de las posiciones uno y cuatro)

2950 cm^{-1} banda intensa (C - H aromático)

2000 - 1750 cm^{-1} banda pequeña de sobretono (anillo aromático tetrasustituído en 1,2,3,5)

1220,1115 cm^{-1} bandas intensas (C - O - C, de los grupos metoxilo de las posiciones dos y seis)

RMN : 60 Mc, disolvente CDCl_3 + DMSO, TMS

2. 55 ppm: señal ancha, 1H desapareció al intercambiar con D_2O (-OH de la posición cuatro)

3. 75 ppm: s, 6H (hidrógenos de los metoxilos de las posiciones dos y seis)

6. 1 ppm: s, 2H (hidrógenos aromáticos de las posiciones tres y cinco)

8. 6 ppm: señal ancha, 1H desapareció al intercambiar con D_2O (-OH de la posición uno)

* La corriente de SO_2 se generó adicionando una solución concentrada de ácido sulfúrico, por medio de un embudo de adición, a bisulfito de sodio (sólido) contenido en un matraz, agitando magnéticamente.

2,2-DIMETIL-5,7-DIMETOXI-6-HIDROXI-CROMANO (XXXIV)

En un matraz redondo de 50 ml con tres bocas provisto de refrigerante para reflujo, con trampa para cloruro de calcio, una conexión para atmósfera de nitrógeno* y un septum, se colocaron 1.37 g (8. 062 mmoles) de la hidroquinona (XXXII) adicionándose 12 ml de dioxano anhidro** necesarios para su disolución, enseguida se adicionó el complejo*** eterati trifluoruro de boro ($BF_3 \cdot Et_2O$) 1.1 ml (8. 716 mmoles), la reacción se agito magnéticamente, se procedió a agregar el 3-hidroxi-3-metil-1-buteno (XXXIII), 0. 83 ml (8. 088 mmoles) por medio de una jeringa conectada al septum de tal forma que la adición se completó en veinte minutos.

La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente en atmósfera inerte, la solución tomo una coloración naranja claro, se dejó en estas condiciones suaves durante cuatro horas, después se calentó a reflujo durante una hora produciéndose un cambio en la coloración de la solución de naranja a violeta.

Para seguir el curso de la ciclización se hizo cromatografía en capa fina con mezcla eluyente de benceno-acetona (90-10 %) - observándose varios productos, sin embargo, había materia prima sin reaccionar por lo que se adicionaron 0.5 ml del alcohol alílico. Al reaccionar aproximadamente el 90 % del compuesto (XXXII) se suspendió la reacción debido a que había varios productos nuevos.

Se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido debido a que el pH de la solución estaba muy ácido y el dioxano es muy soluble en agua; ya neutra se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose como residuo un aceite muy viscoso de color violeta muy oscuro.

Al aceite se le hizo cromatografía en columna para purificar los productos obtenidos en el aceite. La columna se empacó con Sílica Gel en hexano, primero se eluyó con hexano 100 % y - después con mezcla de hexano-benceno (98-2 %) hasta llegar a la proporción de (80-20 %).

Las fracciones obtenidas contenían varios productos ya que éstos tienen polaridad muy semejante y no se podían separar.

De las fracciones que se obtuvieron cristalizó un sólido blanco en forma de agujas que tuvieron un punto de fusión de 105 - 106 ° C. Se recrystalizó de n-hexano.

Punto de fusión: 105. 5 - 106. 5 ° C
Se obtuvieron: 105 mg

Quedó producto contaminado que no se pudo purificar por este método, se hizo por cromatografía en capa fina preparativa eluyéndose en una mezcla de benceno-acetona (95-5 %).

IR : película

3400 cm^{-1} banda ancha e intensa (-OH de la posición 6)
2960 cm^{-1} banda intensa (C - H aromático)

2920 cm^{-1} banda intensa sobrepuesta a la anterior
(C - H alifática)

1250 cm^{-1} banda intensa (C - O - C, de los grupos
metoxilo)

RMN : 60 Mc, disolvente CDCl_3 , TMS

1.3 ppm: s, 6H (hidrógenos de los metilos de la posición dos)

1.75 ppm: t, 2H (hidrógenos del metileno de la posición tres)

2.66 ppm: t, 2H (hidrógenos del metileno bencílico)

3.83 ppm: d, 6H (hidrógenos de los metoxilos 5 y 7)

5.1 ppm : señal ancha, 1H (-OH de la posición 6, desapareció al intercambiar con D_2O)

6.13 ppm: s, 1H (hidrógeno aromático de la posición ocho)

* Se paso una corriente de nitrógeno a través del sistema para evitar que el compuesto (XXXI) se oxidara con el oxígeno del medio ambiente. El gas antes de entrar al sistema pasó por una trampa de pirogalol, una con ácido sulfúrico concentrado, la última contenía un agente desecante, de esta forma se evitó que el gas tuviera trazas de humedad.

** El dioxano anhidro se obtuvo destilando el que se encuentra en el comercio, reflujiéndolo con sodio metálico, se destiló hasta el momento en que se utilizó.

*** La adición del complejo se realizó con cuidado, pues se descompone rápidamente reaccionando violentamente con la humedad.

2,2-DIMETIL-5,6,7-TRIMETOXI-CROMANO (X)

En un matraz redondo de 25 ml provisto de un refrigerante - para reflujo, se colocaron 50 mg (0. 209 mmoles) del cromano - (XXXIV) adicionándose 10 ml aproximadamente de acetona anhidra * con agitación magnética para la disolución, enseguida se agregaron 37. 7 mg de carbonato de potasio anhidro (previamente se cado a 95 °C durante dos horas), después se adicionó el sulfato de metilo 0. 026 g (0. 03 ml = 0. 5 mmoles) sin destilar. - Se dejó agitando a temperatura ambiente durante una hora.

La reacción se calentó a reflujo, se siguió el curso por cromatografía en capa fina eluyéndola en una mezcla de benceno-acetona (90-10 %), así se observó el termino de la metilación ya - que en la placa sólo reveló un compuesto menos polar que la materia prima.

Se filtró el sólido de la sal inorgánica lavándose con acetona anhidra para eliminar residuos del producto orgánico que pudieran quedar ocluidos. Se evaporó el disolvente quedando un aceite amarillento que no cristalizó.

Rendimiento: 98 %

IR : película

2970 cm^{-1} banda intensa (C - H aromático)

2925 cm^{-1} banda intensa (C - H alifático de los metil--
los y metilenos)

1100, 1050 cm^{-1} bandas intensas (C - O - C, de los grupos metoxilo de las posiciones 5, 6 y 7)

RMN : 60 Mc, disolvente CDCl_3 , TMS

- 1. 33 ppm: s, 6H (hidrógenos de los metilos de la posición dos)
- 1. 63 ppm: t, 2H (hidrógenos del metileno de la posición tres)
- 2. 53 ppm: t, 2H (hidrógenos del metileno bencílico o sea el de la posición cuatro)
- 3, 71 ppm: d, 9H (hidrógenos de los grupos metoxilo - de las posiciones 5, 6 y 7)
- 6. 0 ppm: s, 1H (hidrógeno aromático de la posición ocho)

* La acetona anhidra se obtuvo igual que la utilizada en la reacción de metilación del pirogalol.

CONCLUSIONES

Se puede concluir por los resultados obtenidos que la síntesis seguida para la obtención del cromano fue satisfactoria da--das las características que presenta.

Las reacciones que se efectuaron en general tuvieron un - buen rendimiento.

Se llegó al objetivo, pues se efectuó la síntesis total del 2,2-dimetil-5,6,7-trimetoxi-cromano, el cual es un compuesto que no está informado en la literatura y, es un intermediario para - obtener la Aloevodiona la que ha sido aislada pero no se ha efec-tuado su síntesis aún cuando de algunos cromanos y cromenos muy semejantes están informadas sus síntesis parciales.

La obtención del cromano sólo tienen dificultad en el paso de la ciclización debido a que se obtienen diferentes productos tanto de prenilación así como de polimerización por el medio áci-do en que se efectuó, pero, se puede aislar por cromatografía en capa fina.

El compuesto obtenido además de la importancia que tiene - desde el punto de vista de síntesis, es interesante debido a que se ha encontrado actividad farmacológica de inhibidores del crecimiento de larvas de algunos insectos de cromenos que tienen en su estructura grupos metoxilo como sustituyentes en el anillo ar-omático al igual que el cromano que se sintetizó y por tanto -

probablemente se probará si presenta alguna actividad farmacológica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kirby, K. D. and Sutherland, M. D.
Aust. J. Chem. 9 411-15 (1956).
- 2.- CA 50 12 038 a
- 3.- Smith, L. I. and Ruoff, P. M.
J. Amer. Chem. Soc. 62 145-8 (1940).
- 4.- Smith, L. I. et al.
J. Org. Chem. 4 358-62 (1939).
- 5.- CA 41 5 903 c CA 35 7 977^{1,2}
CA 41 2 447 b CA 86 155 455 b
CA 78 16 079 d CA 41 P 1 713 d
CA 46 P 7 120 h CA 69 77 054 c
- 6.- Rindfuz, R. E., Ginnings, P. M. and Harnack, V. L.
J. Amer. Chem. Soc. 42 157-65 (1920).
CA 41 3 460 a
- 7.- Jain, A. C., Khanna, V. K. and Seeshadri, T. R.
Tetrahedron 25 2787-93 (1969).
- 8.- Cardillo, G., Cricchio, R. and Merlini, L.
Tetrahedron 24 4825-31 (1968).
Tetrahedron 27 1875-83 (1971).
- 9.- Bandaranayake, W. M., Crombie, L. and Whiting, D. A.
J. Chem. Soc. (C) 811-16 (1971).
- 10.- Bandaranayake, W. M., Crombie, L. and Whiting, D. A.
Chem. Commun. 970-91 (1969).
- 11.- Donnelly, W. J. G. and Shannon, P. V. R.
J. Chem. Soc. 25-30 (1972).
- 12.- Schweizer, E. E., Wehman, A. T. and Meeder, D. N.
J. Org. Chem. 38 (8) 1583-88 (1973).
- 13.- Schweizer, E. E.
J. Amer. Chem. Soc. 86 2744 (1964).

- 14.- Schweitzer, E. E., Minami, T. and Crouse, D. M.
J. Org. Chem. 36 (26) 4028-32 (1971).
- 15.- Schweitzer, E. E., Berninger, C. L. et al.
J. Org. Chem. 34 (1) 207-212 (1969).
- 16.- CA 56 P 3 460 hi
- 17.- Merlini, L.
Adv. Heterocycl. Chem. 18 159-98 (1975).
- 18.- Zsindely, J. and Schmid, M.
Helv. Chim. Acta 51 1510 (1968).
- 19.- Hlubucek, J., Ritchie, E. and Taylor, W. C.
Aust. J. Chem. 24 2347-54 (1971).
Tetrahedron Letters (17) 1369-70 (1969).
- 20.- Mukerjee, S. K., Sarkar, S. C. and Seshadri, T. R.
Tetrahedron 25 1063-69 (1969).
- 21.- Nickl, J.
Chem. Ber. 91 1372 (1958).
- 22.- Harfenist, M. and Thom, E.
J. Org. Chem. 37 841 (1972).
- 23.- V. Koch-Pomeranz, et al.
Helv. Chim. Acta 56 2981 (1973).
CA 69 P 96 471 c
- 24.- March, J.
Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and
Structure
Pag. 680
McGraw-Hill Kogakusha, Ltd.
Tokyo (1968).
- 25.- Wolfrom, M. L. et al.
J. Org. Chem. 32 1058 (1967).
- 26.- Ref. 25 y 17.
- 27.- Bruckner, N. I. and Bauld, N. L.
J. Org. Chem. 37 2359 (1972).

- 28.- Mowat, D. and Murray, R. D. M.
Tetrahedron 29 2943 (1973).
- 29.- Ref. 27.
- 30.- Ref. 17.
- 31.- CA 41 1 391 i
Ref. 1.
- 32.- Baker, W.
J. Chem. Soc. 662 (1941).
- 33.- Claussen, V. and Korte, F.
Tetrahedron 22 1477 (1966).
- 34.- Ref. 8.
- 35.- Wolfrom, M. L., Dickey, E. E. and McWain, P. et al.
J. Org. Chem. 29 689 (1964).
Gottlieb, O. R. et al.
Tetrahedron 24 1601-10 (1968).
- 36.- Ref. 7.
- 37.- Ref. 8.
- 38.- Ref. 8.
Jefferson, A., Moore, I. and Sheinmann.
J. Chem. Soc. (C) 151-4 (1967).
- 39.- CA 41 P 1 713 d CA 77 P 5 343 p
CA 69 P 96 471 c CA 90 186 725 b
CA 76 P 54 455 z CA 57 P 11 170 e
CA 84 69 640 k CA 56 P 6 172 f
CA 76 P 153 604 u
- 40.- Ullmann.
Ann. 327 116 (1903).
- 41.- Bargellini, G. e Zoras, S. M.
Gazz. Chim. Ital. 64 192 (1934).
Graebe e Hass.
Ann. 340 237 (1905).
Will.
Ber. 21 608 (1888).

Bull. Soc. Chim. France (12), 4680 (1972).

Chapman, E., Perkin, A. G. and Robinson, R.

J. Chem. Soc. 3015 (1927).

42.- Ref. 41.

43.- Dayal, R.

Indian J. Chem. Sect. B 14B (8), 612-13 (1976).

Jain, A. C. et al.

Synth. Commun. 6 (2), 147-66 (1976).

Machanda, V. P. et al.

Curr. Sci. 45 (9), 322-4 (1976).