



201 00573  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE CIS-6, 6, 9-  
TRIMETIL 6a, 7, 8, 10a-TETRAHIDRO-6H-  
DIBENZO (b, d) PIRAN-2-OL, ANALOGO  
DEL  $\Delta^9$ -TETRAHIDROCANNABINOL.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
(QUIMICA ORGANICA)

**P R E S E N T A I**

**Q. I. FRANCISCO JAVIER PEREZ FLORES**

México, D. F.

1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

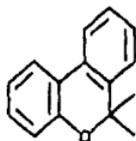
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## INDICE

1.- INTRODUCCION	1
2.- ESTRATEGIA SINTETICA	8
3.- RESULTADOS Y DISCUSION	12
PREPARACION DE ETHERS.	
METALACION Y ADICION AL COMPUESTO CARBONILICO	
$\alpha, \beta$ -INSATURADO.	
REACCIONES DE DESPROTECCION.	
PROPOSICION DE UN MECANISMO.	
4.- CONCLUSIONES	38
5.- PARTE EXPERIMENTAL	39
6.- ESPECTROS	53
7.- BIBLIOGRAFIA	67

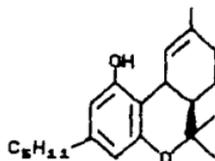
## I. INTRODUCCION

Recientemente se ha incrementado el estudio sobre la síntesis del sistema 6H-DIBENZO(b,d)PIRANO [1]. Este sistema tricclico es



[1]

muy importante, ya que se encuentra presente en algunos productos naturales principalmente en los componentes del *Cannabis sativa* cuyo compuesto más activo es el  $\Delta^9$ -8a,10a-trans-tetrahidrocannabinol [2]<sup>1</sup>, ( $\Delta^9$ -THC). Esta



[2]

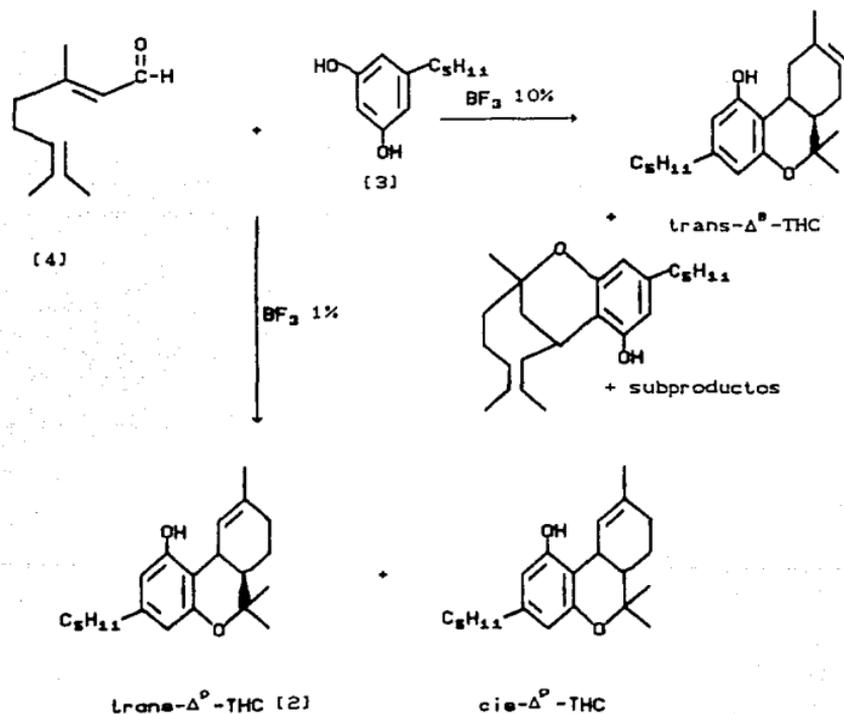
sustancia presenta propiedades psicotrópicas bien conocidas. Actualmente la importancia de estos sistemas tricclicos, se ha visto incrementada, ya que presentan otras propiedades biológicas diferentes a las antes mencionadas, como es su potencial terapéutico en el tratamiento del glaucoma, así mismo se ha utilizado en contra de náuseas en pacientes tratados de cáncer con quimioterapia<sup>2</sup>

Los primeros métodos de síntesis empleados para este sistema lo constituyó la condensación de fenoles apropiados con citral. El problema principal que presentaron estos métodos fue la poca

selectividad de la reacción, la cual condujo a un gran número de productos y las dificultades inherentes a este hecho como son: La separación, purificación y por supuesto bajo rendimiento del producto deseado.

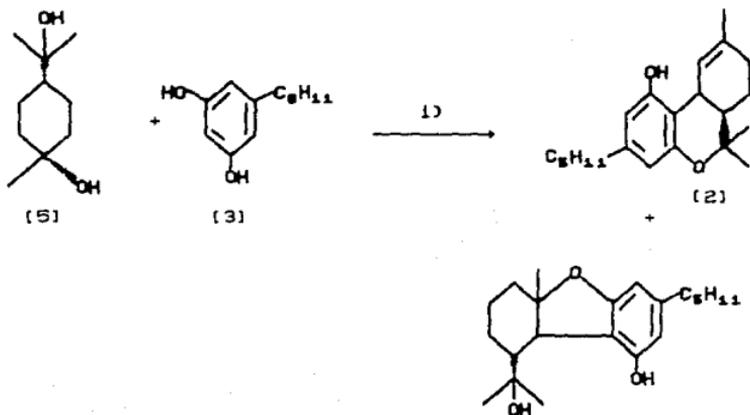
Estas síntesis fueron orientadas particularmente hacia el  $\Delta^9$ -THC e isómeros por su importancia biológica.

Así por ejemplo la condensación del olivetol [3] con el citral [4], con diferentes concentraciones de trifluoruro de boro condujo a varios subproductos y el  $\Delta^9$ -THC [2] en bajo rendimiento (20%)<sup>3,4</sup> (esquema 1).



esquema 1

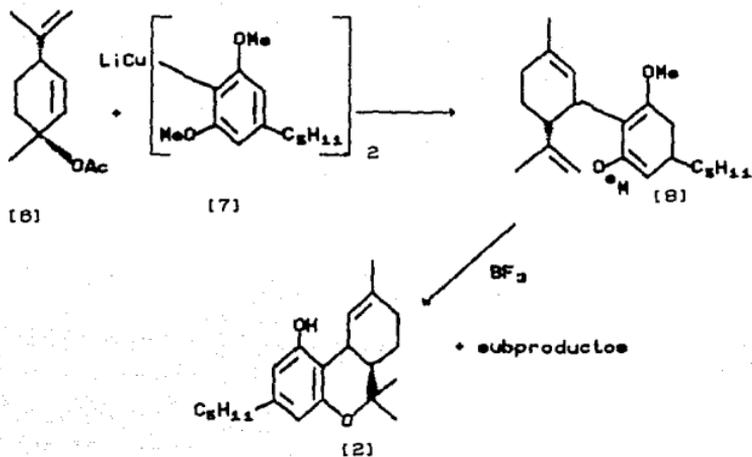
Posteriormente se reportó otra síntesis<sup>5</sup>, que involucra el diol cíclico [5], compuesto ya más elaborado que se condensa con olivetol [3], utilizando como catalizador diferentes ácidos de Lewis. El catalizador que mejor resultado dió fué el cloruro de zinc, utilizando como disolvente cloruro de metileno, el rendimiento fue del 17% más subproductos (esquema 2).



esquema 2

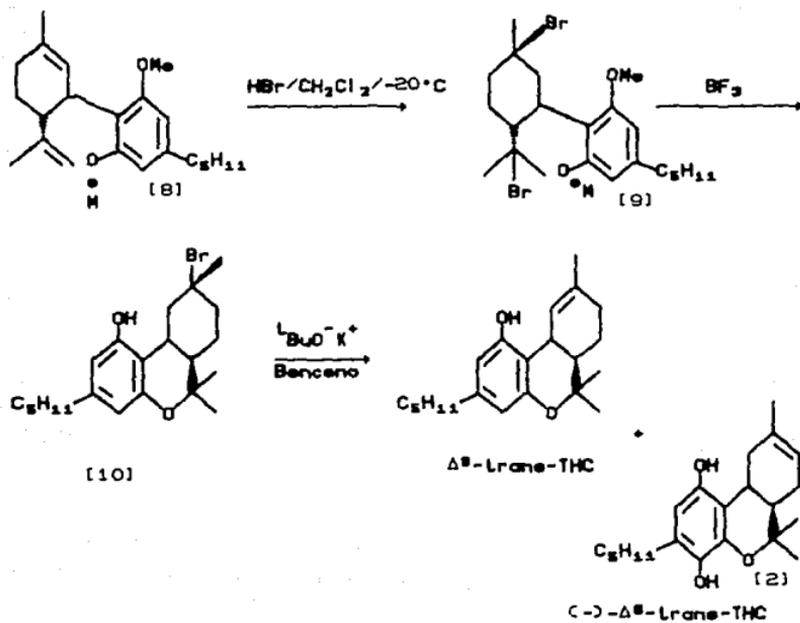
1)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; 2) APTS; 3)  $\text{ZnCl}_2$ ; 4)  $\text{ZnBr}_2$ ; 5) resina de intercambio iónico; 6)  $\text{SnCl}_4$ .

Tratando de evitar al máximo la formación de productos indeseables y obtener compuestos ópticamente activos, se utilizó el monoterpeno acetato de [1S,4R] p-menta-2,8-dien-1-ilo [6] y el cuprato del dieter del olivetol [7], que dió como producto el (-)trans cannabidiol dimetil eter [8], este a su vez se trató con trifluoruro de boro, para desproteger los grupos hidroxilo y efectuar la ciclización. Se obtuvo el  $\Delta^9$ -THC [2] en bajo rendimiento, debido a que se encontró mezclado con otros productos (Esquema 3).



esquema 3

Para eliminar este problema, los mismos investigadores procedieron a proteger los dobles enlaces del trans-cannabidiol dimetil éter [8] con bromuro de hidrógeno en cloruro de metileno a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; el producto obtenido fué el derivado dibromado [9] que al ser tratado con trifluoruro de boro, se formó el derivado bromado cíclico [10], que a su vez al ser tratado con terbutóxido de potasio en benceno dió el (-)  $\Delta^9$ -THC [2] contaminado con con el  $\Delta^8$ -THC. El rendimiento fué del 75% en base al compuesto [8] (esquema 4).

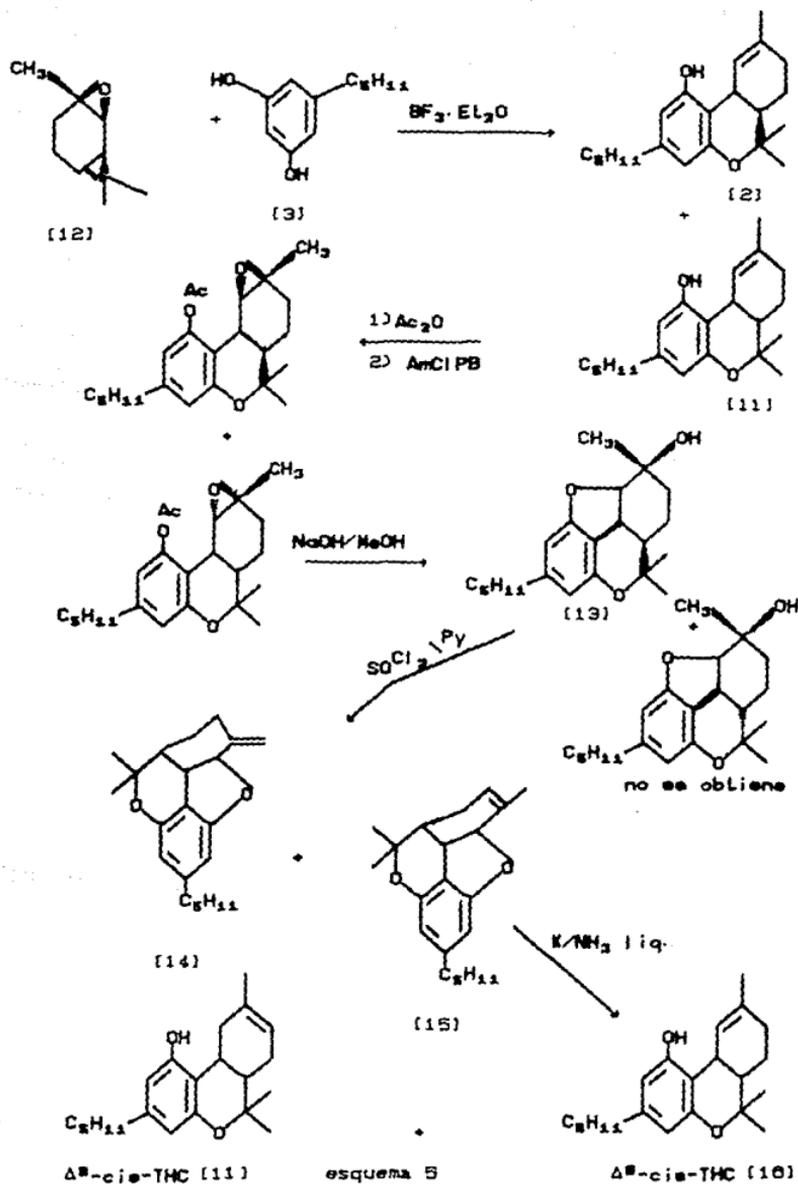


esquema 4

Otra síntesis reportada, es la obtención del isómero cis[11]'. Esta síntesis en particular requiere de la separación del isómero cis del trans, mediante reacciones químicas como se describe a continuación:

La primera parte consiste en hacer reaccionar el (+) trans-óxido de 2-careno [12] con olivetol [3], utilizando como catalizador trifluoruro de boro, obteniéndose los isómeros cis [11] y trans [2]  $\Delta^P$ -THC contaminados con otros productos. Se separaron los isómeros cis [11] y trans [2]. Una vez puros, se acetilaron y posteriormente se trataron con ácido meta-cloroperbenzóico para dar los correspondientes oxiranos, estos a su vez se trataron con metanol e hidróxido de sodio, para hidrolizar el ester, efectuar la ciclización que da como resultado un anillo de dihidrofurano (13). Esta reacción fué selectiva solo para el isómero cis por lo que permite efectuar la separación por cromatografía más fácilmente. El producto resultante se trató con cloruro de tionilo en piridina, se obtuvieron los alquenos exo [14] y endo [15] en una relación de 1:1 respectivamente. Posteriormente los alquenos [14] y [15] se trataron con potasio en amoniaco líquido para efectuar ruptura selectiva, el producto fué el isómero (+)- $\Delta^P$ -cis-THC en un rendimiento del 0.7% en base compuesto [13]. Además se obtiene el isómero (+)- $\Delta^B$ -cis-THC [16]. (esquema 5)

El objetivo del presente trabajo lo constituye la síntesis del sistema DIBENZO[b,d]PIRANO empleando un método sencillo y corto de tan solo tres pasos que puede ser considerado un método alternativo con ventajas a los anteriormente descritos.



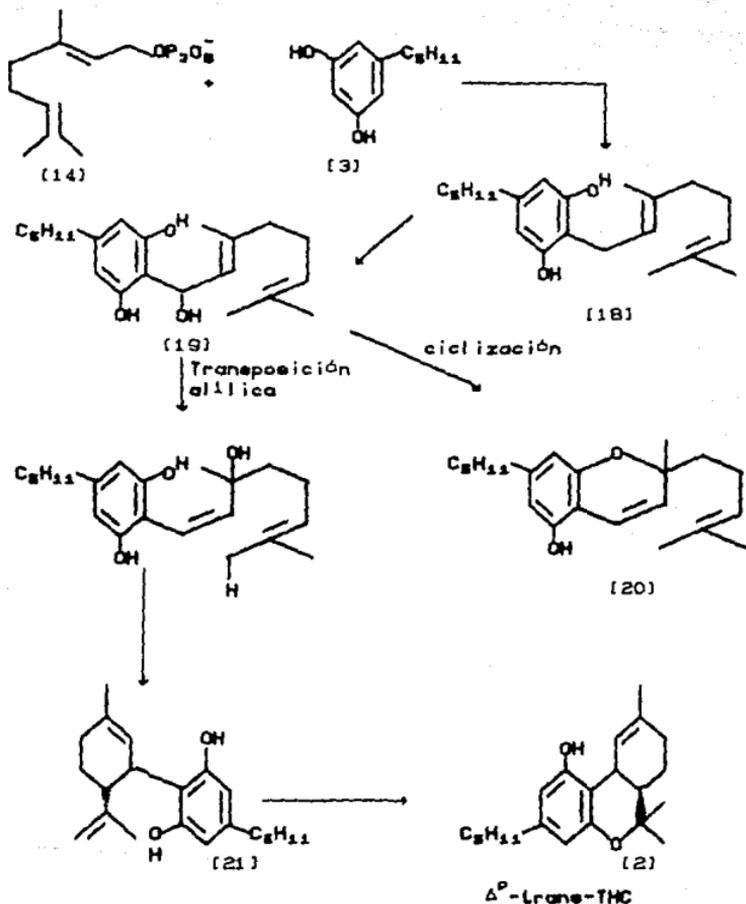
## 2. ESTRATEGIA SINTETICA

En la sección anterior se mencionaron algunas de las síntesis reportadas para cannabinoles y como se podrá observar, son síntesis que involucran muchos pasos, en algunas se parte de materias primas muy complicadas y se obtienen subproductos muy difíciles de separar.

Antes de proponer la ruta sintética a seguir, es conveniente mencionar la biogénesis propuesta para la obtención de los cannabinoles<sup>1</sup>, ya que se tratará de simular un paso de la biogénesis propuesta para estos sistemas.

En el primer paso se propone la condensación del pirofosfato de geranilo [17] con olivetol [3] para dar el cannabigerol [18]. (esquema 8). Se propone que este compuesto sufra una oxidación bencílica para dar el alcohol [19], el cual no ha sido aislado de *Cannabis sativa*, pero se considera como un intermediario no aislable. Este alcohol [19], puede sufrir dos posibles transformaciones:

1. La ciclización y eliminación de agua para producir el cannabícromeno [20] que también es un componente que posee propiedades biológicas bien conocidas.
2. O bien la transposición alílica del alcohol y posteriormente su ciclización con los dobles enlaces para producir el cannabidiol [21], que posteriormente en una segunda ciclización generaría el  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol [2]. (esquema 8)



esquema B

Como se podrá observar, es fundamental para un esquema sintético aislar e identificar los alcoholes de estructura general correspondientes a (19), para posteriormente tratar de dirigir la reacción; ya sea hacia el sistema tricíclico ó hacia la formación de un *cromeno*.

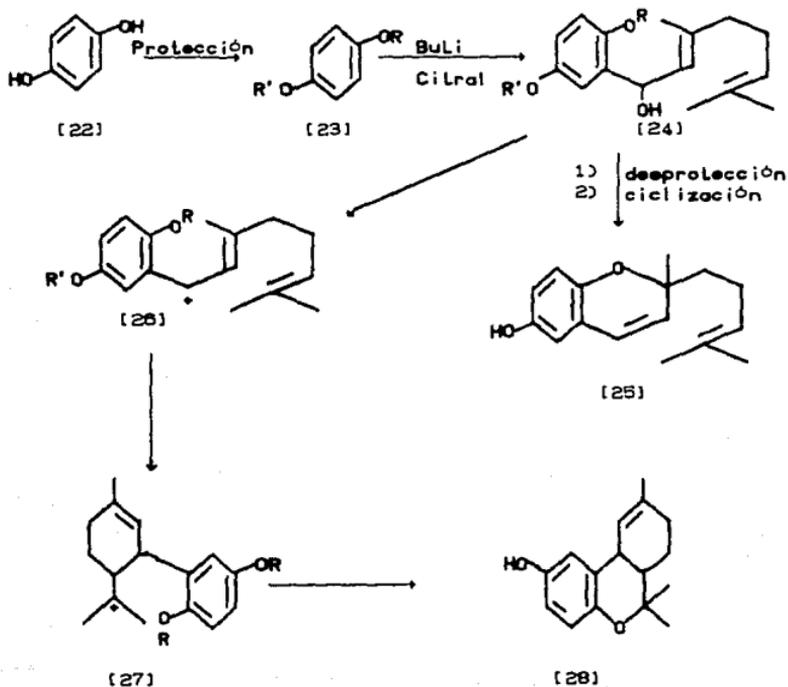
Como ya se mencionó el objetivo del presente trabajo, es

proponer un método sintético del sistema DIBENZO(b,d)PIRANO en tres pasos, empleando un sistema simplificado y variando la posición del grupo hidroxilo en el sistema, esto con el fin de llevar a cabo pruebas farmacológicas de los productos además analizar la reactividad de las sales de litio formadas de algunos compuestos aromáticos hacia compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados diferentes al citral.

La ruta sintética que se propone es la siguiente:

1. El compuesto aromático que se utilizará en la síntesis, será la hidroquinona [22] que se protegerá adecuadamente con un grupo protector que sea estable en medio básico. Para esto en la literatura se cuenta con una gran variedad de grupos protectores de los cuales se utilizarán algunos para determinar cual es el más adecuado en términos de rendimiento y comportamiento en las reacciones siguientes.
2. Una vez que se tenga la hidroquinona debidamente protegida [23], se llevará a cabo la reacción de metalación en el anillo aromático y la adición de este al compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (citral) para obtener el correspondiente alcohol [24]. Aislar el alcohol [24] es uno de los objetivos principales del presente trabajo, ya que hasta la fecha no se han logrado aislar ya sea en los *Cannabis sativa* o en las síntesis propuestas para estos compuestos. (Nota: El alcohol [24] sería el análogo del alcohol [19] pero protegido en los grupos hidroxilo del anillo aromático).
3. Una vez que se tenga el alcohol [24], este se someterá a reacciones de ciclización con diferentes catalizadores. Variando las condiciones experimentales, esta reacción nos debe permitir efectuar la reacción de ciclización por dos diferentes caminos:
  - a) Llevar a cabo la desprotección del hidroxilo y la posterior ciclización con pérdida de agua para dar el cromeno [25], lo cual implicaría que la velocidad de desprotección del hidroxilo fuera mayor que la velocidad de formación del carbocatión. Esta reacción se ha llevado a cabo previamente con el olivetol para dar el cannabicromeno [20], sin aislar el alcohol correspondiente.
  - b) O en el otro caso, generar primero el carbocatión [26] para llevar a cabo la ciclización con el doble enlace de la cadena

lateral, formandose el anillo de seis miembros [27], posteriormente a que los grupos hidroxilo se desprotejan y se lleve a cabo una segunda ciclización para dar el sistema tricíclico [28]. En este caso, la velocidad de formación del carbocatión debe ser mayor que la velocidad de desprotección. (Esquema 7).



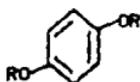
esquema 7

Este camino constituye básicamente el objetivo de nuestro trabajo pues nos llevaría a la formación del sistema DIBENZO(b,d)PIRANO.

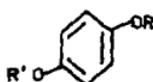
### 3. RESULTADOS Y DISCUSION

#### 1. PREPARACION DE ETERES.

En función del esquema sintético general propuesto en la sección anterior, [esquema 7] el primer paso de nuestra síntesis consiste en proteger los grupos hidroxilo de la hidroquinona mediante la formación de éteres. Los éteres serán simétricos [29] ó no simétricos [30].

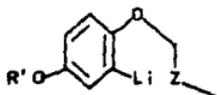


[29]



[30]

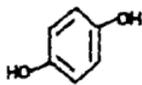
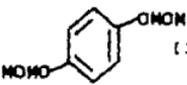
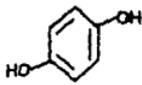
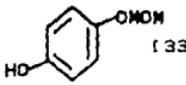
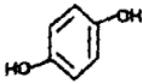
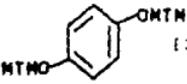
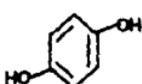
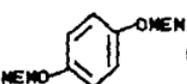
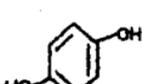
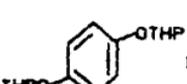
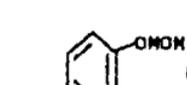
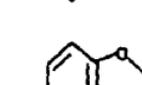
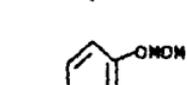
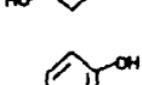
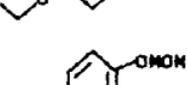
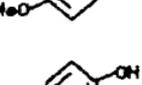
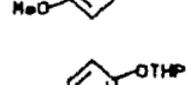
Los requisitos que deben tener estos éteres es que el grupo protector no solamente sea estable en medio básico, sino que además induzca las reacciones de metalación, mediante la formación de un complejo que permita darle mayor estabilidad a la sal de litio [31] formada<sup>9</sup>.



[31]

Con base en este argumento, lo primero que se realizó fue la preparación de diferentes éteres de la hidroquinona, protegiendola con Metilo (Me); Metoximetilen (MOM); Metoxietilenoximetilen (MEMO); Metiltiometil (MTMD) y 2-Tetrahidropiraniilo (THP). Estos derivados se obtienen a partir de la sal de sodio de la hidroquinona y el derivado halogenado del grupo protector correspondiente<sup>10</sup>, a excepción del derivado metilado que se adquiere comercialmente. Los éteres de tetrahidropiraniilo se obtiene a partir de la reacción de la hidroquinona y dihidropirano (DHP) en medio ácido<sup>11</sup>. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1 PREPARACION DE ETERES

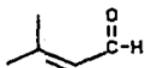
Materia prima	reactivo	producto	rendimiento (%)
	2.4 Eq. MOMCl	 [32]	97
	1.2 Eq. MOMCl	 [33]	59
	2.4 Eq. MTMCl	 [34]	95
	2.4 Eq. MEMCl	 [35]	88
	Exceso DHP	 [36]	89
	1.2 Eq. MEMCl	 [37]	87
	1.2 Eq. MOMCl	 [38]	98
	1.2 Eq. MOMCl	 [39]	80
	2 Eq. DHP	 [40]	95

Como se podrá observar, los rendimientos de los productos obtenidos son excelentes, a excepción de segundo producto [33], esto quizás es debido a que es difícil controlar la monoprotección ya que si se le agrega más reactivo, se obtiene derivado diprotectado [32] y si se le agrega una cantidad equimolar del reactivo, se recupera hidroquinona sin reaccionar.

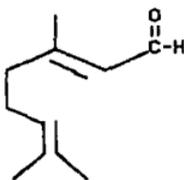
## 2. METALACION Y ADICION AL COMPUESTO CARBONILICO $\alpha,\beta$ -INSATURADO.

Los éteres preparados se hicieron reaccionar con butil-litio (BuLi), en éter anhidro a temperatura ambiente, los tiempos de reacción se tomaron con base en la formación de un precipitado coloreado, el cual se supuso que era la sal de litio. Los resultados del tiempo de reacción están resumidos en la Tabla 2.

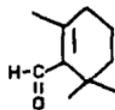
El éter que se escogió inicialmente, por su estabilidad mostrada para la adición de su sal de litio a los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, fué el derivado diprotectado (MOM) [32]. Los compuestos carbonílicos que se eligieron fueron: 3-metil-2-butenal [41], citral [42] y ciclocitral [43].



[41]



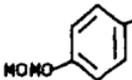
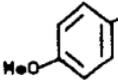
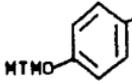
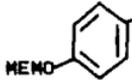
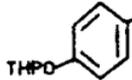
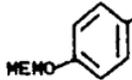
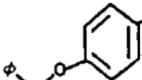
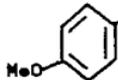
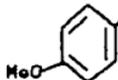
[42]

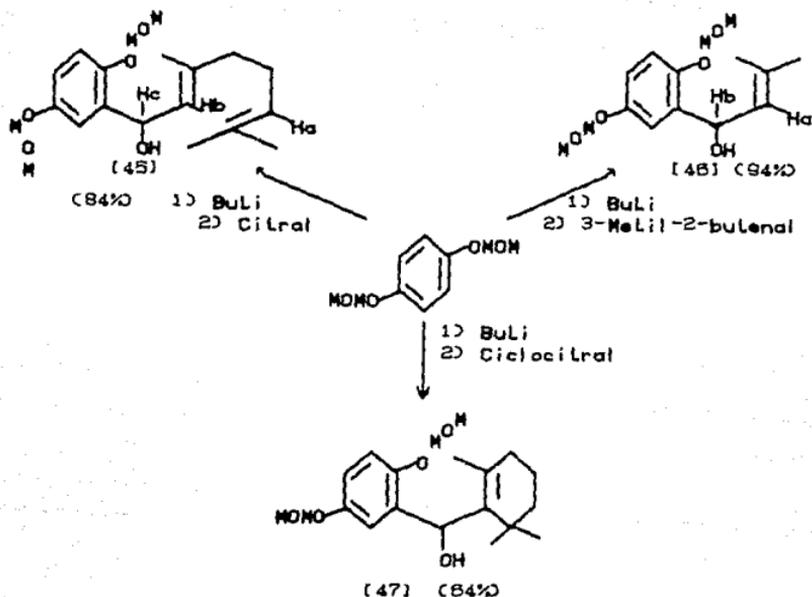


[43]

Los productos obtenidos fueron los alcoholes bencílicos correspondientes formados por la adición de la sal de litio al grupo carbonilo correspondiente. (Esquema 8)

TABLA 2 PREPARACION DE SALES DE LITIO

Materia prima	Tiempo	Coloración
 [ 32 ]	0.5 hrs	naranja
 [ 44 ]	24 hrs	no reaccionó
 [ 34 ]	0.5 hrs	café claro
 [ 35 ]	24 hrs	no reaccionó
 [ 36 ]	1 hr	amarillo
 [ 37 ]	1 hr	crema
 [ 38 ]	1 hr	naranja-roja
 [ 39 ]	1 hr	crema
 [ 40 ]	1 hr	amarillo



esquema 8

El alcohol (45) se caracterizó mediante sus constantes espectrocópicas. En IR mediante la asignación de la banda que aparece en  $3598\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al OH, en  $1665$ ,  $1644$ ,  $1607$  y  $1493\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración  $\text{C}=\text{C}$  y en  $1191$ ,  $1192$ ,  $1078$  y  $1004\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la banda de vibración  $\text{C}-\text{O}$ . En RMP se asignaron las siguientes señales: En  $1.55$  y  $1.85$  ppm. dos señales simples que integran para seis protones correspondientes a dos metilos vinílicos de la cadena lateral;  $1.75$  ppm. señal doble con  $J = 1\text{ Hz}$ . que integra para tres protones correspondiente al metilo vinílico acoplado con el proton Hb vinílico;  $2.05$  ppm. señal múltiple que integra para cuatro protones correspondiente a dos metilenos alílicos;  $2.1$  ppm. señal ancha que integra para un protón y que desaparece con agua deuterada correspondiente al protón del alcohol;  $3.45$  ppm. señal simple que integra para seis protones correspondiente a dos grupos metoxilo del grupo protector;  $5.07$  y  $5.13$  ppm. señales simples que integran para

cinco protones correspondientes a los metilenos del grupo protector y además la señal en 5.13 ppm presenta un ensanchamiento debido a la presencia del protón vinílico Ha; 5.15 ppm. señal doble cuarteto que integra para un protón correspondiente al protón vinílico Hb con  $J = 9$  Hz. y  $J = 1$  Hz. señal doble que integra para un protón en 5.8 ppm correspondiente al protón Hc base del alcohol y una señal múltiple que integra para tres protones en 8.95 ppm. correspondiente a los protones aromáticos (espectro 1).

Para el alcohol (46) sus señales espectroscópicas fueron las siguientes: En IR presentó las bandas en  $3500\text{ cm}^{-1}$  asignada al O-H bandas de vibración en 1605, 1579 y 1492 correspondientes a C=C, y en 1152, 1077, y 1008 a la vibración C-O. En RMP presenta las siguientes señales: En 1.72 1.75 ppm. dos señales dobles que integran para seis protones con  $J = 1$  Hz. correspondientes a dos metilos vinílicos acoplados con el protón Ha; en 2.55 ppm. señal ancha que integra para un protón y que desaparece con agua deuterada asignada para el protón del alcohol; en 3.45 ppm. señal simple que integra para seis protones correspondiente a dos grupos metoxilo del grupo protector; dos señales simples que integran para dos protones cada una asignadas a los metilenos del grupo protector en 5.07 5.12 ppm. respectivamente; en 5.35 ppm señal doble cuarteto que integra para un protón con  $J = 9$  Hz. y  $J = 1$  Hz. correspondiente al protón vinílico Ha; señal doble que integra para un protón con  $J = 9$  Hz. en 5.8 ppm. correspondiente al protón Hb base del alcohol y señal múltiple que integra para tres protones correspondiente a los protones aromáticos (espectro 2). Las señales anteriores se comprueban al efectuar un experimento de doble resonancia magnética protónica que consiste en irradiar la señal en 1.75 ppm. que corresponde a los protones de los metilos y la señal en 5.35 ppm. se convirtió en doblete con  $J = 9$  Hz. Esto indica que el protón Ha se encuentra acoplado con los protones de los metilos y al irradiar estos cesó el acoplamiento y se convirtió en un sistema AB (figura 1).

Finalmente para el alcohol (47) su espectro de IR presentó una banda característica para OH en  $3550\text{ cm}^{-1}$  bandas en 1620, 1580, y  $1480\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al enlace C=C y en 1150, 1080, y 1000

$\text{cm}^{-1}$  bandas características para el enlace C-O. En RMP presentó las siguientes señales: 0.95, 1.28 y 1.90 ppm. tres señales simples que integran para nueve protones correspondiente dos metilos alifáticos y un vinílico; señal ancha que integra para cuatro protones en 1.5 ppm. correspondiente a los metilenos alifáticos; señal múltiple en 2.05 ppm. que integra para dos protones correspondiente al metileno alílico; dos señales simples en 3.10 y 3.15 ppm. que integran para seis protones correspondientes a los dos metoxilos del grupo protector; señal ancha que integra para un protón en 3.3 ppm. correspondiente al protón del alcohol; dos señales simples que integran para cuatro protones en 4.75 4.85 ppm. correspondientes a los dos metilenos del grupo protector; 5.85 ppm. señal simple que integra para un protón correspondiente al protón base del alcohol; finalmente tenemos señales múltiples que integran para tres protones correspondientes a los protones aromáticos. (espectro 3).

Los espectros de masas se discutirán con más detalle al final de este apartado.

Para los demás éteres solamente se le adicionó citral obteniéndose los alcoholes correspondientes. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 3 donde solo se muestra el desplazamiento químico del protón vinílico vecino al oxhidrilo y el protón base del alcohol, el resto de sus constantes espectroscópicas se encuentran completamente descritas en la parte experimental.

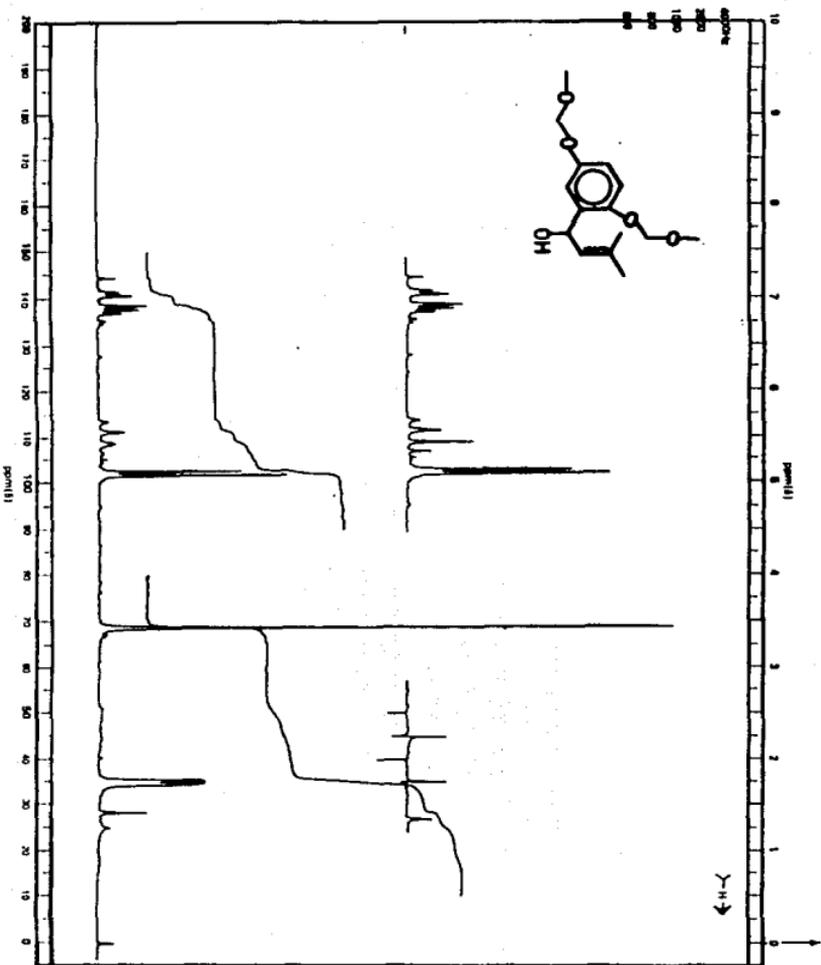
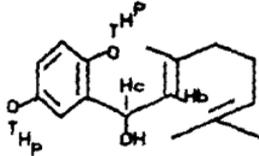
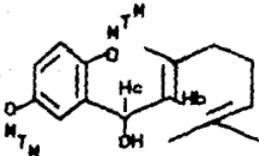
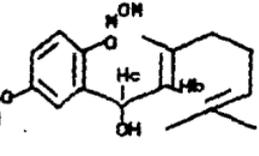
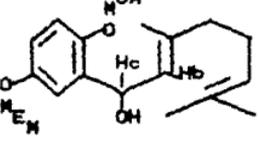
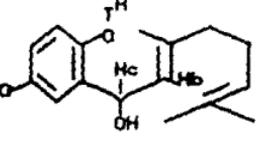
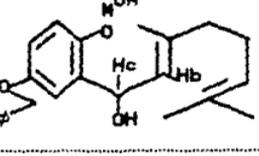


Figura No. 1

TABLA 3 OBTENCIÓN DE ALCOHOLES

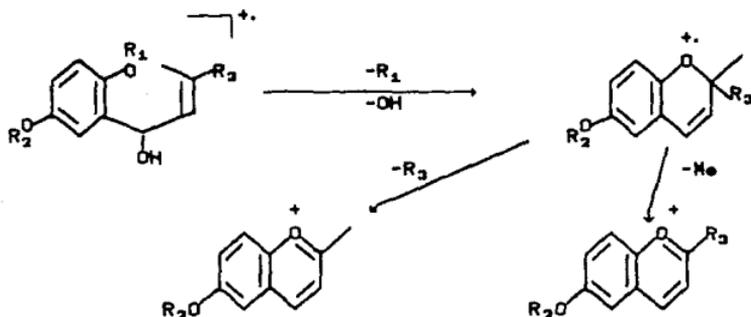
Alcohol	Rendimiento (%)	Caracterización
	90	5.70(1Hb, dq, J = 9 y 1 Hz) 5.45(1Hc, d, J = 9 Hz) En benceno (D <sub>8</sub> ). [48]
	17	5.40(1Hb, dq, J = 9 y 1 Hz) 5.45(1Hc, d, J = 9 Hz) En CDCl <sub>3</sub> [49]
	87	5.40(1Hb, dq, J = 9 y 1 Hz) 5.65(1Hc, d, J = 9 Hz) En CDCl <sub>3</sub> [50]
	15	5.56(1Hb, dq, J = 9 y 1 Hz) 5.56(1Hc, d, J = 9 Hz) En benceno (D <sub>8</sub> ) [51]
	71	5.70(1Hb, dq, J = 9 y 1 Hz) 5.90(1Hc, d, J = 9 Hz) En benceno (D <sub>8</sub> ) [52]
	—	Mezcla de productos observada por cromatografía en capa fina.

Un hecho importante acerca de los alcoholes obtenidos, es que presentan en espectrometría de masas un patrón de fragmentación muy característico, la excepción a este patrón es el alcohol protegido con el grupo protector MTM [49].

El patrón de fragmentación característico para los alcoholes es el siguiente:

1. Ión molecular (con intensidad relativa muy variable).
2. Pérdida del grupo protector y ciclización con eliminación del grupo hidroxilo del alcohol bencílico.
3. Fragmentación en el carbono más sustituido.

Estas observaciones se presentan en el (Esquema 9).



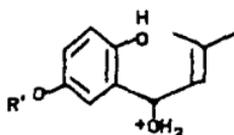
Esquema 9

De los resultados mostrados en la tabla anterior, podemos observar que los mejores rendimientos para la preparación de los alcoholes correspondientes al citral, fueron obtenidos cuando se utilizó el THP y el MOM como grupos protectores, tanto en el caso de los simétricos [45] y [48], como los no simétricos [50] y [52]. En vista de lo anterior, se seleccionó a estos dos grupos para continuar la secuencia de reacciones planteadas en el esquema general y que eventualmente nos llevará al sistema DIBENZO(b,d)PIRANO.

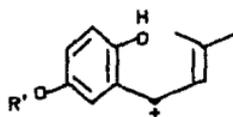
### 3. REACCIONES DE DESPROTECCION.

En el apartado anterior, se describió la obtención de los alcoholes bencílicos con tres compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados diferentes. La principal diferencia de estos

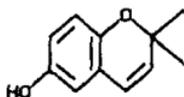
compuestos entre si, lo constituye el número de dobles enlaces presentes en la molécula. En el caso de los alcoholes [46] y [47] solo tienen un doble enlace, a diferencia del alcohol [45] (Página 18) que tiene otro adicional. Dada la naturaleza de los grupos protectores, la reacción de desprotección será necesario llevarla a cabo en medio ácido. Es de suponerse entonces, que la presencia de un doble enlace adicional como en el caso del alcohol [45], cambien su comportamiento con respecto a los alcoholes [46] y [47]. Esto es: cabe esperar que en el caso de los alcoholes [46] y [47], con el tratamiento ácido, ocurra la reacción de ciclización inmediatamente después de ocurrir la desprotección para dar origen a los cromenos correspondientes [53] y [54] no importando aparentemente si esta reacción ocurriera sobre el alcohol protonado[46a] ó sobre el carbocatión [46b] (esquema 10).



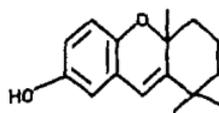
[46a]



[46b]



[53]



[54]

esquema 10

Sin embargo en el caso de los alcoholes derivados del citral el caso es más complicado. Aquí si es muy importante si la formación del carbocatión es más rápida o no que la velocidad de desprotección. Si la velocidad de formación del carbocatión es más rápida que la de desprotección, se tendrá la posibilidad de la participación del doble enlace adicional en las reacciones de ciclización que nos deben conducir a productos como el esperado, es decir sistemas DIBENZO(b,d)PIRANOS y no a los cromenos

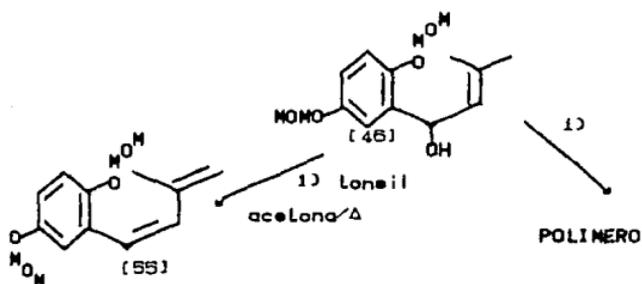
correspondientes, que sería solo el proceso de ciclización con oxígeno.

En vista de lo anterior, lo primero que se realizó fue someter al alcohol [46] en diferentes condiciones de reacción, con el objeto de obtener el cromeno [53]. Los reactivos que se utilizaron fueron los siguientes:

- 1) Acido clorhídrico 6 N en tetrahidrofurano en una relación de 3:15 respectivamente y calentamiento a reflujo durante dos horas<sup>12</sup>.
- 2) Acido acético al 50% con trazas de ácido sulfúrico y calentamiento a reflujo durante una hora<sup>13</sup>.
- 3) Resina de intercambio iónico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante dos días<sup>14</sup>.

Los resultados obtenidos al utilizar las condiciones experimentales antes descritas no fueron satisfactorias, obteniéndose en todos los casos productos poliméricos difíciles de ser caracterizados.

El tratamiento de [46] con tonsil (Bentonita Mexicana) sustancia con propiedades ácidas<sup>15</sup> nos condujo al producto de deshidratación [55] este producto se obtiene con un rendimiento del (54%) (esquema 11).



1) HCl 6N/THF/Δ; 2) AcOH 50%/traza H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Δ; 3) resina de intercambio iónico/THF.

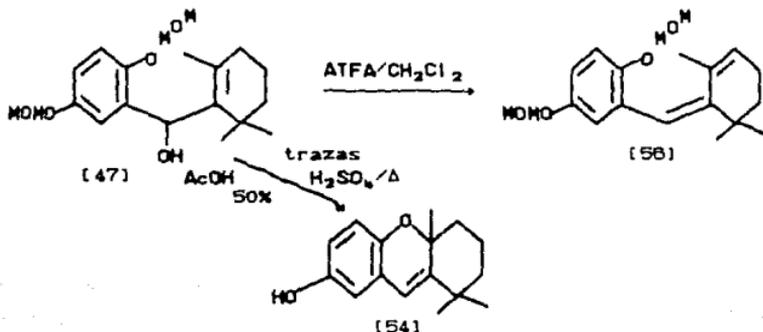
Los datos espectroscópicos del producto [55] son los siguientes: En IR, bandas intensas en 1600, 1580 y 1490 cm<sup>-1</sup>

correspondientes a la vibración C=C; bandas en 1150, 1070 y 1010  $\text{cm}^{-1}$  asignadas para el enlace C-O. En RMP se asignaron las señales en 1.97 ppm. que integra para tres protones correspondiente a un metilo vinílico, señales simples en 3.45 y 3.49 ppm. que integran para seis protones correspondientes a dos metoxilos del grupo protector; 5.13 ppm. señal simple ancha que integra para cuatro protones correspondientes a los dos metilenos del grupo protector; señales múltiples en 5.09 ppm que integran para dos protones correspondientes a dos hidrógenos vinílicos y finalmente señales múltiples centradas en 7 ppm. que integran para cinco protones correspondientes a dos protones vinílicos y tres aromáticos. (Espectro 5). En espectrometría de masas se caracterizó el ión molecular  $M^+$   $m/z$  264(4%).

Por otro lado el alcohol [47] se trató con trazas de Ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante dos días. Se observó que se obtenían una serie de productos de los cuales solo se logró aislar e identificar el producto de deshidratación [56] (Esquema 12). Este fue confirmado por sus datos espectroscópicos. En IR se asignaron las bandas intensas en 1600 1490  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración C=C; bandas en 1150, 1070 y 1010  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración C-O. Por RMP se asignaron las siguientes señales: Señales simples en 1.15 y 1.25 ppm. que integran para nueve protones correspondientes a dos metilos alifáticos y un metilo vinílico; señal múltiple en 1.5 ppm. que integra para dos protones correspondiente a un metileno alifático; señal ancha en 2.15 ppm. que integra para dos protones correspondiente a un metileno alílico; dos señales simples que integran para seis protones en 3.45 y 3.47 ppm. correspondientes a los dos grupos metoxilo del grupo protector; señal simple en 5.06 ppm. que integra para cuatro protones correspondiente a los dos metilenos del grupo protector; señal múltiple en 5.53 ppm. correspondiente a un protón vinílico; señal simple en 6.35 ppm que integran para un protón vinílico; finalmente, en 6.9 ppm. señal múltiple que integra para tres protones aromáticos (espectro 6). En espectrometría de masa se caracterizó el ión molecular  $M^+$   $m/z$  332(21%).

Observando que de los productos aislados hasta ahora,

correspondían solo productos de deshidratación los cuales conservan el grupo protector, se decidió tratar el alcohol [47] en condiciones más drásticas. Así el cromeno [54] fue obtenido en un (38%) de rendimiento cuando se utilizó ácido acético al 50% con trazas de ácido sulfúrico y temperatura de reflujo durante una hora. (esquema 12)



esquema 12

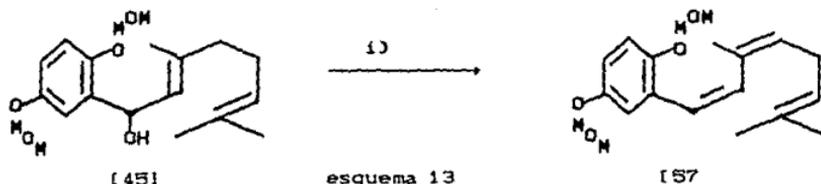
Este producto fue identificado en función de sus datos espectroscópicos, en IR presenta una banda ancha en 3604 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la vibración OH, bandas intensas en 1612, 1584 y 1493 cm<sup>-1</sup> correspondientes al enlace C=C y en 1239 cm<sup>-1</sup> banda intensa asignada para la vibración C-O. En RMP presentó tres señales simples en 1.15, 1.23 y 1.36 ppm. que integran cada una para tres protones y que son asignadas a los tres metilos alifáticos; en 1.85 ppm. señal ancha que integra para seis protones correspondiente a los metilenos alifáticos; otra señal ancha en 3.05 ppm. que integra para un protón y que desaparece con agua deuterada asignada al protón del alcohol; en 6.15 ppm. una señal simple que integra para un protón asignada para el hidrógeno vinílico y finalmente una señal múltiple que integra para tres protones aromáticos (espectro 7). Por espectrometría de masas se identificó el ión molecular M<sup>+</sup> m/z 244(39%) y un pico en 229(100%) que corresponde a la pérdida de un metilo.

Con referencia a los resultados obtenidos anteriormente, se procedió a someter el alcohol [45] en diferentes condiciones ácidas. Estas condiciones se variarían con el objeto de encontrar

un curso a la reacción, ya sea hacia la formación del cromeno correspondiente ó bien, hacia los productos de ciclización esperados. Así, el alcohol [45] se trató en condiciones suaves con trazas de ácido clorhídrico en acetona a temperatura ambiente dando casi instantáneamente el producto de deshidratación (57) con un rendimiento del (71.%). Este mismo producto fué obtenido cuando el alcohol [45] se calentó a reflujo en presencia de anhídrido acético en piridina con un rendimiento del (78%). O bien cuando el alcohol [45] fué destilado en presencia de cloruro de amonio húmedo con un rendimiento del (88%) (esquema 13).

El producto de deshidratación (57) obtenido presentó los siguientes datos espectroscópicos:

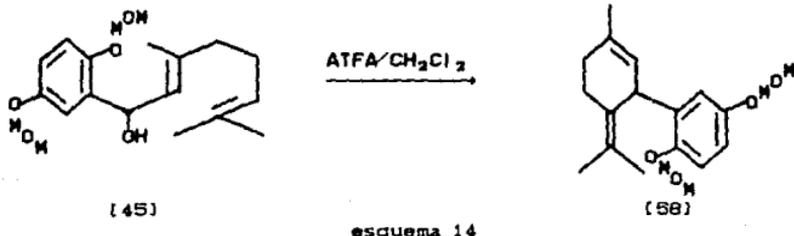
En IR presentó bandas características para dobles enlaces C=C en 1650, 1620, 1580 y 1490.  $\text{cm}^{-1}$  las bandas correspondientes a la vibración C-O en 1200, 1080 1018  $\text{cm}^{-1}$ . En RMP presentó una señal simple ancha en 1.7 ppm que integra para nueve protones correspondiente a los tres metilos vinílicos; en 2.9 ppm. una señal doble de dobles con  $J = 9$  Hz que integra para dos protones correspondiente al metileno doblemente alílico; señal simple en 3.5 ppm. que integra para seis protones correspondiente a los dos grupos metoxilo del grupo protector; en 5.1 ppm. señal simple ancha que integra para cuatro protones correspondiente a los dos grupos metileno del grupo protector; señal múltiple en 5.5 ppm. que integra para dos protones vinílicos y finalmente en 7 ppm. una señal múltiple que integra para cinco protones correspondientes a dos protones vinílicos y tres aromáticos (espectro 8). Por espectrometría de masas se determinó el ión molecular  $M^+$   $m/z$  332 (0.1%) y un pico característico en  $m/z$  69(100%) que es el más abundante, que representa la detección de la pérdida de la cadena isoprenica terminal ( $C_6H_9^+$ ).



1) acetona/trazas de HCl, 2)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ , 3)  $\text{NH}_4\text{Cl}/\Delta$ .

En condiciones más drásticas, como lo es el empleo de ATFA en cloruro de metileno a temperatura ambiente por dos días, se observaron por cromatografía en capa fina varios productos. Al trabajar la reacción, solo se logró identificar uno de ellos cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

En IR bandas intensas en 1650, 1620, 1580, y 1490  $\text{cm}^{-1}$  que se asignaron a la vibración C=C y en 1200, 1080 y 1018  $\text{cm}^{-1}$  bandas características para la vibración C-O. En RMP señales simples en 1.65 y 1.7 ppm. que integran para nueve protones correspondientes a los metilos vinílicos; señal múltiple en 2.0 ppm. que integra para cuatro protones correspondiente a dos metilenos alílicos; señales simples en 3.15 y 3.23 ppm. que integran para seis protones correspondientes a dos grupos metoxilo del grupo protector; en 4.60 ppm. señal ancha que integra para un protón bencílico y doblemente alílico; señal simple en 4.85 ppm. que integra para cuatro protones correspondiente a dos metilenos del grupo protector; en 5.5 ppm. señal múltiple que integra para un protón vinílico y finalmente en 7 ppm. señal múltiple que integra para tres protones aromáticos (espectro 9). En espectrometría de masas se determinó el ión molecular  $M^+$   $m/z$  332 (13%). Con base en estos datos la estructura propuesta para el producto aislado, es el dieno cíclico (58) (esquema 14).



Las condiciones de reacción utilizadas anteriormente no permitieron que el grupo protector se pierda, por lo cual se decidió utilizar condiciones que requieran calentamiento aun con el riesgo de obtener bajos rendimientos ó bien productos indeseables como en caso del alcohol (48) (Pagina 22). Así se decidió emplear las condiciones drásticas empleadas para los

alcoholes [46] y [47] es decir:

1. ácido acético al 50% con trazas de ácido sulfúrico y tetrahidrofurano con calentamiento a temperatura de reflujo durante una hora.

2. mezcla de ácido clorhídrico 6N y tetrahidrofurano en una relación de 1:15 respectivamente con calentamiento a temperatura de reflujo.

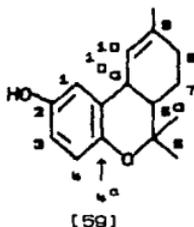
Los resultados fueron muy satisfactorios, pues se logró aislar un producto principal en (60%) de rendimiento bajo las primeras condiciones y en (84%) con el segundo tratamiento.

Este producto presenta los siguientes datos espectroscópicos:

En IR presentó bandas en 3600 y 3400  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al enlace OH libre y asociado respectivamente, bandas en 1615, 1590 1490  $\text{cm}^{-1}$  asignadas para el enlace C=C y bandas de vibración C-O en 1180 y 1140  $\text{cm}^{-1}$ . Por espectrometría de masas se determinó el ión molecular  $M^+$   $m/z$  244(56%). En RMP presentó señales en 1.25, 1.40 y 1.68 ppm. que integran para nueve protones correspondientes a dos metilos alifáticos y un metilo vinílico; señal ancha en 1.5 ppm. sobrepuesta con las señales de los metilos que integra para dos protones correspondiente a un metileno alifático; señal ancha en 1.93 ppm. sobrepuesta que integra para dos protones correspondiente a un metileno alílico; señal múltiple en 1.94 ppm. sobrepuesta que integra para un protón alifático cabeza de puente  $\text{H}_{\alpha\alpha}$ ; señal ancha en 3.45 ppm. que integra para un protón bencílico y alílico cabeza de puente  $\text{H}_{\alpha\alpha}$ ; en 4.8 ppm. aparece una señal ancha que integra para un protón, que desaparece con agua deuterada correspondiente al hidrógeno del fenol. señal ancha en 5.8 ppm. que integra para un protón vinílico y en 6.75 ppm. una señal múltiple que integra para tres protones aromáticos (espectro 10). Debido a la complejidad del espectro y comprobar las asignaciones antes mencionadas, se decidió utilizar la técnica de doble resonancia magnética protónica; primero se irradió la señal en 1.94 ppm., las señales en 3.45 y 5.8 ppm. se convierten en un doblete con  $J = 7$  Hz, esto nos indica que existen tres protones acoplados a larga distancia, por lo que al neutralizar uno de ellos el espectro se simplifica, ya que las señales en 3.45 y 5.8

ppm. se convierten en un sistema AB (figura II). La segunda irradiación se efectuó en la señal que aparece en 3.45 ppm. y la señal en 5.8 ppm. se convirtió en una señal aparentemente simple (figura III).

En base a los datos espectroscópicos discutidos anteriormente, se propone la estructura [59] para el compuesto aislado.



Los datos espectroscópicos discutidos anteriormente no permitieron asignar la estereoquímica en la fusión de los anillos. No obstante se asignó dicha estereoquímica como una fusión de anillos cis en base a las siguientes consideraciones:

1.- Con ayuda de modelos moleculares Dreiding se construyó la molécula con una fusión cis Figura IV. En este modelo se pudo observar que el ángulo dihedral entre el protón vinílico y el protón alílico-bencílico es muy pequeño; aproximadamente de 20°. por lo que debería esperarse una constante de acoplamiento de aproximadamente 7 Hz. Esto concuerda con la constante de acoplamiento observada para estos protones en nuestro compuesto, después al irradiar la región de 1.80-2.10 ppm. Las señales en 3.5 y 5.85 ppm. correspondientes al protón alílico-bencílico respectivamente se convirtieron en un sistema AB. (figura II)

Adicionalmente el ángulo dihedral entre el protón alílico-bencílico con el protón CH- $\alpha$  es también muy pequeño ( $\approx 20^\circ$ ) por lo que debe esperarse también una constante de acoplamiento muy cercana a los 7 Hz. Esto es que el protón alílico-bencílico debería aparecer como un doble de dobles con constante de acoplamiento de 7 Hz. para cada una de las señales dobles. Este hecho se presenta en nuestro compuesto, pues si se

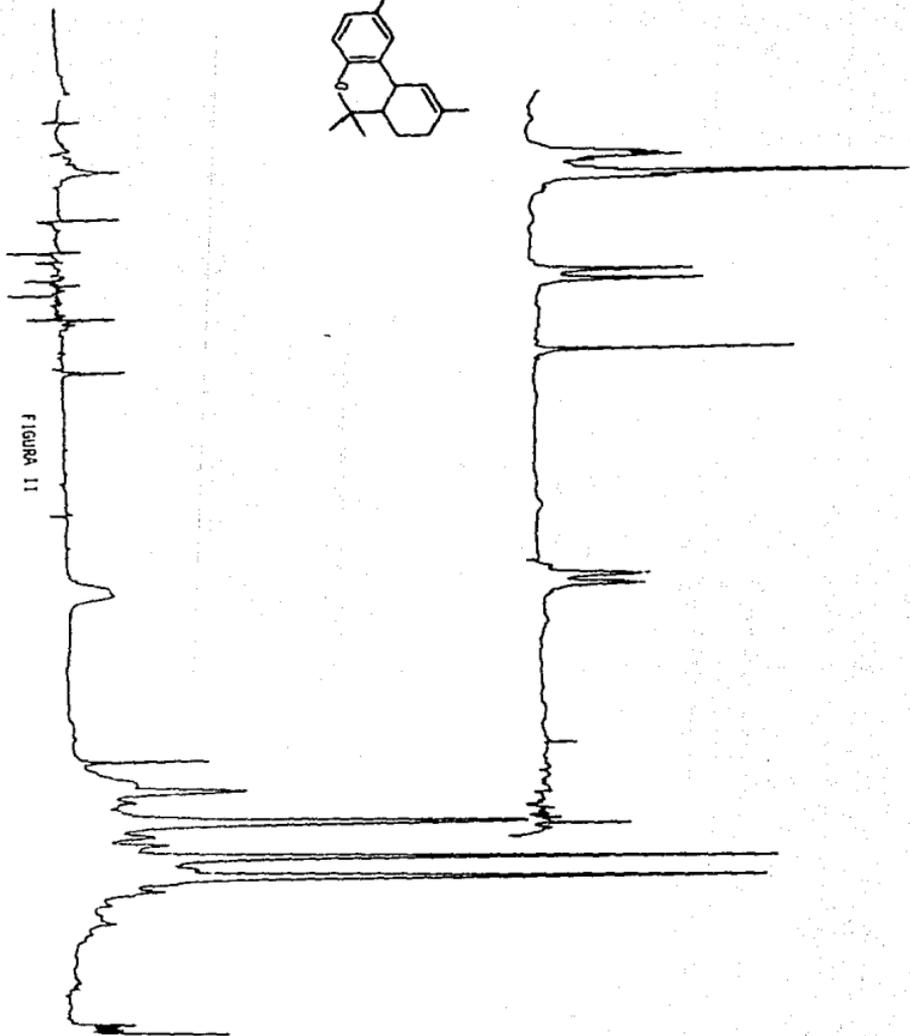
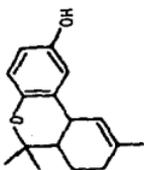


FIGURA 11

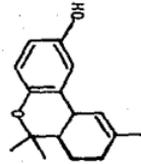
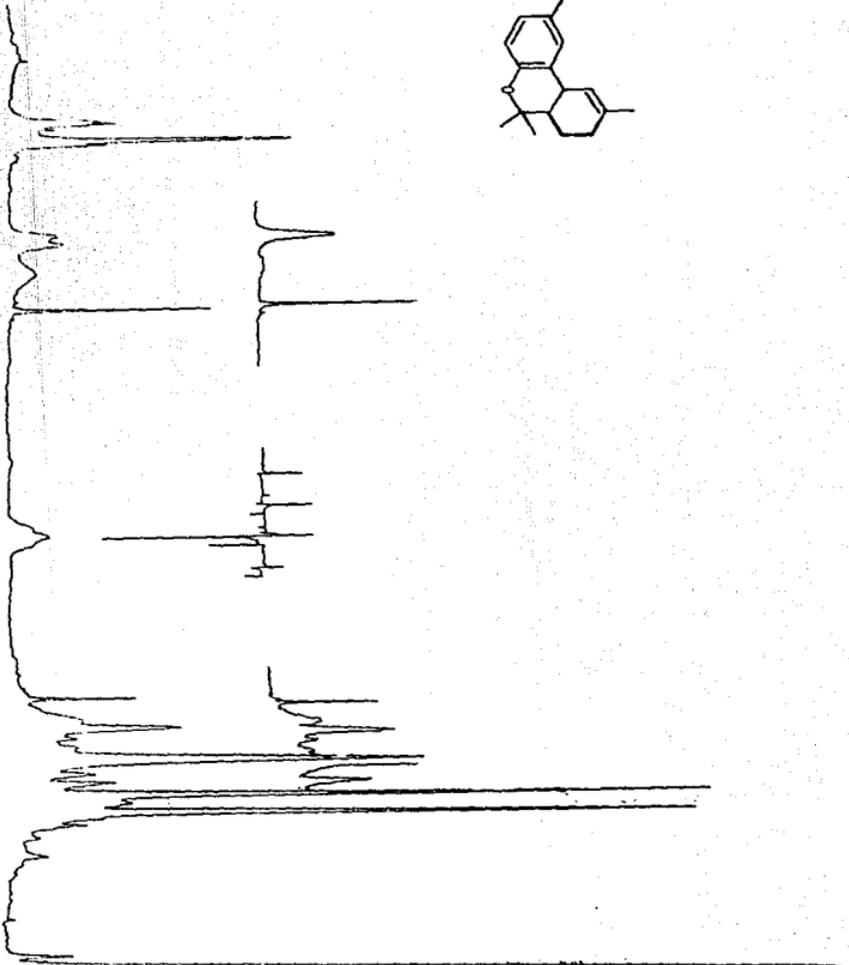


FIGURA 111



observa la señal del protón alílico-bencílico (3.45 ppm.) aparece una señal doble de dobles parcialmente sobrepuesta, (figura III) en donde por este hecho no puede medirse la constante de acoplamiento, sin embargo al efectuarse la irradiación del protón vinílico, la señal en 3.45 ppm. se simplifica un poco lograndose medir la constante de acoplamiento con el CH- $\alpha$  y que es de 7 Hz.

2.- Si se construye el modelo molecular del isómero trans Figura V se observa que el ángulo dihedral entre el protón vinílico y el alílico-bencílico es muy cercano a 90°, por lo que debería esperarse una constante de acoplamiento muy pequeña (cercana a cero), como se puede ver en la figura II esta constante es de 7 Hz. Por otro lado el ángulo dihedral entre el protón alílico-bencílico y el protón CH- $\beta$  es muy cercano a 180°, por lo que debería esperarse una constante de acoplamiento superior a los 8 Hz.

3.- Se realizó un análisis comparativo de los desplazamientos químicos reportados en la literatura<sup>7</sup> para los grupos metilo de los isómeros cis y trans de los  $\Delta^P$ -THC. En la tabla 4 podemos observar que: en el isómero trans del  $\Delta^P$ -THC. El metilo en posición  $\alpha$  esta desplazado a campos más altos que el correspondiente metilo en el isómero cis, ya que se encuentra protegido por la corriente diamagnética del anillo aromático. Este hecho puede ser confirmado construyendo los modelos (figura V). En otras palabras en el isómero cis, el anillo aromático tiene menos influencia sobre los grupos metilo y estos se encuentran a campos más bajos. También se podría observar en la tabla 4 la gran concordancia que existe entre los desplazamientos químicos de los dos metilos en cuestión; el metilo vinílico y el hidrógeno alílico-bencílico de compuesto [59] con el isómero  $\Delta^P$ -cis-THC. Adicionalmente, existe una gran discrepancia entre los desplazamientos químicos en RMN<sup>13</sup>C encontrados para los dos metilos del  $\Delta^P$ -trans-THC y el compuesto [59] lo que nos hace suponer que no tienen la misma estereoquímica en la fusión.

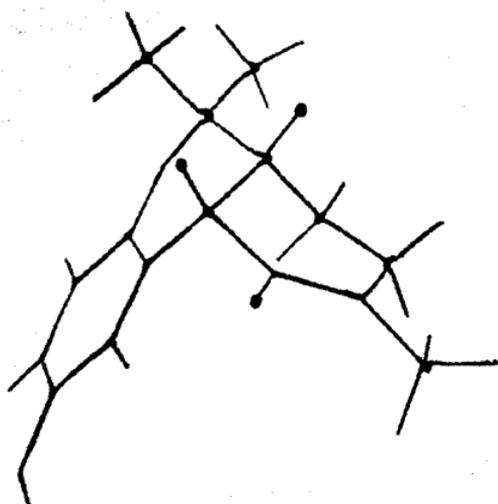


FIGURA IV

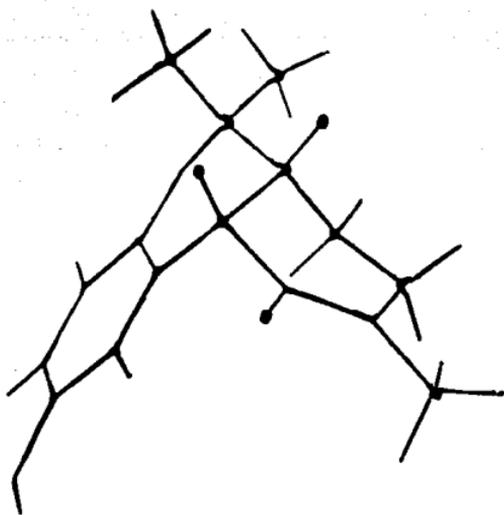


FIGURA IV

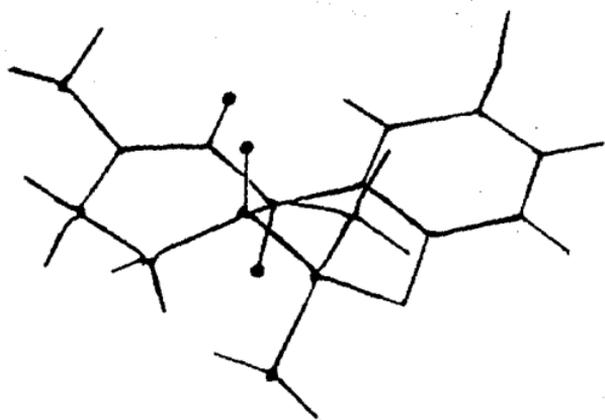
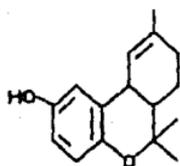


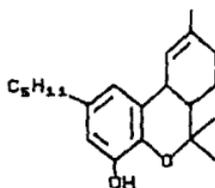
FIGURA V

TABLA 4

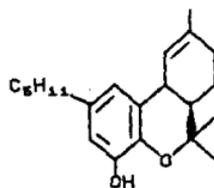
	[59]	$\Delta^8$ - <i>cis</i> -THC			$\Delta^8$ - <i>trans</i> -THC	
		$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CCl}_4$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CCl}_4$
Me Gem	$\alpha$	1.25	1.24	1.22	1.08	1.05
	$\beta$	1.42	1.42	1.33	1.38	1.37
Me Vinilico		1.70	1.68	1.63	1.65	1.65
$\text{C}_{\text{H-10}}$ Olefinico		5.85	6.33	6.27	6.42	6.28
$\text{C}_{\text{H-10}}$ Alil-benci.		3.45	3.59	3.47	3.14	3.13



[59]



cis



trans

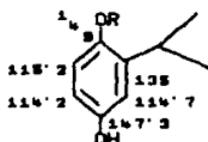
También se analizaron los resultados obtenidos por  $\text{RM}^{13}\text{C}$ . (Espectro 11) y se compararon con los datos reportados en la literatura<sup>10</sup>.

Los valores del desplazamiento químico para los carbonos se encuentran resumidos en la tabla 5.

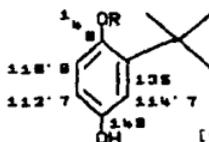
TABLA 5

	$\Delta^{\alpha}$ -cis	$\Delta^{\beta}$ -trans	$\Delta^{\gamma}$ -trans	[59]
C <sub>1</sub>	155	154.5	154.3	114.93
C <sub>2</sub>	109	110.4	109.9	145.96
C <sub>3</sub>	143.2	141.8	141.7	114.49
C <sub>4</sub>	102.9	107.6	107.7	114.86
C <sub>5a</sub>	155.2	154.9	154.3	149.25
C <sub>5</sub>	76.1	75.6	76.9	75
C <sub>5b</sub>	47	44.9	46	39.64
C <sub>7</sub>	28.8	31.9	25.4	20
C <sub>8</sub>	120.6	119	31.8	30.39
C <sub>9</sub>	134.6	136.6	132.2	126.78
C <sub>10</sub>	39.4	36.4	126	121.95
C <sub>10a</sub>	27.9	28.2	34.1	32.64
C <sub>10b</sub>	116.5	110.6	109.2	135.27
9Me	23.9	23.8	23.6	23.48
6Me $\alpha$	22.9	18.8	19.6	26.51
6Me $\beta$	18.6	27.9	27.9	25.45

Para asignar los desplazamientos químicos del anillo aromático, se compararon los valores con un modelo aleatorio propuesto [60] por nosotros y comparando los datos calculados para este modelo con el espectro de una molécula parecida ya reportada<sup>17</sup> [61].

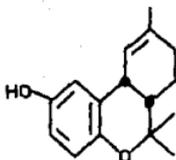


[60]



[61]

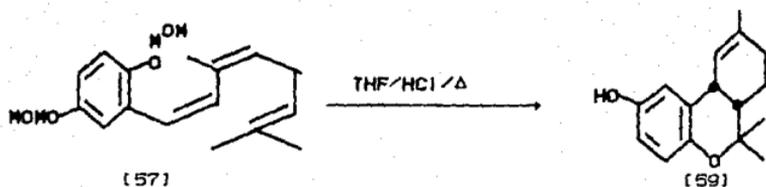
Con base en las evidencias y argumentos discutidos, la estructura del compuesto [59] fue asignada como: CIS-6 $\alpha$ ,7,8,10 $\alpha$ -TETRAHIDRO-6H-DIBENZO[b,d]PIRAN-2-OL [59].



[59]

Deseando mejorar aun más el rendimiento de este producto, se decidió utilizar un método reportado recientemente en la literatura para la desprotección del grupo MOM con tetrayoduro de fosforo ( $P_2I_4$ )<sup>18</sup>. Con este método, se pueden llevar a cabo reacciones a baja temperatura, pero es necesario preparar el reactivo. Este se preparó a partir del yoduro de potasio y tricloruro de fósforo en éter anhidro, con calentamiento a reflujo durante seis horas. El producto son unos cristales rojos que se descomponen en presencia de aire y luz, por lo que se decidió utilizar el reactivo inmediatamente después de obtenerlo. La reacción de desprotección se llevó a cabo a baja temperatura (0° C). y a temperatura ambiente. Así se obtiene el producto [59] con un rendimiento del (65%), menor que el obtenido por el método antes mencionado.

Un hecho importante, es que el compuesto [59] se obtiene también del trieno [57] utilizando HCl 6 N y THF en una relación de 1:15 respectivamente. Este método fue el que mejor resultado dió para obtener el producto [59] del alcohol [45]. Sin embargo en este caso el rendimiento fue del (75%) (esquema 15).



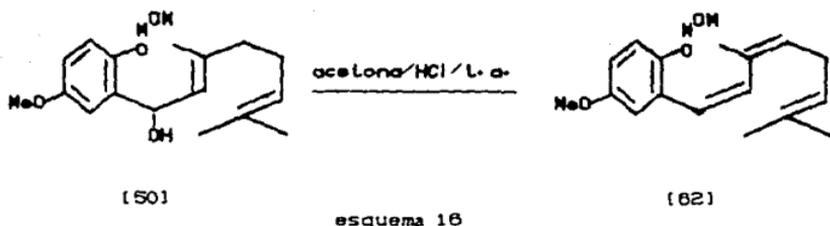
esquema 15

Resumiendo los resultados obtenidos, podríamos decir que la molécula objetivo [59] se obtiene por varios métodos, con rendimientos que van del 85-84%. De acuerdo con las síntesis reportadas para tetrahidrocannabinoles <sup>1-7</sup>, estas reportan que los productos se encuentran contaminados con sus isómeros y otros subproductos; en nuestro caso solo se obtiene un solo producto y de configuración cis. En consecuencia podremos decir que la síntesis es regio y estereoselectiva.

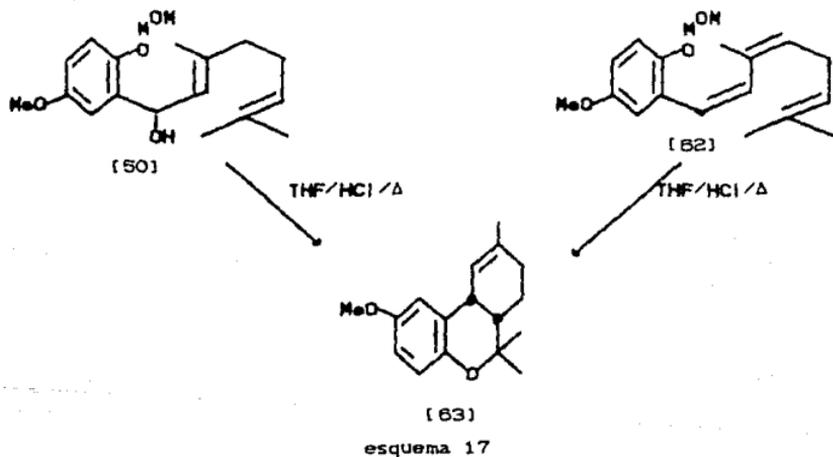
Con el objeto de preparar algunos derivados relacionados con el mismo producto [59], se decidió utilizar alcoholes diprottegidos pero con grupos protectores diferentes. Los alcoholes que se utilizaron fueron aquellos que tienen al grupo protector (Me-MOM [50]) y (Me-THP [52]) que además se obtienen en buen rendimiento.

El primero que se utilizó fue el alcohol [50] el cual se sometió a las mismas condiciones de reacción que al alcohol [45] adicionalmente se trató con tetrahidrofurano/metanol/trazas de ácido clorhídrico, con el fin de analizar los productos obtenidos y comparar los resultados, con los obtenidos para el alcohol [45].

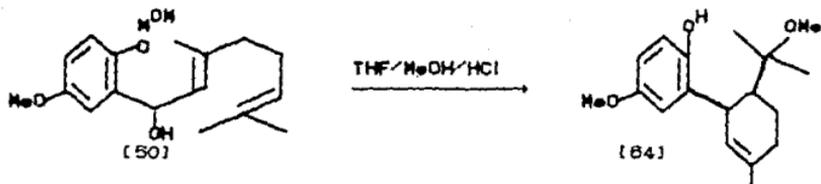
Lo primero que se realizó, fue el tratamiento del alcohol [50] con acetona y trazas de ácido clorhídrico a temperatura ambiente, se obtiene el trieno [82] con un rendimiento del (46%); este producto es similar al obtenido del alcohol [45].(esquema 16) (espectro 12).



El trieno [62] y el alcohol [50] se trataron por separado con tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 6 N en una relación de 15:1 respectivamente, con calentamiento a reflujo durante dos horas, en ambos casos se obtiene el producto final [63], cuyos rendimientos fueron del 60 y 70% respectivamente (esquema 17) (espectro 13).



Una prueba adicional que se le realizó al alcohol [50], fue hacerlo reaccionar con trazas de ácido clorhídrico, metanol y tetrahidrofurano en una relación de 1:1. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante tres días, se obtienen varios productos y solo uno se logró identificar el fenol cíclico [64] (esquema 18) (espectro 14).



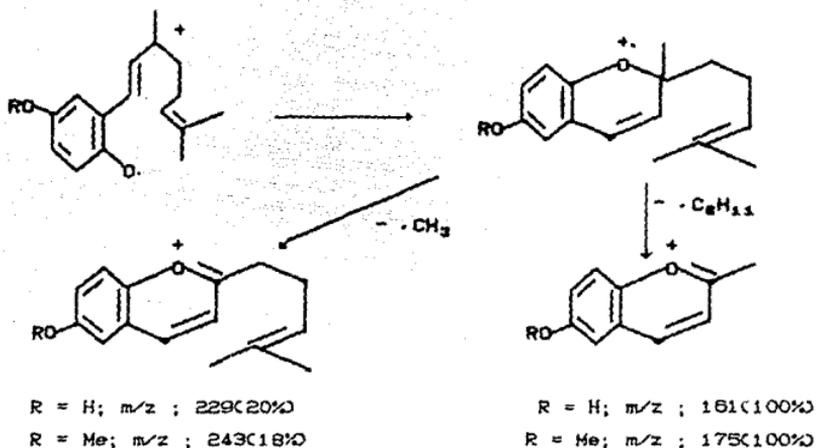
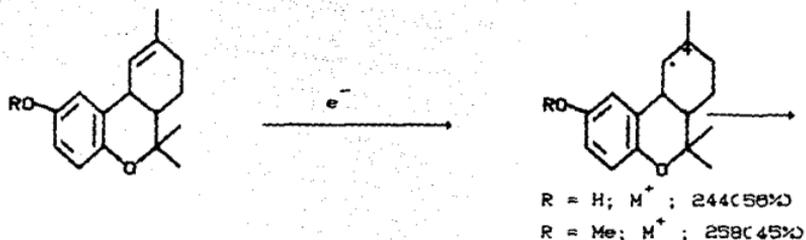
esquema 18

Como se podrá observar de la reacción antes mencionada, la regeneración del grupo hidroxilo en la mezcla de disolventes metanol/tetrahidrofurano, se realizó a temperatura ambiente, cosa que no sucede con las anteriores condiciones utilizadas para el alcohol [45], sin embargo se obtiene el producto con adición de metanol y en bajo rendimiento debido a la presencia de muchos subproductos, por lo que consideramos no es un método conveniente para efectuar reacciones de desprotección con este tipo de mezclas de disolventes.

Finalmente el alcohol [52] se trató bajo las condiciones de desprotección del THP sin obtener resultados positivos.

Con respecto al espectro de masas de las estructuras [59] y [63] presentan un patrón de fragmentación igual al reportado para los  $\Delta^6$ -tetrahidrocannabinoles<sup>20</sup>.

1. Ión molecular.
2. Transposición en la estructura para la formación de un cromeno.
3. Fragmentación en el carbono más sustituido. (esquema 19).



esquema 19

#### 4. PROPOSICION DE UN MECANISMO.

Como resultado de todas las reacciones efectuadas de las cuales se obtuvieron intermediarios y productos, se puede proponer un posible mecanismo de reacción para la formación de los productos obtenidos.

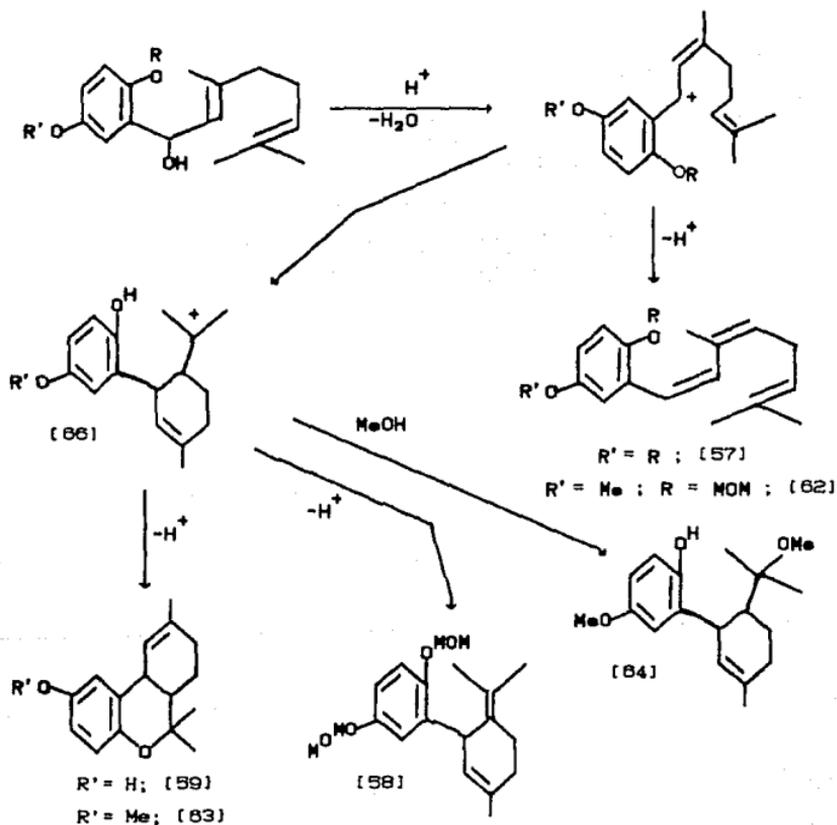
El primer paso del mecanismo es la deshidratación del alcohol bencílico para formar el carbocatión. Este ión puede llevar a cabo dos transformaciones: La deshidratación para formar los correspondientes trienos [57] y [62].

O bien la adición del doble enlace de la cadena lateral para formar el carbocatión cíclico [68], en este caso hay que hacer mención de que la adición del doble enlace al carbocatión adopta

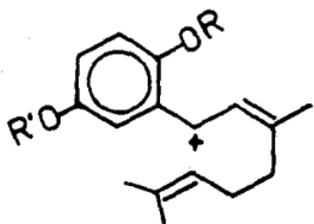
una configuración cis (figura VI) y que el ataque se lleva a cabo en posición anti lo que determina que la estereoquímica de los sustituyentes en el ciclohexeno sea cis.

El carbocación cíclico [86] puede sufrir tres procesos:

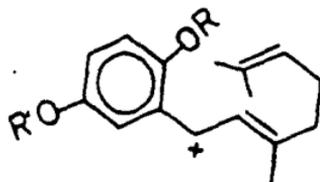
1. Ser atrapado por un agente nucleofílico (MeOH) y formar el producto [84].
2. Perder un protón para formar el dieno cíclico [58].
3. Reaccionar con el hidroxilo aromático para formar los productos finales [59] y [63] (esquema 20).



esquema 20



CIS



TRANS

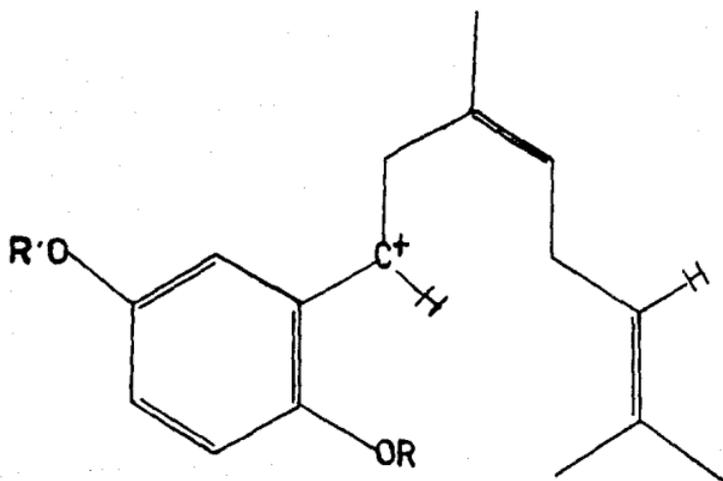


FIGURA VI

#### 4. CONCLUSIONES

- 1.-Se cumplió el objetivo principal, que es la síntesis de sistemas 6a,7,8,10a-TETRAHIDRO-6H-DIBENZO(b,d)PIRANOS (59) y (63) en excelentes rendimientos.
- 2.-La estereoquímica del compuesto CIS-6,6,9-TRIMETIL-6a,7,8,10a-TETRAHIDRO 6H-DIBENZO(b,d)PIRAN-2-OL (59), se determinó mediante los datos espectroscópicos de resonancia magnética protónica, de  $^{13}\text{C}$  y contando con el auxilio de modelos moleculares Dreiding.
- 3.- En extrapolación de este análisis, se asignó también la estereoquímica del compuesto (63) como: Cis.
- 4.- Se desarrollaron las reacciones de acuerdo a la estrategia de síntesis propuesta.
- 5.-Se aislaron y caracterizaron los alcoholes bencílicos alílicos, compuestos que no se habían logrado aislar de las reacciones de formación de los tetrahidrocannabinoles.
- 6.- Se aislaron y caracterizaron los intermediarios de la síntesis, así como también algunos productos obtenidos por diferentes tratamientos ácidos a los alcoholes alílicos bencílicos.
- 7.- Se observó en espectrometría de masas, que los alcoholes resultantes de la reacción con éteres que involucran grupos protectores que contienen oxígeno, siguen un patrón de fragmentación característico.
- 8.- Los espectros de masas de los compuestos (59) y (63) presentan un patrón de fragmentación igual al reportado para los  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinoles.
- 9.- Se propuso un posible mecanismo, para la formación de los productos resultantes, este mecanismo involucra la formación de iones carbonio.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos:

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato FISHER JOHNS y no están corregidos.

Los espectros de RMP fueron determinados por el Q. Ricardo Jorge Cardenas Pérez y el Q. Ruben Gavilño Ramírez en un aparato VARIAN FT-80A de 80 MHz empleando deutereocloroformo y hexadeutereobenceno como disolventes y como referencia interna tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en  $\delta$  (ppm.) y se utilizaron las siguientes abreviaturas: s = señal simple, d = señal doble, m = señal múltiple, br = banda ancha, dq = doble cuarteto, dd = doble de dobles.

Los espectros de IR fueron realizados por el Q. Rene Villena y el Q. Misael Torres, empleando los espectrofotómetros PERKIN ELMER 283B, 881 y NICOLET FT-55X, en celdas de cloruro de sodio.

Los espectros de masas fueron determinados por el I. Q. Luis Velasco Ibarra, en un espectrometro HEWLETT-PACKARD 5985B por impacto electrónico de 70 ev.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando SILICA-GEL 60 MERCK (malla 70-230).

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina, placas de SILICA-GEL 60 MERCK F-25 y se empleó una solución de sulfato cérico como revelador.

### DIETER BISCETOXIMETILENDE LA HIDROQUINONA [32].

En un matraz de bola de 100 ml., con agitación magnética se colocaron 1 g. de hidruro de sodio y 30 ml. de THF anhidro, se selló con tapón de borde reversible y se colocó sobre atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se enfrió en un baño de acetona-hielo seco a temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ . y se le adicionó gota a gota mediante una jeringa una solución previamente preparada (en atmósfera de nitrógeno) de 2 g. (0.018 moles) de hidroquinona en 30 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a  $-20^{\circ}\text{C}$ , se le adicionó 3.2 g. (0.04 moles) de clorometil-metileter mediante una jeringa y se dejó agitando a temperatura ambiente. La reacción se dio por terminada en una hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, se le agregó cloruro de metileno y gota a gota agua destilada. Se separó la fase orgánica se lavó dos veces con agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y destiló. Se obtuvieron 3.5 g. (97%) de un líquido transparente de p. e. =  $90^{\circ}\text{C}/1\text{ mmHg}$ .

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm. 3.5(6H, s, 2MeO); 5.1(4H, s, 2 O-CH<sub>2</sub>-D); 7(4H, s, H- $\phi$ ).

IR(Película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2897, C-H saturado; 1507, C=C; 1278, 1152, 1008, C-O.

Masas  $m/z$   $M^+$  198(40.6%); 138.2(13.5%); 45(100%).

### MONO ETER METOXIMETILEN DE LA HIDROQUINONA [33].

En un matraz de bola de 50 ml., se colocaron 0.3 g. (0.0125 moles) de hidruro de sodio y 30 ml. de tetrahidrofurano anhidro, se colocó en un baño de agua con hielo, se le agregó 0.5 g. (0.005 moles) de hidroquinona, se selló con un tapón de borde reversible, se le inyectó nitrógeno y se dejó agitando media hora a temperatura ambiente. Posteriormente se le adicionó mediante una jeringa 0.87 g. (0.01 moles) de clorometil-metileter. La reacción se dio por terminada en media hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se le adicionó acetato de etilo, y

agua destilada gota a gota, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetona en una relación de 2:1. Se obtuvieron 0.413 g. (59%) de un líquido amarillo y 0.22 g. (24%) del derivado diprotectado (32).

RMP(CDCI<sub>3</sub>) ó ppm. 3.45(3H, s, MeO); 5.25(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O)  
8.8(4H, m, sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, H-φ).

IR(Película, cm<sup>-1</sup>) 3380, O-H; 3033, C-H insaturado; 2954, C-H saturado; 1510, C=C; 1229, 1193, 1151, 1011, C-O.

#### DIETER BIS (METILTIOETILENO) DE LA HIDROQUINONA [34].

En un matraz de bola de 100 ml., se colocaron 0.4 g. (0.018 moles) de hidruro de sodio, 15 ml. de hexametil fosforamida (HMFA) previamente destilada de óxido de calcio. Posteriormente se le agregó mediante una jeringa poco a poco 0.5 g. (0.005 moles) de hidroquinona disuelta en 5 ml. de HMPA, se selló con un tapón de borde reversible y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno agitándose media hora a temperatura ambiente. La solución se tornó amarilla. Posteriormente se le adicionó 1.3 g. (0.013 moles) de clorometil-tioetileter y se dejó agitando durante dos días. Después de este tiempo se agregó acetato de etilo y agua destilada gota a gota, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo, en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.95 g. (95%) de un líquido transparente.

RMP(CDCI<sub>3</sub>) ó ppm. 2.2(6H, s, 2 MeS); 5.06(4H, s 2 O-CH<sub>2</sub>-S);  
8.87(4H, s, H-φ).

IR(Película, cm<sup>-1</sup>) 2919, C-H saturado; 1502, C=C; 1192, C-O,  
826, C-S.

Masas m/z M<sup>+</sup> 230(25%); 81(100%).

DIETER BISC-METOXIETILEN-OXIMETILEN) DE LA HIDROQUINONA [35].

Este compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento del dieter [32]. Se utilizó como reactivo el clorometil-etoxietiléter y se obtuvo un líquido transparente con un rendimiento del (88%). p. e. = 150° C/1 mmHg.

RMP(CDCI<sub>3</sub>) ó ppm. 3.35(6H, s, 2 MeO); 3.65(8H, m, sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O); 5.2(4H, s, 2 O-CH<sub>2</sub>-O); 6.95(4H, s, H-φ).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2920, C-H saturado; 1503, C=C; 1220, 1150, 1010, C-O.

Masas m/z M<sup>+</sup> 286(7.7%); 89(91%); 59(100%); 45(26%).

DIETER BISC-2-TETRAHIDROPIRANIL) DE LA HIDROQUINONA [36].

En un matraz de bola de 100 ml., se colocaron 1.5 g. (0.013 moles) de hidroquinona, 40 ml. de acetato de etilo, 3 ml. de dihidropirano y una gota de ácido clorhídrico conc. La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo se le adicionó 10 ml. de una solución 2N de hidróxido de sodio, se separó la fase orgánica, se lavó con agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se recristalizó de hexano. Se obtienen 3.4 g. (89%) de un sólido blanco. P. f. 130° C.

RMP(CDCI<sub>3</sub>) ó ppm. 1.75(6H, m, 3(CH<sub>2</sub>)); 3.75(4H, m, -CH<sub>2</sub>-O); 5.3(2H, br, 2 -OCH-O); 6.95(4H, s, H-φ).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2960, C-H saturado; 1500, C=C; 1240, 1140, 1060, C-O.

Masas m/e M<sup>+</sup> 278(0.5%); 194(20%); 110(100%); 85(41%).

DIETER (METOXIMETILEN) (METOXI ETILEN O XIMETILEN) DE LA HIDROQUINONA [37].

Este compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento de obtención del derivado monoprotectado [33], empleando como materia prima el compuesto [33] y como reactivo el Clorometil-etoxi-metiléter. Se obtuvo un líquido transparente con un rendimiento del (87%).

RMP(CDCI<sub>3</sub>) ó ppm. 3.35(3H, s, MeO); 3.45(3H, s, MeO); 3.65(4H, m,

sistema  $A_2B_2$ , O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.1(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O); 5.2(2H, s, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O); 6.9(4H, s, H-φ).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3028, C-H insaturado; 2927, C-H saturado; 1506, C=C; 1226, 1152, 1079, 1077, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 242(10.7%); 89(100%); 59(84%); 45(79%).

#### DIETER BENCIL, METOXIMETILEN DE LA HIDROQUINONA [38].

Este compuesto se obtuvo utilizando como materia prima el mono eter bencilico de la hidroquinona, por el mismo procedimiento del derivado monoprotectado [33], y utilizando como reactivo el clorometil-metileter. Se obtuvo un liquido transparente con un rendimiento (96%).

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 3.42(3H, s, MeO); 4.95(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-φ); 5.05(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O); 6.9(4H, m, sistema  $A_2B_2$ , H-φ).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3043, 3003, C-H insaturado; 2956, 2932, C-H saturado 1506, C=C; 1193, 1152, 1016, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 244(22.4%); 91(96.8%); 45(100%).

#### DIETER METIL, METOXIMETILEN DE LA HIDROQUINONA [39].

Este compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento del eter monoprotectado [33], empleando como materia prima el para-metoxifenol y como reactivo el clorometil-metileter. Se obtuvo un liquido transparente con un rendimiento del (80%).

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 3.45(3H, s, MeO); 3.75(3H, s, MeO); 5.1(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O); 6.9(4H, m, sistema  $A_2B_2$ , H-φ).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3004, C-H insaturado; 2985, C-H, saturado; 1507, C=C; 1225, 1150, 1008, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 168(15%); 123(39%); 45(100%).

#### DIETER METIL, (2-TETRAHIDROPIRANIL) DE LA HIDROQUINONA [40].

Este compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento del derivado diprotectado [36], utilizando dos equivalentes de dihidropirano. Se obtuvo un liquido amarillo con un rendimiento del (95%).

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 1.7(6H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-); 3.75(3H, s, MeO); 3.7(2H,

m, -CH<sub>2</sub>-O); 5.25(1H, br, O-CH-O); 6.85(4H, m, sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, H-φ).  
IR(CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3048, 3005, C-H insaturado; 2949, 2872, C-H saturado; 1508, C=C; 1181, 1126, 1074, 1035, C-O.  
Masas m/z, M<sup>+</sup> 208(3.8%); 124(100%); 109(35%); 85(31%).

#### OBTENCION DE ALCOHOLES BENCILICOS

Los alcoholes se obtuvieron mediante un procedimiento general.

A continuación se describe la obtención de uno de los alcoholes, los demás solo se describirán sus datos espectroscópicos.

#### 1-[2,5-BIS(METOXIMETILENOXI)FENIL]-3-METIL-2-BUTENOL [46].

En un matraz de bola de 50 ml., se colocaron 0.87 g. (3.3 · 10<sup>-3</sup> moles) del eter diprotectado [32] previamente secado en la estufa, sin dejarlo enfriar se le adicionaron 20 ml. de eter anhidro, se selló con tapón de borde reversible, y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se le adicionó a temperatura ambiente 2 ml. de butil litio 1.8 M. La reacción se dejó agitando durante dos horas, formandose una suspensión de color crema. A esta se le adicionó 0.34 g. (4 · 10<sup>-3</sup> moles) de 3-metil-2-butenal [41], desapareciendo la suspensión y formandose una solución transparente de color amarillo. se dejó agitando toda la noche. Despues de este tiempo se le agregó acetato de etilo y agua destilada. se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada. se secó con sulfato de sodio anhidro. se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel. utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 8:2. Se obtuvieron 0.9 g. (94%) de un liquido verde.

RMP(CDC<sub>13</sub>) ó ppm. 1.72(3H, d, Me); 1.75(3H, d, Me); 2.55(1H, br, H-O, desaparece con agua deuterada); 3.45(6H, s 2MeO); 5.07(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O); 5.12(2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O); 5.35(1H, dq, H-C=C, J = 9 Hz, J =

1 Hz); 5.63(1H, d, H-C-OH, J = 9 Hz); 6.95(3H, m, H-φ). Se irradió en 1.74 ppm. y la señal en 5.35 ppm. se convirtió en doblete. Espectro No. 2

IR(Película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500 O-H; 2953, 2901, C-H saturado; 1605, 1579, 1492, C=C; 1152, 1077, 1006, C-O.

Masas  $m/z$ ,  $M^+$  282(1.4%); 220(5%); 205(53%); 45(100%).

1-[2,5-BISMETOXIMETILENOXI]FENIL]-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENOL [45]

Se obtuvo un líquido verde con un rendimiento del (84%)  
RMP( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm. 1.55(3H, s, Me); 1.65(3H, s, Me); 1.75(3H, d, Me); 2.05(4H, m  $-(\text{CH}_2)_2-$ ); 2.1(1H, br, H-O, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3.45(6H, s, 2MeO); 5.07(2H, s, O- $\text{CH}_2$ -O); 5.1(3H, br, O- $\text{CH}_2$ -O, H-C=C); 5.15(1H, dq, J = 9 Hz, J = 1 Hz H-C=C); 5.63(1H, d, J = 9 Hz, H-C-OH); 6.95(3H, m, H-φ). Espectro No. 2

IR( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3598, O-H; 3040, 3007, C-H insaturado; 2963, 2932, C-H saturado; 1665, 1644, 1807, 1493, C=C; 1191, 1152, 1078, 1004, C-O.

Masas  $m/z$ ,  $M^+$  350(5%); 305(2%); 288(6%); 273(8%); 205(49%); 243(15%); 69(18%); 45(100%).

1-[2,5-BISMETOXIMETILENOXI]FENIL]-[2,6,6-TRIMETILCICLOHEXEN] CARBINOL [47].

Se obtuvo un líquido verde con un rendimiento del (84%)  
RMP( $\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\delta$  ppm. 1.1(3H, s, Me); 1.28(3H, s, Me); 1.5(4H, br,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ); 1.9(3H, s, Me); 2.05(2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ); 3.1(3H, s, MeO); 3.15(3H, s, MeO); 3.3(1H, br, OH); 4.75(2H, s, O- $\text{CH}_2$ -O); 4.85(2H, s, O- $\text{CH}_2$ -O); 5.85(1H, s, H-C-OH); 6.95(2H, m, H-φ); 7.35(1H, m, H-φ). Espectro No. 3

IR( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3550, OH; 2920, C-H saturado; 1620, 1580, 1480, C=C; 1150, 1080, 1000, C-O.

Masas  $m/z$ ,  $M^+$  350(3.2%); 288(5%); 273(100%); 229(8%).

1-[2-(METOXIMETILENOXI)-5-(METOXIETILEN-OXIMETILENOXI)FENIL]-3,7-DIMETIL-2,8-OCTADIENOL [51].

Se obtuvo un líquido verde con un rendimiento del (15%).  
RMP( $C_8D_6$ )  $\delta$  ppm. 1.5(3H, s, Me); 1.65(3H, s, Me); 1.7(3H, d, Me-C=C); 2.05(4H, m,  $-(CH_2)_2-$ ); 3.05(3H, s, MeO); 3.15(3H, s, MeO); 3.65(4H, m, sistema  $A_2B_2$ , O- $CH_2-CH_2-O$ ); 4.85(2H, s, O- $CH_2-O$ ); 4.90(2H, s, O- $CH_2-O$ ); 5.1(1H, m H-C=C); 5.58(1H, dq, J = 9 Hz, J = 1 Hz, H-C=C); 5.85(1H, d, J = 9 Hz, H-C-OH); 7.3(3H, m, H- $\phi$ ).  
IRC( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 3500, O-H; 3017, C-H insaturado, 2964, 2930, C-H, saturado; 1663, 1601, 1493, C=C; 1153, 1079, 1002, C-O.  
Masas m/z,  $M^+$  394(15%); 332(3%); 288(15%); 274(10%); 249(15%); 243(25%); 205(100%); 89(23%); 69(22%); 59(31%); 45(37%).

1-[2-(2-TETRAHIDROPIRANOXI)-5-METOXIFENIL]-3,7-DIMETIL-2,6-OCTADIENOL [52].

Se obtuvo un líquido verde con un rendimiento del (71%).  
RMP( $C_8D_6$ )  $\delta$  ppm. 1.55(3H, s, Me); 1.6(3H, s, Me); 1.75(3H, d, Me-C=C); 2.05(4H, m,  $-(CH_2)_2-$ ); 3.45(3H, s, MeO); 4.7(1H, m, O-CH-O); 5.15(1H, m, H-C=C); 5.7(1H, dq, J = 9 Hz, J = 1 Hz, H-C=C); 5.9(1H, d, J = 9 Hz, H-C-OH); 6.7(1H, dd, J = 9 Hz, H- $\phi$ ); 7.2(2H, m H- $\phi$ ). Se irradió la señal en 1.75 ppm. y la señal en 5.7 ppm se convierte en doblete con J = 9 Hz.  
IRC( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 3602, O-H; 2942, 2864, C-H saturado; 1666, 1604, 1493, C=C; 1117, 1037, 970, C-O.  
Masas m/e,  $M^+$  360(0.3%); 258(37%); 243(20%); 175(100%); 85(41%).

PREPARACION DE INTERMEDIARIOS

1-[2,5-BIS(METOXIMETILENOXI)FENIL]-3,7-DIMETIL-1,3,6-OCTATRIENO [57].

METODO A.- En un matraz de bola de 50 ml., equipado con agitación magnética se colocaron 0.1 g. ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol (45), 10 ml. de acetona y trazas de ácido clorhídrico conc. La mezcla de

reacción se agito a temperatura ambiente, por 30 minutos. Despues de este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida, se adicionó cloruro de metileno y carbonato de sodio al 10%, hasta que cesó el burbujeo, se separó la fase orgánica, se lavó con agua destilada, se secó y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de silicagel, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.67 g. (71.2%) de [57] como un liquido amarillo.

METODO B.- En un matraz de bola de 50 ml. equipado con agitación magnética se colocó, 0.23 g ( $6.5 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol (45), 3 ml. de piridina, y 3 ml. de anhídrido acético. Se calentó a reflujo durante dos horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida se le adicionó acetato de etilo y agua destilada, se separó la fase orgánica, se lavó cuatro veces con agua destilada, se secó y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.17 g. (78%) de [57].

METODO C.- En un tubo de destilación se colocó 0.1 g. ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [45], se le agregó 0.3 g. ( $5.6 \cdot 10^{-3}$  moles) de cloruro de amonio húmedo, se destiló el producto junto con el cloruro de amonio que se depositó en las paredes del tubo de destilación, se adicionó acetato de etilo para extraer el producto el cual se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.06 g. (66%) de [57].

RMP( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm. 1.7(9H, br, 3Me); 2.9(2H, dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 9$  Hz, (C=C)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.5(6H, 2MeO); 5.1(4H, s, 2O-CH<sub>2</sub>-O); 5.5(2H, m, H-C=C); 7(5H, m, H- $\phi$ , H-C=C). Espectro No. 8

IR(Película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3053, C-H insaturado; 2956, 2928, C-H saturado; 1602, 1578, 1491, C=C; 1152, 1078, 1010, C-O.

Masas  $m/z$ ,  $M^+$  332(0.1%); 198(10%); 136(20%); 69(100%).

3-(2,5 BISC(METOXIMETILENOXI)FENIL)-4-ISOPROPILIDEN-1-METIL  
CICLOHEXENO [58].

En un matraz de bola de 50 ml. se colocó 0.1 g. ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [45], 10 ml. de cloruro de metileno y una gota de ácido trifluoracético. Se dejó un día a temperatura ambiente, con agitación magnética. Por comatografía en capa fina se observaron varios productos, se le adicionó otra gota de ácido trifluoracético y se dejó agitando otro día más. Se analizó la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina y se observaron los mismos productos por lo que se dió por terminada la reacción. Se le agregó 10 ml. de bicarbonato de sodio al 10%, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9.5:0.5 respectivamente. Se obtuvieron 0.025 g. (26%) de [32] como líquido verde.

RMP( $C_8H_8$ )  $\delta$  ppm. 1.65(3H, s, Me); 1.7(6H, s, 2Me); 2(4H, m,  $(CH_2)_2$ ); 3.16(3H, s, MeO); 3.23(3H, s, MeO); 4.2(1H, m,  $\phi-CH-(C=C)_2$ ); 4.85(4H, s, 2O- $CH_2$ O); 5.5(1H, m, H-C=C); 7(3H, m, H- $\phi$ ). Espectro No. 9

IR( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 2990, 2940, C-H saturado; 1650, 1620, 1580, 1490, C=C; 1200, 1080, 1018, C-O.

Masas  $m/z$ ,  $M^+$  332(13%); 288(3%); 287(5%); 219(7%); 205(28%); 45(100%).

1-(2,5-BISC(METOXIMETILENO)FENIL)-2-(2,6,6-TRIMETIL- $\Delta^2$ -  
CICLOHEXILIDEN)ETENO [56].

En un matraz de bola de 50 ml. se colocó 0.1 g. ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [47], 10 ml. de cloroformo y una gota de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, por 24 hrs. Por cromatografía en capa fina se observaron varios productos, se le adicionó otra gota de ácido trifluoracético y se dejó agitando por 24 hrs. más. Por cromatografía en capa fina se observaron los mismos productos, por lo que se dió por terminada la reacción. Se le adicionó 10 ml. de

bicarbonato de sodio al 10%, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9.5:0.5. El producto se obtiene en las primeras fracciones, colectándose 0.02 g. (20%) de [30] como un líquido verde.

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 1.15(6H, s, 2Me); 1.25(3H, s, Me); 1.5(4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.45(3H, s, MeO); 3.47(3H, s, MeO); 5.06(4H, s, 2O-CH<sub>2</sub>-O) 5.53(1H, m, H-C=C); 6.35(1H, s, H-C=C); 6.9(3H, m, H-φ). Espectro No. 6

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2980, 2930, C-H saturado, 1800, 1490, C=C; 1150, 1070, 1010, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 332(21%); 317(39%); 287(15%); 45(100%).

3-(2-HIDROXI-5-METOXIFENIL)-4-[[1,1-DIMETIL-1-METOXIMETIL]-1-METILCICLOHEXENO] [84]

En un matraz de bola de 50 ml. se colocó 0.1 g. (3.1 · 10<sup>-4</sup> moles) del alcohol [50], 7 ml. de tetrahidrofurano, 7 ml. de metanol y una gota de ácido clorhídrico conc. La mezcla de reacción se agitó por 36 hrs. a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, se le adicionó acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 10%, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 8.5:1.5. Se obtuvieron 0.03 g. (33%) de [84] como un líquido verde.

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 1.2(3H, s, Me); 1.25(3H, s, Me); 1.75(6H, m, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>); 3.33(3H, s, MeO); 3.7(3H, s, MeO); 5.35(1H, d, J = 4 Htz, H-C=C); 6.7(3H, m, H-φ); 8.4(1H, br, H-O). Espectro No. 14

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3200, O-H; 3009, C-H insaturado; 2940, C-H saturado, 1610, 1590, 1490, C=C; 1150, 1100, 1050, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 290(22%); 258(49%); 243(25%); 215(39%); 175(100%).

1-(2,5-BIS(METOXIMETILENOXI)FENIL)-3-METIL-1,3-BUTADIENO [55]

En un matraz de bola de 50 ml. provisto de refrigerante, se colocó 0.1 g. (3.5 · 10<sup>-4</sup> moles) del alcohol [48], 30 ml. de

acetona y 2 g. de tonsil, se calentó a temperatura de reflujo durante 18 hrs. Una vez que desapareció la materia prima, se eliminó el tonsil mediante filtración, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.05 g. (38%) de [55] como un líquido verde.

RMP(CDCI<sub>2</sub>) δ ppm. 1.97(3H, s, Me); 3.47(3H, s, MeO); 4.49(3H, s, MeO); 5.09(2H, m, H-C=C); 5.13(4H, s, 2O-CH<sub>2</sub>-O); 7(5H, s, m, H-φ, H-C=C). Espectro No. 5

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3005, C-H insaturado; 2980, C-H saturado; 1600, 1580, 1490, C=C; 1150, 1070, 1010, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 264(4%); 249(2%); 219(2%); 45(100%).

#### 2-METIL-2,3-(5',5'-DIMETILCICLOHEXIL)-2H-CROMEN-8-OL [54].

En un matraz de bola de 50 ml. provisto de refrigerante, se colocó 0.2 g. (5.7 · 10<sup>-4</sup> moles del alcohol [47], 10 ml. de una mezcla de ácido acético al 50% con trazas de ácido sulfúrico conc. y se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. Hasta que se observó la desaparición de la materia prima. Después de esto, se le agregó acetato de etilo y poco a poco una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se separó la fase orgánica, se lavó cuatro veces con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó dos veces por cromatografía en columna de silicagel, se utilizó como eluyente en ambas cromatografías una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.05 g. (38%) de [54] como un líquido rojo.

RMP(CDCI<sub>2</sub>) δ ppm. 1.15(3H, s, Me); 1.23(3H, s, Me); 1.36(3H, s, Me); 1.65(6H, br, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 3.05(1H, br, OH, desaparece con agua deuterada); 6.15(1H, s, H-C=C); 6.55(3H, m, H-φ). Espectro No. 7

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3604, O-H; 3018, C-H insaturado, 2967, 2933, C-H saturado; 1612, 1584, 1493, C=C; 1239, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 244(39%); 229(100%).

CIS-8,8,9-TRIMETIL-6a,7,8,10a-TETRAHIDRO 8H-DIBENZO[b,d]  
PIRAN-2-OL [59].

METODO A.- En un matraz de bola de 50 ml. provisto de refrigerante, se colocaron 0.2 g. ( $5.7 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [45], 20 ml. de una mezcla de tetrahidrofurano : ácido clorhídrico BN en una relación de 15:1 respectivamente, y se agitó a 47 °C durante dos horas, tiempo en que se observó la desaparición de la materia prima, por lo que se dió por terminada la reacción. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se le adicionó eter y poco a poco una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se separó la fase orgánica, se lavó con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.15 g. (84%) de [59] como un líquido verde.

METODO B.- En un matraz de bola de 50 ml. provisto de refrigerante, y agitador magnético se colocaron 0.1 g. ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [45], 20 ml. de una mezcla de ácido acético al 50% con tres ml. de tetrahidrofurano y trazas de ácido sulfúrico. Se calentó a temperatura de reflujo durante una hora, tiempo en el cual se consumió la materia prima. Después de este tiempo se le agregó agua destilada y cloruro de metileno, se separó la fase orgánica, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10%, se lavó con agua destilada, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 9:1. Se obtuvieron 0.4 g. (60%). de [59].

METODO C.- En un matraz de bola de 50 ml. se colocaron 0.24 g. ( $4.2 \cdot 10^{-4}$  moles) del alcohol [45], 20 ml. de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se enfrió a 0° C, se le adicionó 0.15 g. ( $4.2 \cdot 10^{-4}$  moles) de tetrayoduro de fósforo ( $P_2I_4$ ) en 5 ml. de cloruro de metileno, se dejó agitando media hora a 0°C y posteriormente se dejó media hora a temperatura ambiente, tiempo en que se observó la formación del producto. El contenido del matraz se pasó directamente a una columna de silicagel, utilizando

como fase móvil éter etílico. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de 8:2. Se obtuvieron 0.06 g. (65%) de [59].

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 1.25(3H, s, Me); 1.4(3H, s, Me); 1.5(2H, br, (CH<sub>2</sub>)); 1.68(3H, s, Me); 1.93(2H, br, CH<sub>2</sub>-C=C); 1.94(1H, br, H-C<sub>9a</sub>); 3.45(1H, br, H-C<sub>10a</sub>); 4.5(1H, br, OH, desaparece con D<sub>2</sub>O); 5.8(1H, br, H-C<sub>10</sub>); 6.75(3H, m, H-φ). Espectro No. 10. Se irradió la señal en 3.45

ppm y la señal en 5.8 ppm se convierte en señal simple. Se efectuó otra irradiación, pero en 1.94 ppm, las señales en 3.45 y 5.8 ppm se convierten en dobletes para formar ambas señales un sistema A-B con J = 7 Hz. Figuras II y III.

RM<sup>13</sup>C(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 149.25, C<sub>4a</sub>; 145.95, C<sub>2</sub>; 135.27, C<sub>10b</sub>; 125.78, C<sub>9</sub>; 121.95, C<sub>10</sub>; 117.86, C<sub>4</sub>; 114.93, C<sub>1</sub>; 114.49, C<sub>3</sub>; 75, C<sub>8</sub>; 39.64, C<sub>10a</sub>; 32.64, C<sub>9a</sub>; 30.49, C<sub>8</sub>; 26.5, 6 Me<sub>a</sub>; 25.47, 6 Me<sub>b</sub>; 23.48, 9 Me; 20, C<sub>7</sub>. Espectro No. 11

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3000, O-H libre, 3400, O-H asociado; 1615, 1590, 1490, C=C; 1180, 1140, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 244(56%); 229(25%); 201(42%); 181(100%).

#### CIS-2-METOXI-6,6,9-TRIMETIL-8α,7,8,10α-TETRAHIDRO

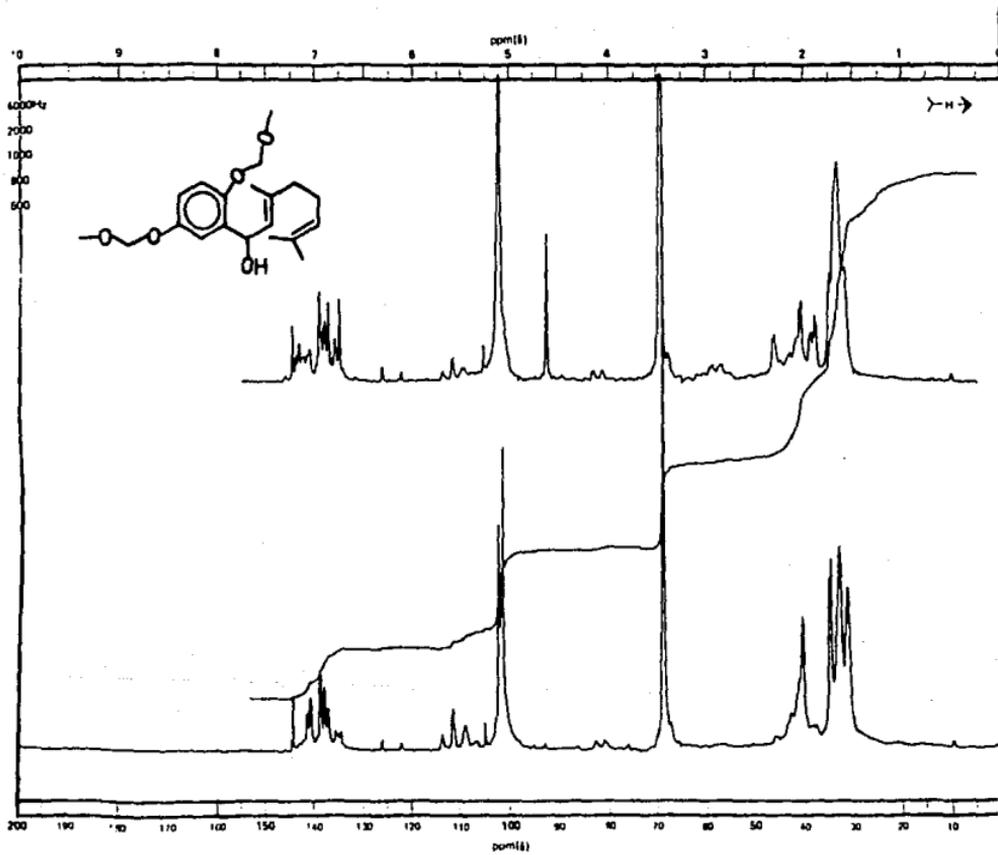
##### 6H-(b,d)PIRANO [63].

Este producto se obtiene por los métodos A y B descritos anteriormente para el producto [59].

RMP(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm. 1.25(3H, s, Me); 1.4(3H, s, Me); 1.5(2H, br, (CH<sub>2</sub>)); 1.7(3H, s, Me); 1.93(2H, br, CH<sub>2</sub>-C=C); 1.94(1H, m, H-C<sub>9a</sub>); 3.35(1H, br, H-C<sub>10a</sub>); 3.75(3H, s, MeO); 5.85(1H, br, H-C<sub>10</sub>); 6.7(3H, m, H-φ). Espectro No. 13

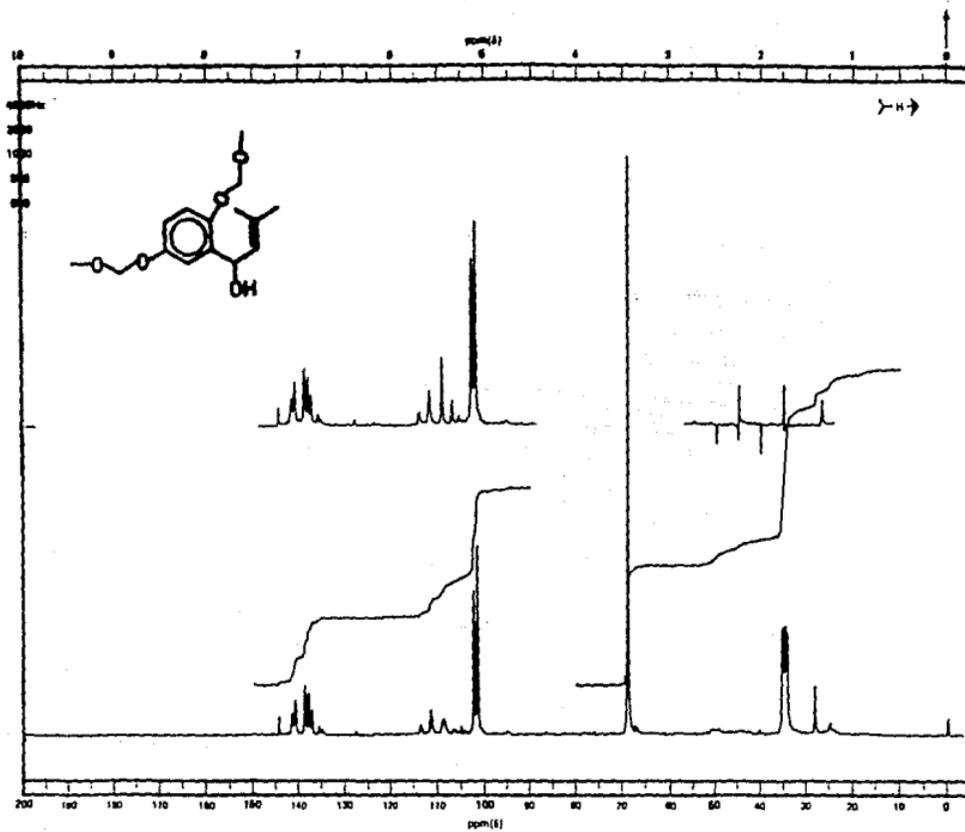
IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2975, 2932, C-H saturado; 1612, 1595, 1491, C=C; 1265, 1140, 1041, C-O.

Masas m/z, M<sup>+</sup> 258(45%); 243(18%); 215(29%); 175(100%).

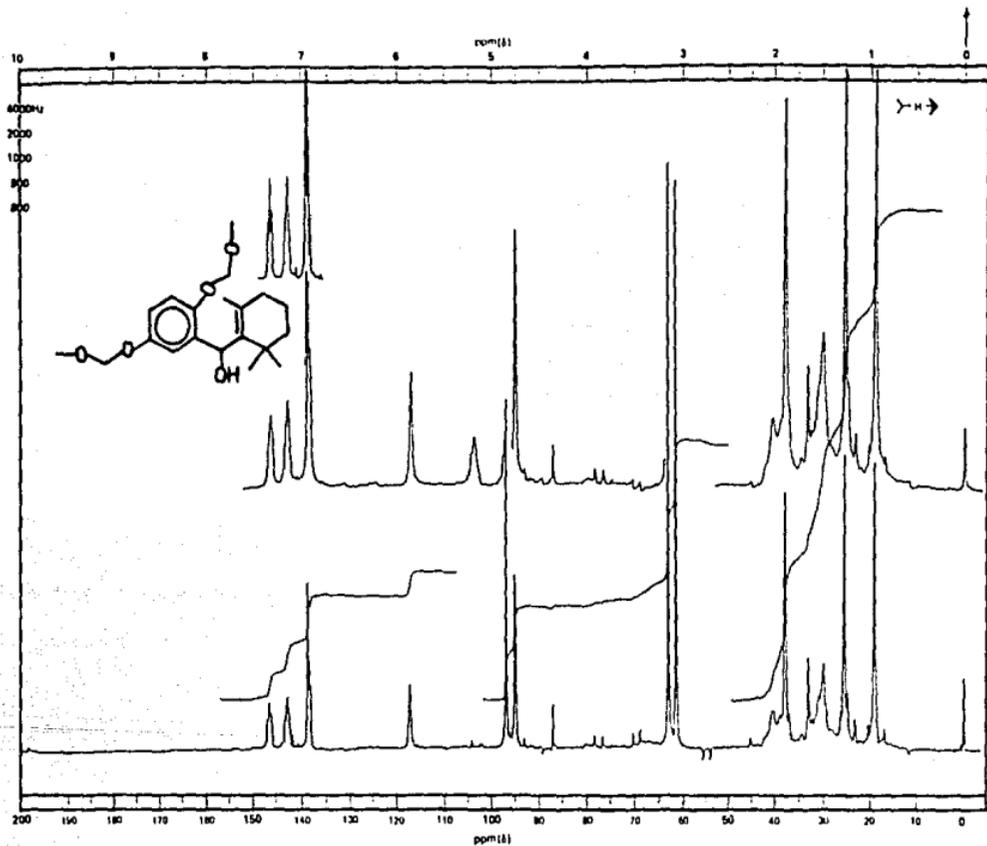


Espectro No. 1

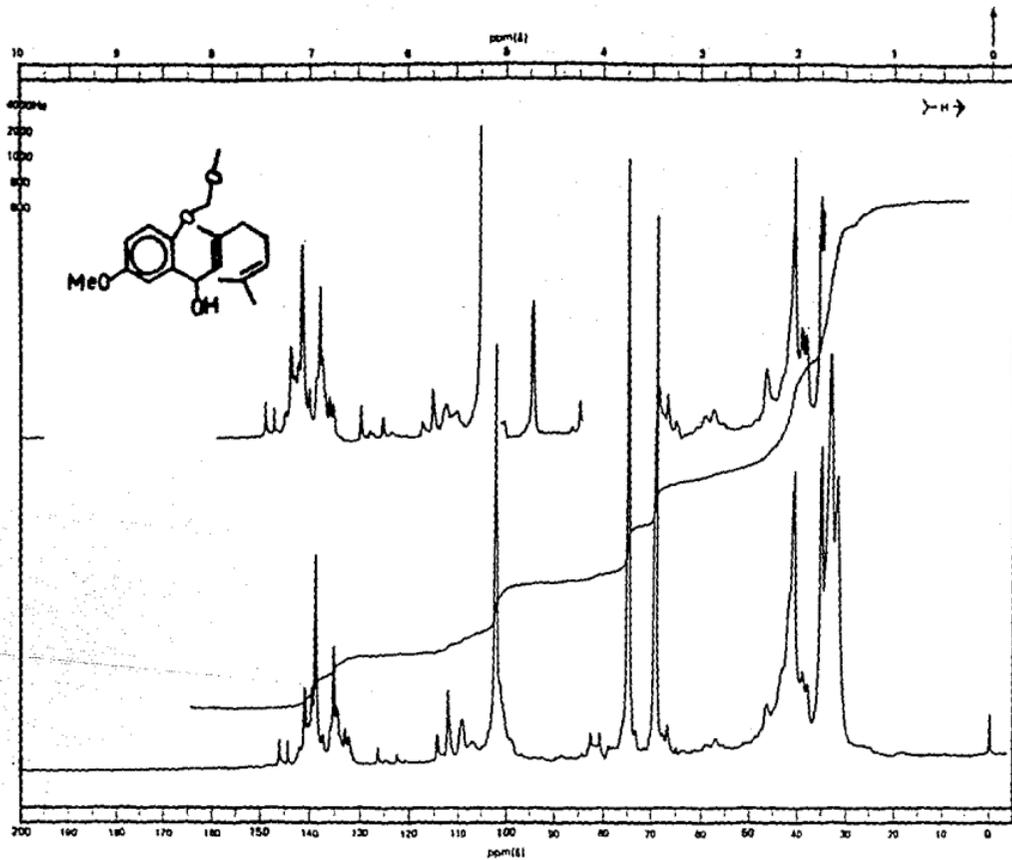
54



Espectro No. 2

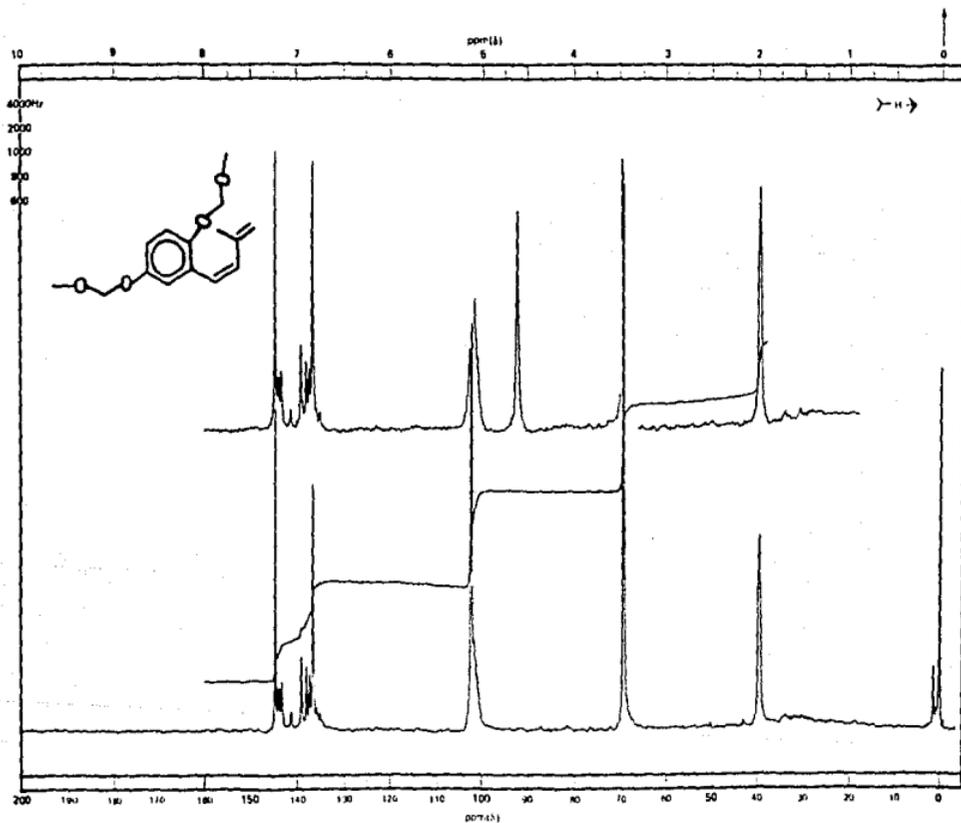


56



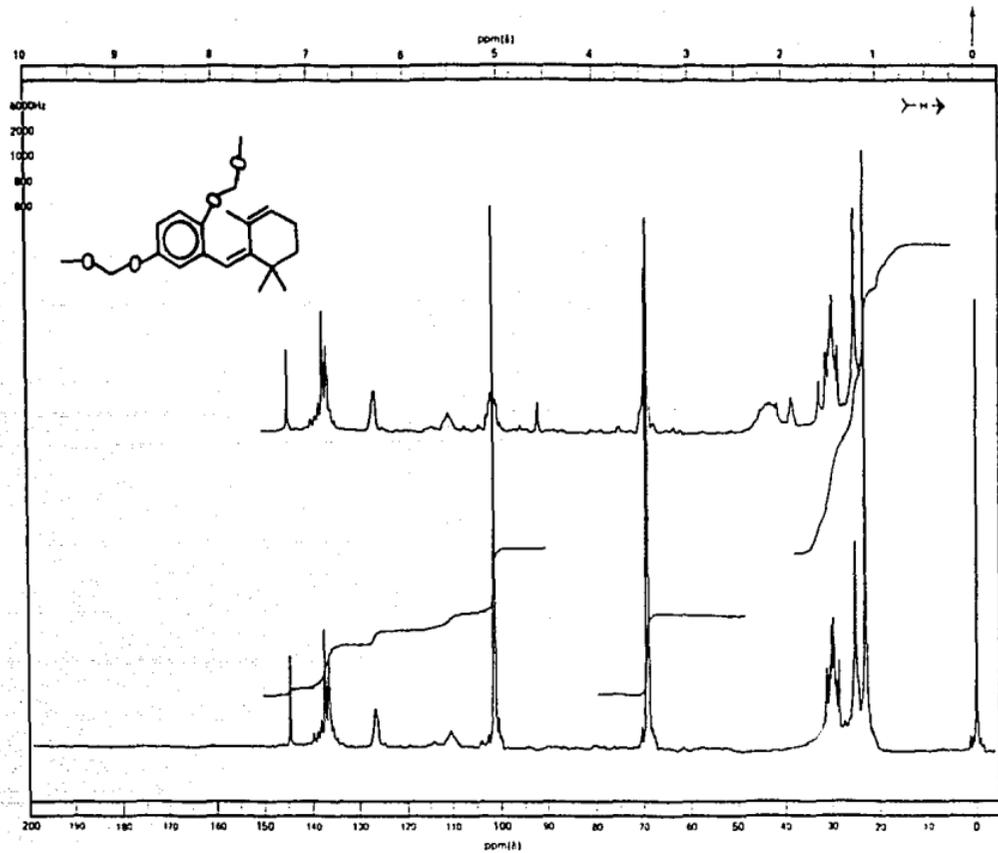
Espectro No. 4

57

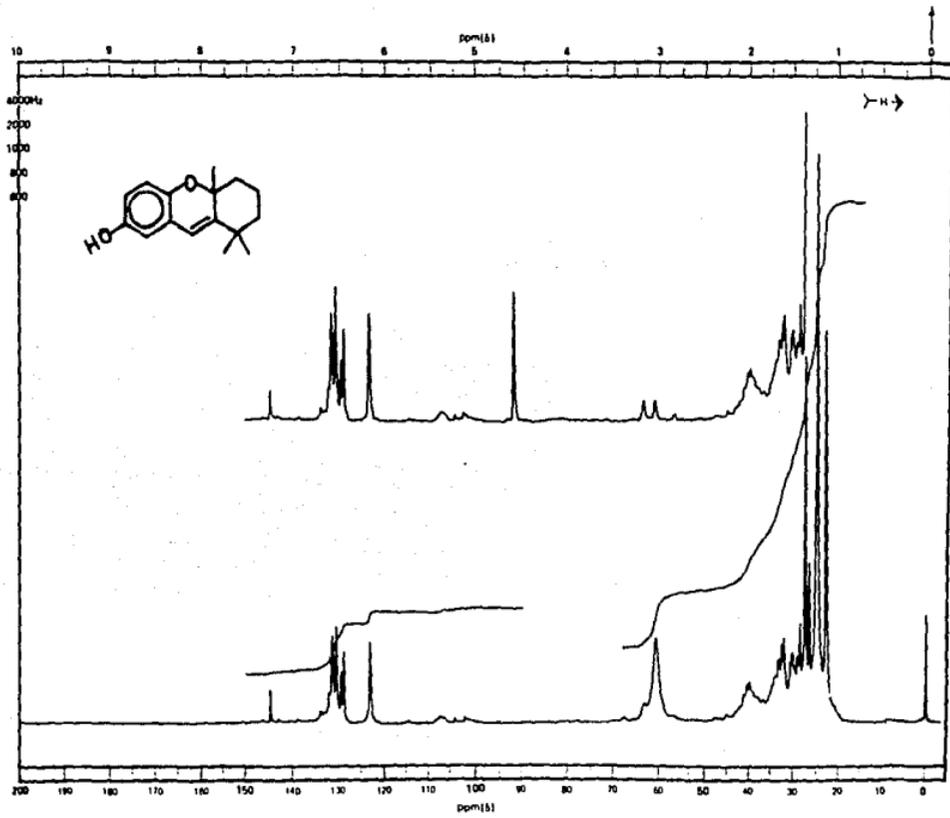


Espectro No. 5

58



Espectro No. 6

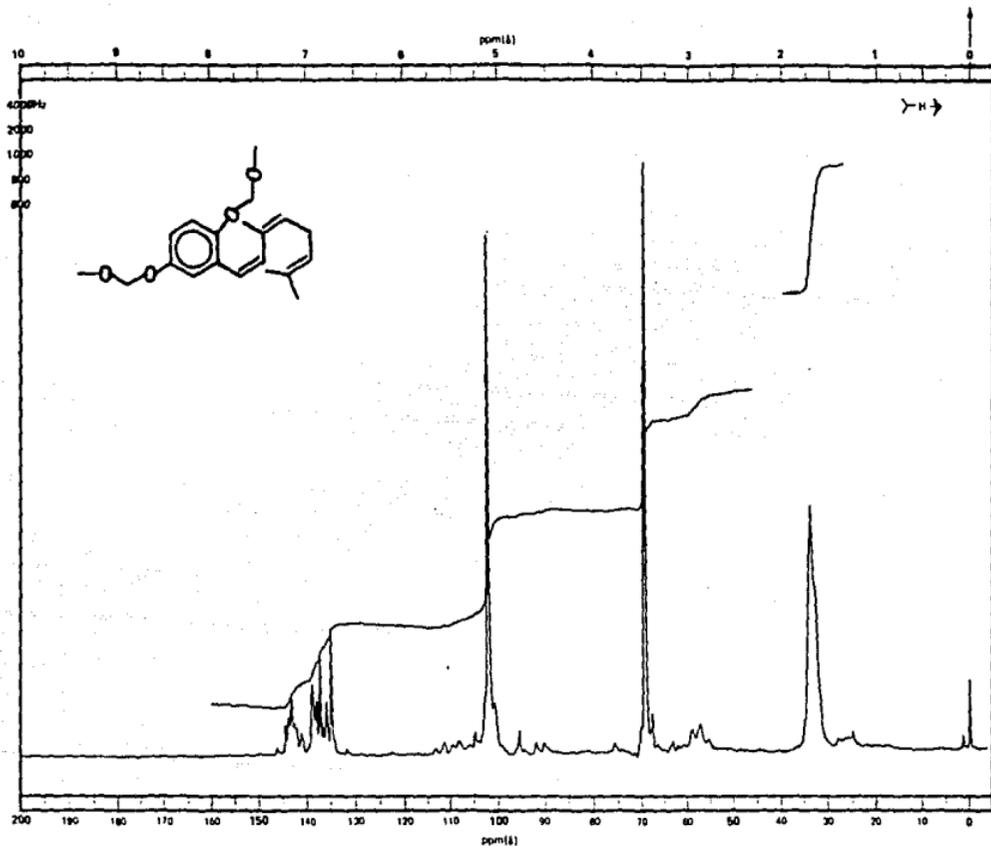


Espectro No. 7

59

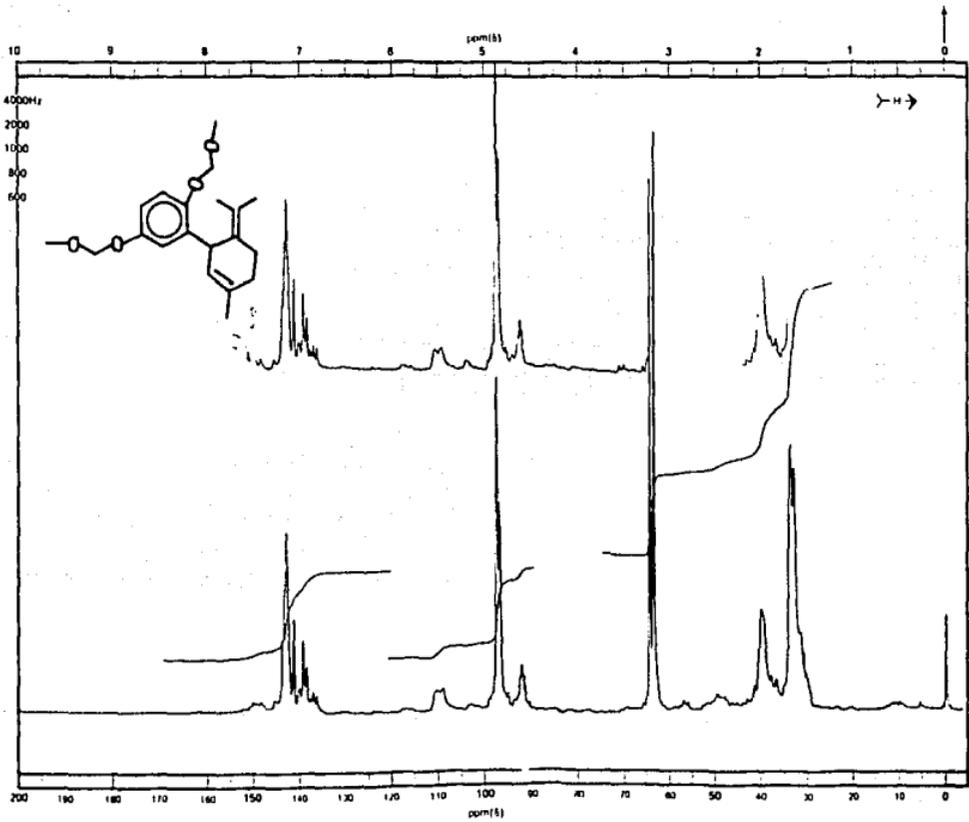
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

09



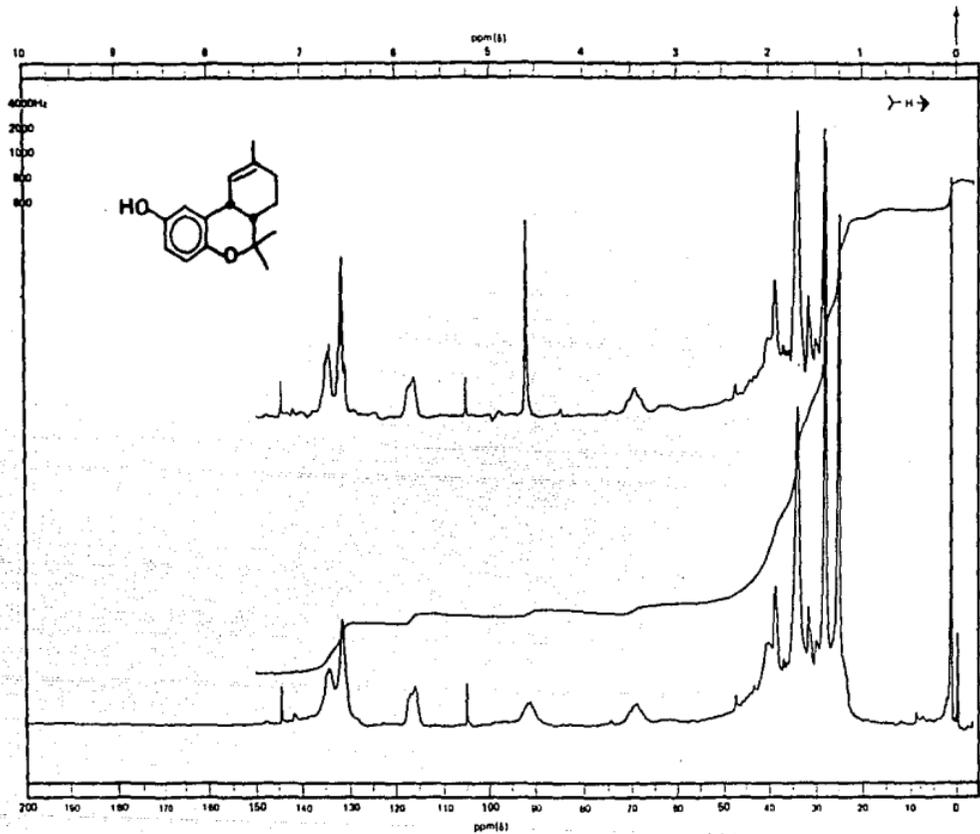
Espectro No. 8

19



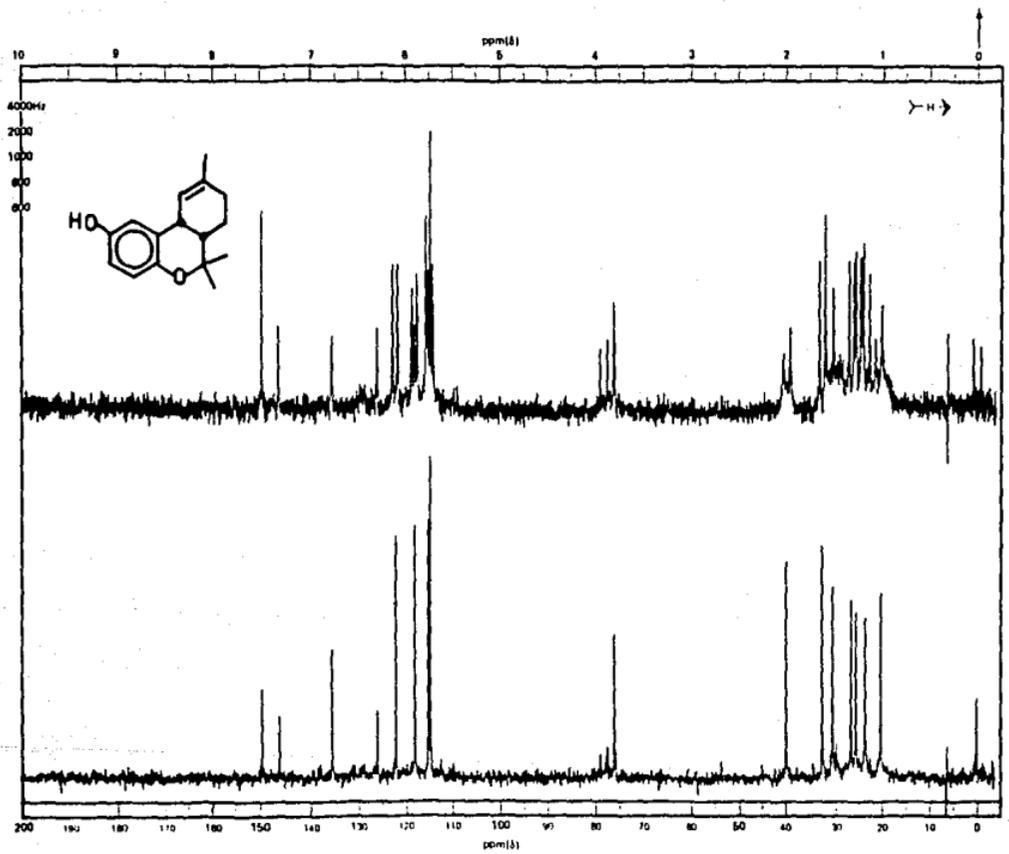
Espectro No. 9

69



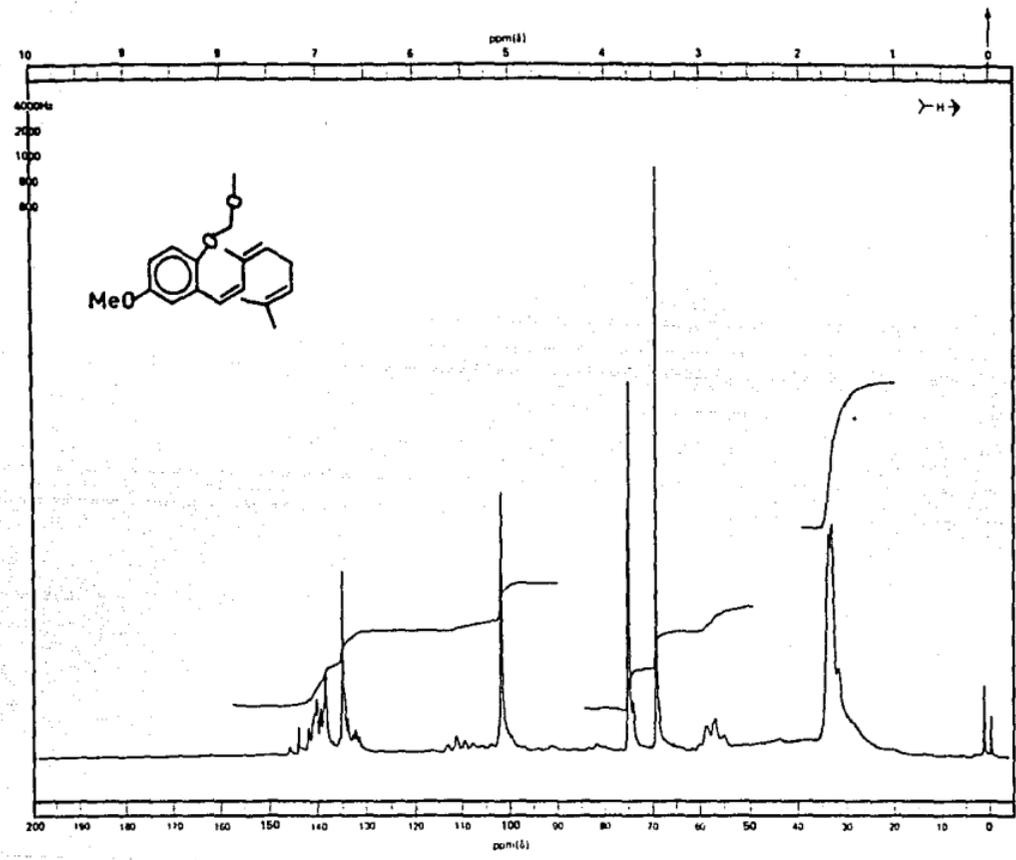
Espectro No. 10

63



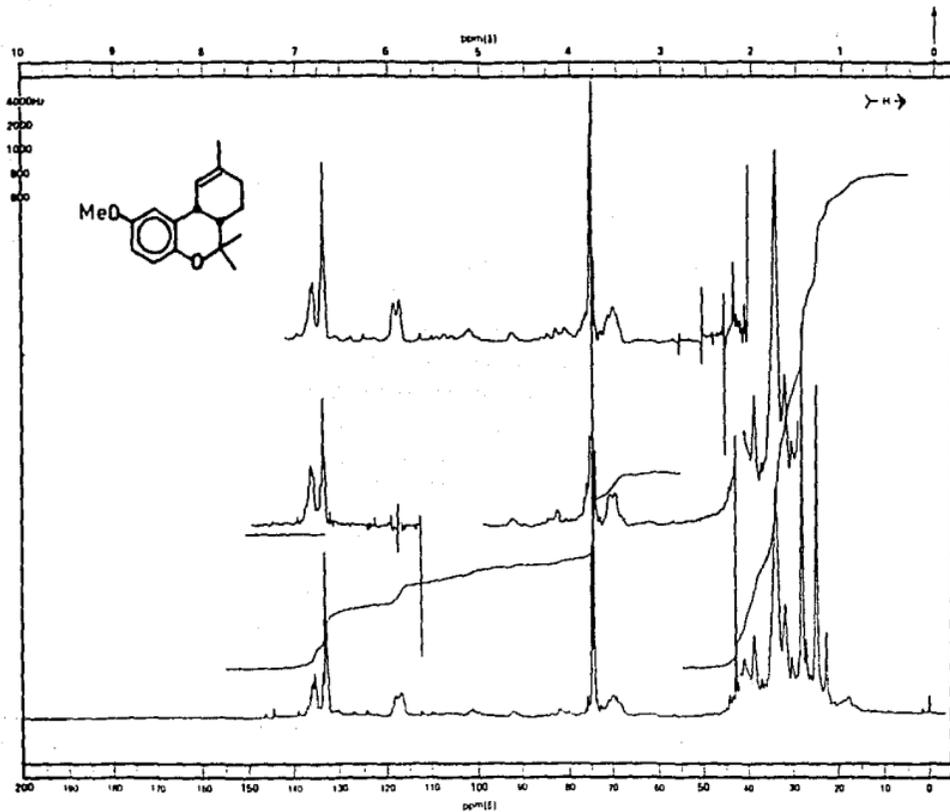
Espectro No. 11

64



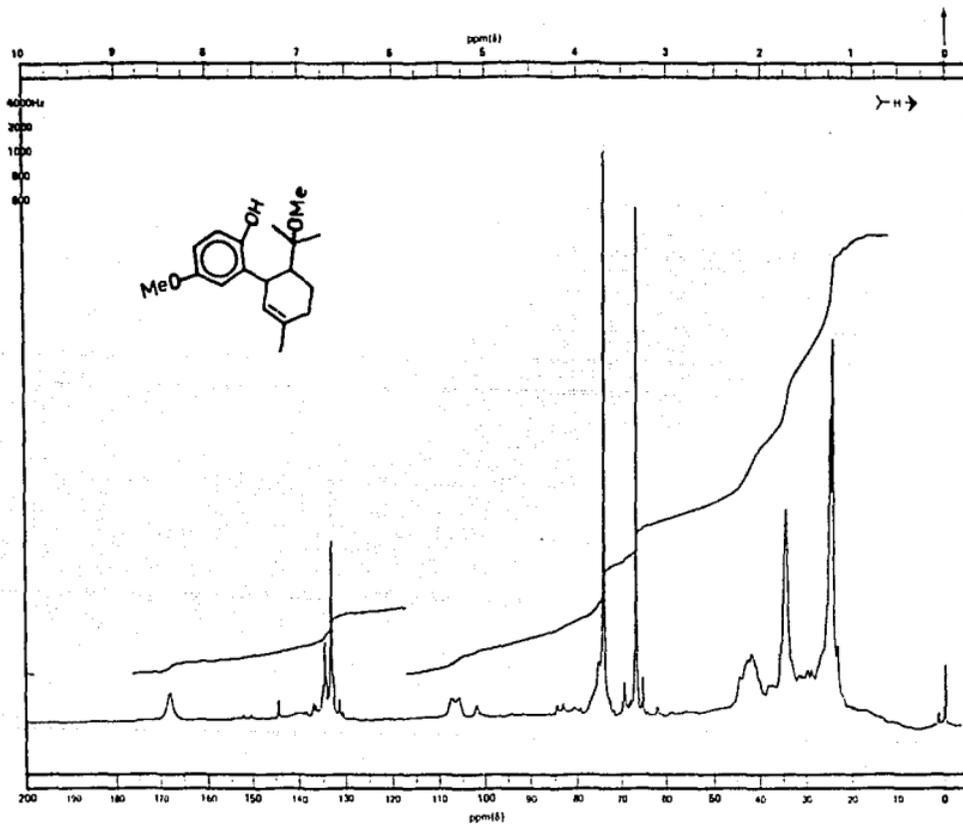
Espectro No. 12

65



Espectro No. 13

99



Espectro No. 14

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. R. Mechoulam; Marijuana, Academic Press., N. Y. 1973.
2. E. Vedejs and D. W. Powell; J. Am. Chem. Soc., 104, 2046 (1982).
3. E. C. Taylor, K. Lenard and Y. Shuo; J. Am. Chem. Soc., 88, 367 (1966).
4. P. Mechoulam, P. Braun and Y. Gaoni; J. Am. Chem. Soc., 94, 8159 (1972).
5. G. R. Handrick, D. B. Uliss, H. C. Dalzell and R. K. Radzan; Tetrahedron Lett., 881, (1979).
6. R. W. Richards and H. Rönneberg; J. Org. Chem., 49, 572 (1984).
7. G. R. Handrick, D. B. Uliss, H. C. Dalzell, and R. K. Radzan; Tetrahedron, 33, 2055 (1977).
8. M. De La Torre, F. Garcia and R. Cruz; J. Heterocyclic Chem., 18, 1251 (1981).
9. N. S. Narisimahan and R. S. Mali; Synthesis, 957, (1983).
10. a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck and J. L. Grass, J. Am. Chem. Soc., 100, 8031 (1978).  
b) R. A. Halton and G. Davis; Tetrahedron Lett., 533 (1977).  
c) A. F. Kluge, K. G. Untch and J. H. Fried; J. Am. Chem. Soc., 94, 7827 (1982).
11. E. W. Parham and E. L. Anderson; J. Am. Chem. Soc., 70, 4187 (1948).
12. A. I. Meyers, J. L. Durandetta and R. Munavu; J. Org. Chem., 40, 2025 (1975).
13. F. B. Laforge; J. Am. Chem. Soc., 55, 3040 (1933).
14. R. P. Dufley, G. R. Handrick, D. B. Uliss, H. C. Dalzell, and R. K. Radzan; Synthesis, 733 (1980).
15. G. Penieres, R. Miranda, C. Alvarez and M. Salmon; J. Heterocyclic Chem. 18, 1475 (1981).
16. E. Wenkert, D. W. Cochran and M. Schell; Experientia, 28, 250 (1972).
17. The Sadtler Standard Spectra R<sup>13</sup>C; Vol No. 35. espectro No. 6981.
18. H. Saimoto, Y. Kusano and T. Hiyama; Tetrahedron Lett., 27, 1607 (1986).

19. M. Isobe and T. Goto; Tetrahedron, 24, 945 (1968).
20. R. Mechoulam, N. K. Mc Callum and S. Burstein; Chem. Rev., 76,  
75 (1976).