



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**UNA NUEVA SINTESIS DE (\pm)-
XANTHORRHIZOL**

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
JESUS ARMANDO LUJAN MONTELONGO



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

MEXICO, D.F.

2004





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente **Profra. Rocío Posas Horcasitas**

Vocal **Profra. Ana Adela Sánchez Mendoza**

Secretario **Prof. José Gustavo Ávila Zárraga**

1er. Suplente **Prof. José Federico Del Río Portilla**

2do. Suplente **Prof. Agustín Palma De la Cruz**

El tema aquí presentado se desarrolló en el laboratorio 225 del Departamento de Química Orgánica, de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.



Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Asesor



Jesús Armando Luján Montelongo

Sustentante

ESTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN EL XXXVIII CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA, IXTAPA, GUERRERO. 21-25 DE SEPTIEMBRE DE 2003; BAJO LA MODALIDAD DE TRABAJO ORAL EN QUÍMICA ORGÁNICA (SÍNTESIS).

Para mis padres:

Rita y Pablo

Agradecimientos

- A mi señor Jesús. Por lo que soy y por darme la experiencia de vivir. Por ser mi máximo guía y por conocer a Dios mediante sus enseñanzas.
- A mis padres, Rita y Pablo, por haberme apoyado en mis proyectos y por estar ahí cuando más los he necesitado. Por todo el amor y paciencia que me han dado toda la vida. Por siempre salir adelante y ser mis guías principales.
- A mis hermanos, Paulo y Marco, por lo maravillosos, admirables y divertidos que son. Mucho de lo que yo soy, es por ustedes.
- A mi abuelita Petrita, por recibirme siempre con alegría, por hacerme sonreír y por ser como una segunda madre.
- A mis tíos Sergio y Cristina, por los consejos, el apoyo brindado y las palabras de aliento que siempre me dieron.
- A mi abuelita Ma. Elena[†], por apoyarme en los inicios de la carrera, por los consejos y cariño que me dio.
- A mis primos Sergio, Fernando y Carlos, por ser como mis hermanos y hacerme sentir en casa cuando convivo con ustedes.
- A mis amigas y amigos: Fabiola, Mireya, Cecilia, Karina, Maribel, Luis, Paco, y Victor por todas las veces que nos reunimos, fuimos al cine, reímos, y disfrutamos de nuestra amistad dentro y fuera de la Universidad.
- Al Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, por su paciencia y dedicación. Por ser el profesor que me mostró por primera vez lo impresionante que es la Química

Orgánica y por tantas pláticas y discusiones en el ámbito profesional y personal.

- A Mario Barroso, por su ayuda en mis inicios en el laboratorio, y por tantas pláticas y discusiones.
- A la Profra. Margarita Romero y al Prof. Blas Flores, por su apoyo durante la realización experimental de este trabajo.
- A la Facultad de Química por haberme proporcionado los elementos para concluir mi licenciatura.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México por proporcionarme mi educación profesional.

- A los espectroscopistas Q. Georgina Duarte, QFB Margarita Guzmán, Q Marisela Gutiérrez, QFB Rosa I. Del Villar y MC Oscar Yañez, por su valiosa contribución.
- Al programa de becas PROBETEL, por el apoyo recibido durante la realización de esta tesis.
- Agradezco especialmente al jurado por sus valiosos comentarios.

*Fabiola, te agradezco todo lo que haz hecho por mí,
por compartir conmigo estos 6 años,
por ser el apoyo que nunca me deja caer,
por la alegría y lo maravilloso de tu ser.
Por lo que fuimos, somos y seremos juntos...*

A los hombres les encanta maravillarse. Esto es la semilla de la ciencia.

Emerson, Ralph Waldo

La cometa se eleva más alto en contra del viento, no a su favor.

Winston Churchill

Siempre que te pregunten si puedes hacer un trabajo, contesta que si y ponte
enseguida a aprender como se hace.

Franklin Delano Roosevelt

1. Introducción	2
2. Antecedentes	
2.1 Clasificación de terpenos. Sesquiterpenos.	4
2.2 Biogénesis de sesquiterpenos.	5
2.3 Xanthorrhizol. Generalidades.	6
2.4 Estudios sintéticos previos.	7
3. Objetivo e Hipótesis	13
4. Discusión	
4.1 Planteamiento del problema. Estrategia	15
4.2 Tácticas sintéticas. Antecedentes	16
5. Resultados	21
6. Conclusiones	40
7. Parte experimental	
7.1 Consideraciones generales	42
7.2 Síntesis	43
8. Bibliografía	49

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibacterial es un problema de salud en todo el mundo . Existe una gran variedad de causas por las cuales los microorganismos patógenos están obteniendo mecanismos de resistencia en contra de antibióticos de uso general ¹. Por citar un ejemplo, el fármaco eritromicina resulta ser muy poco efectivo contra la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, que es la principal causa de infecciones del tracto respiratorio inferior (como bronquitis y neumonía). Para esta bacteria, la resistencia a dicho antibiótico tiene niveles muy altos en ciudades importantes del planeta: Hong Kong (68.2%), Toulouse (40.6%), Génova (24.1%); y entre ellos, la Ciudad de México con un 29.4% ².

En la búsqueda de nuevos fármacos efectivos, existen distintas opciones que pueden llevar a la obtención de principios activos deseados. Uno de ellos, preferido cuando el aislamiento de fuentes naturales es difícil o con bajos rendimientos, es la síntesis orgánica, tanto parcial como total.

Evidentemente, mientras menor sea la complejidad estructural de estos compuestos, el costo (tanto de laboratorio como industrial) de las síntesis, así como el efecto negativo sobre el medio ambiente, en la mayoría de los casos será menor; de tal manera que las síntesis de productos naturales con actividad biológica se prefieren, como principio fundamental, con el menor número de pasos posibles.

En el equipo de investigación al cual pertenezco, se tiene como proyecto global la síntesis de productos naturales con actividad biológica. La línea de investigación comprende la síntesis de agentes anticancerígenos, antimicóticos, antimaláricos, etc., teniendo como principio efectuar síntesis cortas y sencillas de compuestos con relativa simplicidad estructural, pero con actividad destacable sobre otros compuestos del mismo género.

A continuación les presento los resultados de *una nueva síntesis del (±)-Xanthorrhizol*, un sesquiterpeno que presenta un amplio espectro con respecto a su bioactividad.

La metodología se basó en la síntesis de dos intermediarios: el primero contribuyó a la estructura la parte aromática funcionalizada, y el segundo, la cadena hidrocarbonada con su respectiva insaturación. Dadas las características

estructurales y funcionales del primer intermediario, se dirigió una C-alkilación vía ataque nucleofílico de éste al segundo intermediario. Dicho proceso proveyó prácticamente toda la estructura del producto final; transformaciones posteriores dieron como resultado (\pm)-*Xanthorrhizol*. Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron satisfactoriamente mediante espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas.

Cabe destacar que de dos intermediarios sintetizados no fueron encontradas referencias.

ANTECEDENTES

2.1 Clasificación de terpenos. Sesquiterpenos

Los productos naturales juegan un papel inigualable en todos los organismos vivos. Los terpenos, compuestos con cualidades estructurales y de bioactividad comúnmente destacables, se caracterizan por estar formados de múltiplos de unidades de isopreno; el cual posee 5 átomos de carbono.

De acuerdo a esta característica, los terpenos son clasificados por su número de unidades isoprenílicas:

- Monoterpenos (10 C)
- Sesquiterpenos (15 C)
- Diterpenos (20 C)
- Sesterpenos (25 C)
- Triterpenos (30 C)
- Tetraterpenos (40 C)

Posiblemente los sesquiterpenos monocarbocíclicos más simples son los miembros aromáticos de la familia del bisaboleno³, de entre los cuales, se encuentra el Xanthorrhizol **1** (Figura 1).

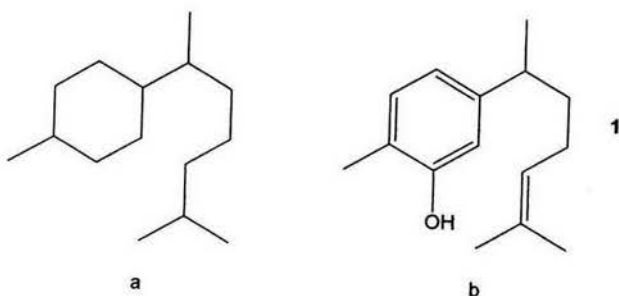
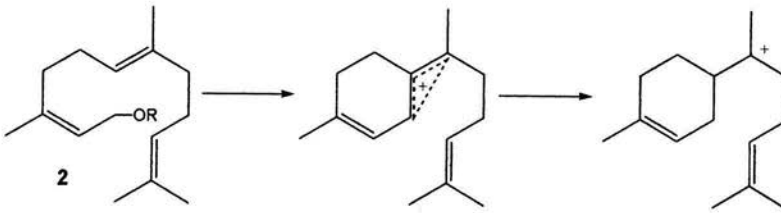


Figura 1. a) Esqueleto típico de la familia del bisaboleno. b) Xanthorrhizol **1**.

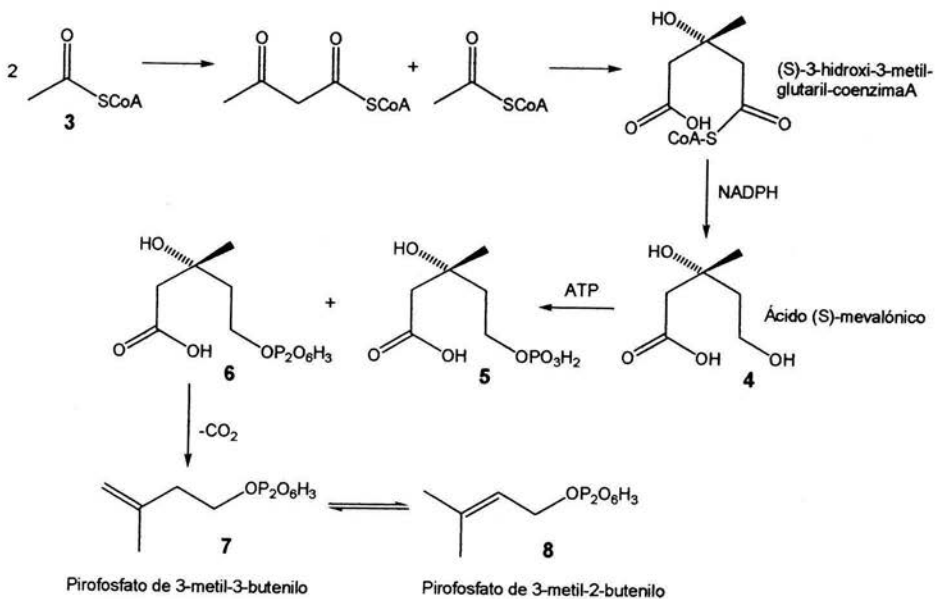
2.2 Biogénesis de sesquiterpenos

La biogénesis de los sesquiterpenos bisabolénicos, se propone de acuerdo a una ciclación favorecida electrónicamente ⁴ del pirofosfato de farnesilo **2** (Esquema 1):



Esquema 1. Biogénesis de sesquiterpenos bisabolénicos a partir del (E),(Z)-pirofosfato de farnesilo **2** (R= P₂O₆H₃).

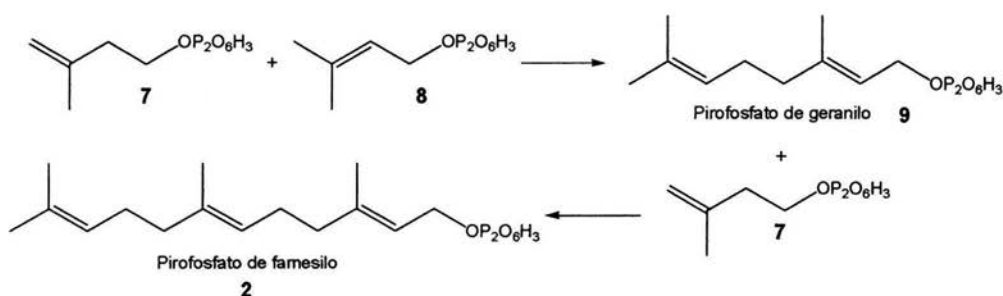
El pirofosfato de farnesilo **2** proviene de la ruta metabólica del ácido mevalónico **4**; que parte usualmente de tres moléculas de acetil coenzima A ⁵ **3** (Esquema 2).



Esquema 2. Ruta metabólica del ácido mevalónico

El ácido (S)-mevalónico **4** se fosforila para dar lugar al fosfato **5** y pirofosfato **6** derivados. El último sufre descarboxilación para dar lugar al CO₂ y pirofosfato de 3-metil-3-butenilo **7**, el cual es isomerizado reversiblemente al derivado alílico pirofosfato de 3-metil-2-butenilo **8**.

En los últimos pasos para la formación del pirofosfato de farnesilo **2**, tenemos la reacción de una molécula del pirofosfato de 3-metil-3-butenilo **7** con una de pirofosfato de 3-metil-2-butenilo **8**, para dar lugar al pirofosfato de geranilo **9**. Este a su vez reacciona con una unidad de pirofosfato de 3-metil-3-butenilo **7**, para dar lugar al pirofosfato de farnesilo **2** (Esquema 3), el cual sufre isomerizaciones para dar lugar a la forma (E), (Z), que es la susceptible a ciclación.



Esquema 3. Ensamble del pirofosfato de farnesilo.

2.3 Xanthorrhizol. Generalidades.

Como se mencionó anteriormente, el Xanthorrhizol **1** es un sesquiterpeno bisabolénico. Fue aislado por primera vez por Kochendoerfer y colaboradores a partir de los rizomas de *Curcuma Xanthorrhiza* ⁶, planta de la familia *Zingiberaceae*, y conocida popularmente en Asia como *temu lawak* ⁶. Recientemente fue informado que también constituye el metabolito secundario más abundante en el extracto clorofórmico de las raíces de la planta *Iostephane heterophylla* (*Compositae*) ⁷, popularmente nombrada *Escorcionera*, *Liga* o *Tlalpopolete* ⁸.

La rotación específica de **1**, (-)-**1**, aislado de fuentes naturales es $[\alpha]_D^{20}$: -50.2° (c=0.65, CHCl₃) ⁹; con una asignación indirecta de configuración R

obtenida mediante la correlación del (+)-Xanthorrhizol, (+)-1, con la (+)-ar-tumerona **10** ¹⁰ (Figura 2).

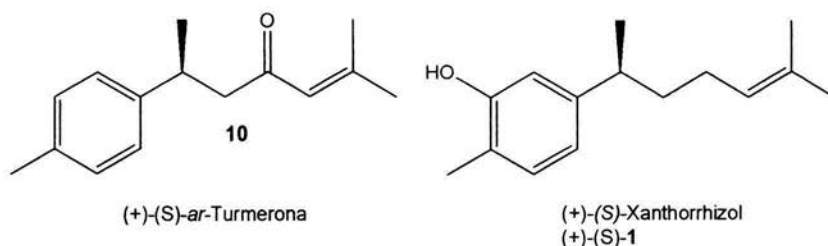
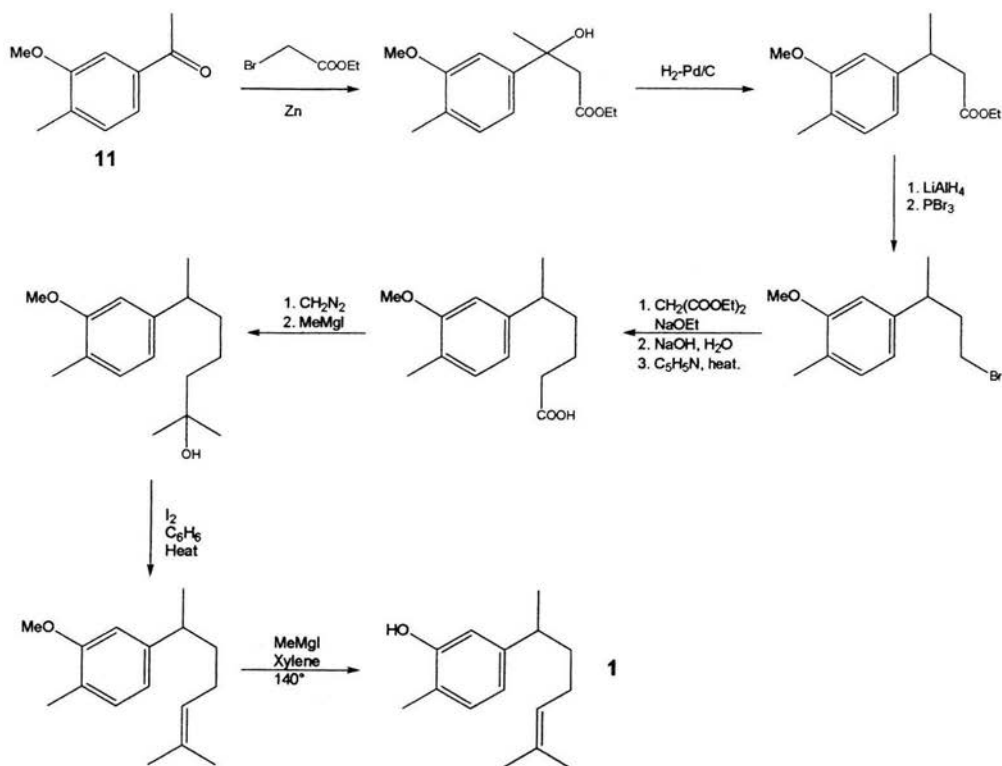


Figura 2. (+)-(S)-ar-Turmerona y (+)-(S)-Xanthorrhizol.

Con respecto a la actividad farmacológica del Xanthorrhizol, se conoce que posee actividad contra estafilococos meticilina-resistentes (MICs de 16-32 $\mu\text{g/mL}$) y enterococos vancomicina-resistentes; pero es inactivo contra bacterias Gram-negativo y levaduras¹¹. Sin embargo, presenta una actividad antifúngica contra *Candida albicans* (MIC = 68.75 $\mu\text{g/mL}$), así como toxicidad a *Artemia salina* (LC₅₀ = 4.3 $\mu\text{g/mL}$), y citotoxicidad contra la línea celular de carcinoma humano nasofaríngeal (KB, EC₅₀= 4.9 $\mu\text{g/mL}$)¹²; además posee actividad inhibitoria de contracciones del útero de rata inducidos por KCl, CaCl₂, y BAY K 8644¹³, y relajación inducida endotelio-independiente de la aorta torácica de rata¹⁴. A su vez, posee poder antifúngico contra los dermatofitos *Trichophyton Mentagrophytes* y *Mycrosporium gypseum* equivalente al Nystatin⁷, así como una actividad anticariogénica destacable contra *Streptococcus mutans* (MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$)⁹.

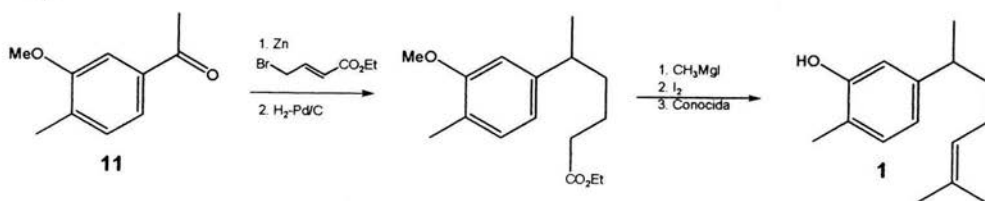
2.4 Estudios sintéticos previos

La primera síntesis de Xanthorrhizol fue efectuada por Mane y Krishna Rao¹⁵. Su síntesis requiere de 10 pasos comenzando con la cetona alquil-arílica **11**, siendo una reacción de Reformatsky el primer paso para la construcción de la cadena isoprenílica (Esquema 4).



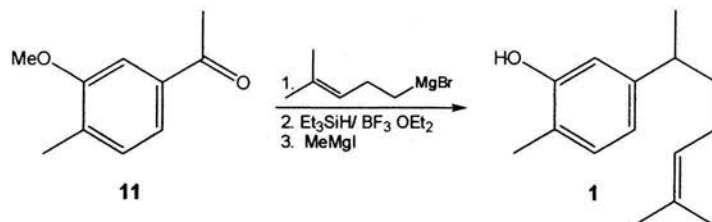
Esquema 4. Síntesis de Mane del Xanthorrhizol 1.

La siguiente síntesis, efectuada por Rane, Desai y Mane, parte de la misma cetona ¹⁶, tiene como paso principal una reacción de Reformatsky, sólo que ahora es utilizado un éster vinílico, homólogo al de la síntesis anterior. De esta manera se incorpora gran parte de la cadena hidrocarbonada en un solo paso (Esquema 5).



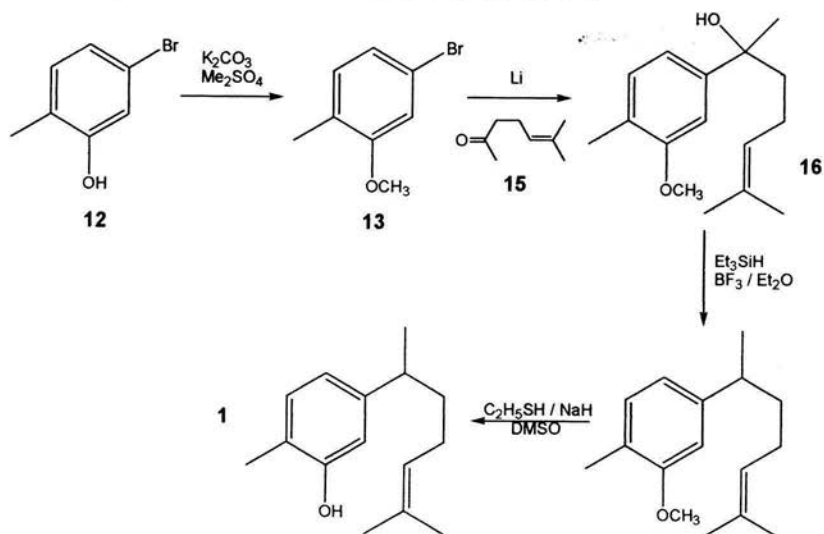
Esquema 5. Otra síntesis de Mane del Xanthorrhizol 1.

Krause y Bohlmann de la Universidad de Berlín, utilizan en su síntesis la misma cetona **11** como compuesto inicial; sin embargo, emplean una reacción de Grignard para incorporar por completo la cadena hidrocarbonada ¹⁷. (Esquema 6).



Esquema 6. Otra síntesis de Mane del Xanthorrhizol **1**.

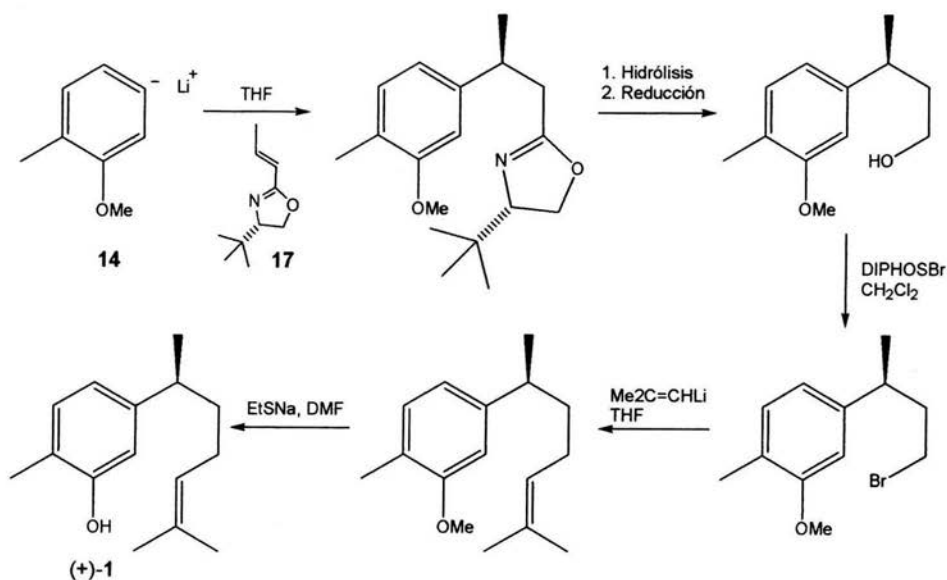
Joseph-Natan, en un estudio de RMN-¹³C de curcumenos, efectúa una síntesis en la que parte del 5-bromo-2-metilfenol **12** para inducir, posterior a una protección con Me_2SO_4 **13**, la formación de un carbanión arílico **14**; éste ataca consecuentemente al 6-metil-5-hepten-2-ona **15** para dar lugar al alcohol terciario correspondiente **16** ¹⁸ (Esquema 7). Esta estrategia fue introducida previamente por Sanchez y Mendoza en la síntesis de la perezona ¹⁹.



Esquema 7. Síntesis de Joseph-Natan del Xanthorrhizol **1**.

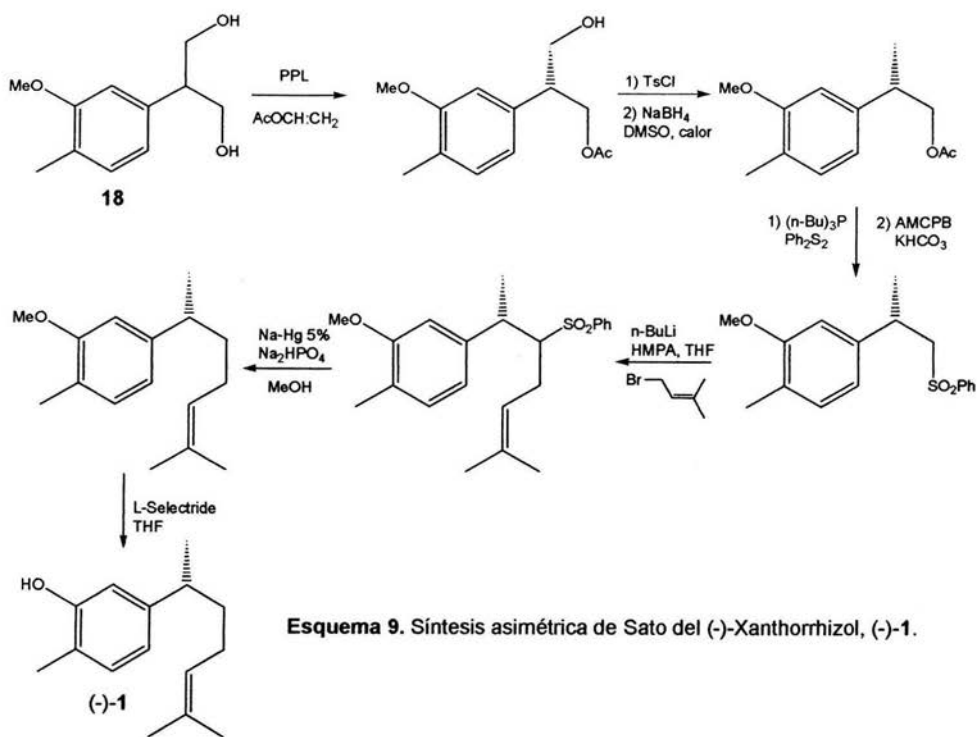
Previo al término de la década pasada, además de publicarse síntesis racémicas ²⁰, se han publicado síntesis enantioselectivas.

La primer síntesis asimétrica de un enantiómero del Xanthorrhizol, (+)-**1**, fue publicada en 1997 por Meyers y Stoianova. Consiste en una C arilación utilizando el aril litio correspondiente **14** sobre una oxazolina 2-propenil sustituida **17** ²¹ (Esquema 8)



Esquema 8. Síntesis asimétrica del (+)-Xanthorrhizol, (+)-**1** de Meyers y Stoianova.

Por otra parte, la primera síntesis total del natural (-)-Xanthorrhizol, (-)-**1**, fue publicada en 1999 por Sato y colaboradores ²². El paso clave consiste en una acetilación asimétrica inducida por lipasa porcina pancreática (PPL), del intermediario proquiral σ -simétrico 2-aril-1,3-propanodiol **18**.



Esquema 9. Síntesis asimétrica de Sato del (-)-Xanthorrhizol, (-)-1.

Puesto que no existe ninguna metodología, que sea similar a la que proponemos a continuación, se consideró viable el *efectuar una síntesis novedosa del (±)-Xanthorrhizol*. Su bioactividad versátil, así como sus características estructurales, resultaron ser elementos suficientes para emprender este trabajo.

OBJETIVO E HIPÓTESIS

El objetivo de este trabajo consiste en *efectuar una síntesis novedosa del (\pm)-Xanthorrhizol 1*, así como caracterizar tanto el producto final como cada uno de los intermediarios.

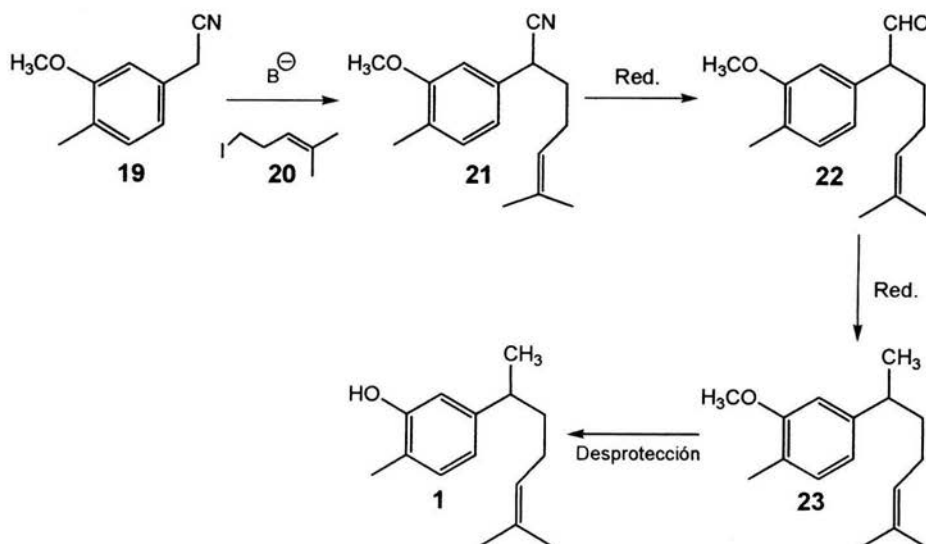
Hipótesis: Se pretende sintetizar el (\pm)-Xanthorrhizol 1, utilizando como paso clave una C-alkilación del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo 19 (vía la formación de un carbanión estabilizado), con el 5-yodo-2-metil-pent-2-eno 20. De esta manera se obtendrá la estructura hidrocarbonada deseada (C-15), la cual mediante la interconversión de grupos funcionales (CN \rightarrow CHO, CHO \rightarrow CH₃; OCH₃ \rightarrow OH), resultará en (\pm)-Xanthorrhizol 1.

DISCUSIÓN

4.1 Planteamiento del problema. Estrategia.

Para efectuar la síntesis del (\pm)-Xanthorrhizol **1**, propusimos una estrategia de síntesis orgánica lineal; en la cual se proyectó la síntesis de 2 intermediarios clave.

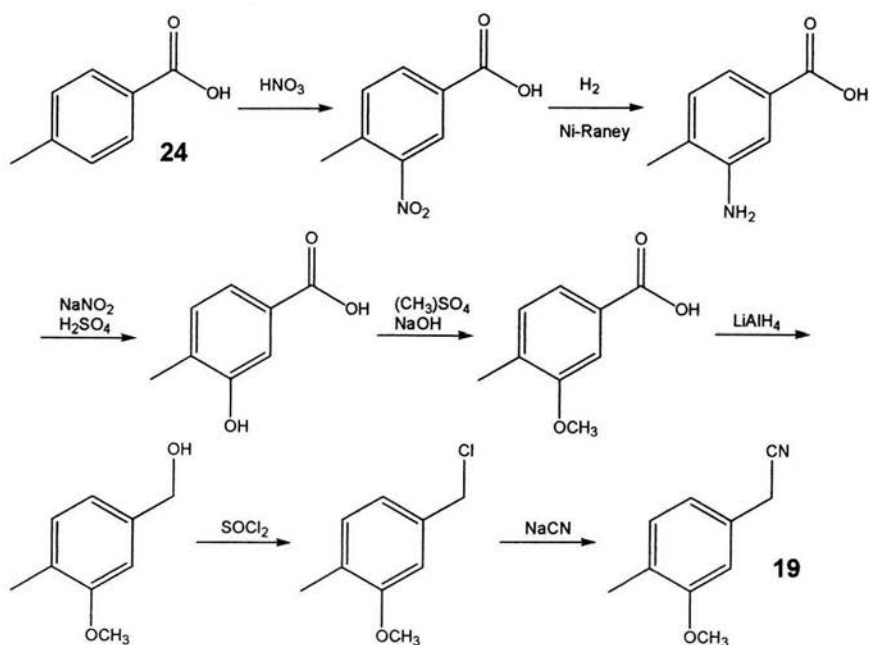
Como primer intermediario, tenemos al (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**, que consiste en la parte arílica con sus sustituyentes prácticamente incorporados en su totalidad. El segundo intermediario, corresponde al 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **20**, que proporcionará la cadena isoprenílica. Ambos se acoplan mediante una C-alkilación en posición α a nitrilo y arilo para dar lugar al compuesto novedoso 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**. Después, mediante reducciones quimiocontroladas, inicialmente del nitrilo **21** al aldehído **22**, y posteriormente del aldehído **22** al alquilo **23**, se obtiene el precursor (\pm)-O-metil-Xanthorrhizol **23**. Finalmente, mediante una desprotección de éteres alquil-arílicos se obtiene (\pm)-Xanthorrhizol **1**.



Esquema 10. Estrategia para efectuar la síntesis del (\pm)-Xanthorrhizol **1**.

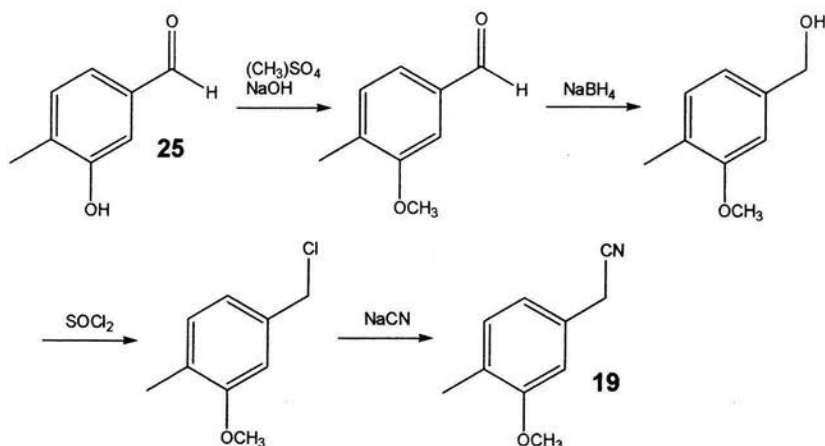
4.2 Tácticas sintéticas. Antecedentes

Existen distintos métodos que describen la preparación del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**. Una de ellas, propuesta por Valenta y Protiva ²³, parte del ácido *p*-toluico **24** para que, en siete pasos, sea sintetizado **19** (Esquema 11). Como puede verse, en todas las reacciones se emplean técnicas conocidas y ampliamente utilizadas ²⁴. Desafortunadamente, el número de pasos reduce el rendimiento a pesar de la relativa sencillez de las reacciones.



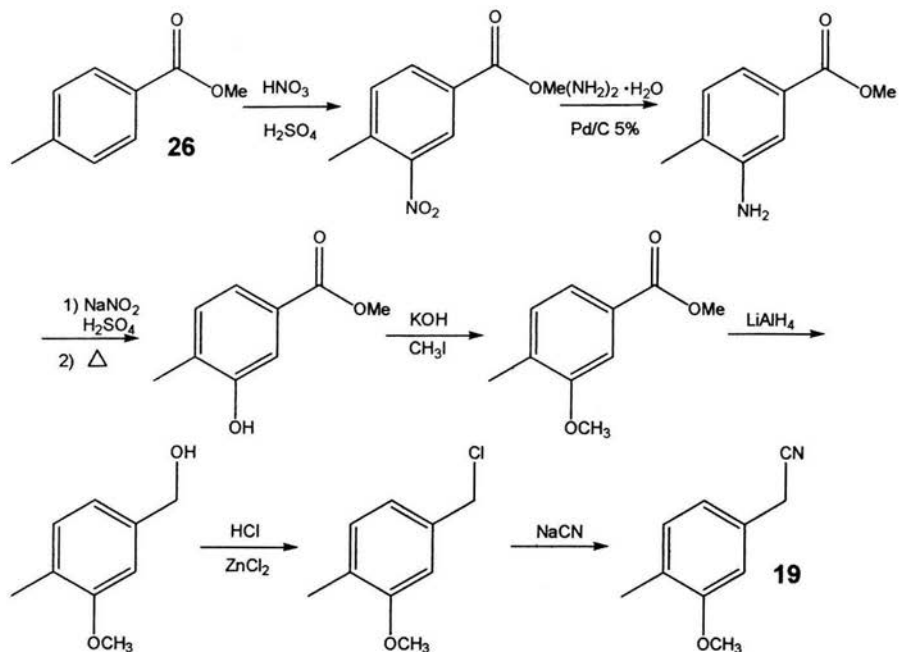
Esquema 11. Síntesis de Valenta y Protiva del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**.

Otra síntesis, propuesta por Kametani, Kigawa y colaboradores, parte del 3-hidroxi-4-metilbenzaldehído **25** (Esquema 12).



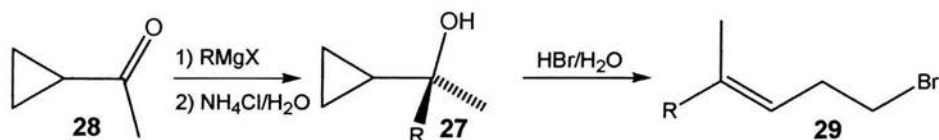
Esquema 12. Síntesis de Kametani y Kigawa del (3-metoxi-4-metil-fenil)acetonitrilo **19**.

Ávila Zárraga en su tesis de doctorado²⁵, propone una síntesis de **19** con muy buenos rendimientos en cada una de las reacciones. Para esto, parte del p-tolueno de metilo **26** y completa la secuencia con un total de siete pasos (Esquema 13).



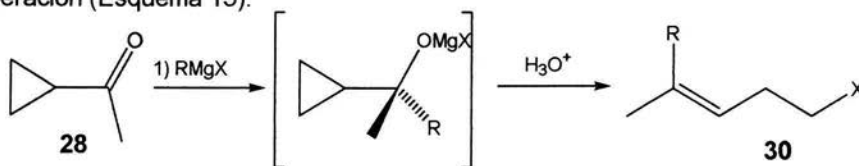
Esquema 13. Síntesis de Ávila Zárraga del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**.

Para el 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **20**, la síntesis más difundida es de Biernacki y Gdula ²⁶. Esta corresponde a un método modificado de Julia ²⁷ y se generaliza para la preparación de bromuros y yoduros homoalílicos **29**. En el método original ²⁷, el metil ciclopropil carbinol **27**, formado de yoduro de metilmagnesio y ciclopropilmetilcetona **28**, con una hidrólisis posterior, es aislado y tratado con ácido hidrobromico al 48% para dar lugar al bromuro homoalílico 2-bromo-2-metil-pent-2-eno **29** (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de Julia de bromuros homoalílicos. R= Alquilo o arilo.

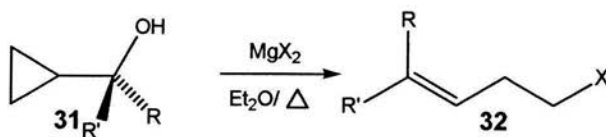
En la modificación de Biernacki, el aducto se trata directamente con ácido mineral moderadamente diluido para dar el haluro homoalílico **30**, en una sola operación (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de Biernacki de haluros homoalílicos R= Alquilo
X= Br, I.

El método de Biernacki se prefiere sobre el original de Julia puesto que además de obtenerse los haluros en mayor rendimiento, la reacción es estereoselectiva cuando se presenta en los derivados homoalílicos isomerismo E/Z (en el método de Biernacki el isómero E es el producto principal).

Otro método, derivado de Julia, es el tratar el derivado ciclopropil alquil metanólico **31** con distintos haluros metálicos. Específicamente, McCormick y Barton²⁸ describen la preparación de haluros homoalílicos **32** con haluros de magnesio y Berilio con buenos rendimientos y alta estereoselectividad.

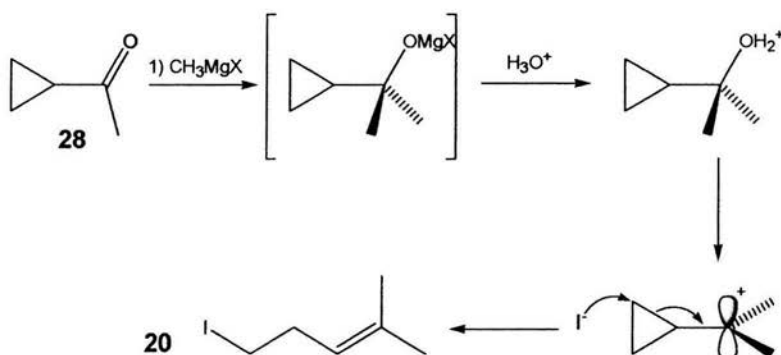


Esquema 16. Síntesis de McCormick de haluros homoalílicos.
R= Alquilo, arilo o H. R'= Alquilo o H. X= Cl, Br, I.

RESULTADOS

Una vez diseñada la ruta sintética, y teniendo un panorama de los distintos métodos para la preparación de los intermediarios clave, se procedió a la síntesis del Xanthorrhizol **1**. La primera etapa consistió, por lo tanto, en la síntesis del agente alquilante 5-yodo-2-metil-pent2-eno **20**.

La síntesis de **20** se realizó por el método de Biernacki ²⁶. Mecánicamente consiste en la adición del yoduro de metilmagnesio al carbono electrofílico de la ciclopropilmetilcetona **28**; posteriormente, por descomposición ácida del alcóxido terciario, se forma el alcohol correspondiente. Así mismo, en estas condiciones se forma un carbocatión terciario, el cual promueve la ruptura del anillo ciclopropánico con la asistencia del yoduro del medio para así dar lugar al doble enlace, tal cual lo muestra el Esquema 17.



Esquema 17. Mecanismo de la formación del 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **20**.

El producto obtenido se purificó mediante dos técnicas, dando en ambas un líquido translúcido e incoloro. La primera es por destilación fraccionada ($65^\circ/10$ mmHg), dando como rendimiento un 82 %. Mediante cromatografía en columna se obtiene de un 55% a un 75%. A pesar de que la segunda técnica es inferior respecto al rendimiento, se prefirió porque la pureza del producto obtenido es superior: en cromatografía de gases sólo se observa un producto, mientras que con destilación se obtiene, además del deseado, al menos otros dos en baja proporción. Su espectro de infrarrojo muestra bandas de C-H insaturado (sp^2) en

2968 cm^{-1} y de C-H saturado (sp^3) en 2927 cm^{-1} ; además de doble enlace trisustituido en 1669 cm^{-1} . En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ión molecular a m/z 210, con un pico base a m/z 83 $[\text{M} - \text{I}]^+$, y el ión I^+ a m/z 127. En RMN- ^1H se observan dos señales simples en 1.69 ppm (3H) y 1.61 ppm (3H) correspondientes a los dos metilos geminales (a, f); por otra parte, se observa una señal cuádruple, correspondiente al metileno alílico ($J=7.2$ Hz, 2H), en 2.57 ppm (d); además se observa una señal triple ancha en 5.09 ppm ($J=7.2$ Hz, 1H) que corresponde al hidrógeno vinílico (c) y un triplete en 3.10 ppm que corresponde al metileno α al yodo ($J=7.5$ Hz, 2H) (e). En RMN- ^{13}C , se tienen las señales en 5.85 ppm (e), 17.89 ppm (f), 25.61 ppm (a), 32.45 ppm (d), 123.03 ppm (c) y 134.27 ppm (b). Su masa en espectrometría de masas en alta resolución resultó de 209.9908 (teórico 209.9905). Los datos anteriores corresponden a la estructura **20** (Figura 3).

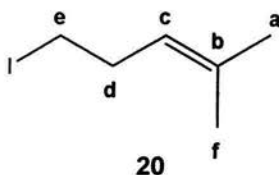
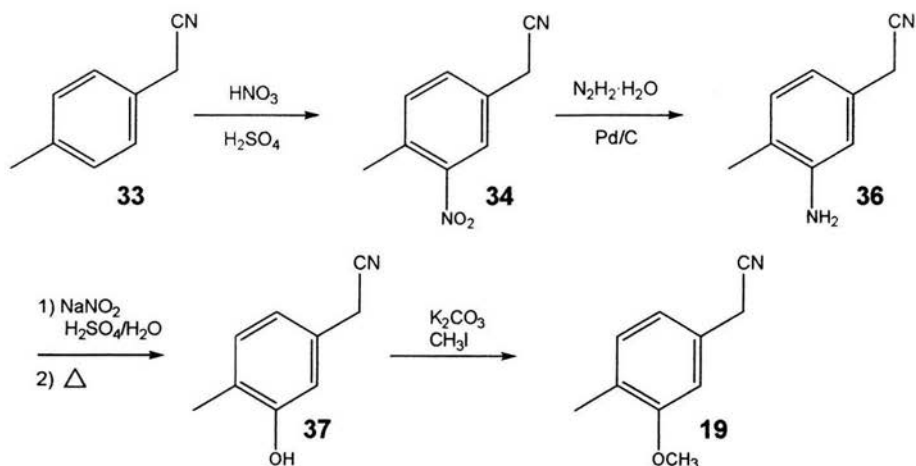


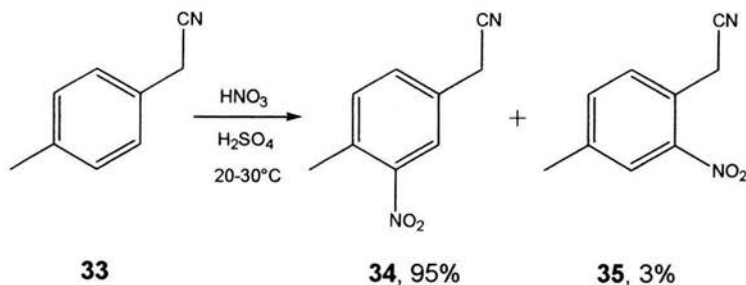
Figura 3. Estructura y asignación de 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **20**.

La segunda etapa consistió en la preparación del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**. Nuestra propuesta se basó en la síntesis de Ávila Zárraga ²⁵, proyectando que era posible disminuir el número de pasos sintéticos partiendo de la materia prima *p*-tolil-acetonitrilo **33**, disponible comercialmente ²⁸. Éste compuesto contiene el metilo en posición 4 y el fragmento de cianuro bencílico, que es necesario para dirigir la C-alkilación hacia el carbono adyacente. De esta manera, sólo resta introducir la función $-\text{OCH}_3$ en la posición 3.



Esquema 18. Síntesis propuesta del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo 19.

La mononitración del *p*-tolil-acetonitrilo 33 fue completada utilizando la técnica de mezcla sulfonítrica^{29a, 30}. Durante la reacción, fue necesario mantener la temperatura a no más de 30°C, para tener mayor regiocontrol y disminuir la obtención de productos no deseados (polinitrados). Aunque la reacción da como producto principal al derivado (3-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo 34, en un 95% de rendimiento, se obtiene también el derivado (2-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo 35, con un 3% de rendimiento (Esquema 19).



Esquema 19. Reacción de nitración. Síntesis del (3-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo 34 y el (2-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo 35.

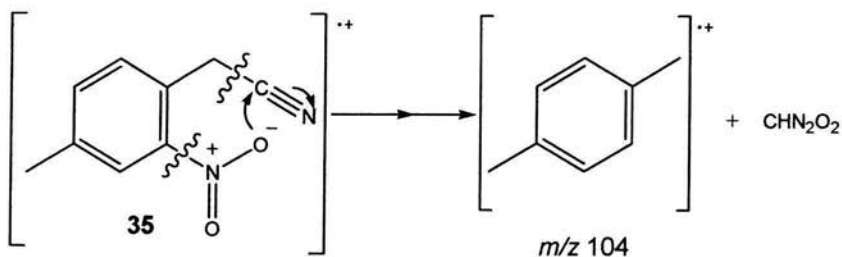
Ambos productos se separaron por cromatografía en columna. El primer compuesto en eluir fue el menos abundante, que es un sólido amarillo con un punto de fusión de 63°C. Dado que se tenía como primicia, que la reacción era regioselectiva (por el efecto orientador *orto* del metilo y *meta* del acetonitrilo) hacia el derivado 3-nitrado, era factible pensar que éste compuesto correspondía a la estructura **35**. Presenta como señales principales en IR bandas en 2246.13 cm⁻¹ de nitrilo (ϕ -CH₂-CN), en 1525.5 y 1389.4 cm⁻¹ del nitro aromático (ϕ -NO₂). En RMN-¹H se observan dos señales simples en 2.48 y 4.16 ppm del metilo (3H) (g) y metileno (2H) (h) respectivamente; en zona de aromáticos hay una señal doble en 8.01 ppm (J_{meta} =1.2 Hz, 1H) (c), un doble de doble en 7.51 ppm (J_{meta} = 1.2 Hz, J_{orto} = 7.8 Hz, 1H) (e), y un doble en 7.60 ppm (J_{orto} = 7.8Hz, 1H) (f). En RMN-¹³C, se tiene al metilo aromático en 20.85 ppm (g), metileno en 22.41 (h); además carbonos sp² aromáticos en 126.15 ppm (c), en 130.89 ppm (f), y en 135.09 ppm (e); también carbonos ipso en 122.64 ppm (a), en 135.08 ppm (d), en 140.37 ppm (b); por último carbono de -CN en 116.53 ppm (i). En EMIE** se observa el ión molecular a m/z 176, con pico base a m/z 104, y otra señal importante a m/z 149; su masa en espectrometría de masas de alta resolución resultó de 176.0587 (teórico 176.0586).

Para el segundo compuesto, más polar y más abundante, se pensó (por la naturaleza regioselectiva de la reacción) que correspondía a **34**. Para este sólido blanco con punto de fusión de 44°C, se tienen como señales principales en IR, bandas en 2248.44 cm⁻¹ de nitrilo (ϕ -CH₂-CN), en 1526.3 y 1410.2 cm⁻¹ del nitro aromático (ϕ -NO₂). En RMN-¹H se tienen dos señales simples en 2.62 y 3.82 ppm del metilo (3H) (g) y metileno (2H) (h) respectivamente; también señales múltiples en zona de aromáticos, donde se presenta una señal doble en 7.40 ppm (J_{orto} = 8.1 Hz, 1H) (f), un doble de doble en 7.52 ppm (J_{meta} = 1.8 Hz, J_{orto} = 8.1 Hz, 1H) (e), y un doble en 7.95 ppm (J_{meta} = 1.8 Hz, 1H) (b). En RMN-¹³C, se tiene al metilo aromático en 20.00 ppm (g), metileno en 22.87 (h), carbonos sp² aromáticos en 124.06 ppm (b), en 132.23 ppm (f), y en 133.66 ppm (e); carbonos ipso en 133.55 (a), en 129.23 ppm (d), y en 149.33 ppm (c); carbono cuaternario de -CN en

** EMIE.- Espectrometría de masas por impacto electrónico.

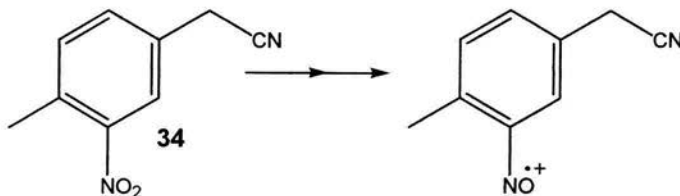
116.73 ppm (i). En EMIE se observa el ión molecular a m/z 176, con pico base a m/z 159. Su masa en alta resolución resultó de 176.059 (teórico 176.0586).

Se puede observar que los datos espectroscópicos de RMN no son concluyentes con respecto a la asignación inequívoca de las estructuras **34** y **35**; sin embargo, el antecedente de regioselectividad y el patrón de fragmentación en EMIE sí lo son. De acuerdo a los picos base obtenidos para cada uno de los compuestos, se puede observar que el menos abundante (que fue el primero en eluir) tiene el ión correspondiente a m/z 104. La formación de este ión es posible con la estructura **35**. Se propone la siguiente fragmentación para dar lugar al siguiente ión estable, y por lo tanto pico base (Esquema 20)



Esquema 20. Fragmentación de **35** para dar lugar al pico base m/z 104.

Puesto que **34** estructuralmente no es capaz de efectuar tal arreglo, se limita a ionizarse por parte de un oxígeno del grupo nitro m/z ($M^+ - O$). El radical iónico resultante es muy estable por tener a un metilo vecino (Esquema 21).



Esquema 21. Pico base m/z 159, proveniente de **34**.

De esta manera se confirmaron las estructuras de los derivados nitrados **34** y **35** (Figura 4):

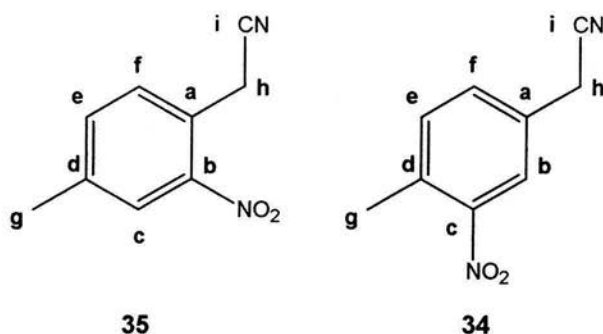
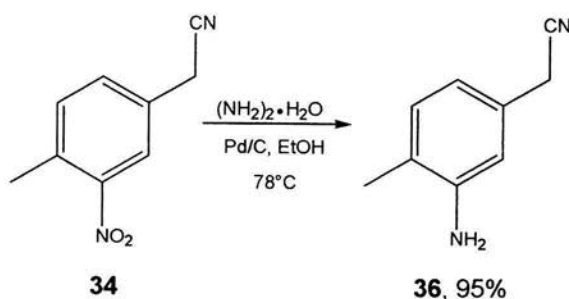


Figura 4. Estructura y asignación del (2-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo **35** y del (3-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo **34**.

La siguiente transformación consistió en la reducción quimioselectiva del grupo nitro de **34** al amino derivado correspondiente, para obtener el compuesto novedoso, (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36**. La técnica utilizada consistió en formar una mezcla de monohidrato de hidrazina y Pd/C, como sistema reductor^{31,32}. El rendimiento de la reacción resultó del 95% (Esquema 22)



Esquema 22. Reacción de reducción. Síntesis del (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36**.

El producto puro (obtenido por cromatografía en columna), es un sólido blanco con punto de fusión de 39°C. Presenta como señales principales en IR bandas en 3468.06 y 3367.24 cm^{-1} de amina ($-\text{NH}_2$) y en 2250.33 cm^{-1} de nitrilo ($-\text{CN}$). En RMN- ^1H tenemos dos señales simples en 2.13 y 3.60 ppm correspondientes a metilo (3H) (g) y metileno (2H) (h), señal simple de amina (2H) en 3.80 ppm que desaparece al adicionar D_2O , señal simple en zona de aromáticos en 6.13 ppm (1H) (b), y dos señales dobles de hidrógenos aromáticos adyacentes, con su respectivo acoplamiento *orto*, con señales en 7.02 (e) y 6.61 ppm (f) ($J_{\text{orto}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, *c/u*). En RMN- ^{13}C , el metilo aromático aparece en 16.91 ppm (g), metileno en 23.08 ppm (h), carbonos sp^2 aromáticos en 114.01 ppm (b), en 117.84 ppm (f) y en 130.94 ppm (e); carbonos ipso en 128.40 ppm (a), en 122.02 ppm (d), y en 144.85 ppm (c); carbono de $-\text{CN}$ en 118.21 ppm (i). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 146, el cual también es el pico base. Su masa en alta resolución resultó en 146.0835 (teórico 146.0844).

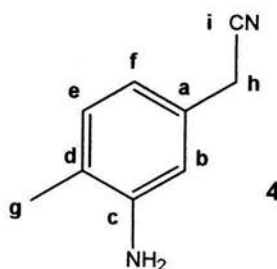
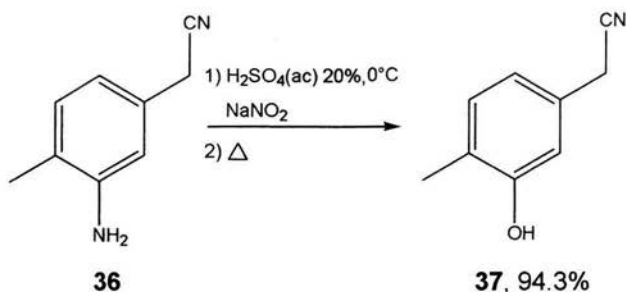


Figura 5. Estructura y asignación del (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36**.

Una reacción de diazoación, con hidrólisis consecuente, fueron utilizadas para realizar la conversión del (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36** al (3-hidroxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **37**. Para ello, se inició con la diazoación de la amina aromática **36** con NaNO_2 y H_2SO_4 , a 0°C ^{25b,33}. Posteriormente, la sal de diazonio se hidroliza suavemente por calentamiento (no más de $50\text{-}60^\circ\text{C}$) hasta que el desprendimiento de N_2 termina y se observa el hidroxiderivado **37** como un precipitado. El producto se obtiene puro, directamente al filtrar por vacío; resulta

un sólido blanco, con punto de fusión de 90°C y rendimiento del 94.3% (Esquema 23).



Esquema 23. Diazoación e hidrólisis. Síntesis del (3-hidroxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **37**.

Sus señales principales en IR consisten en bandas en 3336.47 cm^{-1} característica de OH de fenoles (ϕ -OH), y en 2273.35 cm^{-1} de nitrilo (-CN). En RMN- ^1H se presentan dos señales simples en 2.23 y 3.69 ppm, correspondientes a metilo (3H) (g) y metileno (2H) (h) respectivamente; señal simple de hidrógeno de fenol (1H) en 4.95 ppm, que desaparece al efectuar intercambio con D_2O ; señal simple en aromáticos en 6.80 (1H), (b) y dos dobles en 7.09 y 6.74 ppm ($J_{\text{orto}} = 7.8$ Hz, 1H, c/u) (e, f). En RMN- ^{13}C el metilo aromático aparece en 15.45 ppm (g), metileno en 23.08 ppm (h), carbonos sp^2 aromáticos en 114.21 ppm (b), en 119.86 ppm (f) y en 131.55 ppm (e); carbonos ipso en 128.32 ppm (a), en 124.04 ppm (d), y en 154.57 ppm (c); carbono cuaternario de -CN en 117.98 ppm (i). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 147, el cual también es el pico base. Su masa en alta resolución resultó en 147.0697 (teórico 147.0684).

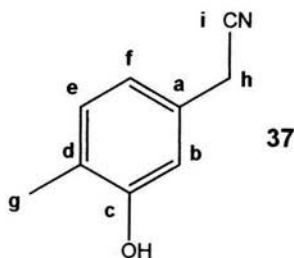
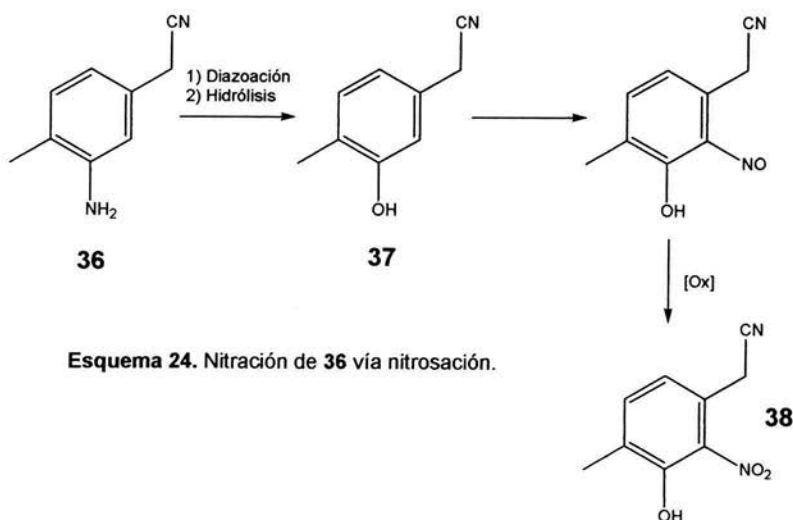
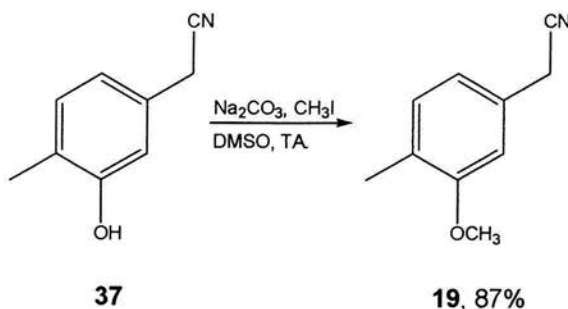


Figura 6. Estructura y asignación del cianuro del (3-hidroxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **37**.

Una transformación alterna, interesante, sucedió durante el estudio de la reacción; al utilizar un exceso de nitrito de sodio, y/o al realizar una hidrólisis sin haber completado completamente la diazoación, ésta daba lugar al hidroxi derivado, pero con grupo nitro en posición 2; es decir, una nitración indirecta: nitración mediante nitrosación^{30b}. Esto sólo se presenta principalmente en fenoles y amino derivados, puesto que el anillo se encuentra altamente activado, y por lo tanto, la diazoación compite con la SE_{Ar} , (y oxidación posterior). De ahí que la diazoación se realice a baja temperatura, puesto que además de reducir la incidencia de acoplamiento de sales de diazonio, se evita dicha nitrosación^{30b}. La estructura propuesta es el derivado nitrado en posición relativa 2, el (2-nitro-3-hidroxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **38**, puesto que en su espectro de RMN-¹H, presenta dos señales dobles en la zona de aromáticos en 7.436 y 7.086 ppm (J_{orto} = 7.8 Hz, 2H), y una señal en 10.97 ppm que desaparece al adicionar D₂O; además su ión molecular está a m/z 192 (en alta resolución, m/z 192.0534).



El último paso para la obtención de **19**, consistió en la protección del hidroxilo fenólico de **37**, para dar lugar al aril metil éter. Esto con el fin de evitar O-alkilación con **20** cuando se realiza la C-alkilación (siguiente paso). Para esto, se utilizó Na_2CO_3 como base y CH_3I como agente alquilante, en DMSO y a temperatura ambiente ^{34a} (Esquema 25).



Esquema 25. Protección. Síntesis del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**.

El producto se purificó por cromatografía en columna para dar lugar a un líquido puro, ligeramente amarillo con rendimiento del 87%. Presenta bandas en IR en 2249.82 cm^{-1} correspondiente al nitrilo (-CN) y en 1256 cm^{-1} correspondiente a enlace C-O. En RMN-¹H se presenta tres señales simples en 2.20, 3.72 y 3.84 ppm, correspondientes a metilo aromático (3H) (g), metileno (2H) (h) y metilo de metoxilo (3H) (j) respectivamente; señal simple en aromáticos en 6.77 (1H) (b), y 2 dobles en 7.11 (e) y 6.80 ppm (f) ($J_{orto} = 7.8\text{ Hz}$, 1H, c/u). En RMN-¹³C el metilo aromático aparece en 15.86 ppm (g), metileno en 23.48 ppm (h), metilo de éter en 55.29 ppm (j); carbonos sp^2 aromáticos en 109.38 ppm (b), en 119.62 ppm (f) y en 130.98 ppm (e); carbonos ipso en 128.34 ppm (a), en 126.54 ppm (d), y en 158.1 ppm (c); carbono cuaternario de -CN en 118.05 ppm (i). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 161, el cual también es el pico base. Su masa en alta resolución resultó de 161.084 (teórico 161.0841).

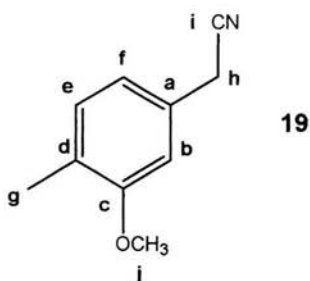


Figura 7. Estructura y asignación del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo **19**.

De esta manera, optimizamos la síntesis de **19** con respecto a la inicial de Ávila Zárraga; así mismo, se utilizaron en esencia las mismas reacciones que son relativamente simples de efectuar, los rendimientos en general son buenos y de por lo tanto fue posible obtener cantidad suficiente para efectuar la síntesis total de Xanthorrhizol **1**.

La siguiente etapa, una vez completado satisfactoriamente lo anterior, fue el efectuar la C-monoalquilación de **19** con **20** para dar lugar al compuesto novedoso 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**. Típicamente, la base utilizada para efectuar C-alkilaciones, es el reactivo *LDA* (diisopropilamido de litio)³⁵, pero dada la dificultad para importar diisopropilamina, se decidió explorar otras bases que pudieran llevar al mismo (o inclusive mejor) resultado.

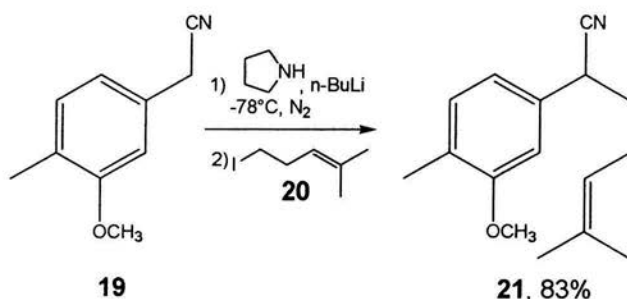
La base a elegir debió cumplir con 2 requisitos: dado que en la posición α al nitrilo, sitio donde se efectúa la C-alkilación, se encuentran 2 hidrógenos ácidos, la base preferencial será aquella que, dadas sus cualidades estructurales, a) promueva la reacción *con mayor rendimiento* y b) *se obtenga la mínima cantidad de producto dialquilado*.

Se estudiaron distintas materias primas y técnicas. Por ejemplo: n-Bu-Li, hexametildisilazuro de litio en THF, y pirrolidinuro de litio en THF (Tabla 1).

Base utilizada	Rendimiento producto	Rendimiento producto	Relación mono:dialquilado
	C-monoalquilado 21	C-dialquilado	
<i>n</i> -BuLi	15%	40% +	1 : 2.67
HMDSA / <i>n</i> -BuLi	40%	28%	1.43 : 1
Pirrolidina / <i>n</i> -BuLi	83%	12%	6.92 : 1

Tabla 1. Resultados de C-alkilaciones de 19 con 20.

Es claro que la técnica que proporcionó los mejores resultados fue el *pirrolidinuro de litio*, producido *in situ* con pirrolidina anhidra, recién destilada, y *n*-BuLi, en THF a -78°C y atmósfera inerte (Esquema 26).



Esquema 26. C-monoalquilación. Síntesis del 2-(3-Metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hep-5-enitrilo 21.

El producto 21 se purificó por cromatografía en columna para así obtener un líquido espeso, translúcido e incoloro con un rendimiento del 83%. Sus señales en IR se encuentran en 2238.94 cm^{-1} correspondiente al nitrilo ($-\text{CN}$), en 1672.59 cm^{-1} del doble enlace trisustituido ($-\text{CH}=\text{C}$) y 1253.56 cm^{-1} correspondiente a enlace C-O. En RMN- ^1H se presenta en la zona de aromáticos señal doble en 7.10 ppm ($J_{\text{orto}} = 7.5\text{ Hz}$, 1H) (e), un doble de doble en 6.79 ppm ($J_{\text{orto}} = 7.5\text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.8\text{ Hz}$, 1H) (f) y doble en 6.76 ppm ($J_{\text{meta}} = 1.8\text{ Hz}$, 1H) (b); a su vez, presenta un triplete ancho en 5.08 ppm ($J_1 = 7.2\text{ Hz}$, 1H) correspondiente al hidrógeno vinílico ($-\text{CH}=\text{C}$) (l), señales simples en 3.84 (3H) y 2.20 ppm (3H) de metoxilo (p) y metilo (g)

aromático respectivamente, doble de doble en 3.74 ppm ($J_1=9$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H) correspondiente a metino α a nitrilo (h), señal múltiple en 2.16 ppm (2H) correspondiente a metileno alílico (k), señal múltiple correspondiente al metileno (j) en 1.93 ppm (2H), y dos señales, una doble en 1.71 ppm ($J=1.2$ Hz, 3H) (n) y otra simple en 1.62 ppm (3H) (o), correspondientes a los metilos *trans* y *cis* vinílicos, respectivamente. En RMN- ^{13}C el metilo aromático aparece en 15.86 ppm (g), metilo vinílico *cis* en 17.81 (o), metilo vinílico *trans* en 25.40 ppm (n), metilo de metoxilo en 55.31 ppm (p); metileno alílico en 25.68 ppm (k), metileno α en 35.92 ppm (j) y metino en 36.56 ppm (h); carbonos sp^2 aromáticos en 108.74 (b), 121.93 (f), y 130.89 ppm (e), carbonos sp^2 vinílicos en 119.06 ppm (l) y en 133.10 ppm (m); carbono de nitrilo en 121.08 ppm (i), carbonos ipso en 126.05 ppm (d), en 134.58 ppm (a), en 158.06 ppm (c). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 243, con pico base a m/z 161. Su masa exacta resultó en 243.1634 (teórico 243.1623).

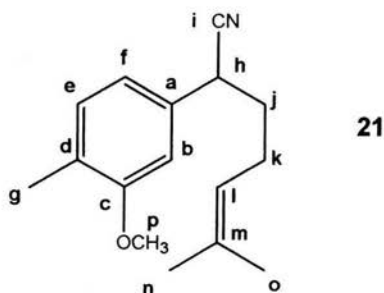
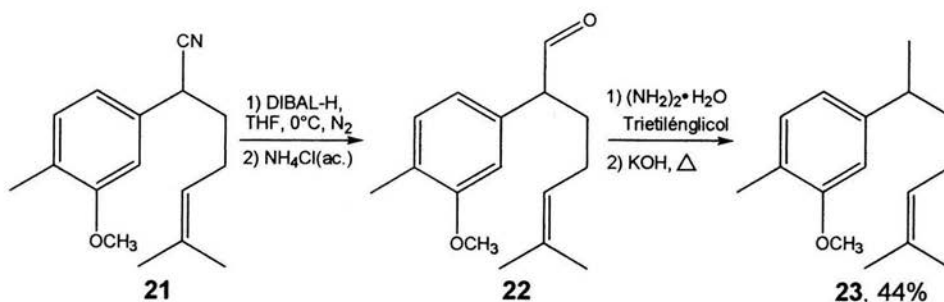


Figura 8. Estructura y asignación del 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**.

La parte final de la síntesis comenzó al convertir el grupo CN en CH_3 ; esto sin caracterizar por completo el intermediario carbonílico de la secuencia. Se comienza con una reducción utilizando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H)^{36,37}, con una posterior reducción de carbonilo a metilo de Huang-Milon^{38,39} (modificación de Wolff-Kishner), para dar lugar al *o*-metil-Xanthorrhizol, 4-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-2-metoxi-1-metil-benceno, **23**. Cabe destacar, que se trataron

de buscar alternativas para mejorar el rendimiento de la reacción de Wolff-Kishner/Huang-Milon. Estas consistieron en utilizar $(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}$, KOH acuoso y etilénglicol como disolvente ^{25d} (4.5% rendimiento); $(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, KOH y trietilénglicol como disolvente ⁴⁰ (~3% rendimiento); sin embargo, al no ser los rendimientos satisfactorios se optó por trabajar con la técnica original ^{38, 39}: $(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}$, KOH y trietilénglicol (Esquema 27).



Esquema 27. C-monoalquilación. Síntesis del 4-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-2-metoxi-1-metil-benceno (O-metil-Xanthorrhizol) **23**.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa, para dar lugar a un líquido espeso e incoloro con rendimiento global del 44%. En IR se observa la banda del doble enlace trisustituído ($-\text{CH}=\text{C}$) en 1612.23 cm^{-1} , y la correspondiente a enlace C-O en 1256.31 cm^{-1} ; lo destacable es la ausencia de la banda de nitrilo en $\approx 2250\text{ cm}^{-1}$. En RMN-¹H se presenta una señal doble en 7.04 ppm ($J_{\text{orto}} = 7.5\text{ Hz}$, 1H) (e), un doble de doble en 6.69 ppm ($J_{\text{orto}} = 7.5\text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.5\text{ Hz}$, 1H) (f) y un doble en 6.65 ppm ($J_{\text{meta}} = 1.5$, 1H) (b), correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático. Así mismo, presenta una señal triple ancha en 5.10 ppm ($J = 7.2\text{ Hz}$, 1H) correspondiente al hidrógeno vinílico (l), señales simples en 3.83 (3H) y 2.18 (3H) ppm de metoxilo (p) y metilo aromático (g) respectivamente, una señal séxtuple en 2.65 ppm ($J = 7.2\text{ Hz}$, 1H) correspondiente al metino de metil-alquil-arilo (h), otra cuádruple en 1.90 ppm ($J = 7.2\text{ Hz}$, 2H) correspondiente a metileno alílico (k), y el metileno (j) se observa como señal múltiple en 1.6 ppm (2H). Se presentan también dos señales en 1.67

($J=1.2$ Hz, 3H) y 1.535 ppm (3H), correspondientes a los metilos *trans* y *cis* vinílicos (n,o); y por último señal doble en 1.228 ppm ($J=6.9$ Hz, 3H), correspondiente al metilo del metino (i). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 232, con pico base a m/z 150. Su masa exacta resultó de 232.184 (teórico 232.1827).

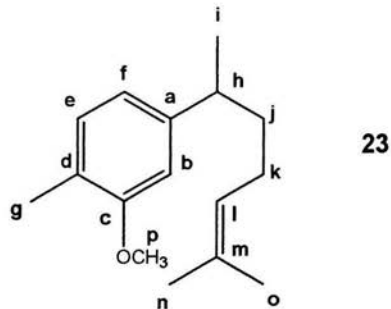
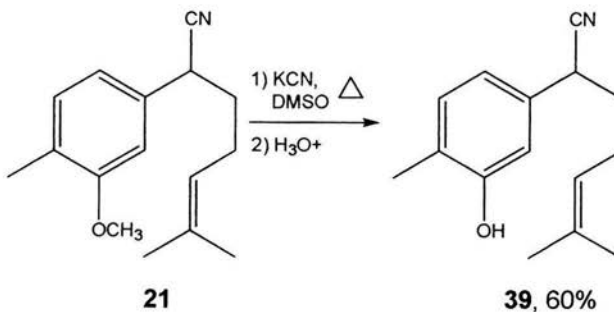


Figura 9. Estructura y asignación del O-metil-Xanthorrhizol

Los resultados de espectroscopía de RMN- ^{13}C , se muestran conjuntamente con los del Xanthorrhizol **1**, y están de acuerdo a la estructura propuesta.

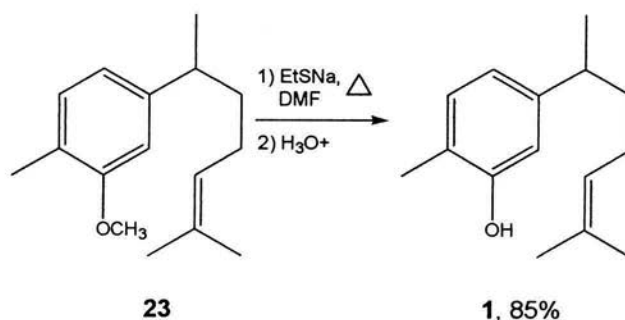
Para el último paso, que fue la desprotección de **23**, inicialmente se propuso efectuar una ruptura utilizando KCN en DMSO a temperatura de ebullición, y atmósfera inerte^{34b,41}. Dicha técnica se había aplicado anticipadamente en un ensayo satisfactorio; este consistió en la desprotección de **21** (Esquema 28)



Esquema 28. Desprotección del 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**, utilizando KCN en DMSO.

Sin embargo, al tratar de desproteger **23** con esta técnica, la reacción no procedió. Posiblemente ésta no se realiza porque **23**, a diferencia de **21**, ya no posee el grupo nitrilo β a arilo; por lo tanto, existe un menor carácter electrofílico por parte del metilo del éter y por consecuencia, la nucleofilicidad del CN^- no es suficiente para atacarlo.

Posteriormente decidimos probar una técnica que involucrara una especie con mayor poder nucleofílico. Para esto, realizamos la desprotección ahora con Etilsulfuro de sodio en DMF en atmósfera inerte^{34b, 18, 21, 25c} (Esquema 29).



Esquema 29. Desprotección. Síntesis del 5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-2-metil-fenol (Xanthorrhizol) **1**.

La reacción fue satisfactoria; el producto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para obtener un líquido translúcido ligeramente amarillo. En IR presenta señal de $-\text{OH}$ en 3378.49 cm^{-1} , la banda del doble enlace trisustituído ($-\text{CH}=\text{C}$) se observa en 1619.29 cm^{-1} , y la correspondiente al enlace $\text{C}-\text{O}$ en 1257.81 cm^{-1} . En RMN^{-1}H se presenta una señal doble en 7.01 ppm ($J_{\text{orto}}=7.5\text{ Hz}$, 1 H) (e), un doble de doble en 6.65 ppm ($J_{\text{orto}}=7.5\text{ Hz}$, $J_{\text{meta}}=1.5\text{ Hz}$, 1 H) (f) y un doble en 6.63 ppm ($J_{\text{meta}}=1.5\text{ Hz}$, 1 H) (b), correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático. También presenta una señal simple en 5.16 ppm (1 H), que desaparece con D_2O la cual corresponde al OH . Por otra parte tenemos una señal triple ancha en 5.10 ppm ($J=7.2\text{ Hz}$, 1 H) correspondiente al hidrógeno vinílico (l), otra, señal simple en 2.21 ppm (3 H) de metilo aromático (g); también una señal

séxtuple en 2.56 ppm ($J= 7.2$ Hz, 1H) correspondiente al metino de metil-alkil-arilo (h), una señal cuádruple en 1.88 ppm ($J= 7.2$ Hz, 2H) correspondiente a metileno alílico (k), así como señal múltiple correspondiente al metileno α a metino (j) en 1.55 ppm (2H). Se observan dos señales en 1.67 ($J=1.2$ Hz, 3H) y 1.53 ppm (3H), correspondientes a los metilos *trans* y *cis* vinílicos (n, o), respectivamente; y por último señal doble en 1.19 ppm ($J=6.9$ Hz, 3H), correspondiente al metilo de metino (i). En EMIE el ión molecular se presenta a m/z 218, con pico base a m/z 136. Su masa exacta resultó de 218.1668 (teórico 218.1671).

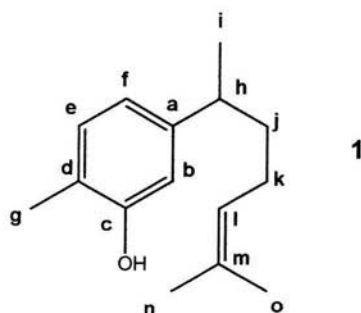
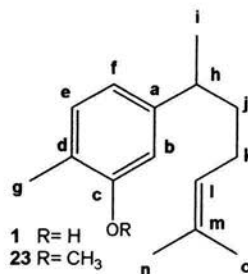


Figura 9. Estructura y asignación del Xanthorrhizol

Como se mencionó previamente, los resultados de espectroscopía de RMN- ^{13}C para el *O*-metil-Xanthorrhizol **23** y Xanthorrhizol **1**, se muestran conjuntamente a continuación; su verificación se realizó por correlación con los datos obtenidos del trabajo de Joseph-Nathan en RMN- ^{13}C de curcumenos 18 (Tabla 2).

Compuesto	Carbono								
	A	b	c	D	e	f	g	h	i
23 (referencia)	146.75	109.07	157.73	123.94	130.41	118.79	15.77	39.6	22.5
23 (síntesis)	146.72	108.92	157.60	123.83	130.34	118.69	15.83	39.53	22.52
1 (referencia)	147.25	113.67	153.65	120.99	130.80	119.50	15.30	39.09	22.34
1 (síntesis)	147.02	113.52	153.89	121.00	130.66	119.06	15.40	38.99	22.35

Compuesto	Carbono					
	J	k	l	M	n	o
23 (referencia)	38.54	26.27	124.67	131.32	17.68	25.68
23 (síntesis)	38.47	26.22	124.56	131.38	17.69	25.71
1 (referencia)	38.45	26.21	124.61	131.37	17.67	25.68
1 (síntesis)	38.33	26.12	124.51	131.34	17.64	25.67



* La señal del CH₃ del metoxilo en el O-metil-Xanthorrhizol 23 es de 55.23 ppm.

Tabla 2. Desplazamientos químicos (en ppm) y asignación en ¹³C del O-metil-Xanthorrhizol 23 y Xanthorrhizol 1.

CONCLUSIONES

- Se efectuó satisfactoriamente la síntesis total del (\pm)-Xanthorrhizol (5-(1,5-Dimetil-4-hexenil)-2-metil-fenol) **1**, mediante una síntesis lineal de 4 pasos, partiendo de los intermediarios **19** y **20**.
- El intermediario **20** (5-yodo-2-metil-pent-2-eno) fue sintetizado utilizando el método de Biernacki.
- El intermediario **19** (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo, se sintetizó mediante una síntesis lineal de 4 pasos.
- El (\pm)-Xanthorrhizol **1**, y sus precursores, fueron caracterizados por espectroscopias de IR, EMIE, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , y EM de alta resolución.
- Los compuestos (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36** y 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**, son compuestos nuevos.

PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Consideraciones generales

- Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente (Aldrich, Sargent Welch, Sigma, Merck, JT Baker, Mallinckrodt).
- Los disolventes Éter etílico, Tetrahidrofurano (THF) y Tolueno, fueron utilizados previo tratamiento con sodio (benzofenona como indicador de ausencia de humedad) y destilación.
- Tanto la Dimetilformamida (DMF) como la pirrolidina, fueron utilizadas previo tratamiento con CaH_2 y destilación.
- Las cromatografías en columna se realizaron usando gel de sílice Merck 60 g (para CCF), aplicando presión o vacío, utilizando como eluentes mezclas de Hexano y Acetato de Etilo QP.
- El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina analítica (Marca: Merck, grosor: $200\mu\text{m}$, tamaño de partícula: 2 a $20\mu\text{m}$, soporte: aluminio); se utilizaron como eluentes mezclas de Hexano y Acetato de Etilo y como reveladores luz UV y/o I_2 .
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel-Temp y no están corregidos.
- Los espectros de IR se realizaron en el equipo Perkin Elmer 1600 FT, mediante las técnicas de pastilla de KBr, y película de CHCl_3 .
- Los espectros de RMN- ^1H , ^{13}C se determinaron en un equipo Oxford NMR 200, a 300-Mhz (75.5 Mhz para ^{13}C), utilizando como disolvente cloroformo deuterado (con o sin DMSO deuterado para promover disolución), y como referencia interna, tetrametilsilano (TMS), 0 ppm (CDCl_3 para ^{13}C , 77ppm).
- Los espectros de masas se determinaron en un equipo acoplado CG-EM. CG: Hewlett-Packard Modelo 5890 Serie II, EM: JEOL SX-102; mediante introducción por cromatografía de gases y/o introducción directa; la energía de ionización de 70 ev.

7.2 Síntesis

Síntesis del (3-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo **34** y el (2-nitro-4-metil-fenil)-acetonitrilo **35**.

En un matraz bola, con agitación magnética y baño de hielo, se preparó una mezcla sulfonítrica (0.94 mL $\text{HNO}_3(\text{conc.})$ y 1.06 mL $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc.})$, 0°C), a la cual se le adicionó *p-tolil*-acetonitrilo **33** (1 g, 7.33 mmol, 1.17 mL) lentamente, manteniendo la temperatura entre $10\text{-}20^\circ\text{C}$. Se agitó por 2 horas más hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua para precipitar el producto. El producto crudo se aisló por filtración al vacío. La mezcla de isómeros (**34** y **35**) se separaron por cromatografía en columna, utilizando gradiente de elusión hasta 88/12 Hexano/Acetato de etilo. Con el proceso se obtuvieron dos productos puros, **34** y **35**, sólidos blanco y amarillo, con rendimientos de 95% y 3% respectivamente.

Síntesis del (3-amino-4-metil-fenil)-acetonitrilo **36**.

En un matraz bola, se disolvió **34** (1g, 5.7 mmol) en EtOH (11mL) y H_2O (0.9 mL). Posteriormente se adicionaron, con agitación, Pd/C 5% (90 mg) y monohidrato de hidrazina (1.09 g, 34 mmol, 1.06 mL); se elevó la temperatura hasta presentar reflujo por 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y filtró sobre celita, lavando el residuo con poca cantidad de EtOH. Se concentró el filtrado hasta eliminar todo el EtOH, para adicionar entonces una pequeña cantidad de solución saturada de NaCl (4 mL); por último se extrajo el producto con Acetato de etilo.(4x10 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x10 mL.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con gradiente de elusión hasta 80/20 Hexano/Acetato de etilo. Se obtuvo un sólido blanco, puro, con un rendimiento del 95%.

Síntesis del (3-hidroxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo 37.

En un matraz bola se disolvió **36** (1 g, 6.85mmol), en 38.5 mL de H₂SO₄ (20% v/v). Una vez concluida la disolución se disminuyó la temperatura a 0°C; posteriormente se adicionó lenta y cuidadosamente NaNO₂ (0.52 g, 7.5 mmol) disuelto en el mínimo volumen de H₂O destilada. Terminada la adición, se continuó la agitación por 2 horas más.

Posteriormente se aumentó poco a poco, gradualmente a razón de 1°C por minuto, la temperatura hasta llegar a los 40-45°C; temperatura a la cual se observó desprendimiento de nitrógeno, esto se mantuvo hasta 20 minutos después de que el desprendimiento de N₂ ya no fue perceptible. Posteriormente, la mezcla se enfrió y el producto precipitado, se filtró al vacío para dar lugar a un sólido puro blanco, con un rendimiento del 94.3%.

Síntesis del (3-metoxi-4-metil-fenil)-acetonitrilo 19.

En un matraz bola se disolvió K₂CO₃ (1.88 g, 13.6 mmol) en 10 mL de DMSO. Se agitó por 30 minutos, para disminuir posteriormente la temperatura a 10-12°C. Se adicionó **37** (1g, 6.8 mmol), disuelto en 6 mL de DMSO y se agitó por 30 minutos. Posteriormente se adicionó CH₃I (1.93 g, 13.6 mmol, 0.85 mL) lentamente. El sistema se cerró herméticamente con un tapón septum y se mantuvo la agitación durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó 20 mL de H₂O destilada, y se realizaron extracciones con Acetato de etilo (4x40 mL). Los extractos orgánicos se lavan con solución de NaCl acuosa saturada (2x20 mL). La mezcla resultante se separó por cromatografía en columna con eluyente 99/1 Hexano/Acetato de Etilo. Se obtuvo un líquido puro (ligeramente amarillo), con un 87% de rendimiento.

Síntesis del 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **20**.

En un matraz bola se pesó 2.7 g de Magnesio y se agregó un cristal pequeño de yodo, en un matraz bola equipado de refrigerante y dos tapones septum. Posteriormente en atmósfera inerte con N₂, se adicionaron 8.5 mL de éter etílico anhidro y se agitó por 20 minutos. Se bajó la temperatura a 0°C y se procedió entonces a agregar CH₃I lentamente. Una vez transcurridas 2 horas, se procedió a adicionar 10 mL de ciclopropil-metilcetona **28** (0.9 g, 106.9 mmol) y se agitó por 2.5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se procedió a hidrolizar la mezcla con 22 mL de H₂SO₄ al 50% v/v para así agitar posteriormente por un intervalo de 20 minutos. Se efectuaron extracciones con éter etílico (4x20 mL). El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando Hexano como eluyente. Se obtuvo un líquido incoloro, translúcido, con un rendimiento del 80%.

Síntesis del 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-1-hept-5-enonitrilo **21**.

En un matraz bola de 2 bocas con tapón septum, se colocaron 0.172 g de Pirrolidina seca recién destilada (2.48 mmol) y 3 mL de THF anhidro. Se indujo a atmósfera inerte con N₂ y se procedió a enfriar el sistema a -78°C. Se adicionó 0.9 mL de solución de n-BuLi 1.6M en hexanos (1.4 mmol) y se agitó el sistema por 45 minutos; una vez transcurrido este tiempo, se procedió a la adición de 0.2 g (1.24 mmol) de **19** disuelto en 1 mL de THF. Al transcurrir 20 minutos en agitación, se adicionó **20** disuelto en 1 mL de THF. Después de 20 minutos en agitación, se detuvo la reacción al adicionar una solución de NH₄Cl saturada. Se extrajo el producto con Acetato de etilo (4x10 mL) y se separó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente hexano. Se obtuvo un líquido puro, incoloro y translúcido, con un 83% de rendimiento.

**Síntesis del 4-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-2-metoxi-1-metil-benceno
(O-metil-Xanthorrhizol) 23**

En un matraz bola, equipado con tapón septum, se colocaron 0.4 g de **21** (1.65 mmol) en atmósfera inerte con N₂. Posteriormente se adicionaron 15 mL de Tolueno anhidro. Se disminuyó la temperatura a 0°C, y se adicionó una solución de DIBAL-H en Tolueno (5.48 mL, 1.5 mol/L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, para después adicionar etanol hasta que no se presentó burbujeo, posteriormente se adicionaron 3 mL de agua y se agitó por 5 minutos. Después se filtró la suspensión al vacío y se lavó el residuo con Acetato de etilo. La fase orgánica se separó y a la acuosa se le aplicaron extracciones líquido-líquido con Acetato de etilo (5x10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se concentraron.

El líquido obtenido se colocó en un matraz equipado con refrigerante y mantilla de calentamiento; se adicionaron 5 mL de trietilglicol, 0.25 mL de hidrato de hidracina al 50% y 0.36 g de KOH en lentejas. La mezcla se llevó a temperatura de reflujo por 3.5 horas. Se enfrió y se adicionó una solución saturada de NaCl (5 mL). Se efectuaron extracciones con éter etílico (5x5 mL) y las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaCl (2x3 mL); el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (90:10 Hexano:Acetato de Etilo). El rendimiento resultó del 44%.

Síntesis del 5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-2-metil-fenol (Xanthorrhizol) 1.

En un matraz bola provisto de refrigerante y tapón, se pesó NaH al 55% (0.363 g., 8.33 mmol), se lavó tres veces con THF anhidro (bajo atmósfera inerte), y se suspendió en Dimetilformamida (DMF) anhidra. La mezcla se enfrió a 5°C, y se adicionó lentamente 3mL de una solución de etilmercaptano en DMF (1:1), con agitación constante hasta que todo el NaH se consumió. Posteriormente se

adicionó una solución de **23** (0.06g, 2.586×10^{-4} mol); terminada la adición, la mezcla se llevó a 75-80°C para dejarla toda la noche en agitación. Una vez completada la reacción, se enfrió en un baño de hielo y se adicionó lentamente una solución saturada de NH_4Cl ; se agitó por 15 minutos. Posteriormente se efectuaron extracciones con acetato de etilo (5x10 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2x10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa utilizando hexano como eluyente. El rendimiento resultó del 85%.

BIBLIOGRAFÍA

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

1. Volume V, Issue 2 -August 2000
National Foundation for Infectious Diseases. *Clinical updates in Infectious Diseases*. Volume V, Issue 2 -August 2000
<http://www.nfid.org/publications/clinicalupdates/id/>
2. D. Adam. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, 50, 1:1-5.
http://www.alexander-network.com/media_forum/press_apnews.cfm
3. C.H. Heathcock, S.L. Graham, M.C. Pirrung, F. Plavac & C.T. White. *The Total Synthesis of Natural Products*. Vol. 5. Ed. by J. ApSimon. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1983. pp 35
4. A.A Newman. *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*. Academic Press. London, 1977.
5. U. Weiss & J.M. Edwards. *The biosynthesis of Aromatic Compounds*. John Wiley & Sons. New York, 1980.
6. H. Rimpler, R. Hansel, and L. Kochendoerfer. *Z. Naturforsch*, **1970**, 25b, 995.
7. M. I. Aguilar, G. Delgado, M. L. Villarreal. *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **2001**, 45, 56-59.
8. <http://www.semarnat.gob.mx/pfnm/index.html>
9. Jae-Kwan Hwang, Jae-Seok Shim, Nam-In Baek, Yu-Ryang Pyun. *Planta Med.*, **2000**, 66, 197.
10. T.K. John & G.S. Krishna Rao *Indian J. Chem.* **1985**, 24B, 35.
11. R. Mata, E. Martínez, R. Bye, G. Morales, M.P. Singh, J. E. Janso, W.M. Maiese, B. Timmermann. *J.Nat.Prod.* **2001**, 64, 911-914.
12. M.I. Aguilar, G. Delgado. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 7, 155-162.
13. H. Ponce-Monter, M.G. Campos, M.I. Aguilar, G. Delgado. *Phytother. Res.* **1999**, 13, 202-205.
14. M.G. Campos, M.V. Oropeza, T. Villanueva, M.I. Aguilar, G. Delgado, H. Ponce. *Life Sci.* **2000**, 67, 327-333.
15. R.B. Mane & G.S Krishna Rao. *Indian Journal of Chemistry*, **1974**, 12B, 938.
16. R. K. Rane, U.V. Desai, R.B. Mane. *Indian J. Chem.* **1987**, 26B, 572-573.
17. W. Krause, F. Bohlmann. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2575-2578.

18. P. Joseph-Nahtan, R. Tovar-Miranda, E. Martinez, R.L. Santillan. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1116-1128.
19. I.H. Sanchez, S. Mendoza, M. Calderon, M.I. Larraza, H.J. Flores. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5077.
20. S. Nagumo, S. Irie, K. Hayashi, H. Akita. *Heterocycles*, **1996**, 43, 1175-1178.
21. A.I. Meyers, D. Stoianova. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5219-5221.
22. K. Sato, T. Bando, M. Shindo, K. Shishido. *Heterocycles*, **1999**, 50, 11-15.
23. V. Valenta, M. Protiva. *Collection Czechoslov. Chem. Comm.* **1977**, 42, , 2240-2245.
24. La técnica completa de Valenta y Protiva se describió en el siguiente trabajo: V. Kozmik, B. Kosata J. Svodoba. *Studies of 5-nitroindole alkylation*. 9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, June 16-20, 2002, Tatranska Lomnica, Slovakia.
25. J.G. Ávila Zárraga. Tesis de Doctorado: *Síntesis de Terpenos Policíclicos*. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2000.
- a) pp. 56.
- b) pp. 58.
- c) pp. 66.
- d) pp. 157.
26. W. Biernacki, A. Gdula. *Synthesis*, **1979**, 37.
27. M. Julia, S. Julia, R. Guégan. *C. R. Acad. Sci.* **1979**, 248, 820.
- M. Julia, S. Julia, R. Guégan. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1072.
28. Ejemplos de síntesis de *p*-metil-bencen- acetonitrilo:
- Synthesis* **1987**, 7, 631-633.
- Green Chemistry* **1999**, 1(2), 95-97.
29. M.B. Smith, Jerry March. *March's Advanced Organic Chemistry*. 5th edition. John Wiley & Sons. New York, 2001.
- a) pp. 696-699.
30. R.O.C. Norman, R. Taylor. *Electrophilic substitution in benzenoid compounds*. Elsevier Publishing Company Amsterdam, 1965.
- a) pp. 61.

- b) pp. 67-68.
31. *Org. Syn Coll.*, **1973**, 5, 30.
32. I.D. Entwistle, A.E. Jackson, R.A.W. Johnstone, R.P. Telford. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1977**, 443.
33. A.F. Hegarty. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*. Part 2. Ed. By S. Patai. John Wiley & sons. New York, 1978. pp. 511-591.
34. T.W. Greene, P. G. W. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd edition. John Wiley & sons. New York, 1999.
- a) Técnicas de protección de fenoles: éteres aril metílicos, pp. 249-250.
- b) Técnicas de desprotección de fenoles: 250-254.
35. Ejemplos de C-alkilaciones con LDA:
- R.H. Burnell, N. Dumont, N. Théberge, S. Desfossés. *Synth. Comm.* **1992**, 22 (17), 2571-2578.
- J. G. Ávila-Zárraga, L. A. Maldonado. *Chem. Lett.* **2000**, 5, 512-513.
36. J.R. Proudfoot, X. Ly, C. Djerassi. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2026.
37. D.F. Taber, M.D. Gaul. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 28.
38. Huang-Minlon. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2487-2488.
39. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 2737-2741.
40. W. Nagata, H. Itazaki. *Chem. Ind.* **1964**, 1194.
41. J.R. McCarthy, J.L. Moore, R.J. Cregge. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 52, 5183-5186.