

16
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DERIVADOS DE ALFA Y BETA
PIPITZOLES POR TRANSPOSICION

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
QUE PRESENTA EL QUIMICO
HECTOR GUILLERMO BARRIOS LOPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

A mis padres con
agradecimiento

A mi esposa e hijos
con cariño

CONTENIDO:

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

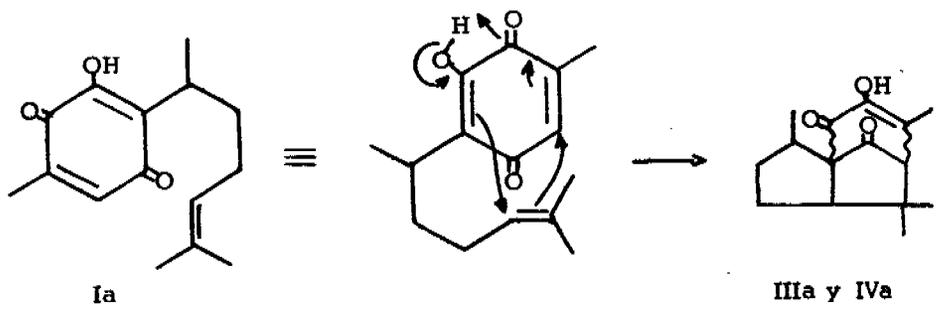
BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

En los últimos años se ha visto incrementado el estudio de las reacciones sigmatrópicas, mediante el cual se ha podido explicar la formación de los productos que se obtienen en algunas reacciones con mecanismos de tipo concertado¹.

Dentro de este tipo de reacciones se encuentra la transposición perezona (Ia) - pipitzoles (IIIa y IVa)² que representa un ejemplo de cambios sigmatrópicos de orden [1,9]^{2a} (Esquema I). También se ha clasificado esta reacción como un tipo de cicloadición iónica [4+2] de clase B³.

ESQUEMA I



La perezona (Ia) y varios de sus derivados⁴ así como sus productos de transformación, denominados α y β -pipitzoles² (IIIa y IVa) y α (IIIb), β (IVb) y γ (IIIc) perezoles⁵ (Esquema IV) se han aislado como productos naturales de diferentes especies de perezias.

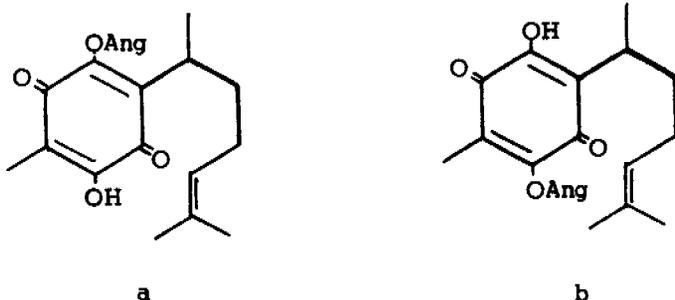
En la literatura se encuentran descritas las síntesis de la perezona (Ia)⁶, de algunos de sus derivados⁷ y la de los pipitzoles⁸ que se han sintetizado mediante reacciones de transposición. Por lo que el objeto del presente trabajo es la síntesis de los perezoles y de otros derivados de los pipitzoles.

P A R T E T E O R I C A

Al analizar, por cromatografía en placa delgada de sílice el extracto hexánico de una raíz de *Perezia*, se observaron varias manchas distintas a la de la perezona. Una parte del extracto se separó por cromatografía en placas preparativas de sílice, obteniéndose, de una de las zonas más polares, una pequeña cantidad de un producto cristalino de color anaranjado que se identificó como perezona (Ia) por comparación con una muestra auténtica. Además, de las partes menos polares y como componente principal del extracto, se aisló un aceite rojizo que se identificó como el angelato de perezona (IIb).

En su espectro de rmp se presentan las señales características de la hidroxiperezona (IIa) y las señales características para un solo grupo angelilo⁸. Químicamente quedó confirmada la existencia de ácido angélico, al hidrolizar una parte del extracto original en medio básico y obtener hidroxiperezona (IIa) y ácido angélico que se caracterizaron por comparación con muestras auténticas. Sin embargo, con estos datos aún no es posible determinar la posición en que se encuentra el grupo angelilo, ya que éste se podía encontrar en el oxidrilo vecino a la cadena lateral del anillo quinoide (a) (Esquema II) o bien en el oxidrilo vecino al metilo (b) del mismo anillo.

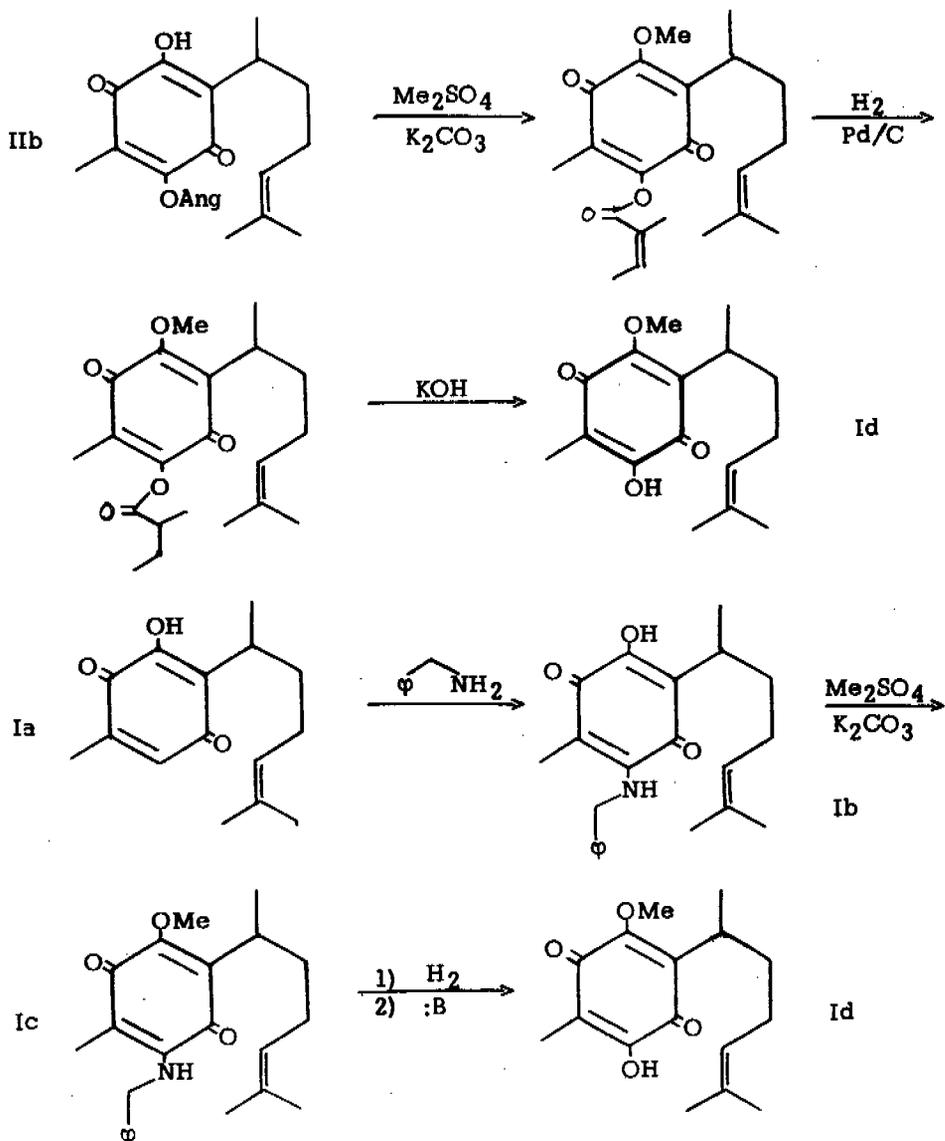
ESQUEMA II



Se ha descrito que en el monoisovalerato de hidroxiperezona⁵, el grupo éster se encuentra en la posición vecina al metilo, por lo que suponiendo esta misma distribución se llevaron a cabo varias experiencias con el fin de comprobar que ésta posición es la ocupada por el grupo angeloilo.

Se sintetizó la O - metil hidroxiperezona (Id) a partir del monoangelato de hidroxiperezona contenido en el extracto original y también a partir de perezona (Ia)⁹. (Esquema III)

ESQUEMA III



Al tratar el monoangelato de hidroxiperezona (Iib) con sulfato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio, se obtuvo O-metil-O'-angeloil hidroxiperezona, cuyo espectro de rmp mostró la desaparición de la señal amplia debida al grupo OH a 7.1 ppm y la presencia de una señal simple en 3.99 ppm debida al metoxilo. De la hidrogenación catalítica del compuesto anterior, se obtuvo el producto saturado unicamente en el grupo éster, sin afectar al isopropenilo de la cadena lateral. Esto se comprobó al obtener su espectro de rmp en donde se observa que la señal a 6.25 ppm debida al protón vinflico del grupo angeloil y las señales debidas a los metilos vinflicos del mismo grupo (aproximadamente en 2 ppm) desaparecen, mientras que las señales debidas a la cadena lateral -- quedan en su posición original.

Al tratar el compuesto hidrogenado con una solución fuertemente básica, se obtuvo despues de neutralizar, la O-metil hidroxiperezona (Id).

Por otro lado, haciendo reaccionar perezona con bencilamina se obtuvieron cristales de color violeta de bencilamino perezona (Ib) que en su espectro de rmp dan señales a 7.29 (cinco hidrógenos aromáticos) y 4.62 ppm (dos hidrógenos del grupo metileno), además de las señales caracterfsticas debidas al resto de la perezona. Al metilar esta sustancia se obtuvo la O-metil bencilamino perezona (Ic) como un aceite violeta (señal simple en 3.94 ppm).

La hidrogenólisis de este compuesto, seguida de un tratamiento alcalino y oxidación, dio la O-metil hidroxiperezona (Id), idéntico en sus propiedades en el uv, ir, rmp, em y cromatografía en placa delgada, al obtenido a partir del monoangelato de hidroxiperezona (IIb).

Se ha descrito en la literatura que la transposición perezona-pipitzoles no ocurre cuando en la posición libre del anillo quinoide de la perezona (Ia) se encuentran sustituyentes⁶; sin embargo, en este trabajo se logró la síntesis de cuatro nuevos derivados de los pipitzoles obtenidos por transposición de los correspondientes derivados de la perezona, a pesar de que contenían un sustituyente en el anillo quinoide.

Se mencionó al principio, que el extracto de Perezia contiene, como uno de los principales componentes, el angelato de hidroxiperezona. Cuando se calienta a 200° una parte de este extracto y se comparan las manchas que se obtienen en las cromatoplasmas, se observa que después del calentamiento se forman nuevas manchas. Por medio de cromatografía en columna, se obtiene un producto cristalino, con p. f. 151-152°. Sin embargo al determinar su rmp, o al analizar una pequeña cantidad en cromatoplasmas, se ve que se trata de dos isómeros en proporción aproximada de 1:1. Estos dos isómeros se separaron en placas preparativas de sílice. La zona menos polar se identificó como el α -perezol (IIIb) y la más polar como el β -perezol (IVb). De este experimento se dedujo que la trans-

posición provenía del angelato de hidroxiperezona que se encontraba en el extracto original.

La estereoquímica asignada a cada uno de los isómeros, se dedujo del análisis de sus respectivos espectros de rmp y comparando estos datos con los que se encuentran en la literatura²⁰ para los α - (IIIa) y β - (IVa) pipitzoles, la diferencia en desplazamiento químico de las señales simples del gem dimetilo en el α -perezol (IIIb) es de 0.12 ppm mientras que para el α -pipitzol (IIIa) es de 0.03 ppm. En el caso del β -perezol (IVb) estos grupos presentan una diferencia de desplazamientos de 0.03 ppm, en contraste con el β -pipitzol (IVa) que presenta una sola señal para ambos grupos. Por otra parte la señal doble debida al metilo secundario que en el α -perezol (IIIb) se presenta a 1.41 ppm, en el β -perezol (IVb) se encuentra desplazada 0.06 ppm hacia campo mas alto. Esta diferencia está de acuerdo con la observada de 0.07 ppm para las mismas señales en los α (IIIa) y β (IVa) -pipitzoles, las cuales aparecen en 1.37 y 1.30 ppm respectivamente. (Tabla I)

TABLA I

	Gem dimetilo (posición ppm)		Diferencia en desplazamiento	Metilo se- cundario	Diferencia
α -pipitzol (IIIa)	1.03	1.06	0.03	1.37	0.07
β -pipitzol (IVa)	1.09	1.09	0.00	1.30	
α -perezol (IIIb)	0.98	1.10	0.12	1.41	0.06
β -perezol (IVb)	1.03	1.06	0.03	1.35	

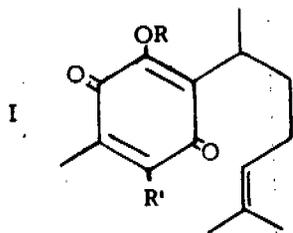
Estas asignaciones estereoquímicas quedaron confirmadas mediante determinaciones de dispersión óptica rotatoria en donde el α -perezol (IIIb) mostró un efecto de Cotton positivo de 20000° a 335 nm (α -pipitzol muestra¹⁰ $(\varphi)_{335} + 12500^{\circ}$) y el β -perezol (IVb) un efecto de Cotton negativo de 18400° a 340 nm (β -pipitzol¹⁰ $(\varphi)_{335} - 10100^{\circ}$).

Se llevaron a cabo diversos intentos para hidrolizar la mezcla de α y β perezoles (IIIb y IVb); sin embargo, el hecho de que el grupo angelato se encuentre unido a un átomo de carbono terciario, así como el impedimento estérico ejercido por el grupo gem dimetilo, hicieron que de todos estos intentos ninguno diera el resultado esperado, obteniéndose generalmente productos de descomposición. Debi-

do a ésto, queda aun por obtenerse el compuesto denominado γ -perezol (IIIId), reportado⁹ como producto natural.

Las síntesis de los otros dos derivados de los pipitzoles, a los que se les denomina como 7-metoxi- α y β -pipitzoles¹¹, se llevó a cabo por tratamiento de perezona (Ia) con metanol en presencia de acetato de potasio, con lo que se obtuvo metoxiperezona - (IIc), cuyo espectro de rmp presentó una señal simple a 4.06 ppm debida a los protones del grupo metoxilo y la desaparición de la señal a 6.54 ppm debida al protón quinoide, manteniéndose todas las demás señales características de la perezona. Al calentar ésta metoxiperezona a 200^o, se obtienen unos cristales blancos de p. f. 108-110^o los cuales fueron identificados como la mezcla de los 7-metoxi- α y β -pipitzoles (IIIc y IVc) por comparación de sus características espectroscópicas con las de los α y β -pipitzoles y las de los α y β -perezoles.

ESQUEMA IV

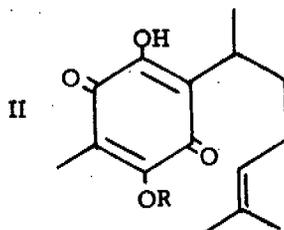


a : R = H R' = H

b : R = H R' = NHCH₂Ψ

c : R = Me R' = NHCH₂Ψ

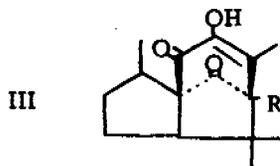
d : R = Me R' = OH



a : R = H

b : R = CO

c : R = Me

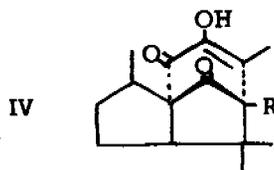


a : R = H

b : R = OCO

c : R = OMe

d : R = OH



a : R = H

b : R = OCO

c : R = OMe

d : R = OH

PARTE EXPERIMENTAL¹²Extracción de Perezia.-

Se extrajeron las raíces picadas (400 g) con 1.5 l de hexano, calentando a ebullición durante 12 h, filtrando y evaporando a sequedad. Esta operación se repitió dos veces, combinando los extractos se obtuvieron 25 g de un aceite rojo. Una parte de este extracto se analizó por cromatografía en placas preparativas de sílice, usando una mezcla de benceno-acetato de etilo 95:5 para desarrollarlas. El resultado de este análisis dio 12% de perezona y 66% de monoangelato de hidroxiperezona (Iib), con punto de ebullición 88° a 1 mm (en estas condiciones una parte del monoangelato de hidroxiperezona se descompone, dando perezona). $[\alpha]_D - 15^\circ$ (MeOH); λ_{\max} 207, 222 y 274 nm (ϵ 27800, 18800 y 10500); ν_{\max} 3330 - (OH), 1740 (C=O del éster), 1655, 1640 y 1625 cm^{-1} (absorciones del grupo quinóide); em m/e 346 (M⁺) y m/e 83 (pb).

Tratamiento alcalino del monoangelato de hidroxiperezona.-

Se disolvieron 280 mg del extracto original en 5 ml de metanol, se calentó a ebullición durante 30 h en presencia de 8 ml de NaOH al 50%. La solución obtenida se aciduló y destiló por arrastre con vapor. El destilado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad dando

58 mg de cristales blancos de punto de fusión 43 - 44°, identificados como ácido angélico.

Transposición a α y β perezoles (IIIb y IVb).-

Una muestra de 11 g del extracto original se calentó a 200° durante 15 h. La mezcla resultante se cromatografió en 300 g de sílice Grace grado 922 de 200-325 mallas. De las fracciones eluidas con benceno, se obtuvieron cristales blancos que se recrystalizaron de acetona - hexano, dando 1.0 g de la mezcla de α y β perezoles (IIIb y IVb) p. f. 151-152° que se identificaron por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las reportadas⁵.

La separación de ambos isómeros se llevó a cabo mediante cromatografía en placas preparativas de sílice (Merck F-254) usando una mezcla de benceno - acetato de etilo 95:5 para desarrollarlas. Se repitió tres veces el desarrollo de las placas en el mismo disolvente, antes de ser eluidas.

α - perezol (IIIb).-

Este compuesto se obtuvo al eluir con acetona, la fracción menos polar de las cromatoplasmas y mostró las siguientes propiedades: p. f. 155 - 157°, prueba positiva con cloruro férrico, λ_{max} 218 y 278 nm (ϵ 13500 y 9300 respectivamente); ir ν_{max} 3460 (OH) 1780 (C=O de la ciclopentanona), 1735 (C=O del éster), 1680 (C=O

conjugado) y 1650 cm^{-1} (doble ligadura); Su rmp (fig. 1) presenta señales simples a 0.97, 1.08 (metilos geminales) y 1.92 ppm (metilo vinflico del anillo), una señal doble ($J = 7\text{ Hz}$) a 1.41 ppm del metilo secundario, una señal múltiple centrada a 1.98 ppm (metilo vinflico del angelato) y una señal a 6.10 ppm correspondiente al OH; El em presenta como ion molecular m/e 346 y como pico base m/e 182 DOR en dioxano (C, 0.003 g) (Φ)₂₆₀ + 1100°, (Φ)₃₈₀ + 15200°, (Φ)₃₇₅ + 20000°, (Φ)₃₇₀ + 10300°, (Φ)₃₂₀ + 3300°.

β -perezol (IVb).

Por elución de la fracción menos polar con acetona se obtuvieron cristales blancos que presentaron p. f. 140-142°, dieron prueba positiva con cloruro férrico, λ_{max} 218 y 281 nm (ϵ 12100 y 8200); su espectro en el ir presenta ν_{max} 3480 (OH), 1785 ($C=O$ de la ciclopentanona), 1735 ($C=O$ del éster), 1680 ($C=O$ conjugado) y 1655 cm^{-1} (doble ligadura $C=C$); Su rmp (fig. 2) presenta señales simples a 1.03, 1.06 (metilos geminales) y 1.91 ppm (metilo vinflico), una señal doble a 1.35 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) correspondiente al metilo secundario, una señal múltiple centrada en 2.01 ppm (metilos vinflicos del angelato), señal múltiple a 6.18 ppm (protón vinflico del angelato) y una señal a 6.12 ppm correspondiente al OH; El em presenta como ion molecular m/e 346 y como pico base m/e 83; DOR en dioxano (C, 0.000625 g) (Φ)₄₅₀ - 2200°, (Φ)₃₅₀ - 12100°, (Φ)₃₄₀ - 18400°, (Φ)₃₃₀ - 12600°, (Φ)₃₂₀ - 9100°.

Fig 1

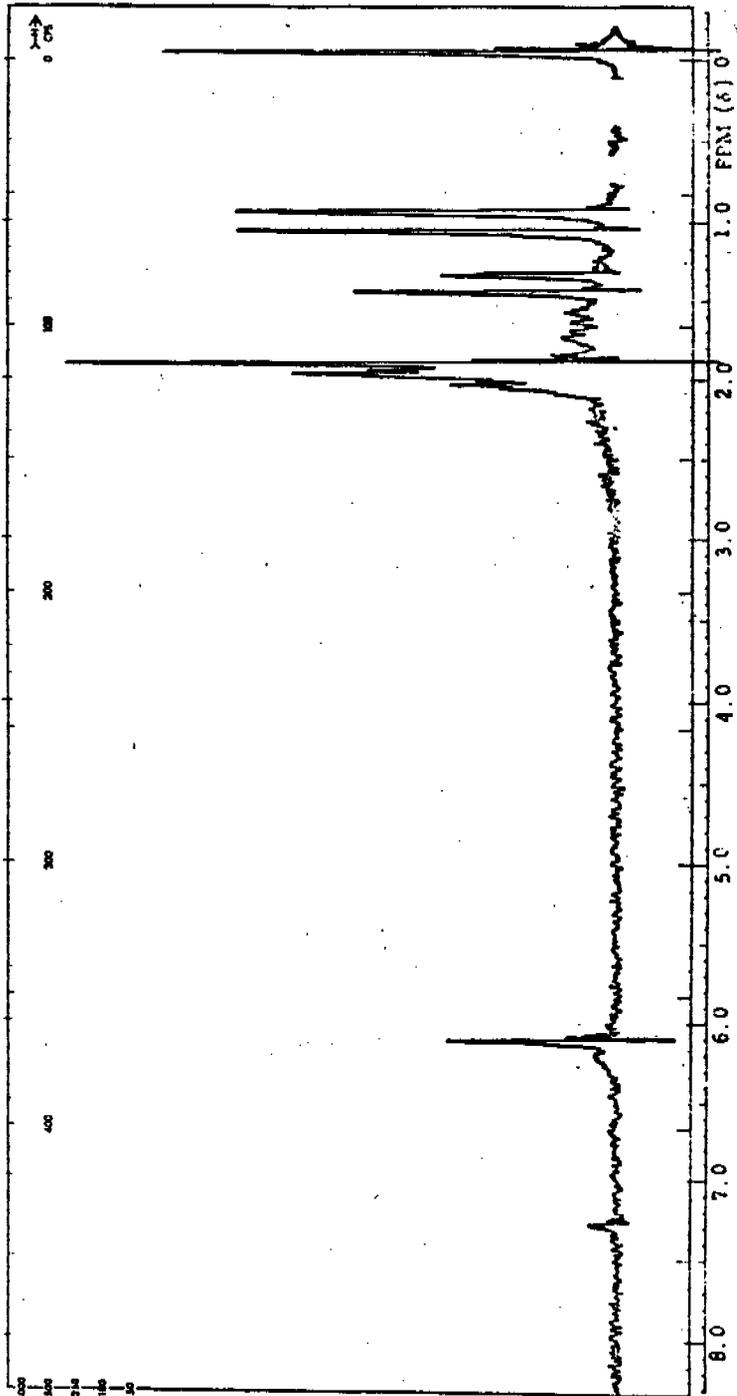
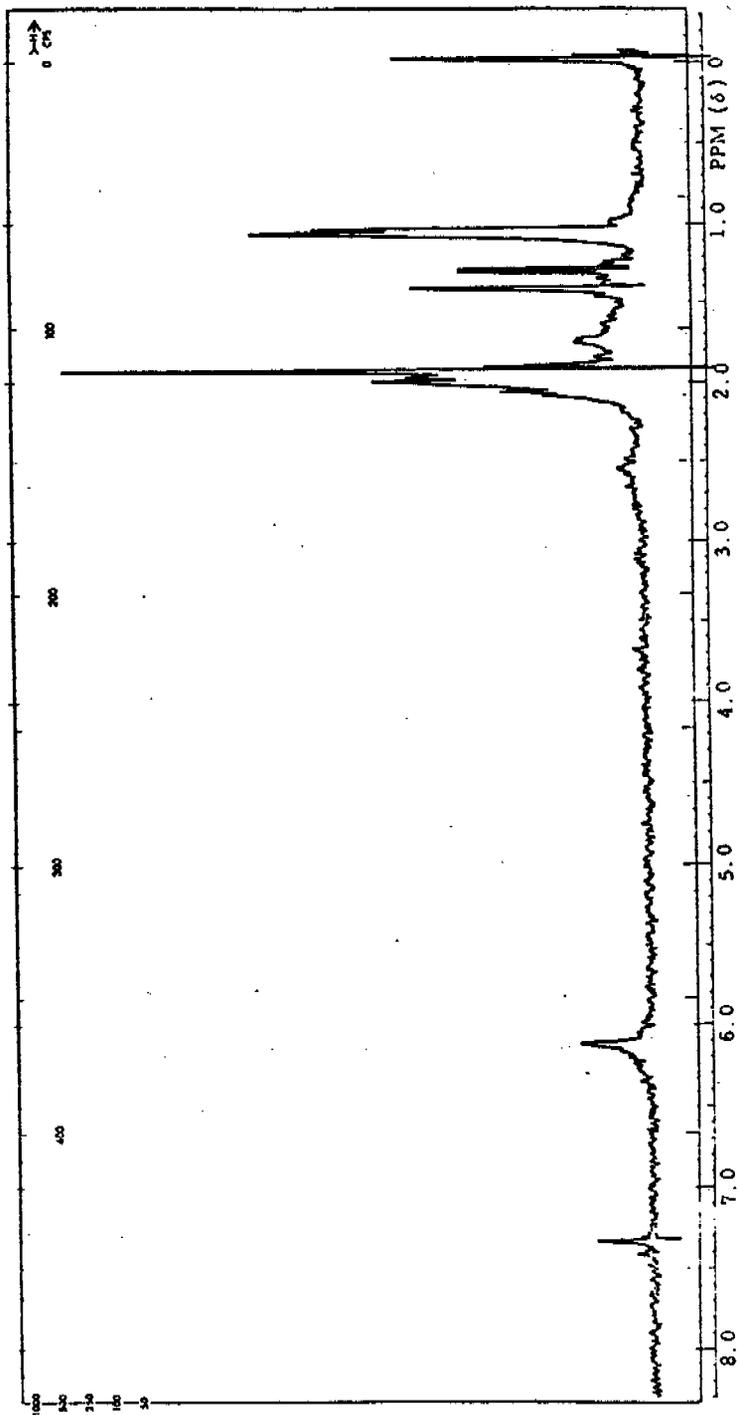


Fig 2



Metoxiperezona (IIc). -

A una solución conteniendo 0.5 g de perezona, obtenida en investigaciones anteriores, disueltos en 50 ml de metanol con 6 g de acetato de potasio, se le calentó a ebullición durante 50 h; se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografió en 500 g de sílice Grace grado 922 de 200-325 mallas. De las fracciones eluidas con benceno (100 %) se pudieron aislar 50 mg de un aceite amarillento que correspondió a la metoxiperezona (IIc); $uv \lambda_{max}$ 292 nm ($\epsilon = 16000$); $ir \nu_{max}$ 3330 (OH), 1650 y 1620 cm^{-1} (dobles ligaduras $C=C$); em m/e 278 (M^+), m/e 41 (pb).

7-metoxi- α y β -pipitzoles (IIIc y IVc). -

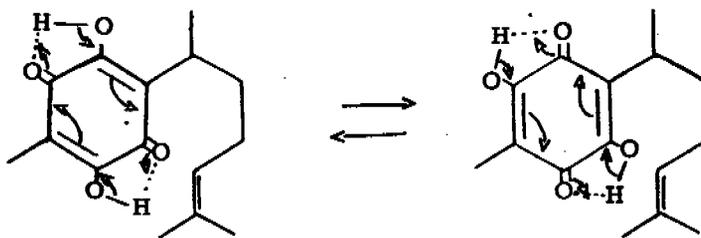
Se calentaron 35 mg del compuesto anterior IIc a 125° durante 7.5 h, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en placa delgada de sílice. La mezcla resultante se cromatografió en placas preparativas, usando una mezcla de benceno-acetato de etilo (95:5) para desarrollarlas; de la elución se obtuvieron 10 mg (28.5% de rendimiento) de producto cristalino, que se sublimó a 80° y 0.1 mm; p. f. 108-110°; ir 3430 (OH), 1775 ($C=O$ de la ciclopentanona), 1680 ($C=O$ conjugado) y 1645 cm^{-1} (doble ligadura $C=C$); Su rmp presenta señales simples a 0.90, 0.96, 0.96 (dos señales sobrepuestas) y 1.22 ppm correspondientes a los cuatro metilos gem no equivalentes en la mezcla de los α y β estereoisómeros, dos señales dobles centradas en 1.28 y 1.36 ppm ($J = 7$ Hz) para

los metilos secundarios en la mezcla, una señal simple a 2.0 ppm de los metilos vñilicos secundarios de ambos isómeros y dos señales sim ples a 3,50 y 3.53 ppm para los metoxilos; em m/e 278 (M^+), m/e 41 (pb).

CONCLUSIONES

Se prepararon cuatro nuevos derivados de los pipitzoles y se aisló como producto natural el monoéster angélico de la hidroxiperezona que no se encuentra descrito en la literatura.

Del estudio de estas transformaciones se deduce que la transposición perezona (Ia)-pipitzoles (IIIa y IVa) puede ocurrir aún cuando en la posición libre del anillo quinoido de la perezona se encuentren sustituyentes. Sin embargo, si entre estos grupos existen aquellos capaces de formar puentes de hidrógeno con el carbonilo vecino, la transposición no ocurre, como es el caso de la hidroxiperezona que se puede encontrar en las formas tautómeras que se indican:¹⁸



Se considera que ocurre lo mismo para la bencilamino perezona y para la anilino perezona a las cuales se les intentó hacer la transposición.

No obstante que las transposiciones ocurren aún con sus sustituyentes, los rendimientos disminuyen considerablemente, de tal mane

BIBLIOGRAFIA

- 1.- R. B. Woodward y Roald Hoffmann., J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2511 (1965); R. Hoffmann y R. B. Woodward, ibid., **87**, 2046 (1965).
- 2.- a) E. R. Wagner, R. D. Moss, R. M. Brooker y J. P. Heeschen, W. J. Poots y M. L. Dilling, Tetrahedron Letters **47**, 4233 (1965);
b) R. B. Bates, S. K. Paknikar y V. P. Thalacher, Chem and Ind. 1793 (1965).
c) F. Walls, M. Salmón, J. Padilla, P. Joseph-Nathan y J. Romo, Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx., **17**, 3 (1965).
- 3.- R. B. Woodward, R. Hoffmann, The Conservation of Orbital Symmetry, p 87 Verlag Chemie GmbH Academic Press ; R. B. Woodward: Aromaticity. Publicación especial No. 21 The Chemical Society, London p 217 (1967).
- 4.- Leopoldo Rio de la Loza, Disertación presentada a la Academia de Medicina, Ciudad de México, Octubre 30 (1852); M. Martinez, Las Plantas Medicinales de México, Botas, p 258 Ciudad de México (1959); M. C. Wild, Ann **95**, 188 (1885); F. Mylius, Chem. Ber., **18**, 480 (1885); R. Anschütz, ibid., **18**, 715 (1885); J. Mc C. Sanders, Proc. Chem. Soc. **22**, 134 (1906); F. G. Remfry, J. Chem. Soc. **103**, 1076 (1913).

- 5 .- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González y V. M. Rodríguez
Phytochemistry 11, 1803 (1972).
- 6 .- E. Cortés, M. Salmón y F. Walls, Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx., 17, 19 (1965).
- 7 .- Fr. Fichter, Max Jetzer y Robert Leepin, Ann 395, 1 (1913); F. Mylius, Ber., 18, (1), 936 (1885).
- 8 .- R. R. Frazer, Canad. J. Chem., 38, 549 (1960).
- 9 .- Trabajo realizado por el Dr. P. Joseph-Nathan como parte de esta investigación.
- 10.- J. Padilla, J. Romo, F. Walls y P. Crabbé, Rev. Soc. Quím. Méx., 11, 7 (1967).
- 11.- Se sigue la numeración descrita en el Chemical Abstract para el esqueleto del cedrano.
- 12.- Los puntos de fusión no están corregidos. Las cromatoplacas se revelaron con sulfato cérico al 1 % en H_2SO_4 2N. RMP en aparatos Varian Associates A-60, A60A o HA-100 utilizando TMS como referencia interna. DOR en Perkin Elmer 141 M. IR en $CHCl_3$ o película en Perkin Elmer 421, 521 o 337. UV en EtOH al 95 % en Unicam SP-800 o Perkin Elmer 202. EM en Hitachi Perkin Elmer RMU-6 D.
- 13.- P. Joseph-Nathan, Ma. P. González, L. F. Johnson y J. M. Shoolery., Org. Mag. Res., 3, 23 (1971).