

Bol. inst. quim. univ. nal. autón. Méx. XVII, págs. 19-33 (1965).

## SINTESIS TOTAL DE PEREZONA Y DE $\alpha$ Y $\beta$ PIPITZOLES

*E. Cortés, M. Salmón y F. Walls.*

Contribución No. 193 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido, junio 16, 1965.

Recientemente se determinó la estructura de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del pipitzol (1) y en este número del Boletín se establece la fórmula correcta de la perezona (2). Consideramos interesante llevar a cabo la síntesis total de estos productos naturales y en el presente trabajo deseamos dar a conocer la secuencia empleada (esquema 1) para obtener los compuestos deseados.

### PARTE EXPERIMENTAL\*

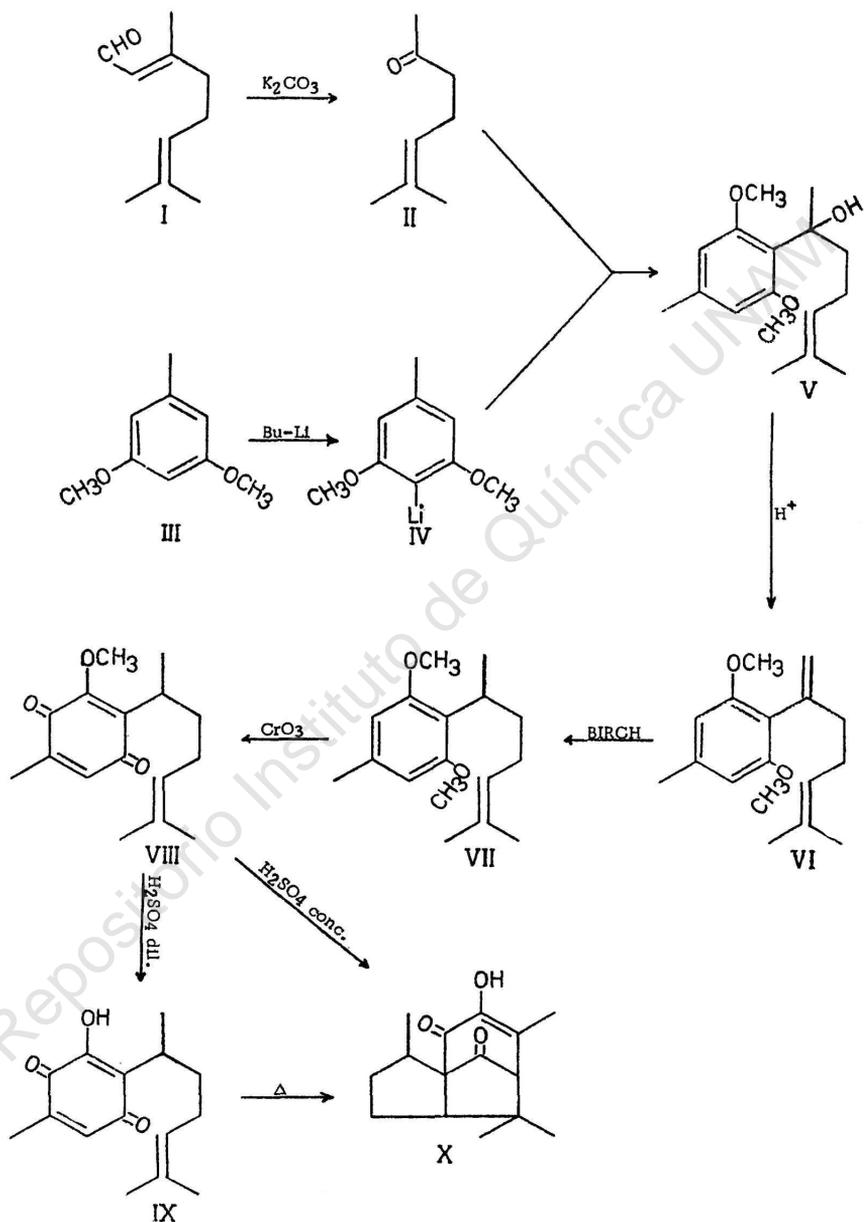
#### *3,5-Dimetoxitolueno (III).*

En un matraz de 3 l se colocaron 62 g (0.50 mol) de orcinol, 150 g de carbonato de potasio, 125 ml de sulfato de metilo y 250 ml de acetona y con agitación se calentó la mezcla a ebullición durante 8 horas. El producto se extrajo con éter isopropílico, se lavó con hidróxido de amonio y luego con agua y se evaporó el disolvente, obteniéndose un residuo amarillo que destiló a 125-127° a 0.05 mm (50 g, rendimiento 66%), I. R. Fig. 1; rnm Fig. 2, Tabla I.

#### *3,5-Dimetoxi-4-litio-tolueno (IV).*

En tres ampollitas de 25 ml cada una, se colocaron 22.8 g (0.15 mol) de 3,5-dimetoxitolueno (III) y 63.9 ml (0.15 mol) de butil li-

\* Véase nota en la página 3.



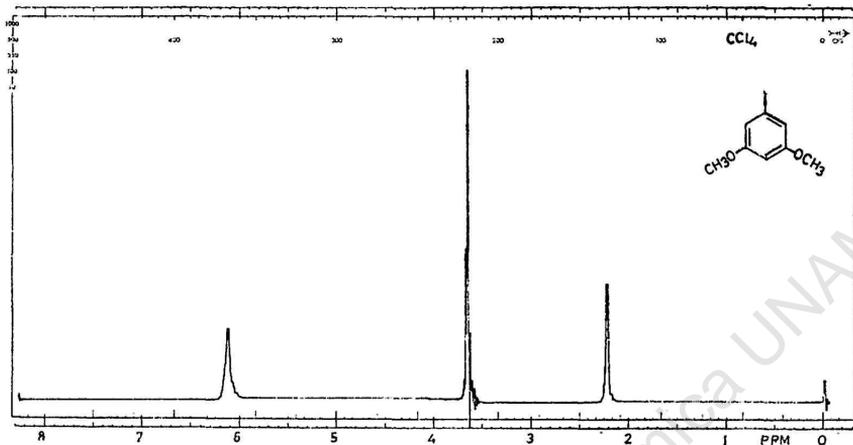


Fig. 1

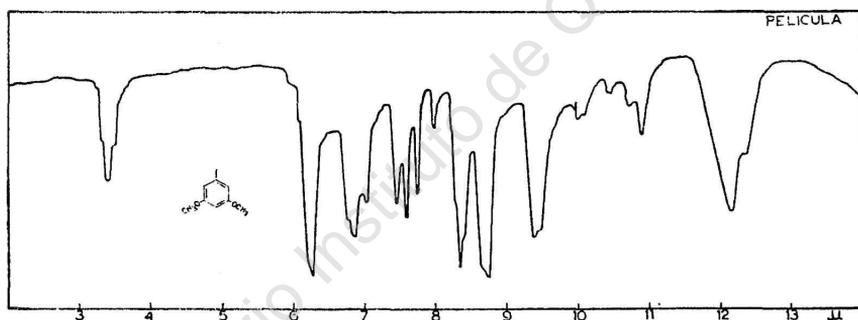


Fig. 2

tio al 15% en hexano. Se cerraron las ampollitas y se agitaron durante 4 horas, dejándolas reposar posteriormente durante un día. Se depositan cristales de la sal de litio, que es sumamente inestable al contacto con el aire y por lo tanto, al abrir las ampollitas se procedió al siguiente paso sin efectuar ninguna determinación física.

*2-Hidroxi-2 (4'-metil-2',5'-dimetoxifenil) 6-metilhept-5-eno (V).*

Considerando que la reacción anterior era cuantitativa, se abrieron las ampollitas, se decantó el hexano y se agregaron 18.9 g (0.15

mol) de 2-metil-hept-2-en-6-ona (II) (3); se volvieron a cerrar las ampollas y se calentaron en baño de vapor durante 3 horas. Se obtiene una gelatina amarilla, que se aciduló con HCl al 10%, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se evaporó el disolvente, dejando un residuo rojo (41 g) que se cromatografió en 1.5 Kg de alúmina, eluyendo con benceno y recogiendo fracciones de 500 ml. De las frac-

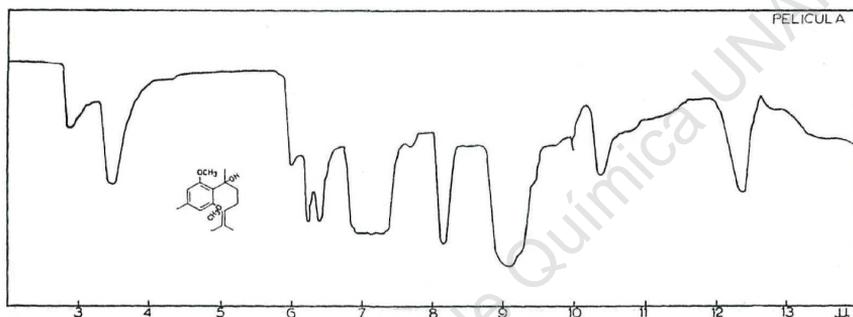


Fig. 3

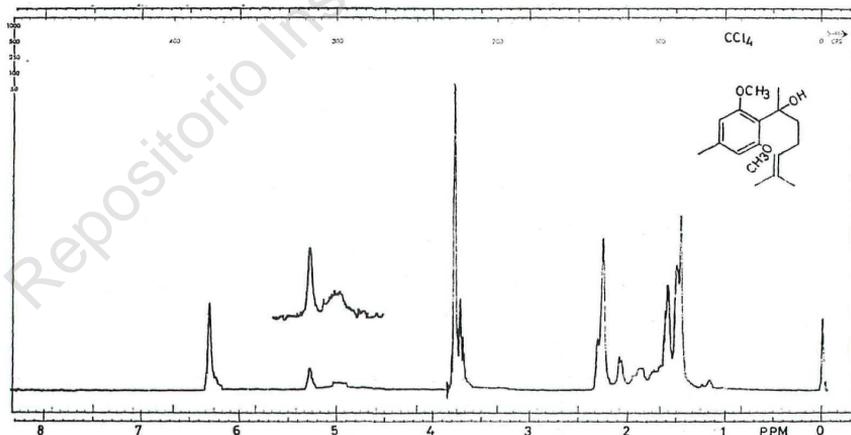


Fig. 4

ciones 2 y 3 se recuperaron, 15 g de metoxitolueno (III); de las fracciones 4 a 8 se recuperaron 12.5 g de 2-metil-hept-2-en-6-ona (II) y de las fracciones 10 a 17 se obtuvieron 7 g del compuesto deseado (V) (rendimiento 17%); p. e. 170-172° a 0.05 mm; I. R. Fig. 3; rmn Fig. 4, Tabla I.

Anál Calc. para  $C_{17}H_{26}O_3$ , C, 73.34; H, 9.41; O, 17.24  
 Encontrado: C, 73.56; H, 9.26; O, 17.50.

2-(4'-Metil-2',5'-dimetoxifenil) 6-metilhept-1,5-dieno (VI).

Al cromatografiar en 500 g de sílice 6 g del compuesto V, eluyendo con benceno-acétato de etilo 95-5, se obtuvieron 5.5 g del compuesto deseado VI (rendimiento 98%); I. R. Fig. 5; rmn Fig. 6, Tabla I. La misma deshidratación se produce, con menores rendimientos,

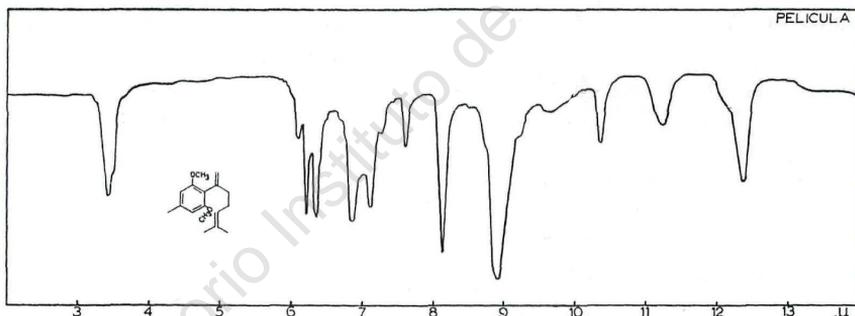


Fig. 5

cuando se calienta el compuesto V con HCl en baño de vapor durante una hora.

2-(4'-Metil-2',5'-dimetoxifenil) -6-metilhept-5-eno (VII).

En un matraz de Sandoval (4), se colocaron 100 ml de  $NH_3$  y se agregaron 0.57 g (0.0022 mol) del compuesto VI disueltos en 3 ml de

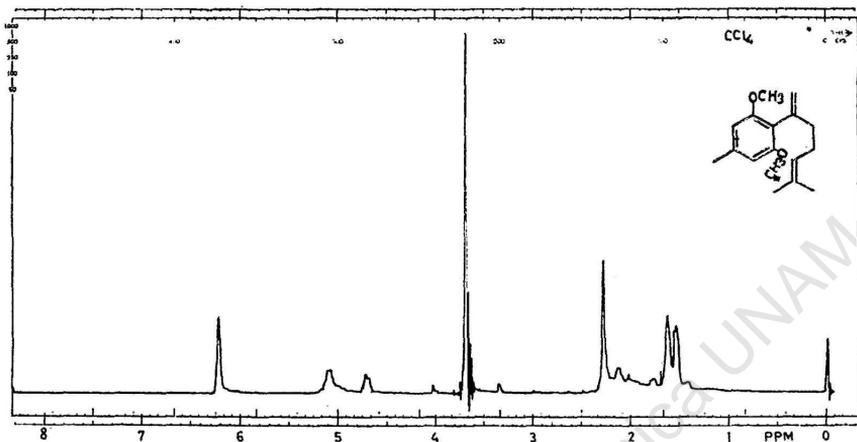


Fig. 6

etanol absoluto. Luego se agregaron 0.9 g de Na en pequeñas porciones. Se dejó evaporar el hielo seco y el amoníaco, se agregó agua y se extrajo con éter isopropílico. Se evaporó a sequedad y el residuo (0.538 g) se cromatografió en 50 g de alúmina recogiendo fracciones de 50 ml. De las fracciones 4 a 9 eluidas con hexano-benceno 75-25, se obtuvieron 0.52 g de VII (rendimiento, 91%); p. e. 120°/0.025 mm; I. R. Fig. 7; rmn Fig. 8, Tabla I.

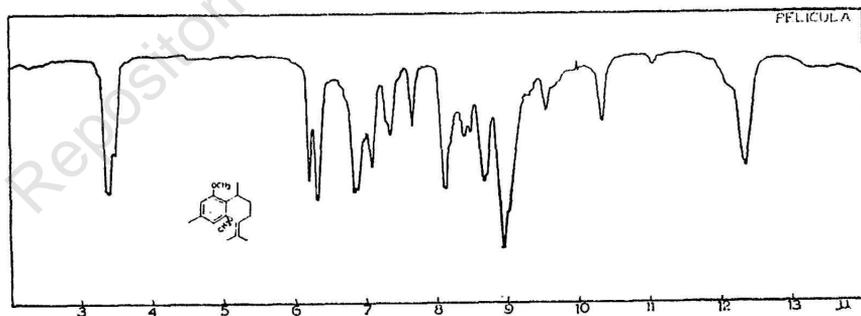


Fig. 7

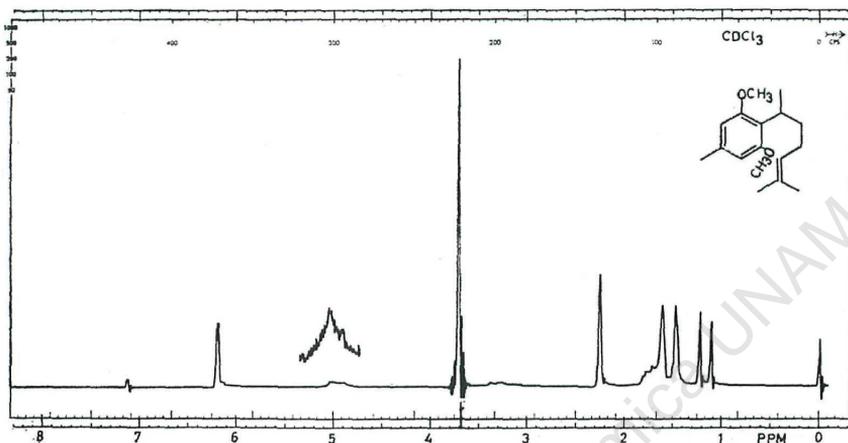


Fig. 8

2-(4'-Metil-2'-metoxi-3',6'-benzoquinona) 6-metilhept-5-eno (VIII).

En un matraz de 50 ml se colocaron 0.4 g (0.0015 mol) de VII disueltos en 10 ml de acetona y la solución se enfrió a 4° y agitando, se agregaron gota a gota 2.4 ml de reactivo de Jones (1 ml = 267 mg de CrO<sub>3</sub>). Se dejó luego a temperatura ambiente durante 90 minutos, se agregó agua, se extrajo con éter y se evaporó a sequedad. El residuo mostraba 6 manchas en la cromatopla, una de las cuales coincidía en color y en R<sub>f</sub> con el de la metoxiperezona obtenida por metilación de la perezona natural (1). Se cromatografió en placas preparativas de sílice, de 1 mm de espesor, revelando con benceno y eluyendo con CHCl<sub>3</sub> la zona deseada, se obtuvieron 31 mg de metoxiperezona (VIII) (rendimiento, 7,75%); p. e. 105° a 0.025 mm; I. R. Fig. 9 y rmn Fig. 10, Tabla I, idénticos a los de la metoxiperezona obtenida del producto natural. Si el tiempo de oxidación se prolonga, se obtiene un mayor número de manchas en la cromatopla y el rendimiento de metoxiperezona baja aún más.

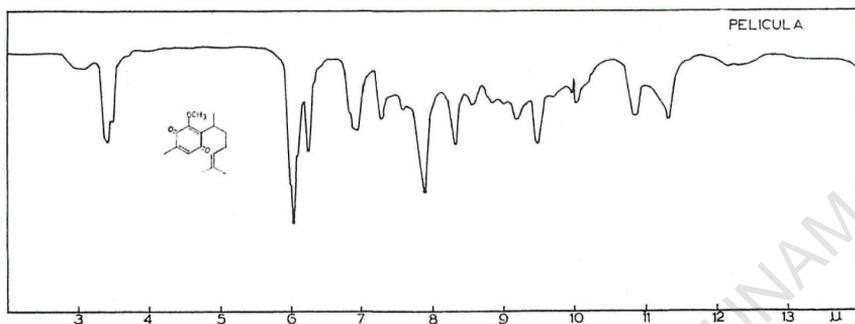


Fig. 9

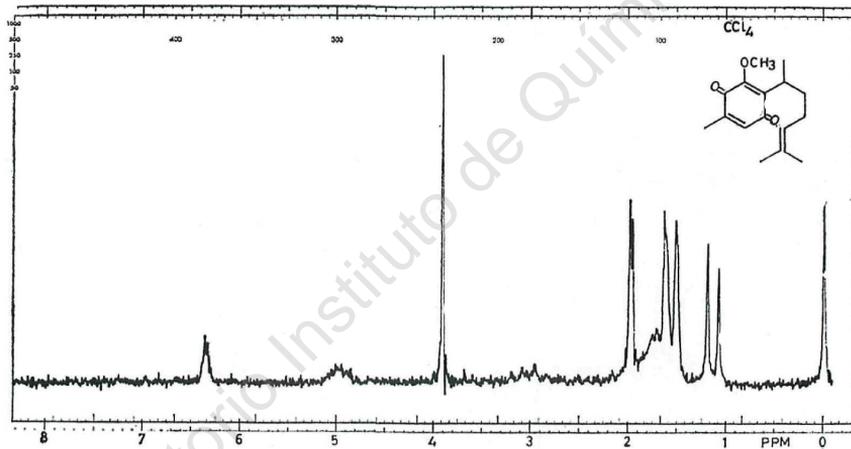


Fig. 10

*Perezona (IX) y mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$  pipitzoles (X).*

Debido a la pequeña cantidad de d1-metoxiperezona que se obtuvo, y ya que se demostró su identidad con metoxiperezona obtenida por metilación del producto natural, los siguientes experimentos se efectuaron con este producto.

Una solución de 500 mg de metoxiperezona en 8 ml de  $H_2SO_4$  al 5% (en volumen), se calentaron durante 14 horas a ebullición. Se

extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se evaporó el disolvente, quedando un residuo rojizo (125 mg) que en cromatoplaca mostraba 6 manchas, una de las cuales correspondía en color y Rf a la metoxiperezona (VIII) inalterada; otra a la perezona y una tercera a la mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$  pipitzoles (X). Las demás manchas no se identificaron. Se cromatografió en placas preparativas de sílice, revelando con benceno-acetato de etilo 95-5 y eluyendo con acetato de etilo las zonas adecuadas se obtuvieron 20 mg de perezona y 5 mg de la mezcla de pipitzoles. La perezona se caracterizó por su p. f. (96-101°); su I. R. Fig. 11 y su rnmn Fig. 12, Tabla I, que resultaron idénticos con los de la perezona (I). Sin embargo, la cantidad de pipitzoles que se obtuvo por este método fue muy pequeña, por lo que se buscó otro método de obtención.

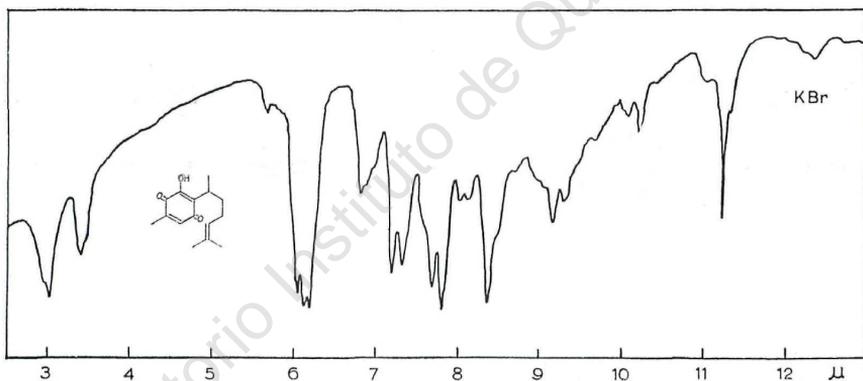


Fig. 11

Si en 4 ml de ácido  $H_2SO_4$  al 75% (en volumen) se mezclan 250 mg de metoxiperezona y se deja 30 min. a temperatura ambiente, se vierte en agua, se extrae con éter y se evapora el disolvente, se obtienen 105 mg de una masa cristalina, ligeramnete café. Se purificó por sublimación a 125° y 0.005 mm y los cristals obtenidos se recrystalizaron de éter-pentano, obteniéndose 18 mg de la mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$  pipitzoles, p. f. 142-144°; rnmn Fig. 13. De las aguas madres se obtuvie-

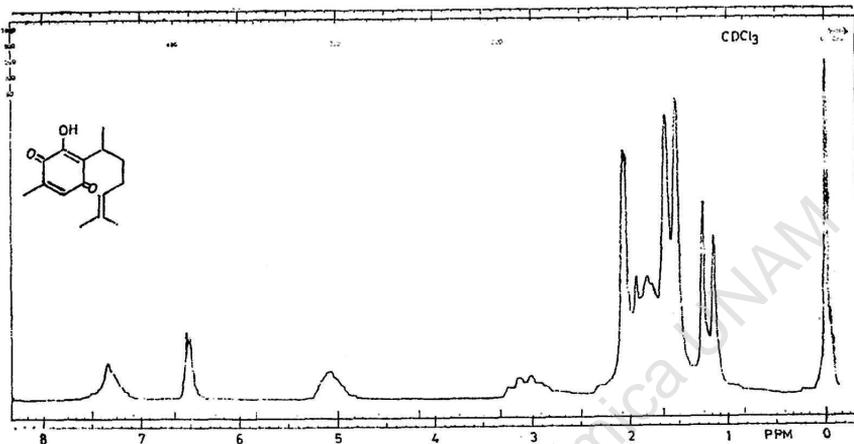


Fig. 12

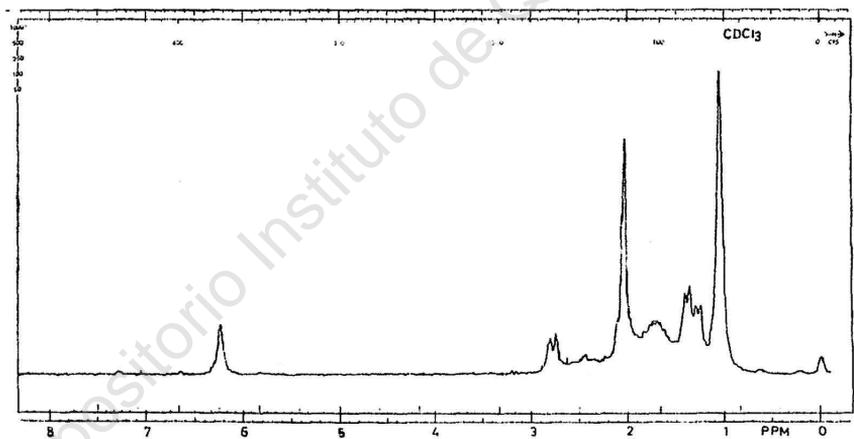


Fig. 13

ron 23 mg de  $\beta$  pipitzol, p. f. 122-124°; que contenía aproximadamente 10% de  $\alpha$  pipitzol. Los 18 mg se cromatografiaron en placas preparativas de sílice, y cortando la parte superior y la parte inferior de la mancha, se separaron el  $\alpha$  pipitzol (I. R. Fig. 14; rmn Fig. 15, Tabla I) y el  $\beta$  pipitzol (I. R. Fig. 16; rmn Fig. 17, Tabla I) idénticos

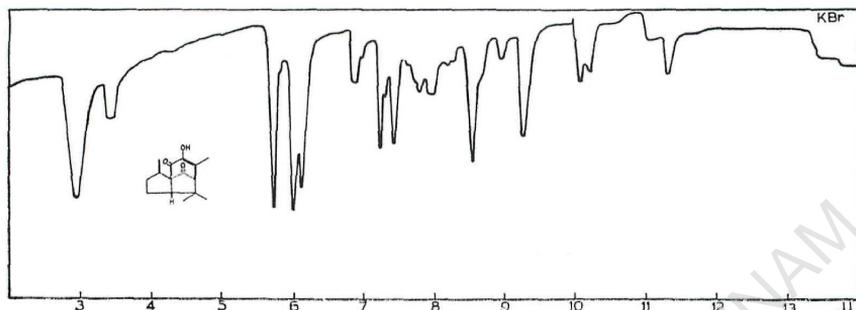


Fig. 14

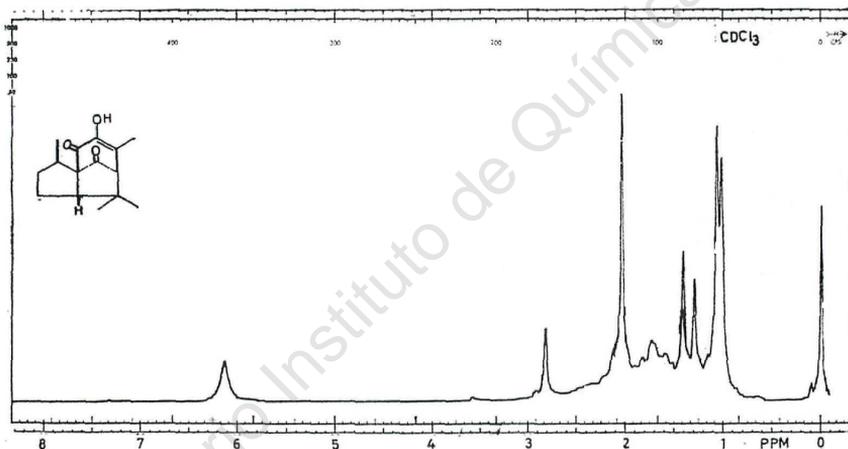


Fig. 15

a los pipitzales naturales (2). Parece ser que en la reacción anterior se forman los pipitzales directamente de la metoxiperezona, ya que cuando se somete a la perezona a un tratamiento similar, no se obtienen estos productos.

Ahora que se tiene el método de obtención de metoxiperezona sintética se proseguirá la investigación para obtener por un lado dos metoxiperezonas (d y l), dos perezonas (d y l) por otro, cuatro pipitzales (d- $\alpha$  pipitzol; l- $\alpha$  pipitzol; d- $\beta$  pipitzol y l- $\beta$  pipitzol), así como sus dispersiones ópticas rotatorias.

T A B L A I

Datos analíticos de las determinaciones de resonancia magnética nuclear

Figura	Señal ppm ( $\delta$ )	Multiplididad de la señal	Integración de protones	Interpretación
2	2.27	Sencilla	3	$\text{CH}_3 - \emptyset$
	3.70	"	6	$\text{CH}_3 - \text{O} - \emptyset$
4	1.46	Sencilla	3	$\text{CH}_3 \backslash \text{C} = \text{C}$
	1.51	"	3	$\text{CH}_3 / \text{C} = \text{C}$
	1.60	"	3	$\text{CH}_3 - \text{C} - \text{OH}$
	2.26	"	3	$\text{CH}_3 - \emptyset$
	3.78	"	6	$\text{CH}_3 - \text{O} - \emptyset$
	5.02	Triple, J 7 cps	1	$\text{C} \backslash \text{C} = \text{C}$ $\text{H} /$
	5.30	Sencilla	1	$\text{HO} - \text{C}$
6	1.55	Sencilla	3	$\text{CH}_3 \backslash \text{C} = \text{C}$
	1.65	"	3	$\text{CH}_3 / \text{C} = \text{C}$
	2.31	"	3	$\text{CH}_3 - \emptyset$
	3.72	"	6	$\text{CH}_3 - \text{O} - \emptyset$
	4.76	Doble, J 3 cps	1	$\text{H} \backslash \text{C} = \text{C}$
	5.14	Triple, J 3 cps	2	$\text{H} / \text{y} \text{CH} = \text{C}$
8	1.08	Doble, J 6 cps	3	$\text{CH}_3 - \text{CH}$
	1.47	Sencilla	3	$\text{CH}_3 \backslash \text{C} = \text{C}$
	1.61	"	3	$\text{CH}_3 / \text{C} = \text{C}$
	2.24	"	3	$\text{CH}_3 - \emptyset$
	3.36	Múltiple	1	$-\text{CH} - \text{CH}_3$
	3.69	Sencilla	6	$\text{CH}_3 - \text{O} - \emptyset$
	5.05	Triple, J 6 cps	1	$\text{CH} = \text{C}$
10	1.17	Doble, J 7 cps	3	$\text{CH}_3 - \text{CH}$
	1.53	Sencilla	3	$\text{CH}_3 \backslash \text{C} = \text{C}$
	1.66	"	3	$\text{CH}_3 / \text{C} = \text{C}$
	2.02	Doble, J 1.8 cps	3	$\text{CH}_3 - \emptyset$
	3.07	Sextuple, J 7 cps	1	$-\text{CH} - \text{CH}_3$
	3.98	Sencilla	6	$\text{CH}_3 - \text{O} - \emptyset$
	5.05	Triple, J 7 cps	1	$-\text{CH} = \text{C}$
	6.45	Doble, J 1.8 cps	1	$\text{CH}_3 - \text{C} = \text{CH} - \text{CO}$

12	1.21	Doble, J 7 cps	3	$\text{CH}_3\text{-CH}$
	1.54	Sencilla	3	$\text{CH}_3\text{ \diagdown C = C}$
	1.68	"	3	$\text{CH}_3\text{ \diagup C}$
	2.09	Doble, J 1.8 cps	3	$\text{CH}_3\text{-C = CH-CO}$
	3.98	Sextuple, J 7 cps	1	$\text{CH-CH}_3$
	5.09	Triple, J 7 cps	1	$\text{CH = C}$
	6.54	Doble, J 1.8 cps	1	$\text{CH}_3\text{-C = CH-CO}$
	7.35	ancha	1	$\text{HO-C = C}$
15	1.03	Sencilla	3	$\text{CH}_3\text{ \diagdown C \diagup C}$
	1.07	"	3	$\text{CH}_3\text{ \diagup C \diagdown C}$
	1.34	Doble, J 7 cps	3	$\text{CH}_3\text{-CH}$
	2.05	Sencilla	3	$\text{CH}_3\text{-C = C}$
	2.82	"	1	$\text{CH}_3\text{-C-CH-CO}$
	6.13	ancha	1	$\text{HO-C = C}$
17	1.09	sencilla	6	$\text{CH}_3\text{ \diagdown C \diagup C}$
	1.34	doble, J 7 cps	3	$\text{CH}_3\text{ \diagup C \diagdown C}$
	2.06	Sencilla	3	$\text{CH}_3\text{-CH}$
	2.78	"	1	$\text{CH}_3\text{-C = C}$
	6.31	ancho	1	$\text{-CH-CO}$ $\text{HO-C = C}$

Repositorio Instituto de Química UNAM

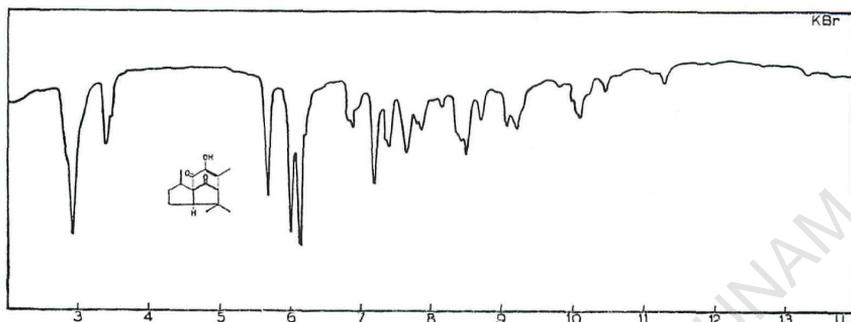


Fig. 16

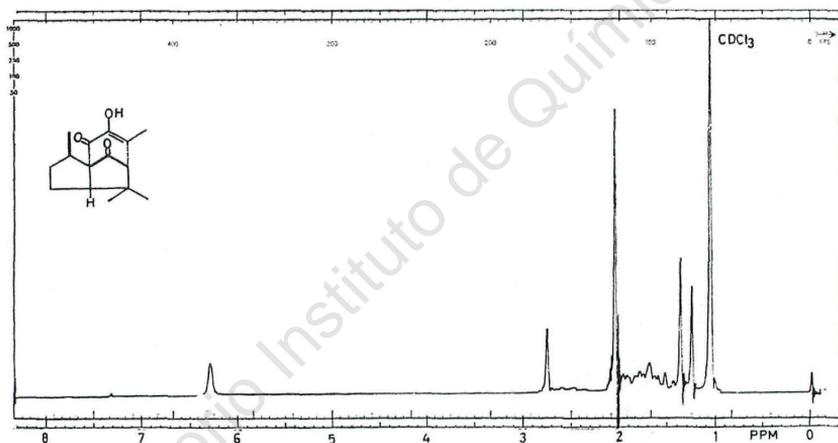


Fig. 17

## SUMMARY

Perezone and  $\alpha$  and  $\beta$  pipitzols have been synthesized and shown to be identical in all their properties compared with corresponding natural products. The methods which have been employed to carry out these syntheses are illustrated in the accompanying diagram and provide unequivocal support for the structure of perezone and the pipitzols as established in the previous articles of this series (1, 2).

## BIBLIOGRAFIA

1. F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral y J. Romo, *Tetrahedron Letters*, 1577 (1965).
2. F. Walls, M. Salmón, J. Padilla, P. Joseph-Nathan y J. Romo, *Este Boletín*, XVII, 3 (1965).
3. E. Cortés y F. Walls, *Ibid.*, XVII (1965).
4. A. Sandoval, *Ibid.*, XVII (1965).

Repositorio Instituto de Química UNAM