

NUEVOS CONSTITUYENTES AISLADOS DE LA *CACALIA*
DECOMPOSITA A. GRAY

V.—ALGUNOS DERIVADOS DEL CACALOL

J. Romo, L. Rodríguez-Hahn, A. Manjarrez, E. Rivera y J. Bellido.

Contribución N° 263 del Instituto de Química
Recibido, junio 10 de 1968.

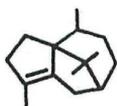
Los extractos de la raíz de la *Cacalia decomposita* A. Gray se han estudiado ampliamente en este Instituto. En trabajos anteriores se ha descrito el aislamiento y la determinación de la estructura de varios componentes de esta planta y se ha demostrado que son productos derivados de la furotetralina,^{1, 2} del furonaftaleno³ y del eremofilano.⁴

En este trabajo se describen varios productos que fueron aislados de las fracciones menos polares, eluidas con hexano, en el cromatograma del extracto hexánico de las raíces de la planta.

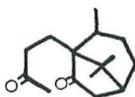
Se aisló un producto líquido cuyo espectro de masas dio un peso molecular de 204. El espectro en el infrarrojo, mostró bandas en 1645 y 880,* que corresponden a dobles ligaduras olefínicas. El espectro de rmn mostró una señal simple en 1.59* que corresponde a un metilo vinílico. Dos señales simples en 0.92 y 0.73 se atribuyen a dos metilos terciarios. Una señal doble centrada en 0.87 y parcialmente superpuesta a una de las señales simples descritas anteriormente, pertenece a un metilo secundario. Este espectro de rmn es idéntico al reportado para el cípereno⁵ 1. La prueba de la identidad de nuestro producto con el cípereno 1 se obtuvo por ozonización.

* Ver nota en la pág. 4.

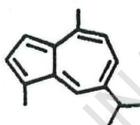
El producto crudo que se obtuvo de la reacción anterior formó una semicarbazona que fue idéntica con la monosemicarbazona de la dicetona **2**, obtenida previamente por Triverdi, Motl y Sorm⁶ mediante la ozonización del cipereno **1**.



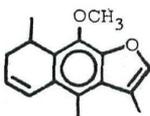
1



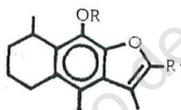
2



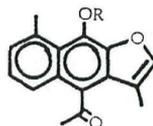
3



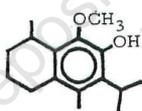
4



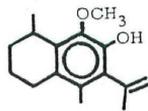
- 5 a, R = H, R' = H
 b, R = CH₃, R' = H
 c, R = Ac, R' = H
 d, R = R' = Ac



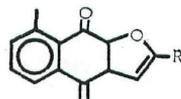
- 6 a, R = H
 b, R = Ac



7



8



- 9 a, R = H
 b, R = Ac

También se obtuvieron pequeñas cantidades de ácido trans-crotonico y de guayazuleno; éste último se caracterizó formando su aducto con trinitrobenzeno.

Se obtuvo un producto cristalino que analizó para $C_{16}H_{18}O_2$; p.f. 79.5-81°; $[\alpha]_D +67^\circ$; λ max, 220, 240, 249, 283 $m\mu$; ϵ , 17 300, 11 300, 10 500, 14700. La estructura de este producto se estableció como el éter metílico del dehidrocacalol 4. Su espectro de rmn mostró una señal cuádruple ($J = 1.5$ cps) en 7.21 que se asignó a un protón furánico. Una señal cuádruple ($J_A = 10$ cps, $J_B = 3$ cps) centrada en 7.95 se asignó al protón vinílico en C-5. El protón vinílico en C-6 da lugar a una señal múltiple centrada en 5.86. Dos señales simples en 4.04 y 2.47, dos dobles ($J = 1.5$ cps) en 2.30 ($J = 7$ cps) y en 1.06, corresponden a un grupo metoxilo y a grupos metilo aromático, furánico y secundario, respectivamente. La hidrogenación catalítica de 4, interrumpida después de la absorción de un equivalente, produjo un derivado cristalino identificado como éter metílico del cacaol^{1,7} 5b.

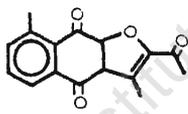
Finalmente, se aisló en muy pequeña cantidad un constituyente cristalino que analizó para $C_{16}H_{14}O_3$; p.f. 196-199°; λ max. 212 y 311 $m\mu$ (ϵ , 21 600, 20 000). Consideraciones biogenéticas y los siguientes datos sugieren que este producto tiene la estructura 6a que está estrechamente relacionado a la maturinina.³ El espectro en el infrarrojo tiene una banda de oxhidrilo en 3 580 y una banda de carbonilo en 1 660, que corresponde a una cetona conjugada con un núcleo aromático. El espectro de rmn mostró una señal triple (1 H) en 8.10 y una señal compleja (3 H) centrada en 7.33, que corresponde a cuatro protones aromáticos; una señal simple en 2.60 se atribuye a un hidrógeno de oxhidrilo; dos señales simples en 2.80 y 1.86 se asignan a un grupo metilo aromático y a un acetilo, respectivamente, y una señal doble ($J = 1$ cps) en 2.31 corresponde a un metilo furánico.

El producto 6a formó un monoacetato 6b, que muestra en el infrarrojo una banda de acetato fenólico en 1 735, aparte de la banda de cetona α, β -no saturada en 1 660. El espectro de rmn de 6b, exhibió las siguientes señales: Una triple (1 H) en 8.22 y una compleja (2 H) en 7.28, que corresponden a protones aromáticos; una señal cuádruple ($J = 1$ cps) que se observa a 7.46 se atribuye a un protón furánico; las señales simples en 2.58, 2.08 y 1.87 pertenecen a un grupo metilo aromático, a un grupo acetilo y a un ace-

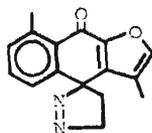
toxilo y una señal doble ($J = 1$ cps) en 2.16 corresponde a un metilo furánico.

Se efectuaron los siguientes experimentos con cacalol 5a y con algunos de sus derivados.

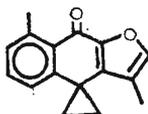
La reducción de cacalol 5a con litio en amoníaco líquido produjo la ruptura del anillo furánico, formándose los fenoles 7 y 8.⁸ Ambos productos muestran bandas de oxhidrilo en sus espectros en el infrarrojo. Las estructuras se dedujeron de sus espectros de rmi. El fenol 7 mostró las siguientes señales: una señal simple, aguda en 5.68, que desaparece por tratamiento con óxido de deuterio (protón de oxhidrilo); señales simples en 3.71 y 2.22 (grupo metoxilo y metilo aromático); dos señales dobles ($J = 7$ cps) en 1.36 (6 H) y en 1.15 (3 H) (metilos secundarios). El fenol 8 exhibió señal compleja en 5.46 (2 H) (protones vinílicos), una señal simple en 4.90 (protón de oxhidrilo), señales simples en 3.77 y 2.17 (metoxilo y metilo aromático), una señal simple, ancha en 2.00 (metilo vinílico) y una señal doble en 1.13 (metilo secundario).



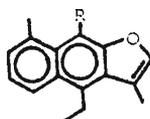
10



11



12

13 a, R = H
b, R = OAc

La hidrogenación del fenol 8 en medio ácido, dio el producto saturado en la cadena lateral 7. Se reportó previamente² que la oxidación del acetato de cacalol 5c con diclorodicianobenzoquinona for-

ma la metilenquinona 9. Cuando el acetato de acetilcacalol 5d¹ se oxidó con diclorodicianobenzoquinona, se obtuvo la metilenquinona 9b. Su espectro en el infrarrojo indica la presencia de dos cetonas α, β -no saturadas, debido a las bandas en 1685 y 1660. En el espectro de rmn de 9b se observa una señal doble ($J = 2$ cps) en 6.32, que corresponde a un metileno exocíclico.

La oxidación con trióxido de cromo de 9b formó la quinona 10. El tratamiento de la metilenquinona 9a con una solución etérea de diazometano dio la pirazolina 11. Esta desprende nitrógeno antes de fundir, formando el derivado ciclopropílico 12. Su espectro en el infrarrojo muestra una banda en 1660. El espectro de rmn muestra dos señales múltiples en 1.90 y 2.5 que integran para dos protones cada una y corresponden a los protones del anillo de tres miembros. Una señal simple en 2.50 y una doble ($J = 1$ cps) en 2.10 se atribuyen a un metilo aromático y a uno vinílico, respectivamente. Una señal compleja (3 H) en 7.32 y una cuádruple (1 H) en 8.45 pertenecen a los hidrógenos aromáticos.

La reducción con zinc del derivado ciclopropílico 12 formó el derivado desoxo 13a, como lo demuestra su espectro de rmn, en el que se observan señales complejas en 7.70, 7.40 y 7.23, atribuidas a 5 protones aromáticos. Una señal cuádruple centrada en 3.14 y una triple centrada en 1.28 corresponden a los hidrógenos del radical etilo sustituido en C-4. Una señal simple en 2.99 y una doble ($J = 2$ cps) en 2.46, pertenecen al metilo aromático y al vinílico. La acetilación reductora de 12 dio el acetato 13b. Este producto tiene una banda carbonílica en el espectro en el infrarrojo en 1770 que corresponde a un acetato fenólico. En la zona de los metilos aparece una señal simple en 2.50 que se asigna al acetato.

PARTE EXPERIMENTAL*

Aislamiento de los constituyentes menos polares de la Cacia decomposita.— Las primeras fracciones aceitosas eluidas con hexano que se obtuvieron de la cromatografía del extracto hexánico de las raíces (5 Kg),¹ se combinaron (65 g) y se destilaron a 0.5 mm. Una

* Ver nota en la pág. 4.

fracción con p.e. 83-87° (24 g), se disolvió en pentano y se cromatografió en sílice. Las fracciones eluidas con pentano se combinaron dando 9 g de un líquido. Una muestra de éste (1 g), contenía 96% de cipereno 1 ($[\eta]_D^{20.5}$ 1.4944), como lo mostró la cromatografía en fase de vapor de alta resolución usando Chromosorb W con 20% de Carbowax como adsorbente. Una fracción del cromatograma en sílice eluida con acetato de etilo cristalizó (300 mg); p.f. 69-70° que se identificó por los métodos usuales como ácido trans-crotónico. La cromatografía en sílice de una fracción con p.e. 94-138° dio solamente guayazuleno 3 (110 mg), caracterizado por formación de su aducto con trinitrobenceno (p.f. 149°). Se identificó con una muestra auténtica por los métodos usuales.

El residuo de la destilación (23 g) se cromatografió en alúmina. Las fracciones cristalinas eluidas con hexano se combinaron y recrystalizaron de éter-metanol dando dehidrometilcalcol 4 (3.6 g); p.f. 79.5-81°; $[\alpha]_D +67°$; λ max 220, 240, 249 y 283 m μ ; ϵ , 17 300, 11 300, 10 500, 14 700; ν max., 1 635 y 1 605 (dobles ligaduras C = C).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79.31; H, 7.49; O, 13.20.
Encontrado: C, 79.46; H, 7.48; O, 13.34.

Las fracciones cristalinas eluidas con benceno-hexano 1:4 y 1:3 se combinaron y recrystalizaron de acetona-éter, dando 120 mg del producto 6a, p.f. 202-203°; λ max 212, 311 m μ ; ϵ , 21 600, 20 000; ν max. 3 580 (grupo oxhidrilo), 1 660 (cetona α , β -no saturada), 1 607 y 1 585 (dobles ligaduras aromáticas).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{14}O_3$: C, 75.37; H, 5.75; O, 18.88
Encontrado: C, 75.44; H, 5.61; O, 19.06.

La acetilación del producto anterior con anhídrido acético y piridina durante 1 hora en el baño de vapor dio el acetato 6b (cristalizado de éter-hexano) p.f. 166-167°; λ max 208, 310 m μ ; ϵ , 26 200, 26 500; ν max., 1 735 (acetato de fenol), 1 660 (cetona α , β -no saturada), 1 608 y 1 584 (dobles ligaduras aromáticas).

Anál. Calc. para $C_{18}H_{16}O_4$: C, 72.96; H, 5.44; O, 21.60.
Encontrado: C, 72.78; H, 5.59; O, 21.80.

Ozonización del cípereno 1.—Se pasó una corriente de ozono a una solución de cípereno (700 mg) en acetato de etilo (60 ml) a -70° durante 16 min. Se hidrogenó después la solución del ozónido en presencia de paladio en carbón al 5% (70 mg) hasta que ya no se absorbió hidrógeno. Si filtró la solución y se evaporó a sequedad. Se preparó la semicarbazona con el residuo aceitoso. Por cristalización de metanol-éter se obtuvo la monosemicarbazona de 2 (p.f. reportado⁵, 222°). El p.f. de la mezcla con una muestra auténtica no dio depresión y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Hidrogenación de dehidrometilcacalol 4.—Una solución de 4 (300 mg) en acetato de etilo (30 ml) se hidrogenó en presencia de paladio en carbón al 5% (40 mg) hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. Se filtró la solución, se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de éter-metanol. Se obtuvieron 240 mg de 5b con p.f. 66° .

Anál. Calc. para $C_{10}H_{20}O_2$: C, 78.65; H, 8.25; O, 13.10.

Encontrado: C, 78.78; H, 8.36; O, 13.02.

Reducción de metilcacalol 5b con litio en amoniaco líquido.—A una solución de 5b (6 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y amoniaco líquido (150 ml) se agregó litio (7 g) durante 20 minutos y con agitación mecánica. Se agregó metanol (20 ml) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente hasta que se evaporó el amoniaco. El residuo se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso se cromatografió en alúmina. Las fracciones cristalinas eluidas con hexano y hexano-benceno 4:1 se combinaron y recrystalizaron de metanol dando 7 (885 mg), p.f. $84-85^{\circ}$; $[\alpha]_D -40^{\circ}$ λ max 206, 285 m μ ; ϵ , 42 500, 1 700; ν max., 3 525 (grupo oxhidrilo), en 1 597 y 1 575 (dobles ligaduras aromáticas).

Encontrado: C, 77.27; H, 9.83; O, 13.06.

Las fracciones cristalinas eluidas con benceno se combinaron y recrystalizaron de metanol dando 8 (1.6 g), p.f. $53-54^{\circ}$; $[\alpha]_D -9^{\circ}$; λ

max; 206, 284 $m\mu$; ϵ , 40 000, 2 200 ν max., 3 450 (grupo oxhidrido), 1 580 y 1 620 (dobles ligaduras C = C).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{22}O_2$: C, 78.01; H, 9.00; O, 12.99.

Encontrado: C, 78.19; H, 8.99; O, 13.12.

Hidrogenación del fenol 8.—Una solución de 8 (300 mg) en ácido acético (15 ml) se hidrogenó con óxido de platino (60 mg) hasta que terminó la absorción de hidrógeno. La solución se filtró y evaporó a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó de metanol dando agujas (80 mg), p.f. 78-83°. Se identificó con el fenol 7 por los métodos usuales.

Metilenquinona 9b.—Una solución de 5d (1 g) y diclorodicianoquinona (10 g) en xileno (80 ml) se reflujo durante 12 horas. Se agregó hexano (50 ml), se filtró la solución, se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio, después con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó de acetona-hexano (380 mg); p.f. 167°; λ max 208, 259; 269; 336 $m\mu$; ϵ , 20 200, 29 500, 27 700, 17 300; ν max., 1 685 y 1 660 (cetonas α , β -no saturadas), 1 590 y 1 575 (dobles ligaduras C = C).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{14}O_3$: C, 76.67; H, 5.30; O, 18.03.

Encontrado: C, 76.52; H, 5.36; O, 18.24.

Quinona 10.—A una solución de la metilenquinona 9b (300 mg) en ácido acético (10 ml) se le agregó trióxido de cromo (300 mg) en agua (2 ml). La mezcla se dejó a temperatura ambiente 1 hora, se diluyó con agua, el precipitado se filtró y se lavó con agua. Por cristalización de acetona-éter se obtuvieron agujas amarillas (180 mg) con p.f. 182°; λ max 206, 260, 357 $m\mu$; ϵ , 20 700, 36 500, 6 800; ν max., 1 680 (fuerte, cetonas α , β -no saturadas) y 1 590 (dobles ligaduras C = C).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{12}O_4$: C, 71.63; H, 4.51; O, 23.86.

Encontrado: C, 71.87; H, 4.46; O, 23.69.

Pirazolina 11.—Una solución de 10a² (1.4 g) en metanol (30 ml) se trató con una solución etérea de diazometano en exceso y se

dejó a 4° durante la noche. Se destruyó el diazometano con ácido acético y se filtró el producto cristalino. Se obtuvieron prismas (1.3 g); p.f. 215-222° (comienza a descomponer a 130° sin fundir). Por cristalización de cloroformo subió el p.f. a 225-226° (d.); λ max 211, 310 m μ ; ϵ , 21 900, 17 200; ν max., 1 665 (cetona α , β -no saturada), 1 610 y 1 590 (dobles ligaduras C = C).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{14}O_2N_2$: C, 72.16; H, 5.30; O, 12.02; N, 10.52.
Encontrado: C, 72.38; H, 5.30; O, 12.11; N, 10.34.

Derivado ciclopropílico 12.—La pirazolina 11 (1.3 g) se calentó a 150° al vacío por 10 minutos. El residuo sólido se cristalizó de cloroformo-éter dando el producto 12 (1.12 g), p.f. 225-226°; λ max 305 m μ ; ϵ , 18 300; ν max., 1 660 (cetona α , β -no saturada) y 1 595 (doble ligadura C = C).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{14}O_2$: C, 80.65; H, 5.92; O, 13.43.
Encontrado: C, 80.82; H, 6.00; O, 13.50.

Reducción con zinc de 12.—A una solución de 12 (500 mg) en ácido acético (50 mg) se le agregó polvo de zinc (2.5 g) y se reflujo 4 horas. La solución se filtró, se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, después con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó y evaporó a sequedad. El residuo aceitoso se cromatografió en alúmina. La elución con hexano dio el producto 13a (115 mg); p.f. 63-63.5°; λ max 243, 249, 319, 344 m μ ; ϵ , 67 600, 65 500, 10 500, 8 400; ν max., 1 600 y 1 630 (dobles ligaduras aromáticas).

Anál. Calc. para $C_{16}H_{16}O$: C, 85.67; H, 7.19; O, 7.14.
Encontrado: C, 85.65; H, 7.29; O, 7.29.

Acetilación reductora de 12.—A una solución de 12 (290 mg) en anhídrido acético (25 ml) se le agregó acetato de sodio anhidro (500 mg) y polvo de zinc (600 mg). La mezcla se reflujo durante 2 horas. La cristalización de éter-hexano dio 13b (80 mg), p.f. 135-137°; λ max 243, 249, 321, 348 m μ ; ϵ , 65 100, 71 800, 11 000, 10 700;

v max., 1 770 (acetato fenólico), 1 640 y 1 600 (dobles ligaduras aromáticas).

Anál. Calc. para $C_{18}H_{18}O_3$: C, 76.57; H, 6.43; O, 17.00.

Encontrado: C, 76.46; H, 6.28; O, 17.05.

RESUMEN

Del extracto hexánico de las raíces de *Cacalia decomposita* A. Gray se aislaron los siguientes compuestos cuyas estructuras fueron determinadas por el método de ozonización y otros varios, incluyendo el examen de espectros y determinaciones analíticas: el cipereno 1 el ácido trans crotonico, el guayazuleno 3, el éter metílico del dehidrocacalol 4 y un furonaftaleno 6a con estructura relacionada estrechamente con la maturinina. El tratamiento del cacalol 5a con litio en amoníaco líquido produjo la ruptura del anillo furánico formando dos fenoles 7 y 8. El fenol 8 se hidrogenó para formar 7. La oxidación del acetato de acetylcaalol 5d con diclorodicianobenzoquinona dio lugar al producto 9b. La oxidación de 9b con CrO_3 formó la quinona 10. La reacción de 9a con diazometano formó la pirazolina 11. Esta, por calentamiento, pierde nitrógeno produciendo la ciclopropildienona 12. La reducción de 12 con zinc en ácido acético da lugar al naftofurano 13a. La acetilación reductora de 12 formó el derivado fenólico 13b.

ABSTRACT

The hexane extracts of the roots of *Cacalia decomposita* A. Gray have yielded the following compounds whose structures have been fully determined by ozonization procedures, as well as the various spectral criteria and analytical determinations: cyperene, *trans* crotonic acid, guaiazulene 3, the methyl ether of dehydrocaalol 4, and a furonaphtalene 6a whose structure is closely related to maturinin. Cacalol, on treatment with lithium in liquid ammonia resulted in rupture of the furane ring forming two phenolic species (7 and 8). Compound 8 could be hydrogenated to 7. The acetate of acetylcaalol 5d on oxidation with dichlorodicyanobenzoquinone gave rise to the quinonemethide 9b. Oxidation with CrO_3 of 9b gave the quinone 10. The pirazoline 11

was obtained from 9a on reaction with diazomethane and lost nitrogen on heating to form the cyclopropyl dienone 12. Reduction of the latter with zinc-HOAc yielded the naphthofurane 13a. The reductive acetylation of 12 gave the phenolic derivative 13b.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Romo y P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron* **20**, 2331 (1964).
2. P. Joseph-Nathan, J. J. Morales y J. Romo. *Ibid.* **22**, 301 (1966).
3. J. Correa y J. Romo. *Ibid.* **22**, 685 (1966).
4. L. Rodríguez-Hahn, A. Guzmán y J. Romo. *Ibid.* **24**, 477 (1968).
5. B. Triverdi, O. Motl y F. Šorm. *Tetrahedron Letters* 1200 (1964).
6. El profesor F. Šorm nos proporcionó una muestra auténtica de la monosemicarbazona de la cetona 2. Le agradecemos cordialmente el envío de este producto.
7. Las propiedades espectrales del producto cristalino 5 que se reportan en este trabajo son idénticas a las reportadas previamente para el metilcacalol no cristalino. (Ver la referencia 1).
8. Una primera publicación sobre la reducción de benzodihidrofurano con litio en amoníaco líquido demuestra que el anillo bencénico se reduce sin romper el anillo dihidrofuránico. Ver D. P. Brust y D. S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **31**, 1251 (1966). Sin embargo, muy recientemente se ha descrito la ruptura del anillo furánico. Ver D. Darling y K. D. Wills, *J. Org. Chem.* **32**, 2794 (1967).