

Síntesis de Neolignano del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno mediante Catálisis por Transferencia de Fase

Mercedes Flores¹, Jesús Estrada²

Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería¹, Departamento de Bioquímica²
Universidad autónoma de Baja California¹, Instituto Tecnológico de Culiacán²
Tijuana, B. C.¹, Culiacán, Sin.²; México
karo_fp@hotmail.com

Abstract— The neolignans are bioactive natural products with different biological activities, ocimin the compound whose systematic name is 1, 6- bis-(4-methoxy- phenyl) - (1E, 5E) is an isolated hexadiene neolignane of *Ocimum americanum*. Thappa K. R [1] Several synthetic routes have been reported for this compound [2,5], this paper proposes a new way of synthesis for type neolignane 1.6 - bis (4 - methoxyphenyl) 1,5- hexadiene using a protocol of phase transfer catalysis ,the results are presented of Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance (1H-NMR) analysis and gas chromatography-mass spectrometry (CG-EM) of the main reaction product .

Keyword— *neolignans, ocimin, phase transfer catalysis*

Resumen— Los neolignanos son productos naturales bioactivos con diferentes actividades Biológicas, el compuesto ocimin cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxi fenil)-(1E, 5E)-hexadieno es un neolignano aislado de *Ocimum americanum*. Thappa K. R [1]. Varias rutas de síntesis han sido reportadas para este compuesto [2,5], en este trabajo se propone un nuevo camino de síntesis para neolignano de tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil) 1,5-hexadieno utilizando un protocolo de catálisis por transferencia de fase, se presentan los resultados de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN-1H) y del análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) del producto principal de reacción.

Palabras claves— *neolignanos, ocimin, catálisis por transferencia de fase*

I. INTRODUCCIÓN

Los neolignanos son una clase de productos naturales que han sido aislados de una gran variedad de plantas distribuidas en diversos ecosistemas, , y debido a que se ha encontrado que los lignanos y neolignanos son compuestos bioactivos, la variación estructural y la actividad biológica observada hacen de los neolignanos un grupo sumamente interesante desde el punto de vista sintético, Ward R.S. [6].

Los neolignanos son derivados diméricos de fenoles p-alílicos y fenoles propenílicos, presentan diferentes variantes estructurales conocidas, las cuales se clasifican de acuerdo con los puntos de unión entre las unidades C6C3, Witthig D.A [7].

El compuesto ocimin cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxi fenil)-(1E, 5E)-hexadieno, es un neolignano aislado de *Ocimum americanum* (planta herbácea) y cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno. Este compuesto es el primer neolignano en el que se ha encontrado una unión γ - γ' (o 9-9') entre las unidades de fenilpropano y se cree que tiene propiedades hormonales, especialmente en la elongación de los nodos de ciertas plantas superiores. Somanathan R. [8]. El Objetivo de este trabajo fue desarrollar un nueva ruta de síntesis para los neolignanos del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno utilizando catálisis por transferencia de fase (PTC) y caracterizar los productos obtenidos mediante métodos espectroscópicos. Esta nueva ruta de síntesis por catálisis de transferencia de fase (PTC) para los neolignanos es de gran importancia porque con ella se evita que

además de los productos deseados se produzcan muchos materiales de desecho y residuos que deben ser destruidos y eliminados como sucede con la síntesis química tradicional, ayudando con esto al cuidado del medio ambiente y haciendo más eficientes las reacciones de síntesis. Por lo anterior se considera de gran importancia el probar nuevas metodologías como la que se realizó en este trabajo para la obtención de neolignanos de tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil) 1,5-hexadieno utilizando un protocolo de catálisis por transferencia de fase (PTC). (Fig. 1).

Este método consiste en hacer pasar al complejo catalítico de la fase acuosa a la orgánica gracias a la presencia de los agentes de transferencia, estos agentes son sustancias orgánicas, las cuales con frecuencia son sales de amonio o fosfonio cuaternarias, que no sólo facilitan la reacción, sino que aumentan la velocidad de la misma, las principales ventajas de usar el proceso PTC, consiste en poder alcanzar reacciones más rápidas, obtener conversiones o producciones más altas, pocos subproductos, eliminar la necesidad de los solventes costosos o peligrosos que disuelven todos los reactivos en una fase y eliminar la necesidad de materias primas costosas. Et. al. [9,10].

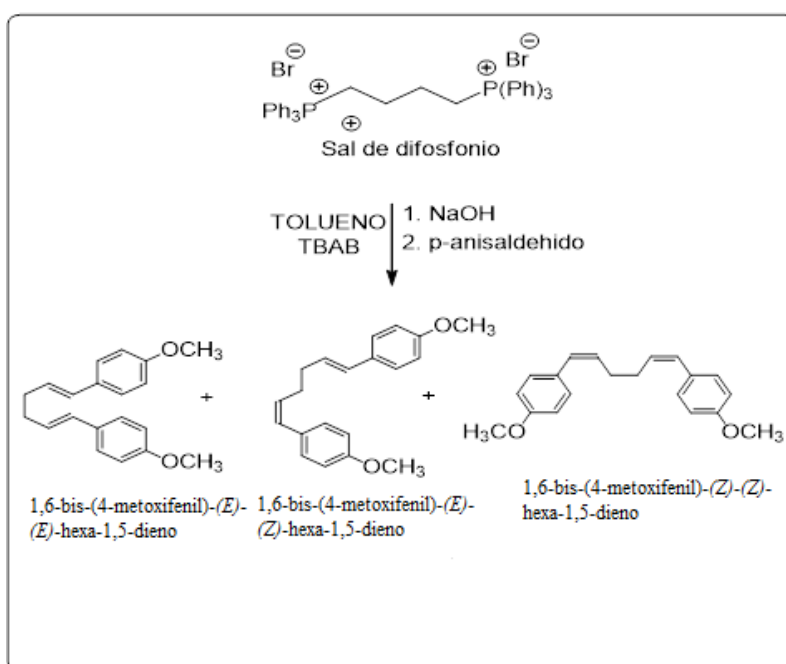


Fig. 1. Síntesis de neolignanos del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno

II. METODOLOGÍA

A. Síntesis de sal de difosfonio

Esta reacción consta de tres etapas, en la primera etapa en un matraz bola de (1 L), equipado con barra magnética, un refrigerante, embudo de adición, tapón de hule con termómetro y chaqueta de calentamiento se adicionó trifetilfosfina (20 g) a una temperatura de 100 °C hasta fundir la trifetilfosfina enseguida se adicionó 1,4-dibromobutano (4.09 mL) y se agitó vigorosamente por 1 hora. Posteriormente en la segunda etapa transcurrido el tiempo de agitación se incrementó la temperatura a 270° C, y se mantuvo por media hora, obteniéndose un sólido el cual se disolvió en cloroformo caliente (30 mL), posteriormente se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró a vacío con acetona (60 mL), en la tercera etapa el sólido se secó durante 14 horas a 110°C. Y para comprobar la obtención del producto se determinó el punto de fusión y se caracterizó por espectroscopia de Infrarrojo (FTIR), Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H) y cromatografía de gases- espectrometría de masas (CG-EM).

B. Síntesis de 1,5-Dienos por Catálisis de transferencia de fase

Para la preparación de los 1,5-Dienos se disolvieron bajo agitación 100 mg de sal de difosfonio (0.135 mmol), 45 mg de Hidroxido de Sodio (0.324 mmol), 33 μL de p-anisaldeido (0.270 mmol) y 11.6 μL de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0.027 mmol), en 10 mL de Tolueno.

Una vez disueltos los reactivos se pasó a reflujo, por 48 horas, en agitación constante, una vez transcurrido el tiempo, se realizaron tres extracciones en agua y el solvente se evaporó en Nitrógeno y calentamiento.

Los métodos de separación utilizados fueron por cristalización, en este procedimiento la mezcla de reacción se concentró por calentamiento y corriente de nitrógeno, al residuo obtenido se disolvió en hexano y se le colocó en el refrigerador, el sólido obtenido fue analizado por cromatografía de gases, Gaxiola M. [11], y se realizó una cromatografía en capa fina preparativa con Eluyente 1:1 dicloro, con éter de petróleo y 100 mg de producto. Cada fracción se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas y se caracterizó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón RMN- ^1H

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la síntesis de sal de difosfonio el rendimiento global que se obtuvo fue del 85%. El producto se obtuvo en forma de cristales blancos, el punto de fusión fue de 290°C y concuerda con el punto de fusión reportado en la literatura Mondon A. [12].

Las señales para la sal de difosfonio son las siguientes:

Espectroscopia de infrarrojo: ν_{max} : 3656 cm^{-1} , estiramiento O-H libre; 3398 cm^{-1} estiramiento O-H asociado; 3010 cm^{-1} , estiramiento C-H aromático; $2990, 2895, 2795\text{ cm}^{-1}$ estiramiento C-H alifático; $1675, 1587\text{ cm}^{-1}$ estiramiento C=C aromático

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.94, (m, 30H, Ar (Ph' s)); 4.04, (m, 4H, $J(\text{H}_\infty) = 8.8\text{Hz}$, $J(\text{p-H}_\infty) = 13.5\text{Hz}$, P- $\text{CH}_2\infty$); 2.40, (s, 2H, $\text{CH}_2\beta$); 2.37, (m, 2H, $J(\text{CH}_\alpha) = 7.9\text{Hz}$, $J(\text{p-H}_\alpha) = 13.5\text{Hz}$, CH_2)

RMN- ^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 22.1(C1), 23.1(C2); 115(C3), 130.4(C4), 134.1(C5), 134.7(C6) (Fig. 2 y 3).

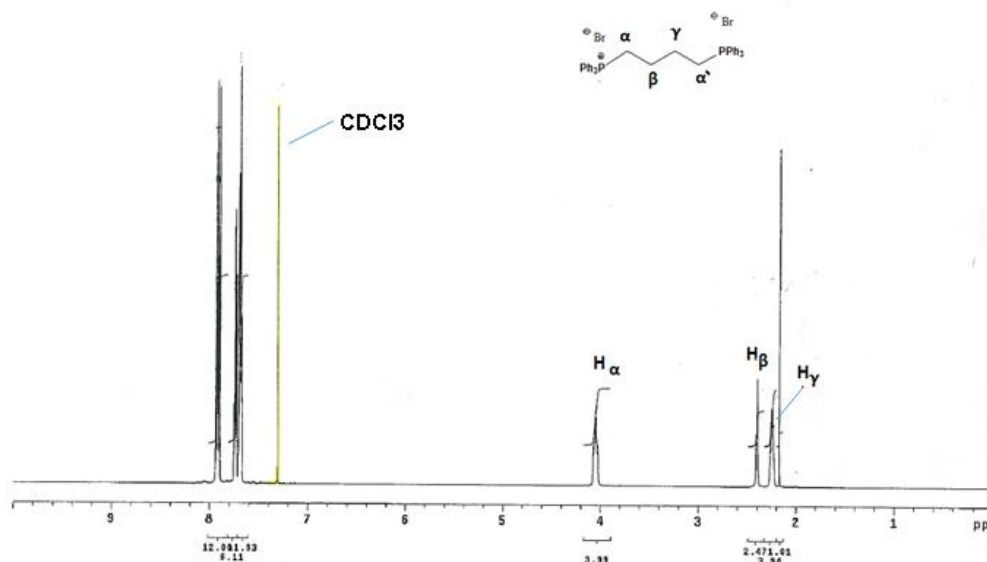


Fig. 2. Espectro RMN-¹H de Sal de difosfonio

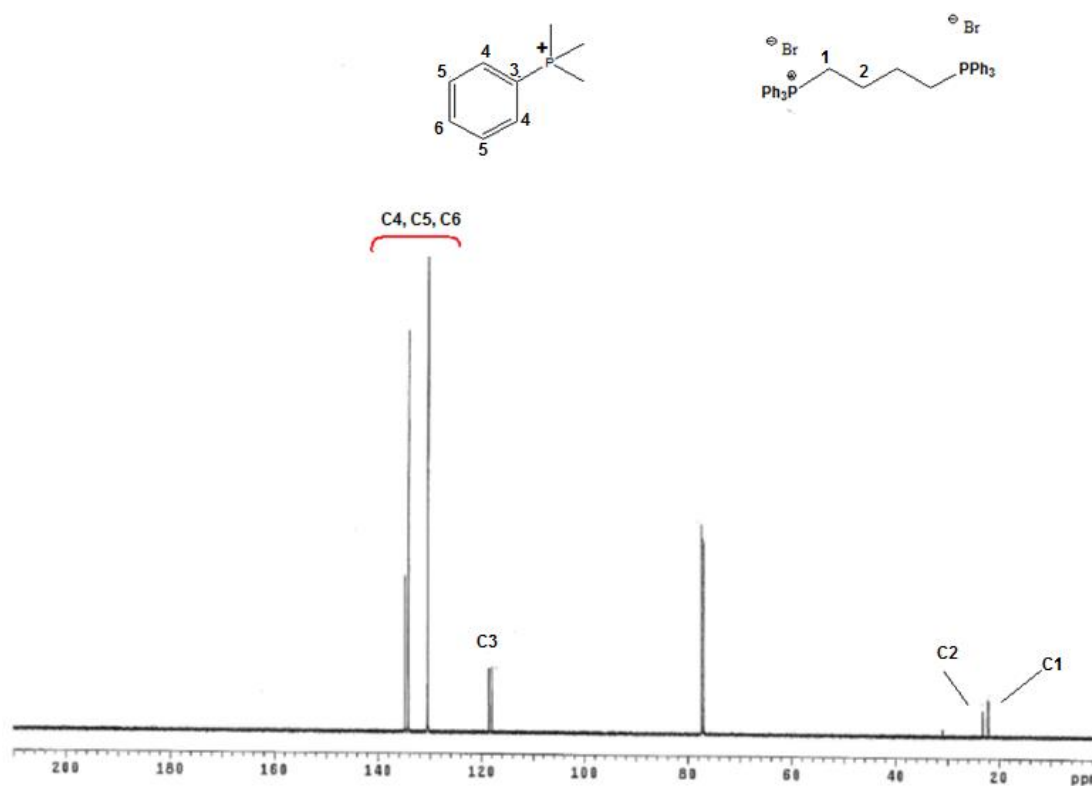


Fig. 3. Espectro RMN-¹³C de Sal de difosfonio

En la síntesis de 1,5 dienos por catálisis de transferencia de fase se obtuvo un sólido blanco con 84% de rendimiento con un tiempo de reacción de 48 hrs. El compuesto aislado por cromatografía en capa fina preparativa se le realizó cromatografía de gases- espectrometría de masas, donde se observa el compuesto predominante con un 95% de pureza, los datos del espectro de masas del compuesto aislado por cromatografía en capa fina preparativa y recristalización en acetato de etilo es EM: m/e= 294 uma (M+8%), 147(100%), (Fig. 4) al cual se le realizó análisis por RMN-¹H.

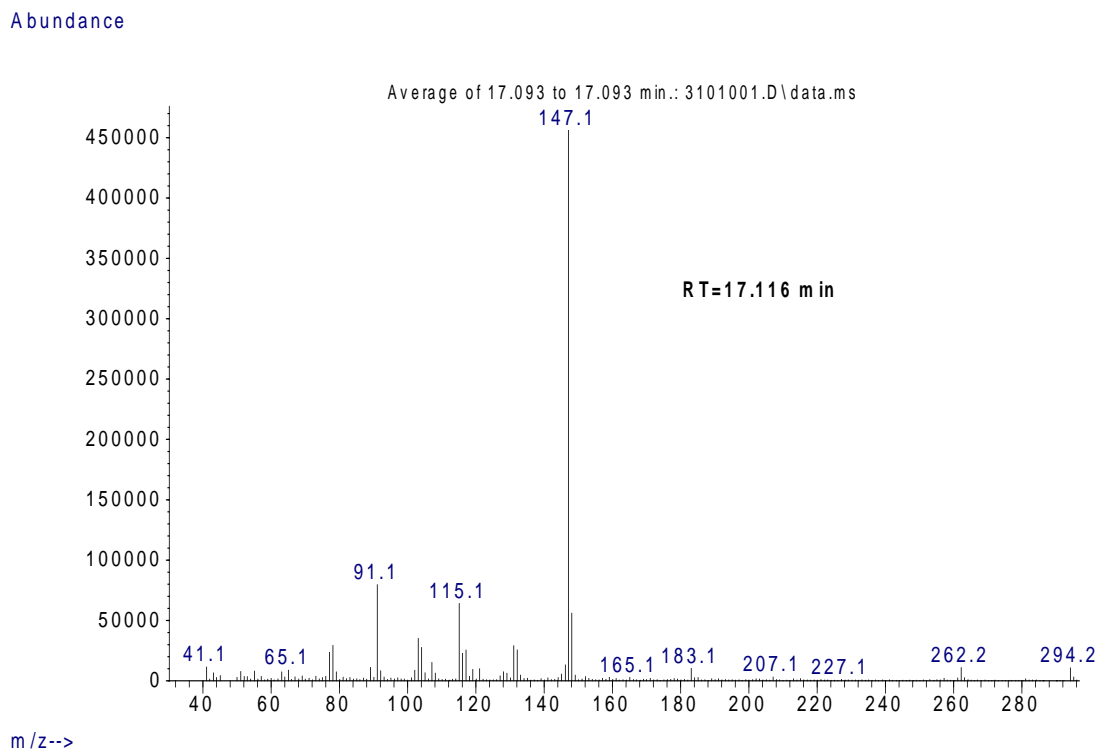
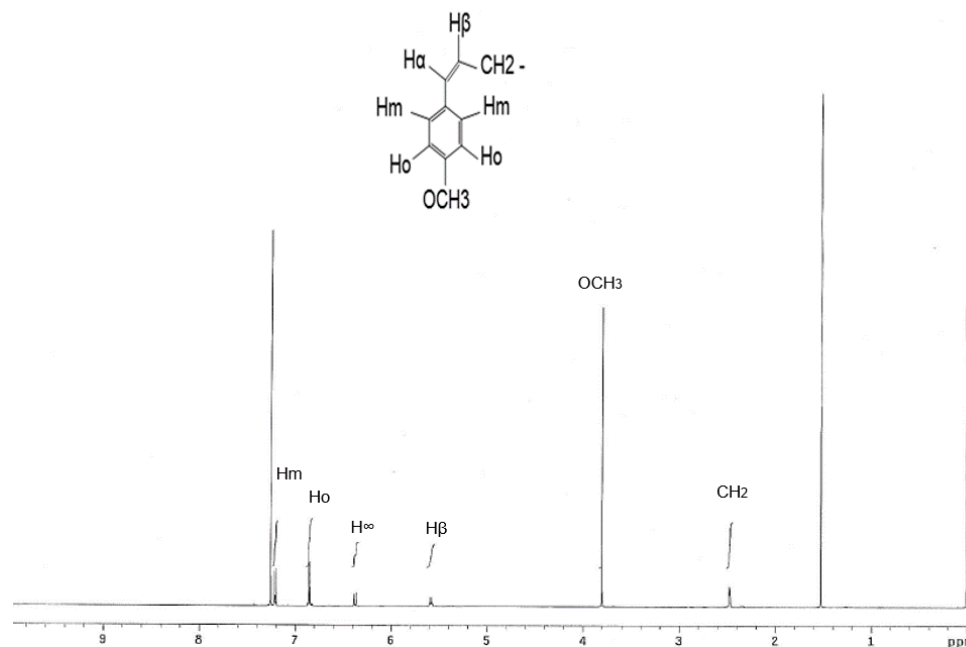


Fig. 4. Espectro de masas del compuesto aislado por cromatografía en capa fina preparativa

Las señales para espectroscopia de RMN-¹H son las siguientes:

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.22,(d;4H, J= 8.8 Hz, Ar-H); 6.86,(d;4H, J= 8.8 Hz, Ar-H); 6.38(d, 2H, J= 11.45 Hz, HC=CH-Ar); 5.58,(m, 2H, J= 11.45Hz, HC=CH-Ar); 3.80, (s, 6H, OCH₃); 2.48,(m, 4H, J= 3.52HZ,(CH₂)₂). (Fig. 5.)

Fig. 5. Espectro RMN-¹H del Dieno Aislado

IV. CONCLUSIONES

Al utilizar esta nueva ruta de síntesis para este tipo de neolignano se concluyó que al usar sal de difosfonio, Tolueno como el disolvente, Bromuro de tetrabutylamonio, TBAB (10%) como catalizador con *p*- anisaldeo se obtuvo un 84% de rendimiento.

Bajo estas condiciones de Catálisis por transferencia de fase (PTC) se logró mediante cromatografía en capa fina preparativa separar a uno de los dienos de la mezcla el cual aislado pudo ser analizado por RMN-¹H permitiendo así su caracterización como el isómero (*1Z*, *5Z*), tomando como base los valores de las constante de acoplamiento encontradas ($J = 11.45$ Hz) lo cual concuerda con los valores de constante de acoplamiento reportados para un acoplamiento *CIS* (*Z*) de hidrógenos vinílicos, Es la primera vez que este tipo de dienos es preparado utilizando metodología de catálisis de transferencia de fase ,PTC, y con este nuevo método comparado con la metodología tradicional se logró obtener reacciones más rápidas, menos desechos, y se logró eliminar la necesidad de los solventes costosos.

REFERENCIAS

- [1] Thappa K. R. Bhatia M.S., Aggarwal S. G., *Phytochemistry*, 1979, 18, 1242.
- [2] Desai D. G., Ambade N.S., Mane R.B., *J. Indian. Chem.*, 1982, 21, 491.
- [3] Ornelas M., Somanathan R., Romero R., *Synthetic Comm.* 1999, 29, 1401.
- [4] Dipti S.K., Mane. *OPPI Brief*, 1991, 23 (1), 126.
- [5] Gaxiola M., Rodríguez V., Parra-Hake., Somanathan R., *Synthetic Comm.* 1998, 28, 18.
- [6] Ward R. S., *Nat. Prod. Rep.*, 1999 16, 75
- [7] Witthig D.A., *Natural Products Reports*, 1985, 2, 191.
- [8] Somanathan R., Smith K. M., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1982, 13, 124

- [9] Makosza, M. Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1399–1403.
- [10] McLean, J.; Castellanos, S.; Parent, J.; Whitney, R.; Kulbaba, K. and A. Osman. . Ind. Eng. Chem. Res. 2009, 48, 10759–10764
- [11] Gaxiola M., Rodríguez V., Parra-Hake., Somanathan R., Synthetic Comm. 1998, 28, 18.
- [12] Mondon A. Justus Liebigs Ann. Chem, 1957,115, 603