

24.3



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
ZARAGOZA

SINTESIS DE 3,3,7a-trimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-
indan - 1 - ona

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

YOLANDA SILVIA CARMONA QUIROZ

México, D. F.

1986





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 está 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.

C O N T E N I D O

I	INTRODUCCION	1
II	FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV	OBJETIVOS.....	15
V	HIPOTESIS	16
VI	REACTIVOS Y MATERIAL.....	17
VII	METODOS	19
VIII	PARTE EXPERIMENTAL.....	23
IX	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS....	31
X	CONCLUSIONES	45
XI	BIBLIOGRAFIA.....	46

I N T R O D U C C I O N

El uso indiscriminado del DDT y sus análogos tales como el indano, Clordano, Lindano, etc., ha provocado una serie de daños ecológicos en forma irreversible, generando además, una inmunidad a las plagas combatidas.

Con la posterior aparición de los plagicidas fosforados se disminuyó la inmunidad adquirida por muchas especies, pero el efecto tóxico seguía presente.

Por otro lado el descubrimiento de sustancias de origen natural y su uso a nivel comercial ha marcado la pauta para el aislamiento y/o síntesis de sustancias con acción análoga, pero con bajos efectos de toxicidad y alto poder de biodegradación, características deseables para un insecticida.

Los compuestos que reúnen estas características son las llamadas piretrinas y feromonas. Las piretrinas son actualmente producidas en forma comercial por parte de empresas tales como BAYER, no así las feromonas las cuales continúan siendo motivo de estudios encaminados a este fin.

Durante los últimos años, los investigadores han enfocado su atención a una fuente potencialmente rica para el aprovechamiento de sustancias con posibles actividades farmacológicas tales como

antimicrobianos, antitumorales y antivirales, etc., obtenidos principalmente de algas y esponjas marinas y estimulantes y cardioinhibidores etc., obtenidos de gorgonias, anélidos y moluscos. ^{1,2}

En 1976 Djerassi y Colaboradores³ lograron aislar e identificar tres nuevas sustancias de la especie marina Capnella imbricata, tres nuevos sesquiterpenos cuyo interés principal es el de estar constituido por 3 anillos de 5 miembros fusionados, siendo los primeros de este tipo que se han obtenido, además de haber mostrado propiedades antirepelentes a la depositación de larvas.

Bajo estos atractivos se consideró interesante diseñar una ruta de síntesis para obtener un intermediario útil que pudiese conducir a la síntesis total de este tipo de esqueletos, siendo este intermediario la 3,3,7a-trimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-indan-1-ona objeto de este trabajo.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

A través de la historia el hombre ha tenido que enfrentar el problema de las plagas, parásitos, animales ó vegetales, que amenazaban sus cultivos agrícolas, su ganadería e incluso su salud con el consecuente deterioro en su economía.

El efecto dañino de estas plagas ha sido una de las principales causas por las que el hombre ha desarrollado una búsqueda intensa para sintetizar productos ó sustancias capaces de disminuir la proliferación de estos insectos dañinos.

Dentro de estos productos y uno de los primeramente usados y producidos a escala industrial se encuentra sin duda el DDT (2,2-bis(p-clorofenil) 1,1,1-tricloro-etano) VI, que fué preparado a través de la condensación de clorobenceno e hidrato de cloral en medio ácido^{4,5} (fig. 1)

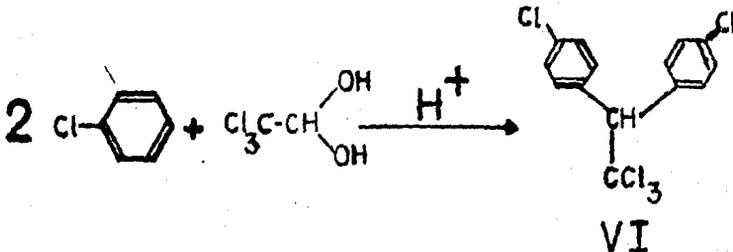
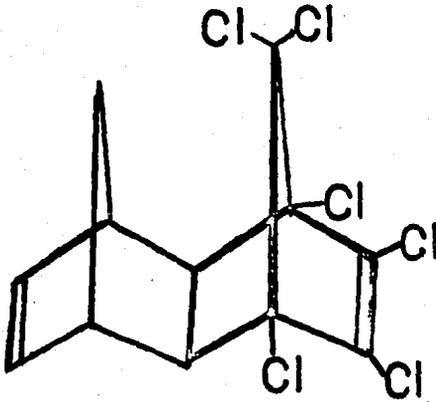


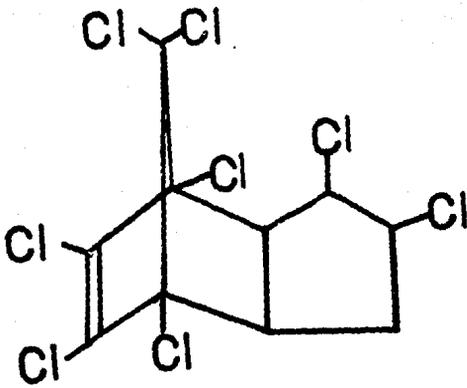
fig. 1

Durante muchos años el éxito obtenido por este en la disminución de las plagas provocó que se intensificaran las investigaciones en busca de nuevos productos con acción insecticida surgiendo de los mismos compuestos clorados tales como : Aldrin⁶ (VII), Clordano⁷ (VIII) , Lindano⁸ (IX) , etc., por mencionar algunos (fig. 2)

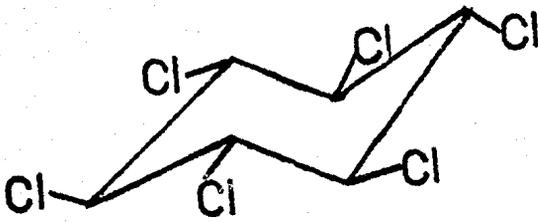


VII

fig. 2



VIII



IX

Poco tiempo después de empleados el DDT y sus similares con gran éxito se empezaron a presentar inconvenientes tales como el hecho de que eran efectivos solo contra ciertos tipos de plagas ya que el uso continuo de estos insecticidas producía inmunidad en las especies que inicialmente combatía.

Fue notable también el hecho de que al combatir un cierto tipo de plaga proliferaban otras especies que eran enemigos naturales de las especies combatidas⁹.

Aunada a esta ruptura del equilibrio biológico se hizo patente la toxicidad causada a mamíferos, desde los roedores y bovinos hasta llegar al mamífero superior, el hombre, consumidores directos de los cultivos fumigados con dichos insecticidas.

En la actualidad, por ejemplo, se ha demostrado que tanto el DDT como el Clordano, una vez aplicados, permanecen en el medio ambiente por un período de tiempo que va de 16 a 36 semanas sin llegar a ser degradados¹⁰.

De aquí surgen otros inconvenientes de suma importancia en el uso de estos insecticidas, tales como su alta capacidad a acumularse en los organismos vivos (inferiores y superiores), en los fetos y leche materna.

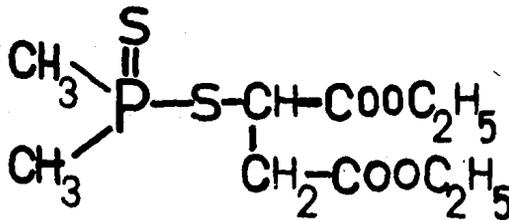
Otras evidencias demuestran que el DDT y algunos de sus similares causan un incremento en la incidencia de tumores en animales-

de Laboratorio, así como cambios mutagénicos y disminución en los sistemas reproductores con la consecuente disminución de crías en algunas especies ¹¹.

Al mismo tiempo que se empezaron a usar el DDT y sus similares clorados se desencadenó la incorporación de otros productos derivados de síntesis orgánica en la lucha contra estas plagas.

Tales productos fueron los insecticidas fosforados, descubiertos en Alemania y comercializados a escala mundial por Estados Unidos.

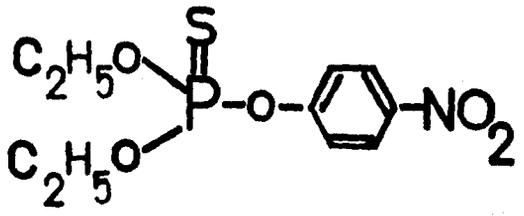
Los compuestos fosforados utilizados como insecticidas pertenecen al tipo de ésteres sencillos del ácido fosfórico, siendo los más conocidos el Malatión ¹² (X). (fig. 3)



X

fig. 3

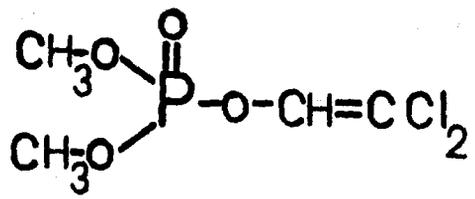
El Paratión ¹³ (XI). (fig. 4)



XI

fig. 4

El DDVP ¹⁴ (XII). (fig. 5)



XII

fig. 5

Al igual que con los compuestos clorados, entre ellos el DDT, su eficacia fué todo un éxito y su aplicación se extendió rápidamente por todo el mundo, sin embargo al igual que los otros insecticidas presentaron toda una gama de inconvenientes similares a las anteriormente expuestas para el DDT.

Además de todos estos inconvenientes, se presentó uno aún mayor, su toxicidad, principalmente frente a mamíferos superiores e insectos, debido a su acción inhibidora de la colinesterasa, enzima necesaria para degradar la acetilcolina ^{15,16},

Sin embargo al comparar estos insecticidas clorados, con el DDT como el compuesto más tóxico, no degradable, se observa que los riesgos de toxicidad son menores, permitiendo así su empleo ⁹.

Esta toxicidad disminuye en derivados fosforados, debido a -- poseen una buena capacidad de vaporización y en general no permanecen como residuos, salvo excepciones tales como : el Etión ¹³, Dioxatión ¹³ y el Paratión ¹³.

Así, si se evalúan todos estos inconvenientes, principalmente los referentes a la toxicidad, actualmente se tiene una aversión contra el uso de estos insecticidas debido a que son persistentes y acumulativos ⁹. Por esta razón se ha optado por el uso de insecticidas de origen natural que posean características tanto biodegradables como toxicidad selectiva para otras especies.

Dentro de los compuestos que reúnen las características anteriormente expuestas y que actualmente son producidas a nivel comercial, se encuentran las denominadas Piretrinas ¹⁷.

Las piretrinas son constituyentes activos de la flor Chrysanthemum-cinaerifolium y el C. coccineum ⁹ como fuente natural. Son preparadas sintéticamente por reacción de esterificación entre el ácido --crisantémico y una ciclopentenona denominada Retrolona. (fig. 6)

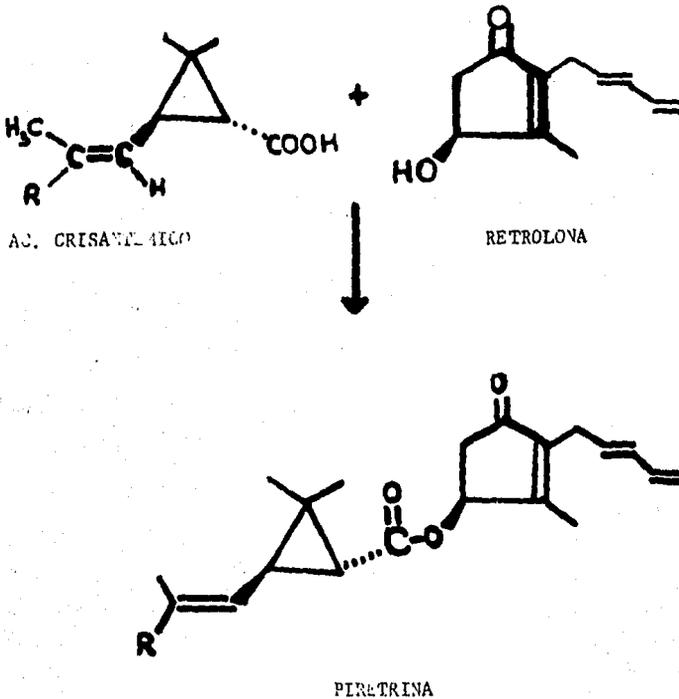


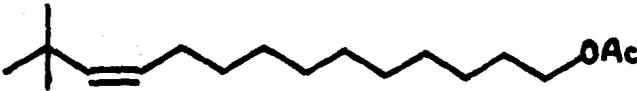
fig. 6

Donde R pueden ser cadenas alquílicas pequeñas ó radicales ester del tipo metílico ^{9,18}.

Los insecticidas comerciales elaborados a base de piretrinas poseen una gran actividad insecticida, aunque se desconoce el modo de acción y el metabolismo de dichos constituyentes así como se ignora también si existe alguna relación estructura-actividad.

Otro tipo de compuestos que poseen gran actividad insecticida pero que aún no son explotados comercialmente y que son motivo de profundos estudios encaminados a ello son las llamadas Feromonas ó atrayentes sexuales ¹⁹.

Al contrario de las piretrinas las feromonas no pueden ser englobadas dentro de una estructura característica ya que poseen una diversidad de grupos funcionales tales como : alcohol, cetona, ácido, éster, etc., y casi siempre con uno ó más dobles enlaces en la molécula. (fig. 7)



Acetato de 13,13-dimetil-11-tetradecen-1-ol

fig. 7

Hormona sexual del insecto europeo horador del maíz Ostrinia ²⁰
nubilalis

En la naturaleza estas sustancias son utilizadas por los insectos para delimitar territorios, como afrodisíacos, atrayentes sexuales, dar señales de alarma ó marcar el camino hacia el sitio donde se encuentra el alimento, etc. ²¹

El valor insecticida de las feromonas no reside en ellas intrínsecamente sino en que constituyen una ayuda valiosa en la lucha contra plagas, al encaminarlas hacia puntos determinados de la plantación, en los cuales se encuentran la feromona mezclada con un insecticida, que es el que ejerce la acción de eliminación ²².

Sin embargo, aún con la intensa búsqueda que se ha desarrollado para aislar ó sintetizar moléculas que poseen las características de toxicidad restringida y/o biodegradabilidad, los investigadores han olvidado encauzar su búsqueda hacia el aislamiento de sustancias que posean estas características y que provengan de especies marinas.

El campo marino ha sido poco explotado a este respecto, ya que presenta una serie de problemas tales como la colecta, almacenamiento, aislamiento, evaluación clínica y procesamiento que significa un derrame económico cuantioso por lo que se carece de apoyos financieros.

Debido a esto se consideró de interés tratar de obtener un intermediario que pudiese conducir a la síntesis total de un esqueleto del tipo Capnelano (fig. 8)

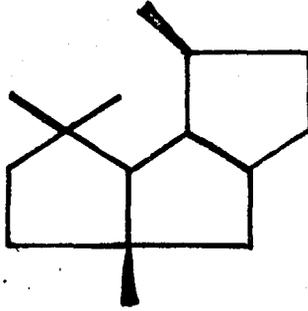


fig. 8

Ciertas moléculas con el esqueleto capnelano³ han mostrado - poseer propiedades repelentes para evitar la depositación de larvas en el coral blando Capnella imbricata .

Además del interés que ha despertado por ser el primer compuesto del tipo sesquiterpénico en el cual se encuentran fusionados 3 anillos de cinco miembros.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hombre desde sus inicios evolutivos se ha enfrentado a una serie de obstaculos y problemas, tales como la aparición de diversas plagas,

Para ello se ha visto en la necesidad de usar sustancias que de una u otra manera las combata, compuestos que a la larga han resultado más dañinos que beneficios, puesto que. han provocado graves alteraciones en el sistema ecológico debido a su alta toxicidad y - bajo poder de eliminación.

Estas razones han provocado que las investigaciones se encaminen a la búsqueda de sustancias de origen natural que eliminen -- las características antes expuestas.

Una fuente natural muy amplia y poco explotada lo es el medio marino el cual ofrece una extensa gama de productos que pueden ser usados como repelentes a plagas.

Así tenemos que la 3,3,7a-trimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-indan-1-ona debe ser un intermediario útil en la síntesis total de -- sustancias con esqueleto denominado Capnelano, puesto que ya posee tres grupos metilo en las posiciones adecuadas y una fusión de anillos.

Ejemplo de esto lo constituye el compuesto denominado $\Delta^{9,12}$ -cannabidiol, que ha mostrado evitar la depositación de larvas en el coral blando de la especie Capnella imbricata.

OBJETIVOS

- a) Llegar a la obtención de un intermediario que pueda conducir a la síntesis total de un esqueleto sesquiterpenico del tipo capnelano.
- b) La identificación y caracterización de los compuestos obtenidos por espectroscopía infrarroja y resonancia magnética protónica.
- c) Búsqueda de las condiciones óptimas y del dieno adecuado para una reacción del tipo Diels - Alder.

H I P O T E S I S

La reacción denominada de Diels - Alder utiliza un sistema -- diénico 1,3 y una doble ligadura conjugada en α, β con un sistema - electroattractor (dienófilo) y da como resultado un anillo de seis miembros con una doble ligadura residual, al cual se le denomina - aducto.

Por lo anteriormente expuesto se propone que la reacción entre el 1,3-butadieno y una serie de dienos similares con la 2,4,4-trimetil-2-ciclopenten-1-ona produzca el aducto denominado ----- 3,3,7a-trimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-indan-1-ona, el cual es un intermediario útil en la síntesis total de un sesquiterpeno del tipo capnelano, el cual posee actividad antimicrobiana.

REACTIVOS Y MATERIAL

Acetato de etilo	Sigma
Acetato de Sodio. 3 H ₂ O	Merck
Benceno seco	Baker
Bromo	Baker
Butadieno	Matheson y Coleman
Carbonato de Sodio Anhidro	Merck
Calita	Sigma, Baker
Ciclopentadieno	Merck
Cloruro de Metileno	Industrial
Etanol	Baker
Furano	Merck
Gel de silice 60 p/columna 35-70 mallas	Merck
Gel de silice F ₂₅₄	Merck
Hexano	Industrial
Hidróxido de sodio	Baker
Isopreno	Matheson y Coleman
Metanol	Industrial
N-clorosuccinimida	Eastman
Placas preparativas 20 x 20 gel de silice	Merck
Sulfato de sodio anhidro	Baker
Tetracloruro de carbono	Sigma
Tricloruro de Aluminio anhidro	Merck

Xileno seco	Industrial
Yoduro de metilo	Baker
2-bromo-2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona	Sintetizada en el L-414
2-cloro -2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona	Sintetizada en el L-414
2,4,4-trimetil-2-ciclopenten-1-ona	Sintetizada en el L-414
2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona	Sintetizada en el L-414
5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona	Eastman

EQUIPO

Aparato para determinar punto de fusión	Buchil
Balanza Analítica	Sartorius
Balanza Analítica	Mettler
Bomba de succión	Feli Welch
Espectrofotometro I.R.	Perkin Elmer 5676337
Espectrofotometro R.M.P.	Varian HA-100
Estufa	Mapsa HDP-3342
Evaporador rotatorio	Werthein 4915-102
Lámpara de luz U.V. onda corta mineralight	UVS-12 Ultravioletes products
Parrillas para calentamiento y agitación magnética	Thermolyne 1000
Reostatos	Staco

MATERIAL DE USO COMUN EN EL LABORATORIO

M E T O D O S

El compuesto II (fig. 9) fué obtenido através de una reacción de metilación por sustitución nucleofílica utilizando CH_3I tanto con el método tradicional (etóxido de sodio-etanol a reflujo)²³ ó el método modificado de R.D. Clarck²⁴ (con NaOH acuosa). La comparación entre ambos métodos permitió elegir el método más adecuado.

De acuerdo a lo descrito en la literatura el método de Clarck es el más efectivo porque disminuye la proporción de los subproductos.

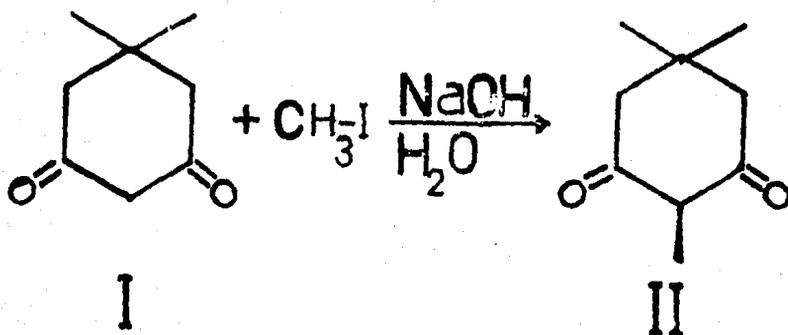


fig. 9

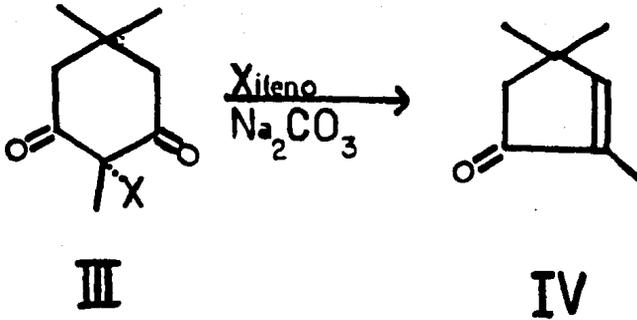


fig. 14

El producto IV (fig. 11) fué obtenido através de una reacción de contracción del tipo Favorskii ²⁶, siguiendo el método modificado por Buchi ²⁷ para una α -cloro- β -dicetona descrito en la preparación de la cis-jasmona en el cual utiliza como base Na_2CO_3 anh. y Xileno como disolvente.

La obtención de los aductos (Va,Vb,Vc,Vd) (fig. 12) se intentaron obtener através de reacciones de cicloadición tipo Diels - Alder , siguiendo modelos descritos en la literatura tales como calentamiento en sistemas sellados sin catalisis ³⁰⁻³² o en sistemas abiertos y catalizados por ácidos del tipo Lewis ($AlCl_3$ anh) ³³⁻³⁶ , y variando los parámetros de temperatura a periodos de calentamiento.

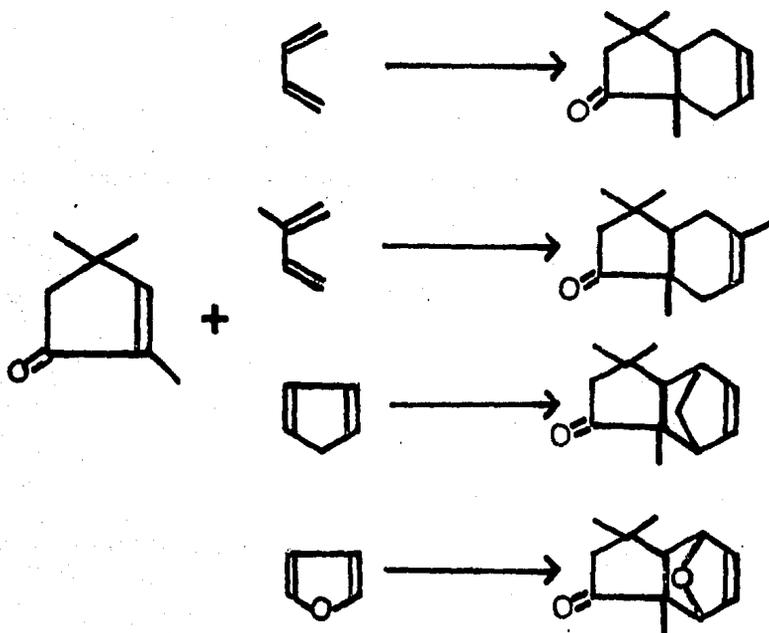


fig. 12

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los puntos de fusión no están corregidos.

Para seguir el progreso de la reacción ó la pureza de los compuestos se emplearon cromatoplasas de 2.5 x 5.0 cm preparadas a base de silica gel Merck F-254.

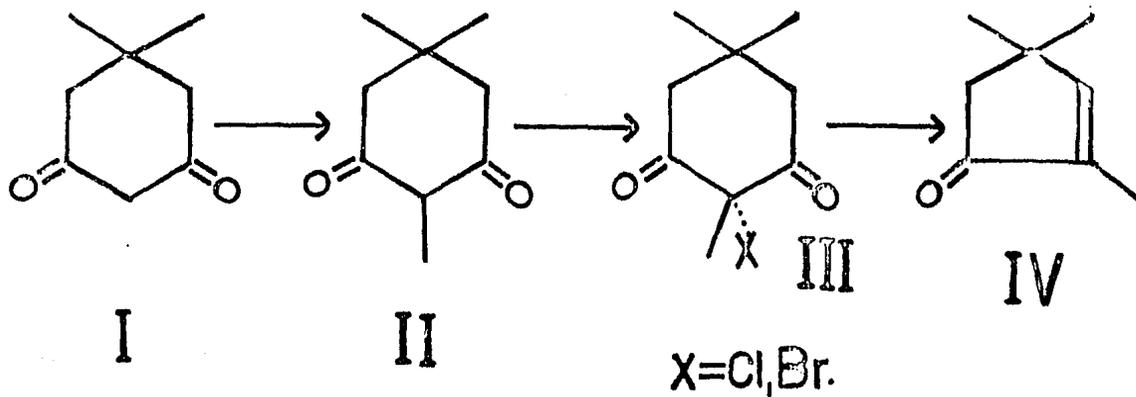
Para revelar las placas de c.c.f. se usaron soluciones de sulfato cérico al 1% en H_2SO_4 2N ó con 2,4-dinitrofenilhidrazina en etanol.

Los espectros de RMP fueron determinados en un aparato Varian FT-80 utilizando soluciones de cloroformo deuterado y tetrametil silano como referencia interna y están expresados en valores de p.p.m. (5).

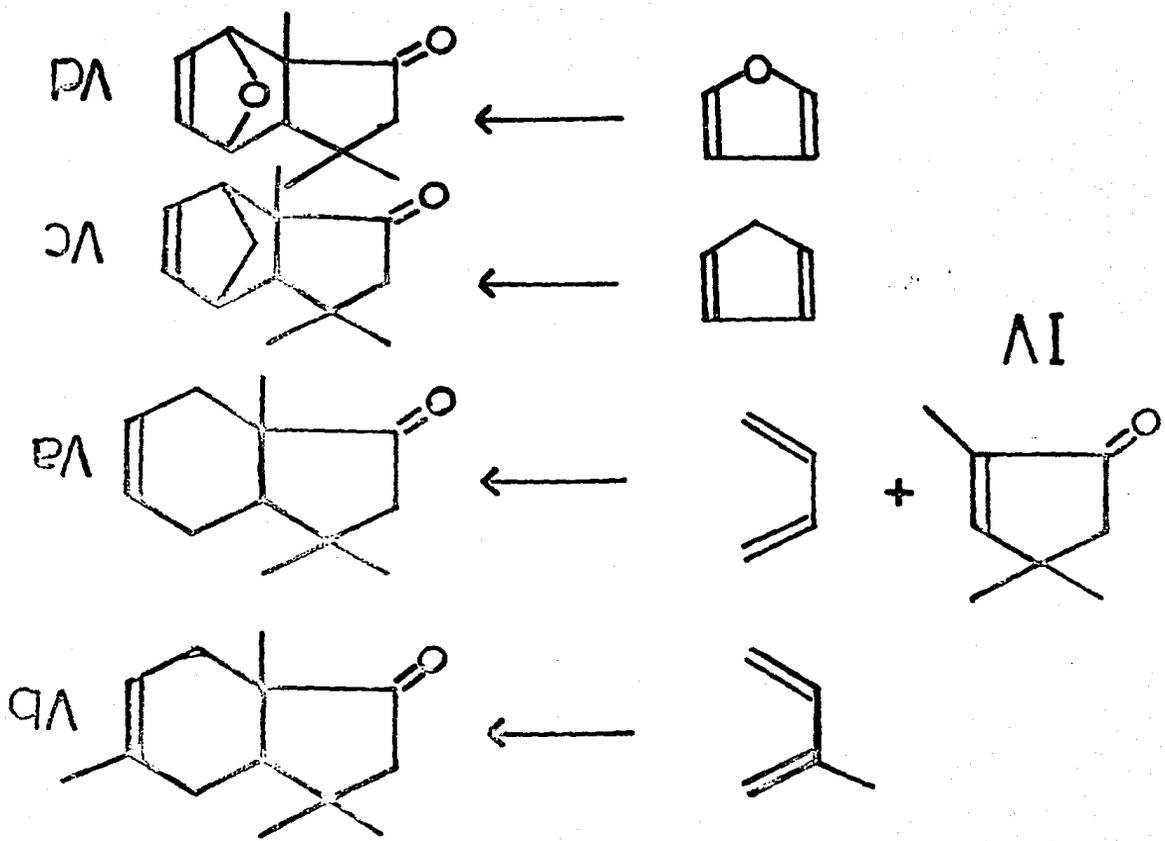
Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un aparato Perkin - Elmer 567 ó 337.

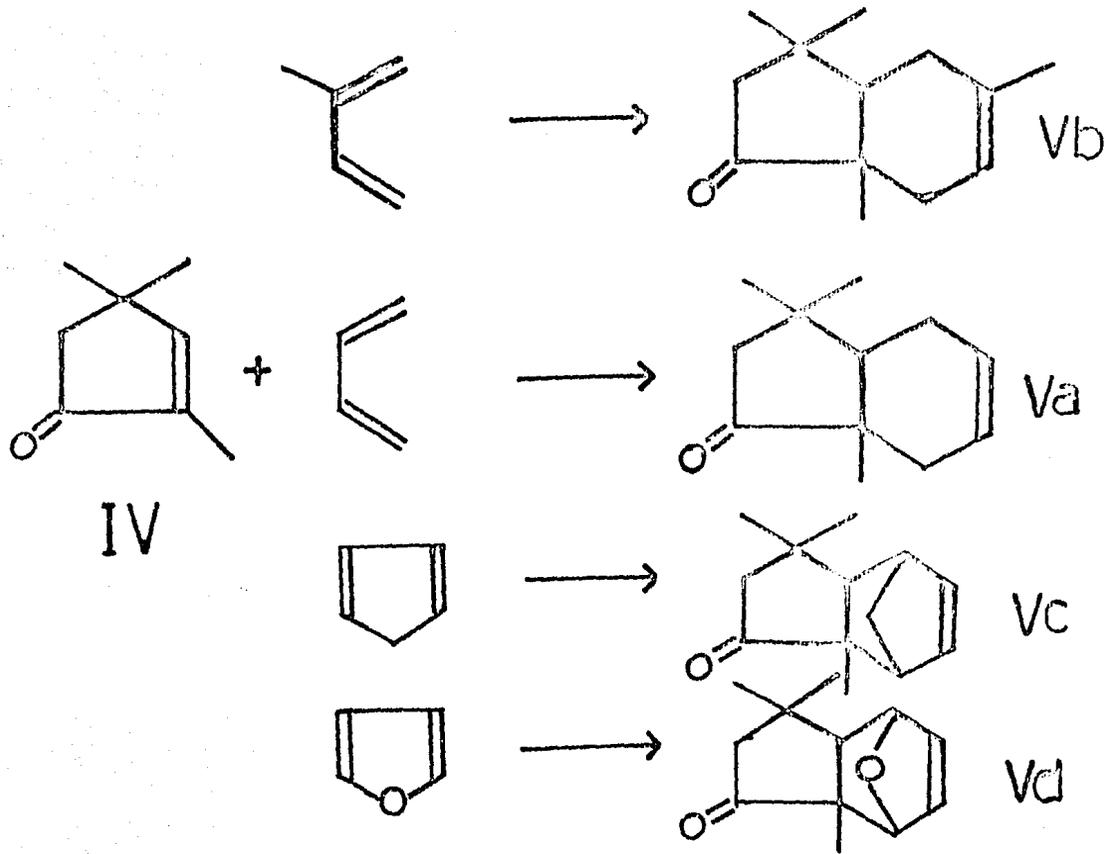
ESQUEMA

SINTETICO



Continúa en la siguiente página





OBTENCION DE LA 2,5,5-TRIMETIL - 1,3 - CICLOHEXANODIONA ²⁴

Una solución de 4.0 g (0.1 moles) de hidróxido de sodio en 30.0 ml de agua fué adicionada a temperatura ambiente a una mezcla de 14.0 g (0.1 moles) de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (I) y 28.0 g (0.2 moles) de yoduro de metilo.

La suspensión resultante fué calentada a reflujo durante un periodo de 40 horas.

Al término de este tiempo fué retirado el sistema de calentamiento y se permitió a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente, luego mediante un baño de hielo-agua fué enfriada a 0°C . A esta temperatura precipitó un sólido de color blanco que fué separado por filtración al vacío.

Peso del producto sólido crudo 9.6 g.

A la fase acuosa del filtrado se le adicionaron 6.5 g más de yoduro de metilo y esta mezcla se volvió a calentar a reflujo durante 24 horas más obteniéndose 2.0 g más de producto. Ambos productos crudos fueron unidos y recrystalizados de etanol-agua 1:4 para dar 10.5 g de producto seco para un rendimiento del 68% y con un punto de fusión de 160 - 162°C.

OBTENCION DE LA 2-BROMO-2,5,5-TRIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA 28

Una suspensión de 7.55 g (0.049 moles) de 2,5,5-trimetil-1,3 ciclohexanodiona, 6.66 g (0.049 moles) de acetato de sodio trihidratado en 60 ml de una mezcla de cloruro de metileno-agua 6:1 (v/v) fué enfriada entre 0 - 5 °C mediante un baño de hielo-agua.

A esta temperatura se le adicionaron a la suspensión 7.84 g - (0.049 moles) de bromo con agitación vigorosa durante un periodo de 0,5 horas. Al término de este tiempo se checó por cromatografía en capa fina el final de la reacción.

El baño de hielo fué retirado y la mezcla resultante trasvasada a un embudo de separación. La fase orgánica fué separada y a la fase acuosa se le hicieron 2 extracciones de 10 ml c/u de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anh. y se llevaron a sequedad mediante un rotavapor a presión reducida.

El producto crudo fué recristalizado de etanol-agua 1:4 (v/v) para producir 9.84 g de producto seco para un rendimiento del 82.5% y punto de fusión 92-95 °C

OBTENCION DE 2-CLORO-2,5,5-TRIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA ²⁹

9.23 g (0.059 moles de 2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona) y 8.0 g equivalentes a 0.06 moles de N-clorosuccinimida fueron suspendidos en 140.0 ml de CCl_4 anhidro.

La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 0.5 hrs al cabo de este tiempo se determinó reacción completa por c.c.f. La succinimida formada que es insoluble en CCl_4 , fué separada por filtración al vacfo, y el filtrado obtenido fué evaporado a sequedad bajo presión reducida mediante un rotavapor. Se obtuvo entonces un sólido amarillento que fué recristalizado en etanol-agua 1:4 -- (v/v) produciendo 9.84 g de producto seco para un rendimiento del 87% y punto de fusión 70 - 72 °C.

OBTENCION DE LA 2,4,4-TRIMETIL - 2 - CICLOPENTEN - 1 - ONA 27

10.0 g (0.043 moles) de 2-bromo-2,5,5-trimetil-1,3-ciclohexanodiona y 4.56 g (0.043 moles) de carbonato de sodio anhidro y 100 ml de Xileno anhidro se calentaron a reflujo durante 35 horas. El progreso de la reacción fué determinado desarrollando c.c.f. --- c/6 hrs. eluyendo con un sistema Hexano:Acetato de etilo 90:10.

Después de las 35 horas de calentamiento la mezcla de reacción fué filtrada en caliente sobre celita; la celita fué lavada 2 veces con 20 ml de Xileno caliente cada vez. El xileno caliente fué eliminado en su mayor parte por destilación a presión ambiente.

El residuo que aún contenía xileno fué purificado por cromatografía en columna con dimensiones de 5 cm de diámetro y 1.0 m de altura y empacada con 200 g de silica gel. Se eluyó primero con Hexano para eliminar el xileno residual, después el sistema de elución fué cambiado a Hexano-Acetato de etilo 90:10, con esta polaridad - se obtuvieron 1.2 g de aceite que destiló a 90°C a 15 mm Hg para un rendimiento del 22 %.

El procedimiento anterior se repitió para el derivado clorado usando 8.17 g (0.043 moles) del producto clorado de IIIa y la cantidad equivalente (0.043 moles) de carbonato de sodio, obteniéndose 2.0 g de producto que correspondió a la 2,4,4-trimetil-2-ciclo--penten-1-ona para un rendimiento del 33 %.

OBTENCION DE LOS ADUCTOS MEDIANTE REACCIONES DIELS-ALDER

PROCEDIMIENTOS GENERALES

30-32

PROCEDIMIENTO A

En un tubo de vidrio de paredes gruesas se depositaron 124 mg (0.001 mol) de 2,4,4-trimetil-2-ciclopenten-1-ona la cantidad especificada en la tabla I del dieno correspondiente y 10 mg de hidroquinona como inhibidor de polimerización del dieno.

El sistema de reacción fué enfriado en un baño de hielo seco-acetona y sellado con soplete, después fué introducido en un baño de arena y calentado a la temperatura especificada en la tabla I.

Al término del tiempo señalado fué enfriado nuevamente en un baño de hielo seco - acetona y abierto. El residuo fué purificado por cromatografía en placa preparativa de 20 x 20 cm mediante un sistema de hexano-acetato de etilo 90:10.

Las bandas correspondientes a los productos resultantes fueron localizadas por revelado con 2,4-dinitrofenilhidrazina, después de raspar la silica gel con una espátula, las suspensiones así obtenidas fueron extraídas con acetona para la separación de los pro-

ductos, filtrados por medio de vacío y el filtrado evaporado a presión reducida mediante un rotavapor. Parte de el residuo fué destilado y determinada su espectroscopia cuando fué posible, en otros-- casos se trató de identificar el producto crudo.

PROCEDIMIENTO B 33-36

En un matraz bola de 50 ml adaptado con agitador magnético, refrigerante recto y una trampa de cloruro de calcio anhidro, se -- agregaron entonces 5 ml de CH_2Cl_2 , 12.4 mg (0.001 mol) de --- 2,4,4-trimetil-2-ciclopenten-1-ona y 0.03 g de AlCl_3 anhidro. Se agitó durante el tiempo necesario (ver tabla I) y el curso de la reacción seguido por c.c.f. con el sistema de eluyentes, Hexano-- Acetato de etilo 90:10 y reveladas con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

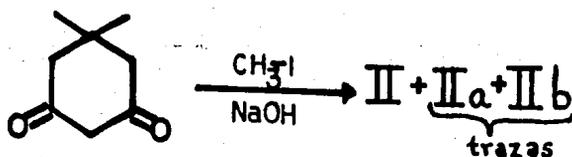
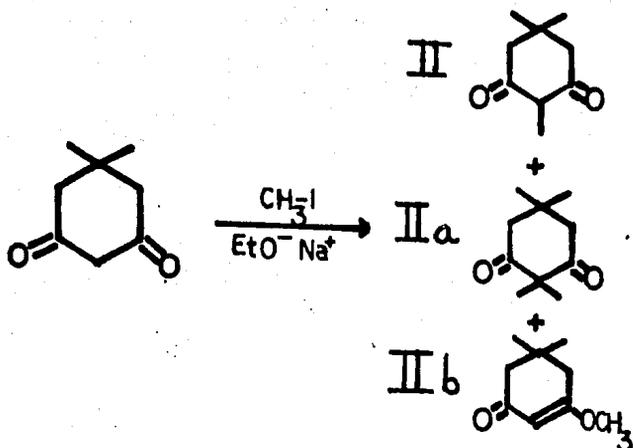
NOTA : Para el caso del ciclopentadieno este fué sometido a una --- pirólisis previa a 160°C con destilación del monómero.

DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

El producto señalado como II en el esquema sintético fué preparado por dos métodos distintos reportados en la literatura.

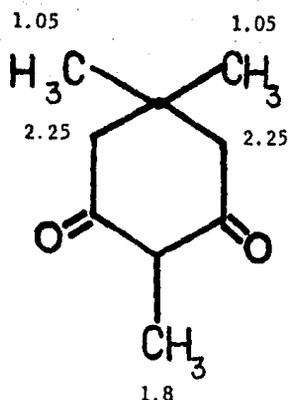
El primer método de metilación probado fué el procedimiento tradicional, que consiste en el tratamiento de la β -dicetona con etóxido de sodio ²³ (preparado con sodio metálico y etanol anhidro) en etanol con posterior adición de yoduro de metilo. El producto monometilado (II) fué obtenido pero con una cantidad significativa de dos productos, que fueron identificados por espectroscopía infrarroja y resonancia de protón, como el producto dimetilado y el éter de enol.

Debido a esto se optó por llevar a cabo otro método que rindiera mejores resultados. El procedimiento reportado por R.D. Clark ²⁴ en 1973 cumplió con los requisitos esperados, ya que al tratar a la β -dicetona con hidróxido de sodio acuoso y yoduro de metilo, el producto inicialmente formado que es II, se precipita en el medio acuoso evitando que vuelva a reaccionar con más yoduro de metilo y se dimetile ó que se forme el éter de enol, obteniéndose entonces el producto deseado en alto rendimiento. La desventaja de este método es el de utilizar dos equivalentes de yoduro de metilo debido a su volatilidad.



La espectroscopía infrarroja determinada en Nujol mostró para este producto, como bandas principales, una banda ancha a 3480 cm^{-1} asignado a un $-\text{OH}$ y una banda profunda a 1580 cm^{-1} atribuida a un $\text{C}=\text{O}$ muy desplazado.

Mientras que el espectro RMP mostró un singulete a 1.05 ppm que integra para 6H asignado a los dos metilos de la posición 5, otro singulete a 1.8 ppm que integra para 3H asignado al metilo de la posición 2 y finalmente otro singulete a 2.25 ppm que integra para 4H que son atribuidos a los dos metilenos α a los carbonilos.



La halogenación de II para producir IIIa y IIIb fué llevada a cabo a través de los métodos descritos para su obtención.

En el caso particular de IIIa, la halogenación se realizó usando N-clorosuccinimida, el cual es un reactivo poco usado para efectuar cloraciones pero que en este caso su uso tuvo la ventaja de producir el producto deseado en un buen rendimiento y a través de un proceso sencillo, evitando así el uso de cloro gas y la formación de productos polihalogenados que acompañan al producto requerido, disminuyendo el rendimiento y dificultando la purificación de este.

El compuesto IIIb fué obtenido también de una manera sencilla y -- con buen rendimiento de producto y de muy buena pureza, solo te --- niendo cuidado en el manejo del bromo líquido, debido a su alto poder corrosivo.

El espectro de infrarrojo en CHCl_3 para el compuesto IIIa mostró - dos bandas profundas a 1740 y 1715 cm^{-1} asignadas a cada uno de los carbonilos presentes en la molécula.

Mientras que el espectro de RMP mostró las siguientes señales :

a 3.5 ppm un doblete con una $J= 12$ Hz que integró para 2H, a 2.5 ppm otro doblete con una $J=12$ Hz que integró para 2H, el valor de la -- constante de acoplamiento permitió deducir la interacción entre ambos grupos de hidrógenos.

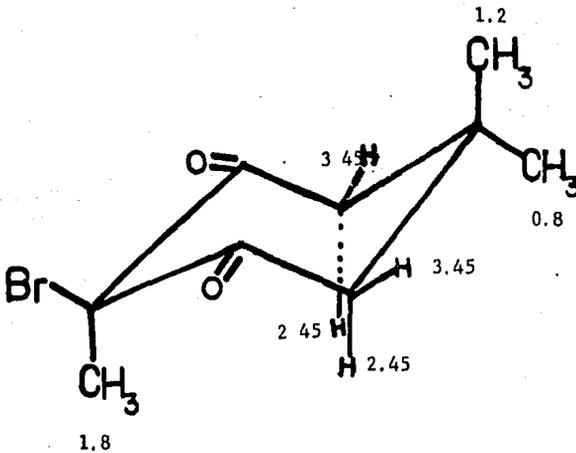
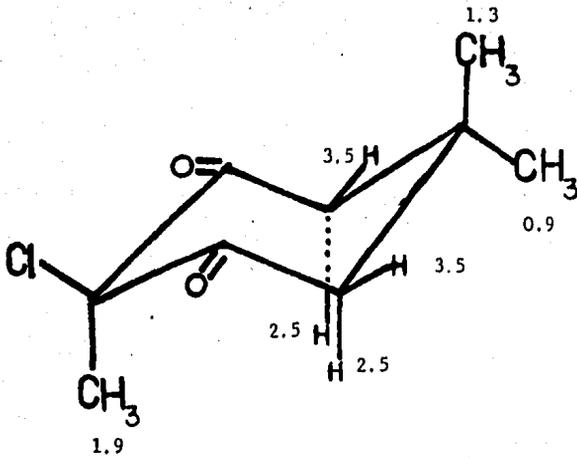
A 1.9 ppm un singulete que integró para 3H y fué asignado al metilo de la posición 2. A 1.3 ppm otro singulete que integró para 3H y -- fué asignado a uno de los metilos de la posición 5, por último a - 0.9 ppm un singulete para 3H asignado a el otro metilo de la posi-- ción 5.

En el siguiente dibujo se puede observar de una manera detallada - como fueron asignadas las señales:

Al observar cuidadosamente la estructura tridimensional de la molécula se puede notar que el ambiente magnético que rodea a los hidrógenos y al metilo de la posición 5 que se encuentran en el mismo -- plano que el halógeno, es distinto al ambiente magnético para los -- otros dos hidrógenos y el metilo del plano contrario. Debido a -- ello se originan desdoblamientos en las señales de 3.5 y 2.5 ppm -- que son atribuidas al acoplamiento geminal de los hidrógenos no-equivalentes de los metilos α a los carbonilos, y a ello también se debe que los metilos de la posición 5 no sean equivalentes y originen -- dos singuletes a 1.3 y 0.9 ppm.

El espectro de infrarrojo de IIIb fué similar al de IIIa al mostrar dos bandas importantes a 1740 y 1715 cm^{-1} para los carbonilos presentes, aunque difieren en la zona de huellas digitales.

El espectro de RMP mostró el mismo patrón de señales descritas anteriormente para IIIa, pero con la pequeña diferencia de que se encuentran a campo ligeramente más alto, puesto que la electronegatividad del cloro es mayor que la del bromo.



Al ser tratados los derivados halogenados IIIa y IIIb por separado con carbonato de sodio anhidro en xileno a ebullición, se llevó a cabo una reacción de contracción y se obtuvo el producto IV.

El objeto de tener tanto el derivado clorado como el bromado y someterlos a la misma reacción de contracción fué el de tratar de encontrar la diferencia en rendimiento o condiciones de reacción que permitiera seleccionar el más adecuado para fines prácticos; solo que los resultados obtenidos no muestran una diferencia notable y por ello no se puede concluir de manera definitiva.

Durante el proceso de purificación para ambos derivados se tuvieron los mismos problemas :

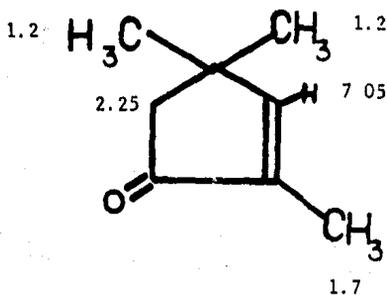
Al intentar concentrar la solución final por medio de destilación a presión reducida, se encontró que parte del producto codestilaba -- con el disolvente, puesto que al desarrollar una c.c.f. del destilado se encontró que había producto disuelto en el, por ello se semi-concentro la solución por destilación a presión ordinaria y el residuo fué introducido a la columna de cromatografía aún con Xileno, y empezando a eluir con Hexano 100 % para arrastrar el xileno residual una vez que se comprobó su eliminación se cambió la polaridad del eluyente para obtener el producto deseado.

Aún cuando el consumo de toda la materia prima fué determinado por c.c.f., la ciclopentenona se obtuvo en bajo rendimiento aunque se cree que este rendimiento es susceptible de optimización si se cambia la base utilizada ó el disolvente, por otro más polar ó que sea más volátil para su fácil eliminación.

El espectro de infrarrojo determinado en película mostró como bandas importantes:

una banda pequeña a 3030 cm^{-1} que se identifica como una vibración $=\text{C-H}$, una banda profunda a 1710 cm^{-1} asignada a un carbonilo conjugado en un anillo de cinco miembros y por último una banda a 1640 cm^{-1} para una doble ligadura conjugada.

La resonancia de hidrógeno mostró las siguientes señales : a 7.05 ppm un cuarteto con una $J = 0.5\text{ Hz}$ que integró para 1H y que corresponde al hidrógeno olefínico, un singulete a 2.25 ppm para 2H que fué asignado al metileno ~~α~~ al carbonilo, a 1.7 ppm un doblete con una $J = 0.5\text{ Hz}$ que corresponde al metilo olefínico y un singulete a 1.2 ppm para 6H asignado a los metilos de la posición 4.



Este producto IV representa el dienófilo requerido para la reacción de Diels-Alder, mientras que los dienos 1,3 a ser utilizados para la formación del aducto fueron : butadieno (Va), isopreno (Vb)-ciclopentadieno (Vc) y furano (Vd).

Las condiciones de reacción para la obtención del aducto correspondiente así como los resultados obtenidos pueden observarse en la -- tabla I .

TABLA I

<u>DIENO</u>	<u>VOL.</u>	<u>t</u>	<u>disolv.</u>	<u>cat.</u>	<u>T(°C)</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>PROCEDIMIENTO</u>
Butadieno	2 ml	120	C ₆ H ₆	s/c	200	(-) polimero	A
Butadieno *	2 ml	120	C ₆ H ₆	s/c	120	Prod. identif.	A*
Butadieno	2 ml	120	C ₆ H ₆	s/c	90	Prod. no identif.	A
Butadieno	2 ml	67	----	s/c	90	Prod. no identif.	A
Butadieno	2 ml	50	----	s/c	90	Prod. no identif.	A
Butadieno	2 ml	24	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	Negativo	B
Butadieno	exceso	40	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	Negativo	B
Butadieno	exceso	40	C ₆ H ₆	----	120	Negativo Polimero	A
Butadieno	exceso	40	----	----	120	Negativo Polimero	A
Ciclopentadieno	----	60	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	-25	Negativo	B

<u>DIENO</u>	<u>vol.</u>	<u>t</u>	<u>disolv.</u>	<u>cat.</u>	<u>T(°C)</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>PROCEDIMIENTO</u>
Ciclopentadieno	----	72	C ₆ H ₆	AlCl ₃	- 25	Negativo	B
Ciclopentadieno	----	110	C ₆ H ₆	AlCl ₃	- 25	Negativo	B
Isopreno	----	24	C ₆ H ₆	AlCl ₃	- 25	Negativo	B
Isopreno	----	120	C ₆ H ₆	AlCl ₃	- 25	Negativo	B
Isopreno	----	40	C ₆ H ₆	s/c	150	Prod. no identif.	A
Isopreno	----	40	----	s/c	150	Prod. no identif.	A
Isopreno **	----	120	----	s/c	120	Prod. identif.	A **
Furano	1 ml	50	----	s/c	90	Negativo	A
Furano	2 ml	50	----	s/c	90	Negativo	A

vol = volumen

t = tiempo hrs.

cat = catalizador

Como puede observarse en la tabla solo dos (butadieno * e isopreno **) de los cuatro dienos propuestos inicialmente, produjeron resultados satisfactorios en la obtención del aducto.

En ambos casos que se obtuvo el aducto y que puede ser identificado por espectroscopfa, la temperatura de reacción fué de 120°C. El aislamiento del producto fué dificultado por una cantidad significativa de material resinoso, originado por polimerización del dieno, - el cual trató de disminuirse por manejo del parametro tiempo, y entonces el periodo de calentamiento fué disminuido de 120 horas a =- 90 horas, pero el resultado fué negativo.

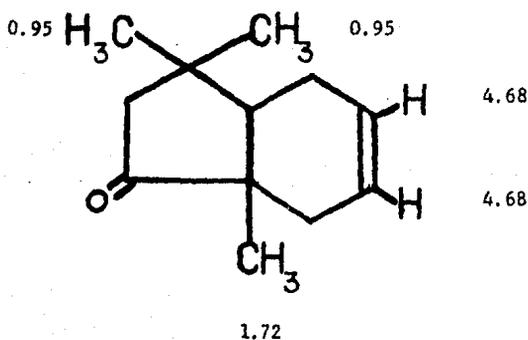
El polímero originado no solo dificultó el aislamiento del aducto, - sino que también a el se le atribuye el bajo rendimiento obtenido - al disminuir la cantidad del reactivo disponible.

Por todas estas dificultades, los rendimientos no fueron cuantificados ya que solo se obtuvieron pequeñas cantidades de producto que fueron utilizadas para determinar sus características espectroscópicas.

Para el caso del aducto obtenido con butadieno, la espectroscopfa - mostró las siguientes características:

En el infrarrojo a 3020 cm^{-1} una banda pequeña que corresponde a la vibración =C-H, a 1740 cm^{-1} una banda profunda, característica para un carbonilo en un anillo de cinco miembros y a 1640 cm^{-1} una -- banda para una doble ligadura aislada.

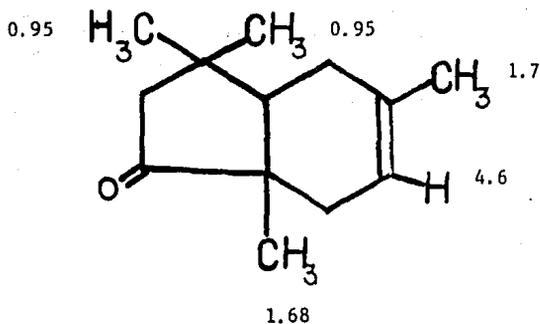
En el espectro de RMP, a 4.68 ppm un singulete que integró para 2H y que corresponden a los hidrógenos de la doble ligadura, entre 2.4 y 1.8 ppm un multiplete para 7H correspondiente a los tres metilenos y al metino de la parte saturada, a 1.72 ppm un singulete para 3H - que corresponde al CH_3 - de la posición 7a y por último a 0.95 ppm - un singulete para 6H correspondiente a los metilos de la posición 3.



El aducto obtenido con el isopreno mostró espectroscopía muy similar al que se obtuvo con el butadieno, lo cual es de esperarse ya - que ambos aductos son muy similares en estructura.

I.R. : 3020 cm^{-1} =C-H , 1740 cm^{-1} -C=O , 1640 cm^{-1} -C=C-

RMP : a 4.6 ppm un cuarteto, con $J=0.5\text{ Hz}$ para 1H olefnico, entre 2.5 y 1.8 ppm un multiplete para 7H, a 1.7 ppm un doblete para 3H con $J=0.5\text{ Hz}$ que corresponde al metilo en 7a y a 0.95 ppm un singulete para 6H asignado a -- los metilos de la posición 3.



Para fines prácticos de manipulación el isopreno representa el de mayor ventaja ya que es líquido a temperatura ambiente, mientras que el butadieno es gas y es necesario que primero sea pasado a través de una trampa enfriada con hielo seco-acetona, para cambiar su estado físico de gas a líquido y entonces utilizarlo.

En los procedimientos en los cuales se utilizaron catalizadores ácidos del tipo de Lewis y que dieron resultados negativos, las materias primas fueron recuperadas totalmente. En este caso se propone como continuación ó derivación de este trabajo que se modificaran las temperaturas de reacción para encontrar aquella que diera resultados positivos.

En el caso del ciclopentadieno fué necesario someterlo a una pirólisis previa a su uso, con el fin de desdimerizarlo y después es necesario almacenarlo a -20°C para conservarlo como monómero. El resultado negativo en la obtención del aducto correspondiente se atribuye al hecho de que la pirólisis sí fué efectuada pero no el almacenamiento a baja temperatura, por lo que al ser usado nuevamente ya no se tenía como monómero sino como dímero.

Cuando se utilizó furano, el primer experimento dió resultado negativo en la obtención del aducto y al igual que en los casos anteriores una gran cantidad de polímero dificultó la recuperación de las materias primas. En base a que el furano como materia prima fué más accesible que el butadieno y el isopreno, y previendo su polimeri-

zación se realizó un segundo experimento aumentando al doble la cantidad inicial de furano, pero el resultado fué igualmente negativo en obtención del aducto, por lo que se descartó su utilización.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se obtuvo el producto monometilado de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, disminuyendo la cantidad de los subproductos que se originan en el método tradicional.
- 2.- Las reacciones de halogenación proceden con limpieza y buen rendimiento siguiendo los métodos descritos.
- 3.- Se obtuvo la 2,4,4-trimetil-2-ciclopenten-1-ona adaptando el método descrito para la cis-jasmona. Este método es susceptible a ser modificado para optimizar el rendimiento.
- 4.- Se obtuvieron 2 aductos siguiendo métodos ya descritos para moléculas similares y tratando de adaptarlos a las necesidades de este trabajo.
Al igual que en el punto anterior la optimización del proceso puede ser susceptible de ser modificado para optimizar los rendimientos de obtención.

B I B L I O G R A F I A

1. Der Marderosian, A.H., *Lloydia* 36 439 (1969)
2. Youngken, H.W. Jr., *Lloydia* 32 407 (1969)
3. Djerassi, C. and Sheikh, Y.M., *Tetrahedron* 32 1171 (1976).
4. Zeidler, O. *Berichte* 7 1180 (1874)
5. Ruggeberg, W.H.C. and Torrans, D.J., *Ind. Eng. Chem* 38 211 (1946)
6. Korte, F. und Rechmeier, G., *Ann.* 656 131 (1962)
7. Hyman, J. *Brit. Pat.* 618,432 C.A. 43:5796 h.
8. Gunther, F.A., *Chem. and Ind.* 399 (1946)
9. Barbera, C. *Pesticidas Agricolas, Barcelona 1976 Edit. Omega 3a Ed.*
10. O'Brien, R.D., *J. Agr. and Food Chem.* 8 439 (1960)
11. Wilkinson, C.F., *Insecticide Biochemistry and Physiology*. New York 1976. Plenum Press.
12. Jonhson, F.G. et al., *J. Econ. Entomol.* 45 279 (1952)
13. Fletcher, J.H., Hamilton, J.C., Hechenbleikner, I., Hoegberg, E.I., Sertl, B.J. and Cassaday, J.T., *J. Am. Chem. Soc.* 70 3943 (1948).
14. Whetstone, R.R. and Harman, D. *U.S Pat.* 2,956,073 (To Shell Oil Co.) C.A. 55:6380 a
15. O'Brien, R.D. *Jour. of Agr. and Food Chem.* 11 163 (1963)
16. Murdock, L.L. and Hopkins, T.L., *Jour of Agr. and Food Chem.* 16 954 (1968).
17. Staudinger, H. und Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta.* 7 177 (1924).
18. Elliot, J., *Chem. and Ind.* 270 1969
19. Karlson, P. and Lüscher M., *Nature (London)* 183 55 (1959).
20. Schwarz, M., Graminski, G.F. and Walters, R.M., *J. Org. Chem.* 51 260 (1986)

21. Jacobson M., *Insect. Sex. Pheromones* Academic Press, New York 1972
22. Christensen, H.N., *J. Am. Chem. Soc.* 85 3062 1963
23. Deasi, R.D., *J. Chem. Soc.* 1079 (1932)
24. Clark, R.D., Ellis, J.E. and Heatcock, C.H., *Syn. Commun.*, 3 47 (1973).
25. Schamp, N. and Verzele, M., *Bull. Soc. Chim. Belge.*, 73 38 (1964).
26. Kende, A.S., *Organic Reactions* 11 261 (1960)
27. Büchi, G. and Egger, B. *J. Org. Chem.* 36 2021 (1971).
28. Wakui, T., Otsuji, Y. and Imoto, E. *Bull. Chem. Soc. Japan* 47 1522 (1974)
29. Kai, Ch. and Dev. S. *Experientia* 11 114 (1955)
30. Nerdel, F. und Dahl, H. *Ann.* 710 90 (1967)
31. Danishefsy, S. and Kitahara, T. *J. Org. Chem.* 40 538 (1975)
32. Bartlett, P.D. and Woods, G.F. *J. Am. Chem. Soc.* 62 2933 (1940)
33. Nagakura, I. Ogata, H. Ueno, M. and Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* 48 2995 (1975).
34. Inukai, T. and Kojima, T. *J. Org. Chem.* 32 869 (1967).
35. Inukai, T. and Kojima, T. *J. Org. Chem.* 32 872 (1967)
36. Inukai, T. and Kojima, T. *J. Org. Chem.* 31 1121 (1966)