

74 300627
24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA
Incorporada a la U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINTESIS DE MOLECULAS TRICICLICAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MARGARITA OZAETA LIEBERS

Directora de Tesis:

QFB. Ma. Leticia Linares Estudillo



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Química de la UNAM bajo la dirección del Dr. Federico García Jiménez, a quien expreso un profundo agradecimiento.

A Gabriel Cuevas

INDICE

I. CAPITULO 1	
Introducción 1
II. CAPITULO 2	
Generalidades	
2.1 Antecedentes 2
2.2 Análisis retrosintético10
2.3 Desarrollo sintético12
III. CAPITULO 3	
Resultados y discusión13
IV. CAPITULO 4	
Conclusiones30
V. CAPITULO 5	
Espectros32
VI. CAPITULO 6	
Parte experimental	
Material y métodos33
VII. Referencias bibliográficas44

CAPITULO 1

INTRODUCCION

Se ha estimado que, en los últimos 10 años, mas de veinte mil compuestos han sido probados esperando que presenten una adecuada actividad anticonvulsiva.

La necesidad de crear mejores anticonvulsivos se ve reflejada en las continuas publicaciones en este campo. Desgraciadamente, hasta el momento, no solo no se conoce el mecanismo de acción de estos fármacos, sino que además, se tienen pocos conocimientos que sirvan como guía y que estén disponibles para continuar la búsqueda de mejores y mas seguros anticonvulsivos.

El interés existente por mantener una continua investigación en esta area, ha llevado a obtener una serie de moléculas con actividad anticonvulsiva. Sin embargo, todos estos intentos no han sido suficientemente efectivos pues ninguna droga, por sí sola, ha podido controlar todos los tipos de convulsiones, por lo que se ha hecho necesario el empleo de varios fármacos, y además, todavía no se conoce el anticonvulsivo "ideal", que suprima las crisis convulsivas al tiempo que no cause alteraciones ni genere efectos secundarios indeseados.

Durante los últimos años, se han hecho progresos decisivos en los aspectos farmacocinéticos y del metabolismo de los antiepilépticos. Sin embargo, aun queda mucho por recorrer. Las consideraciones que deben tenerse en cuenta son muchas y muy variadas. La función, concentración y dosis de los fármacos varían considerablemente de acuerdo con la edad, sexo, asociación con otros medicamentos, etc. De manera que, el estudio y las posibilidades de lograr sintetizar nuevos fármacos, no son tarea sencilla.

Mediante este trabajo, se propone la síntesis de moléculas con potencial actividad anticonvulsiva, que de alguna manera, puedan enriquecer los conocimientos que hasta ahora se tienen, y permita acercarnos más a encontrar el fármaco apropiado para este tipo de padecimientos.

CAPITULO 2

GENERALIDADES

2.1 Antecedentes.

La epilepsia, es una enfermedad que fue descrita hace mas de 4000 años en escritos babilonios y hebreos. Si se define ampliamente como cualquier enfermedad del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por ataques convulsivos recurrentes, entonces del 0.5 al 1 % de la población mundial tiene epilepsia. (1,13)

Varios estudios recientes han reportado que la epilepsia ocurre en casi el 2 % de toda la población. (2)

El término epilepsia designa en conjunto un grupo de trastornos del SNC que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones), sensitivo, autónomo o psíquico. Es un síndrome crónico caracterizado por ataques con alteración o pérdida del conocimiento, descargas electroencefalográficas anormales y a veces hiperactividad del sistema nervioso vegetativo. (3)

Puede clasificarse como primaria o idiopática, cuando no existe una causa conocida de los ataques, y como secundaria o sintomática, cuando la etiología ha sido perfectamente identificada.

La epilepsia sintomática puede ser el resultado de fenómenos fisiológicos específicos como tumores cerebrales, sífilis, arterioesclerosis cerebral, esclerosis múltiple, Enfermedad de Buerger, de Pick, Alzheimer, insolación, intoxicaciones agudas, deficiencia de vitamina B6, traumas cefálicos, hipoglicemia e inclusive el parto. (4,5)

En aproximadamente el 75 % de los casos de epilepsia no se encuentra etiología definida o lesión cerebral susceptible de explicar la enfermedad.

Cuando las áreas motoras del cerebro, que son las que mandan el impulso para el movimiento, son estimuladas, el individuo se mueve mas y es mas activo porque un gran número de impulsos para el movimiento se están generando. Cuando estas áreas motoras del cerebro son sobreestimadas, los impulsos para el movimiento son tan activos y son tantos, que en lugar de presentar movimientos regulares y coordinados de los músculos, se presentan violentas contracciones o convulsiones. (5)

El foco epileptógeno está formado de neuronas que producen, por intermitencia, descargas de alta frecuencia.

La sintomatología de la crisis epiléptica depende mas de la localización del foco epileptógeno que de su etiología y de la forma en que las excitaciones de este foco se propagan al resto del cerebro. Si se consigue invadir todo el encéfalo se produce una crisis de gran mal, con convulsiones tónicas y clónicas, y pérdida del conocimiento. Si solo se consigue excitar las regiones vecinas, la sintomatología dependerá de la situación del foco y de la cantidad de tejido nervioso que pueda excitar, pudiendo manifestarse desde agitadas y bruscas sacudidas hasta una breve disolución de la conciencia durante unos segundos en los cuales se suspende toda actividad. (7)

Se ha sugerido que el trastorno comicial de la mayoría de los pacientes epilépticos empieza con descargas sincrónicas de alta frecuencia a partir de un grupo de neuronas relativamente localizado y es perpetrado por ellas. (3)

Cuando ese grupo de neuronas localizado produce una descarga sincrónica a muy altas velocidades, se genera suficiente excitación para involucrar a las neuronas normales adyacentes en la descarga paroxística, y ocurre el ataque.

Las manifestaciones clínicas del ataque son determinadas por la dirección, el grado y la velocidad en el que la descarga paroxística se disemina a partir del foco de neuronas anormales.

Se conocen tres causas que determinan la aparición de un ataque:

- 1) Un incremento en las influencias excitatorias sinápticas.
- 2) Una disminución en las influencias inhibitorias sinápticas.
- 3) Una alteración en las características de la membrana de neuronas normales.

De aquí que una droga anticonvulsiva efectiva debe estabilizar las membranas neuronales, aumentar los procesos inhibitorios o suprimir la excitación. (8)

El mecanismo bioquímico que lleva a las descargas eléctricas del SNC y a la epilepsia es aun desconocido, pero se sabe que pueden existir múltiples mecanismos involucrados.

Existen dos formas generales en que las drogas pueden abolir o suprimir una crisis:

A. Efectos sobre las neuronas patológicamente alteradas de los focos comiciales para impedir o reducir su descarga excesiva.

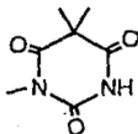
B. Efectos que disminuyen la difusión de la excitación desde los focos e impiden la detonación e interrupción de la función de grupos normales de neuronas.

La mayoría de los agentes antiepilepticos de uso actual, actúan al menos en parte, mediante el segundo mecanismo, pues todos modifican

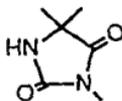
la capacidad del encéfalo para responder a los diversos estímulos que provocan la crisis. Varias drogas impiden la propagación de la actividad comicial generada por focos epileptógenos de la corteza, tálamo y estructuras límbicas, pero no suprimen la descarga anormal del foco.

Sin embargo, hay que admitir que los mecanismos de acción de los agentes antiepilépticos no están bien esclarecidos. (3)

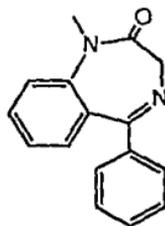
La búsqueda de drogas antiepilépticas potentes ha sido el resultado de una síntesis y evaluación de varios compuestos que tienen estructuras químicas diversas e inclusive totalmente diferentes a las mas populares (hidantoinas, barbitúricos, etc). (9) La mayoría de los agentes introducidos antes de 1965 tienen estrecha relación esturctural con el fenobarbital, donde se encuentran las hidantoinas, desoxibarbitúricos (primidona), oxazolindin-diona y succinimidias (etosuximida). Posteriormente se introducen las benzodiazepinas (clonazepam,, clorazepato), iminoestilbeno (carbamazepina) y un ácido carboxílico de cadena ramificada (ácido valproico). (3)



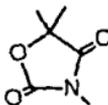
BARBITURICOS



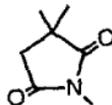
HIDANTOINAS



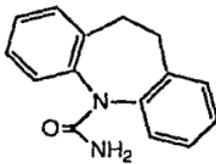
DIAZEPAM



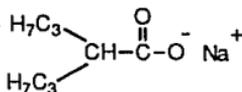
OXAZILINDIONA



SUCCINIMIDAS

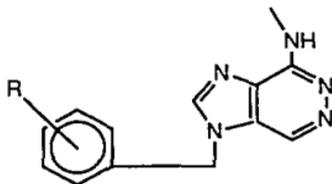


CARBAMAZEPINA



SAL SODICA DEL ACIDO VALPROICO

En la actualidad, varios intentos se han hecho en la síntesis de estos fármacos incluyendo compuestos de la serie de la hidrazinas, amidinas (10), indoles y purinas sustituidas (11), entre otros, sin embargo a pesar de que la mayoría de los compuestos sintetizados presentan una actividad anticonvulsiva significativa, pudiendo llegar a bloquear ataques inducidos tanto eléctrica como químicamente, también todos estos compuestos presentaron importantes efectos secundarios dentro de los que se encontraron ser fuertes sedantes, provocaron ataxia, pérdida de ciertos reflejos, niveles altos de neurotoxicidad e inclusive algunos provocaron la muerte después de su ingestión oral. (10)



PURINAS SUSTITUIDAS

Las drogas disponibles no pueden proveer un adecuado control debido a que presentan problemas de intolerancia, toxicidad y una total falta de eficiencia en algunos tipos de ataques.

Muchos agentes anticonvulsivos muy utilizados clínicamente no presentan la suficiente separación entre las dosis eficaces y las dosis que causan depresión del SNC e hipotermia. Además, algunos de ellos poseen una relativa corta duración en su actividad anticonvulsiva.

Muchas de las piridinas mas potentes producen efectos anticonvulsivos pero solo en dosis que también generan efectos secundarios significativos como un decremento espontaneo en la locomoción, ataxia y ptosis. (12)

Afortunadamente el creciente interés en el mecanismo de acción de los anticonvulsivos ha llevado a la identificación de varios sitios receptores en el encéfalo, que son, al parecer, responsables de los efectos anticonvulsivos, generando las bases para un diseño mas racional de nuevos agentes.

Se sabe que las convulsiones aparecen cuando existe un desequilibrio en dos neurotransmisores cerebrales importantes: el ácido L-glutámico, un neurotransmisor excitador, y el ácido γ -amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor.

Las concentraciones de estos aminoácidos son reguladas enzimáticamente. La enzima ácido L-glutámico descarboxilasa convierte el glutamato en GABA y GABA aminotransferasa, la cual degrada este compuesto en semialdehído succínico, el cual, posteriormente, se oxida a ácido succínico.

Una disfunción en el sistema del GABA se ha asociado con los síntomas de ciertas enfermedades como la de Parkinson y la corea de Huntington. (9)

De hecho, se sabe que al ser el GABA un neurotransmisor importante del SNC, los agentes GABAérgicos actúan presentando una utilidad potencial en la terapia de la epilepsia, esquizofrenia, depresión, espasticidad y las enfermedades antes mencionadas. (13,14)

Cuando las concentraciones de GABA disminuyen por debajo del umbral cerebral, las convulsiones comienzan.

Hoy en día se hacen evaluaciones con varios compuestos nuevos de estructura semejante a la del GABA. Esto se debe a que parece ser que un mecanismo posible, para que ocurran las descargas paroxísticas de los focos primarios, es una reducción de los componentes inhibitorios de los circuitos neuronales. (3) Se supone que los grupos de neuronas exhiben descargas epiléptiformes en presencia de una variedad de drogas que intervienen la función del GABA. Se sabe que compuestos que inhiben la acción del GABA, como la bicuculina y la benzilpenicilina, producen ataques. Esto ocurre de igual manera con compuestos que inhiben su producción, como las hidrazidas.

También se sabe que el ácido valproico, entre otros compuestos, eleva la concentración de GABA en el encéfalo, parece ser que por inhibición de la GABA-transaminasa.



GABA

Si una convulsión es inducida en un animal y el GABA es inyectado directamente al cerebro, las convulsiones cesan. Es decir, el GABA aplicado directamente a la corteza motora, tiene un efecto antiepiléptico localizado. Parecerá, entonces, que el GABA sería un agente anticonvulsivo ideal. Sin embargo su administración periférica no produce ningún efecto anticonvulsivo. Otro intento por tratar de incrementar la concentración de GABA en el cerebro, sería entonces el de diseñar un compuesto capaz de atravesar la barrera hemo-cerebral y que subsecuentemente inactivara a la GABA aminotransferasa para que las concentraciones de este neurotransmisor se elevaran.

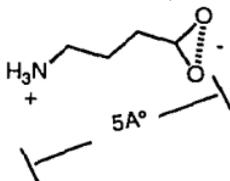
Este tipo de compuestos, que cruzan la barrera cerebral y que al mismo tiempo inhiben la transferasa, ya han sido reportados y con resultados positivos. Sin embargo el efecto anticonvulsivo no se relaciona con todo el nivel del GABA cerebral, sino únicamente con un incremento en la concentración del GABA en las terminaciones nerviosas de la "substantia nigra".

Se han realizado varios estudios y reportes para tratar de explicar como y porque funciona un anticonvulsivo.

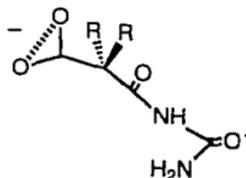
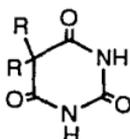
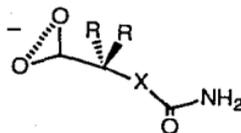
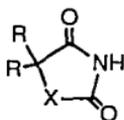
Al parecer, la estereoquímica es una propiedad de las estructuras químicas que puede, obviamente ser explotada para generar anticonvulsivos mas específicos. Sin embargo, este aspecto se ha estudiado ampliamente y ha resultado únicamente en un éxito bastante limitado para los anticonvulsivos. (15)

En reportes muy recientes (16) se ha demostrado que los anticonvulsivos pueden ser completamente estereoespecíficos. Los mecanismos de acción no se han reportado, pero se se ha demostrado que un control sobre la estereoquímica genera anticonvulsivos mas selectivos.

Se sabe que cadenas análogas al GABA, exhiben efectos depresivos o anticonvulsivos en una gran variedad de sistemas de prueba. Estudios de rayos -X han llevado a la proposición de que el patrón farmacofórico necesario para la acción del GABA requiere de una molécula zwitteriónica completamente extendida en la cual, la distancia entre el grupo catiónico y los átomos de oxígeno del carboxilato ideal es de 5-6 Å°.



Es interesante saber que las cuatro clases estructurales promietes de antiepilépticos (hidantoinas, oxazolidinonas, succinimidas y barbitúricos), son metabolizados a compuestos semejantes al GABA. La ruptura de los anillos de 5 miembros, en el enlace C 1-5, generan ácidos carboxiamídicos. Cuando la ruptura es en anillos de 6 miembros, en el enlace C 1-6, se generan carboxiácidos.



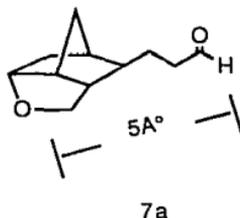
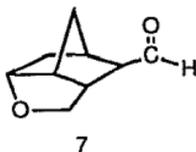
Cuando estos ácidos de cadena abierta se someten a cálculos de orbitales moleculares, se observa que la conformación extendida es la preferentemente adoptada, la cual se adapta perfectamente a los datos farmacofóricos del GABA descritos anteriormente. (8)

Aunque, como ya se ha visto, varias drogas se utilizan en el tratamiento para la epilepsia y muchos pacientes tienen una experiencia satisfactoria en el control de los ataques con ellas, sin embargo, muchos otros la tienen pero a expensas de efectos secundarios perniciosos (11) dentro de los que podemos mencionar sueño incapacitante, erupción cutánea, anemias de diversos tipos, efectos hormonales como la inhibición de la hormona antidiurética y de la insulina, síntomas de tipo parkinsoniano e inclusive se ha llegado hasta la muerte por aparición de anemia aplásica o insuficiencia hepática (hepatitis fulminante). (3)

La droga antiepiléptica ideal suprimiría todas las crisis sin causar algún efecto indeseable. Lamentablemente las drogas usadas en

la actualidad no solo no controlan la crisis en muchos pacientes sino generan uno o varios de los efectos secundarios descritos. (3)

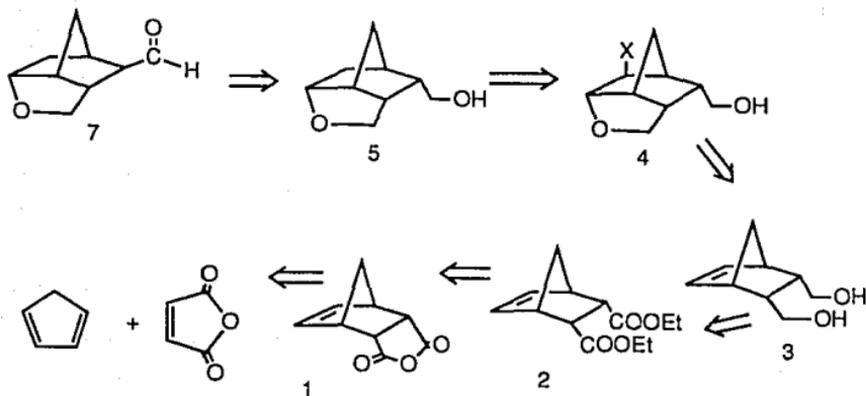
Considerando todos los datos anteriormente expuestos, se ha decidido sintetizar una molécula (7) que es potencialmente funcionalizable en aquellas posiciones que cumplan con el requisito del grupo farmacóforo previamente mencionado (7a). La versatilidad de esta molécula se sustenta en el hecho de que puede sufrir reacciones de condensación aldólica o la adición de reactivos organometálicos apropiados.



Aun cuando los productos con potencial actividad anticonvulsiva son derivados de 7a, el objeto del presente trabajo es la síntesis del aldehído 7.

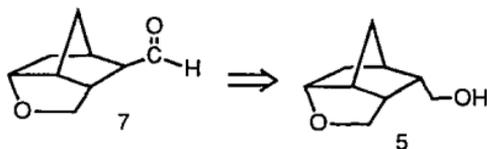
2.2 Análisis Retrosintético

El esquema retrosintético es el siguiente:



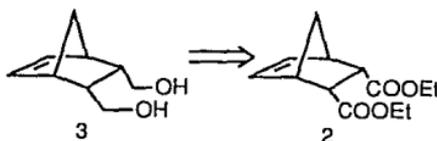
ESQUEMA 1. Análisis retrosintético.

El aldehído referido, puede prepararse a partir del alcohol 5. Son bien conocidas las condiciones para efectuar estas transformaciones

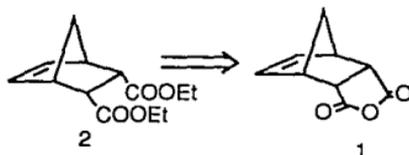


A partir del diol 3, se puede generar el producto tricíclico, empleando una reacción de adición electrofílica (como la halolactonización, por ejemplo), donde el sustituyente X en la molécula 4, sería un halogeno o un hidroxilo que deberá ser eliminado en pasos posteriores.

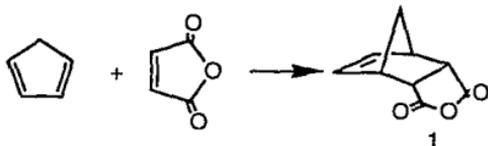
El diol obtenido será el producto de la reducción de la molécula 2.



Esta molécula será el resultado de la apertura del anillo del grupo anhídrido al ser tratado con etanol en medio ácido.



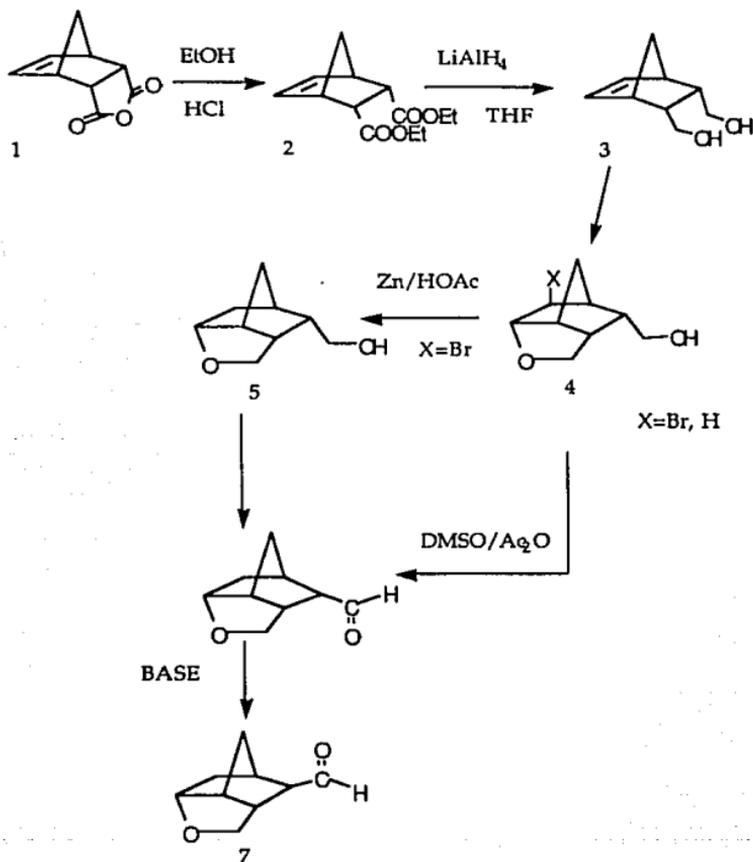
Finalmente, el compuesto 1, que es nuestra materia prima, se obtiene a partir de la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el anhídrido maleico, siendo estas las moléculas insaturadas adecuadas para poder llevar a cabo una cicloadición [4 + 2] y obtener así el sistema bicíclico con un rendimiento elevado. (17-22)



Este sistema tiene la característica de ser 100% endo. En este

caso el grupo $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—O—C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—}$ del anhídrido, tiende a estar cerca del doble enlace en formación en el medio diénico (regla endo) ya que el estado de transición se estabiliza a través de interacciones orbitales secundarias.

2.3 Desarrollo sintético



ESQUEMA 2. Esquema sintético

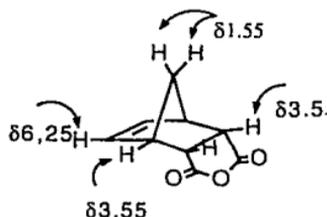
CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSION

1) Preparación del anhídrido endo-5,6-norbornén dicarboxílico.

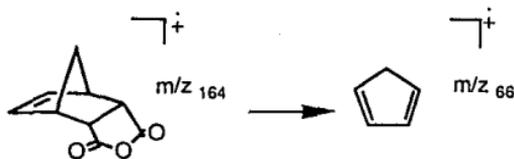
La reacción se efectuó en éter etílico, disolviendo previamente el anhídrido maleico y agregando gota a gota el ciclopentadieno, previamente disuelto en éter. El producto se separa rápidamente del seno de la reacción y el éter comienza a reflujar, veinte minutos después, el producto se filtró y se caracterizó.

La estructura se asignó en base a datos espectroscópicos de infrarojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas.

ASIGNACIONES DE $^1\text{HRMN}$

La asignación se simplifica ya que la molécula presenta un plano de simetría.

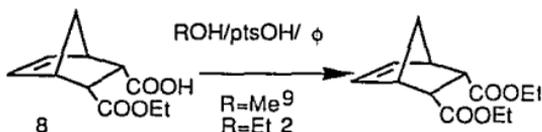
En la espectrometría de masas, el ion molecular aparece en m/z 164 y el ion progenitor aparece en m/z 66, generado por una fragmentación retro-Diels-Alder.



Las otras fragmentaciones importantes provienen de la pérdida de CO_2 y CO .

2) Solvólisis del anhídrido endo-5,6-norbornén dicarboxílico.

La solvólisis se efectuó empleando tanto metanol como etanol con catálisis de ácido clorhídrico. El producto crudo de la reacción mostró dos sustancias que se separan con facilidad por cromatografía en columna, pues muestran una marcada diferencia en polaridades. Los productos caracterizados resultaron ser el endo-5-carbetoxi-6-endo-carboxi-norborneno, 8, y el endo-5-6-dicarbetoxi norborneno (deseado).

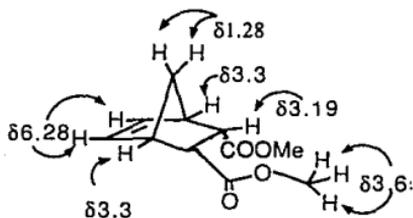


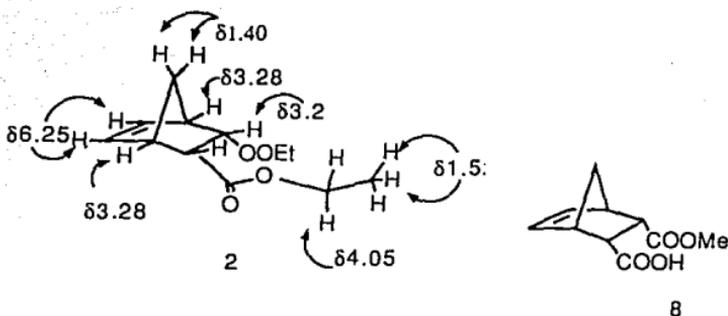
REACCION 1

así como sus análogos metoxilados.

Para mejorar el rendimiento de este proceso (reacción 1), una vez efectuada la solvólisis, se adiciona benceno y ácido p-toluén sulfónico (en cantidades catalíticas) y se efectúa una destilación azeotrópica.

La estructura se asignó en base a datos espectroscópicos de IR, RMN y espectrometría de masas.



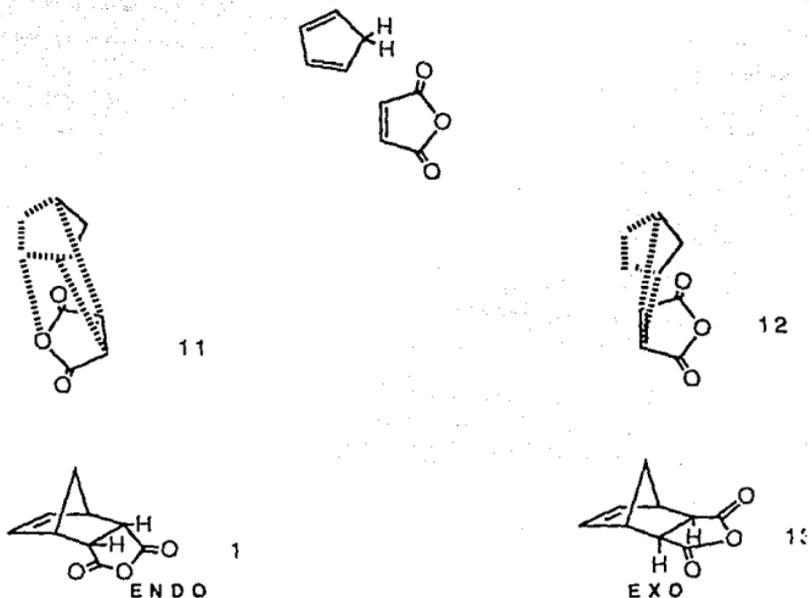


En el espectro de $^1\text{HRMN}$ se tiene el producto crudo de esta reacción, en el que se puede determinar una proporción de 1 a 1 aproximadamente, de los compuestos 2 y 9.

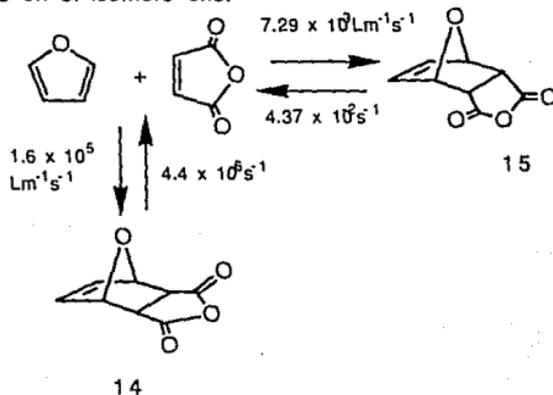
La estereoquímica endo se asignó en base a los datos de RMN disponibles, así, si se analiza el ángulo diedro de los protones alfa al carbonilo y los protones en la cabeza de puente, se tiene que el isómero endo, muestra un ángulo de 39° , por lo que la constante de acoplamiento es aproximadamente de 3 a 4 Hz.



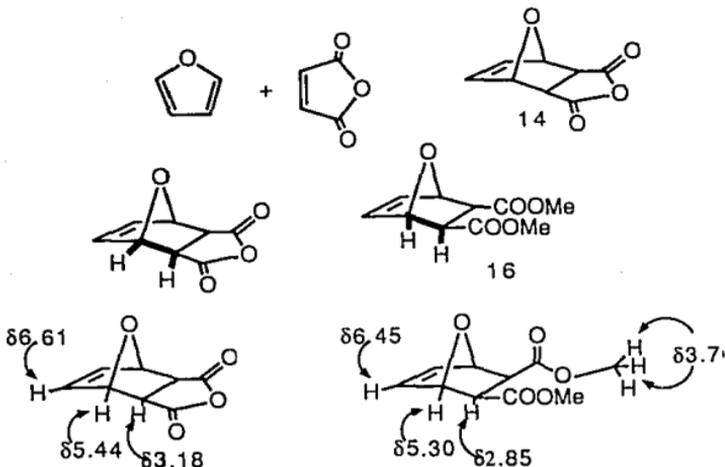
Para comprobar esta asignación, se intentó preparar el isómero di-exo, pero debido a la estabilización que en el estado de transición muestra el isómero endo, solo se aísla este intermediario. Esta estabilización se debe a una interacción secundaria de orbitales moleculares, generando el producto estéricamente más impedido.



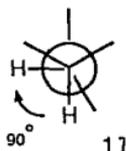
Con este fin, se preparó el aducto de la reacción entre el furano y el anhídrido maleico, que se ha considerado una excepción a la regla endo. Ahora se sabe que el producto cinético se transforma rápidamente en el isómero exo.



Con este antecedente, se preparó el aducto del anhídrido maleico y el furano y se solvizó el anhídrido formado:



El ángulo diedro entre el protón alfa al carbonilo y la cabeza de puente es de 90° , por lo que no hay acoplamiento entre estos, y la señal de los protones alfa-carboxilo generan un singulete. ($J=0$)



3) Síntesis del diendo-5-6-hidroxiometil-norborneno.

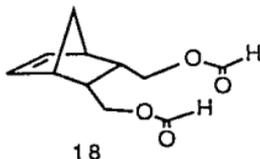
La reducción se llevó a cabo empleando hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y tetrahidrofurano (THF, recién destilado de sodio/acetofenona) a reflujo.

Concluida la reacción, de acuerdo con las técnicas establecidas, se procede a eliminar el hidruro en exceso añadiendo formiato de etilo (que generará, al trabajar la reacción, etanol y metanol como subproductos).

El crudo de la reacción mostró cuatro productos al analizarse cromatográficamente (HPLC), en la que predominan dos productos principales. La marcada diferencia en el tiempo de retención entre el primer producto y los dos mas importantes, (que suman el 91.2%), permiten prever la fácil separación de este producto.

Los productos se cromatografiaron, aislándose en forma pura, lo que permitió llevar a cabo su caracterización.

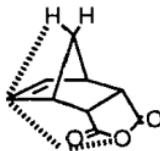
El compuesto menos polar, resultó ser el diformiato del diol deseado



el producto de polaridad intermedia, es el monoformiato correspondiente, y finalmente, el producto mas polar es el diol. La molécula de polaridad intermedia, tiene un potencial sintético importante ya que permite diferenciar los dos hidroxilos idénticos.

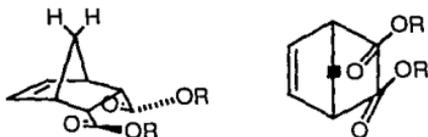
Es interesante el análisis de los espectros de $^1\text{HRMN}$ del anhídrido 1, el diéster 2 y el diol 3.

Como ya se indicó, la formación del producto cinético endo se ve favorecido por interacciones orbitales secundarias. Esta interacción se puede apreciar en la modificación del ambiente electrónico de uno de los protones del puente metilénico, lo que genera un sistema AB en la señal de estos.



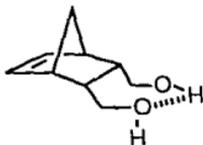
El mismo protón sufre una alteración similar en los diésteres etílico y metílico

Empleando el programa de mecánica molecular (43) (MM2), con los parámetros optimizados se encontró que la conformación mas estable es aquella en que uno de los carbonilos se encuentra endo.

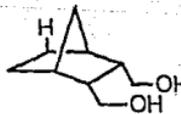
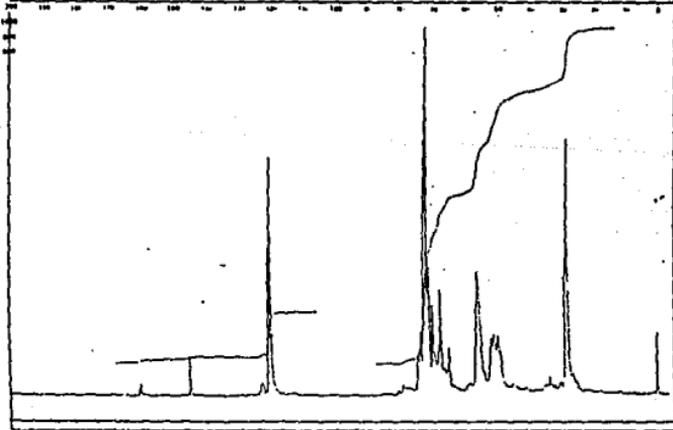
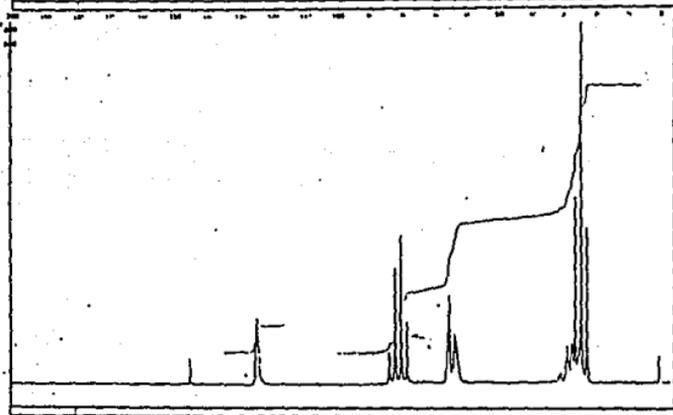
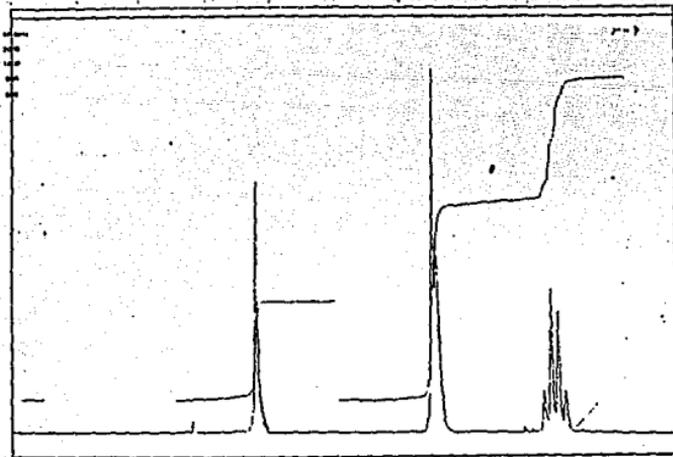


Lo que produce una interacción de los electrones n del carbonilo $C=O$ y π^* $C=C$ y por lo tanto los protones en cabeza de puente aparecen como un sistema AB.

En el diol, esta situación desaparece pues al no existir impedimento estérico y ante la posibilidad de formar un puente de hidrógeno intramolecular, la conformación preferida es exo:

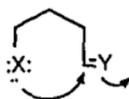


y la señal de los protones en la cabeza de puente desaparece.



4) Construcción del fragmento de tetrahidrofurano.

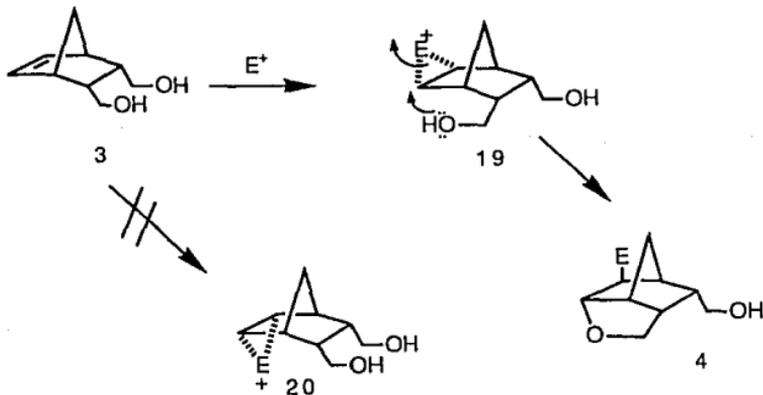
El siguiente problema a resolver es la construcción del anillo de tetrahidrofurano. El proceso de cierre debe seguir la ruta 5-exo-trig que está favorecida de acuerdo a las reglas propuestas por Baldwin (29);



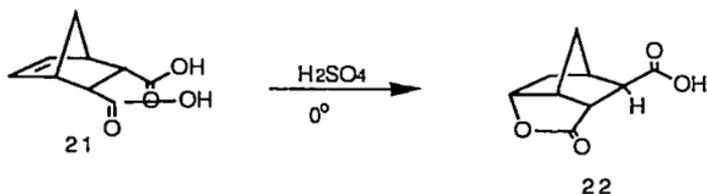
5-Exo-Trig

en donde X es el átomo de oxígeno y Y es uno de los átomos de carbono de la olefina.

Desde el punto de vista sintético, este cierre se puede efectuar empleando procesos de tipo electrofílico, de forma tal, que el intermediario de la reacción sea atrapado por el nucleófilo presente en la misma molécula.(30)

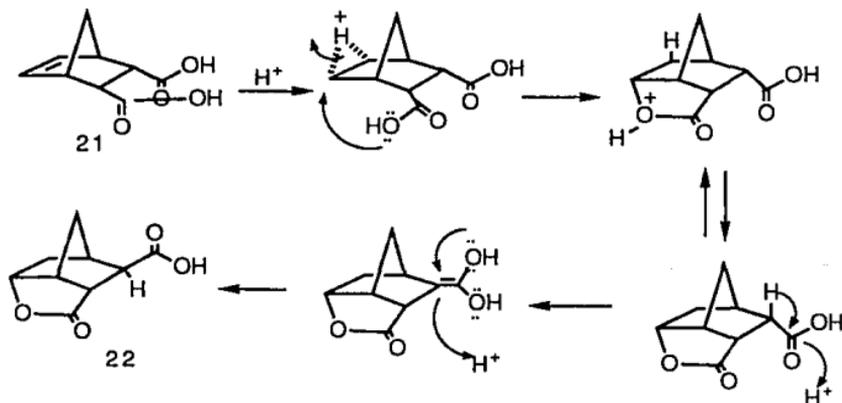


De acuerdo con el plan de síntesis propuesto, el electrófilo más apropiado es el protón, así, empleando el ácido-endo-endo-norbornén-dicarboxílico se efectuaron reacciones tendientes a conocer el manejo de estas transformaciones antes de efectuar reacciones con el diol de interés:



Al disolver el diácido carboxílico 21, en ácido sulfúrico a cero grados centígrados, se obtiene la lactona del 22.

En base a los estudios de RMN fue posible establecer la relación trans del grupo lactónico y la función del ácido carboxílico; esta isomerización puede explicarse en función a la formación de un enol, que posteriormente se tautomeriza.



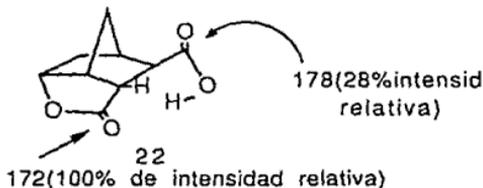
Es bien sabido el hecho de que, cuando en un anillo de cinco miembros, dos sustituyentes cis son vicinales, y uno de estos sustituyentes puede isomerizarse, el proceso ocurre con facilidad.

Así, el protón base del grupo carboxi aparece en $^1\text{HRMN}$ como un ddd, con $J = 9.5$ Hz (acoplamiento con el protón base del grupo lactónico), $J = 2.6$ Hz (uno de los protones de la cabeza de puente al carboxi), y $J = 1.2$ Hz, (difícil de asignar, pero atribuible a un acoplamiento en W con uno de los protones de la cabeza de puente). Esta señal aparece centrada en 3.00 ppm.

El acoplamiento de los protones del puente metilénico es de 2 Hz aproximadamente, magnitud esperada para un sistema no perturbado por interacciones orbitales secundarias.

El tiempo de relajación de los núcleos de ^{13}C se modifica notablemente por interacciones dipolares que puede sufrir el núcleo en cuestión. Estas son producidas por los momentos magnéticos de los núcleos de ^{13}C con momentos magnéticos de protones. En el caso de la lactona que nos ocupa, la interacción del carbonilo de esta con el grupo carboxi, incrementa su tiempo de relajación y su señal aparece de mayor tamaño.

Se puede concluir que en solución, la conformación de esta molécula es tal, que los dos grupos en cuestión se mantienen próximos



que concuerda con el incremento esperado por el efecto nuclear de Overhauser (NOE) de cerca de un 300%. En el espectro de ^{13}C se puede observar que no todas las señales de carbonos saturados incrementan su proporción en la misma magnitud. Esto se debe a que operan otros mecanismos de relajación distintos a la relajación C-H dipolar.

Una segunda causa para un comportamiento no cuantitativo es la diferencia de los tiempos de relajación por el proceso spin-lattice, produciendo la saturación de los carbonos de tiempos de relajamiento largo.

U.N.A.M. Instituto de Químico

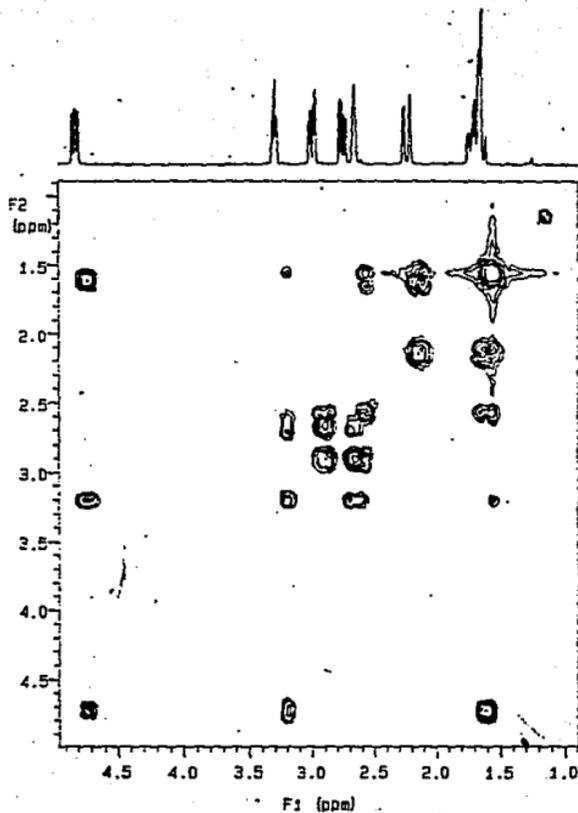
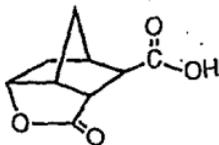
PULSE SEQUENCE: zgpg30 F2-14-cosy

OBSERVE: H1

FREQUENCY: 299.848 MHz

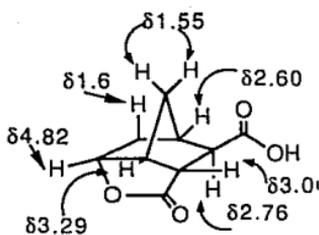
SPECTRAL WIDTH: 2500.0 Hz

2D SPECTRAL WIDTH: 2500.0 Hz

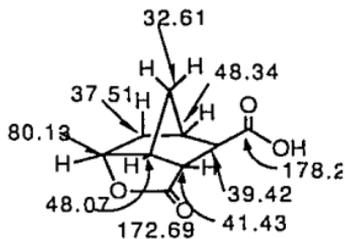


Espectro bidimensional de la 5-exo carboxi, 8-oxo triciclo [2.1.2.2.2.6] non 9ona

El estudio de H-COSY, permitió efectuar las asignaciones del resto de los protones de esta molécula.

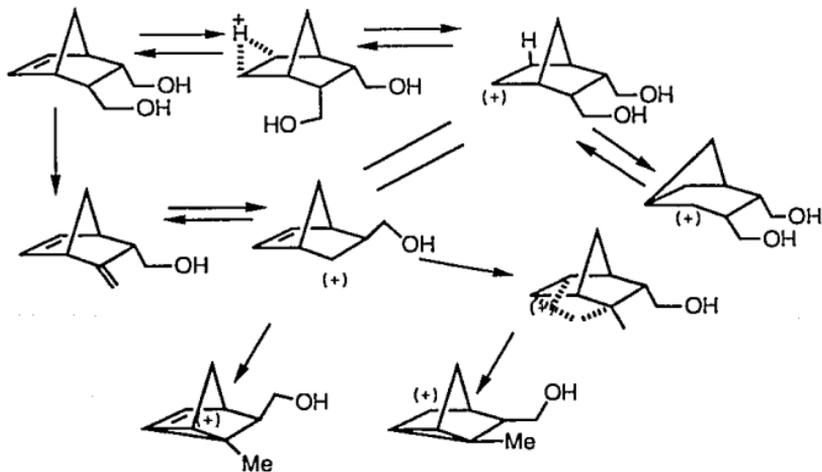


ASIGNACION DE LAS SEÑALES
DE ^1H DE 22



ASIGNACION DE LAS SEÑALES
DE ^{13}C DE 22

Lamentablemente, cuando el diol se sometió a estas condiciones de reacción, se generaron varios productos muy difíciles de separar por cromatografía. Así, se concluyó el hecho de que el ataque del grupo OH al carbonio incipiente, no es tan rápido como lo es, posiblemente, la deshidratación o la transposición, ya que se trata de un carbonio no clásico.



Una alternativa a este método puede ser el empleo de condiciones ácidas menos drásticas; así se intentó el uso de ácido

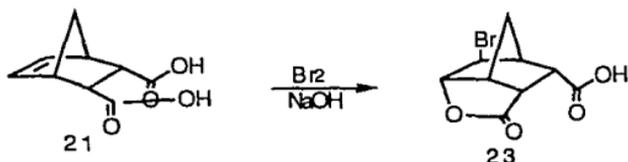
p-toluensulfónico en benceno, en tetrahidrofurano y ácido clorhídrico en tetrahidrofurano a reflujo, sin embargo, en todos los casos se recuperó el material de partida.

Entonces, se decidió el cambio por otros electrófilos que requieren de su posterior eliminación, así pues, inicialmente se preparó por halolactonización el producto 23. (31)

Esta reacción es estereoespecíficamente anti cuando se practica en condiciones básicas.

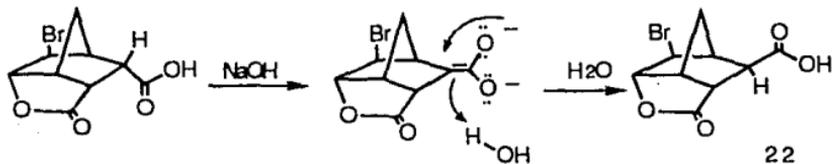
La adición anti, esta cinéticamente controlada e involucra un ataque irreversible al ion halonio intermediario por el carboxilato (32).

Así, a una solución acuosa, aproximadamente 0.1 M de hidróxido de sodio, se adiciona el diácido carboxílico y, posteriormente, se deja gotear bromo.



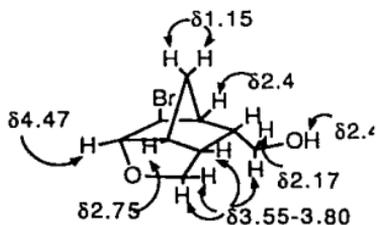
Al acidificar, hasta neutralización, se obtiene un precipitado que corresponde a la bromo lactona deseada.

Se observa también la isomerización de la función carboxi: RMN δ 4.8 para el protón en la base de este grupo.

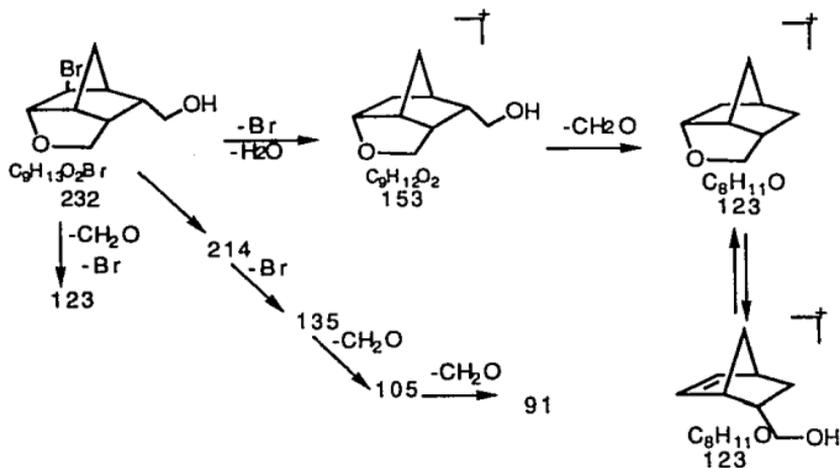


Una vez fijadas estas condiciones, se efectuó la reacción empleando el diol 3.

Cuando se emplea bromo como fuente del electrófilo, se aísla el producto bromado, cuya estructura concuerda con la siguiente:

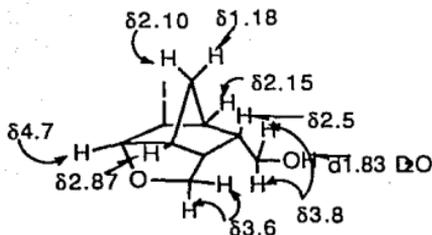


Según el espectro de masas, se propone el siguiente patrón de fragmentación:

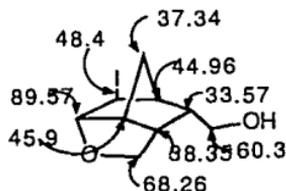


Este, se encuentra acompañado de otro producto, cuya estructura no ha sido posible establecer.

Cuando se emplea yodo en acetonitrilo, la reacción es más específica, aislándose solo el derivado yodado deseado.

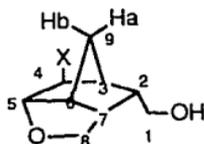


ASIGNACIONES DE LAS SEÑALES
DE ^1H



ASIGNACIONES DE LAS SEÑALES
DE ^{13}C

Resulta muy interesante el analizar el desplazamiento químico observado en el espectro de $^1\text{HRMN}$ para los derivados halogenados anteriores

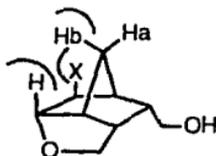


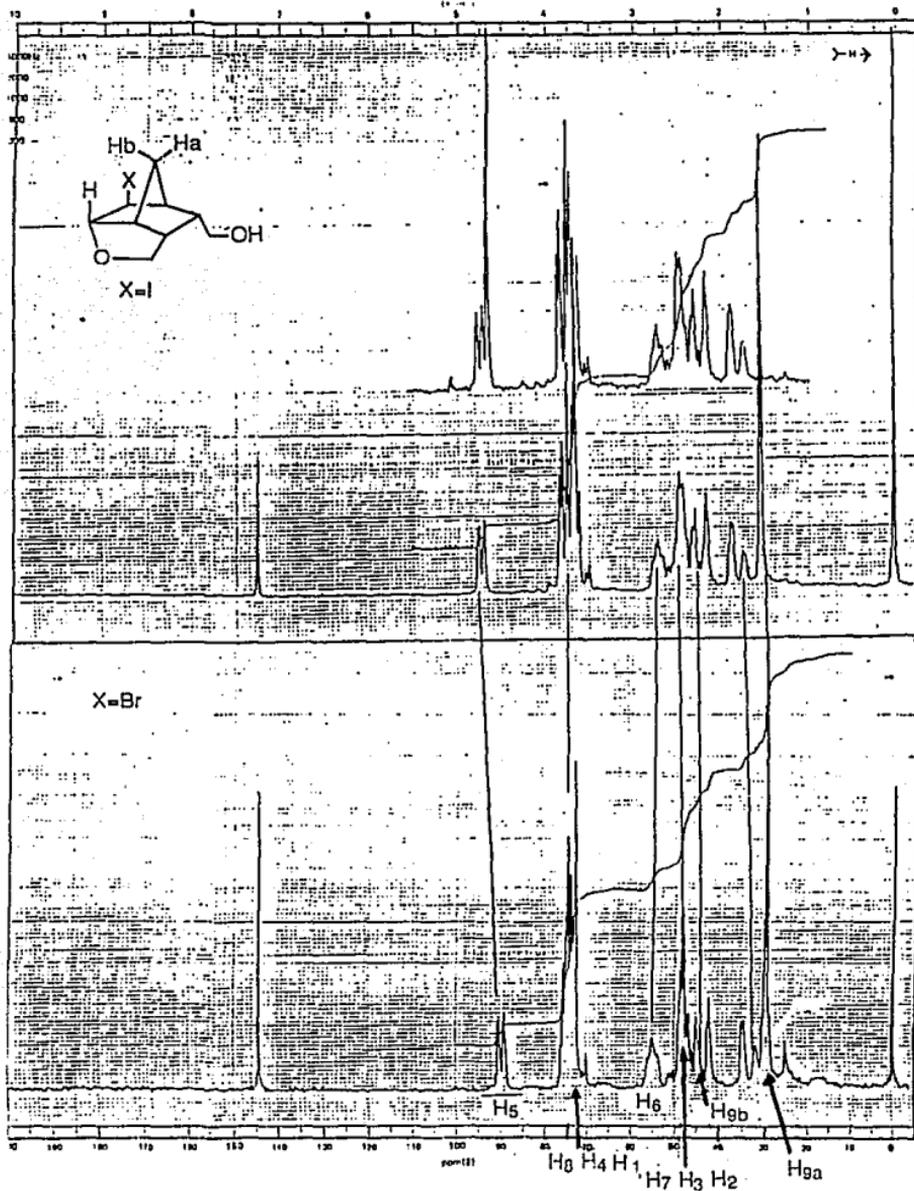
	X=Br	X=I	
	δ^*	δ	$\Delta\delta$
H ₁ **	3.70 m	3.75 m	0.05
H ₂	2.35 m	2.45 m	0.10
H ₃	2.35 m	2.45 m	0.10
H ₄	3.70 m	3.75 m	0.05
H ₅	4.50 d, J=6 Hz	4.70 d, J=6 Hz	0.20
H ₆	2.75 m	2.75 m	0.00
H ₇	2.35 m	2.45 m	0.10
H ₈	3.70 m	3.75 m	0.05
H _{9a}	1.65 d, J=12Hz	1.75 d, J=12Hz	0.1
H _{9b}	2.15 d, J=12Hz	2.40 d, J=12Hz	0.25

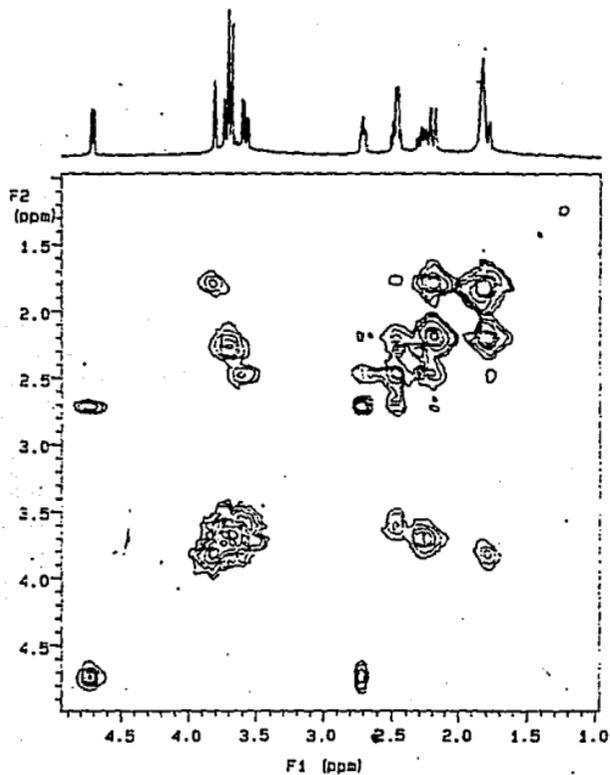
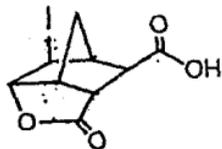
* δ en ppm relativas a TMS/80MHz

** Numeración de acuerdo a la estructura mostrada

El desplazamiento químico está íntimamente ligado a efectos estéricos y electrónicos. Se sabe que los elementos más electronegativos desplazan a los protones hacia campo bajo. Sin embargo, en este caso se observa el resultado opuesto. Es especialmente significativo el del protón H_{9b} , que debe estar muy afectado por el encumbramiento estérico del yodo (átomo más voluminoso), y que lo desplaza 0.25 ppm y el $\Delta\delta$ del protón H_5 , *syn* al halógeno, y que es desplazado 0.2 ppm.







Espectro bidimensional del 3-exo yodo-5-endo hidroximetil 8-oxo triciclo [2.1.2.2.2,6] nonano

5. Reducción del derivado yodado.

La reducción de derivados halogenados puede efectuarse empleando hidrógeno, y como catalizador, paladio adsorto en carbón. (33)

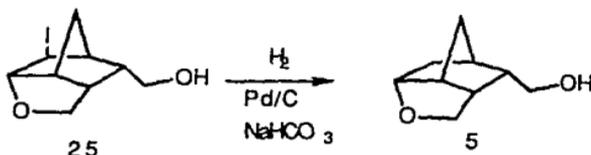
Las condiciones de reacción para llevar a cabo esta, son muy suaves.

El orden de reactividad para los derivados halogenados es el siguiente:



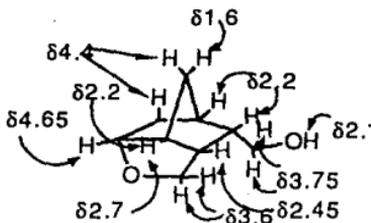
y la presencia de bases facilita el curso de la reacción. (34)

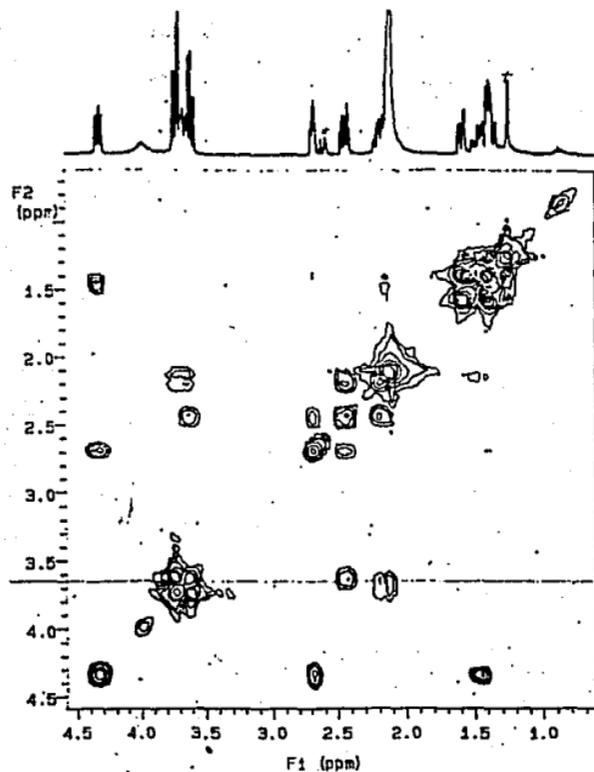
La reacción transcurre limpiamente, aun cuando requiere de tiempos relativamente prolongados de reacción (24 horas).



La opción para efectuar la reducción mostrada con hidruro de tributil estaño (Bu_3SnH) opera satisfactoriamente, pero el costo de este reactivo es muy elevado. (35)

La estructura de este producto se asignó por $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$, IR y masas.





Espectro bidimensional del 5-endo hidroximetil 8-oxo triciclo [2.1.2.2.2.6] nonano

6. Oxidación del alcohol obtenido

Los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos, siendo estos a su vez, más fácilmente oxidables que los secundarios, por lo que este proceso, normalmente, continúa hasta que se forma el ácido carboxílico.

Si el aldehído intermediario tiene un bajo punto de ebullición, puede ser destilado de la reacción, antes de que la oxidación continúe. Sin embargo, se obtienen bajos rendimientos.

Existe un reactivo que oxida alcoholes primarios a aldehídos, sin permitir que la reacción continúe hasta la formación del ácido carboxílico correspondiente. Este es un complejo formado por piridina y óxido de cromo, que permite hacer la oxidación más selectiva. (36)

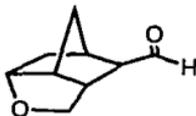
Al parecer, utilizando dicromato de piridinio, la reacción ocurre limpiamente obteniéndose buenos rendimientos. (37)

Para esto, se coloca el alcohol 5, y se adiciona el dicromato de piridinio, manteniendo esta solución en cloruro de metileno. Se permite que transcurra suficiente tiempo para que la reacción se lleve a cabo (48 horas).

Transcurrido este tiempo, se extrae el producto con agua y se acidifica el medio con un ácido diluido, pues existen residuos de piridina en la fase donde se encuentra el compuesto deseado y de esta manera, se formará el clorhidrato de piridinio, que podrá separarse fácilmente en la fase acuosa o por filtración.

Para eliminar el color debido a una contaminación por sales de cromo, se adiciona al producto carbón activado, de manera que al filtrar esta mezcla, se obtenga únicamente el compuesto deseado, sin contaminantes provenientes del agente oxidante.

El producto se caracterizó y se le asignó la siguiente estructura:



El rendimiento de esta transformación es de 17.41 %, que probablemente podría ser mejorado si se buscan condiciones de oxidación más apropiadas, pues este paso no fue optimizado.

CAPITULO 4

CONCLUSIONES

Se logró la síntesis del aldehído 7 a partir del ciclopentadieno, a través de un proceso sintético lineal de seis pasos y con un rendimiento del 7.9%. Los pasos en los que el rendimiento disminuye son susceptibles de mejorarse explorando métodos alternativos de preparación. El producto, así como todos los intermediarios, fueron caracterizados por métodos espectroscópicos.

Los compuestos preparados durante la elaboración de este trabajo fueron:

COMPUESTO	NOMBRE	REF
	Anhídrido endo 5,6-norbornén dicarboxílico	38
	Ester dimetílico del ácido 5-norborneno-2,3-dicarboxílico	39
	Ester dietílico del ácido 5-norborneno-2,3-dicarboxílico	*
	Endo 5,6 dicarboxetoxi-norborneno	40
	Acido endo-endo 5norborneno -2,3dicarboxílico	41



Anhídrido 7-oxabicyclo-2.2.1-
hept-5ene-2,3-dicarboxílico 42



Diendo 43
5-6-hidroximetil norborneno



5-exo carboxi, 8-oxo tricyclo 44
[2.1.2.2.2.6] nonano



3-exo bromo, 5-endo 45
hidroximetil, 8-oxo tricyclo
[2.1.2.2.2.6] nonano



3-exo yodo, 5-endo 46
hidroximetil, 8-oxo tricyclo
[2.1.2.2.2.6] nonano



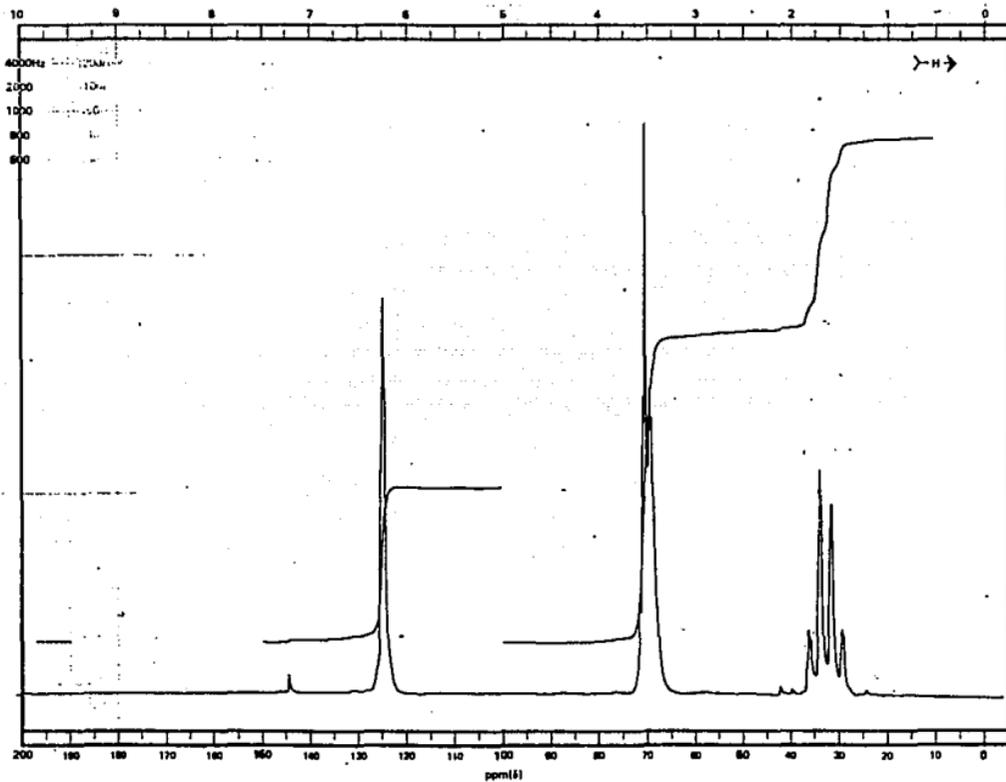
5-endo hidroximetil, 8-oxo 47
tricyclo [2.1.2.2.2.6] nonano



8-oxo tricyclo [2.1.2.2.2.6] 48
nonano-5al

* Compuestos no reportados

CAPITULO 5**ESPECTROS**



OPERATOR BO DATE 191088

SAMPLE GARCIA

TUBE OD: 5mm 8mm 10mm



NUCLEI: ¹H ¹³C ¹⁹F ³¹P

LOCK INTERNAL EXTERNAL

LOCK SIGNAL CD21

SPIN RATE _____ rpm TEMP _____ °C

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz

NO. OF TRANSIENTS (NT) _____

ACQUISITION TIME (AT) _____ sec

PULSE WIDTH (PW) _____ μ sec

PULSE DELAY (PD) _____ sec

DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____

HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____

RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____

DECOUPLER OFFSET (DO) _____

NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz

ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY

SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec

WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz

END OF PLOT (EP) _____ Hz

WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz

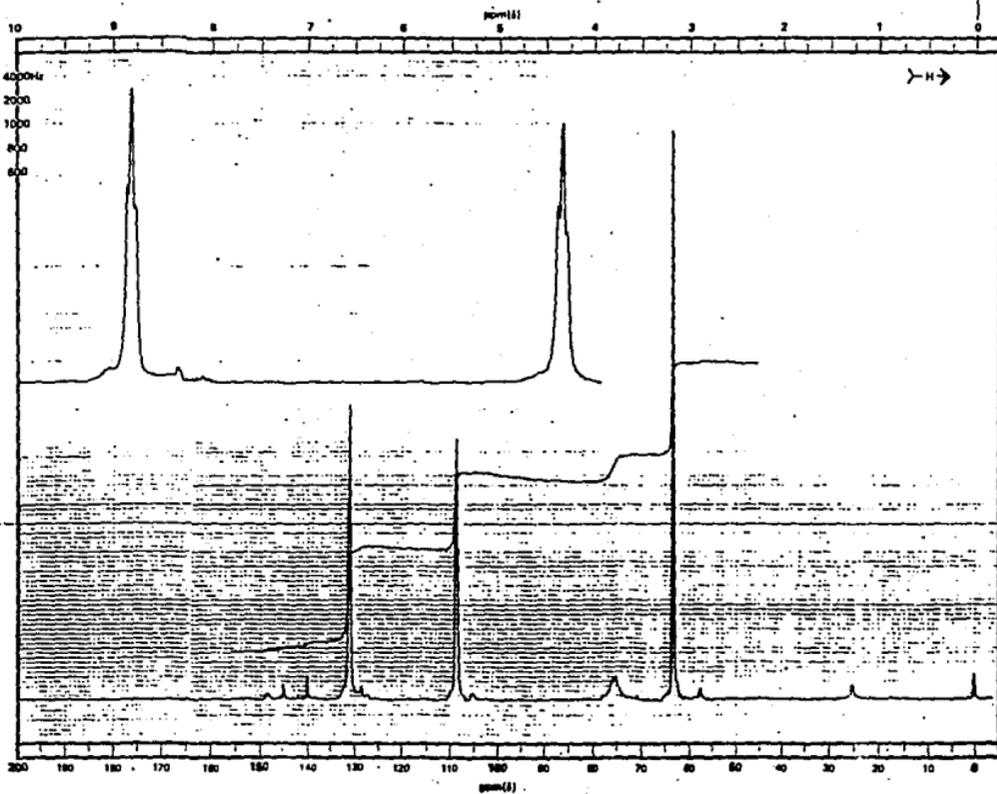
END OF CHART (EC) _____ Hz

VERTICAL SCALE (VS) _____

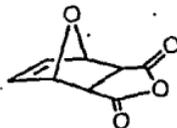
REFERENCE LINE (RL) CH21

W BRUKER BLAUB CO., INC.
125 PARK BLVD. CHICAGO, ILL. 60606 U.S.A.

Printed in U.S.A. CHART NO. WCV-30



CFT-20
 SPECTRUM NO. 1243
 OPERATOR ... DATE 11 07
 SAMPLE 0.2005 g
 TUBE OD: 3mm 5mm 10mm C



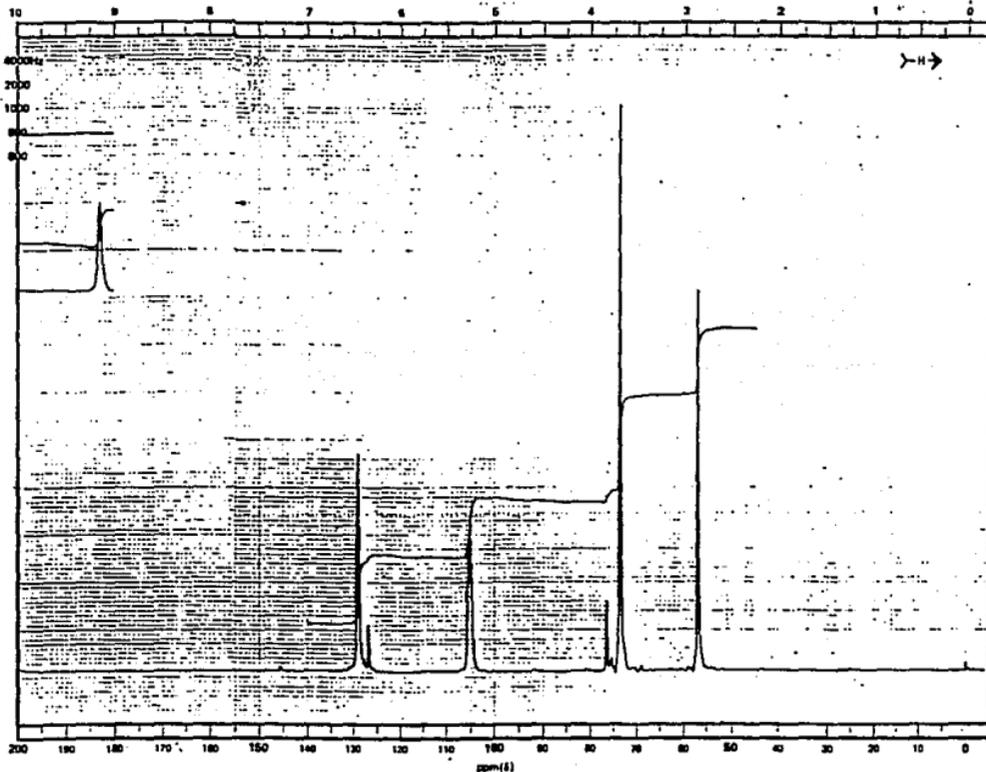
NUCLEI: ¹³C ¹⁵N ³¹P ¹⁹F ¹H
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL: ...
 SPIN RATE: ... rpm TEMP: ... °C

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) 12320 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) 128
 ACQUISITION TIME (AT) 1.77 sec
 PULSE WIDTH (PW) ... μsec
 PULSE DELAY (PD) ... sec
 DATA POINTS (DP) ...

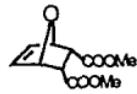
TRANSMITTER OFFSET (TO) ...
 HIGH FIELD ... LOW FIELD ...
 RECEIVER GAIN (RG) ...

DECOUPLER MODE (DM) ...
 DECOUPLER OFFSET (DO) ...
 NOISE BANDWIDTH (NB) ... MHz
 ACQUISITION MODE (AM) ...

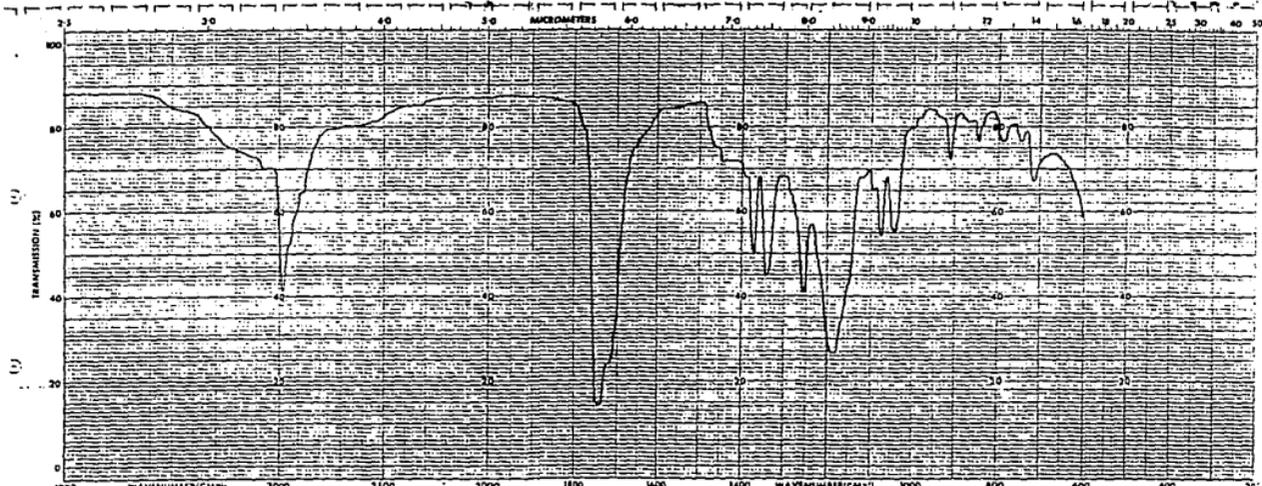
DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) ... sec
 WIDTH OF PLOT (WP) ... Hz
 END OF PLOT (EP) ... Hz
 WIDTH OF CHART (WC) 810/20 Hz
 END OF CHART (EC) ... Hz
 VERTICAL SCALE (VS) 133
 REFERENCE LINE (RL) ...



INSTRUMENT: J2 DATE: 7/4/67
 FILE: GASTA
 TUBE: OD: 5mm ID: 18mm



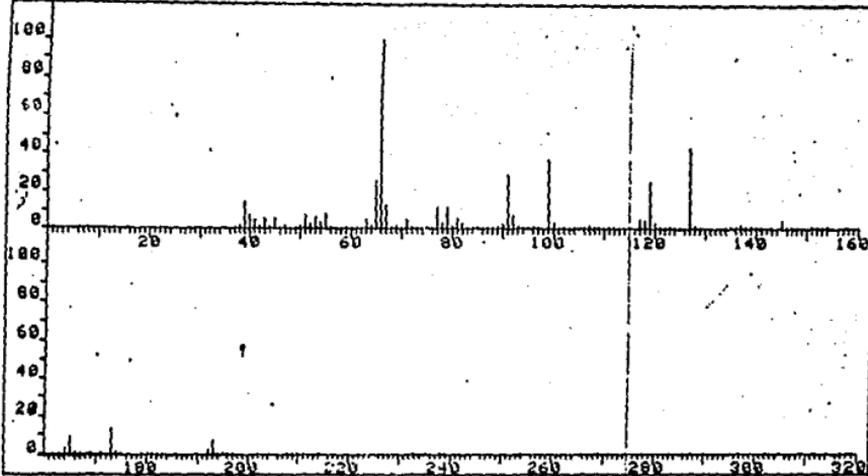
NUCLEI: ^1H ^{13}C ^{15}N ^{31}P ^{19}F
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL: 7271.2
 SPIN RATE: _____ rpm. TEMP: _____ $^{\circ}\text{C}$
 ACQUISITION: _____
 SPECTRAL WIDTH (SW): 2730 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT): 2
 ACQUISITION TIME (AT): 5 sec.
 PULSE WIDTH (PW): _____ μsec
 PULSE DELAY (PD): _____ sec.
 DATA POINTS (DP): _____
 TRANSMITTER OFFSET (TO): _____
 HIGH FIELD LOW FIELD
 RECEIVER GAIN (RG): 3
 DECOUPLER MODE (DM): _____
 DECOUPLER OFFSET (DO): _____
 NOISE BANDWIDTH (NB): _____ MHz
 ACQUISITION MODE (AM): _____
 DISPLAY: _____
 SENS. ENHANCEMENT (SE): _____ sec.
 WIDTH OF PLOT (WP): _____ Hz
 END OF PLOT (EP): _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC): 875 Hz
 END OF CHART (EC): 1775 Hz
 VERTICAL SCALE (VS): 175 Hz
 REFERENCE LINE (RL): T75



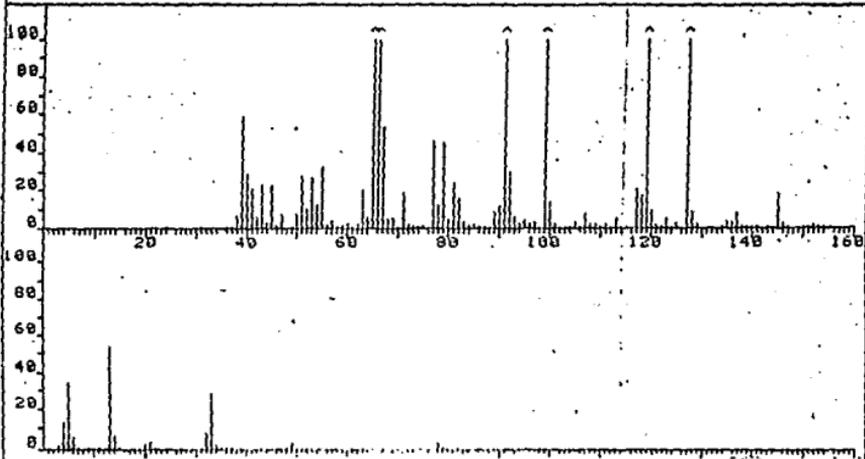
SAMPLE _____ ORIGIN - 117 T	REMARKS 	SOLVENT _____ CONCENTRATION 2.117 g/l PREP. DATE 8/11 ANALYST 2171	ABSISSA REV. SCAN _____ I WAVE LENG. _____ LOW LENG. _____ PRE DRY	DEVIATION _____ REFRACT. _____ REF. INDEX _____ REF. TEMP. _____ REF. HUM. _____ REF. PRESS. _____ REF. WAVELENGTH _____ REF. SAMPLE CHARGE _____	ORDINATE EXPANSION _____ RANGE TIME _____ REFERENCE _____ PRE SAMPLE CHARGE _____	PREPARED BY _____ CHECKED BY _____ OPERATOR T. COOET, DATE 8/11/54 REF No. 2171
--------------------------------	--	---	---	--	---	--

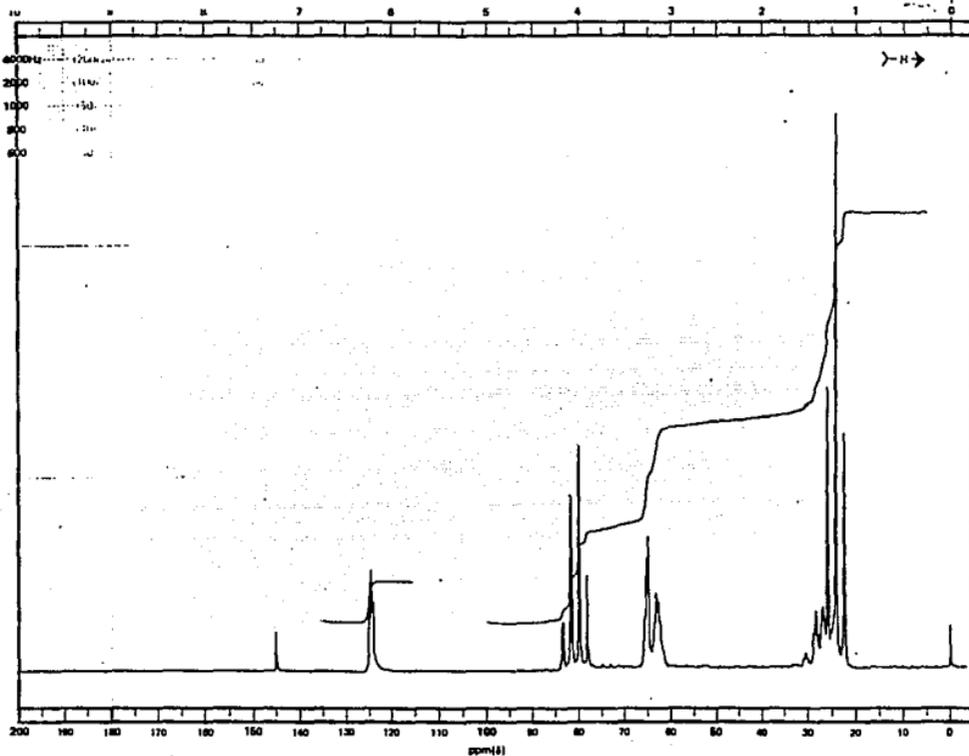
COOET
COOET

FRN 5091	SPECTRUM 9	RETENTION TIME
LARGST 41	66.2, 100.0	127.2, 43.0
LAST 41	209.3, .6	210.3, .1
		99.1, 37.3
		238.4, .9
		91.2, 29.4
		239.4, .2
		PAGE 1 Y = 1.00

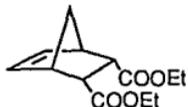


FRN 5091	SPECTRUM 9	RETENTION TIME
LARGST 41	66.2, 100.0	127.2, 43.0
LAST 41	209.3, .6	210.3, .1
		99.1, 37.3
		238.4, .9
		91.2, 29.4
		239.4, .2
		PAGE 1 Y = 4.00





OPERATOR JC DATE 5/2/89
 SAMPLE GARCIA
 TUBE CO: Shimadzu Bruker JNM-DM



NUCLEI ¹³C ¹⁵N ³¹P ¹⁹F ¹H
 LOCK INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL ORIG
 SPIN RATE _____ rpm. TEMP. _____ °C

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) 1000 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) 15
 ACQUISITION TIME (AT) 5 sec.
 PULSE WIDTH (PW) _____ μ sec.
 PULSE DELAY (PD) _____ sec.
 DATA POINTS (DP) _____

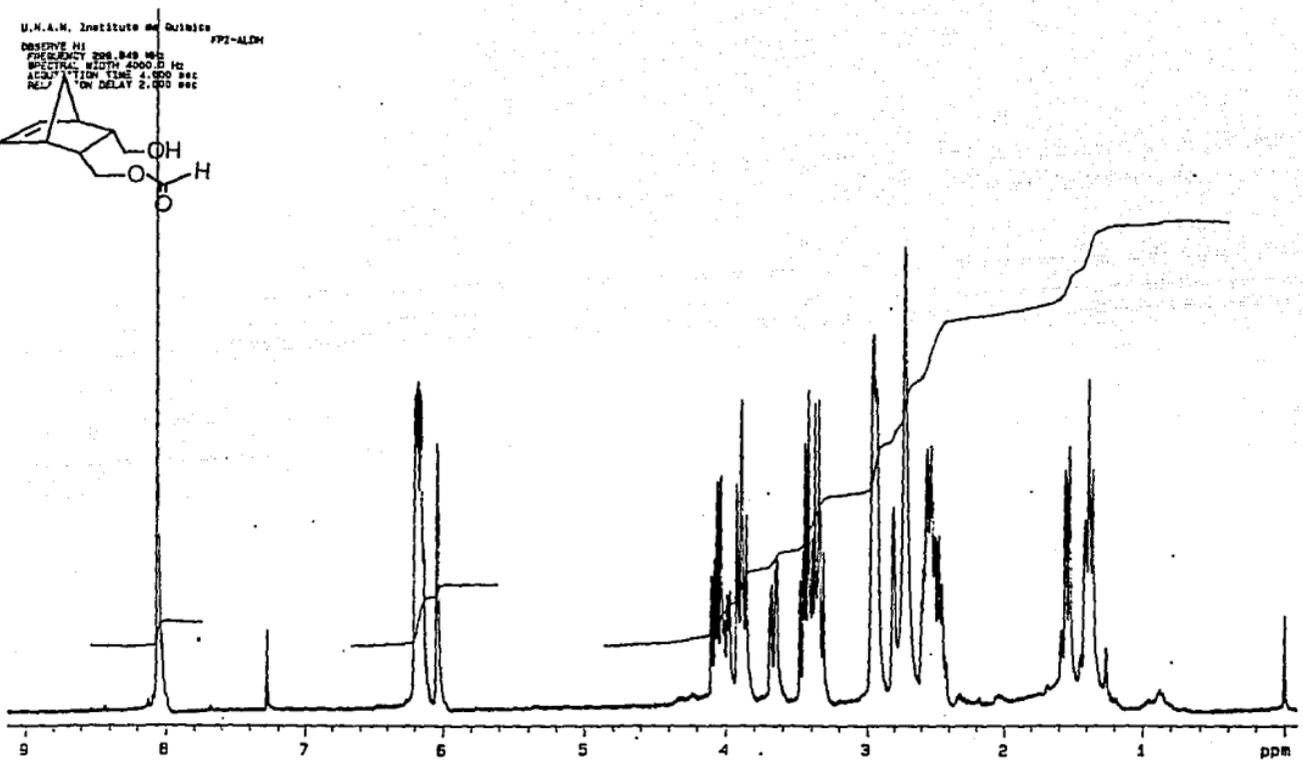
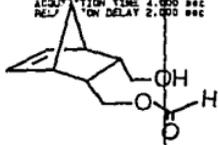
TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) 2

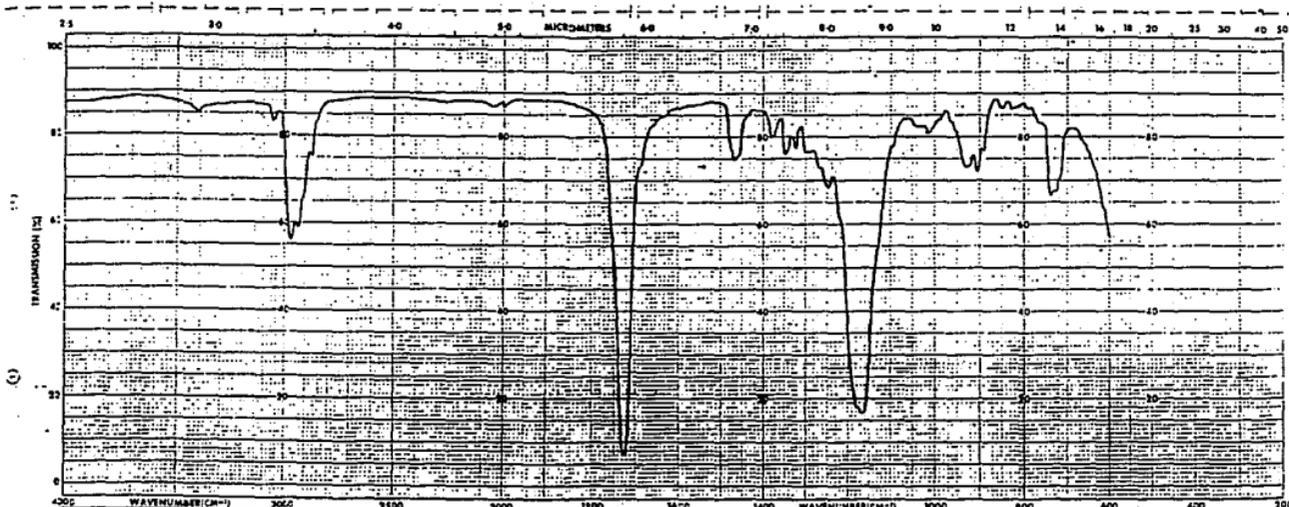
DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____

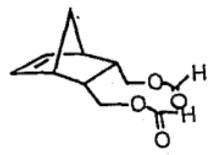
W WILMAD GLASS CO., INC.
 U.S. Patent 40 and Dist. Patent
 Made in U.S.A. CHART NO. WCV-30

U.N.A.N. Institute de Quimica
PP2-ALDM
OBSERVE HI
FREQUENCY 200.849 MHz
SPECTRAL WIDTH 4000.0 Hz
ACQUISITION TIME 4.000 sec
RELAXATION DELAY 2.000 sec

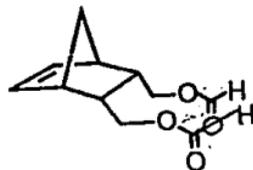
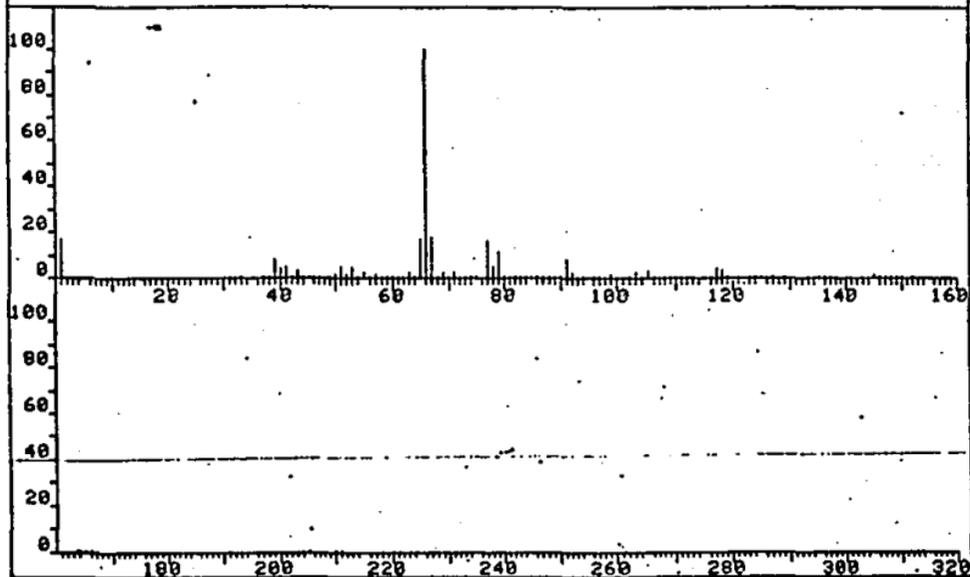


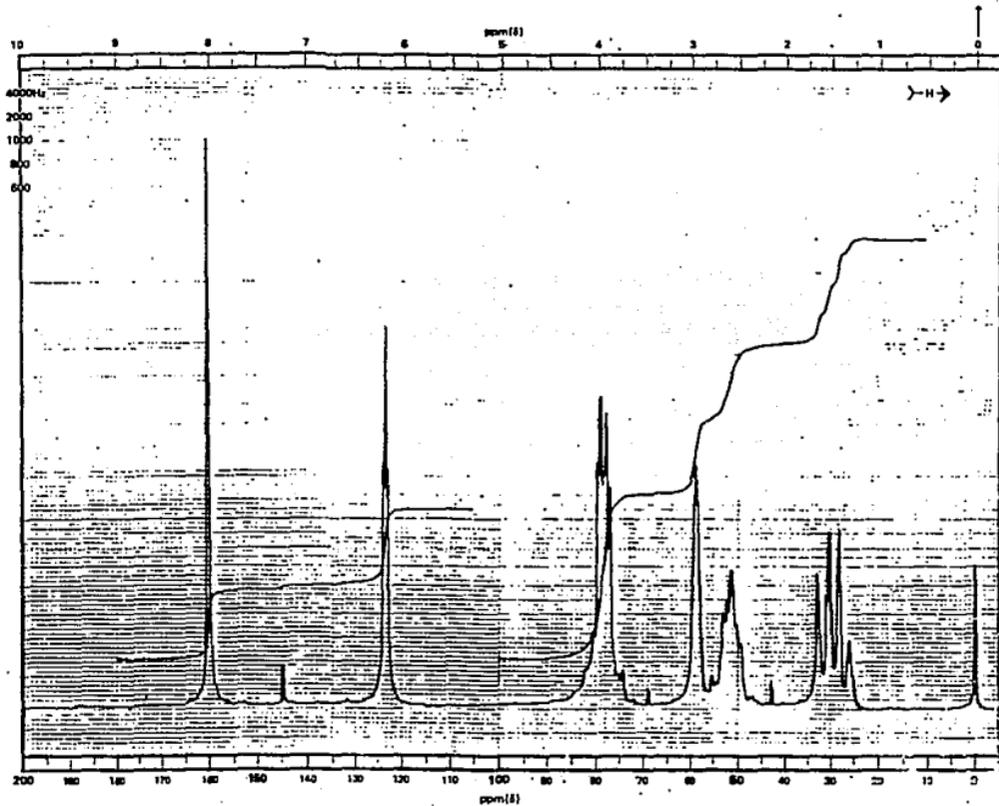


SAFETY	REMARKS	PREPARED BY	ANALYST	EXP. NO.	EXPANSION	SCAN RATE	II	ORDINATE	ST	PERFORMER
DATE	SAMPLE	ORIG. NO.	DATE	LOW	HIGH	RESOLUTION	1.0	1.0	1.0	DATE
										1977

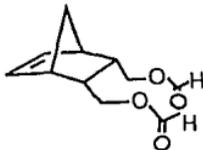


FRN	6304	SPECTRUM	6	RETENTION TIME	.5
LARGST 4:	66.0, 100.0	67.1, 18.1	65.2, 16.7	.8, 16.6	
LAST 4:	167.0, .0	205.0, .0	210.1, .2	211.1, .0	
					PAGE 1 Y = 1.00





CFT-20
 SPECTRUM NO. 30707
 OPERATOR RJ DATE 10 03
 SAMPLE 5477
 TUBE DO: Spin Scan 18mm 0



NUCLEI: ¹³C ¹⁹F ³¹P

LOCK: INTERNAL EXTERNAL

LOCK SIGNAL: _____

SPIN RATE: _____ rpm TEMP: _____ °C

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz

NO. OF TRANSITS (NT) _____

ACQUISITION TIME (AT) _____ sec

PULSE WIDTH (PW) _____ sec

PULSE DELAY (PD) _____ sec

DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____

HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____

RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____

DECOUPLER OFFSET (DO) _____

NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz

ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY

SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec

WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz

END OF PLOT (EP) _____ Hz

WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz

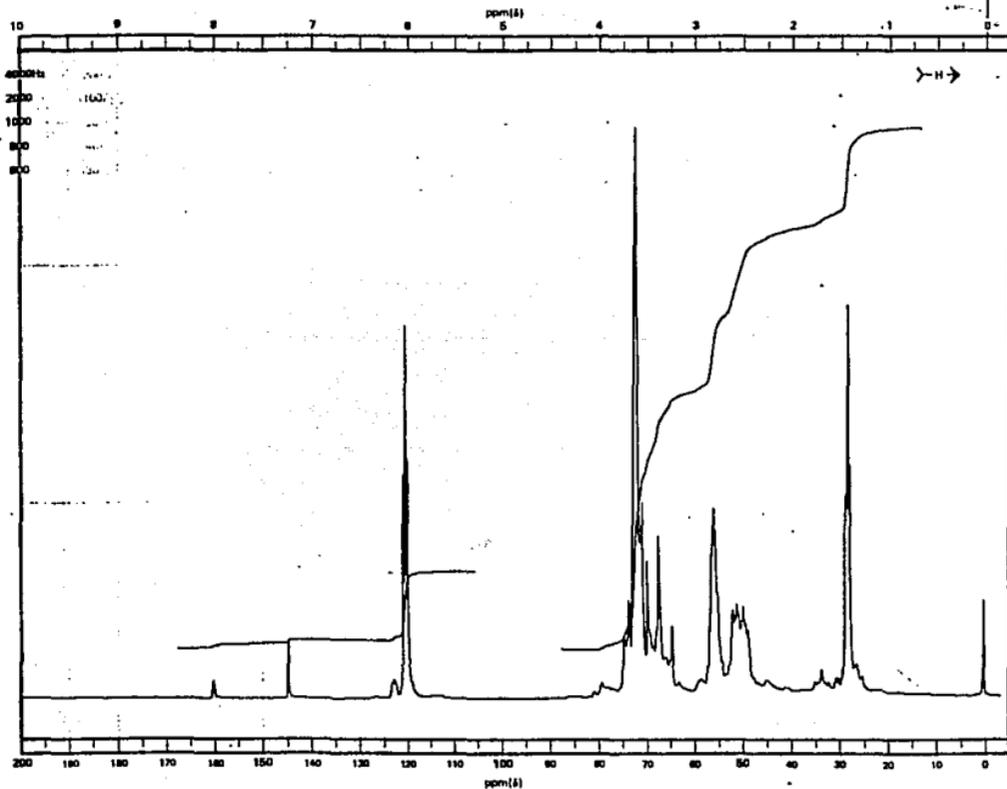
END OF CHART (EC) _____ Hz

VERTICAL SCALE (VS) _____

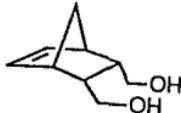
REFERENCE LINE (RL) _____

W WILMAD SLASS CO., INC.
 U.S. Patent 43 and Other Patents
 8, JEROME, N.J. 08010 U.S.A.

Printed in U.S.A. Model 10 CHART NO. WCV-20



LPT-100 SPECTRUM NO. 3049
 OPERATOR PG DATE 231089
 SAMPLE P. GARCIA
 TUBE OD: 5mm 8mm 10mm



NUCLEI: ¹H ¹³C ¹⁹F ³¹P
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL: DDO
 SPIN RATE: _____ rpm TEMP: _____ °C

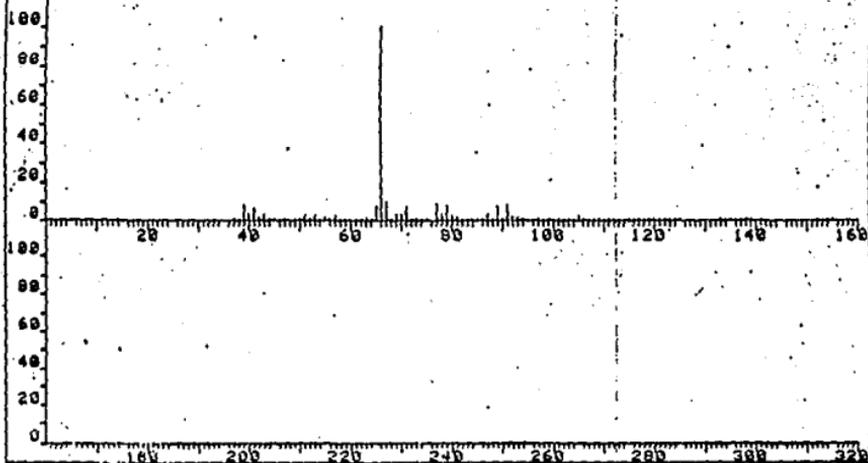
ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ SEC.
 PULSE WIDTH (PW) _____ μ SEC.
 PULSE DELAY (PD) _____ SEC.
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

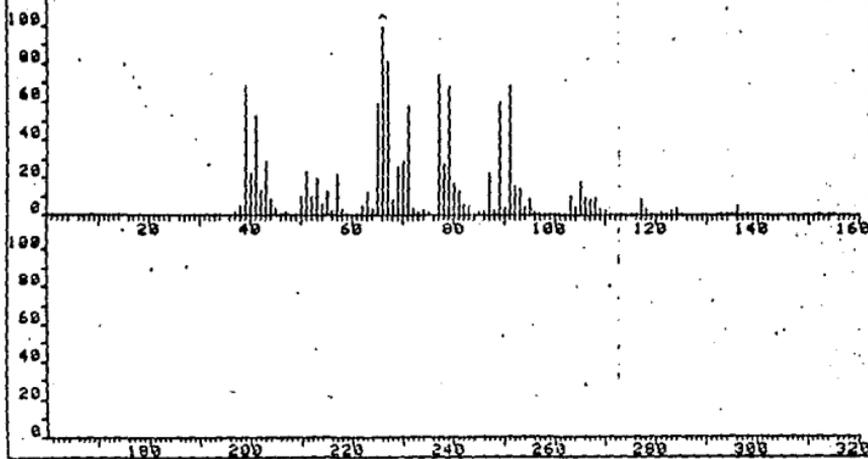
DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ SEC.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) TMS

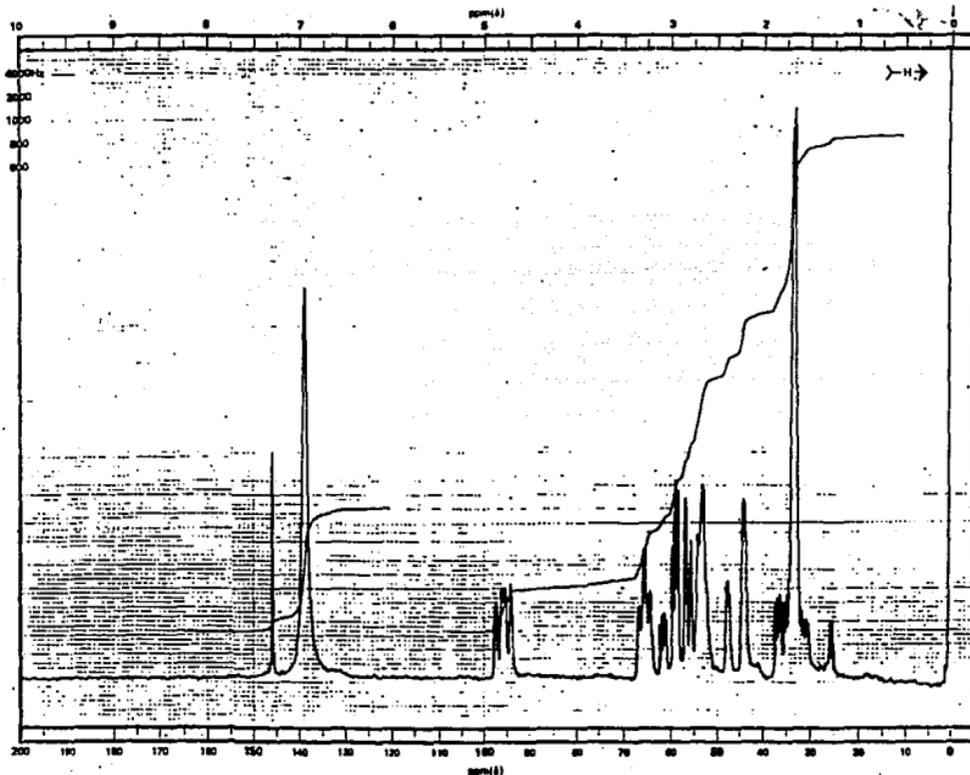
FRN	5112	SPECTRUM	36	RETENTION TIME	2.6
LARGST 4:	66.1, 100.0	67.1, 10.2	77.1, 9.3	39.1, 8.6	
LAST 4:	139.1, .1	152.1, .0	154.2, .0	155.2, .1	PAGE 1 Y = 1.00



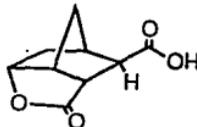
FRN	5112	SPECTRUM	36	RETENTION TIME	2.6
LARGST 4:	66.1, 100.0	67.1, 10.2	77.1, 9.3	39.1, 8.6	
LAST 4:	139.1, .1	152.1, .0	154.2, .0	155.2, .1	PAGE 1 Y = 8.00



CH
CH



SPECTRUM NO. 2010
 OPERATOR J.P. DATE SEP 71
 SAMPLE 14172
 TUBE NO: 5mm 10mm 15mm

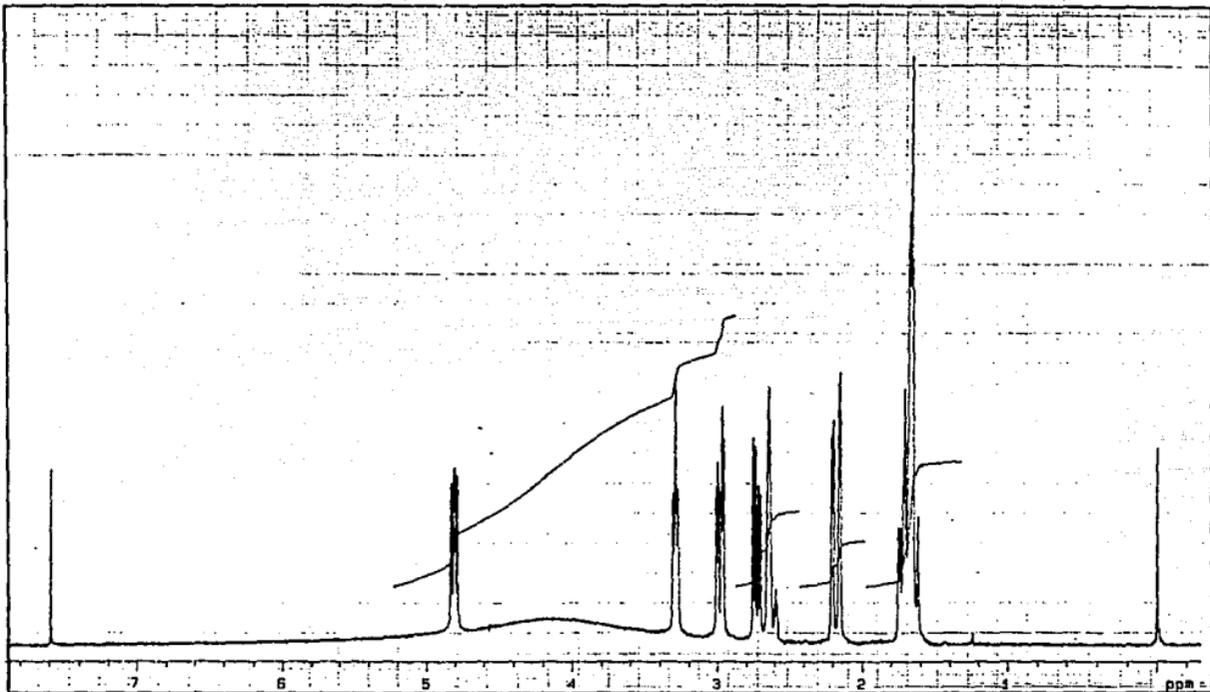


NUCLEI: ^1H ^{13}C ^{19}F ^{31}P
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL: CD ^1H ^{13}C
 SPIN RATE: _____ % TEMP: _____ $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) 1200 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec.
 PULSE WIDTH (PW) _____ μ sec.
 PULSE DELAY (PD) _____ sec.
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD LOW FIELD
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SIGNAL ENHANCEMENT (SE) _____ sec.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) 800 Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) 400 Hz
 REFERENCE LINE (RL) 77.3



INSTRUMENT
 Model: 100
 Date: 11/11/76
 Operator: J. S. ...
 Pulse: 100
 Gain: 10000
 Attenuation: 10
 Frequency: 100 MHz

SAMPLE
 Name: 100
 Weight: 100 mg
 Concentration: 100 mg/ml
 Solvent: CDCl₃
 Temperature: 25°C

EXPERIMENT
 Date: 11/11/76
 Time: 10:00
 Operator: J. S. ...
 Instrument: 100 MHz
 Pulse: 100
 Gain: 10000
 Attenuation: 10
 Frequency: 100 MHz

PROCEDURE
 Name: 100
 Date: 11/11/76
 Operator: J. S. ...
 Instrument: 100 MHz
 Pulse: 100
 Gain: 10000
 Attenuation: 10
 Frequency: 100 MHz

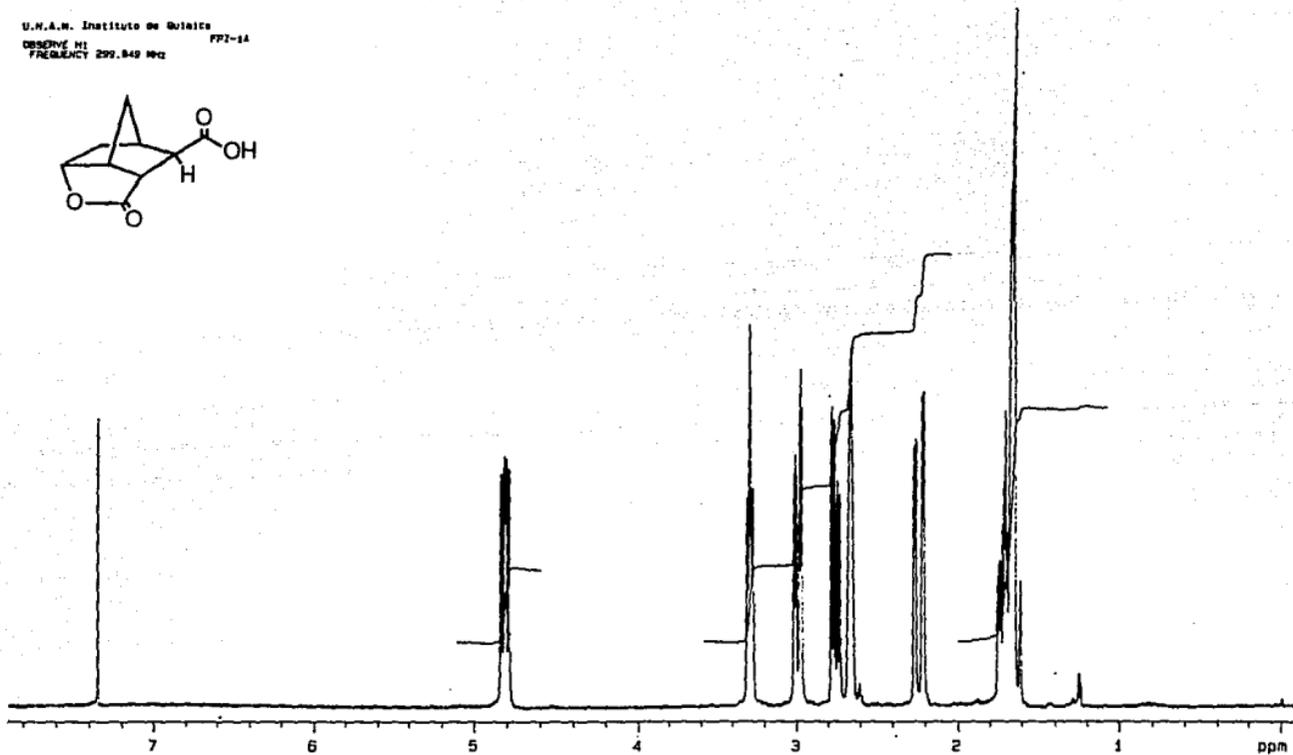
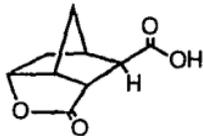
SAMPLE
 Name: 100
 Weight: 100 mg
 Concentration: 100 mg/ml
 Solvent: CDCl₃
 Temperature: 25°C



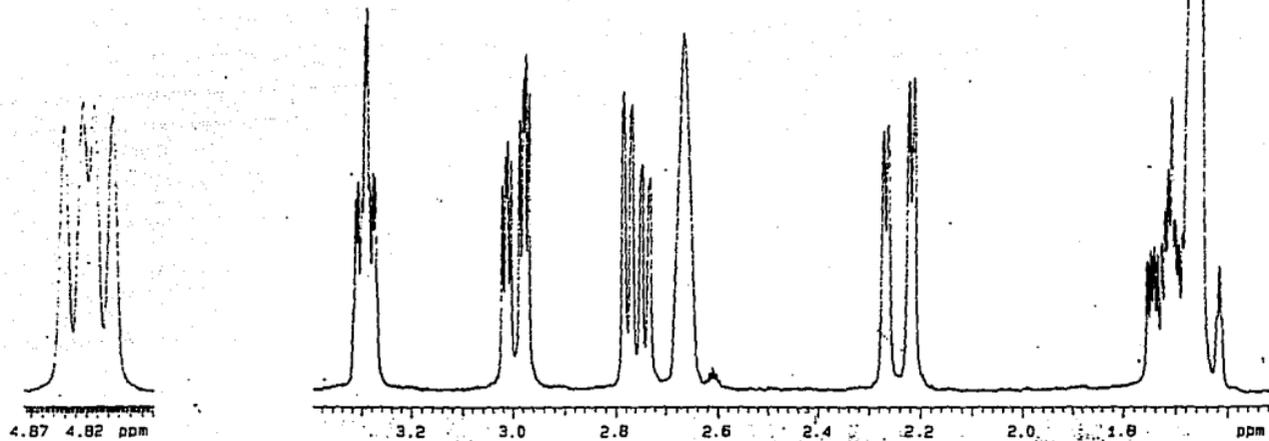
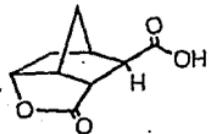
LABORATORY
 Name: 100
 Date: 11/11/76
 Operator: J. S. ...
 Instrument: 100 MHz
 Pulse: 100
 Gain: 10000
 Attenuation: 10
 Frequency: 100 MHz

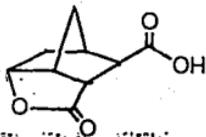


U.N.A.M. Instituto de Quimica
OBSERVÉ MI
FRECUENCIA 299.849 Mcz

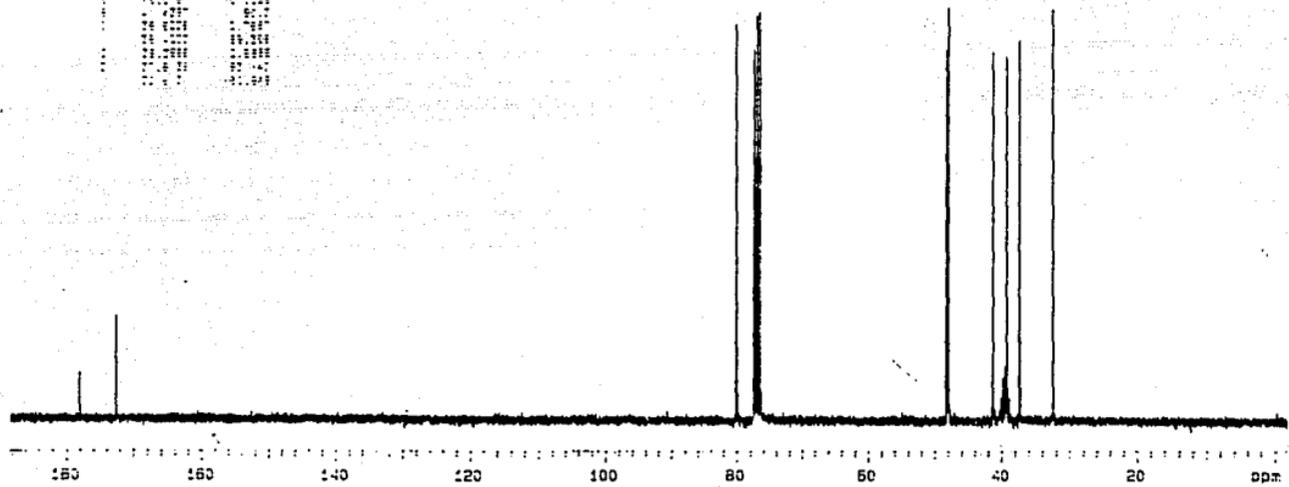


V.M.A.M. Instituto de Quimica
FP2-1A
OBSERVE M1

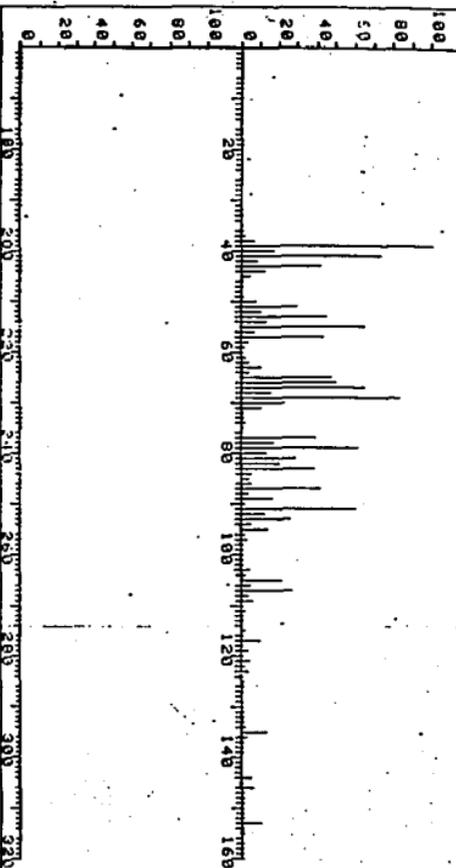




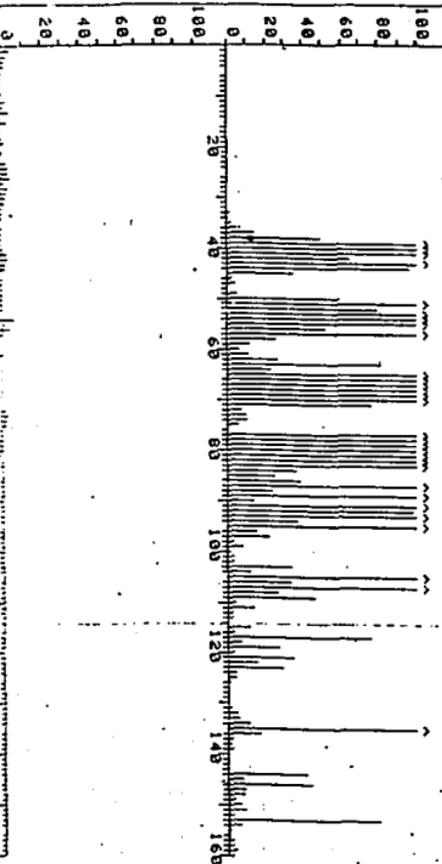
Chemical Shift (ppm)	Integration
170.0	1.0000
165.0	1.0000
160.0	1.0000
155.0	1.0000
150.0	1.0000
145.0	1.0000
140.0	1.0000
135.0	1.0000
130.0	1.0000
125.0	1.0000
120.0	1.0000
115.0	1.0000
110.0	1.0000
105.0	1.0000
100.0	1.0000
95.0	1.0000
90.0	1.0000
85.0	1.0000
80.0	1.0000
75.0	1.0000
70.0	1.0000
65.0	1.0000
60.0	1.0000
55.0	1.0000
50.0	1.0000
45.0	1.0000
40.0	1.0000
35.0	1.0000
30.0	1.0000
25.0	1.0000
20.0	1.0000
15.0	1.0000
10.0	1.0000
5.0	1.0000

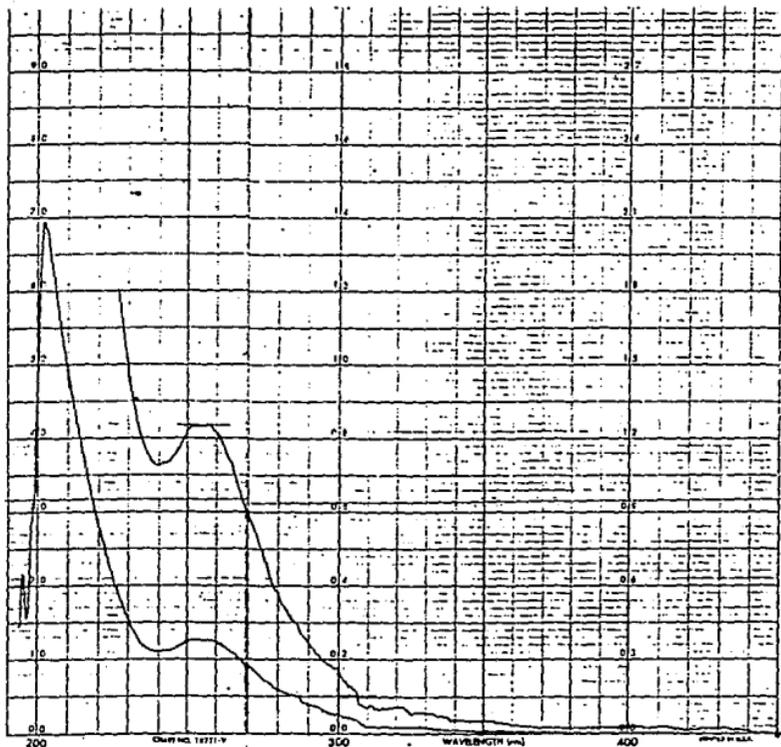


FRN	6019	SPECTRUM	18	RETENTION TIME	1.3
LARGST	41	39.1, 100.0	69.2, 82.3	41.1, 72.3	67.2, 64.8
LAST	41	232.1, .2	233.0, .2	234.1, .2	235.1, .1
				PAGE 1	Y = 8.00



FRN	6019	SPECTRUM	18	RETENTION TIME	1.3
LARGST	41	39.1, 100.0	69.2, 82.3	41.1, 72.3	67.2, 64.8
LAST	41	232.1, .2	233.0, .2	234.1, .2	235.1, .1
				PAGE 1	Y = 8.00





PERKIN-ELMER

SPECTRUM NO. 7287

SAMPLE: GARDIA

GARDIA

CONCENTRATION

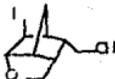
PATHLENGTH 10mm OTHER

SOLVENT: NONE

ACCESSORY

REFERENCE: KBr

REMARKS: TRANSPARENT



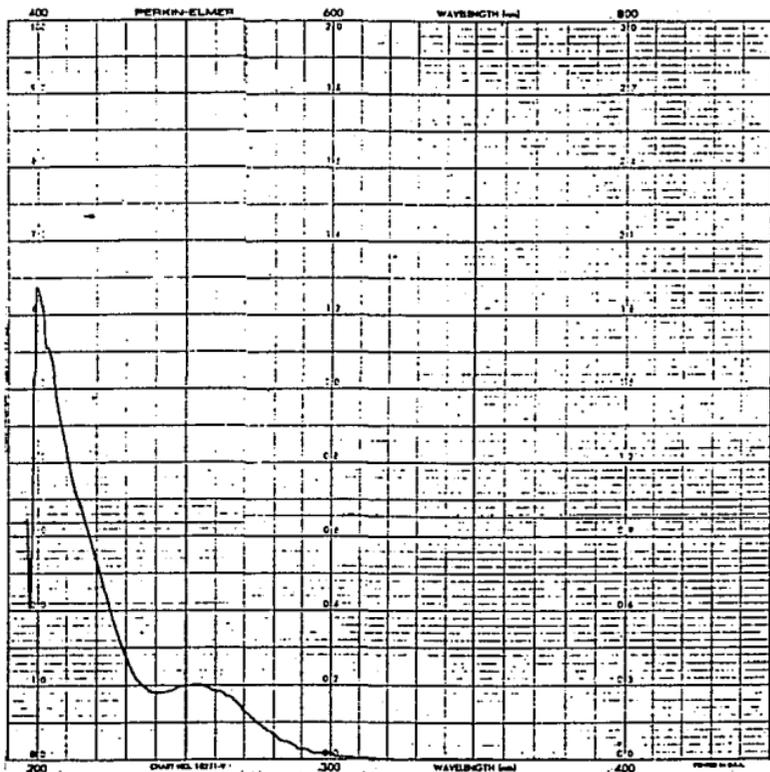
EMASA	0-100	0-7A	0-2A	CONIC
RECORD	2 2	62 03	01 003002	
PRESENTATION	100 50	20 10	5 2 15	
WAVELENGTH (mic)	40	100	150	
SCANNED	30	60	120	140
CHAR-SPED	100	160	120	140
(mm/min)	15	30	40	120

RESPONSE: FAST MEDIUM SLOW

BANDPASS (mm):

ZERO SUPPRESSION: ON OFF

DATE: 7/28/50 OPERATOR: TORRES



PERKIN-ELMER

SPECTRUM NO. 2283

SAMPLE: I-11

CONCENTRATION: 0.6mg/ml

PATHLENGTH: 10mm OTHER

SOLVENT: MeOH

ACCESSORY:

REFERENCE: FeO₂

REMARKS: 2 x 1.0 ml/5ml



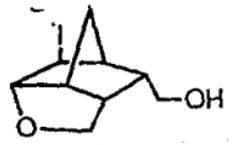
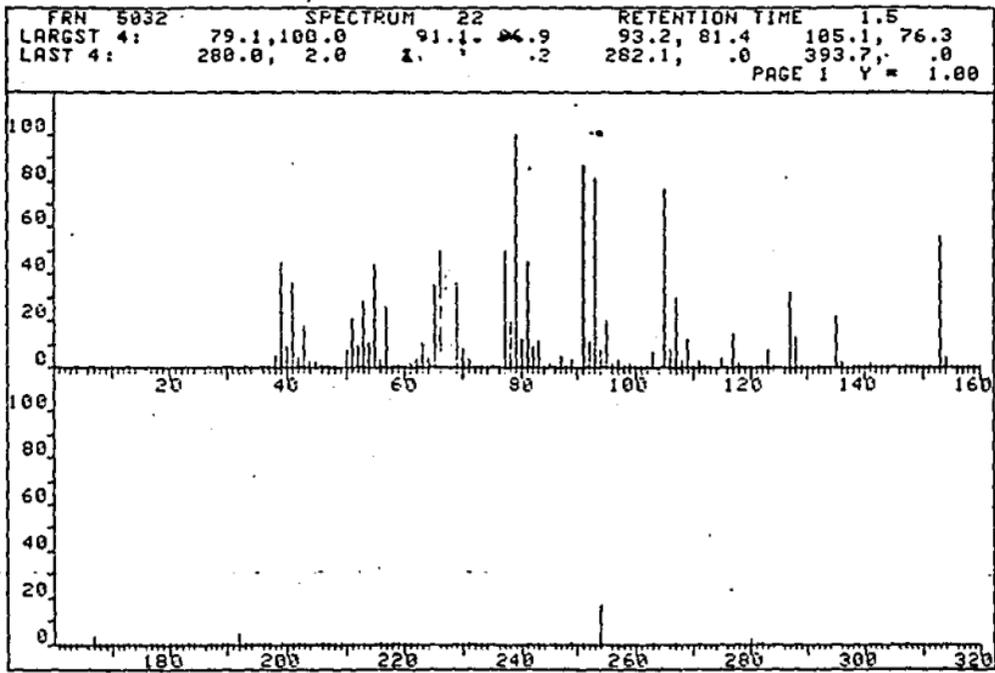
RANGE	0.100%	0.2A	0.3A	CD-12
REPEDES	2.2	4.0	0.2	0.1 0.05 0.02 4
PRESLATION	300	30	20	10 5 2 1/2
WAVELENGTH RANGE	UV	VIS	IR	IR
SCAN SPEED (cm/min)	30	60	120	240
CHART SPEED (cm/min)	UV	30	160	130 240
	VS	15	30	80 120

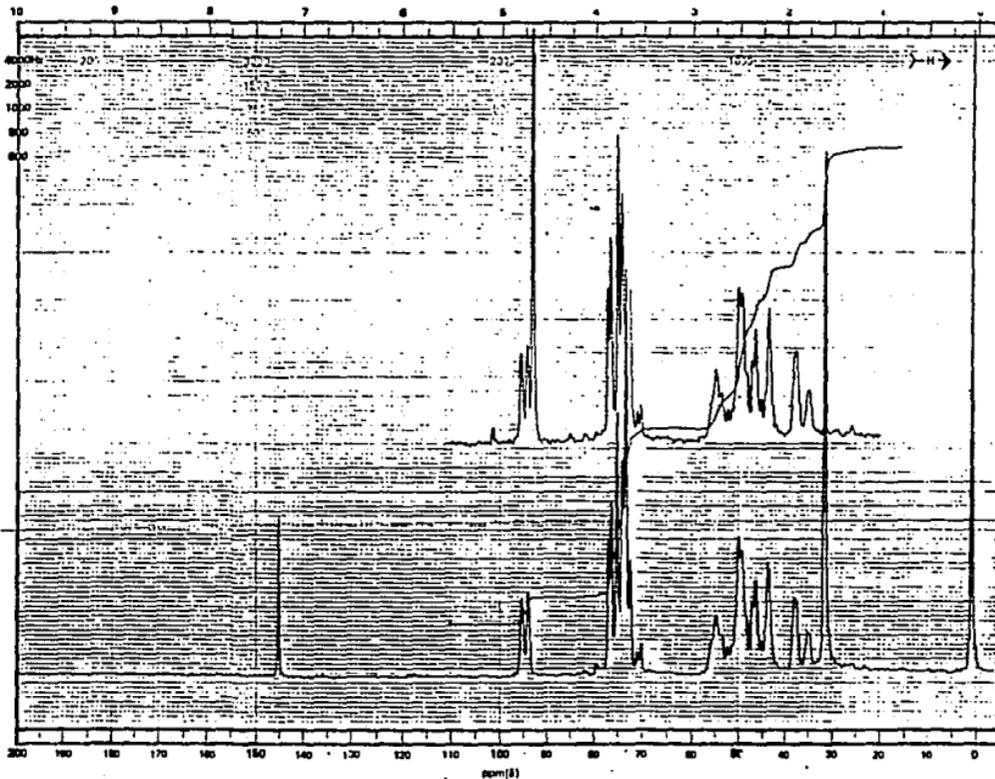
RESPONSE FAST MEDIUM SLOW

BANDPASS (nm):

ZERO SUPPRESSION ON OFF

DATE 30 APR 90 OPERATOR TOPPES





OPERATION _____ DATE _____
 SAMPLE GCRL2
 TUBE OD: 5mm 8mm 10mm



NUCLEI ^1H ^{13}C ^2D ^3P
 LOCK INTERNAL DEXTERNAL
 LOCK SIGNAL 73°
 SPIN RATE _____ PR. TEMP. $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec
 PULSE WIDTH (PW) _____ μ sec
 PULSE DELAY (PD) _____ sec
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

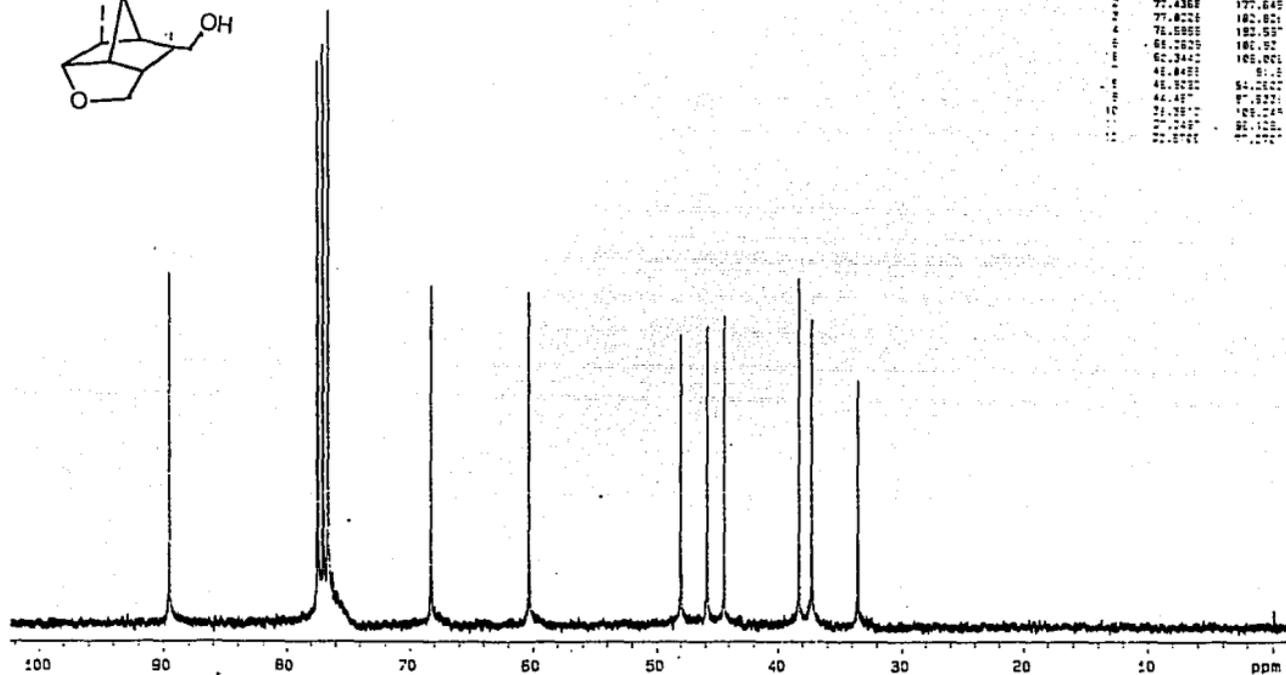
DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ Hz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____

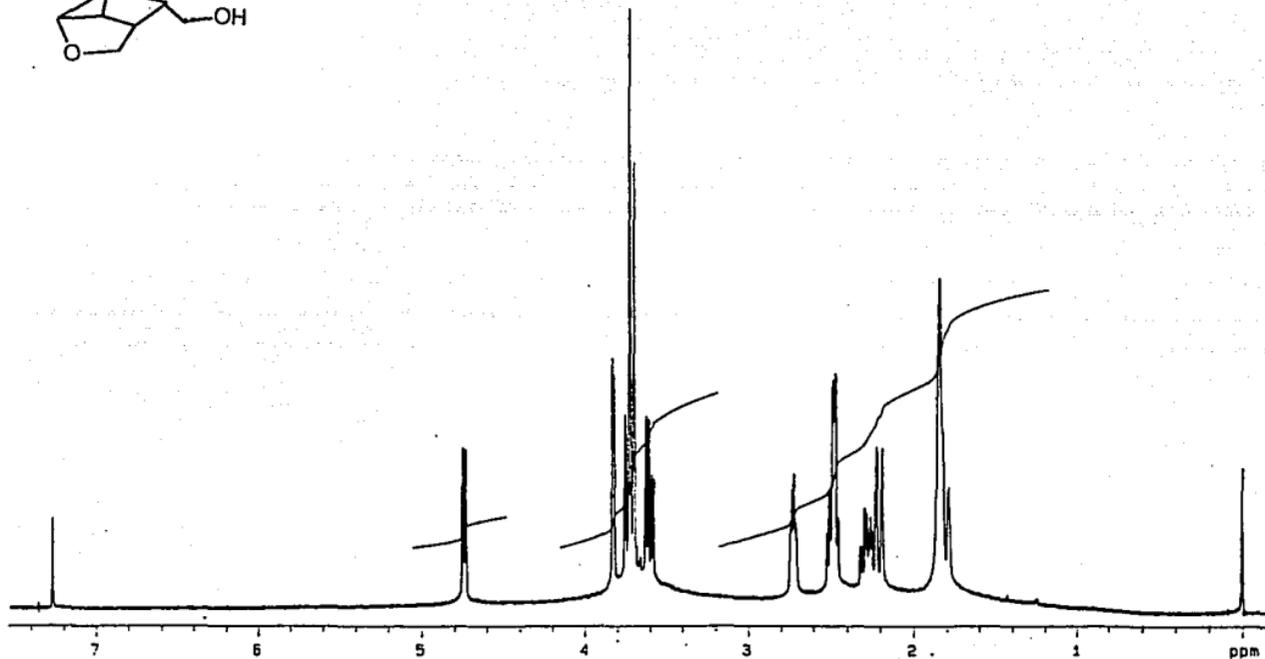
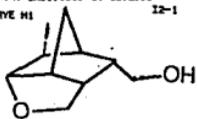
W WILMAD BLAIR CO., INC.
 1000 W. 17th St. Dept. 100
 Berkeley, CA 94704 U.S.A.

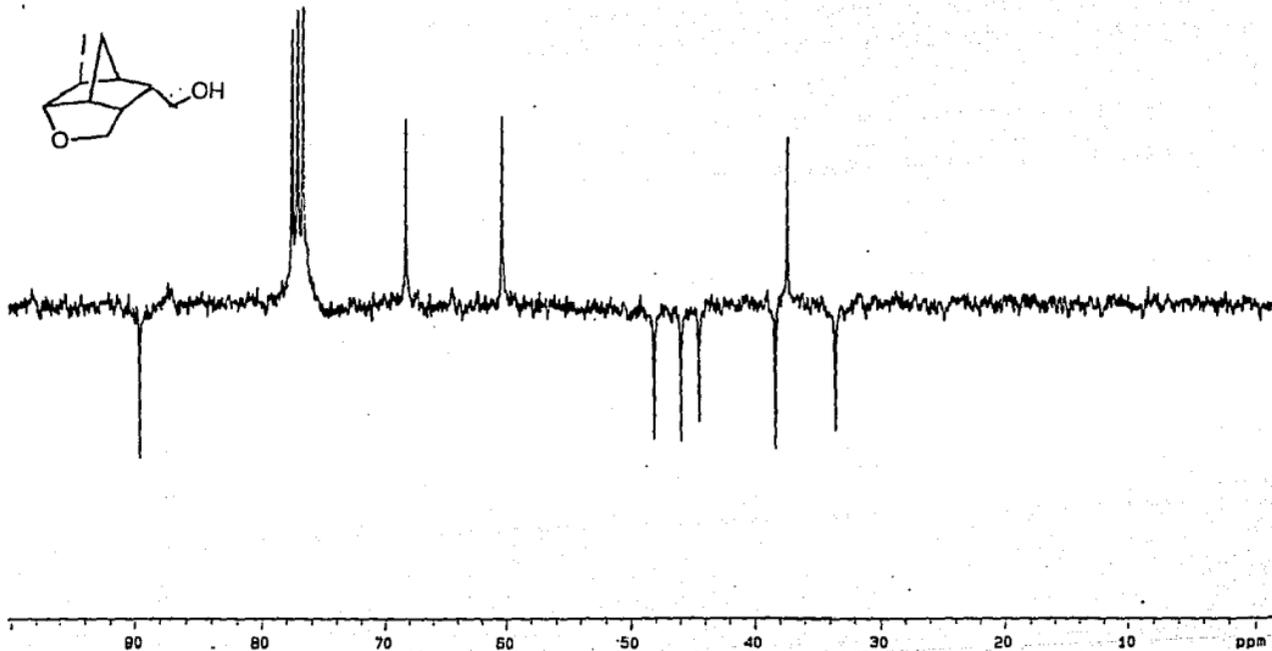
Printed in U.S.A. Form No. 100-1000 CHART NO. WCV-20

U.N.A.M. Instituto de Químico
32-1

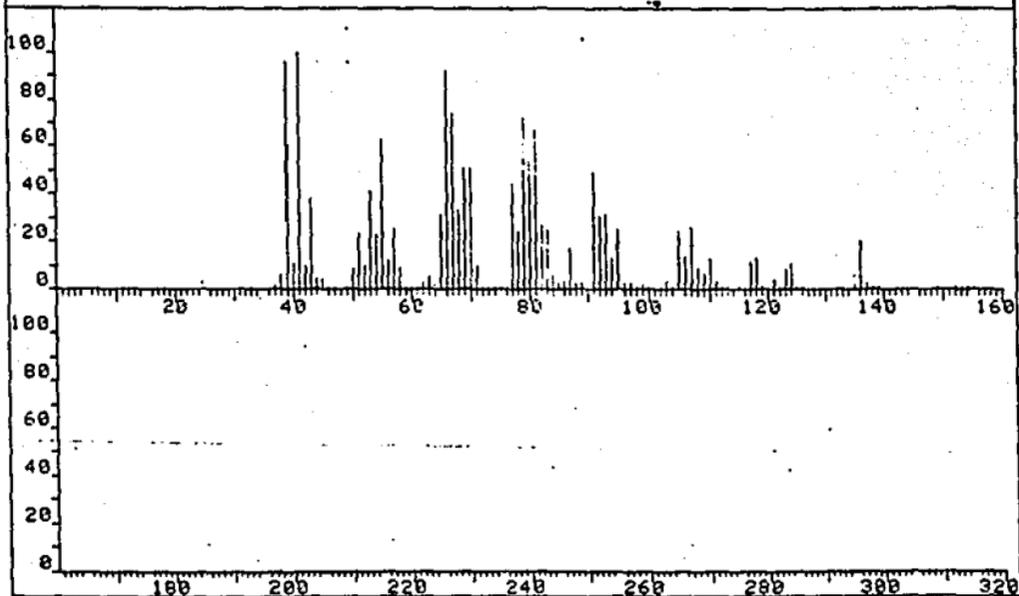


U.N.A.M. Instituto de Quimica
DESERVE HI 12-1

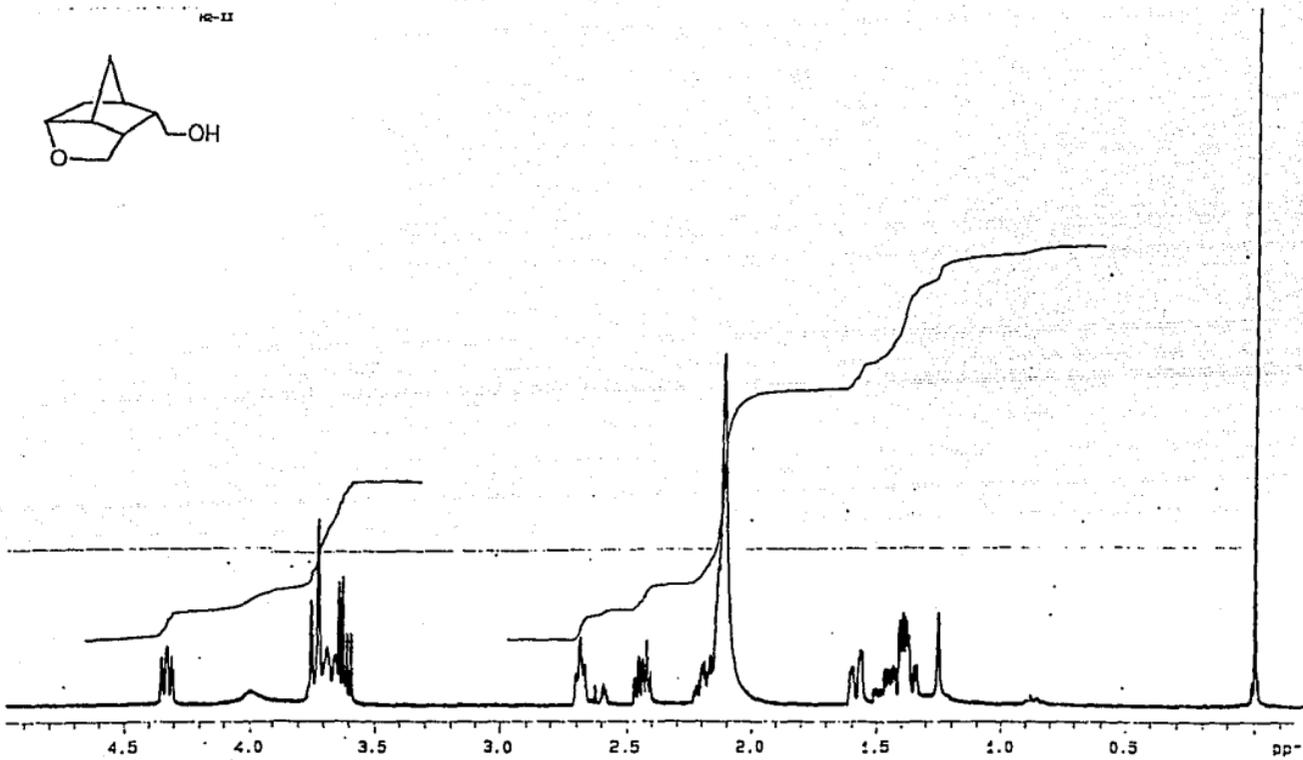




FRN 5126 SPECTRUM 41 RETENTION TIME 2.8
LARGST 4: 41.1, 100.0 39.1, 95.8 66.0, 91.7 67.1, 73.8
LAST 4: 152.0, .1 153.0, .4 154.0, .6 155.0, .8
PAGE 1 Y = 1.00



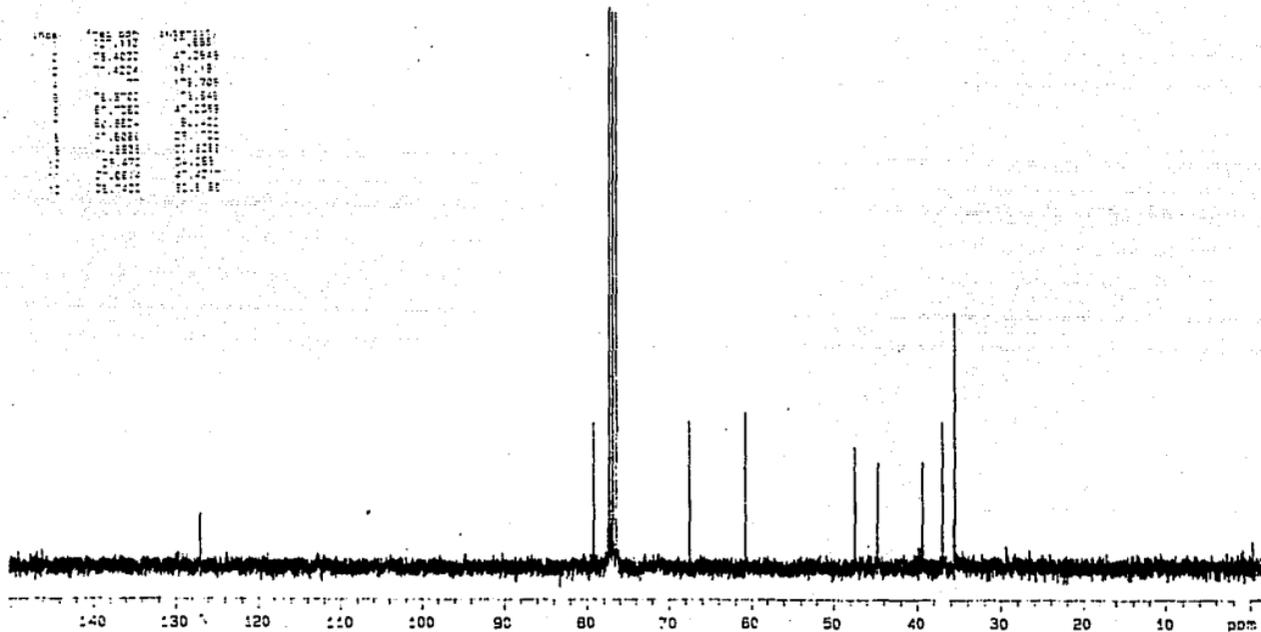
K-11

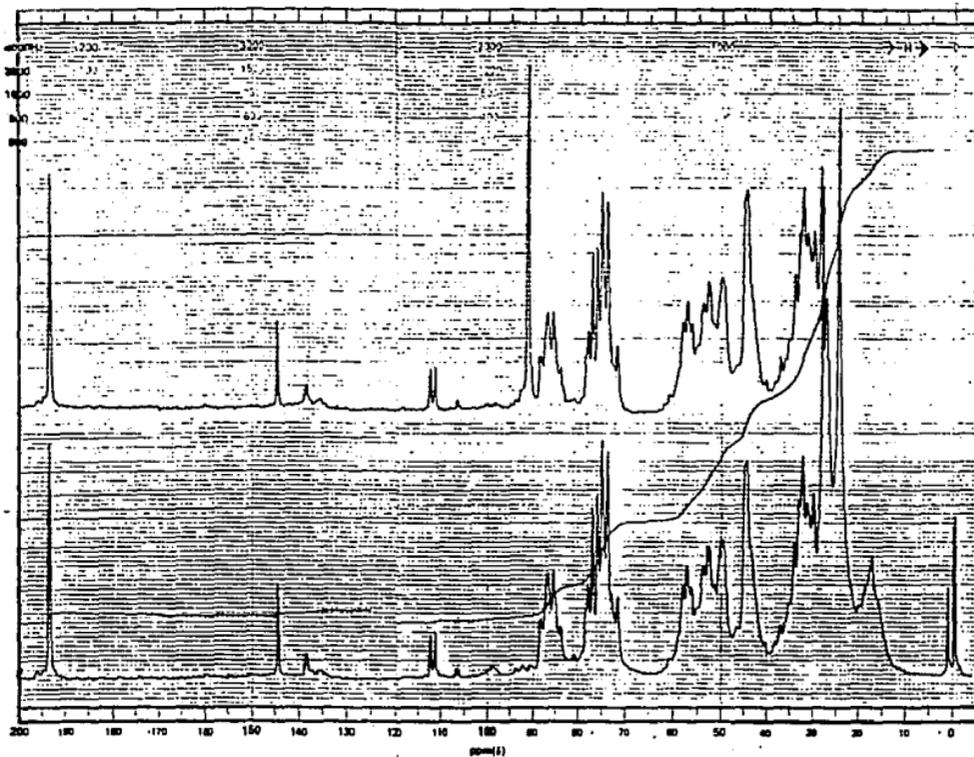


U.S.A.P. Institute of Chemicals
HQ-22



Peak	Chemical Shift (ppm)	Integration
1	135.112	1.0000
2	78.4022	1.0000
3	77.4024	1.0000
4	76.4024	1.0000
5	75.4024	1.0000
6	67.4022	1.0000
7	66.4022	1.0000
8	47.6881	1.0000
9	46.6881	1.0000
10	45.6881	1.0000
11	44.6881	1.0000
12	43.6881	1.0000
13	42.6881	1.0000
14	41.6881	1.0000
15	40.6881	1.0000
16	39.6881	1.0000
17	38.6881	1.0000
18	37.6881	1.0000
19	36.6881	1.0000
20	35.6881	1.0000
21	34.6881	1.0000
22	33.6881	1.0000
23	32.6881	1.0000
24	31.6881	1.0000
25	30.6881	1.0000
26	29.6881	1.0000
27	28.6881	1.0000
28	27.6881	1.0000
29	26.6881	1.0000
30	25.6881	1.0000
31	24.6881	1.0000
32	23.6881	1.0000
33	22.6881	1.0000
34	21.6881	1.0000
35	20.6881	1.0000
36	19.6881	1.0000
37	18.6881	1.0000
38	17.6881	1.0000
39	16.6881	1.0000
40	15.6881	1.0000
41	14.6881	1.0000
42	13.6881	1.0000
43	12.6881	1.0000
44	11.6881	1.0000
45	10.6881	1.0000
46	9.6881	1.0000
47	8.6881	1.0000
48	7.6881	1.0000
49	6.6881	1.0000
50	5.6881	1.0000
51	4.6881	1.0000
52	3.6881	1.0000
53	2.6881	1.0000
54	1.6881	1.0000
55	0.6881	1.0000

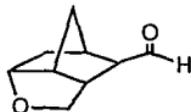




OPERATION 50 DATE 11-11-66

SAMPLE 623711

TUBE CO.



NUCLE. ^{13}C ^{12}C ^2D ^3P

LOCK INTERNAL EXTERNAL

LOCK SIGNAL ---

SPIN RATE --- $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) --- Hz

NO. OF TRANSIENTS (NT) ---

ACQUISITION TIME (AT) --- sec

PULSE WIDTH (PW) --- μsec

PULSE DELAY (PD) --- sec

DATA POINTS (DP) ---

TRANSMITTER OFFSET (TO) ---

HIGH FIELD --- LOW FIELD ---

RECEIVER GAIN (RG) ---

DECOUPLER MODE (DM) ---

DECOUPLER OFFSET (DO) ---

NOISE BANDWIDTH (NB) --- kHz

ACQUISITION MODE (AM) ---

DISPLAY

SENS. ENHANCEMENT (SE) --- sec

WIDTH OF PLOT (WP) --- Hz

END OF PLOT (EP) --- Hz

WIDTH OF CHART (WC) --- Hz

END OF CHART (EC) --- Hz

VERTICAL SCALE (VS) ---

REFERENCE LINE (RL) ---

W BRUNNEN GLASS CO., INC.
U.S. Patent 40 and Other Foreign
Patents, N.J. 07030 U.S.A.

Printed in U.S.A. CHART NO. WCV 2C

CAPITULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

Material y métodos.

Los espectros de infrarrojo (IR), ultravioleta (UV) y visible, fueron obtenidos por el Q. Misael Torres, empleando un espectrofotómetro Perkin Elmer 208, y otro aparato Perkin Elmer 681. Para el IR se utilizaron, además, celdas de cloruro de sodio, obteniéndose la disolución previa de las muestras en cloroformo. Cuando los productos ameritaron el empleo de otra técnica, oportunamente quedará indicado.

Los espectros de $^1\text{HRMN}$ fueron obtenidos por el Q. Jorge Cárdenas y el Q. Ruben Gaviño, empleando un aparato Varian FT-80A de 80 MHz; empleando tetrametilsilano como referencia interna y deuterocloroformo como disolvente. Las excepciones están indicadas. Los espectros de $^1\text{HRMN}$ y $^{13}\text{CRMN}$ de 300 MHz fueron obtenidos por la Q. Josefina Espineira y por el Q. José Federico del Río, en un aparato Varian VXR-300S.

Para los espectros de masas, se utilizó un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5985-B por impacto electrónico con introducción directa de la muestra, y fueron obtenidos por el Q. Luis Velazco.

Las cromatografías preparativas se efectuaron con placas de sílice F-254 de Merck de 20 por 20 cm y 2 mm de espesor.

Las cromatografías en columna se efectuaron utilizando sílica gel 60 Merck con gránulos de 0.2 a 0.5 mm de diámetro, aproximadamente. (25-70 mesh ASTM).

La pureza de los productos y el seguimiento de las reacciones se realizó empleando placas de 10 por 5 cm de gel de sílice 60 Merck F-25.

Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato Fisher-Johns.

1. Anhídrido endo-5,6-norbornén dicarboxílico.

Se monta un equipo de destilación simple conteniendo 50 ml del dímero del ciclopentadieno (p.e. 170°), con una columna de fraccionamiento empacada con fibra de vidrio. El destilado se recibe en un matraz, en baño de hielo, separando la cabeza y el cuerpo de la destilación.

En un matraz de tres bocas, equipado con un embudo de adición y un refrigerante, que contiene 5 gramos de anhídrido maleico en 100 ml de éter, se adicionan 6 ml del ciclopentadieno, recién destilado, en 70 ml de solución de éter, con tal rapidez, que se permite un reflujo lento.

Luego de transcurridos unos 20 minutos, se produce un precipitado incoloro, que se filtra y recristaliza de acetato de etilo-hexano (1:1). Punto de fusión 154°. Rendimiento 95%.

IR pastilla KBr (cm^{-1}) . 3008, 2980, 2950, 1850, 1770, 1465, 1450, 1332, 1295, 1268, 1228, 1192, 1122, 1088, 1050, 980, 949, 930, 900, 840, 820, 789, 732, 650, 604, 428.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 1.63(m,2H), 3.54(m,4H), 6.25(m,2H).

Ms m/z (intensidad). 164(4.0) M^+ , 136(2.0), 120(1.0), 119(9.0), 117(11.0), 99(15.0), 91(21.0), 66(100.00).

2. Solvólisis del anhídrido endo-5,6-norbornén dicarboxílico.

En un matraz de 500 ml, provisto de un refrigerante, se adicionan 200 ml de etanol (o metanol, según el caso), 19.75 gramos del anhídrido anteriormente descrito y 1 ml de ácido clorhídrico (37.6%). Esta mezcla se deja reflujar unas 24 horas aproximadamente.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se resuspende en éter, se lava con agua, después con una solución al 10% de carbonato de sodio, y finalmente con agua. El extracto etereo se seca con sulfato de sodio anhidro, se concentra y se cromatografía, eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3).

El primer producto de elución es el endo-5,6-dicarbeto-xinorborneno, el cual es un líquido ligeramente amarillento. Punto ebullición 130°. Rendimiento 86.3%.

IR película (cm^{-1}). 2980, 1741, 1446, 1371, 1339, 1253, 1194, 1076, 1045, 718.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 1.25(t, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.65(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.27(m, 2H), 4.05(q, $J=6\text{Hz}$, 4H), 6.5(m, 2H)

Ms m/z (intensidad) 238(0.4) M^+ , 209(0.4), 193(8.0), 181(0.1), 173(12.0), 165(8.0), 145(3.0), 127(42.0), 119(24.0), 99(38.0), 91(30.0), 79(10.0), 77(10.0), 66(100.0).

El segundo producto de elución es el endo-5-carboxi- 6-endo-carboxi norborneno. Los datos espectroscópicos del crudo de la reacción indican la presencia de este compuesto.

IR película (cm^{-1}). 2980, 1740, 1370, 1340, 1255, 1185, 1075, 1040, 910, 842, 715.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 1.23(t, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.40(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.3(m, 2H), 4.05(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 6.25(m, 2H), 8.75(ancho, 1H).

De esta misma manera, se obtienen los análogos metoxilados. El crudo de la reacción contiene tanto el diéster como el monoácido.

IR película (cm^{-1}). 3074, 2952, 2874, 1739, 1436; 1340, 1254, 1200, 1077, 1032, 909, 847, 793, 720.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 1.4(m, 2H), 3.15(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.54(s, 3H), 6.23(m, 2H), 8.15(ancho, 1H).

Para mejorar el rendimiento de este proceso, una vez efectuada la solvolisis, se adiciona benceno y ácido para- tolueno sulfónico (en cantidades catalíticas) y se efectúa la destilación azeotrópica.

En un matraz de 100 ml, se adicionan al crudo de la reacción anterior, 35 ml de etanol y 25 ml de benceno libre de tiofeno y 0.25

gramos de ácido p-toluen sulfónico. Se monta una trampa de Dean-Stark, y se destila el producto hasta que ya no se obtiene agua. El resto del benceno se destila a presión reducida. El producto obtenido se redissuelve en éter, se lava con bicarbonato de sodio y luego con agua (3 x 25 ml). El producto se seca y se elimina el disolvente a presión reducida. Rendimiento 98%.

3. Preparación del anhídrido endo 5,6-(1,4-epoxi) norbornén dicarboxílico.

En un matraz apropiado se prepara una solución de 10 gramos de anhídrido maleico disuelto en 70 ml de éter etílico, en un baño de hielo. Se adicionan, gota a gota y con agitación magnética, 10 gramos de furano recién destilado. Después de terminada la adición, se elimina el baño de hielo y aparece un precipitado incoloro que se filtra y se recristaliza de hexano-acetato de etilo (1:1).

Punto de fusión 126°. Rendimiento 90%.

IR pastilla KBr (cm^{-1}). 2990, 2950, 1750, 1435, 1365, 1345, 1305, 1255, 1200, 1155, 1040, 1010, 930, 815, 735, 705, 500.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3). 3.19(s,2H), 5.45(m,2H), 6.55(m,2H),

4. Solvólisis del derivado de furano.

En un matraz apropiado, con un condensador, se deja refluendo, durante 8 horas aproximadamente, un gramo del aducto de furano en 50 ml de metanol y una gota de ácido clorhídrico. El producto se extrae con éter, una vez eliminado el metanol a presión reducida.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 2.80(s,2H), 3.70(s,6H), 3.27(m,2H), 6.45(m,2H).

5. Síntesis del diendo-5-6-hidroximetil norborneno.

Se tiene un matraz de tres bocas, un agitador y un embudo de adición perfectamente secos. Se secan, al vacío, 2.05 gramos del endo-5,6-dicarbeto-xinorborneno.

En el matraz de tres bocas, se pesan 1.98 gramos de hidruro de litio y aluminio y esto se coloca en un baño de hielo seco y acetona y cuidadosamente se adiciona, gota a gota, tetrahidrofurano, recién destilado de sodio/acetofenona, hasta suspender todo el hidruro.

Se coloca el diéster en el embudo de adición y se diluye en tetrahidrofurano. En las mismas condiciones de enfriamiento, se deja gotear esta mezcla sobre el hidruro de litio y aluminio, previamente suspendido en THF. La adición se hace lentamente y en constante agitación. Una vez terminada esta, se deja la reacción 48 horas a reflujo.

Transcurrido este tiempo, en un baño de hielo, se adiciona o-formiato de etilo, gota a gota, para eliminar el exceso del hidruro. Cuando ya no reacciona, se agrega ácido clorhídrico al 10%, manteniendo la reacción en el baño de hielo seco y acetona. Se deja que la reacción llegue a temperatura ambiente y se extrae con éter. Se evapora el disolvente obteniéndose un líquido amarillo-anaranjado, que al cromatografiarse y eluirse con una mezcla de hexano-acetato de etilo (1:1) y (7:3), se observa la presencia de tres productos.

Debido a la marcada diferencia de polaridad y tiempos de retención (obtenidos por el análisis cromatográfico HPLC), se puede lograr la fácil separación de estos compuestos.

Para esto, se monta una columna de cromatografía y se aplica el crudo de la reacción. La columna se eluye primero con hexano y poco a poco se va aumentando la polaridad hasta llegar a una proporción de hexano-acetato de etilo (7:3). Con esto, se logra la separación de los tres compuestos.

El compuesto menos polar es el diformiato del diol deseado.

IR película (cm^{-1}). 2960, 1725, 1468, 1349, 1165, 930,905, 738.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 1.5(m,2H), 2.55(m,2H), 2.95(m,2H), 3.95(m,4H), 6.48(m,2H), 8.03(s,2H).

Ms m/z (intensidad) 210(0.9) M^+ , 177(1.0), 152(1.0), 145(2.0), 131(1.0), 129(1.0), 118(3.0), 117(4.0), 105(3.0), 103(2.0), 91(8.0), 79(10.0), 77(15.0), 67(18.0), 66(100.0).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$. Calc: C70.13% H 9.09%. Encontrado C70.34% H9.25%

El compuesto de polaridad intermedia es el monoformiato correspondiente.

IR película (cm^{-1}). 3380, 2960, 1720, 1460, 1345, 1173, 1025, 910, 890, 825, 728.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3). 1.35(m,2H), 1.60(s,1H), 2.50(m,2H), 2.95(m,2H), 3.40(m,2H), 3.98(m,2H), 6.15(m,2H)

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3). 40, 44.49, 45.03, 45.36, 49.09, 62.5, 64.5, 135.4, 135.6, 160.9.

Ms (ionización química HCl) m/z (intensidad) 183(0.9) M^+ , 164(1.0), 149(1.0), 139(1.0), 138(1.0), 137(1.0), 136(1.0), 135(1.0), 131(1.0), 117(4.0), 105(2.0), 91(5.0), 79(3.0), 77(3.5), 71(3.0), 69(1.0), 67(9.0), 66(100.0).

Finalmente, el producto mas polar es el diol, que es la molécula esperada.

Para mejorar el rendimiento de la reacción, hay que evitar la interacción del o-formiato y la molécula y así, generar la mayor cantidad de producto (diol). Para esto, se pesan en el matraz de tres bocas, 12 gramos de hidruro de litio y aluminio y lentamente, gota a gota, se adiciona el tetrahidrofurano, manteniendo la reacción en el baño de hielo seco y acetona. A parte, se colocan 12.37 gramos del diéster en el embudo de adición y se diluye con THF. Esta mezcla se adiciona lentamente al hidruro, bajo las condiciones anteriormente descritas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se descompone el exceso de hidruro utilizando 100 ml de éter saturado con agua, en lugar de utilizar el o-formiato. Para esto, se coloca el éter en un embudo de separación y se le adiciona agua. Se permite la separación de ambas fases y se desecha la acuosa. El éter saturado se adiciona al matraz con la reacción de reducción. Después se añade ácido clorhídrico al 0.5% en cantidad suficiente para disolver el gel formado. Una vez terminada esta, se evapora el THF a presión reducida y el producto se extrae con éter, se concentra y se obtiene un

compuesto cristalino blanco. Punto de fusión 75 °. Rendimiento 62.47%.

IR película (cm⁻¹). 3260, 2950, 1335, 1160, 1040, 910, 725.

¹HRMN (CDCl₃). 1.42(m,2H), 1.55(m,2H), 2.8(m,2H), 3.55(m,4H), 4.1(m,2H), 6.04(m,2H).

Ms m/z (intensidad) 154(1.0) M⁺, 152(1.1), 139(1.0), 138(1.0), 137(1.0), 136(1.0), 135(1.0), 134(1.0), 133(1.0), 117(1.0), 109(1.0), 105(2.0), 91(8.0), 89(7.0), 87(4.0), 79(8.0), 77(9.0), 71(6.0), 69(3.0), 67(10.0), 66(100.0).

6. Síntesis de 5-exocarboxi, 8-oxo triciclo [2.1.2.2. 2.6] non-9ona.

En un matraz de 100 ml, se hidrolizó un gramo del anhídrido endo 5,6-norbornendicarboxílico, empleando las técnicas descritas anteriormente (vida supra).

El producto obtenido, sin ninguna purificación posterior, se disuelve en 25 ml de ácido sulfúrico concentrado (contenido en un matraz de 100 ml con agitación magnética inmerso en un baño de hielo). Cuando la disolución es total, (después de 20 minutos aproximadamente), se agregan 25 gramos de hielo, apareciendo rápidamente un precipitado, que se filtra y se recristaliza de cloroformo-acetato de etilo. Punto de fusión 208°. Rendimiento 70%.

IR pastilla KBr (cm⁻¹). 2935, 1772, 1694, 1438, 1350, 1246, 1175, 1110, 1030, 982, 760, 579, 548.

¹HRMN (CDCl₃) 1.55(J=2Hz,2H), 1.6(m,1H), 2.2(dd Jgem=12Hz), 2.6(m,2H), 2.76(m,1H), 3.00(m,1H), 3.29(m,1H), 4.82(m,1H).

¹³CRMN (CDCl₃). 32, 38, 40, 42, 48, 49, 81, 173, 178.

Ms m/z (intensidad) 182(0.5)M⁺, 166(0.3), 165(1.6), 154(8.0), 138(35.0), 136(11.0), 125(10.0), 123(5.0), 120(3.0), 110(30.0), 108(31.0), 107(20.0), 99(7.0), 97(40.0), 93(48.0), 92(10.0), 91(38.0), 83(25.0), 81(26.0), 80(20.0), 79(100).

C₉H₁₀O₄. Calc: C 59.34%, H 5.33%. Encontrado: C 55.89% H 5.77%.

7. Síntesis del 3-exo bromo,5-endo hidroximetil, 8-oxo triciclo [2.1.2.2, 2,6] nonano.

En un matraz de 100 ml, se colocan 500 miligramos del diol, antes preparado, y se adiciona cloruro de metileno, hasta su completa disolución. Aparte, en un mortero, se muelen 500 miligramos de hidróxido de sodio, y ya que está perfectamente pulverizado, se adiciona a la mezcla anterior. En un embudo de adición, se coloca el bromo y, gota a gota, se va agregando hasta que el color se mantiene. Una vez completada la adición, el producto se filtra y se lava con agua saturada con sal. Se recupera la fase orgánica y se evapora el disolvente, generando un producto formado por tres compuestos, los cuales se separan en una columna para cromatografía, eluyéndola con una solución de hexano-acetato de etilo (8:2). De aquí, se separan los productos cristalinos, donde el compuesto más polar, corresponde con la molécula esperada.

Del crudo de la reacción, se obtienen los datos de IR siguientes:

IR película (cm⁻¹). 3434, 2971, 2885, 1731, 1464, 1359, 1277, 1211, 1093, 1061, 1034, 999, 933, 876, 846, 759, 737, 692, 605.

Del producto esperado, se obtienen los siguientes datos:

¹HMRN (CDCl₃). 1.5(m,2H), 2.1(m,1H), 2.4(m,2H), 2.75(m,1H), 3.7(m,5H), 4.47(m,1H).

Ms m/z (intensidad) 234(0.2)M⁺, 233(0.2), 232(0.2)M⁺, 231(0.2), 217(0.1), 216(0.1), 214(0.2), 201(0.2), 190(0.2), 186(0.2), 173(0.2), 161(0.1), 153(9.0), 146(5.0), 144(4.0), 135(10.0), 121(4.0), 117(9.0), 107(26.0), 105(20.0), 95(11.0), 93(25.0), 91(60.0), 89(15.0), 87(42.0), 83(39.0), 81(29.0), 79(61.0), 77(40.0), 70(21.0), 69(82.3), 67(64.8), 66(50.0), 57(42.0), 55(63.0), 43(42.0), 41(72.3), 39(100.0).

8. Síntesis del 3-exo yodo- 5-endo hidroximetil 8 -oxotriciclo [2.1.2.2. 2,6] nonano.

En un matraz a 0°, se adicionan 25 ml, por gramo de sustancia, de acetonitrilo. Posteriormente se adiciona 1.1 equivalentes de yodo molido y, poco a poco, 1.5 equivalentes de carbonato de sodio sólido.

La reacción se protege de la luz y se deja en constante agitación durante una hora.

Se adiciona agua, y el compuesto se extrae con éter. Se evapora el disolvente y se obtiene un producto café, líquido. Punto de ebullición 178°. Rendimiento 95%.

IR película (cm⁻¹). 3412, 2961, 2882, 1642, 1463, 1358, 1280, 1206, 1060, 1029, 968, 919, 842, 763, 663.

¹HMRN (CDCl₃) 1.8(d, J=12Hz, 2H), 2.10(d, J=12Hz, 2H), 2.15(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.87(dd, J=6Hz, 3Hz), 3.8(d, 8Hz, 2Hz, 1.5Hz), 4.7(d, J=6Hz, 1H).

¹³CRMN (CDCl₃). 33.5, 37.3, 38.3, 44.46, 45.9, 48, 60.3, 68.2, 89.5.

Ms m/z (intensidad) 280(2.0)M⁺, 267(1.0), 263(1.0), 254(16.0), 249(1.0), 234(1.0), 233(1.0), 232(1.0), 231(1.0), 192(4.0), 167(3.0), 154(5.0), 153(57.0), 135(21.0), 128(10.0), 127(32.0), 123(5.0), 117(14.0), 109(11.0), 107(30.0), 105(76.3), 95(20.0), 93(81.4), 91(86.9), 81(45.0), 79(100).

UV (MeOH) 202nm, 257nm(E=316). De acuerdo para un derivado yodado.

9. Síntesis del 5-endo hidroximetil, 8-oxo triciclo [2.2.1.2] nonano.

En un matraz de hidrogenación, se adicionan 100 ml de etanol y 100 mg del catalizador (paladio adsorto en carbón). Esto se mantiene en constante agitación y se prehidrogena el catalizador. Una vez que ya no se consume hidrógeno, la agitación se detiene y se permite la salida de este gas. Aproximadamente 15 minutos después, se adicionan, al matraz, 1 gramo del derivado yodado, 1 gramo de bicarbonato de sodio y 50 ml de etanol. Comienza la agitación y la hidrogenación hasta que ya no se consuma hidrógeno. Este proceso se mantiene durante 24 horas, donde se consumen aproximadamente 110 ml del gas.

Se analiza el producto, una vez transcurrido este tiempo, en una placa para cromatografía, eluyéndola con una solución de hexano-acetato de etilo (4:6). De aquí se obtiene un solo producto de reacción.

Posteriormente, en un embudo Buchner, se coloca el papel filtro y encima se coloca una pequeña capa de celita. Sobre esto, se filtra el producto de la hidrogenación obteniéndose una solución incolora, a la que se le evapora el etanol generando un residuo sólido blanco. Punto de fusión desc. 200°. Rendimiento 94.5%.

IR película (cm⁻¹). 3305, 2953, 2877, 1623, 1442, 1413, 1365, 1333, 1230, 1138, 1096, 1068, 1044, 1002, 950, 884, 789.

¹HRMN (CDCl₃) 1.4(m,2H), 1.60(m,JAB-12Hz), 2.10(ancho, 1H,D₂O) 2.23(m,2H), 2.45(dt,J=4Hz,12Hz), 2.7(dd,J=4Hz,8Hz), 3.75(d,J=8Hz,2H), 4.65(dd,J=6Hz,8Hz,1H)

¹³CRMN (CDCl₃). 35.7, 37.06, 39.47, 44.8, 47.6, 60.9, 67.7, 79.4, 127.1.

Ms m/z (intensidad) 154(0.6)M⁺, 153(0.4), 152(0.1), 149(0.1), 139(0.1), 137(0.3), 136(20.0), 124(11.0), 123(9.0), 121(5.0), 118(13.0), 117(11.0), 111(3.0), 110(13.0), 109(9.0), 108(10.0), 107(27.0), 106(14.0), 105(24.0), 95(25.0), 94(11.0), 93(31.0), 92(30.0), 91(50.0), 87(18.0), 84(10.0), 83(35.0), 82(36.0), 81(65.0), 80(55.0), 79(73.0), 78(28.0), 77(44.0), 71(10.0), 70(50.0), 69(50.0), 68(32.0), 67(73.8), 66(91.7), 65(30.0), 57(24.0), 55(61.0), 53(40.0), 51(22.0), 43(38.0), 41(100.00).

10. Síntesis del 8-oxo triciclo [2.1.2.2^{2,6}] nonano-5al.

Al producto generado en la reacción anterior, se le adiciona un equivalente del oxidante (dicromato de piridinio) y se disuelve en cloruro de metileno, formándose una solución anaranjada. La reacción se deja en constante agitación. Esto se realiza en un baño de hielo. La reacción se sigue por placa hasta que todo el compuesto haya reaccionado completamente. 48 horas después, se corre una placa hexano-acetato de etilo (4:6) y se observa que el producto revela con luz UV generando un solo compuesto de polaridad menor que la materia prima. El compuesto se extrae varias veces con agua generando una solución café. Para eliminarle el color, esta se acidifica con ácido clorhídrico (0.02N), Se extrae nuevamente con agua y se adiciona carbón activado. Esto se filtra, obteniéndose una solución incolora. El disolvente se evapora a presión reducida generando un producto sólido blanco. Punto de fusión 142°. Rendimiento 17.41%.

¹HRMN (CDCl₃) 1.40(s,2H), 1.55(m,3H), 2.5(m,1H), 2.9(m,1H), 3.75(m,2H), 4.55(m,1H), 9.66(s,1H).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jasper H., Ward A., Basic Mechanism of the Epilepsies, Little Brown & Co. Boston, USA, 1969.
2. Church J. Neurol. Neurobiol., 1987, 24, 115.
3. Goodman & Gilman, Bases farmacológicas de la terapeutica, Edic. Medica Panamericana, 7ma edición, Argentina, (1986).
4. Wyke B., Principles of General Neurology, Elsevier, London (1969).
5. Biernond, Brain Diseases, Elsevier, London, (1970).
6. Blumgarten, Textbook of materia medica, Pharmacology and Therapeutics, The Mc Millan Co., 7th edition, USA (1940).
7. Richards, Clin Pharmacol Ther., 1969, 10, 602.
8. Medicinal Chemistry, A series of monographs, Anticonvulsants, Vol 15, Academic Press, USA, (1977).
9. Rajopadhye M., Potential anticonvulsants II. J. Med. Chem., 1988, 31, 5, 1001.
10. Chapleo C., Substituted 1.3.4 Thiadiazoles with anticonvulsant activity, 4 amidines. J. Med. Chem., 1988, 31, 1.
11. Kelle et al. 9-(2- fluorobenzyl)-6- (alkylamino)-9H- purines. A new class of anticonvulsant agents., J. Med. Chem., 1988, 31, 5, 1005.
12. Pavia M. R., Taylor C. P., Lobbstaël S. J., J. Med. Chem. 1989, 32, 1237. Hutchison A. L., Williams M., Angst C., De Jesus R., Planchar L., Jackson R. H., Wilusz E. J., Murphy T. E., Bernard P. S., Schneider J., Campbell T., Guida W., Sills M. A., J. Med. Chem. 1989, 32, 2171.
13. Kees K. L., Cheeseman R. S., Prozialeck D. H., Speiner K. E., J. Med. Chem., 1989, 32, 11.
14. Sarger R., Howard H. P., Koe K., Weissman, J. Med. Chem., 1989, 32, 437.

15. Swinyard E, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1950, 100, 151.
16. Brovillette W. J., Gruenewald G. L., Down G. B., De Lorey T. M., Akhtar M. S., Liang G., J. Med. Chem., 1989, 32, 1577.
17. Wasserman, Diels-Alder Reactions, American Elsevier Publishing Co. Inc., USA (1965).
19. Mark V., J. Org. Chem., 1974, 39, 3181, 3183.
20. Kobuke et al, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6548.
21. Yates & Eaton, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4436.
22. Seltzer et al., Adv. Alicyclic Chem., 1968, 2, 1-57.
23. Skell S., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2956.
24. Ayres R. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 1389.
25. Dowle D. Chem. Soc. Rev., 1979, 8, 171.
26. Ranganathan S. Tetrahedron, 1977, 33, 807.
27. Paquette L., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 3972.
28. Bartlett P. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 3950.
29. Baldwin J. E., J. Chem. Soc. Comm., 1976, 734; ibidem 736; ibidem 738.
30. Boivin T. L., Tetrahedron, 1987, 43, 3309.
31. Dowle M. D., Davies D. I., Chem. Soc. Rev., 1979, 8, 171.
32. Bartlett D. A., Myerson J., J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 3950.
33. House H. O., Reacciones modernas de síntesis orgánica, Reverté, México D.F.

34. Referencias Generales: Freifelder M. Catalytic Hydrogenation in organic synthesis. Procedures and commentary, Willey - Interscience. New York, (1978). Rylander P. N. Catalytic Hydrogenation in organic synthesis. Academic Press, New York (1979). Agustine R. L. Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekke., New York (1965).
35. Menapase L. W., Kuivila H. G., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 3047. Carey E. J. Suggs J. W., J. Org. Chem., 1975, 40, 2554.
36. Corey E. J., Schmidt G., Tet. Lett., 1979, 399.
37. Collins J. C., Hess W., Frank F. J. Tet. Lett. 1968, 3363.
38. Standard Spectra Collection, Prism 6304, Grating:18121, NMR 6948. Sadler
39. Standard Spectra Collection, Prism 43954, Grating: 26954, ¹³CRMN 15686. Sadler
40. Aitken R.A., Gopal J., Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 517.
41. Standard Spectra Collection, Prism 2623, Grating 29159, U.V. 700, NMR 25031. Sadler
42. Standard Spectra Collection, Prism:20122, Grating: 48148P. Sadler.
43. Nagao Y. Inove T., Fujita E., Terada S., Tetrahedron, 1984, 40, 1215.
44. Allinger N.L. , Yuh Y. , QCPE , 1980, 12, 3, 95.