

45
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 4R - 4 - METIL - 5 - ACETOXI PENTANOICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
GABRIELA YOLANDA RODRIGO PACHECO

MEXICO, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



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.

CONTENIDO

	Página
I INTRODUCCION	1
II PARTE TEORICA	
a) GENERALIDADES	5
b) METODOLOGIA	9
III DISCUCCION Y RESULTADOS	16
IV PARTE EXPERIMENTAL	22
V CONCLUSIONES	34
VI BIBLIOGRAFIA	36

INTRODUCCION

En la actualidad la síntesis orgánica de productos naturales ⁽¹⁾ ha entrado en una etapa en la cual cada vez es más común encontrar síntesis totales que llegan exclusivamente al enantiómero natural de un compuesto dado. Para lograr este objetivo frecuentemente se parte de materias primas quirales o se utilizan fragmentos moleculares ópticamente activos (quirones). ⁽²⁾

El ácido 4R-4-metil-5-acetoxi-pentanoico (1) es el subproducto principal de la degradación de la diosgenina en la cual el carbono 25 presenta la configuración absoluta " R ", sin embargo este compuesto a pesar de que se obtiene en cantidades apreciables en este proceso, no ha sido utilizado como materia prima quiral en la síntesis de productos naturales ópticamente activos.

La utilidad de estos compuestos en síntesis orgánica fué señalada hace treinta años por el Dr. Francisco Giral ⁽³⁾ quien lo aisló, purificó y caracterizó a partir de las llamadas " aguas verdes " residuales del proceso degradativo de la diosgenina para obtener esteroides.

En efecto es un quirón muy interesante ya que es un compuesto alifático que tiene un centro quiral (configuración R) y los extremos de la cadena están funcionalizados con grados diferentes de oxidación.

Un alcohol primario (protegido en forma de acetato) y un ácido carboxílico según se puede ver en su estructura :

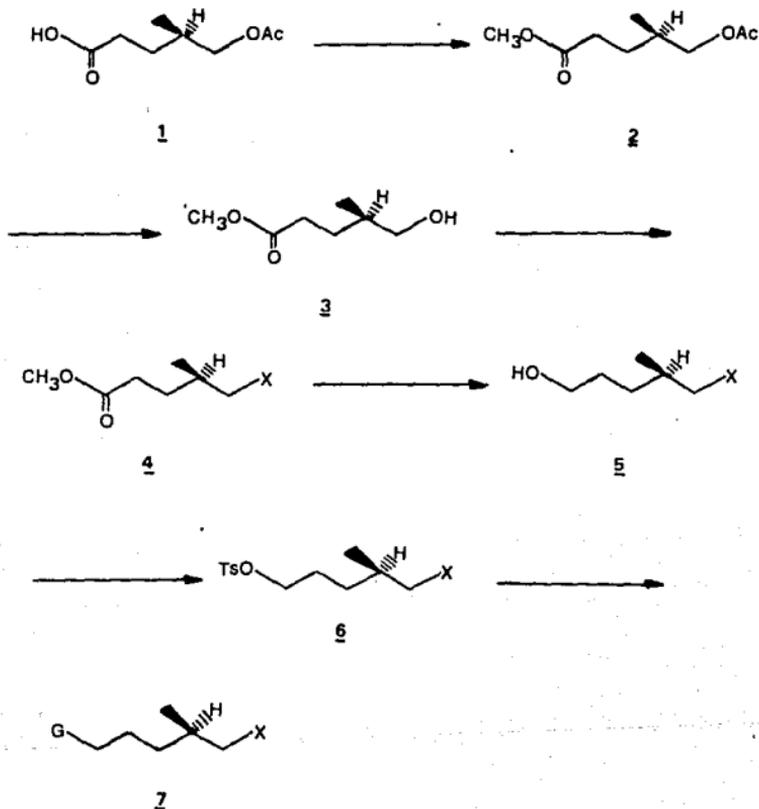


1

1

Dadas sus características y su gran disponibilidad resultó muy atractivo poderlo utilizar en síntesis orgánica.

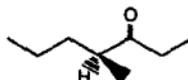
En principio se pretendió ensayar las siguientes transformaciones:



donde X puede ser un halógeno (p.ej: Cl, Br, I), un grupo -OTHP, o el propio OH; y G puede ser H, alquilo ó funcionalidad. El interés en la unidad quiral (quirón) (6) proviene de la revisión de la literatura, este intermediario puede utilizarse potencialmente en la síntesis de las feromonas 10R-10-metil-2-tridecanona (8) (4) y 4S-4-metil-3-heptanona (9) (5).



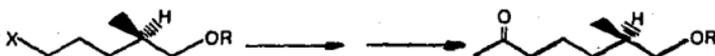
8



9

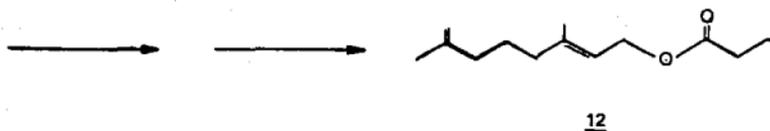
Si bien la feromona (9) tiene la configuración absoluta "S", existen sapogeninas que tienen a su vez la configuración "S" en el carbono 25, por lo que la química aplicada en principio para efectuar la transformación (1) -----> (7), podría utilizarse tanto para la serie "R" como para la serie "S".

A su vez partiendo del compuesto (1), se puede obtener el compuesto (10) que potencialmente puede conducir al compuesto (11), intermediario en la síntesis de la feromona 3,7-dimetil-2,7-octadienilpropanato (12), descrita en la literatura. (6)



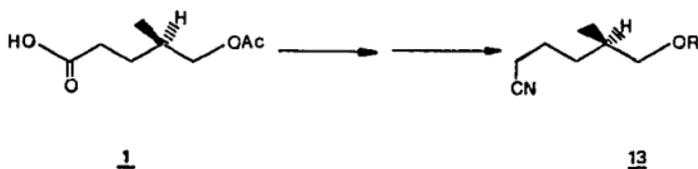
10

11



Muy recientemente se ha sugerido el uso del homólogo inferior del enantiómero de (10) en la preparación del (+) aldehído lasalocido.⁽⁷⁾

Dicho enantiómero puede ser preparado a partir de una sapogenina de la serie 25 "S". Finalmente teniendo en mente la eventual síntesis de un producto natural en particular también se considero interesante efectuar la siguiente transformación :



PARTE TEORICA

GENERALIDADES

Uno de los temas más discutidos en la actualidad es la contaminación ambiental por lo cual es deber de todo investigador y habitante de este planeta contribuir de alguna manera a la preservación y mejoramiento de nuestro ambiente.

En épocas pasadas se han combatido las plagas con insecticidas , pero su uso indiscriminado y la capacidad de adaptación de los insectos para reproducir generaciones resistentes a ellos ,han obligado al hombre a utilizar insecticidas cada vez más poderosos ;tal es el caso de los insecticidas clorados ,organofosfatos ,carbama - tos ,etc ... que son tóxicos para la especie humana y para las especies animales.

Por ello es que en los últimos tiempos los químicos han trabajado en la tercera generación de los insecticidas ⁽⁹⁾; a la que pertenecen las feromonas ,sustancias que representan una alternativa para acabar con las plagas de insectos ,cuidando la no destrucción de nuestro hábitat.

Existen feromonas con varios tipos de actividad ;atrayentes sexuales ,rastreo ,alarma y otros tipos. ⁽⁹⁾

Los insecticidas actuales no son específicos para una determinada especie ,por lo que se exterminan tanto las especies benéficas como a las nocivas.

La etimología de la palabra feromona nos lleva a dar una primera definición :

Pherein : transmitir o llevar

Hormon : excitar

Así, la palabra feromona significa provocar una excitación de un individuo a otro.

En 1959 Karlson y Butenandt⁽¹⁰⁾ introdujeron este término y lo definieron como aquellas sustancias que una vez producidas se exponen e influyen en el comportamiento de los individuos en relación con otros seres vivos.

El principal interés que ha tenido el estudio de estas sustancias es con la mira de ser usadas como insecticidas del futuro.

Utilizando las feromonas que posee la hembra de los insectos para atraer al macho, se colocan trampas tales que el macho se dirige a ellas y se encuentra con su destrucción para lo cual se utilizan diferentes técnicas.⁽¹¹⁾

La obtención de las feromonas, se puede realizar extrayéndolas de los mismos insectos; el mayor problema al que se enfrentan los químicos es la enorme cantidad de insectos que se necesitan para obtener una cantidad considerable, por lo que una alternativa muy atractiva sería obtenerlos por medio de la síntesis orgánica, con lo cual se podrían preparar cantidades prácticamente ilimitadas de estos compuestos.

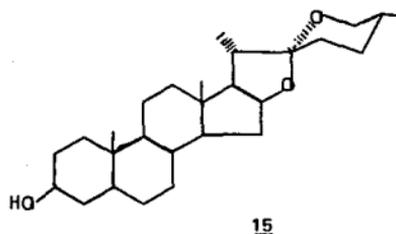
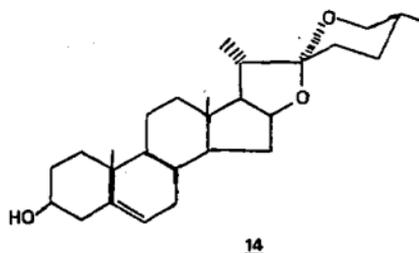
En este trabajo se pretende sintetizar un intermediario común para la obtención de las feromonas 10R-10-metil-2-tridecanona (9), 4S-4-metil-3-heptanona (2) y 3,7-dimetil-2,7-octadienil propionato (12); feromonas que pertenecen a el gusano de la raíz del maíz, a la hormiga corta hojas y a la cochinilla o piojo de San José respectivamente.

Para llevar a cabo esto, lo más conveniente era encontrar una materia prima que contuviera ya el carbono quiral con la configuración adecuada para la posterior síntesis de las feromonas mencionadas.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto (1), obtenido como subproducto de la degradación de la diosgenina contiene en su ca -

dena un carbono quiral en la posición cuatro cuya configuración es "R", esto hizo pensar que sería una excelente materia prima para obtener el intermediario deseado.

Por otra parte durante los años cuarenta y fines de los treinta Russel E. Marker estudió una infinidad de sapogeninas que podían ser obtenidas de diversas plantas que se encuentran en nuestro país, entre las sapogeninas más estudiadas se encuentran la diosgenina (14) y la sarsasapogenina (15).



Durante los años citados Marker estableció un proceso degradativo (12,13) para las mencionadas sapogeninas, el cual consiste básicamente en los siguientes pasos:

- 1) Acetilación de la sapogenina
- 2) Transformación del acetato de sapogenina en acetato de pseudosapogenina.
- 3) Oxidación del acetato de pseudosapogenina.
- 4) Eliminación de la cadena lateral.

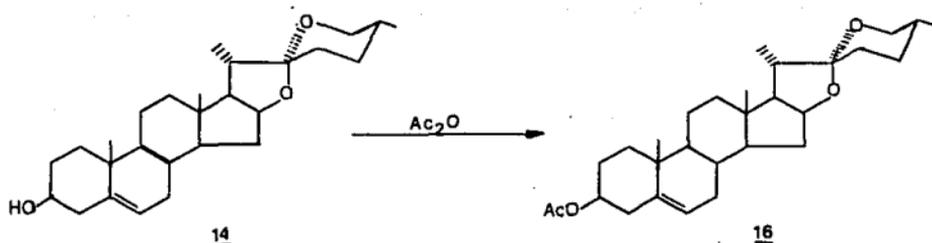
Este proceso degradativo da la oportunidad de obtener el pregnano correspondiente a la sapogenina degradada y la cadena alifática

con configuración "R" o "S" según la configuración del carbono 25 de la sapogenina de partida.

En el presente trabajo se realizó la degradación de la diosgenina ya que era la materia prima disponible ,pero se reitera la factibilidad de utilizar otras sapogeninas según la configuración que se requiera en el intermediario.

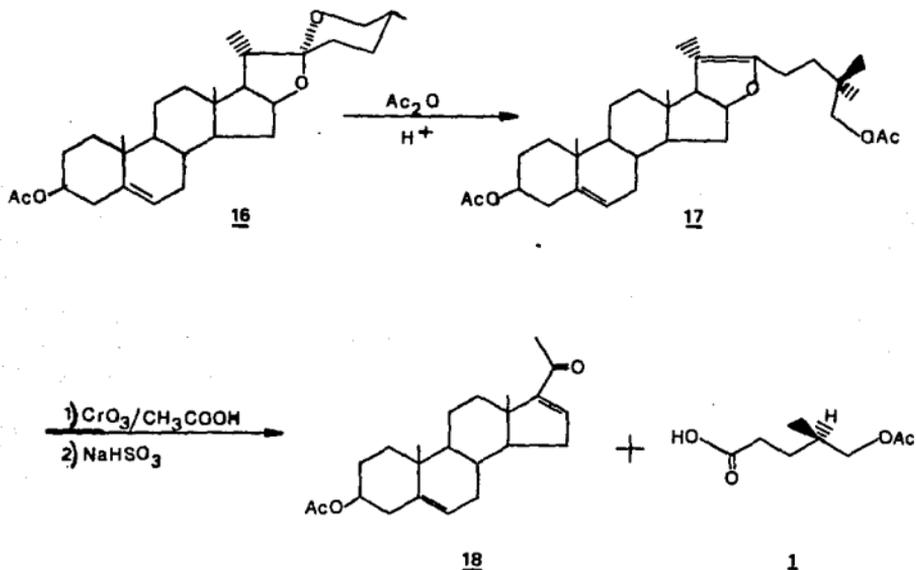
M E T O D O L O G I A

Para la obtención de la materia prima que se requiere se partió de la diosgenina (14), la cual se sometió a un proceso degradativo como propuso R.E.Marker. Es así como el primer paso al cual se sometió a la diosgenina fué acetilarla, utilizando anhídrido acético para proteger el grupo OH que se encuentra en el anillo A de la molécula obteniéndose así el acetato de diosgenina.



Este producto se sometió posteriormente a tratamiento ácido, en presencia de anhídrido acético para abrir el cetal en el carbono 22 y proteger insitu el alcoholato formado, obteniéndose como producto el diacetato de pseudodiosgenina, el cual a continuación fué sometido a oxidación con CrO_3 , durante la cual se eliminó la cadena lateral del esteroide encontrándose, en las "aguas madres" o "AGUAS VERDES" el ácido 4R-4-metil-5-acetoxi-pentanoico (1) el cual se extrajo con éter isopropílico como se menciona en la literatura⁽⁸⁾ teniendo así la materia prima para la preparación del in-

intermediario que se buscaba.

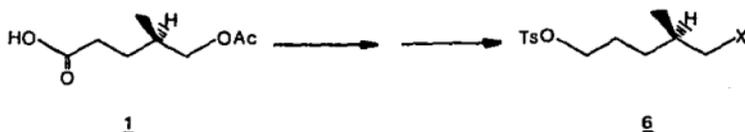


La estructura de (1) muestra grupos funcionales que pueden ser transformados con relativa facilidad a otros grupos que convengan más a el propósito de obtener el intermediario que llevará a la posterior síntesis de las feromonas 10R-10-metil-2-tridecanona (8), 4S-4-metil-3-heptanona (9) y 3,7-dimetil-2,7-octadienil propionato (12).

Dicho intermediario debe contener grupos que fácilmente puedan ser desplazados, es decir buenos grupos salientes. Si observamos la estructura de (1) podemos ver que contiene en un extremo de la cade-

na un alcohol primario "protegido" en forma de acetato , y en el otro un grupo carboxilo ;para la finalidad de este trabajo ,es necesario que este último sea transformado a otro grupo funcional que permita su "reducción" hasta metilo ,para poder ser utilizado en la preparación de las feromonas 10R-10-metil-2-tridecanona (8) y 4S-4-metil-3-heptanona (9) y que a la vez pueda actuar como un buen electrófilo ,el cual permita aumentar el tamaño de la cadena , para el caso de la obtención del 3,7-dimetil-2,7-octadienil propionato (12).

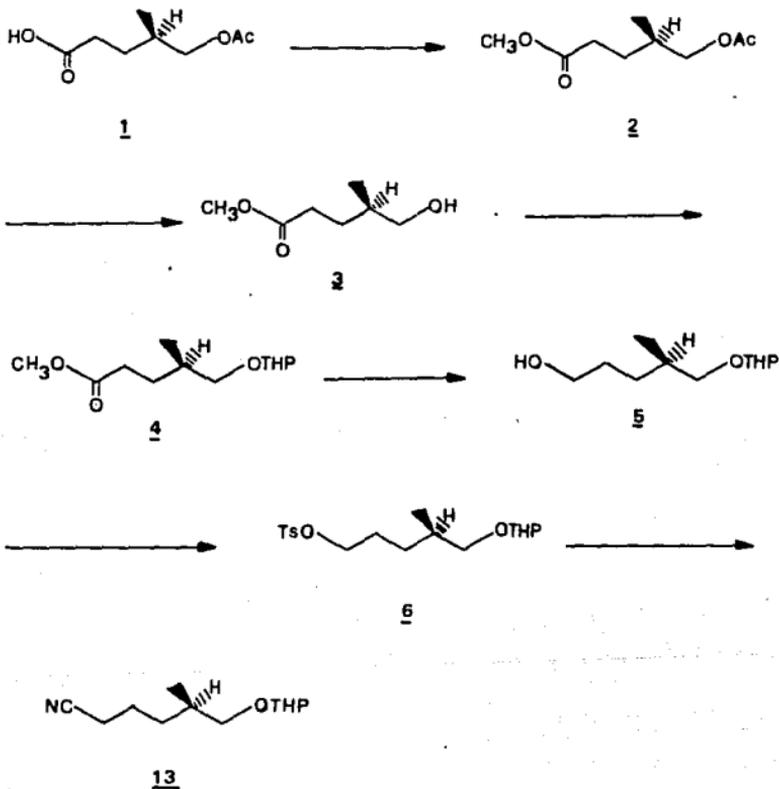
Este grupo podría ser un tosilato ya que ,como se sabe,es un excelente grupo saliente ,pudiendo ser desplazado por un nucleófilo apropiado para introducir el segmento faltante para la preparación de (12) ,o bien ,por un hidruro para obtener el metilo terminal requerido para la construcción de (8) y (9).



donde X puede ser halógeno (p.ej:Cl ,Br ,I) ,un grupo -OTHP ,o el propio OH.

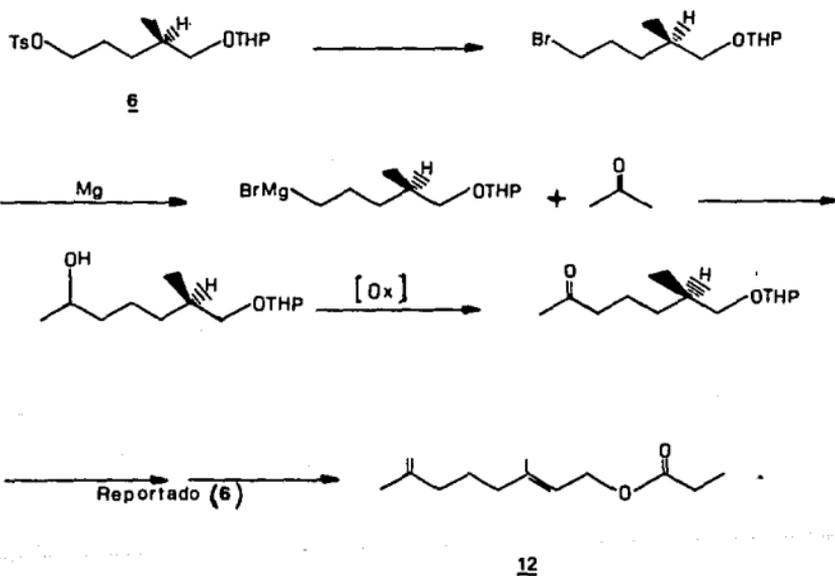
Se pensó también en cambiar la "protección" del "alcohol potencial" que se encuentra en el otro extremo de la molécula ,por un grupo resistente a los medios alcalinos y a los agentes reductores característicos ,que se requirieron para poder tratar el tosilato propuesto con un hidruro apropiado en algún paso sintético posterior.

En base a lo ya establecido ,se propuso la siguiente secuencia sintética para obtener el intermediario (6) y posteriormente el producto de sustitución :

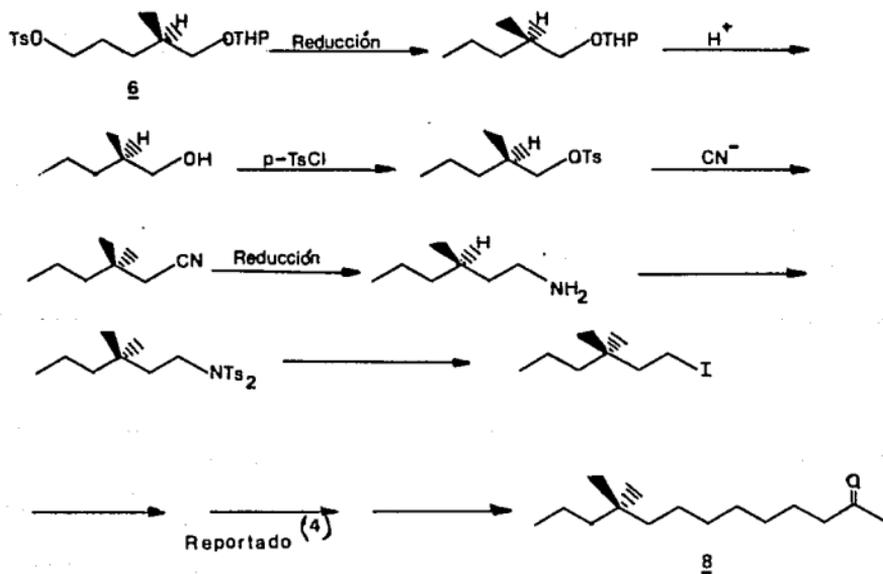


Será motivo de otro trabajo realizar la secuencia final para que a partir de (6) se llegue a la síntesis total de las mencionadas feromonas sin embargo se mencionan a continuación algunas posibles rutas :

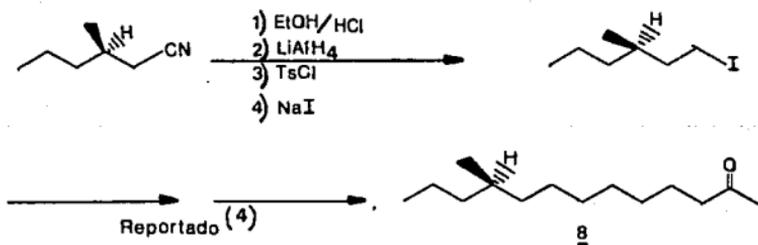
OBTENCION DEL 3,7-DIMETIL-2,7-OCTADIENIL PROPIANATO (12)



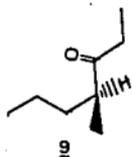
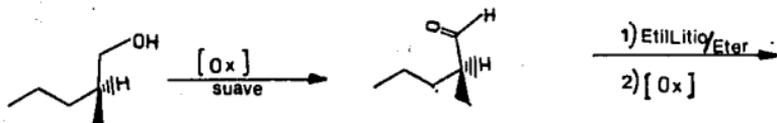
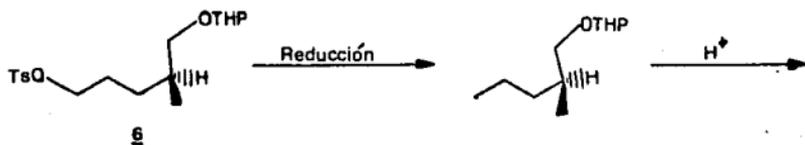
OBTENCIÓN DE LA 10R-10-METIL-2-TRIDECANONA (8)



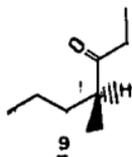
ó



OBTENCION DE LA 4S-4-METIL-3-HEPTANONA (9)



ó



Reportado (5)

DISCUSION Y RESULTADOS

Los espectros de infrarojo (IR) se determinaron en un instrumento Perkin-Elmer 599B, en película.

Las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética de Protón (rmp) fueron efectuados en un Espectrometro Analítico Varian EM-390, empleando como disolvente CDCl_3 .

Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) empleando unidades δ y utilizando como referencia interna $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (TMS).

Se utilizan las siguientes abreviaturas para las señales:

s : singulete

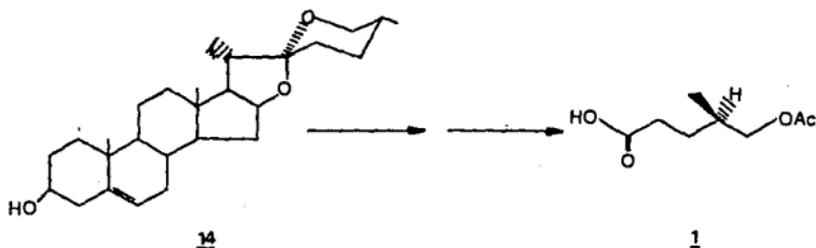
d : doblete

t : triplete

m : multiplete

* Agradezco a la Q. Alejandrina Acosta, de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química el haber realizado los espectros de rmp y a la Q.F.B. Graciela Chávez., y Q. Maricela Patricia Gutiérrez, de la misma institución por haber determinado los espectros de ir.

De acuerdo a la sección anterior donde se plantea la secuencia sintética a seguir para la obtención del intermediario (6) la materia prima es el ácido 4R-4--metil-5-acetoxi pentanoico (1), el cual fué aislado de las "aguas verdes" de la degradación de la diosgenina (14). (a)

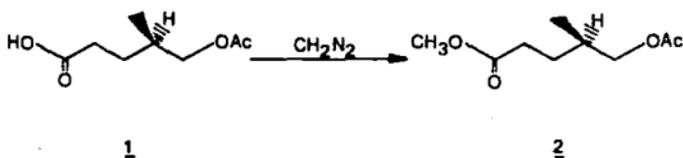


El ácido 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoico se caracterizo por su IR que muestra una banda ancha desde 3400 hasta 2850 debida al OH del grupo carboxilo, presenta dos bandas en 1737.8 y 1710.2 correspondientes al grupo carbonilo del ácido y del ester respectivamente, así como una serie de bandas entre 1200 y 1037 debidas a la ligadura C-O.

En rmp muestra una señal ancha sencilla entre 9.2 - 8.75 que desaparece con D₂O debida al hidrógeno del ácido, un singulete en 2.0 característico de metilo unido a un grupo carboxilo y un grupo de señales entre 2.0 y 1.4 asignadas al metino presente en la molécula.

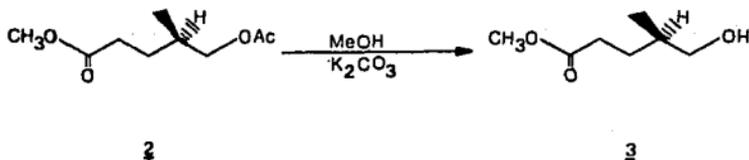
La esterificación de (1) para dar (2) se llevó a cabo con diazometano ya que es el método más sencillo de obtención de metil ester⁽¹⁵⁾ y además esto permite conservar sin alteración el

acetato del carbono 5 .



Siendo está una reacción limpia no requirió la purificación del producto (2) y este fué caracterizado por su IR mostrando una banda en 1739.8 debida a los carbonilos presentes en la molécula y una serie de bandas entre 1200 y 1037.3 debidas a la ligadura C-O. En rmp se observa la desaparición de la señal del protón del ácido y se aprecia un singulete en 3.65 característico de metilo unido a oxígeno, un singulete en 2.0 característico de metilo unido a carbonilo y un conjunto de señales entre 2.0 y 1.4 debidas al metino presente en la molécula.

La ruptura del acetato para obtener el alcohol (3) se realizo sometiéndolo a una transesterificación con metanol en medio básico siguiendo las condiciones reportadas en la literatura⁽¹⁶⁾.

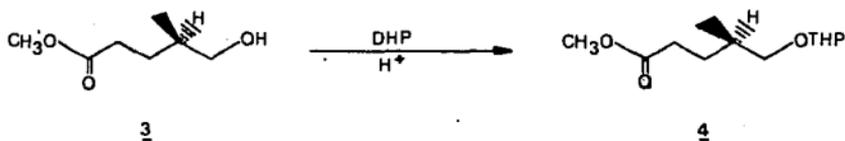


Al término de la reacción y habiéndose extraído del seno de ella el producto (3), la cromatografía en capa fina revelo la presencia de un solo producto por lo que no se purificó.

El producto (3) se caracterizo por su IR en el cual una banda ancha entre 3650 - 3150 debida al grupo OH, una banda intensa en 1740 debida al carbonilo y un grupo de señales entre 1200 y 1030 debidas a la ligadura C-O.

En rmp muestra un singulete en 3.65 característico de metilo unido a oxígeno, una señal sencilla en 2.75 que desaparece con D₂O asignada al OH y un grupo de señales entre 1.9 y 1.3 debidas al metino asimétrico.

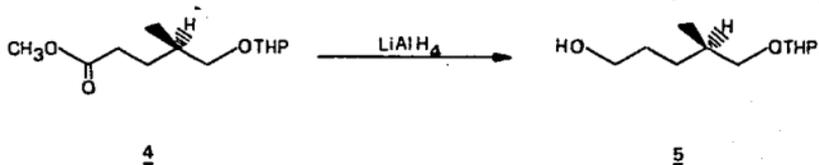
Para la "protección" del alcohol generado, se uso dihidropirano⁽¹⁷⁾ argumentando que se protege de ésta manera ya que el grupo tetrahidropiranyl formado es resistente a las condiciones de reducción que se llavaron acabo en la reacción posterior.



El producto (4) se purifico por destilación. Este compuesto muestra en su espectro de IR una banda en 1739.8 debida al carbonilo y un conjunto de bandas entre 1200 y 1033.7 debidas a la ligadura C-O del cetal formado.

En rmp muestra un singulete en 3.65 característico de metilo unido a oxígeno, un triplete en 4.5 debido al metino del cetal formado.

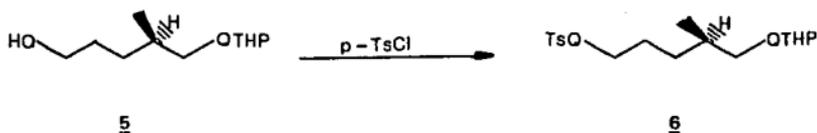
El producto (4) se sometió a reducción del grupo éster con LiAlH₄⁽¹⁷⁾ en condiciones anhidras para obtener el alcohol (5).



El compuesto (5) fue purificado por destilación al vacío y fue caracterizado por su IR que muestra una banda ancha entre 3500 y 3200 debida al OH y un conjunto de bandas entre 1200 y 1031.8 debidas al cetal.

En rmp muestra un triplete en 4.5 debidas al hidrógeno del centro quiral generado con la formación del cetal y un singulete en 2.2 que desaparece con D_2O debido al OH.

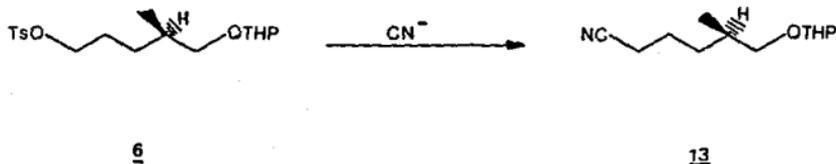
El paso final de la síntesis fue preparar el tosilato correspondiente (6) ⁽¹⁷⁾ con lo cual se tiene funcionalizado con un buen grupo saliente uno de los carbonos terminales de la molécula.



Debido a la labilidad del compuesto (6), éste no fue purificado pero se caracterizó por su IR en el cual se observó una banda en 1597.8 y una en 1458.4 debidas al grupo tosilato, un conjunto de bandas entre 1200 y 1031.7 debidas al cetal.

En el rmp se observo un sistema AB con señales centradas en 7.7 y 7.3 con $J = 8\text{Hz}$ correspondientes a los dos tipos de hidrógenos del anillo aromático del tosilato; un singulete en 2.45 debida al metilo aromático y un triplete en 4.5 debida al hidrógeno del metino del cetal.

A fin de probar la factibilidad de sustituir el grupo tosilato de nuestra molécula por nucleófilos ,se efectuó una prueba desplazando este grupo saliente por el nucleófilo nitrilo , obteniendose el derivado esperado⁽¹⁷⁾.



El producto (13) fué caracterizado por su espectro de IR que muestra una banda en 2950 debida a metilos y metilenos ,una banda en 2250 característica del grupo nitrilo y un conjunto de bandas entre 1450 y 1020 debidas al cetal.

En rmp muestra un triplete en 2.3 debido al metileno unido al nitrilo , otro triplete en 4.5 debida al hidrógeno del cetal. Con la obtención del intermediario (6) se puede concluir que el ácido 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoico es la materia prima adecuada para obtener las feromonas 10R-10-metil-2-tridecanona (8) ,4S-4-metil-3-heptanona (9) y 3,7-dimetil-2,7-octadienil propionato (12).

Además que tiene la ventaja de que al provenir de las "aguas madres" de otra reacción y siendo fácil separarlo de ellas,resulta accesible en cantidades apreciables ,además de ser económica.

Será objeto de un estudio futuro el efectuar la síntesis total de las feromonas antes mencionadas ,lograndose en este momento el objetivo de preparar a partir de una materia prima barata y fácilmente disponible un intermediario común para éste fin.

PARTE EXPERIMENTAL

EXTRACCION DEL ACIDO 4R-4 -METIL - 5 - ACETOXI PENTANOICO (1)



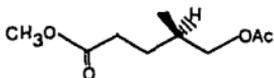
Para aislar el ácido 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoico de las aguas madres o "aguas verdes" del proceso degradativo de la diosgenina se procedió según esta reportado en la literatura ⁽³⁾.

Las "aguas verdes" se encuentran en una solución ácida que se concentra al vacío y posteriormente se le añade agua, se forma un precipitado que es filtrado y lavado con abundante agua. El filtrado está enriquecido con el ácido de la cadena lateral que por simple extracción con isopropil éter, en el embudo de separación se obtuvieron 3.3761 gr de el ácido habiendo partido de 100 ml de "aguas verdes".

La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y se seca a presión reducida, después de lo cual se realiza una cromatografía en placa fina comparando el producto de extracción con una muestra de el ácido puro, revelando está que el producto de extracción no está impuro por lo que no se procedió a purificarlo.

Posteriormente el ácido se caracterizo por su espectroscopía de ir y rmp.

4R - 4 - METIL - 5 - ACETOXI PENTANOATO DE METILO (2)



Se sintetizó diazometano como se describe en la literatura. ⁽¹⁰⁾ y se añade lentamente a una solución del ácido 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoico en éter seco, hasta que la solución tomó permanentemente un color amarillo; posteriormente se evaporó el disolvente en un rotavapor y se seco en bomba de vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 1.0261 gr (94.97 % de rendimiento) del éster metílico correspondiente el cual no fué purificado ya que la reacción procedió libre de subproductos.

El compuesto (2) muestra como señales principales en el ir :

\backslash C = O en 1739.8 ; C-O entre 1436.6 - 1037.5 ; metilos y metilenos en 2955.1 y 1460.

rmp (CDCl_3) : 3.85 (d , J = 7Hz , 2H , CH - CH_2 -O) ;

3.65 (s , 3H , CH_3 - O -) ;

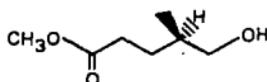
2.3 (t , J = 7Hz , 2H , $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-}$) ;

2.0 (s , 3H , $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$) ;

0.9 (d , J = 7Hz , 3H , $\text{CH}_3\text{-CH-}$) ;

1.9 - 1.4 (conjunto de señales , 3H , $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$) .

4R - 4 - METIL - 5 - HIDROXI PENTANOATO DE METILO (3)



La reacción se llevo a cabo en condiciones totalmente anhidras en un matraz de dos bocas ,provisto de agitador magnético y refrigerante ,bajo atmósfera de nitrógeno.

Por medio de una jeringa se colocaron 0.3029 gr de 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoato de metilo ,se agregaron 6.81 ml de metanol anhidro y 0.0291 gr de K_2CO_3 perfectamente seco . La reacción se mantuvo en baño de agua a temperatura ambiente y en agitación aprox. 20 hrs.

Posteriormente se neutralizo con ácido acético glacial hasta pH neutro ,se concentro en el rotavapor ,se agregaron 1.2 ml de H_2O gota a gota y con agitación , se extrajo con acetato de etilo.

La fase orgánica se seco con Na_2SO_4 se evaporo el disolvente y se seco al vacío.El producto no fué purificado ya que la cromatografía el placa fina revelo la presencia de un solo producto.

El compuesto (3) mostro como señales principales en ir :

OH en 3350 -3150 ; C=O en 1730 , C-O en 1430 -1030 ; además de las señales características de CH_2 saturados.

4R -4 - METIL - 5 - TETRAHIDROPIRANIL PENTANOATO DE METILO (4)



En un matraz bola de dos bocas provisto de agitador magnético , refrigerante y trampa de humedad se colocaron 0.4749 gr de 4R-4-metil-5-hidroxi pentanoato de metilo se añadió una solución de 0.40 (1.3 eq) de dihidropirano en 6 ml de éter seco y después 0.0066 gr (0.01) de p - FeOH .Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por toda una noche ,después de lo cual se neutralizo la reacción con una solución de NaHCO₃ saturado a pH ligeramente alcalino , se agito durante unos minutos y se extrajo el residuo acuoso con éter , se lavo la fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera ,se seco sobre Na₂SO₄ y disolvente se evaporo en rotavapor , después de lo cual el producto se seco al vacío ,obteniendose 0.6353 gr (83.6 % de rendimiento) del producto crudo.Este fué destilado al vacío después de lo cual se obtuvieron 0.4726 gr (63.2 % de rendimiento) del producto puro.

El compuesto (4) mostro en ir :

C=O en 1739.8 y señales del cetal en 1453.8 - 1033.7 además de señales correspondientes a carbonos saturados en 2948.2 y 2872.7 .

rmp (CDCl₃) : 4.55 (t , 1H , - O - CH - O -) ;

3.65 (s , 3H , CH₃ - O - C -) ;

||
O

4R - 4 - METIL - 5 - TETRAHIDROPIRANIL PENTANOL (5)



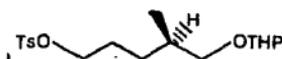
Se monto un sistema con reflujo en condiciones anhidras ,en el matraz se colocaron 0.3344 gr (2 eq) de LiAlH_4 en 41.8 ml de éter seco , está suspensión fué agitada magneticamente y enfriada en un baño de hielo a 0 - 5 °C ,cuando alcanzó esta temperatura se agregó gota a gota una solución de 1.0118 gr de 4R-4-metil-5-tetrahidropiranyl pentanoato de metilo (4) en 13.9 ml de éter seco , se continuo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche , después de lo cual el exeso de LiAlH_4 se destruyo manteniendo la reacción en un baño de hielo y agitando durante 1.5 hr , posteriormente el sólido formado fué filtrado y lavado con éter ,el filtrado se seco sobre K_2CO_3 , el disolvente fué evaporado , y el producto fué secado al vacío después de lo cual se obtuvieron 0.8165 gr (91.88 % de rendimiento) del producto crudo.

El producto fué destilado a presión reducida después de lo cual fueron obtenidos 0.6855 gr (83.95 % de rendimiento) del producto puro.

El producto (5) muestra las siguientes señales en ir :

Una banda ancha entre 3450 y 3150 para el OH , una serie de bandas entre 1454.5 y 1031.8 correspondientes a las ligaduras C-O y las señales típicas de C-H saturado.

5 - TOSILATO - R - 2 - METIL - 1,5 - PENTANODIOL MONO
TETRAHIDROPIRANIL ETER. (6)



En un matraz bola de 25 ml se colocaron 0.400 gr de 4R-4-metil-5-tetrahidropiranyl pentanol (5), fué enfriado sobre un baño de hielo y fueron añadidos 2.4 ml (2.3495 gr , 15 eq) de piridina seca.

A continuación se añadieron en pequeñas porciones 0.5036 gr (1.3 eq) de p-TsCl.

La reacción fué agitada durante 15 min a temperatura ambiente y posteriormente se mantiene en reposo en el congelador toda la noche. Pasado este tiempo se agregaron 0.0454 gr (0.03 eq) más de p-TsCl y la reacción se agitó a 0°C por 4.5 hrs , después de lo cual se agrego hielo molido dejando reposar la reacción 20 min , pasado este tiempo fué extraída con éter, la fase orgánica fué lavada con CuSO₄ al 10% ,posteriormente con NaHCO₃ saturada y por último con salmuera , después se seco sobre Na₂SO₄ , el disolvente fué evaporado al vacío.

Después de lo cual se obtuvieron 0.6319 gr (89.7 % de rendimiento) del producto crudo el cual no fué purificado debido a su labilidad.

4R -4 - METIL - 5 - TETRAHIDROPIRANIL PENTANITRIL (13)



Se monto un equipo de reflujo ,en el matraz de bola de 25 ml se colocaron 0.5323 gr del compuesto (6) en 1.3 ml de dimetil sulfóxido a continuación se agregaron 0.1465 gr (3 eq) de NaCN ,la reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente toda la noche ,después de lo cual es diluída con agua y extraída con n-hexano. La fase orgánica fué lavada con agua y posteriormente con salmuera , se seco sobre Na_2SO_4 se evaporo el disolvente al vacío ,obteníendose 0.2097 gr (66.46 % de rendimiento) del producto crudo , el cual fué purificado por destilación a presión reducida después de lo cual se obtuvieron 0.1561 gr (49.48 % de rendimiento) del producto puro.

El compuesto (13) mostro las siguientes señales en ir :

Una señal en 2240 correspondiente al CN una serie de bandas entre 1450 y 1030 correspondiente a la ligadura C-O del cetal , y las señales típicas de C-H saturado.

rmp (CDCl_3) : 4.5 (t , 1H , - O - CH - O -) ,

2.3 (t , J = 7Hz , 2H , NC - CH₂ -) ,

0.95 (d , J = 7Hz , 3H , - CH -) ,

CH₃

3.5 - 3.0 (m , 4H , - CH - O - CH₂ - ,
- CH - CH₂ - O -) ,

1.85 - 1.35 (m , 11H , correspondiente a los
demás protones presentes en la molécula).

CONCLUSIONES

- 1) Se comprobó que el ácido 4R-4-metil-5-acetoxi pentanoico (1), puede aislarse en forma pura a partir de las "aguas verdes" de la degradación de la diosgenina.
- 2) Se discute una ruta apropiada y versátil para la preparación de un intermediario común, el 5-tosilato-R-2-metil-1,5-pentanodiol mono tetrahidropiranyl éter (6), en la síntesis total de las feromonas (8) (9) y (12).
- 3) Dado que se obtuvieron buenos rendimientos en cada uno de los pasos de la síntesis de (6) y que es factible obtener la materia prima de una fuente económica esto abre la posibilidad de obtener las feromonas mencionadas de una forma barata y accesible.
- 4) La presencia de un buen grupo saliente en uno de los extremos de la cadena del intermediario (6) permite la introducción de nuevos fragmentos o grupos funcionales.

Ejemplificando está con la introducción del grupo nitrilo en C-5, para obtener el derivado 4R-4-metil-5-tetrahidropiranyl pentanitrilo (13).

5.) Se analizó la espectroscopia de cada uno de los intermediarios de la síntesis y se discuten las condiciones de reacción en cada paso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mori , K . Tetrahedron 45 (11) , 3233 (1989)
- 2.- Total synthesis of natural products:The "Chiron" approach.
Stephen Hanessian
Pergamon Press
- 3.- Giral,F ; Giral B,J. Ber.Chem. 93 , 2825 (1960)
- 4.- Senda ,S and Mori,K . Agric.Biol.Chem. 47 (4) , 795 (1983)
- 5.- Riley ,R.G ; Silverstein ,R.M and Moser ,J.C. Science 183 ,
760 (1974)
- 6.- Dhokte ,U.P. and Rao , A.S. Synth.Commun. 18 (8) , 811
(1988)
- 7.- Lee, D and Still , W.C. J.Org.Chem. 54 , 4715 (1989)
- 8.- Williams , C.M. Third - Generation Pesticides .Scientific
American. 217 , 1 , 13 - 17 (1967)
- 9.- Wigglesworth , V.B. Las hormonas de los insectos. Endeavour
24 (91) , 21 - 6 (1965)
- 10.- Karlson ,P and Butenandt ,A. Pheromones (ectohormones) in
Insects. Ann - Rev - Entom , 4 , 39 - 58 (1959)
- 11.- Marx , J.L , Insects Control (I):Use of pheromones. Science
181 , 4101 , 736 - 7 (1973)
- 12.- Marker,R.E. and Turner,D.L. J.Amer.Chem.Soc. 62 , 2525 (1940)
- 13.- Marker,R.E. and Rohrmann,E. J.Amer.Chem.Soc. 62 ,518 (1940)
- 14.- Buenfil Huerta , Ma. del Pilar .Estudio comparativo de
degradación de sapogeninas esteroidales.1979 UNAM México.
- 15.- Advances in Organic Chemistry
March ,Jerry.
Third Edition
John Wiley and Sons.
Pag. 354-55.

- 16.- Albright, J.D. and Golman, L. J. Amer. Chem. Soc. / 91:15/ .July
16, (1969)
- 17.- Mori, K. Tetrahedron 39 (19), 3107 (1983)
- 18.- Organic Syntheses Collective 2, 165 (1943)