

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

CONTRACCION DE BROMHIDRINAS CICLICAS
CON CARBONATO DE PLATA

reg.
88

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A :
JUAN FRANCISCO DUPONT BREBION

1 9 7 4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1974
FECHA 11/83 83
PROC.

[Handwritten signature]



QUIMSA

Jurado asignado:

PRESIDENTE: Dra. Elvira Santos de Flores

VOCAL Dr. Helio Flores Ramirez

SECRETARIO: Quim. Jorge Haro Castellanos

1er. SUPLENTE: Quim. Mauro Cruz Morales

2do. SUPLENTE: Quim. Irma Korkowski Pless

Sitio donde se desarrolló la tesis:

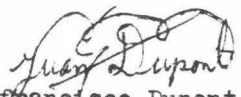
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE QUIMICA

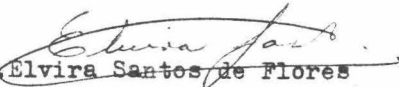
U N - A M

88

SUSTENTANTE:


Juan Francisco Dupont Brebion

ASESOR DEL TEMA:


Dra. Elvira Santos de Flores

a mis padres

a mi esposa

a mis hermanas

a mis suegros

a mis cuñados

a todas las personas que
colaboraron en el feliz
desarrollo de este trabajo,
en especial a la Dra.
Elvira Santos por su va-
liosa guía.

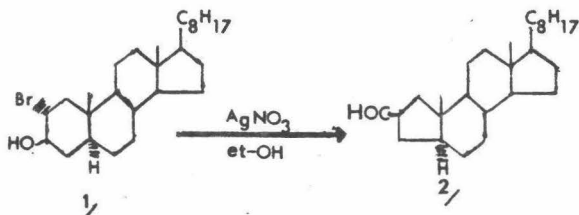
CONTENIDO

Introducción.....	1
Parte teórica.....	4
Discusión y resultados.....	12
Parte experimental.....	23
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

(1)

INTRODUCCION

Se sabe desde hace algún tiempo que la bromhidrinas -- alicíclicas pueden conducir a diversos productos,tales como:epóxidos y aldehidos o cetonas en presencia de iones metálicos o bases;en particular en las series esteroidales,el 2-bromo-5 α -colestan-3 β ol 1/ tratado con una solución de nitrato de plata en etanol produce exclusivamente el aldehido 2/ (1).

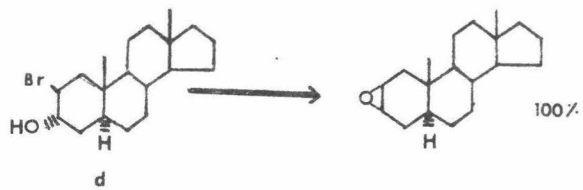
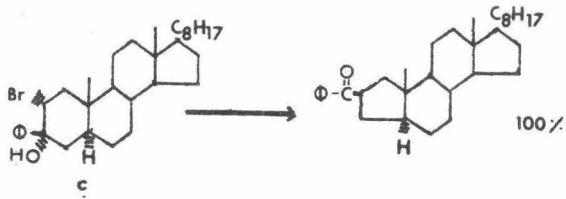
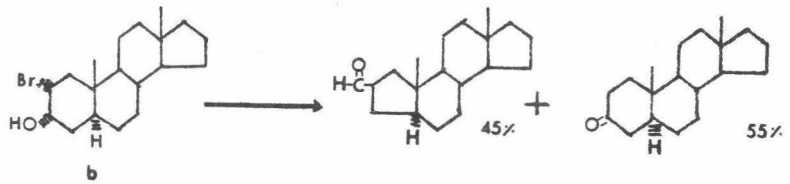
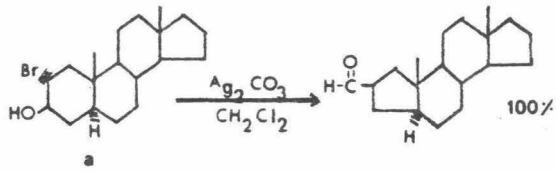


En un medio heterogéneo como es el carbonato de plata sobre celita en un disolvente orgánico los resultados son similares (2) pero el rendimiento es netamente superior y además los productos se aislan con mucha más facilidad.

Este ultimo tipo de reacción se efectuó con diferentes bromhidrinas esteroidales (2) obteniendo resultados variables en cada caso (ver esquema I);un analisis de los productos formados y los rendimientos obtenidos en cada caso,induce a pensar (aunque cabe aclarar que los autores no mencionan nada sobre el particular) que el requerimiento esencial para que ocurra la contracción del anillo,es que el bromo se encuentre en posición ecuatorial,puesto que solo en esa forma queda antiparalelo a la ligadura C-C que se fisionará para efectuar la contracción del anillo.

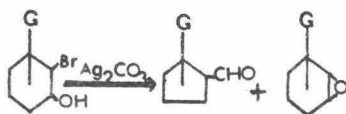
(2)

ESQUEMA I



(3)

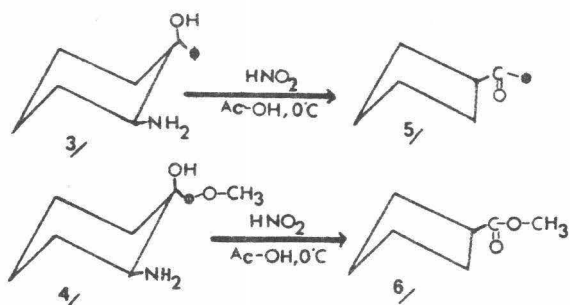
En este trabajo se pretende estudiar la reacción de algunas ciclohexan-bromhidrinas con el carbonato de plata sobre celita, con el objeto de observar los efectos de la movilidad conformacional en este tipo de reacción.



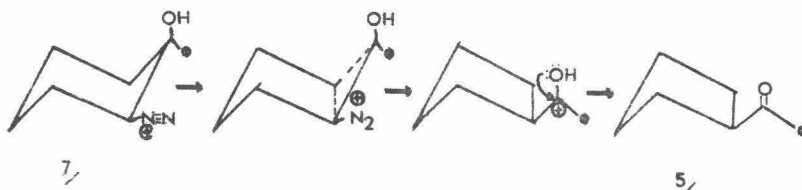
PARTE TEORICA

Existen varios métodos para efectuar contracción de anillos, de los cuales describimos algunos a continuación:

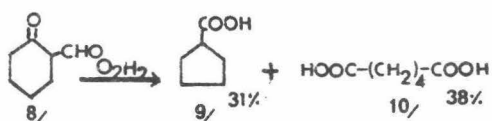
a).- La reacción de un amino alcohol (3) con ácido nitroso: por ejemplo, el *cis*-1-fenil-2-aminociclohexanol 3/ y el *cis*-1-(*p*-metoxifenil)-2-aminociclohexanol 4/, reaccionan con nitrito de sodio en ácido acético a baja temperatura para formar 5/ y 6/ respectivamente, en un rendimiento de 99% en ambos casos.



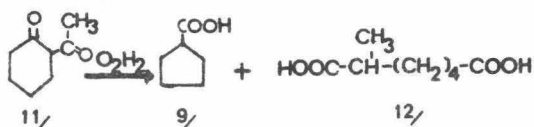
Al parecer, el mecanismo de reacción mas probable, involucra al conformero más estable 7/ en el cual el grupo diazo ocupa la posición ecuatorial facilitando así la contracción del anillo.



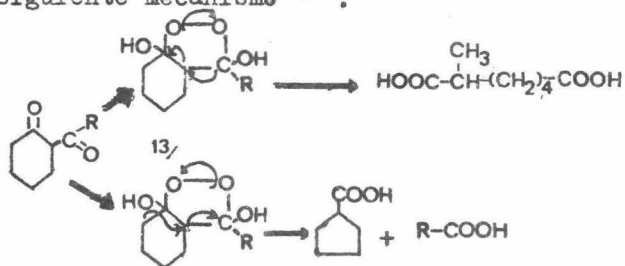
b).- La reacción entre 2-formil ciclohexanonas y peróxido de hidrógeno a una temperatura de 65°C conduce a la formación de un ácido monocarboxílico cíclico (4), el cual es producto de la contracción del anillo y además un ácido dicarboxílico debido a la ruptura del anillo, - por ejemplo:



Esta reacción se efectuó también con la 2-acetil-ciclohexanona, obteniéndose resultados similares ya que se forma el mismo ácido ciclopentan carboxílico 9/ (resultante de la contracción del anillo) y el ácido dicarboxílico correspondiente 12/.



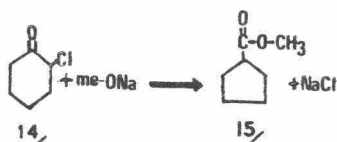
Para explicar la formación de estos productos se propone el siguiente mecanismo (4).



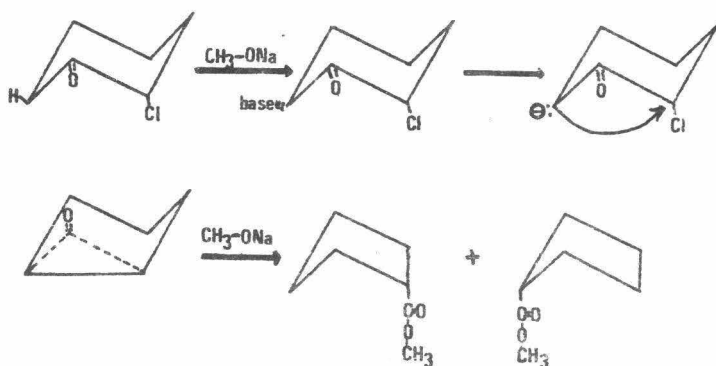
El mismo intermediario 13/ da origen a la contracción o apertura del anillo, dependiendo principalmente de las condiciones de reacción; al parecer con alcohol terbutílico-agua como disolventes se favorece la ruptura del anillo.

C).- Otro método de contracción, se basa en la transposición de Favorskii ⁽⁵⁾ de alfa halocicloketonas en presencia de una base como el metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.

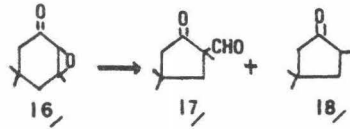
Cuando la 2-cloro ciclohexanona 14/ se trata con etóxido de sodio en éter anhidro durante 2 horas a reflujo, se obtiene el ester metílico del ácido carboxi-ciclopentanoico 15/ con un rendimiento de 56-61%.



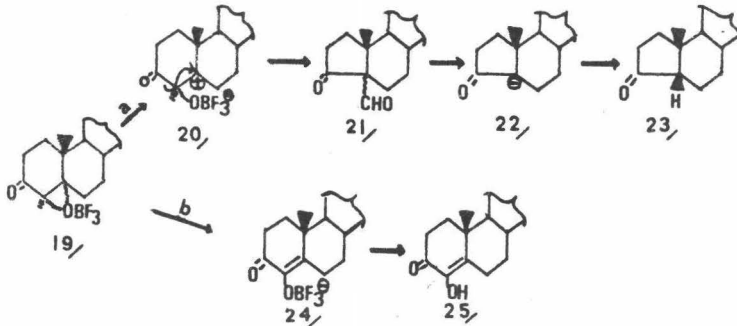
El mecanismo propuesto para este tipo de reacción es el siguiente (6,7).



d).- Cuando se trata una alfa epoxicetona, por ejemplo, el óxido de isoforona 16/ (8,9) con eterato de trifloruro de boro en benceno, se obtiene la 2-formil 2,4,4-trimetil ciclopentanona 17/ en un 33% de rendimiento, además del producto de deformilación correspondiente 18/ en un 28% de rendimiento.



La transposición de las epoxi-cetonas parece que se lleva a cabo por dos vías diferentes (a) y (b).



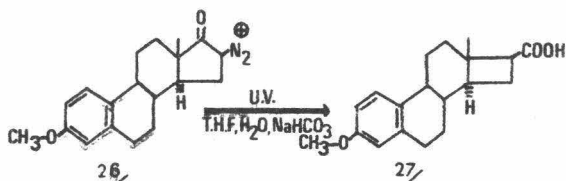
Primeramente se forma el complejo de coordinación 19/ y este a su vez puede dar origen al ion carbonio 20/ (ruta a) en el cual ocurre la migración del grupo acilo -- con la formación del aldehído 21/, por la deformilación de 22/ conduce finalmente a la correspondiente cetona 23

La ruta alternativa b involucra la pérdida del proton en C-4 y formación del intermediario 24/ el cual por hidrólisis genera la dicetona enalizada 25/ .

e).- Otro método de contracción del anillo consiste en tratar una diazo-cetona con luz ultravioleta (10,11,12,13

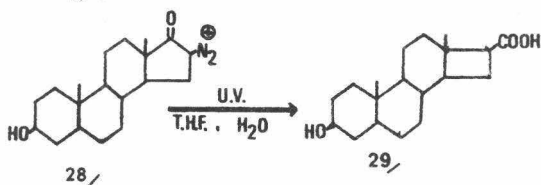
En el caso de la 3-metil 16-diazoestrone 26/ (10) que fue irradiada con luz ultravioleta en solución acuosa de

tetrahidrofurano conteniendo bicarbonato de sodio se obtuvo el D-norácido 27/ después de la acidificación, en un rendimiento de un 63%.

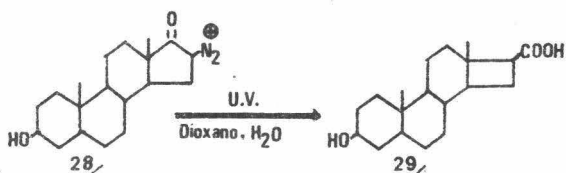


Esta misma reacción se ha aplicado a diferentes productos y se ha estudiado el efecto de varios disolventes.

Por ejemplo; el diazo-esteroide 28/ ⁽¹²⁾ irradiado en tetrahidrofurano acuoso durante 1 hora produce 75% del compuesto 29/.

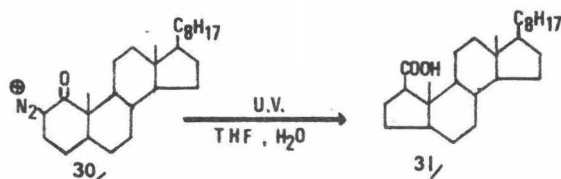


En cambio cuando se irradió en dioxano acuoso como disolvente se obtuvo tan sólo 30% de contracción de anillo

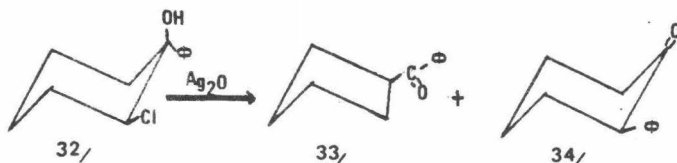


Esta misma reacción se emplea para obtener A-norácidos ⁽¹³⁾. Por ejemplo el producto 30/ por irradiación produce 31/ en un rendimiento de 63%.

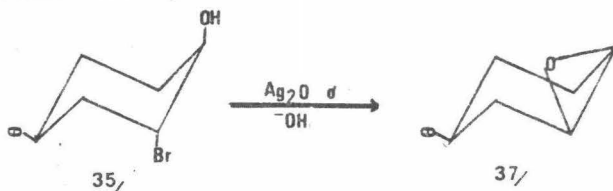
(9)

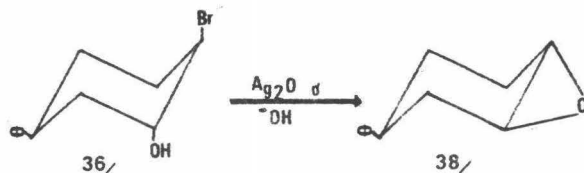


f).- Curtin y Harder (14) hicieron reaccionar algunas halohidrinas cíclicas con óxido de plata en hexano o con bases como el hidróxido de sodio, así el *cis*-2-cloro-1-fenilciclohexanol 32/ al reaccionar con óxido de plata en hexano produjo los compuestos 33/ y 34/ ; el primero, producto de la contracción del anillo, en un 22% de rendimiento.

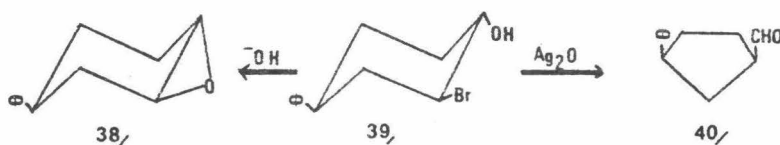


Las halohidrinas 35/ y 36/ tratadas con óxido de plata o con álcali produjeron el mismo compuesto pero con diferente configuración; el 2-*trans*-bromo-4-*cis*-fenilciclohexanol 35/ dió el epóxido *cis* 37/ a diferencia del 2-*trans*-bromo-5-*trans*-fenilciclohexanol 36/ que produjo el epóxido *trans* 38/ pero ninguno de ellos sufrió contracción del anillo.



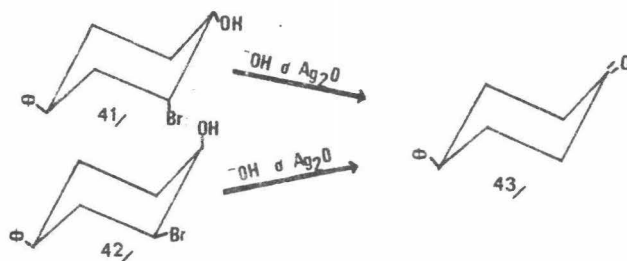


El 2-trans-bromo-4-trans-fenilciclohexanol 36/, tratádo con álcali produjo el epóxido 38/, en cambio al tratarlo con óxido de plata sufrió contracción del anillo, dando 40/ en un 100% de rendimiento.



Concluyendo, de los datos hasta ahora descritos, se ve que la posición ecuatorial del halógeno es decisiva aparentemente, para que ocurra la contracción del anillo.

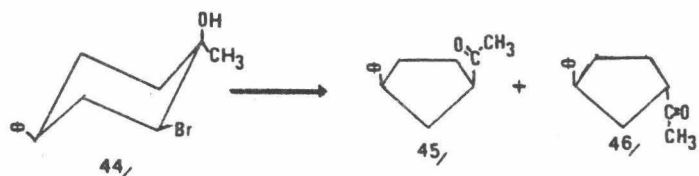
Sin embargo, las bromhidrinas 2-cis-bromo-4-cis-fenilciclohexanol 42/ y la 2-cis-bromo-4-trans-fenilciclohexanol 41/ con bromo ecuatorial dieron origen al mismo producto 43/, posiblemente debido a una dehidrohalogenación no se obtuvo contracción del anillo.



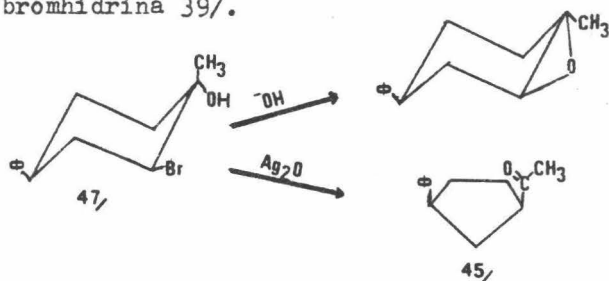
Curtin y Harder hicieron reaccionar también halohidri--nas en las que el alcohol es terciario, como el 2-cis---

(11)

bromo-4cis-fenil-1-metil ciclohexanol 44/ que condujo a la formación de las cetonas 45/ y 46/.

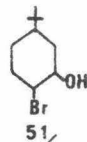
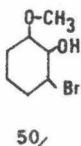
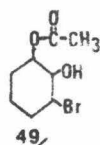
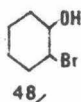


Al tratar el 2-trans-bromo-1-metil-4-trans-fenilciclohexanol 47/ se obtuvieron los mismos resultados que con la bromhidrina 39/.



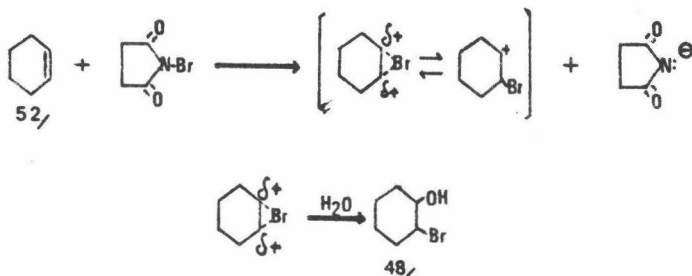
DISCUSION Y RESULTADOS

Como se había mencionado en la introducción, este trabajo consiste en el estudio de la contracción del anillo de bromhidrinas cíclicas derivadas del ciclohexano con diferentes sustituyentes en presencia de carbonato de plata sobre celita. Las siguientes bromhidrinas: 2-bromo ciclohexanol 48/, 2-bromo-6-acetoxi-ciclohexanol 49/, 2-bromo-6metoxi-ciclohexanol 50/, 2-bromo-5-terbutil-ciclohexanol 51/. Que se seleccionaron debido fundamentalmente a que son fácilmente accesibles.



La síntesis del 2-bromo ciclohexanol 48/ es bastante sencilla ya que sólo implica la reacción del ciclohexeno 52/ con N-bromosuccinimida (N.B.S.) en medio acuoso a temperatura ambiente durante 40 minutos; el producto obtenido se purificó por destilación al vacío.

El espectro de infrarrojo muestra claramente una banda intensa a 3380 (-OH) y una banda débil a 555 Cm^{-1} (C-Br) la ausencia de las bandas de doble ligadura C=C demuestran que la reacción fue completa.



La síntesis de 2-bromo-6-acetoxi ciclohexanol 49/ se efectuó mediante la siguiente secuencia de reacciones.

El ciclohexeno 52/ se trató con N.B.S. en tetracloruro de carbono a reflujo durante 30 minutos (ver parte experimental), y el producto obtenido fué esencialmente el 3-bromo-ciclohexeno 53/, el cual también se purificó por destilación.

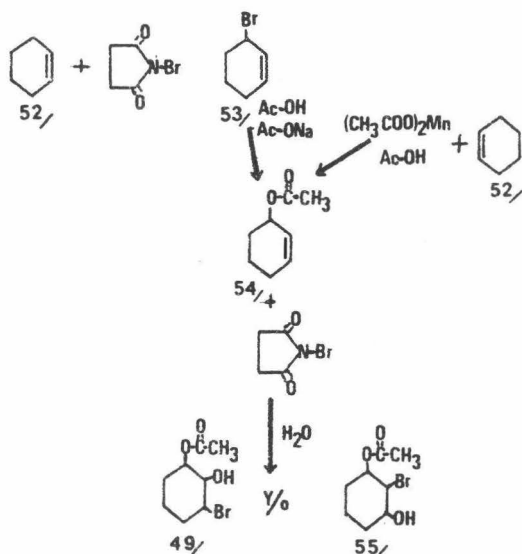
Este 53/ a su vez se trató con acetato de sodio y ácido acético a temperatura ambiente durante 12 horas (ver -- parte experimental) purificando posteriormente el producto de la reacción por cromatografía en columna. La purificación de este producto no se pudo hacer por cromatografía en capa fina debido a que se hidroliza parcialmente el acetato. Sus constantes físicas y espectroscópicas estuvieron de acuerdo con las ya descritas ⁽¹⁶⁾ para el 3-acetoxi ciclohexeno 54/.

El compuesto 54/ también se sintetizó a partir del ciclohexeno 52/ tratándolo directamente con acetato de manganeso en ácido acético ⁽¹⁷⁾ a 70°C durante 10 horas; en este caso el rendimiento de la reacción fué de 47%.

El producto 54/ se trató con N.B.S. en medio acuoso a temperatura ambiente durante 40 minutos, la bromhidrina resultante de esta reacción se purificó por cromatografía en capa fina, aislando así el producto que en la re-

gión del infrarrojo muestra claramente una banda intensa a 3430 (-OH) y una banda débil a 530 (C-Br), una banda - intensa a 1750 (C=O) y finalmente a 1250 Cm^{-1} (-C-O) que confirma la presencia del grupo acetoxi.

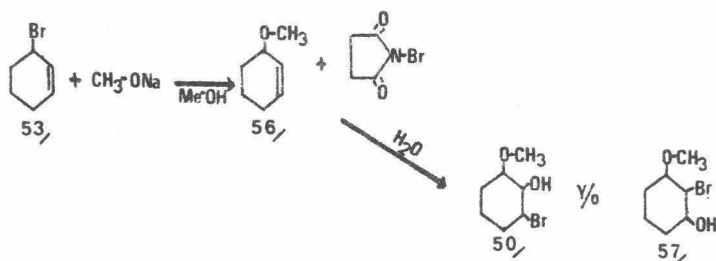
Este producto puede ser 55/ y/o 49/ debido a que para - nuestros fines eso no afecta el resultado final, no se - sometió a una purificación e identificación exhaustiva.



La síntesis del producto 50/ se realizó mediante un camino parecido al utilizado para el producto 49/.

El 3-bromociclohexeno 53/ se hizo reaccionar con metóxido de sodio en metanol anhidro a temperatura ambiente durante 30 minutos, el producto de la reacción se purificó por destilación a presión ordinaria p.e.140°C. obteniéndose el 3-metoxiciclohexeno 56/ en un rendimiento de 64%.

Este a su vez se trató con N.B.S. en agua a temperatura ambiente durante 40 minutos, el producto obtenido se purificó por cromatografía en capa fina, obteniéndose un compuesto cuya estructura puede ser 50/ y/o 57/. El espectro del infrarrojo mostró claramente una banda intensa a 3400 (-OH) y una banda débil a 510 (C-Br) y una señal a 1100 cm^{-1} (C-O-CH₃) característica de éter que confirma la presencia del metoxilo.



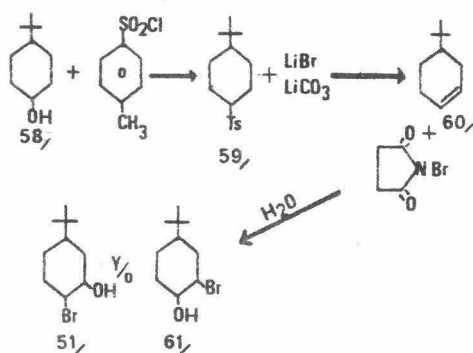
La síntesis del 5-terbutil-2-bromociclohexanol 51/ se efectuó a partir del 4-terbutil ciclohexanol 58/ el cual al tratarlo con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina anhidra a temperatura ambiente durante 24 horas, produjo el 1-(p-toluensulfonil)-4-terbutil ciclohexano 59/.

Cuando éste se trató con carbonato de litio y bromuro de litio en N-N dimetil formamida a reflujo durante 12 horas, se obtuvo el 4-terbutil ciclohexeno 60/.

El producto 60/ no se logró obtener por otros métodos - descritos como son con POCl_3 , ácido p-toluensulfónico, etc

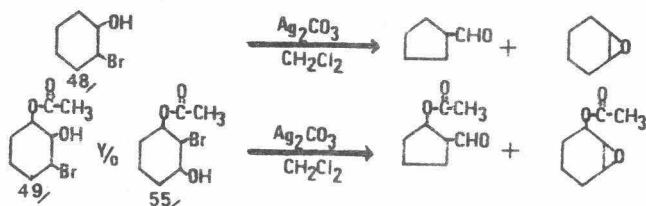
El producto 60/ se trató con N.B.S. en medio acuoso a temperatura ambiente durante 40 minutos, la mezcla de reacción se purificó por cristalización en hexano, la bromhidrina así obtenida fundió a 152-154°C.

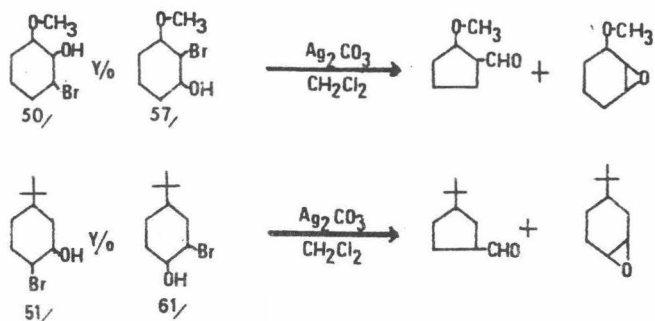
El espectro de infrarrojo muestra claramente una banda en 3250 ($-\text{OH}$) y otra banda un poco más débil a 658 cm^{-1} (c-Br).



Nuevamente existe la posibilidad de formación de dos --bromhidrininas, que en este caso son 51/ y/o 61/.

La reacción de contracción de anillo con las diferentes bromhidrininas se hizo en las mismas condiciones para todas ellas y consiste en hacerlas reaccionar con el carbonato de plata sobre celita en dicloro-metano como disolvente, a reflujo durante 24 horas en cada caso; después se separa la celita por filtración y el filtrado se concentra; el residuo se analizó por cromatografía en fase de vapor.





Los resultados obtenidos se presentan en forma condensada en la tabla II.

TABLA II

BROMHIDRINA	% DE CONTRACCION	% DEHIDROBROMACION
48	90	10
49	38	62
50	99	1
51	1	99

* Los resultados se expresan en forma de porcentajes relativos.

Estos datos fueron obtenidos con constantes internas -- del cromatografo por no contar con el valor de la velocidad de respuesta de los diferentes productos.

Los datos anteriores hacen pensar, a primera vista, que a pesar de ser trans todas las bromhidrinas empleadas, - no hay congruencia en el comportamiento de dichos compuestos frente al carbonato de plata.

Sin embargo como todas las bromhidrinas estan sobre un anillo de ciclohexano y éste tiene movilidad conformacional se debe primero analizar de alguna forma la proporción de bromhidrina trans diaxial y trans diecuatorial - que existe en cada caso.

Existe descrito en la literatura (14) que los espectros de infrarrojo de algunas bromhidrinas con diferentes configuraciones muestran diferencias en la región de 1100 a 900 Cm^{-1} , como se muestra en la tabla III.

TABLA III

2_t -bromo 4_t fenil ciclohexanol	OH-e Br-e	1055 Cm^{-1}
2_c -bromo 4_t fenil ciclohexanol	OH-e Br-a	1077 Cm^{-1}
2_c -bromo 4_c fenil ciclohexanol	OH-a Br-e	991 Cm^{-1}
2_t -bromo 4_c fenil ciclohexanol	OH-a Br-a	993 Cm^{-1}
2_t -bromo 4_t fenil ciclohexanol	OH-a Br-a	972 Cm^{-1}

Se puede concluir de los datos anteriores que cuando un oxidrilo se encuentra en la posición ecuatorial la banda correspondiente a la vibración C-O aparece en la región de 1050 a 1100 Cm^{-1} y que cuando el oxidrilo se encuentra en posición axial dicha banda aparece en la región de 950 a 1000 Cm^{-1} .

En base a éstos datos se procedió a determinar los espectros de infrarrojo de las bromhidrinas 48/, 49/, 50/, 51/, ampliando 10 veces la zona comprendida entre 1100 y 900 Cm^{-1} , con el objeto de determinar de una forma mas exacta la posición de las bandas; los resultados obtenidos se muestran a continuación en la tabla IV.

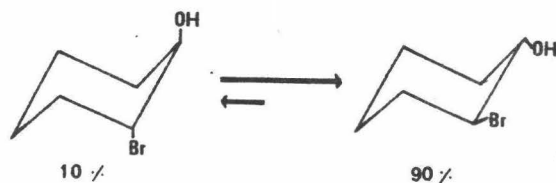
TABLA IV

	Trans diecuatorial	trans diaxial
2-bromo-ciclohexanol	1080 Cm^{-1} i	966 Cm^{-1} d

2-bromo-6-acetoxi- ciclohexanol	1083 Cm^{-1} i	988 Cm^{-1} m
2-bromo-6-metoxi- ciclohexanol	1080 Cm^{-1} i	
2-bromo-5-terbutil- ciclohexanol		977 Cm^{-1} m

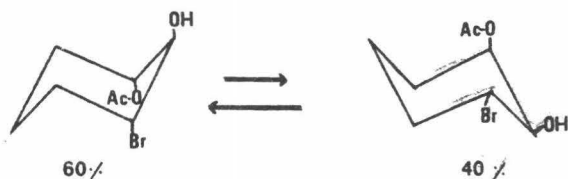
La obtención de las bromhidrinas mediante el uso de la N-bromo succinimida en agua, genera principalmente la -- bromhidrina trans diaxial; ésta tiende a equilibrarse - con la bromhidrina trans diecuatorial y la proporción de dicho equilibrio depende de los sustituyentes presentes en el anillo.

En el espectro de infrarrojo de la bromhidrina 48/: se observa una banda a 1080Cm^{-1} que corresponde a la señal de un oxidrilo en posición ecuatorial, y una señal débil a 966Cm^{-1} que corresponde a un oxidrilo en posición e--cuatorial, y una señal débil a 966Cm^{-1} que corresponde a un oxidrilo en posición axial, y se encuentran en una relación de 9:1 respectivamente.

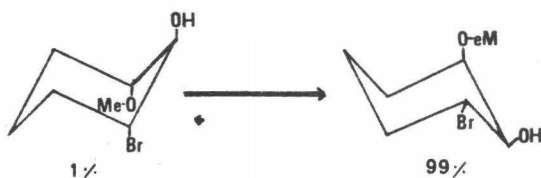


La bromhidrina 49/ muestra una señal a 1083Cm^{-1} bastante intensa que corresponde a la señal de un oxidrilo en posición ecuatorial y otra señal mas debil a 988Cm^{-1} que corresponde a la señal de un oxidrilo en posición axial,

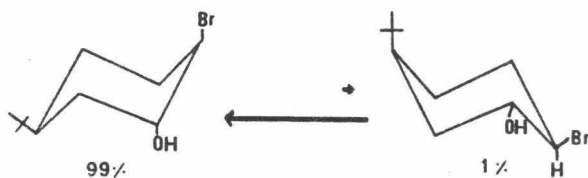
la relación aproximada es de 3;2 respectivamente.



La bromhidrina 50/ presenta únicamente una banda a 1078 cm^{-1} que corresponde a la señal de un oxidrilo en posición ecuatorial, esta señal es la única presente.



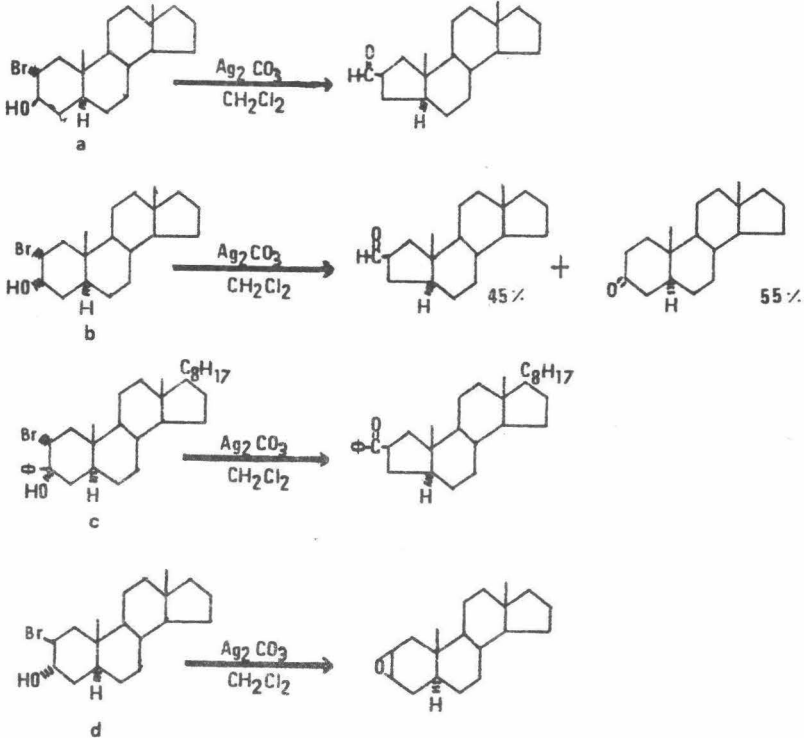
La bromhidrina 51/ muestra una sola señal en 977 cm^{-1} que corresponde a el oxidrilo en posición axial, lo cual es lógico, ya que la molécula debe estar anclada por el grupo terbutilo en 5, no dejando oportunidad de que exista la bromhidrina diecuatorial.



En el análisis que hemos hecho de los espectros de infrarrojo de cada una de las bromhidrinas podemos ver que existe sierto equilibrio en cada caso.

Esto es válido ya que se sabe de antemano que la reacción de N.B.S. con olefinas en medio acuoso produce bromhidrinas trans diaxiales (18) las cuales se podran o no equilibrar con la trans diecuatorial dependiendo de la flexibilidad de los anillos en que quedan insertadas dichas bromhidrinas.

En éste punto es conveniente recordar las conclusiones que se habían obtenido de los resultados del profesor Fetizon, Tabla I (2).



Como ya se había indicado (pag:1). Las bromhidrinas a, b,c que contienen el bromo en posición ecuatorial produjeron la reacción de contracción de anillo, en la bromhidrina d (bromo axial) se obtuvo 100% de dehidrobromación.

Volviendo nuevamente a los resultados obtenidos en éste trabajo (tabla IV), se ve que la bromhidrina 48/ que por los datos de infrarrojo se ve que está preferentemente en la forma trans diecuatorial produjo 90% de contracción de anillo.

La bromhidrina 49/ no contiene una alta proporción de la bromhidrina trans diecuatorial da por consiguiente un rendimiento muy bajo en la contracción 38%.

En el caso de la bromhidrina 50/ el grupo metoxilo no presenta impedimento para que se efectue un rapido desplazamiento a la forma trans diecuatorial, por lo que el rendimiento es de 99% de contracción de anillo.

En el caso de la bromhidrina 51/ como ésta anclada la molécula, por la presencia del grupo terbutilo no permite que haya un desplazamiento a la forma trans diecuatorial y por consiguiente el rendimiento de contracción de anillo es de sólo 1%.

Resumiendo, a medida que se tiene mayor proporción de la forma trans diecuatorial, se obtiene un mayor rendimiento en la contracción del anillo, cosa que es congruente con los resultados del profesor Fetizon⁽²⁾ ya mencionados.

PARTE EXPERIMENTAL *

2-bromo ciclohexanol 48/ (15).

En un matraz esferico se ponen 2.05g (0.025 mol) de ciclohexeno; por separado se prepara una dispersión de -- 4.7g (0.025 mol) de N.B.S. en 10 ml de agua destilada y esta dispección se adiciona al ciclhexeno agitando agitan do vigorosamente a temperatura ambiente hasta la desaparición de la N.B.S. esta reacción duró 40 minutos.

El matraz no necesita calentarse ya que la reacción es ligeramente hexotérmica y proporciona la energía suficiente para que se continúe.

* Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Grating 337, y se hicieron en película usando como soporte de éste bromuro de potasio, los espectros se describen de la siguiente manera: posición (Cm^{-1}); intensidad (i=banda intensa, m=banda mediana, d= banda débil).

Para la cromatografía en capa fina, empleada para verificar la pureza de las sustancias o para su purificación se empleó sílica GF₂₅₄ de Merk, utilizando como revelador vapores de yodo.

Cuando se purificó por cromatografía en columna, se empleó fluorisil 100/200 mallas.

Las cromatografías en fase vapor fueron hechas con una columna de vidrio de 6ft de largo y 1/4 in de diametro - enpacada con carbowax 20M al 10% sobre Gau chromg 80/100 con un flujo de N₂ de 50 ml/min, a una temperatura de inyector de 180°C y el detector a 170°C el rango de atenuación en general está en el orden de y por 10³.

La mezcla de reacción se extrae de 3 a 4 veces con éter etílico, la fase orgánica se lava con agua destilada hasta eliminar la succinimida y ajustar el PH a 7.

La solución etérea se seca con sulfato de sodio anhidro se filtra y se elimina el éter por evaporación al vacío.

El residuo obtenido se purificó por destilación al vacío p.e. 58-61°C 14 mmHg, el reportado es de 56-58°C a 14 mmHg (15), el espectro de infrarrojo mostró claramente las siguientes señales: a 3380 (-OH), 2845 (-CH₂-), 555 Cm⁻¹(C-Br).

3-bromo ciclohexeno 53/.

En un matraz esférico se colocan 50g (0.61 mol) de ciclohexeno, se les adicionan 250 ml de tetracloruro de carbono, 71.6g (0.4 mol) de N.B.S. se agita vigorosamente hasta homogenizar perfectamente, ya que la presencia de grumos podría provocar una proyección de la solución. Enseguida se coloca un refrigerante en posición de reflujo hasta obtener una dispersión color blanco o ligeramente crema, acto seguido se procede a enfriar a 10°C con objeto de eliminar la mayor parte de la succinimida por filtración; el filtrado se lava con agua para eliminar la succinimida que pudiera haber quedado en solución; se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina 2/3 partes del solvente en un sistema de vacío (60°C a 14 mmHg) el producto obtenido es básicamente el 3-bromo ciclohexeno 53/, el rendimiento de la reacción fué de 32% de producto purificado.

3-acetoxi ciclohexeno 54/.

Se colocan 10g (0.062 mol) de 2-bromo ciclohexeno y se adicionan 7.63g (0.093 mol) de acetato de sodio anhidro

disuelto en 50 ml de ácido acético glacial, se deja a temperatura ambiente durante 12 horas bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua, con objeto de diluir el ácido acético que esta en exceso, la solución se extrae con acetato de etilo o éter. A la fase orgánica se le dan varios lavados con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra; el disolvente se elimina al vacío y el producto crudo se destila a presión reducida (68-71°C 12 mmHg). La purificación final del producto se hizo mediante una cromatografía en columna. Las constantes físicas del producto obtenido en un 35% de rendimiento concordaron con las reportadas para el 3-acetoxi ciclohexeno 54/.

3-acetoxi ciclohexeno 54/ 2do metodo.

20g de acetato de manganeso y 150 ml de ácido acético - se calienta a reflujo por espacio de 1 hora. Acto seguido se adicionan 5.4g de permanganato de potasio manteniendo la misma temperatura por espacio de 20 minutos y luego - se enfría la solución a 70°C, se introduce una atmosfera de nitrogeno y se adicionan 12g de ciclohexeno y 7.3g de bromuro de potasio; la solución se mantiene a 70°C por espacio de 10 horas, posteriormente se deja enfriar, se filtra y se trabaja como se mencionó en la tecnica de obtención de 53/. El rendimiento de esta reacción fué de -- 47%.

2-bromo-6-acetoxi ciclohexanol 49/.

1g (0.0071 mol) de N.B.S. suspendido en 2.85 ml (0.168 mol) de agua destilada, se adiciona a 1g (0.0071 mol) de 3-acetoxi ciclohexeno, y con agitación vigorosa y a temperatura ambiente se dejo durante 40 minutos (hasta la -

desaparición de la N.B.S.); terminada la reacción se -- procedió a extraer de 3 a 4 veces con éter etílico, la - fase orgánica se lava con agua destilada a fin de elimi- nar la succinimida y el ácido hipobromoso que se pudiera haber formado, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtro, el éter se eliminó al vacío y luego se procedió a purificar el producto por cromatografía en capa fina - (80% Benceno 20% Acetato de etilo).

Al producto purificado se le corrió un espectro de in-- frarrojo presentando las siguientes bandas: a 3430 (-OH) 2945 (-CH₂-), 1750 (C=O), 1250 (-O-C-), 530 Cm⁻¹ (C-Br).

3-metoxi ciclohexeno 56/.

2g (0.0124 mol) de 3-bromo ciclohexeno se mezclan en un erlermeyer con una solución de 0.67g (0.0124 mol) de me- tóxido de sodio en 15 ml de metanol anhidro y se agita - durante 12 horas a temperatura ambiente; concluido el - tiempo de reacción, la mezcla se lava con agua destilada a fin de eliminar el bromuro de sodio, después se seca - con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión ordinaria; luego se continua destilando el producto con p.e.140°C, que con-- cuerda con las constantes físicas reportadas para el 3-- metoxi-ciclohexeno 56/. El rendimiento de esta reacción fué de un 64% de producto puro.

2-bromo-6-metoxi ciclohexanol. 50/.

En un matraz esferico se colocan 1.58g (0.091 mol) de - N.B.S. en 3.58 ml de agua destilada, y se adicionan 1g - de 3-metoxi ciclohexeno (0.091 mol) y se agita vigorosa- mente durante 40 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se diluye con un poco de éter etílico y se le dan varios lavados con agua destilada con objeto de eliminar la succinimida formada y posible ácido hipobromoso; la solución etérea se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina (80% Benceno 20% Acetato de etilo) y al producto purificado se le corrió un espectro de infrarrojo que presentó las siguientes señales: -- 3400 (-OH), 2930 (-CH₃), 2810 (-CH₂-), 1100 (-O-CH₃) banda característica de este grupo, 510 Cm⁻¹ (C-Br).

Tosilato del 4-terbutil ciclohexanol 59/.

En un matraz erlermeyer se disuelven 1.8g (0.012 mol) de 4-terbutil ciclohexanol en 10 ml de piridina recién destilada y anhidra, a continuación se le añadieron 4.4g (--- 0.024 mol) de cloruro de p-toluen sulfonilo purificado y después de 24 horas a temperatura ambiente, la reacción se completó depositándose en el fondo de matraz las agujas cristalinas del clorhidrato de piridina. El final de la reacción se determinó por cromatografía en capa fina (60% Benceno 40% Acetato de etilo 2 veces), resultando mucho menos polar el tosilato que el alcohol.

La mezcla de reacción se virtió lentamente en una mezcla de hielo-agua, se dejó reposar y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado cuidando que la solución permaneciera fría; la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el ácido acético formado se arrastró con benceno; se obtuvo un rendimiento del 85% de producto puro.

Con los datos del infrarrojo se corroboró la obtención del producto según las siguientes señales: 2900 (-CH₃), 2850 (-CH₂-), 1355 (O=S=O), 1170 (O=S-O), 1090 (sustitución para) 925 (R-SO₂R) 870 a 810 (sustitución para) 555 Cm⁻¹ (R-SO₂-R).

5-terbutil ciclohexeno.60/.

A 2.54g (0.0082 mol) del tosilato disueltos en 25 ml de N-N dimetil formamida recién destilada, se le agregaron - 2.2g (0.234 mol) de bromuro de litio anhidro y 2.2g de - carbonato de litio puro. La mezcla se sometió a reflujo por 7 horas, tiempo suficiente para que se realizara la reacción de eliminación del grupo tosilato y se formara la doble ligadura. La reacción fué controlada por cromatografía en capa fina (100% Cloroformo).

Una vez que la reacción se llevó a cabo, se filtró en - caliente para eliminar el carbonato de litio y se virtió sobre una mezcla de hielo-agua; después de dejar reposar la solución acuosa, ésta se extrajo con acetato de etilo el cual se eliminó posteriormente por destilación y del - residuo libre de acetato de etilo se eliminó el exceso de N-N dimetil formamida con ayuda de un Hircman y a 0.1 - mmHg de presión. El producto resultante se purificó por cromatografía en capa fina (90% Benceno 10% Acetato de etilo) presentando constantes físicas que concuerdan -- para el 5-terbutil ciclohexeno. El rendimiento fué de - 44.7%.

Se procedió a hacer un espectro de infrarojo que presentó las siguientes señales; 3000 (C-H vinílico), 2900 -- (-CH₃), 2850 (-CH₂-), 1650 (C=C).

2-bromo 5-terbutil ciclohexanol.

A 0.5g (0.0036 mol) de 5-terbutil ciclohexeno colocados en un matraz esferico se adiciona una dispersión de 0.64g. (0.0036 mol) de N.B.S. en 1.42 ml (0.079 mol) de agua - destilada y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluye un poco con éter etílico, se lava con agua destilada (a fin de

eliminar la succinimida formada y el posible ácido hipobromoso residual) hasta ajustar el PH a 7 y el éter se elimina por destilación al vacío, quedando el producto que se purifica por cristalización de hexano 100%. Sus constantes físicas fueron; 152-154°C; en el espectro de infrarrojo mostró las siguientes señales: 3250 (-OH), 2940 ---- (-CH₃), 2900 (-CH₂-), 2850 (-CH-), 655 cm⁻¹(C-Br).

Carbonato de plata sobre celita (19).

Una cantidad dada de celita se lava con metanol conteniendo 10% en volumen de ácido clorhídrico, se filtra y se lava con agua destilada hasta que la prueba de cloruros sea negativa (solución de nitrato de plata en etanol al 10%). 30g de ésta celita se adicionan a una solución de nitrato de plata (34g) en 200 ml de agua destilada. Por separado se prepara una solución de 30g de carbonato de sodio decahidratado en 300 ml de agua destilada, esta solución se adiciona lentamente a la suspensión de celita y despues de adicionar toda la solución se sigue agitando por espacio de 10 minutos; la suspensión debe presentar un color amarillo limón. Esta dispersión se filtra y se lava hata que la solución tenga un PH de 7, luego se seca por medio de vacío teniendo la precaución de no exponer el polvo a la luz.

El producto seco presenta un color amarillo ligeramente parduzco, que contiene 1 milimol de carbonato de plata -- por 0.57g de la mezcla.

Reacción de contracción de anillo.

Se dispersaron 2.8g (5 miliequivalentes) de carbonato de plata sobre celita en cloruro de metileno y se adicionaron a 1 milimol de bromhidrina, la mezcla se calentó a --

reflujo. Las diferentes bromhidrinas reaccionaron a diferentes tiempos, algunas desaparecieron totalmente como las bromhidrinas 48, III, IV en 24 horas, en cambio la bromhidrina 49 a las 24 horas de reacción todavía mostraba materia prima (por cromatografía en capa fina); sin embargo, se tomó un tiempo fijo de 24 horas en todos los casos, después del cual se procedió a filtrar la solución a fin de eliminar la suspensión de carbonato de plata sobre celita; esto debe efectuarse bajo atmósfera de nitrógeno a fin de evitar la oxidación del aldehído. La eliminación del disolvente debe hacerse por medio de destilación fraccionada (utilizando una columna de rectificación tipo Vigreux) procurando tener un flujo lento para evitar el arrastre de los productos.

Enseguida se enfría el matraz a fin de no perder parte del producto (ya que en la mayoría de los casos los productos tienen una presión de vapor muy baja).

CONCLUSIONES

1.- Se hicieron reaccionar las bromhidrinas:

2-bromo ciclohexanol 48/

2-bromo 6-acetoxi ciclohexanol 49/

2-bromo 6-metoxi ciclohexanol 50/

2-bromo 5-terbutil ciclohexanol 51/

Con carbonato de plata sobre celita obteniendo los siguientes resultados:

La bromhidrina 48/ dió 90% de contracción de anillo

La bromhidrina 49/ dió 38% de contracción de anillo

La bromhidrina 50/ dió 99% de contracción de anillo

La bromhidrina 51/ dió 1% de contracción de anillo

2.- Mediante el estudio de la región de 1100 a 900 cm^{-1} en los espectros de infrarrojo de las bromhidrinas - 48/, 49/, 50/, 51/, se determinó la proporción aproximada de los conformeros trans diaxial y trans diecuatorial en cada caso.

3.- Se logró establecer que existe una relación directa entre el contenido de bromhidrina trans diecuatorial y el rendimiento en la contracción de anillo.

- 1.- H.R. Nace y G.A. Crosby, *J. Org. Chem.* 33 834 (1968)
- 2.- Marcel Fetizon, Michel Golfier y Jean-marie Louis
Tetrahedron letters 22 1931-33 (1973).
- 3.- D.V. Curtin y Seynour J. *Am. Chem. Soc.* 77 1105-08
(1955).
- 4.- S.I. Zavialov, L.P. Virogradora y G.V. Kondratera.
Tetrahedron 20 2745-50 (1964).
- 5.- *Organic Syntheses Vol. Colectivo 4* 594-96 (1963).
- 6.- R. Berner Loftfield *J. Am. Chem. Soc.* 73 4707-14
(1951).
- 7.- Herbert O. House y Forrest A. Richey. *J. Org. Chem.*
32 2151-57 (1967).
- 8.- *Organic Syntheses Vol. colectivo 4* 957-59 (1963).
- 9.- D.J. Collins *J. Chem. Soc.* 3919-25 (1959).
- 10.- M.P. Cava y F. Moroz *Am. Chem. Soc.* 84 115(1962).
- 11.- J. Meinwald, G.G. Curtis, P.G. Gassman *Am. Chem. Soc.*
84 116 (1962).
- 12.- J.L. Mateos. O. Chao y H. Flores R. *Tetrahedron* 19
1051-56 (1963).
- 13.- M.P. Cava y B.R. Vorgt *Tetrahedron Letters* 39 2813-16
(1964)
- 14.- David Y. Curtin y Robert J. Harder *J. Org. Chem. Soc.*
82 2357-63 (1960).
- 15.- Cyrus O. Guss y Rudolph Rosenthal *J. Am. Chem. Soc.*
77 2549 (1955).
- 16.- Robert L. Letsinger, James G. Traynham y Edward Bobko
J. Chem. Soc Enere 20 1952 399.

- 17.- J.R. Gilmore y J.M. Meller J. Chem. Soc 2355 (1971)
- 18.- D.R. Dalton, V.P. Dutta, y D.C. Jones J. Am. Chem. Soc 90 5498-5501 (1968).
- 19.- Patente Americana Num. 3,531,475.