

46  
29



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**

**"SINTESIS TOTAL DE ( $\pm$ ) NEPETALACTONA  
A PARTIR DE CITRAL"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A:

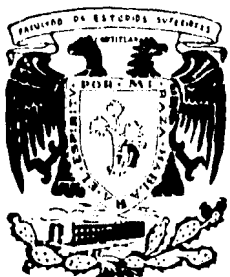
**IGNACIO RAMIREZ BAUTISTA**

Y PARA OBTENER EL TITULO DE

**Q U I M I C O**

P R E S E N T A

**ALEJANDRO CERON IZQUIERDO**



V N A M

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO: DE MEX.

1986



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.

## INDICE

### INTRODUCCION

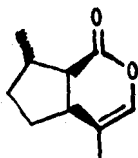
2. GENERALIDADES	5
2.1 Síntesis Orgánica	6
2.2 Métodos de Formación de Anillos	7
2.3 Oxidación	8
2.4 Fotoquímica	10
3. PARTE EXPERIMENTAL	17
3.1 Secuencia Sintética Total	18
3.2 Resultados	23
4. DISCUSION DE RESULTADOS	24
5. CONCLUSIONES	29
APENDICE	32
BIBLIOGRAFIA	42

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

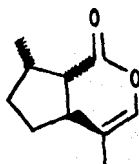
## INTRODUCCION

Los monoterpenoides del metilciclopentano se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, de la cual se han extraído muchos compuestos que contienen este tipo de esqueleto de carbono. Entre algunas de estas especies están la Actinidia polygama, Boschniakia rossica, Nepeta cataria, N. mussini y N. citriodora.

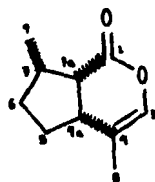
La nepetalactona (Ia) de la Nepeta cataria L., es un ejemplo típico de esta serie, fué el primer monoterpenoide del metilciclopentano en ser completamente caracterizado.<sup>1,2</sup> Subsecuentemente, otros monoterpenoides de origen vegetal y animal se identificaron, muchos en correlación con la nepetalactona y sus productos de degradación; siendo los más comunes la epinepetalactona (Ib), la dihidronepetalactona (II), la isodihidronepetalactona (III), la neonepetalactona (IV) y la 4a<sub>2</sub>,7a<sub>1</sub>,7a<sub>2</sub>-



(Ia)



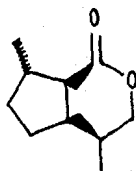
(Ib)



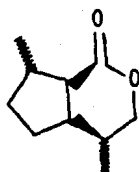
(Ic)

nepetalactona (Ic), esta última aislada en años recientes por E.J.Eisenbraun et.al.<sup>3</sup>

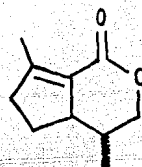
El género Nepeta comúnmente conocido como "catnip"



(II)



(III)



(IV)

es una planta que prolifera bastante en las regiones del Oriente de Asia y también en los Estados Unidos de Norteamérica, produce la nepetalactona la cual, por su actividad biológica como atrayente felino, es de gran interés para algunos investigadores.

Fraenkel<sup>4,5</sup> demostró que en un gran número de plantas estas sustancias pueden funcionar como atrayentes ó repelentes de insectos. Eisner<sup>6</sup> reportó que la nepetalactona es un repelente de ciertos insectos. Estudios hechos por Reigner<sup>7</sup> demuestran que los aceites esenciales del género Nepeta actúan como poderosos repelentes de hormigas.

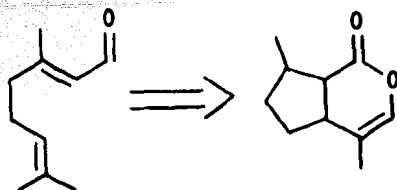
Además de los trabajos de extracción y caracterización de la nepetalactona, también se han reportado :

a) partiendo de ácido nepetálico (aislado de la Nepeta cataria), Eisenbraun<sup>8</sup> realizó varias transformaciones con el objeto de corroborar la estructura del mismo, encontrando que en una de las transformaciones se llegaba a la nepetalactona.

b) Achmad y Cavill realizan una síntesis en la cual utilizan como materia prima el ácido trans-pulegénico, del que después de varias etapas se obtiene la nepetalactona.

Sin embargo, hay que considerar que, obtener un determinado producto en el laboratorio implica una cuidadosa planeación de los aspectos inherentes a la síntesis en cuanto al manejo de las reacciones químicas involucradas, ya que frecuentemente es necesario el empleo de un gran número de etapas durante el proceso, lo que repercute en el rendimiento total, usualmente bajo o bien, la dificultad que representa el control de la estereoquímica, así como la transformación y manejo adecuado de los grupos funcionales de los compuestos y de su pureza.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo de tesis se pretende desarrollar una vía sintética favorecida en estos aspectos ya mencionados que conduzca a la obtención de la (+) nepetalactona, a partir de citral.



La importancia de esta síntesis radica en su simplicidad al involucrar un menor número de pasos, lo que significa una ventaja sobre la anterior síntesis reportada, asimismo, obteniéndose buenos rendimientos de los productos intermedios y del producto final, además de que se presenta una reacción novedosa con cloruro de cromilo.

## 2. GENERALIDADES



## 2. GENERALIDADES

### 2.1 SINTESIS ORGANICA

Actualmente existe un número suficiente de síntesis orgánicas de los más diversos tipos y magnitudes pero, aportaciones y realizaciones importantes dentro de este campo se le atribuyen a Robert B. Woodward al cual, se le considera un auténtico científico con más síntesis totales que ningún otro químico en la historia. Muestra de ello son todas sus maravillosas síntesis : quinina,<sup>10</sup> patulina,<sup>11</sup> clorofila a,<sup>12</sup> cefalosporina C,<sup>13</sup> colesterol,<sup>14</sup> triquinaceno, etc.

La síntesis orgánica supone, además de arte, imaginación, lógica y raciocinio, una actividad heurística es decir, una serie de procesos mentales exploratorios de ensayo y error que, en definitiva, son los que conducen al descubrimiento de una zona indefinida entre el arte y la ciencia que sirve de guía en el proceso de creación.

El objetivo principal de llevar a cabo una síntesis es el de disponer de cantidades sustanciales de producto y en condiciones económicamente ventajosas. Ello ocurre con algunas vitaminas, hormonas, prostaglandinas, etc., que son difíciles de aislar ó existen en pequeña proporción en la naturaleza, por lo que se afirma que, la síntesis de un producto es primordial en química orgánica y

en donde la síntesis total es la prueba final y rigurosa para confirmar una estructura propuesta de una sustancia pura (aunque ello tenga algo de arbitrario en vista de la evidencia que actualmente proporcionan los métodos físicos), ya que es el único modo de decidir entre dos ó más estructuras alternativas posibles, o bien la configuración correcta de un centro quirál.

Las síntesis requieren una secuencia -lineal ó con -  
vergente- de pasos dirigidos, donde a más pasos más compleja es la molécula a sintetizar, pero de hecho, toda síntesis ya sea total ó parcial presenta un "paso clave" y un axioma fundamental : "lograr lo máximo con el mínimo de pasos y con los máximos rendimientos posibles"<sup>15</sup>.

## 2.2 MÉTODOS DE FORMACION DE ANILLOS

Existen muchos procedimientos por medio de los cuales los sistemas de anillos pueden ser preparados (reacción de Diels-Alder, ciclización de Dieckmann, ciclización aciloinica, etc.). Cada uno tiene aplicaciones y situaciones específicas y frecuentemente más de un anillo es requerido para la elaboración de un producto natural. Sin embargo, todas las reacciones de anillación involucran un proceso mecanístico análogo es decir, aprovechan generalmente una de las reacciones características del grupo carbonilo mejor conocida como condensación, en donde se requieren dos sustratos, uno de ellos con el grupo carbo-

nilo conteniendo hidrógenos  $\alpha$  y el otro caracterizado por ser una entidad deficiente de electrones, ambos en presencia de un medio básico. Un ejemplo típico lo constituye la reacción de Michael-Robinson.



### 2.3 OXIDACION

En síntesis orgánica existen reacciones que pueden formalmente ser consideradas como oxidaciones (hidroxilación, ozonólisis). Sin embargo, los métodos de oxidación que comúnmente poseen una aplicación amplia para sintetizar compuestos orgánicos en el laboratorio lo forman fundamentalmente, las oxidaciones con compuestos de cromo y manganeso y con perácidos y perésteres.

Entre las conversiones y agentes oxidantes generalmente conocidos, tenemos :

-- Alcoholes Primarios a Aldehídos. Transformación lograda con el complejo de anhídrido crómico/piridina en cloruro de metileno,<sup>18</sup> con una mezcla de anhídrido crómico y grafito,<sup>19</sup> con carbonato de plata en celita,<sup>18</sup> etc.

-- Alcoholes Secundarios a Cetonas. Conversión obtenida con relativa facilidad con el Reactivo de Jones, R. de Fieser,<sup>20</sup> R. de Sarett<sup>21</sup> ó R. de Cornforth.<sup>22</sup>

-- Alcoholes Alílicos a Cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, utilizando ácido crómico (especialmente en acetona a baja temperatura) ó agitando una solución del alcohol con pentano y  $MnO_2$  en exceso.<sup>23</sup>

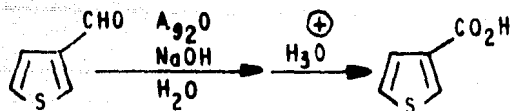
-- Cetonas a Esteres, mediante el uso de perácidos muy reactivos se obtienen ésteres con buenos rendimientos (Reacción de Baeyer-Villiger).<sup>24</sup>

-- Olefinas a Oxiranos. La oxidación de las olefinas con los perácidos proporciona un método conveniente y selectivo para la oxidación de los dobles enlaces carbono-carbono en presencia de funciones hidroxílicas y carbonílicas.<sup>25</sup>

Procedimientos de interés para el presente trabajo, lo conforman :

a) Oxidación de Aldehídos

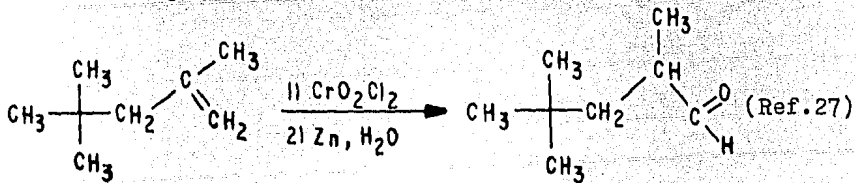
Aunque se pueden usar tanto los compuestos de cromo como los de manganeso para la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos, una suspensión de óxido de plata en solución acuosa alcalina, constituye un método suave y selectivo.



(Ref.26)

b) Oxidación de Dobles Enlaces Carbono-Carbono en Olefinas Terminales

Las olefinas terminales del tipo 2,2-disustituidos-1-alquenos, pueden oxidarse para su conversión a aldehídos, empleando cloruro de cromilo el cual, es un procedimiento general de oxidación de relativa y conveniente simplicidad, que proporciona un buen rendimiento en una sola etapa.



## 2.4 FOTOQUIMICA

La fotoquímica es una parte de la Química Moderna que se esta desarrollando con gran rapidez. Su interés radica en dos importantes áreas : la fotoquímica de la visión y la fotosíntesis.

En el estudio práctico de la fotoquímica, los tiempos de radiación y análisis necesarios pueden consumir mucho tiempo. Sin embargo, los métodos fotoquímicos

ofrecen, a menudo, una forma elegante y específica de preparar en pequeña escala nuevos compuestos orgánicos e inorgánicos. La absorción de luz proporciona una forma de inyectar una cantidad específica de energía a una sola molécula y producir una molécula excitada con propiedades diferentes de la molécula normal, en estado basal. También, debido a que las moléculas excitadas y los fragmentos moleculares reactivos (radicales libres) son a veces intermediarios en procesos químicos, entonces los métodos fotoquímicos, tales como la fotólisis de destello y la espectroscopía cinética, se pueden usar para estudiar sus reacciones en condiciones controladas, siendo posible observar directamente a los intermediarios en una reacción fotoquímica.

El estudio de la fotoquímica se fundamenta en las propiedades cuánticas y en las propiedades ondulatorias de la luz, es decir, la luz puede describirse en términos de su longitud de onda (modelo ondulatorio) y en términos de energía al absorber una molécula un solo quantum de luz (modelo cuántico).

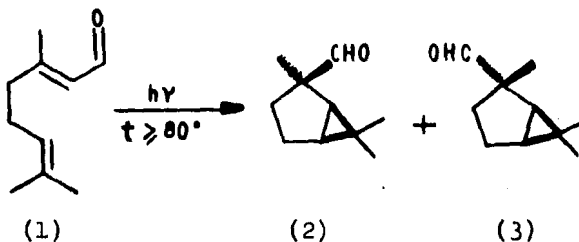
El modelo ondulatorio describe a la luz como constituida idealmente por radiación electromagnética de una sola longitud de onda, no así el modelo cuántico, que considera al rayo luminoso como una corriente de fotones, "cuanta" ó paquetes de energía y explica -entre otros fenómenos- cuando los átomos y moléculas absorben luz,

como en espectroscopía y fotoquímica, postulándose, de esta manera, que la energía que adquiere una molécula cuando absorbe luz de un fotón en la región visible, es del mismo orden de magnitud que la energía requerida para romper los enlaces normales de la molécula. A longitudes de onda menores, en el UV aún resulta posible inyectar más energía a la molécula por cada fotón.

En la molécula, la distribución de electrones (densidad electrónica) en particular, posee una energía electrónica específica. También, es posible que tenga energía translacional, vibracional y rotacional. Mediante la teoría cuántica, puede demostrarse que la molécula - solo puede contener cantidades definidas de estas energías, las cuales dependen de las características moleculares, del peso atómico y de la longitud y fuerzas de enlace de la misma, pero su estado de excitación solo es causado por la absorción de un fotón, lo cual puede modificar simultáneamente los estados electrónicos, vibracionales y rotacionales (y probablemente su estructura geométrica difiera ligeramente de la molécula basal), de la misma manera que la absorción en el IR puede causar cambios simultáneos en la vibración y rotación.

Para una transición permitida, hay tres procesos que pueden ocurrir si las condiciones son correctas, ellos son : absorción estimulada, emisión espontánea y emisión

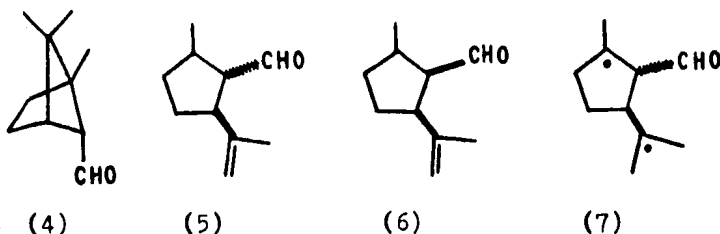
estimulada. Punto de atención lo constituye la absorción estimulada de luz en las regiones visible ó UV del espectro, en donde un fotón incidente de la frecuencia correcta excita a la molécula al estado energético superior y es absorbido para suministrar la energía necesaria para llevar a cabo alguna de las reacciones fotoquímicas conocidas, de las que se distinguen, las reacciones primarias y las secundarias. Las reacciones fotoquímicas primarias forman los fotoproductos iniciales. En ellas, no hay pérdidas por procesos alternativos y los cambios de temperatura casi no influyen. No obstante, puede tener efecto marcado sobre reacciones térmicas, lo que nos conduce a una reacción fotoquímica secundaria, clasificación que encaja con el trabajo realizado por <sup>28</sup>Zobrist y La Mar sobre el rearrreglo fotoquímico del citral (1), el cual produce a los aldehídos (2) y (3) a elevada temperatura, productos que no se observan a 30°C.



Es conocido desde hace algunos años, que la irradiación de citral (1) (mezcla de isómeros cis y trans) en



ciclohexano ó etanol, proporciona un moderado rendimiento de cerca del 20% de una mezcla de dos isómeros aproximadamente en una proporción de 2:1, <sup>29,30</sup> el Fotocitral-B (4) y el Fotocitral-A (5), siendo el isómero más abundante, un aldehído no conjugado y no saturado (5), y el menos abundante un aldehído bicíclico saturado (4), el Fotocitral-B, obtenido en pequeñas cantidades el cual, es rápidamente autoxidable con el aire.



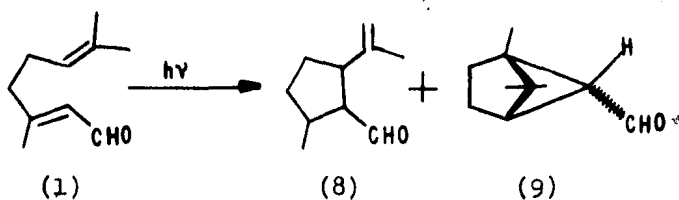
Como proceso mecanístico, se sugiere que estos isómeros pueden surgir a través del acoplamiento y la desproporcionación, respectivamente, del birradical intermedio (7), formado con la interacción de las dos <sup>30,31</sup>dobles ligaduras olefínicas de (1). Reportes recientes, obtuvieron resultados similares en benceno a 30°C, excepto que se notó la formación del 5% de un tercer producto (6). La irradiación de citral se lleva a cabo con diferentes temperaturas de reflujo en disolventes adecuados y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Fotoisomerización de Citral a Varias Temperaturas.					
Producto	Rendimiento %				
	30°C	80°C	111°C	165°C	190°C
2	0	4	9	26	36
3	0	1	2	7	8
4	25	23	22	15	13
5	42	40	28	16	10
6	5	6	8	6	6
Total	72	74	69	70	73

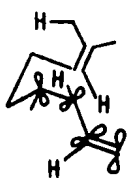
21,30

Cookson ha demostrado que el Fotocitral-A (8) puede ser obtenido simplemente por una irradiación ultravioleta de una mezcla de cis- y trans-citral, separándolo del Fotocitral-B (9) mediante una cuidadosa destilación

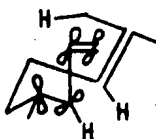


fraccionada. De esta manera, los razonamientos mecanís-  
 ticos <sup>21,30</sup> sugieren que los sustituyentes metilo e isopropenilo tienen una relación trans, pero la configuración de el

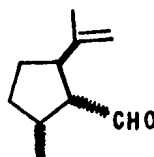
grupo formilo restante no se conoce. Sin embargo, puede establecerse si se toma en cuenta el tamaño relativo de los sustituyentes, el cual disminuye en el orden iso - propilo > isopropenilo > metilo. La asunción hipotética de que la ciclización ocurre dentro del estado de triplete del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, supone que la geometría del producto resultante es dictada por la configuración de uno de los dos estados de transición relevantes (10) y (11). El impedimento estérico es claramente menos seve -



(10)



(11)



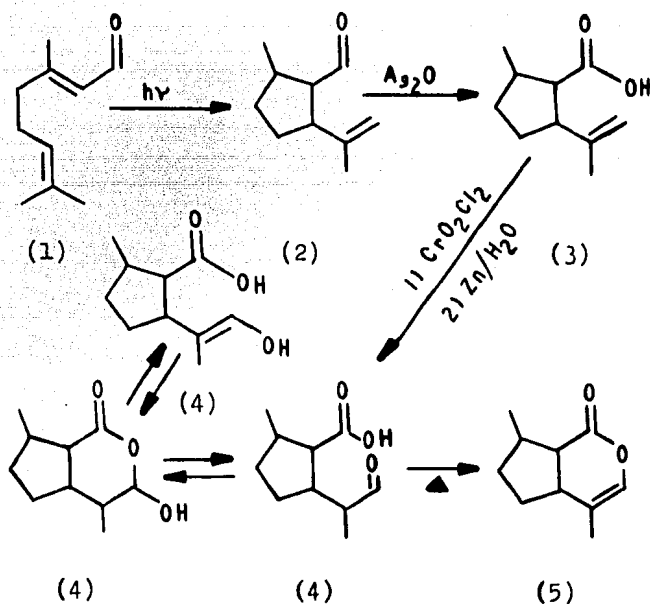
(12)

ro en el conformero (10) que en (11) y el Fotocitral-A tendría la configuración (12).

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 SECUENCIA SINTETICA TOTAL



29,30,31

#### 3.1.1 IRRADIACION DE CITRAL (1). OBTENCION DE FOTOCITRAL (2).

Una solución de citral (0.2 mol) en etanol (260 ml.) fué colocada en un aparato de irradiación (representado

en la Figura 1). La solución fué burbujeada con nitrógeno gaseoso e irradiada con una lámpara con arco de mercurio de 200 W por espacio de 23 hrs., manteniendo la solución

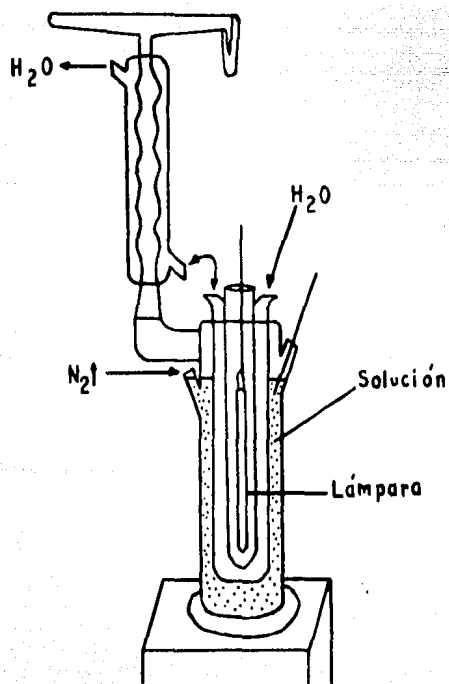


Figura 1. Montaje del Reactor de Inmersión.

a una temperatura de  $70-80^{\circ}\text{C}$ . Este mismo procedimiento fué realizado en varias ocasiones para irradiar un total de 1.1 moles de citral.

33

a) PURIFICACION DE FOTOCITRAL

La solución resultante fué agitada por 4 hrs. con una solución saturada fría de bisulfito de sodio en un baño de hielo, hasta no más separación de aducto sólido. El aducto es filtrado y lavado con un mínimo de agua y después un poco de etanol y posteriormente secado a vacío. El aldehído es recuperado disolviendo el aducto (250 grs.) en el mínimo volumen de agua y adicionando una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio (250 grs.), seguido por una extracción con éter de petróleo, de p.eb. 40-60°C (4X250 ml.), para finalmente evaporar el solvente a vacío y obtener el producto (2), prácticamente puro.

La interpretación de los espectros y el rendimiento del producto, se resumen en la Tabla 2.

3.1.2 OXIDACION DEL FOTOCITRAL (2). OBTENCION DEL  
ACIDO-2-METIL-5-ISOPROPENIL-CICLOPENTAN  
CARBOXILICO (3)

En un matraz de tres bocas a reflujo, se colocó el fotocitral (0.072 mol) disuelto en etanol (70 ml.), con nitrato de plata (0.053 mol) disuelto en agua (80 ml.), con agitación eficiente. A esta mezcla se le adicionó 300 ml. de una solución 0.6 N de hidróxido de sodio,

gota a gota. Después de 24 hrs., se obtuvo una solución amarillo ámbar con un precipitado negro y el característico "espejo de plata". La solución fué filtrada y extraída con éter. La fase etérea se desechó, mientras que la acuosa fué neutralizada con ácido acético y extraída con cloroformo (4X250 ml.). La fase orgánica fué lavada con agua, el solvente removido a vacío y el aceite residual secado con sulfato de sodio anhidro, obteniéndose el producto (3).

La interpretación de los espectros y el rendimiento del producto, se resumen en la Tabla 2.

**3.1.3 OXIDACION Y LACTONIZACION DE LA DOBLE LIGADURA**  
**TERMINAL DEL ACIDO-2-METIL-5-ISOPROPENIL-**  
**CICLOPENTAN CARBOXILICO (3). OBTENCION DE**  
**LA NEPETALACTONA (5)**

a) **PREPARACION DE CLORURO DE CROMILO**

El cloruro de cromilo empleado, fué preparado de acuerdo al procedimiento reportado por Sisler. Con el cloruro de cromilo destilado, fué preparada una solución al 10% en tetracloruro de carbono, usada como reactivo para la oxidación del ácido-2-metil-5-isopropenil-ciclopentan carboxílico.



27

b) OXIDACION CON CLORURO DE CROMILO

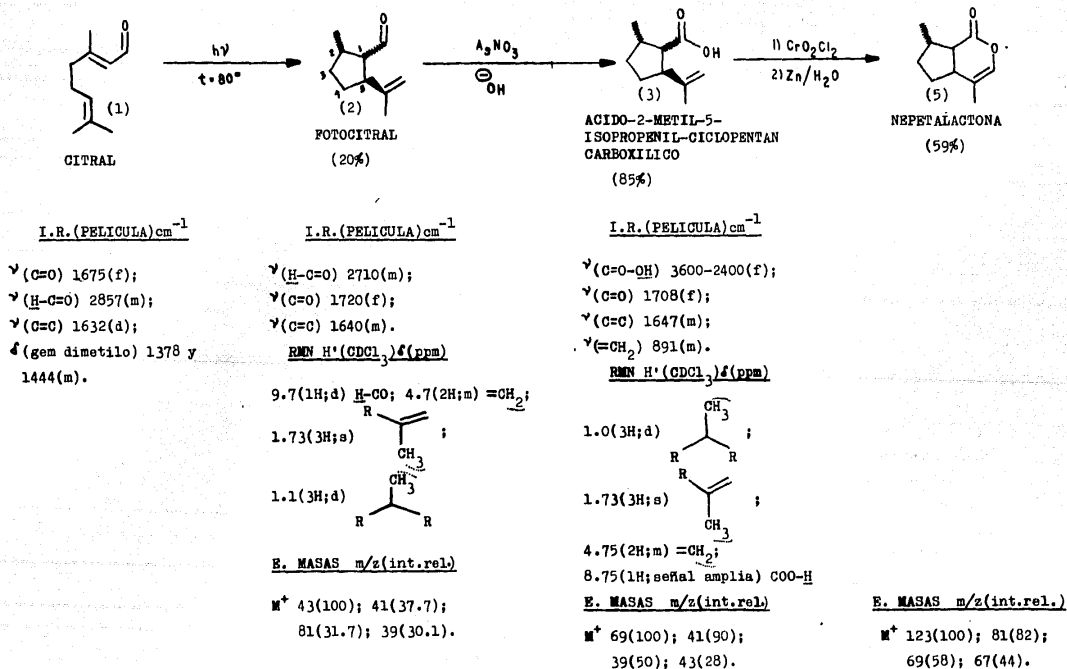
En un matraz de tres bocas se introdujo el ácido-2-metil-5-isopropenil-ciclopentan carboxílico (0.006 mol) disuelto en cloruro de metileno (15 ml.). El matraz es sumergido en un baño de hielo/sal con agitación constante y la solución mantenida de 0-5°C. Una solución de cloruro de cromilo (0.012 mol) recién destilado en tetracloruro de carbono (19.20 ml.) fué adicionada gota a gota manteniendo la temperatura de 0-5°C. La mezcla de reacción es agitada por 15 min. y luego es adicionado polvo de zinc (2.0 grs.) y agitada por otros 5 min.. Después, agua (10 ml.) y hielo (4.0 grs.) son incorporados rápidamente y la mezcla es agitada por otros 15 min. adicionales. Al término de los cuales, se filtro y se extrajo con pequeñas porciones de cloruro de metileno (4X75 ml.). La fase orgánica, fué lavada con varias porciones de agua, concentrada mediante evaporación del solvente, tratada con carbón activado y filtrada en celita. Finalmente, secada con sulfato de sodio anhidro y purificada mediante cromatografía preparativa, obteniéndose el producto final (5).

La interpretación de los espectros y el rendimiento del producto, se resumen en la Tabla 2.

La reacción se siguió mediante cromatografía en placa fina, utilizando sulfato cérico como revelador.

3.2 RESULTADOS

Tabla 2



#### 4. DISCUSION DE RESULTADOS

#### 4. DISCUSION DE RESULTADOS

Para planear la síntesis, se pensó en obtener una "molécula clave" que sirviera de base para sintetizar la nepetalactona, para lo cual; se tomó como materia prima al citral y mediante la correspondiente fotólisis, se obtuvo el primer producto intermedio, conocido como - focitral, entidad ya sintetizada anteriormente por Cookson<sup>4,30</sup> y que nos sirvió de base para proponer el clásico estudio retrosintético de toda síntesis orgánica, abriendo así la posibilidad de realizar posteriormente la adecuada transformación ó funcionalización del radical isopropenilo y del grupo carbonilo, contenidos ambos en la molécula de focitral, cuya espectroscopía es la siguiente :

Señal en el I.R. de  $\nu 2710 \text{ cm}^{-1}$  y otra de  $\nu 1720 \text{ cm}^{-1}$ , que corresponden al grupo carbaldehído. También, se observan dos bandas, una en  $\nu 1640 \text{ cm}^{-1}$  debido al doble enlace carbono-carbono y otra más a  $\nu 890 \text{ cm}^{-1}$ , que reafirma nuestro compuesto y que es característico para 'dobles enlaces terminales.

En R.M.N. se observa un doblete que integra para 1H en  $\delta 9.7$  que corresponde al hidrógeno aldehídico. Una señal multiplete en  $\delta 4.7$  que corresponde a los hidrógenos vinílicos. Una señal singulete en  $\delta 1.73$  para los hidró -

genos alílicos y un doblete en  $\delta$ 1.1 que integra para tres hidrógenos, que corresponde al metilo como sustituyente del ciclopentano en la posición 2.

La espectroscopía de masas nos dá la corroboración total de nuestro compuesto al proporcionarnos el correspondiente ión molecular.

Una vez obtenido el fotocitral, se realizó una transformación al grupo carbonilo valiéndonos de una oxidación y la elección de un agente oxidante conocido que no modificara el resto de nuestra estructura, tal agente fué el óxido de plata y el producto obtenido fué el ácido-2-metil-5-isopropenil ciclopentan carboxílico y que con respecto a la espectroscopía vemos una gran modificación, principalmente una banda ancha en el I.R. que va de 3600 a 2400  $\text{cm}^{-1}$  debido a  $\text{OH}$  del grupo carboxilo, evidentemente también se observa una banda en  $\nu$ 1708  $\text{cm}^{-1}$  para el doble enlace carbono-oxígeno y las características para nuestro radical isopropenilo.

En cuanto a R.M.N., observamos la aparición de una banda ó señal demasiado ancha en  $\delta$ 8.75, debida al hidrógeno del grupo carboxilo.

El siguiente paso fué tratar de funcionalizar el radical isopropenilo del ácido-2-metil-5-isopropenil ciclopentan carboxílico mediante una oxidación de los dobles enlaces terminales al correspondiente aldehído, usando cloruro de cromilo como agente oxidante, obser -

vándose con sorpresa que al aislar nuestro producto, la espectroscopía no correspondía al grupo carbonilo del aldehído esperado, pero coincidía para nuestra estructura objetivo, la nepetalactona, al mostrar el correspondiente ión molecular, corroborando nuestro compuesto.

Para tratar de explicar el por qué se forma la nepetalactona y no el producto esperado de la oxidación de la olefina terminal, nos hemos basado en los estudios de caracterización con difracción de rayos X realizados por Eisenbraun en el ácido nepetálico (en estado sólido y en solución), producto natural aislado de la Nepeta cataria y que plantean la posibilidad de que tal entidad se encuentre en una serie de equilibrios de estructuras tautoméricas que explican el proceso de lactonización para la formación del lactol ó bien de un equilibrio ceto-enol y de una formación térmica de la nepetalactona a partir del ácido nepetálico.

En nuestra síntesis, parece ser que lo más adecuado sería proponer la formación del ácido nepetálico y posteriormente la protonación del grupo carbonilo y la adición nucleofílica del oxígeno para llevar a cabo la lactonización y finalmente, puesto que es una entidad de características bastante conocidas, formar el correspondiente doble enlace presente en la nepetalactona.

Se pueden resaltar dos aspectos importantes en el esquema sintético :

- 1) Gran simplicidad. Tres pasos para llegar a una molé - cula relativamente compleja, puesto que no es fácil construir una entidad que contenga dos ciclos (biciclo).
- 2) Se hace notable la posibilidad de un nuevo método de lactonización.

## 5. CONCLUSIONES



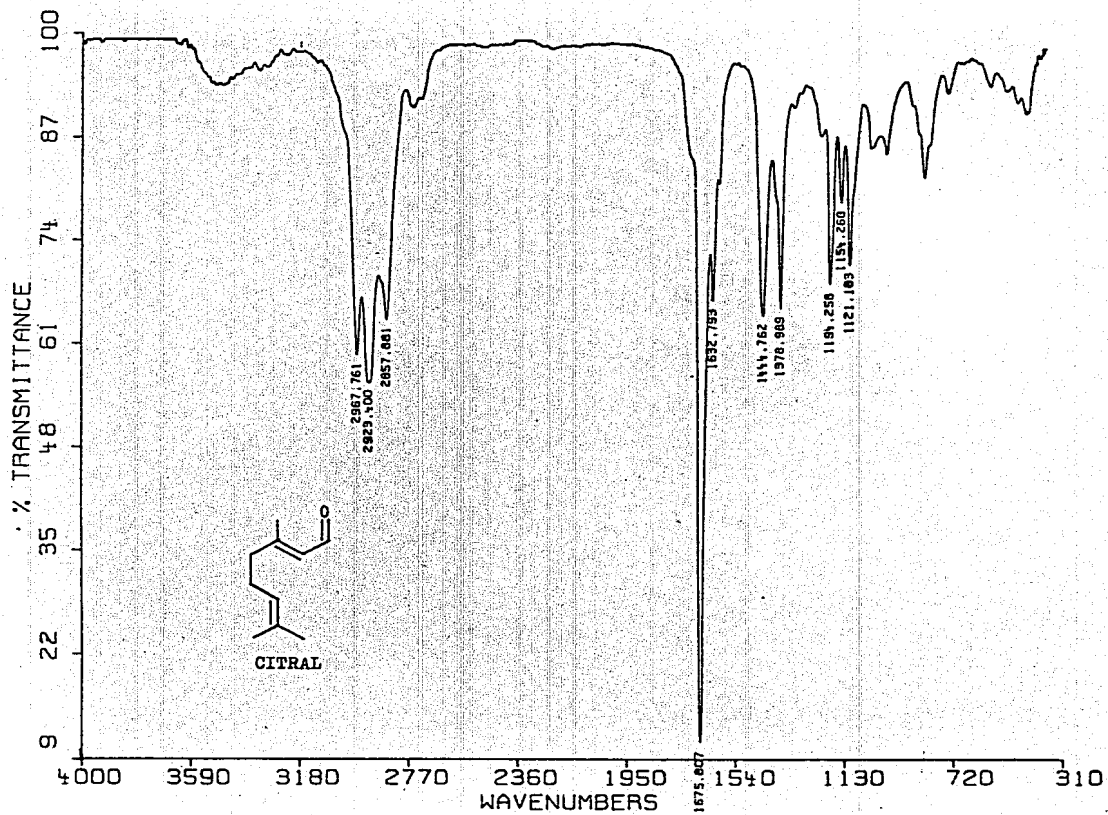
## 5. CONCLUSIONES

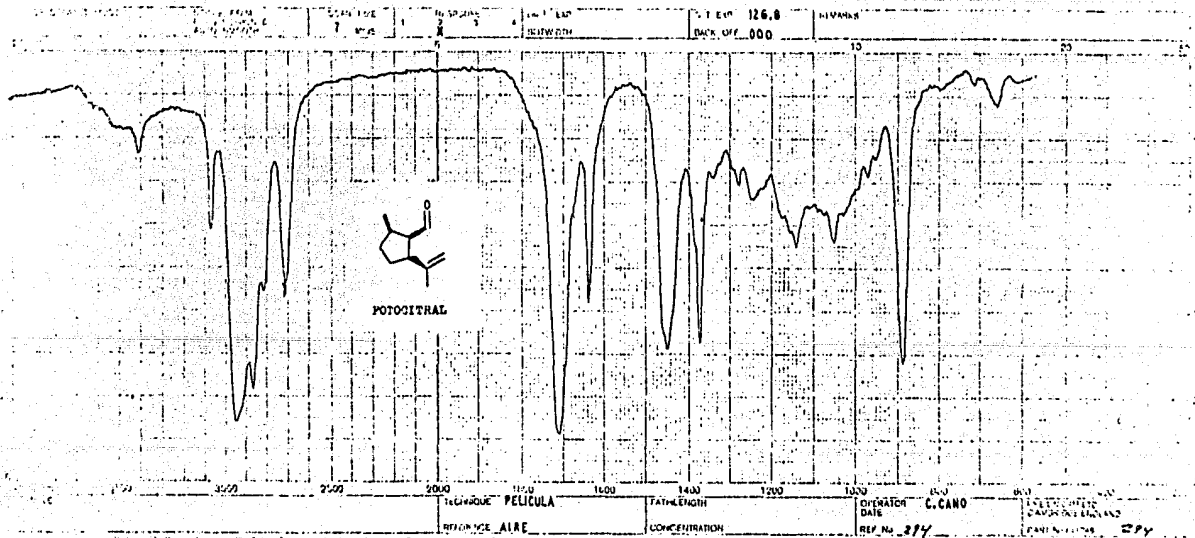
- 1) El método fotoquímico proporciona una forma elegante y específica de preparar en pequeña escala nuevos compuestos orgánicos.
- 2) La oxidación con cloruro de cromilo, usada tradicionalmente en olefinas terminales del tipo de 2,2-disustituidos-1-alquenos, es usada con éxito en la oxidación y lactonización simultánea del ácido-2-metil-5-isopropenil ciclopentan carboxílico.
- 3) Cabe resaltar la posibilidad de generar un nuevo método de lactonización probando en toda una serie de productos con ácidos carboxílicos que contengan olefinas terminales y determinar si es general el método.
- 4) La secuencia sintética total consta de solamente tres pasos sencillos, donde el grado de pureza de los productos intermedios y del producto final son buenos, asimismo, sus rendimientos.
- 5) Mediante esta síntesis total se obtiene, finalmente, un producto natural -la (<sup>+</sup>) nepetalactona- (solo encontrada en pequeña proporción en la naturaleza en

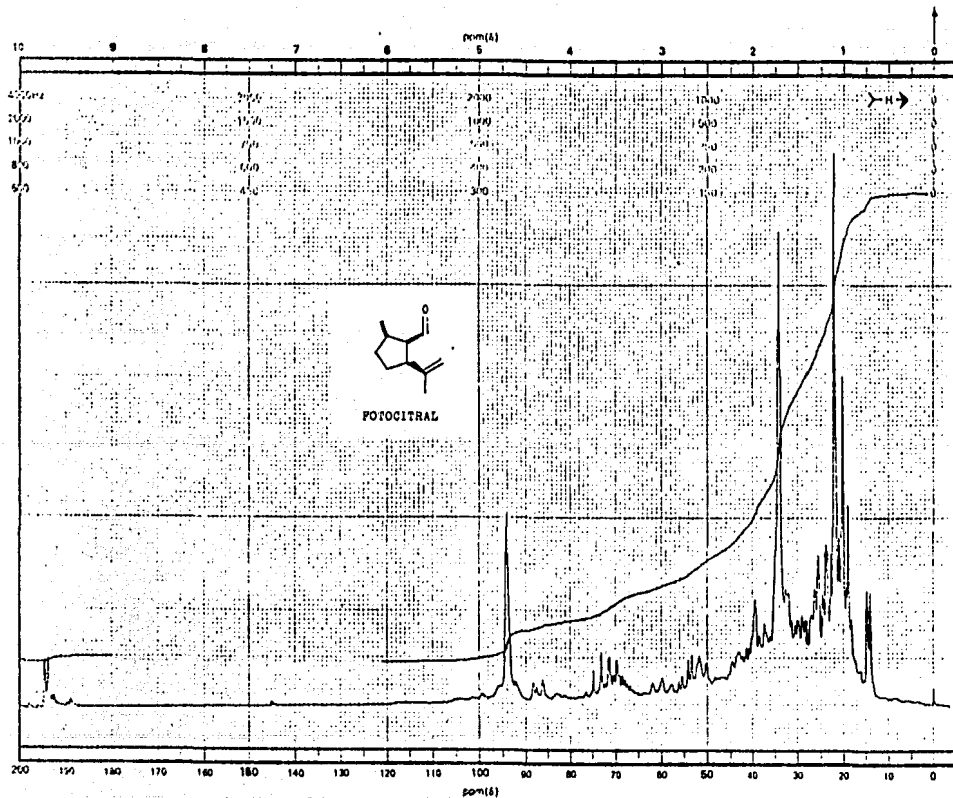
forma enantiomérica), lo que representa un logro en la búsqueda de nuevas alternativas para la producción de productos naturales.

- 6) Se propone continuar con la síntesis de entidades naturales relacionadas estructuralmente con la nepetalactona.

A P E N D I C E







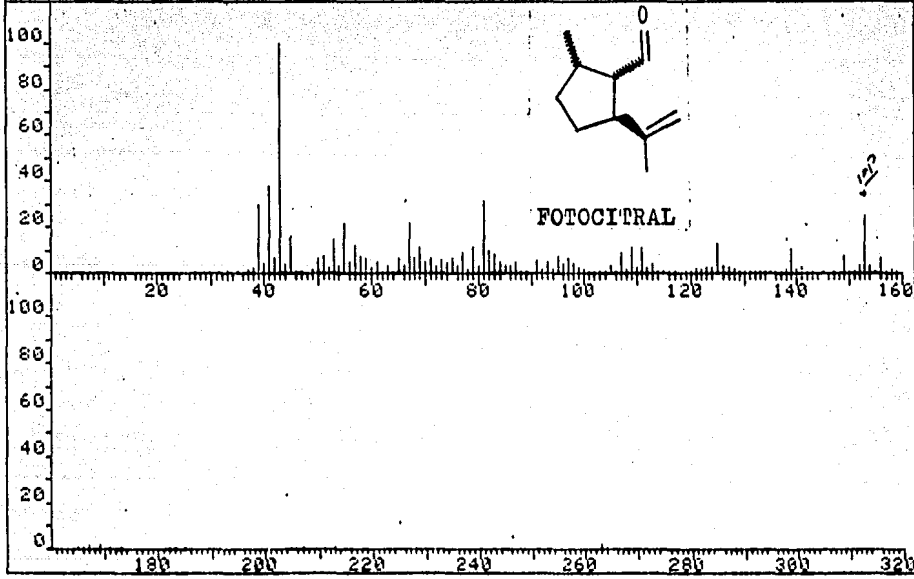
CFY-20  
 SPECTRUM NO. 6548  
 OPERATOR RF DATE 11-2-68  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 TUBE OD: 5mm ( ) 8mm ( ) 10mm ( )

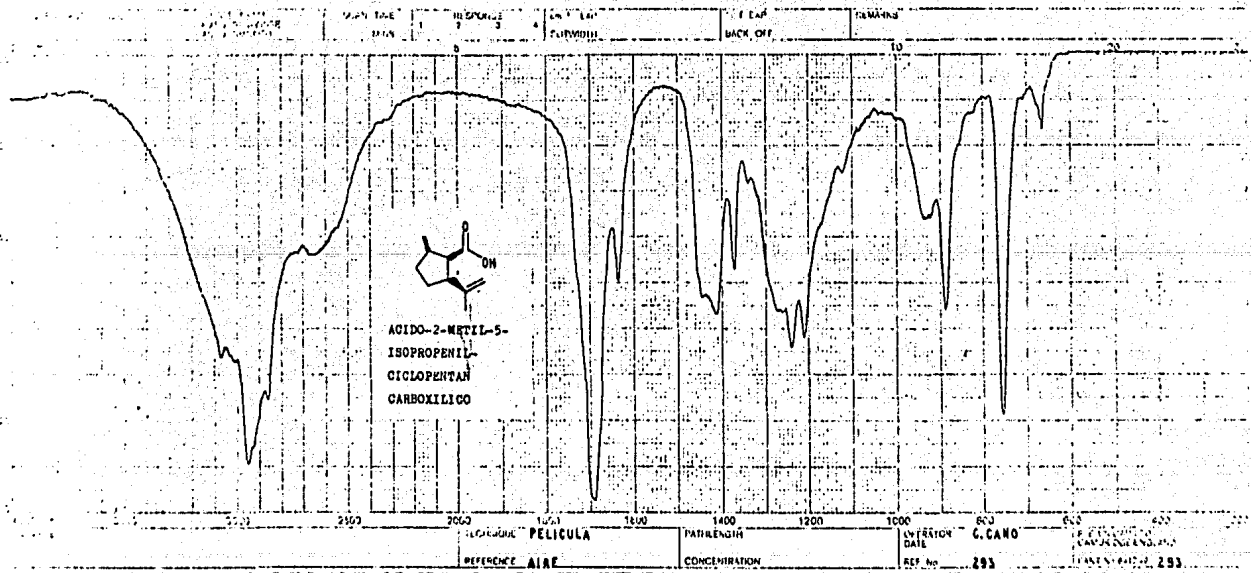
Fc

NUCLEI:  <sup>1</sup>H  <sup>13</sup>C  <sup>19</sup>F  <sup>31</sup>P \_\_\_\_\_  
 LOCK:  INTERNAL  EXTERNAL  
 LOCK SIGNAL: 500  
 SPIN RATE: \_\_\_\_\_ rpm. TEMP: \_\_\_\_\_ °C  
 ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (S.W.) \_\_\_\_\_ MHz  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ sec  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ sec  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_  
 TRANSMITTER OFFSET (TOL) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NO. OF BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_  
 DISPLAY  
 SENS ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ sec  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF CHART (WC) 5.00  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

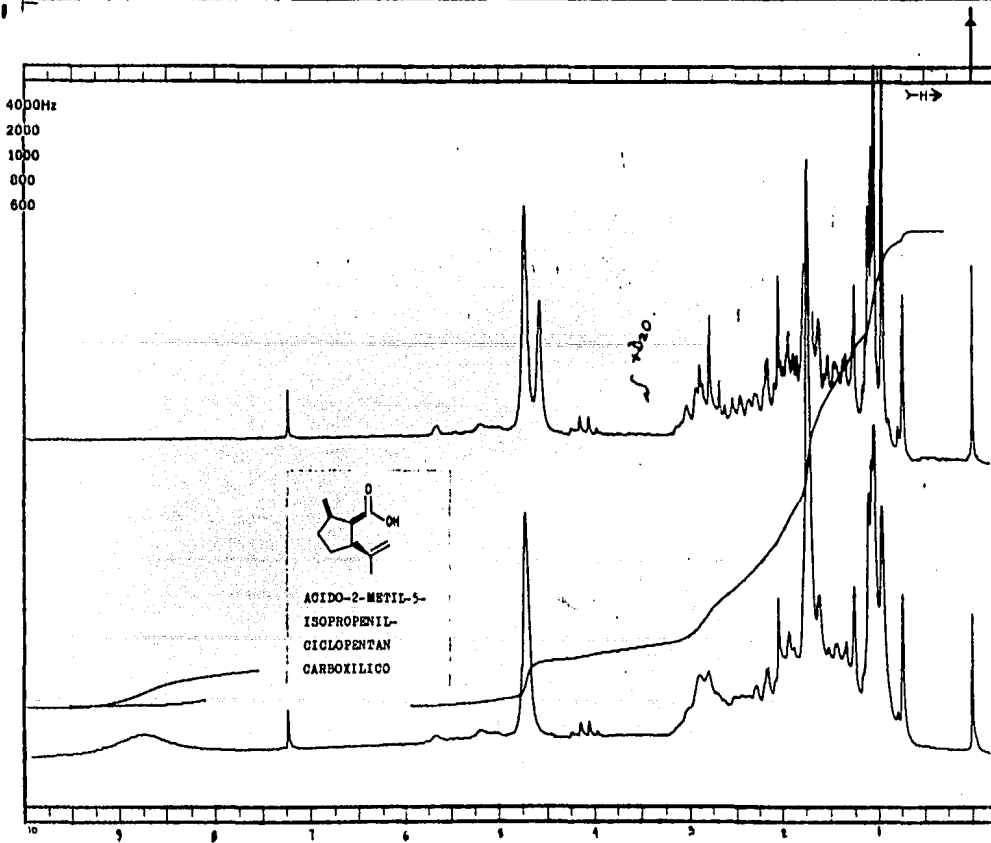
PERKINELMER INSTRUMENTS DIV.  
 WILMAD GLASS CO., INC.  
 1177 WILMAD GLASS CO., INC.  
 BURLINGTON, MASSACHUSETTS 01803  
 PRINTED IN U.S.A. CHART NO. NOV 22

FRN E149	SPECTRUM 131		RETENTION TIME 3.8	
LARGST 4:	43.1, 100.0	41.1, 37.7	81.1, 31.7	39.1, 30.1
LAST 4:	207.1, .6	213.2, .4	263.2, 1.9	264.3, .4
PAGE 1 Y = 1.00				









FT-80A SPECTRUM NO. 4630  
 OPERATOR LH DATE 12-20-77  
 NUCLEUS H FREQUENCY \_\_\_\_\_  
 SYNTHESIZER SETTING \_\_\_\_\_  
 EXPERIMENT NAME \_\_\_\_\_  
 FILE NAME \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_

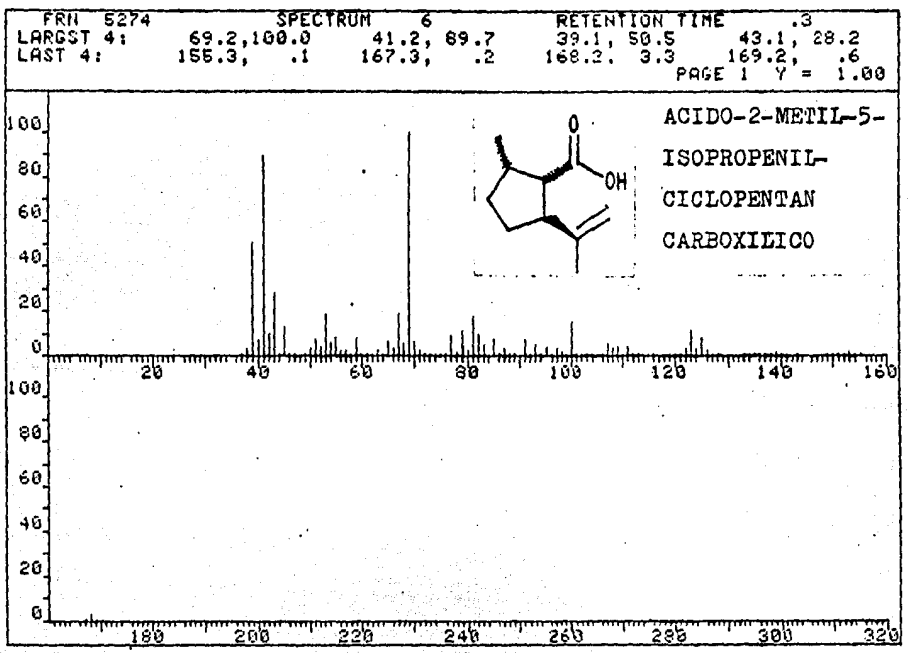
LOCK  INTERNAL  EXTERNAL  
 LOCK SIGNAL CD 5/3  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rps. TEMP \_\_\_\_\_ °C  
 INSERT \_\_\_\_\_ mm

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) 1652 Hz  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) 3  
 ACQUISITION TIME (AT) 3 sec.  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ μsec.  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec.  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

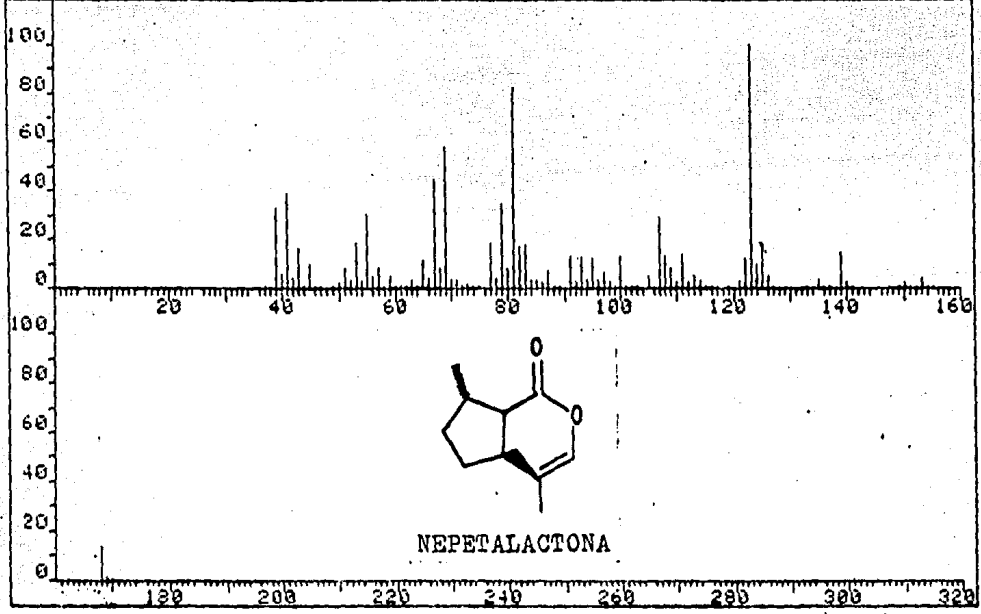
TRANSMITTER OFFSET (TO) 49  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

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) 220 Hz  
 END OF CHART (EC) 0 Hz  
 VERTICAL SCALE (VS) 100  
 REFERENCE LINE (RL) 1715



FRN 5301	SPECTRUM 21	RETENTION TIME 67.7
LARGST 4: 123.2, 100.0	81.2, 82.3	69.2, 58.2 67.1, 44.4
LAST 4: 166.1, .1	168.2, 13.3	169.1, 1.1 170.2, .3
		PAGE 1 Y = 1.00



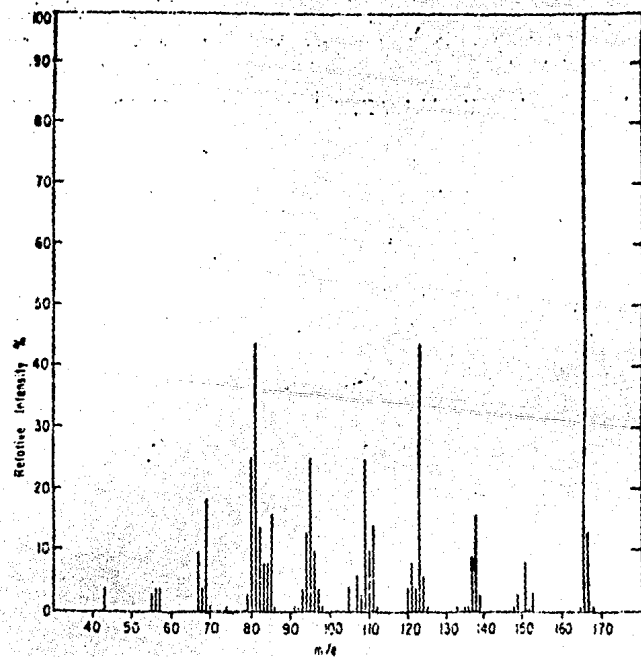


FIG. 3. MASS SPECTRUM OF NEPETALACTONE (Ia).

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

BIBLIOGRAFIA

- 1 J. Meinwald, J. Am. Chem. Soc., 76, 4571(1954).
- 2 R. B. Bates, E. J. Eisenbraun and S. M. McElvain, ibid., 80, 3420(1958).
- 3 E. J. Eisenbraun, J. Org. Chem., 45, 3811(1980).
- 4 G. Fraenkel, J. K. Mayar, O. Nalbandov and R. T. Yamamoto, Proc. 11th Intern. Congr. Entomol., Viena, 3, 122(1960).
- 5 G. Fraenkel, Science, 129, 1466(1959).
- 6 T. Eisner, ibid., 148, 1218(1965).
- 7 F. E. Reigner, Phytochemistry, 6, 1281(1967).
- 8 E. J. Eisenbraun, J. Org. Chem., 46, 3302(1981).
- 9 S. A. Achmad and G. W. Cavill, Proceedings, 166(1963).
- 10 R. B. Woodward and G. B. Sing, J. Am. Chem. Soc., 71, 758(1949); 72, 1428(1950); Nature, 165, 928(1950); J. Am. Chem. Soc., 72, 5351(1950).
- 11 R. B. Woodward, Angew. Chem., 72, 651(1960).
- 12 R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 88, 852(1966); Science, 153, 487(1966).
- 13 R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 73, 2403, 3547, 3548(1951); 74, 4223(1952).
- 14 R. B. Woodward, ibid., 86, 3162(1964).
- 15 F. Serratos, Heurisko. Introducción a la Síntesis Orgánica, España, Alhambra, 1975, p.19.
- 16 J. C. Collins, Tetrahedron Lett., p. 3363(1968).
- 17 J. M. Lalancete, Can. J. Chem., 50, 3058(1972).
- 18 M. Fetizon, Tetrahedron, 29, 1011(1973).
- 19 K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones and B. C. L. Weedon, J. Am. Chem. Soc., 39(1946).

- 20 L.F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., 70, 3237(1948); K. Nakanishi and L.F. Fieser, ibid., 74, 3910(1952).
- 21 G.I. Poos, G.E. Beyler and L.H. Sarett, ibid., 75, 422(1953).
- 22 R.H. Cornforth, J.W. Cornforth and G. Popjak, Tetrahedron, 18, 1351(1962).
- 23 a) R.J. Gritter and T.J. Wallace, J. Org. Chem., 24, 1051 (1959); b) R.M. Evans, Quart. Rev. (Londres), 13, 61(1959).
- 24 G.H. Hassall, Org. Reactions, 9, 73(1957).
- 25 H.O. House, J. Am. Chem. Soc., 78, 2298(1956).
- 26 a) E. Campaigne and W.M. Lesuer, Org. Syn., 33, 94(1953); b) K.J. Clark, Tetrahedron, 6, 217(1959).
- 27 F. Freeman, Org. Syn., 51, p. 4.
- 28 M. Zobrist, G.N. La Mar, J. Am. Chem. Soc., 100, 1946(1978).
- 29 R.C. Cookson, J. Hudec, S.A. Knight and B.R.D. Whitear, Tetrahedron Lett. N<sup>o</sup> 2, pp. 79-81(1962).
- 30 R.C. Cookson, J. Hudec, S.A. Knight and B.R.D. Whitear, Tetrahedron, 19, 1995(1963).
- 31 G. Büchi and Wiest, J. Am. Chem. Soc., 87, 1589(1965).
- 32 H.L. McMurry, J. Chem. Phys., 9, 241(1941).
- 33 D.D. Perrin, W.L.F. Armarego and D.R. Perrin, Chemical Purifications of the Laboratory, Pergamon Press, 1966, p. 28.
- 34 H.H. Sisler, Inorganic Synthesis, Vol. II, Mc Graw-Hill, Book Co. Inc., New York, 1946.
- 35 Mundy Bradford P., Concepts of Organic Synthesis, New York, Marcel Dekker, Inc., 1981, 386 p.
- 36 Borrell P., Fotoquímica, México, El Manual Moderno, 1980, 102 p.
- 37 House H.O., Reacciones Modernas de Síntesis Orgánicas, España, Reverté, S.A., 1980, 312 p.