

UNIVERSIDAD LABASTIDA

INCORPORADA A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

"SINTESIS DE DERIVADOS DE LA INDANONA"

T E S I S

RECEPCIONAL PARA OPTAR AL TITULO DE

QUIMICO

PRESENTADA POR

LUZ MA. IRENE ZAVALA CORTES

ABRIL DE 1966

MONTERREY, N. L.

TL

QD421

.A3

Z3

c.1



1080075103

052

7261

UNIVERSIDAD LABASTIDA

INCORPORADA A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Olivero

“SINTESIS DE DERIVADOS DE LA INDANONA”

TESIS

RECEPCIONAL PARA OPTAR AL TITULO DE

QUIMICO

PRESENTADA POR

LUZ MA. IRENE ZAVALA CORTES



(75103)

ABRIL DE 1966

MONTERREY, N. L.

T S / 6 S
R S
V. S
23



*A mis Padres,
con mi cariño y gratitud.*

A mis hermanos.

*A mis queridos Abuelitos
y Tíos.*

A mis Maestros.

Compañeras.

*Y mi Asesor de Tesis:
Dr. Xorge A. Domínguez.*

Este trabajo se llevó a cabo en los Laboratorios del Departamento de Química del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey bajo la dirección del Sr. Dr. Xorge Alejandro Domínguez.

x Análisis ultravioleta, se determinaron en aparato Beckman DU con alta sensibilidad dentro de los límites 220-250 mm.

o Análisis infrarrojos fueron determinados en aparato I.R.-5 Beckman y en Perkin Elmer -21.

v Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler.

+ Los pesos moleculares y análisis carbón-hidrógeno fueron determinados en aparato Carbón-Hydrogen Analyser Coleman 1.

o Los análisis resonancia magnética nuclear se determinaron en un aparato Varian A-60.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	7
PARTE EXPERIMENTAL.....	9
FIG. I	17
FIG. II ESPECTRO I.R. (III)	18
FIG. III ESPECTRO I.R. (IV)	19
FIG. IV ESPECTRO I.R. (VA)	20
FIG. V ESPECTRO R.M.N. (VA)	21
FIG. VI ESPECTRO I.R. (VIIA)	22
FIG. VII ESPECTRO I.R. (VIII)	23
FIG. VIII ESPECTRO R.M.N. (VIII)	24
FIG. IX ESPECTRO I.R. (IX).....	25
GRAFICA I	26
GRAFICA II	27
DISCUSIONES Y CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	31

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

PREPARACION DE INTERMEDIARIOS PARA LA SINTESIS DE PERHIDROBENZOFUORENO. 1a. (Gráfica II).

La finalidad de este trabajo fue estudiar la síntesis de un intermediario en la obtención de derivados del perhidrobenzofluoreno 1a. (Gráfica II), susceptibles de convertirse en esteroalcaloides del tipo de la jervina IIa (Gráfica II). Estos esteroalcaloides se han extraído de diferentes plantas de los géneros *Veratrum* (1) y *Zygadenus* (2). Las liláceas son hasta el momento, las únicas plantas de las que se han aislado estos alcaloides derivado del benzofluoreno, (3) (4).

Al estudiar los esteroides derivados del género *Veratrum* se ha comprobado que después de una extracción cualquiera o bien después de hidrolizar, estos se dividen en dos grandes grupos que presentan diferentes problemas para dilucidar su estructura. Los grupos son: *Jerveratrum*, en el cual se incluye la jervina IIa (Gráfica II). La rubijervina, la isorubijervina y la veratramina. El segundo grupo es el *Cerveratrum* que incluye a la cevina IIIa (Gráfica II) y la veracevina.

De la raíz y tallo del *Veratrum Album* (originario de Europa) y el *Veratrum Viride* (originario de Estados Unidos), se han aislado la germina, la protoverina (6) (IVa) (Gráfica II), cevina (7) (Gráfica II) y la gerimitetrina (8), producen un descenso en la presión sanguínea (9).

Los alcaloides veratrum (10) y sus derivados tienen acciones medicinales, por lo que se les ha empleado desde hace algunos siglos en el tratamiento de transtornos circulatorios. Los primeros estudios del uso de estos alcaloides en el control de la hipertensión en los Estados Unidos fueron hechos por Baker (11). Posteriormente se siguieron haciendo otros estudios por Krager (12) quien hizo una investigación farmacológica muy cuidadosa sobre la preparación de

la protoverina cristalina, comprobando que las drogas eran convenientes para tratamientos clínicos. Estos tratamientos fueron seguidos de la introducción de protoverina en pequeñas dosis en el tratamiento de ciertos tipos de hipertensión (13) (14). El factor limitante del uso clínico de esas drogas ha sido un estrecho margen entre los efectos hipotensivos y eméticos.

Debe hacerse notar que cuando la emesis ocurría, la duración de la respuesta hipotensiva según se registró frecuentemente disminuía debido a los cambios de presión sanguínea, que seguían a la emesis. La relación hipotensiva emética de los otros compuestos aparecía igual a aquellos propios de la protoverina.

En el transcurso del experimento para llegar a la preparación de un derivado de perhidrobenzofluoreno 1a. (Gráfica II), se utilizó una reacción de Diels-Alder, ya que han sido usadas con éxito reacciones parecidas para la obtención de esteroides (15), (16), (17), que poseen esqueleto del ciclopentanoperhidrofenantreno (Va) (Gráfica II).

Para la formación del aducto se tomó en cuenta la regla de Alder-Stein (18) que dice: "En la reacción de un dieno 1:3 y un dienófilo, las moléculas tienden a asumir una orientación que corresponde a una acumulación mayor de dobles ligaduras y que ese producto será formado con preferencia a cualquier otro compuesto".

En el primer paso en la síntesis de Woodward para la obtención de la cortisona (19), se utiliza la formación de un aducto CIS (VIIIa) (Gráfica II) entre el butadieno (VIa) (Gráfica II) y la 4 metoxi-2, 5- toluoquinona (VIIa) (Gráfica II).

También Ansell y Brooks (20) encontraron que el 1,1'-acetoxivinil ciclohexeno (IXa) (Gráfica II) con el 2,6-xiloquinona (Xa) (Gráfica II) daba únicamente el aducto (XIa) (Gráfica II).

Tomando en cuenta estos experimentos, se pensó en la posibilidad de que el 4-metoxi-vinilindeno (X) (Gráfica I) y la p-benzoquinona (XI) (Gráfica 1) formaran el aducto (XII) (Gráfica I) que tendría el deseado esqueleto de perhidrobenzofluoreno.

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

PREPARACION DE CATALIZADOR DE NIQUEL RANEY T-1 (21).

En un matraz balón de 3 bocas de 1000 ml. provisto de un agitador mecánico y un termómetro, se colocaron 600 ml. de hidróxido de sodio al 30%, luego se le agregaron en pequeñas porciones 40 g. de aleación tipo Raney de níquel-aluminio (50-50), agitando y manteniendo la temperatura a 90°C. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró lavándose el níquel Raney con agua destilada hervida y fría y etanol. Luego se pasó a un recipiente con etanol suficiente para cubrir el níquel Raney pirofórica.

DIHIDROCUMARINA (II) (Gráfica I) (22).

En un frasco de 500 ml. se colocaron 80 g. (0.55 moles) de cumarina (I) (Gráfica I), 8 ml. de hidróxido de sodio al 20%, 200 ml. de etanol y 5 ml. de una suspensión de níquel Raney T-1 (21), en etanol que contenía aproximadamente 1 g. de níquel activo. Esta mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr. La presión inicial en el hidrogenador fue 60 lb/pulg.², manteniéndose con ese valor hasta que el consumo de hidrógeno se suspendió espontáneamente. La mezcla de reacción se filtró recuperándose el catalizador; el filtrado se destiló fraccionalmente a presión reducida, recogién-dose la fracción que destiló a 170°C/15 mm. (22). (Rend. 60 G. 75%).

4-OXI-INDANONA (III) (GRAFICA I) (22).

En un matraz balón de 3 bocas de 1000 ml. provisto de agitador mecánico, embudo de separación y termómetro, se colocaron 190 g. (1.42 moles) de tricloruro de aluminio anhidro y pulverizado, luego por el embudo de separación se le fue añadiendo la dihidrocumarina (II) (Gráfica I), 104 g. (0.7 moles) por espacio de 15 minutos, la

reacción fue exotérmica, elevándose la temperatura hasta 100°C, se reflujo a esta temperatura por espacio de 2 horas calentando con baño de carbowax. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre agua destilada con hielo (900 g.), desprendiéndose unos vapores blancos irritantes y formándose un precipitado de color café, el cual se recogió por filtración. El producto se recrystalizó en etanol, decolorándose la solución con carbón activado y obteniéndose unos cristales de color crema.

Funde a 230°C V (p.f. reportado 230°C) (22).

La 2(4-dinitrofenilhidrazona de III se obtuvo en forma de cristales de color naranja, funden a 273 - 275°C (p.f. reportado 273 - 275°C) (22).

Análisis calculado para III ($C_9H_8O_2$): C-72.92%, H-5.4%, O-21.6%.

El espectro ultravioleta X para III tiene 2 máximos:
CHCl₃

MAX = 286 mm (E = 13,276) y 322 mm (E = 1,551).

El espectro infrarrojo O de III (Fig. II) tiene bandas en: 3600 cm.⁻¹: oxidrilo; 3000 cm.⁻¹: carbón hidrógeno; 1700 cm.⁻¹: cetona α, β insaturada; 1600 cm.⁻¹: anillo aromático; 1100 cm.⁻¹: oxidrilo; 840 cm.⁻¹: anillo aromático trisubstituído.

4-METOXI-INDANONA (IV) (GRAFICA 1) (22).

En un matraz balón de 3 bocas de 1000 ml. provisto de refrigerante a reflujo termómetro y agitador mecánico, se colocó una solución de 22 g. (0.39 moles) de hidróxido de potasio en 150 ml. de metanol. En esta solución se disolvieron 22 g. (0.175 moles) de oxi-indanona (III). La mezcla de reacción tomó un color oscuro; para enfriar se utilizó un baño de agua con hielo, manteniéndose la agitación y controlando la temperatura para que no pasara de 55°C, mientras se agregaban lentamente 50.4 ml. (0.4 moles) de sulfato de dimetilo. Finalizada la adición, se continuó la agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, separándose un precipitado de color café, el cual se recogió por filtración y se purificó recrystalizándose en cloroformo.

Funde 102-103°C (p.f. reportado 102-103°C) (22).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de IV., se obtuvo en forma de agujas rojas que funden a 250°C (p.f. reportado 250-251°C) (22).

Análisis calculado para IV ($C_{10}H_{10}O_2$): C-74.05% H-6.22%; O-19.73%.

El espectro ultravioleta tiene dos máximos: CHCl_3 MAX³ = 254 mm. (E=7.700) y 310 mm. (E=2850).

El espectro infrarrojo (Fig. 111) tiene bandas en: 3000 cm.⁻¹ carbón-hidrógeno; 1720 cm.⁻¹: cetona , insaturada; 1600 cm.⁻¹: anillo aromático; 1500 cm.⁻¹: grupo metileno (indanona); 1250 cm.⁻¹: éter aromático; 1040 cm.⁻¹: enlace carbón-oxígeno; 900 y 800 cm.⁻¹: anillo aromático trisustituido.

BROMURO DE VINILO (24).

Un matraz de 3 bocas de 1000 ml. se equipó con termómetro agitador magnético embudo de separación y refrigerante de Liebig, éste conectado a un refrigerante de Friederich; el primero se enfrió con agua a temperatura ambiente y el segundo con agua helada. A éste se le unió un matraz balón de 200 ml. para recoger el bromuro de vinilo. Este matraz estuvo sumergido en un recipiente con hielo y sal (Fig. 1). En el matraz de 1000 ml. se pusieron 47 g. (0.85 moles) de hidróxido de potasio disueltos en 250 ml. de etanol, añadiéndose en 45 minutos 150 g. (0.8 moles) de bromuro de etileno. Al iniciarse la adición, se observó la formación de un precipitado blanco, seguido de elevación de temperatura y desprendimiento de vapores que se condensaron al llegar al refrigerante de Friedrich. Cuando ya no se observó la condensación de bromuro de vinilo, se calentó un poco la mezcla de reacción, evitando que la temperatura pasara de 55°C, observándose de nuevo la formación de vapores. Cuando esto se terminó, se suspendió la reacción, el matraz de recolección se separó, se tapó y guardó en el refrigerador. P. eb. 15.9°C (p.eb. reportado 15.9°C) (24).

INTENTO DE PREPARACION DE -4-METOXI-1-VINILINDANOL-1 (V). SINTESIS DE 2-[4'-METOXI-INDANILIDEN -1-]-4-METOXI-INDANONA (Va) (Gráfica 1) (25).

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. provisto de refrigerante Liebig enfriado con agua helada, con desecador embudo de separación, termómetro y agitador magnético, se colocaron 2.2 g. (0.09 atomo-gramo) de magnesio, suficiente tetrahidrofurano para cubrirlo y 0.5 ml. de yoduro de metilo, a esta mezcla se le agregaron 12 g. (0.11 moles) de bromuro de vinilo disueltos en 30 ml. de tetrahidrofurano. Durante toda la reacción, se mantuvo la mezcla agitada y refluja hasta que se observó que todo el magnesio hubo reaccionado (25). Después al reactivo de Grignard se le añadieron 13 g. (0.775 moles) de 4-metoxindanona (IV), disueltos en 60 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se reflujo durante 2 horas. Cuando se suspendió el reflujo, la mezcla de reacción se vertió en un vaso que contenía agua acidulada con ácido clorhídrico y se observó la formación de dos capas; la capa aceitosa se extrajo con éter etílico, se evaporó el éter y quedó un residuo que pesó 5 g. (Rend. 35%). El compuesto V se recrystalizó en cloroformo, purificándose por sublimación al vacío, recogiendo la fracción que funde a 239-241°C, siendo unas agujas de color naranja.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de Va funde a 235-238°C, siendo un sólido de color naranja oscuro.

Análisis calculado para V ($C_{12}H_{14}O_2$): C=75.75%, H-7.38%, O-16.84%.

Análisis encontrado ^x para Va. ($C_{20}H_{18}O_3$): C-76.82%, H-6.04%, O-17.23%.

Análisis calculado para Va ($C_{20}H_{18}O_3$): C-76.17%, H-6.07%, O-17.76%.

Peso molecular ⁺ (método de Rast, con alcanfor como disolvente) calculado - 306. Encontrado - 306.

Se hicieron pruebas de permanganato de potasio y agua de bromo para insaturación, siendo las dos positivas.

Se trató de acetilar Va no habiéndose logrado la acetilación (28).

CHCl₃

MAX^λ = 334 mm

El espectro ultravioleta tiene un máximo:
(E=17.630).

El espectro infrarrojo (Fig. IV) tiene bandas en: 3000 cm.⁻¹: carbón hidrógeno; 1680 cm.⁻¹: cetona aromática; 1600 cm.⁻¹: anillo aromático 1480 cm.⁻¹: grupo metileno; 1275 cm.⁻¹ y 1090 cm.⁻¹: éter aromático.

El espectro de resonancia magnética nuclear ^o (Fig. V) tiene bandas en: 1.5 ppm: protones del grupo cetona; 1.9 ppm; protones del grupo metoxilo 3.5-3.9: protones de los metilenos de la indanona. Los protones aromáticos deben absorber en la región de 7-8 ppm, no aparecen debido a que se confunden con los ruidos de fondo.

INTENTO DE SINTESIS DE 1-VINILINDANOL-1 (VII) (GRAFICA 1) (25), POSIBLE SINTESIS DE 2- [INDANILIDEN-1] INDANONA (VIIa).

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. provisto de refrigerante de Liebig, enfriado con agua helada provisto de tubo desecador, embudo de separación, termómetro y agitador magnético, se pusieron 0.39 g. (0.02 moles) de magnesio, se le agregó suficiente tetrahidrofurano para cubrirlo, 0.1 ml. de yoduro de metilo y unos cristales de yodo, se agitó y se le agregaron 5 g. (0.046 moles) de bromuro de vinilo disueltos en 12 ml. de tetrahidrofurano.

Durante toda la reacción se mantuvo el reflujo; cuando se observó la formación del reactivo Grignard, a la mezcla de reacción, se le agregaron 4.6 g. (0.028 moles) de Indanona (VI) disueltos en 20 ml. de tetrahidrofurano, ésta se mantuvo agitada y refluja durante 2 horas; la temperatura se conservó abajo de 50°C. La mezcla de reacción se descompuso con solución acuosa diluida de ácido clorhídrico y se observó la formación de dos capas, la capa aceitosa se extrajo con éter etílico. El éter etílico se evaporó quedando un polvo amarillo, que se recrystalizó con acetato de etilo. Funde con descomposición a 260-270°C.

Análisis calculado para VII: (C₁₁H₁₀): C=95.91%, H=7.09%.

Análisis calculado para VIIa: (C₁₈H₁₄O): C=87.70%, H=5.73%, O=6.57%.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de VIIa de color rojo, funde con descomposición a 200°C.

El espectro ultravioleta, tiene 2 máximos: CHCl₃, MAX₁ = 338 mm (E=18.800) y 286 mm (E=52.000).

El espectro infrarrojo (Fig. VI) tiene bandas en: 3000 cm.⁻¹ carbón-hidrógeno; 1730 cm.⁻¹: cetona aromática; 1600 cm.⁻¹; anillo aromático; 1460 cm.⁻¹: grupo metileno.

SINTESIS DE 4-METOXI-1-VINILDENO (X) (GRAFICA 1) REACCION DE REFORMATSKY (26).

Preparación de la amalgama de zinc. Se tomaron 9.81 g. (0.15 átomo) de granalla de zinc (20-30 mallas) y se pusieron en un vaso de precipitados, se le agregaron 37.5 ml. de ácido clorhídrico (2%), rápidamente se decantó y se lavó 3 veces con agua destilada y 3 veces con etanol y finalmente 3 veces con acetona, se calentó en un horno al vacío durante media hora, se dejó enfriar durante 15 minutos y se usó inmediatamente.

SINTESIS DE - [1-OXI-4-METOXI-INDANOLIL] - ACETATO DE ETILO VIII) (GRAFICA 1)

En un matraz de 3 bocas de 100 ml. provisto de refrigerante de Liebig con tubo desecador, embudo de separación y agitador magnético, se colocaron 9.81 g. (0-15 átomo-gramo) de zinc activado, se le añadió un cristal de yodo y 10 ml. de benceno anhidro y libre de tiofeno. La mezcla de reacción se mantuvo agitada constantemente; por el embudo de separación se fueron añadiendo 16.0 g. (0.1 mol) de 4-metoxi-indanona (IV) (Gráfica 1) y 18 g. (0.11 moles) de bromo acetato de etilo. Para favorecer la reacción se calentó ligeramente; terminada la adición se reflujo durante 3 horas, se suspendió el reflujo y la mezcla de reacción se vertió en una solución de ácido sulfúrico (10%). Se separó la capa bencénica de color café. Se desecó con sulfato de sodio pulverizado y anhidro. El benceno se recuperó

por destilación al vacío y se recogió un residuo que pesó 9.9 g. (R - 66%) y funde a 90-95°C.

Análisis calculado para VIII ($C_{14}H_{16}O_4$) - C-67.18% ; H-7.25%
O-25.75%.

Análisis encontrado para VIII ($C_{14}H_{16}O_4$) C-68.07% ; H-7.11%
O-24.72%.

Peso molecular (Método de Rast usando alcanfor como disolvente): Calculado 246. Encontrado 248.

El espectro ultravioleta de VIII tiene 2 máximos: $\begin{matrix} \cdot & CHCl_3 \\ & \backslash \\ & MAX \end{matrix}$

254 mm (E=8,300) y $\begin{matrix} CHCl_3 \\ \cdot \\ \backslash \\ MAX \end{matrix}$ — 306 mm (E=2,180).

El espectro infrarrojo de VIII (Fig. VIII) tiene bandas en: 3000 cm^{-1} : carbón-hidrógeno; 1660-1600 cm^{-1} : anillo aromático; 1480 cm^{-1} : grupo metileno; 1290 cm^{-1} : éter aromático; 1270-1230 cm^{-1} grupo éter (acetato); 1090 cm^{-1} : alcohol terciario.

El espectro de resonancia magnética nuclear de VIII (Fig. VIII) tiene bandas en 7.8-7.5 ppm.: protones aromáticos; 4.3 ppm.: protones del grupo metileno; 3.5-3 ppm.; protones del grupo metilo del grupo éter y los metilenos de la indanona que casi se juntan y a 0.4 ppm. el grupo metilo.

SINTESIS DE 4-METOXI-7- β -OXIETIL-INDANOL-7 (IX).

En un vaso de precipitados de 100 ml. se pusieron 1.3 g. (0.0052 moles) de \angle [1-oxi- 4-metoxi-indanolil] - acetato de etilo (VIII), disueltos en 30 ml. de tetrahidrofurano y se le añadieron 0.5 g. (0.013 moles) de hidruro de litio-aluminio, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se dejó reposar durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en un vaso que contenía una mezcla de 10 ml. de ácido sulfúrico y 40 g. de hielo, se separó el residuo sólido y la fase orgánica se extrajo con éter isopropílico, la solución etérea se desecó con sulfato de sodio pulverizado y anhidro, se destiló el éter y quedó un precipitado en forma de agujas blancas que pesaron 1.03 g. (Rend. = 80%). Funden a 69-71°C.

Análisis calculado para IX ($C_{12}H_{16}O_2$): C-73.39%, H-6.94%; O-20.67%.

El espectro ultravioleta tiene un máximo: $CHCl_3$
MAX — 270
mm. (E=3865).

El espectro infrarrojo de IX (Fig. IX) tiene bandas en 3000 cm^{-1} : carbón-hidrógeno; 1600 cm^{-1} : anillo aromático; 1290 cm^{-1} : éter aromático; 1240 cm^{-1} : oxidrilo terciario; 1040 cm^{-1} oxidrilo primario.

SINTESIS DE 4-METOXI-VINIL-7-INDENO-6 (X).

En un matraz de 50 ml. provisto de refrigerante con trampa para agua para destilación de mezclas azeotrópicas, se pusieron 0.138 g. (0.001 mol.) de 4-metoxi-7-B-oxietil-indanol-7 (IX), disueltos en 15 ml. de benceno anhidro y libre de tiofeno y se le añadieron 0.432 g. (0.003 moles) de bisulfato de potasio pulverizado y anhidro; se estuvo deshidratando IX durante 10 horas, hasta que se comprobó la ausencia de agua en la mezcla de reacción con sulfato de cobre anhidro. Se separó el bisulfato de potasio de la mezcla de reacción.

Se le hizo la prueba de tetraciano etileno (30), siendo positiva.

INTENTO DE SINTESIS DEL ADUCTO XII (GRAFICA II).

REACCION DE 4-METOXI-VINIL-7-INDENO 6 (X) CON P-BENZOQUINONA (XI) PARA LA FORMACION DE UN DERIVADO DEL BENZOFLUORENO. REACCION DE DIELS-ALDER (18).

En un matraz balón de 50 ml., provisto de refrigerante de Liebig, se puso el compuesto X en solución bencénica y se le añadieron 0.200 g. (0.001 mol) de p-Benzoquinona (XI), se calentó moderadamente durante 3 horas, se suspendió el reflujo y la mezcla de reacción se enfrió y se filtró, quedando un precipitado que no se pudo identificar, por ser productos de descomposición que no se logró purificar.

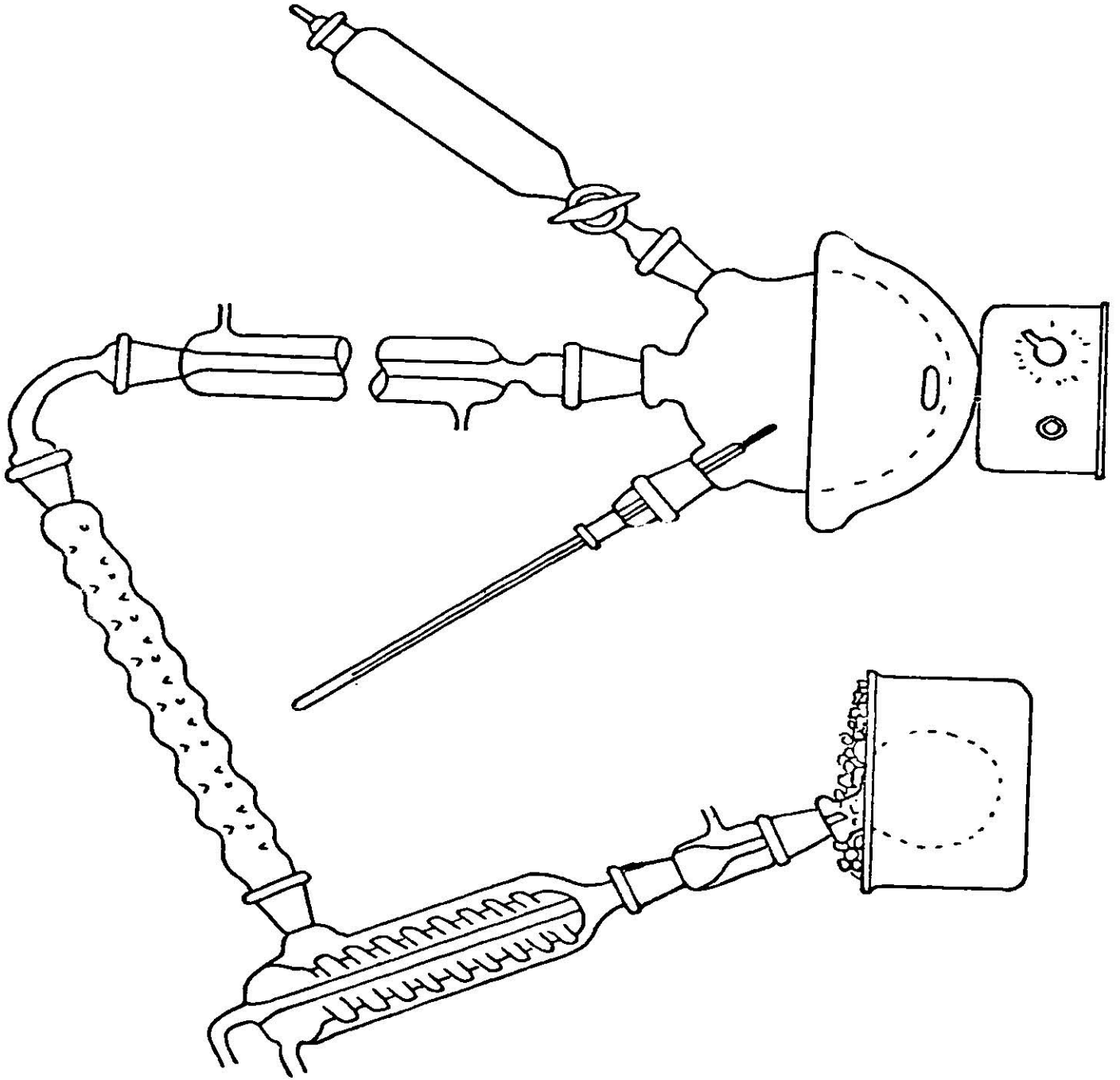


FIGURA I

MINI RECORDED SPECTRY CHART NUMBER 1810 SCIENTIFIC INSTRUMENTS DIVISION BECKMAN INSTRUMENTS INC FULLERTON CALIFORNIA U.S.A.

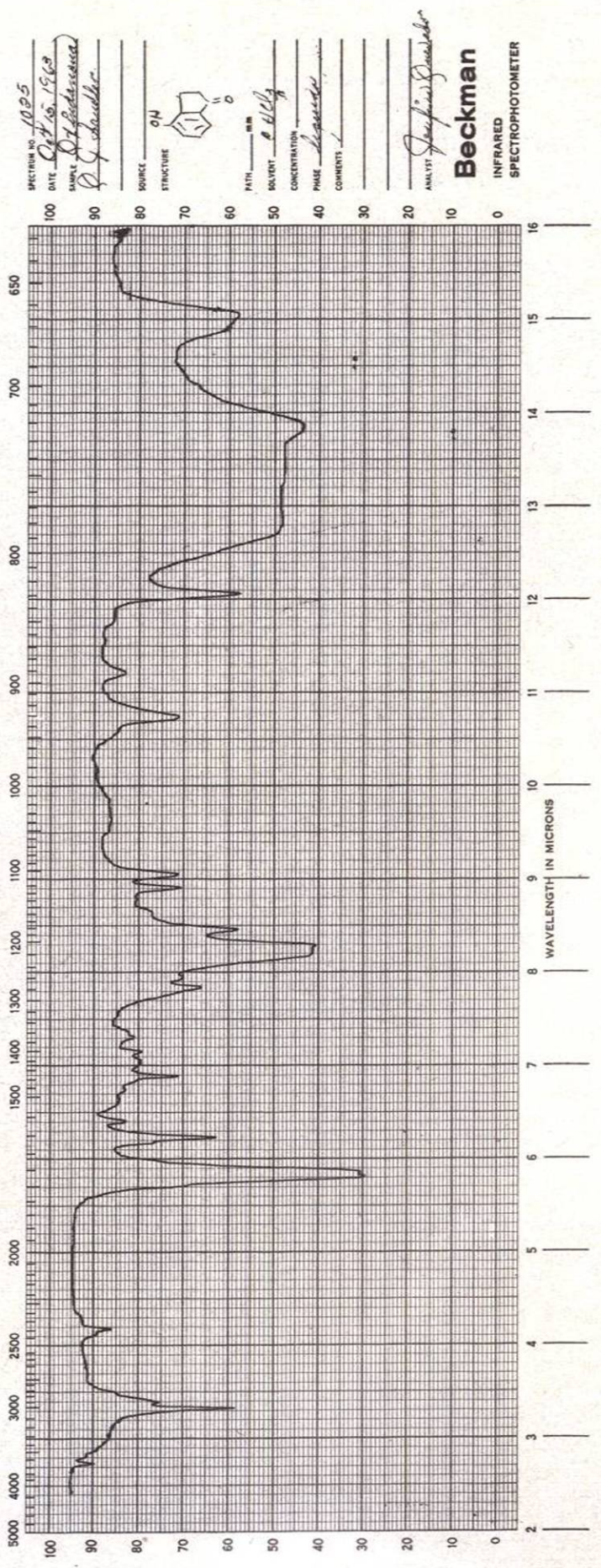


FIGURA II

WHEN REORDERING SPECIFY CHART NUMBER 1820 SCIENTIFIC INSTRUMENTS DIVISION BECKMAN INSTRUMENTS INC FULLERTON CALIFORNIA U.S.A.

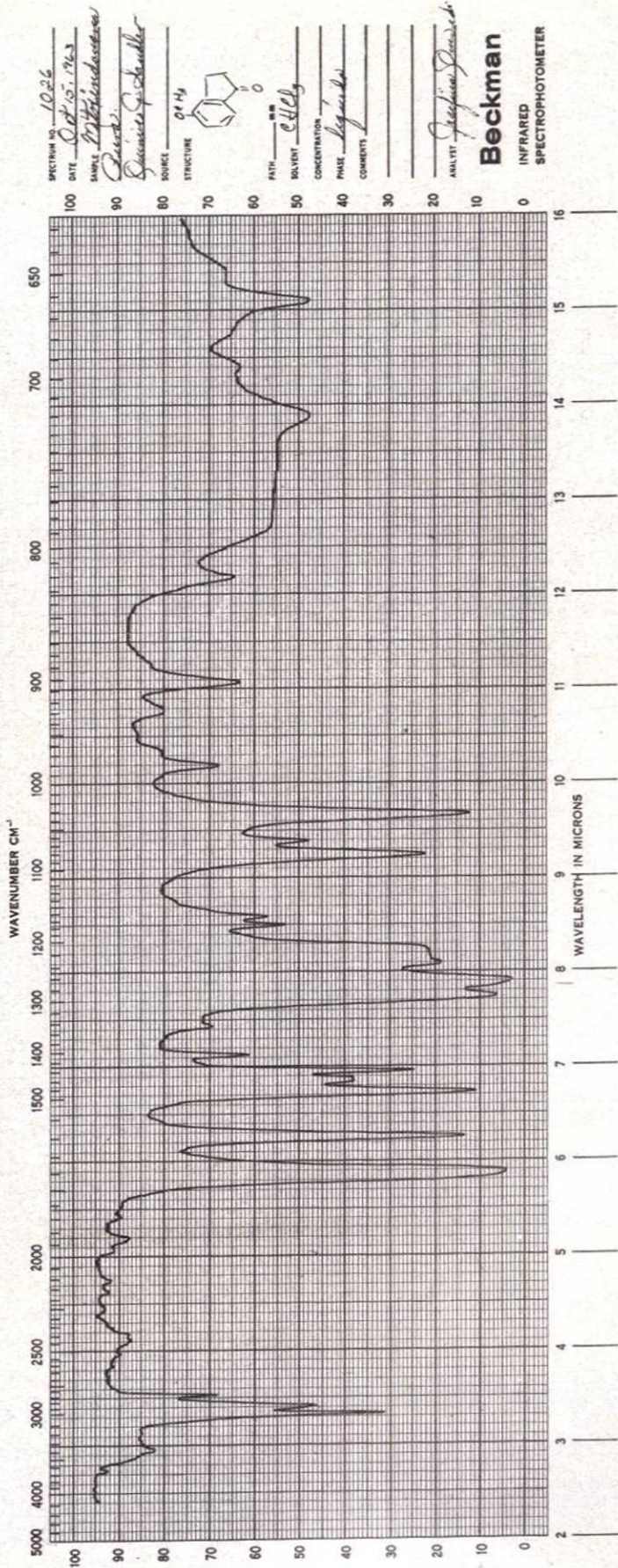


FIGURA III

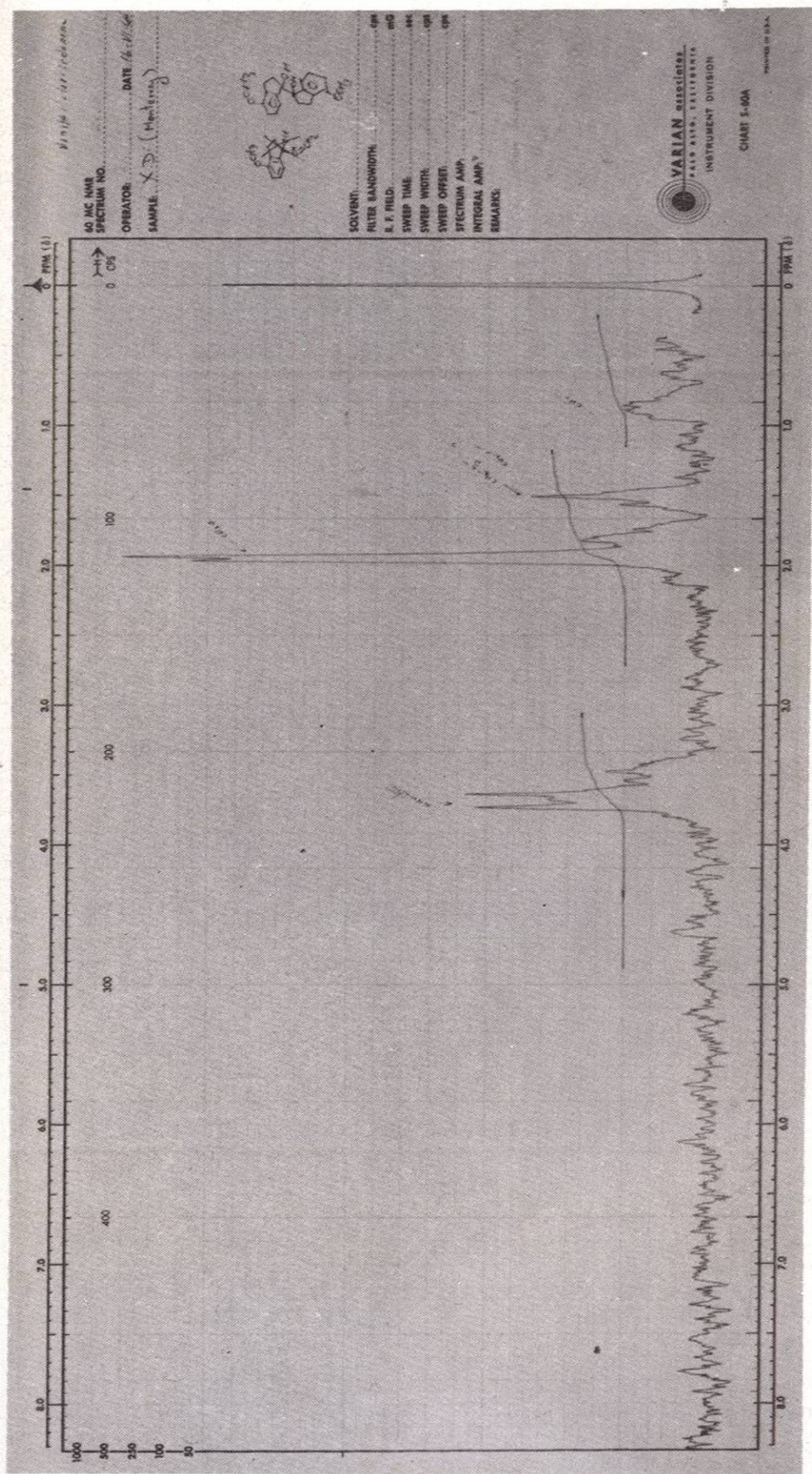


FIGURA V

WHEN REORDERING SPECIFY CHART NUMBER 4430 SCIENTIFIC INSTRUMENTS DIVISION BECKMAN INSTRUMENTS INC FULLERTON CALIFORNIA U.S.A.

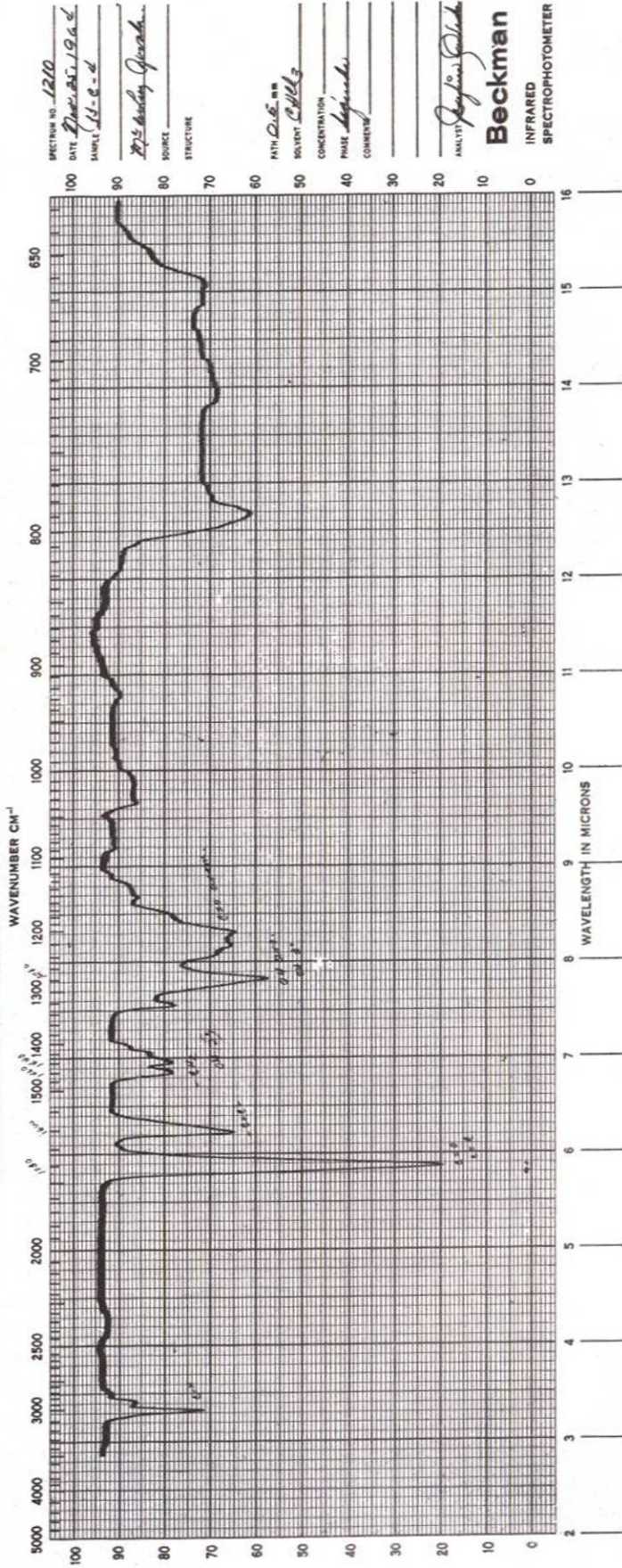


FIGURA VI

WHEN REORDERING SPECIFY CHART NUMBER 1832 SCIENTIFIC INSTRUMENTS DIVISION BECKMAN INSTRUMENTS INC FULLERTON CALIFORNIA U.S.A.

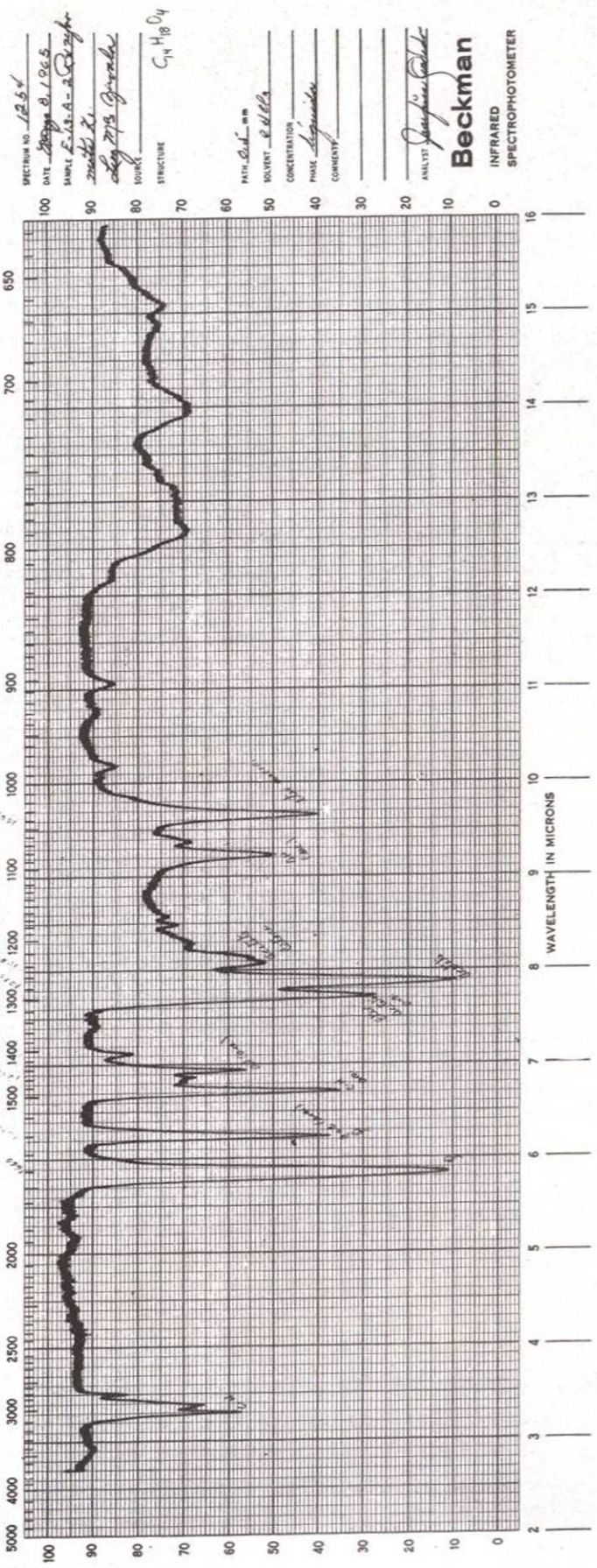


FIGURA VII

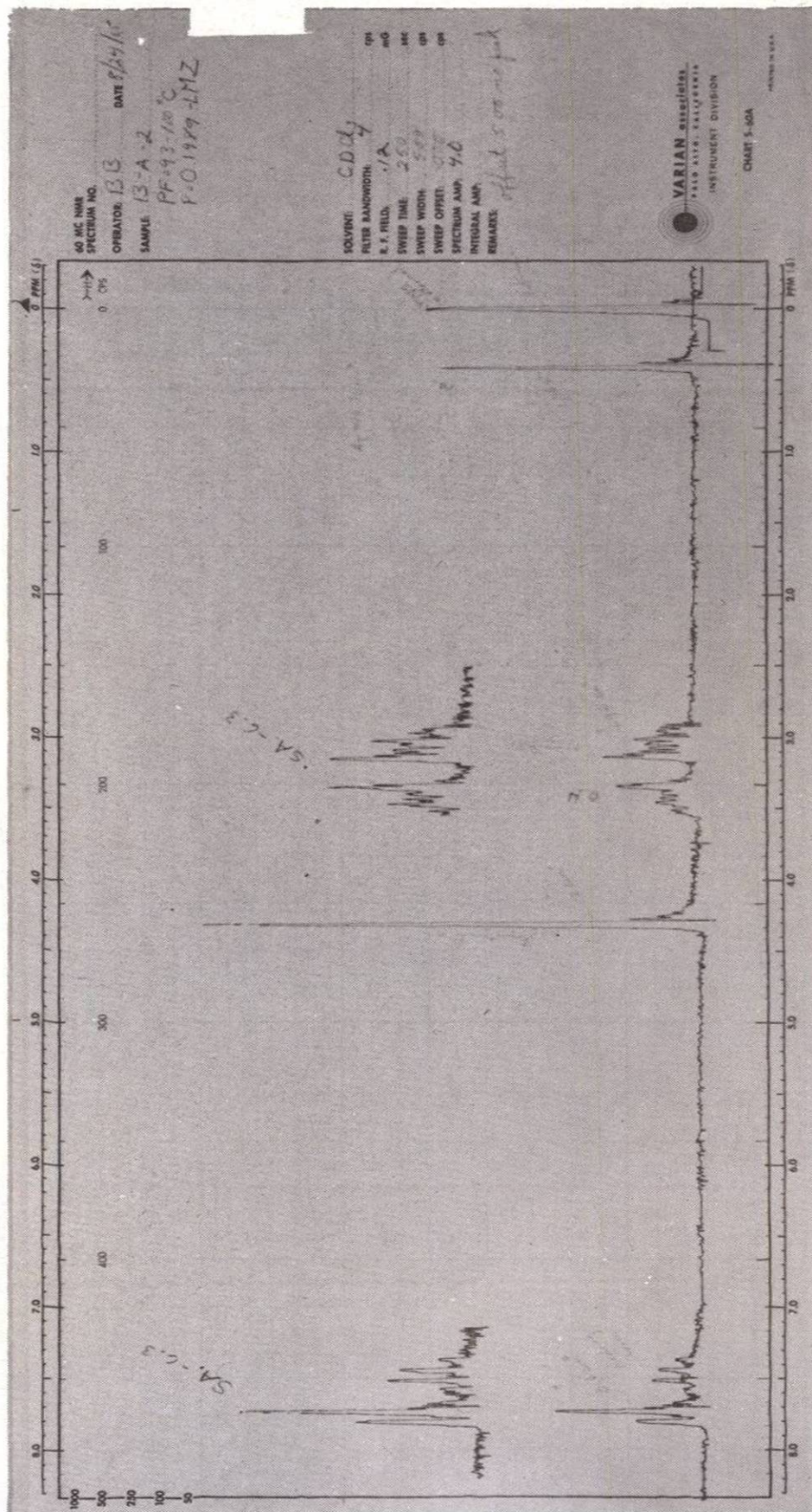
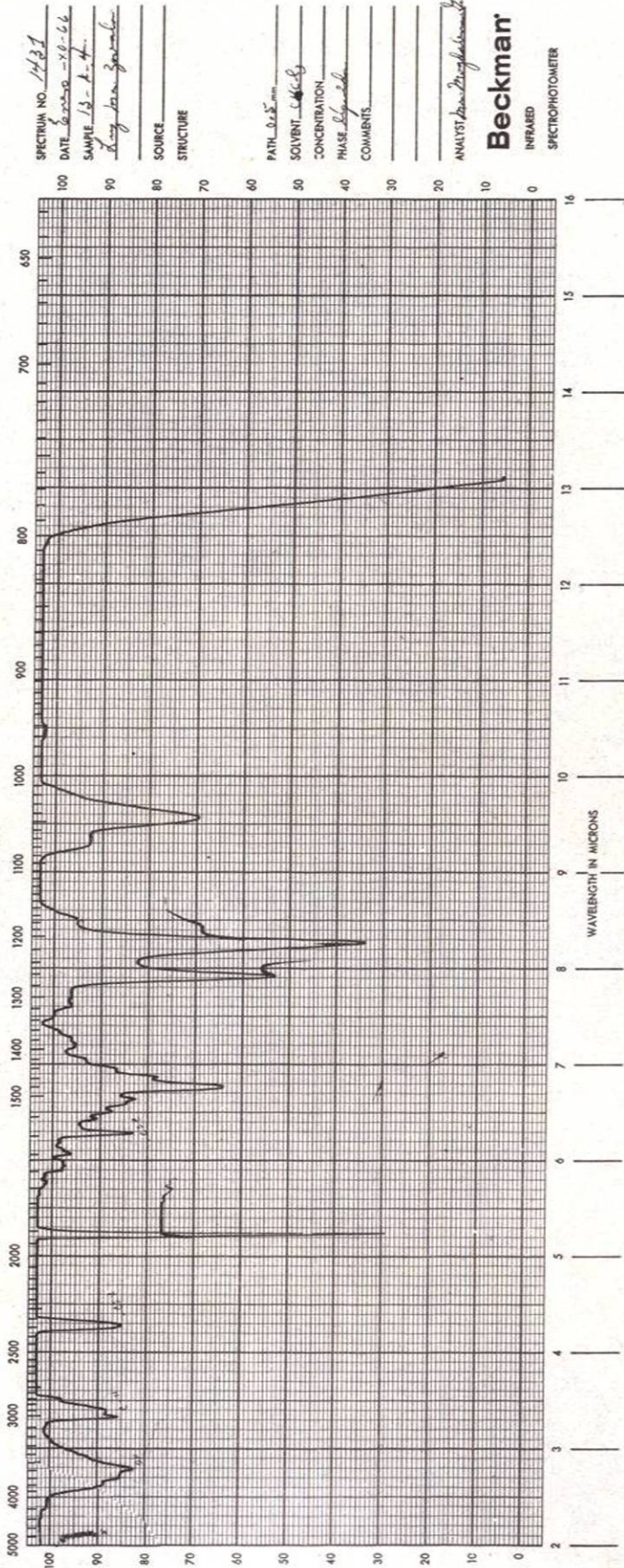


FIGURA VIII

WEN HOKING SIFTY CHAT INHAR 1878 BECKMAN INSTRUMENTS, INC., FULLERTON, CALIFORNIA, U.S.A.

WAVENUMBER CM⁻¹



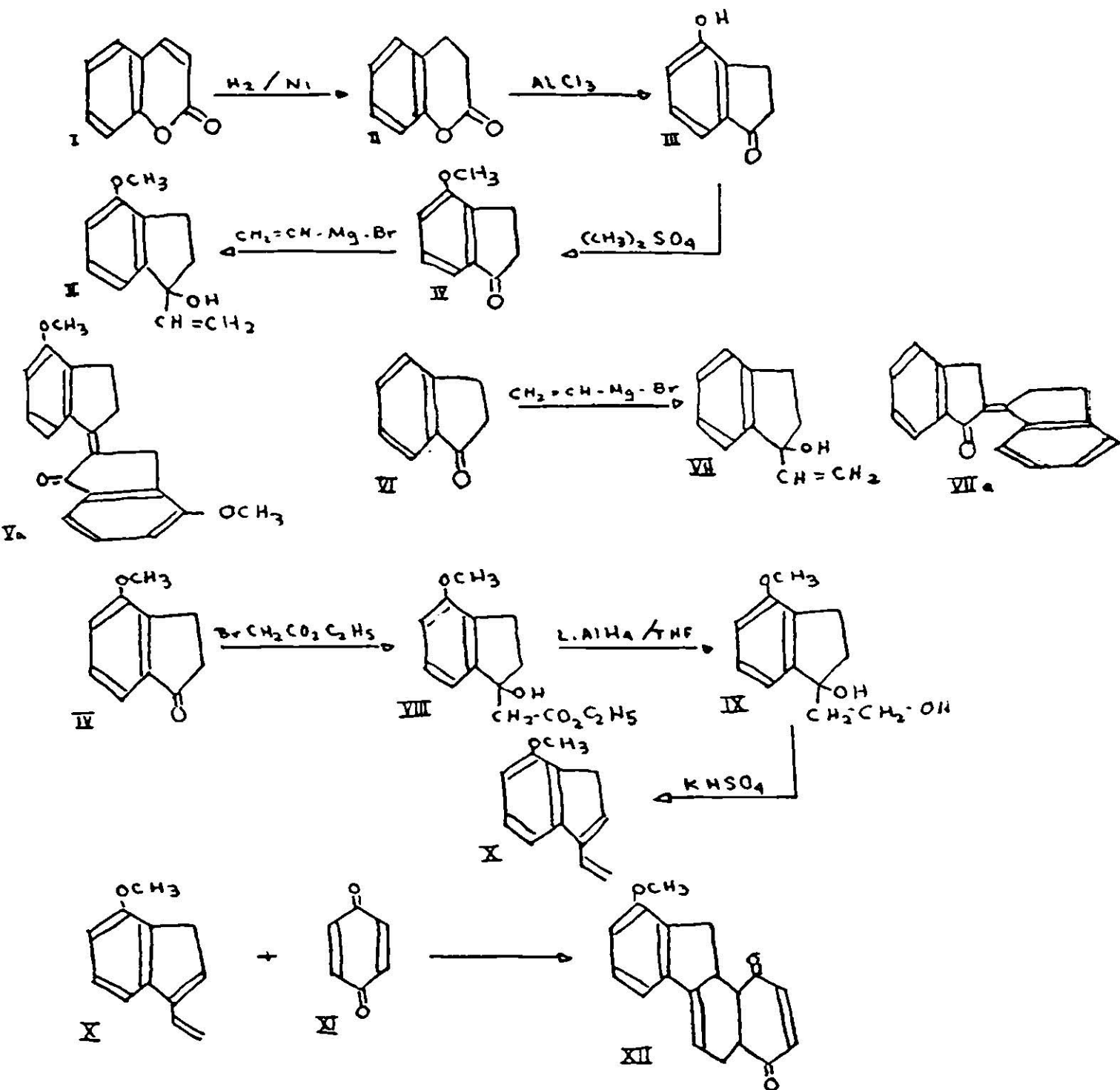
SPECTRUM NO. 1431
DATE 6-22-66
SAMPLE 13-A-4
dry clean zone
SOURCE _____
STRUCTURE _____
PATH 0.25 cm
SOLVENT CH₂Cl₂
CONCENTRATION _____
PHASE liquid
COMMENTS _____

ANALYST John M. ...
Beckman
INFRARED
SPECTROPHOTOMETER

FIGURA IX

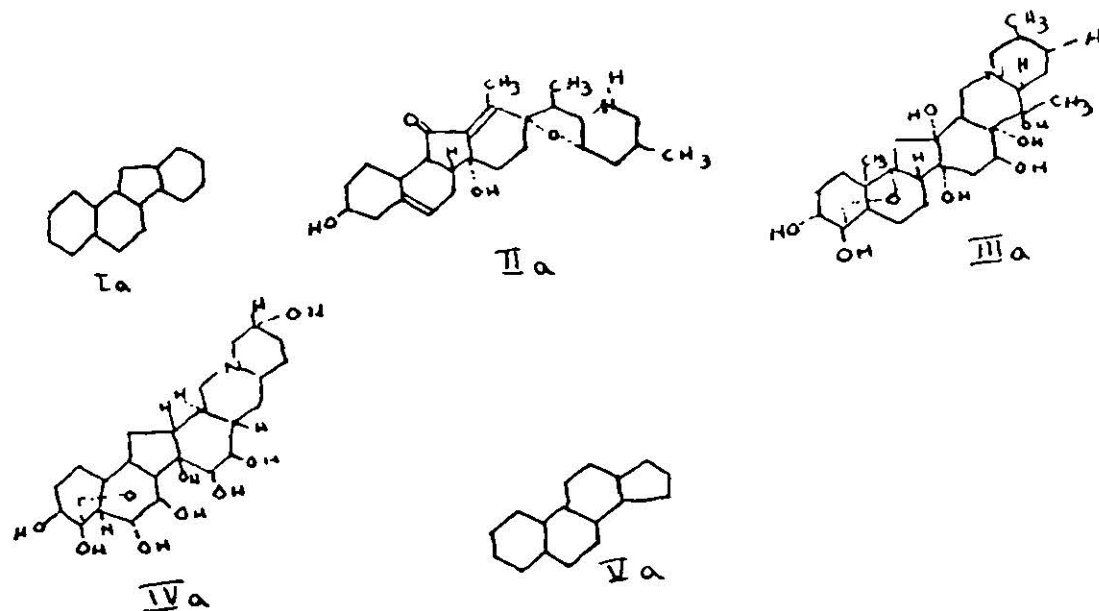
GRAFICA 1

PREPARACION DE INTERMEDIARIOS PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DEL PERHIDROBENZOFUORENO

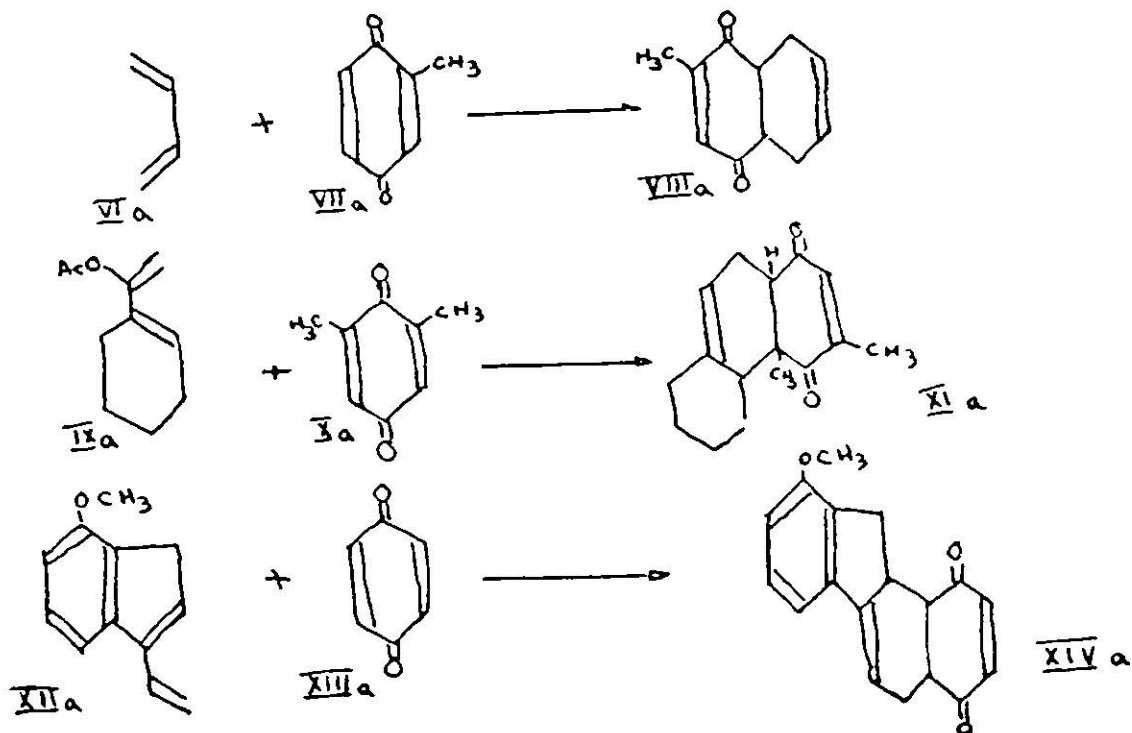


GRAFICA II

ESQUELETOS DERIVADOS DEL PERHIDROBENZOFUORENO



ADUCTOS



DISCUSION Y CONCLUSIONES

La dihidrocumarina (II), ha sido sintetizada de la cumarina (I), usando níquel Raney T-1 a 80°C (22). En este trabajo se hidrogenó (I) a 60-70°C y a 60 lb/pulg.², utilizando níquel Raney T-1 (21). La dihidrocumarina (II), por calentamiento a 230°C durante dos horas con tricloruro de aluminio pulverizado y anhidro, forma la 4-oxi-indanona (III). Sandon (23). Al repetir este experimento, sólo se obtuvo una mezcla de productos de descomposición; tras varios experimentos, se encontró que la temperatura debía ser 180°C. El espectro ultravioleta de III tiene dos máximos - - - -

CHCl₃

Max — 286 mm (E=13,276) y 322 mm (E=1,551). El espectro infrarrojo (Fig. II) La 2-4 dinitrofenilhidrazona de III fundió a 273-275°C (reportado 273-275°C) (22).

La metilación de 4-oxi-indanona (III) para la formación de 4-metoxi-indanona (IV), la efectuó Sandon (23) con yoduro de metilo, acetona y carbonato de potasio. En este trabajo se efectuó con sulfato de dimetilo y alcohol metílico, observándose que la reacción podía efectuarse con reflujo o sin él, el compuesto obtenido era puro y el rendimiento alrededor de 90%. El espectro ultravioleta mues-

CHCl₃

tra dos máximos: Max — 254 mm (E=7,700) y 310 mm (E=2,850). El espectro infrarrojo (Fig. III). También se identificó preparando su 2-4 dinitrofenilhidrazona que fundió a 250°C (reportado 250-251°C) (22).

Después de múltiples intentos de sintetizar el 4-metoxi-1-vinilindanol-1 (V) en las condiciones usuales de las reacciones de Grignard (25), no se obtuvo el compuesto esperado, sino que se formó un nuevo compuesto (Va) de fórmula molecular C₂₀H₁₂O₃ y P.M. = 300 cuya estructura se dedujo después de minuciosos estu-

CHCl₃

dios de sus espectros ultravioleta tiene un máximo Max = 334

mm. ($E=17,630$); el espectro infrarrojo (Fig. IV) y el espectro resonancia magnética nuclear (Fig. V); se comprobó que la 4-metoxiindanona (IV), no había sido vinilada, sino que se había formado un producto de condensación, en forma de agujas de color amarillo naranja, quedando determinado que el nuevo compuesto es 2 [4' - metoxi-indaniliden-1] -4-metoxi-indanona (Va).

Buscando las condiciones más favorables para la reacción Grignard, se intentó sintetizar la 1-vinil-indanol-1 (VII), obteniéndose un producto, en forma de cristales color crema, que se recrystalizaron en acetato de etilo, el producto tuvo un alto punto de fusión, lo cual sugiere que se trata de una substancia de elevado peso molecular; tomando en cuenta que forma 2,4-dinitrofenilhidrazona; que su

espectro ultravioleta tiene dos máximos CHCl_3 Max = 286 mm CHCl_3 ($E=52,000$) y Max mm ($E=18,800$) que su espectro infrarrojo (Fig. VI) tiene un máximo en 1730 cm.^{-1} : cetona aromática. Y con la observación de el compuesto Va, que es un producto de una condensación anormal, se puede suponer que el compuesto formado sea VIIa, es un producto de condensación de la indanona (VI).

Seltzer y Considine (29) trataron de sintetizar y separar 1-vinil-6-metoxitetralol-1 como intermediario en la síntesis total del *Estrogeno*. Esta síntesis se llevó a cabo partiendo de la 6-metoxitetralona-1 por una reacción Grignard. La substancia esperada no logró ser separada en el procedimiento, pero por reacciones posteriores con 2-metilciclopentadiona-1, 3, se logró construir los núcleos de esteroides. Al destilar la mezcla resultante de la reacción anterior, no se pudo separar la substancia pura, pues siempre contenía tetralona (c.a. 10-15%). Algunas trazas de tetralona se lograron recuperar porque parte del cloruro de vinil magnesio actuaba como base en la formación de anion enolato de 6-metoxitetralona-1. La resolución del problema estuvo basado en un reporte de que la 1-6-dioxi-1-viniltetralina es un sólido. La reacción de 6-oxitetralona-1 con dos moles de cloruro de vinil magnesio dió 6-oxi-1-vinil-tetralol-1 puro con rendimiento de 60%. La metilación de 6-oxi-1-vinil-tetralol-1 con alcohol metílico e hidróxido de sodio en presencia de yoduro de metilo, dió 6-metoxi-1-viniltetralol-1.

Se hizo la reacción Grignard y como el compuesto resultante no era el deseado, se pensó en sintetizarlo por una reacción Reformatsky

(26), lográndose llevar a cabo los experimentos con éxito. Se partió de 4-metoxi-indanona (IV) y se hizo reaccionar con bromoacetato de etilo en presencia de zinc, obteniéndose [1-oxi-4-metoxi-indanol] -acetato de etilo (VIII); es un compuesto en forma de agujas blancas, cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{18}O_4$ y P.M. — 248. El es-

pectro ultravioleta tiene dos máximos: CHCl_3 MAX — 254 mm. - - - (E=8,300) y 306 mm (E=2,180), el espectro infrarrojo (Fig. VII) y el espectro de resonancia magnética nuclear (Fig. VIII), se obtuvieron también y con estos estudios se dedujo que era el compuesto esperado VIII. El compuesto VIII se redujo, para lo cual se hizo reaccionar con hidruro de litio-aluminio, usando tetrahidrofrauno como disolvente, obteniéndose IX que son unas agujas blancas de fórmula molecular $C_{12}H_{12}O_2$. Su espectro ultravioleta que tiene un

máximo CHCl_3 Max — 270 mm (E=3,850) y su espectro infrarrojo (Fig. IX) permitieron deducir su estructura que era la del compuesto esperado (IX) es decir 4-metoxi-7-*B*-oxietil-indanol-7.

El compuesto IX se deshidrató con bisulfato de potasio anhidro, se le hizo la prueba de tetraciano etileno y fue positiva (30); habiendo sido deshidratado IX, debió haberse formado el compuesto (X) es decir 4-metoxi-vinil-7-indeno-6.

El intento de preparación del aducto (XI) por una reacción Diels-Alder (18), usando el compuesto (X) y haciéndolo reaccionar con p-benzoquinona en solución bencénica no tuvo éxito obteniéndose sólo productos de descomposición que no se logró aislar ni purificar.

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

- 1).—Nash H. A. Brooker R. M. "Hypotensive Alkaloide from *Veratrum album*. Protoveratrine A., Protoveratrine B. y Bermitetrine B". J. Am. Chem. Soc. 95, 1942 (1953).
- 2).—Kupchan S. M. y Deliwada C. V., Arch. Pharm. 74, 3302 (1952) citada por Kupchan y Narayanan C. R., *Veratrum Alkaloids* XXVIII. "The structure and configuration of germine". J. Am. Chem. Soc. 81, 1913 (1959).
- 3).—Heilbron I. "Dictionary of Organic Compounds", Oxford University Press, Londres, Vol. III, 283 (1953).
- 4).—Kramer O., Acheson B. y Buscas C. A., Physiol Rev. 26, 383 (1943).
- 5).—Kupchan M. y Narayanan C. R., "Veratrum Alkaloids XXXVIII. The structure and configuration of germine". J. Am. Chem. Soc. 81, 1913 (1959).
- 6).—Kupchan M. y Newman M., "The structure of Protoverine" Chem. and Ind. Pag. 1626 (1958).
- 7).—Steinkopf F. H. "Die *Veratrum Alkaloide*", Pharmazeutischen Zentralhalle 6, 251-267 (1957).
- 8).—Kupchan M. y Ayres C. I. "*Veratrum Alkaloids* XXXII. The structure of germitetrine and some related hypotensive esteralkaloids". J. Am. Pharm. Assoc. 48, 440-2 (1959).
- 9).—Sam J. y Plampin J. N., "Hypotensive Basis Ethers in the Indan series". J. M. Chem. Soc. 82, 5205 (1960).
- 10).—Goodm L. S. and Gilman A., "The Pharmacological Basis of therapeutics". 2nd. ed. Mc Millan Co., New York, Pág. 747-754 (1955).

- 11).—Baker P. D., "Southern Med. and Surg". 15, 4 (1859).
- 12).—Krayner O. and Acheson, G. A. "Physiol Rev." 26, 383 (1946).
- 13).—Krayner O. Uhle F. y Ourisson P. "Veratrum Alkaloids XIV". J. Pharmacol. Exptl. Therap. 102, 261-8 (1951).
- 14).—Currens J. H., Myers G. S. and White, P. D. "Am. Heart J." 46, 576 (1953).
- 15).—Dane E. y Schmitt J. "Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe IV". Ann. 536, 183-93 (1938).
- 16).—Dane E. y Schmitt J. "Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe V". Ann. 537, 246-9 (1939).
- 17).—Dane E. y Eder K. "Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe V". Ann. 539, 207-12 (1939).
- 18).—Butz W. J. y Butz L. "The Synthesis of Condensed Ring Compound (IX). The reaction of 5-acetoxy-1,4-toluquinons with conjugated dienes, and the rules of Alder". J. Org. Chem. 7, 199-226 (1942).
- 19).—Woodward R., Sondheimer F. y Taub D., "The total Synthesis of Steroids", J. Am. Chem. Soc. 74, 4223 (1952).
- 20).—Ansell M. F. y Brooks G. F., "The Synthesis of 1-1-Acetoxy vinylcyclohexene and its reactions with some dienophils". J. Chem. Soc. 4518 (1956).
- 21).—Domínguez X. A., López I. C. y Franco R., "Simple preparation of a very active Raney Nickel Catalyst". J. Org. Chem. 26, 1625 (1951).
- 22).—Novak L. y Protiva M., "Synthetische Versuche in der Gruppe der oestrogenen Hormone XI" Des 5-metoxiindanons und 4-metoxiindanons". Coll. Chem. Commun 23, 663-672 (1958).
- 23).—Sandon J. D. y Kazden R. K., "Rearrangements of Chromanones and Dihydrocoumarins by aluminum chloride". J. Chem. Soc. 4299 (1954).

- 24).—Heilbron E., "Dictionary of Organic Compounds" ad Oxford University Press. Londres IV, 666 (1953).
- 25).—Rabjohn, N. (ed). "Organic Syntheses". Coll. Vol. IV. J. Wiley and Sons, N. Y. Pág. 258. (1963).
- 26).—Adams R. y col., "Organic Reactions", J. Wiley, Ed. I, 14 (1947).
- 27).—Cheronis N. D. and Entrikin J. B. "Semimicro Qualitative Organic Analysis". 2o. Ed. Interscience N. Y. Pág. 368.
- 28).—Smith W. T. and Schriner R. L. "The Examination of New Organic Compounds". J. Wiley, Ed. Cap. 31, Pág. 119.
- 29).—Seltzer R. and Considine W. J. "Chemistry and Industry" 1729 (1965).
- 30).—William J. K. and Wiley D. W. "Cyanocarbon chemistry XIV. Tetracyanocyclobutanes from Tetracyanoethylene and Electron-rich Alkenes" J. Am. Chem. Soc. 38, 2210 (1962).

