

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx., XVI, págs. 61-68 (1964).

## NUEVAS SINTESIS DE ( $\pm$ ) LIMONENO, ( $\pm$ ) DIHIDROLINALOL Y ( $\pm$ ) CITRONELAL

*A. Manjarrez y G. I. Fernández\**

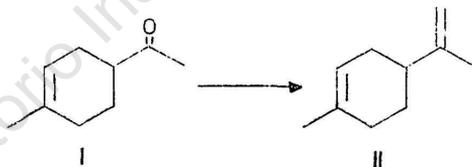
Contribución No. 180 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido, septiembre 15, 1964.

Utilizando métodos modernos de síntesis, de acuerdo con los siguientes esquemas se han preparado tres terpenos, conocidos desde hace tiempo, y cuyas síntesis originales se deben, respectivamente, a Perkin (1), a Enklaar (2) y a Bouveault (3).

### PARTE EXPERIMENTAL\*\*

a) ( $\pm$ ) Limoneno (II).



A una suspensión de 15.5 g de bromuro de trifenil metil fosfonio en 100 ml de éter anhidro, se goteó lentamente y con agitación una solución de 21.4 ml de butil litio en hexano al 14%. La solución tomó un color naranja intenso y después de que todo el bromuro de trifenil fosfonio se hubo disuelto, se añadió, gota a gota, una so-

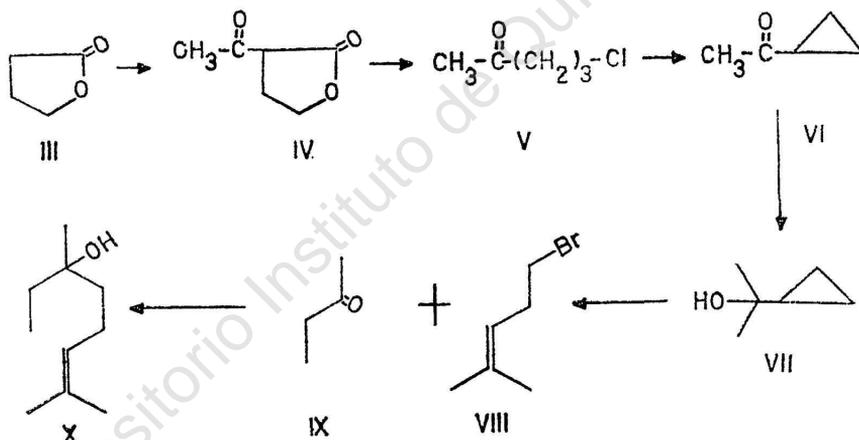
\* Tomado en parte de una tesis que presentó G. I. Fernández a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas para obtener el título de Químico.

\*\* Véase nota en la pág. 5.

lución de 5 g de 3-metil-1-acetil- $\Delta^3$ -ciclohexanona (I) (4) en 20 ml de éter anhidro. De inmediato precipitó un sólido blanco. Terminada la adición se calentó a reflujo durante 8 horas y después de verter en agua y extraer del modo usual, se obtuvo un semisólido que se extrajo con hexano.

La fracción hexánica se concentró y el residuo se destiló fraccionadamente, obteniéndose una fracción de 3.5 g con p. e.  $30^\circ/0.2$  mm de limoneno. Rendimiento 71.4%;  $v$  máx. 2,945, 1,649, 1,438, 1,375, 882  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{rnm}$  5.37, 1.69, 1.63, 1.19 ppm que corresponden al limoneno. El derivado tetrabromado mostró p. f.  $104^\circ$ . Reportado (5), p. f. 104-105 $^\circ$ .

b) ( $\pm$ ) Dihidrolinalol (X).



$\alpha$ -Acetil- $\gamma$ -butirolactona (IV).

En un matraz de fondo redondo de 5 l provisto con agitador magnético y refrigerante, se colocaron 430 g (5 mol) de butirolactona (III), 600 ml de tolueno y 660 g de acetato de etilo (7.5 moles). La mezcla se calentó hasta ebullición y se agregaron 125 g de alambre de sodio, poco a poco, de tal manera que la mezcla se mantenga en ebullición. Después se dejó toda la noche a reflujo. Después de

enfriar y neutralizar con 320 g de ácido acético en hielo, se separó la capa acuosa de la orgánica; la acuosa se extrajo tres veces con éter. Los extractos etéreos se combinaron y lavaron hasta neutralidad; después de secar con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó y al destilar el residuo, a  $104^{\circ}/3$  mm se obtuvieron 530 g de (IV). Rendimiento, 84%. Semicarbazona, p. f.  $165-167^{\circ}$ . Reportado (6, 7), p. f.  $166-167^{\circ}$ .

#### *5-Cloro, 2-pentanona (V).*

En un matraz de destilación de 500 ml provisto de refrigerante, se colocaron 87.5 g de ácido clorhídrico concentrado, 102 ml de agua y 75 g de  $\alpha$ -acetil- $\gamma$ -butirolactona (IV). Cuando terminó el desprendimiento de bióxido de carbono, se destiló la mezcla lo más rápidamente posible, recibiendo el destilado en un matraz de 250 ml enfriado con hielo. Después de destilar aproximadamente 175 ml se añadieron 90 ml de agua y se destilaron 70 ml más. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo tres veces con éter. Después de combinar la fracción orgánica y etérea y secarlas con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó, obteniéndose 54.5 g de 5-cloro, 2-pentanona cruda. (Rendimiento 77.5%).

#### *Metil ciclopropil cetona (VI).*

En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de agitador magnético y refrigerante, se colocó una solución de 26 g de hidróxido de sodio en 26 ml de agua. A esta solución se le agregaron, por medio de un embudo de adición, 54.5 g de 5-cloro, 2-pentanona (V) agitando todo el tiempo la mezcla. La reacción se calentó a ebullición una hora y después se agregaron durante 20 minutos, 60 ml de agua. El reflujo se prolongó una hora más y luego se destiló la porción cetona-agua. El destilado se saturó con carbonato de potasio, separándose dos capas; la acuosa se extrajo con éter y después de combinar los extractos etéreos con la capa orgánica, secarlos y eliminar el disolvente, se obtuvieron 31.8 g de un líquido claro, que se destiló fraccionadamente. La fracción de p. e.  $103^{\circ}/582$  mm pesó 31.2 g. Rendimiento 82%;  $\nu$  máx. 2,999, 1,697, 1,384, 1,254, 1,190 y  $850$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $n_{\text{D}}^{25}$ , 1.4230. Reportado (8), p. e.  $110-112^{\circ}$ ;  $n_{\text{D}}^{25}$ , 1.4226.

*Dimetil ciclopropil carbinol (VII).*

En un matraz de tres bocas enfriado con hielo y provisto de un agitador mecánico, refrigerante y en atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 150 ml de éter anhidro y 9.6 g de torneaduras de magnesio. Por medio de un embudo de adición se añadieron lentamente 35 g de bromuro de metilo, hasta disolución total de magnesio. Una vez formado el reactivo de Grignard, se gotearon 31 g de metil ciclopropil cetona (VI), agitándose la mezcla durante tres horas, al cabo de las cuales se añadió una solución de 11.8 g de ácido sulfúrico en 150 ml de agua; la mezcla fue extraída con tres porciones de éter y después de secar y eliminar el disolvente, se obtuvieron 33.2 g del alcohol. Rendimiento 81%; p. e. 117-120°;  $v$  máx. 3,400, 2,955, 1,465, 1,380, 1,155, 1,648 y 910  $\text{cm}^{-1}$ ;  $n^{20}_D$ , 1.4346. Reportado (9), p. e. 122-123°;  $n^{20}_D$ , 1.4338.

*1-Bromo, 4-metil,  $\Delta^3$ -penteno (VIII).*

A 60 g de una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% se le añadió a temperatura ambiente y con agitación magnética, una solución de 30 g de dimetil ciclopropil carbinol (VII) en 50 ml de pentano. La agitación se continuó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad. El disolvente se eliminó en la forma usual, obteniéndose un aceite oscuro que destilado fraccionadamente dio 36 g con p. e. 90-92°/100 mm. Rendimiento 74.5%;  $n^{20}_D$ , 1.4881;  $v$  máx. 2,960, 1,443, 1,376, 1,268 y 829  $\text{cm}^{-1}$ . Reportado (10), p. e. 84-85°/84 mm;  $n^{20}_D$ , 1.4758.

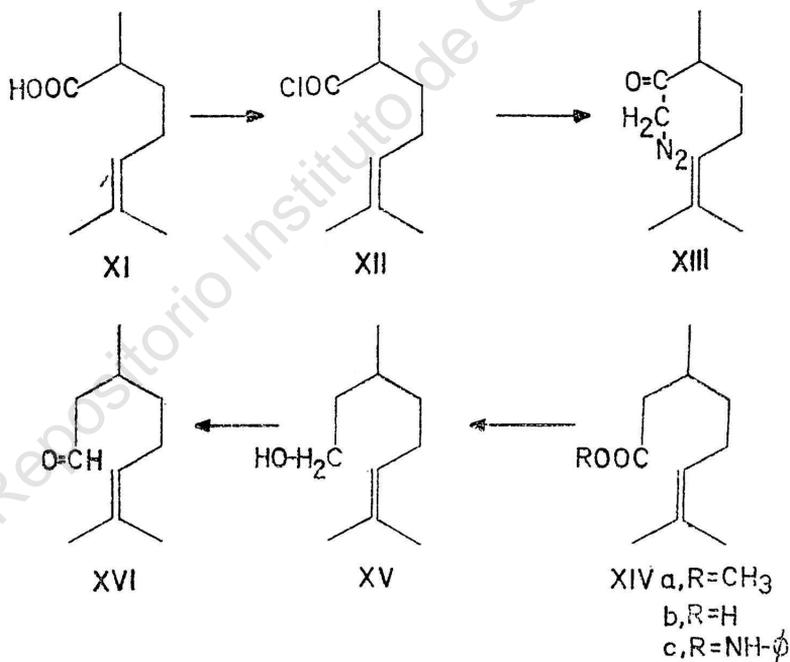
*(±) Dihidrolinalol (X).*

En un matraz de tres bocas provisto de agitador magnético, refrigerante y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 150 ml de éter anhidro y 1.5 g de torneaduras de magnesio. Por medio de un embudo de goteo, se añadieron 10.5 g de 1-bromo, 4-metil,  $\Delta^3$ -penteno (VIII). A la solución obtenida se gotearon lentamente y con agitación 4 g de metil etil cetona (IX). La agitación se continuó durante tres horas, al cabo de las cuales se añadió en frío una solución de 1.9 g de

ácido sulfúrico en 24 ml de agua. La mezcla fue extraída con éter en la forma acostumbrada y después de lavar, secar y eliminar el disolvente, se obtuvo un líquido que se destiló fraccionadamente, obteniéndose 8.0 g de una fracción con p. e. 89-90°/14 mm. Rendimiento 80%;  $d^{25}_4$  0.845;  $n^{25}_D$  1.453;  $\nu$  máx. 3,399, 2,925, 1,451, 1,372 y 831  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{rnm}$  5.08, 1.66, 1.61, 1.08 y 0.87 ppm. Reportado (2), p. e. 94-94.5°;  $d^{15}_4$ , 0.8695;  $n^{15}_D$ , 1.4569.

Este producto se cromatografió en fase vapor en un aparato Aerograph 700, usando una columna de cobre de 3 m  $\times$  4 mm empacada con FFAP\* al 20% en Chromosorb W, en las condiciones siguientes: temperatura de la columna 150°; temp. del detector 285°; ma., 150; flujo 100 ml/min;  $t_R$  11.4 min. Cuando el producto sintético se mezcló con dihidrolinalol auténtico se obtuvo un solo pico con el mismo  $t_R$ .

c) ( $\pm$ ) Citronelal (XVI).



\* Véase nota en la pág. 20.

*Cloruro del ácido 2,6-dimetil  $\Delta^5$ -heptenoico. (XII).*

Una solución de 16 g de ácido 2,6-dimetil,  $\Delta^5$ -heptenoico (XI), 60 ml de éter anhidro, 26.6 g de cloruro de tionilo y 0.5 ml de piridina anhidra, se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente y el exceso de reactivo, se obtuvo un aceite claro que se destiló fraccionadamente, separándose 8.3 g con p. e. 40-42°/0.7 mm. Rendimiento 46%;  $\nu$  máx. 2,910, 1,790, 1,634, 1,462, 1,375  $\text{cm}^{-1}$ . Reportado (11), p. e. 40-42°/0.7.

*Diazocetona (XIII).*

Una solución de 8.3 g de cloruro de ácido (XII) en 20 ml de éter anhidro se añadió a una solución de diazometano (obtenido a partir de 22 g de N-nitroso metil urea) en 150 ml de éter anhidro. Después de dejar reposar la mezcla dos horas a temperatura ambiente, se eliminaron al vacío el disolvente y el exceso de reactivo, obteniéndose 9.5 g de un aceite amarillo claro que mostró  $\nu$  máx. 2,880, 2,100, 1,640, 1,445, 1,376 y 1,142  $\text{cm}^{-1}$ . Rendimiento 100%.

*Acido citronélico (XIVb).*

Una solución de 9 g de diazocetona (XIII) en 60 ml de metanol anhidro se calentó a ebullición y se agregaron 1.2 g de óxido de plata durante una hora en porciones de 300 mg.

La ebullición se continuó dos horas más y después de filtrar la plata formada, el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose 8 g de un líquido que se destiló fraccionadamente. Se obtuvieron 6.3 g de p. e. 86°/1.1 mm, que se refluaron durante dos horas con 50 ml de una solución al 30% de potasa en metanol. Después de proceder en la forma usual se obtuvieron 5.5 g de un ácido de p. e. 143°/10 mm;  $\nu$ máx. 2,949 (ancha), 1,719, 1,442, 1,379 y 822  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{rnm}$  5.08, 1.71, 1.63, 1.01 ppm.

Este ácido (500 mg) se disolvió en éter y se agregaron 4 g de cloruro de tionilo. Después de reflujar la mezcla durante una hora, el exceso de reactivo y el disolvente se eliminaron al vacío quedando

un aceite. Este se disolvió en 10 ml de benceno y se le agregaron 0.5 g de anilina, formándose un sólido blanco que se recristalizó varias veces de metanol y mostró p. f. 76°; reportado (12), 76°.

*Citronelol (XV).*

En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de un agitador mecánico, refrigerante y en atmósfera inerte, se colocaron 100 ml de éter anhidro y 1.2 g de hidruro de litio y aluminio y se añadieron 6 g de citronelato de metilo. Al final de la adición se prolongó la agitación por espacio de tres horas y después se añadieron 50 ml de acetato de etilo y una de solución saturada de sulfato de sodio hasta la precipitación de un sólido blanco. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó, obteniéndose un líquido que se destiló fraccionadamente separándose la fracción con p. e. 69-71°/1 mm;  $n_D^{27}$  1.4608;  $d_4^{28}$  0.837;  $v$  máx. 3,250, 2,855, 1,639, 1,445 y 1,372  $\text{cm}^{-1}$ . Reportado (13), p. e. 103°/5 mm;  $n_D^{22}$  1.4217.

(±) *Citronelal (XVI).*

A una solución de 1 g de óxido crómico anhidro en 20 ml de piridina se le agregó con agitación y en frío, 1 g de citronelol (XV) disuelto en 20 ml de piridina. Después de dejar reposar la mezcla toda la noche a 5°, se filtró el complejo y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua. El aceite se destiló fraccionadamente, p. e. 48-49°/0.7 mm.  $v$  máx. 2,841, 1,724, 1,445, 1,375  $\text{cm}^{-1}$ . Se caracterizó por su 2,4 dinitro fenil hidrazona que recristalizada de etanol fundió a 77°. Reportado (14), 77°.

## S U M M A R Y

Using modern methods of syntheses, the three well known terpenes were obtained, which had been synthesized long time ago.

## BIBLIOGRAFIA

1. W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **85**, 654 (1904).
2. C. F. Enklaar, *Rec. Trav. Chim. France* **27**, 415 (1908).
3. L. Bouveault, *Comp. Rend.* **138**, 1699 (1904).
4. A. Eschenmoser, J. Schreiber y W. Keller, *Helv. Chim. Acta.* **34**, 1667 (1951).
5. E. Guenther "The Essential Oils" Vol. II, pág. 23-24, D. Van Nostrand Co. Inc. N. Y. (1949).
6. E. Friedrich y O. Weissbarth, Pat. Ger. 801.276, (1950). *C. A.* **45**, 2972 (1951).
7. M. Ohta, Pat. Jap. 8.271 (1956) *C. A.* **52**, 11904 (1958).
8. G. W. Cannon, R. C. Ellis y J. R. Leal, *Org. Syntheses* **31**, 74 (1951).
9. Ya. M. Slobodin, U. J. Grigoreva y Ya. E. Schemulyakovskii, *C. A.* **49**, 192 (1955).
10. L. Willmann y H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **35**, 2401, (1952).
11. F. Medina y A. Manjarrez, *Tetrahedron*, **20**, 1809 (1964).
12. E. Guenther "The Essential Oils" Vol. II, pág. 587.
13. *Ibid.*, pág. 181.
14. R. Shriner, R. Fuson y D. Y. Curtin "The Systematic Identification of Organic Compounds" pág. 283, John Wiley and Sons, Inc. N. Y. (1956).