

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

SINTESIS DEL INSECTICIDA 1-(4-ETOXIFENIL)-2,2-
DIFLUOROCICLOPROPANO-1-CARBOXILATO DE 3,5-
DIFLUOROBENCULO CON ESTRUCTURA DDT-PIRETRINA

Jiménez, M., Talavera, E.M., Quintero, B. y Alvarez, J.M.

RESUMEN

Se ha obtenido el 1-(4-etoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxilato de 3,5-difluorobencilo (I), que posee combinada la estructura DDT-piretrina. En su síntesis, se han empleado dos procedimientos, cuyos resultados se comparan.

SUMMARY

3,5-Difluorobenzyl 1-(4-ethoxyphenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (I) a pesticide with a combined DDT-pyrethroid structure has been obtained. Two procedures of synthesis have been used and the results are compared.

INTRODUCCION

G. Holan y col. en estudio de correlación estructura-acción (1) (2) (3) han observado un aumento en la actividad insecticida de aquellos compuestos que llevan la estructura ciclopropanica típica de derivados piretrínicos. En base a estos trabajos, y otros relativos al DDT y derivados (4) (5) (6) se ha obtenido un nuevo compuesto que posee combinada la estructura DDT-piretrina.

Sobre el procedimiento general descrito por G. Holan (1) se han introducido modificaciones que mejoran los resultados de la síntesis, en el caso del nuevo compuesto obtenido.

PARTE EXPERIMENTAL

Aparatos

Espectrofotómetro infrarrojo 298 Perkin Elmer. Cromatógrafo de gases 8310 Perkin Elmer (Columna Apiezon L, isotérmico 275°, inyector y detector 300°C, flujo 20 ml/min N₂). Espectrómetro RMN WP-80 CW.

Procedimiento experimental

Se han utilizado dos métodos para la síntesis de (I):

Método A:

A una disolución del ácido 4-etoxifenilacético (0,35g) en benceno seco (140 ml) se adiciona bromuro de 3,5-difluorobencilo (obtenido a partir de 3,5-difluorobencilioalcohol con PBr₃) (0,6 g), 18-crown-6 (0,3 g) y carbonato potásico anhidro (0,6). La mezcla fue agitada a 45°C durante 3 horas, después fue lavada con agua y secada con sulfato sódico anhidro, una vez evaporado el benceno se obtienen unos cristales blancos. Estos cristales disueltos en diclorometano se han percolado a través de una columna de silicagel, el residuo, después de evaporado el disolvente, se ha recrystalizado en éter etílico/hexano obteniéndose cristales de punto de fusión 85°C. Se ha confirmado su pureza por cromatografía de gases donde aparece un sólo pico a $t_R = 19,22$ min. Se ha procedido a su identificación por RMN e IR resultando ser el 4-etoxifenilacetato de 3,5-difluorobencilo. A una disolución de este producto (0,15 g) en N,N-dimetilformamida (0,4 mol) y tetrahydroquinona (0,001 g) a 60°C se ha adicionado poco a poco una mezcla finamente dividida de K₂CO₃ anhidro (0,10 g) y paraformaldehído (0,046 g). Terminada la adición, la mezcla se dejó 18 horas en agitación a 60°C. Posteriormente se adiciona éter etílico, y se extrae con agua. El extracto etéreo se ha tratado con SO₄Na₂ anhidro. El residuo concentrado se pasa por una columna de silicagel obteniéndose un aceite amarillento, que se identifica como 2-(4-etoxifenil)propinoato de 3,5-difluorobencilo. A una disolución de este acrilato (0,7 g) en sulfolano anhidro (1,25 ml), a 160°C se ha adicionado durante tres horas porciones de clorodifluoroacetato sódico (0,8g). Al final de la adición se vierte en 1,5 l de anhidro y la disolución acuosa se extrae con éter y se seca con SO₄Na₂. De la mezcla, una vez purificada se ha aislado e identificado el éster (4-etoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxilato de 3,5-difluorobencilo con un rendimiento del 8%.

Método B

A partir del ácido 4-etoxifenilacético (50 g) se ha procedido a su esterificación con etanol (300 ml), manteniendo la mezcla reaccionante 24 horas a re-

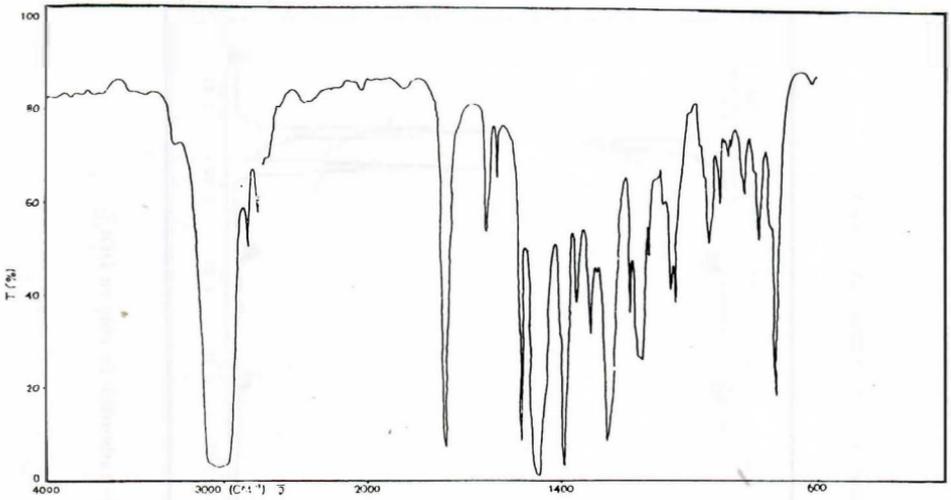


Figura 1.- Espectro IR del 4-etoxifenilacetato de etilo en n-heptano.

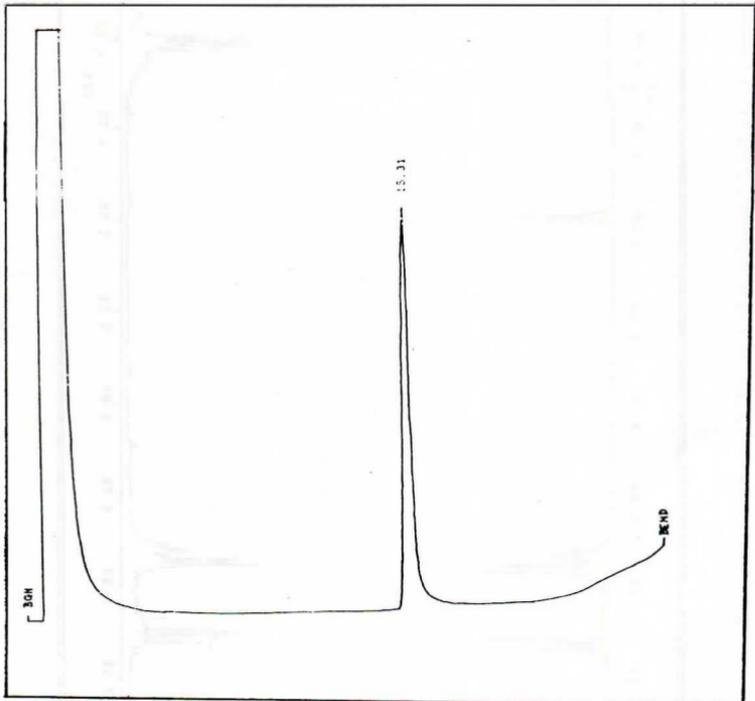


Figura 2.- Cromatografía de gases del 2-(4-etoxifenil)propanoato de etilo en éter etílico.

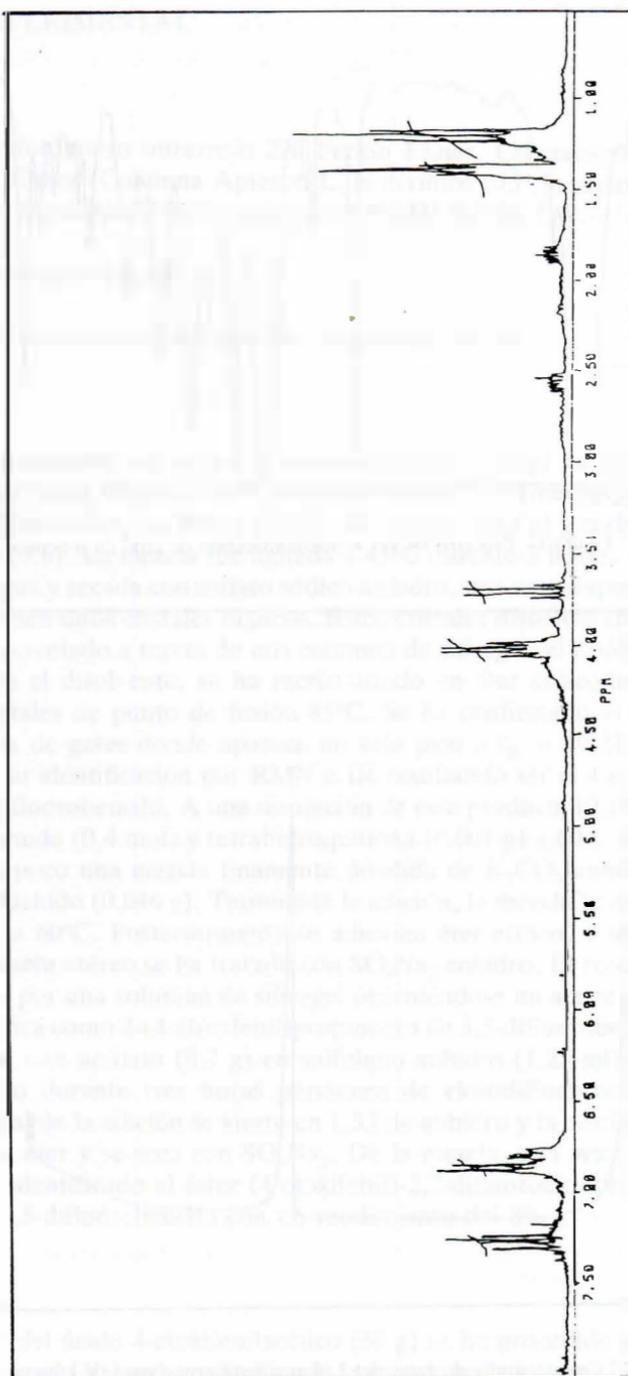


Figura 3.- Espectro de RMN del 1-(4-etoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxilato de etilo en $CDCl_3$.

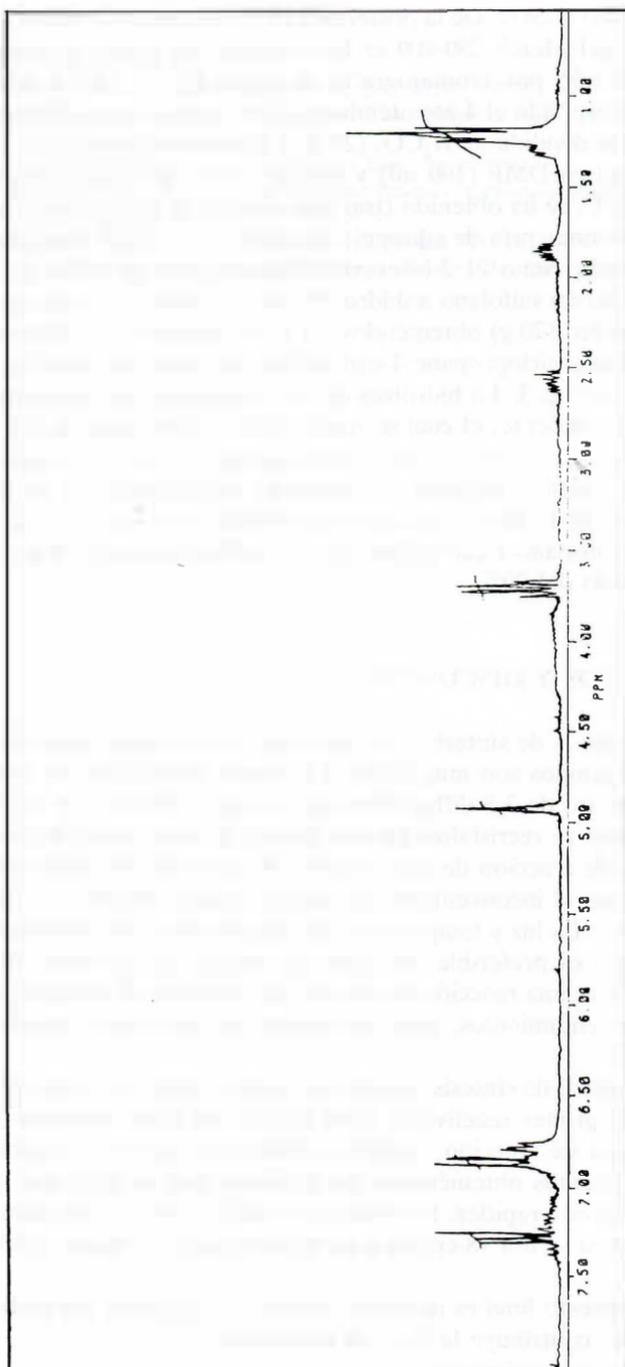


Figura 4.- Espectro de RMN del 1-(4-ctoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxilato de 3,5-difluorobencilo en DCCl₃.

flujo en medio H_2SO_4 . De la posterior extracción con éter etílico y cromatografía en silicagel Merck 230-400 se ha obtenido un aceite amarillento que tras su identificación por cromatografía de gases ($t_R = 11,9$ min), RMN e IR (Fig. 1) ha resultado el 4-etoxifenilacetato de etilo. Por la adición de una mezcla finamente dividida de K_2CO_3 (27 g) y paraformaldehído (12 g) al éster obtenido (41 g) en DMF (100 ml) y usando como catalizado tetrahidroquinona (0,1 g), a $60^\circ C$, se ha obtenido (tras extracción con éter etílico y cromatografía por una columna corta de silicagel) un aceite, $t_R = 15,31$ min (Fig. 2), que se ha identificado como el 2-(4-etoxifenil)propinoato de etilo. A este acrilato (10 g) disuelto en sulfolano anhidro (50 ml) y a $160^\circ C$, se adiciona clorodifluoroacetato sódico (20 g) obteniéndose el 1-(4-etoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-2-2-difluorociclopropano-1-carboxilato de etilo cuyo espectro de RMN se muestra en la Fig. 3. La hidrólisis de este compuesto ha permitido obtener el ácido correspondiente, el cual se reesterifica con bromuro de 3,5-difluorobencilo (280 mg), en acetona (2 ml) y trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente. La posterior purificación por cromatografía en columna (silicagel 1 éter/1 hexano) ha permitido obtener el 1-(4-etoxifenil)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxilato de 3,5-difluorobencilo (Fig. 4). El rendimiento ha sido del 29%.

RESULTADOS Y DISCUSION

El método A de síntesis es un proceso en tres etapas, sin embargo los rendimientos obtenidos son muy bajos. El primer intermedio de esta reacción 4-etoxifenilacetato de 3,5-difluorobencilo se logra obtener con un alto grado de pureza cuando se recristaliza en una mezcla de éter etílico/hexano 1:1. El segundo paso de reacción de este método A, además del bajo rendimiento que presenta, tiene el inconveniente de que el acrilato obtenido se polimeriza con gran facilidad. La luz y temperatura elevada favorece la formación del polímero por lo que es preferible continuar la reacción sin aislarlo. El último paso de la síntesis es una reacción de adición de carbonos al acrilato que transcurre con buenos rendimientos, pero se obtiene una mezcla de productos difíciles de purificar.

El método B de síntesis, aunque es un procedimiento más largo (5 etapas), utiliza como primer reactivo el éster etílico del ácido 4-etoxifenilacético. La segunda etapa de reacción, donde se obtiene el acrilato, transcurre con muy bajos rendimientos obteniéndose un producto que al igual que en el método A, polimeriza con rapidez. El último paso de la síntesis transcurre con mejores rendimientos si se usa 18-crown-6 en benceno seco en lugar de trietilamina en acetona.

El compuesto final es inestable, tiende a la apertura del anillo ciclopropanico a lo que contribuye la luz y la temperatura.

BIBLIOGRAFIA

- (1) G. Holan; Nature, 221, 1026 (1969).
- (2) G. Holan; D.F. O'Keefe; K. Rihs; Adv. Pestic. Sci., 4, 202 (1979).
- (3) G. Holan; Wynona, M. Johnson; C.T. Virgona; R.A. Walser; J. Agric. Food. Chem., 34, 520 (1986).
- (4) F. Matsumura; R.D. O'Brien; J. Agric. Food. Chem., 14, 37 (1966).
- (5) Ralph T. Ross; F.J. Biros; Biochem. and Biophys. Rescorch. communications, 39, 725 (1970).
- (6) W.E. Wilson; L. Fishbein; Science, 171, 180 (1971).
- (7) D.D. Brown; R.C. Metcalf; Pestic. Biochem. and Physiol., 15, 43 (1981).
- (8) G. Holan, D.I. O'Keefe; C.T. Virgona; R. Wolser; Nature, 272, 734 (1978).