

00573
2es.
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



SINTESIS DE 1,4 DICETONAS
A PARTIR DE ACIDO LEVULINICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A

LA QUÍMICA

ELOISA URIARTE NAVARRO

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1987



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.

RESUMEN

Se describe un nuevo método de síntesis de 1,4-dicetonas a partir de dos materias primas fácilmente asequibles como son: el levulinato de etilo y el etilen cetal del levulonitrilo. La reacción de condensación aldólica cruzada entre los carbaniones de estos compuestos y aldehídos apropiados, conduce al esqueleto de 1,4-dicetonas. El proceso implica una secuencia en dos pasos y en un solo matraz.

ABSTRACT

In this work a new method for the synthesis of 1,4-diketones from two available starting materials, such as the levulinic acid ethyl ester and levulinic acid nitrile ethylene ketal, is described. The cross aldol condensation reaction between the carbanions from these compounds and the appropriated aldehydes, leads to the 1,4-diketone framework. The process involves a two steps -one pot sequence.

I N D I C E

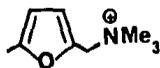
	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. PARTE TEORICA	6
1.- Antecedentes	6
2.- Formación de la Unión C_1-C_2	7
a) Acilación nucleofílica directa	
b) Acilación nucleofílica indirecta	
c) Acilación con equivalentes sintéticos	
3.- Formación de la Unión $C_1^+ \cdot C_2^-$	15
4.- Formación de la Unión $C_2^+ \cdot C_3^-$	17
5.- Formación de la Unión $C_4^+ \cdot C_5^-$	22
6.- Formación de la Unión $C_4^- \cdot C_5^+$	25
III. DISCUSION	26
1.- Experimentos preliminares	26
2.- Formación de la Unión $C_3^- \cdot C_4^+$ por condensación tipo aldólica	33
3.- Reacción de Condensación	37
4.- Reacción de oxidación y oxidación-desacetilación	45
5.- Reacciones de aplicación de las 1,4-dicetonas obtenidas por este método	57
a) Alquilación	
b) Síntesis de pirroles y furanos sustituidos	
6.- Resumen y Conclusiones	65
IV. PARTE EXPERIMENTAL	68
V. BIBLIOGRAFIA	94

I. INTRODUCCION

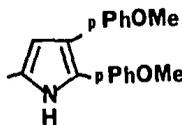
Las 1,4-dicetonas (γ -dicetonas) se encuentran entre las moléculas difuncionales más útiles en síntesis orgánica. Su gran versatilidad las hace precursores adecuados para sintetizar tanto compuestos heterocíclicos de 5 miembros (furanos, pirroles y tiofenos) así como compuestos carbocíclicos también de 5 miembros (ciclopentenonas).

La presencia de sistemas heterocíclicos y carbocíclicos de 5 miembros en una gran variedad de productos de origen natural o sintético que poseen diversas actividades farmacológicas, ha ayudado a aumentar (indirectamente) el interés por las 1,4-dicetonas. Como ejemplo podemos mencionar:

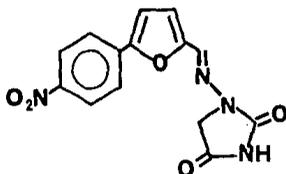
a) Compuestos heterocíclicos¹:



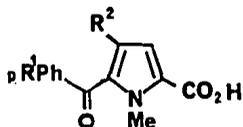
Colinérgico potente



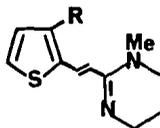
Bimtopiro1
(Antinflamatorio)



Dantroleno
(relajante muscular)

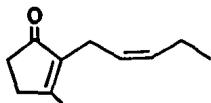


$R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{H}$, Tolmetina
 $R^1 = \text{Cl}$ $R^2 = \text{Me}$, Zomepirac
 (Antinflamatorios)

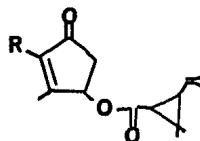


$R = \text{H}$, Pirantel
 $R = \text{Me}$, Morantel
 (Antihelmínticos)

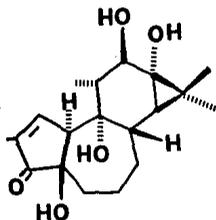
b) Compuestos carbocíclicos²:



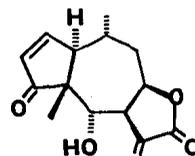
cis-jasmona
 (perfumería)



piretrinas
 (insecticidas)

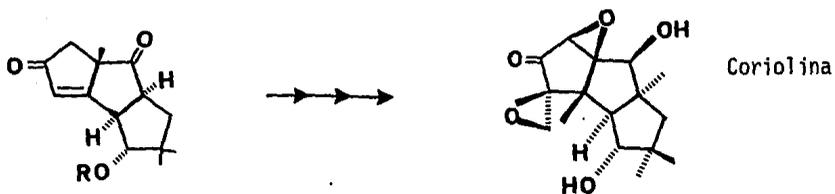
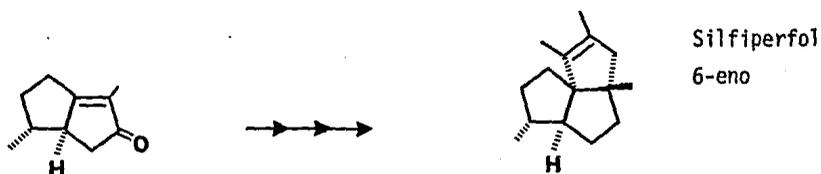
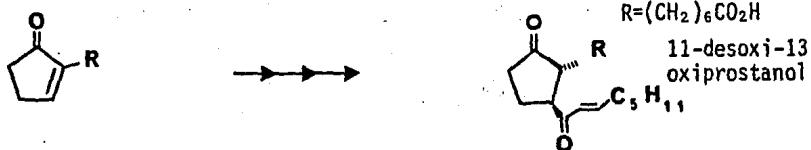
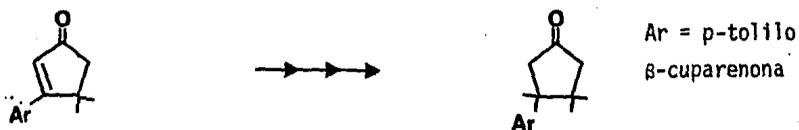


Forbol
 (promueve la formación
 de tumores)



Helenalina
 (Anticancerígeno)

Por su parte las ciclopentenonas mismas pueden servir como intermediarios en la síntesis de compuestos más elaborados tanto de interés académico como comercial³:



Dado lo anterior, no resulta sorprendente que se encuentren con regularidad en la literatura química, informes variados sobre métodos de preparación de 1,4-dicetonas. Aunque estos métodos son de muy amplia y variable generalidad y versatilidad, la proposición de nuevos procedimientos de preparación resulta siempre un tema de interés general, en especial cuando en ellos se presentan innovaciones en concepción de la idea, tipo de materias primas utilizadas, características de los productos resultantes, optimización en los rendimientos, uso de secuencias breves, etc. En realidad cada método tiene sus características propias que lo hacen en mayor o menor medida, diferente a los demás y su inclusión dentro del arsenal químico sintético nos debe permitir en algún futuro la posibilidad de preparar prácticamente cualquier compuesto que se desee, previa comparación con los métodos más afines a las características de la sustancia por sintetizar.

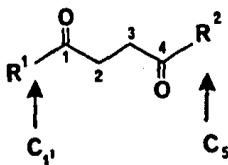
En esta tesis se desea presentar un nuevo método de preparación de 1,4-dicetonas, que por sus características y los resultados que a continuación se presentan, esperamos que resulte una adición valiosa, complementaria para los métodos ya existentes.*

* Aunque nuestra comunicación original sobre este método data de 1978,⁴ por diversas razones es hasta ahora (1987) que nuestros resultados se presentan en forma de esta tesis. No es raro por lo tanto, que durante el lapso de tiempo que ha transcurrido desde entonces, se hayan descrito 2 métodos que si bien no son exactamente iguales al nuestro, si guardan semejanzas con él.⁵

II. PARTE TEORICA

1.- Antecedentes

Dado el gran número de métodos que se han informado para preparar 1,4-dicetonas, la revisión exhaustiva de los mismos quedaría fuera del alcance de este trabajo. Sin embargo, con el propósito de ubicar nuestro método dentro del contexto general de procedimientos existentes, nos pareció apropiado dar una idea aproximada de los métodos descritos antes de hacer la descripción del nuestro. Con este fin arbitrariamente hemos clasificado los diferentes métodos según la última unión C-C que se forma dentro del sistema de 1,4-dicetona.



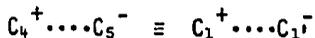
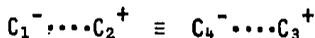
Nótese que con el simple intercambio de R¹ y R² se modificaría la numeración señalada, esto significa que la unión C₁-C₂ es equivalente a la C₃-C₄ y de igual forma lo son las uniones C₁-C_{1'} y C₄-C₅. Por otro lado siendo las reacciones de tipo heterolítico las sintéticamente importantes, se pueden descartar las de tipo homolítico lo que nos deja un total de 5 posibilidades:

MÉTODOS DE SÍNTESIS DE 1,4-DICETONAS

Última Unión C-C Formada



Combinación Nucleófilo-Electrófilo



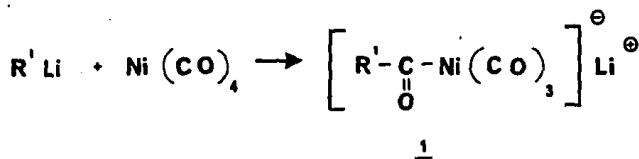
Donde las líneas punteadas nos indican la ligadura que se va a formar y las cargas positiva y negativa el lugar donde se encuentra situado el electrófilo y el nucleófilo respectivamente, para cada reacción de tipo heterolítico considerado.

A continuación presentaremos algunos ejemplos representativos de los diferentes tipos de métodos para ilustrar la clasificación de métodos de preparación de 1,4-dicetonas que aquí se propone:

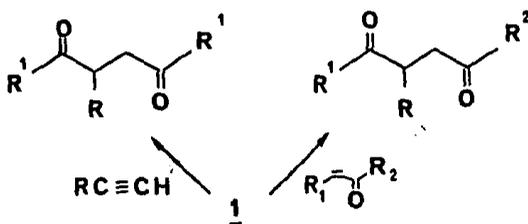
2. Formación de la unión C_1-C_2 ($C_1^- \dots C_2^+$):

La necesidad de colocar la carga negativa en el C_1 (que es un grupo $C=O$), nos lleva a considerar dentro de este grupo de métodos a aquellos que hagan uso de especies nucleofílicas acilantes.⁶ Sin embargo, siendo el grupo acilo electrófilo por naturaleza, su cambio de comportamiento a nucleófilo no es tan obvio requiriéndose de situaciones especiales. Por lo tanto se hace necesaria una subdivisión de métodos según el procedimiento utilizado para generar el acil carbanión requerido.

2-a) Acilación nucleofílica directa. En este método quedan incluidos aquellos casos en los que el grupo acilo es transferido nucleofílicamente como tal, esto es, como el grupo $R-C(=O)^{\ominus}$. Aunque la comprobación inequívoca de especies de este tipo no se puede hacer con certeza, existen algunos reactivos que se comportan como si dentro de ellos existieran verdaderamente tales grupos acilo nucleofílicos. Uno de estos reactivos son los tricarbonyl acil níquelatos de litio 1 obtenidos por adición de un compuesto organometálico de litio al tetracarbonilo de níquel⁷:

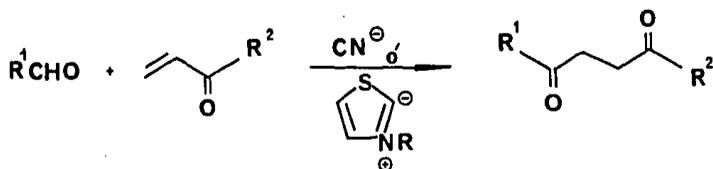


La adición de estos reactivos a electrófilos como cetonas α,β no saturadas o acetilenos produce 1,4-dicetonas con grupos acilo diferentes o iguales respectivamente.



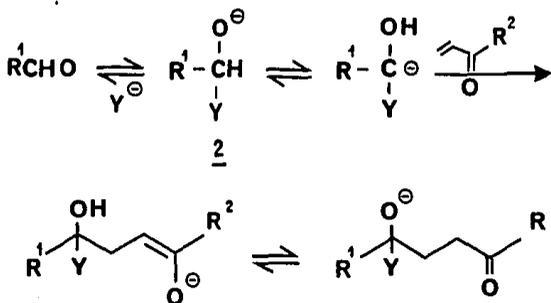
El metal de transición (Ni) en estos reactivos es el que activa al grupo acilo para poder ser transferido nucleofílicamente. Se debe señalar que el mecanismo de esta reacción no se ha establecido, por lo que la inclusión del método en esta sección se basa en lo que aparentemente está ocurriendo, (la transferencia del grupo acilo nucleofílico). También se debe mencionar la posibilidad de que debido a la alta toxicidad del $\text{Ni}(\text{CO})_4$, este método no se haya hecho suficientemente popular.

Otro método que permite la transferencia directa de un grupo acilo consiste en el tratamiento de un aldehído con una olefina electrofílica bajo catálisis con ion CN^- ó el iluro derivado de una sal de tiazolio⁸. Para el caso particular de la síntesis de 1,4-dicetonas la olefina electrofílica tendría que ser una cetona α,β -no saturada:



El catalizador más general para lograr esta transformación es el iluro derivado de la sal de tiazolio ya que es igualmente efectivo para aldehídos alifáticos y aromáticos, mientras que el ion CN^- sólo es útil cuando el aldehído usado es aromático. En ambos casos la función del catalizador es hacer ácido el hidrógeno del aldehído al formar el aducto inicial 2, cuya deprotonación y adición a la olefina electrofí-

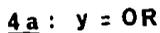
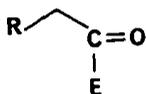
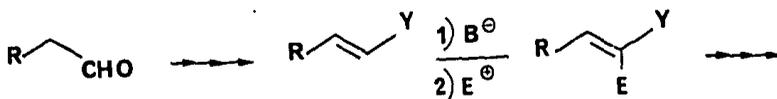
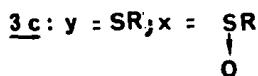
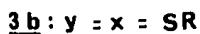
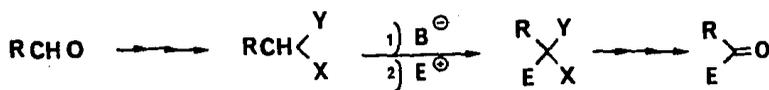
lica puede ocurrir entonces con facilidad:



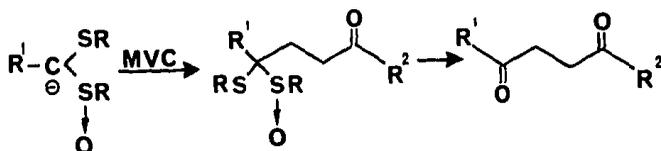
Nótese que en base al mecanismo de reacción, formalmente este método debería incluirse en el subgrupo siguiente de métodos (véase la siguiente Sección: Acilación nucleofílica indirecta).

2-b) Acilación nucleofílica indirecta. Con este nombre se conocen todos aquellos métodos en los que el grupo acilo, para poder ser transferido nucleofílicamente, necesita primero ser transformado a otro arreglo funcional que puede actuar como nucleófilo bajo condiciones apropiadas. Una vez transferido este grupo acilo "disfrazado", su desenmascaramiento dejaría en libertad al grupo acilo siendo el resultado neto en toda la secuencia como si el grupo acilo se hubiera comportado como nucleófilo. El cambio en el arreglo funcional puede hacerse exclusivamente en el grupo C=O, como es el caso de las cianhidrinas

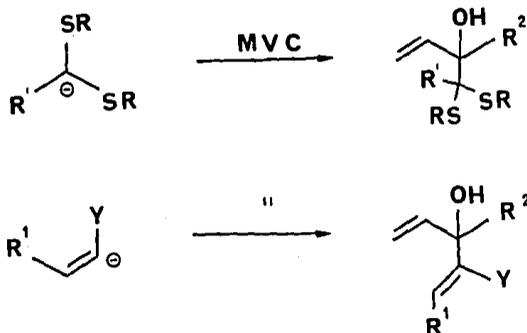
protegidas de Stork^{9a} 3a, los tioacetales de Corey^{9b} 3b ó los mono óxidos de tioacetales de Schlessinger^{9c} 3c, ó también pueden incluirse cambios en el carbono vecino al grupo aldehído como en el caso de los éteres^{9d} 4a y los tioéteres de enol^{9e} 4b.



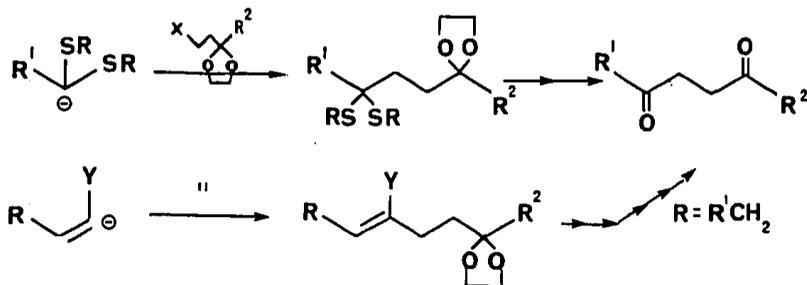
Para el caso particular que estamos considerando, concerniente a la síntesis de 1,4-dicetonas, el electrófilo que se elija va a depender de las características propias del agente acilante nucleofílico indirecto que se emplee. Así, de los ejemplos que estamos considerando los aniones de mono óxidos de tioacetales de Schlessinger se adicionan en forma conjugada a cetonas α,β no saturadas:



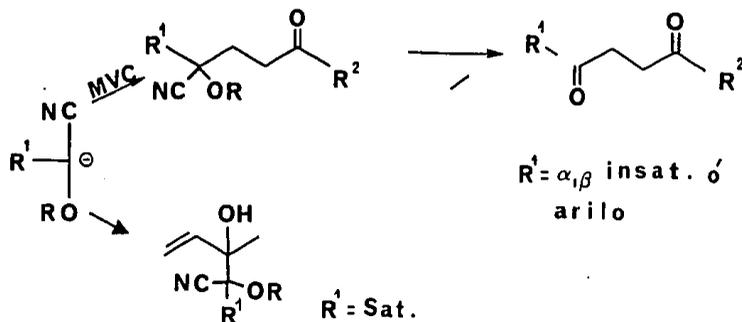
mientras que los otros aniones dan productos de adición 1,2:



En este último caso, el electrófilo se puede cambiar al cetil de una β -haloacetona.



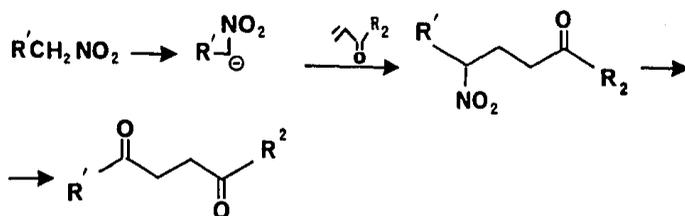
El caso de los aniones de cianhidras protegidas representa situaciones intermedias entre los 2 extremos antes citados, ya que dependiendo del aldehído de partida se podrán observar productos de adición 1,2 ó 1,4. Así por ejemplo, los aniones de cianhidras protegidas provenientes de aldehídos saturados se adicionan regularmente en forma 1,2 a cetonas, mientras que si provienen de aldehídos aromáticos lo hace en forma 1,4:



Para la síntesis de 1,4-dicetonas con estos reactivos se hace necesario, por lo tanto, hacer pruebas preliminares con uno u otro electrófilo (cetonas α,β -no saturadas o cetales de β -halocetonas).

2-c) Acilación con equivalentes sintéticos. La interconversión de grupos funcionales ha abierto nuevas posibilidades sintéticas para la introducción indirecta de algunos de estos grupos. Así, si el grupo funcional A puede ser transformado en el grupo funcional B y el primero es más fácilmente disponible que el segundo, o bien, las reacciones propias de A resultan adecuadas para un propósito particular, el grupo funcional A podrá servir como un sustituto apropiado de B.

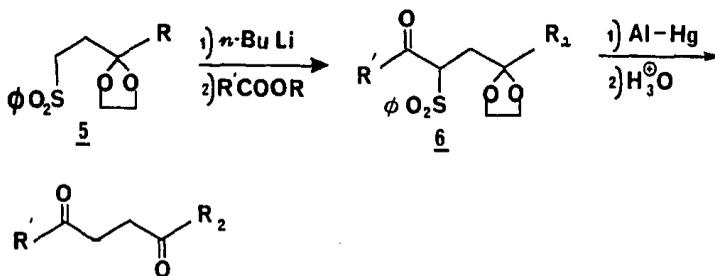
Un ejemplo de estas equivalencias entre grupos funcionales, que se ha aplicado al caso de la síntesis de 1,4-dicetonas, se muestra en el esquema ¹⁰:



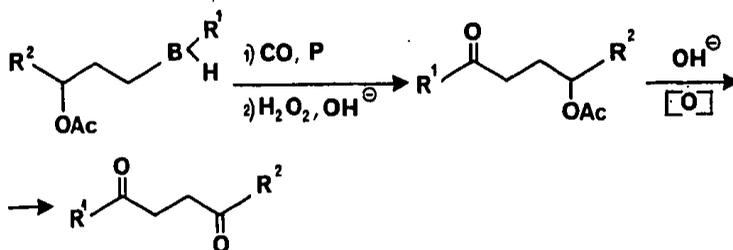
Lo satisfactorio del método se debe a la capacidad del anión nitronato para formar uniones C-C por reacción de Michael con la cetona α,β -no saturada y que se puede convertir al grupo C=O por una gran variedad de métodos.

3. Formación de la unión C₁-C₂ (C₁⁺...C₂⁻):

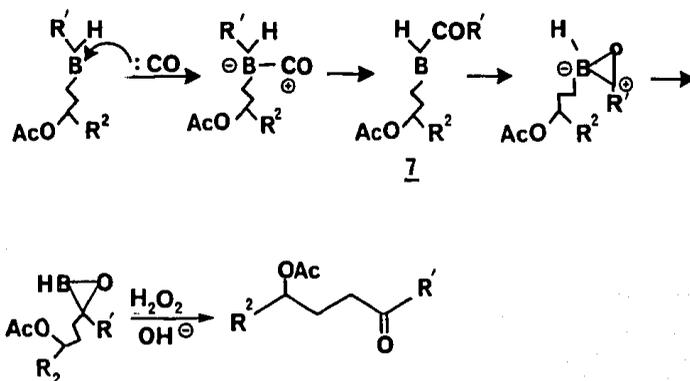
Dada la característica electrofílica natural del grupo C=O, este grupo de métodos representan los más sencillos de imaginar. Las variaciones que se pueden hacer incluyen modificaciones tanto en el electrófilo (que sea un éster, un anhídrido, un haluro de acilo, etc.) así como en el nucleófilo (que sea no activado, mono activado, diactivado, etc.). Adicionalmente se podría pensar en equivalencia de grupos funcionales, uso de grupos funcionales latentes, etc. Por citar un ejemplo de este tipo de métodos, tenemos el caso de la acilación del anión de la sulfona 5 (nucleófilo monoactivado) con un éster (electrófilo) para dar el intermediario 6 cuya desulfonación e hidrólisis ácida nos lleva a la 1,4-dicetona¹¹:



La carbonilación de dialquil boranos en los que una de las cadenas se encuentra apropiadamente funcionalizada, se puede incluir también en este grupo de métodos¹²⁻¹³:



La reacción parece proceder por carbonilación inicial del átomo de boro y sucesivas migraciones de los sustituyentes carbonados sobre el boro hacia el grupo carbonilo, como se muestra a continuación¹⁴:



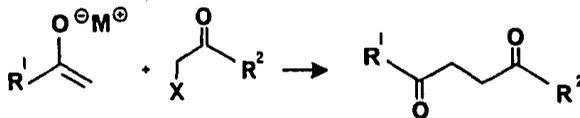
Nótese que a pesar de las similitudes estructurales entre el intermediario 7 y la correspondiente al anión tricarbonil acilniquelato 1, (pag. 8) las características electrónicas de ambos intermediarios son diametralmente opuestas y por lo tanto no pertenecen al mismo tipo de reactivos.

Para concluir esta sección queremos adelantar que el método de preparación de 1,4-dicetonas que se propone en esta tesis se encuentra dentro de este grupo de métodos y parcialmente hace uso de algunas de las reacciones mencionadas dentro de los 2 primeros métodos de esta sección.

4.- Formación de la unión C_2-C_3 ($C_2^+ \cdots C_3^-$).

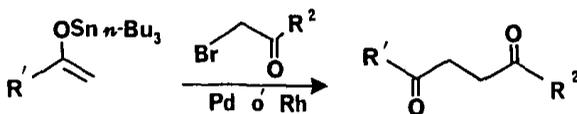
En la sección anterior se consideraron aquellos métodos de síntesis de 1,4-dicetonas en los que uno de los grupos $C=O$ actuaba con su característica natural de electrófilo. Otra característica espontánea del grupo $C=O$ es su habilidad para estabilizar carbaniones situados en el carbono vecino a él (enolatos) y en esta sección que debemos tratar los métodos con que se necesita formar la unión C_2-C_3 , se presta a que consideremos a los enolatos y/o equivalentes sintéticos como uno de los reactivos.

El método más directo que se podría concebir consiste en usar un enolato metálico como nucleófilo y una α -halocetona como electrófilo:



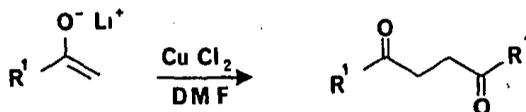
Desafortunadamente los enolatos convencionales de Li, Na ó K no proceden satisfactoriamente debido a reacciones laterales como la enolización del electrófilo y/o a la competencia del grupo C=O del electrófilo por el enolato. El cambio lógico del electrófilo anterior por el cetal de una α -halocetona, rara vez ha sido útil debido a la baja reactividad que muestran tales derivados halogenados.

Sin embargo, recientemente se encontró que si en lugar de los enolatos con cationes convencionales, se usan enolatos de tri *n*-butil estaño, el acoplamiento con α -halocetonas ocurre satisfactoriamente en presencia de catalizadores de Pd ó de Rh¹⁵:

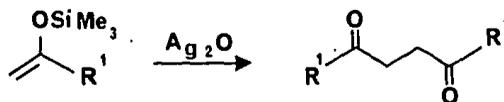


Para el caso muy particular de 1,4-dicetonas simétricas se ha usado con buenos resultados el acoplamiento oxidante de enolatos me-

tálicos. Así cuando se trata un enolato de Li con CuCl_2 en DMF se obtiene la 1,4-dicetona simétrica en buenos rendimientos¹⁶:



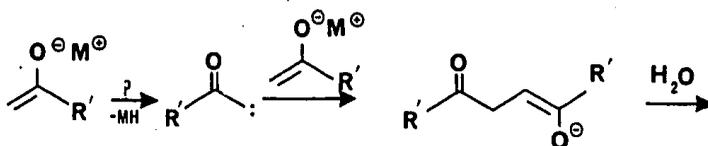
En un método parecido al anterior, el tratamiento de un éter de enol de trimetilsilicio con Ag_2O produce la 1,4-dicetona simétrica correspondiente, muy probablemente a través del enolato de Ag respectivo¹⁷.



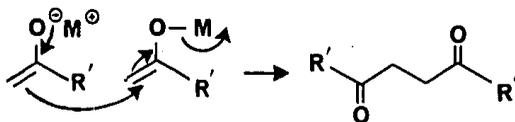
Como es fácil de imaginar, la obtención de 1,4-dicetonas no simétricas usando estos métodos, no ha sido completamente satisfactoria. Siendo que estas reacciones parecen proceder por mecanismos de tipo homolítico, su inclusión en esta sección necesita un comentario adicional. En primer lugar el radical libre hipotético que se forma se puede considerar como una especie con doble comportamiento de nucleófilo y electrófilo, más que como una especie "neutra", lo que jus-

tificaría su inclusión en esta sección. Por otro lado, estos mecanismos de reacción no se han determinado con exactitud, no se pueden descartar *a priori* alternativas en que se formen especies electrofílicas en el seno de la reacción que sean atacadas por el enolato metálico. Como ejemplos de alternativas se podría citar:

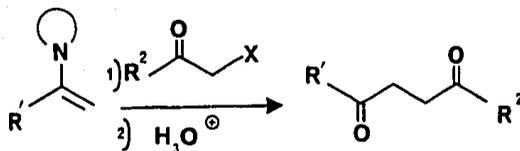
a) Ruta del acilcarbenoide:



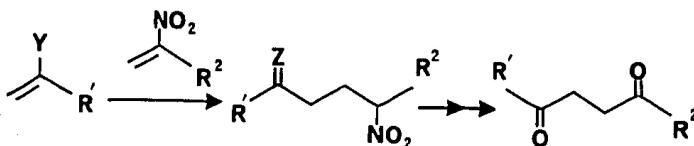
b) Ruta del metal electrófono:



Otra forma de hacer útil la combinación enolato- α -halocetona para la síntesis de 1,4-dicetonas ha consistido en usar equivalentes sintéticos de cada una de las especies involucradas. Por ejemplo, el uso de enaminas como equivalentes sintéticos de un enolato ya permite la reacción con α -halocetonas para dar (después de hidrólisis de la enamina) la 1,4-dicetona¹⁷.



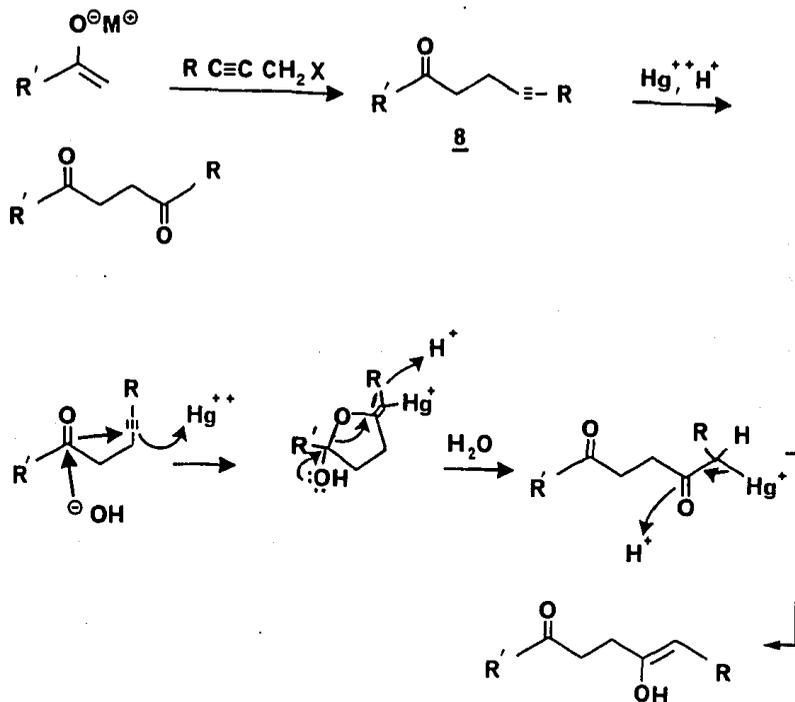
Igualmente se pueden usar equivalentes sintéticos de un catión α -acilio como es el caso de una nitroolefina¹⁸:



En los ejemplos anteriores, la enamina, el éter de enol de silicio y el alilsilano estarían actuando como equivalentes sintéticos de un enolato.

Otro reactivo que se podría tomar como equivalente sintético de un catión α -acilio es un haluro propargílico. La alquilación de este haluro con un enolato produce el γ -acil acetileno 8 cuya hidratación regioespecífica catalizada con sales mercurícas produce la 1,4-diceto-

na¹⁹:

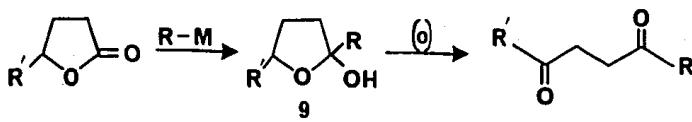


5.- Formación de la unión C₄-C₅ (C₄⁺.....C₅⁻):

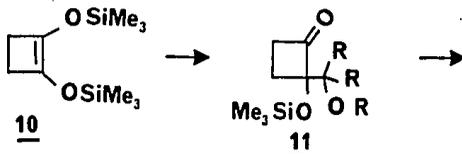
Como se mencionó en la introducción, los 2 últimos tipos de métodos de síntesis de 1,4-dicetonas que veremos en ésta y la siguiente sección, presentan la desventaja de necesitar que alguno de los dos fragmentos por combinar (electrófilo y nucleófilo) posean ya ambos grupos C=O. Los métodos más numerosos son aquellos en los que el grupo C=O posee su comportamiento electrófilo normal y son los que veremos en esta sección dejando para la siguiente aquellos en que el grupo

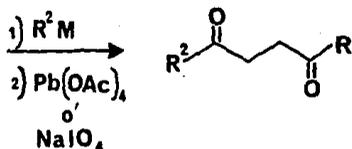
C=O asume el comportamiento inverso de ser nucleófilo.

En un primer método, una γ -butirolactona se usa como la especie electrofílica que ya posee las 2 funciones oxigenadas de lo que va a ser la 1,4-dicetona²⁰⁻²¹. La adición de un compuesto organometálico al grupo C=O de la lactona en condiciones tales que la reacción no proceda más allá de la adición de un solo grupo carbonado, seguido de oxidación del hemiacetal cíclico 9 así obtenido produce la 1,4-dicetona buscada.

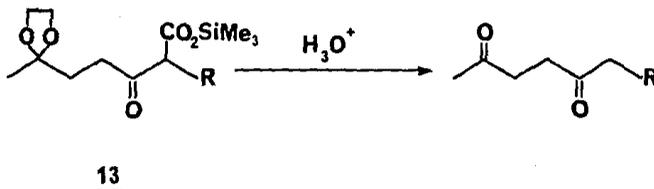
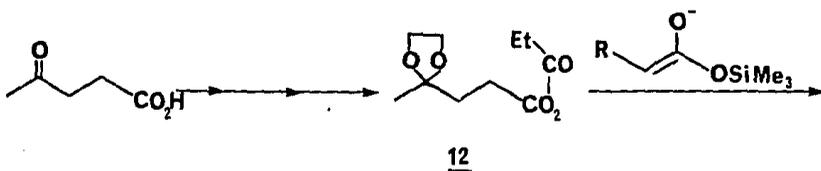


En otro método, el diéter de enol de trimetilsilicio 10, por condensación aldólica produce la ciclobutanona 11 que puede adicionar un compuesto organometálico en el grupo C=O y finalmente la ruptura del glicol resultante con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ó NaIO_4 , da la 1,4-dicetona²² :

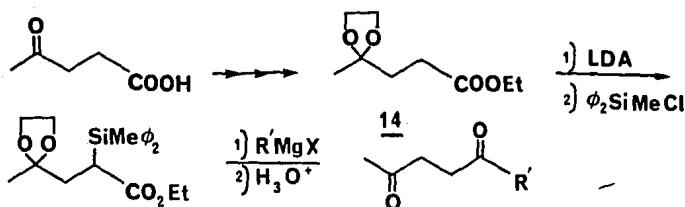




Finalmente queremos mencionar 2 métodos relacionados, que si bien se han utilizado para el propósito particular de preparación de cierto tipo de 1,4-dicetonas, potencialmente se pueden extrapolar a otros casos y además son importantes de mencionar por la relación que guardan con el método que aquí proponemos. Ambos métodos parten de ácido levulínico como materia prima y en un caso es convertido en el anhídrido mixto cetalizado 12. La reacción de este carbonilo hiperactivado con el enolato de un éster de silicio, produce el ceto éster 13 que por hidrólisis ácida da lugar a la metil 1,4-dicetona^{5a}:

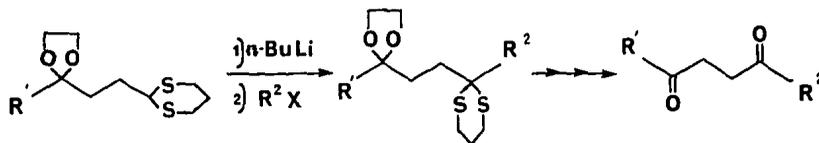


En el segundo método el éster cetal 14 derivado del ácido levulínico es α -sililado en el carbono y este nuevo éster cetal sililado se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para dar después de hidrólisis ácida la metil 1,4-dicetona^{5b}:



6.- Formación de la unión C₄-C₅ (C₄⁻...C₅⁺)

Para que el C₄ sea nucleofílico se necesita hacer uso una vez más de agentes nucleofílicos como los mencionados en la sección 1. Sin embargo, aunque en principio se podría usar cualquiera de los muchos agentes acilantes nucleofílicos existentes, en la práctica parecería que solo el reactivo de los 1,3 ditianos de Corey es el que se ha utilizado con este fin²³:

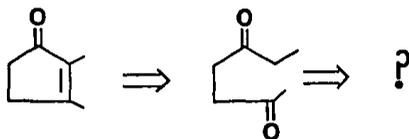


III. DISCUSION DEL METODO Y DE LOS RESULTADOS

1.- Experimentos Preliminares

Como se mencionó en la introducción, las 1,4-dicetonas se han utilizado satisfactoriamente para preparar diferentes arreglos funcionales entre los que destaca su ciclización catalizada por base para dar ciclopentenonas.

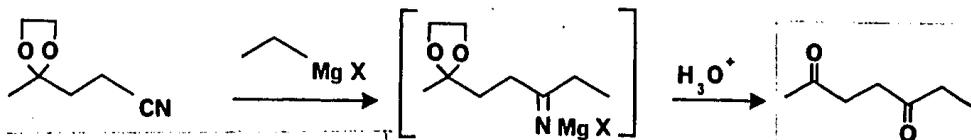
Por lo tanto, resulta ya completamente natural el que si se requiere alguna ciclopentenona pensemos como materia prima en una 1,4-dicetona. Es así que el método de síntesis de 1,4-dicetonas que aquí se describe se derivó de la necesidad de encontrar una forma sencilla de preparación de la 2,3-dimetilciclopentenona, substancia que sería la materia prima para otra investigación. La obtención de esta ciclopentenona necesitaba de la preparación inicial de la 2,5-heptanodiona, que dada la gran cantidad de métodos descritos para preparar 1,4-dicetonas, la elección del método más adecuado para sintetizarla parecería algo trivial.



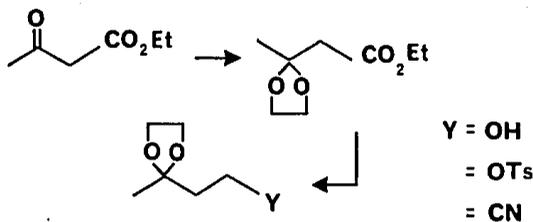
Sin embargo, para la selección de un método no basta tan solo la aparente simplicidad del método involucrado, sino en muchos

casos es necesario considerar factores que no son aplicables a las condiciones de trabajo particular. Fue así que para nuestra sorpresa encontramos que ninguno de los métodos descritos parecía adaptable para nuestros propósitos de preparar esta ciclopentenona en cantidades apreciables a partir de materias primas disponibles.

Nuestro plan original consistió entonces en generar uno de los grupos carbonilo de la 1,4-dicetona, por la conocida reacción de los reactivos de Grignard con nitrilos²³⁻²⁴.

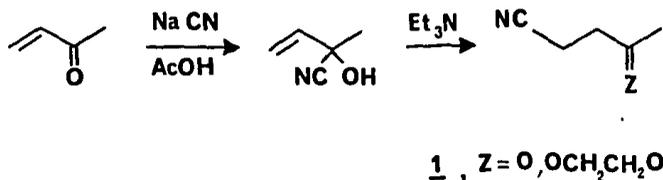


A fin de probar la hipótesis anterior, el etilencetal del levulinonitrilo se preparó inicialmente en 92% de rendimiento global a partir de acetoacetato de etilo, como se muestra en el esquema



Posteriormente se encontraría otra ruta alternativa a esta substancia partiendo de metilvinilcetona, por formación inicial de su cianhidrina, transposición a levulinonitrilo y cetalización.

Ambas rutas son igualmente eficientes aunque esta última resultó un poco más directa que la primera. Los detalles de las reacciones de estos esquemas así como los datos espectroscópicos de los diferentes intermediarios se mencionan en la parte experimental.



El etilen cetal del levulinonitrilo 1 es un aceite incoloro, p.eb. 70°/2 mm (6 torr), que es estable a temperatura ambiente siempre y cuando se le conserve en recipientes cerrados y sobre K₂CO₃ anhidro. Su espectro de ir muestra la banda de C-N en 2250 cm⁻¹ y las debidas a las uniones C-O en 1050-1150 cm⁻¹. Su espectro de rpm (CDCl₃) presenta señales sencillas en δ 3.90 y 1.30 ppm para los 2CH₂ del dioxolano y el CH₃ cuaternario respectivamente. Los otros CH₂ de la cadena se muestran como un sistema A₂B₂ centrados en δ 2.15 ppm.*

* A partir de este momento, en las discusiones espectroscópicas que siguen se suprimirán las unidades de las frecuencias de las bandas de absorción en el ir y de los desplazamientos químicos para las señales en rpm, entendiéndose que son cm⁻¹ para el primero y ppm (en base al parámetro δ) para el segundo. (Ver también la nota introductoria a la parte experimental, pag. 68).

La adición de una solución etérea de $\frac{1}{2}$ a un exceso (2.5 equivalentes) de EtMgBr produjo rápidamente un precipitado gomoso muy difícil de agitar. Después de acidular la mezcla de reacción con HCl al 5% para hidrolizar tanto la imina esperada como el cetal existente, se obtuvo en bajo rendimiento un nuevo producto cuyo análisis por cromatografía en placa fina (cpf) cualitativa, mostró ser una mezcla de substancias. El espectro de ir de este material mostró bandas en la región de 3250-3450 (tres en 2170, 1720, 1650 y 1600). Las tres bandas de la región 3250-3450 se asignaron inicialmente al grupo imino que debió haberse formado en la reacción de Grignard y que por alguna razón no se hubiera hidrolizado durante el tratamiento ácido. A pesar de que las iminas convencionales se hidrolizan fácilmente, lo que hacía difícil su existencia después del tratamiento ácido a que había sido sometido, este material se sometió a nuevos tratamientos ácidos más prolongados, pero de nuevo se recuperó el material inalterado. Por lo tanto, la presencia de una imina convencional se hizo poco probable.

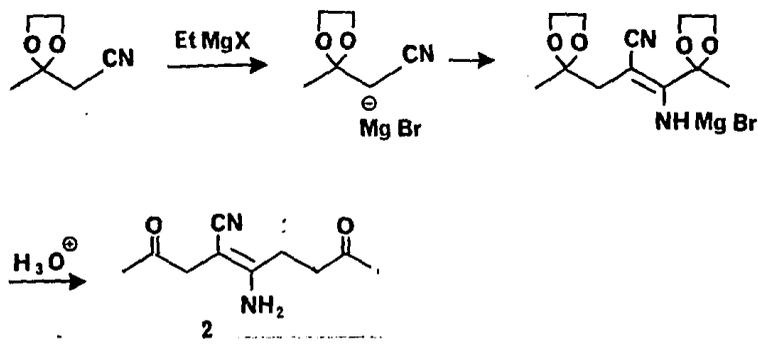
La señal fina intensa en 2170 se asignó a un grupo CN, lo que resultó totalmente inesperado pues era uno de los grupos funcionales que debería haber desaparecido en esta reacción. Sin embargo, su presencia se podría justificar pensando que hubiera quedado materia prima sin reaccionar o bien, su producto de hidrólisis (levulinonitrilo) lo que no era el caso según se pudo detectar por cpf. Además la posición de esta señal (2170) no correspondía a la de la posible materia prima ni la del levulinonitrilo (2250) y su intensidad era tal que solo pensando en que hubiera una gran cantidad de ella (lo que facili-

taría su detección), se explicaría su presencia.

La banda en 1720 se asignó a un grupo C=O saturado, lo cual, sin embargo, no era de utilidad para hacer asignaciones dado que la materia prima contenía ya un grupo C=O en forma de cetal y éste se hidrolizaría durante el tratamiento ácido.

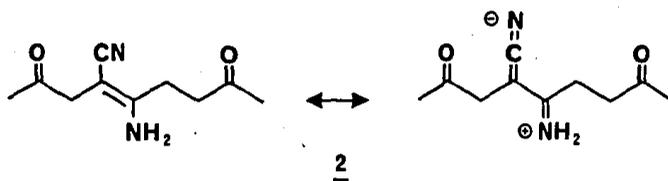
Finalmente las bandas en 1650 y 1600 se asignaron a dobles ligaduras de algún tipo (C=C ó C=N).

Los datos anteriores se pueden acomodar en una estructura de enamionitrilo 2, producto que resultaría de una dimerización de la materia prima catalizada por el reactivo de Grignard que actuaría como base:



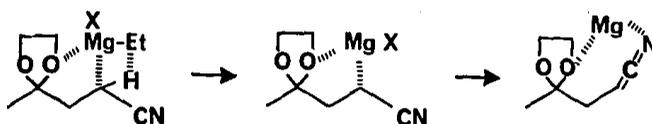
Así, las bandas de CN y de C=O son fácilmente explicables lo mismo que el corrimiento a menor frecuencia de la banda CN con respecto a materias primas (2170 vs 2250). De la misma forma las bandas en ≈ 3300 y en 1650 y 1600 se pueden asignar a los grupos NH_2 y C=C. La existencia de las 3 bandas en la región de ≈ 3300 y de 2 bandas entre 1650-1600 se puede atribuir a contribuciones de la forma de imina a la

estructura de enamina:



Nótese también que esta estructura 2 explica la dificultad observada para hidrolizarse en el medio ácido.

La dimerización de nitrilos alifáticos durante su reacción con reactivos de Grignard es un proceso ya conocido.²⁵ Sin embargo, los factores que facilitan este proceso no están bien entendidos. En el caso del compuesto 1 es probable que los oxígenos cetálicos puedan ayudar a la formación preferente del carbanión previa coordinación del catión halomagnesiano con ellos:



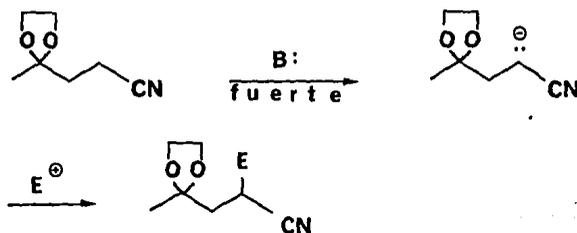
La obtención de una mezcla de sustancias en esta reacción se

puede racionalizar como debida a la presencia de isómeros geométricos en la olefina, a una incompleta hidrólisis de los grupos cetálicos y/o a la existencia de formas cíclicas debido a interacciones entre el grupo NH_2 y a los grupos carbonilo.

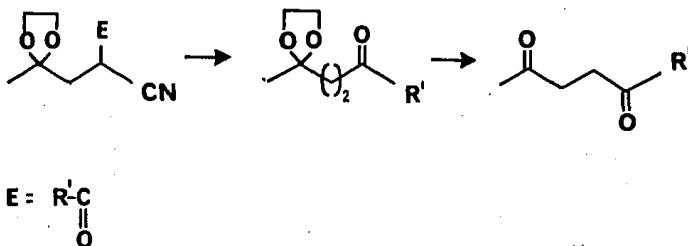


Por otra parte, el bajo rendimiento observado se puede deber a una parcial solubilización de las especies amínicas formadas en el medio ácido acuoso.

A pesar de este intento fallido y tratando de aprovechar las observaciones anteriores, nos pareció que si se utilizaba alguna base lo suficientemente fuerte para conseguir la completa enolización del nitrilo se podría evitar la dimerización de éste y así usar el carbanión resultante para atacar nucleofílicamente a algún electrófilo apropiado:



La base fuerte no nucleofílica más disponible es la sal de litio de la diisopropilamina por lo que fue la base que se eligió. Por otro lado, pensando en nuestra meta final de las 1,4-dicetonas, el electrófilo debería ser de una naturaleza tal que transfiriera un grupo acilo ($R'-C(=O)$) ó bien algún grupo que se pudiera convertir fácilmente en él. La eliminación final del grupo CN e hidrólisis ácida del grupo cetálico nos daría la 1,4-dicetona buscada.

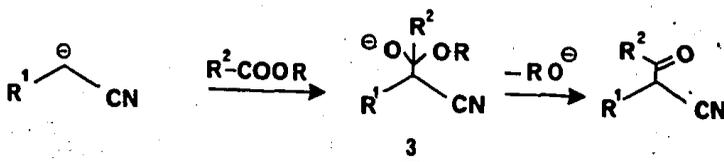


Nuestro nuevo esquema de preparación de 1,4-dicetonas, ahora del tipo C_3-C_4 ($C_3^- \cdots C_4^+$), quedó así ya definido por lo que pasamos a intentar esta nueva posibilidad.

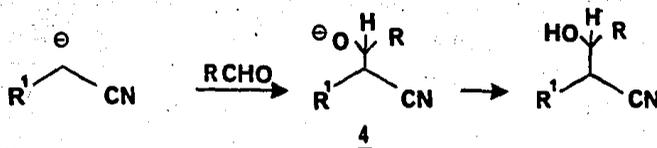
2.- Formación de la unión $C_3^-C_4^+$ por condensación tipo aldólico.

El método más directo para introducir el grupo carbonilo faltante para construir el sistema de 1,4-dicetona a partir del cetal del levulinonitrilo sería por acilación del carbanión de $\underline{1}$. Sin embargo, el agente acilante más sencillo que sería un éster no siempre es el más adecuado debido a su relativa baja reactividad y a que usualmente pre-

senta problemas estéricos debido a la naturaleza tetrahédrica áltamente congestionada que tiene que vencerse en el intermediario anterior al producto final:



Por otro lado, si estamos pensando en la elaboración de un método lo más general posible, es de esperar que el uso de ésteres aromáticos como agentes acilantes (R^2 =grupo Ar en la reacción anterior), presente mayores problemas ya que se incrementarían tanto la poca reactividad del carbonilo como los problemas estéricos del intermediario antes mencionado. Por lo tanto, nos pareció más adecuado asegurarnos la formación de la ligadura C-C utilizando alguna reacción que no tuviera problemas de la acilación directa aunque se necesitara de pasos adicionales para formar el grupo acilo. La reacción que nos pareció más adecuada para este fin fue una condensación tipo aldólico que requeriría el uso de aldehídos como electrófilos y donde la transformación del grupo alcoholico secundario al compuesto C=O sería trivial.

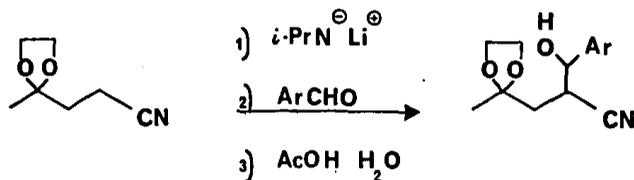


Las demandas estéricas del intermediario en esta reacción deben ser mucho menores que las correspondientes al intermediario por el que se debe pasar cuando se usa un éster como agente acilante (compárense 3 y 4), y además es reconocida ampliamente la gran electrofilicidad de los aldehídos incluyendo a los aromáticos. Por las razones anteriores el uso de un aldehído como agente acilante indirecto en lugar de un éster pareció la opción más indicada como primer paso de la secuencia.

La desprotonación del nitrilo 1 se hizo usando condiciones ya bien establecidas en la literatura para lo cual se agregó 1 a un ligero exceso (1.2 equivalentes) de la sal de litio de la diisopropilamina (formada previamente de n-BuLi e iPr₂NH) en THF, bajo atmósfera inerte de N₂ y a -78°. La formación del anión parece ser instantánea debido a la rápida aparición de un precipitado blanco, según se iba adicionando el nitrilo. La observación de este precipitado depende sin embargo, en buena medida de la cantidad de disolvente empleado ya que en algunas ocasiones en que se usaron volúmenes grandes de disolvente, la mezcla de reacción era homogénea. Después de 10 minutos a esta temperatura,

para asegurar la formación completa del carbanión, se agregó una solución en THF de 1 equivalente de p - δ m-anisaldehído.

Las condensaciones aldólicas con aldehídos usualmente son muy rápidas por lo que en nuestro caso, después de 10 minutos a -78°C , se cambió el baño de hielo seco-acetona por uno de hielo y, la reacción se detuvo agregando a esta temperatura, en una sola porción, 2 equivalentes de AcOH en agua. Esta forma de detener la reacción es muy importante ya que dada la reversibilidad de la condensación aldólica, se necesita neutralizar el alcóxido de litio rápidamente para impedir su reversión a materias primas. Los rendimientos de aducto crudo para los aldehídos citados fueron de 80-95%. La razón de haber usado inicialmente aldehídos aromáticos llevó como único propósito el asegurar al máximo el éxito de esta reacción, evitando la posibilidad de reacciones laterales como sucedería por ejemplo, con aldehídos alifáticos con hidrógenos en α , en los que la polimerización puede ser una reacción en competencia muy importante:



5a ; $\text{Ar} = m\text{-OMe C}_6\text{H}_4$

5b ; $\text{Ar} = p\text{-OMe C}_6\text{H}_4$

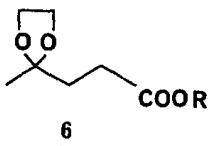
La caracterización de estos 2 primeros aductos se hizo por análisis de sus datos espectroscópicos de ir y rmp, pero como ambos son muy parecidos se describirán juntos. En ir presentan una banda en 3400 para el grupo OH y en 2250 para el grupo CN. En rmp se observan señales sencillas en 1.20 para el CH₃ de la cadena, en 3.80 para el OCH₃ y en 3.85 para el grupo dioxolano; el CH₂ de la cadena se presenta como una señal compleja en 1.85 (J=7 Hz) mientras que los CH de la molécula aparecen como señales complejas en 2.90 y 4.65 para el vecino al CN y la base del alcohol bencílico respectivamente. Los hidrógenos aromáticos del isómero para 5b se alcanzan a separaren un sistema AB, J=8 Hz con señales en 7.25 y 6.80, mientras que los del isómero meta 5a se encuentran todos en la región 6.70-7.20.

3.- Reacción de condensación entre el derivado del ácido levulínico y los diferentes aldehídos.

Aunque con la preparación satisfactoria de estos aductos los siguientes pasos lógicos de esta investigación serían la extrapolación a otros aldehídos, y el intentar completar la secuencia, en este punto decidimos hacer primero algunos ajustes al método. La razón de haber utilizado el ciano cetal 1 como materia prima se debió exclusivamente a que era la substancia de que disponíamos en un principio. Sin embargo, para el propósito particular de una síntesis de 1,4-dicetonas la presencia del grupo CN puede no ser del todo conveniente, dadas las condiciones de hidrólisis ácida o básica, usualmente vigorosas, que se necesitan para eliminar ese grupo una vez cumplida su misión de faci-

litar la formación del carbanión.

Por lo tanto, como en principio existen otros grupos funcionales con capacidad similar al grupo CN para facilitar la formación del carbanión que se necesita, pero al mismo tiempo son más fáciles de quitar, nos pareció apropiado hacer un cambio de grupo activador. El nuevo grupo funcional que se escogió fue un grupo éster que en términos generales es más fácilmente hidrolizable que un grupo CN (incluyendo métodos de "hidrólisis" neutra) y los pKa de CH₂ vecinos a grupos CN y éster son prácticamente idénticos. Hecho este cambio nuestra nueva materia prima sería:

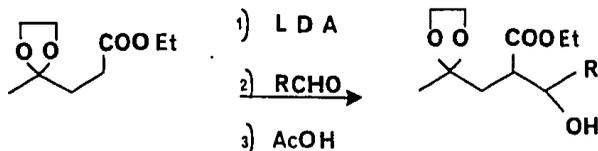


esto es, el cetal de un éster levulínico que por cierto su disponibilidad debe ser en principio más sencilla que la de nuestra materia prima anterior.

En efecto, la preparación del etilen cetal del levulinato de etilo (R=Et) se hizo en 64% de rendimiento y prácticamente en un paso (ver parte experimental) por esterificación con etanol del ácido levulínico y cetalización del éster etílico crudo así formado. El compuesto 6 es un aceite incoloro p.eb. 79-82/3.6 torr cuyo espectro de ir muestra bandas en 1740 y 1050-1200 para los grupos C=O y del cetal.

Su espectro de rmp presenta el sistema A_3X_2 del éster etílico con señales en 1.25 y 4.2 ($J=7$ Hz); el CH_3 de la cadena y el grupo etilendioxo dan señales sencillas en 1.34 y 3.94 y los 2 CH_2 restantes aparecen en 1.9 y 2.44.

La enolización de 6 con la sal de litio de la diisopropilamina se hizo siguiendo las indicaciones ya mencionadas para el caso del nitrilo 1 (pag. 35). Una vez formado el carbanión, la adición de 1 equivalente del aldehído y destrucción del alcoholato resultante con la mezcla de $AcOH-H_2O$ produjo en buenos rendimientos (60-100%) los aductos correspondientes, usualmente con un grado de pureza razonable como para usarse directamente en las siguientes reacciones sin necesidad de purificaciones cromatográficas:



En algunos casos aislados en que se detectó la presencia de aldehído sin reaccionar, éste se eliminó casi en su totalidad por lavados con solución de $NaHSO_3$. En la tabla I se presentan los resultados obtenidos en esta reacción con diferentes aldehídos.

Tabla I

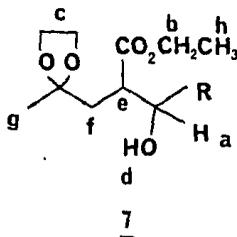
Aldehído empleado	Producto	Rendimiento %
1. benzaldehído	7a R=C ₆ H ₅	80
2. meta-anisaldehído	7b R=m-OCH ₃ C ₆ H ₄ , R ₁ =CN	70
3. para-anisaldehído	7c R=p-OCH ₃ C ₆ H ₄ y/o R ₁ =CN	77;98
4. para-nitrobenzaldehído	7d R=p-NO ₂ C ₆ H ₄	85
5. Furfural	7e R=2-Furilo	60
6. n-heptaldehído	7f R=CH ₃ (CH ₂) ₅	100
7. crotonaldehído	7g R=CH ₃ -CH=CH	95

Aunque como es natural, el número de ejemplos de la Tabla I es bastante limitado creemos que la naturaleza y variabilidad de los aldehídos empleados permite hacer algunas generalizaciones. Así por ejemplo se puede notar independientemente que el grupo aromático posea grupos atrectores o donadores de electrones, la reacción ocurre satisfactoriamente e igualmente eficientes resultan los aldehídos heterocíclicos aromáticos. Si bien los resultados de los 5 primeros casos de la Tabla I se pueden considerar, hasta cierto punto, como normales debido a la naturaleza aromática de los aldehídos empleados (lo que excluye la posibilidad de reacciones laterales como enolizaciones y polimerizaciones), éste no es el caso de los 2 últimos aldehídos empleados. El que la reacción haya sido satisfactoria con el n-heptaldehído

significa que nuestros temores sobre la posibilidad de reacciones laterales debidas a enolicaciones del aldehído saturado eran equivocados, y esto abre amplias posibilidades de variación para el método propuesto.

No menos interesante resulta el caso del crotonaldehído, ya que si con él no se pueden presentar los problemas de enolización, es bien conocida su facilidad de polimerización bajo condiciones básicas. Se puede decir, por lo tanto, que dentro de ciertos límites de predictibilidad el método es bastante general.

Los aductos de la Tabla I se caracterizaron por sus espectros de ir y rmp. Como todos ellos poseen la fórmula general:



sus datos espectroscópicos se presentarán en base a esa fórmula generalizada y después señalaremos las particularidades según la R de que se trate.

Todos los compuestos alcoholes-cetal 7 presentan tres bandas características en el espectro de IR: la banda del cetal a 1000-1100, la banda del carbonilo del éster que aparecen entre 1725 y 1750 y la banda ancha del alcohol centrada aproximadamente a 3450.

Sus espectros de rmp muestran una señal doble entre 4.90-

4.55 ($J=6-7$ Hz) para el protón a que es la base del alcohol y es la señal que aparece a campos más bajos en la estructura general. El amplio intervalo en la posición de esta señal se debe a que es la más fácilmente influenciada por el grupo R, variando de un máximo de desplazamiento químico cuando R es un grupo Ar (CH bencílico) a un mínimo cuando es un grupo alquilo saturado.

La siguiente señal con mayor desplazamiento químico es la del metileno b del éster etílico, observándose la señal cuádruple muy clara entre 4.0 y 4.1 ($J=7$ Hz).

A continuación los dos metilenos c del cetil dan una señal sencilla entre 3.92-3.80, en lugar de las dos señales triples teóricas esperadas, debido a que son equivalentes. Esta señal casi coincide con la debida al grupo OH apareciendo a veces a campos ligeramente más altos que la del grupo OH. Sin embargo, esta señal ancha que aparece entre 3.92 y 3.4, desaparece con D_2O , por lo que estas dos señales se diferencian muy fácilmente.

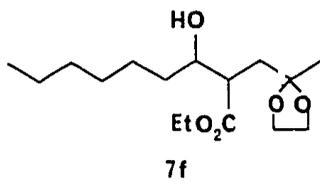
El protón e base del éster da una señal múltiple o ancha entre 2.8-2.65 ppm, muy característico en todos los espectros de esta serie.

El doblete del metileno f aparece entre 2.11 y 1.8 con una constante de acoplamiento de 6 Hz.

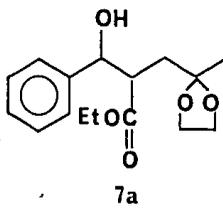
Los metilos g y h aparecen entre 1.4 y 1.0 diferenciándolos por su multiplicidad. En el caso del metilo del éster da una señal triple con una $J=7-8$ Hz y el metilo cuaternario da una señal sencilla

muy intensa.

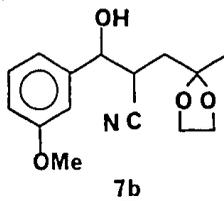
Por lo que respecta al grupo R de los diferentes compuestos, tenemos que para 7f los protones de los metilenos y del metilo aparecen alrededor de 1 ppm como una señal múltiple:



Para el compuesto 7a los cinco protones del anillo aromático aparecen como una señal sencilla en 7.24, debido a su equivalencia.



En el caso del compuesto 7b, ninguno de los cuatro protones del anillo aromático son equivalentes, presentando un sistema ABCD al cual se le calculó teóricamente su desplazamiento químico y basándose en este cálculo se asignaron los desplazamientos para cada protón del sistema, resultando:



SISTEMA ABCD

$$\delta_H = 7.26 + 2$$

$$\delta_a = 7.26 + (0) = 7.26$$

$$\delta_b = 7.26 + (-0.07) = 7.19$$

$$\delta_c = 7.26 + (-0.48) = 6.78$$

$$\delta_d = 7.26 + (-0.48) + (-0.07) = 6.71$$

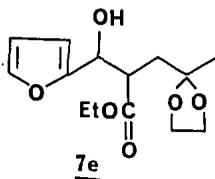
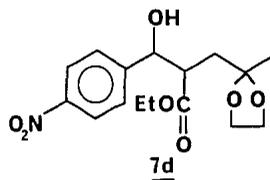
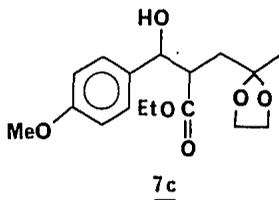
Los valores obtenidos del espectro se muestran a continuación y se comprobaron por las constantes de acoplamiento, por lo que las asignaciones fueron como se indica:

$$\delta_a = 7.12 \text{ ppm m(1H)}$$

$$\delta_b = 6.9 \text{ ppm m(1H)}$$

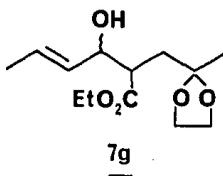
$$\delta_c = 6.8 \text{ ppm m(1H)}$$

Para los compuestos 7c y 7d en ambos casos los protones aromáticos presentan sistema A₂B₂ aunque este es más fácilmente identificado en el caso del compuesto 7d, debido a la mayor diferencia en desplazamiento químico de los protones involucrados (8.15 y 7.5 con J=8 Hz). Para el caso de 7c, los protones a aparecen en 7.2 y los b en 6.85 (J=8 Hz).



Los protones aromáticos del furano en el compuesto 7c aparecen como una señal sencilla ligeramente dividida en 7.35 (protón a), mientras que los otros dos coinciden como una sola señal sencilla en 6.30.

Finalmente el compuesto 7g presenta una señal doble ($J=5$ Hz) para el CH_3 vinílico y los protones olefínicos aparecen como un grupo de señales entre 5.10-5.80.



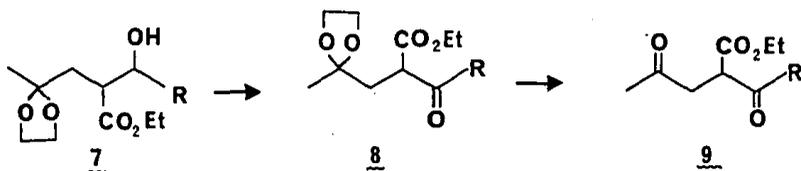
Como un último comentario respecto a los espectros de rmp de los aductos obtenidos en esta sección (incluyendo los 2 aductos 5a y 5b provenientes del ciano cetol 1) se debe hacer notar que algunas de las señales se observan divididas o más complicadas de lo normal debido a la existencia de diastereoisómeros en los productos obtenidos.

4.- Reacción de oxidación, oxidación-desacetilación.

Obtención del sistema de 1,4-dicetonas.

La oxidación de alcoholes secundarios a cetonas es una de las transformaciones más comunes en química orgánica. Los agentes oxidantes que se pueden usar son de diferentes tipos pudiéndose variar

Las condiciones a ácidas, básicas o neutras. En función de esta variabilidad fue que se nos ocurrió que la siguiente etapa de nuestra secuencia se podría modificar para permitir la obtención ya sea directa del sistema de 1,4-dicetona o bien por pasos, aislando primeramente la mono cetona cetal intermediaria:

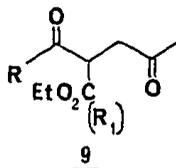


Esto le daría al procedimiento una mayor versatilidad ya que en principio se podría usar la monocetona intermediaria para hacer reacciones apropiadas a su naturaleza de β -ceto ester. Uno de los métodos más simples y ampliamente usados para lograr la conversión de alcohol secundario a cetona es la reacción de Jones. Por lo tanto, y dadas las características ácidas acuosas de este medio oxidante pareció apropiado intentar la obtención directa del sistema de 1,4-dicetona en estas condiciones.

La oxidación de Jones de los aductos 7 procedió rápidamente para dar un producto menos polar, identificado por cpf. Una vez terminada la oxidación, la adición de unas gotas de *i*PrOH (para destruir el exceso de oxidante) y calentamiento a reflujo de la mezcla resultante por tiempos de 10 min a 3 hs, produjo las dicetonas correspon-

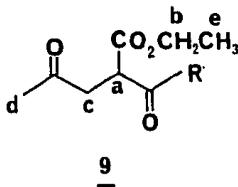
dientes 9 en buenos rendimientos (Tabla II). Cabe señalar que el calentamiento parece necesario para lograr una completa hidrólisis, pues en los experimentos preliminares que se hicieron sobre 7a a temperatura ambiente, quedaban siempre proporciones variables del monocetal 8 aún y después de largos períodos de tiempo. También es importante mencionar que si bien la etapa de oxidación es fácilmente controlable por cpf, la hidrólisis del cetal no lo es debido a la nula diferencia en polaridades entre la cetona cetal y el producto de hidrólisis. Por lo tanto, es prácticamente imposible saber cuándo se completó la hidrólisis del cetal y sólo nos guiamos por el tiempo encontrado como óptimo para 7a y que generalizamos para los otros casos.

TABLA II



1.	9a	R=C ₆ H ₅	79
2.	9b	R=m-OCH ₃ C ₆ H ₅	70
3.	9c	R=p-OCH ₃ C ₆ H ₄ , y/o R ₁ = CN	82 (77)
4.	9d	R=p-NO ₂ C ₆ H ₄	80
5.	9e	R=2-Furilo	65
6.	9f	R=n-C ₆ H ₁₃	100

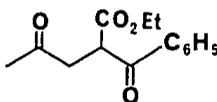
Todas estas dicetonas muestran en ir los carbonilos de metil-cetona y de éster entre 1710-1740 (en algunos casos se nota una sólo señal ancha de C=O). El tercer C=O de la molécula varía más su posición dependiendo de lo que sea el grupo R. Así en los casos en que el grupo R es aromático (casos 1-5) ese carbonilo se encuentra entre 1670-1690. En el caso de que R sea alifático saturado la posición del carbonilo coincide con las del carbonilo de la metil cetona en 1720. Como en el caso de los aductos 7, los espectros de rmp de estas dicetonas se pueden presentar en función de la estructura general 9 y después podemos particularizar para la R de que se trate:



El protón base del éster a aparece entre 4.0-4.8 siendo característica su forma de señal triple con $J=7$ Hz. Dependiendo de la naturaleza de R, el desplazamiento químico de ese CH aparecerá en la región cercana a 5 para los casos en que R sea un grupo aromático (9a-9d), mientras que cuando R es saturado (9f) o un grupo 2-furilo (9e), la misma señal se encuentra cercana a 4. De hecho en estos dos últimos compuestos la señal del CH se sobrepone a la del CH₂ del éster

etflico b el cual aparece siempre como una señal cuádruple ($J=7$ Hz) en 4.0-4.25. El CH_2 c se encuentra como una señal doble ($J=6-7$ Hz) entre 2.60-3.10, excepto en el compuesto 9f en que esa señal aparece como dos señales dobles ($J_1=4$, $J_2=3$). Aparentemente en este compuesto esos 2 protones no son equivalentes dando un sistema ABX con el CH vecinal. Desafortunadamente esta última señal coincide con la del CH_2 b del éster y no es posible determinar su multiplicidad. Sin embargo, se debe hacer notar que una situación similar se presentó en el compuesto 10 (pag. 51) para el cual el CH está libre de interferencias, notándose las dos señales dobles esperadas. Es de suponer que también para 9f la forma de la señal del CH sea del mismo tipo, aunque no se pueda determinar directamente debido a su desafortunada coincidencia con otra señal de la molécula.

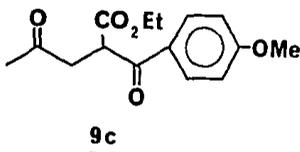
Finalmente los CH_3 de la metilcetona d y del grupo etilo e dan una señal sencilla en 2.15 y una señal triple ($J=6$ Hz) en 1.20-1.30, respectivamente.



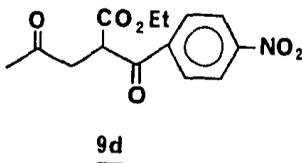
9a

Por lo que respecta al compuesto 9a los protones orto aparecen como una señal doble de doble en ≈ 7.90 con $J_o=8$ Hz y $J_m=2$ Hz, mientras que los otros tres protones aparecen como un grupo de señales

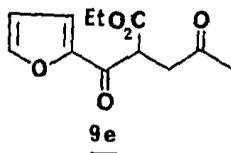
en 7.20-7.55.



En el caso de los compuestos 9c y 9d, los cuatro protones aromáticos presentan el esperado sistema A_2B_2 con las dos señales dobles perfectamente definidas y con una constante de acoplamiento de 8 Hz que corresponde a las interacciones orto. Para el caso de 9c, los desplazamientos químicos son de 7.90 ppm para los protones b y de 6.85 ppm para los protones a, mientras que para 9d son 7.80 y 8.00, respectivamente.



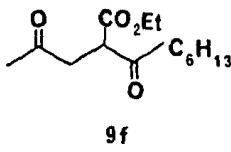
Los tres protones aromáticos del furano en 9e forman un sistema AB_2 , los dos tipos de protones presentan señal múltiple.



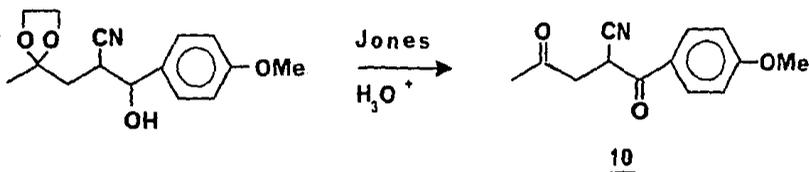
$$\delta_a = 7.45 \text{ ppm m(1H)}$$

$$\delta_b = 6.4 \text{ ppm m(2H)}$$

En la dicetona 9f, los 4 CH₂ internos de la cadena, el CH₃ del extremo de la cadena y el CH₃ del grupo etilo, se encuentran juntos, apareciendo un grupo de señales en la región de 0.80-1.60.



Siguiendo el procedimiento ya señalado de oxidación de Jones e hidrólisis ácida consecutiva "in situ", el aducto 5b proveniente del cetal del levulinonitrilo y el *p*-anisaldehído (pag. 36) se convirtió a la dicetona 10 en 60% de rendimiento:



Es importante mencionar que a pesar del tiempo relativamente

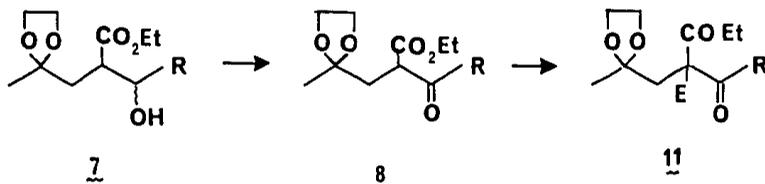
largo empleado para la hidrólisis del cetal, el grupo CN no es afectado en este tratamiento, lo que confirmó nuestra sospecha (pag. 29) de que la remoción de este grupo necesitaría condiciones de reacción vigorosas.

La ciano dicetona 10 presenta en ir la banda de CN en 2250 y las de carbonilo en 1720 y 1680. Su espectro de rmp presenta las dos señales dobles del sistema A₂B₂ de los protones aromáticos en 7.90 y 6.85 (J=9 Hz) (protones a y b respectivamente); el CH a se presenta ahora como una señal doble de dobles (J₁=4 Hz, J₂=8 Hz) en 4.65, lo que contrasta con los otros ejemplos antes mencionados en que ese mismo CH se veía como una señal triple. Como ya se mencionó para 9f, ese cambio se debe a que los protones del CH₂ vecino c ya no son equivalentes. A su vez, el CH₂ c muestra una señal doble para cada protón en 3.15 y 2.90 (J=8 Hz y J=4 Hz, respectivamente). Finalmente, el OCH₃ y el CH₃ de la metilcetona muestran dos señales simples en 3.80 y 2.15, respectivamente.

Resulta curiosa la similitud de rmp para el tipo de señales presentados por el sistema CH₂-CH en los compuestos 9f y 10, dada su poca relación estructural.

Una vez conseguido nuestro objetivo primordial de terminar de construir el sistema de 1,4-dicetona de una forma breve y eficiente, pasamos a explorar la posibilidad de aislar las monocetonas cetal intermeditarias 8. La importancia de poder aislar este intermediario residía en que se podría aprovechar su naturaleza de β-ceto éster para poder introducir substituyentes apropiados en C-3, sin la participación

competitiva de otros centros por estar protegido el C=O C-1:

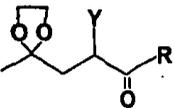


La posibilidad de hacer más útil y versátil el método que estamos proponiendo hacía que valiera la pena investigar esta secuencia lateral.

Aunque en un principio pensamos que el método de oxidación de Jones que había sido efectivo para preparar las 1,4-dicetonas no iba a ser de utilidad para preparar las monocetonas cetal, debido al pH ácido acuoso en que se realiza la oxidación, el que la etapa posterior de hidrólisis necesitara tiempos de reacción prolongados con calentamiento, nos hizo pensar que dado que la hidrólisis del cetal era muy lenta, quizá éste podría permanecer sin reaccionar en las condiciones de oxidación de Jones. Por lo tanto, si se efectúa la oxidación de Jones de los aductos 7 en condiciones normales hasta desaparición de materia prima, y se neutraliza inmediatamente el medio de reacción con solución saturada de NaHCO_3 , se puede confiar en que el cetal haya resistido el medio de reacción. Hecho de esta manera, se pudieron obtener las monocetonas cetal que se indican en la Tabla III

en los rendimientos indicados (método 1):

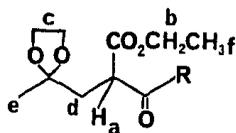
Tabla III

Producto	Rendimiento	
	Método 1	Método 2
		
1. 8a R=C ₆ H ₅ , Y=CO ₂ Et	85	63
2. 8b R=p-OMeC ₆ H ₄ , Y=CN	79	61
3. 8c R=p-NO ₂ C ₆ H ₄ , Y=CO ₂ Et	90 crudo 80 puro	58
4. 8d R=2-Furilo, Y=CO ₂ Et	66	66
5. 8e R=n-C ₆ H ₁₃ , Y=CO ₂ Et	98	69
6. 8f R=  , Y=CO ₂ Et	70	52

Dada la naturaleza benzílica o alílica de la mayoría de los alcoholes empleados (la única excepción sería el aducto [f]), alternativamente los mismos productos g se podrían obtener usando oxidantes más selectivos como lo es el MnO₂ activo. Sin embargo, aunque esta posibilidad no se exploró con todos los aductos, los pocos resultados que se tienen hacen pensar que la oxidación de Jones sigue siendo la mejor opción entre los 2 métodos. Los rendimientos obtenidos por el método de oxidación con MnO₂ para los casos estudiados se presentan también en la Tabla III bajo la columna del método 2.

Siguiendo con nuestro procedimiento de presentar los datos espectroscópicos de una forma generalizada para los compuestos bajo consideración, los compuestos 8 mostraron todos ellos, en el ir, la banda de C=O en 1680-1720 y la de C-O en 1000-1050. Dependiendo de la naturaleza del grupo Y (CO₂Et ó CN) se notó otra banda de C=O en 1730-1740 o bien la banda de CN en 2250.

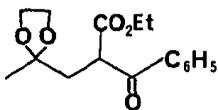
Los espectros de rmp muestran en base a la estructura general:



8

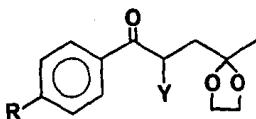
Las siguientes señales: Señales sencillas en 3.75-4.00 para los CH₂ c del dioxolano y en 1.30-1.40 para el CH₃ e. Las señales debidas al grupo etilo del éster se presentan en forma del sistema clásico A₃B₂, con la señal cuádruple en 4.0-4.25 y en triple en 1.15-1.20 (J=6 Hz). El sistema AB₂ que forman el CH a y el CH₂ d dan lugar a una señal triple entre 3.65-4.50 y a una doble entre 2.00-2.50 (J=6 Hz).

En el caso del compuesto 8a los 2 protones orto se ven como una señal doble de dobles en 8.00 (J_o=6 Hz, J_m=2 Hz), mientras que los 3 protones restantes dan un grupo de señales entre 7.30-7.55.



8a

Los protones aromáticos de los compuestos 8b y 8c forman sistemas A_2B_2 con 2 señales dobles en la región de campo bajo. En la ciano cetona 8b, los protones a aparecen a 7.32 ppm y los b a 6.85, mientras que el grupo OCH_3 , da la señal simple en 3.80. Por su parte en el compuesto 8c las dos señales dobles de los protones aromáticos aparecen en 8.25 y 8.05, debiendo corresponder ahora la señal a campo más bajo a los protones vecinos al grupo NO_2 . En ambos casos la constante de acoplamiento es 8 Hz.

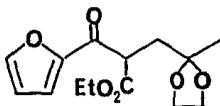


8b, R = OMe, Y = CN

8c, R = NO_2 , Y = CO_2Et

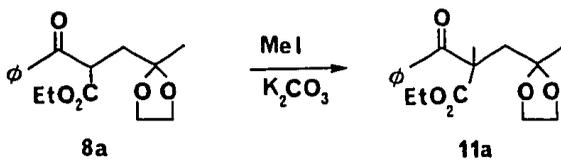
Para la furil cetona 8d, los 3 protones del anillo de furano ya no son equivalentes, observándose 3 grupos de señales en 7.55, 7.2 y 6.45, asignables a los protones a, b y c respectivamente.

El compuesto 8e muestra el CH_2 como una señal triple ($J=6$ Hz) en la región de δ 2.50, mientras que el resto de la cadena da las señales entre 0.9 ppm y 1.4 ppm.



8d

facilidad su identificación espectroscópica. La reacción se efectuó con exceso de MeI en acetona seca a reflujo por 48 horas y después del trabajo de la mezcla de reacción y purificación cromatográfica se obtuvo en 70% de rendimiento un nuevo producto identificado como el compuesto C-metilado 11a de acuerdo a sus datos espectroscópicos.

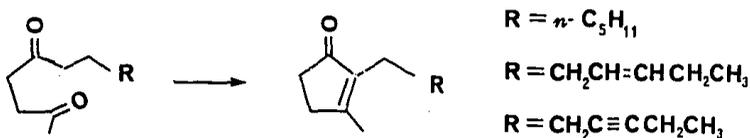


Su espectro de ir presenta los carbonilos de éster y cetona en 1740 y 1690 y se siguen manteniendo las bandas debidas a la unión C-O entre 1100-1200. El espectro de rmp muestra el sistema típico de los protones aromáticos de una fenil cetona con los 2 protones orto en 7.80 y los otros 3 protones en 7.30-7.60; el éster etílico también presenta su sistema típico con la señal cuádruple en 4.10 y triple en 1.10, mientras que el grupo dioxolano, el CH₂ y los 2 grupos CH₃ dan señales simples en 3.85, 2.65, 1.65 y 1.30, respectivamente. Dado el resultado anterior, no dudamos que las monocetonas 8 puedan ser utilizadas ventajosamente para introducir una gran variedad de sustituyentes en el C-3 del sistema de 1,4-dicetonas.

b) Síntesis de pirroles y furanos sustituidos.

La práctica más común que se sigue para destacar la impor-

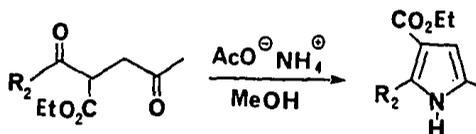
tancia de alguna nueva síntesis de 1,4-dicetonas consiste en ciclizarlas bajo condiciones básicas para dar ciclopentenonas. De hecho es usual el probar la eficiencia del método ciclizando la 1,4-dicetona apropiada a la cis jasmona, a la dihidro-jasmona o la dehidrojasmona:



En nuestro caso, originalmente pensamos en efectuar una ciclización similar pero aplicada al caso de la 2,3-dimetilciclopentenona que era la sustancia a partir de la cual habíamos iniciado esta investigación. Sin embargo, como desde los inicios de ella conocimos el excelente método descrito por McMurry para preparar esta sustancia, la preparación de ella, utilizando nuestro método pasó a ser secundario. De hecho esa fue la razón por la cual en los diferentes ejemplos que utilizamos no se incluyó el caso que serviría para preparar la 2,5 heptanodiona, precursora de la 2,3-dimetilciclopentenona.

En búsqueda de aplicaciones para nuestro método pasamos entonces a considerar la posibilidad de preparar anillos heterocíclicos. Particularmente interesante nos parecía la preparación de pirroles, ya que como se mencionó con algunos ejemplos en la introducción (y se podría extender a muchos otros casos) existen muchos pirroles con propiedades farmacológicas variadas que guardan cierta relación estruc-

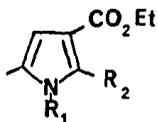
tural con los pirroles que en principio resultarían de usar las 1,4-dicetonas preparadas en esta tesis:



Con este fin el tratamiento de algunas de las 1,4-dicetonas antes preparadas con acetato de amonio en metanol a reflujo, produjo en excelentes rendimientos (70-100%) los pirroles indicados 12 en la Tabla IV.

TABLA IV

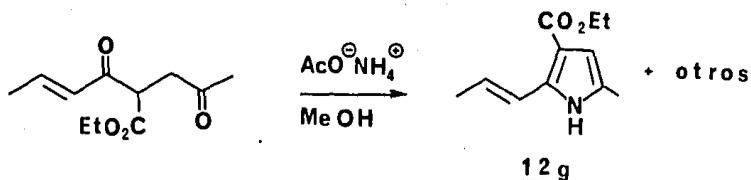
Pirrol Obtenido Rendimientos



1. 12a	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	90
2. 12b	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{p-OMeC}_6\text{H}_4$	100
3. 12c	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	70
4. 12d	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{2-Furilo}$	88
5. 12e	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{n-C}_6\text{H}_{13}$	94
6. 12f	$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	80

Por el último ejemplo de la Tabla IV en la que se preparó un pirrol N-substituido, la reacción se hizo con anilina y ácido acético en C_6H_6 como disolvente.

Aunque los rendimientos varían de buenos a excelentes, el método no parece ser general pues bajo las condiciones de acetato de amonio en MeOH, la dicetona proveniente del crotonaldehído 7g dió mezclas complejas de productos entre los que parece encontrarse el pirrol deseado 12g aunque este punto deberá demostrarse rigurosamente todavía:



Evidentemente en las condiciones antes mencionadas la cetona α, β no saturada sufre reacciones en competencia como adiciones de Michael y polimerizaciones, por ejemplo, lo que hace ineficiente el método para este caso.

Los pirroles en la Tabla IV muestran todos en ir la banda de $C=O$ de éster en 1700 y para los 5 primeros en que el nitrógeno no está substituido, la banda de NH en 3300-3450. Además se pueden notar las bandas correspondientes al grupo R_2 según el caso particular de que se

trate.

En rmp el CH_3 sobre el anillo de pirrol da en todos ellos una señal simple en 2.10-2.30; las señales del éster etílico aparecen como una señal cuádruple y una triple en 4.10-4.20 y 1.15, respectivamente, y el protón aromático del pirrol da una señal simple dividida (debido al acoplamiento con el CH_3) en 6.10-6.50. Para los casos de pirroles con grupo NH, éste aparece como una señal ancha en 8.40-8.80, aunque en el caso particular del compuesto 12c, esta señal apareció en 10.4. Esta señal debida al NH desaparece por intercambio con D_2O aunque el proceso de intercambio es relativamente lento.

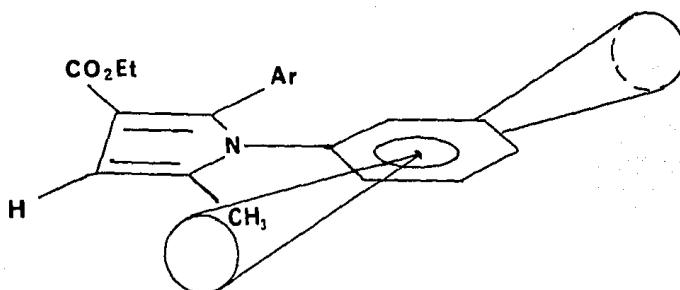
Por lo que se refiere a las características particulares de los sustituyentes R_2 , el compuesto 12a muestra los 5 protones aromáticos como un grupo de señales complejas entre 7.20-7.60.

Los compuestos 12b y 12c dan, para los protones aromáticos, el sistema esperado A_2B_2 con señales dobles en 7.50 y 6.85 para 12b y en 8.15 y 7.80 para 12c. Adicionalmente el compuesto 12b presenta la señal simple del OCH_3 en 3.80.

El compuesto 12d que representa un caso interesante de 2 anillos heterocíclicos diferentes unidos por una ligadura sencilla 2-2', los protones del furano se ven como señales en 6.30, 7.30 y 7.60.

El 2-n-hexil pirrol 12e da la señal del CH_2 unido al anillo de pirrol como una señal triple ($J=7$ Hz) en 2.90 y los demás CH_2 como un grupo de señales centradas en 1.30. El CH_3 terminal de la cadena se ve como un triplete ($J=5-6$ Hz) en 0.90.

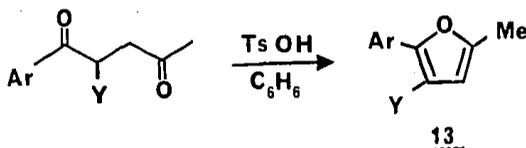
El N-fenil pirrol 12f muestra los protones aromáticos del grupo p-NO₂ fenilo como señales dobles (J=9 Hz) en 8.00 y 7.30 y los del grupo N-fenilo entre 6.90-7.30. Es interesante mencionar que en esta substancia el CH₃ del anillo de pirrol se encuentra en la región de campo más alto, mientras que el protón del anillo de pirrol se encuentra ahora a más bajo campo (6.55) entre los pirroles aquí estudiados. Probablemente el grupo N-fenilo posea una conformación perpendicular al anillo de pirrol, lo que haría caer al grupo CH₃ en la zona de protección del fenilo:



Sin embargo, el efecto de este grupo fenilo sobre el protón del pirrol que se encuentra más alejado, es menos clara.

Siguiendo con la exploración de aplicaciones de las 1,4-dicetonas obtenidas en este trabajo, a continuación pasamos a preparar algunos furanos sustituidos. Puesto que formalmente la conversión de una 1,4-dicetona a un furano implica una deshidratación, se hicieron inicialmente algunas pruebas preliminares para encontrar las condiciones que mejor permitieran esta eliminación de agua. El método que se encontró efectivo consistió en calentar la 1,4-dicetona con ácido p-toluensulfónico en C₆H₆ utilizando una trampa de Dean-Stark

para eliminar el agua que se forma como subproducto.



Aunque el método se probó solo para 2 casos, las condiciones de reacción nos parecen muy vigorosas por lo que no creemos que se pueda generalizar a casos de moléculas sensibles a medio ácido. Por otro lado, los rendimientos fueron aceptables (50-60%) de manera que dada la simplicidad experimental, el método puede ser de utilidad para casos de moléculas estables.

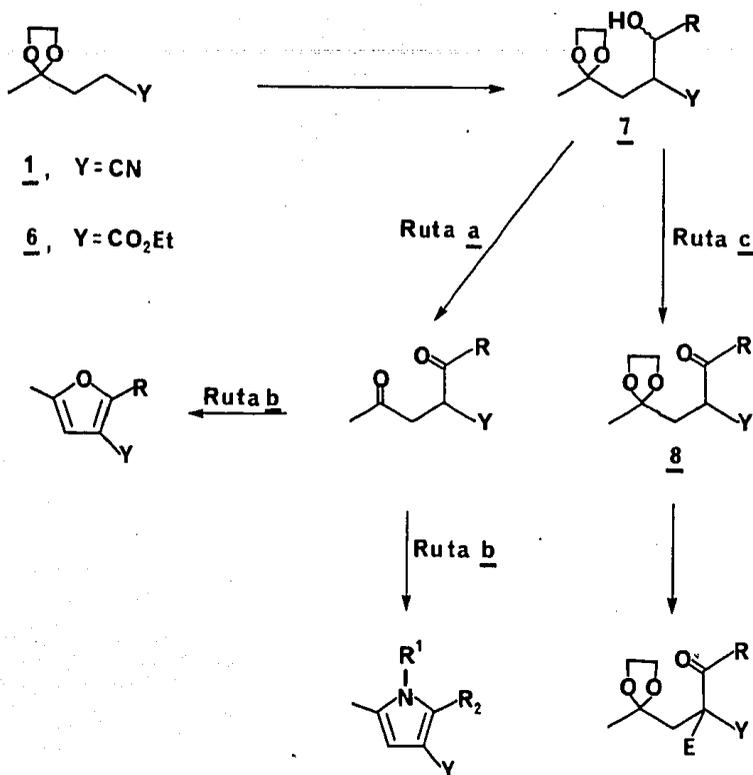
El furano 13a (Ar=p-OMeC₆H₄, Y=CN) presenta en ir la banda de CN en 2225. Su espectro de rmp muestra señales simples en 6.20, 3.85 y 2.30 para el protón del furano, el OCH₃ y el CH₃ del furano, respectivamente. Como en el caso de los pirroles el protón furánico en 6.20 aparece ligeramente dividido por acoplamiento con el CH₃ del furano, esta situación se presenta también en el otro furano que se preparó. Finalmente los protones aromáticos dan las dos señales dobles (J=8 Hz) en 7.85 y 6.90.

Por su parte el furano 13b (Ar=C₆H₅, Y=CO₂Et) da en ir la

banda de C=O en 1710. Su espectro de rmp da señales simples en 6.45 y 2.35 para el protón y el CH₃ del furano respectivamente; el éster etílico muestra la señal cuádruple y la triple (J=7 Hz) en 4.25 y 1.30 respectivamente, y los protones aromáticos dan una señal doble de dobles (J=3 Hz, J =6 Hz) en 8.00 para los 2 protones orto y un grupo complejo de señales en 7.45 para los otros 3 protones aromáticos. Es interesante hacer notar la forma de las señales de los protones del fenilo que recuerda a cómo se ven cuando ese grupo está unido a un grupo C=O. Aparentemente el anillo de furano se comporta como si fuera un grupo C=O aunque no se puede dejar de notar la influencia que puede estar ejerciendo el grupo éster vecino.

6.- Resumen y Conclusiones

El método de síntesis de 1,4-dicetonas que aquí se describe, parte de 2 materias primas fácilmente disponibles como son el cetal de un éster levulínico (6) o el cetal del levulinonitrilo (1). La condensación aldólica cruzada entre los carbaniones formados de estas materias primas y aldehidos apropiados, construye el sistema carbonado de 1,4-dicetona por una reacción de tipo $C_3^- \cdots C_4^+$. La obtención de la 1,4-dicetona ocurre entonces por 2 reacciones consecutivas (oxidación e hidrólisis) que se efectúan en el mismo matraz, de manera que la secuencia completa consta de 2 operaciones a partir de las materias primas indicadas (ruta a del esquema):



Como una confirmación de su utilidad, el método se ha probado en la preparación de los sistemas heterocíclicos de pirroles y furanos (ruta b). Alternativamente se puede aislar la monocetona, cetala 8 y aprovechar en ésta el CH doblemente activado para introducir algún electrófilo en el C-3 (ruta c).

No se puede decir que en el punto en que se encuentra la investigación presente, ésta ya sea completa. En realidad nuestros propósitos inmediatos son los de preparar alguna ciclopentenona de interés particular para así probar también nuestro método en este tipo de substancias. Adicionalmente pensamos utilizar esta secuencia en la

síntesis de algún o algunos productos naturales, pues creemos que sólo hasta conseguir una aplicación de este tipo, se logrará demostrar su verdadera utilidad en síntesis.

Por otro lado, se puede especular sobre la posibilidad de hacer algunos ajustes y/o modificaciones a nuestro esquema general, con el propósito de mejorarlo. El uso de agentes acilantes electrófilos para llegar directamente a la monocetona cetal 8; el cambio del grupo y/o la modificación de condiciones de reacción en algún paso para permitir al máximo su generalidad, son algunos intentos que se podrían sugerir. A pesar de estas y otras posibilidades que se podrían ocurrir, creemos que los resultados obtenidos ya nos permiten visualizar un futuro promisorio para este nuevo método.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (ir) se obtuvieron en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 337 y 559 B. Las frecuencias se dan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética protónica (rmp) se determinaron en espectrómetros Varian modelos EM 360 y EM 390, usando como referencia interna tetrametil silano. Las unidades para los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm), usando el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Las multiplicidades de las señales se abrevian con las letras: s = señal sencilla, d = señal doble, t = señal triple, c = señal cuádruple, m = señal múltiple.*

El término "se trabajó de la forma usual" se refiere a la extracción del producto orgánico con el disolvente indicado, lavar con solución saturada de NaCl, secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio.

Para las cromatografías en placa fina (cpf) cualitativas o preparativas, se usó gel de SiO_2 Merck GF₂₅₄ y para las cromatografías en columna gel de SiO_2 Merck 60 de 70-230 mallas. Para la localización

* Se agradece a las Q. Alejandrina Acosta y Ernestina Cervera las determinaciones de los espectros de rmp y a las Q. Graciela Chávez B., Silvia Mendoza A., los de ir.

de las sustancias en las placas de SiO₂ se usó una lámpara de luz ultravioleta Mineral Light UVSL-25 y/o vapores de I₂ ó revelador de vainillina al 2% en EtOH-H₂SO₄ 10:1, seguido de calentamiento.

ETILEN CETAL DEL LEVULINONITRILLO

1.- A PARTIR DEL ACETOACETATO DE ETILO

a) ETILEN CETAL DEL ACETOACETATO DE ETILO

26 g (0.20 moles) de acetoacetato de etilo, 20 g (0.32 moles) de etilenglicol y una cantidad catalítica de TosOH, en 300 ml de C₆H₆, se calentaron a reflujo por 15 h usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua que se fue formando como subproducto de la reacción. Se dejó enfriar y se agregó solución saturada de NaHCO₃, aproximadamente 100 ml. Se trabajó de la forma usual para dar 32.1 g (92% de rendimiento) de producto crudo. La purificación se puede hacer por destilación a presión reducida p.eb. 99-101°C a 17 mm Hg.

ir (película) 1740, 1180-1250, 1100, 1120, 1050.

rmp (CDCl₃, 60 MHz): 1.15 (t, J=7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.40 (s, CH₃-C¹)
 2.55 (s, CH₂-CO₂CH₂CH₃), 3.90 (s, OCH₂CH₂O), 4.10
 (c, J=7 Hz CO₂CH₂CH₃).

b) ETILEN CETAL DE LA 4-HIDROXI-2-BUTANONA

A una suspensión de 6 g (0.158 mol) de LiAlH₄ en 200 ml de THF seco, se le agregó gota a gota, con agitación magnética y a temperatura ambiente, 31 g (0.178 mol) del éster cetal neto (PRECAUCION:

reacción exotérmica) y se dejó agitando a temperatura ambiente por 15 h. Se agregó cuidadosamente en el orden indicado 6 ml de agua, 6 ml de solución al 15% de NaOH y 18 ml de agua. La pasta blanca resultante se filtró y se lavó repetidas veces con más THF. El filtrado y los lavados se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró por destilación ordinaria para recuperar el THF. La última parte del THF se eliminó por destilación en un evaporador rotatorio y en la bomba de vacío. Se obtuvieron 22.3 g (95% de rendimiento) de producto crudo. Ir (película): 3400, 1210, 1150, 1110, 1050.

c) ETILEN CETAL DEL LEVULINONITRILO

5 g (0.0378 moles) del alcohol crudo se disolvieron en 50 ml de Et_3N . Se enfrió en hielo y con agitación se le fue agregando en pequeñas porciones 8 g (0.042 moles) de ToSCl . La mezcla se dejó por 15 h en el refrigerador, tiempo durante el cual la masa cristalina que se había formado durante la adición del ToSCl , cambió a rojiza oscura. Se evaporó la Et_3N en el evaporador rotatorio, teniendo la precaución de usar un calor muy ligero, se agregó agua al residuo y se trabajó de la forma usual (Et_2O). Se obtuvieron 11 g del tosilato crudo como un aceite espeso, café rojizo, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

El tosilato crudo anterior (11 g, 0.038 moles) se disolvió en 40 ml de EtOH , se le agregó una solución de 2.2 g (0.045 moles) de NaCN en 6 ml de agua y una pequeña cantidad de cloruro de trietilben-

cilamónio y se calentó a reflujo por 16 h. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio, se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se trabajó de la forma usual (Et_2O). El producto crudo, 5.3 g de un aceite obscuro (100% de rendimiento) se purificó por destilación a presión reducida para dar 4 g de un aceite incoloro, p.eb. $70^\circ/2$ mm Hg (75% de rendimiento total a partir del alcohol).

2.- A PARTIR DE LA METIL VINIL CETONA

a) CIANHIDRINA DE LA METIL VINIL CETONA

Se disolvieron 10.5 g (0.214 mol) de NaCN en aproximadamente 25 ml de agua, se diluyó con un volumen aproximadamente igual de THF y se agitó vigorosamente (agitador magnético), mientras se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota, en aproximadamente 45 min, una solución fría (hielo) de 10 g (0.143 mol) de metil vinil cetona en 13 g (0.216 mol) de AcOH. Durante la adición se separó periódicamente un sólido (AcONa) el cual se redisolvió por la adición de cantidades apropiadas de agua. Una vez terminada la adición, se dejó agitando a temperatura ambiente por espacio de 12 h, se evaporó el THF en el rotavapor y se extrajo con CH_2Cl_2 . Después del trabajo usual se obtuvieron 12.7 g de producto crudo como un aceite rojo cuyo I.R. está de acuerdo con la presencia de la cianhidrina.

b) LEVULINONITRILLO

El producto crudo anterior se disolvió con 30 ml de THF, se le agregaron 10 gotas de Et_3N y se calentó a reflujo durante aproximada-

mente 15 h. Se evaporó a sequedad en el rotavapor y el residuo se analizó por I.R. y R.M.N., encontrándose que es una mezcla de levulinonitrilo y su cianhidrina. Este último probablemente se formó desde el paso anterior. La mezcla de productos se disolvió en aproximadamente 50 ml de benceno y se calentó a reflujo por aproximadamente 3 días, usando un refrigerante de aire para permitir que se condensen los vapores de C_6H_6 y al mismo tiempo dejar escapar el HCN. Después de quitar el benceno en el rotavapor, el residuo se fraccionó a presión reducida obteniéndose 7.7 g (56% de rendimiento) de levulinonitrilo, p.eb. $93^\circ C/3.8$ mm Hg como un aceite incoloro. Se obtuvieron además 3 g de producto menos puro.

i.r. C=O 1720 CH 2240

r.m.n. $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C} \end{array}$ s 2.20; CH_2-CN señal compleja 2.45
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2-\text{C} \end{array}$ señal compleja 2.7

c) ETILEN CETAL DEL LEVULINONITRILO

Se cetalizó de la forma usual empleando 10.7 g (0.11 mol) de levulinonitrilo, 18.8 g (0.300 mol) de etilén glicol, aproximadamente 200 ml de C_6H_6 y ácido TosOH en cantidades catalíticas. Después de 15 h de reflujo se habían separado aproximadamente 3.0 ml de H_2O con la trampa de Dean-Stark. Se dejó enfriar, se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se trabajó de la forma usual (Et_2O), obteniéndose 16.70 g de producto crudo (aceite amarillo). La purificación se hizo por des-

tilación a presión reducida, obteniéndose 14.4 g (93% de rendimiento) del etilén cetal del levulinonitrilo como un aceite incoloro, p.eb. 70°/2 mm de Hg.

i.r. CN 2250  950
C-O 1050, 1100, 1150

r.m.n. CH₃-(s) 1.30; CH₂-C  1.85 señal compleja
CH₂-CN 2.40 " "  s 3.90

LEVULINATO DE ETILO

En un matraz redondo de 1 l. se colocan 300 ml de etanol absoluto, se enfría en un baño de hielo y con agitación magnética se agrega cuidadosamente gota a gota, 45 ml de cloruro de acetilo (PRECAUCION: Reacción exotérmica). Una vez terminada la adición, se agregan 30 g de ácido levulínico (se puede lavar con un poco de etanol) y se calienta a reflujo por 24 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se agregan 100 ml de solución saturada de NaHCO₃ y después se agrega en pequeñas porciones NaHCO₃ sólido para terminar de neutralizar el exceso de HCl (PRECAUCION: Espuma). Se evapora el material orgánico volátil (etanol y acetato de etilo) en el rotavapor y se trabaja de la manera usual. p.eb. 66-71°/2.8, 29 g (78%).

i.r. C=O 1720 MeCO, 1740 éster

r.m.n. CH₂-CH₂, t 1.20, J=7; Me-C=O, s 2.15; CH₂-C  -OEt
señal compleja 2.35; CH₂C=O, señal compleja 2.70; CH₃CH₂ (C) 4.10, J=7

ETILEN CETAL DEL LEVULINATO DE ETILO

Una mezcla de 1 g de levulinato de etilo, 0.65 g de etilenglicol (1.5 equivalentes) y una cantidad catalítica de ácido p-toluen-sulfónico, en 50 ml de C_6H_6 , se calentaron a reflujo por 5 h, usando una trampa de Dean-Stark para separar el agua que se formó como sub-producto. Se deja enfriar, se agrega solución saturada de $NaHCO_3$ y se trabaja de la forma usual (éter) para dar 0.83 g (64%) de producto como un aceite incoloro. p.eb. $79-82^\circ/3.6$ mm Hg.

i.r. $C=O$ 1740,  950, 1050-1200

r.m.p. 1.25 (t, CH_3-CH_2 , $J=7$), 1.34 (s, CH_3-), 1.9 ($-C-CH_2$ señal compleja), 2.49 (CH_2-CO_2Et señal compleja), 3.94 (s, , 4.2 (CH_2-CH_3 , c, $J=7$).

PREPARACION SIMPLIFICADA DEL ETILEN CETAL DEL LEVULINATO DE ETILO.

A fin de simplificar el proceso anterior y dado que la pureza del levulinato de etilo crudo permitía usarlo como tal en el siguiente paso de cetalización, en lotes subsecuentes se siguió el siguiente procedimiento:

En un matraz redondo de 250 ml de pusieron 10 g de ácido levulínico, 40 ml de EtOH seco, 100 ml de tolueno y unos cristales de $TosOH$. Se calentó a reflujo con trampa de Dean-Stark por aproximadamente 24 hs. Aunque no se observó la separación de la cantidad teó-

rica de agua, por c.p.f. (Hex 4.5-AcOEt 1.5, 3 eluciones) se vió que no había ácido levulínico sin reaccionar. Se evaporó el EtOH de exceso y la mayor parte del tolueno a presión ordinaria y el resto de disolvente con la trompa de agua. El residuo resultante que contiene el levulinato de etilo crudo y ácido TosOH se cetalizó como se indica a continuación:

Dos lotes de levulinato de etilo crudo se mezclaron con 13 g (0.21 mol) de $\overline{\text{OH}}\text{OH}$, se diluyó en aproximadamente 300 ml de C_6H_6 y se calentó a reflujo con separación de agua mediante una trampa de Dean-Stark. Después de 12 hs de calentamiento, tiempo durante el cual se habían separado 4.5 ml de agua, se dejó enfriar, se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 25.9 g de un aceite amarillo claro que se purificó por destilación a presión reducida. p.eb. = $79\text{-}82^\circ\text{C}/3\text{ mm Hg}$; 21.7 g (67% de rendimiento total a partir de ácido levulínico).

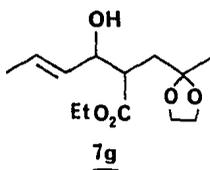
METODO GENERAL PARA LA OBTENCION DE LOS COMPUESTOS DE ADICION. 7

A un matraz de tres bocas que contenía 10 ml de THF anhidro, provisto con entrada para nitrógeno seco, trampa de CaCl_2 ó gel de SiO_2 y capucha de hule, enfriado a -78°C y bajo atm. inerte (N_2), se le adicionaron por medio de una jeringa 6 ml de una solución en hexano de $n\text{Bu}^-\text{Li}^+$ (115 mg/ml, 0.0107 mol.) Enseguida se agregan 1.09 g (0.0108 mol) de diisopropilamina en 1 ml de THF anhidro. Después de 5 min se

agregan 2.01 g (0.0107 mol) del éster en 3 ml de THF seco (5 min) y se deja reaccionar por 15 min. Se agregan entonces 0.0107 equivalentes del aldehído en 3 ml de THF y después de \approx 15 min a -78° , se eleva la temperatura a 0° , se adiciona 1 g de AcOH en 5 ml de H_2O y se evapora el THF. El residuo se trabaja de la forma usual (Et_2O) obteniéndose los rendimientos indicados. Aunque los productos crudos muestran una pureza aceptable, pudiéndose usar como tales en las reacciones siguientes, si se desea se pueden purificar por cromatografía en columna de SiO_2 , aunque se nota alguna pérdida de material en el proceso de purificación. Las reacciones con el ciano cetal fueron similares a la anterior usando la cantidad apropiada.

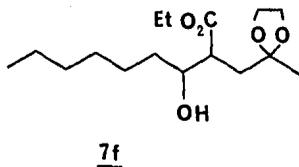
ADUCTOS

i.r. 3450 (OH), 1735 (CO₂Et), 1050-1250 (C-O)



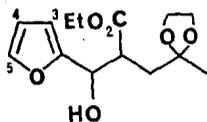
r.m.p. 1.25 (t, J=7, OCH₂-CH₃), 1.3 (s, CH₃-C(=O)), 1.70 (d, J=6, CH₃-CH=CH), 2.30-2.80 (señales complejas, CH₂-CH-CO₂Et), 3.90 (s, OCH₂-CH₂O), 4.10 (2 c, J=7, OCH₂CH₃), 3.90-4.30 (C=CH-CHOH desaparece parcialmente con D₂O), 5.10-5.80 (señales complejas CH=CH). 95% crudo.

i.r. 3455 (OH), 1730 (CO₂Et), 1040-1250 (C-O)

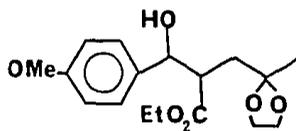


r.m.p. 0.90 (m, CH₃CH₂CH₂·), 1.25 (t, J=7, OCH₂CH₃), 1.35 (s, CH₃-C(=O)), 1.85-2.50 (señales complejas, CH₂-CH-CO₂Et), 2.55 (señal ancha, desaparece con D₂O, OH), 3.60 (señal ancha, CH-OH), 3.95 (s, OCH₂CH₂O), 4.15 (c, J=7, O-CH₂CH₃). 100% crudo.

i.r. 3450 (OH), 1730 (CO₂Et), 1015-1250 (C-O)

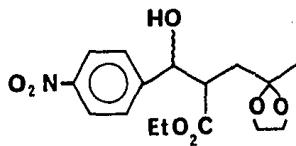


r.m.p. 1.15 (t, J=7, OCH₂CH₃), 1.30 (s, CH₃-C(=O)), 2.10-2.30 (señal compleja, CH₂-C(=O)), 2.85-3.30 (señal compleja, CH-CO₂Et, OH, desaparece la última con D₂O), 3.90 (s, OCH₂CH₂O), 4.15 (2 c, J=7, OCH₂CH₃), 4.80 (d, J=6, CH-CH-OH), 6.30 (s, protones 3 y 4 del anillo de furano), 7.35 (s, ligeramente dividido, protón 5 del furano). 60%

7c

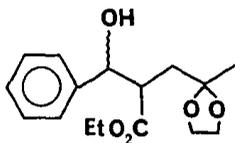
i.r. 3400 (OH), 1710 (CO₂Et), 1030-1230 (C-O)

r.m.p. 1.05 (t, J=7, OCH₂CH₃), 1.20 y 1.30 (s, CH₃-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 2.20-2.90 (señales complejas, CH-CH₂-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 3.10-3.30 (señal ancha, desaparece con D₂O, OH), 3.80 (s, OCH₃), 3.90 (s, OCH₂CH₂O), 4.10 (2 c, J=7, OCH₂CH₃), 4.70 (d, J=6, ArCH-O), 6.85 y 7.25 (sistema A₂B₂, J=8). 77%.

7d

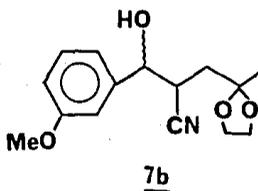
i.r. 3400 (OH), 1730 (CO₂Et), 1530 y 1350 (NO₂), 1040-1250 (C-O).

r.m.p. 1.15 (2t, J=7, OCH₂CH₃), 1.30 (s, CH₃-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 1.90-2.15 (señal compleja, CH-CH₂-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 2.50-2.95 (señal ancha, CH-CO₂Et), 3.85 (s, OCH₂CH₂O), 4.10 (c, J=7, OCH₂CH₃), 4.85 (d, J=6, Ar-CH-OH), 7.50 y 8.15 (sistema A₂B₂, J=8). 85%.

7a

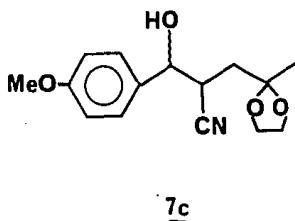
i.r. 3450 (OH), 1730 (CO₂Et), 1040-1255 (C-O)

r.m.p. 1.00 y 1.10 (t, J=7, OCH₂CH₃), 1.20 y 1.30 (2s, CH₃-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 1.90-2.30 (señal compleja, CH₂-C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), 2.60-3.30 (señal compleja, CH-CO₂Et y OH, desaparece parcialmente en D₂O), 3.85 (s, OCH₂-CH₂O), 3.90 y 4.00 (2 c, J=7, OCH₂CH₃), 4.70 (d, J=6, Ar-CH-OH), 7.24 (s, protones aromáticos). 80%



i.r. 3400 (OH), 2240 (CN), 1040-1250 (C-O)

r.m.p. 1.25 (s, CH_3 -C) , 1.75-2.00 (señal compleja, CH_2 -C) , 2.80-3.10 (señal compleja, CH -CN), 3.50-3.70 (señal ancha, desaparece con D_2O , OH), 3.80 (s, OCH_3), 3.85 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.65-4.80 (señal compleja, Ar-CH-OH), 6.90-7.12 (Ar). 70%.



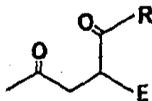
i.r. 3400 (OH), 2250 (CN), 1030-1250 (C-O).

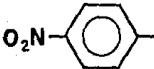
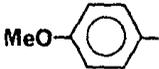
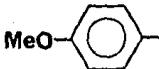
r.m.p. 1.20 (s, CH_3 -C) , 1.60-2.00 (señal compleja, CH_2 -C) , 2.70-3.10 (CH -CN), 3.70 (s, OCH_3), 3.85 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.15-4.30 (señal ancha desaparece con D_2O , OH), 4.65 (d, $J=6$, Ar- CH -OH), 6.80 y 7.20 (sistema A_2B_2 , $J=8$). 98%.

METODO GENERAL PARA OBTENER LAS 1,4-DICETONAS

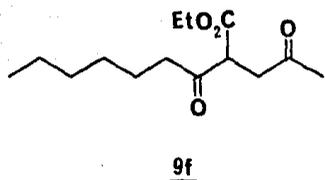
En un matraz redondo se disuelve el alcohol secundario en acetona, se enfría a 0°C y se agrega un exceso de reactivo de Jones, manteniendo la agitación de 10 min a 3 hs, según el alcohol, hasta desaparición de la materia prima. Se adiciona isopropanol hasta completa decoloración del reactivo de Jones, la mezcla de reacción se deja a reflujo por 24 hs y se trabaja de la siguiente manera:

La suspensión obtenida de haber agregado solución saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción de Jones, se filtró, lavando abundantemente con acetona caliente. En el filtrado precipitan parcialmente unas sales (posiblemente debido al enfriamiento de kitazato). La suspensión se trató con unos 30-50 ml de H_2O (no se observó total disolución de las sales) y se evaporó la Me_2CO en el rotavapor. Los restos finales de Me_2CO se quitaron en la trompa de agua y el residuo se trabajó de la forma usual (Et_2O) obteniéndose la 1,4-dicetona en los rendimientos indicados.



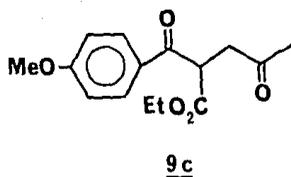
R	E	% REND
$C_6H_{13}^-$	$-CO_2Et$	100
		79
		80
		82
		65
	$-CN$	77

ADUCTOS



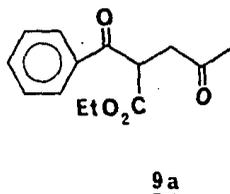
i.r. 1740 (CO₂Et), 1720 (C=O cetónicos)

r.m.p. 0.85 (t, J=6, CH₃CH₂CH₂...), 1.20 (t, J=7, OCH₂CH₃), 0.80-1.60 (señal ancha, CH₂ internos de la cadena), 2.15 (s, CH₃-C=O), 2.65 (t, J=6, CH₂CH₂C=O), 3.05 (2d, J=4, J=3, CH-CH₂-C=O), 4.10 (c, J=7, OCH₂CH₃). Por integración de las señales correspondientes al CH-CO₂Et debe encontrarse sobrepuesta a la señal del OCH₂CH₃ aunque su forma no se distingue.



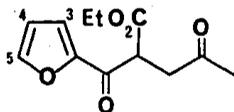
i.r. 1740 (CO₂Et), 1720 (CH₃-C=O), 1680 (ArCO).

r.m.p. 1.15 (t, J=7, OCH₂CH₃), 2.20 (CH₃-C=O), 3.15 (d, J=7, CH-CH₂CO), 3.85 (s, OCH₃), 4.10 (c, J=7, OCH₂CH₃), 4.80 (t, J=7, CH₂CH-CO₂Et), 6.85 y 7.85 (sistema A₂B₂, J=8).



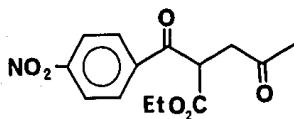
i.r. 1735 (CO₂Et), 1710 (CH₃-C=O), 1680 (ArCO)

r.m.p. 1.15 (t, J=7, OCH₂CH₃), 2.20 (s, CH₃-C=O), 3.15 (d, J=7, CH-CH₂-C=O), 4.05 (c, J=7, OCH₂CH₃), 4.80 (t, J=7, CH₂-CH-CO₂Et), 7.20-7.55 (señales complejas, protones aromáticos meta y para), 7.85 (dd, J_o=8, J_m=2, protones orto).

9e

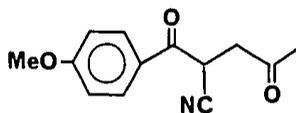
i.r. 1730 (CO_2Et y $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1680 (furan- C=O).

r.m.p. 1.30 (t, $J=7$, OCH_2CH_3), 2.10 (s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.20 (señal compleja, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 4.10 (señal compleja $\text{CH}_2\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 4.15 (c, $J=7$, OCH_2CH_3), 6.35 y 6.50 (señales complejas, protones 3 y 4 del furano), 7.45 (señal sencilla ligeramente dividida, protón 5 del furano).

9d

i.r. 1735 (CO_2Et), 1710 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1690 (ArC=O), 1520 y 1350 (NO_2).

r.m.p. 1.10 (t, $J=7$, OCH_2CH_3), 2.15 (s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.10 (d, $J=7$, $\text{CH-CH}_2\text{C=O}$), 4.10 (c, $J=7$, OCH_2CH_3), 4.90 (t, $J=7$, $\text{CH}_2\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 7.85 y 8.20 (sistema A_2B_2 , $J=8$ protones aromáticos).

9c

i.r. 2250 (CN), 1720 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), y 1680 (ArC=O).

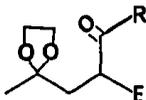
r.m.p. 2.15 (s, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.90 y 3.20 (2d, $J=4$ y 8, respectivamente, $\text{CH-CH}_2\text{-C=O}$), 3.80 (s, OCH_3), 4.65 (d,d, $J=4$ y 8, $\text{CH}_2\text{-CH-CN}$), 6.85 y 7.90 (sistema A_2B_2 , $J=8$).

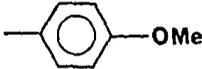
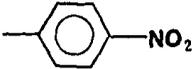
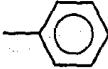
PREPARACION DE LOS CETO ESTERES CETAL

Aunque para los propósitos de la síntesis de 1,4-dicetonas se siguió el procedimiento antes descrito de oxidación-hidrólisis "simultáneas", si se desea se pueden aislar los monocetales correspondientes suprimiendo el calentamiento. Esto se ilustra para el caso de los compuestos (8).

300 mg (102 mmol) del aducto, se disolvieron en 20 ml de acetona, se enfrió en hielo y se le agregó gota a gota el reactivo de Jones hasta persistencia del color del reactivo por 10 min cuando menos (17 gotas). El exceso de reactivo se destruyó con unas gotas de *i*PrOH, se evaporó la acetona en el rotavapor (sin calentar) y se trabajó de la forma usual (Et_2O) para dar 297 mg de producto crudo como un aceite amarillento. Los datos espectroscópicos de esta sustancia se obtuvieron sobre el producto crudo.

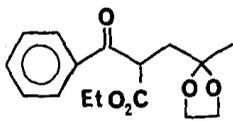
Siguiendo el procedimiento anterior se pudieron obtener también los monocetales:



R	E	% Rend
	-CN	79
	-CO ₂ Et	crudo 90 puro 80 p.f. = 74 - 5 ^o C
	"	85
-C ₆ H ₁₃	"	98
	"	66
	"	75

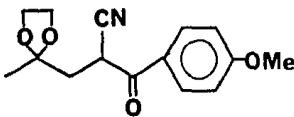
ADUCTOS

i. r. C=O 1680, 1735, C-O 1060.

8a

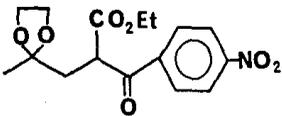
r.m.n. 1.20 (t, J=6, -CH₂-CH₃), 1.35 (s, CH₃-O), 2.2 (d, J=6, CH-CH₂), 4.0 (s, O), 4.1 (t, J=6, CH-CH₂), 4.25 (c, J=6, OCH₂CH₃), 8.0 (J_O=6, J_m=2), 7.3-7.5 (grupo de señales).

i. r. C=O 1690, CN 2250, C-O 1050.

8b

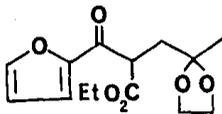
r.m.n. 1.4 (s, CH₃-O), 2.25 (d, J=6, CH-CH₂), 3.7 (s, O), 3.65 (t, J=6, CH-CH₂), 3.8 (s, OCH₃), 6.85 (J_m=8), 7.32 (J_O=8).

i. r. C=O 1685, 1740, C-O 1150. (-NO₂ 1550 y 1360)

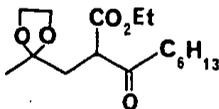
8c

r.m.n. 1.15 (t, J=6, OCH₂-CH₃), 1.4 (s, CH₃-O), 2.2 (d, J=6, CH-CH₂), 3.75 (s, O), 3.7 (t, J=6, CH-CH₂), 4.1 (c, J=6, OCH₂-CH₃), A₂B₂ (8.05-8.25, J=8).

i. r. C=O 1700, 1750, C-O 1050

8d

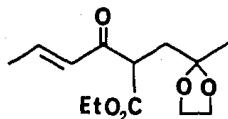
r.m.n. 1.15 (t, J=6, OCH₂-CH₃), 1.3 (Me-s), 2.0 (d, J=6, CH-CH₂), 3.7 (t, J=6, CH-CH₂), 3.9 (s, O), 4.2 (c, J=6, OCH₂-CH₃), 7.55 (grupo de señales), 7.2 (grupo de señales), 6.45 (grupo de señales).

8e

i.r. C=O 1710; 1740, C-O 1100

r.m.n. 0.9-1.4 (grupo de señales), 1.2 (t, $J=6$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 1.3 (s, Me), 2.4 (d, $J=6$, CH-CH_2), 2.5 (t, $J=6$, $\text{CH}_2\text{-C}$), 3.9

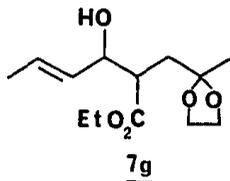
(t, $J=6$, CH-CH_2), 4 (s, O-O), 4.1 (c, $J=6$, OCH_2CH_3).

8f

i.r. C=O 1680, C-O 1040, C=C 1735.

r.m.n. 1.2 (t, $J=6$, OCH_2CH_3), 1.4 (s, CH_3), 1.95 (d,d, $J_1=1$, $J_2=6$, CH_3 vinílico), 2.5 (d, $J=6$, CH-CH_2), 4.2 (c, $J=6$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.5 (t, $J=6$, CH-CH_2), 3.75 (s, O-O), 6.15-6.80 (señal múltiple 6.15-6.80, $J_{\text{trans}}=16$, $J_1=8$, $J_2=6$).

Para el caso particular de alcoholes bencílicos y alílicos, la oxidación también se puede hacer con MnO_2 activo. Esto se ejemplifica para el caso del compuesto crotonaldehído.

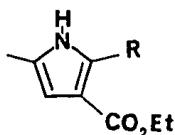


Se secaron 6 g de MnO_2 activo húmedo usando C_6H_6 y una trampa de Dean-Stark, hasta que no se separara más agua. Se decantó el C_6H_6 y al residuo se le eliminó el resto del disolvente con vacío obteniéndose 3 g de MnO_2 activo seco.

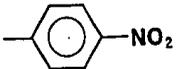
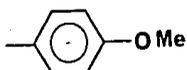
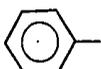
El MnO_2 anterior se suspendió en 40 ml de CH_2Cl_2 , se le agregó 0.62 g (2.4 mmol) del alcohol alílico y se dejó agitando a temperatura ambiente por 20 h. Se filtró por celita y se lavó el precipitado de MnO_2 con CH_2Cl_2 caliente y después se extrajo en un sistema Soxhlet usando CH_2Cl_2 como disolvente por 24 hs. Las soluciones de CH_2Cl_2 se evaporaron a sequedad, obteniéndose 443 y 43 mg respectivamente de producto para un rendimiento combinado de 81%.

METODO GENERAL PARA LA OBTENCION DE PIRROLES NO SUBSTITUIDOS EN EL N.

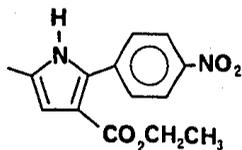
Se disuelve la dicetona y un exceso de acetato de amonio en MeOH y se deja a temperatura ambiente por 1-3 días (alternativamente se puede calentar a reflujo por una noche). Se diluye con agua, se evapora el MeOH y se trabaja de la manera usual (CHCl_3).



12

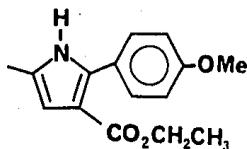
R	% Rend	
	70	p.f. = 148°C
	100	p.f. = 101°C
	90	aceite
C_6H_{13}	94	aceite
	88	aceite

ADUCTOS

12c

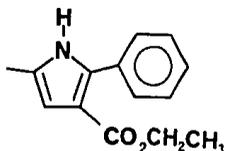
i.r. C=O 1700, N-H 3400, C-NO₂ 1150 y 1345.

r.m.n. 1.15 (t, J=6, OCH₂CH₃), 2.20 (s, CH₃), 4.20 (c, J=6, OCH₂CH₃), 6.4 (señal sencilla dividida, H arom), 7.20-7.60 (grupo de señales complejas), 8.8 (señal ancha centrada en 8.8 para el NH desaparece lentamente con D₂O).

12b

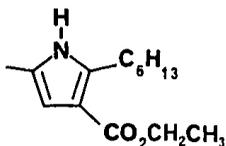
i.r. C=O 1685, N-H 3400.

r.m.n. 1.15 (t, J=6, OCH₂CH₃), 2.1 (s, CH₃), 3.80 (s, OMe), 4.2 (c, J=6, OCH₂CH₃), 6.3 (señal sencilla dividida, H aromático), sistema A₂B₂, 6.85-7.50; 8.75 (señal ancha que desaparece con D₂O para el N-H).

12a

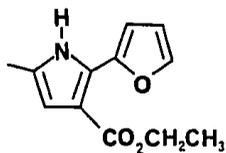
i.r. C=O 1689, N-H 3450.

r.m.n. 1.15 (t, J=6, OCH₂-CH₃), 2.3 (s, CH₃), 4.1 (c, J=6, OCH₂-CH₃), 6.1 (señal sencilla dividida, H aromático), 7.15-7.8 (sistema A₂B₂ para los 4H del anillo), 10.4 (señal ancha centrada que desaparece lentamente con D₂O).

12e

i.r. C=O 1695, N-H 3300.

r.m.n. 0.9 (t, J=5.6, CH₃ final de la cadena), 1.30 (grupo de señales centrada en 1.30), 2.1 (s, CH₃ pirrol), 2.9 (t, J=7, CH₃ del final de cadena), 4.2 (c, J=6, OCH₂CH₃), 6.1 (s, dividida, H. arom.), 8.4 (N-H desaparece con D₂O).

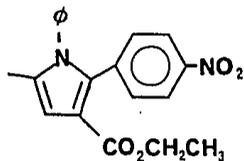
12d

i.r. 1700 C=O; 3300 N-H; 1050 C-O.

r.m.n. 1.15 (t, $J=6$, OCH_2CH_3); 2.1 (s, CH_3), 4.1 (c, $J=6$, OCH_2CH_3), 6.15 (s, dividida, H arom), 6.30, 7.30 y 7.60 (grupo de señales), 8.5 (señal ancha que desaparece lentamente con D_2O debida al NH).

PREPARACION DE N-fenil -2-p- NO_2 fenil.
3-carbetoxietyl - 5-metil - Pirrol

Se calienta a reflujo por 2-3 hs. con trampa de Dean Stark, un equivalente de dicetona, 1-2 equivalentes de anilina, ácido acético y benceno como disolvente. Se enfría, se agrega agua y se trabaja de la manera usual.

12f

i.r. C=O 1700, C- NO_2 1560 y 1340.

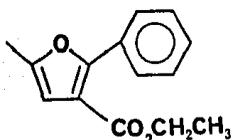
r.m.n. 1.15 (t, $J=6$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2.00 (s, CH_3), 4.2 (c, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.55 (s, dividida, H arom), 6.9-7.3 (grupo de señales 5H arom), 7.3-8.0 (m, $J=9$, A_2B_2 , H arom).

p.f.=130-1°C

64% rend.

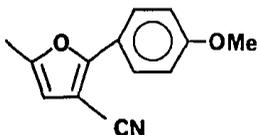
METODO GENERAL PARA LA OBTENCION DE FURANOS.

Se disuelve la dicetona en benceno, se le agregan cantidades catalíticas de ToSOH , unas gotas de ácido acético hasta homogenizar la solución y se deja agitando a temperatura ambiente 24 hs., (en algunos casos 1 h de reflujo es suficiente). Después de neutralizar con solución saturada NaHCO_3 , se trabaja de la manera usual.



i.r. C=O 1695

r.m.n. 1.3 (t, $J=6, \text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2.35 (s, Me), 4.25 (c, $J=6, \text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 6.45 (H arom), 8.0-7.45 (grupo de señales complejas). 46% rend.



i.r. -CN 2235

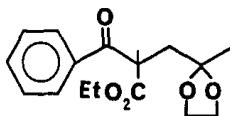
r.m.n. 2.35 (s, Me), 3.85 (s, OMe), 6.2 (H, arom), 7.85 y 6.9 (sistm A_2B_2). 60% rend.

ALQUILACION

A un equivalente del dicarbonilo, se disuelve en Me_2CO anhidro y se le agrega un exceso de una solución de MeI en acetona, se agrega un exceso de K_2CO_3 anhidro y se pone a reflujo (8 hs). Se trabaja de la manera usual.

i.r. $\text{C}=\text{O}$ 1740, 1690; $\text{C}=\text{O}$ 1100.

r.m.n. 110 (t, $J=6$, OCH_2CH_3), 1.35 (s, Me), 1.65 (s, Me), 2.65 (s, CH_2), 3.85 (s, CH_2-CH_2), 4.10 (c, $J=6$,



OCH_2CH_3), y tres grupos de señales en 7.80 (H "orto") y los otros dos en 7.30-7.60. 50% rend.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Burger's Medicinal Chemistry, 4th Edition, M. E. Wolff, Editor, Wiley Interscience, N.Y. 1981.
2. cis-jasmona: a) M. Miyashita, T. Yanomi, A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 4679.
- Piretrinas: b) Pyrethrum, the natural insecticide, J.E. Casida Editor, Academic Press, N.Y. 1973.
- Forbol: c) Evans and Taylor, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe, 1983, 44, 27.
- Helenalina: d) A. Romo de Vivar y J. Romo, Chemistry and Industry, 1959, 882.
W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 19.
G. Büchi, D. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3860.
3. β -cuparenona: a) A. Casares y L. A. Maldonado, Synth. Commun., 1976, 6, 11.
- 11-desoxi,13-oxiprostanol: b) N. Manjarrez, J. A. Noguez y L. A. Maldonado, Rev. Latinoam. Quím. (en prensa)
- silfiperfol c) L. A. Paquette, R. A. Roberts, G. J. Drtina, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 6690.
- coriolina: d) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, Tetrahedron, 1985, 41, 3943.

4. E. Uriarte de S. y L. A. Maldonado, "Una Síntesis Versátil de 1,4 dicetonas y sus Aplicaciones". Trabajo No. 284 de la Sec. de Química Orgánica. Tijuana, B.C., Julio de 1978.
5. a) I. Montes de López-Cepero, A. Santiago, G. L. Larson, Synth. Comm., 1986, 16, 705.
b) Chem. Abst., 1981, 95: 80235E. Moreau, J. L., Couffingal, Tetrahedron, 1981, 37, 307.
6. D. Seebach, Angew. Chem. Internat. Edit., 1969, 8, 639.
7. a) E. J. Corey, L. S. Hegedus, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 4926.
b) Y. Sawa, I. Hashimoto, M. Ryang, S. Tsutsumi, J. Org. Chem., 1968, 33, 2159.
8. a) H. Stetter y M. Schreckenber, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1973, 12, 81.
b) H. Stetter y M. Schreckenber, Tetrahedron Lett., 1973, 1461.
c) H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1976, 15, 639.
d) H. Stetter y H. Kuhlmann, Idem, 1974, 13, 539.
9. a) G. Stork, L. A. Maldonado, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 5272; Idem, 1971, 93, 5286.
b) E. J. Corey and D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed., 1965, 4, 1075; Idem, 1077.
c) J. L. Herrman, J. E. Richman, R. H. Schlessinger, Tetrahedron Letters, 1973, 3271.
d) J. E. Baldwin, G. A. Höfler, O. W. Lever, Jr., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 7125.

10. a) M. Miyashita, T. Yanomi, A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc., **1976**, 98, 4679.
b) G. Rosini, R. Ballini, P. Sorrenti, Tetrahedron, **1983**, 39, 4127.
11. K. Kondo, D. Tunemoto, Tetrahedron Letters, **1975**, 1397.
12. a) H. Nagashina, K. Sakai, J. Tsuji, Chemistry Lett., **1982**, 859.
b) J. Tsuji, I. Shimizu, K. Yamamoto, Tetrahedron Lett , **1976**, 2975.
13. a) H. C. Brown, U. S. Racherla, S. M. Singh, Synthesis, **1984**, 922.
b) H. C. Brown, E. Negeshi, J. Am. Chem. Soc., **1967**, 89, 5285.
14. March, Jerry, "Advanced Organic Chemistry", p. 1016, 2nd. ed. McGraw Hill, Tokio. **1977**.
15. M. Kosugi, I. Takano, M. Sakurai, H. Sano, T. Mizita, Chemistry Lett., **1984**, 1221.
16. Y. Ito, T. Konaïke, T. Saegusa, J. Am. Chem. Soc., **1975**, 97, 2912.
17. a) Y. Ito, T. Konaïke, T. Saugusa, Idem., 649.
b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszkovicz y R. Terrell, Idem, **1963**, 85, 207
18. M. Ochiai, Masao Arimoto, E. Fujita, Tetrahedron Lett., **1981**, 22, 1115.
19. a) Gilbert Stork y Richard Borch, J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86, 935.
b) Idem, 936.
20. A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, J. Org. Chem., **1979**, 44, 105.

21. a) M. Asaoka, N. Sugimura, H. Takei, Chemistry Lett., 1977, 171.
b) E. S. Sánchez, H. Arseno, Rev. Latinoam. Quím., 1976, 7, 143.
22. a) Isao Kiwajima. Current trends in Org. Synth, pg. 311,
Pergamon Press, Oxford, 1984.
b) Hsing-Jang Liu, Can. J. Chem., 1976, 54, 3113.
23. R. Ellison, E. R. Lukenbach, Chung-wei Chin, Tetrahedron Lett.,
1975, 499.
24. C. G. Swain, J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 2306.
25. Saul Patai, "The Chemistry of Functional Groups".
Vol. The Chemistry of the ciano group, Ed. Zvi. Rappoport J. Wiley
and Sons, N. Y., 1970.