

0058

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

"NUEVAS APLICACIONES DEL GLUTARALDEHIDO
COMO SINTON NUCLEOFILICO Y ELECTROFILICO".

EJEMPLAR UNICO

TESIS QUE PARA OBTENER
EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
QUIMICAS (QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA LA

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGA
GEORGINA CECILIA LAREDO SANCHEZ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

M E X I C O



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

This thesis is divided in two parts:

In the first one, the reaction between glutaraldehyde and several kind of acidic methylene compounds (primary nitrocompounds, β -ketoester, β -diketone, etc.) is reported. The ratio of the two possible isomeric products - (carbocyclic and heterocyclic) is shown to depend of steric factors and the acidity of the involved methylene.

In the second part, a new reagent for "umpolung" -- reactions is introduced and show to be useful for the -- synthesis of 2-substituted cyclohexenones. This reagent a cyclic protected cyanohydrin, is easily derived from glutaraldehyde and represents a new addendum to this important class of nucleophiles.

Esta tesis se encuentra dividida en dos partes:

En la primera se describe la reacción entre el glutaraldehído y varios compuestos con metileno activo (nitrocompuestos primarios, β -cetoester, β -dicetona, etc.). Se demuestra que la relación de los dos posibles productos (carbocíclico y heterocíclico) depende de la acidez del metileno involucrado y de factores estéricos.

En la segunda parte se describe la preparación de un nuevo reactivo para ser empleado en reacciones de tipo "umpolung" útil en la síntesis de ciclohexenonas 2-sustituidas. Este reactivo, una cianhidrina cíclica protegida, se obtiene fácilmente a partir de glutaraldehído y representa una importante aportación a este tipo de nucleófilos.

Esta Tesis se llevó a cabo en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, mediante una beca otorgada por la misma Institución.

Se agradece por este medio a :
la Q.F.B. Graciela Chavéz,
Q.F.B. Silvia Mendoza y
Q. Marisela Gutiérrez
por la realización de los espectros de infrarrojo, y a la
Q. Alejandrina Acosta,
por los espectros de Resonancia
Magnética Nuclear.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.

JURADO:

PRESIDENTE.

DR. EUGENE BRATOEFF.

1er. VOCAL.

DRA. ELVIRA SANTOS SANTOS.

SECRETARIO.

DRA. GLORIA PEREZ CENDEJAS.

SUPLENTE.

DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA.

SUPLENTE.

M.C. J. MANUEL MENDEZ STIVALET.

Al Dr. Luis Angel Maldonado Graniel,
el mejor maestro y la mejor persona.

A Ricardo, por todo.

A mis amigos del Instituto Mexicano
del Petróleo por su entusiasmo y
desinteresados consejos, siempre
apoyandome en la realización de todas
mis metas.

A la Universidad Nacional Autó-
noma de México y a todos los
integrantes de la misma, de la
que cada día me siento más orgu-
llosa de pertenecer.

A todas las personas que de una
manera u otra contribuyeron para
la realización de este trabajo
ante la imposibilidad de recono-
cerselos personalmente.

Muchas Gracias.

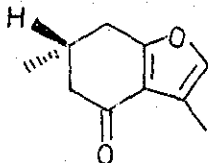
CONTENIDO.

INTRODUCCION	1
PRIMERA PARTE: EL GLUTARALDEHIDO COMO SINTON ELECTROFILICO.	
a) Antecedentes	3
b) Intento de síntesis de la evodona por el método del nitrocetaldiol	9
c) Estudio de la reacción entre el glutaralde hído y nitrocompuestos alifáticos prima-- rios	20
d) Reacción del glutaraldehído con metilenos diactivados	32
SEGUNDA PARTE: EL GLUTARALDEHIDO COMO SINTON NUCLEOFILICO)	
a) Antecedentes	45
b) Síntesis y alquilación de <u>39</u>	50
c) Preparación de ciclohexenonas 2-substitui- das	63
PARTE EXPERIMENTAL.	78
Primera Parte	81
A) Técnica general para la condensación - del glutaraldehído con los diferentes ni- trocompuestos primarios o compuestos con - metileno activado correspondientes, en me- dio básico	85
B) Formación de acetales a partir de hemi acetales	93

Segunda Parte	96
C) Técnica General para la alquilación del acetal <u>39</u> con los diferentes deriva-- dos halogenados	98
D) Técnica general para la hidrólisis ácida de los compuestos acetálicos	105
E) Técnica General para la formación de ciclohexenonas y derivados	108
CONCLUSIONES..	
Primera parte	113
Segunda Parte	114
TABLAS	115
ESPECTROS	116
BIBLIOGRAFIA	118

INTRODUCCION.

Por algún tiempo en nuestro laboratorio hemos estado interesados en la síntesis de furano terpenos y -- compuestos relacionados (p.ej. butenólidos) . Por las razones que se exponen a continuación, la evodona 1, representaba un modelo sencillo sobre el cual probar nuevas extensiones a estudios previos en este campo.



1

Desafortunadamente, la reacción clave de nuestro -- plan original no procedió en el sentido que se esperaba y por lo tanto no se pudo sintetizar este producto natural. Sin embargo, de nuestra inquietud por conocer -- las razones de esta falla se derivaron una serie de estudios laterales basados fundamentalmente en el empleo del glutaraldehído como sintón nucleofílico y electrofílico, de un interés suficiente como para aportar un conocimiento novedoso en la Síntesis Orgánica.

Por lo tanto, en esta tesis queremos presentar los primeros resultados de estos estudios que nos han permitido conocer la gran versatilidad de este compuesto -- en la preparación de varios sistemas de gran potencial

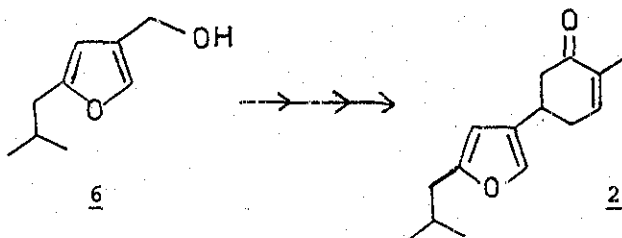
727
sintético.

Estos resultados nos han dado la pauta para continuar investigando en este campo, sin que ello quiera decir que hemos cambiado nuestras metas iniciales, actualmente son nuestras pretensiones el adoptar estos resultados en la síntesis de furano terpenos y butenóli--dos, lo que esperamos describir en trabajos futuros.

PRIMERA PARTE: EL GLUTARALDEHIDO COMO SINTON ELECTROFILICO.

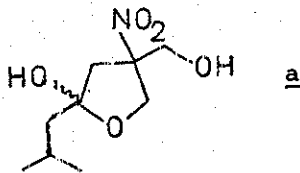
a) Antecedentes.

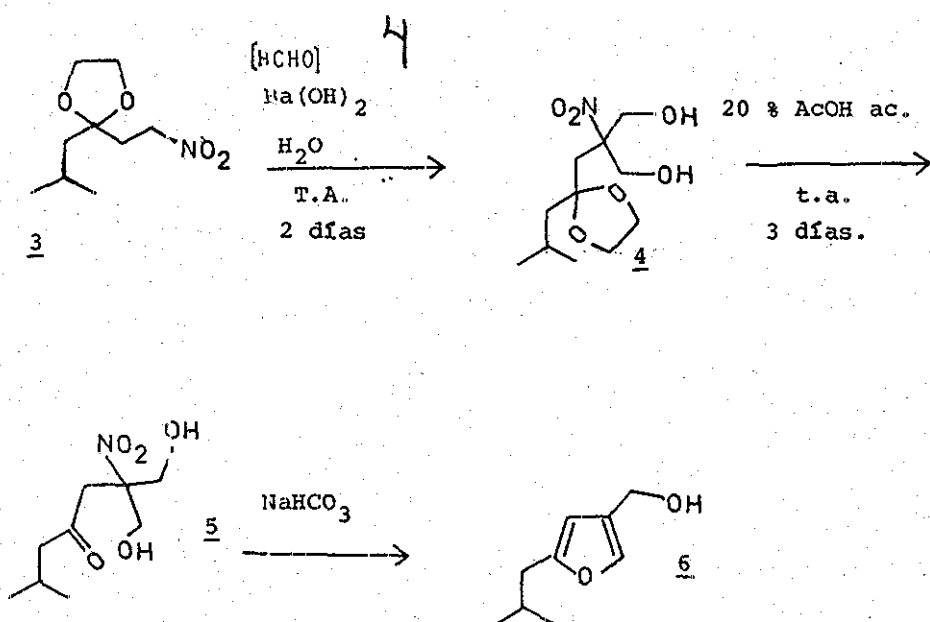
En 1980 se describió de nuestros laboratorios una nueva aproximación al anillo de furano la cual se aplicó en la obtención del compuesto 6, un intermediario clave en la síntesis del sesquiterpeno denominado bilobanona 2¹.



En este nuevo método (ejemplificado para 6, Esquema 1)- se parte de un nitrocetal 3, cuya condensación con exceso de formalina en medio básico dio lugar al nitrodiol 4 en 93 % de rendimiento. La hidrólisis ácida de 4, seguida de tratamiento con bicarbonato de sodio del intermediario 5 así producido*, condujo finalmente al furano 6 en un rendimiento total del 73 % a partir de 3.

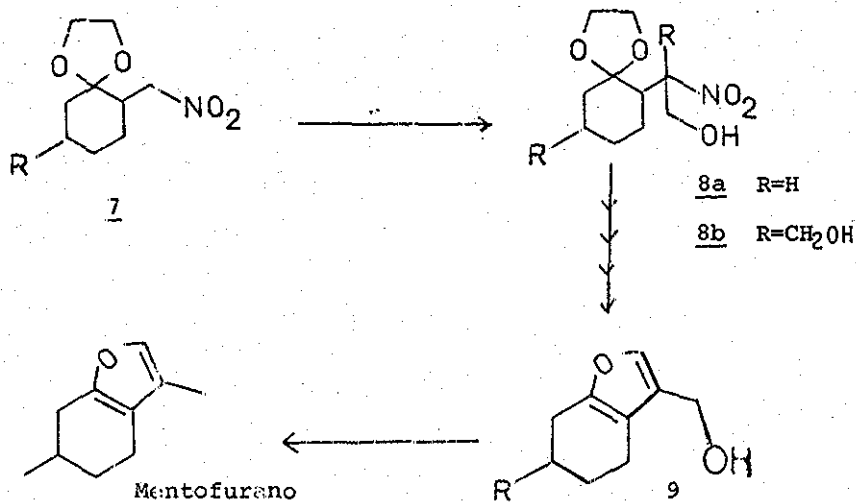
* En nuestra comunicación original¹ se sugirió que este intermediario podía ser el hemiacetal a. Sin embargo, posteriormente pudimos aislar y caracterizar este intermediario como el nitrocetonadiol 5 mostrado en el esquema 1.





Esquema 1.

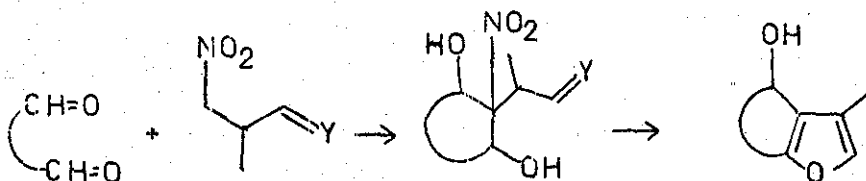
Alentados por este resultado se decidió continuar investigando las posibilidades de esta reacción eligiéndose ahora como meta, un sistema en el que el anillo de furano se encontrara fusionado a un ciclohexano, por ser este un sistema bastante común en productos naturales. En una primera aproximación se intentó seguir una ruta análoga a la empleada en la síntesis de 6 con los cambios apropiados para obtener el sistema bicíclico buscado. -- Así el grupo cetálico necesario se encuentra en un anillo de ciclohexano y el grupo nitro en una cadena lateral -- (compuesto 7, Esquema 2) las reacciones empleadas para convertir 3 en 6 deben producir 9 (comparense los esquemas 1 y 2)



Esquema 2. Primera aproximación a un tetrahidrobenzofurano (ejemplificado en el Mentofurano).

Desafortunadamente el intento de probar esta ruta con objeto de sintetizar el mentofurano resultó negativo encontrándose con problemas inesperados que hicieron que no se pudieran alcanzar los objetivos buscados². Así, -- por ejemplo, a diferencia de 3 que dio excelentes rendimientos del diol 4 (Esquema 1), el nitrocetal 7 dio bajos rendimientos del diol correspondiente 8b. El producto principal de esta reacción fue monoalcohol 8a, no pudiéndose cambiar esta distribución a pesar de las variaciones experimentales que se hicieron. Por otro lado, cuando se intentó formar el anillo de furano con el diol 8b usando las condiciones que fueron efectivas para 6, sólo se obtuvo una mezcla compleja de sustancias por lo que se tuvo que abandonar esta ruta.

Como una alternativa al método anterior, se consideró -- que si las dos uniones C-C que se formaban entre el nitroce-
tal y las dos moléculas de formaldehído de la primera ruta,
se hacían ahora con un dialdehído de longitud apropiada, se
formaría un carbociclo con la funcionalidad requerida 10 pa-
ra poder aplicar las reacciones de formación del anillo de --
furano del primer método, esto es, los tratamientos sucesi-
vos ácido y básico (Esquema 3).

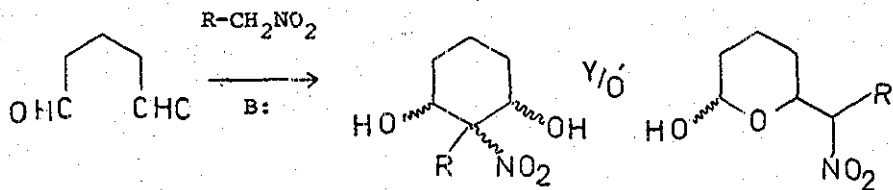


10

Esquema 3. Segunda aproximación a un tetrahydrobenzofurano.

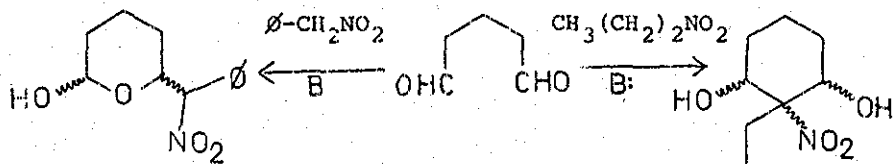
Lo que hacía atractiva esta segunda aproximación era -- que ambos anillos del sistema bicíclico eran generados du-
rante la secuencia a partir de dos componentes acíclicos re-
sultando una ruta más convergente que la primera.

La reacción entre dialdehídos (por ejemplo el glutaral-
dehído) y nitrocompuestos primarios ha sido estudiada por va-
rios autores³, entre los que destaca Lichtenhaler⁴ quien fue
el primero en tratar de racionalizar la obtención de produc-
tos carbocíclicos o heterocíclicos en esta reacción. (Esquema



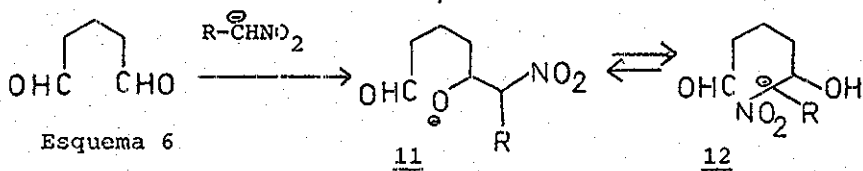
Esquema 4

Así por ejemplo, mientras el 1-nitropropano produce "exclusivamente" compuestos carbocíclicos, el fenilnitrometano produce un hidroxitetrahidropirano (Esquema 5).



Esquema 5

Según Lichtenhaler, una vez que se forma la primera unión carbono-carbono, la mayor estabilidad para el anión-nitronato para el caso en que R=fenilo hace que aquel retrarde su ataque hacia el otro grupo aldehído, lo que permite la formación del tetrahidropirano por participación del anión alcóxido (Esquema 6). Por el contrario, para el caso en que el R=etilo, el anión nitronato es más reactivo -formandose rápidamente la segunda unión carbono-carbono -- que da lugar a los compuestos carbocíclicos.

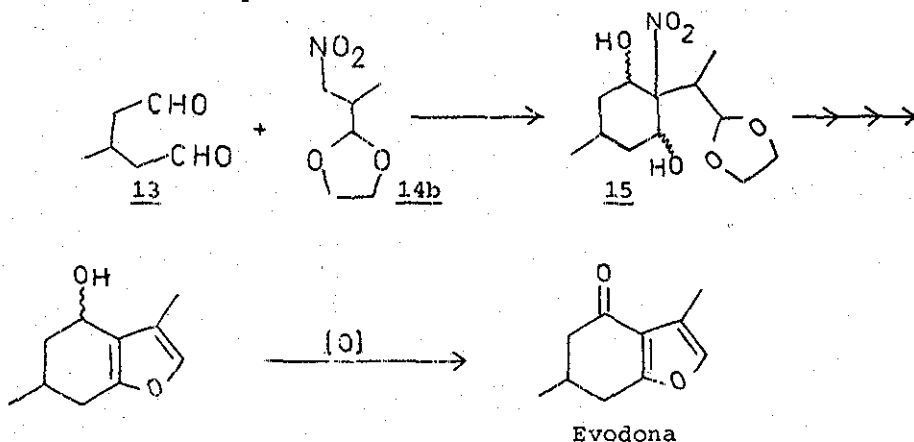


Notese que según Lichtenhaler, más importante que la transferencia de protón entre el alcóxido 11 y el nitronato 12, es la estabilidad (y por lo tanto la reactividad) de este último lo que condiciona la formación de uno u otro de los productos.

En caso de ser cierta la explicación de Lichtenhaler se podría decir como corolario, que la presencia de grupos desestabilizadores del anión nitronato deben favorecer la obtención de compuestos carbocíclicos. Como en nuestro caso los sustituyentes presentes en el nitrocetal requerido 14b (Esquema 7) deben desestabilizar al anión nitronato (el grupo metilo por efecto inductivo y el grupo cetálico por repulsión eléctrica entre los pares de electrones de los átomos de oxígeno y la carga negativa del nitronato) aparentemente se cumplía la condición de Lichtenhaler en el sentido de nuestros planes por lo que decidimos probar experimentalmente esta nueva aproximación. El compuesto elegido para probarlo fue la Evodona, una cetona furano monoterpéni aislada de Evodia hortensis Forst y relacionada estrechamente con el Mentofurano.

b) Intento de Síntesis de la Evodona por el método del nitrocetaldiol.

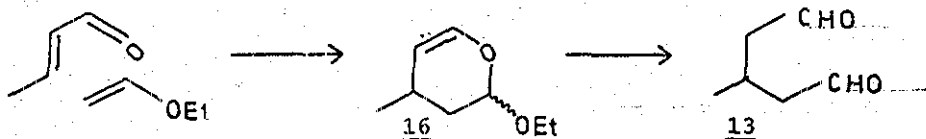
De acuerdo con la ruta que deseabamos probar aplicada al caso de la Evodona, nuestro plan de síntesis quedo como muestra el Esquema 7.



Esquema 7.

Ruta hipotética a la evodona según la segunda aproximación a un tetrahidrobenzofurano.

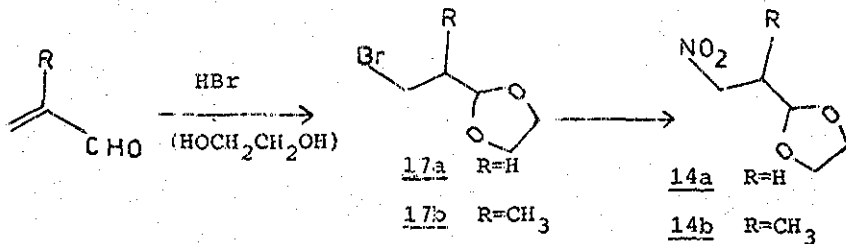
Las materias primas parecían ser razonablemente disponibles pues el metil glutaraldehído 13 podría prepararse por hidrólisis ácida del dihidropirano 16, compuesto cuya preparación se encuentra descrita en el Organic Synthesis⁶ (Esquema 8).



Esquema 8.

Preparación del 3-Metilglutaraldehído.

Por otro lado el nitrocetal requerido 14b provendría -- del haluro adecuado por desplazamiento con el anión NO_2^- , y el halocetal 17b se podría preparar de una forma análoga a como se encuentra descrita para su homólogo 17a⁷. (esquema 9)*



Esquema 9.

Preparación del nitrocetal 14b

* Recientemente⁸ se reportó la preparación de 17b por el método original de Buchi⁷, tal y como nosotros lo preparamos en esta investigación.

11

Para la preparación del nitrocetal 14b, el bromocompuesto se obtuvo a partir de metilacroleína, siguiendo la técnica descrita por Fuchi⁷ para la acroleína, sin mayores problemas y en buen rendimiento (17b, 82%) teniendo un estado de pureza satisfactorio como pudimos constatar por sus espectros de ir y rmp. Aunque la obtención del compuesto nitrado 14b⁹ dio algunos problemas, ya que tendía a perder la protección cetálica durante la reacción de desplazamiento con NO_2^- , reacetilización del crudo de reacción y purificación cromatográfica dieron el compuesto buscado en aproximadamente 60% de rendimiento. En ir se observan las bandas a 1570 y 1390 cm^{-1} correspondientes al grupo nitro, no detectándose señales de carbonilo presente. Su espectro de rmp presentó a 4.7 ppm un doblete ($J=6$ Hz) correspondiente al hidrógeno base del acetal, seguido de un doblete de dobletes dobleteado ($J_1=12$ Hz, $J_2=8$ Hz, $J_3=6$ Hz) centrado en 4.25 ppm y que corresponde al metileno alfa al grupo nitro. Además se observa un sistema A_2B_2 perteneciente al grupo etilénico en 3.82 ppm, un multiplete en 2.68 ppm para el hidrógeno base del metilo y finalmente a 1.12 ppm un doblete ($J=6$ Hz) que integra para tres hidrógenos, del metilo.

Por otro lado, siguiendo la técnica descrita en el Org. Synthesis⁶, se obtuvo el dihidropirano 16, el cual fue identificado por sus espectros de ir y rmp. Como era de esperar, la presencia de dos centros asimétricos en 16 origina la formación de diastereoisómeros, por lo que su --

espectro de rmp resultó más complicado de lo esperado, debido a la duplicación de las señales. Este compuesto presentó a 6.1 ppm un triplete dobleteado perteneciente al hidrógeno vinílico alfa al oxígeno, en 4.8 ppm otro triplete dobleteado que corresponde al hidrógeno base del acetal. En 4.44 ppm observamos un triplete tripleteado que integra para un hidrógeno, para el otro protón vinílico. Entre 3.75 y 3.2 ppm señales complejas pertenecientes al metileno de la cadena. En 2.28 ppm un multiplete que integra para un hidrógeno, para el CH base del metilo en el dihidropirano. Entre 2.0 y 1.2 ppm se detecta una señal compleja para el metileno del ciclo y finalmente, centrado en aproximadamente 1.2 ppm un conjunto de señales sobrepuestas que pertenecen a los metilenos del anillo y de la cadena en evidente mezcla diastereoisómerica.

La hidrólisis ácida del dihidropirano 16 dio lugar al dialdehído 13, sin aislar se hizo reaccionar con el nitroce tal 14b en las condiciones descritas por Lichtenhaler⁴. Durante el curso de la reacción comenzó a separarse un aceite muy viscoso el cual se obtuvo en excelente rendimiento (92 %) después de 72 h. de reacción.

Debido al número de centros asimétricos y a la cierta similitud estructural de los dos posibles productos, la caracterización espectroscópica del producto obtenido no permitió inicialmente distinguir entre esas dos posibilidades. Afortunadamente durante el proceso de purificación se separó en forma cristalina uno de los diastereoisómeros presen-

tes, con lo que al simplificarse la espectroscopía, se facilitó su identificación. Este diastereoisómero cristalino p.f. 115-120°C, presenta en ir bandas a 3500 debidas al grupo hidróxilo y en 1560 y 1350 cm^{-1} debidas al grupo nitro. Sin embargo, puesto que los dos posibles productos poseen estos grupos funcionales, la espectroscopía de ir no era útil en este caso para distinguir entre ellos.

Por el contrario, en rmp si bien ambos productos mostrarían señales dobles para los dos grupos metilos secundarios (1.05 y 0.85 ppm) y del CH base del acetal (4.74 ppm), así como el sistema A_2B_2 del grupo dioxolano (3.80 ppm) existen otras señales que permitieron su diferenciación.

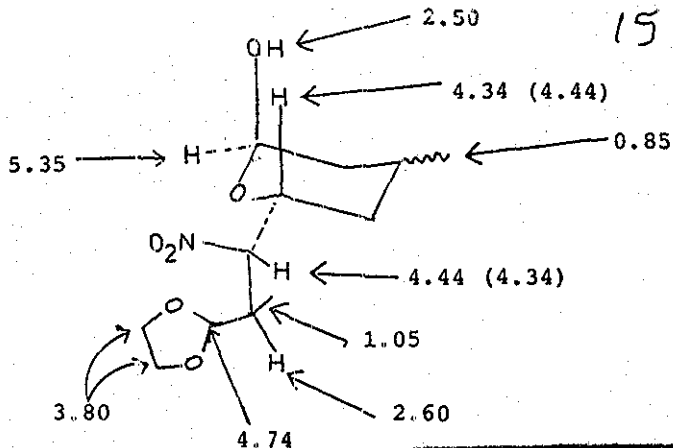
Por ejemplo, el compuesto carbocíclico debe mostrar dos grupos hidróxilos y señales para los dos CH base de estos, y un grupo CH base de éter. Todavía más importante, para el compuesto heterocíclico debe notarse a campo bajo las señales del CH hemiacetalico y debe presentar alguna señal debida al CH vecino al grupo nitro en cuando menos 4.25 ppm (qué fue el desplazamiento químico del nitrocetal precursor 14b).

Por lo tanto, por una combinación de desplazamientos químicos e integración de las señales observadas en el espectro de rmp de este diastereoisómero debe ser posible distinguir entre los dos compuestos probables: carbocíclico y heterocíclico.

El espectro de rmp del diastereoisómero obtenido presenta un grupo de señales entre 4.3 y 4.5 ppm que integran para dos hidrógenos, este desplazamiento químico podría co

responder a los dos CH base de los grupos hidróxilos (en caso de que el compuesto obtenido fuera el isómero carbocíclico) aunque también se podría asignar a una coincidencia de sobreposición de las señales debidas a los CH base de éter y de nitro (en caso de que se tuviera el isómero heterocíclico). Como no se puede distinguir con precisión entre estas dos posibilidades fue necesario recurrir a otras señales presentes en el espectro. Entre 2.5 y 2.8 ppm se observa un par de señales parcialmente sobrepuestas que integran para 2 hidrógenos, solamente una de las cuales desapareció por intercambio con D_2O . Esta señal que desaparece debe corresponder por lo tanto a la presencia de un solo grupo hidróxilo en la molécula (el resto del espectro no sufrió modificación) y la que no desapareció se podría asignar al CH base del metilo de la cadena de nitrocetal (como comparación, en el nitrocetal de partida 14b esta señal se observa en 2.60 ppm).

La presencia de un solo grupo hidróxilo en la molécula está de acuerdo, por lo tanto con la estructura heterocíclica 18 y esto se ve confirmado por la señal a 5.35 ppm que se asignaría al CH base del hemiacetal. La forma de la señal y las constantes de acoplamiento pequeñas son indicativas de un hidrógeno ecuatorial (grupo hidróxilo hemiacetálico axial) y por lo tanto la estructura heterocíclica debe ser la indicada en la fig. 1 en donde se muestran las asignaciones probables para los diferentes hidrógenos.



18

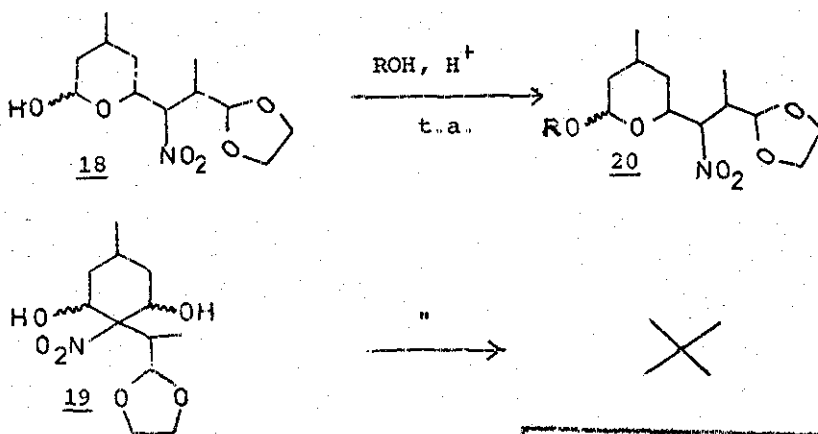
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fig. 1

La asignación ecuatorial a la cadena de nitrocetal no es difícil de explicar por razones estéricas, mientras que la naturaleza axial del grupo hidróxilo se explicaría por el efecto anomérico que es común en este tipo de compuestos. Por lo que se refiere a los otros 3 centros asimétricos presentes no es posible hacer ninguna asignación con los datos con que se cuenta en este momento.

Aunque por los datos anteriores no parece haber ninguna duda con respecto a la estructura heterocíclica para el compuesto cristalino obtenido, no se podía descartar la posibilidad de que se hubieran obtenido ambos sistemas heterocíclico y carbocíclico y que éste último se encontrara en las aguas madres de la cristalización de 18. La información que se podía obtener del espectro de rmp del crudo de reacción original era prácticamente nula ya que la complejidad del espectro es tal que si hubiera algo del compuesto carbocíclico sería difícil determinar cuales de las señales observadas le pertenecen. Por lo tanto para descartar cual-

quier duda al respecto se buscó preparar algún derivado que fuera exclusivo para alguno de los dos isómeros posibles de manera que permitiera su separación del otro sin alterarlo. Debido a las condiciones relativamente suaves para cetali--zar un hemiacetal como 18, se decidió preparar un cetal como derivado ya que en estas condiciones el isómero carbocíclico no debe ser afectado: (Esquema 10)



Esquema 10.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuando el crudo de reacción se disolvió en metanol -- que contenía una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico durante una noche, a temperatura ambiente, se convirtió completamente en un producto menos polar. El que esta nueva substancia corresponde al metilacetal esperado 20--- R=Me, se pudo corroborar por sus datos espectrocópicos.

En ir comprobamos la desaparición de la señal a 3500 - cm⁻¹ correspondiente al hidróxilo del hemiacetal, manteniend

Se observaron aproximadamente todas las demás señales importantes sin alteración. En el espectro de rmp ya no se observa la señal que desaparecía por adición de D₂O y en cambio se presenta una nueva señal que integra para tres hidrógenos en 3.2 ppm (doble debido a la mezcla de diastereoisómeros en el compuesto) perteneciente al metoxilo del acetal. Además se notó un comportamiento en este acetal que resultó característico para todos los acetales que se prepararon durante este estudio (pg. 29 y siguientes) y es el corrimiento a campo alto de la señal que corresponde al hidrógeno base del hemiacetal 18, ahora se localiza en 4.8 ppm para el metilacetal respectivo.

Siendo que dentro de los límites de detección experimental en esta reacción, aparentemente todo el material fue convertido en el metilacetal, eso quiere decir que el isómero carbocíclico no se encuentra presente y que el crudo de la reacción original consiste solo de mezclas diastereoisoméricas de la estructura heterocíclica 18. En realidad con el dato anterior se puede justificar ahora la presencia en rmp del crudo de reacción original de las señales en 4.6 ppm como debidas a aquellos diastereoisómeros de 18 con el grupo hidroxilo ecuatorial (diastereoisómero no ejemplificado en la fig 1).

Es apropiado mencionar en este momento que además de los datos espectroscópicos y químicos que hemos señalado a favor de la estructura heterocíclica, su comportamiento cromatográfico y de revelado con el revelador de vainillina fosfórica también mostró ser de utilidad para corroborar -

la asignación anterior. Así todos los compuestos con estructura hemiacetálica del tipo de 18 que se prepararon - en este trabajo (ver adelante) mostraron una coloración moderada intensa al calentarse con ese revelador en cpf y además la diferencia de polaridad entre la estructura carbocíclica y heterocíclica fue lo suficientemente grande como para notarse con claridad dos manchas bien separadas. Puesto que en este caso solo se observó una sola mancha, esto quiere decir que se obtuvo uno u otro tipo de estructura, - pero no ambas y dada la caracterización de uno de los diastereoisómeros componentes como 18, esto indica que solo se obtuvo la estructura heterocíclica. Estas simples observaciones si bien no reconocidas en un principio, han resultado de un gran valor para el estudio de la reacción que se indica más adelante.

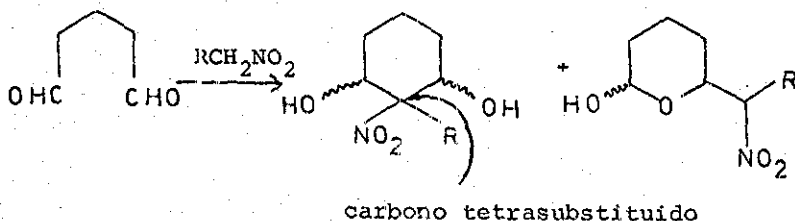
Habiéndose demostrado la formación exclusiva de producto heterocíclico en esta reacción, se intentó cambiar este resultado sometiendo el producto obtenido a un tratamiento básico por prolongados períodos de tiempo. La base de esta idea era el pensar que el producto heterocíclico fuera el cinético de la reacción y que al separarse del medio como un aceite no hubiera tenido tiempo de equilibrarse al -- producto carbocíclico que fuera el termodinámico. Es así -- como el compuesto 18 se trató con hidróxido de sodio 1N por tiempos de hasta dos semanas teniendo cuidado de usar suficiente metanol para mantenerlo siempre en solución. Sin embargo el producto nunca sufrió la más ligera variación y se mantuvo estable por tiempo indefinido sin necesidad de --

mayores cuidados. Es más, el diastereoisómero 18 se almacenó en forma pura cristalina en el refrigerador y no sufrió cambio alguno durante por lo menos año y medio.

Con el resultado anterior se descartó el que fueran factores cinético vs. termodinámicos los causantes del resultado obtenido en el caso de 18 y agregó fuertes dudas sobre el que la explicación de Lichtenhaler (pg.6) fuera cierta. Decidimos por lo tanto estudiar de nuevo esta reacción con objeto de conocer las variables que afectaban la formación de uno u otro producto y encontrar alguna explicación que conciliara los resultados previos de la Literatura con el obtenido por nosotros.

c) Estudio de la reacción entre el glutaraldehído y nitrocompuestos alifáticos primarios.

Quando se comparan las estructuras de los posibles productos de reacción entre el glutaraldehído y un nitrocompuesto alifático primario, es notorio que el isómero carbocíclico debe estar estéricamente más impedido que el heterocíclico. Esto es ocasionado por la formación en el compuesto carbocíclico de un carbono tetrasustituido, situación que no se presenta en el caso del isómero heterocíclico.



Por lo tanto, y ya que uno de los sustituyentes en el carbono cuaternario así formado, es el grupo R que proviene del nitrocompuesto primario, no es difícil i maginar que su tamaño deba ejercer alguna influencia en la distribución de los isómeros posibles. Nos pareció

* Aunque el efecto estérico del sustituyente fue con siderado también por Lichtenhaler⁴, este investigador consideró más importante la estabilidad ya mencionada de los nitronatos (pg. 6 y siguientes) para explicar la diferencia entre la obtención de uno u otro de los isómeros.

entonces que sería de interés variar el tamaño del grupo R sin modificar apreciablemente la acidez del metileno vecino para tener así una idea sobre cuál sería el efecto estérico del grupo R en esta reacción. La situación más simple en que se cumple la condición anterior es utilizando substituyentes alquílicos (CH_3 , C_2H_5 , etc) cuyo efecto inductivo +I es de los más débiles que se conocen y no poseen pares electrónicos no compartidos (como los que poseen los heteroátomos) que en algunos casos pueden dificultar la interpretación puramente estérica.

Los nitrocompuestos primarios empleados en este estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

	$\text{R-CH}_2\text{NO}_2$	
R = H	,	Nitrometano
R = CH_3	,	Nitroetano
R = CH_2CH_3	,	1-Nitropropano
R = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,	1-Nitro-2-metilpropano
R = C_6H_5	,	Fenilnitrometano

La razón de incluir al fenilnitrometano en la tabla anterior a pesar de no reunir la característica general buscada de que los nitrocompuestos debieran tener metilenos vecinos al nitro con un grado de acidez comparable, se debió a que este compuesto fue uno de los utilizados por Lichtenhaler para mostrar la impor-

tancia de la estabilidad del nitronato en la obtención del isómero heterocíclico. Por otro lado, es importante mencionar que con excepción del 1-nitro-2-metilpropano, la reacción del glutaraldehído con los otros nitrocompuestos de la Tabla 1 ya han sido estudiados³ aunque en condiciones de reacción diferentes. Por lo tanto en este estudio se hicieron todas las reacciones en las mismas condiciones a fin de permitir las comparaciones que deseábamos. Estas condiciones consistieron en:

- 1) Usar las mismas cantidades molares de los reactantes en cada experimento (1:1.1 nitrocompuesto:glutaraldehído) así como la relación con el catalizador empleado (0.05 equivalentes de hidróxido de sodio acuoso 1N).
- 2) Mantener constante el tiempo de reacción total (72 h.) aún y cuando por cpf se hubiera determinado que el nitrocompuesto de partida se había consumido
- 3) Extraer exhaustivamente la mezcla de reacción con acetato de etilo para aislar en su totalidad los productos crudos obtenidos. En aquellos casos de compuestos que cristalizaron directamente de la mezcla de reacción el producto se filtró y secó, comparandose este rendimiento con el obtenido por el primer método.
- 4) Un gramo de producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida, pesando cada una de las fracciones hasta completar el peso del material introducido.

Si bien, como es usual en cualquier reacción, algunas de las fracciones contenían subproductos no caracterizados en este trabajo, el que se pesaran todas las

fracciones hasta completar el peso original nos dio la seguridad que no había pérdida de material durante el - proceso cromatográfico, aunque no se puede excluir la posibilidad de descomposición durante el mismo.

5) Otro gramo del crudo de reacción se sometió a una - reacción de acetalización en las condiciones previamente encontradas (metanol y ácido p-toluensulfónico, a -- temperatura ambiente) independientemente que por cpf - analítica la posibilidad de que hubiera estructura heterocíclica (que es el isómero que se puede transformar) fuera mínima. El rendimiento de producto crudo de esta reacción fue siempre cuantitativo y se purificó también todo el material por cromatografía en columna rápida, - pesando , al igual que antes , todas las fracciones has ta completar el peso original introducido en la columna.

Los rendimientos de los productos ya purificados obtenidos por los dos métodos(condiciones 4 y 5) fueron siempre coincidentes y con ellos se formó la Tabla 2.

Resulta claro, de los resultados de la Tabla 2, la marcada relación entre el tamaño del sustituyente R del nitrocompuesto y la proporción de producto carbocíclico y heterocíclico. Así, como se esperaba, para - grupos R pequeños ($R = H$ o CH_3) se obtiene exclusivamen te producto carbocíclico, mientras que para grupos R grandes ($R = CH(CH_3)_2$ o C_6H_5) sólo se obtiene produc-- to heterocíclico. Estos dos últimos ejemplos son parti

Tabla 3.

Nitrocompuesto

Nitrometano

R=H
700 mg (70 %) 21

Nitroetano -

R=CH₃
738 mg (74 %) 22

1-Nitropropano

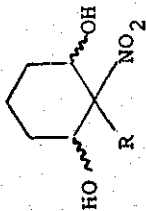
R=CH₂CH₃
340 mg (34 %) 23

1-Nitro-2-metilpropano

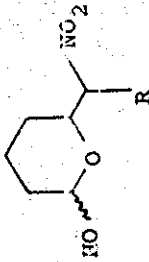
R=CH(CH₃)₂
458 mg (46 %) 25

Fenilnitrometano

R=∅
552 mg (55 %) 26



C. carbocíclico



C. Heterocíclico.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

cularmente interesantes , pues a pesar de existir una gran diferencia en acidez entre sus metilenos vecino a nitro, el resultado fue idéntico: sólo se obtiene isómero heterocíclico. Paradójicamente, el caso del 1-nitropropano que fue el compuesto usado por Lichtenhaler como representativo de la obtención de isómero carbocíclico "exclusivamente" viene a ser en nuestro estudio el límite a partir del cual se obtiene uno u otro isómero exclusivamente. El que Lichtenhaler no haya detectado el isómero heterocíclico en esta reacción , se desprende por la forma en que estos autores trabajaron su mezcla de reacción, mientras que en nuestro caso todo el material obtenido fue analizado e identificado.

Con respecto a la caracterización de los diferentes productos obtenidos, ésta se hizo por los métodos espectroscópicos usuales y para el caso de compuestos ya descritos en la literatura por comparación de sus constantes físicas y espectroscópicas con las informadas. Sin embargo, se puedan hacer algunas generalizaciones como las siguientes: independientemente de la estructura carbocíclica y heterocíclica, los espectros de ir presentan bandas en aproximadamente 3300 cm^{-1} correspondiente al grupo hidróxilo, a 1550 y 1350 cm^{-1} típicas de grupos nitro y en 1050 y 1020 cm^{-1} debidas a la ligadura C-O.

Con respecto a los espectros de rmp, los isómeros carbocíclicos mostraron , para el CH base de los grupos

hidróxilo, un conjunto de señales que se localizaban entre 3.7 y 4.8 ppm, dependiendo del compuesto del que se trate. Para los compuestos con $R = H$ o CH_3 , este conjunto de señales aparecen sobrepuestas, mientras que el compuesto que tiene $R = C_2H_5$, las mismas señales se encuentran suficientemente separadas de manera que es posible calcular, en base a esta señal la proporción de diastereoisómeros en la mezcla. Los grupos hidróxilos se presentan como señales finas entre 2.5 y 4.5 ppm y son fácilmente reconocibles porque desaparecen por adición de agua deuterada. Finalmente, los tres metilenos del anillo se presentan entre 2.2 y 1.2 ppm, integrando para seis hidrógenos y manteniéndose en todos los casos su forma característica.

En el caso de los isómeros heterocíclicos, las señales comunes en todos los casos son:

En aproximadamente 5.25 ppm aparece una señal sencilla, ancha, que integra para 0.5 hidrógenos y que corresponde al hidrógeno ecuatorial base del hemiacetal. En 4.7-4.8 ppm aparece una señal compleja que integra también para 0.5 hidrógenos y que corresponde al hidrógeno axial base del hemiacetal. En 4.4 ppm para aquellos compuestos cuya R es igual a alquilo, aparecen un conjunto de señales sobrepuestas que integran para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno alfa al grupo nitro. Centrada en aproximadamente 3.9 ppm se presenta la señal debida al hidrógeno alfa al oxígeno del tetrahidronitrano. Entre 3.4 y 4.5 ppm se observa una señal

ancha, que integra para un hidrógeno y que desaparece por adición de agua deuterada, obviamente perteneciente al hidróxilo del hemiacetal. Finalmente, entre 1.0 y 2.2 ppm se observan en forma conjunta las señales pertenecientes a los metilenos formadores del anillo.

De una forma más particular, el compuesto 21, se obtuvo de la condensación del glutaraldehído y el nitrotrometano de manera rápida y limpia, estando sus características físicas y espectroscópicas acordes con las reportadas en la literatura^{3b}.

Su espectro de rmp presenta además de las señales descritas anteriormente, una señal triplete en 4.23 ppm que integra para un hidrógeno y que se debe al protón alfa al nitró que forma parte del anillo.

En el caso de la reacción con nitroetano, también se obtuvo el isómero carbocíclico (22) en un rendimiento relativamente alto y en forma bastante pura. Sus características físicas y espectroscópicas se encuentran acordes con las reportadas en la literatura³, y se observa además como una señal importante en rmp, un singulete fino en 1.45 ppm debido al grupo metilo.

Como ya se mencionó, la reacción con 1-nitropropano se comportó de manera diferente a la forma descrita -- por Lichtenaler⁴, obteniéndose ambos isómeros carbocíclico y heterocíclico en una relación 1:1. El isómero más polar caracterizado como el ciclohexanodiol 23, es un sólido blanco con un punto de fusión de 66-67°C.

Lo más característico de su espectro de rmp

es que las señales debidas a los CH base de los hidróxilos se presentan como dos grupos de señales entre 4.8 y 4.2 ppm, de diferente intensidad, esto podría deberse a cantidades desiguales de diastereoisómeros, idea que se ve reforzada por los tres dobletes presentes entre 2.9 y 3.50 ppm, que desaparecen con agua deuterada y que se han asignado a los dos hidróxilos presentes. Superponiéndose a los metilenos de la cadena formadora de el tetrahidropirano, se localizan las señales que corresponden al metileno del etilo, y finalmente en 1.0 ppm, en forma de triplete, se identifica fácilmente al metilo.

El isómero heterocíclico 24, es un aceite amarillo pálido cuyo rmp muestra, además de las señales descritas de manera general, en 1.0 ppm el triplete debido al metilo del grupo etilo.

El producto de reacción del glutaraldehído y el 1-nitro-2-metilpropano, se identificó plenamente como el hemiacetal 25 mediante sus espectros de ir y rmp. Aunque el rendimiento en este caso fue el más bajo de todos los obtenidos, sin embargo, no se detectaron ni trazas del compuesto carbocíclico. Su espectro de rmp, además de las señales generales pertenecientes a este tipo de compuestos, mostró en 2.2 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno y que pertenece al hidrógeno base de los metilos del isopropilo, y en 0.98 y 0.94 ppm se observan dos dobletes sobrepuestos ($J = 7$ Hz) asignados a los metilos del mismo.

la presencia de estos dos dobletes es prueba inequívoca de la existencia de diastereoisómeros en el producto.

El último compuesto de este tipo por describir, es el derivado hemiacetálico 26, cuyas características físicas y espectroscópicas estuvieron de acuerdo a las reportadas por Lichtenhaler⁴. Sin embargo, nosotros preferimos asignar al CH base del nitro la señal a 5.4 ppm (doblete, $J=10$ Hz) y la señal en 5.25 ppm al CH ecuatorial base del hemiacetal, mientras que Lichtenhaler hizo la asignación inversa. Finalmente en 4.8 ppm, se observa una señal compleja asignada al CH axial base del hemiacetal de otro de los diastereoisómeros.

Por lo que se refiere a la caracterización espectroscópica de los metilacetales preparados como derivados de las estructuras heterocíclicas obtenidas, también se pudieron hacer algunas generalizaciones. En ir ya no se observa la banda de hidróxilo en aproximadamente 3300 cm^{-1} , conservándose las bandas debidas al grupo nitro y a las uniones carbono-oxígeno. En rmp todos ellos muestran singuletes en aproximadamente 3.30 ppm debido a los diastereoisómeros de los metóxilos acetálicos, mientras que la señal que se encontraba en aproximadamente 5.25 ppm debido al diastereoisómero con el hidrógeno ecuatorial base del hemiacetal en los compuestos de partida, se corre a mayor campo, apareciendo como una señal en aproximadamente 4.60 ppm.

Las dos características anteriores junto con la ausencia de las señales que desaparecieron por adición de D_2O ,

resultaron de un valor inapreciable para identificar fácilmente estas estructuras acetálicas.

Con respecto a los detalles particulares de estos metilacetales obtenidos todos ellos como aceites amarillo pálido, se puede decir que el isómero 27 proveniente del hemiacetal derivado del 1-nitropropano mostró una sola señal en 4.10-4.40 ppm debida a la sobreposición de los CH vecinos al nitro y al oxígeno etéreo del anillo y un triplete ($J=7$ Hz) debido al grupo metilo del etilo.

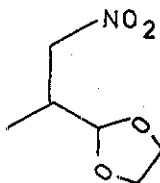
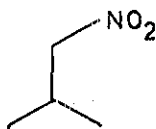
Para el metilacetal 28, proveniente del hemiacetal obtenido con el 1-nitro-2-metilpropano, también existe sobreposición de señales entre 4.20-4.40 ppm para los CH vecinos al nitro y al oxígeno etéreo del anillo y se notan dos dobletes ($J=7$ Hz) para el grupo isopropilo de los diastereoisómeros presentes.

Finalmente, para el metilacetal 29, derivado del hemiacetal proveniente del fenilnitrometano, se nota en 5.30 ppm un doblete ($J=6$ Hz) para el CH base del nitro, mientras que el CH base del acetal sufrió el corrimiento usual a mayor campo (4.70 ppm). El grupo fenilo aparece en este compuesto en su posición usual de aproximadamente 7.35 ppm.

Para concluir esta sección podemos decir entonces que resultó correcta nuestra sospecha, de que para obtener isómero heterocíclico en esta reacción, el factor dominante es el estérico y se refleja en el tamaño del grupo R presente en el nitrocompuesto primario. El límite

encontrado para el grupo R (Et) a partir del cual empieza a aparecer isómero heterocíclico, resultó sin embargo mucho más pequeño de lo que originalmente consideramos.

Por otro lado, a la luz de los resultados encontrados en esta sección, cuando se comparan las estructuras del 1-nitro-2-metilpropano con el nitroacetal 14b que intentamos usar en nuestra frustrada síntesis de la evodona, resulta claro ahora el porqué de la exclusiva obtención de isómero heterocíclico en esta reacción:

14b

Dada la naturaleza estérica del nitroacetal 14b -- que se requiere para sintetizar la evodona, no parece fácil modificar las condiciones para obtener el isómero -- carbocíclico necesario para alcanzar este fin.

d) Reacción del glutaraldehído con metilenos diactivados.

Puesto que los pKa de los metilenos de los nitrocompuestos primarios son muy parecidos a los de metilenos diactivados (pKa entre 9 y 11)¹⁰, una vez que se completó el estudio señalado en la sección anterior, pareció apropiado investigar el comportamiento de estos compuestos en su reacción con el glutaraldehído. Esta investigación parecía necesaria pues no se encuentra descrita en la literatura, además que representa una extensión apropiada de la reacción que se estaba estudiando.

Los metilenos diactivados que se usaron en este trabajo fueron compuestos sencillos como la acetilacetona, el cianoacetato de metilo, el acetotacetato de metilo y el malonato de dimetilo. Las condiciones de reacción usadas fueron exactamente iguales a las que se usaron antes, lo mismo que el proceso de aislamiento y análisis de los productos que se hicieron también de las dos formas ya descritas: antes y después de la reacción de acetalización con metanol y ácido p-toluensulfónico*.

Los resultados que se obtuvieron en función de la distribución de isómeros carbocíclico y heterocíclico se muestran en la Tabla 3.

* Para los detalles vease la pg. 22 y la parte experimental.

Tabla 3.

Metileno diactivado.



C. Carbocíclico.

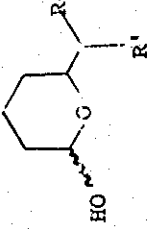
R=R'= COCH₃
 560 mg (56 %)
30

R=CN R'=COOCH₃
 400 mg (40 %)
31

Cianoacetato de metilo.

R=COCH₃, R'=COOCH₃
 370 mg (37 %)
32

Acetoacetato de metilo



C. Heterocíclico.

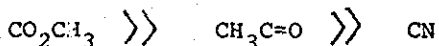
R=COCH₃, R'=COOCH₃
 61.5 mg (6 %)
33

Malonato de dimetilo

R=R'= COOCH₃
 980 mg (98 %)
34

}}}

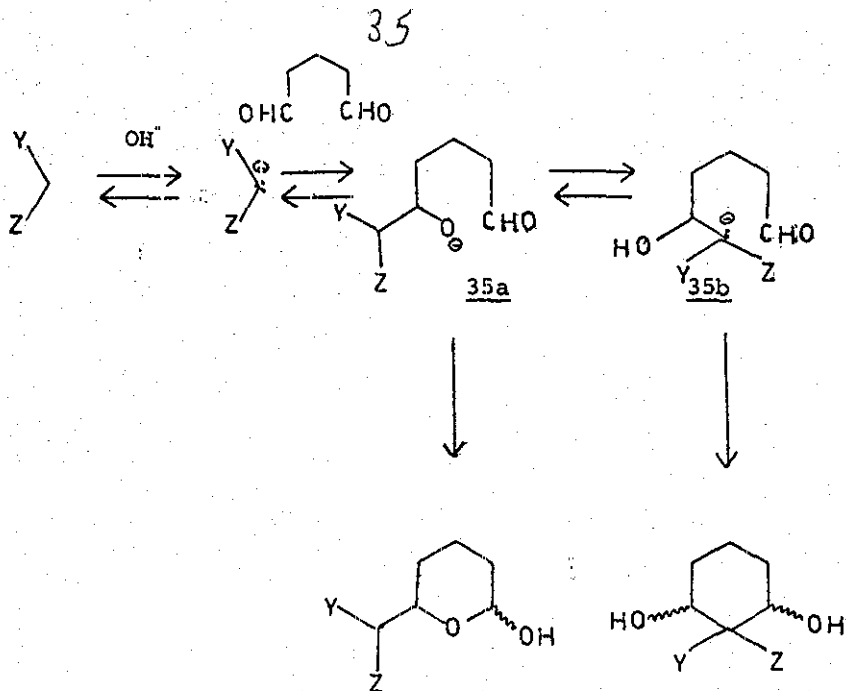
Siendo que según se demostró en la sección anterior, el factor estérico es muy importante en esta reacción, los resultados mostrados en la tabla significan que los requerimientos estéricos de los grupos activadores del metileno empleado es el siguiente:



Este orden explica por lo tanto, porque con dos grupos ester se obtiene exclusivamente isómero heterocíclico, mientras que la combinación de un grupo ester con el grupo acetilo produce solo una pequeña cantidad del mismo y nada de él cuando se combinan el grupo ester y el nitrilo.

La segunda explicación es en base de los metilenos diactivados involucrados. De acuerdo con los datos de la literatura, la acetilacetona y el cianoacetato de metilo tienen pKa de 9, el acetoacetato de metilo un pKa de 11-13 y el malonato de dimetilo un pKa de 13. Por lo tanto, el que estos últimos sean los metilenos diactivados menos ácidos de los empleados en este estudio, es sugestivo para buscar una explicación de porque al mismo tiempo son los únicos compuestos que producen isómeros heterocíclicos.

Nuestra explicación se presenta con ayuda del esquema 11 que muestra el mecanismo de formación de los isómeros carbocíclico y heterocíclico.



Esquema 11.

Una vez que se forma la primera ligadura C-C, el alcóxido resultante tiene dos opciones, atacar al grupo carbonilo para formar el isómero heterocíclico ó bien, enolizar al CH diactivado para que el nuevo carbanión, al atacar al grupo carbonilo forme el isómero carbocíclico. La formación de este último, dependera por lo tanto, en su primera etapa, de la facilidad para enolizar al CH resultante por el alcóxido y esto será en función de su acidez. Como el pKa de un alcohol (el ácido conjugado del alcóxido) es de aproximadamente 16, mientras más se acerque a este valor el pKa del CH diactivado resultante, más lento será el proceso de enolización.

La situación anterior es la que se presenta en los

casos del malonato de dimetilo ($pK_a = 13$) y en menor grado, el acetoacetato de metilo ($pK_a = 11-13$) que al convertirse en el intermediario 35 b sus pK_a deben aumentar en aproximadamente dos unidades por el efecto del substituyente alquílico. Al acercarse estos valores al de 16, la enolización del CH diactivado es lenta con lo que se favorece el ataque del alcóxido al aldehído y de aquí la obtención del isómero heterocíclico.

En los otros dos casos debido a la mucha mayor acidez de los metilenos diactivados ($pK_a = 9$), su conversión al CH no reduce apreciablemente su acidez que se mantiene lejos del pK_a de 16.

Desafortunadamente, en los ejemplos estudiados por nosotros la amplia variabilidad de los rendimientos obtenidos hace difíciles las comparaciones, debiendo tomarse las explicaciones anteriores con las reservas del caso. Siendo que estas reacciones se llevan a cabo en medio alcalino, hay la posibilidad que en algunos casos (31 y 32, que fueron de rendimientos bajos) haya ocurrido una saponificación de los grupos ester con las consecuentes pérdidas de material. El que en el caso del malonato de dimetilo no haya ocurrido tal saponificación se podría explicar por el factor estérico arriba citado.

Nuestra opinión generalizada para explicar la obtención del isómero carbocíclico y heterocíclico ya sea en los casos vistos en esta sección o en la anterior, es que el resultado final es consecuencia del balance entre los dos factores involucrados, esto es, el estérico

y el de acidez del CH doblemente activado del intermedio 35. A eso se debe por lo tanto que en el caso del fenilnitrometano visto en la sección anterior, cuyo pKa está muy por debajo de 16 y que debería haber producido isómero carbocíclico, el factor estérico es predominante y en su lugar se obtenga el isómero heterocíclico.

La caracterización de los productos de estas reacciones se hizo espectroscópicamente, encontrándose en algunos casos detalles interesantes que vale la pena de comentar.

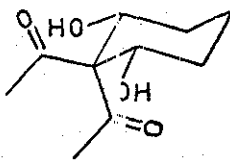
En el caso de la condensación del glutaraldehído con la acetilacetona, el producto obtenido fue el tipo de los derivados del ciclohexanodiol obteniéndose como una mezcla diastereoisómerica separada por cristalización fraccionada. No se encontró ninguna diferencia entre los espectros de ir de ambos diastereoisómeros presentando ambos una señal doble en la región de 3500 cm^{-1} para los hidróxilos y una señal fina a 1690 cm^{-1} de carbonilo de cetona.

El espectro de rmp del diastereoisómero con punto de fusión de $135\text{-}136^{\circ}\text{C}$ presenta una señal compleja en 4.5 ppm , que integra para dos hidrógenos y que pertenece a los hidrógenos alfa a los grupos hidróxilo. Posteriormente en 3.6 ppm aparece una señal doble, que integra para dos hidrógenos y que desaparece por adición de agua deuterada, obviamente perteneciente a los hidróxilos de la molécula. Podemos notar en este espectro que el protón del hidróxilo interacciona con el protón base

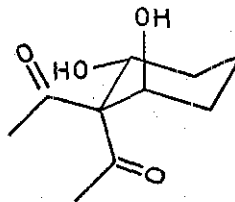
del grupo formando un doblete ($J = 6 \text{ Hz}$). Esta interacción también es causa de que la señal de los protones alfa a los grupos hidróxilo sea muy compleja. Finalmente en 2.3 ppm se observa una señal simple que integra para seis hidrógenos y que le corresponde a los grupos metilo de los acetilos.

El compuesto con p.f. $141\text{-}143^{\circ}\text{C}$ presentó las siguientes características en rmp, una señal en 4.8 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde a uno de los protones alfa al grupo hidróxilo, mientras que el otro protón alfa al grupo hidróxilo se muestra como una señal en 4.5 ppm y que integra también para un hidrógeno. En 3.8 y 2.9 ppm se detectan señales dobles para los hidróxilos presentes en la molécula y en 2.3 ppm un singulete para los grupos metilo de los acetilos.

Dadas las características simétricas del espectro de rmp del diastereoisómero con p.f. $135\text{-}136^{\circ}\text{C}$ se le asignó la estructura 30a, mientras que para el otro diastereoisómero que muestra dos señales para los grupos CH vecinos a hidróxilo debe corresponder la estructura 30b.



30a



30b

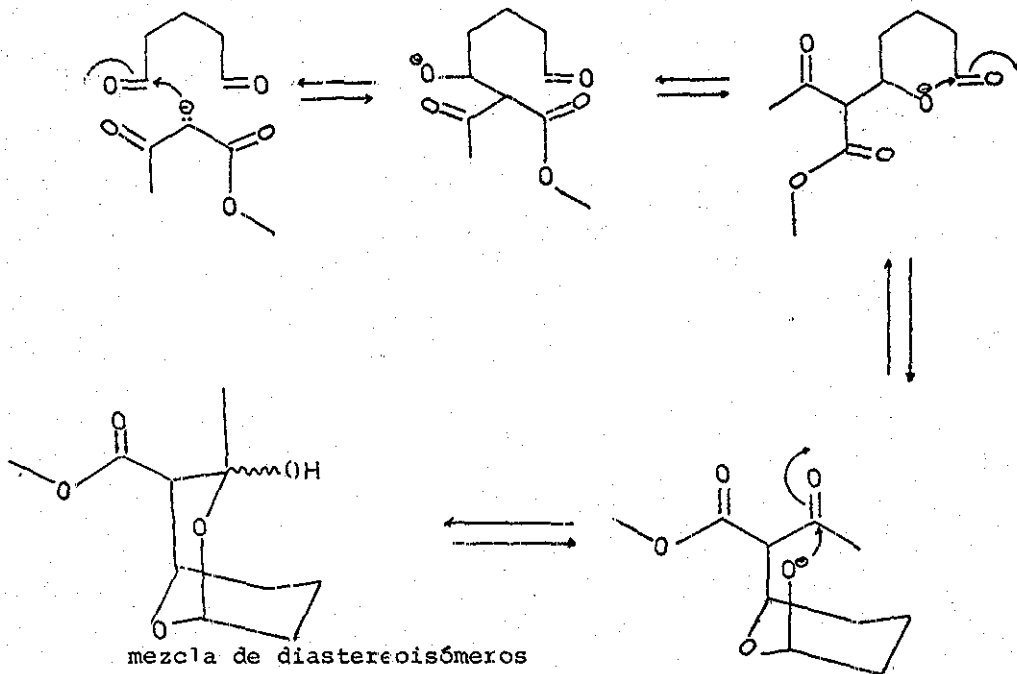
Otro de los compuestos caracterizados fue el obtenido por la condensación del glutaraldehído con el cianoacetato de metilo (31) el cual se obtuvo en un rendimiento solo regular. Por los datos que se mencionan más abajo, esta sustancia se identificó como un derivado carbocíclico no encontrándose su isómero heterocíclico. El resto del material se identificó como mezclas de cianoacetato de metilo y glutaraldehído.

El producto se obtuvo como cristales blancos con p.f. 135-138°C y su espectro de ir presentó además de las señales ya descritas en forma general, una banda pequeña en 2220 cm^{-1} propia de los compuestos con nitrilos y a 1740 cm^{-1} una banda importante típica de carbonilo de ester.

En lo que respecta a la rmp, encontramos a 5.4 ppm una señal que integra para dos hidrógenos, que desaparece por adición de agua deuterada indicativa de la presencia de los hidróxilos en la molécula, y un singulete en 3.88 ppm debido al metilo del ester. En este caso las señales debidas a los CH base de los hidróxilos se superponen a los del metilo del ester, de manera que no fue posible hacer ninguna asignación a la estereoquímica de la sustancia.

De la reacción entre el glutaraldehído y el acetoacetato de metilo, se obtuvo la mezcla de isómeros carbocíclico y heterocíclico en una relación de aproximadamente 6:1. La estructura que se asignó a este último fue - sin embargo, de tipo bicíclico debida a una reacción de

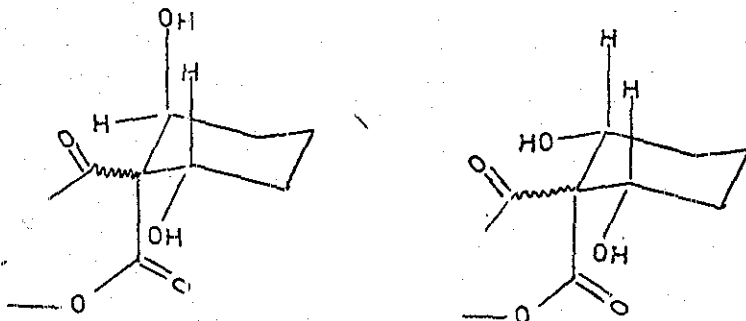
de hemiacetalización adicional en el isómero heterocíclico inicialmente formado (Esquema 12)



Esquema 12.

El compuesto más polar obtenido como un sólido blanco p.f. 99-100°C y se identificó como un derivado --carbocíclico (32). Su espectro de ir indica, además de las señales para hidroxilos en 3300 cm^{-1} , las señales -- típicas de carbonilo de ester y de cetona a 1735 y 1690 cm^{-1} respectivamente. La observación del espectro de -- rmp nos sugiere la existencia de una mezcla de compuestos diastereoisoméricos (observados por la presencia de dos tipos de señales correspondientes a los protones al-

fa a los grupos hidróxilo) en la región comprendida entre 4.65 y 4.2 ppm y cuya integración corresponde a dos hidrógenos (Esquema 13).



Esquema 13.

Una señal simple a 3.8 ppm que integra para tres hidrógenos perteneciente al metilo del ester, entre 3.5 y 3.0 ppm se presentan una señal ancha que desaparece por adición de agua deuterada y que integra para dos hidrógenos, obviamente perteneciente a los grupos hidróxilo. En 2.27 ppm es factible observar una señal simple, que integra para tres hidrógenos y que pertenece al grupo metilo del acetilo, finalmente entre 2.1 y 1.3 ppm aparecen las señales de los metilenos del anillo.

El isómero menos polar 33, que fue el que sufrió una posterior hemiacetalización interna, se identificó por el espectro de ir, con una señal a 1720 cm^{-1} asegurando la presencia de un solo carbonilo de ester, en ausencia de la señal perteneciente al carbonilo de la cetona. En rmp se observa una señal a 5.9 ppm que integra para un protón y que desaparece por adición de agua deuterada

indicativa de la presencia de un solo grupo hidróxilo en la molécula, una señal a 4.5 ppm que integra para un hidrógeno, y que podría asignarse al hidrógeno acetálico, a 3.76 ppm aparecen dos señales singuletes casi juntas - que pertenecen al metilo del ester, la presencia de estas dos señales nos indica la presencia de la mezcla --- diastereoisómerica. A 3.12 ppm se detecta una señal sin gulete ancha que corresponde al hidrógeno alfa al oxígeno del pirano, los diferentes acoplamientos entre el metileno vecino y el grupo hidrógeno terciario contrario son los causantes de lo ancho de la señal. Una señal doble a 2.76 ppm se ha asignado al hidrógeno terciario base del grupo carbometoxi. En 1.4 ppm se observan dos singuletes asignados al grupo metilo cuaternario de la mezcla diastereoisómerica.

Finalmente el último compuesto para discutir fue - el obtenido de la reacción de condensación entre el glutaraldehído y el malonato de dimetilo. Fue caracterizado como el derivado heterocíclico 34. Esta substancia - obtenida en excelente estado de pureza aún en el material crudo, es un sólido blanco cristalino ,p.f. 108-110°C. El análisis de los espectros de ir y rmp dieron los siguientes resultados:

En el espectro de ir, además de las señales generales ya discutidas, a 1750-1730 cm^{-1} se observan las bandas correspondientes a carbonilo de ester. En lo que respecta a la rmp, podemos apreciar las señales típicas del CH del hemiacetal en 5.25 y 4.65 ppm asignadas a los ---

diastereoisómeros con el grupo hidróxilo axial y ecuatorial respectivamente. Además podemos observar en 3.72 ppm, como dos señales singuletes que integran para seis hidrógenos, a los metoxilos del grupo metoxicarbonilo - del malonato. Esta señal debería presentarse como una sola, pero la formación de la mezcla diastereoisómerica de productos hace que aparezca así.

Entre 3.6 y 3.2 ppm se observa un conjunto de señales sobrepuestas, por sus desplazamientos químicos se asignó la señal a 3.52 ppm como debida al hidrógeno vecino del tetrahidropirano, mientras que, parcialmente sobrepuesta a esta señal y centrada en 3.44 ppm se observó un doblete que corresponde al CH del malonato. Finalmente en 3.32 ppm se observó una señal ancha que integra para un hidrógeno y que disminuye por adición de agua -- deuterada. El tamaño de esta señal nos garantiza que no puede haber mas de un grupo hidróxilo presente en la molécula.

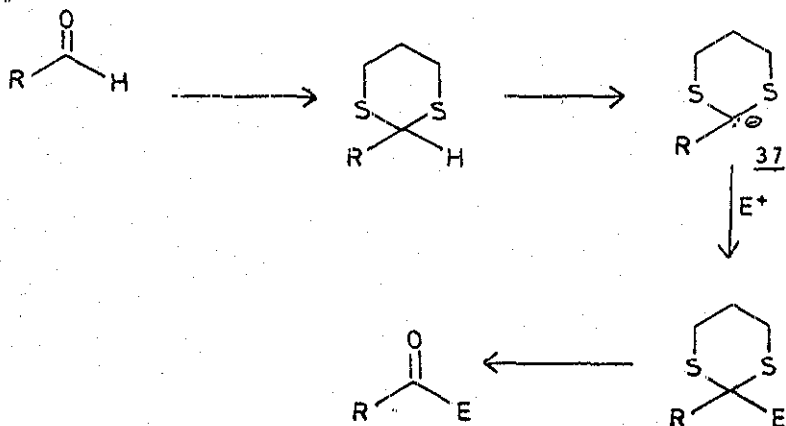
Como se esperaba, la estructura hamiacetálica de esta substancia se confirmó al formar su metilacetal 36 el cual se presentó como un aceite amarillo pálido. Su espectro de ir ya no muestra la banda de hidróxilo y en rmp se observa el corrimiento usual a mayor campo para el CH acetílico de 5.2 a 4.6 ppm. Además se observan los singuletes debidos a los metoxilos acetálico y de los grupos ester como singuletes en 3.30, 3.65 y 3.70 -- respectivamente.

Sobre los resultados de esta sección podemos concluir que en las reacciones de condensación entre el --glutaraldehído y compuestos con metilenos activos (hidrógenos ácidos) en presencia de catálisis básica, la formación de derivados carbocíclicos estará favorecida cuando el pKa del metileno activo sea pequeño (ácido) y los grupos activantes que lo acompañan no ejerzan un fuerte impedimento estérico; mientras que la formación de derivados heterocíclicos se favorecerá en las condiciones contrarias. Cuando los factores anteriores no estén --orientados fuertemente hacia uno u otro lado, el resultado será la producción de mezclas.

SEGUNDA PARTE: EL GLUTARALDEHIDO COMO SINTON NUCLEOFILICO.

a) Antecedentes.

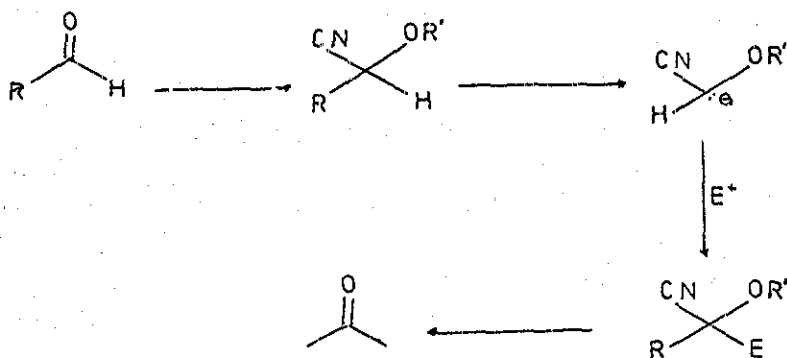
La inversión de la reactividad (umpolung) de grupos funcionales representa una de las metodologías sintéticas más novedosas¹¹. En esencia, el método consiste en modificar químicamente un grupo funcional de manera que sus características naturales electrofílicas o nucleofílicas se inviertan. Una vez efectuada la reacción apropiada en base a este cambio de comportamiento, su reconversión al grupo funcional original provee por lo tanto de una secuencia de reacciones en la que el resultado neto fue que el grupo funcional invirtió su comportamiento natural. Esta metodología ejemplificada para el grupo funcional aldehído, se muestra en el Esquema 14.



Esquema 14.

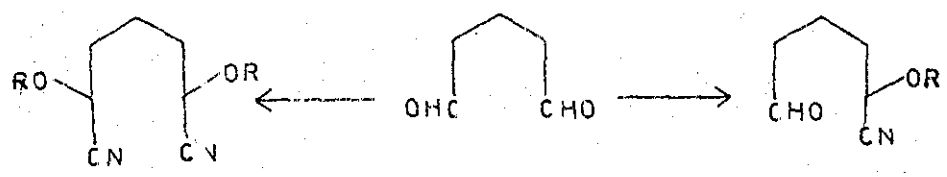
Para el ejemplo anterior, el resultado neto fue la conversión de un aldehído en cetona en la que el grupo E fue introducido como electrófilo. Por lo tanto, el carbono de carbonilo tuvo que cambiar su carácter electrofílico natural a nucleofílico para formar la unión C-E y eso solo fue posible a través de la formación del 1,3-ditiano que al hacer suficientemente ácido al hidrógeno aldehydico original permite formar el carbanión 37.

Debido al papel central que ocupa el grupo carbonilo en química orgánica sintética, se han diseñado varias secuencias para invertir su reactividad, siendo una de ellas la secuencia de la cianhidrina protegida¹² (Esquema 15) que ha merecido especial atención por parte de -- nuestros laboratorios:



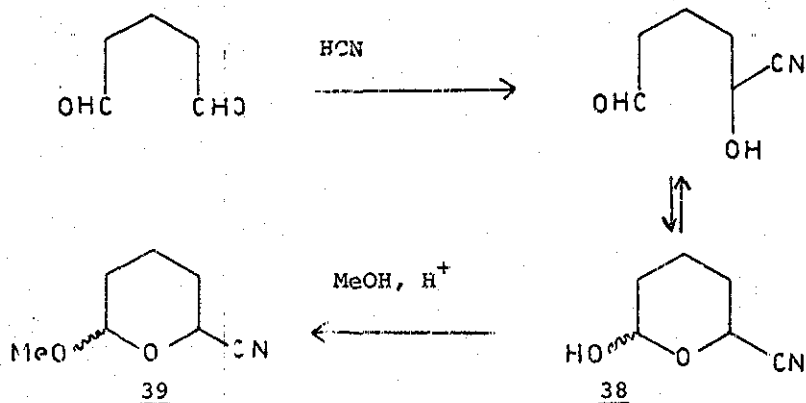
Esquema 15. Inversión de la reactividad del grupo funcional aldehído por el método de la cianhidrina protegida.

En busca de nuevas aplicaciones sintéticas de estos reactivos de la cianhidrina protegida, nos pareció que el glutaraldehído era un candidato ideal a investigar. Además de ser un reactivo barato y disponible en cantidades adecuadas, el que se le consiga comercialmente como una solución acuosa representa en nuestro caso una ventaja por ser este medio el más usado durante la formación de cianhidrina. Por otro lado, con sus dos grupos aldehído se podría explorar en el glutaraldehído la formación tanto de una mono como de una dicianhidrina protegida lo que debe conducir a resultados interesantes:



Aunque en el caso de la monocianhidrina protegida se necesita proteger también el grupo aldehído libre para evitar su participación en las reacciones subsecuentes, los resultados de la primera parte de esta tesis nos sugirieron que ésta podría ser de tipo intramolecular y resultaría naturalmente cuando se obtuviera la monocianhidrina protegida. Así, puesto que ya se vio que la adición de nucleófilos a uno de los grupos aldehído del glutaraldehído conduce a la hemiacetalización inmediata* del grupo hidroxilo resultante con el otro alde-

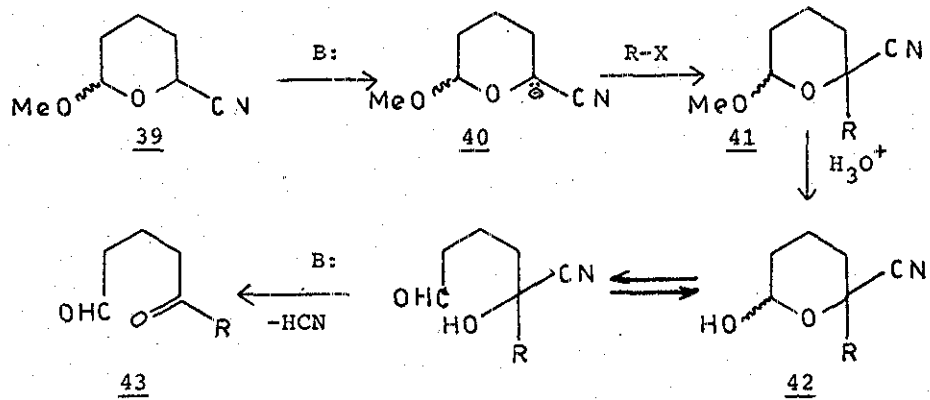
hído , este queda bloqueado. Por lo tanto, durante la formación de la monocianhidrina del glutaraldehído se debe observar esa situación y la acetalización de este intermediario (como hemiacetal) como ya se describió en la primera parte, conduciría a una forma equivalente de la monocianhidrina protegida del glutaraldehído pero con el grupo aldehído protegido (Esquema 16)



Esquema 16.

* En ausencia de la reacción de competencia que produce isómero cíclico.

De acuerdo al comportamiento usual de las cianhidri-
 nas protegidas, el compuesto 39 pareció particularmente
 útil para sintetizar 1,5-cetoaldehídos, compuestos cuya
 principal utilidad es la preparación de 2-alkilciclohe-
 xenonas. Por lo tanto nuestro plan en esta segunda par-
 te de la tesis consistió en preparar el compuesto 39, y
 estudiar la alquilación de su anión 40 con diferentes a-
 gentes alquilantes. Los productos así obtenidos 41, de-
 berán generar por hidrólisis ácida un nuevo hemiacetal -
 que, por estar en equilibrio con su forma abierta podrán
 generar el compuesto dicarbonílico por tratamiento bás-
 co (Esquema 17)



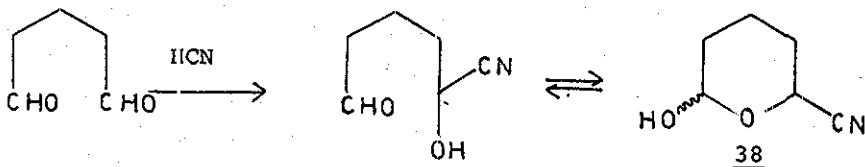
Esquema 17.

A continuación se presentan los resultados obtenidos al
 estudiar la secuencia del esquema 17 que como se mostrará
 más adelante, procedió más allá de lo que se esperaba ini-
 cialmente.

b) Síntesis y Alquilación de 39.

Para la obtención del reactivo por estudiar 39, se preparó primero la monocianhidrina del glutaraldehído -- usando una técnica ampliamente empleada en nuestro laboratorio y que consiste en generar in situ el ácido cianhídrico (cianuro alcalino y ácido acético) aunque en este caso resultó más conveniente invertir el orden de adición de los reactivos. Así, la adición gota a gota de una solución acuosa de cianuro de sodio a una solución fría de glutaraldehído (solución acuosa al 40 %) en ácido acético produjo el cianohemiacetal esperado 38, como un aceite amarillo pálido en un 64 % de rendimiento.

La identificación de esta substancia se hizo en base a su espectro de ir que muestra la banda de hidróxilo a 3400 cm^{-1} y la del cianuro en 2240 (débil). La presencia de una banda en 1720 se ha asignado al grupo aldehído de la forma abierta (cianhidrina aldehído) con la que se encuentra en equilibrio la forma cerrada del cianohemiacetal (Esquema 18).



Esquema 18.

En su espectro de rmp se pueden notar tripletes de formados en 5.2 y 4.85 ppm que corresponden al hidróge-

no base del hemiacetal y alfa al grupo ciano respectivamente y una señal múltiple en 4.50 ppm que disminuye por adición de agua deuterada y que pertenece al grupo hidróxilo del hemiacetal. Finalmente centrada en 1.82 ppm aparece un acumulamiento de señales que integran para seis hidrógenos y que se asignan a todos los grupos metilenos presentes.

El cianometilacetal 39 se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el tratamiento de hemiacetal en medio metanólico y en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La purificación de esta sustancia se hizo conveniente por cromatografía en columna ya que permitió limpiarla de algunos contaminantes más polares. Por el contrario, los intentos de purificarla por destilación a presión reducida no fueron tan eficientes, notándose una descomposición parcial de la misma.

En su espectro de ir podemos notar la ausencia de la señal a 3400 cm^{-1} debida al hidróxilo y la desaparición de la señal a 1720 cm^{-1} correspondiente al carbonilo.

En el espectro de rmp se observa el ya característico corrimiento de la señal base del hemiacetal de 5.2 a 4.7 ppm, una vez formado el acetal y manteniendo aproximadamente su forma de triplete deformado. Por su parte la señal para el hidrógeno alfa al grupo ciano se traslada a 4.6 ppm y pierde absolutamente su forma adquiriendo complejidad. En 3.45 y 3.38 ppm se destacan fácilmente los singletes originados por los metóxilos de la mezcla

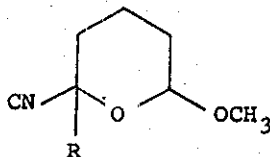
diastereoisómerica. Y finalmente, entre 2.6 y 1.5 ppm se detectan las señales sobrepuestas de los metilenos del compuesto.

La formación del anión de 39 y su alquilación con derivados halogenados se hizo siguiendo las indicaciones ya establecidas para otras cianhidrinas alifáticas, Sin embargo, fue necesario tomar algunas precauciones adicionales debido a una mayor inestabilidad del anión en este caso (ver Parte Experimental).

A diferencia de otros aniones similares que suelen tener una coloración característica (rojos, naranjas, morados, etc.) en nuestro caso el anión de 39 presentó una débil coloración verde sepia (no siempre muy fácilmente identificable) cuya intensidad parecía disminuir con el tiempo de reacción. Pensando que esto podría ser indicativo de la descomposición del anión, no se consideró conveniente usar períodos de tiempo largos para su formación. El que la reacción de alquilación proceda satisfactoriamente, se puede seguir visualmente por una disminución de la coloración conforme se agrega el derivado halogenado, completándose aquella al dejar que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y mantenerla así por 1-3 horas.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4 donde la reacción es bastante eficiente, obteniéndose un rendimiento promedio del 60 %. Los rendimientos más bajos fueron cuando se usaron haloacetales como agentes alquilantes notándose en estos casos, la recuperación ----

Tabla 4.



C. halogenado	P. alquilación	Rendimiento	Rend. Corr.
$\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$\text{R}=(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (<u>44</u>)	61 %	
$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (<u>45</u>)	64 %	
$\text{Br}-\text{CH}(\text{CH}_2^-)_4$	$\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_2^-)_4$ (<u>46</u>)	62 %	
$\text{ClCH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$	$\text{R}=\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ (<u>47</u>)	51 %	
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (<u>48</u>)	44 %	
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\emptyset$	$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\emptyset$ (<u>49</u>)	69 %	
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\emptyset$ (m-OCH ₃)	$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\emptyset$ (m-OCH ₃) (<u>50</u>)	62 %	
$\text{ClCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$\text{R}=\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ (<u>51</u>)	86 %	
$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$	$\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (<u>52</u>)	50 %	
$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2^-)_2$	$\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2^-)_2$ (<u>53</u>)	34 %	46 %
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_2^-)_2$	$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_2^-)_2$ (<u>54</u>)	34 %	50 %

(aproximadamente el 15 %) de la materia prima. La baja reactividad de estos derivados halogenados y/o la competencia con algunas reacciones laterales parece ser la explicación de los rendimientos observados (ver pg. 60). Por la misma razón , con excepción de los casos 47 y 51 no se consideró prudente usar derivados clorados como -- sustratos. usandose siempre derivados bromados. La estructura aliflica y de α -éter de los compuestos 47 y 51 hace que su reactividad sea mayor que la usual para un -- derivado clorado , siendo ésta la razón por la cual ---- ellos sí se pudieron usar como tales. Otros resultados interesantes son los de los ejemplos 48, 49 y 50 , que a pesar de su naturaleza homoaliflica u homobencflica (pa -- ra los dos últimos casos) dieron lugar a los productos -- esperados en rendimientos aceptables. Finalmente el caso 46 es también interesante por tratarse de un derivado halogenado secundario que se comportó igual a como hicie -- ron los primarios.

Debido a la similitud estructural de todos estos compuestos, sus espectros de ir y rmp son factibles de -- describir de una forma generalizada, tomando en cuenta -- la estructura base de la figura 2.

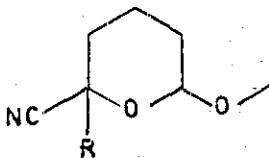


Fig. 2.

Así, para todos estos compuestos se detectaron, en sus espectros de ir las siguientes señales: A 2960 y 1460 cm^{-1} las bandas correspondientes a enlaces C-H , y a 1120 y 1020 cm^{-1} Las señales pertenecientes al enlace C-O. Estas señales se encontraron en todos los espectros, lo que quiere decir que pertenecen a la estructura acetálica anteriormente esquematizada. Como es natural en α -cianoacetales, la banda debida al nitrilo es de baja intensidad, lo que hace que en muchos espectros ni siquiera se note. La anterior descripción es el comportamiento que en general mostraron tales compuestos y de hecho los espectros de ir de esta familia de substancias son muy semejantes entre sí, hasta en la intensidad y tamaño de las señales.

En lo que respecta a la rmp de estos compuestos, es factible hacer una generalización semejante sin arriesgar demasiado en lo concerniente a veracidad.

El hidrógeno base del acetal, se observa en todos los compuestos como una señal centrada en aproximadamente 4.6-4.9 ppm y tiene forma de dos pequeños dobletes, siendo el que se encuentra a campo más bajo ligeramente más grande que el otro. Esta señal integra para un hidrógeno y su presencia en el espectro viene a ser la garantía de la formación del aducto. La siguiente señal que se observa en todos los compuestos, es la correspondiente al metoxilo del acetal, cuya señal se presenta como un singulete fino entre 3.5 y 3.6 ppm. Finalmente, como en los casos anteriores, en la región comprendida -

entre 2.5 y 1.0 ppm se localizan el conjunto de señales superpuestas que pertenecen a los metilenos del ciclo -- del tetrahidropirano.

Las variaciones observadas en los espectros de ir y rmp en cada uno de los compuestos , dependiendo de la R que se encuentre unida, serán descritos a continua---ción. Hay que tomar en cuenta, sin embargo, que dado -- que los compuestos se obtuvieron como mezclas diastereo-isómericas, muchas de las señales se encuentran duplicadas o más complejas de lo que se esperaban.

Para el producto de alquilación con bromuro de pen-tilo, su espectro de ir no mostró ninguna banda impor--tante aparte de las señaladas con anterioridad. En su espectro de rmp se observan superpuestas entre 2.0 y 1.0 ppm las señales de los metilenos de la cadena cuya inte-gración corresponde a 14 hidrógenos esperados: seis para los metilenos del ciclo y ocho para los metilenos del -- sustituyente pentilo. En 0.85 ppm , un triplete ligera-mente deformado, característico de grupo metilo en el ex-tremo de una cadena hidrocarbonada.

También para el caso de producto de alquilación -- con bromuro de isopropilo, no se obtuvieron en el ir ban-das particularmente importantes, pero en su espectro de rmp es posible detectar a 2.1 ppm una parte del sistema septuplete perteneciente al CH del grupo isopropilo y en 1.1 ppm se localizan los dos dobletes sobrepuestos que - corresponden a los metilos presentes en el mismo grupo. Esta señal se observa como dos dobletes debido a la mez-

cla diastereoisómerica de acetales.

Para el compuesto 46, el producto de condensación del anión del acetal 39 y el bromuro de ciclopentilo, la única adición a las señales de rmp ya descritas, es el aumento en la región comprendida entre 2.3 y 1.0 ppm debida a los metilenos del grupo ciclopentilo.

Para los compuestos 47 y 48 que poseen ahora en el grupo R una doble ligadura, esta es evidencia en su espectro de ir por la banda a 1600 cm^{-1} .

La espectroscopia de rmp para el compuesto 47: a -- 5.1 ppm, una señal compleja semejante a un doblete deformado y que pertenece a los hidrógenos terminales de la doble ligadura. Además, a 2.52 ppm una señal compleja que integra para dos hidrógenos, asignada al metileno alílico y en 1.9 ppm aparece la señal correspondiente al metilo sobre doble ligadura. Aunque esta señal da la apariencia de ser un doblete, es más probable que se trate de dos señales singuletes perteneciendo al metilo del compuesto en mezcla diastereoisómerica.

En el caso del compuesto 48, formado de la reacción del anión del acetal 39 con el 1-bromo-4-metil-3-penteno su espectro de rmp presenta en 5.3 ppm, una señal semejante a un triplete ancho que integra para un hidrógeno y que se debe al hidrógeno olefínico. Centradas en aproximadamente 2.33 ppm aparecen las señales que pertenecen al metileno del puente y en 1.75 y 1.7 ppm se presentan los singuletes de los metilos sobre doble ligadura.

Los espectros de ir de los compuestos 49 y 50 presentan ahora las señales debidas a los anillos aromáticos, con bandas en 3050, 1610 y 690 y 690 y 780 respectivamente.

En rmp el compuesto 49 presenta a 7.25 ppm una señal simple típica de los compuestos aromáticos monosubstituidos, debido al grupo fenilo. Entre 3.1 y 2.9 ppm una señal compleja debida al metileno bencílico, mientras que el otro grupo metileno (el homobencílico) quedó sobrepuesto con los metilenos del tetrahidropirano.

Por lo que respecta al compuesto 50, su rmp es casi idéntico al de 49, con la diferencia de que los cuatro hidrógenos aromáticos aparecen como señales separadas entre 7.35 y 6.50 ppm. En 3.78 ppm se identifica una señal singulete, que integra para tres hidrógenos y que pertenece al metóxilo aromático.

De los espectros de ir de los compuestos restantes 51, 52, 53 y 54, debido a la presencia de los grupos cetales y etéreos en la cadena R, mostraron una mayor intensidad en la banda debida a la unión C-O y apareció una nueva banda en aproximadamente 1400 cm^{-1} .

Con respecto al compuesto 51, su espectro de rmp - mostró entre 4.0 y 3.4 ppm, un conjunto de señales complejas debida a la superposición de los metilenos vecinos a oxígeno y sobrepuesto a estas señales el singulete del metilo.

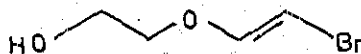
Como se mencionó al principio de esta discusión, los tres últimos compuestos provenientes de la alquilación del anión 39 con bromoacetales fueron obtenidos en los rendimientos más bajos aún y cuando se les permitió reaccionar por un lapso mayor que el usado para los demás derivados halogenados. Además los productos de estas reacciones fueron separados de mezclas complejas consistentes de materias primas (el cianoacetal 39 y el derivado halogenado correspondiente) y otras impurezas no identificadas. Por lo tanto la purificación de estos compuestos fue siempre más difícil de lograr.

El espectro de rmp de 52 presenta en 5.05 ppm el triplete característico del hidrógeno base del dietilacetan y casi sobrepuesto a él (4.6 a 4.9 ppm) el sistema de señales típico del hidrógeno base del acetal cíclico. Entre 4.0 y 3.35 ppm encontramos un grupo de señales que dado su desplazamiento químico debe de pertenecer a los metilenos vecinos a oxígeno del dietilacetan. Estos metilenos teóricamente deben generar una señal cuadruplete debido a su interacción con el metilov vecino, sin embargo se observa una mayor complejidad provocada por la mezcla diastereoisómerica presente. A 2.2 ppm podemos apreciar la aparición de dos dobletes sobrepuestos, cuya integración corresponde a dos protones y que pertenece al metileno de la cadena lateral. Finalmente a 1.3 ppm se observan dos tripletes sobrepuestos, que corresponde a los grupos metilo de la porción etilo del compuesto.

La duplicidad de estas últimas señales confirma la presencia de diastereoisómeros.

El compuesto análogo 53 muestra en rmp a 5.34 ppm un triplete que integra para un hidrógeno, que corresponde al protón base del cicloetilencetal y centrada en 4.03 ppm, se encuentra el sistema A_2B_2 típico de los compuestos que contienen ese mismo tipo de cetal. En 2.25 ppm y en forma de dos dobletes se identifica al metileno de la cadena lateral.

De las fracciones polares de la cromatografía de 53, se pudo aislar e identificar en bajo rendimiento, el compuesto 55. (Fig. 3)



55

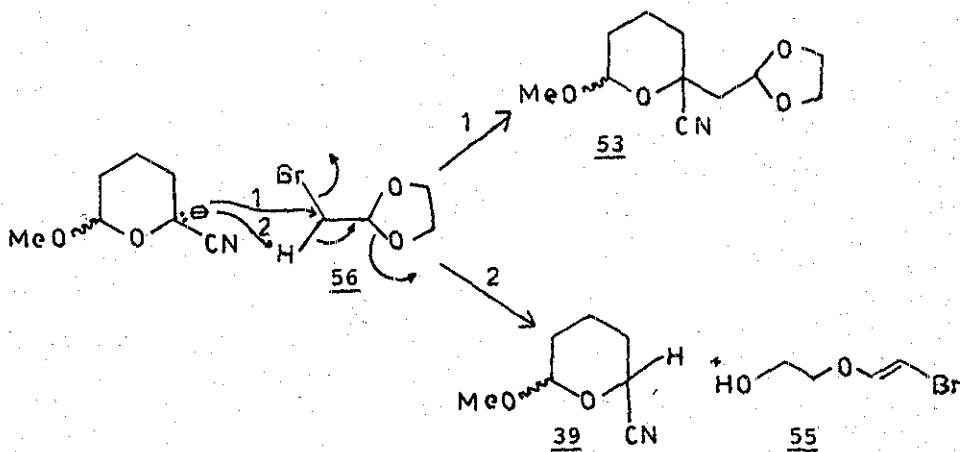
Fig. 3

Esta estructura se propuso en base a sus espectros de ir y rmp en donde podemos observar:

En ir una señal a 3420 cm^{-1} que identifica la presencia del grupo hidróxilo, a 3100 cm^{-1} la señal ocasionada por el enlace C-H sobre doble ligadura y a 1640 y 1600 cm^{-1} las señales debidas a doble enlace. En rmp observamos en 6.94 y 5.54 ppm un sistema AB ($J = 12\text{ Hz}$) adjudicable a hidrógenos vinílicos que se localizan en posición trans uno de otro. A 3.90 ppm se observa una señal simple que integra para cuatro hidrógenos y que es asigna-

da a los dos metilenos vecinos a oxígeno y que en este caso se hacen equivalentes. Finalmente a 2.82 ppm se identifica la señal ancha típica de los grupos hidróxilo, que integra para un hidrógeno y que desaparece con agua deuterada.

Aparentemente, en competencia a la reacción de alquilación del anión de 39 con el derivado bromado 56 (ruta 1), aquel puede actuar también como base induciendo la formación del subproducto 55 (ruta 2): (Esquema 19).

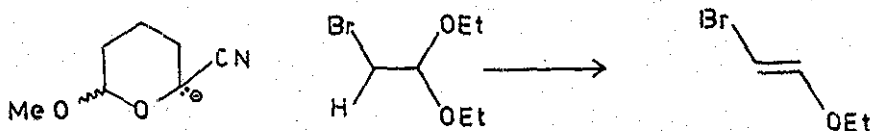


Esquema 19.

Esto explica por lo tanto, el que se recupere parte del cianoacetal de partida y consecuentemente el bajo rendimiento observado de productos de alquilación.

Una reacción lateral similar se puede proponer pa-

ra el caso de la reacción del anión de 39 con el dietil-acetal del bromoacetaldehído, aunque la volatilidad del bromo éter vinílico resultante debe de dificultar su ais-lamiento y por eso nosotros no lo pudimos detectar. (Esquema 20).



Esquema 20.

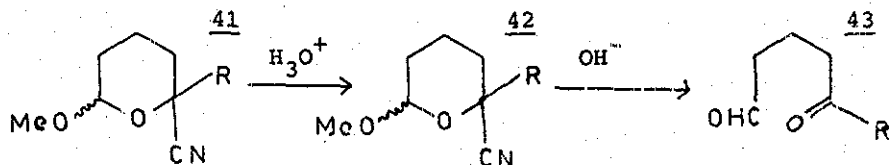
Finalmente, el último compuesto que obtuvimos en esta etapa fue el resultado de la alquilación con el cicloetilenacetal de 3-bromopropionaldehído (compuesto de adición 54). Las señales características encontradas para este compuesto en rmp fueron las siguientes:

A 5.1 ppm, una señal compleja perteneciente al hidrógeno base del cicloetilenacetal. En 4.0 ppm un sistema A_2B_2 que integra para cuatro hidrógenos de los metileno del cicloetilenacetal. Entre 2.5 y 1.0 ppm se superponen las señales de los metileno de la cadena con los del tetrahidropirano, aunque es factible asignar, por lo menos a "grosso modo" a los metileno de la cadena, como los que aparecen ligeramente a campo más bajo.

c) Preparación de Ciclohexenonas 2-substituidas.

La siguiente etapa de esta investigación consistió en la hidrólisis ácida de los compuestos de alquilación obtenidos. Como ya se indicó, nosotros esperábamos que el tratamiento básico de los hemiacetales así producidos diera lugar a los correspondientes 1,5-cetoaldehídos.

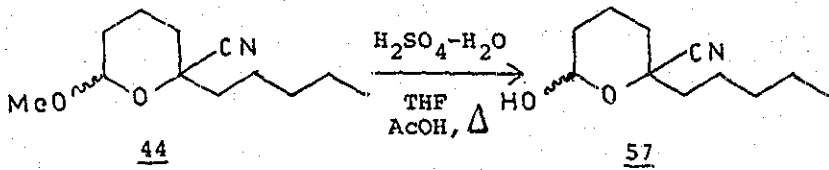
(Esquema 21).



Esquema 21.

Aunque para conseguir nuestro objetivo nosotros - confiábamos en nuestra experiencia previa con cianhidri- nas protegidas, pronto nos dimos cuenta que los compues- tos que estábamos manejando se comportaban muy diferente a lo que esperábamos. Así, los experimentos iniciales de hidrólisis ácida hechos sobre el compuesto **44**, a la temperatura ambiente, mostraron que la formación de hemiacetal en estas condiciones era un proceso muy lento. Por lo tanto fue necesario efectuar esta hidrólisis a la temperatura de reflujo del tetrahydrofurano que fue el - disolvente usado en estas reacciones y por períodos de - tiempo relativamente largos (aproximadamente 16 hs.).

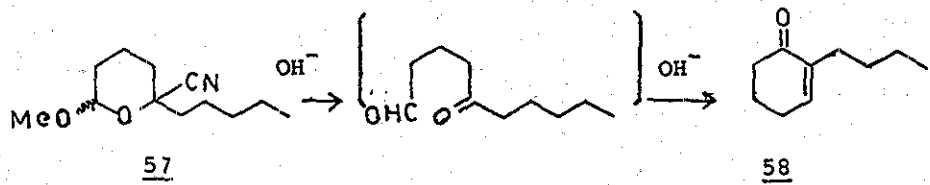
(Esquema 22).



Esquema 22.

De acuerdo a como se ha descrito para la síntesis de cetonas por el método de la cianhidrina protegida, el hemiacetal crudo 57 en solución etérea, se agitó vigorosamente en frío con solución al 5 % de NaOH por períodos de hasta una hora, sin que ocurriera cambio alguno (por cpf). Sin embargo, cuando se calentó a reflujo una solución en THF del hemiacetal crudo 57 con KOH acuoso por aproximadamente 1 hora, se observó la formación de un nuevo producto con absorción en el ultravioleta. Esta substancia, una vez purificada, se identificó como la 2-butilciclohexenona 58, por sus propiedades espectroscópicas. En el ir se observa una banda en 1670 cm^{-1} asignada al carbonilo y en rmp, tripletes en 6.7 y 0.90 ppm para el hidrógeno vinílico y metilo de la cadena lateral respectivamente. Los hidrógenos restantes de la molécula aparecen sobrepuestos entre 2.50 y 1.30 ppm.

El resultado anterior significa por lo tanto, que en las condiciones empleadas, el 5-cetoaldehído inicialmente formado sufrió una condensación aldólica intramolecular con deshidratación para dar como producto final la ciclohexenona 58: (Esquema 23).



Esquema 23.

Siendo que una de las utilidades de los compuestos 1,5-dicarbonílicos es precisamente la de preparar ciclohexenonas, el haber obtenido directamente el compuesto 58 sin pasar por el 1,5-cetoaldehído intermediario pareció interesante decidiendonos a explorar esta nueva ruta a ciclohexenonas con los productos de alquilación de 39.

Usando como guía las observaciones hechas con el compuesto 44, se diseñó entonces una secuencia de reacciones que simplificara al máximo las manipulaciones experimentales encontrándose que todas las operaciones sintéticas se podían hacer en el mismo matraz. Por tal fin la hidrólisis ácida se efectuó a reflujo por una noche (aproximadamente de 10-15 hs.) y después de enfriar se neutralizaba y alcalinizaba con hidróxido de potasio, reanudándose el reflujo por una hora adicional. El aislamiento y purificación del producto (usualmente por cpf preparativa para aprovechar la absorción de las ciclohexenonas) condujo en términos generales a rendimientos aceptables de las ciclohexenonas 2-substituidas. (Tabla - 5).

Tabla 5.

Síntesis de Ciclohexenonas 2- Substituidas.

Comp. No.	Substituyente en 2.	Rendimiento (%)
<u>58</u>	$R = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	76
<u>59</u>	$R = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	28
<u>62</u>	$R = -\text{C}(\text{=CH}_2)(\text{CH}_3)$	40
<u>63</u>	$R = -\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	44
<u>64</u>	$R = -\text{CH}_2 \phi$	42
<u>65</u>	$R = -\text{CH}_2 \phi \text{ (m-OCH}_3\text{)}$	49
<u>66</u>	$R = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	40

Para la descripción de los espectros de ir y rmp de estas ciclohexenonas 2-substituidas, volveremos a seguir el método ya utilizado de referirnos a las características generales de la estructura base y luego señalar los detalles particulares según el grupo R que tiene el compuesto como substituyente. (Fig. 4)

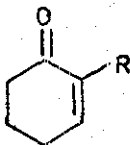


Fig. 4

Las señales de ir comunes para toda esta familia de compuestos:

las bandas 1660 y 1620 para el carbonilo y la doble ligadura respectivamente.

De las señales de rmp de todos ellos con excepción del compuesto 61 muestran:

En la región comprendida entre 6.5 y 7.0 ppm una señal triplete perfectamente definida, que integra para un hidrógeno y que pertenece al protón vinílico de la ciclohexenona. El compuesto 61 debido al efecto anomérico del oxígeno como substituyente presenta esa señal a menor -- campo en 6.25 ppm. Entre 2.6 y 2.2 ppm, es factible identificar dos tripletes sobrepuestos (en algunos compuestos da la impresión de que se trata de un cuarteto deformado) ($J = 6 \text{ Hz}$) y que corresponde a los metilenos vecinos a carbonilo y al doble enlace conjugado. Centrado en aproximadamente 2.0 ppm se observa una señal semejante a un cuarteto que corresponde al metileno que se encuentra en medio de los anteriormente mencionados. La presentación teórica de esta señal debería ser como un quinteto, o dos tripletes sobrepuestos, lo que origina en este último caso que de la apariencia de un cuarteto.

A continuación se dan los datos particulares para cada una de las ciclohexenonas preparadas en este trabajo.

La 2-isopropil-2-ciclohexenona muestra, a 2.9 ppm un quintuplete que integra para un hidrógeno y que pertenece al protón base de los metilos del isopropilo y -

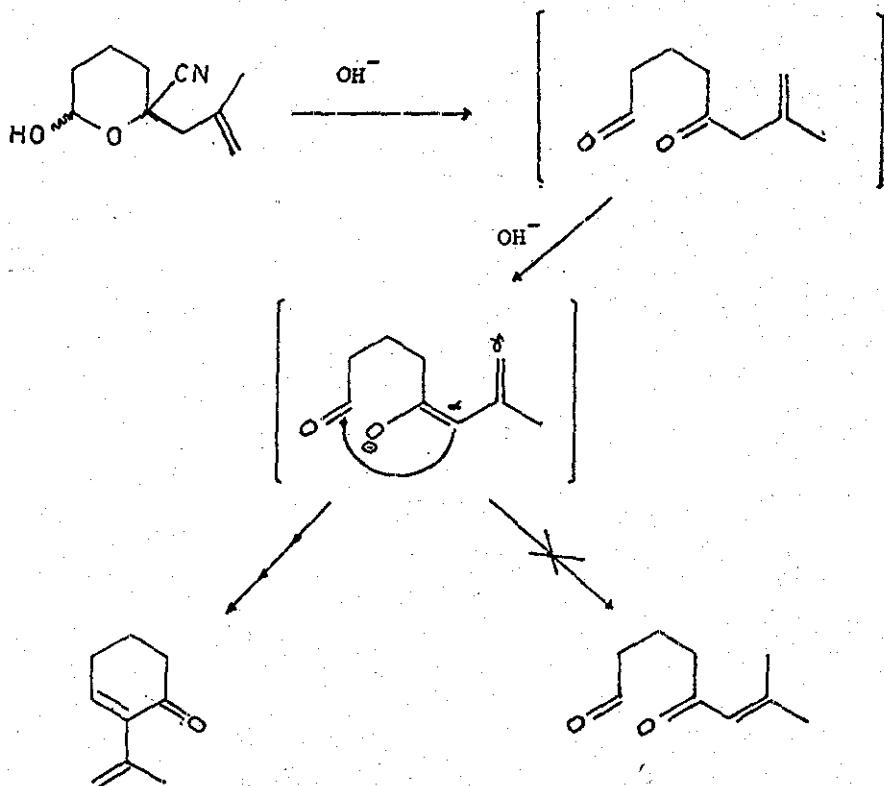
y un doblete ($J = 6 \text{ Hz}$) en 1.05 ppm para los grupos metilo.

Aunque esta fue la ciclohexenona que se obtuvo en mas bajo rendimiento, el resultado es interesante pues muestra que la presencia de 2-substituyentes vecinos al metileno que se va a condensar con el aldehído para formar la ciclohexenona no impiden la reacción. Sin embargo, no sería raro que sea esta la razón por lo que se obtuvo este bajo rendimiento.

La 2-isopropenilciclohexenona 62, presenta en ir la banda en 1120 cm^{-1} debida al metileno terminal. En rmp a 5.18 ppm se presentan las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos terminales de la doble ligadura de la cadena y a 1.88 ppm un doblete ($J = 1,5 \text{ Hz}$) debido al metilo vinílico.

Es interesnate notar que el rendimiento de este -- compuesto se encuentra entre los valores normales observados para esta reacción, lo que significa que el peligro de conjugación de la doble ligadura en el 5-cetoaldehído intermediario no es importante. Esquema 24.

Aparentemente , el dienolato intermediario prefiere atacar por la posición α de una manera intramolecular al grupo aldehído (lo que conducirá finalmente a la ciclohexenona 62) más que protonarse en γ (lo que hubiera dado lugar a la conjugación de la doble ligadura.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema 24.

El siguiente compuesto obtenido fue la 2--(3-metil-2-butenil)-2-ciclohexenona 63, que muestra en rmp las siguientes características:

A 5.22 ppm se localizan las señales pertenecientes al hidrógeno vinílico de la cadena, como un triplete ancho. Lo ancho de esta señal se debe a los pequeños acoplamientos con los metilos vinílicos, aparte del metileno de la cadena (que es quién determina el triplete que se observa). En 2.88 ppm identificamos un doblete ancho que pertenece al metileno de la cadena y es el resultado de la interacción de éste con el hidrógeno vinílico adyacente. En 1.8 y 1.68 ppm, localizamos dos señales singuletes correspondientes a los metilos de la cadena. Estos metilos no son equivalentes ya que se encuentran en posición cis o trans con respecto al resto de la molécula.

Las dos bencilciclohexenonas 64 y 65 muestran en rmp bandas en 3000 y 1600 cm^{-1} debidas al grupo aromático y en 700 (anillo aromático monosustituido) y 750 y 720 cm^{-1} (anillo aromático 1,3-disustituido) respectivamente.

El espectro de rmp de 64 presenta en 7.18 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos, para los protones aromáticos y en 3.48 ppm un singulete ancho que integra para dos hidrógenos para el metileno bencílico que ahora también es alílico.

Por su parte, el compuesto 65 presenta, a 7.5 y 7.25 ppm las señales debidas a cuatro hidrógenos aromáticos

cos, en 3.89 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al metoxilo aromático y en -- 3.52 un singulete ancho perteneciente al metileno bencílico.

La última ciclohexenona que se obtuvo por este camino fue la 2-metoxi-etoxi-2-ciclohexenona (66) cuyas -- señales características en rmp fueron las siguientes:

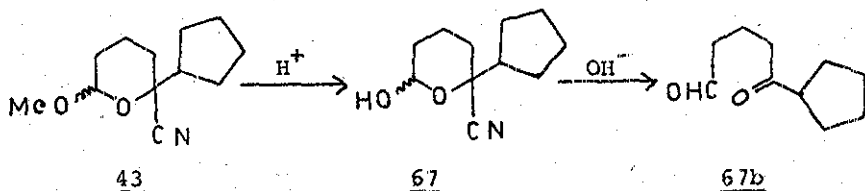
Centrado en 3.85 ppm localizamos un sistema A_2B_2 -- correspondiente a los metilenos vecinos a oxígeno y en 3.5 ppm una señal singulete que integra para tres hidrógenos del metoxilo.

Los compuestos antes descritos fueron todas las ci clohexenonas que se prepararon en este trabajo, mientras que los compuestos 46, 52, 53 y 54 descritos en la sección anterior no pudieron ser convertidos en las ciclohexenonas 2-substituidas correspondientes debido a diferentes causas.

Así, para el caso de 46, su hidrólisis ácida en -- las condiciones ya citadas, produjo en 85 % de rendimiento el hemiacetal 67. El espectro de ir de esta sustancia presenta, una señal ancha a 3420 cm^{-1} que corresponde al hidróxilo, resultado de la desprotección. En su espectro de rmp se nota la desaparición de los dobles acetálicos de la materia prima, apareciendo en -- 5.0 ppm una señal ancha asignada al CH hemiacetálico. Este comportamiento en forma y desplazamiento químico de la señal base del hemiacetal y metil cetal correspondiente es el normal y ya se discutió en la pg.17 . El grupo

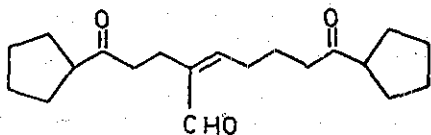
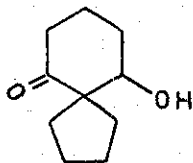
metóxilo tampoco se encuentra presente y a 3.6 ppm se localiza una señal singulete muy fina, que desaparece por adición de agua deuterada y que integra para un hidrógeno, perteneciendo por lo tanto, al hidróxilo resultante de la desprotección. Las señales sobrepuestas, pertenecientes a los metilenos del tetrahidropirano y del ciclopentano permanecen aproximadamente en la misma región (2.55-1.0 ppm).

El tratamiento básico de este hemiacetal era interesante ya que ha diferencia de los otros hemiacetales estudiados, éste daría lugar a un 5-cetoaldehído con un solo hidrógeno vecino al carbonilo cetónico y por lo tanto, no podría formar ciclohexenona. (Esquema 25).



Esquema 25.

Así pues, no resultó raro que el tratamiento básico de 67b produjo una mezcla compleja de sustancias de la que se pudo aislar, en bajo rendimiento, dos sustancias a las que se les asignó las estructuras 60 y 61. (Esquema 26).

6061

Esquema 26.

La 1,9-diciclopentil-4-formil-4-nonen-1,9-diona 60, muestra en ir bandas en 1700 para los carbonilos saturados y en 1680 cm^{-1} para el carbonilo aldehídico insaturado. En rmp se observa en 9.67 ppm un -- singulete para el hidrógeno del aldehído, en 6.62 ppm un triplete para el hidrógeno vinílico y en 2.86 ppm es factible identificar un multiplete que integra para dos hidrógenos y que puede ser asignado a los CH de los ciclopentanos. Finalmente, entre 2.7 y 2,25 ppm se observa un conjunto de señales sobrepuestas -- que integran para cuatro hidrógenos y que pudieran -- ser asignadas a los metileno vecinos a carbonilo, -- mientras que el resto de los metileno aparecen de -- una manera conjunta entre 2.2 y 1.1 ppm como una compleja sobreposición de señales que en conjunto integra para 22 hidrógenos.

El otro compuesto caracterizado en esta reac--- ción fue la 6-hidroxispiro-[4,5]-decan-2-ona 61 que fue identificada en ir por las señales a 3440 cm^{-1} de hidróxilo y a 1700 la típica de carbonilo saturado.

En el espectro de rmp se observó a 3.9 ppm una señal compleja que semeja ligeramente a un triplete y que -

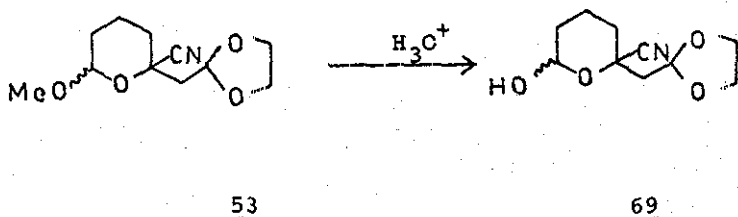
podría asignarse al hidrógeno base del hidróxilo, en 2.5 ppm es factible diferenciar una acumulación de señales - que podrían ser asignadas al metileno alfa al carbonilo. La señal que corresponde al hidróxilo se encuentra parcialmente escondida por las señales de los metilenos de la molécula en aproximadamente 2.2 ppm aunque es posible notar su presencia por la modificación que sufren estas señales al agregar agua deuterada.

La formación de ambos compuestos es fácilmente explicable dada la estructura del 5-cetoaldehído intermedio 67b y su imposibilidad para formar la ciclohexenona. Así, en el caso de 60 su formación es el resultado de una condensación aldólica intermolecular por el lado del grupo aldehído de 67b, mientras que el spiro--compuesto 61 representa el cetol intramolecular precursor de las ciclohexenonas que en este caso no se puede formar.

Por lo que respecta a los compuestos con la cadena lateral de acetal 52, 53 y 54, el problema surgió precisamente por la naturaleza de esta cadena que no nos -- permitió hidrolizar quimiospecíficamente el acetal cíclico. El conservar intacto el acetal de la cadena nos parecía de fundamental importancia pues de no ser así, los cetoaldehídos resultantes del tratamiento básico posterior tendrían muchas más posibilidades de reacción, lo que conduciría a mezclas de sustancias. Desafortunadamente, los intentos de hidrólisis ácida selectiva que se probaron no fueron efectivos, obteniéndose mezclas de -

productos en donde habia ocurrido la hidrólisis parcial de ambos acetales. Estos intentos incluyeron cambios en la concentración de ácido empleado, tiempo de reacción y temperatura*.

En una ocasión, para el compuesto 53, se pudo aislar el producto buscado 69 en bajo rendimiento, aunque - desafortunadamente no fue reproducible y en intentos posteriores no se pudo repetir este resultado. (Esquema 27).



Esquema 27.

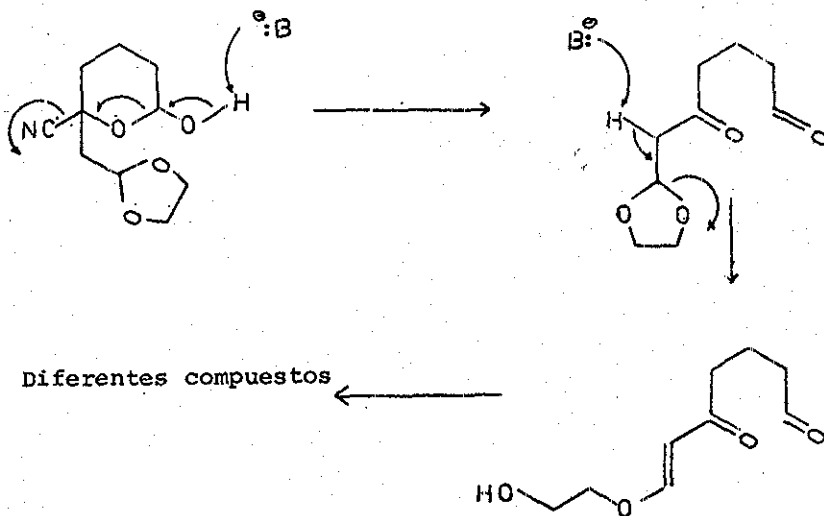
El compuesto 69 muestra en ir una banda en 3440 cm^{-1} para el grupo hidróxilo. En rmp se aprecia centrada en 5.3 ppm la señal triplete correspondiente al hidrógeno ba se del cicloetilenacetal y parcialmente sobrepuesta a esta señal, las dos señales dobles pertenecientes al hidrógeno base del hemiacetal recientemente liberado. De 5.0 a 4.2 ppm se puede apreciar una señal muy ancha, que integra para un hidrógeno, el cual desaparece con agua deute-

* También se probaron métodos de hidrólisis no ácida (yoduro de litio en colidina y n-butylmercaptano de sodio en dimetilformamida) pero sin éxito.

rada y que se debe al grupo hidróxilo. Finalmente, centrada en 4.06 ppm observamos el conocido sistema A_2B_2 -- clásico de cicloetilenacetal, lo que garantiza su permanencia en la molécula. Como es de suponer, la señal debida al metoxilo del acetal precursor ya no se encuentra presente.

Sin embargo, el tratamiento básico de esta sustancia tampoco dio resultados satisfactorios, obteniéndose mezclas complejas de sustancias. Probablemente, al igual que como sucedió para 53 (pg. 60) el 5-cetoaldehído intermediario sufre una β -eliminación, con lo que al quedar bloqueada la posibilidad de formar una ciclohexenona se promueven reacciones laterales por el lado del grupo aldehído (Esquema 28).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Esquema 28.

Siendo que la utilidad de una nueva reacción se pone de manifiesto durante la aplicación de la misma a la solución de problemas específicos, son nuestros planes futuros el utilizarla en la síntesis de productos naturales, principalmente aquellos que son de tipo furanoterpénico.

PARTE EXPERIMENTAL.

Notas.

El término "se trabajó de la forma usual" significa extraer con el disolvente orgánico (indicado entre paréntesis) lavar con solución saturada de cloruro de sodio o bicarbonato de sodio (en caso necesario) secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio Büchi o una destilación simple.

La pureza de las sustancias obtenidas se determinó cualitativamente mediante cromatografía en capa fina usando placas de 7.5 X 2.5 cm, cubiertas de SiO₂-GF254 de Merck como adsorbente. Las purificaciones y/o separaciones por cromatografía preparativa se hicieron empleando placas de 20 X 20 cm o de 20 X 100 cm con el mismo adsorbente. Las mezclas de los disolventes empleados como eluyentes se indican entre paréntesis junto con la proporción en la que se usaron. Las localizaciones de las sustancias en la placa cualitativa o preparativa se hicieron empleando una lámpara Mineral Light UVSL-25 en el caso que presenten absorción en el ultravioleta o bien usando reveladores:

- a) Vapores de yodo,
- b) solución al 20% de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico al 20%, seguido de calentamiento,
- c) solución de vainillina al 2% en ácido fosfórico al 85% y etanol (1:1) seguido de calentamiento, o

d) solución de sulfato cérico, seguida de calentamiento.

Los datos espectroscópicos se obtuvieron en los siguientes instrumentos con las unidades e indicaciones que se muestran:

Infrarrojo (ir) Perkin-Elmer 337. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio anhidro (según se indique entre paréntesis), las unidades son cm^{-1} .

Para la Resonancia Magnética Nuclear de Protones (rmp) se usó un aparato Varian EM-390, empleandose tetrametilsilano como referencia interna. Las unidades para los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) utilizando el parametro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Las multiplicidades de las señales se abrevian con las letras: s=singulete, d=doblete, t=triplete, m=multiplete, sc=señal compleja y sa=señal ancha.

Por comodidad se han empleado las siguientes abreviaturas:

AcOH=Acido acético.

AcOEt=Acetato de etilo.

Et₂O=éter etílico.

DIA=diisopropilamina.

LDA=litio diisopropilamina.

HMPA=hexametilfosforamida.

Hex=Hexano

DMF=dimetilformamida.

DMSO=dimetilsulfóxido.

TMS=tetrametilsilano.

P-TsOH=p-toluensulfónico.

CCl_4 =tetracloruro de carbono.

CDCl_3 =cloroformo deuterado.

MeOD=metanol deuterado.

THF=tetrahidrofurano.

H_2SO_4 =ácido sulfúrico.

KOH=hidróxido de potasio.

Cicloetilenacetal del 3-bromo-2-metilpropionaldehído. (17b)

A una solución agitada de 17.16 g. (0.21 mol) de etilenglicol, fué adicionado a una temperatura entre 5-10°C 10 g. (0.14 mol) de metilacroleína. Se dejó subir la temperatura a la ambiental manteniéndose así por una hora. La reacción se trabajó de la forma usual (pentano) obteniéndose 23.8 g. (85 %) de un líquido incoloro que destiló a 65-66°C/33 mm.

ir (película) $\nu_{\max} = 2970, 2940$ y 2840 (C-H alif.), 1470 (CH₂-O-), 1120 (C-O) y 680 (C-Br) cm⁻¹.

rmp (CCl₄) $\delta = 4.68$ (d, J=6 Hz, 1, CH(OCH₂-)₂), 3.8 (sist. -- A₂B₂, 4, -OCH₂CH₂-), 3.35 (ddd, J_{ab}=10 Hz, J_{ax}=6 Hz, J_{bx}=4.5 Hz, 2, Br-CH₂-), 1.96 (m, 1, CH-CH₃) y 1.02 (d, J=7 Hz, 3, CH-CH₃) ppm.

Cicloetilenacetal del 3-nitro-2-metilpropionaldehído. (14b)

A una mezcla de 2.83 g. (0.04 mol) de nitrito de sodio anhidro y 3.33 g. (0.026 mol) de fluoroglucinol anhidro en 60 ml de DMF seca, a 45-60°C de temperatura, se le agregó gota a gota, 4 g. (0.02 mol) del bromocompuesto. Se permitió reaccionar durante 24 h. A la mezcla de reacción se le agregó yeso en cantidad suficiente para formar un sólido purulento el cual es extraído con hexano por medio de un soxhlet durante aproximadamente 7 h. El hexano se llevó a sequedad en el rotavapor obteniéndose un líquido amarillo claro que pesó 3.19 g. (96 %) de producto crudo mezclado parcialmente con producto que se desprotegió.

82

Este se sometió nuevamente en condiciones de acetalización utilizando 3.5 g. de etilenglicol en 40 ml. de benceno empleando ácido p-TsOH como catalizador, a reflujo durante una noche.

Se evaporó el benceno obteniéndose 3.2 g. de producto protegido, el cual se purificó por columna cromatográfica (Hex:AcOEt, 96:4). Se obtuvieron 1.9 g. (58 %) de un aceite incoloro.

ir (película) $\nu_{\max} = 2980$ y 2900 (C-H), 1570 y 1390 ($-\text{NO}_2$) y 1130 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 4.7$ (d, $J=6$ Hz, 1, $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$), centrada en 4.25 (ddd, $J_{ab}=12$ Hz, $J_{ax}=8$ Hz, $J_{bx}=6$ Hz, 2, $\text{CH}_2\text{-NO}_2$), 3.82 (sist. A_2B_2 , 4, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.7 (m, 1, CH-CH_3) y 1.02 (d, $J=7$ Hz, CH-CH_3) ppm.

3,4-dihidro-2-etoxi-4-metil-2H-pirano (16).

Técnica descrita en el Org. Synthesis Coll. IV, 311, 1949.

Líquido incoloro. p.eb. = $146^\circ\text{C}/\text{Cd}$. de México. Rendimiento = 80 %.

ir (película) $\nu_{\max} = 3060$ (CH=C), 2960 , 2929 y 2860 (C-H), 1650 (C=C) y 1120 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CCl_4) $\delta = 6.01$ (td, 1, CH=CH-O), 4.8 (2d, 1, O-CH-O), 4.40 (tt, 1, CH=CH-O), 3.70 y 3.35 (sc, 2, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 2.28 (m, 1, CH-CH_3), $2.0-1.2$ (sc, 2, $-\text{CH}_2-$ del DHP) y $1.2-0.8$ (t sobrepuestos, 6, CH_3 del DHP y cadena) ppm.

Cicloetilenacetal del 3-(6-hidroxi-4-metiltetrahidropirano-2-il)-2-metil-3-nitropropionaldehído. (18).

A 0.5 g. (4.38 mmol) del 3-metilpentanodial 13 (preparado a partir de 0.63 g. (4.43 mmol) del pirano 16 en 2.7 ml. de solución acuosa de H_2SO_4 al 5 % en agitación en baño de agua a $70^\circ C$ durante 30 min.) se le añadieron 150 mg de hidróxido de sodio sólido y 1 g. (6.91 mmol) del nitrocompuesto 14b y se dejó reaccionando a temperatura ambiente por 3 días. Durante este tiempo se separó un aceite, la reacción se trabajó de la forma usual (éter) obteniéndose 1.1 g. (92 %) de producto crudo. El aceite se recristalizó de éter:hex., 1:1, obteniéndose cristales blancos con p.f. = $110-120^\circ C$.

ir (película) $\nu_{max} = 3500$ (OH), 2980 (C-H), 1560 y 1350 (NO_2) y 1100 (C-O) cm^{-1} .

rmp ($CDCl_3$) $\delta = 5.35$ (t, 1, HO-CH-O), 4.74 (d, $J=5$ Hz, 1 CH-(OCH_2 -)₂), 4.44 y 4.34 (sa y t, 2, CH- NO_2 y -O-CH- etero), 3.80 (sist. A_2B_2 , 4, - OCH_2CH_2O -), 2.60 (m, 1, CH- CH_3 de la cadena), 2.5 (sc, 1, desaparece con D_2O , HO-CH-O), 2.0 (m, 1, CH- CH_3 del THP), 1.8 y 1.6 (2sc, 4, - CH_2 - del THP), 1.05 (d, $J=7$ Hz, 3, CH- CH_3 de la cadena), y 0.85 (d, $J=6$ Hz, 3, CH- CH_3 del THP) ppm.

Cicloetilenacetal del 3(4-metil-6-metoxitetrahidropirano-2-il)-2-metil-3-nitropropionaldehído (20).

A una solución de 200 mg. (0.73 mmol) de 18 en 4 ml de metanol, se le añadió ácido p-TsOH en cantidad catalítica.

B4

ca. Se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (éter) Se obtuvieron 200 mg. (95 %) de producto puro, en forma de aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ (C-H), 1550 y 1360 ($-\text{NO}_2$) y 1110 (C-O) cm^{-1} .

mp (CDCl₃) $\delta = 4.8$ (sc, 1, $\text{CH}_3\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{O}$), 4.65 (sc, 1, $\underline{\text{CH}}-(\text{OCH}_2-)_2$) 4.6-4.0 (sc, 2, $\underline{\text{CH}}-\text{NO}_2$ y $\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{CHNO}_2$), 3.86 (sist. A₂B₂, 4; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.3(d, 3, OCH_3 diast.), 2.7 (m, 1, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ de la cadena), 2.1 (m, 1, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ del THP) - 1.9-1.4 (sc, 4, $-\text{CH}_2-$ del THP), 1.05 (sc, 3, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$) y 0.9 (d, 3, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$ del THP) ppm.

A) Técnica general para la condensación del glutaraldehído con los diferentes nitrocompuestos o compuestos con metileno activado correspondientes en medio básico.

A una mezcla de 1.1 eq. de glutaraldehído acuoso al 25 % y 1 eq. del nitrocompuesto o compuesto con metileno activado* se le añadió , gota a gota, y con agitación y enfriamiento a 0°C, 0.05 eq. de hidróxido de sodio (en forma de solución acuosa 1 N). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 días y posteriormente se neutralizó con ácido clorhídrico al 3 %, la mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (-- AcOEt)

Un gramo de producto crudo se purificó cuidadosamente por columna cromatográfica, eluyendo con mezclas Hex: AcOEt y se calculó el porcentaje de los diferentes productos obtenidos.

Algunos compuestos cristalinos, se observó por placa cromatográfica que estaban puros, en estos casos se recristalizó una parte (aproximadamente un gramo) en mezclas de disolventes (indicadas entre parentésis) para verificar sus características físicas y espectroscópicas.

* Siempre se usaron 2 g. del nitrocompuesto o del compuesto con el metileno activado, y se calculó los equivalentes de los otros reactivos en relación a esto.

NOTA.- Algunos compuestos precipitaron en el medio de --
reaccion , en estos casos se prefirió filtrar el producto
obtenido y se trataron las aguas madres con el procedimiento
descrito en la técnica general, para así asegurarnos de
tener todos los productos de reacción.

2-Nitro-1,3-ciclohexanodiol (21).

El producto precipitó en la mezcla de reacción y se filtró , obteniendose 5.34 g. (100 %) de producto crudo - del cual se tomó un gramo de la mezcla que se trató de la forma general ya descrita (Hex:AcOEt, 6:4) Se obtuvieron 700 mg (70 %) de producto puro como cristales blancos con p.f.=154°C.

ir (pastilla) $\nu_{max} = 3320$ (OH), 2940 y 2860 (C-H) 1550 y 1360 (NO₂) cm⁻¹.

rmp (CDCl₃ + DMSO) $\delta = 4.2$ (s, 2, desaparece con D₂O, -OH) 4.20 (t, J=9 Hz, 1, CH-NO₂), 3.9 (sc, 2, CH-OH), 2.2-1.0 (sc, 6, -(CH₂)₃ del ciclohexano) ppm.

NOTA.- El producto crudo se recrystalizó en MeOH, se obtuvo también un 70 % de rendimiento.

2-Metil-2-nitro-1,3-ciclohexanodiol (22).

El producto precipitó en el medio de reacción, se -- filtró y lavó, se obtuvo 4.7 g. (100 % de producto crudo, del cual se tomó un gramo que por CC (Hex:AcOEt, 6:4) nos proveyó de 738 mg (74 %) de un cristal blanco con p.f. =141-142°C.

ir (pastilla) $\nu_{max} = 3300$ (H), 2940 y 2860 (C-H), 1540 y 1340 (-NO₂) y 1020 (C-O) cm⁻¹.

rmp (CDCl₃ + MeOD) $\delta = 4.4$ (s, 2, se va con D₂O, -OH), 4.3 3.85 (sc, 2, CH-OH), 2-1.2 (sc, 6, -(CH₂)₃- del ciclohexano) y 1.46 (s, 3, C-CH₃) ppm.

2-Etil-2-nitro-1,3-ciclohexanodiol (23).

2-Hidroxi-6-(1-nitropropil) tetrahidropirano (24).

Los productos precipitaron como un aceite y fueron -
aislados de la manera ya descrita , se obtuvieron 2.4 g.
(84 %) de producto crudo, del cual se tom6 un gramo que
por CC (Hex:AcOEt, 7:3) nos dio 340 mg. (34 % del ciclohe-
xanodiol 23 como un s6lido blanco con p.f. = 66-67°C.

ir (pastilla) $\nu_{max} = 3320$ (OH), 2940 (C-H), 1540 y 1350
(NO₂) y 1050 (C-O) cm⁻¹.

rmp (CDCl₃) $\delta = 4.6$ (tt, 1, CH-OH ec.), 4.5-4.2 (sc, 1,
CH-OH ax.) 3.50, 3.25 y 2.9 (3d, 2, desaparecen con D₂O,
-OH), 2.4 - 1.2 (sc, 8, -(CH₂)₃- del ciclohexano y -CH₂=
de la cadena) y 1.0 (t, J=6 Hz, CH₂-CH₃) ppm.

Adem6s de 343 mg (34 %) del pirano 24 en forma de un acei-
te ligeramente amarillo.

ir (pel6cula) $\nu_{max} = 3400$ (OH), 2910 (C-H), 1530 y 1360 -
(NO₂) y 1020 (C-O) cm⁻¹.

rmp (CDCl₃) $\delta = 5.25$ (sa, 0.5, H ec. HO-CH-O), 4.7 (sc, 0.5
H ax. HO-CH-O), 4.4 (sc, 1, CH-NO₂), 3.85 (tt, 1, O-CH-CH)
3.72 (sa, 1, desaparece con D₂O, OH), 2.5 - 1.0 (sc, 8 ,
-(CH₂)₃ del THP y -CH₂- de la cadena) y 1.0 (t, J=6 Hz,
3, CH₂-CH₃) ppm.

2-Hidroxi-6-(1-nitroisobutil) tetrahidropirano (25).

El producto se separ6 del medio de la reacci6n en --

forma de aceite y se trabajó como se describió en la técnica general. Se obtuvo 1.63 g. (82 %) de producto crudo. Un gramo de este producto se purificó por CC (Hex:AcOEt, 7:3), se obtuvieron 4.58 mg (46 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3400$ (OH), 2940 (C-H), 1550 y 1370 -- (NO₂) y 1030 (C-) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃) $\delta = 5.25$ (sa, 0.5, H ec. HO-CH-O), 4.70 (sc, - 0.5, H ax. HO-CH-O), 4.35 (m, 1, CH-NO₂), 3.90 (tt, 1, ---- O-CH-CHNO₂), 3.35 (sa, 1, desaparece con D₂O, OH), 2.2 (m, 1, CH(CH₃)₂), 2.0-1.0 (sc, 6, -(CH₂)₃- del THP) 1.0 y 0.95 (2d, J=7 Hz, 6, CH(CH₃)₂) ppm.

2-Hidroxi-6nitrobenziltetrahidropirano (26).

El producto se separó como un aceite, el cual se trabajó de la forma usual, se obtuvo 4.04 g. (117 %) de producto crudo. Se purificó un gramo de producto por CC (Hex: AcOEt, 7:3) lo que nos proveyó de 552 mg (55 %) de un --- cristal blanco con p.f.=123-124°C.

ir (pastilla) $\nu_{\max} = 3420$ (OH), 2930 (C-H), 1550 y 1350 --- (NO₂) y 1020 (C-) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃-DMSO) $\delta = 7.4$ (m, 5, δ), 5.4 (d, 1, J=10 Hz, --- δ -CH-NO₂), 5.25 (sa, 0.5, H ec. HO-CH-O), 4.8 (sc, 0.5, H ax. HO-CH-O) 4.55 (s, 1, O-CH-CHNO₂), 4.6-4.3 (sc, 1, desaparece con D₂O, -OH) y 2.2 -0.8 (sc, 6, -(CH₂)₃- del THP) ppm.

2,2-Diacetil-1,3-ciclohexanodiol. (30).

La mezcla de reacción se trabajó de la manera general descrita, se obtuvo 3.14 g. (78 %) de producto crudo. Un gramo de éste, se purificó por CC (Hex:AcOEt, 6:4), - se obtuvo 980 mg (98 %) del par de diastereoisómeros del ciclohexanodiol. También se recristalizó directamente el producto crudo (metanol) obteniéndose un rendimiento semejante.

30a

p.f. = 135-6°C.

ir (pastilla) $\nu_{\max} = 3460$ y 3390 (OH), 2940 (C-H), 1680 (C=O de cetona), 1160 (C-O) cm^{-1} .

rmp (ODCl₃) $\delta = 4.5$ (m, 2, CH-OH), 3.60 (d, J=6 Hz, 2, se va con D₂O, CH-OH), 2.30 (s, 6, COCH₃) y $2-1.2$ (sc, 6, -(CH₂)₃-) ppm.

30b

p.f. = 141-3°C.

ir (pastilla) = idéntico al anterior.

rmp (CDCl₃) $\delta = 4.85$ (m, 1, H ec. CH-OH), 4.5 (m, 1, H ax. CH-OH), 3.75 (d, J=9 Hz, 1, se va con agua deuterada, CH-OH), 2.9 (d, J=6 Hz, se va con agua deuterada, CH-OH), 2.3 (s, 6, COCH₃) y $2.0-1.2$ (sc, 6, -(CH₂)₃-) ppm.

2-Ciano-2-carbometoxi-1,3-ciclohexanodiol (31).

Se obtuvieron 3.57 g (90 %) de producto crudo. Un gramo de éste se purificó por CC (Hex: AcOEt, 6:4) se obtuvieron 400 mg. (40 %) de un cristal blanco.

ir (pastilla) ν_{\max} = 3400 y 3360 (OH), 2910 (C-H), 2220 (CN), 1740 (C=O) y 1030 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3 + DMSO) δ = 5.40 (sa, 2, CH-OH), 4.0-3.6 (sc, 2, CH-OH), 3.8 (s, 3, COOCH_3) y 2.0-1.1 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$) ppm.

2-Acetil-2-carbometoxi-1,3-ciclohexanodiol (32) y
4-Carbometoxi-3-hidroxi-3-metil-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonano (33).

Se obtuvieron 3.5 g. (94 %) de producto crudo. Un gramo de éste se purificó por cromatografía (Hex:AcOEt, 8:2) obteniéndose 370 mg. (38 %) 32 con las siguientes características:

p.f. = 99-100°C.

ir (pastilla) ν_{\max} = 3520 y 3420 (OH), 2960, 2940 y 2920 (C-H), 1735 (C=O, de ester) 1690 (C=O, de cetona) 1240 y 1160 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) δ = 4.65-4.2 (sc, 2, CH-OH), 3.8 (s, 3, OCH_3), 3.0 (sa, 2, desaparece con D_2O , CH-OH), 2.3 (s, 3, COCH_3) y 2.1-1.3 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$) ppm.

Y 61 mg (6 %) del producto 33.

p.f. = 123-6°C.

ir (pastilla) ν_{\max} = 3450 (OH), 2940 y 2920 (C-H), 1720 (C=O de ester), 1170 y 1050 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) δ = 5.9 (sa, 1, desaparece por D_2O , C-OH), 4.5 (sc, 1, O-CH-O), 3.76 (2s, 3, COOCH_3 diast.), 3.12 (sc, 1, O-CH(CH₂)(CH) etéreo), 2.76 (d, 1, CHCOOCH_3), 2.0-1.3 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$) y 1.4 (2s, 3, C-CH₃) ppm.

2-(1-bis-carbometoxi-6-metoxitetrahidropirano (34).

Se obtuvieron 3.12 g. (90 %) de producto crudo, el cual era en su totalidad hemiacetal. El producto se filtró y recristalizó en metanol obteniéndose 3.0 g. (87 %) de producto puro.

p.f. = 108-110°C.

ir (pastilla) ν_{\max} = 3480 (OH), 2940 (C-H), 1750 (C=O del ester) y 1150 (C-O) ppm.

rmp (CDCl₃) δ = 5.25 (sa, 0.5 H ec. HO-CH-O), 4.62 (q, -0.5, H ax. HO-CH-O), 3.72 (2s, 6, COOCH₃), 3.52 (d, 1, --O-CH-CH, etéreo), 3.44 (d, 1, CH(COOCH₃)₂), 3.32 (sa, 1, -desaparece por D₂O, CH-OH) y 2.0-1.0 (sc, 6, -(CH₂)₃-)ppm.

B) Formación de acetales a partir de hemiacetales.

De los productos de condensación obtenidos mediante la Técnica A empleada anteriormente, se tomaron aproximadamente entre 100 y 1000 mg de producto crudo, el cual se disolvió en MeOH, agregando aproximadamente 50 mg. de ácido p-TsOH y manteniendo en agitación durante la noche. En caso de formación de acetal (determinado cualitativamente por CCF) se procedió al aislamiento de los productos siguiendo el método usual (AcEOt) y se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando mezclas de Hex:AcOEt - como eluyente y claculando así el porcentaje de producto heterocíclico y carbocíclico presentes.

2-Metoxi-6-(1-nitropropil) tetrahidropirano. (27).

Se obtuvieron 1.2 g (86 %) de producto crudo, del cual se purificó 1 g. de la mezcla en CC (Hex:AcOEt, 7:3) se obtuvieron 310 mg. (31 %) de un aceite ligeramente amarillo con las siguientes características.

ir (película) $\nu_{\max} = 2920$ (C-H), 1550 y 1370 (NO_2), 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 4.6$ (sa, 1, CH_3OCHO), 4.4-4.1 (m, 2, CH-NO_2 y OCHCH , etéreo), 3.2 (s, 3, $-\text{OCH}_3$) 2.3-1.1 (sc, 8, $-(\text{CH}_2)_3$ del THP y $-\text{CH}_2-$ cadena) y 0.90 (t, $J=7$ Hz, 3, CH_2CH_3) ppm.

Además de 302 mg (30 %) del ciclohexanodiol 23.

2-Metoxi-6-(1-nitroisobutil) tetrahidropirano (28).

Se obtuvieron 240 mg. de producto crudo (61 %)*, los que se purificaron por CC (Hex:AcOEt, 7:3). Se obtuvieron 108 mg. (45 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (-astilla) $\nu_{\max} = 2930$ (C-H), 1550 y 1370 (NO_2), 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 4.7$ (sa, 1, CH_3OCHO), 4.4-4.2 (m, 2, CHNO_2 y O-CH-CHNO_2), 3.33 y 3.0 (2s, 3, $\text{CH}_3\text{OCH-}$, diast.), 2.21 (m, 1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.0-1.1 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3-$), 1.05 y 0.95 (2d, $J=8$ Hz, 6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

*. Se emplearon 366 mg. como materia prima, del nitrohe-miacetal.

2-Metoxi-6-(1-nitroencil) tetrahidropirano (29).

Se obtuvieron 121 mg (127 %) * de producto crudo, - los cuales se purificaron por CC (Hex:AcOEt, 7:3) se obtuvieron 60 mg (50 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3060$ y 3020 (C-H, arom.), 2940 (C-H) 1550 y 1350 ($-\text{NO}_2$), 1110 y 1030 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 7.4$ (m, 5, ϕ), 5.3 (d, $J=9$ Hz, 1, CHNO_2), $4.8-4.5$ (sc, 2, CH_3OCHO y OCHCHNO_2 etéreo), 3.4 (s, 3, $-\text{CH}_3\text{O}$) y $2.1-0.6$ (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$) ppm.

2-(1-bis-carbometoxi)-6-metoxitetrahidropirano (36).

Se obtuvieron 231 mg. (73 %) * de producto crudo, los cuales se purificaron por CC (Hex:AcOEt, 7:3), se obtuvieron 211 mg. (90 %) de producto puro como un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2920$ (C-H), 1730 (C=O, de ester), y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 4.65$ (sa, 1, CH_3OCHO), 4.28 (q, 1, OCHCH , etéreo), 3.7 y 3.65 (2s, 6, COOCH_3 , diast.), 3.4 (d, 1, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3.3 (s, 3, CH_3O) y $2.1-1.0$ (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$) ppm.

* Se carecía de suficiente materia prima.

2-Ciano-6-hidroxitetrahidropirano (38).

A 10 g. (0.1 mol) de glutaraldehído acuoso al 25 % - (40 ml) 15 ml. de ácido acético y 100 ml de THF enfriados a 0°C, se le agregó gota a gota 5 g. de cianuro de sodio - (0.1 mol) disueltos en 15 ml. de agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante toda la adición y una vez que -- terminó ésta, se dejó llegar hasta la temperatura ambiente en donde se agitó por 16 h. mas.

Se evaporó el THF mediante vacío, la mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (AcOEt). El material - crudo se purificó (Hex:AcOEt, 7:3) separandose el producto menos polar*. Se obtuvieron 8.1 g. (64 %) de un aceite -- transparente.

ir (película) $\nu_{\max} = 3400$ (H), 2940 y 2860 (C-H), 2240 - (CN), 1720 (C=O) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃) $\delta = 5.2$ (t, 1, CH-OH), 4.85 (t, 1, CH-CN), 4.5 (m, 1, disminuye con D₂O, CH-OH), y 2.2-1.0 (sc, 6, -(CH₂)₃) ppm.

2-Ciano-6-metoxitetrahidropirano (39).

A 6.4 g. (0.05 mol) del hemiacetal 38 disueltos en 10 ml. de MeOH, se le agregaron 50 mg. de ac. p-TsOH. Se permitió reaccionar durante la noche. El metanol se evaporó mediante destilación fraccionada y el residuo se trabajó de la forma usual (AcOEt). El producto crudo se purificó por CC (Hex:AcOEt, 8:2). Se obtuvieron 5.2 g (73 %) de

*Al producto mas polar no se le asignó estructura.

un líquido transparente e incoloro.

ir (película) ν_{\max} = 2940 (C-H), 2240 (CN), 1440 y 1370 -
(C-H) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) δ = 4.7 (t, 1, CH-OCH_3), 4.55 (m, 1. CH-CH),
3.45 y 3.38 (s, 3, $-\text{OCH}_3$ diast.) y 2.5-1.5 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3$
-) ppm.

C) Técnica general para la alquilación del acetal 39 con los diferentes derivados halogenados.

A 50 ml de THF enfriados a -75°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se le agregaron 0.540 g (8.5 mmol) de nBuLi disuelto en hexano y 1.19 ml. (8.5 mmol) de DIA anhidra. Se dejó reaccionando en estas condiciones durante 15 min. Se agregó gota a gota, una solución de 1g. (7.1 mmol) del cianoacetal 39 en 1 g. de HMPA anhidra, se mantuvo en agitación durante 30 min. Finalmente se adicionaron 1.5 eq. (10.6 mmol) del derivado halogenado correspondiente disuelto en THF seco. Se dejó agitando así, hasta que la mezcla de enfriamiento se evaporó y de esta manera se alcanzó la temperatura ambiente. se mantuvo en estas condiciones durante 1 a 3 horas más, dependiendo de la reactividad del halogenuro.

La mezcla de reacción se trabajó de la forma usual (éster o AcOEt) y se purificó mediante cromatografía en columna, se eluyó con mezclas Hex:AcOEt.

2-Ciano-2-pentil-6-metoxitetrahidropirano (44).

El producto de reacción del anión de 39 con bromuro de pentilo se purificó por CC(Hex:AcOEt, 9.5-0.5) pesó 910 mg (61 %) presentandose en forma de aceite ligeramente amarillo.

ir (película) ν_{\max} = 2940 y 2920 (C-H), 1030 (C-O) cm^{-1} .
rmp (CDCl_3) δ = 4.78 y 4.53 (2d,1, CH_3OCHO), 3.40 y 3.38 (2s, 3, CH_3O diast.), 2.35-1.1 (sc, 14, $-(\text{CH}_2)_3^-$ del THP y $-(\text{CH}_2)_4^-$) y 0.85 (t, 3, CH_2CH_3) ppm.

2-Ciano-2-isopropil-6-metoxitetrahidropirano (45).

El producto de reacción del anión 39 con el 1-bromo-2-metilpropano se purificó por CC (Hex:AcOEt, 9:1) se obtuvieron 899 mg. (64 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) ν_{\max} = 2960 y 1460 (C-H), 1130 y 1020 (C-O) cm^{-1} .
rmp (CDCl_3) δ = 4.7 y 4.6 (2d,1, CH_3OCHO), 3.5 (s, 3, OCH_3) 2.4-1.15 (sc, 9, $-(\text{CH}_2)_3^-$ del THP y $-\text{CH}_2^-$ y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y 1.02 (2d, J=6 Hz, 6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

2-Ciano-2-ciclopentil-6-metoxitetrahidropirano (46).

El producto de reacción del anión de 39 con el bromuro de ciclopentilo, se purificó por CC (Hex:AcOEt, 9:1) pesando 919 mg (62 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) ν_{\max} = 2960 (C-H), 2340 (CN), y 1020 (C-O) cm^{-1} .
rmp (CDCl_3) δ = 4.7 y 4.58 (2d,1 CH_3OCHO), 3.46 (s,3, OCH_3) 2.45-1.0 (sc, 15, $-(\text{CH}_2)_3^-$ del THP y $-(\text{CH}_2)_4^-$ y $-\text{CH}-$ del

ciclopentilo) ppm.

2-Ciano-2-(2-metil-1-butenil)-6-metoxitetrahidropirano (47).

El producto de adición del anión de 39 con el cloruro de metalilo se purificó por CC (Hex:AcOEt, 98:2), se obtuvieron 710 mg. (51 %) de un aceite ligeramente amarillo. ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ (C-H), 1650 (C=C), 1440 (C-H) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 5.1$ (sc, 2, $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 4.85 y 4.74 (2d, 1, $-\text{CH}_3\text{OCHO}$), 3.50 (s, 3, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 2.76-2.42 (sc, 2, $\text{CH}_2=\underline{\text{CCH}}_2\text{CCN}$) 1.92 (2s, 2, $\text{CH}_2=\underline{\text{CCH}}_3$, diast.) y 2.4-1.0 (sc, 6, $-(\underline{\text{CH}}_2)_3^-$) ppm.

2-Ciano-2-(2-metil-2-pentenil)-6-metoxitetrahidropirano. (48).

El producto de adición del anión de 39 con el 1-bromo-4-metil-3-penteno se purificó por CC (Hex:AcOEt, 95:5) se obtuvieron 700 mg. (44 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ 2920 (C-H), 1650 (C=C), 1440 (C-H) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 5.3$ (t, 1, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 4.82 y 4.7 (2d, 1, CH_3OCHO), 3.5 (2s, 3, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$, diast.), 2.6-1.2 (sc, 10, $-(\underline{\text{CH}}_2)_3^-$ del THP y $-(\underline{\text{CH}}_2)_2^-$ de la cadena), 1.75 y 1.70 (2s, 6, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$) ppm.

2-Ciano-2-feniletíl-6-metoxitetrahidropirano (49).

El producto de adición del anión de 39 con el 1-bro-

mo-2-feniletano se purificó por CC (Hex:AcOEt, 8:2) se obtuvieron 1.2 g (69 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3060$ y 3040 (C-H, arom.) 2960 y 2940 (C-H), 1610 (arom.), 1460 (C-H), 1030 (C-O) y 700 (anillo arom. monosustituido) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 7.3$ (m, 5, H), 4.8 y 4.72 (2d, 1, CH_3OCHO) 3.58 (s, 3, CH_3O), $3.2-1.83$ (sc, 2, CH_2) y $2.3-1.2$ (sc, 8, $-(\text{CH}_2)_3-$ del THP y $\text{CNCCH}_2\text{CH}_2-$ de la cadena) ppm.

2-Ciano-2(3-metoxifenil)-6-metoxitetrahidropirano (50).

El compuesto de adición del anión de 39 con el 1-bromo-2-(3-metoxifenil) etano se purificó por CCF preparativa (Hex:AcOEt, 9:1), se obtuvieron 533 mg. (67 %) de un líquido ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3000$ (C-H arom.), 2940 (C-H), 1600 y 1580 (arom.), 1020 (C-O), 780 y 690 (anillo aromático 1,3-disustituido) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 7.35-7.0$ (t, $J_m = 9$ Hz, 1, protón aromático entre el grupo R y el grupo OCH_3), $6.9-6.5$ (sc, 3, protones aromáticos), 4.7 y 4.6 (2d, 1, CH_3OCHO), 3.70 (s, 3, CH_3O aromático), 3.45 (s, 3, CH_3O alifático), $3.2-2.6$ (sc, 2, CH_2CH_2), $2.3-1.0$ (sc, 8, $-(\text{CH}_2)_3-$ del THP y CH_2CH_2) ppm.

2-Ciano-2-metoxietoximetil-6-metoxitetrahidropirano (51).

El producto de adición del anión de 39 con el cloruro de metoxietoximetilo se purificó por CC (Hex:AcOEt, 7:3) se obtuvieron 1.4 g. (86 %) de un aceite ligeramente amari

llo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ y 2880 (C-H), 1120 y 1030 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 4.9$ y 4.8 (2d, 1, CH_3OCHO), $4.0-3.4$ (sc, 9 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.5 (s, 3, CH_3OCH) y 2.5 y 1.2 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$ del THP) ppm.

Dietilacetal del 2-(2-ciano-6-metoxitetrahidropiran-2-il-) acetaldehído. (52).

El producto de adición del anión de 39 con el dietil acetal del 2-bromoacetaldehído se purificó por CC (Hex:-- AcOEt, 9:1) se obtuvieron 906 mg (50 %) de un líquido ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2920$ (C-H), 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .
rmp (CDCl_3) $\delta = 5.05$ (t, $J=6$ Hz, 1, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.9 y 4.8 (2d, 1, CH_3OCHO), $4-3.5$ (sc, 4, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.6 (s, 3, CH_3OCH), 2.2 (2d, $J=7$ Hz, 2, $\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$), $2.3-1.4$ (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3^-$ y 1.3 (2t, $J=7$ Hz, 6, CH_2CH_3) ppm.

Cicloetilenacetal del 2-(2-ciano-6-metoxitetrahidropiran-2-il) acetaldehído. (53).

Se permitió que la mezcla de reacción entre el anión de 39 y el cicloetilenacetal del 2-bromoacetaldehído continuara en agitación a t.a. por 3 h. El producto crudo se purificó por CC (Hex:AcOEt 8:2) se obtuvieron 3 fracciones:

- 1) Mezcla de materias primas en aproximadamente 1:1 según el espectro de rmp. (548 mg).
- 2) 543 mg (34 %, 46 % corregido con respecto a la m.p. recuperada) se presentó como el producto 53, en forma de aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ y 2880 (C-H), 1400 , 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 5.35$ (t, 1, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.9 y 4.8 (2d, 1, CH_3OCH), 4.05 (sistema A_2B_2 , 4, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.6 (s, 3, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.25 (2d, 2, $\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2-)_2$ y $2.2-1.2$ (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3-$ del THP) ppm.

- 3) 162 mg. que correspondieron al eter 55, que era un -- aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3440$ (OH), 3100 (C-H doble lig.), 2940 (C-H), 1640 y 1610 (C=C), 1170 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 6.95$ y 5.55 (sist. AB, $J=12$ Hz, 2, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.9 (s, 4, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.8 (sa, 1, se va con D_2O , $-\text{OH}$) ppm.

Cicloetilenacetal del 3-(2-ciano-6-metoxitetrahidropiran-2 il)-propionaldehído. (54)

La reacción de adición del anión de 39 con el cicloetilenacetal del 3-bromopropionaldehído se permitió que -- continuara a t.a durante 3 h. mas . El producto crudo se purificó por CC (Hex:AcOEt, 8:2), se obtuvieron 2 fracciones:

- 1) 625 mg. de mezcla de materias primas ,
- 2) 585 mg (34 %, 50 % con respecto a m.p. recuperada) de producto puro que se presentó como un aceite ligeramente --

amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940, 2860, 1450$ y 1390 (C-H), 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 5.13$ (sc, 1, $\text{CH}(\text{OCH}_2-)_2$) 4.86 y 4.74 (2d, 1, CH_3OCHO), 4.0 (sist. A_2B_2 4, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.50 (s, 3, CH_3O) y $2.5-1.0$ (sc, 10, $-(\text{CH}_2-)_3-$ del THP y $-(\text{CH}_2)_2-$ de la cadena) ppm.

D) Técnica General para la hidrólisis ácida de los compuestos acetálicos .

Al compuesto acetálico puro (entre 500 y 600 mg) disuelto en aproximadamente 20 ml de THF, se le agregaron 5 ml. de ácido sulfúrico al 15 % y una gotas de AcOH para homogenizar. La solución se calentó a reflujo durante 16 h. o mas (dependiendo del curso de la reacción seguida por CCF). Los compuestos desprotegidos, a excepción del derivado del ciclopentilo y diacetálicos (46, 52, 53, y 54) no se aislaron y en el mismo matraz se continuo con el siguiente paso.

2-Ciano-2-ciclopentil-5-hidroxitetrahidropirano (67).

A 900 mg. (4.3 mmol) del cianoacetal 46 disuelto en 20 ml de THF se le adicionaron 5 ml. de H_2SO_4 al 15 % y unas gotas de ácido acético para homogenizar, se calentó a reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (AcOEt) y se purificó por CC (Hex:AcOEt, - 8:2). Se obtuvieron 707 mg (85 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{max} = 3420$ (OH), 2960 y 2860 (C-H), y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃) $\delta = 5.08$ y 5.0 (2d, 1, CH₃OCHO), 3.6 (s, 1, - se va con D₂O, CH) y 2.65 y 1.0 (sc, 15, todos los hidrógenos alifáticos restantes).

Dietilacetal del 2-(2-ciano-6-hidroxitetrahidropiran-2-il) acetaldehído (68).

A 250 mg (0.97 mmol) del cianodiacetal 52 disueltos en 10 ml de THF, se le agregaron 2.5 ml. de H_2SO_4 al 15 % y unas gotas de AcOH para homogenizar, se dejó reaccionando durante 24 h. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (AcOEt). El producto crudo se purificó por CCF preparativa (Hex:AcOEt, 6:4) revelada con iodo. Se obtuvieron 3 fracciones:

- 1) 20 mg. de materia prima.
- 2) 100 mg. de productos parcial y totalmente hidrolizado.
- 3) 55 mg de producto comeplatemente hidrolizado.

Cicloetilenacetal del 2-(2-ciano-6-hidroxitetrahidropiran-2-il) acetaldehído (69).

A una solución de 500 mg (2.2 mmoles) de cianodiacetal 53 en 20 ml de THF, se le adicionaron 4 ml. de H_2SO_4 al 15 % y 4 gotas de AcOH para homogenizar. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (AcOEt) y se purificó por CCF preparativa (Hex:AcOEt, 7:3) revelando con iodo. Se obtuvieron 169 mg. (36 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\text{max}} = 3440$ (OH), 2960 y 2900 (C-H), 1120 y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 5.5-5.1$ (sc, 2, HOCHO y $\text{CH}(\text{OCH}_2^-)_2$), 5.0 - 4.2 (sa, 1, se va con D_2O , OH), centrada en 4.0 (sist. A_2B_2 , 4, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.3 y 2.2 (2d, 2, CCH_2CH de la cadena) y 2.1-1.0 (sc, 6, $-(\text{CH}_2)_3-$ del THP) ppm.

Cicloetilenacetal del 2-(2-ciano-6-hidroxitetrahidropiran-2-il) propionaldehído (70).

A 500 mg. (2.07 mmol) del cianodiacetal 54 disueltos en 10 ml de THF, se le agregaron 2.5 ml. de H_2SO_4 al 15 %. Se agitó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual (AcOEt) y se purificó por CCF preparativa (Hex:AcOEt, 7:3) revelando con iodo. Se obtuvieron 150 mg de un aceite ligeramente amarillo. El producto era mezcla de compuestos hidrolizado y no completamente hidrolizado observado por sus espectros de ir y rmp.

E) Técnica general para la formación de las ciclohexenonas y derivados.

En el caso general, el hemiacetal que se encontraba disuelto en la solución ácida de H_2SO_4 en THF se enfrió con baño de hielo y se neutralizó por adición de KOH en forma de lentejas. Finalmente se le añadió un exceso de KOH hasta obtener un medio fuertemente alcalino, el cual, en todos los casos se puso a calentamiento bajo reflujo -- aproximadamente 1 h. A la mezcla de reacción se le evaporó el THF por medio de vacío y se trabajó de la forma usual (éster). El producto crudo se purificó por CCF preparativa eluyéndose con mezclas Hex:AcOEt y revelándose bajo luz ultravioleta. Los productos importantes se aislaron e identificaron.

2-Butil-2-ciclohexenona (58).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex:AcOEt , - 8:2). Se obtuvieron 385 mg (76 %) de un aceite ligeramen- te amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ (C-H), 1660 (C=O conj.), 1370 -- (C-H) y 1010 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 6.67$ (t, 1, C=CH), $3.0-1.1$ (sc, $-(\text{CH}_2)_3-$ de la ciclohexenona, y $-(\text{CH}_2)_3-$ de la cadena) y 0.9 (t, 3 CH_2CH_3) ppm.

2-Isopropil-2-ciclohexenona (59).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex:AcOEt , 8:2). Se obtuvieron 160 mg (28 %) de un aceite ligeramen- te amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ (C-H), 1670 (C=O), 1370 (C-H) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 6.85$ (t, $J=4$ Hz, 1, C=CH), 2.9 (quint., 2, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.62-2.25$ (2t, $J=6$ Hz, 4, COCH_2 y $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.98 (q, 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) y 1.05 (d, $J=6$ Hz, 6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) - ppm.

1,9-Diciclopentil-4-formil-4-nonen-1,9-diona . (60) y

6-hidroxi-spiro 4.5 decan-2-ona (61).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex:AcOEt 8: 2)* se obtuvieron 2 productos principalmente:

* Se reveló con iodo.

1) 44 mg (7 %) de un compuesto identificado como 60 (condensación intermolecular). Aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 2940$ y 2860 (C-H), 1700 (C=O, no conjugado), 1680 (C=O, conj.) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 9.67$ (s, 1, CHO), 6.62 (t, 1, $\text{CH}=\text{C}-\text{CHO}$), 2.86 (m, 2, CH de los ciclopentilos), $2.7-2.25$ (sc, 4, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) y $2.2-1.1$ (sc, 22, $-\text{CH}_2-$ de la molécula) ppm.

2) 40 mg. (7 %) de un compuesto identificado como 61 (producto de condensación intramolecular).

ir (película) $\nu_{\max} = 3440$ (C-H), 2940 (C-H) y 1700 (C=O no conjugado) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 3.9$ (sc, 1, CHOH), y $2.8-1.0$ (sc, 14, $-\text{CH}_2-$ de la molécula) ppm.

2-Isopropenil-2-ciclohexenona (62).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex:AcOEt, 8:2). Se obtuvieron 190 mg. (40 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\max} = 3080$ (C-H, doble lig.), 2940 (C-H), 1670 (C=O conj.), 1630 (C=C), 1350 (C-H) y 1020 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 7.05$ (t, $J=4$ Hz, 1, $\text{C}=\text{CH}$), 5.18 (sc, 2, $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.5 (2t, $J=6$ Hz, COCH_2 y $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), $2.22-1.7$ (sc, 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) y 1.88 (d, $J=1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$) ppm.

2-(3-metil-2-butenil)-2-ciclohexenona (63).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex:AcOEt 7:

3) Se obtuvieron 700 mg (44 %) de un aceite ligeramente

amarillo.

ir (película) $\nu_{max} = 2920$ (C-H), 1670 (C=O) y 1370 (C-H) cm^{-1} ,

rmp (CDCl₃) $\delta = 6.85$ (t, 1, C=CH), 5.22 (sc, 1, CH=C(CH₃)₂) 2.90 (sist. A₂B₂, 2, CCH₂CH=C(CH₃)₂), $2.7-2.22$ (2t, J=6 Hz, 4, COCH₂ y CH₂CH=C), 2.02 (q, 2, CH₂CH₂CH₂), 1.8 y 1.68 (2s, 6, C(CH₃)₂) ppm.

2-Bencil-2-ciclohexenona (64).

El producto crudo se purificó por CC (Hex:AcOEt, 8:2). Se obtienen 193 mg. (42 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{max} = 3020$ y 2949 (C-H), 1670 (C=O, conj.) 1050 (C-O) y 700 (anillo aromático monosustituido) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃) $\delta = 7.18$ (m, 5, ϕ), 6.5 (t, J=5 Hz, 1, C=CH), 3.48 (s, 2, CCH₂ ϕ), $2.6-2.15$ (2t, 4, COCH₂ y CH₂CH=C) y 1.90 (q, 2, CH₂CH₂CH₂) ppm.

2-(3-metoxibencil)-2-ciclohexenona (65).

El producto crudo se purificó por CCF preparativa (Hex: AcOEt, 8:2). Se obtuvieron 110 mg. (44 %) de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{max} = 2940$ (C-H), 1670 (C=O), 1600 (C=C), 1260 (C-O), 750 y 720 (aromático 1,3-disustituido) cm^{-1} .

rmp (CDCl₃) $\delta = 7.4$ (sc, 1, H arom. orto al OCH₃ y orto al grupo R), $7.1-6.8$ (sc, 3, H arom.), 6.75 (t, J=5 Hz, 1, C=CH), 3.89 (s, 3, OCH₃ arom.), 3.52 (s, 2, CCH₂ ϕ) $2.6-2.2$ (2t, J=6 Hz, COCH₂ y CH₂CH=) y 2.0 (q, 2, -----)

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm.

2-metoxietoxi-2-ciclohexenona (66).

El producto crudo se purificó por CCF (Hex: AcOEt 8:2) . Se obtuvieron 260 mg. (40 %) de producto puro en forma de un aceite ligeramente amarillo.

ir (película) $\nu_{\text{max}} = 2910$ (C-H), 1680 (C=O), 1620 (C=C), 1150 y 1120 (C-O) cm^{-1} .

rmp (CDCl_3) $\delta = 6.15$ (t, $J=5$ Hz, 1, C=CH), 4.1-3.55 (-- sist. A_2B_2 , 4, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.5 (s, 3, OCH_3), 2.5 (2t, $J=6$ Hz, 4, COCH_2 y C+CHCH_2) y 2.0 (q, 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm.

CONCLUSIONES.

PRIMERA PARTE.

1.- Se hizo un intento de síntesis de evodona, en donde se obtuvieron, aislaron e identificaron 5 compuestos, de los cuales dos no habían sido reportados anteriormente.

2.- Se realizó un estudio acerca de la reacción entre el glutaraldehído y diversos nitrocompuestos primarios con efecto de determinar la importancia del factor estérico en estos últimos, en función de la relación de isómeros carbocíclico y heterocíclico en esta reacción.

3.- En base a los resultados encontrados en este estudio se pueden racionalizar los datos previos de la Literatura y el porqué de la falla en nuestra síntesis de la evodona.

4.- Se extiende la reacción estudiada al caso de los compuestos con metilenos diactivados, justificándose la obtención de isómeros carbocíclico y heterocíclico como un balance de factores estéricos y de acidez de los metilenos diactivados.

5.- Se detallan las propiedades espectroscópicas de los nuevos compuestos obtenidos y de sus derivados preparados, con objeto de su mejor caracterización.

SEGUNDA PARTE.

1.- Se informa la preparación del cianoacetal 39, y la alquilación de su anión con diferentes derivados halogenados.

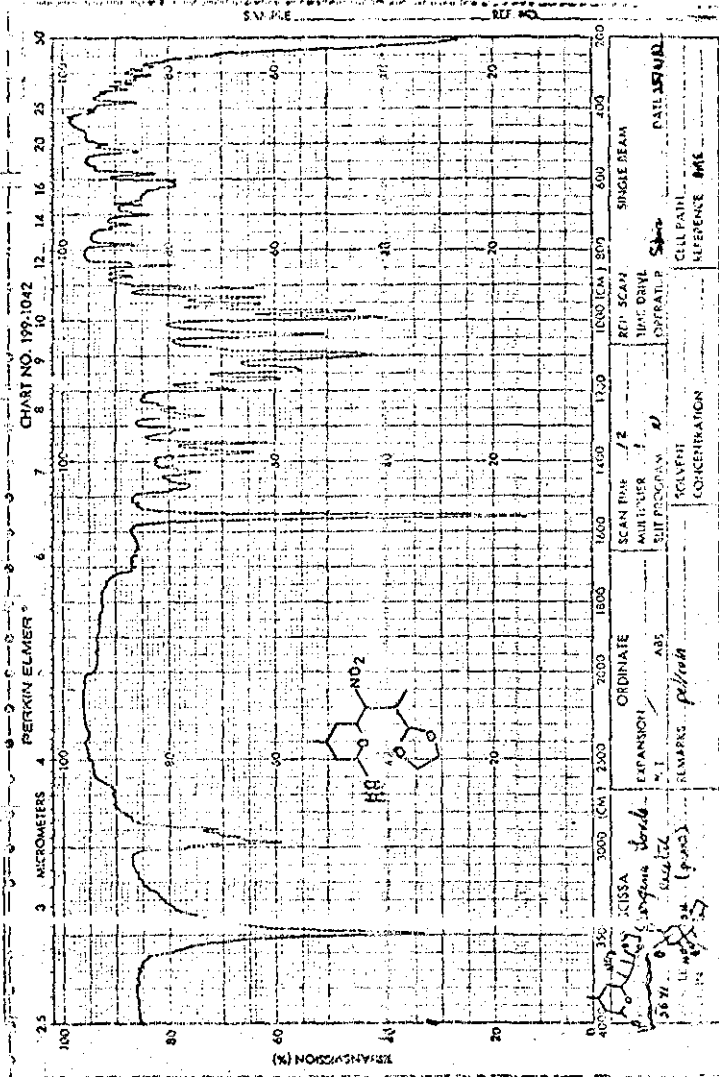
2.- Se estudia la conversión de los productos de alquilación 41 a ciclohexenonas 2-substituidas (Tabla 5) resultando en una nueva síntesis muy conveniente de este tipo de compuestos.

3.- Se describen las propiedades espectroscópicas de las ciclohexenonas 2-substituidas preparadas por este método, así como los intermediarios de la secuencia y de algunos otros productos obtenidos.

TABLAS.

Tabla 1. Nitrocompuestos primarios empleados en este estudio	21
Tabla 2. Proporción de isómero carbocíclico y heterocíclico en reacción de condensación entre el glutaraldehído y nitrocompuestos primarios..	24
Tabla 3. Proporción de isómero carbocíclico y heterocíclico en reacción de condensación entre el glutaraldehído y compuestos con metileno diactivado	33
Tabla 4. Rendimientos de los productos de alquilación del anión del acetal <u>39</u> con diferentes derivados halogenados.	53
Tabla 5. Síntesis y rendimientos de ciclohexonas 2-substituidas.	66

116



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

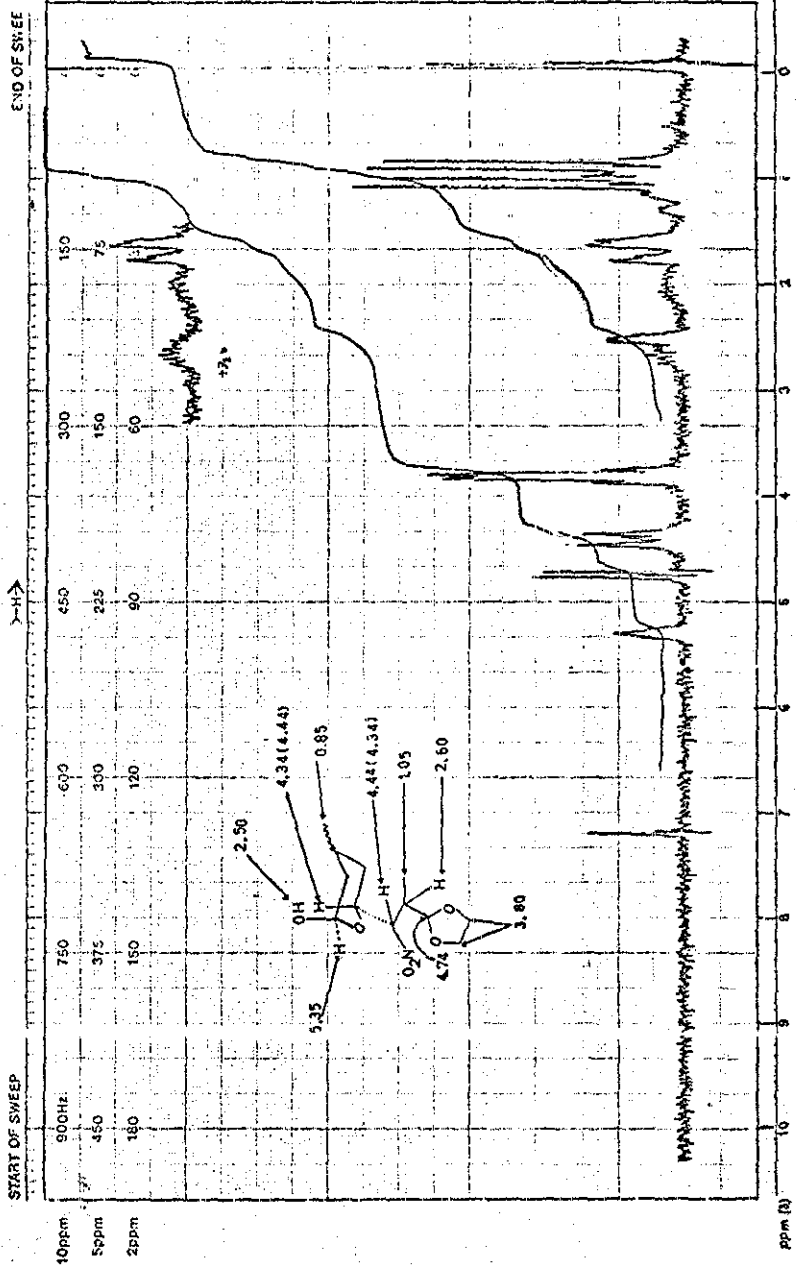
palto alto, california

varian instrument division



PRINTED IN U.S.A.

NO. 100000000



LOCK POS. 0.0
LOCK POWER 0.0
DESCRIBE POS. 0.0

DI 0 SPECTRUM AMPL. 10.0
FILTER 0.0
SWEEP TIME 1.0
SWEEP WIDTH 10.0

min NUCLEUS. H
ppm ZERO REF. 1.0

SAMPLE: 0.0
DATE: 10/10/60

OP. ATOR: 0.0
CON. 10.0

EM-3 090 MHz NMR SPECTROMETER

117

BIBLIOGRAFIA.

- 1) H. Escalona, L.A. Maldonado. Synth. Comm. 10, (11), - 857, (1980).
- 2) N. Manjarrez. "Experimentos en la síntesis de Terpenos". Informe de trabajo para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química. U.N.A.M. (1981).
- 3) a) F.W. Lichtenhaler. Chem. Ber. 96, 847 (1963).
b) F.W. Lichtenhaler. T. Nakagawa. Chem. Ber. 101, 1831 (1968).
c) F.W. Lichtenhaler. G. Bambach. J. Org. Chem. 37 (10), 1621 (1972).
d) F.W. Lichtenhaler. H. Zinke. J. Org. Chem. 37, (10), 1612 (1972).
e) S. Zen, Y. Takeda, A. Yasuda. Bull. Chem. Soc. Jpn. 40, 431 (1967).
f) S. Zen, A. Nishikai. Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 1731 (1969).
g) F.W. Lichtenhaler. Tetrahedron Lett. 12, 775, (1963).
h) F.I. Carrol. J. Org. Chem. 31, 366 (1966).
- 4) F.W. Lichtenhaler y D. Fleisher. J. Org. Chem. 37, - (10), 1670 (1972).
- 5) Y. Masaki, K. Sakuma. Chem. Lett. 1283 (1981).
- 6) R.I. Longley, etal. Org. Synth. Coll. Vol. IV, 311 (1962).

- 7) G. Büchi y H. West. J. Org. Chem. 34, 1122 (1969).
- 8) G. Büchi. J. Org. Chem. 48, 4852 (1983).
- 9) N. Kornblum. J. Am. Chem. Soc. 78, 1497 (1956).
- 10) a) J. March. Adv. Org. Chem. Reactions, mechanism and structure. 2a. Ed. International Student - Edition. Mc. Graw Hill. International Book. Co. 228-229 (1977).
b) H.O. House. Modern Synthetic Reactions. 2a. ed. The Benjamin Cummings Publishing Co. 494-495 (1972).
- 11) D. Seebach. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 639 (1969).
D. Seebach y M. Kolb. Chem. and Ind. 687 (1974).
- 12) G. Stork. L.A. Maldonado. J. Am. Chem. Soc. 93, 5286 (1971).