



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA

Estudio Bibliográfico de Grupos Protectores de  
Compuestos Carbonílicos cuya Descomposición  
se realice en Medios Básicos o por Reducción

M O N O G R A F I A

**MA. JOSEFINA BECERRIL TELLEZ - GIRON**

QUIMICO

M-42442.

---

1 9 8 0



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. Gloria Pérez de Guzmán.  
VOCAL: Dr. Helio Flores Ramírez.  
SECRETARIO: Dr. Víctor M. Coronado Bravo.  
1er. SUPLENTE: M.en C. Eduardo Marambio D.  
2o. SUPLENTE: Quim. José Manuel Méndez S.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química,  
Universidad Nacional Autónoma de México.

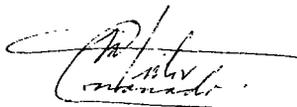
SUSTENTANTE:

Ma. Josefina Becerril Téllez-Girón.



ASESOR DEL TEMA:

Dr. Víctor M. Coronado Bravo.



A MIS PADRES:

LORENZO BECERRIL BUITRON.

JOSEFINA TELLEZ-GIRON DE BECERRIL.

CON INFINITO CARIÑO, RESPETO Y AGRADECIMIENTO POR  
TODOS SUS SACRIFICIOS, SU COMPRESION Y APOYO.

TODO ELLO PERMITIO EL LOGRO DE ESTA META.

CON CARIÑO A MI HERMANO LORENZO.  
DE QUIEN APRENDI QUE SIEMPRE HAY QUE  
LUCHAR AUN EN LA ADVERSIDAD, SIN PER  
DER JAMAS LA ESPERANZA Y LA FE DE LO  
GRAR LA META TRAZADA.

EN SU MEMORIA.

CON CARÍÑO A MI HERMANO ANTONIO.  
QUE SIEMPRE ME BRINDO SU AYUDA Y ORIENTACION  
A LO LARGO DE TODA MI CARRERA Y ES PARA MI -  
EJEMPLO DE BONDAD.

A ELI CON AMOR.  
POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO EN LOS MOMENTOS  
DIFICILES Y EN LOS DE FELICIDAD.  
SU IMPULSO Y APOYO PERMITIERON LA REALIZA  
CION DE ESTE TRABAJO.

CON CARINO A MIS CUÑADAS

ROSARIO

Y

HAYDEE.

A MI SOBRINA:

LORENITA.

A TODOS MIS FAMILIARES.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE UNA  
U OTRA FORMA COLABORARON EN LA REALI  
ZACION DE ESTE TRABAJO.

CON AGRADECIMIENTO ESPECIAL A LA:  
FACULTAD DE QUIMICA  
Y A LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

A MIS PROFESORES.

AL HONORABLE JURADO.

A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS.

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO AL  
DR. VICTOR MANUEL CORONADO BRAVO  
POR SU VALIOSA DIRECCION Y COLABORACION EN LA  
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

## CONTENIDO

I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES	3
III.- GENERALIDADES	5
3.1 Concepto básico de grupo protector.	5
3.2 Grupos protectores típicos de la función carbonilo.	7
IV.- GRUPOS PROTECTORES QUE PERMITEN REGENERAR LA FUNCION CARBONILO EN MEDIO BASICO O POR REDUCCION.	14
4.1. Acetales y Cetales	14
4.1.1 Nhidroxibencénsulfonamida	
4.1.2 Mono- y Di-2,2,2-tricloroetil acetales como grupos protectores.	17
4.1.3. 2,2-Dibromo-1,3-propanodiol	20
4.1.4 Bromometiletiléncetal	22
4.1.5 2,metilén-1,3-propanodiol.	23
4.1.6 Orto-nitrofeniletilén glicol.	26
4.1.7 Oxidación de cetales y acetales por transferencia de hidruro.	28
4.1.8 Ortoformiato de trimetilo adsorbido en Montmorilonita Clay K-10.	30
4.1.9. Conversión de cetales vía tratamiento con Ioduro de Trimetilsililo	32
4.1.10 Deacetalización con Gel de Sílice Caliente.	34
4.1.11 Métodos mas recientes de acetalización	35
4.2 Tiocetales	41
4.2.1. Métodos de Protección para formar Tiocetales	41
4.2.1a) Metiltiotrimetilsilano	41
4.2.1b) Alquil o Ariltiotrimetilsilanos	43
4.2.1c) Trimetilclorosilano.	44
4.2.2 Métodos de Regeneración de la función carbonilo a partir de Tiocetales.	47

4.2.2b)	Detiocetalización con O-mesitilénsulfonil hidroxilamina.	49
4.2.2c)	Hidrólisis de Tiocetales con Oxido de Plata	51
4.2.2d)	Detiocetalización por Fotólisis	52
4.2.2e)	Detiocetalización mediante Anhídrido Bencénelénico	53
4.2.2f)	Método electroquímico para la remoción de 1,3-Ditianos	56
4.2.2g)	Detiocetalización con Trinitrato de Talio y con Perclorato Mercúrico.	59
4.3	Sales d Eniminio como grupos protectores	61
4.4	Hidrazonas substituídas, Oximas y Semicarbazonas.	62
4.4.1.	Conversión de 2,4-Dinitrofenilhidrazonas Oximas y Semicarbazonas a cetonas por Ion Titanio-	63
4.4.2	Regeneración de Tosilhidrazonas por intercambio con acetona.	66
4.4.3	Regeneración a parti de Hidrazonas y Semicarbazonas mediante Anhídrido Bencénelénico	68
4.4.4	Descomposición de Hidrazonas y Oximas con Trifluoruro de cobalto.	70
4.4.5	Regeneración del Carbonilo mediante descomposición oxidativa (utilizando Fotooxigenación o Hexafluoruro de Uranio).	72
4.4.6	Regeneración a partir de Oximas mediante Clorocromato de Piridinio y Cloruro de Nitrosilo.	74
4.4.7	Regeneración de aldehídos y cetonas de sus Arenilsulfonilhidrazonas promovida por Peróxido de Hidrógeno-Carbonato de Potasio	76
4.5	Cianhidrinas	78
4.5.1	Cianosililación de aldehídos y cetonas	78
4.5.2	Cianoselenenilación de Aldehídos	80

V.-	PRUEBAS EXPERIMENTALES Y RESULTADOS.	
5.1	Preparación del 2,2-Dibromo-1,3-propanodiol	83
5.2	Preparación de P-toluénsulfonilhidrazida	88
5.3	Preparación del 2,2-Difluoro-acetoacetato de etilo	91
5.4	Cetal del 2,2-Difluoro-acetoacetato de etilo	94
5.5	P-toluénsulfonilhidrazona del 2,2-Difluoro-acetoacetato de etilo.	94
VI.-	CONCLUSIONES	98
VII.-	BIBLIOGRAFIA.	

## Indice de Tablas

	página
3.1) Protecciones típicas de la función Carbonilo	9
4.1.1) Formación de Dimetilcetales (15 min) en Metano en presencia de 1 eq de N-hidroxi <u>b</u> encensulfonamida	16
4.1.2) Resultados de diferentes Tricloroetil-acetales	19
4.1.6) Resultados obtenidos utilizando O-nitro-feniletilénglicol	27
4.1.7) Decetalización por transferencia de hidruro	29
4.1.8) Cetalización con Ortoformiato de Trimetilo/Montmorilonita Clay-K-10	31
4.1.9) Conversión al carbonilo mediante Ioduro de Trimetilsililo	33
4.1.10) Resultados obtenidos por el método de Gel de Sílice Caliente.	36
4.1.11a) Acetales de pirroles substituidos	37
4.1.11b) Acetalización en presencia de Cloruro de Tierras Raras.	39
4.2.1a) Formación de Tiocetales con Metiltio-trimetilsilano	42

	página
4.2.1b) Tiocetales a partir de alquil o ariltio-trimetilsilanos	44
4.2.2a) Regeneración a la cetona mediante Iodo en Dimetilsulfóxido	48
4.2.2b) Detiocetalización con M. S. H.	50
4.2.2c) Hidrólisis con Oxido de Plata	52
4.2.2d) Detiocetalización mediante anhídrido bencénselenínico	54
4.2.2e) Rendimientos obtenidos utilizando el método electroquímico	58
4.4.1) Conversión de 2,4-dinitrofenilhidrazonas por Ion Titanio	65
4.4.2) Regeneración de Tosilhidrazonas por intercambio con acetonas	67
4.4.3) Regeneración mediante anhídrido bencen-selenínico	69
4.4.4) Resultados obtenidos utilizando $\text{CoF}_3$	71
4.4.7) Resultados obtenidos utilizando $\text{H}_2\text{O}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$	77
4.5.1) Cianosililación utilizando cianuro de Trimetilsililo	79
4.5.2) Resultados obtenidos utilizando O-Nitrofenil selenocianato	81

## I.- INTRODUCCION

## I.- INTRODUCCION

La síntesis en química orgánica ha evolucionado en la actualidad con una velocidad inusitada; Esto se ve apoyado por los innumerables trabajos de investigación que aparecen en revistas clásicas y en otras de reciente publicación, y por la proliferación de monografías y revisiones hechas sobre todos los aspectos que ella comprende.

En el transcurso de esta evolución se ha podido observar que en los últimos años ha estado activo un campo de investigación muy importante. Este campo es el que se refiere al desarrollo y obtención de nuevos grupos protectores o de bloqueo de una función dada ( $\text{OH}$ ,  $\text{>C=O}$ ,).

El interés en el desarrollo de este campo de investigación se debe a que los grupos protectores constituyen una parte muy importante en la síntesis de moléculas orgánicas.

El resultado de las experiencias obtenidas en los laboratorios muestran que de ellos depende muchas veces el éxito o el fracaso en la síntesis de un compuesto dado.

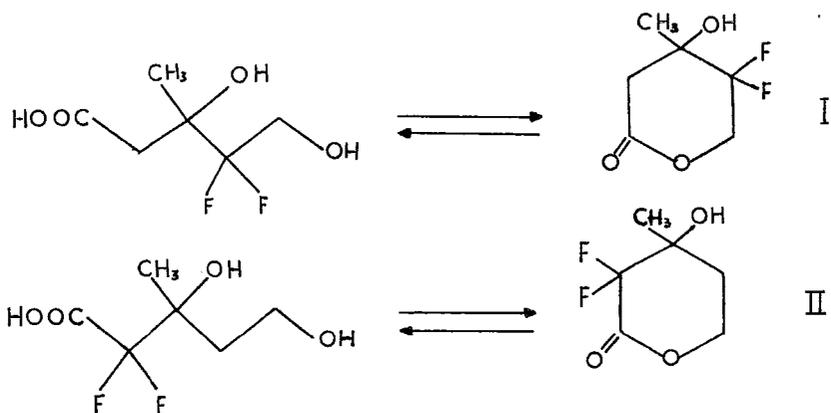
Ahora bien, debido a la importancia que han ido adquiriendo en los últimos años los grupos protectores de la función carbonilo ( $\text{>C=O}$ ) y a los problemas que se presentaron en algunos trabajos de síntesis, en concreto, en la obtención de lactonas difluoradas,<sup>1</sup> por falta de un grupo protector adecuado de la función carbonilo, es que se pensó en la realización de este Trabajo, que tiene por objetivo principal proporcionar la

mayor información posible acerca de grupos protectores de la función carbonilo que tengan como característica principal: que su regeneración al carbonilo original sea por métodos alternativos que no involucren la hidrólisis ácida tradicional, es decir que se desarrolle por medios básicos, o reducción. Así como también presentar un análisis comparativo de su utilidad práctica y visualizar así, cual o cuales de todos esos grupos protectores resultan aplicables en la síntesis deseada.

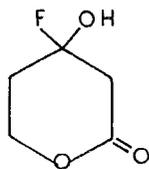
## II, - ANTECEDENTES

## II.- ANTECEDENTES

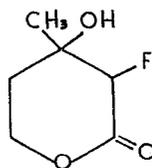
En el año de 1975 se inició un trabajo de síntesis orgánica<sup>1</sup> que tenía como finalidad obtener compuestos fluorados del tipo del ácido mevalónico<sup>2</sup> conocidos también como Lactonas Difluoradas (I, II).



Se planteó la obtención de ellos porque se descubrió que compuestos fluorados como lo son las lactonas monofluoradas, (III, IV)<sup>5,6,7</sup> presentaban actividad fungicida. Siendo esto reforza-



III



IV

do además por las reacciones de Reformastky,<sup>8</sup> Cornforth,<sup>9</sup> Elison y Bhatnagar,<sup>10</sup> las cuales condujeron unas a obtener mevalolactonas d-l puras y las otras a comprobar la estructura del ácido mevalónico.

Como consecuencia de esto, se consideró posible que las lactonas difluoradas también podrían actuar como fungicidas e intervenir en la biosíntesis de hongos.<sup>3,4</sup>

Al intentar obtener este tipo de compuestos se encontró<sup>1</sup> que uno de los problemas principales era la protección del -- grupo carbonilo del 2,2-difluoroacetoacetato de etilo, así co mo también la hidrólisis de esta protección.

Para la protección se utilizó etilén glicol y transcetlización con ortoformiato de trimetilo. Los rendimientos fueron bajos.<sup>1</sup> Posteriormente se trató de hidrolizar la protección en medio ácido y nunca se logró.

La explicación a este último resultado fue que en el mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida de este tipo de cetales se forma un ión alcoxycarbonio,<sup>1</sup> y su presencia no conviene para lograr la síntesis planteada. Por lo que se pensó que debería escogerse un grupo protector cuya hidrólisis no presente este ión y pueda llevarse a cabo en condiciones básicas o neutras (reducción u oxidación).

Tomando en cuenta este antecedente tan importante, se -- pretendió hacer una revisión exhaustiva sobre la existencia de grupos protectores de la función carbonilo, cuya hidróli--sis se realice en medio básico o por reducción, para así poder aportar un camino que ayude a obtener las lactonas difluoloradas u otros compuestos que requieran de este tipo de condiciones.

### III.- GENERALIDADES

### III.- GENERALIDADES

#### 3.1).- Concepto Básico de Grupo Protector.

El concepto básico de los grupos de bloqueo o protectores, constituye un concepto muy valioso y muy extendido en Síntesis, ya que mediante el mismo se hace posible la selectividad sintética donde antes no existía.

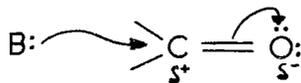
Los grupos protectores hacen inerte un determinado centro reactivo. De aquí, que la elección apropiada del enmascaramiento de un grupo funcional constituirá la diferencia entre el éxito y el fracaso en una síntesis.

Otra de las características principales de cualquier grupo de bloqueo útil es que debe, no solo ser estable a las condiciones de reacción propuestas, sino también fácilmente eliminable en la etapa deseada.<sup>1 2</sup>

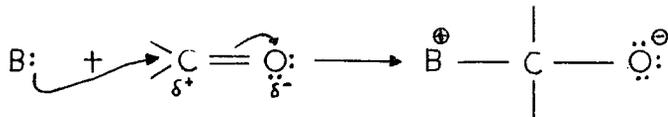
En el caso concreto de la protección de la función carbonilo en cetonas y aldehídos podemos aplicar lo anterior tomando en cuenta la reactividad del grupo carbonilo.

Esta reactividad depende de varios factores:<sup>1 3</sup>

Como primer punto tenemos el hecho de que el oxígeno es electronegativo, por lo que el grupo carbonilo está polarizado. Por lo tanto, el carbono del carbonilo queda deficiente en electrones o en condición electrofílica:

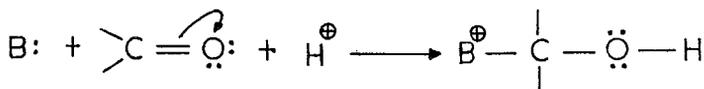


Como resultado de lo anterior, las reacciones de los reactivos nucleofílicos con el carbono del carbonilo son características de éstos.



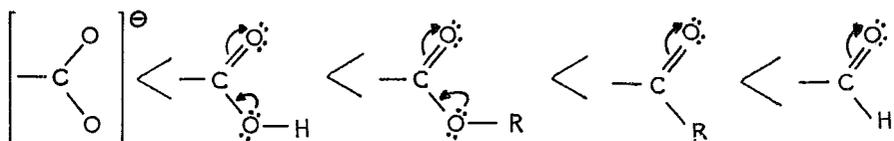
El reactivo nucleofílico puede ser neutro o tener carga negativa. Cuando menos debe tener un par extra de electrones, por ejemplo; bases, aniones, hidruros, etc.

Es razonable que los ataques nucleofílicos al carbono del carbonilo, sean catalizados por ácidos. Se dice esto ya que se sabe<sup>8</sup> que, además de los electrones del doble enlace carbono-oxígeno, el átomo de oxígeno de un grupo carbonilo tiene cuatro electrones no enlazantes en su órbita de valencia exterior. Debido a ellos y a la mayor electronegatividad del oxígeno respecto al carbono, el oxígeno tiene mayor densidad electrónica que el carbono. Esto se manifiesta por un momento dipolar permanente y por una propensión a ceder electrones, es decir, el grupo carbonilo actúa como un centro básico (Base de Lewis), también denominado como centro nucleofílico. Es por eso que cualquier ácido de Lewis puede actuar como aceptor de electrones cedidos por el oxígeno carbonílico y reforzar así el poder electrofílico del carbono del carbonilo.



El acomodo de la carga positiva en el carbono del carbonilo aumenta la reactividad del compuesto carbonílico hacia los reactivos nucleofílicos. Consecuentemente no hay sustitución

nucleofílica en el carbono de un carboxilato, mientras que los aldehídos son los más reactivos:



Debido a la hibridación  $sp^2$  del carbono del carbonilo, éste -- tiene una estructura plana. Por lo que el impedimento estérico de la adición por arriba y por abajo del plano del grupo carbonilo es mínimo.

Ahora bien, una vez que son conocidas las propiedades del grupo carbonilo y su reactividad, podemos decir que los principales requerimientos esperados de un grupo protector de la función carbonilo son: que el grupo protector sea formado fácilmente y bajo condiciones suaves (moderadas), que sea inerte a especies reactivas, usualmente del tipo nucleofílico, las cuales afectan a la función carbonilo y que puedan ser regeneradas posteriormente sin dificultad.<sup>14</sup>

### 3.2).- Grupos Protectores Típicos de la Función Carbonilo.

Entre los derivados protectores más útiles en Síntesis, cuya descomposición se logra en medio ácido, se encuentran: dioxolanos, acetales y cetales, hemitiocetales, tiocetales, enaminas, éteres de enol, éteres de tienol, semicarbazonas, oximas, hidrazonas substituídas, cianhidrinas, bases de Schiff, oxazolidinas e imidazolininas, entre otros.

La mayoría de estos grupos protectores son sensibles al medio ácido y mediante hidrólisis ácida se logra regenerar el

el grupo carbonilo original de todos ellos.

La forma mas general de como se obtienen estos grupos protectores típicos de la función carbonilo se resume en la siguiente tabla: (tabla 3.1)

Tabla 3.1

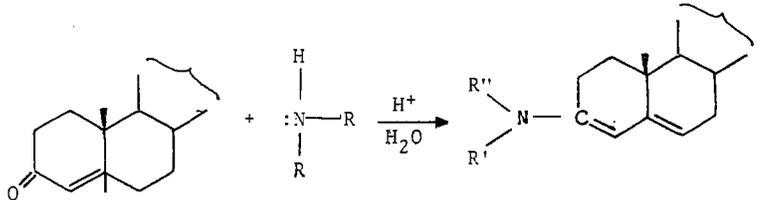
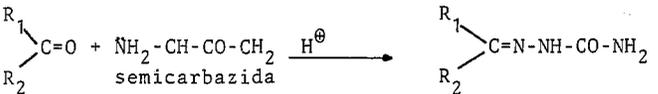
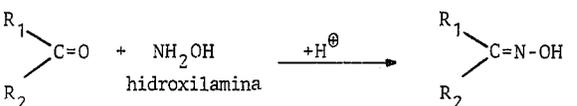
Protecciones Típicas de la Función Carbonilo

Reacción de protección	Derivado protegido que se forma:
<p>1.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\   \quad   \\ OH \quad OH \\ \text{Etilen glicol} \end{array} \xrightarrow{\text{TsOH}} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} O \\ \diagup \\ \diagdown \\ O \end{array}  $ <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Dioxolano (ref. 15, 16, 16a, 17)</p>
<p>2.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + 2CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[\text{seco gaseoso}]{HCl} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} O-CH_2-CH_3 \\ \diagup \\ \diagdown \\ O-CH_2-CH_3 \end{array}  $ <p><math>R_2 = H, R</math></p> <p>6</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + CH(OCH_2CH_3)_3 \xrightarrow{H^+} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} OCH_2-CH_3 \\ \diagup \\ \diagdown \\ OCH_2-CH_3 \end{array}  $ <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Dialquilcetales</p> <p>o</p> <p>Dialquilacetales (ref. 14, 18)</p>

(continuación Tabla 3.1)

Reacción de Protección	Derivado protegido que se forma
<p>3.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} OH \\   \\ CH_2-CH_2-SH \\ \text{Mercapto} \\ \text{etanol} \end{array} \xrightarrow{H^+} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \begin{array}{l} \diagup O-CH_2 \\ \diagdown S-CH_2 \end{array} \\ \diagup \\ R_2 \end{array}  $ <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Hemitiocetales y Hemitiocetales (ref. 19, 20)</p>
<p>4.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} HS-CH_2-CH_2-SH \\ \text{Etanditio} \\ \text{ol} \end{array} \xrightarrow[\text{ZnCl}_2]{H^+} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \begin{array}{l} \diagup S-CH_2 \\ \diagdown S-CH_2 \end{array} \\ \diagup \\ R_2 \end{array}  $ <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Ditiocetales y Ditiocetales (ref. 21, 22, 23)</p>
<p>5.</p> $  \begin{array}{c} H \quad R \\   \quad   \\ R'-C-C=O \\   \\ H \end{array} + \begin{array}{c} O-CH_3 \\   \\ CH_3-C-CH_3 \\   \\ O-CH_3 \\ \text{2,2 Dimetoxi-} \\ \text{propano} \end{array} \xrightarrow[\text{Dioxano } \delta]{H^+} \begin{array}{c} R \\   \\ H-C=C-O-C-CH_3 \\   \quad   \\ R' \quad O-CH_3 \end{array}  $ <p>5a.</p> $  \begin{array}{c} H \quad R \\   \quad   \\ R'-C-C=O \\   \\ H \end{array} + \text{C}_6\text{H}_5-CH_2-SH \xrightarrow[\text{Dioxano}]{H^+} \begin{array}{c} R \\   \\ H-C=C-S-CH_2-C_6H_5 \\   \\ R' \end{array}  $ <p>Estos grupos protectores se utilizan casi exclusivamente en el campo esteroidal.</p>	<p>Eteres de Enol (ref. 24, 25)</p> <p>Eteres de Tioenol ( ref. 14)</p>

(continuación Tabla 3.1)

Reacción de Protección	Derivado protegido que se forma
<p>6.-</p>  <p>Su uso es restringido al campo esteroidal.</p>	<p>Enaminas (ref. 27, 28, 29)</p>
<p>7.-</p>  <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Semicarbazona (ref. 8, 14, 18)</p>
<p>8.-</p>  <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Oximas (ref. 18, 30)</p>

(continuación Tabla 3.1)

Reacción de Protección	Derivado protegido que se forma
<p>9.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + H_2N-NH-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2 \xrightarrow[-H_2O]{+H^\oplus} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=N-NH-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2 \\ \diagup \\ R_2 \end{array}  $ <p style="text-align: center;">2,4-Dinitro Fenil Hidrazina</p> <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>2,4-Dinitrofenilhidrazonas (ref. 14, 31 y 32)</p>
<p>10.-</p> $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} + NaCN \xrightarrow[(10^\circ-20^\circ C)]{H^+} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{l} OH \\ CN \end{array}  $ <p style="text-align: center;">cianuro de sodio</p> <p><math>R_2 = H, R</math></p>	<p>Cianhidrina (ref. 18, 24)</p>
<p>11.-</p> $  \begin{array}{c} R' \\   \\ R-C=O \end{array} + H_2N-CH_2-R'' \xrightarrow{(NaBH_3CN)} \begin{array}{c} R' \\   \\ R-C=N-CH_2-R'' \end{array}  $ <p><math>R=H, R</math></p> <p style="text-align: center;">Imina ó Base de Schiff</p> <p>11a.-</p> $  \begin{array}{c} R' \\   \\ R-C=O \end{array} + H_2N-R'' \xrightarrow[-H_2O]{+H^\oplus} \begin{array}{c} R-C=N-R'' \\   \\ R' \end{array} + H_2O  $ <p><math>R' = H, R</math></p>	<p>Iminas  ó Bases de Schiff  (ref. 13, 35)</p>

(continuación tabla 3.1)

Reacción de Protección	Derivado protegido que se forma
<p>12.-</p> $  \begin{array}{c}  \text{R}' \\    \\  \text{R-CH}_2\text{-NH-CH-CH}_2\text{-OH} \\  \rightleftharpoons \\  \begin{array}{c}  \text{O-CH}_2 \\    \quad   \\  \text{HC} \quad \text{N-CH} \\    \quad   \\  \text{R} \quad \text{R}'  \end{array}  \end{array}  $	<p>Oxazolidina (ref. 34)</p>
<p>13.-</p> $  \begin{array}{c}  \text{R-C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{O} \end{array} \\  \text{aldehydos}  \end{array}  + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2 \xrightarrow{\text{reductor}} \begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R-C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{N} \\ \text{H} \end{array} \\ \text{Imidazolinas} \\ \text{R= H;}  \end{array}  $ <p>Etilen diamina (ref. 35, 36)</p>	<p>Imidazolinas (ref. 35, 36)</p>

IV.- GRUPOS PROTECTORES QUE PERMITEN REGENERAR  
LA FUNCION CARBONILO EN MEDIO BASICO O  
POR REDUCCION

#### IV.- GRUPOS PROTECTORES QUE PERMITEN REGENERAR LA FUNCION CARBONILO EN MEDIO BASICO O POR REDUCCION

La mayor parte de los grupos protectores usados tradicionalmente para carbonilos, que se muestran en el capítulo anterior, requieren de hidrólisis ácida para regenerar el grupo.

Sin embargo en los últimos años se han descrito un gran número de métodos de protección de carbonilos que permiten su regeneración en medio alcalino o por reducción e incluso por oxidación.

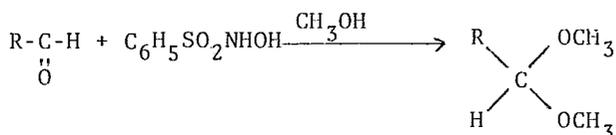
A continuación se describen los que se consideran de posible utilidad para el caso concreto de la síntesis de las --lactonas difluoradas.

##### 4.1).- Acetales y Cetales.

Dentro del grupo de acetales y cetales se encontraron varios nuevos grupos protectores que a continuación se presenten:

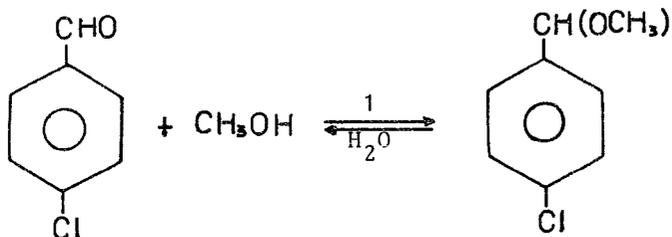
##### 4.1.1).- N-Hidroxibencensulfonamida.

Hassner y Wiederkehr<sup>41</sup> mencionan que los aldehidos y cetonas reaccionan con Metanol en presencia de N-hidroxibencensulfonamida para producir los dimetilacetales en muy buenos rendimientos:



Se vió que la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de base y a temperatura ambiente con un tiempo de duración de 10-15 minutos.

Posteriormente fue posible demostrar que la N-hidroxibencensulfonamida o bien su eter ( $C_6H_5SO_2NHOCH_2C_6H_5$ ), se comporta como catalizador nucleofílico muy poderoso en esta reacción; lo cual permite que también sirva en la hidrólisis del acetal o del cetal como un catalizador suave, para así regenerar el aldehído o cetona original. Esta hidrólisis se puede llevar a cabo en Dioxano-agua a 25°C



1= N-hidroxibencensulfonamida

Otra característica importante de la N-hidroxibencensulfonamida es que en presencia de una base se convierte en ácido bencensulfónico y óxido nítrico. Esto fue reafirmado por espectrometría de masas.

A continuación se presenta una tabla de los resultados -- obtenidos con la N-hidroxibencensulfonamida:

Tabla 4.1

Formación de Dimetilacetales (15 min.) en Metanol  
en presencia de 1 eq. de N-Hidroxibencensulfonamida

Aldehído o Cetona	% del Rendimiento del acetal
Benzaldehído	87%
P-Cloro-benzaldehído	85%
1-Heptanal	89%
Cinamaldehído	85%
Ciclohexanona	75%
Bencil-metil-Cetona	33%

De acuerdo a esta tabla hay que hacer notar que la conversión de cetonas a dimetilcetales, en la presencia de N-hidroxibencensulfonamida, es mas lenta que la de aldehídos. Por ejemplo: la ciclohexanona y la bencil-metil-cetona dan dimetilcetales en 75 y 35% de rendimiento respectivamente en un tiempo de reacción de 10 a 15 min., mientras que el 1-Heptanal da un rendimiento del 89% para el mismo tiempo de reacción.

Ahora bien, por otro lado se puede ver que la N-Hidroxibencensulfonamida permite la acetilización tanto de aldehídos y cetonas alifáticas, como de aromáticos y  $\alpha,\beta$  insaturados.

Aunado a esto mencionan los autores que los aldehídos que tienen funciones básicas tales como el p-dimetilaminobenzaldehído y el 3-piridencarboxaldehído no dan acetales bajo las condiciones de la N-hidroxibencensulfonamida.

Los rendimientos obtenidos fluctúan entre el 33% y el 89%. El tiempo de reacción es muy corto ya que se lleva a cabo en la mayoría de los casos entre 10 y 15 minutos y los reactivos nece

sarios para la síntesis del grupo protector así como la desprotección se encuentran en el mercado mexicano y no es necesaria su importación. Tal es el caso de la hidroxilamina, el Cloruro de sulfonilo, el hidróxido de sodio y el metanol entre otros.

en Xileno

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH

4.1.2).- Mono y Di-tricloroetilacetales como grupos protectores.

En 1973, Isidor y Carlson<sup>42</sup> encontraron la formación de los mono y di-2,2,2-tricloroetilacetales como una forma de protección del carbonilo de aldehidos y cetonas que puede ser eliminada posteriormente de una manera suave, no ácida y selectiva.

onilo (ce  
acetato  
os.

imero que  
s

El método de preferencia para la preparación de tricloro-di-etilacetales, es a partir de una transacetilación catalizada por ácido-p-toluénsulfónico de un dietil (ó dimetil) acetal, con tricloroetanol, llevando a cabo la reacción en benceno o xileno.

cuando se  
THF o

ites re-

Los casos estudiados fueron con dietil y dimetilacetales.

En la mayoría de los casos probados, el aldehido o cetona libre fue convertido en el dietilacetal con trietilortoforniato, utilizándolo después sin aislarlo en el subsecuente intercambio de alcohol con tricloroetanol.

El uso de 1.5 eq. de Tricloroetanol en benceno, da el monotricloroetilacetal casi exclusivamente; el etanol formado se elimina por destilación azeotrópica utilizando benceno.

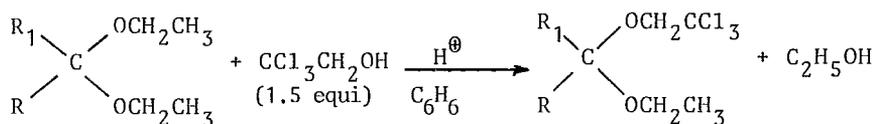
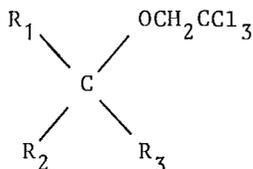


Tabla 4.1.2

RESULTADOS DE DIFERENTES TRICLOROETIL ACETALES



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Formación de	Regeneración por Zinc	
				Tricloroetil- acetales Rendimiento	Act. a Reflujo Tiempo	Rendimiento
1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81%	12 hrs. (A)	<b>90%</b>
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	72%	11 hrs. (A)	70%
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72%	18 hrs. (B)	100%
4	φ	φ	OCH <sub>3</sub>	84%	3 hrs. (A)	86%
5	φ	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65%	11 hrs. (B)	100%
6	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	76%	3 hrs. (A)	100%
7	φ-CH=CH-	H	OCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50%	3 hrs. (A)	62%
8	φ-CH=CH-	H	OCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	49%	4 hrs. (A)	73%

A= Acetato de etilo } disolvente de reflujo en la regeneración  
 B= Tetrahydrofurano }

Se puede decir, de acuerdo a la tabla anterior, que la protección de aldehídos y cetonas bajo este método es buena. Primero: debido a la alternativa que se tiene de la regeneración del carbonilo bajo condiciones neutras, es decir, reduciendo con Zinc.

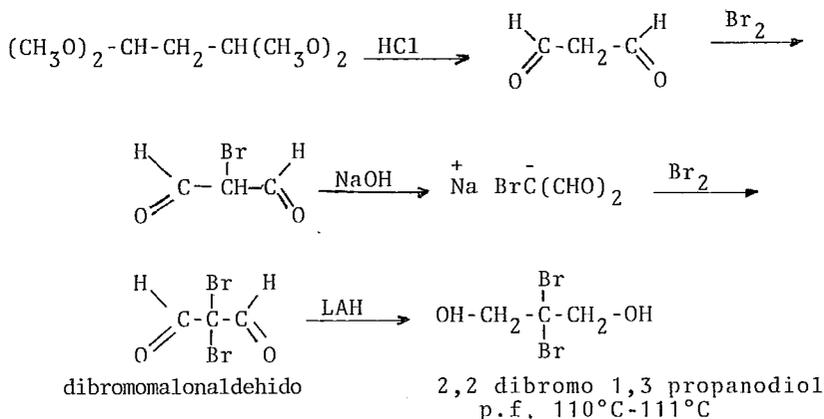
Segundo: porque los mono y di-tricloroetilacetales son estables al medio ácido; esto puede servir en el diseño sintético como una opción adicional.

Tercero: todos los reactivos necesarios tanto para la formación de los acetales como la desprotección se encuentran en el mercado mexicano. Y sobre todo esto, viene el hecho de que este tipo de protección se haya logrado con compuestos alifáticos, aromáticos y no saturados con rendimientos del 49-84% y para la desprotección del 62-100%.

#### 4.1.3).- 2,2,-dibromo-1,3-propanodiol.

Corey y Trybulski<sup>43</sup> proporcionan un método para la protección de la función carbonilo, por la conversión a los 5,5-dibromo-1,3-dioxanos, mediante la utilización del 2,2-dibromo-1,3-propanodiol.

Este diol protector no se encuentra comercialmente y su preparación se hace vía el tóxico dibromomalonaldehído<sup>44</sup> bajo la siguiente secuencia:



La reacción de cetalización se efectúa calentando a reflujo por varias horas el compuesto carbonílico y el reactivo en benceno conteniendo una cantidad catalítica de ácido p-toluénsulfónico. El agua se elimina por destilación azeotrópica.

La regeneración del compuesto carbonílico de los derivados 5,5-dibromo-1,3-dioxanos ocurre con una mezcla de Zn/Ag a 25°C en THF conteniendo 4 equivalentes de ácido acético.

Se vió que la mezcla de Zn/Ag fue mas activa que el Zinc activado solo.

Los rendimientos obtenidos para los casos de protección (P) y desprotección (D) para tres sustancias son las siguientes:

	(P)	(D)
4-terbutil-ciclohexanona	84%	99%
1-Octanal	92%	93%
Ciclohexano-carboxaldehído	94%	92%

Tomando en cuenta todo lo anterior se puede decir que este grupo protector muestra varias ventajas y desventajas en su utilización. Una de las ventajas es que la regeneración del grupo carbonilo en presencia de este grupo protector se logra mediante reducción con Zinc y Plata activados.

Otra ventaja se encuentra en la facilidad de obtener los reactivos necesarios para la síntesis del grupo protector, la protección y la desprotección.

Ahora bien, dentro de las desventajas se tiene el hecho de que la síntesis del grupo protector es difícil, porque el dibromomalonaldehído es inestable y algunas veces se descompo-



El método de protección antes mencionado nos muestra los siguientes resultados:

Compuesto Carbonílico	Rendimiento de Protección	Rendimiento de Desprotección
4-terbutil-ciclohexanona	98%	89%
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCH}_2\text{COOCH}_3$	95%	96%
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CHO}$	93%	89%

La tabla anterior muestra que los rendimientos son muy buenos tanto para la protección como para la desprotección, y que este grupo, sólo se probó con compuestos alifáticos y un  $\beta$ -ceto ester.

La ventaja que trae consigo este grupo protector consiste en que permite la regeneración al carbonilo original en medio neutro, utilizando zinc activado y evitando así la formación del alcóxycarbonio.

#### 4.1.5).- 2-metilén-1,3-propanodiol.

En el curso de un estudio sintético, Corey y Suggs<sup>47</sup> encontraron otro grupo protector que es el 2-metilén-1,3-propanodiol el cual permite obtener los derivados 5-metilen-1,3-dioxanos.

La cetalización se lleva a cabo con el 2-metilén-1,3-propanodiol y el compuesto carbonílico; catalizada mediante ácido p-toluensulfónico en benceno a reflujo y con eliminación del agua por destilación azeotrópica.

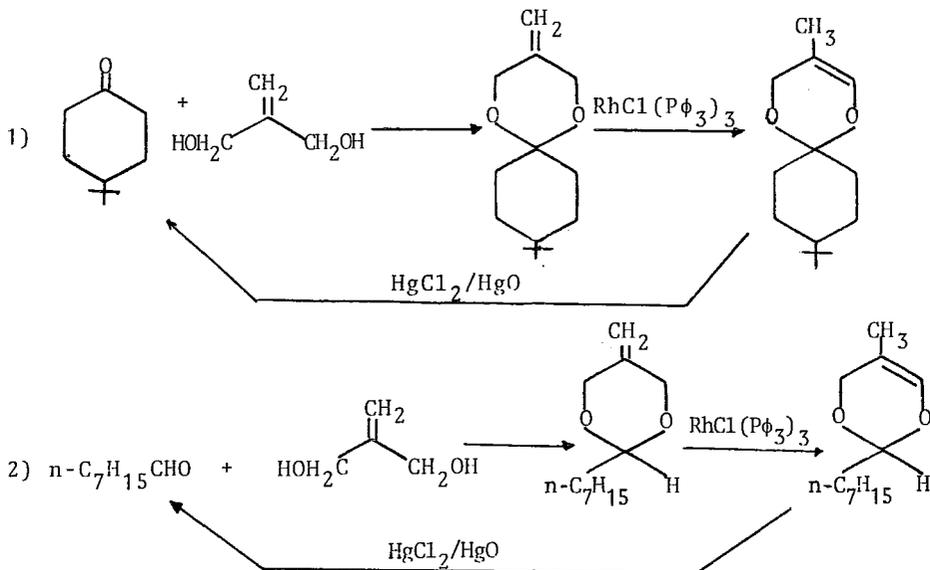
La decetalización se logra en dos pasos. Primero se trata

el compuesto protegido con  $\text{RhCl}(\text{P}\phi_3)_3$  a reflujo dando una isomerización de los 1,3-dioxanos a éteres de enol.

Después, la hidrólisis de estos éteres de enol bajo condiciones neutras se lleva a cabo por agitación con 1 equiv. de  $\text{HgCl}_2$  y 1 equiv. de  $\text{HgO}$  amarillo en acetona diluída al 10% durante 2 horas.

Este tipo de protección y desprotección se probó con 4-terbutil-ciclohexanona y n-octanal.

Las reacciones que se llevaron a cabo son las siguientes:

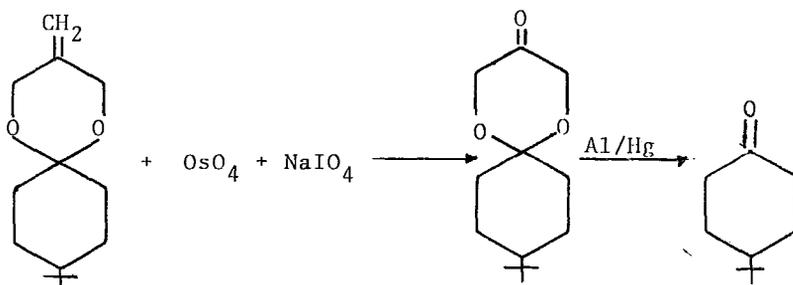


Los compuestos anteriormente mencionados fueron obtenidos en los siguientes rendimientos:

Compuesto Carbonílico	Protección	Desprotección
4-Terbutil-ciclohexanona	98%	96%
n-octanal	92%	85%

Corey y Suggs hacen notar que tienen otra alternativa en la regeneración del grupo carbonilo.

El grupo metileno en el cetal, puede ser descompuesto oxidativamente a un grupo cetona con Periodato de Sodio ( $\text{NaIO}_4$ ) y Oxido de Osmio ( $\text{OsO}_4$ ), y de aquí se puede regenerar el carbonilo original mediante la reacción del compuesto oxidado con 4 equiv. de  $\text{Al/Hg}$  en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Este tipo de desprotección se probó con la 4-terbutil-ciclohexanona protegida:



El rendimiento de desprotección fue para este caso de 80%

Este resultado en el rendimiento y los que se obtuvieron en los ejemplos anteriores muestran la gran capacidad de protección que tiene este compuesto. Sin embargo hay que hacer notar que la protección y desprotección con el 2,metilén 1-3 propanodiol solo se probó con cetonas y aldehidos alifáticos; esto le da una cierta limitación.

Por otro lado, la síntesis del 2,metilén-1,3-propanodiol representa otra desventaja ya que uno de los reactivos que se necesitan como lo es el 5-norboreno-2-carboxaldehído no se encuentra en el mercado y también hay que sintetizarlo. Esto requiere de mas tiempo y mas equipo. El mismo caso se presenta para la desprotección la cual se logra utilizando  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  como reactivo principal y este compuesto también se tiene que sintetizar.

Esta última desventaja puede ser eliminada utilizándo perdiato de Sodio; óxido de Osmio y Al/Hg para regenerar el carbonilo original.

Ahora bien, la ventaja mas importante de la utilización de este método reside en la desprotección la cual se logra por medios neutros y sin la formación del ion alcóxicarbonio.

#### 4.1.6).- Orto-Nitrofeniletilenglicol.

A continuación se menciona un grupo protector fotosensitivo y es el o-nitrofeniletilenglicol.<sup>48</sup>

Este glicol se utiliza como grupo protector para aldehídos y cetonas, y es fotoquímicamente lábil.

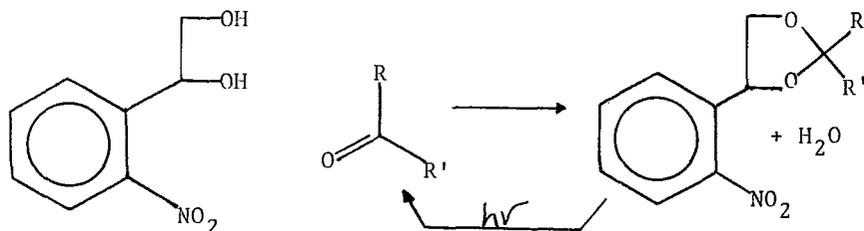
El glicol se hace reaccionar con la cetona o aldehído en presencia de ácido p-toluénsulfónico como catalizador en benceno calentando a reflujo en Soxhlet, para así llevar a cabo la protección.

La separación y purificación del cetal se logra pasando el producto por una columna de cromatografía de gel de Sílice. Mas tarde el grupo protector es removido por irradiación de una solución del acetal en benceno (.5 mmoles en 200 ml de benceno)

a temperatura ambiente por 6 horas a una longitud de onda de mas o menos 3200 Amstrongs.

El residuo obtenido se separa por cromatografía en gel de sílice, obteniendo así la cetona o aldehído original en buenos rendimientos.

La reacción es la siguiente:



Los resultados obtenidos utilizando este grupo protector son:

Tabla 4.1.6

Resultados obtenidos utilizando O-nitrofeniletilén-glicol

Compuesto carbonílico	Rendimiento de acetal	Rendimiento de decetalización
Ciclohexanona	96%	85%
p-nitrobenzaldehído	97%	86%
Benzofenona	94%	90%
Acetato de 5-pregnen-3β-ol-17-ona.	58%	83%
Acetato de 5-androstan-3β-ol-17-ona.	89%	74%
Testosterona	70%	31%

Los rendimientos obtenidos que muestra la tabla indican que la mayor eficiencia obtenida usando este grupo protector se logra con cetonas y aldehídos aromáticos.

Este método provee utilidad en Síntesis Orgánica ya que permite remoción selectiva del cetál bajo condiciones anhidras y químicamente inertes y es el primer grupo fotoquímicamente lábil del que se tiene información.

La dificultad de obtener los reactivos necesarios para sintetizar este grupo protector es su única desventaja, ya que se obtiene a partir de óxido de orto-nitroestireno y también hay que sintetizarlo.

Por otro lado, dentro del equipo necesario para llevar a cabo la reacción se encuentra una Lámpara de irradiación "Rayonet" que pueda emitir una onda de 3200 Å. También se puede usar otra lámpara de U.V. si ésta puede emitir esa longitud de onda.

#### 4.1.7.)- Oxidación de Cetales y Acetales por Transferencia de Hidruro.

Se han presentado algunos nuevos grupos protectores y la manera en como, a partir del derivado protegido, se podía llegar al carbonilo original para cada caso específico.

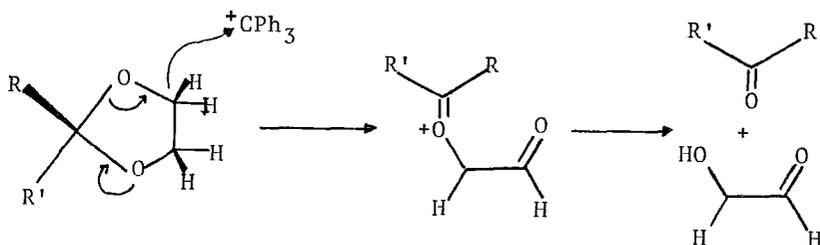
Ahora se quiere añadir una nueva forma de como lograr la regeneración del grupo carbonilo en medio neutro en acetales y cetales.

Barton et al<sup>49</sup> encontraron un reactivo muy útil para la

decetalización de cetales. Es el tritilfluoroborato o Fluoro borato de Tritilo. Esto lo lograron tomando en cuenta que el ion tritil-carbonio actúa como un aceptor de ion hidruro y también que el acetal de un aldehído reduce al ion tritil-carbonio por proceso intermolecular de hidruro.

La reacción que se lleva a cabo se puede explicar de la siguiente manera:

Hay abstracción del ion hidruro del etilén cetal con la formación concertada de un ion oxonio. Este ion es eliminado mediante agua para dar los productos observados:



Este tipo de decetalización se probó con varios productos y los resultados son los siguientes:

#### 4.1.7.- Decetalización por transferencia de hidruro.

Cetal	Rendimiento de Decetalización
Etilén cetal de ciclohexanona	Ciclohexanona en 80%
Etilén cetal de Benzofenona	Benzofenona en 100%
Etilén cetal de Colestanona	Colestanona en 80%
Etilén cetal de 11- $\alpha$ -hidroxi-progesterona	11- $\alpha$ -hidroxi-progesterona en 60%
1,2-O-isopropilidén-D-glucofuranosa	

Como se puede observar los rendimientos son muy buenos por lo que se considera una manera promisorio de decetalización el uso del Tritil fluoroborato.

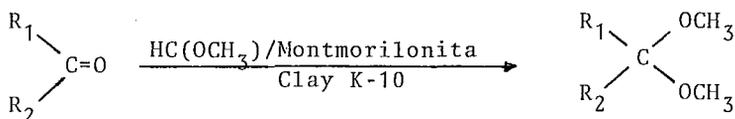
Hay que hacer notar que este tipo de desprotección se llevó a cabo principalmente con esteroides y carbohidratos y solamente con una cetona alifática y una aromática. El tiempo de reacción es de aproximadamente tres horas y los reactivos que se necesitan, entre ellos el diclorometano y el trifluoruro de boro se encuentran fácilmente. Y además no permite la formación del Ion alcoxicarbonio.

#### 4.1.8).- Ortoformiato de trimetilo adsorbido en Montmorilonita-Clay-K-10.

Un procedimiento reciente que involucra la utilización de resinas intercambiadoras de iones acidas, ha permitido obtener acetales en muy buenos rendimientos.<sup>50</sup>

Al quedar el ortoformiato de trimetilo adsorbido en Montmorilonita clay K-10, se forma un reactivo con una gran eficiencia que permite obtener la conversión de una gran variedad de compuestos carbonílicos en sus respectivos acetales y cetales. Todo esto en condiciones de temperatura ambiente y velocidad rápida de reacción.

El trimetil ortoformiato/K-10 se prepara por agitación de la Montmorilonita clay K-10 con ortoformiato de trimetilo o con una mezcla de ortoformiato de trimetilo en metanol (1:1). Posteriormente se filtra y el filtrado caliente resultante se utiliza sin tratamiento posterior.



Para obtener la protección, el compuesto carbonílico se agita con una suspensión del ortoformiato de trimetilo/K-10 en un disolvente inerte tal como el tetracloruro de carbono o hexano hasta que por análisis por cromatografía en placa fina se observe una conversión completa. El producto se separa por filtración, se lava el filtrado con solución acuosa de bicarbonato de sodio, secando y evaporando del disolvente. Después se destila o cristaliza para obtener el producto deseado. El Clay K-10 que es removido por filtración, puede ser reactivado agitándolo otra vez con ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trimetilo/metanol.

Algunas de las conversiones mas típicas con sus respectivos rendimientos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4.1.8

Catalización con ortoformiato trimetilo/Montmorilonita Clay-K-10

Compuesto Carbonílico		Tiempo de reacción	% Acetal o Cetal
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5 min.	100%
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10 min.	96%
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10 min.	93%
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	5 min.	95%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	15 Hrs.	100%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	4 min.	91%
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-	5 min.	94%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-	15 Hrs.	92%
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	2 min.	97%
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	15 min.	93%

Los rendimientos y el tiempo de reacción reportados en la tabla anterior muestran la gran capacidad de protección de este reactivo.

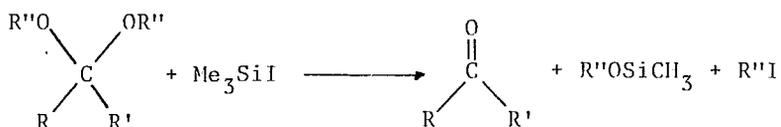
Además se puede decir que tiene otras ventajas, entre ellas que la reacción se logra a temperatura ambiente y en muy poco tiempo. Los reactivos que se utilizan son fáciles de conseguir y de manipular. Y sobre todo que este tipo de protección se logra con cetonas y aldehídos alifáticos, aromáticos y  $\alpha$ - $\beta$ , insaturados.

Con lo que respecta a la desprotección, los cetales o acetales obtenidos por este método, pueden descomponerse vía tratamiento con Ioduro de trimetilsililo, método que a continuación se describe.

#### 4.1.9).- Conversión de los cetales Vía tratamiento con Ioduro de trimetilsililo.

El ioduro de trimetilsililo es un reactivo electrofílico, muy eficiente en la transformación de cetales a cetonas sin llevar a cabo una hidrólisis ácida como normalmente se hace.<sup>51</sup>

La desprotección se lleva a cabo tratando una solución del cetal o del alquil-acetal en diclorometano o cloroformo con ioduro de trimetilsililo. Esta reacción sucede a 25°C y aproximadamente en 15 min.



La separación del compuesto desprotegido se logra mediante cromatografía en gel de sílice y posterior destilación. Los resultados obtenidos en este método son excelentes y se mues-

tran en la siguiente tabla:

Tabla 4.1.9

Conversión al Carbonilo mediante Ioduro de Trimetilsililo

	C e t a l c s			Disolvente	Rendimiento de la cetona original
	R	R'	R''		
1)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub>	95%
2)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub> /propeno	87%
3)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub> /propeno	90%
4)	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	87%
5)	Ph	Ph	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub> /propeno	98%
6)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub> /propeno	84%

Se puede observar que el disolvente de elección para la reacción es el cloroformo el cual se satura con gas propeno. El propeno se utiliza para eliminar trazas de ioduro de hidrógeno que siempre se encuentra presente en el ioduro de trimetilsililo debido a la humedad atmosférica.

El ioduro de hidrógeno reacciona con propeno de una forma irreversible para formar ioduro de isopropilo, el cual no afecta la reacción deseada y es volátil por lo que puede ser eliminado por evaporación a presión reducida.

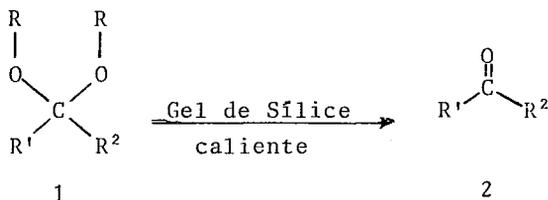
Los rendimientos que se obtienen con este método son altos, sin embargo los autores mencionan que este método es mas bien aplicable a cetonas y aldehidos alifáticos y aromáticos: y no a insaturados. Tam-

bién recalcan el hecho de que los ésteres no sobreviven a las condiciones de reacción de ésta desprotección aun cuando reaccionan muy rápidamente, ya que se descomponen.

La síntesis de este grupo útil en la desprotección implica una pequeña desventaja debido a que uno de los reactivos necesarios para ello es el Hexametildisiloxano y éste no se encuentra en ningún distribuidor Mexicano, por lo tanto se necesita importar o sintetizar.

#### 4.1.10).- Deacetalización con Gel de sílice caliente.

Otro procedimiento conveniente para la desprotección de acetales es la hidrólisis en gel de sílice caliente.<sup>52, 53</sup>



El método es simple; se agita una pequeña cantidad de gel de sílice con el acetal correspondiente o también gel de sílice ácida caliente. El compuesto carbonílico obtenido, se separa fácilmente de la gel de sílice por filtración. El disolvente se lava y se evapora.

La velocidad de reacción de la hidrólisis, es mas rápida para di-alquilacetales de compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$ -insaturados con gel de sílice caliente sola (sin ácido presente). Dioxolanos  $\alpha, \beta$ -insaturados se hidrolizan mejor utilizando gel de sílice

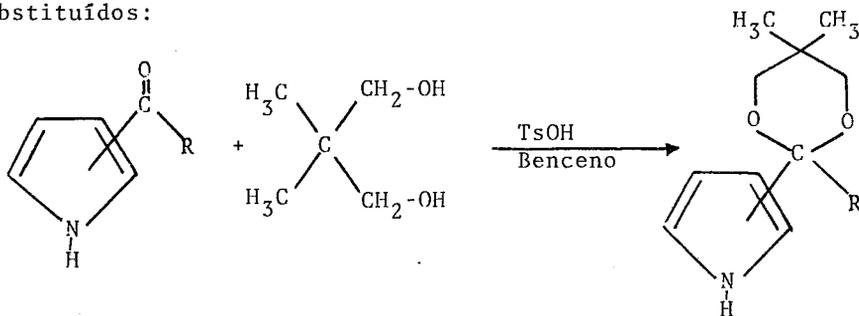
ce caliente con una cantidad pequeña de ácido oxálico. En cambio los acetales de cetonas saturadas necesitan para su hidrólisis, gel de sílice caliente con ácido oxálico, ó mejor con ácido sulfúrico,

Los resultados que se obtuvieron al aplicar este método se muestran en la tabla 4.1.10

Este método tiene utilidad particularmente para acetales de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Tiene simplicidad de operación ya que la gel de sílice y demás reactivos necesarios se consiguen muy fácilmente. Permite decetalización selectiva en un tiempo de reacción corto. El producto que se obtiene es prácticamente puro y permite además de todo esto obtener compuestos carbonílicos que son inestables en medio ácido.

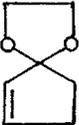
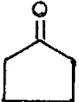
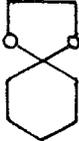
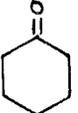
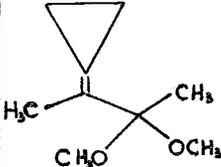
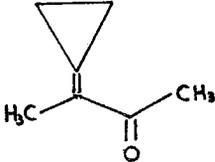
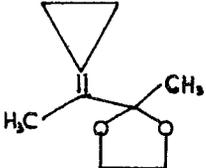
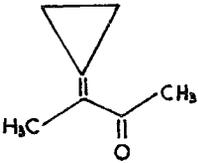
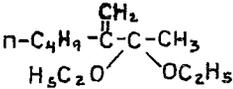
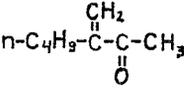
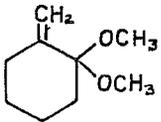
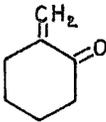
#### 4.1.11).- Métodos mas recientes de acetalización.

Hay otras alternativas para la formación de acetales. Loader y Anderson<sup>54</sup> proponen usar el 2,2-dimetil propano-1,3-diol en presencia de solución de ácido p-toluénsulfónico como catalizador; y como disolvente benceno, para así formar acetales de pirroles sustituidos:



Los rendimientos mas altos que se obtuvieron fueron los siguientes:

Tabla 4.1.10 RESULTADOS OBTENIDOS POR EL  
METODO DE GEL DE SILICE CALIENTE

ACETAL	COMPUESTO CARBONILICO	TIEMPO DE REACCION	RENDIMIENTO
		0.5 hrs.	77%
		1.0 Hrs.	82%
		2.5 hrs.	85%
		0.5 hrs.	95%
		0.75 hrs.	95%
		0.5 hrs	91%

(continuación) Tabla 4.1.14

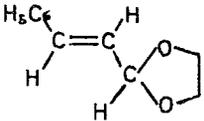
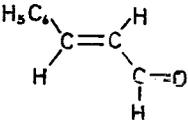
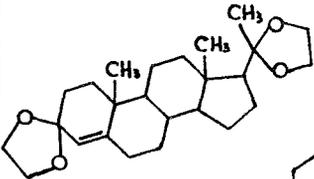
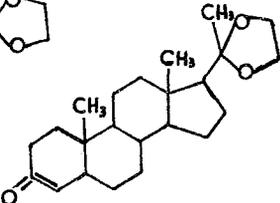
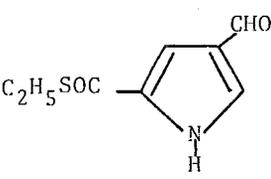
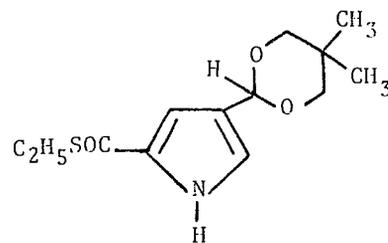
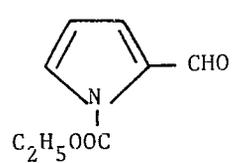
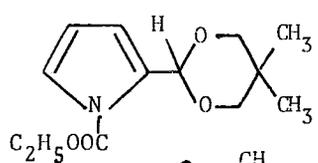
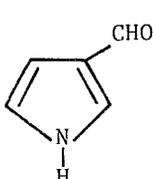
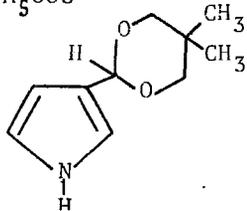
ACETAL	COMPUESTO CARBONILICO	TIEMPO DE REACCION	RENDIMIENTO
		0.5 hrs.	95%
		17 hrs.	95%

Tabla 4.1.11a

Acetales de Pirroles Substituidos

Pirrol	Acetal	% de rendimiento
 <p>Chemical structure of 2-ethylsulfonylethyl-4-formylpyrrole. The pyrrole ring has a CHO group at position 4 and a C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SOC group at position 2.</p>	 <p>Chemical structure of the corresponding acetal. The aldehyde group of the starting material has reacted with ethylene glycol to form a cyclic acetal ring with two methyl groups on the ethylene glycol moiety.</p>	85
 <p>Chemical structure of 2-ethylsulfonylethyl-3-formylpyrrole. The pyrrole ring has a CHO group at position 3 and a C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OOC group at position 2.</p>	 <p>Chemical structure of the corresponding acetal. The aldehyde group of the starting material has reacted with ethylene glycol to form a cyclic acetal ring with two methyl groups on the ethylene glycol moiety.</p>	80
 <p>Chemical structure of 4-formylpyrrole. The pyrrole ring has a CHO group at position 4.</p>	 <p>Chemical structure of the corresponding acetal. The aldehyde group of the starting material has reacted with ethylene glycol to form a cyclic acetal ring with two methyl groups on the ethylene glycol moiety.</p>	70

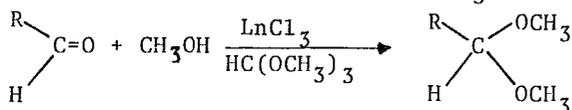
Hay que hacer notar que la presencia del anillo pirr6lico en el 2-pirrol-carbaldehido, por su naturaleza polidentada y alta reactividad, impide fuertemente que este compuesto logre reacciones a trav6s de su funci3n aldehido. Esto se puede contrarrestar con la presencia de grupos atrayentes en el pirrol aldeh6dico sustituido.

De aqu4 que tenga bastante importancia el hecho de lograr obtener acetales de pirroles aldeh6dicos en buenos rendimientos.

Otra nueva alternativa para la formaci3n de acetales la presentan Luche, J. E. y Gemal, A. L.<sup>55</sup>

Ellos reportan que los cloruros de tierras raras son catalizadores eficientes principalmente para la acetalización de aldehidos.

El aldehido se disuelve en una solución metanólica de un cloruro de tierra rara. El equilibrio acetal se establece rápidamente y se puede favorecer al acetal, agregando una cantidad pequeña de ortoformiato de trimetilo. Los cloruros de tierras raras utilizados son:  $\text{LaCl}_3$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{NdCl}_3$ ,  $\text{ErCl}_3$  y  $\text{YbCl}_3$ :



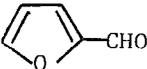
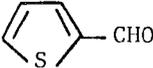
La mezcla de reacción contiene solamente las materias primas (aldehido, metanol y cloruro de la tierra rara). Y el acetal que se obtiene viene sin subproductos.

La formación máxima del acetal depende del ión lantanoide. El lantano, el cerio y el neodimio son bastante efectivos para la acetalización de aldehidos alifáticos, mientras que para aldehidos aromáticos, bicíclicos y heterocíclicos, se obtienen mejores resultados con cloruros de erbio y de yterbio.

La reacción es fácil de llevarse a cabo y el rendimiento máximo se obtiene a temperatura ambiente en aproximadamente 10 minutos.

Los resultados que se reportan son los siguientes:

Tabla 4.1.11b  
Acetalización en presencia de cloruros de tierras raras.

Aldehído	% de acetal obtenido				
	LaCl <sub>3</sub>	CeCl <sub>3</sub>	NdCl <sub>3</sub>	ErCl <sub>3</sub>	YbCl <sub>3</sub>
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -CHO	90	100		100	
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -CHO		100		100	
Ciclohexanocarbaldehído		95		95	
Ph-CH=CH-CHO		75	80	100	
Ph-CHO	85	90	90	100	
p-CH <sub>3</sub> -OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHO	60	70	80	95	
p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	--	80	--	85	100
	95	95	95	95	100
	--	90	90	95	100
	50	60	--	80	100

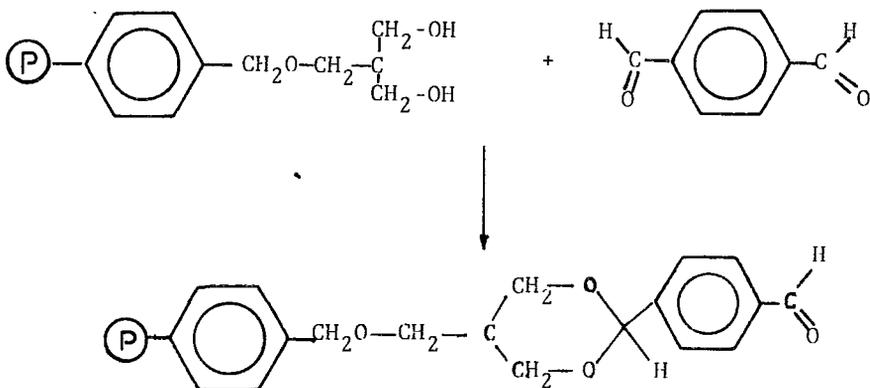
Este tipo de protección es especialmente útil para reactivos sensibles al ácido y hace contraste con los métodos que emplean temperaturas muy altas en la reacción ó ácidos fuertes.

Los resultados muestran que el rendimiento del acetal obtenido se incrementa conforme aumenta el número atómico del lantanoide utilizado. Ya que el radio iónico disminuye del lantano al yterbio, el mayor efecto catalítico del último se puede explicar en términos del impedimento estérico que pueda producir, al acercarse al reactante y que en realidad para es-

te caso, es el mínimo en comparación con los demás lantanoides; o también se podría explicar el mayor efecto catalítico del yterbio gracias a su carácter mas ácido.

Por último se menciona otro método que utiliza un copolímero de divinilbenceno-estireno<sup>5 6</sup> y que tiene incorporados grupos 1,3-dioles.

Este polímero reacciona con dialdehidos simétricos aromáticos formando un monoacetal, es decir, solo ataca uno de los dos grupos carbonilo presentes ya que es selectivo en su ataque.



En el caso de dicetonas simétricas, los cetales que se forman se obtienen en rendimientos muy bajos. Y con aldehidos alifáticos no se obtienen los monoacetales correspondientes.

Por lo tanto se puede decir que este método se puede usar para monobloquear dialdehidos aromáticos simétricos orto, ó para, y permitir así seguir una síntesis selectiva sobre uno de los grupos aldehido nada mas.

La regeneración del grupo carbonilo en el caso de los 2 métodos anteriores, se puede lograr mediante el método de Gel de Sílice caliente ó el del ioduro de trimetilsililo mencionados en páginas anteriores.

#### 4.2).- Tiocetales.

Debido a que los tiocetales como grupos protectores presentan dificultad para permitir la regeneración al grupo carbonilo original, se buscó otra forma de como obtenerlos y de como lograr su descomposición mediante métodos mas eficientes los cuales se presentan a continuación.

##### 4.2.1).- Métodos de Protección para formar tiocetales.

##### 4.2.1a).- Metiltiotrimetilsilano.

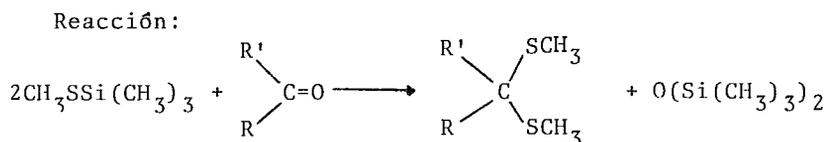
Evans y Grimm dan a conocer un reactivo nuevo y versátil para la Tiocetalización y es el metiltiotrimetilsilano.<sup>57</sup>

Hasta ahora se ha visto que el silicio como tal es un excelente oxigenófilo en métodos de síntesis usuales.

De aquí que durante la investigación de la química de los derivados organosulfurados se desarrolló un procedimiento excepcionalmente suave para la Tiocetalización, que procede sin el requerimiento aparente de catálisis ácida.

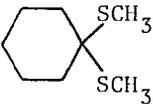
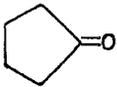
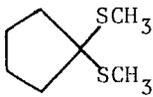
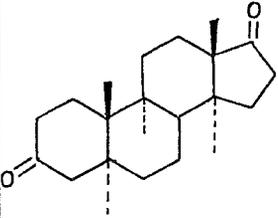
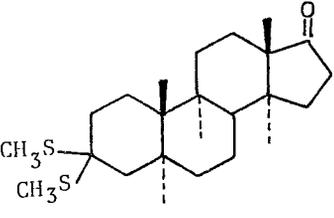
Se encontró que el metiltiotrimetilsilano (TMS-SME) reacciona espontáneamente a cero grados con aldehídos y cetonas para dar dimetiltioacetales en excelentes rendimientos.

La reacción se puede llevar a cabo en disolventes, tales como benceno, cloruro de metileno y acetato de etilo. Y en todos los casos da iguales resultados. Sin embargo se vió que la velocidad de reacción total de la Tioacetalización parece ser proporcional a la polaridad del disolvente.



La tabla de resultados que presentan es la siguiente:

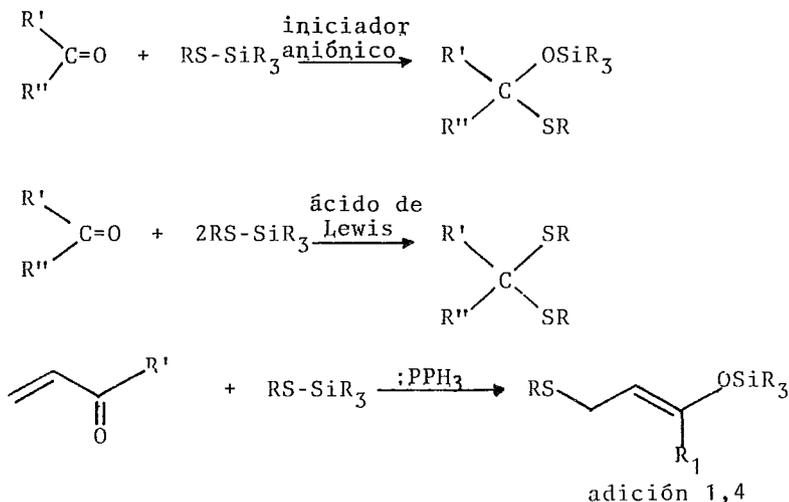
Tabla 4.2.1 .- Formación de Tioacetales con Metiltiotrimetilsilano

Compuesto carbonílico	Tioacetal	Rendimiento
Benzaldehído	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SCH}_3)_2$	90%
N-Heptanal	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{SCH}_3)_2$	88%
Ciclohexanona		90%
		93%
		92%

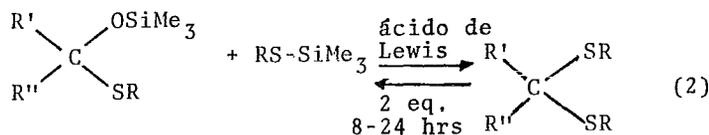
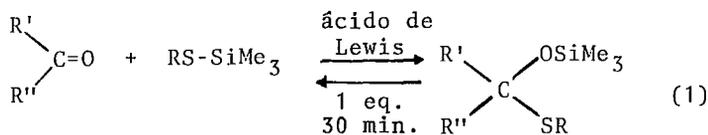
4.2.1b).- Alquil o Ariltiotrimetilsilanos.

Posteriormente los mismos autores<sup>5 8</sup> mencionan que también es posible llevar a cabo las reacciones de adición de alquil y ariltiosilanos a los compuestos carbonílicos, para dar sus respectivos Tioacetales u Ortosililhemitiocetales, mediante catálisis ácida o con iniciadores aniónicos; éstos últimos van a permitir adición-1,4 exclusivamente para el caso de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Las reacciones tipo que se llevan a cabo son:



Los ácidos de Lewis que se utilizaron como catalizadores en las reacciones de aldehidos y cetonas con alquiltiosilanos fueron: Ioduro de Zinc, Cloruro de Aluminio, Cloruro de Hidrógeno Anhidro en solventes tales como eter, cloroformo y acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo rápidamente y a temperatura ambiente:



Los rendimientos obtenidos bajo este método se reportan en la siguiente tabla:

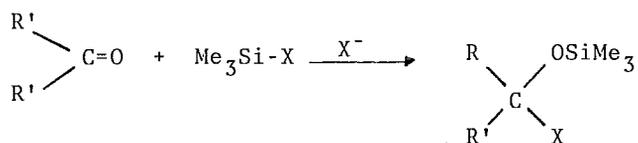
Tabla 4.2.1b.- Tiocetales a partir de Alquil o Ariltiotrimetilsilanos.

Compuesto Carbonílico	RS-TMS	Aducto	% de Tiocetal
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CHO	{ MeS-SiO <sub>3</sub> = (a)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(SMe) <sub>2</sub>	88%
	{ EtS-SiO <sub>3</sub> = (b)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(SMe) <sub>2</sub>	92%
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CHO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	{ (a)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(SMe) <sub>2</sub>	85%
	{ (b)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(SEt) <sub>2</sub>	92%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(=O)-CH <sub>3</sub>	{ (b)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(=O)-CH <sub>3</sub> (SEt) <sub>2</sub>	93%
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C(=O)-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	{ (b)	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)(SEt) <sub>2</sub>	91%

Los iniciadores aniónicos utilizados para la reacción de adición del organosilicio al compuesto carbonílico, son derivados del silicio y cuentan con un anión. Tal es el caso del cianuro de trimetilsililo, la azida de trimetilsililo, el diazo-

acetato de  $\alpha$ -trimetilsililo y otros.

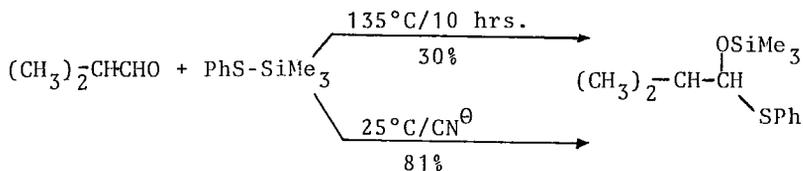
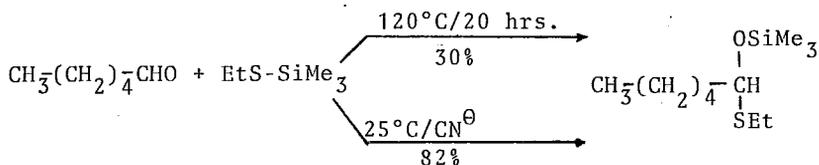
Reacciones:



donde  $\text{X} = \text{CN}^\ominus; :\text{N}_3^\ominus; \begin{array}{c} \ominus \\ | \\ \text{C}=\text{N}_2 \\ | \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array}$

Estos iniciadores, tienen gran utilidad para el caso en que los tiosilanos reaccionan lentamente con aldehídos, a temperaturas elevadas, en ausencia de catalizador. En presencia de los iniciadores aniónicos, la reacción procede exotérmicamente a 25°C y da rendimientos muy altos en un tiempo de 30 min. aproximadamente. (Ver reacciones).

Ejemplos:



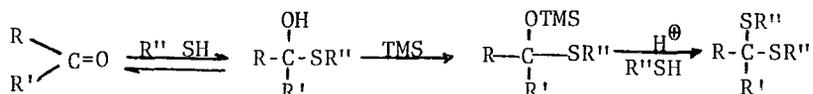
#### 4.2.1c) Trimetilclorosilano.

En conexión con este tipo de formación de tiocetales bajo

la acción de iniciadores anionicos, Ong, B. S. y Chan, T. H. reportan<sup>59</sup> que otra forma de obtener compuestos organosilados es mezclando el compuesto carbonílico con un tiol en cloroformo a temperatura ambiente.

Posteriormente agregar trimetilclorosilano en un período de 20 minutos.

Con cantidades estequiométricas del tiol y del cloruro de trimetil silicio los compuestos carbonílicos se convierten eficientemente en ditiocetales y cetales:



Los rendimientos fluctúan entre 40% y 100% aplicando este método a compuestos carbonílicos alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Resumiendo podemos decir que las ventajas de la utilización de este tipo de protección son entre otras: Rendimientos altos, tiempo de reacción muy corto, temperatura ambiente como temperatura de reacción; variedad de compuestos carbonílicos con los que se puede llevar a cabo (cetonas y aldehidos alifáticos, aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados). Condiciones de reacción suaves.

Y dentro de las desventajas se encuentra la dificultad de conseguir los reactivos necesarios. Tal es el caso del metiltiotrimetilsilano y de los alquil y ariltiotrimetilsilanos. Ellos se sintetizan a partir de hidruro de litio y aluminio en presencia de dimetilsulfuro y trimetilclorosilano. Estos úl-

timos compuestos aunque se encuentran en el país hay veces que es necesario sintetizarlos también.

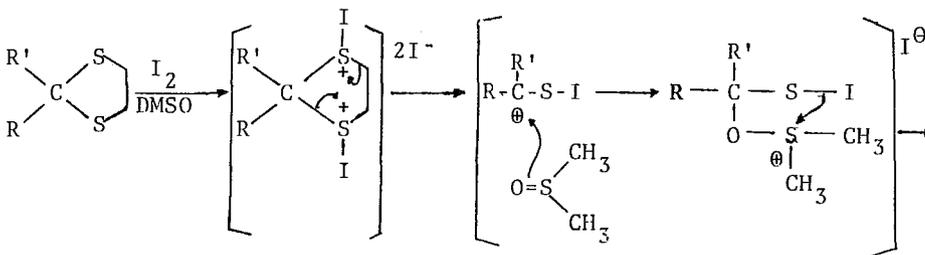
4.2.2).- Métodos de Regeneración de la Función Carbonilo a partir de Tiocetales.

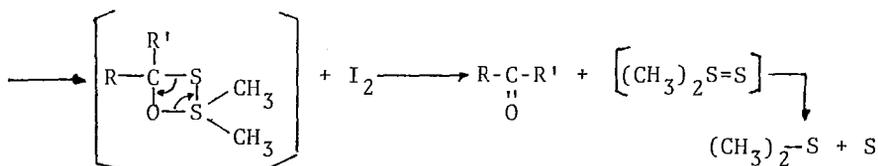
4.2.2a).- Uso de Iodo en Dimetilsulfóxido.

Ultimamente se han desarrollado algunos nuevos métodos capaces de lograr la regeneración de la cetona o aldehído más fácilmente.

Chatopadhyaya y Rama Rao<sup>60</sup> demostraron que el Iodo en dimetilsulfóxido se puede utilizar en la conversión de Tiocetales a la función carbonilo. Esto representa una nueva desulfuración oxidativa que permite obtener los aldehídos o cetonas iniciales en buenos rendimientos.

La reacción probablemente involucre la formación de un ión complejo de sulfonio con yodo, seguida de la adición nucleofílica del dimetilsulfóxido y de ahí llegar a la cetona o aldehído originales:





Este tipo de regeneración se probó con Tiocetales derivados de las siguientes cetonas:

Tabla 4.2.2a).- Regeneración a la cetona mediante Iodo en dimetilsulfóxido.

Tiocetal	Rendimiento de la Cetona original
Tiocetal de Colestán-3-ona	76%
Tiocetal de la 4,6-Colestan-3-ona	81%
Tiocetal de la Ciclohexanona	84%

Como se puede ver, los rendimientos que se obtienen con este tipo de Ditiocetalización no son bajos, pero este método solo se aplicó a dos tiocetales de esteroides y al tiocetal de la ciclohexanona. Esto limita bastante la probabilidad de su utilización en el laboratorio.

La ventaja que presenta consiste en que permite la regeneración del compuesto carbonílico original sin la formación del ión alcóxicarbonio ya que es una regeneración por oxidación. El tiempo de reacción es corto (1 hr. aproximadamente). Los reactivos que se utilizan todos se encuentran fácilmente y el equipo empleado es convencional.

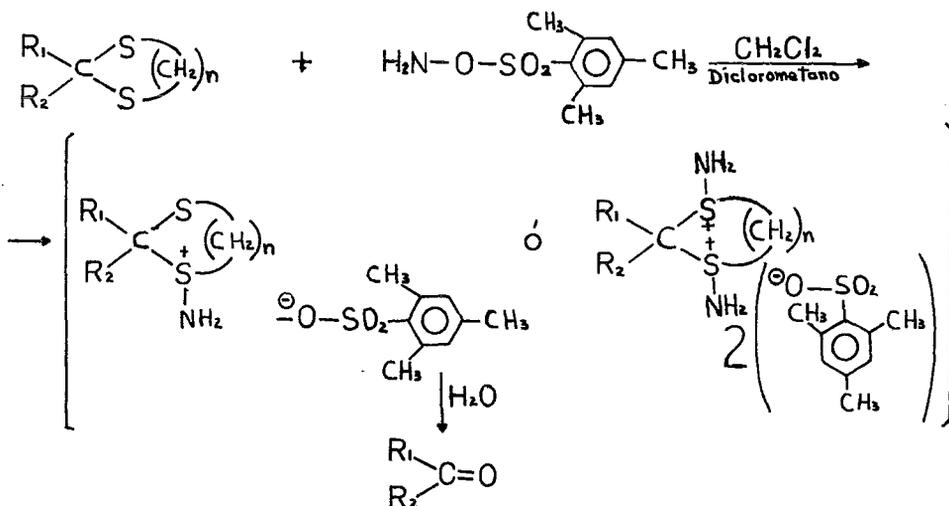
4.2.2b).- Detiocetalización con O-mesitilénsulfonilhidroxilamina.

Otro método reciente para la conversión de tiocetales a los compuestos carbonílicos originales, ha sido reportado por Tamura y Sumoto.<sup>61</sup>

Se menciona que la orto-mesitilénsulfonilhidroxilamina (MSH), que es un agente aminante poderoso, puede ser utilizada como una alternativa de agente de Detiocetalización.

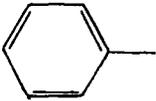
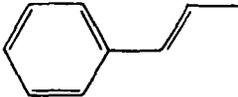
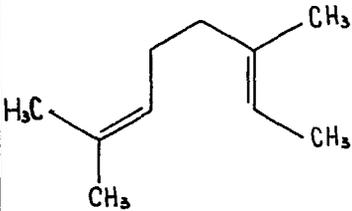
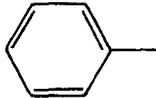
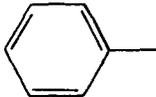
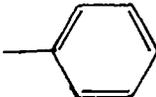
La reacción se lleva a cabo entre los tiocetales y la o-mesitilénhidroxilamina (MSH) en diclorometano a temperatura ambiente de 30 a 60 min.

La regeneración del compuesto carbonílico se lleva a cabo presumiblemente, vía sales inestables de aminas en los tiocetales, para después llegar al carbonilo original por descomposición hidrolítica:



Los resultados obtenidos que presentan los autores son los siguientes:

Tabla 4.2.2b).- Detiocietalización con MSH

T i o c e t a l		% de cetona ó aldehído original
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
	H	74%
	H	72%
	H	74%
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	27%
n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	21%
	CH <sub>3</sub>	66%
		85%

Estos resultados indican que el método es aplicable efectivamente en la descomposición de Tiocetales derivados de cetonas aromáticas y aldehidos alifáticos ó  $\alpha,\beta$ -insaturados. No se dan resultados para el caso de cetonas alifáticas.

Uno de los inconvenientes que muestra la aplicación de este método es la síntesis de la o-mesitilénsulfonilhidroxilamina.<sup>61a</sup>

Este compuesto se obtiene a partir de cloruro de mesitilén sulfonilo, acetohidroxamato y trietilamina en dimetilformamida. Los dos primeros compuestos se necesitan sintetizar también y esto significa pérdidas en el rendimiento del producto final, así como mas tiempo de trabajo y equipo adicional al que ya se requiera de por sí.

Los rendimientos que se obtienen no son muy altos y para el caso concreto de aldehidos alifáticos solo se obtiene un 21% para nonaldehído y 27% para n-propanol.

Estas dos razones limitan la utilización de este tipo de protección.

#### 4.2.2c).- Hidrólisis de Tiocetales con Oxido de Plata.

Dentro de la conversión de Tiocetales a cetonas y aldehidos, se encuentra el trabajo de Gravel y Vaziri cuyo procedimiento de detiocetalización, es utilizando óxido de plata.<sup>62</sup>

La reacción se lleva a cabo entre el Tiocetal y el óxido de plata en metanol diluído con agua (1:10), calentando a reflujo por varias horas.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tabla 4.2.2c).- Hidrólisis con Oxido de Plata.

Tiocetal derivado de la cetona:	Tiempo de reacción	% de cetona original
Biciclo 3,3,1, nonan-2-ol-9ona (endo)	24 hrs.	75 %
5-Pregnen-3-β-ol-20-ona	16 hrs.	73 %
5-androstan-3-β-ol-17-ona	4 dias.	76 %
Ciclohexanona	20 hrs.	85 %

Analizando los resultados anteriores, se ve que este tipo de detiocetalización se encuentra en desventaja con otros de los métodos ya mencionados.

Esto se debe en primer lugar a que sólo se probó con 3 es teroides y una cetona alifática. En segundo lugar, debido al tiempo de reacción que es grande en comparación con otros métodos los cuales logran una detiocetalización en 1 hr. ó 30 min. Aunque si bien, por otro lado, cabe mencionar que todos los reactivos necesarios para llevar a cabo este tipo de regeneración del carbonilo, se encuentran con facilidad. Tal es el ca so del Oxido de Plata y el Metanol. Así también sucede con el equipo que se necesita para hacer la reacción. Este es muy -- sencillo y se puede conseguir fácilmente en el laboratorio don de se vaya a operar.

#### 4.2.2d).- Detiocetalización por Fotólisis.

En un estudio de la fotólisis de esteroides que contienen una función tiocetal, se descubrió que bajo fotoirradiación, ocurre la detiocetalización dando como resultado la obtención del compuesto cetónico original.<sup>63</sup>

El experimento típico consiste en irradiar una mezcla del tiocetal con benzofenona y hexano con una lámpara de mercurio de alta presión montada en un tubo de inmersión Pyrex por 3.5 Hrs. y dentro de una corriente de oxígeno; todo esto a temperatura ambiente.

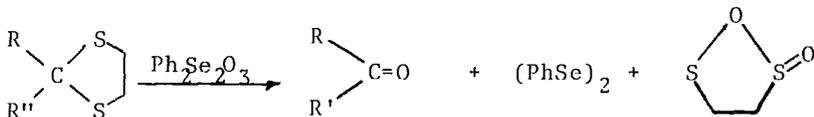
La cetona original resultante se separa mediante cromatografía en columna (gel de sílice) y se identifica por comparación con muestras auténticas mediante I.R; RMN: y C.G.L. (tiempos de retención). Este método se probó principalmente con esteroides y los rendimientos obtenidos varían entre el 75% y el 87%.

También se probó con algunos compuestos cíclicos substituidos pero con ningún alifático.

#### 4.2.2e).- Detiocetalización mediante Anhídrido Bencenselenínico.

Barton, D.H.R. et al reportaron un procedimiento nuevo para la regeneración de cetonas y aldehidos de sus 1,3 ditiolanos correspondientes, bajo la acción de anhídrido bencenselenínico.<sup>64</sup>

El experimento típico consiste en tratar el aldehído o cetona que contiene la unidad 1,3 ditiolano, con anhídrido bencenselenínico a temperatura ambiente en tetrahydrofurano seco ó en Cloruro de Metileno.



Bajo estas mismas condiciones los 1-3-Ditianos también son des protegidos para dar los compuestos carbonílicos originales.

La tabla siguiente muestra los resultados obtenidos:

Tabla 4.2.2d).- Detiocietalización mediante anhídrido bencenselenínico.

1,3-Ditiolano	Tiempos de reacción	% de cetona original
1,3-Ditiolano de Ciclohexanona	3 hrs.	59% C.G.L.
1,3-Ditiolano de Benzaldehido	40 min.	78%
1,3-Ditiolano de Benzofenona	1 hrs.	93%
1,3-Ditiolano de $\alpha$ -Tetralona	30 min.	65%
1,3-Ditiolano de 5-Colestan-3,ona	1 hrs.	72%
1,3-Ditiolano de 2,2,6 trimetil-ciclohexanona	18 hrs.	63.5% C.G.L.

Hay que hacer notar que en todas las reacciones estudiadas se formó el diselenuro de difenilo cuantitativamente y se consu mieron totalmente los tres átomos de oxígeno del reactivo. (ver mecanismo):



La probabilidad de utilización de este compuesto en el laboratorio esta en función de lograr su Síntesis. El anhídrido bencénselenínico se obtiene a partir de Ozonólisis de diselenuro de difenilo dando como resultado un producto cristalino.<sup>6 4a</sup>

Por lo que se refiere a los otros reactivos necesarios para lograr la desprotección, como por ejemplo el tetrahidrofurano, éste se puede conseguir fácilmente. La temperatura de reacción es la del ambiente y el equipo, todo se encuentra en la mayoría de los laboratorios.

#### 4.2.2f).- Método electroquímico para la remoción de grupos 1,3-Ditianos.

Se ha visto hasta aquí que la mayoría de los métodos de detiocetalización involucran un ión metálico que induce la hidrólisis. En la mayoría de los casos se piensa que el ion metálico actúa como un oxidante.

Se llevaron a cabo pruebas en pequeño utilizando especies inorgánicas del tipo del nitrato cérico amoniacal y se vio que probablemente funciona como oxidante de un electrón<sup>65a</sup> Posteriormente se vió que la oxidación de algunos gem-disulfuros, provoca la descomposición de la ligadura carbono-azufre teniendo como consecuencia, la producción en solución acuosa del compuesto carbonílico<sup>64</sup>. De estos resultados, se pensó en el desarrollo de un método electroquímico aplicable y eficiente para la descomposición de Ditianos.<sup>6 5</sup>

El experimento consiste en lo siguiente:

Se lleva a cabo la electrólisis entre el Ditiano y una se

rie de electrolitos (a los cuales se le va variando su concentración), a un potencial controlado [1.5V(vs, Ag-AgI)] , a una corriente controlada (0.03 A cm<sup>-2</sup>) y utilizando además celdas convencionales de hidrógeno con ánodo de gasa de platino;

teniendo esto, se electrolizan de 0.2 a 0.7<sub>g</sub> de Ditiano y la electrólisis se lleva a cabo de 2 a 6 horas.

El electrolito se diluye con agua y el compuesto carbonílico se extrae en cloruro de metileno.

El mecanismo probable se presenta en el siguiente esquema:

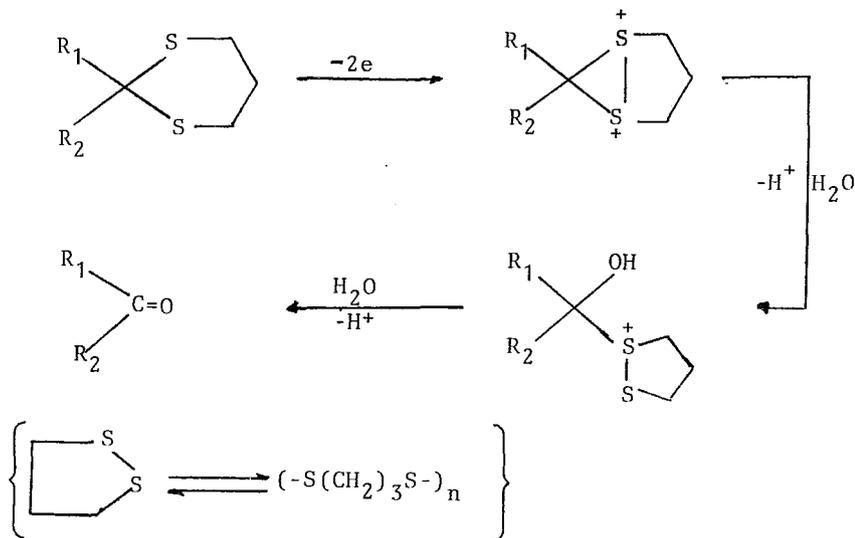


Tabla 4.2.2e).- Rendimientos Obtenidos  
utilizando el método electroquímico.

Compuesto Carbonílico	Electrolito	% de Comp. carbonílico desprotegido
PH-CHO	MeCN-H <sub>2</sub> O(10%v/v), NaClO <sub>4</sub> (0.1M)	58%
Ph-CHO	MeCN-Bu <sub>4</sub> NaClO <sub>4</sub> (0.25M)	60%
Ph-CHO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Bu <sub>4</sub> NaClO <sub>4</sub> (0.25M)	60%
Ph-CHO	MeCN-H <sub>2</sub> O(10%v/v), NaClO <sub>4</sub> (0.25M)	77%
orto-nitrobenzal- dehído	MeCN-H <sub>2</sub> O(10%v/v), NaClO <sub>4</sub> (0.25M)	45%
Acetofenona	MeCN-H <sub>2</sub> O(10%v/v), NaClO <sub>4</sub> (0.25M)	66%
5-Colestan, 3-ona	MeCN-THF(1:1)-H <sub>2</sub> O(10%v/v), LiClO <sub>4</sub> (0.1M)	51%

Los resultados obtenidos no son muy buenos; pero se piensa que se pueden optimizar. Por otro lado, se menciona que este método aplicado a 1,3 Ditiolanos no resulta, ya que no se logra una descomposición eficiente bajo estas condiciones.

También hay que hacer notar que este método solo se probó con benzaldehído, acetofenona y 5 colestán-3-ona. Por lo tanto no se tienen datos de cetonas y aldehidos alifáticos, ni de aldehidos  $\alpha, \beta$ -insaturados.

El equipo que se requiere para llevar a cabo la desprotección es caro tal es el caso de las celdas de hidrógeno y de platino, sin embargo en el caso de los reactivos que se necesitan, todos se encuentran fácilmente.

La utilización de este método en el laboratorio se ve limi

tada si se toman en cuenta los rendimientos que se obtienen ya que son en su mayoría.

#### 4.2.2g).- Detiocietalización con Trinitrato de Talio y con Perclorato Mercúrico.

Dentro de la Química de los Esteroides, se encontró un método muy útil para la detiocietalización:

Para este caso se utilizaron sales ácidas de metales maleables como lo es el talio. Este método se desarrollo en base a la afinidad entre el átomo de talio trivalente y el átomo de azufre divalente, en sus características de ductilidad y maleabilidad.<sup>66</sup>

Este método se puede utilizar con moléculas que tengan grupos funcionales activos tales como el grupo metileno, metino, cetona, éster y lactona sin ser atacados. El trinitrato de Talio logra detiocietalización con ditioacetales que contienen triples ligaduras en alguna parte de la molécula, y reacciona fácilmente con olefinas en metanol.

Posteriormente se encontró que también se lograba la detiocietalización con perclorato Mercúrico en muy buenos rendimientos, y que en general la detiocietalización con trinitrato de talio y con perclorato mercúrico presentaba resultados similares; sin embargo el perclorato mercúrico tiene ventaja al permitir la detiocietalización con compuestos con los cuales el trinitrato de talio no lo hace.

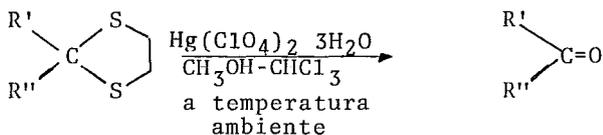
Se piensa que sucede esto debido a que el mercurio tiene la estructura isoelectrónica del talio (III) y es un metal mas maleable o dúctil que el talio. Debido a esto es que haya una actividad mas específica que el talio sobre el átomo de azufre.

Para llevar a cabo la reacción de detiocetalización es necesario la presencia de disolventes miscibles con metanol: tal es el caso de combinaciones de metanol con cloroformo, tetrahidrofurano, eter, acetonitrilo y dimetilformamida respectivamente.

Reacción con Trinitrato de talio:



Reacción con Perclorato Mercúrico:



Los rendimientos obtenidos en estas dos reacciones son buenos y fluctúan entre el 75% y el 99%.<sup>66</sup>

Hay que hacer notar que cuando se utilizan como codisolventes el acetato de etilo o el dimetilsulfóxido para hacer las combinaciones con metanol, y llevar a cabo la reacción como se mencionó anteriormente, la cantidad de trinitrato de talio que se requiera, aumenta. Es debido a esto que se tenga una serie de disolventes ya establecida. Los autores no mencionan que ésto sea característico del perclorato mercúrico.

Por otro lado se puede decir que en general el perclorato mercúrico presenta ventajas en su utilización sobre el trini-

trato de talio, ya que detiocetalizaciones que se logran bajo calentamiento por 30 min, utilizando 7 equivalentes mol dando 75%, se logran con perclorato mercúrico dando 95% de rendimiento, mediante el mismo procedimiento pero solo utilizando una cantidad catalítica, en un tiempo de 5 minutos. Y todo a temperatura ambiente. La aplicabilidad de este método usando cualquiera de los dos reactivos, se logra eficazmente con compuestos  $\alpha, \beta$  insaturados (esteroides principalmente), y compuestos aromáticos.

La limitación se encuentra en lograr obtener trinitrato de talio por lo que se recomienda la utilización de perclorato mercúrico el cual se puede sintetizar mas fácilmente ya que los reactivos necesarios para ello son mas accesibles.

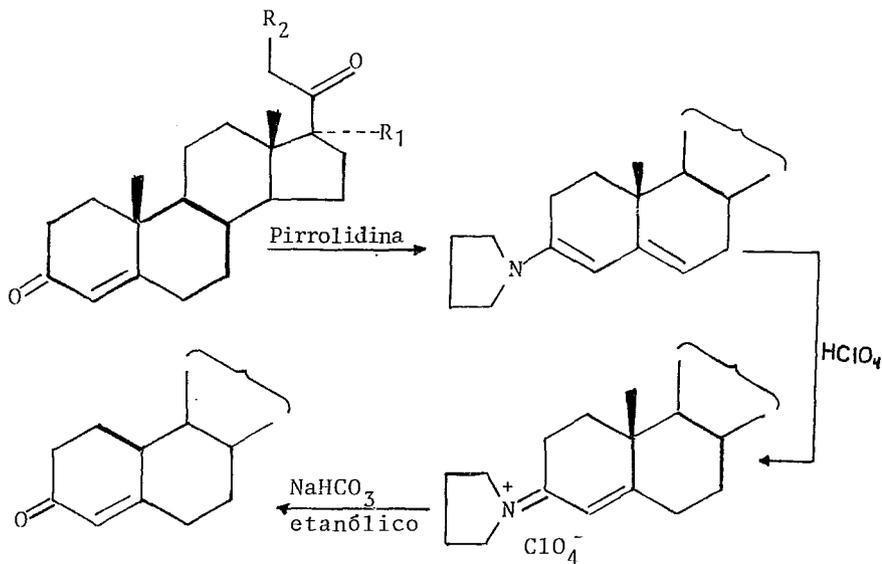
#### 4.3).- Sales de Eniminio como Grupos Protectores.

Hasta ahora se sabe que este tipo de protección es un poco menos común que el de la formación de acetales y tiocetales. Sin embargo, se menciona aquí algo acerca de lo que últimamente se ha desarrollado en este tipo de protección.

Gadsby y Leeming<sup>67</sup> describen el uso de sales de eniminio como grupos protectores en el campo esteroidal de la siguiente manera: se hizo reaccionar Pirrolidina con progesterona para formar una dienamina. Posteriormente se formó la sal de eniminio bajo la acción de un ácido fuerte (ácido perclórico) sobre la dienamina, dando un rendimiento de 95% de perclorato de eniminio.

El sistema 4-en-3-ona de la progesterona puede ser regenerado posteriormente por la hidrólisis básica, utilizando un álcali suave, como lo es el bicarbonato de sodio etanólico o con

bicarbonato de potasio etanólico en un rendimiento del 52%.



Las reacciones antes mencionadas y los resultados obtenidos en los rendimientos, demostraron que esta sal de eniminio puede ser útil en la protección selectiva de una cetona  $\alpha,\beta$  insaturada durante una reacción electrofílica. Pero no es -- útil para otro tipo de compuestos.

#### 4.4).- Hidrazonas Substituidas Oximas y Semicarbazonas.

Las hidrazonas substituídas, oximas y semicarbazonas son derivados importantes de cetonas y aldehídos, debido a la utilidad en su purificación y caracterización.

A continuación se presentan algunos métodos útiles para la regeneración al carbonilo original de cetonas y aldehídos,

a partir de estos derivados.

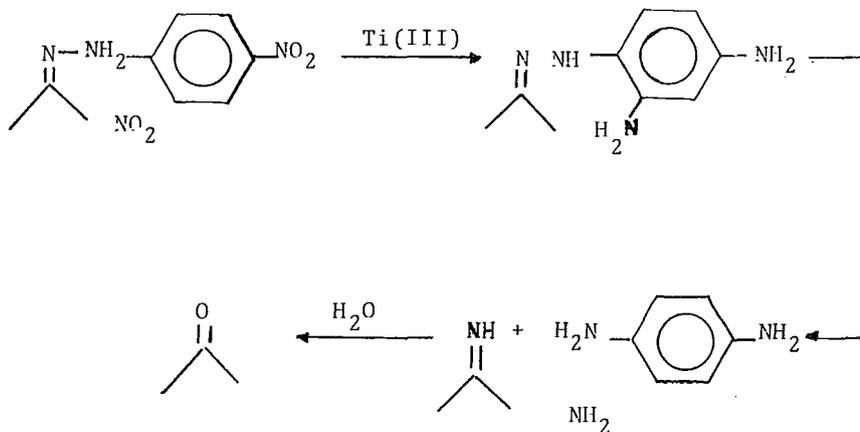
#### 4.4.1).- Método para la conversión de 2,4 dinitrofenilhidrazonas a cetonas por Ion Titanio.

McMurry y Silvestri<sup>68</sup> demostraron que el compuesto carbonílico original, puede regenerarse de su 2,4-dinitrofenilhidrazona mediante la reacción con ión Titanio. Se piensa que este método tiene varias ventajas sobre los ya conocidos, ya que la reacción trabaja tanto para fenilhidrazonas de cetonas saturadas como de no saturadas, dando para todos los casos, rendimientos altos. Y mas importante aún es el hecho de que la reacción se pueda llevar a cabo bajo condiciones neutras.

La reacción sucede entre la cetona y solución de tricloruro de titanio al 20% en dimetoxietano seco a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se lleva a cabo en 30 min. aproximadamente.

Ahora bien, se pensó que probablemente en la reacción, el ion titanio actúa primero reduciendo el grupo nitro y después descomponiendo la ligadura N-N de la hidrazona para generar una imina.

Esta imina posteriormente deberá hidrolizarse para dar el compuesto carbonílico (ver reacción):



El ion titanio se caracteriza por su habilidad para descomponer la ligadura N-O de oximas y compuestos nitro, así como las ligaduras S-O de los sulfóxidos; de aquí que se considere que la descomposición de la ligadura N-N de la hidrazona, se realice por ser exactamente análoga.

Este método se probó con hidrazonas substituidas, oximas y semicarbazonas de cetonas cíclicas, compuestos esteroidales y otras de tipo insaturado.<sup>69</sup>

Los resultados se indican en la tabla 4.4.1

Tabla 4.4.1

Conversión de 2,4-dinitrofenilhidrazonas por Ion Titanio

Fenil Hidrazona

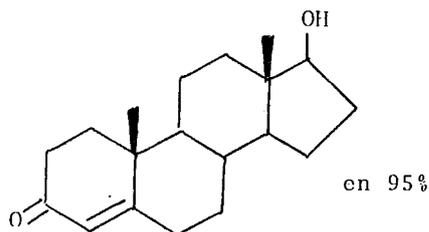
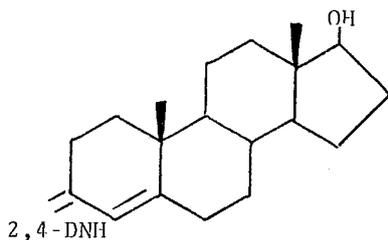
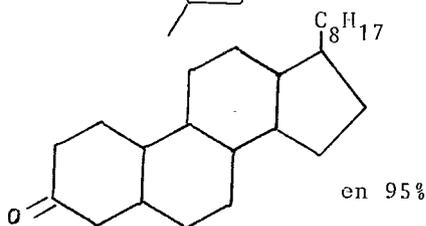
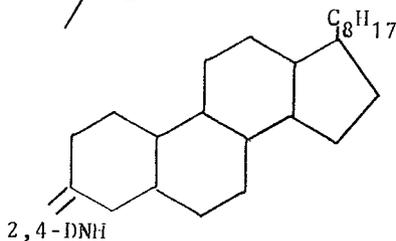
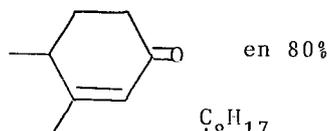
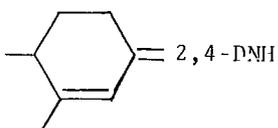
% Rendimiento de cetona original

2,4 DNII de Cicloheptanona

Ciclohexanona en 90%

2,4 DNH de p-terbutil Ciclohexanona

Terbutilciclohexanona en 94%



OXIMAS

% DE CETONA ORIGINAL

Dehidroepiandrosterona

99%

19-Nortestosterona

99%

SEMICARBAZONAS

Dehidroepiandrosterona

90%

Testosterona

90%

Tiosemicarbazonade -17-Dehidroepiandrosterona

70%

Como se ve el procedimiento se realiza en altos rendimientos y en condiciones neutras.

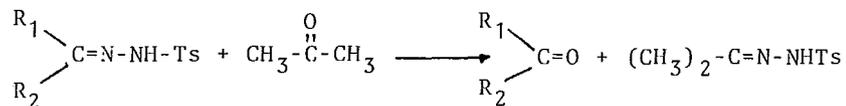
Además se tiene la facilidad de conseguir los reactivos necesarios para este tipo de desprotección, tal es el caso del tricloruro de titanio y del dimetoxietano. Y además el equipo que se requiere para la reacción es sencillo.

Todas estas razones le dan al tricloruro de titanio una probabilidad alta de su aplicación en el laboratorio.

Otro método de conversión de Hidrazonas substituidas a los compuestos carbonílicos originales se ilustra con el uso concreto de las Tosilhidrazonas:

4.4.2).- Regeneración de Tosilhidrazonas por intercambio con acetona.

Pelavin y Erker,<sup>70</sup> tomando en cuenta que una de las formas recientemente reportadas es el hacer reacciones de intercambio con otros compuestos carbonílicos para llegar a la cetona original, llevaron a cabo la regeneración de una variedad de cetonas a partir de sus tosilhidrazonas, haciéndolas reaccionar con exceso de acetona a temperatura entre 20 y 80°C:



El método solamente se puede aplicar a la regeneración de cetonas, ya que para el caso de aldehídos los rendimientos obtenidos son bajos.

También se indica que se requiere una cierta estabilidad térmica del compuesto carbonílico y además que este procedimiento no solo se aplica a Tosilhidrazonas, sino también sirve para la regeneración de cetonas de otros derivados tales como las oximas, fenilhidrazonas ó 2,4-dinitrofenilhidrazonas.

A continuación se reportan los resultados obtenidos en la utilización de este método.

Tabla 4.2.2).- Regeneración de tosilhidrazonas por intercambio con acetona.

Compuesto Carbonílico	Derivado	Tiempo de reacción	Temperatura °C	Rend. %
Ciclopentanona	Tosilhidrazona	18 hrs.	50	75
	2,4-DNH	20 hrs.	75	79
Ciclohexanona	Tosilhidrazona	24 hrs.	65	78
	Oxima	100 hrs.	80	72
	Fenilhidrazona	100 hrs.	80	60
	2,4-Dinitrofenil Hidrazona.	20 hrs.	75	84
Fenilterbutilcetona	Tosilhidrazona	70 hrs	60	68
Benzaldehido	Tosilhidrazona	16 hrs	75	5

Los rendimientos que se obtienen son bajos. Esta es una primera desventaja en relación con los otros métodos ya mencionados anteriormente. La siguiente desventaja radica en su aplicabilidad casi exclusiva para cetonas, ya que los rendimientos que se obtienen en el caso de aldehídos, son bajísimos (5%).

Como consecuencia el método tiene una probabilidad baja

de su utilización en el laboratorio. Para cetonas se ve práctico.

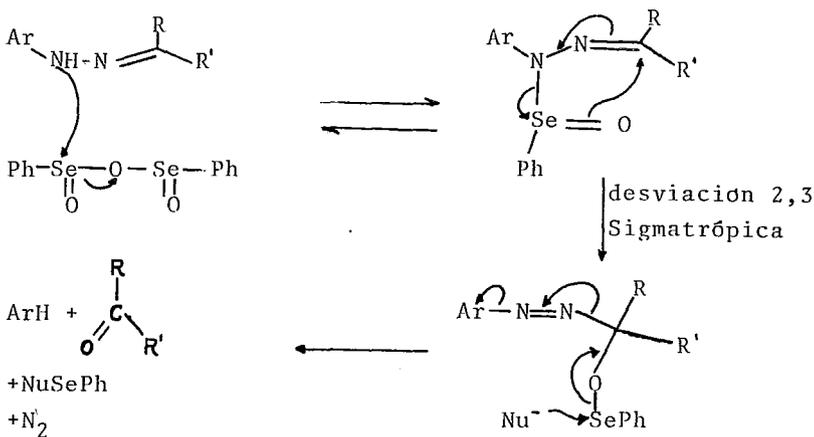
4.4.3).- Regeneración a partir de Hidrazonas, Oximas y Semicarbazonas mediante Anhídrido Bencenselenínico.

Las condiciones para la conversión de hidrazonas, oximas y semicarbazonas al compuesto carbonílico original no siempre son fáciles.

Ultimamente se encontró que el anhídrido bencenselenínico permite lograr esta conversión.<sup>71</sup>

Los derivados antes mencionados se tratan con el anhídrido en tetrahidrofurano seco entre 50° y 60°C dando muy buenos rendimientos.

La reacción procede probablemente por el siguiente mecanismo:



(Nu<sup>-</sup>=nucleófilo aislable PhSeO<sub>2</sub><sup>-</sup>)

Uno de los compuestos con los que se probó este método fue con los derivados íminicos de la Benzofenona y los resultados obtenidos son los siguientes:

Tabla 4.4.3).- Regeneración mediante anhídrido bencenselenínico.

Derivado	Benzofenona	
	Tiempo de reacción	% Rendimiento
Fenilhidrazona	3 hrs.	90%
p-Nitrofenilhidrazona	3 días	56%
2,4-Dinitrofenilhidrazona	3 días.	N.R.
Tosilhidrazona	20 min.	95%
Oxima	3 hrs.	89%
Semicarbazona	2 hrs.	89%
N,N-Dimetilhidrazona	24 hrs.	N.R.

Se puede observar que la velocidad de eliminación del grupo hidrazona de la para-nitrofenilhidrazona resulto ser 10 veces menor que la de la correspondiente fenilhidrazona no substituída. Las N-N Dimetil-hidrazonas y las 2,4 dinitrofenilhidrazonas y no reaccionan bajo estas condiciones. En cambio, mediante la Tosilhidrazona, la regeneración se logra en 20 minutos con el mejor rendimiento obtenido (comparado con los otros casos) y que fue de 95%.

Ahora bien, hay que hacer hincapié en que este método solo se probó con una cetona aromática y 3 esteroides derivados del colesterol (cuyos resultados no se mencionan aquí).

Por otro lado, en cuanto a los reactivos necesarios, el anhídrido bencenselenínico se puede sintetizar mediante ozonólisis de diselenuro de difenilo, y los otros reactivos necesarios se encuentran fácilmente. Y en lo que se refiere al equi

po, éste es muy sencillo y fácil de conseguir. Por lo tanto se puede resumir diciendo que la aplicación efectiva de este tipo de regeneración del carbonilo tiene una alta probabilidad de éxito en el caso concreto de cetonas aromáticas y esteroides.

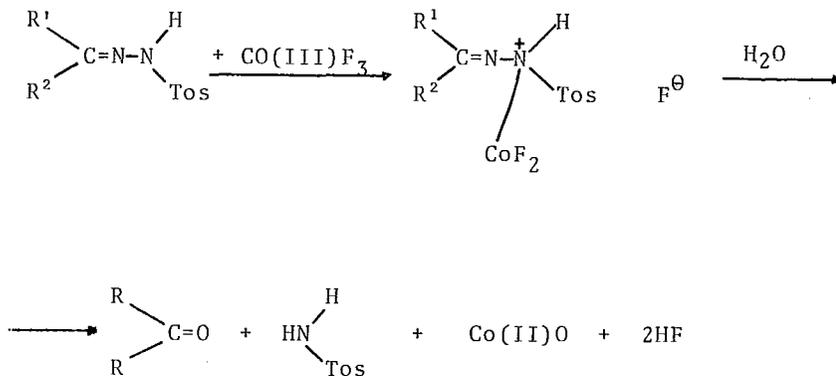
#### 4.4.4).- Descomposición de Hidrazonas y Oximas con Trifluoruro de Cobalto.

Recientemente se vio que el Trifluoruro de Cobalto logra la descomposición oxidativa de Hidrazonas y Oximas.<sup>72</sup>

Hay que hacer notar que todas las sales de cobalto o sus complejos tienen un uso limitado como agentes oxidantes en química orgánica, por lo que se puede considerar que el caso del trifluoruro de cobalto es una excepción. El trifluoruro de cobalto no solo es estable en medio ácido a bajas temperaturas como las demás sales, sino también en medios neutros y temperaturas altas.

Para llevar a cabo la regeneración de la cetona original, se adiciona la hidrazona o la oxima en una suspensión del trifluoruro de cobalto en cloroformo y se calienta a reflujo. La suspensión desarrollará gradualmente un color rosa de la especie Cobalto (II). Una vez llevada a cabo la oxidación, se hace la hidrólisis de la suspensión y posteriormente se filtra para obtener así el compuesto carbonílico original:

Hidrazonas:



Un mecanismo semejante se propone para las oximas.

Tabla 4.4.3) Resultados obtenidos utilizando  $\text{CoF}_3$ :

Producto (compuesto carbonílico)	% Rendimiento a partir de:		
	Tosilhi- drazona	N,N-dimetil hidrazona	Oxima
Cicloheptanona	34%	89%	35%
Ciclohexanona	49%	---	---
4-Heptanona	32%	46%	26%
Benzaldehido	---	74%	42%
Acetofenona	52%	---	64%
Hexanona	---	93%	---
2-metilciclohexanona	---	76%	---

Como se puede observar, los rendimientos mas altos pertenecen

a las N,N-dimetilhidrazonas demostrando así la selectividad alta que tiene el trifluoruro de cobalto con éste tipo de compuestos.

Los compuestos con los que se probó fueron saturados y aromáticos. No se probó con compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Este método tiene una ventaja importante y es la fácil manipulación del trifluoruro de cobalto. El equipo necesario es sencillo y todo se puede encontrar en el laboratorio. Todos los reactivos que se utilizan en esta reacción se pueden conseguir en México, a excepción del trifluoruro de cobalto que se consigue de importación.

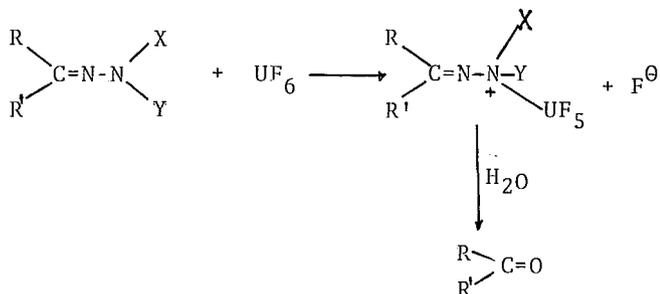
#### 4.4.5).- Regeneración del carbonilo mediante descomposición oxidativa,

Otra forma de descomposición oxidativa para las N,N-dimetilhidrazonas es la foto-oxigenación mediante la presencia de un sensibilizador que puede ser el azul de metileno o Rosa de Bengala. Los rendimientos obtenidos fluctúan entre el 48% y el 88%.<sup>73</sup>

Junto con este tipo de descomposición se puede agregar la descomposición oxidativa lograda mediante el uso del hexafluoruro de uranio.<sup>74</sup> Este método se aplica tanto a N,N-dimetilhidrazonas como oximas y tosilhidrazonas.

El mecanismo de esta reacción aún no es muy claro, pero se piensa que la regeneración se logra a partir del intermediario que se forma que es una sal de amonio.

Hidrazonas:



Olah y Welch proponen un mecanismo semejante para las oximas.<sup>74</sup>

Los rendimientos obtenidos para el caso de las N,N-dimetilhidrazonas varían entre el 41% y el 69%. Para las tosilhidrazonas, entre el 56% y el 96%. Y para las oximas varía entre 16% y el 79%.

Por otra parte, también se debe aclarar que la oxidación de las oximas es considerablemente más lenta que la de las hidrazonas, aplicando este método.

Para el caso de hidrazonas se requiere un tiempo de 2 hrs; mientras que para las oximas se necesita un tiempo de 4 a 5 horas.

Tanto el método de fotooxigenación en presencia de un sensibilizador como el método del hexafluoruro de uranio presentan problemas en su aplicación.

En el primer caso el equipo que se necesita es delicado en su manipulación. Tal es el caso de dos lámparas de presión media 450-W Hanovia, así como un equipo de destilación tipo Kugelrohr. Las lámparas van a irradiar externamente de 10 a

a 20°C la reacción entre las N,N-dimetilhidrazonas, el sensibilizador y el tetrahidrofurano, utilizando como filtro una solución al 5% de dicromato de potasio y pasando oxígeno a través de la reacción. Todo esto durante un tiempo de 6 a 8 horas. En el caso concreto de la ciclohexanona, la temperatura de la reacción debe ser de -78°C.

Este método solo se probó con cetonas y aldehídos saturados dando rendimientos un poco bajos (48% a 67%). También se probó con un ceto ester, dando para este caso el rendimiento mas alto que fue de 88%.

En lo que se refiere al hexafluoruro de uranio el método en si es delicado de llevar a cabo. El  $UF_6$  es vaciado de  $U^{235}$  (radiactivo). Su presión de vapor a temperatura ambiente es de 120 mm. Para transferirlo se utiliza Freón. Todo esto equivale a una manipulación difícil y además siempre se debe checar radiación en las personas que lo trabajen. Este compuesto se puede almacenar de una manera segura e indefinida sin observar hidrólisis, en teflón a -20°C.

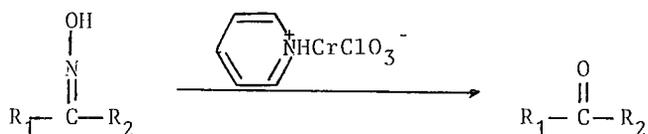
Estas características muestran la necesidad de un equipo con el cual no se cuenta en la mayoría de los laboratorios y que debe ser de una gran sofisticación.

#### 4.4.6).- Regeneración a partir de Oximas mediante Clorocromato de Piridínio y Cloruro de Nitrosilo.

Para el caso concreto de las Oximas hay otro método oxidativo de descomposición que se logra mediante el Clorocromato de Piridinio.<sup>75</sup>

Para llevar a cabo la desprotección se agrega el derivado

carbonílico disuelto en diclorometano a una suspensión del clorocromato de piridinio en diclorometano y se agita rápidamente a temperatura ambiente durante 15 hrs. o más. Posteriormente la mezcla se vierte en eter. Se filtra a través de Florisil y el solvente se remueve en rotavapor. El aceite resultante se destila a presión reducida para obtener así el compuesto carbonílico original.



Los rendimientos obtenidos con diferentes oximas se encuentran entre el 46% y el 85%.

El método solamente se probó con cetonas cíclicas y cetonas aromáticas, así como también con aldehídos aromáticos.

La reacción requiere 12 hrs. aproximadamente para dar los máximos rendimientos y la temperatura de reacción es la del medio ambiente.

El clorocromato de piridinio se puede obtener a partir de Piridina y una solución de trióxido de cromo en HCl 6M.<sup>75a</sup> Los otros reactivos como lo son el eter anhidro, el diclorometano, etc., no se necesitan sintetizar ya que se pueden conseguir fácilmente.

La aplicación de este método es sencilla y no requiere de un equipo complicado, lo cual da ventaja sobre otros de los métodos antes mencionados.

Para la regeneración de Oximas también se tiene otro método. Consiste en hacer reaccionar a las Oximas con agentes nitrosantes, tales como el Cloruro de Nitrosilo (NOCl), para obtener Nitriminas.<sup>76</sup> Posteriormente estas nitriminas podrán hidrolizarse mediante ácido o base acuosos in situ para obtener así las cetonas originales.

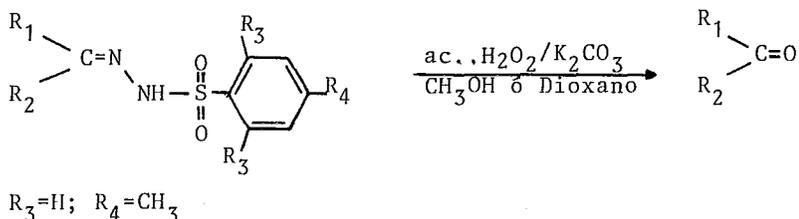
La reacción se lleva a cabo en piridina seca a  $-20^{\circ}\text{C}$ . El final de la reacción se reconoce cuando la solución tome un color amarillo claro (aprox. 2 hrs.). Después la mezcla se diluye con agua y se calienta a  $100^{\circ}\text{C}$  por 1 hr. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría, se extrae con acetato de etilo y se cristaliza de Etanol. Los rendimientos obtenidos son buenos y se encuentran entre el 80% y el 93%.

El método se probó con esteroides, una cetona alifática (Acetofenona) y una cetona aromática (Benzofenona). El inconveniente que se encuentra es la temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  pero realmente si se puede controlar. La reacción es sencilla de realizar y todos los reactivos necesarios para ella también se pueden conseguir en varios de los distribuidores locales.

4.4.7).- Regeneración de aldehídos y cetonas de sus Arenilsulfonilhidrazonas promovida por Peróxido de Hidrógeno-carbonato de Potasio.

Jiricny, J., et al, reportan que la regeneración de aldehídos y cetonas se puede lograr tratando sus Tosilhidrazonas con Peróxido de Hidrógeno (27.5% w/w) y carbonato de potasio en metanol (Método A); o Peróxido de Hidrógeno (50% w/w) y carbonato de potasio en Dioxano a  $0^{\circ}\text{C}$  (Método B).<sup>77</sup>

El procedimiento de la reacción (Método A ó B), depende de las propiedades de solubilidad de la Tosilhidrazona que se vaya a tratar. Y por otro lado también hay que decir que este método es útil en la regeneración de aldeos.



Los rendimientos obtenidos con este método se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 4.4.7) Resultados Obtenidos utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$

Arenilsulfonilhidrazona	Método	Tiempo de reacción	% de comp. carbonílico orig.
de n-Heptaldehído	A	2 hr.	94%
de n-Octaldehído	A	2 hr.	95%
de Benzaldehído	B	5 hr.	72%
de Ciclohexanona	A	3 hr.	98%
de Heptan-4-ona	A	3 hr.	96%
de Hex-5-en-2-ona	A	3 hr.	87%
de 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-ona	B	3 hr.	91%
de Acetofenona	B	3 hr.	95%

Los resultados muestran que el rendimiento mas alto se logra con ciclohexanona siendo éste de 98% empleando un tiempo de reacción de tres horas. Y el rendimiento mas bajo se obtuvo con Benzaldehído dando como resultado 72% en un tiempo de reacción de 5 horas.

En si todos los rendimientos que se obtuvieron se pueden considerar buenos y los compuestos con los que se probaron fueron tanto cetonas aromáticas, alifáticas y  $\alpha,\beta$ -insaturadas, así como también aldehidos aromáticos y alifáticos.

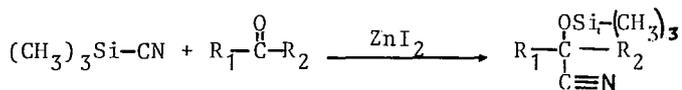
La reacción se puede llevar a cabo fácilmente debido a las condiciones de la misma, Los reactivos necesarios tales como el peróxido de hidrógeno, carbonato de potasio, dioxano, cloruro de metileno y Acido orto-fosfórico, se pueden conseguir.

#### 4.5).- Cianohidrinias protegidas.

Dentro de este tipo de derivados de compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas, Evans y Truesdale nos muestran otro método mas reciente para la protección de la función carbonilo.<sup>7<sup>b</sup></sup>

##### 4.5.1).- Cianosililación de aldehídos y cetonas.

Se observó que el cianuro de Trimetilsililo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCN) en un proceso catalizado por pequeñas cantidades de ioduro de Zinc, se adiciona rápidamente al aldehído o cetona a temperatura ambiente para dar magníficos rendimientos.<sup>7<sup>b</sup></sup>



Estos siloxinitrilos son estables en medio aprótico y la regeneración al compuesto carbonílico original puede lograrse por medio de ácido o base acuosos diluidos.

En metanol caliente, el siloxinitrilo tiene una vida media de 30 min, a temperatura ambiente.

Hay que hacer notar que los siloxinitrilos pueden ser reducidos con hidruro de litio y aluminio en buenos rendimientos a  $\beta$ -amino alcoholes.

La tabla de resultados que presentan estos investigadores es la siguiente:

Tabla 4.5.1) Cianosililación utilizando cianuro de Trimetilsililo

Compuesto Carbonílico		% de Cianohidrina
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
-n pentil	H	94
Paraformaldehído		67
CH <sub>3</sub> CH=CH-	H	98
Furil	H	99
CH <sub>3</sub> CH=CCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	92
Ciclohexanona		94
Ph-	Ph-	98
Et-	Et-	85



Los resultados de la tabla indican que una variedad amplia de cetonas y aldehídos reacciona con cianuro de trimetilsililo dando rendimientos buenos a excepción del Paraformaldehído con el cual se obtiene un rendimiento del 67%, el método no se probó con compuestos esteroidales

Las ventajas de la aplicación de este método residen en dos cosas: su tiempo de reacción (reducido de varias horas a minutos) y su temperatura de reacción que es la ambiente.

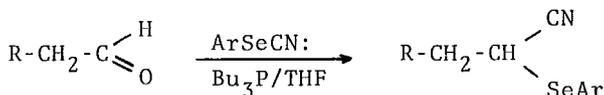
Sin embargo, por otro lado se tiene el problema de la Síntesis del grupo protector. El cianuro de trimetilsililo se obtiene<sup>78a</sup> a partir de bromo ó iodossilano y cianuro de plata en un autoclave a temperaturas elevadas (125°C aproximadamente) obteniéndose un rendimiento del 40%. Este rendimiento es bajo y esto interviene de una manera decisiva en la aplicación del método. Los otros reactivos necesarios no se necesitan sintetizar ya que se encuentran en el mercado local.

#### 4.5.2).- Cianoselenenilación de Aldehídos.

Posteriormente se vio que los arilselenocianatos son muy útiles en la protección de aldehidos.<sup>79</sup>

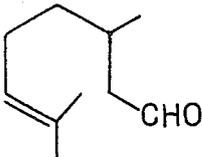
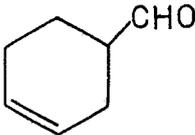
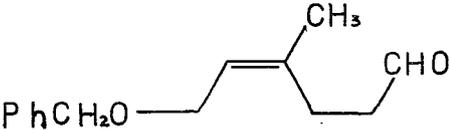
Este tipo de compuestos reaccionan rápidamente con los aldehídos a temperatura ambiente en presencia de tri-n-butilfosfina para dar cianoselenuros en buenos rendimientos.

Para llevar a cabo la reacción el procedimiento general que se sigue es el siguiente: se trata una solución del aldehído en tetrahidrofurano que contiene arilselenocianato, con una solución de tri-n-butilfosfina en tetrahidrofurano, todo esto a temperatura ambiente. Después de que se ha completado la reacción, se evapora el disolvente para obtener el producto crudo y éste se filtra a través de gel de sílice para remover el óxido de trimetilfosfina e impurezas menores.



Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 4,5,2) Resultados obtenidos utilizando o-Nitrofenil selenocianato

Aldehído	% de Compuesto protegido
Dodecanal	93
Heptanal	94
	98
	99
	89
	76

En base a los resultados obtenidos, se puede decir que las ventajas de la aplicación de éste método son:

Primero: rendimientos altos; segundo: tiempo de reacción un poco corto (2.5 horas); y tercero: temperatura ambiente como temperatura de la reacción.

Las desventajas son: que las cetonas no llevan a cabo la reacción de cianoselenenilación y que es necesario sintetizar el arilselenocianato (orto-nitrofenilselenocianato),<sup>79a</sup> el cual se obtiene a partir de cianoselenuro de potasio y orto-nitroanilina, porque no se encuentra en el mercado local.

## V.- PRUEBAS EXPERIMENTALES Y RESULTADOS

Los espectros de I.R., fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337 y fueron determinados en pastilla de KBr para sólidos y sobre cristal de KBr en película para líquidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron determinados en espectrómetros Varian modelo 360, usándose como disolvente cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm usándose como referencia interna o externa TMS.

5.1).- Preparación del 2,2-dibromo-1,3 propanodiol  
(Nuevo Grupo Protector)

Este diol es un sólido cristalino casi incoloro, de punto de fusión 110°-111°C y se prepara de la siguiente manera:

<sup>43,44</sup>Se parte de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (103, 8 g) que se mezcla con 112.7 ml de agua y 4,5 ml de HCl concentrado hasta resultar una solución homogénea. Después se agregan 102.1 g de bromo (32.7 ml) lentamente a la mezcla, enfriando la solución abajo de 35°C. Cuando se completa la adición, la solución amarilla clara se concentra a presión reducida en el rotavapor a temperatura no excedente de 70°C para producir una suspensión. Los cristales que precipitan son ligeramente amarillos. Se filtran, se lavan con etanol al 50% frío y se secan. El Bromomalonaldehído obtenido de esta forma es el primer paso en la obtención del diol.

El rendimiento reportado de este primer paso es de 65% (61.6 g). El rendimiento obtenido en el laboratorio fue de 50 g es decir el 57.7%. Su punto de fusión 155°C.

Segundo paso en la preparación del diol: Obtención de la Sal de Sodio de Bromomalonaldehído,

La sal de sodio se prepara tratando 56 g de bromomalonaldehído con hidróxido de sodio diluído (13.46 g de NaOH se disuelven en agua hasta formar una solución al 20%).

Se mezcla el bromomalonaldehído con el NaOH hasta tener una suspensión, después se agrega Acetona hasta lograr la separación de los cristales de la sal solvatada. Estos se filtran y se lavan también con acetona.

Los cristales tienen un lustre preliminar a temperatura ambiente, antes de secarlos.

Se secan en estufa de vacío a 80°C. El rendimiento obtenido fue del 74.82% (48 g).

Tercer paso: a partir de la sal de bromomalonaldehído obtención del Dibromomalonaldehído.

En un matraz de tres bocas de 1 litro se mezcla la sal de bromomalonaldehído ya seca (48 g) con 270 ml de tetracloruro de carbono, después mediante un embudo de adición se agrega lentamente bromo hasta que el color rojo persista.

Posteriormente la solución se agita por otros 10 minutos a temperatura ambiente, se filtra la masa compacta que se forma y este precipitado se lava tres veces con porciones de 100 ml de tetracloruro de carbono.

El filtrado o fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se remueve a presión reducida con el Rotavapor. El residuo obtenido se destila con una columna Vigreux, obteniendo así el dibromomalonaldehído. El rendimiento reportado es de 76%, el rendimiento obtenido en el laboratorio fue de 75% (48 g).

El dibromomalonaldehído tiene un punto de ebullición a 9 mm de Hg de 55°C; su índice de refracción es de 1.5492.

Cuarto y último paso: Reducción del Dibromomalonaldehído para obtener el 2,2-dibromo,1,3-propanodiol.

En un matraz de tres bocas se hacen reaccionar 45 g de dibromomalonaldehído, en solución de éter anhidro, con 1.5 eq. (5.6g)

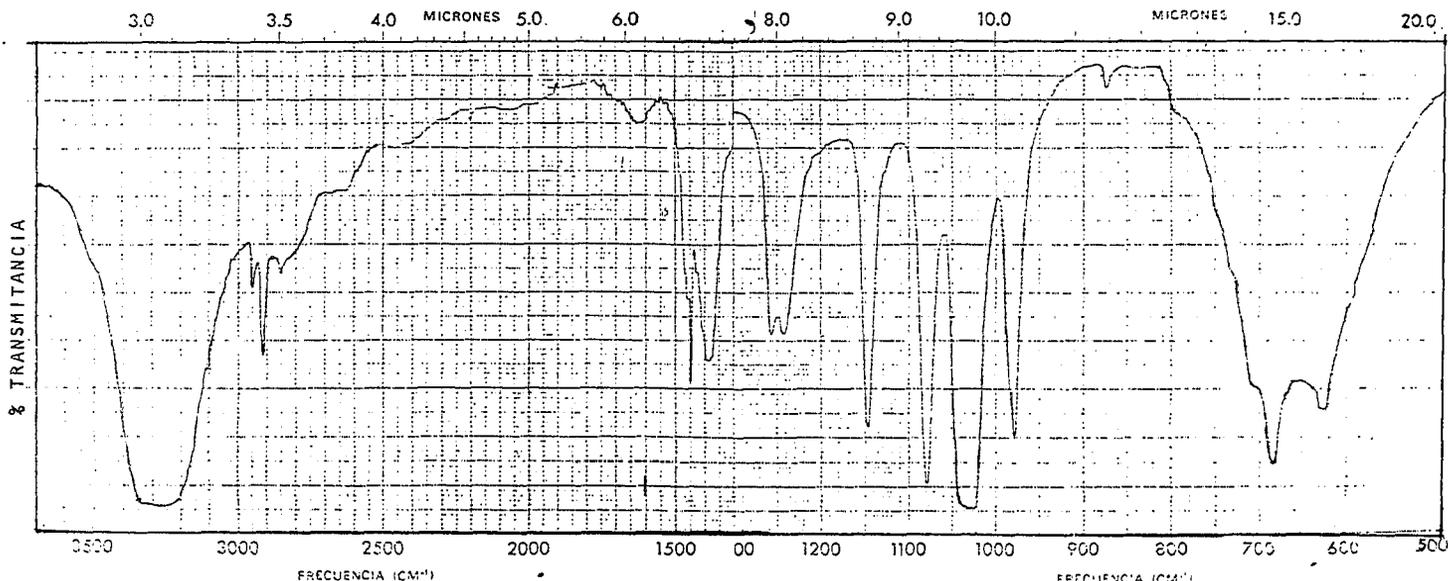
de borohidruro de sodio, a una temperatura menor de cero grados centigrados ( $-30^{\circ}\text{C}$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ ) hasta que sea homogénea la solución. Se deja la reacción un rato mas (unos 10 min.) y después se agrega CUIDADOSAMENTE 100 ml de ácido sulfurico al 10% FRIO,

La capa de eter se separa y la solución ácida se lava tres veces con 100 ml de eter (o acetato de etilo). La fase orgánica se satura otras tres veces con solución de cloruro de sodio. Después se evapora hasta poca cantidad y se precipita con cloroformo o benceno.

Los cristales obtenidos se recrystalizan de acetato de etilo-cloroformo o benceno. Se filtran y se secan. Su punto de ebullición es de  $110^{\circ}$ -  $111^{\circ}\text{C}$ .

Sus características en I.R. y R.M.N. son las siguientes: En infrarrojo se observa una banda ancha en  $3280\text{ cm}^{-1}$  (s, OH) característica del grupo OH, y otra banda a  $1030\text{ cm}^{-1}$  (s, C-O), debida a la interacción carbono-oxígeno.

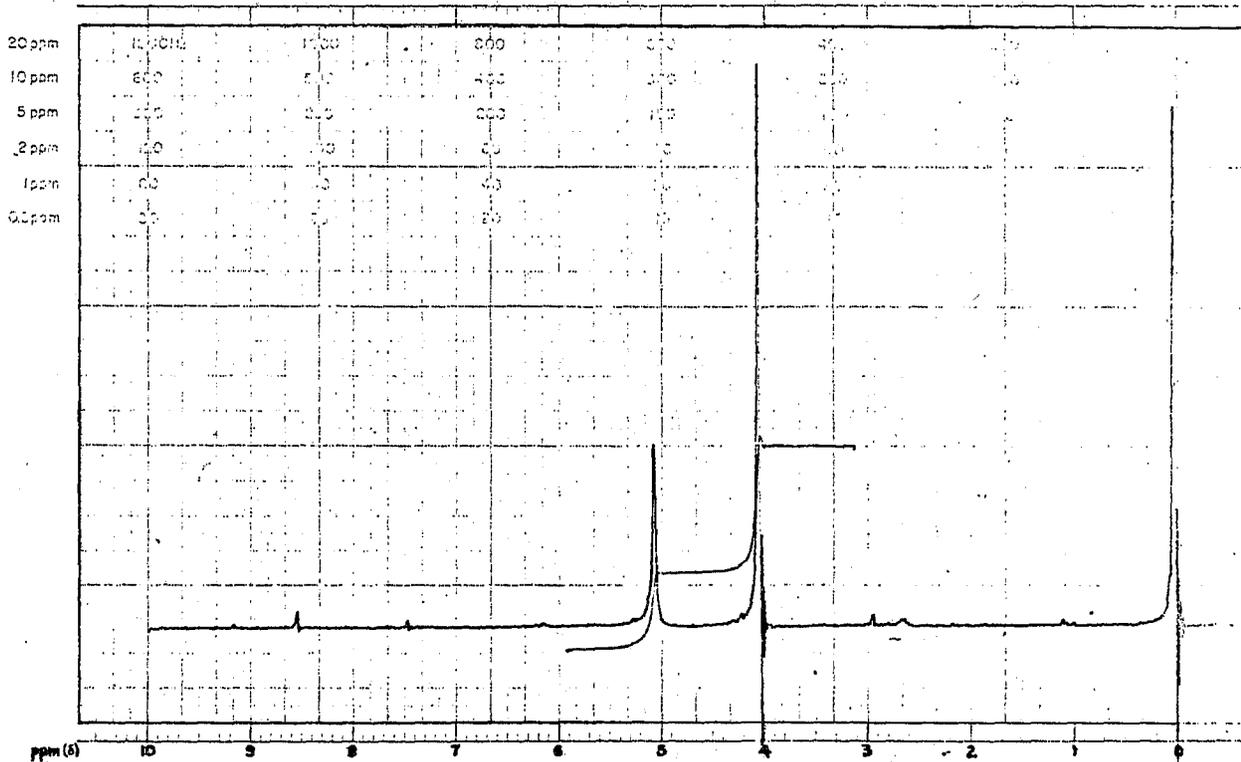
En R. M. N. aparecen los cuatro hidrógenos de los  $(\text{CH}_2\text{O})$  en forma de singulete a 4.05 ppm. Y a 5.05 ppm aparece otro singulete debido a la interacción de los hidrógenos de los dos grupos OH.



FRECUENCIA (CM⁻¹)		FRECUENCIA (CM⁻¹)	
CURVA Nº	5424	VEL DE BARRIDO	Auto
COND.	—	RENCIA	11
ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	100/176
REFERENCIA	226		

**2,2-dibromo-1,3-propanodiol**

CURVA Nº	5424
COND.	—
ESPESOR DE CELDA	—
REFERENCIA	226



AMPLITUD 15

TIEMPO DE BARRIDO 5 min

MUESTRA:

OBSERVACIONES:

OPERADOR

FILTRO 02 seg

CAMPO BARRIDO 70 MHz

**2,2-dibromo-1,3-propanediol**

FECHA

RES 05 Hz

FUEZ DEL CAMPO

DISOLVENTE:

ELECTR

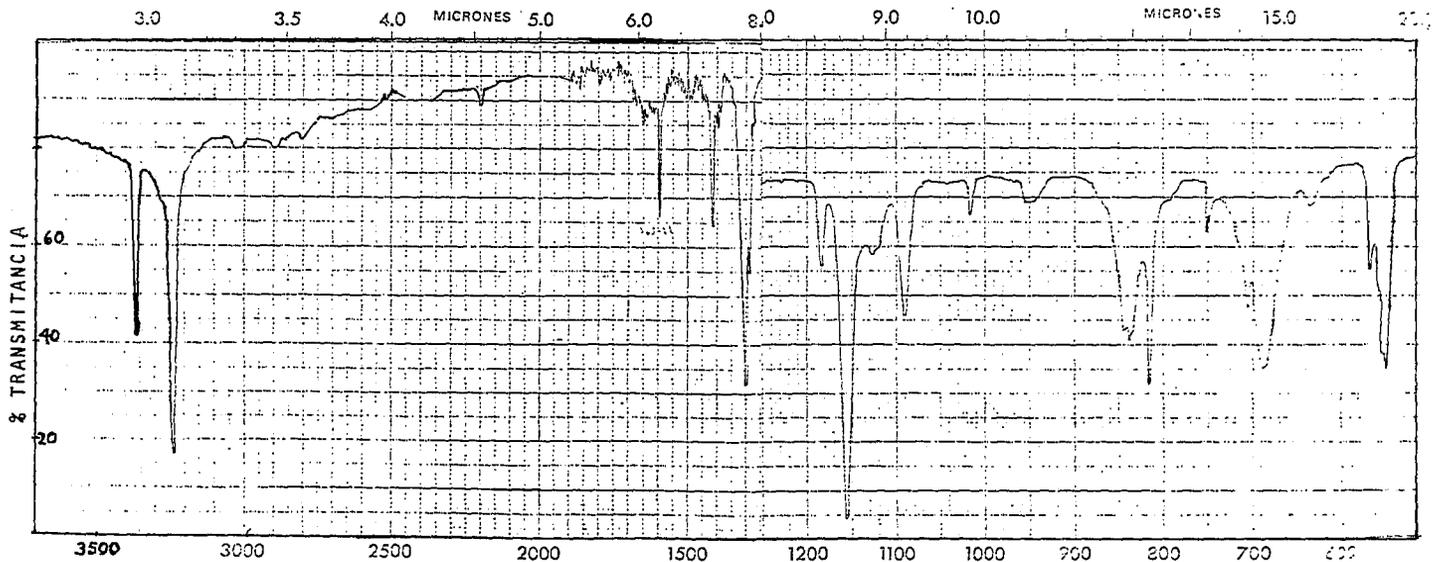
ENCARGADO

## 5.2) Preparación de p-toluénsulfonil hidrazida\

<sup>80</sup>En un matraz de tres bocas se mezclan 20 g (1.05 moles) de cloruro de p-toluénsulfonilo y 35 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita y se enfría en un baño de hielo de 10°-15°C, entonces se agrega una solución de hidrazina en agua (13.5 ml de hidrato de hidrazina al 85% ó 2.22 moles) muy lentamente, manteniendo la temperatura entre 10° y 20°C. La agitación se continúa por 15 min. después de completar la adición. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación. La fase inferior se desecha. La fase superior (la de tetrahidrofurano) se filtra con succión a través de Celita para remover partículas suspendidas y materia extraña. La celita se lava con cantidades pequeñas de tetrahidrofurano para remover cualquier tosilhidrazida adsorvida. El filtrado claro, sin color se agita vigorosamente durante la adición lenta de dos volúmenes de agua destilada. La p-toluénsulfonil hidrazida se separa como un precipitado blanco. El producto se filtra a través de un Buchner; se lava varias veces con agua y se seca al aire.

El rendimiento reportado que se obtiene es de 17.5-18.5 g (91-94%). El rendimiento obtenido fue de 16.5 g (84.18%).

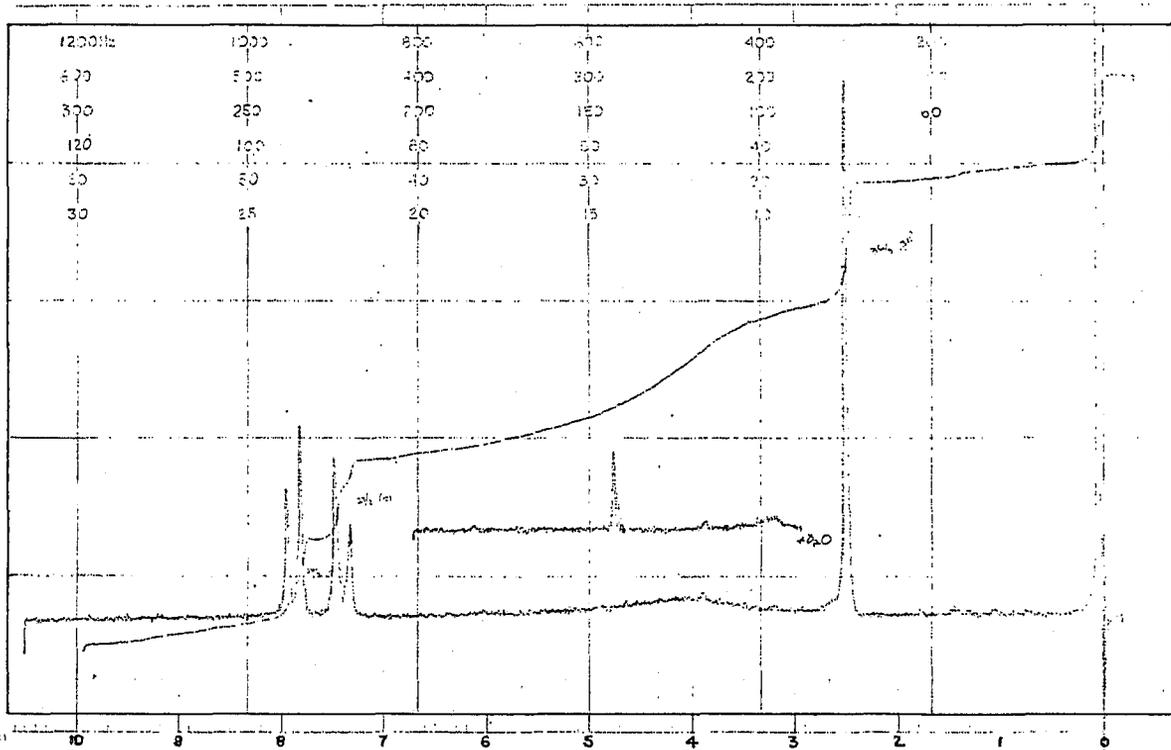
Sus características en I.R. y R.M.N. son las siguientes:  
En el espectro de I R. se observa una banda característica a 3380 (s, -NH<sub>2</sub>) de amina primaria; otra banda a 3240 (s, -NH-) de amina secundaria. Después otras dos bandas: una a 1600 (b, NH<sub>2</sub>) y otra a 1420 (b, -NH-). Y por último se observa una banda a 1310 de (s, C-N) y otro banda a 1160 (s, SO<sub>2</sub>).



FRECUENCIA (CM <sup>-1</sup> )		FRECUENCIA (CM <sup>-1</sup> )	
CUBA Nº	373	VEL. DE BARRIDO	
CONC.	-	ESPEJUA	
ESPEJOR DE CELDA	-	COMENTARIOS	
REFERENCIA			

**p-toluenesulfonil hidrazida**

06



70  
0-1  
0-T

5  
10  
1

p-toluenesulfonyl  
hidrazida

UNIVERSITY

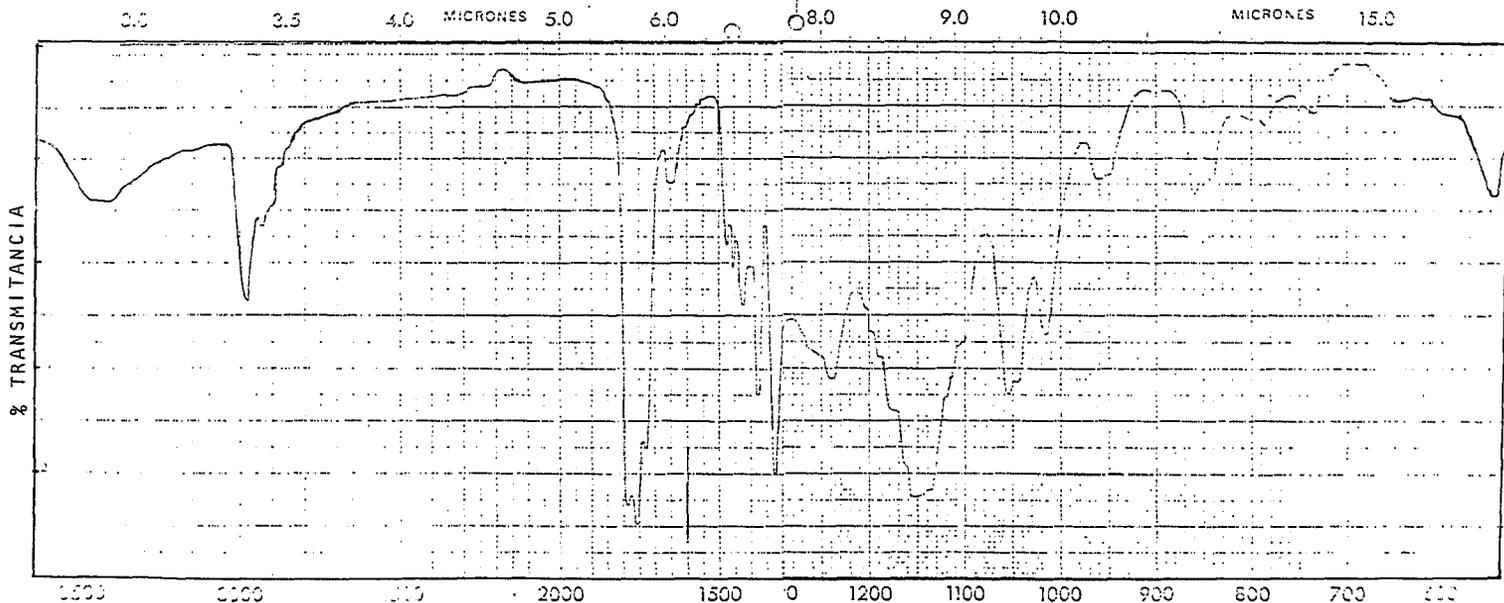
### 5.3).- Preparación del 2,2-Difluoroacetoacetato de etilo.

<sup>1,11</sup>En un matraz de tres bocas adaptado con termómetro, embudo de adición y un tubo de entrada para gases, se colocan 65 g (0.5 moles) de acetoacetato de etilo, disueltos en 250 ml de metanol absoluto; a esta mezcla se le adiciona 22 g (0.5 moles) de metóxido de sodio. Se pasa fluoruro de Perclorilo (gas) hasta que el pH de la solución sea neutro, manteniendo la temperatura en un intervalo de -10°C a 0°C. Se adiciona un segundo equivalente de base en sucesivas y pequeñas porciones, neutralizando el medio de reacción con fluoruro de perclorilo antes de la adición de cada porción.

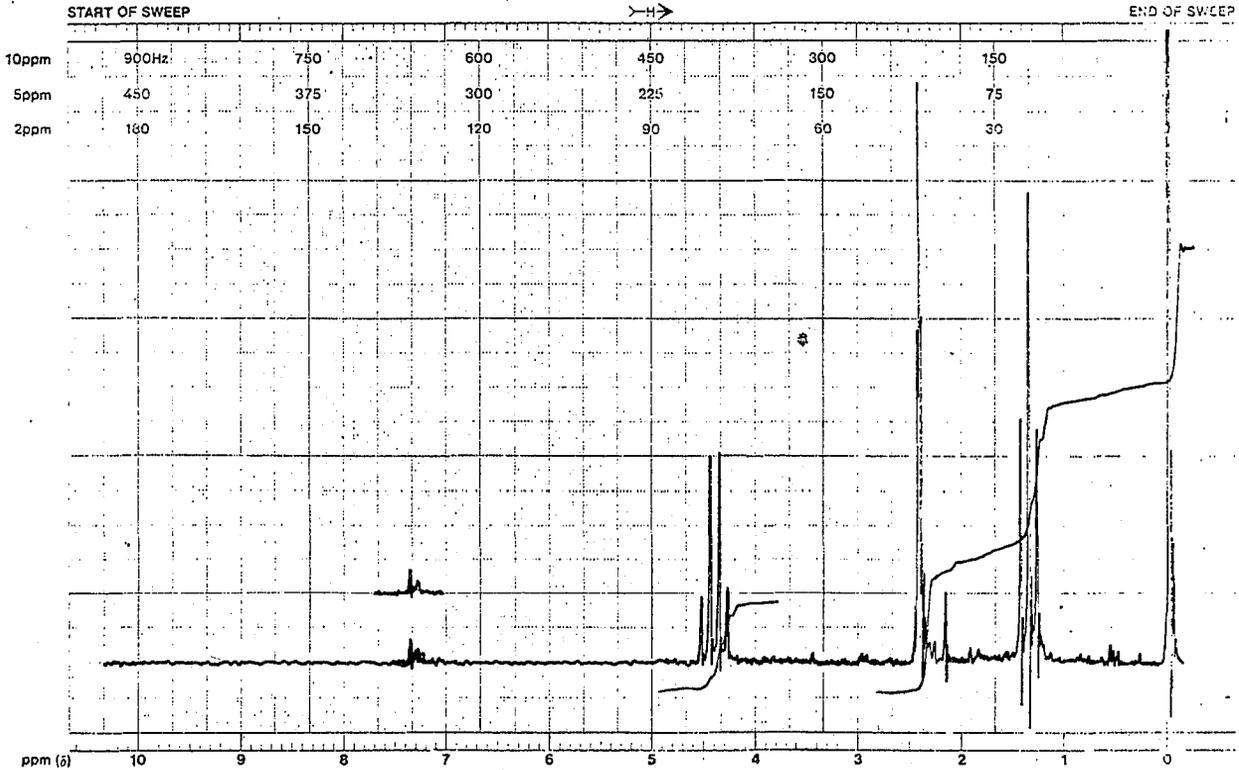
Se purga la mezcla de reacción con gas nitrógeno y se vierte en 750 ml de agua para disolver las sales inorgánicas. Se extrae varias veces con eter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra y se destila al vacío para dar 30 g (36%) de 2,2-difluoro acetoacetato de etilo. Su punto de ebullición a 40 mm de Hg es de 72-75°C.

Este compuesto se identificó por su espectro de I,R. - que presenta las bandas características para el carbonilo del éster a  $1780\text{ cm}^{-1}$  (desplazada por la presencia de los fluoros fuertemente electronegativos). Para el carbonilo de la cetona se observa una banda a  $1750\text{ cm}^{-1}$  y además una banda ancha en  $1150\text{ cm}^{-1}$  debida a vibraciones de alargamiento C-F.

En el espectro de RMN aparece en 1.3 ppm en forma de triplete el metilo correspondiente al ester etílico y en 4.4 el metileno en forma de cuarteto para el mismo ester. En 2.4 ppm aparece el metilo correspondiente a la metilcetona en forma de triplete debido a la interacción con los átomos de fluor.



CURVA NO. <u>2115</u>		VEL. DE BARRIDO <u>1 cm⁻¹</u>	OPERADOR <u>2,2-difluoroaceto- acetato de etilo</u>	CURVA NO. <u>2115</u>
ESPESOR DE CELDA <u>0.1</u>		COMENTARIOS <u>Reservado</u>		CONC. <u>—</u>
				ESPESOR DE CELDA <u>—</u>
				TRANSMITANCIA <u>—</u>



LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 1200    SWEEP TIME 5 min    NUCLEUS <sup>1</sup>H    SAMPLE: \_\_\_\_\_

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 0.5 sec    SWEEP WIDTH 10 ppm    ZERO REF. TMS    **2,2-difluoroacetato de etilo.**

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm    RF POWER 0.5 mG    END OF SWEEP 0 ppm    SAMPLE TEMP. 4 °C    (D.F.A.)

DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG    SOLVENT: \_\_\_\_\_

5.4).- Cetal del 2,2-difluoroacetoacetato de etilo:

Se intento hacer la proteccion del carbonilo cetónico del 2,2-difluoroacetoacetato de etilo con el 2,2-dibromo-1,3-propandiol, de la siguiente manera;<sup>4 3</sup>

En un matraz bola de 100 ml se mezclan 1.1 mmol del diol y 0.97 mmol de 2,2-difluoroacetoacetato de etilo, en presencia de ácido p-toluensulfónico (5 mg) en benceno. La mezcla se calienta a reflujo y el agua se elimina mediante un Soxhlet relleno con malla molecular de 4 Å. Después de 20 hrs. de reacción la mezcla se enfria, se lava con bicarbonato de sodio y la fase de bencénica se seca con sulfato de sodio anhidro.

Después de concentrar a presión reducida se recuperaron las materias primas identificadas por su I.R. y R.M.N. No se logró obtener la proteccion.

5.5).- P-toluénsulfonilhidrazona del 2,2-difluoroacetoacetato de etilo.

En un matraz bola de 100 ml, adaptado a un refrigerante puesto en posición de reflujo, se mezclan 6.69 g de p-toluénsulfonilhidrazida y 1 g (6.0 mmol) de 2,2-difluoroacetoacetato de etilo en presencia de ácido p-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Todo esto en eter anhidro. La mezcla se calienta a reflujo tres semanas, al cabo de las cuales se tenían indicios de que la reacción se había llevado a cabo.<sup>0 1</sup>

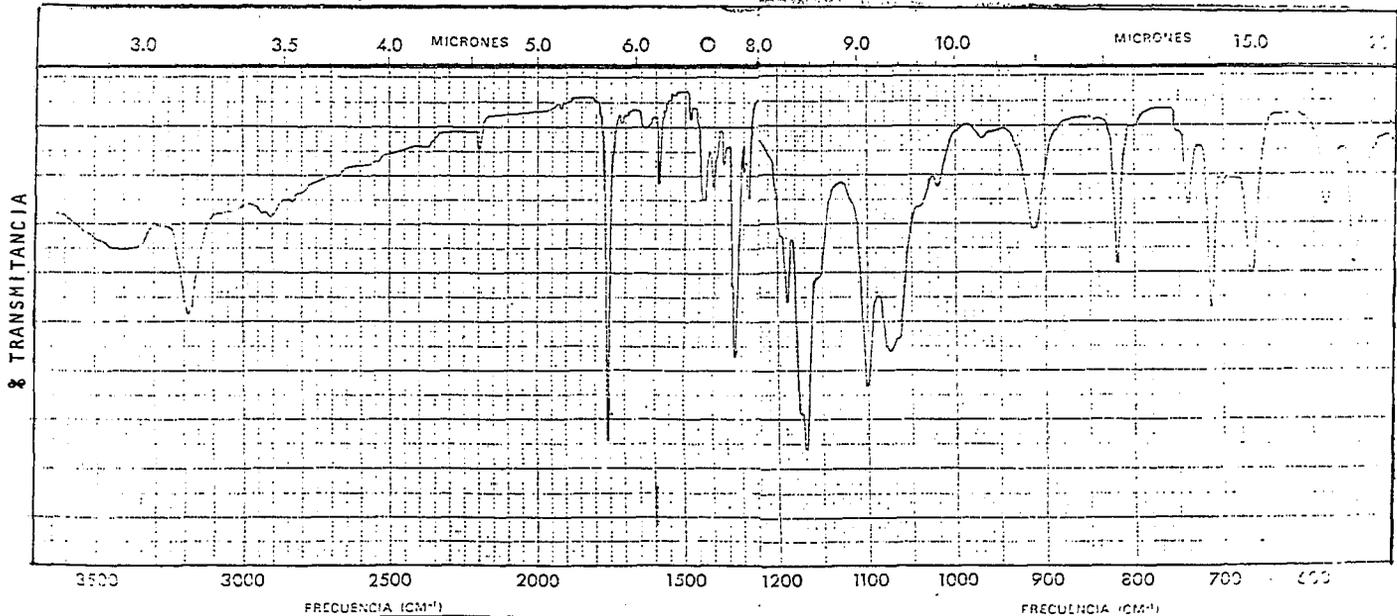
Se hizo una cristalización del producto y se obtuvieron unos cristales amarillos de punto de fusión 144°-147°C.

El rendimiento fue bajo (36% de la Hidrazona deseada).

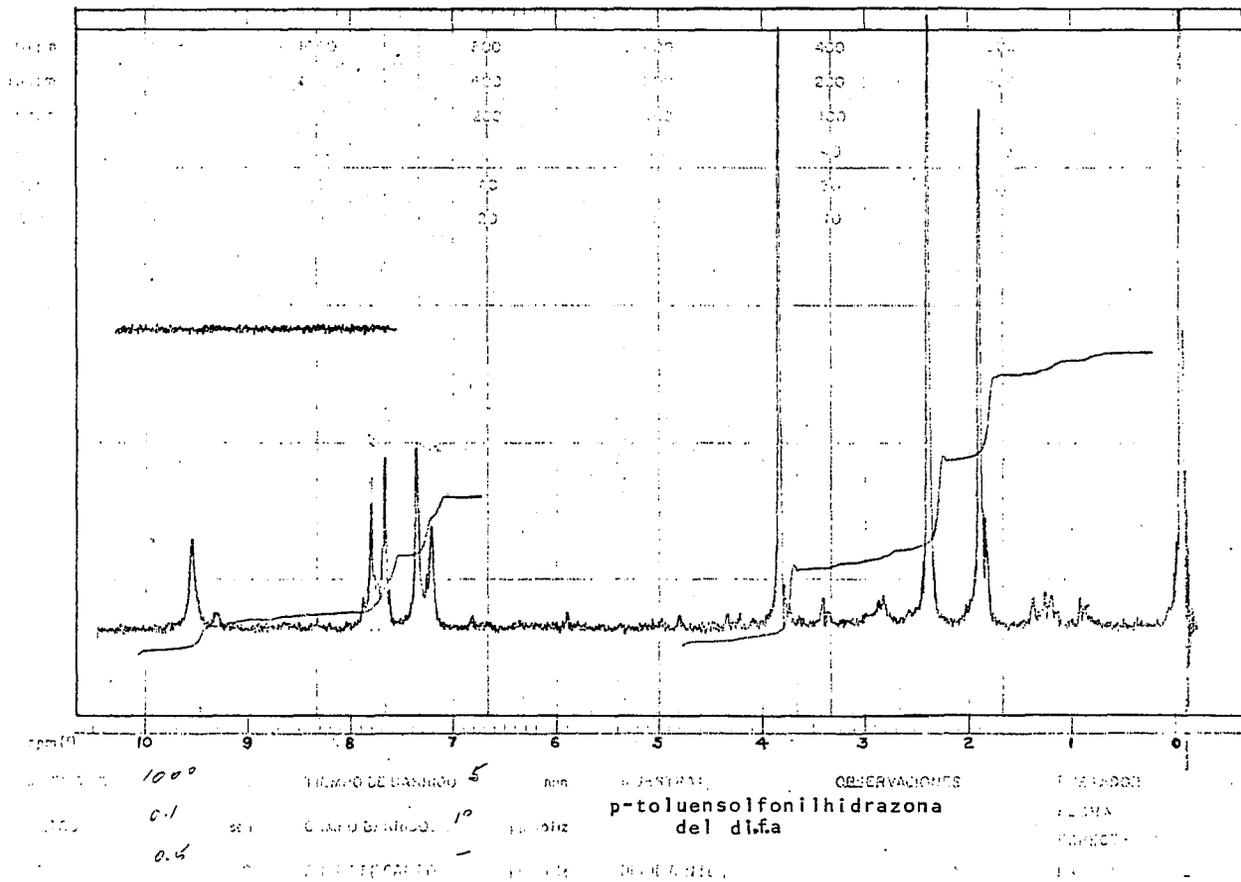
Los espectros de I.R. y R<sub>i</sub>M.N<sub>i</sub> nos permiten decir que se obtuvo la protección.

El espectro de I.R. nos muestra una señal a 3190 cm<sup>-1</sup> característica del grupo CH<sub>3</sub>- presente en la molécula. Otra señal a 1760 cm<sup>-1</sup> característica del grupo carbonilo del ester desplazado por la presencia de los átomos de flúor fuertemente electronegativos. No se observa la presencia de una banda característica del grupo NH<sub>2</sub>- de la hidrazida, ya que se formó la hidrazona. También se observa la presencia de señales a 820 cm<sup>-1</sup> y 715 cm<sup>-1</sup> características de protones aromáticos.

En el espectro de RMN se observaron primero: dos señales dobles, una a 7.7 ppm y otra a 7.3 ppm debidas a los protones aromáticos del sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> que se encuentra presente en la molécula protegida. Después en forma de singulete, se observa otra señal a 3.8 ppm debida al grupo metilo del ester metilico difluorado; posteriormente se vio otro singulete en 2.4 ppm correspondiente al grupo metilo del tolueno de la p-toluénhidrazona. Y por último se observó otra señal en 1.9 ppm en forma de singulete debida al grupo metilo que se encuentra en posición alfa a la función hidrazona.



FRECUENCIA (CM⁻¹)		<p><b>p-toluensulfonil hidrazona del Di.f.a</b></p>	FRECUENCIA (CM⁻¹)	
LIBRA Nº	VEL DE BARRIDO		CUPA Nº	
CONC.	SEÑAL		CONC.	
ESPESOR DE CELDA	COMENTARIOS	ESPESOR DE CELDA		
		RESERVA		



## VI, CONCLUSIONES

## VI. CONCLUSIONES

Se hizo un Estudio Bibliográfico de cuarenta y ocho -- trabajos que tratan sobre métodos de protección y desprotección de la función carbonilo.

De estos cuarenta y ocho trabajos, treinta y cuatro de ellos se describieron en forma mas detallada, y permiten - pensar en la posibilidad de lograr exitosamente por un lado; la protección del grupo carbonilo en mas altos rendimientos y por el otro, lograr la regeneración del mismo por otro medio que no sea hidrólisis ácida, es decir, que se realice por medios básicos, reducción u oxidación y evitar así la - formación del ión alcóxicarbonio.

El desarrollo y aplicaciones efectivas de estos métodos, son difíciles de predecir con una certeza absoluta ya que -- cada uno de ellos aporta un aspecto positivo en la síntesis de las lactonas difluoradas.

Es por esto que se puede decir que solo la experiencia práctica dará la solución final a este problema.

VII,- BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Salgado H., "Aniones haloacéticos en la síntesis de análogos del Acido Mevalónico". Tesis de Maestría. Facultad de Química, U.N.A.M. (1977).
- 2.- Skeggs, H. R., J. Bact., 72 519 (1956).
- 3.- Poulter, C. D., Sutterwhite, D. M., Rilling, H. C., J. Am. Chem. Soc., 98 3376 (1973).
- 4.- Ortiz de Montellano, P.R., Shu Wei, J., Wayne, A. V., Castillo, R. and Bopari, A. S., Biochem., 16 2680 (1977).
- 5.- Bergman, F. D. and Sasson, C., J. Chem. Soc., 3457 (1951).
- 6.- Tschsche, R. and Machleidt, H., J. L. Ann., 631 61 (1969).
- 7.- Smith, O. T., Armstrong, W. D. and Singer, L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 102 170 (1959).
- 8.- Gutsche, C. D.  
The Chemistry of Carbonyl Compounds  
Prentice-Hall. Inc., New Jersey, U. S. A.  
(1967) p. 118-119
- 9.- Cornforth, J. W., Cornforth, R. H., Popjak, G. and Youhotsky, G. I. Biochem. J., 69 146 (1958).
- 10.- Ellison, R. A. and Bhatnagar, P. K, Synthesis, 719 (1974).
- 11.- Ihnman, C. E., Oesterling, R. E, and Tyczkowski, E. A., J. Org. Chem., 80 6533 (1958)

- 12.- Ireland, R. E.  
Procesos Sintéticos en Química Orgánica  
Printece-Hall Inc., Englewood, Cliffs. New Jersey, U. S.A.  
(1969) p. 52-53.
- 13.- Zlatkis, A., Breitmaier, E. and Jung, G.  
Introducción a la Química Orgánica  
Mc Grow Hill de México, S. A. de C. V.  
(1978) p. 331-334
14. Mc Omie, J. F. W.  
Protective groups in Organic Chemistry  
Plenum Press, London and New York (1973)
- 15.- Lowenthal, H. J. E., Tetrahedron, 6 269 (1959).
- 16.- Caserio, F. F. and Roberts, J. A., J. Am. Chem. Soc.,  
80 5838 (1958).
- 16a.- Doyle, P. Maclean, I.R., et al, J. Chem. Soc. 1344  
(1965).
- 17.- Newman, M. S. and Harper, R. J., J. Amer. Chem. Soc., 80  
6350 (1958); Smith, S. W. and Newman, M. S., J. Amer.  
Chem. Soc., 90 1249 (1968); Idem; J. Amer. Chem. Soc.  
90 1253 (1968).
18. Fieser, L. F. and Fieser, M.  
Química Orgánica  
Segunda Edición  
Editorial Grijalbo (1960).
- 19.- Romo, J., Rosenkranz, G. and Djerassi, C., J. Amer. Chem.  
Soc., 73 4961 (1951).

- 20.- Wilson, G. E., Huang, M. G. and Schloman, W. W., J. Org. Chem., 33 2133 (1968).
- 21.- Barry, P. J. and Craig, B. M., Canad. J. Chem., 33 716 (1955).
- 22.- Bessette, F., Brault, J. and Lalancette, J. M., Canad. J. Chem., 43 307 (1965).
- 23.- Corey, E. J. and Mitra, R. B., J. Amer. Chem. Soc., 84 2938 (1962)
- 24.- Ercoli, A. and DeRuggieri, P., J. Amer. Chem. Soc., 75 650 (1953).
- 25.- Nussbaum, A. L., Yuan, E., Dimcer, D. and Oliveto, E.P., J. Org. Chem., 26 3925 (1961).
- 26.- Deghendi, R. and Engel, C. R., J. Amer. Chem. Soc., 82 3201 (1960).
- 27.- Herr, M. E. and Heyl, F. W., J. Amer. Chem. Soc., 74 3627 (1952).
- 28.- Slomp, G. et al, J. Amer. Chem. Soc., 77 1216 (1955).
- 29.- Johnson, J. L. et al, J. Amer. Chem. Soc., 78, 430 (1956)
- 30.- Silvestri, M. and McMurry, J. E., J. Org. Chem., 40 (10) 1502-1504 (1975).
- 31.- Elks, J. and Oughton, J., J. Chem. Soc., 4729 (1962).
- 32.- Avaro, M., Levisallas, J. and Rudler, H., Chem. Comm., 445 (1969).

- 33.- Morrison, R T, and Boyd, R N,  
 Química Orgánica  
 Tercera Edición  
 Fondo Educativo Interamericano  
 Impreso en U. S. A. (1976).
- 34.- Goldberg, E, P, and Nace, H, R., J. Amer. Chem. Soc., 77  
 359 (1955)
- 35.- Bestmann, H. J. and Schulz, H., Chem. Ber., 92 530  
 (1959).
- 36.- Gottstein, W. J. et al, J. Org. Chem., 31 1922 (1966).
- 37.- Cronyn, M, W, and Goodrich, J. E., J, Amer. Chem. Soc.,  
74 3331 (1952).
- 38.- Mertens, M. P., J. Org. Chem., 26 5236 (1961).
- 39.- Anliker, R. et al, J. Amer. Chem. Soc., 79 220 (1957).
- 40.- Walker, G. N., J. Amer. Chem. Soc., 75 3393 (1953).
- 41.- Hassner, A., Wiederkehr, R. and Kascheres, A. J., J. Org.  
 Chem., 35 (6) 1962-1964 (1970).
- 42.- Carlson, R. M. and Isidor, J. L., J. Org. Chem., 38 (3)  
 554 (1973).
- 43.- Corey, E. J., Trybulski, E. J. and William, J. S.,  
 Tetrahedron Letters (50) 4577-4580 (1976).
- 44.- Trofimenko, S., Dihalomalonaldehydes, J. Org. Chem.,  
28 3243 (1963),

- 45.- Corey, E. J. and Ruden, A. R., *J. Org. Chem.*, 38 (4)  
834-835 (1973).
- 46.- Cristol, S. J. and Haller, H. L., *J. Amer. Chem. Soc.*,  
70 1323 (1948).
- 47.- Corey, E. J. and Suggs J. W., *Tetrahedron Lett.* (44)  
3775-3778 (1975).
- 48.- Hebert, J. and Gravel, D., *Can. J. Chem.*, 52 187 (1974).
- 49.- Barton, D. H. R., Magnus, P. D., Smith, G. and Zurr, D.,  
*Chem. Commun.*, 861 (1971).
- 50.- Taylor, E. C. and Chiang, C. S., *Synthesis* 467 (1977).
- 51.- Jung, M. E., Andrus, W. A. and Ornstein, P. L.,  
*Tetrahedron Lett.*, 4175-4178 (1977).
- 52.- Huet, F., Pellet, M. and Conia, J. M., *Tetrahedron Letters.*,  
3505 (1977).
- 53.- Huet, F., Lechevallier, A., Pellet, M. and Conia, J. M.,  
*Synthesis* 63-65 (1978).
- 54.- Loader, C. E. and Anderson, H. J., *Synthesis*. 295-297  
(1978).
- 55.- Luche, J. L. and Gemal, A. L., *J. Chem. Soc., Chem.  
Commun.*, 976-977 (1978).
- 56.- Leznoff, C. C. and Greenberg, S., *Can. J. Chem.*, 54  
3824-3829 (1976).

- 57.- Evans, D. A., Grimm, K. G., Truesdale, L. K., J. Amer. Chem. Soc., 97 (11) 3229-3230 (1975).
- 58.- Evans, D. A., Truesdale, L. K., Grimm, K. G. and Neslut, S. L., J. Amer. Chem. Soc., 99 (15) 5009-5017 (1977).
- 59.- Ong, B. S. and Chan, T. H., Synth. Commun., 7 (4) 283-286 (1977).
- 60.- Chattopadhyaya, J. B. and Rama Rao, A. V., Tetrahedron Lett., (38) 3735-3736 (1973).
- 61.- Tamura, Y., Sumoto, K., Fujii, S., Satoh, H. and Ikeda, M., Synthesis, 312 (1973).
- 61a.- Tamura, Y., Minamikawa, J., Miki, Y., Matsugashita, S. and Ikeda, M., Tetrahedron Lett., (40) 4133-4135 (1972).
- 62.- Gravel, D., Vaziri, C. and Rahal, S., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1323 (1972).
- 63.- Takahashi, T. T., Nakamura, C. Y. and Sathoh, J. Y., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 680 (1977).
- 64.- Barton, D.H.R., Cussans, N. J. and Ley, S. V., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 751-752 (1977).
- 64a.- Barton, D.H.R., Magnus, P. D. and Rosenfeld, M. N., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 301 (1975).
- 65.- Porter, Q. N. and Utley, J. H. P., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 255-256 (1978).
- 65a.- Gourcy, J.G., Jeminet, G. and Simonet, J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 634 (1974).
- 66.- Fujita, E., Nagao, Y. and Kaneko, K., Chem. Pharm. Bull. 26 (12) 3743-3751 (1978).

- 67.- Gadsby, B, and Leeming, M.R.G., Chem, Commun., 596-597 (1968).
- 68.- McMurry, J. E. and Silvestri, M., J. Org. Chem., 40 (10) 1502-1504 (1975).
- 69.- Vakatkar, V.V., Tatake, J, G. and Sunthankar, S. V., Chemistry and Industry., 742 (1977).
- 70.- Pelavin, L. and Gerhard, E., J. Org. Chem. 40 (22) 3302-3303 (1975).
- 71.- Barton, D. H.R., Lester, D. J, and Ley, S. V., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 445-446 (1977).
- 72.- Olah. G. A., Welch, J. and Henninger, M., Synthesis 308-309 (1977).
- 73.- Friedrich, E., Lutz, W., Eichenauer, H. and Enders, D., Synthesis. 893-894 (1977).
- 74.- Olah, G. A, and Welch, J., J. Amer. Chem. Soc., 100 (17) 5396-5402 (1978).
- 75.- Lyle, R. E., Maloney, J. R., Synthesis. 212-213 (1978).
- 75a.- Corey, E. J., and Suggs, J. W., Tetrahedron Lett. (31) 2647-2650 (1975).
- 76.- Narayanan, C. R., Ramaswamy, P, S. and Wadia, M.S., Chem. and Ind., 454-455 (1977).
- 77.- Jiricny, J., Orere, D. M. and Reese, C. B., Synthesis 919-921 (1978).

- 78.- Evans, D. A., Truesdale, L. K. and Carroll, G. L. J., Chem. Soc., Chem. Commun. 55-56 (1973).
- 78a.- Bither, T. A., et al J. Amer. Chem. Soc., 80 4151-4153 (1958).
- 79.- Grieco, P. A. and Yokoyama, Y., J. Amer. Chem. Soc., 99 5210-5211 (1977).
- 79a.- Bauer, H., Ber., 46 92 (1913). Behaghel, O. et al Ber. 65 812 (1932).
- 80.- Friedman, L. and Little, R. L. p-Toluen Sulphonyl Hidrazide Organic Syntheses. Vol. 5 p. 1055-1057. John, Wiley and Sons (1973).
81. Vogel, A. I., "Practical Organic Chemistry", Longman, London (1972).
- 82.- Nathan y Diaz J.  
Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear  
Editorial Limusa-Wiley, S. A.  
México. (1970).
- 83.- Nakanishi, K.  
Infrared Absorption Spectroscopy-Practical-  
Nankodo Company Limited. Tokio (1962).
- 84.- Creswell, C. J. and Runquist, O.  
Spectral Analysis of Organic Compounds  
Burgess Publishing Company  
Minneapolis, Minn. U. S. A (1965)