

89

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"CONDENSACIONES ALDOLICAS POR GENERACION

REGIOESPECIFICA DE ENOLATOS"

YVONNE GRILLASCA RANGEL

Q U I M I C O

- 1 9 7 7 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

CLAS TESIS
ABO MC.
FECHA _____
PROC _____
• _____

1977
192



	PRESIDENTE	DR. HELIO FLORES RAMIREZ
JURADO ASIGNADO	VOCAL	DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA
ORIGINALMENTE	SECRETARIO	DR. VICTOR M. CORONADO BRAVO
SEGUN EL TEMA:	1er. SUPLENTE	DRA. ROCIO POZAS HORCACITAS
	2o. SUPLENTE	DR. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DIVISION DE ESTUDIOS
SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA, UNAM.

SUSTENTANTE : YVONNE GRILLASCA RANGEL

ASESOR DEL TEMA: DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA .

A mis padres, con cariño.

A mis hermanos

A mis tios, Max y Rosita.

A Gustavo,

con amor y admiración

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN
LA DIVISION DE ESTUDIOS SU-
PERIORES DE LA FACULTAD DE
QUIMICA (U.N.A.M.) BAJO LA
DIRECCION DEL DR. GUSTAVO A.
GARCIA DE LA MORA.

- I N T R O D U C C I O N -

La Condensación Aldólica es una de las reacciones más antiguas y útiles en la Química Orgánica sintética, debido a que representa una de las formas más sencillas de generar uniones carbono-carbono.

La facilidad con que se lleva a cabo esta reacción, ha sido la razón principal para que, desde su descubrimiento en el siglo pasado, se haya utilizado en la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos.

En términos generales, se puede decir que la Condensación Aldólica es la reacción entre un compuesto carbonílico que contenga hidrógenos en el carbono vecino, con otra molécula que también contenga un grupo carbonilo.

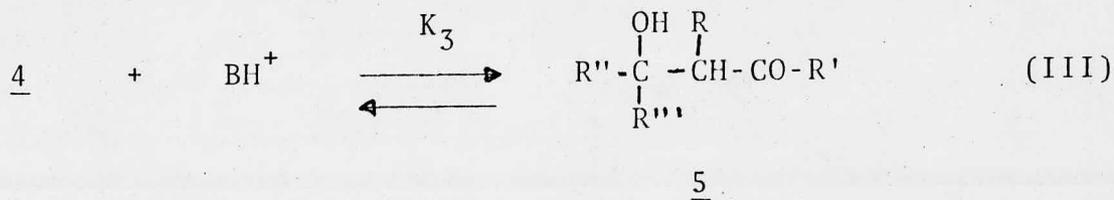
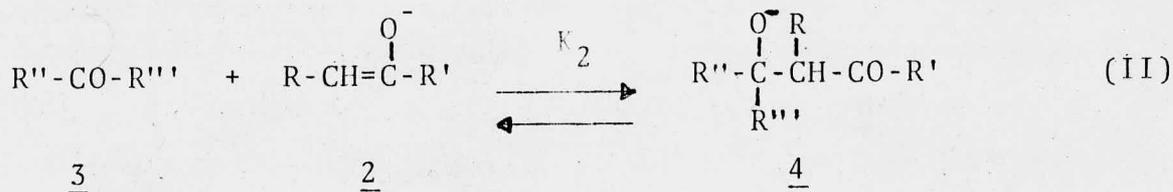
Han sido desarrolladas una gran variedad de reacciones basadas en este principio y aunque han recibido diversos nombres, como son las reacciones de Claisen, Knoevenagel, Perkin, etc., todas ellas llevan a compuestos β -hidroxicarbonílicos ó α - β no saturados, los cuales son de gran interés por su potencialidad para la conversión a otros grupos funcionales.

Los principales problemas de la Condensación Aldólica han sido, primero, la dificultad de controlar el sitio de la reacción (regioespecificidad) cuando se parte de una cetona asimétrica, y segundo, el control de la reacción con el objeto de obtener únicamente los cetoles y evitar la contaminación con los respectivos productos de deshidratación.

Se han informado en la literatura varios intentos

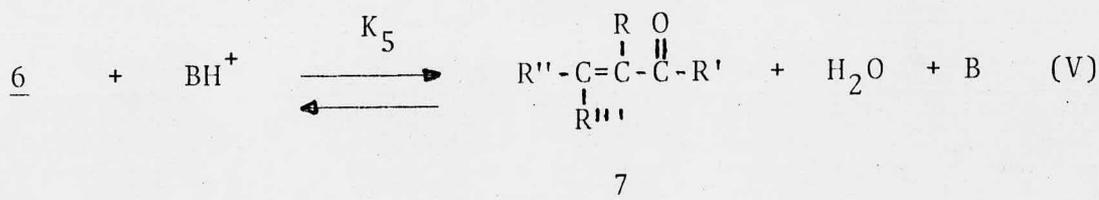
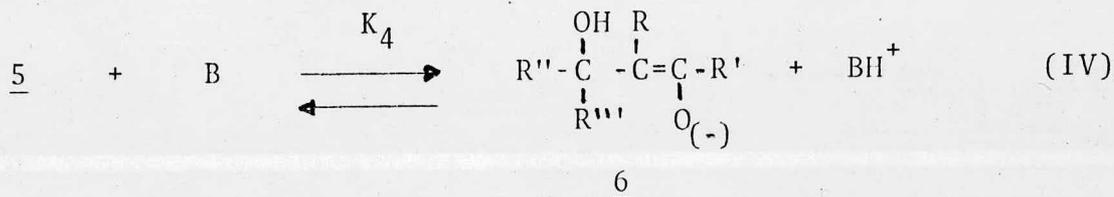
para llevar a cabo las reacciones de Condensación Aldólica de una manera regioespecífica, cuando se parte de una cetona asimétrica, sin embargo, estos métodos involucran un gran número de pasos. Recientemente se informó un nuevo método para generar regioespecíficamente enolatos de metil cetonas y su aplicación a condensaciones aldólicas con aldehídos, con la posibilidad de aislar el aldol sin contaminación con productos de reacciones laterales o posteriores.

El objetivo principal de la siguiente tesis, es realizar un estudio mayor de este método y aprovechando la gran potencialidad sintética de las β -hidroxicetonas (cetonas) formadas, obtener, de una forma bastante sencilla cetonas α,β no saturadas y β -dicetonas, a partir de una gran variedad de compuestos carbonílicos.



ESQUEMA 1

El proceso de deshidratación, que generalmente acompaña a este tipo de reacciones, se puede presentar como:



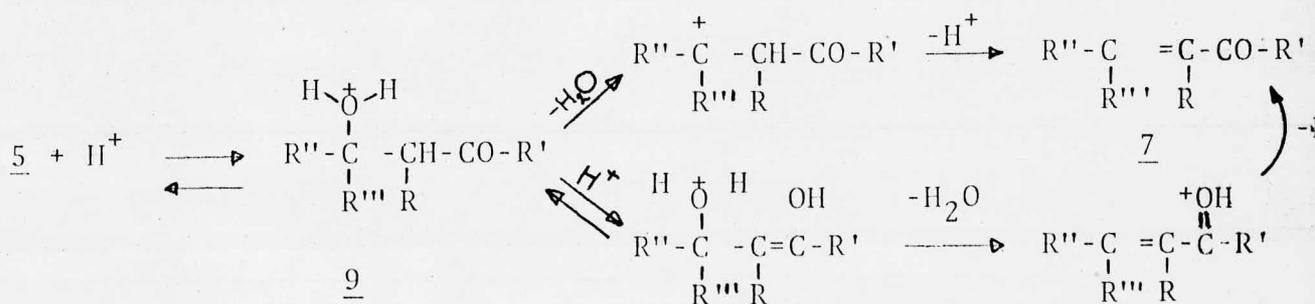
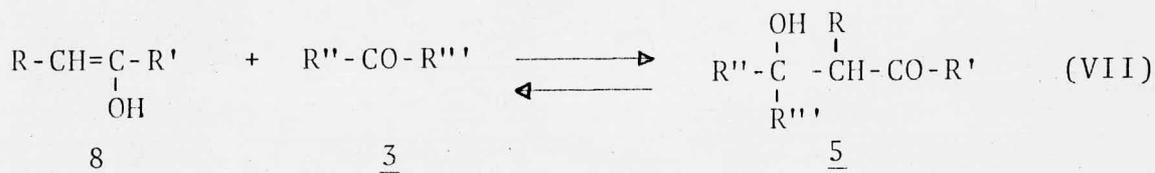
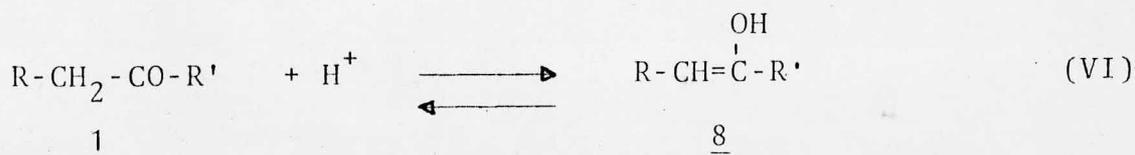
ESQUEMA 2

Las reacciones de este tipo son reversibles cuando se realizan en disolventes próticos (agua ó etanol), siendo la variación de los diferentes equilibrios, dependiente de la naturaleza de los sustituyentes y en estas condiciones, es el control termodinámico el que predomina. En disolventes

apróticos, el equilibrio es más lento, particularmente con enolatos de litio o magnesio y bajo estas condiciones, es más favorable un control cinético de la reacción.

Las aminas primarias y secundarias también han sido usadas como catalizadores en presencia de 1 equivalente de ácido orgánico y éstas, se supone, que funcionan formando iminas y/o enaminas, respectivamente, las que después se condensan con otro grupo carbonilo.

Las condensaciones aldólicas catalizadas por ácidos han sido menos empleadas y en general se obtienen productos de deshidratación. El mecanismo puede ser representado de la siguiente forma:



Aunque el nombre de Condensación Aldólica se deriva de la autocondensación de un aldehído, su aplicación en síntesis pronto se vió limitada, puesto que son de mucho mayor utilidad los productos derivados de la condensación entre dos aldehídos diferentes y es importante, para los productos que se desean obtener, el poder controlar o inducir que uno de los aldehídos funcione como agente nucleofílico y el otro como electrofílico.

Cuando se hacen reaccionar dos aldehídos alifáticos diferentes, son cuatro los productos de condensación posibles, pero la mayoría de las veces es uno el que predomina. El análisis del número limitado existente de ejemplos informados, indica que para aldehídos alifáticos simples, reaccionando a temperatura ambiente, el aldol obtenido en mayor proporción, proviene de la reacción del grupo carbonilo del aldehído con un menor número de substituyentes en el carbono α , con el átomo de carbono α del aldehído con mayor número de substituyentes (Regla de Lieben)¹.

La regla anterior se cumple sólo para aldehídos muy sencillos, puesto que se ha observado que cuando el volumen de los substituyentes sobre el átomo de carbono α ó β se incrementa, la proporción de producto, de acuerdo con la regla de Lieben, decrece a expensas del producto contrario.

Todos los problemas mencionados se ven incrementados por el hecho de obtener, junto con los aldoles, productos provenientes de la deshidratación de los mismos.

La autocondensación de cetonas que lleva a cetoles o a cetonas α, β no saturadas, ha tenido una mayor aplicación que para el caso de aldehídos, debido principalmente a que se obtienen mejores rendimientos, aunque las condiciones de reacción son un poco más vigorosas.

Las cetonas asimétricas dan frecuentemente autocondensación por el lado menos impedido o sea contrario a la regla de Lieben, considerando, por supuesto, que cetonas asimétricas que tengan grupos metilénos en ambos lados del grupo carbonilo producirán mezclas. Todas las metil cetonas sufren la autocondensación sobre el grupo metilo, con excepción de la 2-butanona que en medio ácido, sufre autocondensación sobre el grupo metileno. Todas las condensaciones tienen en mayor o menor grado contaminación de productos provenientes del ataque por el lado más impedido.

La condensación de dos cetonas acíclicas asimétricas para producir cetoles o cetonas α, β no saturadas, ha sido muy poco empleada cuando las dos cetonas son diferentes, esto se debe principalmente al gran número de productos resultantes de la reacción, ya que aparte de los ocho cetoles isoméricos posibles, se obtienen productos de deshidratación.

La condensación de metil cetonas con cetonas cíclicas produce enonas derivadas del ataque del metilo al carbonilo de la cetona cíclica, sin embargo, los rendimientos siguen siendo bajos.

La condensación entre una cetona y un aldehído para producir cetoles o enonas, es una de las reacciones de más utilidad y aplicación y será más ampliamente tratada en este trabajo.

Si se considera el caso más sencillo de condensación aldólica entre una cetona simétrica y un aldehído, son cuatro los productos que, teóricamente se pueden formar, y son: autocondensación de la cetona, autocondensación del aldehído, condensación del carbono α de la cetona sobre el carbonilo del aldehído y condensación del carbono α del al

dehído sobre el carbonilo de la cetona, sin tomar en cuenta los productos provenientes de la deshidratación de los anteriores.

De las cuatro posibilidades de condensación solamente dos se obtienen en cantidades apreciables: la autocondensación del aldehído, debido a la gran reactividad de éstos y el producto de ataque del carbono α de la cetona sobre el carbonilo del aldehído. La reacción inversa a esta última, sólo puede ser lograda a través de ciertas enaminas o iminas del aldehído², pero no se obtienen los aldoles, sino los productos de deshidratación por la necesidad de hidrolizar en medio ácido, las iminas resultantes.

Solamente acetona y 3-pentanona son lo suficientemente reactivas como para producir condensaciones con aldehídos en presencia de hidróxido de sodio y potasio en etanol o con alcóxidos. A partir de la 4-heptanona, las reacciones son muy difíciles de llevar a cabo y con rendimientos muy bajos. Se han desarrollado procedimientos para lograr estas reacciones haciendo uso de bases muy fuertes como el bromuro de metil anilino magnesio, en disolventes apróticos y agregando el aldehído al enolato formado.

Finalmente, el caso de condensaciones de cetonas asimétricas con aldehídos, es el que ha recibido mayor atención, pero de los ejemplos existentes, la mayoría corresponde a metil cetonas (pocos casos de otras cetonas asimétricas acíclicas³ son conocidos), llevando a cabo la reacción en disolventes próticos bajo condiciones de equilibrio, aunque se verá más adelante, ya se han logrado usando otras condiciones de reacción.

Metil cetonas del tipo $\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{2}}{\text{C}}} - \underset{\text{3}}{\text{CH}} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$, donde R = alquilo o arilo y R' = alquilo, arilo o hidrógeno, pueden condensarse con aldehídos por el lado del metilo (car-

la condensación a 1, aún en la catálisis ácida.

El curso de la Condensación Aldólica catalizada por bases, entre metil cetonas y aldehídos, es más dependiente de las condiciones de reacción (disolvente, catalizador, temperatura) que la catalizada por ácidos. Por otro lado, aunque el paso determinante es la formación de la unión carbono-carbono, la reacción de deshidratación en medio básico, es mucho más lenta y más reversible que en medio ácido.

La composición en equilibrio de los enolatos posibles de metil cetonas, ha sido medida y se observa que el enolato más sustituido ($R-CH=C(CH_3)-$) se encuentra en mayor proporción que el menos sustituido ($R-CH_2-C(=O)-CH_2-$) y varía, dependiendo del catión⁵ y el disolvente, entre 58 y 87%. Conforme el grupo alquilo de la cetona se va ramificando, se empieza a favorecer el enolato menos sustituido. Estas medidas se han realizado usando como disolvente dimetoxietano y con exceso de cetona o algún otro agente protonante, atrapando los enolatos con agua deuterada y ácido acético deuterado.

De todas las consideraciones anteriores se puede concluir que para metil-alquil cetonas, la condensación catalizada por bases con aldehídos alifáticos producirá principalmente cetoles o cetonas α, β no saturadas provenientes de la condensación a 3. Cuando el aldehído es pequeño (formaldehído, acetaldehído) la condensación es casi exclusivamente a 3 y cuando el aldehído es aromático es casi exclusivamente (>85%) sobre el grupo metilo. En el caso de aldehídos aromáticos se obtienen las cetonas α, β no saturadas por condensación a 1, sin embargo cuando la reacción se ha logrado detener en el estado del cetol, una mayor proporción de condensación a 3 se observa.

Por otro lado, cuando el aldehído tiene solamente un hidrógeno sobre el carbono α , como es el caso del isobutiraldehído, también se favorece la condensación a 1. Por ejemplo la 2-butanona produce con isobutiraldehído una relación de 55:45 de cetonas α, β no saturadas, en favor de la condensación a 1; esta relación se aumenta a 85:15 cuando se pasa de base acuosa a etóxido de sodio en etanol como medio de reacción.

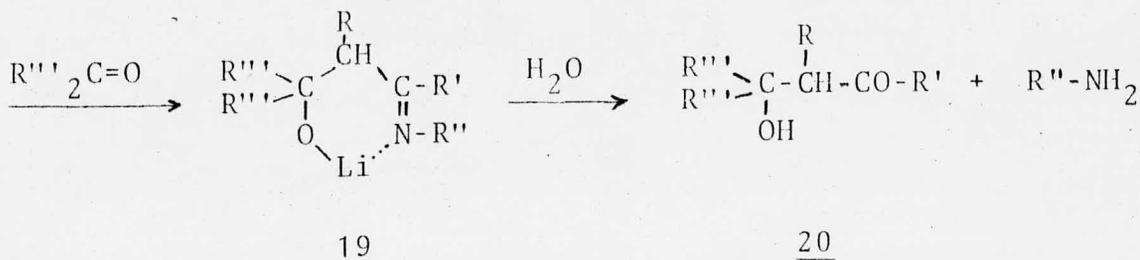
Finalmente, la dificultad de la condensación entre una metil cetona y un aldehído se puede concretar a dos problemas principales: el primero, la falta de control de la regioespecificidad o por lo menos de una gran regioselectividad ($>90\%$) en la condensación, pues como se mencionó anteriormente, siempre se obtienen mezclas de cetoes 11 y 12 (siendo, en el mejor de los casos en una relación 85:15).

El segundo problema es el no poder evitar la subsecuente deshidratación de los cetoes a las enonas 13 y 14, que aunque en algunos casos pudieran ser deseables estos últimos productos, en otros se requiere tener el sistema cetónico para una posterior transformación a otro sistema.

Varios han sido los intentos realizados con el objeto de subsanar los problemas mencionados. El primero de ellos desarrollado por Schopf⁶, que provee una forma de llevar a cabo condensaciones aldólicas que llevan a la formación de cetoes hacia el grupo metilo, parte de α -ceto ácidos que por condensación con aldehídos a temperatura ambiente a pH de 7 lleva directamente a los cetoes (esquema 5):



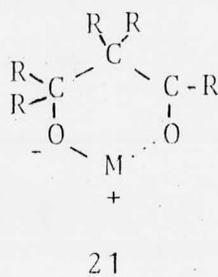
ESQUEMA 5



ESQUEMA 6.

El éxito de la reacción, fué interpretado por House,¹¹ como debido a la formación del intermediario 19 que "favorece el equilibrio de la reacción y evita reacciones secundarias que plagan las condensaciones aldólicas tales como di y policondensaciones y deshidratación, siendo ésta última -seguida por reacciones de adición de Michael".

En base a tal interpretación, House pensó que si realizaba la condensación de un enolato con un aldehído e interceptaba el intermediario ceto-alcóxido con un metal para formar un quelato del tipo 21, se tendría una gran oportunidad de aislar el cetol correspondiente y al mismo tiempo evitar subproductos.



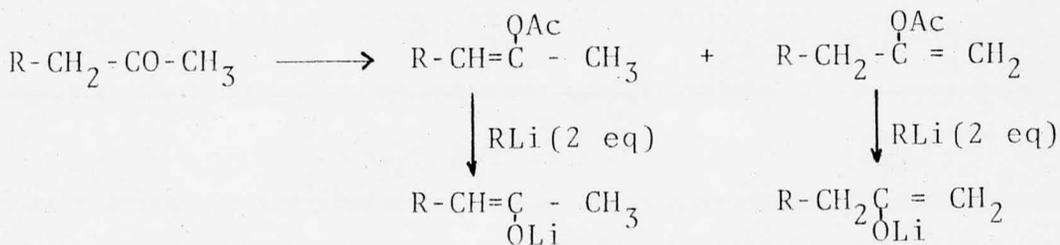
ESQUEMA 7

Continuando con su hipótesis, House¹¹ obtuvo los -

enolatos de litio de varias cetonas e intercambió el metal por magnesio o zinc. Al agregar el segundo compuesto carbonílico a temperaturas por abajo de 0°C y trabajar la reacción después de unos minutos con solución acuosa de cloruro de amonio, pudo aislar en buenos rendimientos los cetoles correspondientes.

Con este antecedente se solucionó por primera vez el problema de los subproductos derivados de la deshidratación y policondensación, sin embargo, todavía permanecía el problema de la regioespecificidad para cetonas asimétricas, pues House usó cetonas simétricas, acetofenona, metil-terbutil cetona, metil-mesitil cetona y los enolatos de las cetonas que pudieran presentar problemas de regioespecificidad, como metil-bencil cetona ó 2-butanona fueron formados a través de sus trimetil-silil éteres de enol o acetatos de enol.

En la reacción de formación de los acetatos de enol de una cetona asimétrica se produce la mezcla de los dos posibles regioisómeros en diferentes proporciones dependiendo de las condiciones¹², si se desea usar uno de ellos en particular, será necesaria la separación de los mismos. Siempre existe un gran predominio al acetato de enol más substituído. (Ver esquema 8).

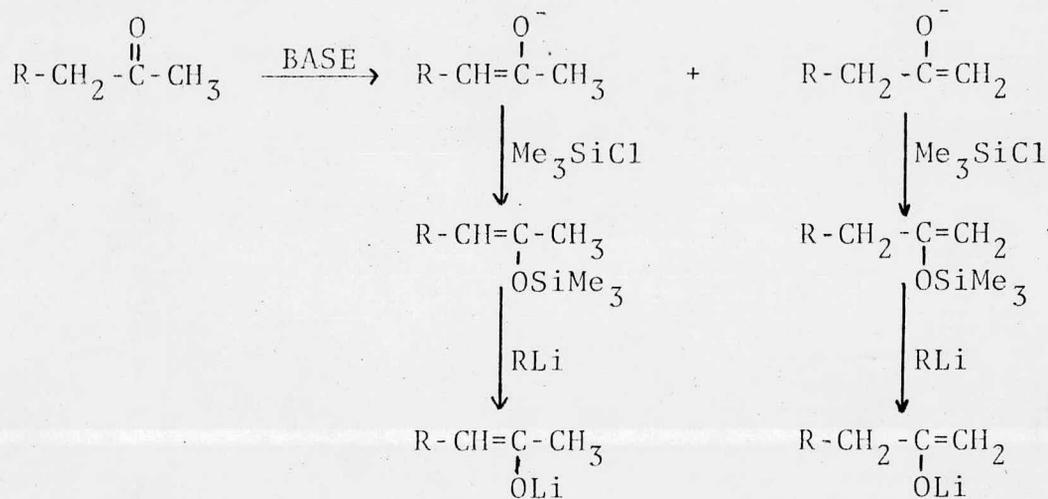


ESQUEMA 8

Los enolatos pueden ser formados por tratamiento

de los acetatos de enol con 2 equivalentes de alquil litio.

De una manera similar, se pueden formar los trimetil silil éteres de enol de una cetona asimétrica¹² y en este caso, no existe gran predominio del éter de enol más sustituido, sino que, dependiendo de las condiciones de formación del enolato inicial, se puede llegar a un predominio del menos sustituido. El paso del éter al enolato se puede realizar por tratamiento de un equivalente de alquil litio, (esquema 9).



ESQUEMA 9

Sabiendo que con cualquiera de las formas mencionadas anteriormente, se puede controlar la regioespecificidad de la condensación y que con los experimentos de House se controla la formación de subproductos indeseables, se podría pensar que el problema de la condensación aldólica estaría solucionado. Sin embargo, era necesario encontrar algún método que no involucrara separación de isómeros, si se quería hacer más práctica la reacción.

En 1974, Stork y colaboradores¹³ encontraron que era posible llevar a cabo condensaciones aldólicas con me-

til cetonas a través de la generación regioespecífica del enolato cinético y detener la reacción en el cetol formado. Todo lo anterior con buenos rendimientos y sin subproductos.

Habiendo logrado obtener en buenos rendimientos los cetoles derivados de metil cetonas, fué posible utilizarlos para su transformación en otras funcionalidades.

Como se mencionó anteriormente, es el objetivo de esta tesis el profundizar acerca de esta importante modificación y obtener β -dicetonas y cetonas α,β no saturadas por este método optimizado.

DISCUSION Y RESULTADOS

REACCIONES DE ALDOLIZACION

Experimentos anteriores sobre el control cinético de la generación de enolatos fueron informados para la formación de éteres de enol con trimetil cloro silano¹⁴. Sin embargo, los resultados obtenidos bajo control cinético, indican que para metil cetonas se obtenía una mezcla de 84% del enolato menos sustituido y 16% de la mezcla de los enolatos más sustituidos (cis y trans). Es posible pensar que, puesto que los porcentajes de composición fueron determinados en base a los éteres obtenidos y como la reacción de formación del éter no es muy rápida, haya existido una equilibración parcial de los enolatos antes de llevarse a cabo la reacción. También es posible que pequeñas cantidades de ácido clorhídrico (por descomposición del cloruro de trimetil silano) lleven a cabo una rápida equilibración de los enolatos. Resultados similares se obtienen cuando se hace reaccionar una mezcla de enolatos de determinada composición, con derivados halogenados¹⁵, aunque éstos sean muy reactivos.

La forma de realizar un control cinético en la formación de enolatos, esta basada en la mayor accesibilidad de los protones sobre el carbono α menos sustituido de una cetona hacia una base impedida, a temperaturas bajas y por la adición lenta de la cetona a una solución de la base, asegurándose siempre que no exista un exceso de cetona, puesto que ésta funcionaría como un agente donador de protones y provocaría el equilibrio.

Debido a que el ataque de un enolato a un grupo

carbonilo es una reacción muy rápida (comparativa a la alquilación), es posible suponer que la composición de enolatos en solución, será la que determine la proporción de los productos de la condensación.

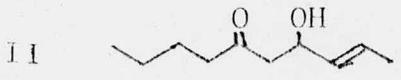
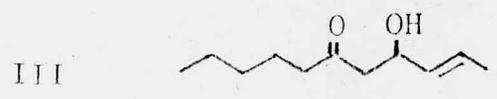
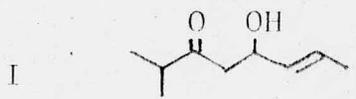
Con el objeto de probar lo anterior, se adicionó una solución de metil cetona lentamente a una solución o suspensión de la sal de litio de la diisopropilamina a -78°C , transcurridos unos segundos se adicionó un aldehído y finalmente después de remover el baño de enfriamiento, se agregó una mezcla de agua-éter y 1 equivalente de ácido acético. -- Después de extraer el producto, se obtuvo el correspondiente cetol en rendimientos que varían de 80 a 95%.

Aunque el informe inicial¹³ sobre la reacción indica un rendimiento de 65% para el caso de 2-heptanona con butanal, éste puede ser incrementado a un 80% por lo menos como se verá más adelante.

En el presente trabajo se usarán varias metil cetonas como se muestra en la tabla I, con el objeto de observar la variación del rendimiento al aumentar la longitud o el peso molecular de la cetona, puesto que existen informes¹⁶ indicando menores rendimientos o gran dificultad de la reacción al aumentar el tamaño de la cetona.

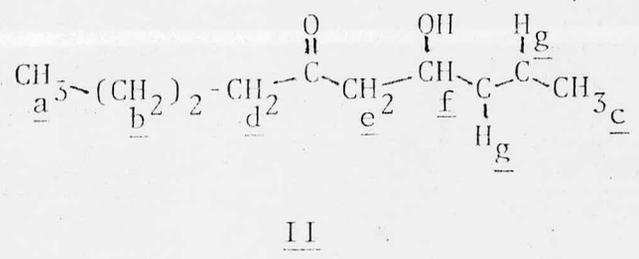
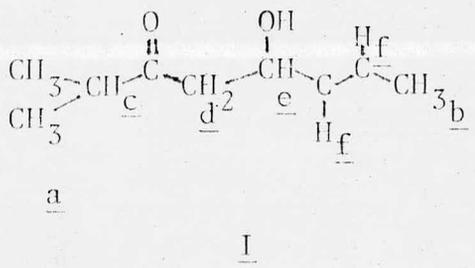
TABLA I

<u>CETONA</u>	<u>ALDEHIDO</u>	<u>CETOL</u>	<u>RENDIMIENTO (%)</u>
metil-isopropil cetona	crotonaldehído	I	95
2-hexanona	"	II	95
2-heptanona	"	III	94
2-octanona	"	IV	80



El crotonaldehído se escogió como único electrófilo en base a razones de disponibilidad, facilidad de purificación y principalmente por la facilidad en la interpretación de la espectroscopía de los productos resultantes, puesto que en estos casos los espectros de rnmn son de primer orden y por tanto es relativamente fácil la asignación de cada una de las señales del producto.

Ejemplos típicos de lo mencionado anteriormente, son la condensación de metil isopropil cetona para dar el producto I y la metil butil cetona (2-hexanona) que produce el cetol II.



ESQUEMA 10

El espectro de rnmn del cetol I presenta una señal doble con una constante de acoplamiento (J) de 7 Hz en 1.1 ppm, debido a los protones (a) del gem-dimetilo; en 1.66 ppm aparece el doblete con J=5Hz de los protones (b) del metilo vinílico; posteriormente se puede observar un multiplete centrado en 2.55 ppm para el protón c, e inmediatamente en 2.66 ppm, se observa el doblete para los protones (d) del metileno adyacente al carbonilo. El protón del alcohol se observa como una señal ancha en 3.73 ppm y desaparece cuan-

do se agrega a la muestra agua deuterada (D_2O). La base del alcohol alílico (e), se observa fácilmente en 4.5 ppm como un cuarteto con $J=6\text{Hz}$ y finalmente los protones vinílicos - (f) se encuentran en 5.53 ppm como un multiplete.

El espectro del cetol II también es de primer orden y se pueden asignar todas las señales; así, en 0.99 ppm, aparece el triplete ($J=7\text{Hz}$) debido a los protones (a) del metilo terminal. Aunque los protones (b) de los metilenos dan lugar a un multiplete en 1.4 ppm, se puede distinguir - fácilmente el doblete en 1.6 ppm ($J=5\text{Hz}$) para los protones (c) del metilo vinílico. Los protones (d y e) de los metilenos adyacentes al carbonilo, también se diferencian y los primeros aparecen en 2.43 ppm como un triplete ($J=7\text{Hz}$) y los protones e como un doblete ($J=6\text{Hz}$) en 2.62 ppm

La señal del alcohol aparece en 3.26 ppm como un multiplete y desaparece al agregar D_2O . El protón alílico f (base del alcohol) se observa como un cuarteto ($J=6\text{Hz}$) en 4.5 ppm y finalmente los protones vinílicos (g) dan lugar a un multiplete en 5.56 ppm.

En la misma tabla I se observan los rendimientos de las reacciones y solamente en el caso de la 2-octanona - existe una pequeña diferencia en rendimiento, sin embargo, es lo suficientemente alto como para decir que no existe una gran variación en los rendimientos de productos al aumentar el tamaño de la cetona.

Es necesario aclarar que los rendimientos indicados son los de los productos crudos, sin embargo, el espectro de rnm de ellos muestra una gran pureza (mayor de 90%), puesto que no se observan señales extrañas o de materias primas. Por otra parte, el hecho de no observar ninguna señal simple entre 2 y 2.2 ppm, que indicaría producto de condensación por el metileno de la cetona, nos asegura que de

existir tal subproducto, estará en un porcentaje menor al 5%.

Los espectros de infrarrojo de los productos I-IV muestran claramente la banda un poco ancha en 3400 cm^{-1} debido a la vibración longitudinal -O-H y se encuentra en asociación intramolecular con el carbonilo que a su vez aparece en 1710 cm^{-1} . Esto se demostró cuando los espectros fueron corridos en solución clorofórmica a diferentes diluciones y no se observó ningún desplazamiento de ambas señales. En todos los espectros de infrarrojo de los compuestos I-IV se observa la señal característica a 965 cm^{-1} de las dobles ligaduras disubstituídas con geometría trans.

Se obtuvieron rendimientos inferiores de los productos I-IV, principalmente por contaminación con otros subproductos, cuando no se tuvo un estricto control de las cantidades que se agregaron, tanto de base como de cetona. Cuando se agrega un exceso de cetona, se obtienen productos de autocondensación, y cuando es base lo que se tiene en exceso, se deben obtener productos de autocondensación del aldehído. Puesto que el exceso de la base será capaz de sustraer protones activos del aldehído. Los mencionados subproductos se observan fácilmente por cromatografía en placa fina como compuestos más polares y/o muy polares con características poliméricas y muy coloridos.

Una forma muy fácil de observar si se tiene o no un gran exceso de base o aún un pequeño exceso de cetona, es agregando unos cristales de 1,10-fenantrolina a la solución de la sal de litio de diisopropilamina o antes de formar su sal. La 1,10-fenantrolina forma complejos coloridos rojos en soluciones apróticas con bases muy fuertes, con alquil litios o con compuestos de Grignard, pero no desarrolla color con alcoholatos o enolatos. Así, cuando se agrega la cetona a la solución de la base, debe permanecer el color después de terminada la adición (ligero exceso de base); pero en el

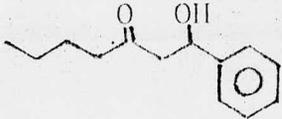
momento de agregar el aldehído debe decolorarse la solución con las primeras gotas (2 ó 3), en caso contrario, significaría que existe un gran exceso de base y se obtendrían los subproductos anteriormente mencionados. El mismo indicador es usado para la titulación¹⁷ del butil o metil litio empleado en la formación de la base.

Una vez realizada la condensación, se encuentra en el seno de la reacción una mezcla de diisopropilamina y el alcoholato de litio del cetol formado. En este momento es muy importante agregar un agente protonante de un solo golpe y al mismo tiempo un equivalente de ácido acético con el objeto de llevar toda la mezcla a un pH muy cercano a 7 y así evitar posibles deshidrataciones. El agente protonante es simplemente agua y se agrega mezclada con éter y el ácido a una temperatura no superior a -30°C. Si el agente protonante se agrega lentamente, se puede observar como la solución toma una coloración naranja, se obtienen productos de deshidratación, materias primas recuperadas y productos muy coloridos tipo polimérico (muy polares). Por otro lado, puesto que la reacción de deshidratación se lleva a cabo más fácilmente en medio ácido, no es conveniente agregar exceso del mismo.

Una vez realizada la condensación con los cuatro ejemplos anteriores, se ha probado, que además de poderse incrementar el rendimiento inicialmente informado,¹³ es posible aislar los cetoles correspondientes sin necesidad de agregar metales con mayor capacidad coordinante como zinc o magnesio¹¹.

Siguiendo con el estudio del alcance y limitaciones de la reacción se decidió probar con otros aldehídos diferentes al crotonaldehído. Se probaron las reacciones de 2-heptanona con butanal y la reacción de 2-hexanona con benzaldehído (Tabla II).

23
TABLA II

<u>CETONA</u>	<u>ALDEHIDO</u>	<u>CETOL</u>	<u>RENDIMIENTO (%)</u>
2-heptanona	Butanal		<u>V</u> 90
2-hexanona	Benzaldehído		<u>VI</u> 88

Aún cuando el rendimiento en la obtención del cetol V no es mayor que para los casos de crotonaldehído, se observa una gran diferencia de estabilidad del compuesto. - Esto es debido principalmente a que el alcohol formado no es alílico, en este caso.

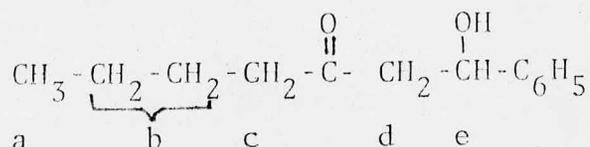
El espectro de infrarrojo de V presenta las bandas características del grupo oxhidrilo en 3400 cm^{-1} y del carbonilo en 1710 cm^{-1} .

El espectro de rnm es, como ya se había previsto, más complicado que los correspondientes a los cetoles I-IV, puesto que V produce un multiplete en 0.93 ppm para los 6 protones de los dos metilos terminales, también un multiplete para diez protones en 1.36 ppm; los dos metilenos α a la cetona aparecen en 2.5 ppm como un multiplete, el hidrógeno del alcohol produce una señal ancha en 3 ppm que desaparece cuando se agrega agua deuterada y finalmente el protón base del alcohol se observa como un quintuplete en 4 ppm con una constante de acoplamiento de 6Hz.

Contrariamente al cetol V, el cetol obtenido con benzaldehído (VI) es poco estable, tal vez por el carácter bencílico del alcohol, y aunque el producto crudo se obtuvo con buen rendimiento, éste debe ser mantenido a bajas tem-

peraturas, pues de lo contrario empieza a formarse producto de deshidratación (sólido) como se verá más adelante (pág.35).

El espectro de infrarrojo presenta las bandas esperadas para este cetol (VI): 3400 cm^{-1} para la vibración longitudinal oxígeno-hidrógeno; 1715 cm^{-1} para el grupo cetona y 750-700 cm^{-1} para la vibración, fuera del plano, de los hidrógenos del anillo aromático sustituido.

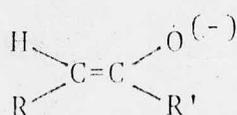


El espectro de rnm de VI es muy similar en la parte del campo alto al del compuesto II, pues presenta un triplete en 0.86 ppm para el metilo terminal y un multiplete para cuatro hidrógenos (b) en 1.4 ppm; en 2.4 ppm se observa un triplete ($J=6.5\text{Hz}$) para los hidrógenos del metileno c y un doblete en 2.75 ppm ($J=6\text{Hz}$) para los hidrógenos d; el protón del alcohol dá una señal ancha en 3.4 ppm y desaparece cuando se agrega agua deuterada, en 5.1 ppm se observa un triplete ($J=6\text{Hz}$) para el protón bencílico y base del alcohol (e) y finalmente en 7.23 ppm se observa una señal simple para los cinco protones del anillo aromático.

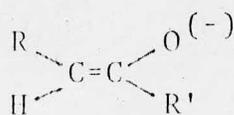
Hasta ahora, se han realizado condensaciones entre metil cetonas con diferentes aldehídos por la generación regioespecífica del enolato de la cetona, es decir, una competencia entre la abstracción del protón de un metilo y la de un metileno, probándose que solamente se obtienen productos del enolato menos sustituido. Sin embargo, no se han informado en la literatura experimentos para observar la competencia entre protones de metilenos y la de un metino, por generación cinética del enolato y posterior condensación con un aldehído; aunque House y colaboradores¹⁵

intentaron la alquilación de cetonas con las características mencionadas (metilenos vs. metinos) por generación del enolato cinético, obtuvieron mezclas de productos de di y tri alquilación.

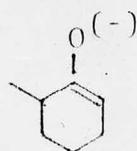
Con el objeto de evitar complicaciones, en las relaciones diastereoisoméricas de los productos, debidas a la formación de isómeros geométricos de enolatos (E ó Z) cuando un metileno es involucrado¹⁸, se decidió usar 2-metil ciclohexanona, la cual solo puede formar el isómero E (IX).



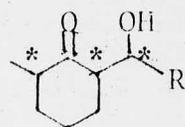
VII (E)



VIII (z)



IX (E)



X

ESQUEMA 11

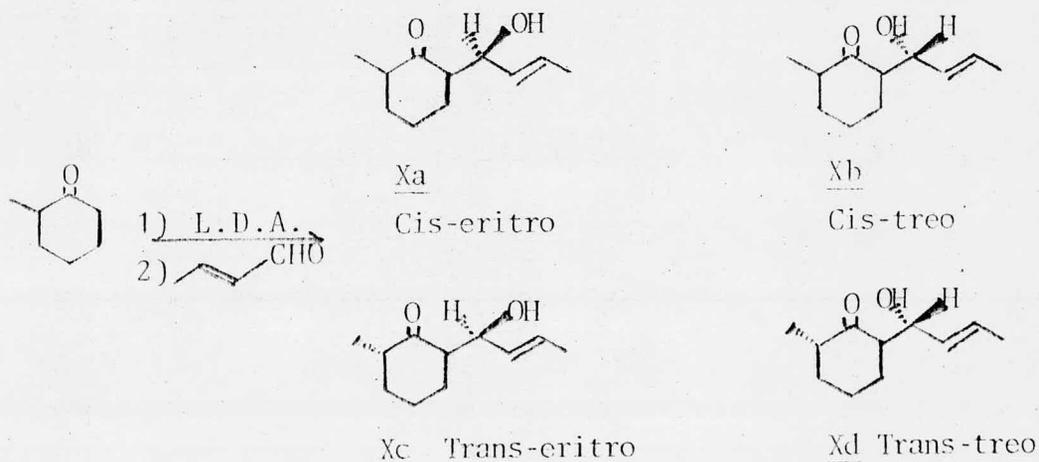
Aunque inevitablemente se obtuviera una mezcla de diastereoisómeros, por tener, en los productos X, 3 centros asimétricos, lo que se deseaba probar inicialmente era, si se obtendrían o no productos de generación regioespecífica del enolato menos substituído.

El aldehído escogido para probar la reacción fué crotonaldehído. Así, cuando 10 mmol de 2-metil ciclohexanona se agregaron a la sal de litio de la diisopropilamina a -78°C y después de unos minutos, se agregaron 10.5 mmol de crotonaldehído, se obtuvo, después de extraer la reacción de la misma forma que las reacciones anteriores, (ver parte experimental) en 97% de rendimiento, una mezcla de 3 productos que fácilmente se pueden observar por cromatografía en placa delgada. La separación por medio de cromatografía en placa delgada de sílica gel de los productos, permitió de-

terminar la relación en que fueron producidos: 1:3.5:7 (de menor a mayor polaridad) y además observar sus propiedades espectroscópicas.

Puesto que el objetivo principal era determinar, si la reacción se había llevado a cabo de una manera regio-específica, se recurrió directamente a la espectroscopía de rmn. Los espectros de los tres productos mostraron una señal doble con $J=6\text{Hz}$ en 1.05 ppm, lo cual es indicativo de la existencia de un metilo secundario y que por lo tanto, los productos son derivados de la condensación sobre el metileno de la cetona, o sea, la generación del enolato y la posterior condensación con el aldehído, se llevó a cabo regio-específicamente.

Tomando en consideración lo expuesto anteriormente, son cuatro pares de enantiómeros los productos que se pueden obtener por la condensación entre 2-metil ciclohexanona y crotonaldehído cuando se lleva a cabo de una forma regioespecífica, ellos son mostrados en el siguiente esquema:



ESQUEMA 12

Los espectros de infrarrojo de los tres productos por separado, mostraron las mismas bandas: 3450 cm^{-1} para la

vibración O-H; 1710 cm^{-1} para el grupo carbonilo y 965 cm^{-1} para la doble ligadura trans. Con el objeto de determinar si existía una interacción intra o intermolecular del grupo oxhidrilo con el carbonilo, se obtuvieron espectros de infrarrojo a diferentes diluciones para los 3 productos. Se observó que no existe un desplazamiento de la banda a 3450 cm^{-1} , lo que lleva a la conclusión de que existe un puente de hidrógeno intramolecular, lo cual ya ha sido observado para compuestos similares por otros autores¹⁹.

Los espectros de rnm son muy similares, con excepción de las señales de los hidrógenos, base de los alcoholes. Algunas consideraciones se pueden hacer a partir de estas diferencias.

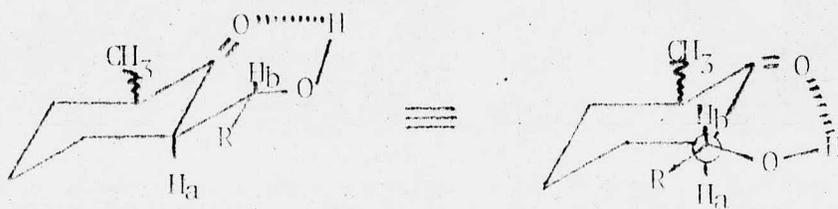
El compuesto menos polar presenta una señal doble en 1.05 ppm ($J=6\text{Hz}$) para el metilo sobre el anillo; en 1.7 ppm otra señal doble ($J=5\text{Hz}$) para el metilo vinílico; entre 1.3 y 2.6 aparecen las señales para los ocho hidrógenos del anillo; en 2.9 ppm se observa una señal ancha que desaparece cuando se agrega agua deuterada a la muestra, por tanto, asignada al protón del alcohol; en 4.5 ppm se observa un multiplete, que se puede interpretar como doblete de doblete ($J=6\text{Hz}$; $J=3.5\text{Hz}$) un poco ancho por acoplamiento con el protón del alcohol, para el protón alílico y base del oxhidrilo; finalmente, en 5.63 ppm se observa un multiplete para los dos protones vinílicos.

El compuesto con polaridad intermedia presenta el mismo espectro que el anterior con excepción de los protones del alcohol que ahora aparece en 3.6 ppm como singulete ancho; el protón base del mismo alcohol que en este caso se observa como un triplete con constante de acoplamiento de 7 Hz y los protones vinílicos que se encuentran en 5.5 ppm como multiplete.

Las diferencias que se pueden apreciar para el compuesto más polar son: 1.06 ppm doblete ancho ($J=7\text{Hz}$) para el metilo secundario; 3.65 ppm singulete ancho para el protón del oxhidrilo, una señal compleja, centrada en 4.3 ppm para el protón alílico y el multiplete para los protones vinílicos en 5.56 ppm.

Estudios anteriores sobre cetoles similares^{19, 20} han permitido determinar: a) que las constantes de acoplamiento de los protones H_a y H_b para el isómero treo, son mayores que para el correspondiente eritro; b) que el desplazamiento químico del protón H_b del isómero treo es mayor que del eritro; c) que los dos diastereoisómeros se encuentran formando un puente de hidrógeno intramolecular con el anillo de seis miembros que contienen el puente en una conformación de silla y con el máximo número de sustituyentes en posición ecuatorial.

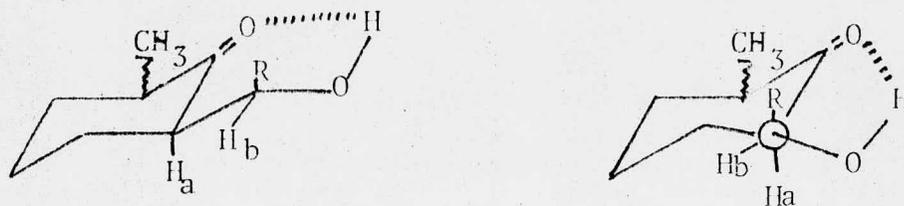
Aplicando estas observaciones a nuestro caso se tendrá:



Treo X_b ó X_d

$$J_{H_a H_b} \text{ treo} > J_{H_a H_b} \text{ treo}$$

$$\delta_{H_b} \text{ treo} < \delta_{H_b} \text{ eritro}$$



Eritro Xa ó Xc

ESQUEMA 13

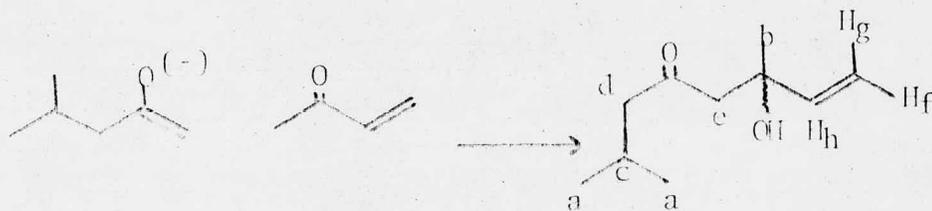
Por tanto, en base a la espectrometría de los compuestos obtenidos, se puede asignar al compuesto menos polar la estereoquímica Eritro Xa ó Xc y al compuesto de polaridad intermedia, la estereoquímica Treo Xb ó Xd. El compuesto más polar, es obviamente una mezcla eritro-treo, como se puede observar de la señal compleja en 4.3 ppm así como el que la señal doble del metilo sobre el anillo se vea un poco ancha.

La espectroscopía de masas de los compuestos X - tanto eritro como treo es idéntica y presenta el ión molecular en m/e 182; asimismo se observa la señal en m/e 164 correspondiente a la pérdida de una molécula de agua. Debido a una reacción de retroaldolización del compuesto se pueden detectar los fragmentos de m/e 112 (30%) para la 2-metil ciclohexanona y el fragmento m/e de 70 (50%) para el crotonaldehído; la señal característica de ciclohexanonas de m/e 55 se observa en un 58%, así como la señal M-1 para aldehídos y en este caso m/e de 69 (62%), los valores de porcentaje están dados con respecto al pico base (100%) que corresponde al ión $C_3H_5^{+}$ m/e 41, proveniente del aldehído.

La asignación de la estereoquímica al metilo, no es posible con los espectros de rmn a 60 mHz., pero su determinación a 100 mHz junto con técnicas de doble y triple irradiación se encuentra en proceso.

Hasta el momento, se ha demostrado que es posible la generación regioespecífica de enolatos (metilo vs. metileno y metileno vs. metino) y su posterior condensación con aldehídos en buenos rendimientos. Sin embargo, era necesario determinar, si la condensación podía llevarse a cabo con otra cetona. Para determinar lo anterior, se escogió como segunda cetona a la metil vinil cetona, por dos razones principales: a) facilidad en la interpretación de la espectroscopía de los productos. b) que al usar cetonas apropiadas para la generación del enolato, los productos resultantes podían ser transformados fácilmente en algunos productos naturales como se verá más adelante (pág. 38).

La generación del enolato de la metil isobutil cetona en la forma usual y posterior adición de metil vinil cetona a -78°C produjo, después de extraer la reacción con éter, el cetol inestable XI (esquema 14) en 80% de rendimiento crudo. Después de su purificación por cromatografía en placa fina, se obtuvo en 50% un aceite amarillo cuyas propiedades espectroscópicas están de acuerdo a la estructura XI.



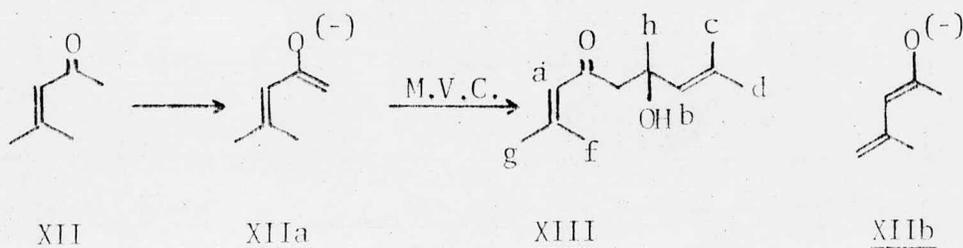
XI

ESQUEMA 14

El espectro de infrarrojo presenta las bandas esperadas en 3450 cm^{-1} para el grupo oxhidriilo; en 1710 cm^{-1} la banda de la cetona y en 995 y 920 cm^{-1} las bandas características del vinilo terminal. La rmn presenta un espectro cuyas señales pueden ser asignadas completamente: 0.9 ppm

una señal doble ($J=6\text{Hz}$) para los dos metilos del grupo isopropilo, el metilo sobre el carbinol aparece en 1.23 ppm como un singulete; en 1.93 ppm se observa un multiplete para el protón base de los metilos. Los protones del metileno d aparecen en 2.26 ppm como singulete ancho y los protones del metileno e aparecen como un sistema AB ($J=16\text{Hz}$) en 2.5 ppm y 2.8 ppm. La señal del oxhidrilo, que desaparece al agregar agua deuterada, se observa en 4.23 ppm como singulete ancho. Finalmente, los protones vinílicos aparecen como un sistema típico ABC: en 5.0 ppm, se observa el protón f como un doblete de doblete ($J_{f,h}=11\text{Hz}$, $J_{f,g}=2\text{Hz}$); 5.2 ppm el protón g también como un doblete de doblete ($J_{g,h}=18\text{Hz}$, $J_{g,f}=2\text{Hz}$) y finalmente en 5.59 ppm el protón h como doblete de doblete ($J_{h,g}=18\text{Hz}$, $J_{h,f}=11\text{Hz}$).

El óxido de mesitilo XII, también fué usado para generar el enolato cinético XIIa y con metil vinil cetona, obtener el cetol XIII:



ESQUEMA 15

Aún cuando el óxido de mesitilo es capaz de formar otros enolatos como XIIb, el cetol XIII fué el único producto (55%) obtenido en la reacción como lo demuestra su espectroscopía. El espectro de infrarrojo presenta bandas en 3430 cm^{-1} para el oxhidrilo; 1680 cm^{-1} para el carbonilo α,β no saturado y las bandas de 990 y 920 cm^{-1} para el vinilo terminal. El espectro de rmn, presenta una señal simple para el metilo sobre el carbinol en 1.3 ppm; en 1.91 ppm se observa

un singulete para el metilo cis al grupo carbonilo y en 2.15 ppm otro singulete para el correspondiente metilo trans. En 2.6 ppm y 2.8 ppm se observa el metileno como un sistema AB con $J=12\text{Hz}$; el protón del alcohol aparece en 4.4 ppm como singulete ancho. El vinilo terminal, se observa como un sistema ABC en 4.96, 5.2 y 5.96 ppm para los protones d, c y b respectivamente con constantes de acoplamiento de $J_{b,c}=16\text{Hz}$, $J_{b,d}=10\text{Hz}$ y $J_{c,d}=2\text{Hz}$. El protón vinílico a aparece en 6.03 ppm como un singulete.

Con este último experimento queda demostrado que la condensación aldólica también puede ser realizada de una forma regioespecífica con cetonas α,β no saturadas, sobre cetonas.

REACCIONES DE DESHIDRATACION

OBTENCION DE CETONAS α,β NO SATURADAS

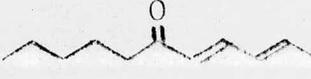
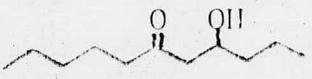
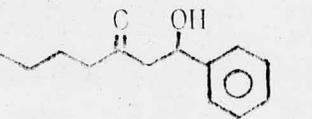
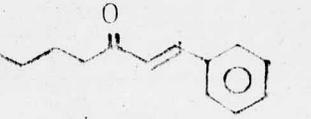
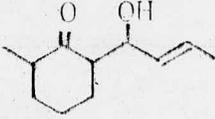
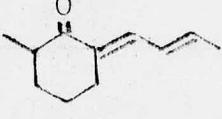
La funcionalidad β -hidroxicetona es bastante útil como punto de partida para la elaboración de otras funcionalidades importantes, como ejemplos se pueden citar las cetonas insaturadas, las β -dicetonas y los 1,3-dioles. Hasta el momento, el uso de las β -hidroxicetonas como materia prima se ha visto limitada, debido a la carencia de métodos sintéticos que permitan su aislamiento y purificación en buenos rendimientos. Sin embargo, una vez desarrollada la metodología descrita anteriormente, es posible usar el β -cetol citado para la obtención de otras funciones importantes.

Se decidió primeramente investigar la reacción de deshidratación y obtener de esta forma cetonas α,β no saturadas. Aunque la reacción de deshidratación se puede llevar a cabo en el mismo seno de la reacción de condensación, agregando un agente protonante al medio fuertemente básico, este procedimiento no es recomendable por las razones expuestas anteriormente (pág. 4). Por tanto, es más conveniente, aislar el cetol y tratarlo posteriormente en medio básico o ácido.

El tratamiento básico de β -cetoles, genera los productos deseados, pero se obtienen productos de polimerización y retroaldolisación y los rendimientos no son muy buenos por lo que es más recomendable efectuar la reacción de deshidratación en medio ácido.

El tratamiento ácido puede ser llevado a cabo en medio acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico en metanol-agua, aunque los rendimientos de los productos no son buenos en estas condiciones. Un método que permite la obtención de las enonas en buenos rendimientos, es el tratamiento del cetol con ácido p-toluen sulfónico, en benceno a reflujo. En la tabla III se muestran las enonas y dienonas obtenidas por el procedimiento descrito y como se puede observar, los rendimientos son buenos.

TABLA III

<u>DESHIDRATACION DE CETOLES</u>		<u>RENDIMIENTO</u>
<u>CETOL</u>	<u>CETONA α, β NO SATURADA</u>	<u>CRUDO (aislado*)</u>
 III	 XIV	39% (80)
 V	 XV	93% (62)
 VI	 XVI	89% (51)**
 X	 XVII	78% (57)

* Cromatografía en placa fina

** Recristalizado - Pf = 37°C

Existen problemas de polimerización de los productos si éstos no son purificados inmediatamente después de obtenidos (aparecen compuestos coloridos muy polares).

La técnica que condujo a mejores rendimientos en el proceso de deshidratación fué la de agregar el cetol (gota a gota) a una solución de ácido p-toluen sulfónico en benceno a temperatura de ebullición, inmediatamente se colorea la solución, pero si se observa el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía en placa fina, la materia prima se ha consumido al cabo de 2 ó 3 minutos, en la mayoría de los casos, la mezcla (colorida) puede ser neutralizada con solución de carbonato de sodio, después de lo cual, se procede a una extracción normal o de preferencia, para cantidades pequeñas, se puede realizar una "filtración" a través de sílica gel del producto crudo; eliminándose así, de una forma muy sencilla, todos los productos coloridos y muy polares.

Los espectros de infrarrojo de las enonas XIV-XVII muestran claramente que el grupo carbonilo se encuentra conjugado a dobles ligaduras puesto que se observa una banda intensa en 1690 cm^{-1} , así como las bandas de 1650 cm^{-1} de la vibración C=C. En todos los compuestos se observa una banda entre $950-1000\text{ cm}^{-1}$ para las dobles ligaduras trans disustituidas. En el ultravioleta, la enona XV presenta un máximo de absorción de 224 nm con una extinción molar de 14400. De la misma forma, el sólido cristalino XVI absorbe en 278 nm , característico de estas enonas, con una extinción de $\epsilon=21,385$.

El espectro en el ultravioleta de la dienona XVII presentó un máximo de absorción en 285 nm ($\epsilon=4300$) que corresponde al máximo calculado (283 nm) y aunque la extinción molar es un poco baja, esto puede ser debido a que el compuesto es inestable y probablemente se transforma a la enona endocíclica puesto que se observa otro máximo en 237 nm que corresponde a ese tipo de enonas.

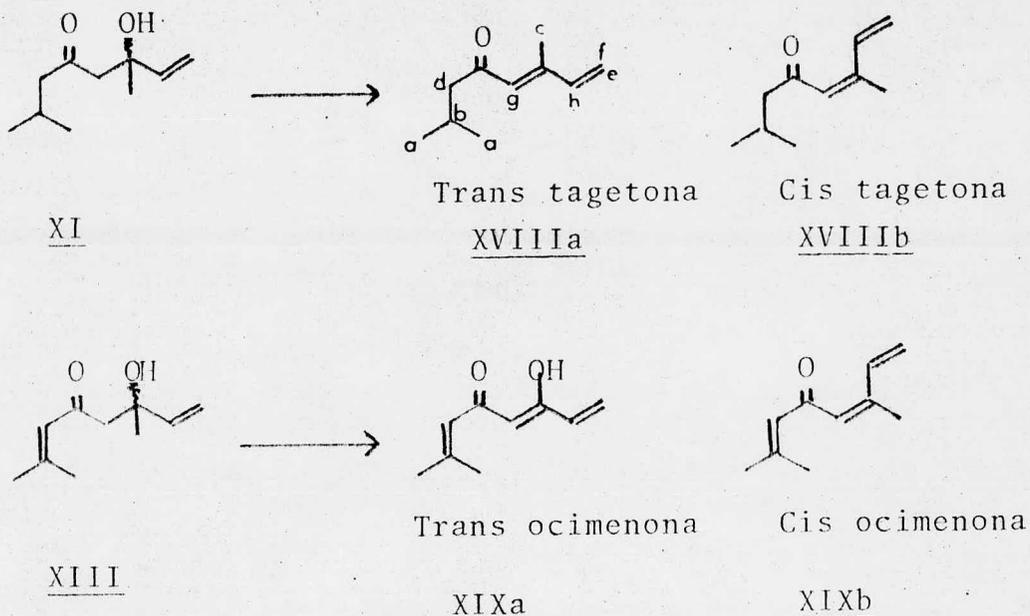
Los espectros de rnm de los compuestos XIV-XVII,

fueron definitivos para la determinación de sus estructuras. Así, el espectro de la dienona XIV presenta como señales más características: doblete en 1.86 ppm ($J=5\text{Hz}$) para el metilo vinílico; triplete ($J=6\text{Hz}$) en 2.53 ppm del metileno α al grupo carbonílico; los protones α , β y γ al grupo carbonilo aparecen como un multiplete en 6.15 ppm y el protón vinílico δ , se encuentra como una señal compleja en 7.16 ppm.

La enona XV presenta en rmn, un multiplete en 0.95 ppm para los dos metilos terminales; los ocho protones de los metilenos, aparecen en 1.35 ppm como un multiplete. El metileno vinílico dá lugar a un cuarteto con constante de acoplamiento de 7.5 Hz en 2.23 ppm, claramente diferenciado del triplete en 2.55 ppm ($J=7\text{Hz}$) del metileno α al carbonilo. El protón vinílico α , se observa en 6.1 ppm como un doblete ($J=16\text{Hz}$) por el acoplamiento trans con el protón β que presenta un triplete de doblete en 6.85 ppm con acoplamiento de 7.5 y 16 Hz.

La simplicidad del espectro de rmn de la enona XVI no deja lugar a dudas sobre su estructura; el metilo terminal dá lugar a un triplete en 0.93 ppm ($J=6\text{Hz}$), en 1.53 ppm se observa el multiplete producido por los cuatro protones de los metilenos intermedios, puesto que el que se encuentra α al grupo carbonilo, produce un triplete en 2.63 ppm con una constante de acoplamiento de 7 Hz. La geometría trans de la doble ligadura se hace evidente por el acoplamiento de 16 Hz de los dobletes en 6.66 y 7.55 ppm de los protones vinílicos α y β respectivamente. Este último doblete, está parcialmente oculto por la señal para los cinco protones aromáticos en 7.4 ppm.

Quizá el espectro de rmn de la enona XVII, sea el más complejo para su interpretación, puesto que presenta en 1.16 ppm un doblete ancho para el metilo vinílico, el cual también se encuentra un poco ancho. Los siete protones del



ESQUEMA 17

Quando el cetol XI se somete a las condiciones usuales de deshidratación (benceno/ác. p-toluensulfónico), se obtiene la dienona XVIII, que es un producto natural conocido con el nombre de Tagetona, que ha sido aislado de diversas especies de tagetes²¹.

La Tagetona se encuentra en la naturaleza como una mezcla de isómeros de la doble ligadura, con una predominancia del isómero cis (XVIIIb) sobre el trans (XVIIIa) de 7:3. Sin embargo, el compuesto sintético preparado por este método consiste en una mezcla de 8:2 en favor del isómero trans (XVIIIa). Esto último se deduce de su espectro de rnm.

La mezcla de tagetonas sintéticas presenta, en el ultravioleta, un máximo de absorción a 264 nm con una extinción de $\epsilon=15,200$. En infrarrojo se observa claramente la banda del carbonilo en 1640 y 1600 cm^{-1} por la vibración de la unión C=C, así como también las bandas en 990 y 920 cm^{-1}

del grupo vinílico terminal.

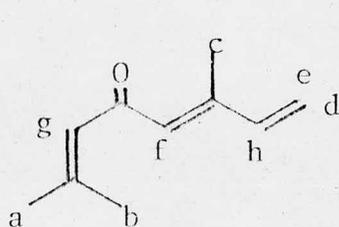
El espectro de rnm presenta una señal doble con $J=6\text{Hz}$ para el grupo gem-dimetilo en 0.95 ppm. En 1.86 ppm, se observa un multiplete debido al protón b. El metilo vinílico del isómero cis (XVIIIb) dá lugar a un singulete un poco ancho en 2.0 ppm y representa el 30% del área bajo la curva del singulete también un poco ancho, en 2.26 ppm del metilo vinílico del isómero trans (XVIIIa). En 2.33 ppm se observa el doblete producido por el metileno α a la cetona con un acoplamiento de $J=7\text{Hz}$. Los protones vinílicos aparecen en el espectro, en el siguiente orden: un doblete de doblete en 5.43 ppm ($J_{e,h}=10\text{Hz}$, y $J_{e,f}=2\text{Hz}$) para el protón e; otro doblete de doblete en 5.63 ppm ($J_{f,h}=16\text{Hz}$ y $J_{f,e}=2\text{Hz}$) para el protón f; en 6.1 ppm se observa un singulete ancho para el protón vinílico g; el protón h del isómero trans, dá lugar a otro doblete de doblete en 6.4 ppm con $J_{h,f}=16\text{Hz}$ y $J_{h,e}=10\text{Hz}$ y se distinguen claramente del doblete de doblete en 7.7 ppm con las mismas constantes de acoplamiento para el protón correspondiente del isómero cis.

Además de obtenerse la Tagetona en 40% de rendimiento total, esta ruta constituye la síntesis más corta de este compuesto.

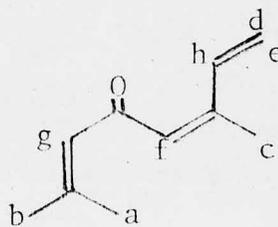
La Ocimenona (XIX), que es un producto natural²² con estructura muy similar a la Tagetona, e incluso se podría llamar dehidro Tagetona, fué sintetizada por este método y también constituye la síntesis más corta del terpenoide.

La deshidratación del cetol XIII con ác. p-toluen sulfónico en benceno, produce la trienona XIX en 50% de rendimiento. Este último rendimiento puede ser aumentado a un 45% de rendimiento total (a partir de óxido de mesitilo), si el cetol crudo XIII se somete a deshidratación y finalmente se purifica la Ocimenona.

El espectro de ultravioleta, en metanol como disolvente, presenta un máximo de absorción en 288 nm con una extinción de $\epsilon = 16,600$. En el infrarrojo se observan claramente las señales de carbonilo insaturado en 1680 cm^{-1} , además de las dobles ligaduras en $1650, 1640 \text{ y } 1610 \text{ cm}^{-1}$. El sistema de vinilo terminal dá lugar a las bandas en $990 \text{ y } 920 \text{ cm}^{-1}$.



Trans XIXa



Cis XIXb

ESQUEMA 18

El espectro de rmn es bastante claro puesto que todas las señales pueden ser asignadas. Así, los protones de los metilos vinílicos a y b aparecen como singuletes en 1.9 ppm y en 2.18 ppm, respectivamente. El metilo vinílico c del isómero cis XIXb, se observa como un doblete en 1.96 ppm con una constante de acoplamiento de 2Hz y el mismo metilo del isómero trans XIXa dá lugar a un doblete ($J=2\text{Hz}$) en 2.23 ppm. La relación del área bajo las señales en la región de 2.18 a 2.23 ppm con la de 1.9 a 1.96 es de aproximadamente 2 a 1 (lo que indica que existe al menos un 30% del isómero cis XIXb en la mezcla). En 5.36 ppm se observa un doblete de doblete ($J_{d,h}=10\text{Hz}$, $J_{d,c}=2\text{Hz}$) para el protón d de la mezcla; el protón e se observa también como doblete de doblete en 5.56 ppm con acoplamiento de $J_{e,h}=16\text{Hz}$, $J_{e,d}=2\text{Hz}$; los protones vinílicos f y g se observan como un multiplete fino en 6.1 ppm. Finalmente, el protón h del isómero trans, se distingue del protón correspondiente al isómero cis, apareciendo el primero en 6.4 ppm como un doble-

te de doblete con constantes $J_{h,e}=16\text{Hz}$ y $J_{h,d}=10\text{Hz}$ y el segundo en 7.73 ppm con la misma multiplicidad y constantes de acoplamiento.

Es interesante el hecho de que la ocimenona XIX - obtenida de algunas especies de tagetes^{21b} consiste en una mezcla donde el predominio es del isómero cis, en una proporción casi inversa a la obtenida para la ocimenona sintética. Existen informes de la equilibración de tagetona natural, en la cual también predomina el isómero cis, a una mezcla con predominio del isómero trans.^{21a}

FORMACION DE 1,3-DICETONAS

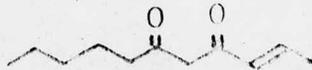
La importancia de las 1,3-dicetonas (β -dicetonas), en Química Orgánica, se hace evidente principalmente en el campo de la heterocíclica, puesto que son muchos los compuestos heterocíclicos que pueden obtenerse usando como materia prima las β -dicetonas.

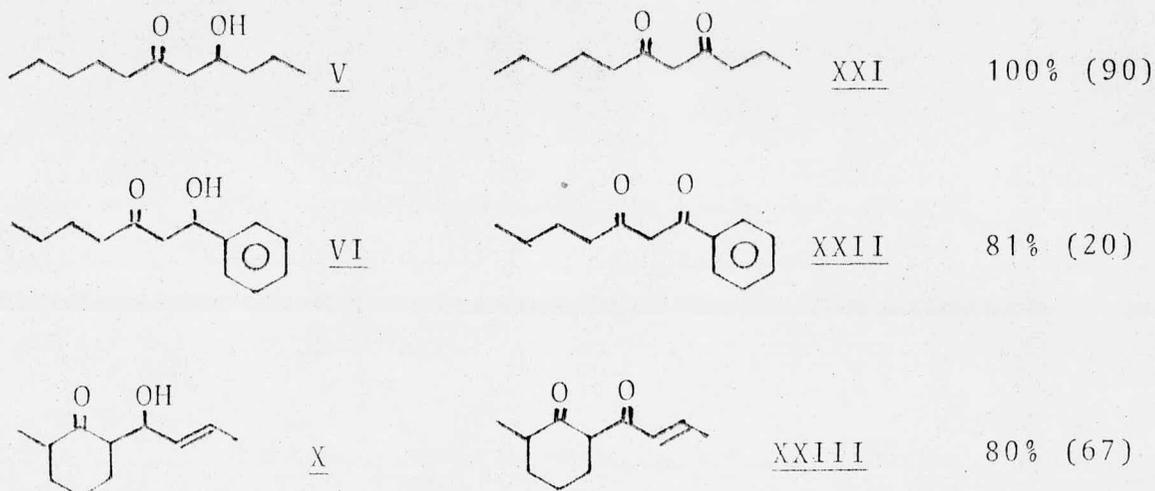
Existen varias formas de sintetizar β -dicetonas, siendo la de mayor aplicación la condensación tipo Claisen, entre un éster y una cetona para obtener directamente la di cetona²³, también la condensación entre anhídridos y cetonas catalizadas por ácidos. La principal y obvia limitación de estos métodos es la regioselectividad de la reacción de con densación con cetonas asimétricas.

La utilización de β -cetoles para la síntesis de β -dicetonas se ha visto limitada, principalmente por la poca disponibilidad de los primeros debido a su inestabilidad y poca accesibilidad. El método expuesto en la presente tesis, permite obtener β -cetoles con una gran variedad de subs tituyentes alquílicos, por lo que el uso de ellos para síntesis de β -dicetonas es factible.

En la tabla IV se muestran las β -dicetonas XX-XXIII obtenidas por la oxidación de Jones de los cetoles:

TABLA IV

<u>CETOL</u>	<u>β-DICETONA</u>	<u>RENDIMIENTO CRUDO</u> (AISLADO*%)
 III	 XX	30% (60)



* Cromatografía en placa delgada

Aunque el rendimiento crudo de la reacción es bueno, el material siempre se encuentra contaminado por producto de deshidratación. Esto se debe principalmente a la labilidad de los β -cetoles III y X; a las condiciones ácidas de la reacción, puesto que los alcoholes además de encontrarse en posición β a una cetona, son alílicos. La reacción de oxidación es crítica (20%) para el β -cetol VI, puesto que el alcohol es además bencílico.

Las suposiciones anteriores, con respecto a lo bajo del rendimiento, se ven apoyadas por el hecho de que el cetol V, que es más estable, produce la dicetona XXI en 90% de rendimiento.

Una posibilidad de aumentar el rendimiento de oxidación sobre los cetoles alílicos III, IV y X podría ser haciendo la reacción con dióxido de manganeso activado; sin

embargo, las condiciones de la reacción (generalmente en benceno o cloroformo a ebullición) son demasiado fuertes para lo lábil de los compuestos y el producto principal es siempre el proveniente de la deshidratación. El uso de otros reactivos capaces de oxidar en condiciones suaves a estos cetoles, como el reactivo de Collins²⁴ o el cloroformato de piridonio²⁵ no han sido probados.

La espectroscopía de infrarrojo de las dicetonas XX-XXIII, muestra claramente que existe un equilibrio ceto-enol, con gran predominio de la forma enólica, porque en todos los espectros se observan bandas de carbonilo en 1710, 1700, 1670 y 1600 cm^{-1} características de este tipo de compuestos.

La espectroscopía de rmn usando cloroformo deuterado como disolvente, muestra que todas las dicetonas se encuentran desplazadas hacia la forma enólica, puesto que la señal sencilla esperada entre 3 y 4 ppm para el metileno entre las dos ketonas se ve disminuída casi totalmente a expensas de una señal también sencilla entre 5.5 y 6 ppm.

Así, tenemos que la dicetona XX presenta una señal simple en 3.63 ppm para el metileno y otra señal simple en 5.4 ppm para el protón vinílico de la forma enólica; estas señales se observan en una relación de áreas de 1:15.

La dicetona XXI también dá lugar a la señal de la forma enólica en 5.63 ppm en una relación de 7.2:1 con respecto a la señal en 3.56 ppm para la forma ketónica; además, la señal debida al grupo oxhidrilo de la forma enólica aparece en 4.05 ppm y desaparece al agregar agua deuterada.

La dicetona XXII, también presenta una relación de áreas de 13:1 de las señales simples en 6.13 y 4.03 ppm; es decir, la forma enólica representa un 93% de la mezcla.

Finalmente, la dicetona XXIII, no presenta una señal apreciable en la región de 3 a 4 ppm, observándose en su lugar una señal ancha en 5.4 ppm que desaparece al agregar agua deuterada. Por lo anterior, se puede asegurar que el compuesto XXIII se encuentra en la forma enólica en una concentración mayor al 95%. Los protones vinílicos se observan en 6.3 ppm y en 6.9 ppm como doblete ($J=16\text{Hz}$) y multiplete respectivamente.

P A R T E

E X P E R I M E N T A L

NOTAS:

- 1.- El término "extraer en la forma usual", se refiere a agregar el disolvente mencionado, lavar con solución saturada de Cloruro de Sodio hasta pH aproximadamente igual a 7, secar con Sulfato de Sodio y evaporar.
- 2.- Cuando se menciona solamente el rendimiento crudo de la reacción, es debido a que una cromatografía en placa fina, muestra exclusivamente un producto y además mediante espectroscopía de rmn no se observan señales de otros subproductos.

Cuando se señala que se realizó la purificación por cromatografía, es debido a que el producto crudo de la reacción muestra subproductos, principalmente de deshidratación. Las cromatografías se hicieron en placa fina (cpf) o en columna, usando como soporte sílica-gel.

- 3.- En IR, i significa intensa; d, débil; m, media. En RMN, s significa singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quinteto; m, multiplete; d.d, doblete de doblete etc.

Técnica General de la reacción de Aldolización.

En un matraz de 100 ml de 3 bocas, con embudo de adición, corriente de nitrógeno y tapón de hule, se ponen 11 mmol de n-BuLi (mediante uso de jeringa), 6 ml de tetrahidrofurano anhidro (destilado de CaH_2 y LiAlH_4), se enfría la solución a 0°C (hielo/agua) y con agitación, se gotean lentamente (3 minutos aproximadamente) 12 mmol de diisopropilamina.

El diisopropilamiduro de litio así formado, se enfría a -78°C (hielo seco/acetona) y se le añaden 10 mmol de la cetona correspondiente, diluida en (1.5 ml) T.H.F., gota a gota (por espacio de 2 a 3 minutos). Enseguida se agrega el aldehído diluido en T.H.F., que se va a usar en la condensación (también gota a gota). Se retira el baño de acetona-hielo seco y sobre la mezcla de reacción, se agrega rápidamente una mezcla de 21 mmol de ácido acético, 10 ml de éter y 5 ml de agua.

La mezcla se diluye con éter (50 ml aproximadamente) y se lava dos veces, con una solución diluida de Cloruro de Sodio (10 ml) hasta pH neutro.

Se seca con Sulfato de Sodio anhidro y se evapora el disolvente en un rotavapor, sin calentar.

Técnica General de la reacción de Deshidratación

En un matraz de 50 ml, se ponen 25 ml de benceno y 0.05 g de ácido p-toluen sulfónico; una vez que esta mezcla empieza a hervir se le agregan 500 mg del producto crudo de la reacción de aldolización.

Después de 5 minutos de calentamiento, se saca una placa de cromatografía en capa fina, y si se comprueba la ausencia de materia prima, se enfría y se extrae con Acetato de Etilo. Se lava con solución de Hidróxido de Sodio al 5% y después con solución diluída de Cloruro de Sodio hasta pH igual a 7.

Se seca con Sulfato de Sodio anhidro y se evapora en un rotavapor.

4-Hidroxi-7-metil oct-2-en-6-ona (I).

0.8 g (10 mmol) de metil isopropil cetona en 1 ml de THF, se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina. A esto se agregaron 0.737 g de crotonaldehído (10.5 mmol). La reacción se paró agregándose rápidamente 1.6 g de ác. acético, agua y éter. Se extrajo con éter de la forma descrita anteriormente y se obtuvieron 1.46 g de producto crudo de la reacción (93.5% de rendimiento), como un aceite amarillo(I).

IR (película) : 3450 i (ν OH); 3010 d (ν CH=CH); 2960-2860 m (ν C-H sat.); 1710 i (ν C=O); 1645 d (ν C=C); 968 m (δ HC=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 1.1 ppm, d, (J=7Hz) 6H ((CH₃)₂-CH); 1.66 ppm, d, (J=5Hz) 3H (CH₃-C=); 2.55 ppm, m, 1H (CH-(CH₃)₂); 2.66 ppm, d, (J=6Hz) 2H (O=C-CH₂-); 3.73 ppm, m, 1H (OH); 4.5 ppm, c, (J=6Hz) 1H (CH-OH); 5.53 ppm, m, 2H (-CH=CH-).

4-Hidroxi-dec-2-en-6-ona (II).

1g de 2-hexanona (10 mmol) en 5 ml de THF anhidro, se agregaron gota a gota, a 1.4 g (13 mmol) de la sal de litio de la diisopropilamina a -78°C. Enseguida se agregaron 737 mg de crotonaldehído (10.5 mmol) en 1 ml de THF. Se paró la reacción después de 3 minutos, de la forma usual. Se extrajo con éter, se secó y evaporó. Obteniéndose 1.6 g de II (94% de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Aceite amarillo.

IR (película) : 3400 i (ν OH); 3020 d(ν C=C-H); 2930-2850 i (ν C-H sat); 1710 i (ν C=O); 1650 d (ν C=C vinílico); 965 i (δ HC=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 0.9 ppm, t, 3H (CH₃-CH₂); 1.4 ppm, m, 4H; 1.6 ppm d, 3H (J=5Hz) (CH₃-C=C); 2.43 ppm, t, 2H (J=7Hz) (CH₂-

$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$; 2.62 ppm d, 2H ($J=6\text{Hz}$) ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$); 3.26 ppm, m, 1H ($-\text{O}-\overset{|}{\text{H}}$); 4.5 ppm, c, 1H ($J=6\text{Hz}$) ($\text{CH}-\text{OH}$); 5.56 ppm, m, 2H ($\text{HC}=\text{CH}$ trans).

4-Hidroxi, undec-2-en-6-ona (III).

1.14 g de 2-heptanona (10 mmol) en 5 ml de THF anhidro, se agregaron gota a gota, a 1.4 g (13 mmol) de la sal de litio de la diisopropilamina a -78°C . Enseguida se agregaron 737 mg de crotonaldehído (10.5 mmol) en 1 ml de THF. Se paró la reacción después de 3 minutos al agregarse rápidamente 1.6 g de ác. acético en agua-éter. Se extrajo con éter, en la forma usual, obteniéndose así el producto (III), en un 94.5% de rendimiento como producto crudo. Aceite amarillo.

IR (película) : 3400 i (ν OH); 3020 d (ν C=C-H); 2930-2850 i (ν C-H saturado); 1720 i (ν C=O); 1650 d (ν C=C vinílico); 1460 m (δ CH_2); 1380 m (δ CH_3); 965 i (ν CH=CH trans).

RMN (CHCl_3) : 0.9 ppm, t, 3H (CH_3-CH_2); 1.36 ppm, m, 6H; 1.66 ppm, d, 3H ($J=5\text{Hz}$) ($\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}=$); 2.33 ppm, t, 2H ($J=6\text{Hz}$) ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 2.61 ppm, d, 2H ($J=6\text{Hz}$) ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$); 3.16 ppm, m 1H ($-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\overset{|}{\text{H}}$); 4.5 ppm, c, 1H ($J=6\text{Hz}$) ($\text{CH}-\text{OH}$); 5.5 ppm, m, 2H ($-\text{HC}=\text{CH}-$ trans).

4-Hidroxi dodec-2-en-6-ona (IV).

1.28 g de 2-octanona (10 mmol) se agregaron, gota a gota, a 1.4 g (13 mmol) de sal de litio de diisopropilamina a -78°C . Posteriormente se agregaron 737 mg de crotonaldehído (10.5 mmol). Después de 3 minutos de agitación, se paró la reacción agregando 1.6 g de ác. acético en agua-éter. Se extrajo con éter de la forma usual; obteniéndose 1.61 g de IV (80% de rendimiento), después de su purificación por cromatografía en capa fina. Las placas fueron corridas en un sistema Hexano-Acetato de etilo 85-15 y fueron extraídas en

Acetato de etilo-metanol 98-2.

IR (película) : 3400 i (ν OH); 3020 d (ν C=C-H); 2940-2850 i (ν C-H sat); 1720 i (ν C=O); 1680 d (ν C=C); 1465 m (δ CH₂); 1390 m (δ CH₃); 965 i (δ CH=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 0.91 ppm t, 3H (CH₃-CH₂-); 1.3 ppm, m, 8H; 1.76 ppm, d (J=6Hz), 3H (CH₃-C=); 2.46 ppm, t (J=7Hz), 2H (-CH₂-CH₂-C=O); 2.63 ppm, d (J=6Hz), 2H (OC-CH₂-C-OH); 3.56 ppm, m, 1H (O-H); 4.5 ppm, c (J=6Hz), 1H (CH-OH); 5.56 ppm, m, 2H (HC=CH trans).

4-Hidroxi undecan-6-ona (V).

1.14 g de 2-haptanona (10 mmol) en 1 ml de THF se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina. Después se agregaron 756 mg de butanal (10.5 mmol). Se paró la reacción de la forma usual. Se extrajo con éter, se secó y evaporó, obteniéndose 1.66 g de V (89.2 %) como producto crudo de la reacción. Aceite amarillo.

IR (película) : 3420 i (ν OH); 2950-2850 i (ν C-H sat); 1710 i (ν C=O); 1470 m (ν CH₂); 1380 m (δ CH₃); 1125 m (ν C-OH).

RMN (CHCl₃) : 0.93 ppm, m, 6H (CH₃-CH₂); 1.36 ppm, m, 10H; 2.5 ppm, m, 4H (CH₂-CO-CH₂); 3 ppm, m, 1H (CH-O-H); 4 ppm, q (J=6Hz), 1H (CH-OH).

1-Fenil-1-hidroxi heptan-3-ona (VI).

1 g de 2-hexanona (10 mmol) en 1 ml de THF, se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina, a esto se agregaron 1.11 g de benzaldehído (10.5 mmol). La reacción se paró de la forma usual. Se extrajo con éter, de la forma usual y se obtuvieron 1.81 g de un aceite amarillo (87% de rendimiento) como producto crudo de la reacción.

IR (película) : 3400 i (ν O-H); 3050-3010 d (ν CH=CH y arom); 2930-2860 i (ν C-H- sat); 1715 i (ν C=O); 1600 y 1500 d (C=C arom); 1050 m (ν C-O); 700 i y 750 m (δ monosustituido fuera del plano).

RMN (CHCl₃) : 0.86 ppm, t, 3H (CH₃-CH₂); 1.4 ppm, m, 4H; 2.4 ppm, t (J=6.5Hz), 2H (O=C-CH₂-); 2.75 ppm, d (J=6Hz) 2H (O=C-CH₂-CH-OH); 3.4 ppm, m. 1H (O-H); 5.1 ppm, t (J=6Hz) 1H (CH-OH); 7.23 ppm, s, 5H (C₆H₅).

2-(1-Hidroxi-but-2-enil)-6-metil ciclohexanona (X).

1.12 g de 2-metil ciclohexanona (10 mmol) en 1 ml de THF, se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina. A esto se agregaron 0.734 g de crotonaldehído (10.5 mmol). La reacción se paró de la forma usual, se extrajo con éter, se secó y evaporó. Se obtuvieron 1.78 g de producto crudo (97.8%) mezcla de diastereoisómeros. La cromatografía en placa de sílica gel (Hexano-Acetato de etilo 58-15) permitió la separación de 3 productos Xa, Xb y Xc, en una proporción 1:3.5:7 respectivamente. Los espectros de IR son casi idénticos para los 3 isómeros. La mezcla es un aceite amarillo.

IR (película) : 3450 i (ν OH); 3010 d (ν CH=CH); 2960 i (ν C-H sat); 1710 i (ν C=O); 1640 d (ν C=C); 965 m (δ HC=CH - trans).

RMN (CDCl₃) : 1.05 ppm, d (J=6Hz), 3H (CH₃-CH-); 1.7 ppm, d (J=5Hz), 3H (CH₃-CH=CH-); 1.3-2.6 ppm, 8H; 2.9 ppm, s ancho, 1H (C-OH); 4.5 ppm, m, 1H (CH-OH); 5.63 ppm, m, 2H ($\begin{matrix} \text{-CH} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{-CH}_3 \end{matrix}$).

RMN (CDCl₃) : 1.05 ppm, d (J=7Hz), 3H (CH₃-CH); 1.7 ppm, d (J=5Hz), 3H (CH₃-CH=); 1.4-2.6 ppm, ancha, 8H; 3.6 ppm, s ancho, 1H (O-H); 4.2 ppm, t (J=7Hz), 1H (CH-OH); 5.58 ppm, m, 2H ($\begin{matrix} \text{-CH} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{-CH}_3 \end{matrix}$).

RMN (CDCl_3) : 1.06 ppm, d ($J=7\text{Hz}$), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}$); 1.71 ppm, d ($J=5\text{Hz}$), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH=}$); 1.3-2.7 ppm ancha, 8H; 3.65 ppm, s - ancho, 1H (O-H); 4.3 ppm, m, 1H (CH-OH); 5.56 ppm, m, 2H ($\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{array}$).

EM (m/e) : 182 (M^+ , 3.1%); 164 ($\text{M}-18$, 3.1%); 112 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}^+$, 30%); 84 ($\text{C}_6\text{H}_{12}^+$, 26%); 70 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}^+$, 58%); 69 ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$, 61%); 55 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$, 58%); 41 (C_3H_5^+ , 100%).

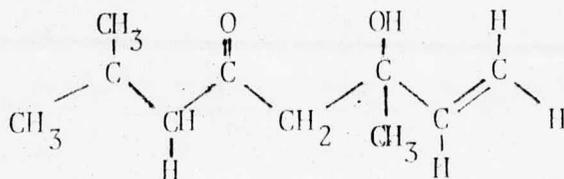
3-Hidroxi-3,7-dimetil oct-1-en-5-ona (XI).

1 g de metil isobutil cetona (4-metil-pentan-2-ona) (10 mmol) en 1 ml de THF se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina; a esto se agregaron 0.734 g de metil vinil cetona (10.5 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación unos minutos más, al cabo de los cuales, se paró de la forma usual; se extrajo con éter, obteniéndose 1.6 g (87.5%) de producto crudo. La purificación por cromatografía en placa delgada (hexano-acetato de etilo 85-15) produjo 910 mg (50%) de producto puro (aceite amarillo).

IR (película) : 3450 i (ν O-H); 3075 d (ν CH=CH); 2950-2860 i (ν C-H sat); 1710 i (ν C=O); 1650 f (ν O=C); 1400-1370 m (ν CH_3); 995 y 920 i (δ CH=CH₂).

RMN (CHCl_3) : 0.9 ppm, d ($J=6\text{Hz}$), 6H ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$); 1.26 ppm, s, 3H ($\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 1.93 ppm, m, 1H ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 2.26 ppm, s ancho, 2H ($\text{CH}_2\text{-C=O}$); 2.66 ppm, sistema AB ($J=18\text{Hz}$), 2H ($\text{CH}_2\text{-C=O}$); 4.23 ppm, s ancho, 1H (O-H); 5 ppm, dd ($J=11\text{Hz}$, 2Hz), 1H ($\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{R} \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$); 5.2 ppm, dd ($J=18\text{Hz}$, 2Hz), 1H ($\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{R} \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$); 5.95 ppm, dd ($J=18\text{Hz}$, 11Hz), 1H ($\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{R} \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$).

3-Hidroxi-3,7-dimetil octa-1,6-dien-5-ona (XIII).



0.98 g de óxido de mesitilo (4-metil-pent-3-en-2-ona) (10 mmol) en 1 ml de THF, se agregaron a 1.4 g de sal de litio de la diisopropilamina. A esto se agregaron 0.734 g de metil vinil cetona (10.5 mmol). La reacción se paró de la forma usual, se extrajo con éter, se secó y evaporó, obteniéndose 1.52 g de XIII como producto crudo (90.8%) que por cromatografía en placa fina (hexano-acetato de etilo 85-15) - produjo un aceite amarillo en 55% de rendimiento puro.

IR (película) : 3430 i (v OH); 3060 d (v CH=CH); 2960-2880 i (v C-H sat); 1680 i (v C=O); 1626 i (v C=C conj.); 1380 m (δ CH₃); 990 y 920 m (δ CH=CH₂).

RMN (CHCl₃) : 1.3 ppm, s 3H (CH₃-C-OH); 1.91 ppm, s. 3H - (CH₃-C^b-CH₃); 2.15 ppm, s, 3H (CH₃-C^c-CH₃); 2.7 ppm, 2H, sistema AB (J=18Hz) (HO-C-CH₂^d-C=O); 4.4 ppm, s ancho, 1H (OH); 4.96 ppm, dd (J_{e,g}=10Hz, J_{e,f}=2Hz), 1H (H_e); 5.2 ppm, dd - (J_{f,g}=16Hz, J_{f,e}=2Hz) 1H (H_f); 5.96 ppm, dd (J_{g,f}=16Hz, J_{g,e}=10Hz) 1H (H_g); 6.03 ppm, s, 1H (H_a).

UV λ_{\max} (MeOH) 241 nm (ϵ 12160).

Undeca-2,4-dien-6-ona (XIV).

500 mg del producto de aldolización III se agregaron a una solución caliente de 0.05 g de ácido p-toluensulfónico en 25 ml de benceno. Se mantuvo la mezcla en calentamiento por espacio de 5 minutos al cabo de los cuales, se comprobó por cromatografía en placa fina, que la reacción se había llevado a cabo. La cantidad de ácido usada en la reacción se neutralizó con carbonato de sodio y la reacción se extrajo con éter o con acetato de etilo. Se obtuvieron 413 mg del producto XIV crudo, el cual, mediante purificación por cromatografía dió 374 mg de un aceite amarillo (81% de rendimiento).

IR (película) ; 3020 m (v C=C-H); 2950-2850 i (v CH sat.); 1690 i (v C=O); 1650 y 1600 i (v C=C dieno conj.); 1470 m

(δ CH₂); 1380 m (δ CH₃); 980-1000 (δ CH=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 0.883 ppm, t, 3H (CH₃-CH₂); 1.33 ppm, 6H; 1.86 ppm, d, 3H (J=5Hz) (CH₃-CH=); 2.53 ppm, t, 2H (J=6Hz) (CH₂-CH₂-C=O); 6.15 ppm, m 3H (O=C-CH=CH-CH=CH); 7.16 ppm, m, 1H (CH=CH-CH₃).

Undec-4-en 6-ona (XV).

228 mg del producto de aldolización V se agregaron a una solución caliente de 0.05 g de ácido p-toluensulfónico en 25 ml de benceno. Se mantuvo el calentamiento unos 10 minutos más. Se neutralizó de la forma usual, se extrajo, se secó y evaporó. Obteniéndose 190 mg de producto crudo (92.9%); después de su purificación por cromatografía (hexano-acetato de etilo 95-5) se obtuvieron 125 mg (62%) de producto puro.

IR (película) : 3015 d (ν CH=CH); 2950-2860 i (ν C-H sat); 1700-1680 i ancha (ν O=C); 1650 i (ν C=C); 1480 i (δ CH₂); 1380 m (δ CH₃); 980 i (δ CH=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 0.95 ppm, m, 6H (CH₃-CH₂); 1.35 ppm, m, 8H; 2.23 ppm, c (J=7.5 Hz); 2H (CH=CH-CH₂-); 2.55 ppm, t (J=7Hz) 2H (CH₂-C=O); 6.1 ppm, d (J=16Hz), 1H (-CO-CH=CH-); 6.85 ppm, t de d, (J=16Hz, J=7.5Hz) 1H (-CO-CH=CH-).

UV λ_{\max} (Hexano) 227 nm (ϵ 14400).

1-Fenil hept-1-en-3-ona (XVI).

326 mg del cetol VI se agregaron a una solución caliente de 0.05 g de ác. p-toluensulfónico en 25 ml de benceno, se mantuvo la mezcla en calentamiento unos 5 a 10 minutos más, hasta que, por una cromatografía en placa fina (hexano-acetato de etilo), se comprobó que la reacción se había llevado a cabo, entonces se neutralizó y se extrajo con éter o aceta-

to de etilo de la forma usual, se secó y evaporó y se obtuvieron 271 mg de producto crudo solido, que se recristalizó de hexano después de decolorar con carbón para obtener 150 mg (51%) de cristales amarillos con un $pf=33^{\circ}C$.

IR (película) : 3050-3020 d (ν CH=CH y aromático); 2950-2860 i (ν C-H sat); 1700, 1675, 1630 i (ν C=O y C=C); 1600 y 1650 (aromático); 980 m (δ CH=CH trans); 760 m (monosustituído fuera del plano); 745-690 i (aromático monosustituído).

RMN ($CHCl_3$) : 0.93 ppm, t ($J=6Hz$), 3H (CH_3-CH_2); 1.53 ppm, m, 4H; 2.63 ppm, t ($J=7Hz$), 2H ($O=C-CH_2$); 6.66 ppm, d ($J=16Hz$), 1H ($O=C-CH=CH-$); 7.4 ppm, m, 6H ($O=C-CH=CH-C_6H_5$).

UV λ_{max} (Hexano) 278 nm (ϵ 21385).

2-(But-2-eniliden)-6-metil ciclohexanona (XVII).

895 mg de producto de aldolización X se agregaron a una solución caliente de 0.05 g de ácido p-toluensulfónico en 25 ml de benceno. La mezcla se mantuvo en calentamiento unos 10 minutos más, al cabo de los cuales, se neutralizó, se extrajo de la forma usual y se evaporó. Se obtuvieron 632 mg de producto crudo (78.4%) XVII, el cual por medio de su purificación en cromatografía en placa fina dió un rendimiento de 57% como un líquido amarillo pálido.

IR (película) : 3020 d (ν CH=CH); 2950-2850 i (ν C-H sat); 1690 i (ν C=O); 1640-1586 m (ν C=C conj).

RMN ($CDCl_3$) : 1.16 ppm, d ($J=7Hz$), 3H (CH_3-CH-); 1.88 ppm, d ($J=5Hz$), 3H ($CH_3-CH=$); 1.4-2.8 ppm, ancha, 7H; 6.2 ppm, m, 2H ($\begin{array}{c} \text{CO} \\ | \\ \text{C}=\text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$); 6.96 ppm, m, 1H ($-CH=CH-CH_3$).

UV λ_{max} (MeOH) 283 nm (ϵ 4300)

3,7-dimetil-octa-1,3-dien-5-ona (TAGETONA) (XVIII).

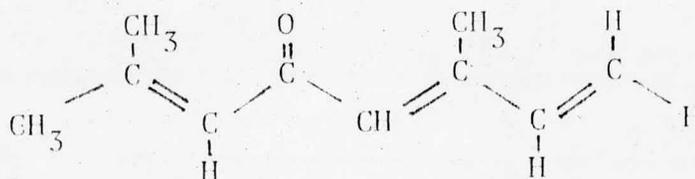
2.5 g de producto de aldolización XI se agregaron a una solución caliente de 0.25 g de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de benceno. La mezcla se mantuvo en calentamiento unos 10 minutos más, al cabo de los cuales, se extrajo de la forma usual, se neutralizó, secó y evaporó, obteniéndose 1.7 g de producto crudo XVIII (73.9%), el cual, después de su purificación por cromatografía en placa fina, dió en 57% de rendimiento un aceite amarillo (el sistema empleado fué: acetato de etilo-hexano 5-95).

IR (película) : 3090 y 3010 (ν CH=CH); 2950-2870 i (ν C-H sat); 1690 i (ν C=O); 1640 y 1600 i (ν C=C dieno conjugado); 1480 m (δ CH₂); 1400-1380 d (δ CH₃); 990 m y 920 m (δ CH=CH₂).

RMN (CHCl₃) : 0.95 ppm, d (J=6Hz), 6H ((CH₃)₂-CH-); 1.86 ppm, m, 1H (-CH(CH₃)₂); 2.0 ppm, s (CH₃-CH=C cis tagetona (Z)); 2.26 ppm, s (CH₃-CH=C trans tagetona (E)); 2.30 ppm, d (J=7Hz) (CH₂-CO-); 5.43 ppm, dd (J=10Hz, J=2Hz), 1H ($\begin{matrix} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$); 5.63 ppm, dd (J=16Hz, J=2Hz) ($\begin{matrix} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$); 6.1 ppm, s (-CO-CH=C); 6.4 ppm, dd (J=16Hz, J=10Hz) ($\begin{matrix} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ trans tagetona (E)); 7.7 ppm, dd (J=16Hz, J=10Hz), 0.3 H, ($\begin{matrix} H \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ cis tagetona (Z)).

UV λ_{max} (EtOH) 264 nm (ε 15200).

3,7-Dimetil octa-1,3,6-trien-5-ona (OCIMENONA) (XIX).



308 g de producto de aldolización XIII se agregaron a una solución caliente de 0.05 g de ácido p-toluensulfónico en 25

ml de benceno. La mezcla se mantuvo en agitación unos 10 minutos más, al cabo de los cuales, se extrajo de la forma usual. Se obtuvieron 230 mg (83.6%) como producto crudo XIX, del cual se recuperó el 50% de rendimiento de producto puro después de su purificación por cromatografía en placa fina, usando como sistema hexano-acetato de etilo 95-5. Aceite amarillo.

IR (película) : 3080-3010 d (ν CH=CH); 2980-2880 m (ν C-H sat); 1680, 1650, 1640, 1610 i (ν C=O y C=C conj.) 990 d y 920 m (δ CH=CH terminal).

RMN (CHCl_3) : 1.9 ppm, 3H (CH_{3a}); 1.96 ppm, d ($J=2\text{Hz}$), 0.3H (CH_{3c} isómero cis); 2.18 ppm, s, 3H (CH_{3b}); 2.23 ppm, d ($J=2\text{Hz}$) 0.7H (CH_{3c} isómero trans); 5.36 ppm, dd ($J_{d,h}=10\text{Hz}$, $J_{d,e}=2\text{Hz}$), 1H (H_d); 5.56 ppm, dd ($J_{e,h}=16\text{Hz}$; $J_{e,d}=2\text{Hz}$), 1H (H_e); 6.1 ppm, m, 2H (H_g y H_f); 6.4 ppm, dd ($J_{h,e}=16\text{Hz}$, $J_{h,d}=10\text{Hz}$), 0.7H (H_h isómero trans); 7.73 ppm, dd ($J_{h,e}=16\text{Hz}$, $J_{h,d}=10\text{Hz}$), 0.3H (H_h isómero cis).

UV λ_{max} (MeOH) 288 nm (ϵ 16600).

Undec-2-en-4,6-diona (XX).

500 mg del producto de aldolización III se disolvieron en 5 ml de acetona anhidra, a 0°C se agregaron 0.2 ml de reactivo de Jones. La mezcla se dejó en agitación y a la misma temperatura unos 20 minutos más; cuando toda la materia prima hubo reaccionado (controlándose esto por una cromatografía en placa delgada), se paró la reacción agregando unas gotas de alcohol isopropílico. Se extrajo con acetato de etilo de la forma usual, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 400 mg del producto XX, el cual por purificación por cromatografía en placa fina se obtuvieron 290 mg de la dicetona pura (59% de rendimiento). Las condiciones para la cromatografía fueron hexano-acetato de etilo 80-20. Aceite amarillo.

IR (película) : 3020 d (ν CH=CH); 2940-2850 i (ν C-H sat); 1700, 1660 (banda ancha que corresponde a ν C=O y C=C); 1460 m (δ CH₂); 1380 m (δ CH₃); 965 i (δ CH=CH trans).

RMN (CHCl₃): 0.9 ppm, t, 3H (J=6.5Hz) (CH₃-CH₂); 1.36 ppm, m, 6H; 1.9 ppm, d, 3H (J=6.5Hz), (CH₃-C=); 2.33 ppm, t, 2H (J=6.5Hz) (CH₂-CH₂-C=O); 3.66 ppm, s, 2H (-CO-CH₂-CO-); 5.48 ppm, s, 1H (CO-CH=C-OH); 5.86 ppm, d, 1H (J=16Hz) (-CH=CH-CH₃); 6.96 ppm, d de c, 1H (J=16Hz y J=6.5Hz) (CH=CH-CH₃).

Undecan-4,6-diona (XXI).

226 mg del producto de aldolización V se disolvieron en 3 ml de acetona anhidra y se les agregó 0.2 ml de reactivo de Jones a 0°C. Se dejó la mezcla en agitación y a la misma temperatura unos 20 minutos más. La reacción se paró agregando unas gotas de alcohol isopropílico. Se extrajo con acetato de etilo de la forma usual, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 226 mg de la diona XXI (100%) como producto crudo de la reacción, el cual no se purificó por haberse obtenido bastante puro. Aceite amarillo.

IR (película) : 3400 m (ν OH enol); 2960 i (ν C-H sat); 1700 y 1630 i (ν C=O, C=C); 1460 d (δ CH₂).

RMN (CHCl₃) : 0.96 ppm, m, 6H (CH₃-CH₂-); 1.36 ppm, m, 8H; 2.36 ppm, m, 4H (CH₂-CO-CH₂-CO-CH₂); 3.56 ppm, s, 2H (CO-CH₂-CO forma cetónica); 4.05 ppm, señal ancha, (OH forma enólica); 5.63 ppm, s, protón vinílico, forma enólica.

1-fenil heptano-1,3-diona (XXII).

335 mg del aldol VI se disolvieron en 3 ml de acetona anhi-

dra, a esto se agregaron 0.2 ml de reactivo de Jones a 0°C. La mezcla se dejó en agitación, a la misma temperatura unos 20 minutos más. La reacción se paró agregando unas gotas de alcohol isopropílico. La reacción se extrajo de la forma usual, obteniéndose 268 mg del producto XXII crudo (80.7%).

IR (película) : 3400 m (ν -OH enol); 3050-3020 d (ν CH=CH aromático); 2950-2860 i (ν C-H sat.); 1695-1660 y 1615 i - (ν C=O y C=C conj.); 1580, 1500y 1450 m (ν aromático); 690 y 745 m (δ aromático).

RMN (CHCl₃) : 0.92 ppm, m, 3H (CH₃-CH₂-); 1.55 ppm, m, 4H; 2.41 ppm, t (J=7Hz), 2H (CO-CH₂-CH₂-); 4.05 ppm, s (-CO-CH₂-CO- forma cetónica); 6.13 ppm, s, 2H (-CO-CH=C-OH forma enólica); 7.46 ppm, s, 5H (C₆H₅-).

2(1-ceto, but-2-enil) 6-metil ciclohexanona (XXIII).

435 mg del producto de aldolización X se disolvieron en 3 ml de acetona anhidra, a esto se agregaron 0.2 ml de reactivo de Jones a 0°C. La mezcla se dejó en agitación unos 20 minutos más y a 0°C. La reacción se paró agregando unas gotas de alcohol isopropílico. Se extrajo de la forma usual. se secó y evaporó; se obtuvieron 294 mg de producto puro XXIII. Aceite amarillo.

I.R. (película) : 3450-3200 m ancha (ν -OH); 2950-2850 i (ν C-H saturada); 1710-1600, bandas anchas (ν C=O, C=C conjugado); 965 m (δ CH=CH trans).

RMN (CHCl₃) : 1.2 ppm, d (J=7Hz), 3H (CH₃-CH-); 1.93 ppm, dd (J=7Hz y J=2Hz), 3H (CH₃-CH=); 1.4-2.7 ppm, ancha, 7H; 5.53 ppm, s ancho, (OH enol); 6.2 ppm, d, (J=16Hz) 1H (=C(OH)-CH=); 6.93 ppm, d de c (J=16Hz y J=7Hz) 1H (-CH=CH-CH₃).

CONCLUSIONES :

- 1.- Se determinaron las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo las condensaciones de una manera regio específica entre metil cetonas y aldehídos.
- 2.- Se determinaron las condiciones óptimas de reacción para la obtención de β -cetoles sin contaminación de productos de deshidratación.
- 3.- Se probó que es posible realizar reacciones de condensación de una manera regioespecífica con cetonas cíclicas asimétricas como la 2-metil ciclohexanona.
- 4.- A partir de β -cetoles, se obtuvieron diversas cetonas α - β no saturadas por deshidratación de los primeros.
- 5.- Mediante la oxidación de los β -cetoles obtenidos, fué posible obtener en buenos rendimientos diversos tipos de β -dicetonas.
- 6.- Los productos naturales llamados Tagetona y Ocimenona, fueron obtenidos por la aplicación de la reacción estudiada en esta tesis²⁶ mediante una síntesis de dos pasos, lo que representa la síntesis más corta de estos compuestos, informada hasta la fecha.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- A. Lieben. Monatsh Chem., 22, 289 (1901).
- 2.- A.A. Yasnikov and K.I. Matkovkii, Ukr, Khim, Sh., 28, 210 (1962).
 b) B.D. Wilson, J. Org. Chem., 28, 314 (1963).
- 3.- S.G. Powel and A.T. Nielsen, J. Am. Chem. Soc., 70, 3627 (1948).
- 4.- M.T. Bogert and D Davidson, J. Am. Chem. Soc., 54, 334, (1932).
- 5.- H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin Inc., N.Y., 2a. Ed., pp 559 (1972).
- 6.- C. Schopf and K. Thiesfelder, Justus Liebigs, Ann. Chem., 518, 127 (1935).
- 7.- M. Stiles, O. Wolf and G.V. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 81, 628 (1959).
- 8.- C.R. Hauser and W.H. Puterbaugh, J. Am. Chem. Soc., 75, 1068 (1953).
- 9.- Ver por ejemplo: D.M. Von Schrilitz, M.L. Miles and C.R. Hauser, J. Org. Chem., 32, 1774 (1967) y referencias citadas ahí.
- 10.- G. Wittig and A. Hesse, Org. Syn., 50, 66 (1970).
- 11.- H.O. House, D.S. Cruwre, A.Y. Teranishi and H.D. Olmstead, J. Am. Chem. Soc., 95, 3310 (1973).
- 12.- Ver por ejemplo: H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall and H.D. Olmstead, J. Org. Chem., 34, 2324 (1969).
- 13.- G. Stork, G.A. Kraus and G.A. García, J. Org. Chem., 39, 3459 (1974).

- 14.- a) H.O. House and B.M. Trost, J. Org. Chem., 30, 1341 (1965).
b) Referencia 12.
- 15.- H.O. House, M. Gall and H.D. Olmstead, J. Org. Chem., 36, 2361 (1971).
- 16.- A.T. Nielsen and W.J. Houlihan, Org. Reactions, 16, 1 (1968).
- 17.- C.W. Spencer and F.E. Jerome, J. Organomet. Chem., 9, 165 (1967).
- 18.- Ver por ejemplo: J.E. Dubois et P. Fellman, Tetrahedron Lett., 1225 (1975). Y referencias citadas ahí.
- 19.- Ver por ejemplo: a) J.E. Dubois and M. Dubois, Tetrahedron Lett., 4215 (1967). b) J.E. Dubois and M. Dubois, Bull. Soc. Chim. Fr., 3120-3126 (1969). c) J.E. Dubois and M. Dubois, Bull. Soc. Chim. Fr., 3553 (1969).
- 20.- House et al, J. Am. Chem. Soc., 95, 3310 (1973).
- 21.- a) E.E. Boehm, V. Thaller and M.C. Whiting, J. Chem. Soc., 2535 (1963).
b) J. Calderón, J.L. Muñoz, L. Quijano y T. Ríos, Rev. Latinoamer. Quím., 7, 114 (1976).
- 22.- D.R. Adams, S.P. Bhatnagar, R.C. Cookson and R.M. Tuddenham., Tetrahedron Lett., 3197 (1974).
- 23.- Para una revisión del método ver: Hauser, Swarmer and Adams, Org. Reactions., 8, 59 (1954).
- 24.- J.C. Collins, W.W. Hess and F.J. Franck, Tetrahedron Lett., 3363 (1968).
- 25.- E.J. Corey and J.W. Suggs., Tetrahedron Lett., 2647 (1975).

26.- O.S. Park, Y. Grillasca, G.A. García* and L.A. Maldonado*, Synthetic Comm., 7, 345 (1977).