

30
288



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

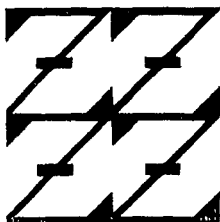
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**DESARROLLO DE UN NUEVO METODO PARA
LA PREPARACION DE COMPUESTOS
1, 3 DICARBONILICOS**

T E S I S

Que para obtener el Titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

VIRGINIA GOMEZ VIDALES



México, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	DESCRIPCION	PAGINA
I	INTRODUCCION.....	1
II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
III	OBJETIVOS.....	5
IV	HIPOTESIS.....	6
V	ABREVIATURAS.....	7
VI	FUNDAMENTO TEORICO	
	1.- Métodos de preparacion de β -cetoésteres.....	9
	2.- Métodos de preparacion de β -dicetonas.....	16
VII	METODOS DE ANALISIS.....	19
VIII	METODO EXPERIMENTAL	
	1.- Preparación de materias primas.....	21
	2.- Método de preparación A.....	30
	3.- Método de preparación B.....	31
IX	DISCUSION DE RESULTADOS.....	47
X	TABLA DE RESULTADOS.....	63
XI	ESPECTROS.....	72
XII	CONCLUSIONES.....	77
XIII	BIBLIOGRAFIA.....	79

I INTRODUCCION

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son sustancias importantes que se utilizan en la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos y alocíclicos. Tenemos como ejemplo la síntesis de Knorr para pirroles. En dicha síntesis se requiere de un compuesto 1,3-dicarbonílico altamente reactivo y que generalmente es una dicetona o un β -cetoéster, el cuál se condensa con una α -amino cetona para producir pirroles sustituidos.

Otro método de síntesis para producir pirroles a partir de β -cetoésteres involucra la conversión de una parte de este compuesto al oximino por tratamiento con ácido nitroso y posteriormente reducido con polvo de zinc; el compuesto amino resultante, reacciona espontáneamente con el β -cetoéster remanente para producir el derivado de pirrol.

A partir de β -cetoésteres y fenilhidrazina pueden obtenerse derivados del pirazol. Una posterior N-metilación en presencia de base, produce compuestos con actividad farmacológica. Esta síntesis también es aplicable a 1,3-dicetonas, utilizando sulfato de hidrazina, produciendo el correspondiente derivado de pirazol.

En lo que corresponde a síntesis alocíclicas, los compuestos 1,3-dicarbonílicos reaccionan con óxido de etileno en presencia de base para producir lactonas⁶.

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son intermediarios importantes para la síntesis de compuestos con actividad biológica entre los cuales se encuentran derivados del pirazol, de los cuales se puede citar la aminopirina

y antipirina, que presentan actividad como análgicos y antipiréticos⁷, la síntesis de estas sustancias involucran un compuesto 1,3-dicarbonílico.

Existen varios métodos para la preparación de estos compuestos, y generalmente involucran formación de enlaces carbono-carbono, ya sea por acilación de una cetona o condensación de ésteres. Estos métodos no son aplicables con la generalidad que se requiere ya que en algunos casos son ventajosos y en otros no, por lo tanto en el presente trabajo se desarrolla una nueva metodología como alternativa para la obtención de estos compuestos.

FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son intermedios sintéticos muy importantes debido a la gran versatilidad que presentan en las síntesis orgánicas y la mayoría de los métodos conocidos actualmente para su síntesis involucran la formación de enlaces carbono - carbono.

El mérito de este trabajo es la formación de compuestos 1,3-dicarbonílicos mediante la hidratación de una serie de compuestos carbonílicos α - β -acetilénicos hasta la fecha no descrita en la literatura.

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los métodos para la preparación de compuestos 1,3-dicarbonílicos conocidos hasta la fecha involucran:

a) La acilación del enolato de un compuesto carbonílico o una enamina empleando como agente acilante un derivado de ácido tal como un cloruro de ácido, un éster o un anhídrido.

La condensación del anión de un tiocetal como un compuesto alfa halocarbonílico o una nitroolefina, los cuales por posterior hidrólisis conducen al compuesto 1,3-dicarbonílico.

Estas dos estrategias presentan algunas desventajas como son:

a) Preparación del agente acilante y el enolato o enamina con la consecuente conversión a tiempos prolongados.

b) La preparación del anión de un tiocetal es muy laboriosa e implica dos pasos de síntesis partiendo de un aldehído.

c) No se encuentran disponibles comercialmente los tiocetales ni las enaminas .

El presente trabajo resuelve algunas de las desventajas encontradas en las estrategias conocidas actualmente presentando las siguientes ventajas:

a) Muchos compuestos carbonílicos α,β -acetilénicos se encuentran disponibles comercialmente.

b) La benzaldoxima se encuentra disponible comercialmente a muy bajo costo y su preparación es muy simple y rápida.

c) Los tiempos de reacción entre el anión de la benzaldoxima y el compuesto α,β -acetilénico es instantánea y de fácil aislamiento el producto obtenido.

d) En general los rendimientos obtenidos son buenos.

III OBJETIVOS GENERALES

- 1.- Corroborar el cumplimiento de la hipótesis propuesta
- 2.- Desarrollar un método viable para la obtención de compuestos 1,3-dicarbonílicos a partir de cetonas y ésteres acetilénicos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Actualizar la información bibliográfica relacionada con la obtención de compuestos 1, 3-dicarbonílicos.
- 2.- Preparación de una serie de 6 compuestos α,β -acetilén carbonílicos no disponibles comercialmente.
- 3.- Caracterizar espectroscópicamente los compuestos α,β -acetilén carbonílicos preparados. (IR, RMN¹H, UV)
- 4.- Someter los compuestos α,β -acetilén carbonílicos a las condiciones de reacción propuestas para su posible transformación en compuestos 1, 3-dicarbonílicos.
- 5.- Caracterizar espectroscópicamente los compuestos 1, 3-dicarbonílicos obtenidos.
- 6.- Ampliar el acervo de métodos disponibles para la preparación de compuestos 1, 3-dicarbonílicos.

IV HIPOTESIS

Existen antecedentes donde se utiliza a la benzaldoxima como donadora de oxígeno en reacciones de conversión de compuestos nitrados a fenoles³⁰. Así como de reacciones de obtención de carbonilos a partir de acetilenos, por hidratación del enlace triple por medio de una catálisis ácida.^{21,22}. Además la deshidratación de una aldoxima produce el nitrilo en buenos rendimientos y la adición de aniones a compuestos carbonílicos α,β -insaturados ocurre generalmente en forma 1,4 por lo tanto si se efectúa la adición del anión de la benzaldoxima sobre un compuesto α,β -acetilénico, se deberá esperar en principio la adición 1,4 y el aducto intermedio deberá eliminar un nitrilo y el correspondiente compuesto 1,3 -dicarbonílico.

V ABREVIATURAS

01.- DBU.....	Diazabicycloundeceno
02.- DMF.....	Dimetilformamida
03.- DMAD.....	Dimetilacetilendicarboxilato
04.- DMSO.....	Dimetilsulfóxido
05.- THF.....	Tetrahidrofurano
06.- DME.....	Dimetoxietano
07.- Et ₃ N.....	Trietilamina
08.- CDCl ₃	Cloroformo deuterado
09.- D ₂ O.....	Agua deuterada
10.- Hz.....	Hertz
11.- p.f.....	Punto de fusión
12.- ppm.....	Partes por millón
13.- h.....	Hombro
14.- ε.....	Coefficiente de extinción
15.- s.....	Señal sencilla
16.- d.....	Señal doble
17.- t.....	Señal triple
18.- J.....	Constante de acoplamiento
19.- sex.....	Sextuplete

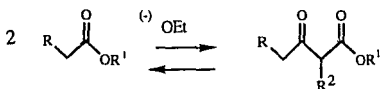
VI FUNDAMENTO TEORICO

En la literatura se encuentran descritas numerosas metodologías para la obtención de compuestos 1,3-dicarbonílicos, a continuación se presentan las de mayor importancia.

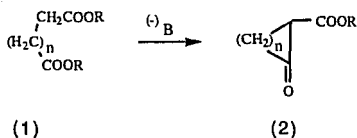
1.- Métodos de preparación de β -cetoésteres

A) Condensación de Claisen y Dieckmann, Acilación de ésteres por ésteres.

Cuando los ésteres contienen un hidrógeno α , son tratados con una base fuerte, como etóxido de sodio ocurre la condensación dando un β -cetoéster, esta reacción es conocida como la condensación de Claisen.



Si los dos ésteres involucrados en la condensación se encuentran en la misma molécula (1), el producto será un β -cetoéster cíclico (2) y en este caso se conoce como la condensación de Dieckmann



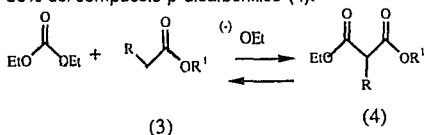
El primer paso en el mecanismo consiste en remover el hidrógeno α al éster por la base para producir el carbanión α -estabilizado. El carbanión nucleofílico es formado por el ataque al

carbono del carbonilo de una segunda molécula del éster para formar el anión y por pérdida de un grupo OR, da lugar al β -cetoéster.³⁶⁻⁴¹

B) Condensación de Claisen

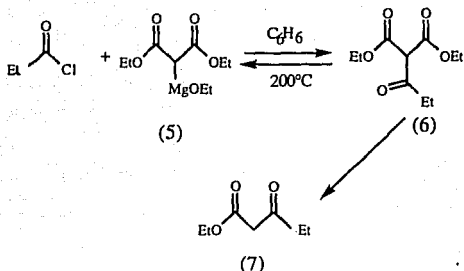
Cuando se lleva a cabo esta reacción con una mezcla de dos ésteres diferentes; donde cada uno de ellos posee un hidrógeno α , se obtiene una mezcla de productos en la reacción, por lo que tiene poca utilidad sintética.

Sin embargo cuando solo uno de los ésteres posee un hidrógeno α (3), la mezcla de reacción es satisfactoria obteniéndose rendimientos de alrededor del 60% del compuesto β -dicarbonílico (4).

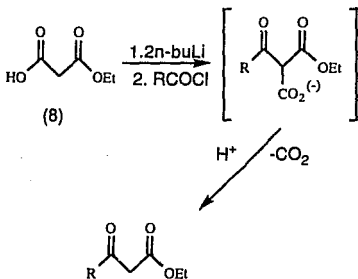


La condensación procede bajo la influencia de una base fuerte como catalizador, generalmente etóxido de sodio.⁶

C) Otro procedimiento para llevar a cabo esta reacción involucra la acilación del enolato de magnesio (5), partiendo de malonato de dietilo, con un cloruro de ácido en una solución bencénica, dando como resultado el éster acil malónico (6), el cuál es calentado alrededor de 200°C para efectuar el paso de descarboxilación con ácido aril sulfónico⁶, para producir el β -cetoéster (7).



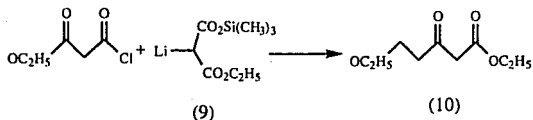
D) Un método alternativo es la formación del dianión del malonato de etilo (8) con n-butilio a baja temperatura, posteriormente se adiciona el agente acilante y al terminar la reacción por adición de ácido diluido a -65°C se lleva a cabo la descarboxilación espontáneamente para producir el β -cetoéster.⁹



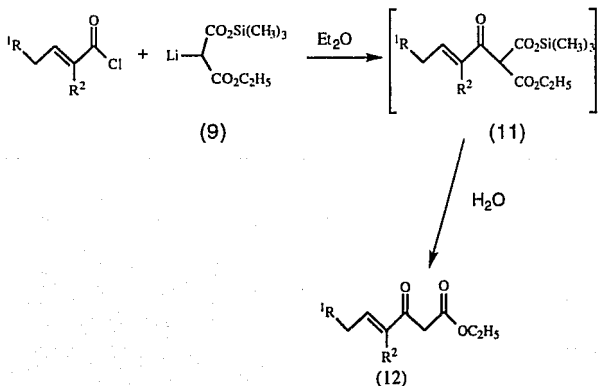
E) Por acilación del acetato de etoxycarbonitrimetilsilano

La condensación del cloruro de 3-etoxycarbonitrimetilsilano con un exceso del derivado litiado (9), preparado por metalación del acetato de

etoxicarboniltrimetilsilano. Produce el acetato de 3-carbetoxietoxi (10) en 80% de rendimiento.



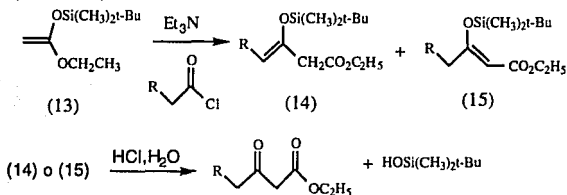
Una variante de este método es la reacción de condensación del cloruro de crotonoilo y cloruro de metacroílo a baja temperatura, con el mismo derivado litiado (9). Se produce un intermediario no aislado (11) el cuál es hidrolizado a temperatura ambiente con descarboxilación espontánea produciendo respectivamente el crotonoacetato de etilo y el metacrilo acetato de etilo en un 75% de rendimiento (12).^{10,18}



F) Por condensación de acetales de o-sillocetonas con cloruros de ácido

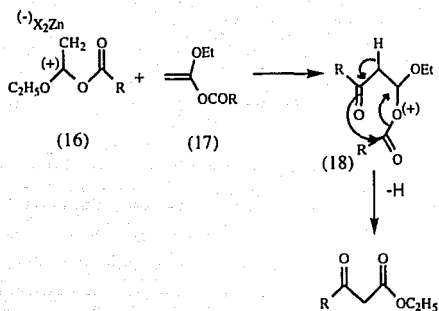
Una solución del acetal de sillocetona (13) en THF reacciona con el cloruro de ácido en presencia de trietil amina para producir el derivado siliado (14,15) del β -cetoéster.

Una posterior hidrólisis de 14 o 15 con ácido diluido, produce el correspondiente β -cetoéster en buenos rendimientos.^{11,20}



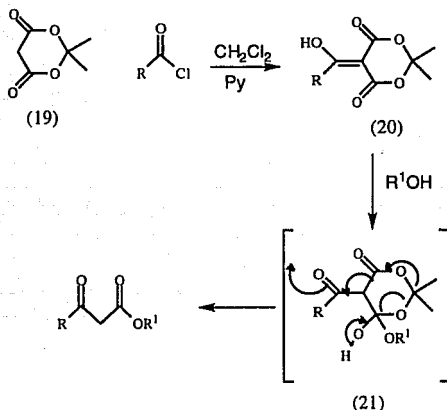
G) A partir 1-etoxivinilcarboxilatos

Los haluros de zinc (16) son muy efectivos para producir la conversión de ésteres alcoxivinílicos a β -cetoésteres. Las sales de zinc incrementan la reactividad de los ésteres alcoxivinílicos (17) como agentes acilantes. La transferencia del fragmento RCO^+ a una segunda molécula del éster, da lugar a la formación del intermediario (18) el cuál por pérdida de un protón, da lugar al β -cetoéster.¹³



H) A partir de ácido de Meldrum

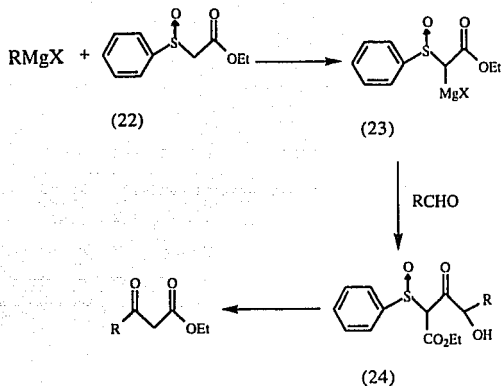
Por acilación de varios cloruros de ácido, los ácidos de Meldrum 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (19) producen los correspondientes acil ácidos de Meldrum (20), que con una posterior alcoholisis (etanol, alcohol tert butílico o alcohol bencílico), producen una variedad de β -cetoésteres (21) con rendimientos del 60 al 92%.



Este método también es utilizado para la obtención de dicetonas.¹⁴

l) Por pirólisis de β -hidroxisulfóxidos

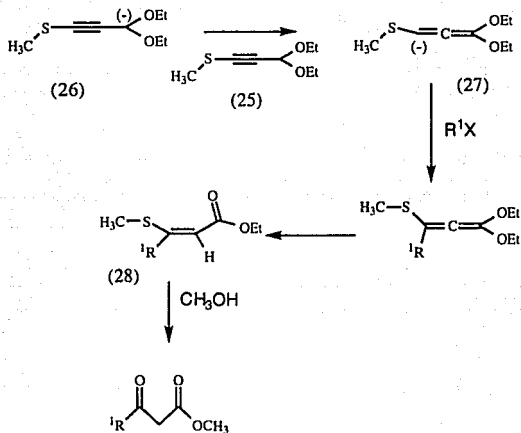
También se ha desarrollado un tipo de reactivos derivados de Grignard a partir de acetato de α -fenilsulfoniletilo (22) y un halogenuro de alquil magnesio para producir 23 que con una posterior reacción con aldehídos produce el correspondiente α -etoxicarbonil- β -hidroxisulfóxido (24). El cuál con una posterior desulfurización por calentamiento da lugar al correspondiente β -cetoéster.¹⁷



J) Síntesis de carbaniones alénicos

Los carbaniones alénicos derivados de 1-tiometil-3,3-dietóxi-propino (25) pueden ser usados para realizar la introducción de un acilacetato.

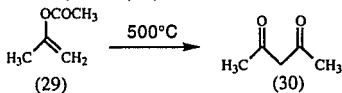
El carbanión 26--- 27 se forma a bajas temperaturas usando amiduro de dietil litio en THF. Se obtiene el carbanión en su forma alénica. Una posterior alquilación con halogenuros de alquilo primarios produce la acetal cetena que es convertida al E y Z β -tiometilacrilato de etilo (28), la hidrólisis de este, en presencia de cloruro mercúrico produce el correspondiente β -cetoéster.¹⁹



2.- Métodos de preparación para β -dicetonas.

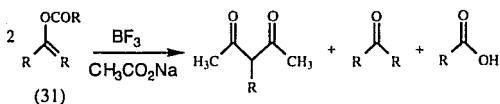
K) Conversión de ésteres enólicos de cetonas a β -dicetonas por rearreglo térmico intramolecular.

Varios ésteres enólicos de cetonas (29) pueden ser convertidos a β -dicetonas (30) por calentamiento a 500°C . Por reciclamiento del éster enólico, pueden obtenerse rendimientos del 70-85% de las dicetonas. Este procedimiento es utilizado para la preparación de la acetilacetona comercial.¹⁵



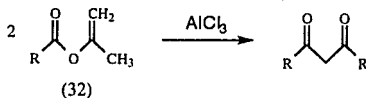
L) Por acilación intermolecular con trifluoruro de boro.

Numerosos acetatos enólicos de cetonas (31) y benzoatos pueden ser convertidos a β -dicetonas por saturación del éster enólico con trifluoruro de boro de 0-20°C y por hidrólisis de la mezcla resultante con una solución acuosa de acetato de sodio. Los rendimientos van del 17-52%.¹⁵



M) A partir de ésteres isopropenílicos.

Se logrará la acilación del éster isopropenílico (32), bajo la catálisis de tricloruro de aluminio en un solo paso para sintetizar β -dicetonas simétricas.¹⁶



VII METODOS DE ANALISIS.

Los puntos de fusión reportados en grados centígrados, se determinaron en un aparato Uni-Melt 6127-H10 y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno, se determinaron en espectrómetros Varian Gemini 200 (200 MHz) y Varian EM-390 (90 MHz). El desplazamiento químico está expresado en ppm, las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz, y la referencia interna es tetrametilsilano (TMS). Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente : s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, sep = señal séptuple, m = señal múltiple compleja. Los disolventes utilizados fueron CDCl_3 y D_2O . Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1720-X FT, usando cloroformo como disolvente, ó en película según el caso. Los espectros de ultravioleta (UV) se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 Ultravioleta-Visible utilizando metanol como disolvente.

Los espectros de masas de baja resolución por impacto electrónico a 70 eV, se determinaron en un espectrómetro de masas Finnigan MAT 311 A; se da el valor m/z del ión molecular M^+ y entre paréntesis su abundancia relativa (%). Fueron realizados en el departamento analítico de Syntex Research, en Palo Alto California, USA.

Las reacciones se llevaron a cabo en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) usando como adsorbente sílice G/UV 254 tipo 60 de Merck,

como reveladores se usaron : radiación UV, vapores de yodo y solución reveladora de cloruro de cobalto, seguida de calentamiento.

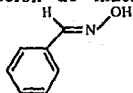
La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) en gel de sílice 230 - 400 mallas, por placa preparativa ó bien por recristalización según fué el caso.

El THF se destiló sobre sodio y benzofenona, la DMF y el DMSO sobre CaH_2 y el 1,4- dioxano sobre sodio.

Al hablar de extracciones se indica entre paréntesis el número de veces que se llevó a cabo y la cantidad de mililitros empleados (No X mL).

VIII METODO EXPERIMENTAL

1.- Preparación de materias primas



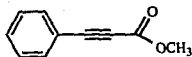
Syn - Benzaldoxima (33)

Se colocaron 20 mL (21 g, 0.2 mol) de benzaldehído destilado, 14 g (0.35 mol) de NaOH, 40 mL de agua y enseguida se adicionaron poco a poco 15 g (0.21 mol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó mecánicamente durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta desaparición del benzaldehído, (CCF hexano - éter 9:1). Se adicionó agua hasta que la solución se tornó clara. Se burbujeó CO₂ hasta saturación se extrajo con éter (4 x 100 mL), se secaron los extractos sobre Na₂SO₄ anh. y se eliminó el éter a vacío. El residuo se destiló a presión reducida a 94°C y 8 mm. Se cristalizó con enfriamiento, se obtuvieron 21.7 g (90 %) de la oxima (33) como un sólido blanco cristalino de p.f. 32°. (hexano)³.

UV λ máx : 210 h, 214.5 h, 236.5 h, 251.5, 258.65 h, 269 h,
282 h, 291.5 nm (ϵ 16827, 11344, 8980, 14010,
12667, 7128, 1849, 991).

IR (Película) : 3306, 3065, 2897, 1633 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 8.2 (s, 1 H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 3H).



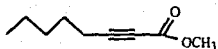
3-Fenil-propiolato de metilo (35)

En un matraz de 3 bocas con condensador para reflujo y trampa de absorción de gas, se colocaron 0.9 mL (1.46 g, 12.32 mmol) de cloruro de tionilo y se adicionaron lentamente 1.5 g (10.27 mmol) de ac. 3-fenil propiólico, con agitación magnética. Se calentó en baño de agua durante 4 horas. Se destiló el cloruro de ácido a 8 mm a 82 °C. Al destilado se le adicionaron 4 mL de metanol absoluto y se enfrió en baño de hielo. Se eliminó el exceso de metanol a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano:AcOEt 95:5), para obtener 0.82 g (50%) del éster (35) como un aceite amarillo.

UV λ máx : 231.5 h, 236 h, 241 h, 246 h, 250.5 h, 254.5 h,
256.5, 261.5 h, 266.5 h nm (ϵ 807, 9004, 10814,
12314, 13065, 14234, 14411, 13661, 12690).

IR (Película) : 2954, 2224, 1704 cm^{-1} .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 3.86 (s, 3H).



2 - Octinoato de metilo (38)

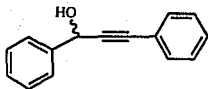
Se preparó de acuerdo a la referencia (2).

Se obtuvieron 1.87 g (23%) del acetileno (38) como un aceite.

UV λ máx. : 208, 214.5 h nm (ϵ 5304, 4380)

IR (CHCl_3) : 2959, 2238, 1711 cm^{-1} .

RMN¹H(CDCl_3) : δ 3.71 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J= 6.7 Hz).

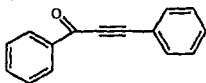


1,3-Bifenil-2-propin-1-ol (39)

En un matraz bola con agitación magnética , atmósfera de argón, termómetro y embudo de adición se colocaron 20 mL de THF seco. Se burbujeó argón y disminuyó la temperatura a 5-10°C. Se inyectaron 0.53 mL (0.5 g, 4.9 mmol) de fenilacetileno en 10 mL de THF y se agitó en las mismas condiciones durante 40 minutos. Se adicionaron gota a gota 0.49 mL (4.87 g, 7.35 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (1.5 M en éter). Se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se adicionaron gota a gota 0.49 mL (0.51 g, 4.9 mmol) de benzaldehído destilado y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se adicionaron 20 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y evaporó a vacío el disolvente. Se purificó por cromatografía en columna, para dar 0.67 g (65.8%) del alcohol racémico (39) como un líquido amarillo.

IR (CHCl₃) : 3601, 3448, 3016, 2230, 1492, 1453 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.3 (m, 10 H), 1.4 (s, 1 H).



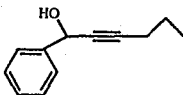
1,3-Bifenil-2-propin-1-ona (40)

Se disolvieron 2g (9.61 mmol) del alcohol (39) en 40 mL de CH_2Cl_2 y se adicionaron 13.4 g (48 mmol) de MnO_2 . Se agitó magnéticamente durante 1 hora, se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano - AcOEt 95 : 5). Se obtuvieron 950 mg (48%) de la cetona (40) como un aceite

UV λ máx. : 219 h, 221.5, 267 h, 273 h, 289, 300 nm (ϵ 14123, 14320, 15878, 16638, 19328, 19182).

IR (CHCl_3) : 3063, 2200, 1724, 1686, 1643 cm^{-1} .

RMN¹H(CDCl_3) : δ 8.24 (m, 2H), 7.56 (m, 8 H).

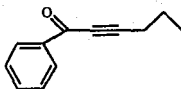


1-Fenil-2-hexil-1-ol (41)

Se colocaron 8 g (0.121 mol, 12 mL) de pentino en 190 mL de THF anh., se agitó magnéticamente durante 30 minutos en atmósfera de argón a una temperatura de 5 - 10 °C . Se retiró el enfriamiento y se adicionaron gota a gota 118 mL (19.3 g, 0.18 mol) de benzaldehído destilado. Se agitó a Temperatura ambiente durante 1 hora y se adicionaron 150 mL de una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con AcOEt (3 x 150 mL). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se eliminó el disolvente a vacío, se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano - AcOEt 92 : 8). Se obtuvieron 14.3 g (80%) del alcohol racémico (41) como un aceite ligeramente amarillo.

IR (película) : 3369, 2964, 2229, 1494, 1454, 1431 cm⁻¹

RMN¹H(CDCI₃) : δ 7.9 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 2.1 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.6 (m, 2H), 0.9 (t, 3H, J= 7 Hz).



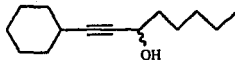
1-Fenil-2-hexin-1-ona (42)

Se disolvieron 3 g (0.02 mol) del alcohol (41) en 100 mL de CH_2Cl_2 y se adicionaron 28 g (0.1 mol) de MnO_2 . Se agitó mecánicamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío. Se obtuvieron 2.38 g (80 %) de la cetona (42) como un líquido ligeramente amarillo.

UV λ máx. : 212 h, 257 h, 260.5, 263.5 h nm (ϵ 8691, 13777, 14225, 13860).

IR (pélicula) : 2967, 2237, 2203, 1641, 1548 cm^{-1} .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.2 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 2.5 (t, 2H $J=6.96$ Hz), 1.76 (sex., 2H, 7.16 Hz), 1.08 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)



1-Ciclohexil-1-octin-3-ol (43)

Se colocaron 4.8 mL (4 g, 37 mmol) de ciclohexil acetileno en 100 mL de THF anh. y se enfrió de 5 - 10°C. Se pasó una corriente de argón durante 10 min. Se adicionaron lentamente 37 mL (6.62 g, 55 mmol) de una solución etérea de bromuro de metilmagnesio (1.5 M). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente conservando la atmósfera inerte. Se adicionaron 6.6 mL (5.55 g, 55 mmol) de hexanal destilado. Al terminar la adición se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se extrajo con AcOEt (3 x 70 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anh. y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano - AcOEt 95:5), se obtuvieron 800 mg de 43 (líquido) 10.3% de rendimiento.

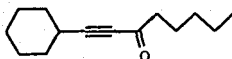
IR (película) : 3351, 2930, 2231, 1464 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 4.36 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 2.38 (m, 1H), 1.89 (m, 1 OH),
1.67 (m, 10 H), 1.39 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J= 6.92 Hz).

Análisis elemental para C₁₄H₂₄O

Calculado : % C = 80.70 % H = 11.61

Encontrado : % C = 80.88 % H = 11.80



1-Ciclohexil-1-octin-3-ona (44)

Se disolvieron 800 mg (3.84 mmol) del alcohol (43) en 20 mL de CH_2Cl_2 y se adicionaron 5.54 g (19.2 mmol) de MnO_2 activado. Se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-éter 98:2). Se obtuvieron 500 mg (70%) de la cetona (44) como un líquido transparente.

UV λ máx. : 221 h, 224, 228.h, nm (ϵ 7370,7498, 7228).

IR(película) : 2932, 2209, 1765, 1450 cm^{-1} .

RMN¹H(CDCl_3) : δ 2.54 (t, 2H, J= 7.52 Hz), 1.80 (m, 6H), 1.57 (m, 5H),
1.35 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J= 6.62 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$

Calculado : % C = 81.49 % H = 10.75

Encontrado : % C = 81.05 % H = 10.98

2.- Método de preparación A

A una suspensión de 1.1 equivalentes de NaH (al 60 %, dispersión en aceite) en 5 mL de dioxano, se adicionaron 1.1 equivalentes de syn - benzaldoxima (33) en 5 mL de DMF, se agitó magnéticamente en atmósfera de argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionaron 100 mg (1 equivalente) del compuesto acetilénico en 5 mL de DMF. Se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se eliminó el dioxano a vacío, se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. Los métodos de purificación fueron diferentes para cada compuesto. Estuvieron en función de las propiedades de cada compuesto.

3.- Método de preparación B

A una suspensión de 1.1 equivalentes de NaH (al 60 %, dispersión en aceite) en 5 mL de DMSO, se adicionaron 1.1 equivalentes de syn - benzaldoxima (33) en 5 mL de DMSO, se agitó magnéticamente en atmósfera de argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionaron 100 mg (1 equivalente) del compuesto acetilénico en 5 mL de DMF. Se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. Los métodos de purificación fueron diferentes para cada compuesto. Estuvieron en función de las propiedades de cada compuesto.



Benzolil acetato de metilo (45)

Se utilizaron 83.1 mg (0.687 mmol) de benzaldoxima, 100 mg (0.625 mmol) de 3-fenil propiolato de metilo (35), 27.5 mg (0.687 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A y B. Se purificó por cromatografía en columna (hexano-éter 9 :1). Con el método de preparación A, se obtuvieron 91 mg de (82%) y 93.3 mg (84 %); con el método de preparación B se obtuvieron 87.8 mg (77%) de la mezcla tautomérica (45) como un líquido ligeramente amarillo.³

UV λ máx. : 239.5 h, 244, 248 h, 283, 290 h nm (ϵ 11062, 11908, 11226, 3531,3290).

ESPECTRO 1

IR (CHCl₃) : 2962, 1737, 1689, 1450 cm⁻¹.

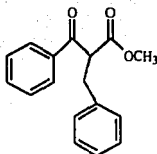
ESPECTRO 2

forma enólica

RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.97 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 5.69 (s, 0.14H),
3.82 (s,0.57H),

forma ceto

δ 7.97 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), , 4.03 (s, 1.67H),
3.77 (s, 2.61 H).



2-Benzoil-3-fenil-propionato de metilo (46)

A una mezcla de 27.5 mg (0.668 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 60 %) y 5 mL de dioxano se adicionaron (0.688 mmol) de benzaldoxima en 5 mL de DMF, se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. Se adicionó el acetileno (35) 100 mg (0.625 mmol) en 5 mL de DMF y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se adicionaron 82 mL (117.59 mg, 0.688 mmol) de bromuro de bencilo. Se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Se eliminó el dioxano a vacío, se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano:éter 9:1). Se obtuvieron 275 mg (85%) del compuesto (46) como un líquido amarillo espeso.³

UV λ máx. : 243.5 h, 247, 277 h nm (ϵ 12288, 12732, 1864)

ESPECTRO 3

IR (CHCl₃) : 3030, 1740, 1688, 1599, 1496 cm⁻¹.

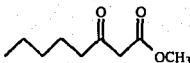
ESPECTRO 4

RMN¹H(CDCl₃) : δ 8.33 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.66(m, 5H), 4.73 (t, 1H, J= 9 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.5 (d, 2H, J= 8.4 Hz).

Análisis elemental para C₁₇H₁₆O₃

Calculado : % C = 76.09 % H = 5.96

Encontrado: % C = 75.83 % H = 6.10



Acetohexanoato de metilo (48)

Se mezclaron 86.4 mg (0.714 mmol) de benzaldoxima con 100 mg (0.649 mmol) de (38) y 28.5 mg (0.714 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A y B. Se purificó por placa preparativa (hexano-CH₂Cl₂-acetona, 7:3:1). Con el método de preparación A se obtuvieron 80 mg (72%) y 86 mg (75%); con el método de preparación B se obtuvieron 70.1 mg (62%) del compuesto (48) como un aceite.

UV λ máx. : 230, 245, 276 nm (ϵ 862, 660, 191)

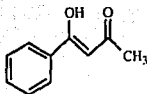
IR (película) : 2957, 1750, 1719, 1653, 1630 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCI₃) : δ 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.54 (t, 1.6H, J= 7.32 Hz),
2.21 (t, 0.4H, J= 7.3 Hz), 1.62 (q, 2H, J= 7.18 Hz), 1.32
(m, 4H), 0.90 (t, 3H, J= 6.74 Hz).

Análisis elemental para C₉H₁₆O₃ · 0.05 M AcOEt

Calculado : % C = 62.39 % H = 9.36

Encontrado : % C = 62.28 % H = 9.31



Benzoin acetona (49)

(forma enólica)

Se mezclaron 92 mg (0.763 mmol) de benzaldoxima con 100 mg (0.694 mmol) de 4-fenil-3-butiln-2-ona y 30.5 mg (0.763 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A. Se purificó por cromatografía en columna (hexano-éter 9 :1). Se obtuvieron 92.3 mg (82%) y 82.4 mg (73%) del compuesto (49) como un sólido cristalino de p.f. 49° (etanol - agua) ligeramente amarillo.³

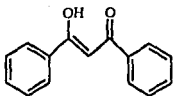
UV λ máx. : 215 h, 230 h, 245.5, 309 nm (ϵ 6704, 4885, 6281, 14306).

ESPECTRO 5

IR (CHCl₃) : 3020, 1696, 1491, cm⁻¹.

ESPECTRO 6

RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.89 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 2.2 (s, 3H).



1,3 - Difenil - 1,3 - propanodióna (50)

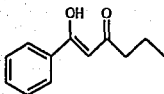
(forma enólica)

Se mezclaron 64 mg (0.533 mmol) de benzaldoxima con 100 mg (0.48 mmol) de benzoilfenilacetileno (40) y 21 mg (0.533 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A . Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano - éter 9 :1). Se obtuvieron 99.4 mg (92%) y 89.6 mg (83%) del compuesto (50) como un sólido cristalino de p.f. 72° (hexano - AcOEt) ligeramente amarillo.³

UV λ máx. : 251, 296 h, 343.5, 367 h nm (ϵ 9129, 7322, 23746, 13422).

IR (CHCl₃) : 3019, 1602, 1567, 1488 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 8.02 (m, 4H), 8,02 (m, OH), 7.52 (m, 6H), 6.87 (s, 1H).



1-Fenil-1,3-hexanodióna (51)

(forma enólica)

Se mezclaron 77.3 mg (0.639 mmol) de benzaldoxima con 100 mg (0.581 mmol) del acetileno (42) y 25 mg (0.639 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A . Se purificó por cromatografía en columna (hexano - éter 85:15). Se obtuvieron 77.6 mg (70%) y 98.05 mg (88%) del compuesto (51) como un aceite.

UV λ máx. : 214 h, 230 h, 247.5, 298 h, 308 nm (ϵ 6541, 4669, 6066, 12689, 14141)

IR (CHCl₃) : 2967, 1720, 1604 cm⁻¹.

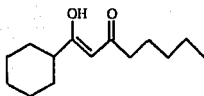
RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.9 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 4.08 (s, OH), 2.41 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

Análisis elemental para C₁₂H₁₄O₂

Calculado : % C = 75.78 % H = 7.36

Encontrado : % C = 75.52 % H = 7.49

E.M. m/z (%) 190 (M⁺, 100)



1-Ciclohexil-1-hidroxi-2-octen-3-ona (52)

Se mezclaron 67.7 mg (0.559 mmol) de benzaldoxima con 100 mg (0.509 mmol) del acetileno (44) y 22.3 mg (0.559 mmol) de NaH, se utilizó el método de preparación A y B. Se purificó por cromatografía en placa preparativa (sílica gel hexano - eter 9 :1). Con el método de preparación A se obtuvieron 92.2 mg (80%) y 80.1 mg (70%); con el método de preparación B se obtuvieron 80.4 mg (70%) del compuesto (52) como un aceite.

UV λ máx. : 210 h, 230 h, 276 h, 281.5 h nm (ϵ 1429, 1600, 1063, 10016).

IR (CHCl₃) : 2935, 1711, 1612, 1452 cm⁻¹.

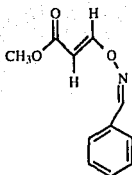
RMN¹H(CDCI₃) : δ 5.48 (s, 0.66 H), 3.58 (s, 0.33 H), 2.5 (t, 0.66 H, J= 7.9 Hz), 2.28 (t, 1.3 H, J= 7.92 Hz), 2.18 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.26 (m, OH), 0.9 (t, 3H, J=6.72 Hz).

Análisis elemental para C₁₄H₂₄O₂ · 0.2 M AcOEt

Calculado : % C = 73.46 % H = 10.66

Encontrado : % C = 73.45 % H = 10.70

E.M. m/z 224 (%) (M⁺, 100)



E-3-(N-benziliden-hidroxilamina)-acrilato de metilo (53)

A una mezcla de 152 mg (3.81 mmol) de NaH y 10 mL de THF, se adicionaron 460 mg (3.81 mmol) de benzaldoxima en 50 mL de THF. Se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. Se adicionó lentamente a través de una cánula a un matraz que contenía 264.5 mL (250 mg, 3.47 mmol) de propiolato de metilo en 50 mL de THF. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionaron 50 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 75 mL). Se secaron los extractos sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel hexano - éter 9:1). Se obtuvieron 244 mg (35%) del compuesto (53) como un sólido cristalino de p.f. 34 - 36° (hexano).

UV λ máx. : 210, 214.5 h, 229, 264.5 h, 272, 277.5 h, 284.5 h,
293 h, nm (ϵ 12622, 11817, 11729, 10821, 17249,
18772, 17776, 7819).

ESPECTRO 7

IR (película) : 2951, 2336, 1715, 1635, 1613 cm⁻¹.

ESPECTRO 8

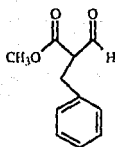
RMN¹H(CDCI₃) : δ 8.3 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J= 12.58 Hz), 7.67 (m, 2H),
7.45 (m, 3H), 5.67 (d, 1H, J= 12.58 Hz), 3.74 (s, 3H).

Análisis elemental para C₁₁H₁₁NO₃

Calculado : % C = 64.37 % H = 5.40 % N = 6.82

Encontrado : % C = 64,53 % H = 5.52 % N = 6.80

E.M. m/z (%) 205 (M⁺, 100)



2-Carbometoxy-3-fenil-propionaldehído (54)

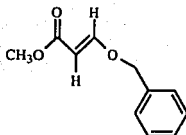
A una mezcla de 152 mg (3.81 mmol) de NaH y 15 mL de dioxano, se adicionaron 460 mg (3.81 mmol) de benzaldoxima en 30 mL de dioxano. Se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. Se adicionaron lentamente 273 mL (250 mg, 3.47 mmol) de propiolato de metilo. Se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, se adicionaron 466 mL (652 mg, 3.81 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se eliminó el dióxano a vacío y se adicionaron 50 mL de agua, se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel hexano - éter 95:5). Se obtuvieron 89 mg (13%) del compuesto (54) como un aceite y 150 mg (21%) del intermediario (53) como un sólido cristalino de p.f. 34 - 36° (hexano).

54

UV λ máx. : 210, 214.5 h, 236.5 h, 254, 268.5 h, 281 h, 291 h,
nm (ε 20508, 15189, 10240, 16327, 12487, 3688,
1626).

IR (CHCl₃) : 3027, 1741, 1575, 1442 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 8.17 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 6.32 (t, 1H,
J= 6.38 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.11 (d, 2H, J= 6.08 Hz).



E-3-benzyloxyacrilato de metilo (55)

A una mezcla de 21.4 mg (0.536 mmol) de NaH y 15 mL de DMF, se adicionaron 100 mg (0.487 mmol) de (53) y se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron 63.2 mL (91 mg, 0.536 mmol) de bromuro de bencilo, se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), los extractos se lavaron con agua (2 x 10 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel hexano - éter 9:1). Se obtuvieron 56.1 mg (60%) de una mezcla de compuestos (55) y (56) como un aceite.

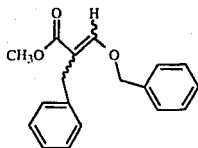
55 + 56

UV λ máx. : 210, 212.5 h, 229 h, 234, 238.5, 261.5 h, nm (ϵ
10264, 9800, 11532, 12165, 11827, 2872)

IR (película) : 2950, 1711, 1646, 1628 cm⁻¹.

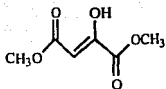
55

RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.68 (d, 1H, J= 12.88 Hz), 7.37 (m, 3H) 7.26 (m, 2H),
5.32 (d, 1H, J= 13.18 Hz), 4.91 (s, 2H) , 3.7 (s, 3H).



2-bencil-3-benciloxi-acrilato de metilo (56)

RMN¹H(CDCl₃) : δ 7.55 (s, 1H) , 5.06 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).



Oxaloacetato de dimetilo (57)

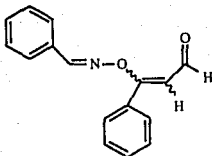
(forma enólica)

A una mezcla de 61 mg (1.54 mmol) de NaH y 10 mL de THF, se adicionaron 187 mg (1.54 mmol) de benzaldoxima en 40 mL de THF. Se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, se enfrió a -20° y se adicionó lentamente a través de una cánula a una solución a -20° , 53 mL (200 mg, 1.4 mmol) de dimetilacetilendicarboxilato en 50 mL de THF. Se agitó a esa temperatura durante 2 horas, se agregaron 5 mL de una solución saturada de ácido cítrico y se adicionaron 50 mL de agua, se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Se secaron los extractos sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel hexano - éter 98:2). Se obtuvieron 97 mg (44%) del compuesto (57) como un sólido cristalino de p.f. $69 - 71^{\circ}$ (hexano - AcOEt).³

UV λ máx : 210, 214.5 h, 229, 264.5 h, 272, 277.5 h, 284.5 h,
293 h, nm (ϵ 390, 675, 156).

IR (CHCl_3) : 3025, 1730, 1663, 1640, 1622 cm^{-1} .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.3 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).



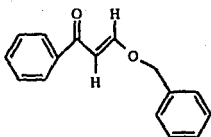
O-(1-Fenil-2-formil vinil) hidroxiliminio benzaldehído (58)

A una mezcla de 67.69 mg (1.69 mmol) de NaH y 20 mL de dioxano, se adicionaron 204 mg (1.69 mmol) de benzaldoxima en 30 mL de dioxano. Se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. Se adicionaron lentamente 188 mL (200 mg, 1.53 mmol) de propargil aldehído. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se eliminó el dioxano a vacío y se adicionaron 40 mL de agua, se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en columna (sílica gel hexano - éter 95:5). Se obtuvieron 70 mg (18%) del compuesto (58) como un sólido muy inestable.

UV λ máx. : 216 h, 253, 261 h, 287.5, 229.8 h, 315.5 h, nm (ϵ
13431, 16220, 14591, 11914, 10419, 4239)

IR (CHCl₃) : 2928, 1655, 1600, 1337 cm⁻¹.

RMN¹H(CDCl₃) : δ 9.53 (d, 1H, J= 8.14 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.74 (m, 5H),
7.57 (m, 5H), 6.46 (d, 1H, J= 8.32 Hz).



E-3-benciloxi-1-fenil-2-propen-1-ona (59)

A una mezcla de 17.52 mg (0.438 mmol) de NaH y 5 mL de dioxano se adicionaron 100 mg (0.398 mmol) de (58) y se agitó magnéticamente bajo atmósfera de argón durante 30 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron 53 mL (74.8 mg, 0.438 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), los extractos se lavaron con agua (2 x 15 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se purificó por placa preparativa (silica gel, hexano- CH_2Cl_2 -acetona, 7:3:1). Se obtuvieron 19.4 mg (20%) del compuesto (59) como un sólido con p.f. 60 - 62 °. (hexano - AcOEt)

IR (CHCl_3) : 3014, 1622, 1495 cm^{-1} .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.89 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J=14$ Hz), 7.42 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 6.47 (d, 1H, $J=14$ Hz).

X DISCUSION DE RESULTADOS

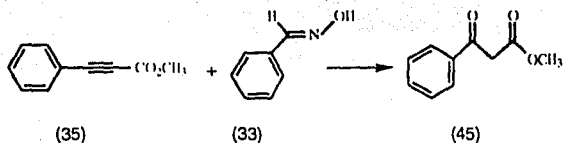
Los β -cetoésteres y las β -dicetonas forman parte de la importante clase de compuestos 1,3-dicarbonílicos, que han sido muy empleados en síntesis, también pueden ser intermediarios muy importantes en la preparación de compuestos con actividad farmacológica, como son derivados de la pirazolona.⁷

En la literatura se encuentran reportados varios métodos de síntesis tanto de β -cetoésteres, como de β -dicetonas, pero generalmente involucran varios pasos de síntesis, condiciones drásticas de reacción, así como tiempos prolongados y usualmente se encuentran métodos diferentes para la preparación de β -cetoésteres y β -dicetonas.

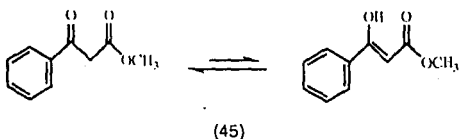
Su popularidad en síntesis orgánica esta basada en diversos factores, entre los cuales se encuentran: fácil formación de enlaces con carbonilos electrofílicos y entre carbonos nucleofílicos α ó γ sp^3 .⁹

Inicialmente se preparó el isómero *syn* de la benzaldoxima⁶ (33) en un 90 % de rendimiento, en el espectro de IR se observa una banda de absorción en 3306 cm^{-1} correspondiente al OH de la oxima. El espectro de RMN¹H muestra un señal simple en 8.2 ppm para 1 H correspondiente al protón bencílico, así como dos señal multiples en 7.6 y 7.4 ppm que integran para 2 y 3 H respectivamente que corresponden al anillo aromático.

Se trataron 1.1 eq. de la sal sódica de la benzaldoxima (33) con 1 equivalente de 3-fenil propiolato de metilo (35) en THF a $-70\text{ }^\circ\text{C}$, no observándose reacción durante un lapso de 3 horas, por lo que se fué incrementando la temperatura, hasta llegar a temperatura ambiente donde se observó la formación de un producto de mayor polaridad al acetileno.



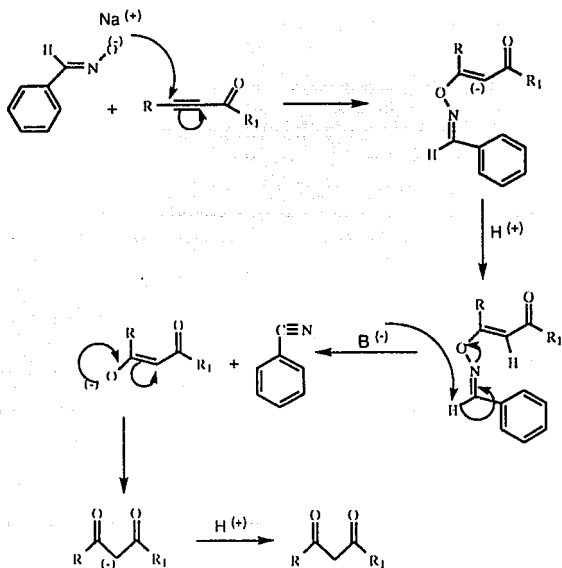
Se siguió la reacción por CCF durante 88 horas, aislándose un aceite en un 25 % de rendimiento. El IR de este producto muestra dos bandas de carbonilo, uno en 1689 cm^{-1} correspondiente a la cetona y el otro en 1737 cm^{-1} correspondiente al éster. Del espectro de RMN¹H se deduce que existe un equilibrio ceto - enol^{25,26,27}, una señal simple en 12.51 ppm que corresponde al protón del alcohol de la forma enólica, una señal múltiple en 7.97 y otro en 7.5 ppm para 2 H y 3 H respectivamente asignados a los protones aromáticos, una señal simple en 5.69 ppm para el protón vinílico del enol, otra señal simple en 4.02 ppm para el metileno de la forma ceto, otra señal simple en 3.81 ppm asignada al metilo del enol y otra señal simple en 3.76 ppm para el metilo de la forma ceto [Esquema 1].



Esquema 1

Por otro lado al realizarse la identificación del producto resulto ser el β -cetoéster obtenido en un solo paso de reacción, siendo que teóricamente se esperaba aislar el intermediario de adición del anión de la benzaldoxima al enlace triple del éster acetilénico, y con la subsecuente adición de otro equivalente de base producir la fragmentación de la molécula en benzonitrilo y el

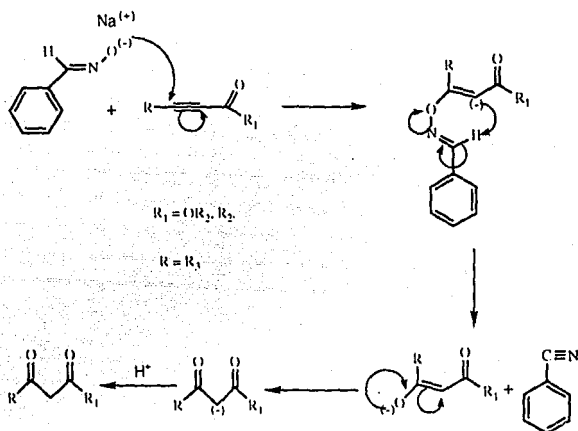
correspondiente compuesto 1,3 dicarbonílico; por abstracción del protón bencílico [Esquema 2]



Esquema 2

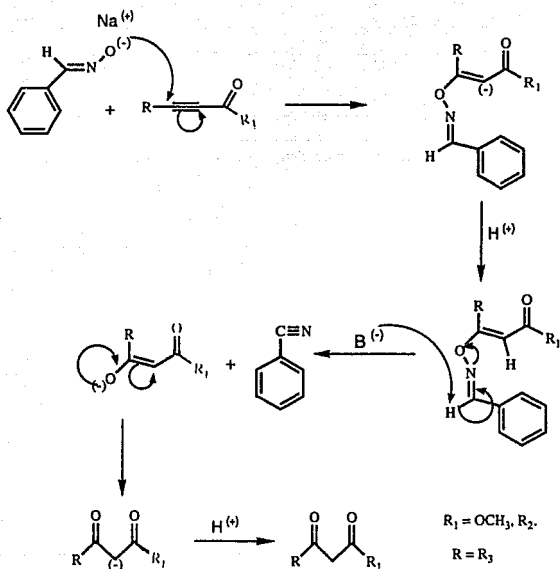
Como la reacción ocurrió solo con la adición de 1.1 eq. de base se propuso un mecanismo de reacción diferente. Al formarse el intermediario, se da la abstracción del protón bencílico por medio de una reacción sigmatrópica [1 , 5]^B , siempre y cuando la reacción se lleve a cabo con el isómero *syn* de la benzaldoxima, [ver Esquema 3] ya que el protón del isómero *anti* se encuentra

demasiado lejos para que se pueda llevar a cabo la desprotonación. [Esquema 4]



Esquema 3

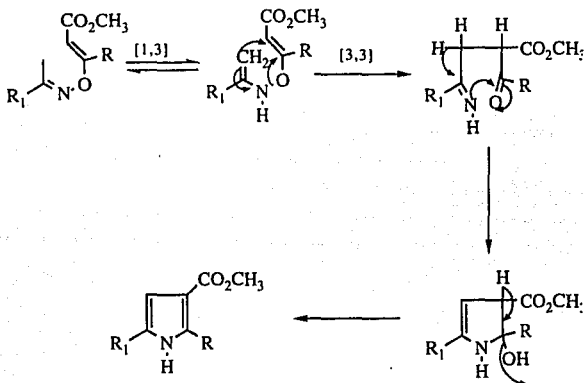
Este tipo de reacción no se encuentra reportado en la literatura. Una de las reacciones descritas que tienen mayor semejanza con esta, es en la que se hacen reacciones de adición a ésteres acilénicos con oximas que poseen hidrógenos α , por ejemplo cetoximas. En este tipo de reacción [Esquema 5] también ocurre la adición del oximato al enlace triple, con una posterior transposición de hidrógeno [1, 3], una reacción sigmatrópica [3, 3] seguida de ciclización dando como resultado la formación de un pirrol.²⁸



Esquema 4

Al observar los resultados de la reacción y que solo se había obtenido un 25% de rendimiento, recuperando una cantidad considerable de las dos materias primas (33) y (35) se procedió a optimizar las condiciones de reacción. Se probaron diferentes bases y diferentes disolventes, en todos los casos se obtuvo el producto esperado, pero en bajos rendimientos. Solo en el caso donde se utilizó EtONA en EtOH se obtuvo mezcla del éster etílico y metílico por transesterificación. Esta reacción se realizó posteriormente utilizando MeONA en

MeOH, de esta manera se obtuvo unicamente el éster metílico, pero en muy bajos rendimientos y con tiempos de reacción muy prolongados.

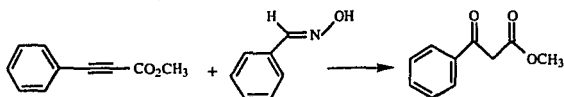


Esquema 5

Las reacciones con NaH, DMF; NaH, DMF-THF y NaH, dioxano fueron las que dieron buenos resultados, aumentando considerablemente el rendimiento en comparación con los otros casos.

El sistema que dió los mejores rendimientos fué utilizando 1.1 eq. de NaH y una mezcla de dioxano-DMF en una relación (1:2) utilizando el método de preparación A. Estas condiciones dieron como resultado una reacción prácticamente instantánea, obteniéndose el compuesto 1,3 dicarbonílico como producto único con rendimientos del 82 y 84%.

La reacción con DMSO, también dió buenos resultados, dando rendimientos un poco más bajos 77 % del mismo producto, la reacción también se efectua casi instantáneamente (método de preparación B) .[Tabla 1].

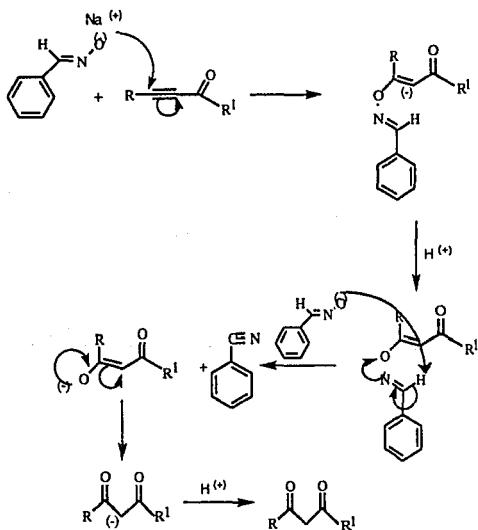


BASE	DISOLVENTE	TIEMPO (HORAS)	TEMPERATURA (°C)	RENDIMIENTO (%)
NaH	THF	48	30	29
NaH	THF-DMF	4.5	30	62
NaH	DMF	24	30	50
MeONa	MeOH	36	30	26
EtONa	EtOH	12	30.	13
NaH	Dioxano-DMF	0.5	T amb.	84
NaH	Dioxano - DMF	0.5	T amb.	77

Tabla 1

En la literatura se encuentra descrita una reacción de conversión de nitro compuestos a fenoles³⁰, donde un grupo nitro moderadamente activado es desplazado por reacción con el anión de la aldoxima en solución de DMSO. El anión de la aldoxima usado, es suficientemente básico para efectuar la ruptura. Así el p-nitro benzonitrilo es convertido a p-ciano fenol en buen rendimiento por reacción con 2 equivalentes de la sal de la benzaldoxima. En este caso el reemplazo del grupo nitro por un hidroxilo en la reacción con un ión oximato ocurre en dos pasos; primero el desplazamiento del grupo nitro para dar el éter O-aril-oximato y el posterior ataque de un segundo ion oximato activado, a la base de la oxima y la conversión al ion fenóxido y benzonitrilo. Esto pudiera hacer pensar que en el caso de este trabajo, una segunda molécula del oximato es la que abstrae el proton bencílico del intermediario, produciendo la fragmentación de la molécula al respectivo compuesto 1, 3-dicarbonílico y

benzonitrilo [Esquema 6], para comprobar esta hipótesis, se realizó un experimento utilizando 2 equivalentes de la sal de la benzaldoxima con 1 equivalente del éster acetilénico en las mismas condiciones ya optimizadas. Sin embargo se obtuvo el mismo rendimiento 84%, del β -cetoéster ya identificado y que utilizando 1.1 equivalentes de la sal de la benzaldoxima se había obtenido en un 82 % de rendimiento. Lo que demuestra que el segundo ion oximato no es el que abstrae el protón benílico del intermediario.

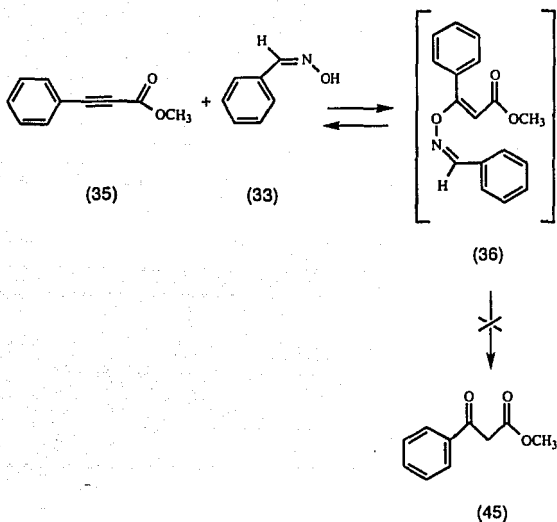


Esquema 6

Una vez que se obtuvo el β -cetoéster en un solo paso de reacción se pretendía efectuar el aislamiento del intermediario (36), por lo que se realizaron

algunos experimentos con este propósito. Uno de ellos se realizó adicionando como base una cantidad catalítica de DBU (0.11 eq) en dióxano-DMF (1:2), a ebullición del dióxano (115 ° C) durante 21 horas, no observándose reacción por CCF.

Para tratar de probar la hipótesis de que se efectúa una reacción sigmatrópica intramolecular [1, 5], se preparó el isómero *anti* de la benzaldoxima⁶ (34) el cual muestra en IR una banda ancha en 3250 cm⁻¹, correspondiente al OH. En el espectro de resonancia de hidrógeno se observa la desaparición del señal simple en 8.2 ppm, que presenta el isómero *syn* y se observan las señales múltiples en 7.6 y 7.4 ppm que integran para 2 y 3 H respectivamente y que corresponden a los hidrógenos aromáticos. La reacción se efectuó en las mismas condiciones que con el isómero *syn*, En este caso se obtuvo un 22% de rendimiento del β - cetoéster recuperándose 65% del éster acetilénico y 64% de benzaldoxima, no obteniéndose ningún otro producto [Esquema 7].



Esquema 7

Se intentó otra reacción utilizando también el isómero anti y el 3 - fenil propiolato de metilo (35) como éster acetilénico usando THF como disolvente a -40°C obteniéndose un 15% de rendimiento de (45), en este caso se observó la aparición de un producto más polar que la benzaldoxima, su RMN^1H no revela que se trate del intermediario sino que parece ser un producto de descomposición [Tabla 2].

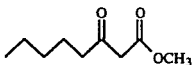
El hecho de que no fué posible el aislamiento del intermediario (36) [Esquema 7] es porque posiblemente debe ser un producto muy inestable debido a que el protón benílico es fácilmente abstraído por el anión α al

BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	RENDIMIENTO (%)	OXIMA
DBU (0.1eq)	Dioxano -DMF	115	No hay reaccion	<i>syn</i>
NaH (1.1eq)	Dioxano-DMF	T. amb.	22	<i>anti</i>
NaH (1.1eq)	THF	-40	15	<i>anti</i>

Tabla 2

carbonilo del éster y en el caso donde se utilizó la oxima anti debe existir un equilibrio entre el intermediario y la materia prima, el cual puede estar desplazado hacia la formación de esta.

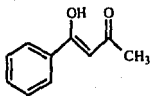
Una vez que se estandarizaron las condiciones de reacción se procedió a probar la generalidad del método utilizando diferentes ésteres y cetonas acetilénicas.



(48)

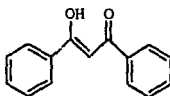
Así mismo se experimentó con el éster acetilénico alifático (38), el 2-octinoato de metilo, utilizando el método de preparación A a partir del cual se obtuvo el acetohexanoato de metilo (48) como un aceite en rendimientos del 72 y 75%, cuyo espectro de IR muestra la presencia de dos bandas de absorción asignadas a carbonilos una en 1759 cm^{-1} correspondiente al éster y otra en 1719 cm^{-1} correspondiente a la cetona. El espectro de RMN¹H muestra la aparición de una señal simple en 3.46 ppm que integra para 2 H y que corresponde al metileno formado entre los dos carbonilos, también se observa un ligero desplazamiento de la señal triple que se encontraba en 2.3 ppm y que correspondía al metileno adyacente al enlace triple, se desplazó a 2.54 ppm, ya

que ahora se encuentra adyacente a la cetona. Esta misma reacción se probó utilizando DMSO como disolvente (método B), obteniéndose el mismo producto en el mismo tiempo de reacción pero en un 62% de rendimiento.



(49)

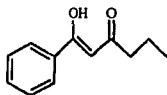
También se probó la 4-fenil-butin-2-ona, utilizando el método A, obteniéndose la 4-fenil-2,4-butanodióna (49) con rendimientos del 73 y 82%. El espectro de IR muestra una banda de absorción ancha en 1696 cm^{-1} asignada al carbonilo de la cetona a la cetona. El espectro de RMN^1H muestra una señal simple que integra para 1 H en 6.18 ppm y otra señal simple en 2.21 ppm que integra para 3 H, los cuales corresponden al metino y metilo de la forma enólica. En este espectro se observa que el equilibrio se encuentra desplazado hacia la forma enólica no encontrándose ninguna señal correspondiente al tautómero ceto. El punto de fusión de este producto se encuentra un poco por debajo de reportado en la literatura. Sin embargo, el análisis elemental sí corresponde al producto.



(50)

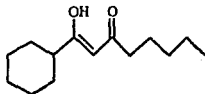
Por otro lado la 1,3-difenil-3-propin-1-ona (40), utilizando el método A produjo un sólido cristalino, la 1,3-difenil-1,3-propanodióna (50) en rendimientos del 83 y 92%. En el espectro de IR se observa una señal intensa en 1602 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo de la cetona. El espectro de RMN^1H muestra

una señal simple en 6.87 ppm que integra para 1 H y que corresponde al metino de la forma enólica, así como en 8.02 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 H, así como otra señal múltiple que integra para 6 H correspondientes a los protones aromáticos. También en este caso el equilibrio se encuentra desplazado a la forma enólica.



(51)

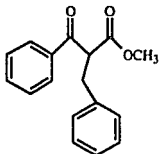
A partir del 1-fenil-2-hexil-1-ona (42), usando el mismo método A, se obtuvo el 1-fenil-1,3-hexanodiona (51) como un aceite amarillo en rendimientos del 70 y 88%, cuyo IR muestra una banda ancha de absorción en 1604 cm^{-1} , correspondiente al carbonilo de la cetona unida al fenilo. El espectro de RMN¹H muestra una señal múltiple para 2 H en 7.9 ppm, otra señal múltiple en 7.48 ppm para 3 H, correspondiente al anillo aromático, una señal simple en 6.17 ppm que integra para 1 H correspondiente al metino de la forma enólica, una señal simple en 4.1 ppm que intercambia con D₂O correspondiente al hidroxilo del enol, una señal cuadruple en 2.41 ppm que integra para 2 H correspondiente al metileno y una señal triple en 0.99 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo terminal de la cadena. En este caso también el equilibrio se encuentra desplazado hacia la forma enólica.



(52)

También se aplicó el método de preparación A con la 1-ciclohexil-2-octin-3-ona (44), a partir de la cual se obtuvo la 1-ciclohexil-1,3-octanodióna (52) como un aceite casi transparente en rendimientos del 70 y 80%. El espectro de IR muestra la presencia de dos bandas de absorción asignadas a carbonilos, la cetona unida a la cadena aparece en 1612 cm^{-1} y la cetona unida al ciclohexano en 1711 cm^{-1} . La resonancia magnética de hidrógeno muestra la aparición de una señal simple en 5.48 ppm para 1 H que corresponde al metino de la forma enólica, otra señal simple en 3.58 ppm que corresponde al metileno de la forma ceto, una señal triple en 2.5 ppm, $J = 7.9\text{ Hz}$, otra señal triple en 2.28 ppm, $J = 7.9\text{ Hz}$ para los metilenos tautoméricos adyacentes a la cetona, una señal múltiple en 2.18 ppm para 1 H correspondiente al metino del ciclohexil, una señal múltiple en 1.83 ppm, una señal múltiple en 1.61 ppm, correspondiente a los protones de la cadena, una señal múltiple en 1.29 ppm que corresponden a los protones del anillo, una señal múltiple en 1.26 ppm una señal triple en 0.9 ppm con una, $J = 6.72\text{ Hz}$ correspondiente al metilo.

En todos los casos en que se probaron ésteres y cetonas acetilénicas el método A dió mejores resultados [Tabla 3]. El siguiente paso fue probar la efectividad del método en sustratos de mayor reactividad como el DMAD, así como en aldehídos de bajo peso molecular como el propiolato de metilo, así que para evitar problemas de aislamiento del producto, se realizó una alquilación 'in situ' con el posterior aislamiento del producto alquilado.



(46)

Para probar si era posible la alquilación del producto, se realizó un experimento con el éster (35), utilizando el método A, con la variante de realizar la adición de 1.1 eq. de bromuro de bencilo como agente alquilante⁴². Se obtuvo el 2-benzoil-3-fenil propiolato de metilo (46) como un aceite amarillo muy viscoso, con un rendimiento del 84%. El IR muestra dos bandas de absorción características de carbonilo una en 1740 cm^{-1} y otra en 1688 cm^{-1} . En el espectro de RMN¹H se observa una señal múltiple en 8.33 ppm que integra para 2 H, otra señal múltiple en 7.72 ppm que integra para 3 H correspondientes a los hidrógenos aromáticos, también se observa una señal simple en 7.66 ppm que integra para 5 H y que corresponden a los hidrógenos aromáticos del bencilo introducido, en 4.73 ppm se observa una señal triple, $J = 9 \text{ Hz}$ para 1 H y que corresponde al metino del carbono alquilado, aparece una señal simple en 3.8 ppm para 3 H correspondiente al éster metílico y una señal simple $J = 8.4 \text{ Hz}$ en 3.5 ppm para 2 H correspondiente al metileno bencílico. Aquí se observó que el rendimiento del producto alquilado sobre carbono, fué el mismo que el producto sin alquilar. Este experimento se empleó para probar que si es posible realizar la alquilación 'in situ' sobre el carbono.

El siguiente acetileno utilizado fué el DMAD, el cual se probó utilizando el método A obteniéndose malos resultados ya que se observó la formación de varios productos, que al parecer varios de ellos eran productos de polimerización del acetileno. Se intentó un experimento disminuyendo la temperatura utilizando THF como disolvente, de esta manera se logró disminuir un poco los problemas de polimerización [Tabla 4]. Así fué posible la obtención del compuesto deseado en bajos rendimientos.

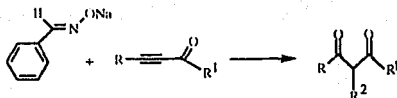
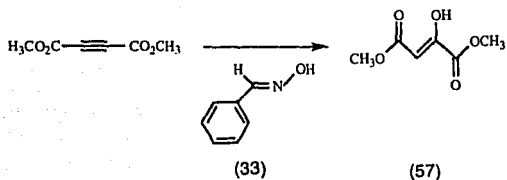


TABLA 3*

PRODUCTO	R	R ¹	R ²	DISOLVENTE	% R.	RMN ¹ H	IR
45	C ₆ H ₅	OCH ₃	H	Dioxano-DMF	82, 84	forma endó 5.69(s,H vinílico) 3.82(s, OCH ₃) forma ceto 4.03 (s, CH ₂), 3.77(s, OCH ₃)	1737, 1689
46	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	Dioxano-DMF	85	4.73(s,CH) 3.83(s,OCH ₃) 3.5(d,CH ₂)	1740, 1688
48	C ₉ H ₁₁	OCH ₃	H	Dioxano-DMF DMSO	72, 75 62	3.75(s,CH3) 3.46(s,CH2)	1719, 1653
49	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Dioxano-DMF	73, 82	6.16(s,CH) 2.2 (s,OCH3)	1609
50	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	Dioxano-DMF	83, 92	6.87(s,CH)	1602
51	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	H	Dioxano-DMF	70, 88	6.2(s,CH)	1720
52	C ₆ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	H	Dioxano-DMF DMSO	70, 80 70	3.58(s,CH)	1711, 1612
57	OCH ₃	OCH ₃	H	THF	44	forma endó 6.03(s,CH) 3.88(s,OCH ₃) 3.81(s,OCH ₃)	1730, 1663

* Los desplazamientos de RMN¹H estan dados en ppm, y los de IR en cm⁻¹.

Para este compuesto en particular se desarrollo un método diferente en el cual se hace la adición inversa de los reactivos a -20°C en THF, de



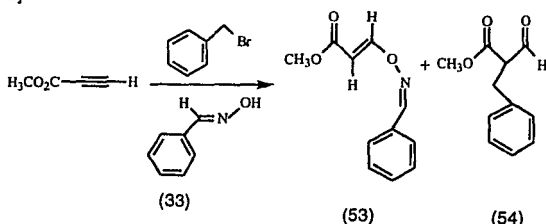
DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	RENDIMIENTO (%)
Dioxano - DMF	T amb.	Polimerización
DMSO	T amb.	Polimerización
THF	-40	27
THF	-20	44
THF	0	32

Tabla 4

esta manera se logró evitar la formación de polímeros obteniéndose un producto único que en el mejor de los casos fué en un 44% de rendimiento de un sólido en forma de agujas (57), en cuyo espectro de IR se observa una banda ancha en 1730 cm⁻¹ correspondiente a los carbonilos. El espectro de RMN¹H muestra una señal simple en 6.03 ppm que integra para 1 H correspondiente al metileno de la forma enólica, muestra dos señal simples correspondientes a los ésteres metílicos uno en 3.88 ppm y el otro en 3.81 ppm los cuales integran para 3 H

cada uno. En este caso el equilibrio también se encuentra desplazado hacia la forma enólica.

La reacción con el propiolato de metilo se realizó siguiendo el método de preparación A con alquilación 'in situ', obteniéndose la formación de varios productos, entre los cuales se logró identificar por primera vez al intermediario de la reacción (53), así como el producto de alquilación sobre carbono (54), los dos productos se obtuvieron en rendimientos bajos por lo que para tratar de mejorarlos se hicieron modificaciones al método cambiando algunas condiciones [Tabla 5].

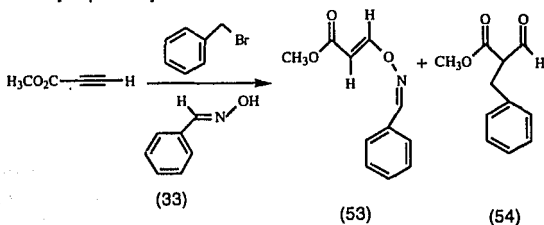


DISOLVENTE	TEMPERATURA	(RENDIMIENTO %)	PRODUCTO
Dioxano - DMF	T amb.	(10) 54,	(18) 53
Dioxano	T amb.	(13) 54,	(21) 53
THF	T amb	(35) 53	

Tabla 5

El espectro de IR de (54) presenta una banda de absorción de carbónilo en 1741 cm^{-1} que corresponde al éster y su espectro de resonancia magnética muestra una señal simple en 8.17 ppm que integra para 1 H correspondiente al protón del aldehído, una señal múltiple en 7.61 ppm y otra en 7.38 ppm que integra para 2 y 3 H respectivamente y que corresponden a los hidrógenos

aromáticos del bencilo introducido, una señal triple $J = 6.3$ Hz en 6.32 ppm para 1 H que pertenece al metino del carbono alquilado, un señal simple en 3.74 ppm para 3 H del metilo del éster y una señal doble en 3.11 ppm $J = 6.1$ Hz para 2 H del metileno introducido, el rendimiento máximo que se obtuvo de este producto fué del 13 % [Esquema 9].



Esquema 9

El segundo producto mayoritario obtenido se identificó como el intermedario de la reacción (53), el cual se había intentado aislar desde el inicio del trabajo. Este compuesto resultó ser un sólido cristalino muy estable de facil aislamiento, su espectro de IR presenta una banda de absorcion característica de carbonilo en 1715 cm^{-1} correspondiente al éster, una banda en 1635 cm^{-1} correspondiente al enlace doble carbono - carbono y en el espectro de resonancia magnetica nuclear de hidrógeno se observa una señal simple en 8.3 ppm para 1 H que corresponde al protón bencílico de la parte del oximato, una señal simple en 8.03 ppm para 1 H con una $J = 12.6$ Hz que corresponde a uno de los hidrógenos vinílicos, una señal multiple en 7.67 ppm en 7.67 ppm y otra en 7.45 ppm que integran para 2 y 3 H respectivamente correspondientes a los protones aromáticos de la parte de la oxima, una señal doble en 5.67 ppm para 1 H con una $J = 12.6$ Hz, una señal simple en 3.74 ppm para 3 H

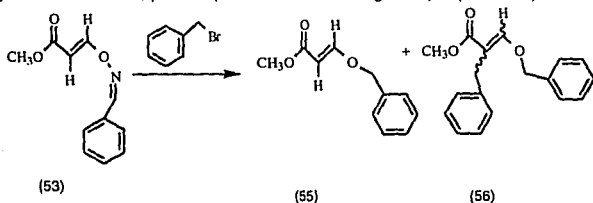
correspondiente al metilo del éster. De acuerdo a la constante de acoplamiento de los dos protones vinílicos, $J = 12.6$ Hz, se asume una configuración trans para la doble ligadura ya que el isómero cis mostraría una constante de acoplamiento más pequeña^{31, 32}. El espectro de RMN-¹³C fué muy importante para la elucidación de esta estructura, muestra 11 señales para esta molécula, estando de acuerdo con los datos obtenidos para grupo carbonilo de éster a 167.90 ppm, así como los carbonos de metino a 97.03 ppm alfa al grupo carbonilo y el carbono sp_2 base de oxígeno a 153.90 ppm, también se asignaron las resonancias a 131.40, 130.10 (2C), 129.0 (2C) y 127.90 ppm para el anillo aromático, finalmente la resonancia a 51.20 fué asignada al grupo metilo del éster.

El hecho de que en este caso si fué posible el aislamiento del intermediario puede deberse a que el anión formado alfa a los dos carbonilos es de carácter básico débil mayormente impedido para realizar la abstracción del proton bencílico, siendo que solo una parte se transforma a producto y la otra permanece como intermediario. En el caso del intermediario el mayor rendimiento que se obtuvo fué del 35 %.

El siguiente paso fué someter al intermediario (53) con 1.1 eq. de base y 1.1 eq. de bromuro de bencilo como agente alquilante en DMF, obteniéndose un aceite (55 + 56) en un 60 % de rendimiento [Esquema 10] el cual en IR presenta 3 bandas de absorción asignadas a carbonilos en 1711 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} y 1626 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa que existe una mezcla de dos productos, uno de ellos presenta una señal doble en 7.72 ppm para 1 H con una $J = 12.7$ Hz, otra señal doble para 1 H en 5.36 ppm con una $J = 12.7$ Hz, correspondiente a los hidrógenos vinílicos que por el acoplamiento se deduce que presentan una configuración trans, una señal

simple en 4.91 ppm para 2 H que corresponden al metileno introducido unido al oxígeno y una señal simple para 3 H en 3.71 ppm correspondiente al metilo del éster. El espectro de RMN-¹³C muestra 9 señales para esta molécula, estando de acuerdo con los datos obtenidos para grupo carbonilo de éster a 168.10 ppm, así como el carbono de metileno unido a oxígeno a 72.90 ppm, el carbono alfa al grupo carbonilo aparece a 97.10 ppm, el carbono sp₂ base de oxígeno a 162.10 ppm, también se asignaron las resonancias a 131.40, 130.10 (2C), 129.0 (2C) y 127.90 ppm para el anillo aromático, finalmente la resonancia a 51.20 fué asignada al grupo metilo del éster, de acuerdo a estos datos se llegó a la conclusión de que se obtuvo el producto alquilado sobre oxígeno (55), no sobre carbono como fué en el caso del producto (46). El otro producto presenta las siguientes señales en el espectro de RMN¹H, una señal simple en 7.55 ppm que integra para 1 H que corresponde a un protón vinílico, una señal simple en 5.06 ppm para 2 H correspondiente a un metileno unido a oxígeno, una señal simple en 3.64 ppm para 2 H correspondiente a un metileno unido a un carbono vinílico. El espectro de RMN-¹³C muestra 9 señales para esta molécula, estando de acuerdo con los datos obtenidos para grupo carbonilo de éster a 169.8 ppm, así como los carbonos del carbono cuaternario 110.90 ppm alfa al grupo carbonilo y el carbono sp₂ base de oxígeno a 157.70 ppm, el carbono metilénico unido a oxígeno aparece a 75.70 ppm y el metileno unido a carbono cuaternario aparece en 29.90 ppm también se asignaron las resonancias a 131.40, 130.10 (2C), 129.0 (2C) y 127.90 ppm para el anillo aromático finalmente la resonancia a 51.20 fué asignada al grupo metilo del éster. De esta manera, este compuesto se identificó como el producto de doble alquilación, sobre carbono y oxígeno (56). Esta mezcla de compuestos no se pudo separar por cromatografía ya que presentan el mismo R_f entre si y se encuentran en una relación 2.5 : 1, siendo el

mayoritario el monoalquilado sobre oxígeno, esta relación se determinó en el espectro de RMN¹H, por comparación de sus integrales (Esquema 10).



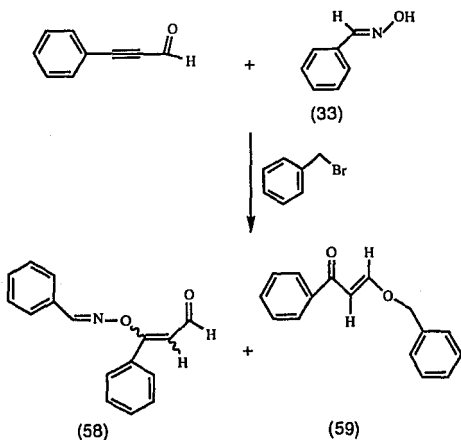
Esquema 10

Para inducir solo la formación del producto monoalquilado sobre oxígeno, se realizó un experimento en el cual se utilizaron únicamente 0.9 eq. de bromuro de bencilo y 1.05 eq. de NaH en DMF, se aisló un aceite en un 52 % de rendimiento y el producto se identificó también como la mezcla de productos de alquilación (55) y (56), observándose que la proporción favoreció al monoalquilado sobre oxígeno, la relación determinada por RMN¹H fué de 3.7 : 1.

Finalmente se utilizó el aldehído propargílico como acetileno, utilizando las condiciones de alquilación 'in situ' con dioxano como disolvente a temperatura ambiente, obteniéndose dos productos, uno de ellos en 18 % de rendimiento. El espectro de IR presenta una absorción en 1655 cm⁻¹ asignado al grupo carbonilo de aldehído α - β insaturado en su espectro de RMN¹H observa una señal doble en 9.5 ppm con una J = 8.2 Hz, una señal simple en 8.47 ppm correspondiente al protón bencilico, una señal múltiple en 7.74 ppm para 5 H y otro en 7.57 ppm también para 5 H, la segunda señal doble se localiza en 6.4 ppm con una J = 8.3 Hz, este compuesto se identificó también como el intermediario (58) de adición del oximato al aldehído acetilénico, el acoplamiento entre el protón vinílico y el del aldehído desaparece al irradiar la señal en 6.48

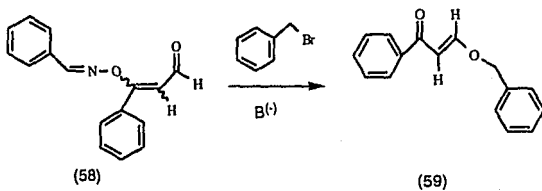
ppm, observándose que la señal doble en 9.55 ppm se convierte en una señal simple. Este intermediario es muy inestable.

El otro producto se aisló en un 19 % de rendimiento y presenta en IR una banda de absorción asignada a carbonilo en 1622 cm^{-1} , en el espectro de RMN¹H se observa una señal doble en 7.84 ppm con una $J = 14\text{ Hz}$ que integra para 1 H, la segunda señal doble para 1 H se encuentra en 5.04 ppm, $J = 14\text{ Hz}$ correspondientes a 2 H vinílicos que por el acoplamiento se le asigna una configuración trans, una señal simple en 7.89 ppm para 2 H, esta estructura se identificó como el producto de alquilación sobre oxígeno (59) [Esquema 11].



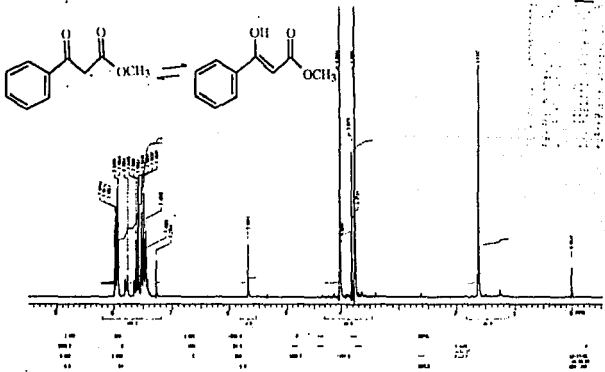
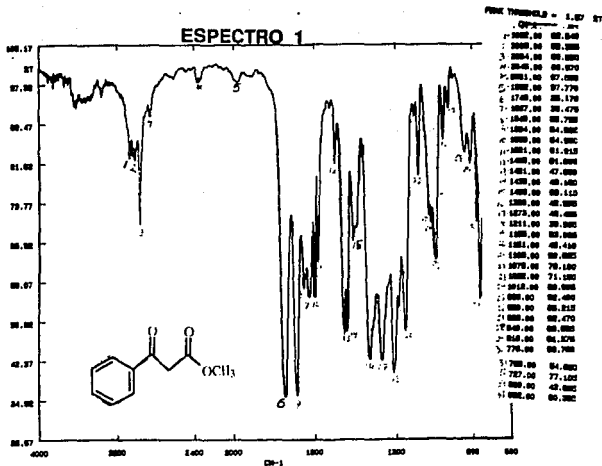
Esquema 11

Al someter al intermediario (58) con base y bromuro de bencilo, se obtuvo un 20 % de rendimiento del mismo producto alquilado sobre oxígeno (59). [Esquema 12].

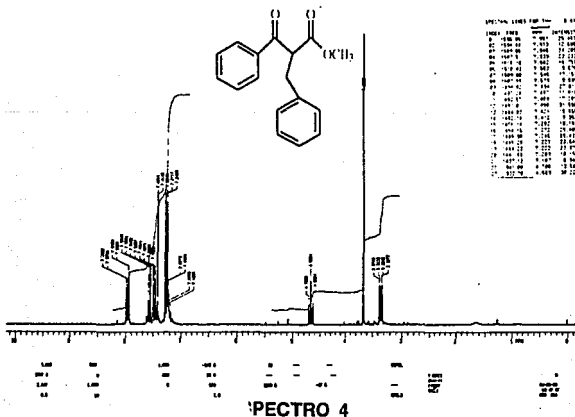
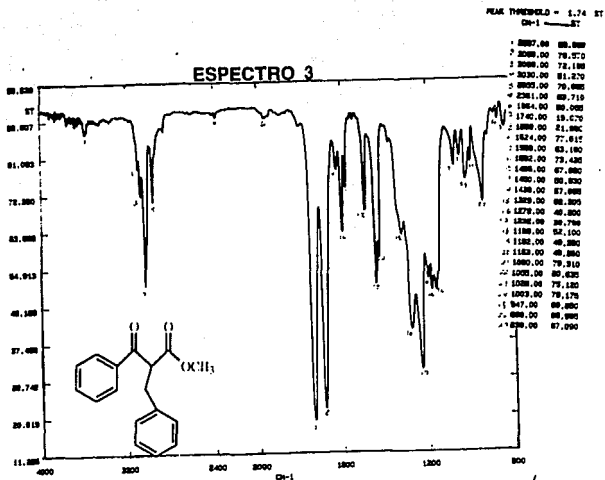


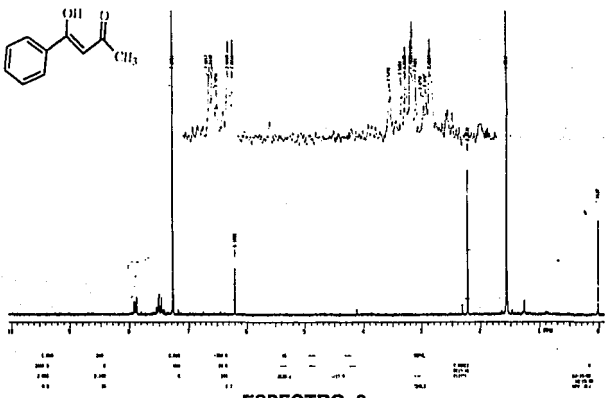
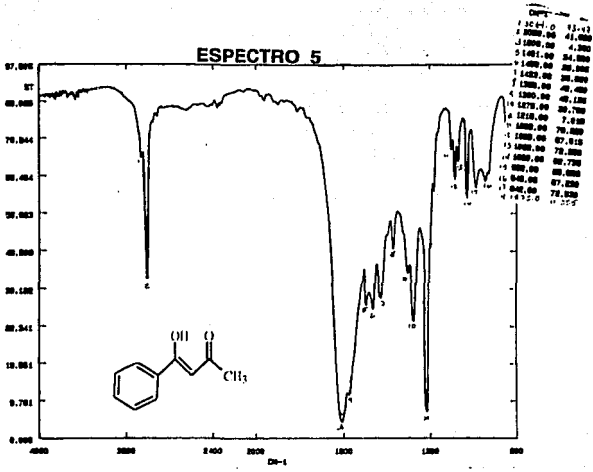
Esquema 12

XI ESPECTROS

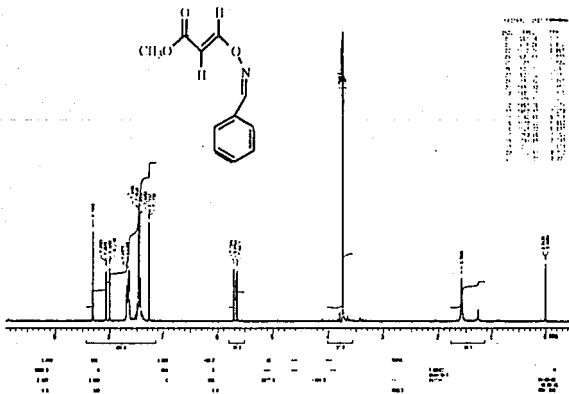
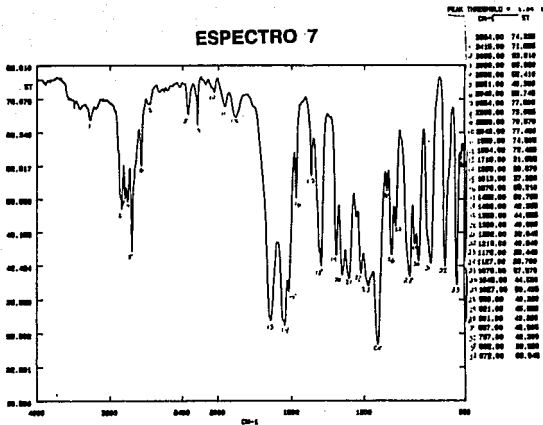


ESPECTRO 2





ESPECTRO 7



ESPECTRO 8

XII CONCLUSIONES

Fué posible la síntesis de una serie de compuestos 1, 3-dicarbonílicos, por medio de la hidratación de un enlace triple alfa a un carbonilo, utilizando como donador de oxígeno a la *syn* - benzaldoxima (33).

El tratamiento de los ésteres acetilénicos (35) y (38) en dioxano - DMF 1:2 (método A) con la sal sódica de la benzaldoxima, produjo los correspondientes β - cetoésteres (45) y (48) en buenos rendimientos. Por otro lado el tratamiento de las cetonas acetilénicas (40), (42), y (44) en las condiciones ya señaladas produjeron las correspondientes β -dicetonas (49), (50), (51) y (52) también en buenos rendimientos. En todos estos casos se pudo observar que el tipo de base, así como el disolvente empleados son un factor fundamental que influyen tanto en el rendimiento como en la velocidad de la reacción, de esta manera se encontró que en algunos de estos casos el disolvente que también dió buenos resultados fue el DMSO (método B) el cual se probó con los acetilénos (35), (38) y (44) obteniéndose una velocidad de reacción similar pero en un rendimiento un poco más bajo.

Consideramos que la utilización del DMAD, como producto acetilénico produce problemas de polimerización en las condiciones ya establecidas, en virtud de lo cuál para este caso en particular se desarrolló una metodología diferente utilizando THF como disolvente a baja temperatura obteniéndose un rendimiento no muy bueno.

El tratamiento del propiolato de metilo en THF a temperatura ambiente permitió la obtención del intermediario de la reacción (53) el cual con un posterior tratamiento con base y un agente alquilante dió como resultado la

obtención de una mezcla de productos de alquilación sobre carbono y oxígeno (55) y (56) respectivamente, en una relación de 2.5 : 1 donde 56 se encuentra alquilado sobre carbono y oxígeno.

El propargil aldehído también permitió el aislamiento del intermediario de la reacción (58) y el tratamiento de este con base y un agente alquilante produjo únicamente el derivado monoalquilado sobre oxígeno (59). En ambos casos se obtuvieron rendimientos bajos.

El método de preparación desarrollado es una buena alternativa para la síntesis de β - cetoésteres y β - dicetonas a partir de sus correspondientes ésteres y cetonas acetilénicas.

XIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schofield, S.; *J. Chem. Soc.*, 516 (1945)
- 2.- Camps, F. y Coll, J.; *Synthesis*, 123 (1989).
- 3.- *Dictionary of Organic Compounds*. Board London Eyre & Spottiswoode Publishers . LTD (1965).
- 4.- Reich, S.; *Chem. Ber.* 46, 3727 (1913).
- 5.- Wollring, F.; *Chem. Ber.* 47, 108 (1914)
- 6.- Vogel's A. *Textbook of Practical Organic Chemistry* fifth ed. Interscience, New York (1989)
- 7.- Goodman, S.; *The Pharmacological Basis of Therapeutics* second ed., Macmillan Company, New York (1955).
- 8.- March, J.; *Advanced Organic Chemistry* Third ed., Interscience, New York (1985).
- 9.- Wierenga, W.; *J. Org. Chem.* 44, 310, (1979).
- 10.- Pitchat, L. y Betancourt, J. P.; *Synthesis*, 537, (1973).

- 11.- Rathke, W. y Sullivan, D.; *Tetrahedron Lett.* 1297 (1973).
- 12.- Pollet, P. y Gelin, S.; *Synthesis*, 142 (1978).
- 13.- Wasserman, H. y Wentland, S.; *Chem. Comm.*, 1, (1970).
- 14.- Oikawa, Y. y Sugano, K.; *J. Org. Chem.* 43, 2087, (1978)
- 15.- Young, G. y Frederick, C.; *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3635, (1950).
- 16.- Rothman, S. y Moore, G.; *Tetrahedron Lett.* 30, 2553, (1969)
- 17.- Nokami, J. y Kunieda, N.; *Tetrahedron Lett.* 33, 2841, (1975).
- 18.- Rathk, W. y Deitch, J.; *Tetrahedron Lett.* 31, 2953, (1971)
- 19.- Carlson, M. y Isidor, J.; *Tetrahedron Lett.* 48, 4819, (1973)
- 20.- Olofson, R. y Dougherty, M.; *J. Am. Chem. Soc.* 95, 582, (1973).
- 21.- Rutledge, F. T., *Acetylene and Allenes* Reinhold book corporation, New York (1969).
- 22.- Copenhaver J.; *Acetylene and Carbon monoxide Chemistry* Reinhold publishing, New York (1949)

- 23.- Noller, C. R. *Chemistry of Organic Compounds* second ed. W. B. Saunders company, New York (1957).
- 24.- Karabtsos, G. y Taller, R. *Tetrahedron* **24**, 3347, (1968).
- 25.- Joseph - Nathan, P. y Hernandez, J.; *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*, Buenos Aires (1973).
- 26.- Reeves L. W.; *Canad. J. Chem.* **35**, 1351, (1957).
- 27.- Joseph - Nathan, P. y Hernández, J.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **3**, 127, (1972).
- 28.- Pinna, G. y Pírisi, M. A.; *J. Chem. Research* **5**, 560, (1990).
- 29.- Guzmán, A. y Muchowski, J.; *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 1101, (1980).
- 30.- Knudsen, R. y Snyder, R.; *J. Org. Chem.* **39**, 3343, (1974).
- 31.- Pretsch, E. y Clerc, T.; *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos* Alhambra, Madrid (1980).
- 32.- Winterfeldt, E. y Preuss, H.; *Chem. Ber.* **99**, (1966)

- 33.- Camps, F. y Coll, J.; *Synthesis* 123, (1989).
- 34.- Junjappa, H. y Myrboh, B.; *Synthesis* 110, (1982).
- 35.- Katz, T. y Tumblom, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6702, (1970)
- 36.- Schafer., Bloomfield; *Org. React* **8**, 98, (1954).
- 37.- Adams, R. y Blatt, A.; *Org. React.* **15**, 1, (1967).
- 38.- Crowley, L. y Rapoport, S. *J. Org. Chem.* **45**, 3215, (1980).
- 39.- Yamada, J. y Ishini, K.; *Tetrahedron Lett.* **22**, 1353, (1981).
- 40.- Brown; *Synthesis* 326, (1975).
- 41.- Garst; *J. Chem. Educ.* **56**, 721, (1979).
- 42.- Norman, R. *Principles of Organic Synthesis* second ed, Science paper backs, pp : 251 (1985).