UNIVERSITAT DE BARCELONA

Síntesis de derivados del biciclo (4,3,0) nonano-7-espiro-ciclohexano

Pelayo Camps García

Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència ***Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons***.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia ***Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons***.

This doctoral thesis is licensed under the ***Creative Commons Attribution 3.0. Spain License***.

SINTESIS DE DERIVADOS DEL BICICLO(4,3,0)NONANO-7-ESPIRO-CICLOHEXANO.

Memoria presentada para
aspirar al grado de Doctor
en Ciencias Químicas, por
D. Pelayo Camps Garcia.

Revisada:

Dr. D. José Pascual Vila

Barcelona, Febrero de 1972

A mis padres, esposa e hijos, que
han contribuido de distinta manera
a la consecución de esta tesis.

prólogo

Los trabajos que han permitido redactar esta memoria, han sido realizados desde Enero de 1968 a Diciembre de 1971 en el Departamento de Química Orgánica, Centro de Investigación y Desarrollo de Barcelona, " Patronato Juan de La Cierva" del C.S.I.C.

Han sido dirigidos por el Dr. D. José Pascual Vila, a quien deseo expresar mi agradecimiento por sus consejos y ayuda, gracias a los cuales ha sido fructífera la labor de estos años.

Así mismo expreso mi agradecimiento a los componentes de la Sección de Análisis del Departamento, que han realizado los análisis elementales y espectros de la tesis.

Debo tambien hacer mención del intercambio con mis compañeros del Centro, especialmente con los que han compartido conmigo el mismo Laboratorio.

Igualmente me place encontrar una ocasión para expresar al Dr. F. Serratosa el valor de las enseñanzas recibidas.

Indice

PARTE TEORICA

Objeto de la tesis 2

Síntesis de Bis-(dimetil-(2-oxociclohexil))-metilo a partir de ciclohexanona 3

Síntesis por duplicación malónica del ester 2-hidróxi-ciclohexil-malónico 6

Revisión de la dimerización malónica en productos clásicos..... 9

Sustituciones en el 1,1,2,2-etano-tetracarboxilato de etilo 12

Síntesis del cetol XLVI 13

Síntesis directa del cetol XLVI 23

PARTE EXPERIMENTAL

Obtención de 2-oxociclohexano-carboxilato de etilo.....27

Fenilhidrazona 28

Obtención del etilenacetal del 2-oxociclohexano-carboxilato de etilo 28

Obtención del etilenacetal del (2-oxociclohexil)- dimetil-carbinol 29

Obtención de 2-isopropiliden-ciclohexanona. Semicarbazona 30

Ensayos para sustituir el grupo hidroxilo por halógeno en el etilenacetal de (2-oxociclohexil)-dimetil-carbinol

a) Con PBr_3 en piridina a temperatura ambiente 31

b) Idem a 0ºC 31

c) Con bromuro de hidrógeno seco en solución etérea 31

Ensayo de adición de bromuro de hidrógeno a la 2-isopropiliden-ciclohexanona 32
Obtención de ciclohexeno 33
Obtención de trans-2-cloro-ciclohexanol 33
Obtención de óxido de ciclohexeno 33
Lactona del (2-hidroxiciclohexil)-malonato de etilo y derivados.....33
Saponificación con potasa alcohólica a temperatura ambiente 33
Saponificación con potasa alcohólica en caliente 34
Lactonización del diácido. a) Tratamiento con ácidos ...34
b) Breve ebullición de la solución acuosa del mismo 34
Lactona del trans-(2-hidroxiciclohexil)-malonato de metilo 34
Lactona del trans-(2-hidroxiciclohexil)-bromo-malonato de metilo 35
Ensayos de dimerización de la lactona del trans-(2-hidroxiciclohexil)-malonato de metilo.....
Derivado sodado (usando metóxido sódico) con iodo ...36
Idem (con hidruro sódico) 36
Derivado sodado con derivado bromado 37
Usando derivados de talio
Preparación de etóxido talioso 37
Ensayo de obtención del derivado talioso de la lactona del trans-(2-hidroxiciclohexil)-malonato de metilo.
Obtención de trans-(2-hidroxiciclohexil)-malonato de Tl.38
Derivado talioso (?) con derivado bromado 39
Intento de sustitución del bromo por iodo en el derivado bromado 39

Ensayo de obtención de la lactona del (2-hidroxiciclo-hexil)-cianacetato de etilo 40
Ensayo de obtención del (2-hidroxiciclohexil)-malondinitrilo 40
Obtención de etilmalonato de etilo 41
Obtención de bromo-etilmalonato de etilo.....41
Ensayos de dimerización del etilmalonato de etilo
Derivado sodado (usando etilato sódico) con iodo 42
Idem usando hidruro sódico 43
Reacción del derivado sodado con derivado bromado ...43
Purificación por cromatografía 43
Alcohilación ulterior 44
Derivado talioso (?) con derivado bronado 44
Ensayo de dimerización del bromo-etilmalonato de etilo con sales sódicas de tioles
1) Con tiofenolato sódico. Obtención de feniltio-etilmalonato de etilo 45
2) Con n-butanotiolato sódico. Obtención de n-butiltio-etilmalonato de etilo 45
Ensayos para ciclohexilar el 1,1,2,2-etano-tetracarboxilato de etilo. Obtención del mismo 47
a) Derivado sodado (usando etilato sódico) y óxido de ciclohexeno 47
3,5-Dinitrobenzoilester y 4-Nitrobenzoilester del trans-2-etoxi-ciclohexanol 48
b) Derivado sodado (usando hidruro sódico) y óxido de ciclohexeno.....48
Ensayo de obtención de etilmalonato de etilo 49

Obtención de fenil-cianacetato de etilo 49
Hidrólisis: a) Con ác. en caliente; fenil-acetato de etilo 49
b) Con ác. en el seno de etanol; fenil-acetato de etilo 50
c) Hidrólisis a 2-fenil-2-carbetoxi-acetamida 50
Obtención de ácido fenilmalónico 50
Obtención de fenil-malonato de metilo 51
Obtención de 1,1'-dihidroxi-biciclohexilo.....52
Obtención de 1,1'-biciclohexenilo 52
Obtención del anhidrido del ácido 9,10-dimetil-$\Delta^{4a(4b)}$-perhidrofenantreno-9,10-dicarboxílico 52
Obtención de 9,9,10,10-tetraciano-$\Delta^{4a(4b)}$-perhidrofenantreno 53
Ensayo de condensación del 1,1'-biciclohexenilo con isopropiliden-malonato de etilo 53
Reducción del anhidrido a diol 54
Reducción del diol a hidrocarburo
a) Ensayo de ditosilación. Obtención del éter cíclico54
b) Tratamiento con cloruro de tionilo 55
c) Tratamiento con ácido iodhídrico azeotrópico 56
d) Tratamiento con diiodofosfito de trifenilo 56
e) Ensayos de dimesilación. Obtención del dimesilato.57
Reducción del dimesilato
1.-Tratamiento con hidruros
a) Con $LiAlH_4$ en éter a reflujo.....58
b) Idem en benceno 59
c) Idem en éter a -20ºC 59

d) Con $NaBH_4$ en dimetilsulfóxido 59

e) Con $LiBH_4$ en benceno 60

f) Con "Vitride" en benceno 60

2. Ensayos de sustitución de los grupos mesilo por halógeno. a) Por iodo 60

b) Por bromo 61

3. Sustitución de los grupos mesilo por R-S-

a) Con etanotiolato sódico. Obtención del tioéter cíclico 61

b) Con sulfuro sódico 62

4. Obtención de 9,9,10,10-tetrametil-$\Delta^{4a(4b)}$-perhidrofenantreno 62

Ensayos de ruptura del enlace 4a(4b) en productos intermedios. a) Ozonización del anhidrido XXXVIII. Obtención del anhidrido meso-α,α'-dimetil-α,α'-di(β-oxociclohexil)-succinico.....63

b) Ensayos de ozonización del dimesilato 63

c) Epoxidación del anhidrido XXXVIII . Obtención del epóxido correspondiente 64

Oxidación del 9,9,10,10-tetrametil-$\Delta^{4a(4b)}$-perhidrofenantreno. a) Tratamiento con ozono 64

b) Con permanganato potásico 65

c) Con permanganato potásico y periodato sódico 66

d) Con ác. perbenzoico. Obtención del epóxido correspondiente 66

Ensayos de hidrólisis del epóxido

1) Con ácido acético diluido 67

2) Con ácido perclórico 67

Tratamiento del producto obtenido en la hidrólisis del epóxido con bromo. Obtención de 9,9,10,10-tetrametil-?,?-dibromo-9,10-dihidrofenantreno.....67

e) Con tetróxido de osmio. Obtención de 4a,4b-cis-dihidroxi-9,9,10,10-tetrametil-perhidrofenantreno.....68

Obtención de meso-1,2-di(β-oxociclohexil)-tetrametil-etano.....69

Ciclación de la 1,6-dicetona a cetol. Oxima 69

Ensayo de reversión de la oxima al cetol 70

Dimerización reductiva de la 2-isopropiliden-ciclohexanona. Obtención de un sólo cetol.....72

Espectros 74

Conclusiones 90

Bibliografía 94

parte teórica

OBJETO DE LA TESIS.

La (±)-pulegona, I, reducida con sodio y éter-agua da, además de mentoles, productos de condensación, siendo uno de ellos un reductodímero de fórmula $C_{20}H_{36}O_2$, con los dos oxígenos en forma de hidroxilo. La oxidación demuestra que uno de ellos es de carbinol secundario, pasando el producto de partida a un cetol de fórmula $C_{20}H_{34}O_2$ (1a).

Si la reducción de la (±)-pulegona se hace con amalgama de aluminio se forma directamente un cetol de la misma fórmula, pero distinto del anterior, transformable en otros y uno de ellos el citado.

La reducción con amalgama de aluminio se ha trabajado en el Laboratorio de un modo multiplicativo y exhaustivo (1f), permitiéndonos transformar un 30% de la pulegona en cetoles cristalinos. Hasta el presente se han obtenido así cuatro cetoles en cantidades suficientes para trabajarlos, y tambien en muy pequeña cantidad un 5º cetol.

En las varias publicaciones y tesis doctorales procedentes del Laboratorio sobre el tema (1a-1f) se ha fijado como estructura de todos estos cetoles la representada en las fórmulas III y IV, explicandose su formación por la secuencia 1.

En cuanto a la configuración, la tienen fija y R los átomos de carbono 4 y 5', por ser la de los mismos átomos en la pulegona de origen, mientras se configuran ... duran-

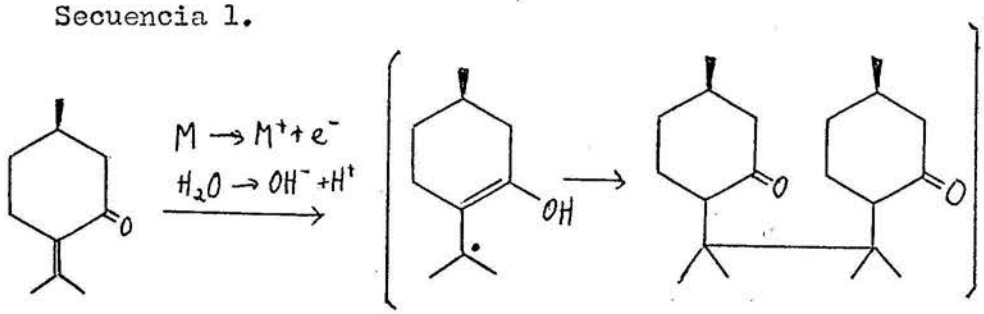
te el proceso los átomos de carbono 1,6 y 7, explicando que pueden ser varios, hasta 8, los cetoles en cuestión.

Junto al trabajo en estudio, relación mutua y derivados de los cetoles, pareció adecuado iniciar su síntesis.

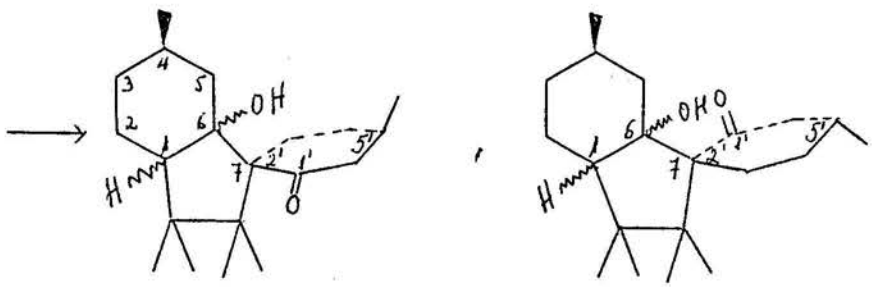
SINTESIS DE BIS-(DIMETIL-(2-OXOCICLOHEXIL))-METILO A PARTIR DE CICLOHEXANONA.-

Como es frecuente al sintetizar productos de alguna complejidad, empezamos por intentar la de productos más sencillos. En nuestro caso nos pareció conveniente prescindir de los metilos en 4 y 5', o sea, llegar al producto XII en lugar del II, por lo cual, además de simplificar la síntesis, se omiten centros de asimetría que complejarían los posibles resultados. Quedan, no obstante, ... dos centros asimétricos en los metinos ciclohexánicos.

Secuencia 1.



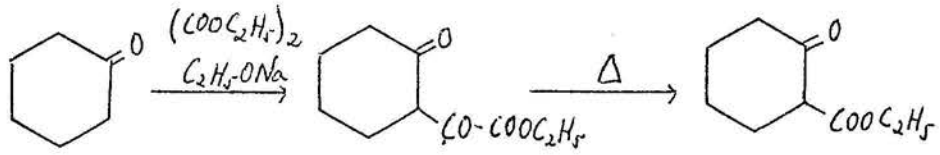
I II



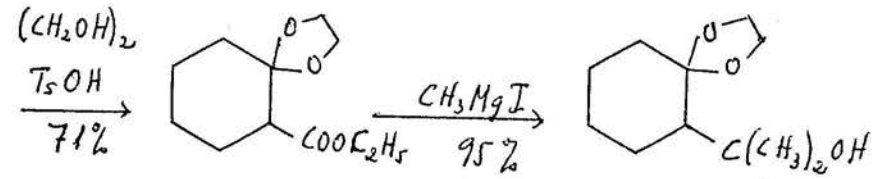
III IV

La obtención de XII se ha ensayado por tres métodos (secuencias 2,3 y a partir del ester dimalónico).

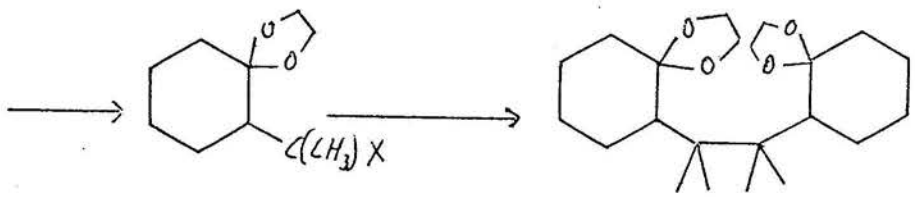
Secuencia 2.



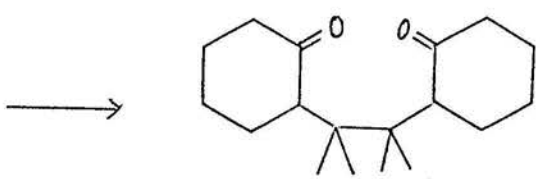
V VI VII



VIII IX



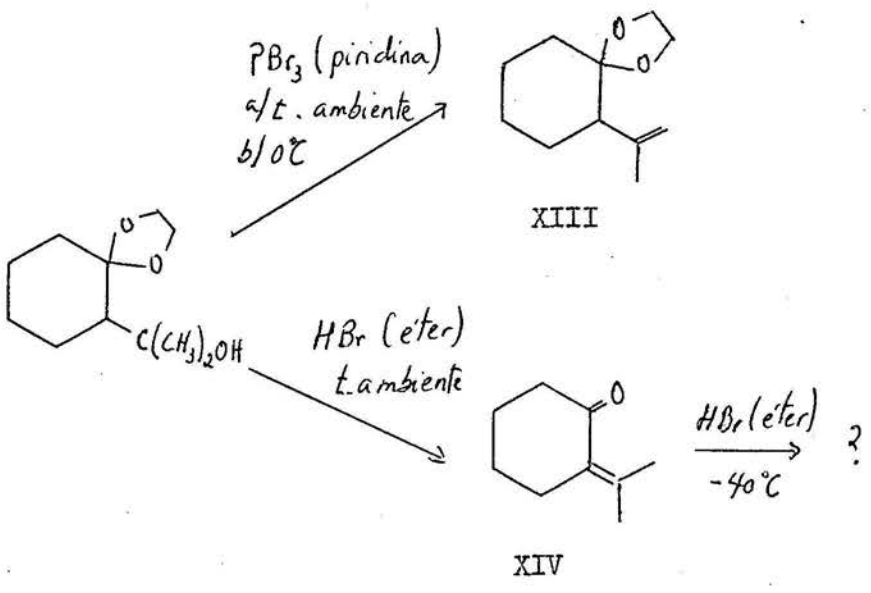
X XI



XII

El paso de la ciclohexanona a 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo, VII, se había hecho repetidamente en el Laboratorio como punto de partida para la obtención de los ácidos 2-hidroxi-ciclohexanocarboxílicos y sus derivados (2), y tambien se encuentra descrito en Org. Synth. (3). Se ha comprobado la fenilhidrazona de VII, p.f.=181ºC (4). VIII y IX se obtienen bien en la forma indicada en (5). En cambio se interrumpe experimentalmente la secuencia en el paso de IX a X; el derivado X intentado ha sido X = Br, ensayando las reacciones del esquema A. Que el producto XIII es isopropenílico y el XIV isopropilidênico se ha comprobado por NMR. El tratamiento de XIV con ác. bromhídrico da un producto indefinido, que se altera fácilmente, como le pasa al que resulta de tratar con el mismo reactivo el óxido de mesitilo (6).

Esquema A.



XIII

XIV

SINTESIS POR DUPLICACION MALONICA
DEL ESTER 2-HIDROXICICLOHEXIL-MALONICO.

El fracaso consignado nos llevó a ensayar la duplicación malónica de la secuencia 3, en la cual los metilos del isopropilo vienen sustituidos por carboxilos, o sea, que pasamos a una duplicación más usual y con derivados más estables.

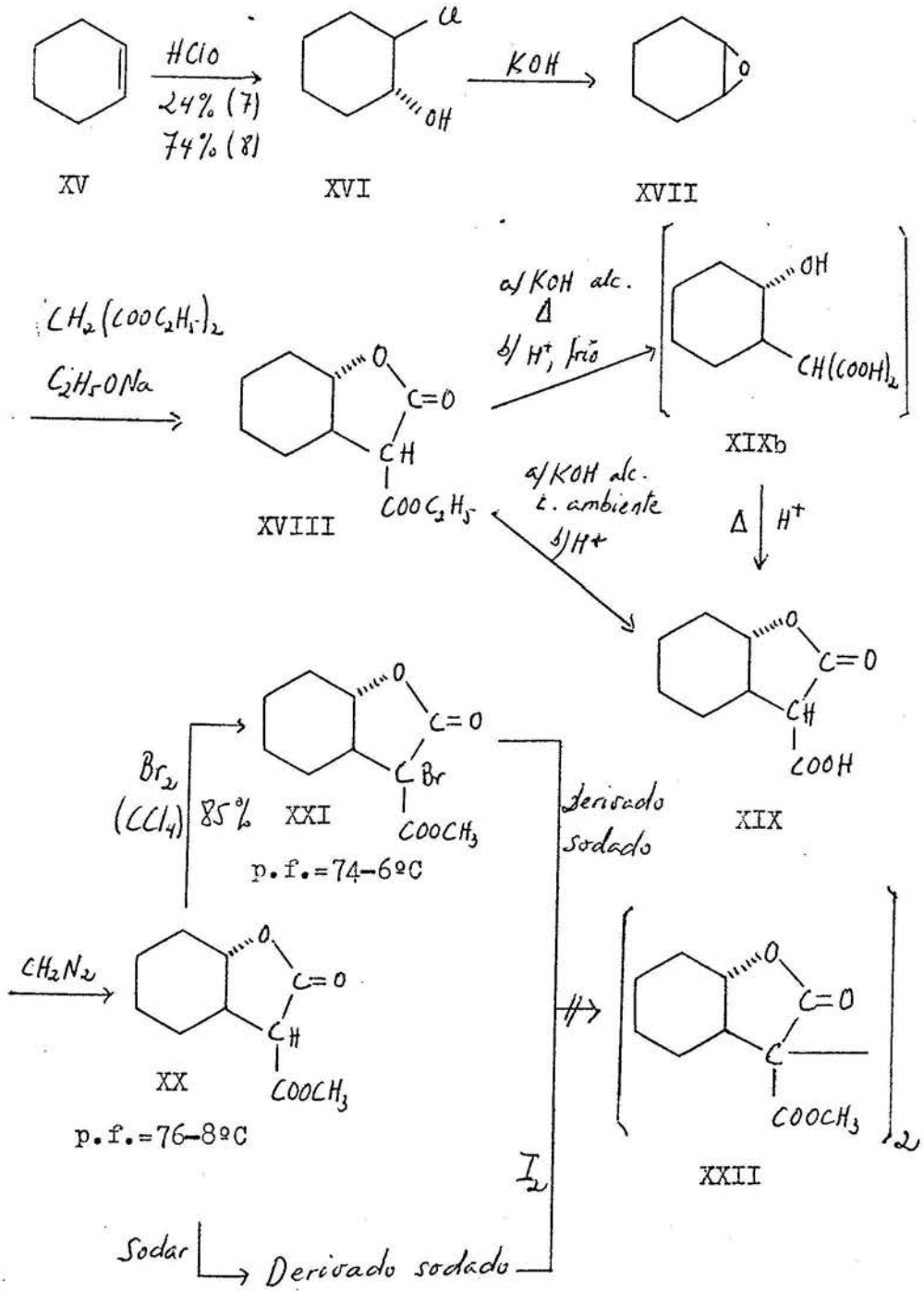
El paso de XV a XVI viene descrito en Org. Synth. (7) y con todo el rendimiento obtenido por nosotros ha sido bajo, debiendo acudir a la manera usada por M.S. Newman y C. A. Vanderwerf (8).

La lactona XVIII y el ácido XIX se obtienen bien (10), y aunque se hubiera podido intentar duplicar directamente la lactona, nos pareció mejor pasar al ácido por ser este sólido y por lo tanto de mejor garantía de pureza que aquella que es líquida; si la saponificación de XVIII se hace en caliente, y después en frío se acidula, puede aislarse el diácido XIXb, que revierte fácilmente a XIX.

Esterificamos de nuevo XIX con diazometano y obtuvimos el ester metílico XX, tambien sólido, p.f.= 76-8ºC. Así como este compuesto no se había descrito, si lo ha sido el derivado cis, p.f.= 34ºC. (11)

Intentamos dimerizar XX, tratando su derivado sodado con iodo, y tambien preparando el derivado bromado, XXI, que resulta ser sólido, p.f.= 74-6ºC, que se hizo reaccionar con el derivado sodado. Los dos caminos no han dado resultado, regenerando en ambos casos productos de partida XX o XXI.

Secuencia 3.


HClO
24% (7)
74% (8)
KOH
XV
XVI
XVII
$CH_2(COOC_2H_5)_2$
C_2H_5ONa
a/ KOH alc. Δ
b/ H^+, frío
XIXb
XVIII
a/ KOH alc. t. ambiente
b/ H^+
Δ | H^+
XIX
Br_2 (CCl_4) 85%
XXI
p.f.=74-6ºC
Derivado sodado
CH_2N_2
XX
p.f.=76-8ºC
I_2
XXII
Sodar
Derivado sodado

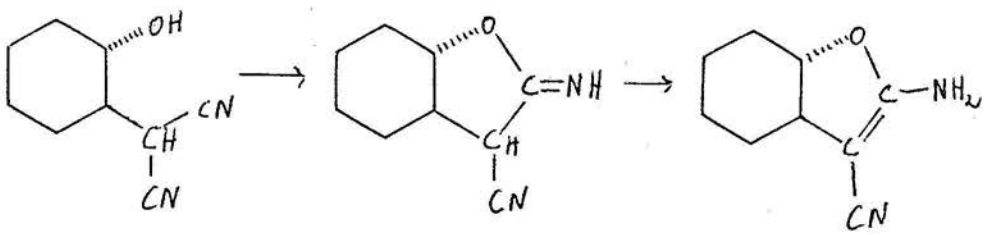
Después de un intento de resultado negativo, de sustituir en XXI, el bromo por iodo, pasamos a intentar la dimerización por un método menos clásico.

Atacando talio con alcohol etílico en presencia de oxígeno se obtiene una disolución alcohólica de etilato talioso C_2H_5O Tl,(12), mixcible en dioxano. Este etilato al reaccionar en el seno de dioxano y durante cierto tiempo con XX no da solamente el derivado talioso del metino malónico sino la sal taliosa de XIXb, insoluble en disolventes orgánicos, pero soluble y recristalizable en agua, p.f.= 203-4ºC.

En consecuencia se dejó XX con la disolución de etilato talioso un tiempo limitado (10 min.), que se consideró que podía evitar la hidrólisis, y se añadió el derivado bromado XXI. Trabajado el producto obtenido, no se consiguió sino el propio derivado XX.

Suponiendo que el impedimento estéreo podría ser la causa de que el producto XX no dimerizase, se intentó la condensación del óxido de ciclohexeno con cianacetato de etilo; descrita con un 17% de rendimiento (13), no logramos obtener un producto definido.

Analogamente la condensación del óxido de ciclohexeno con dinitrilo malónico dió un producto poco definido, cuyo análisis respondía muy aproximadamente a la fórmula $C_9H_{12}N_2O$, y que podría ser por su espectro IR, el derivado XXV, fácil de formarse a partir de XXIII y XXIV.



XXIII XXIV XXV

REVISION DE LA DIMERIZACION MALONICA EN PRODUCTOS CLASICOS.

Los fracasos expuestos nos llevaron a algunos ensayos de duplicación de esteres malónicos monosustituidos clásicos. Ya Bischoff en 1888 describió el 3,3,4,4-hexanotetracarboxilato de etilo, XXVII, obtenido por reacción entre los derivados sodado y clorado de XXVI; XXVII es un líquido del cual Bischoff da el p.eb. y la densidad con tres decimales (14), sin que haya nada más puntualizado ulteriormente.

$C_2H_5-CH(COOC_2H_5)_2$

XXVI

$(C_2H_5OCO)_2(C_2H_5)C-C(C_2H_5)(COOC_2H_5)_2$

XXVII

$(C_2H_5OCO)_2(C_2H_5)C-CH(COOC_2H_5)_2$

XXVIII

$C_2H_5C(COOC_2H_5)_2SR$

XXIX

a) R = C_4H_9

b) R = C_6H_5

Repetimos la obtención de XXVII, empezando por preparar etilmalonato de etilo (15), XXVI, y su derivado bromado (16). Una primera reacción entre este y el derivado sodado de aquel dió un producto de p.eb. alto, pero con un NMR acusando un singulete a τ = 6,2 de hidrógeno malónico, que atribuimos a un posible XXVIII, que impurificase el XXVII, y que podía ser debido a que XXVI, tuviese algo de ester malónico, que a pesar de estar en pequeña cantidad se hiciese patente por reaccionar más fácilmente que el producto sustituido. En efecto, la cromatografía de gases demostró la impureza del ester malónico en XXVI, que no pudimos eliminar por destilación en una columna de banda rotatoria Büchi, sistema del Dr. H. Abegg, modelo AG.

Tambien la combustión dió números indicando la presencia de XXVIII en el XXVII obtenido.

Se vió igualmente si podía purificarse el XXVII obtenido, por cromatografía en columna, pero, incluso en alguna fracción de combustión correcta, el NMR acusó el singulete indicado.

Tampoco se logró etilar XXVIII tratando el derivado sodado con bromuro de etilo.

El tratamiento de XXVI con etóxido talioso dió, analogamente como pasaba en XX, el etilmalonato de talio.

Tampoco se logró dimerizar el derivado bromado de XXVI usando, como indica F. Weygand (17), las sales sódicas de tioles, sino que se obtuvieron su n-butil o su fenil-tio derivado, XXIXa ó XXIXb.

El propio Weygand hizo la reacción entre un derivado malónico del tipo del nuestro, el bromo-metilmalonato de etilo y sales sódicas de tioles, obteniendo el dímero, 2,2,3,3-butanotetracarboxilato de etilo y el producto de reducción metilmalonato de etilo, con 55 y 34% de rendimiento, respectivamente; o sea, ningún derivado de sustitución, que es precisamente el único que nosotros obtenemos (XXIXa y XXIXb).

Así como hemos hecho notar la reducida bibliografía del 3,3,4,4-hexanotetracarboxilato de etilo, pasa algo análogo con el citado dímero de Weygand, el 2,2,3,3-butanotetracarboxilato de etilo, cuyas constantes sólo se indican tambien en Beilst.(18), siendo difícil asegurar que uno y otro se hayan obtenido puros.

Lo mismo nuestros ensayos que los resultados consignados en la bibliografía, indican la conveniencia de estudiar con mayor precisión la dimerización de malonatos monosustituidos y los productos a que dan lugar.

Ya en esta dirección intentamos unos primeros balbuceos interrumpidos por haber dado entretanto resultado la síntesis buscada por otro camino, que describiremos en el siguiente apartado.

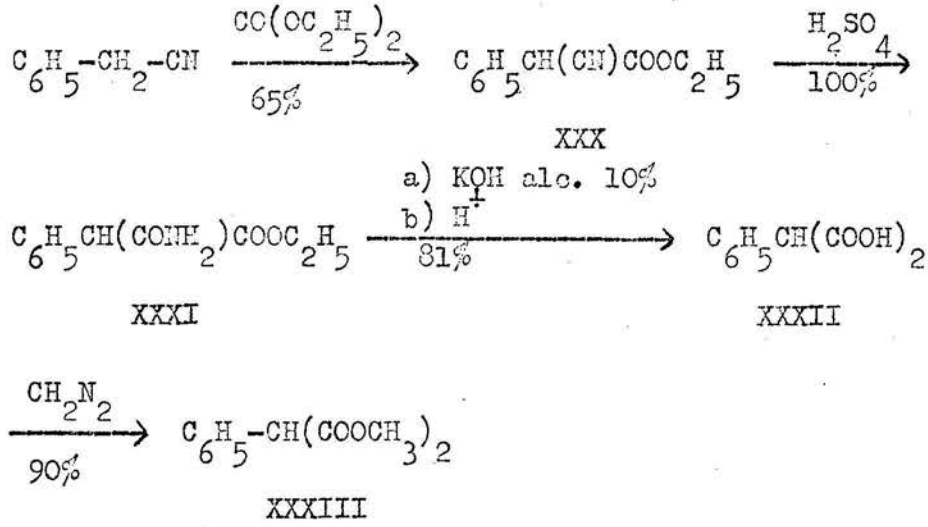
Uno de los tanteos fué la carbetoxilación del butirato de etilo con carbonato de etilo, que no dió resultado inmediato.

El otro fué la preparación de un derivado malónico monosustituido más facil de aislar puro, y elegimos el fenilmalonato de metilo.

Las reacciones llevadas a cabo son las indicadas en la secuencia 3.

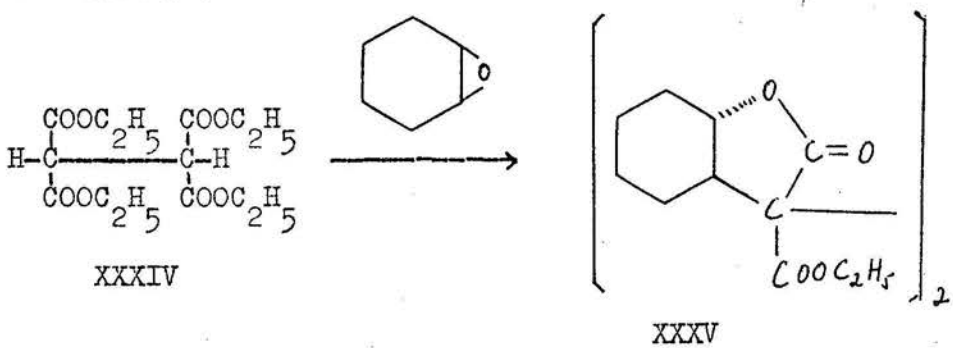
Digamos que el paso de XXX a XXXI no puede realizarse por hidrólisis ácida, pues elimina uno de los carboxilos, dando fenilacetato de etilo.

Secuencia 3.



SUSTITUCIONES EN EL 1,1,2,2-ETANOTETRACARBOXILATO DE ETILO.

Se trataba de obtener XXXV (homólogo de XXII) a partir del ester dimalónico del epígrafe, tratándolo con óxido de ciclohexeno.



Cuando el derivado sodado de XXXIV se obtiene con etóxido sódico en etanol, el óxido de ciclohexeno se hidroliza a trans-2-etoxiciclohexanol, que caracterizamos por su ester 3,5-dinitrobenzoico, p.f.= 84-6ºC (19), y del cual preparamos tambien el 4-nitrobenzoilderivado p.f.= 75-6ºC, que no se había descrito.

En cambio, no se logró condensar el óxido de ciclohexeno con el derivado sodado de XXXIV obtenido con hidruro sódico.

SINTESIS DEL CETOL XLVI.

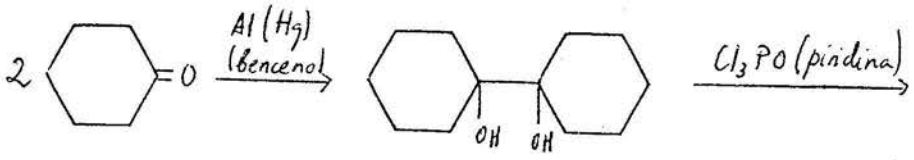
La síntesis pretendida de la dicetona XLV y del cetol XLVI se ha realizado por el camino esquematizado en la secuencia 4.

La obtención del pinacol XXXVI, p.f.= 129-30ºC, se hace con aluminio amalgamado en la forma descrita en (20), sin que lograsemos una reacción positiva operando según (21).

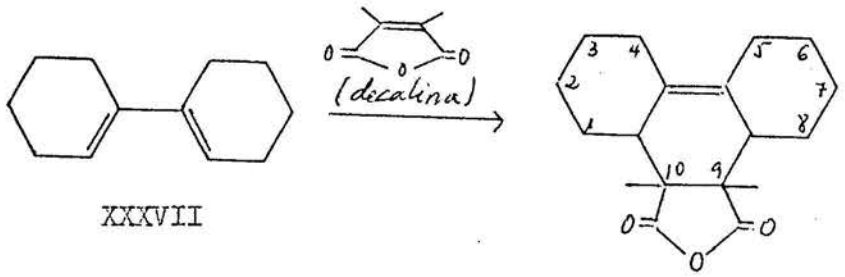
El bi(ciclohexenilo), XXXVII, se obtiene con buen rendimiento (22).

Sobre la condensación del bi(ciclohexenilo) con anhidrido dimetilmaleico solo hay una cita en la literatura (23) aunque recientemente se han descrito otras reacciones Diels-Alder con otros derivados malónicos y el mismo dieno (24). En aquella condensación se calientan cantidades equimoleculares de ambas sustancias 72 h. a 200ºC, y las sustancias que no han reaccionado se separan por destilación. Siguiendo esta marcha no logramos cristalizar la parte no destilada con benceno+hexano. Variamos la reacción haciéndola en presencia de un disolvente, el mejor de los ensayados por

Secuencia 4.

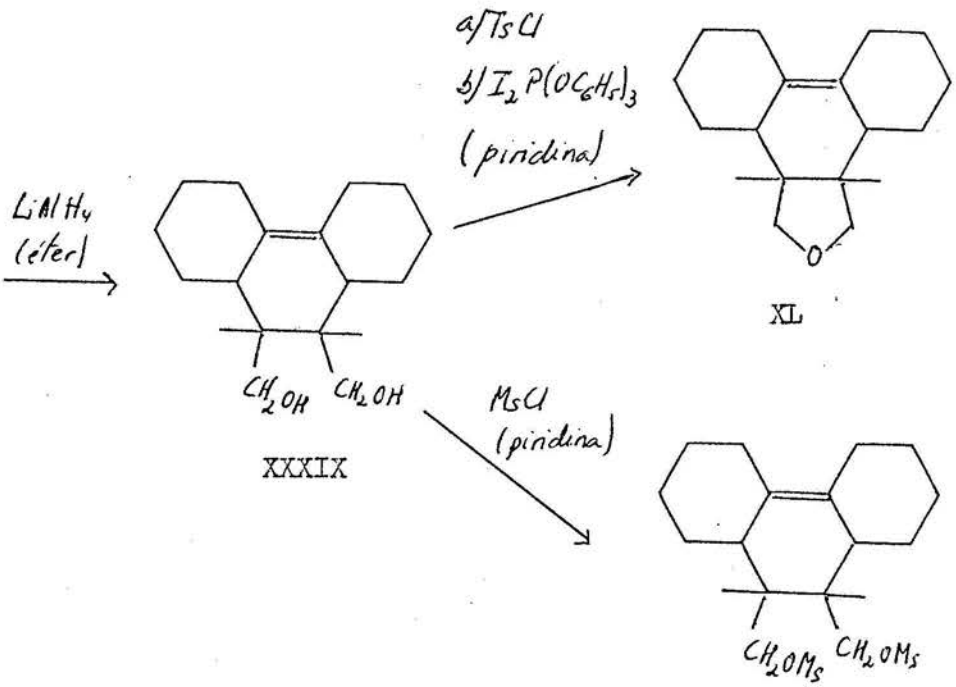


XXXVI



XXXVII

XXXVIII

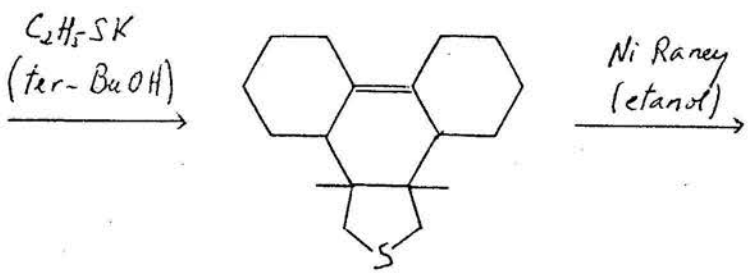


XXXIX

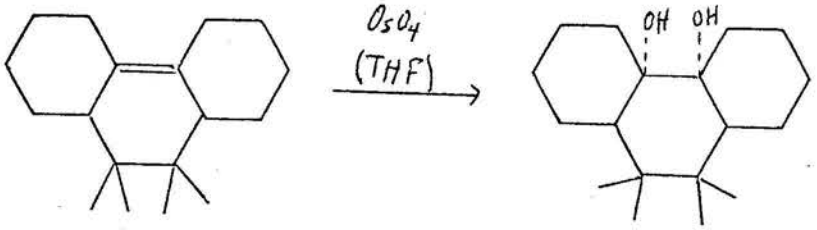
XL

XLI

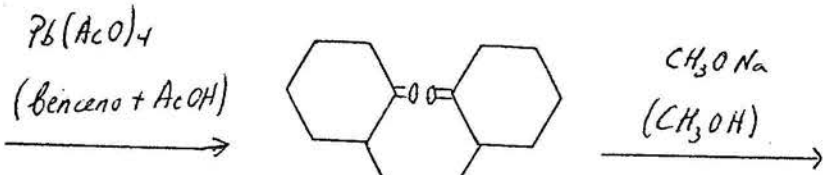
Hay 14 bis



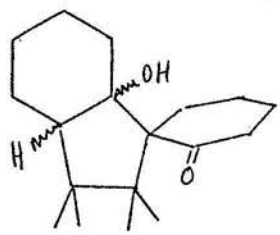
XLII



XLIII XLIV



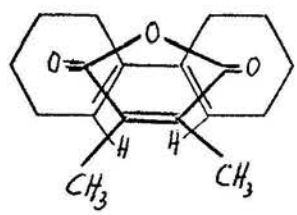
XLV



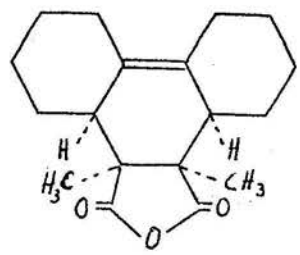
XLVI

nosotros, la decalina, que dió un rendimiento en producto cristalino del 35% con p.f.= 106-7ºC superior al reseñado en la cita, p.f.= 93-4ºC.

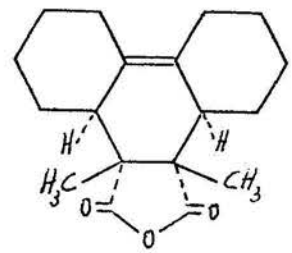
Aunque la configuración de XXXVIII es indifirente para nuestro objeto, pues más adelante, en el producto XLIII, desaparece la ambigüedad, creemos que puede deducirse por resultar de una condensación Diels-Alder. Se considera generalmente que esta condensación tiene lugar en cis y con la máxima superposición de dobles enlaces de los reaccionantes, como se representa en XLVII. O sea que XXXVIII tendría la configuración cis, cis, cis, XXXVIIIa y no la trans, cis, trans, XXXVIIIb.



XLVII

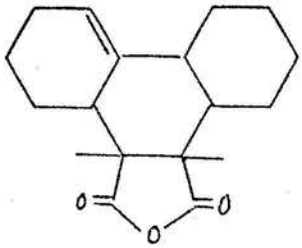


XXXVIIIa

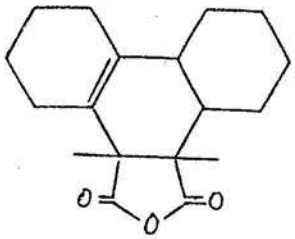


XXXVIIIb

La posición correcta del doble enlace de XXXVIII se pone de manifiesto en el espectro de NMR por aparecer los hidrógenos alílicos trisustituidos de 8a y 10a a τ= 7-7,3, desligados del resto de los hidrógenos ciclohexánicos, no existiendo hidrógenos etilénicos. Si el doble enlace estuviera en otra posición, como en XXXVIIIc y XXXVIIId, aparecería un hidrógeno etilénico ó un solo hidrógeno alílico trisustituido, respectivamente. Esta absorción a τ= 7-7,3 se conserva a lo largo de la secuencia hasta el hidrocarburo XLIII.



XXXVIIIc



XXXVIIId

Persiguiendo el mismo objeto de obtener derivados tetrasustituidos reducibles, en las posiciones 9, 10 de los hidrofenantrenos se hizo la condensación del biciclohexenilo con tetracianoetileno (25), que es positiva, y con isopropiliden-malonato de etilo, que fué negativa. El uso de este derivado malónico perseguía reducir a continuación los dos grupos carbetoxilo sin que diesen el epóxido, que veremos más adelante que fué una de las dificultades que surgieron en la reducción de XXXIX.

La reducción de XXXVIII, con hidruro de aluminio y litio, en el seno de éter, dió el diol XXXIX, p.f.=141-2ºC, con 78% de rendimiento.

La reducción del diol XXXIX a hidrocarburo XLIII fué el principal problema de la síntesis. El diol tiene dos características principales que condicionan en gran manera las circunstancias de su reacción. De una parte es un cis-1,4-diol, que puede dar fácilmente el anillo de tetrahidrofurano; de otra parte, tiene un doble enlace exocíclico a los dos anillos de ciclohexano, con la posibilidad apuntada ya en XXXVIII de pasar a una posición endocíclica más estable, lo que ocurre en medio ácido.

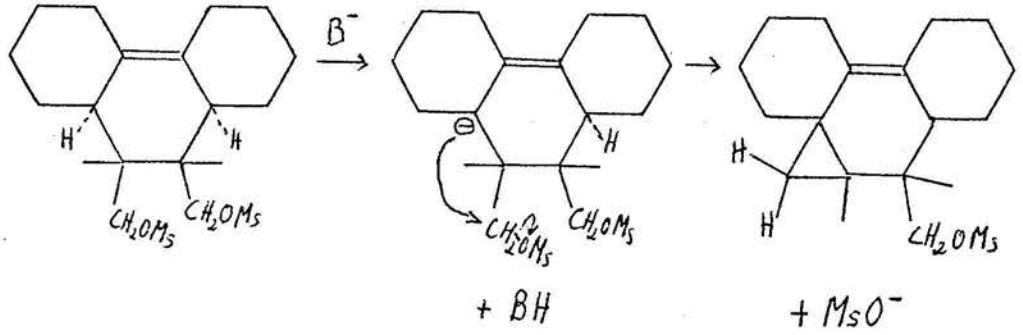
Se empezó por ensayar distintas sustituciones de los hidroxilos: la tosilación que dió XL, p.f.= 86-7ºC; igual resultado se obtuvo con el diiodofosfito de fenilo; en cambio, no logramos productos definidos con el cloruro de tionilo y con el ácido iodhídrico azeotrópico, ensayados ambos en variadas condiciones.

El tratamiento con cloruro de mesilo en piridina a 0ºC, dió fundamentalmente el éter cíclico XL, pero se formó algo de dimesilato XLI; rebajando la temperatura de la reacción hasta -40ºC, se logró que el producto mayoritario fuera el dimesilato, p.f.= 135-6ºC, 91,4% de rendimiento.

La reducción del dimesilato, aparentemente sin complicaciones, por tratarse de un dimesilato de alcohol primario, que además carece de hidrógenos contiguos, fué otro de los problemas con que tropezamos.

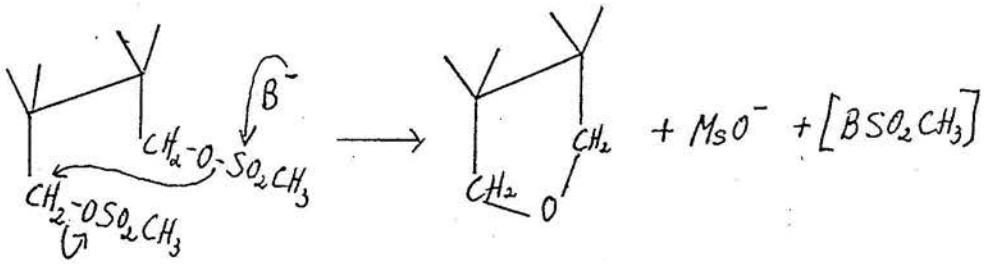
La reducción con hidruro de aluminio y litio, en éter a reflujo, condujo fundamentalmente al éter cíclico XL, y a una pequeña porción de producto hidrocarbonado, sólido de p.f. muy amplio, y cuyo espectro NMR, muestra, como nota más saliente, la presencia de un sistema AB centrado a τ =9,95, típico de hidrógenos ciclopropánicos, lo que se justifica a través de un desplazamiento nucleofílico del grupo mesilo, por parte de un anión formado sobre una (o las dos) posición(es) alílicas (carbonos 8a y 10a).

El anillo de ciclopropano formado, posee sólo dos hidrógenos sobre el mismo átomo de carbono, que dada la geometría de la molécula son distintos y se acoplan dando el sistema AB.



De todos modos no es el obtenido un único producto, pues conserva todavía, aunque en menor proporción la absorción a τ = 7-7,3, debida a los hidrógenos sobre los carbonos alílicos trisustituidos.

La formación del éter cíclico a partir del dimesilato por la acción del hidruro, la justifican G. Stork y otros, en su síntesis de la cantaridina (26) de la siguiente manera:



Ello responde a los dos tipos de rotura que presentan los ésteres aril-sulfónicos, en los cuales el desplazamiento nucleofílico puede tener lugar, sobre el carbono, dando lugar al hidrocarburo, ó sobre el azufre dando lugar al alcohol, lo que depende de las particularidades estéreas del producto. En nuestro caso los dos desplazamientos son simultáneos dando el éter cíclico.

La misma reacción a -20ºC, deja el dimesilato inalterado.

El uso de benceno en lugar de éter, como disolvente menos polar para evitar en lo posible las dos reacciones anteriores, condujo a la obtención de una pequeña porción de éter cíclico y a una fracción hidrocarbonada mayoritaria, cuyo espectro NMR era idéntico al obtenido antes.

Reducciones análogas del dimesilato dieron ó el éter cíclico exclusivamente (con bis(metoxietoxi)-hidruro de aluminio y litio "Vitride"), o mezclas del mismo éter cíclico y fracción hidrocarbonada (hidruro de boro y sodio en dimetilsulfóxido a 80ºC; hidruro de boro y litio en benceno a reflujo).

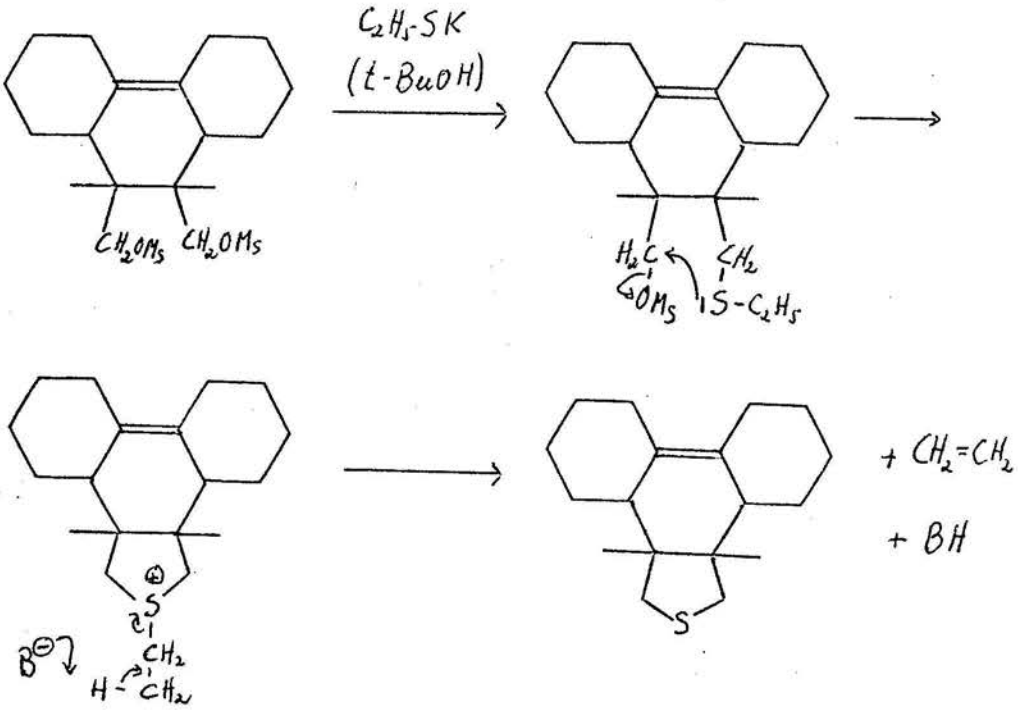
Los intentos de sustitución de los grupos mesilo por bromo con bromuro sódico en etilenglicol a 160ºC durante 24 h./ análogamente a como se hace con el tetratosilato del pentaeritritol (27), ó por iodo con ioduro sódico, ya en etanol, ya en acetona, condujeron a productos no identificados.

En un estudio bibliográfico de las posibilidades de sustitución del grupo mesilo por otro, con vistas a la reducción posterior a hidrocarburo, encontramos la síntesis de la cantaridina de G. Stork y otros (26), en la cual también reducen un dimesilato cis-1,4, y con sus carbonos en α totalmente sustituidos. Para ello sustituyen los grupos mesilo, por etiltio-, mediante el etanotiolato potásico en el seno de ter-butanol con 47% de rendimiento, junto con 46,5% del éter cíclico correspondiente.

Operando en condiciones análogas, nosotros obtuvimos 79% de tioéter cíclico XLII, p.f.= 91-3ºC (en lugar del

dietiltioéter correspondiente), y 20% de dimesilato inalterado.

La formación del tioéter cíclico queda justificada a través de la formación de una sal de sulfonio XLVIII (por desplazamiento de un grupo mesilo por el par de electrones del azufre, de un grupo etiltio- inicialmente formado, como se indica a continuación), el cual en el medio básico de la reacción puede perder una molécula de etileno.



XLVIII

El tratamiento del dimesilato con sulfuro sódico en etanol, 4 días a reflujo, condujo como único producto al dimesilato inalterado (en lugar de una mezcla de éter y tioéter cíclico, como ocurre en el caso de la cantaridina).

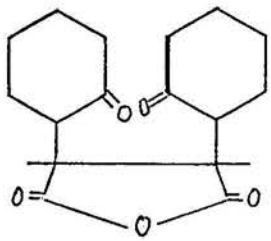
La hidrogenación de XLII, con Níquel Raney W-4, dió lugar al hidrocarburo XLIII, n_D^{20} = 1,5230, con 74,5% de rendimiento, conservando el doble enlace, cosa lógica, por ser

tetrasustituido.

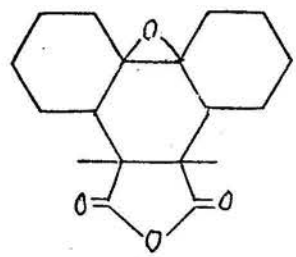
Una vez obtenido el hidrocarburo XLIII, teníamos que romper el enlace 4a,4b de la molécula, y como ensayo lo hicimos primero con el anhídrido XXXVIII, mucho más asequible.

La ozonización en el seno de cloruro de metileno a -40ºC, condujo con buen rendimiento a un producto, p.f.= 170-2ºC, cuyo IR, tiene bandas a 1805, 1765 y 1720 cm^{-1}; las dos primeras, las da también el anhidrido y la última es de cetona. Es en consecuencia el anhidrido meso-α,α'-dimetil-α,α'-di(2-oxociclohexil)-succínico, XLIX.

El propio anhidrido XXXVIII, con ác. perbenzoico, en cloroformo, dió el epóxido correspondiente, L, p.f.=157-9ºC.



XLIX



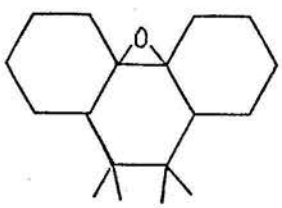
L

También se ozonizó el dimesilato XLI en condiciones similares al anhidrido, pero se obtuvo un producto que no se identificó.

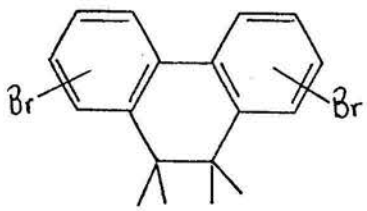
Pasando ya al propio hidrocarburo XLIII, la ozonización nos lo convirtió en un producto carbonílico no definido cuyo espectro NMR, no correspondía al XLV; la bihidroxilación con permanganato, en dos ensayos distintos, dió el producto inalterado. Se epoxidó entonces con ác. perbenzoico, en cloroformo a 0ºC; con un tiempo de reacción de 2 h., se pudo

aislar el epóxido LI, p.f.= 72-4ºC; prolongando la reacción un día se obtiene un hidrocarburo que el bromo convierte en derivado dihidrofenantrênico dibromado, LII, p.f.=144-6ºC, posiblemente por ruptura del anillo oxirânico, deshidratación y aromatización (53).

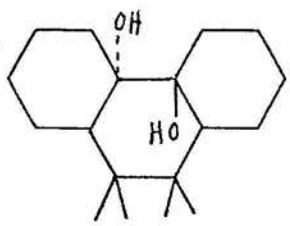
Los ensayos de hidrólisis de LI, con ác. acético dil. (comp. 28), ó con ác. perclórico 3 N (comp. 29), no condujeron al trans-diol correspondiente LIII, sino a un hidrocarburo como el obtenido en la epoxidación prolongada.



LI



LII



LIII

El tratamiento de XLIII con tetróxido de osmio en THF (comp. 30), condujo al cis-diol correspondiente, XLIV, p.f.= 187-8ºC, con 88% de rendimiento. La ruptura de XLIV, con tetraacetato de plomo en benceno + ác. acético (comp. 31), condujo a un líquido, n_D^{20} = 1,5122, cuyo IR, tenía absorción carbonílica a 1705 cm^{-1}, típica de las cetonas en anillo de 6 átomos de carbono, no presentaba absorción hidroxílica, y su espectro NMR y la combustión demostraban la dicetona XLV, con 88,5% de rendimiento, que posee dos carbonos asimétricos, y que debe ser meso- por su procedencia. El tratamiento de XLV con metilato sódico en metanol a temperatura ambiente durante 72 h., condujo a un sólido de p.f. = 141 -4ºC

(de etanol) con rendimiento prácticamente cuantitativo. Se trata de un cetol $C_{18}H_{30}O_2$, de análisis correcto y espectros IR y NMR que recuerdan los de los cetoles de la pulegona, confirmando la fórmula XLVI. Oxima, p.f.= 209-11ºC. Esta oxima no pudo hidrolizarse con bisulfito sódico (32), lo que se probó por haber fracasado los métodos corrientes de hidrólisis en otros cetoles derivados de la (+)-pulegona.

SINTESIS DIRECTA DEL CETOL XLVI.

Los cetoles que se obtienen por reductodimerización de la (+)-pulegona, I →III, se ha supuesto lo hacen pasando por la dicetona II, sin que nunca esta se haya aislado en el Laboratorio. Nuestra obtención demuestra la posibilidad del paso II → III, que si bien se hace en este caso con productos desmetilados en los ciclohexanos, no parece que esta circunstancia pueda ser determinante de un curso diferente de la reacción cuando haya tales metilos. Tambien nuestra obtención demuestra que en medio alcalino, II se convierte en III, y a ello puede ser debido que las condesaciones de la (+)-pulegona del Laboratorio den directamente cetoles.

Parecía interesante ver que pasaría a la 2-isopropilidenciclohexanona XIV, tratándola con el mismo reactivo que nos sirve para dimerizar la (+)-pulegona.

Para ello, empezamos por preparar la 2-isopropilidenciclohexanona, fácil de obtener por hidrólisis y deshidratación de IX (5).

Realizamos su dimerización reductiva con amalgama de aluminio, de manera análoga a como se hace para la (+)-pulegona (1f).

Ciertamente se obtuvo directamente y bien caracterizado el mismo cetol XLVI, si bien con un bajo rendimiento de 1,2%, y con gran cantidad de aceites que lo acompañaban. También en la dimerización de la (+)-pulegona acompañan aceites incristalizables a los productos cristalinos.

Se forman en la dimerización de la 2-isopropilidenciclohexanona uno ó varios cetoles ? Sólo hemos obtenido y caracterizado uno. Para ver si obteniamos alguno más, destilamos en alto vacío los aceites referidos y la fracción de p.eb. más alto, fundamentalmente cetol, se oximó, pero la oxima obtenida era la misma que la del cetol XLVI.

parte experimental

Los espectros de NMR se han registrado en un aparato Perkin-Elmer, modelo R 10, de 60 Mc/s. La posición de las bandas se da en la escala τ.

Los espectros de IR descritos se han realizado en un espectrómetro Perkin-Elmer 457 abarcando la región 4000-250 cm^{-1}.

Los puntos de fusión se han realizado en un microscopio tipo Kofler y no están corregidos.

Las cromatografías de gases se han efectuado en un aparato Aerograph A-705, con detector de ionización de llama, usando distintas columnas.

Las destilaciones fraccionadas se han efectuado en una columna de banda rotatoria de la casa Büchi, sistema del Dr. H. Abegg, modelo AG.

Los índices de refracción se han determinado en un refractómetro de la casa Zeiss Opton.

Los análisis elementales por combustión han sido realizados en la Sección de Análisis del Departamento.

OBTENCION DE 2-OXO-CICLOHEXANO-CARBOXILATO DE ETILO, VII, FENILHIRAZONA. (3) y (4).

Procedimiento: En un matraz de tres bocas de 2 l, equipado con un embudo de adición, un agitador con cierre de mercurio y un refrigerante llevando un tubo de cloruro cálcico, se prepara una solución de etóxido sódico por adición cuidadosa de 46 g (2 at.g.) de sodio limpio a 600 ml de etanol abs.

El matraz se sumerge en un baño de hielo y sal y se pone en marcha el agitador. Cuando la temperatura de la solución ha alcanzado 10ºC, se añade una solución enfriada con hielo de 196 g de ciclohexanona, V, (2 moles) y 292 g de oxalato de etilo (2 moles) durante unos 15 min. Requiere vigorosa agitación para evitar la solidificación de la mezcla de reacción. Terminada la adición se mantiene el baño de hielo durante 1 h., y pasado ese tiempo se continua agitando durante 6 h. más a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se descompone después por adición cuidadosa de una disolución fría preparada con 56 ml de ác. sulfúrico conc. y 435 g de hielo. Durante la neutralización la temperatura de la mezcla se mantiene entre 5 y 10ºC, mediante un baño de hielo y sal. La solución ácida se diluye con agua fría a un volumen de aproximadamente 4 l. El 2-oxociclohexano-glioxalato de etilo, VI, se separa como un aceite pesado. La capa acuosa se extrae con benceno (4 porciones de 500 ml). El producto crudo se une a los extractos bencénicos y la solución resultante se lava con agua (2 porciones de 200 ml).

La solución bencénica sin secar, se concentra en el Büchi primero y luego en un baño de aceite, reduciendo la presión mediante la trompa de agua. Se recoge el destilado entre 105-165ºC/20 mm Hg.

El destilado se transfiere a un matraz de Claisen provisto de columna rectificadora y se añade una traza de hierro en polvo y algo de vidrio finamente molido (no más de 1 mg de hierro y 0,5 - 1 g de vidrio). La mezcla se destila a 40 mm Hg manteniendo la temperatura del baño a 165-75ºC, para evitar que destile el ester no pirolizado. Se desprende monóxido de carbono y el destilado se recoge entre 125-140ºC. Aproximadamente se requieren 1 1/2 - 2 h. para efectuar la pirólisis.

El rendimiento de VII es de 200-210 g (59-62% de la cantidad teórica).

Destila a 117-8ºC/17 mm Hg, n_D^{25} = 1,4754.

FENILHIDRAZONA.- Se suspenden 2 g de fenilhidrazina en 100 ml de etanol abs. y se añaden lentamente y con cuidado 4 ml de ác. sulfúrico conc.

A 1,7 g de VII en 15 ml de etanol se añaden 54 ml del reactivo preparado antes y se agita. Aparece un precipitado que se filtra, lava con un poco de etanol y se recristaliza en este disolvente, obteniendose una sustancia cristalina de p.f.= 181ºC (sin corregir). El valor dado en la bibliografía es 185-7ºC.

OBTENCION DEL ETILENACETAL DE VII, VIII. (5)

En un aparato Dean-Stark colocado en un baño de aceite a 120ºC se refluye una mezcla de 50 g de VII (0,29 moles),

22 g de etilenglicol (0,35 moles), 200 ml de benceno anh. y 100 mg de ác. p-toluensulfónico, hasta que no se separe más agua. A la mezcla de reacción se le añade suficiente cantidad de agua. Se coloca en un embudo de decantación y se separa la capa bencénica, haciendo 2 extracciones de la capa acuosa con porciones de 50 ml de benceno; unidos los extractos a la capa bencénica se lava con agua (2 porciones de 50 ml). Se seca con sulfato sódico anh. y después de filtrar y eliminar el disolvente queda un producto que destila a 136-44ºC/18 mm Hg. Rendimiento 45 g (0,21 moles =71%) n_D^{16} = 1,4685.

OBTENCION DEL ETILENACETAL DEL (2-OXOCICLOHEXIL)-DIMETIL-CARBINOL, IX. (5)

Preparamos el reactivo de Grignard a partir de 4,9 g de magnesio (0,21 at.g.) y 30 g de ioduro de metilo (0,21 moles) en 150 ml de éter abs., en un matraz de tres bocas, provisto de embudo de adición, agitador con cierre de mercurio y refrigerante de reflujo. Una vez preparado el reactivo, añadimos gota a gota, con agitación y en frío 21,4 g (0,1 moles) de VIII en 100 ml de éter abs. Se deja 24 h. agitando, y la mezcla de reacción se descompone con solución saturada de cloruro amónico hasta que se disuelva todo el precipitado.

En un embudo de decantación se separa la capa etérea y la acuosa se extrae con 2 porciones de 50 ml de éter. Reunida la capa etérea con los extractos se lavan con agua hasta neutralidad. La solución etérea se seca con sulfato sódico anh. y después de filtrar y eliminar el disolvente queda un

producto que destila a 160-2ºC/20 mm Hg. Se obtienen 19 g de IX (0,095 moles = 95%) n_D^{16} = 1,4573.

OBTENCION DE 2-ISOPROPILIDEN-CICLOHEXANONA, XIV. (5)

SEMICARBAZONA. (5)

a) Se calientan 1 h a baño Maria 19 g de IX (0,095 moles) con una solución de 25 ml de etanol, 240 ml de agua y 4 gotas de ác. clorhídrico conc. con lo que el acetal se hidroliza y el alcohol se deshidrata. Se diluye después con agua y se extrae con éter (3 porciones de 50 ml), se lavan los extractos combinados con agua (1 porción de 25 ml), y la solución etérea se seca con sulfato sódico anh. Después de filtrar y eliminar el disolvente queda un producto que destila a 120-5ºC/20 mm Hg. Se obtienen 11,2 g (0,081 moles = 85%) n_D^{20} = 1,4919.

b) Este mismo producto se obtiene, cuando en la obtención de IX se efectua la hidrólisis con ác. clorhídrico dil. en lugar de utilizar cloruro amónico.

SEMICARBAZONA.- Se disuelven 1,5 g de acetato sódico trihidratado y 1 g de hidrocloruro de semicarbazida en la mínima cantidad de agua, se añaden 0,5 g del producto disuelto en 1 ml de etanol, siendo necesario añadir algo más de etanol, hasta hacer la solución uniforme.

Se refluye 1 h. y los cristales obtenidos se filtran, se lavan con agua, etanol, y se recristalizan en etanol, obteniendose una sustancia cristalina de p.f.= 184-5ºC (coincide con el dado en la bibliografía):

ENSAYOS PARA SUSTITUIR EL GRUPO HIDROXILO POR HALOGENO EN IX.

a) Con tribromuro de fósforo en piridina a temperatura ambiente.

Disolvemos 2,8 g de tribromuro de fósforo en 10 ml de piridina anh. y cuando la solución está a temperatura ambiente añadimos de una vez 1,8 g de IX y dejamos con agitación suave 24 h. a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo echamos la masa de reacción sobre ác. sulfúrico dil. y frío, extraemos la solución ácida con éter, lavando los extractos etéreos reunidos con agua hasta neutralidad. Después de secar con sulfato sódico anh. filtrar y eliminar el disolvente, obtenemos 1 g de un líquido, que da positiva la prueba del tetranitrometano. El espectro IR no presenta absorción carbonílica ni hidroxílica. El espectro NMR muestra un singulete a $\tau = 5{,}18$. Aunque no se ha intentado purificar parece tratarse del etilenacetal de la isopropenilciclohexanona, XIII.

b) Con tribromuro de fósforo en piridina a 0ºC.

Repetimos la operación anterior con las mismas cantidades, pero adicionamos el carbinol IX, lentamente sobre la solución de tribromuro de fósforo en piridina, enfriada previamente a 0ºC, obteniendose después de análogo tratamiento un producto de las mismas características.

c) Con bromuro de hidrógeno seco en solución etérea.

Obtenemos una corriente regular de bromuro de hidrógeno (33) por acción del bromo sobre naftaleno seco.

Se colocan en un matraz 164 g de naftaleno seco y algunos gramos de bromuro férrico anh., y se deja gotear len-

tamente 135 ml de bromo. La reacción se modera colocando el matraz en agua fría; cuando se ha añadido la mitad del bromo, la reacción transcurre lentamente y puede prescindirse del enfriamiento. El matraz está unido a un tubo en U, que en nuestro caso está lleno de naftaleno, el cual retiene el bromo.

La corriente de bromuro de hidrógeno así obtenida se hace burbujear a través de la solución etérea de IX. Cuando la solución se ha saturado, paramos el burbujeo y eliminamos el éter, quedando el producto resultante en dos capas, una soluble en éter, que se identificó como 2- isopropiliden-ciclohexanona, XIV, la otra más densa y mucho menos soluble en éter, daba reacción de halógeno al hilo de cobre; la cuantitativa dió solamente 22% de bromo; es muy inestable, pierde bromuro de hidrógeno espontaneamente y no pudo purificarse.

ENSAYO DE ADICION DE BROMURO DE HIDROGENO A XIV. (6)

Una corriente de bromuro de hidrógeno preparada según el método anterior, se hace burbujear a través de la disolución etérea de XIV, enfriada a -40ºC en un baño de acetona-nieve carbónica; después de lavar la solución etérea con agua hasta neutralidad, secar con sulfato sódico anh., filtrar y eliminar el disolvente se obtiene un producto, muy inestable, que pierde bromuro de hidrógeno al calentarlo y al cabo de unos dias resinifica, por lo que no se pudo purificar.

OBTENCION DE CICLOHEXENO, XV. (34)

Se obtuvo tal como se describe en la bibliografía, confirmando el rendimiento.

OBTENCION DE trans-2-CLOROCICLOHEXANOL, XVI. (7) (8)

(7) La disolución de ác. hipocloroso nos dió una concentración máxima de 1,9%.

La reacción entre el ác. hipocloroso y el ciclohexeno dió un rendimiento máximo de 24%.

(8) Se confirmó la bondad y los rendimientos de la fórmula, incluso operando con cantidades mitad de las indicadas.

OBTENCION DE OXIDO DE CICLOHEXENO, XVII. (9)

Se preparó como se describe en la bibliografía, confirmando el rendimiento.

LACTONA DEL (2-HIDROXICICLOHEXIL)-MALONATO DE ETILO Y DERIVADOS, XVIII. (10) (comp. 35)

Se disuelven 23 g de sodio (1 at.g.) en 300 ml de etanol abs. en un matraz de 2 l, y se añaden 160 g de malonato de etilo. Se deja la mezcla 10 min. y se agregan 100 ml de óxido de ciclohexeno. La solución se deja a 50ºC toda la noche, siendo conveniente agitar suavemente. El alcohol se elimina al vacío, el residuo se acidula con ác. sulfúrico dil. y frío, y el ester lactona XVIII, se extrae con éter y se destila. P. eb. = 130-3ºC/0,8 mm Hg. Rendimiento, 90 g = 42%.

Saponificación de XVIII con potasa alcohólica a temperatura ambiente.- En un matraz de 500 ml se colocan 12 g de XVIII y 120 ml de potasa alcohólica al 10% y se deja 24 h.

a temperatura ambiente. Aparece un sólido que desaparece al acidificar, lo que hacemos con ác. sulfúrico dil. y frío. El producto se extrae con éter (6 a 8 extracciones), se lava una vez con una pequeña porción de agua, se seca con sulfato sódico anh. y después de filtrar y eliminar el disolvente, se obtiene un sólido que recristalizado de agua tiene p.f.= 117-8ºC. Su espectro IR corresponde al monoácido lactona, XIX.

Saponificación con potasa alcohólica en caliente.- La misma operación anterior, pero calentando 1 h. a reflujo. Después de acidificar cuidadosamente, manteniendo la temperatura durante la misma entre 5-10ºC, da un producto, que recristalizado en agua (sin calentar) tiene p.f.=121-2ºC (con desc.). Su espectro IR corresponde al diácido XIXb, lo que se comprobó determinando el equivalente.

Lactonización del diácido. a) Tratamiento con ácidos.- 1 g del diácido XIXb, disuelto en 10 ml de agua, tratado con 1 gota de ác. sulfúrico conc. y dejado 24 h. se transforma completamente en el monoácido lactona XIX.

b) Por breve ebullición de la solución acuosa de XIXb.- Al intentar recristalizar XIXb en agua, disolvimos 1 g del mismo en una pequeña cantidad de agua, para lo cual hervimos brevemente la solución acuosa; el producto que obtuvimos tenía p.f. y espectro IR correspondiente a XIX.

Lactona del (2-hidroxiciclohexil)-malonato de metilo,XX.- A una solución etérea conteniendo 28 g de XIX (0,152 moles) se le añade lentamente y agitando la cantidad teórica más un ligero exceso (color amarillo) de solución etérea de

diazometano al 2,6% (preparada a partir de N-nitroso-metil-urea según (36) y (37)), y se deja en la nevera 24 h. El exceso de diazometano se destruye por adición cuidadosa de ác. acético. Eliminamos en el Büchi la parte volátil de la solución y el residuo obtenido, que cristaliza totalmente, se recristaliza en metanol, obteniendo 27,5 g de producto cristalino (90,4%), p.f.= 76-8ºC.

IR (CCl_4): ν: 2930 (m), 2850 (w), 1780 (s), 1730 (s), 1432 (m), 1385 (m), 1332 (m), 1160 (m), 1150 (m), 1110 (m), 1075 (m), 1032 (m), 1000 (m).

NMR (CCl_4): τ: 6,2 singulete (3 H), 6,68 y 6,9 doblete J=10,8 c.p.s. (1 H), 7,4 - 8,9 absorción compleja (10 H).

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{14}O_4$: C, 60,60; H, 7,03 Hallado: C, 60,85 y 60,91; H, 6,83 y 7,06.

Lactona del trans-(2-hidroxiciclohexil)-bromo-malonato de metilo, XXI. (comp. 16).- A una solución de 15 g de XX (0,075 moles) en 100 ml de éter, se añaden 14 g de bromo (0,087 moles) lentamente y con agitación. Terminada la adición se deja a temperatura ambiente 24 h., al cabo de las cuales se añade agua y solución saturada de bicarbonato sódico para eliminar el bromuro de hidrógeno formado, se lava con agua hasta neutralidad, luego con solución de tiosulfato sódico, con agua, y la capa etérea se seca con sulfato sódico anh., se filtra y se elimina el disolvente, obteniendo un producto que cristaliza con éter y después de recristalizado en el mismo disolvente quedan 18 g de producto p.f.= 74-6ºC XXI, (85,7%).

IR(CCl_4): ν: 2950 (s), 2862 (m), 1800 (s), 1770 (s), 1690 (s), 1450 (m), 1440 (m), 1292 (s), 1275 (s), 1250 (m),

1230 (m), 1195 (s), 1135 (m), 1080 (s), 1040 (m), 1010 (s), 890 (w), 860 (w).

NMR(CCl_4): 6,09 singulete (3 H), 7,5-8,7 absorción compleja (10 H).

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{13}BrO_4$: C, 43,32; H, 4,69; Br, 28,88; Hallado: C, 43,57 y 43,60; H, 4,64 y 4,61; Br, 28,86.

ENSAYOS DE DIMERIZACION DE XX.

Derivado sodado de XX (usando CH_3ONa) con iodo (comp. 38).- a) 0,6 g de sodio (0,025 at. g.) se disuelven en 25 ml de metanol anh. y cuando la disolución está fría, se añaden 4,95 g de XX (0,025 moles) disueltos en la mínima cantidad de metanol caliente. Inmediatamente se separa de la disolución el derivado sodado. Dejamos 1 h. con suave agitación y al cabo de este tiempo se añaden a la disolución fría (con cuidado, reacción exotérmica) 1,6 g de iodo sólido (0,0125 moles), y terminada la adición se deja 1 h. a temperatura ambiente con suave agitación. (El derivado sodado ha desaparecido).

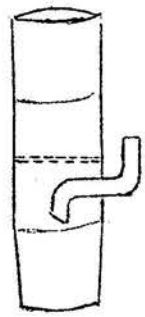
Se trata con agua y éter y la capa etérea se lava convenientemente para eliminar el ioduro sódico y el metanol; se seca con sulfato sódico anh., se filtra, se elimina el disolvente y quedan 4,5 g de un sólido que recristalizado en metanol tiene el mismo p.f. que el producto de partida XX, igual que el p.f. mixto.

b) Idem (usando hidruro sódico).- Repetimos el ensayo anterior preparando el derivado sodado con hidruro sódico en lugar de metóxido sódico, en el seno de éter abs., pero después de análogo tratamiento obtenemos el mismo resultado.

Derivado sodado de XX con XXI.- A 0,7 g de sodio pulverizado (0,03 at. g.), suspendidos en éter, añadimos 6,0 g de XX (0,03 moles), y agitamos en la sacudidora 48 h. a temperatura ambiente, con lo que se separa una masa blanquecina en la que no se aprecia la presencia de sodio inalterado. Añadimos entonces 8,73 g de XXI (0,03 moles) y 100 ml de xilol, calentando para eliminar el éter primero y 24 h. a reflujo después. Añadimos agua, extrajimos con éter y tratamos la solución etérea en la forma acostumbrada. Por evaporación del disolvente queda una resina de la que en varias cristalizaciones se obtuvieron 10,5 g de cristales cuyo p.f. y el mixto demostraron ser XX, sin indicios de formación del dímero.

Usando derivados de talio.-

Preparación de etóxido talioso (12).- Se prepara el etóxido talioso por reacción entre virutas de talio metálico y etanol en corriente de aire (mejor de oxígeno).



Se adapta a un matraz la pieza del dibujo, que tiene un fritado y un tubo aductor de gases; va unida a su vez a un refrigerante de reflujo. Encima del fritado se coloca un poco de lana de vidrio.

El matraz que usamos era de 250 ml y colocamos en él 75 ml de etanol abs. Encima del fritado pusimos 20,4 g de virutas de talio (0,1 at. g.). Mientras hervía y refluía el etanol se hacía pasar corriente de oxígeno. La operación se

mantuvo durante 24 h. a lo largo de las cuales el talio va disolviendose.

Quedan en el matraz dos capas, la inferior, fundamentalmente etóxido talioso es la que se utiliza, la superior es una disolución de hidróxido talioso en etanol y puede aprovecharse para posteriores operaciones.

La capa de etóxido talioso (13 ml) se coloca en un matraz aforado de 50 ml y se diluye a este volumen con dioxano anh.

0,5 ml de la solución así preparada consumen (indicador fenolftaleina) 14,2 ml de otra de ác. sulfúrico 0,1 N f= 1,079; N= 2,067

Ensayo de obtención del derivado talioso de XX.-

Obtención de (2-hidroxiciclohexil)-malonato de talio.-

a) Disolvemos 1,98 g de XX (0,01 moles) en 5 ml de dioxano anh. y añadimos 3,4 ml de una solución de etóxido talioso en dioxano 2,92 N y lo dejamos 24 h. a temperatura ambiente; se separa un sólido que se filtra, se lava con dioxano y después de seco funde a 203-4ºC. Es insoluble en metanol, éter, benceno, pero es soluble en agua, de la cual se puede recristalizar, dando un producto de p.f. igual que antes, que se identificó como la sal ditaliosa de XIXb.

Análisis: Calculado para $C_9H_{12}O_5Tl_2$: C, 17,76; H, 1,97; Tl, 67,10. Hallado: C, 17,86 y 17,67; H, 1,98 y 1,88; Tl, 67,07 y 67,35.

b) Repetimos la operación anterior dejando sólo 1 h. a temperatura ambiente y eliminando a continuación el dioxano y el etanol al vacío y calentando, con lo que se obtiene un producto de las mismas características que el anterior.

Derivado talioso de XX (?) con XXI.- A 1,98 g de XX (0,01 moles) en 5 ml de dioxano anh., añadimos 3,26 ml de una solución de etóxido talioso (N=3,067) y dejamos 10 min. a temperatura ambiente; al cabo de ese tiempo (insuficiente para que pudiera hidrolizarse el producto), añadimos 2,91 g de XXI en 10 ml de dioxano anh. Enseguida aparece un precipitado blanco amarillento. 24 h. después se añadió agua y se extrajo con éter, lavando los extractos etéreos repetidas veces con agua, para eliminar el dioxano; secamos con sulfato sódico anh., filtramos, eliminamos el éter y se obtiene una resina (3,25 g) que resultó ser nuevamente XX.

Otra operación en condiciones análogas dió el mismo resultado.

Intento de sustitución del bromo por iodo en XXI.- 0,75 g de XXI se ponen en un matraz y se añade una solución de aproximadamente 3 g de ioduro sódico en acetona, hirviendo luego a reflujo durante 3 h. Al cabo de ese tiempo se añade agua, se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con solución de tiosulfato sódico, agua y se secan con sulfato sódico anh. El residuo de evaporar el disolvente tiene espectro NMR que indica que fundamentalmente es el producto XX, es decir el producto de partida desbromado.

b) El mismo resultado se obtuvo el efectuar la operación en el seno de etanol en lugar de acetona.

Ensayo de obtención de la lactona del (2-hidroxiciclohexil)-cianacetato de etilo (13).- Se hizo reaccionar el óxido de ciclohexeno con cianacetato de etilo según la cita con resultado negativo.

Ensayo de obtención del (2-hidroxiciclohexil)-malondinitrilo, XXIII.- a) Operando en condiciones análogas a las del producto anterior tampoco se pudo separar del crudo de reacción (resina negruzca), alguna fracción que pudiera ser el producto buscado.

b) 4,6 g de sodio (0,2 at. g.) se disolvieron en 100 ml de etanol abs. y a la solución fría se agregó 13,2 g de malondinitrilo (0,2 moles), y 10 min. después 20 ml de óxido de ciclohexeno (0,2 moles) dejando la mezcla de reacción 72 h. a temperatura ambiente con suave agitación. Se hidrolizó con agua, se extrajo con éter, los extractos se secaron dando por eliminación del disolvente 19 g (57,9%) de un sólido amarillento, que recristalizado de etanol funde a 110-120ºC y solidifica al enfriar fundiendo entre 63-70ºC.

IR(KBr): ν : 3400 (s), 3320 (s), 3260-3190 (s), 2930 (s), 2850 (m), 2160 (s), 1635 (s), 1580 (s), 1435 (s), 1380 (m), 1078 (m), 990 (s).

Análisis: Calculado para $C_9H_{12}N_2O$: C, 65,85; H, 7,31; N, 17,02. Hallado: C, 65,27 y 65,32; H, 7,06 y 7,43; N, 16,37 y 16,46.

OBTENCION DE ETILMALONATO DE ETILO, XXVI. (15)

Operando según la bibliografía, el producto obtenido en diversas operaciones, a pesar de haberse fraccionado repetidas veces, utilizando incluso la columna rotatoria, contiene algo de malonato de etilo, puesto de manifiesto en la cromatografía de gases.

OBTENCION DE BROMO-ETILMALONATO DE ETILO. (16)

En un matraz provisto de un embudo de adición y conectado a un frasco lavador con agua, se colocan 9,4 g de XXVI (0,05 moles) disueltos en 50 ml de tetracloruro de carbono, y gota a gota se añaden 8 g de bromo (0,05 moles) disueltos en 10 ml del mismo disolvente. (Al principio es necesario calentar un poco en un baño maría a unos 60ºC, para que la reacción se inicie; una vez iniciada transcurre sin necesidad de calentar).

Terminada la adición de bromo se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente 24 h.; se pasa a un embudo de decantación, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad. La solución seca se concentra, queda un residuo que se destila, recogiendose la fracción de p.eb.= 132-4ºC/22 mm Hg (12,6 g = 94%).

Tampoco este producto se ha obtenido muy puro, por el etilmalonato de etilo que contenía algo de malonato de etilo.

Análisis: Calculado para $C_9H_{15}BrO_4$: C, 40,45; H, 5,62; Br, 30,00; Hallado: C, 38,50 y 38,19; H, 5,65 y 5,82; Br, 30,00 y 30,13.

ENSAYOS DE DIMERIZACION DE XXVI.

a) Tratando el derivado sodado (preparado con etilato sódico) con iodo. (comp. 38).- 2,3 g de sodio (0,1 at. g.) se disuelven en 25 ml de etanol abs. y cuando la solución está fría, se añaden 18,8 g de etilmalonato de etilo (0,1 moles); al poco rato se separa el derivado sodado y al cabo de 1/2 h., se añaden 100 ml de éter y 12,7 g de iodo (0,05 moles) en escamas, lentamente y agitando.(El iodo se va decolorando a medida que se añade y al final persiste). Se calienta 2 h. a reflujo; se añade agua; la capa etérea se lava convenientemente usando tiosulfato sódico para eliminar el iodo que queda. Al evaporar el disolvente, queda un residuo (18 g) que se destila, separando dos fracciones: 1ª: hasta 128ºC/0,6 mm Hg (12 g aproximadamente 60% del total), que se identifica como producto inalterado, 2ª: 128-142ºC/0,6 mm Hg (5,5 g aproximadamente 30% del total).

El espectro NMR (CCl_4) de la fracción de p.eb. más alto es como sigue:

τ: 5,79 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s., 5,80 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s. (total 8 H)(de metileno en el grupo ester), 6,2 singulete (menos de 1 H) (de metino malónico), 8,14 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s. (menos de 4 H) (de metileno del sustituyente etilo), 8,8 centro de un triplete J=7 c.p.s. (12 H) (de metilo en el grupo ester), 9,11 centro de un triplete J=7 c.p.s. (menos de 6 H) (de metilo en el sustituyente etilo).

El producto obtenido parece ser una mezcla de XXVII y XXVIII.

b) Idem con hidruro sódico.- Repetimos la operación anterior formando el derivado sodado por tratamiento de XXVI con hidruro sódico en el seno de éter y después de un tratamiento análogo se obtuvo un residuo, que por destilación da dos fracciones: 1ª: hasta 130ºC/0,7 mm Hg (11 g aproximadamente 60% del total), identificada como producto inalterado y 2ª: 130-40ºC/0,7 mm Hg (5 g aproximadamente 26% del total).

El espectro NMR de la fracción de p.eb. más alto es idéntico al obtenido antes.

c) Reacción del derivado sodado de XXVI con su derivado bromado.(comp. 14).- A 1,2 g de hidruro sódico en éter se añaden 10 g de XXVI (0,05 moles) y se calienta a reflujo media hora, separandose pronto el derivado sodado; se agregan 13,6 g de bromo-etilmalonato de etilo (0,05 moles) y 100 ml de dioxano, calentando primero para eliminar el éter y luego a reflujo 12 h.; Se añade agua y éter suficiente para que se separen dos capas, y la etérea se trata convenientemente. El extracto etéreo se destila: 1ª fracción hasta 130ºC/0,7 mm Hg (11 g=55%), 2ª 130-145ºC/0,9 mm Hg (8 g = 40%).

El espectro NMR tiene las mismas características que en ocasiones anteriores.

La misma operación realizada en benceno en lugar de dioxano como disolvente dió análogo resultado.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}O_8$: C, 57,75; H, 8,02 Calculado para $C_{16}H_{26}O_8$: C, 55,49; H, 7,51. Hallado: C, 56,90 y 56,84; H, 7,69 y 7,88.

Purificación por cromatografía.- 2,5 g del crudo de reacción se cromatografiaron a través de 100 g de gel de sílice sin activar, obteniendose al eluir con benceno+éter

9:1, 0,85 g de un producto de combustión correcta para el dímero, pero con espectro NMR, análogo al obtenido en los casos anteriores.

Análisis: Hallado: C, 57,90 y 57,55; H, 8,48 y 8,35.

Alcohilación ulterior.- 8 g de la fracción de p.eb. más alto, n_D^{20} = 1,4478 (aproximadamente 0,022 moles), se trataron con 0,55 g de hidruro sódico (0,022 moles), en el seno de éter; una vez formado el posible derivado sodado, se añaden 6 g de bromuro de etilo (0,058 moles, exceso sobre la cantidad teórica) y se hierve a reflujo 2 h. Después del tratamiento habitual se obtiene un producto que destila a 128-32ºC/0,45 mm Hg, n_D^{20} = 1, 4480. El espectro NMR sigue siendo análogo al que tenía antes de este tratamiento.

d) Reacción de talio-etilmalonato de etilo con bromo-etilmalonato de etilo.- Disolvemos 1,87 g de XXVI (0,01 moles) en 10 ml de dioxano anh. y añadimos 3,26 ml de una solución de etóxido talioso 3,067 N (0,01 moles) y lo dejamos 1/2 h. a temperatura ambiente; añadimos después 2,66 g de bromo-etilmalonato de etilo (0,01 moles) y dejamos 24 h. a temperatura ambiente. Se separó un sólido, que se filtró, se lavó con dioxano y después de seco pesaba 1,8 g; se identificó como la sal ditaliosa del ác. etilmalónico.

0,5 g del producto anterior se disolvieron en una pequeña cantidad de agua y se acidificó con ác. nítrico dil. y frío. La solución ácida se extrajo con éter y después de secar, filtrar y eliminar el disolvente se obtiene un sólido, que recristalizado en agua tiene p.f.= 111-2ºC. Equivalente ácido = 2.

e) Ensayo de dimerización del bromo-etilmalonato de etilo con tioles.(17) 1) Con tiofenolato sódico. Obtención de feniltio-etilmalonato de etilo, XXIXb.- Se disuelven 1,2 g de sodio (0,05 at. g.) en 50 ml de etanol abs. y cuando la solución está fría se añaden 5,5 g de tiofenol (0,05 moles) y después 13 g de bromo-etilmalonato de etilo (0,05 moles) y se calienta 4 h. a reflujo; se filtra la solución fría para eliminar el bromuro sódico formado y se evapora el etanol a presión reducida, se añade agua y se extrae con éter, que se lava y seca convenientemente. El extracto etéreo tiene p.eb.= 147-56ºC/0,9 mm Hg, se identifica como XXIXb, n_D^{23}= 1,5260 (comp. 39). Rendimiento= 10 g (68%).

NMR(CCl_4): τ: 2,35-2,8 absorción compleja (5 H), 5,83 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s. (4 H), 8,02 centro de un cuadruplete J= 7 c.p.s. (2 H), 8,78 centro de un triplete J=7 c.p.s. (6 H), 9,0 centro de un triplete J=7 c.p.s. (3 H).

2) Con n-butanotiolato sódico. Obtención de n-butiltio-etilmalonato de etilo, XXIXa.- 4,5 g de n-butanotiol preparado según (40) se soda con sodio pulverizado (1,2 g = 0,05 at. g.), en el seno de éter abs. calentando a reflujo hasta disolución del metal (aproximadamente 24 h.). Se añaden 11,1 g de bromo-etilmalonato de etilo (0,04 moles) en 25 ml de éter abs. y se calienta 3 h. a reflujo. Después de pasar la mezcla a la temperatura ambiente se filtra para eliminar el bromuro sódico, y la solución etérea se lava con pequeñas porciones de agua hasta neutralidad, y se seca. El extracto etéreo se destila obteniendo una fracción de p.eb.=87-94ºC/ 0,3 mm Hg, que se identifica como XXIXa, n_D^{20}= 1,4591.

Rendimiento = 8,2 g (76,3%).

IR(CCl_4): ν : 2960 (s), 2940 (s), 2876 (m), 1760 (s), 1460 (m), 1285 (m), 1240 (s), 1120 (m), 1095 (m), 1030 (s).

NMR(CCl_4): τ : 5,75 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s. (4 H), 7,25-7,6 absorción compleja (2 H), 7,96 centro de un cuadruplete J=7 c.p.s. (2 H), 8,3-9,2 absorción compleja (16 H), destacan a 8,7 y 9,08 dos centros de tripletes J=7 c.p.s.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{24}O_4S$: C, 56,52; H, 8,70; S, 11,59. Hallado: C, 56,22 y 56,20; H, 8,77 y 8,80; S, 11,47 y 11,77.

ENSAYOS PARA CICLOHEXILAR EL 1,1,2,2-ETANO-TETRACARBOXILATO DE ETILO, XXXIV.

Obtención de XXXIV. (38).- Se obtiene correctamente según indica la bibliografía. Son cristales de p.f.= 76ºC.

a) Derivado sodado de XXXIV (preparado con etilato sódico y óxido de ciclohexeno. (comp. 10).- 2,3 g de sodio (0,1 at.g.) se disuelven en 50 ml de etanol abs. y cuando la solución está fría se añaden 15,9 g de XXXIV (0,05 moles) y se deja 10 min.; se separa enseguida un precipitado correspondiente al derivado sodado; se añaden 20 ml de óxido de ciclohexeno (0,2 moles).

Se calienta a 50ºC agitando durante 24 h. y elevando la temperatura en las dos últimas a 70ºC. Se deja enfriar y se neutraliza con ác. acético a pH final= 5.

Se añade agua y se extrae con éter; los extractos etéreos se tratan convenientemente, se elimina el éter y el óxido de ciclohexeno inalterado.

Del resto se tomó una porción y se cromatografió a través de alúmina neutra obteniendo dos fracciones:

a) benceno+éter 9:1, producto inalterado (30% del total)

b) benceno+éter 3:1, producto inalterado + trans-2-etoxiciclohexanol aproximadamente en partes iguales (60% del total).

La parte no cromatografiada se destiló, recogiendo la fracción 100-5ºC/25 mm Hg correspondiente al trans-2-etoxiciclohexanol, que se caracterizó a través de dos derivados:

3,5-Dinitrobenzoilester del trans-2-etoxiciclohexanol. (19).- Cristales aciculares de etanol p.f.= 84-6ºC (el dado en la literatura es 82-3ºC).

4-Nitrobenzoilester del trans-2-etoxiciclohexanol.- Cristales tabulares p.f.= 75-6ºC.

IR(KBr): ν : 3115 (m), 2920 (s), 2850 (s), 1712 (s), 1605 (s), 1520 (s), 1450 (m), 1350 (s), 1320 (s), 1275 (s), 1100 (s), 1008 (m), 870 (m), 840 (m), 823 (m), 778 (m), 710 (s).

NMR(CCl_4): τ : 1,68 singulete (4 H), 4,8-5,2 absorción compleja (1 H), 6,1-6,6 absorción compleja (3 H), 7,6-9,0 absorción compleja (11 H), destaca triplete a 9, J=7 c.p.s.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{19}NO_5$: C, 61,43; H, 6,48; N, 4,77. Hallado: C, 61,37 y 61,61; H, 6,45 y 6,63; N, 4,53 y 4,70.

b) Derivado sodado de XXXIV (preparado con hidruro sódico) y óxido de ciclohexeno.- Formamos el derivado sodado de XXXIV, por adición de 10,8 g del mismo (0,033 moles) a una suspensión de 1,65 g de hidruro sódico (0,067 moles) en 20 ml de dioxano y dejamos 24 h. a temperatura ambiente; añadimos 6,6 g de óxido de ciclohexeno (0,066 moles), calentamos a 60ºC y agitamos durante 24 h. Pasado ese tiempo, añadimos agua, neutralizamos con ác. clorhídrico, extraemos con éter y tratamos los extractos etéreos del modo acostumbrado. El residuo que queda al eliminar el disolvente fué un sólido, que recristalizado en éter dió cristales de p.f. = 73-5ºC, p.f. mixto con el producto XXXIV = 74-6ºC. Se trata pues del producto inalterado.

ENSAYO DE OBTENCION DE ETILMALONATO DE ETILO, XXVI.(41)

Se prepara una solución de etóxido sódico, disolviendo 4,6 g de sodio (0,2 at. g.) en 70 ml de etanol abs. (obtenido hirviendo a reflujo 1 l del mismo con 5 g de magnesio y 0,5 g de iodo). Se elimina el exceso de etanol al vacío de la trompa de agua, calentando sin que la temperatura llegue a 90ºC. Se añaden 118 g de carbonato de etilo (1 mol) y 23,2 g de butirato de etilo (0,18 moles) y 40 ml de tolueno anh. Se calienta y se agita bien, destilando el etanol que se forma en la reacción sin vacío. A medida que transcurre la reacción se eleva la temperatura de destilación, hasta el p. eb. del tolueno (110-1ºC). En un periodo de dos horas se añaden 100 ml más de tolueno lentamente. Luego se deja enfriar y se acidifica con 15-20 ml de ác. acético, se extrae con éter y los extractos etéreos se tratan convenientemente; después de eliminar el disolvente, el residuo destila antes de 100ºC/18 mm Hg.

OBTENCION DE FENIL-CIANACETATO DE ETILO, XXX.(41)

Operando en condiciones análogas a las anteriores se obtuvo un producto que destila a 100-5ºC/0,5 mm Hg (el dado en la bibliografía es 125-35ºC/3-5 mm Hg) peso = 61 g(65%).

HIDROLISIS DE XXX.-

a) Con ácido en caliente (comp. 42); fenilacetato de etilo.- En un matraz de tres bocas, provisto de agitación y refrigerante de reflujo se mezclan 60 g de XXX (0,3 moles) con 62 ml de agua y 44 ml de ác. sulfúrico conc. La mezcla se calienta 3 h. a reflujo con agitación, se enfría y se

añaden 100 ml de agua. La solución ácida se extrae con éter. Los extractos etéreos trabajados normalmente, dejaron un residuo líquido, que destila en su mayor parte a 74-6ºC/2 mm Hg y que es fenil-acetato de etilo. Saponificado con potasa alcohólica da ác. fenil-acético p.f.= 76ºC.

b) Con ácido en el seno de etanol (comp. 43); fenil-acetato de etilo.- 23,6 g de fenil-cianacetato de etilo (0,125 moles) se colocan en un matraz de 250 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se añaden 20 ml de etanol abs. y se deja caer lentamente una mezcla de 20 ml de etanol abs. y 12 ml de ác. sulfúrico conc. Se calienta en baño de agua, agitando con frecuencia, durante 2 h. A la mezcla fría se añaden 25 ml de agua, se extrae con éter. El producto disuelto en éter destila a 120-2ºC/22 mm Hg y es fenil-acetato de etilo.

c) Hidrólisis a 2-fenil-2-carbetoxi-acetamida, XXXI.- Mezclamos 1 g de XXX (aproximadamente 0,005 moles) con 1 ml de ác. sulfúrico conc. y lo dejamos a temperatura ambiente 48 h. Añadimos hielo y agua; el sólido que se separa, recristalizado en etanol tiene p.f.=151ºC, que es XXXI (rendimiento 1 g, practicamente cuantitativo).

Obtención del ác. fenil-malónico, XXXII.- 5 g de XXXI (0,026 moles), se calentaron a reflujo 2 h. con 50 ml de potasa alcohólica al 10%; se eliminó el alcohol al vacío, y se acidificó con ác. sulfúrico dil. y frío. La solución ácida se extrajo con éter; el producto obtenido a partir de este último se recristaliza en agua: 3,5 g de cristales p.f.= 152-3ºC (con desc) (81,6%). Equivalente ácido = 2.

Calentado en el p.f. da un producto sólido, que recristalizado en agua da cristales p.f.= 76ºC correspondientes al ácido fenil-acético.

Obtención de fenil-malonato de metilo, XXXIII.- Sobre 25 g de XXXII (0,140 moles), agregamos una solución etérea de diazometano, en ligero exceso, lo dejamos en la nevera 24 h. Destruimos el exceso de diazometano con ácido acético, desprendiendo burbujas y desapareciendo el color amarillo. Se obtiene del mismo un residuo que solidifica y que después de recristalizar en etanol tiene p.f.= 46-8ºC (el dado en la literatura es 50ºC), peso 26 g (90%).

OBTENCION DE 1,1'-DIHIDROXI-BICICLOHEXILO, XXXVI.-

Condensamos ciclohexanona al glicol correspondiente usando amalgama de aluminio en el seno de benceno. Operamos en las condiciones dadas por A. Mandelbaum (21), el cual modifica las dadas por E.B. Barnett (44), pero no se obtuvo el resultado indicado. Trabajado según (20) lo obtuvimos con un rendimiento del 45%, p.f.=129-30ºC.

OBTENCION DE 1,1'-BICICLOHEXENILO, XXXVII.-

Deshidratamos XXXVI con oxicloruro de fósforo en piridina, según las indicaciones de (22). El producto destila a 153-5ºC/20 mm Hg, rendimiento = 91%.

OBTENCION DEL ANHIDRIDO DEL ACIDO 9,10-DIMETIL-$\Delta^{4a(4b)}$-PERHIDROFENANTRENO-9,10-DICARBOXILICO, XXXVIII. (23)

Se calienta a 200ºC durante 72 h. una mezcla de 6,5 g de XXXVII (0,04 moles) con 5 g de anhidrido dimetil-maleico (0,04 moles) sin disolvente. Después de destilar el dieno y el anhidrido que no hubiesen reaccionado, se intentó cristalizar el residuo en benceno+hexano, sin conseguirlo.

La adición de hidroquinona (0,1 g), para evitar la posible polimerización del dieno, no varió el resultado.

El uso de xileno (10 ml para las cantidades anteriores), manteniendo la mezcla a reflujo (135ºC) durante 105 h. dió lugar a la obtención de 0,5 g de cristales de p.f. = 106-7ºC (de benceno+hexano) que se identificaron como el aducto (4,3%) cuyo p.f. en la bibliografía es 93-4ºC.

El uso de un disolvente de mayor p.eb. como el p-diclorobenceno (10 ml para las cantidades anteriores), después

de 72 h. de reflujo a 175ºC, dió 2,5 g de producto cristalino (21,7%), de p.f.=106-7ºC.

Usando decalina y trabajando con las mismas cantidades, después de 72 h. de reflujo a 200ºC, se obtuvieron 3,5 g de producto cristalino (p.f. como antes)(30,4%). Se repitió la operación 6 veces y el rendimiento medio fué de 35%.

IR(CCl_4): ν: 2975 (m), 2915 (s), 2850 (m), 1845 (m), 1790 (s), 1445 (m), 1390 (w), 1380 (w), 1230 (m), 960 (s), 930 (s).

NMR(CCl_4): τ : 7,1-7,5 absorción compleja (2 H), 7,85-8,9 absorción compleja (22 H), destaca a 8,7 un singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}O_3$: C, 75,00; H, 8,33. Hallado: C, 75,13 y 75,24; H, 8,57 y 8,47.

OBTENCION DE 9,9,10,10-TETRACIANO-$\Delta^{4a(4b)}$-PERHIDROFENANTRENO.(25)

Se operó en las condiciones y cantidades dadas en la bibliografía, obteniendo el producto con un 63% de rendimiento, en lugar del 85% indicado. El p.f.= 141-2ºC, coincide con el bibliográfico.

ENSAYO DE CONDENSACION DE XXXVII CON ISOPROPILIDEN-MALONATO DE ETILO.-

Se calentó a 200ºC durante 72 h. una mezcla de 3 g de XXXVII (0,018 moles) con 3,6 g de isopropiliden-malonato de etilo (0,018 moles) y 10 ml de decalina. Después de destilar el disolvente y los productos no reaccionados por debajo de 130ºC/25 mm Hg, no quedó residuo, por lo que no ha habido condensación.

El isopropiliden-malonato de etilo se ha obtenido según el método descrito en (45).

REDUCCION DE XXXVIII A DIOL, XXXIX.-

A una suspensión de 12 g de hidruro de aluminio y litio (0,31 moles) en éter abs.(300 ml), se le añade lentamente y con cuidado 12 g de XXXVIII (0,041 moles) y se calienta a reflujo 24 h. El exceso de hidruro de aluminio y litio se destruye por adición de acetato de etilo primero y éter húmedo después, hasta que el precipitado tome color blanco. Se filtra, se lava el residuo varias veces con éter y la solución etérea tratada convenientemente da una resina, que por adición de hexano cristaliza totalmente; recristalizada de benceno+hexano da 9 g de diol, p.f.= 141-2ºC (77,8%).

IR(KBr): ν: 3400 (s), 2970 (s), 2950 (s), 2930 (s), 2850 (s), 2820 (s), 1475 (w), 1450 (m), 1423 (m), 1046 (m), 1010 (s), 930 (m), 845 (m).

NMR($CDCl_3$): τ: 6,32 singulete (4 H), 6,96 singulete (2 H), 7,1-7,4 absorción compleja (2 H), 7,95-9,0 absorción compleja (16 H), 9,08 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}O_2$: C, 77,69; H, 10,79. Hallado: C, 77,90 y 78,13; H, 10,90 y 11,10.

REDUCCION DEL cis-9,10-DIMETIL-9,10-DI(HIDROXIMETIL)-$\Delta^{4a(4b)}$-PERHIDROFENANTRENO, XXXIX, A 9,9,10,10-TETRAMETIL-$\Delta^{4a(4b)}$-PERHIDROFENANTRENO, XLIII.-

a) Ensayo de ditosilación. Obtención del éter cíclico, XL. (comp. 46).- 0,55 g de XXXIX (0,002 moles) disueltos en 2 ml de piridina anh., se enfrian a 0ºC, y se añade de una vez 0,8 g de cloruro de tosilo (0,0044 moles) disueltos en 2 ml de piridina anh. Se agita 1 h. a 0ºC y se deja a tem-

peratura ambiente 24 h. Se echa la mezcla de reacción sobre ác. clorhídrico dil. y frío y se extrae con cloroformo; los extractos se tratan convenientemente, y después de eliminar el disolvente, quedan 0,5 g de un producto que se identificó como XL en lugar del ditosilato. Recristalizado en hexano tiene p.f.= 86-7ºC.

IR(KBr): ν: 2980 (s), 2930 (s), 2850 (s), 1500 (m), 1450 (s), 1390 (m), 1375 (m), 1040 (s), 920 (s).

NMR($CDCl_3$): τ : 6,11 centro de la parte A de un sistema AB, J= 8 c.p.s. (2 H), 6,44 centro de la parte B de un sistema AB, J= 8 c.p.s. (2 H), 7,0-7,35 absorción compleja (2 H), 7,8-9,0 absorción compleja (16 H), 9,02 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{28}O$: C, 83,07; H, 10,76. Hallado: C, 82,87 y 82,83; H, 10,77 y 10,77.

b) Tratamiento de XXXIX con cloruro de tionilo.- 1 g de XXXIX se trata con exceso de cloruro de tionilo (2 ml) a temperatura ambiente con agitación durante 24 h. (Se observa desprendimiento gaseoso). Al final se calienta a 80ºC para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disuelve en cloroformo y se lava convenientemente; después de secar y eliminar el disolvente, queda un residuo que no se logró cristalizar. Da reacción de halógeno al hilo de cobre y positiva la prueba del tetranitrometano. En su espectro IR no hay absorción hidroxílica. La capa fina en alúmina eluyendo con benceno da varias manchas.

Repetimos la operación utilizando piridina como disolvente, y añadiendo sólo un 20% de exceso de cloruro de tionilo; después de 24 h a temperatura ambiente, se vierte la masa de reacción sobre ác. sulfúrico dil. y frío y se extrae

con cloroformo; los extractos se tratan convenientemente y se obtiene un producto de las mismas caracteristicas que el anterior, cuyo espectro NMR difiere del correspondiente al éter cíclico, XL, y del esperado para el dicloruro.

Operando en el seno de piridina a 0ºC durante 24 h., después de un tratamiento análogo al anterior, obtenemos nuevamente un producto de las caracteristicas de los obtenidos antes.

c) Tratamiento con ác. iodhídrico azeotrópico.- 0,5 g de XXXIX se calientan 1 h. en baño maría, sin disolvente, con 6 g de ác. iodhídrico (57%). La mezcla se extrae con éter, y se trata convenientemente; después de eliminar el disolvente, quedan 0,6 g de residuo, que da positiva la prueba del tetranitrometano, da reacción de halógeno al hilo de cobre, pero su espectro NMR no corresponde al esperado para el producto buscado.

Realizando la operación a temperatura ambiente en el seno de cloroformo, con buena agitación, se obtiene después del tratamiento adecuado, un producto cuyo espectro NMR, indica que el doble enlace ha cambiado de posición.

d) Tratamiento con diiodo-fosfito de trifenilo. (cómp. 47).- En un matraz provisto de un tubo de cloruro cálcico colocamos 3,1 g de fosfito de trifenilo (0,01 moles) y agitamos bien, mientras vamos añadiendo lentamente (para evitar que se aglomere) 2,5 g de iodo en polvo. Mantenemos la agitación toda la noche a temperatura ambiente, con lo que se forma un sólido; añadimos 10 ml de piridina anh. hasta que se disuelve, enfriamos a 0ºC y lentamente añadimos 1,4 g de XXXIX (0,005 moles) en 10 ml de piridina fría. Termi-

nada la adición se deja a temperatura ambiente 2 h.; se echa sobre ác. sulfúrico dil. y frío, se extrae con cloroformo, los extractos se tratan convenientemente y después de eliminar el disolvente quedan 4,3 g de un residuo que cromatografiado a través de 100 g de alúmina, eluyendo con CCl_4+Cl_2CH_2 2:1, da 0,7 g de un producto, cuyas características coinciden con las de XL, y eluyendo con cloruro de metileno se obtienen 2 g de una mezcla del anterior y fosfato de trifenilo.

Operando a 0ºC durante 24 h. el resultado fué el mismo.

e) Ensayos de dimesilación. Obtención del dimesilato, XLI.- 1,4 g de XXXIX (0;005 moles) en 5 ml de piridina se enfrian a 0ºC y se añaden lentamente y agitando 1,3 g de cloruro de mesilo (0,011 moles) en 5 ml de piridina anh. y fría; Se deja a temperatura ambiente 24 h., se vierte sobre ác. clorhídrico dil. y frío, se extrae con cloroformo y se lavan los extractos convenientemente; se llega a 1,2 g de residuo, cuyo espectro NMR indica que fundamentalmente es XL, pero que parece haberse formado una pequeña cantidad de XLI (absorción a τ=5,6, de metilenos unidos a -O-Ms).

Repetimos la operación anterior con cantidades mitad, pero manteniendo la temperatura durante 24 h. entre -30 y -10ºC. Después del tratamiento adecuado, se obtienen 0,9 g de un producto, cuyo espectro NMR permite deducir que es una mezcla de 6 partes de XL por 5 partes de XLI aproximadamente.

Operamos con las cantidades de la operación anterior, manteniendo la temperatura a -40ºC durante la adición del cloruro de mesilo y luego dejamos la mezcla en el baño acetona+nieve carbónica 24 h. siendo la temperatura final -3ºC.

Después del tratamiento adecuado queda 1,1 g de residuo de cuyo espectro NMR se deduce que se trata de un mezcla de 9 partes de XLI por 1 de XL aproximadamente.

El residuo cristaliza al añadir éter y se recristaliza de este disolvente dando cristales de p.f.= 135-6ºC. Peso = 1 g (91,4%).

IR(KBr): ν : 3020 (w), 2980 (m), 2940 (s), 2850 (s), 1485 (w), 1450 (w), 1415 (w), 1360 (s), 1332 (s), 1185 (s), 1170 (s), 984 (s), 965 (s), 940 (s), 920 (s), 870 (m), 860 (m), 850 (s), 835 (s), 530 (s), 500 (m).

NMR($CDCl_3$): τ : 5,6 singulete (4 H), 6,95 singulete (6 H), 7-7,35 absorción compleja (2 H), 7,9-9,0 absorción compleja (22 H), 8,93 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{34}O_6S_2$: C, 55,29; H, 7,83; S, 14,74. Hallado: C, 55,03 y 55,00; H, 8,04 y 7,90; S, 14,46 y 14,73.

REDUCCION DE XLI.-

1.-Tratamiento con hidruros.

a) Hidruro de aluminio y litio en el seno de éter a reflujo.- 1,3 g de XLI (0,003 moles) se disuelven en 25 ml de éter abs. y se añade 1 g de hidruro de aluminio y litio (0,026 moles); se calienta a reflujo 24 h. Destruido el exceso de reactivo, se filtra y se lava el residuo con éter; la solución etérea seca, se evapora y el residuo pesa 0,6 g.

Cromatografiado a través de 30 g de gel de sílice se separan dos fracciones: 1ª eluyendo con hexano, 0,124 g de un sólido cristalino, cuyo espectro NMR no corresponde a lo esperado para el hidrocarburo y cuya nota más destacada es la presencia de un sistema AB centrado a 9,95 τ, típico de

anillos ciclopropánicos; y 2ª eluyendo con benceno, 0,45 g de un sólido que se identifica a través de su espectro NMR como el éter cíclico XL.

La 1ª fracción hidrocarbonada, recristalizada en metanol tiene p.f.= 92-104ºC. No parece tratarse de un producto único, sino de una mezcla de hidrocarburos, que no se ha podido separar ni por cromatografía en capa fina, ni por cromatografía de gases, tanto analítica, como preparativa.

b) Hidruro de aluminio y litio en benceno.- 0,45 g de XLI (0,001 moles) disueltos en 10 ml de benceno abs. se tratan con 0,5 g de hidruro de aluminio y litio (0,013 moles), y se calienta 24 h. a reflujo. La mezcla de reacción se trata como antes, obteniendose 0,22 g de un producto que cromatografiado da aproximadamente 80% de fracción hidrocarbonada de las mismas características que antes y 20% de XL.

Otra operación con 1,35 g de XLI dió el mismo resultado.

c) Hidruro de aluminio y litio a -20ºC en el seno de éter.- Operando con las cantidades de a) y manteniendo la mezcla de reacción a -20ºC durante 24 h., se recupera el producto inalterado.

d) Hidruro de boro y sodio en dimetil-sulfóxido.- 0,45 g de XLI (0,001 moles) disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido, se tratan con 0,5 g de hidruro de boro y sodio (0,013 moles) a 80ºC durante 24 h. Se destruye el exceso de reactivo con agua; después del tratamiento adecuado se obtienen 0,4 g de un producto que cromatografiado a través de 20 g de gel de sílice da dos fracciones: 1ª eluyendo con hexano, 0,03 g de fracción hidrocarbonada de las mismas caracterís-

ticas que antes y 2ª con cloroformo, 0,34 g de producto inalterado.

e) Hidruro de litio y boro en benceno.- 0,45 g de XLI (0,001 moles) disueltos en 30 ml de benceno se tratan con 0,5 g de hidruro de litio y boro (0,022 moles) a reflujo durante 24 h.; se destruye el exceso de reactivo añadiendo agua lentamente y agitando. La capa bencênica se separa y se trata convenientemente, obteniendo, después de eliminar el disolvente, 0,25 g de un producto, que cromatografiado a través de 10 g de gel de sílice da dos fracciones: 1ª eluyendo con hexano, 0,18 g de fracción hidrocarbonada de las mismas características que las anteriores; 2ª eluyendo con cloroformo, 0,06 g de producto inalterado.

f) Bis(metoxietoxi) hidruro de aluminio y litio "Vitride" en benceno.- 0,45 g de XLI (0,001 moles) disueltos en 20 ml de benceno se tratan con 4 ml de "Vitride" (exceso) y se calienta a reflujo 20 h. El exceso de reactivo se destruye por adición lenta de agua y después del tratamiento adecuado, se obtienen 0,25 g de un producto identificado por su espectro NMR como XL.

2. Ensayos de sustitución de los grupos mesilo por halógeno.

a) Por iodo.- Una mezcla de 0,43 g de XLI (0,001 moles) y 0,75 g de ioduro sódico (0,006 moles) en acetona, se calienta a reflujo 24 h., obteniendose después del tratamiento adecuado, un producto cuyo espectro NMR no corresponde a lo esperado para el diioduro.

La operación anterior realizada en el seno de etanol, dió el mismo resultado.

b) Por bromo.- Una mezcla de 0,45 g de XLI (0,001 moles) disueltos en 10 ml de dietilenglicol, y 2 g de bromuro sódico (0,019 moles) se calienta a 160ºC durante 24 h. (comp. 27) y después del tratamiento adecuado, tampoco se obtiene el producto buscado.

3. Sustitución de los grupos mesilo por R-S-.-

a) Con etanotiolato sódico.- Obtención del tioéter cíclico, XLII.- Se prepara una solución de ter-butilato potásico disolviendo 7,5 g de potasio (0,19 at. g.) en 150 ml de ter-butanol anh. según el método dado en (47). A la solución fría se añaden 14 g (0,225 moles) de etanotiol y 8,94 g de XLI (0,02 moles) en 40 ml de benceno abs. y se deja tres dias a reflujo con suave agitación. Se añade hielo y agua y el producto neutro se extrae con éter, y después del tratamiento adecuado se obtienen 6,3 g de un producto que solidifica totalmente. Disuelto en éter, cristalizan 1,8 g de un producto que se identifica como XLI inalterado (20% del total aproximadamente), y el residuo de eliminar el éter se recristaliza en etanol, obteniendose 4,5 g de un sólido de p.f.= 91-3ºC que se identifica como el tioéter cíclico, XLII (79% de rendimiento).

IR(CCl_4): ν: 2980 (m), 2940 (s), 2860 (m), 1455 (m), 1385 (w), 1378 (w), 840 (w).

NMR($CDCl_3$): τ: 7-7,5 sistema AB superpuesto a absorción compleja (total 6 H), 7,16 centro de la parte A del sistema AB, J= 10 c.p.s., 7,4 centro de la parte B del sistema AB, J= 10 c.p.s., 7,7-8,9 absorción compleja (16 H), 8,98 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{28}S$: C, 78,26; H, 10,14; S, 11,59. Hallado: C, 78,18 y 78,44; H, 9,79 y 10,15; S, 11,54 y 11,28.

b) Con sulfuro sódico.- 4,5 g de XLI (0,01 moles) y 8 g de sulfuro sódico nonahidratado (0,033 moles) en 50 ml de etanol de 96º se calientan a reflujo 4 dias. Se añade agua y se extrae con benceno; los extractos bencénicos se tratan de manera adecuada y la solución seca se evapora, quedando 3 g de un residuo cuyo espectro NMR, permite deducir que se trata de una mezcla, aproximadamente en partes iguales de XLI y XL (en lugar de XLII).

4. Obtención de 9,9,10,10-tetrametil-$\Delta^{4a(4b)}$-perhidrofenantreno, XLIII. (comp. 26).- Se prepara niquel-Raney W-4 según las indicaciones de (48) partiendo de 100 g de aleación niquel-aluminio 50%.

A la suspensión de niquel-Raney en etanol abs. se añade de 1,65 g de XLII (0,006 moles) y se hierve a reflujo durante 3 h. La solución fría, se filtra y el residuo se lava repetidas veces con hexano (precaución, el niquel-Raney es muy pirofórico, incluso después de la reacción, especialmente si está seco). El residuo de eliminar la parte volátil se columna a través de 20 g de gel de sílice eluyendo con hexano, obteniendo 1,1 g de un liquido (74,5%).

El producto da positiva la prueba del tetranitrometano, $n_D^{20} = 1,5230$.

IR(CCl_4): ν: 2920 (s), 2850 (s), 1450 (m), 1395 (w), 1378 (m), 1242 (w), 1180 (w), 840 (w).

NMR(CCl_4): τ: 7-7,35 absorción compleja (2 H), 8-8,95 absorción compleja (16 H), 9,15 singulete (12 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}$: C, 87,80; H, 12,19. Hallado: C, 88,09 y 87,47; H, 12,44 y 12,47.

ENSAYOS DE RUPTURA DEL ENLACE $\Delta^{4a(4b)}$ EN PRODUCTOS INTERMEDIOS.

a) Ozonización de XXXVIII. Obtención del anhidrido meso-α,α'-dimetil-α,α'-di(β-oxociclohexil)-succinico, XLIX.- A través de una solución de 0,9 g de XXXVIII (0,003 moles) en 40 ml de cloruro de metileno a -10ºC, se hace burbujear una corriente de ozono (obtenida con un caudal de 0,2 l/min. de oxigeno a través de una tensión de 85 V, que en nuestro aparato supone 3,44% de ozono) durante 30 min. La solución del ozónido se reduce con cinc y ác. acético calentando 1 h. a reflujo, y después del tratamiento ordinario se obtienen 0,95 g de un sólido, que recristalizado en éter tiene p.f.= 170-2ºC (95%).

IR(S_2C): ν: 2940 (m), 2860 (w), 1805 (s), 1765 (s), 1720 (s), 1365 (m), 1355 (m), 1295 (m), 1255 (m), 1240 (m), 1213 (m), 1160 (m), 1130 (s), 1085 (s), 1058 (m), 935 (m), 910 (m), 880 (m).

IR(C_2Cl_4): ν: 1455 (m).

NMR($CDCl_3$): τ: 6,7-7,2 absorción compleja (2 H), 7,3-9,0 absorción compleja (22 H), destacan a 8,65 y 8,93 dos singuletes (3 H cada uno).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}O_5$: C, 67,5; H, 7,5. Hallado: C, 66,44 y 66,83; H, 7,69 y 7,56.

b) Ensayos de ozonización del dimesilato, XLI.- A través de una solución de 0,45 g de XLI (0,001 moles) en 30 ml de cloruro de metileno a -24ºC, se hace burbujear una corriente de ozono (de las mismas características que la

descrita antes, 3,44% de ozono), durante 12 min. La solución del ozónido se destruye con cinc y ác. acético, y después del tratamiento conveniente se obtiene un producto cuyo espectro NMR, no corresponde a lo esperado.

Dos operaciones más, reduciendo el ozónido con trifenilfosfina y fosfito de trimetilo, dieron el mismo resultado.

c) Epoxidación de XXXVIII. Obtención del epóxido correspondiente, L.- A 2,88 g de XXXVIII (0,01 moles) se le añaden 50 ml de una solución de ác. perbenzoico en cloroformo (preparada según (49)), conteniendo 0,011 moles, y se agita hasta que se disuelve, luego se deja 24 h. en la nevera. El exceso de ác. perbenzoico se elimina lavando con solución de hidróxido sódico al 10% y después del tratamiento conveniente se obtienen 2,1 g de un producto que recristalizado en benceno+hexano tiene p.f.= 157-9ºC (69%).

IR(KBr): ν: 2980 (m), 2930 (s), 2860 (m), 1835 (s), 1770 (s), 1465 (m), 1448 (m), 1390 (m), 1375 (w), 1362 (w) 1250 (m), 1230 (s), 1140 (w), 1125 (w), 1092 (m), 990 (s), 960 (m), 940 (m), 905 (m), 875 (m), 855 (m), 810 (m), 760 (m), 705 (m).

NMR($CDCl_3$): τ: 7,5-8,9 absorción compleja, destaca un singulete a 8,5.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}O_4$: C, 71,05; H, 7,89. Hallado: C, 70,83 y 70,84; H, 7,99 y 8,13.

OXIDACION DEL 9,9,10,10-TETRAMETIL-$\Delta^{4a(4b)}$-PERHIDROFENANTRENO, XLIII.

a) Tratamiento con ozono.- A través de una solución de 0,5 g de XLIII en 30 ml de cloruro de metileno a -10ºC,

se hace burbujear durante 30 min. una corriente de ozono (obtenida con un caudal de 0,2 l/min. de oxígeno y una tensión de 85 V, 3,44% de ozono). El ozónido se reduce con cinc y ác. acético, obteniendo después del tratamiento adecuado 0,4 g de un producto que presenta absorción carbonílica en el espectro IR, pero cuyo espectro NMR, no corresponde a un producto definido.

Operando a -25 y -35ºC, el resultado fué el mismo.

Se han ensayado tambien otros disolventes: mezclas de acetato de etilo- metanol 1:1; acetato de etilo- ác. acético 1:1; y metanol- cloruro de metileno 1:1. Se ha variado la temperatura de -80 a 0ºC, siendo el resultado análogo en todos los casos.

Se intentó obtener la oxima y la fenilhidrazona del producto de ozonización, sin conseguirlo.

El tratamiento del mismo producto con potasa alcohólica al 10%, da un producto poco definido, que presenta en el espectro IR, absorción carbonílica e hidroxílica.

b) Con permanganato potásico. (cómp. 50).- 0,5 g de XLIII se disuelven en 10 ml de acetona anh. (previamente hervida a reflujo 1 h. con permanganato potásico y destilada), y se enfría a -5ºC; se añade 1 ml de piperidina en 10 ml de acetona anh. y 0,8 g de permanganato potásico y se agita 30 min. a -5ºC. Se agregan 0,2 ml de ác. acético en 3 ml de acetona manteniendo la temperatura por debajo de 2ºC durante 4 h. Se añade cloroformo y se trata con ác. clorhídrico conc. y solución saturada de bisulfito sódico para disolver el bióxido de manganeso formado. La solución clorofórmica se trata convenientemente y una vez seca se evapora

dando 0,4 g de un producto líquido, que da positiva la prueba del tetranitrometano y que a través de su espectro NMR se identifica como producto inalterado.

c) Con una mezcla de permanganato potásico y periodato sódico. (comp. 51).- Se agita 16 h. en sacudidora, una mezcla de 0,2 g de XLIII (0,001 moles), 0,025 g de permanganato potásico (0,0002 moles), 0,8 g de periodato sódico trihidratado (0,003 moles) y 1 g de carbonato sódico en 10 ml de agua. La solución tiene al final pH = 9. Se extrae con cloruro de metileno, y después del tratamiento adecuado quedan 0,2 g de un líquido, que se identifica como producto inalterado.

d) Con ác. perbenzoico. Obtención del epóxido correspondiente, LI.- 1,3 g de XLIII (0,005 moles) se disuelven en 25 ml de una solución de ác. perbenzoico en cloroformo, conteniendo un ligero exceso sobre la cantidad teórica y se deja 2 h. en la nevera. La solución clorofórmica se trata de manera adecuada, obteniendo 1,2 g de un producto sólido, que recristalizado en tetracloruro de carbono tiene p.f. = 72-4ºC (86,7%).

IR(KBr): ν: 2970 (s), 2920 (s), 2845 (s), 1470 (m), 1440 (s), 1394 (w), 1380 (w), 1365 (m), 1325 (m), 1170 (m), 1150 (m), 960 (m), 920 (m), 908 (m), 880 (m), 879 (m), 871 (m), 690 (m), 668 (m).

NMR(CCl_4): τ: 7,95-8,9 absorción compleja (18 H), 9,18 singulete (12 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}O$: C, 82,44; H, 11,45. Hallado: C, 82,44 y 82,69; H, 11,12 y 11,39.

Si en lugar de 2 h. lo dejamos 24 h. en la nevera, el producto que se obtiene es un hidrocarburo, que da positiva la prueba del tetranitrometano.

Ensayos de hidrólisis de LI. 1) Con ác. acético dil. (comp. 28).- A 0,5 g de LI se añaden 10 ml de ác. acético 10% y se calienta 2 h. a 90ºC, se extrae con benceno, y después del tratamiento adecuado, se obtienen 0,4 g de un líquido que da positiva la prueba del tetranitrometano, cuyo espectro IR, no presenta absorción hidroxílica.

2) Con ác. perclórico. (comp. 29).- A 0,5 g de LI disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, se añaden 4 ml de ác. perclórico 3 N y se deja 3 h. a temperatura ambiente. Se extrae con benceno y se trata convenientemente, obteniendo 0,4 g de un líquido de las mismas características que el anterior.

Tratamiento del producto obtenido en la hidrólisis de LI con bromo. Obtención de 9,9,10,10- tetrametil-?,?-dibromo-9,10-dihidrofenantreno, LII.- 0,8 g del producto obtenido en los ensayos de hidrólisis de LI, disueltos en 10 ml de tetracloruro de carbono, se tratan con 2 ml de bromo en 10 ml del mismo disolvente, observando desprendimiento de bromuro de hidrógeno. Al cabo de 15 min. añadimos agua y tratamos la capa orgánica de manera adecuada, obteniendo 0,9 g de un sólido que recristalizado en etanol tiene p.f.= 144-6ºC, que se identifica como LII. (53)

IR(KBr): ν: 2970 (m), 2930 (w), 2860 (w), 1590 (m), 1573 (m),1480 (s), 1460 (s), 1440 (m), 1400 (m), 1360 (m), 1255 (m), 1080 (s), 1003 (m), 998 (m), 875 (m), 830 (m), 800 (s), 782 (s).

NMR($CDCl_3$): τ: 2,3-2,5 absorción compleja (6 H), 8,6 y 9,1 bandas anchas (12 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{18}Br_2$: C, 54,87; H, 4,61; Br, 40,57. Hallado: C, 54,01 y 54,18; H, 4,99 y 4,58; Br, 40,17 y 40,17.

e) Con tetróxido de osmio. Obtención de 4a,4b-cis-dihidróxi-9,9,10,10-tetrametil-perhidrofenantreno, XLIV. (comp. 30).- 2 g de XLIII (0,008 moles) en 80 ml de THF se añaden sobre una solución de 2 g de tetróxido de osmio (0,008 moles) en 150 ml de THF anh., se añaden 2 ml de piridina anh. y se deja una semana en la oscuridad a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente al vacío calentando, y se añaden 160 ml de acetona, calentando para disolver todo el residuo. Se pasa corriente de sulfuro de hidrógeno durante 20 min. y se hierve a reflujo media hora, para aglomerar el precipitado de dióxido de osmio, se filtra y se lava el residuo varias veces con acetona caliente. La solución se concentra separandose 1 g de cristales que recristalizados en acetona tienen p.f.= 187-8ºC (44%). El residuo de evaporar las aguas madres da 1 g más de producto que no se pudo cristalizar, pero cuyo espectro IR, es análogo al del producto cristalino y puede utilizarse en el siguiente paso. (rendimiento total = 88%).

IR(KBr): ν: 3500-3100 (s), 2920 (s), 2840 (m), 1447 (m), 1400 (m), 1380 (m), 1325 (w), 1270 (w), 1250 (w), 1160 (w), 1150 (w), 1132 (w), 1026 (m), 973 (m), 950 (m), 915 (m), 855 (m), 830 (m), 812 (m).

NMR(piridina): τ: 1-1,25 y 2-2,8 absorción de la piridina, 5,1 singulete (2 H), 7,6-8,96 absorción compleja (30 H),

destacan a 8,67 y 8,8 dos singuletes (3 H cada uno) y 8,96 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{32}O_2$: C, 77,14; H, 11,42. Hallado: C, 76,63 y 76,93; H, 10,52 y 11,04.

OBTENCION DE meso-1,2-DI-(β-OXOCICLOHEXIL)-TETRAMETIL-ETANO, XLV. (comp. 31).

0,34 g de XLIV (0,0012 moles), se disuelven en 40 ml de benceno y se añaden 0,7 g de tetraacetato de plomo (humedecido con un 10% de ác. acético)(0,003 moles) disueltos en 8 ml de ác. acético y 40 ml de benceno. Se deja 4 dias en la oscuridad a temperatura ambiente. Se lava con ác. sulfúrico al 10%, agua, etc. y después de seca la solución, se evapora y quedan 0,34 g de un líquido que columnado a través de 10 g de gel de sílice eluyendo con hexano da 0,3 g (88,5%) de un líquido $n_D^{20} = 1,5122$.

IR($CHCl_3$): ν: 2935 (s), 2860 (m), 1705 (s), 1448 (m), 1400 (w), 1382 (w), 1372 (w), 1305 (w), 1230 (w), 1120 (m), 1050 (w).

NMR(CCl_4): ζ: 7,05-8,75 absorción compleja (18 H), 8,96 singulete (6 H), 9,12 singulete (6 H).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}O_2$: C, 77,65; H, 10,86. Hallado: C, 77,41 y 77,37; H, 10,86 y 10,79.

CICLACION DE LA 1,6-DICETONA, XLV, A CETOL, XLVI. OXIMA.-

Se prepara una solución de metóxido sódico, disolviendo 0,5 g de sodio en 10 ml de metanol abs. y cuando la solución está fría, se agregan 0,08 g de XLV (0,0003 moles) en 1 ml de metanol abs. y se guarda a temperatura ambiente du-

rante 72 h. Se añade agua y se extrae con éter; la solución etérea se trata convenientemente, dando por evaporación del disolvente un residuo sólido que pesa 0,07 g (87,5%), que recristalizado en etanol tiene p.f.= 141-4ºC.

IR(KBr): ν: 3400 (s), 2930 (s), 2850 (m), 1665 (s), 1450 (m), 1390 (m), 1255 (m), 1155 (m), 1130 (m), 970 (m).

NMR($CDCl_3$): τ: 7,4-9,13 absorción compleja, destacan a 8,84, 9,08 y 9,13 tres singuletes correspondientes a 1, 2 y 1 metilos respectivamente.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{30}O_2$: C, 77,65; H, 10,86. Hallado: C, 77,79 y 77,42; H, 10,64 y 10,71.

OXIMA.- 0,3 g (0,001 moles) de XLVI se tratan con 0,7 g de hidrocloruro de hidroxilamina (0,01 moles) en el seno de piridina, 4 dias a 90ºC. La masa de reacción se vierte sobre ác. clorhídrico dil. y frío y se extrae con cloroformo, después del tratamiento adecuado se obtiene un residuo que cristalizado en etanol tiene p.f.= 209-11ºC (rendimiento, 0,09 g, aproximadamente 30%).

IR(KBr): ν: 3480-3020 (s), 2930 (s), 2860 (m), 1630 (w), 1485 (m), 1450 (m), 1395 (m), 1258 (m), 1215 (m), 1130 (m), 990 (s), 980 (s), 950 (m), 930 (m), 920 (m), 908 (m).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{31}NO_2$: C, 73,67; H, 10,65; N, 4,77. Hallado: C, 73,39 y 73,38; H, 10,44 y 10,43; N, 4,58.

Ensayo de reversión de la oxima al cetol, XLVI.-(32)

0,5 g de la oxima anterior (0,0017 moles) se tratan con 1 ml de solución saturada de bisulfito sódico en el seno de etanol+agua 1:1, 72 h. a reflujo. Se extrae con cloro-

formo, y los extractos se lavan convenientemente; la solución seca se evapora y quedan 0,4 g de residuo, que no corresponden al cetol XLVI, sino que se trata de una mezcla de varios productos (capa fina). Cromatografiado a través de 10 g de gel de sílice, al eluir con tetracloruro de carbono-cloruro de metileno 1:2, se obtienen 0,05 g de un producto no cristalino cuyo espectro IR, presenta absorción propia de nitrilo a 2260 cm^{-1}.

DIMERIZACION REDUCTIVA DE LA 2-ISOPROPILIDEN-CICLOHEXANONA, XIV. (cómp. 1f). OBTENCION DE UN SOLO CETOL, XLVI.

100 g de XIV, en 200 ml de éter, se colocan en un matraz de 2 l, provisto de un agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo. Se prepara aparte amalgama de aluminio según (52) (partiendo de 100 g de aluminio) y se vierte rapidamente al matraz de reacción.

La reacción es viva al principio, y al cabo de 15 min. se ha moderado; se agita y se añaden periodicamente, pequeñas porciones de agua, para mantener la reacción constante pero suave. Es necesario añadir más éter, para mantener la fluidez de la masa. Se deja en estas condiciones 24 h., se filtra y la solución etérea seca, se evapora; el residuo con 10 ml de etanol abs., se deja en la nevera.

Se obtienen 0,4 g de un sólido que recristalizado en etanol tiene p. f. = 141-4ºC.

Las aguas madres se destilan hasta 100ºC/20 mm Hg, separando unos 50 g de un líquido cuyo espectro IR, presenta intensa absorción carbonílica a 1710 cm^{-1} y ligera absorción hidroxílica 3610-3300 cm^{-1}. Al residuo de la destilación le añadimos 10 ml de etanol abs. y dejado en la nevera cristalizan 0,8 g de un producto que recristalizado en etanol tiene p.f.=141-4ºC, igual que el mixto con la 1ª fracción. Total 1,2 g (1,2% en producto cristalino).

IR(KBr): corresponde a un cetol y es idéntico al correspondiente a XLVI sintético.

p.f. mixto con XLVI sintético =141-4ºC.

Las aguas madres de cristalización del cetol, se destilan totalmente, separando dos fracciones: 1ª hasta 128ºC/ 0,25 mm Hg (aproximadamente 12 ml), 2ª, 128-40ºC/0,25 mm Hg (aproximadamente 20 ml).

La 2ª fracción presenta absorción carbonílica a 1670 cm^{-1}, y absorción hidróxílica, siendo pués cetol impuro.

16,3 g de la 2ª fracción se tratan con 38 g de hidrocloruro de hidroxilamina (gran exceso) en piridina anh. a 90ºC, durante 4 dias, se vierte sobre ác. clorhídrico dil. y frío, y se extrae con cloroformo; después del tratamiento conveniente queda un residuo que recristalizado en etanol tiene p.f.=209-11ºC, y su espectro IR es idéntico al de la oxima del cetol cristalino. Rendimiento 4,8 g = 28%. El resto es un aceite negruzco que se desecha.