



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tesis Doctoral

**SINTESIS, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD
DE DERIVADOS DE 4-HETEROALCANALES
FUNCIONALIZADOS EN C-6:
PREPARACION DE 1,4-DIOXEPANOS**

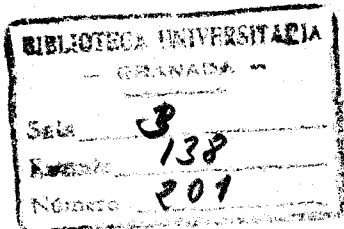
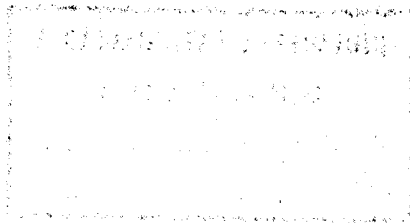
Joaquín M.^a Campos Rosa

~~Page 3 of 3~~

t 6/105

| |
|---------------------------------|
| BIBLIOTECA UNIVERSITARIA |
| GRANADA |
| Nº Documento <u>613593158</u> |
| Nº Copia <u>i 15617865</u> |

SINTESIS, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE DERIVADOS
DE 4-HETEROALCANALES FUNCIONALIZADOS EN C-6:
PREPARACION DE 1,4-DIOXEPANOS.



Depósito Legal Gr. 309/1981

ISBN 84-600-2399-0

Impreso Facultad de Ciencias.- Granada.

R. 50. 530

V

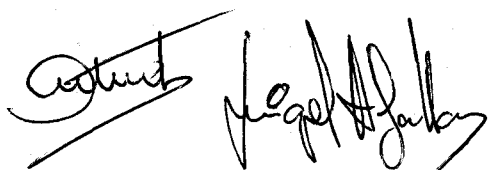
SINTESIS, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE DERIVADOS
DE 4-HETEROALCANALES FUNCIONALIZADOS EN C-6:
PREPARACION DE 1,4-DIOXEPANOS.

Por

JOAQUIN M^a. CAMPOS ROSA

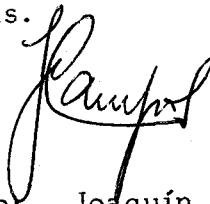
Visado en Granada a 1
de Septiembre de 1981.

Los Directores:



Firmado: Antonio Espi
nosa Ubeda, Catedrati
co de Química Orgánica
Aplicada, y Miguel A.
Gallo Mezo, Profesor Ad
junto Numerario.

Memoria presentada para
optar al Grado de Doctor
en Ciencias, Sección de
Químicas.



Firmado: Joaquín María
Campos Rosa, Licenciado
en Ciencias Químicas.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1981



A mis padres

A Margarita

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

Al Profesor Dr. D. Antonio Espinosa Ubeda, Catedrático de Química Orgánica Aplicada, que me introdujo en la investigación de la Química Orgánica y que ha volcado en este trabajo su entusiasmo, dedicación y su constante ayuda y enseñanza.

Al Profesor Dr. D. Miguel A. Gallo Mezo, Profesor Adjunto Numerario, de quien he aprendido la rigurosidad en los planteamientos experimentales y metodológicos y cuya completa dedicación a este trabajo ha sido una contribución inestimable.

A los Profesores Dr. Castedo, Dr. Barluenga, Dr. Gómez Guillén y Dr. Rico, por las ayudas realizadas en el uso de algunas de las técnicas empleadas para la realización de este trabajo.

A la Dirección General de Universidades e Investigación por la beca concedida del Plan de Formación de Personal Investigador.

Al resto del personal académico, técnico y auxiliar del Departamento Interfacultativo de Química Orgánica, por las facilidades ofrecidas.

Finalmente, a mi hermana Liliana, por la gran ayuda prestada en la confección de esta Memoria.

INDICE

| | |
|---|----|
| I.- INTRODUCCION..... | 1 |
| II.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS..... | 7 |
| 2.1.- Síntesis y estudio estructural de distintos hidroxialdehidos..... | 9 |
| 2.2.- Formación de acetales cíclicos..... | 13 |
| 2.2.1.- Procesos de acetalación..... | 13 |
| 2.2.2.- Ciclaciones intramoleculares de hidroxiacetales..... | 16 |
| 2.2.3.- Síntesis de derivados 1,4-dioxepánicos..... | 19 |
| 2.3.- Estereoquímica de sistemas heterociclánicos..... | 23 |
| 2.3.1.- Generalidades..... | 23 |
| 2.3.2.- Análisis conformacional del cicloheptano y del 1,3-dioxepano..... | 26 |
| 2.3.3.- Estudio conformacional de sistemas 1,4-dioxepánicos..... | 29 |
| III.- PARTE TEORICA..... | 33 |
| 3.1.- Las materias primas..... | 35 |
| 3.1.1.- Estructura del 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II)..... | 35 |
| 3.1.2.- Síntesis y estructura del 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III)..... | 41 |
| 3.2.- Procesos de intercambio de alcohol en hidroxiacetales (II) y (III)..... | 53 |
| 3.2.1.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y diversos alcoholes, bajo catálisis ácida..... | 53 |
| 3.2.1.1.- Procesos de intercambio de alcohol entre (II) y diversos alcoholes realizados a temperatura ambiente. Reacciones, resultados y determinación de las estructuras de los productos obtenidos..... | 55 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.1.1.1.- Determinación de las estructuras de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV)..... | 58 |
| 3.2.1.1.2.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propanos (LIV)..... | 76 |
| 3.2.1.1.3.- Determinación de las estructuras de los productos obtenidos con t-BuOH a temperatura ambiente | 105 |
| 3.2.1.2.- Procesos de intercambio de alcohol entre (II) y diversos alcoholes, realizados a las temperaturas de reflujo de las mezclas respectivas. Descripción de las reacciones, de sus resultados y determinación de los productos obtenidos..... | 109 |
| 3.2.1.2.1.- Determinación de la estructura de los 1,1,3-trialcoxiopropanos (LVI)..... | 115 |
| 3.2.1.2.2.- Determinación de las estructuras de los 2-(2-alcoxi-etil)-1,3-dioxolanos (LVII)..... | 126 |
| 3.2.1.2.3.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propanos (LIV)..... | 147 |
| 3.2.1.2.4.- Determinación de las estructuras de los productos obtenidos en la reacción entre (II) y t-BuOH "a reflujo"..... | 148 |
| 3.2.2.- Reacciones entre 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) y diversos alcoholes bajo catálisis ácida..... | 159 |
| 3.2.2.1.- Procesos de intercambio de alcohol entre (III) y diversos alcoholes realizados a temperatura ambiente. Reacciones, resultados y estructuras de los productos obtenidos..... | 161 |
| 3.2.2.1.1.- Determinación de las estructuras de los 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX)..... | 163 |
| 3.2.2.1.2.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxipropoxi)-propanos (LXIX).. | 166 |
| 3.2.2.2.- Procesos de intercambio entre (III) y diversos alcoholes, realizados a las temperaturas de reflujo de las mezclas. Reacciones, resultados y estructuras de los productos obtenidos..... | 191 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.2.2.1.- Determinación de las estructuras de los 2-(2-alcoxi- <u>etil</u>)-4-metil-1,3-dioxolanos (LXXII)..... | 194 |
| 3.2.2.2.2.- Caracterización de la estructura del 1,2-diterc u butoxipropano (LXXV), del 2-terc-butoxi-1-propa u nol (LXXVI) y del 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII)..... | 220 |
| 3.3.- Discusión de resultados..... | 227 |
| 3.3.1.- Discusión de los resultados obtenidos "a temperat u ra ambiente"..... | 231 |
| 3.3.2.- Discusión de resultados obtenidos "a refluj o "..... | 246 |
| 3.4.- Ciclaciones intramoleculares de los ϵ -hidroxiacetales (LIV) y (LXIX). Síntesis de sistemas dioxepánicos.... | 254 |
| 3.4.1.- Resultados..... | 254 |
| 3.5.- Análisis estereoquímico de los sistemas 1,4-dioxepánicos (LV) y (LXX)..... | 259 |
| 3.6.- Estudio estructural de los 6-hidroxi-4-oxa-alcanales (3-(2-hidroxi al coxi)-propionaldehidos)..... | 276 |
| 3.6.1.- Consideraciones generales..... | 276 |
| IV.- PARTE EXPERIMENTAL..... | 295 |
| 4.1.- Síntesis del 2-[2-(2-hidroxi et oxi)-etil]-1,3-dioxolano (II). (1)..... | 299 |
| 4.1.1.- Síntesis del 2-[2-(2-hidroxi prop oxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III)..... | 300 |
| 4.2.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas. 301 | |
| 4.2.1.- Síntesis de O-derivados de las materias primas, 2-[2-(2-hidroxi et oxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y 2-[2-(2-hidroxi prop oxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III)... | 301 |
| 4.2.1.1.- Preparación a partir de (II)..... | 301 |
| 4.2.1.1.1.- Síntesis del 2-[2-(2-acetoxi et oxi)-etil]-1,3-dioxolano (XLVIII). (102)..... | 301 |
| 4.2.1.1.1.1.- Hidrólisis de (XLVIII): Obtención del 6-acetoxi-4-oxa-hexanal (XLIX). (102)..... | 302 |
| 4.2.1.1.2.- Preparación del p-nitrobenzoato de (II). (102).. | 302 |
| 4.2.1.1.3.- Reacción de O-metilación de (II): Obtención del 2-[2-(2-metoxi et oxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXI).. | 303 |

| | |
|---|-----|
| 4.2.1.1.3.1.- Reacción entre (LXI) y el isopropanol a la temperatura de reflujo de la mezcla: Obtención del 1,1,3-triisopropoxipropano (LVId) y del 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIId) | 304 |
| 4.2.1.2.- Preparación a partir de (III)..... | 306 |
| 4.2.1.2.1.- Síntesis de la mezcla de acetatos, 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano..... | 306 |
| 4.2.1.2.1.1.- Hidrólisis de la mezcla de acetatos, 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano: Obtención del 6-acetoxi-4-oxa-heptanal (LII) y del 6-acetoxi-5-metil-4-oxa-hexanal (LIII)..... | 307 |
| 4.2.2.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y distintos alcoholes a temperatura ambiente..... | 308 |
| 4.2.2.1.- Reacción con metanol: Obtención del 5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa)..... | 308 |
| 4.2.2.1.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXa)..... | 310 |
| 4.2.2.1.2.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa): Obtención del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V)..... | 311 |
| 4.2.2.1.3.- Reacción de O-metilación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa): Obtención del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa)..... | 312 |
| 4.2.2.1.3.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa): Obtención del 6-metoxi-4-oxa-hexanal (LXII)..... | 313 |
| 4.2.2.2.- Reacción con etanol: Obtención del 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVb)..... | 314 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.2.2.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXb)..... | 318 |
| 4.2.2.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVc)..... | 319 |
| 4.2.2.3.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXc)..... | 321 |
| 4.2.2.3.2.- Hidrólisis del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc): Obtención del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V)..... | 322 |
| 4.2.2.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd) y del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVd)..... | 322 |
| 4.2.2.4.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXd)..... | 324 |
| 4.2.2.5.- Reacción con terc-butanol..... | 325 |
| 4.2.2.5.1.- Obtención de la mezcla del 5-terc-butoxi-1,4-dioxepano (LVe) y del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe), y del 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII)..... | 326 |
| 4.2.2.5.2.- Obtención del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe) y del 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII)..... | 327 |
| 4.2.2.5.2.1.- Hidrólisis del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe): Obtención del 3-terc-butoxi-propanal (LXVII)..... | 329 |
| 4.2.3.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y distintos alcoholes a la temperatura de reflujo de las mezclas..... | 331 |
| 4.2.3.1.- Reacción con metanol: Obtención del 1,1,3-trimetoxipropano (LVIa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa)..... | 331 |
| 4.2.3.2.- Reacción con etanol: Obtención del 1,1,3-trietoxipropano (LVIb), 2-(2-etoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVb)..... | 332 |

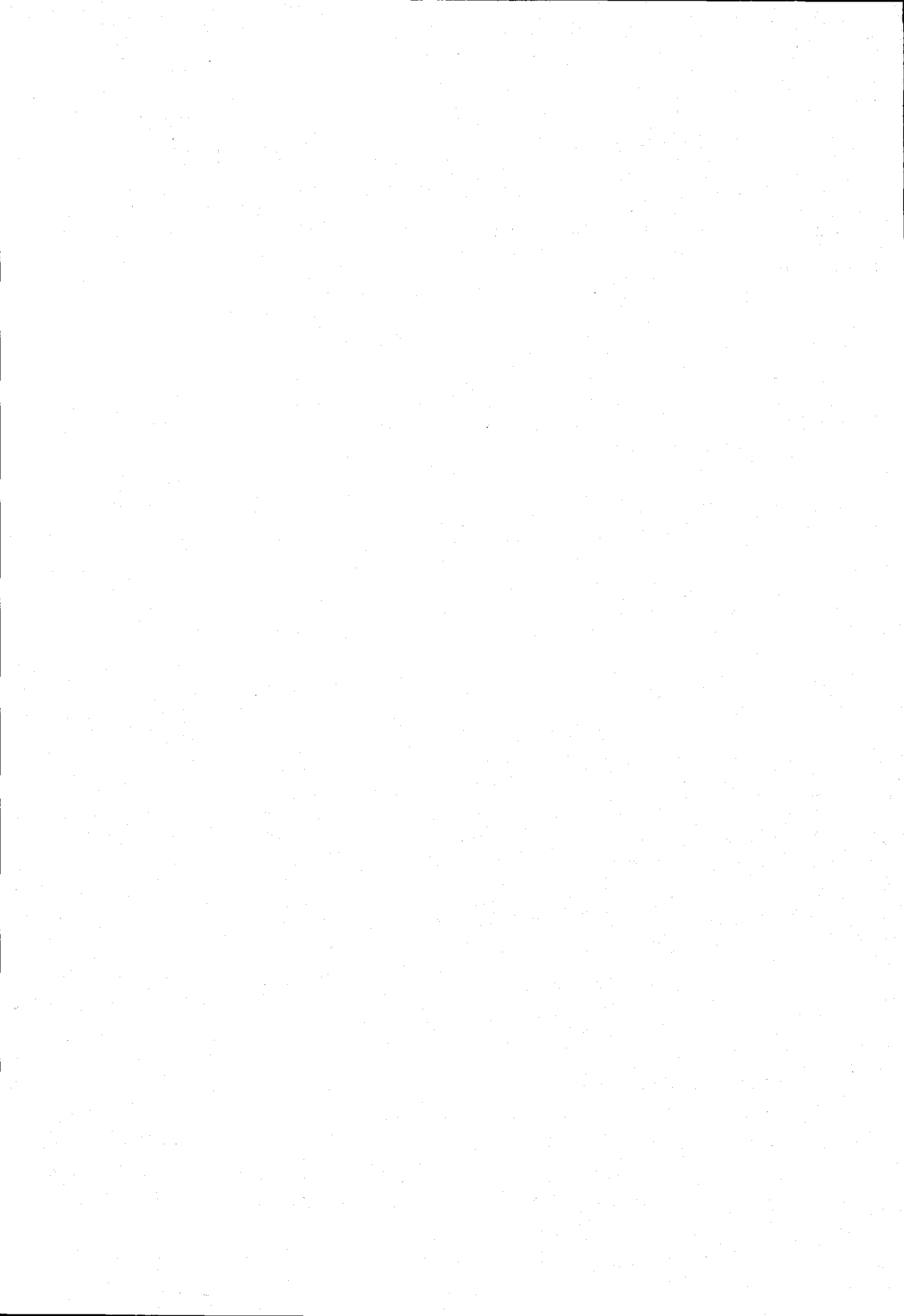
- 4.2.3.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 1,1,3-tri-
propoxipropano (LVIC), 2-(2-propoxietil)-1,3-dio-
xolano (LVIIc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-
etoxi)-propano (LIVc)..... 335
- 4.2.3.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 1,1,3-tri-
isopropoxipropano (LVId), 2-(2-isopropoxietil)-
1,3-dioxolano (LVIIId) y del 1,1-diisopropoxi-3-(2-
hidroxi-etoxi)-propano (LIVd)..... 337
- 4.2.3.5.- Reacción con terc-butanol..... 339
- 4.2.3.5.1.- Obtención del terc-butoxietanol (LXIV)..... 339
- 4.2.3.5.2.- Obtención del 1,2-diterc-butoxietano (LXV), 2-
(2-terc-butoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIe), terc-
butoxietanol (LXIV) y del 2-[2-(2-terc-butoxi-
etoxi)-etil]1,3-dioxolano (LXVI)..... 339
- 4.2.3.5.2.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del terc-buto-
xietanol. (LXVIII)..... 342
- 4.2.4.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-
4-metil-1,3-dioxolano (III) y distintos alcoholes a
temperatura ambiente..... 343
- 4.2.4.1.- Reacción con metanol: Obtención de la mezcla cis-
trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa) y
del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxipropoxi)-propano
(LXIXa)..... 343
- 4.2.4.1.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxipropo-
xi)-propano (LXIXa): Obtención del 6-hidroxi-4-
oxa-heptanal (VI)..... 345
- 4.2.4.1.2.- Reacción de O-metilación del 1,1-dimetoxi-3-(2-
hidroxipropoxi)-propano (LXIXa): Obtención del
1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropoxi)-propano
(LXXIII)..... 346
- 4.2.4.1.2.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropo-
xi)-propano (LXXIII): Obtención del 6-metoxi-
4-oxa-heptanal (LXXIV)..... 347

| | |
|--|-----|
| 4.2.4.2.- Reacción con etanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXb)..... | 350 |
| 4.2.4.3.- Reacción con n-propanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXc)..... | 355 |
| 4.2.4.4.- Reacción con isopropanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd) y del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXd)..... | 357 |
| 4.2.4.5.- Reacción con terc-butanol: Obtención del cis y trans 2-(2-terc-butoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe)..... | 359 |
| 4.2.5.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) y distintos alcoholes a la temperatura de reflujo de las mezclas..... | 362 |
| 4.2.5.1.- Reacción con metanol: Obtención del 1,1,3-trimetoxipropano (LVIa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXa)..... | 362 |
| 4.2.5.2.- Reacción con etanol: Obtención del 1,1,3-trietoxipropano (LVIb) y del cis y trans 2-(2-etoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIb)..... | 363 |
| 4.2.5.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 1,1,3-tripropoxipropano (LVIc) y del cis y trans 2-(2-propoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIc)..... | 365 |
| 4.2.5.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 1,1,3-triisopropoxipropano (LVI d) y del cis y trans 2-(2-isopropoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXII d)... | 366 |
| 4.2.5.5.- Reacción con terc-butanol: Obtención del 1,2-di-terc-butoxi-propano (LXXV), 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI), 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII) y del cis y trans 2-(2-terc-butoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe)..... | 368 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.6.- Ciclaciones intramoleculares de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-propanos en éter, en presencia de <u>e</u> terato de trifluoruro de boro..... | 374 |
| 4.2.6.1.- Ciclación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-propano (LIVa): Obtención del 5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa)..... | 374 |
| 4.2.6.2.- Ciclación del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-propano (LIVb): Obtención del 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb)..... | 374 |
| 4.2.6.3.- Ciclación del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-propano (LIVc): Obtención del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc)..... | 375 |
| 4.2.6.4.- Ciclación del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-propano (LIVd): Obtención del 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd)..... | 376 |
| 4.2.6.5.- Ciclación del 2-2-(2-hidroxi <u>et</u> o <u>xi</u>)-etil-1,3-dioxolano (II): Obtención del 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII)..... | 376 |
| 4.2.7.- Ciclaciones intramoleculares de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi <u>prop</u> o <u>xi</u>)-propanos en éter, en presencia de <u>e</u> terato de trifluoruro de boro..... | 378 |
| 4.2.7.1.- Ciclación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi <u>prop</u> o <u>xi</u>)-propano (LXIXa): Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa)..... | 378 |
| 4.2.7.2.- Ciclación del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi <u>prop</u> o <u>xi</u>)-propano (LXIXb): Obtención de la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb)..... | 379 |
| 4.2.7.3.- Ciclación del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi <u>prop</u> o <u>xi</u>)-propano (LXIXc): Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc)..... | 379 |
| 4.2.7.4.- Ciclación del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi <u>prop</u> o <u>xi</u>)-propano (LXIXd): Obtención del cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd)..... | 380 |
| V.- CONCLUSIONES..... | 383 |

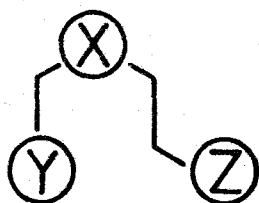
| | |
|------------------------|-----|
| VI.- BIBLIOGRAFIA..... | 393 |
| VII.- APENDICE..... | 405 |

INTRODUCCION



1.- INTRODUCCION.

El trabajo que se expone en esta Memoria debe entenderse como la iniciación de un proyecto de investigación más amplio, que tiene por objeto el estudio de la reactividad de los compuestos de estructura general (I), en la que se incluyen tanto los derivados de 4-heterohexanales como los de los ácidos 4-heterohexanoicos, ambos tipos de compuestos funciona-



(I)

X: -O-; -S-; -NR-

Y ó Z: -CH₂OH; -CH(R)OH;

-C(R₂)OH; grupos isologos con S;

-CH=O; -CH(OR)₂; -CH=N-R; etc.

lizados adecuadamente en C-6. Nuestro interés en este estudio se ha centrado en dos objetivos, fundamentalmente:

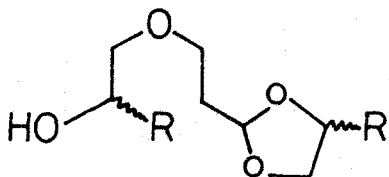
1.- Por un lado, este tipo de moléculas presenta sus grupos funcionales en posiciones adecuadas para dar lugar a productos cíclicos en determinadas condiciones, por lo que los pretendemos emplear en la síntesis de derivados de naturaleza 1,4-dihetero-

cicloheptánica, en cuyo análisis conformacional estamos interesados.

2.- Por otro lado, es, asimismo, objeto de nuestro estudio la investigación de la reactividad propia de los compuestos tipo (I), destacando sus reacciones, estructuras, mecanismos, factores que regulan los procesos de ciclación, etc., característicos de tal grupo, aparentemente heterogéneo, de sustancias.

Dentro de este contexto general, en la presente Memoria se describen los procesos de intercambio de alcohol, ácido catalizados, realizados sobre hidroxiacetales con estructura general (I).

En 1.954, F.J. BELLRINGER y colaboradores (1) describieron un nuevo método para preparar 1,1,3-trialcoxialcanos, en el que se involucra una eliminación azeotrópica de agua en el calentamiento de una mezcla de un aldehído α, β -insaturado y un alcohol simple, bajo catálisis ácida. El uso de etilén-glicol y acroleína, empleando el mismo procedimiento, les permitió la síntesis de 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II).



R=H (II)

R=Me (III)

Dada la naturaleza de ϵ -hidroxiacetal de (II) y en función de las razones antes expuestas, hemos considerado conveniente estudiar sus reacciones ácido catalizadas con distintos alcoholes, puesto que,

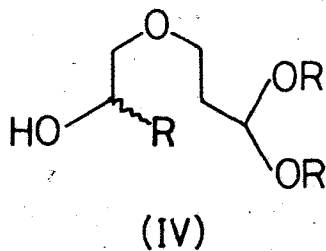
a priori, representan un método para llegar hasta 5-alcoxi-1,4-dioxepanos, sustancias objeto de nuestro interés.

Asimismo, la adición de 1,2-propanodiol sobre acroleína, siguiendo el método anteriormente mencionado de BELLINGER, nos ha permitido la síntesis de una mezcla de estereoisómeros del 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III), cuyas reacciones con alcoholes se han estudiado también.

Para dar cumplimiento a los dos objetivos generales previamente expuestos se ha diseñado, en nuestro caso concreto, un plan de trabajo sistemático que parte de los hidroxiacetales (II) y (III) y que se puede resumir de la forma siguiente:

a) Estudio de los procesos de intercambio de alcohol realizados sobre (II) y (III), caracterizando los tipos de reacciones que tienen lugar, las estructuras de los productos obtenidos, estableciendo los factores que regulan los distintos procesos y, por último, proponiendo mecanismos teóricos que satisfagan los requerimientos experimentales.

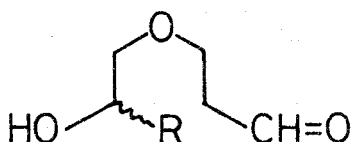
b) Estudio de los procesos de intercambio intramolecular de alcohol realizados a partir de hidro-



xiacetales tipo (IV), previamente sintetizados a partir de (II) y (III).

c) Por último, iniciación del estudio de la estereoquímica de los 5-alcoxi- y 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos.

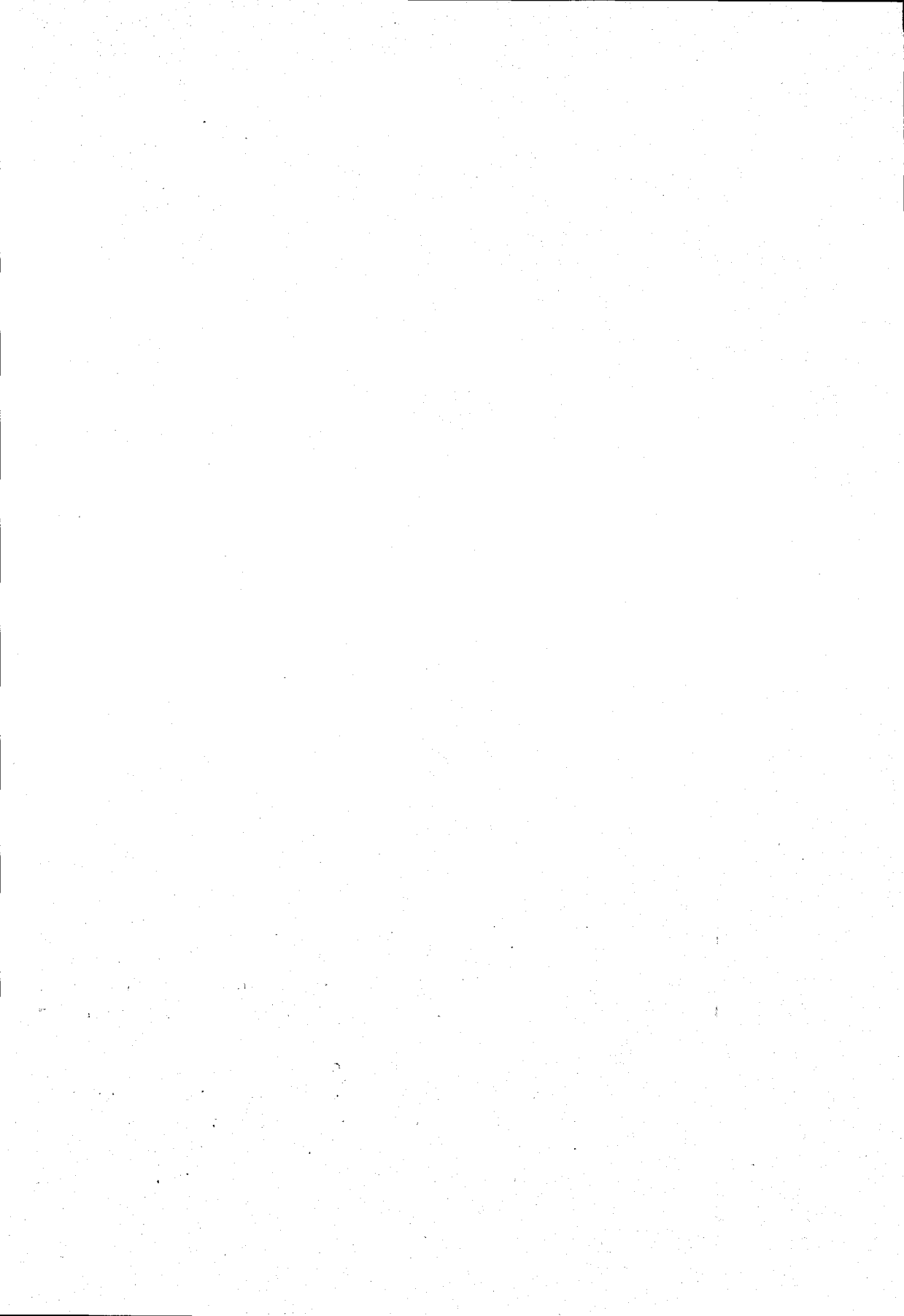
Finalmente, hemos considerado conveniente también incluir un estudio relativo a la estructura adoptada por los hidroxialdehidos base de los compuestos antes citados, respectivamente, 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V) y 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI).



R=H (V)

R=Me (VI)

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Dentro de la revisión bibliográfica sobre el tema que nos interesa, vamos a dividir estos antecedentes en tres grandes apartados.

2.1.- Síntesis y estudio estructural de distintos hidroxialdehidos.

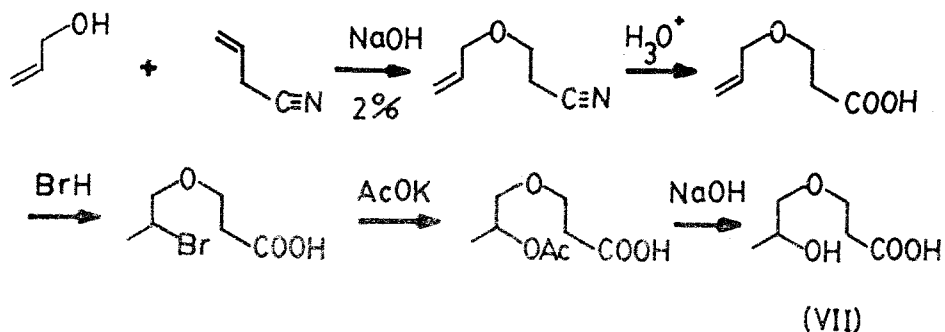
Entre los numerosos hidroxialdehidos descritos en bibliografía nos hemos interesado en el estudio del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V) y el 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI) como posibles sustratos que conduzcan a derivados 1,4-dioxepánicos.

Como antecedente próximo del hidroxialdehido (V) tenemos, entre los productos descritos por BELL-RINGER (1), el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II), es decir, su etilenacetal. Dicha estructura fue asignada por los autores en razón a que obtuvieron la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal sin que dicho aldehido fuera aislado.

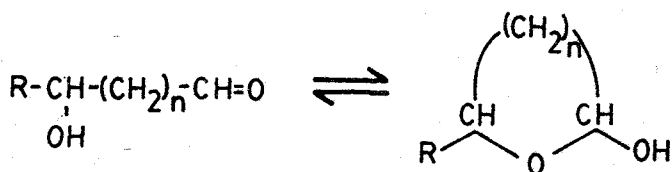
De la misma forma, se conoce el 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III), asimismo un acetal del 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI). Sin embargo, dicha estructura aparece en bibliografía en una patente de una forma muy ambigua (2).

Como tal 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI) el único antecedente lo tenemos como producto obtenido en la degradación de la Racemomicina-0 (3), antibiótico producido por los actinomicetos. Dichos autores caracterizaron, partiendo de un hidrolizado del anti-

biótico, el correspondiente hidroxialdehído como un si-
ruposo de p.e. 110-114° / 14 mm Hg que daba la cor-
respondiente fenilhidrazona y que se oxidaba fácilmen-
te al hidroxiaácido (VII), cuya síntesis total se hizo
según el esquema siguiente:



Por otra parte, dada la naturaleza de ϵ -hidroxialdehídos, al coexistir el grupo hidroxilo y formilo en una disposición adecuada (semejante a la de los γ y δ -hidroxialdehídos) existirá un equilibrio entre la forma carbonílica y la ciclohemiacetálica, conocido como tautomería oxo-ciclo:



Dicho fenómeno se ha evidenciado claramente en la existencia de formas furanósicas y piranósicas en los carbohidratos.

La ciclación de γ y δ -hidroxialdehidos corresponde a procesos favorecidos 5 y 6-Exo-Trig, empleando la terminología de BALDWIN (4).

HURD y SAUNDERS (5) han estudiado dicho equilibrio, en dioxano-agua 3:1, para hidroxialdehidos simples variando la posición del equilibrio según el tamaño del anillo formado, tal y como se recoge en la Tabla I:

TABLA I

| n | % Ald. Libre | % F. Cíclica |
|---|--------------|--------------|
| 3 | 11,4 | 88,6 |
| 4 | 6,1 | 93,9 |
| 5 | 85,0 | 11,0 |
| 7 | 80,0 | 20,0 |
| 8 | 91,0 | 9,0 |

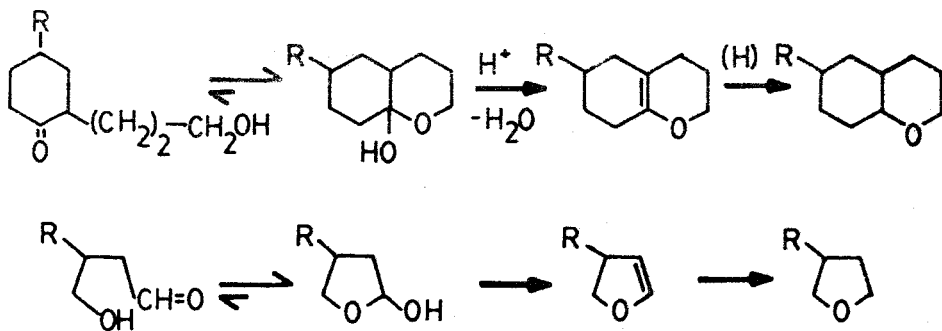
Otros autores (6), han comprobado que el 5-hidroxiheptanal, en cloroformo, se encuentra en una relación, forma cíclica / forma abierta de 100 / 1, encontrando dentro de la forma cíclica, una relación 1 / 2 entre el isómero cis y el trans, respectivamente.

También por estudios de ^1H -RMN se ha podido comprobar que el 5-hidroxipentanal, en estado puro, predomina a 20°C en la forma cíclica, mientras que a 100°C se ha estimado un 50% de forma aldehídi-



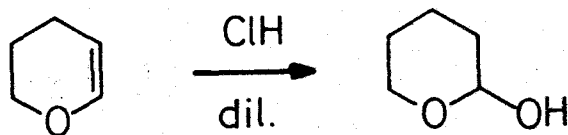
ca libre (7). Los mismos autores al estudiar el comportamiento del 6-hidroxihexanal, en DMSO-d₆ al 5%, encontraron que dicho aldehido presenta un equilibrio al 50% en ambas formas.

Existen, sin embargo, ocasiones en las que una deshidratación de la forma ciclohemiacetálica hace irreversible el proceso. Así, por ejemplo, podemos señalar dos casos encontrados en bibliografía (8,9) en los que los compuestos cíclicos se pueden saturar dando oxolanos y oxanos ópticamente activos ya que el centro quiral no se afecta en el proceso.



Finalmente, cabe destacar que se pueden emplear distintas rutas que conduzcan esencialmente a alguna de las dos formas. Así, por ejemplo, la ozonólisis del pent-4-en-1-ol da el γ -hidroxi-butaraldehido (10), mientras que la hidratación del dihidropirano da la forma ciclohemiacetálica del 5-hidroxi-pentanal

(11).



La vía más importante para la síntesis de la forma cíclica es la reducción de las correspondientes lactonas, que puede llevarse a cabo mediante una reducción a baja temperatura con el hidruro de diisobutil aluminio (12), reactivo muy suave y específico que ha desplazado a otros reductores tales como el hidruro de trietoxialuminio y litio.

2.2.- Formación de acetales cíclicos.

2.2.1.- Procesos de acetalación.

Los métodos principales de formación de acetales implican reacciones de adición y sustitución. Las simples adiciones ácido catalizadas, de alcoholes a aldehidos y cetonas, son de gran importancia debido al amplio uso de esta reacción como método de protección del grupo carbonilo.

El mecanismo de dichas adiciones ha sido ampliamente estudiado y acontece a través de una forma hemiacetalica (13), como lo apoyan los siguientes datos:

a) La reacción transcurre bajo catálisis ácida específica.

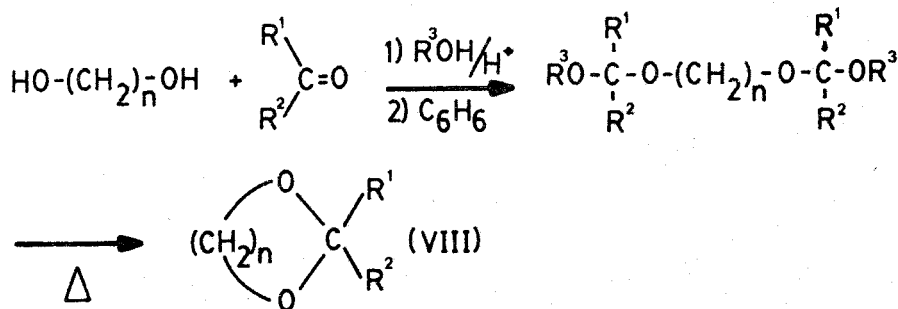
b) La reacción es más rápida en agua deuterada.

c) Los alcoholes ópticamente activos no se recemizan.

d) Incluso con el terc-butanol, el enlace RO- no se rompe, como lo demuestra la utilización de ^{18}O (14).

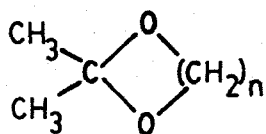
Por otra parte, los alcoholes también se adicionan fácilmente a los iones oxocarbonios (15), a los alquinos (16) y a los éteres α,β -insaturados (17) para formar acetales.

Sin embargo, los métodos convencionales fallan completamente o dan bajos rendimientos, cuando el producto es un acetal cíclico tensionado o un acetal de baja estabilidad. Recientemente se ha llevado a cabo con éxito la síntesis de 1,3-dioxaciclanos (VIII) tensionados, a través del tratamiento de un α,ω -diol con un compuesto carbonílico, para dar un acetal mixto que por destilación azeotrópica en benceno da lugar al acetal cíclico (18).

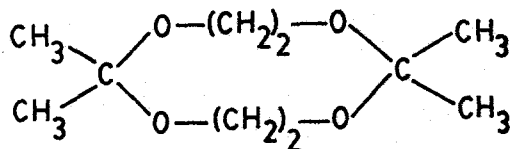


Otro método descrito, consiste en un proceso de transacetalación entre los correspondientes dioles y el 2,2-dimetoxipropano (19), bajo la influen-

cia de un catalizador ácido. Dichos autores describen junto a los 2,2-dimetil-1,3-dioxaciclanos (IX), un dímero de estructura (X).



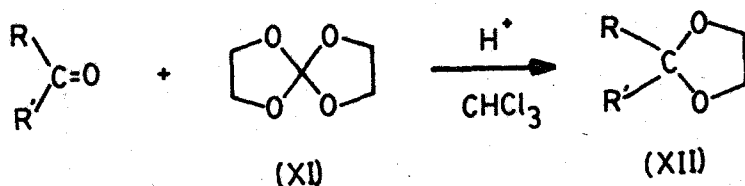
(IX)



(X)

Los acetales cíclicos monoméricos (IX) sólo se aislaron a partir del 1,3-propanodiol y el 1,4-butanodiol, mientras que los dímeros (X) se formaron fácilmente cuando el tamaño del anillo oscilaba entre 12 y 22 átomos de carbono.

BARTON, DAWES y MAGNUS (19) han demostrado que el ortocarbonato de dietileno (XI) es un reactivo útil para la conversión de cetonas, con buen rendimiento y a temperatura ambiente, en los correspondientes dioxolanos (XII).



(XI)

(XII)

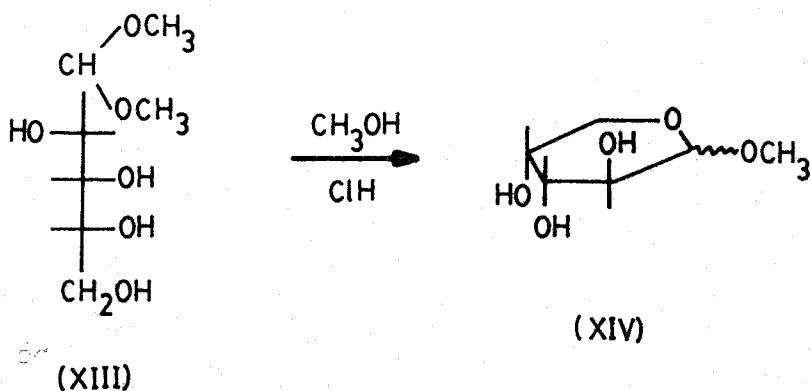
Como podemos observar, en todos estos métodos de áetalación, siempre se llega a estructuras 1,3-dioxaciclánicas y debido a ello es por lo que, en el estudio conformacional de sistemas diheterociclánicos, se han desarrollado enormemente los sistemas 1,3-dioxepánicos entre otros, por su facilidad de síntesis.

sis por procesos de acetalación.

2.2.2.- Ciclaciones intramoleculares de hidroxiacetales.

Dentro de los métodos más empleados para la síntesis de 1,4-dioxanos (20 - 23) se han utilizado, o bien deshidrataciones ácido catalizadas, o bien procesos que implican una doble sustitución nucleófila de dihidroxialcanos, en medio básico, con dihaluros de alquilo vecinales. Actualmente, se utiliza cada vez más la ciclación intramolecular de δ -hidroxiacetales.

Un primer antecedente de estas ciclaciones intramoleculares, lo tenemos en el trabajo de MONTGOMERY (24) en donde se detalla la preparación de la mezcla de metil-d-arabinósidos (XIV) por la acción del cloruro de hidrógeno metanólico sobre el dimetil acetal de la d-arabinosa (XIII).



Posteriormente, PARHAM (25) hizo extensiva esta reacción a δ -hidroxiacetales de fórmula general (XV), llegando así a una serie de acetales cíclicos

(XVI). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla II.

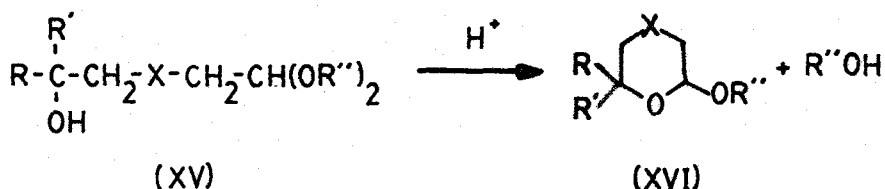


TABLA II

| Compuesto | R | R' | R'' | X | Rto. |
|-----------|----|----|-----|---|------|
| XV a | H | H | Et | O | 76% |
| XV b | H | H | Et | S | 90% |
| XV c | H | Me | Et | S | 99% |
| XV d | Me | Me | Et | S | 90% |

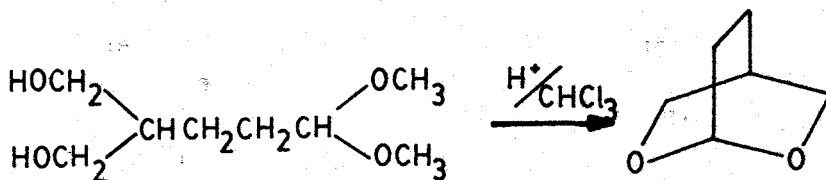
Para la obtención del 2-etoxi-1,4-dioxano (XVI a) partieron del 1,1-dietoxi-2-(2-hidroxietoxi)etano (XV a) que ya había sido obtenido por una síntesis de WILLIAMSON entre el etilenglicol y el cloroacetaldehido dietil acetal. Posteriormente, otros investigadores de nuestro laboratorio (26), consiguieron mejorar los rendimientos en el producto (XV a) al utilizar el bromoacetaldehido dietil acetal y, más recientemente, se ha obtenido a partir del ácido furan-2-carboxílico (27).

Nosotros, obviamente, para la consecución

de sistemas 1,4-dioxepánicos, hemos de partir de sustratos con un átomo de carbono más, es decir, de 1,1-dialcoxi-2-(2-hidroxietoxi)-propanos. De dichos productos, no hemos encontrado antecedentes bibliográficos, a excepción del 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) que, como ya hemos indicado, lo describió BELLINGER (1) como un producto de adición del etilén-glicol a la acroleína, aunque BILLIG también lo había descrito en una patente (28), sin dar los resultados del análisis elemental.

En la presente Memoria hemos obtenido, a partir de (II) toda la serie de 1,1-dialcoxi-2-(2-hidroxietoxi)-propanos que, posteriormente, hemos ciclado, empleando eterato de trifluoruro de boro, para dar 5-alcoxi-1,4-dioxepanos. Siguiendo un proceso análogo, por adición de 1,2-propanodiol a la acroleína, hemos obtenido la mezcla de isómeros del 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) que, tras un proceso de transacetalación seguido de una ciclación intramolecular, nos da los 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos.

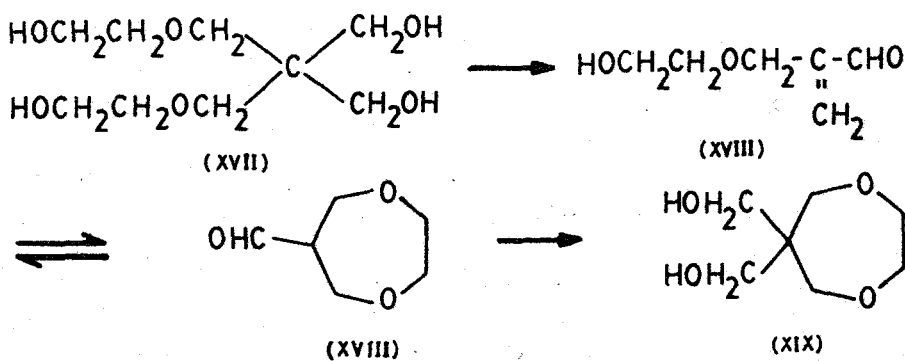
Finalmente, debemos indicar que, recientemente HALL y colaboradores (29 - 32) están empleando con éxito estas ciclaciones intramoleculares, para preparar acetales bicíclicos altamente reactivos, como se ilustra en la síntesis del 2,6-dioxabicyclo [2.2.2] octano.



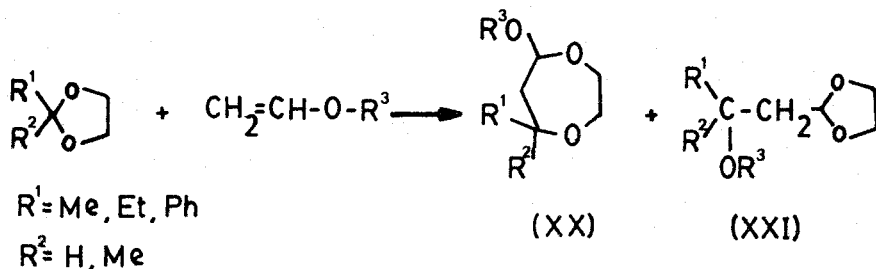
2.2.3.- Síntesis de derivados 1,4-dioxepánicos.

Como ya hemos señalado, los sistemas 1,4-dioxepánicos han sido hasta ahora muy poco estudiados, quizá, debido a la dificultad que encierra su síntesis.

El primer producto que se encuentra en la bibliografía, es el 6,6-dihidroxiometil-1,4-dioxepano (XIX). WAWZONEK (33) lo encontró como producto minoritario, al realizar la condensación de TOLLENS entre el acetaldehído y el formaldehído en etilenglicol, para dar el pentaeritritol. Dichos autores, para justificar la aparición de (XIX), se basan en el mecanismo propuesto por WAWZONEK y REES (34): el compuesto (XIX), provendría del intermedio (XVIII) que es la base del bis-(etilenglicol)-éter del pentaeritritol (XVII).



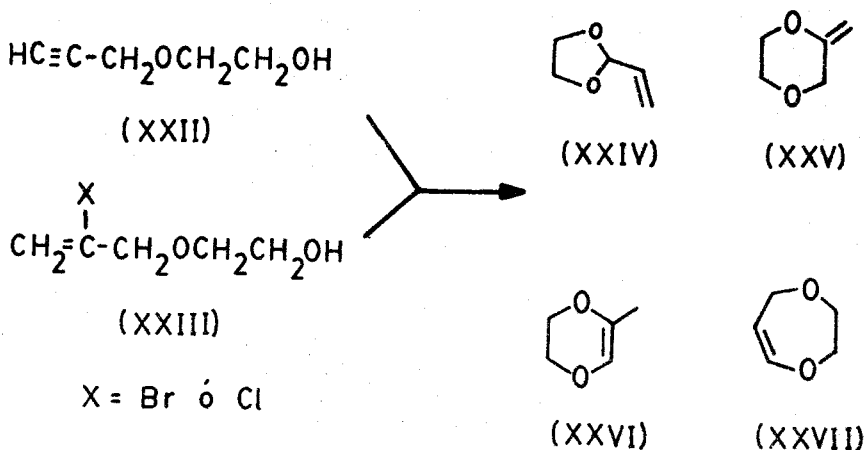
Posteriormente, MIKHAĬLOV y colaboradores (35 - 37) obtienen sistemas 1,4-dioxepánicos-5,7-disustituídos (XX) por adición de un acetal al éter vinil-etílico.



Realmente, las sustancias de fórmula general (XX) no fueron aisladas, ya que en la fracción de destilación existía una mezcla de los productos (XX) y (XXI), que fueron identificados al aislar las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los correspondientes aldehídos, procedentes de la hidrólisis de dichos acetales. Por otro lado, también indican una transposición intramolecular de los productos (XX) para dar (XXI), sin justificar su mecanismo. Dicha transformación, formalmente implicaría una apertura del ciclo con ataque del O-4 a la posición acetálica y, a su vez, una migración del resto alcoxilo al carbocatión formado en la apertura del sistema 1,4-dioxepánico. Por esta razón, en un futuro próximo, estamos interesados en resolver este problema que consideramos de compleja interpretación.

El grupo de BOTTINI (38 - 40), por otra parte, ha estudiado las ciclaciones del propargiloxietanol (XXII) y de los 2-haloaliletanoles (XXIII), inducidas por bases, observando la formación de cuatro productos:

2-vinil-1,3-dioxolano (XXIV), 2-metilen-1,4-dioxano (XXV), 2-metil-1,4-dioxeno (XXVI) y la 2,3-dihidro-1,4-dioxepina (XXVII).



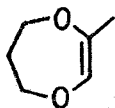
La composición de los productos depende fundamentalmente del disolvente y base empleados. Así, por ejemplo, en la Tabla III se recogen los resultados en distintos disolventes, utilizando hidróxido sódico o potásico como catalizadores.

TABLA III

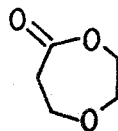
| Reactivo | Disolvente | Rto. total | XXIV | XXV | XXVI | XXVII |
|----------|------------|------------|------|-----|------|-------|
| XXIII | Agua | 54 | 20 | 36 | 2 | 44 |
| XXIII | Decalina | 21 | 48 | 3 | 41 | 7 |
| XXIII | DMSO | 33 | 18 | 4 | 71 | 7 |
| XXIII | Triglyme | 7 | 23 | 4 | 69 | 4 |

Estos mismos autores, describen por primera vez el 1,4-dioxepano, obteniéndolo mediante reducción catalítica de (XXVII) y describiéndolo como un líquido de p.e. 106-107°C con análisis elemental y espectro de $^1\text{H-RMN}$ concordante con dicha estructura.

Siguiendo la misma metodología, a partir del propargiloxipropanol y de 3-(2-haloaliloxi)-propanoles, obtienen la 2-metil-5,6-dihidro-1,4-dioxepina (XXVIII), que se separa por cromatografía de gases preparativa del 2-vinil-1,3-dioxano, que también se forma en la reacción como componente minoritario (39).



(XXVIII)

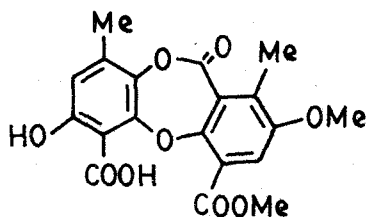


(XXIX)

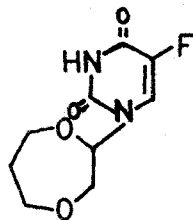
En 1.972 CLARIDGE (41) sintetizó la lactona 5-oxo-1,4-dioxepano (XXIX), con bajo rendimiento, mediante una adición del etilénglicol al acrilonitrilo seguida de una ciclación intramolecular e hidrólisis del iminoéter cíclico resultante. Lactonas de este tipo y relacionadas con las benzodioxepinas han sido encontradas en la naturaleza (42), habitualmente en musgos o en líquenes, tal como el ácido psorónico (XXX).

Ultimamente, IWASAKI (43) ha descrito el 2-(5-fluorouracil)-1,4-dioxepano (XXXI), que presenta

una gran actividad antitumoral y que se obtiene por condensación entre el 1,1-dietoxi-2-(3-trimetilsililoxi-propoxi)-etano y el 2,4-ditrimetilsililoxi-5-fluorouracilo, en presencia de tetracloruro de estaño.



(XXX)



(XXXI)

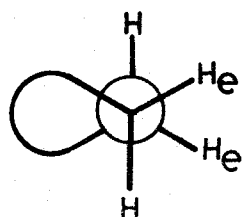
2.3.- Estereoquímica de sistemas heterociclánicos.

2.3.1.- Generalidades.

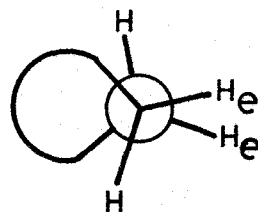
La presencia de un heteroátomo en un ciclo causa distorsiones en el anillo si lo comparamos con respecto al ciclo carbonado similar y, por otra parte, también afectará a las preferencias conformacionales y a los procesos de inversión del anillo.

El método del valor R de LAMBERT (44,45) utiliza constantes de acoplamiento vecinales en $^1\text{H-RMN}$ para comparar tres tipos de conformaciones en anillos de seis miembros: una silla ideal (XXXII), una conformación en la que los hidrógenos ecuatoriales se en-

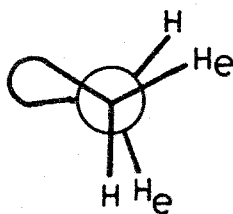
cuentran más cercanos que en ciclohexano (XXXIII) y otra conformación para la que los mismos hidrógenos están más alejados que en el ciclohexano (XXXIV). El valor de R refleja cambios en los ángulos diedricos y se define como la relación entre las J cis y las J trans promedio para los hidrógenos vecinales.



(XXXII)



(XXXIII)



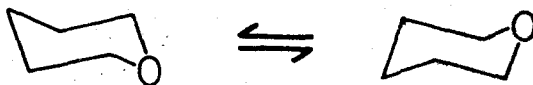
(XXXIV)

Las conformaciones del tipo (XXXII) están representadas por un valor de R de 2, las del tipo (XXXIII) por uno mayor que 2, mientras que las del tipo (XXXIV) lo tienen menor que 2.

Así, por ejemplo, el oxaciciclohexano existe como una conformación silla ligeramente achatada como lo evidencia su valor R de 1,9 (44,46). Los pares de electrones sin compartir del oxígeno adquieren una disposición aproximadamente tetraédrica (47) y, a excepción del corto enlace C-O (1,41 Å) comparado con el enlace C-C (1,54 Å), la molécula se parece al ciclohexano en geometría.

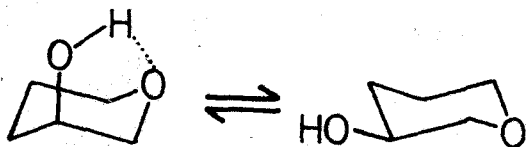
El estudio de ^1H -RMND en los procesos de equilibrio conformacional son muy similares al del ci-

clohexano. Estudiando el oxaciclohexano-3,3,5,5,-d₄ se ha obtenido un ΔG^\ddagger para la inversión del anillo de 10,3 Kcal/mol a -61°C y una $E = 10,7 \pm 0,5$ Kcal/mol (45).



Estos valores son muy similares a los parámetros encontrados para el ciclohexano en el que $\Delta H^\ddagger = 10,8 \pm 0,1$ Kcal/mol, $\Delta S^\ddagger = 2,8 \pm 0,5$ u.e. y $\Delta G^\ddagger = 10,2 \pm 0,1$ Kcal/mol a -65°C (48).

Se ha demostrado la influencia del oxígeno en el anillo en cuanto a la preferencia conformacional. El valor de ΔG° para el equilibrio axial \rightleftharpoons ecuatorial en el ciclohexanol es aproximadamente de -1,0 Kcal/mol, indicando dicho valor una preferencia del grupo hidroxilo ecuatorial, mientras que el 3-oxaciclohexanol existe como una mezcla al 50% de conformeros axiales y ecuatoriales, con el grupo hidroxilo axial unido al oxígeno del anillo por un puente de hidrógeno (49).



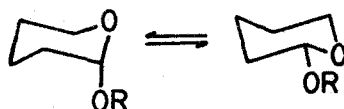
Los oxaciclohexanos sustituidos en la posición 2 con grupos electronegativos han recibido una mayor atención, ya que se ha visto que dichos grupos prefieren la situación conformacional en la que el sus-

tituyente adquiere una disposición axial.

En la Tabla IV se recogen los valores de la energía libre conformacional, determinados a partir de datos de las constantes de acoplamiento, para una serie de 2-alcoxyciclohexanos (50).

TABLA IV

| R | ΔG° (Kcal/mol) |
|------|-----------------------------|
| H | 0,75 |
| Me | 0,58 |
| Et | 0,47 |
| i-Pr | 0,42 |
| t-Bu | 0,31 |
| Ph | 0,90 |



La preferencia por la posición axial es una manifestación del efecto anomérico, discutido primero por EDWARD (51,52) y posteriormente racionalizado por LEMIEUX (53).

2.3.2.- Análisis conformacional del cicloheptano y del 1,3-dioxepano.

Los cálculos basados en funciones potenciales, determinadas empíricamente, han identificado cuatro conformaciones, potencialmente estables de diferen-

te simetría, para el cicloheptano: la silla torcida (XXXV), la silla (XXXVI), la twist (XXXVII) y la bote (XXXVIII) (54,55).



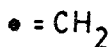
(XXXV)



(XXXVI)



(XXXVII)



(XXXVIII)

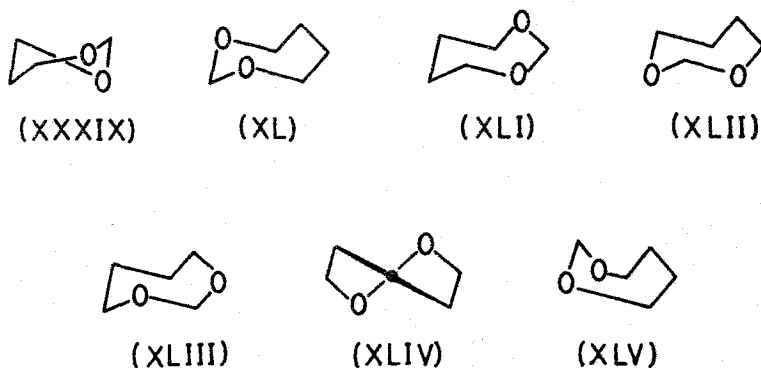
Las energías de estas conformaciones aumentan al pasar desde (XXXV) a (XXXVIII).

Existen varios métodos de análisis conformacional para ciclos de siete miembros saturados. Uno de ellos es el de la pseudorrotación, que se puede definir para un sistema homocíclico, como un proceso que da lugar a una nueva geometría, superponible con la original, pero que ha sido girada a través de uno o más ejes de simetría, teniendo en cuenta que no tiene lugar durante el curso de la pseudorrotación ninguna deformación de los ángulos de enlace.

El otro método es el análisis de la inversión conformacional, análogo al que hemos descrito en el apartado anterior. Naturalmente las barreras de energía en los procesos de inversión son mayores que las de los procesos de pseudorrotación. Sin embargo, en algunos anillos medios y grandes la pseudorrotación puede efectuar el mismo cambio conformacional

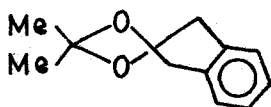
neto que en la inversión del anillo (56-61).

En el caso del 1,3-dioxepano, los cálculos teóricos indican que la silla torcida (XXXIX) es la geometría más estable, análogamente a lo que ocurre con el cicloheptano, pero existen también una serie de formas silla (XL-XLIII), twist (XLIV) y formas bote (XLV) de estabilidad comparable (54-55). La barrera energética en el intercambio conformacional para el sistema 1,3-dioxepánico se ha estimado que es de 4 Kcal/mol y, por lo tanto, no nos debe sorprender que no se disponga de datos de RMND significativos para estas sustancias.



Los estudios de RMND empiezan a tener algún valor cuando las situaciones conformacionales se restringen con la aparición de una cierta rigidez en el sistema por la presencia de insaturaciones o la de otro anillo. Así, por ejemplo, la resonancia de los protones de los C-4 y C-7 en el 2,2-dimetil-1,3-dioxabenzociclohepteno, se transforma desde un singlete a 25°C hasta un sistema AB a -76°C. La resonancia del grupo 2,2-dimetilo permanece como un singlete. El espectro a -76°C es consistente con la forma twist (XLVI) en la cual los dos grupos metílicos son equi-

valentes. La ΔG^\ddagger para la inversión es de 9,7 Kcal/mol (62).



(XLVI)

2.3.3.- Estudio conformacional de sistemas 1,4-dioxepánicos.

Por las razones que venimos mencionando, dificultades en la síntesis y gran flexibilidad del anillo, es por lo que en bibliografía no tenemos ningún antecedente del estudio conformacional de sistemas 1,4-dioxepánicos, a excepción de los trabajos de ÅYRÅS (63-65) que estudia los sistemas 2-oxo-1,4-dioxepanos, y el 5-oxo-1,4-dioxepano.

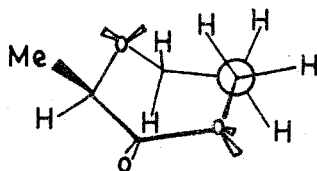
Para evaluar los ángulos torsionales en los fragmentos CH_2CH_2 , LAMBERT (44-45,66-69) y, más tarde BUYS (70,71), desarrollaron el método del valor de R. Los ángulos torsionales calculados de esta manera, eran, en general, concordantes con los obtenidos por otras técnicas, tales como la difracción de rayos X (70-73).

Sin embargo, presenta algunas limitaciones: el método original no da buenos resultados cuando se aplica a anillos de cinco miembros, debido a la gran tensión angular de estos sistemas (68).

Los anillos medios, generalmente están exentos de esta tensión angular y es posible el uso de

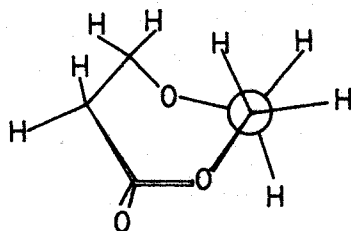
la ecuación de LAMBERT-BUYS, siendo el factor limitante el análisis de los complejos espectros de estos anillos, como ya indicó LAMBERT (69).

Si suponemos, a priori, que el anillo del 3-metil-2-oxo-1,4-dioxepano presenta una conformación predominante, con la ayuda de las ecuaciones de LAMBERT-BUYS, se pueden calcular dos ángulos torsionales. En la región C(5)-C(6) la ecuación da un ángulo torsional de $\alpha_1=48^\circ$ y en la región C(6)-C(7) el ángulo es de $\alpha_2=58^\circ$. Teniendo en cuenta estos valores y la naturaleza planar de la agrupación lactónica, es posible construir la conformación del anillo que se muestra a continuación:



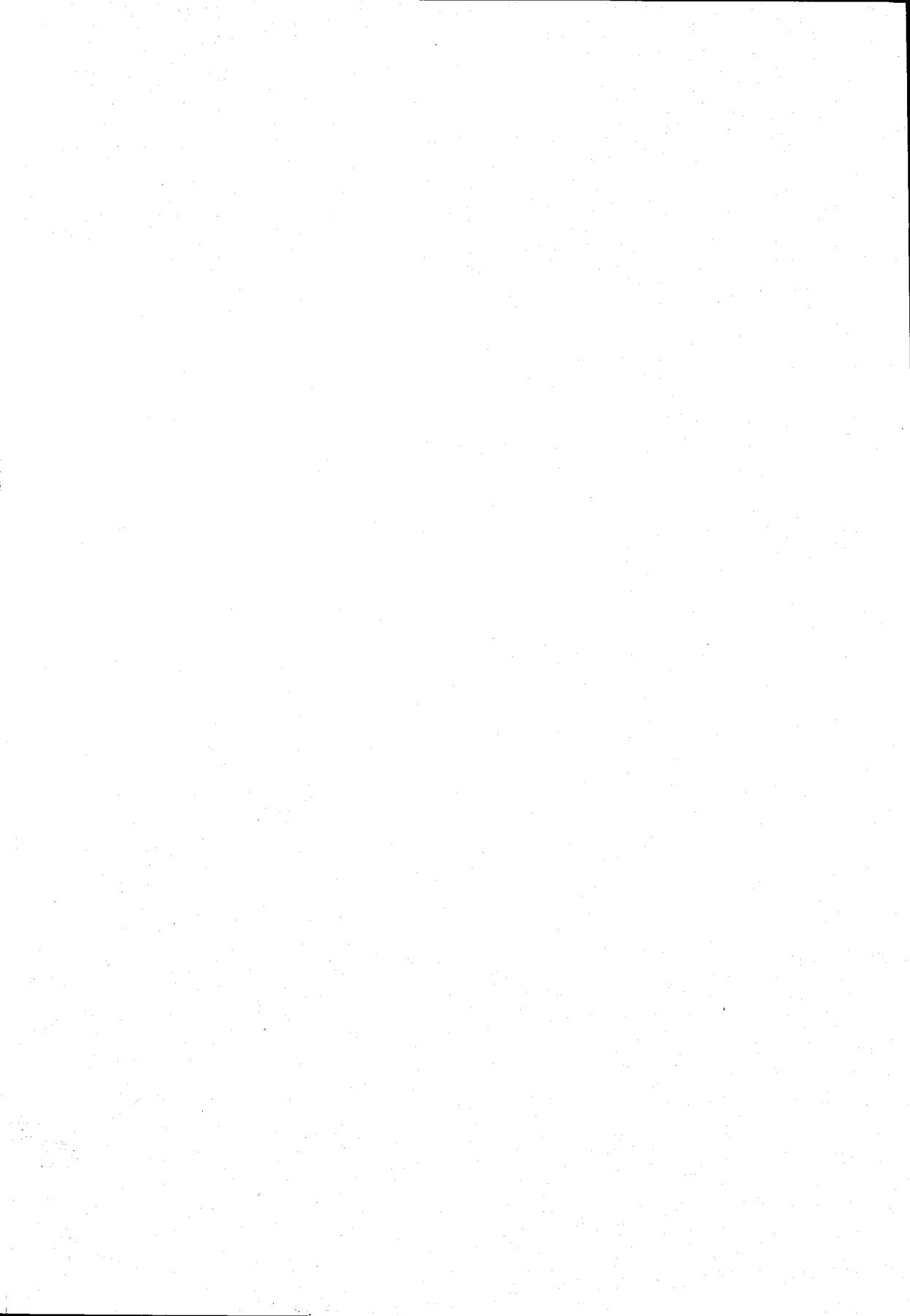
Los valores de las tres constantes de acoplamiento geminales apoyan esta conformación de bote torcido.

Ya que el anillo del 5-oxo-1,4-dioxepano es estructuralmente muy similar, se podría esperar un comportamiento análogo para los dos sistemas:

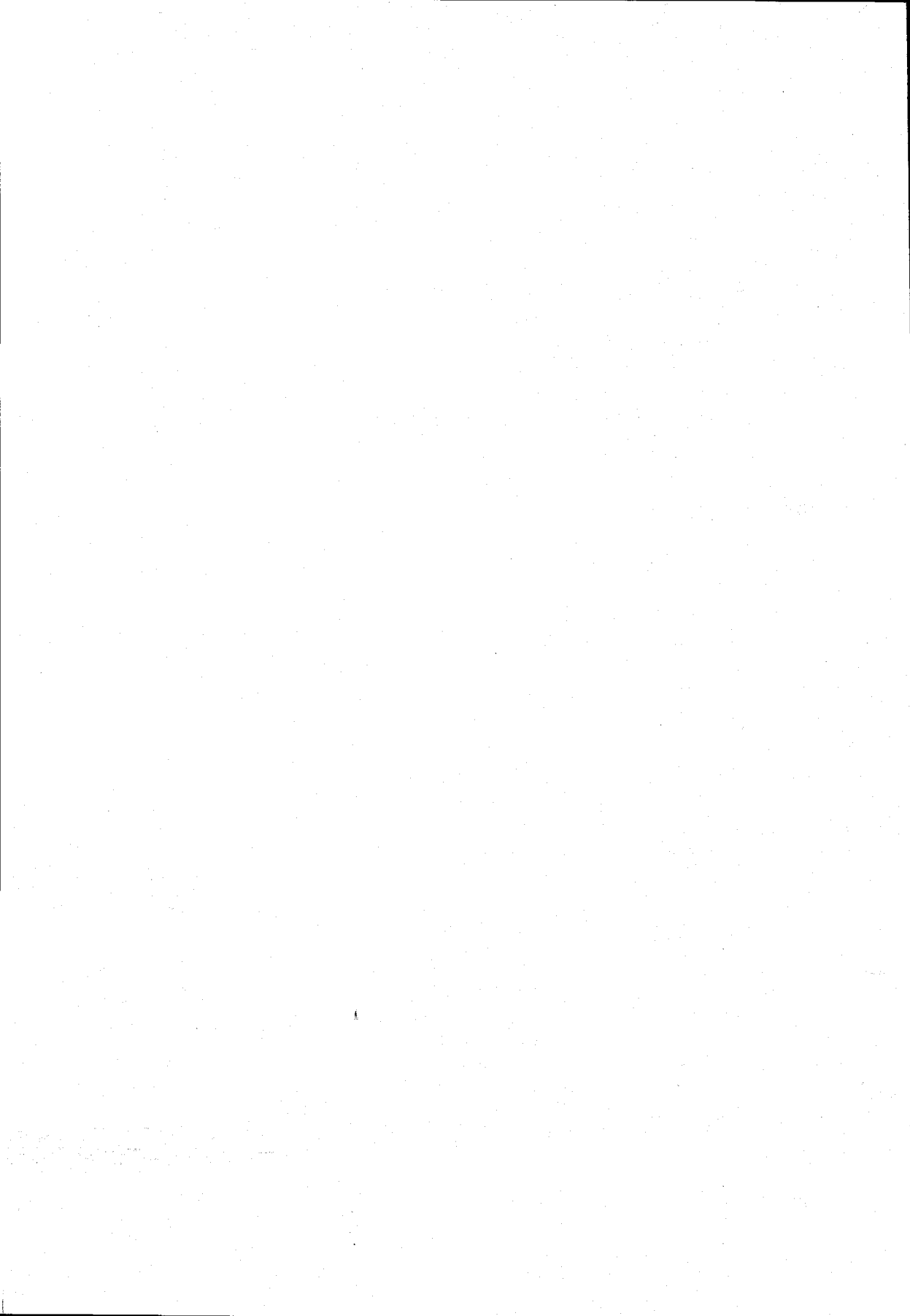


Para esta conformación, ÄYRÄS (65) encuentra valores de R que oscilan entre 3,24 a 100°C , y

3,96 a -100°C . Los modelos moleculares muestran cómo los valores de R (74) de los fragmentos CH_2CH_2 deberían ser menores de 2,5 (ángulos dihédricos menores que 60°), para una conformación bote "pura". En la conformación silla, dichos valores serían mayores de 2, ya que los ángulos de torsión son mucho mayores de 60° (aproximadamente 85° en la región C(6)-C(7) y 100° en la región C(2)-C(3)). Los valores observados no se pueden explicar torciendo la silla (manteniendo coplanares los átomos de la agrupación lactónica), ya que esto haría aumentar el otro valor de R. La existencia de la forma bote como conformación predominante es razonable ya que las interacciones 1,3 y 1,4 de los protones axiales presentes en las conformaciones bote y silla, se disminuyen en gran medida en esta estructura particular.



PARTE TEORICA



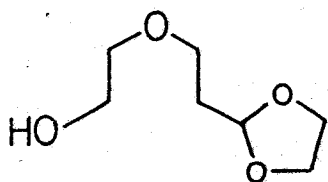
3.- PARTE TEORICA.

3.1.- Las materias primas.

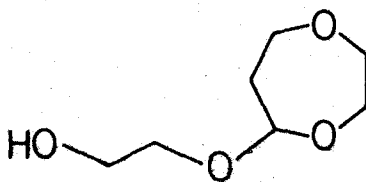
3.1.1.- Estructura del 2-[2-(2-hidroxi-
xi)-etil]-1,3-dioxolano (II).

Una de las materias primas para nuestros estudios de intercambio de alcohol, el 2-[2-(2-hidroxi-
xi)-etil]-1,3-dioxolano (II), fue descrita por F. J. BELLRINGER y colaboradores (1) en 1.954, quienes la obtuvieron por adición ácido catalizada de etilén-
glicol sobre acroleína. Los autores citados identifica-
ron al producto mediante el análisis elemental. Sin embargo, este dato es también coherente con otra estructura lógica; en efecto, en las condiciones experi-
mentales en las que se forma (II) -catálisis ácida y tiempo de reacción prolongado- es posible también que tenga lugar un proceso de intercambio intramole-
cular del diol con formación de la sustancia isómera 5-(2-hidroxi-
xi)-1,4-dioxepano (XLVII) que, obviamente, presenta el mismo análisis elemental que (II).

Otro dato manejado por el autor citado es



(II)



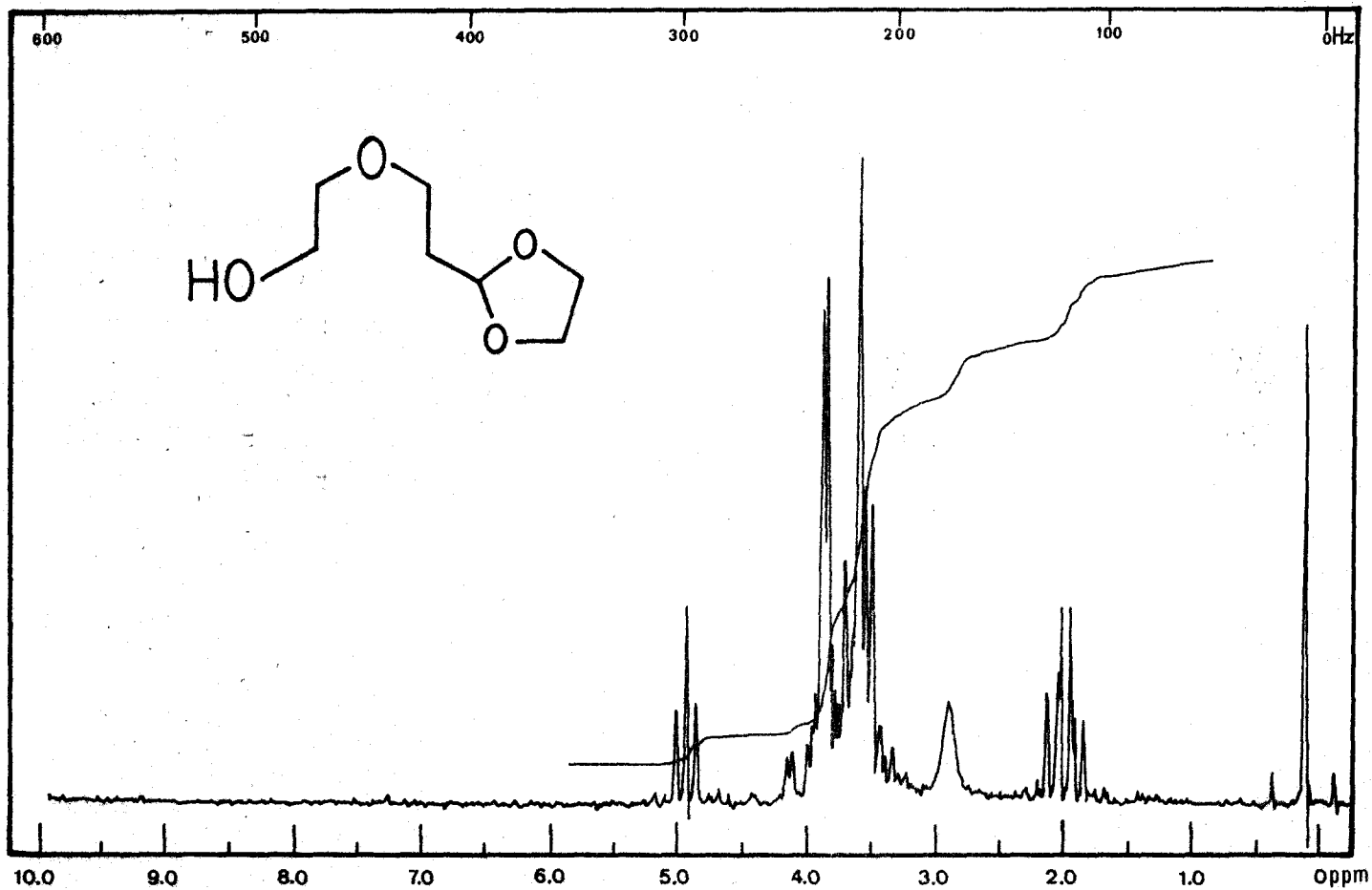
(XLVII)

que la hidrólisis ácida del producto da un aldehído, identificado por su 2,4-dinitrofenilhidrazona como 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V). De nuevo este dato no resuelve la duda, ya que tanto (II) como (XLVII) son compatibles con los resultados de la hidrólisis.

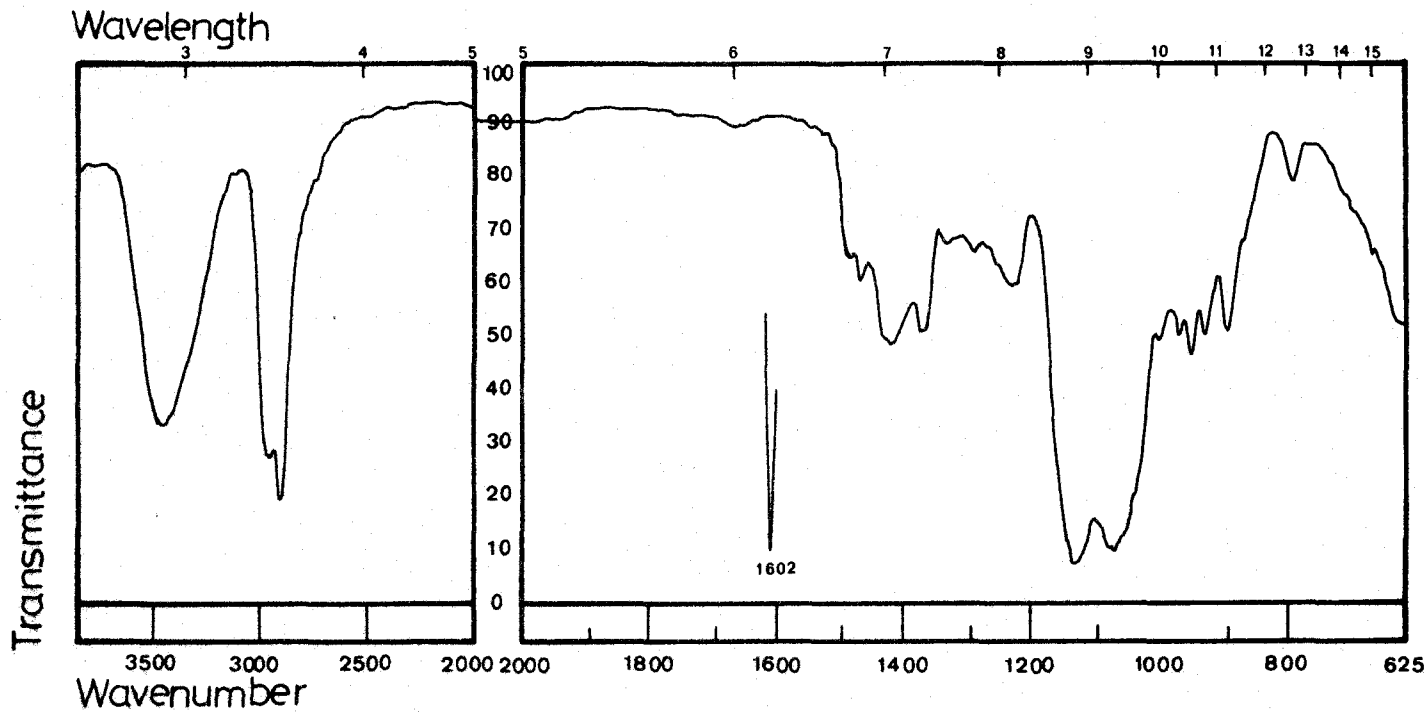
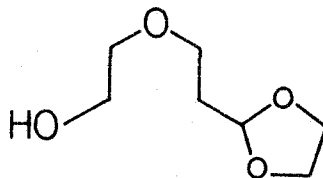
Ante esta ambigüedad, se ha considerado necesario establecer de manera inequívoca la estructura del producto de adición de etilén-glicol sobre acroleína. A tal efecto, se han manejado, fundamentalmente, datos espectroscópicos - ^1H -RMN sobre todo- y se han aportado pruebas químicas.

El espectro ^1H -RMN del producto redestilado es bastante significativo (^1H -RMN 1); en él se puede observar cómo los hidrógenos del compuesto -con la excepción del perteneciente al grupo hidroxilo- se encuentran relacionados en tres sistemas distintos de acoplamiento. Por una parte, se puede detectar un sistema de cinco protones relacionados como AX_2M_2 , asignable al fragmento en tres átomos de carbono procedente de la acroleína; así aparece el átomo de hidrógeno acetálico como triplete a δ 4,88 ppm, mientras que los metilenos designados como X y M resuenan como doble triplete centrado a δ 1,85 ppm y triplete a δ 3,50 ppm, respectivamente. Por otro lado, con desplazamientos químicos a δ 3,80 ppm y δ 3,51 ppm, se encuentran los dos sistemas AA'BB', que pueden atribuir a los dos hidrógenos de los dos fragmentos en dos átomos de carbono.

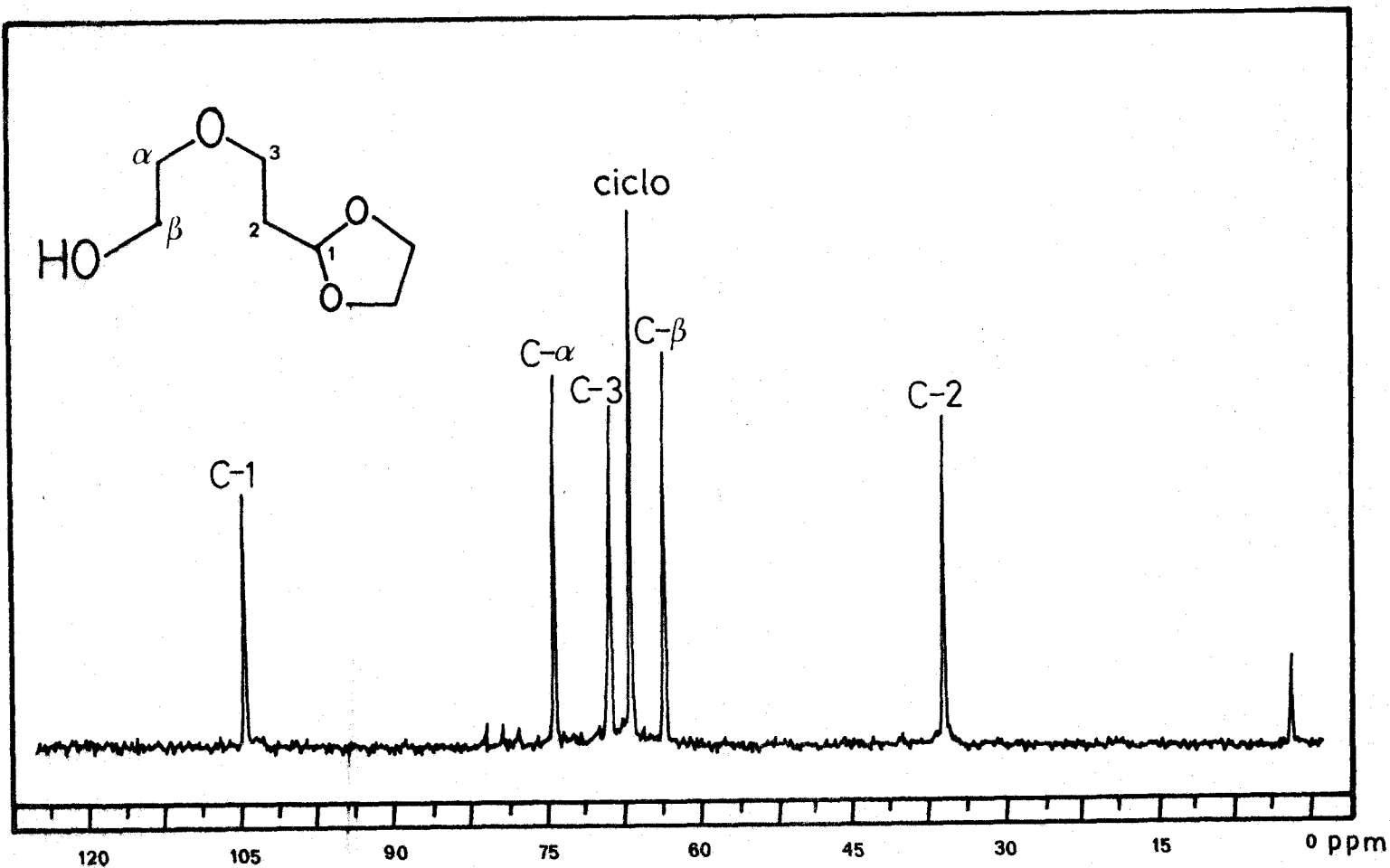
A la vista de este espectro, la estructura más probable es la dioxolánica (II), ya que en ella existen dos factores decisivos para la interpretación del espectro: por un lado, la presencia del anillo dioxolánico 2-sustituído da lugar al sistema AA'BB' centrado a δ 3,80 ppm (75) asignable a los protones de la agrupación $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ del anillo dioxolánico y,



$^1\text{H-NMR}$ 1.- 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II).



IR 1.- 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II).

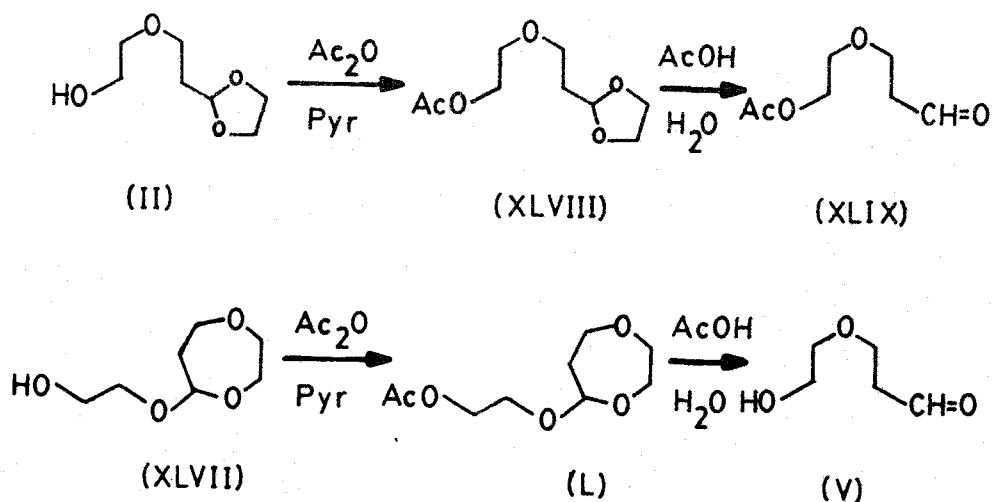


^{13}C -RMN 1.- 2-[2-(2-idroxi-ietoksi)-etil]-1,3-dioxolano (II).

por otro, la libertad conformacional del sustituyente que origina la equivalencia magnética de los hidrógenos en cada metileno de los designados como X y M, respectivamente.

La confirmación de la estructura (II) se ha conseguido inequívocamente a través de la vía química que se formula en el Esquema 1. En efecto, cuando el hidroxiacetal se acetila y el producto resultante

ESQUEMA 1



se desacetala en condiciones suaves, se deberá llegar a productos distintos según sea (II) o (XLVII) la estructura del producto de partida; así, (II) dará el acetato (XLVIII), mientras que (XLVII) conducirá a la formación de (L). Por último, la hidrólisis selecti-

va del acetato (XLVIII) rendirá 6-acetoxi-4-oxa-hexanal (XLIX), mientras que un tratamiento análogo para (L) llevará hasta el hidroxialdehido (V).

Experimentalmente se ha podido comprobar la formación de los productos (XLVIII) ($^1\text{H-RMN}$ 2) y (XLIX) ($^1\text{H-RMN}$ 3), por lo que se puede concluir que (II) es, efectivamente, la estructura que representa al producto de reacción entre acroleína y etilenglicol, obtenido en las condiciones descritas por BELLRINGER.

El producto (II) se ha p-nitrobenzoilado, dando un p-nitrobenzoato ($^1\text{H-RMN}$ 4, IR 2) cuyo análisis elemental es correcto.

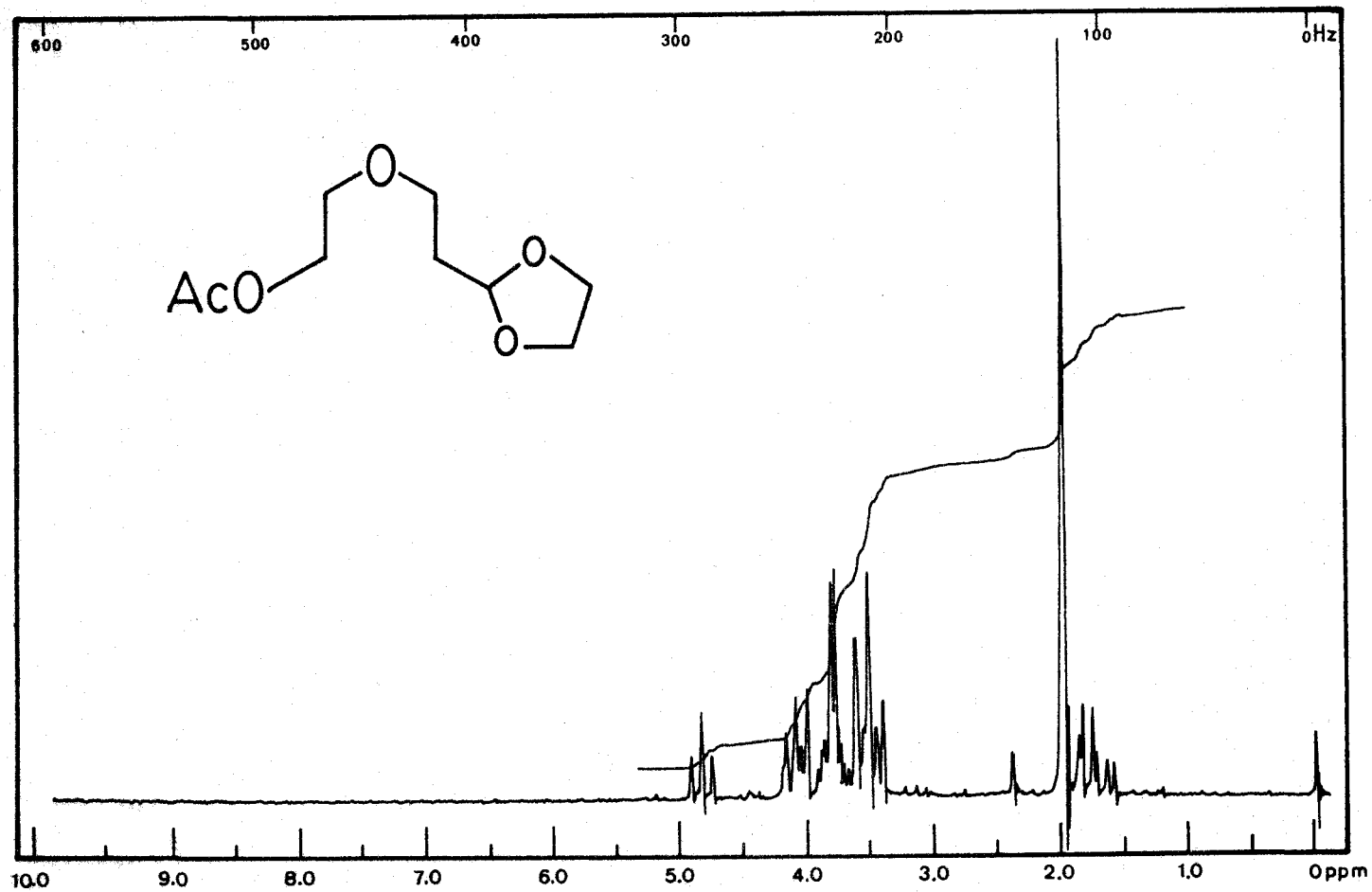
3.1.2.- Síntesis y estructura del 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III).

Al planificar el esquema de trabajo objeto de esta Tesis, se seleccionó, como segunda materia prima para los procesos de intercambio de alcohol, el 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) por dos razones fundamentales:

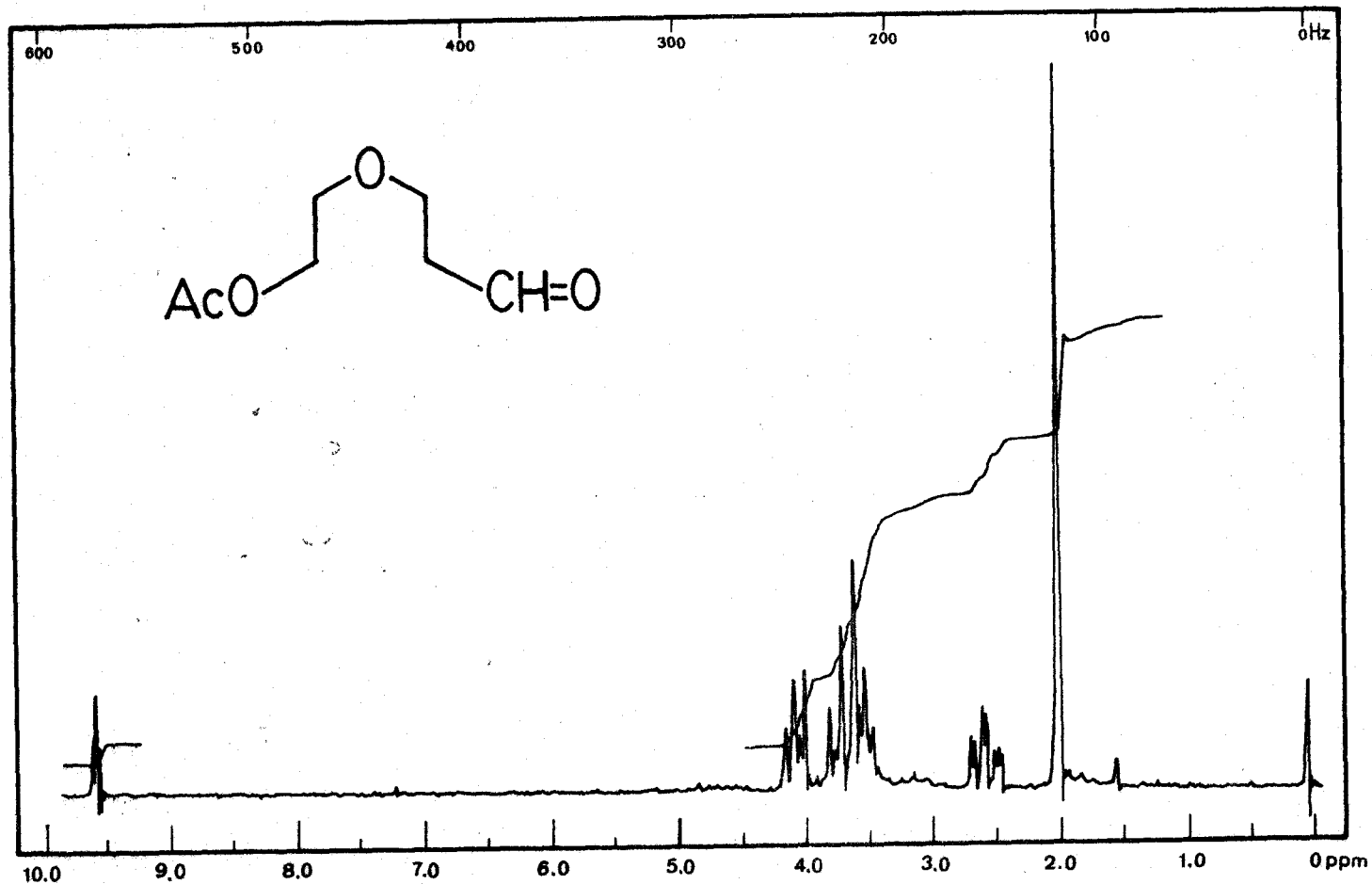
a) En ella el grupo hidroxilo se soporta sobre un átomo de carbono secundario, con lo que se podrá estudiar la influencia de tal rasgo estructural en el proceso de ciclación, si lo hubiere.

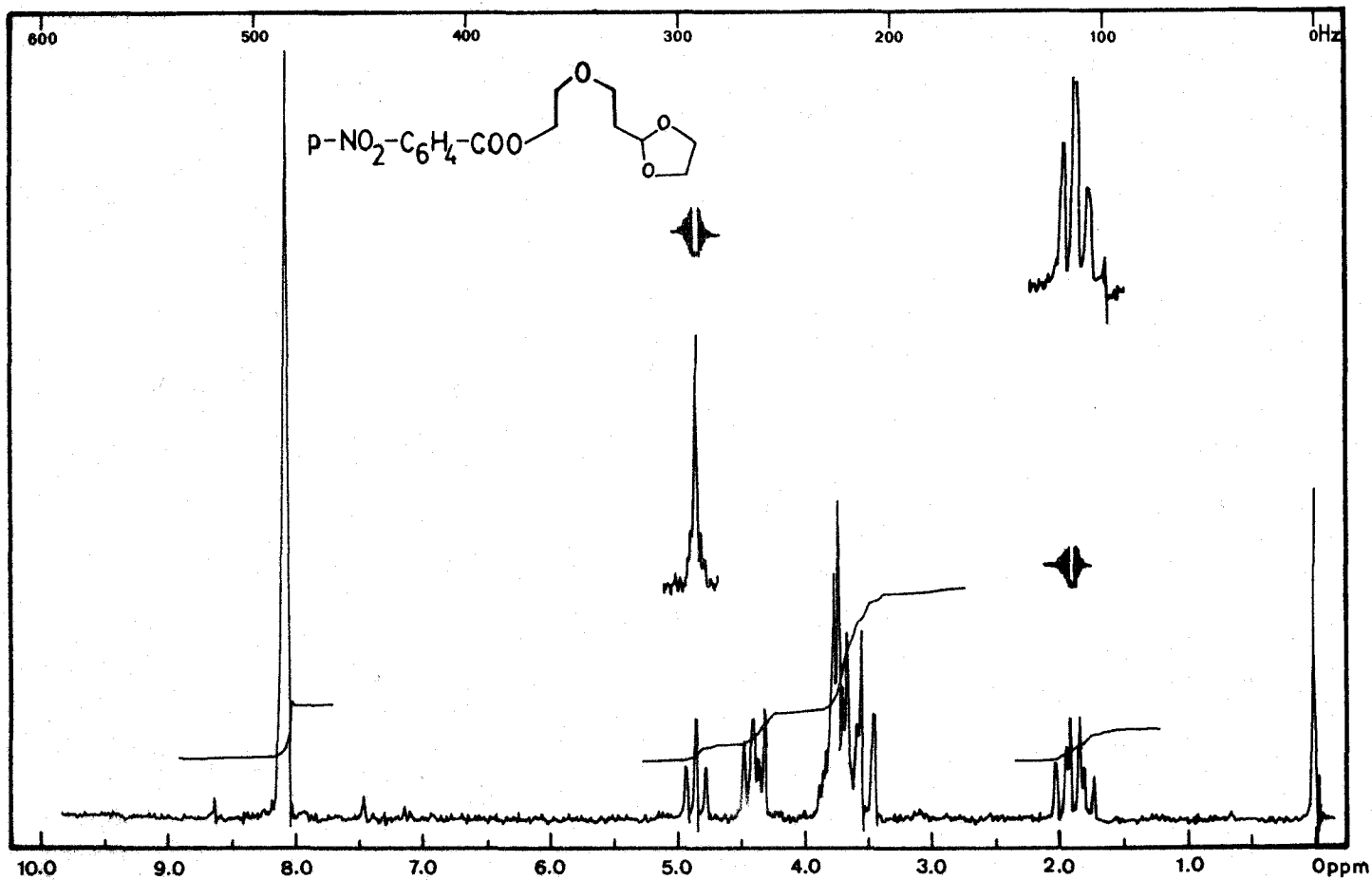
b) Por otro lado, la sustancia (III) puede, a priori, ser fácilmente sintetizada, siguiendo un esquema análogo al establecido por BELLRINGER.

Al mismo tiempo, (III) presenta también algún inconveniente en su uso como materia prima, ya que la presencia del sustituyente 4-metilo provoca

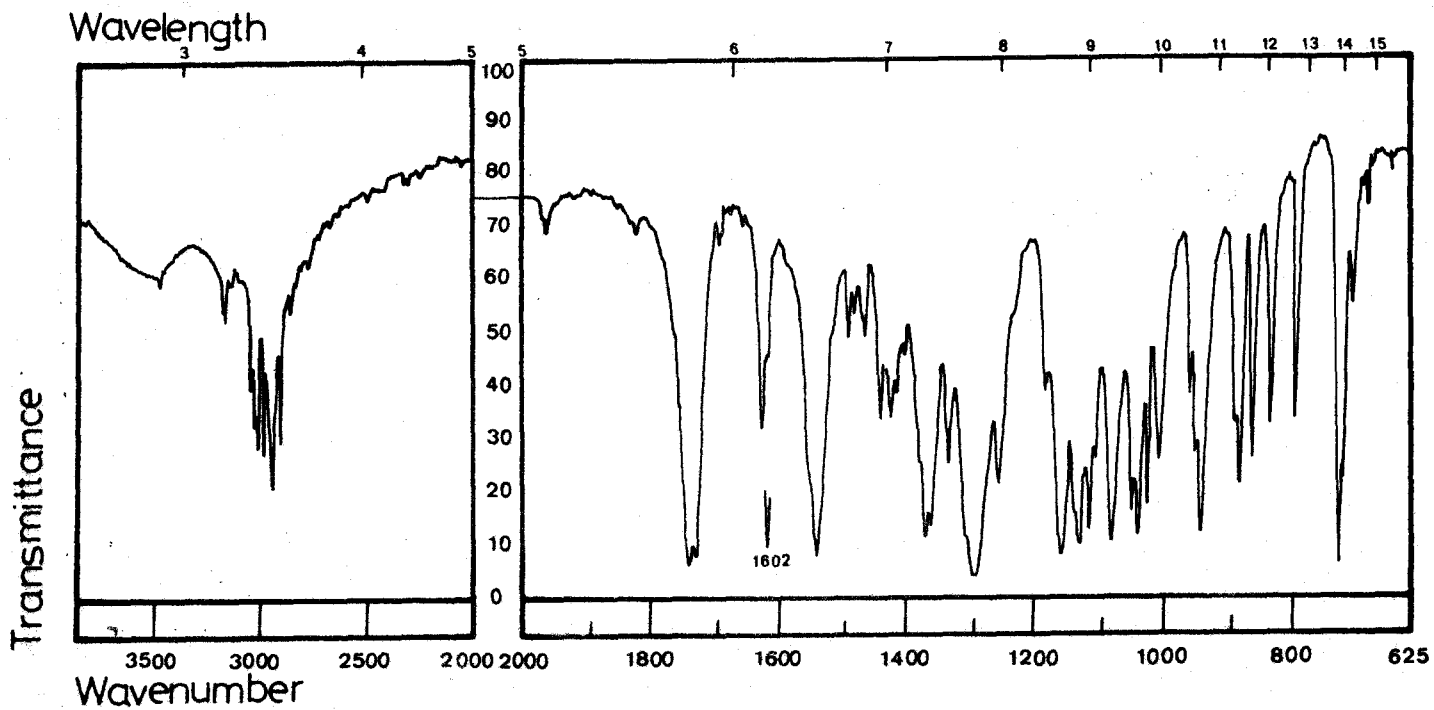
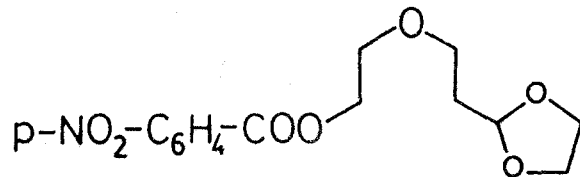


$^1\text{H-RMN}$ 2.- 2-[2-(2-acetoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (XLVIII).

 ^1H -RMN 3.- 6-acetoxi-4-oxa-hexanal (XLIX).



$^1\text{H-RMN}$ 4.- p-nitrobenzoato de (II).



IR 2.- p-nitrobenzoato de (II).

la posibilidad de estereoisomería, lo que nos obligaría a partir de una mezcla; sin embargo, tal inconveniente queda atenuado si se piensa que, en los posibles procesos de transacetalación provocados por el intercambio de alcohol, desaparecerá dicha posibilidad.

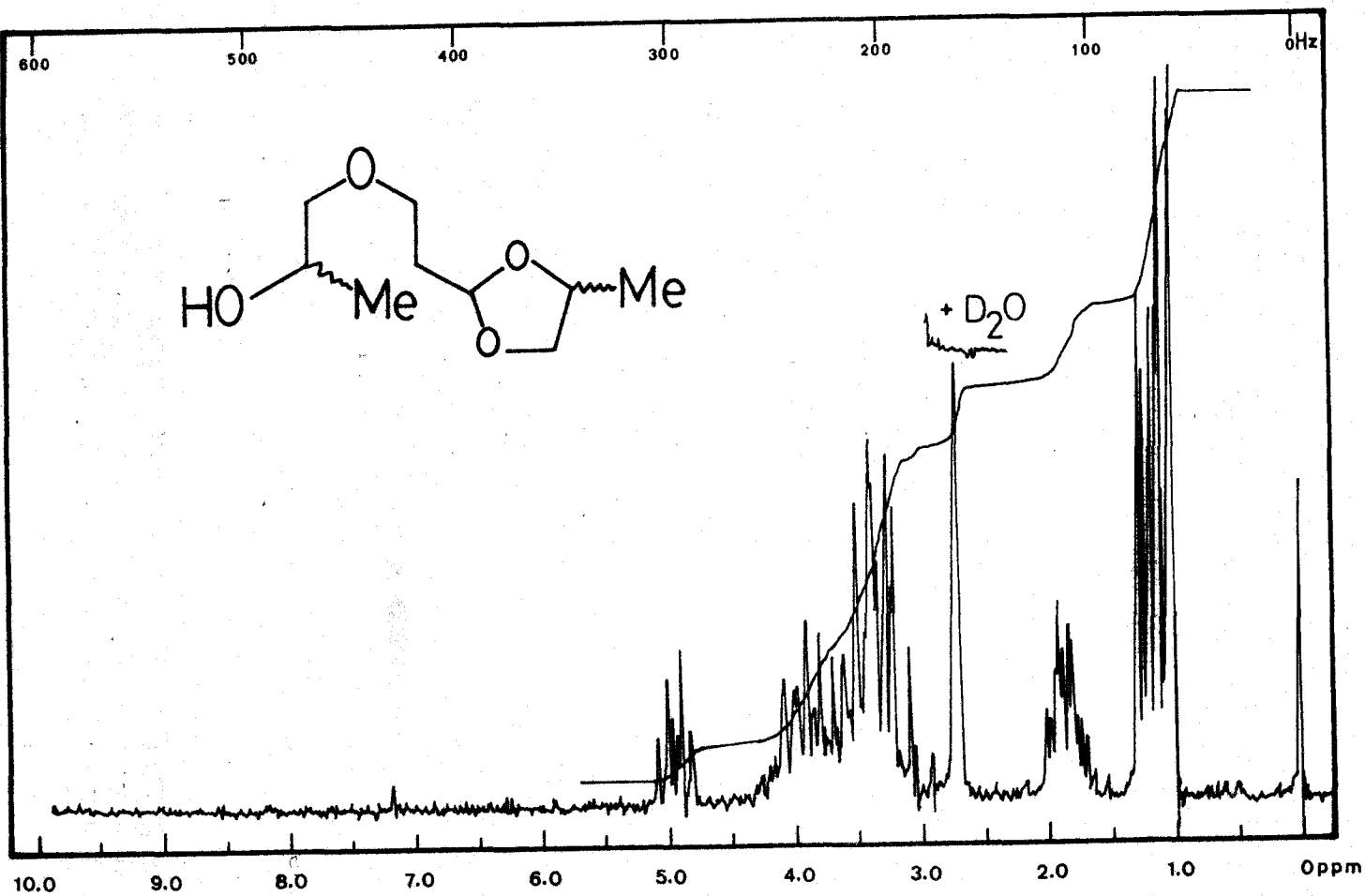
Así pues, siguiendo estos criterios se ha intentado la síntesis de (III) por reacción entre acroleína y 1,2-propanodiol, bajo catálisis ácida.

El producto se aísla por destilación y se purifica por redestilación al vacío de la trompa de agua, recogándose la fracción que pasa entre 135-140°/12 mm Hg, con un rendimiento del 60%. La fracción redestilada da valores de análisis elemental concordantes con la fórmula propuesta.

El espectro de $^1\text{H-RMN}$ ($^1\text{H-RMN}$ 5) de la fracción redestilada muestra una gran complejidad. Así, entre valores de δ 1,0 y 1,3 ppm se observan claramente tres dobletes de distinta intensidad (δ 1,07 ppm; 1,18 ppm y 1,24 ppm, respectivamente) e igual constante de acoplamiento ($J=6$ Hz) y un cuarto doblete parcialmente solapado con los anteriores, atribuibles, en principio, a los hidrógenos de los grupos metilo.

Por otro lado, a valores de δ comprendidos entre 1,5 y 2,0 ppm aparece una señal compleja con una intensidad relativa correspondiente a dos átomos de hidrógeno, considerando la anterior como seis átomos, que puede describirse como dos dobles tripletes parcialmente solapados, atribuibles al grupo metileno directamente unido al anillo dioxolánico.

Por último, a valores de δ comprendidos entre 4,8 y 5,1 ppm aparecen dos tripletes, con inten-



$^1\text{H-RMN}$ 5.- 2-[2-(2-hidroxiropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III).

alidad relativa equivalente a un átomo de hidrógeno, centrados a 4,9 ppm y 5,0 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento iguales, de valor 4,8 Hz, que pueden asignarse al hidrógeno acetálico del anillo dioxolánico.

Obviamente, estos hechos espectroscópicos no son interpretables en base a un único producto, pero sí lo son, en principio, admitiendo que en la reacción se forman los estereoisómeros cis y trans del sistema dioxolánico 2,4-disustituído.

Para comprobar esta hipótesis se ha realizado análisis por cromatografía de gases de la fracción redestilada, empleando columna capilar de 50 m con relleno de FFAP, a una temperatura de 150°C. El resto de las condiciones se describen en la Parte Experimental. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla V:

TABLA V

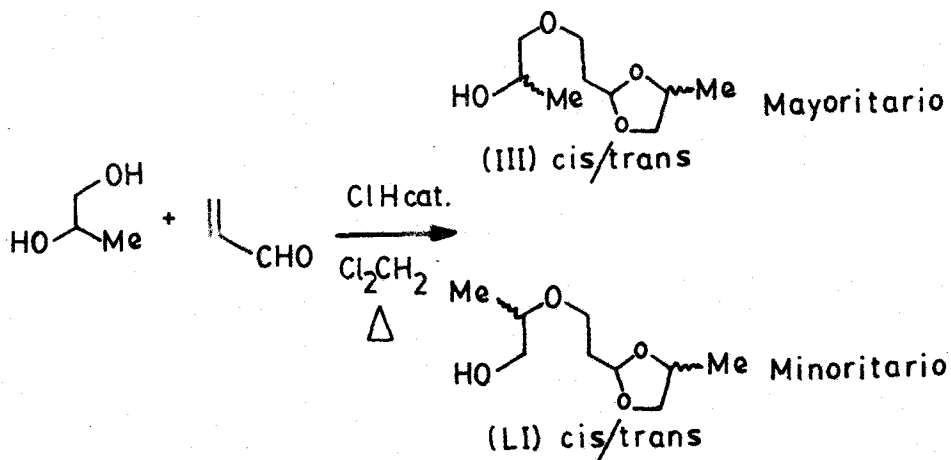
| Pico nº | Tiempo retención (min) | Abundancia relativa (%) |
|---------|------------------------|-------------------------|
| 1 | 4,01 | 41,1 |
| 2 | 4,27 | 30,3 |
| 3 | 4,63 | 16,7 |
| 4 | 4,93 | 11,9 |

Los resultados obtenidos por cromatografía de gases son incompatibles con la composición de la fracción antes formulada y permiten pensar que en

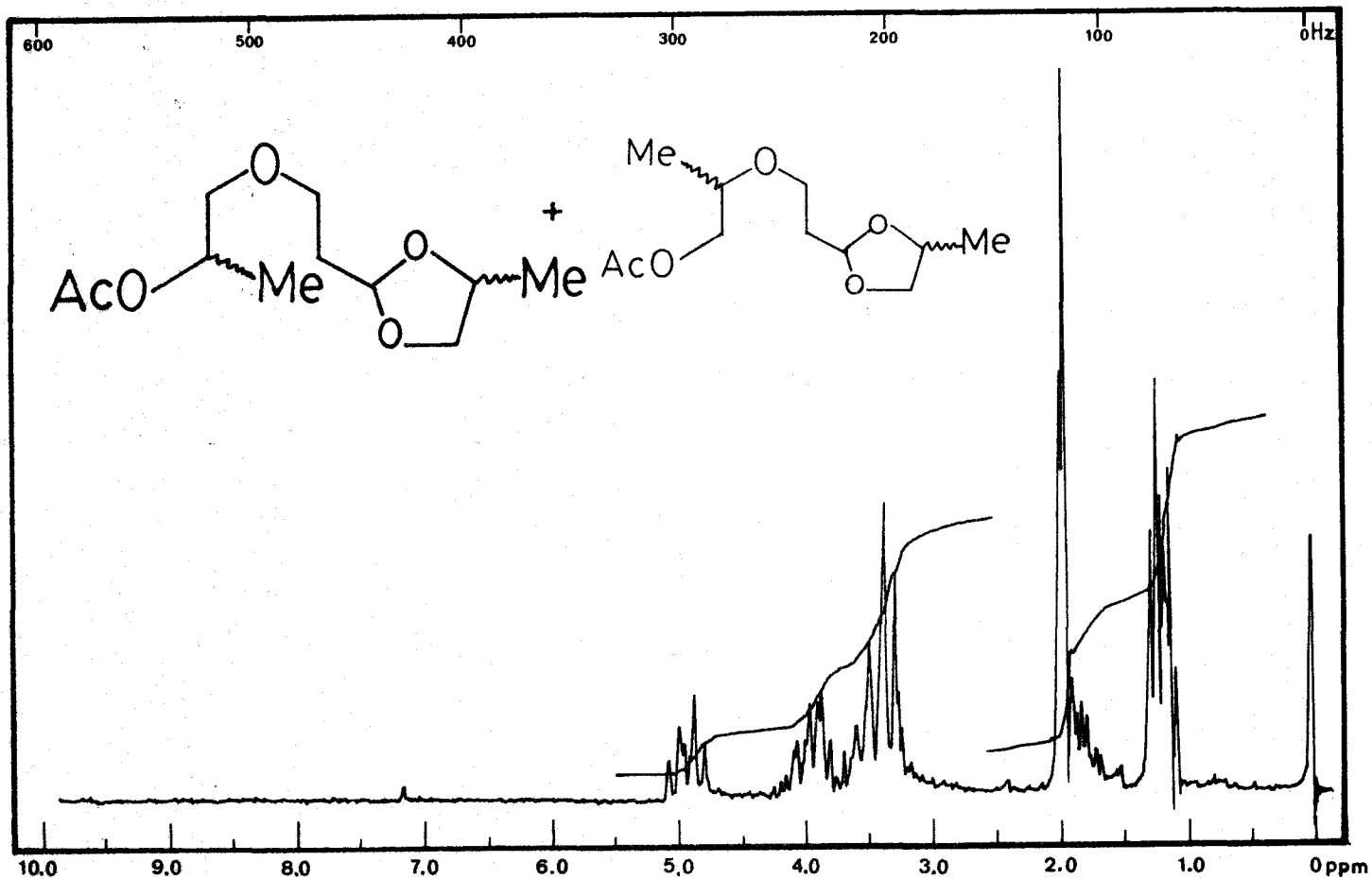
la reacción se forma también cantidad apreciable del isómero de cadena (LI), que, a su vez, puede también desdoblarse en los estereoisómeros cis/trans, según se representa en el Esquema 2.

Ante la complejidad de la fracción, se intentó la separación de los componentes de la mezcla por cromatografía en columna, resultando infructuosos todos los intentos realizados.

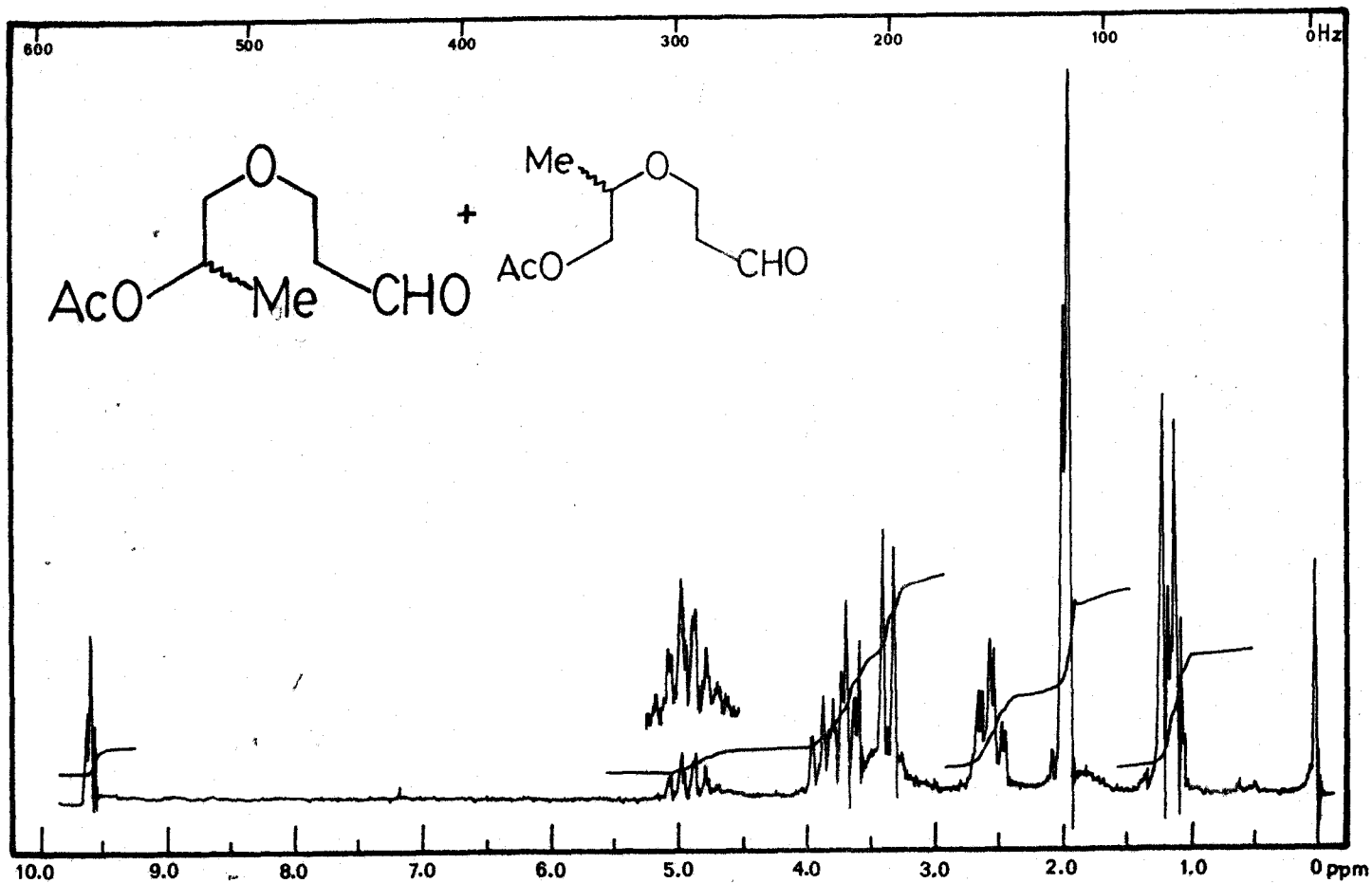
ESQUEMA 2



En apoyo de esta composición de la mezcla se tiene el siguiente tratamiento químico: cuando la fracción redestilada se acetila en Ac₂O/Pyr se obtiene por destilación una mezcla monoacetilada (¹H-RMN 6), cuya hidrólisis suave en AcOH al 5% da lugar a la formación de una mezcla de dos aldehidos acetilados,

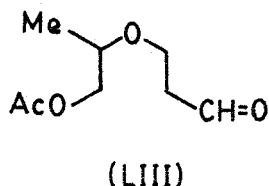
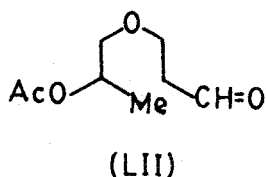


¹H-RMN 6.- Mezcla de los acetatos de (III) y de los acetatos de (LI).



¹H-RMN 7.- Mezcla del 6-acetoxi-4-oxa-heptanal (LII) y del 6-acetoxi-5-metil-4-oxa-hexanal (LIII).

respectivamente, 6-acetoxi-4-oxa-heptanal (LII) y 6-acetoxi-5-metil-4-oxa-hexanal (LIII), que puede demostrarse mediante el análisis del espectro de $^1\text{H-RMN}$ ($^1\text{H-RMN}$ 7) de la mezcla. En efecto, en el espectro se observa a valores de δ comprendidos entre 1,05 y 1,20 ppm dos dobletes de distinta intensidad, centrados a 1,10 y 1,15 ppm, respectivamente, asignables al grupo metilo; el desdoblamiento observado no puede



interpretarse como producido por el centro quiral sobre el que se asienta el grupo metilo, porque, en este caso, tendrían intensidades análogas. Así se concluye que existen dos grupos metilos distintos, lo que supone aceptar la mezcla de (LII) y (LIII). Por otro lado, a valores de δ de 1,95 y 1,98 ppm aparecen dos singletes de grupo acetilo y, por último, a valores de δ comprendidos entre 4,7 y 5,2 ppm se encuentra una señal compleja, que puede interpretarse como un multiplete simétrico y un doblete superpuestos, que pueden asignarse a los dos tipos de hidrógenos unidos al resto acetoxi en (LII) y (LIII), respectivamente.

A pesar de la aparente complejidad de la mezcla obtenida, se decidió emplearla como materia prima para los procesos de intercambio de alcohol y, como se verá más adelante, los productos aislados de tales procesos han correspondido sistemáticamente al compuesto (III).

3.2.- Procesos de intercambio de alcohol en hidroxiacetales (II) y (III).

3.2.1.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y diversos alcoholes, bajo catálisis ácida.

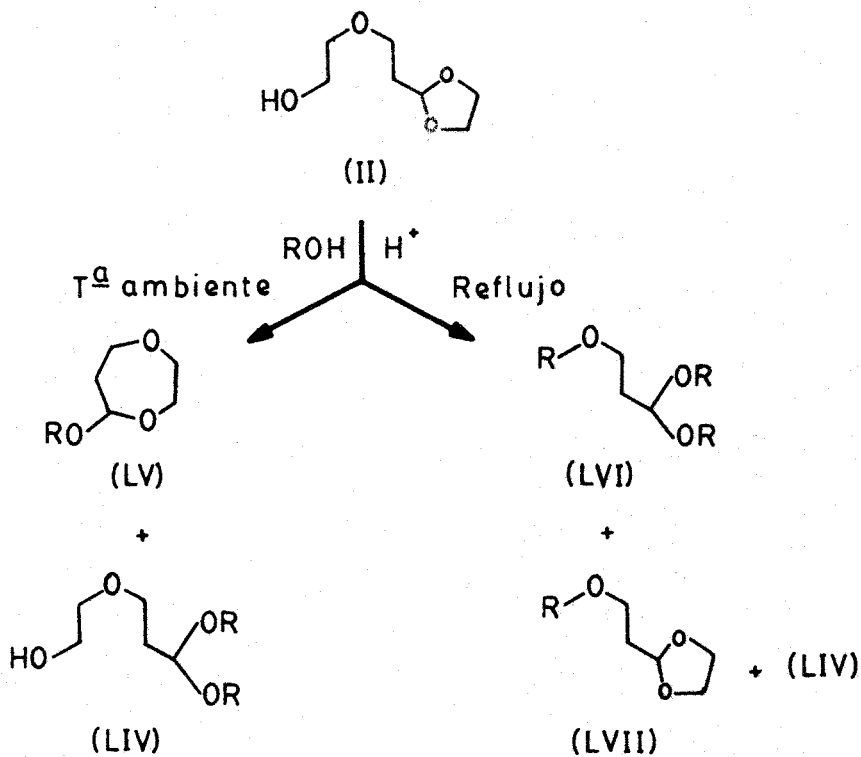
De acuerdo con los objetivos generales previamente expuestos y tras quedar demostrada la estructura de los hidroxiacetales objeto de nuestro estudio, se ha hecho reaccionar el derivado dioxolánico (II) con los alcoholes con grado creciente de ramificación MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH y t-BuOH, respectivamente, bajo catálisis ácida, tratando de llegar así hasta los correspondientes 5-alcoxi-1,4-dioxepanos; sin embargo, los primeros ensayos demostraron que el curso de las reacciones depende marcadamente de factores experimentales tales como temperatura, naturaleza del alcohol, concentración, catalizador, etc., siendo más fuerte la dependencia con los dos factores citados en primer lugar, esto es, temperatura y naturaleza del alcohol empleado, por lo que se ha decidido realizar un estudio más detenido de estos procesos en función de los dos factores ya citados. Así, todas las reacciones se han realizado empleando siempre la misma cantidad relativa de alcohol (exceso de 35 moles de alcohol por mol de (II)); el catalizador empleado ha sido siempre ácido sulfúrico en una concentración final del 1%. Por último, los ensayos se han llevado a cabo, en cada caso, a dos temperaturas, la ambiente y la de reflujo de las respectivas mezclas.

El conjunto de reacciones estudiadas, tanto a temperatura ambiente como a las de reflujo, ha permitido aislar, al menos cuatro tipos de estructuras diferentes, que se han identificado (ver Esquema 3)

como 1,1-dialcoxi-3-hidroxi-3-etoxi-propanos (LIV), 5-alcoxi-1,4-dioxepano (LV), 1,1,3-trialcoxi-propanos (LVI) y 2-(alcoxi-1,3-dioxolano) (LVII), respectivamente, dependiendo cualitativa y cuantitativamente el curso de cada reacción de los dos factores antes citados.

Con objeto de sistematizar la exposición del trabajo, las distintas experiencias se expondrán separando las reacciones, resultados y estructuras de los productos obtenidos a partir de cada materia prima de la discusión teórica, que se realizará conjuntamente.

ESQUEMA 3



Serie a R=Me
 b = Et
 c = n-Pr
 d = i-Pr
 e = t-Bu

3.2.1.1.- Procesos de intercambio de alcohol entre (II) y diversos alcoholes realizados a temperatura ambiente. Reacciones, resultados y determinación de las estructuras de los productos obtenidos.

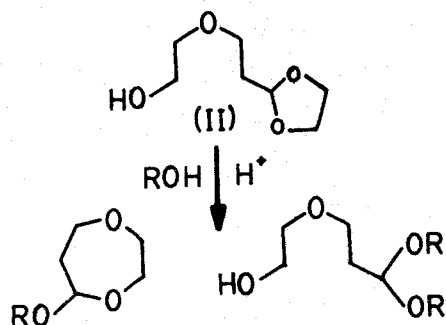
Los procesos realizados a temperatura ambiente se han llevado a cabo en condiciones standard, iguales para las cinco experiencias. Así, siempre se ha partido de 10 g (0,06 moles) de (II) y la cantidad de alcohol necesaria para conseguir, en cada caso, una relación molar 35/1 entre alcohol e hidroxiacetal. Como catalizador se ha empleado ácido sulfúrico en la cantidad necesaria para obtener una concentración final del 1%. En todos los casos el tiempo de reacción ha sido de catorce horas. En estas condiciones, el comportamiento del t-BuOH se desvía completamente del de los demás alcoholes.

Transcurrido el tiempo de reacción, el contenido de la misma se basifica ligeramente, se extrae con disolvente orgánico y se destila al vacío de la trompa de agua.

Las fracciones obtenidas por destilación dieron, en todos los casos, varias manchas en c.c.f, por lo que fue preciso emplear la cromatografía en columna preparativa para aislar productos puros.

El balance total de las experiencias se recoge en la Tabla VI, en la que los productos se relacionan según valores decrecientes de Rf.

TABLA VI



| ROH ^b | R/Serie | (LV) ^a | (LIV) ^a |
|------------------|---------|---|--------------------|
| MeOH | Me/a | 0,12 g | 6,28 g |
| EtOH | Et/b | 0,65 g | 5,42 g |
| n-PrOH | n-Pr/c | 0,74 g | 6,34 g |
| i-PrOH | i-Pr/d | 1,80 g | 1,42 g |
| t-BuOH | t-Bu/e | Se aparta del comportamiento general. Su estudio se realiza aparte. | |

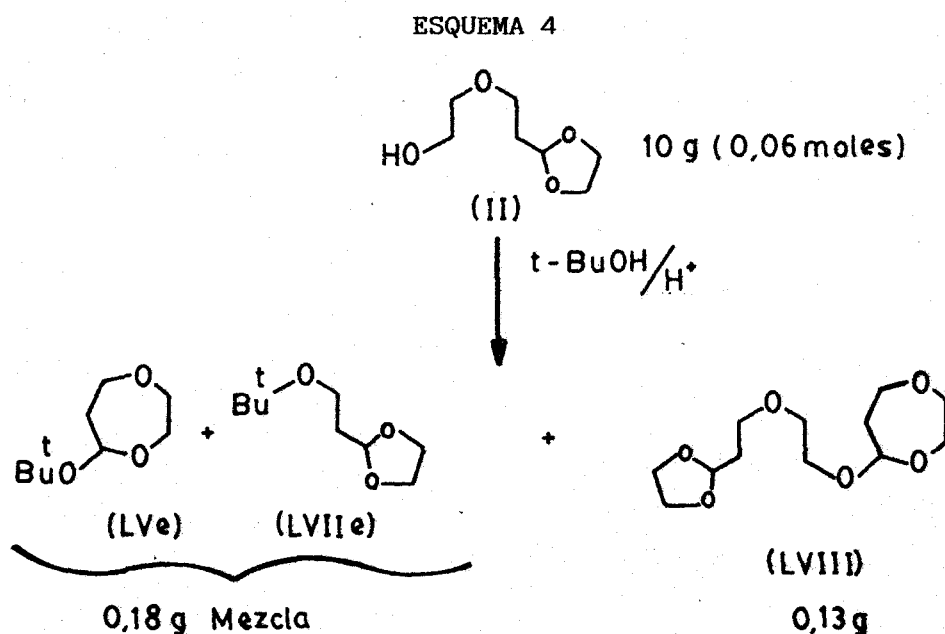
a) Rendimientos obtenidos a partir de 10 g de (II).

b) Condiciones de reacción en Parte Experimental.

De los resultados sumarizados en la Tabla VI se puede concluir que, en las condiciones empleadas, los alcoholes metílico, etílico, n-propílico e i-propílico manifiestan un comportamiento que podemos

denominar "normal", que conduce a la formación de 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV) y 1,1-dialcoxi-3-hidroxi-etoxi-propanos (XLIV), mientras que el t-BuOH se aparta bastante de este comportamiento.

Los resultados obtenidos con t-BuOH, empleando las mismas condiciones standard, se resumen en el Esquema 4.



Como puede observarse, el comportamiento "anormal" del t-BuOH permite la formación de 0,18 g de una mezcla de dos productos identificados como 5-terc-butoxi-1,4-dioxepano (LVe) y 2-(2-terc-butoxi-etil)-1,3-dioxolano (LVIIe) y 0,13 g de un producto puro identificado como 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

Las estructuras propuestas se han identificado vía química y espectroscópica. En algún caso

se dispone de datos de análisis elemental concordantes.

3.2.1.1.1.- Determinación de las estructuras de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV).

El primer producto aislado por cromatografía en columna a partir de las fracciones de destilación, obtenidas en las experiencias realizadas a temperatura ambiente, se ha identificado, en cada caso, como el correspondiente 5-alcoxi-1,4-dioxepano, de estructura general (LV); para ello se han empleado diversas técnicas espectroscópicas y, en algún caso, se ha realizado también alguna transformación química de la estructura. En este apartado nos limitaremos a demostrar la estructura de la serie de derivados obtenidos en las reacciones con MeOH, EtOH, n-PrOH e i-PrOH, respectivamente (LVa), (LVb), (LVc) y (LVd).

El primer dato que se puede manejar con la estructura de estos productos es el que se desprende de una observación general de sus diversos espectros:

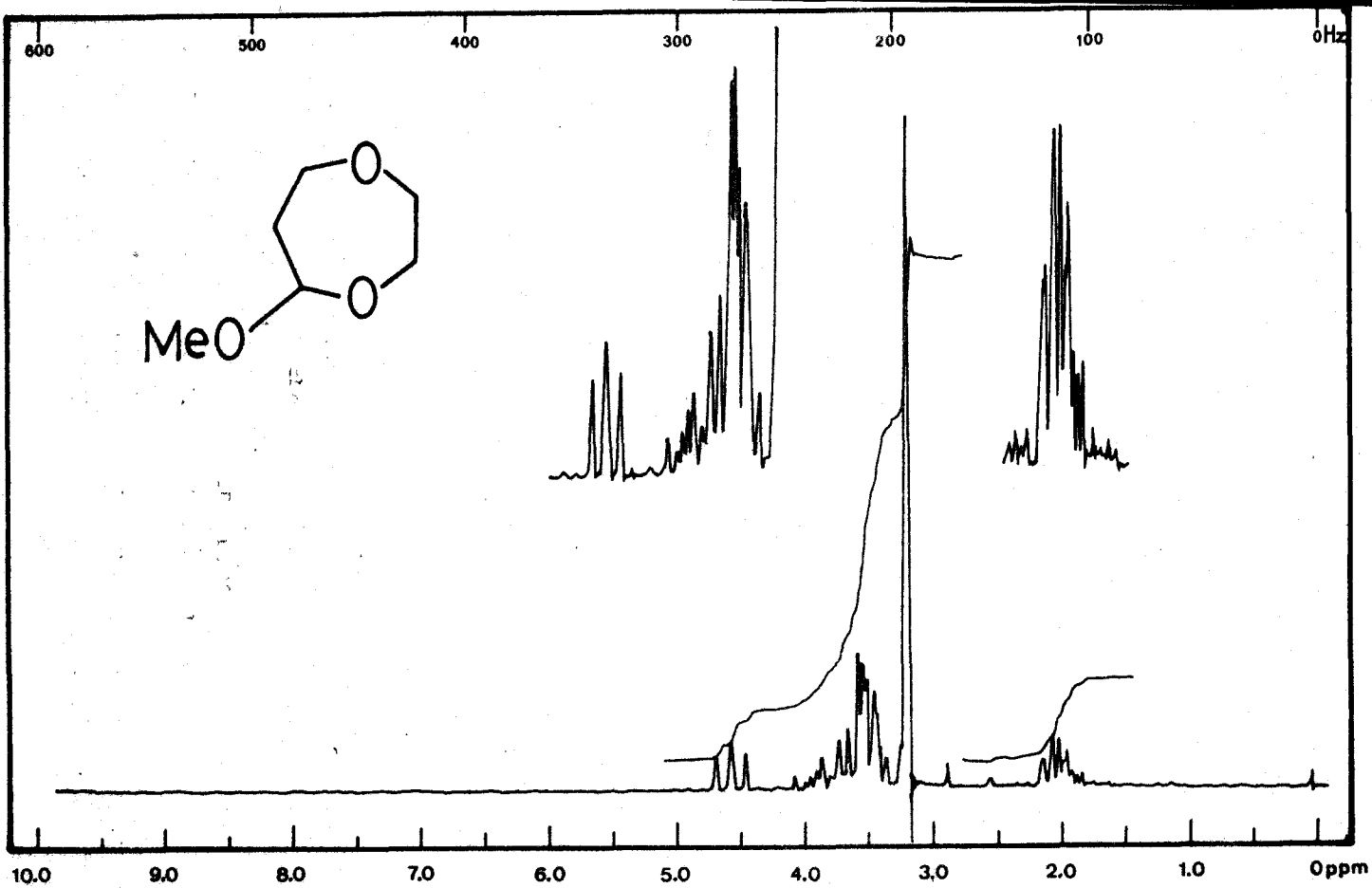
(LVa); $^1\text{H-RMN}$ 8; IR 3; $^{13}\text{C-RMN}$ 2.

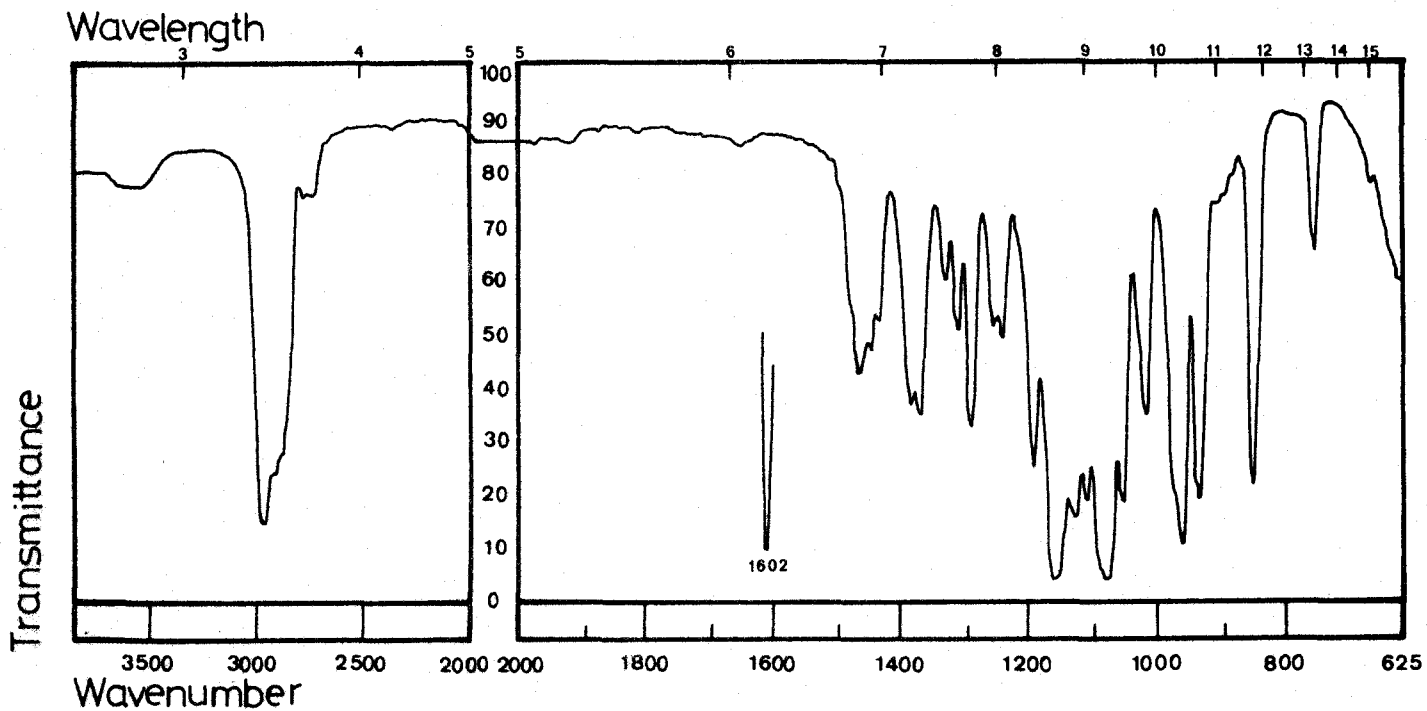
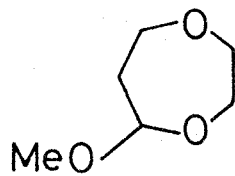
(LVb); $^1\text{H-RMN}$ 9; IR 4; $^{13}\text{C-RMN}$ 3.

(LVc); $^1\text{H-RMN}$ 10; IR 5; $^{13}\text{C-RMN}$ 4.

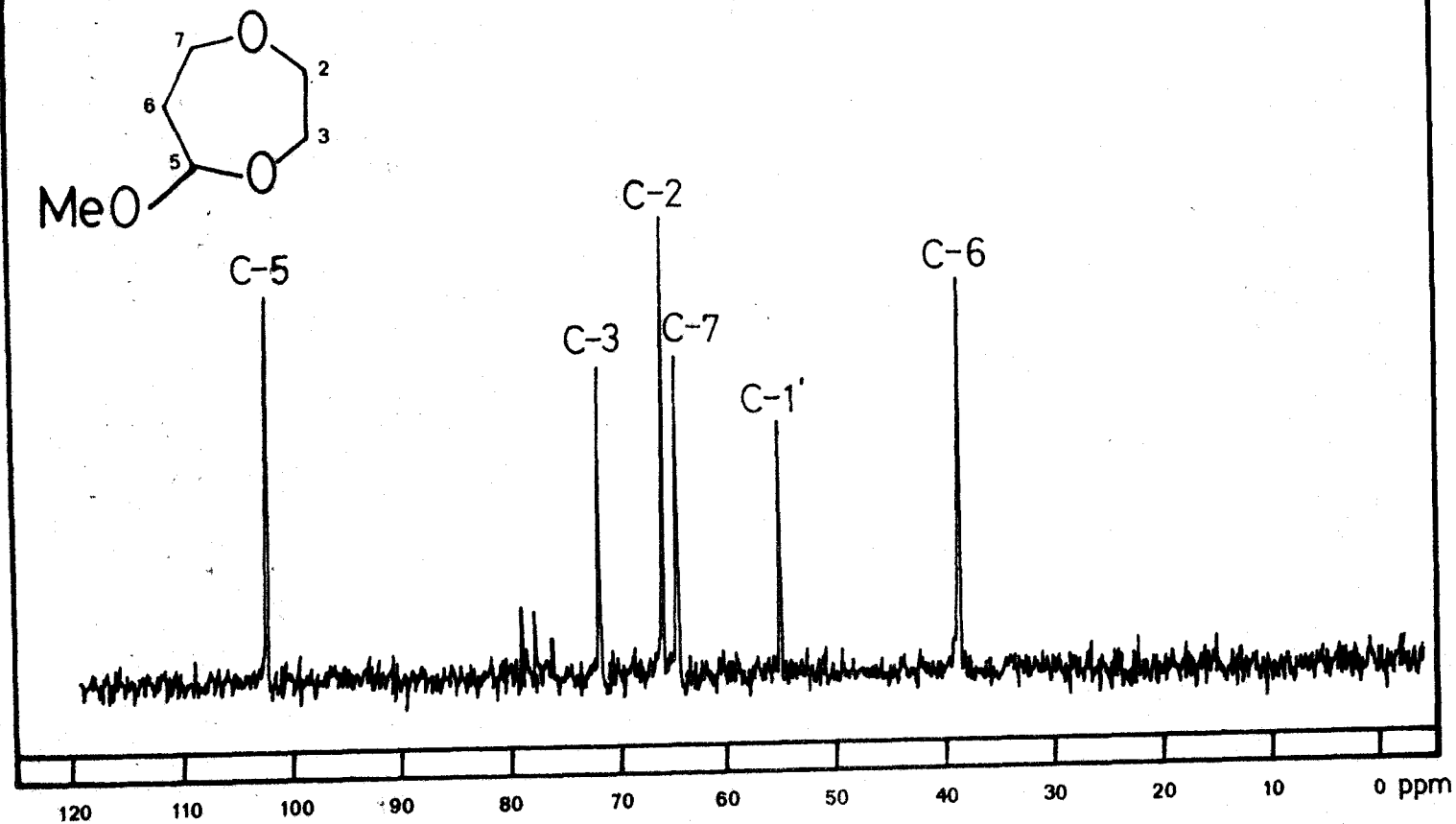
(LVd); $^1\text{H-RMN}$ 11; IR 6; $^{13}\text{C-RMN}$ 5.

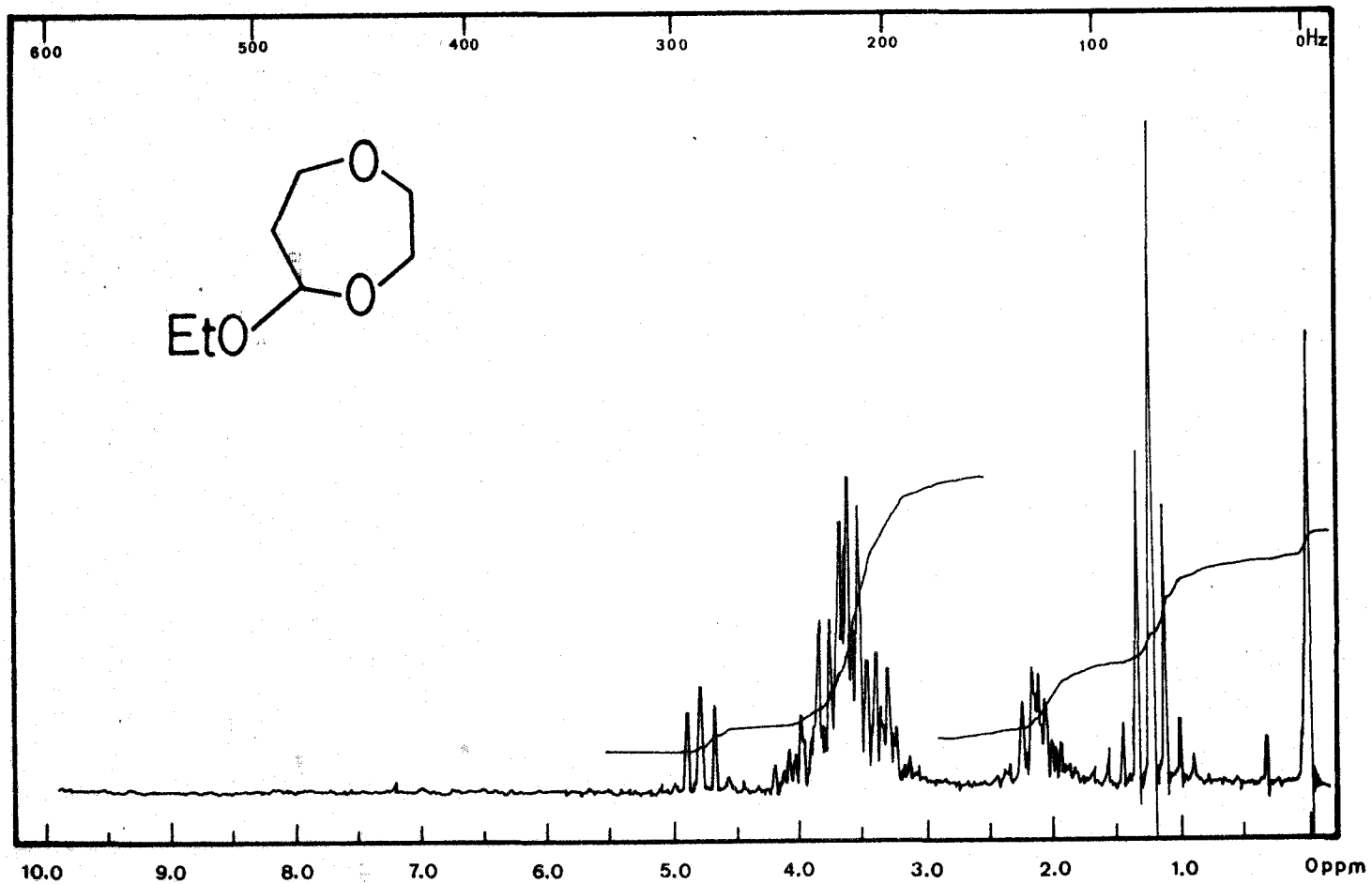
En efecto, la observación superficial del conjunto de espectros revela que se trata de una misma familia estructural. Por otro lado, la hidrólisis del derivado n-propílico (LVc) permite la formación de 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V). Por último, de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se puede deducir, a simple vista, que la relación molar alcohol/hidroxialdehído es 1/1. Todos

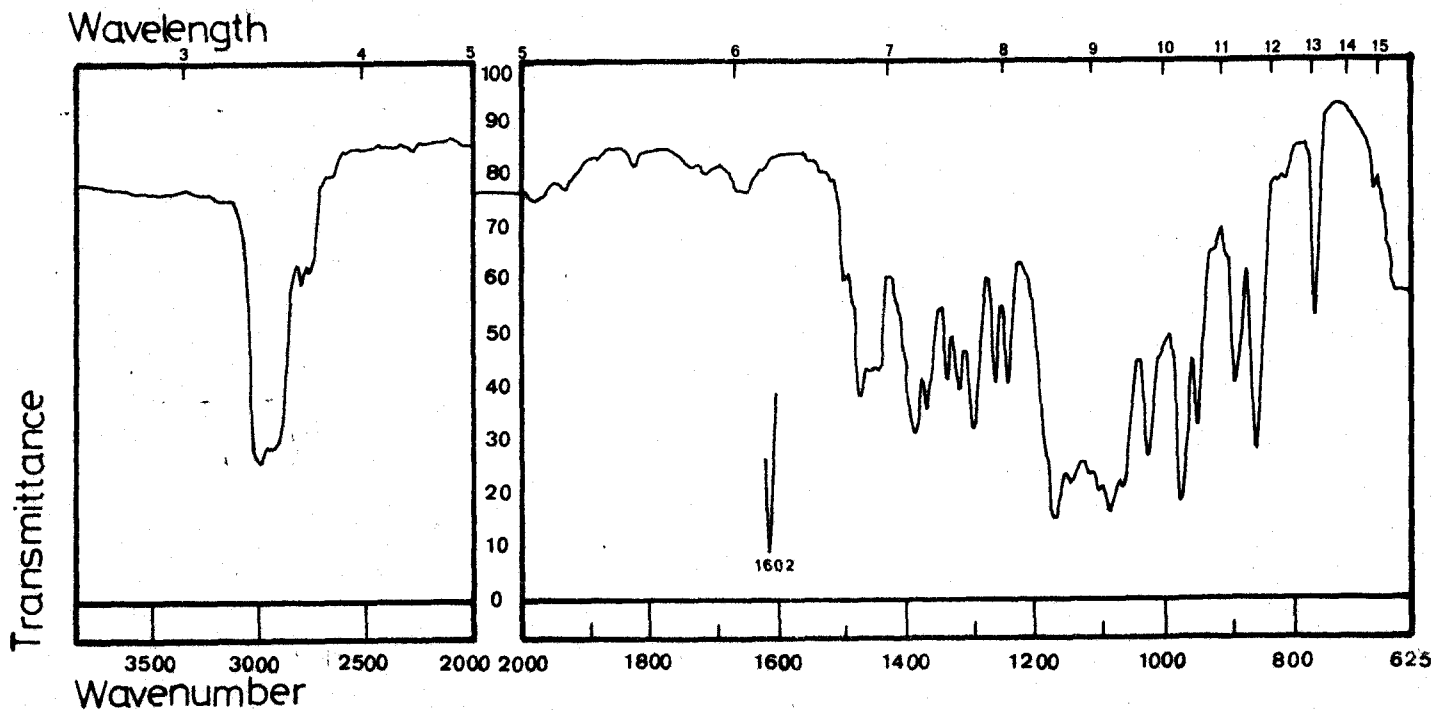
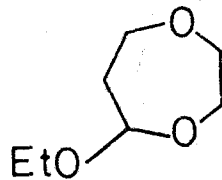
 $^1\text{H-NMR}$ 8.- 5-metoxi-1,4-dioxeano (LVa).



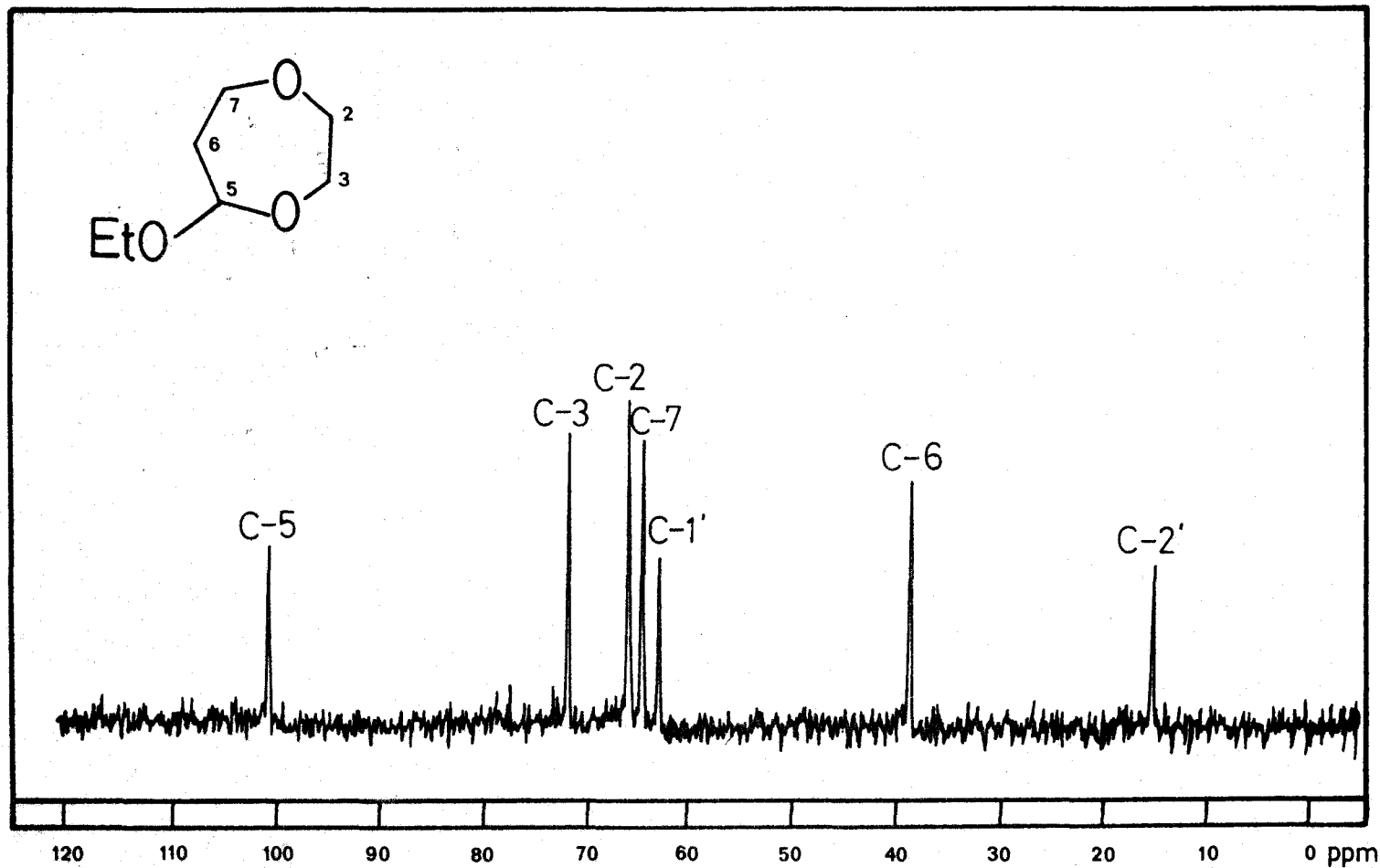
IR 3.- 5-metoxi-1,4-dioxepano (I.Va).

 ^{13}C -RMN 2.- 5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa).

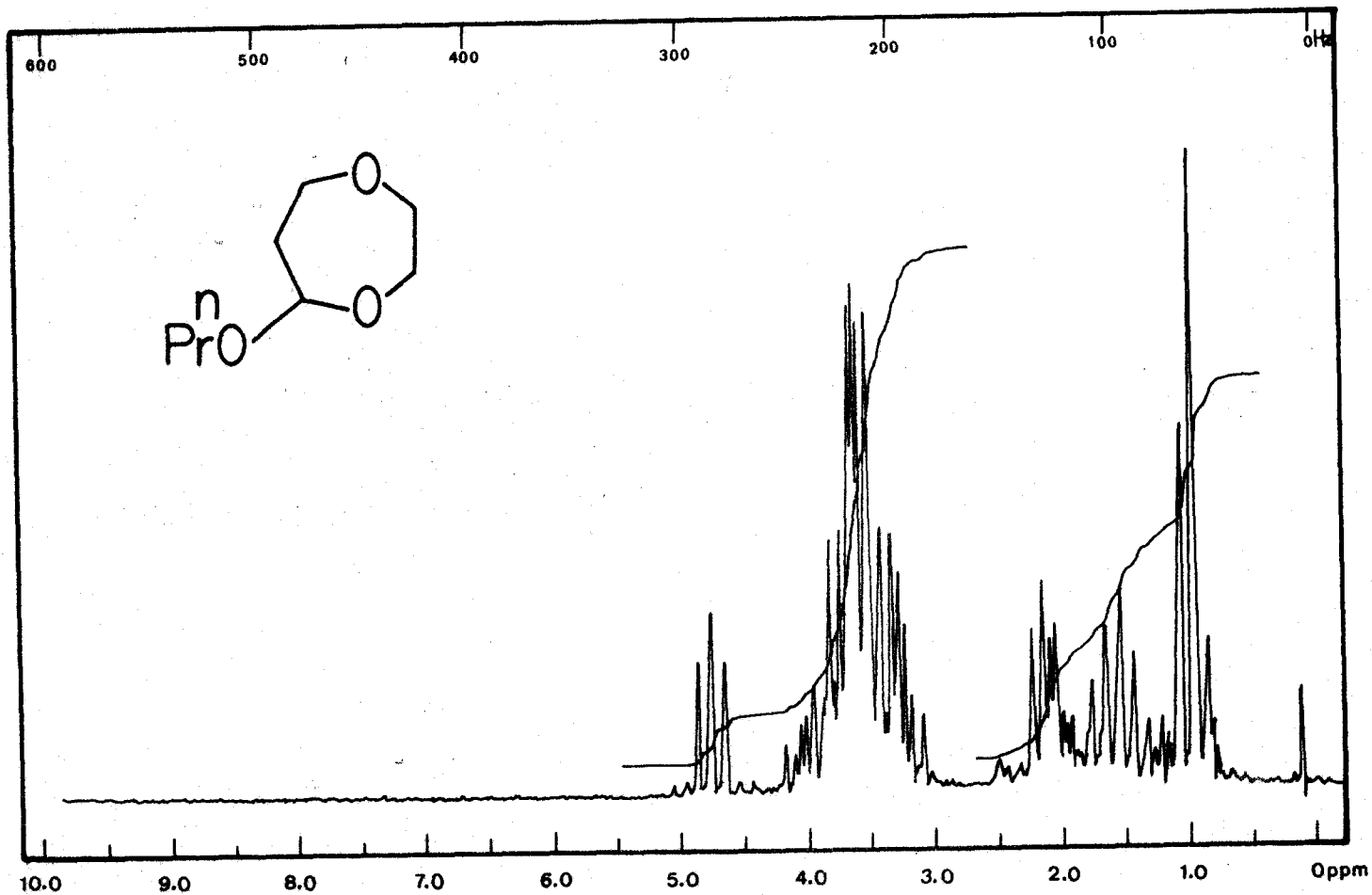
 ^1H -RMN 9.- 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb).

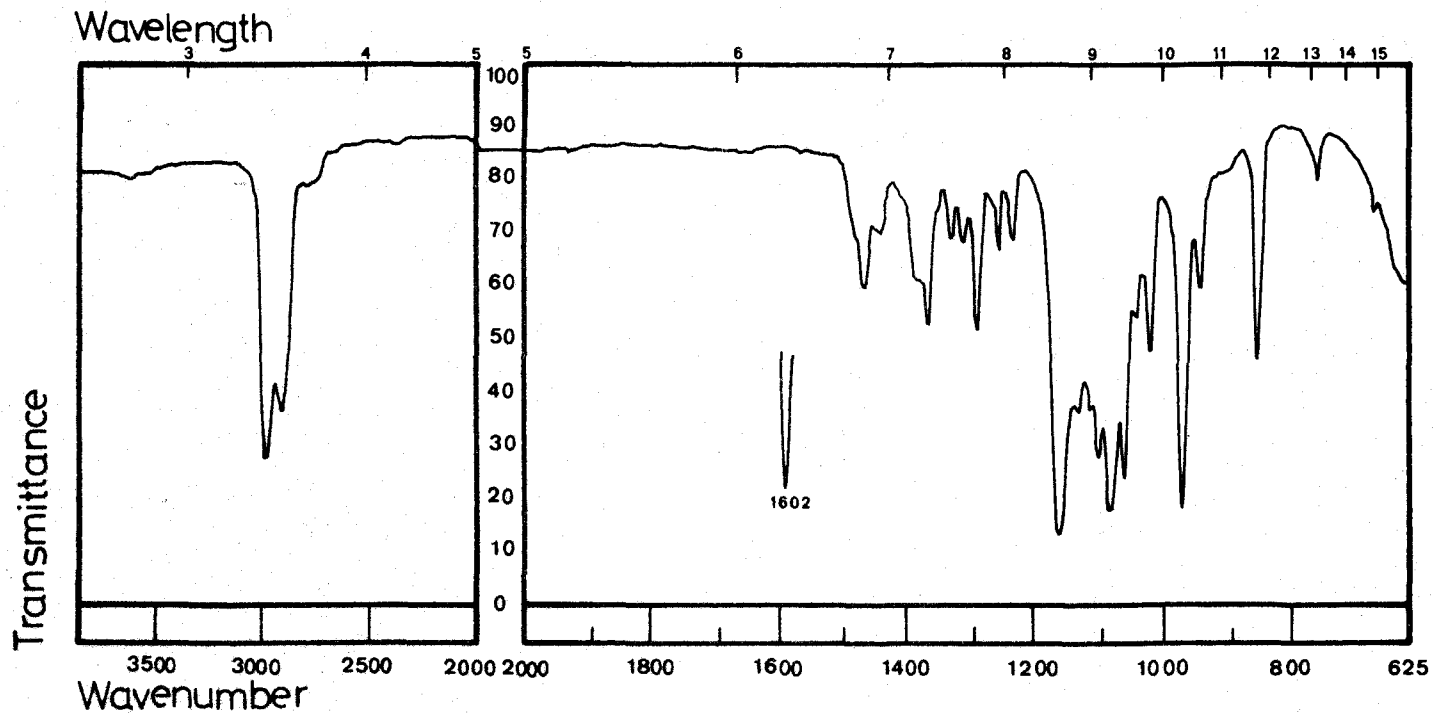
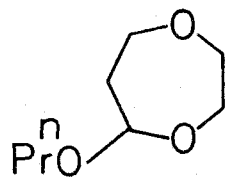


IR 4.- 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb).

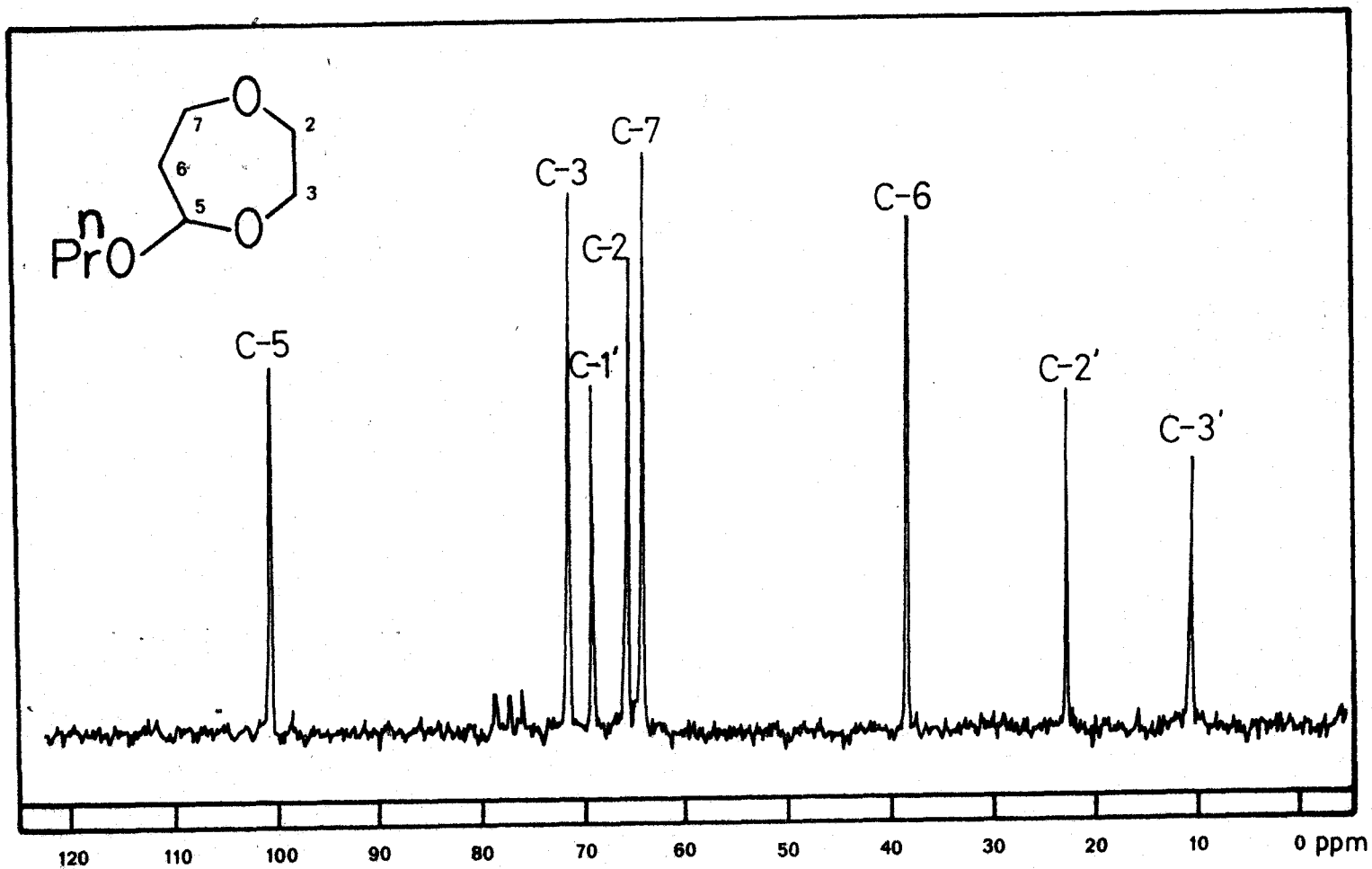


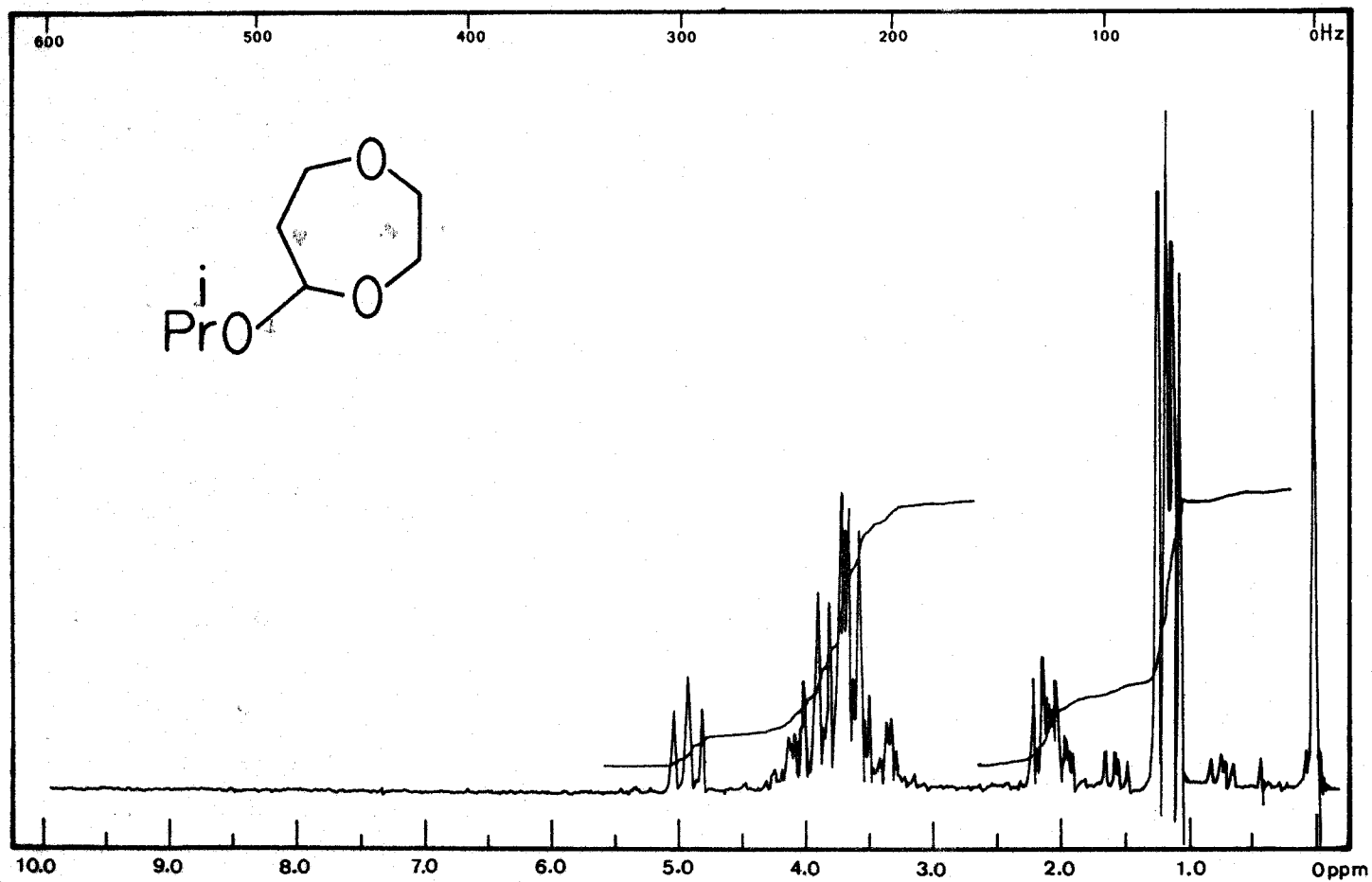
^{13}C -RMN 3.- 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb).

 ^1H -RMN 10.- 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc).

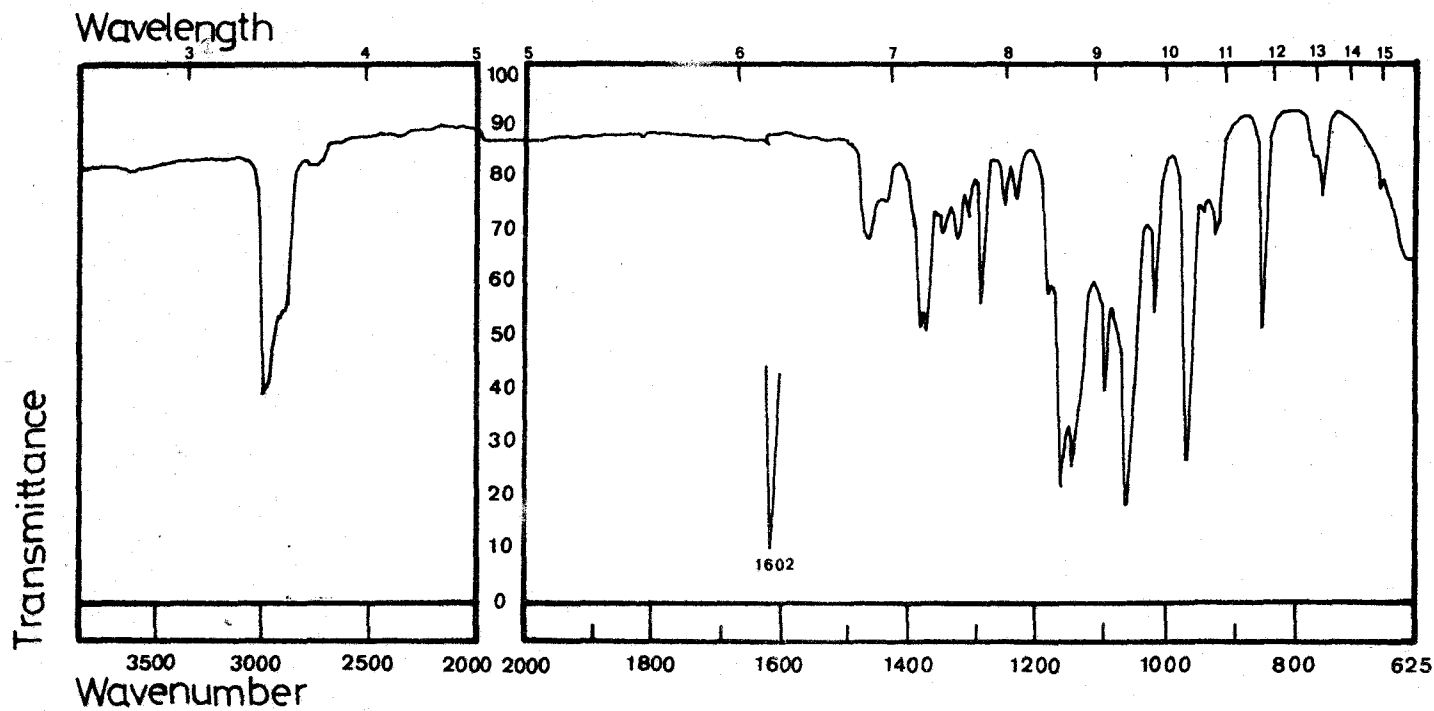
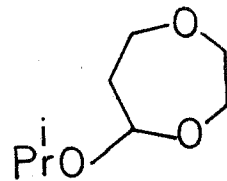


IR 5.- 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc).

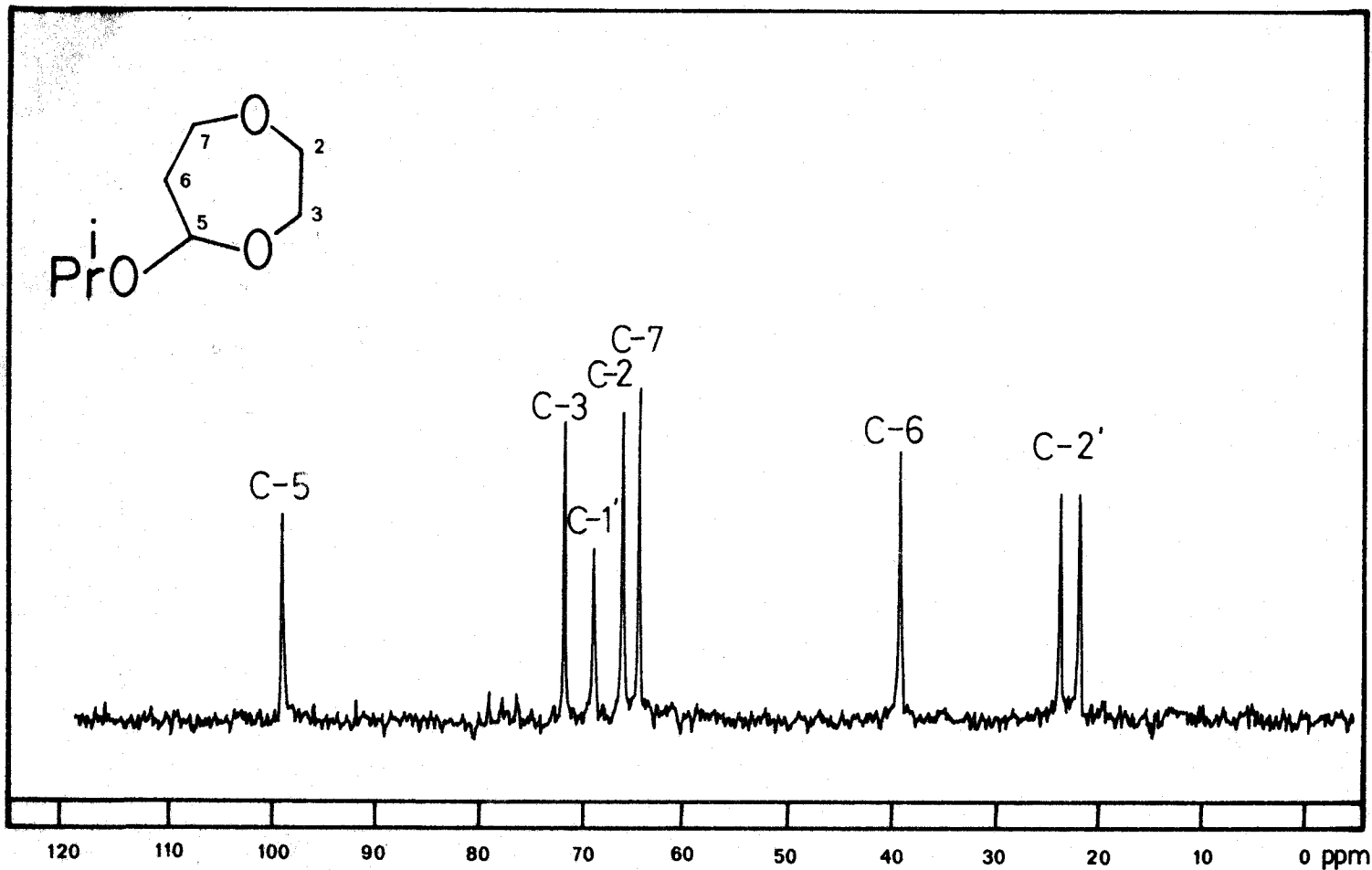
 ^{13}C -RMN 4.- 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc).



^1H -RMN 11.- 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd).

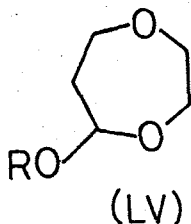


IR 6.- 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd).



^{13}C -RMN 5.- 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd).

estos datos y la ausencia de absorción en el IR, debida al grupo hidroxilo, son compatibles, en principio, sólo con la formación de un cicloacetal que, en el caso que nos ocupa, puede ser (LV).



El estudio detallado de los distintos datos de tipo espectroscópico, confirma claramente la estructura general de 5-alcoxi-1,4-dioxepano, supuesta en el estudio previo.

Un dato que apoya claramente la estructura (LV) es el que se deriva de los resultados obtenidos por espectrometría de masas. En efecto, en todos ellos se observan características comunes compatibles con (LV). Estas son las siguientes:

a.- En todos los casos aparece, claramente, el ión molecular (M^+) a valores de m/e de 132, 146, 160 y 160, respectivamente para R=Me, Et, n-Pr e i-Pr.

b.- En todos los casos también aparece el ión de m/e $(M-30)^+$, equivalente a una pérdida de formaldehído (a valores de m/e de 102, 116, 130 y 130, según la serie de sustituyentes (R) antes mencionada). Esta fragmentación primaria es muy frecuente en éteres cíclicos saturados en los que, en algunos casos, puede significarse como pico base.

c.- En todos los casos, asimismo, aparece el ión de m/e 101, correspondiente a la fragmentación

primaria $(M-OR)^+$, muy probable en acetales.

d.- De forma general también, las fragmentaciones secundarias más importantes se derivan del ión a m/e 101, para el que se formula una estructura de catión 1,4-dioxa-5-cicloheptanilio. Así, una pérdida de agua a partir de m/e 101 origina el fragmento m/e 83 que, en algún caso es el pico base. Por otro lado, $((M-OR)^+, m/e 101)$ puede sufrir, o bien una contracción hasta el catión 1,3-dioxa-2-ciclopentilio (m/e 73) o, como camino alternativo, una apertura y descarbonilación con formación de otro fragmento de m/e 73. Por último, a partir de cualquiera de estos últimos fragmentos de m/e 73 se puede formar el catión acetilo de m/e 43, significado, a veces como pico base.

El conjunto de las fragmentaciones se resume en el Esquema 5.

Los espectros IR de esta familia de sustancias cíclicas, no muestran datos sobresalientes respecto de la estructura propuesta, siendo compatibles completamente con ella ya que, como puede observarse en la Tabla VII, en la que se resumen las principales bandas de absorción encontradas, los espectros contienen las bandas de absorción características de los distintos enlaces presentes en tales moléculas.

Los espectros 1H -RMN de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV), realizados a 60 MHz y empleando TMS como referencia interna en disolución de Cl_3CD , se resumen en la Tabla VIII.

ESQUEMA 5

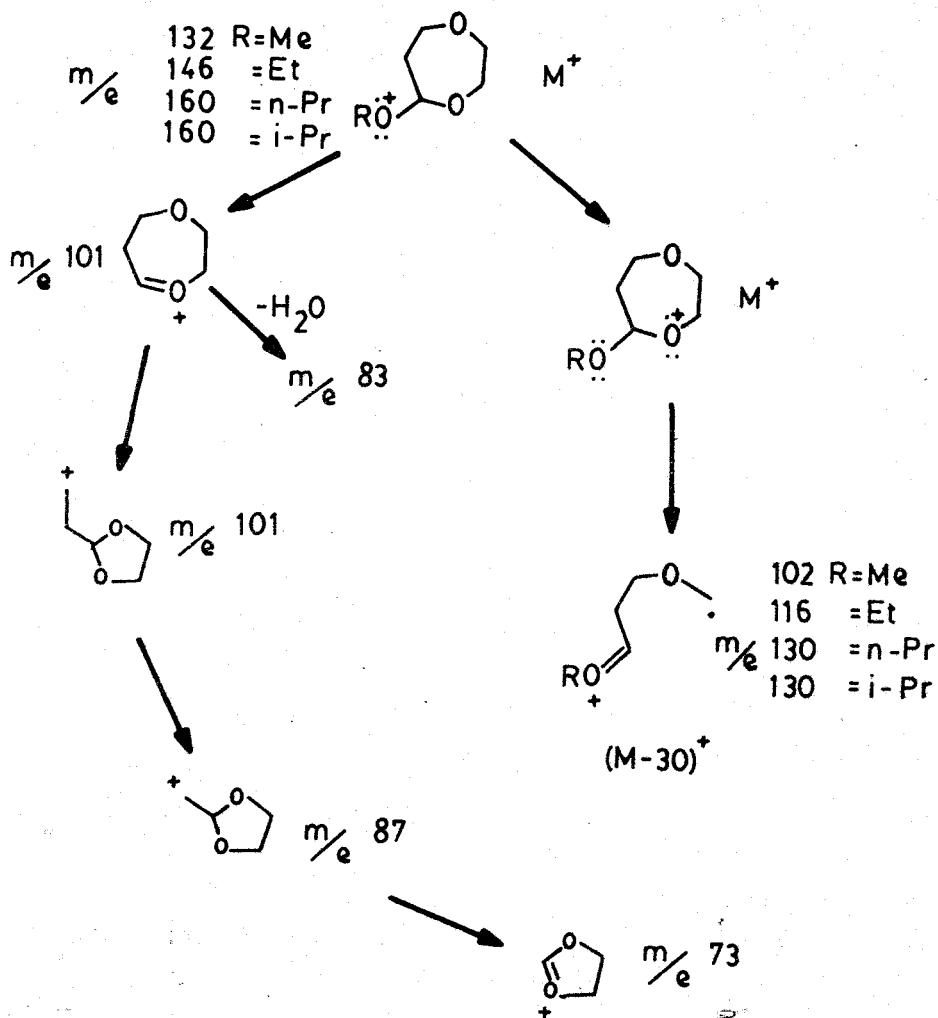
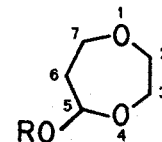


TABLA VII

| Compuesto | Vibraciones C-H (cm^{-1}) | | | | | Vibraciones C-O-C-O-C (cm^{-1}) | | | |
|-----------|--------------------------------------|------|------|--------------|-----|--|------|------|------|
| | | | | | | | | | |
| LVa | 2950 | 2890 | 1450 | 1375 1360 | 745 | 1150 | 1100 | 1070 | 1045 |
| LVb | 2960 | 2900 | 1460 | 1375 | 750 | 1155 | 1085 | 1070 | 1050 |
| LVc | 2950 | 2870 | 1450 | 1375 1350 | 745 | 1150 | 1085 | 1065 | 1045 |
| LVd | 2965 | 2885 | 1450 | 1365 1355 | 745 | 1150 1130 | 1080 | 1080 | 1045 |

TABLA VIII



| R | Compuesto | H-5* | H-6 | Resto protones ciclo | R |
|------|-----------|---------|-------------|----------------------|---|
| Me | LVa | 4,65 pt | 2,0-2,3 m | 3,5-4,2 m | 3,35 s -OCH ₃ |
| Et | LVb | 4,80 pt | 1,95-2,25 m | 3,2-4,2 m | 1,22 t CH ₂ ₃ ; 3,45 c-CH ₃ ₂ J=6,75 Hz |
| n-Pr | LVc' | 4,75 pt | 2,0-2,5 m | 3,1-4,2 m | 0,95 t CH ₂ ₃ ; 1,55 ph C-CH ₂ -C; -CH ₂ -O inclui- do en el multiplete |
| i-Pr | LVd | 4,85 pt | 2,0-2,2 m | 3,2-4,2 m | 1,10 d 1,20 d CH ₃ -C J=6Hz -CH-O en el multiplete |

* J=6,75 Hz

Varias conclusiones se pueden extraer del estudio de tales espectros, aunque desgraciadamente no tanta como era de desear, debido fundamentalmente a la escasa resolución del campo al que se ha trabajado. En algún caso se ha realizado el espectro a 90 MHz no habiéndose observado una mayor resolución.

Una de las conclusiones a la que se llega inmediatamente es de que se trata de acetales (aparece un pseudotriplete entre valores de δ comprendidos entre 4,65 y 4,85 ppm, según el caso concreto) para los que la relación aldehído/alcohol es de 1/1, perfectamente deducible de la relación existente en la curva de integración entre el protón acetálico y los correspondientes al grupo metilo. Este dato, así como la ausencia de grupo hidroxilo, puesta de manifiesto tanto por espectroscopía IR como por ^1H -RMN, han permitido sugerir para este grupo de sustancias la estructura de un cicloacetal y, más concretamente la estructura (LV). El resto del espectro, al menos en lo que se refiere a los hidrógenos del ciclo dioxepánico, muestra una gran complejidad; así, el grupo metileno C-6 aparece como señal compleja entre valores de δ de 1,95-2,30 ppm, según el caso, con una intensidad relativa equivalente a dos átomos de hidrógeno, mientras que el resto de los protones del anillo resuena dentro del multiplete existente a valores de δ comprendidos entre 3,1-4,2 ppm, intervalo que contiene, en algunos casos, además, algunas señales debidas a hidrógenos de los sustituyentes. Por último, en la Tabla VIII aparecen los valores de desplazamientos químicos y acoplamientos para los sustituyentes, debiendo destacarse, en este sentido, el carácter diastereotópico de los dos grupos metilos del derivado isopropílico.

Todos los datos espectroscópicos comentados son coherentes con la estructura propuesta pero, no los consideramos suficientes para, de forma inequívoca,

servir como únicos apoyos a la determinación estructural pretendida; y esto es así, sobre todo debido a la poca resolución del espectro de ^1H -RMN. Por ello, hemos considerado necesario realizar los espectros de ^{13}C -RMN del grupo de sustancias estudiadas. Los espectros y su interpretación aparecen en el apartado 3.4. (Ciclaciones intramoleculares de ϵ -hidroxiacetales. Síntesis de sistemas dioxepánicos) en donde se estudian en conexión con los isómeros cis-trans del 3-metil análogo derivado.

3.2.1.1.2.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propanos (LIV).

El segundo producto aislado por cromatografía en columna a partir de las fracciones de destilación, obtenidas en las experiencias realizadas a temperatura ambiente, se ha identificado, en cada caso, como el correspondiente 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIV). Como en el caso anterior, las estructuras se han determinado a través de los siguientes procedimientos:

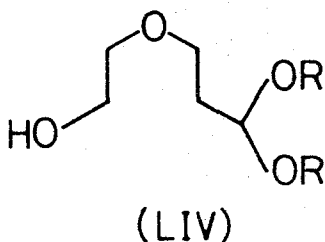
a) Hidrólisis acética, suave, de algún derivado de la familia, concretamente del 1,1-dimetoxi-análogo derivado.

b) Estudio combinado de la información suministrada por las técnicas espectroscópicas de EM, IR y ^1H -RMN.

c) Preparación de algún derivado.

La hidrólisis con ácido acético al 5% del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa) ha permitido la síntesis, incluso a escala preparativa como se describe más adelante, del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal

(V), lo que demuestra la relación existente entre ambos tipos de sustancias; se trata, pues, de un acetal metílico de (V) ya que ni en IR ni en $^1\text{H-RMN}$ se observa señal alguna de grupo formilo. Como, por otro lado, en IR aparece una fuerte absorción debida a grupo hidroxilo, cabe pensar en (LIVa) como estructura más probable para el derivado metoxilado y, en general, en (LIV) como estructura general de la familia.



- | | |
|---|-------|
| a | R=Me |
| b | =Et |
| c | =n-Pr |
| d | =i-Pr |

El estudio espectroscópico confirma claramente las estructuras propuestas.

(LIVa); $^1\text{H-RMN}$ 12; IR 7.

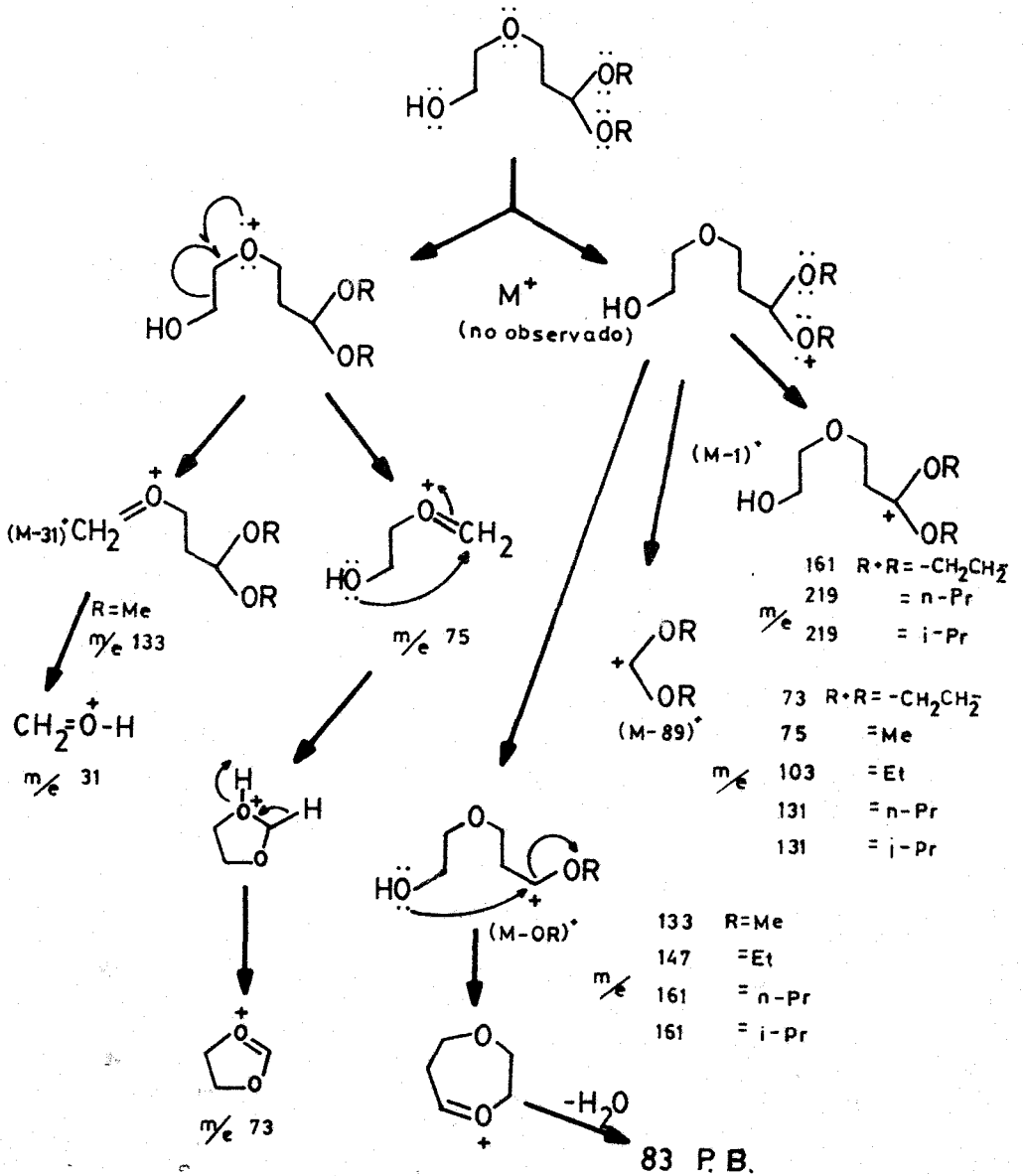
(LIVb); $^1\text{H-RMN}$ 13; IR 8.

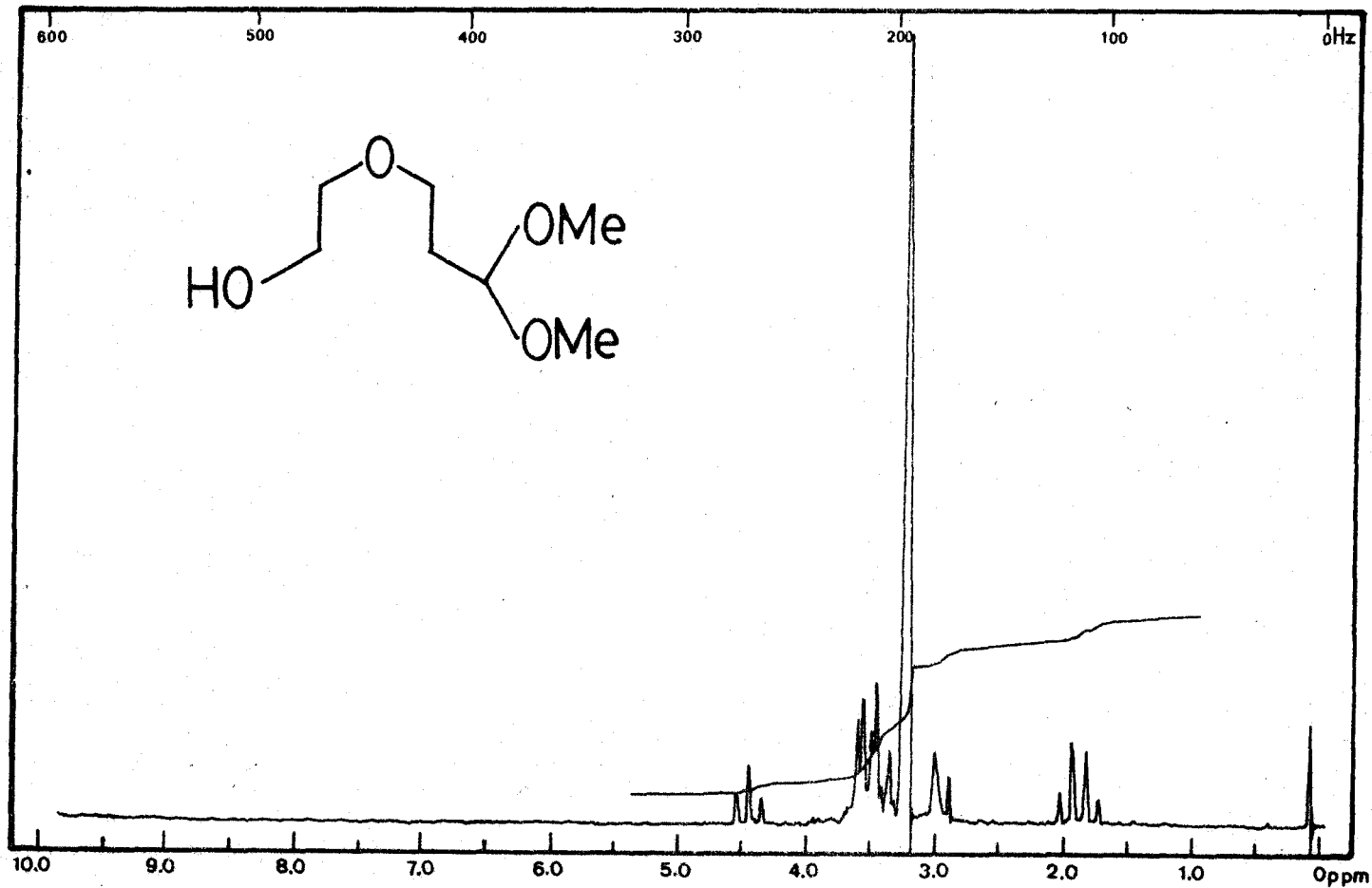
(LIVc); $^1\text{H-RMN}$ 14; IR 9.

(LIVd); $^1\text{H-RMN}$ 15; IR 10.

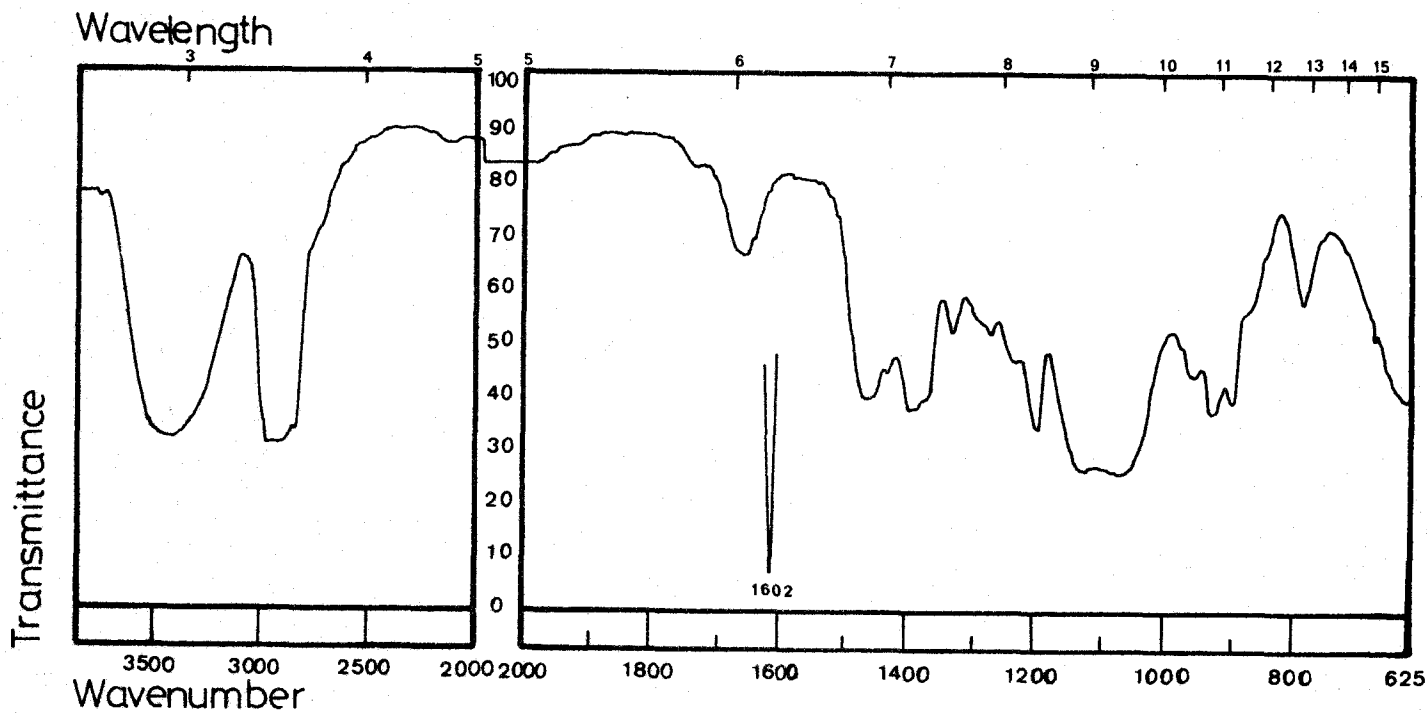
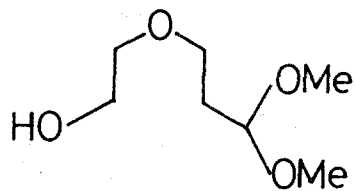
Las fragmentaciones más significativas en el análisis de los espectros de masas son las que se muestran en el Esquema 6.

ESQUEMA 6

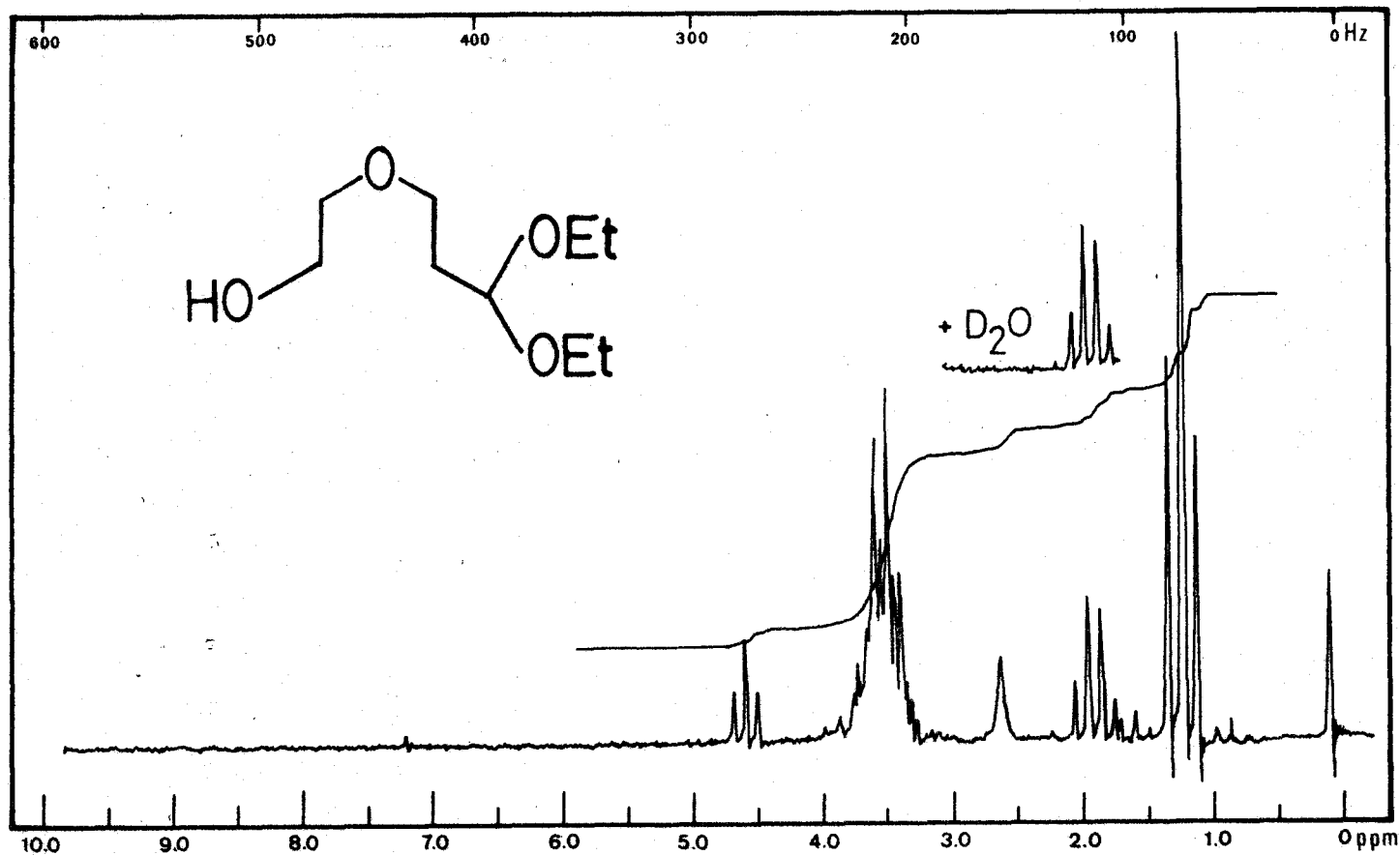




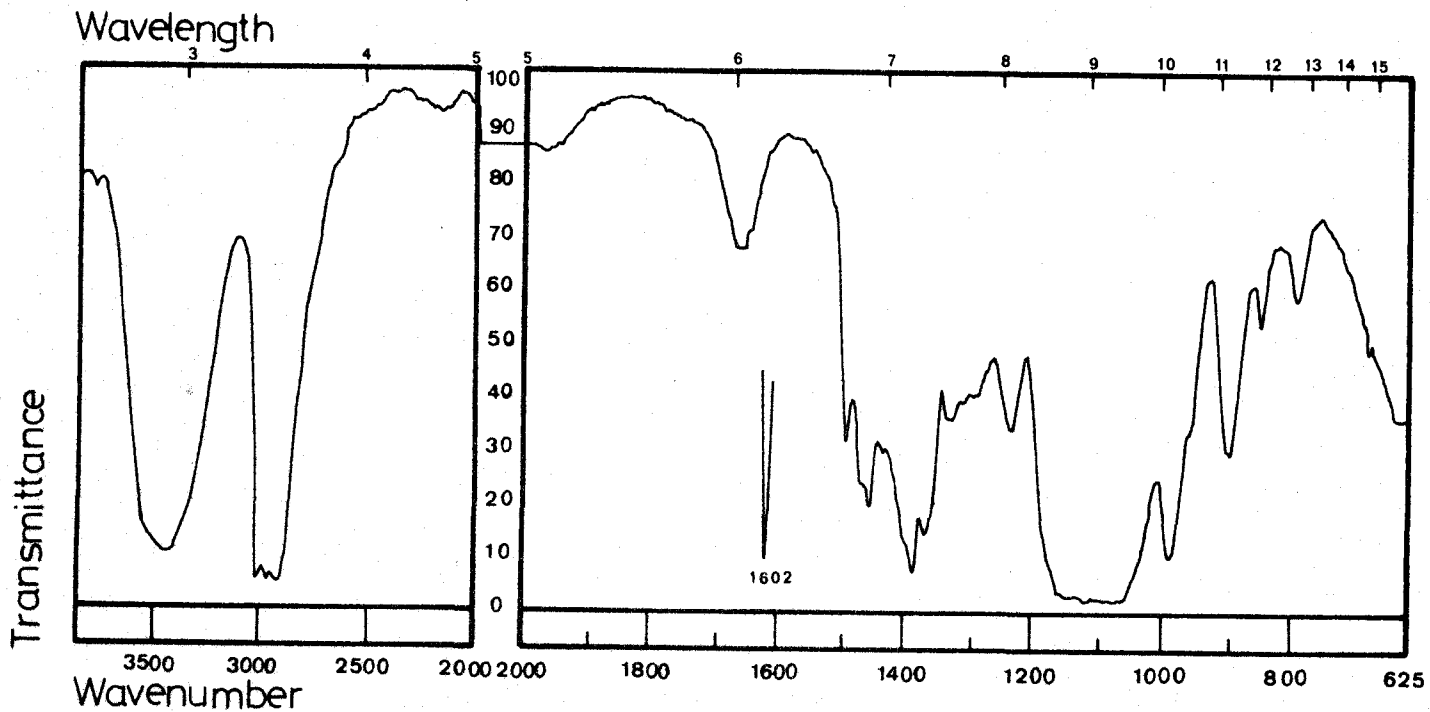
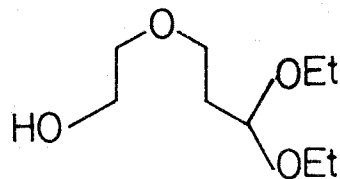
$^1\text{H-NMR}$ 12.- 1,1-dimetoxi-3-(2-idroxiidotoxi)-propano (LIVa).



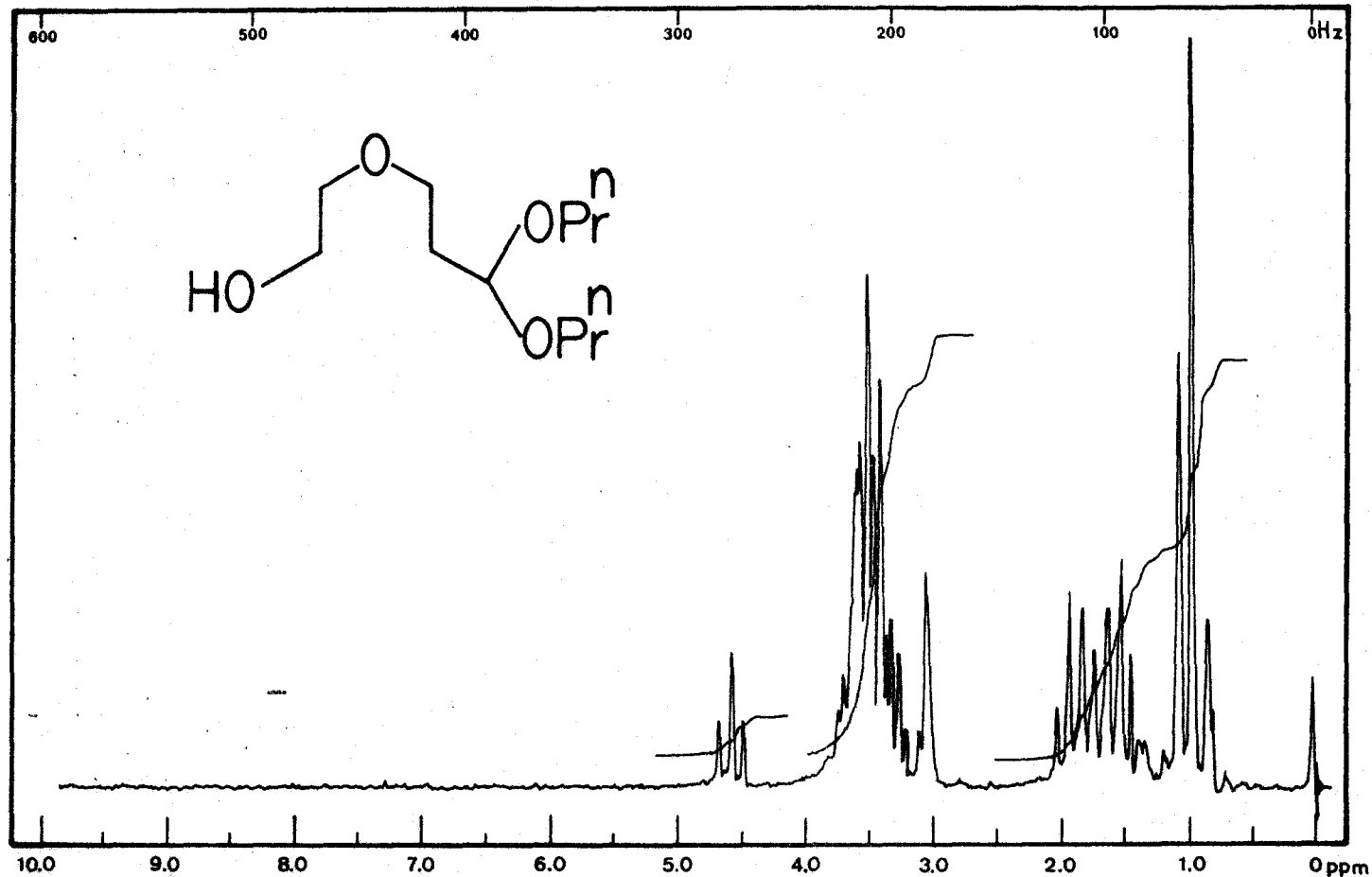
IR 7.- 1,1-dimethoxy-3-(2-hidroxiethoxy)-propano (LIVa).



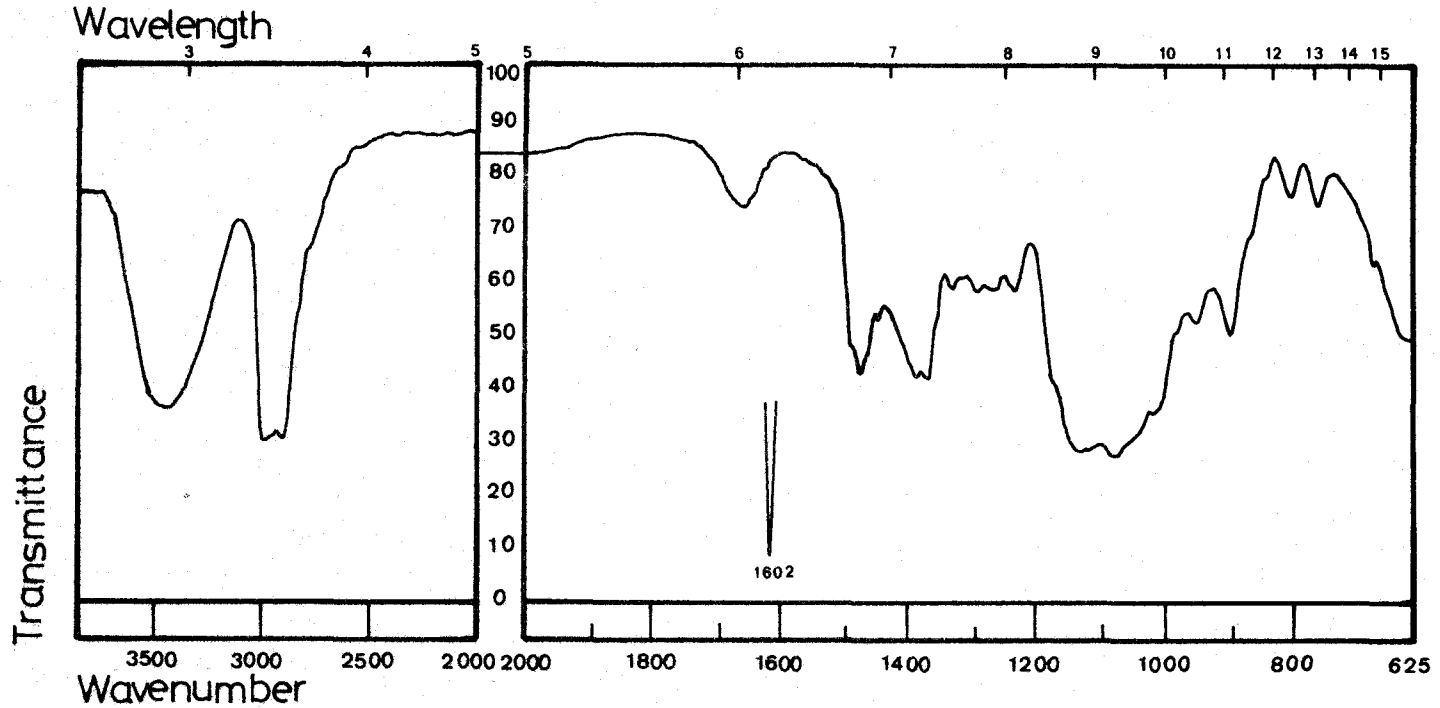
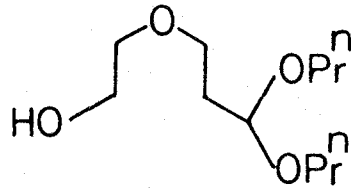
$^1\text{H-NMR}$ 13.- 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxiethoxi)-propano (LIVb).



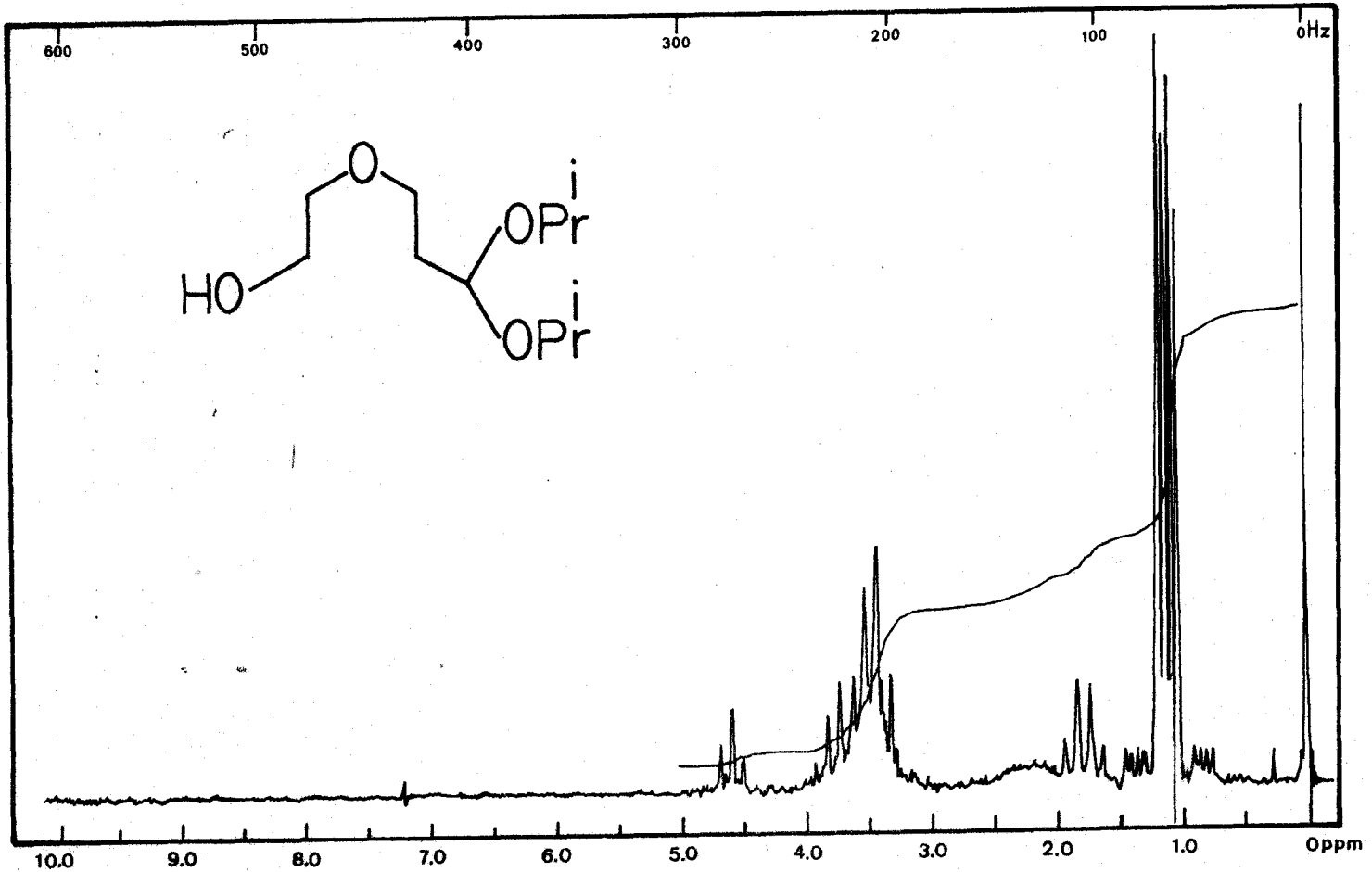
IR 8.- 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVb).



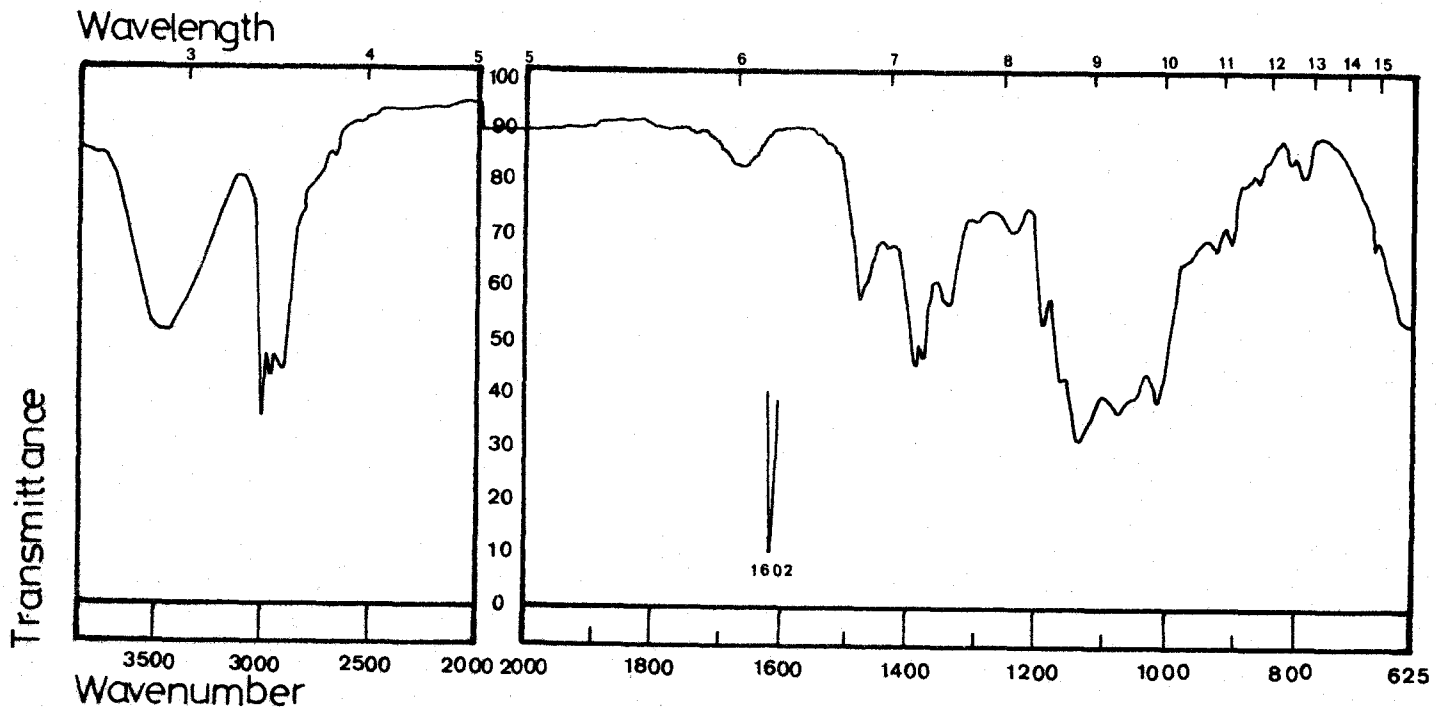
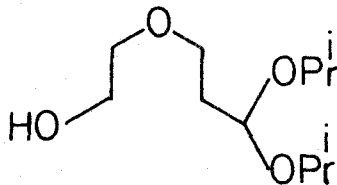
$^1\text{H-NMR}$ 14.- 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVc).



IR 9.- 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxiétoxi)-propano (LIVc).



$^1\text{H-NMR}$ 15.- 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVd).

IR 10.- 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi~~e~~toxi)-propano (LIVd).

En la Tabla IX se resumen los espectros de ^1H -RMN de los hidroxiacetales, de sus p-nitrobenzoatos, del O-metil-derivado en el caso (LIVa), así como los de la materia prima 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil] 1,3-dioxolano (II), de su p-nitrobenzoato y de su O-metil-derivado.

Tales espectros se han realizado a 60 MHz, utilizando Cl_3CD como disolvente y TMS como referencia interna, estando expresados los desplazamientos químicos en unidades δ . La simbología utilizada en la Tabla es la siguiente:

$$* J_{1,2} = J_{2,3} = 6 \text{ Hz.}$$

** Constantes de acoplamiento indeterminadas.

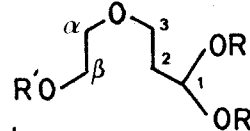
$$\bullet J_{1,2} = 4,5 \text{ Hz.}$$

$$\# J_{2,3} = 6,5 \text{ Hz.}$$

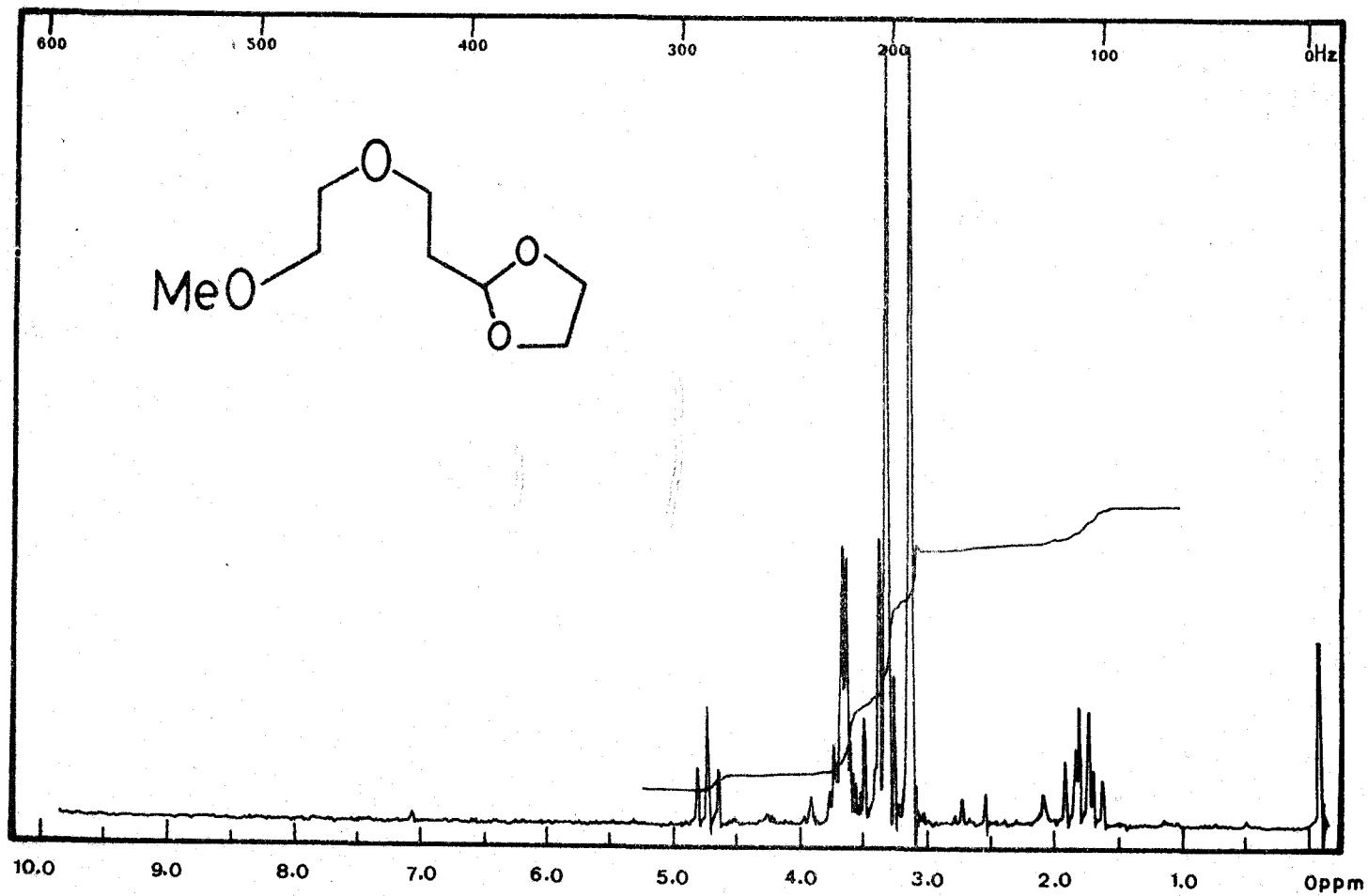
Los espectros de ^1H -RMN citados, muestran en todos los casos los protones de las moléculas agrupados en dos tipos diferentes de sistemas de acoplamiento, además, claro está, de las señales de resonancia correspondientes a los protones que forman parte de los sustituyentes R y R' que, por razones obvias, se consideran en cada caso particular. Tales sistemas son los siguientes:

a) Un sistema de cinco protones acoplados como AM_2X_2 , asignable a los átomos de hidrógeno del fragmento en tres átomos de carbono. La presencia de dicho sistema, constituido por H-1 (A), H-2 (M) y H-3 (X), conlleva el que cada uno de los metilenos

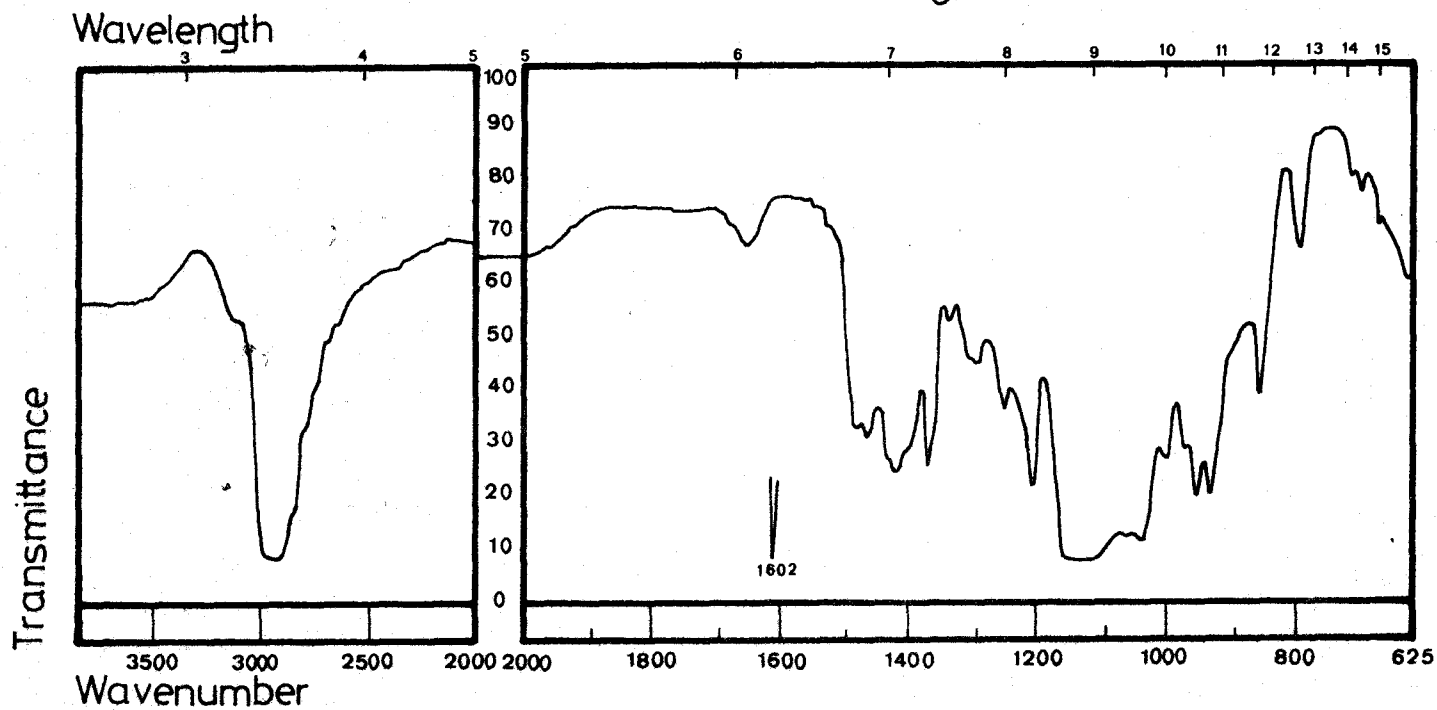
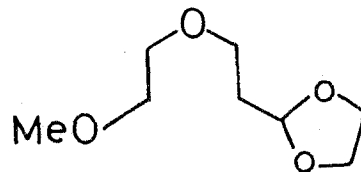
TABLA IX



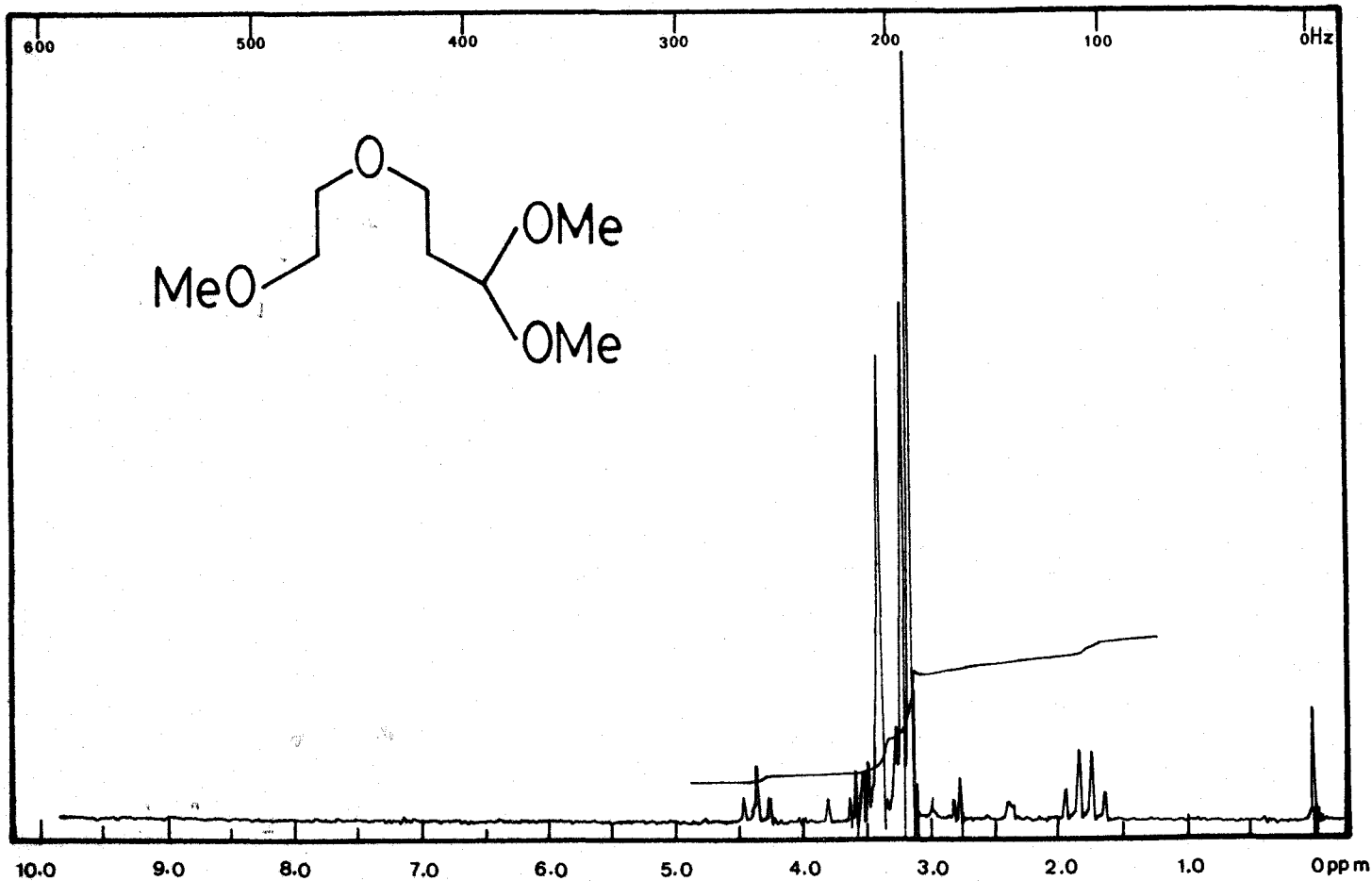
| Compuesto | R' | R | H ₁ | H ₂ | H ₃ | H _α -H _β ** | R' | R |
|-----------|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------|---|
| LIVa | H | Me | 4,48t* | 1,88c* | 3,46t* | — | 3,0s-OH | 3,25s -OCH ₃ |
| LIXa | p-COC H NO 6 4 2 | Me | 4,41t* | 1,85c* | 3,50t* | AA'BB' ν=4,38; ν=3,7 A B | 8,10s Arom. | 3,20s -OCH ₃ |
| LXa | Me | Me | 4,40t* | 1,80c* | 3,40t* | 3,43s | 3,25s -OCH ₃ | 3,20s -OCH ₃ Acetalico |
| LIVb | H | Et | 4,52t* | 1,82c* | 3,42t* | AA'BB' centrado a 3,44 | 2,6s-OH | 1,14t J=6,75Hz CH ₃ -C; C-CH ₂ -O Desd. en dos c a 3,44 y 3,50 J=6,75Hz |
| LIXb | p-COC H NO 6 4 2 | Et | 4,45t* | 1,83c* | 3,50t* | AA'BB' ν=4,38; ν=3,7 A B | 8,15s Arom. | 1,14t CH ₃ -C J=6,75Hz; C-CH ₂ -O Desd. en dos c a 3,44 y 3,50 |
| LIVc | H | Pr ⁱⁱ | 4,58t* | 1,88c* | — | AA'BB' centrado a 3,50 | 3,04s -OH | 0,95t-CH ₃ ; C-CH ₂ -C 1,52m; C-CH ₂ -O Desd. en dos t J=6,75Hz |
| LIXc | p-COC H NO 6 4 2 | Pr ⁱⁱ | 4,52t* | 1,83c* | 3,50t* | AA'BB' ν=4,36; ν=3,7 A B | 8,15s Arom. | CH ₃ -C, 0,86t; C-CH ₂ -C 1,50m; C-CH ₂ -O Desd. en dt a 3,3 y 3,38; J=6,75Hz |
| LIVd | H | Pr ⁱ | 4,60t* | 1,78c* | 3,42t* | AA'BB' centrado a 3,48 | — | CH ₃ -C 1,10 y 1,15; J=6Hz |
| LIXd | p-COC H NO 6 4 2 | Pr ⁱ | 4,72t* | 1,80c* | 3,48t* | AA'BB' ν=4,45; ν=3,65 A B | 8,15s Arom. | CH ₃ -C 1,08 y 1,15d; >CH-3,8m; J=6Hz |
| II | H | CH ₂ | 4,88t* | 1,85dt# | 3,50t# | 3,4-3,9m | 3,18sOH | 3,80 AA'BB' anillo dioxolánico |
| LXI | Me | CH ₂ | 4,83t* | 1,87dt# | 3,49t# | 3,42s | 3,24s -OCH ₃ | 3,75 AA'BB' anillo dioxolánico |
| — | p-COC H NO 6 4 2 | CH ₂ | 4,86t* | 1,88dt# | 3,56t# | 3,7-4,4m | 8,10s Arom. | 3,78 AA'BB' anillo dioxolánico |



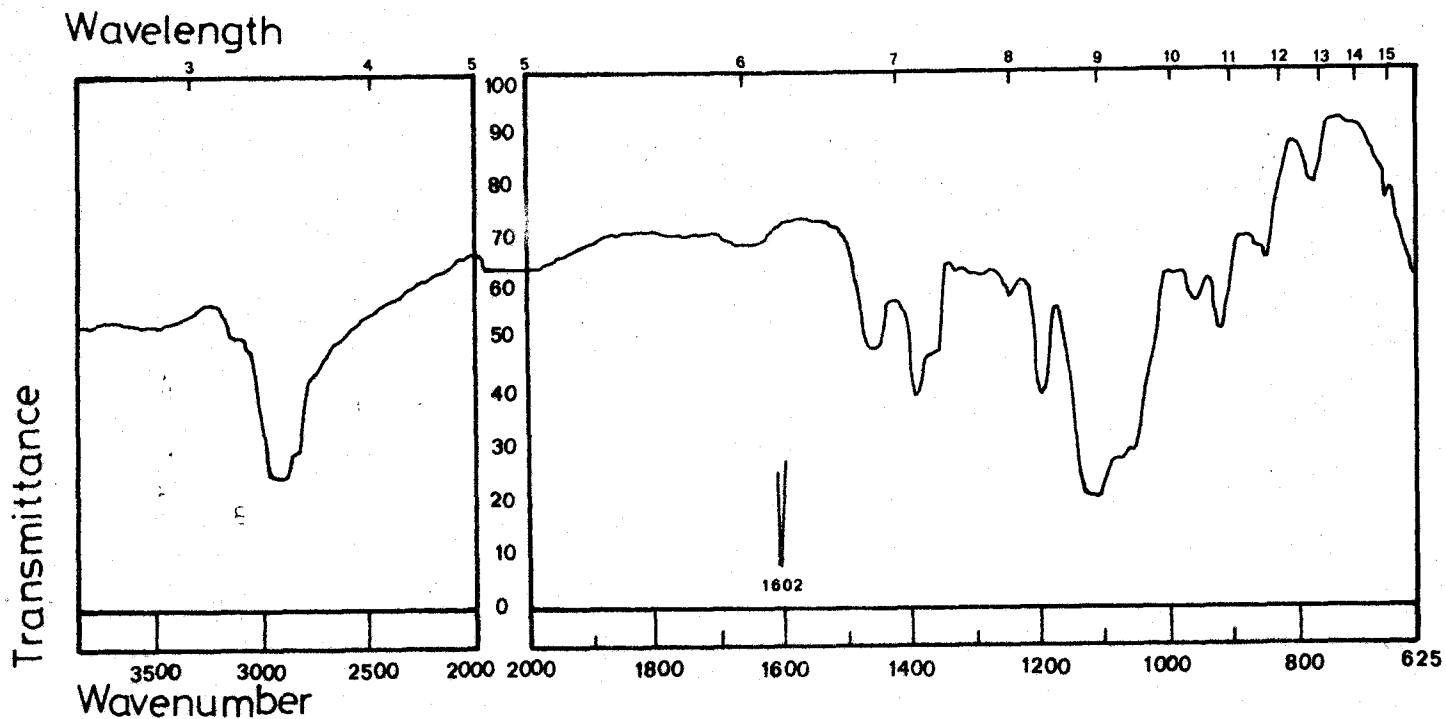
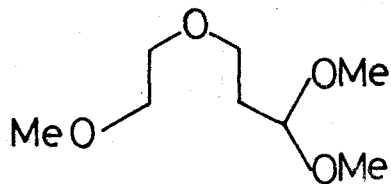
$^1\text{H-RMN}$ 16.- 2-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXI).



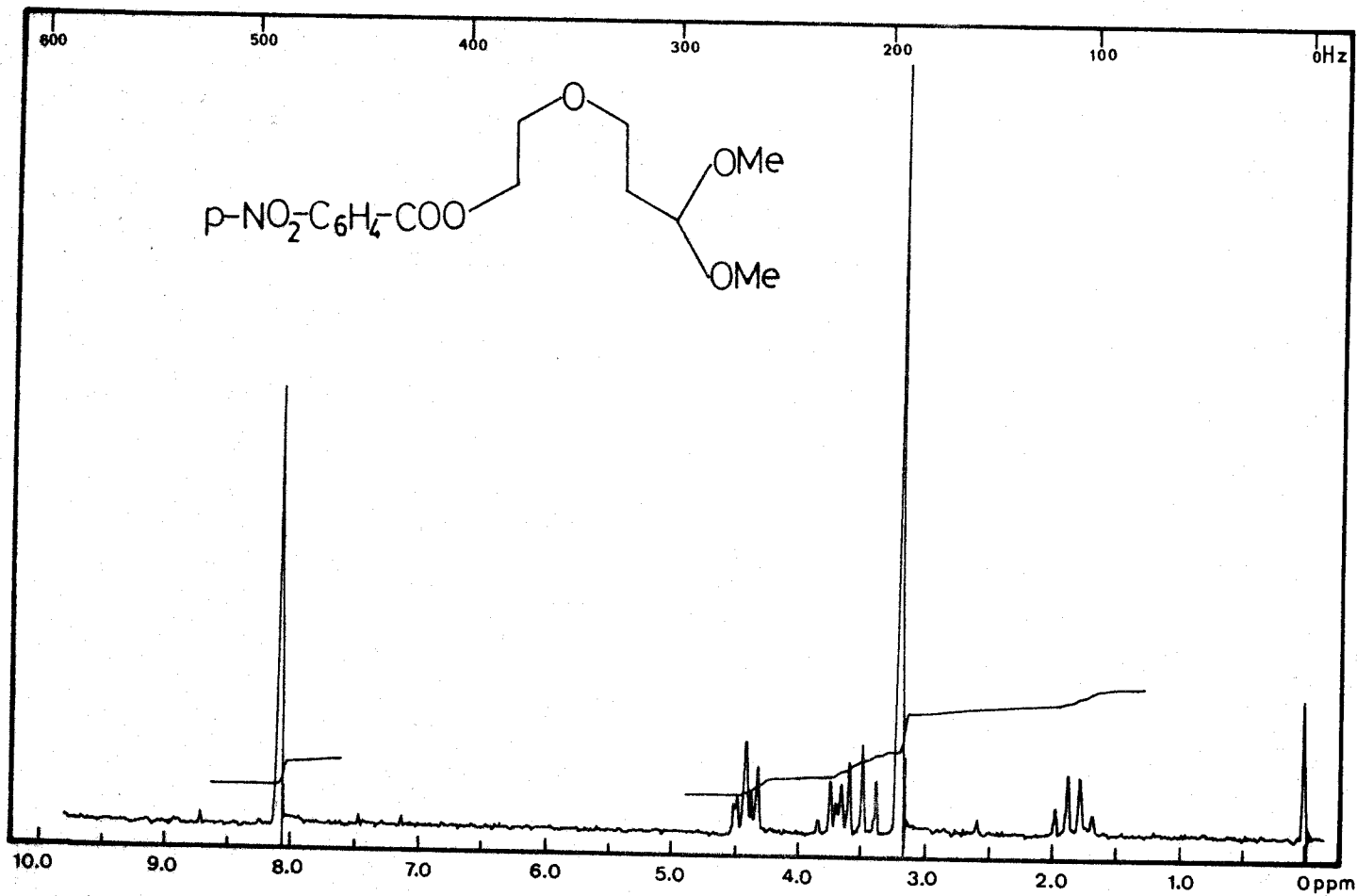
IR 11.- 2-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXI).



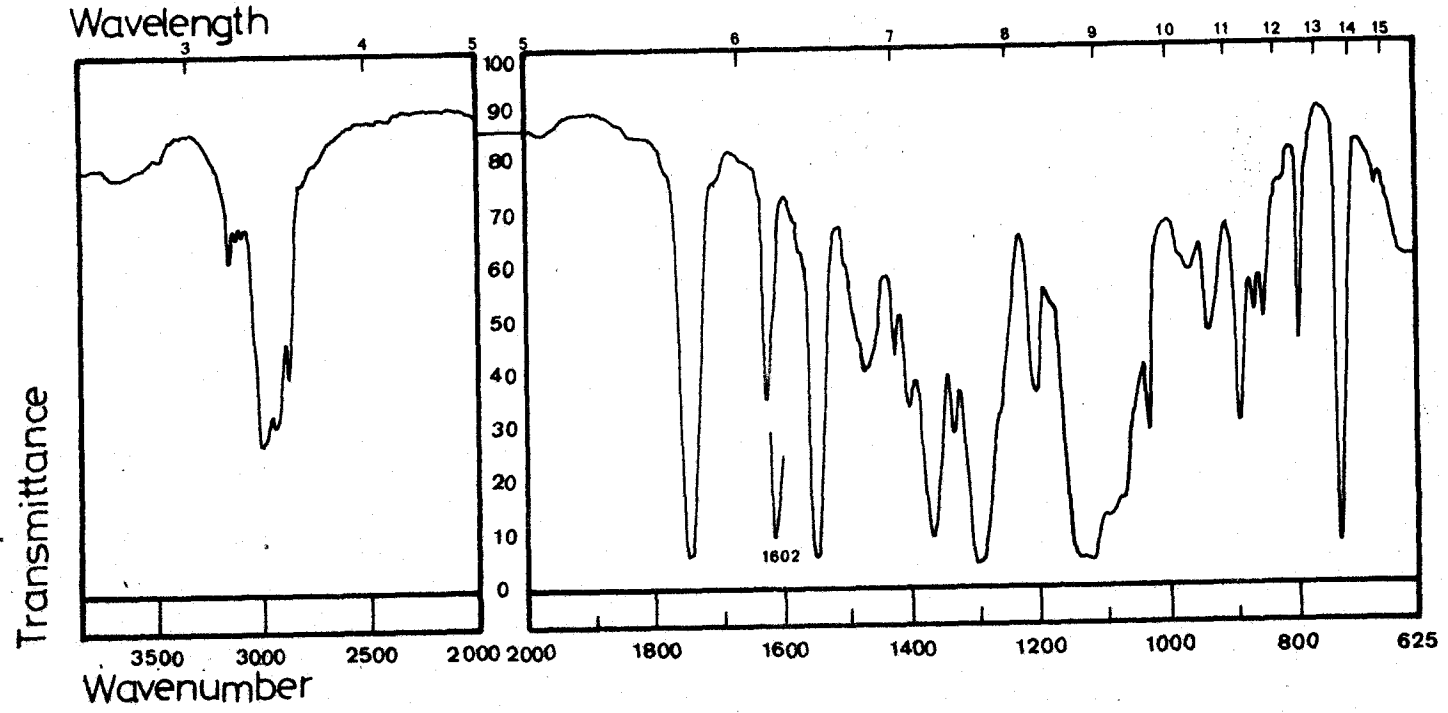
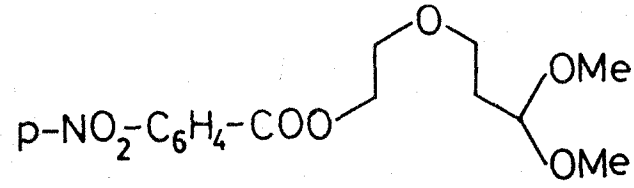
¹H-RMN 17.- 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa).



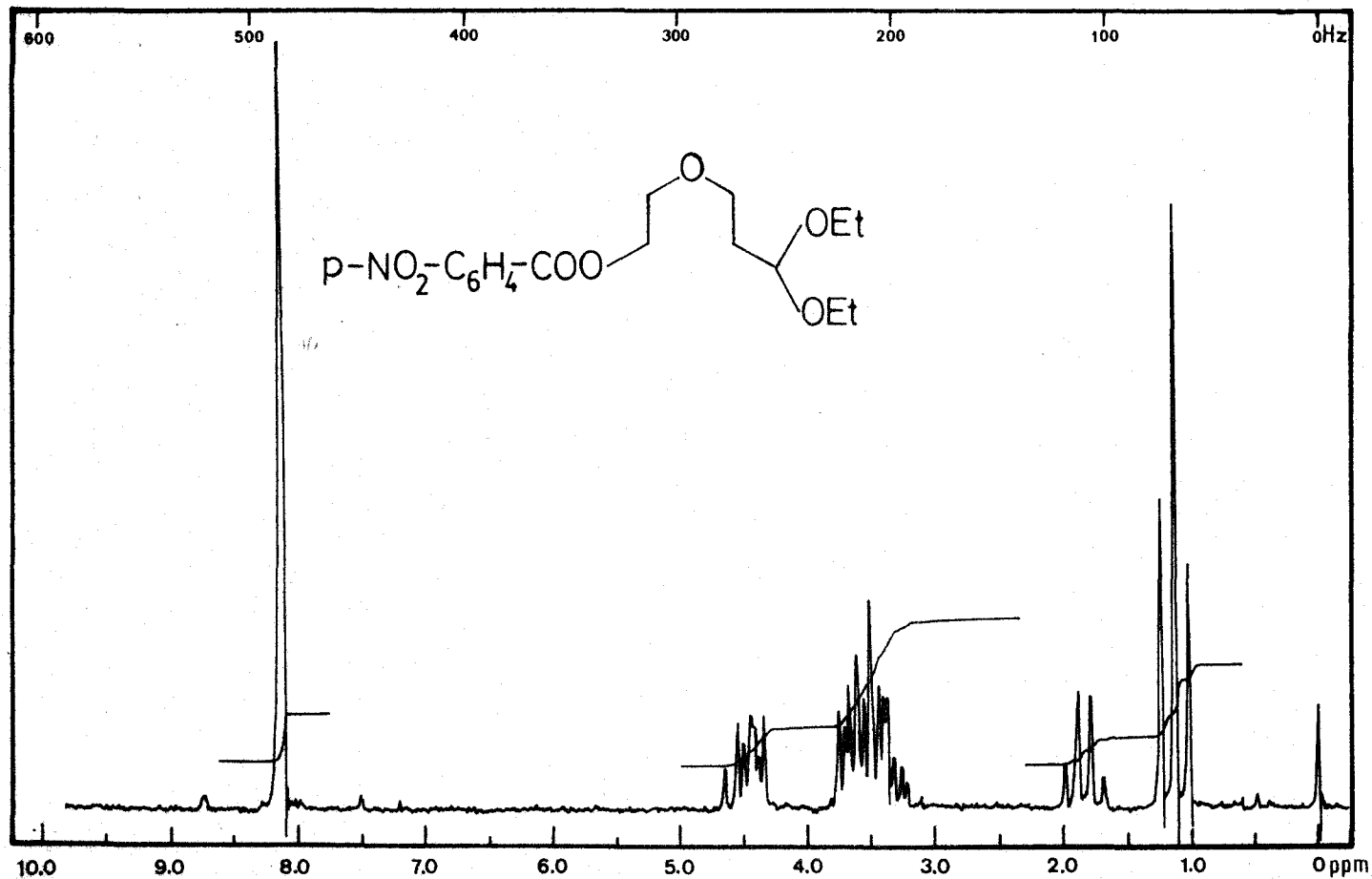
IR 12.- 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa).

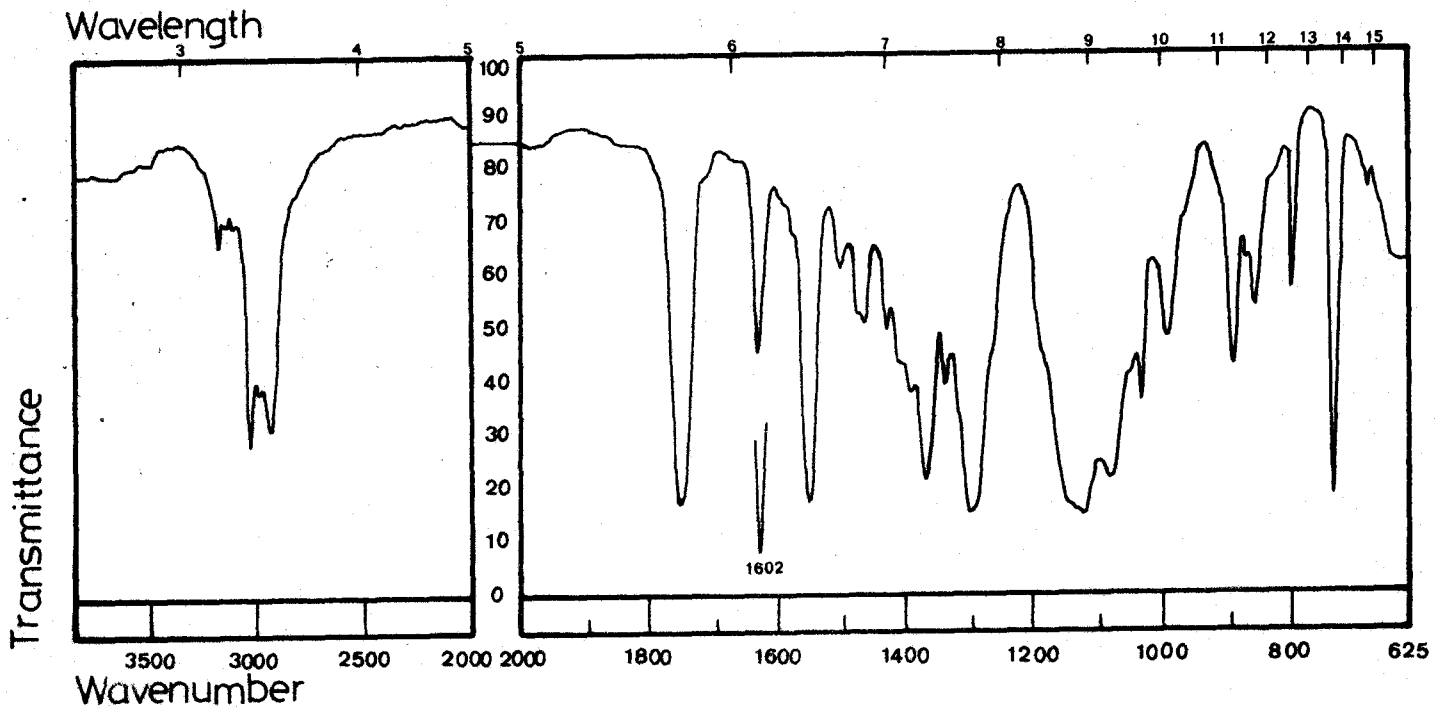
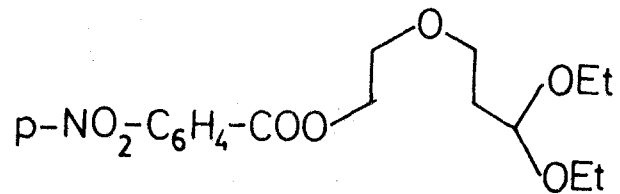


^1H -RMN 18.- p-nitrobenzoato de (LIVa).(LIXa).

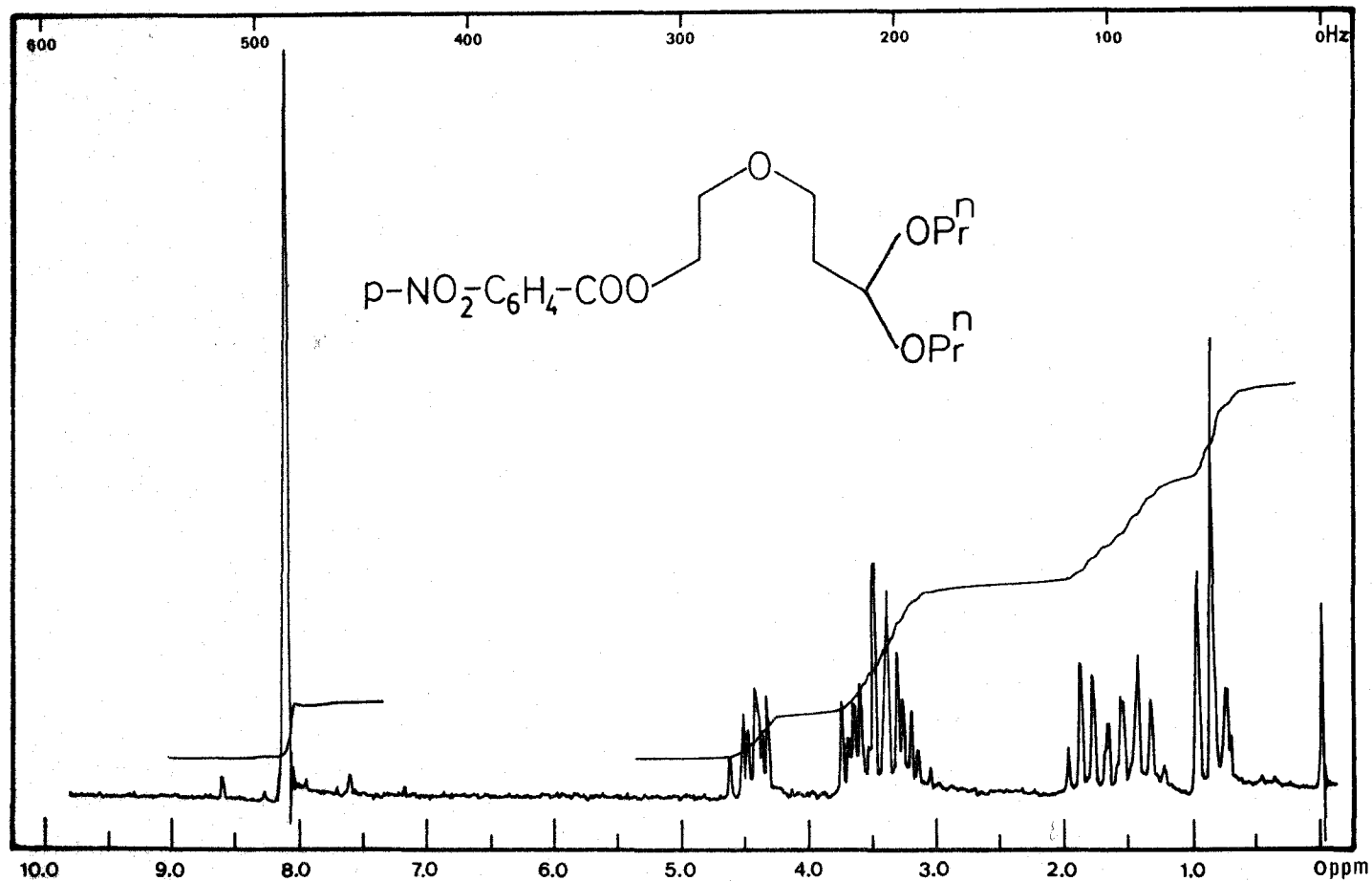


IR 13.- p-nitrobenzoato de (LIVa). (LIXa).

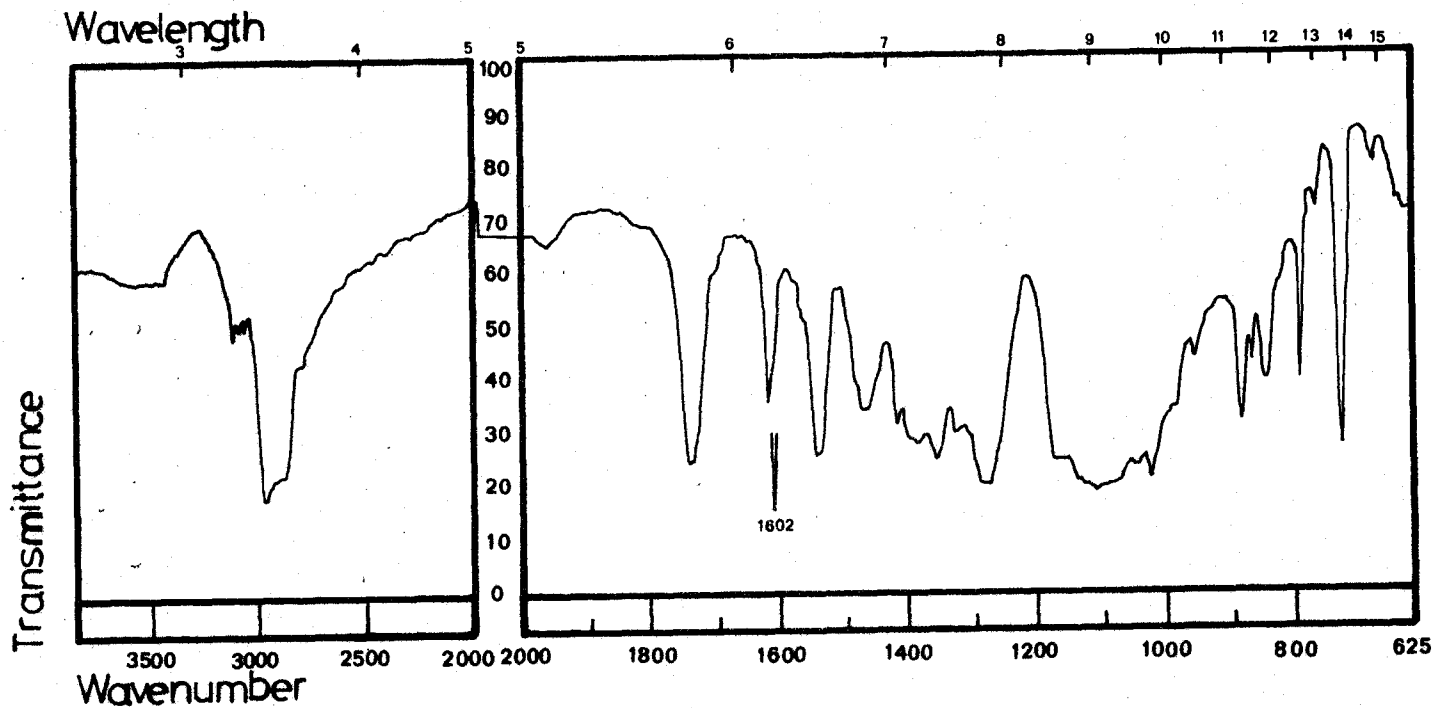
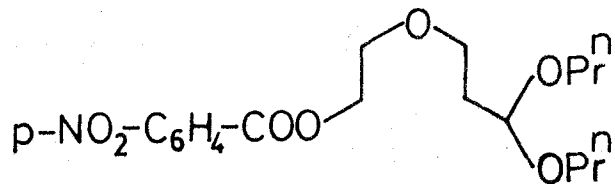
 $^1\text{H-NMR}$ 19.- p-nitrobenzoato de (LIVb). (LIXb).



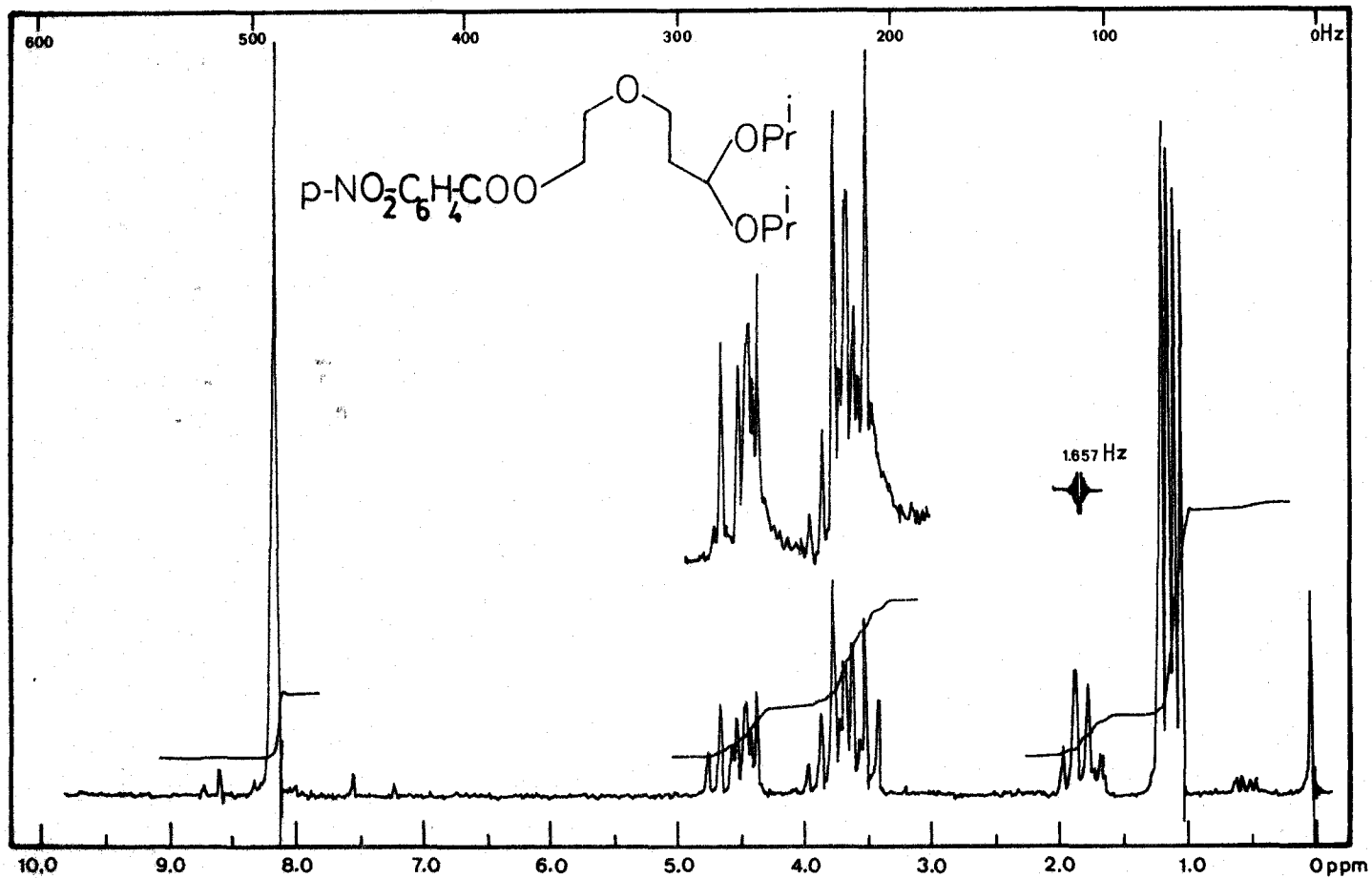
IR 14.- p-nitrobenzoato de (LIVb). (LIXb).



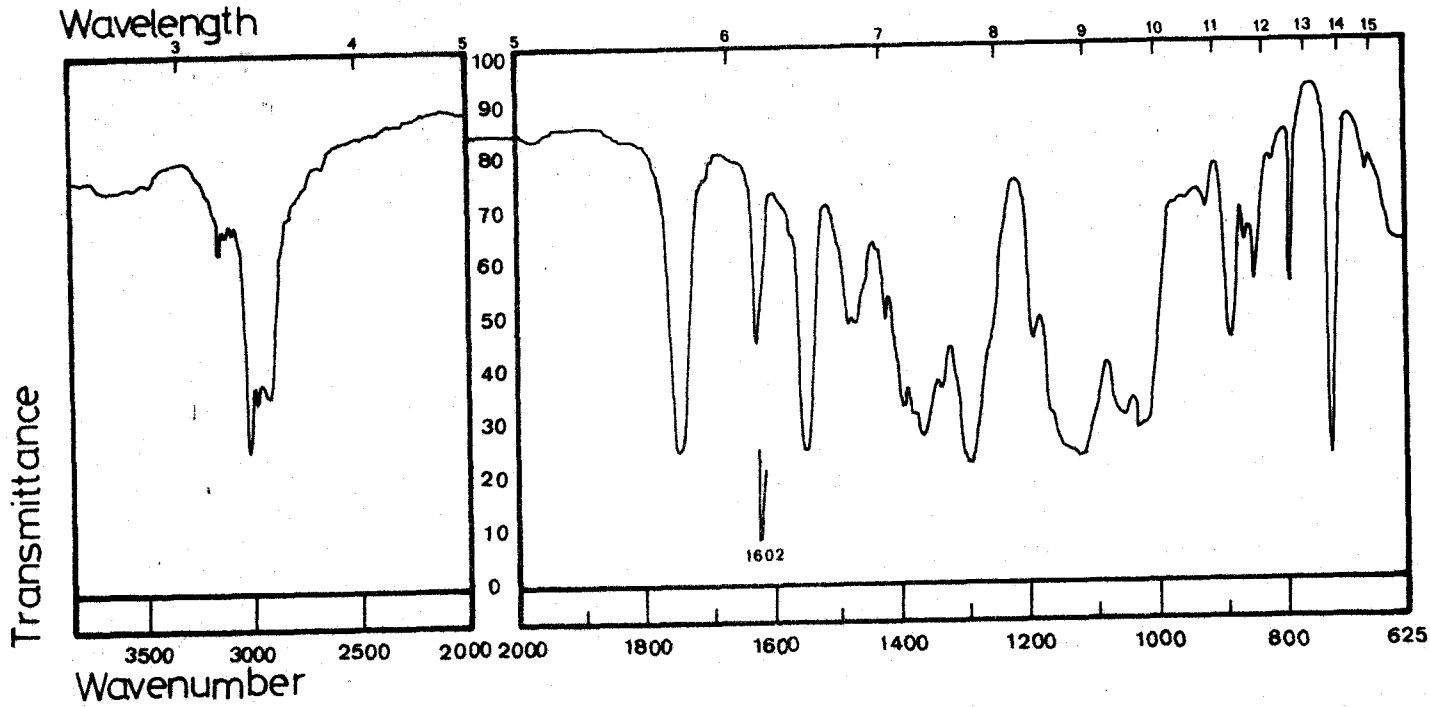
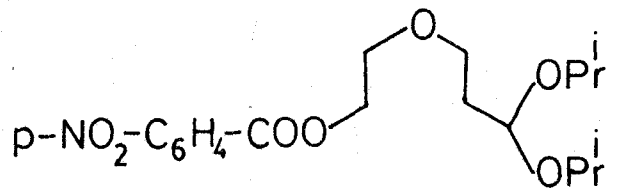
$^1\text{H-RMN}$ 20.- p-nitrobenzoato de (LIVc). (LIXc).



IR 15.- p-nitrobenzoato de (LIVc). (LIXc).



$^1\text{H-NMR}$ 21.- p-nitrobenzoato de (LIVd). (LIXd).



IR 16.- p-nitrobenzoato de (LIVd). (LIXd).

designados como M y X, respectivamente, presentan los hidrógenos geminales equivalentes magnéticamente.

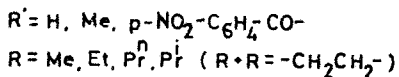
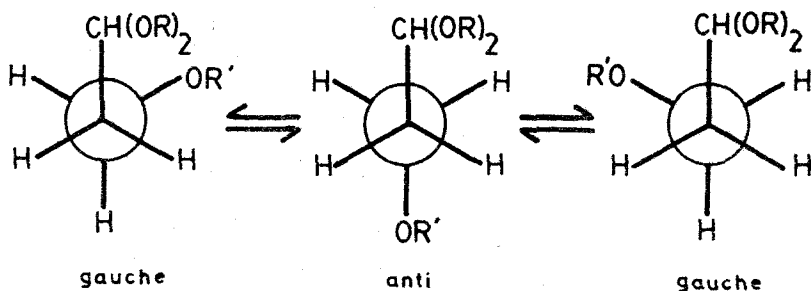
b) Un sistema de cuatro protones acoplados como AA'BB', más o menos modificado, debido al fragmento $-O-CH_2-CH_2-O-$, lo que significa que, cada uno de los metilénos² designados en la fórmula como α y β , presentan hidrógenos geminales diastereotópicos. Esta situación se ajusta bien para los hidroxiacetales (LIV), en los que los desplazamientos químicos de los protones implicados son muy parecidos, y mucho mejor para los p-nitrobenzoatos (LIX), en los que la diferencia en desplazamientos químicos es notable, aún cuando resulta insuficiente para transformar al sistema en el análogo AA'XX'. Ambos sistemas son parecidos, pero en el último cada parte A o X resulta simétrica mientras que, como sucede realmente en nuestros espectros, cada parte A o B no presenta simetría en el primero de los sistemas citados. Por último, la situación del sistema de acoplamiento no se ajusta, en absoluto en ninguno de los dos casos de O-metil-derivados (LXa) y (LXI) en los que el fragmento en dos átomos de carbono origina un singlete como consecuencia de la igualdad en desplazamiento químico de todos los protones implicados, debido, claro está, a su analogía química.

Aparte estas señales comentadas, cada espectro contiene las propias de los sustituyentes que le caracterizan e individualizan. Como puede observarse, la situación estructural deducida del análisis de los espectros citados es completamente compatible con las estructuras propuestas.

Desde un punto de vista conformacional los espectros de 1H -RMN comentados, suministran alguna información que es conveniente describir. Los aspectos conformacionales más destacables de este grupo de sustancias son los siguientes:

1) La equivalencia magnética entre los hidrógenos geminales de cada uno de los metilenos M y X es compatible sólo con una situación conformacional que contenga un plano de simetría que bisecte los hidrógenos de cada metileno, situación que puede alcanzarse, como se representa en el Esquema 7, a través de una clara preferencia conformacional por la forma

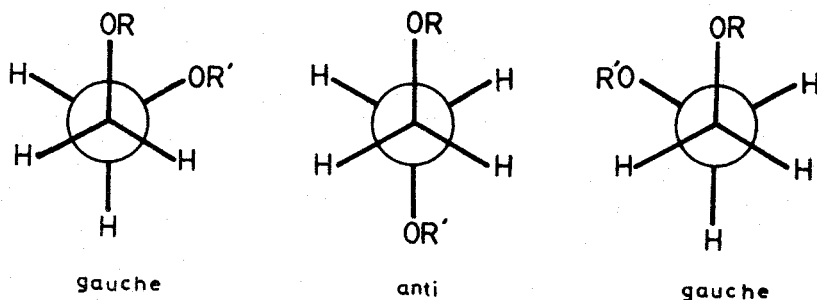
ESQUEMA 7



anti o, como consecuencia de una situación, en la que los tres conformeros se encuentren igualmente poblados; sin embargo, es lógico pensar que la interacción gauche entre los grupos dialquinoximetilo e hidroxietiloxi y grupos análogos, debe ser severa y, por otro lado, posiblemente dependiente de la naturaleza de los grupos alquilo, situación no encontrada experimentalmente, lo que nos obliga a pensar en una preferencia conformacional del conformero anti.

2) La caracterización como sistemas AA'BB' de los fragmentos $-O-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ en las distintas espe-

cias estudiadas sugiere para dicha agrupación una clara preferencia por los conformeros gauche, lo que equivale a que la población conformacional presente una relación gauche/anti superior a dos. Esta situación conformacional es concordante con lo encontrado (76-



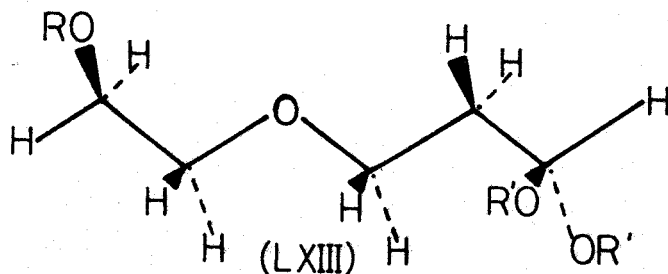
R = H, Me, p-NO₂-C₆H₄-CO-

R' = CH₂-CH₂-CH^{OR''}_{OR''}

R'' = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ (R''-R'' = -CH₂-CH₂-)

79) para otros derivados del etano-1,2-disustituído con sustituyentes distintos.

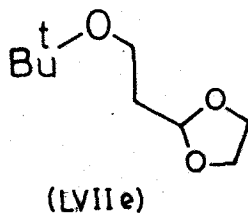
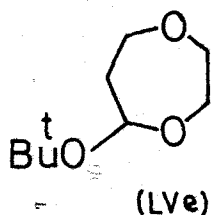
3) A la vista de estos datos y teniendo en cuenta también la clara preferencia anti para el sistema C-O-C-C en éteres, se propone (LXIII) como estructura espacial del grupo de sustancias estudiadas.



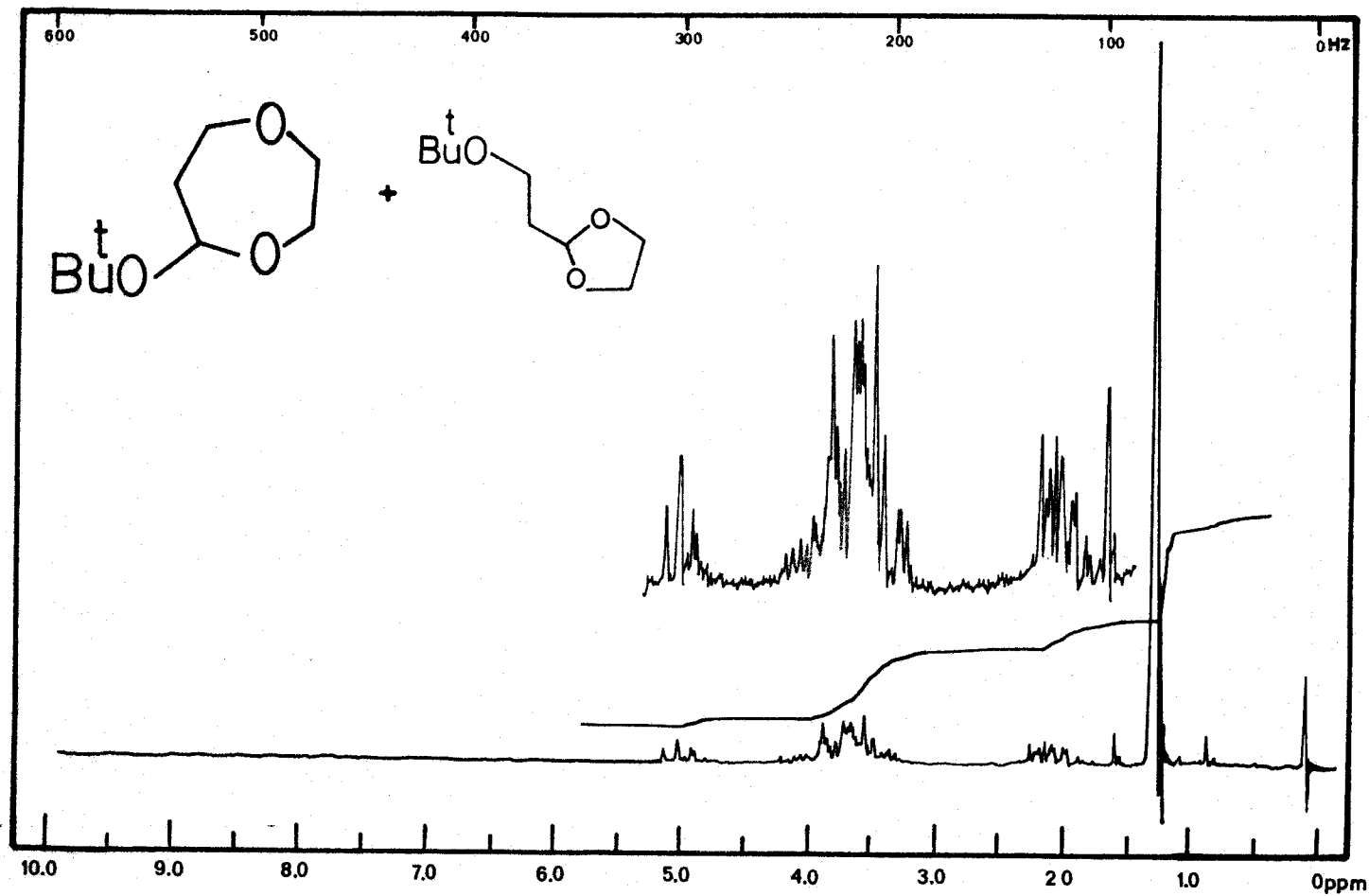
3.2.1.1.3.- Determinación de las estructuras de los productos obtenidos con t-BuOH a temperatura ambiente.

En las mismas condiciones experimentales que las empleadas para el resto de las reacciones ya estudiadas, el proceso con terc-butanol ha permitido aislar por cromatografía en columna dos fracciones, de las que la primera ha resultado ser una mezcla de dos sustancias y la segunda un producto puro.

La primera fracción eluída se ha identificado como mezcla del derivado 5-alcoxi-1,4-dioxepano (LVe) y del 2-(2-terc-butoxiethyl)-1,3-dioxolano (LVIIe), con predominio del derivado dioxepánico. El propio espectro de $^1\text{H-RMN}$ ($^1\text{H-RMN}$ 22) es suficiente para mostrar este hecho. En efecto, en el espectro citado aparece una relación de protones entre grupo terc-butilo y protones acetálicos de 9 a 1, lo que está de acuerdo con un producto de reacción en el que los reactivos, el derivado dioxolánico (II) y el alcohol terc-butílico, han reaccionado en una relación molar 1/1. La integral de las otras señales de resonancia está de acuerdo con esta interpretación.



Por otro lado, en la zona de protones acetálicos aparecen dos resonancias: una a δ 4,95 ppm ($J= 6,75$ Hz), asignable, por su desplazamiento y su constante de acoplamiento, al derivado (LVe), en forma análoga a lo ya observado para los otros miembros



¹H-RMN 22.- Mezcla del 5-terc-butoxi-1,4-dioxepano (LVIe) y del 2-(2-terc-butoxi-etil)-1,3-dioxolano (LVIIe).

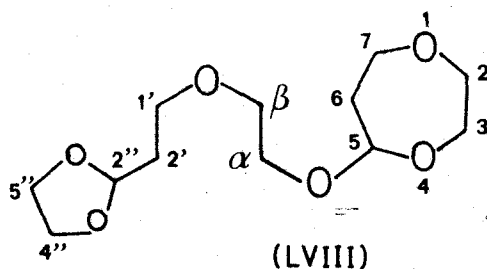
de la familia; sin embargo, a δ 4,80 ppm aparece otro triplete ($J= 4,5$ Hz), cuyas características son propias de un protón acetálico dioxolánico (ver espectro de (II)); ver también la discusión de los procesos realizados entre (II) y alcoholes a la temperatura de reflujo de las respectivas mezclas).

De acuerdo con esta interpretación, se tiene además las siguientes resonancias:

a) El singlete a δ 1,20 ppm, atribuible a los tres metilos del grupo terc-butilo, se encuentra desdoblado en dos señales de diferente intensidad.

b) A valores de δ comprendidos entre 1,68 y 2,18 ppm aparece un multiplete que contiene las bandas características del metileno contiguo al protón acetálico, tanto para el derivado (LVIe) - multiplete entre valores de δ comprendidos entre 1,90 y 2,18 ppm- como para el (LVIIe) - doble triplete centrado a 1,85 ppm).

El segundo producto aislado por cromatografía en columna se ha caracterizado como la estructura (LVIII), en cuya formación no interviene el terc-butanol.



Su espectro de masas (EM) muestra el ión molecular a m/e 262, apareciendo también los fragmentos a m/e 101 y 73 (PB), correspondientes a las fragmentaciones más importantes de los derivados dioxepánicos ya estudiados (m/e 101) y de los dioxolánicos, que se verán más adelante, (m/e 73), respectivamente. Además, son también observables los correspondientes a la serie 73, 87, 101, 117, 131, etc., correspondientes a la fragmentación de la cadena.

Por su parte, el espectro de ^1H -RMN (^1H -RMN 23; IR 17) es completamente compatible con la estructura propuesta. Si se compara con el obtenido para la mezcla anteriormente descrita, se observa una gran analogía entre ambos espectros, salvo en lo concerniente a la señal del grupo terc-butilo, ahora inexistente.

En el espectro de (LVIII) cabe esperar encontrarnos con una parte del mismo sustancialmente idéntica a la del derivado dioxolánico (II), puesto que toda la estructura de (II) se encuentra contenida en (LVIII). Efectivamente, esto es así, ya que nos encontramos con el grupo de señales siguiente, que puede ser asignado al resto antes indicado: a) δ 4,82 ppm, (t, 1H), protón acetálico dioxolánico; b) δ 3,76 ppm, (AA'BB', 4H), grupo etiléndioxi del anillo dioxolánico; c) δ 3,50 ppm (AA'BB'), grupo etiléndioxi de la cadena; d) δ 1,85 ppm (dt, 2H, $J = 4,8$ y $6,3$ Hz), asignable al metileno contiguo al protón acetálico dioxolánico.

El sistema dioxepánico se muestra en el triplete a δ 4,62 ppm ($J = 6,75$ Hz) y en el multiplete entre δ 1,9 y 2,18 ppm, cuyo significado ya se ha visto anteriormente.

Por último, la estructura se confirmó por

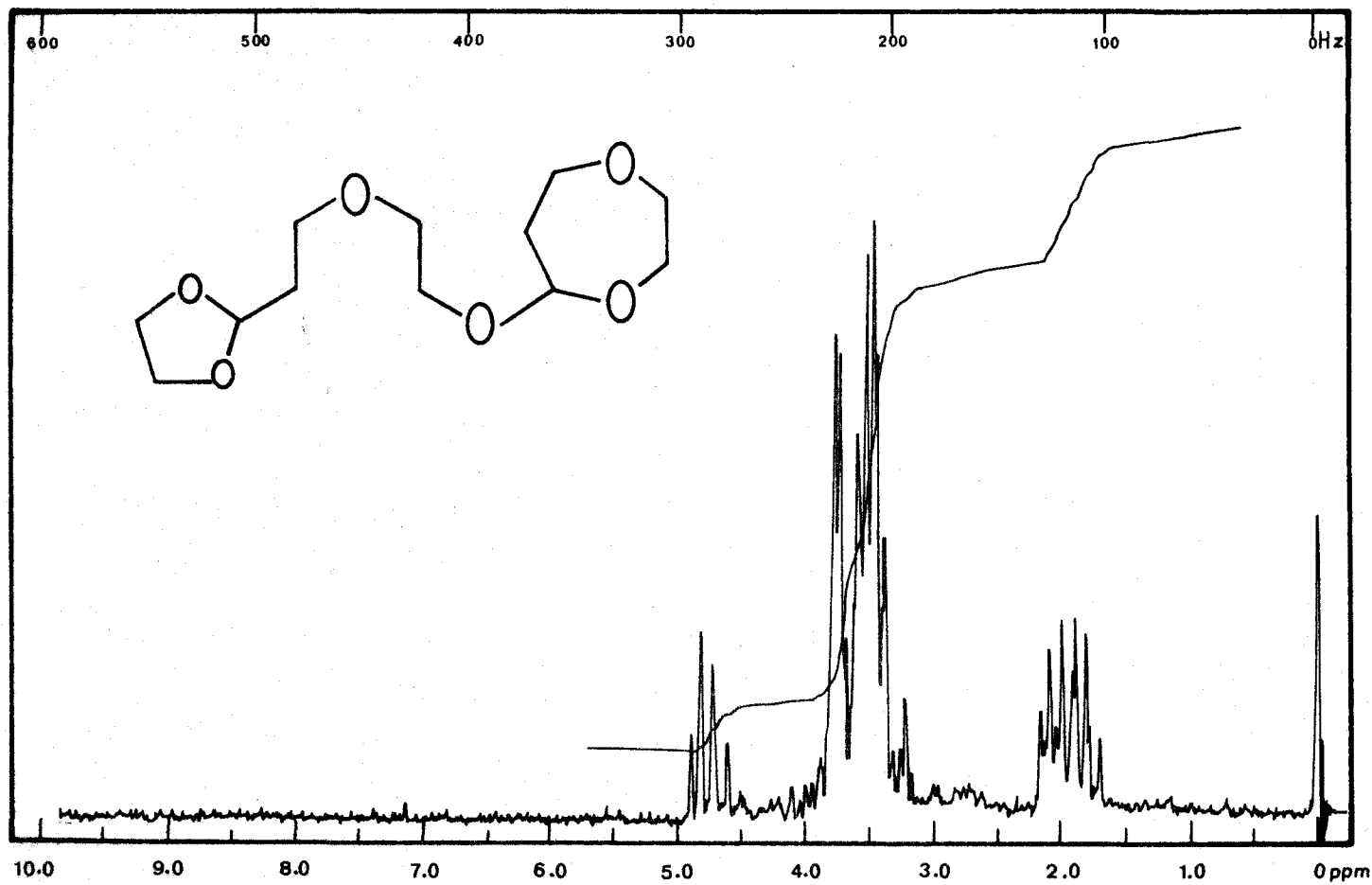
^{13}C -RMN (^{13}C -RMN 6). El estudio de este espectro se realiza en conexión con los demás compuestos dioxepánicos en el apartado 3.5.

3.2.1.2.- Procesos de intercambio de alcohol entre (II) y diversos alcoholes, realizados a las temperaturas de reflujo de las mezclas respectivas. Descripción de las reacciones, de sus resultados y determinación de los productos obtenidos.

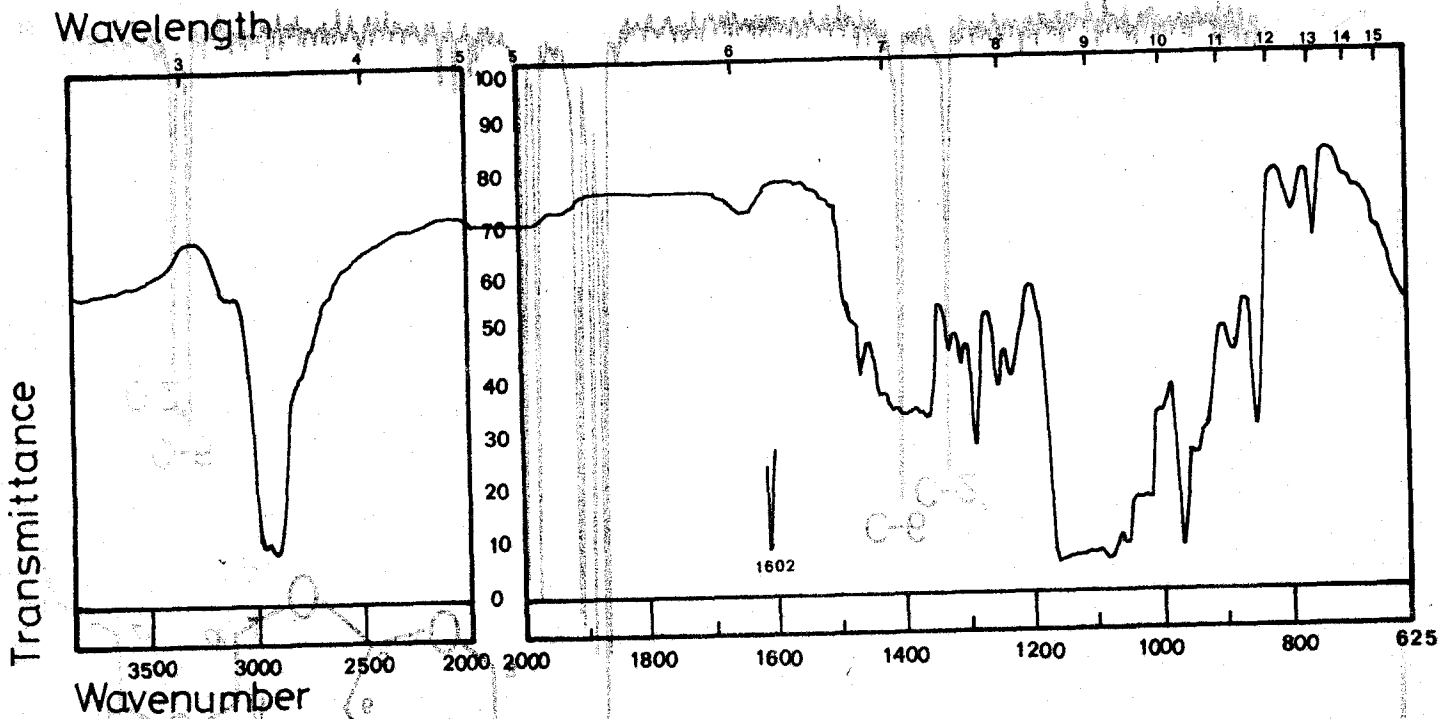
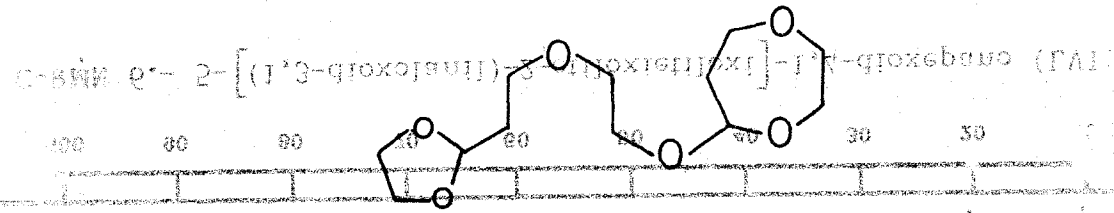
Para poder estudiar el efecto que la temperatura ejerce sobre el curso de los procesos de intercambio de alcohol realizados sobre el hidroxiacetal dioxolánico (II), se han llevado a cabo nuevamente los mismos procesos que los anteriormente descritos a temperatura ambiente, manteniendo constantes todas las condiciones experimentales a excepción, obviamente, de la temperatura. Así, se han empleado los alcoholes metílico, etílico, n-propílico, isopropílico y terc-butílico en excesos 35/1 molares respecto a (II) del que, en todos los casos, se ha partido de 10 g (0,06 moles). Como catalizador se ha utilizado ácido sulfúrico a una concentración final del 1% y el tiempo de reflujo ha sido siempre de 14 horas.

El método operativo empleado ha sido igual que el descrito para los procesos realizados a temperatura ambiente.

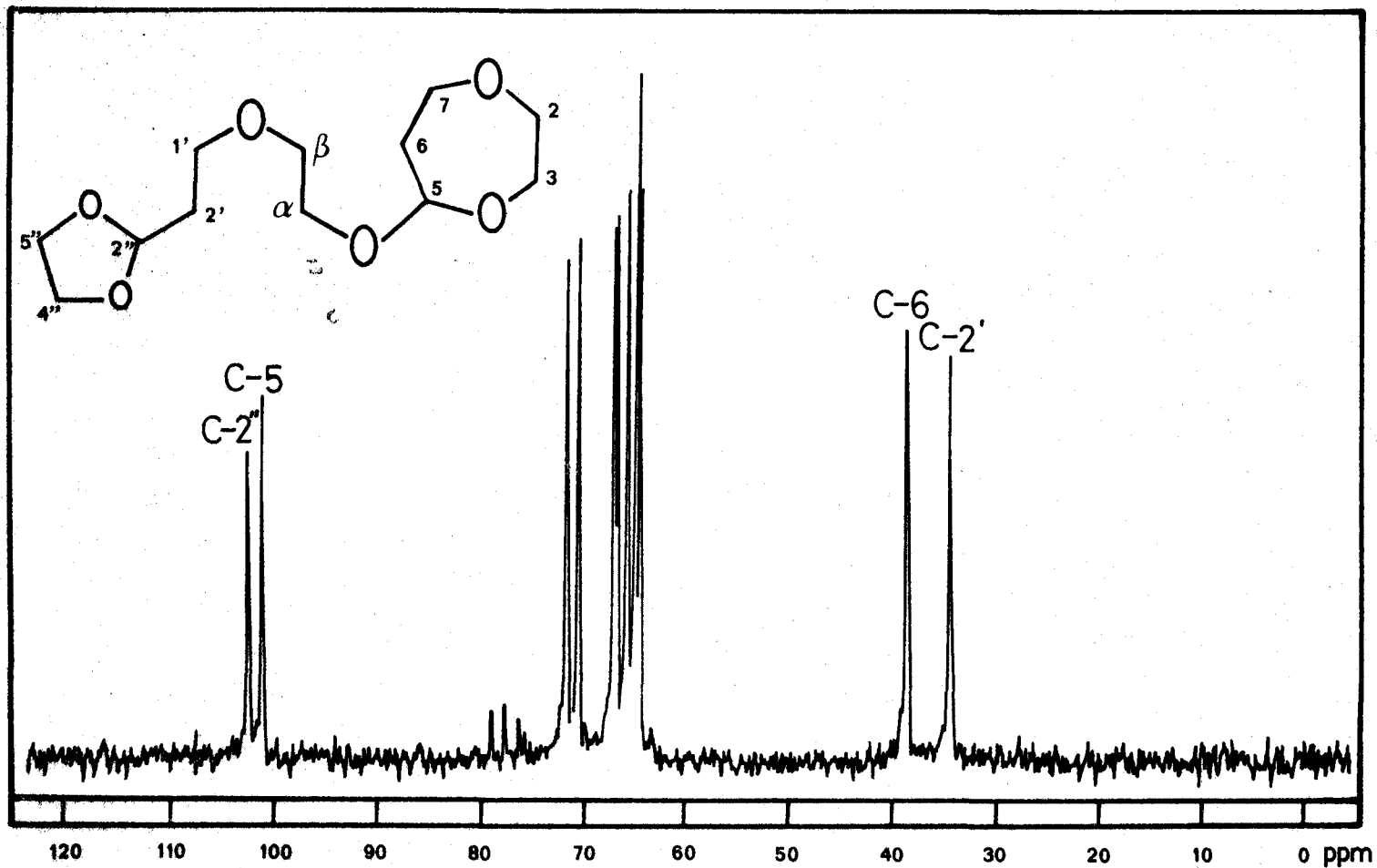
El balance total de las experiencias, referido a productos aislados por cromatografía en columna, se recoge en la Tabla X.



$^1\text{H-NMR}$ 23.- 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

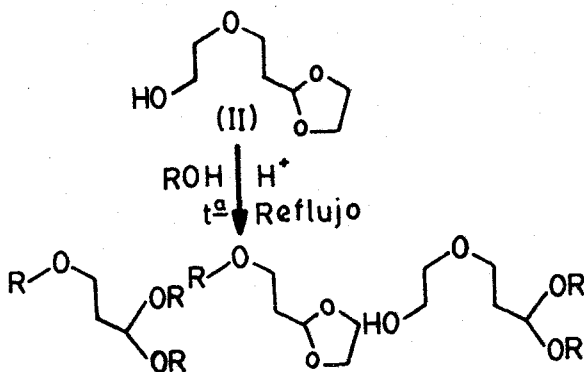


IR 17.- 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxeptano (LVIII).



^{13}C -RMN 6.- 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

TABLA X



| ROH ^b | R/Serie | (LVI) ^a | (LVII) ^a | (LIV) ^a |
|------------------|---------|---|---------------------|--------------------|
| MeOH | Me/a | 1,13 g | | 2,7 g |
| EtOH | Et/b | 3,02 g | 1,76 g | 1,25 g |
| n-PrOH | n-Pr/c | 6,68 g | 1,23 g | 0,56 g |
| i-PrOH | i-Pr/d | 1,16 g | 3,67 g | 0,37 g |
| t-BuOH | t-Bu/e | Se aparta del comportamiento normal. Se obtienen 2,91 g de un producto identificado como terc-butoxietanol. | | |

a) Rendimientos obtenidos a partir de 10 g (0,06 moles) de (II).

b) Condiciones de reacción en Parte Experimental.

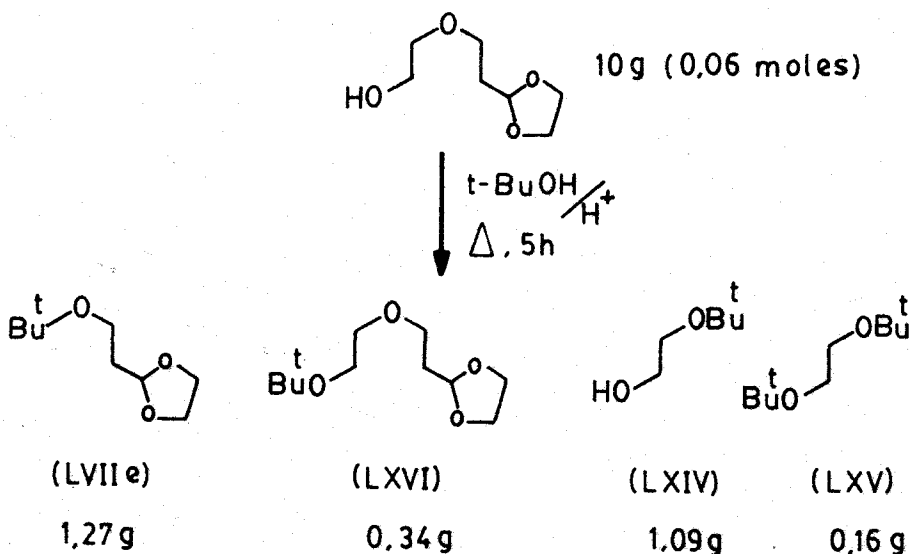
De los resultados sumarizados en la Tabla X se puede concluir que, en las condiciones empleadas, el comportamiento general, observado para los alcoholes etílico, n-propílico e isopropílico, da como resultado la formación de 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI), 2-(2-

alcoxietyl)-1,3-dioxolanos (LVII) y 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietyl)-propanos (LIV).

El comportamiento general expuesto se ve alterado cuando se emplea metanol y terc-butanol, ya que, en el primer caso, no se ha podido ni siquiera detectar la formación del derivado dioxolánico tipo (LVII), mientras que con terc-butanol, en las mismas condiciones experimentales, no se obtienen productos relacionables a los anteriores, habiéndose aislado tan sólo una pequeña cantidad de terc-butoxietyl.

A la vista de los resultados obtenidos para el terc-butanol, se modificaron los parámetros experimentales para conseguir una mejor relación entre su comportamiento y el de los demás alcoholes. Así, empleando una relación molar 27/1, un tiempo de reflujo de 5 horas y 1 g de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, se han obtenido los resultados que se resumen en el Esquema 9.

ESQUEMA 9



Como puede observarse, al disminuir el tiempo de reflujo cambia radicalmente el comportamiento del t-BuOH; este nuevo comportamiento "anormal" permite la formación de 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe) como producto mayoritario, además de cantidades menores de terc-butoxietyl (LXIV) y 1,2-diterc-butoxietyl (LXV); por último, es interesante destacar que en estas condiciones también se forma una pequeña cantidad de un producto identificado como 2-[2-(2-terc-butoxietyl)-etyl]-1,3-dioxolano (LXVI).

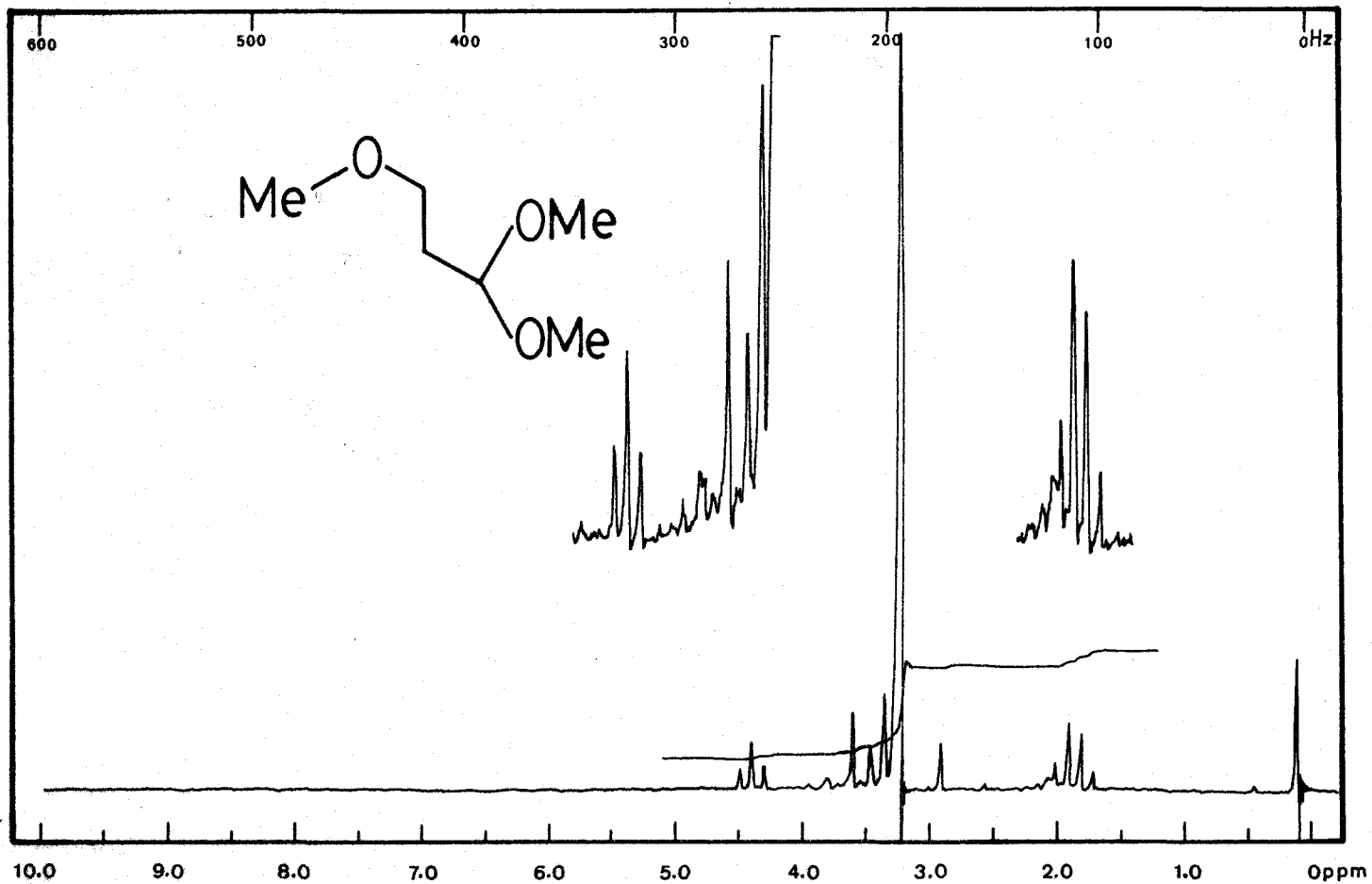
La asignación de estructuras se ha realizado vía espectroscópica y, en algún caso, química. Algunos productos han dado análisis elemental concordante.

3.2.1.2.1.- Determinación de la estructura de los 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI).

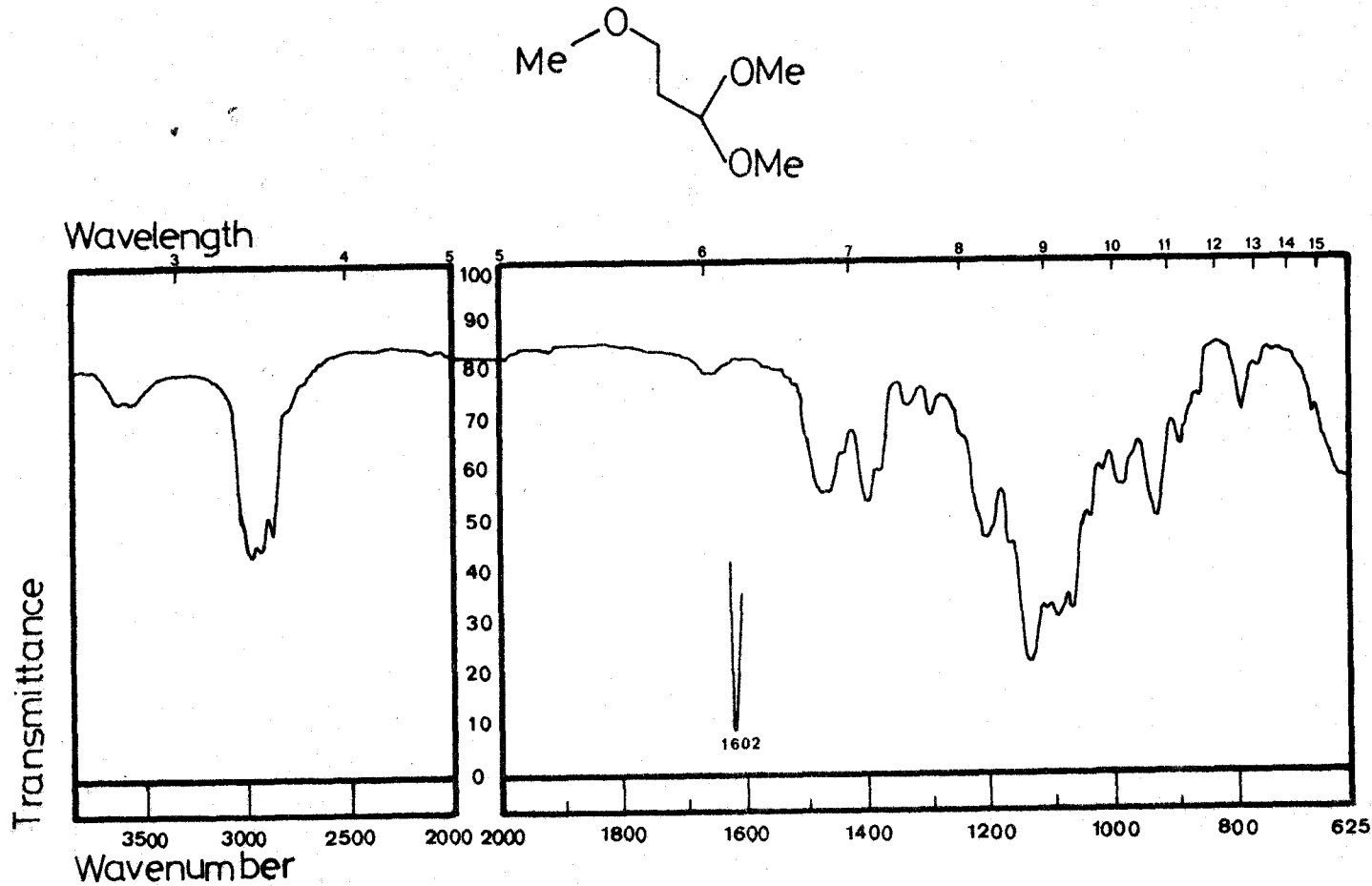
El primer producto que se aísla por cromatografía en columna a partir de las fracciones de destilación en las reacciones a reflujo entre (II) y MeOH, EtOH, n-PrOH e i-PrOH se ha identificado, en todos los casos, por métodos espectroscópicos y, en algún caso, químico, como 1,1,3-trialcoxipropanos, de estructura general (LVI).

En la Tabla XI se resumen los espectros de ^1H -RMN obtenidos a 60 MHz en disolución de Cl_3CD con TMS como referencia interna, y estando expresados los desplazamientos químicos en valores δ .

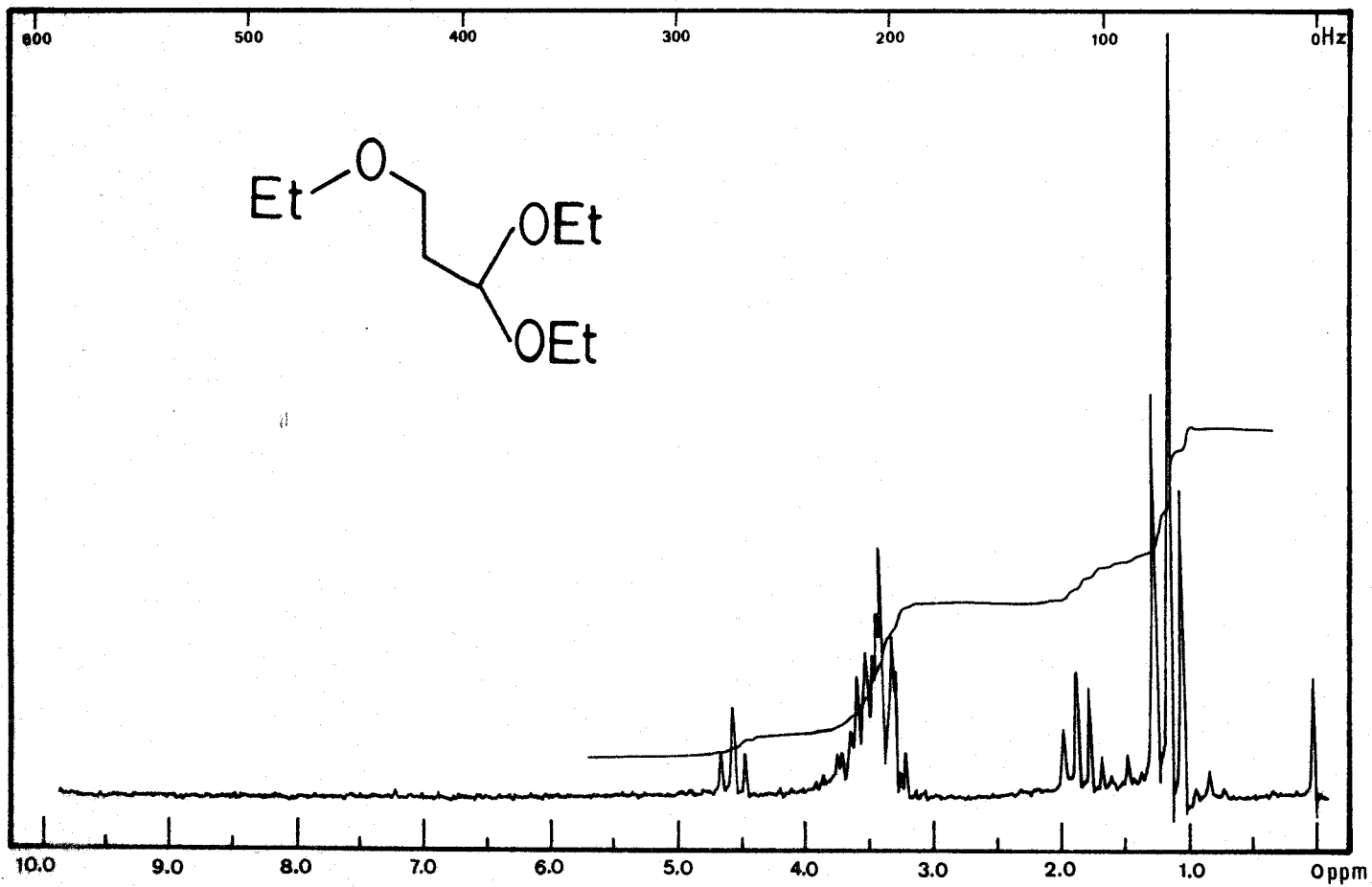
Los 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI) han sido descritos anteriormente; así, el trimetoxi-análogo-derivado (LVIIa) fue sintetizado por KIRMANN y colaboradores (80), por reacción entre la acroleína y el bromuro de hidrógeno metanólico, mientras que los derivados



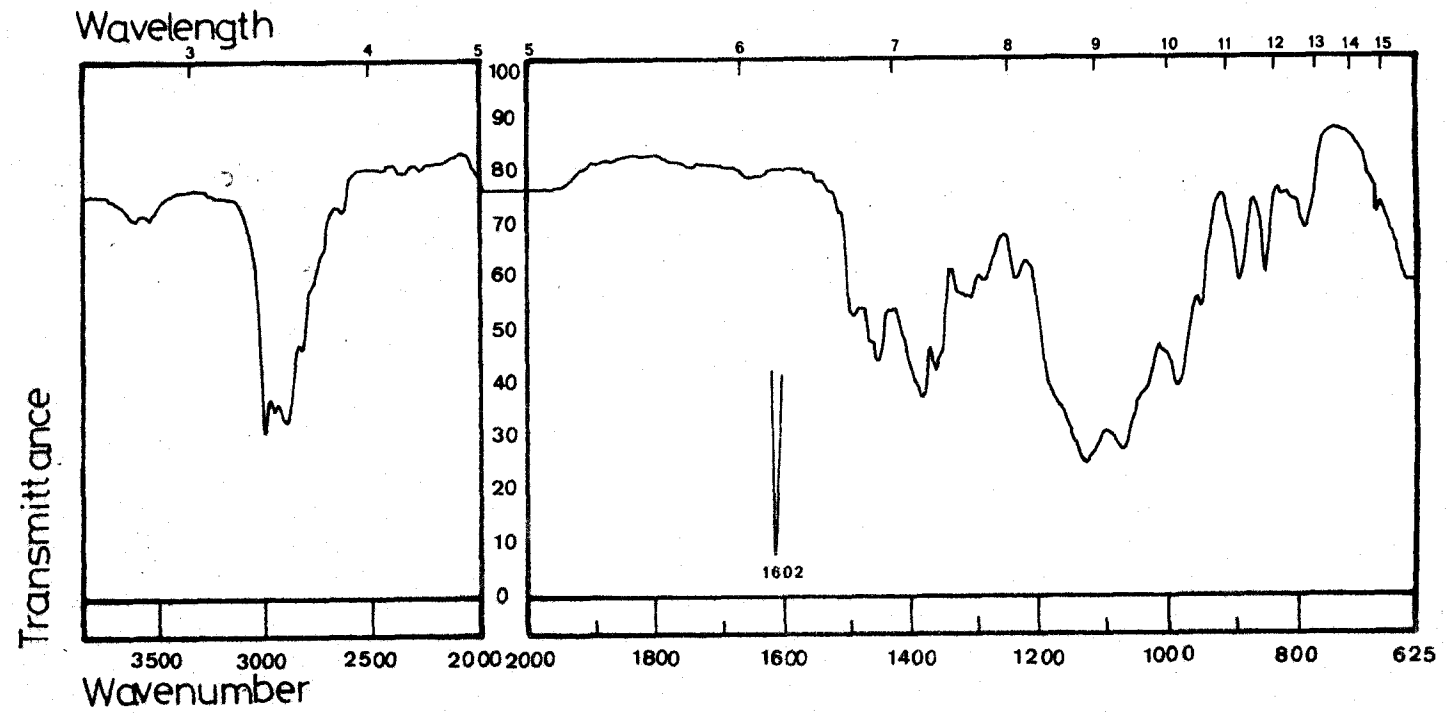
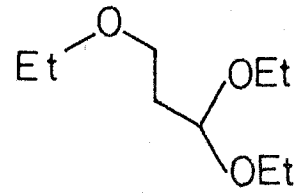
$^1\text{H-NMR}$ 24.- 1,1,3-trimetoxipropano (LVIa).



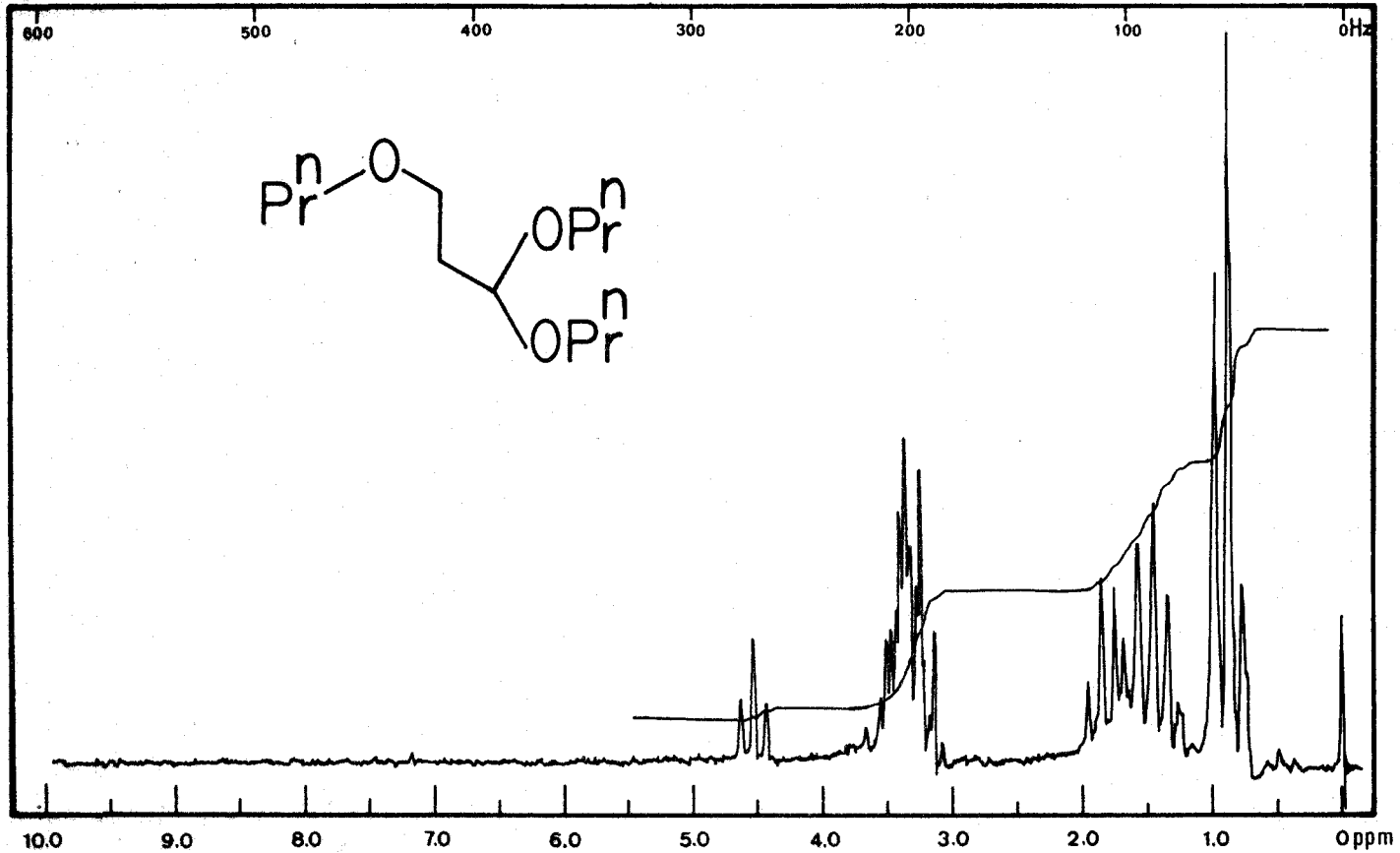
IR 18.- 1,1,3-trimetoxipropano (LV Ia).



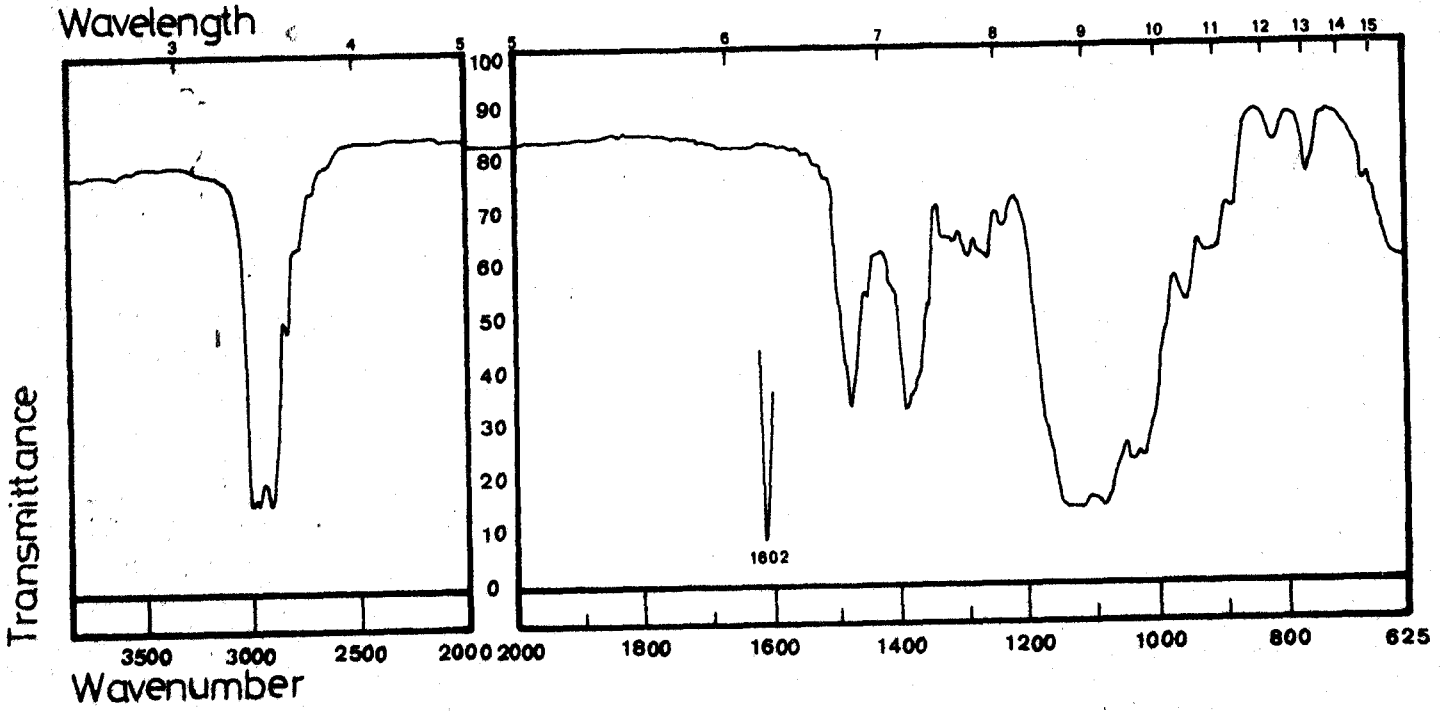
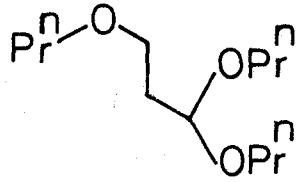
¹H-RMN 25.- 1,1,3-trietoxipropano (LV1b).



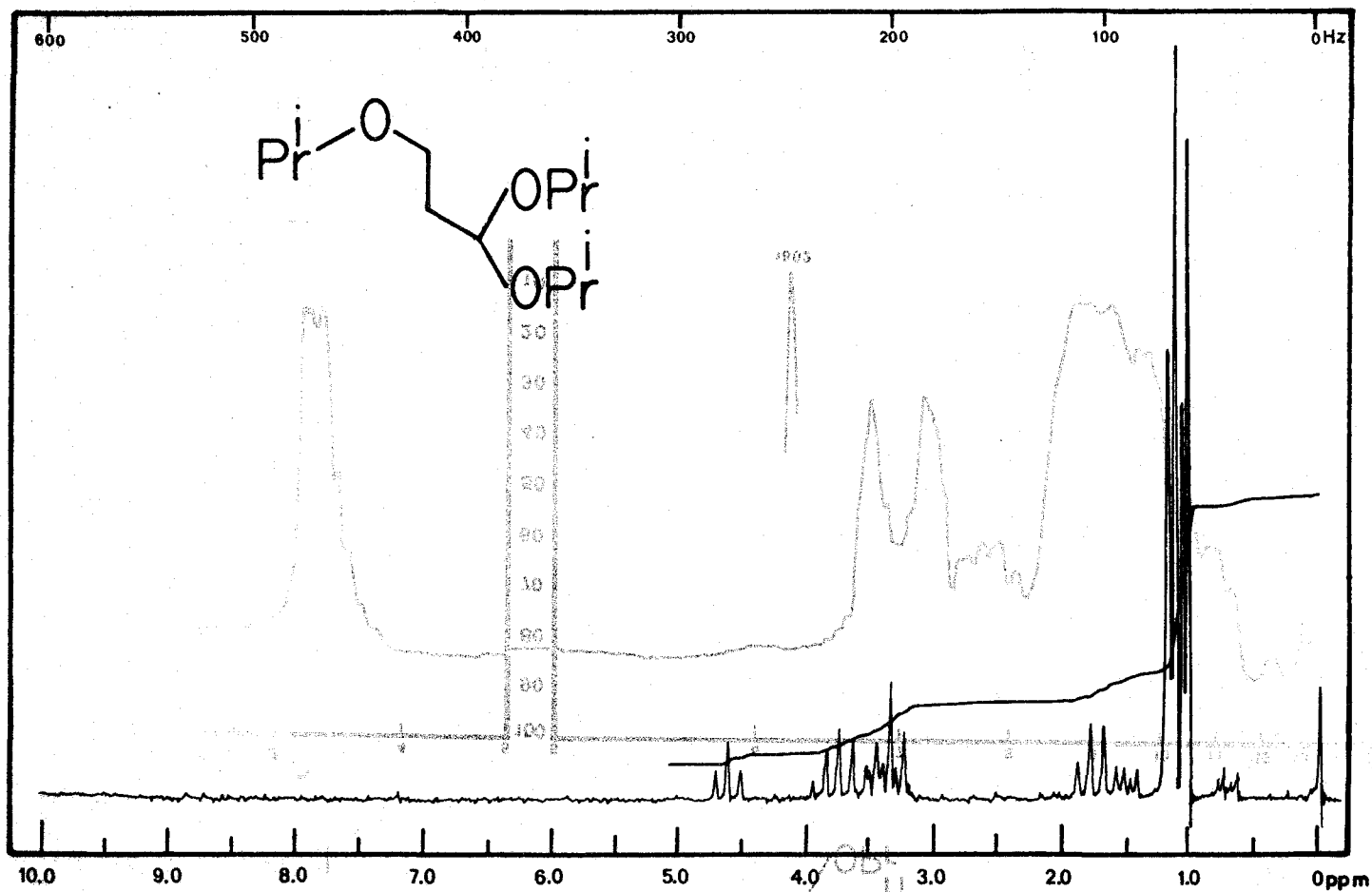
IR 19.- 1,1,3-trietoxipropano (LV1b).



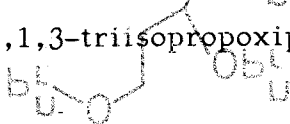
^1H -RMN 26.- 1,1,3-tripropoxipropano (LVic).

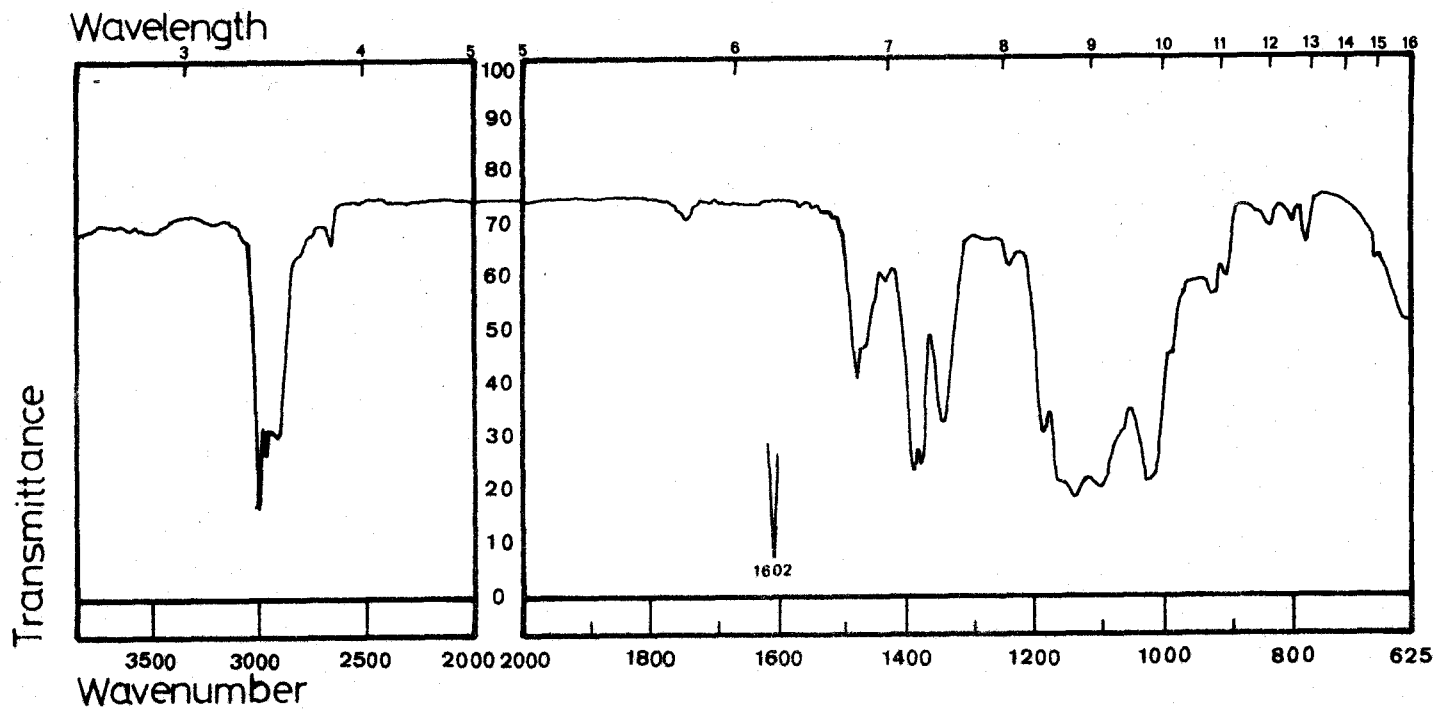
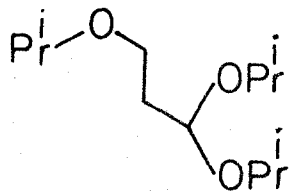


IR 20.- 1,1,3-tripropoxipropano (LVic).



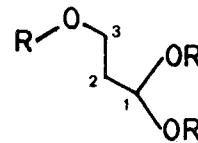
$^1\text{H-NMR}$ 27.- 1,1,3-triisopropoxipropano (LVId).





IR 21.- 1,1,3-triisopropoxipropano (LVId).

TABLA XI



| COMPUESTO | R | H ₁ [*] | H ₃ [*] | H ₂ [*] | Otros (R) |
|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| LVIa | Me | 4,40 t (1H) | 3,33 t (2H) | 1,80 c (2H) | 3,22 s -OCH ₃ (9H) |
| LVIb | Et | 4,55 t (1H) | 3,20-3,70 m (8H) | 1,80 c (2H) | 1,15 t CH ₃ -C (9H) |
| LVIc | Pr ⁿ | 4,52 t (1H) | 3,08-3,68 m (8H) | 1,82 c (2H) | 0,90 t CH ₃ -C (9H) 1,46 h C-CH ₂ -C (6H) |
| LVIId | Pr ⁱ | 4,65 t (1H) | 3,40 t (2H) | 1,80 c (2H) | 1,14 d CH ₃ -C Acetal (12H) 1,20 d CH ₃ -C Eter (6H) 3,72 h >CH-O (3H) |

* $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz en todos los casos.

(LVib), (LVic) y (LVId) han sido sintetizados por BELLRINGER (1) por reacción directa entre acroleína y el correspondiente alcohol; sin embargo, los autores citados no dan características espectroscópicas de los productos.

Para relacionar los productos obtenidos por nosotros con los anteriormente descritos por otros autores, hemos comparado el derivado (LVib) con el producto que se obtiene por síntesis directa, en las condiciones de BELLRINGER, entre acroleína y etanol, observándose una identidad absoluta entre ellos.

Tras quedar comprobada por vía química la naturaleza de esta familia de productos, se ha realizado su estudio espectroscópico, que resulta compatible con las estructuras propuestas. En efecto, tomando como modelo el espectro del 1,1,3-trimetoxipropano (LVia), se puede considerar el fragmento en tres átomos de carbono como sistema AM_2X_2 , en el que el hidrógeno acetálico (H-1, parte A del sistema) resuena como triplete a δ 4,40 ppm, mientras que los metilenos designados como M_2 y X_2 aparecen como doble triplete (cuartete aparente por superposición de señales; esto se observa por doble resonancia ya que por saturación del hidrógeno acetálico se obtiene un triplete para la señal en estudio) y triplete, centrados, respectivamente, a δ 1,80 ppm y 3,33 ppm. Las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ y $J_{2,3}$ son iguales entre sí, ambas de 6 Hz. Por último, los tres metoxilos presentan el mismo desplazamiento químico, resonando como un único singlete a δ 3,22 ppm.

Desde el punto de vista estereoquímico, se puede extraer la misma conclusión relativa a la conformación del enlace C_2-C_3 , para el que se propone una preferencia por el conformero anti.

En los casos en que R Et (LVib), n-Pr

(LVIIc) e i-Pr (LVIIId) se obtienen espectros totalmente análogos en los que se observa el mismo tipo de acomplamiento AM_2X_2 . Por otro lado, aparecen también sistemas A_2X_3 , $A_2M_2X_3$ o AX_6 , característicos de los grupos susfituyentes.

3.2.1.2.2.- Determinación de las estructuras de los 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolanos (LVII).

El segundo producto aislado por cromatografía en columna a partir de las fracciones destiladas en los procesos "a reflujo" se ha identificado, en cada caso, como el correspondiente 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolano (LVII). Los productos se forman sólo cuando se emplea etanol (LVIIb), n-propanol (LVIIc), isopropanol (LVIIId) y terc-butanol (LVIIe) pero, sin embargo, no se ha detectado la formación del análogo metoxilado (LVIIa).

Los datos previos empleados para establecer una posible estructura para la familia se deducen de su comportamiento frente a la hidrólisis ácida y de su comportamiento espectroscópico general.

(LVIIa); no se ha encontrado su formación.

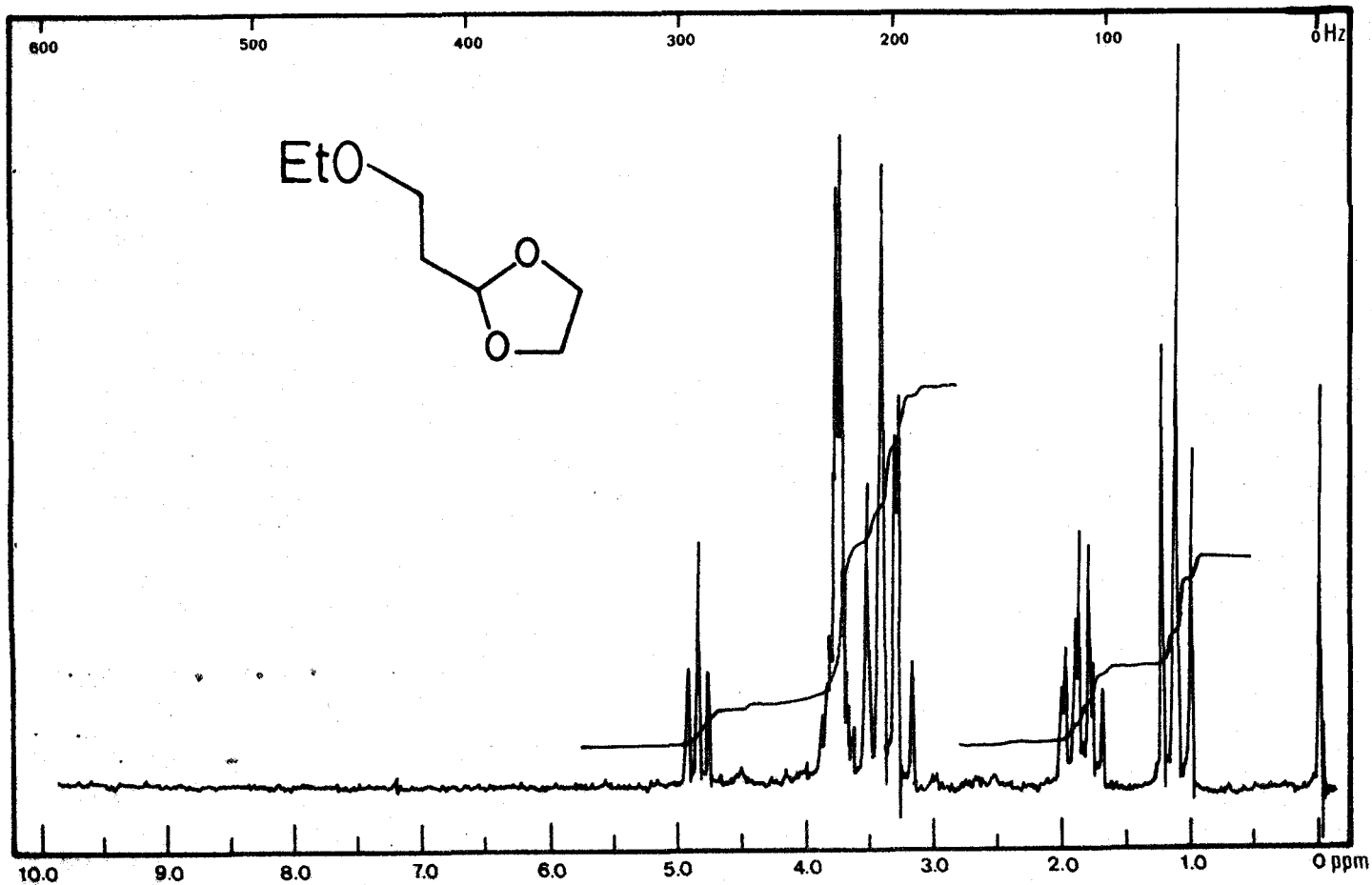
(LVIIb); 1H -RMN 28; IR 22; ^{13}C -RMN 7.

(LVIIc); 1H -RMN 29; IR 23; ^{13}C -RMN 8.

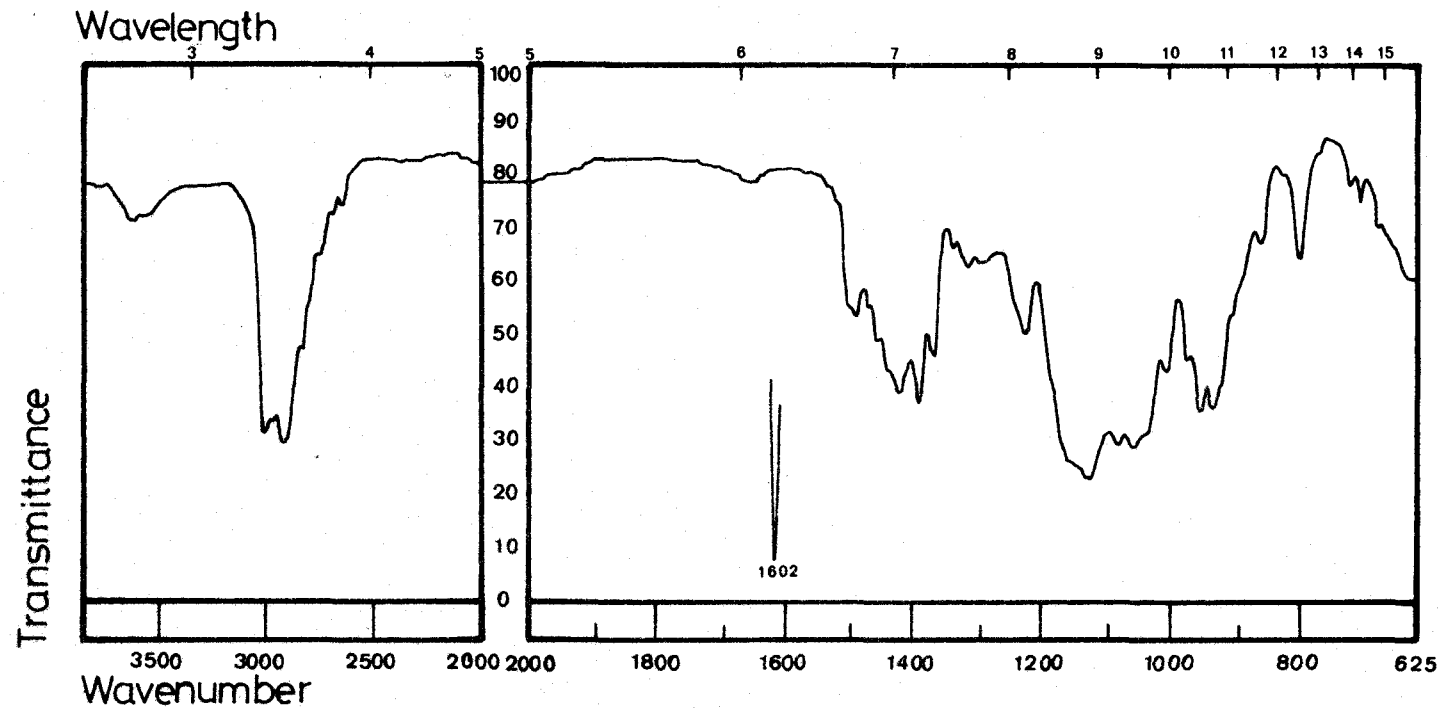
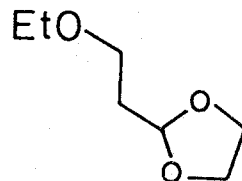
(LVIIId); 1H -RMN 30; IR 24; ^{13}C -RMN 9.

(LVIIe); 1H -RMN 31; IR 25; ^{13}C -RMN 10.

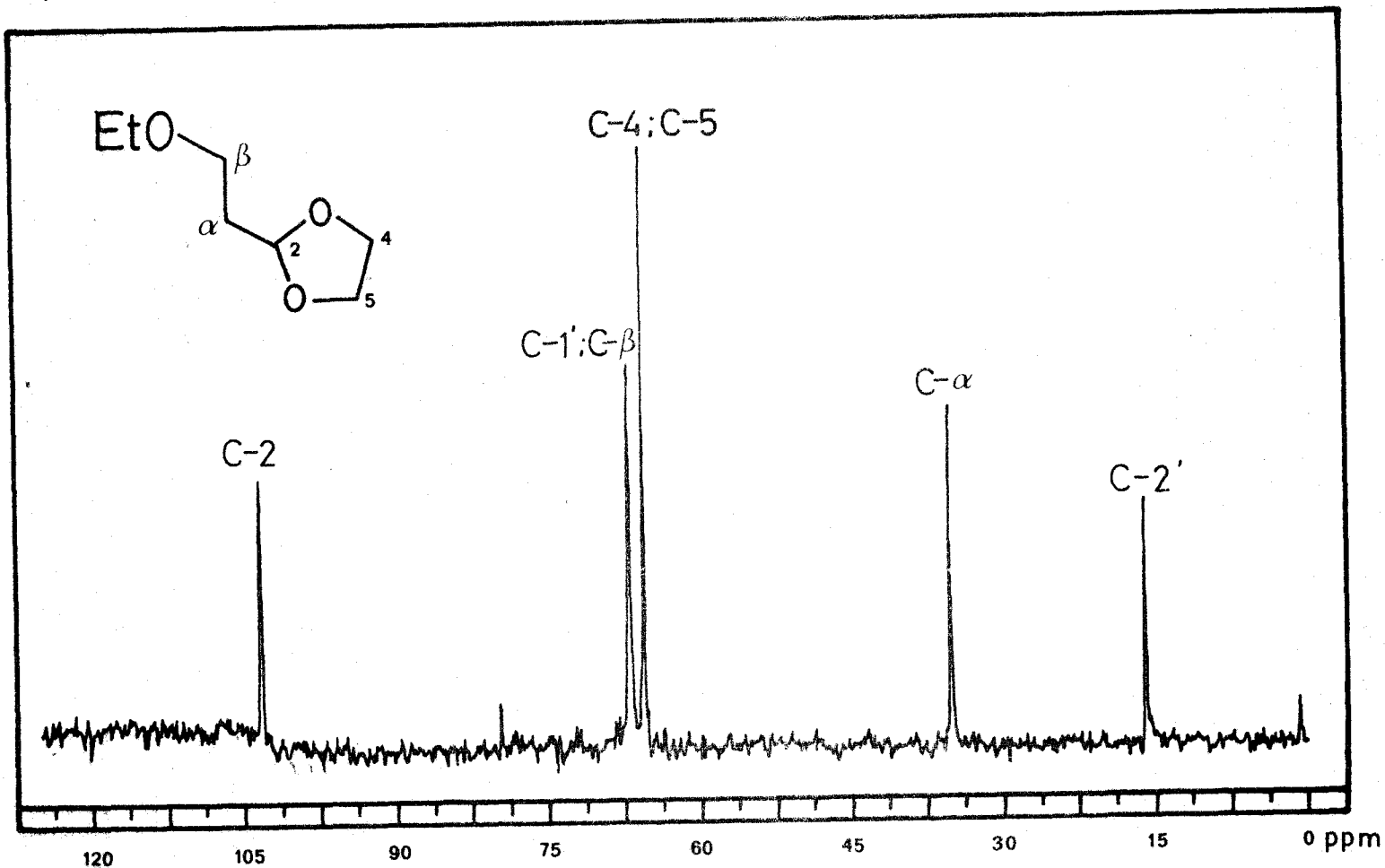
La degradación hidrolítica se ha realizado experimentalmente sólo con el derivado terc-butílico



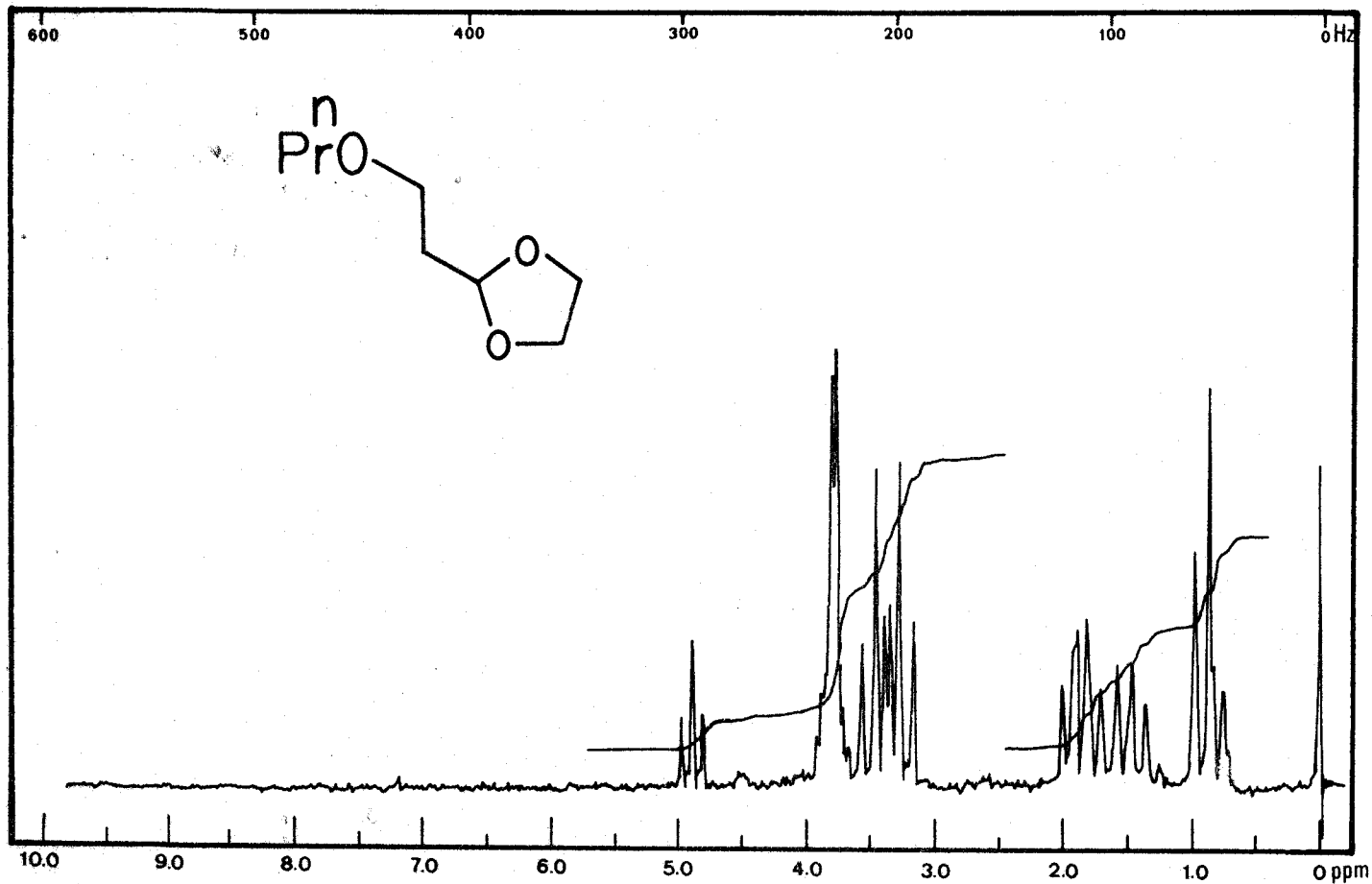
^1H -RMN 28.- 2-(2-etoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIb).



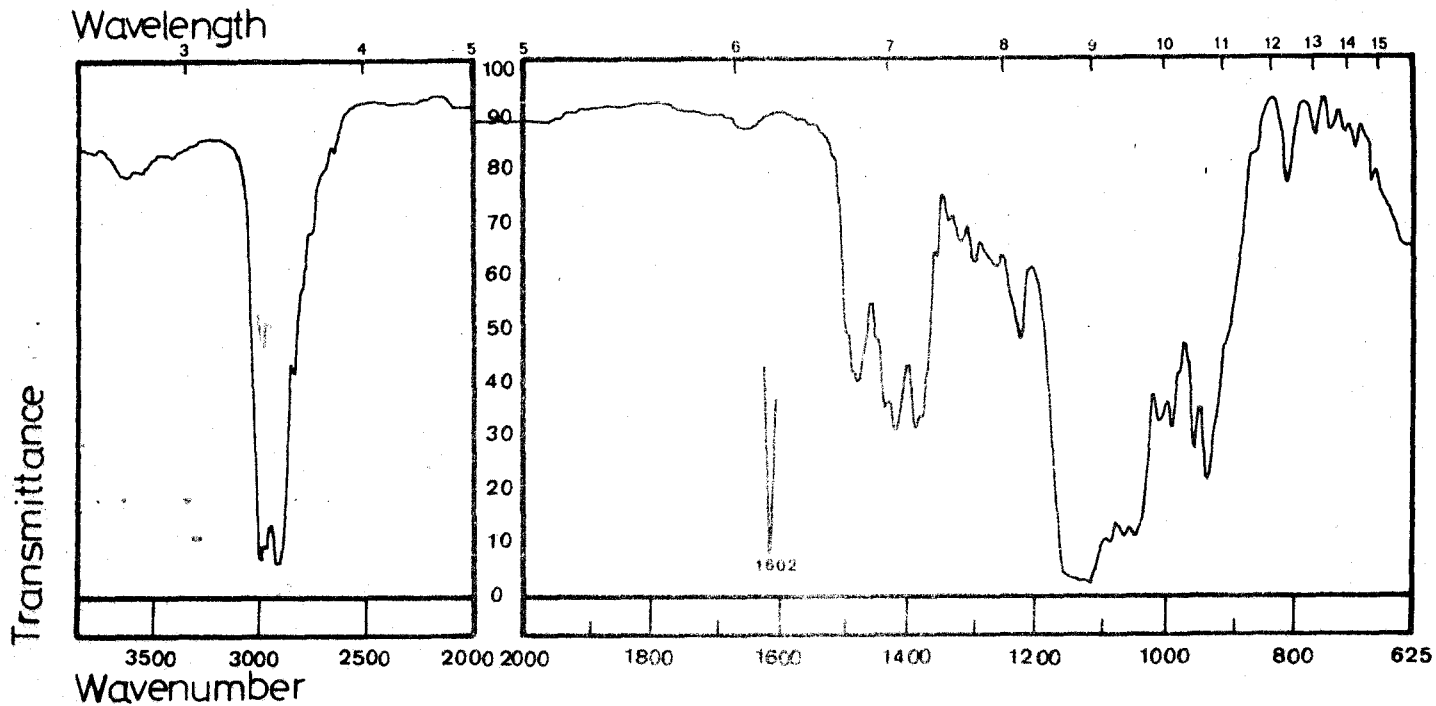
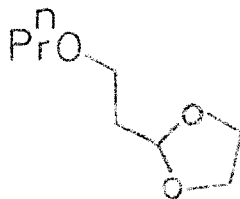
IR 22.- 2-(2-etoxyetil)-1,3-dioxolano (LVIIb).



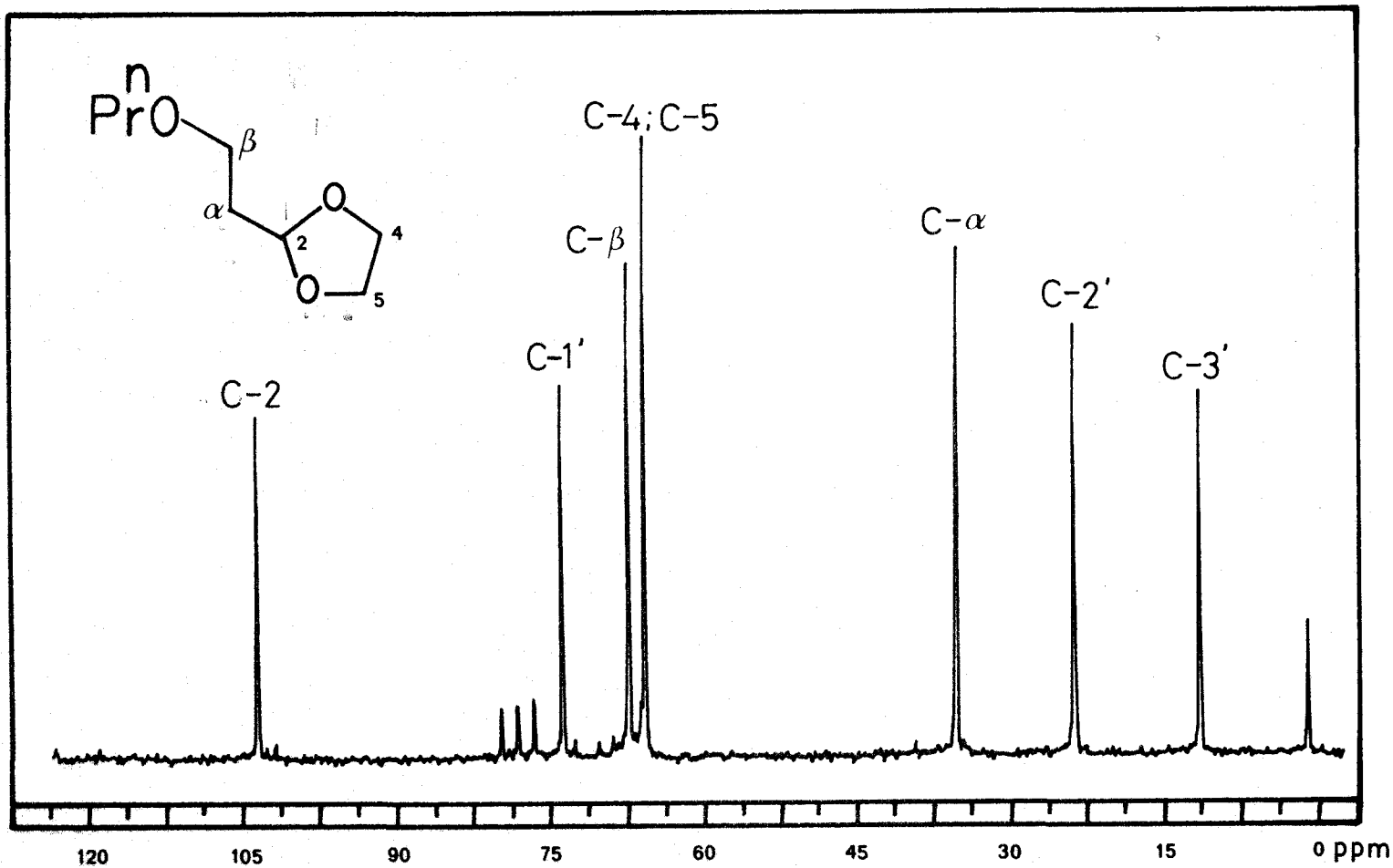
^{13}C -RMN 7.- 2-(2-etoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIb).



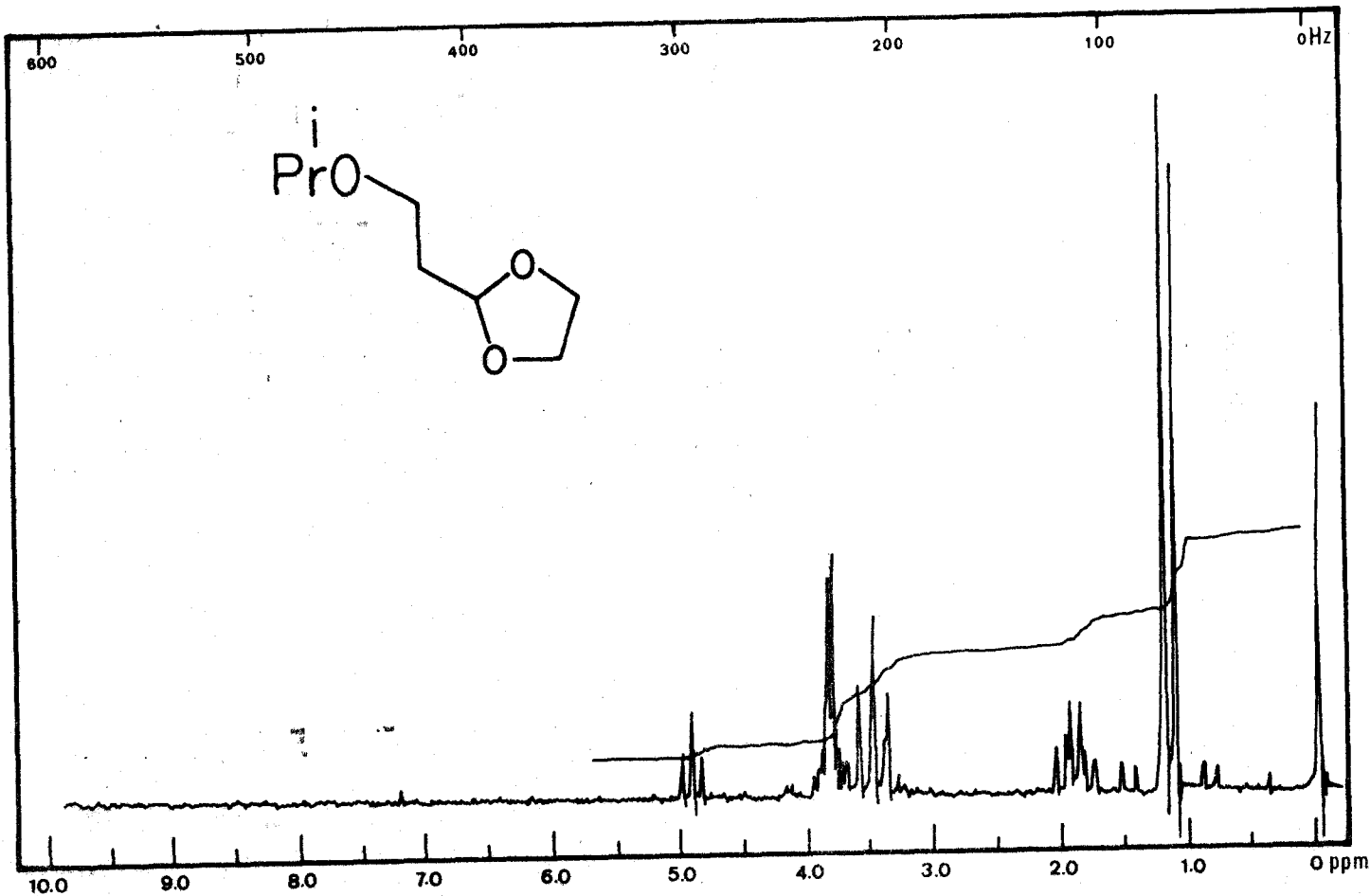
$^1\text{H-NMR}$ 29.- 2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIc).



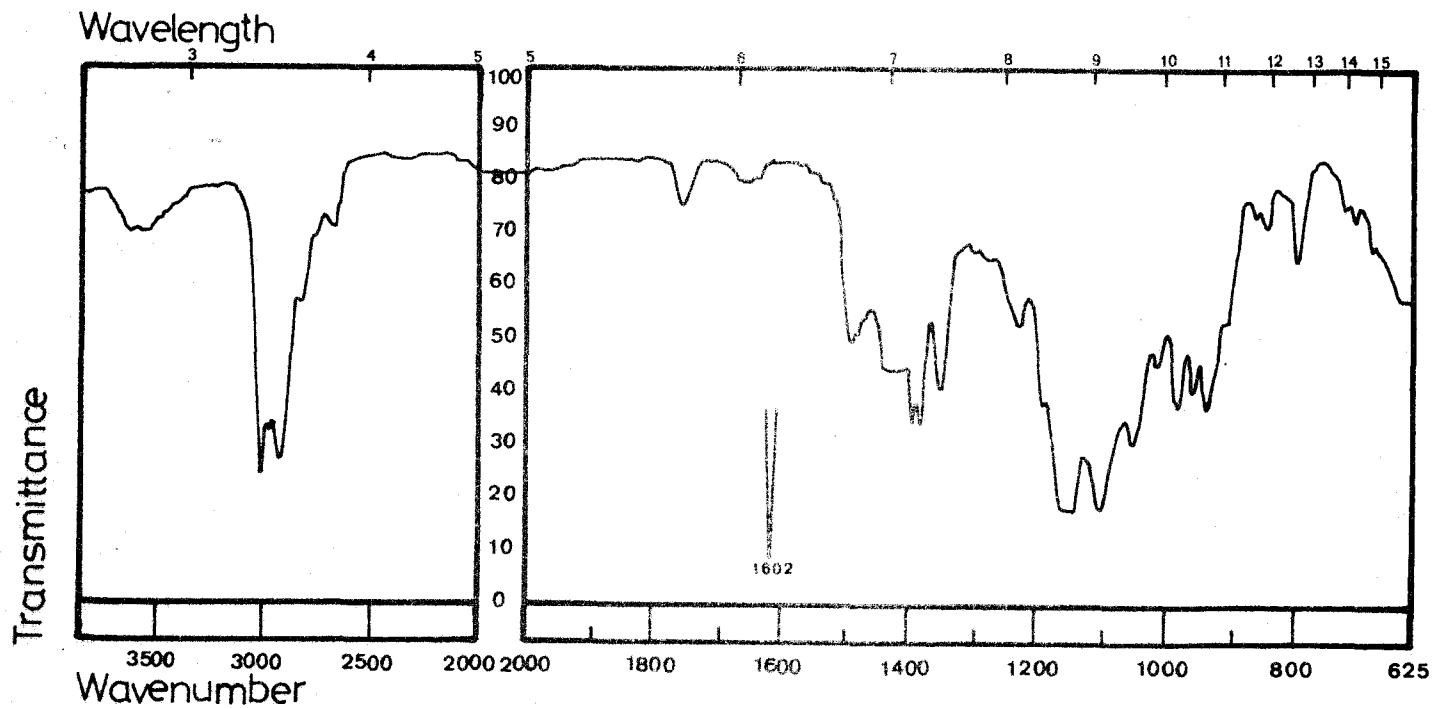
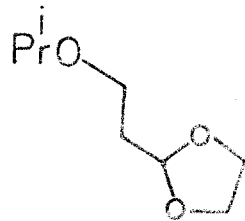
IR 23.- 2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIc).



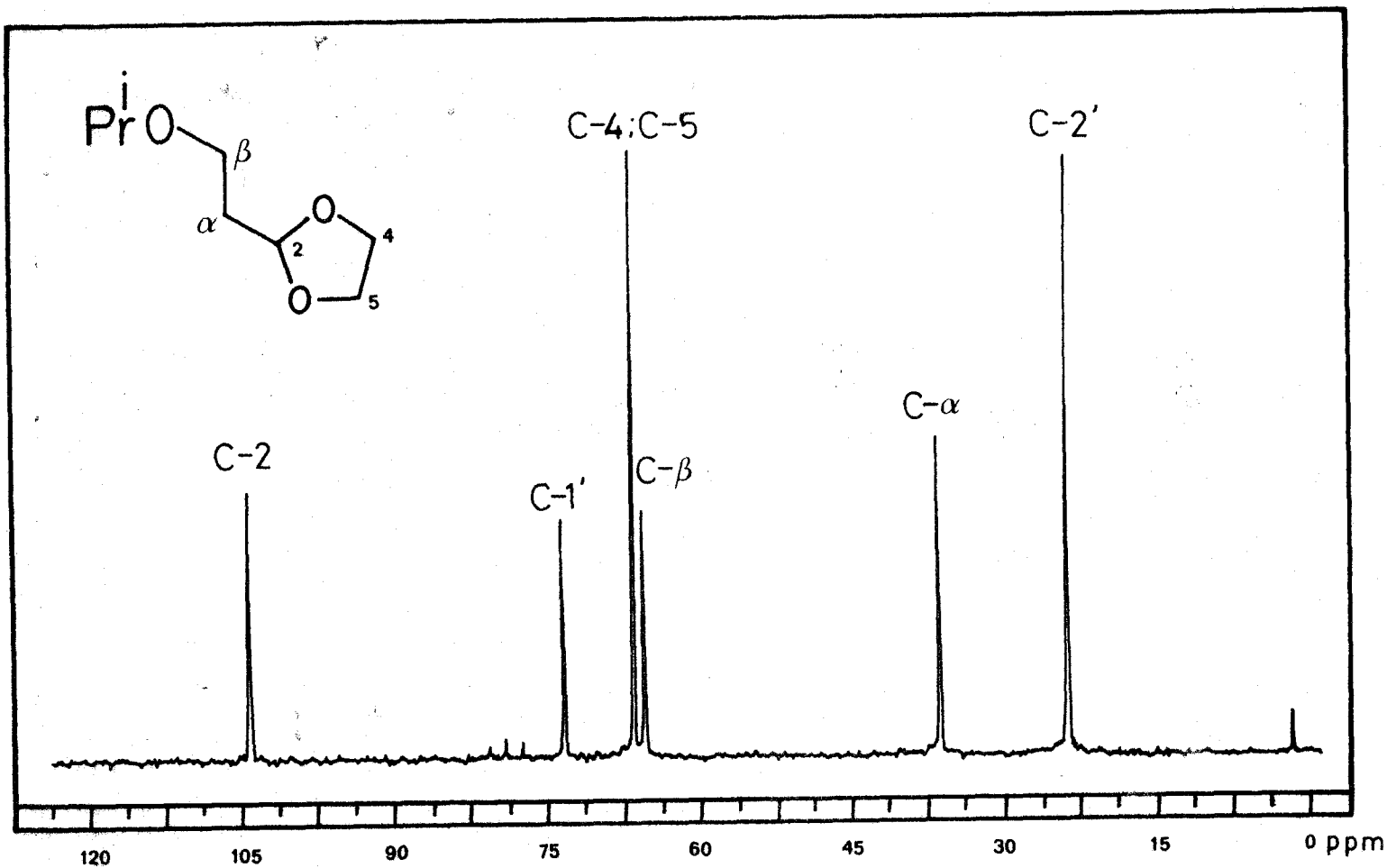
^{13}C -RMN 8.- 2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIC).



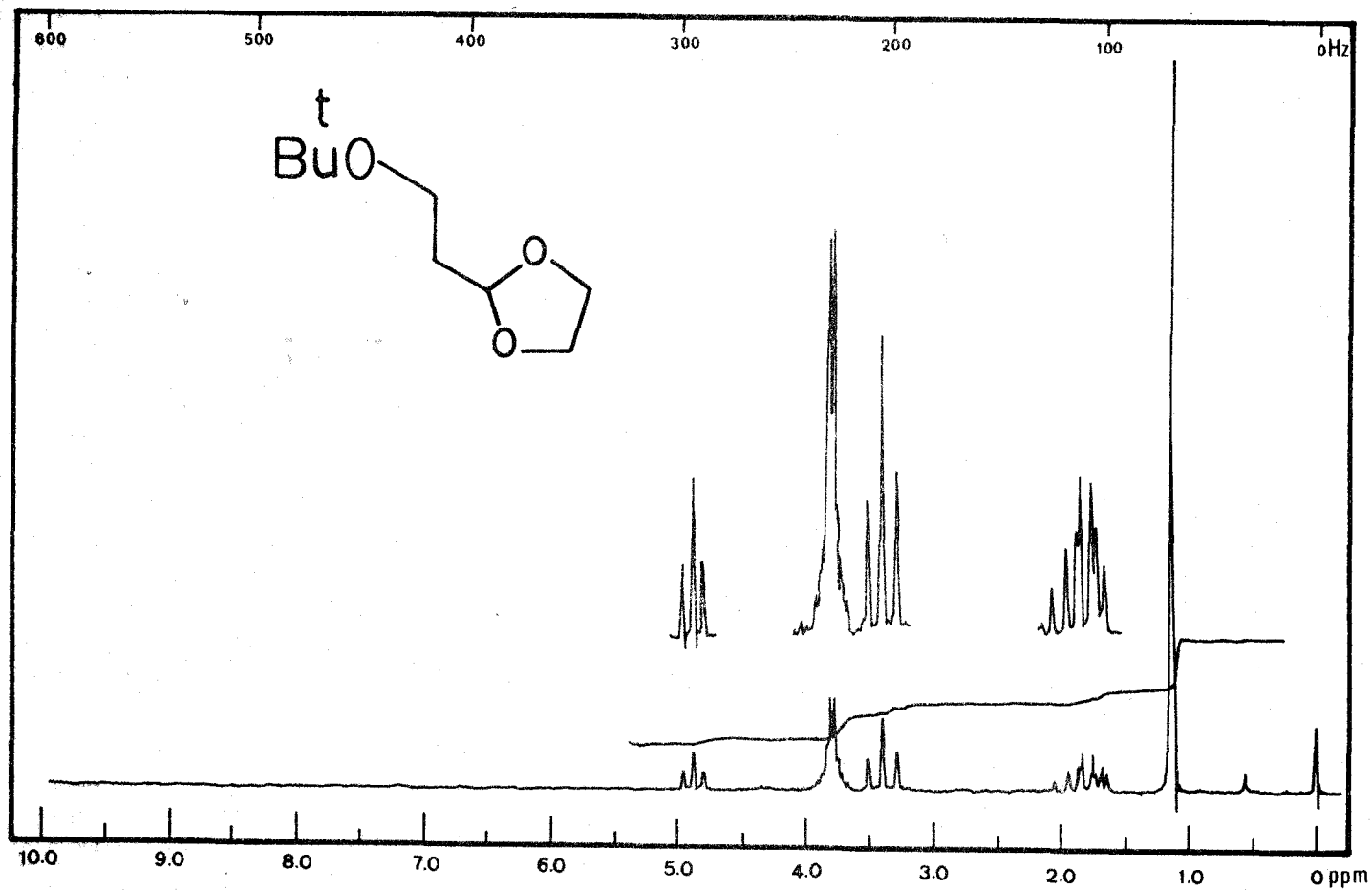
$^1\text{H-NMR}$ 30.- 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIId).



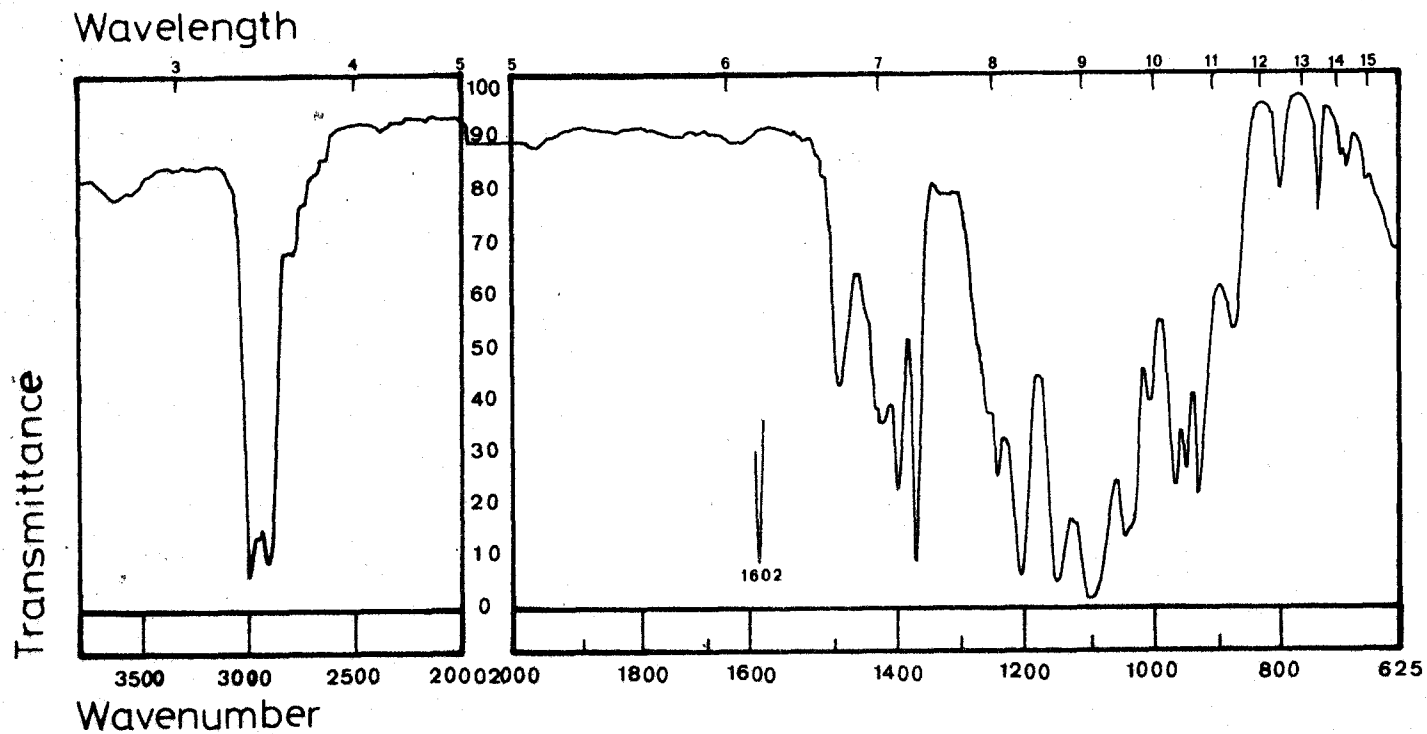
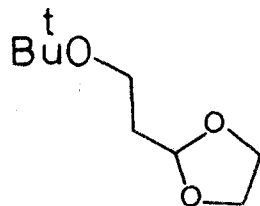
IR 24.- 2-(2-isopropoxyetil)-1,3-dioxolano (LVIIId).



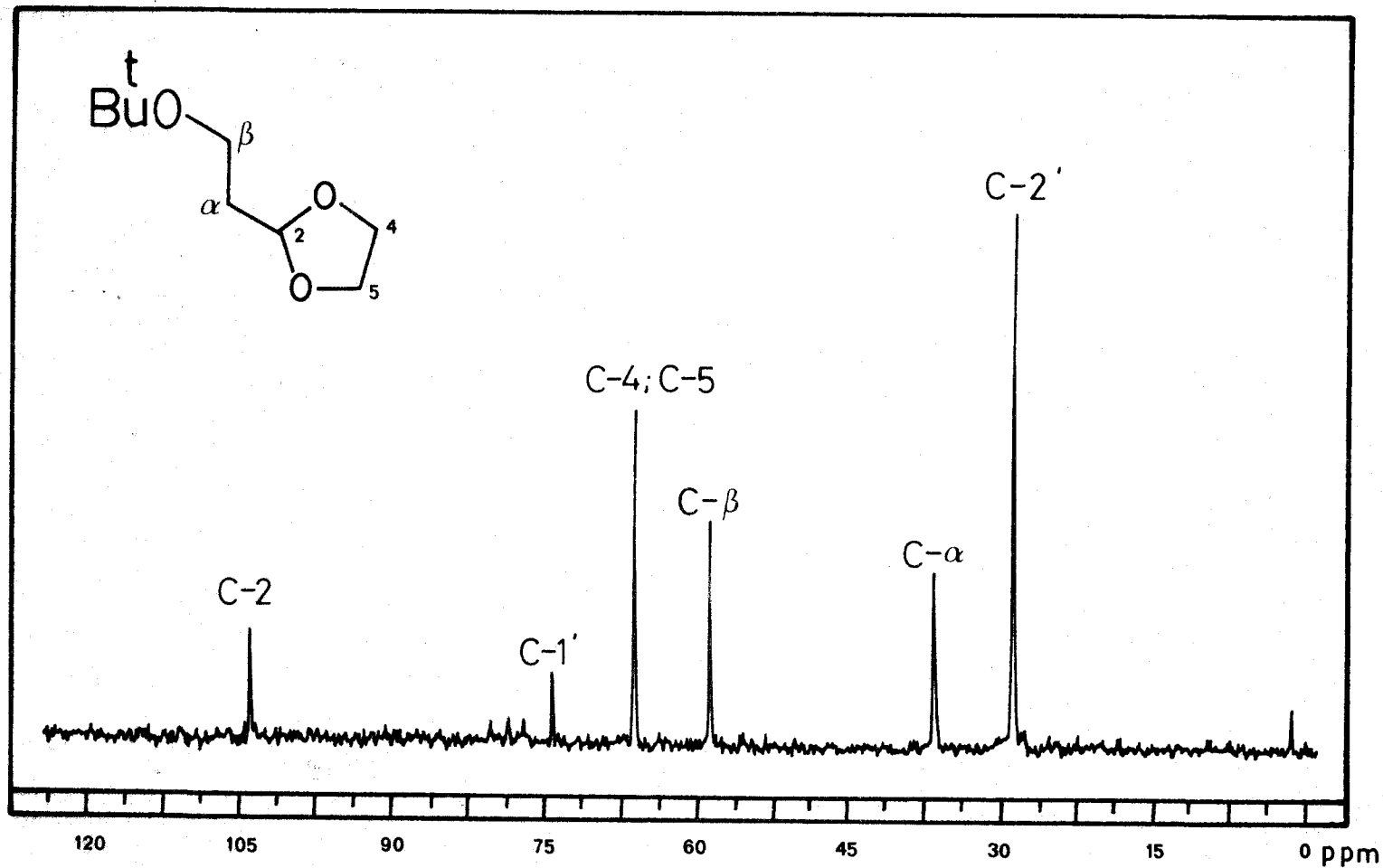
^{13}C -RMN 9.- 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIId).



$^1\text{H-NMR}$ 31.- 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe).

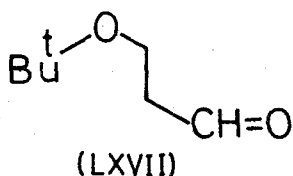


IR 25.- 2-(2-terc-butoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIe).



^{13}C -RMN 10.- 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe).

(LVIIe), habiéndose encontrado que el tratamiento de éste con ácido acético al 5% conduce a un aldehído identificado como 3-terc-butoxiopropanal (LXVII), anteriormente obtenido por otros autores (81). Efectivamente, el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de (LXVII) ($^1\text{H-RMN}$ 32; IR 26) es únicamente interpretable en función de la estructura propuesta. Así, el protón aldehídico resuena

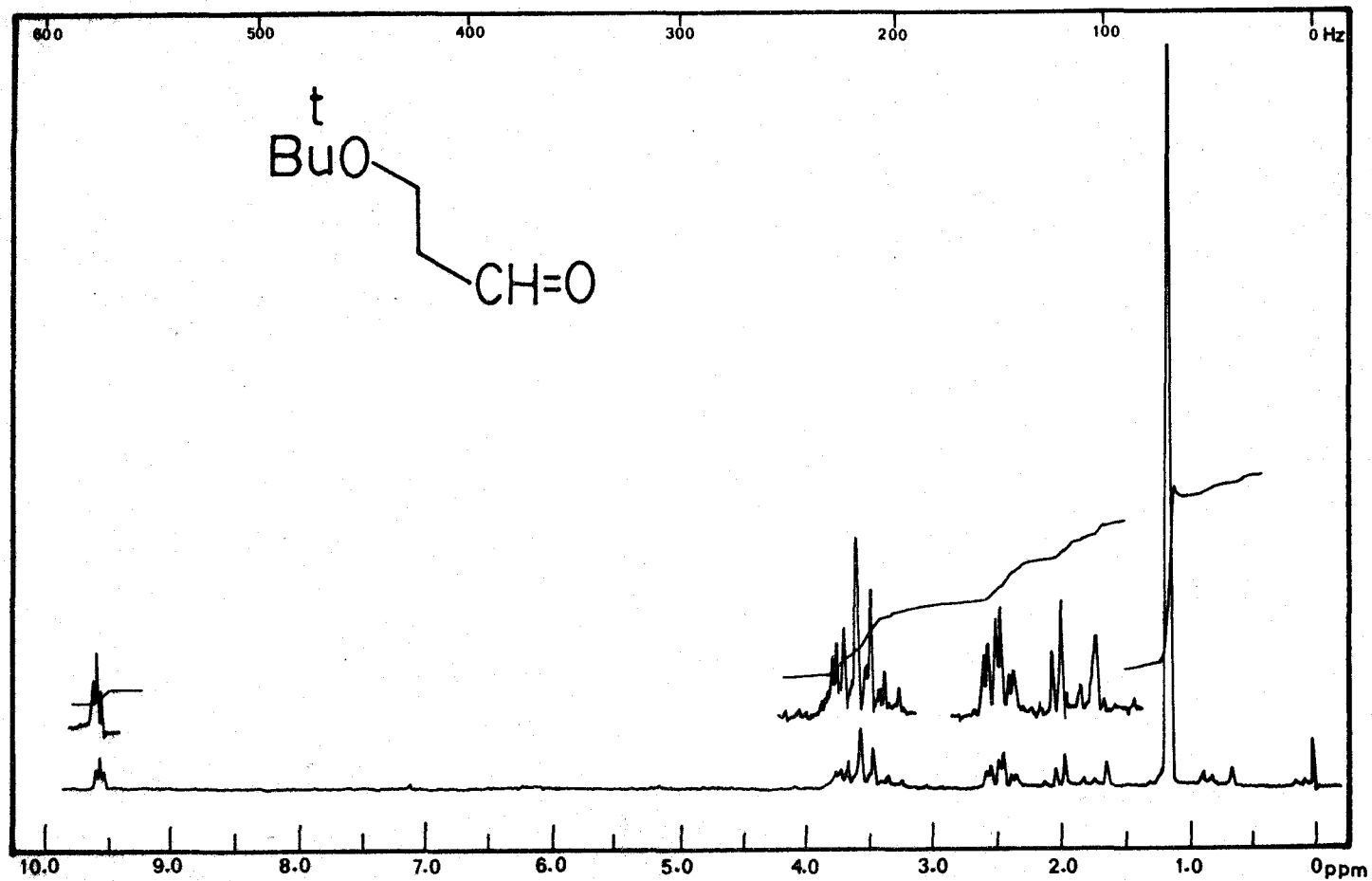


a δ 9,56 ppm (triplete, $J=2$ Hz), mientras que los metilenos C-2 y C-3 aparecen, respectivamente, como doble triplete y triplete, centrados a δ 2,5 ppm la primera señal y a δ 3,6 ppm la segunda. Por último, a δ 1,15 ppm aparece un singlete asignable a los hidrógenos del grupo terc-butilo.

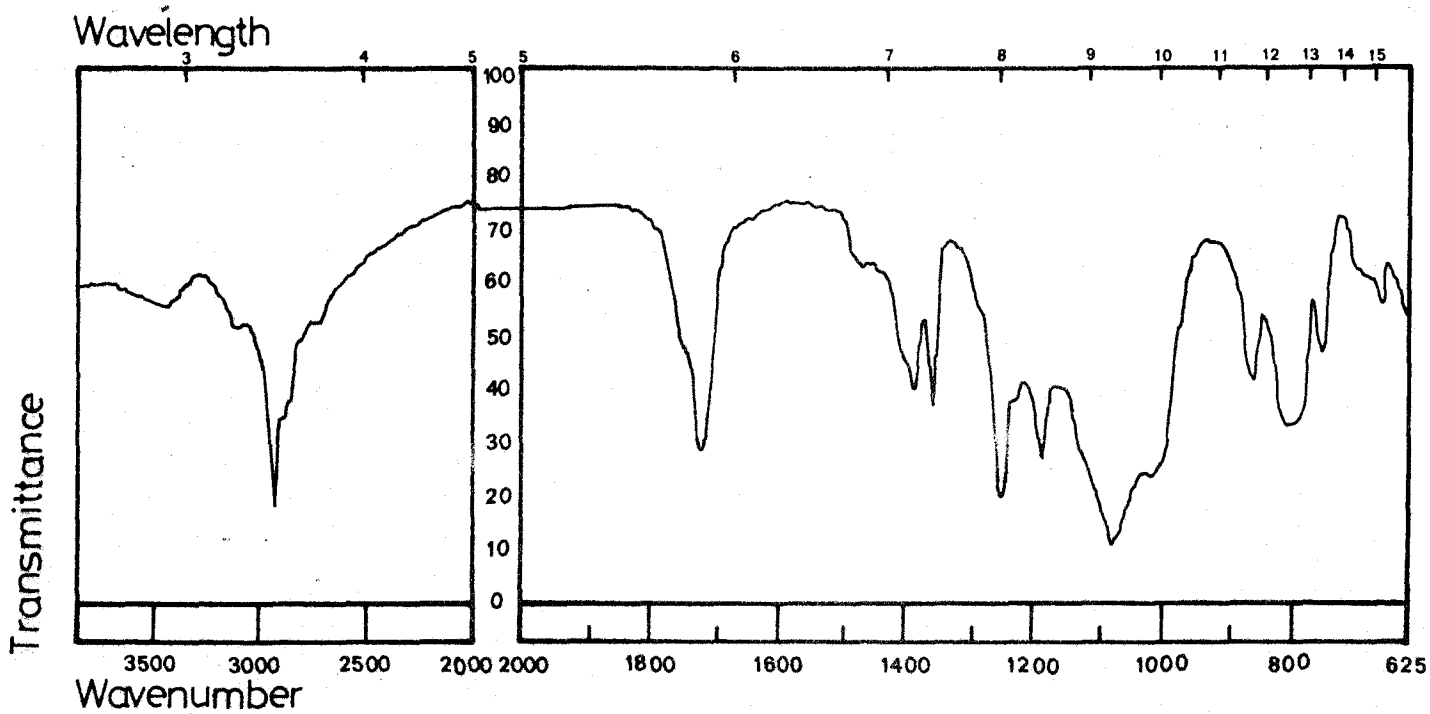
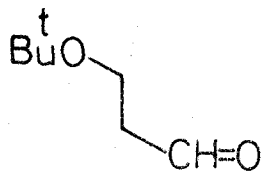
Por otro lado, la integración de cada señal da valores adecuados para (LXVII).

El resultado de la degradación hidrolítica de (LVIIe) sugiere que se trata de un acetal del aldehído (LXVII) y, por otra parte, el espectro $^1\text{H-RMN}$ del producto en estudio muestra una curva de integración compatible con un producto en que los reactivos, el hidroxiacetal dioxolánico (II) y el terc-butanol, han reaccionado mol a mol. Estos dos resultados sólo son interpretables a través de la estructura de 2-(2-terc-butoxiethyl)-1,3-dioxolano (LVIIe) propuesta.

Para el resto de los miembros de la serie no se ha realizado la degradación hidrolítica pero, sin embargo, el comportamiento espectroscópico combinado es totalmente análogo, lo que nos permite aceptar



$^1\text{H-NMR}$ 32.- 3-tert-butoxypropanal (LXVII).

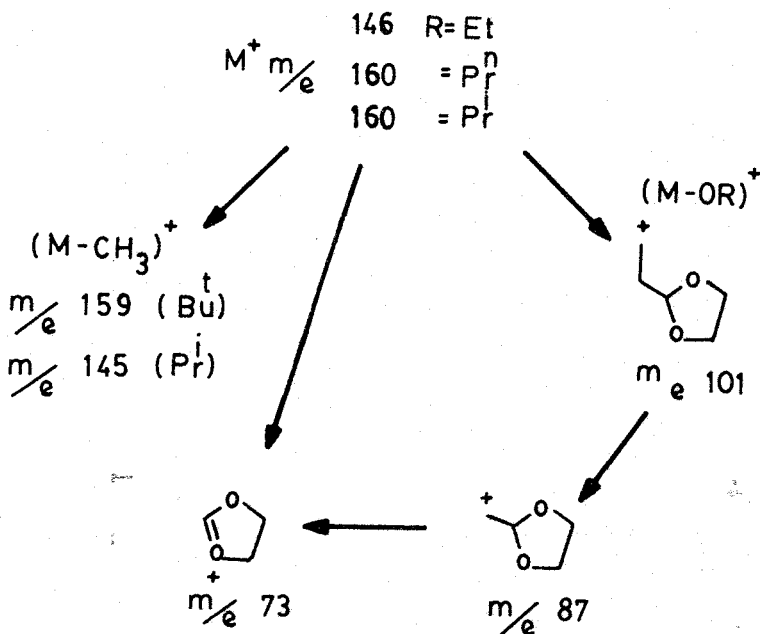


IR 26.- 3-terc-butoxipropenal (LXVII).

para ellos estructuras análogas.

Los espectros de masas de la familia se dan en la Parte Experimental. Como allí puede verse, en todos los casos aparece el ión molecular (m/e : Et= 146, n-Pr= i-Pr=160), salvo para el derivado terci-butílico para el que el ión de mayor relación m/e es 159, interpretable como $(M-Me)^+$; este mismo ión se observa claramente en (LVIId) a m/e 145 y, menos claramente, en (LVIIb) a m/e 131. En todos los casos, aparecen a continuación iones a m/e 101, 87, 85, 83 y 73, éste como pico base, aparte, claro está, de los de m/e 57, 45, 31. La presencia de todos estos fragmentos es perfectamente compatible con las estructuras propuestas, como se ve a través del Esquema 10.

ESQUEMA 10



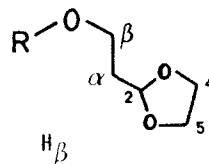
Los espectros de ^1H -RMN de la familia (LVII) se resumen y comparan en la Tabla XII, en la que se incluye como referencia, el espectro del hidroxiacetal dioxolánico (II).

Si tomamos el derivado (LVIIb) como ejemplo para la discusión del espectro, se observa cómo el hidrógeno acetálico resuena a δ 4,82 ppm (en (II) este mismo hidrógeno resuena como triplete a δ 4,88 ppm) como triplete, con una constante de acoplamiento de 5 Hz. Los metilenos designados como α y β resuenan, a δ 1,84 ppm y 3,42 ppm, con constantes de acoplamiento de 5 y 6,5 Hz, situación análoga a la encontrada en (II) para quien los metilenos análogos resuenan en forma de señales análogas centradas a δ 1,86 y 3,50 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento iguales. En el espectro citado, aparece también un sistema AA'BB' centrado a 3,76 ppm, asignable a los metilenos C-4 y C-5 del anillo dioxolánico y, por último, el grupo etoxi resuena como sistema A_2X_3 típico.

Los espectros de los derivados n-propílico, isopropílico y terc-butílico, manifiestan características análogas diferenciándose, obviamente, en las resonancias de los hidrógenos correspondientes a los sustituyentes.

Los espectros IR se describen en la Parte Experimental. Por último, se han registrado también, los espectros de ^{13}C -RMN de la familia de dioxolanos (LVII) con la finalidad de establecer analogías y diferencias con los obtenidos para los derivados dioxepánicos (LV). Dichos espectros se resumen en la Tabla XIII, en la que se incluye también, el correspondiente al del derivado dioxolánico (II).

TABLA XII



| COMPUESTO | R | H ₂ | H ₄ -H ₅ | H _α | H _β | R |
|-----------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| II | | 4,88 t J _{2,α} = 4,5 | AA'BB' 3,80 | 1,85 dt J _{α,β} = 6,5 | 3,50 t J _{α,β} = 6,5 | 3,4-3,9 m -O-CH ₂ -CH ₂ -O- 3,18 s -OH |
| LVIIf | Et | 4,82 t* | AA'BB' 3,76 (3,62-3,90) | 1,84 dt* (1,80-1,88)** | 3,42 t** | 1,10 t CH ₃ -C 3,35 c C-CH ₂ -O J= 6,5 |
| LVIIf | Pr ⁿ | 4,88 t* | AA'BB' 3,79 (3,65-3,93) | 1,86 dt* (1,82-1,90)** | 3,45 t** | 0,88 t CH ₃ -C 1,46 m C-CH ₂ -C J= 6,6 3,28 t C-CH ₂ -O |
| LVIIf | Pr ⁱ | 4,90 t* | AA'BB' 3,82 (3,68-3,96) | 1,88 dt* (1,84-1,92)** | 3,48 t** | 1,15 d CH ₃ -C 3,20-3,70 m >CH-O J= 5,5 |
| LVIIf | Bu ^t | 4,87 t* | AA'BB' 3,78 (3,64-3,92) | 1,78 dt* (1,74-1,82)** | 3,38 t** | 1,12 s CH ₃ -C |

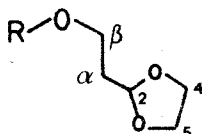
Desplazamientos químicos en ppm (δ)

Constantes de acoplamiento en Hz

* J_{2,α} = 4,8

** J_{α,β} = 6,6

TABLA XIII

¹³C-RMN para algunos 1,3-dioxolanos*.

| COMPUESTO R | C-2 | C-4=C-5 | C-α | C-β | Otros (R) | |
|--------------------------|--------|---------|-------|-------|-----------|-------------|
| (LVIIb) Et | 102,56 | 64,85 | 34,55 | 66,24 | 15,20 | 66,24 |
| (LVIIc) Pr ⁿ | 102,52 | 64,81 | 34,42 | 66,33 | 10,53 | 22,88 72,74 |
| (LVIIId) Pr ⁱ | 102,51 | 64,79 | 34,79 | 63,66 | 22,07 | 71,55 |
| (LVIIe) Bu ^t | 102,61 | 64,78 | 35,29 | 57,34 | 27,55 | 72,77 |
| (II) | 102,64 | 64,83 | 34,11 | 66,75 | 61,54 | 72,20 |

* Espectros realizados a temperatura ambiente en Cl₃CD, empleando TMS como referencia interna.

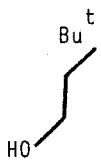
Las asignaciones se han establecido de la siguiente forma:

a) Si excluimos del tratamiento las señales asignables al sustituyente R, por ser las más fáciles de interpretar, C-2 y C-α representan los átomos de carbono con desplazamientos químicos a mayor campo abajo y a mayor campo arriba, respectivamente, en función de sus efectos de sustitución.

b) C-4 y C-5 presentan idéntico valor de desplazamiento químico, ya que están relacionados por un plano de simetría. En cada caso se les ha asignado el valor próximo a δ 64,8 ppm después de estudiar los efectos de sustitución de hidrógeno por metilo en C-4.

c) Por último, C- β es el átomo de carbono más sensible al efecto de compresión estérica (efecto ρ') que tiene su origen en la ramificación del sustituyente R. En efecto, si se considera el valor de δ 66,24 ppm (para R= Et) como valor de referencia, la intensidad del efecto ρ' resultaría como indica la Tabla XIV.

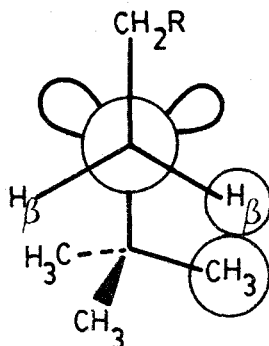
TABLA XIV

| COMPUESTO | R | Efecto ρ' * |
|-----------|---|------------------|
| (LVIIb) | Et | 0 |
| (LVIIc) | Pr ⁿ | 0,09 |
| (LVIIId) | Pr ⁱ | 2,58 |
| (LVIIId) | Bu ^t | 8,90 |
| (II) |  | 0,51 |

* Obtenido a partir de los valores de desplazamiento químico de C- β .

Como puede observarse, el valor del efecto ρ' sobre C- β crece marcadamente al aumentar la ramificación del sustituyente R.

Una interpretación plausible puede involucrar la conformación anti de la agrupación éter. En



la figura se representa el caso del terc-butoxi-derivado (LVIIe) y en ella puede apreciarse la interacción entre metilos e hidrógenos de C- β .

3.2.1.2.3.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propanos (LIV).

Los procesos de intercambio de alcohol realizados "a reflujo" entre el hidroxiacetal dioxolánico (II) y los alcoholes MeOH , EtOH , $n\text{-PrOH}$ e $i\text{-PrOH}$ han permitido aislar por cromatografía en columna un último producto, minoritario, identificado, en cada caso, como el correspondiente 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIV), por comparación de sus espectros IR y $^1\text{H-RMN}$ con los de los mismos productos obtenidos en procesos llevados a cabo a temperatura ambiente, descritos anteriormente.

3.2.1.2.4.- Determinación de las estructuras de los productos obtenidos en la reacción entre (II) y t-BuOH "a reflujo".

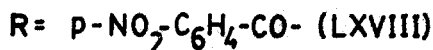
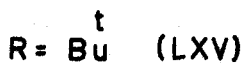
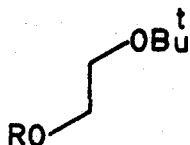
Como se ha dicho anteriormente, la reacción entre (II) y alcohol terc-butílico, realizada en las mismas condiciones experimentales que las anteriores, sólo conduce al aislamiento de 2,91 g de un producto identificado como terc-butoxietanol (LXIV). Es interesante destacar también que no se recuperó hidroxietal de partida inalterado. Sin embargo, cuando se suavizan las condiciones experimentales, por ejemplo, disminuyendo notablemente el tiempo de reflujo, situándolo en sólo 5 horas, se obtienen, como se indicó en el Esquema 9, productos relacionables a los que se forman con los demás alcoholes.

En tales condiciones, aplicando el método de aislamiento general ya comentado, se obtienen cuatro productos puros por cromatografía en columna, cuyo estudio estructural se realiza a continuación:

El primer y tercer producto eluido con una mezcla de éter etílico-hexano, han sido identificados, respectivamente, como 1,2-diterc-butoxietano (LXV) y terc-butoxietanol (LXIV), sintetizados anteriormente por EVANS y EDLUNG (82). En el primer caso, el espectro de $^1\text{H-RMN}$ ($^1\text{H-RMN}$ 33; IR 27) muestra dos singletes a δ 3,35 ppm (4H) y δ 1,18 ppm (18H), atribuibles a los hidrógenos del grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ que, por su simetría presenta hidrógenos equivalentes, y a los protones de los grupos terc-butoxi, respectivamente.

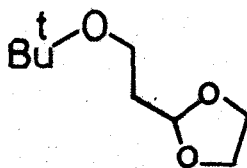
Por su parte, el espectro $^1\text{H-RMN}$ de (LXIV) ($^1\text{H-RMN}$ 34; IR 28) muestra un singlete a δ 1,20 ppm (9H) y un sistema AA'BB' centrado a δ 3,50 ppm (el

espectro representado y comentado es el cambiado con D_2O). El espectro IR muestra una fuerte absorción de ν_{OH} a 3.390 cm^{-1} . El producto forma un p-nitrobenzoato^{OH} (LXVIII) (1H -RMN 35; IR 29) que da análisis ele-



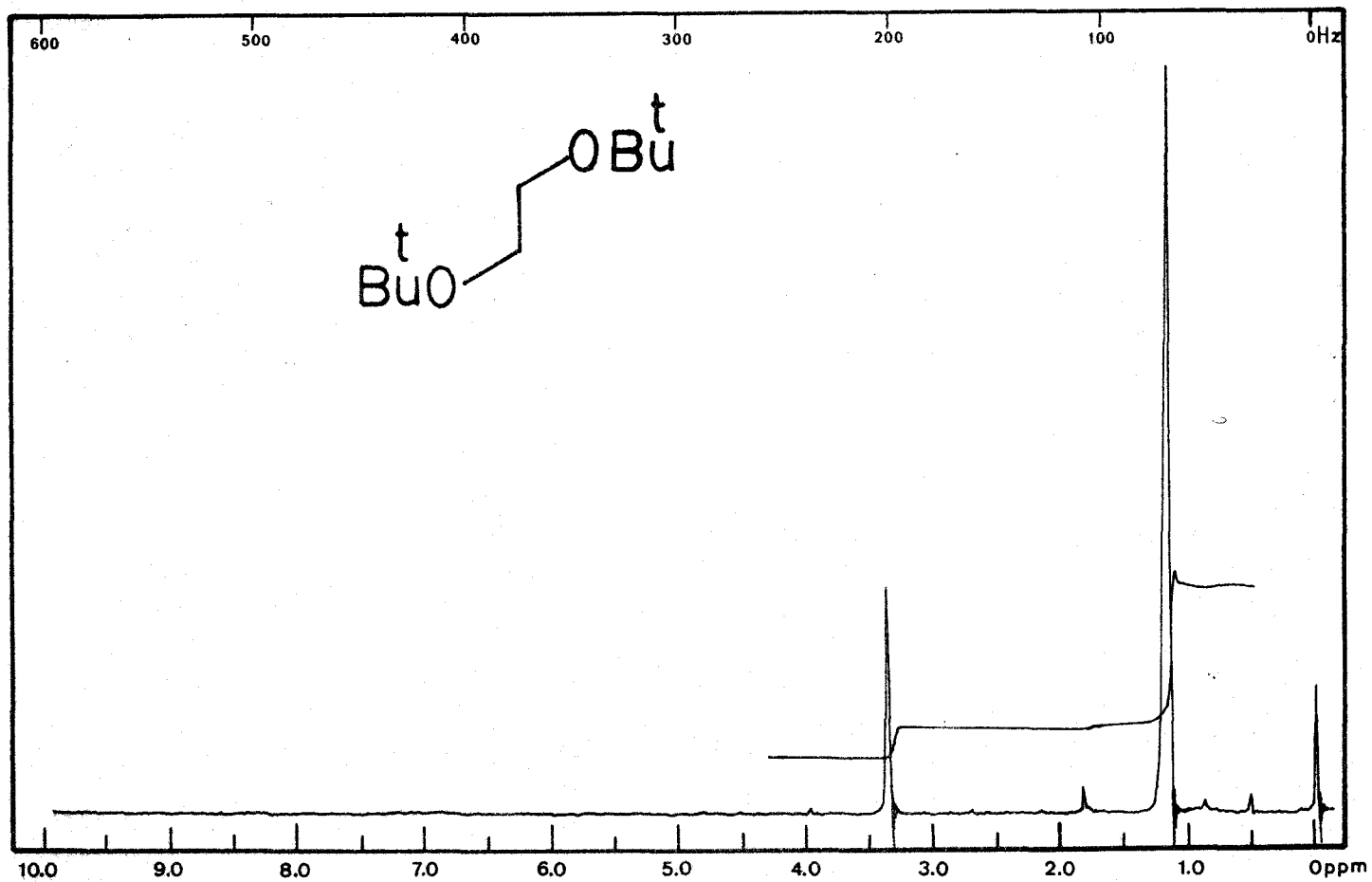
mental concordante con la estructura propuesta. El espectro de 1H -RMN de (LXVIII) muestra un singlete (4H) a δ 8,10 ppm asignable a los protones aromáticos; a δ 1,17 ppm aparece otro singlete (9H) atribuible al grupo terc-butilo y, por último, el fragmento etilén-dioxi resuena como sistema AA'BB' (parte A centrada a δ 4,33 ppm, parte B centrada a δ 3,65 ppm).

El segundo producto eluido, fue identificado como el derivado dioxolánico (LVIIe), cuya estructura ha sido demostrada anteriormente.

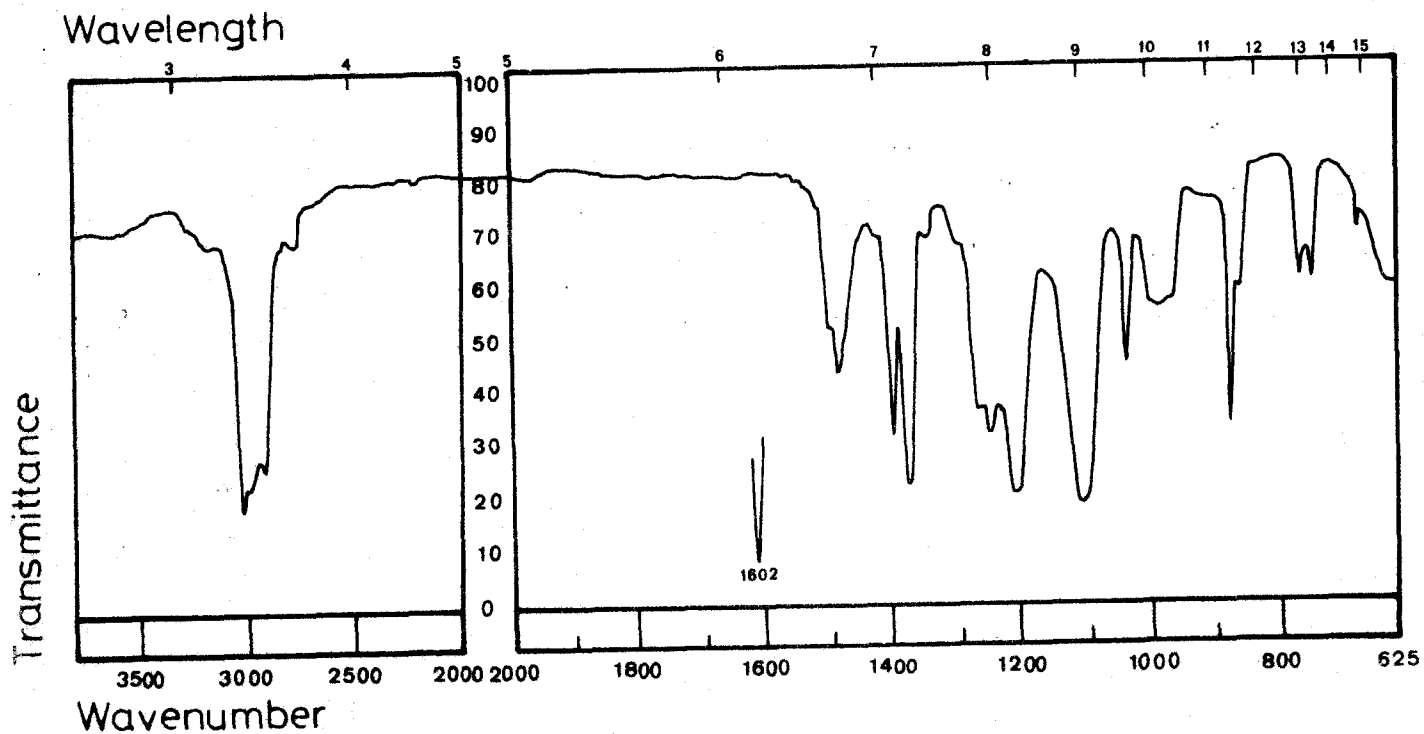
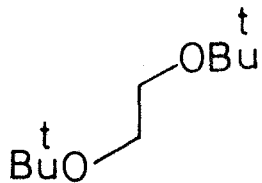


(LVIIe)

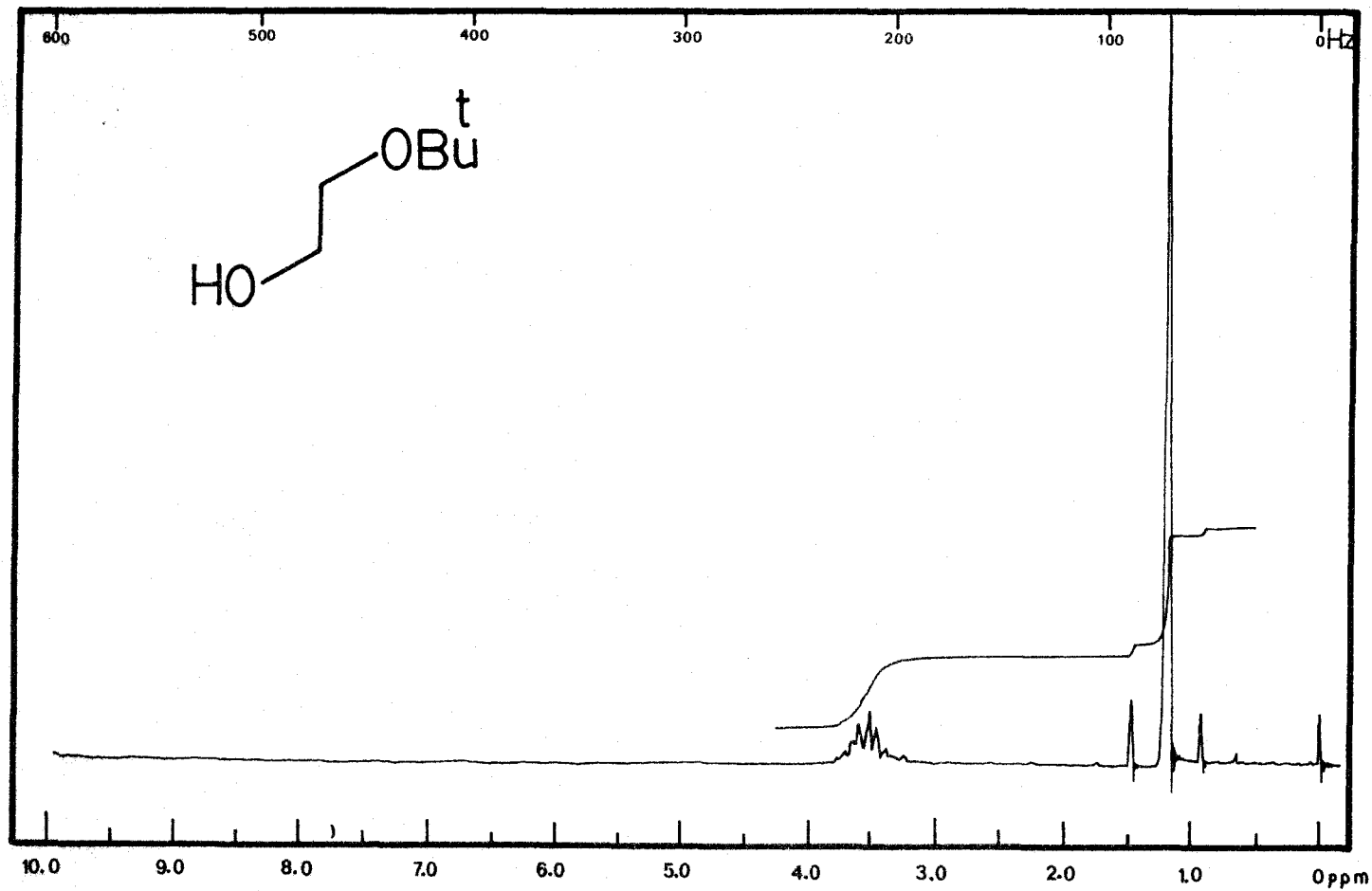
El cuarto producto "aislado por cromatografía en columna, presenta un espectro de 1H -RMN (1H -RMN 36; IR 30) extraordinariamente parecido al de (LVIIe), lo que sugiere, "a priori" una estructura parecida.

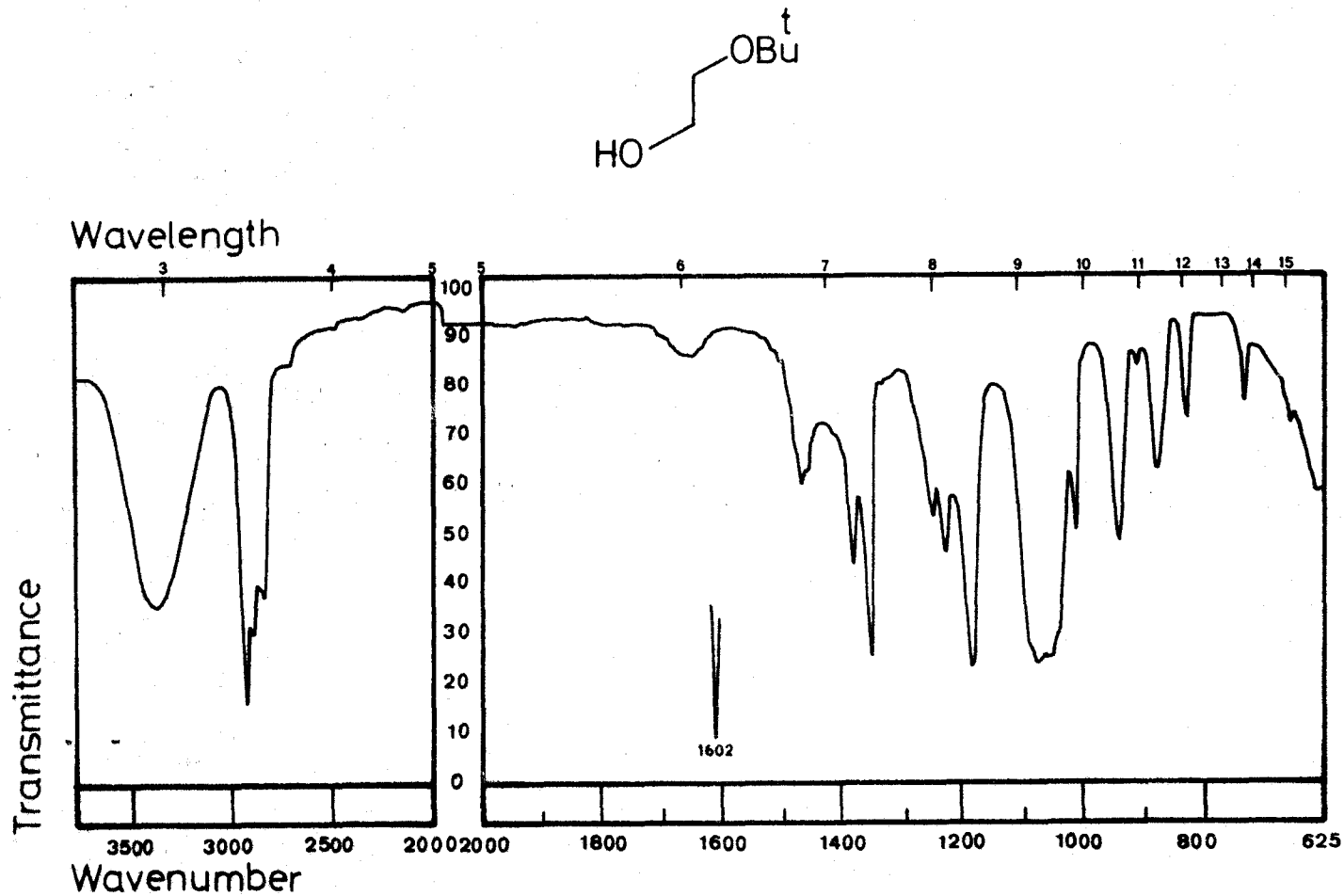


^1H -RMN 33.- 1,2-diterc-butoxietano (LXV).

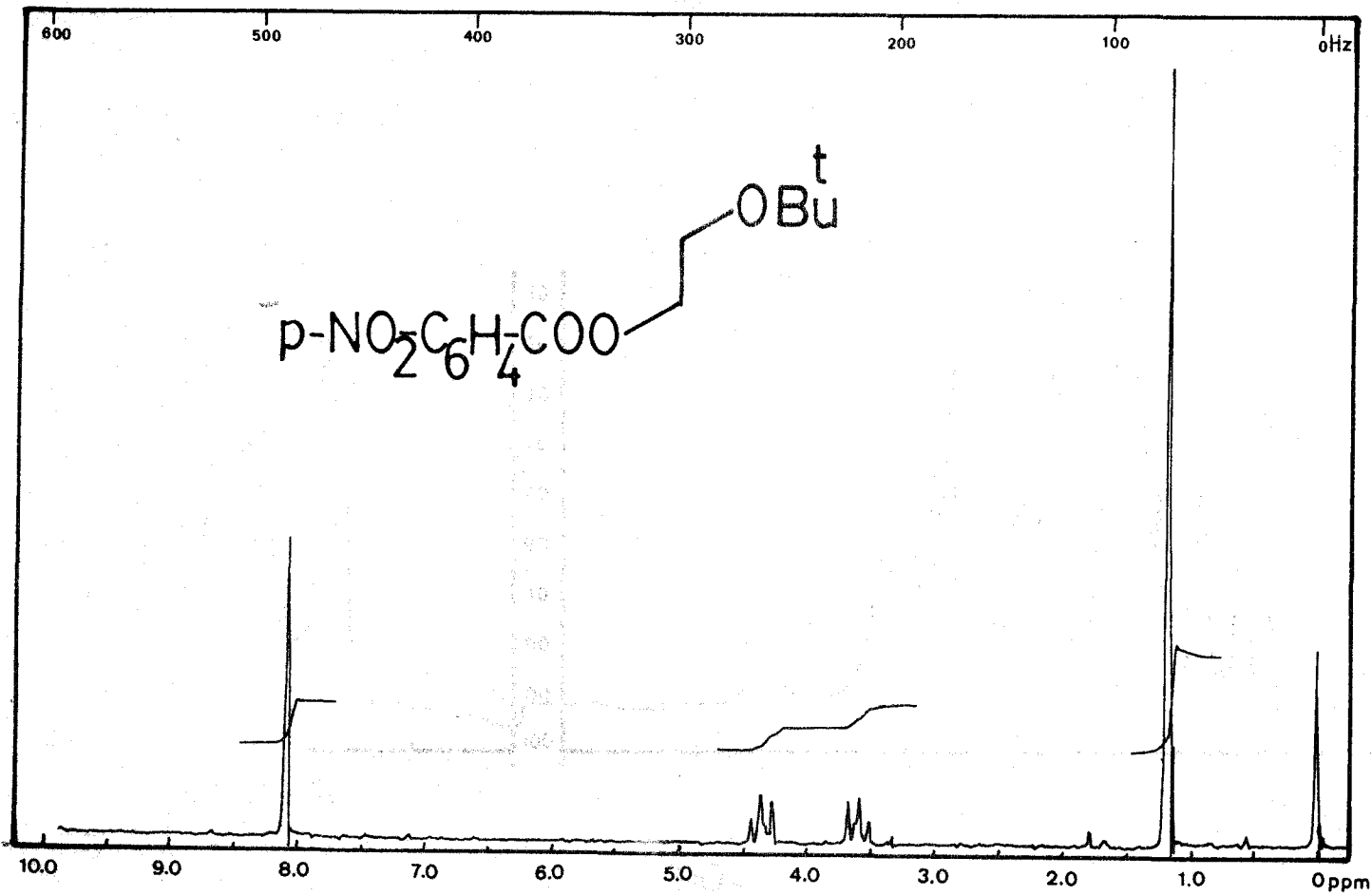


IR 27.- 1,2-diterc-butoxietano (LXV).

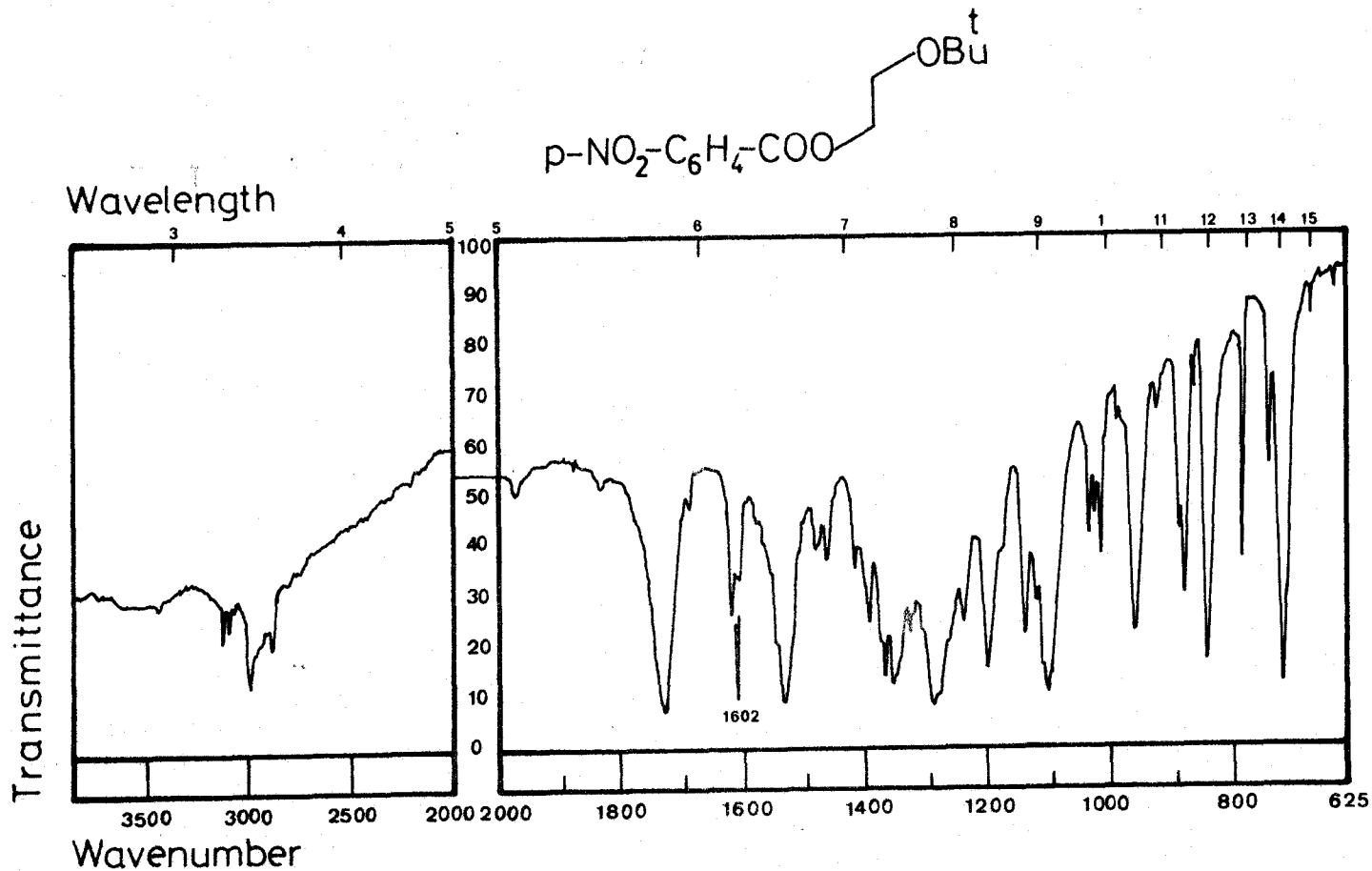
 ^1H -RMN 34.- Terc-butoxietanol (LXIV).



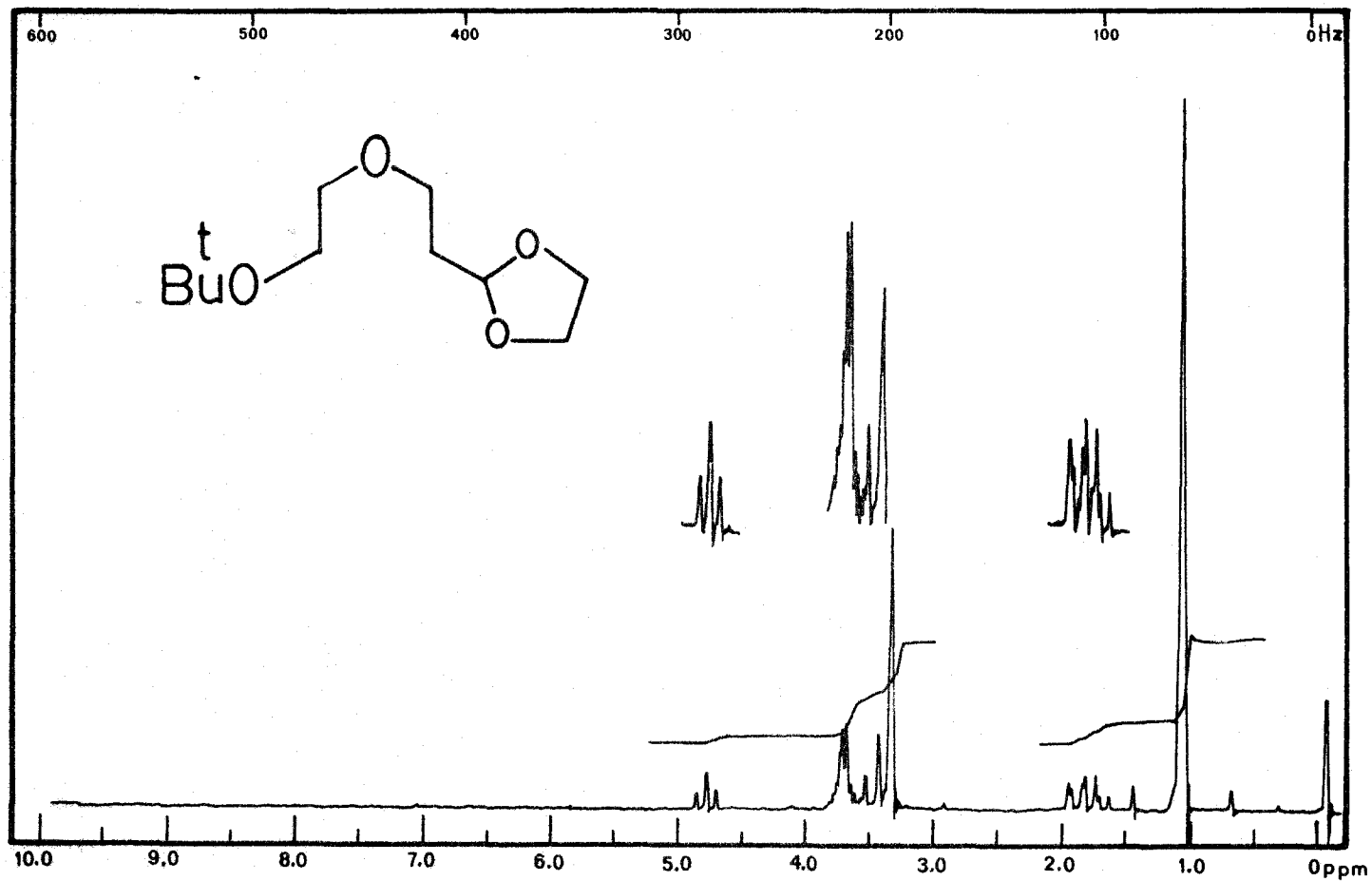
IR 28.- Terc-butoxietanol (LXIV).



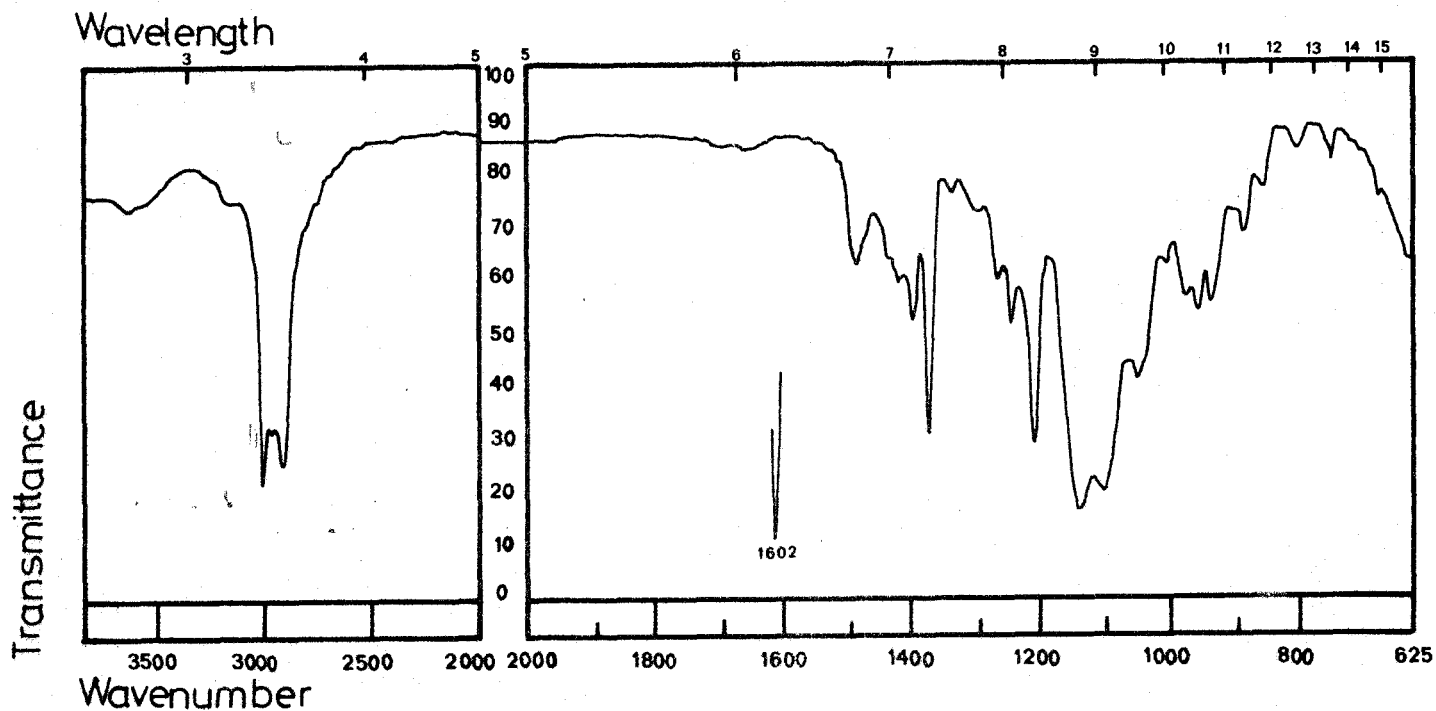
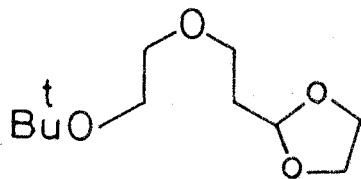
$^1\text{H-RMN}$ 35.- p-nitrobenzoato del terc-butoxietanol (LXVIII).



IR 29.- p-nitrobenzoato del terc-butoxietanol (LXVIII).



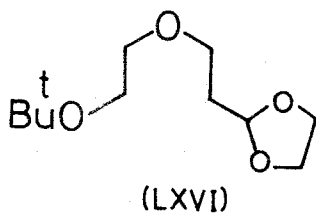
$^1\text{H-NMR}$ 36.- 2-[2-(2-terc-butoxi)etil]-1,3-dioxolano (LXVI).



IR 30.- 2-[2-(2-terc-butoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXVI).

Como puede observarse, los dos espectros sólo se diferencian en que el nuevo producto presenta un singlete, con integral equivalente a cuatro hidrógenos, a 3,40 ppm, siendo el resto de las señales de resonancia iguales en forma, desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento.

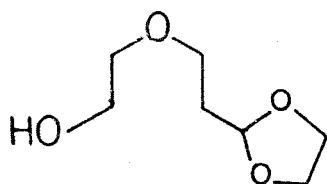
La interpretación es bien sencilla: si se tiene en cuenta que los O-metil-derivados (LXa) y (LXI) presentan sistemas $-O-CH_2-CH_2-O-$ alifáticos que resuenan como singletes con integral equivalente a 4 protones a δ 3,43 ppm y δ 3,42 ppm, respectivamente y si se conjuga esta característica espectroscópica con la analogía antes mencionada, se puede deducir la estructura (LXVI) como la más adecuada a las ca-



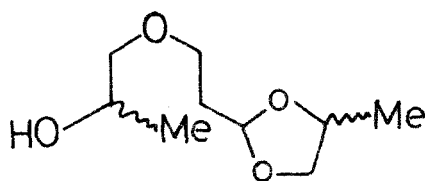
racterísticas espectroscópicas del producto.

3.2.2.- Reacciones entre 2-[2-(2-hidroxipoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) y diversos alcoholes bajo catálisis ácida.

De forma análoga al trabajo desarrollado con el hidroxiacetal dioxolánico (II), ya comentado en lo concerniente a los resultados obtenidos, se han llevado a la práctica también las reacciones entre el hidroxiacetal análogo estructuralmente (III) y los mismos alcoholes, bajo condiciones experimentales análogas. Las razones que nos han motivado a emplear



(II)



(III) cis-trans

(III) como materia prima para los procesos de intercambio de alcohol han sido dos, fundamentalmente:

a) Como puede observarse en las fórmulas de los dos hidroxiacetales, la diferencia entre ellos, aparte, claro está, la que se debe al metilo cíclico que engendra estereoisomería cis-trans en el anillo dioxolánico que deberá desaparecer por transacetalación, radica, fundamentalmente, en el grupo metilo que (III) posee sobre el átomo de carbono hidroxilado; así, tal ramificación podrá ejercer algún tipo de efecto sobre el curso cuali o cuantitativo de los procesos, que se ha considerado conveniente estudiar.

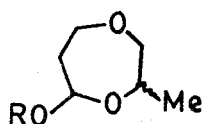
b) Por otro lado, la materia prima (III) puede servir de base para la síntesis de 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos, sustancias con problemas configu-

racionales y conformacionales interesantes.

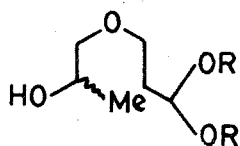
Los primeros ensayos realizados a partir de (III) se llevaron a cabo con lógico temor, ya que, como quedó demostrado en el apartado 3.1.2., la materia prima (III) está constituida por los isómeros cis-trans de las formas (III) y (LI) que aparecen en el Esquema 2. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido altamente satisfactorios, no habiéndose detectado la formación de ningún tipo de producto de reacción procedente del componente minoritario (LI).

Las reacciones se han efectuado a dos temperaturas: la ambiente y la de reflujo de las mezclas respectivas; los alcoholes empleados han sido los mismos que en el caso anteriormente descrito y las condiciones experimentales iguales, salvo que en los procesos a temperatura ambiente el tiempo de reacción, ahora, ha sido de 20 horas.

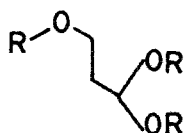
El comportamiento de (III) frente a los diversos alcoholes empleados, ha sido completamente análogo al previamente descrito para el hidroxiacetal (II). Así, del conjunto de experiencias ha sido posible aislar los cuatro tipos generales de productos, a saber: 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propanos (LXIX), 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX), 1,1,3-trialcoxi-propanos (LVI) y, por último, 2-(2-alcoxi-etil)-4-metil-1,3-dioxolanos (LXXII).



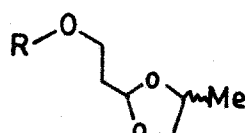
(LXX)*



(LXIX)



(LVI)



(LXXII)*

| | |
|---------|-------|
| Serie a | R=Me |
| b | =Et |
| c | =n-Pr |
| d | =i-Pr |
| e | =t-Bu |

* Se forma la mezcla de estereoisómeros cis/trans, cada uno de ellos en forma de racémico.

Como se hizo anteriormente, se expondrán los resultados obtenidos y la determinación de las estructuras de los productos obtenidos, separando los procesos realizados a temperatura ambiente de los llevados a cabo "a reflujo".

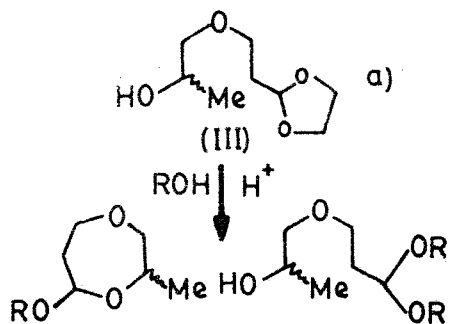
3.2.2.1.- Procesos de intercambio de alcohol entre (III) y diversos alcoholes realizados a temperatura ambiente. Reacciones, resultados y estructuras de los productos obtenidos.

Las reacciones realizadas a temperatura ambiente se han desarrollado en las condiciones ya citadas, es decir, 10 g de (III) (0,05 moles) se disuelven en las cantidades necesarias de MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH y t-BuOH para obtener relaciones molares 1/35. Se adiciona la cantidad de ácido sulfúrico con-

centrado necesaria para obtener una concentración final en ácido del 1% y, por último, se deja estar 20 horas a temperatura ambiente. El método operatorio se describe en la Parte Experimental.

El balance total de las experiencias realizadas a temperatura ambiente se recoge en la Tabla XIV, en la que se relacionan los productos aislados según valores de R_f decrecientes.

TABLA XIV



| ROH ^b | R/Serie | (LXX) ^a (g) | (LXIX) ^a (g) |
|------------------|---------|---|-------------------------|
| MeOH | Me/a | 0,17 | 6,58 |
| EtOH | Et/b | 0,70 | 5,82 |
| n-PrOH | n-Pr/c | 0,82 | 4,59 |
| i-PrOH | i-Pr/d | 1,77 | 1,02 |
| t-BuOH | t-Bu/e | Se aparta del comportamiento normal. Se discute aparte. | |

a) Rendimientos obtenidos a partir de 10 g de (III) (0,05 moles).

b) Condiciones de reacción en Parte Experimental.

3.2.2.1.1.- Determinación de las estructuras de los 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX).

Los resultados de la Tabla XIV muestran cómo el primer producto que se aísla en cada caso estudiado es el correspondiente derivado dioxepánico (LXX), que aparece como producto claramente minoritario, salvo para el caso de la reacción con isopropanol. La fracción aislada por cromatografía en columna se comporta como un único producto en cromatografía en capa fina frente a diversas mezclas de desarrollo; sin embargo, el análisis por cromatografía de gases, empleando una columna capilar de 50 m con relleno de FFAP, a una temperatura de 45°C, muestra cómo cada fracción contiene dos sustancias con los tiempos de retención que se muestran en la Tabla XV.

TABLA XV

| Alcohol empleado | T. Retención 1º (min) | T. Retención 2º (min) |
|------------------|---|-----------------------|
| MeOH | 5,94 | 6,21 |
| EtOH | 7,89 | 9,02 |
| n-PrOH | 13,53 | 14,32 |
| i-PrOH | No se ha podido determinar, dado el gran solapamiento de las señales. | |

A la vista de estos resultados, se hace evidente la imposibilidad de la separación de las dos sustancias, identificadas, como después se verá, como los isómeros cis y trans de los correspondientes derivados dioxepánicos (LXX). Así pues, todos los datos es-

pectroscópicos se han obtenido registrando los espectros de las distintas mezclas de estereoisómeros.

El tamaño molecular de cada pareja de isómeros cis-trans se ha deducido del correspondiente espectro de masas. Todos los EM muestran el ión molecular (m/e : 146 para (LXXa); 160 para (LXXb); 174 para (LXXc) y (LXXd)). Por otro lado, los espectros de $^1\text{H-RMN}$ muestran, en todos los casos, relaciones entre protón acetálico y protones del sustituyente R adecuadas para productos de condensación 1/1 entre el hidroxiacetal (III) y el alcohol empleado. Por último, los espectros de $^1\text{H-RMN}$ son, cualitativamente hablando, análogos a los derivados dioxepánicos (LV). Todos estos datos previos son compatibles con la estructura general (LXX), sobre la que se realizarán las discusiones espectroscópicas.

Los espectros EM de los componentes de la familia (LXX) muestran un esquema de fragmentación análogo al observado para los 1,4-dioxepanos-5-alcoxi-sustituídos (LV) y, obviamente, compatible con la estructura general propuesta (LXX). Así, además del ión molecular, aparece siempre el fragmento (M-30)⁺ a valores de m/e 116, 130, 144 y 144, respectivamente, para R igual a Me, Et, n-Pr e i-Pr, asignable a la pérdida de H_2CO , fragmentación característica de éteres cíclicos; también aparece siempre el fragmento (M-OR)⁺, a un valor de m/e de 115 y, por último, en los espectros aparecen fragmentaciones análogas a las ya comentadas para la familia (LV).

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de las mezclas cis-trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos ($^1\text{H-RMN}$ 37 del (LXXa); $^1\text{H-RMN}$ 38 del (LXXb); $^1\text{H-RMN}$ 39 del (LXXc) y $^1\text{H-RMN}$ 40 del (LXXd)) muestran la lógica complicación que se deriva del sistema dioxepánico,

observada ya en los análogos más simples 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV), y agravada por dos hechos como son la presencia del metilo cíclico, que introduce una mayor complicación en el fragmento en dos carbonos del anillo, y la presencia de estereoisómeros. A la vista de los espectros se puede concluir que la información estructural que se puede obtener es realmente poca e insuficiente para apoyar inequívocamente la estructura, por lo que se hace necesario trabajar con mayor poder resolutivo. Sin embargo, la escasa información obtenida de ellos es completamente coherente con la estructura propuesta. Así, se pueden deducir los siguientes hechos:

a) En todos los casos, aparece en los espectros una señal asignable a un protón acetálico, próxima a δ 4,7 ppm, que por su forma (pseudotriplete), sus constantes de acoplamiento ($J = 6,75$ Hz, excepto para el metoxi-derivado que vale 7,12 Hz) y su desplazamiento químico es completamente análoga a la observada para el protón acetálico de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV).

En todos los espectros se distinguen siempre cuatro zonas de resonancia de protones, con intensidades relativas compatibles con la estructura propuesta. La primera zona comprende el pseudotriplete anteriormente discutido; la segunda se extiende como multiplete complejo entre δ 3,0 y 4,3 ppm y es atribuible a todos los grupos unidos a oxígeno portadores de hidrógeno, cíclicos o acíclicos. La tercera zona comprende el multiplete cercano a 2,1 ppm, con intensidad equivalente a dos hidrógenos, atribuible al único metileno cíclico (C-6) no unido a oxígeno. Esta señal se encuentra acoplada con los hidrógenos de C-7 y de C-5, de tal forma que, como se observa en el espectro del derivado etoxilado (LXXb), al irradiar a 1.670 Hz y producir la saturación de los hidrógenos de C-6, el pseudotri-

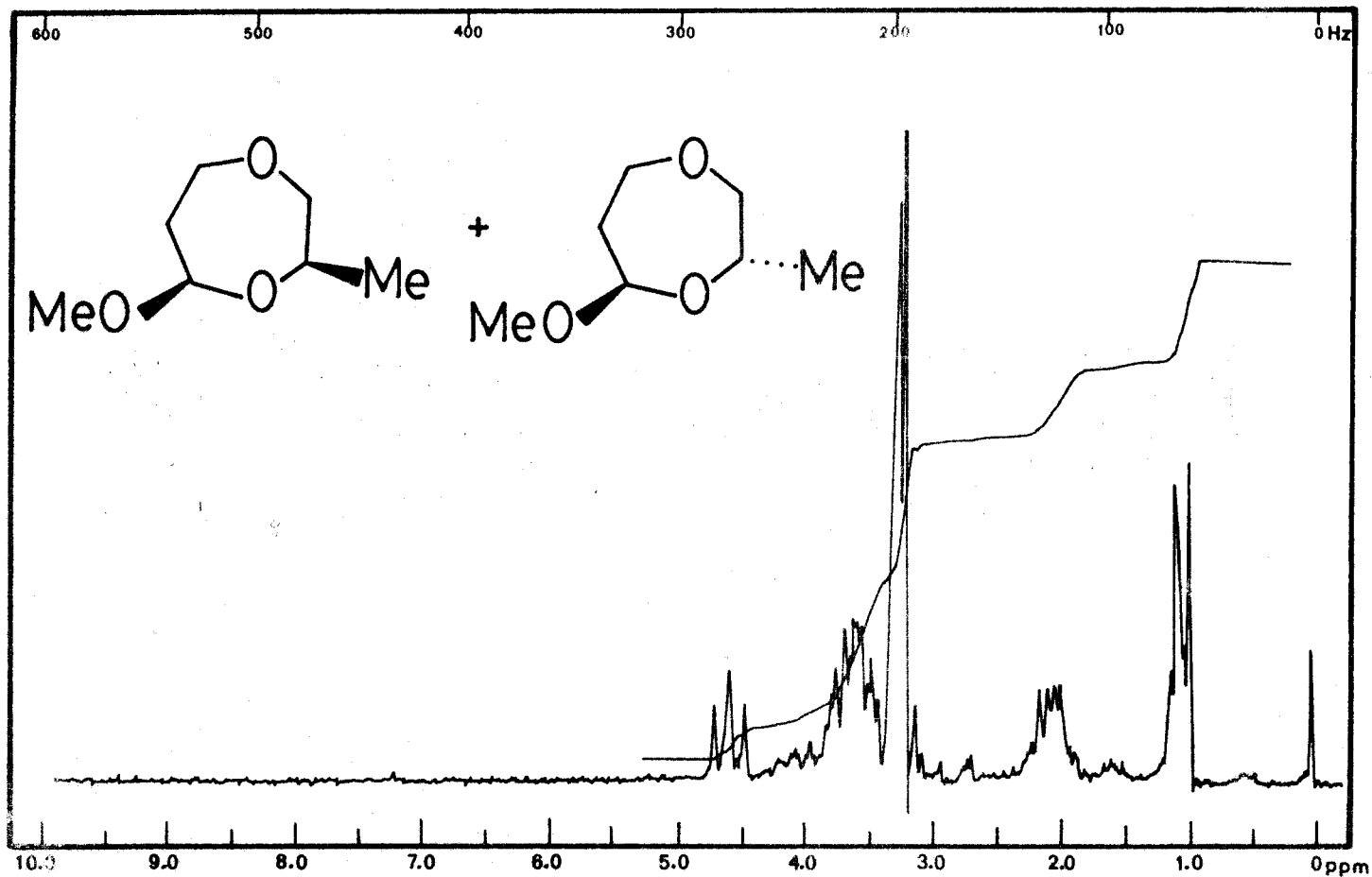
plete se simplifica apareciendo un singlete; sin embargo, la irradiación a 1.834 Hz, centro del triplete, simplifica sólo en parte el multiplete próximo a 2,1 ppm, de tal forma que sigue siendo no interpretable.

Por último, la cuarta zona de resonancia se encuentra próxima a δ 1,0 ppm y es atribuible a los metilos de las distintas moléculas. Así, en el derivado metoxilado (LXXa) se observan claramente dos dobletes, con distintas intensidades relativas, centrados a δ 1,05 y 1,09 ppm, asignables a los dos metilos cíclicos de los isómeros geométricos. La presencia de los dos estereoisómeros también se refleja en los dos singletes a δ 3,20 y δ 3,25 ppm, asignables a los metoxilos de ambas especies isómeras. Para los demás casos se observan situaciones análogas.

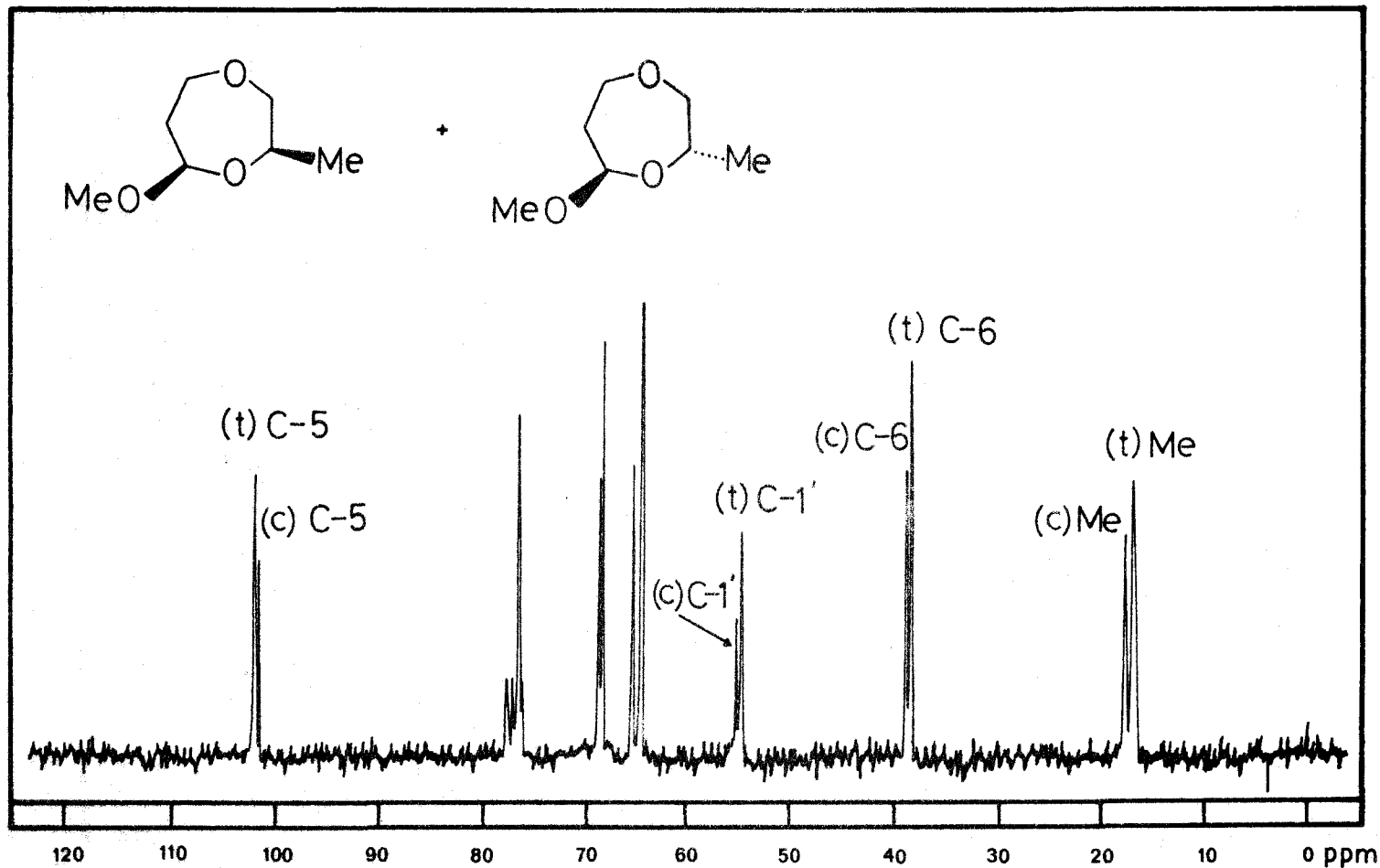
Por último, la mayor información estructural relativa a esta familia se ha obtenido del análisis de sus espectros de ^{13}C -RMN (^{13}C -RMN 11 del (LXXa); ^{13}C -RMN 12 del (LXXb); ^{13}C -RMN 13 del (LXXc) y ^{13}C -RMN 14 del (LXXd)), realizado, de acuerdo con la norma general establecida para la realización de esta Memoria, en la discusión de resultados.

3.2.2.1.2.- Determinación de las estructuras de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxiopoxi)-propanos (LXIX).

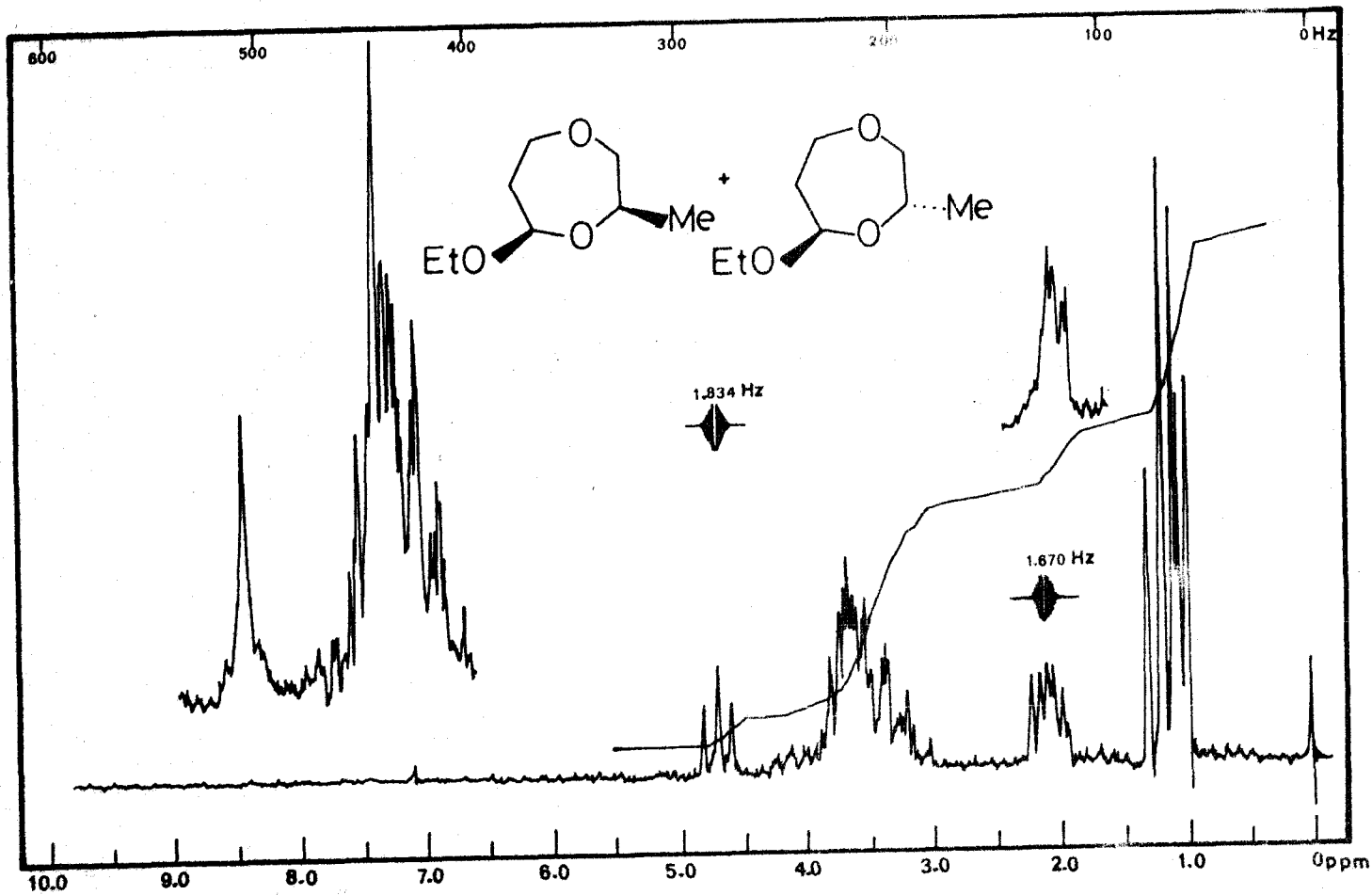
El producto mayoritario que se obtiene en cada una de las reacciones que se describen, se ha identificado como el correspondiente 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxiopoxi)-propano (LXIX); sólo en el caso que se emplea isopropanol, el producto se aísla como minoritario. Las estructuras se han establecido por análisis de los EM, IR y ^1H -RMN, así como por la preparación de algún O-metil-derivado. En todos los casos



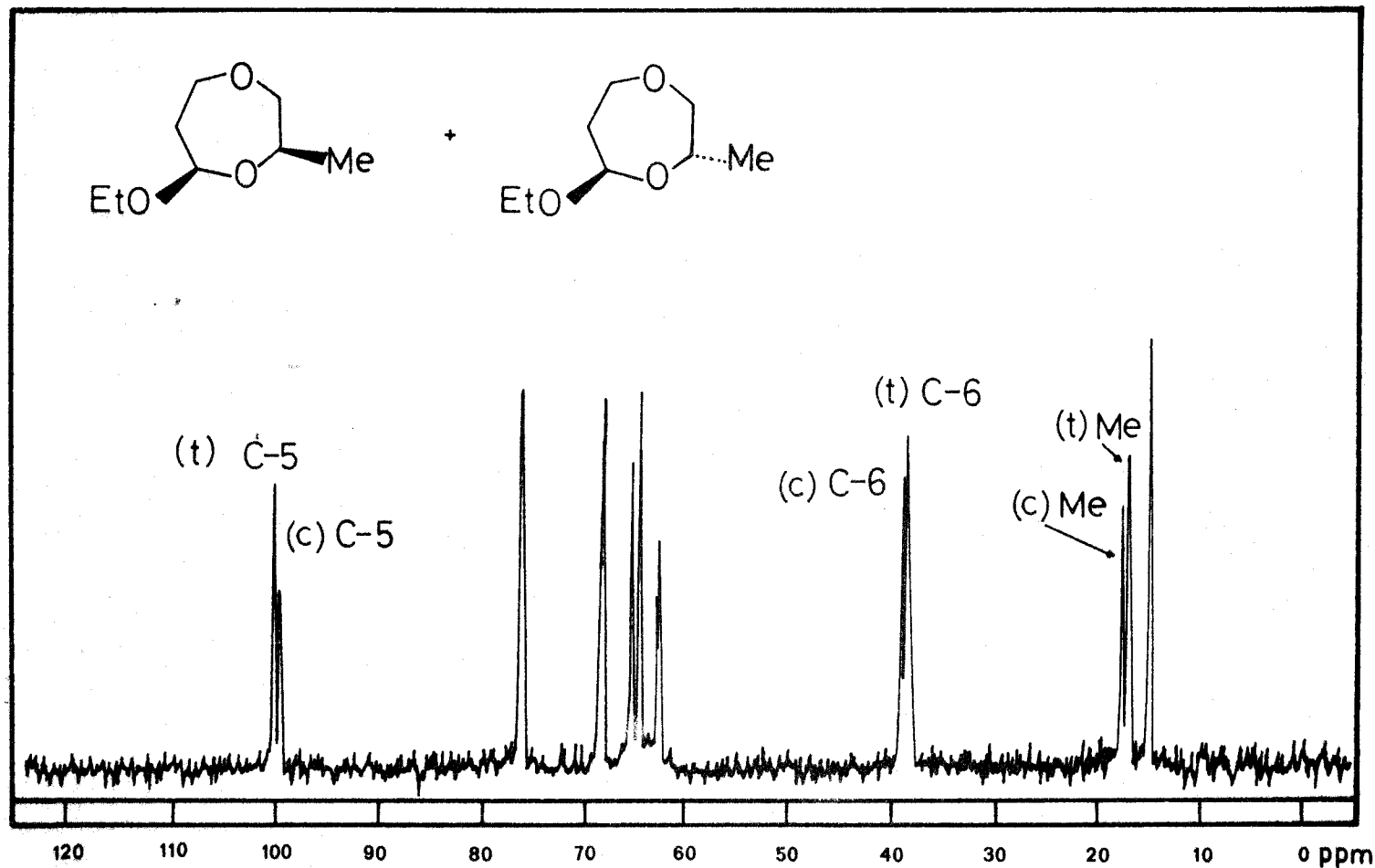
$^1\text{H-NMR}$ 37.- Mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa).



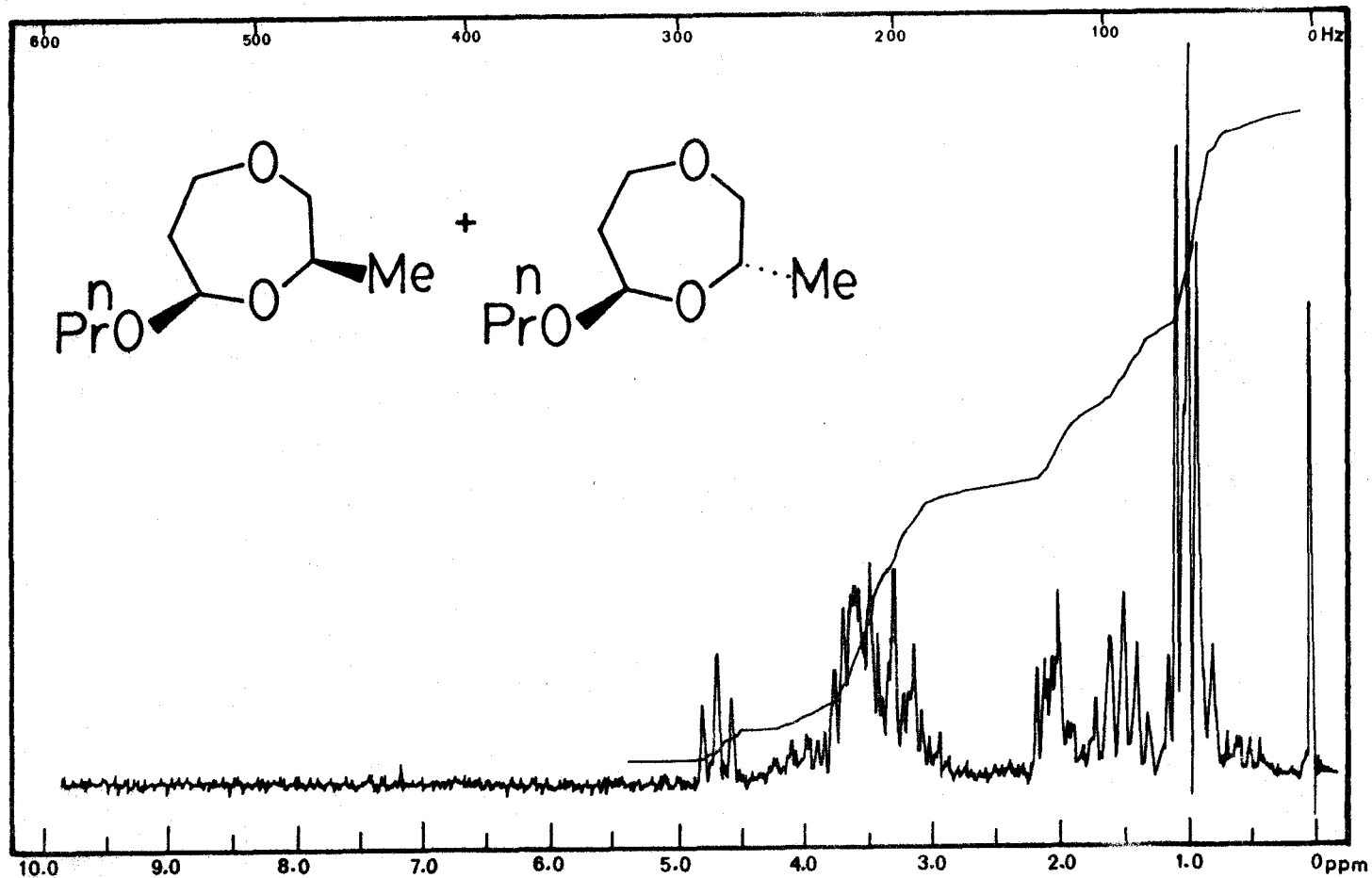
^{13}C -RMN 11.- Mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa).



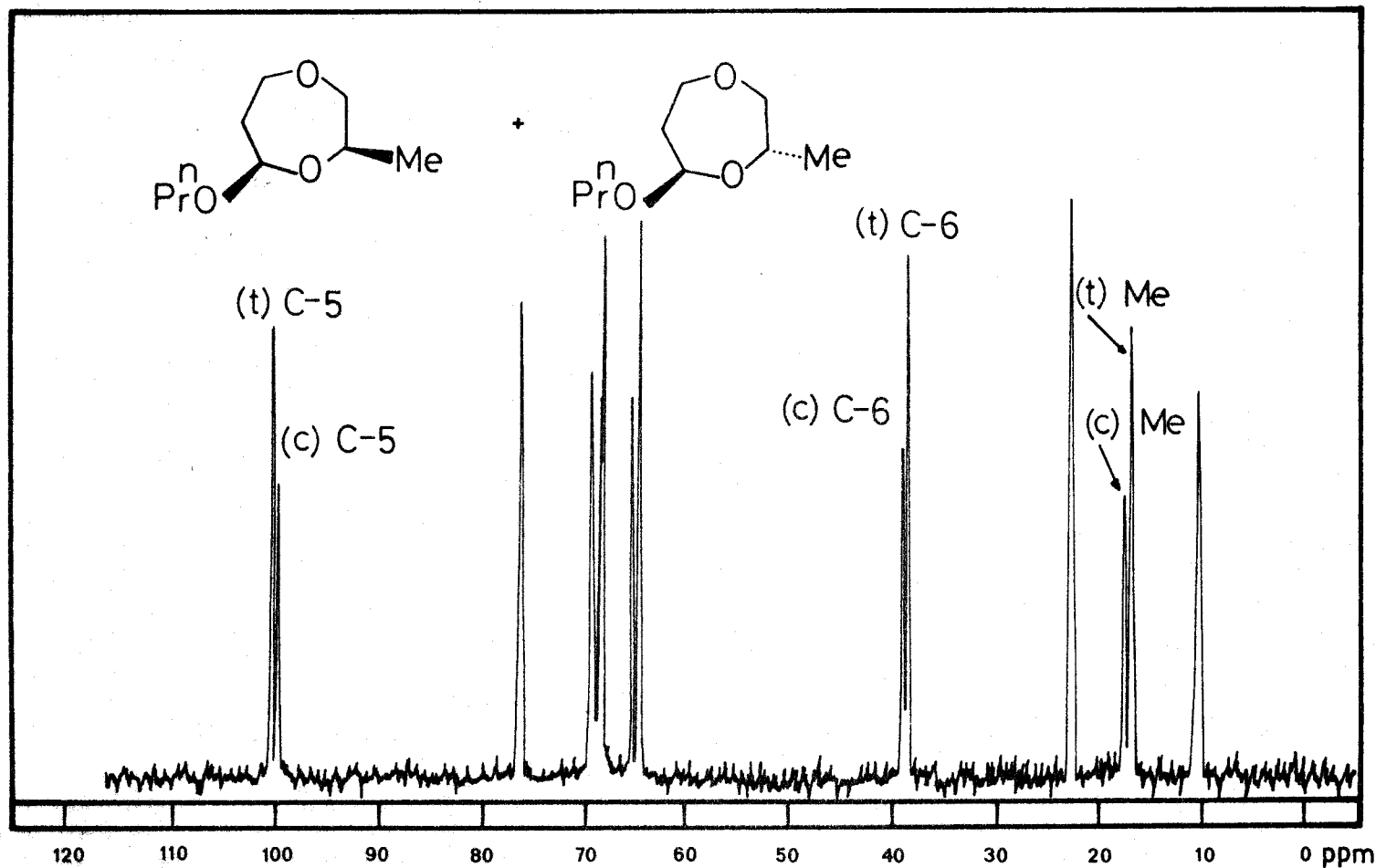
$^1\text{H-RMN}$ 38.- Mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb).



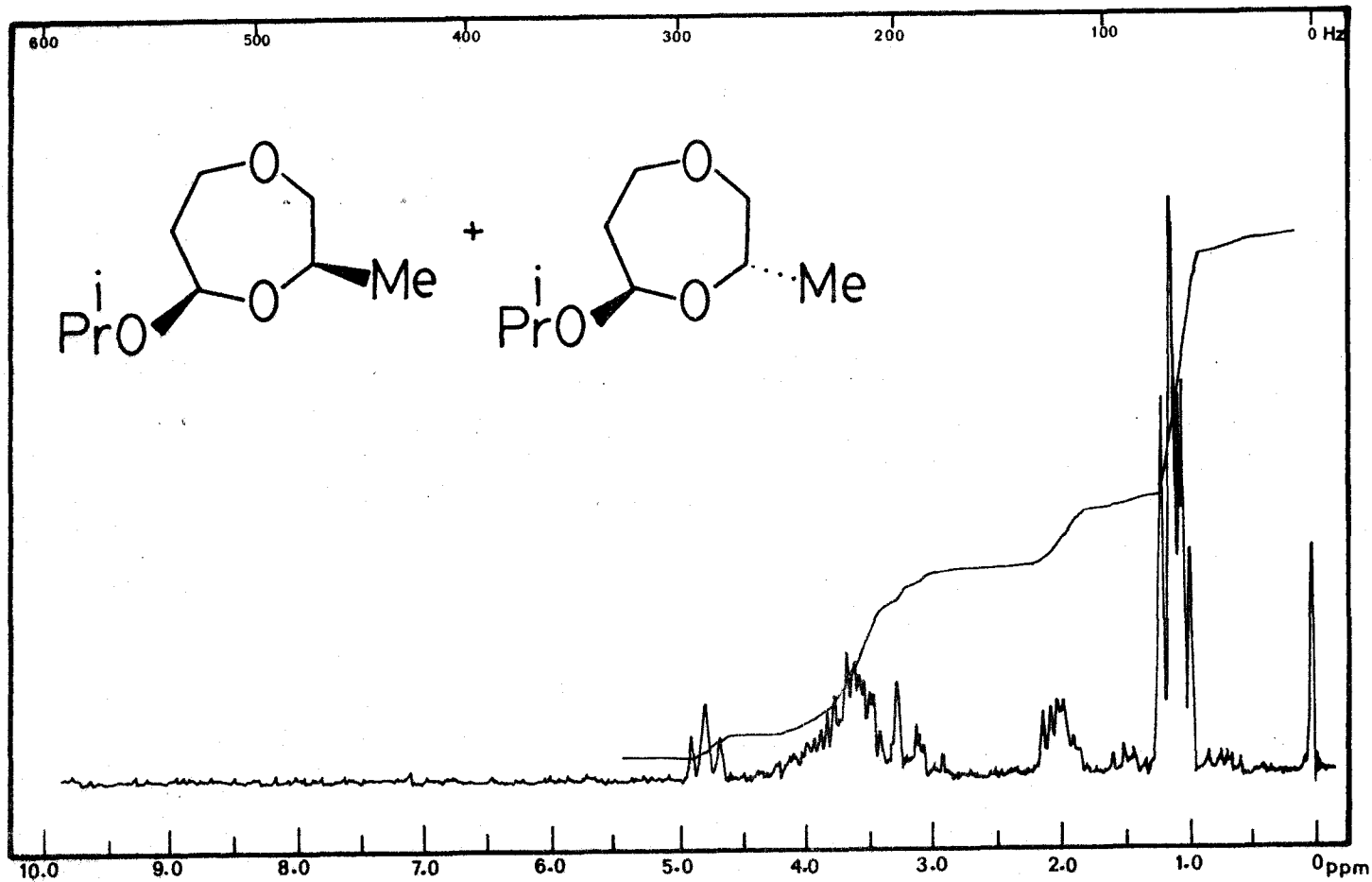
^{13}C -RMN 12.- Mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb).



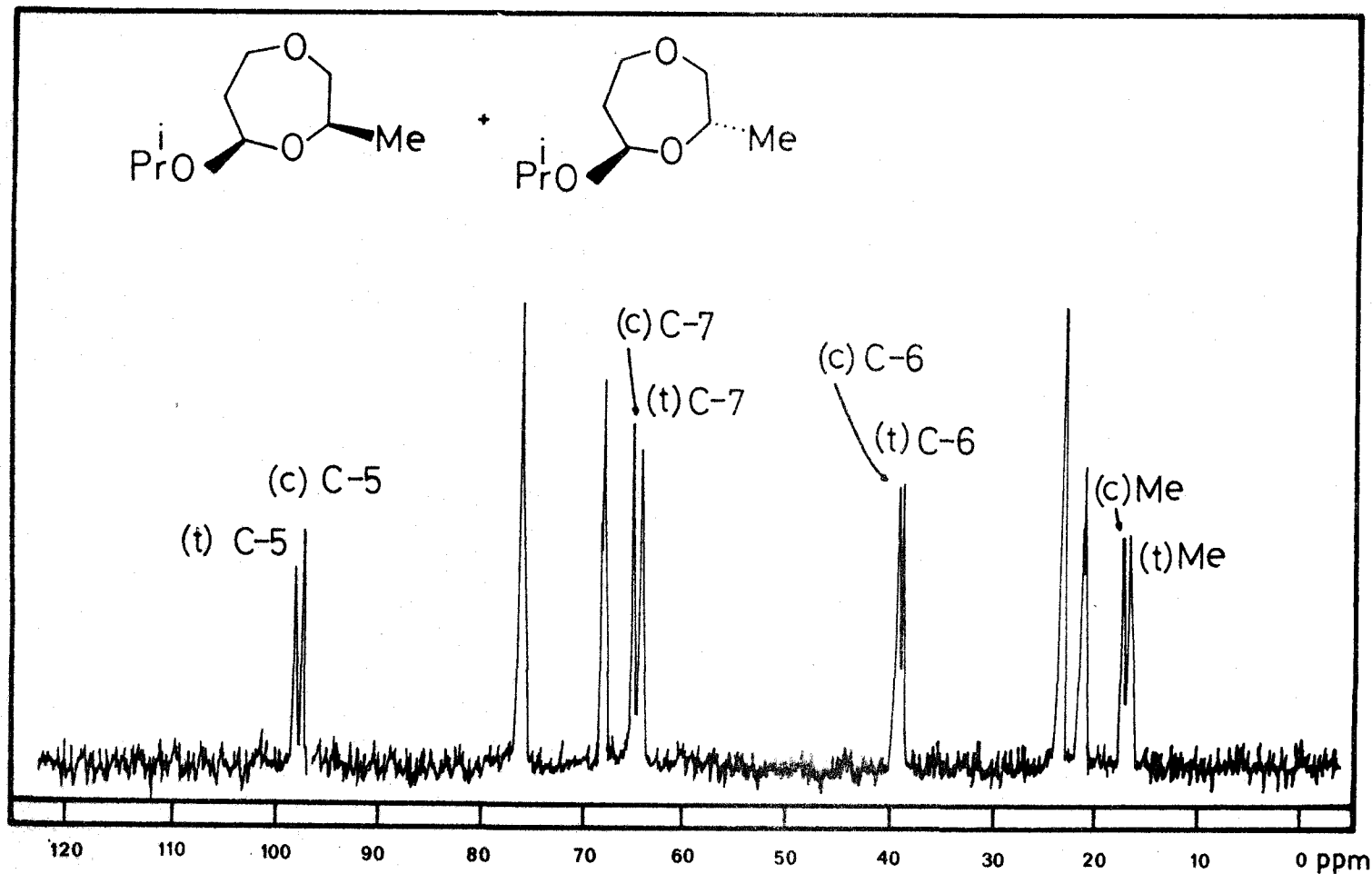
$^1\text{H-NMR}$ 39.- Mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc).



^{13}C -RMN 13.- Mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc).



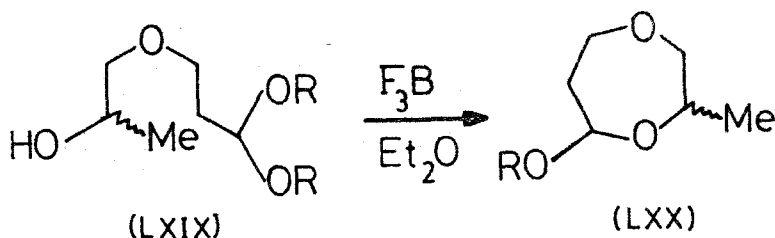
$^1\text{H-NMR}$ 40.- Mezcla cis-trans del 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).



^{13}C -RMN 14.- Mezcla cis-trans del 5-isopoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).

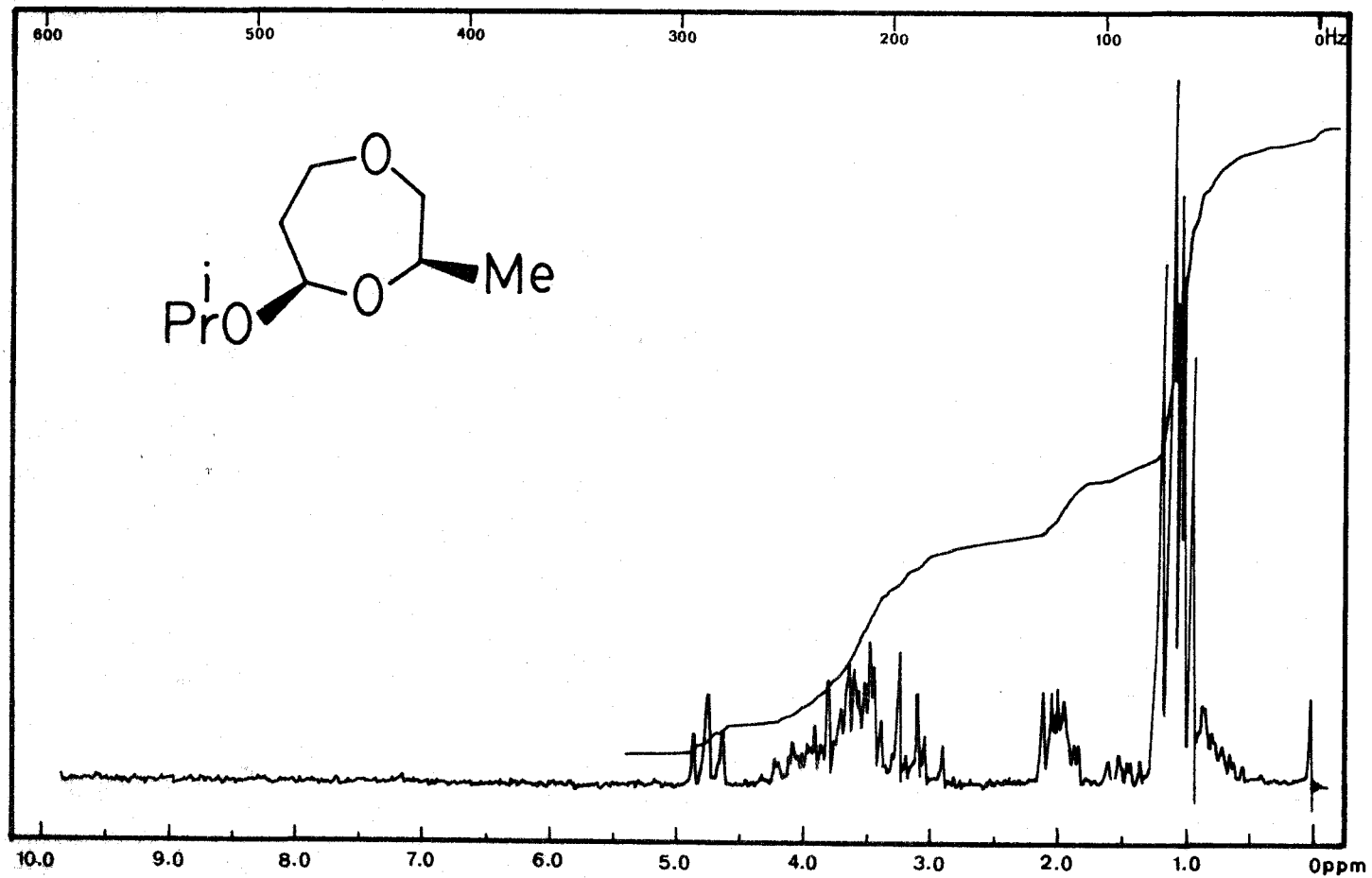
se ha realizado, además, la ciclación ácido catalizada (Esquema 11) a la correspondiente mezcla de los isómeros cis/trans de 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXX), excepto para el caso (LXIXd), cuya ciclación condujo a un único estereoisómero identificado como el cis 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano ($^1\text{H-RMN}$ 41; $^{13}\text{C-RMN}$ 15), y cuyo estudio detallado se realiza en forma aparte, conjuntamente con las ciclaciones de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidróxi-etoxi)-propano (LIV) a 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV). Estas ciclaciones, obviamente, constituyen un camino inequívoco de caracterización de las estructuras.

ESQUEMA 11

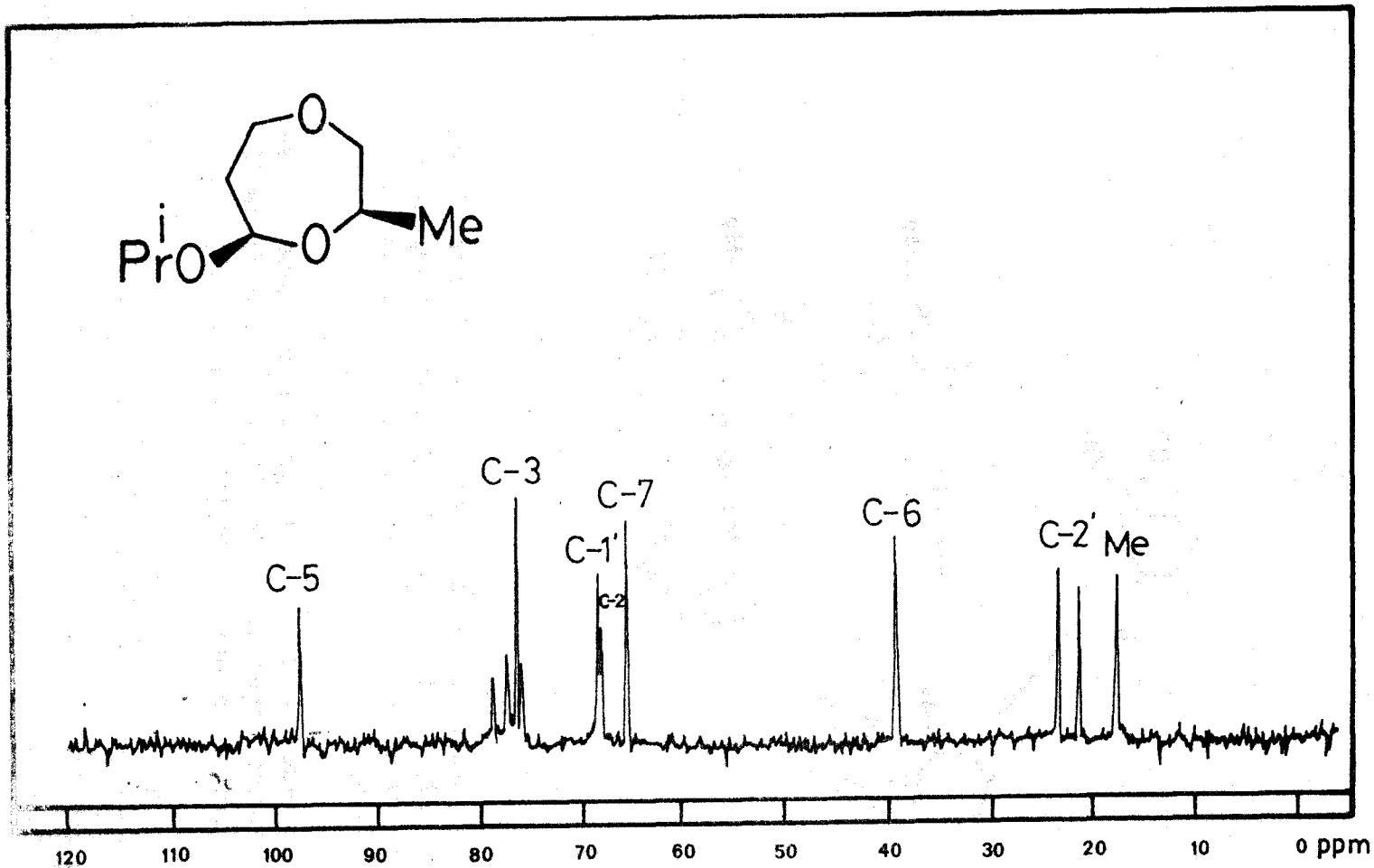


- Serie a R= Me
 b = Et
 c = n-Pr
 d = i-Pr

En los espectros de masas de la familia de compuestos (LXIX), se observa un camino general de fragmentación (Esquema 12) análogo al encontrado para los análogos estructurales (LIV). En el caso que nos ocupa no se observa el ión molecular; el primer ión común a todas las especies estudiadas es el de m/e 115, que se caracteriza como el 3-metil-1,4-dioxo-5-cicloheptanilio, el cual, a su vez, sufre transposi-

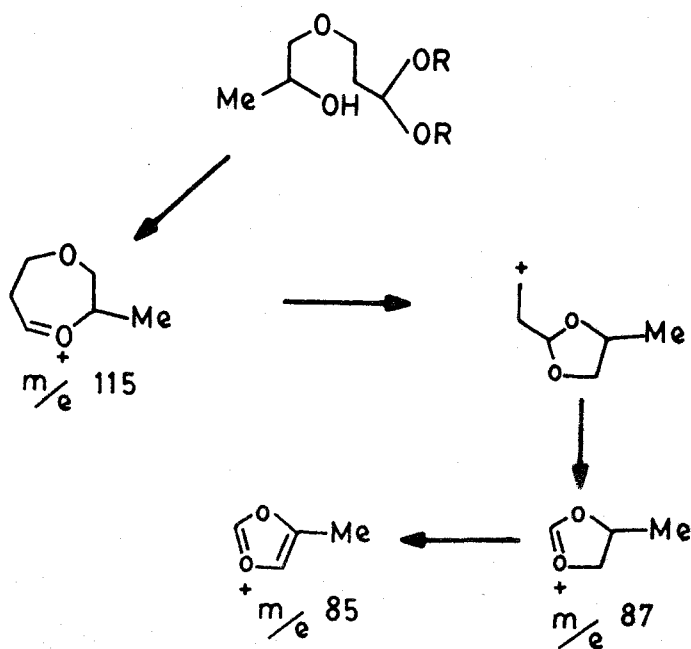


$^1\text{H-NMR}$ 41.- Cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).



^{13}C -RMN 15.- Cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).

ESQUEMA 12

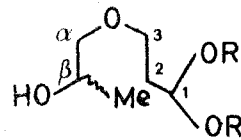


ción y degradación de la cadena para originar el ión de m/e 87, catión 4-metil-1,3-dioxa-2-ciclopentilio, quien por pérdida de hidrógeno da un nuevo ión dioxolánico de m/e 85.

Además de esta fragmentación general, se observan otros iones con m/e 59 y 89, cuya formación es interpretable en función de la estructura propuesta.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos (LXIX) se resumen y comparan en la Tabla XVI.

TABLA XVI



| COMPUESTO | R | H ₁ [*] | H ₂ ^{*,**} | H ₃ ^{**} | H _{α-β} | Me [*] | Otros (R) |
|-----------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--|
| (LXIXa) | Me | 4,40 t | 1,8 dt | 3,42 t | ABC 4,1-3,3 parc. solapado | 1,08 d | 3,20 s -OCH ₃ 2,85 s -OH |
| (LXIXb) | Et | 4,45 t | 1,8 dt | 3,42 t | ABC 4,1-3,3 parc. solapado | 1,08 d | 3,43 c C-CH ₂ -O J= 6,5 Hz 2,80 s -OH 1,12 t CH ₃ -C J= 6 Hz |
| (LXIXc) | Pr ⁿ | 4,50 t | 1,83 dt | 3,42 t | ABC 4,2-3,25 parc. solapado | 1,06 d | 3,3 t C-CH ₂ -O J= 6,5 Hz 2,68 s -OH 1,47 h C-CH ₂ -C |
| (LXIXd) | Pr ⁱ | 4,60 t | 1,78 dt | 3,43 t | ABC 4,0-3,25 parc. solapado | 1,08 d | 0,88 t CH ₃ -C J= 6 Hz 2,46 s -OH 1,10 y 1,15 d CH ₃ -C J= 6Hz |

* J_{1,2} = 6 Hz

Desplazamientos químicos en valores δ (ppm).

** J_{2,3} = 6,5 Hz

• J = 6 Hz

Sus espectros $^1\text{H-RMN}$ e IR se relacionan con la siguiente numeración:

(LXIXa); $^1\text{H-RMN}$ 42; IR 31.

(LXIXb); $^1\text{H-RMN}$ 43; IR 32.

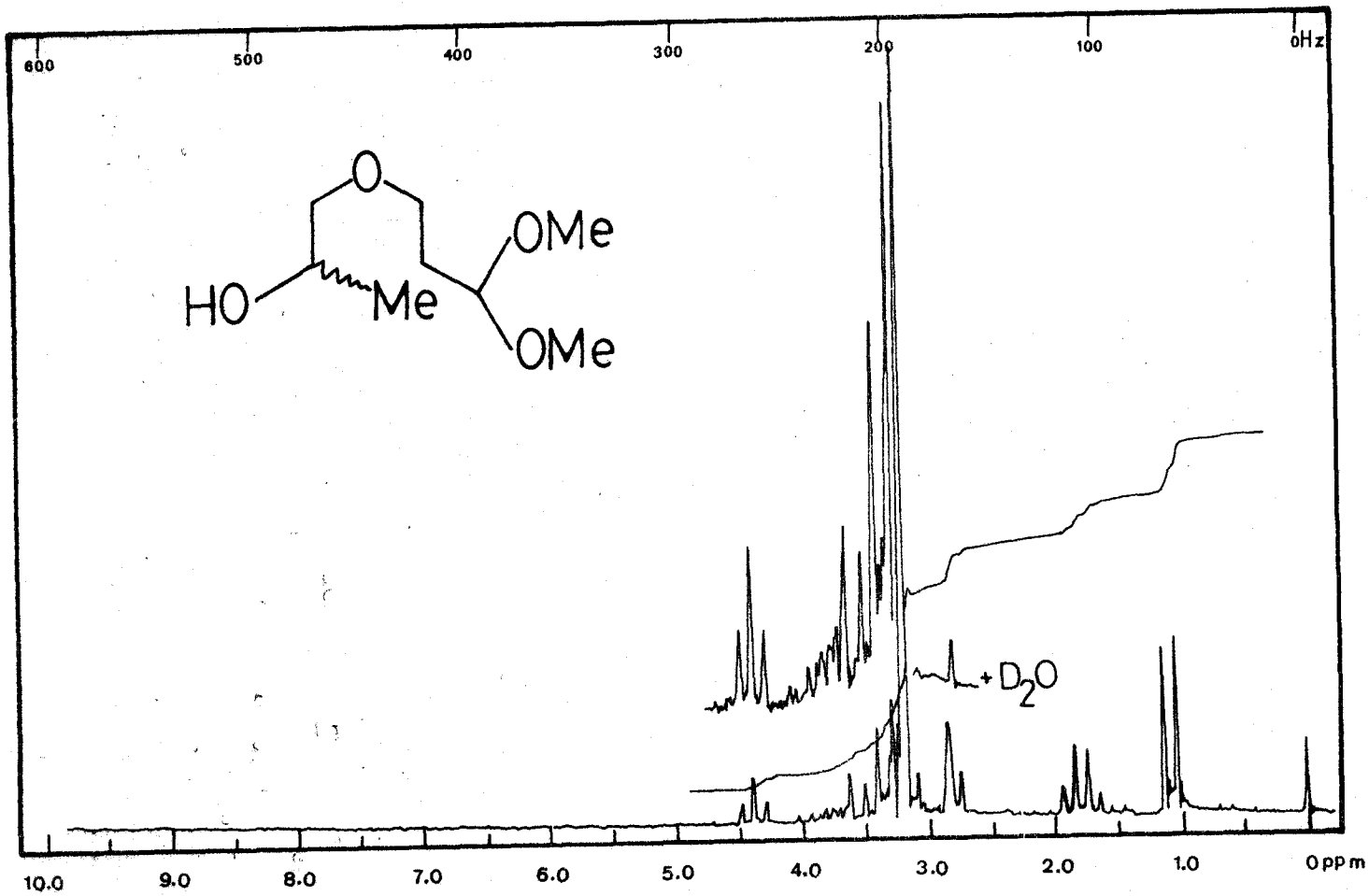
(LXIXc); $^1\text{H-RMN}$ 44; IR 33.

(LXIXd); $^1\text{H-RMN}$ 45; IR 34.

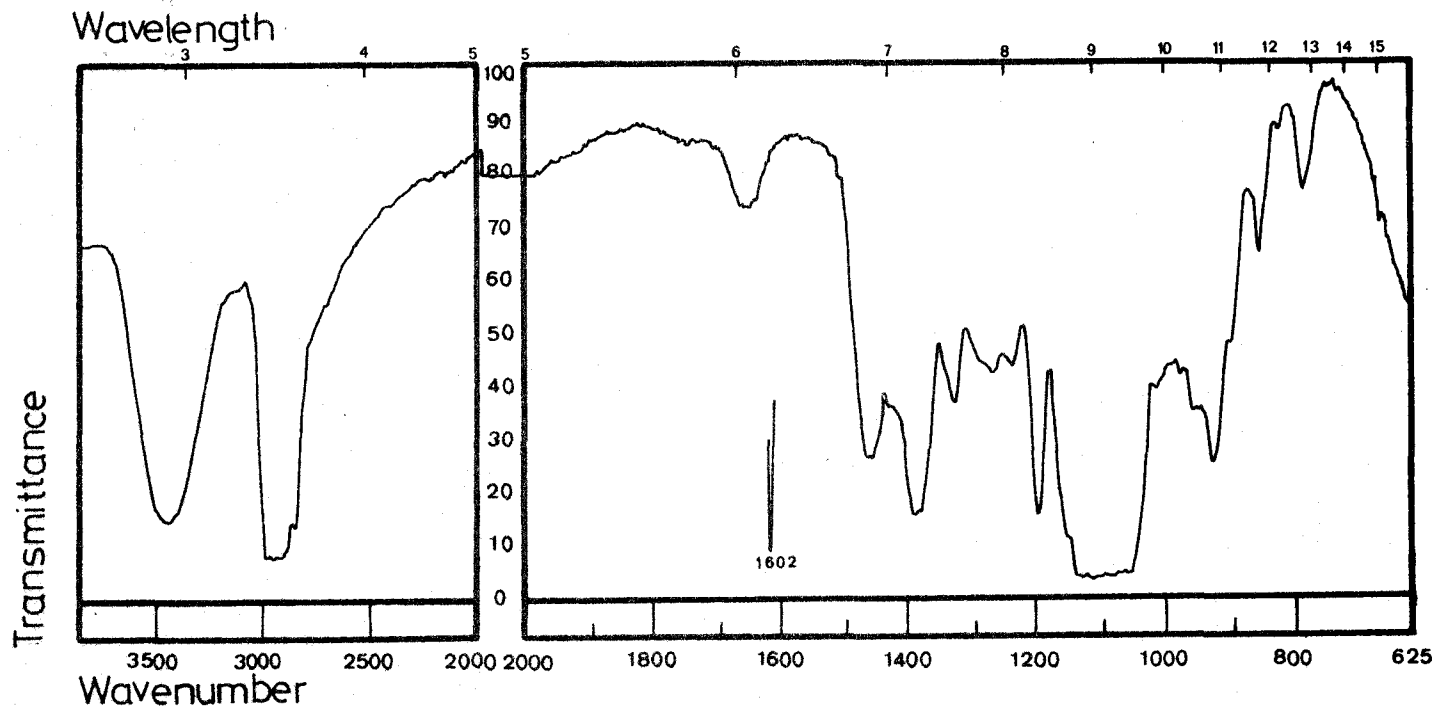
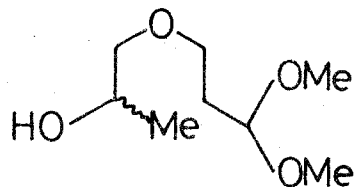
El comportamiento espectroscópico de los compuestos en estudio es el siguiente:

a) Los protones del fragmento en tres átomos de carbono del sistema base de la estructura, resuenan como sistema AM_2X_2 , como se ha observado en casos anteriores; el sistema está constituido por un triplete del protón acetálico (H-1), que presenta un desplazamiento químico dependiente del sustituyente, pero, en todo caso, próximo a δ 4,5 ppm; un doble triplete (aparentemente cuadruplete) próximo a 1,8 ppm, asignable a los dos hidrógenos equivalentes de C-2 y, por último, un triplete cercano a δ 3,5 ppm debido al metileno C-3. Todas las constantes de acoplamiento son de 6-6,5. Los valores más exactos se relacionan en la Tabla XVI.

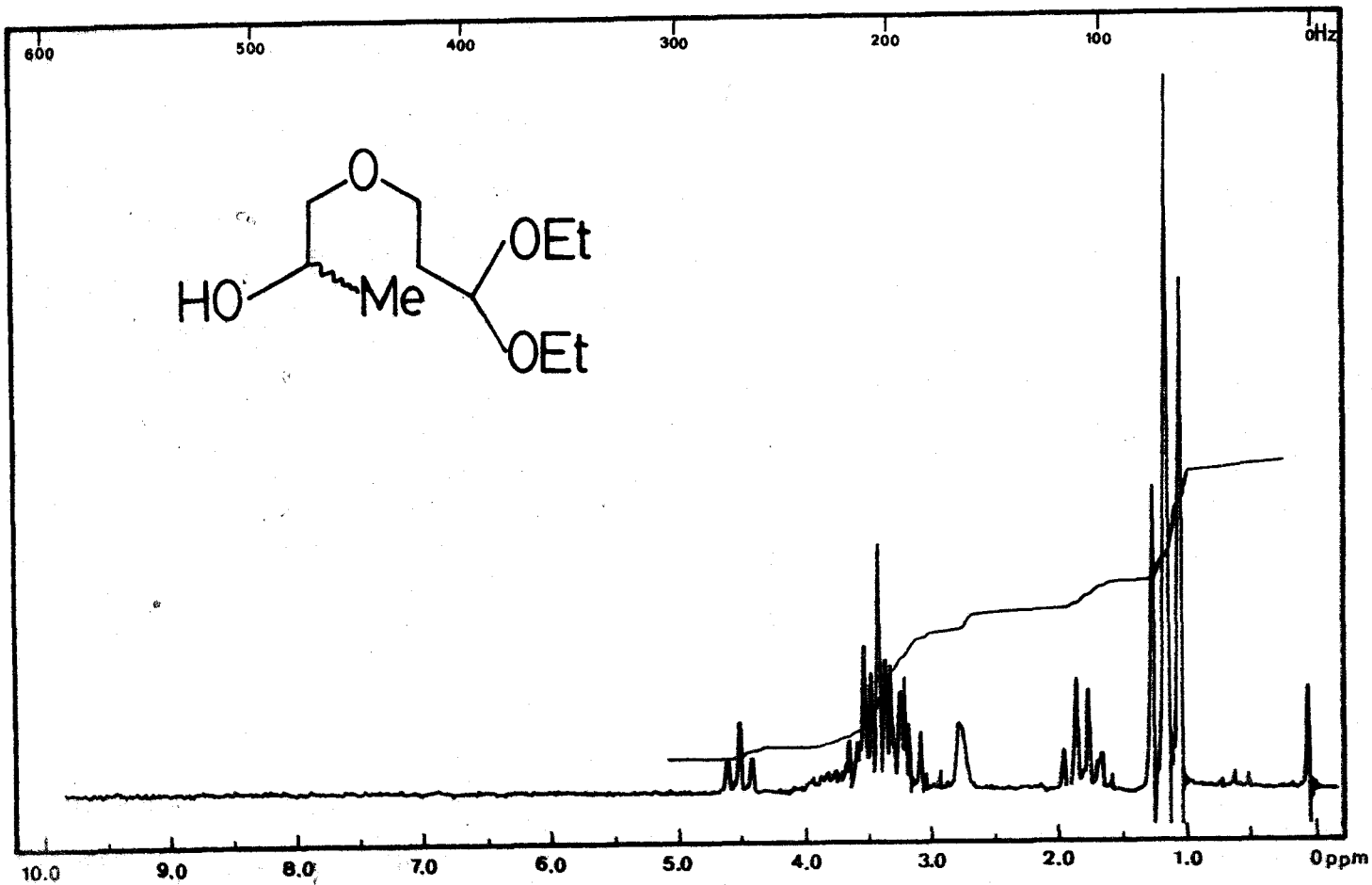
b) Los protones del fragmento 1,2-dioxipropánico resuenan como sistema ABCX_3 . La justificación teórica del sistema ABC es de orden conformacional; en efecto, el sistema citado puede adoptar las tres conformaciones representadas en el Esquema 13, designadas como (LXIXi), (LXIXii) y (LXIXiii), respectivamente, existiendo una clara preferencia por la conformación (LXIXii) en la cual los grupos metilo y alcoxilo son antiperiplanos y, por otra parte, el hidroxilo y



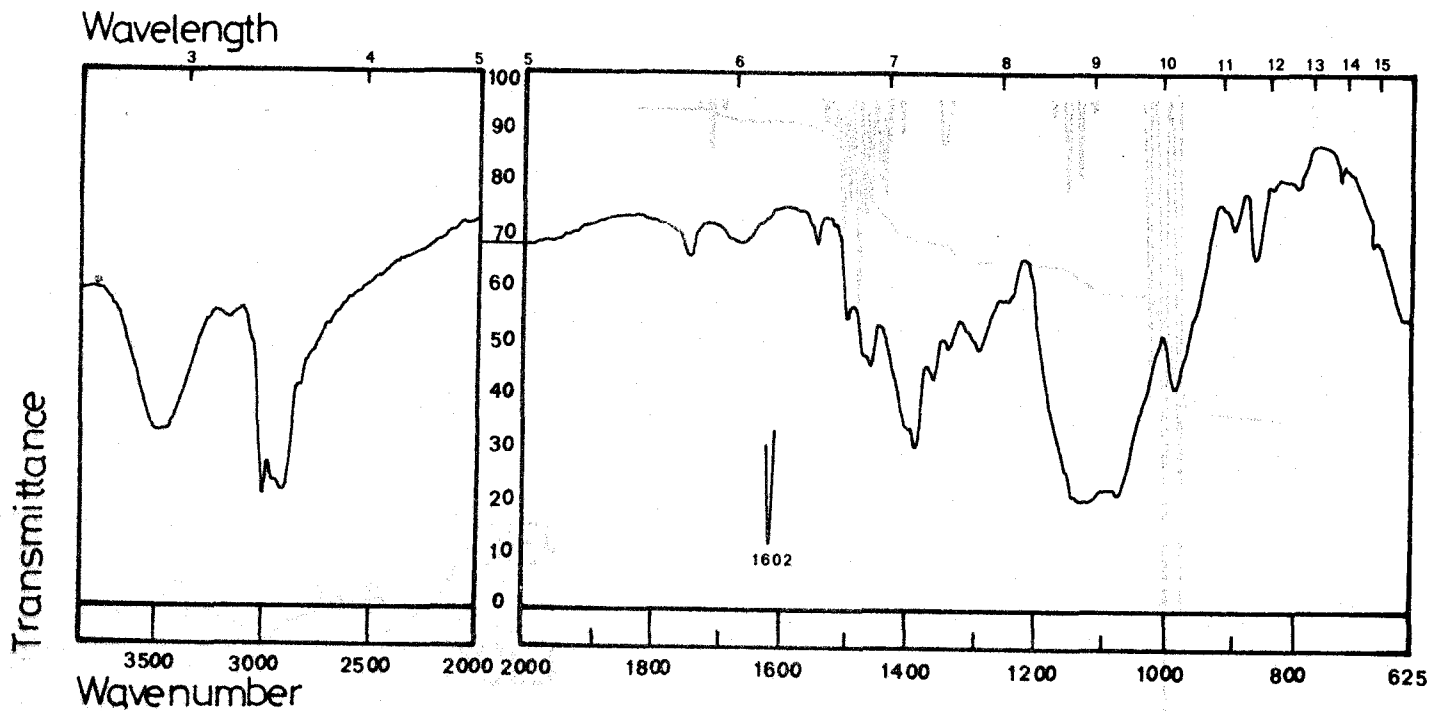
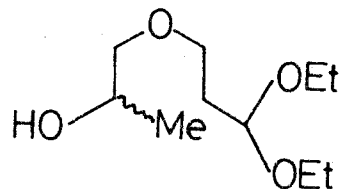
¹H-RMN 42.- 1,1-dimetoxi-3-(2-idroxi-propoxi)-propano (LXIXa).



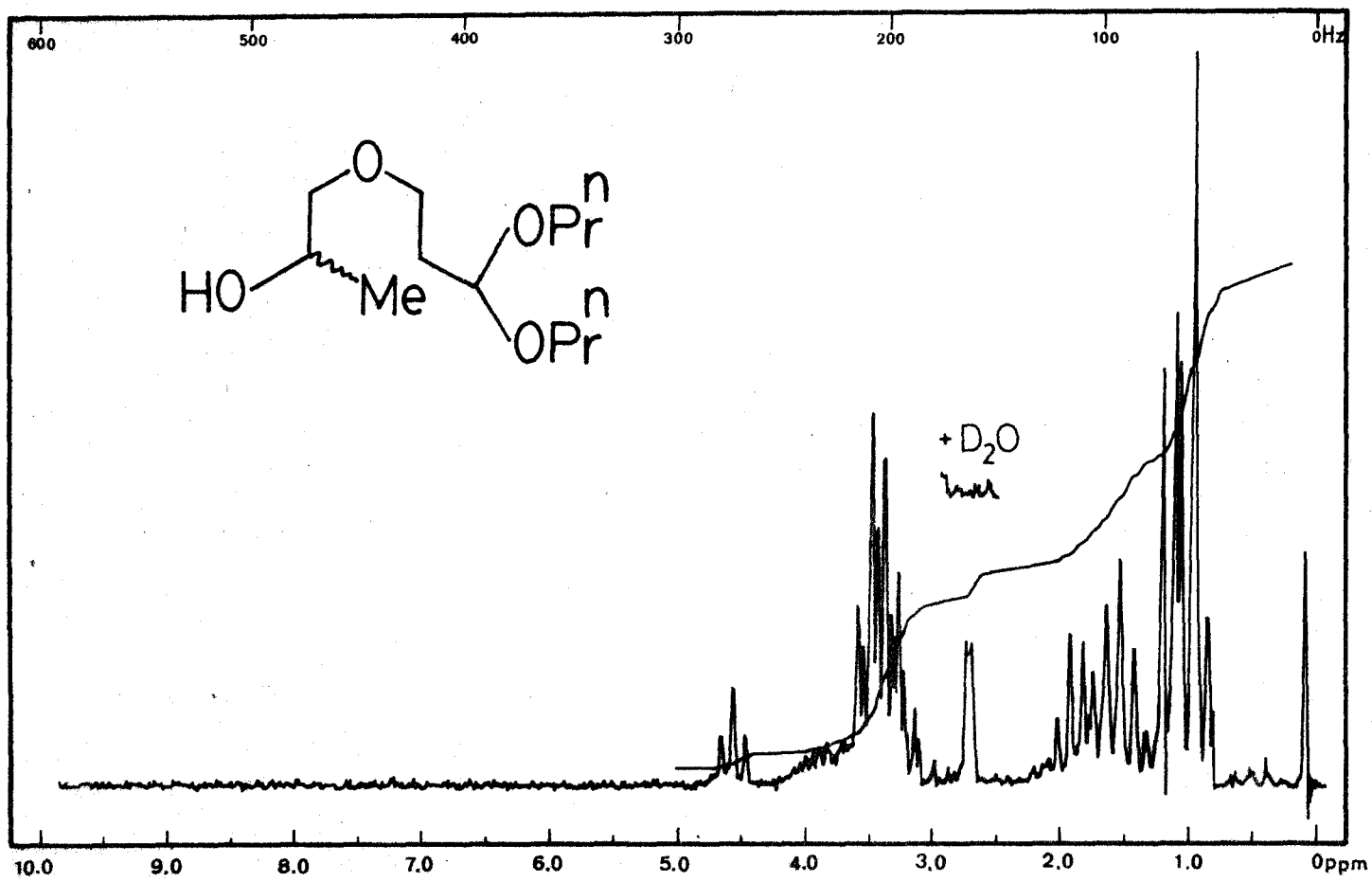
IR 31.- 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopoxi)-propano (LXIXa).



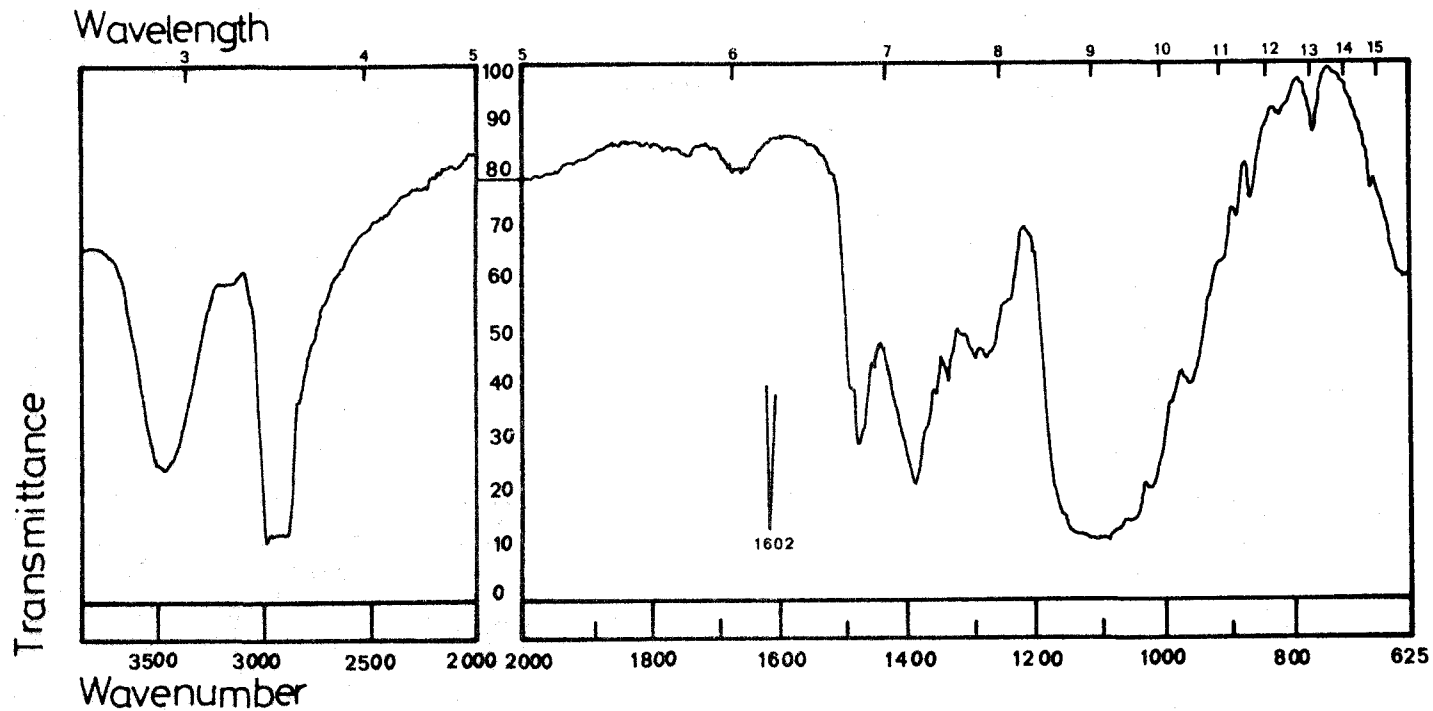
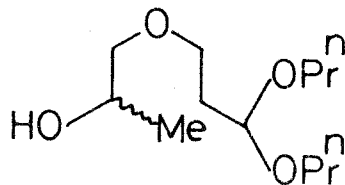
$^1\text{H-RMN}$ 43.- 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXb).



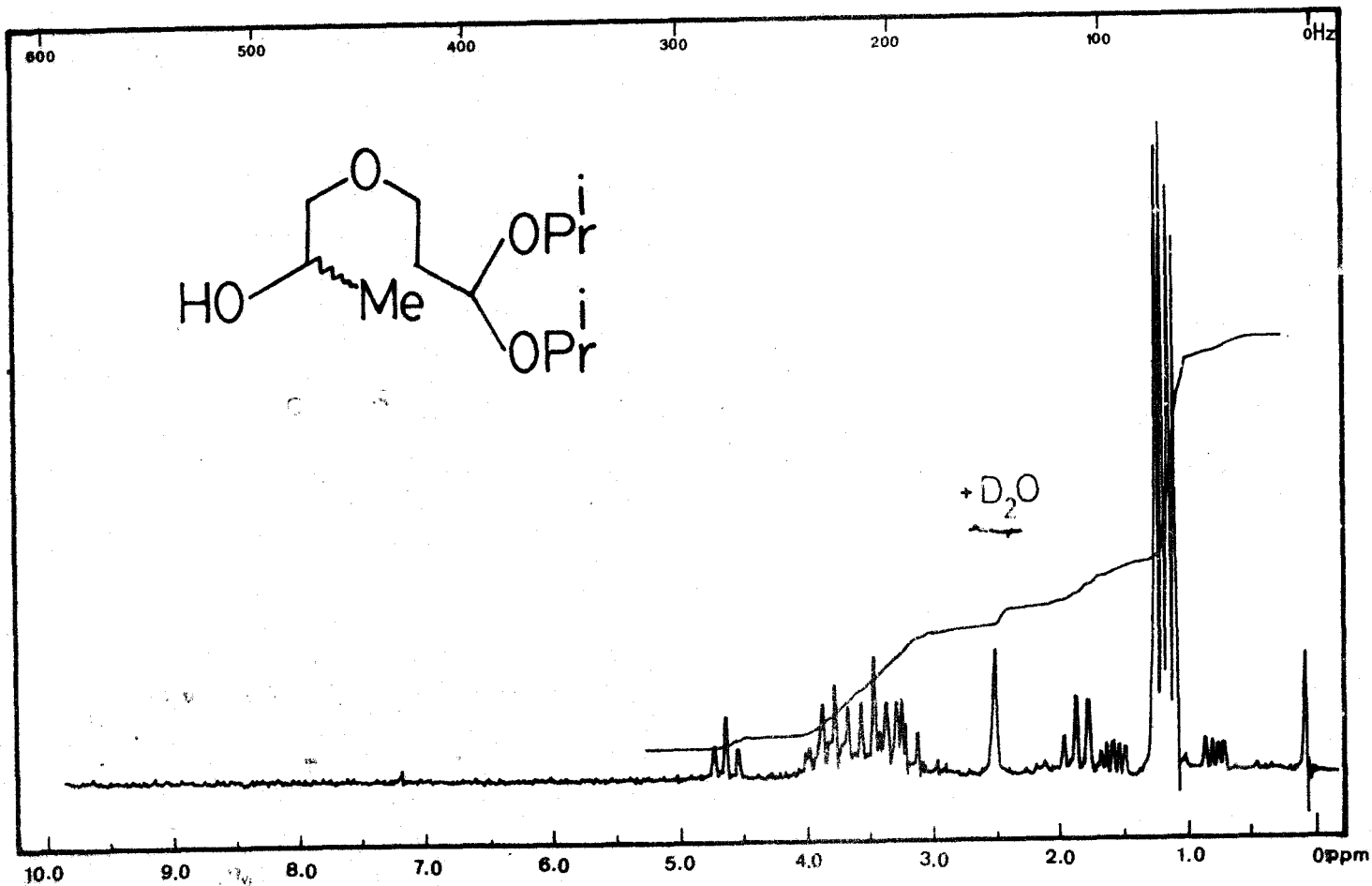
IR 32.- 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXb).



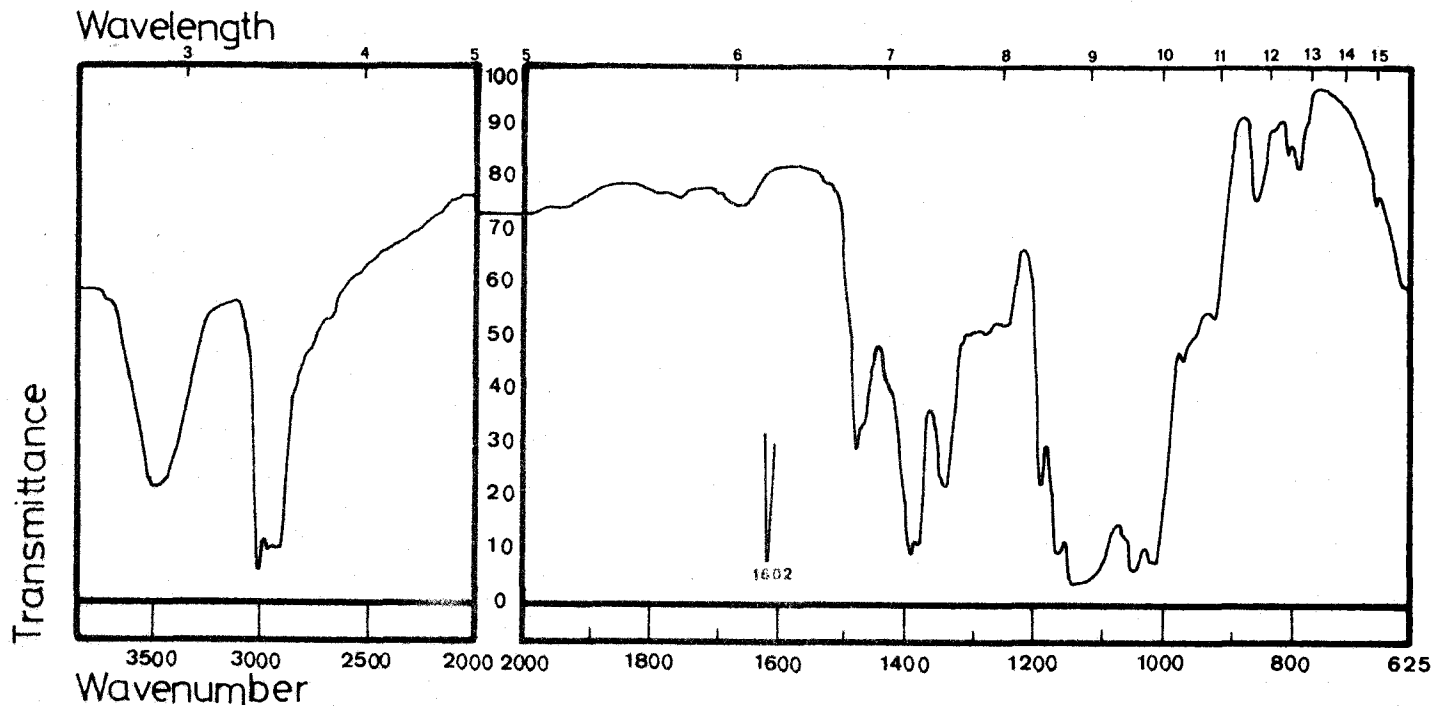
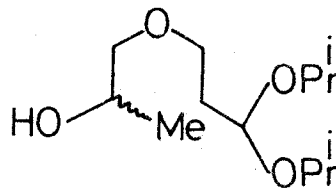
¹H-RMN 44.- 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXc).



IR 33.- 1,1-dipropoxy-3-(2-hydroxypropoxy)-propano (LXIXc).

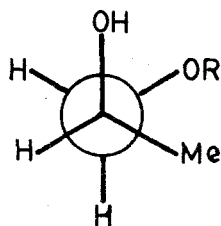


$^1\text{H-NMR}$ 45.- 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXd).

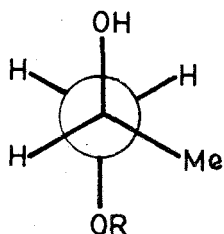


IR 34.- 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXd).

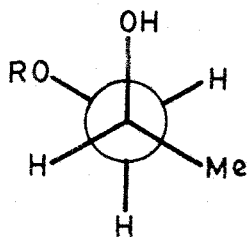
ESQUEMA 13*



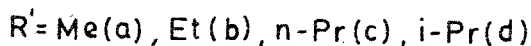
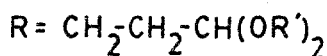
(LXIXi)



(LXIXii)



(LXIXiii)



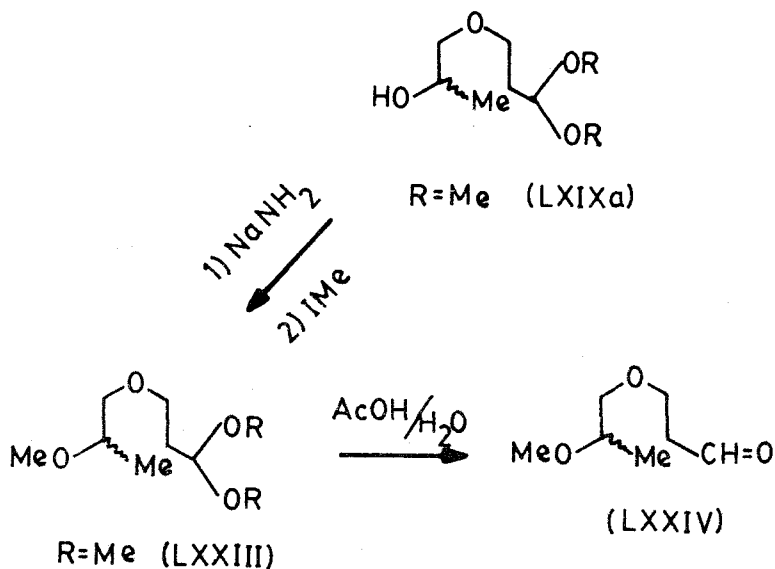
* Se representa sólo uno de los enantiómeros.

el alcóxido se encuentran en disposición gauche; de esta forma, los protones del sistema se disponen claramente como sistema ABCX_3 . No obstante, el razonamiento teórico, el sistema no es visible en el espectro más que parcialmente, pues se encuentra bastante solapado por las señales de otros hidrógenos de la molécula. Los únicos valores que pueden manejarse con cierta justeza se dan en la Tabla XVI.

c) Por último, los espectros contienen, como se indica en la Tabla, los valores de resonancia del resto de los átomos de hidrógeno de la molécula, es decir, del grupo $-\text{OH}$ y de los sustituyentes R.

La comprobación química de la estructura se ha realizado, aparte el estudio de ciclaciones antes aludido, mediante la puesta en práctica de las transformaciones representadas en el Esquema XIV, que con-

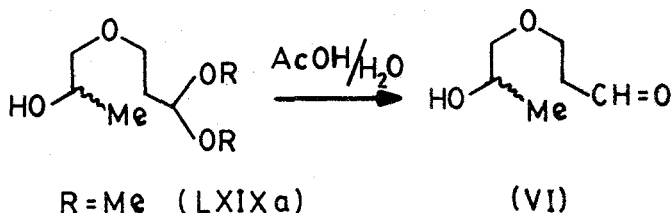
ESQUEMA 14



sisten en preparar el O-metil-análogo derivado (LXXIII), cuya hidrólisis acética ha permitido la preparación del aldehído (LXXIV), cuyo estudio estructural se hace en el apartado 3.6.

Por último, el compuesto (LXIXa) ha sido hidrolizado también, en las mismas condiciones que (LXXIII), lo que ha permitido la preparación del hidroxialdehído (VI) (Esquema 15), cuyo estudio estructural se realiza también en el apartado 3.6.

ESQUEMA 15



3.2.2.2.- Procesos de intercambio entre (III) y diversos alcoholes, realizados a las temperaturas de reflujo de las mezclas. Reacciones, resultados y estructuras de los productos obtenidos.

Los procesos realizados a las temperaturas de reflujo se han llevado a cabo en las siguientes condiciones experimentales:

- 10 g (0,05 moles) de (III) y la cantidad de alcohol necesaria para conseguir una relación molar 1/35, en todos los casos.

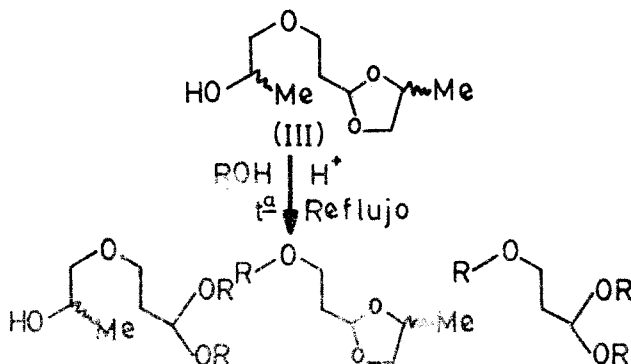
- SO_4H_2 al 1% de concentración final.

- 14 horas de reflujo.

- Método operatorio: igual que el empleado en los demás casos.

El balance total del conjunto de experiencias realizadas, se recoge en la Tabla XVII.

TABLA XVII



| ROH ^b | R/Serie | (LXIX) ^a | (LXXII) ^a | (LVI) ^a |
|---------------------|---------|---------------------|----------------------|--------------------|
| MeOH | Me/a | 4,11 g | - | 1,38 |
| EtOH | Et/b | - | 2,62 | 2,49 |
| n-PrOH | n-Pr/c | - | 2,66 | 3,82 |
| i-PrOH | i-Pr/d | - | 4,53 | 0,22 |
| t-BuOH ^c | t-Bu/e | - | 1,95 | - |

a) Resultados a partir de 10 g (0,05 moles) de (III).

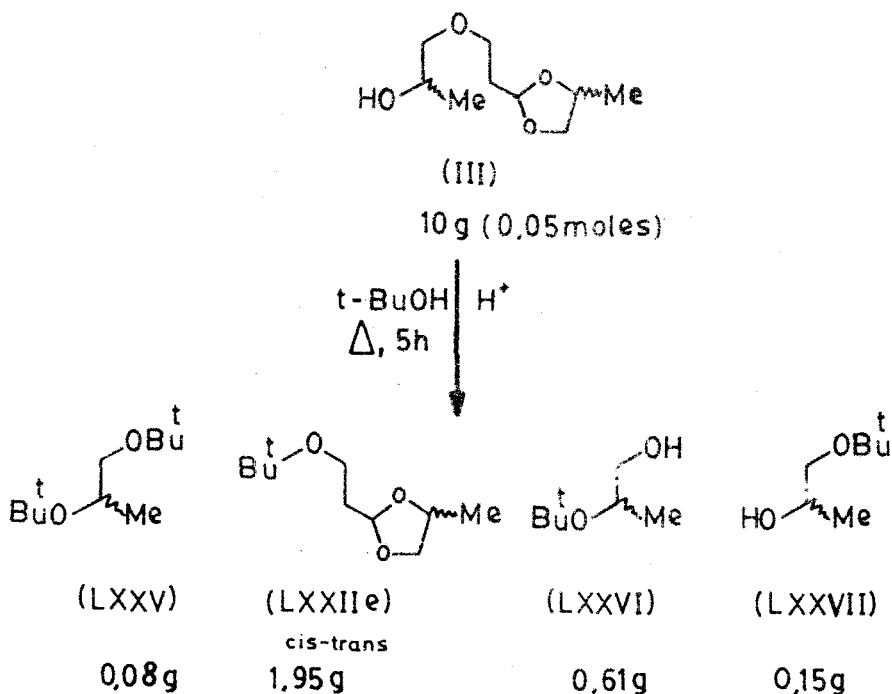
b) Condiciones en Parte Experimental.

c) 5 h. de reflujo.

En forma análoga a lo que acontece en el tratamiento del hidroxiacetal (II) con alcoholes "a reflujo", en el caso que nos ocupa, ahora el comportamiento de los alcoholes metílico y terc-butílico se aparta del considerado como general, que conduce a la formación de 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI) y mezclas de isómeros cis-trans de 2-(2-alcoxietil)-4-metil-1,3-

dioxolanos (LXXII). Los resultados obtenidos cuando se emplea metanol son totalmente análogos a los encontrados frente a (II), es decir, ausencia completa de derivado dioxolánico y formación preferente del producto de transacetalación simple (LXIXa). Por otro lado, habida cuenta de los antecedentes ya expresados relativos al comportamiento del alcohol terc-butílico, la reacción con este alcohol se ha realizado calentando sólo 5 horas a reflujo, originando los resultados que se resumen en el Esquema 16.

ESQUEMA 16



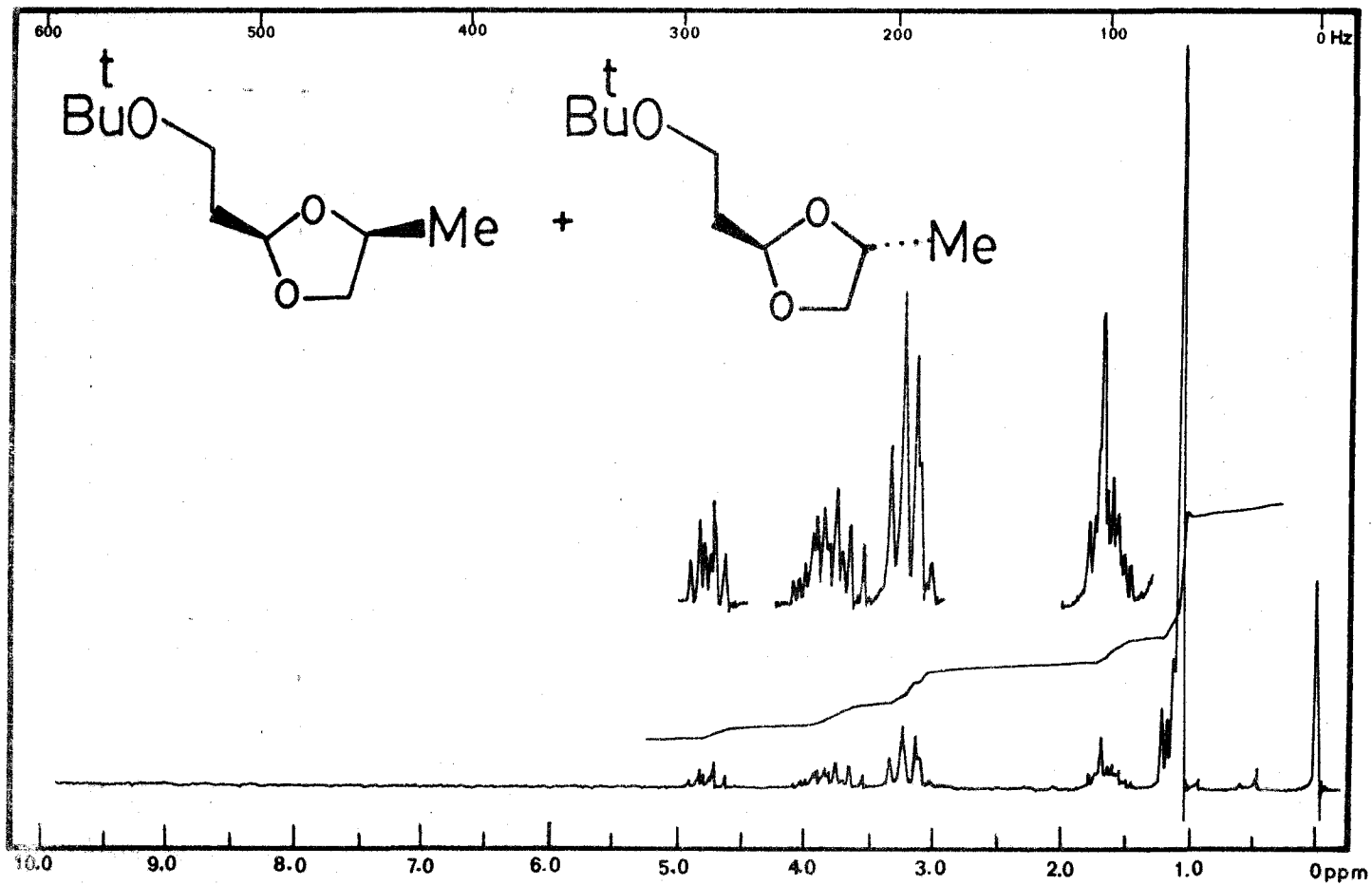
La estructura del derivado (LXIXa) se ha establecido por comparación de sus espectros con los obtenidos "a temperatura ambiente"; las estructuras de los derivados (LVI) se han establecido también comparando los espectros con los de los mismos produc-

tos obtenidos a partir de (II). Por último, los dos terc-butoxipropanoles (LXXVI) y (LXXVII) han sido preparados en 1.931 por EVANS y EDLUNG (82) por adición de 1,2-propanodiol sobre isobuteno, citándose posteriormente en bibliografía (83-85), pero no habiéndose encontrado descrito sus comportamientos espectroscópicos respectivos, dicho estudio se realiza en esta Memoria. Asimismo, el 1,2-diterc-butoxipropano (LXXV) y los derivados dioxolánicos (LXXII) se describen por primera vez.

3.2.2.2.1.- Determinación de las estructuras de los 2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos (LXXII).

Los productos aislados por cromatografía en columna, identificados como 2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos (LXXII), se presentan como líquidos incoloros dotados de olores característicos y agradables.

Los espectros ^1H -RMN muestran dos protones de distinta intensidad en la zona de los hidrógenos acetálicos dioxolánicos (a título de ejemplo, en la presente Memoria se adjunta el ^1H -RMN del derivado (LXXIIe): ^1H -RMN 46), lo que sugiere la existencia de isómeros cis-trans en las fracciones obtenidas por cromatografía en columna, habiendo sido posible su separación mediante cromatografía de gases preparativa, empleando una columna Carbowax 20 M, en las condiciones que se describen en la Parte Experimental; de esta forma se han obtenido, en cada caso, dos fracciones que se describen como Pico 1 y Pico 2, respectivamente, según el orden de elución, cuyos espectros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN se relacionan con la siguiente numeración:



¹H-RMN 46.- Mezcla cis-trans del 2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe).

(LXXIIb); Pico 1; $^1\text{H-RMN}$ 47; $^{13}\text{C-RMN}$ 16.
Pico 2; $^1\text{H-RMN}$ 48; $^{13}\text{C-RMN}$ 17.

(LXXIIc); Pico 1; $^1\text{H-RMN}$ 49; $^{13}\text{C-RMN}$ 18.
Pico 2; $^1\text{H-RMN}$ 50; $^{13}\text{C-RMN}$ 19.

(LXXIId); Pico 1; $^1\text{H-RMN}$ 51; $^{13}\text{C-RMN}$ 20.
Pico 2; $^1\text{H-RMN}$ 52; $^{13}\text{C-RMN}$ 21.

(LXXIIe); Pico 1; $^1\text{H-RMN}$ 53; $^{13}\text{C-RMN}$ 22.
Pico 2; $^1\text{H-RMN}$ 54; $^{13}\text{C-RMN}$ 23.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ citados, se resumen y tabulan en la Tabla XVIII.

Si se toma a título de ejemplo el derivado (LXXIIb), la interpretación de sus espectros en función de dicha estructura dioxolánica resultaría como sigue:

Pico 1.- El agrupamiento constituido por $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^\alpha\text{H}_2-\text{C}^\beta\text{H}_2$ aparece en el espectro como un claro sistema AM_2X_2 con las siguientes características:

a) Triplete a δ 4,97 ppm (1H), atribuible a C^2H , $J= 4,5$ Hz.

b) Doble triplete a δ 1,92 ppm (tripletes a 1,88 y 1,96 ppm), (2H), asignable a $\text{C}^\alpha\text{H}_2$, $J= 4,5$ y 6,75 Hz.

c) Triplete a δ 3,50 ppm (2H), atribuido a C^βH_2 , $J= 6,75$ Hz.

Por su parte, el agrupamiento $\text{Me}-\text{C}^4\text{H}-\text{C}^5\text{H}_2$, que forma parte del anillo dioxolánico, presenta en el espectro las siguientes resonancias:

d) Doblete a δ 1,25 ppm, (3H), $J= 6$ Hz, atribuido a Me.

e) Un sistema ABC, cuya parte A es un multiplete debido a su acoplamiento con Me, observable sólo en parte, a valores de δ comprendidos entre 4,29 y 3,25 ppm, con una integración total de 3H, atribuida a $C^4H-C^5H_2$ del anillo dioxolánico.

Por último, a δ 1,15 y 3,43 aparecen las señales del grupo etilo.

La integración, da una relación de hidrógenos de tipo acetálico respecto a los debidos al metilo procedente del resto alcohólico de 1:3, lo que confirma una estructura en la que ambos reactivos (III) y EtOH han reaccionado mol a mol. Como, por otra parte, el espectro IR no contiene absorción de $-OH$ y el EM (realizado sobre la mezcla de isómeros) muestra el ión $(M-1)^+$ a m/e 159 y, como pico base, el de m/e 87 $(M-EtOCH_2CH_2)^+$, se puede concluir que, efectivamente, una de las dos estructuras isómeras dioxolánicas es la que mejor se ajusta al compuesto en estudio.

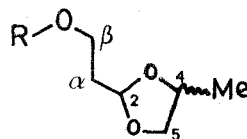
Pico 2.- Como es de esperar, el Pico 2 muestra un espectro de 1H -RMN esencialmente análogo al de su estereoisómero, con algunas diferencias lógicas. Su interpretación es la siguiente:

a) Triplete a δ 5,0 ppm (1H), $J= 4,75$ Hz, atribuido a C^2H .

b) Doble triplete a δ 1,84 ppm, (2H), $J= 4,75$ y $6,75$ Hz, asignable a $C^{\alpha}H_2$.

c) Triplete a δ 3,44 ppm, (2H), $J= 6,75$ Hz, atribuible a $C^{\beta}H_2$.

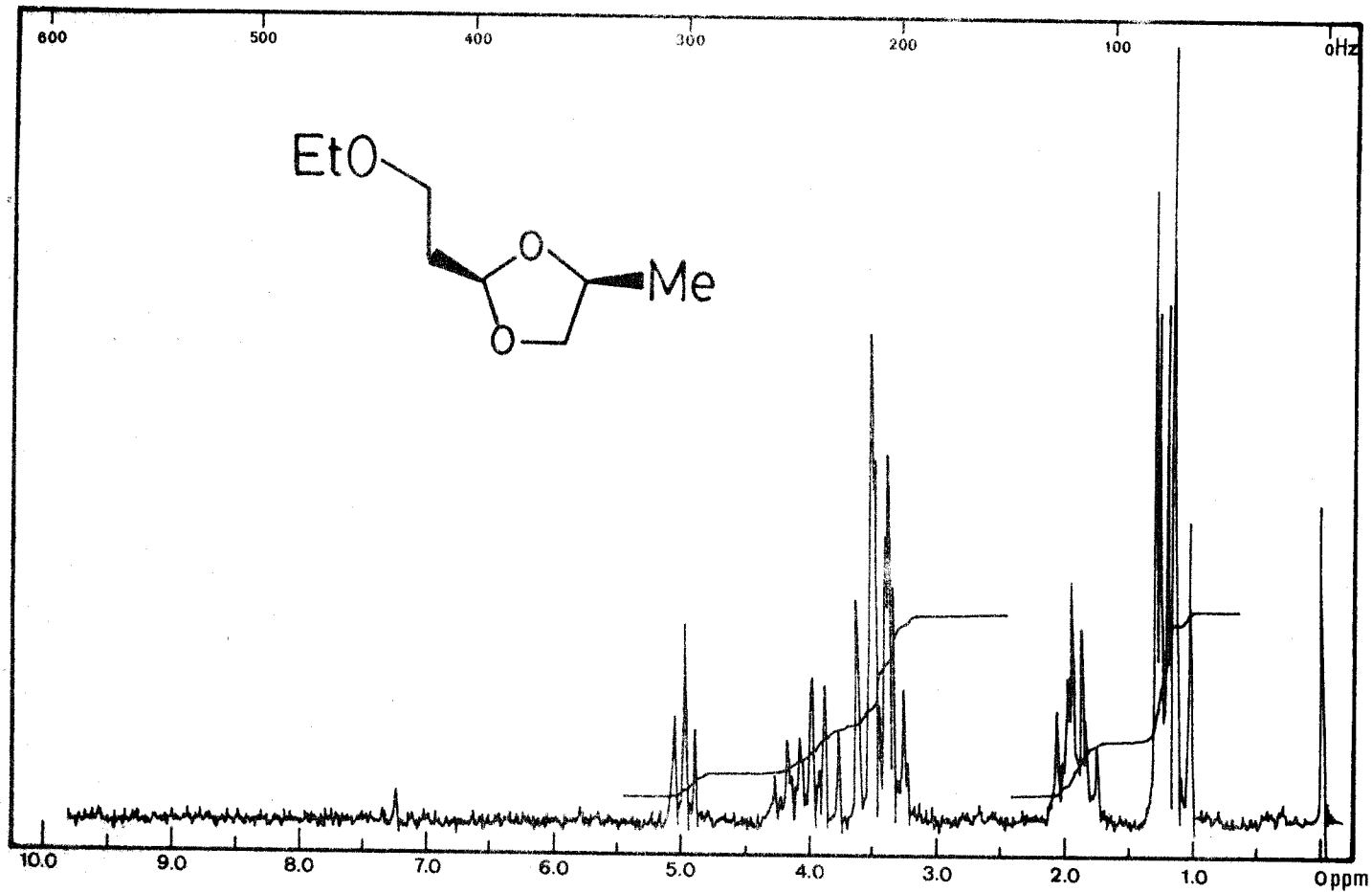
TABLA XVIII



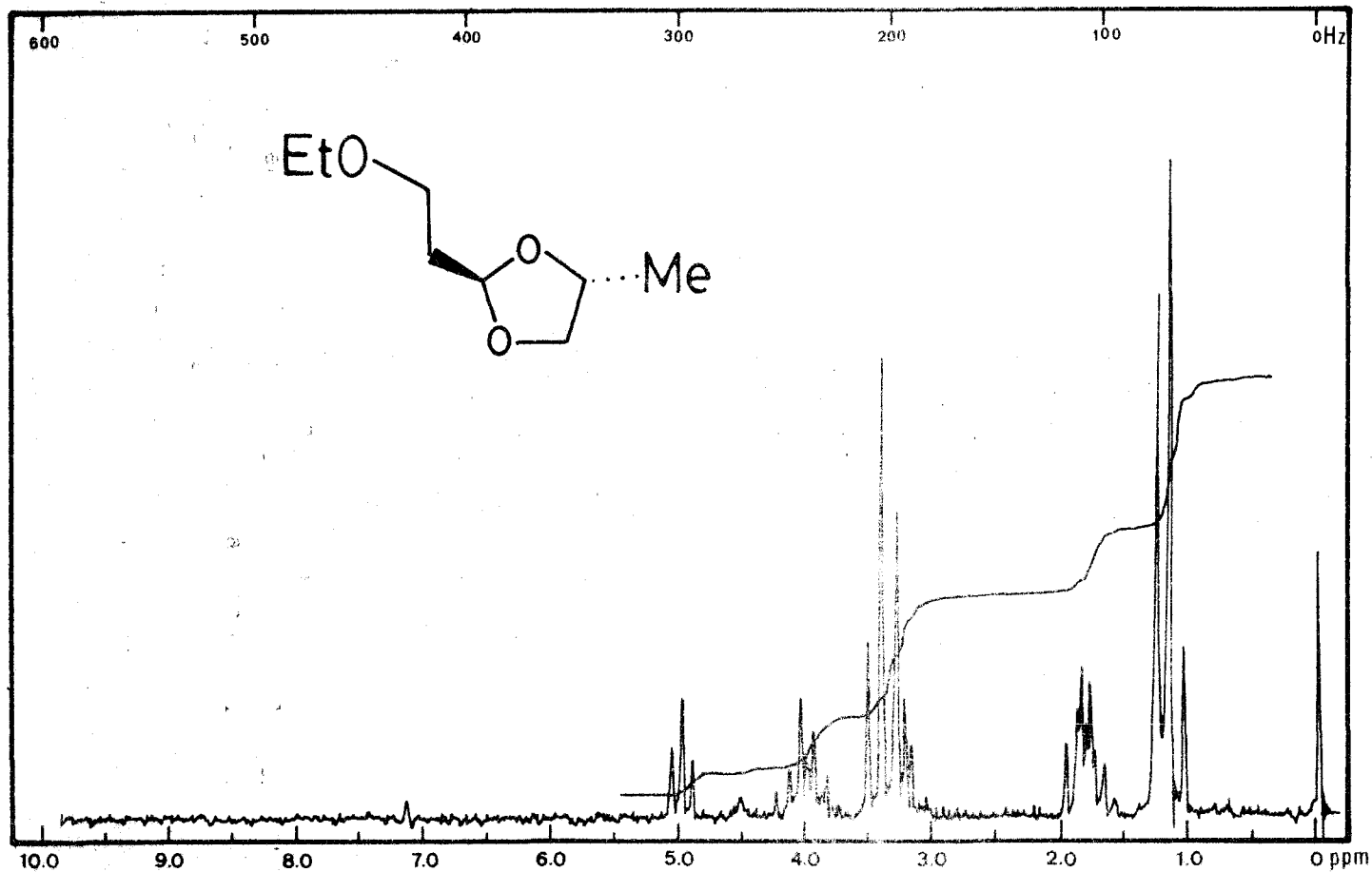
| R | H-2 | H- α | H- β | H-4; H-5 | Me Cic. | R |
|---|---|---|---|--|---------------------------------|--|
| 1 ^{er} Pico | 4,97 t $J_{2,\alpha} = 4,5\text{Hz}$ | 1,92 dt $J_{2,\alpha} = 4,5\text{ Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{ Hz}$ | 3,50 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,29-3,25 parc. solapado | 1,25 d $J = 6\text{ Hz}$ | 1,15 t $\text{CH}_3\text{-C}$ $J = 7\text{ Hz}$ 3,43 c $\text{C-CH}_2\text{-O}$ $J = 7\text{ Hz}$ |
| | Et 2 ^o Pico | 5,0 t $J_{2,\alpha} = 4,75$ | 1,84 dt $J_{2,\alpha} = 4,75\text{Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,44 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,22-3,15 parc. solapado | 1,25 d $J = 6\text{ Hz}$ |
| Pr ⁿ 2 ^o Pico | 4,90 t $J_{2,\alpha} = 4,75$ | 1,86 dt $J_{2,\alpha} = 4,75\text{ Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{ Hz}$ | 3,44 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,42-3,25 parc. solapado | 1,23 d $J = 6\text{ Hz}$ | 0,88 t $\text{CH}_3\text{-C}$ $J = 6,75\text{ Hz}$ 1,52 h $\text{C-CH}_2\text{-C}$ $J = 6,75\text{ Hz}$ 3,27 t $\text{C-CH}_2\text{-O}$ $J = 6,75\text{ Hz}$ |
| | 5,0 t $J_{2,\alpha} = 5,25$ | 1,82 dt $J_{2,\alpha} = 5,25\text{Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,42 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,25-3,20 parc. solapado | 1,20 d $J = 6\text{ Hz}$ | 0,88 t $\text{CH}_3\text{-C}$ $J = 6,5\text{ Hz}$ 1,52 h $\text{C-CH}_2\text{-C}$ $J = 6,5\text{ Hz}$ 3,27 t $\text{C-CH}_2\text{-O}$ $J = 6,5\text{ Hz}$ |

TABLA XVIII (continuación)

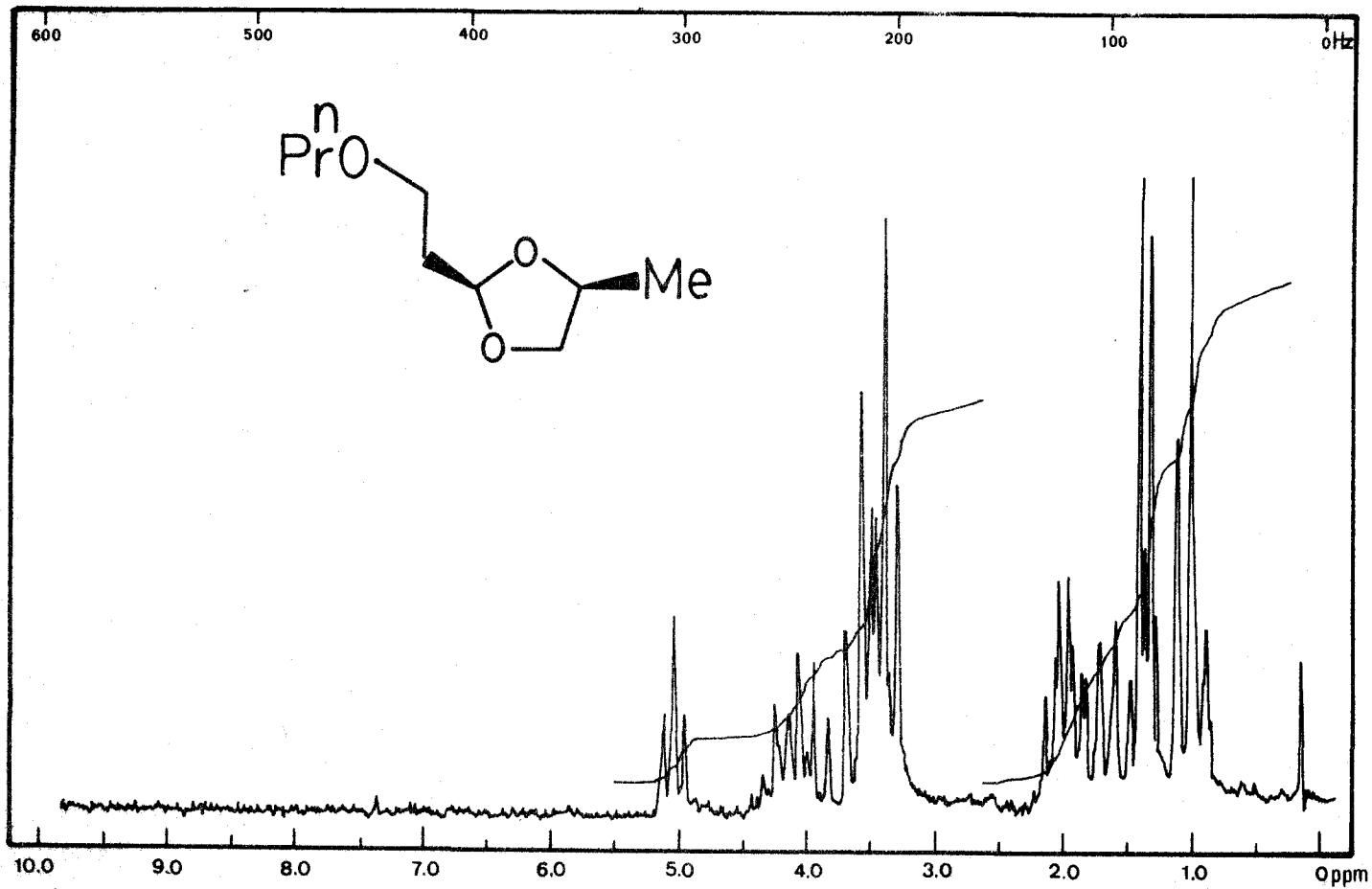
| R | H-2 | H- α | H- β | H-4; H-5 | Me Cic. | R |
|-------------------------------|---|---|--|---------------------------------|-----------------------------|---|
| Pr 1 ^{er} Pico | 4,86 t $J_{2,\alpha} = 4,5\text{Hz}$ | 1,84 dt $J_{2,\alpha} = 4,5\text{ Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,48 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,22-3,25 parc. solapado | 1,25 d $J = 6\text{ Hz}$ | 1,13 d $\text{CH}_3\text{-C}$ $J = 5,5\text{ Hz}$ |
| | 4,95 t $J_{2,\alpha} = 4,75$ | 1,86 dt $J_{2,\alpha} = 4,75\text{Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,37 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,22-3,30 parc. solapado | 1,15 d | 1,05 d $\text{CH}_3\text{-C}$ $J = 6\text{ Hz}$ |
| Bu 1 ^{er} Pico | 4,87 t $J_{2,\alpha} = 4,75$ | 1,80 dt $J_{2,\alpha} = 4,75\text{Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,37 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,18-3,20 parc. solapado | 1,20 d $J = 6\text{ Hz}$ | 1,15 s $\text{CH}_3\text{-C}$ |
| | 4,99 t $J_{2,\alpha} = 4,75$ | 1,77 dt $J_{2,\alpha} = 4,75\text{Hz}$ $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | 3,35 t $J_{\alpha,\beta} = 6,75\text{Hz}$ | ABC 4,30-3,20 parc. solapado | 1,18 d $J = 6\text{ Hz}$ | 1,14 s $\text{CH}_3\text{-C}$ |



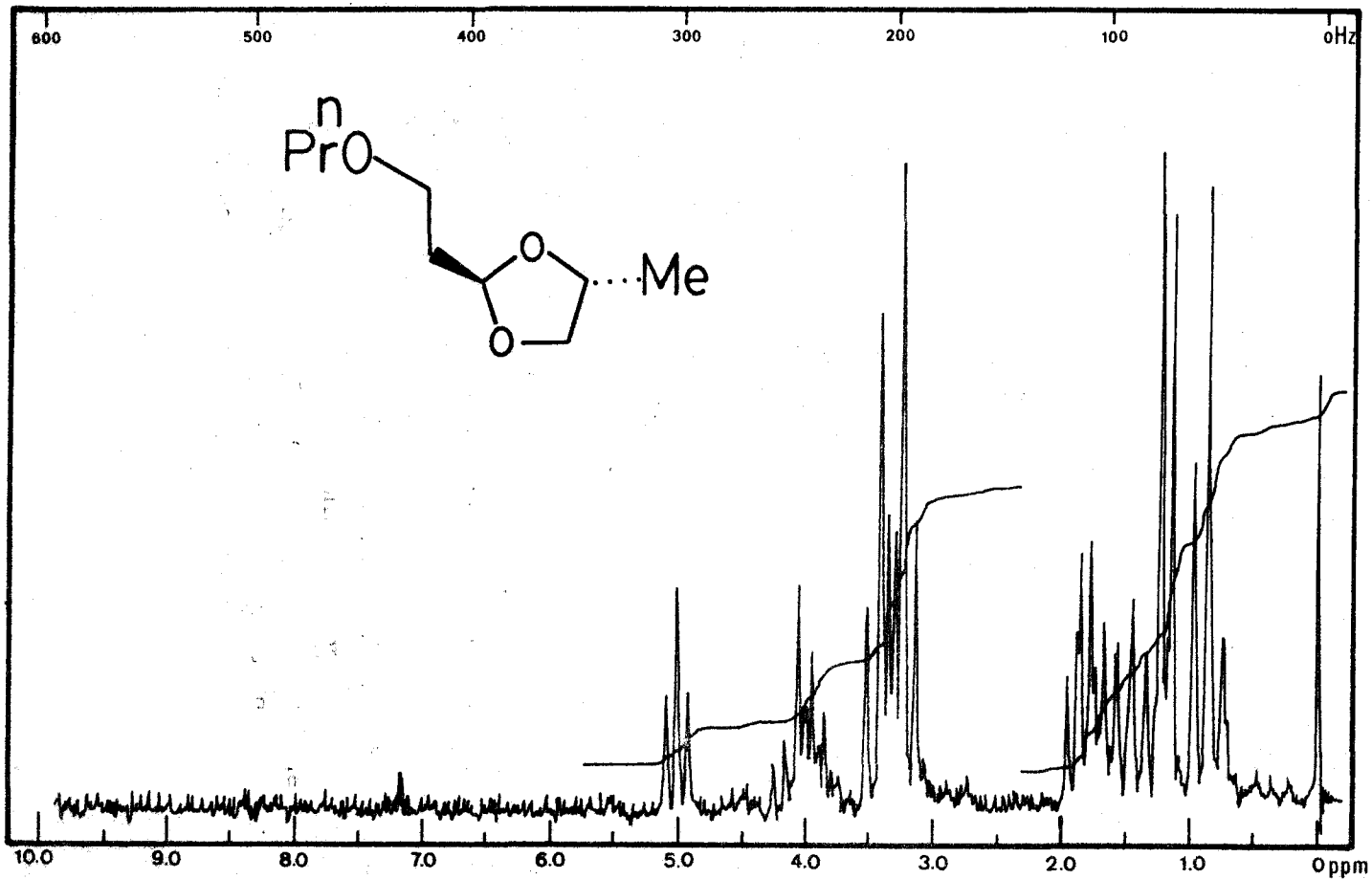
^1H -RMN 47.- Cis-2-(2-etoxielil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIb); Pico 1.



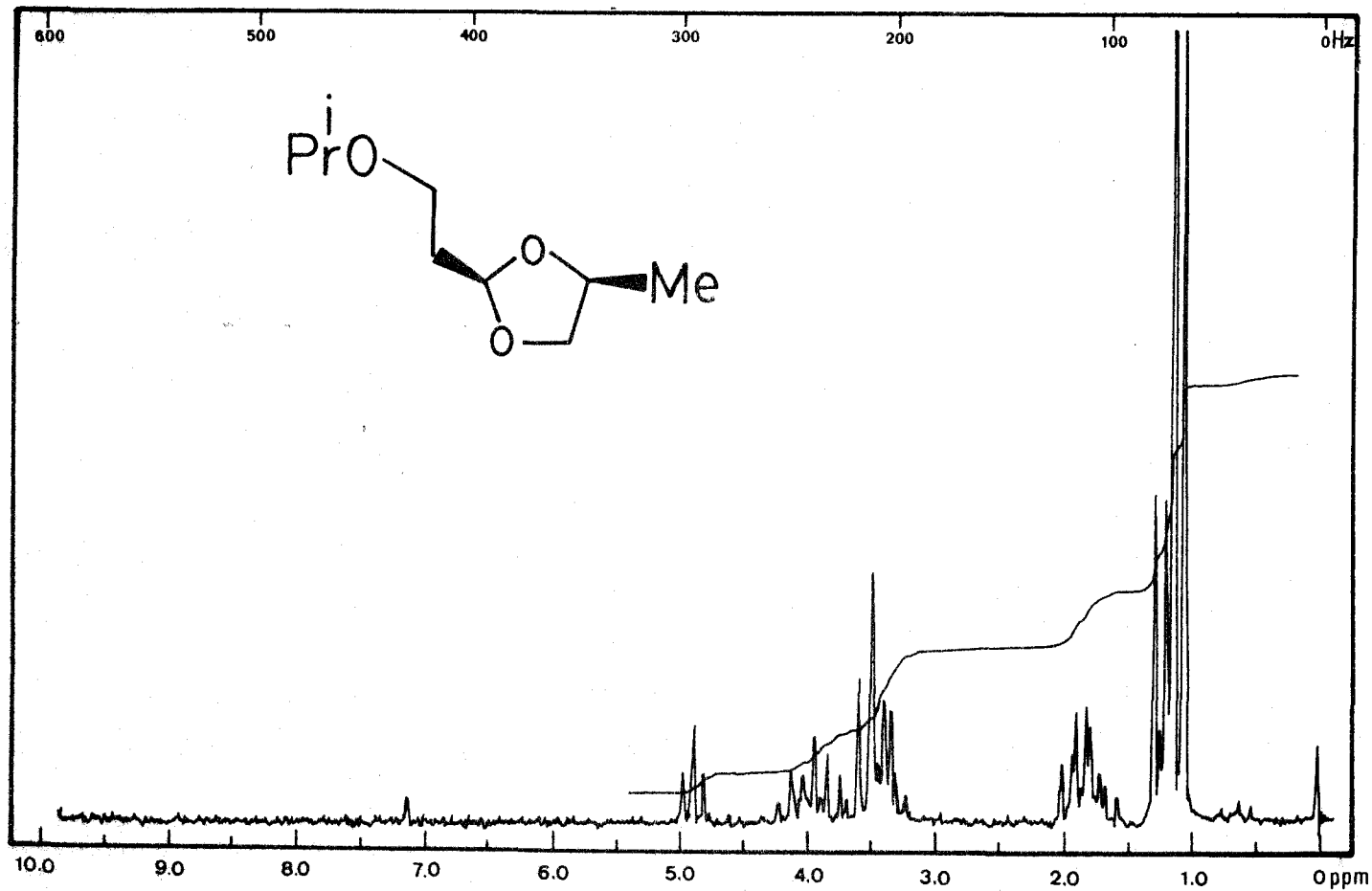
¹H-RMN 48.- Trans-2-(2-etoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXX11b); Pico 2.



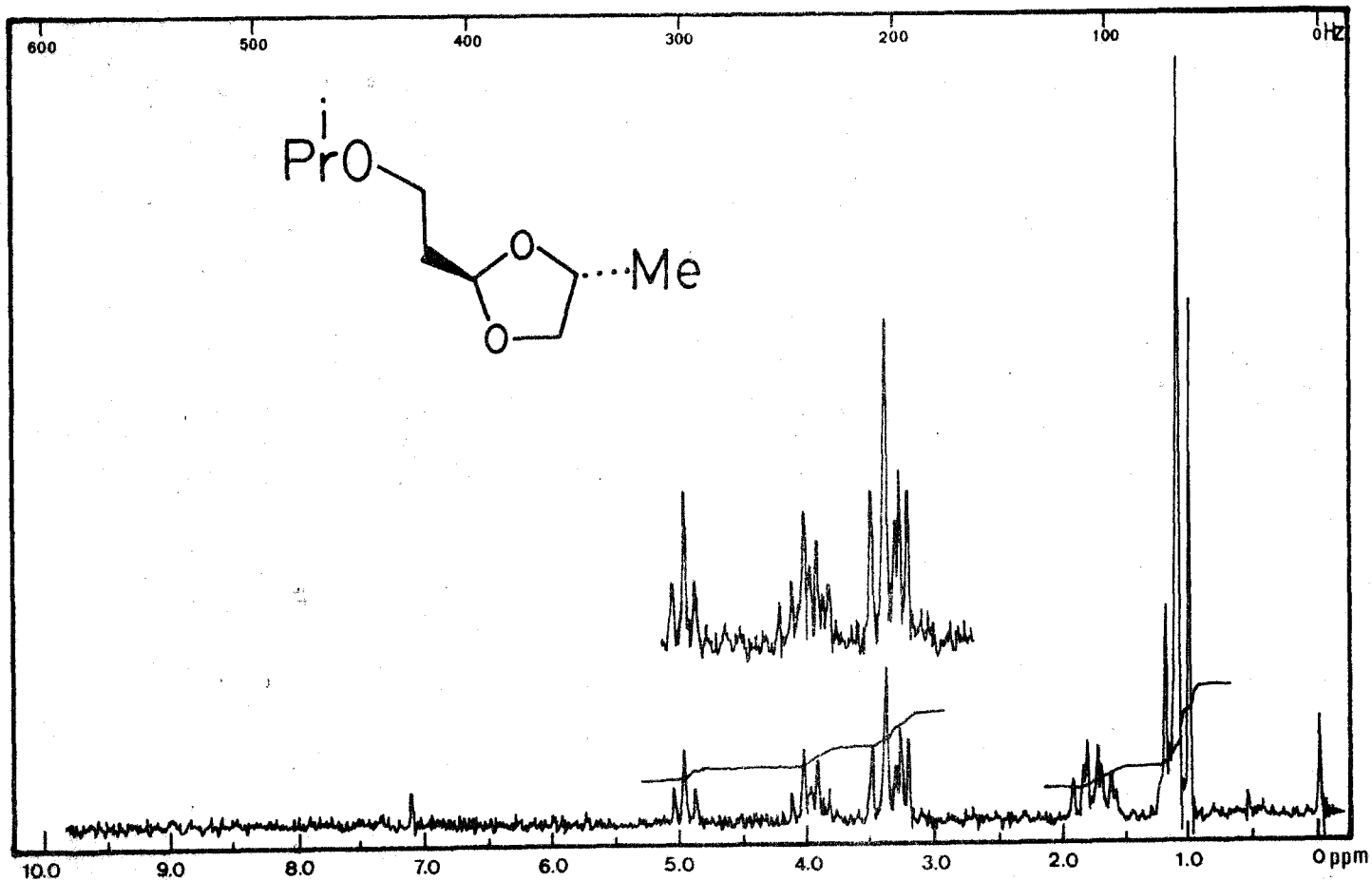
$^1\text{H-NMR}$ 49.- Cis-2-(2-propoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIc); Pico 1.



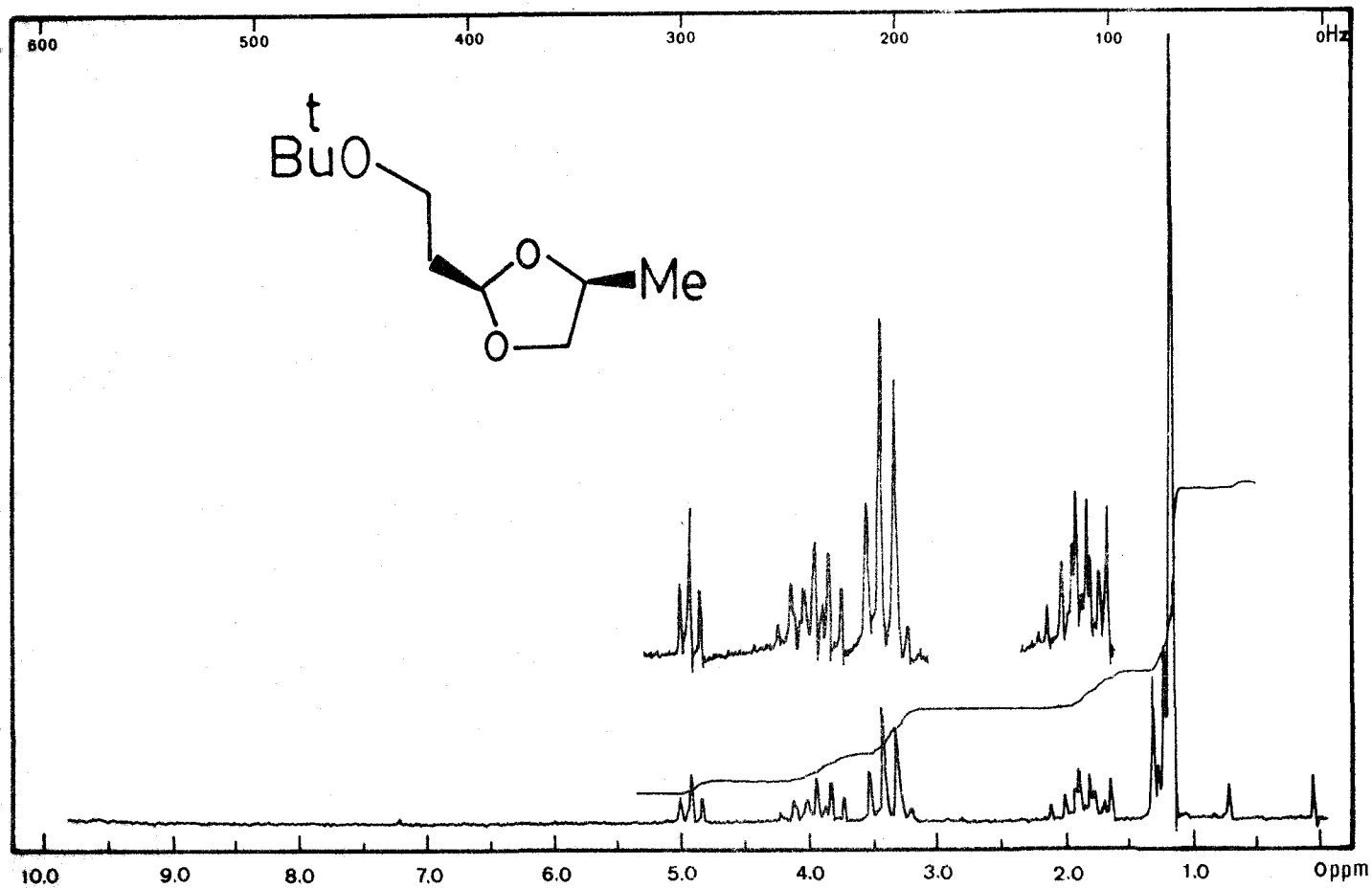
$^1\text{H-NMR}$ 50.- Trans-2-(2-propoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIc); Pico 2.



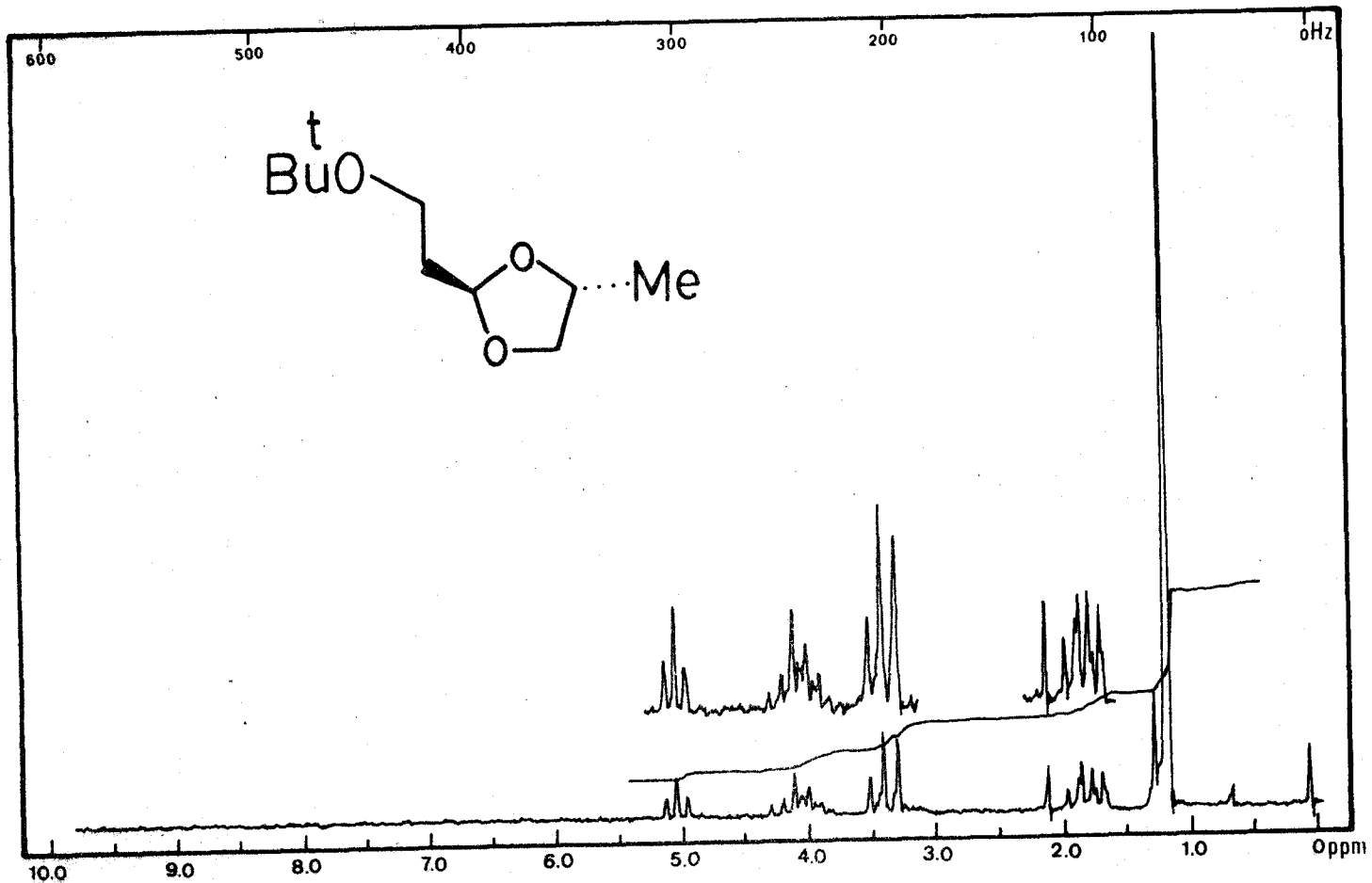
$^1\text{H-NMR}$ 51.- Cis-2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIId); Pico 1.



$^1\text{H-NMR}$ 52.- Trans-2-(2-isopropoxyetil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIId); Pico 2.



$^1\text{H-RMN}$ 53.- Cis-2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe); Pico 1.



$^1\text{H-NMR}$ 54.- Trans-2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe); Pico 2.

d) Doblete a δ 1,23 ppm, (3H), $J= 6$ Hz, asignado al Me-cíclico.

e) Sistema ABC, observable sólo parcialmente, entre δ 4,22 y 3,15 ppm, atribuido a $C^4H-C^5H_2$.

Por último, las señales del grupo etilo, de las que sólo se observa claramente el triplete a δ 1,18 ppm, (3H), $J= 6,5$ Hz.

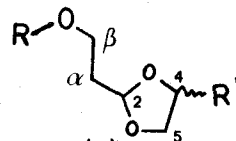
Como puede observarse, la diferencia principal entre ambos isómeros es la que se refiere al protón acetálico C^2H ; en efecto, el Pico 2 muestra un protón acetálico más desapantallado (5,0 ppm frente a 4,97 ppm) y, sobre todo, con mayor constante de acoplamiento (4,75 Hz frente a 4,5 Hz). Esta característica diferencial entre ambos tipos de isómeros de (LXXII) se mantiene también para el resto de la familia, cuyos espectros de 1H -RMN ya no comentaremos, por lo que, de acuerdo con ELIEL y colaboradores (86), puede asignarse la configuración cis a los isómeros correspondientes al Pico 1 y la trans a los incluidos como Pico 2, ya que, según los autores citados, corresponde a los isómeros cis de 1,3-dioxolanos-2,4-disustituídos un desplazamiento químico para H-2 a campo más arriba que el correspondiente al isómero trans.

Los espectros de ^{13}C -RMN de los isómeros cis y trans de los derivados dioxolánicos (LXXII) se resumen y comparan con los obtenidos para los miembros más sencillos de la familia (LVII) en la Tabla XIX.

Si se comparan los valores de desplazamiento químico para el sustituyente 4-metilo en los isómeros cis y trans, dentro de cada miembro de la familia (LXXII), se observará cómo los isómeros trans

TABLA XIX

Desplazamientos químicos en C-RMN para algunos 1,3-dioxolanos*.

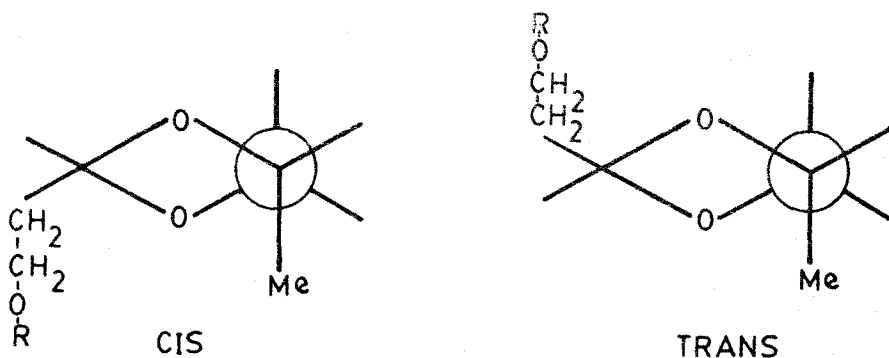


| COMPUESTO | R | R' | C-2 | C-4 | C-5 | C- α | C- β | Me Cic. | Otros (R) | |
|-----------|----------|-----------------|-----------------|--------|-------|-------------|------------|---------|--------------|---------------------|
| | (LVII) | Et | H | 102,56 | 64,85 | 34,55 | 66,24 | - | 15,20; 66,24 | |
| CIS | (LXXIIb) | Et | CH ₃ | 102,79 | 72,70 | 70,90 | 34,94 | 66,01 | 18,83 | 14,91; 65,96 |
| TRANS | (LXXIIb) | Et | CH ₃ | 101,83 | 71,67 | | 34,89 | 66,00 | 18,16 | 14,88; 66,00 |
| | (LXXIIc) | Pr ⁿ | H | 102,52 | 64,81 | | 34,42 | 66,33 | - | 10,53; 22,88; 72,74 |
| CIS | (LXXIIc) | Pr ⁿ | CH ₃ | 102,67 | 72,58 | 70,84 | 34,88 | 66,17 | 18,46 | 10,23; 22,76; 72,58 |
| TRANS | (LXXIIc) | Pr ⁿ | CH ₃ | 101,92 | 71,75 | | 35,01 | 66,32 | 18,04 | 10,13; 22,90; 72,72 |
| | (LXXIId) | Pr ⁱ | H | 102,51 | 64,79 | | 34,79 | 63,66 | - | 22,07; 71,55 |
| CIS | (LXXIId) | Pr ⁱ | CH ₃ | 102,79 | 72,70 | 70,90 | 35,33 | 63,53 | 18,55 | 21,97; 71,38 |
| TRANS | (LXXIId) | Pr ⁱ | CH ₃ | 101,50 | 71,66 | | 34,93 | 63,16 | 17,81 | 21,97; 71,33 |
| | (LXXIIe) | Bu ^t | H | 102,61 | 64,78 | | 35,29 | 57,34 | - | 27,55; 72,77 |
| CIS | (LXXIIe) | Bu ^t | CH ₃ | 102,79 | 72,61 | 70,84 | 35,91 | 57,23 | 17,56 | 27,43; 72,61 |
| TRANS | (LXXIIe) | Bu ^t | CH ₃ | 101,91 | 71,61 | | 35,83 | 57,26 | 17,19 | 27,45; 72,56 |

* Espectros realizados a temperatura ambiente, en Cl₃CD y TMS como referencia interna.

presentan el 4-metilo con mayor carácter axial, lo que debe ser interpretado en función de que, en el circuito pseudorrotacional de cada isómero, se ven desfavorecidos los conformeros con metilo axial en el isómero cis, como consecuencia, posiblemente, de la mayor interacción sin $-1,3$ -di axial-Me-R o sin $-1,3$ -dipseudoaxial-Me-R, entendiéndose como sin $-1,3$ una interacción a través de un enlace C-O-C. En el Esquema 17 se representan, para cada isómero, uno de los múltiples conformeros que constituyen el circuito pseudorrotacional.

ESQUEMA 17



El mayor carácter axial del 4-metilo en el isómero trans provoca un efecto γ de compresión estérica sin $-1,3$ -di axial Me-H sobre C-2, que sufre un desplazamiento campo arriba comprendido entre 0,60 ppm (LXXIIc) y 1,01 ppm (LXXIIId).

Los efectos sobre el desplazamiento químico provocado por la sustitución de H-4 por Me se recogen en la Tabla XX.

TABLA XX

Efectos de sustituyentes sobre el desplazamiento químico
en algunos 1,3-dioxolanos^a.

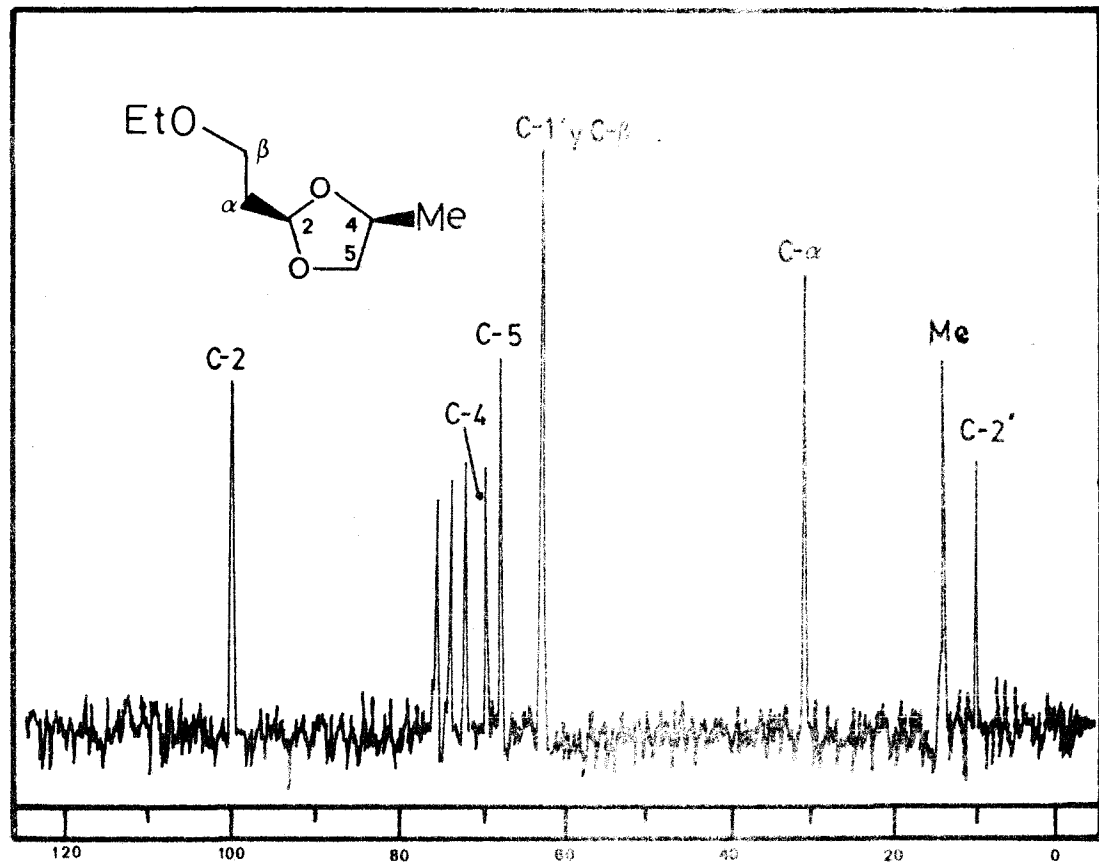
| COMPUESTO | R | α | β | γ | |
|-----------------|-----------------|----------|----------------------|--------------------|-------|
| CIS (LXXIIb) | Et | -7,85 | (-6,95) ^b | -6,05 ^c | -0,23 |
| TRANS (LXXIIb) | Et | | -6,82 | | 0,73 |
| CIS (LXXIIc) | Pr ⁿ | -7,77 | (-6,90) | -6,03 | -0,15 |
| TRANS (LXXIIc) | Pr ⁿ | | -6,94 | | 0,60 |
| CIS (LXXIIId) | Pr ⁱ | -7,91 | (-7,0) | -6,11 | -0,28 |
| TRANS (LXXIIId) | Pr ⁱ | | (-6,50) | | 1,01 |
| CIS (LXXIIe) | Bu ^t | -7,83 | (-6,94) | -6,06 | -0,18 |
| TRANS (LXXIIe) | Bu ^t | | -6,83 | | 0,90 |

a) Los valores están tomados con referencia al 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolano (LVII) correspondiente.

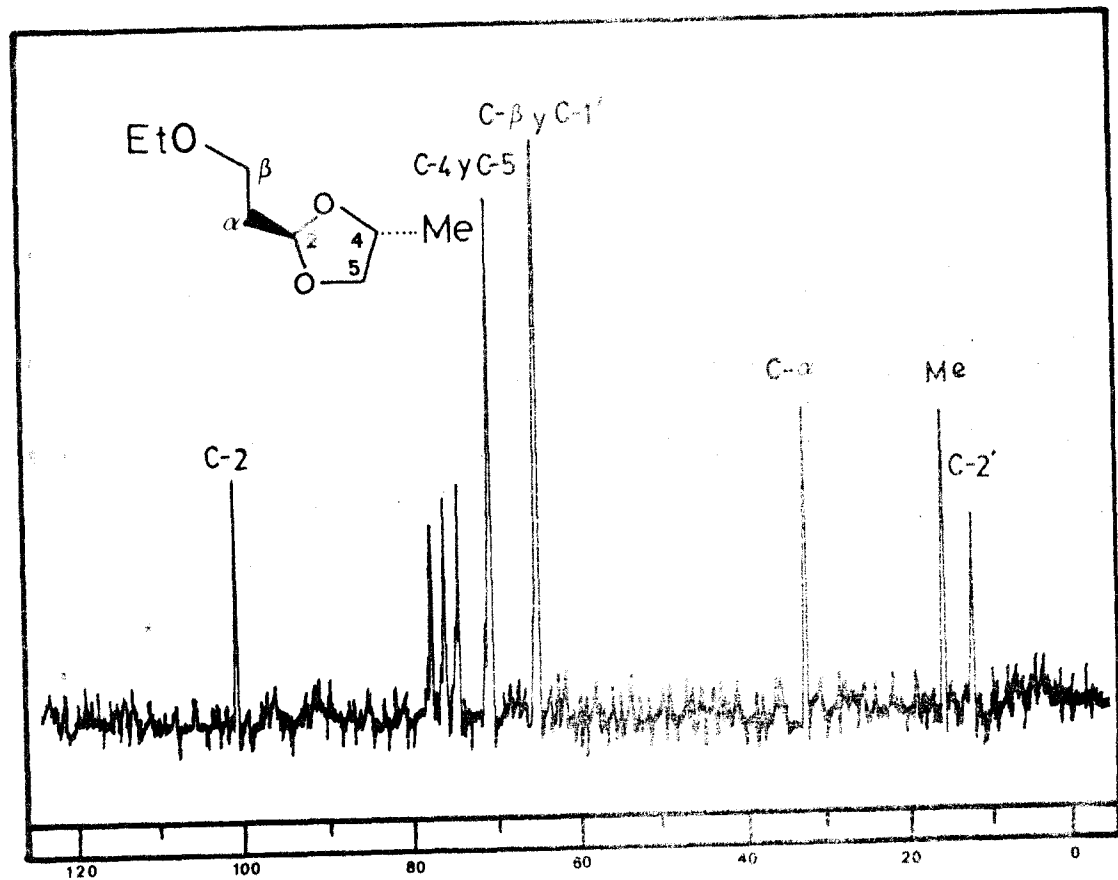
b) Los valores entre paréntesis se refieren a la media aritmética entre el efecto α y β , en isómeros cis, obtenida para compararle con el efecto del sustituyente en los isómeros trans.

c) El signo (-) significa un desplazamiento campo abajo.

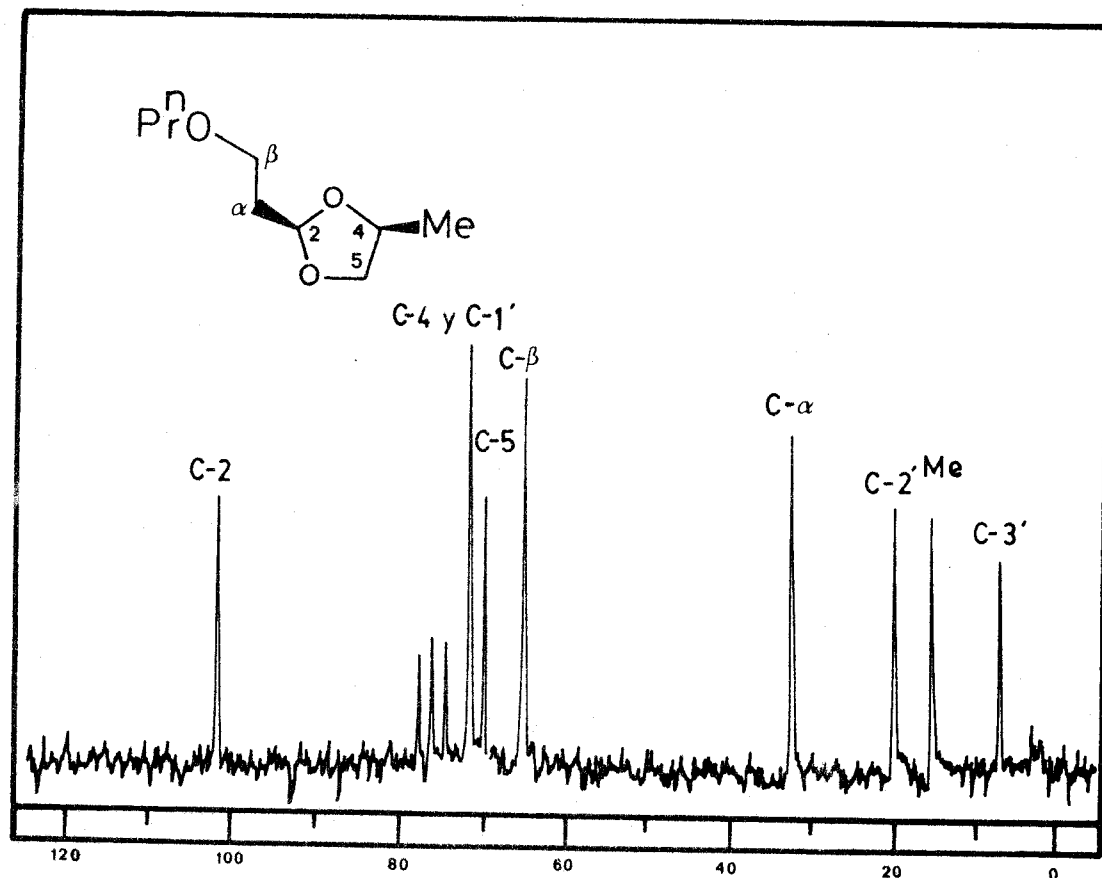
En el caso de los isómeros cis, los átomos de carbono C-4 y C-5 experimentan distinto valor de apantallamiento por el metilo, apareciendo como dos señales distintas; sin embargo, en los isómeros trans,



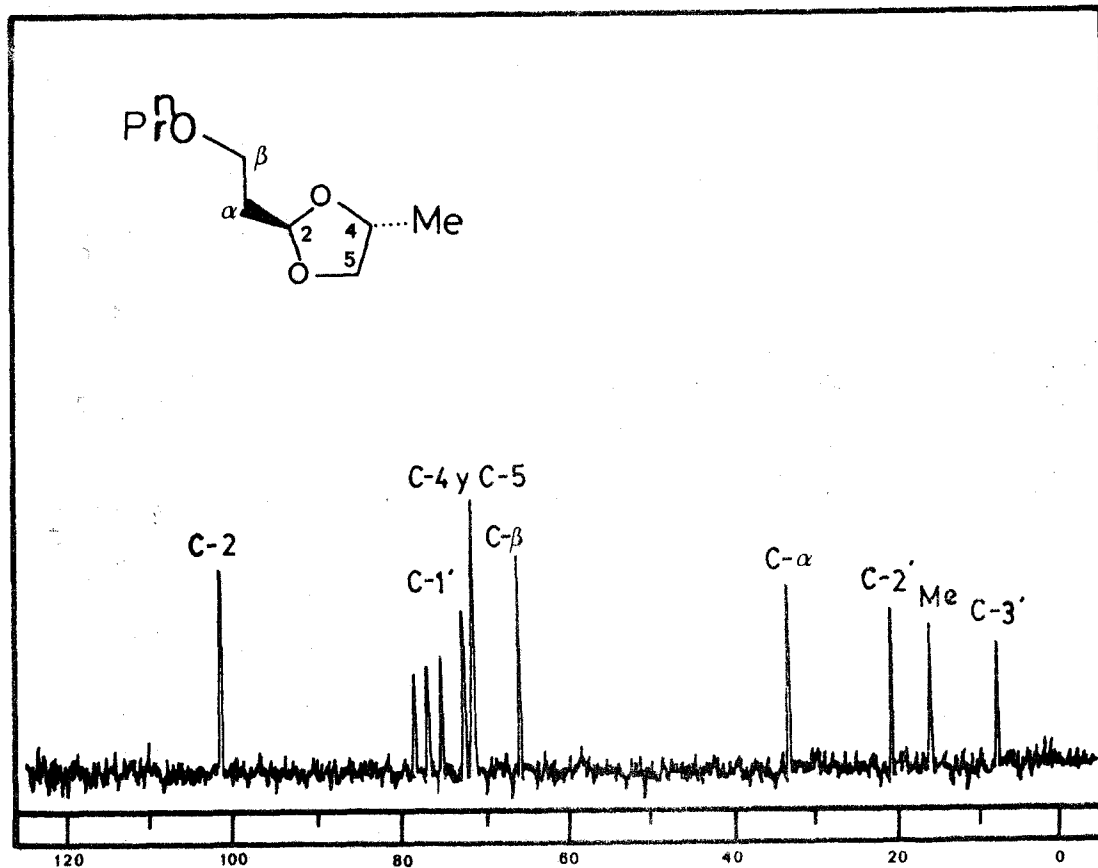
^{13}C -RMN 16.- Cis-2-(2-etoietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIib); Pico 1.



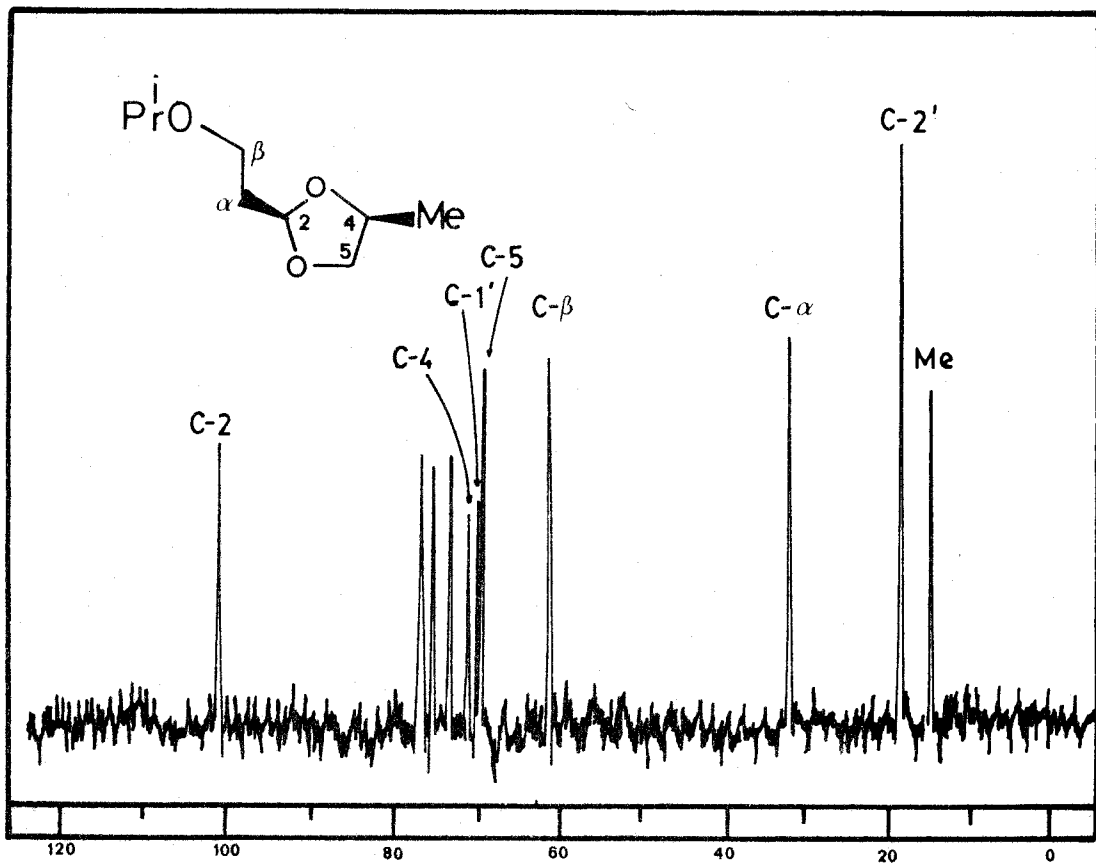
^{13}C -RMN 17.- Trans-2-(2-etoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIb); Pico 2.



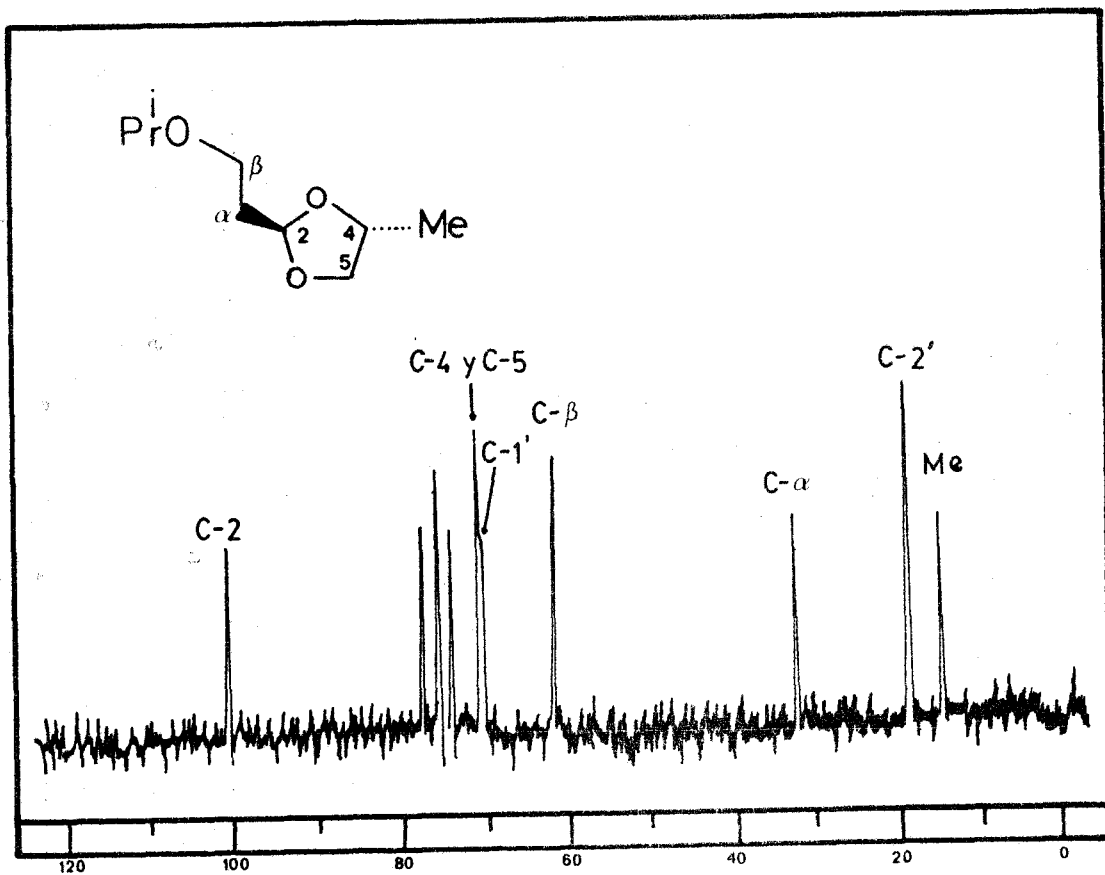
^{13}C -RMN 18.- Cis-2-(2-propoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIc); Pico 1.



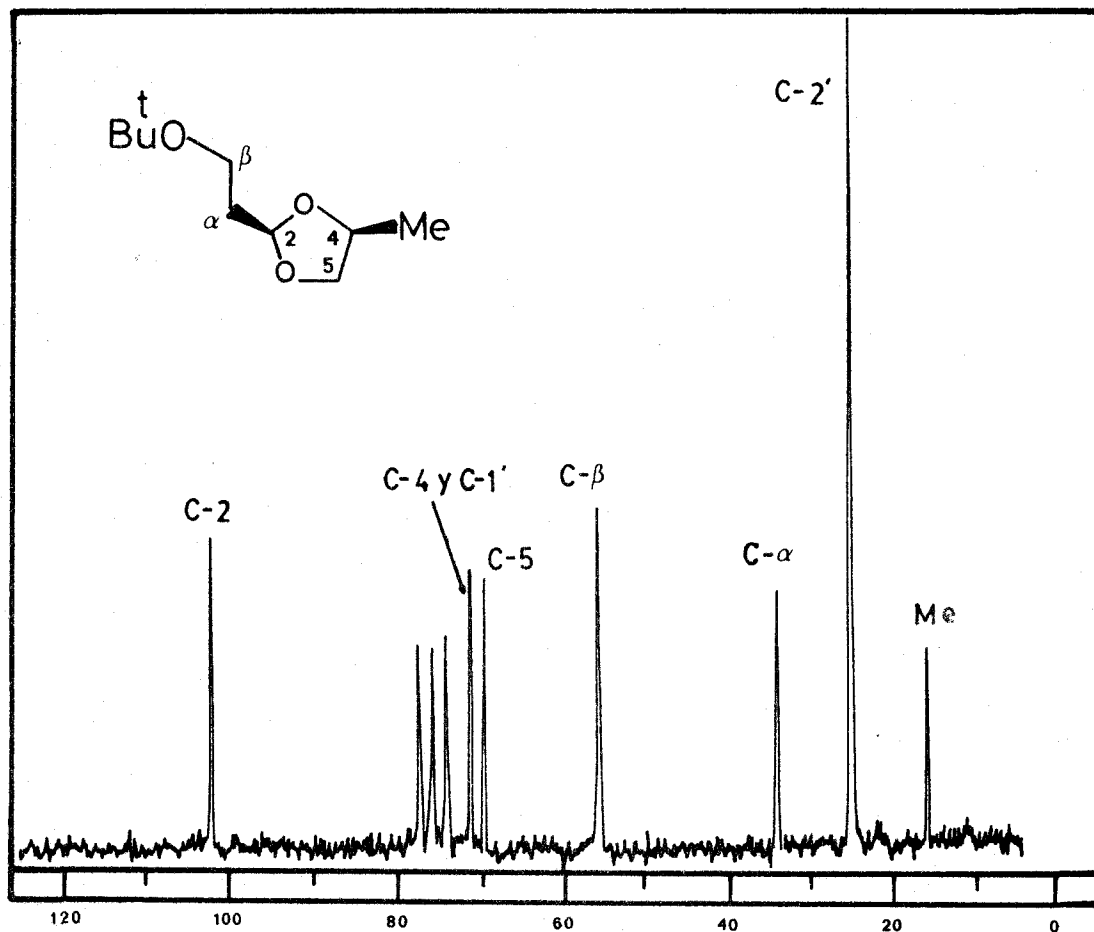
^{13}C -RMN 19.- Trans-2-(2-propoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIc); Pico 2.



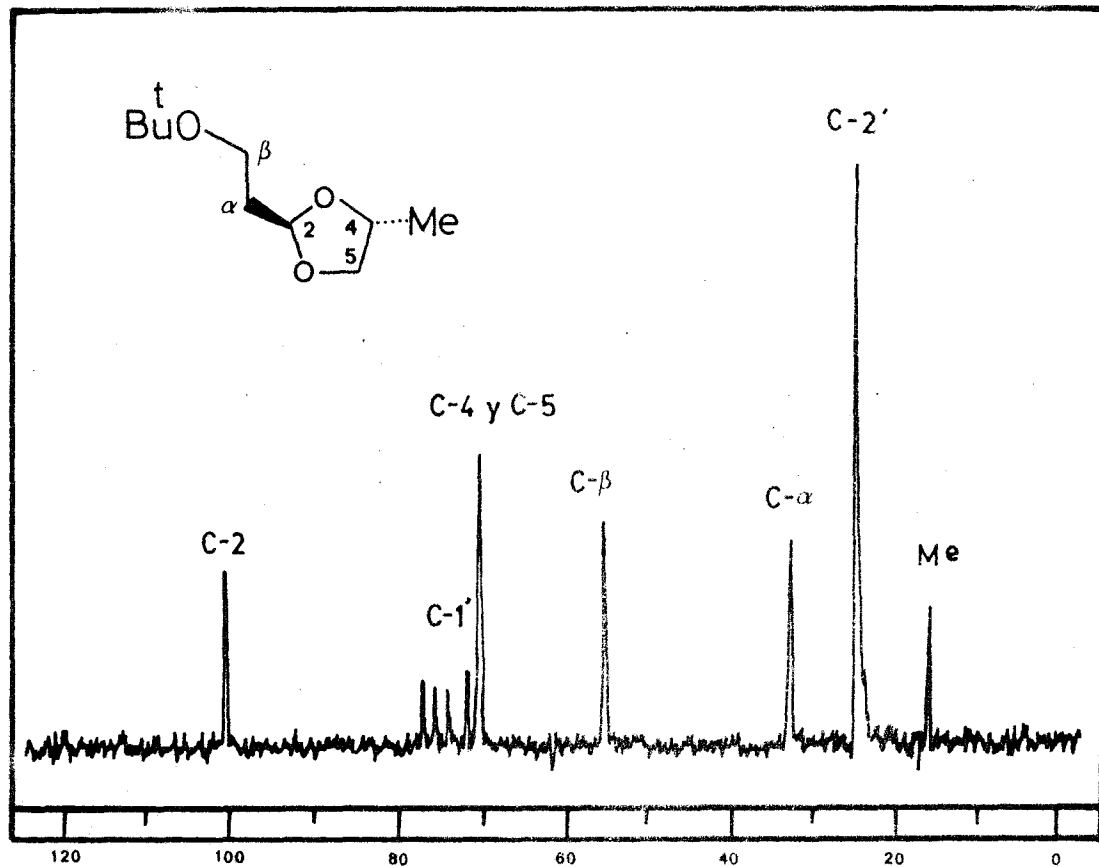
^{13}C -RMN 20.- Cis-2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIId); Pico 1.



^{13}C -RMN 21.- Trans-2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIId); Pico 2.



^{13}C -RMN 22.- Cis-2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe); Pico 1.



^{13}C -RMN 23.- Trans-2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIle); Pico 2.

C-4 y C-5 sufren igual efecto de sustitución por el 4-metilo, apareciendo así como una única señal de resonancia. Los valores obtenidos para el efecto del sustituyente, en los isómeros trans, se encuentran muy próximos a los correspondientes al valor promedio entre el efecto α y el β aplicables a los isómeros cis.

3.2.2.2.2.- Caracterización de la estructura del 1,2-diterc-butoxipropano (LXXV), del 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI) y del 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII).

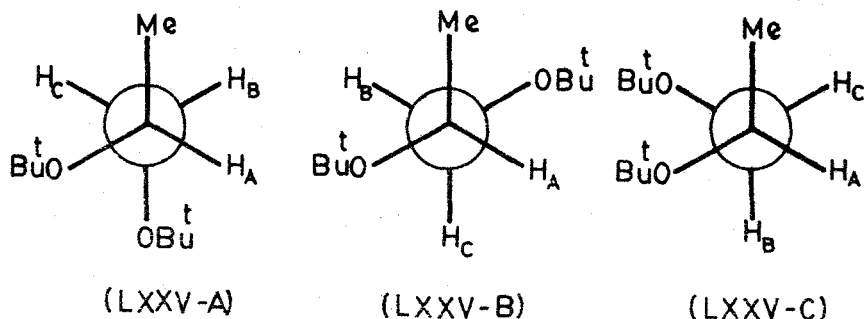
El primer producto que se aísla por cromatografía en columna, a partir del crudo de reacción entre el hidroxiacetal (III) y alcohol terc-butílico a reflujo de 5 horas, es el minoritario 1,2-diterc-butoxipropano (LXXV). El producto se ha caracterizado por su espectro de $^1\text{H-RMN}$ ($^1\text{H-RMN}$ 55) en el que los distintos protones de la molécula aparecen de la forma siguiente:

a) Singletes a δ 1,13 y 1,15 ppm con una intensidad total equivalente a 18 hidrógenos asignables a los protones de los grupos terc-butilos, que resultan diastereotópicos.

b) Sistema X₃ABC asignable al resto de los protones de la molécula. La parte X₃ aparece como doblete a δ 1,08 ppm, mientras que la parte A origina un multiplete complejo, centrado a δ 3,63 ppm, en el que no se pueden determinar constantes de acoplamiento. Por último, la parte BC da lugar a ocho señales, con desplazamientos químicos de δ 3,17 ppm para el protón B y δ 2,98 ppm para el C; las constantes de acoplamiento observadas son $J_{AB}=4,5$ Hz; $J_{BC}=9$ Hz y $J_{AC}=7,5$ Hz.

En el Esquema 18 se representan los tres conformeros posibles para el compuesto (LXXV). A la

ESQUEMA 18

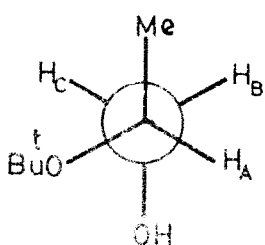


vista de que (LXXV-B) y (LXXV-C) presentan una interacción desfavorable Me-O gauche y de que en (LXXV-A) y (LXXV-C) se presenta una interacción favorable entre átomos de oxígeno, característico del sistema etan-1,2-dioxi, se deduce que el conformero más estable debe de ser (LXXV-A), lo que, a su vez, es fácilmente concordable con los resultados obtenidos en ¹H-RMN.

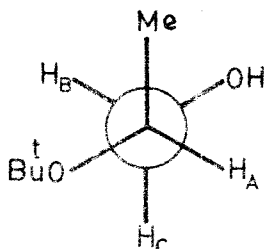
Los otros dos productos relacionados que se obtienen por cromatografía en columna a partir de la misma fuente, se han caracterizado, respectivamente, como 2-terc-buroxi-1-propanol (LXXVI) y 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII). En el Esquema 19 se representan

los tres confórmers de cada isómero.

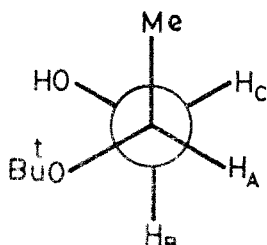
ESQUEMA 19



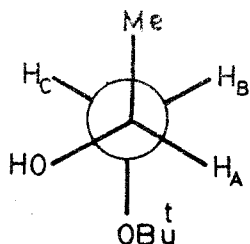
(LXXVI-A)



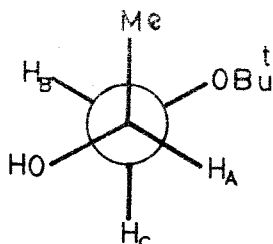
(LXXVI-B)



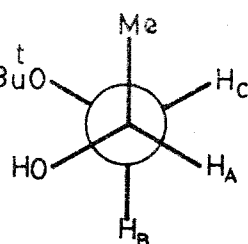
(LXXVI-C)



(LXXVII-A)



(LXXVII-B)



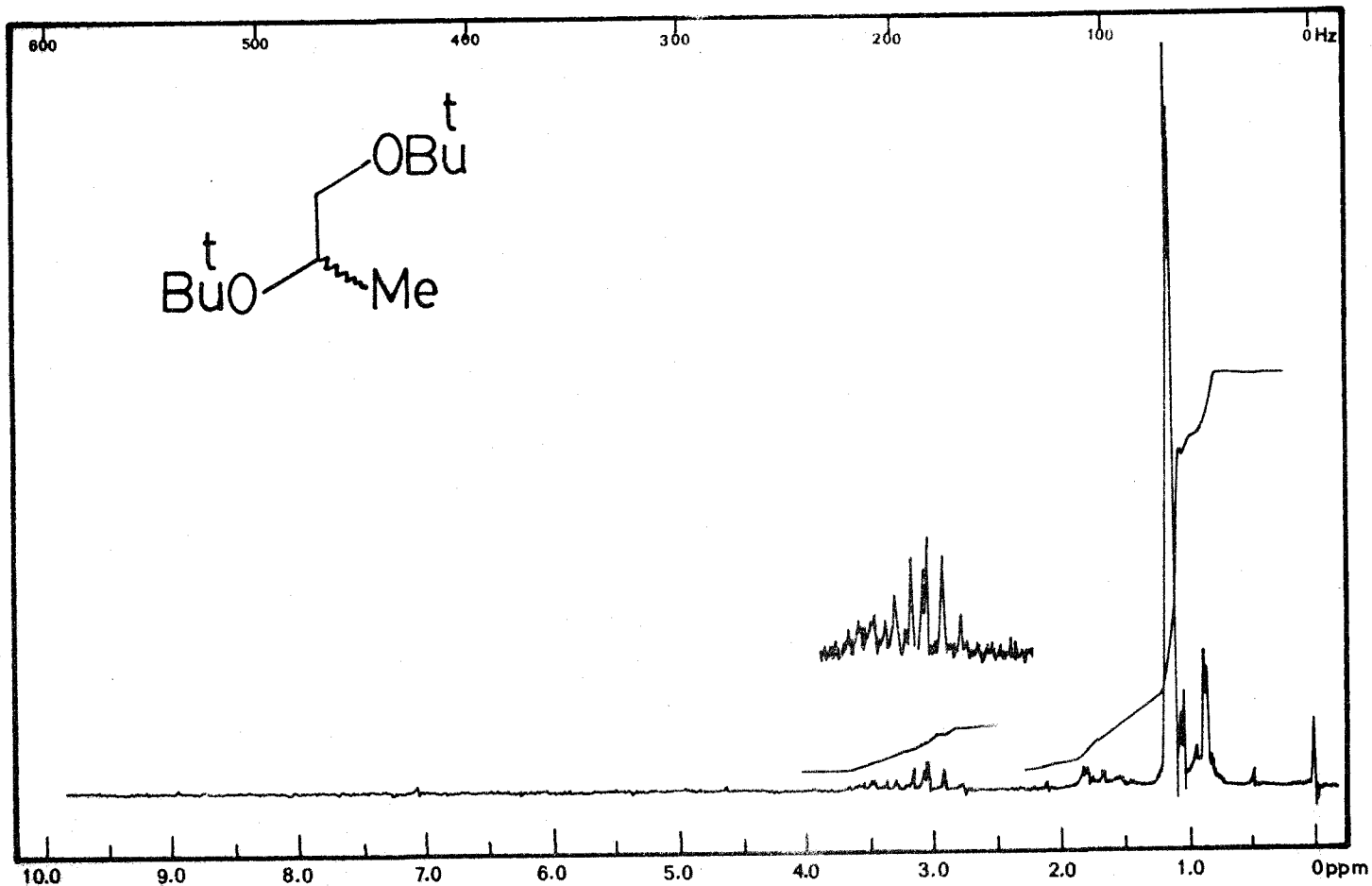
(LXXVII-C)

Si se tiene en cuenta el efecto estabilizador de la agrupación O-C-C-O gauche, se puede concluir que, como en el caso anterior, los confórmers tipo A son los más estables y, en consecuencia, los que mejor representan a los respectivos productos. Así, cabe esperar que los dos monoter-*t*-butoxipropanoles (LXXVI) y (LXXVII) den espectros ^1H -RMN en los que el fragmento $\text{CH}_3-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{2}{\text{C}}\text{H}_2-$ se presente como sistema

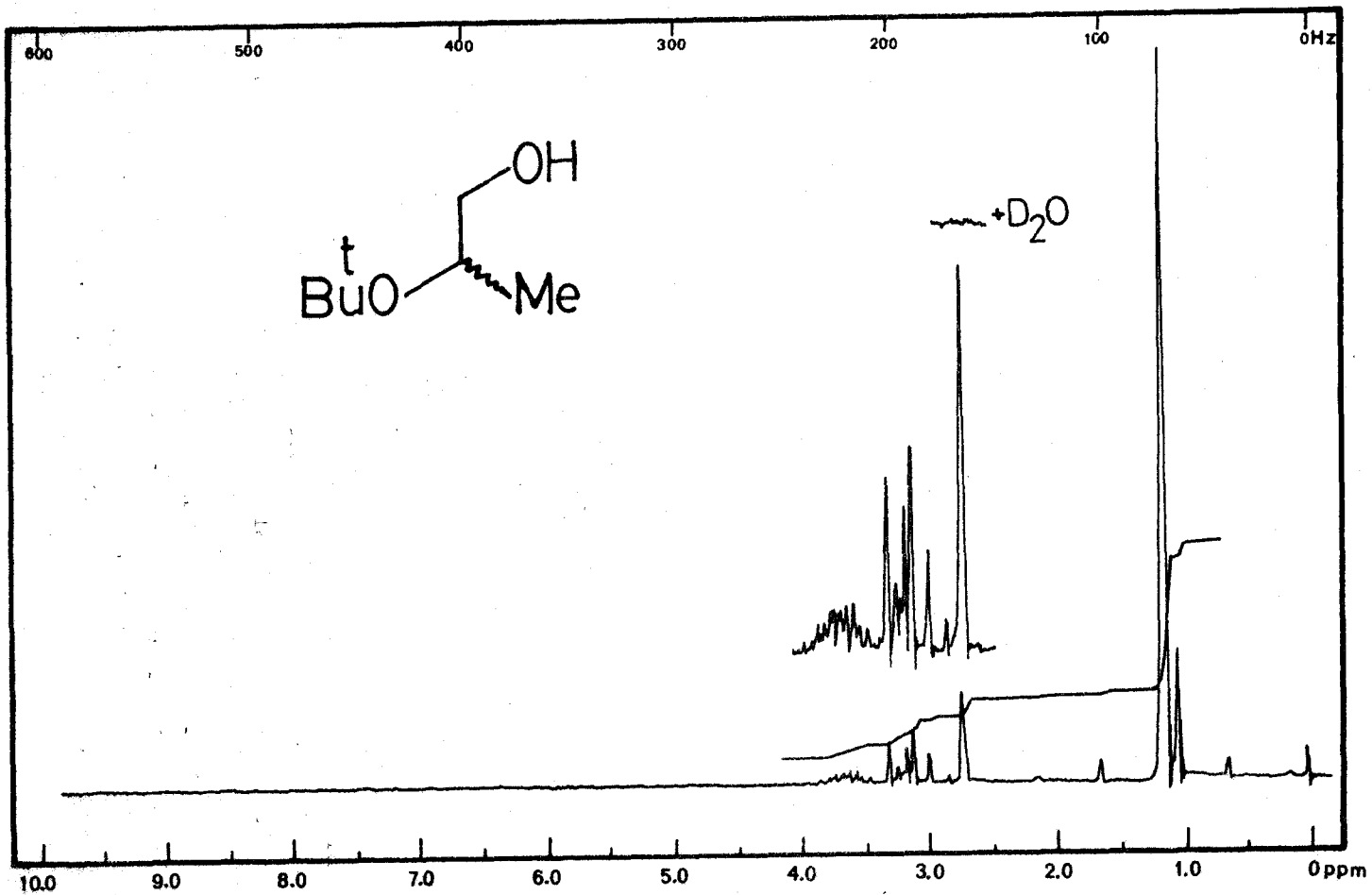
X₃ ABC. En efecto, los espectros ¹H-RMN (¹H-RMN 56 del (LXXVI); ¹H-RMN 57 del (LXXVII)) muestran dicha característica; sin embargo, consideramos interesante comentar las analogías y diferencias entre los dos sistemas ABC, interpretables, obviamente, en términos conformacionales. Veamos:

Si se comparan los conformeros preferentes (LXXV-A) y (LXXVI-A) se observa cómo en ambos conformeros el protón denominado H_C presenta un entorno químico y magnético equivalente, lo que debe traducirse en un desplazamiento químico y unas constantes de acoplamiento análogas. Esta situación se observa experimentalmente en el espectro de (LXXVI). Sin embargo, H_B, conformacional y espectroscópicamente, son distintos, apareciendo en el espectro de (LXXVI) con un desplazamiento químico análogo, pero con una forma de señal diferente y confusa.

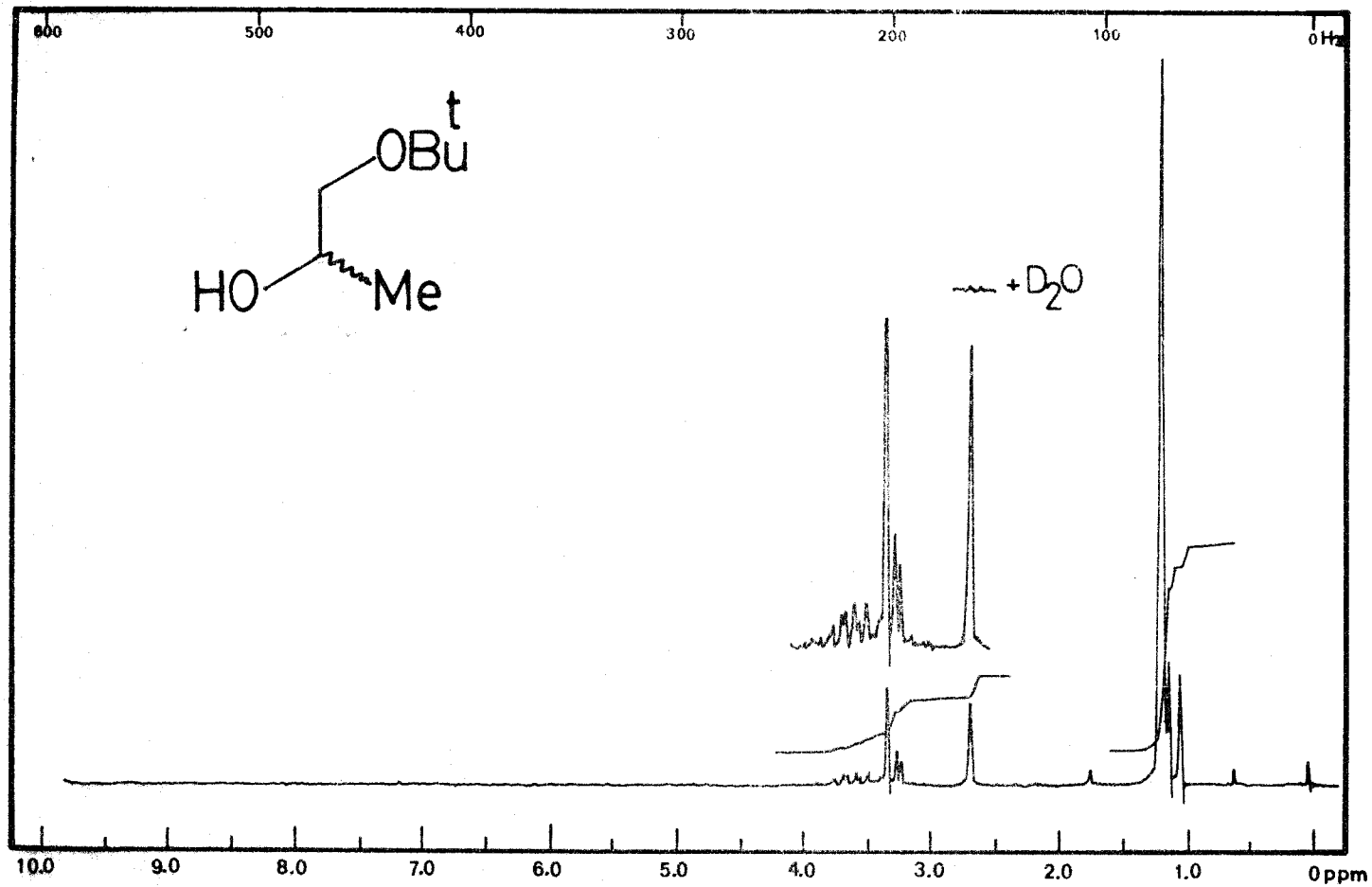
Si se comparan ahora los conformeros preferentes (LXXVI-A) y (LXXVII-A) se puede comprobar cómo ahora son los protones H_B, en cada caso, los equivalentes química y magnéticamente, por lo que la respuesta espectroscópica deberá ser igual, lo que sucede experimentalmente y, sin embargo, ahora H_C es distinto a los dos casos previamente estudiados, lo que está de acuerdo con la respuesta espectroscópica.



$^1\text{H-NMR}$ 55.- 1,2-ditert-butoxiopropano (LXXV).



$^1\text{H-NMR}$ 56.- 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI).



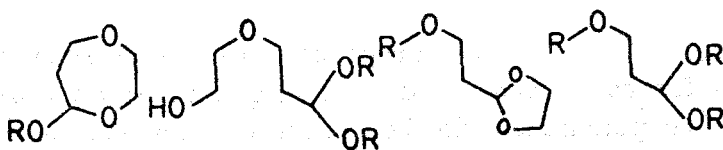
$^1\text{H-NMR}$ 57.- 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII).

3.3.- Discusión de resultados.

Como se ha podido observar, el comportamiento del 2- [2-(2-hidroxietoxi)-etil] -1,3-dioxolano (II) en sus reacciones ácido catalizadas frente a los diversos alcoholes empleados, se ve fuertemente influenciado por, entre otros factores, la naturaleza del alcohol y la temperatura del proceso. Dicho comportamiento se resume en la Tabla XXI.

TABLA XXI

Resumen de los resultados obtenidos en las reacciones de intercambio de alcohol, a partir de 10 g de (II).



| Alcohol ^a | R/Serie | (LV) | (LIV) | (LVII) | (LVI) |
|----------------------|---------|--------|---------------------------|----------------------------|----------|
| MeOH | Me/a | 0,12 g | 6,28 g (2,7) ^b | - | (1,13 g) |
| EtOH | Et/b | 0,65 g | 5,42 g (1,25) | (1,76 g) | (3,02 g) |
| n-PrOH | n-Pr/c | 0,74 g | 6,34 g (0,56) | (1,23 g) | (6,68 g) |
| i-PrOH | i-Pr/d | 1,80 g | 1,42 g (0,37) | (3,67 g) | (1,16 g) |
| t-BuOH | t-Bu/e | - | - | 0,53 ^c g (1,27) | - |

a) Las condiciones de reacción se describen en la Parte Experimental.

b) Los valores entre paréntesis se refieren a los procesos realizados a las temperaturas de reflujo de las mezclas., Los demás valores se refieren a los procesos realizados a temperatura ambiente.

c) Tiempo de reacción 20 días.

A la vista de los resultados, se puede calificar de versátil el comportamiento del hidroxiacetal (II) ya que, en función de los factores antes aludidos, en el conjunto de reacciones estudiadas se han podido determinar cuatro procesos formales de solvolisis, competitivos unos y simultáneos otros, que pueden expresarse como:

1.- Transacetalaciones simples, que conducen a la formación de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propanos (LIV).

2.- Procesos de transacetalación-ciclación, que permiten la síntesis de 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV).

3.- Procesos que involucran una transesterificación formal, que llevan a la formación de 2-(2-alcoxi-etil)-1,3-dioxolanos (LVII) y, por último,

4.- Procesos que, formalmente, pueden definirse como de transacetalación-transesterificación, responsables de la aparición de 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI).

Por otro lado, el comportamiento versátil antes mencionado para (II), puede sintetizarse de la siguiente forma, en función de los factores, naturaleza del alcohol y temperatura:

a.- En los procesos llevados a cabo a temperatura ambiente, los alcoholes metílico, etílico, n-propílico e isopropílico dan lugar a hidroxiacetales tipo (LIV), con rendimientos que disminuyen notoriamente al ramificar el átomo de carbono hidroxilado, mientras que el alcohol terc-butílico, en las mismas condiciones, da preferentemente (LVIII) con bajo rendi-

miento; sin embargo, forzando el tiempo de reacción hasta 20 días se obtiene preferentemente el derivado dioxolánico tipo (LVIIe).

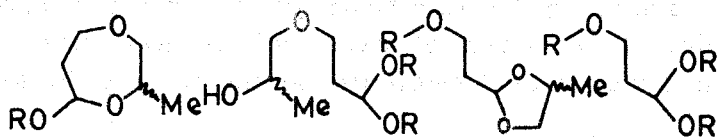
b.- Análogamente, en los procesos llevados a cabo a temperatura ambiente, los alcoholes metílico, etílico, n-propílico e isopropílico originan acetales dioxepánicos tipo (LV), con rendimientos que aumentan claramente al ramificar el átomo de carbono hidroxilado, salvo para el caso del t-BuOH cuyo comportamiento a temperatura ambiente se ha comentado anteriormente.

c.- Al aumentar la temperatura de las reacciones no sólo se altera el comportamiento de (II) en su aspecto cuantitativo sino también en el cualitativo (formación de compuestos tipo (LVI) y (LVII)), no habiéndose detectado en ningún caso la formación de derivados dioxepánicos (LV) en estas condiciones. Por otro lado, también se observa una disminución de los rendimientos de los hidroxiacetales tipo (LIV) al aumentar la temperatura.

La situación descrita para los intercambios de alcohol a partir de (II), es perfectamente reproducible, cualitativamente hablando, cuando se emplea el hidroxiacetal análogo (III) como materia prima. Los resultados obtenidos, en este caso, se resumen en la Tabla XXII.

TABLA XXII

Resumen de los resultados obtenidos en las reacciones de intercambio de alcohol a partir de 10 g (0,05 moles) de (III).



| Alcohol ^a | R/Serie | (LXX) ^c | (LXIX) | (LXXII) ^c | (LXXI) |
|----------------------|---------|--------------------|----------------|----------------------|----------|
| MeOH | Me/a | 0,17 g | 6,58 g (4,1 g) | - | (1,38 g) |
| EtOH | Et/b | 0,70 g | 5,82 g | (2,62 g) | (2,49 g) |
| n-PrOH | n-Pr/c | 0,82 g | 4,59 g | (2,66 g) | (3,82 g) |
| i-PrOH | i-Pr/d | 1,77 g | 1,02 g | (4,53 g) | (0,22 g) |
| t-BuOH | t-Bu/e | - | - | 1,57 g (1,95) | - |

a) Condiciones de reacción en Parte Experimental.

b) Los valores entre paréntesis se refieren a procesos realizados "a reflujo". Los demás valores se refieren a procesos realizados "a temperatura ambiente".

c) Mezclas cis/trans.

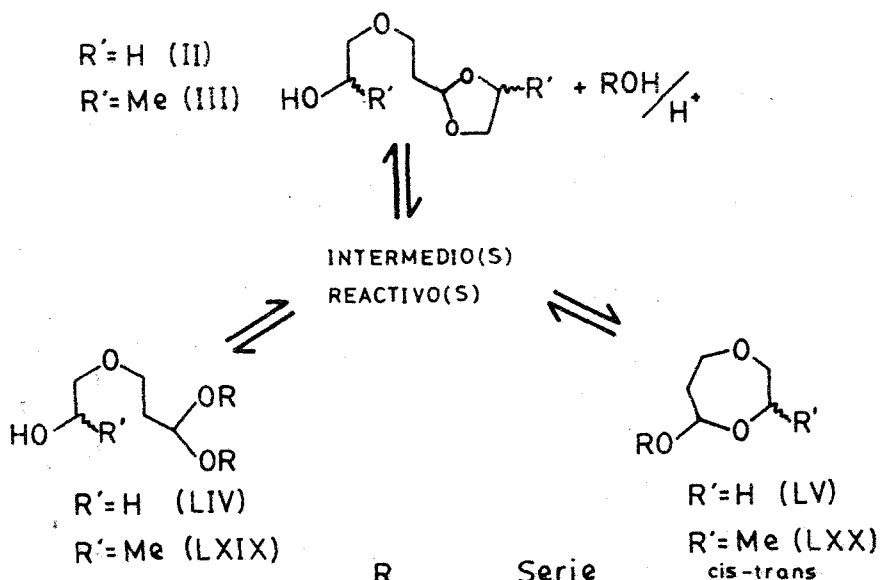
De acuerdo con los resultados de la Tabla XXII, el hidroxiacetal (III) resulta tan versátil como (II) en su comportamiento, siéndole perfectamente aplicables las conclusiones a), b) y c) enunciadas para (II), así como los tipos de reacciones que es capaz de producir. Sin embargo, en el comportamiento comparado de los dos hidroxiacetales (II) y (III) existen algunas diferencias en el orden cuantitativo que serán analizadas algo más tarde.

En lo que sigue a continuación, se intentará dar una justificación de los resultados y una interpretación de la influencia de cada uno de los factores variables. Así, en primer lugar, se expondrá lo que se pretende sea una interpretación de la influencia que la naturaleza del alcohol ejerce sobre el curso de la reacción, para lo cual se considerarán sólo los procesos realizados a temperatura ambiente.

3.3.1.-- Discusión de los resultados obtenidos "a temperatura ambiente".

A temperatura ambiente los resultados encontrados, tanto a partir de (II) como de (III), se pueden encuadrar en el siguiente esquema simplificado (Esquema 20):

ESQUEMA 20



| R | Serie |
|------|-------|
| Me | a |
| Et | b |
| n-Pr | c |
| i-Pr | d |

Estos resultados pueden interpretarse en función de una lógica competencia entre los procesos de intercambio de alcohol inter e intramoleculares realizados sobre los ϵ -hidroxiacetales (II) y (III), pudiendo generalizarse que el proceso intramolecular -formación de los dioxepanos (LV) y (LXX)- se ve favorecido al ramificar el carbono funcional del alcohol empleado, mientras que la formación de hidroxiacetales tipo (LIV) y (LXIX) -correspondiente a los procesos intermoleculares en cada caso- presenta influencias inversas.

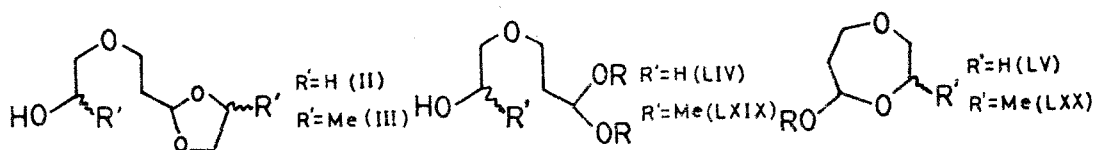
En la Tabla XXIII se muestran los resultados cuantitativos obtenidos en los procesos realizados a temperatura ambiente, tanto a partir de (II) como de (III).

De los valores relacionados en las columnas A, B y C de la Tabla XXIII se puede deducir que, en cada grupo de reacciones estudiadas, la más clara influencia estructural del alcohol empleado es la ramificación del carbono carbinólico o ramificación alfa. En efecto, alcoholes con distinta ramificación alfa muestran distinto comportamiento (compárese los resultados para metanol, etanol e isopropanol), mientras que alcoholes con análogo grado de ramificación alfa provocan parecido efecto sobre el curso de la reacción (compárese los casos etanol y n-propanol).

Por otro lado, la ramificación alfa provoca un efecto desfavorable sobre la formación de hidroxiacetales (resultado de la columna A) y, al mismo tiempo, claramente favorable sobre la formación de cicloacetales (columna B); este hecho se observa más claramente en la columna C, en la que se relacionan los valores obtenidos en cada caso para la relación moles obtenidos del hidroxiacetal/moles obtenidos del cicloacetal correspondiente. Por último, en la columna D

TABLA XXIII

Procesos de intercambio de alcohol realizados sobre los hidroxiacetales (II) y (III) a temperatura ambiente. Influencia de la naturaleza del alcohol reactivo.



| COMPUESTO DE PARTIDA | ALCOHOL REACTIVO | R | A | B | C | D |
|----------------------|------------------|------|------|------|-------|------|
| (II) | MeOH | Me | 1 | 1 | 0,019 | 0,05 |
| (II) | EtOH | Et | 0,59 | 4,9 | 0,160 | 0,05 |
| (II) | n-PrOH | n-Pr | 0,61 | 5,1 | 0,160 | 0,06 |
| (II) | i-PrOH | i-Pr | 0,14 | 12,4 | 1,74 | 0,07 |
| (III) | MeOH | Me | 1 | 1 | 0,003 | - |
| (III) | EtOH | Et | 0,07 | 3,8 | 0,150 | - |
| (III) | n-PrOH | n-Pr | 0,05 | 4 | 0,2 | - |
| (III) | i-PrOH | i-Pr | 0,01 | 8,7 | 2,3 | - |

A expresa el rendimiento molar en hidroxiacetales tipo (LIV) y (LXIX) relativos a los obtenidos a partir de metanol.
 B expresa el rendimiento molar en acetales cíclicos tipo (LV) y (LXX) relativo al del metanol en cada caso.
 C expresa la relación molar (LV)/(LIV), cuando se parte de (II) y la relación (LXX)/(LXIX) cuando se parte de (III).
 D expresa la misma relación que C cuando se empleó como sustrato el acetato de (II).

se relacionan valores análogos a la C, obtenidos cuando se empleó como materia prima el compuesto (XLVIII),

es decir, el acetato de (II); en este caso se observa una escasa o nula influencia del alcohol empleado sobre el curso de la reacción, lo que fue interpretado por sus autores (87) desde un punto de vista cinético.

Por último, si se comparan los valores de la columna C, obtenidos a partir de (II), con los mismos obtenidos a partir de (III), se puede concluir que la facilidad de ciclación es superior en (III) que en (II) y, como la diferencia entre ambos es debida al carácter secundario del hidroxilo intramolecular en (III), es posible también deducir que este factor controla también la facilidad de ciclación.

La influencia estructural encontrada, relativa a la naturaleza del alcohol empleado, puede tener un origen químico -es decir, ser debida a la diferente nucleofilia de los alcoholes-reactivos- o bien ser de tipo físico, es decir, ser consecuencia del diferente poder solvatante de los alcoholes-disolventes empleados. Por último, la influencia puede ser también de un tipo intermedio.

A efectos de mecanismo y de influencia de la naturaleza del alcohol empleado, resultan muy interesantes los resultados que se obtienen al comparar los valores de la columna C de la Tabla XXIII con los de la constante Z de KOSOWER (88).

La formulación de muchos mecanismos de reacción se puede reforzar por medio de los datos que, sobre las velocidades y productos de las reacciones, ejercen los efectos de los sustituyentes o de los disolventes. Hasta el presente, todos los parámetros utilizados para describir a los disolventes, provienen de medidas experimentales. Estas proporcionan información acerca de un proceso particular, que lo podemos denominar como **modelo**. Este puede ser macroscópico (por ejemplo, uno que depara la constante dieléctrica) o microscópico (por ejemplo, una transición electrónica). El proceso modelo conduce a un parámetro que

podemos tomar como una medida de la polaridad del disolvente, en aquellos casos para los que tal descripción sea apropiada. No podemos esperar que el parámetro sea universal y útil para toda clase de reacciones. El proceso modelo (mientras sea microscópico) se puede considerar como una investigación en la región cibotáctica (volumen en el que el orden de las moléculas del disolvente se ve afectado por el soluto), investigación que incluye una amplia variedad de interacciones, tales como carga-dipolo, dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno...

KOSOWER encontró que la banda de absorción de transferencia de carga de los ioduros de 1-alkilpiridinio, se mostraba muy sensible al cambio del disolvente (de hecho, es una de las transiciones electrónicas más sensible al disolvente) y ha obtenido un parámetro del disolvente llamado valor Z para las energías de transición del ioduro de 1-etil-4-carbometoxipiridinio. La banda de mayor longitud de onda (de transferencia de carga) se desplaza desde 3.416 Å en metanol hasta 4.508 Å en el *cis*-1,2-dicloroetileno (89).

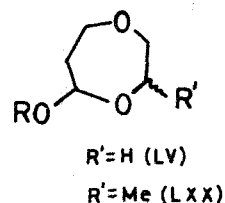
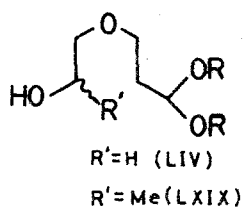
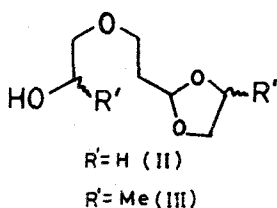
El valor Z , para un disolvente dado, es la energía de transición para la banda de absorción de mayor longitud de onda observada para el ioduro de 1-metil-4-carbometoxipiridinio en ese disolvente. Esta constante Z es una buena medida del poder solvatante del disolvente en cuestión.

Los resultados encontrados en este sentido, se muestran en la Tabla XXIV; en ella, la columna C tiene el mismo significado que el que aparece en la Tabla XXIII; la columna E es el logaritmo de C y, por último, los valores que se dan en la columna F son los obtenidos por KOSOWER para los disolventes empleados en nuestras experiencias.

La representación gráfica de la dependencia de Z respecto de $\log C$ se recoge en la Figura 1.

TABLA XXIV

Influencia del poder solvatante de los alcoholes empleados en los procesos de intercambio de alcohol realizados sobre (II) y (III) a temperatura ambiente.



| COMPUESTO PARTIDA | ALCOHOL EMPLEADO | R | C | E | F (Kcal/mol) |
|----------------------|---------------------|------|-------|-------|--------------|
| (II) | MeOH | Me | 0,019 | -1,72 | 83,6 |
| (II) | EtOH | Et | 0,160 | -0,80 | 79,6 |
| (II) | n-PrOH | n-Pr | 0,160 | -0,80 | 78,3 |
| (II) | i-PrOH | i-Pr | 1,74 | 0,24 | 76,3 |
| (III) | MeOH | Me | 0,003 | -2,52 | 83,6 |
| (III) | EtOH | Et | 0,15 | -0,82 | 79,6 |
| (III) | n-PrOH | n-Pr | 0,2 | -0,70 | 78,3 |
| (III) | i-PrOH | i-Pr | 2,30 | 0,36 | 76,3 |

C expresa la relación molar (LV)/(LIV), cuando se parte de (II) y la relación (LXX)/(LXIX) cuando se parte de (III).

E expresa el log C.

F expresa los valores obtenidos por KOSOWER para los disolventes empleados en nuestras experiencias.

La relación lineal encontrada entre los dos tipos de valores, sugiere que la relación entre rendimientos molares de hidroxiacetales y cicloacetales

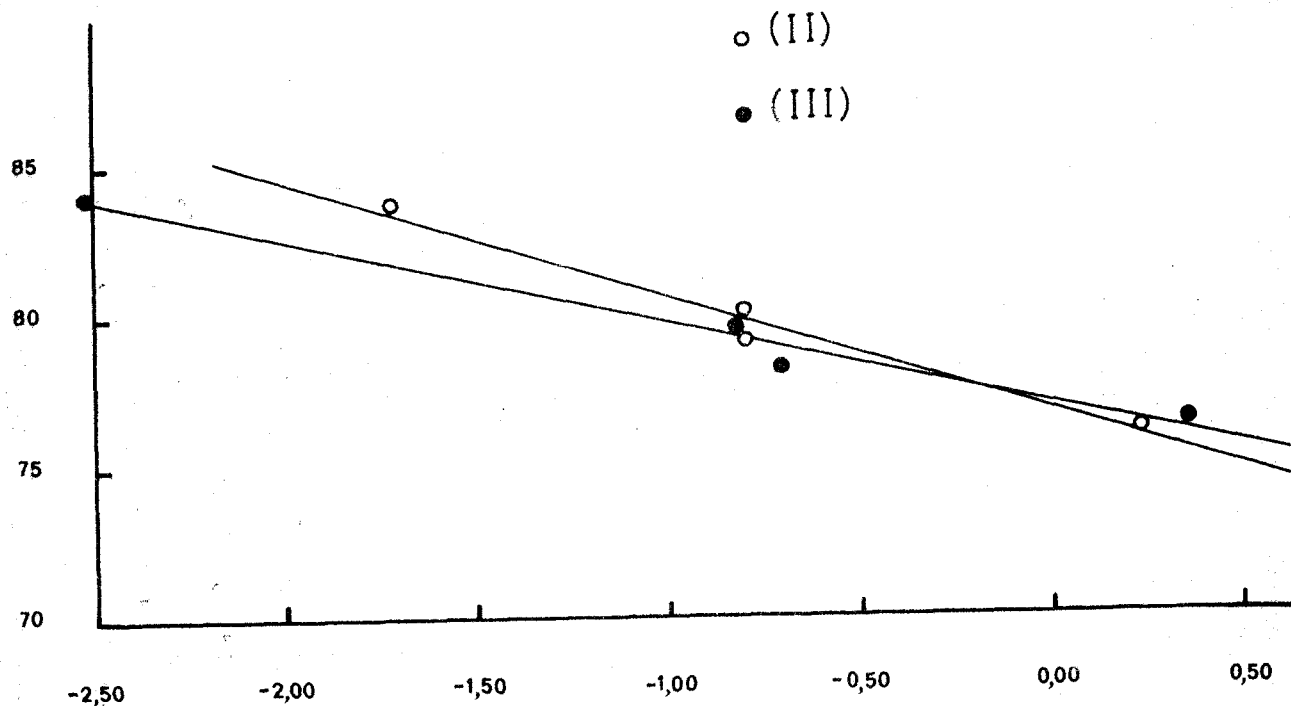


FIGURA 1.- Representación de la constante de KOSOWER frente a log C para la alcoholísis de (II) y (III). Influencia de la naturaleza del alcohol.

constituye un proceso sensible al disolvente; en otros términos, un aumento en la polaridad del disolvente provoca un aumento también en la velocidad de formación del hidroxiacetal o, expresado de otra forma, provoca un aumento de la velocidad del proceso intermolecular, mientras que disolventes con menor poder solvatante favorecen la velocidad del proceso intramolecular.

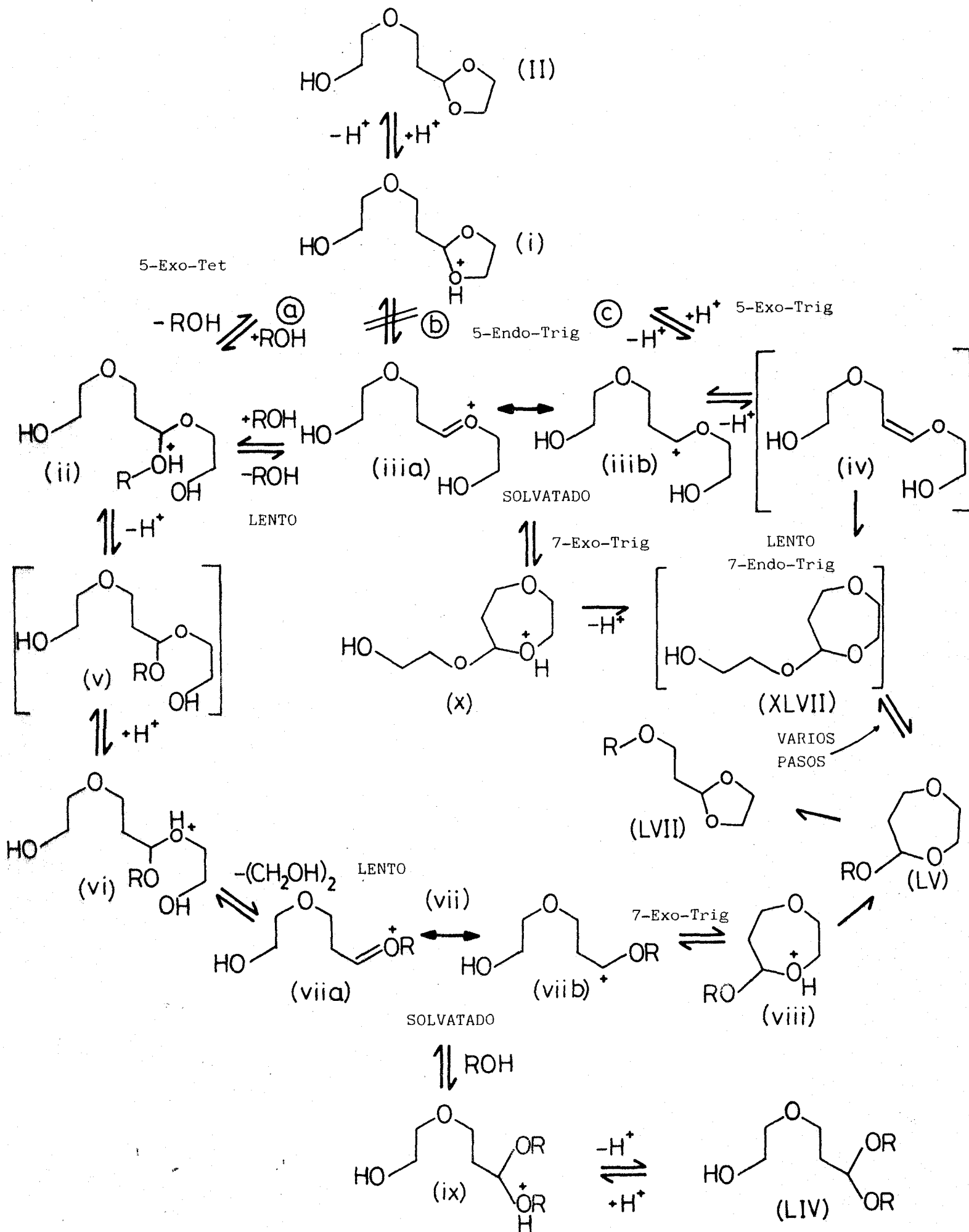
La interpretación de este hecho experimental es simple: el alcohol empleado, como en cualquier proceso simple de solvólisis, juega un papel más como disolvente que como reactivo y, por lo tanto, en el mecanismo propuesto debe recogerse este hecho.

Una interpretación plausible de los hechos encontrados se recoge en el mecanismo que se propone para la alcoholólisis del hidroxiacetal (II); dicho mecanismo se resume en el Esquema 21.

Obviamente, la reacción debe comenzar por la fijación reversible de un protón sobre el sustrato (II); esta fase debe conducir al intermedio (i), para el que se proponen tres rutas de evolución, designadas en el esquema como (a), (b) y (c), respectivamente, rutas que se postulan por analogía con lo descrito para la formación de sistemas 1,3-dioxolánicos por reacción directa entre aldehidos y etilénol (90).

Según la ruta (a), la relajación del enlace $C_2^{(+)}-O$ en el anillo dioxolánico puede permitir una apertura reversible del anillo mediante un ataque sincronizado (que involucra necesariamente un proceso S_N2) de una molécula de alcohol sobre C_2 , originando así un nuevo intermedio reactivo (ii). El proceso de transformación (i) \rightarrow (ii) conlleva una reacción inversa permitida según las reglas de BALDWIN (4) para cierre

Mecanismo propuesto para la alcoholisis del hidroxiacetal (II).



de anillos, puesto que supone un proceso 5-Exo-Tet, claramente favorable.

Según la ruta mecanística \textcircled{b} , el intermedio (i) se abre, sin intervención del alcohol, originando así un nuevo intermedio (iii), que resuena entre las formas (iiia) y (iiib), para el que se puede esperar una estabilización adicional por solvatación. Sin embargo, nosotros pensamos que esta ruta \textcircled{b} supone un proceso poco probable, puesto que su inverso, es decir, la transformación (iii) \longrightarrow (i) es, asimismo, muy poco probable, ya que, según las reglas de BALDWIN (4), significa una ciclación 5-Endo-Trig, claramente desfavorable.

Por último, la ruta evolutiva \textcircled{c} también supone un proceso sin intervención del alcohol, ya que en ella se abre el anillo dioxolánico protonado por eliminación sincronizada de un protón beta y consecuente formación de un intermedio reactivo no cargado (iv).

Así pues, las tres rutas significan tres caminos diferentes de apertura del anillo dioxolánico con distinto grado de intervención del disolvente, en este caso, el alcohol empleado, de tal forma que para la ruta \textcircled{a} se admite una intervención química del mismo, para la ruta \textcircled{b} una intervención de tipo físico solvatando el intermedio formado y, por último, sin ningún papel aparente en el camino designado como \textcircled{c} .

Si, por otra parte, eliminamos la apertura espontánea \textcircled{b} por poco probable, en virtud de las razones antes aludidas, sólo quedarán dos caminos simultáneos o alternativos para la apertura de (i), en las condiciones de nuestras experiencias: por una parte, el camino mostrado en \textcircled{a} , que dependerá fuertemente

de la nucleofilia del alcohol empleado, puesto que éste deberá tomar parte en un proceso S_N2 , y una ruta © que deberá ser independiente de la naturaleza del alcohol empleado.

Siguiendo la ruta mecanística (a), el intermedio reactivo (ii) puede evolucionar a través de dos caminos que se ofrecen como rutas con distinta probabilidad; así, su transformación en (iii) aunque posible es muy poco probable, ya que involucra la pérdida de una molécula de alcohol en un medio en donde este reactivo se encuentra en gran exceso. De esta forma, el camino más rápido, es decir, más probable, debe ser el que a través de una desprotonación-protonación conduzca a (vi) quien, por eliminación lenta de una molécula de etilenglicol, origina el nuevo intermedio (vii), que presenta unas características estructurales análogas a (iii) y, así, dado su carácter de carbocatión, se solvatará en mayor o menor grado, dependiendo del poder solvatante del disolvente empleado.

La evolución de (vii), por su parte, constituye el elemento interpretativo más importante de los resultados obtenidos; en efecto, de nuevo la especie solvatada (vii) puede optar por dos caminos evolutivos: uno de ellos, supone el ataque intramolecular del grupo hidroxilo provocando así un cierre de anillo tipo 7-Exo-Trig, permitido según las reglas de BALDWIN, lo que llevará hasta los derivados dioxepánicos (LV), mientras que la otra ruta supone un ataque intermolecular entre (vii) solvatado y una molécula de ROH, que puede ser una de las que se encuentran solvatando al catión, proceso que permite la síntesis de los productos hidroxiaetálicos tipo (LIV).

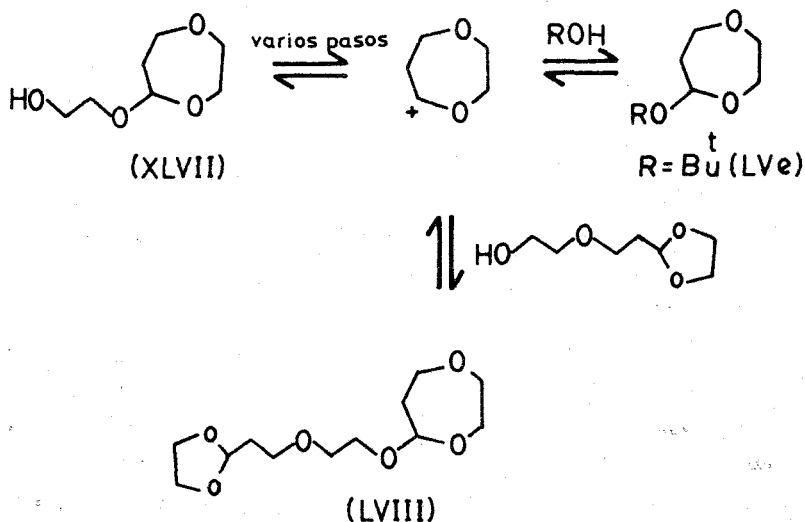
Por su parte, la ruta © debe interpretarse como un mecanismo alternativo con (a) optativo, sólo cuando el alcohol empleado tenga poca nucleofilia.

El intermedio (iv) puede tomar un protón para conducir a (iii) solvatado, quien por ataque de una molécula de alcohol origina (ii), cuya evolución ya se ha estudiado. Por otro lado, (iii), para quien se puede establecer el mismo tratamiento que el descrito para (vii), puede también sufrir ataque intramolecular para dar el intermedio (x) quien, irreversiblemente puede desprotonarse para formar (XLVII), especie reactiva neutra no aislada en ningún caso, aunque sí detectada, como se comentará posteriormente en el caso del terc-butanol; la evolución de (XLVII) hasta los derivados dioxepánicos (LV) constituye un claro proceso de transacetalación sin apertura del anillo, comprobada experimentalmente por nosotros y por PARHAM y colaboradores (25). El esquema se completa con la transformación irreversible, poco probable aunque permitida (ciclación 7-Endo-Trig), de (iv) en (XLVII).

Los resultados obtenidos, tanto cuando (II) se trata con los alcoholes MeOH, EtOH, n-PrOH e i-PrOH, a temperatura ambiente, como cuando es (III) quien sufre análogo proceso, son perfectamente interpretables a través de la ruta mecanística denominada @. En efecto, en @ el alcohol empleado juega un importantísimo papel como disolvente, precisamente al solvatar en distinto grado al intermedio reactivo (vii); así, el uso de un alcohol fuertemente solvatante dará lugar a un acúmulo de moléculas de él en la región local cibotáctica, es decir, en la región más próxima al sitio de reacción, lo que incrementará notablemente la probabilidad de que se produzca un ataque intermolecular, precisamente realizado a partir de las propias moléculas de alcohol situadas en la región cibotáctica y, al mismo tiempo, provocará un retardo en el ataque intramolecular por impedimento estérico. Por su parte, un alcohol poco solvatante presentará influencias inversas en el curso de la reacción.

De acuerdo con este esquema interpretativo, ¿por qué cuando se emplea alcohol terc-butílico, menos solvatante que los otros alcoholes, se obtienen resultados que, en principio, se alejan tanto del comportamiento general? Veamos: la interpretación que consideramos más adecuada implica la ruta mecanística © ya que el t-BuOH tiene muy poca nucleofilia y, en consecuencia, asistirá muy mal a (i) en su evolución hasta (ii). De esta forma asumimos para el t-BuOH un papel casi de disolvente inerte, lo que conlleva que a través de la ruta ©, la evolución del intermedio (iv), directa o indirectamente a través de (iii), permita la formación de (XLVII), nunca aislado, que, a su vez, podrá evolucionar, según el Esquema 22, para intercambiar

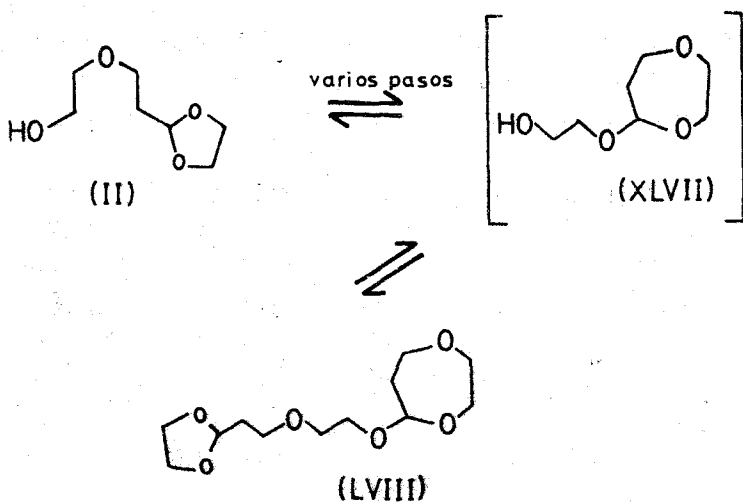
ESQUEMA 22



el resto hidroxietoxi por otras especies nucleófilas presentes en el medio, como son el alcohol terc-butílico y el propio hidroxiacetal de partida (II), lo que justifica la formación de los compuestos (LVe) y (LVIII), respectivamente.

El carácter de disolvente casi inerte del terc-butanol en estas reacciones realizadas a temperatura ambiente que permite la participación como nucleófilo del propio hidroxiacetal (II) y, en consecuencia, la síntesis del derivado (LVIII), queda claramente demostrado si consideramos otra experiencia paralela realizada en nuestra investigación; en efecto, cuando el hidroxiacetal (II) se disolvió en éter anhidro, en una relación molar análoga a la empleada en el caso del terc-butanol, y a la disolución se le adicionó una cantidad controlada de $F_3B/éter$, se pudo comprobar, transcurrido un tiempo³ de permanencia de 14 horas a temperatura ambiente, la formación de (LVIII) (Esquema 23). Este hecho puede interpretarse adecuada-

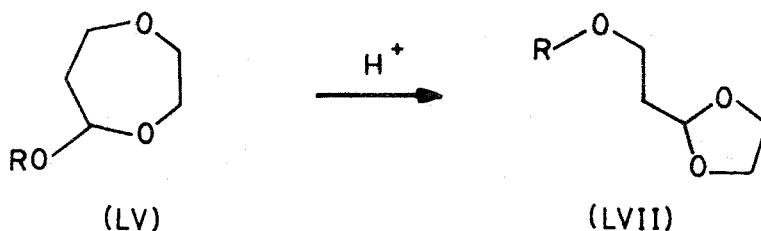
ESQUEMA 23



mente admitiendo un equilibrio ácido catalizado entre (II) y (XLVII) para, a continuación, intercambiar (XLVII) el resto hidroxietoxílico por (II).

Por último, la formación del derivado dioxolánico (LVIIe), caracterizado en la mezcla con (LVe), puede implicar una transposición del sistema 5-alcoxi-1,4-dioxepánico (LV) a otro de naturaleza 2-(2-alcoxi-etil)-1,3-dioxolánico (LVIIe), como se representa en el Esquema 24.

ESQUEMA 24



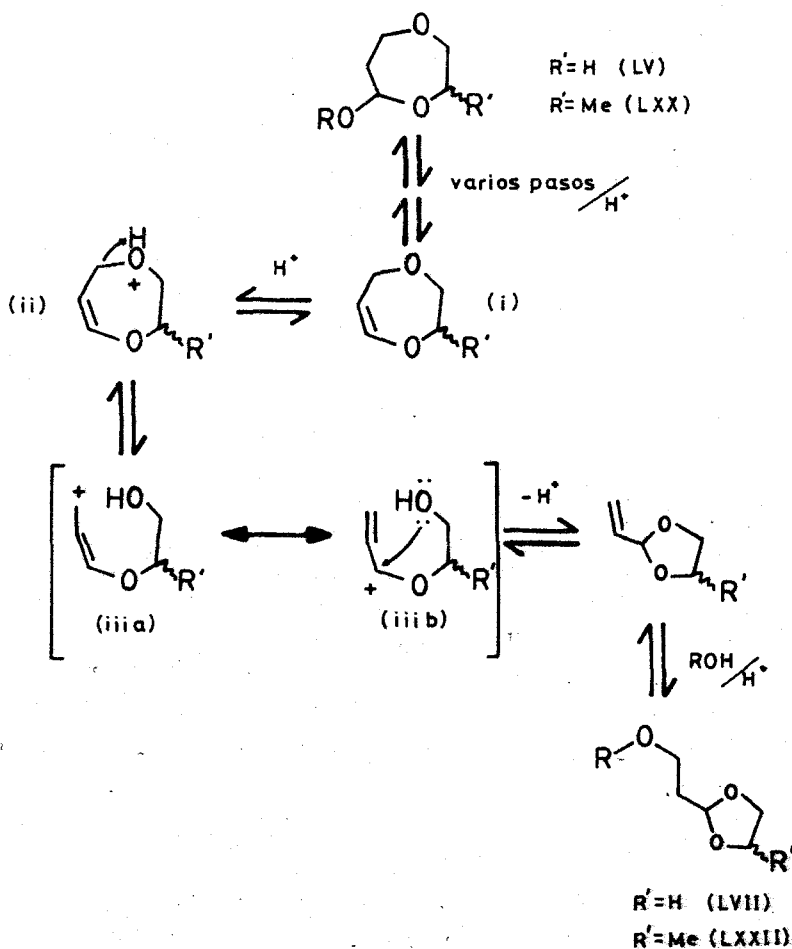
Una buena prueba en apoyo de la transposición formulada se tiene en el hecho de que cuando la reacción entre el terc-butanol y (II) se mantiene 20 días a temperatura ambiente, en exactamente las mismas condiciones experimentales que las empleadas para un tiempo de permanencia de 14 horas, sólo se obtiene, con mejores rendimientos, el derivado (LVII) como único producto de reacción, habiéndose observado resultados análogos cuando se emplea el hidroxiacetal (III) como materia prima.

El único antecedente que hasta el momento obra en nuestro poder relacionado con esta transposi-

ción se debe a MIKHAÏLOV y colaboradores (36, 37) quienes encontraron que cuando el 7-etoxi-5-fenil-1,4-dioxepano se trata con F_3B éter se obtiene el isómero 2-(2-etoxi-2-feniletil)-1,3-dioxolano.

Un mecanismo posible para la transposición, aunque no confirmado y por lo tanto tentativo, puede ser el siguiente:

ESQUEMA 25



La eliminación ácido catalizada de ROH a partir de (LV)* conduce al intermedio no aislado (i), el cual fija un protón en el átomo de oxígeno para conducir a (ii), quien sufre apertura del anillo para dar (iii), más estable por deslocalización de la carga positiva entre las formas (iiia) y (iiib), lo que permite un nuevo cierre que origina el vinildioxolano, cuya adición ácido catalizada de ROH permite la síntesis del producto de transposición (LVII).

Es posible que la fuerza inductora de la transposición, cuyo mecanismo, espacio y limitaciones estamos actualmente estudiando, sea la configuración atractiva que presentan dos átomos de oxígeno unidos al mismo átomo de carbono, que provocaría que el sistema 1,3-dioxolánico sea más estable que el 1,4-dioxepánico análogo, de la misma forma que el 1,3-dioxano es, por esta razón, 7 Kcal/mol más estable que el 1,4-análogo derivado (92).

3.3.2.- Discusión de resultados obtenidos "a reflujo".

Los resultados obtenidos en los procesos desarrollados a la temperatura de reflujo de las mezclas correspondientes, son muy diferentes a los previamente comentados y requieren un comentario aparte que puede entenderse como una interpretación del papel que la temperatura ejerce en los procesos estudiados.

* Existen antecedentes de tales eliminaciones (91), según las cuales se obtienen 1,3-dialcoxipropenos a partir de 1,1,3-trialcoxipropanos.

En páginas anteriores se ha dicho ya, que al aumentar la temperatura, el comportamiento de los hidroxiacetales (II) y (III) se altera no sólo en lo relativo a los aspectos cuantitativos de las reacciones sino, lo que es más importante, en el cualitativo también y, además, profundamente. En efecto, si se comparan los resultados obtenidos a temperatura ambiente y a la de reflujo de las mezclas, tomando como ejemplo el hidroxiacetal (II), se puede concluir que:

a) En los procesos desarrollados a temperatura ambiente no se observa nunca modificaciones producidas por transesterificación, salvo en el caso del terc-butanol, ya comentado e interpretado. Los únicos procesos observados a temperatura ambiente son de transacetalación, es decir, solvólisis del sistema 1,3-dioxolánico, bien simple o compleja, con formación respectiva de los acetales tipo (LIV) y (LV).

b) Un aumento de la temperatura en la reacción considerada, supone una disminución clara del porcentaje en productos de reacción producidos por transacetalación, al mismo tiempo que se observa un claro aumento en el porcentaje de productos que suponen una transesterificación.

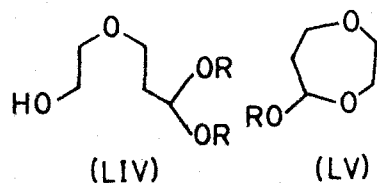
En la Tabla XXV se resumen estos datos.

Los valores que aparecen en dicha tabla son suficientemente elocuentes; así, si se comparan las columnas A y C se puede comprobar cómo, en general, el aumento de la temperatura supone una disminución en los rendimientos en productos de transacetalación, mientras que si se hace lo mismo con las columnas B y D se observará cómo el aumento de la temperatura favorece la formación de productos en los que no interviene el proceso de transacetalación (nótese

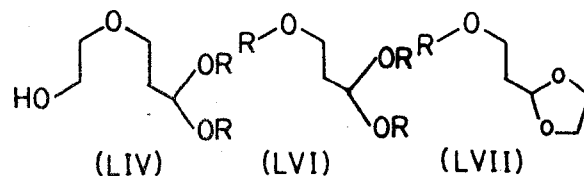
TABLA XXV

Intercambios de alcohol a partir de (II).

Productos obtenidos a T. ambiente



Productos obtenidos "a reflujo".



| ALCOHOL | A | | B | | C | | D | |
|---------------|-------|--------|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| MeOH 62,1 % | 2,7 % | 64,8 % | - | 26,7 % | 13,7 % | - | 40,4 % | - |
| EtOH 45,7 % | 7,3 % | 53 % | - | 10,5 % | 27,8 % | 19,5 % | 38,3 % | 19,5 % |
| n-PrOH 46,7 % | 7,5 % | 54,2 % | - | 4,1 % | 49,6 % | 12,5 % | 53,7 % | 12,5 % |
| i-PrOH 8 % | 18 % | 26 % | - | 2,7 % | 8,6 % | 37,1 % | 11,3 % | 37,1 % |

A expresa rendimiento en productos de transacetalación (LIV) + (LV).

B expresa rendimiento en productos de transesterificación.

C expresa rendimiento en productos de transacetalación (LIV) + (LVI).

D expresa rendimiento en productos de transesterificación (LVII).

que en la formación de los compuestos tipo (LVI) operan los dos procesos que suponemos en competencia en función de la temperatura, es decir, la transesterificación y la transacetalación, mientras que en la columna D sólo se relaciona el rendimiento en (LVII) en cuya formación, al menos formalmente, no interviene la transacetalación competitiva).

Resumiendo, el efecto de la temperatura parece que involucra una competencia entre la transacetalación (favorecido a bajas temperaturas) y la transesterificación (favorecido a altas temperaturas).

Este efecto de la temperatura puede, en principio, tener dos interpretaciones:

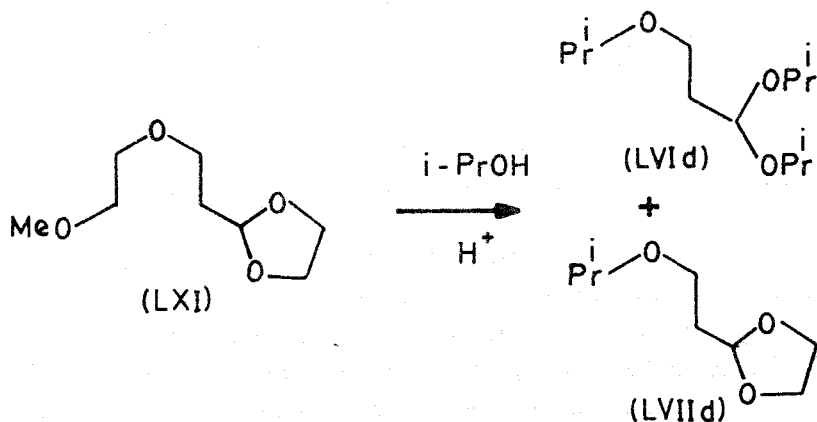
1.- Un aumento de la temperatura traería como consecuencia inmediata una disminución en el grado de solvatación del intermedio (vii) (ver Esquema 21), debido a la mayor agitación molecular; en consecuencia, esto deberá favorecer el proceso de intercambio intramolecular (ciclación) y, por ende, un aumento en el rendimiento de (LV) y una disminución de (LIV). Sin embargo, si bien la disminución en hidroxiacetal (LIV) es observada, el aumento en rendimiento de los cicloacetales (LV) no sólo no se observa sino que los resultados experimentales muestran que no se ha podido aislar absolutamente nada de ellos en ninguno de los casos ensayados.

La desaparición del cicloacetal (LV) puede tener su explicación también, dentro del esquema operacional que seguimos. En efecto, al mismo tiempo que el aumento de la temperatura supone una disminución del grado de solvatación de (vii), puede también involucrar un aumento de la velocidad de la transposición (LV) \rightarrow (LVII), lo que justificaría la desaparición de (LV) y la aparición de los derivados dioxolánicos tipo

(LVII). Por último, una parte del sistema dioxolánico formado (LVII) puede sufrir transacetalación para dar 1,1,3-trialcoxipropanos (LVI).

En este sentido, se ha realizado una experiencia (Esquema 26) que, en principio, puede representar una prueba decisiva respecto al mecanismo seguido "a reflujo". La prueba ha consistido en realizar

ESQUEMA 26



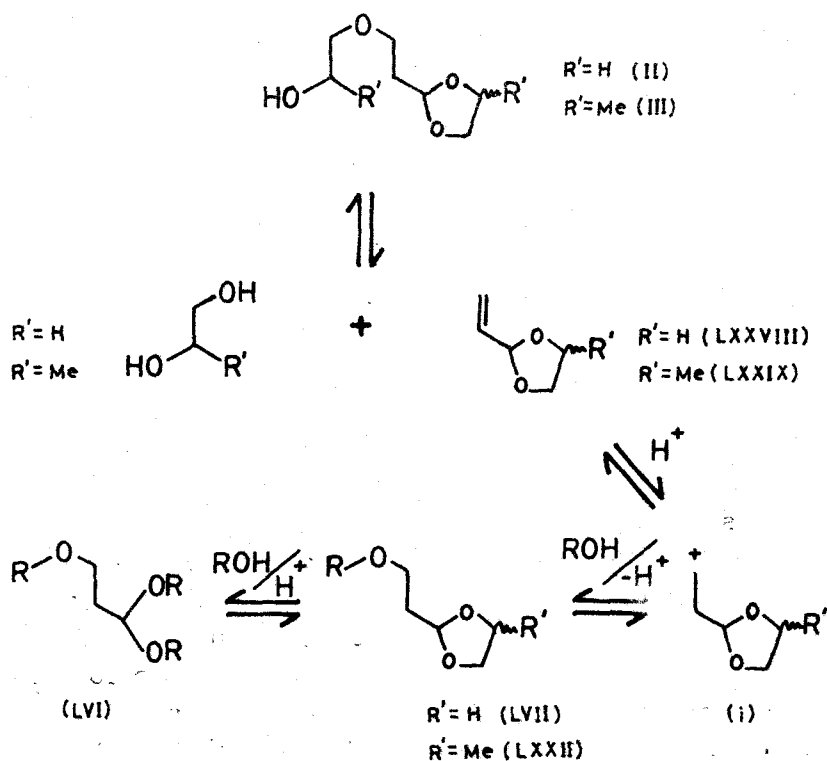
el intercambio de alcohol entre isopropanol y (LXI) que, según aparece páginas atrás, es funcionalmente el O-metil derivado de (II). En principio, el bloqueo del grupo hidroxilo de (II) debe impedir el proceso de intercambio intramolecular y, por ende, la formación del cicloacetal tipo (LV), materia prima de la transposición formulada.

Los resultados obtenidos en esta experiencia muestran cómo en las condiciones empleadas los únicos productos obtenidos son, de nuevo, (LVI d) y

(LVIId). Así pues, a menos que se hayan producido hechos más complejos, la prueba descalifica el mecanismo propuesto como 1), en el que los procesos de transacetalación y transterificación no aparecen en competencia sino simultáneos.

2.- Un cambio en la temperatura podría traer como consecuencia un cambio de mecanismo. En este sentido, se formula lo que pretende ser una interpretación del efecto de la temperatura, en el Esquema 27.

ESQUEMA 27



De acuerdo con el esquema formulado, un aumento en la temperatura puede provocar un desdoblamiento de (II) o (III) en sus componentes, etilén-glicol o 1,2-propanodiol y el vinildioxolano correspondiente (LXXVIII) o (LXXIX), no aislados en las condiciones de la experiencia. Los vinil-1,3-dioxolanos han sido descritos por FISCHER y SMITH en 1.960 (93); en la publicación, los autores citados muestran cómo el tratamiento de cualquier derivado vinildioxolánico con ClH conduce al 2-(2-cloroetil)-1,3-dioxolano correspondiente. Pues bien, en el mecanismo propuesto, cualquiera de los vinildioxolanos (LXXVIII) o (LXXIX) puede adicionar un protón para dar el intermedio (i) quien, a su vez, sería atacado por una molécula de alcohol para dar (LVII), para el que todavía resulta posible un proceso parcial de transacetalación, originando (LVI).

De nuevo, el comportamiento del terc-butanol se aparta del de los demás alcoholes. En el Esquema 28 se recogen y resumen los resultados obtenidos con dicho alcohol "a reflujo".

Estos resultados son también interpretables en función del mecanismo 2) propuesto, ya que la formación de los derivados dioxolánicos (LVIIe) y (LXXIIe) es perfectamente asumible por el esquema interpretativo, y, por otro lado, la formación de los derivados (LXIV), (LXXVII), (LXXV), (LXXVI) y (LXV) puede justificarse a través de una adición de etilén-glicol o 1,2-propanodiol sobre el isobuteno resultante de la deshidratación ácido catalizada del terc-butanol. El producto (LXVI), sólo obtenido a partir de (II), puede asumirse ya que el proceso de descomposición de (II) o (III) es reversible.

3.4. - Ciclaciones intramoleculares de los ϵ -hidroxiacetales (LIV) y (LXIX). Síntesis de sistemas dioxepánicos.

3.4.1.- Resultados.

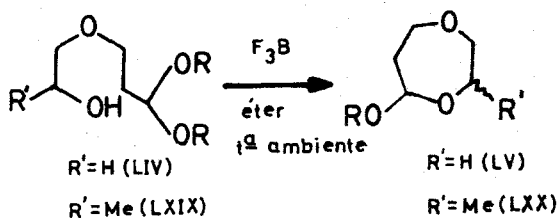
Siguiendo el método operativo de PARHAM (25) para δ -hidroxiacetales, hemos estudiado el proceso de intercambio intramolecular de alcohol (ciclación a sistemas dioxepánicos) de los 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi-2-oxi)-propanos (LIV) y de los análogos derivados (LXIX), obtenidos a su vez, respectivamente, a partir de (II) y de (III) por los intercambios de alcohol, ya comentados. Las razones que nos han motivado a realizar estos procesos son dos, fundamentalmente:

a) Por un lado, ellos constituyen una prueba inequívoca de las estructuras generales (LV) y (LXX), y

b) Por otro lado, vistos los bajos rendimientos que se obtienen de dichos derivados dioxepánicos (LV) y (LXX) en las reacciones de transacetalación directas, el método de la ciclación puede representar un buen camino para la preparación de derivados 5-alcoxi-1,4-dioxepánicos más o menos sustituidos.

Siguiendo, pues, el método de PARHAM, se han tratado los hidroxiacetales (LIV) y (LXIX) con F_3B en éter, a temperatura ambiente. La evidencia que tenemos de todas las reacciones estudiadas es (Esquema 29) la caracterización de 5-alcoxi-1,4-dioxepanos, cuando se emplean los hidroxiacetales (LIV), y de la mezcla de los isómeros cis/trans de los 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos en los casos que se partió de (LXIX).

ESQUEMA 29



| COMPUESTOS | R | R' |
|----------------|------|----|
| (LIVa)/(LVa) | Me | H |
| (LIVb)/(LVb) | Et | H |
| (LIVc)/(LVc) | n-Pr | H |
| (LIVd)/(LVd) | i-Pr | H |
| (LXIXa)/(LXXa) | Me | Me |
| (LXIXb)/(LXXb) | Et | Me |
| (LXIXc)/(LXXc) | n-Pr | Me |
| (LXIXd)/(LXXd) | i-Pr | Me |

Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla XXVI.

TABLA XXVI

Ciclaciones intramoleculares a partir de (LIV) y (LXIX).
 Rendimientos expresados en %. (a).

| COMPUESTO | Rto % | COMPUESTO | Rto % |
|-----------|-------|-----------|--------|
| (LVa) | 21 | (LXXa) | 51 (b) |
| (LVb) | 51 | (LXXb) | 68 (b) |
| (LVc) | 79 | (LXXc) | 87 (b) |
| (LVd) | 82 | (LXXd) | 90 (b) |

- a) Todas las experiencias se han realizado en las mismas condiciones experimentales. En todos los casos se han empleado técnicas análogas de aislamiento y purificación de productos.
- b) Mezcla de isómeros cis/trans.

A la vista de los resultados que aparecen en la Tabla XXVI, se pueden hacer dos observaciones:

1) Los rendimientos de las ciclaciones crecen notablemente al pasar, dentro de cada grupo de sustancias, del acetal metílico al isopropílico, es decir, los procesos son muy sensibles a la naturaleza del sustituyente acetálico, de tal forma que, en principio, la ramificación del sustituyente provoca aumentos notables en los rendimientos (gran sensibilidad al grupo saliente).

2) Los rendimientos son mayores sistemáticamente en la serie (LXX) que en la (LV), es decir, los procesos son también sensibles a la complejidad de la cadena del ϵ -hidroxiacetal de partida (sensibilidad al grupo entrante).

Si se hace un estudio comparativo por cromatografía de gases, empleando una columna capilar de 50 m con relleno de FFAP, entre las fracciones de fórmula general (LXX) obtenidas por ciclación directa, con las mismas fracciones obtenidas por intercambio de alcohol a partir de (III), se puede llegar a la conclusión de que ambos tipos de fracciones contienen las mismas dos especies, identificadas como los isómeros cis y trans de (LXX), pero, sin embargo, la relación cis/trans es distinta según la procedencia de la fracción.

En la Tabla XXVII se muestran los porcentajes del isómero 1 y del isómero 2 en 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX) en función del método de preparación; estos porcentajes han sido medidos directamente por el integrador del cromatógrafo de gases.

TABLA XXVII

Porcentajes de estereoisómeros de (LXX)
en función del método preparativo.

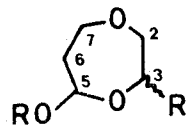
| COMPUESTO | PROCESOS | | | |
|-----------|-------------------------|-----------|------------------|-----------|
| | <u>Transacetalación</u> | | <u>Ciclación</u> | |
| | ISOMERO 1 | ISOMERO 2 | ISOMERO 1 | ISOMERO 2 |
| (LXXa) | 55 % | 45 % | 29 % | 71 % |
| (LXXb) | 64 % | 36 % | 78 % | 22 % |
| (LXXc) | 31 % | 69 % | 77 % | 23 % |
| (LXXd) | Solapan | | - | 100 % |

Como se dijo en el apartado correspondiente a la descripción de las estructuras (LXX) obtenidas por transacetalación a partir de (III), todos los intentos realizados para separar los estereoisómeros han resultado infructuosos. Los tiempos de retención medidos para la columna capilar se relacionan en aquel apartado (Tabla XV).

El estudio de ^{13}C -RMN de los productos descritos, ha sido posible realizarlo gracias a disponer de dos fracciones con distinta riqueza en estereoisómeros, en el caso (LXX). El análisis detenido de los espectros de las mezclas, nos ha permitido llegar a los datos espectroscópicos que se relacionan en la Tabla XXVIII. En dicha Tabla, asimismo, se relacionan los ^{13}C -RMN de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV).

TABLA XXVIII

Desplazamientos químicos en ^{13}C -RMN (δ)
para (LV) y (LXX).



| COMPUESTO | R ¹ | R | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | Me | RO |
|-------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|-------------------|
| (LVa) | H | Me | 65,62 | 71,41 | 102,03 | 38,26 | 64,31 | - | 54,83 |
| (LXXa); isómero 1 | Me | Me | 68,53 | 76,07 | 101,15 | 38,78 | 65,37 | 17,74 | 55,12 |
| (LXXa); isómero 2 | Me | Me | 68,05 | 76,07 | 101,50 | 38,36 | 64,41 | 17,02 | 54,54 |
| (LVb) | H | Et | 65,67 | 71,46 | 100,52 | 38,40 | 64,31 | - | 15,12 62,76 |
| (LXXb); isómero 1 | Me | Et | 68,25 | 76,03 | 99,41 | 38,89 | 65,33 | 17,65 | 15,07 62,76 |
| (LXXb); isómero 2 | Me | Et | 68,05 | 75,98 | 99,99 | 38,50 | 64,46 | 17,02 | 15,07 62,56 |
| (LVc) | H | Pr ⁿ | 65,67 | 71,41 | 100,67 | 38,36 | 64,26 | - | 10,55 22,85 69,12 |
| (LXXc); isómero 1 | Me | Pr ⁿ | 68,25 | 75,98 | 99,55 | 38,84 | 65,28 | 17,65 | 10,60 22,85 68,25 |
| (LXXc); isómero 2 | Me | Pr ⁿ | 68,05 | 76,03 | 100,18 | 38,50 | 64,51 | 17,07 | 10,55 22,85 68,98 |
| (LVd) | H | Pr ⁱ | 65,82 | 71,51 | 98,68 | 38,84 | 64,26 | - | 23,63 21,63 68,41 |
| (LXXd); isómero 1 | Me | Pr ⁱ | 68,05 | 76,17 | 97,74 | 39,33 | 65,48 | 17,80 | 23,58 21,49 68,30 |
| (LXXd); isómero 2 | Me | Pr ⁱ | 67,96 | 76,03 | 98,09 | 38,84 | 64,51 | 17,02 | 23,43 21,34 68,74 |

3.5.- Análisis estereoquímico de los sistemas 1,4-dioxepánicos (LV) y (LXX).

Entre 1.973 y 1.974 MICHAEL H. GIANNI y colaboradores (94, 95) iniciaron el estudio del análisis conformacional de sistemas 1,3-dioxacicloheptánicos, logrando establecer un paralelismo entre tales sistemas y los ciclopentanos (96), los 1,3-dioxolanos (86) y los cicloheptanos (97). La interpretación de los datos conformacionales en todas estas familias de compuestos es más difícil que en los casos de ciclohexanos (98) y 1,3-dioxaciclohexanos (99). Esta dificultad es debida, fundamentalmente, a la ausencia de barreras de rotación considerables en ciclopentanos, cicloheptanos, 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxepanos, lo que se traduce en la existencia de un equilibrio conformacional complejo.

Para el caso de 1,3-dioxacicloheptanos, los autores citados (94, 95), establecen lo siguiente:

a) Un estudio con modelos DREIDING revela la existencia de cuatro formas silla diferentes.

b) La distancia 1,3-C-O-C es más pequeña que la análoga 1,3-C-C-C, debido al acortamiento del enlace C-O respecto del C-C.

c) En consecuencia, las interacciones 1,3-diaxiales son más severas que en ciclohexanos y cicloheptanos (de forma análoga a lo encontrado para 1,3-dioxanos). Un tipo específico de estas interacciones son las denominadas sin-1,3-diaxiales, entendiéndose por ello interacciones 1,3^o-sin-diaxiales a través de un enlace C-O-C.

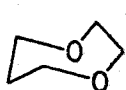
d) Por último, la interacción 4,7-diaxial es especialmente más severa que en cicloheptano.

GIANNI y colaboradores, a la vista de los resultados obtenidos, dedicaron su esfuerzo a la búsqueda de sistemas 1,3-dioxepánicos que, convenientemente sustituidos, presentasen interacciones suficientemente severas para provocar la existencia de sistemas conformacionales más simples.

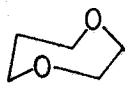
Nuestro objetivo, marcado para un plazo medio, se centra en la investigación estereoquímica de sistemas 1,4-dioxepánicos, incluyendo en él la discusión sobre la operatividad o no de efectos eléctricos, concretamente "el efecto tipo anomérico", en el establecimiento de mayores barreras de pseudorrotación.

Obviamente, el contenido estereoquímico de esta Memoria forma parte, y a la vez es la iniciación, del planteamiento general antes expuesto. En función de estos intereses generales se ha diseñado la síntesis de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos (LV) y de los 3-metil-análogos derivados (LXX), desdoblables en isómeros geométricos cis-trans.

El 1,4-dioxepano, como su isómero de posición 1,3-análogo derivado, presenta cuatro conformaciones silla diferentes (LXXX-LXXXIII), además de las



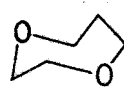
(LXXX)



(LXXXI)



(LXXXII)



(LXXXIII)

correspondientes sillas torcidas.

Suponiendo una geometría análoga a la del 1,3-dioxacicloheptano, cada una de estas cuatro conformaciones silla presenta algún tipo de interacción desfavorable que hace pensar en la inexistencia de conformaciones preferentes en el producto sin sustituir.

En efecto, las conformaciones (LXXX) y (LXXXIII) presentan una interacción desestabilizante entre los hidrógenos axiales C(2,3), mientras que en (LXXXI) y (LXXXII) se presenta la fuerte repulsión entre hidrógenos axiales C(2,6) y C(2,5), respectivamente.

La sustitución en C-5 origina una situación conformacional más compleja aún; en nuestro caso, la entrada de un grupo alcoxilo en C-5 da origen a los derivados (LV), para los que son posibles catorce conformaciones silla, como se representan en el Esquema 30.

El comportamiento en ^{13}C -RMN de los derivados (LV) se recoge en la Tabla XXIX.

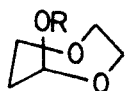
Las asignaciones se han realizado en base a lo siguiente:

a) Las resonancias de C-5 y C-6 no ofrecen dudas por cuanto, por sus efectos de sustitución, representan, respectivamente, los átomos de carbono más desapantallados y más apantallados del anillo.

b) En el 4-metil-1,3-dioxepano (94), C-7 resuena a 66,80 ppm, mientras que en el 5-metil-análogo derivado (94) el mismo carbono resuena a 64,84 ppm, debido al desplazamiento campo arriba producido por el efecto de compresión estérica del metilo sustituyente. Una situación análoga se presenta en nuestro

ESQUEMA 30

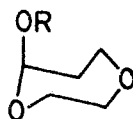
Conformaciones silla para 5-alcoxi-1,4-dioxepanos.



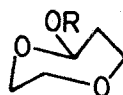
1



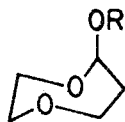
2



3



4



5

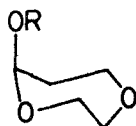


6

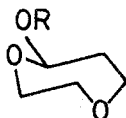


7

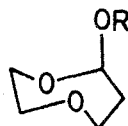
8



9



10



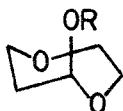
11



12



13



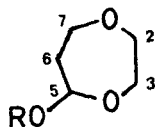
14

(LV)

| R | Serie |
|-----------------|-------|
| Me | a |
| Et | b |
| Pr ⁿ | c |
| Pr ⁱ | d |

TABLA XXIX

Desplazamientos químicos (δ) en ppm de (LV)
(sólo se relacionan los carbonos que forman
el ciclo).



| R | COMPUESTO | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ |
|-----------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Me | (LVa) | 65,62 | 71,41 | 102,03 | 38,26 | 64,31 |
| Et | (LVb) | 65,67 | 71,46 | 100,52 | 38,40 | 64,31 |
| Pr ⁿ | (LVc) | 65,67 | 71,41 | 100,67 | 38,36 | 64,26 |
| Pr ⁱ | (LVd) | 65,82 | 71,51 | 98,68 | 38,84 | 64,26 |
| | (LVIII)* | 65,53 | 71,32 | 100,92 | 38,17 | 64,32 |

Espectros registrados en Cl₃CD con TMS como referencia interna.

* En esta Tabla se incluye sólo el espectro correspondiente al sistema 1,4-dioxepánico de (LVIII). Su estudio completo se realiza posteriormente.

caso, por lo que asignamos a C-7 la señal cercana a 64 ppm. Confirma la exactitud de la asignación el hecho de que al pasar de (LV) a (LXX), se ejerza un pequeño efecto del sustituyente metilo sobre C-7 (efecto δ).

c) Por último, C-2 es el único átomo de carbono del anillo (LV) análogo a cualquiera de los átomos de carbono del 1,4-dioxano; que resuenan a δ 66,7 ppm. Por ello, asignamos a C-2 la señal cercana a 65,6 ppm, estando esta afirmación en completo acuerdo con los efectos α y β observados al introducir

un metilo en C-3.

En la Tabla XXX se recogen las diferencias de desplazamiento químico entre cualquier átomo de carbono del ciclo (LV) respecto del mismo átomo para (LVa, R= Me), con el objeto de encontrar relaciones entre R y conformación.

TABLA XXX

Diferencias entre desplazamientos químicos en $^{13}\text{C-RMN}$, expresadas como $\delta_{LV}^i - \delta_{LVa}^i$.

| R | COMPUESTO | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ |
|-----------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Me | (LVa) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Et | (LVb) | 0,05 | 0,05 | -1,52 | 0,16 | 0 |
| Pr ⁿ | (LVc) | 0,05 | 0,10 | -1,36 | 0,10 | -0,05 |
| Pr ⁱ | (LVd) | 0,20 | 0,10 | -3,35 | 0,58 | -0,05 |

El signo (-) significa un desplazamiento campo abajo.

Como se puede observar (Tabla XXX), las diferencias encontradas son prácticamente cero, excepto en lo que se refiere a los átomos de carbono C-5 y C-6 que, por otro lado, son los átomos más próximos al sustituyente -OR.

La interpretación más lógica de los resultados obtenidos (éstos son análogos a los observados para (LXX)) debe ser realizada en función de un sencillo efecto de sustitución sin mayores implicaciones de tipo estereoquímico diferencial; es decir, desde el punto de vista conformacional las cuatro especies (LVa), (LVb), (LVc) y (LVd) deben presentar el mismo compor-

tamiento, ya que si esto no fuese así, es decir, si la naturaleza de R influyera sobre la situación conformacional, se deberían observar efectos conformacionales ν y δ que afectarían a los valores de desplazamiento de C-3 (efecto ν) y C-6 y C-7 (efecto δ).

Así pues, se puede concluir que los cuatro derivados 5-alcoxi-1,4-dioxepánicos (LV) estudiados presentan el mismo comportamiento conformacional. A la vista de los resultados obtenidos parece lógico admitir la inexistencia de conformaciones preferentes, siendo así posible un equilibrio conformacional complejo entre todas o algunas de las conformaciones silla y, posiblemente, las de silla torcida correspondientes.

Por último, se pueden establecer dos observaciones generales relativas a la situación conformacional de los derivados tipo (LV):

a) El desplazamiento químico de C-7 expresa, en alguna medida, un efecto conformacional ν del sustituyente -OR, lo que puede interpretarse en función de que las conformaciones en las que dicho grupo se encuentre en posición axial, son suficientemente representativas en el promedio general.

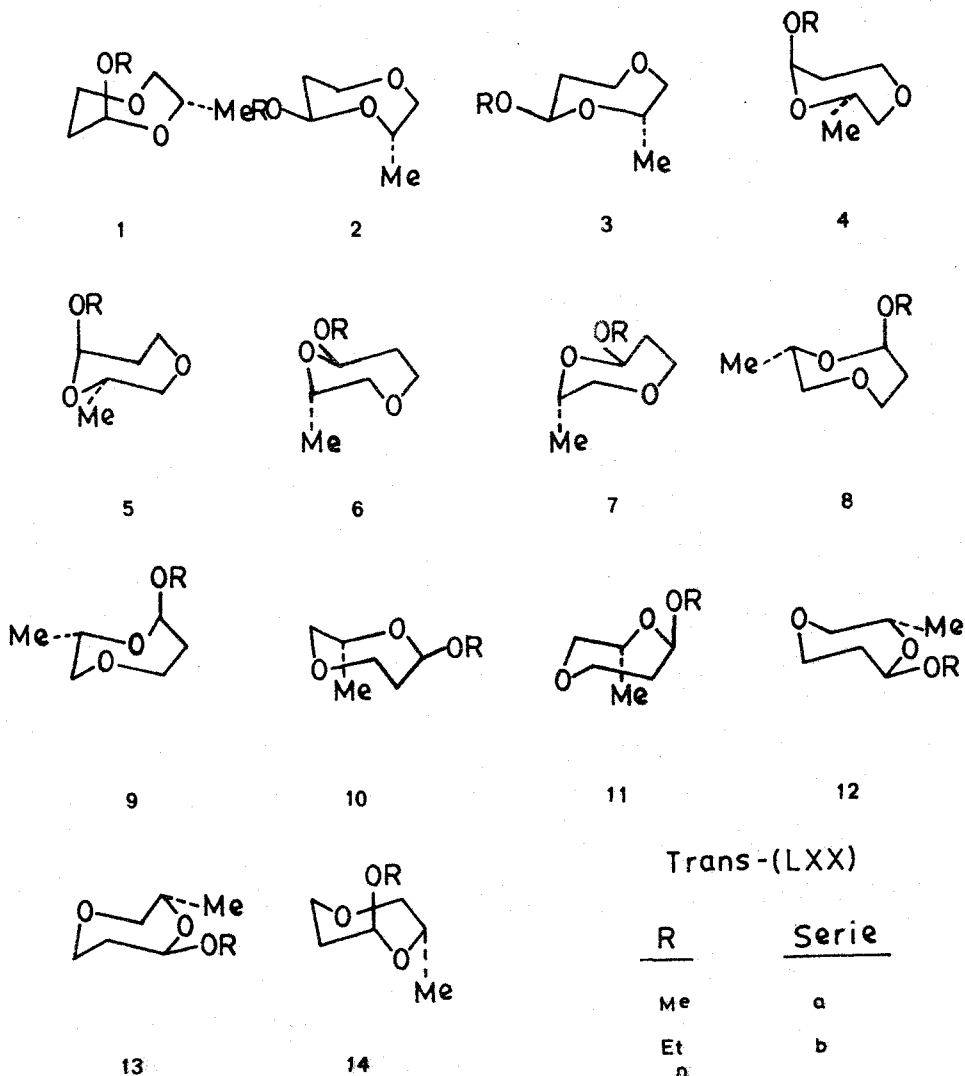
b) En el caso del derivado isopropílico (LVd), se observan resonancias diferentes para ambos grupos metilo (23,63 ppm y 21,63 ppm). El carácter diastereotópico de dichos metilos obliga a pensar en un bloqueo parcial, al menos, del giro alrededor del enlace O-C o, en otros términos, a la existencia de rotámeros preferentes, lo que puede interpretarse mejor sobre la base de una participación importante de los conformeros en los que -OR se sitúe como axial.

En los Esquemas 31 y 32 se representan, respectivamente, las conformaciones silla para los cis

y los trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX).

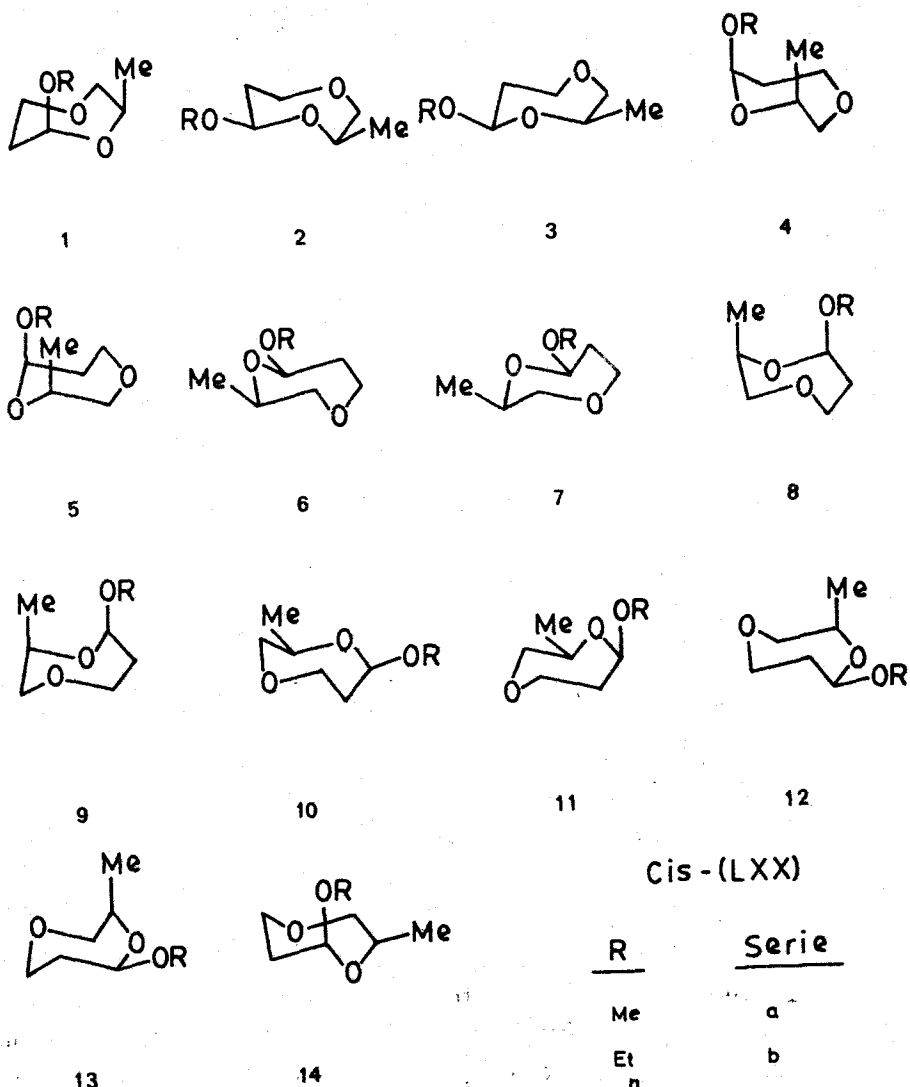
ESQUEMA 31

Conformaciones silla para los derivados trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos. Trans-(LXX).



ESQUEMA 32

Conformaciones silla para los derivados cis-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos. Cis-(LXX).



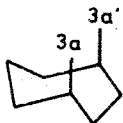
Cis-(LXX)

| <u>R</u> | <u>Serie</u> |
|-----------------|--------------|
| Me | a |
| Et | b |
| Pr ⁿ | c |
| Pr ⁱ | d |

Si se acepta que el anillo de 1,4-dioxepano presenta una geometría próxima a la de su isómero 1,3-dioxepano, las interacciones desfavorables entre átomos no enlazados pueden ser las siguientes:

a) Sin-1,3-diaxial-Me-H. En el 1,3-dioxepano la distancia es de 1,16 Å. En el 1,4-dioxa-análogo derivado deberá ser muy próxima a este valor.

b) Sin-diaxial-3,7 (3,6)-Me-H. Es una interacción severa entre grupos situados en posiciones análogas a las 3a y 3a' del cicloheptano.



En el caso que nos ocupa, las posiciones absolutas son 3,7 o 3,6 según el conformero de que se trate.

c) Sin-1,3-diaxial-Me-O. Posiblemente se encuentren en contacto. Interacción muy severa.

d) Sin-1,3-diaxial-Me-H.

A la vista de estas interacciones desfavorables parece lógico desestimar, en el equilibrio pseudorrotacional, la participación de conformaciones en las que se presente cualquiera de las interacciones tipo b ó c, o bien una tipo a y otra tipo d simultáneamente.

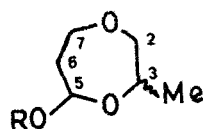
Aplicando estos criterios restrictivos, se puede estimar que en el caso del isómero trans-(LXX), los conformeros 3 y 11 contribuirán muy poco o casi nada al equilibrio conformacional, mientras que, en

el isómero cis-(LXX), habrá que desestimar los conformeros 1, 4, 5, 8, 9 y 12.

En consecuencia, considerando las conformaciones silla y, obviamente, las silla torcida correspondientes, ambos isómeros deberán diferenciarse en, entre otros factores, el grado de carácter axial del grupo 3-metilo, lo que sucede experimentalmente. En la Tabla XXXI se ofrecen los valores de desplazamiento químico para los átomos de carbono que forman el ciclo, incluyendo el 3-metilo, de los isómeros cis y trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX). Los espectros se han registrado en Cl_3CD , empleando TMS como referencia interna, a temperatura ambiente a la que el equilibrio pseudorrotacional es suficientemente rápido.

TABLA XXXI

Desplazamientos químicos en ^{13}C -RMN (δ , ppm) de algunos cis y trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos (LXX).



| COMPUESTO | R | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | Me Cic. |
|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| Cis-(LXXa) | Me | 68,53 | 76,07 | 101,15 | 38,78 | 65,37 | 17,74 |
| Trans-(LXXa) | Me | 68,05 | 76,07 | 101,50 | 38,36 | 64,41 | 17,02 |
| Cis-(LXXb) | Et | 68,25 | 76,03 | 99,41 | 38,89 | 65,33 | 17,65 |
| Trans-(LXXb) | Et | 68,05 | 75,98 | 99,99 | 38,50 | 64,46 | 17,02 |
| Cis-(LXXc) | Pr ⁿ | 68,25 | 75,98 | 99,55 | 38,84 | 65,28 | 17,65 |
| Trans-(LXXc) | Pr ⁿ | 68,05 | 76,03 | 100,18 | 38,50 | 64,51 | 17,07 |
| Cis-(LXXd) | Pr ⁱ | 68,05 | 76,17 | 97,74 | 39,33 | 65,48 | 17,80 |
| Trans-(LXXd) | Pr ⁱ | 67,96 | 76,03 | 98,09 | 38,84 | 64,51 | 17,02 |

La asignación configuracional se ha establecido en base a las diferencias encontradas en la resonancia del grupo 3-metilo, habiendo asignado al

isómero trans-(LXX) el espectro correspondiente al 3-metilo con mayor carácter axial. La diferencia entre el desplazamiento químico para un grupo metilo axial y ecuatorial es de 3 ppm en ciclohexanos y algo mayor que 1 ppm en 1,3-dioxolanos; contrariamente a esto, en algunos derivados 1,3-dioxacicloheptánicos (94, 95) se han encontrado diferencias de solamente 0,2 ppm, claramente indicativas de la inexistencia de conformeros preferentes. Pues bien, en el caso que nos ocupa, los valores encontrados para esta diferencia son de 0,72 ppm en (LXXa), 0,63 ppm en (LXXb), 0,58 ppm en (LXXc) y 0,78 ppm en (LXXd), que dan un promedio de 0,68 ppm. Este valor es suficiente para poder afirmar que en 5-alcoxi-1,4-dioxepanos la diferencia en desplazamiento químico entre metilo axial y ecuatorial, debe ser significativamente mayor que en 1,3-dioxepanos.

En la Tabla XXXII se resumen las diferencias de desplazamiento químico entre cualquier átomo de carbono de los isómeros trans-(LXX) respecto del mismo átomo de carbono en los trans-(LXXa), es decir, la diferencia entre espectros (LXX)-(LXXa).

Si se comparan los valores de las Tablas XXX y XXXII, se encuentra un paralelismo completo entre ellos; en líneas generales, el comportamiento de los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos y de los trans-3-metil-análogo derivados parece paralelo, hablando en términos de influencia de la naturaleza de R sobre la situación conformacional.

En la Tabla XXXIII se representa igual diferencia para los isómeros cis-(LXX).

TABLA XXXII

Diferencias de desplazamientos químicos en ^{13}C -RMN expresada como $\delta_{\text{LXX}}^i - \delta_{\text{LXXa}}^i$ en los isómeros trans.

| COMPUESTO | R | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | Me Cic. |
|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| Trans-(LXXa) | Me | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trans-(LXXb) | Et | 0 | -0,09* | -1,51 | 0,14 | 0,05 | 0 |
| Trans-(LXXc) | Pr ⁿ | 0 | -0,04 | -1,32 | 0,14 | 0,10 | 0,05 |
| Trans-(LXXd) | Pr ⁱ | -0,09 | -0,04 | -3,41 | 0,48 | 0,10 | 0 |

* El signo (-) significa un efecto de desplazamiento campo abajo.

TABLA XXXIII

Diferencias de desplazamientos químicos en ^{13}C -RMN expresada como $\delta_{\text{LXX}}^i - \delta_{\text{LXXa}}^i$ en los isómeros cis.

| COMPUESTO | R | C ₂ | C ₃ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | Me Cic. |
|------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| Cis-(LXXa) | Me | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cis-(LXXb) | Et | -0,28* | -0,04 | -1,74 | 0,11 | -0,04 | -0,09 |
| Cis-(LXXc) | Pr ⁿ | -0,28 | -0,09 | -1,60 | 0,06 | -0,09 | -0,09 |
| Cis-(LXXd) | Pr ⁱ | -0,48 | 0,10 | -3,41 | 0,55 | 0,11 | 0,06 |

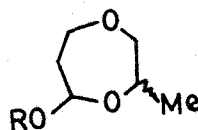
* El signo (-) significa un desplazamiento campo abajo.

La situación desarrollada en la Tabla XXXIII para los isómeros cis-(LXX) es distinta a las previamente comentadas para (LV) y para trans-(LXX). En efecto, aún cuando los efectos de la naturaleza del sustituyente R sobre C-5 y C-6 son prácticamente iguales, existe una clara diferencia en lo que se refiere a C-2, lo que sugiere una influencia de R en la situación conformacional de los derivados.

En la Tabla XXXIV se representan los efectos del sustituyente 3-metilo sobre los átomos de carbono del anillo, con relación a la estructura base considerada como 5-alcoxi-1,4-dioxepano. Las diferencias están tomadas como $(\delta_{LV}^i - \delta_{LXX}^i)$, por lo que el signo (-) indica un efecto de desplazamiento campo abajo.

TABLA XXXIV

Efectos del sustituyente 3-metilo en algunos 5-alcoxi-1,4-dioxepanos.



| COMPUESTO | R | $\alpha(C_3)$ | $\beta(C_2)$ | $\nu(C_5)$ | $\delta(C_7, C_6)$ |
|--------------|-----------------|---------------|--------------|------------|--------------------|
| Trans-(LXXa) | Me | -4,66 | -2,43 | 0,53 | -0,10; -0,10 |
| Trans-(LXXb) | Et | -4,52 | -2,38 | 0,53 | -0,15; -0,10 |
| Trans-(LXXc) | Pr ⁿ | -4,62 | -2,38 | 0,49 | -0,24; -0,15 |
| Trans-(LXXd) | Pr ⁱ | -4,48 | -2,14 | 0,58 | -0,24; - |
| Cis-(LXXa) | Me | -4,66 | -2,91 | 0,88 | -1,01; -0,52 |
| Cis-(LXXb) | Et | -4,57 | -2,58 | 1,12 | -1,01; -0,49 |
| Cis-(LXXc) | Pr ⁿ | -4,57 | -2,58 | 1,12 | -1,02; -0,49 |
| Cis-(LXXd) | Pr ⁱ | -4,67 | -2,24 | 0,94 | -1,21; -0,49 |

Los efectos α y β son concordantes con los encontrados para el cicloheptano y el 1,3-dioxepano, al menos en lo que se refiere al signo del efecto, aún cuando en la magnitud existe alguna variación; de todas formas, es preciso mencionar que los efectos del sustituyente 3-metilo se refieren a compuesto base 5-alcoxi-1,4-dioxepano.

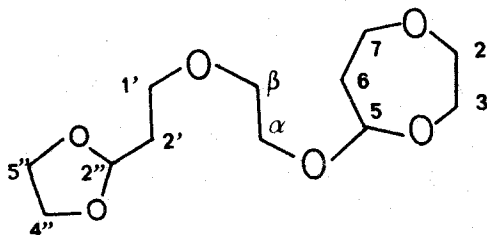
El espectro ^{13}C -RMN del 1,4-dioxepano no ha sido descrito, ni tampoco el del 3-metil-1,4-dioxepano. Actualmente estamos intentando encontrar estos valores experimentalmente con el objeto de relacionar más ampliamente nuestros resultados. Aún así, la correlación en el signo es buena. Por otro lado, se observan diferencias en el efecto β entre los isómeros cis y trans. A pesar de la buena correlación encontrada, consideramos estos valores como la expresión del inicio de nuestros estudios estereoquímicos sobre 1,4-dioxepanos.

Los efectos γ y δ se encuentran mejor relacionados con la conformación. El efecto γ (96, (99), (100) refleja el desplazamiento paramagnético debido a la compresión estérica 1,3-diaxial, mientras que el efecto δ , encontrado en cicloheptanos y 1,3-dioxepanos, refleja el mismo tipo de interacción para la compresión 1,4-diaxial.

Antes de proceder al análisis de estos datos, necesitamos, y en ello estamos, conocer los valores análogos en derivados desprovistos del grupo 5-alcoxi, pretendiendo con ello interpretar el papel que, desde el punto de vista conformacional, juega dicho grupo, presumiblemente manifestante de un rol decisivo en la situación conformacional; de todos modos, los resultados obtenidos fallan si se intentan interpretar en función de uno o dos conformeros preferentes, y

son sólo interpretables a través de un promedio conformacional, en el que se ha podido poner de manifiesto la presencia de conformeros con mayor carácter axial del 3-metilo.

Por último, de la reacción entre el hidroxiacetal (II) y el alcohol terc-butílico, se ha podido aislar un nuevo derivado dioxepánico (LVIII) que,



siendo estructuralmente un 5-alcoxi-1,4-dioxepano, presenta en su constitución, además, el anillo de 1,3-dioxolano convenientemente sustituido en C-2. El espectro de ^{13}C -RMN, realizado a temperatura ambiente en Cl_3CD y con TMS como referencia interna, muestra once señales de resonancia, lo que está en concordancia con el número de átomos de carbono distintos magnéticamente del compuesto (LVIII). Las asignaciones se han establecido en base a nuestras propias observaciones para los sistemas diheterociclánicos implicados; así, los átomos de carbono del ciclo 1,4-dioxepánico presentan valores de desplazamiento químico prácticamente superponibles para (LV). Con objeto de comparar ambos tipos de valores, se ha incluido en la Tabla XXIX los valores de desplazamiento químico del sistema 1,4-dioxepánico de (LVIII) que, como puede comprobarse, son completamente concordantes.

Por otra parte, el fragmento constituido por el anillo 1,3-dioxolánico y los átomos de carbono 1' y 2' son también caracterizables por su analogía

total con los de los 2-(2-alcoxietil)-1,3-dioxolanos (LVII). Así, los valores asignados son:

- C-2''; δ 102,29 ppm.
- C-4'' = C-5''; δ 64,71 ppm.
- C-2'; δ 34,49 ppm.
- C-1'; δ 66,50 ppm.

Completan el resto de la estructura los átomos de carbono α y β , a los que se atribuyen las señales a δ 70,15 y 66,75 ppm, respectivamente.

3.6.- Estudio estructural de los 6-hidroxi-4-oxa-alcanales (3-(2-hidroxi-alcoxi)-propionaldehidos).

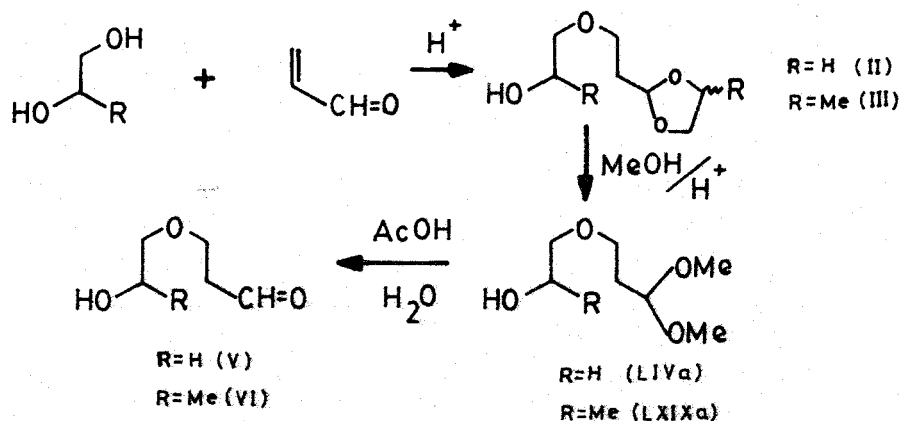
3.6.1.- Consideraciones generales.

La existencia de un equilibrio entre la forma carbonílica y la ciclohemiacetálica es una característica común a varios hidroxialdehidos (5-7), dependiendo la posición del equilibrio citado de la separación entre grupos funcionales, sobre todo, de la estructura del hidroxialdehido y del disolvente.

Para tratar de estudiar cómo la presencia de un heteroátomo en la cadena carbonada modifica, si lo hiciere, la posición y características de tales equilibrios, hemos sintetizado los hidroxialdehidos (V) y (VI), respectivamente, 6-hidroxi-4-oxa-hexanal y 6-hidroxi-4-oxa-heptanal.

La síntesis de ambas sustancias se representa en el Esquema 33.

ESQUEMA 33



Obsérvese cómo el camino aparentemente más corto, es decir, la hidrólisis acética del derivado dioxolánico (II) o (III), no se realiza, ya que entraña algunas dificultades de aislamiento y purificación de los hidroxialdehidos, que presentan análogas características en la destilación que los glicoles liberados. Para obviar este problema se sigue la ruta indirecta que se señala en el Esquema 33.

Los hidroxialdehidos se aislan por destilación y se purifican por redestilación, recogiendo las fracciones siguientes:

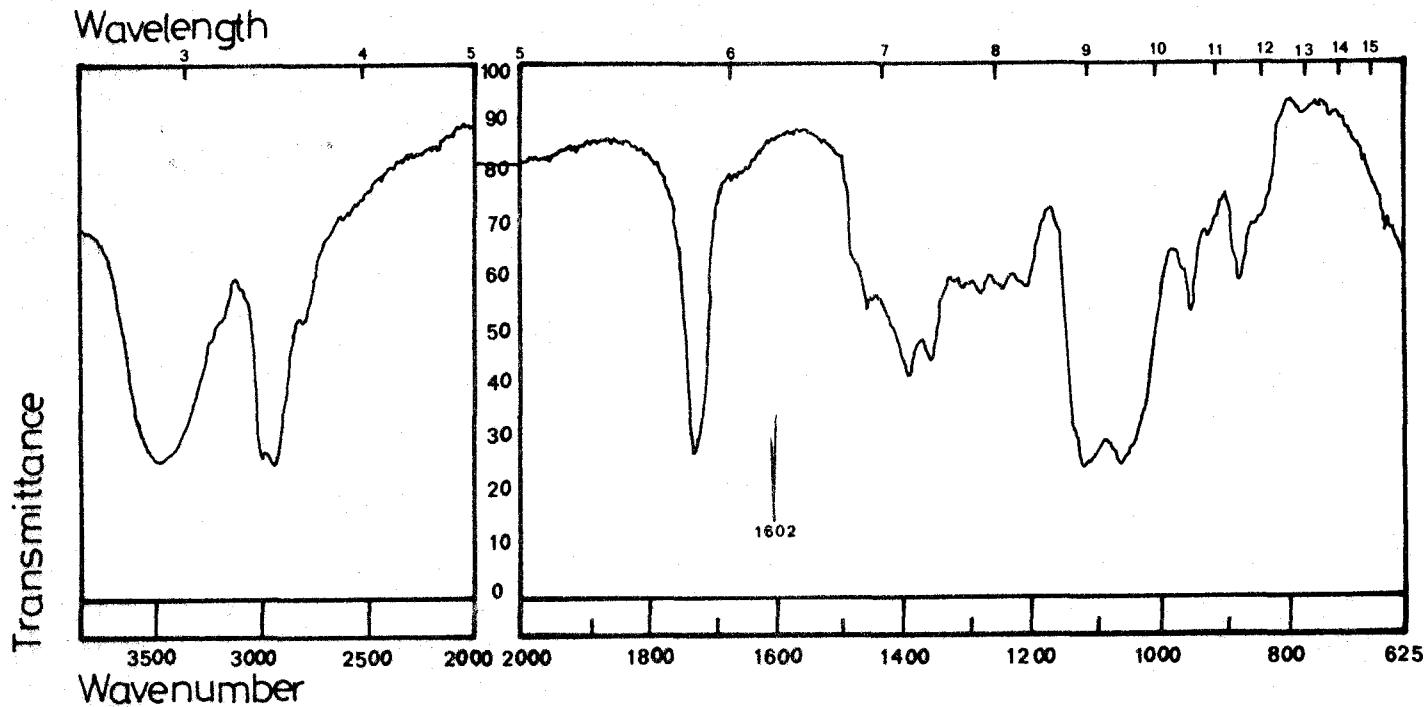
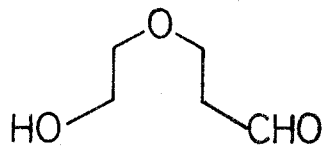
(V); Redestilado entre 63-67°C/0,4 mm.

(VI); Redestilado entre 56-60°C/0,2 mm.

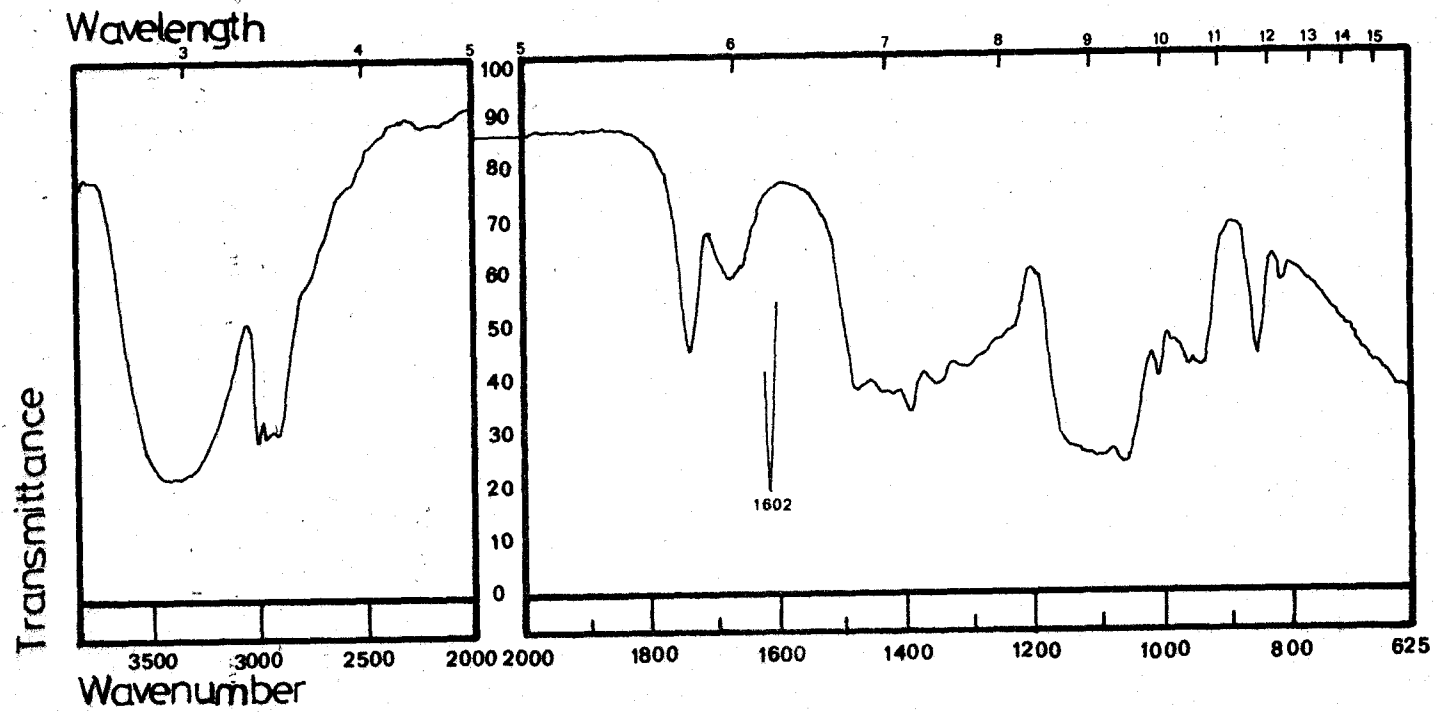
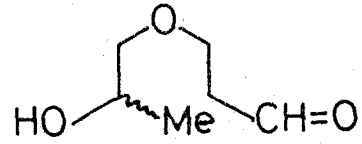
Los productos recientemente destilados, sobre los que se han realizado todas las determinaciones espectroscópicas, se presentan como líquidos incoloros bastante viscosos.

El estudio estructural, se ha llevado a cabo aplicando diversas técnicas espectroscópicas. Sin embargo, el dato previo que inicia todo el tratamiento estructural es consecuencia de los dos espectros IR de los dos hidroxialdehidos ((V); IR 35; (VI); 36); en efecto, a simple vista sorprende la poca intensidad de la banda de absorción del grupo carbonilo (1.730 cm^{-1} en (V) y 1.725 cm^{-1} en (VI)) si se compara con la correspondiente al hidroxilo, lo que sugiere un enmascaramiento parcial de dicho grupo, interpretable, en función de un equilibrio entre la forma carbonílica y otra no carbonílica, posiblemente la ciclohemiacetálica (Esquema 34).

Para comprobar la existencia de dicho equilibrio, así como sus características, hemos recurrido al análisis de sus espectros UV y $^1\text{H-RMN}$ ((V);



IR 35.- 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V).



IR 36.- 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI).

ESQUEMA 34

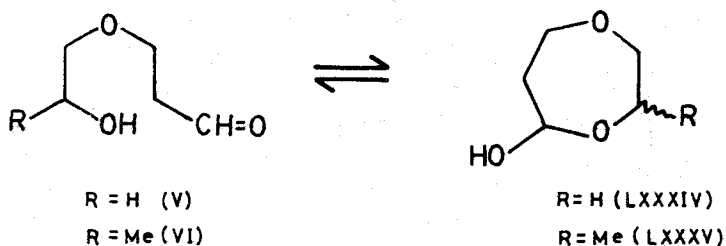
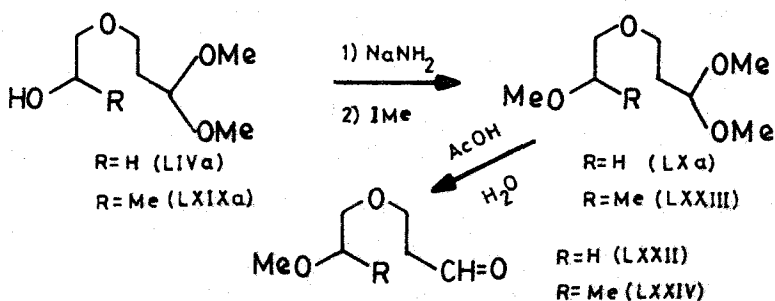


Figura 4; (VI); Figura 5), registrados en función del tiempo.

El equilibrio (V) \rightleftharpoons (LXXXIV) o el análogo (VI) \rightleftharpoons (LXXXV), pueden ser claramente demostrados por espectroscopía UV. Esta técnica ha sido aplicada (5) para los hidroxialdehidos y sus O-metil-derivados, asumiendo que ambos tipos de moléculas tienen esencialmente la misma absorción carbonílica, lo que supone considerar a los O-metil-derivados como sustancias standards. En función de este objetivo, hemos preparado los O-metil-derivados siguiendo el camino que se indica en el Esquema 35.

ESQUEMA 35

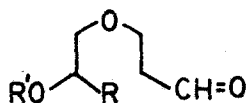


Los espectros de ¹H-RMN de los O-metoxi-aldehidos (LXII) y (LXXIV) se describen en la Parte Experimental.

Los espectros UV (Figuras 2 y 3) se han registrado en solución de dioxano/agua 3:1. Los resultados se muestran en la Tabla XXXV.

TABLA XXXV

Absorción UV de hidroxialdehidos y de sus O-metil-derivados.



| COMPUESTO | R | R' | c(mol/l) | λ_{max} | ϵ_t^{max} | t°C | % ald. libre |
|-----------|----|----|----------|-----------------|--------------------|------|--------------|
| (LXII) | H | Me | 0,188 | 288 | 8,62 | 28,5 | - |
| (V) | H | H | 0,204 | 288 | 6,96 | 28,2 | 80,6 |
| (LXXIV) | Me | Me | 0,161 | 290 | 6,98 | 25,5 | - |
| (VI) | Me | H | 0,204 | 287 | 4,22 | 25,5 | 60,5 |

Los porcentajes en aldehido libre, en cada caso, se han calculado determinando los coeficientes de extinción molar ϵ_t^{max} en el equilibrio para el hidroxialdehido y su O-metil-derivado, considerando que el incremento habido es consecuencia de la forma no carbonílica; para ello, basta aplicar la expresión:

$$\% \text{ ald. libre} = \frac{\epsilon_t^{max} \text{ hidroxialdehido}}{\epsilon_t^{max} \text{ O-metil-derivado}} \times 100$$

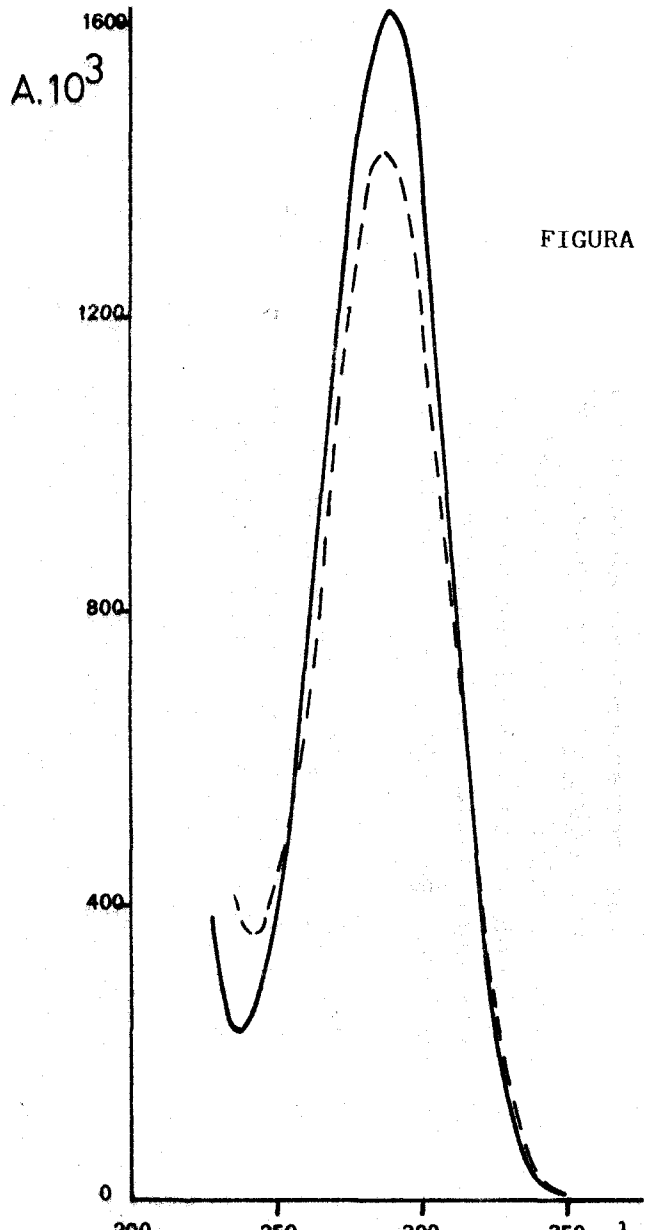


FIGURA 2

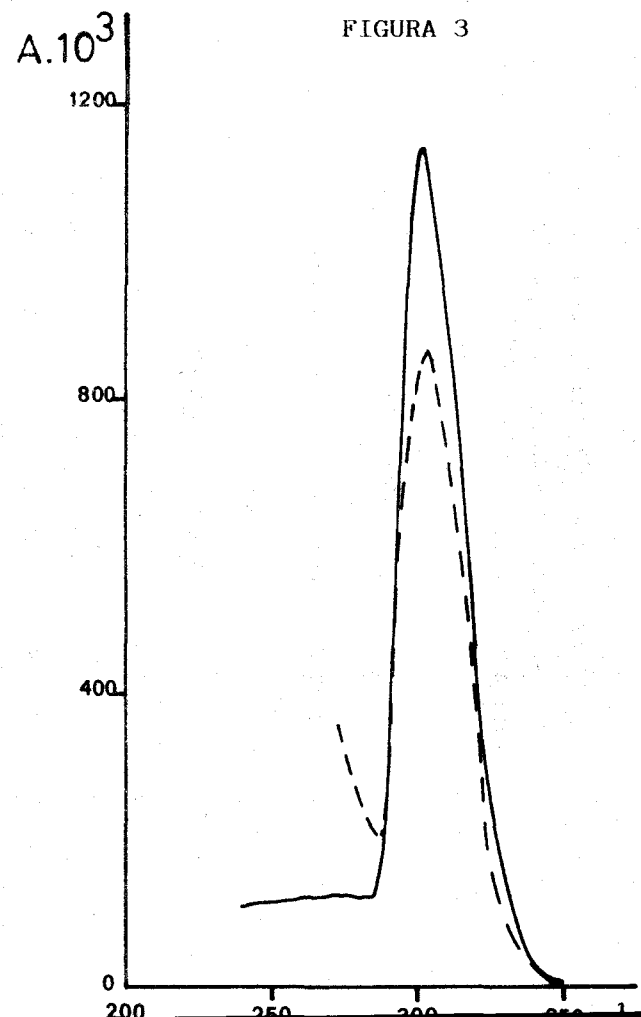


FIGURA 3

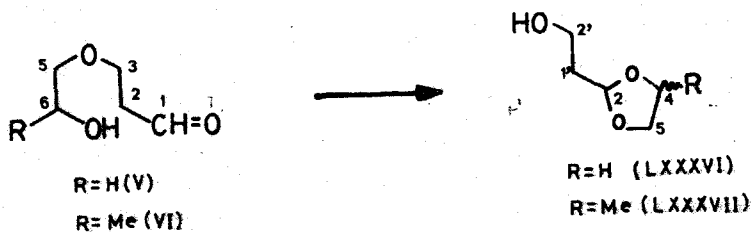
— HIDROXIALDEHIDOS.
 - - - O-METIL DERIVADOS.

Los porcentajes en aldehido libre, de ser cierto que el equilibrio existente sea el propuesto, resultan ser los siguientes:

80,7 % para (V) y 60,5 % para (VI). Así, pues, la forma ciclohemiacetálica debe encontrarse presente en un 19,3 % en (V) y un 39,5 % en (VI). Si se tiene en cuenta que HURD y SAUNDERS (5) han establecido para el 6-hidroxi-hexanal, en las mismas condiciones experimentales, un valor del 15 % en forma ciclohemiacetálica, los resultados obtenidos se encuentran en franca concordancia. Por otro lado, la elevada proporción de forma ciclohemiacetálica en (VI) sugiere una fuerte dependencia de la constante de equilibrio en función de la naturaleza del hidroxialdehido.

Sin embargo, los resultados obtenidos por análisis de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los hidroxialdehidos se encuentran en franca contradicción con los obtenidos por UV. En otras palabras, los espectros de $^1\text{H-RMN}$ no sugieren un equilibrio de la naturaleza del indicado, toda vez que lo que se observa en ellos es una transformación lenta de los hidroxialdehidos en los derivados dioxolánicos (LXXXVI) y (LXXXVII), según se representa en el Esquema 36.

ESQUEMA 36



Veamos: en la Figura 4 se representan tres espectros registrados para el 6-hidroxi-4-oxa-hexanal en función del tiempo; así 4A se ha registrado inmediatamente después de preparar la disolución de (V) en Cl_3CD , empleando en ello hidroxialdehído recientemente preparado; 4B se registró 5 horas después sobre la misma muestra y, por último, tras un período de permanencia de la muestra de 23 días, se registró 4C.

La Figura 5 contiene tres espectros análogos para el 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI), con la diferencia de que el espectro 5C se tomó tras un período de permanencia de la muestra de 40 días.

El análisis de estos espectros es el siguiente:

El espectro 4A contiene todas las señales que caben esperar para (V), supuesta una estructura hidroxialdehídica. Estas son las siguientes:

- a) δ 9,60 (t), H-1; $J_{1,2} = 2$ Hz (1H).
- b) δ 2,60 ppm (dt); H-2 (2H); $J_{1,2} = 2$ Hz;
 $J_{2,3} = 6$ Hz.
- c) δ 3,70 ppm (t); H-3 (2H); $J_{2,3} = 6$ Hz.
- d) δ Multiplete entre 3,4-3,8 ppm.

Sin embargo, el espectro 4A contiene además otras señales, poco claras pero existentes; las mejor observables se encuentran con forma indefinida próximas a δ 4,85 ppm y 1,9 ppm, que muy bien pueden interpretarse como debidas a protones de una forma no carbonílica.

En el espectro 4B se observa claramente

cómo aumentan las señales de la forma no carbonílica a expensas de la carbonílica.

Por último, la situación desarrollada en el espectro 4C es completamente diferente de la descrita en 2A. Prácticamente han desaparecido la totalidad de las señales correspondientes a la forma carbonílica y, en su lugar, se han implantado otras que asignamos al sistema dioxolánico (LXXXVI).

La interpretación de 4C es la siguiente:

a) δ 4,85 ppm (t, 1H), H-2 (anillo dioxolánico; J= 5,25 Hz.

b) δ 1,85 ppm (dt, 2H), H-1', J= 5,25 y 6 Hz.

c) δ 3,78 ppm (AA'BB', 4H), H-4, H-5 anillo dioxolánico.

d) δ 2,90 ppm (s, 1H), -OH. Desaparece por cambio isotópico con D₂O.

e) Multiplete para el resto de protones entre δ 3,3 y 3,6 ppm.

Por su parte, la situación que reflejan los espectros 5A, 5B y 5C es completamente análoga. En 5A se pueden observar las siguientes señales:

a) δ 9,60 ppm (t, 1H), H-1, J= 2 Hz.

b) δ 2,60 ppm (dt, 2H), H-2; J= 2 y 5,5 Hz.

c) δ 3,70 ppm (t, 2H), H-3; J= 5,5 Hz.

FIGURA 4

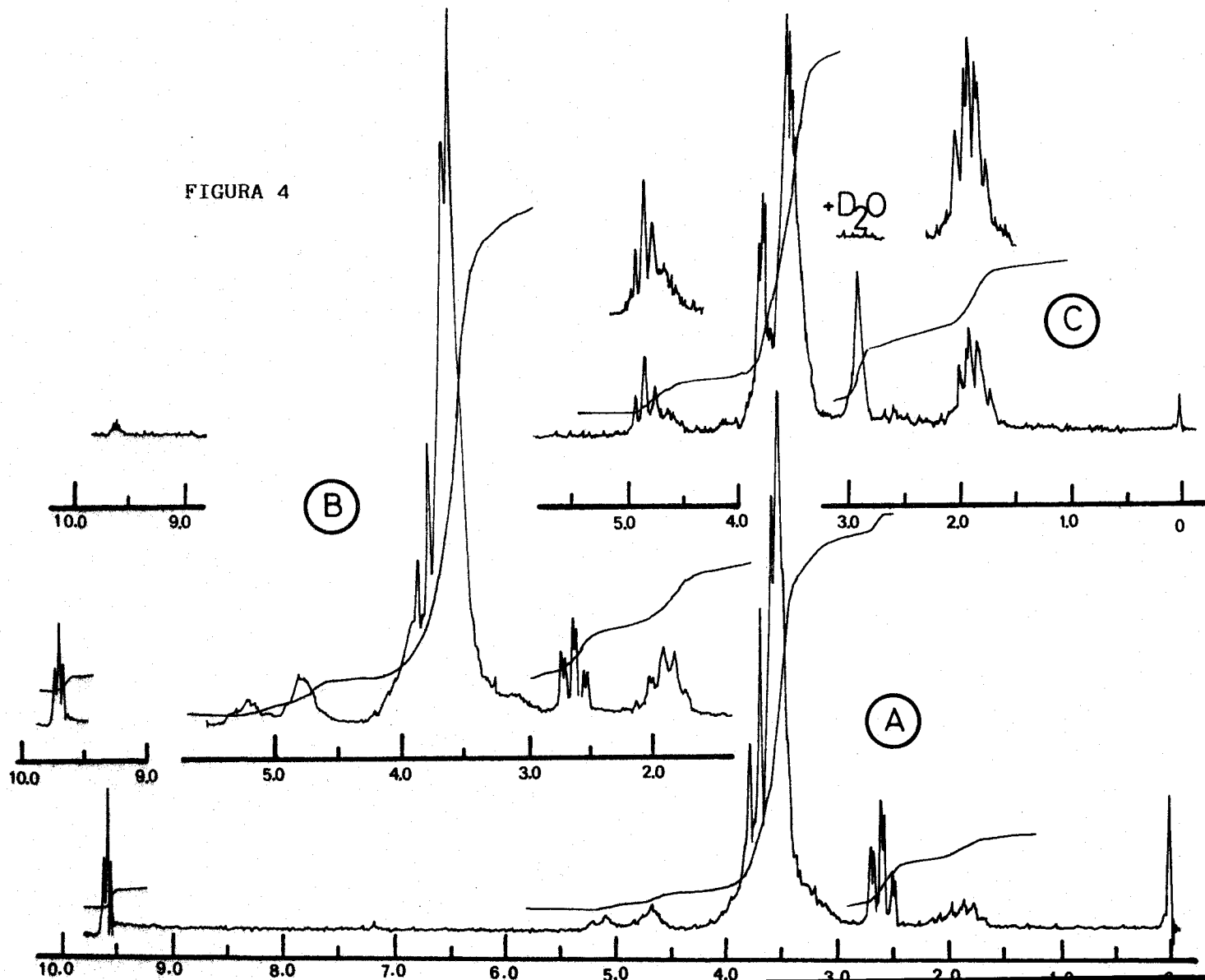
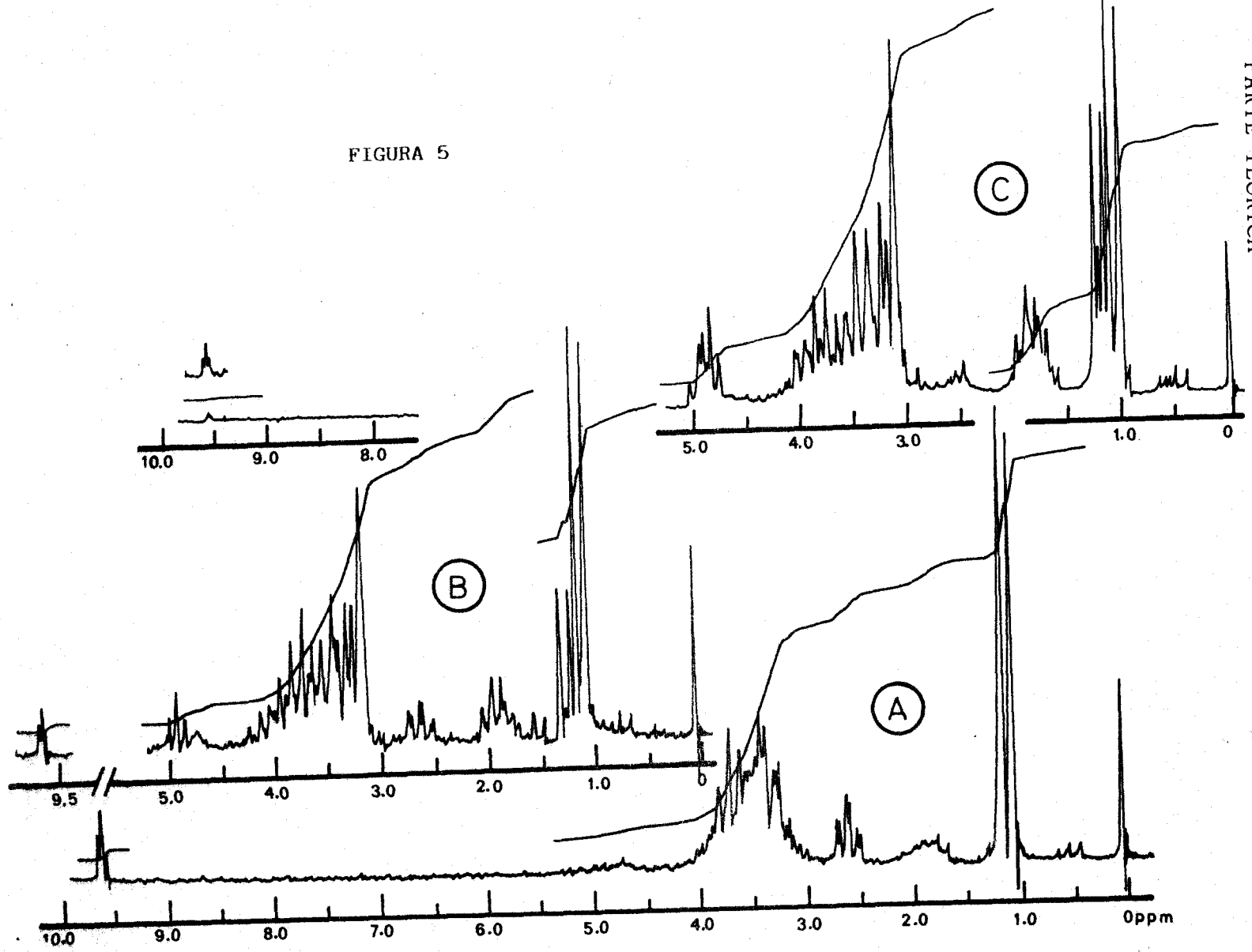


FIGURA 5



d) δ 1,1 ppm (d, 3H), Me.

e) Multiplete entre δ 3,2-3,6 ppm para el resto de los protones.

En 5B la situación es ya bastante distinta puesto que, además de las señales antes mencionadas, aparecen otras nuevas, atribuibles a la forma dioxolánica, que son:

a) δ 4,87 ppm (t), H-2 anillo dioxolánico. $J = 4,5$ Hz.

b) δ 1,90 ppm (dt), H-1', $J = 4,5$ y $6,5$ Hz.

c) δ 1,30 ppm (d), Me cíclico, $J = 6$ Hz.

Por último, 5C muestra ya prácticamente las señales del derivado dioxolánico (LXXXVII), que aparece como mezcla de isómeros cis-trans, lo que puede deducirse de los dos tripletes a δ 4,87 y 4,95 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 4,5 y 5,0 Hz, respectivamente.

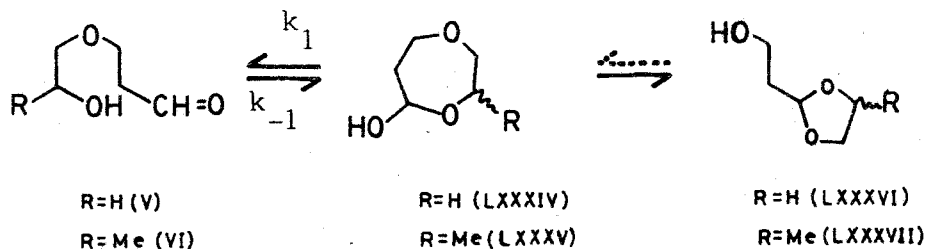
La asignación de las señales de resonancia de la forma no carbonílica a la forma dioxolánica y no a la dioxepánica, está más que justificada si se tiene en cuenta los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los derivados dioxolánicos y dioxepánicos, previamente estudiados.

Como puede observarse en la serie 5A, 5B y 5C, de los dos derivados dioxolánicos estereoisómeros posibles, se forma más rápidamente el derivado para el que la constante de acoplamiento para el protón acetálico en el sistema 1,3-dioxolánico-2,4-disustituído

es menor, lo que está de acuerdo (86) con el isómero cis; sin embargo, el sistema se equilibra lentamente dando lugar a una mezcla de cis y trans, con ligero predominio del isómero cis, más estable termodinámicamente.

La correlación entre las informaciones, aparentemente contradictorias, suministradas por las dos técnicas espectroscópicas utilizadas, puede ser la siguiente: el hidroxialdehído (V) o (VI) se encuentra en un equilibrio con la forma ciclohemiacetálica (LXXXIV) o (LXXXV), respectivamente, y ésta, reversible o irreversiblemente, se transpone hasta la dioxolánica (LXXXVI) o (LXXXVII), como se representa en el Esquema 37.

ESQUEMA 37



Para comprobar nuestra hipótesis hemos recurrido a determinaciones cinéticas. La absorbancia UV es función del tiempo según se ha visto anteriormente. Los valores que aparecen en la Tabla XXXV, se han obtenido una vez alcanzado el equilibrio en cada caso estudiado; pues bien, resulta posible estudiar la cinética del proceso de equilibración si, manteniendo termostatado constantemente el sistema, se mide

la absorbancia en el máximo es función del tiempo. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas XXXVI (a partir del hidroxialdehido (V)) y XXXVII (obtenida a partir del hidroxialdehido (VI)).

TABLA XXXVI

| t (seg) | A_t | $\ln (A_\infty - A_t)$ | t (seg) | A_t | $\ln (A_\infty - A_t)$ |
|---------|-------|------------------------|----------|-------|------------------------|
| 0 | 0,640 | -0,248 | 3250 | 1,16 | -1,347 |
| 250 | 0,660 | -0,274 | 3500 | 1,18 | -1,427 |
| 500 | 0,720 | -0,357 | 3750 | 1,20 | -1,514 |
| 750 | 0,790 | -0,462 | 4000 | 1,22 | -1,609 |
| 1000 | 0,850 | -0,562 | 4250 | 1,24 | -1,715 |
| 1250 | 0,900 | -0,654 | 4500 | 1,25 | -1,772 |
| 1500 | 0,950 | -0,755 | 4750 | 1,27 | -1,897 |
| 1750 | 0,990 | -0,844 | 5000 | 1,28 | -1,966 |
| 2000 | 1,02 | -0,916 | 5250 | 1,29 | -2,040 |
| 2250 | 1,06 | -1,022 | 5500 | 1,30 | -2,12 |
| 2500 | 1,08 | -1,079 | 5750 | 1,31 | -2,207 |
| 2750 | 1,12 | -1,204 | 6000 | 1,32 | -2,302 |
| 3000 | 1,14 | -1,273 | ∞ | 1,42 | - |

A_t indica la absorbancia medida a un tiempo t, mientras que $\ln (A_\infty - A_t)$ expresa el logaritmo neperiano de la diferencia entre la absorbancia de equilibrio y la absorbancia medida a un tiempo t.

Comentaremos, en primer lugar, los resultados obtenidos cuando se parte del hidroxialdehido (V).

Si para el equilibrio (V) \rightleftharpoons (LXXXIV) se supone un proceso reversible de primer orden en ambos sentidos, el sistema deberá responder a la ecuación (101):

$$\ln (A_{\infty} - A_t) = \ln (A_{\infty} - A_0) + (k_1 + k_{-1})t$$

por lo que $\ln (A_{\infty} - A_t)$ será función lineal del tiempo. Pues bien, el hecho experimental de esta función se recoge en la Figura 6, en donde puede observarse que, efectivamente, al menos para un tiempo total de 6000 seg (1 h 40 min), se cumple bastante bien esta relación de linealidad. Las características de la recta son las siguientes:

Pendiente: $-3 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$
 Ordenada en el origen: $-0,217$
 Coeficiente de correlación: $0,9996$

De la representación gráfica se obtiene el dato $(k_1 + k_{-1}) = -3 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$. Aplicando $k_1 / k_{-1} = 4,18$ (que no es más que la constante del equilibrio que estamos estudiando, fácilmente deducible como consecuencia de conocer las cantidades finales de equilibrio de las formas hidroxycarbonílica y ciclohemiacetálica) resultan los siguientes valores para las constantes aparentes específicas de velocidad, directa (k_1) e inversa (k_{-1}):

$$k_1 = 6,48 \times 10^{-3} \text{ seg}^{-1}$$

$$k_{-1} = 1,55 \times 10^{-3} \text{ seg}^{-1}$$

Estos datos pueden ser interpretados en el sentido de que durante los primeros 6.000 seg, contados a partir de la preparación de la disolución del hidroxialdehído (V) en dioxano/agua 3:1, se establece un equilibrio de primer orden en ambos sentidos, posiblemente, como consecuencia del proceso de equilibración entre (V) y (LXXXIV).

TABLA XXXVII *

| t (seg) | A_t | $\ln (A_\infty - A_t)$ | t (seg) | A_t | $\ln (A_\infty - A_t)$ |
|---------|-------|------------------------|----------|-------|------------------------|
| 0 | 0,220 | -0,446 | 2000 | 0,540 | -1,139 |
| 250 | 0,270 | -0,527 | 2250 | 0,560 | -1,204 |
| 500 | 0,320 | -0,616 | 2500 | 0,580 | -1,273 |
| 750 | 0,370 | -0,713 | 2750 | 0,600 | -1,347 |
| 1000 | 0,410 | -0,798 | 3000 | 0,620 | -1,427 |
| 1250 | 0,450 | -0,891 | 3250 | 0,630 | -1,469 |
| 1500 | 0,480 | -0,967 | 3500 | 0,650 | -1,560 |
| 1750 | 0,510 | -1,05 | ∞ | 0,860 | - |

* El significado de cada una de las columnas es el mismo que el indicado al pie de la Tabla XXXVI.

El tratamiento análogo a partir de (VI) queda reflejado en la misma Figura 6; sin embargo, los resultados aquí son distintos: la representación gráfica responde a una exponencial, que, no obstante, hasta los primeros 3.000 seg puede ajustarse a una recta de las siguientes características:

Pendiente: -3×10^{-4} seg

Ordenada en el origen: -0,462

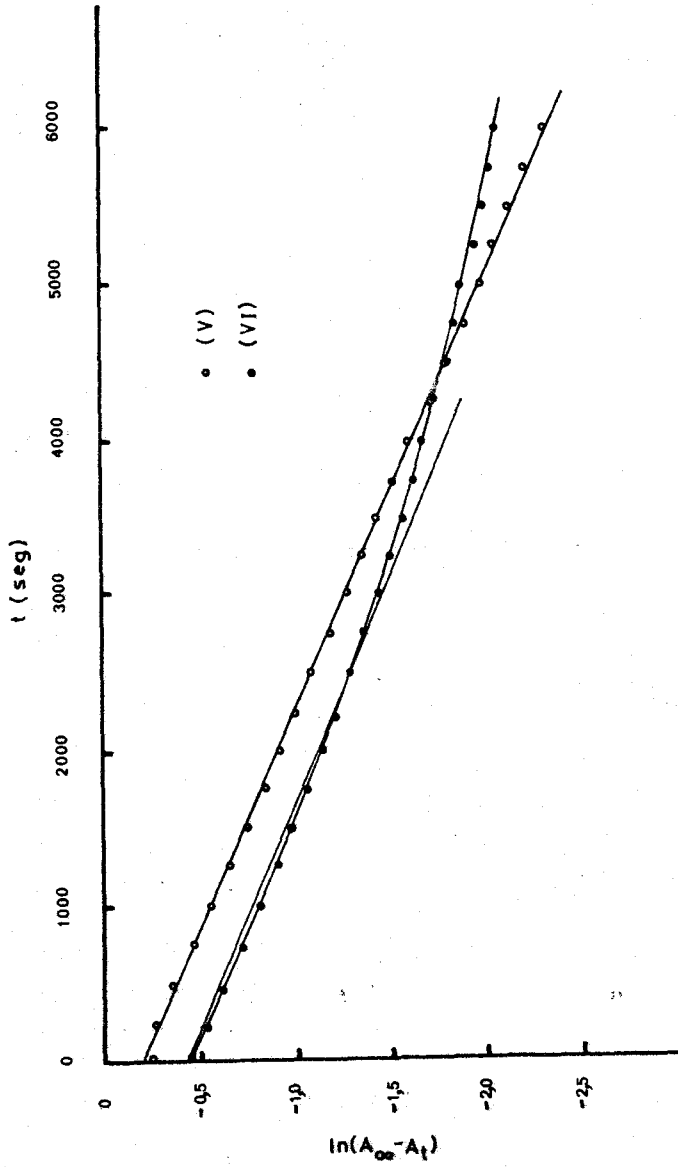
Coefficiente de correlación: 0,9989

Conociendo de antemano $k_1 / k_{-1} = K = 1,53$ y de acuerdo con el valor de la pendiente, se obtienen los siguientes valores cinéticos:

$$k_1 = 1,80 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$$

$$k_{-1} = 1,18 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$$

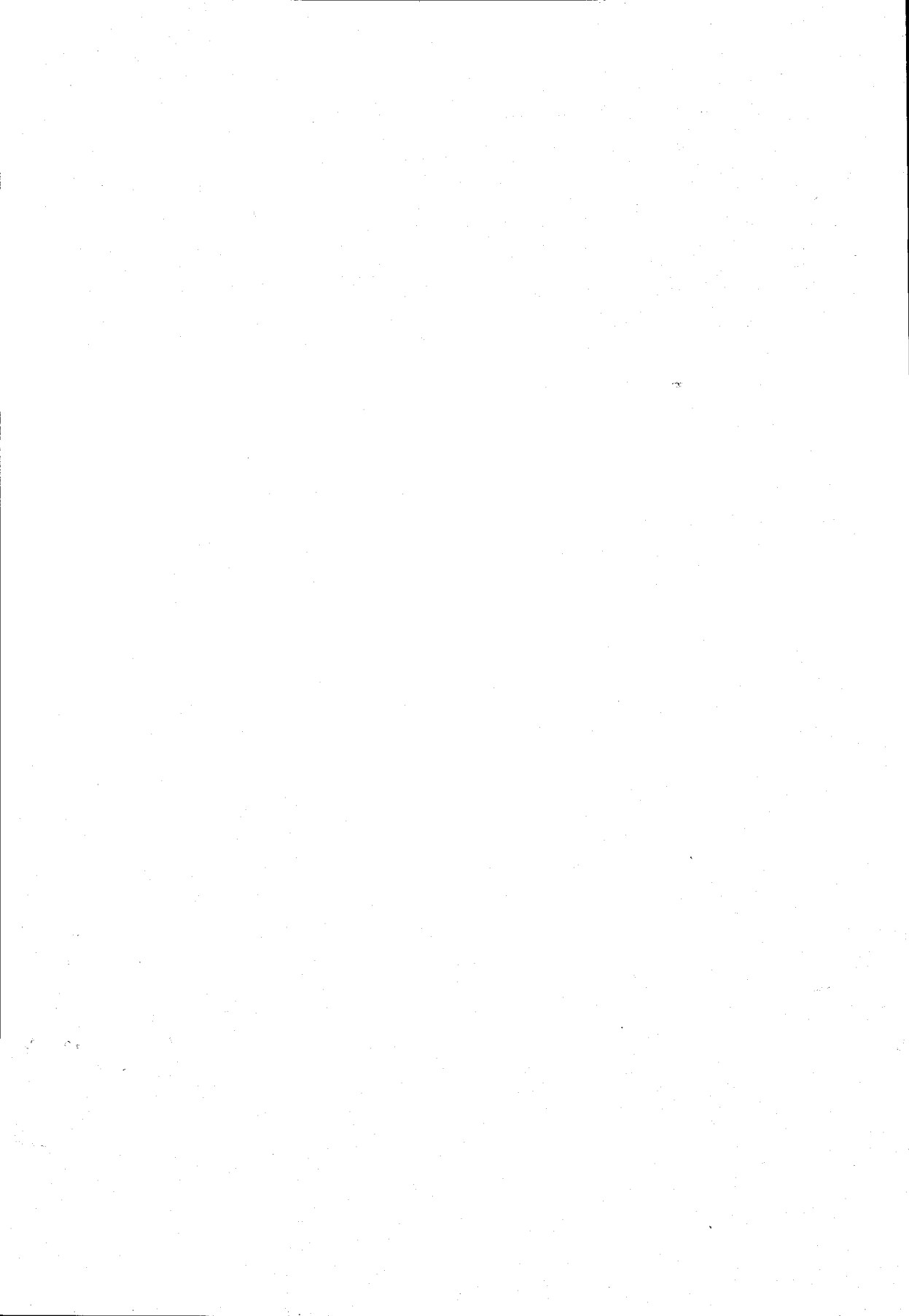
FIGURA 6



Es interesante destacar cómo la constante de equilibrio es bastante diferente a la obtenida para el caso anterior. Los resultados pueden interpretarse también en función del equilibrio (VI) \rightleftharpoons (LXXXV).

Sin embargo, los valores cinéticos hay que tomarlos con las naturales reservas, por las posibles implicaciones del segundo proceso, de la fase de transposición (LXXXV) \rightleftharpoons (LXXXVII), a partir de los 3.000 seg.

PARTE EXPERIMENTAL



4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión (p.f.) están sin corregir y han sido determinados en un aparato de Kofler.

Los análisis elementales se han realizado en un aparato Carlo Erba Mod. 1106 y en el Departamento de Microanálisis del Instituto Nacional de Química Orgánica (C.S.I.C.).

Los espectros UV se realizaron en un espectrofotómetro Beckman Acta III, con celdas de 1 cm, termostatadas mediante un Thermo-mix-1441.

Los espectros IR han sido registrados extendiendo una película fina sobre ventanas de NaCl, en el caso de productos líquidos, o en pastilla de KBr (Merck, p.a.) para los productos sólidos, en un espectrofotómetro Pye Unicam SP 1000. Se dan sólo las bandas de absorción más características y sus posiciones se indican utilizando valores de número de onda ($\bar{\nu}$) en cm^{-1} . El aspecto e intensidad relativa se representan por las abreviaturas siguientes: a ancha, d débil, f fuerte, h hombro y m media.

Los espectros de ^1H -RMN se han realizado en un aparato Hitachi-Perkin-Elmer R-20B de 60 MHz, de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada. Los datos se expresan en desplazamientos químicos δ (ppm), respecto al TMS, como referencia interna en disoluciones deuteras de cloroformo y tetracloruro de carbono. Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz (ciclos por segundo). Se indica el aspecto y la multiplicidad de las señales mediante las siguientes abreviaturas: s singlete, d doblete, dt doble triplete, c cuádruplete, h heptete y m multiplete. Los de ^{13}C -RMN se registraron también en cloroformo y con TMS en un Varian CFT-20 (20 MHz) y en un Bruker HX-90-E (25,2 MHz).

Los EM han sido registrados en un aparato Hewlett-Packard modelo 5930-A, empleando la técnica de inyección directa y trabajando

a 70 eV.

Las cromatografías, tanto en capa fina como en columna, se han realizado sobre sílicagel Merck 7734, empleando como eluyentes mezclas de éter etílico-hexano. Como revelador se emplearon vapores de iodo.

Los cromatogramas GL se obtuvieron en un aparato Carlo Erba FTV-2350 acoplado a un integrador Hewlett-Packard 3380A, utilizando una columna capilar de 50 m de longitud, de FFAP. Las separaciones cromatográficas se efectuaron en un Carlo Erba modelo Fractovap GV, con detector de ionización de llama y regulador de caudal, acoplado a un registro gráfico marca Honeywell Speedomac, en condiciones isoterma a 100°C, con una columna de 2 m de longitud, relleno Carbowax 20M y un flujo de 125 mL/min.

Los diversos alcoholes empleados se han sometido previamente a procesos de destilación y anhidrización en la forma usual.

4.1.- Materias primas.

4.1.1.- Síntesis del 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II). (1).

Una mezcla de 51 mL de acroleína y 210 mL de etilenglicol se disuelven en 143 mL de cloruro de metileno. A dicha solución se le añaden 2 mL de ClH concentrado y el contenido total del matraz se destila con un equipo que lleve columna de rectificación Vigreux y separador de agua de tipo Clevenger. La destilación se mantiene hasta que no se separe más agua.

A continuación el crudo de la reacción se alcaliniza con metilato sódico y se elimina el disolvente al rotavapor, al vacío de la trompa de agua, y, por último, el crudo resultante se destila al vacío de la trompa de agua, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 128 g 94-105°C.

Fracción 2: 85,6 g 128-134°C.

La primera fracción está constituida por etilenglicol exclusivamente, mientras que la segunda por redestilación da 67,2 g de (II), que se recogen entre 132-133°C al vacío de la trompa de agua (12 mm Hg aproximadamente). Rto.: 55%.

IR 1(película).- $\bar{\nu}$: 3465af, 2960f, 2900f, 1420m, 1370m, 1225m, 1130f, 1070f, 950m, 925m, $\overset{\text{max}}{890\text{m}}$ y 790d.

$^1\text{H-RMN}$ 1 (Cl₂CD).- 4,88 (t, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1); 3,80 (m 4H, ciclo dioxolánico); 3,9-3,4 (m, 4H, H- α y H- β); 3,50 (t, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-3); 3,18 (s, 1H, -OH) y 1,85 (dt, 2H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2).

$^{13}\text{C-RMN}$ 1 (Cl₂CD).- 102,64 (C-1); 72,20 (C- α); 66,75 (C-3) 64,83 (C ciclo dioxolánico); 61,54 (C- β) y 34,11 (C-2).

EM m/e (%).- (M-1)^{*} 161 (1), 131 (2), 101 (7), 87 (14).

85 (70), 83 (100), 75 (5), 73 (80), 59 (7), 45 (34) y 31 (21).

4.1.1.- Síntesis del 2-[2-(2-hidroxiopropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III).

Una mezcla de 37,5 mL de acroleína y 207,5 mL de propanodiol se disuelven en 105 mL de cloruro de metileno. A dicha solución se le añaden 1,4 mL de ClH concentrado y el contenido total del matraz se destila con un equipo que lleve columna de rectificación Vigreux y separador de agua de tipo Clevenger. La destilación se mantiene hasta que no se separe más agua.

A continuación el crudo de la reacción se alcaliniza con metilato sódico, se elimina el disolvente al rotavapor, y, por último, el crudo resultante se destila al vacío de la trompa de agua, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 130,2 g 100-120°C.

Fracción 2: 80,6 g 145-154°C.

La primera fracción está constituida por propanodiol exclusivamente, mientras que, la segunda por redestilación da 69,5 g de (III), que se recogen entre 135-139°C al vacío de la trompa de agua (12 mm Hg aproximadamente). Rto.: 65%.

$^1\text{H-RMN}$ 5 (Cl_3CO).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 56,81; H, 9,54.
Encontrado: C, 56,27; H, 9,46.

4.2.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas.

4.2.1.- Síntesis de O-derivados de las materias primas, 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y 2-[2-(2-hidroxiopropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III).

4.2.1.1.- Preparación a partir de (II).

4.2.1.1.1.- Síntesis del 2-[2-(2-acetoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (XLVIII). (102).

Se disuelven 10 g de (II) en 20 mL de piridina anhidra y se lleva al congelador durante media hora. Una vez fría la disolución, se añaden 50 mL de anhídrido acético, que previamente se han enfriado, y la mezcla se deja estar 24 h a temperatura ambiente.

Acabado el período de reacción, se concentra al rotavapor y el crudo resultante se disuelve en 150 mL de cloroformo. Dicha solución se lava tres veces con 30 mL de una disolución de ClH al 5% en agua y a continuación, con otras tres porciones de 30 mL de una solución saturada de bicarbonato sódico. Finalmente se lava con 100 mL de agua helada. La capa clorofórmica se decanta y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se concentra al rotavapor, destilándose al vacío de la trompa de agua. Se obtienen 9,9 g, que destilan entre 138-141°C. Rto.: 79%.

IR (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2965f, 2900f, 1750f, 1382m, 1260f, 1140f, 1065f, 955m, 930m y 795d.

$^1\text{H-RMN}$ 2 (Cl₃CD).- 4,84 (t, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1); 4,1 (m, 2H, H-β); 3,80 (m, 4H, ³ciclo dioxolánico); 3,55 (m, 2H, H-α); 3,50 (t, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-3); 2,0 (s, 3H, CH₃CO-) y 1,98 (dt, 2H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2).

Análisis.- Calculado para $C_9H_{16}O_5$: C, 52,93; H, 7,90.
 Encontrado: C, 53,20; H, 8,00.

4.2.1.1.1.1.- Hidrólisis de (XLVIII): Obtención del 6-acetoxi-4-oxa-hexanal (XLIX). (102).

Se disuelven 5 g de (XLVIII) en 50 mL de una solución acuosa al 5% de ácido acético y dicha solución se mantiene a reflujo durante media hora. Una vez fría, se concentra al rotavapor y se lava varias veces con agua destilada hasta conseguir eliminar la acidez.

El peso del bruto de reacción resultó ser de 4,8 g, que se destilaron al vacío de la bomba de aceite, recogiénose una fracción que destiló entre 64-66°C/0,08 mm de Hg. Obtenidos: 1,5 g. Rto.: 37%.

IR (película).- $\bar{\nu}$: 3480fa, 2960f, 2900f, 2750m, 1740fa, 1660ma, 1390f, 1255f, 1135f^{max}, 1060f, 970m y 870m.

¹H-RMN 3 (Cl CD).- 9,60 (t, 1H, J_{1,2} = 2 Hz, -CH=O); 4,05 (m, 2H, H-β); 3,68 (m, 2H, H-α); 3,6 (t, 2H, J_{1,2} = 6 Hz, H-3); 2,58 (dt, 2H, J_{1,2} = 2 Hz, J_{2,3} = 6 Hz, H-2) y 1,98 (s, 3H, CH₃CO-).

EM m/e (%).- (M-28)⁺ 132 (<1), 117 (<1), 87 (5), 73 (2), 57 (15) y 43 (100).

4.2.1.1.2.- Preparación del p-nitrobenzoato de (II). (102).

1 g de (II) se disuelven en 20 mL de piridina anhidra y se agregan 1,7 g de cloruro de p-nitrobenzoilo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días y finalmente se vierte, con agitación, sobre 100 mL de agua helada apareciendo un aceite que se extrae con tres porciones de 50 mL de cloroformo. Los extractos cloroformicos se lavan primero con ácido clorhídrico al 5% (3x35 mL), después con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3x35 mL) y, por últi-

mo, con agua fría (2x30 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, apareciendo un sirupo amarillento que cristalizó por permanencia. Se recrystalizó de alcohol del 96%. Obtenidos: 1 g de un sólido blanco de p.f. 52-53°C. Rto.: 55%.

IR 2 (BrK).- $\bar{\nu}$: 3000f, 2960f, 2900f, 2885f, 1740f, 1730f, 1620m, 1540f, 1430m; $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1410m, 1370f, 1360f, 1290f, 1160f, 1120f, 1080f, 1040f, 940f, 880f, 860f, 830f, 790f y 725f.

$^1\text{H-RMN}$ 4 (Cl CD).- 8,10 (s, 4H, aromáticos); 4,86 (t, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1) ; 4,4 (m, 2H, H- β); 3,78 (m, 4H, ciclo dioxolánico); 3,7 (m, 2H, H- α); 3,56 (t, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-3) y 1,88 (dt, 2H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$: C, 54,02; H, 5,47; N, 4,50. Encontrado: C, 54,03; H, 5,62; N, 4,50.

EM m/e (%).- M^+ 311 (<1), 234 (<1), 220 (2), 194 (8), 150 (13), 104 (9), 100 (14), 73 (100) y 45 (17).

4.2.1.1.3.- Reacción de O-metilación de (II): Obtención del 2-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXI).

En un Erlenmeyer de boca esmerilada se colocan 3,6 g de amiduro sódico y 37 mL de éter anhidro. Dicho matraz va provisto de una pieza bifurcada, en una de cuyas ramas va ajustado un embudo de adición de presión compensada, que contiene una solución formada por 15 g de (II) y 15 mL de éter anhidro, mientras que en la otra se encuentra un tubo de cloruro cálcico. Se adiciona lentamente la solución sobre la suspensión, manteniendo agitación magnética, incluso una vez concluida la adición, por espacio de 48 h. Transcurrido dicho tiempo, se elimina el éter al rotavapor y sobre la pasta de color marrón oscuro se adicionan, de nuevo a través del embudo de adición de presión compensada, 25,5 g de ioduro de metilo. El calor de la reacción causa un reflujo suave en las primeras fases de la reacción, por lo que el sistema tiene que estar provisto de un refrigerante de reflujo. Se mantiene la agitación durante 3 h y, entonces, se agregan 50 mL de cloroformo.

sobre la suspensión. Después de la filtración y lavado de la capa orgánica con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro. Al filtrar y eliminar el cloroformo al rotavapor, queda un residuo de 12,6 g, que se destila en un matraz Claisen al vacío de la trompa de agua:

Fracción 1: 9,28 g 110-115°C.

Fracción 2: 0,88 g 120°C.

Esta segunda fracción está constituida por el producto de partida inalterado, como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica, mientras que la primera, cromatográficamente pura, se identifica como 2-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXI). Rto.: 57%.

IR 11 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2920f, 1410f, 1360f, 1200f, 1125f, 1030f, 940f, 920f, 845m y 780d.

$^1\text{H-RMN}$ 16 (Cl CD).- 4,83 (t, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1); 3,75 (m, 4H, ciclo dioxolánico); 3,49 (t, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-3); 3,42 (s, 4H, H- α , H- β); 3,24 (s, 3H, CH₃O-) y 1,87 (dt, 2H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2).

EM m/e (%).- (M-1)⁺ 175 (<1), 131 (3), 117 (6), 101 (6), 87 (8), 85 (42), 83 (64), 73 (100), 59 (22) y 45 (37).

4.2.1.1.3.1.- Reacción entre (LXI) y el isopropanol a la temperatura de reflujo de la mezcla: Obtención del 1,1,3-triisopropoxipropano (LVId) y del 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIId).

10 g de (LXI), equivalentes a 0,057 moles, se disuelven en 150 mL de isopropanol anhidro que contienen 0,81 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

Transcurrido dicho tiempo, se alcaliniza ligeramente por la acción de la potasa metanólica y se concentra al rotavapor. El crudo resultante se disuelve en 100 mL de cloroformo y, dicha disolución,

se extrae dos veces con porciones de 20 mL de agua destilada. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran de nuevo al rotavapor. Se obtienen así 12,15 g de un líquido que se destila al vacío de la trompa de agua, resultando las siguientes fracciones:

Fracción 1: 4,64 g 83-85°C.

Fracción 2: 0,59 g 95-96°C.

La c.c.f de ambas fracciones, éter etílico-hexano 1:1, muestra la presencia de las dos mismas manchas, por lo que las dos fracciones se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 5,23 g

Silicagel a emplear: 85 g

Elyente: éter etílico-hexano 1:2.

Se obtienen dos fracciones:

Fracción 1: 1,73 g, que se identifica como (LVId). Rto.: 14%.

Fracción 2: 2,33 g, que corresponden a (LVIId). Rto.: 25,6%.

1,1,3-Triisopropoxipropano (LVId):

IR 21 (película).- $\bar{\nu}$: 2995f, 2960f, 2895f, 1475m, 1380f, 1370f, 1350f, 1130f, 1090f, $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 1015f, 915m y 770d.

$^1\text{H-RMN}$ 27 (Cl CD).- 4,65 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3,72 (h, 3H, $>\text{CHO}-$); 3,40 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 1,80^{1,2} (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz, H-2); 1,20 (d, 6H, $J = 6$ Hz, CH_3 del $\text{Pr}^1\text{O}-$ etéreo) y 1,14 (d, $J_{1,2} = J_{2,3} = 12$ Hz, $J = 6$ Hz, CH_3 del $\text{Pr}^1\text{O}-$ acetálico).

2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIId):

IR 24 (película).- $\bar{\nu}$: 2990f, 2905f, 2795hm, 1475m, 1375m, 1365m, 1210m, 1125f, 1085f, 1035^{max}f, 965m, 920m y 780d.

¹H-RMN 30 (Cl₃CD).- 4,90 (t, 1H, J_{2,α} = 4,8 Hz, H-2); 3,96-3,68 (m, 4H, H-4 y H-5); 3,70-3,20 (m, 1H, >CH-); 3,48 (t, 2H, J_{αβ} = 6,6 Hz; H-β); 1,88 (dt, 2H, J_{2,α} = 4,8 Hz, J_{αβ} = 6,6 Hz, H-α) y 1,15 (d, 6H, J = 5,5 Hz, CH₃-C).

C-RMN 9 (Cl₃CD).- 102,51 (C-2); 71,55 (C-1'); 64,79 (C-4 y C-5); 63,66 (C-β); 34,79 (C-α) y 22,07 (C-2').

EM m/e (%).- M⁺ 160 (<1), 159 (<1), 145 (2), 117 (3), 101 (4), 87 (4), 85 (12), 83 (18), 73 (100), 59 (6), 45 (26) y 43 (21).

4.2.1.2.- Preparación a partir de (III).

4.2.1.2.1.- Síntesis de la mezcla de acetatos, 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano.

Se disuelven 10 g de (III) en 17 mL de piridina anhidra y se lleva al congelador durante media hora. Una vez fría la disolución, se añaden 40 mL de anhídrido acético, que previamente también se han enfriado, y la mezcla se deja estar 24 h a temperatura ambiente.

Acabado el período de reacción, se concentra al rotavapor y el crudo resultante se disuelve en 100 mL de cloroformo. Dicha solución se lava tres veces con 30 mL de una disolución de ClH al 5% en agua y a continuación, con otras tres porciones de 30 mL de una solución saturada de bicarbonato sódico. Finalmente, se lava con 100 mL de agua helada. La capa clorofórmica se decanta y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se concentra al rotavapor, destilándose el crudo al vacío de la trompa de agua. Se obtienen, así, 10,9 g, que destilan entre 140-142°C. Rto.: 89,1%.

¹H-RMN 6 (Cl₃CD).

EM m/e (%).- (M-1)⁺ 231 (1), 172 (<1), 159 (6), 145 (2), 131 (4), 115 (5), 114 (20), 101 (22), 87 (100), 73 (12), 59 (40) y 43 (63).

4.2.1.2.1.1.- Hidrólisis de la mezcla de acetatos, 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano: Obtención del 6-acetoxi-4-oxa-heptanal (LII) y del 6-acetoxi-5-metil-4-oxa-hexanal (LIII).

A 9,7 g de la mezcla de acetatos, 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano, se le adicionan 64 mL de una solución acuosa al 5% de ácido acético. La mezcla se tiene en un baño de agua, durante tres horas a 85°C y, posteriormente, se concentra a presión reducida, procurando que la temperatura del baño no pase de 45°C, diluyendo repetidas veces con agua destilada y evaporando hasta eliminar totalmente la acidez. Finalmente, se lava con etanol del 96%, destilándose a continuación el residuo resultante (7,9 g) a la bomba de vacío, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,9 g hasta 53°C/0,3 mm Hg

Fracción 2: 4,78 g . 54-65°C/0,2 mm Hg

Esta segunda fracción se purifica por redestilación, obteniéndose:

Fracción 1: 0,94 g 40-52°C/0,09 mm Hg

Fracción 2: 3,07 g 56-59°C/0,15 mm Hg

Esta segunda fracción se identifica como la mezcla de (LII) y de (LIII), siendo el primero de ellos el mayoritario.

¹H-RMN 7 (Cl₃CD).

EM m/e (%).- (M-15)⁺ 159 (1), 146 (<1), 131 (1), 115 (1), 114 (3), 101 (17), 87 (11), 73 (8), 59 (12) y 43 (100).

4.2.2.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y distintos alcoholes a temperatura ambiente.

4.2.2.1.- Reacción con metanol: Obtención del 5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVa).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 87 mL de metanol anhidro, que contienen 0,47 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegando así a un crudo que pesa 8,34 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,11 g 45-50°C.
Fracción 2: 0,30 g 50-110°C.
Fracción 3: 6,17 g 110-112°C.

La c.c.f muestra la presencia de una única mancha en la primera fracción, que se identifica como (LVa), mientras que en las dos últimas fracciones, es posible visualizar dos manchas por lo que se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 6,47 g
Sílicagel a emplear: 65 g
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,12 g, que se identifican como (LVa), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de la Fracción 1 de destilación.

Fracción 2: 6,28 g, que corresponden a (LIVa). Rto.: 62,1%.

En total, se obtienen 0,23 g de (LVa), que equivalen a 2,7% de rendimiento.

5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa):

IR 3 (película).- $\bar{\nu}$: 2950f, 2890f, 1450m, 1375m, 1360m, 1280m, 1180m, 1150f, 1070f, $1045f^{\max}$, 1005m, 950f, 925f, 840f y 745d.

$^1\text{H-RMN}$ 8 (Cl₃CD).- 4,65 (pt, 1H, J = 6,75 Hz, H-5); 4,2-3,5 (m, 6H, H-2, H-3 y H-7); 3,35 (s, 3H, CH₃O-) y 2,3-2,0 (m, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ 2 (Cl₃CD).- 102,03 (C-5); 71,41 (C-3); 65,62 (C-2); 64,31 (C-7), 54,83 (CH₃O-) y 38,26 (C-6).

EM m/e (%).- M⁺ 132 (5), 102 (10), 101 (12), 87 (12), 85 (67), 83 (100), 73 (25), 59 (27), 45 (75) y 31 (40).

1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa):

IR 7 (película).- $\bar{\nu}$: 3410fa, 2950f, 2870f, 2830f, 1450f, 1380f, 1185f, 1115f, 1065f, $910f^{\max}$, 880f y 770m.

$^1\text{H-RMN}$ 12 (Cl₃CD).- 4,40 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 3,90-3,44 (m, 4H, H- α , H- β); 3,46 (t, 2H, J_{1,2} = 6 Hz, H-3); 3,25 (s, 6H, CH₃O-); 3,0 (s, 1H, -OH); 1,88 (c, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2).

EM m/e (%).- (M-OCH₃)⁺ 133 (2), 102 (9), 101 (11), 87 (15), 85 (60), 83 (87), 75 (46), 73 (12), 59 (16), 45 (42) y 31 (100).

4.2.2.1.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXa).

1 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa) se disuelve en 20 mL del piridina anhidra y se agregan 1,7 g de cloruro de p-nitrobenzoílo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.2., llegándose así a un crudo que pesa 1,7 g. Dicho crudo muestra en c.c.f dos manchas. Se purifica por cromatografía preparativa en columna, utilizando las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se aíslan dos fracciones:

Fracción 1: 1,23 g, que corresponden a (LIXa). Rto.: 62,9%.

Fracción 2: 0,32 g, que corresponden al producto de partida (LIVa).

p-nitrobenzoato del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXa):

IR 13 (película).- $\bar{\nu}$: 2990f, 2910f, 2880f, 1735f, 1615f, 1535f, 1410m, 1395f, 1355f, ^{max}1280f, 1110f, 1020f, 925m, 880f, 840m, 785m y 720f.

¹H-RMN 18 (Cl₃CD).- 8,10 (s, 4H, aromáticos); 4,41 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 4,38 (m, 2H, H-β); 3,70 (m, 2H, H-α); 3,50 (t, J_{2,3} = 6 Hz, H-3); 3,20 (s, 6H, CH₃O-) y 1,85 (c, 2H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2).

4.2.2.1.2.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVa): Obtención del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V).

A 11,8 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVa) se le adicionan 108 ml de una solución acuosa al 10% de ácido acético. La mezcla se tiene durante tres horas a 85°C y, posteriormente, se concentra a presión reducida, procurando que la temperatura del baño no pase de 45°C. Se lava varias veces con agua hasta que no sea ácida la solución y, finalmente, con etanol del 96%, destilándose a continuación el residuo (10,1 g) a la bomba de aceite, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,19 g 57-59°C/0,1 mm Hg.

Fracción 2: 5,40 g 60-70°C/0,05 mm Hg.

Esta segunda fracción se purifica por redestilación, obteniéndose:

Fracción 1: 0,36 g 57-60°C/0,4 mm Hg.

Fracción 2: 3,63 g 63-67°C/0,4 mm Hg.

Esta segunda fracción se identifica como (V). Rto.: 63%.

IR 35 (película).- $\bar{\nu}$: 3410fa, 2950f, 2890f, 2750hm, 1730f, 1400f, 1560f, 1285m, 1250m, $\bar{\nu}_{\max}^{1215m}$, 1130f, 1070f, 965m y 890m.

¹H-RMN (Figura 4) (Cl CD).- 9,60 (t, J_{1,2} = 2 Hz, -CH=O); 4,85 (t, J = 4,5 Hz); 3,8-3,0 (m); 3,70 (t, J_{1,2} = 6 Hz, H-3); 2,6 (dt, J_{1,2} = 2 Hz, J_{2,3} = 6 Hz, H-2) y 1,9 (dt, J = 4,5 y 6 Hz).

UV (Figura 2).- λ_{\max} : 288 nm ($\epsilon = 6,96$) (c, 0,204 M en dioxano/agua 3:1) (Este espectro UV se registró una vez alcanzado el equilibrio, al cabo de las 4 h de preparada la solución. La variación de la absorbancia en el máximo, en función del tiempo se da en la tabla XXXVI).

EM m/e (%).- (M + 1)⁺ 119 (4), 101 (15), 87 (38), 73 (37), 57 (68), 45 (100) y 31 (10).

4.2.2.1.3.- Reacción de O-metilación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa): Obtención del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa).

En un Erlenmeyer de boca esmerilada se colocan 4,8 g de amiduro sódico y 50 mL de éter anhidro. Dicho matraz va provisto de una pieza bifurcada, en una de cuyas ramas va ajustado un embudo de adición de presión compensada, que contiene una solución formada por 20 g de (LIVa) y 20 mL de éter anhidro, mientras que en la otra se encuentra un tubo de cloruro cálcico. Se adiciona lentamente la solución sobre la suspensión, manteniendo agitación magnética, incluso una vez concluida la adición, por espacio de 48 h. Transcurrido dicho tiempo, se elimina el éter al rotavapor y, sobre la pasta de color marrón oscuro, se adicionan, de nuevo, a través del embudo de adición de presión compensada, 34 g de ioduro de metilo. El calor de la reacción causa un reflujo suave en las primeras fases del proceso, por lo que el sistema tiene que estar provisto de un refrigerante de reflujo. Se mantiene la agitación durante unas 12 h y, entonces, se agregan 60 mL de cloroformo sobre la suspensión. Después de la filtración y lavado de la capa orgánica con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro. Al filtrar y eliminar el cloroformo al rotavapor, queda un residuo de 34 g, que se destila al vacío de la trompa de agua:

Fracción 1: 14,45 g 92-95°C.

Fracción 2: 2,95 g 109-110°C.

Esta segunda fracción está constituida, exclusivamente, por el producto de partida inalterado (LIVa), mientras que en la primera fracción se encuentra una mancha mayoritaria, de Rf elevado, ligeramente impurificada por (LIVa). La separación de ambas sustancias, se realiza utilizando la cromatografía preparativa en columna, según las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 14,45 g.

Sílicagel a emplear: 65 g

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1

Ambos productos se separan completamente, eluyéndose en primer lugar 14,14 g de una primera fracción, que se identifica como (LXa). Rto.: 65%.

En segundo lugar, se eluye 0,30 g de una fracción que se identifica como (LIVa).

1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa):

IR 12 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2940fa, 1460m, 1390g, 1200f, 1110f, 1060f, 920m, 850d y 780d.

$^1\text{H-RMN}$ 17 (Cl_2CO).- 4,40 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3,43 (s, 4H, H- α , H- β); 3,40 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 3,25 (s, 3H, CH_3O -etéreo); 3,20 (s, 6H, CH_3O -acetálico) y 1,80 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz, H-2)

EM m/e (%).- (M-CH_3)⁺ 163 (2), 146 (5), 102 (9), 87 (18), 85 (62), 83 (100), 75 (85), 59 (43) y 45 (32).

4.2.2.1.3.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano (LXa): Obtención del 6-metoxi-4-oxa-hexanal (LXII).

A 13,4 g de (LXa) se le adicionan 110 ml de una solución acuosa al 10% de ácido acético. La mezcla se tiene durante 3 h a 85°C y, posteriormente, se concentra a presión reducida, procurando que la temperatura del baño no pase de 45°C. Se lava varias veces con agua destilada y se evapora hasta eliminar totalmente la acidez. Finalmente, y después de lavar con etanol del 96%, se destila el residuo resultante (6 g) al vacío de la trompa de agua, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,36 g hasta 73°C.

Fracción 2: 4,05 g 74-75°C.

Esta segunda fracción se purifica por redestilación, recogién dose 3,41 g del 6-metoxi-4-oxa-hexanal (LXII), entre 75-76°C. Rto.: 35%.

IR 37 (película).- $\bar{\nu}$: 3470fa, 2925fa, 2750m, 1730fa, 1660ma, 1455f, 1390f, 1355f, 1245f^{max}, 1200f, 1110fa, 1020f, 955f, 870m y 840m.

¹H-RMN 58 (Cl₃CD).- 9,60 (t, 1H, J=2 Hz, -CH=O); 3,70 (t, 2H, J_{2,3} = 6 Hz, H-3); 3,43 (s, 4H, H-α, H-β); 3,24 (s, 3H, CH₃O-); 2,58 (dt, 2H, J_{1,2} = 2 Hz, J_{2,3} = 6 Hz, H-2).

UV (Figura 2).- λ_{\max} : 288 nm (ϵ = 8,62) (c, 0,188 M en dioxano/agua 3:1).

4.2.2.2.- Reacción con etanol: Obtención del 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVb).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 mL de etanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra formada por 76 mL de alcohol y 0,68 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 14 h.

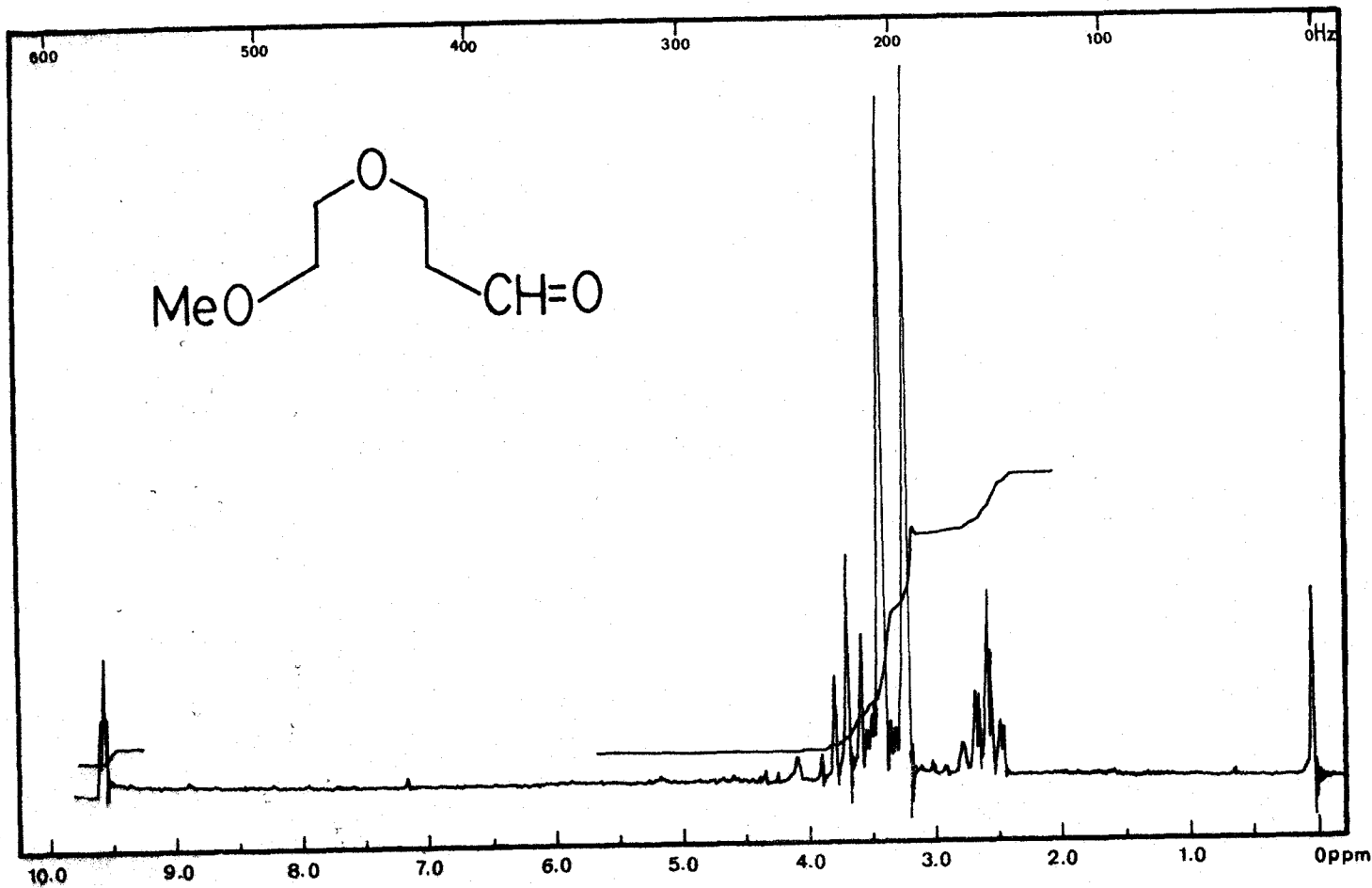
El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegando así a un crudo que pesa 12,41 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,83 g 55-60°C.

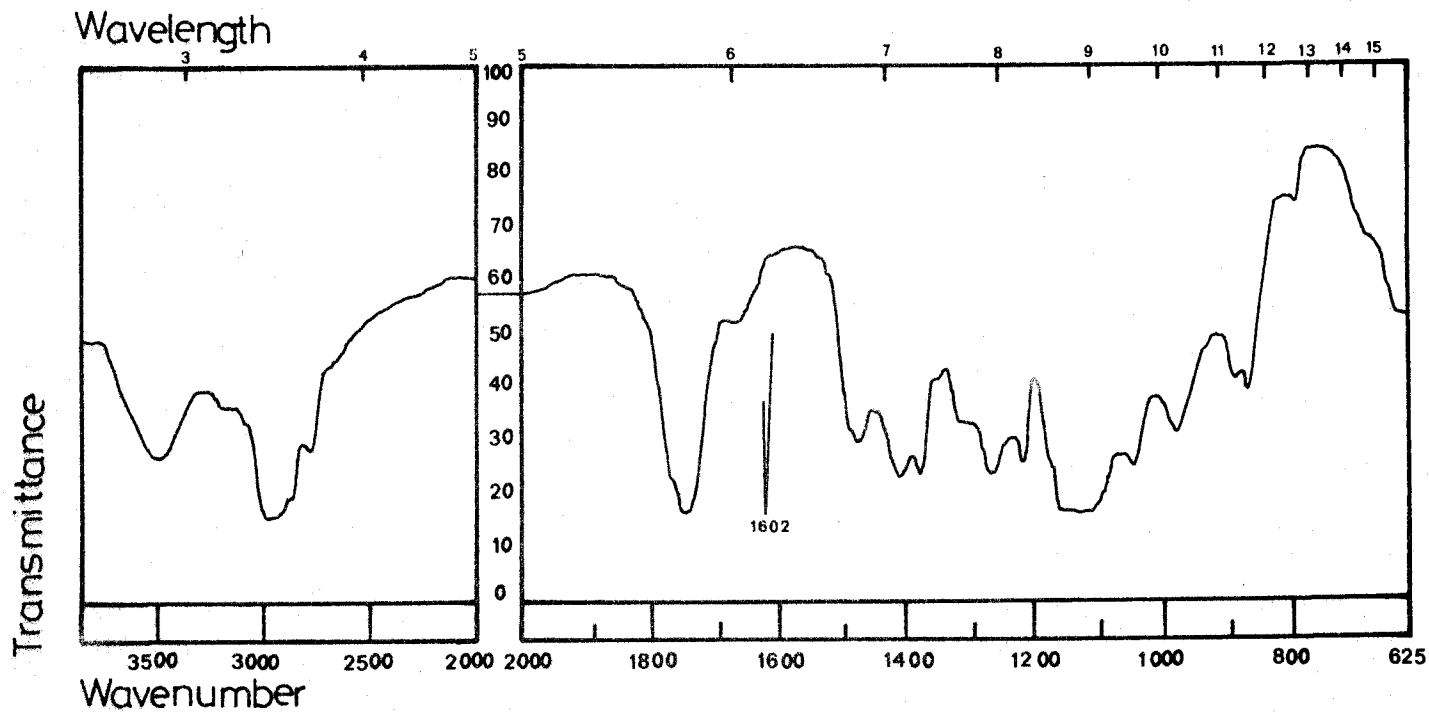
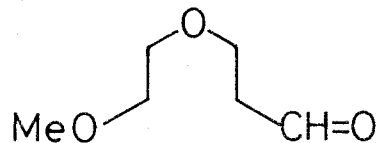
Fracción 2: 0,32 g hasta 130°C.

Fracción 3: 6,31 g 132-135°C.

La c.c.f de la primera fracción de destilación, produce



^1H -RMN 56.- 6-metoxi-4-oxa-hexanal (LXII).



IR 36.- 6-metoxi-4-oxa-hexanal (LXII).

una única mancha que se purifica por cromatografía preparativa en columna bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,83 g

Silicagel a emplear: 19 g

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1

De esta forma, pueden aislarse 0,57 g de (LVb).

La c.c.f, realizada sobre las dos últimas fracciones, produce las mismas dos manchas, por lo que se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna bajo las condiciones siguientes:

Cantidad de sustancia a separar: 6,63 g

Silicagel a emplear: 75 g

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1

Se obtienen dos fracciones:

Fracción 1: 0,08 g, que se identifica como (LVb) por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

Fracción 2: 5,42 g, constituida por el 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVb). Rto.: 45,7%.

El rendimiento total en (LVb) es de 0,65 g (7,3%).

5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb):

IR 4 (película).- $\bar{\nu}$: 2960f, 2900f, 1460m, 1375m, 1355m, 1280m, 1155f, 1070f, 1050f, $1010m_{max}$, 960f, 935m, 840m y 750d.

1H -RMN 9 (Cl CD).- 4,80 (pt, 1H, J= 6,75 Hz, H-5); 4,2-3,2 (m, 6H, H-2, H-3 y H-7); 3,45 (c, 2H, J= 6,75 Hz, $-CH_2-O-$); 2,25-1,95 (m, 2H, H-6) y 1,22 (t, 3H, J= 6,75 Hz, CH_3-C).

^{13}C -RMN 3 (Cl CD).- 100,52 (C-5); 71,46 (C-3); 65,67 (C-2); 64,31 (C-7); 62,76 (C-1'); 38,40 (C-6) y 15,12 (C-1').

EM m/e (%).- M⁺ 146 (13), 116 (24), 101 (34), 85 (43), 83 (63), 73 (40), 58 (100), 45 (69), 43 (55) y 31 (46).

1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVb):

IR 8 (película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3410fa, 2985f, 2945f, 2900f, 1475m, 1440f, 1375f, 1360f, 1220_m, 1135f, 1060f, 970f, 880m, 830d y 770d.

¹H-RMN 13 (Cl₃CO).- 4,52 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 3,50 y 3,44 (dt, 4H, J = 6,75 Hz, H-1'); 3,44 (m, 4H, H-α, H-β); 3,42 (t, 2H, J_{2,3} = 6 Hz, H-3); 2,60 (s, 1H, -OH); 1,82 (c, 2H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2) y 1,14 (t, 6H, J = 6,75 Hz, H-2').

Análisis.- Calculado para C₉H₂₀O₄: C, 56,23; H, 10,48.
Encontrado: C, 56,31; H, 10,46.

EM m/e (%).- (M-29)⁺ 163 (2), 147 (8), 145 (3), 131 (16), 103 (43), 101 (16), 87 (45), 85 (70), 83 (100), 75 (50), 73 (35), 59 (64), 45 (41) y 31 (48).

4.2.2.2.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano. (LIXb).

1 g del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVb) se disuelve en 20 mL de piridina anhidra y se agregan 1,45 g de cloruro de p-nitrobenzoílo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.2., llegándose así a un crudo de color amarillento, que pesa 1,44 g. Dicho crudo muestra en c.c.f dos manchas. Se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Silicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se aíslan dos fracciones:

Fracción 1: 0,82 g, que corresponden a (LIXb). Rto.: 46,3%.

Fracción 2: 0,45 g, que corresponden al producto de partida (LIVb).

p-nitrobenzoato del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXb):

IR 14 (película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3000f, 2960f, 2900f, 1735f, 1615m, 1535f, 1450m, 1415m, 1350f, 1280f, 1110f, 1020m, 875m, 840m, 785m y 720f.

$^1\text{H-RMN}$ 19 (Cl₃CD).- 8,15 (s, 4H, aromáticos); 4,45 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,38 (m, 2H, H- β); 3,70 (m, 2H, H- α); 3,50 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 3,50 y 3,44 (dt, 4H, $J = 6,75$ Hz, H-1'); 1,83 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz, H-2) y 1,14 (t, 6H, $J = 6,75$ Hz, H-2').

4.2.2.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVc).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 mL de n-propanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra, formada por 111 mL de n-propanol y 0,9 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 17,7 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,91 g 80-90°C.

Fracción 2: 0,66 g hasta 139°C.

Fracción 3: 7,83 g 140-145°C.

La c.c.f de la primera fracción de destilación produce una única mancha que se purifica por cromatografía preparativa en columna bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,91 g.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

De esta forma, pueden aislarse 0,74 g de (LVc). Rto: 7,5%.

La c.c.f, realizada sobre las otras dos fracciones, produce también una única mancha, aunque ligeramente impurificada por (LVc). Por lo tanto, se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 8,5 g

Sílicagel a emplear: 65 g

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

De esta forma, pueden aislarse 6,34 g de (LIVc). Rto.: 46,7%.

5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc):

IR 5 (película).- $\bar{\nu}$: 2950f, 2870f, 1450m, 1375m, 1350m, 1275m, 1150f, 1065f, 1045f, $\overset{\text{max}}{1005\text{m}}$, 955f, 930m, 840m y 745d.

$^1\text{H-RMN}$ 10 (Cl₃CD).- 4,75 (pt, 1H, J= 6,75 Hz, H-5); 4,2-3,1 (m, 8H, H-2, H-3, H-7 y $^3\text{-CH}_2\text{-O-}$); 2,5-2,0 (m, 2H, H-6); 1,55 (ph, 2H, $^2\text{-C-CH}_2\text{-C-}$) y 0,95 (t, 3H, J= 6 Hz, $^3\text{-CH}_3\text{-C-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ 4 (Cl₃CD).- 100,67 (C-5); 71,41 (C-3); 69,12 (C-1'); 65,67 (C-2); 64,26 (C-7); 38,36 (C-6); 22,85 (C-2') y 10,55 (C-3').

EM m/e (%).- M^+ 160 (14), 130 (14), 101 (57), 89 (35),

73 (50), 58 (100), 45 (78), 43 (96) y 31 (28).

1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVc):

IR 9 (película).- $\bar{\nu}$: 3440fa, 2980f, 2950f, 2890f, 1465m, 1380m, 1360m, 1220m, 1120f, 1060f, 1000f, 940m, 890m, 795d y 750d.

$^1\text{H-RMN}$ 14 (Cl₂CO).- 4,85 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3,75-3,35 (m, 6H, H-3, H-1'); 3,50 (m, 4H, H- α , H- β); 3,04 (s, 1H, -OH); 1,88 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz, H-2); 1,52 (m, 4H, H-2') y 0,95 (t, 6H, $J = 6,75$ Hz, H-3').

Análisis.- Calculado para C₁₁H₂₄O₄: C, 59,97; H, 10,98.

Encontrado: C, 59,70; H, 10,93.

EM m/e (%).- (M-1)⁺ 219 (<1), 161 (<1), 131 (4), 101 (7), 87 (12), 85 (62), 83 (91), 75 (3), 73 (2), 59 (12), 45 (9), 43 (14) y 31 (100).

4.2.2.3.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXc).

1 g del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVc) se disuelve en 20 mL de piridina anhidra y se agregan 1,26 g de cloruro p-nitrobenzoílo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.2., llegándose así a un crudo de color amarillento, que pesa 1,36 g. Dicho crudo muestra en c.c.f dos manchas. Se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se aíslan dos fracciones:

Fracción 1: 1,06 g, que se identifican como (LIXc). Rto.: 60,2%.

Fracción 2: 0,14 g, que corresponden al producto de partida inalterado (LIVc).

p-nitrobenzoato del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXc):

IR 15 (película).- $\bar{\nu}$: 2990f, 2945f, 2900f, 1735f, 1615m, 1535f, 1465m, 1355f, 1280f, ^{max}1110f, 1020m, 880m, 840m, 785m y 720f.

H-RMN 20 (Cl₂CD).- 8,15 (s, 4H, aromáticos); 4,52 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 4,36 (m, 2H, H-β); 3,70 (m, 2H, H-α); 3,50 (t, 2H, J_{2,3} = 6 Hz, H-3); 3,38 y 3,30 (dt, 4H, H-1'); 1,83 (c, 2H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2); 1,50 (m, 4H, H-2') y 0,86 (t, 6H, J = 6,75 Hz, H-3').

4.2.2.3.2.- Hidrólisis del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc):
Obtención del 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V).

A 1,95 g del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc) se le adicionan 10 mL de una solución acuosa al 5% de ácido acético. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.2.1.2., llegándose así a un crudo que pesa 1,27 g, que se identifica como el 6-hidroxi-4-oxa-hexanal (V).

4.2.2.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd) y del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVd).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 mL de isopropanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra, formada por 114 mL de isopropanol y 0,89 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente

durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 9,89 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 2,33 g 65-70°C.
Fracción 2: 0,53 g hasta 135°C.
Fracción 3: 3,43 g 135-140°C.

La c.c.f. de la primera fracción produce una única mancha, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2,33 g.
Sílicagel a emplear: 19 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

De esta manera, pueden aislarse 1,66 g de (LVd).

La c.c.f., realizada sobre las otras dos fracciones, produce tres manchas en ambas; por lo tanto, se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 3,96 g.
Sílicagel a emplear: 24 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Pueden aislarse tres fracciones:

Fracción 1: 0,14 g de (LVd).
Fracción 2: 1,42 g, constituida por (LIVd). Rto.: 8%.
Fracción 3: 1,83 g, constituida por el producto de partida inalterado (II).

El rendimiento total obtenido en (LVd) fue de 1,78 g (18%).

5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd):

IR 6 (película).- $\bar{\nu}$: 2965f, 2885m, 1450m, 1365m, 1355m, 1275m, 1150f, 1130f, 1080m, 1045f, $\bar{\nu}^{\max}$ 1005m, 955f, 835m y 745d.

^1H -RMN 11 (Cl₃CD).- 4,85 (pt, 1H, J= 6,75 Hz, H-5); 4,2-3,2 (m, 7H, H-2, H-3, H-7 y >CH-O-); 2,2-2,0 (m, 2H, H-6); 1,20 (d, 3H, J= 6 Hz, CH₃-C-) y 1,10 (d, 3H, J= 6 Hz, CH₃-C-).

^{13}C -RMN 5 (Cl₃CD).- 98,68 (C-5); 71,51 (C-3); 68,41(C-1'); 65,82 (C-2); 64,26 (C-7); 38,84 (C-6); 23,63 y 21,63 (C-2').

EM m/e (%).- M⁺ 160 (14), 130 (11), 101 (46), 87 (28), 85 (46), 83 (70), 73 (46), 59 (81), 45 (87), 43 (100) y 31 (55).

1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVd):

IR 10 (película).- $\bar{\nu}$: 3440fa, 2985f, 2945f, 2880f, 1460m, 1375f, 1360f, 1325m, 1120f, $\bar{\nu}^{\max}$ 1060f, 1000f, 910m, 880m y 770d.

^1H -RMN 15 (Cl₃CD).- 4,60 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 3,48 (m, 6H, H- α , H- β y H-1'); 3,42 (t, 2H, J_{1,2} = 6 Hz, H-3); 1,78 (c, 2H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2) y 1,15 y 1,10 (dd, $^2,3\text{H}$, J= 6 Hz, H-2').

EM m/e (%).- (M-1)⁺ 219 (1), 161 (3), 131 (12), 101 (28), 87 (13), 85 (67), 83 (100), 75 (13), 73 (12), 59 (8), 45 (38), 43 (33) y 31 (14).

4.2.2.4.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXd).

0,953 g del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVd) se disuelven en 20 ml de piridina anhidra y se agregan 0,80 g de cloruro de p-nitrobenzoilo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.2., llegándose así a un crudo que pesa 1,11 g.

Dicho crudo muestra en c.c.f dos manchas. Se purifica en cromatografía preparativa en columna bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se aíslan dos fracciones:

Fracción 1: 0,500 g, que se identifican como (LIXd).

Rto.: 31,3%.

Fracción 2: 0,20 g, que corresponden al producto de partida inalterado (LIVd).

p-nitrobenzoato del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. (LIXd):

IR 16 (película).- $\bar{\nu}$: 3000f, 2960f, 2900f, 1730f, 1615m, 1535f, 1470m, 1450m, 1380f, $\overset{\text{max}}{1355\text{f}}$, 1280f, 1110f, 1040f, 1020f, 875m, 850m, 780m y 720f.

$^1\text{H-RMN}$ 21 (Cl CD).- 8,15 (s, 4H, aromáticos); 4,72 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,45 (m, 2H, H- β); 3,80 (m, 2H, H-1'); 3,65 (m, 2H, H- α); 3,48 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 1,80 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz, H-2) y 1,15 y 1,08 (dd, 12H, $J = 6$ Hz, H-2').

4.2.2.5.- Reacción con terc-butanol.

Se hacen dos experiencias variando, tanto las concentraciones del alcohol y del ácido, como el tiempo de reacción.

4.2.2.5.1.- Obtención de la mezcla del 5-terc-butoxi-1,4-dioxepano (LVe) y del 2-(2-terc-butoxiethyl)-1,3-dioxolano (LVIIe), y del 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 205 mL de terc-butanol que contienen 1,1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 15,42 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,32 g 65-68°C.

Fracción 2: 2,43 g 125-133°C.

Fracción 3: 2,23 g 133°C.

La c.c.f de la primera fracción produce una única mancha, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,32 g.

Sílicagel a emplear: 9 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

De esta manera, pueden aislarse 0,18 g, que se identifican como la mezcla de (LVe) y (LVIIe).

¹H-RMN 22 (Cl₃CD).

La c.c.f, realizada sobre las otras dos fracciones, produce las mismas dos manchas en ambas; por lo tanto, se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 4,66 g.

Sílicagel a emplear: 24 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Pueden aislarse dos fracciones:

Fracción 1: 0,13 g.

Fracción 2: 2,93 g.

La segunda fracción está constituida por el producto de partida inalterado (II), mientras que la primera se identifica como 5-(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi-1,4-dioxepano (LVIII).

IR 17 (película).- $\bar{\nu}$: 2960f, 2890f, 1455m, 1350m, 1280m, 1245m, 1220m, 1155f, 1075f, $1045f^{\max}$, 1005f, 960f, 935m, 840m, 785d y 750d.

$^1\text{H-RMN}$ 23 (Cl CD).- 4,82 (t, 1H, $J_{2',2''} = 4,8$ Hz, H-2''); 4,62 (t, 1H, $J_{5,6} = 6,75$ Hz, H-5); 3,9-3,2 (m, 6H, H-2, H-3 y H-7); 3,76 (m, 4H, H-4'' y H-5''); 3,50 (m, 4H, H- α y H- β); 3,49 (t, 2H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 2,18-1,9 (m, 2H, H-6) y 1,85 (dt, 2H, $J_{2',2''} = 4,8$ Hz, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-2').

$^{13}\text{C-RMN}$ 6 (Cl CD).- 102,29 (C-2''); 100,92 (C-5); 71,32 (C-3); 66,50 (C-1'); 65,53 (C-2); 64,71 (C-4'' y C-5''); 64,32 (C-7); 38,17 (C-6) y 34,49 (C-2').

EM m/e (%).- M^+ 262 (<1), 232 (<1), 217 (5), 161 (7), 131 (2), 117 (6), 101 (23), 87 (5), 73 (100) y 45 (6).

4.2.2.5.2.- Obtención del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe) y del 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 160 ml de terc-butanol que contienen 1 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante

20 días.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 12,6 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,80 g 73-75°C.
Fracción 2: 0,37 g 80-129°C.
Fracción 3: 5,01 g 129-132°C.

La c.c.f, realizada sobre las dos primeras fracciones, produce dos manchas en ambas; por lo tanto, se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,17 g.
Sílicagel a emplear: 19 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se aíslan dos fracciones:

Fracción 1: 0,53 g, que se identifican como (LVIIe).
Fracción 2: 0,42 g, constituida por el producto de partida inalterado (II).

La c.c.f de la tercera fracción produce tres manchas, por lo que se somete a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 5,01 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen aislar tres fracciones:

Fracción 1: 0,09 g, que corresponden a (LVIIe).
Fracción 2: 0,97 g, que se identifican como (LVIII).

Fracción 3: 3,63 g, constituida por el producto de partida inalterado (II).

Las cantidades globales que se obtienen de (LVIIe) y del producto de partida sin reaccionar (II), son, respectivamente, de 0,62 g (Rto.: 5,8%) y de 4,05 g.

2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe):

IR 25 (película).- $\bar{\nu}$: 2985f, 2895f, 1475m, 1385m, 1355f, 1230m, 1195f, 1135f, 1085f, $1030m^{\max}$, 955m, 915m y 790d.

$^1\text{H-RMN}$ 31 (Cl CD).- 4,87 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,8$ Hz, H-2); 3,92-3,64 (m, 4H, H-4 y H-5); 3,38³ (t, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, H- β); 1,78 (dt, $J_{2,\alpha} = 4,8$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, H- α) y 1,12 (s, 9H, CH_3 -C-).

$^{13}\text{C-RMN}$ 10 (Cl CD).- 102,61 (C-2); 72,77 (C-1'); 64,78 (C-4 y C-5); 57,34 (C- β); 35,21 (C- α) y 27,55 (C-2').

Análisis.- Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 62,04; H, 10,41.
Encontrado: C, 62,28; H, 10,29.

EM m/e (%).- $(\text{M-CH}_3)^+$ 159 (5), 117 (22), 101 (11), 87 (7), 85 (8), 83 (13), 73 (100), 57³ (36), 45 (30) y 43 (19).

4.2.2.5.2.1.- Hidrólisis del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe): Obtención del 3-terc-butoxiopropanal (LXVII).

A 3,4 g del 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe) se le adicionan 10 ml de una solución acuosa al 5% de ácido acético. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.2.1.2., llegándose así a un crudo que tiene sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas análogas a (LVIIe), por lo que se procede a realizar una segunda hidrólisis más drástica.

A 0,9 g de (LVIIe) se le adicionan 15 mL de una disolución acuosa al 5% de ácido acético. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.2.1.2., con la salvedad de que el tiempo de hidrólisis se amplía a 4 h, llegándose así a un crudo que se identifica como el 3-terc-butoxiopropanal (LXVII).

IR 26 (película).- $\bar{\nu}$: 3005f, 2695hd, 1710fa, 1375m, 1345m, 1240f, 1175f, 1065f, 1005f, $\bar{\nu}_{\max}$ 845m, 785ma, 735m y 645d.

$^1\text{H-RMN}$ 32 (Cl CD).- 9,65 (t, 1H, $J_{1,2} = 2$ Hz, -CH=O); 3,67 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 2,48 (dt, 2H, $J_{1,2} = 2$ Hz, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-2) y 1,15 (s, 9H, CH_3 -C-).

4.2.3.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) y distintos alcoholes a la temperatura de reflujo de las mezclas.

4.2.3.1.- Reacción con metanol: Obtención del 1,1,3-trimetoxipropano (LVIIa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVa).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 87 mL de metanol anhidro, que contienen 0,47 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 8,34 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,31 g 40-48°C.
Fracción 2: 0,33 g 60-100°C.
Fracción 3: 2,96 g 120-122°C.

La c.c.f muestra la presencia de una única mancha en las dos primeras fracciones, que se reúnen y purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,64 g.
Sílicagel a emplear: 24 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

De esta forma, se consiguen aislar 1,07 g de una sustancia que se identifica como (LVIIa).

La tercera fracción produce dos manchas en c.c.f, por lo que la separación se lleva a cabo en cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2,96 g.

Silicagel a emplear: 24 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,06 g, que se identifican como (LVIA), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

Fracción 2: 2,7 g, que corresponden a (LIVA). Rto.: 26,7%.

La cantidad global del 1,1,3-trimetoxipropano (LVIA) obtenido, resulta ser de 1,13 g (Rto.: 13,7%).

IR 18 (película).- $\bar{\nu}$: 2950f, 2910f, 2870f, 1465m, 1385m, 1195m, 1120f, 1075f, 920m y $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 780d.

$^1\text{H-RMN}$ 24 (Cl_3CD).- 4,40 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3.33 (t, 2H, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-3); 3,22 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{O-}$) y 1,80 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz).

4.2.3.2.- Reacción con etanol: Obtención del 1,1,3-trietoxipropano (LVIB), 2-(2-etoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVb).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 mL de etanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra, formada por 76 mL de alcohol y 0,68 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 9,9 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 4,97 g 85-95°C.

Fracción 2: 0,25 g 95-137°C.

Fracción 3: 1,63 g 137-138°C.

Durante esta destilación se formaron espumas intensas y persistentes, pero finalmente no hubo necesidad de efectuar la destilación sobre lana de vidrio.

La c.c.f muestra la presencia de dos manchas en las dos primeras fracciones, por lo que se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 5,22 g.

Silicagel a emplear: 65 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 2,85 g, que se identifican como (LVIB).

Fracción 2: 1,72 g, que corresponden a (LVIIb).

La tercera fracción de destilación se cromatografía en capa fina, utilizando la técnica general, observándose la presencia de tres manchas, por lo que se somete a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,63 g.

Silicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se consiguen separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,17 g, que corresponden a (LVIB), hecho que se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

Fracción 2: 0,04 g, que corresponden a (LVIIb).

Fracción 3: 1,25 g, que se identifican como (LIVb).

De esta manera, las cantidades globales de cada uno de los productos sintetizados en la reacción, son las siguientes:

3,02 g de (LV Ib). Rto.: 27,8%.

1,76 g de (LV IIb). Rto.: 19,5%.

1,25 g de (LV b). Rto.: 10,5%.

Hay que indicar, que se han realizado otras dos experiencias más entre (II) y el etanol, manteniendo en ambas el tiempo de reacción y las condiciones de reflujo de la mezcla. En la primera de ellas, la relación molar alcohol/(II) fue de 17,5 y la concentración final en ácido sulfúrico del 1%, mientras que en la segunda experiencia, la única modificación que se hizo fue disminuir la concentración en ácido al 0,5%. En cualquier caso, los resultados son totalmente análogos a los que se obtienen en nuestras condiciones standards.

1,1,3-trietoxipropano (LVb):

IR 19 (película).- $\bar{\nu}$: 2990f, 2945f, 2885f, 1440m, 1375f, 1120f, 1060f, 975f, 940m, 875m, $\bar{\nu}_{\max}$ 845m y 780d.

$^1\text{H-RMN}$ 25 (Cl_2CD).- 4,55 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3,70-3,20 (m, 8H, H-3 y $-\text{CH}_2-$ de $\text{EtO}-$); 1,80 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz) y 1,15 (t, 9H, $J = 6,5$ Hz, CH_3 del $\text{EtO}-$).

2-(2-etoxietil)-1,3-dioxolano (LV IIb):

IR 22 (película).- $\bar{\nu}$: 2985f, 2905f, 2815hm, 1475m, 1405f, 1375f, 1210m, 1110f, 1065f, $\bar{\nu}_{\max}$ 1040f, 940f, 915f y 785m.

$^1\text{H-RMN}$ 28 (Cl_2CD).- 4,82 (t, 1H, $J_2 = 4,8$ Hz, H-2); 3,90-3,62 (m, 4H, H-4 y H-5); 3,42 (t, 2H, $J_{\alpha\beta} = 6,6$ Hz, H- β); 3,35 (c, 2H, $J = 6,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}-$); 1,84 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 4,8$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, H- α) y 1,1 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}_3-\text{C}-$).

^{13}C -RMN 7 (Cl₃CD).-102,56 (C-2); 66,24 (C-1' y C-β); 64,85 (C-4 y C-5); 34,55 (C-α) y 15,20 (C-2').

EM m/e (%).- M⁺ 146 (2), 131 (2), 117 (3), 101 (4), 87 (7), 85 (20), 83 (25), 73 (100), 59 (13), 45 (39), 43 (15).

4.2.3.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 1,1,3-tripropoxipropano (LVIc), 2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVc).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 ml de n-propanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra, formada por 111 ml de n-propanol y 0,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 12,74 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 6,67 g 80-90°C.

Fracción 2: 1,17 g 100-125°C.

Fracción 3: 1,1 g 125-126°C.

Durante la destilación se formaron espumas intensas y persistentes.

La c.c.f. muestra la presencia de dos manchas en las dos primeras fracciones, por lo que se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 7,84 g.

Sílicagel a emplear: 65 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 6,34 g, que se identifican como (LVIc).

Fracción 2: 1,23 g, que corresponden a (LVIIC).

La tercera fracción de destilación se cromatografía en capa fina, utilizando la técnica general, observándose la presencia de dos manchas, por lo que se somete a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,1 g.

Sílicagel a emplear: 16 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,34 g, que corresponden a (LVIc).

Fracción 2: 0,56 g, que se identifican como (LIVc).

De esta forma, las cantidades globales de cada uno de los productos sintetizados en la reacción, son las siguientes:

6,68 g de (LVIc). Rto.: 49,6%.

1,23 g de (LVIIC). Rto.: 12,5%.

0,56 g de (LIVc). Rto.: 4,1%.

1,1,3-tripropoxipropano (LVIc):

IR 20 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2995f, 2965f, 2895f, 1475f, 1380f, 1120f, 1075f, 945m y 765d.

$^1\text{H-RMN}$ 26 (Cl₃CD).- 4,52 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 3,68-3,08 (m, 8H, H-3 y -CH₂O- del PrⁿO-); 1,82 (c, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6$ Hz) ; 1,46 (h, 6H, -CH₂- del PrⁿO-) y 0,90 (t, 9H, $J = 6,5$ Hz, CH₃ del PrⁿO-).

2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIC):

IR 23 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2985f, 2895f, 2815hm, 1460m.

1405m, 1370m, 1205m, 1105f, 1060f, 1050f, 1030f, 940f, 920f y 790d.

$^1\text{H-RMN}$ 29 (Cl CD).- 4,88 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,8$ Hz, H-2);
 3,93-3,65 (m, 4H, H-4 y H-5); 3,45 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, H- β); 3,28 (t,
 2H, $J = 6,6$ Hz, -CH-O-); 1,86 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 4,8$ Hz y $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, H- α);
 1,46 (m, 2H, $J = 6,6$ Hz, -C-CH₂-C-) y 0,88 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH₃-C-).

$^{13}\text{C-RMN}$ 8 (Cl CD).- 102,52 (C-2); 72,74 (C-1'); 66,33
 (C- β); 64,81 (C-4 y C-5); 34,42 (C- α); 22,88 (C-2') y 10,53 (C-3').

EM m/e (%).- M^+ 160 (1), 159 (2), 117 (3), 101 (6), 87
 (9), 85 (48), 83 (71), 73 (100), 59 (7), 45 (48) y 43 (40).

4.2.3.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 1,1,3-triisopropoxipropano (LVIId), 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano (LVIIId) y del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano (LIVd).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 50 mL del isopropanol anhidro y, sobre esta disolución, se adiciona otra, formada por 114 mL de isopropanol, que contienen 0,9 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 8,4 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 5,39 g 80-85°C.
 Fracción 2: 0,26 g 125-134°C.
 Fracción 3: 0,68 g 134-136°C.

La c.c.f muestra la presencia de dos manchas en la primera fracción de destilación, por lo que se somete a una cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 5,39 g.
 Sílicagel a emplear: 65 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 1,06 g, que se identifican como (LVIId).

Fracción 2: 3,63 g, que corresponden a (LVIIId).

La c.c.f muestra la presencia de las mismas tres manchas en las dos últimas fracciones de destilación, por lo que se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,94 g.

Sílicagel a emplear: 18 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,10 g, que corresponden a (LVIId).

Fracción 2: 0,04 g, que se identifican como (LVIIId).

Fracción 3: 0,37 g, identificados como (LIVd), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

De esta forma, las cantidades globales de cada uno de los productos aislados en la reacción son las siguientes:

1,16 g de (LVIId). Rto.: 8,6%.

3,67 g de (LVIIId). Rto.: 37,1%.

0,37 g de (LIVd). Rto.: 2,7%.

4.2.3.5.- Reacción con terc-butanol.

Se hacen dos experiencias variando, tanto las concentraciones del alcohol y del ácido, como el tiempo de reacción.

4.2.3.5.1.- Obtención del terc-butoxietanol (LXIV).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven en 205 ml del terc-butanol, que contienen 1,1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 4,31 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua, da 2,91 g de una única fracción que pasa a 60-63°C, y que en c.c.f da una única mancha, desarrollando con una mezcla de éter etílico-hexano 2:1 y revelando con vapores de iodo. Se identifica como terc-butoxietanol (LXIV).

IR 28 (película).- $\bar{\nu}$: 3390fa, 2920f, 2890f, 2830f, 1460m, 1370m, 1340f, 1230m, 1220m^{max}, 1185f, 1070f, 1045f, 1015m, 935m, 870m, 820d y 725d.

¹H-RMN (Cl₃CD).- 3,50 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-); 3,25 (s, 1H ancho, -OH) y 1,20 (s, 9H, CH₃).

EM m/e (%).- (M-15)⁺ 103 (34), 87 (9), 85 (14), 59 (87), 57 (100) y 45 (15).

4.2.3.5.2.- Obtención del 1,2-diterc-butoxietano (LXV), 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano (LVIIe), terc-butoxietanol (LXIV) y del 2-[2-(2-terc-butoxietyl)-etyl]-1,3-dioxolano (LXVI).

10 g de (II), equivalentes a 0,06 moles, se disuelven

en 160 mL de terc-butanol, que contienen 1 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 5 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 8 g, y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 2,64 g 50-65°C.

Fracción 2: 1,44 g 75-80°C.

Fracción 3: 0,64 g 125°C.

La c.c.f de la primera fracción produce tres manchas, por lo que se somete a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2,64 g.

Sílicagel a emplear: 24 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Pueden aislarse tres fracciones:

Fracción 1: 0,16 g, que se identifican como el 1,2-diterc-butoxietano (LXV).

Fracción 2: 0,50 g, que corresponden a (LVIIe).

Fracción 3: 1,09 g, que se identifican como (LXIV).

La c.c.f, realizada sobre las otras dos fracciones de destilación, produce las mismas tres manchas en ambas; por lo tanto, se reúnen y se purifican por la técnica usual, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2 g.

Sílicagel a emplear: 26 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,67 g, que se identifican como (LVIIe).

Fracción 2: 0,34 g, que corresponden a (LXVI).

Fracción 3: 0,72 g, cuyas propiedades espectroscópicas son superponibles con las del producto de partida inalterado.

De esta manera, las cantidades globales de cada uno de los productos producidos en la reacción son las siguientes:

0,16 g de (LXV).

1,27 g de (LVIIe). Rto.: 12%.

0,34 g de (LXVI).

1,09 g de (LXIV).

Finalmente, se recupera un 7,2% de producto de partida inalterado.

1,2-diterc-butoxietano (LXV):

IR 27 (película).- $\bar{\nu}$: 3000f, 2950f, 2900f, 1475m, 1390f, 1370f, 1240f, 1200f, 1100f, 1030^{max}m, 870m, 760m y 740m.

¹H-RMN 33 (Cl₃CD).- 3,38 (s, 4H, C-CH₂-O-) y 1,18 (s, 18H, CH₃-C-).

2-[2-(2-terc-butoxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (LXVI):

IR 30 (película).- $\bar{\nu}$: 2985f, 2945f, 2895f, 1470m, 1385m, 1355f, 1195f, 1105f, 1085f, 1030^{max}m, 935m, 915m, 865m, 785d y 730d.

¹H-RMN 36 (Cl₃CD).- 4,85 (t, 1H, J_{1,2} = 4,5 Hz, H-1); 3,87-3,67 (m, 4H, ciclo dioxolánico); 3,5 (t, 2H, J_{1,2} = 6,5 Hz, H-3); 3,4 (s, 4H, H-α, H-β); 1,86 (dt, 2H, J_{1,2} = 4,5 Hz, J_{2,3} = 6,5 Hz, H-2) y 1,13 (s, 9H, CH₃-C-).

4.2.3.5.2.1.- Preparación del p-nitrobenzoato del terc-butoxietanol. (LXVIII).

1 g del terc-butoxietanol (LXIV) se disuelven en 20 ml de piridina anhidra y se agregan 1,5 g de cloruro de p-nitrobenzoílo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dos días. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.2., llegándose así a un crudo que pesa 1,08 g, que muestra en c.c.f una única mancha (éter etílico-hexano 1:1; revelador: vapores de yodo). La purificación de dicho crudo se realiza por cromatografía preparativa en columna, utilizando las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Silicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consigue aislar una fracción, cromatográficamente pura (0,87 g), que se identifica como (LXVIII). Rto.: 38,5%.

A los dos días, cristaliza en forma de un sólido blanco. Se recristaliza de alcohol:agua al 50%, cristalizando al enfriar en el congelador de la nevera. El rendimiento en producto recristalizado es de 0,44 g. P.f. 30-31°C.

IR 29 (BrK).- $\bar{\nu}$: 2980f, 2880f, 1730f, 1615m, 1530f, 1730f, 1350f, 1290f, 1200f, $\bar{\nu}_{\max}$ 1140f, 1100f, 1030m, 1010m, 960f, 880f, 840f, 780m y 715f.

$^1\text{H-RMN}$ 35 (Cl_3CD).- 8,10 (s, 4H, aromáticos); 4,33 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OBz}-\text{p}-\text{NO}_2$); 3,65 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) y 1,17 (s, 9H, CH_3-C).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$: C, 58,43; H, 6,37; N, 5,24. Encontrado: C, 58,49; H, 6,78; N, 5,23.

EM m/e (%).- $(M + 1)^+$ 268 (<1), 252 (3), 212 (2), 194 (68), 150 (32), 104 (34), 100 (27), 76 (23) y 57 (100).

4.2.4.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxiopropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) y distintos alcoholes a temperatura ambiente.

4.2.4.1.- Reacción con metanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXa).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 74,5 ml de metanol anhidro, que contienen 0,32 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 20 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegando así a un crudo que pesa 11,2 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,49 g 50-55°C.

Fracción 2: 2,04 g 110-120°C.

Fracción 3: 4,41 g 120-122°C.

La c.c.f muestra cómo la segunda y tercera fracciones son cromatográficamente puras, identificadas por sus propiedades espectroscópicas como (LXIXa). Por el contrario, en la primera fracción, es posible visualizar dos manchas, por lo que se purifican siguiendo la técnica habitual, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,49 g.

Sílicagel a emplear: 9 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,17 g, que se identifican como la mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa). Rto.: 2,2%.

Fracción 2: 0,2 g, que se identifican como (LXIXa), como

se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de las Fracciones 2 y 3 de destilación.

La cantidad global de hidroxiacetal obtenido resulta ser de 6,58 g, lo que implica un rendimiento del 70,2%.

La cromatografía de gases analítica, empleando una columna capilar de 50 m con relleno de FFAP, demuestra que la mezcla de (LXXa), está constituida por un 45% de isómero cis y un 55% del trans.

Como consecuencia de disponer de mezclas cis-trans de (LXXa), diferentemente enriquecidas (unas obtenidas por ciclación directa a partir de (LXIX) y otras, obtenidas por intercambio de alcohol a partir de (III)), el ^{13}C -RMN de los dos tipos de mezclas, ha permitido la asignación inequívoca de las resonancias a cada uno de los isómeros.

^1H -RMN 37 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

^{13}C -RMN 11 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

^{13}C -RMN (Cl_3CD) del isómero cis.- 101,15 (C-5); 76,07 (C-3); 68,53 (C-2); 65,37 (C-7); 55,12 (C-1'); 38,78 (C-6) y 17,74 (CH_3).

^{13}C -RMN (Cl_3CD) del isómero trans.- 101,50 (C-5); 76,07 (C-3); 68,05 (C-2); 64,41 (C-7); 54,54 (C-1'); 38,36 (C-6) y 17,02 (CH_3).

1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxipropoxi)-propano (LXIXa):

IR 31 (película).- $\bar{\nu}$: 3425fa, 2960f, 2820f, 1445f, 1370f, 1310m, 1180f, 1075fa, 940m, 905f^{max}, 835d y 765d.

^1H -RMN 42 (Cl_3CD)- 4,40 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,1-3,3 (m, 3H, H- α y H- β); 3,42 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,5$ Hz, H-3); 3,20 (s, 6H, CH_3O -); 2,85 (s, 1H, -OH); 1,8 (dt, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-2) y 1,08 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 -).

EM m/e (%).- ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺ 163 (1), 147 (2), 131 (1), 115 (14), 102 (13), 87 (18), 85 (65), 83 (100), 75 (69), 73 (15) y 59 (50).

4.2.4.1.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXa): Obtención del 6-hidroxi-4-oxa-heptanal (VI).

A 16,12 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXa) se le adicionan 137 mL de una solución acuosa al 10% de ácido acético. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.2.1.2., llegándose así a un crudo (12,5 g), que se destila a alto vacío, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,08 g hasta 53°C/0,2 mm Hg.

Fracción 2: 7,15 g 53-60°C/0,2 mm Hg.

Esta segunda fracción se purifica por redestilación, obteniéndose:

Fracción 1: 1,58 g 48-55°C/0,2 mm Hg.

Fracción 2: 4,16 g 56-60°C/0,2 mm Hg.

Esta última fracción se identifica como (VI). Rto.: 35,3%.

IR 36 (película).- $\bar{\nu}$: 3390fa, 2990f, 2950f, 2890f, 2750hm, 1725m, 1665ma, 1380f, 1105fa, ν_{max} 1045f, 990m, 925m y 835m.

$^1\text{H-RMN}$ (Figura 5) (Cl₂CD).- 9,60 (t, J_{1,2} = 2 Hz, -CH=O) ; 3,70 (t, J_{2,3} = 5,5 Hz, H-3); 3,60-3,20 (m, H- α , H- β y -OH); 2,60 (dt, J_{1,2} = 2 Hz, J_{2,3} = 5,5 Hz, H-2) y 1,10 (d, J = 5,5 Hz, CH₃-).

UV (Figura 3).- λ_{max} : 287 nm ($\epsilon = 4,22$) (c, 0,204 M en dioxano/agua 3:1). (Con este espectro UV se registró, una vez alcanzado el equilibrio, al cabo de 6 h de preparada la solución. La variación de la absorbancia en el máximo, en función del tiempo se da en la Tabla XXXVII).

EM m/e (%).- (M + 1)⁺ 133 (3), 115 (10), 101 (6), 87 (10), 75 (7), 73 (8), 57 (3) y 45 (100).

4.2.4.1.2.- Reacción de O-metilación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxipropoxi)-propano (LXIXa): Obtención del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropoxi)-propano (LXXIII).

En un Erlenmeyer de boca esmerilada se colocan 7,82 g de amiduro sódico y 30 mL de éter anhidro. Dicho matraz va provisto de una pieza bifurcada, en una de cuyas ramas va ajustado un embudo de adición de presión compensada, que contiene una solución formada por 35,7 g de (LXIXa) y 70 mL de éter anhidro, mientras que en la otra se encuentra un tubo de cloruro cálcico. Se adiciona lentamente la solución sobre la suspensión, manteniendo agitación magnética, incluso una vez concluida la adición, por espacio de 24 h. Transcurrido dicho tiempo, se elimina el éter al rotavapor y, sobre la pasta de color marrón oscuro, se adicionan, de nuevo, a través del embudo de adición de presión compensada, 36,5 g de yoduro de metilo. El calor de la reacción causa un reflujo suave en las primeras fases del proceso, por lo que el sistema tiene que estar provisto de un refrigerante de reflujo. Se mantiene la agitación durante 24 h y, entonces, se agregan 50 mL de cloroformo sobre la suspensión. Después de la filtración y lavado de la capa orgánica con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro. Al filtrar y eliminar el cloroformo al rotavapor, queda un residuo de 41,3 g, que se destila al vacío de la trompa de agua:

Fracción 1: 24,64 g 100-105°C.

Fracción 2: 4,96 g 105-110°C.

Por medio de la c.c.f es posible detectar la presencia de dos manchas en ambas fracciones, por lo cual se reúnen y se purifican por redestilación:

Fracción 1: 19,84 g 96-97°C.

Fracción 2: 7 g 99-102°C.

Esta primera fracción se identifica como (LXXIII), mientras que en la segunda, la c.c.f muestra cómo este producto se encuentra ligeramente impurificado por (LXIXa), por lo que se purifica por medio

de la cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 7 g.

Silicagel a emplear: 25 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3.

De esta manera, pueden aislarse 5,88 g de (LXXIII).

La cantidad global obtenida en producto (LXXIII) resulta ser de 25,72 g. Rto.: 66,8%.

IR 38 (película).- $\bar{\nu}$: 2940fa, 1455f, 1380f, 1310m, 1195f, 1100fa, 965m, 915m, 810d y 775d^{max}.

¹H-RMN 59 (Cl₂CD).- 4,38 (t, 1H, J_{1,2} = 6 Hz, H-1); 3,55-3,15 (m, 3H, H-α, H-β); 3,38 (t, 2H, J_{2,3} = 6 Hz, H-3); 3,25 (s, 3H, CH₃O-etéreo); 3,20 (s, 6H, CH₃O-acetálico); 1,79 (c, 2H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6 Hz, H-2) y 1,07 (d, 3H, J = 5,5 Hz, CH₃-).

EM m/e (%).- (M-CH₃)⁺ 177 (2), 160 (10), 129 (6), 115 (10), 102 (8), 87 (22), 85 (71), 83 (100), 75 (63), 73 (31) y 59 (77).

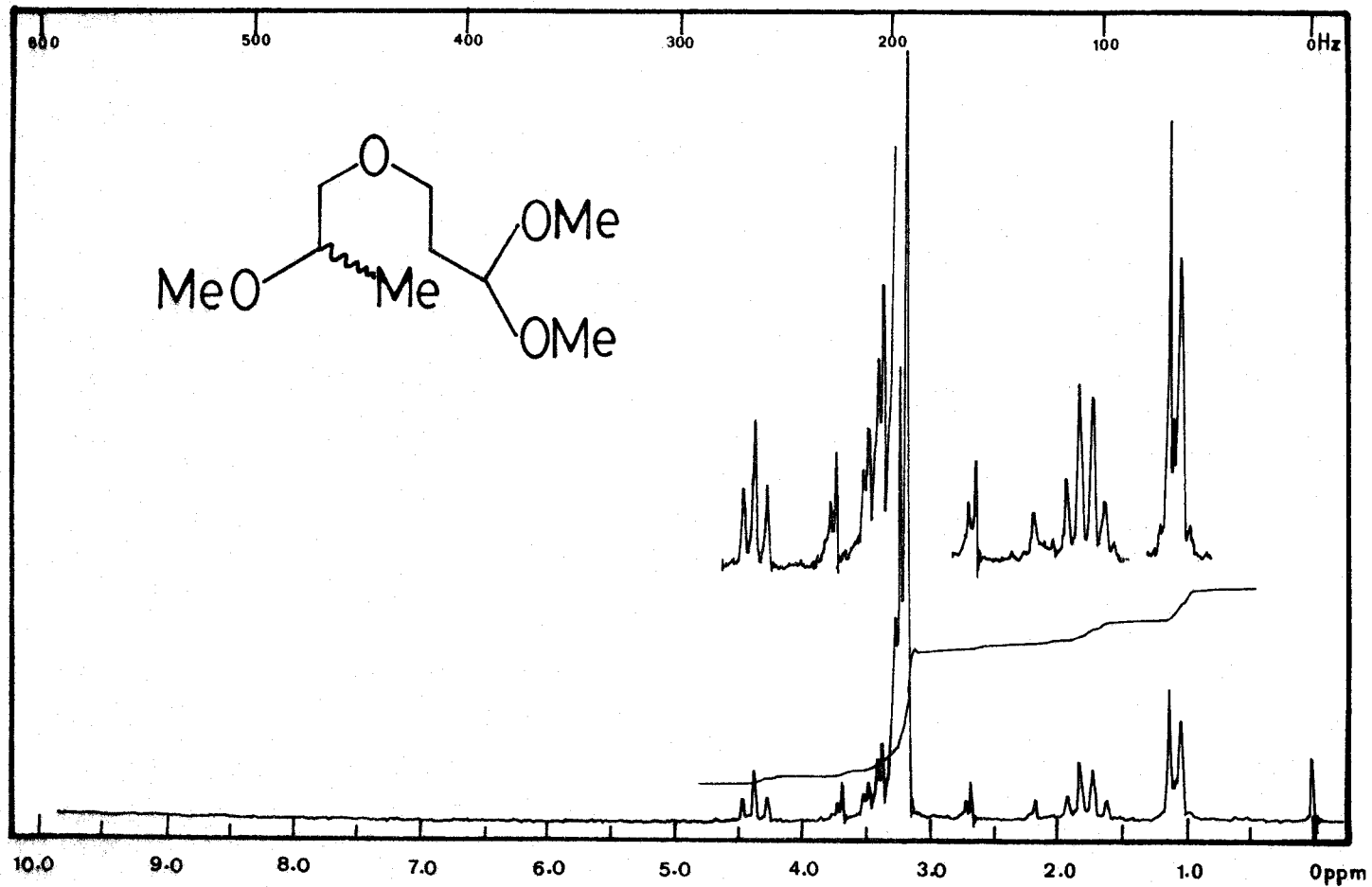
4.2.4.1.2.1.- Hidrólisis del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropoxi)-propano (LXXIII): Obtención del 6-metoxi-4-oxa-heptanal (LXXIV).

A 20 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropoxi)propano (LXXIII) se le adicionan 150 mL de una solución acuosa al 5% de ácido acético. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.2.1.2., llegándose así a un crudo (8,50 g), que se destila al vacío de la trompa de agua, obteniéndose las siguientes fracciones:

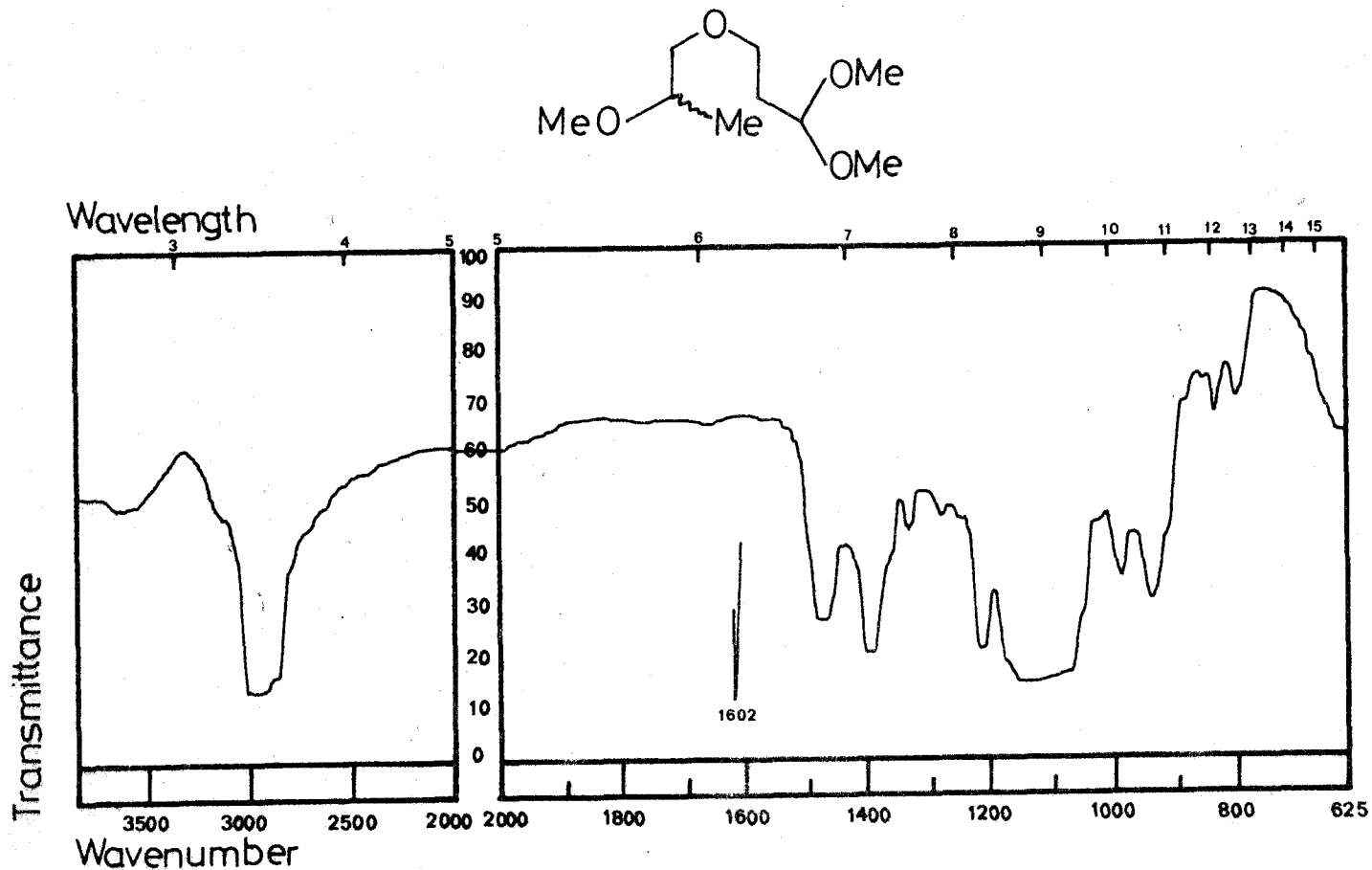
Fracción 1: 0,9 g 65-74°C.

Fracción 2: 5,79 g 75-76°C.

La redestilación no conduce al producto puro. La formación



$^1\text{H-NMR}$ 59.- 1,1-dimethoxy-3-(2-methoxypropoxy)-propano (LXXIII).



IR 38.- 1,1-dimethoxy-3-(2-metoxipropoxi)-propano (LXXIII).

de la combinación bisulfítica resulta, asimismo, negativa. Por último, ambas fracciones se reúnen y se someten a una cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Sílicagel a emplear: 25 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Así, se aíslan 5,94 g de (LXXIV). Rto.: 39%. Por redistilación de esta fracción, cromatográficamente pura, se recogen 3,84 g, que destilan entre 80-81°C.

IR 39 (película).- $\bar{\nu}$: 3440da, 2970f, 2890f, 2820f, 1730m, 1725fa, 1645da, 1455m, 1370f, ν_{max} 1345m, 1250m, 1195f, 1100fa, 975m, 895m y 870d.

$^1\text{H-RMN}$ 60 (Cl₂CD).- 9,61 (t, 1H, $J_{1,2} = 2\text{Hz}$, -CH=O); 3,9-3,15 (m, 3H, H- α , H- β); 3,58 (t, 2H, $J_{2,3} = 5,5\text{ Hz}$, H-3); 3,21 (s, 3H, CH₃O-); 2,58 (dt, 2H, $J_{1,2} = 2\text{ Hz}$, $J_{2,3} = 5,5\text{ Hz}$, H-2) y 1,09 (d, 3H, $J = 5,5\text{ Hz}$, CH₃-).

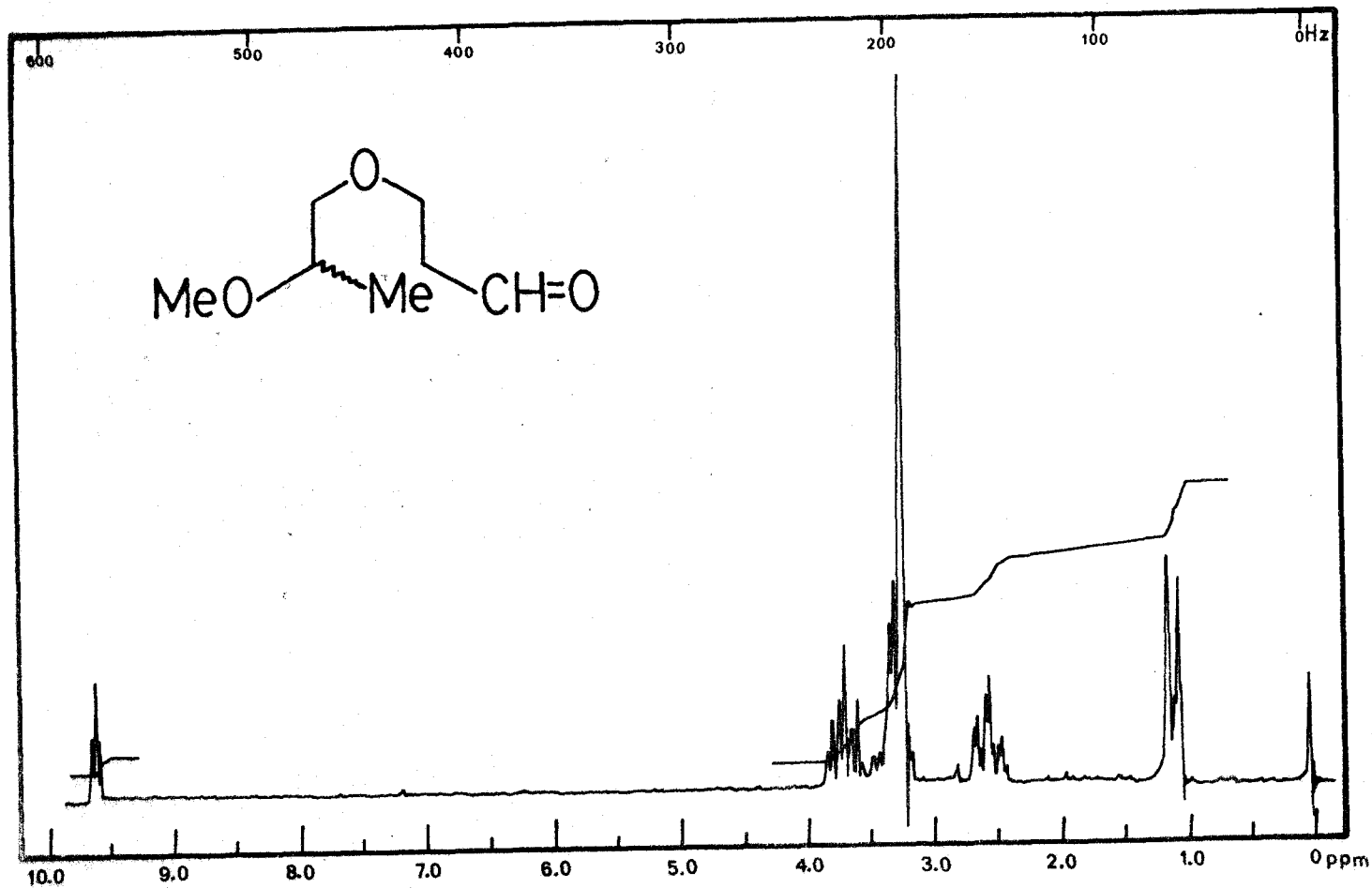
UV (Figura 3).- λ_{max} : 290 nm ($\epsilon = 6,98$) (c, 0,161 M en dioxano/agua 3:1).

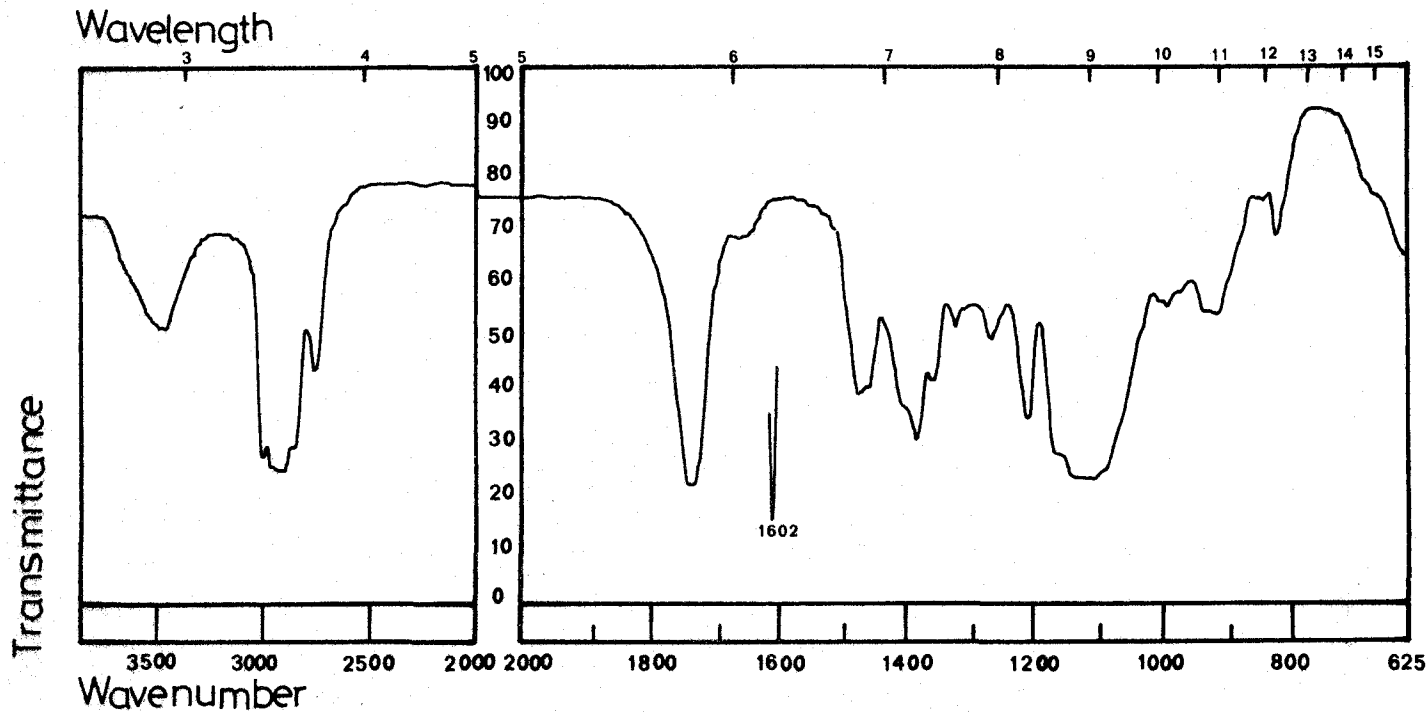
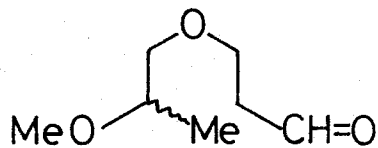
EM m/e (%).- M^+ 146 (1), 131 (1), 118 (2), 101 (23), 90 (6), 73 (11), 59 (100) y 45 (16).

4.2.4.2.- Reacción con etanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb) y del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXb).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 107 mL de etanol³ anhidro, que contienen 0,47 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 20 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado

 $^1\text{H-NMR}$ 60.- 6-metoxi-4-oxa-heptanal (LXXIV).



IR 39.- 6-metoxi-4-oxa-heptanal (LXXIV).

4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 10,9 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 0,69 g 60-65°C.
Fracción 2: 0,59 g 70-122°C.
Fracción 3: 6,96 g 124-125°C.

La c.c.f muestra tres manchas en la primera y segunda fracciones, por lo que se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,28 g.
Sílicagel a emplear: 24 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,70 g, que se identifican como la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb). Rto.: 8,3%.
Fracción 2: 0,30 g, que corresponden a (LXIXb).
Fracción 3: 0,09 g, que corresponden al producto de partida inalterado (III).

Por último, se procede al aislamiento de las dos manchas que constituyen la tercera fracción, por medio de la cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 6,96 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 5,52 g, que tienen sus propiedades espectroscópicas superponibles con las de (LXIXb).
Fracción 2: 1,32 g, que se identifican como (III).

La cantidad global en producto (LXIXb) es de 5,82 g.
Rto.: 53,7%.

5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb):

El integrador del cromatógrafo de gases demuestra que la mezcla de (LXXb) está constituida por un 36% del isómero cis y un 64% del isómero trans.

$^1\text{H-RMN}$ 38 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

$^{13}\text{C-RMN}$ 12 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- M^+ 160 (1), 130 (5), 115 (8), 87 (16), 85 (67), 83 (100), 73 (100) y 58 (58).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD) del isómero cis.- 99,41 (C-5); 76,03 (C-3); 68,25 (C-2); 65,33 (C-7); 62,76 (C-1'); 38,89 (C-6); 17,65 (CH_3) y 15,07 (C-2').

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD) del isómero trans.- 99,99 (C-5); 75,98 (C-3); 68,05 (C-2); 64,46 (C-7); 62,56 (C-1'); 38,50 (C-6); 17,02 (CH_3) y 15,07 (C-2').

1,1-dietoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXb):

IR 32 (película).- $\bar{\nu}$: 3460fa, 2990f, 2890f, 1445m, 1375f, 1270m, 1105f, 1050f, 960m y 840d^{max} .

$^1\text{H-RMN}$ 43 (Cl_3CD)- 4,45 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,1-3,3 (m, 3H, H- α y H- β); 3,43 (c, 4H, $J = 6,5$ Hz, H-1'); 3,42 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,5$ Hz, H-3); 2,80 (s, 1H, -OH); 1,80 (dt, 2H, $J_{1,2} = 6$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2); 1,12 (t, 6H, $J = 6$ Hz, H-2') y 1,08 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3).

EM m/e (%) - ($\text{M-C}_2\text{H}_5$) $^+$ 177 (2), 161 (2), 131 (4), 115 (17), 101 (5), 87 (18), 85 (86), 83 (100), 75 (31), 73 (21) y 59 (36).

4.2.4.3.- Reacción con n-propanol: Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc) y del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXc).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 137 ml de n-propanol anhidro, que contienen 0,60 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 20 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 13,2 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,01 g 55-58°C.
Fracción 2: 1,01 g 72-128°C.
Fracción 3: 6,27 g 130-134°C.

La c.c.f muestra dos manchas en la primera fracción, por lo que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,01 g.
Sílicagel a emplear: 26 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,72 g, que se identifican como la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc).
Fracción 2: 0,1 g, que corresponden a (LXIXc).

La c.c.f, realizada sobre las otras dos fracciones de destilación, produce las mismas tres manchas en ambas, por lo que se reúnen y se purifican por la técnica usual, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 7,28 g.

Sílicagel a emplear: 69 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se logran separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,10 g, que tienen sus propiedades espectroscópicas superponibles con las de (LXXc).

Fracción 2: 4,49 g, que se identifican como (LXIXc).

Fracción 3: 2,46 g de materia prima (III), inalterada.

Las cantidades globales de los dos productos sintetizados en la reacción son las siguientes:

0,82 g de (LXXc). Rto.: 0,5%.

4,59 g de (LXIXc). Rto.: 2%.

3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc):

El integrador del cromatógrafo de gases demuestra que la mezcla de (LXXc) está constituida por un 69% del isómero cis y un 31% del isómero trans.

$^1\text{H-RMN}$ 39 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

$^{13}\text{C-RMN}$ 13 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- M^+ 174 (1), 144 (4), 130 (12), 115 (21), 100 (19), 85 (19), 83 (27), 73 (19) y 58 (100).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD) del isómero cis.- 99,55 (C-5); 75,98 (C-3); 68,25 (C-2 y C-1'); 65,28 (C-7); 38,84 (C-6); 22,85 (C-2'); 17,65 (CH_3) y 10,60 (C-3').

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD) del isómero trans.- 100,18 (C-5); 76,03 (C-3); 68,98 (C-1'); 68,05 (C-2); 64,51 (C-7); 38,50 (C-6); 22,85 (C-2'); 17,07 (CH_3) y 10,55 (C-3').

1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXc):

IR 33 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3455fa, 2975f, 2875f, 1460f, 1370f, 1315m, 1075fa, 935m y 840d.

$^1\text{H-RMN}$ 44 (Cl CD).- 4,50 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,2
3,25 (m, 3H, H- α y H- β); 3,42 (t, 2H, $J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-3); 3,3 (t, 4H,
 $J = 6,5$ Hz, H-1'); 2,68 (s, 1H, -OH); 1,83 (dt, 2H, $J_{1,2} = 6$ Hz, $J_{2,3} = 6,5$
Hz, H-2); 1,47 (h, 4H, H-2'); 1,06 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 -) y 0,88 (t,
6H, $J = 6$ Hz, H-3').

EM m/e (%).- (M-90)⁺ 144 (1), 130 (3), 115 (7), 101 (3),
87 (9), 85 (23), 83 (48), 73 (8), 59 (17) y 31 (100).

4.2.4.4.- Reacción con isopropanol: Obtención de la mezcla
cis-trans del 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd) y del 1,1-diiso-
propoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXd).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven
en 140 mL de isopropanol anhidro, que contienen 0,60 mL de ácido sulfúrico
concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente
durante 20 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado
4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 14 g y cuya destilación
al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,68 g 69-70°C.
Fracción 2: 0,52 g 80-115°C.
Fracción 3: 5,65 g 120-125°C.

La c.c.f muestra una única mancha en la primera fracción
de destilación, que se purifica por cromatografía preparativa en columna
bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,68 g.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Eluyen 1,63 g de una fracción que se identifican como la mezcla cis-trans del 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).

La c.c.f, realizada sobre las otras dos fracciones de destilación, produce las mismas tres manchas en ambas, por lo que se reúnen y se purifican por la técnica usual, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 6,17 g.

Sílicagel a emplear: 65 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se logran separar tres fracciones:

Fracción 1: 0,14 g, que tienen sus propiedades espectroscópicas superponibles con las de (LXXd).

Fracción 2: 1,02 g, que se identifican como (LXIXd).
Rto.: 8,3%.

Fracción 3: 4,99 g de materia prima (III), inalterada.

El rendimiento global en el producto dioxepánico (LXXd) es de 1,77 g (Rto.: 19,3%).

5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd):

En este caso, los dos picos correspondientes a los dos isómeros cis-trans, solapan en el cromatograma, por lo que es totalmente imposible saber la proporción de uno y otro isómero. Sin embargo, el ^{13}C -RMN demuestra claramente la presencia de los dos productos. Afortunadamente, siguiendo la otra posible vía de síntesis (ciclación intramolecular) se forma un único estereoisómero, identificado como el cis-derivado, por lo que las resonancias de los carbonos del isómero trans se obtienen, sin ninguna dificultad, a partir del ^{13}C -RMN de la mezcla obte-

nida por intercambio de isopropanol a partir de (III).

$^1\text{H-RMN}$ 40 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

$^{13}\text{C-RMN}$ 14 (Cl_3CD) de la mezcla de isómeros.

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- M^+ 174 (1), 144 (5), 130 (12), 115 (22), 100 (21), 87 (20), 86 (14), 73 (22) y 58 (100).

$^{13}\text{C-RMN}$ 15 (Cl_3CD) del isómero cis.- 97,74 (C-5); 76,17 (C-3); 68,30 (C-1'); 68,05 (C-2); 65,48 (C-7); 39,33 (C-6); 23,58 y 21,49 (C-2') y 17,80 (CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD) del isómero trans.- 98,09 (C-5); 76,03 (C-3); 68,74 (C-1'); 67,96 (C-2); 64,51 (C-7); 38,84 (C-6); 23,43 y 21,34 (C-2') y 17,02 (CH_3).

1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxipropoxi)-propano (LXIXd):

IR 34 (película).- $\bar{\nu}$: 3455fa, 2985f, 2885f, 1460f, 1375f, 1320f, 1110f, 1030f, 995f, 840d y 770d.

$^1\text{H-RMN}$ 45 (Cl_3CD).- 4,60 (t, 1H, $J_{1,2} = 6$ Hz, H-1); 4,0-3,25 (m, 5H, H- α , H- β y H-1'); 3,43 (t, 2H, $J_{1,2} = 6,5$ Hz, H-3); 2,46 (s, 1H, -OH); 1,78 (dt, 2H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6,5$ Hz, H-2); 1,15 y 1,10 (d, 12H, $J = 6$ Hz, H-2') y 1,08 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3).

4.2.4.5.- Reacción con terc-butanol: Obtención del cis y trans 2-(2-terc-butoxi)etil-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 150 mL de terc-butanol, que contienen 1 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se abandona a temperatura ambiente durante 20 días.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado

4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo, que pesa 11,8 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,96 g 90-95°C.
Fracción 2: 1,02 g 100-130°C.
Fracción 3: 4,37 g 130-135°C.

La c.c.f muestra las dos mismas manchas en las dos primeras fracciones de destilación, por lo que se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 2,98 g.
Sílicagel a emplear: 25 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran separar dos fracciones:

Fracción 1: 1,37 g, que se identifican como la mezcla cis-trans del 2-(2-terc-butoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe).
Fracción 2: 1,31 g de materia prima (III), inalterada.

La c.c.f de la tercera fracción, muestra una mancha mayoritaria, con el mismo Rf que (III), ligeramente impurificada por el producto (LXXIIe), por lo cual se purifica por cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 4,37 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran separar 0,2 g de una primera fracción, que tiene sus propiedades espectroscópicas superponibles con las de (LXXIIe) y 4,08 g de una segunda, que se identifica como (III).

De esta forma, se recupera un 53,9% de (III), mientras que la cantidad global en producto (LXXIIe) resulta ser de 1,57 g (Rto.: 15,9%).

^1H -RMN 46 (Cl C) de la mezcla de isómeros cis-trans.

La mezcla cis-trans de (LXXIIe) se logra separar en sus componentes mediante cromatografía de gases preparativa, en las condiciones de flujo y de temperatura que se detallan en la introducción de esta Parte Experimental.

^1H -RMN 53 (Cl CD) del isómero cis.- 4,87 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, H-2); 4,18-3,20 (m, ^3H , H-4 y H-5); 3,37 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 1,80 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,20 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 cíclico) y 1,15 (s, 9H, CH_3 -C).

^{13}C -RMN 22 (Cl CD) del isómero cis.- 102,79 (C-2); 72,61 (C-4 y C-1'); 70,84 (C-5); 57,23 (C- β); 35,91 (C- α); 27,43 (C-2') y 17,56 (CH_3).

EM m/e (%) del isómero cis.- M^+ 188 (<1), 173 (7), 131 (26), 101 (6), 87 (100), 86 (40), 84 (64), 73 (56) y 57 (63).

^1H -RMN 54 (Cl CD) del isómero trans.- 4,99 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, H-2); 4,30-3,20 (m, 3H, H-4 y H-5); 3,35 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 1,77 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,18 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 cíclico) y 1,14 (s, 9H, CH_3 -C).

^{13}C -RMN 23 (Cl CD) del isómero trans.- 101,91 (C-2); 72,56 (C-1'); 71,61 (C-4 y C-5); 57,26 (C- β); 35,83 (C- α); 27,45 (C-2') y 17,19 (CH_3).

EM m/e (%) del isómero trans.- M^+ 188 (<1), 173 (5), 131 (20), 101 (5), 87 (100), 85 (26), 83 (47), 73 (42) y 57 (49).

4.2.5.- Reacciones entre el 2-[2-(2-hidroxiopoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano (III) y distintos alcoholes a la temperatura de reflujo de las mezclas.

4.2.5.1.- Reacción con metanol: Obtención del 1,1,3-trimetoxipropano (LVIa) y del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopoxi)-propano (LXIXa).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 75 mL de metanol anhidro, que contienen 0,40 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 8,4 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,16 g 46-51°C.
Fracción 2: 0,46 g 60-119°C.
Fracción 3: 3,94 g 119-121°C.

La c.c.f muestra cómo las dos fracciones extremas son cromatográficamente puras, identificadas por sus propiedades espectroscópicas como (LVIa) y (LXIXa), respectivamente.

Por el contrario, la segunda fracción de destilación muestra dos manchas, por lo cual se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,46 g.
Sílicagel a emplear: 9 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,22 g, que corresponden a (LVIa).

Fracción 2: 0,17 g, que se identifican como (LXIXa).

Las cantidades globales de cada uno de los dos productos sintetizados en la reacción son las siguientes:

1,38 g de (LVIa). Rto.: 19,6%.

4,11 g de (LXIXa). Rto.: 43,9%.

4.2.5.2.- Reacción con etanol: Obtención del 1,1,3-trietoxipropano (LVIb) y del cis y trans 2-(2-etoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIb).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 107 mL de etanol anhidro, que contienen 0,58 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 10,6 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 4 g 70-80°C.

Fracción 2: 2,64 g 80-84°C.

Fracción 3: 0,41 g 85-95°C.

La c.c.f muestra la presencia de las mismas dos manchas en las dos primeras fracciones, mientras que, en la tercera, estas dos están ligeramente impurificadas por una tercera de Rf menor, por lo cual se reúnen las tres fracciones de destilación y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 7,05 g.

Silicagel a emplear: 65 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran separar tres fracciones:

Fracción 1: 2,49 g, que se identifican como (LVIb). Rto.: 26,9%.

Fracción 2: 2,62 g, que corresponden a la mezcla cis-trans de (LXXIIb). Rto.: 31,1%.

Fracción 3: 0,55 g de materia prima (III).

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- (M-1)⁺ 159 (<1), 115 (3), 114 (6), 101 (5), 87 (100), 85 (18), 83 (26), 73 (9), 59 (65) y 45 (14).

La mezcla cis-trans de (LXXIIb) se logra separar en sus componentes mediante cromatografía de gases preparativa.

¹H-RMN 47 (Cl₃CD) del isómero cis.- 4,97 (t, 1H, J_{2,α} = 4,5 Hz, H-2); 4,29-3,95 (m, 3H, H-4 y H-5); 3,50 (t, 2H, J_{α,β} = 6,75 Hz, H-β); 3,43 (c, 2H, J = 7 Hz, -CH₂O-); 1,92 (dt, 2H, J_{2,α} = 4,5 Hz, J_{α,β} = 6,75 Hz, H-α); 1,25 (d, 3H, J = 6 Hz, CH₃- cíclico) y 1,15 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃-C).

¹³C-RMN 16 (Cl₃CD) del isómero cis.- 102,79 (C-2); 72,70 (C-4); 70,90 (C-5); 66,01 (C-β); 65,96 (C-1'); 34,94 (C-α); 18,83 (CH₃) y 14,91 (C-2').

¹H-RMN 48 (Cl₃CD) del isómero trans.- 5,0 (t, 1H, J_{2,α} = 4,75 Hz, H-2); 4,22-3,15 (m, 3H, H-4, H-5 y -CH₂O-); 3,44 (t, 2H, J_{α,β} = 6,75 Hz, H-β); 1,84 (dt, 2H, J_{2,α} = 4,75 Hz, J_{α,β} = 6,75 Hz, H-α); 1,25 (d, 3H, J = 6 Hz, CH₃- cíclico) y 1,18 (t, 3H, J = 6,5 Hz, CH₃-C).

¹³C-RMN 17 (Cl₃CD) del isómero trans.- 101,83 (C-2); 71,67 (C-4 y C-5); 66,00 (C-β y C-1'); 34,89 (C-α); 18,16 (CH₃) y 14,88 (C-2').

4.2.5.3.- Reacción con n-propanol: Obtención del 1,1,3-tripropoxipropano (LVic) y del cis y trans 2-(2-propoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIc).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 137 mL de n-propanol anhidro que contienen 0,74 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 14,2 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 2,04 g 70-90°C.
Fracción 2: 4,04 g 90-110°C.
Fracción 3: 1,42 g 110-118°C.

La c.c.f muestra la presencia de las mismas dos manchas en las dos primeras fracciones, por lo cual se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 6,08 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Se logran separar dos fracciones:

Fracción 1: 2,40 g, que se identifican como (LVic).
Fracción 2: 2,66 g, que corresponden a la mezcla cis-trans de (LXXIc). Rto.: 29%.

La tercera fracción de destilación es cromatográficamente pura y se identifica como (LVic).

De esta manera, la cantidad global en producto (LVic), resulta ser de 3,82 g (33,6%).

La mezcla cis-trans de (LXXIIc) se logra separar en sus componentes mediante cromatografía de gases preparativa.

$^1\text{H-RMN}$ 49 (Cl_3CD) del isómero cis.- 4,90 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 6,75$ Hz, H-2); 4,42-3,25 (m, 3H, H-4 y H-5); 3,44 (t, 2H, $J_{\alpha\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 3,27 (t, 2H, $J = 6,75$ Hz, -CH O-); 1,86 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 6,75$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,52 (h, $J = 6,75$ Hz, C-CH₂-C); 1,23 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH₃-cíclico) y 0,88 (t, 3H, $J = 6,75$ Hz, CH₃-C).

$^{13}\text{C-RMN}$ 18 (Cl_3CD) del isómero cis.- 102,67 (C-2); 72,58 (C-4 y C-1'); 70,84 (C-5); 66,17 (C- β); 34,88 (C- α); 22,76 (C-2'); 18,46 (CH₃) y 10,23 (C-3').

EM m/e (%) del isómero cis.- M^+ 174 (<1), 173 (<1), 115 (6), 114 (9), 87 (82), 86 (62), 84 (100) y 59 (55).

$^1\text{H-RMN}$ 50 (Cl_3CD) del isómero trans.- 5,0 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 6,75$ Hz, H-2); 4,25-3,20 (m, 3H, H-4 y H-5); 3,42 (t, 2H, $J_{\alpha\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 3,27 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, -CH O-); 1,82 (dt, $J_{2,\alpha} = 5,25$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,52 (h, $J = 6,5$ Hz, C-CH₂-C); 1,20 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH₃-cíclico) y 0,88 (t, 3H, $J = 6,75$ Hz, CH₃-C).

$^{13}\text{C-RMN}$ 19 (Cl_3CD) del isómero trans.- 101,92 (C-2); 72,72 (C-1'); 71,75 (C-4 y C-5); 66,32 (C- β); 35,01 (C- α); 22,90 (C-2'); 18,04 (CH₃) y 10,13 (C-3').

EM m/e (%) del isómero trans.- M^+ 174 (<1), 173 (<1), 115 (2), 114 (4), 87 (50), 86 (76), 84 (100) y 59 (20).

4.2.5.4.- Reacción con isopropanol: Obtención del 1,1,3-triisopropoxipropano (LVIId) y del cis y trans 2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIId).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 140 ml de isopropanol anhidro, que contienen 0,76 ml de ácido sulfúrico.

co concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 14 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.1., llegándose así a un crudo que pesa 13,7 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 3,51 g 70-90°C.
Fracción 2: 2,12 g 93-94°C.
Fracción 3: 0,44 g 115-125°C.

La c.c.f muestra la presencia de las mismas dos manchas en las dos primeras fracciones, por lo cual se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 5,63 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Se logran separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,22 g, que se identifican como (LVId). Rto.: 1,8%.

Fracción 2: 4,53 g, que corresponden a la mezcla cis-trans de (LXXIId). Rto.: 49,5%.

La tercera fracción de destilación da una única mancha en c.c.f, aunque muy ligeramente impurificada por (LXXIId), por lo cual, se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,44 g.
Sílicagel a emplear: 9 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Se consiguen aislar 0,22 g del producto de partida inalterado (III).

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- M^+ 174 (<1), 173 (<1), 159 (<1), 115 (4), 114 (14), 87 (100), 73 (20), 59 (48) y 43 (26).

La mezcla cis-trans de (LXXIIId) se logra separar en sus componentes mediante cromatografía de gases preparativa.

$^1\text{H-RMN}$ 51 (Cl_3CD) del isómero cis.- 4,86 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,5$ Hz, H-2); 4,22-3,25 (m, 4H, H-4, H-5 y >CH-O-); 3,48 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 1,84 (dt, 2H, $J_{2,\alpha} = 4,5$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,25 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 cíclico) y 1,13 (d, 6H, $J = 5,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ 20 (Cl_3CD) del isómero cis.- 102,79 (C-2); 72,70 (C-4); 71,38 (C-1'); 70,90 (C-5); 63,53 (C- β); 35,33 (C- α); 21,97 (C-2') y 18,55 (CH_3).

$^1\text{H-RMN}$ 52 (Cl_3CD) del isómero trans.- 4,95 (t, 1H, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, H-2); 4,22-3,30 (m, 4H, H-4, H-5 y >CH-O-); 3,37 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- β); 1,86 (dt, $J_{2,\alpha} = 4,75$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 6,75$ Hz, H- α); 1,15 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 cíclico) y 1,05 (d, 6H, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ 21 (Cl_3CD) del isómero trans.- 101,50 (C-2); 71,66 (C-4 y C-5); 71,33 (C-1'); 63,16 (C- β); 34,93 (C- α); 21,97 (C-2') y 17,81 (CH_3).

4.2.5.5.- Reacción con terc-butanol: Obtención del 1,2-diterc-butoxiopropano (LXXV), 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI), 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII) y del cis y trans 2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano (LXXIIe).

10 g de (III), equivalentes a 0,05 moles, se disuelven en 150 mL de terc-butanol, que contienen 1 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 5 h.

El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1.1.3.I., llegándose así a un crudo que pesa 10,6 g y cuya destilación al vacío de la trompa de agua da las siguientes fracciones:

Fracción 1: 1,61 g 55-75°C.
Fracción 2: 1,92 g 75-85°C.
Fracción 3: 1,55 g 125-130°C.

La c.c.f muestra la presencia de cuatro manchas en la primera fracción, por lo que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 1,61 g.
Sílicagel a emplear: 24 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se consiguen separar cuatro fracciones:

Fracción 1: 0,08 g, que se identifican como el 1,2-diterc-butoxiopropano (LXXV).

Fracción 2: 0,32 g, que se identifican como la mezcla cis-trans de (LXXIIe).

Fracción 3: 0,61 g, que se identifican como el 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI).

Fracción 4: 0,15 g, que corresponden al 1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII).

La c.c.f muestra las mismas dos manchas en las dos últimas fracciones, por lo cual se reúnen y se purifican por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 3,47 g.
Sílicagel a emplear: 65 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran separar dos fracciones:

Fracción 1: 1,63 g, que tienen sus propiedades espectroscópicas superponibles con las de (LXXIIe).

Fracción 2: 1,76 g del producto de partida inalterado (III).

La cantidad global en producto (LXXIe) es de 1,95 g (Rto.: 19,7%).

1,2-diterc-butoxiopropano (LXXV):

IR 40 (película).- $\bar{\nu}$: 2990f, 2890f, 1475m, 1385m, 1360f, 1235m, 1195f, 1085f, 1000m, $875d^{max}$, 835d y 730d.

1H -RMN 55 (Cl₃CD).- 3,63 (m, 1H, H-2); 3,17-2,98 (m, 2H, H-1); 1,15 y 1,13 (s, 18H, CH₃ - grupo terc-butilo) y 1,08 (d, 3H, J= 6 Hz, CH₃-).

2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI):

IR 41 (película).- $\bar{\nu}$: 3450fa, 3005f, 2970f, 2890f, 1470m, 1390m, 1365f, 1330m, 1255m, $1235m^{max}$, 1205f, 1085f, 1025m, 955m, 935m, 880m, 845d y 745d.

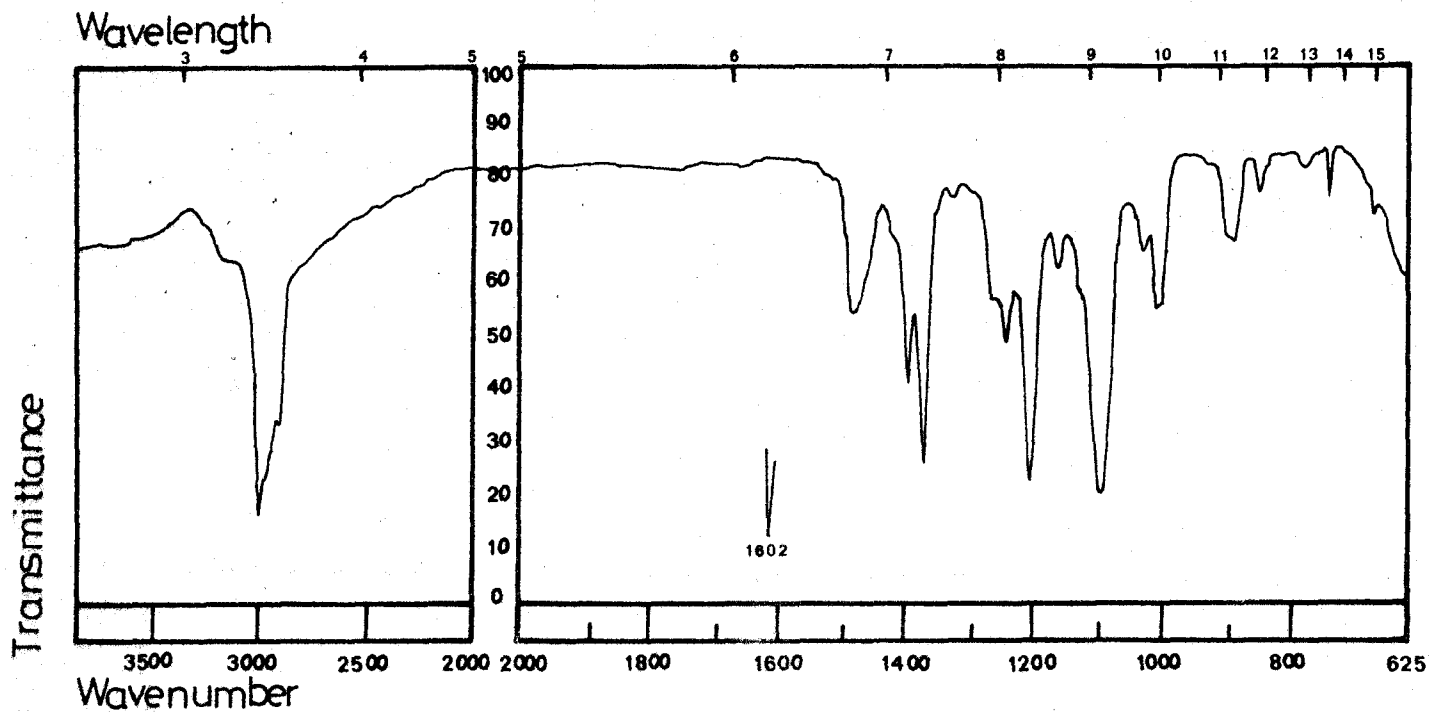
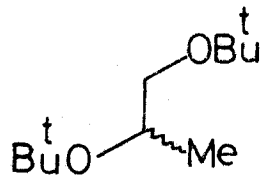
1H -RMN 56 (Cl₃CD).- 3,63 (m, 1H, H-2); 3,29-2,98 (m, 2H, H-1); 2,72 (s, 1H, -OH); 1,16 (s, 9H, grupo terc-butilo) y 1,08 (d, 3H, J= 6 Hz, CH₃-).

EM m/e (%).- (M-CH₃)⁺ 117 (9), 101 (8), 87 (6), 85 (18), 75 (13), 59 (48), 57 (100) y 45 (18).

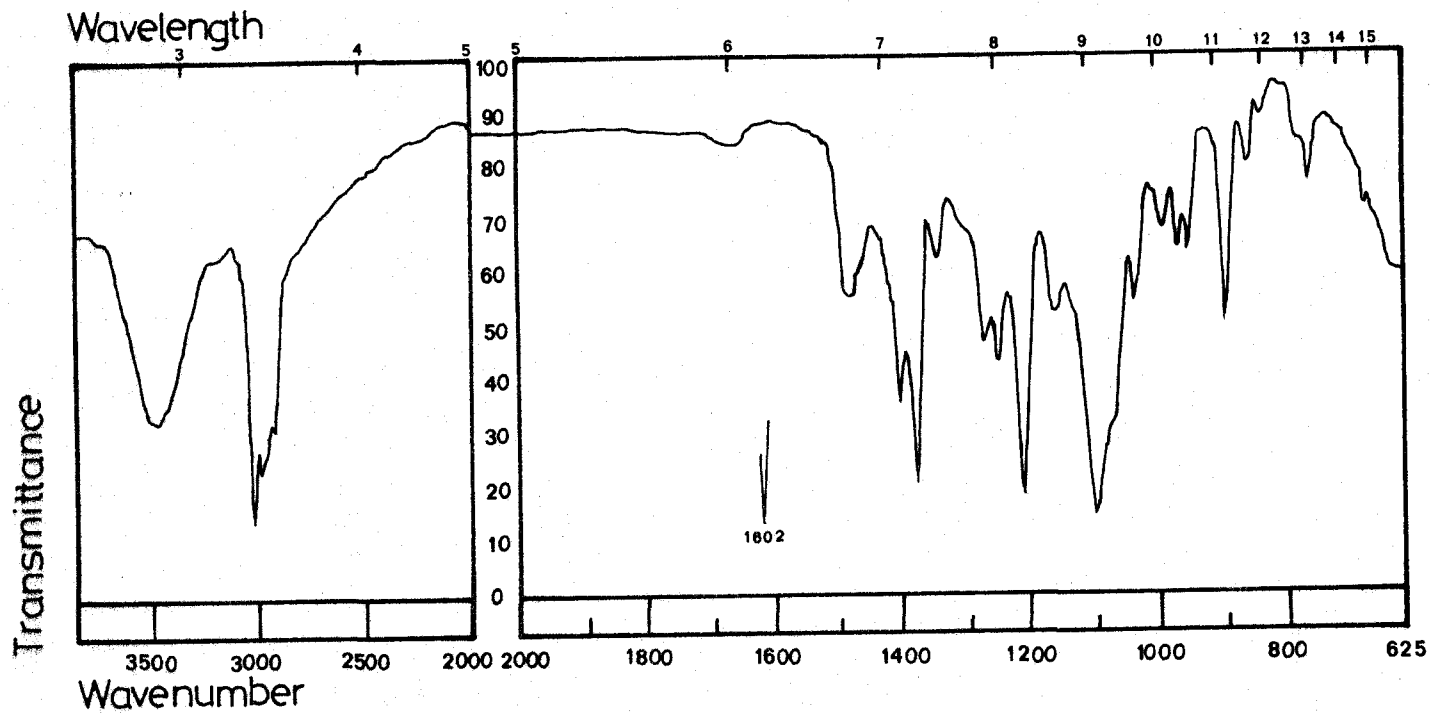
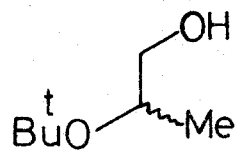
1-terc-butoxi-2-propanol (LXXVII):

IR 42 (película).- $\bar{\nu}$: 3440fa, 2990f, 2950f, 2890f, 1465m, 1390f, 1360f, 1260m, 1230m, $1195f^{max}$, 1080f, 1050f, 975m, 880d, 835d y 745d.

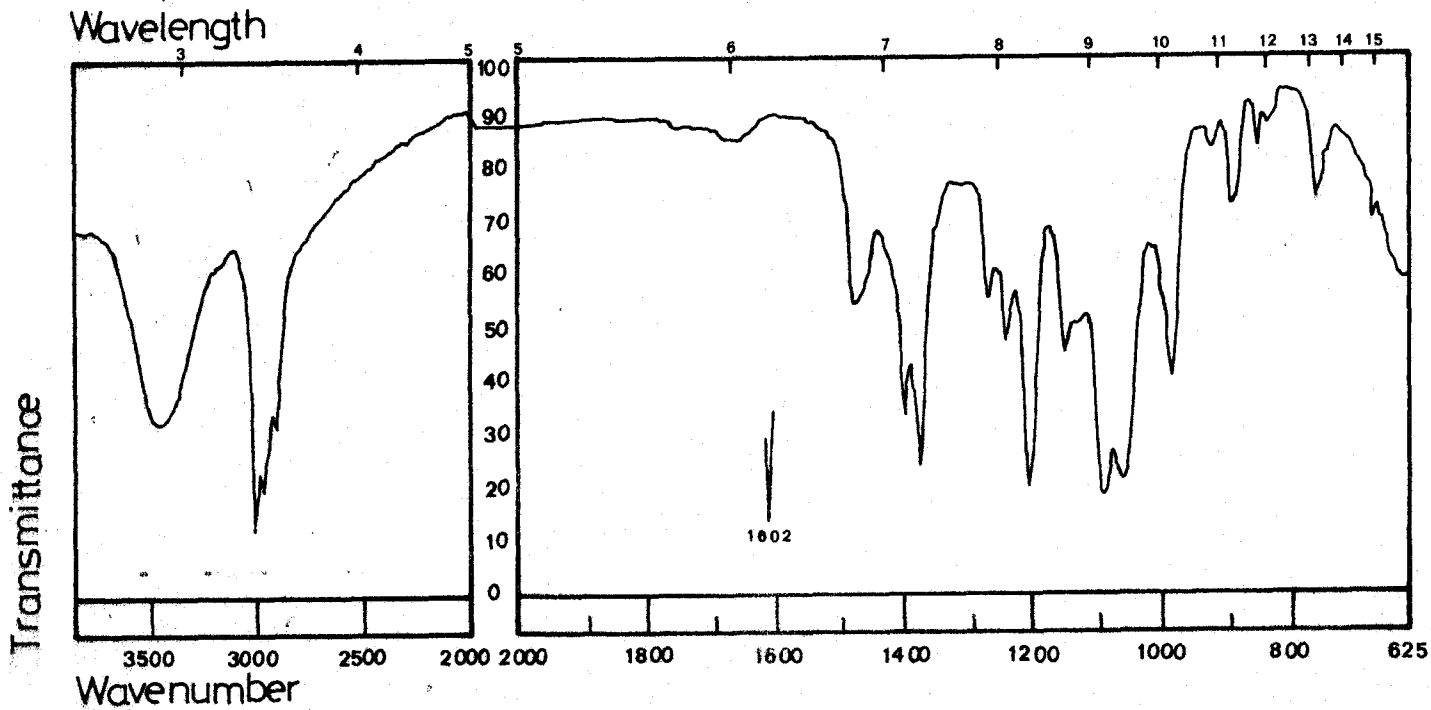
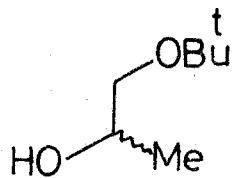
1H -RMN 57 (Cl₃CD).- 3,60 (m, 1H, H-2); 3,32-3,20 (m, 2H, H-2); 2,65 (s, 1H, -OH); 1,15 (s, 9H, grupo terc-butilo) y 1,04 (d, 3H, J= 6 Hz, CH₃-).



IR 40.- 1,2-ditert-butoxipropano (LXXV).



IR 41.- 2-terc-butoxi-1-propanol (LXXVI).



IR 42.- 1-tert-butoxy-2-propanol (LXXVII).

4.2.6.- Ciclaciones intramoleculares de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propanos en éter, en presencia de eterato de trifluoruro de boro.

4.2.6.1.- Ciclación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVa): Obtención del 5-metoxi-1,4-dioxepano (LVa).

1,38 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVa) se disuelven en 15 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 10 gotas de eterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 9 h, se lava con dos porciones de 7 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 0,59 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Silicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran separar dos fracciones:

Fracción 1: 0,23 g de (LVa), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. Rto.: 20,7%.

Fracción 2: 0,19 g, que corresponden al producto de partida.

4.2.6.2.- Ciclación del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVb): Obtención del 5-etoxi-1,4-dioxepano (LVb).

1,91 g del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVb) se disuelven en 20 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 12 gotas de eterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 7 h, se lava con dos porcio-

nes de 10 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose 1,1 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran aislar dos fracciones:

Fracción 1: 0,73 g de (LVb), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. Rto.: 50,6%.

Fracción 2: 0,22 g, que corresponden al producto de partida.

4.2.6.3.- Ciclación del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVc): Obtención del 5-propoxi-1,4-dioxepano (LVc).

3,4 g del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVc) se disuelven en 35 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 13 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 7 h, se lava con dos porciones de 15 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 2,85 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se logran aislar dos fracciones:

Fracción 1: 1,95 g de (LVc), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. Rto.: 78,9%.

Fracción 2: 0,26 g, que corresponden al producto de partida.

4.2.6.4.- Ciclación del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVd): Obtención del 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd).

1,47 g del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano (LIVd) se disuelven en 15 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 13 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 7 h, se lava con dos porciones de 7 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 1,07 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se obtiene una única fracción, cromatográficamente pura, que pesa 0,87 g, del 5-isopropoxi-1,4-dioxepano (LVd). Rto.: 81,6%.

4.2.6.5.- Ciclación del 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II): Obtención del 5-[1,3-dioxolanil]-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano (LVIII).

10 g del 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano (II) se disuelven en 100 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 14 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 72 h, se lava con dos por-

ciones de 20 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 2,66 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 26 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 3:1.

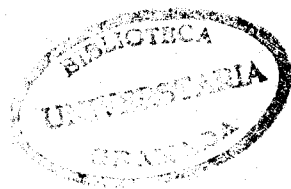
Se logran aislar dos fracciones:

Fracción 1: 1,21 g de (LVIII), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. Rto.: 7,5%.

Fracción 2: 1,20 g, que corresponden al producto de partida.

Por otra parte, la disolución acuosa se lleva a sequedad, se disuelve en cloroformo y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Filtrada y llevada de nuevo a sequedad, se obtiene un crudo, que pesa 7,29 g, que corresponden al producto de partida (II), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

De esta forma, se recupera un 84,9% del hidroxiacetal (II).



4.2.7.- Ciclaciones intramoleculares de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propanos en éter, en presencia de eterato de trifluoruro de boro.

4.2.7.1.- Ciclación del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXa): Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano (LXXa).

2,6 g del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano (LXIXa) se disuelven en 26 ml de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 16 gotas de eterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 13 h, se lava con dos porciones de 13 ml de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 2,04 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se logran aislar dos fracciones:

Fracción 1: 1,09 g, que corresponden a la mezcla cis-trans de (LXXa). Rto.: 51,3%.

Fracción 2: 0,90 g, que corresponden al producto de partida.

El integrador del cromatógrafo de gases demuestra que la mezcla de (LXXa) está constituida por un 71% del isómero cis y un 29% del isómero trans.

EM m/e (%) de la mezcla de isómeros.- M⁺ 146 (<1), 115 (2), 102 (2), 86 (63), 84 (100), 72 (13) y 57 (8).

4.2.7.2.- Ciclación del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXb): Obtención de la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb).

1,5 g del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXb) se disuelven en 16 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 13 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 13 h, se lava con dos porciones de 8 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 1,14 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Silicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se obtiene una única fracción, cromatográficamente pura, que pesa 0,79 g, de la mezcla cis-trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXb). Rto.: 68,4%.

El integrador del cromatógrafo de gases demuestra que la mezcla de (LXXb) está constituida por un 22% del isómero cis y un 78% del isómero trans.

4.2.7.3.- Ciclación del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXc): Obtención de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc).

1,84 g del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXc) se disuelven en 20 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 12 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 13 h, se lava con dos porciones de 10 mL de disolución acuosa de carbonato potásico

al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 1,65 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 2:1.

Se eluye una única fracción, cromatográficamente pura, que pesa 1,19 g, de la mezcla cis-trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano (LXXc). Rto.: 86,7%.

El integrador del cromatógrafo de gases demuestra que la mezcla de (LXXc) está constituida por un 23% del isómero cis y un 77% del isómero trans.

4.2.7.4.- Ciclación del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXd): Obtención del cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).

0,72 g del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-propoxi)-propano (LXIXd) se disuelven en 8 mL de éter anhidro y, a dicha disolución, se le agregan 10 gotas de éterato de trifluoruro de boro. Después de mantener la disolución a temperatura ambiente durante 13 h, se lava con dos porciones de 4 mL de disolución acuosa de carbonato potásico al 10%. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose 0,51 g de un crudo, que se purifica por cromatografía preparativa en columna, bajo las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: crudo de reacción.

Sílicagel a emplear: 19 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.

Se eluye una única fracción, cromatográficamente pura, que pesa 0,48 g, del cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano (LXXd).

Rto.: 90%.

^1H -RMN 41 (Cl_3CD) del isómero cis.- 4,77 (pt, 1H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H-1); 4,3-2,90 (m, 6H, H-2, H-3, H-7 y H-1'); 2,15-1,95 (m, 2H, H-6); 1,15 y 1,05 (d, 6H, $J = 6$ Hz, H-2') y 1,0 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 -).



CONCLUSIONES



5.- CONCLUSIONES.

1.- El objetivo fundamental de la investigación contenida en esta Memoria se ha centrado en dos aspectos fundamentales de la química de algunos acetales de 6-hidroxi-4-oxa-alcanales: por un lado, el estudio de sus reacciones de intercambio del alcohol y, por otro, la posibilidad de su empleo en la síntesis de derivados 5-alcoxi-1,4-dioxepánicos. Los resultados obtenidos permiten concluir que las hipótesis establecidas a priori se han cumplido sobradamente, habiendo quedado suficientemente demostrada la versatilidad de los sustratos en el tipo de reacción estudiada, así como su potencialidad en la preparación de los sistemas diheterociclánicos deseados.

2.- Dentro de este contexto general, se han estudiado los procesos de intercambio de alcohol a partir de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano y de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano, este último como mezcla de isómeros geométricos. Como alcoholes se han empleado MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH y t-BuOH. Los resultados obtenidos a partir de los dos sustratos son completamente análogos y permiten concluir que el curso de las reacciones depende fundamentalmente de la naturaleza del alcohol empleado y de la temperatura del proceso, de tal forma que, a temperatura ambiente, se ven favorecidos los procesos formales de transacetalación simple y transacetalación-ciclación, mientras que, a mayor temperatura, los procesos formales favorecidos son los de transesterificación y transesterificación-transacetalación.

3.- En las reacciones realizadas a temperatura ambiente, los resultados obtenidos pueden interpretarse adecuadamente en función de una lógica competencia entre los procesos de intercambio de alcohol intermoleculares, que llevan a la formación de 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxi-alcoxi)-propanos, y los intramoleculares, que permiten la síntesis de 5-alcoxi-1,4-dioxepanos o de la mezcla cis-trans de los 3-metil-análogo derivados, según el sustrato de partida, habiéndose podido comprobar que tal competencia depende de la naturaleza del alcohol empleado.

4.- Se ha podido comprobar experimentalmente una dependencia lineal entre el logaritmo de la relación entre rendimientos molares de hidroxiacetales y de cicloacetales, obtenidos a temperatura ambiente, y el valor de la constante Z de KOSOWER del alcohol empleado, lo que sugiere que la influencia de la naturaleza del alcohol, en el curso de las reacciones realizadas a temperatura ambiente, es más bien consecuencia de su poder solvatante.

5.- En base a estas razones, se ha propuesto un mecanismo teórico para estas reacciones, en el que la competencia entre los procesos de intercambio de alcohol intra e intermoleculares depende del grado de solvatación de una de las especies intermedias reactivas. En dicho mecanismo se han tenido en cuenta, también, las reglas de BALDWIN para cierre de anillos.

6.- Los resultados obtenidos, cuando se llevan a cabo las reacciones con t-BuOH a temperatura

ambiente, se apartan del comportamiento "normal", encontrado para el resto de los alcoholes, pero son interpretables a la luz del mecanismo propuesto. El análisis de los resultados obtenidos entre 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano y t-BuOH, a temperatura ambiente y 14 horas o 20 días de permanencia, permiten concluir que la formación preferente del 2-(2-terc-butoxi-1,3-dioxolano aislado, debe transcurrir a través de una transposición tipo 5-alcoxi-1,4-dioxepano \longrightarrow 2-(2-alcoxi-1,3-dioxolano. El mecanismo, espacio y limitaciones de dicha transposición se está estudiando actualmente.

7.- Los resultados obtenidos en los mismos procesos, realizados ahora a las temperaturas de reflujo de las respectivas mezclas, son muy diferentes de los previamente comentados, no sólo en el aspecto cuantitativo sino también en el cualitativo, pudiendo concluirse que, en general, un aumento de la temperatura de reacción supone una clara disminución en los rendimientos de productos, en cuya formación se involucre un proceso de transacetalación y, al mismo tiempo, un claro aumento en el porcentaje de productos que supongan una transesterificación, de tal forma que, a reflujo, los productos favorecidos son los 1,1,3-trialcoxipropanos, anteriormente descritos en bibliografía, y los 2-(2-alcoxi-1,3-dioxolanos o la mezcla cis-trans de los 2-(2-alcoxi-4-metil-1,3-dioxolanos, según el sustrato de partida, habiéndose propuesto dos mecanismos alternativos para los procesos.

8.- Las mezcla de isómeros geométricos de los 2-(2-alcoxi-4-metil-1,3-dioxolanos, obtenidas a partir de 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolanos y EtOH, n-PrOH, i-PrOH y t-BuOH, se han

desdoblado en sus componentes puros y, de acuerdo con ELIEL, se ha asignado la configuración cis a los que presentan un desplazamiento químico, para H-2, a campo más arriba. Los resultados obtenidos por ^{13}C -RMN, para los estereoisómeros, permiten concluir que el isómero trans presenta el grupo metilo con mayor carácter axial que el cis, lo que se refleja también en el efecto de compresión estérica γ sobre C-2 en ambos isómeros. Por último, se han establecido los valores de efectos del sustituyente 4-metilo sobre el desplazamiento químico de los átomos de carbono del ciclo, considerando como base la estructura de 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolano.

9.- En los procesos entre el 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano o 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano con t-BuOH "a reflujo", los resultados también se apartan del comportamiento normal. Como se describe en la Memoria, se ha obtenido, en cada caso, una gran variedad de sustancias diferentes; sin embargo, destacaremos el aislamiento de 1,2-diterc-butoxi-etano y terc-butoxi-etanol, en un caso, y de 1,2-diterc-butoxi-propano, 2-terc-butoxi-1-propanol y 1-terc-butoxi-2-propanol, en otro caso, ya que ello supone una evidencia clara de que, al menos en el caso del t-BuOH, bastante inerte en estos procesos, los compuestos de partida se desdoblán en los correspondientes glicoles y los consiguientes vinildioxolanos.

10.- Se han estudiado también los procesos de ciclación intramolecular de algunos 6-hidroxi-4-oxa-alcanales dialquil acetales, catalizados con eterato de trifluoruro de boro/éter, a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos permiten concluir que tales procesos constituyen un buen método para la síntesis

de 5-alcoxi-1,4-dioxepanos con distinto grado de sustitución, habiéndose observado una gran sensibilidad de la reacción frente a la estructura del producto de partida.

Si, en este mismo tipo de reacción, se parte de 6-hidroxi-4-oxa-heptanal-dialquil acetales se forman mezclas de isómeros cis-trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos, que no pueden desdoblarse en sus estereoisómeros, bajo ninguna de las condiciones actualmente habilitadas. Sin embargo, el enriquecimiento en estereoisómeros de estas mezclas es distinto al que se obtiene en las reacciones directas de intercambio de alcohol, previamente descritas, lo que ha permitido poder disponer de datos de ^{13}C -RMN para cada isómero y, en consecuencia, iniciar el análisis estereoquímico de los mismos.

11.- Los datos de ^{13}C -RMN para los 5-alcoxi-1,4-dioxepanos estudiados son compatibles con un equilibrio conformacional complejo entre los catorce conformeros silla posibles y, posiblemente, los correspondientes de silla torcida. No se tienen pruebas de la existencia de conformeros preferentes, como era de esperar, aunque el desplazamiento químico de C-7 y el desdoblamiento diastereotópico de los metilos del grupo isopropoxi sugieren una fuerte participación, en dicho equilibrio pseudorrotacional de los conformeros en los que -OR se situa como axial.

12.- La asignación configuracional en los 5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos se ha establecido en función de las interacciones entre átomos no enlazados, que se han caracterizado como $\text{sin } \underset{\text{O}}{\text{C}}\text{-1,3-diaxial-Me-H}$;

sin-3,6-(3,7)-diaxial-Me-H; sin -1,3-diaxial-Me-O y, por último, sin-1,3-diaxial-Me-H. Por comparación con lo establecido para 1,3-dioxepanos, se ha considerado suficiente para desestimar la participación de un confórmero en el circuito pseudorrotacional, la existencia en él de cualquiera de las interacciones sin -1,3-diaxial-Me-O o sin-3,6-(3,7)-diaxial-Me-H, o bien dos de los restantes tipos. Por aplicación de estos principios, se establece teóricamente una diferencia en la situación conformacional de los isómeros cis y trans que permite asignar un mayor carácter axial al metilo-3 en el isómero trans.

13.- Se han determinado los efectos del sustituyente 3-metilo sobre el resto de los átomos de carbono del anillo. Los efectos α y β han resultado concordantes, al menos en lo que se refiere al signo, con los descritos para el cicloheptano y el 1,3-dioxepano, aunque existe alguna variación en la magnitud, si bien debe tenerse en cuenta que, en nuestro caso, se han determinado tomando como base el 5-alcoxi-1,4-dioxepano correspondiente.

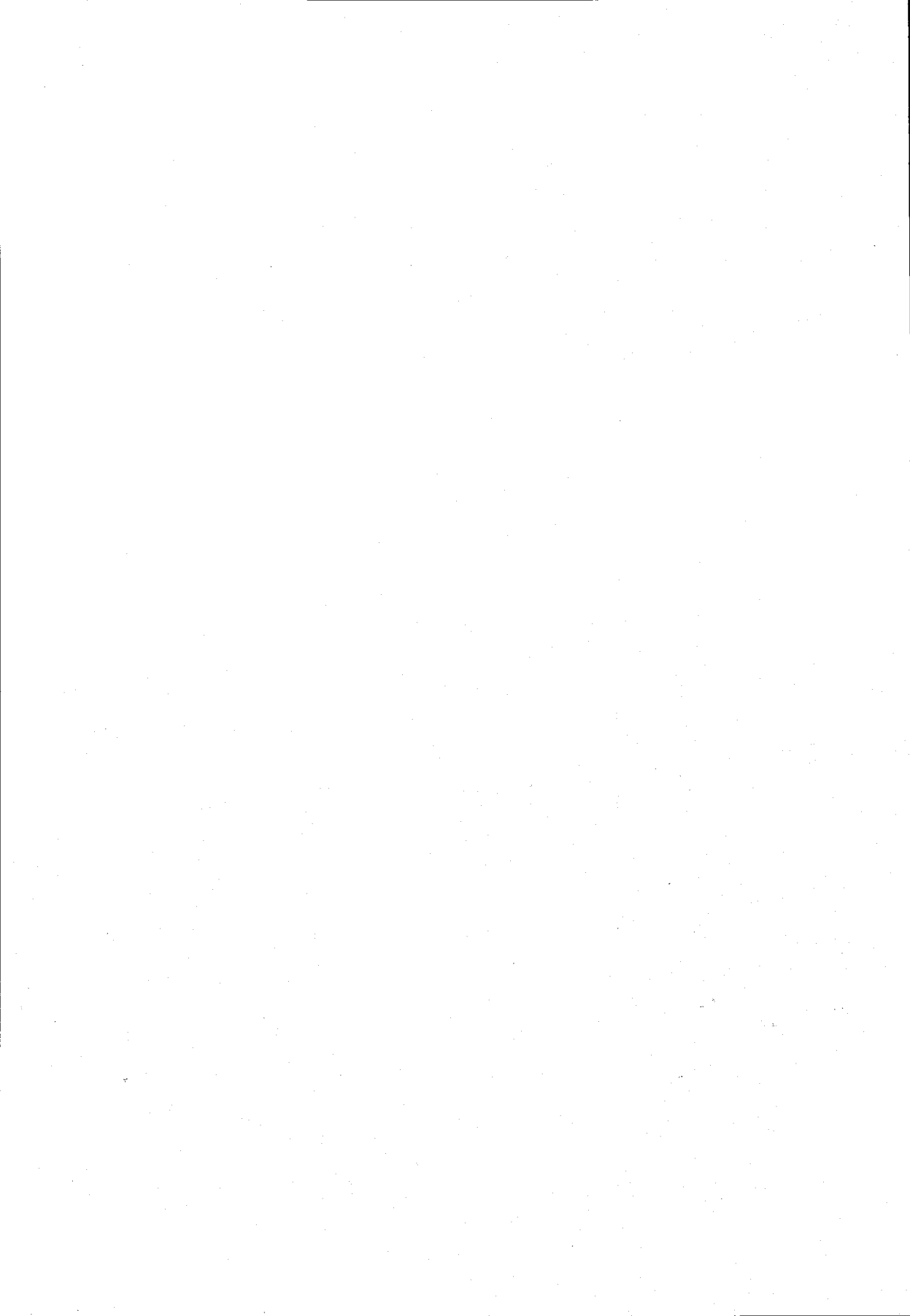
14.- Los efectos γ y δ hallados, se encuentran mejor relacionados con la configuración que los α y β .

15.- Los datos obtenidos por ^{13}C -RMN para los cis y trans-5-alcoxi-3-metil-1,4-dioxepanos, no parecen indicar la existencia de confórmeros preferentes y son sólo interpretables a través de un circuito conformacional de pseudorrotación en el que únicamente se ha podido poner de manifiesto el mayor carácter axial del 3-metilo en el isómero trans.

16.- Se han sintetizado los ϵ -hidroxialdehidos 6-hidroxi-4-oxa-hexanal y 6-hidroxi-4-oxa-heptanal con el objeto de estudiar sus posibles modificaciones cíclicas. Los resultados obtenidos por aplicación de espectroscopías UV y de ^1H -RMN, permiten concluir que, en cada una de las especies estudiadas, se establece un equilibrio entre la forma hidroxialdehídica y la ciclohemiacetálica y otro, entre ésta última y la correspondiente 2-(2-hidroxietil)-1,3-dioxolánica, que, por transposición, proviene de la dioxepánica, habiéndose establecido para el primer equilibrio un proceso de primer orden, en ambos sentidos.



BIBLIOGRAFIA



- (1).- BELLRINGER, F.J. et al.
J. Appl. Chem., 4, 679 (1954).
- (2).- HEARNE, G.W; FINCH, H.D.
Acrolein, Ed. Smith, C.W; Heidelberg, p. 124,
1975.
- (3).- TAKEMURA, S.
Chem. Pharm. Bull., 8, 574 (1960).
- (4).- BALDWIN, J.E.
J. Chem. Soc. Chem. Comm., 734 (1976).
- (5).- HURD, C.D. y SAUNDERS, W.H. Jr.
J. Amer. Chem. Soc., 74, 5324 (1952).
- (6).- SAUCY, G; BORER, R. y FURST, A.
Helv. Chim. Acta, 54, 2034 (1971).
- (7).- TOSHIYUKI, S; MASAYUKI, G. y KOICHIRO, S.
Bunseki Kagaku, 20, 1183 (1971).
- (8).- BOROWITZ, I.J. y WILLIAMS, G.J.
J. Org. Chem., 33, 2013 (1968).
- (9).- BOTTEGHI, C; CONSIGLIO, G; CECCARELLI, G.
y STEFANI, A.
J. Org. Chem., 37, 1835 (1972); 38, 2361 (1973).
- (10).- HELFERICH, B. et al.
Org. Syntheses, 25, 84 (1945).
- (11).- SCHNIEPP, L.E. y GELLER, H.H.
J. Amer. Chem. Soc., 68, 1646 (1946).

- (12).- WINTERFELDT, E.
Synthesis, 617 (1975).
- (13).- LONG y PAUL
Chem. Rev., 57, 935 (1957).
- (14).- CAWLEY y WESTHEIMER
Chem. Ind. (London), 656 (1960).
- (15).- PERST, H.
Oxonium Ions in Organic Chemistry, Academic Press, Nueva York, 1971.
- (16).- SCHMITZ, E. y EICHHORN, J.
The Chemistry of the Ether Linkage (Ed. Patai, S.), John Wiley and Sons, London, 1967.
- (17).- ANTEUNIS, M. y BECU, C.
Synthesis, 23 (1974).
- (18).- BORGEN, G.
Acta Chem. Scand., B29, 265 (1975).
- (19).- BARTON, D.H.R; DAWES, C.C. y MAGNUS, P.D.
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 432 (1975).
- (20).- KREMER, C.B. y ROCHEN, L.K.
Heterocyclic Compounds, Ed. Elderfield, R.C., Wiley, Nueva York, vol.6, cap.1, 1957.
- (21).- *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. Rosowsky, A., Wiley, Nueva York, vol.26, caps.1-9, 1972.
- (22).- *Methoden der Organischen Chemie*, Ed. Müller, E., Thieme, Stuttgart, vol.6/3, 1965.

- (23).- *Methoden der Organischen Chemie*, Ed. Müller, E., Thieme, Stuttgart, vol.6/4, 1966.
- (24).- MONTGOMERY, E.M; HANN, R.M. y HUDSON, C.S.
J. Am. Chem. Soc., 59, 1124 (1937).
- (25).- PARHAM, W.E.
J. Am. Chem.Soc., 69, 2449 (1947).
- (26).- SANTOYO GONZALEZ, F.
Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1979.
- (27).- IWASAKI, T.
1st Symposium on Electroorganic Chemistry, Kyoto, 1980.
- (28).- BILLIG, K.
Ger. Pat. 669.805; U.S.P. 2.131.998.
- (29).- HALL, H.K. Jr. y STENCK, M.J.
J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 11, 1035 (1973).
- (30).- HALL, H.K., Jr. y DEBLAUWE, F.
J. Am. Chem. Soc., 97, 655 (1975).
- (31).- HALL, H.K., Jr; DEBLAUWE, F. y PYRADI, T.
J. Am. Chem. Soc., 97, 3854 (1975).
- (32).- HALL, H.K., Jr; DEBLAUWE, F; CARR, L.J; RAO, V.S. y REDDY, G.S.
J. Polymer. Sci., Symposium No.56, 101 (1976).
- (33).- WAWZONEK, S. e ISSIDORIDES, C.
J. Am. Chem. Soc., 75, 2373 (1953).
- (34).- WAWZONEK, S. y REES, D.A.
J. Am. Chem. Soc., 70, 2433 (1948).

- (35).- MIKHAĬLOV, B.M. y POVAROV, L.S.
Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., 1903 (1960).
- (36).- MIKHAĬLOR, B.M. y POVAROV, L.S.
Akad. Nauk Kirg. SSR., 30 (1961).
- (37).- MIKHAĬLOV, B.M. y POVAROV, L.S.
Zh. Obshch. Khim., 32, 446 (1962).
- (38).- BOTTINI, A.T; CORSON, F.P. y BOTTNER, E.F.
J. Org. Chem., 30, 2988 (1965).
- (39).- BOTTINI, A.T. y BOTTNER, E.F.
J. Org. Chem., 31, 389 (1966).
- (40).- BOTTINI, A.T. y MAROSKI, J.G.
J. Org. Chem., 38, 1455 (1973).
- (41).- CLARIDGE, D.V.
Brit. Pat. 1.272.733 (1972). Ref. Chem. Abst.
77 (1972) P62491j.
- (42).- BARTON, D. y OLLIS, W.D.
Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Stoddart,
J.F., Universidad de Sheffield, vol.1, pag.882,
1979.
- (43).- IWASAKI, T; NISHITANI, T; HORIKAWA, H. e
INONE, I.
Tetrahedron Letters, 22, 1029 (1981).
- (44).- LAMBERT, J.B.
J. Amer. Chem. Soc., 89, 1836 (1967).
- (45).- LAMBERT, R.G; KESKE, R.G. y WEARY, D.K.
J. Am. Chem. Soc., 89, 5921 (1967).

- (46).- ROMERS, C; ALTONA, C; BUYS, H.R. y HAVINGA, E.
Topics Stereochem., 4, 39 (1969).
- (47).- HOFFMAN, R; DAVID, S; EISENSTEIN, O; HEHRE, W.J. y SALEM, L.
J. Amer. Chem. Soc., 95, 3806 (1973).
- (48).- ANET, F.A.L. y BOURN, A.J.R.
J. Amer. Chem. Soc., 89, 760 (1967).
- (49).- BARKER, S.A; BRIMACOMBE, J.S; FOSTER, R.B; WHIFFEN, P.H. y ZWEIFEL, G.
Tetrahedron, 7, 10 (1959).
- (50).- PIERSON, G. y RUMQUIST, O.A.
J. Org. Chem., 33, 2572 (1968).
- (51).- EDWARD, J.T.
Chem. Ind., 1102 (1955).
- (52).- EDWARD, J.T; MORLAND, P.R. y PUSHAS, I.
Can. J. Chem., 39, 2069 (1961).
- (53).- LEMIEUX, R.U.
Molecular Rearrangements (Ed. P. de Mayo),
Interscience, Nueva York, 1964.
- (54).- BOCIAN, D.F. y STRAUSS, H.L.
J. Amer. Chem. Soc., 99, 2876 (1977).
- (55).- BOCIAN, D.F. y STRAUSS, H.L.
J. Amer. Chem. Soc., 99, 2866 (1977).
- (56).- HENDRICKSON, J.B.
J. Amer. Chem. Soc., 89, 7074 (1967).

- (57).- DALE, J.
Top. Stereochem., 9, 199 (1969).
- (58).- ANET, F.A.L. y ANET, R.
Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
(Ed. Jackman, L.M. y Cotton, F.A.), Academic
Press, Nueva York, 1975.
- (59).- FRIEBOLIN, H. y KABUSS, S.
Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry (Ed.
Pesce, B.), Academic Press, Nueva York, 1965.
- (60).- SUTHERLAND, I.O.
Annual Report on NMR Spectroscopy, vol.4 (Ed.
Mooney, E.F.), Academic Press, Nueva York,
1971.
- (61).- TOCHTERMANN, W.
Fortschr. Chem. Forsch., 15, 378 (1970).
- (62).- FRIEBOLIN, H; MECKE, R; KABUSS, S. y LUT-
TRINGHAUS, A.
Tetrahedron Letters, 1929 (1964); ver también
Referencia 57.
- (63).- ÄYRÄS, P. y PARTANEN, A.
Org. Magn. Resonance, 9, 379 (1977).
- (64).- PARTANEN, A. y ÄYRÄS, P.
Finn Chem. Lett., 208 (1977).
- (65).- ÄYRÄS, P.
Finn Chem. Lett., 100 (1978).
- (66).- LAMBERT, J.B. y KESKE, R.G.
Tetrahedron Lett., 4755 (1967).

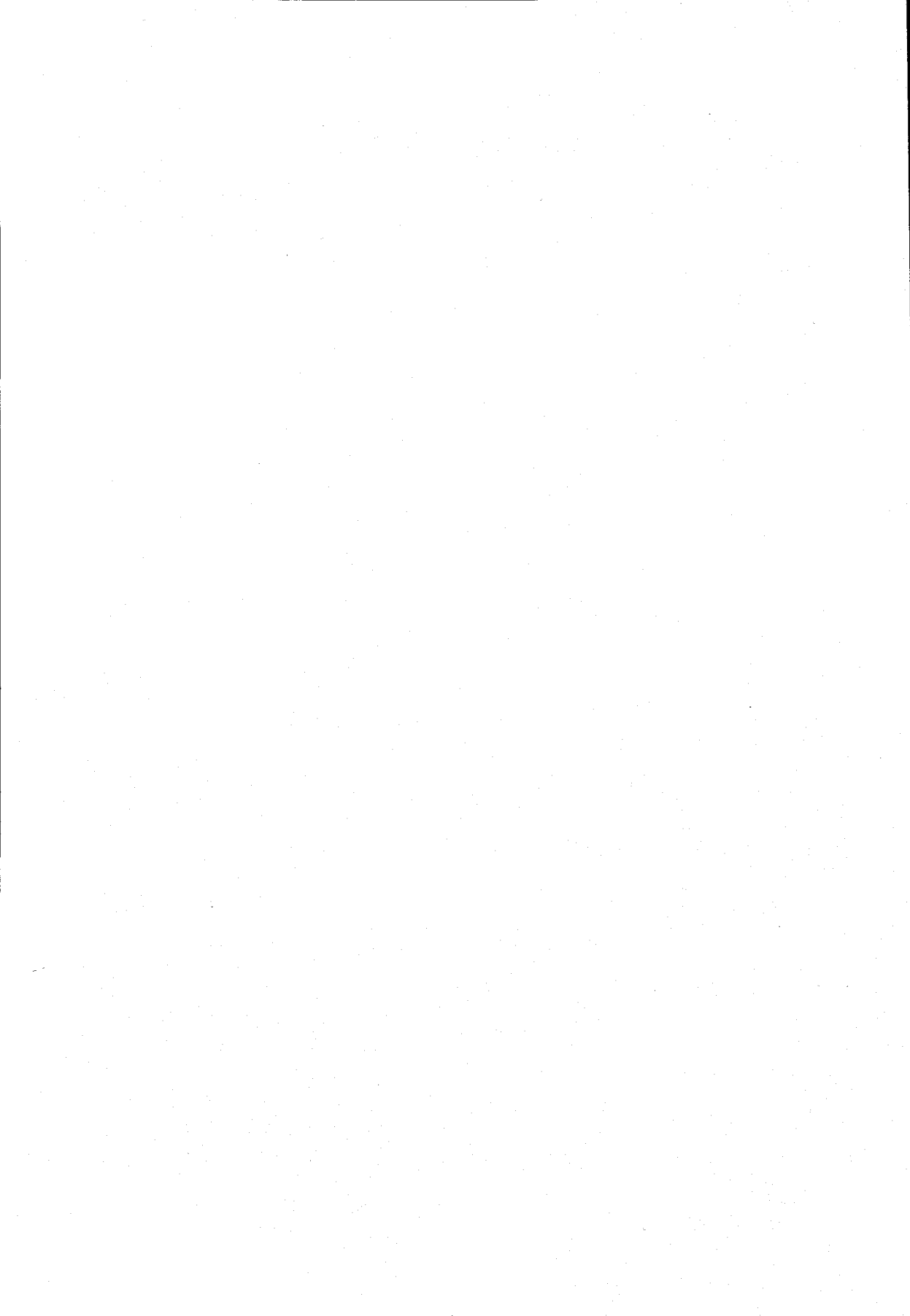
- (67).- LAMBERT, J.B; CARHART, R.E. y CORFIELD, P.W.R.
J. Am. Chem. Soc., 91, 3567 (1969).
- (68).- LAMBERT, J.B; PAPEY, I.I; MAGYAR, E.S. y NEUBERG, M.K.
J. Am. Chem. Soc., 95, 4458 (1973).
- (69).- LAMBERT, J.B.
Acc. Chem. Res., 4, 87 (1971).
- (70).- BUYS, H.R.
Rec. Trav. Chim. (Pays Bas), 88, 1003 (1969);
89, 1253 (1970).
- (71).- BUYS, H.R. y ELIEL, E.L.
Tetrahedron Lett., 2779 (1970).
- (72).- GELAN, J; SWAELEUS, G. y ANTEUNIS, M.
Bull. Soc. Chim. Belg., 79, 321 (1970).
- (73).- KOER, F.J; VAN ASBECK, T.M.W. y ALTONA, C.
Rec. Trav. Chim. (Pays Bas), 92, 1003 (1973).
- (74).- LAMBERT, J.B.
Accounts Chem. Res., 4 (1971), y las referencias que allí se citan.
- (75).- ALTONA, C. y VAN DER VEEK, A.P.M.
Tetrahedron, 24, 4377 (1968).
- (76).- BOVEY, F.A.
Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, J. Wiley and Sons, Nueva York, p.120 y 136, 1968.
- (77).- Mc. CONNELL, H.M; Mc. LEAN, A.D. y REILLY,

- C.A.
J. Chem. Phys., 23, 1152 (1955).
- (78).- POPLE, J.A; SCHNEIDER, W.G. y BERNSTEIN, H.J.
Can. J. Chem., 35, 1060 (1957).
- (79).- POPLE, J.A; SCHNEIDER, W.G. y BERNSTEIN, H.J.
High Resolution Nuclear Magnetic Resonance,
Mc. Graw-Hill, Nueva York, p.142, 1959.
- (80).- KIRRMANN, GONDARD, CHAHIDZADEH.
BL., 2, 2148 (1935).
- (81).- GARNISH, A.M. y KHAMATULLINA, I.M.
U.S.S.R 443.021 (Cl. C 07 c).
- (82).- EVANS, T.W. y EDLUNG, K.R.
Ind. Eng. Chem., 28, 1186 (1936).
- (83).- CHLEBICK, J.
Pr. Nauk. Inst. Technol. Org. Tworzyw. Sztucz-
nych Politech. Wroclaw., 21, p.102, 1975.
- (84).- GAGE, J.C.
Brit. J. Ind. Med., 21, 1 (1970).
- (85).- FUJIWARA, YASNO, TAKEZONO, TETSUYA.
Kogyo Kagaku Zasshi, 72, 1806 (1969).
- (86).- WILLY, W.E; BINSCH, G. y ELIEL, E.L.
J. Am. Chem. Soc., 92, 5394 (1970).
- (87).- ESPINOSA, A; GALLO, M.A. y CAMPOS, J.
Resultados no publicados.

- (88).- KOSOWER, E.M.
An Introduction to Physical Organic Chemistry,
John Wiley and Sons, Nueva York, p.296, 1968.
- (89).- KOSOWER, E.M; HOFMANN, D. y WALLENFELS,
K.
J. Am. Chem. Soc., 84, 2755 (1962).
- (90).- REDDY, C.P; SINGH, S.M. y BALAJI RAO, R.
Tetrahedron Letters, 22, 973 (1981).
- (91).- HALL, R.H; STERN, E.S.
& Distillers Co. Ltd., B.P. 695.789.
- (92).- BENSON, S.W.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 812 (1978).
- (93).- FISCHER, R.F. y SMITH, C.W.
J. Org. Chem., 25, 319 (1960).
- (94).- GIANNI, M.H; SAAVEDRA, J. y SAVOY, J.
J. Org. Chem., 38, 3971 (1973).
- (95).- GIANNI, M.H; SAAVEDRA, J; SAVOY, J. y KUIVILA,
H.G.
J. Org. Chem., 39, 804 (1974).
- (96).- CHRISTL, M; REICH, H.J. y ROBERTS, J.D.
J. Am. Chem. Soc., 93, 3462 (1971).
- (97).- CHRISTL, M. y ROBERTS, J.D.
J. Org. Chem., 37, 3443 (1972).
- (98).- ELIEL, E.L; ALLINGER, N.L; ANGYAL, S.J. y
MORRISON, G.A.
Conformational Analysis, Interscience, Nueva
York, 1965.

- (99).- JONES, A.J; ELIEL, E.L; GRANT, D.M; KNOELAR, M.C. y BAILY, W.F.
J. Am. Chem. Soc., 93, 4772 (1971).
- (100).- DALLING, D.K. y GRANT, D.M.
J. Am. Chem. Soc., 94, 5318 (1972).
- (101).- FROST, A.A. y PEARSON, R.G.
Kinetics and Mechanism, 2ª Edición, Wiley,
Nueva York, 1961.
- (102).- ESPINOSA, A; GALLO, M.A. y CAMPOS, J.
An. Quim. (en prensa).

AFENDICE



Relación de los espectros de las sustancias
estudiadas en la Memoria.

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|---|-----------------------|--------|
| 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 1 | 37 |
| | IR 1 | 38 |
| | ¹³ C-RMN 1 | 39 |
| 2-[2-(2-acetoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 2 | 42 |
| 6-acetoxi-4-oxa-hexanal. | ¹ H-RMN 3 | 43 |
| p-nitrobenzoato del 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 4 | 44 |
| | IR 2 | 45 |
| 2-[2-(2-hidroxiopropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 5 | 47 |
| 2-[2-(2-acetoxipropoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y 2-[2-(2-acetoxi-(1-metil)-etoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 6 | 50 |
| 6-acetoxi-4-oxa-heptanal y 6-acetoxi-5-metil-4-oxa-hexanal. | ¹ H-RMN 7 | 51 |
| 5-metoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 8 | 59 |
| | IR 3 | 60 |
| | ¹³ C-RMN 2 | 61 |
| 5-etoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 9 | 62 |
| | IR 4 | 63 |
| | ¹³ C-RMN 3 | 64 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|--|-----------------------|--------|
| 5-propoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 10 | 65 |
| | IR 5 | 66 |
| | ¹³ C-RMN 4 | 67 |
| 5-isopropoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 11 | 68 |
| | IR 6 | 69 |
| | ¹³ C-RMN 5 | 70 |
| 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 12 | 79 |
| | IR 7 | 80 |
| 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 13 | 81 |
| | IR 8 | 82 |
| 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 14 | 83 |
| | IR 9 | 84 |
| 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 15 | 85 |
| | IR 10 | 86 |
| 2-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 16 | 90 |
| | IR 11 | 91 |
| 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 17 | 92 |
| | IR 12 | 93 |
| p-nitrobenzoato del 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 18 | 94 |
| | IR 13 | 95 |
| p-nitrobenzoato del 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxietoxi)-propano. | ¹ H-RMN 19 | 96 |
| | IR 14 | 97 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|---|-----------------------|--------|
| p-nitrobenzoato del 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano. | ¹ H-RMN 20 | 98 |
| | IR 15 | 99 |
| p-nitrobenzoato del 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano. | ¹ H-RMN 21 | 100 |
| | IR 16 | 101 |
| 5-terc-butoxi-1,4-dioxepano y 2-(2-terc-butoxi-etil)-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 22 | 106 |
| 5-[(1,3-dioxolanil)-2-etiloxietiloxi]-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 23 | 110 |
| | IR 17 | 111 |
| | ¹³ C-RMN 6 | 112 |
| 1,1,3-trimetoxipropano. | ¹ H-RMN 24 | 116 |
| | IR 18 | 117 |
| 1,1,3-trietoxipropano. | ¹ H-RMN 25 | 118 |
| | IR 19 | 119 |
| 1,1,3-tripropoxipropano. | ¹ H-RMN 26 | 120 |
| | IR 20 | 121 |
| 1,1,3-triisopropoxipropano. | ¹ H-RMN 27 | 122 |
| | IR 21 | 123 |
| 2-(2-etoxietil)-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 28 | 127 |
| | IR 22 | 128 |
| | ¹³ C-RMN 7 | 129 |
| 2-(2-propoxietil)-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 29 | 130 |
| | IR 23 | 131 |
| | ¹³ C-RMN 8 | 132 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|--|------------------------|--------|
| 2-(2-isopropoxietil)-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 30 | 133 |
| | IR 24 | 134 |
| | ¹³ C-RMN 9 | 135 |
| 2-(2-terc-butoxietyl)-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 31 | 136 |
| | IR 25 | 137 |
| | ¹³ C-RMN 10 | 138 |
| 3-terc-butoxiopropanal. | ¹ H-RMN 32 | 140 |
| | IR 26 | 141 |
| 1,2-diterc-butoxietylano. | ¹ H-RMN 33 | 150 |
| | IR 27 | 151 |
| Terc-butoxietylano. | ¹ H-RMN 34 | 152 |
| | IR 28 | 153 |
| p-nitrobenzoato del terc-butoxietylano. | ¹ H-RMN 35 | 154 |
| | IR 29 | 155 |
| 2-[2-(2-terc-butoxietyl)-etyl]-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 36 | 156 |
| | IR 30 | 157 |
| Cis y trans del 3-metil-5-metoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 37 | 167 |
| | ¹³ C-RMN 11 | 168 |
| Cis y trans del 5-etoxi-3-metil-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 38 | 169 |
| | ¹³ C-RMN 12 | 170 |
| Cis y trans del 3-metil-5-propoxi-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 39 | 171 |
| | ¹³ C-RMN 13 | 172 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|--|------------------------|--------|
| Cis y trans del 5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 40 | 173 |
| | ¹³ C-RMN 14 | 174 |
| Cis-5-isopropoxi-3-metil-1,4-dioxepano. | ¹ H-RMN 41 | 176 |
| | ¹³ C-RMN 15 | 177 |
| 1,1-dimetoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano. | ¹ H-RMN 42 | 181 |
| | IR 31 | 182 |
| 1,1-dietoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano. | ¹ H-RMN 43 | 183 |
| | IR 32 | 184 |
| 1,1-dipropoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano. | ¹ H-RMN 44 | 185 |
| | IR 33 | 186 |
| 1,1-diisopropoxi-3-(2-hidroxiopropoxi)-propano. | ¹ H-RMN 45 | 187 |
| | IR 34 | 188 |
| Cis y trans del 2-(2-terc-butoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 46 | 195 |
| | | |
| Cis-2-(2-etoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 47 | 200 |
| | ¹³ C-RMN 16 | 212 |
| Trans-2-(2-etoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 48 | 201 |
| | ¹³ C-RMN 17 | 213 |
| Cis-2-(2-propoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 49 | 202 |
| | ¹³ C-RMN 18 | 214 |
| Trans-2-(2-propoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 50 | 203 |
| | ¹³ C-RMN 19 | 215 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|--|-----------------------------|--------|
| Cis-2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 51 | 204 |
| | ¹³ C-RMN 20 | 216 |
| Trans-2-(2-isopropoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 52 | 205 |
| | ¹³ C-RMN 21 | 217 |
| Cis-2-(2-terc-butoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 53 | 206 |
| | ¹³ C-RMN 22 | 218 |
| Trans-2-(2-terc-butoxietil)-4-metil-1,3-dioxolano. | ¹ H-RMN 54 | 207 |
| | ¹³ C-RMN 23 | 219 |
| 1,2-diterc-butoxiopropano. | ¹ H-RMN 55 | 224 |
| | IR 40 | 371 |
| 2-terc-butoxi-1-propanol. | ¹ H-RMN 56 | 225 |
| | IR 41 | 372 |
| 1-terc-butoxi-2-propanol. | ¹ H-RMN 57 | 226 |
| | IR 42 | 373 |
| 6-hidroxi-4-oxa-hexanal. | ¹ H-RMN Figura 4 | 286 |
| | IR 35 | 278 |
| | UV Figura 2 | 282 |
| 6-hidroxi-4-oxa-heptanal. | ¹ H-RMN Figura 5 | 287 |
| | IR 36 | 279 |
| | UV Figura 3 | 282 |
| 6-metoxi-4-oxa-hexanal. | ¹ H-RMN 58 | 315 |
| | IR 37 | 316 |
| | UV Figura 2 | 282 |

| NOMBRE | ESPECTROS | Página |
|---|---|-------------------|
| 1,1-dimetoxi-3-(2-metoxipropoxi)-propano. | ¹ H-RMN 59 IR 38 | 348 349 |
| 6-metoxi-4-oxa-heptanal. | ¹ H-RMN 60 IR 39 UV Figura 3 | 351 352 282 |

Datos de los espectros de $^1\text{H-RMN}$.

| NUMERO | DISOLVENTE | REF. INTERNA | SUSTANCIA |
|--------|------------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | Cl_3CD | TMS | (II) |
| 2 | Cl_3CD | TMS | (XLVIII) |
| 3 | Cl_3CD | TMS | (XLIX) |
| 4 | Cl_3CD | TMS | - |
| 5 | Cl_3CD | TMS | (III) |
| 6 | Cl_3CD | TMS | Acetato de (III) y (LI) |
| 7 | Cl_3CD | TMS | (LII) y (LIII) |
| 8 | Cl_3CD | TMS | (LVa) |
| 9 | Cl_3CD | TMS | (LVb) |
| 10 | Cl_3CD | TMS | (LVc) |
| 11 | Cl_3CD | TMS | (LVd) |
| 12 | Cl_3CD | TMS | (LIVa) |
| 13 | Cl_3CD | TMS | (LIVb) |
| 14 | Cl_3CD | TMS | (LIVc) |
| 15 | Cl_3CD | TMS | (LIVd) |
| 16 | Cl_3CD | TMS | (LXI) |
| 17 | Cl_3CD | TMS | (LXa) |

| NUMERO | DISOLVENTE | REF. INTERNA | SUSTANCIA |
|--------|-----------------|--------------|-----------------|
| 18 | Cl_3CD | TMS | (LIXa) |
| 19 | Cl_3CD | TMS | (LIXb) |
| 20 | Cl_3CD | TMS | (LIXc) |
| 21 | Cl_3CD | TMS | (LIXd) |
| 22 | Cl_3CD | TMS | (LVe) y (LVIIe) |
| 23 | Cl_3CD | TMS | (LVIII) |
| 24 | Cl_3CD | TMS | (LVIa) |
| 25 | Cl_3CD | TMS | (LVIb) |
| 26 | Cl_3CD | TMS | (LVIc) |
| 27 | Cl_3CD | TMS | (LVId) |
| 28 | Cl_3CD | TMS | (LVIIb) |
| 29 | Cl_3CD | TMS | (LVIIc) |
| 30 | Cl_3CD | TMS | (LVIIId) |
| 31 | Cl_3CD | TMS | (LVIIe) |
| 32 | Cl_3CD | TMS | (LXVII) |
| 33 | Cl_3CD | TMS | (LXV) |
| 34 | $Cl_3CD + D_2O$ | TMS | (LXIV) |
| 35 | Cl_3CD | TMS | (LXVIII) |

| NUMERO | DISOLVENTE | REF. INTERNA | SUSTANCIA |
|--------|------------|--------------|----------------------|
| 36 | $Cl_3 CD$ | TMS | (LXVI) |
| 37 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis y trans (LXXa) |
| 38 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis y trans (LXXb) |
| 39 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis y trans (LXXc) |
| 40 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis y trans (LXXd) |
| 41 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis (LXXd) |
| 42 | $Cl_3 CD$ | TMS | (LXIXa) |
| 43 | $Cl_3 CD$ | TMS | (LXIXb) |
| 44 | $Cl_3 CD$ | TMS | (LXIXc) |
| 45 | $Cl_3 CD$ | TMS | (LXIXd) |
| 46 | $Cl_4 C$ | TMS | Cis y trans (LXXIIe) |
| 47 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis (LXXIIb) |
| 48 | $Cl_3 CD$ | TMS | Trans (LXXIIb) |
| 49 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis (LXXIIc) |
| 50 | $Cl_3 CD$ | TMS | Trans (LXXIIc) |
| 51 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis (LXXIId) |
| 52 | $Cl_3 CD$ | TMS | Trans (LXXIId) |
| 53 | $Cl_3 CD$ | TMS | Cis (LXXIIe) |

| NUMERO | DISOLVENTE | REF. INTERNA | SUSTANCIA |
|----------|------------|--------------|----------------|
| 54 | Cl_3CD | TMS | Trans (LXXIIe) |
| 55 | Cl_3CD | TMS | (LXXV) |
| 56 | Cl_3CD | TMS | (LXXVI) |
| 57 | Cl_3CD | TMS | (LXXVII) |
| Figura 4 | Cl_3CD | TMS | (V) |
| Figura 5 | Cl_3CD | TMS | (VI) |
| 58 | Cl_3CD | TMS | (LXII) |
| 59 | Cl_3CD | TMS | (LXXIII) |
| 60 | Cl_3CD | TMS | (LXXIV) |

Datos de los espectros de IR.

| NUMERO | CONDICIONES | SUSTANCIA |
|--------|----------------|-----------|
| 1 | película | (II) |
| 2 | disolución BrK | - |
| 3 | película | (LVa) |
| 4 | película | (LVb) |
| 5 | película | (LVc) |
| 6 | película | (LVd) |
| 7 | película | (LIVa) |
| 8 | película | (LIVb) |
| 9 | película | (LIVc) |
| 10 | película | (LIVd) |
| 11 | película | (LXI) |
| 12 | película | (LXa) |
| 13 | película | (LIXa) |
| 14 | película | (LIXb) |
| 15 | película | (LIXc) |
| 16 | película | (LIXd) |
| 17 | película | (LVIII) |
| 18 | película | (LVIa) |
| 19 | película | (LVIb) |
| 20 | película | (LVIc) |
| 21 | película | (LVId) |
| 22 | película | (LVIIb) |
| 23 | película | (LVIIc) |
| 24 | película | (LVIIId) |
| 25 | película | (LVIIe) |
| 26 | película | (LXVII) |
| 27 | película | (LXV) |
| 28 | película | (LXIV) |
| 29 | disolución BrK | (LXVIII) |
| 30 | película | (LXVI) |
| 31 | película | (LXIXa) |

| NUMERO | CONDICIONES | SUSTANCIA |
|--------|-------------|-----------|
| 32 | película | (LXIXb) |
| 33 | película | (LXIXc) |
| 34 | película | (LXIXd) |
| 35 | película | (V) |
| 36 | película | (VI) |
| 37 | película | (LXII) |
| 38 | película | (LXXIII) |
| 39 | película | (LXXIV) |
| 40 | película | (LXXV) |
| 41 | película | (LXXVI) |
| 42 | película | (LXXVII) |

Datos de los espectros de ^{13}C -RMN.*

| NUMERO | SUSTANCIA |
|--------|--------------------|
| 1 | (II) |
| 2 | (LVa) |
| 3 | (LVb) |
| 4 | (LVc) |
| 5 | (LVd) |
| 6 | (LVIII) |
| 7 | (LVIIb) |
| 8 | (LVIIc) |
| 9 | (LVIIId) |
| 10 | (LVIIe) |
| 11 | Cis y trans (LXXa) |
| 12 | Cis y trans (LXXb) |
| 13 | Cis y trans (LXXc) |
| 14 | Cis y trans (LXXd) |
| 15 | Cis (LXXd) |
| 16 | Cis (LXXIIb) |
| 17 | Trans (LXXIIb) |
| 18 | Cis (LXXIIc) |
| 19 | Trans (LXXIIc) |
| 20 | Cis (LXXIIId) |
| 21 | Trans (LXXIIId) |
| 22 | Cis (LXXIIe) |
| 23 | Trans (LXXIIe) |

* Todos los espectros se han registrado en disolución de cloroformo deuterado, utilizando TMS como referencia interna.



Biblioteca Universitaria de Granada



01067009