

1,3-DIOXOLANOS: ANALISIS ^{13}C -RMN
Y TRANSFORMACIONES CATALIZADAS
POR ACIDOS EN MEDIOS NO ACUOSOS.

1,3-DIOXOLANOS: ANALISIS ^{13}C -RMN
Y TRANSFORMACIONES CATALIZADAS
POR ACIDOS EN MEDIOS NO ACUOSOS.

Por

M. ENCARNACION CAMACHO QUESADA

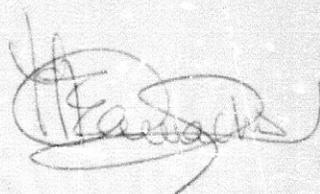
Visado en Granada a
2 de Octubre de 1989.

Los Directores:

Memoria presentada
para optar al Grado
de Doctor en Farmacia.



Firmado: Antonio Espi-
nosa Ubeda, Catedrático
de Química Orgánica,
y Miguel A. Gallo Mezo,
Profesor Titular de
Química Orgánica.



Firmado: M. Encarnación
Camacho Quesada, Licen-
ciada en Farmacia.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1989

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA

Curso de 1989 a 1990

Folio

Número

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de Dña Encarnación Camacho Quesada, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Δ,β-DIOXOLANOS; ANALISIS ¹³C-RMN Y TRANSFORMACIONES CATALIZADAS POR ACIDOS EN MEDIOS NO ACUOSOS."

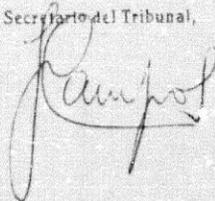
Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, éste le calificó de APTO CUM LAUDE

Granada, 10 de Noviembre de 1989

EL PRESIDENTE,



El Secretario del Tribunal,



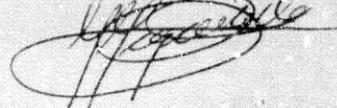
El Vocal,



El Vocal,



El Vocal,



Firma del Graduado,



INVESTIDURA . . . En el día de la fecha se ha conferido a D. _____ el Grado de Doctor en la Facultad de _____ conforme a lo prevenido en las disposiciones vigentes.

Granada, de _____ de 19 _____

EL DECANO,

CERTIFICO: Que el Acta que antecede concuerda con la del expediente del interesado remitida a la Secretaría de la Universidad.

Granada, de _____ de 19 _____

El Catedrático Secretario,

V.º B.º
EL DECANO,

A Emilio.
A mi hijo.

AGRADECIMIENTOS

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

Al Prof. Dr. D. Antonio Espinosa Ubeda, Catedrático del Departamento de Química Orgánica, que me inició en la investigación de la Química Orgánica y que ha volcado su ayuda y enseñanzas durante la realización de este trabajo.

Al Prof. Dr. D. Miguel Angel Gallo Mezo, Profesor Titular, por su constante apoyo, así como por la eficaz ayuda y colaboración prestadas.

A los profesores Dr. D. José Francisco Domínguez Seglar y Dr. D. Antonio Entrena Guadix por la ayuda ofrecida en la confección de esta Memoria.

A mis compañeros del Departamento de Química Orgánica que de una forma u otra me han apoyado durante la realización del presente trabajo.

Al personal de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada, por la ayuda prestada.

Finalmente, a Emilio por el gran apoyo y comprensión que me ha dedicado durante la realización de esta Memoria.

INDICE

1.-	INTRODUCCION.....	1
2.-	ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	9
2.1.-	Estructura y comportamiento espectroscópico de compuestos 1,3-dioxolánicos.....	11
2.1.1.-	Consideraciones generales.....	11
2.1.2.-	Espectroscopia ^1H -RMN de sistemas 1,3-dioxolá- nicos.....	14
2.1.3.-	Espectroscopia ^{13}C -RMN de sistemas 1,3-dioxolá- nicos.....	15
2.2.-	Reactividad de sistemas 1,3-dioxolánicos.....	19
2.2.1.-	Consideraciones generales.....	19
2.2.2.-	Reacciones sobre el anillo 1,3-dioxolánico.....	19
2.2.3.-	Algunos aspectos sobre la química de los iones 1,3-dioxolan-2-ilos.....	25
3.-	PARTE TEORICA.....	31
3.1.-	Análisis ^{13}C -RMN de 1,3-dioxolanos: Determinación de parámetros de desplazamiento químico α , β y γ para grupos 2- y 4-metilo en derivados estereo- isómeros. Método de Moléculas Patrón.....	34
3.2 -	Procesos ácido-catalizados inusuales en la quími- ca de 1,3-dioxolanos: Descetalación por dismuta- ción de iones oxocarbonios y procesos de transfe- rencia de aniones metiluro desde 1,3-dioxolanos a iones oxocarbonios.....	73
3.2.1.-	Procesos de intercambio de alcohol sobre los hidroxicetales 9 y 74	76
3.3.-	Determinación de las estructuras y asignación configuracional de los nuevos productos obteni- dos.....	116
3.3.1.-	Estructura del hidroxicetal 9 y derivados.....	116

3.3.2.- Estructura de los 2-(2-alcoxietyl)-2-metil-1,3-dioxolanos 1	127
3.3.3.- Estructura de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etyl]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74	141
3.3.4.- Determinación de la estructura y asignación configuracional syn-anti en 2-(2-alcoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos 8	144
3.3.5.- Estructuras de los derivados 1,3-dioxolánicos no descritos en bibliografía (63, 83, 116, 117, 122, 129, 130 y 138).....	159
4.- PARTE EXPERIMENTAL.....	179
4.1.- Materias primas.....	181
4.1.1.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etyl]-1,3-dioxolano 1	181
4.1.2.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etyl]-4-metil-1,3-dioxolano 79	181
4.1.3.- Síntesis de otros derivados de 1,3-dioxolano.....	182
4.1.3.1.- Procedimiento general.....	182
4.1.4.- Síntesis de 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolanos 8 y de 2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos 8 por reacciones de intercambio de alcohol a partir de 1 y 79 , respectivamente.....	226
4.1.4.1.- Procedimiento general.....	226
4.1.5.- Síntesis de 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106	227
4.2.- Nuevas reacciones.....	228
4.2.1.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etyl]-2-metil-1,3-dioxolano 9	228
4.2.1.1.- Preparación del p-nitrobenzoato de 9	231
4.2.1.2.- Hidrólisis del hidroxicetal 9 . Obtención de 4-(2-hidroxi-etoxi)-2-butanona 140	232
4.2.2.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etyl]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74	233
4.2.3.- Síntesis de 2-(2-alcoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos 8	235
4.2.3.1.- Síntesis de 2-(2-etoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b	235

4.2.3.2.- Síntesis de 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d	236
4.2.4.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre sistemas 1,3-dioxolánicos.....	237
4.2.4.1.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre dioxolanos 2-alquil-2-metil-sustituidos ó 2-alquil-2,4-dimetil-sustituidos, a temperatura de reflujo.....	237
4.2.4.1.1.- Reacción entre 2,2-dimetil-1,3-dioxolano 23 y etanol.....	238
4.2.4.1.2.- Reacción entre 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano 61 y etanol.....	238
4.2.4.1.3.- Reacción entre 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano 70 y etanol.....	238
4.2.4.1.4.- Reacción entre 2-etil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 82 y etanol.....	239
4.2.4.1.5.- Reacción entre 2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano 71 y etanol.....	240
4.2.4.1.6.- Reacción entre 2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 83 y etanol.....	240
4.2.4.1.7.- Reacción entre 2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolano 72 y etanol.....	241
4.2.4.1.8.- Reacción entre 2-terc-butil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 84 y etanol.....	241
4.2.4.2.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre los hidroxicetales 9 y 14	242
4.2.4.2.1.- Reacciones entre 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9 y distintos alcoholes a temperatura de reflujo.....	242
4.2.4.2.1.1.- Reacción entre 9 y metanol. Obtención de 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a y de 2,2,4-trimetoxibutano 75	242
4.2.4.2.1.2.- Reacción entre 9 y etanol. Obtención de 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7b y de 4-etoxi-2-butanona 10b	246

4.2.4.2.1.3.-Reacción entre <u>9</u> y n-propanol. Obtención de 2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano <u>7c</u> y de 4-n-propoxi-2-butanona <u>10c</u>	247
4.2.4.2.1.4.-Reacción entre <u>9</u> e isopropanol. Obtención de 2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano <u>7d</u> y de 4-isopropoxi-2-butanona <u>10d</u> ...	251
4.2.4.2.2.-Reacciones entre 2-[2-(hidrox,propoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano <u>74</u> y distintos alcoholes a temperatura de reflujo.....	255
4.2.4.2.2.1.-Reacción entre <u>74</u> y metanol. Obtención de 2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano <u>8a</u> y de 4-metoxi-2-butanona <u>10a</u>	255
4.2.4.2.2.2.-Reacción entre <u>74</u> y etanol. Obtención de 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano <u>8b</u> y de 4-etoxi-2-butanona <u>10b</u>	259
4.2.4.2.2.3.-Reacción entre <u>74</u> y n-propanol. Obtención de 2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano <u>8c</u> y de 4-n-propoxi-2-butanona <u>10c</u>	263
4.2.4.2.2.4.-Reacción entre <u>74</u> e isopropanol. Obtención de 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano <u>8d</u> y de 4-isopropoxi-2-butanona <u>10d</u>	265
4.2.4.3.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre los derivados dioxolánicos <u>7b</u> y <u>83</u>	266
4.2.4.3.1.-Reacción entre 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano <u>7b</u> y etanol a temperatura de reflujo	266
4.2.4.3.2.-Reacción entre 2-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-dioxolano <u>83</u> y etanol a temperatura de reflujo	266
4.2.4.4.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre sistemas 1,3-dioxolánicos con sustituyentes aromáticos a temperatura de reflujo.....	267
4.2.4.4.1.-Reacciones entre 2-fenil-1,3-dioxolano <u>36</u> y etanol.....	267
4.2.4.4.2.-Reacción entre 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano <u>105</u> y etanol.....	268
4.2.4.4.3.-Reacciones entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano <u>73</u> y distintos alcoholes.....	271

4.2.4.4.3.1.- Reacción entre <u>73</u> y etanol.....	271
4.2.4.4.3.2.- Reacción entre <u>73</u> e isopropanol.....	277
4.2.4.4.4.- Reacción entre 2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxo- lano <u>85</u> y etanol.....	280
4.2.4.4.5.- Reacción entre 2-metil-2-p-metoxifenil-1,3- dioxolano <u>111</u> y etanol.....	281
4.2.4.4.6.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-p-metoxifenil- 1,3-dioxolano <u>116</u> y etanol.....	287
4.2.4.4.7.- Reacción entre 2-metil-2-m-metoxifenil-1,3- dioxolano <u>117</u> y etanol.....	290
4.2.4.4.8.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-m-metoxifenil- 1,3-dioxolano <u>122</u> y etanol.....	294
4.2.4.4.9.- Reacción entre 2-metil-2-p-nitrofenil-1,3- dioxolano <u>123</u> y etanol.....	295
4.2.4.4.10.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-p-nitrofenil- 1,3-dioxolano <u>128</u> y etanol.....	298
4.2.4.4.11.- Reacción entre 2-metil-2-m-nitrofenil-1,3- dioxolano <u>130</u> y etanol.....	299
4.2.4.4.12.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-m-nitrofenil- 1,3-dioxolano <u>136</u> y etanol.....	302
4.2.4.5.- Reacciones entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxola- no <u>73</u> y otros disolventes a temperatura de reflujo.....	303
4.2.4.5.1.- Reacción entre <u>73</u> y tetrahidofurano.....	303
4.2.4.5.2.- Reacción entre <u>73</u> y acetonitrilo.....	303
4.2.5.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre siste- mas 1,3-dioxánicos.....	304
4.2.5.1.- Reacción entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano <u>106</u> y etanol a temperatura de reflujo.....	304
5.- CONCLUSIONES.....	309
6.- BIBLIOGRAFIA.....	317
7.- APENDICE.....	333

INTRODUCCION

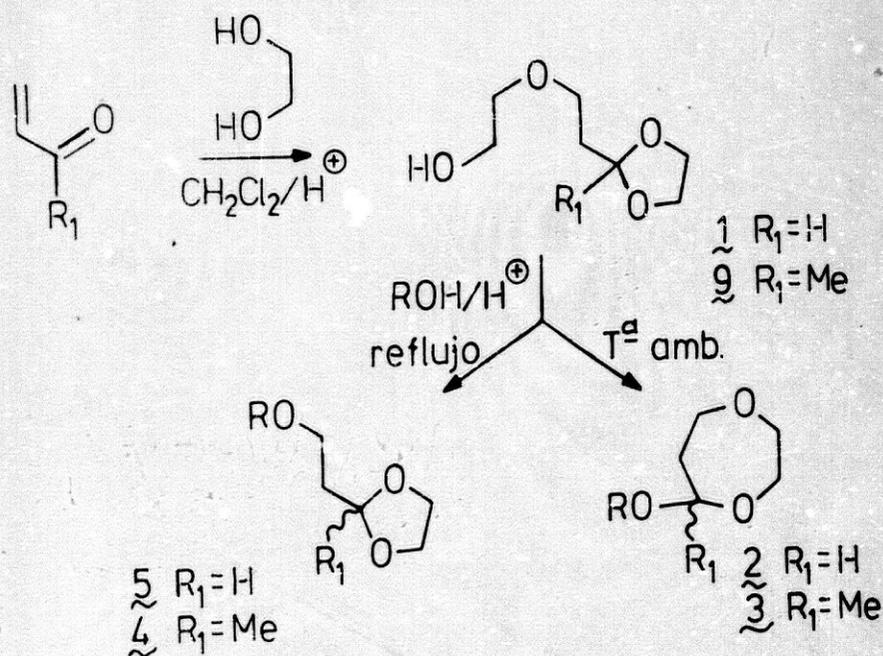
1.- INTRODUCCION.

Uno de los objetivos de la investigación del grupo de trabajo que dirigen los profesores Espinosa y Gallo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de Granada está relacionado con la preparación, análisis estereoquímico y aplicaciones¹ de los compuestos 1,4-dioxepánicos tipo 3 y de otros compuestos 1,4-diheterocicloheptánicos relacionados.

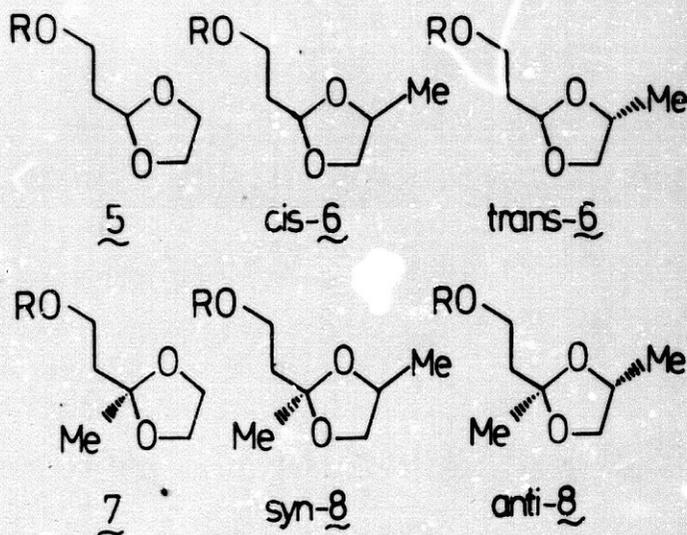
¹ Grupo Investigación y Desarrollo de Fármacos. Constituido por A. Espinosa, M.A. Gallo, J. Campos, A. Entrena, J.F. Domínguez, E. Camacho y M.J. Pineda.

En el Esquema 1 se muestra el método más sencillo empleado en la síntesis de los compuestos 2 ó 3: los 1,2-dioles se adicionan en medio ácido a los compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Los aductos 1 ó 9 así formados (1)

Esquema 1



reaccionan con alcoholes para originar los sistemas 1,4-dioxepánicos 2 ó 3, o bien los compuestos 1,3-dioxolánicos 4 ó 5, a través de procesos de transacetalación-ciclación intramolecular (2) o transesterificación (3), respectivamente. La competencia de los dos procesos depende de factores tales como naturaleza del alcohol (2), temperatura de reacción (3, 4) y estructura del hidroxiacetal de partida.

Esquema 2

R	Me	Et	n-Pr	i-Pr
Series	a	b	c	d

De esta forma hemos podido disponer de las series de los compuestos 1,3-dioxolánicos representados en el Esquema 2, 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolanos 5, cis-2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos cis-6, trans-2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos trans-6, 2-(2-alcoxietyl)-2-metil-1,3-dioxolanos 7, syn-2-(2-alcoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos syn-8 y, finalmente, anti-2-(2-alcoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos anti-8. Los compuestos 5, cis-6 y trans-6 han sido descritos por otros miembros del grupo de trabajo (3); los compuestos tipo 7 fueron

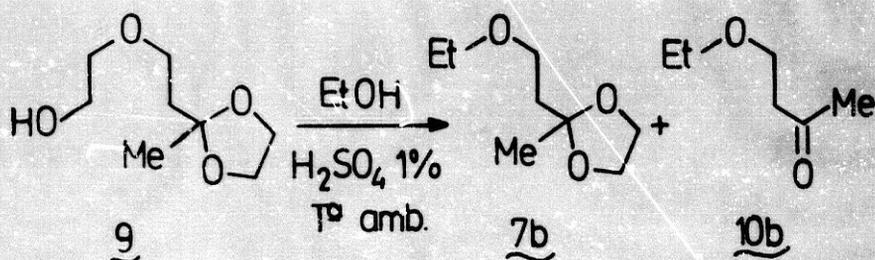
obtenidos por nosotros y descritos en nuestra Tesina de Licenciatura. Finalmente, los compuestos syn-8 y anti-8 se describen aquí y han sido preparados siguiendo el método del Esquema 1.

El primer objetivo de la investigación contenida en esta Memoria está en relación con el análisis de las resonancias ^{13}C de los compuestos 1,3-dioxolánicos 5-8. En efecto, mientras que son muy numerosos los estudios sobre los efectos de los sustituyentes alquílicos sobre los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C de los átomos de carbono en anillos saturados de seis miembros carbocíclicos (5) o heterocíclicos (6, 7), existe poca información relacionada con anillos de cinco miembros (8-11). Estos datos podrían resultar interesantes para comparar las diferencias conformacionales entre ambos sistemas cíclicos. Los anillos de seis miembros existen generalmente como conformeros silla en los que los sustituyentes ocupan posiciones geométricamente bien definidas como axiales o ecuatoriales (12), dependiendo los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C de la disposición ecuatorial o axial de los sustituyentes del anillo (5, 13). En contraste, los anillos de cinco miembros son normalmente bastante más flexibles (14) y en ellos la conformación puede depender de la constitución y configuración del compuesto (15). Así, pues, existe una seria duda a priori como es la de conocer, no sólo si puede existir aditividad de los valores de los desplazamientos

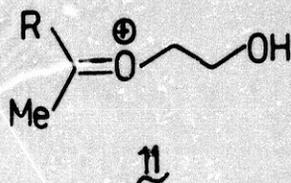
químicos ^{13}C en función de la naturaleza de los sustituyentes del anillo, sino, lo que resulta más interesante aún, conocer si puede existir una relación lineal entre las resonancias ^{13}C y la estereoquímica del anillo. Eliel y colaboradores (11) encontraron que, a pesar de la flexibilidad conformacional de los compuestos 1,3-dioxolánicos, existe una relación lineal entre los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C de los átomos de carbono anulares y la naturaleza de los sustituyentes del anillo y, en consecuencia, formularon parámetros y reglas de aditividad que se cumplen con bastante exactitud.

Nosotros aquí describimos, a través de un método que denominaremos "Moléculas Patrón", que también existe una relación lineal entre las resonancias ^{13}C de los átomos de carbono del anillo y la estereoquímica de los sustituyentes, lo que puede tener valor como criterio para la asignación configuracional. En esta Memoria se estudian los compuestos 5-8, que corresponden a compuestos dioxolánicos 2, 2,2-, 2,4- y 2,2,4-sustituidos. Este trabajo ha dado lugar a dos publicaciones en *Magnetic Resonance in Chemistry* (16, 17).

El segundo objetivo de la investigación aquí contenida está en relación con una reacción química inusual encontrada en la preparación de los compuestos tipo 7: Cuando se intentó someter a ciclación intramolecular el

Esquema 3

compuesto 9 (Esquema 3), por tratamiento con EtOH/H₂SO₄ 1% a temperatura ambiente, se obtuvieron los compuestos 7b y 10b, que proceden, respectivamente, de procesos de transesterificación y de transesterificación-descetalación. Así, en un intento por aclarar la inusual descetalación observada hemos desarrollado una investigación que ha conducido, no sólo a interpretar plausiblemente la descetalación no hidrolítica, sino a describir también algunos aspectos de la química de iones oxocarbonios tipo



11 que, en algún caso, se comportan como potentes agentes electrofílicos capaces de abstraer iones metiluros de sustratos 1,3-dioxolánicos.

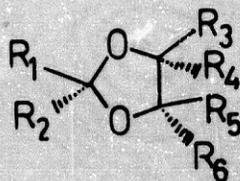
ANTECEDENTES
BIBLIOGRAFICOS

2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

2.1.- Estructura y comportamiento espectroscópico de compuestos 1,3-dioxolánicos.

2.1.1.-Consideraciones generales.

El 1,3-dioxolano y sus derivados por sustitución 12 forman una familia de compuestos cíclicos conformacionalmente lábiles que han sido objeto de una intensa investigación espectroscópica y química.

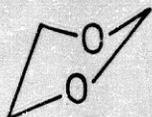
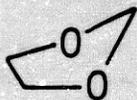
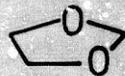


12

Así, por ejemplo, el diferente signo de las constantes de acoplamiento geminal (2J) y vecinal (3J) en compuestos saturados, un resultado contradictorio con las previsiones teóricas de aquel tiempo, se puso de manifiesto durante el estudio espectroscópico 1H -RMN de varios 2,2-dimetil-1,3-dioxolanos-4-sustituídos (18); por otro lado, como ejemplo del gran volumen de la investigación sobre la química de estos compuestos podemos citar, por su extensión, el estudio de la cinética de la hidrólisis de tales compuestos (19).

Tanto los métodos teóricos como los espectroscópicos muestran que en los compuestos 1,3-dioxolánicos el anillo es conformacionalmente lábil. Así, los datos experimentales pueden ser mejor interpretados si se considera que el anillo presenta pseudorrotación libre entre varios conformeros (20). Los cálculos O.M., realizados para obtener el grado de plegamiento del anillo, han mostrado que el conformero más estable es una forma torcida, la semisilla 13, que presenta un

eje de simetría C_2 . Este conformero presenta una diferencia de energía calculada de sólo 4.35 KJ/mol respecto de la forma sobre o envelope 14, que posee un elemento de simetría de reflexión C_s . Por otro lado, la diferencia de energía calculada entre el conformero 13 y la forma plana 15 es sólo de 4.94 KJ/mol (21).

131415

Algunos estudios sobre equilibrio ácido-catalizado muestran que las diferencias de energía libre entre estereoisómeros cis-trans son del orden de 1.2-2.0 KJ/mol para compuestos dialquil sustituidos y de 1.0-3.0 KJ/mol para trialkil derivados (22, 23). Estos valores tan pequeños indican que las interacciones estéricas entre grupos no unidos son inexistentes o muy pequeñas en este tipo de compuestos. Solamente la presencia de sustituyentes muy voluminosos, como el terc-butilo, origina algún tipo de interacción estérica (24, 25). El efecto de anclaje conformacional de dos grupos voluminosos es claramente evidente, sin embargo, en el espectro ^{13}C -RMN del cis-4,5-diterc-butyl-1,3-dioxolano y compuestos análogos (11).

Finalmente, el espectro de microondas del 1,3-dioxolano (26) también es concordante con la libre pseudorrotación del sistema ya que muestra nueve estados vibracionales, que han sido asignados de acuerdo con un equilibrio pseudorrotacional libre.

2.1.2.- Espectroscopía ^1H -RMN de sistemas 1,3-dioxolánicos.

El espectro ^1H -RMN del 1,3-dioxolano fue publicado por primera vez en 1959 (27). Los primeros estudios sobre compuestos 1,3-dioxolánicos-2-sustituidos condujeron a la conclusión de que el anillo estaba plegado de varias formas que se interconvierten rápidamente (28). Estudios posteriores (29) mostraron que existía una rotación progresiva (pseudorrotación) entre las varias formas semisilla y sobre que aparecen sucesivamente en el anillo. Una consecuencia de este hecho es que la ecuación normal tipo Karplus no puede aplicarse a este tipo de sistemas (30).

A partir de la década de los 70, la mayor parte de las publicaciones relativas a espectroscopía ^1H -RMN de compuestos 1,3-dioxolánicos se centraron en el análisis del sistema AA'BB' con el objeto de determinar la estructura y estereoquímica de algunos derivados sustituidos (31). Los resultados obtenidos muestran que, aunque no es fácil siempre decidir qué conformación es la que predomina, ya que las

constantes de acoplamiento obtenidas experimentalmente son valores promediados de las especies pseudorrotantes, es posible, sin embargo, enunciar algunas reglas de carácter general que puedan tener valor en la diagnosis estructural. Así, se pueden establecer las siguientes generalizaciones:

1.- En general, un α -sustituyente origina un apantallamiento para protones sinclinales, mientras que un β -sustituyente, más lejano, origina un desapantallamiento para los mismos hidrógenos.

2.- Un sustituyente β origina un apantallamiento de 0.2-0.3 ppm sobre un protón trans (10, 32).

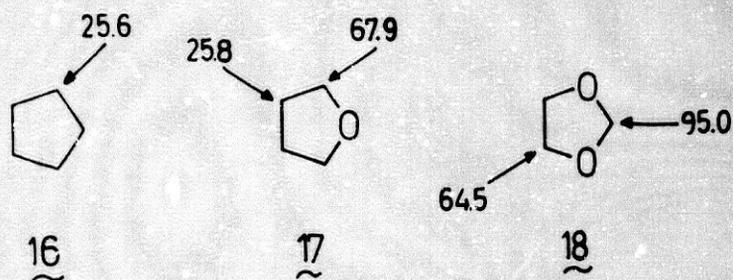
Estos efectos han sido usados para asignar la estereoquímica cis-trans cuando ambos isómeros se encuentran presentes (33).

2.1.3.- Espectroscopía ^{13}C -RMN de sistemas 1,3-dioxolánicos.

En el Esquema 4 se muestran los valores de desplazamiento químico ^{13}C para el ciclopentano 16, tetrahidrofurano 17 y 1,3-dioxolano 18. Como puede ser visto, la introducción de átomos de oxígeno provoca grandes desapantallamientos en los átomos de carbono contiguos a los heteroátomos (42.3 ppm para el

primer oxígeno y 27.1 ppm para el segundo) y un aparente apantallamiento de 3.4 ppm (efecto β) si se consideran los dos átomos de oxígeno (11).

Esquema 4



Los espectros ^{13}C -RMN de algunos derivados sustituidos del 1,3-dioxolano son muy significativos. En la Tabla 1 se muestran los espectros ^{13}C -RMN de algunos mono-, di-, tri- y tetrametil derivados (11). Los valores de la Tabla 1 pueden generalizarse de la siguiente forma:

1) En los derivados mono- y dimetil sustituidos los valores de las secuencias ^{13}C -RMN indican que las interacciones 1,3-transanulares son prácticamente despreciables, debido al alto grado de flexibilidad del anillo.

2) En los derivados tri- y tetrametil sustituidos, sin embargo, los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C son más concordantes con la existencia de algún tipo de interacción 1,3-transanular.

Tabla 1

Datos ^{13}C -RMN para algunos 1,3-dioxolanos (11).

Entrada	Sustituyente	C-2	C-4	C-5	2-Me	4-Me	5-Me
1	Ninguno	95.23	64.81	64.81	-	-	-
2	2-Me	101.70	65.00	65.00	19.80	-	-
3	4-Me	95.00	72.30	71.00	-	18.10	-
4	cis-2,4-di-Me	101.60	73.00	71.00	20.2	18.90	-
5	trans-2,4-di-Me	100.70	71.80	72.00	20.20	18.50	-
6	cis-4,5-di-Me	93.60	74.10	74.10	-	14.70	14.70
7	trans-4,5-di-Me	94.00	78.80	78.60	-	16.90	16.80
8	2,2,4-tri-Me	108.70	72.00	70.90	27.20(c) 25.90(t)	18.60	-
9	cis-2,2,4,5-tetra-Me	107.20	74.00	74.00	28.70(c) 25.80(t)	15.60	15.60
10	trans-2,2,4,5-tetra-Me	107.40	78.30	78.30	27.40	16.90	16.90

A pesar de la pérdida de integridad conformacional, Eliel (11) ha establecido un conjunto de parámetros aditivos para compuestos 1,3-dioxolánicos. En la Tabla 2 se muestran los valores propuestos por Eliel para los parámetros α , β y γ debidos a grupos metilos. Es interesante destacar que el efecto γ -Me es prácticamente despreciable posiblemente debido a la pseudorrotación.

Tabla 2

Parámetros aditivos, y para grupos metilos en compuestos 1,3-dioxolánicos (11).

Parámetro	C-2	C-4
α -Me	6.2	7.6
β -Me	-	6.3
γ -Me	0.0	0.4

Finalmente, otros autores (9, 10) también han logrado establecer parámetros aditivos para grupos metilos en 1,3-dioxolanos.

2.2.- Reactividad de sistemas 1,3-dioxolánicos.

2.2.1.- Consideraciones generales.

En general, los compuestos 1,3-dioxolánicos poseen una reactividad química que es paralela a la de sus análogos acíclicos acetales, cetales y ortoésteres. Una de las primeras revisiones de la química de los compuestos 1,3-dioxolánicos es debida a R.C. Elderfield (34). Asimismo, existe una buena revisión sobre síntesis y reactividad de cationes 1,3-dioxolan-2-ilos (35). Finalmente, también ha sido revisado el uso de sistemas 1,3-dioxolánicos como grupos protectores para compuestos carbonílicos, así como la reactividad general (36) de estos sistemas.

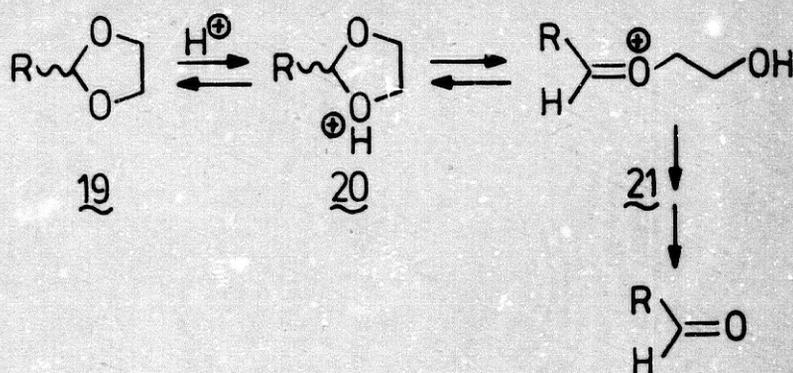
Aquí se hará una revisión muy general de la reactividad de los compuestos 1,3-dioxolánicos y de los cationes 1,3-dioxolan-2-ilos que pueda tener relación con los objetivos de investigación comprendidos en esta Memoria.

2.2.2.- Reacciones sobre el anillo 1,3-dioxolánico.

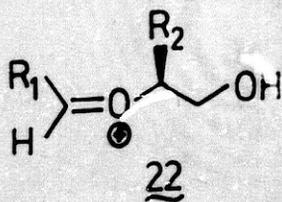
En general, los compuestos 1,3-dioxolánicos muestran gran inercia química. No obstante esto, sufren algunos procesos químicos interesantes. Así, dada su naturaleza acetálica

o cetálica, son fácilmente hidrolizados por ácidos diluidos (36) vía iones oxocarbonios 21 y análogos.

Esquema 5

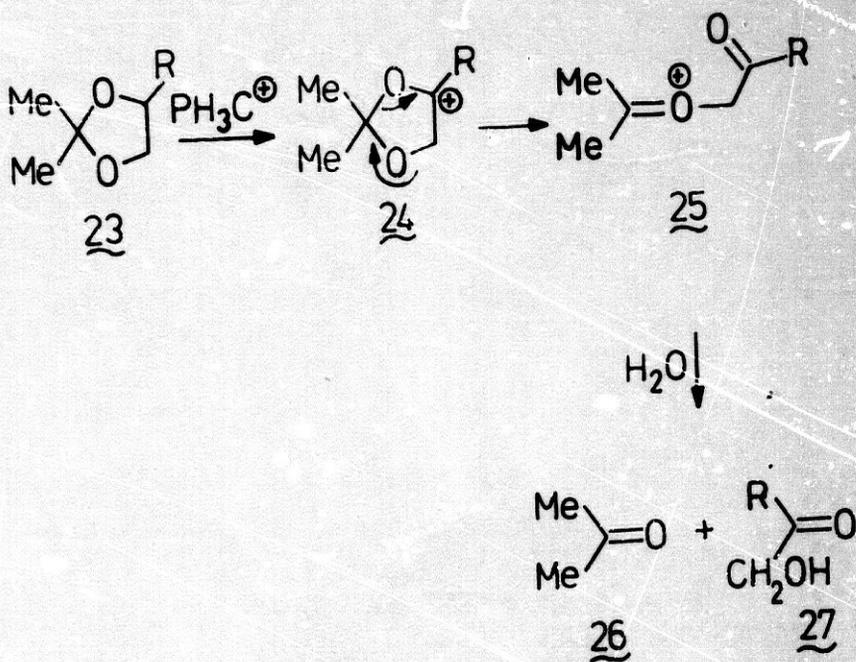


Los ácidos de Lewis isomerizan rápidamente a los isómeros geométricos 1,3-dioxolánicos en solución etérea. Este proceso también se lleva a cabo sobre compuestos 1,3-oxatiolánicos pero no sobre los 1,3-ditiolánicos, por lo que se admite que el proceso de isomerización tiene lugar a través de una coordinación entre el par electrónico del átomo de oxígeno y el ácido de Lewis, que origina iones oxocarbonios tipo 22.



Especialmente interesante resulta la reacción entre compuestos 1,3-dioxolánicos-2,2-disustituidos 23 y tetrafluorborato de tritilo. El ion tritilo (Esquema 6) abstrae un ion hidruro de la posición 4 originando 24 que sufre rotura oxidativa para formar el cetol 27 (37). La reacción ha alcanzado valor preparativo en el campo de los hidratos de carbono.

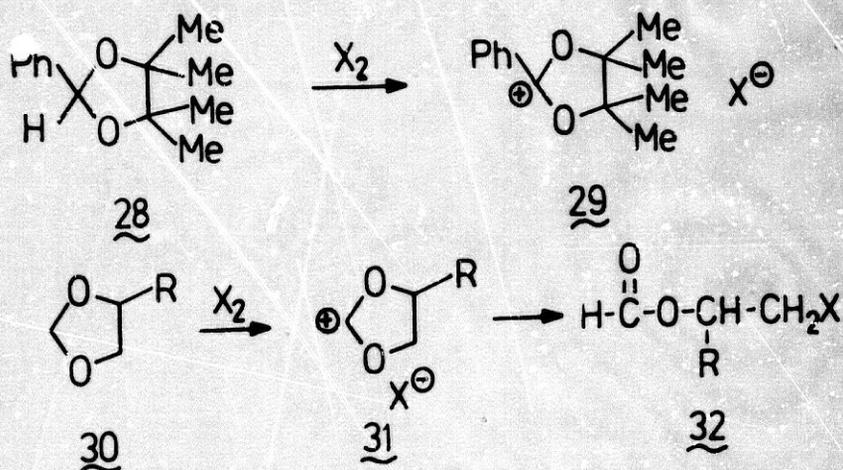
Esquema 6



También resulta interesante considerar la acción de los halógenos y otros agentes halogenantes sobre compuestos 1,3-dioxolánicos. Así,

los halógenos e interhalógenos oxidan al tetrametil-1,3-dioxolano 28 (Esquema 7) para formar el ion 1,3-dioxolan-2-ilio 29, que puede aislarse (38).

Esquema 7

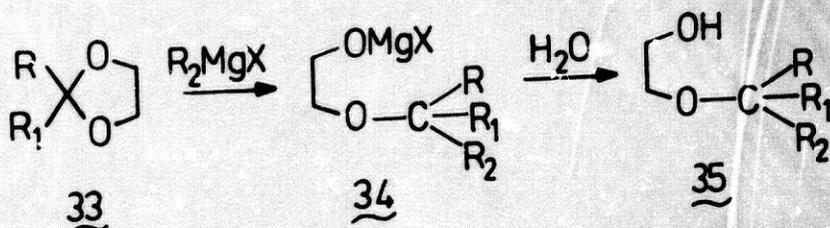


Sin embargo, cuando se parte de 1,3-dioxolanos menos impedidos estéricamente como 30 se obtienen 2-haloetilésteres 32 por evolución del ion oxocarbonio 31. La reacción tiene valor preparativo cuando se emplea fosfato de trimetilo como disolvente (39). Asimismo, la cloración fotocatalizada a baja temperatura del 1,3-dioxolano usando un equivalente de cloro conduce a 2-cloroetilformiato (Rdto. 65%) junto con 4-cloro-1,3-dioxolano (Rdto. 7%) (40).

Los radicales libres pueden abstraer un átomo de hidrógeno de la posición 2 originando así radicales 1,3-dioxolan-2-ilos (41, 42). A pesar de ello, se conoce muy poco sobre las reacciones con radicales libres (43, 44), pudiendo destacarse la expansión del anillo 1,3-dioxolánico con diazometano (45) y la inserción $C_{(2)}-H$ de diclorocarbenos (46).

Por otro lado, los 1,3-dioxolanos son generalmente, estables bajo las condiciones de Grignard. Sin embargo, originan (Esquema 8) hidroxiéteres cuando la reacción se lleva a cabo en benceno caliente en vez de en éter anhidro. El ataque tiene lugar, normalmente, en C-2, aunque a veces la apertura del anillo se lleva a cabo por otro mecanismo (47).

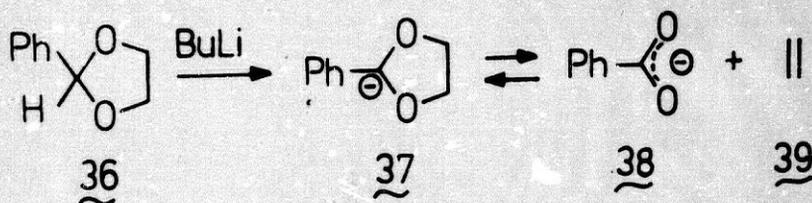
Esquema 8



Finalmente, los 1,3-dioxolanos son inertes a la reducción con LAH, pero originan hidroxiéteres cuando el LAH actúa en presencia de

un ácido de Lewis (48). Especialmente interesante resulta la reacción entre 1,3-dioxolanos y alquil litios (metalación). En efecto, la reacción sólo tiene lugar en compuestos 1,3-dioxolánicos-2-fenilsustituídos en los que el átomo H-2 pueda ocupar una posición pseudoecuatorial (49, 50). La metalación de 1,3-dioxolanos tipo 36 en la posición 2 conduce a un anión 37 (Esquema 9) que sufre apertura de anillo concertada para dar lugar a los alquenos 39.

Esquema 9



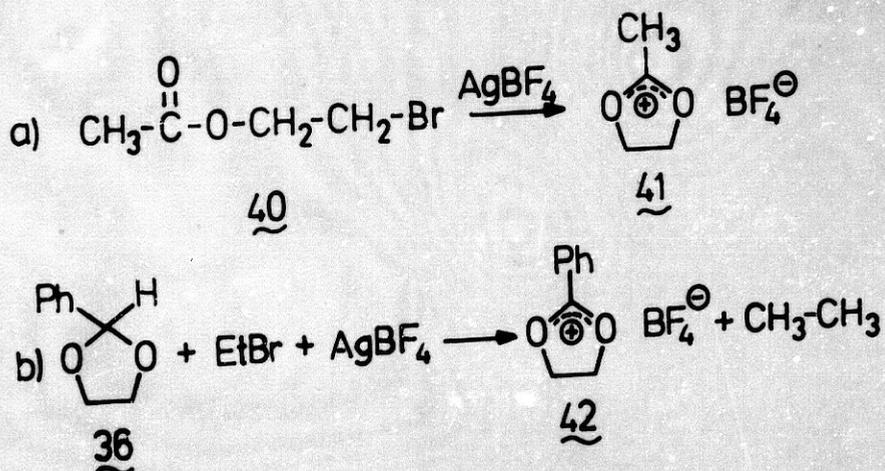
Cuando el carbanión se ve obligado a ocupar la posición axial se ve desestabilizado por un efecto del par electrónico libre antiperiplanar del átomo de oxígeno y la reacción no tiene lugar. Por ello, la reacción resulta estereoespecífica (50).

2.2.3.- Algunos aspectos sobre la química de los iones 1,3-dioxolan-2-ilos.

Desde que en 1942, Winstein (51, 52) propusiera iones 2,4,5-trimetil-1,3-dioxolan-2-ilos para interpretar la estereoquímica de la solvolisis de treo- y eritro-2-acetoxi-3-bromobutano, la importancia de estos cationes ha crecido notablemente.

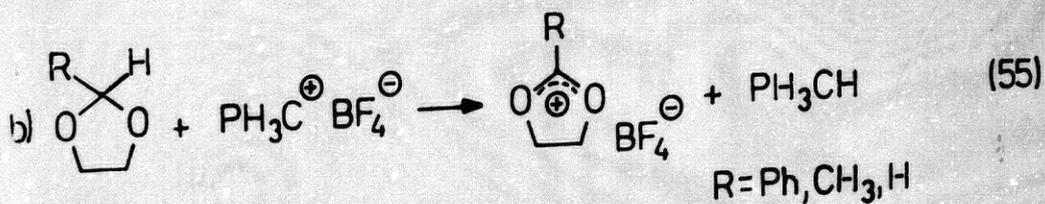
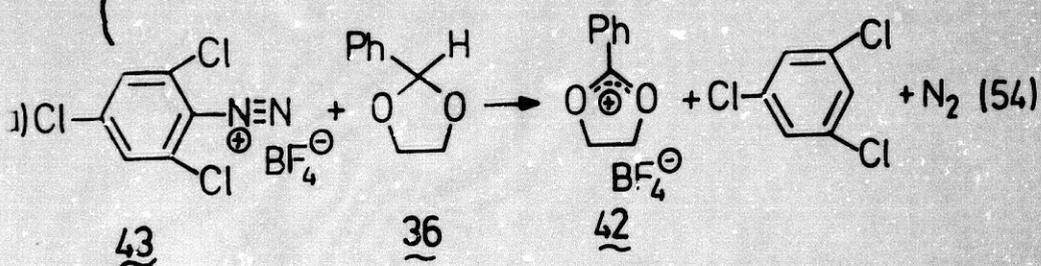
Algunas sales de estos cationes resultan estables y, por lo tanto, aislables. Así, de la reacción entre acetato de 2-bromoetilo 40 (Esquema 10a) y HgBF_4 se aisló (Rdto. 84.5%) el tetrafluorborato de 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo 41 (53).

Esquema 10



Más interesante aún resulta la reacción entre 2-fenil-1,3-dioxolano 36 y bromuro de etilo en presencia de HgBF_4 , que conduce (Esquema 10b) a tetrafluorborato de 2-fenil-1,3-dioxolan-2-ilio 42, a través de un proceso de transferencia de un ion hidruro de la posición 2 del anillo dioxolánico. Actualmente, se conocen otros procesos de transferencia de ion hidruro de la posición 2 del anillo dioxolánico que conducen a iones 1,3-dioxolan-2-ilos. En el Esquema 11 se citan algunos ejemplos.

Esquema 11

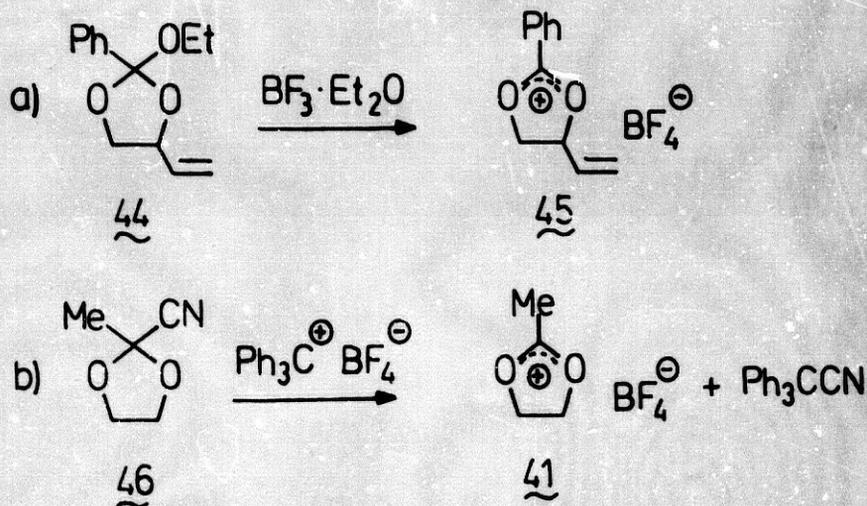


Estas reacciones han sido aplicadas, modificando adecuadamente el ácido de Lewis, a compuestos 1,3-dioxolánicos, pero los ciclohomólogos 1,3-dioxacicloheptanos no originan sales aislables (56).

La existencia de iones 1,3-dioxolan-2-ilos en la química de carbohidratos fue primeramente propuesta por Lemieux (57-61).

La ciclación de ésteres de β -haloalcoholes y los diferentes procesos de abstracción de hidruros son los dos métodos principales de formación de iones 1,3-dioxolan-2-ilos.

Otros grupos nucleófilos pueden también ser abstraídos de la posición 2 del anillo 1,3-dioxolánico. Así, el compuesto 4-vinil-2-etoxi-2-fenil-1,3-dioxolano 44 origina (Esquema 12a) 2-fenil-4-vinil-1,3-dioxolan-2-ilio tetrafluorborato 45, por reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (62). Asimismo, el grupo ciano se comporta análogamente (Esquema 12b) en presencia de tetrafluorborato de tritilo (56).

Esquema 12

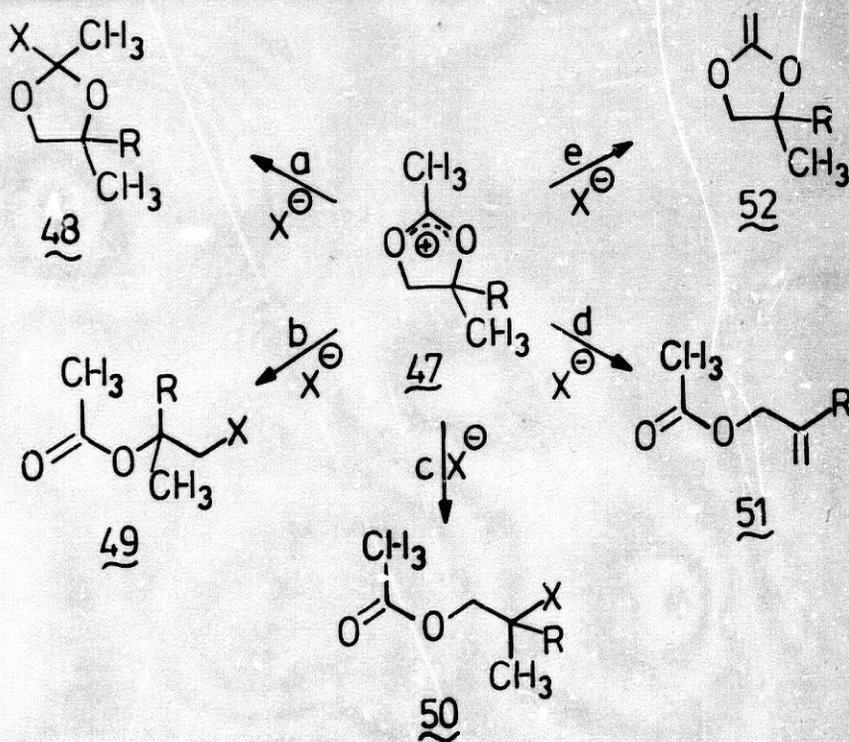
Sólo en un caso publicado por Kabuss (63) se ha descrito la formación de iones 1,3-dioxolan-2-ilos por abstracción de un grupo 2-alquilo en cetales 1,3-dioxolánicos por la acción de ácidos de Lewis, incluyendo en ellos iones oxonios.

Finalmente, es necesario también mencionar que Wilcox y Nealy (64) han comprobado que la posición del equilibrio entre iones 2-fenil-1,3-dioxolan-2-ilos p-sustituídos y los correspondientes compuestos 1,3-dioxolánicos no se ve afectada por la naturaleza del sustituyente en para, lo que expresa que el sustituyente estabiliza de igual forma al catión que al dioxolano protonado.

La naturaleza ambidente del catión 1,3-dioxolan-2-ilio justifica su reactividad variada.

En el Esquema 13 se representan esquemáticamente las principales reacciones entre nucleófilos y bases. El proceso a, con formación de compuestos tipo 48 está favorecido cinéticamente mientras que los demás procesos lo están termodinámicamente (65).

Esquema 13



Los tres factores más importantes que rigen el comportamiento químico de los iones 1,3-dioxolan-2-ilos son los siguientes:

1.- La temperatura de reacción, cuyo aumento provoca lógicamente la formación preferente de productos de control termodinámico (66, 67).

2.- La estabilidad del catión hidratado (68). En general, se ve favorecido el producto cinético cuando se emplean cationes más inestables.

3.- La naturaleza del nucleófilo atacante. En este sentido es necesario mencionar el trabajo de Hünig (69), quien señaló que el efecto del nucleófilo atacante sobre el curso de la reacción depende principalmente de la energía del producto cinético resultante, debido a que la energía libre de activación del paso cinético es mucho menor que la de la ruta termodinámica. Así, en general, el producto cinético es normalmente más estable cuando se utilizan bases o nucleófilos muy fuertes.

Finalmente, los aspectos estereoquímicos de estos procesos han sido ampliamente estudiados (70-72).

PARTE TEORICA

3.- PARTE TEORICA.

De acuerdo con lo expuesto en la Introducción, la investigación contenida en esta Memoria pretende profundizar en dos aspectos distintos de la química de los compuestos 1,3-dioxolánicos. Aunque mutuamente relacionados, cada uno de los tópicos aquí considerados tiene coherencia propia para ser estudiado en forma independiente; por ello se tratan separadamente.

3.1.- Análisis ^{13}C -RMN de 1,3-dioxolanos: Determinación de parámetros de desplazamiento químico α , β y δ para grupos 2- y 4-metilo en derivados estereoisómeros. Método de Moléculas Patrón (Pattern Molecule Method).

En 1979, E.L. Eliel y colaboradores (11) publicaron un extenso y magnífico trabajo relativo al análisis ^{13}C -RMN de compuestos 1,3-dioxolánicos. Los autores analizaron los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C de 58 derivados 1,3-dioxolánicos diferentemente sustituidos por grupos alquilo y arilo; así, estudiaron compuestos 2-sustituidos, 2,2-disustituidos, 4-sustituidos, 4,4-disustituidos, cis y trans-2,4-disustituidos, cis y trans-4,5-disustituidos y otros compuestos con mayor grado de sustitución y mayor complejidad estereoquímica. Mediante cálculos basados en análisis de regresión lineal (5, 7b) establecieron parámetros de desplazamiento químico ^{13}C para un buen número de sustituyentes del anillo 1,3-dioxolánico. En la Tabla 3 se recogen algunos de estos parámetros.

Tabla 3

Parámetros para C-2 y C-4 en
anillos 1,3-dioxolánicos^a.

Sustituyente	C-2	C-4
2-Me	6.20 ± 0.16	0.51 ± 0.14
2-Et	10.16 ± 0.17	0.41 ± 0.15
2-iPr	13.27 ± 0.18	0.25 ± 0.17
2-tBu	15.11 ± 0.15	0.44 ± 0.13
2-Ph	8.72 ± 0.23	0.99 ± 0.19
4-me	0.06 ± 0.11	7.47 ± 0.13
gem-2-Me ₂	1.49 ± 0.34	-0.80 ± 0.28

^a Datos obtenidos de la referencia (11).

Considerando la flexibilidad conformacional de los compuestos cíclicos de cinco miembros (14, 15), los parámetros propuestos presentan una aditividad sorprendentemente buena. En la Tabla 4 se recogen algunos datos en este sentido.

Tabla 4

Valores de desplazamiento químico ^{13}C (δ -ppm) experimentales y calculados (entre paréntesis) para 1,3-dioxolanos ^a.

Entrada	Sustituyente	C-2		C-4		C-5	
		EXP.	(CALC.)	EXP.	(CALC.)	EXP.	(CALC.)
1	2-Me	101.51	(101.20)	64.86	(65.05)	64.86	(65.05)
2	2-Et	105.41	(105.16)	64.92	(64.95)	64.92	(64.95)
3	2-iPr	108.26	(108.27)	65.01	(64.97)	65.01	(64.79)
4	2-Ph	103.58	(103.73)	65.13	(65.53)	65.13	(65.53)
5	2,2-Di-Me	108.34	(108.90)	64.44	(64.75)	64.44	(64.75)
6	4-Me	94.75	(95.05)	72.14	(72.01)	72.14	(72.01)
7	cis-2,4-Di-Me	101.54	(101.29)	72.87	(72.51)	70.97	(71.18)
8	trans-2,4-Di-Me	100.55	(101.29)	71.88	(72.51)	71.73	(71.18)
9	cis-2-Et-4-Me	105.47	(105.24)	72.73	(72.42)	70.99	(71.08)
10	trans-2-Et-4-Me	104.62	(105.24)	71.80	(72.42)	71.80	(71.08)

^a Datos tomados de la referencia (11).

Los datos de la Tabla 4 muestran claramente la buena concordancia que existe entre los valores experimentales y los calculados por Eliel (entradas 1-6). Sin embargo, los datos relativos a estereoisómeros (entradas 7-10) ponen también de manifiesto que los parámetros propues-

tos por Eliel no permiten calcular los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C para cada estereoisómero. En consecuencia, el método paramétrico citado puede ser útil en la diagnosis estructural de 1,3-dioxolanos con fines constitutivos, pero no como método analítico para asignación configuracional.

Ante estos hechos parece lógico que se investigue la posibilidad de distinguir entre estereoisómeros 1,3-dioxolánicos por espectroscopía ^{13}C -RMN empleando también un método paramétrico. Dicho en otros términos, parece lógico investigar la posibilidad de encontrar parámetros de desplazamiento químico ^{13}C que contengan información sobre la naturaleza del sustituyente, su posición en el anillo y su estereoquímica. En los compuestos carbocíclicos (5) o heterocíclicos de seis miembros (7) las diferencias de los desplazamientos químicos entre estereoisómeros están en el rango de 3-6 ppm y son debidas a las diferencias conformacionales (preferencia axial o ecuatorial de cada sustituyente) que acompañan a las diferencias configuracionales. En este sentido ha sido posible establecer parámetros de desplazamiento químico para sustituyentes dotados de información estereoquímica (información conformacional). Sin embargo, las diferencias entre valores de desplazamiento químico para los estereoisómeros 1,3-dioxolánicos son del orden de 1 ppm y no pueden ser interpretadas en la misma forma que en

los compuestos cíclicos de seis miembros, es decir, en la preferencia ecuatorial-axial de los sustituyentes y, menos aún, en la relación entre tal preferencia conformacional y la configuración molecular.

A pesar de estas serias dificultades nosotros hemos diseñado un método, al que hemos denominado Método de Moléculas Patrón (Pattern Molecule Method) (16, 17), que nos permite calcular parámetros de desplazamiento químico ^{13}C para sustituyentes en anillos flexibles, que contienen información sobre la posición y la estereoquímica del sustituyente. En esta Tesis se aplica el método a la determinación de los parámetros α , β y γ para grupos 2- y 4-metilo en derivados estereoisómeros de 1,3-dioxolanos.

El Método de Moléculas Patrón (PMM) consiste en seleccionar un número de moléculas estructuralmente homogéneas (es decir, pertenecientes a una misma familia de compuestos homólogos¹) que presenten el mismo patrón de sustitución (igual naturaleza y posición del sustituyente) y la misma estereoquímica (igual configuración). Tal grupo de moléculas puede ser tomado como modelo para calcular los parámetros de desplazamiento químico ^{13}C α , β y γ para el sustituyente, su posición y su estereoquímica,

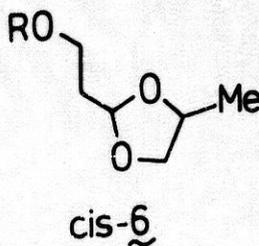
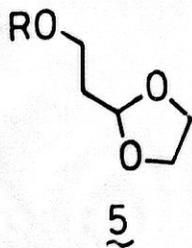
¹ No siempre resultan homólogos los compuestos. A veces se diferencian en CH_2 pero no en un grupo metileno.

libres de las distorsiones que puedan inducir la presencia de otros grupos diferentes, que es lo que acontece en el método paramétrico basado en el análisis de regresión lineal. En efecto, en este último caso, el computador tiende a encontrar los valores de los parámetros que mejor se ajustan al total de los datos introducidos. Finalmente, la aditividad de los valores obtenidos para los parámetros por PMM deben ser comprobados para diferentes moléculas que presenten el mismo patrón de sustitución.

Veamos con un ejemplo las analogías y diferencias que existen entre el PMM y otras posibles técnicas de cálculo.

Si pretendemos calcular los parámetros de sustitución α , β y γ para un grupo 4-Me-cis para cis-4-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituídos se nos ofrecen, al menos, las siguientes posibilidades:

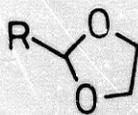
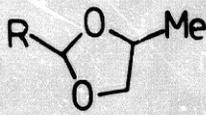
1) Uso de PMM. Para ello se seleccionan las moléculas patrón tipo 5 y cis-6.



La elección de las moléculas patrón 5 y cis-6 permite obtener familias de compuestos 5 y de compuestos cis-6 modificando la naturaleza de R. Así, se puede disponer de un conjunto de datos para cada tipo de parámetro α , β ó γ , a partir de los cuales se pueden calcular los valores promedio y sus errores σ_{n-1} , con lo que los parámetros propuestos muestran una relativamente aceptable fiabilidad estadística. Por otro lado, en la elección de los modelos 5 y cis-6 se ha tenido en cuenta que la distancia de R al anillo sea lo suficientemente grande como para que no existan interacciones $R \leftrightarrow Me$, que podrían falsear los valores propuestos para los parámetros. En consecuencia, en nuestro método las diferencias encontradas entre los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C para términos de la misma serie (igual R) de cis-6 y de 5 (ecuación i) pueden ser interpretadas como debidas a la influencia del grupo 4-Me-cis sobre cada posición anular de compuestos cis-4-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos (valores α , β y γ para 4-Me-cis).

$$\delta_{cis-6}^i - \delta_5^i = \Delta_{4-Me-cis}^i \quad (i)$$

Finalmente, la aditividad de los parámetros así obtenidos se puede comprobar utilizándolos en el cálculo de los valores de los desplazamientos químicos de compuestos tipo cis-54 a partir de 53 (ecuación ii); para ello se

53cis-54

selecciona una muestra representativa de compuestos cis-54 (por ejemplo, R= Me, Et, iPr... Ph, etc.).

$$\delta_{\text{cis-54}}^i = \delta_{\text{53}}^i + \Delta_{\text{4-Me-cis}}^i \quad (\text{ii})$$

2) En lugar de tomar como modelos las moléculas tipo 5 y cis-6, los parámetros para el grupo 4-Me-cis se pueden obtener directamente a partir de cis-54 y 53, empleando una estrategia análoga a la descrita. En este caso, las diferencias entre los valores de los desplazamientos químicos para términos de la misma serie (igual valor de R) no pueden ser interpretadas como debidas solamente a la influencia del grupo 4-Me-cis ($\Delta_{\text{4-Me-cis}}^i$) (ecuación iii), ya que ahora puede existir una interacción entre R ↔ Me que, aunque pequeña, es dependiente de la naturaleza de R, lo que puede dar origen a que los equilibrios conformacionales para 53 y para cis-54 sean muy diferentes (término Δ_{CONF}).

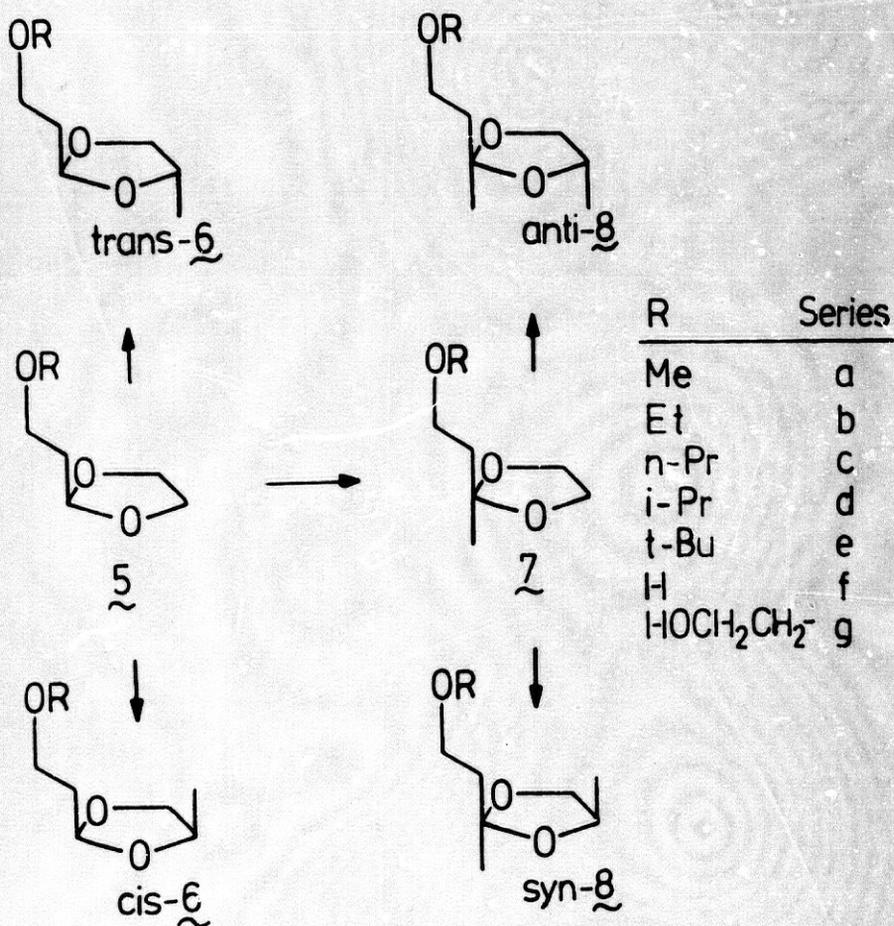
$$\delta_{\text{cis-54}}^i - \delta_{53}^i = \Delta_{4\text{-Me-cis}}^i + \Delta_{\text{CONF}}^i \quad (\text{iii})$$

3) Finalmente, si los parámetros mencionados se obtienen directamente de cis-54 por análisis de regresión lineal, los valores calculados por el computador deben ser los que mejor se ajusten a los datos introducidos. Los valores así obtenidos pueden tener una mayor fiabilidad estadística (que dependerá del número de casos estudiados), pero serán menos útiles para el uso al que se les pretenden destinar, que no es otro que el de servir como criterio para la asignación configuracional en compuestos 1,3-dioxolanos estereoisómeros.

En base a este razonamiento, nosotros hemos preparado el conjunto de moléculas patrón que se representan en el Esquema 14 con la finalidad de calcular los parámetros α , β y γ para los sustituyentes 2- y 4-metilo que formen parte de moléculas con los siguientes patrones de sustitución: a) 2-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos, b) 4-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos y c) 2,4-dimetil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos.

Para cada familia se han sintetizado, al menos, las series de compuestos en las que R es Me(a), Et(b), n-Pr(c) e i-Pr(d). En algún caso se han preparado también los derivados para R igual a t-Bu(e), H(f) y HO-CH₂-CH₂-(g).

Esquema 14



En la Tabla 5 se relacionan los desplazamientos químicos de los átomos de carbono anulares de los treinta y dos derivados 1,3-dioxolánicos estudiados. En la misma Tabla se han incluido también las resonancias ¹³C de los compuestos de referencia 1,3-dioxolano 18 y 2-metil-1,3-dioxolano 55.

Tabla 5

Valores experimentales de desplazamiento
químico ^{13}C para 1,3-dioxolanos^a.

Entrada	Compuesto	C-2	C-4	C-5	2-Me	4-Me	C-1'	C-2'	Otros Carbonos
1	5f	103.50	64.86	64.86	-	-	35.84	53.81	-
2c ^b	cis-6f	103.55	72.89	70.89	-	18.65	36.34	58.21	-
2t ^b	trans-6f	102.59	72.00	71.72	-	18.36	36.24	58.21	-
3	5g	102.16	64.47	64.47	-	-	33.94	58.16	68.04
4c ^b	cis-6g	102.05	72.28	70.42	-	18.17	34.24	58.00	67.88
4t ^b	trans-6g	101.15	71.25	71.25	-	17.86	34.24	58.00	67.86
5	5h	102.56	64.85	64.85	-	-	34.55	66.24	15.20; 66.24
6c ^c	cis-6h	102.79	72.70	70.90	-	18.83	34.94	66.01	14.91; 65.96
6t ^c	trans-6h	101.83	71.67	71.67	-	18.16	34.89	66.00	14.88; 66.00
7	5i	102.52	64.81	64.81	-	-	34.42	66.33	10.53; 22.88; 72.74
8c ^c	cis-6i	102.67	72.58	70.84	-	18.46	34.88	66.17	10.23; 22.78; 72.58
8t ^c	trans-6i	101.92	71.75	71.75	-	18.04	35.01	66.32	10.13; 22.90; 72.72
9	5j	102.51	64.79	64.79	-	-	34.79	63.66	22.07; 71.55
10c ^c	cis-6j	102.79	72.70	70.90	-	18.55	35.33	63.53	21.97; 71.38
10t ^c	trans-6j	101.50	71.66	71.66	-	17.81	34.93	63.16	21.97; 71.33
11	5k	102.61	64.78	-	-	-	35.29	57.34	27.55; 72.77
12c ^c	cis-6k	102.79	72.61	70.88	-	17.56	35.91	57.23	27.43; 72.61
12t ^c	trans-6k	101.91	71.61	71.61	-	17.19	35.83	57.26	27.45; 72.56
13	5l	102.64	64.83	64.83	-	-	34.11	66.75	61.54; 72.70
14	7a	108.02	64.17	64.17	23.85	-	38.43	68.35	58.11
15	7b	108.21	63.82	63.82	23.57	-	38.37	65.83	14.48; 65.34
16	7c	108.75	64.24	64.24	24.04	-	38.68	66.45	10.35; 22.70; 72.39
17	7d	108.85	64.29	64.29	24.10	-	39.15	63.81	21.90; 71.22
18	7e	108.85	64.34	64.34	24.05	-	38.45	66.48	61.37; 71.92

Tabla 5 (Continuación)

Entrada	Compuesto	C-2	C-4	C-5	2-Me	4-Me	C-1'	C-2'	Otros Carbonos
19	<u>18</u>	95.00	64.54	64.54	-	-	-	-	-
20	<u>55</u>	101.51	64.66	64.66	19.76	-	-	-	-
21 ^d	syn- <u>6a</u>	109.23	71.83	70.89	24.64	18.23	39.06	66.66	58.48
22 ^d	anti- <u>6a</u>	109.23	72.41	71.01	25.69	18.64	39.84	66.86	58.43
23 ^d	syn- <u>6b</u>	109.32	71.83	70.89	24.70	18.24	39.32	66.47	15.22; 66.12
24 ^d	anti- <u>6b</u>	109.32	72.35	71.13	25.75	18.70	40.14	66.64	15.22; 66.12
25 ^d	syn- <u>6c</u>	109.40	71.89	70.96	24.76	18.29	39.26	66.90	10.72; 23.07; 72.71
26 ^d	anti- <u>6c</u>	109.40	72.35	71.13	25.75	18.70	40.07	66.75	10.72; 23.07; 72.71
27 ^d	syn- <u>6d</u>	109.35	71.83	70.89	24.76	18.29	39.66	63.96	22.19; 71.42
28 ^d	anti- <u>6d</u>	109.35	72.29	71.07	25.75	18.69	40.48	64.13	22.19; 71.42

^a Espectro realizado en CDCl₃-TMS a T₀ amb.

^b Valores obtenidos a partir de una mezcla de estereoisómeros cis-trans.

^c Los estereoisómeros cis y trans han sido separados por GLC utilizando Carbowax 20M como fase estacionaria.

^d Valores obtenidos a partir de una mezcla de estereoisómeros syn-anti.

Los compuestos incluidos en la Tabla 5 caen dentro de las siguientes familias: a) 2-alcoxietyl-1,3-dioxolanos 5 (siete casos), b) 2-alcoxietyl-2-metil-1,3-dioxolanos 7 (cinco casos), cis-2-alcoxietyl-4-metil-1,3-dioxolanos cis-6 (seis casos), trans-2-alcoxietyl-4-metil-1,3-dioxolanos trans-6 (seis casos), syn-2,4-dimetil-2-alcoxietyl-1,3-dioxolanos syn-8 (cuatro casos) y anti-2,4-dimetil-2-alcoxietyl-1,3-dioxolanos anti-8 (cuatro casos). Los compuestos tri-

sustituidos han sido denominados como *syn-8* y *anti-8* para relacionarlos estereoquímicamente con las Z y E olefinas, respectivamente.

De acuerdo con lo antes dicho, si se asume que la conformación molecular es independiente de la composición y/o configuración (o bien, que el promedio conformacional obtenido por pseudorrotación es independiente de la composición y/o configuración, lo que resulta más aceptable en el caso de 1,3-dioxolanos), entonces las diferencias observadas en los valores experimentales de los desplazamientos químicos para C-2, C-4 y C-5 entre compuestos análogos (es decir, que tengan igual R) del Esquema 14 pueden ser interpretadas como efectos de desplazamiento debido a los grupos 2-Me y 4-Me en compuestos 1,3-dioxolánicos estereoisómeros. Así, las diferencias entre modelos 7 y 5 dan lugar a los parámetros α y γ para el grupo 2-Me aplicables a compuestos 2-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos. De la misma forma las diferencias entre *cis-6* y 5, entre *syn-8* y 7 o entre *anti-8* y 7 permiten calcular, respectivamente, los parámetros α , β y γ para grupos 4-Me, aplicables a *cis-4*-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos, *trans-4*-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos, *syn-2,4*-dimetil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos y, finalmente, *anti-2,4*-dimetil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos.

En la Tabla 6 aparecen las diferencias entre los valores de los desplazamientos químicos para C-2, C-4 y C-5 de 7 y de 5 así como los parámetros α -2-Me y γ -2-Me, aplicables a compuestos 2,2-disustituídos.

Tabla 6

Diferencias de desplazamiento químico entre compuestos 7 y 5.
Parámetros α -2-Me y γ -2-Me.

R	Serie	C-2	C-4 (C-5)
Me	a	6.46	-0.3
Et	b	5.65	-1.03
n-Pr	c	6.23	-0.57
i-Pr	d	6.34	-0.50
HO-CH ₂ CH ₂ -	g	6.21	-0.49
Valores promedio		6.18=	-0.59=
		α -2-Me	γ -2-Me
σ_{n-1}		± 0.31	± 0.27
nº de casos		5	5

En la Tabla 7 se resume el cálculo de los parámetros α -4-Me-cis, β -4-Me-cis y γ -4-Me-cis, obtenidos a partir de las diferencias entre los desplazamientos químicos para C-4, C-5 y C-2, respectivamente, de cis-6 y de 5.

Tabla 7

Diferencias entre los desplazamientos químicos de compuestos cis-6 y 5.

Parámetros α -4-Me-cis,
 β -4-Me-cis y γ -4-Me-cis.

R	Serie	C-2	C-4	C-5
H	f	+0.05	8.03	6.03
Me	a	-0.11	7.81	5.95
Et	b	+0.23	7.85	6.05
n-Pr	c	+0.15	7.77	6.03
i-Pr	d	+0.25	7.91	6.11
t-Bu	e	+0.18	7.83	6.06
Valores promedio		+0.13±	7.87±	6.04±
		γ -4-Me-cis	α -4-Me-cis	β -4-Me-cis
σ_{n-1}		± 0.14	± 0.09	± 0.05
nº de casos		6	3	6

Análogamente, en la Tabla 8 se describen los parámetros α -4-Me-trans, β -4-Me-trans y γ -4-Me-trans, obtenidos de igual manera a partir de los compuestos trans-6 y 5.

Tabla 8

Diferencias entre los desplazamientos químicos de compuestos trans-6 y 5.

Parámetros α -4-Me-trans, β -4-Me-trans y γ -4-Me-trans.

R	Serie	C-2	C-4	C-5
H	f	-0.91	7.14	6.86
Me	a	-1.01	6.78	6.78
Et	b	-0.73	6.94	6.94
n-Pr	c	-0.60	6.94	6.94
i-Pr	d	-0.42	6.87	6.87
t-Bu	e	-0.70	6.83	6.83
Valores promedio		-0.73=	6.92=	6.87=
		γ -4-Me-trans	α -4-Me-trans	β -4-Me-trans
σ_{n-1}		± 0.21	± 0.10	± 0.06
nº de casos		6	6	6

Finalmente, los parámetros α -4-Me-syn, β -4-Me-syn y γ -4-Me-syn se describen en la Tabla 9 y en la Tabla 10 se calculan los valores para los parámetros α -4-Me-anti, β -4-Me-anti y γ -4-Me-anti. Los compuestos patrón empleados son syn-8 y 7 en un caso y anti-8 y 7 en el otro. Obsérvese que se toman como compuestos de referencia los de estructura más compleja que no presentan estereoisomería (en estos casos se han tomado los compuestos tipo 7).

Tabla 9

Diferencias entre los desplazamientos
químicos de compuestos syn-8 y 7.

Parámetros α -4-Me-syn,
 β -4-Me-syn y γ -4-Me-syn.

R	Serie	C-2	C-4	C-5
Me	a	0.61	7.66	6.72
Et	b	1.11	8.01	7.07
n-Pr	c	0.65	7.65	6.72
i-Pr	d	0.50	7.54	6.60
Valores promedio		0.72=	7.72=	6.78=
		γ -4-Me-syn	α -4-Me-syn	β -4-Me-syn
σ_{n-1}		± 0.27	± 0.20	± 0.20
nº de casos		4	4	4

Tabla 10

Diferencias entre los desplazamientos
químicos de compuestos anti-8 y 7.

Parámetros α -4-Me-anti,
 β -4-Me-anti y γ -4-Me-anti.

R	Serie	C-2	C-4	C-5
Me	a	0.61	8.24	6.90
Et	b	1.11	8.53	7.31
n-Pr	c	0.65	8.11	6.89
i-Pr	d	0.50	8.00	6.78
Valores promedio		0.72=	8.22=	6.97=
		γ -4-Me-anti	α -4-Me-anti	β -4-Me-anti
σ_{n-1}		± 0.27	± 0.23	± 0.23
nº de casos		4	4	4

En la Tabla 11 se muestran todos los parámetros calculados, sus errores, el número de casos en los que recurren y el patrón de acoplamiento en el que son utilizables.

Tabla 11

Parámetros de desplazamiento químico ^{13}C
 α , β y γ para grupos 2- y 4-metilo en
 1,3-dioxolanos estereoisómeros.

Parámetro	Valor y error	Número de casos	Patrón sustitución en 1,3-dioxolanos
α -2-Me	6.18 ± 0.31	5	2-metil-2-sustituidos
γ -2-Me	-0.59 ± 0.27	5	2-metil-2-sustituidos
α -4-Me-cis	7.87 ± 0.09	6	cis-4-metil-2-sustituidos
β -4-Me-cis	6.04 ± 0.05	6	cis-4-metil-2-sustituidos
γ -4-Me-cis	0.13 ± 0.14	6	cis-4-metil-2-sustituidos
α -4-Me-trans	6.92 ± 0.13	6	trans-4-metil-2-sustituidos
β -4-Me-trans	6.87 ± 0.06	6	trans-4-metil-2-sustituidos
γ -4-Me-trans	-0.73 ± 0.21	6	trans-4-metil-2-sustituidos
α -4-Me-syn	7.72 ± 0.20	4	syn-2,4-dimetil-2-sustituidos
β -4-Me-syn	6.78 ± 0.20	4	syn-2,4-dimetil-2-sustituidos
γ -4-Me-syn	0.72 ± 0.27	4	syn-2,4-dimetil-2-sustituidos
α -4-Me-anti	8.22 ± 0.23	4	anti-2,4-dimetil-2-sustituidos
β -4-Me-anti	6.97 ± 0.23	4	anti-2,4-dimetil-2-sustituidos
γ -4-Me-anti	0.72 ± 0.27	4	anti-2,4-dimetil-2-sustituidos

Antes de justificar razonadamente los valores calculados para los diferentes parámetros (Tabla 11), así como las analogías y diferencias encontradas para compuestos estereoisómeros, parece lógico comprobar lo que se podría llamar la bondad del método empleado. Para ello resulta suficiente comprobar los siguientes aspectos:

1) Comprobar los valores promedios ponderados para los efectos α -2-Me, α -4-Me, β -4-Me, etc., obtenidos por nosotros mediante el Método de Moléculas Patrón con los descritos por Eliel que fueron calculados por análisis de Regresión Lineal Múltiple.

2) Comprobar la aditividad de los valores obtenidos por nosotros, y

3) Comprobar los parámetros obtenidos por el PMM con los que se pueden calcular a partir de las otras técnicas analíticas mencionadas al comienzo de la Parte Teórica.

1) Dentro de este contexto, en la Tabla 12 se muestran los valores promedios ponderados para los efectos α -2-Me, γ -2-Me, α -4-Me, β -4-Me y γ -4-Me obtenidos por nosotros y se comparan con los descritos por Eliel. Como puede observarse, los valores obtenidos por los dos métodos presentan buena concordancia.

Tabla 12

Valores promedios para 1,3-dioxolanos
metil sustituidos.

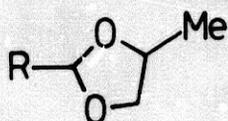
Parámetro	PMM	Regresión lineal
α -2-Me	6.2	6.2
α -4-Me	7.6	7.6
β -4-Me	6.3	6.3
γ -2-Me	-0.6	0.0
γ -4-Me	0.1	0.4

6

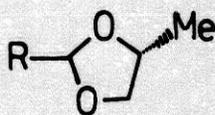
La única diferencia significativa es la encontrada para el efecto γ -2-Me (-0.6 ppm), no obstante, los valores son del mismo orden de magnitud en ambos casos, es decir, para los dos tipos de tratamientos, el efecto γ , tanto del grupo 2-Me como del 4-Me, es prácticamente despreciable.

Es obvio que la buena concordancia entre las dos columnas de valores de la Tabla 12 constituye un sólido apoyo al Método de Moléculas Patrón.

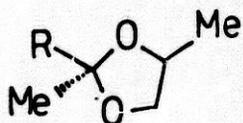
2) Para comprobar si existe o no buena aditividad para los parámetros propuestos, hemos seleccionado los dos conjuntos de compuestos abajo formulados.



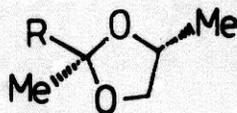
R=Me cis-56 (11)
 Et cis-57 (11)
 Prⁱ cis-58 (11)
 Bu^t cis-59 (11)
 Ph cis-60 (11)



R=Me trans-56 (11)
 Et trans-57 (11)
 Prⁱ trans-58 (No descrito)
 Bu^t trans-59 (11)
 Ph trans-60 (11)

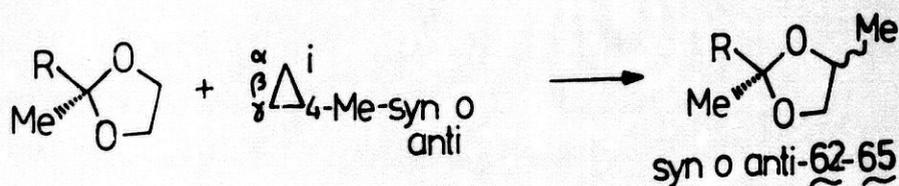
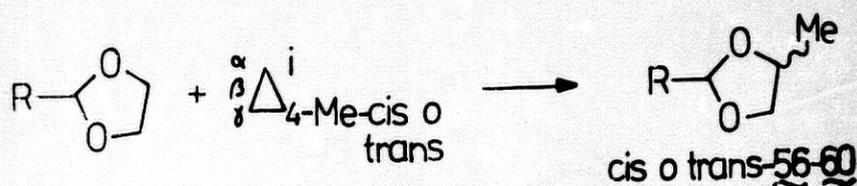
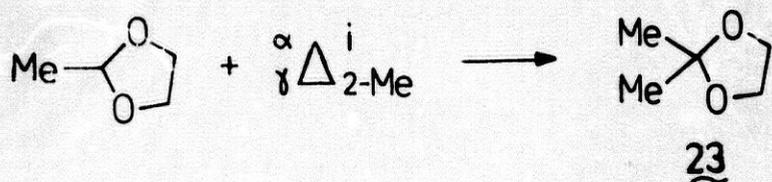


R=Me 61 (11)
 Et syn-62 (No descr.)
 Prⁱ syn-63 (")
 Bu^t syn-64 (")
 Ph syn-65 (")

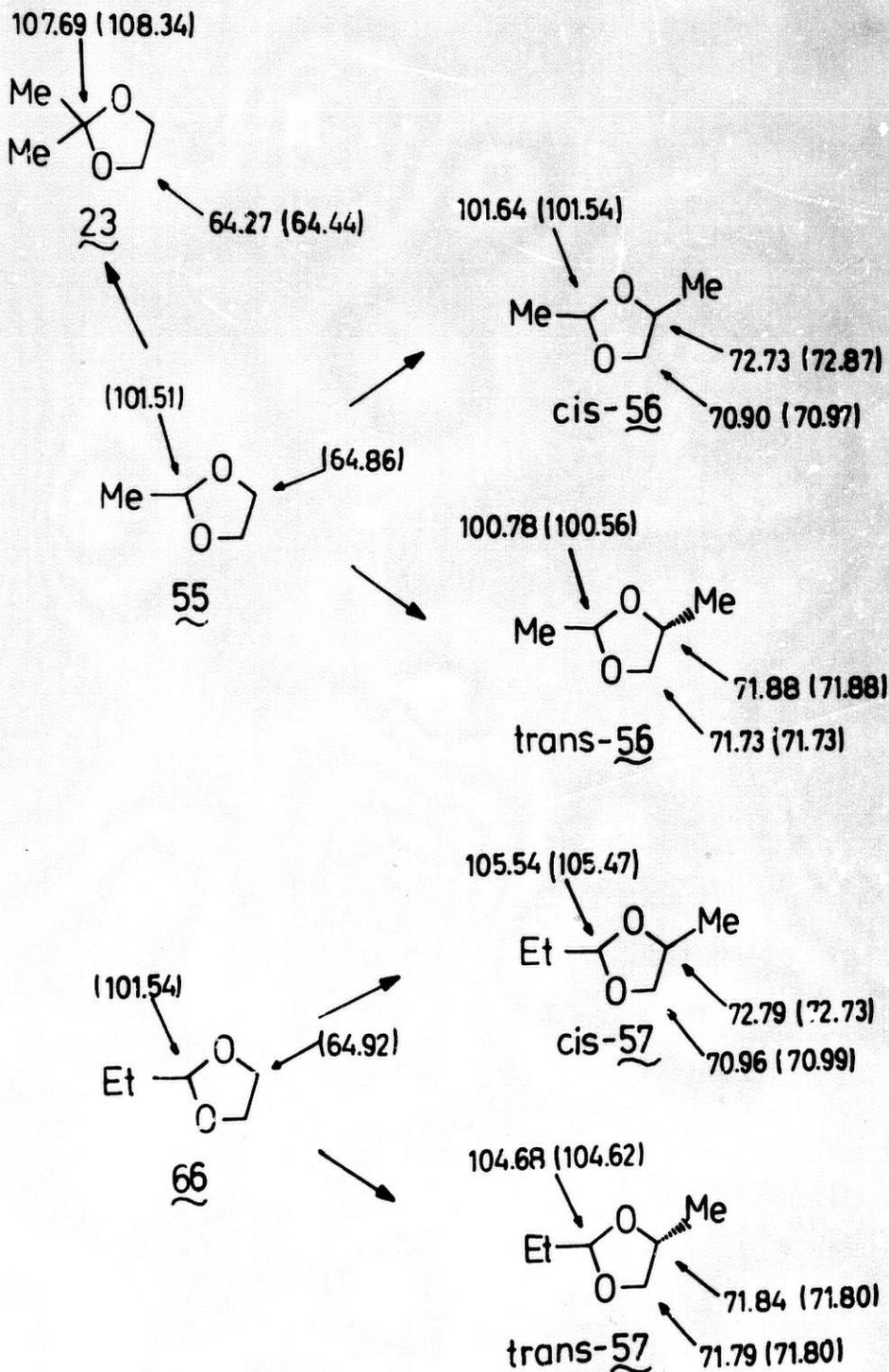


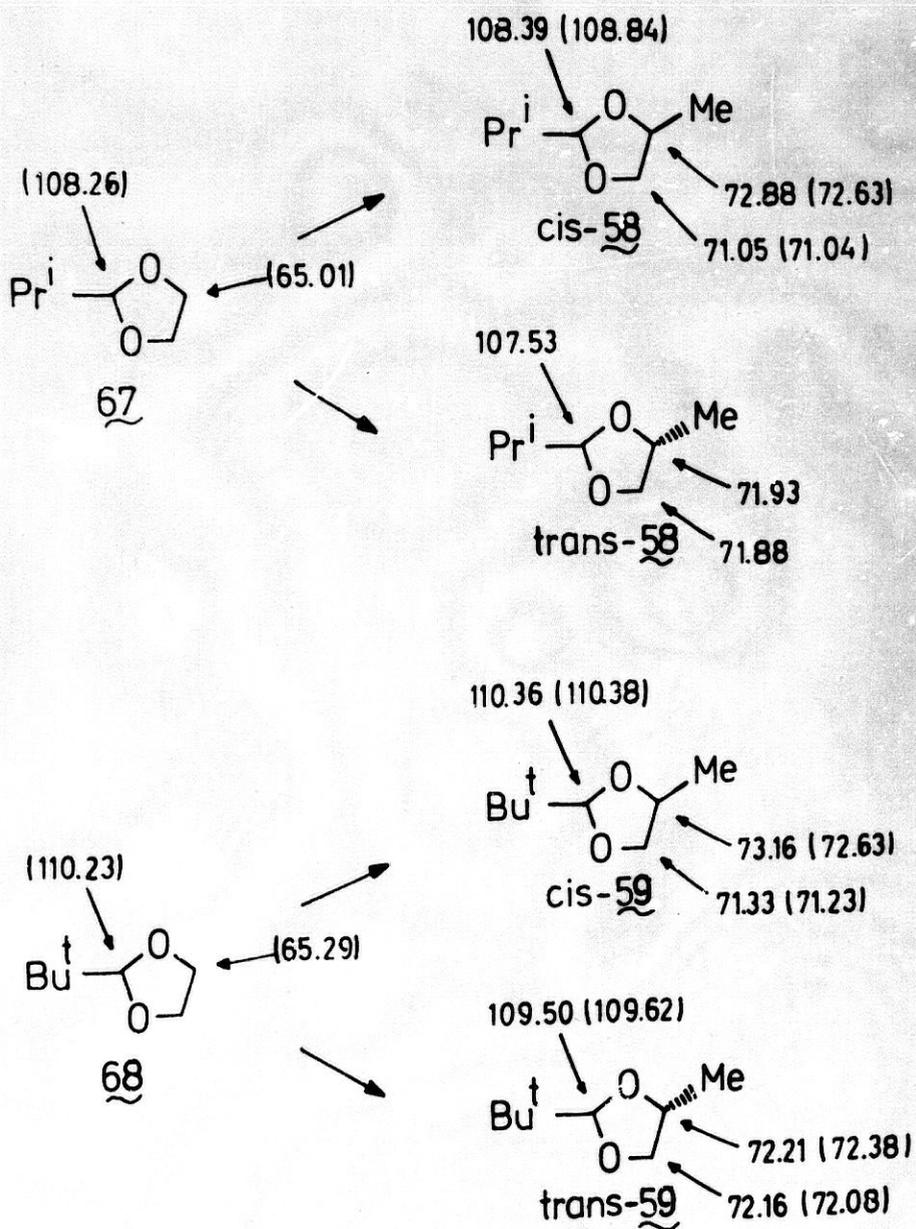
R=Et anti-62 (No descr.)
 Prⁱ anti-63 (")
 Bu^t anti-64 (")
 Ph anti-65 (")

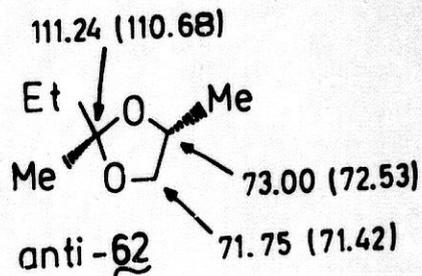
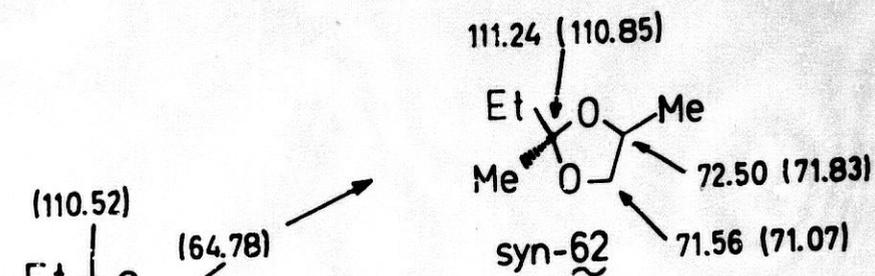
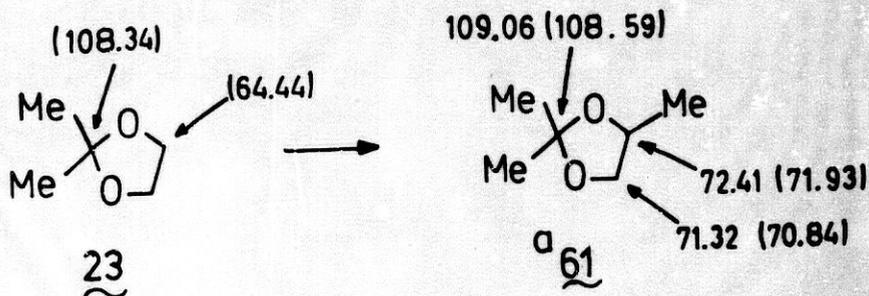
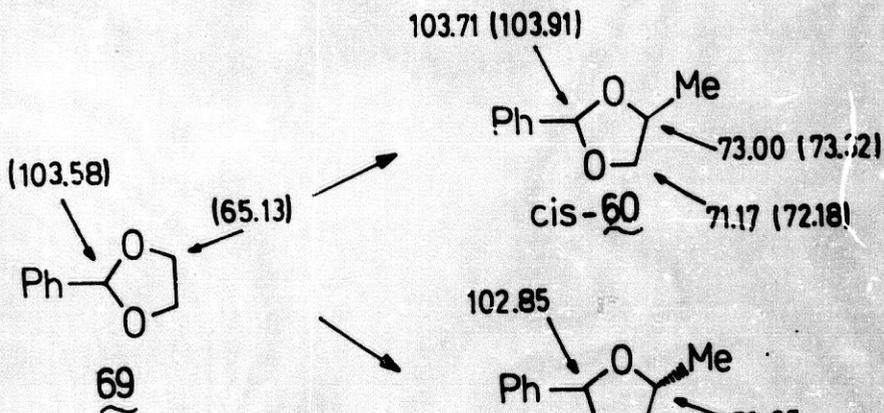
En el Diagrama 1 se muestran los desplazamientos químicos calculados y los experimentales (entre paréntesis) para los compuestos 56-65. También se ha incluido el compuesto 2,2-dimetil-1,3-dioxolano 23. Los valores calculados se han obtenido a partir de los precursores de la siguiente forma:

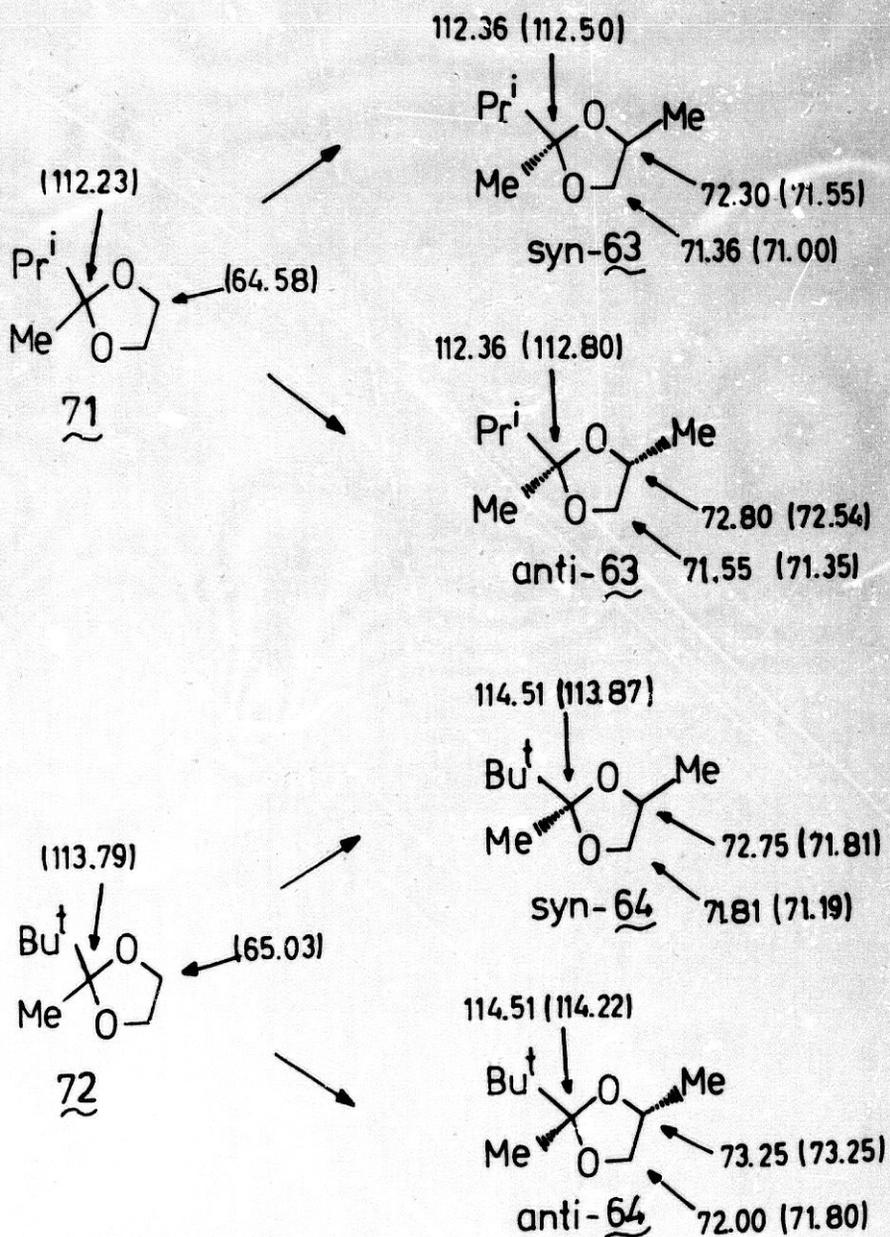


Como puede observarse, la concordancia entre los valores teóricos y experimentales es realmente buena, hecho que apoya, de nuevo, la validez del método seguido.









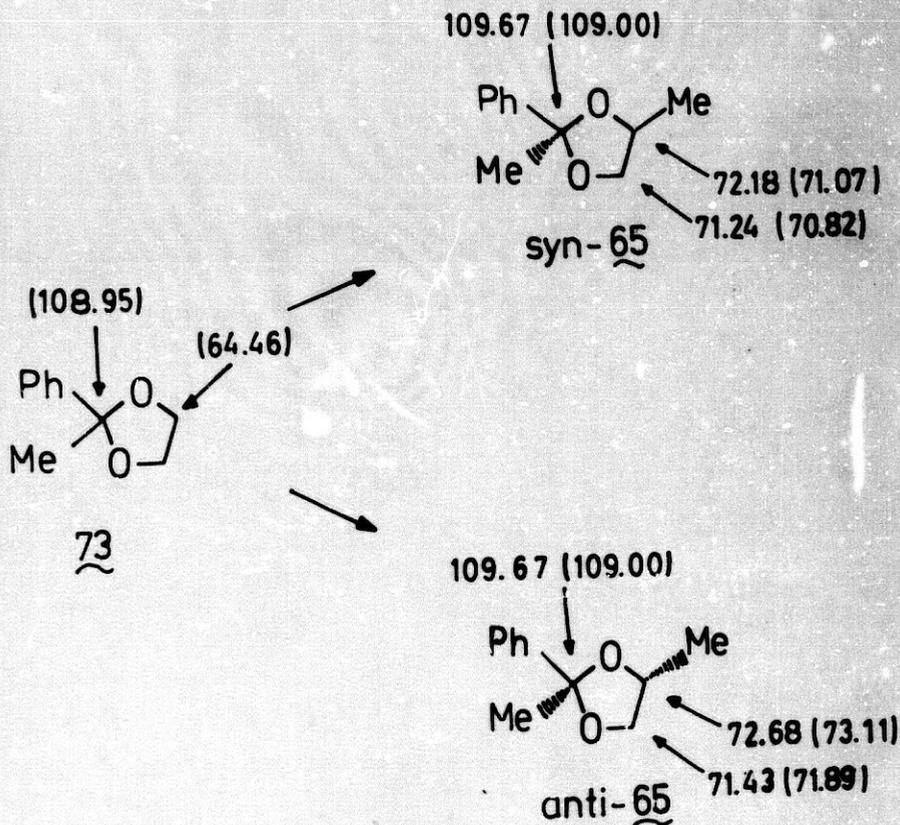


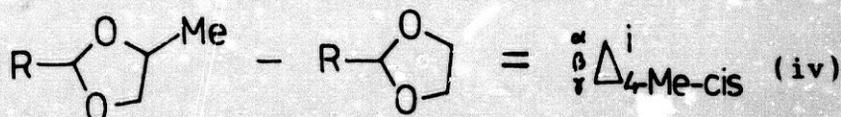
Diagrama 1.- Valores teóricos y experimentales (entre paréntesis) para algunos compuestos 1,3-dioxolanos estereoisómeros.- *Los valores teóricos para el 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano se han obtenido a partir de los valores promedios de los parámetros, ya que el compuesto no presenta estereoisomería.

3) Finalmente, dentro de la estrategia prevista, y antes descrita, para comprobar nuestro método de trabajo, parece necesario comprobar nuestros resultados, obtenidos a través de moléculas que contienen el mismo patrón de sustitución pero diferentes grupos sustituyentes, con los que se obtendrían empleando directamente como moléculas patrón los mismos compuestos sobre los que después se aplican los resultados. Con esta finalidad, y con el objeto también de no hacer demasiado extensa y repetitiva la exposición de resultados, hemos seleccionado el patrón de sustitución *cis*-4-metil-1,3-dioxolanos-2-sustituídos para establecer los resultados comparados.

Dentro de este contexto, se han calculado los parámetros α -4-Me-*cis*, β -4-Me-*cis* y γ -4-Me-*cis* por otros dos caminos distintos:

a) Por un lado, se han empleado como moléculas patrón los compuestos *cis*-56, *cis*-57, *cis*-58, *cis*-59 y *cis*-60, cuyos desplazamientos químicos ^{13}C se han comparado, respectivamente, con los de los compuestos referenciales 55, 66, 67, 68 y 69 (véase Diagrama 1). Para el cálculo de los parámetros se ha procedido en forma análoga a la empleada en PMM, que viene generalizada por la ecuación (iv). Para diferenciar los valores de los parámetros así obtenidos de los obtenidos por otros métodos los

denominaremos MPMM (Método de Moléculas Patrón Modificado).



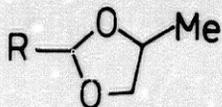
En la Tabla 13 se resumen los parámetros así calculados y sus errores expresados como σ_{n-1} .

Tabla 13

Parámetros $\Delta_{4\text{-Me-cis}}^i$ obtenidos por MPMM.

P	C-2	C-4	C-5
Me	0.3	8.01	6.11
Et	0.06	7.61	6.07
i-Pr	0.08	7.62	6.03
t-Bu	0.15	7.34	5.94
Ph	0.33	8.19	7.05
Valo. promedio	0.13=	7.79=	6.24=
	$\gamma\text{-4-Me-cis}$	$\alpha\text{-4-Me-cis}$	$\beta\text{-4-Me-cis}$
σ_{n-1}	± 0.12	± 0.33	± 0.46
nº de casos	5	5	5

b) Por otro lado, se han calculado también los mismos parámetros α -4-Me-cis, β -4-Me-cis y γ -4-Me-cis resolviendo el conjunto de ecuaciones simultáneas que derivan de considerar que los desplazamientos químicos ^{13}C de la serie de compuestos cis-56, cis-57, cis-58, cis-59 y



R=Me	cis- <u>56</u>
Et	cis- <u>57</u>
Pr ⁱ	cis- <u>58</u>
Bu ^t	cis- <u>59</u>
Ph	cis- <u>60</u>

cis-60 son interpretables en forma aditiva a través de la ecuación (v).

$$\Delta_{\chi}^1 = \delta_{\text{dioxolano}}^1 + \Delta_{\text{R}}^1 + \Delta_{4\text{-Me-cis}}^1 \quad (\text{v})$$

De acuerdo con este planteamiento se puede formular el siguiente conjunto de ecuaciones:

a) Compuesto cis-56.

$$101.54 = 95.00 + \Delta_{2-\text{Me}}^2 + \gamma\text{-4-Me-cis (vi)}$$

$$72.87 = 64.54 + \Delta_{2-\text{Me}}^4 + \alpha\text{-4-Me-cis (vii)}$$

$$70.97 = 64.54 + \Delta_{2-\text{Me}}^4 + \beta\text{-4-Me-cis (viii)}$$

b) Compuesto cis-57.

$$105.47 = 95.00 + \Delta_{2-\text{Et}}^2 + \gamma\text{-4-Me-cis (ix)}$$

$$72.73 = 64.54 + \Delta_{2-\text{Et}}^4 + \alpha\text{-4-Me-cis (x)}$$

$$70.99 = 64.54 + \Delta_{2-\text{Et}}^4 + \beta\text{-4-Me-cis (xi)}$$

c) Compuesto cis-58.

$$108.34 = 95.00 + \Delta_{2-\text{iPr}}^2 + \gamma\text{-4-Me-cis (xii)}$$

$$72.63 = 65.54 + \Delta_{2-\text{iPr}}^4 + \alpha\text{-4-Me-cis (xiii)}$$

$$71.04 = 65.54 + \Delta_{2-\text{iPr}}^4 + \beta\text{-4-Me-cis (xiv)}$$

d) Compuesto cis-59.

$$110.38 = 95.00 + \Delta_{2-\text{tBu}}^2 + \gamma\text{-4-Me-cis (xv)}$$

$$72.63 = 65.54 + \Delta_{2-\text{tBu}}^4 + \alpha\text{-4-Me-cis (xvi)}$$

$$71.23 = 65.54 + \Delta_{2-\text{tBu}}^4 + \beta\text{-4-Me-cis (xvii)}$$

e) Compuesto cis-60.

$$103.91 = 95.00 + \Delta_{2-Ph}^2 + \gamma\text{-4-Me-cis (xviii)}$$

$$73.32 = 65.54 + \Delta_{2-Ph}^4 + \alpha\text{-4-Me-cis (xiv)}$$

$$72.18 = 65.54 + \Delta_{2-Ph}^4 + \beta\text{-4-Me-cis (xx)}$$

Si se agrupan las ecuaciones que contienen los mismos parámetros para el grupo 4-Me y si se aceptan los valores de Eliel (lo que supone claramente una aproximación, ya que la resolución mediante análisis de regresión lineal múltiple también da la solución para ellos) para los grupos Δ_{2-R}^1 , se obtienen los siguientes valores para los nuevos parámetros: $\alpha\text{-4-Me-cis}$ 7.78 ± 0.07 (5 casos), $\beta\text{-4-Me-cis}$ 6.13 ± 0.44 (5 casos) y $\gamma\text{-4-Me-cis}$ 0.24 ± 0.11 (5 casos).

En la Tabla 14 se muestran comparativamente todos los valores calculados mediante los tres tipos de tratamientos: PMM, MPMM y ES (ecuaciones simultáneas).

Tabla 14

Valores calculados para los parámetros α , β y γ -4-Me-cis por diversos métodos.

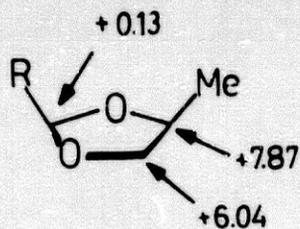
Parámetro	PMM	MPMM	ES
α -4-Me-cis	$7.87 \pm 0.09(6)$	$7.79 \pm 0.33(5)$	$7.76 \pm 0.07(5)$
β -4-Me-cis	$6.04 \pm 0.05(6)$	$6.24 \pm 0.46(5)$	$6.13 \pm 0.44(5)$
γ -4-Me-cis	$0.13 \pm 0.14(6)$	$0.13 \pm 0.12(5)$	$0.24 \pm 0.11(5)$

Entre paréntesis figura el número de casos sobre los que se han calculado.

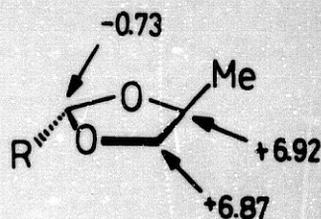
Al comparar los datos de la Tabla 14 se puede observar lo siguiente:

a) Existe una gran analogía entre los valores calculados para los parámetros. Esto, evidentemente, constituye un sólido apoyo al Método de Moléculas Patrón, ya que en los dos últimos casos los datos han sido calculados tomando como modelo los mismos compuestos sobre los que después se aplican los resultados, mientras que en el PMM los parámetros se calculan a partir de unos cuantos compuestos que, con relación a los compuestos sobre los que se aplica el tratamiento aditivo, no tienen en común más que el patrón de sustitución.

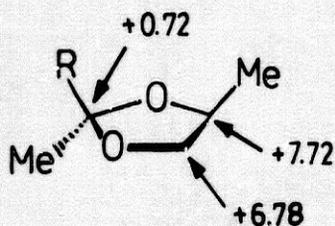
b) La fiabilidad estadística de los valores para los parámetros calculados por PMM es mayor que la de los otros métodos (menores valores para σ_{n-1}).



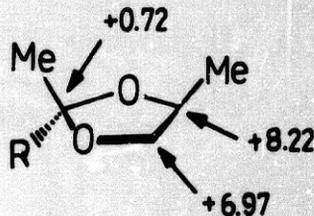
cis-2,4-disustituido



trans-2,4-disustituido



syn-2,2,4-trisustituido



anti-2,2,4-trisustituido

Diagrama 2.- Parámetros α , β y γ para grupos 2- y 4-metilo en 1,3-dioxolanos calculados por PMM.

A la vista de todos estos datos podemos afirmar que, para sistemas conformacionalmente flexibles, el Método de Moléculas Patrón puede constituir una herramienta eficaz para el cálculo y la manipulación de los valores de los desplazamientos químicos ^{13}C en compuestos estereoisómeros, y consideramos este trabajo como el inicio de un interesante campo de investigación.

El análisis de los parámetros calculados para los efectos α , β y γ de los grupos 2- y 4-metilo de 1,3-dioxolanos estereoisómeros con los diferentes patrones de sustitución estudiados (véase Tabla 11 y Diagrama 2), permite establecer las siguientes generalizaciones:

1a.- Los valores de los parámetros α , β y γ para grupos 2- y 4-metilo dependen de la posición del grupo, del patrón de sustitución y de la estereoquímica de la molécula.

2a.- Efecto γ -4-Me. La media ponderada para este efecto (+0.4 para Eliel; +0.11 para nosotros) es despreciable prácticamente. Sin embargo, la situación es bastante diferente si se consideran los estereoisómeros por separado. En este caso se observa que el efecto cae dentro del rango $+0.72 \leftrightarrow -0.73$ ppm, con una amplitud de 1.45 ppm. Así, mientras que en los isómeros syn y anti el efecto tiene el mismo valor (+0.72 ppm) y, por tanto, no permite diferenciar entre ambos, los

estereoisómeros cis y trans 2,4-disustituidos presentan efectos δ -4-Me de diferente signo (cis +0.13; trans -0.73). Esto significa que, salvo excepciones, los isómeros cis presentan C-2 algo desapantallado respecto al compuesto 2-sustituido, mientras que en los isómeros trans C-2 está ligeramente apantallado respecto a la misma referencia. Este hecho general es concordante con un mayor carácter axial del grupo 4-metilo en los isómeros trans. En apoyo de esta interpretación se tiene el hecho de que el grupo 4-metilo resuena a valores más pequeños en los isómeros trans que en los cis, lo que habla a favor de un mayor apiñamiento estérico del metilo en los estereoisómeros trans y, en definitiva, con un mayor carácter axial del mismo.

3a.- Efecto α -4-Me. Aunque la media ponderada es de 7.6 ppm tanto para Eliel como para nosotros, el efecto α -4-Me varía entre +8.22 y +6.92 ppm, con una amplitud de 1.3 ppm, en función del patrón de sustitución y de la estereoquímica de la molécula. El valor medio es superior al de un metilo ecuatorial en anillos ciclohexánicos (+5.6 ppm) o al de un metilo axial del anillo hexagonal (+1.1 ppm).

En la pareja de estereoisómeros cis-trans el efecto α -4-Me es 0.95 ppm mayor en el isómero cis. Esto quiere decir que C-4 está 0.95 ppm más apantallado en los isómeros trans, lo que resulta compatible con la tesis mantenida de que el grupo

4-metilo tiene mayor carácter axial en los estereoisómeros trans.

Por otro lado, al considerar los estereoisómeros syn-anti, se observa que el efecto α -4-Me es mayor en los isómeros anti, aunque la diferencia con los isómeros cis análogos es pequeña (0.50 ppm), por lo que la generalización antes establecida podría verse alterada en algún caso concreto.

4a.- Efecto β -4-Me. El valor medio ponderado para este efecto es de +6.6 ppm tanto para Eliel como para nosotros. De nuevo, su valor depende del patrón de sustitución y de la estereoquímica de la molécula, aunque ésta es ahora menos marcada que la de los efectos γ -4-Me y α -4-Me; así, el parámetro toma valores que oscilan entre 6.97 y 6.04 ppm, con una amplitud de 0.93 ppm.

El análisis de los estereoisómeros cis-trans revela que el efecto β muestra gran dependencia con la estereoquímica de la molécula. Así, en los isómeros trans C-5 se encuentra 0.83 ppm desapantallado respecto a los isómeros cis análogos (ésta es la diferencia promedio), mientras que en la pareja syn-anti el efecto es prácticamente igual para los dos estereoisómeros.

5a.- Finalmente, se puede generalizar también lo siguiente:

a) ESTEREOISOMEROS CIS/TRANS.

C-2 se encuentra cerca de 1 ppm más desapantallado en los isómeros cis que en los isómeros trans. C-4 se encuentra también cerca de 1 ppm más desapantallado que en los trans, mientras que C-5 se ve apantallado respecto a los isómeros trans. La diferencia de desplazamiento químico C_4-C_5 es de cerca de 2 ppm en los isómeros cis y prácticamente nula o nula en los trans.

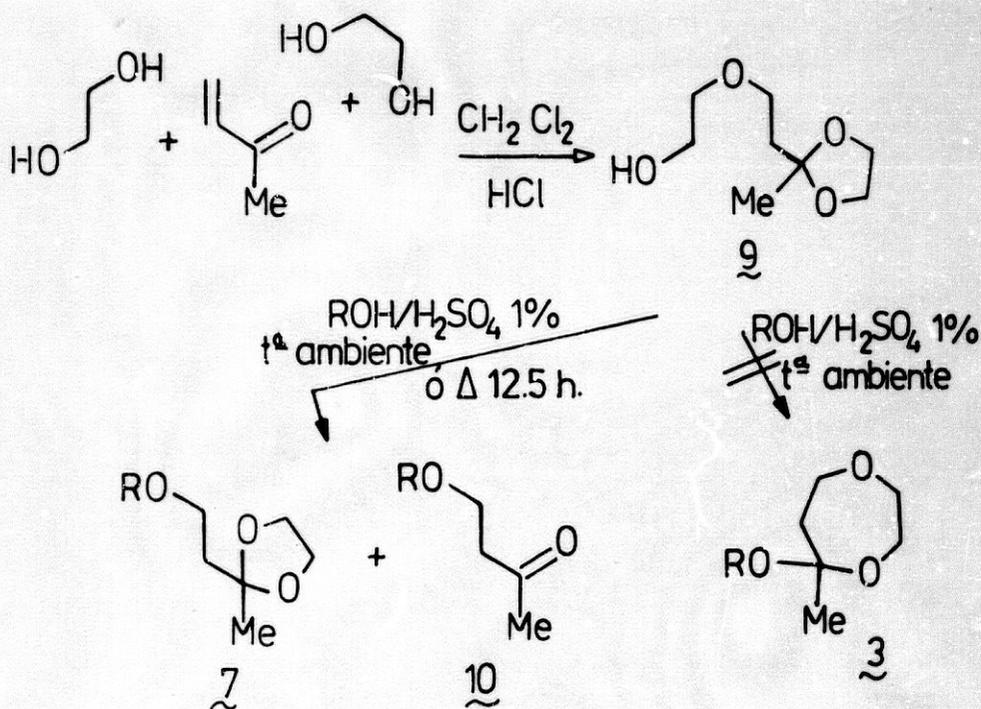
b) ESTEREOISOMEROS SYN/ANTI.

C-2 resuena a campos iguales o casi iguales en los dos estereoisómeros, mientras que C-4 está ligeramente desapantallado en los isómeros anti. Finalmente, la diferencia de desplazamiento químico C_4-C_5 mayor corresponde a los isómeros anti.

3.2.- Procesos ácido catalizados inusuales en la química de 1,3-dioxolanos: Descetalación por dismutación de iones oxocarbonios y procesos de transferencia de aniones metiluro desde 1,3-dioxolanos a iones oxocarbonios.

Dentro de la investigación que sobre "Análisis estereoquímico de 1,4-diheterocicloheptanos" lleva a cabo el equipo que dirige el profesor Espinosa (73, 74), se planteó la posibilidad de acceder a compuestos tipo 3 (Esquemas 3 y 15), con el propósito de investigar sobre ellos las preferencias conformacionales competitivas de los grupos metilo y alcoxilo que ocupan la posición 5 del anillo heptagonal.

Con tal finalidad se diseñó un plan de trabajo, que constituyó el inicio de la investigación aquí contenida y que tuvo valor como Tesina de Licenciatura de quien suscribe esta Memoria, en el que se intentaron separar tales compuestos 3 por ciclación intramolecular, en presencia de alcoholes, de los hidroxicetales dioxolánicos 9 (Esquemas 3 y 5) que, a su vez, se prepararon por reacción entre metil vinil cetona y etilenglicol en cloruro de metileno (1a, 1b).

Esquema 15

Las reacciones de intercambio de alcohol llevadas a cabo sobre el hidroxycetal **9** podían resultar interesantes para dos de los objetivos de investigación de nuestro grupo. En efecto, si los resultados encontrados en procesos similares llevados a cabo a partir del hidroxiacetal **1** y otros hidroxiacetales análogos (2, 3, 4) se extrapolan al hidroxycetal **9**, los procesos de intercambio de alcohol realizados a temperatura ambiente sobre **9** deberían conducir a los dioxepanos **3**, pero los mismos procesos llevados

a cabo a las temperaturas de reacción de las mezclas tendrían que llevar hasta los dioxolanos 7. Los compuestos 3 eran interesantes para los estudios estereoquímicos de 1,4-dioxepanos, mientras que los compuestos isómeros 7 serían usados como moléculas patrón para nuestros estudios sobre resonancias ^{13}C en dioxolanos.

Sin embargo, los resultados obtenidos a partir del hidroxiacetal no fueron extrapolables al hidroxicetal ya que, cuando 9 se sometió a idéntico tratamiento a temperatura ambiente no se formó el esperado dioxepano 3 sino que se obtuvo una mezcla constituida por el dioxolano 7 y la cetona 10, sorprendiéndonos la formación de este último compuesto ya que supone un proceso formal de hidrólisis del cetal en un medio absolutamente anhidro. Al aumentar la temperatura de reacción aumentaron los rendimientos pero no varió el curso de la reacción.

Animados por el hallazgo de esta descetalación inusual, ya que se produce al tratar el hidroxicetal 9 con alcoholes, en presencia de un 1% de H_2SO_4 concentrado, hemos decidido revisar, extender y justificar este proceso. Así, si en el estudio previo nos interesaron las estructuras de los compuestos obtenidos, ahora es el propio proceso y su mecanismo lo que nos interesa aclarar. Toda esta investigación constituye el objeto de esta segunda parte de la Memoria.

3.2.1.- Procesos de intercambio de alcohol sobre los hidroxicetales 9 y 74.

Los procesos de intercambio de alcohol sobre 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9 y 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74 se han llevado a cabo calentando a reflujo durante 12.5 horas (14 horas cuando se parte de 74) una mezcla del hidroxicetal y el alcohol (1:35 molar) que contiene un 1% de H₂SO₄ concentrado (d= 1.98; 98% de riqueza). Los resultados encontrados se muestran en el Esquema 16 y los rendimientos se resumen y comparan en la Tabla 15.

Esquema 16

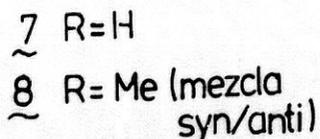
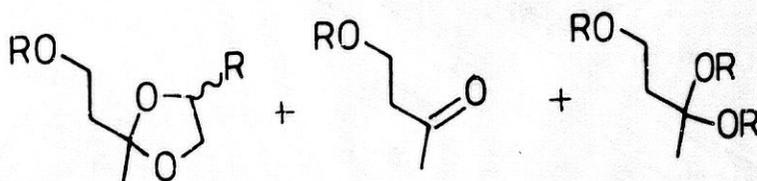
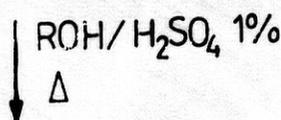
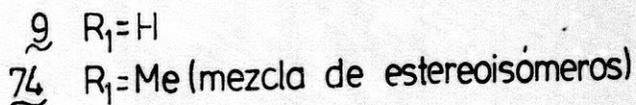
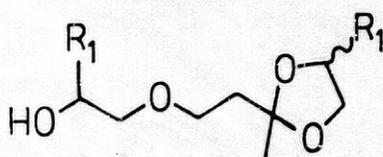


Tabla 15

Rendimientos (%) obtenidos en los procesos de intercambio de alcohol sobre los hidroxicetales 9^a y 74^b.

Hidroxicetal	Alcohol	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>75</u>	R total
<u>9</u>	MeOH	2.0	-	-	8	28
<u>9</u>	EtOH	18.5	-	4	-	22.5
<u>9</u>	Pr ⁿ OH	10	-	22	-	32.0
<u>9</u>	Pr ⁱ OH	28.5	-	10.5	-	39.0
<u>74</u>	MeOH	-	19.7	3.0	-	22.7
<u>74</u>	EtOH	-	24.5	19.0	-	43.5
<u>74</u>	Pr ⁿ OH	-	25.5	16.0	-	41.5
<u>74</u>	Pr ⁱ OH	-	31.0	1.7	-	32.7

En todos los casos se ha seguido el mismo modo operativo:

^a Reflujo de 12.5 horas; catalizador H₂SO₄ 1%.

^b Reflujo de 14 horas; catalizador H₂SO₄ 1%.

Los compuestos tipo 8 se presentan como mezclas de estereoisómeros syn-anti que no pueden desdoblarse empleando las técnicas cromatográficas usuales.

Como puede observarse, los dos hidroxicetales dan lugar a reacciones de intercambio de alcohol cualitativamente análogas; así, en ambos casos los productos principales de las reacciones son los derivados dioxolánicos 7 u 8, que formalmente derivan de procesos de transesterificación sobre los hidroxicetales, y las 4-alcoxi-2-butanonas 10, que involucran procesos formales de hidrólisis de los hidroxicetales. Sólo en la reacción entre 9 y MeOH no se logra aislar la cetona y sí su cetal dimetilico 75. Si bien la formación de compuestos dioxolánicos tipo 7 u 8 parece lógica, y concorde con los resultados obtenidos para los hidroxicetales, la formación de las cetonas 10 es un resultado inesperado ya que su formación no puede interpretarse a través de una hidrólisis formal de 7 u 8 puesto que en el medio de reacción no existe agua ni se forma en la misma.

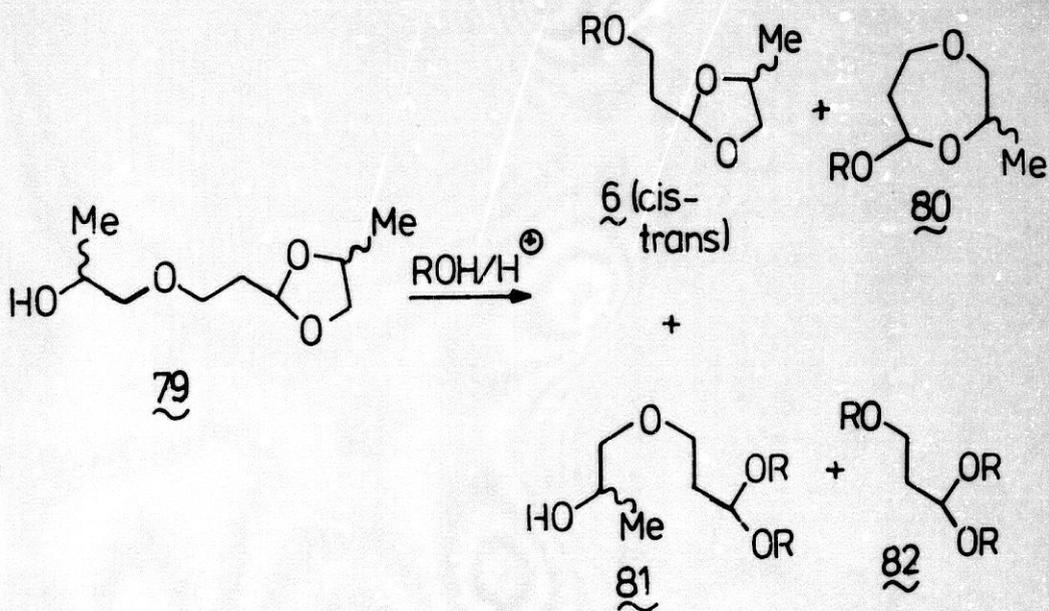
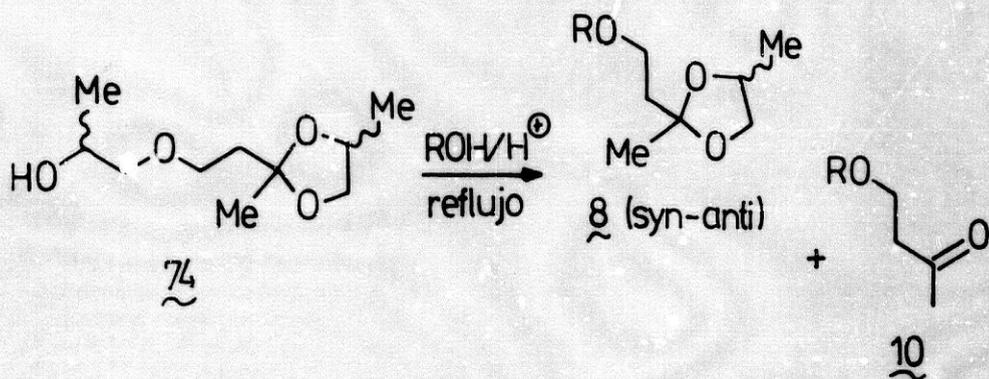
De acuerdo con nuestras propias observaciones anteriores (3, 4), los compuestos 1,3-dioxolánicos podrían formarse a través de cualquiera de las dos vías que se representan en el Esquema 17.

En una de las vías los hidroxicetales 9 ó 74 se transformarían en los compuestos 1,4-dioxepánicos 3 ó 76, respectivamente (2) y éstos sufrirían transposición ácido catalizada (3, 4, 75) que isomeriza los compuestos dioxepánicos en los dioxolánicos 7 u 8. La otra ruta alternativa o competitiva implicaría el desdoblamiento ácido catalizado de los hidroxicetales 9 ó 74 que origina los vinil dioxolanos intermedios 77 ó 78, respectivamente. La adición de alcohol sobre éstos podría conducir hasta los dioxolanos 7 u 8, respectivamente. La operatividad de ambos tipos de procesos ha sido puesta de manifiesto anteriormente en hidroxiacetales (4).

Para poder decidir, o al menos sugerir, un posible mecanismo para la formación de los compuestos dioxolánicos 7 u 8 hemos hecho un estudio comparativo de la influencia de la naturaleza del alcohol sobre las transacetilaciones llevadas a cabo sobre el hidroxicetal 74 y el hidroxiacetal 79 (2, 76). En el Esquema 18 se muestran los resultados cualitativos completos de ambas reacciones.

El hidroxiacetal 79 da origen, por intercambio de alcohol, a cuatro procesos formales diferentes que conducen a los cuatro productos de reacción distintos 6, 80, 81 y 82.

Esquema 18



En efecto, los dioxolanos tipo 6 provienen de un proceso formal de transesterificación sobre 79, mientras que los hidroxiacetales 81 son el resultado de una transacetalación simple. Por otro lado, el dioxepano 80 tiene su origen en un proceso de ciclación intramolecular seguida de transacetalación y, finalmente, en la formación de los compuestos 82 concurren los procesos de transacetalación y transesterificación consecutivamente.

Los rendimientos obtenidos en los productos de reacción 6, 80, 81 y 82 se ven muy influenciados por la naturaleza del alcohol empleado (el alcohol es simultáneamente reactivo y disolvente de la reacción y se encuentra presente siempre en gran exceso sobre el hidroxiacetal, 35:1 molar). En la tabla 16 se resumen los datos de rendimientos, suministrados por las fuentes originales (2, 76).

En la Figura 1 se representa la relación que existe entre los rendimientos obtenidos de 6 (línea a en la figura), de 80 (b), de 81 (c) y de 82 (d) y la naturaleza del alcohol empleado, que se expresa a través de la constante Z de Kosower (77). Dicha constante para un disolvente dado representa la energía de transición para la banda de absorción de mayor longitud de onda observada para el compuesto 1-metil-4-carbometoxipiridinio en dicho disolvente.

Tabla 16

Rendimientos (%) obtenidos de los diferentes productos de las transacetalaciones llevadas a cabo sobre 79 (2, 76).

Hidroxiacetal	Alcohol	\bar{g}^a	<u>80</u>	<u>81</u>	<u>82</u>
<u>79</u>	MeOH	0	3	70	20.6
<u>79</u>	EtOH	31	8	54	27.8
<u>79</u>	Pr ⁿ OH	29	9	37	33.6
<u>79</u>	Pr ⁱ OH	49	19	8	2

^a Mezcla cis-trans.

Esta constante es una buena medida del poder solvatante del disolvente en cuestión y toma los valores (en Kcal/mol) siguientes: 83.6 (MeOH), 79.6 (EtOH), 78.3 (PrⁿOH) y 76.3 (PrⁱOH).

El análisis de regresión lineal muestra que para los compuestos 6, 80 y 81 existe una relación lineal entre los valores de Z y los de los rendimientos obtenidos, cumpliéndose la ecuación (xxi).

$$\text{Rdto.} = A + B \times Z \quad (\text{xxi})$$

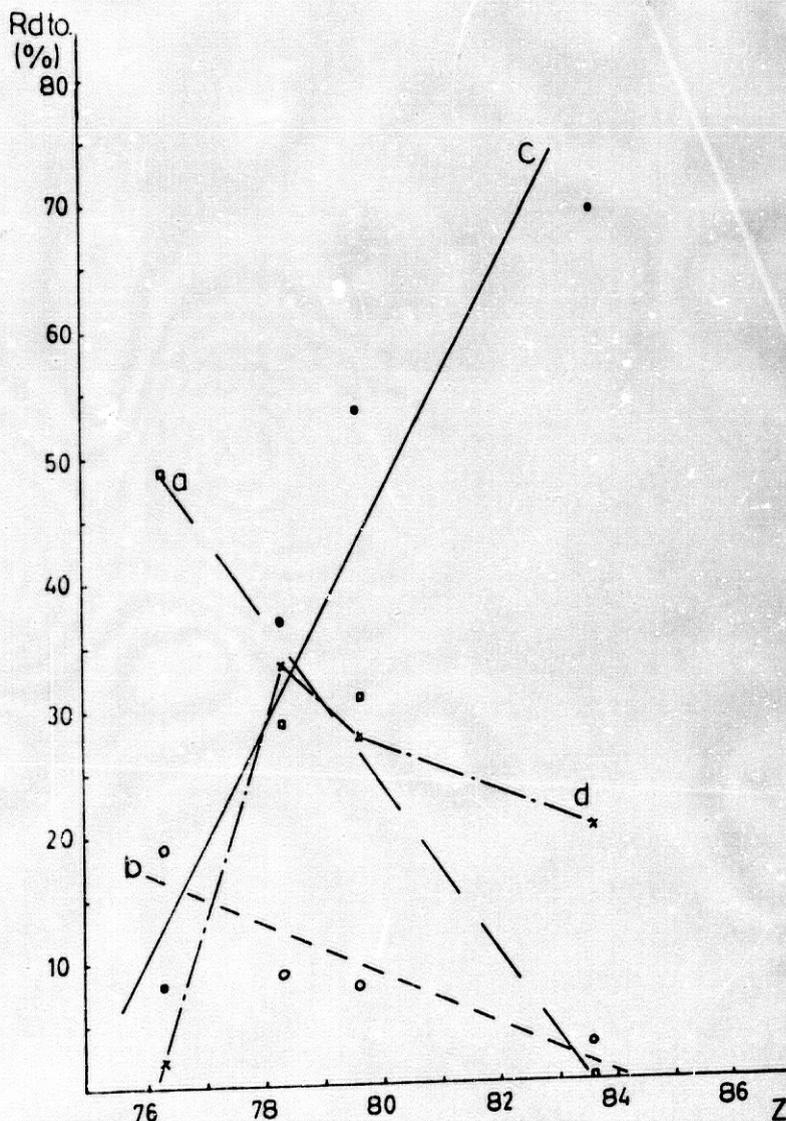


Figura 1.- Relación entre el poder solvatante del alcohol (constante Z) y los rendimientos obtenidos en los intercambios de alcohol llevados a cabo sobre el hidroxiacetal 79 [6 (a), 80 (b), 81 (c) y 82 (d)]. Los datos de los rendimientos se han tomado de las referencias (2, 75).

Los datos de la regresión lineal para el compuesto 6 son: $A = 83.496$, $B = -0.1485$ y $r = 0.9768$; los del compuesto 80 son: $A = 83.54$, $B = -0.4197$ y $r = 0.9127$ y, finalmente, los del compuesto 81 son los siguientes: $A = 74.82$, $B = 0.1095$ y $r = 0.9418$. Así pues, los tres procesos simples de transesterificación, transacetalación y ciclación intramolecular-transacetalación muestran una dependencia lineal, aunque diferente para cada caso, con el poder solvatante del disolvente empleado, lo que permite sugerir una influencia más de tipo físico que químico del disolvente. Como puede observarse, los procesos de transacetalación y de transesterificación están fuertemente influidos por el disolvente (pequeñas variaciones de Z originan grandes incrementos en los rendimientos), aunque la influencia es inversa ya que la transacetalación se ve favorecida al aumentar Z mientras que los rendimientos de la transesterificación disminuyen al aumentar Z . Las ecuaciones que rigen estos procesos son las siguientes:

Transacetalación (ecuación xxii).

$$\text{RTA} = 74.82 + 0.1095 \times Z \quad (\text{xxii})$$

($r=0.9418$)

Transesterificación (ecuación xxiii).

$$\text{RTE} = 83.496 - 0.1485 \times Z \quad (\text{xxiii})$$

($r=0.9768$)

Frente a estos dos procesos alternativos existe un tercero, la ciclación intramolecular seguido de transacetalación cuya ecuación es la (xxiv) (RTA, RTE y RCI son, respectivamente, los

$$\text{RCI} = 83.54 - 0.4197 \times Z \quad (\text{xxiv})$$

(r=0.9127)

rendimientos en productos de transacetalación, transesterificación y ciclación intramolecular). Este tercer proceso se ve desfavorecido al aumentar Z, como sucede para la transesterificación, pero, a diferencia de ésta, grandes variaciones de Z involucran pequeñas o medianas oscilaciones de rendimiento.

Finalmente, el cuarto proceso, la transesterificación-transacetalación que conduce a compuestos tipo 82 presenta, obviamente, una influencia mixta del poder solvatante del disolvente (línea d, Figura 1).

En la Figura 2 se representan las relaciones encontradas entre las constantes Z de los alcoholes empleados y los rendimientos obtenidos para los compuestos dioxolánicos 8 y las cetonas 10 cuando se emplea el hidroxicetal 74 como materia de partida. Es necesario indicar también que, probablemente debido a errores de manipulación experimental, los resultados análogos del hidroxicetal 9 muestran una gran

dispersión y tendrán que ser objeto de una revisión posterior.

El análisis de regresión lineal de los datos correspondientes a los dioxolanos 8 revela que existe una relación lineal, que se ajusta a la ecuación (xxv), mientras que en la formación de las cetonas 10 se observa una influencia mixta.

$$\text{Rdto.} = 95.6736 - 0.6444 \times Z \quad (\text{xxv})$$
$$(r=0.9694)$$

La ecuación (xxv) muestra que el poder solvatante del alcohol influye inversamente sobre la formación de los dioxolanos tipo 8 de forma mucho menos acusada que lo que lo hace sobre los dioxolanos tipo 6. Por otro lado, la ecuación (xxv) es bastante similar a la que rige el proceso de ciclación intramolecular.

Por último, al comparar las figuras 1 y 2 se puede comprobar que existe una gran analogía entre el proceso de formación de los trialcóxipropanos 82, a partir del hidroxicetal 79, y el de formación de las cetonas 10, a partir del hidroxicetal 75, al menos en lo que se refiere a la forma en que influye sobre ellos el poder solvatante del disolvente.

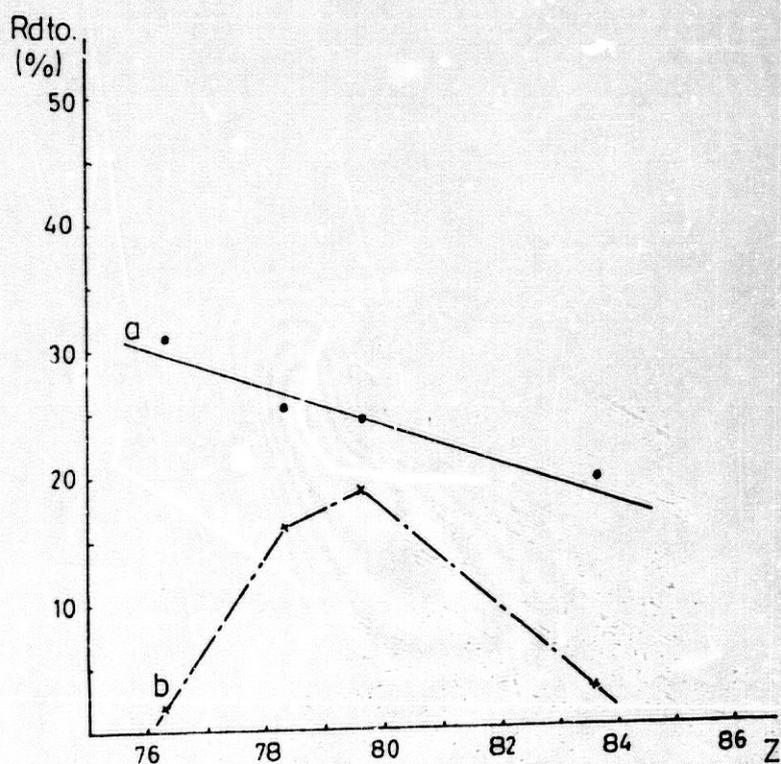


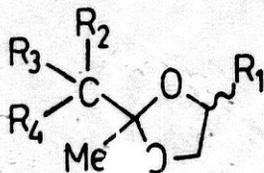
Figura 2. - Relación entre el poder solvatante del alcohol (constante Z) y los rendimientos obtenidos en los intercambios de alcohol llevados a cabo sobre el hidroxicetal 74 [8 (a), 10 (b)].

Los resultados relativos a las influencias de los alcoholes reactivos y disolventes sugieren lo siguiente:

a) En relación a la formación de los compuestos dioxolánicos los resultados son compatibles tanto con el mecanismo del desdoblamiento ácido catalizado del hidroxicetal como con el que involucra a los dioxepanos 76 como intermedios (Esquema 17), aun cuando, en ausencia de otros datos, la mayor concordancia se produce con el mecanismo de la contracción dioxepánica.

b) El proceso que conduce hasta las cetonas 10 es más complejo y, por lo tanto, se hace necesario disponer de más datos para poder sugerir su modo de formación.

Con esta finalidad se han estudiado otras reacciones de intercambio de alcohol sobre sustratos dioxolánicos de la estructura general representada abajo.



Todos los miembros de esta fórmula general tienen en común la estructura de 2-metil-1,3-dioxolano-2-C-sustituído, siendo C un átomo

de carbono saturado. Los resultados de las reacciones de intercambio de alcohol llevadas a cabo bajo las mismas condiciones experimentales que las ya conocidas, se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17

Resultados comparados de las reacciones entre diversos compuestos 1,3-dioxolánicos y EtOH a la temperatura de reflujo (12.5 h., catalizador 1% de H₂SO₄ concentrado).

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	% cetona	%dioxolano
23	H	H	H	H	No reacciona	No reacciona
61	Me	H	H	H	"	"
70	H	Me	H	H	"	"
62	Me	Me	H	H	"	"
71	H	Me	Me	H	"	"
63	Me	Me	Me	H	"	"
72	H	Me	Me	Me	"	"
64	Me	Me	Me	Me	"	"
7b ^a	H	-CH ₂ OEt	H	H	3.2% de 10b	
83 ^a	H	-CH ₂ Cl	H	H	11% de 10b	

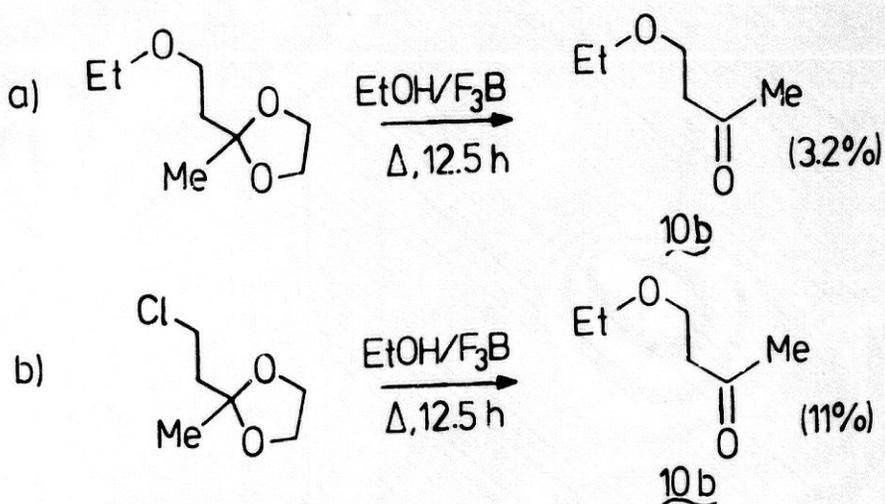
^a Catalizado por F₃B.

Los resultados encontrados muestran lo siguiente:

1.- los compuestos 2-metil y 2,4-dimetil-1,3-dioxolanos-2-alkilsustituídos con grupos Metilo, Etilo, Isopropilo y terc-Butilo no reaccionan cuando se refluén 12.5 horas con EtOH que contiene un 1% de H₂SO₄ concentrado.

2.- Sí dan lugar, sin embargo, a productos de reacción los compuestos **7b** y **83** (Esquema 19 a) y b), respectivamente), que contienen en la posición 2 del anillo dioxolánico sustituyentes etil-β-sustituídos con grupos electrón atrayentes (en **7b** el sustituyente β es -OEt y en **83** es -Cl).

Esquema 19

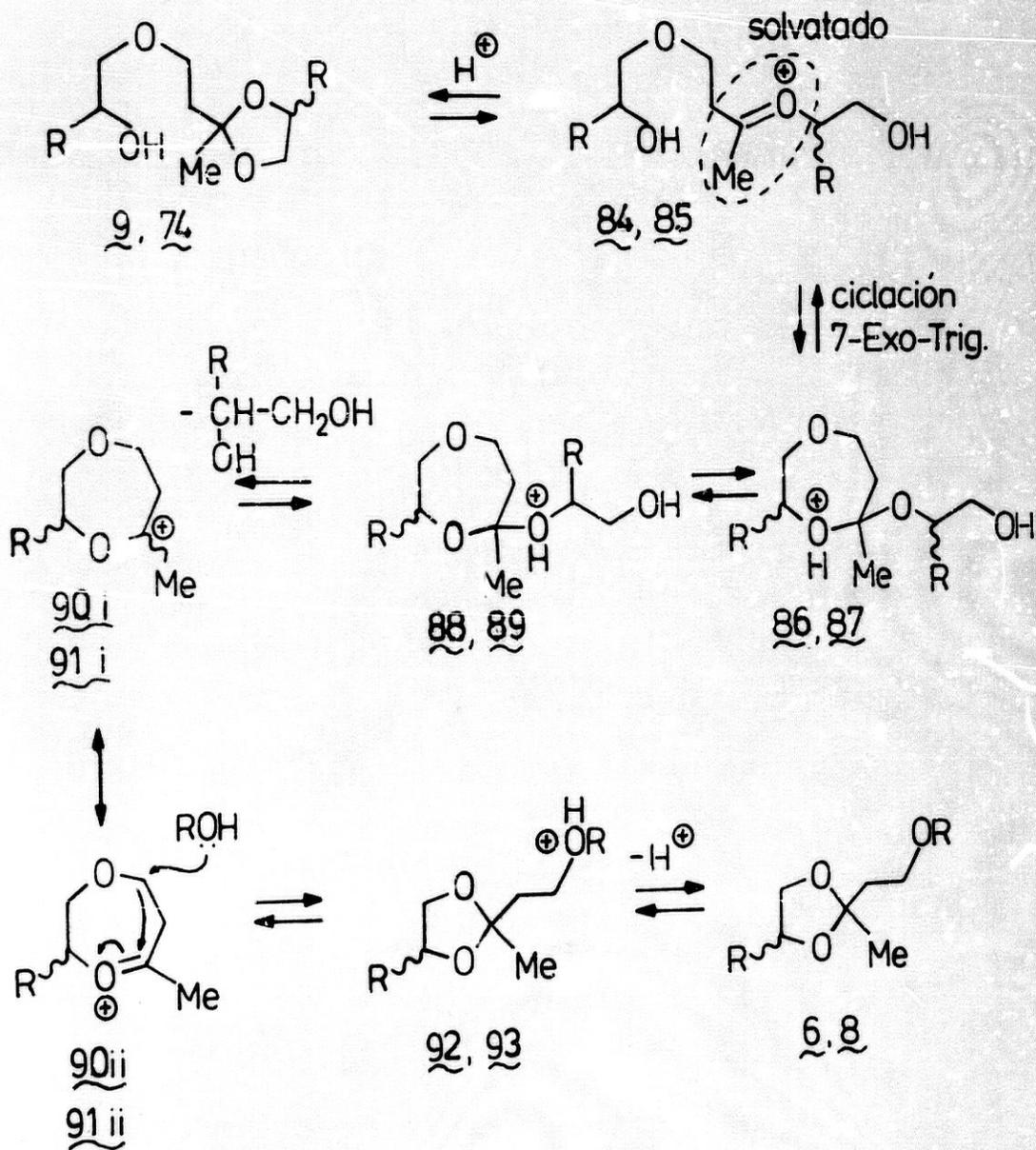


Del análisis de todos los datos aportados hasta ahora se puede deducir lo siguiente:

a.- Para la formación de los compuestos dioxolánicos tipos 6 u 8 parece necesario, al menos dentro de la casuística investigadora, la existencia del grupo hidroxilo en posición ϵ respecto del carbono cetálico; este hecho, unido a los resultados obtenidos en el estudio de la influencia de la naturaleza del alcohol sobre la formación de dichos compuestos, sugiere la vía dioxepánica como la más plausible para la formación de los dioxolanos 6 u 8. En el Esquema 20 se muestra la ruta dioxepánica más probable.

La protonación reversible sobre uno de los átomos de oxígeno cetálicos de 9 ó 74 origina los iones oxocarbonios solvatados 84 u 85 que, entre otros procesos, pueden sufrir ciclación intramolecular 7-Exo-Trigonal (78) que conduce a los iones oxonios 86 u 87. Este proceso está controlado por el poder solvatante del alcohol; así los alcoholes de valor alto de Z solvatarán fuertemente a los iones oxocarbonios 84 u 85 y dificultarán el ataque intramolecular del hidroxilo. El intercambio de protones por reacción ácido-base intramolecular de 86 u 87 conduce a los nuevos iones oxonios 88 u 89 quienes, por eliminación de los correspondientes glicoles, conducen a los iones oxocarbonios 90 y 91.

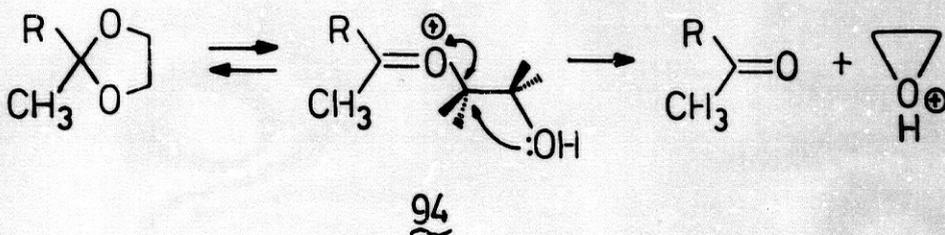
Esquema 20



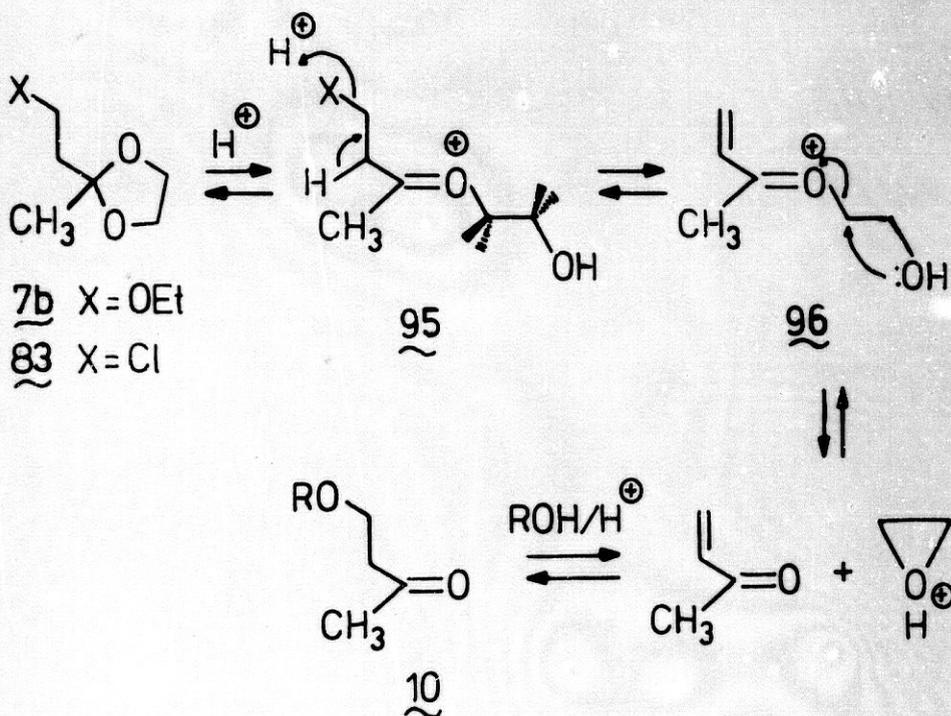
Finalmente, la contracción del anillo de estos iones oxocarbonios en presencia del alcohol correspondiente da lugar a los compuestos dioxolánicos 6 u 8, respectivamente. En este mecanismo el alcohol actúa como disolvente, solvatando a los iones oxocarbonios 84 y 85 y como reactivo, asistiendo, mediante ataque nucleofílico sobre 90 ó 91, a la contracción del anillo; sin embargo, y dado el gran exceso empleado siempre del alcohol, la influencia que éste ejerce sobre la reacción se debe sólo a su papel como disolvente: A menor Z mayor posibilidad de que se produzca la ciclación intramolecular de los iones oxocarbonios acíclicos.

La contracción del anillo de los iones oxocarbonios cíclicos 90 ó 91, debe ser análoga a la descrita para casos similares por algunos miembros de nuestro grupo de investigación (4, 75).

b.- La formación de las cetonas tipo 10 no puede interpretarse nada más que asumiendo que los iones oxocarbonios 94, procedentes de la apertura ácido-catalizada de los hidroxicetales correspondientes, sufren la eliminación indicada en el Esquema 21.

Esquema 21

Pero para que se lleve a cabo tal proceso se hace necesario, sin embargo, que el sustituyente R de 94 cumpla algún requisito. Así, cuando R es un grupo alquilo no se produce la eliminación pero sí lo hace cuando es un grupo etilo β -sustituído con sustituyentes electrón atrayentes. Este hecho puede explicarse si se asume que, en las condiciones de la reacción, el grupo etilo- β -sustituído elimina el sustituyente β dando lugar a un nuevo ion oxocarbonio más estable 96, que presenta conjugación entre el doble enlace y la carga positiva (Esquema 22).

Esquema 22

El mecanismo propuesto está fuertemente apoyado por los siguientes hechos:

1) El alcohol empleado juega el papel de disolvente estabilizador de los iones oxocarbenios 95 y 96, y, por otro lado, el de reactivo nucleofílico que se adiciona al doble enlace de la metil vinil cetona intermedia.

2) Se conoce que la metil vinil cetona reacciona con alcoholes bajo catálisis ácida y sin sistema de eliminación azeotrópica de agua (79) para dar las alcoxibutanonas 10, mientras que la formación de los dioxolanos necesita proveer al sistema de un dispositivo para eliminar azeotrópicamente agua (80).

3) El mecanismo propuesto justifica las relaciones entre la estructura y la reactividad química encontradas experimentalmente.

Es preciso mencionar aquí que este tipo de descetalación mediante eliminación de oxiranos a partir de iones oxocarbonios apropiados no ha sido nunca descrita.

Si se asume el mecanismo propuesto para la descetalación parece razonable admitir que los cetales dioxolánicos provistos de grupos arilos en posición 2, al estabilizar su ion oxocarbonio por participación del grupo arilo, deberían sufrir descetalación más fácilmente que la observada en los casos estudiados, que no tiene valor preparativo sino sólo teórico.

Para verificar esta hipótesis hemos estudiado el comportamiento del compuesto 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73 cuando se refluye con diferentes disolventes que contienen un 1% de H_2SO_4 . En el Esquema 23 se resumen los resultados obtenidos cuando 73 se refluye 12.5 horas en

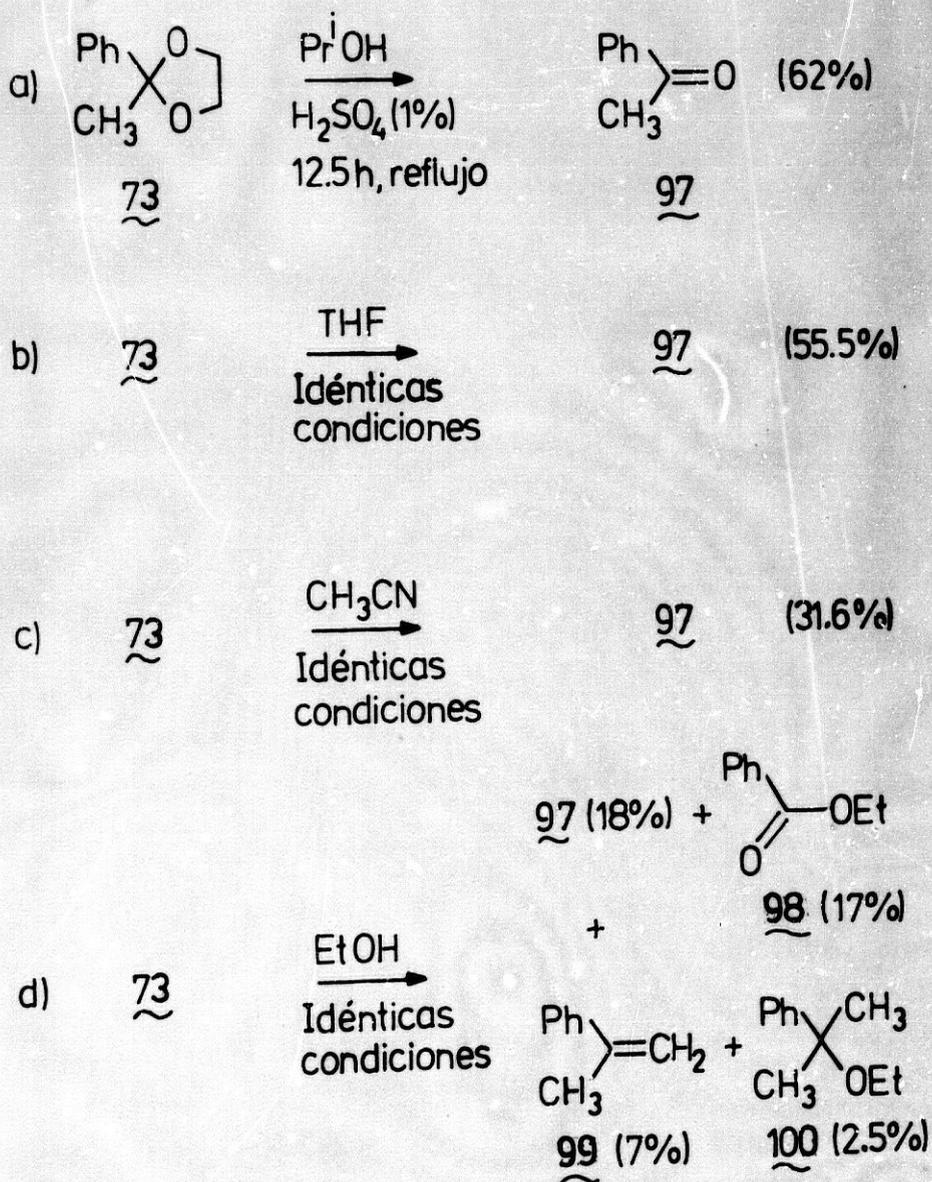
EtOH, Pr¹OH, CH₃CN y THF que contienen el 1% de H₂SO₄.

Los resultados obtenidos en el tratamiento del 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73 con un 1% de H₂SO₄ en varios disolventes son realmente concordantes con la hipótesis establecida, ya que en los tres casos estudiados el compuesto dioxolánico 73 da lugar a acetofenona 97 con rendimientos superiores a los descritos anteriormente. Así, pues, se fortalece la hipótesis de que la evolución de los iones oxocarbonios de estructuras análogas a 94, 95 ó 96 vía eliminación de oxiranos es tanto más probable cuanto mayor estabilidad alcancen, bien por conjugarse con un doble enlace, bien por conjugarse con anillos aromáticos.

Pero los resultados del Esquema 23 son todavía más interesantes porque ponen de manifiesto otros dos aspectos importantes de la reacción bajo investigación. Estos aspectos son los siguientes:

1.- No existe una regla que permita generalizar las relaciones que puedan existir entre la naturaleza del disolvente empleado y la facilidad o dificultad que presenta el proceso de descetalación. Así, si se excluye del cálculo el Pr¹OH, la relación lineal entre el rendimiento en cetona 97 y la polaridad del disolvente, determinada a través del parámetro Et (30) de

Esquema 23



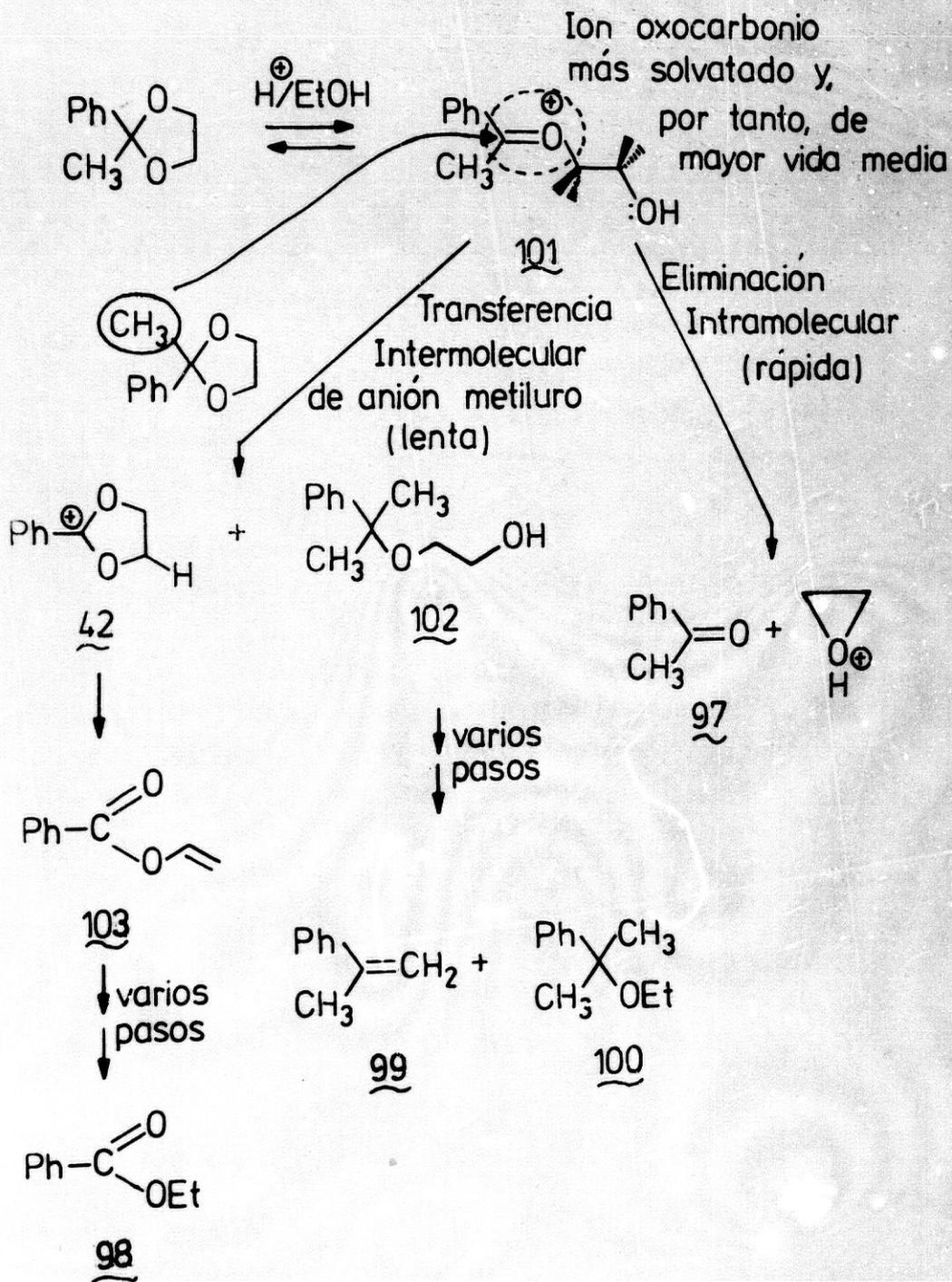
Dimroth (81), es bastante buena y viene expresada por la ecuación (xxvi), con un coeficiente de relación lineal r de 0.9990. Si se asume esta ecuación, el rendimiento en cetona 97 es inversamente proporcional a la polaridad $E\tau(30)$ del disolvente empleado. Sin embargo, el rendimiento tan alto (62%) encontrado cuando se emplea Pr^1OH no encaja dentro de esta relación lineal.

$$\text{Rdto.en } \underline{97} = 58.67 - 0.389 \times E\tau(30) \quad (\text{xxvi}) \\ (r=0.9990)$$

Hemos empleado el parámetro $E\tau(30)$ de Dimroth ($EtOH$, $E\tau(30)$ 51.9 Kcal/mol; Pr^1OH , 48.6; CH_3CN , 46.0 y THF , 37.4) por no disponer del valor de Z (constante de Kosower) para el THF ($EtOH$, Z 79.6 Kcal/mol; Pr^1OH 76.3; CH_3CN 71.3 y THF , no conocido).

Una observación, que interesa generalizar con toda la prudencia posible, que resulta de comparar los resultados del Esquema 23 con los valores de $E\tau(30)$ puede ser la siguiente: Si se consideran por separado los disolventes próticos ($EtOH$ y Pr^1OH) y los no próticos (CH_3CN y THF) se observa que, dentro de cada tipo, la formación de cetona 97 se ve favorecida al disminuir la polaridad del disolvente en cuestión.

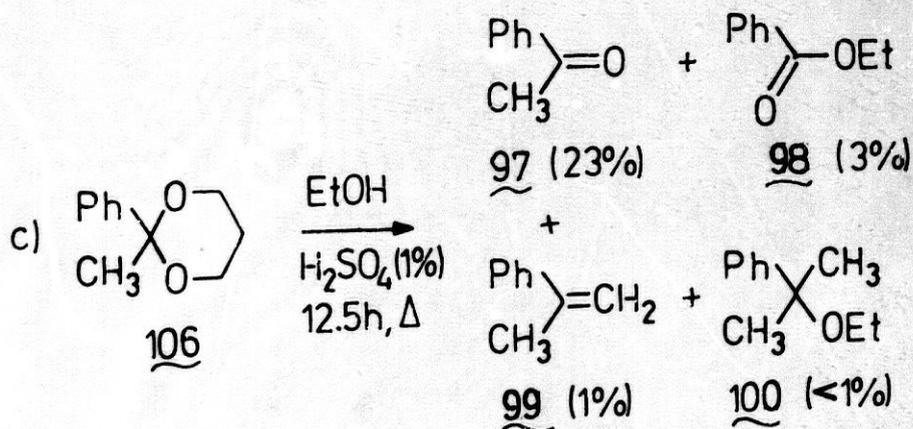
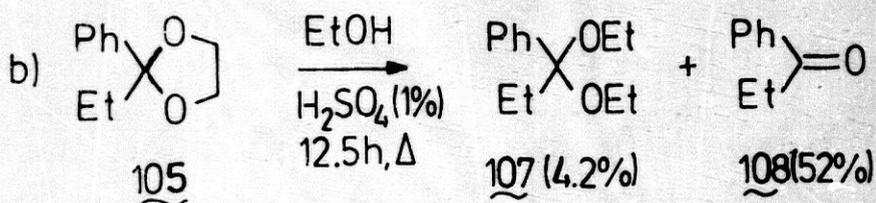
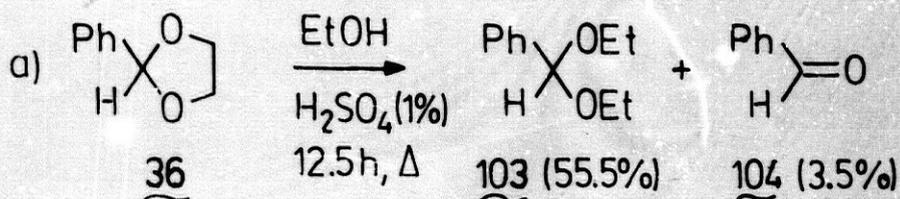
2.- El otro aspecto interesante que se infiere de los datos del Esquema 23 es que la reacción de descetalación de 73 en EtOH presenta notables diferencias con las demás que podrían interpretarse en los siguientes términos: La mayor polaridad del EtOH permite una mayor solvatación del ion oxocarbonio 101 (Esquema 24), lo que origina que dicho ion 101 tenga mayor vida media. Como consecuencia, la especie 101 solvatada por EtOH, no sólo se comporta como un reactivo electrofílico en la reacción de eliminación intramolecular (formación de la cetona 97), sino que también puede actuar como reactivo electrofílico en procesos intermoleculares. Así, la formación de los compuestos 98, 99 y 100 puede interpretarse a través de una transferencia del anión metiluro desde la posición 2 del anillo dioxolánico de 73 al ion oxocarbonio 101, que trae como resultado la formación de catión 2-fenil-1,3-dioxolan-2-ilio 42 y del hidroxietér 102. La evolución de este último compuesto en el seno de EtOH-H₂SO₄ (1%) permite justificar la formación de 2-fenil propeno 99 y de 2-fenil-2-etoxipropano 100.

Esquema 24

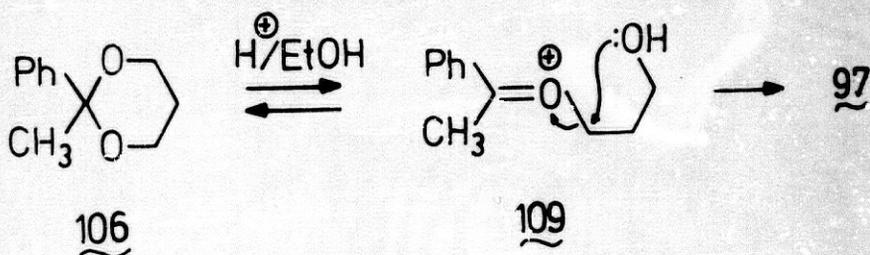
Finalmente, la evolución del ion oxocarbonio 42 siguiendo la ruta b del Esquema 13, origina el compuesto termodinámicamente más estable benzoato de vinilo que, en el medio de EtOH-H₂SO₄ debe conducir hasta el aislado benzoato de etilo 98, en forma completamente concordante con los antecedentes bibliográficos mencionados en el Capítulo 2.

La descetalación, aunque en general se suele llevar a cabo con bajos rendimientos, es un proceso bastante generalizado. Así, hemos podido comprobar (Esquema 25) que el proceso tiene lugar sobre 2-fenil-1,3-dioxolano, ya que se ha logrado aislar benzaldehído 104 (3.5%) de entre los productos de reacción. Sin embargo, en esta reacción el producto mayoritario es el acetal 103 (55.5%).

Al aumentar el tamaño del grupo 2-alquilo del anillo 1,3-dioxolánico, es decir, cuando se emplea 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano 105, la reacción con EtOH-H₂SO₄ 1% da lugar a la formación de propiofenona 108 con un rendimiento (52%) mayor que el encontrado para su homólogo acetofenona (18%) a partir de 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano. Sin embargo, a partir de 105 no se han logrado aislar, como era de esperar, productos derivados de transferencia de etiluro, pero sí ha sido posible encontrar el cetal 107 (4.2%).

Esquema 25

Finalmente, un aumento del tamaño del anillo, como sucede en 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106, no bloquea el proceso de descetación, ya que se obtiene 97 con un 23% de rendimiento cuando se refluje 106 con EtOH-H₂SO₄ 1% durante 12.5 horas. La formación de 97 en este caso debe ser explicada en forma análoga a la descrita; así, es de esperar que el ion oxocarbonio 109 pueda eliminar óxido de propileno para liberar acetofenona 97.

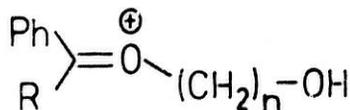


Al mismo tiempo, y por razones análogas a las previamente empleadas, también será posible transferir un ion metiluro desde 106 hasta 109 en presencia de etanol.

En un intento de resumir y generalizar los resultados comentados se puede decir lo siguiente:

Los iones oxocarbonios tipo 110 se pueden generar cuando el acetal (R= H) o cetal (R= alquilo) dioxaciclánico (n= 2, dioxolanos; n= 3, dioxanos) se refluje con un disolvente que

contiene un 1% de H_2SO_4 . La reacción más general, aunque no siempre acompañada de buenos rendimientos, es la descetalación, que consiste en un proceso de eliminación electrofílica intramolecular de una molécula de oxaciclano (oxirano, a partir de 1,3-dioxolanos; oxetano, a partir de 1,3-dioxanos) con formación simultánea del compuesto carbonílico que se encuentra formando el cetal o acetal. La descetalación llega a alcanzar rendimientos del 62% si se usa Pr^+OH . En general, parece que los disolventes próticos y no próticos actúan de distinta manera estabilizando el ion oxocarbonio 110 pero, además, dentro de cada grupo de disolventes, la descetalación se ve favorecida al disminuir la polaridad del disolvente empleado.



110

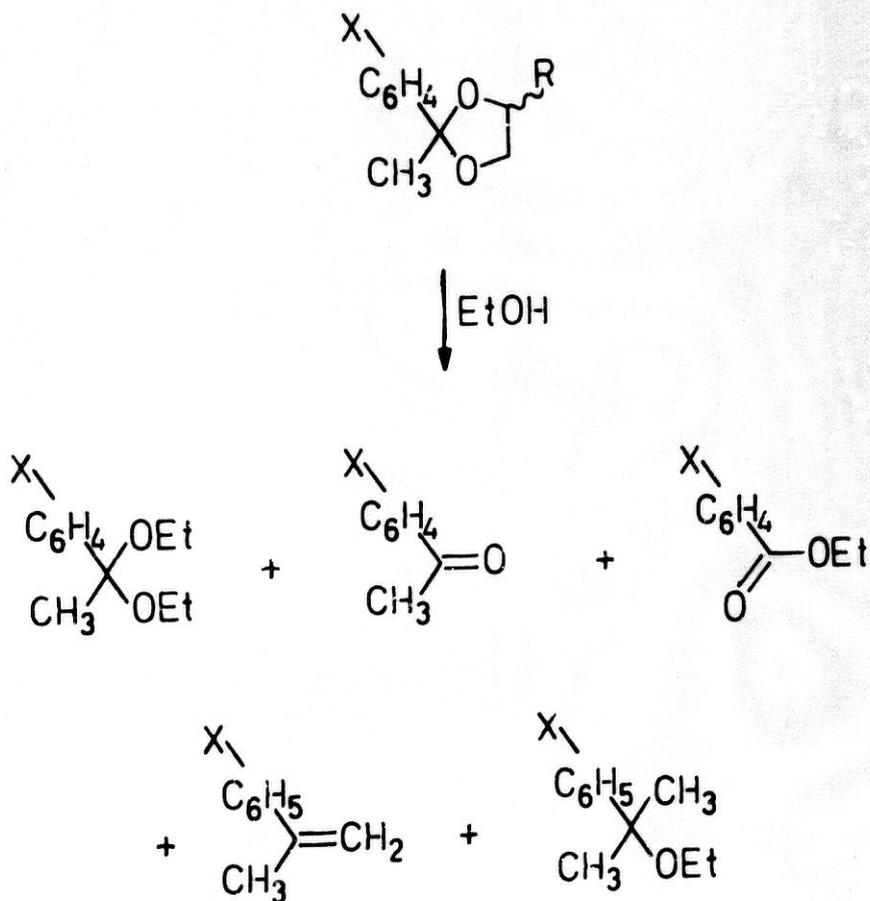
Por otro lado, parece que la descetalación se ve también favorecida cuando aumenta el tamaño del grupo R de 110 (R= H, 3.5%; R= Me, 18% y R= Et, 52%, en las mismas condiciones experimentales), por lo que el proceso podría tener un gran valor preparativo en el caso de aril cetonas complejas.

Finalmente, los ciclocetales de fenil metil cetonas (tales como 73 y 106) dan lugar a reacciones más complejas cuando se refluyen con EtOH-H₂SO₄ 1%. En estas condiciones la descetalación es, normalmente, el proceso más importante. Pero también se aíslan otros productos que pueden interpretarse mediante un proceso en el que los iones oxocarbonios 110 abstraen un anión metiluro de la posición 2 del cetal original, bien sea dioxolánico o dioxánico. De los resultados encontrados se infiere que la formación de estos productos de transferencia de metiluro se ve favorecida cuando se usan disolventes hidroxílicos de alta polaridad (no se forman en THF, CH₃CN o PrⁱOH y sí se forman en EtOH).

Vista así la influencia del disolvente sobre la posible competencia entre descetalación y procesos de transferencia de metiluro, es decir, entre procesos intramoleculares o intermoleculares en los que los iones oxocarbonios 110 se comportan como reactivos electrofílicos relativamente potentes, parece razonable tratar de estudiar también la influencia de la estructura del cetal cíclico sobre el curso de la reacción llevada a cabo en idénticas condiciones experimentales. Para llevar a cabo este estudio se ha investigado el comportamiento de varios compuestos de estructura 2-metil-2-aryl-1,3-dioxolanos y 2,4-dimetil-2-aryl-1,3-dioxolanos, en los que el grupo arilo

está formado por un grupo fenilo meta y para sustituido con grupos -OMe y -NO₂. Tales compuestos se han sometido a calentamiento de 12.5 horas a reflujo en EtOH-H₂SO₄ (1%) (Esquema 26).

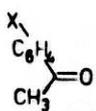
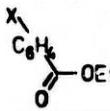
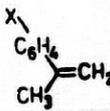
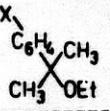
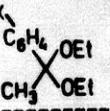
Esquema 26



Los rendimientos obtenidos de cada producto en cada reacción estudiada se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18

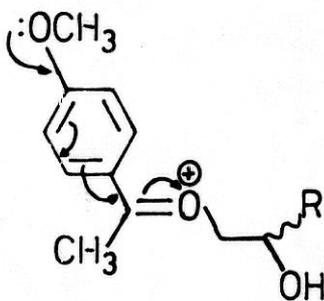
Rendimientos (%) obtenidos en los procesos de intercambio de alcohol llevados a cabo sobre algunos 2-aryl-2-metil-dioxolanos.

Compuesto partida	X	R					
<u>73</u>	H	H	<u>97</u> (18)	<u>98</u> (17)	<u>99</u> (2.5)	<u>100</u> (7)	-
<u>85</u>	H	CH ₃	<u>97</u> (26.4)	<u>98</u> (12.6)	<u>99</u> (7.7)	<u>100</u> (7)	-
<u>111</u>	p-MeO	H	<u>112</u> (9)	<u>113</u> (2.4)	<u>114</u> (2.4)	<u>115</u> (3.6)	-
<u>116</u>	p-MeO	CH ₃	<u>112</u> (6.7)	<u>113</u> (21)	<u>114</u> (2.5)	<u>115</u> (3.8)	-
<u>117</u>	m-MeO	H	<u>116</u> (22.4)	<u>119</u> (19.9)	<u>120</u> (4.9)	<u>121</u> (5.9)	-
<u>122</u>	m-MeO	CH ₃	<u>116</u> (23)	<u>119</u> (14.2)	<u>120</u> (2.5)	<u>121</u> (5)	-
<u>123</u>	p-NO ₂	H	<u>124</u> (21)	<u>125</u> (-)	<u>126</u> (-)	<u>127</u> (-)	<u>128</u> (14.6)
<u>129</u>	p-NO ₂	CH ₃	<u>124</u> (22.8)	<u>125</u> (-)	<u>126</u> (-)	<u>127</u> (-)	<u>128</u> (15)
<u>130</u>	m-NO ₂	H	<u>131</u> (22.8)	<u>132</u> (-)	<u>133</u> (-)	<u>134</u> (-)	<u>135</u> (15)
<u>136</u>	m-NO ₂	CH ₃	<u>131</u> (28)	<u>132</u> (-)	<u>133</u> (-)	<u>134</u> (-)	<u>135</u> (14.3)

Entre paréntesis figuran los rendimientos (%) obtenidos del compuesto cuyo número aparece a la izquierda subrayado.

Aunque se presenten algunas excepciones, los datos de la Tabla 18 permiten deducir las siguientes generalizaciones:

1.- La reacción de descetalación se muestra muy sensible a la presencia del sustituyente p-metoxilo: En los dos casos estudiados (compuestos 111 y 116) el grupo p-metoxi provoca grandes disminuciones en el rendimiento de la cetona. Al mismo tiempo, el grupo p-metoxi provoca también una disminución en el rendimiento total de las reacciones. Estos hechos son concordantes con el mecanismo propuesto para la descetalación.



137 (R=H, Me)

En efecto, el ion oxocarbenio 137, procedente de la apertura ácido catalizada de 111 ó 116, se encuentra estabilizado por deslocalización de la carga positiva debido al efecto +M del grupo metoxilo, con lo que el carácter electrofílico del ion oxocarbenio se ve

claramente debilitado y, por ende, la eliminación oxiránica se ve desfavorecida.

Aunque no se dispone por el momento nada más que de tres datos, con lo que los cálculos hay que mirarlos con gran prudencia, si se comparan los rendimientos de las cetonas 97, 112 y 118, obtenidas a partir de los dioxolanos 73, 111 y 117, con los valores σ para los grupos H, p-MeO- y m-MeO- (respectivamente, 0, -0.27 y 0.12) se encuentra una correlación lineal definida por la ecuación (xxvii), que presenta un buen valor de r.

$$\text{Rdto. cetona} = -0.53 + 2.92 \sigma_x \quad (\text{xxvii})$$

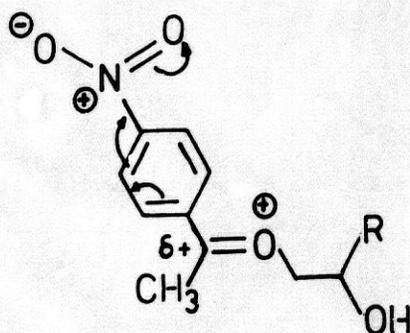
(r=0.9997)

Sin embargo, los datos se correlacionan peor (r=0.8928, A=-0.37, B= 1.96) cuando se consideran los rendimientos de las mismas cetonas obtenidas a partir de los dioxolanos 65, 116 y 122, respectivamente. No obstante esta peor correlación, debe observarse que los valores de A y B son cualitativa y cuantitativamente análogos).

Todo ello nos autoriza a sugerir que, con las reservas debidas y lógicas, la formación de la cetona por descetalación está muy influenciada por el efecto +M del sustituyente electrón-

donante situado en posición para del grupo 2-fenilo.

2.- El razonamiento previamente expuesto permite pensar que los grupos electrón-atrayentes situados en para del grupo 2-fenilo deben dar lugar a significativos aumentos del rendimiento de las cetonas obtenidas por descetalación. Sin embargo, la realidad es diferente, aunque sea sólo aparentemente diferente: En efecto, si se comparan los rendimientos de las cetonas 97, 124 y 131, obtenidas a partir de los dioxolanos 73, 123 y 130, respectivamente, se observa sólo un ligero aumento en los dos últimos casos, que no puede explicarse como consecuencia del poderoso efecto -M del grupo -NO₂. Una hipótesis plausible puede ser la siguiente:



138 (R = H, MeO)

El efecto -M del grupo -NO₂ puede provocar una gran inestabilidad en el ion oxocarbenio 138, debido a la existencia de tres átomos contiguos con deficiencia electrónica. Ante esta inesta-

bilidad el ion 138 puede evolucionar, al menos , de dos formas competitivas rápidamente:

1a) Relajando parte de la gran energía electrostática a través de un proceso de solvatación profunda que origina dos consecuencias: a) Favorece la reacción intermolecular entre 138 y EtOH que conduce al cetal dietílico 128 y b) Desfavorece la descetalación.

2a) Descetalándose por eliminación de oxirano y originando las correspondientes cetonas.

En cualquier caso, la abstracción de ion metiluro debe resultar un proceso bastante difícil ahora ya que su estado de transición es desfavorable al de los procesos 1) y 2).

Si la hipótesis es correcta debe existir una linealidad entre la suma de rendimientos de cetona y de cetal y los valores de σ para los cinco casos estudiados. Pues bien, el análisis de regresión lineal de las parejas de valores R total y σ_x de la Tabla 19 muestra que pueden alinearse sobre la recta representada por la ecuación (xxviii).

$$\text{R total} = -0.65 + 3.74 \sigma_x \quad (\text{xxviii}) \\ (r=0.9883)$$

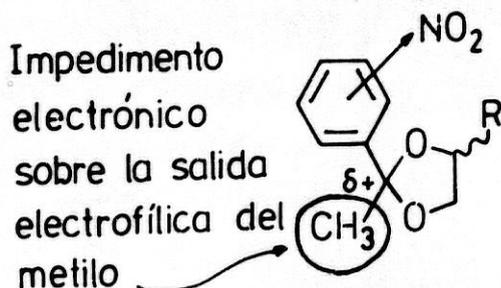
Tabla 19

Correlación R_{total} y σ_x en los procesos competitivos de descetalación-cetalación sobre iones oxocarbonios aril sustituidos.

Compuesto partida	X	R^{to}_{cetona}	R^{to}_{cetal}	R_{total}	σ_x
73	H	18	0	18	0
111	p-MeO	9	0	9	-0.27 (σ_p)
117	m-MeO	22.4	0	22.4	0.12 (σ_m)
123	p-NO ₂	21	14.6	35.6	0.78 (σ_p)
130	m-NO ₂	22.8	15	37.8	0.71 (σ_m)

3.- La influencia de la naturaleza y posición de X sobre la formación de los productos de reacción que derivan del proceso de transferencia de metiluro no parece clara. No obstante, puede observarse que el grupo desactivante nitro, tanto en posición para como en meta, provoca la inhibición total de la transferencia aniónica. Parece claro que el hecho de que el grupo nitro actúe de idéntica forma cuando es para que cuando es meta (en un caso existen los efectos -M y -I y en el otro sólo el efecto -I) posibilita la interpretación de que

el bloqueo de la transferencia de metiluro no se debe tanto a la inhibición ejercida sobre la especie aceptora electrofílica, el ion oxocarbonio, como al impedimento electrónico que ejerce el grupo nitro sobre la salida electrofílica del metiluro de cualquiera de las moléculas desactivadas 123, 129, 130 ó 136. Así pues, el proceso de transferencia de metiluro puede estar controlado, al menos, por los siguientes factores: a) Disolvente: se ve favorecido empleando disolventes próticos de gran polaridad; b) Solvatación: ésta favorece la formación de aductos del tipo de los cetales; c) Sustituyentes arílicos dadores: aumentan la estabilidad del ion oxocarbonio y dificultan la formación de productos de transferencia y d) Sustituyentes arílicos aceptores: inhiben el proceso porque bloquean la salida del anión metiluro.



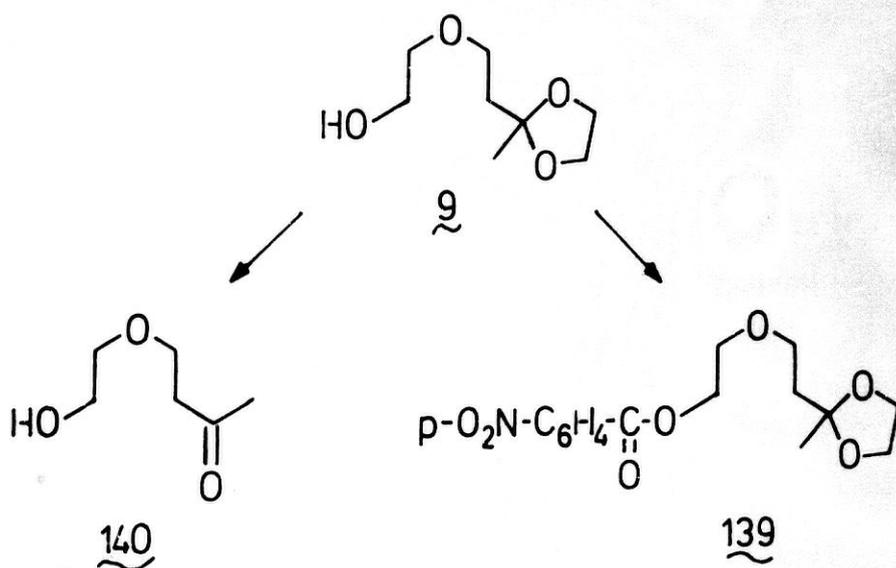
<u>123</u>	R=H	p-NO ₂	<u>130</u>	R=H	m-NO ₂
<u>129</u>	R=Me	p-NO ₂	<u>136</u>	R=Me	m-NO ₂

3.3.- Determinación de las estructuras y asignación configuracional de los nuevos productos obtenidos.

3.3.1.- Estructura del hidroxicetal 9 y derivados.

La estructura del hidroxicetal dioxolánico 9 ($^1\text{H-RMN-1}$, 80 MHz; $^{13}\text{C-RMN-1}$, 20 MHz; IR-1) se ha determinado en base a los siguientes datos: 1) El producto forma un mono p-nitrobenzoato 139 ($^1\text{H-RMN-2}$, 60 MHz; IR-2) cuando se trata con cloruro de p-nitrobenzoilo en piridina

Esquema 27



(Rdto. 65%), que presenta un aspecto siruposo y resiste todos los intentos realizados para su recristalización; 2) El hidroxicetal 9 se hidroliza a la correspondiente cetona 140 ($^1\text{H-RMN-3}$, 60 MHz; $^1\text{H-RMN-4}$, 60 MHz; IR-3) cuando se trata con $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ al 5% (Rdto. 41.5%); 3) Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de 9, 139 y 140 resultan compatibles con las estructuras propuestas y se muestran comparadamente en la Tabla 20; 4) Finalmente, el

Tabla 20

Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) observados para los compuestos 9, 139 y 140^a.

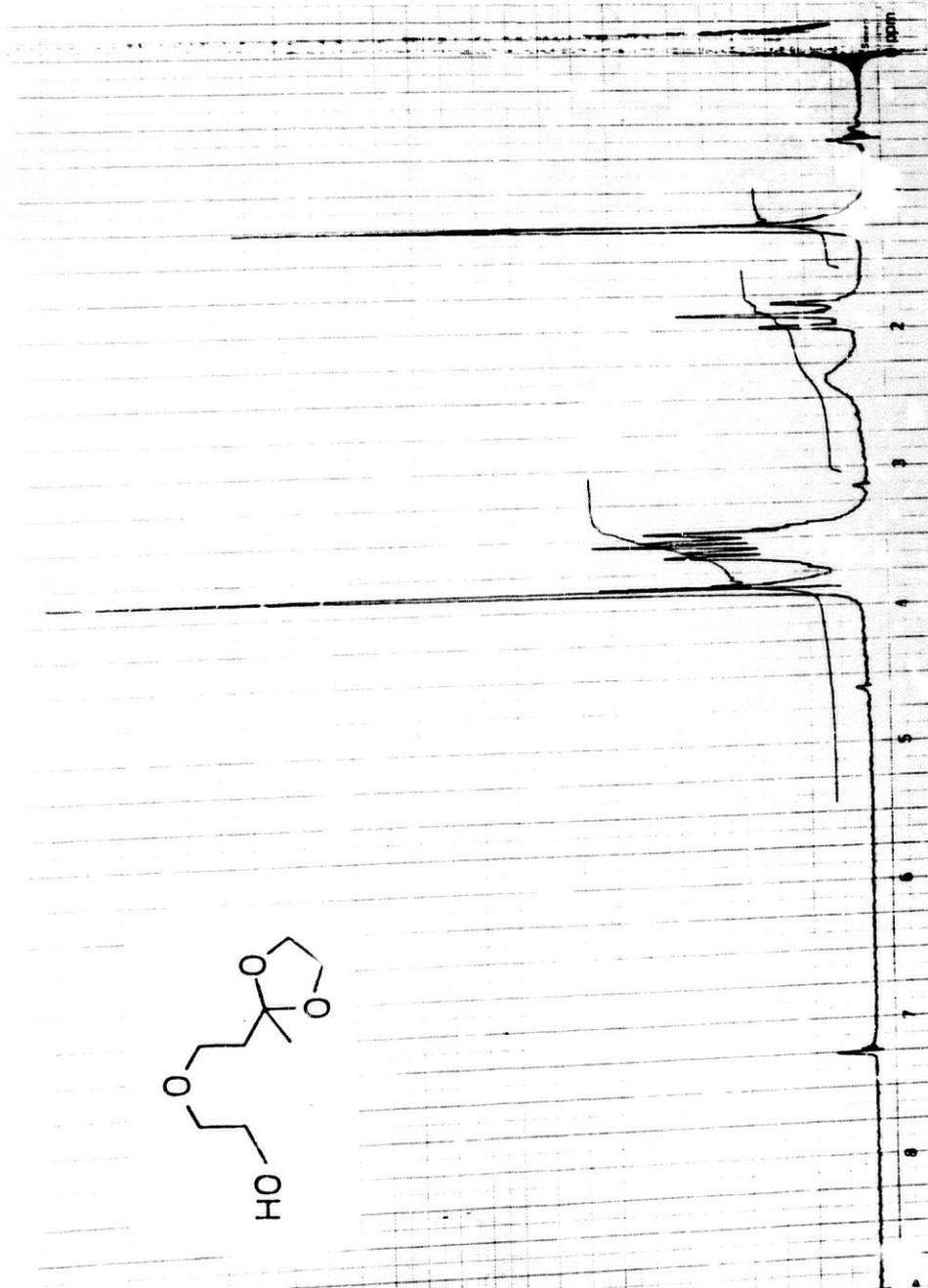
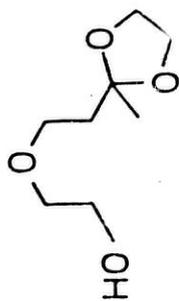
Compuesto	H-1	H-3	H-4	H-6	H-7	Dioxolano	Otros
<u>9</u>	1.35(s)	1.88(t) 7 Hz	3.61(t) 7 Hz	AA'BB' cen- trado 3.62		3.96(s, ancho)	3.02(t)OH
<u>139</u>	1.30(s)	1.83(t) 7 Hz	3.61(t) 7 Hz	AA'BB' $a=4.48(m)$ $b=3.73(m)$		3.89(s, ancho)	8.25(s)Ar.
<u>140</u>	2.15(s)	2.70(t) 6.5 Hz	3.72(t) 6.5 Hz	3.60(s)		--	--

^a Los compuestos se han numerado como si fuesen 7-hidroxi-5-oxa-2-heptanona y derivados.

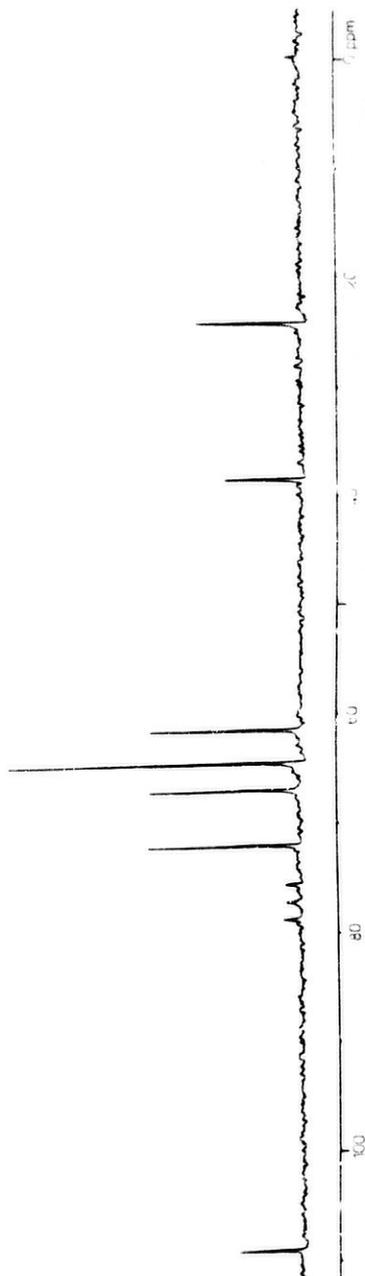
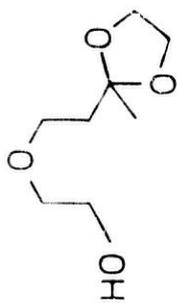
espectro IR-1 de 9 muestra una fuerte absorción a 3440 cm^{-1} asignable a ν_{OH} asociado que desaparece al benzoilar. El espectro IR-2 del p-nitrobenzoato 139 muestra también una fuerte banda de absorción a 1735 cm^{-1} , asignable a $\nu_{\text{C=O}}$ del éster. Finalmente, el espectro IR-3 de la hidroxiketona 140 presenta dos bandas de absorción significativas a 3460 cm^{-1} y 1715 cm^{-1} debidas, respectivamente a ν_{OH} asociado y $\nu_{\text{C=O}}$ cetónico.

Resulta interesante destacar también la identidad de los espectros $^1\text{H-RMN-3}$ y $^1\text{H-RMN-4}$ de la hidroxiketona 140, lo que indica que la molécula se encuentra en la forma hidroxicarboxónica y no en la ciclohemiacetálica.

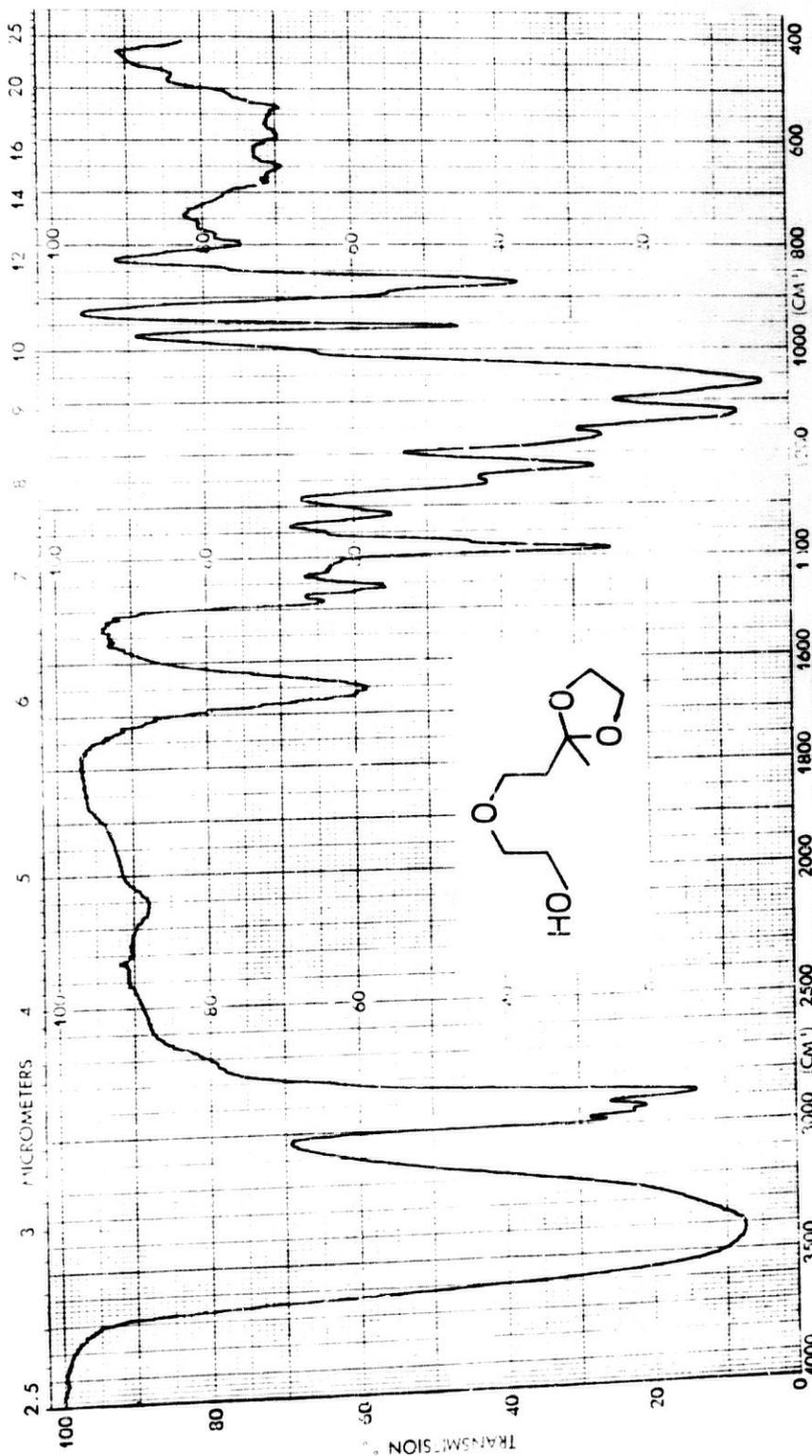
Por último, en el espectro $^{13}\text{C-RMN-1}$ del hidroxicetal 9 se observan tres señales importantes a 108.85 ppm , 64.34 ppm y 24.05 ppm , asignables claramente al carbono cetónico, a los átomos de carbono del resto dioxolánico que son equivalentes y al grupo 2-Metilo, respectivamente. El resto de las señales aparecen asignadas en la Parte Experimental.

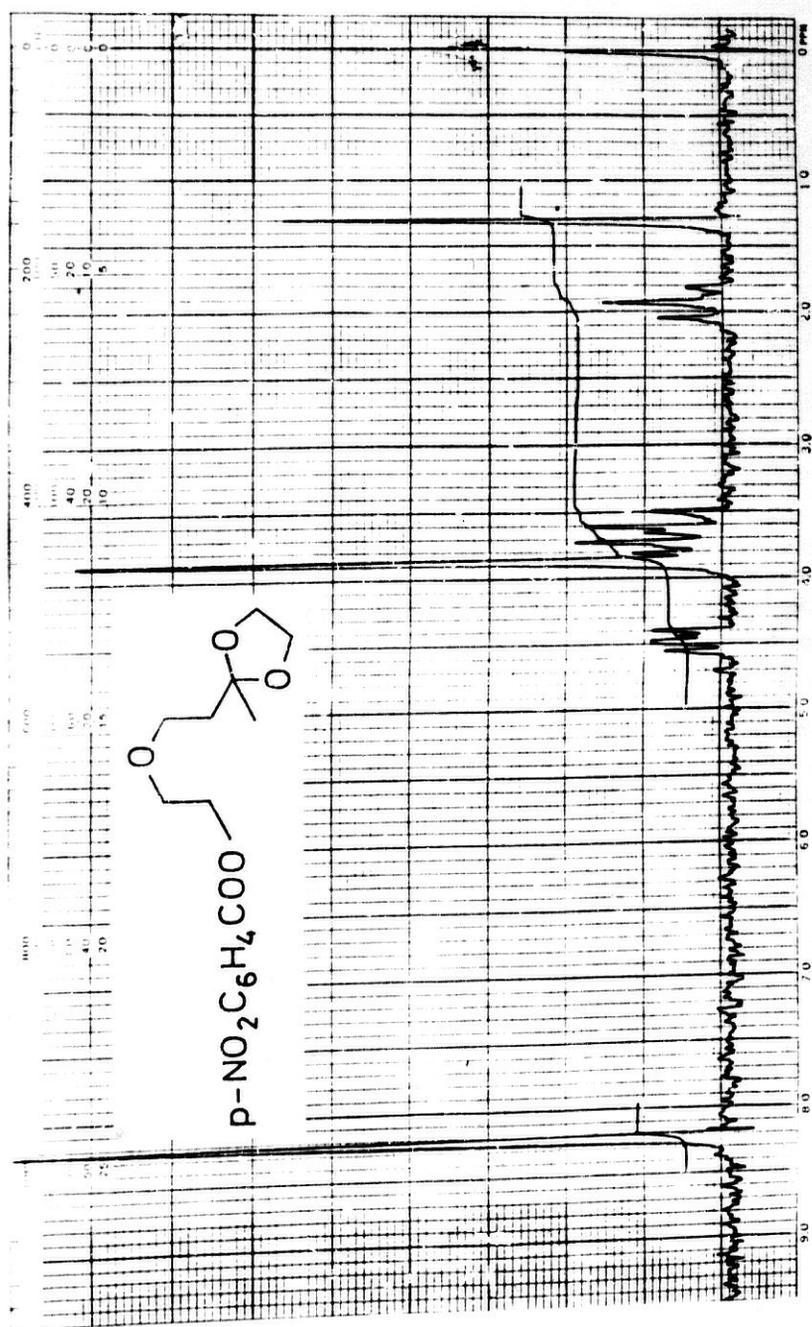


¹H-RMN-1. - 2-[[2-(2-hidroxieteroxi)etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9.

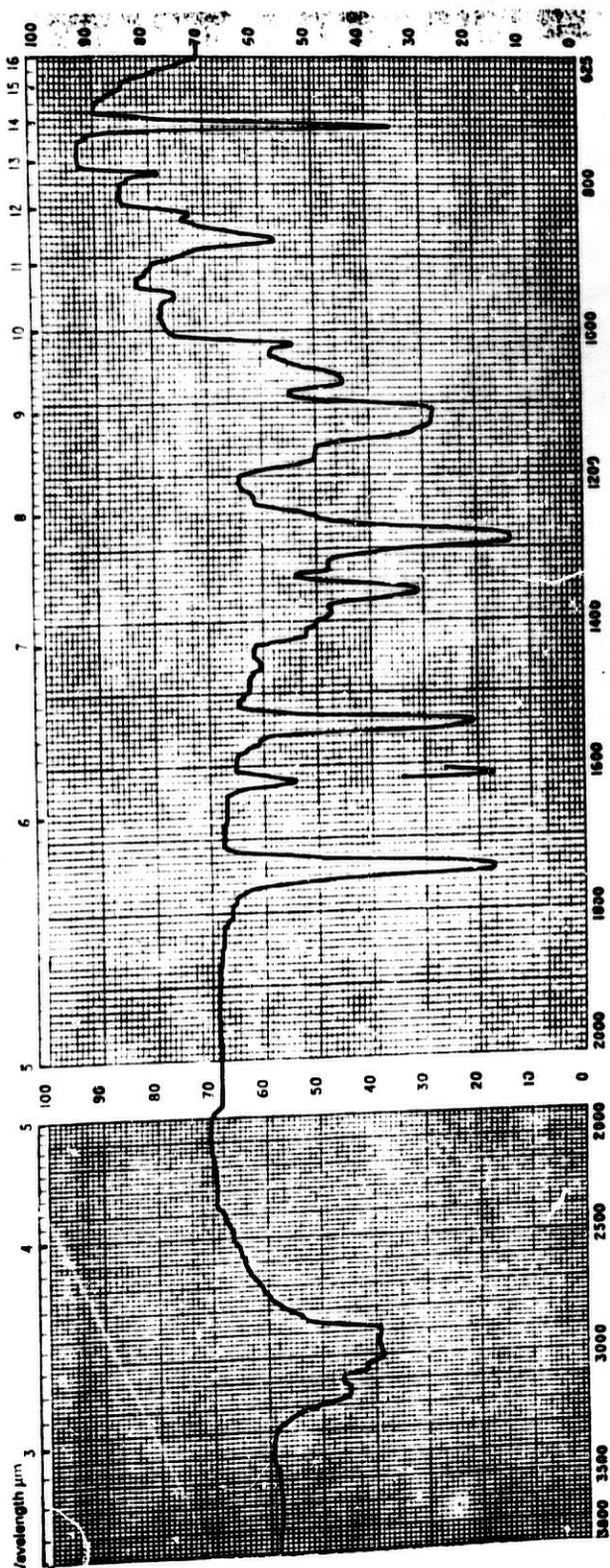
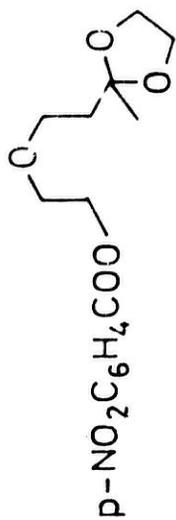


^{13}C -RMN-1.- 2-[2-(2-hidroxiethoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9.

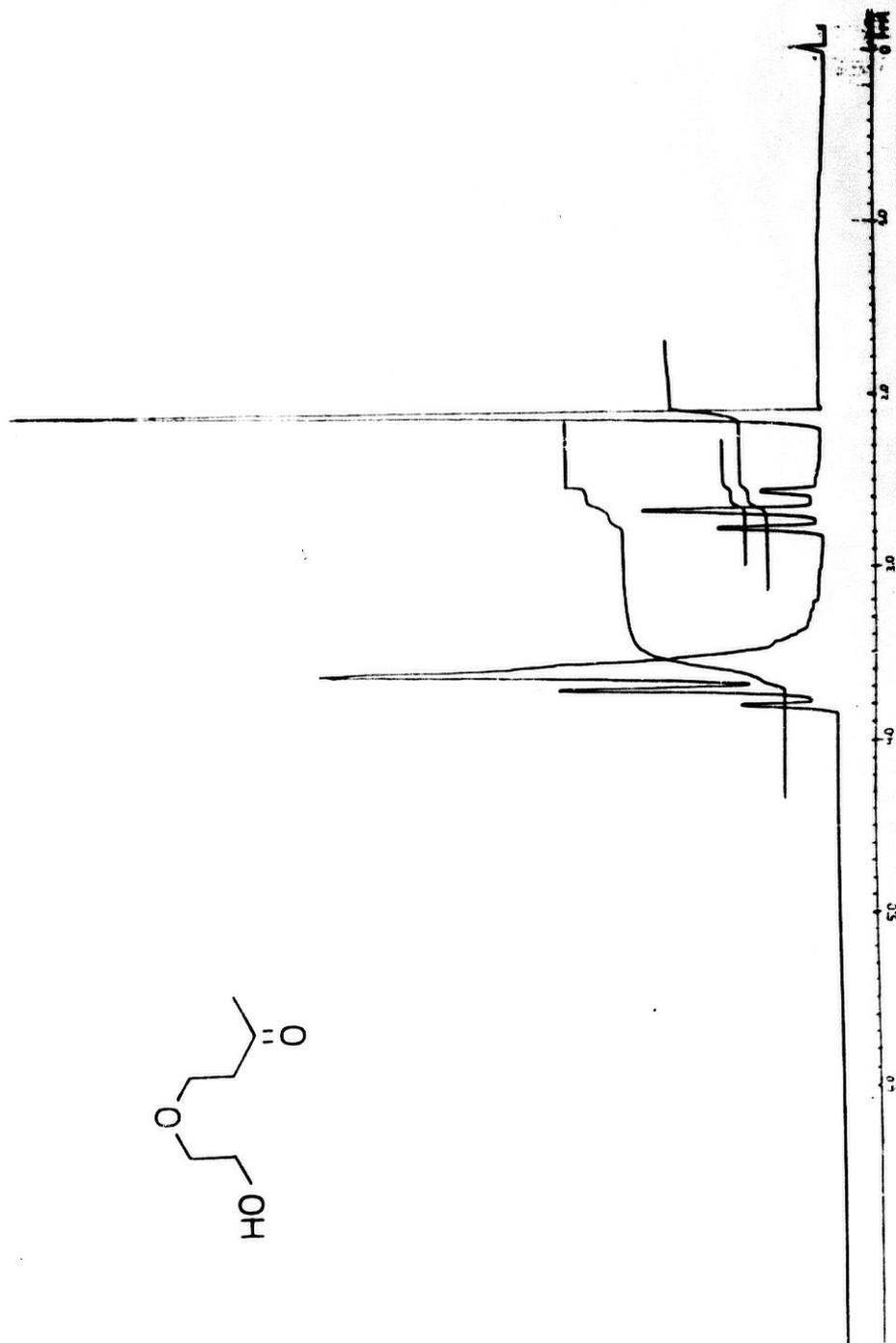
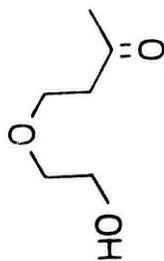




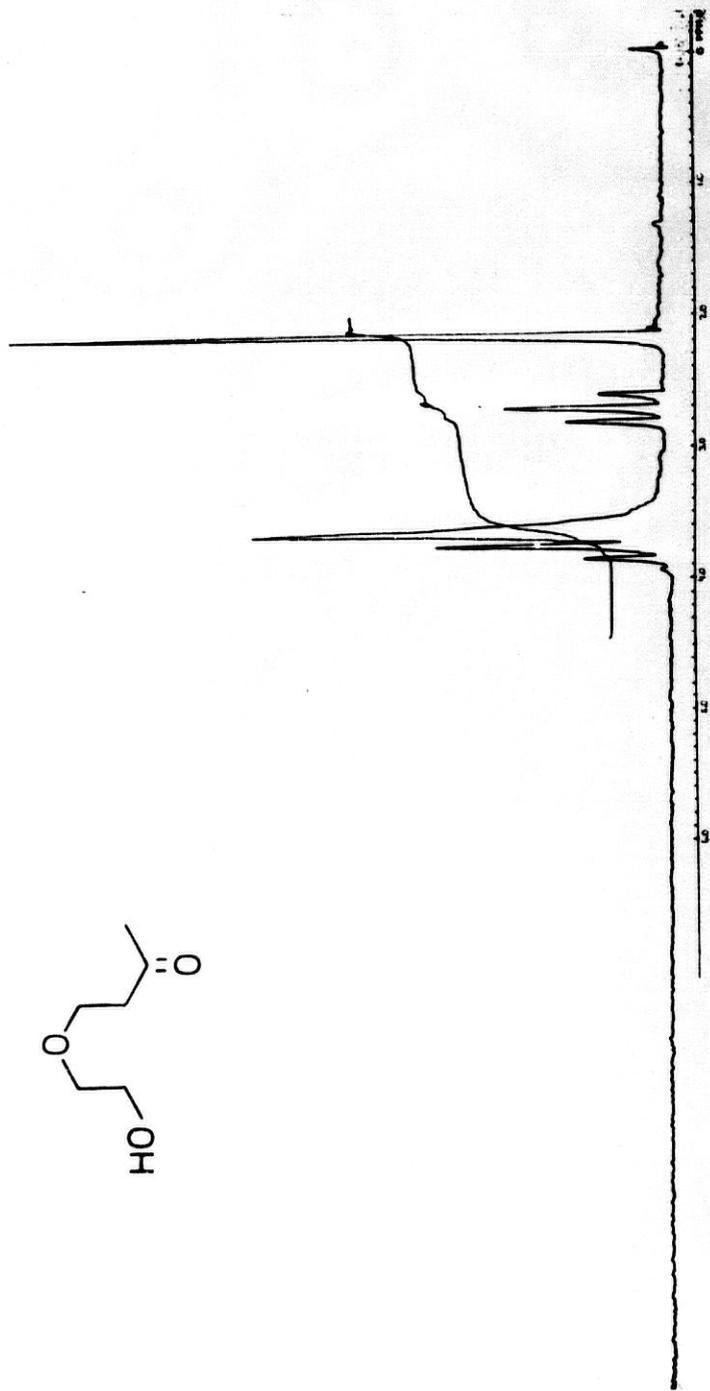
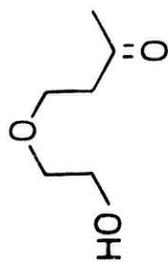
$^1\text{H-NMR}$ -2.-p-nitrobenzoate 2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-2-metil-1,3-dioxolano 139



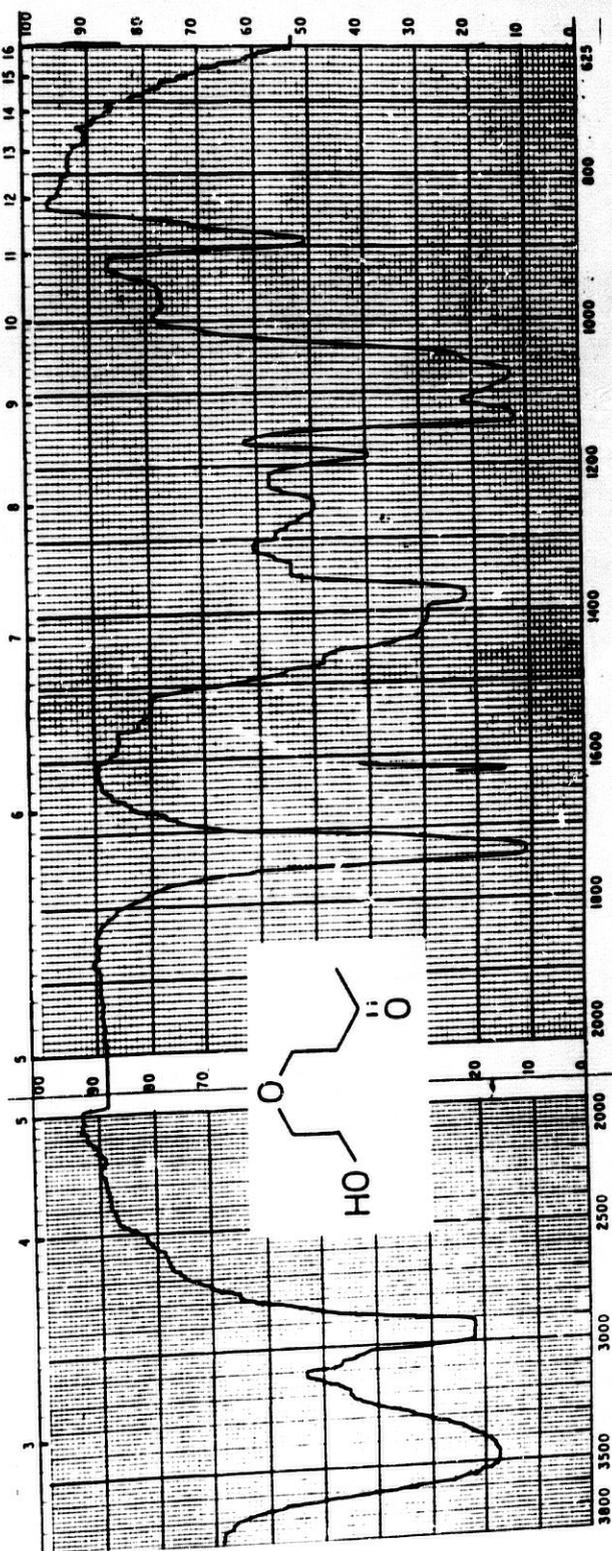
IR-2.- p-nitrobenzoato de 2-[2-(2-hidroxi etoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 139.



¹H-RMN-3.- 7-hidroxi-5-oxa-2-heptanona 140.



$^1\text{H-NMR}$ -4. - 7-hidroxi-5-oxa-2-heptanonas 140.

IR-3.- 7-hidroxi-5-oxa-2-heptanona 140.

3.3.2.- Estructura de los 2-(2-alcoxietyl)-2-metil-1,3-dioxolanos 7.

Las estructuras de los derivados dioxolánicos 7 se han establecido en base a sus datos espectroscópicos: (7a: $^1\text{H-RMN-5}$, 80 Mz; $^{13}\text{C-RMN-2}$; IR-4; 7b: $^1\text{H-RMN-6}$, 80 Mz; $^{13}\text{C-RMN-3}$; IR-5; 7c: $^1\text{H-RMN-7}$, 80 Mz; $^{13}\text{C-RMN-4}$; IR-6; 7d: $^1\text{H-RMN-8}$, 80 Mz; $^{13}\text{C-RMN-5}$; IR-7).

Los espectros $^{13}\text{C-RMN}$ son compatibles con las estructuras y su interpretación se muestra resumida en la Tabla 5 y en la Parte Experimental.

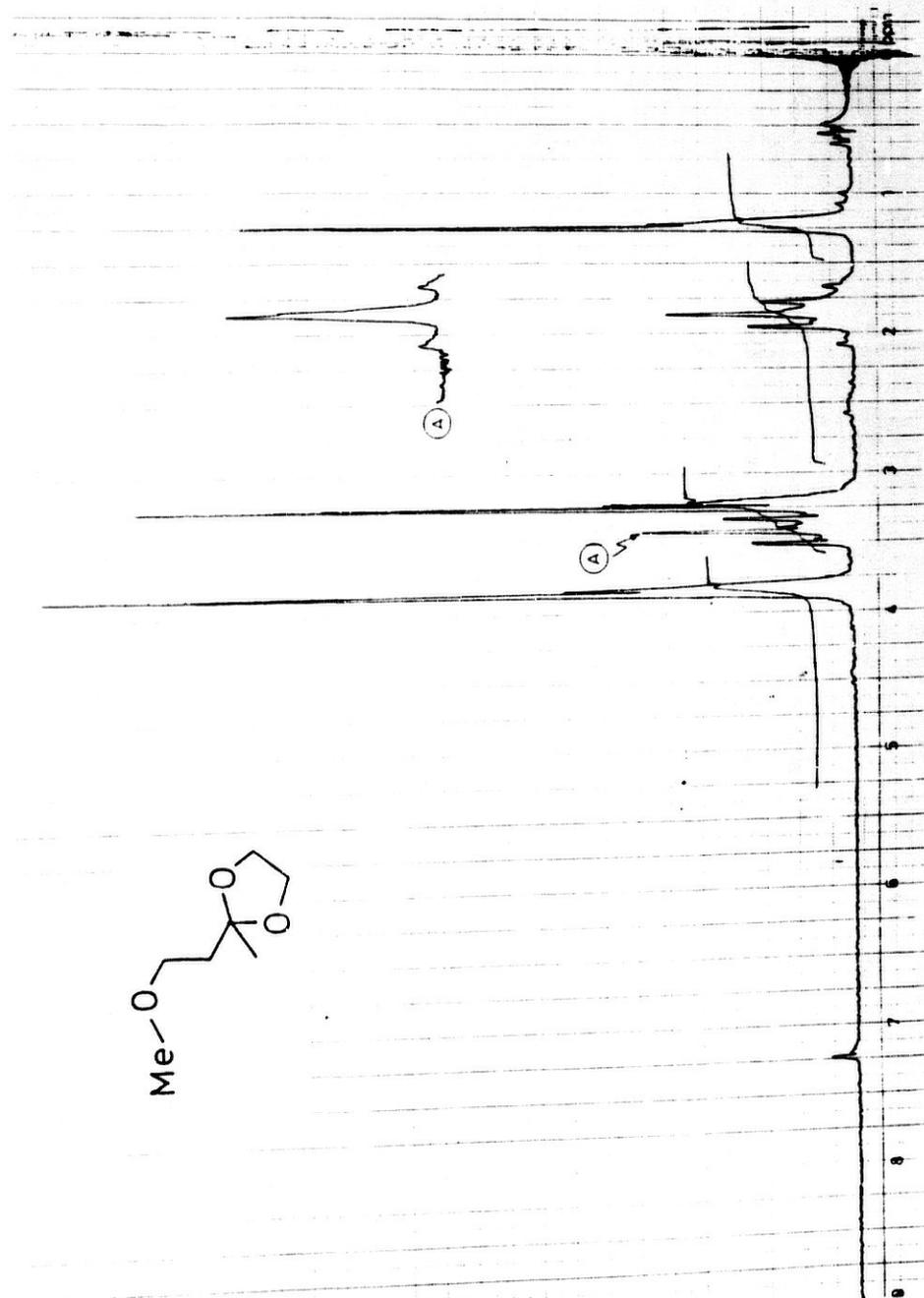
En los espectros IR de la serie de compuestos tipo 7 se puede observar la ausencia de bandas de absorción debidas a grupos hidroxilos. Por otro lado, y como era de esperar, la mayor parte de las bandas de absorción encontradas son interpretables en base a los diferentes tipos de enlace C-H, C-O-C y C-O-C-O-C. No obstante, es necesario destacar que, en todos los casos se observa una banda de absorción media o fuerte cercana a 850 cm^{-1} (866 en 7a; 862 en 7b; 866 en 7c y 867 en 7d) característica de la vibración de esqueleto del anillo 1,3-dioxolánico.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ se muestran resumidos y comparados en la Tabla 21.

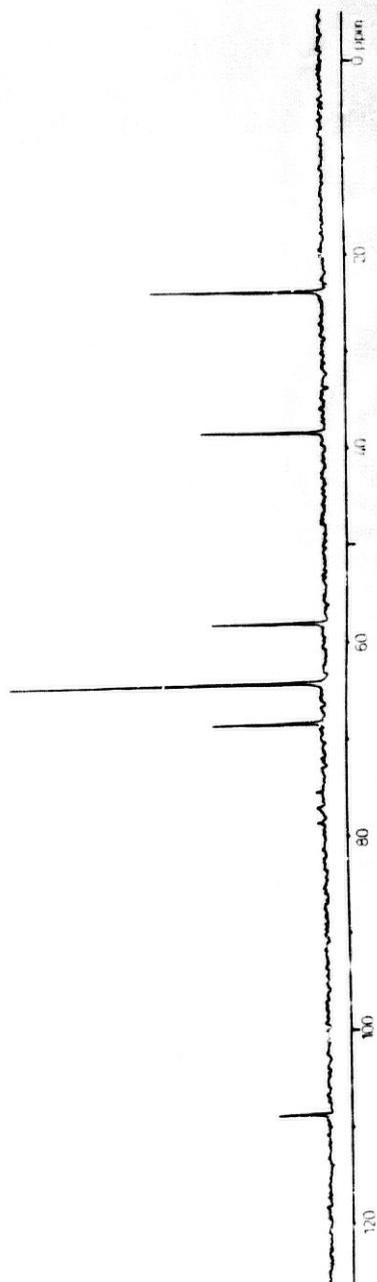
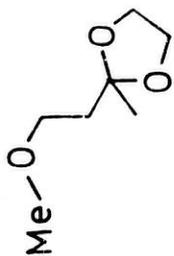
Tabla 21

Desplazamientos químicos (δ , ppm, 80 Mz)
y constantes de acoplamiento (Hz)
de los compuestos tipo 7.

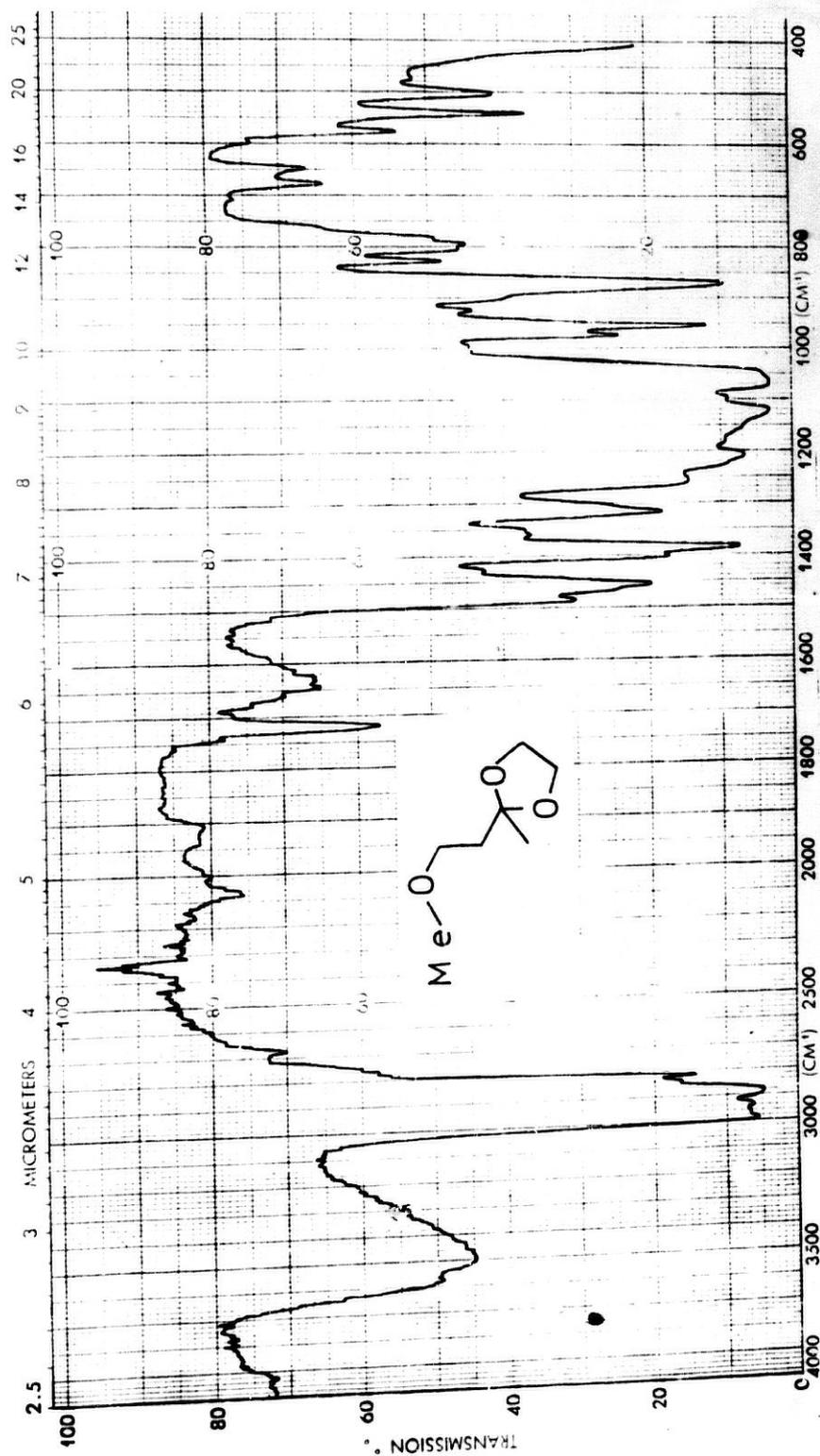
Compuesto	H-4; H-5	H-1'	H-2'	2-Me	Otros
<u>Ia</u>	3.76 (s)	1.87 (t) 7.5 Hz	3.42 (t) 7.5 Hz	1.25 (s)	3.25 (s) -O CH ₃
<u>Ib</u>	3.85 (s)	1.90 (t) 7.5 Hz	3.47 (t) 7.5 Hz	1.27 (s)	3.45 (q) O- CH ₂ - 1.12 (t) O- CH ₂ - CH ₃
<u>Ic</u>	3.85 (s)	1.87 (t) 7 Hz	3.45 (t) 7 Hz	1.25 (s)	3.30 (t) O- CH ₂ - 1.50 (m) O- CH ₂ - CH ₂ - 0.82 (t) O-C-C- CH ₃ 7 Hz
<u>Id</u>	3.76 (s)	1.85 (t) 7.5 Hz	3.45 (t) 7.5 Hz	1.25 (s)	3.48 (m) O- CH 1.06 (d) O-C(CH ₃) ₂ 6 Hz



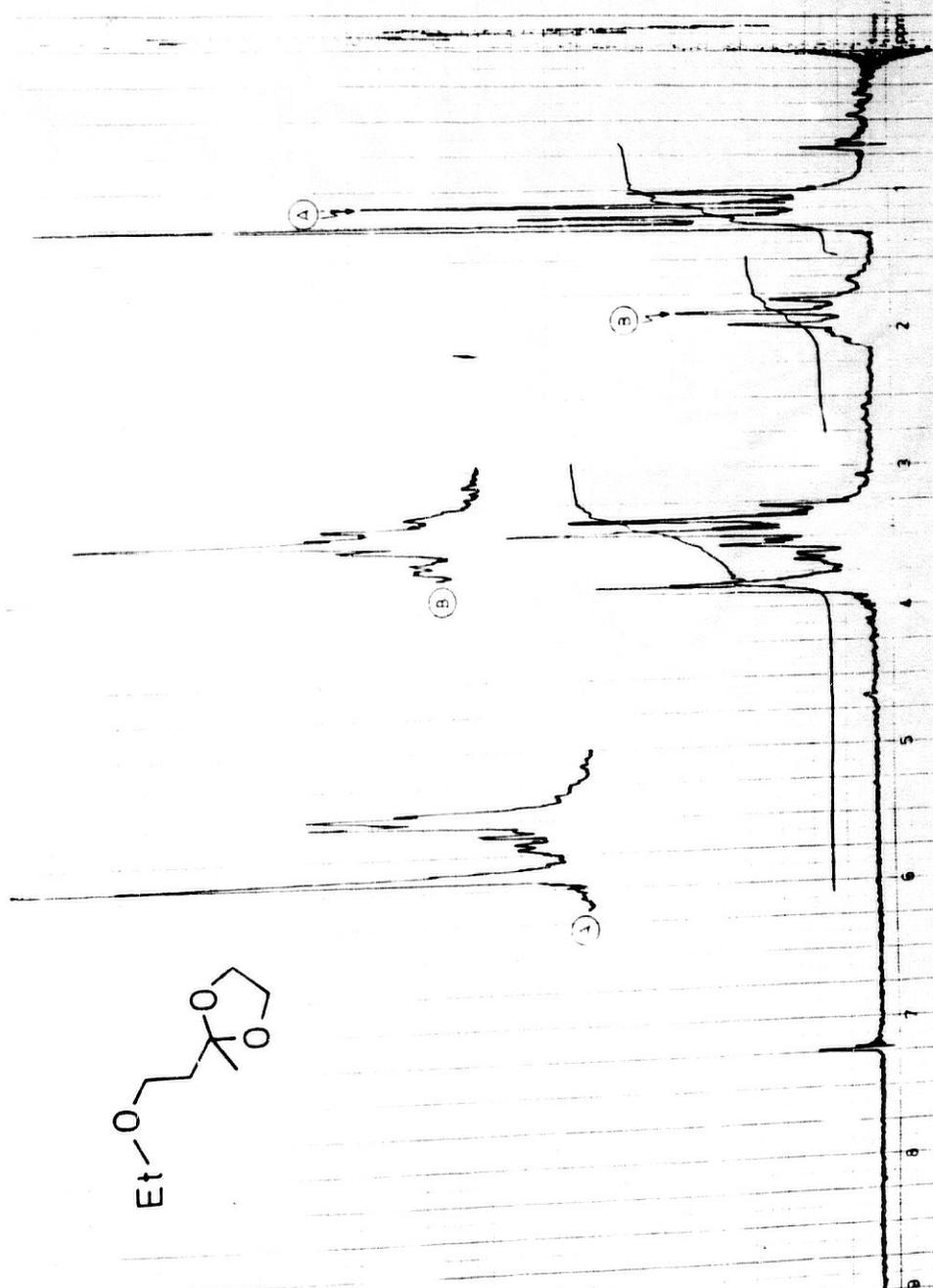
$^1\text{H-NMR}$ -5.- 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a.

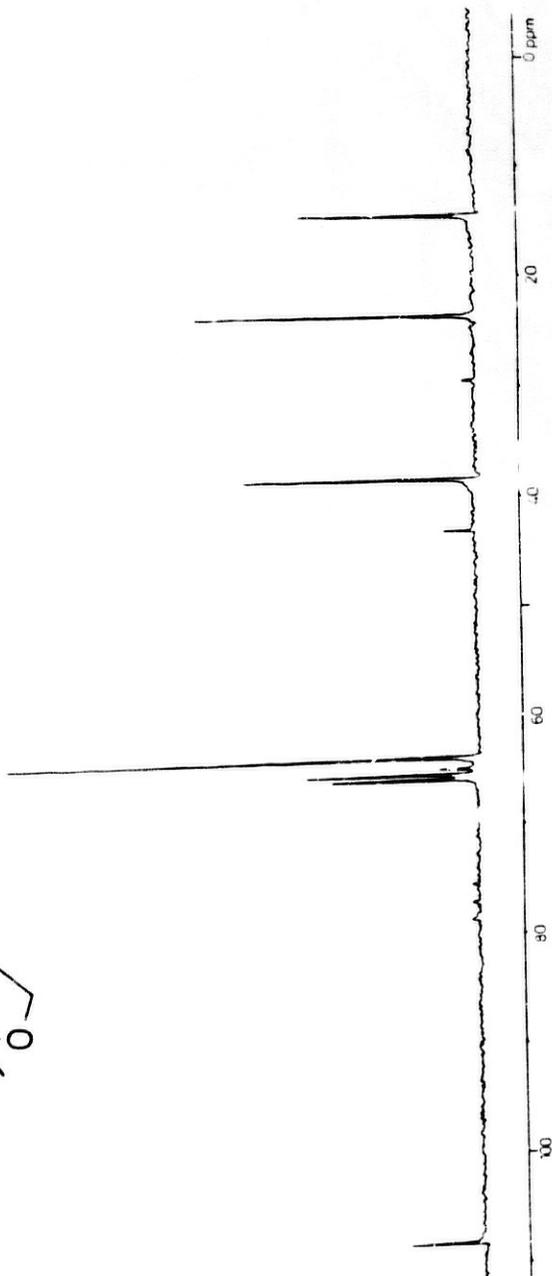
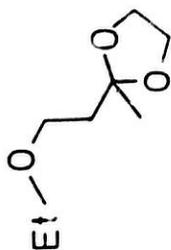


^{13}C -RMN-2.- 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano **7a**.

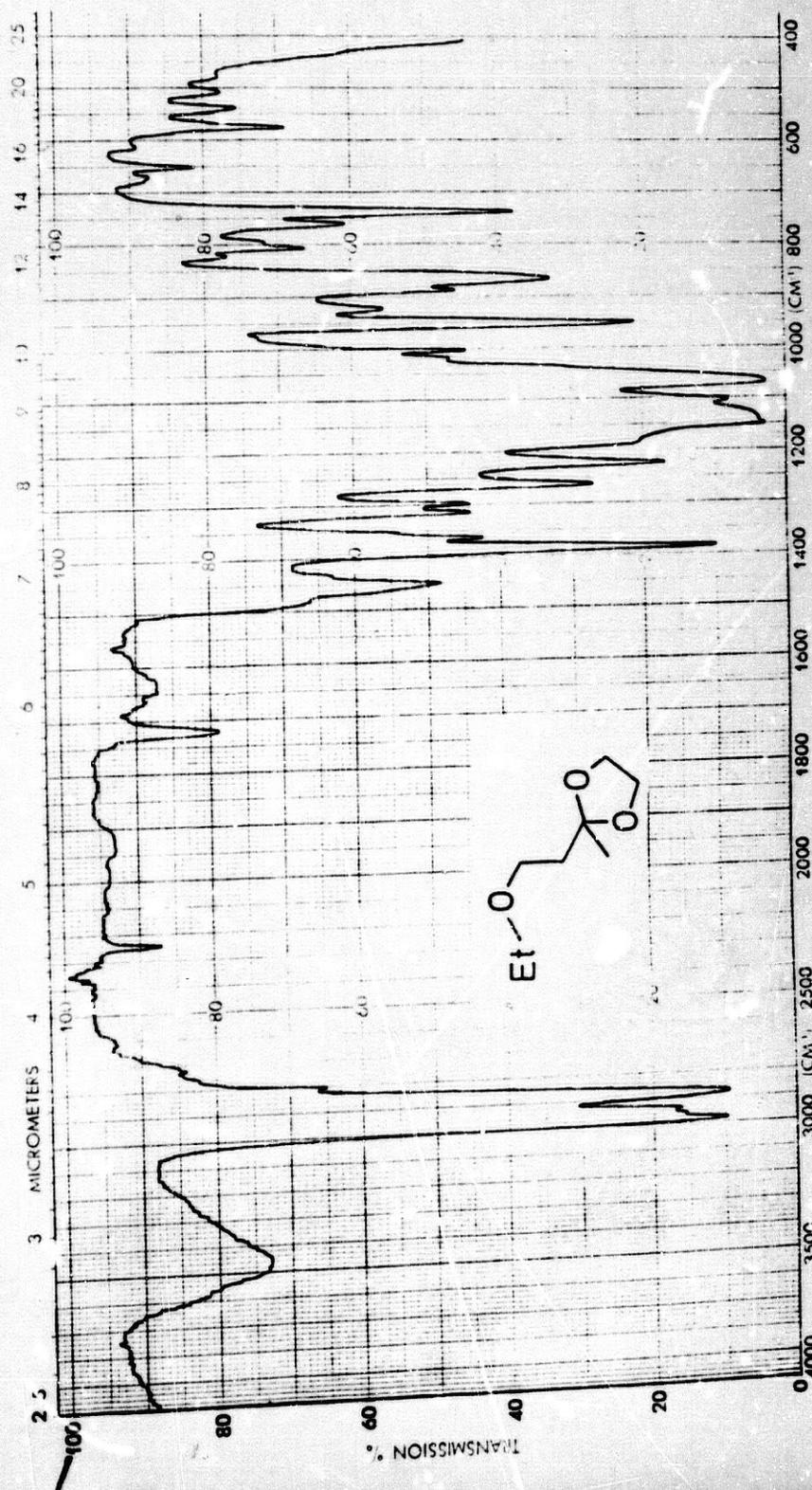


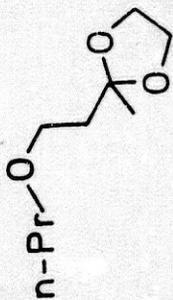
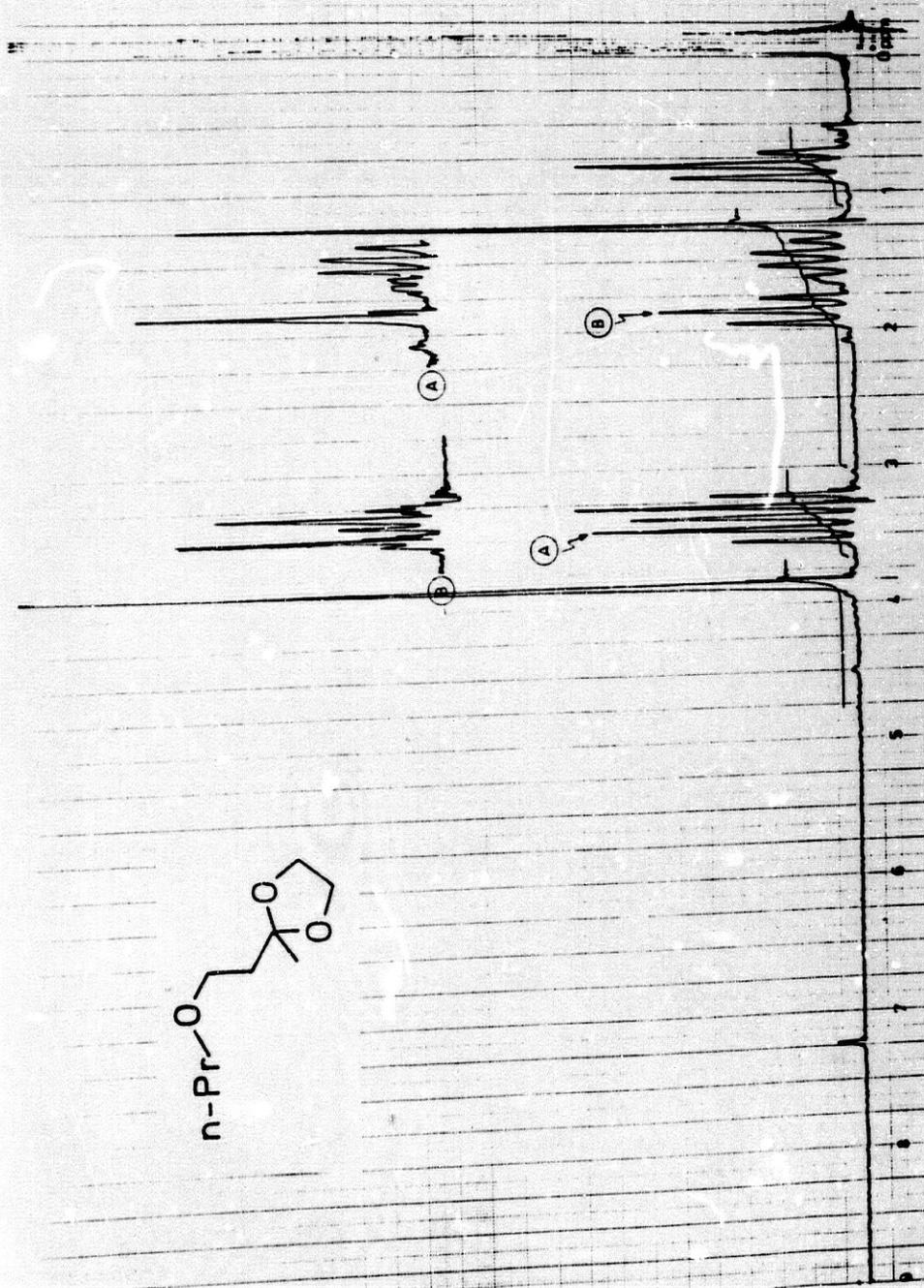
IR-4.- 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a.

 $^1\text{H-NMR}$ -6. - 2-(2-ethoxyethyl)-2-metil-1,3-dioxolano 7b.

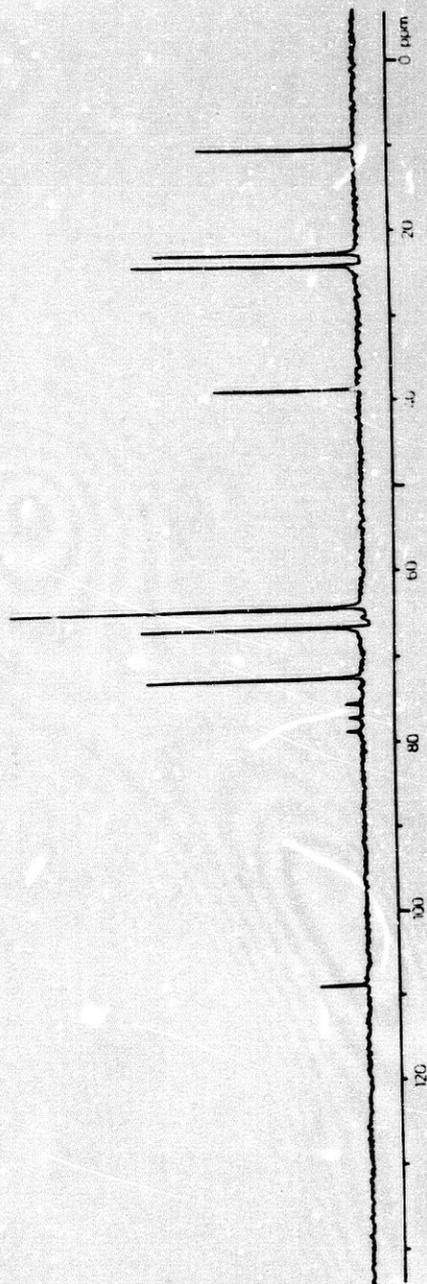
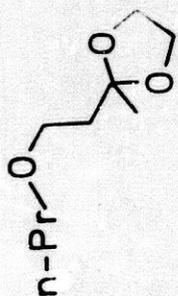


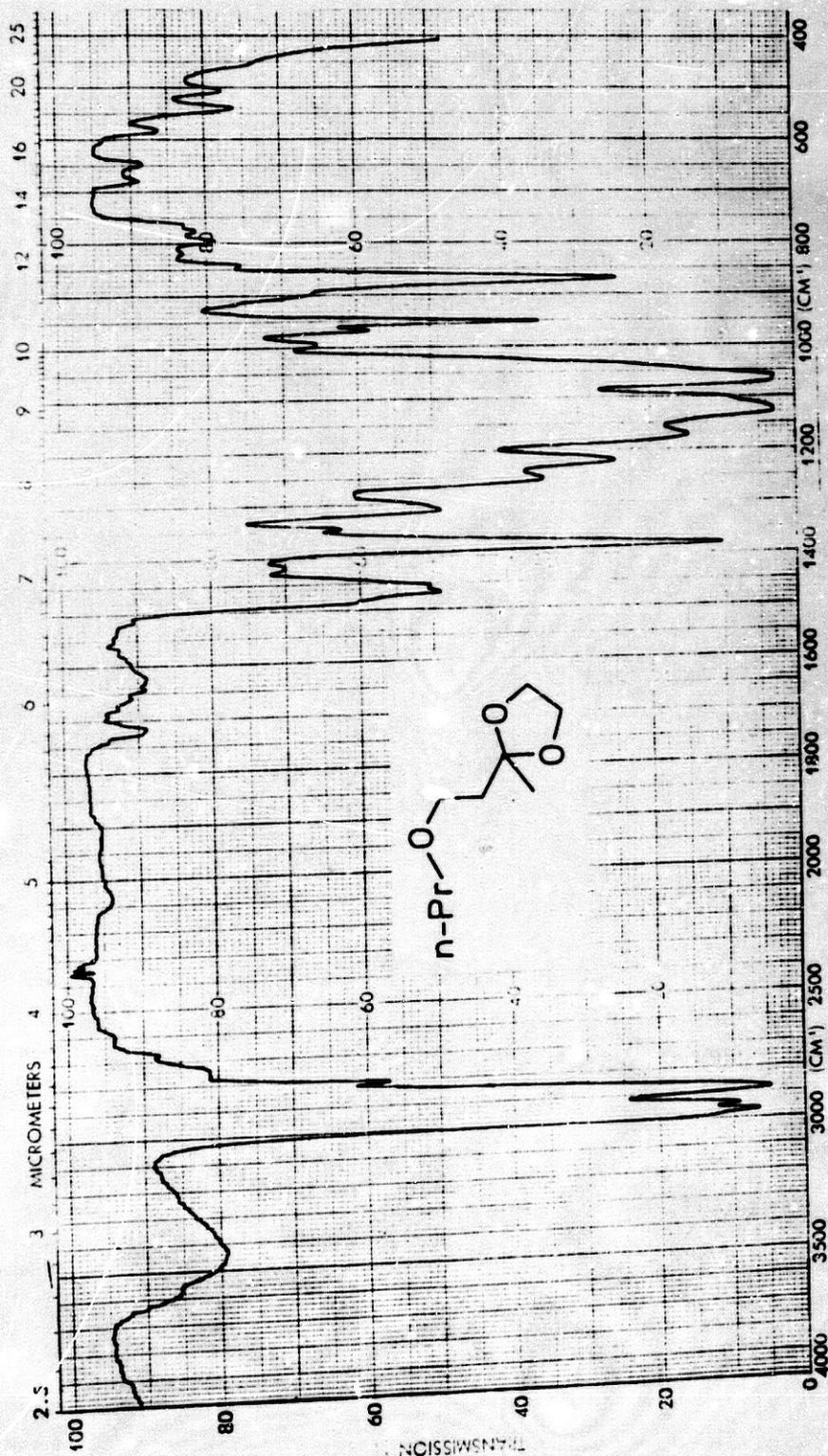
¹³C-RMN-3.- 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolar /b.

IR-5.- 2-(2-ethoxyethyl)-2-metil-1,3-dioxolano **7b**.

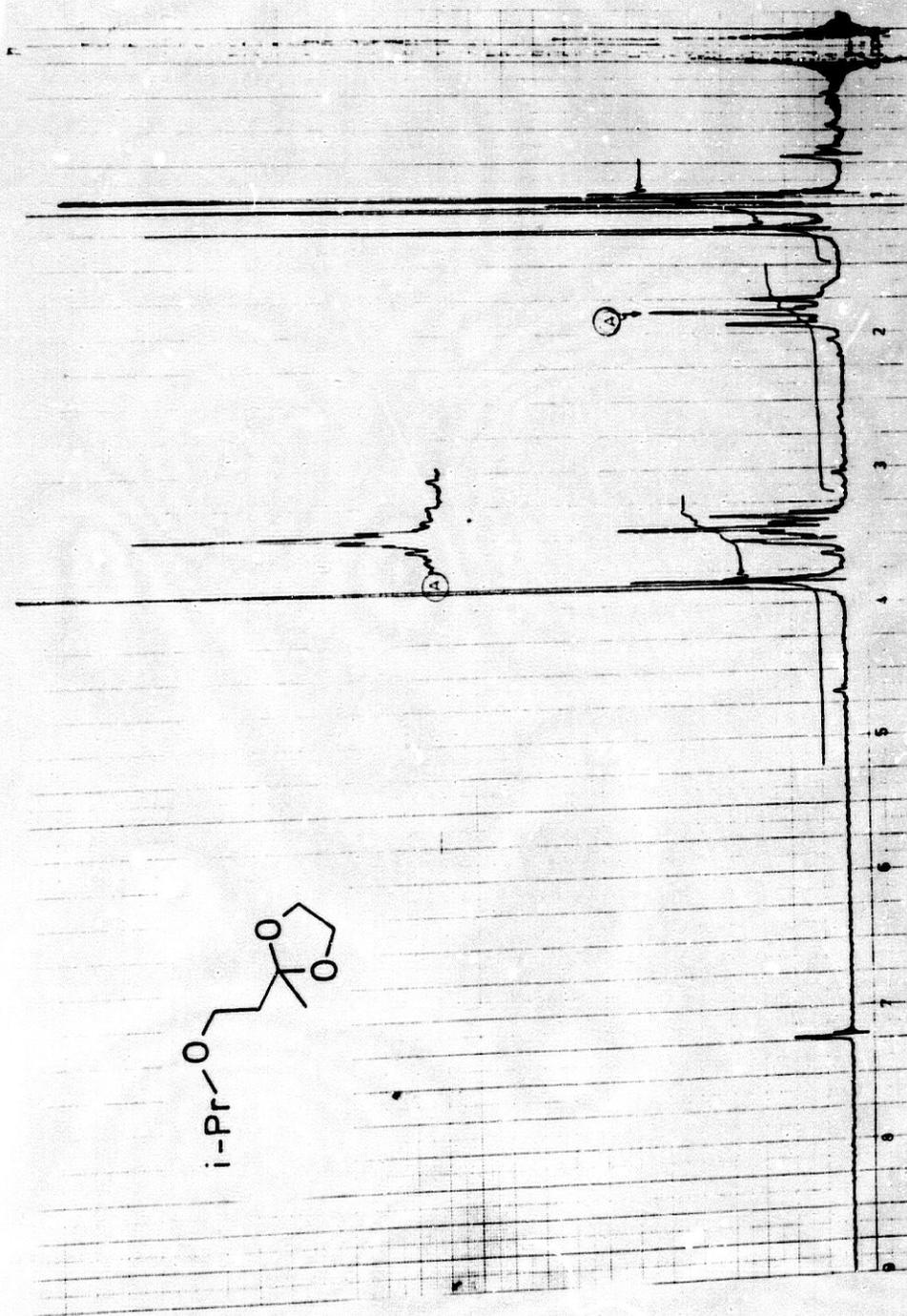


¹H-RMN-7.- 2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7c.

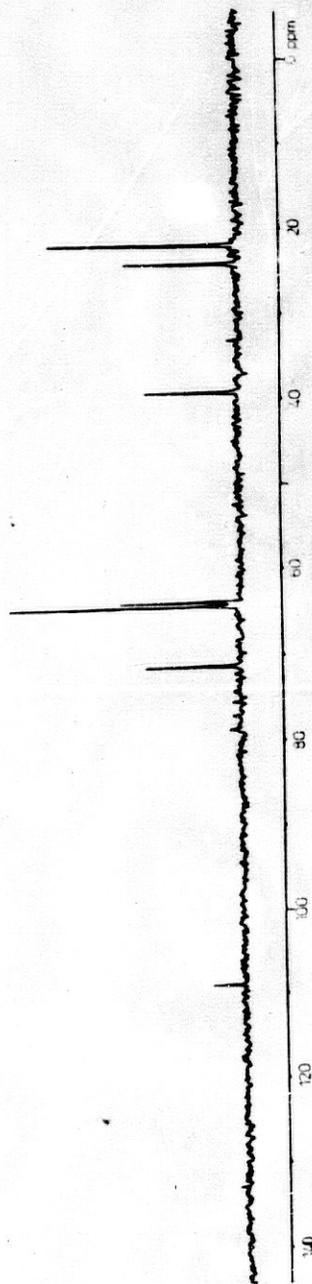
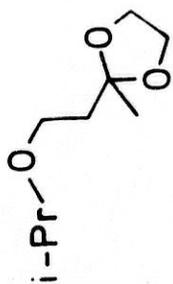




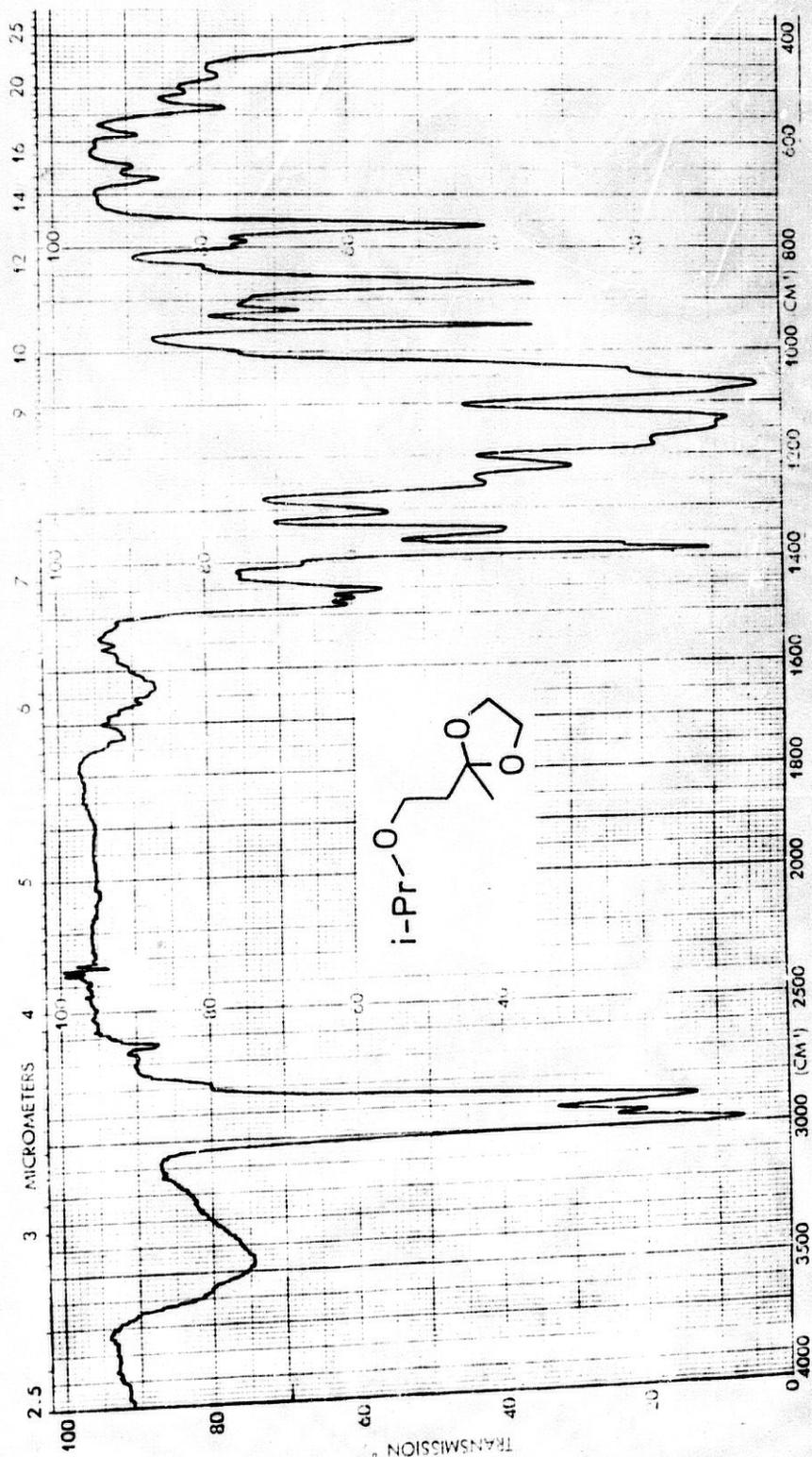
IR-6.- 2-(2-n-propoxyethyl)-2-metil-1,3-dioxolano 7c.



$^1\text{H-NMR}$ -8.- 2-(2-isopropoxyethyl)-2-metil-1,3-dioxolano **7d**.



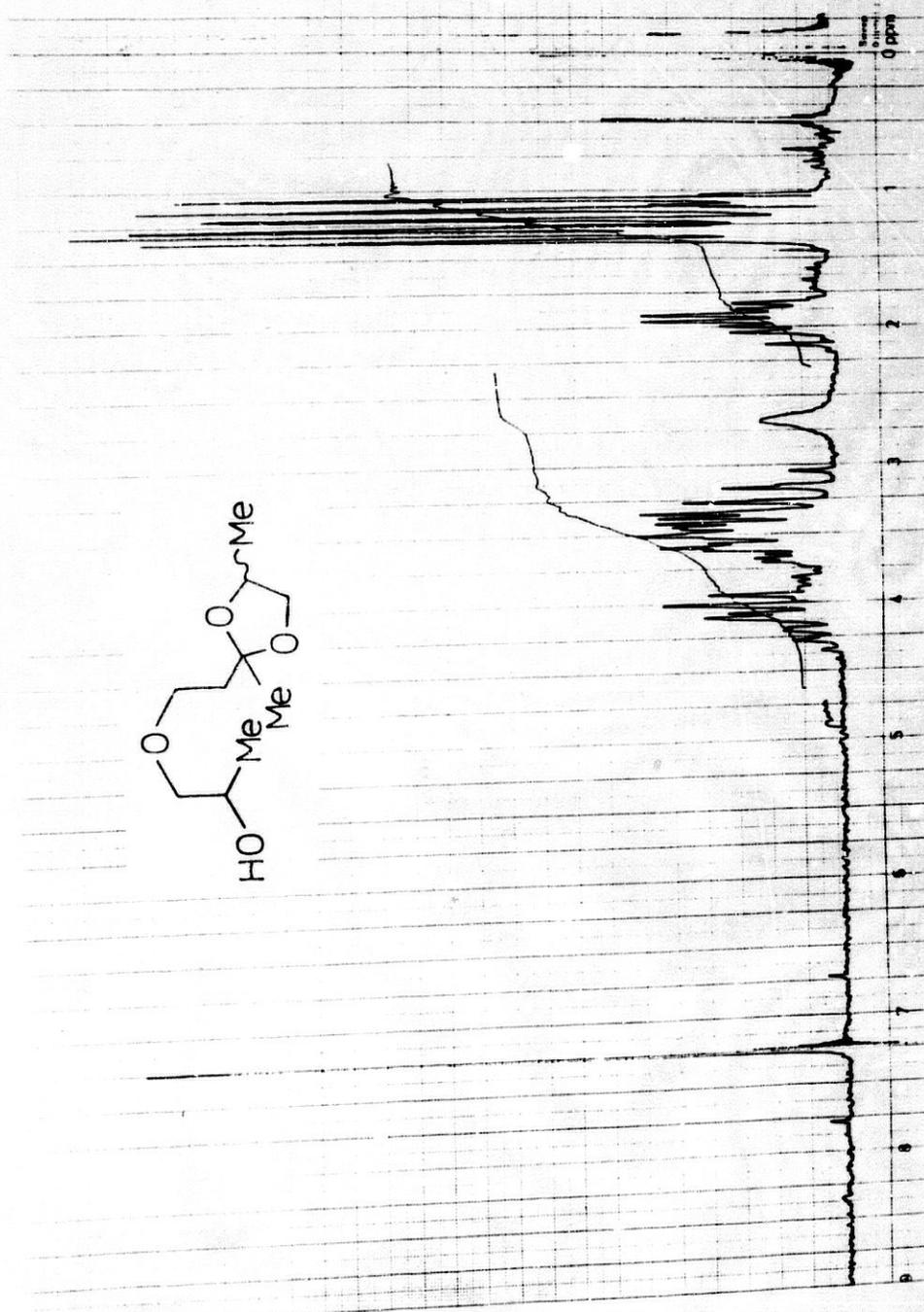
^{13}C -RMN-5.- 2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7d.

IR-7.- 2-(2-isopropoxyethyl)-2-metil-1,3-dioxolano 7d.

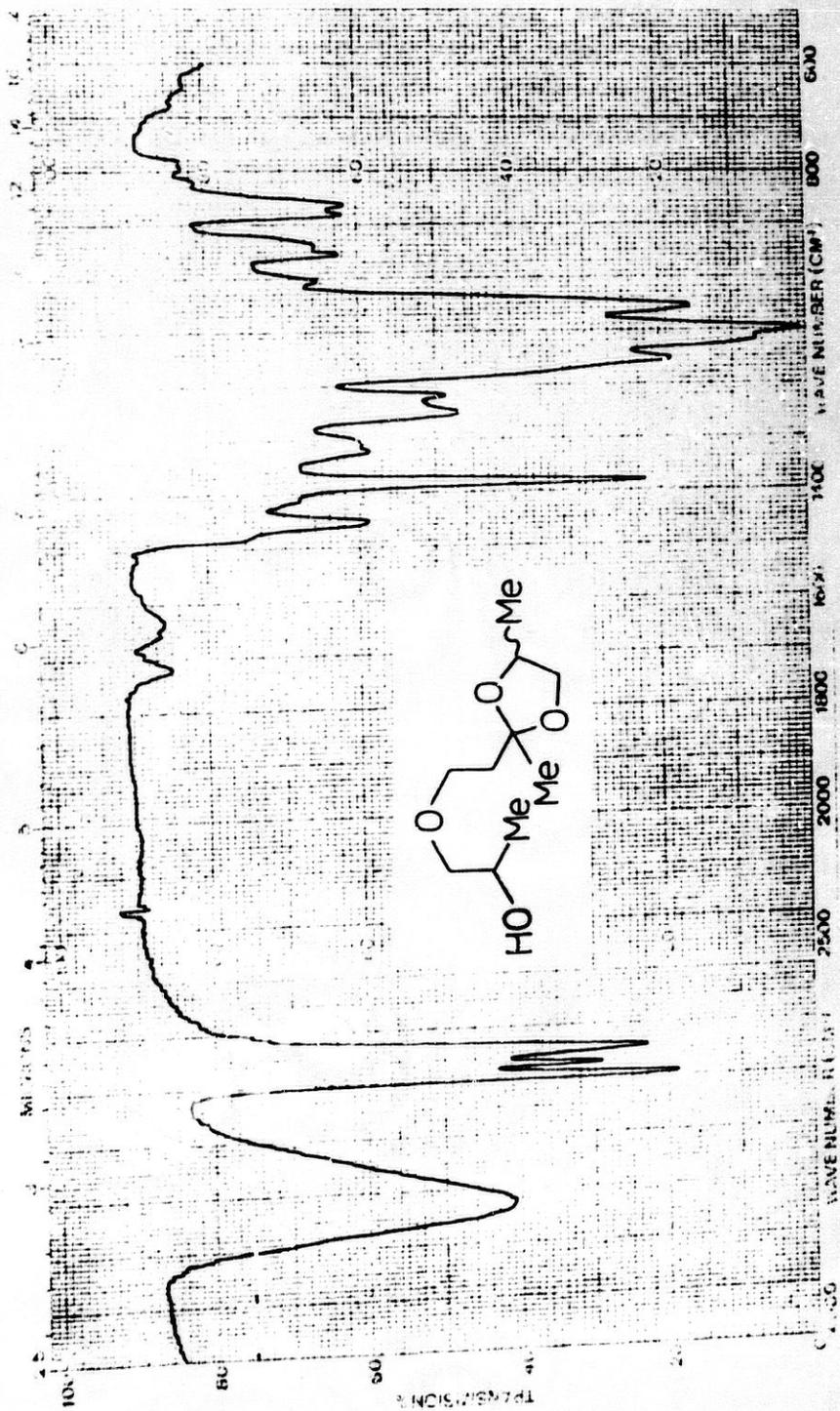
3.3.3.- Estructura de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74.

La determinación de la estructura del hidroxicetal 74 no resulta fácil ya que la molécula presenta tres centros quirales y, por ende, pueden existir cuatro parejas de enantiómeros estereoisómeras. Un ejemplo de la complejidad prevista se observa en los espectros registrados para 74 (¹H-RMN-9, 80 Mz; IR-8). Por otro lado, todos los intentos llevados a cabo para separar diastereómeros, o enriquecer alguno en las diferentes mezclas que se pueden formar a través de cromatografía en columna, por ejemplo, han resultado infructuosos.

Por todo ello, se considera que la estructura 74 no resulta fácil de probar; sin embargo, la estructura propuesta puede asumirse en base a los siguientes datos: 1) La estructura 74 es la más probable de obtener en las condiciones experimentales empleadas. Por otra parte, existen antecedentes, incluso dentro de esta misma Memoria, que apoyan esta hipótesis. 2) La reactividad de 74 es análoga a la del hidroxicetal semejante 9. 3) En el espectro IR aparecen las bandas de absorción previsible para la estructura 74.



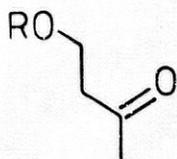
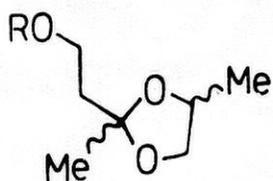
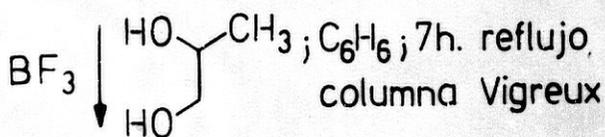
$^1\text{H-NMR}$ -9. - 2-[2-(2-hydroxypropoxy)ethyl]-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano **74**.



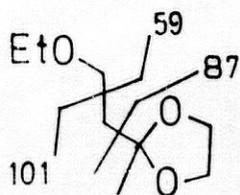
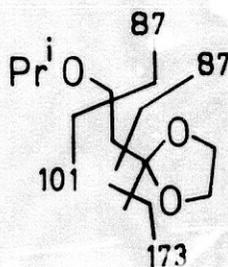
IR-8.- 2-[2-(2-hydroxypropoxy)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74.

3.3.4.- Determinación de la estructura y asignación configuracional syn-anti en 2-(2-alcoxietyl)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos 8.

La determinación de las estructuras tipo 8 presenta, en principio, también dificultades, ya que cada compuesto 8a-8d presenta isomería syn-anti (dos parejas de enantiómeros) y, por otro lado, no resulta posible su separación. Para obviar esta dificultad, los compuestos 8b y 8d se han preparado a través de sus síntesis constitutivas a partir de las correspondientes alcoxicetonas 10b y 10d y propilenglicol. En el Esquema 28 se muestra esta síntesis. Las estructuras se han propuesto en base a la identidad de las sustancias obtenidas por los dos métodos, intercambio de alcohol sobre 74 y cetalación de 10, lo que se ha podido comprobar espectroscópicamente. Los espectros de los dioxolanos procedentes de 74 son los siguientes: 8a (syn-anti), $^1\text{H-RMN-10}$; $^{13}\text{C-RMN-6}$; IR-9. 8b (syn-anti), $^1\text{H-RMN-11}$; $^{13}\text{C-RMN-7}$; IR-10. 8c (syn-anti), $^1\text{H-RMN-12}$; $^{13}\text{C-RMN-8}$; IR-11. 8d (syn-anti), $^1\text{H-RMN-13}$; $^{13}\text{C-RMN-9}$; IR-12.

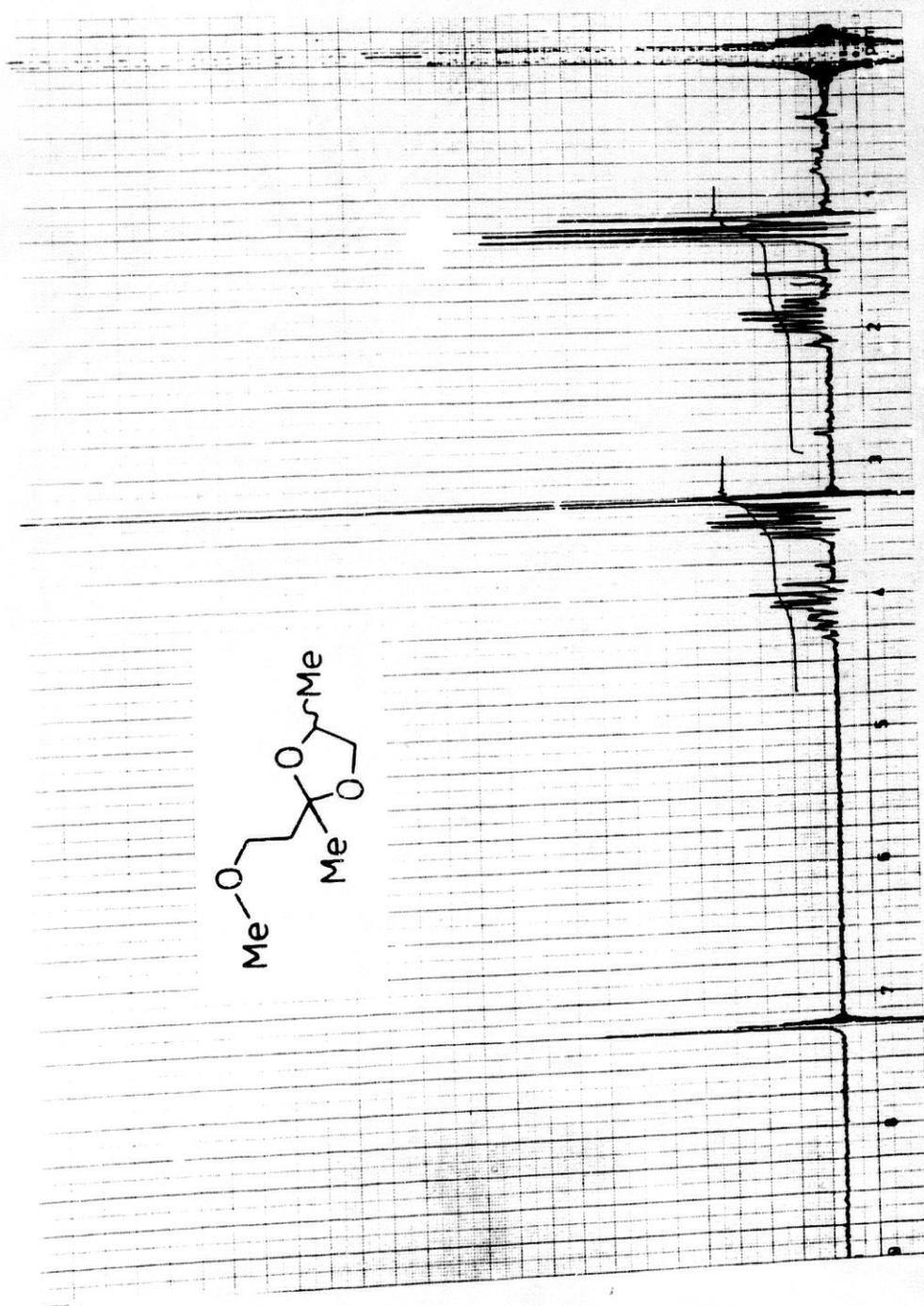
Esquema 28R = Et 10bR = Prⁱ 10d8b (Rdto. 47%)8d (Rdto. 57%)

Por otro lado, los compuestos 8b y 8d procedentes de síntesis constitutiva dan espectros de masas concordantes con las estructuras. Así, en ambos casos se observan los iones moleculares (160 y 188, respectivamente). Las principales fragmentaciones se representan en forma gráfica. En ambos casos el pico base tiene una relación masa/carga de 43 y corresponde a ion acetilo, fácilmente asumible desde cualquier derivado 1,3-dioxolánico.

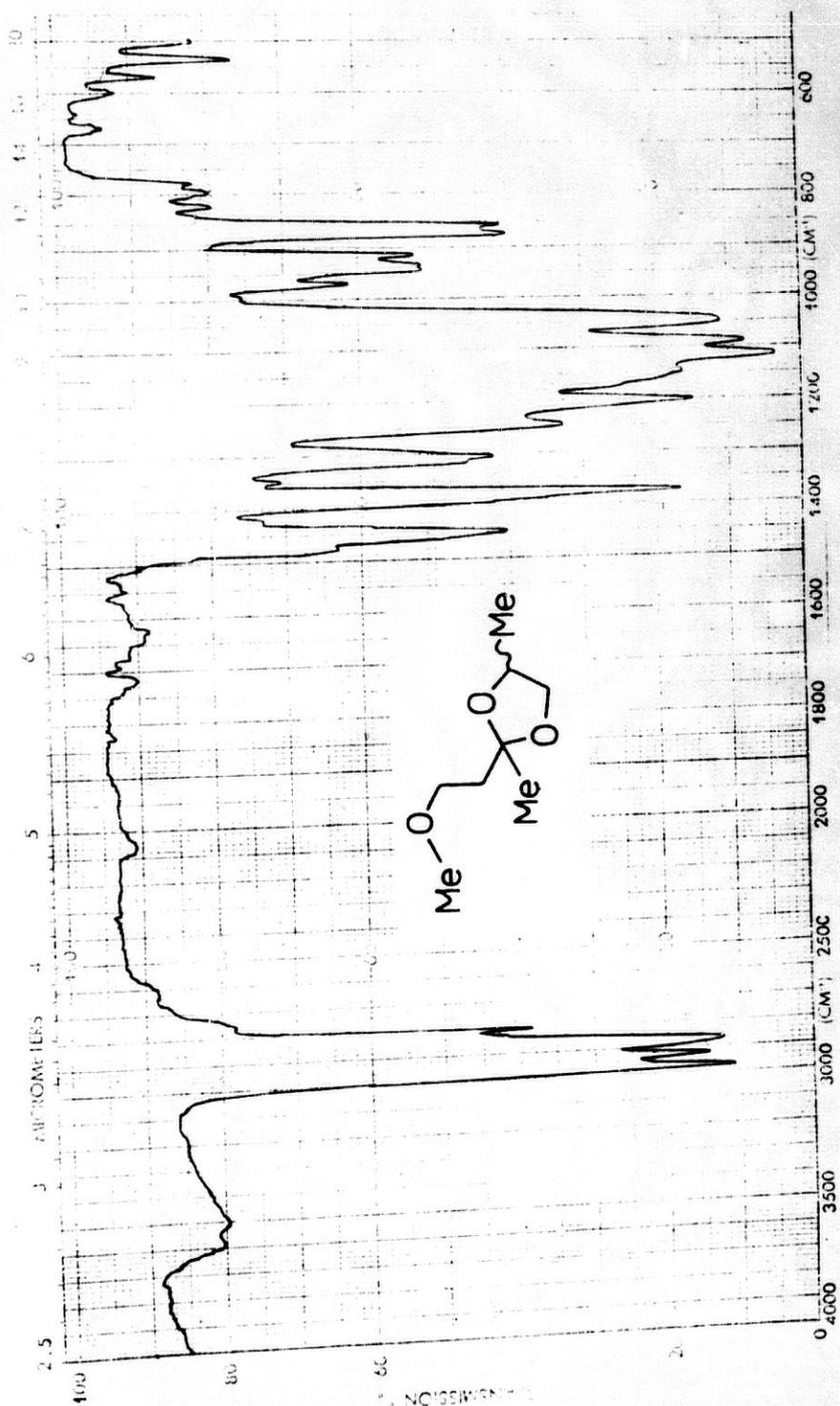
M⁺ 160M⁺ 188

La asignación de los desplazamientos químicos ^{13}C -RMN a cada estereoisómero se ha podido establecer mediante comparación de los espectros ^{13}C -RMN para **8b** y **8d** obtenidos por los dos métodos, ya que la riqueza estereoisomérica es distinta en cada caso.

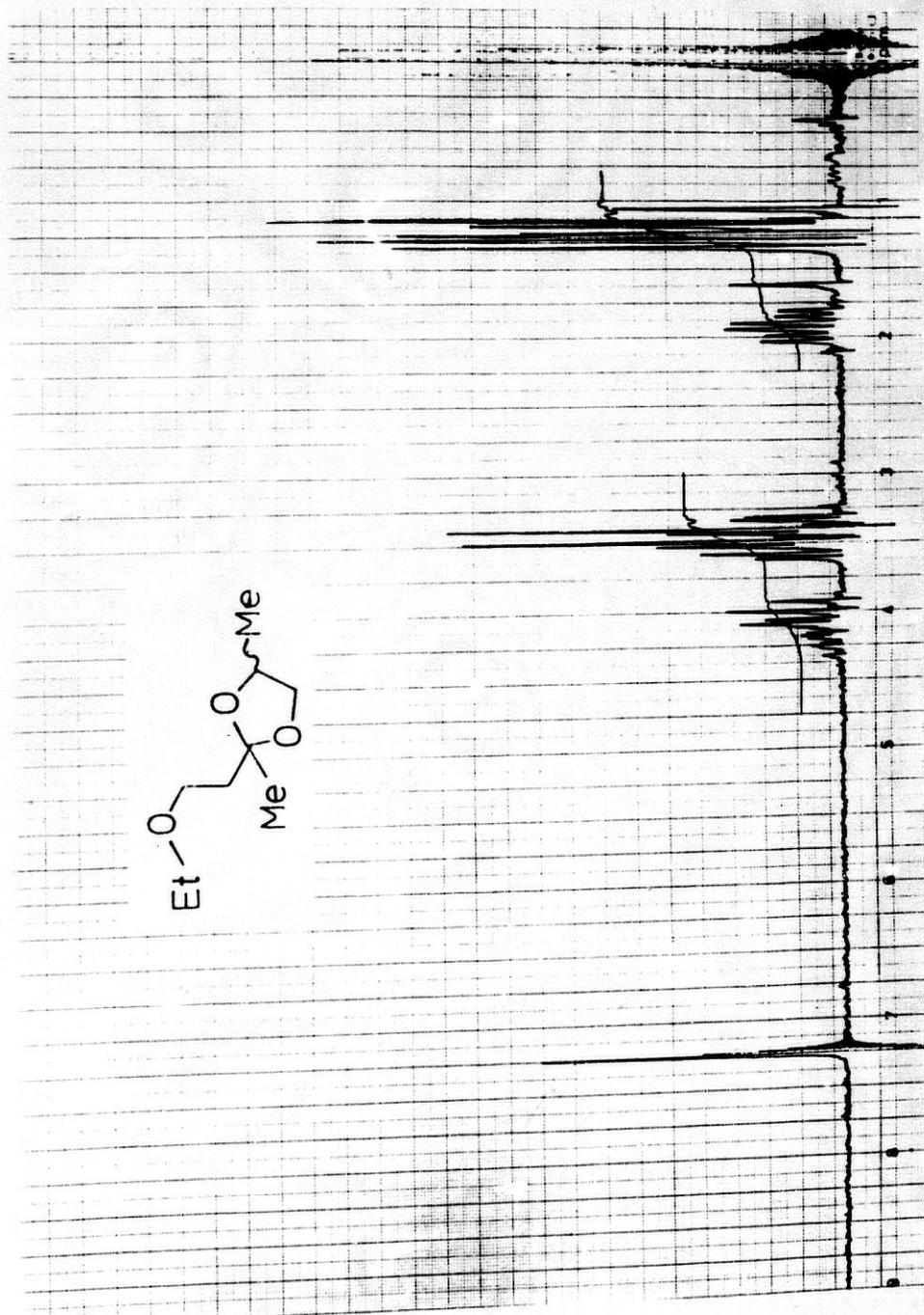
Finalmente, la asignación configuracional syn-anti se ha establecido asumiendo que en los isómeros anti, que presentan los grupos 2-Me y 4-Me-cis, la interacción entre grupos metilos provoca un apiñamiento estérico sobre el grupo 2-Me y, en consecuencia, aparece éste más apantallado que en los isómeros syn (Véase Tabla 5).

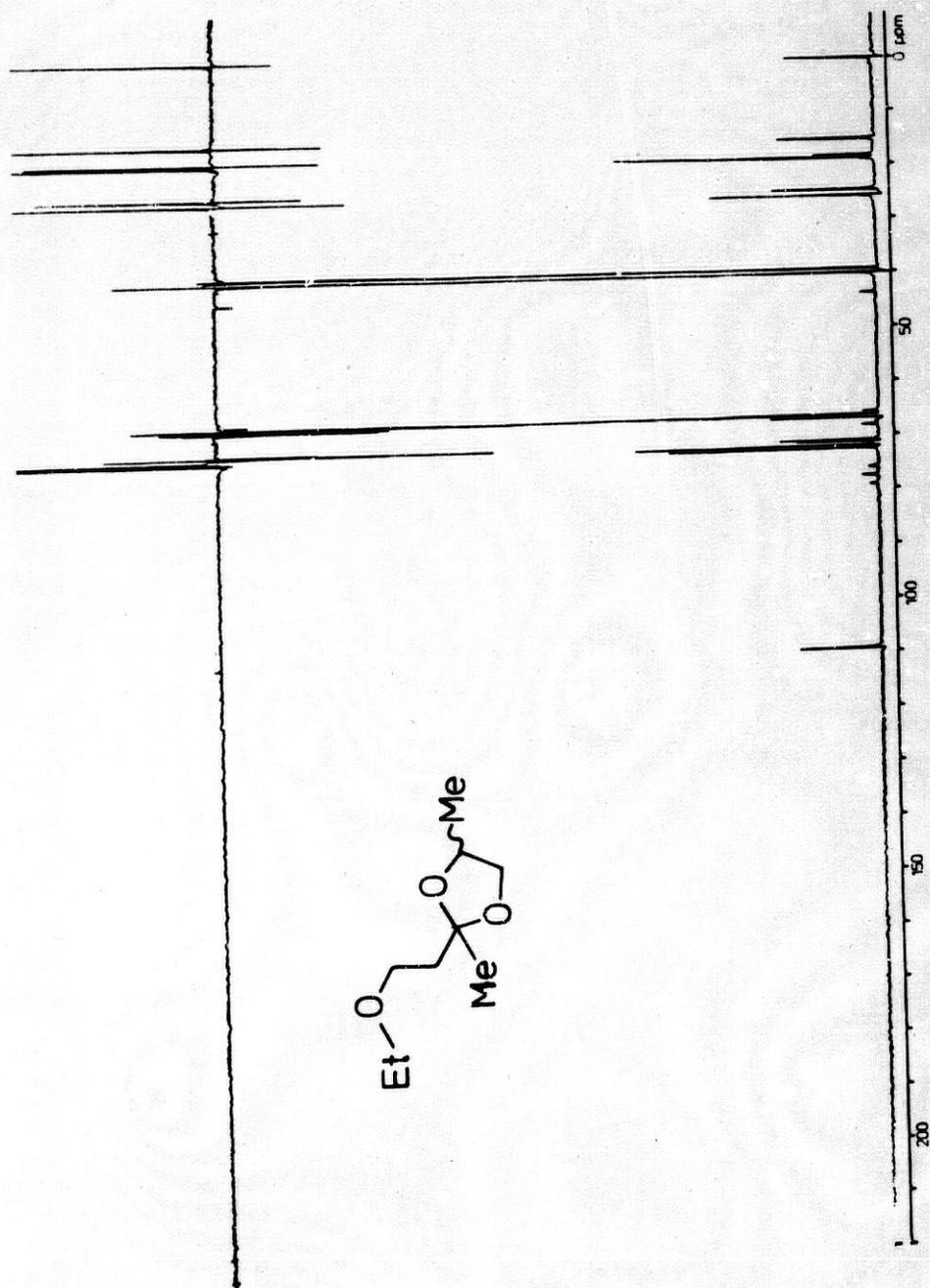


$^1\text{H-NMR}$ -10. - 2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano **8a**.

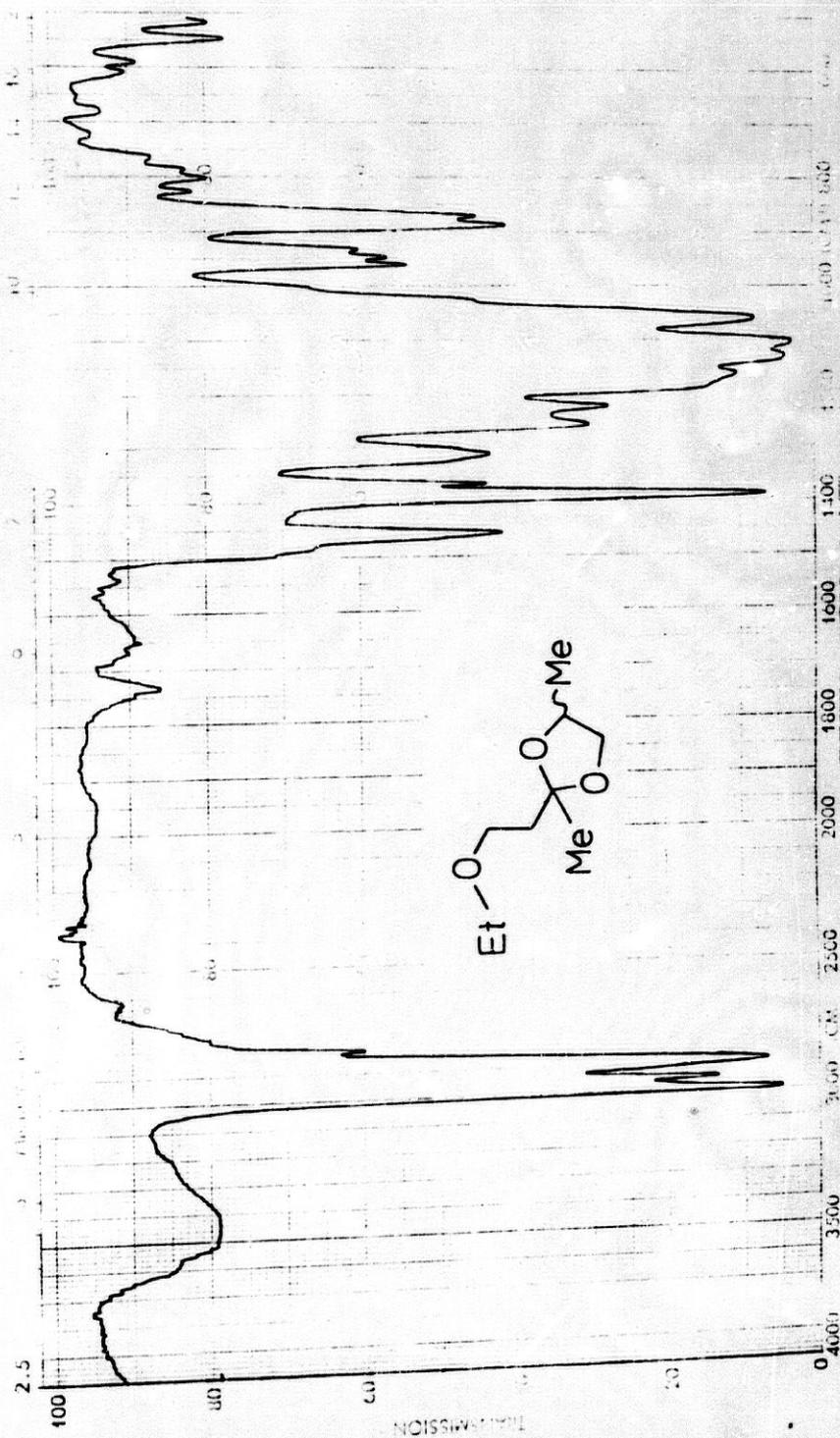


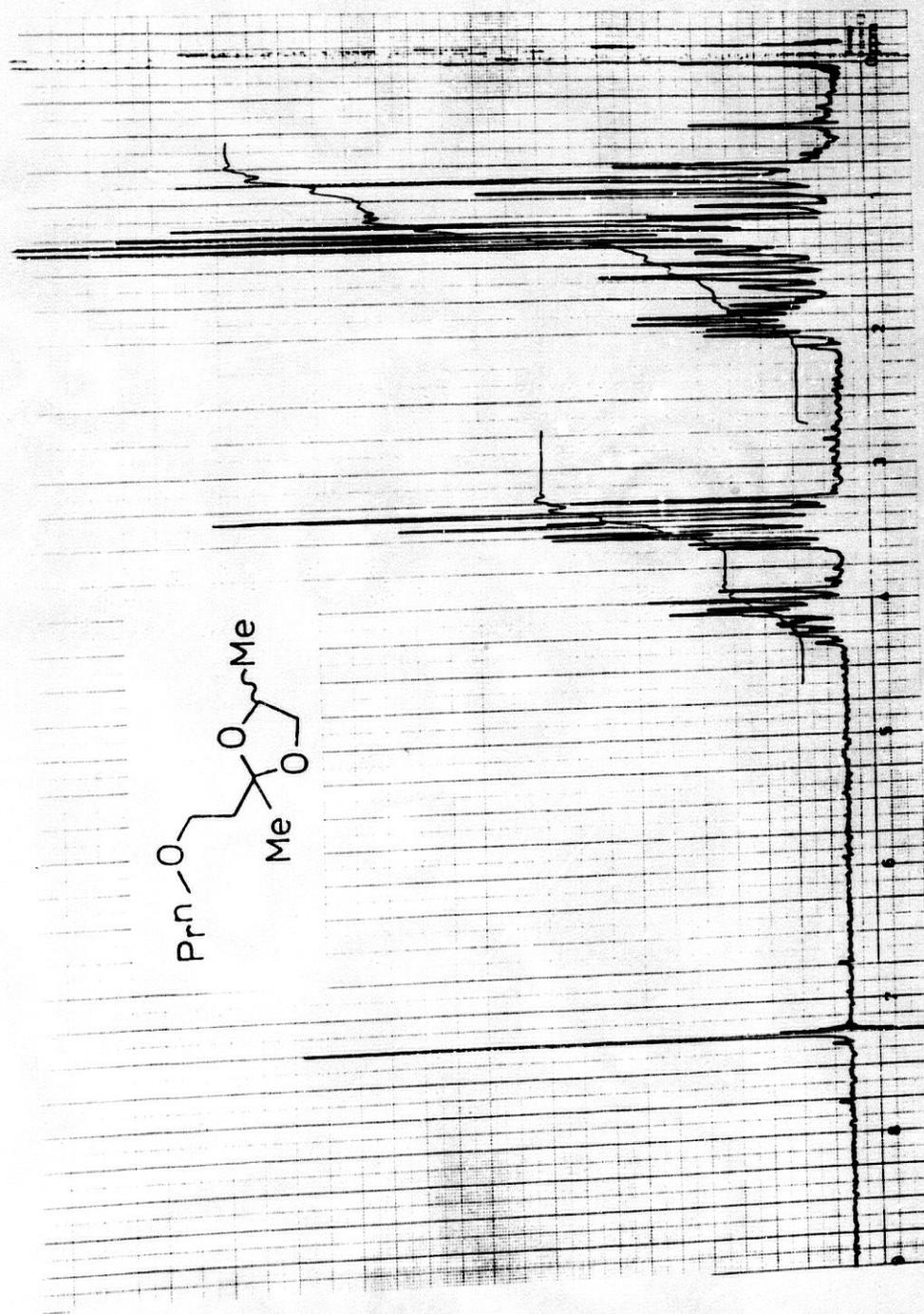
IR-9.- 2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8a.



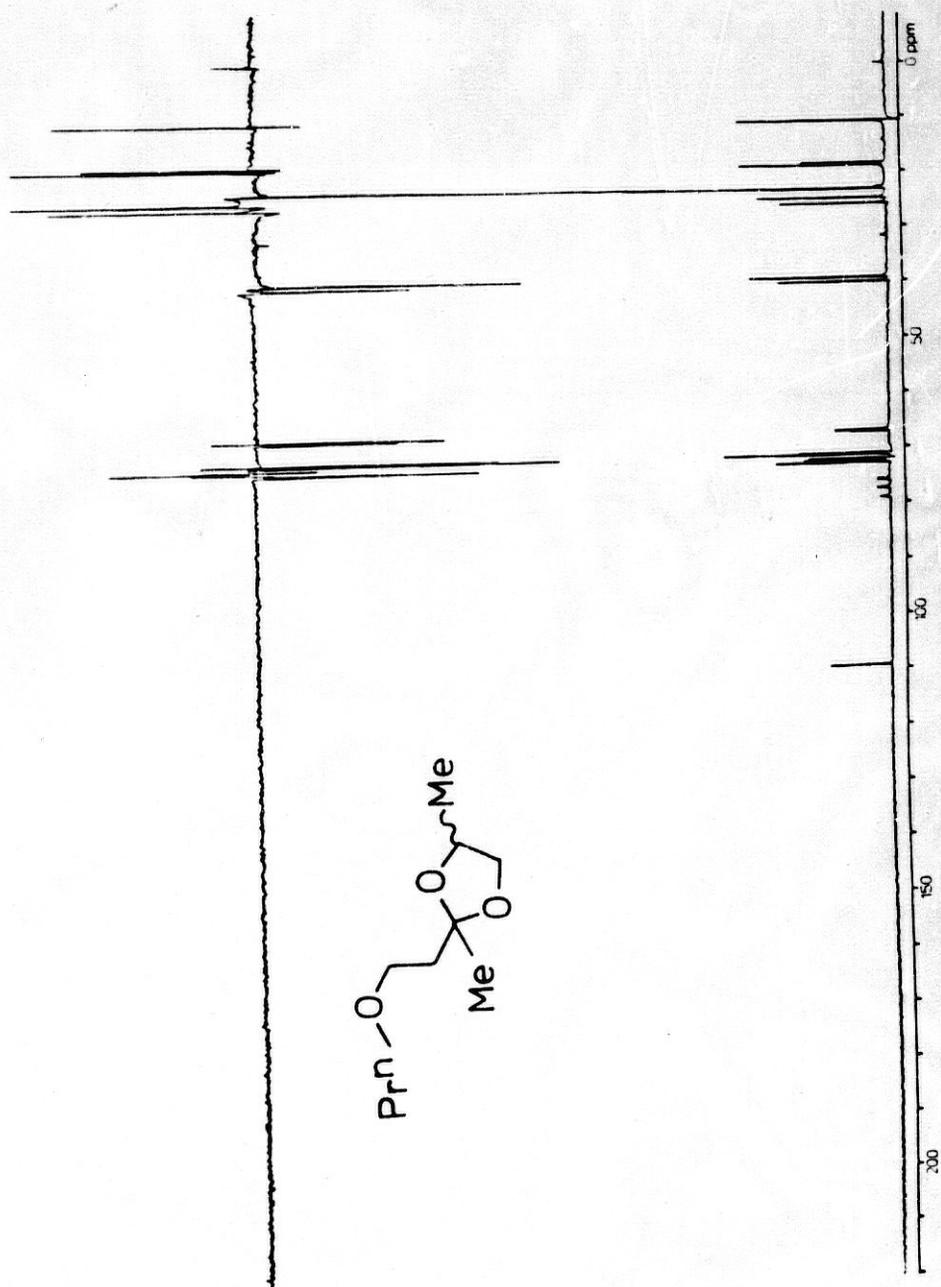


^{13}C -RMN-7.- 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano **8b**.

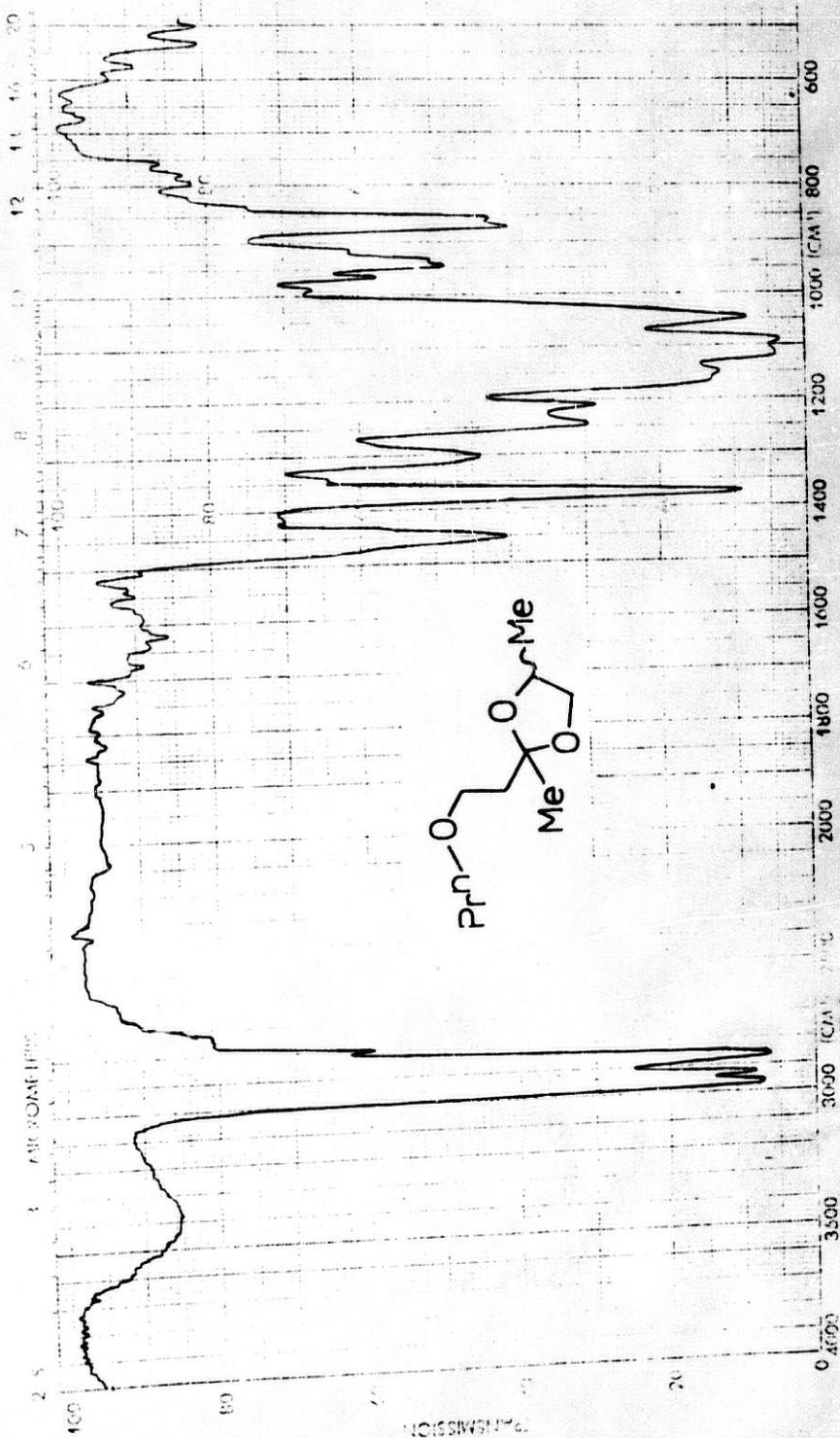
IR-10.- 2-(2-ethoxyethyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano **8b**.



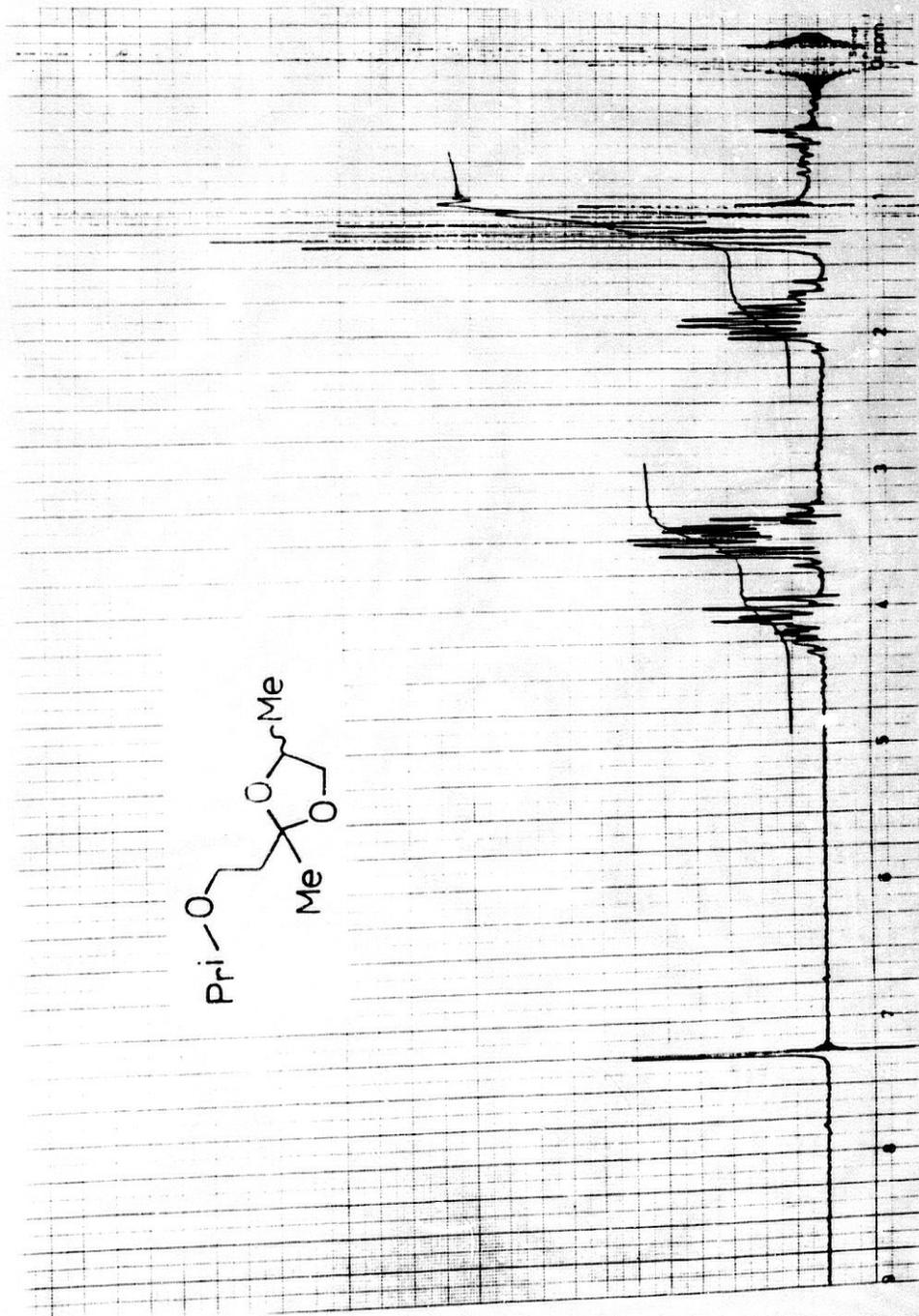
$^1\text{H-NMR}$ -12. - 2-(2-n-propoxyetil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano **8c**.



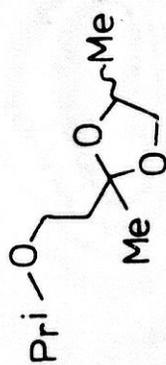
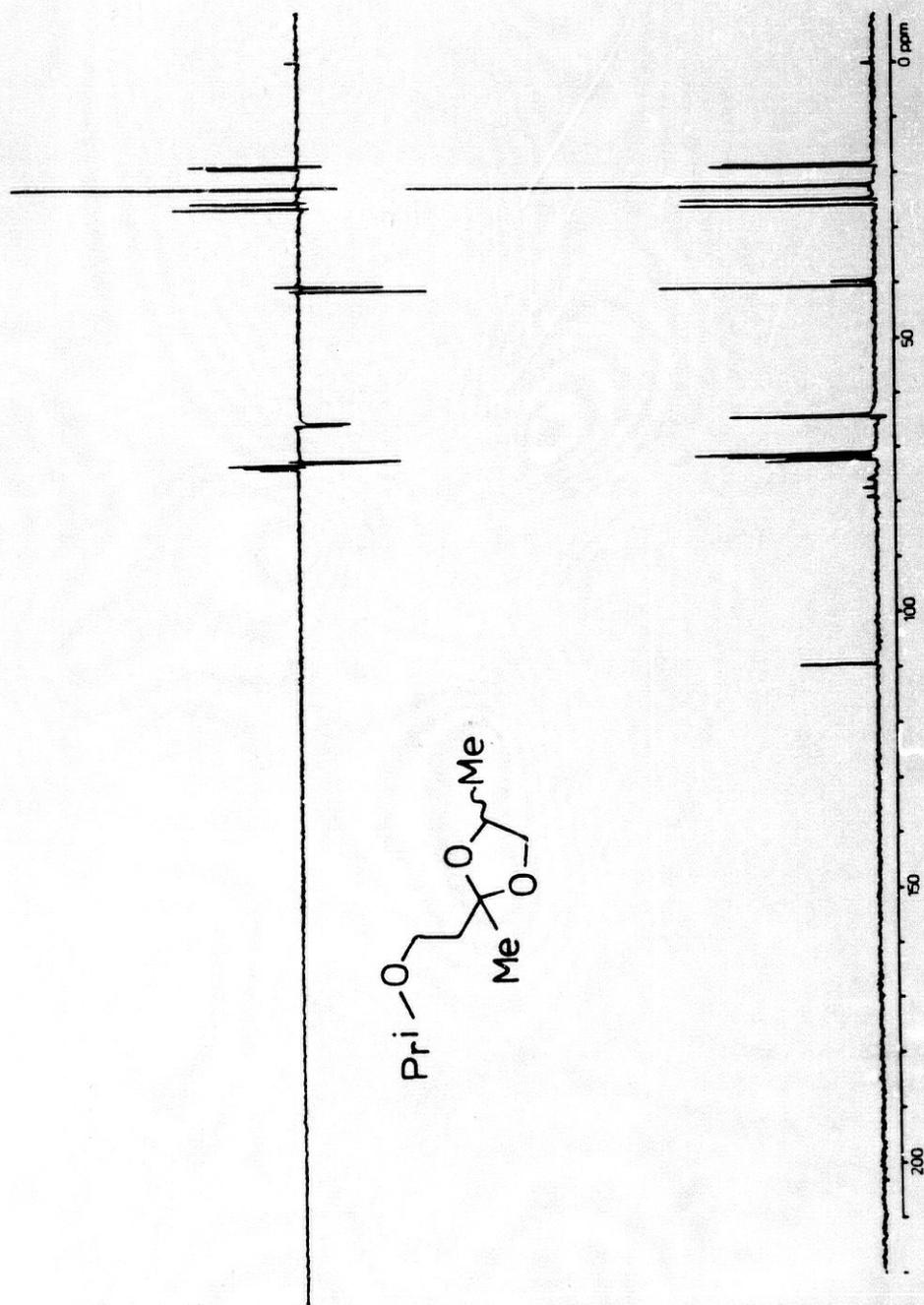
^{13}C -RMN-8.- 2-(2-n-propoxyetil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano **8c**.



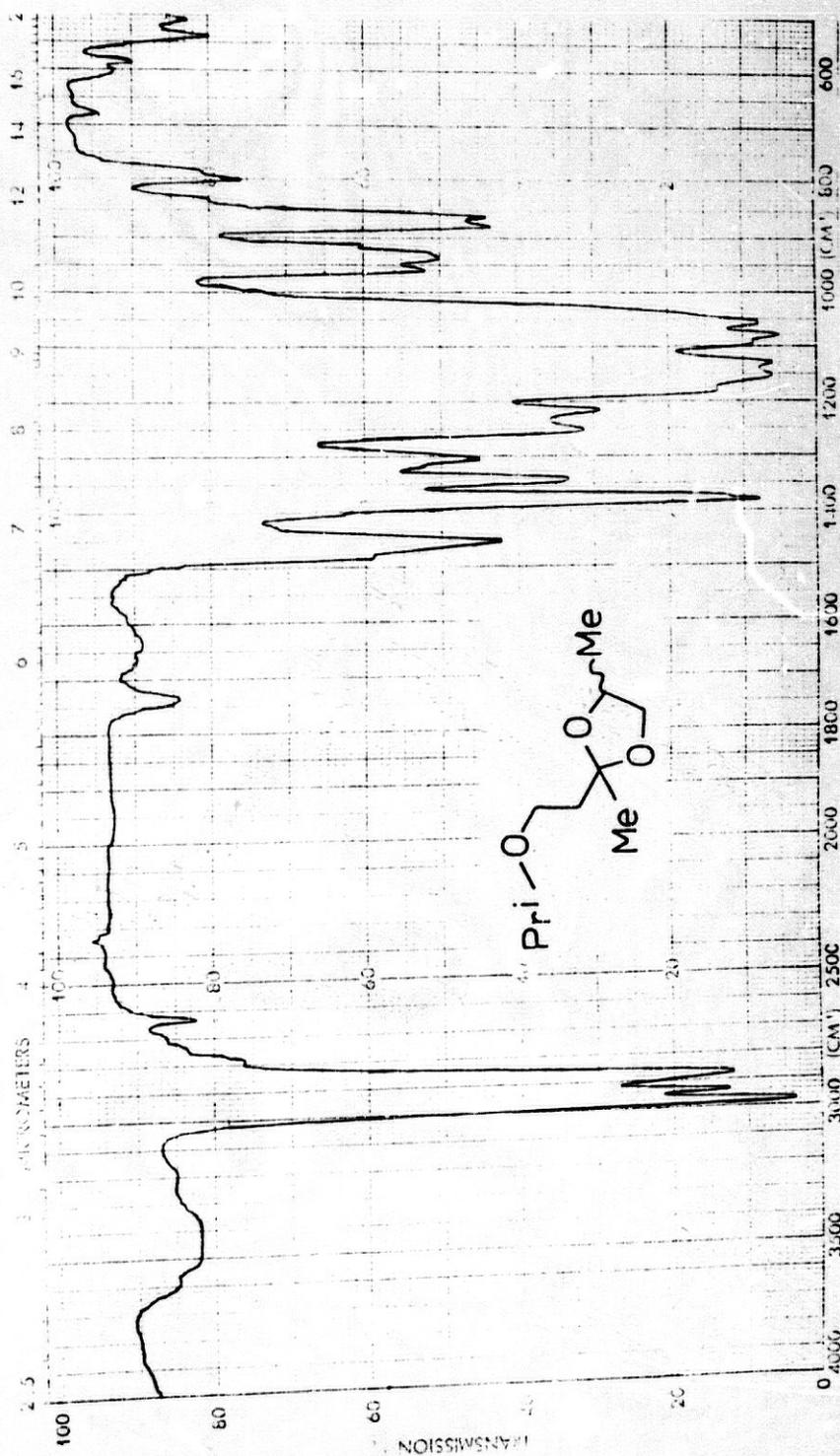
IR-11.- 2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano **8c**.



$^1\text{H-RMN-13.}$ - 2-(2-isopropoxyetil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d.



¹³C-RMN-9.- 2-(2-isopropoxyetil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 9d.

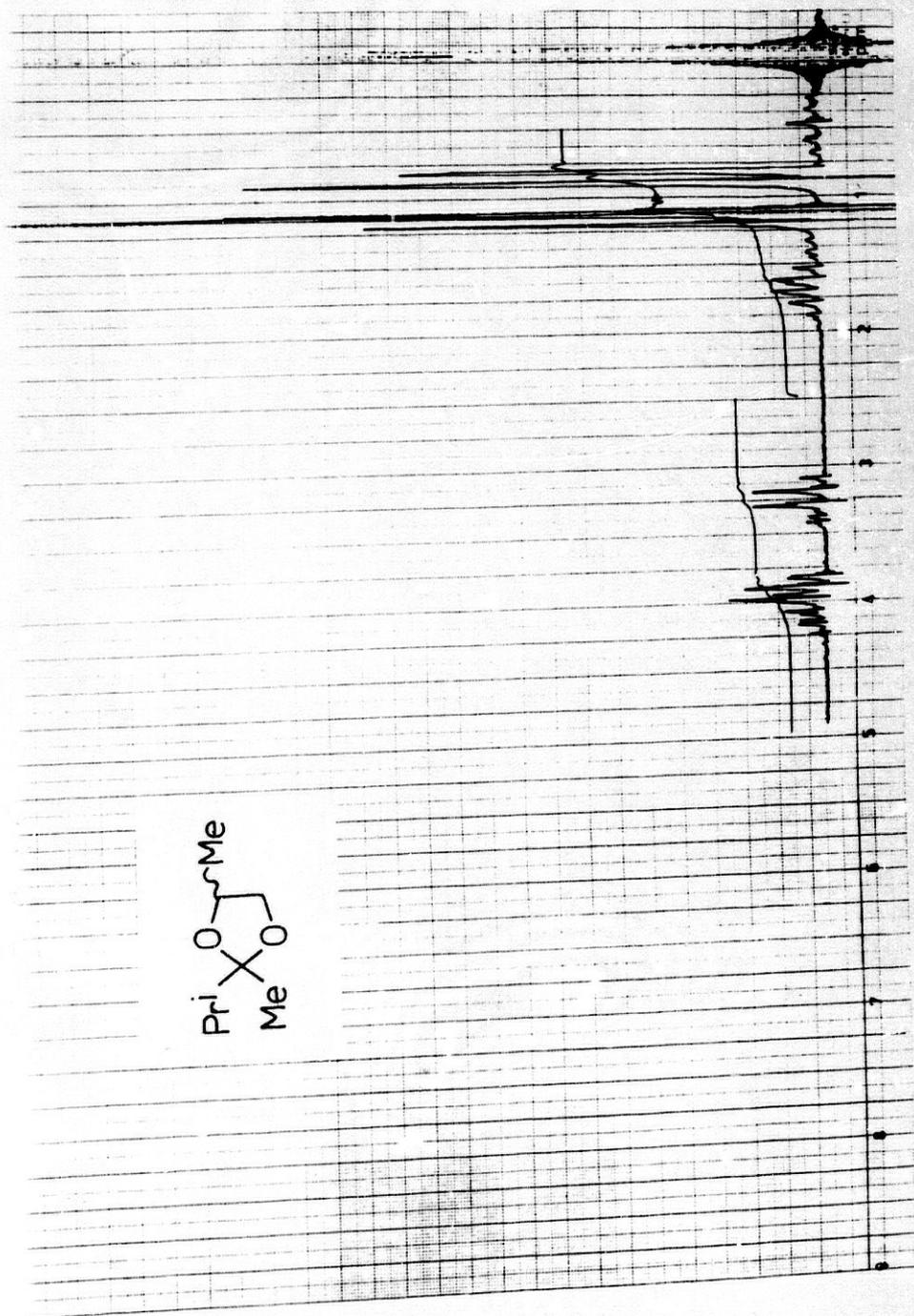


IR-12.- 2-(2-isopropoxyethyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano 8d.

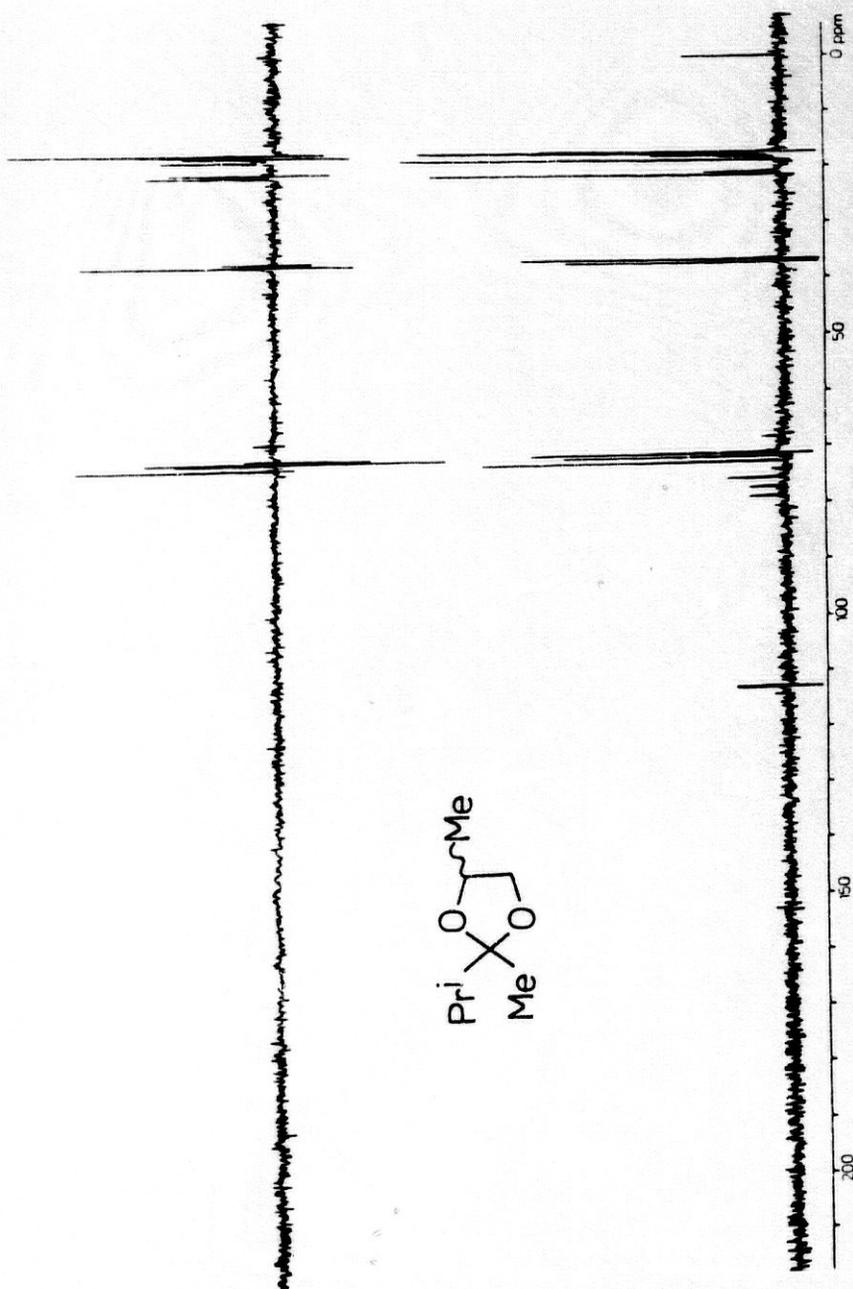
3.3.5.- Estructuras de los derivados 1,3-dioxolánicos no descritos en bibliografía (63, 83, 116, 117, 122, 129, 130 y 136).

Los compuestos 1,3-dioxolánicos 63 (^1H -RMN-14; ^{13}C -RMN-9; IR-13), 83 (^1H -RMN-15; IR-14), 116 (^1H -RMN-16; IR-15), 117 (^1H -RMN-17; IR-16), 122 (^1H -RMN-18; IR-17), 129 (^1H -RMN-19; IR-18), 130 (^1H -RMN-20; IR-19) y 136 (^1H -RMN-21; IR-20) han sido obtenidos por síntesis constitutivas a partir de las correspondientes cetonas y etilenglicol ó 1,2-propilenglicol, en presencia de ácido p-toluensulfónico o eterato de trifluoruro de boro.

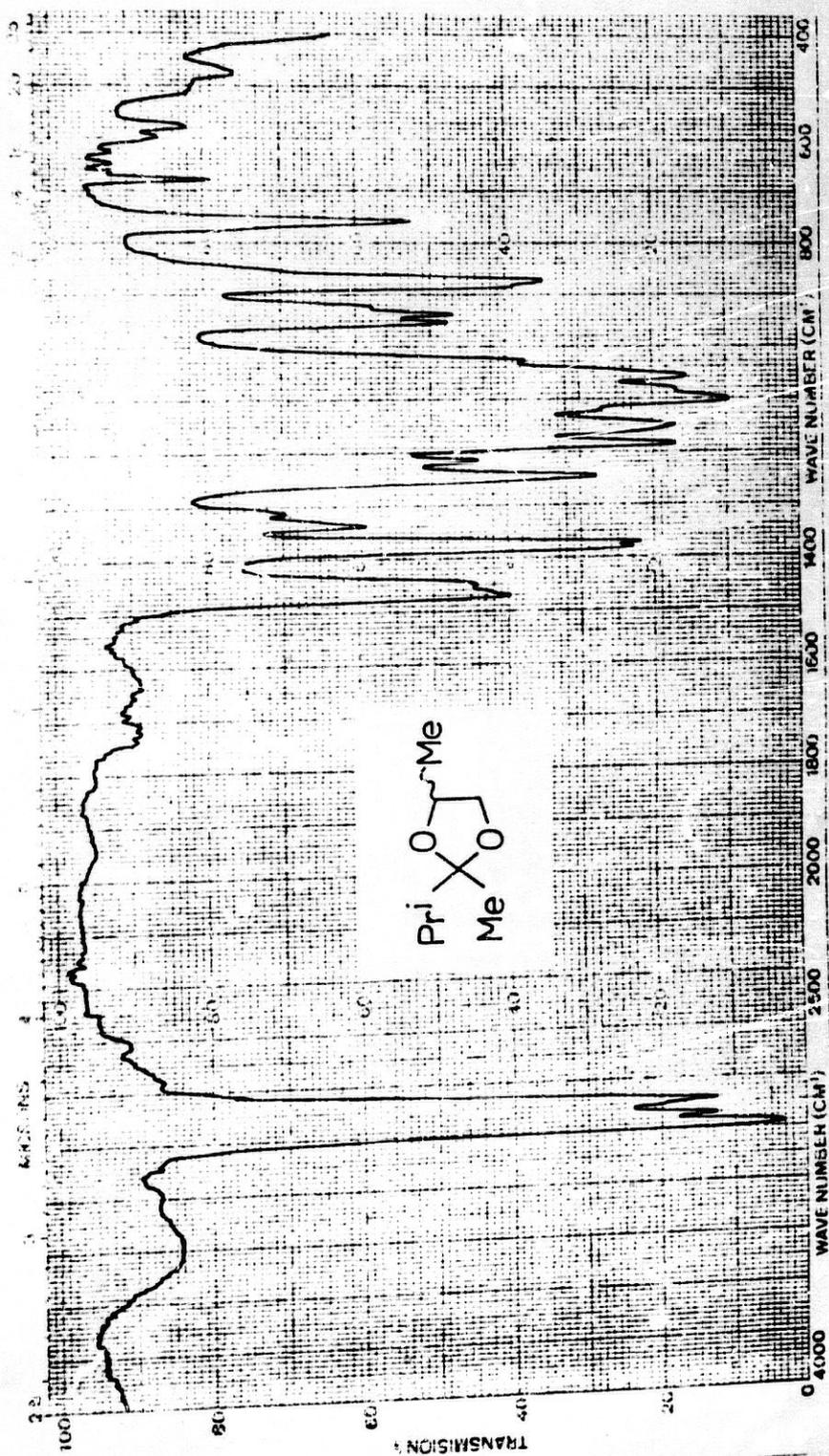
Los espectros ^1H -RMN de 83, 117 y 130 son compatibles con las estructuras propuestas y los espectros ^1H -RMN de 63, 116, 122, 129 y 136 presentan mayor complejidad debida a la presencia de estereoisómeros syn-anti en una mezcla no resuelta.

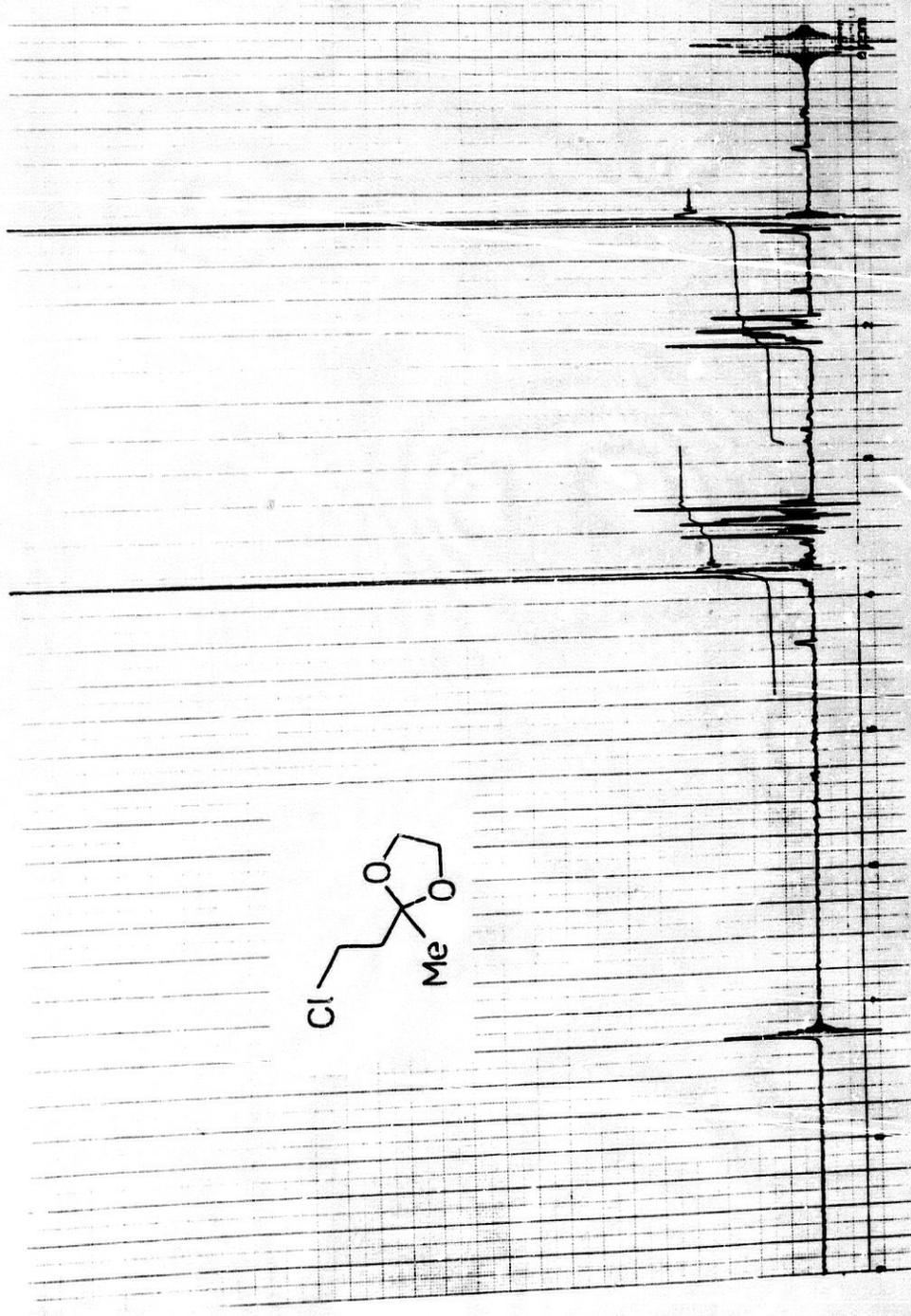
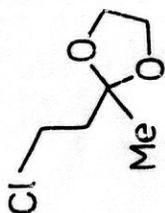


¹H-RMN-14. - 2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 53.

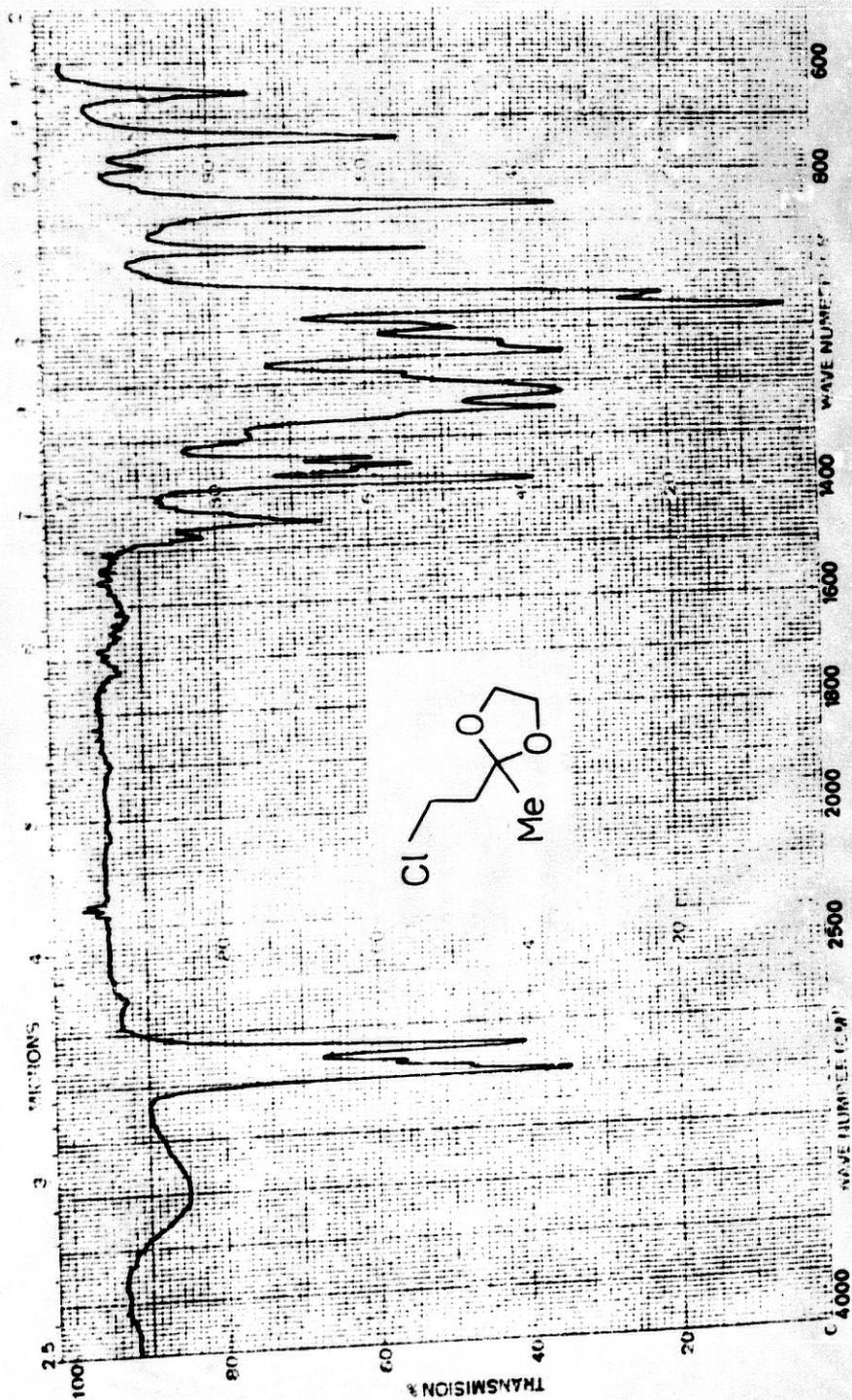


¹³C-RMN-9. - 2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 63.

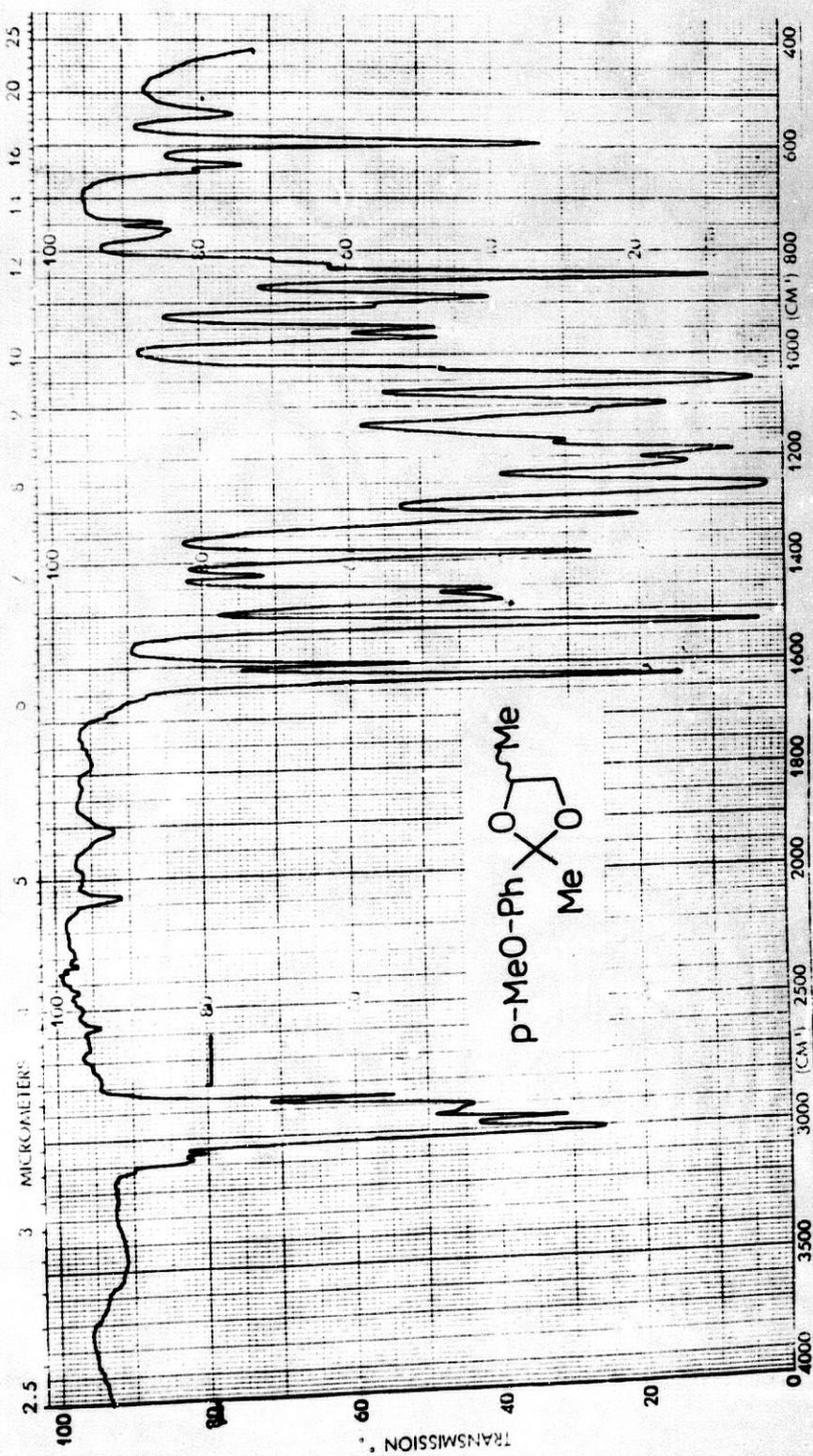




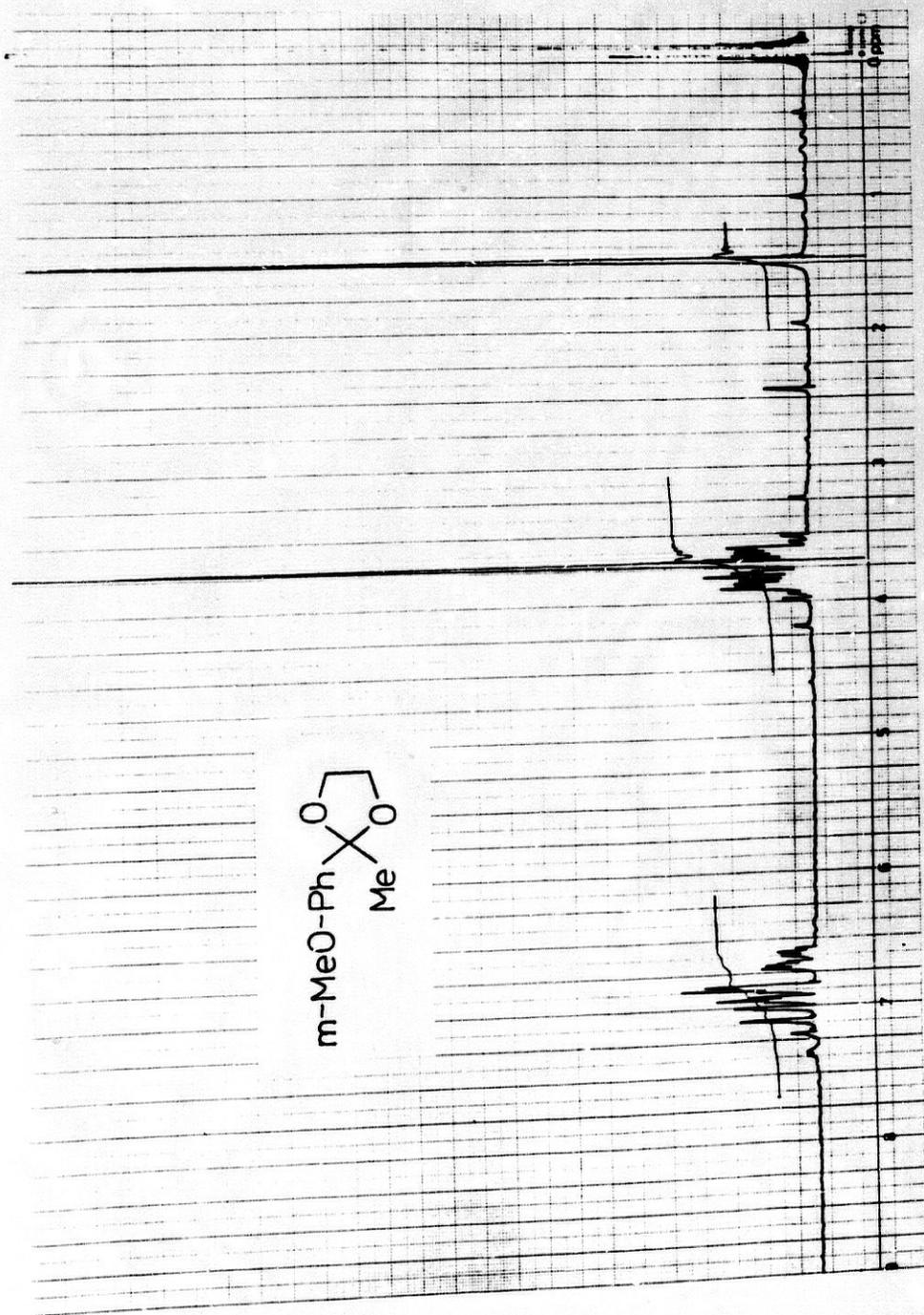
¹H-RMN-15.- 2-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-dioxolano 83.



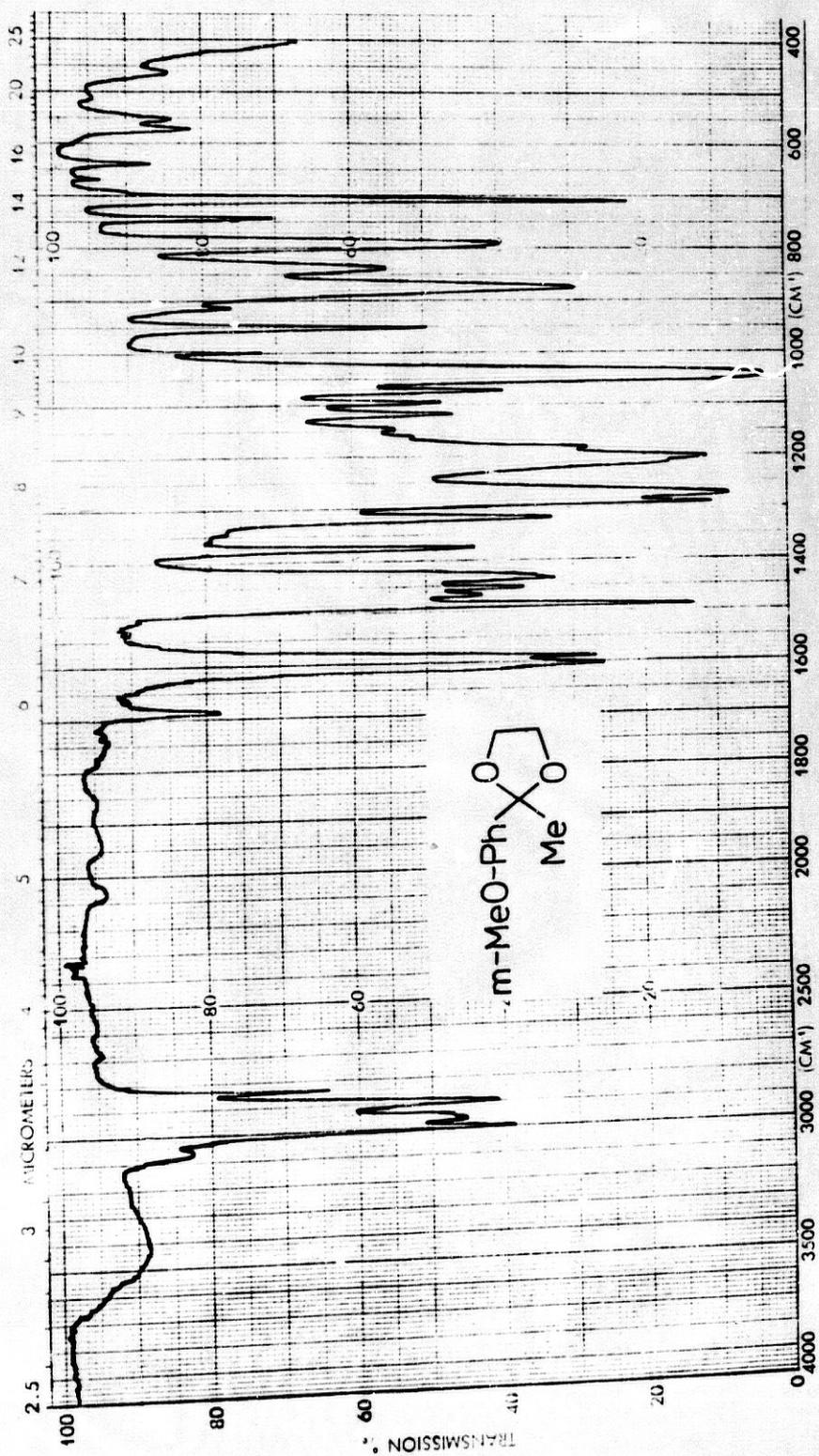
IR-14.- 2-(2-chloroethyl)-2-methyl-1,3-dioxolano 83.



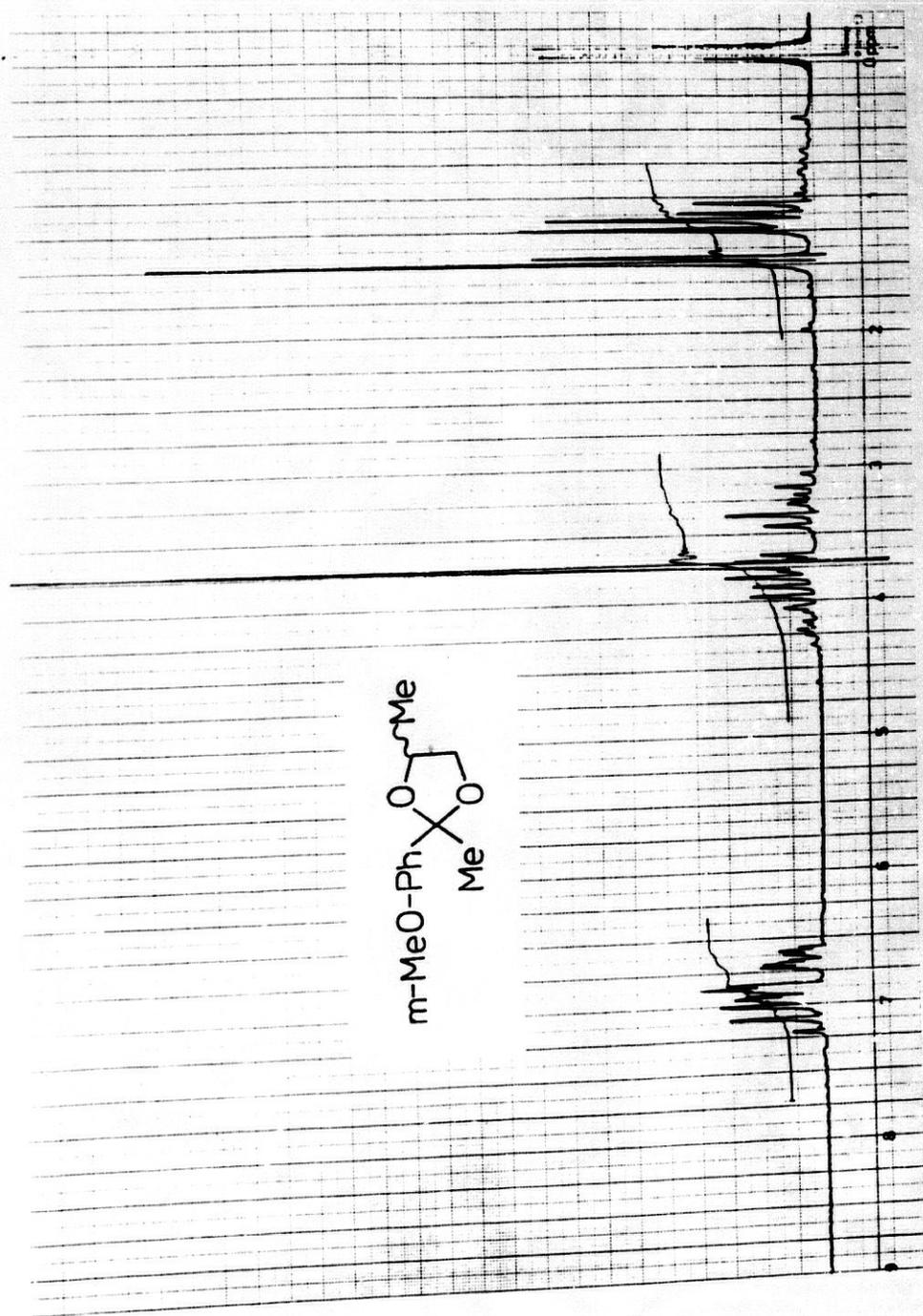
IR-15.- 2-p-methoxyphenyl-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano 116.



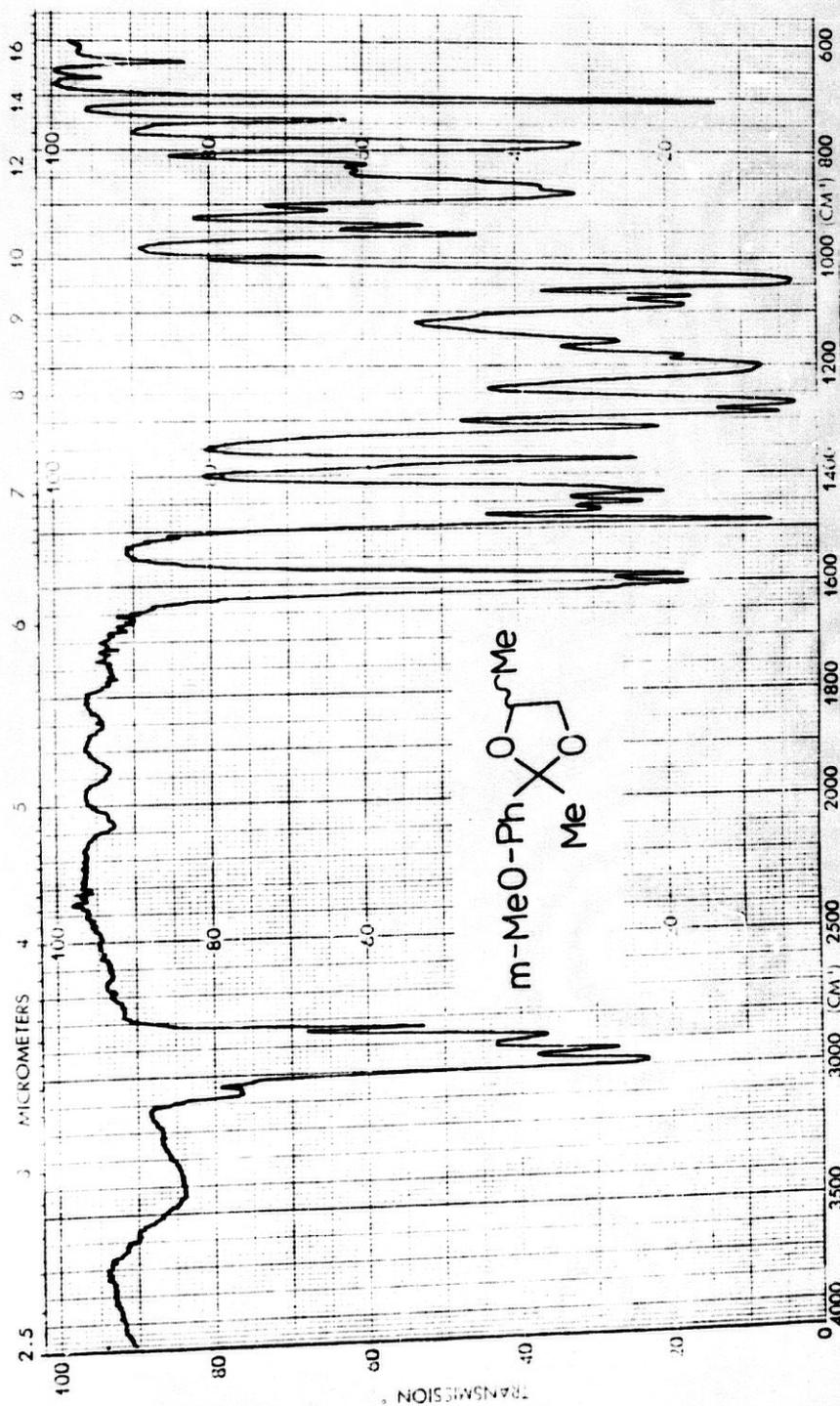
1H-RMN-17. - 2-metil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 117.



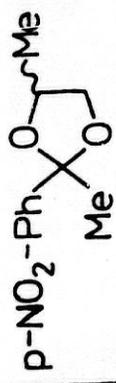
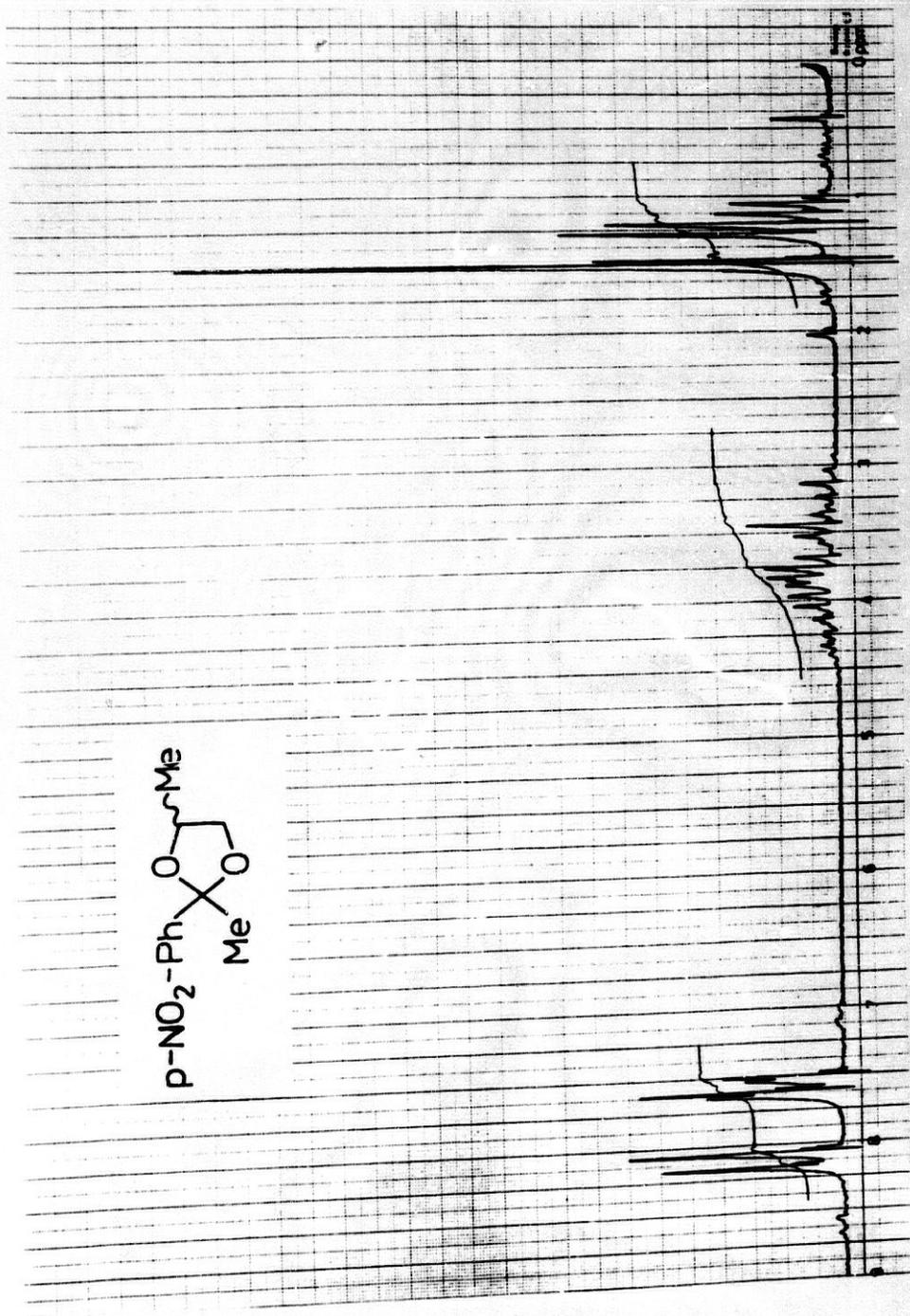
IR-16.- 2-metil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 117.



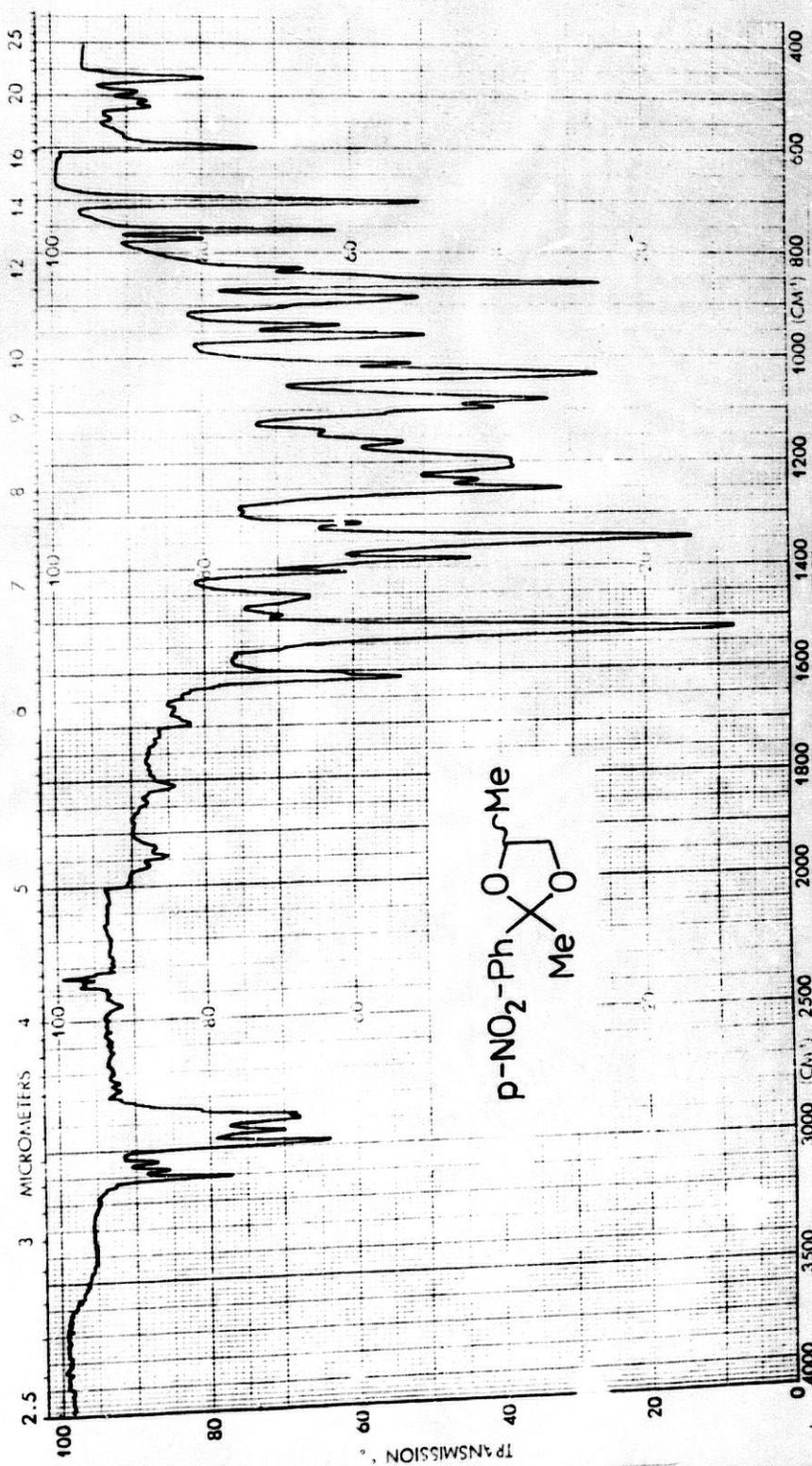
¹H-RMN-18.- 2,4-dimetil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 122.



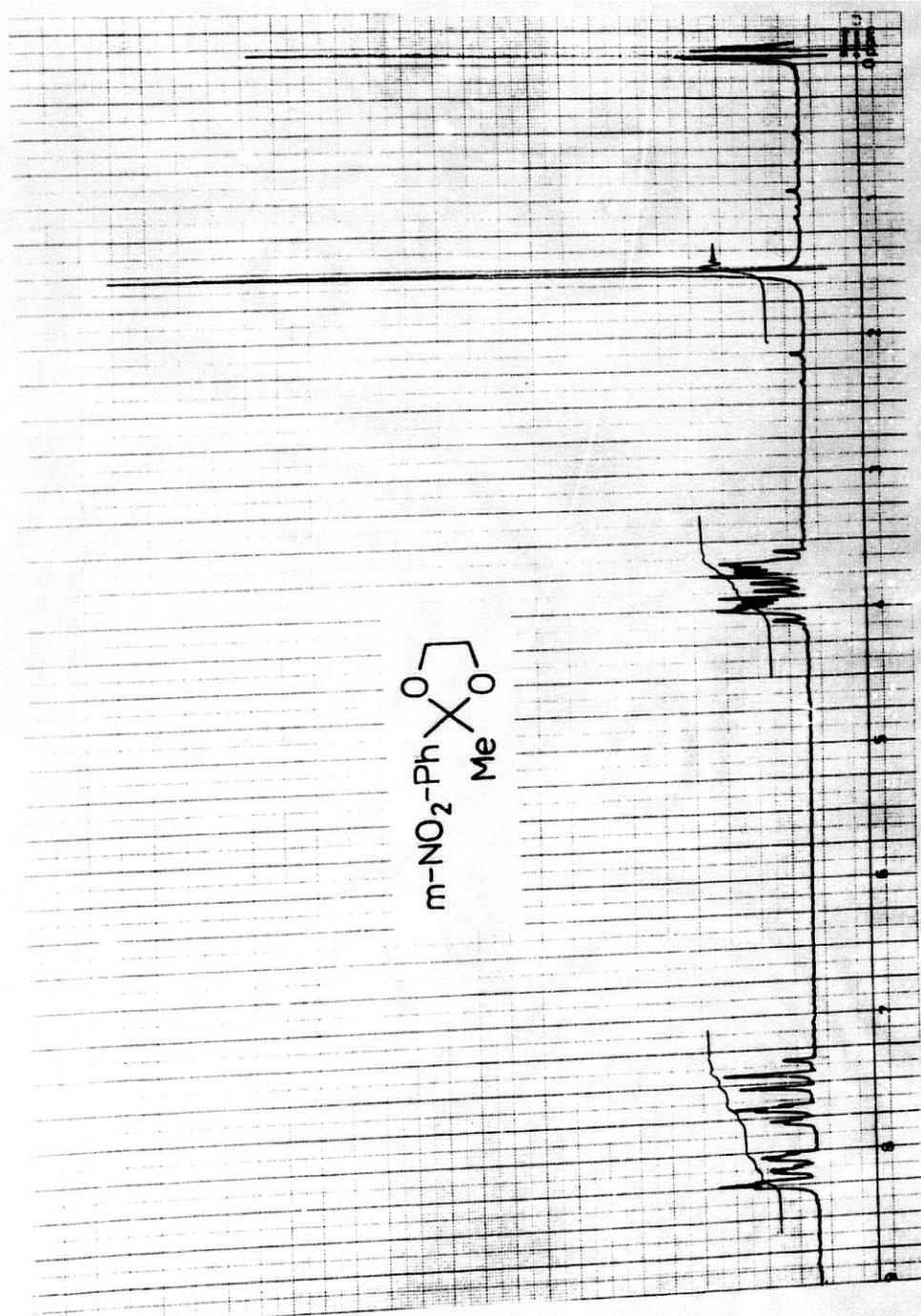
IR-17.- 2,4-dimethyl-2-m-methoxyphenyl-1,3-dioxolano 122.



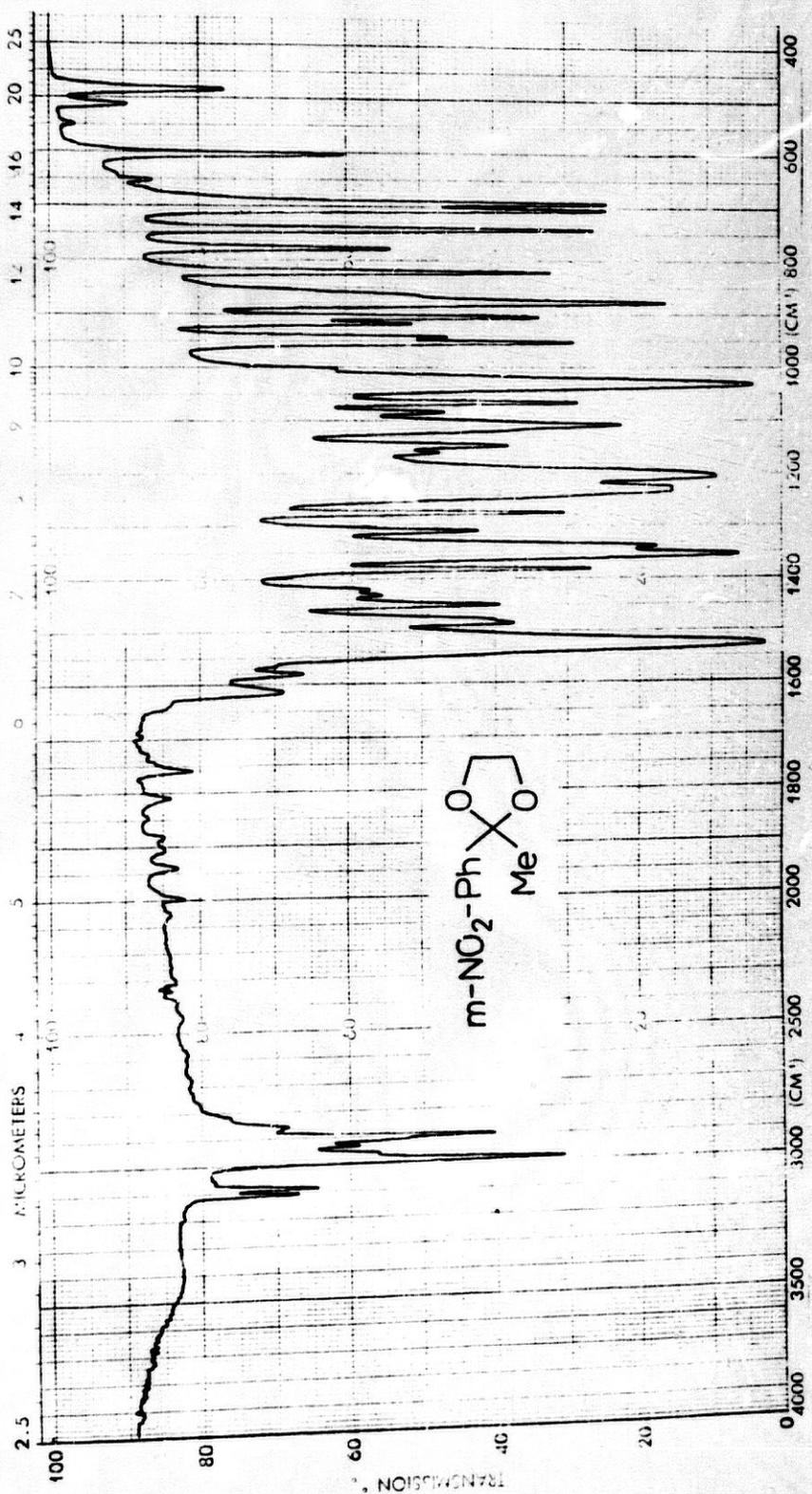
¹H-RMN-19.- 2,4-dimetil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 129.



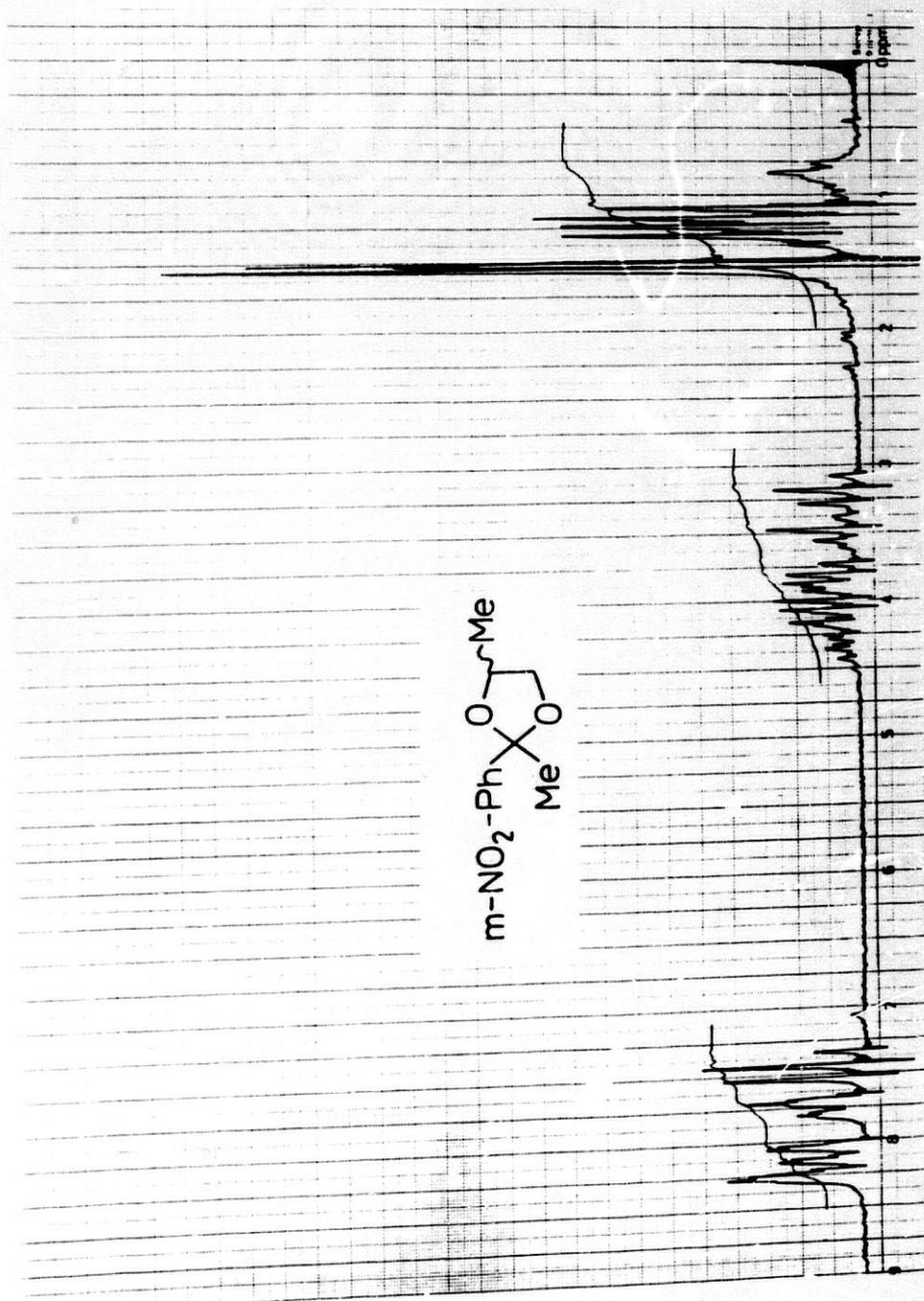
IR-18.- 2,4-dimethyl-2-p-nitrophenyl-1,3-dioxolano 129.



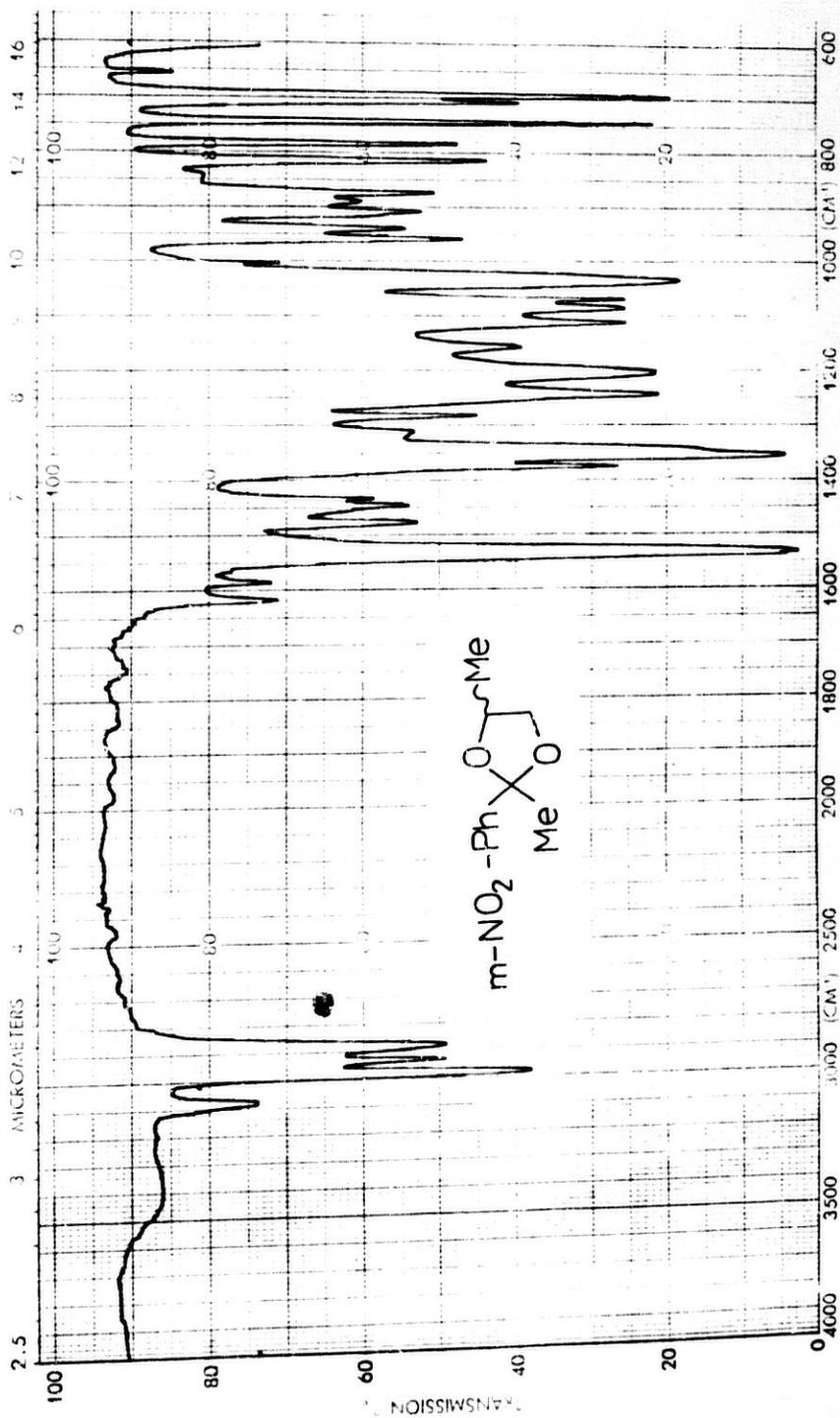
¹H-RMN-20. - 2-metil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano 130.



IR-19.- 2-metil-2-nitrofenil-1,3-dioxolano 130.



1H-RMN-21.- 2,4-dimetil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano 136.



PARTE EXPERIMENTAL

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión (p.f.) están sin corregir y han sido determinados con un aparato de Kofler.

Los espectros IR han sido registrados extendiendo una fina película sobre ventanas de KBr, en el caso de los productos líquidos, o en pastillas de KBr (Merck, p.a.) para los productos sólidos, en un espectrofotómetro Perkin Elmer 782 adosado a una Estación de Datos modelo 3600. Se dan las bandas más características y sus propiedades se indican utilizando valores de n° de onda ($\bar{\nu}$) en cm^{-1} . El aspecto e intensidad relativa se representa mediante las abreviaturas siguientes: a ancha, d débil, f fuerte, h hombro y m media. Los espectros de ^1H -RMN de 80 MHz han sido realizados en un aparato Brucker WP 80 CW o WP 80 SY

y los de 300 MHz se han registrado en un aparato Bruker AM 300. Los datos se expresan en desplazamientos químicos δ (ppm), respecto al TMS, como referencia interna en disoluciones deuteradas de cloroformo y tetracloruro de carbono. Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz (Hertzios). Se indica el aspecto y duplicidad de las señales mediante las siguientes abreviaturas: s singlete, d doblete, t triplete, c cuadruplete, h heptete, m multiplete, dd doble doblete, dt doble triplete, dc doble cuadruplete. Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en Cl_3CD o Cl_4C y con TMS en un Bruker WP 80 SY (20 MHz) o en un Bruker AM 300 (75.4 MHz).

Los espectros EM han sido realizados en un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 5988A, con técnicas de inyección directa o a través de un cromatógrafo de gases modelo 5890 (columna de metilsilicona) trabajando a 70 eV.

Las cromatografías, tanto en capa fina como en columna, se han realizado sobre silicagel Merck 7734, empleando como eluyentes mezclas de éter etílico-hexano. Como revelador se emplearon vapores de yodo.

Los cromatogramas GL se obtuvieron en un aparato Perkin Elmer modelo 8410 acoplado a una Estación de Datos modelo 3600, utilizando columnas de relleno OV17 ó Carbowax 20M, con un flujo de nitrógeno de 20 ml/min. y un detector de ionización de llama.

Los diversos alcoholes y disolventes empleados se sometieron a procesos de anhidrización y destilación en la forma usual.

4.1.-Materias primas.

4.1.1.-Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano 1(76).

Una mezcla de 51 ml de acroleína y 210 ml de etilenglicol se disuelven en 143 ml de cloruro de metileno. A dicha disolución se le añaden 2 ml de HCl concentrado y el contenido total del matraz se destila con un equipo que lleva columna de rectificación Vigreux y separador de agua tipo Clevenger. La destilación se mantiene hasta que no se separa más agua.

A continuación el crudo de la reacción se alcaliniza con metilato sódico y 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 1a: 128.0 g de T. eb. 94-105°C/14 Torr.
Fracción 2a: 85.6 g de T. eb. 128-134°C/14 Torr.

La primera fracción está constituida por etilenglicol exclusivamente, mientras que la segunda por redestilación da 67.2 g de 1, que se recogen entre 132-133°C al vacío de la trompa de agua (14 Torr)(Rdto. 55%).

4.1.2.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1.3-dioxolano 79(76).

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 disolución se le añaden 1.4 ml de HCl concentrado y el contenido total del matraz se destila con un equipo que lleve columna de rectificación Vigreux y separador de agua tipo Clevenger. La destilación se mantiene hasta que no se separa 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 1a: 130.2 g de T. eb. 100-102°C/14 Torr.

Fracción 2a: 80.6 g de T. eb. 145-154°C/14 Torr.

La primera fracción está constituida por propanodiol exclusivamente, mientras que la segunda, por redestilación al vacío de la trompa de agua, da 69.5 g de 79 que se recoge entre 135-139°C/14 Torr (Rdto. 65%).

4.1.3.- Síntesis de otros derivados de 1,3-dioxolano.

4.1.3.1.- Procedimiento general.

Una mezcla de 0.05 moles de cetona y 0.05 moles de glicol, se disuelven en 106 ml de benceno. A dicha disolución se le añaden 0.2 g de ácido p-toluensulfónico, y el contenido total del matraz se calienta a reflujo, empleando para ello un equipo provisto de columna Vigreux y separador azeotrópico de agua. El proceso se mantiene hasta que no separa más agua, lo que sucede al cabo de unas 7 horas.

A continuación el crudo de la reacción se alcaliniza ligeramente, empleando para ello KOH /MeOH y se extrae con dos porciones de 20 ml de agua destilada. El extracto bencénico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra al rotavapor, obteniéndose un crudo que posteriormente se destila. Las fracciones obtenidas se purifican por cromatografía preparativa en columna, utilizando silicagel como material de relleno y mezclas de éter etílico-hexano (1:6) como eluyente.

En la Tabla 22 se resumen los resultados obtenidos en cada caso.

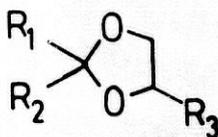


Tabla 22

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rto(%)	Ref. Bibl.
23	Me	Me	H	65	(85, 86)
61	Me	Me	Me	90	(94, 98)
70	Et	Me	H	22	(87, 95)
82 ^a	Et	Me	Me	54.5	(89, 99)
71	Pr ⁱ	Me	H	53.4	(88, 93)
83 ^a	Pr ⁱ	Me	Me	21	(No descrito)
72	Bu ^t	Me	H	39	(90, 96)
84 ^a	Bu ^t	Me	Me	78.2	(89, 91)
83 ^b	C1CH ₂ CH ₂ -	Me	H	49	(No descrito)
36	Ph	H	H	81.5	(100)
105	Ph	Et	H	67	(83, 84)
73	Ph	Me	H	73	(82, 97)
85 ^a	Ph	Me	Me	86	(84, 92)
111	p-OCH ₃ -Ph	Me	H	77	(82)
116 ^a	p-OCH ₃ -Ph	Me	Me	75	(No descrito)
117	m-OCH ₃ -Ph	Me	H	87	(No descrito)
122 ^a	m-OCH ₃ -Ph	Me	Me	82.4	(No descrito)
123 ^c	p-NO ₂ -Ph	Me	H	68.5	(82)
129 ^{a,c}	p-NO ₂ -Ph	Me	Me	65	(No descrito)
130 ^c	m-NO ₂ -Ph	Me	H	74.3	(No descrito)
136 ^a	m-NO ₂ -Ph	Me	Me	83.3	(No descrito)

^a Mezcla de estereoisómeros syn-anti.

^b Se utiliza como catalizador F₃B.Et₂O, y el crudo se neutraliza con CO₃K₂.

^c Se recristaliza directamente, sin destilar, en MeOH/H₂O.

2,2-dimetil-1,3-dioxolano 23.

T. eb. 89-90 °C/750 Torr.

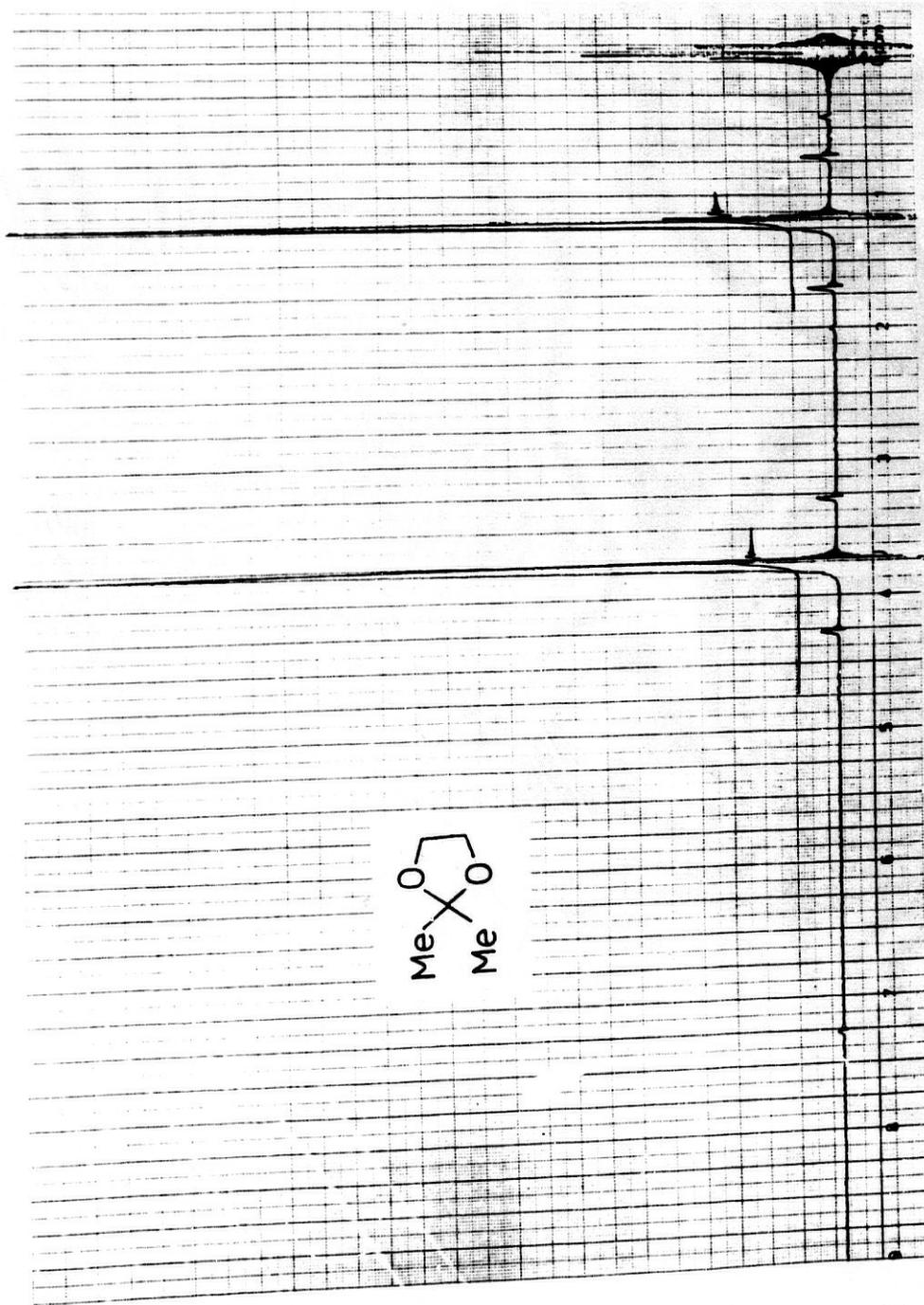
IR-21 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2990f, 2940m, 2880f, 1450f, 1370f, 1222fa, 1160f, 1065f, 948m, 510d. $^1\text{H-RMN-22}$ (C_1_3CD).- 3.80 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.24 (s, 6H, 2-Me)(109).**2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano 81.**

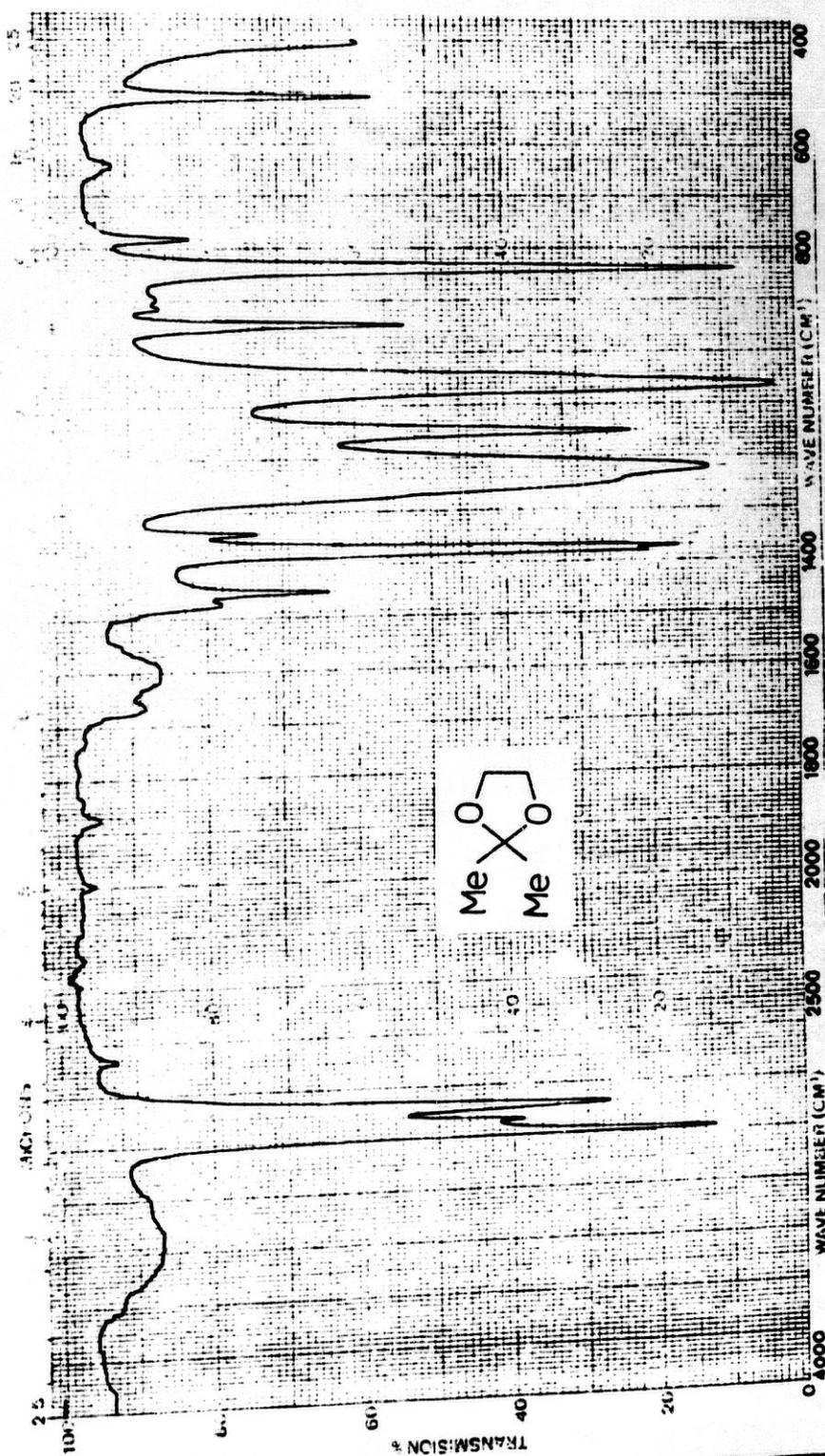
T. eb. 92-93 °C/750 Torr.

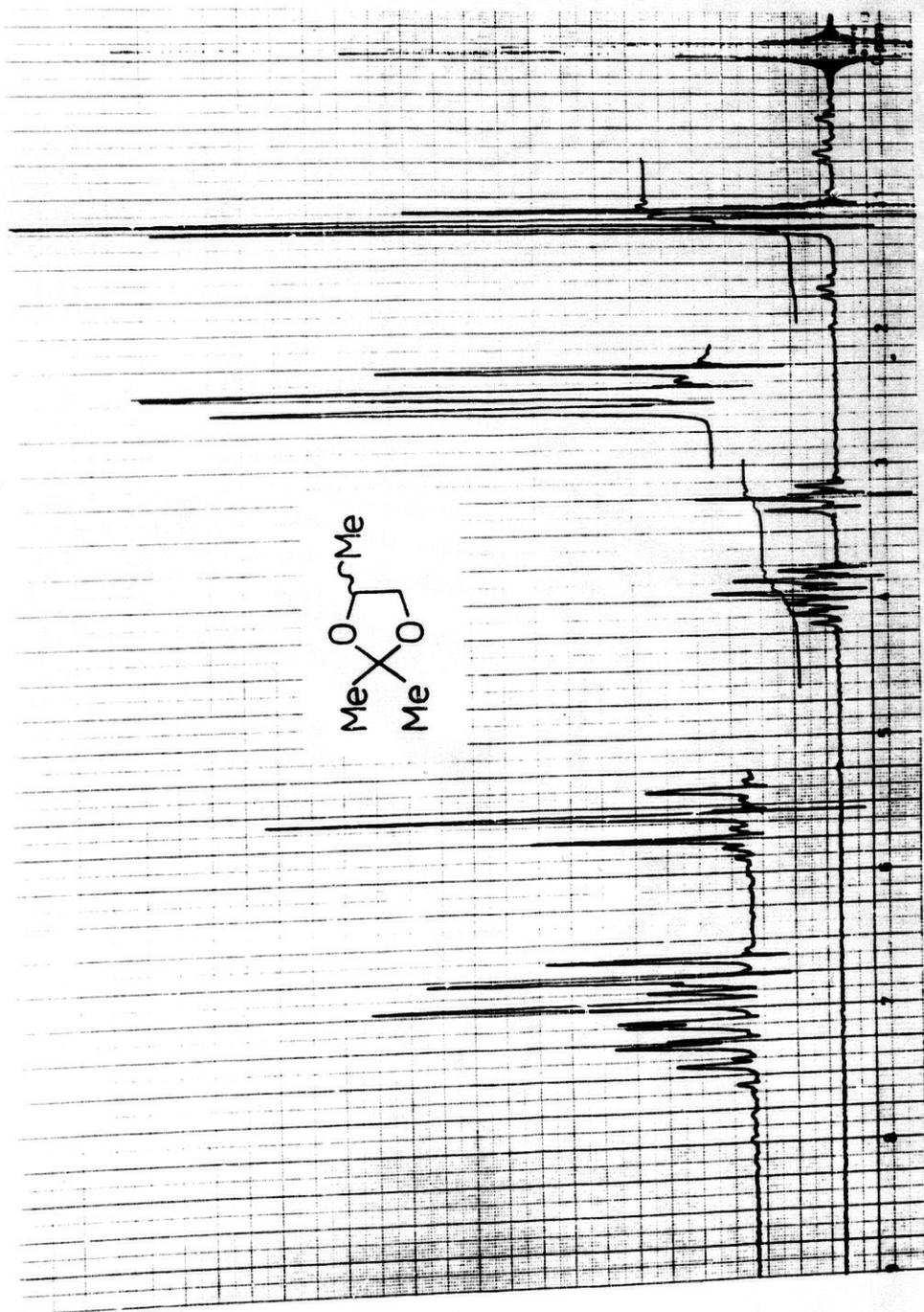
IR-22 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2990f, 2940f, 2875f, 1456m, 1380f, 1320d, 1250f, 1220f, 1170m, 1100f, 1058f, 980m, 945d, 922m, 875d, 840m, 790d, 516d. $^1\text{H-RMN-23}$ (C_1_4C).- 4.1 (m, 1H, H-4, $J_{4,5} = 7$ Hz, $J_{4,5'} = 7$ Hz, $J_{4,\text{Me}} = 6$ Hz); 3.77 (dd, 1H, H-5', $J_{5',4} = 7$ Hz; $J_{5',5} = 7$ Hz); 3.25 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4} = 7$ Hz, $J_{5,5'} = 7$ Hz); 1.22 (s, 6H, 2-Me); 1.20 (d, 3H, 4-Me, $J = 6$ Hz)(105).**2-etil-2-metil-1,3-dioxolano 70.**

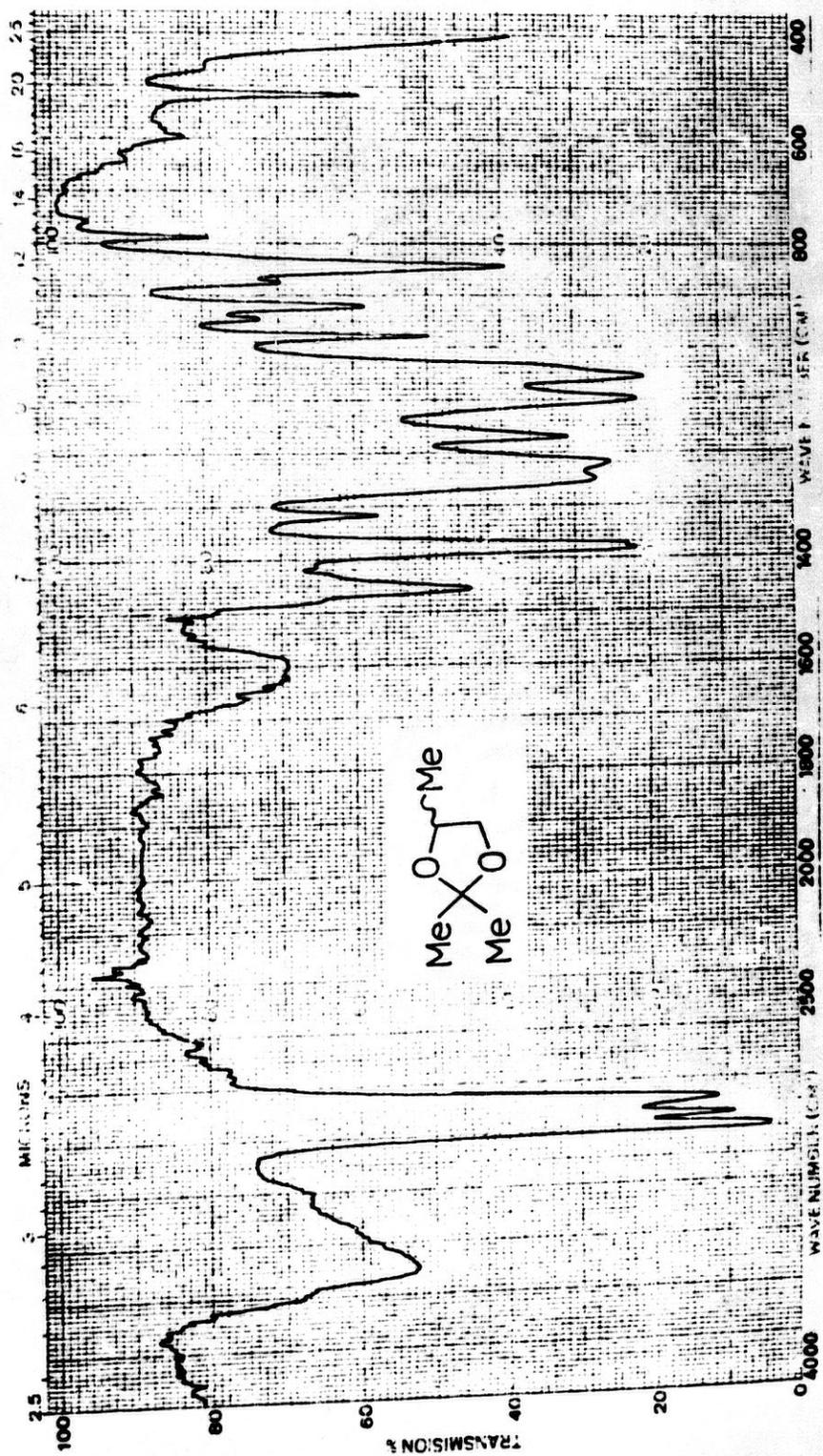
T. eb. 72 °C/100 Torr.

IR-23 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2990f, 2950f, 2890f, 1470f, 1470m, 1380f, 1340m, 1295m, 1260m, 1223m, 1196f, 1155m, 1132m, 1075f, 1048f, 1000d, 950m, 870m, 765d, 688d, 570d, 510d. $^1\text{H-RMN-24}$ (C_1_3CD).- 3.82 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.55 (q, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$, $J = 7.2$ Hz); 1.2 (s, 3H, 2-Me); 0.87 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-RMN-10}$ (C_1_3CD).- 110.52 (C-2); 64.78 (C-4, C-5); 32.1 (C-1'); 23.36 (2-Me); 8.33 (C-2').

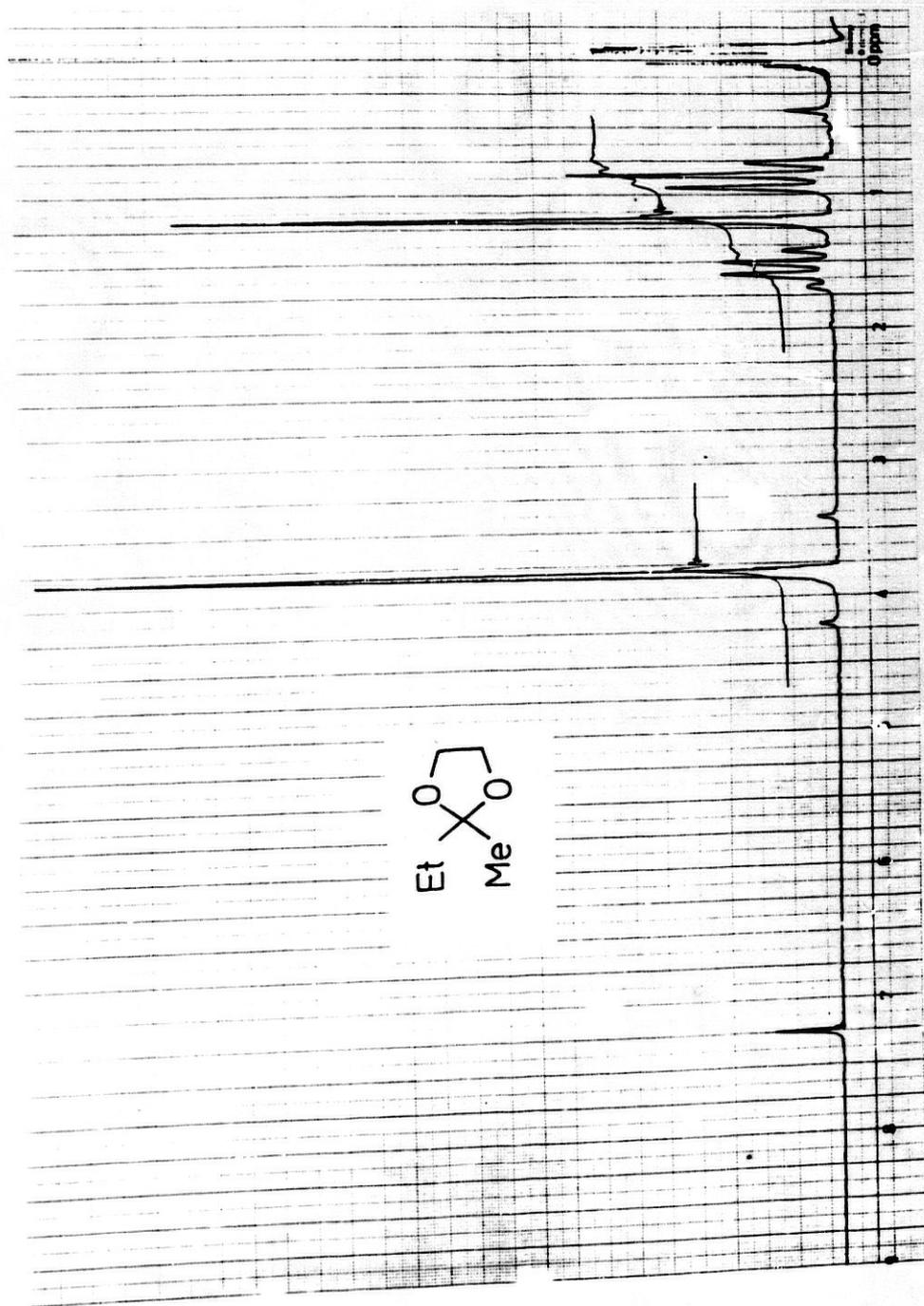
 $^1\text{H-NMR}$ -22. - 2,2-dimetil-1,3-dioxolano 23.

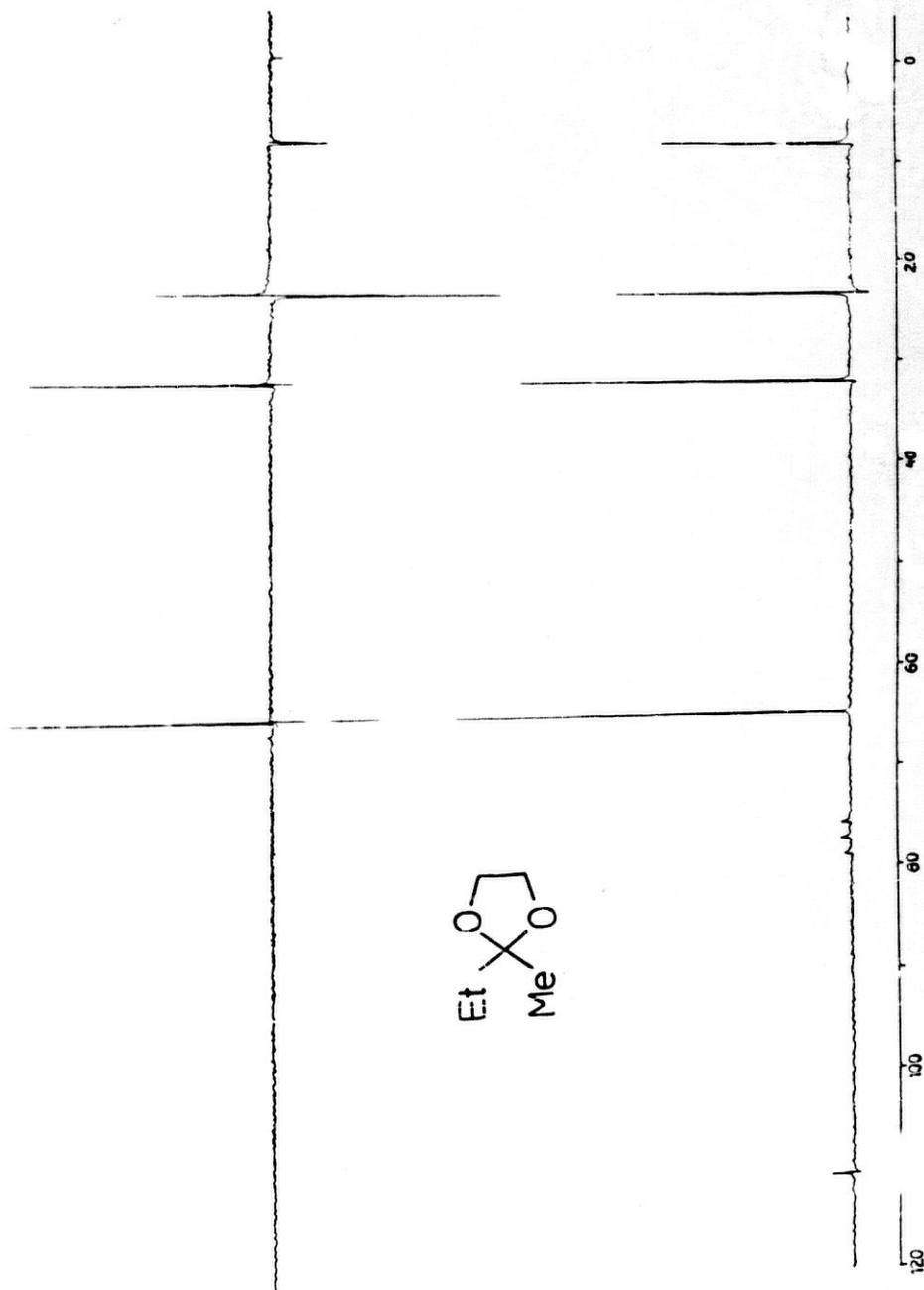


 $^1\text{H-NMR}$ -23.- 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano 61.

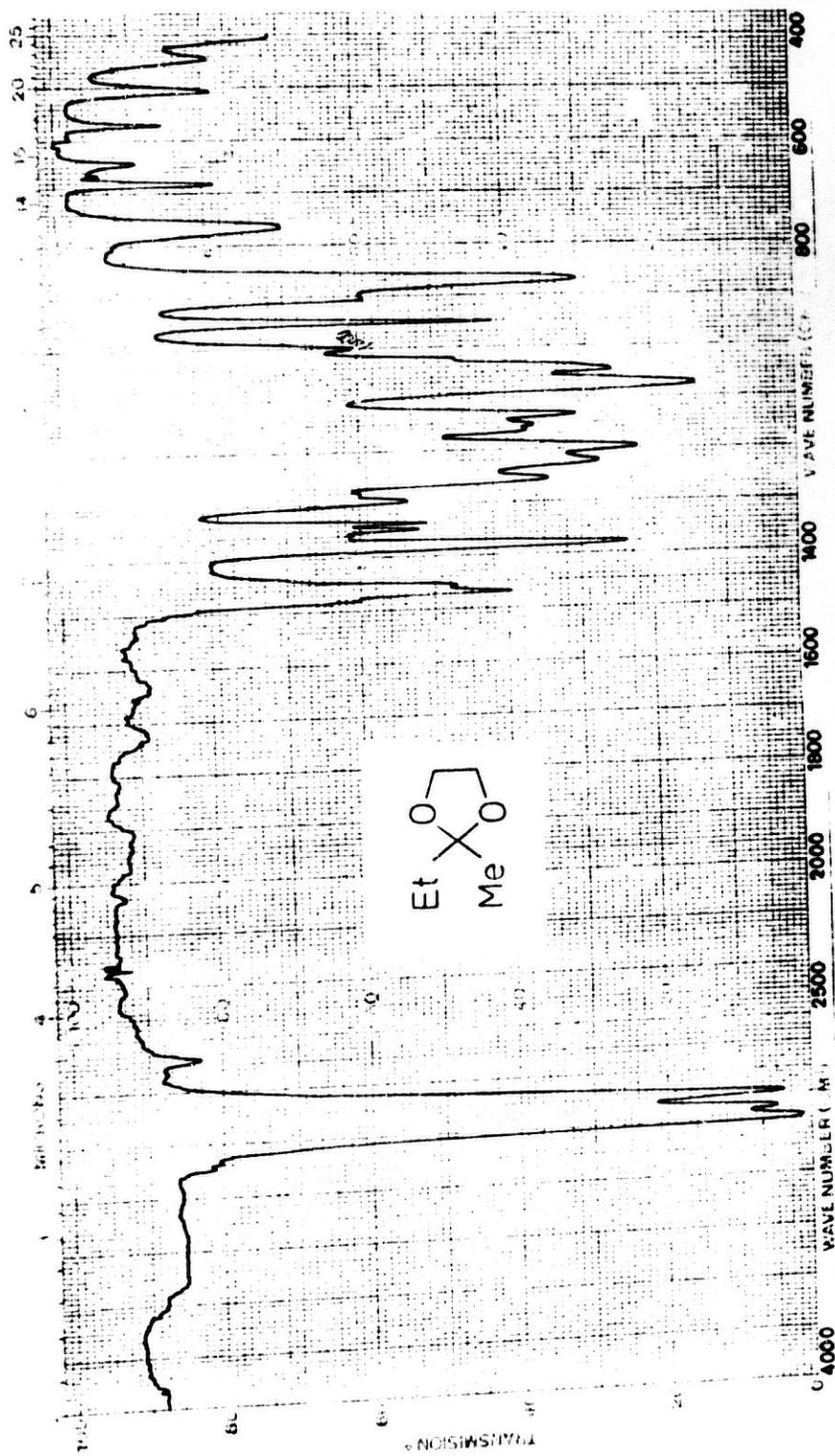


IR-22.- 2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolano 61.





^{13}C -RMN-10.- 2-ethyl-2-metil-1,3-dioxolano 70.



IR-23.- 2-ethyl-2-metil-1,3-dioxolano 70.

2-etil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 82.

T. eb. 115-123 °C/750 Torr.

IR-24 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980f, 2918f, 2880f, 1480m, 1340d, 1320d, 1290d, 1250m, 1220m, 1198f, 1160f, 1100f, 1068f, 1042f, 930m, 940m, 880f, 872m, 765m, 680m.

$^1\text{H-RMN-25}$ (Cl_3CD).- 4.3-4.02 (m, 1H, H-4 de los dos estereoisómeros); 3.96 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 7$ Hz de los dos estereois.); 3.3 (dd, 1H, H-5, $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 7$ Hz de los dos estereois.); 1.55 (dq, 2H, C- CH_2 -O- de los dos estereois., $J = 7.2$ Hz); 1.22 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.2 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.21 (d, 3H, 4-Me de un estereois., $J = 4.4$ Hz); 1.17 (d, 3H, 4-Me del otro estereois.); 0.87 (t, 3H, CH_3 -C-O-, $J = 7.2$ Hz); (105).

$^{13}\text{C-RMN-11}$ (Cl_3CD).- Isómero syn: 110.85 (C-2); 71.33 (C-4); 71.07 (C-5); 30.03 (C-1'); 24.64 (2-Me); 18.7 (4-Me); 8.5 (C-2').

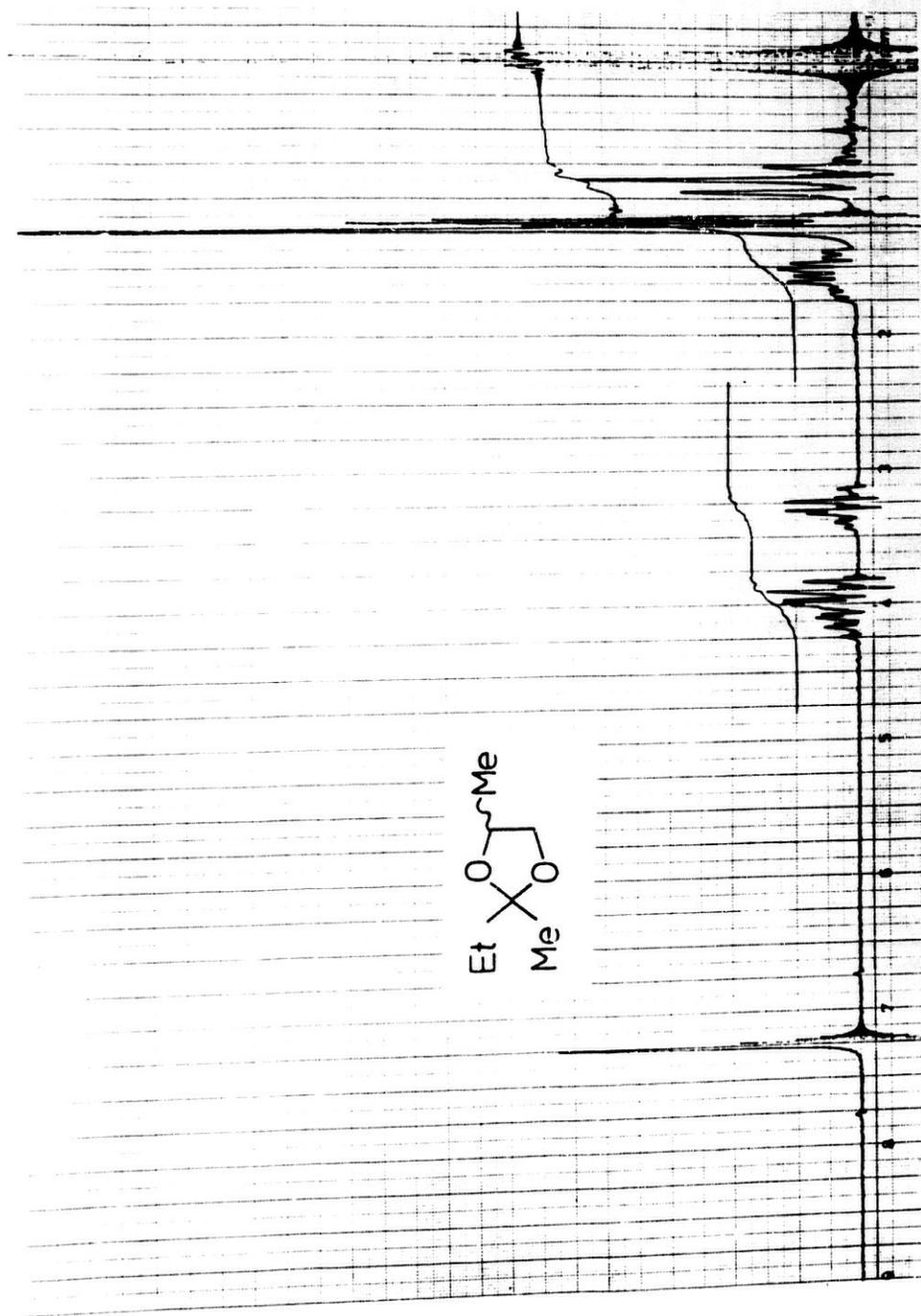
Isómero anti. 110.68 (C-2); 72.53 (C-4); 71.42 (C-5); 32.32 (C-1'); 23.88 (2-Me); 18.18 (4-Me); 8.15 (C-2').

2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano 11.

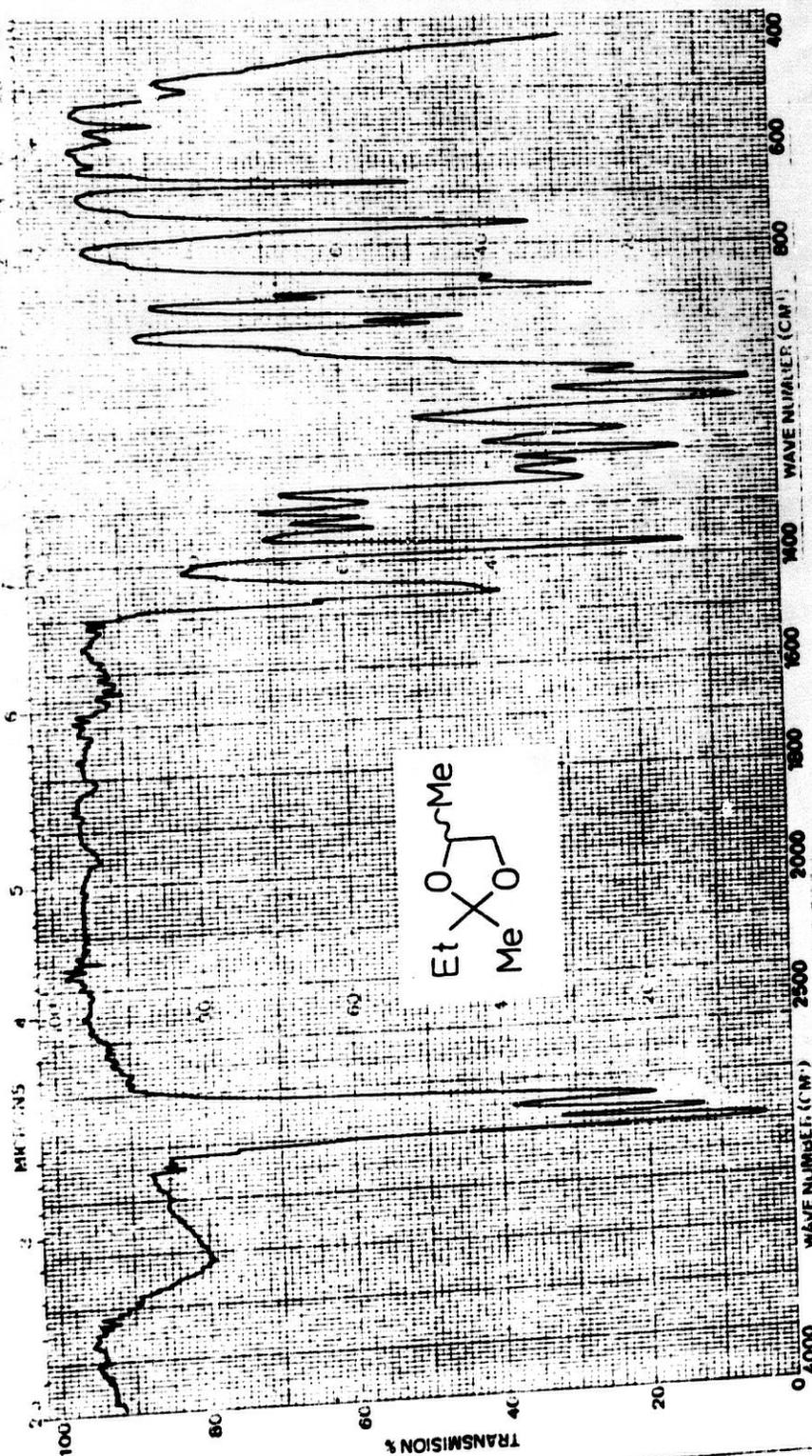
T. eb. 100-109 °C/200 Torr.

IR-25 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2990f, 2895f, 1480m, 1455m, 1390f, 1380f, 1349m, 1259f, 1230m, 1190f, 1160f, 1035f, 1100f, 1080f, 1058f, 1088m, 995m, 878f, 770d, 580d, 500d, 473m.

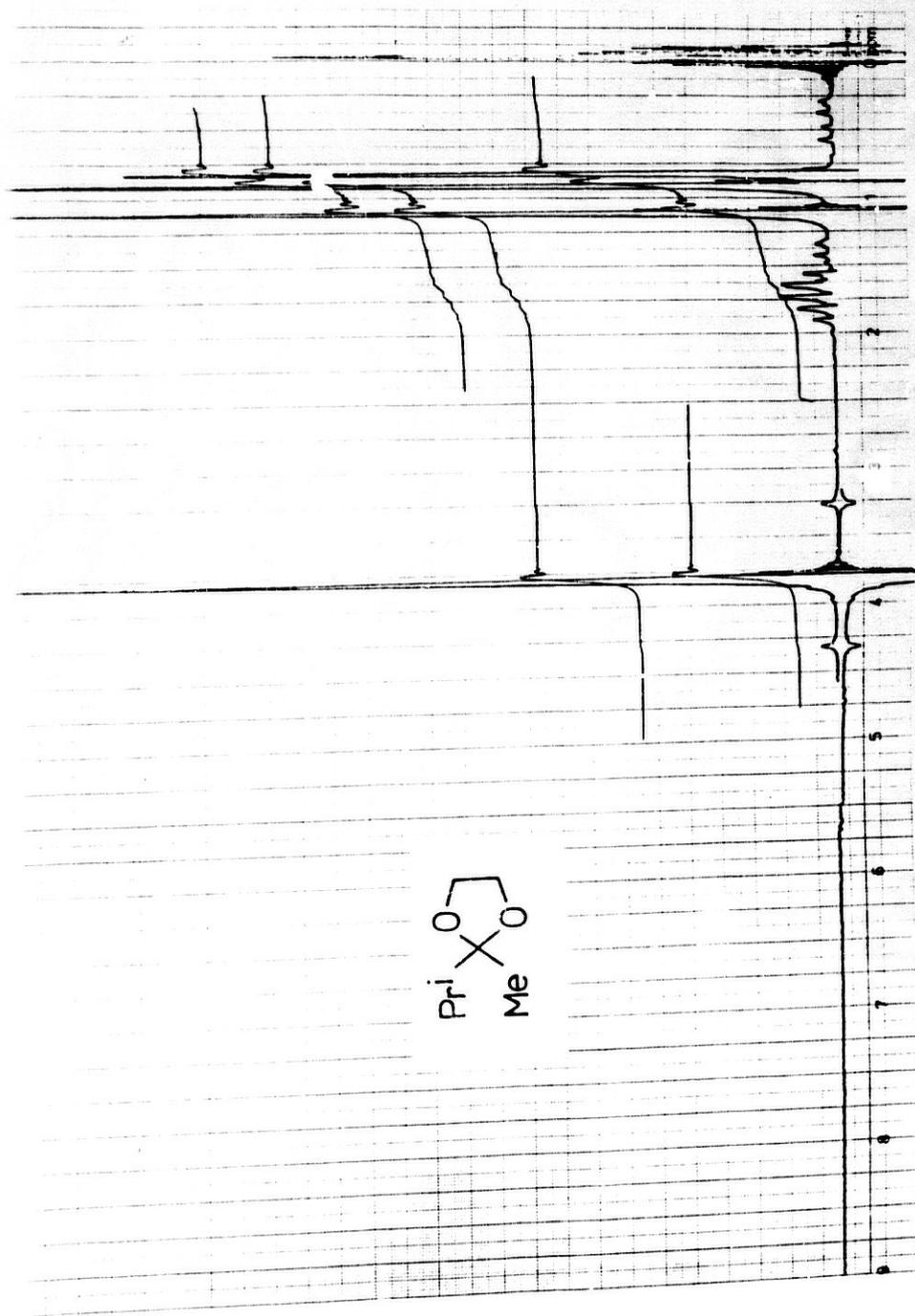
$^1\text{H-RMN-26}$ (Cl_4C).- 3.8 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.74 (m, 1H, $\text{Me}_2\text{CH}-$, $J = 7$ Hz); 1.2 (s, 3H, 2-Me); 0.87 (d, 6H, $\text{Me}_2\text{C}-$, $J = 7$ Hz).



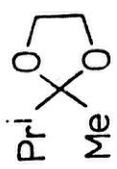
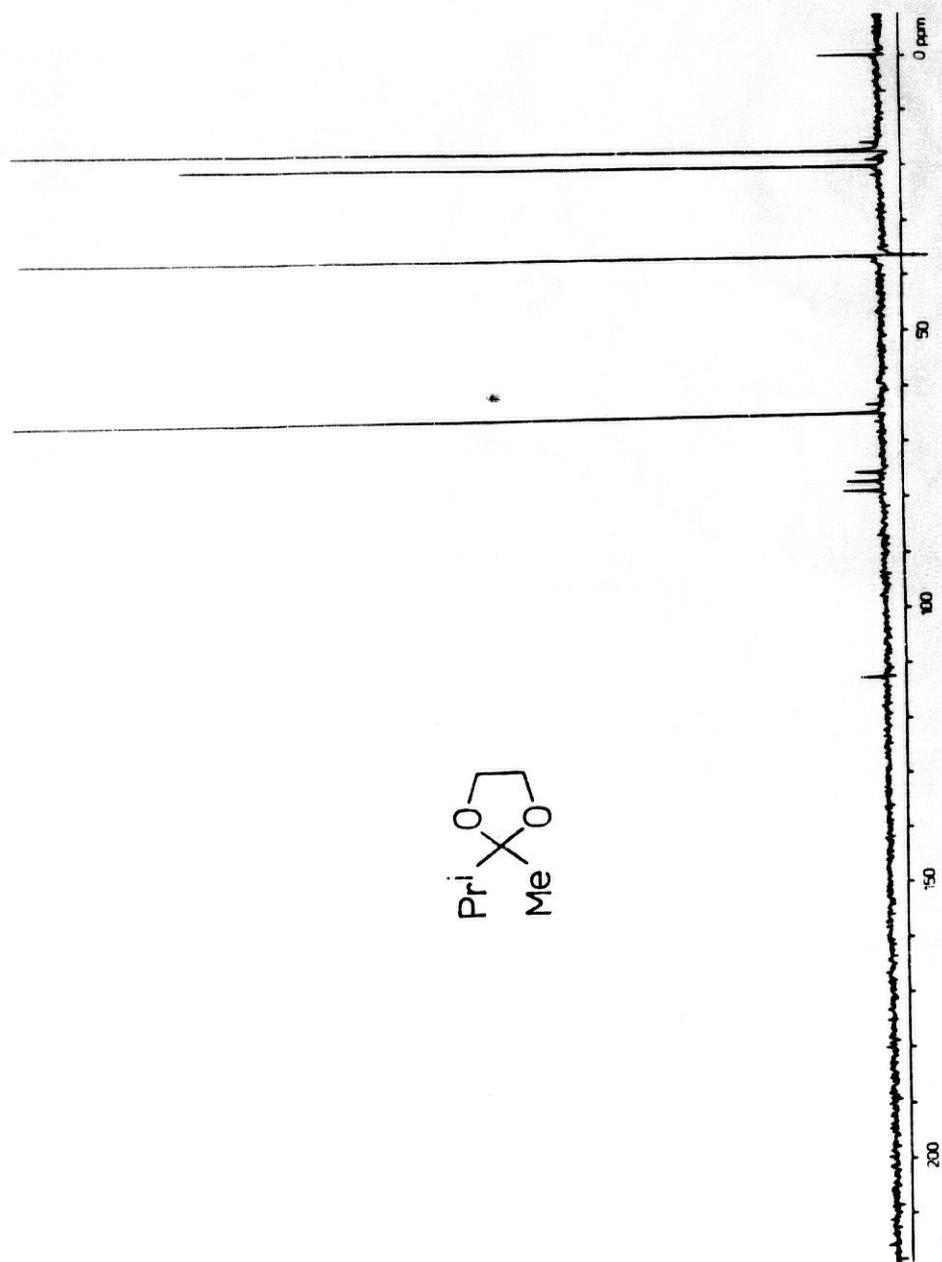
¹H-RMN-25.- 2-etil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 62.



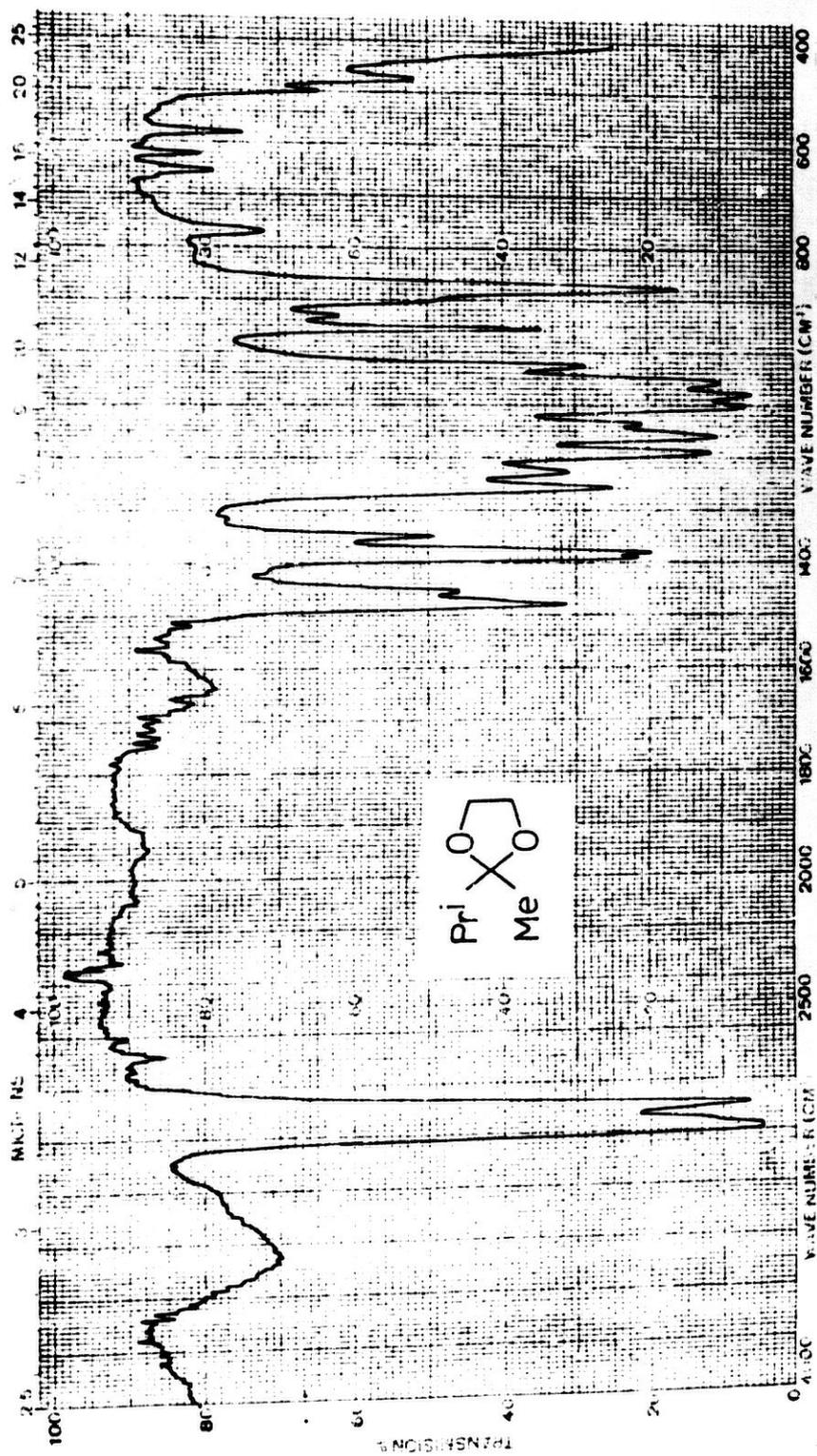
IR-24.- 2-ethyl-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano 62.



$^1\text{H-NMR}$ -26.- 2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano 71.



^{13}C -RMN-12. - 2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano 71.



^{13}C -RMN-12 (C_1_3CD).- 112.23 (C-2); 64.58 (C-4, C-5); 36.52 (Me_2C -); 20.21 (2-Me); 17.47 (Me_2C -).

2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 93.

T. eb. 64-66 °C/70 Torr.

IR-13 (Película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2980f, 2940f, 2880f, 1480m, 1450m, 1361f, 1370f, 1340d, 1246m, 1215m, 1185f, 1150f, 1100f, 1058f, 952m, 940m, 872m, 760m.

^1H -RMN-14 (C_1_4C).- 4.02 (m, 1H, H-4); 3.92 (dd, 1H, H-5', J= 8 Hz); 3.23 (dd, 1H, H-5, J= 8 Hz); 1.72 (m, 1H, Me_2CH -, J= 7 Hz); 1.17 (d, 3H, 4-Me, J= 7 Hz); 1.15 (s, 3H, 2-Me); 0.88 (d, 6H, Me_2C -, J= 7 Hz) (Señales asignadas a los protones de la mezcla de estereoisómeros syn-anti).

^{13}C -RMN-9 (C_1_3CD).- Isómero syn: 112.50 (C-2); 71.55 (C-4); 71.00 (C-5); 36.57 (Me_2C -); 20.92 (2-Me); 17.94 (4-Me); 17.35 (Me_2C -).

Isómero anti: 112.80 (C-2); 72.54 (C-4); 71.35 (C-5); 37.17 (Me_2C -); 21.49 (2-Me); 18.75 (4-Me); 17.50 (Me_2C -).

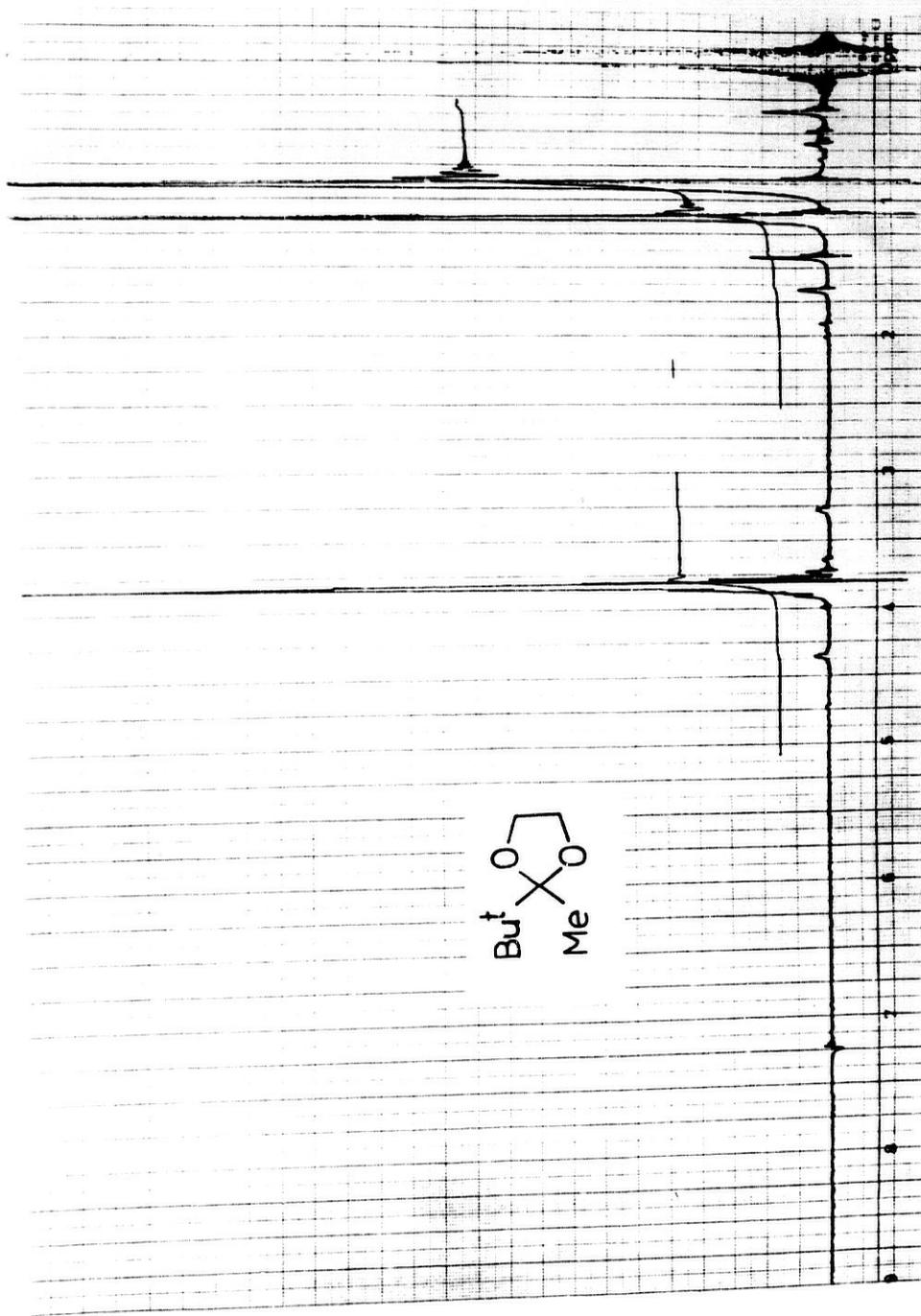
2-metil-2-terc-butil-1,3-dioxolano 12.

T. eb. 83-89 °C/110 Torr.

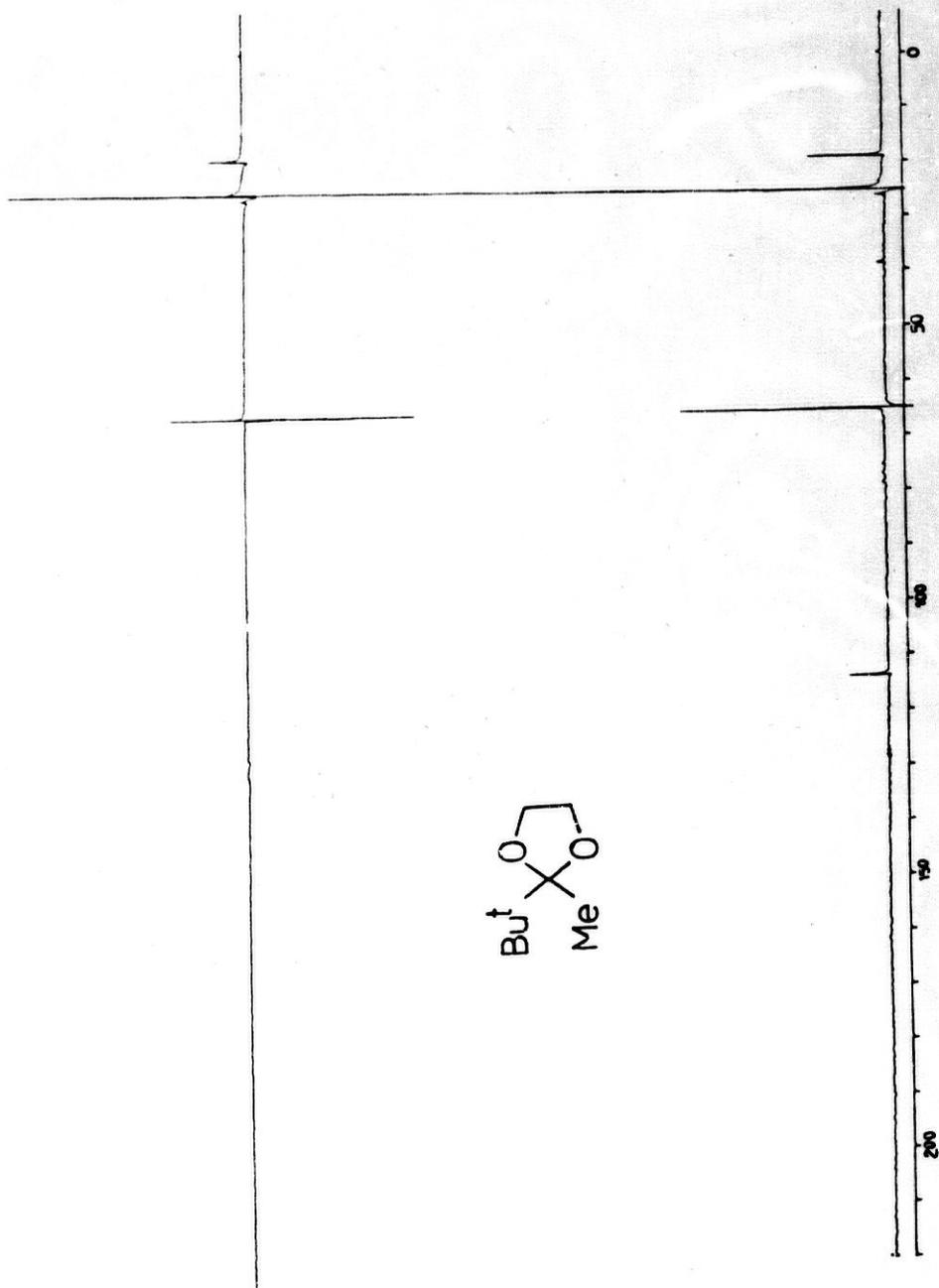
IR-26 (Película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2967f, 2914f, 2881f, 1483f, 1470m, 1451m, 1393m, 1347f, 1287m, 1235m, 1169f, 1149f, 1135f, 1101f, 1057f, 1010m, 949m, 878f, 537d, 482m.

^1H -RMN-27 (C_1_3CD).- 3.84 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.44 (s, 3H, 2-Me); 0.90 (s, 9H, Bu^t).

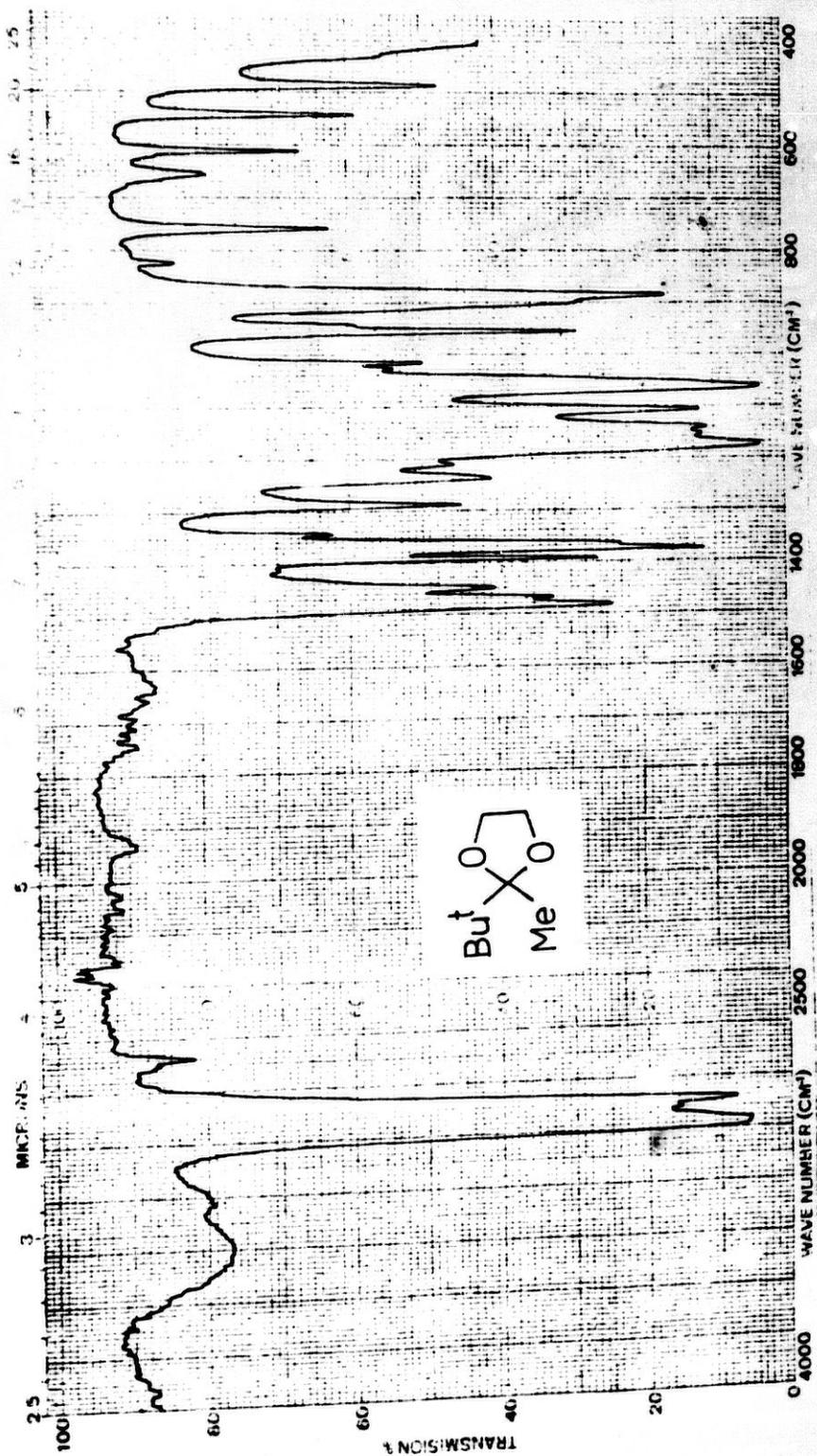
^{13}C -RMN-13 (C_1_3CD).- 113.79 (C-2); 65.03 (C-4, C-5); 38.8 (Me_3C -); 25.1 (Me_3C -); 18.97 (2-Me).



¹H-RMN-27.- 2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolano 72.



^{13}C -RMN-13. - 2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolano **72**.



IR-26.- 2-tert-butyl-2-methyl-1,3-dioxolano 72.

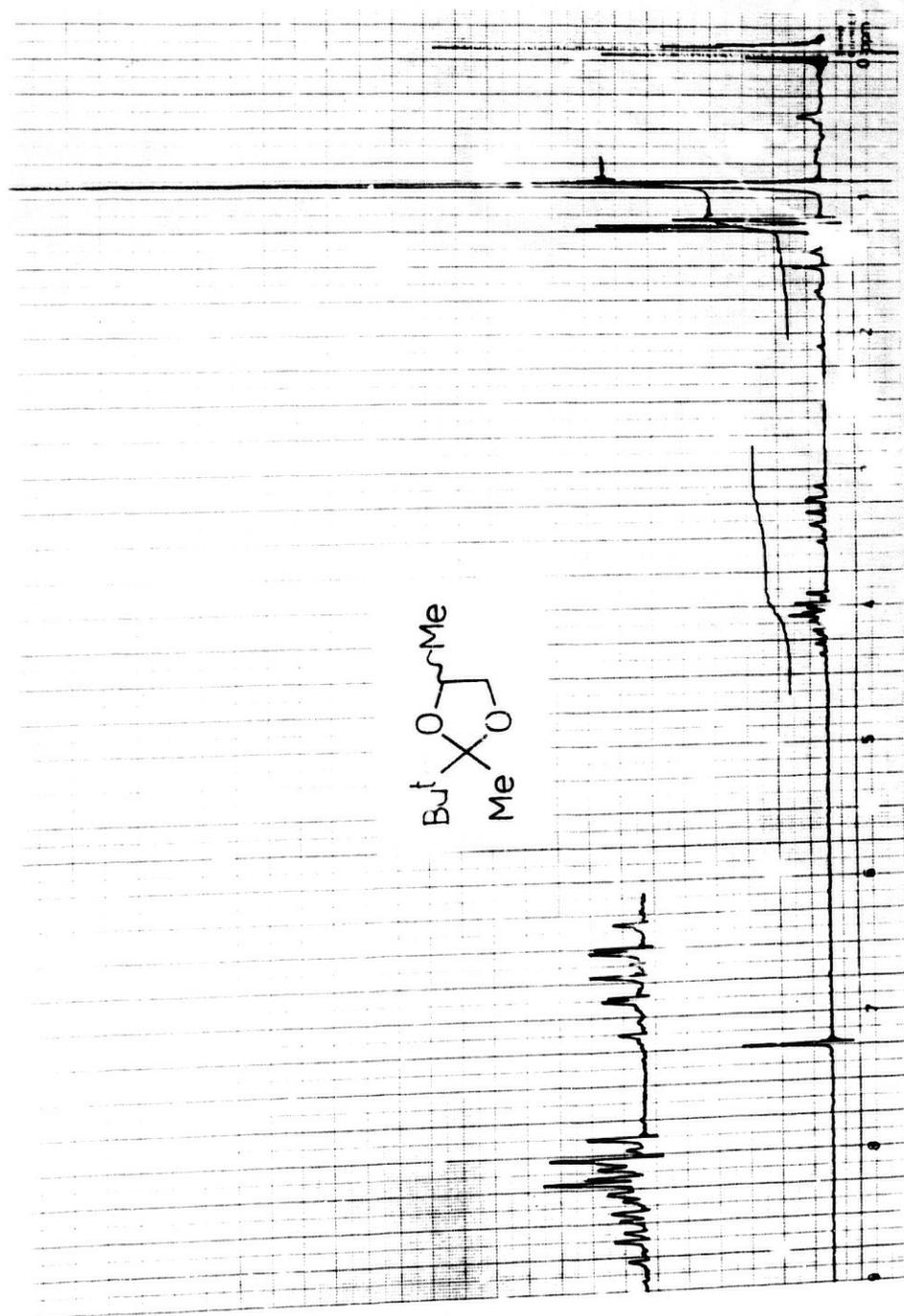
2-terc-butil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 84.

T. eb. 68-70 °C/50 Torr.

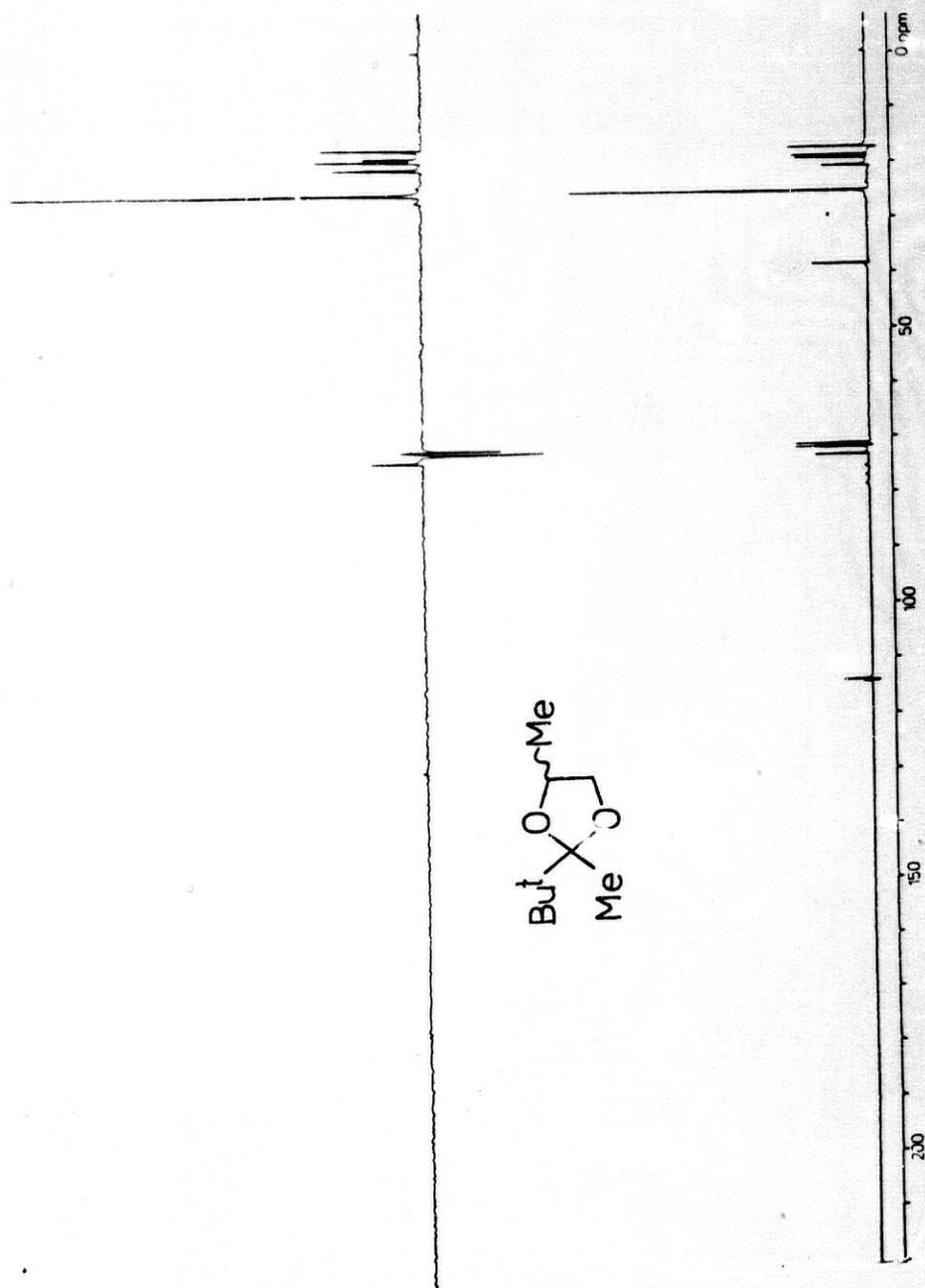
IR-27 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980f, 2878f, 1480m, 1469m, 1392m, 1373f, 1317d, 1285d, 1239d, 1171f, 1149f, 1109m, 1088f, 1053f, 954m, 934m, 889m, 804d, 761d. $^1\text{H-RMN-28}$ (C_1_3CD).- 1.12 (m, 2H, H-4, H-5' para los dos estereoisómeros); 3.34 (m, 1H, H-5 para los dos estereois.); 1.25 (s, 3H, 2-Me); 1.2 (d, 3H, 4-Me, $J = 3.6$ Hz); 0.94 (s, 9H, Bu^t). $^{13}\text{C-RMN-14}$ (C_1_3CD).- Isómero syn: 113.0 (C-2); 71.81 (C-4); 71.19 (C-5); 38.39 (- CMe_3); 25.10 (- CMe_3); 17.17 (4-Me).
Isómero anti: 114.22 (C-2); 73.25 (C-4); 71.80 (C-5); 38.39 (- CMe_3); 25.10 (- CMe_3); 20.16 (2-Me); 18.69 (4-Me).**2-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-dioxolano 83.**

T. eb. 75-78 °C/14 Torr.

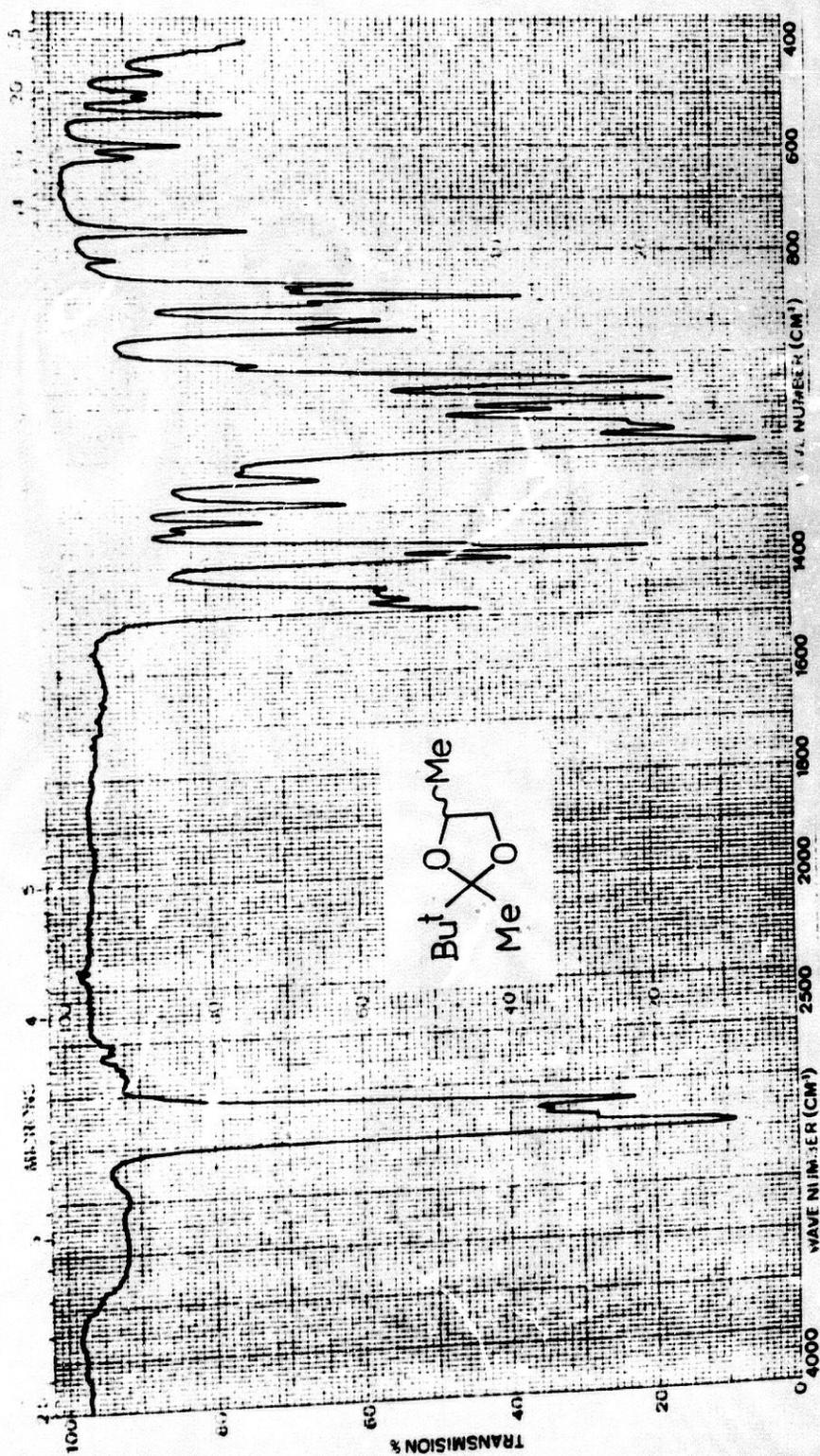
IR-14 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2988m, 2942m, 2887m, 1455d, 1381m, 1351m, 1338d, 1250m, 1220m, 1143m, 1098m, 1061f, 1036f, 949m, 864m, 740d, 658d. $^1\text{H-RMN-15}$ (C_1_3CD).- 3.83 (s, 4-H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.45 (t, 2H, H-2', $J = 8.2$ Hz); 2.02 (t, 2H, H-1', $J = 8.2$ Hz); 1.22 (s, 3H, 2-Me).



$^1\text{H-NMR}$ -28.- 2-tert-butyl-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano 64.



^{13}C -RMN-14.- 2-terc-butil-2,4-diretil-1,3-dioxolano **64**.



2-fenil-1,3-dioxolano 38.

T. eb. 100-105 °C/14 Torr.

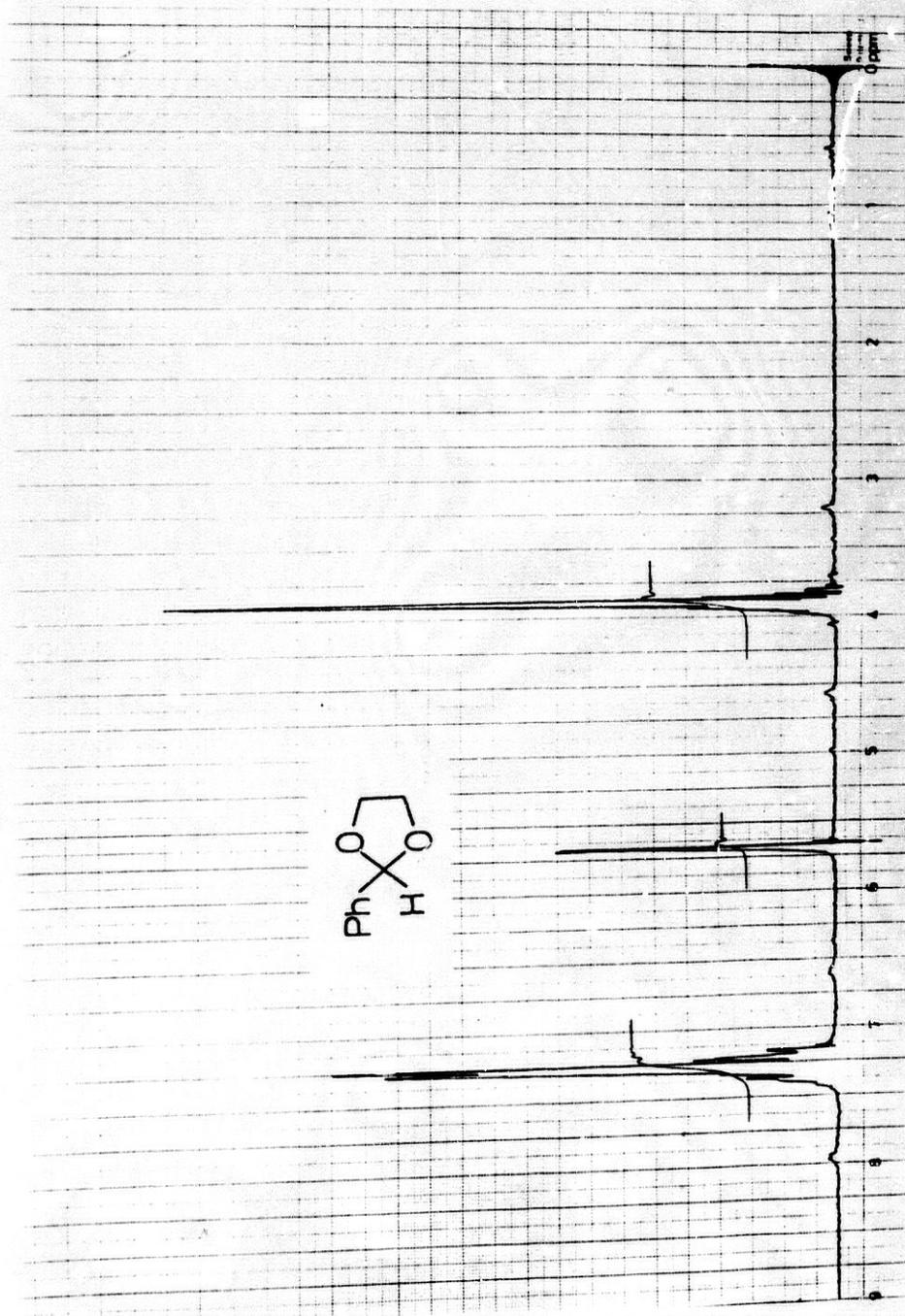
IR-28 (Pellicula).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3039d, 2959m, 2890f, 1459m, 1396f, 1313m, 1221f, 1137d, 1095f, 1071f, 1025f, 968f, 945f, 816m, 758f, 699f. $^1\text{H-RMN-29}$ (C_4C).- 7.28 (m, 5H, Ph); 5.68 (s, 1H, H-2); 3.9 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) (105).**2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano 105.**

T. eb. 104 °C/14 Torr.

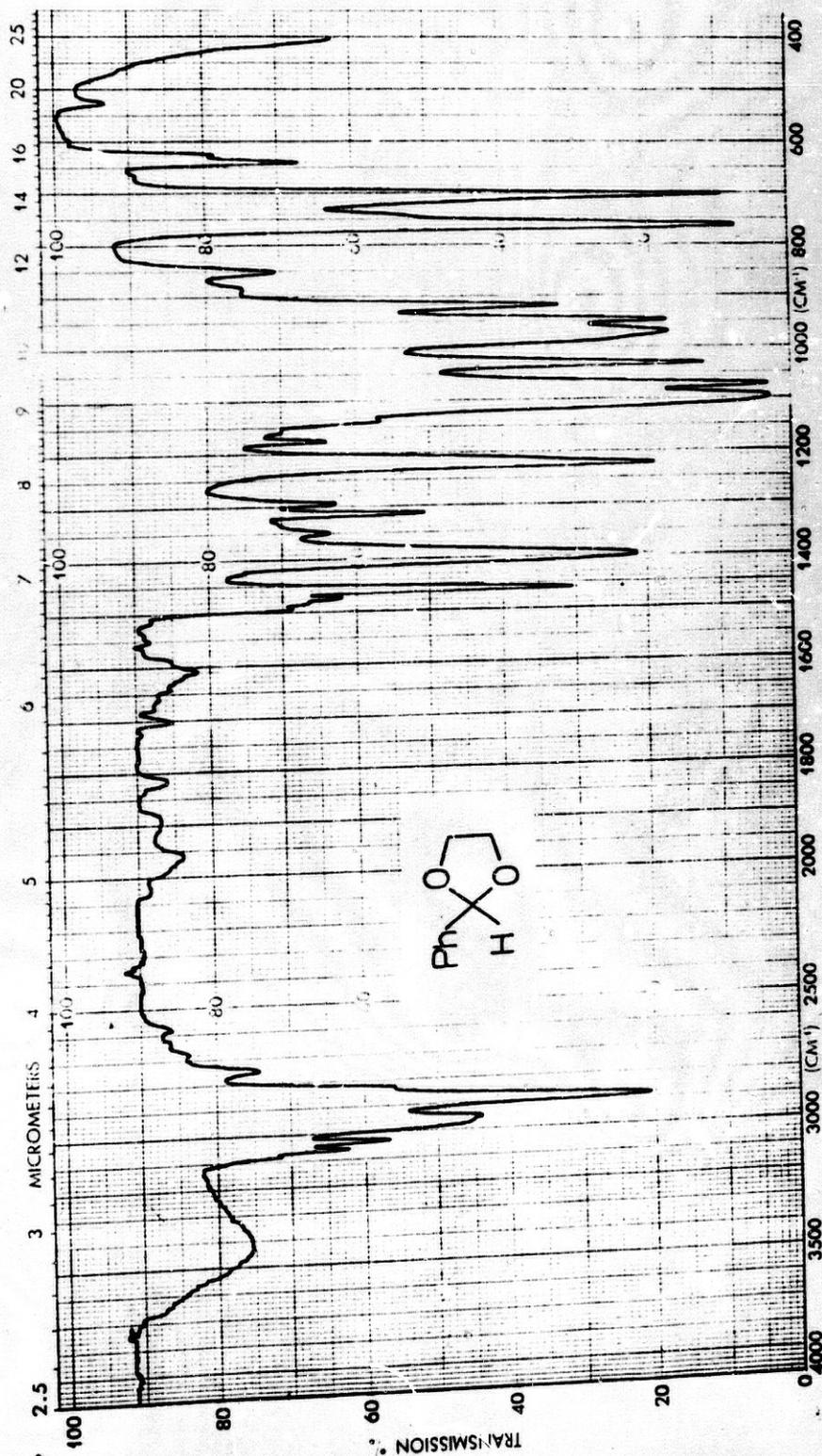
IR-29 (Pellicula).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2979f, 2946m, 2887f, 1466m, 1450m, 1293m, 1227f, 1187f, 1111m, 1086m, 1066m, 1051f, 1031f, 987m, 947f, 929f, 758f, 702f. $^1\text{H-RMN-30}$ (C_4C).- 7.25 (m, 5H, Ph); 3.75 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.75 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.6$ Hz); 0.77 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7.6$ Hz) (105).**2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73.**

T. eb. 76-90 °C/14 Torr. P.f. 59-62 °C.

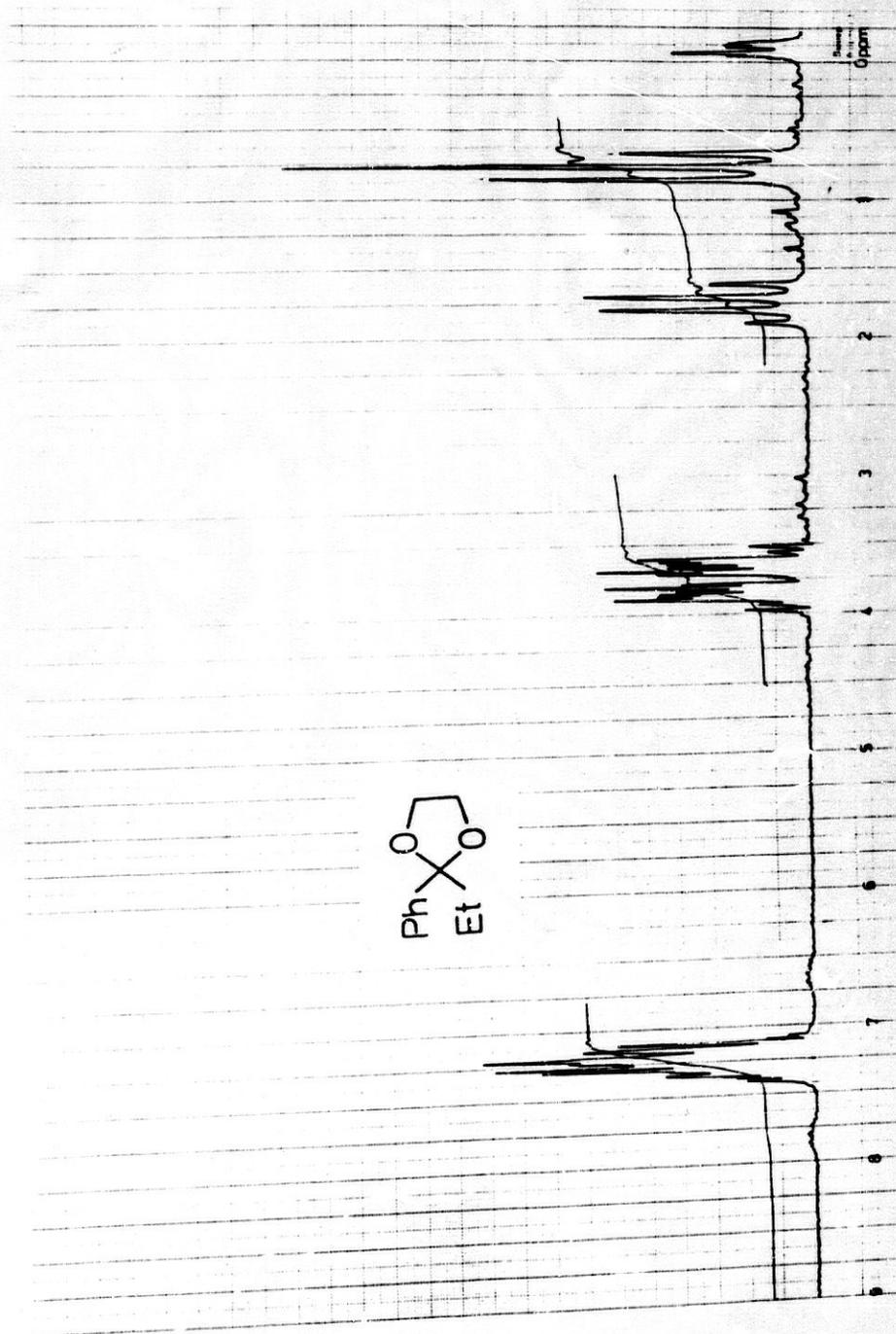
IR-30 (Pastilla KBr).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980m, 2900m, 1475m, 1440m, 1370m, 1245m, 1220f, 1202f, 1190f, 1140m, 1110m, 1070f, 1028f, 950m, 872f, 858m, 770m, 700f, 665m, 600m. $^1\text{H-RMN-31}$ (C_4C).- 7.28 (m, 5H, Ph); 4.1-3.6 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.54 (s, 3H, 2-Me). $^{13}\text{C-RMN-15}$ (C_3CD).- 128.29 (C-1', C-4'); 127.8 (C-3', C-5'); 125.29 (C-2', C-6'); 108.95 (C-2); 64.46 (C-4, C-5); 27.66 (2-Me).



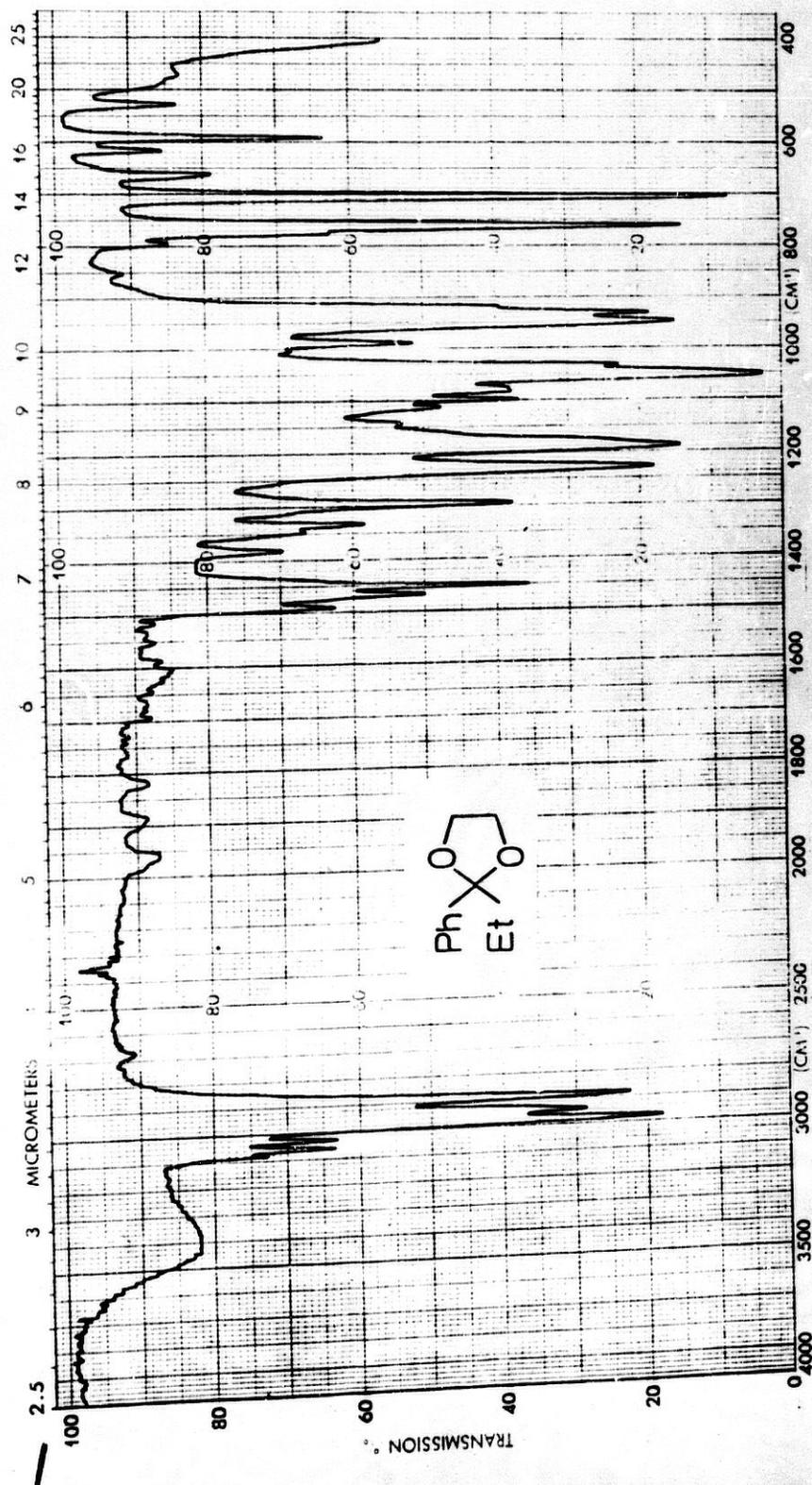
¹H-RMN-29. - 2-fenil-1,3-dioxolano 36.



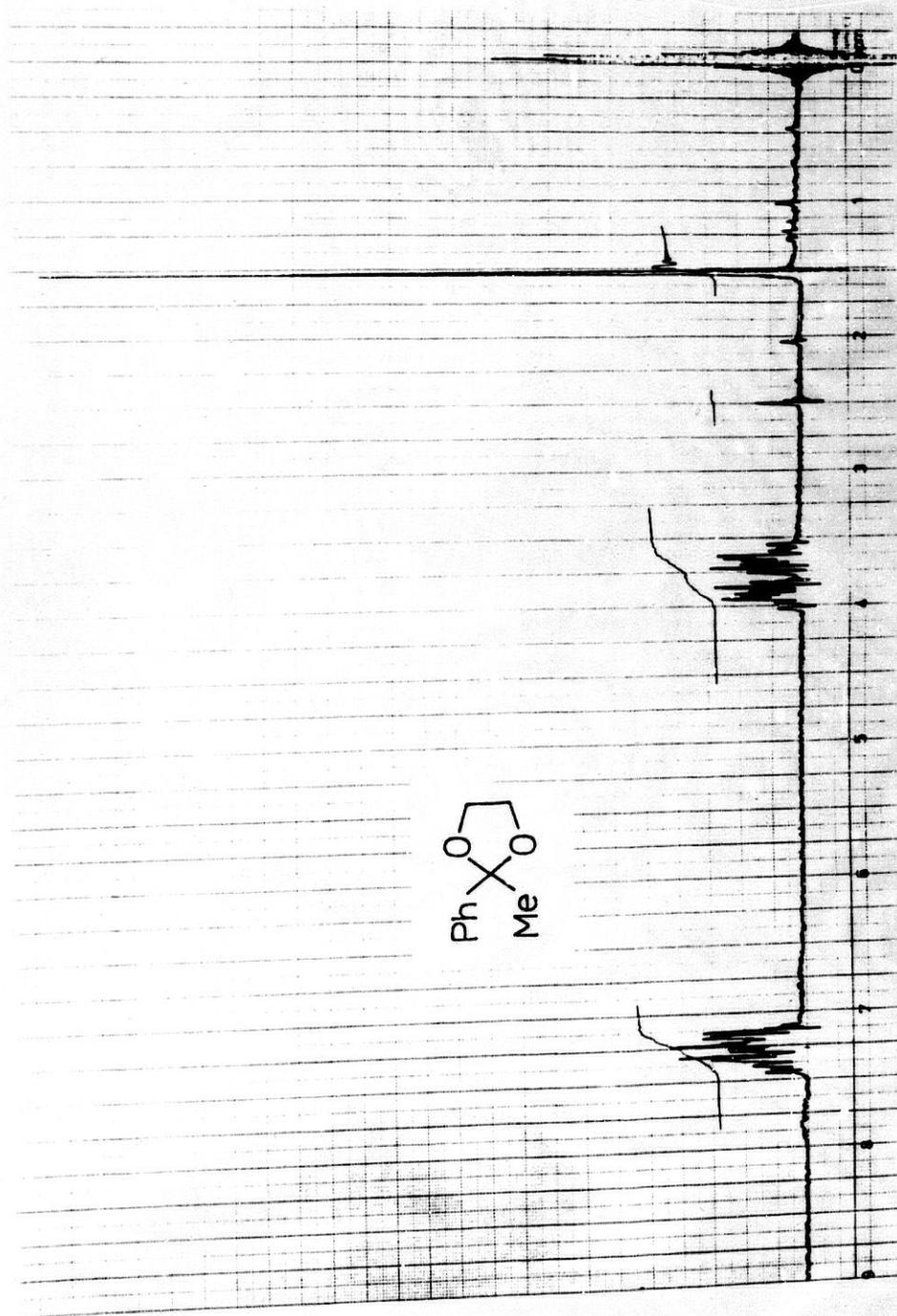
IR-28.- 2-phenyl-1,3-dioxolano 36.

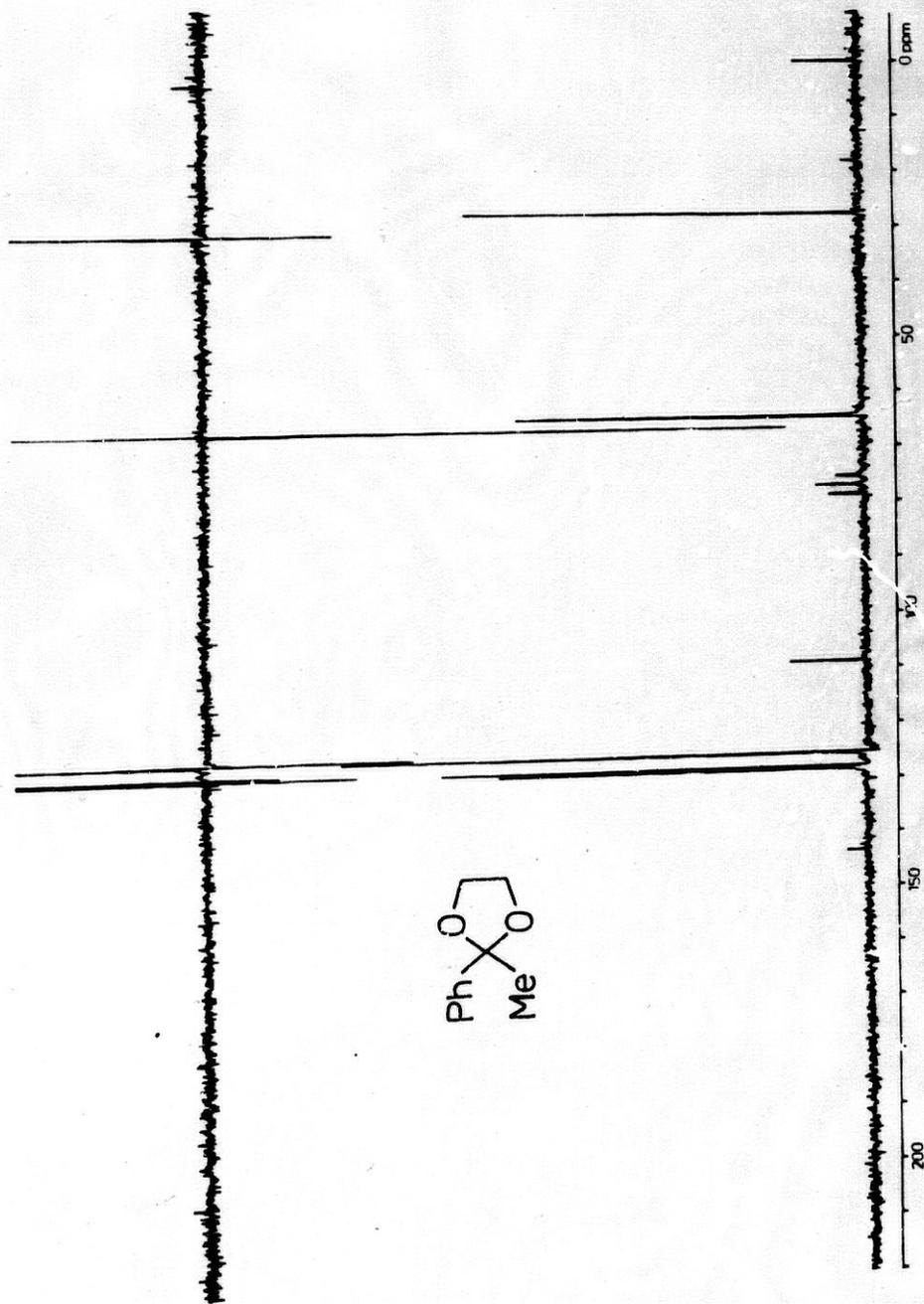


$^1\text{H-NMR}$ -30.- 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano 105.

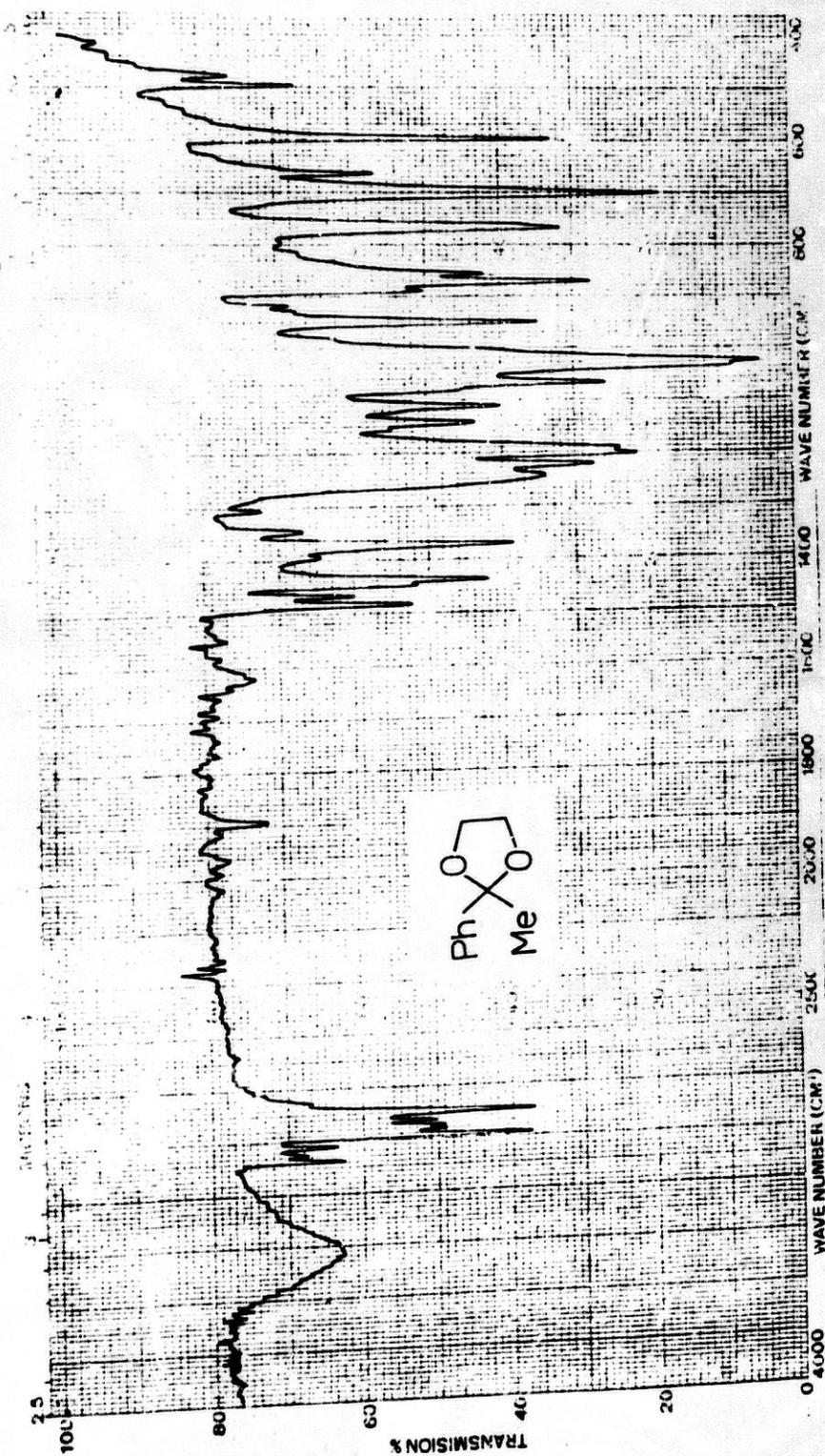


IR-29.- 2-ethyl-2-fenil-1,3-dioxolano 105.

 $^1\text{H-NMR}$ -31.- 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73.



^{13}C -RMN-15.- 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73.



IR-30. - 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73.

2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 85.

T. eb. 104-110 °C/30 Torr.

IR-31 (Película). - $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3080m, 3060m, 3030m, 2980f, 2935f, 2880f, 1495f, 1480m, 1450f, 1375f, 1320m, 1250fa, 1200fa, 1080fa, 1035fa, 958f, 940f, 878f, 850m, 770f, 760f, 700f, 595f.

$^1\text{H-RMN-32}$ (C_4C). - 7.4 (m, 5H, Ph para los dos estereoisómeros); 4.5-3.75 (m, 2H, H-4, H-5' de los dos estereois.); 3.5 (dd, 1H, H-5 de un estereois., $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 7.5$ Hz); 3.27 (dd, 1H, H-5 del otro estereois., $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 7.5$ Hz); 1.65 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.61 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.30 (d, 3H, 4-Me de un estereois., $J = 6$ Hz); 1.17 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J = 6$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN-16}$ (C_3CD). - Isómero syn: 128.1 (C-1'); 127.98 (C-4'); 127.68 (C-3', C-5'); 125.18 (C-2', C-6'); 109.00 (C-2); 71.0' (C-4); 70.82 (C-5); 28.19 (2-Me); 18.29 (4-Me).

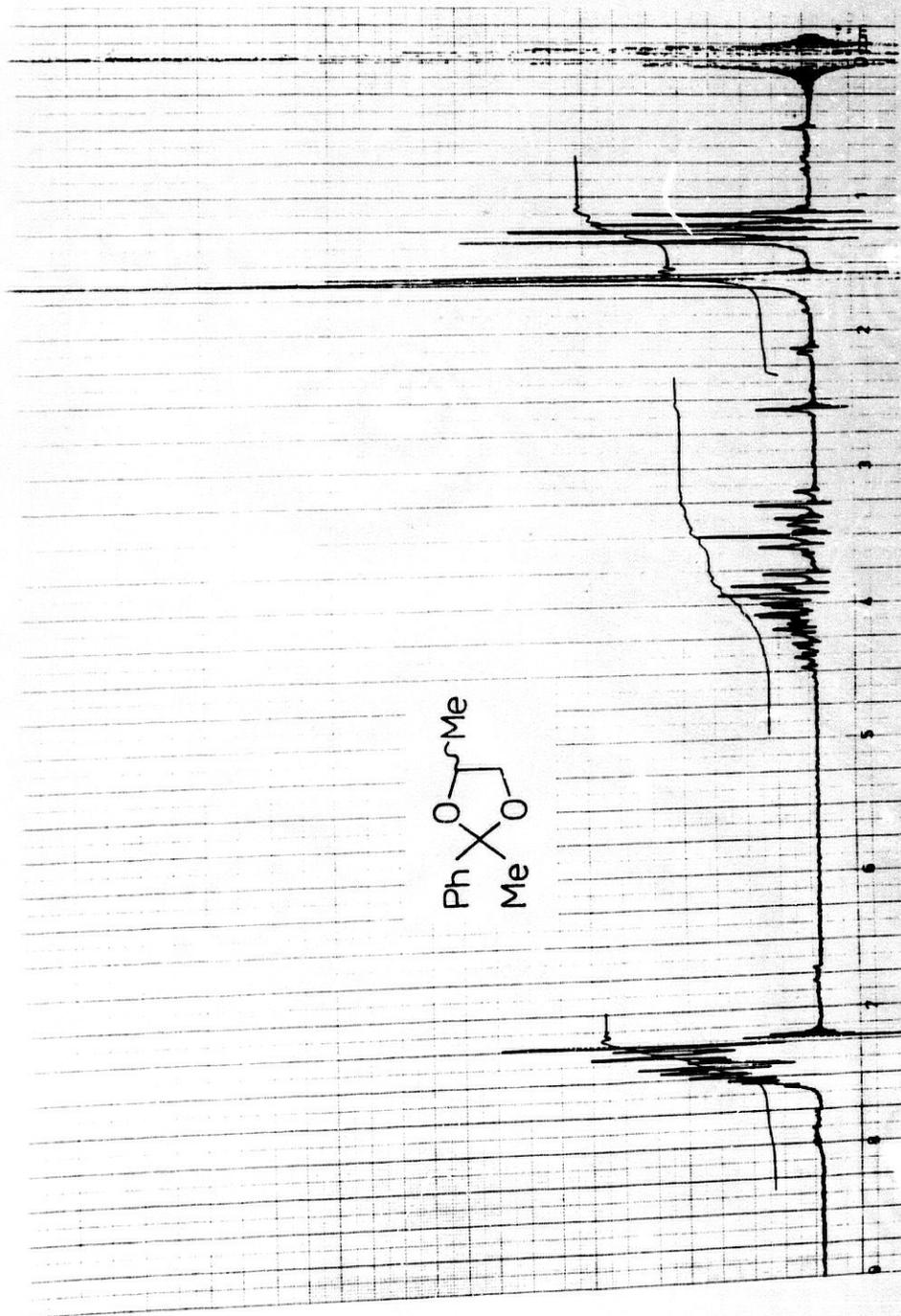
Isómero anti: 128.1 (C-1'); 127.98 (C-4'); 127.68 (C-3', C-5'); 125.18 (C-2', C-6'); 109.00 (C-2); 73.11 (C-4); 71.89 (C-5); 28.48 (2-Me); 18.93 (4-Me).

2-metil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 111.

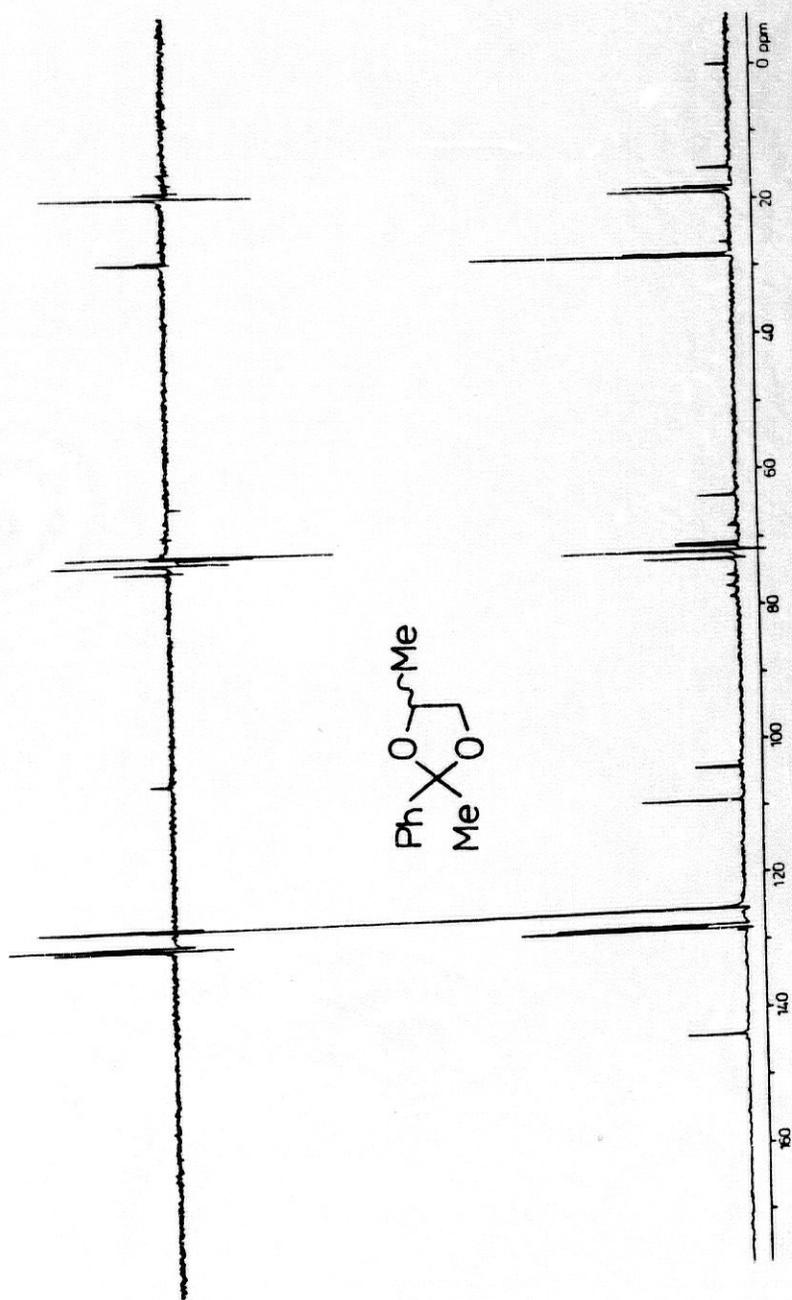
T. eb. 84-90 °C/0.01 Torr. P.f. 35-37 °C.

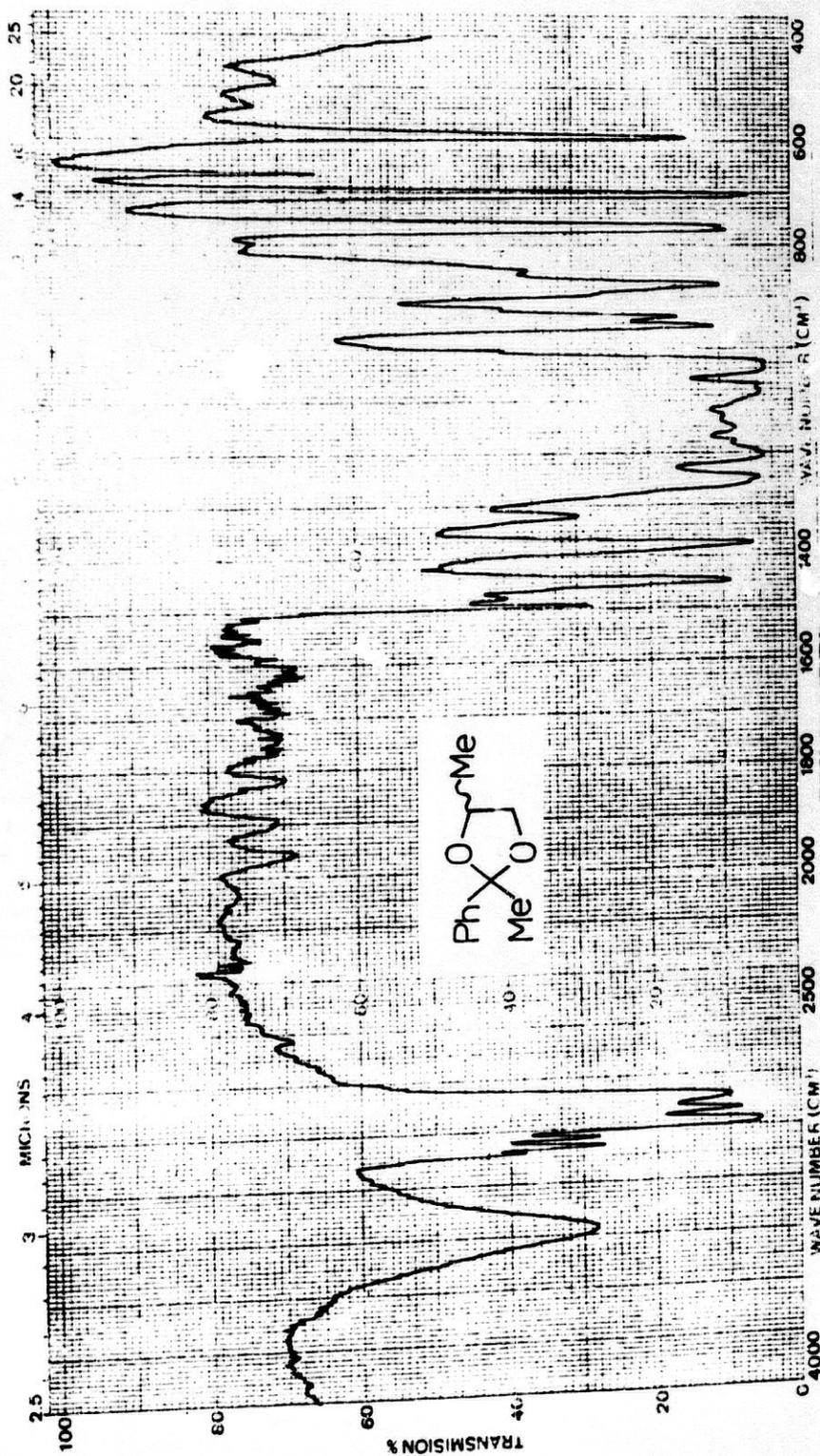
IR-32 (Pastilla KBr). - $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2998m, 2964m, 2952m, 2940m, 2896m, 1587m, 1439m, 1327f, 1301m, 1224f, 1207f, 1176f, 1142m, 1097f, 1040f, 1032f, 1011m, 953f, 868f, 836f, 815f, 530m.

$^1\text{H-RMN-33}$ (C_4C). - 7.24 (d, 2H, H-3', H-5', $J = 8.4$ Hz); 6.7 (d, 2H, H-2', H-6', $J = 8.4$ Hz); 3.72 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.7 (s, 3H, OMe); 1.46 (s, 3H, 2-Me).

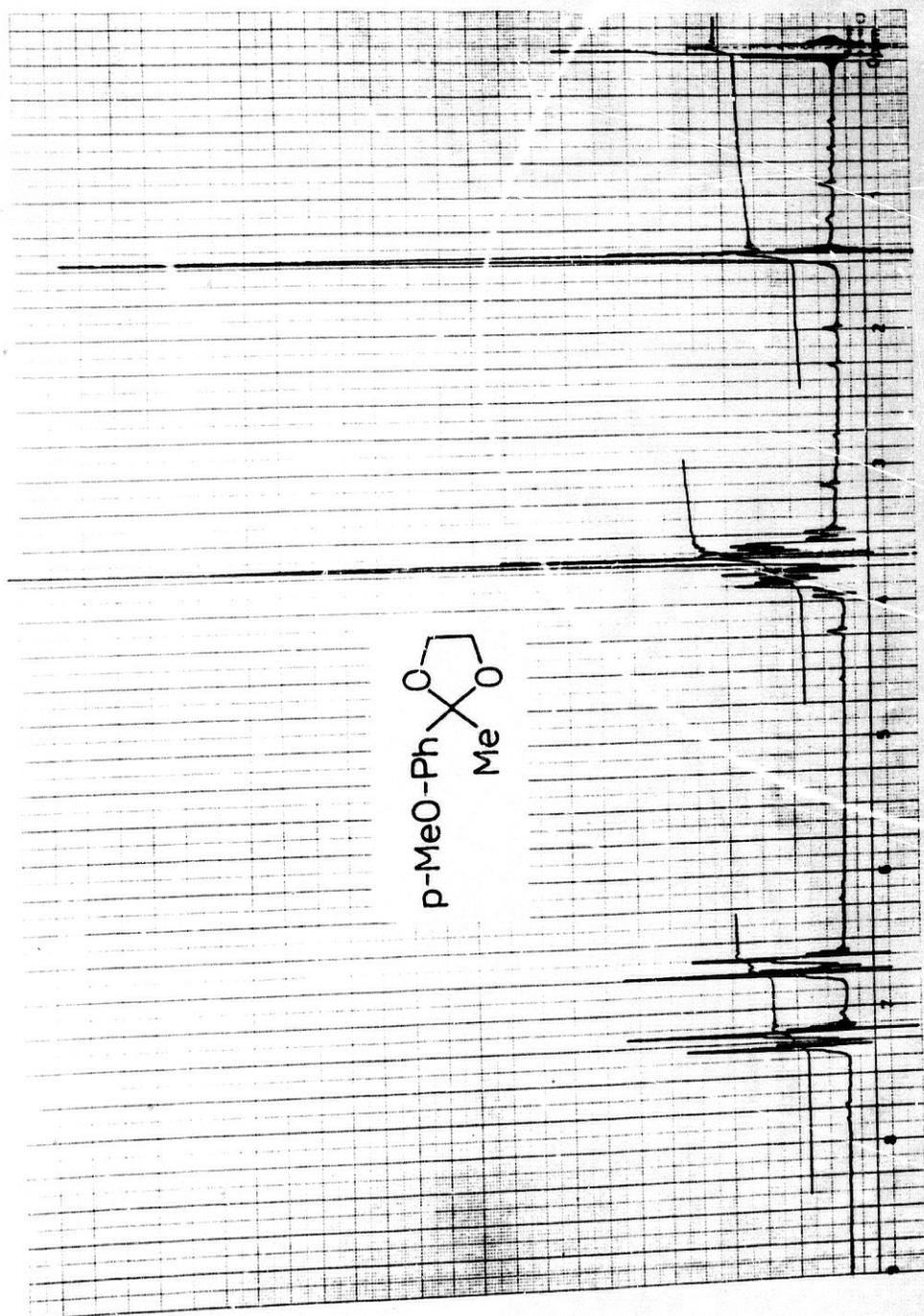


$^1\text{H-NMR}$ -32. - 2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 65.

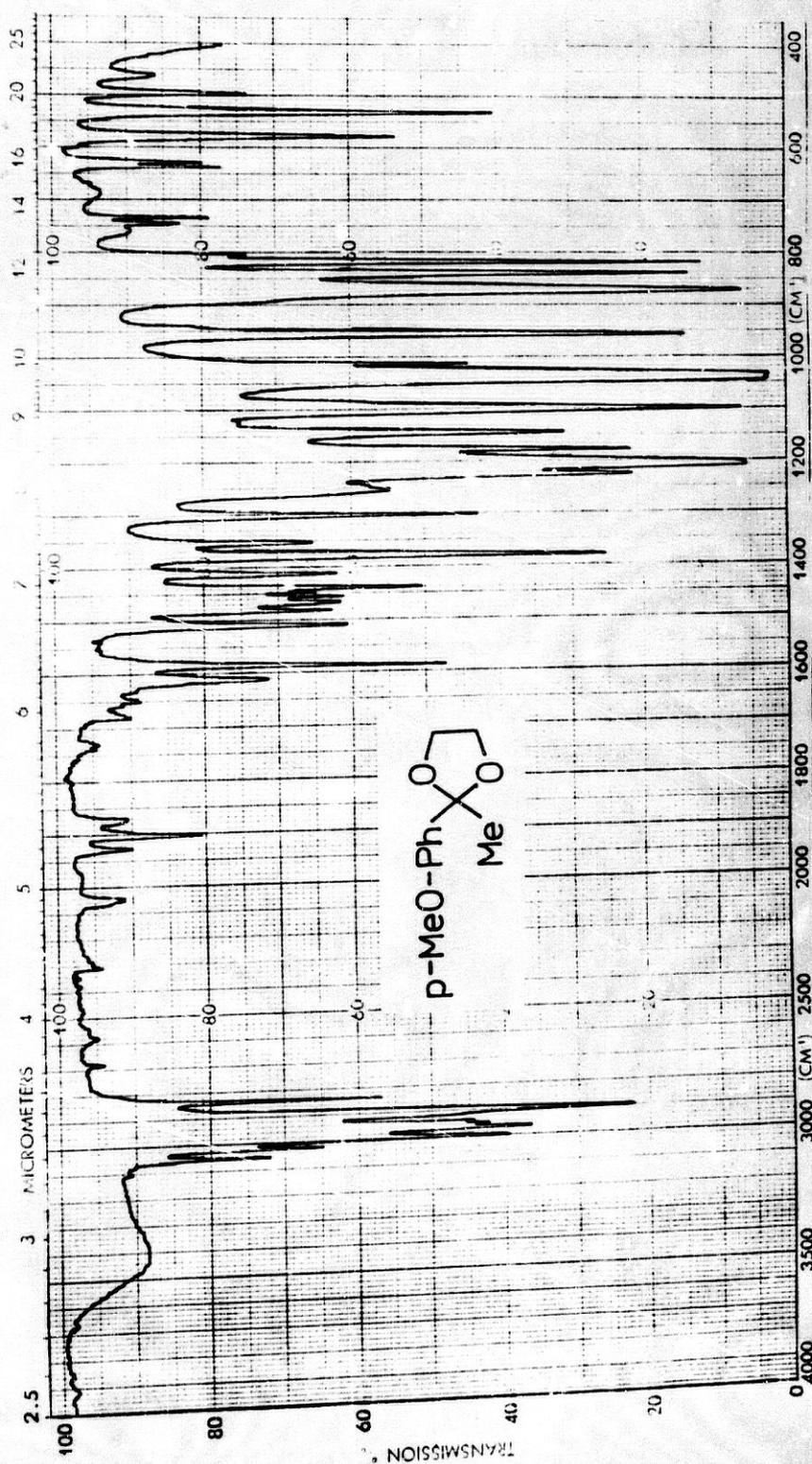




IR-31.- 2-phenyl-2,4-dimethyl-1,3-dioxolano 65.



$^1\text{H-RMN-33.}$ - 2-metil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 111.



2-p-metoxifenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 116.

T. eb. 128-130 °C/14 Torr.

IR-15 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3000f, 2960m, 2900m, 2860m, 1625f, 1600m, 1523f, 1479m, 1456m, 1385f, 1315f, 1260f, 1210f, 1186f, 1170m, 1096f, 1048f, 920m, 900m, 890m, 846m, 594m. $^1\text{H-RMN-16}$ (C_4C).- 7.26 (d, 2H, H-3', H-5' para los dos estereoisómeros, $J = 8.8$ Hz); 6.7 (d, 2H, H-2', H-6' para los dos estereois., $J = 8.8$ Hz); 4.3-3.7 (m, 2H, H-4, H-5' para los dos estereois.); 3.7 (s, 3H, OMe); 3.35 (dd, 1H, H-5 de un estereois., $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz); 3.12 (dd, 1H, H-5 del otro estereois., $J_{\text{gem}} = 8$ Hz, $J_{4,5} = 6$ Hz); 1.47 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.44 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.32 (d, 3H, 4-Me de un estereois., $J = 7$ Hz); 1.06 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J = 7$ Hz).**2-metil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 117.**

T. eb. 85-95 °C/0.09 Torr.

IR-16 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2994m, 2961m, 2893m, 2839d, 1603m, 1588m, 1488f, 1467m, 1453m, 1435m, 1374m, 1317m, 1288f, 1272f, 1200f, 1182m, 1159m, 1145d, 1115m, 1092m, 1070m, 1042f, 950d, 872m, 835d, 786m, 703m. $^1\text{H-RMN-17}$ (C_4C).- 7.3-6.6 (m, 4H, Ph); 4.35-3.5 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.72 (s, 3H, OMe); 1.5 (s, 3H, 2-Me).**2,4-dimetil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 122.**

T. eb. 125-127 °C/14 Torr.

IR-17 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2988f, 2937m, 2885m, 1604f, 1588f, 1488f, 1467m, 1453f, 1374f, 1315f, 1288f, 1271f, 1203f, 1181f, 1156f, 1086f, 1070f, 1043f, 956m, 878m, 785m, 750f.

$^1\text{H-RMN-18}$ (C_1, C).- 7.23-6.6 (m, 4H, Ph de ambos estereoisómeros); 4.3-3.7 (m, 2H, H-4, H-5' de los dos estereois.); 3.74 (s, 3H, OMe de los dos estereois.); 3.36 (dd, 1H, H-5 de un estereois., $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz); 3.15 (dd, 1H, H-5 del otro estereois., $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic}} = 8$ Hz); 1.49 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.45 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.21 (d, 3H, 4-Me de un estereois., $J = 6$ Hz); 1.08 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J = 6$ Hz).

2-metil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 123.

P.f. 71-73 °C.

IR-33 (Pastilla KBr).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2995m, 2904m, 1610m, 1520f, 1483m, 1407m, 1374m, 1347f, 1316m, 1235f, 1206f, 1151m, 1107m, 1094f, 1074f, 1031f, 1012f, 953f, 879f, 856f, 767m, 754m, 703f, 466m.

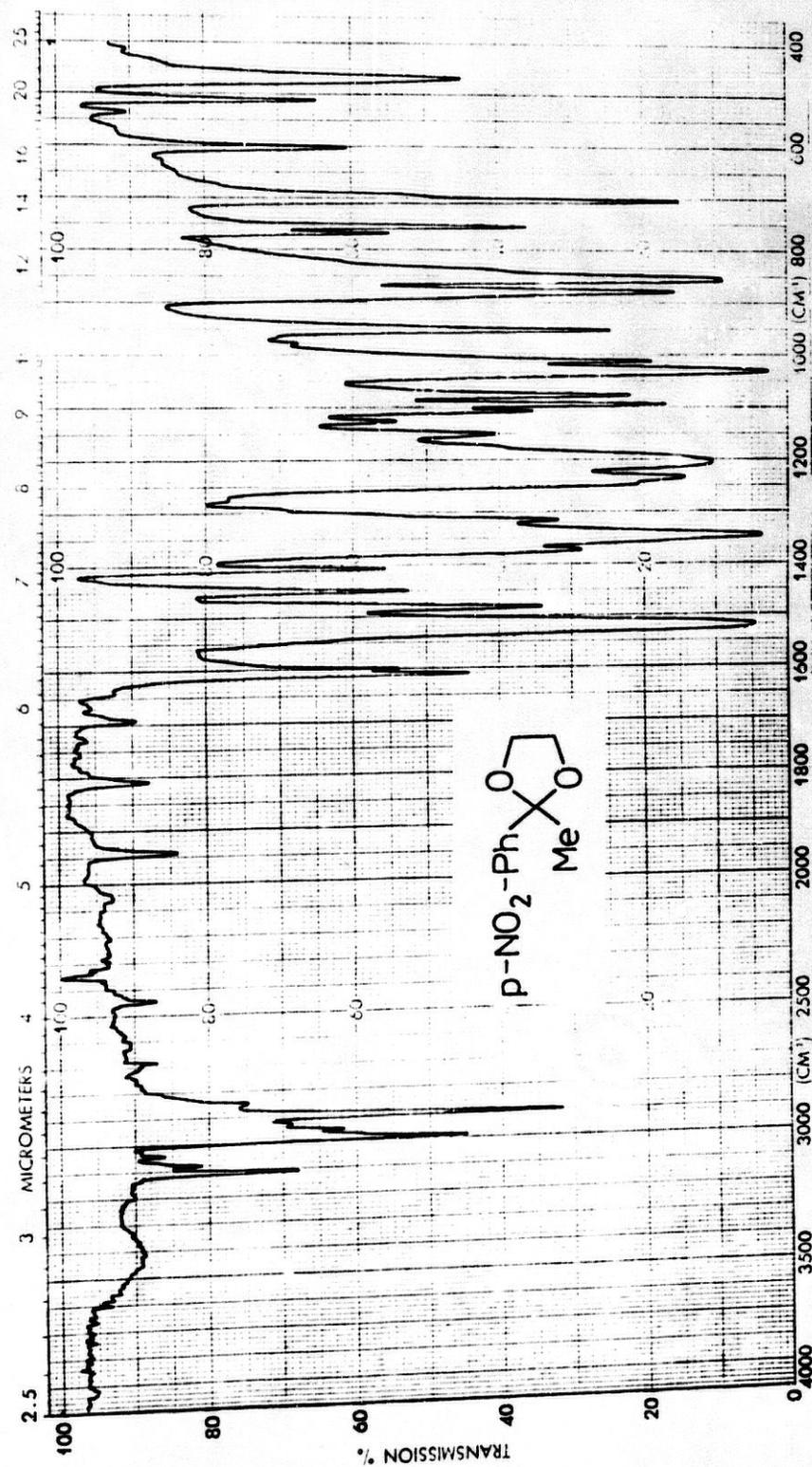
$^1\text{H-RMN-34}$ (C_1, C).- 8.14 (d, 2H, H-3', H-5', $J = 8.4$ Hz); 7.6 (d, 2H, H-2', H-6', $J = 8.4$ Hz); 4.1-3.6 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.53 (s, 3H, 2-Me).

2,4-dimetil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 129.

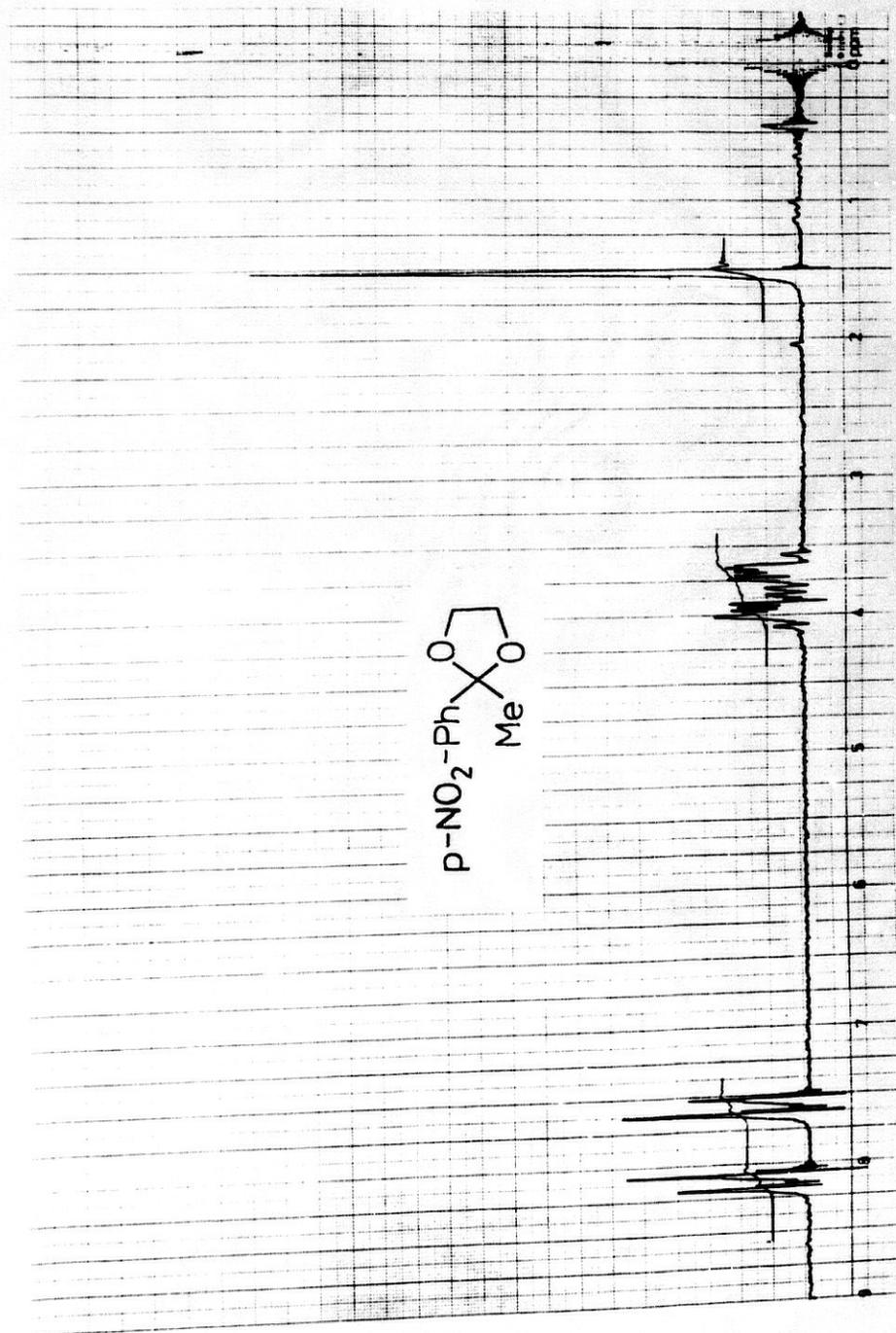
P.f. 63-66 °C.

IR-18 (Pastilla KBr).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3112d, 2985d, 2942d, 2897d, 1609m, 1521f, 1382m, 1345f, 1314d, 1250m, 1234m, 1208m, 1160m, 1095m, 1079m, 1032f, 1010m, 956m, 884m, 857f, 701m.

$^1\text{H-RMN-19}$ (C_1, C).- 8.14 (d, 2H, H-3', H-5' de los dos estereoisómeros, $J = 8.2$ Hz); 7.6 (d, 2H, H-2', H-6' de los dos estereois., $J = 8.2$ Hz); 4.4-3.1 (m, 3H, H-4, H-5, H-5' de los dos estereois.); 1.52 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.48 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.25 (d, 3H, 4-Me, de un estereois., $J = 6$ Hz); 1.09 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J = 6$ Hz).



1^H-RMN-34.- 2-metil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 123.



IR-33.- 2-metil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolani 123.

2-metil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano 130.

T. eb. 166-167 °C/14 Torr. P.f. 68-72 °C.

IR-19 (Pastilla KBr).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2993m, 2902m, 1529f, 1486m, 1452m, 1383m, 1356f, 1340f, 1311m, 1277m, 1234f, 1207f, 1161m, 1148m, 1109f, 1084m, 1066m, 1032f, 952m, 842m, 804m, 877f, 820m, 741f, 703f, 691f. $^1\text{H-RMN-20}$ (C_4C).- 8.3-7.35 (m, 4H, Ph); 4.15-3.6 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.55 (s, 3H, 2-Me).**2,4-dimetil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano 138.**

T. eb. 156-157 °C/14 Torr. P.f. 37-40 °C.

IR-20 (Pastilla KBr).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2989m, 2934m, 2886m, 1538f, 1533f, 1375m, 1356f, 1283m, 1245f, 1206f, 1112f, 1085f, 1069f, 1034f, 811m, 780m, 741f, 703m, 691f. $^1\text{H-RMN-21}$ (C_4C).- 8.3-7.6 (m, 4H, Ph de ambos estereoisómeros); 4.5-3.1 (m, 3H, H-4, H-5, H-5' de ambos estereois.); 1.56 (m, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.52 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.27 (d, 3H, 4-Me de un estereois., $J=6$ Hz); 1.15 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J=6$ Hz).

4.1.4.- Síntesis de 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolanos 5 y de 2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolanos 6 por reacciones de intercambio de alcohol a partir de 1 y 79, respectivamente (76).

4.1.4.1.- Procedimiento general.

10 g de 1 (0.06 moles) ó 79 (0.05 moles), se disuelven en el correspondiente alcohol (2.1 moles para el primero y 1.75 moles para el segundo), que contiene la cantidad adecuada de ácido sulfúrico para que la concentración final sea del 1%. La mezcla se calienta a reflujo durante 14 horas, se enfría, basifica (NaOH-MeOH) y se concentra. El residuo se disuelve en cloroformo (100 ml) y se lava con agua (2x20 ml) mostrando que las fracciones acuosas no contienen ninguno de los productos finales obtenidos en las reacciones. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y concentra dando, en cada caso, por destilación, dos fracciones constituidas por mezclas de los productos de reacción:

La primera siempre contiene 1,1,3-trialcoxi-propano 82 y también 2-(2-alcoxietyl)-1,3-dioxolano 5 ó 2-(2-alcoxietyl)-4-metil-1,3-dioxolano 6, dependiendo de si se ha utilizado 1 ó 79; la segunda es una mezcla de 5 y 1,1-dialcoxi-3-(2-hidroxietyl)-propano 81 ó 6, dependiendo de si se ha utilizado 1 ó 79.

Dichas mezclas se separan por cromatografía en columna. Los rendimientos obtenidos se esquematizan en la Tabla 23.

Los isómeros cis- y trans- de 6 han sido separados por cromatografía de gases.

Tabla 23

Sustrato	alcohol	Serie	5	6	81	82
1	EtOH	b	19.5	-	10.5	27.8
79	EtOH	b	-	36	-	26.9
1	Pr ⁿ OH	c	12.5	-	4.1	49.6
79	Pr ⁿ OH	c	-	34	-	33.6
1	Pr ⁱ OH	d	37.1	-	2.7	8.6
79	Pr ⁱ OH	d	-	66	-	1.8
1	Bu ^t OH ^a	e	12.0	-	-	-
79	Bu ^t OH ^b	e	-	19.7	-	-

^a Se obtienen además los compuestos 1,2-diterc-butoxietano, 2-[2-(2-terc-butoxi-etoxi)-etil]-1,3-dioxolano y 2-terc-butoxietano.

^b Se obtienen además los compuestos 1,2-diterc-butoxiopropano, 2-terc-butoxi-1-propanol y 1-terc-butoxi-2-propanol.

4.1.5.- Síntesis de 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106 (106, 108).

Se parte de 5.8 ml de acetofenona y 3.66 ml de 1,3-propanodiol; se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.1.3.1., obteniéndose un crudo que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción de destilación entre 94-104°C/14 Torr que pesa 7.13 g.

La c.c.f. de dicha fracción muestra la existencia de dos productos que se identifican con el dioxano y la cetona de partida, ambos con el mismo R.F. por lo que es preciso recurrir a la reducción de la acetofenona para su separación. Dicha reducción se lleva a cabo con BH₄Na en metanol como disolvente. El proceso se mantiene hasta que no se observa desprendimiento de hidrógeno, se neutraliza con ácido acético, disuelve en cloroformo y lava con agua.

El extracto cloroformico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra al rotavapor, obteniéndose así un crudo que pesa 7.5 g.

La c.c.f. muestra la presencia de dos productos en el crudo de reacción, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3
Silicagel: 40 g.

Se aislan dos fracciones:

Fracción 1a: 5.175 g de un compuesto sólido que se identifica como 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106 (Rdto. 21%).

Fracción 2a: 1.9 g de un compuesto que se identifica como Ph-CHOH-CH₃.

2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106.

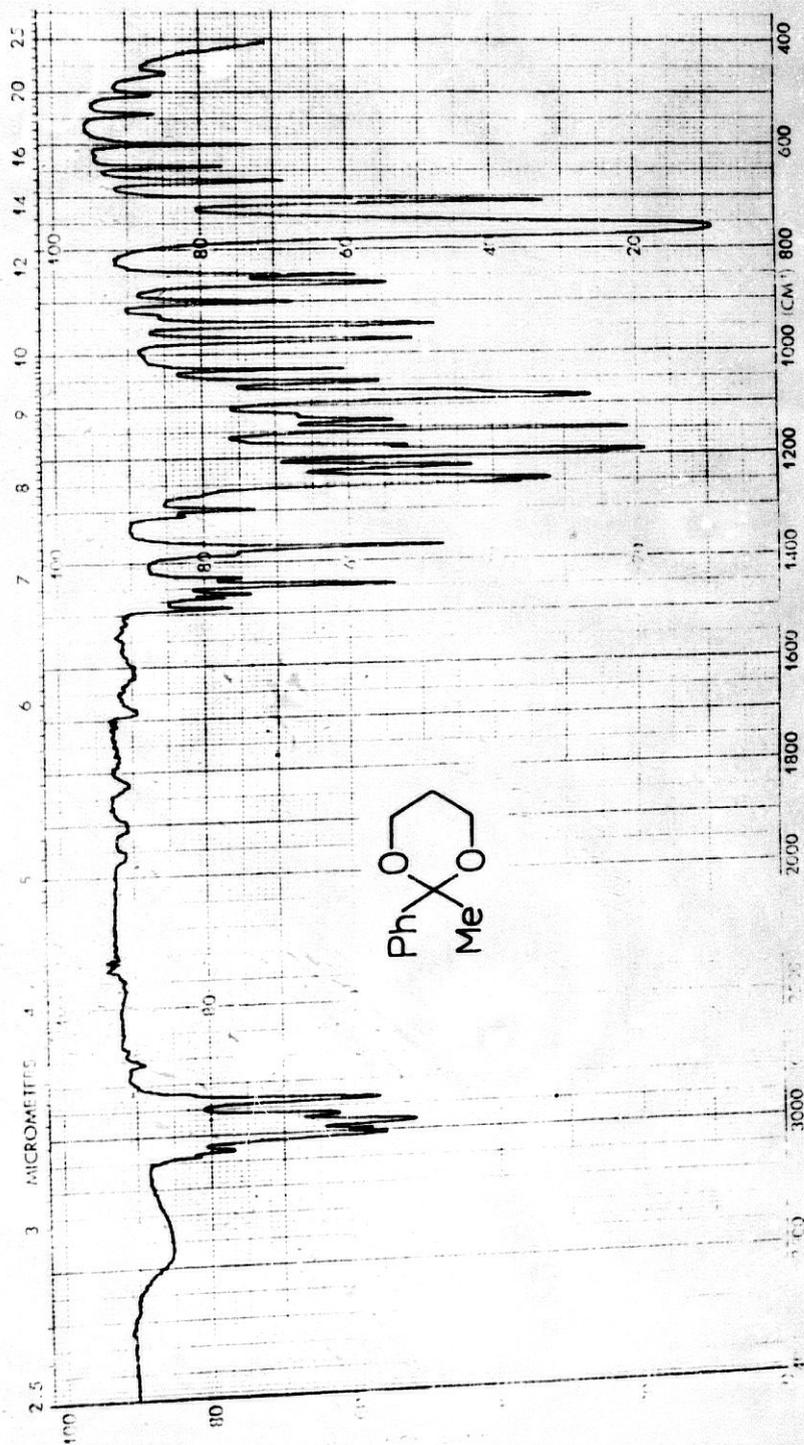
IR-34 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2968m, 2876m, 1244m, 1218m, 1190f, 1147f, 1128m, 1083m, 943m, 898d, 847d, 760f, 705m.

¹H-RMN-35 (C₁₄C).- 7.38 (m, 5H, Ph); 3.8 (m, 4H, H-4', H-6'); 2.3-1.8 (m, 1H, H-5'); 1.32 (s, 3H, 2-Me); 1.4-1.1 (m, 1H, H-5) (107).

4.2.- Nuevas reacciones.

4.2.1.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9 (16).

Una mezcla de 23.5 ml de metil vinil cetona y 80 ml de etilenglicol se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno. A dicha disolución se le añaden 0.8 ml de HCl



IR-34.- 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106.

concentrado y el contenido total del matraz se calienta a reflujo empleando para ello un equipo provisto de columna Vigreux y separador azeotrópico de agua tipo Clevenger. El proceso se mantiene hasta que se observa que no se separa más agua, lo que sucede al cabo de unas 10 horas. A continuación el crudo de la reacción se alcaliniza ligeramente con KOH/MeOH y, luego, se elimina el disolvente al rotavapor, aislándose un crudo que se destila al vacío de la trompa de agua, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 67.2 g de T.eb. 92-97°C/14 Torr.

Fracción 2a: 17.1 g de T.eb. 135-137°C/14 Torr.

La fracción 2a se redestila obteniéndose 13 g de un compuesto que se recoge entre 133-134°C/14 Torr, y se identifica como 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano **9** (Rdto. 26%).

2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano **9**.

IR-1 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3440f, 2941f, 2888f, 1160m, 1382m, 1223m, 1120f, 1061f, 866m.

$^1\text{H-RMN-1}$ (C_1_3CD).- 3.96 (s, 4H, Dioxolano); 3.62 (t, 4H, HO- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3.61 (t, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}$, $J = 7$ Hz); 2.37 (s, OH); 1.88 (t, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}$, $J = 7$ Hz); 1.35 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN-1}$ (C_1_3CD).- 108.85 (C-2); 71.92 ($-\text{O-C-OH}$); 66.48 ($-\text{O-C-C-}$); 64.34 (C-4, C-5); 51.37 ($-\text{O-C-C-OH}$); 38.45 ($-\text{C-C-}$); 24.05 (2-Me).

4.2.1.1.- Preparación del p-nitrobenzoato de **9**.

1 g de **9** se disuelve en 20 ml de piridina anhidra y se agregan 1.16 g de cloruro de p-nitrobenzoilo. La mezcla se mantiene 48 horas a temperatura ambiente y,

transcurrido este tiempo, se vierte, con agitación, sobre 100 ml de agua-hielo, apareciendo un aceite que se extrae con tres porciones de 30 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan primero con HCl al 5% y después con agua fría (2x30 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad, apareciendo un crudo que pesa 2.5 g.

El crudo, que en c.c.f. muestra dos manchas, se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando 19 g de silicagel y éter etílico-hexano 2:1 como eluyente. Se logran separar así 1.63 g del p-nitrobenzoato 139, que aparece como sirupo amarillento (Rdto. 65%).

p-nitrobenzoato de 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 139.

IR-2 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$ = 3480f, 2990f, 2880f, 1735f, 1610d, 1535f, 1530m, 1280f, 1115f, 1060f.

$^1\text{H-RMN-2}$ (Cl_4C).- 8.25 (s, 4H, Ar); 4.48 (m, 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 3.89 (s, 4H, Dioxolano); 3.73 (m, 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 3.61 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-$, $J = 7$ Hz); 1.83 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-$, $J = 7$ Hz); 1.30 (s, 3H, Me).

4.2.1.2.- Hidrólisis del hidroxicetal 9.
Obtención de 4-(2-hidroxietoxi)-2-butanona 140.

A 14.5 g de 9 se le adicionan 43.5 ml de una disolución acuosa al 5% de ácido acético. La mezcla se mantiene durante 3h a 85 °C y, posteriormente, se concentra a presión reducida, procurando que la temperatura del baño no pase de 45 °C. El crudo se lava varias veces con agua, hasta que no sea ácida la disolución y, finalmente, con etanol del 96%, destilándose a continuación el residuo (15.6 g) al vacío de la bomba de aceite, obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.6 g de T. eb. 54°C/0.2 Torr.

Fracción 2a: 8.6 g de T. eb. 57-62°C/0.2 Torr.

La 1a fracción contiene solamente etilenglicol, mientras que la 2a, por redestilación al vacío de la trompa de agua, lleva a tres nuevas fracciones:

Fracción 1a: 1.1 g de T. eb. 100°C/14 Torr.

Fracción 2a: 2.5 g de T. eb. 106-112°C/14 Torr.

Fracción 3a: 4.5 g de T. eb. 113-125°C/14 Torr.

Las dos primeras fracciones contienen etilenglicol, mientras que la 3a es cromatográficamente pura, identificándose como 4-(2-hidroxietoxi)-2-butanona 140 (Rdto. 41.5%).

4-(2-hidroxietoxi)-2-butanona 140.

IR-3 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3460fa, 1715f, 1360m, 1235f, 1165f, 1115f, 1060f.

$^1\text{H-RMN-3}$ (Cl_3CD).- 3.72 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 6.5$ Hz); 3.60 (s, 4H, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 2.70 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 6.5$ Hz); 2.15 (s, 3H, Me).

4.2.2.- Síntesis de 2-[2-(2-hidroxipropoxi)etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74 (17).

Una mezcla de 20 ml de metil vinil cetona y 89 ml de 1,2-propanodiol, se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno. A dicha disolución se le añaden 0.8 ml de HCl concentrado y el contenido total del matraz se calienta a reflujo, empleando para ello un equipo provisto de columna Vigreux y separador azeotrópico de agua tipo Clevenger. El proceso se mantiene hasta que no separa más agua, lo que sucede al cabo de unas 7 horas. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.1., obteniéndose

así un crudo que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 65.16 g de un compuesto que destila entre 86-90°C/14 Torr, y se identifica como 1,2-propanodiol.

Fracción 2a: 22.43 g de un compuesto que destila entre 122-125°C/14 Torr.

La c.c.f. de la 2a fracción muestra que está algo impurificada, por lo que se procede a su redestilación al vacío de la trompa de agua, obteniéndose de nuevo dos fracciones:

Fracción 1a: 1.73 g de un compuesto que destila a 97°C/14 Torr, y que se identifica como 1,2-propanodiol.

Fracción 2a: 21.005 g de un compuesto que destila entre 120-138°C/14 Torr, y que coincide con la mezcla de estereoisómeros syn-anti de 2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74 (Rdto.42%).

Todos los intentos de separar la mezcla de estereoisómeros syn-anti han resultado infructuosos.

2-[2-(2-hidroxipropoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74
(Mezcla syn-anti).

IR-8 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3415m, 2980f, 2937m, 2881f, 1379f, 1322d, 1250m, 1217m, 1151f, 1113f, 1094f, 1052f, 1001d, 954d, 850d, 862d.

$^1\text{H-RMN-9}$ (C_1_3CD).- 4.4-3.1 (m, 8H, H-4, H-5, H-5', $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{O}$); 2.7 (s, 1H, OH); 1.9 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-$); 1.4-1.05 (m, 9H, 3Me).

4.2.3.- Síntesis de 2-(2-alcoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolanos 8 (17).

4.2.3.1.- Síntesis de 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b.

4.303 g (0.037 moles) de 4-etoxi-2-butanona 10b, y 2.7 ml(0.037 moles) de 1,2-propanodiol, se disuelven en 100 ml de benceno. A dicha disolución se le añaden diez gotas de $F_3B.Et_2O$, y el contenido total del matraz se calienta a reflujo, empleando para ello un equipo provisto de columna Vigreux y separador azeotrópico de agua. El proceso se mantiene hasta que no separa más agua, lo que sucede al cabo de unas 7 horas.

A continuación, el crudo de la reacción se lava con dos porciones de 20 ml de carbonato potásico al 10% y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra al rotavapor, aislándose un crudo de 4.864 g que se purifica directamente mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1
Silicagel: 40 g.

Se consigue separar una única fracción que pesa 3.043 g y que se identifica como 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b (Rdto. 47%).

2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b.

IR-10 (Película).- $\bar{\nu}_{max}$: 2981f, 2937f, 2874f, 1449m, 1379f, 1306m, 1252m, 1216m, 1156f, 1124fa, 1098fa, 1053f, 953m, 863m.

$^1\text{H-RMN-11}$ (Cl_3CD).- 4.35-3.92 (m, H-4, H-5' de los dos estereoisómeros); 3.62-3.3 (m, H-5 de los dos estereois.); 3.52 (t, 2H, H-2' de un estereois., $J = 7.5$ Hz); 3.5 (t, 2H, H-2' del otro estereois., $J = 7.5$ Hz); 3.45 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, $J = 4$ Hz); 1.95 (t, 2H, H-1' de un estereois., $J = 7.5$ Hz); 1.9 (t, 2H, H-1' del otro estereois., $J = 7.5$ Hz); 1.3 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, $J = 4$ Hz); 1.23 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.18 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.2 (d, 3H, 4-Me, de un estereois., $J = 6$ Hz); 1.11 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., $J = 6$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN-7}$ (Cl_3CD).- Isómero syn: 109.32 (C-2); 71.83 (C-4); 70.89 (C-5); 66.47 (C-2'); 66.12 (-O-C-C); 39.32 (C-1'); 24.70 (2-Me); 18.24 (4-Me); 15.22 (-O-C-C).

Isómero anti: 109.32 (C-2); 72.35 (C-4); 71.13 (C-5); 66.64 (C-2'); 66.12 (-O-C-C); 40.14 (C-1'); 25.75 (2-Me); 18.70 (4-Me); 15.22 (-O-C-C).

EM m/e (%).- M^+ 159 (9), 101 (80), 59 (32), 45 (10), 43 (100).

4.2.3.2.- Síntesis de 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d.

2.15 g (0.017 moles) de 4-isopropoxi-2-butanona 10d y 1 ml (0.017 molé) de 1,2-propanodiol, se disuelven en 50 ml de benceno. A dicha disolución se le añaden ocho gotas de $\text{F}_3\text{B.Et}_2\text{O}$ y el contenido total del matraz se calienta a reflujo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.2.3.1., aislándose 2.1 g de un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1
Silicagel: 15 g.

Se consigue separar una única fracción que pesa 1.78 g y que se identifica como 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d (Rdto. 57%).

2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d.

IR-12 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2977f, 2937f, 2876f, 1453m, 1380f, 1342m, 1304m, 1251m, 1215m, 1131f, 1080f, 1058f, 961m, 880m, 864m.

$^1\text{H-RMN-13}$ (Cl_3CD).- 4.3-3.93 (m, 2H, H-4, H-5' de los dos estereoisómeros); 3.5 (m, 1H, H-5 de los dos estereois.); 3.5 (t, 2H, H-2' de un estereois., $J = 7.5$ Hz); 3.43 (t, 2H, H-2' del otro estereois., $J = 7.5$ Hz); 3.7-3.25 (m, 1H, -CH); 1.95 (t, 2H, H-1' de un estereois., $J = 7.5$ Hz); 1.9 (t, 2H, H-1' del otro estereois., $J = 7.5$ Hz); 1.37 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.32 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.22 (d, 3H, 4-Me de un estereois.); 1.1 (t, 3H, 4-Me del otro estereois.); 1.15 (d, 6H, Me_2).

$^{13}\text{C-RMN-9}$ (Cl_3CD).- Isómero syn: 109.35 (C-2); 71.83 (C-4); 71.42 (CH); 70.89 (C-2); 63.96 (C-2'); 39.76 (C-1'); 24.76 (2-Me); 22.19 (Me_2); 18.29 (4-Me).

Isómero anti: 109.35 (C-2); 72.30 (C-4); 71.42 (CH); 71.07 (C-5); 63.96 (C-2'); 39.66 (C-1'); 25.75 (2-Me); 22.19 (Me_2); 18.29 (4-Me).

EM m/e (x).- M^+ 188 (1); 173 (5); 101 (57); 87 (5); 73 (11); 59 (6); 45 (5); 43 (100).

4.2.4.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre sistemas 1,3-dioxolánicos.

4.2.4.1.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre dioxolanos 2-alkil-2-metil-sustituídos ó

2-alkil-2,4-dimetil-sustituidos, a temperatura de reflujo.

4.2.4.1.1.- Reacción entre 2,2-dimetil-1,3-dioxolano 23 y etanol.

Se disuelven 5 g de 23 en 50 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 50 ml de etanol y unas gotas de $F_3B.Et_2O$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene así un crudo de 1.79 g que se identifica como el compuesto de partida 23 inalterado.

4.2.4.1.2.- Reacción entre 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano 61 y etanol.

Se disuelven 5 g de 61 en 44 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 44 ml de etanol y unas gotas de $F_3B.Et_2O$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene así un crudo que pesa 3.2 g y que se identifica como el compuesto de partida 61.

4.2.4.1.3.- Reacción entre 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano 70 y etanol.

Se disuelven 5 g de 70 en 44 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 44 ml de etanol y unas gotas de $F_3B.Et_2O$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene así un crudo de 1.75 g y que se identifica con el compuesto de partida 70.

4.2.4.1.4.- Reacción entre 2-etil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 62 y etanol.

Método A.

Se disuelven 5 g de 62 en 40 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 40 ml de etanol y unas gotas de $F_3B.Et_2O$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene así un crudo que destila al vacío de la trompa de agua y se recoge a $120^{\circ}C/14$ Torr. Esta única fracción de destilación, que pesa 150 mg, se identifica con el compuesto de partida 62.

Método B.

Se disuelven 5 g de 62 en 80 ml de etanol anhidro que contienen 0.36 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. El crudo resultante se disuelve en 50 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 concentran de nuevo al rotavapor. Se obtiene así un crudo que destila al vacío de la trompa de agua y que

se recoge a 120°C/14 Torr, pesando 1.475 g. Esta fracción de destilación resulta ser la materia de partida 62.

4.2.4.1.5.- Reacción entre 2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano 71 y etanol.

Se disuelven 5 g de 71 en 40 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 40 ml de etanol y unas gotas de F₃B.Et₂O. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene así un crudo que pesa 85 mg y que se identifica con el compuesto de partida 71.

4.2.4.1.6.- Reacción entre 2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 63 y etanol.

Método A.

Se disuelven 5 g de 63 en 35.5 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 35.5 ml de etanol y unas gotas de F₃B.Et₂O. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. Se obtiene un crudo que pesa 470 mg y que se identifica con el producto de partida 63.

Método B.

Se repite la reacción con iguales cantidades pero utilizando ácido sulfúrico concentrado (0.33 ml), como catalizador. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.1.4., Método B, recojiéndose una única fracción de destilación a 65°C/85 Torr, que pesa 255 mg y, que se identifica con la materia de partida 63.

4.2.4.1.7.- Reacción entre 2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolano 72 y etanol.

Se disuelven 5 g de 72 en 35.5 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 35.5 ml de etanol y unas gotas de F₃B.Et₂O. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor, obteniéndose un crudo que pesa 1.31 g y que coincide con la materia de partida 72.

4.2.4.1.8.- Reacción entre 2-terc-butil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 64 y etanol.

Método A.

Se disuelven 5 g de 64 en 32.2 ml de etanol anhidro y, sobre esta disolución se adiciona otra formada por 32.2 ml de etanol y unas gotas de F₃B.Et₂O. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor, obteniéndose un crudo que pesa 1 g y que coincide con la materia de partida 64.

Método B.

Se disuelven 5 g de 64 en 64.4 ml de etanol anhidro que contienen 0.38 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.1.4., Método B, recogiénose una única fracción de destilación a 87°C/100 Torr, que pesa 1.81 g y que se identifica con la materia de partida 64.

4.2.4.2.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre los hidroxicetales 9 y 74.

4.2.4.2.1.- Reacciones entre 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano 9 y distintos alcoholes a temperatura de reflujo.

4.2.4.2.1.1.- Reacción entre 9 y metanol. Obtención de 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a (16) y de 2,2,4-trimetoxibutano 75.

10 g de 9, se disuelven en 80 ml de metanol anhidro que contienen 0.4 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se alcaliniza ligeramente con KOH/MeOH 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. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra de nuevo al rotavapor. Se obtiene así un crudo de 8.6 g, que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción de 3.7 g entre 50-61°C/14 Torr.

La c.c.f. de dicha fracción muestra la presencia de dos compuestos; por ello, 1.5 g de la misma se someten a una separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3

Silicagel: 29 g.

Se aislan las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.7 g de un compuesto que se identifica como 2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a (Rdto. 20%).

Fracción 2a: 0.3 g de un compuesto que se identifica como 2,2,4-trimetoxibutano 75 (Rdto. 8%).

Mezcla 1a y 2a fracciones: 0.1 g.

2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7a.

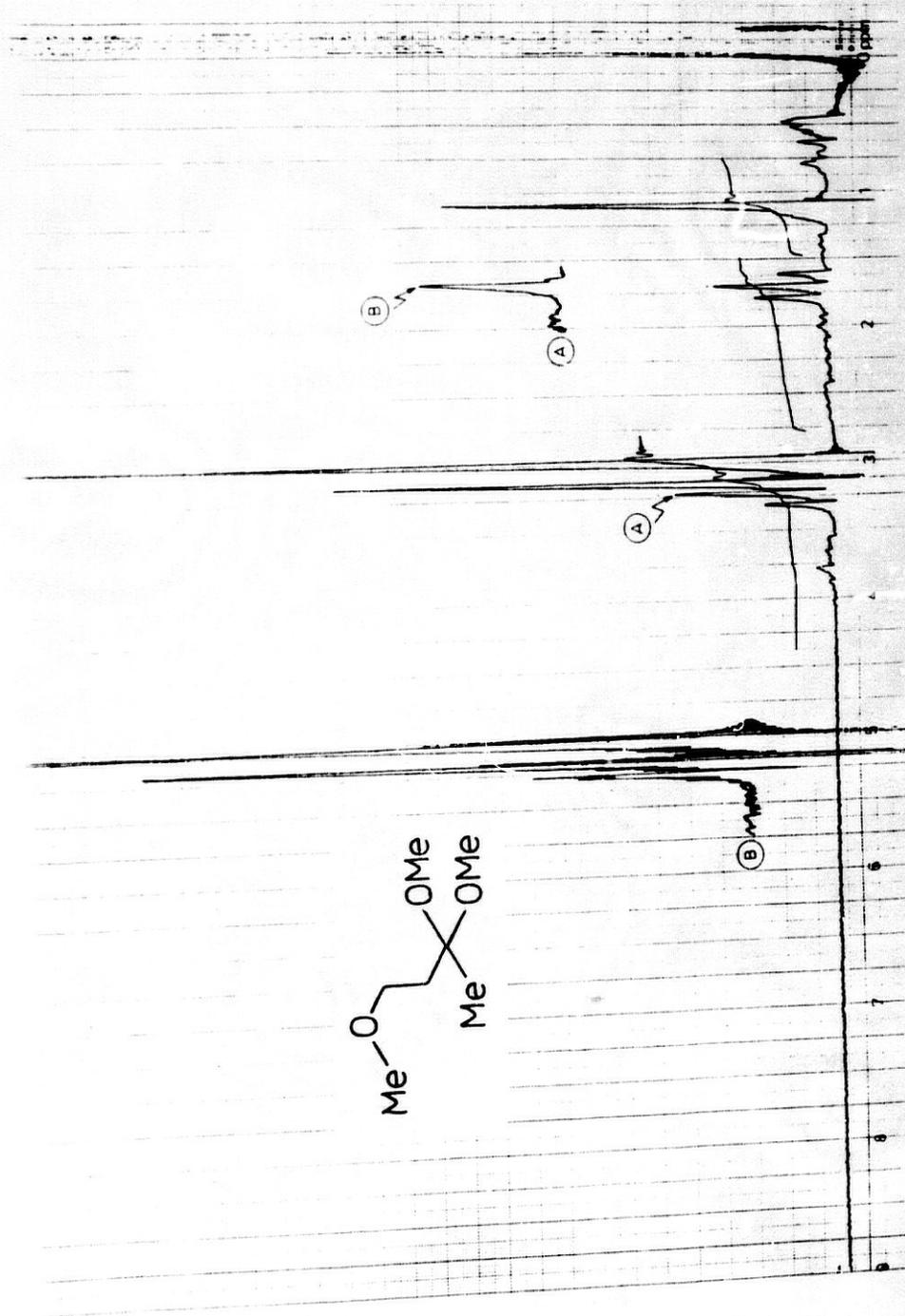
IR-4 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2988f, 2938f, 2884f, 2814f, 1482m, 1452m, 1380f, 1313f, 1256f, 1205f, 1118f, 1093f, 1067f, 969m, 949f, 866f, 536m.

$^1\text{H-RMN-5}$ (C_1_3CD).- 3.76 (s, 4H, Dioxolano); 3.42 (t, 2H, -O- CH_2 - CH_2 -, J= 7.5 Hz); 3.25 (s, 3H, OMe); 1.87 (t, 2H, -O- CH_2 - CH_2 -, J= 7.5 Hz); 1.25 (s, 3H, 2-Me).

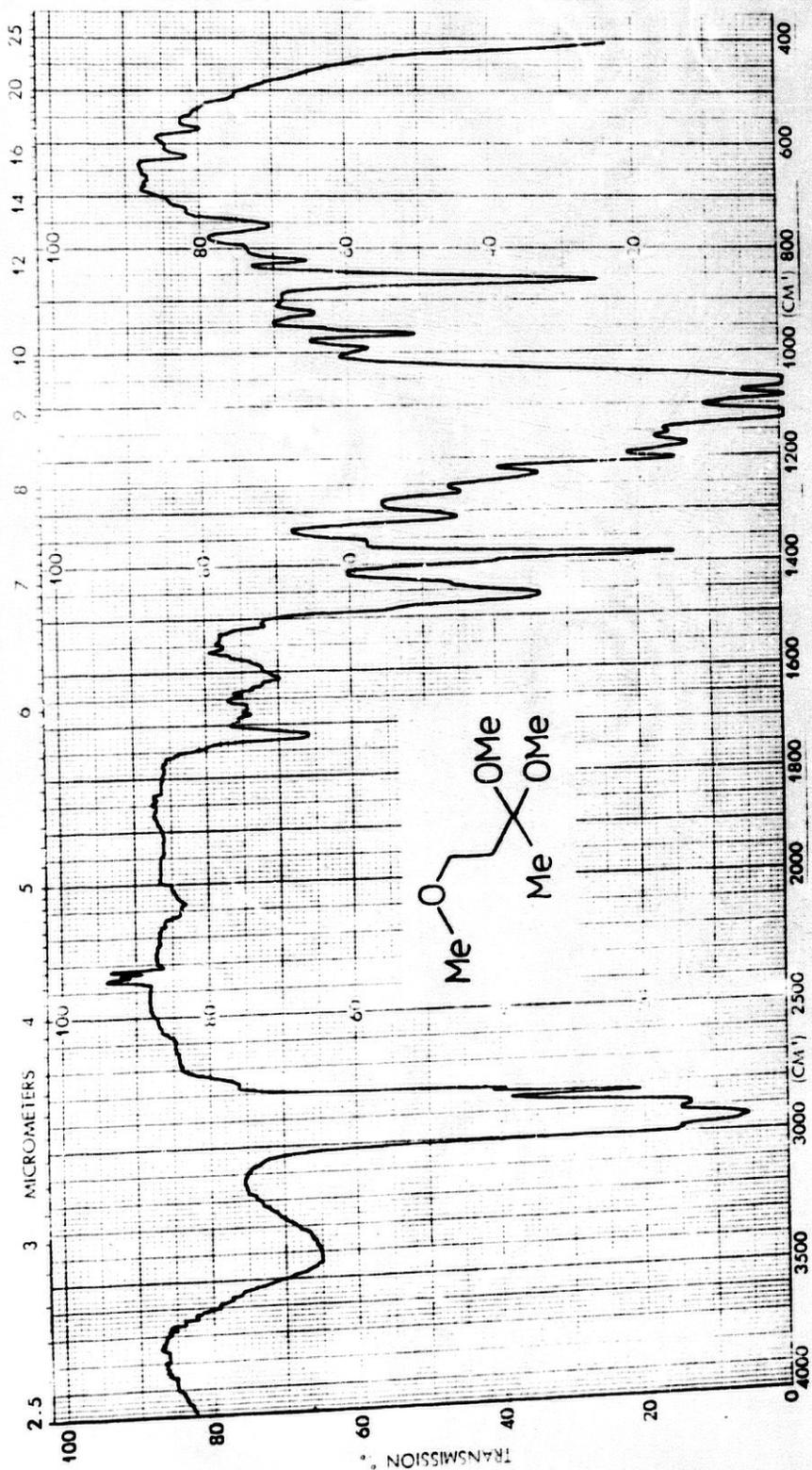
$^{13}\text{C-RMN-2}$ (C_1_3CD).- 108.62 (C-2); 68.35 (C-2'); 64.17 (C-4, C-5); 58.11 (OMe); 38.43 (C-1'); 23.85 (2-Me).

2,2,4-trimetoxibutano 75.

IR-35 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2944f, 2896f, 2834f, 1460m, 1381f, 1119f, 1083f, 1057f, 858m.



$^1\text{H-NMR}$ -36. - 2,2,4-trimethoxybutano 75.



IR-35.- 2,2,4-trimethoxybutano 75.

$^1\text{H-RMN-36}$ (C_4D_4). -3.26 (s, 3H, OMe); 3.22 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J=7$ Hz); 3.0 (s, 6H, OMe, OMe); 1.7 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J=7$ Hz); 1.24 (s, 3H, Me).

4.2.4.2.1.2.- Reacción entre 9 y etanol. Obtención de 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7b (16) y de 4-etoxi-2-butanona 10b (17).

10 g de 9, se disuelven en 116 ml de etanol anhidro que contienen 0.54 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., llegándose así a un crudo de 6.1 g, que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción que se recoge entre 50-77°C/14 Torr y pesa 3.4g.

La c.c.f. de dicha fracción muestra la presencia de dos compuestos que se logran separar mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad a separar: 0.5 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:3
Silicagel: 19 g.

Se consiguen aislar dos fracciones:

Fracción 1a: 0.25 g de un compuesto que se identifica como 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7b (Rdto. 18.5%).

Fracción 2a: 0.04 g de un compuesto que se identifica como 4-etoxi-2-butanona 10b (Rdto. 4%).

Mezcla 1a y 2a fracciones: 0.04 g.

2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7b.

IR-5 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2982f, 2879f, 1448m, 1380f, 1361m, 1312m, 1295m, 1260m, 1220f, 1142f, 1100f, 947f, 862m, 743m.

$^1\text{H-RMN-6}$ (C_1_3CD).- 3.85 (s, 4H, Dioxolano); 3.47 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 7.5$ Hz); 3.45 (q, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$); 1.9 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 7.5$ Hz); 1.27 (s, 3H, 2-Me); 1.12 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 8$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN-3}$ (C_1_3CD).- 108.21 (C-2); 65.83 (C-2'); 65.34 (C-O-); 63.82 (C-4, C-5); 38.37 (C-1'); 23.57 (2-Me); 14.49 (C-O-).

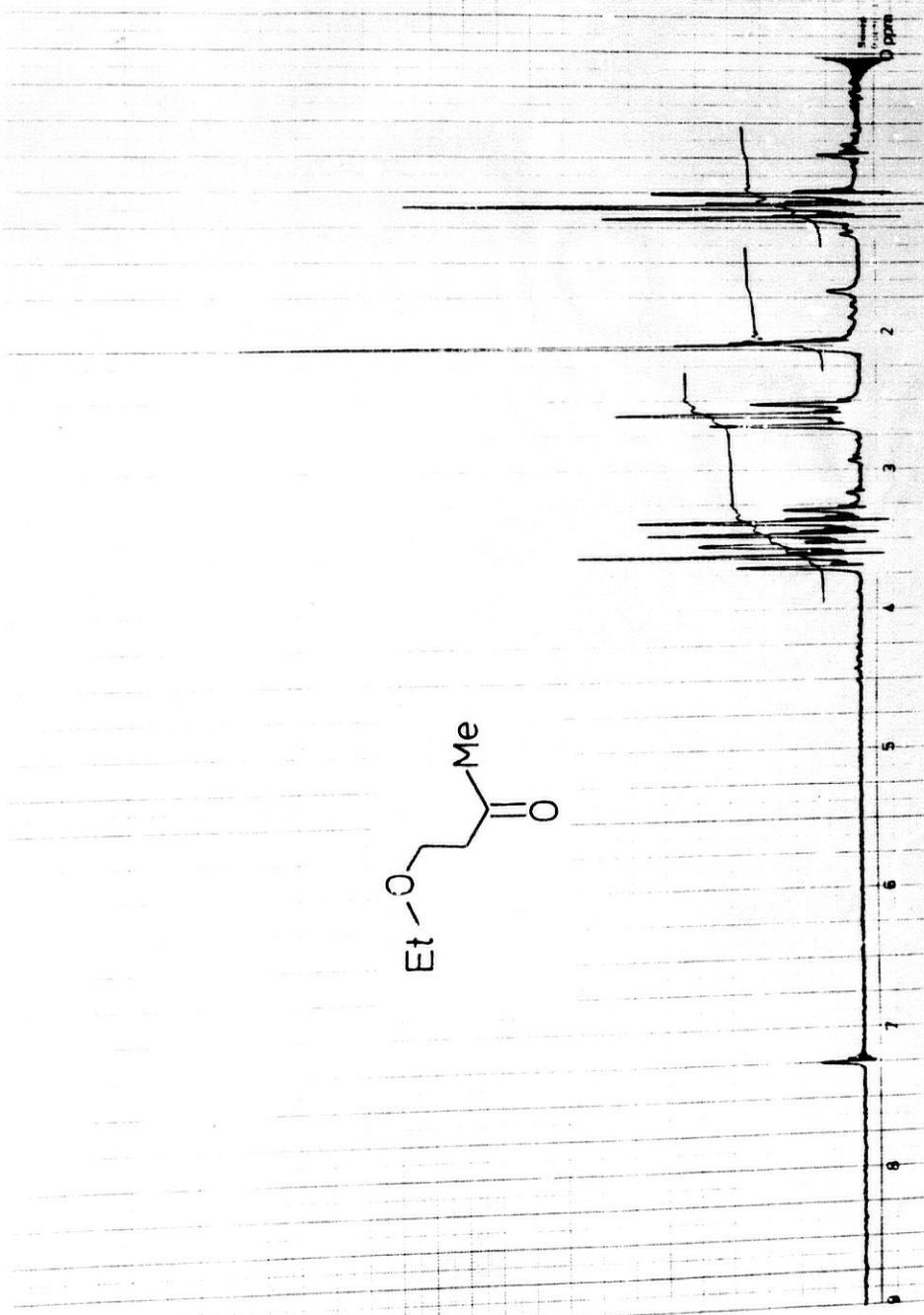
4-etoxi-2-butanona 10b.

IR-36 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2979m, 2876m, 1720f, 1379m, 1361m, 1262m, 1170m, 1112f, 919m, 801m, 734f.

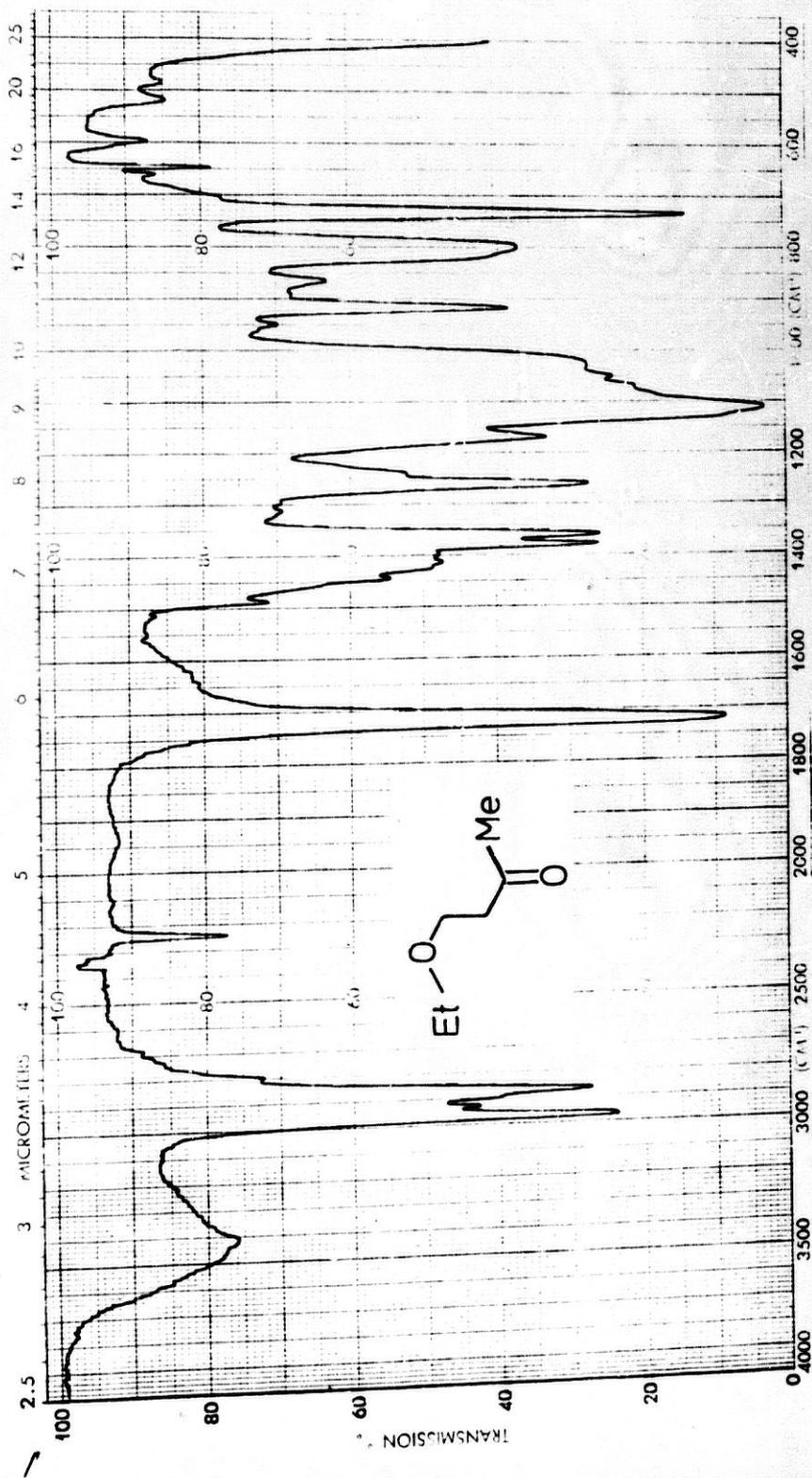
$^1\text{H-RMN-37}$ (C_1_3CD).- 3.62 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 6.5$ Hz); 3.42 (q, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz); 2.6 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 6.5$ Hz); 2.12 (s, 3H, Me); 1.1 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz).

4.2.4.2.1.3.- Reacción entre 9 y n-propanol. Obtención de 2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7c (16) y de 4-n-propoxi-2-butanona 10c (17).

10 g de 9 se disuelven en 148.5 ml de n-propanol anhidro que contienen 0.7 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas. El resto del proceso es análogo al descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., llegándose así a obtener 8.2 g de un crudo que, por destilación al vacío de la trompa de agua, permite separar dos fracciones:



$^1\text{H-NMR}$ -37.- 4-etoxi-2-butanona **10b**.



IR-36. - 4-etoxi-2-butanona 10b.

Fracción 1a: 1.6 g de T. eb. 70-90°C/14 Torr.

Fracción 2a: 1.8 g de T. eb. 95-106°C/14 Torr.

La c.c.f. muestra que en ambas fracciones existen dos compuestos con diferente grado de enriquecimiento, por lo que se consideró necesario realizar la cromatografía preparativa en columna sobre las dos fracciones por separado.

1.05 g de la 1a fracción se separaron sobre 19 g de silicagel, empleando éter etílico-hexano 1:3 como eluyente. Por este procedimiento se logran aislar los siguientes compuestos:

Compuesto 1: 0.9 g.

Compuesto 2: 0.08 g.

En forma análoga, 1.8 g de la 2a fracción, empleando las mismas condiciones, permiten aislar:

Compuesto 1: 0.05 g.

Compuesto 2: 1.53 g.

El compuesto 1 en ambos casos se identifica como 2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7c (Rdto. 10%).

El compuesto 2 corresponde a la cetona 4-n-propoxi-2-butanona 10c (Rdto. 22%).

2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7c.

IR-6 (película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2965f, 2939f, 2880f, 1467m, 1456m, 1380f, 1311m, 1353m, 1219m, 1172f, 1126f, 1060f, 949m, 866f.

$^1\text{H-RMN-7}$ (C_1_3CD).- 3.85 (s, 3H, Dioxolano); 3.45 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz); 3.3 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz); 1.87 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz); 1.5 (m, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz); 1.25 (s, 3H, Me); 0.82 (t, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$, $J = 7$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN-4}$ (C_1_3CD).- 108.75 (C-2); 72.39 (C-C-C-O-); 66.45 (C-2'); 64.24 (C-4, C-5); 38.68 (C-1'); 24.04 (2-Me); 22.7 (C-C-C-O-); 10.35 (C-C-C-O-).

4-n-propoxi-2-butanona 10c.

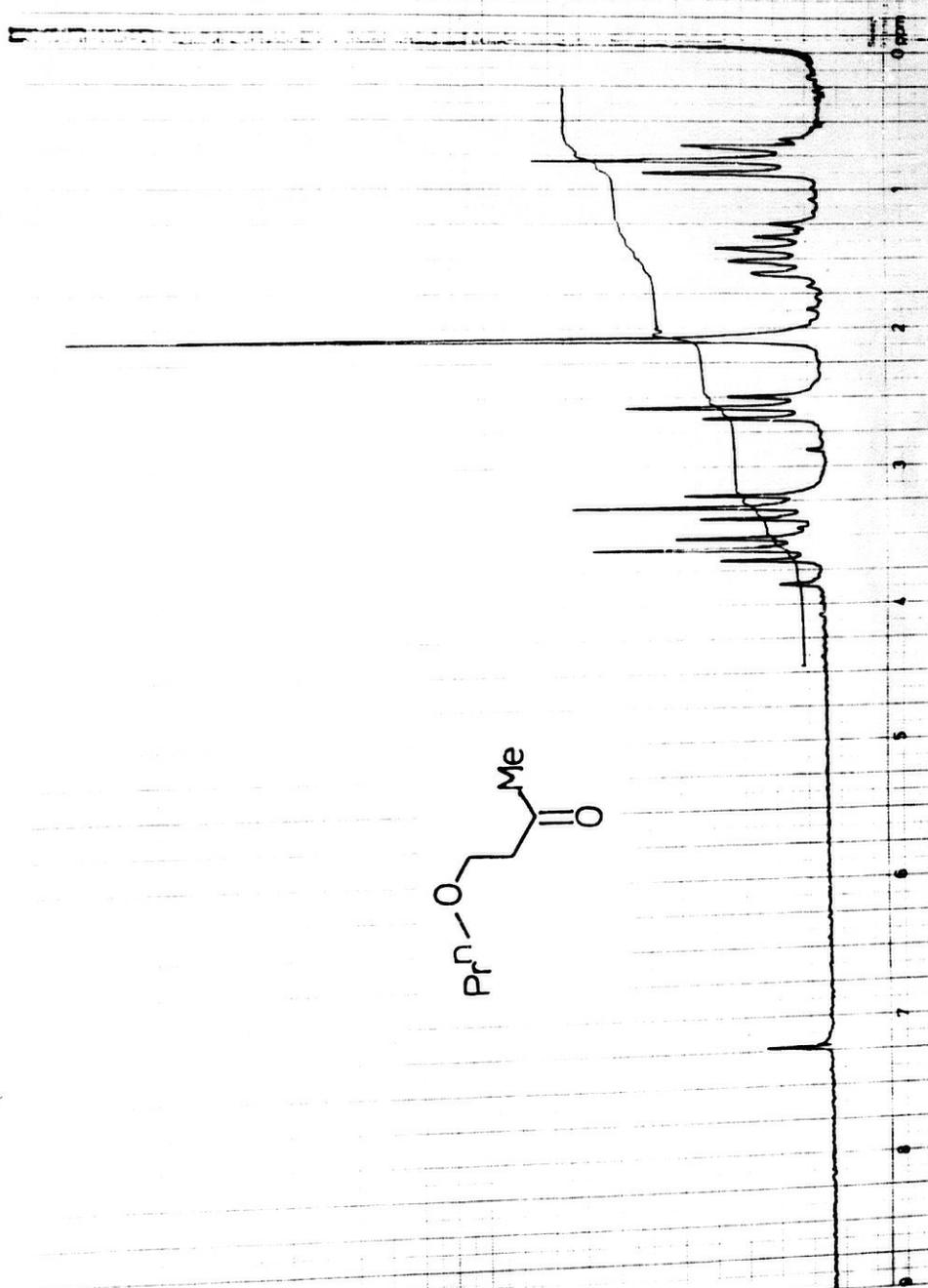
IR-37 (Película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2967f, 2940f, 2877f, 1718f, 1485m, 1426m, 1361f, 1318m, 1236m, 1172f, 1117f, 1060f, 987m, 951m, 757m, 598d, 521d.

$^1\text{H-RMN-38}$ (C_1_3CD).- 3.6 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$, $J = 6$ Hz); 3.3 (t, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz); 2.57 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$, $J = 6$ Hz); 2.1 (s, 3H, Me); 1.45 (m, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz); 0.8 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $J = 7$ Hz).

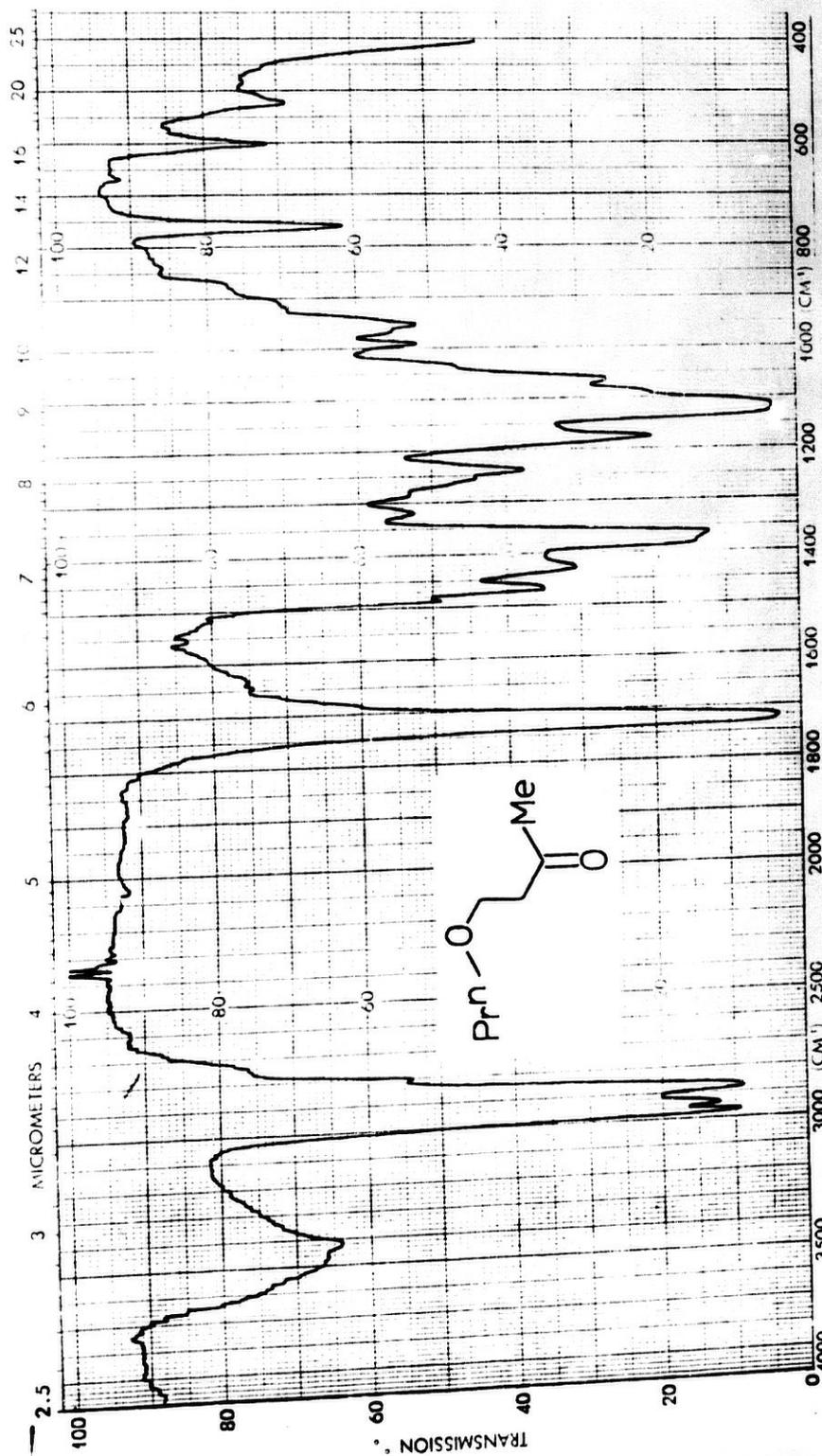
4.2.4.2.1.4.- Reacción entre 9 e isopropanol. Obtención de 2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7d (16) y de 4-isopropoxi-2-butanona 10d (17).

10 g de 9 se disuelven en 151 ml de isopropanol anhidro que contienen 0.7 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., llegándose así a obtener 8.3 g de un crudo que, por destilación al vacío de la trompa de agua, permite recoger dos fracciones:



¹H-RMN-38. - 4-n-propoxi-2-butanona 10c.



IR-37.- 4-n-propoxi-2-butanona 10c.

Fracción 1a: 2.8 g de T. eb. 64-80°C/14 Torr.

Fracción 2a: 1.4 g de T. eb. 80°C/14 Torr.

La c.c.f. de estas fracciones muestra la existencia de dos compuestos iguales en ambas, con diferente grado de enriquecimiento, por lo que se someten a cromatografía preparativa en columna, ambas por separado. Así, 2.8 g de la 1a fracción se separan en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Silicagel: 29 g.

Se logran aislar:

Compuesto 1: 1.6 g.

Compuesto 2: 0.7 g.

De forma análoga, se somete la 2a fracción a cromatografía preparativa en columna en idénticas condiciones, consiguiendo aislar dos compuestos:

Compuesto 1: 1.2 g.

Compuesto 2: 0.7 g.

Mezcla 1 y 2: 0.17 g.

El compuesto 1, en ambos casos, se identifica como 2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7d (Rdto. 28.5%).

El compuesto 2 se identifica, en los dos casos, como 4-isopropoxi-2-butanona 10d (Rdto. 10.5%).

2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7d.

IR-7 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2976f, 2938f, 2882f, 1481d, 1469d, 1453m, 1404d, 1381f, 1340m, 1306m, 1253m, 1220m, 1180f, 1147f, 1130f, 1086f, 948m, 867m, 757m.

$^1\text{H-RMN-8}$ (Cl_3CD).- 3.76 (s, 4H, Dioxolano); 3.48 (m, 1H, $-\text{CH}$, $J = 6$ Hz); 3.45 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 7.5$ Hz); 1.85 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 7.5$ Hz); 1.25 (s, 3H, 2-Me); 1.06 (d, 6H, Me_2 , $J = 6$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN-}$ (Cl_3CD).- 108.85 (C-2); 71.22 (CH); 64.29 (C-4, C-5); 63.81 (C-2'); 39.15 (C-1'); 24.10 (2-Me); 21.9 (Me_2).

4-isopropoxi-2-butanona 10d.

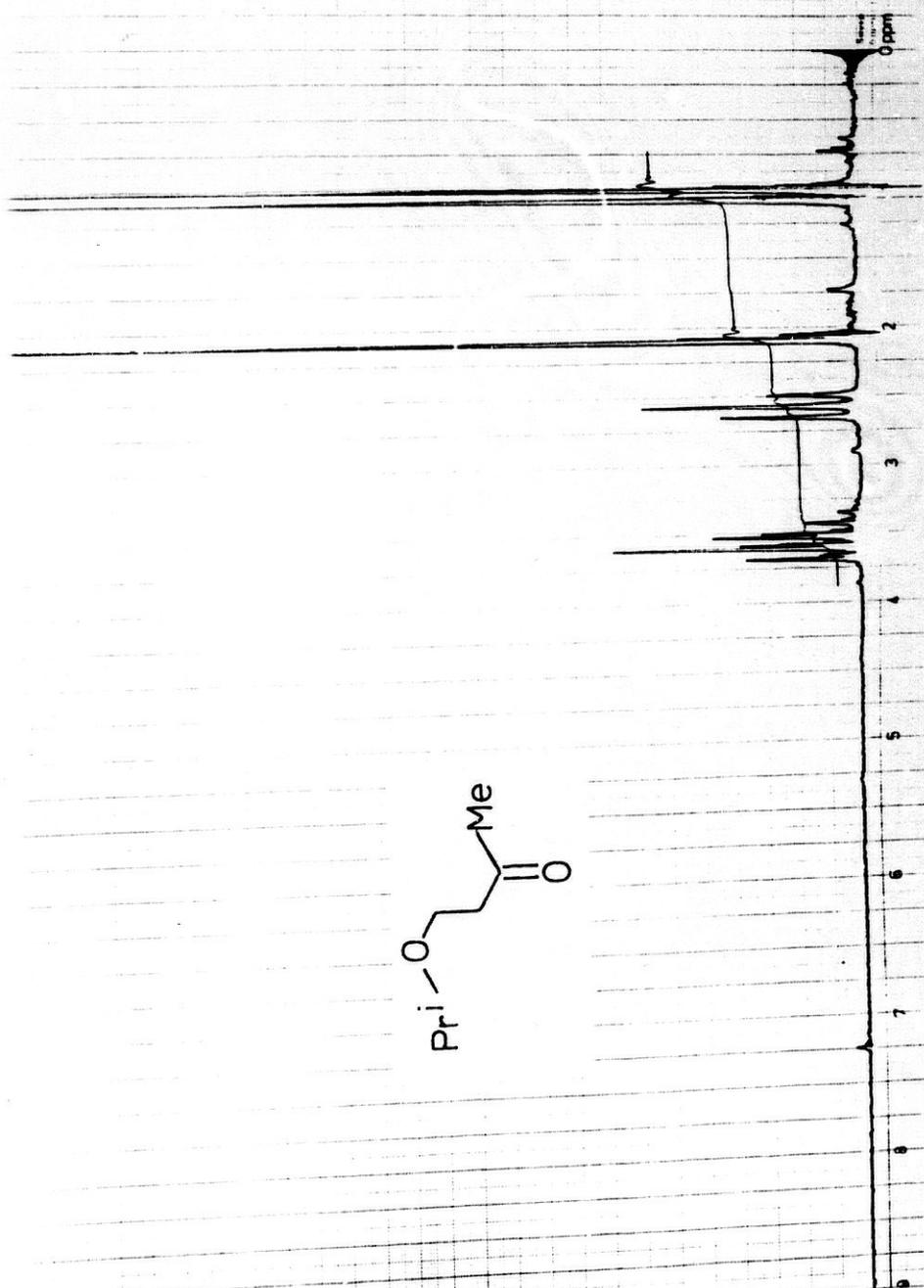
IR-38 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2976f, 2936f, 2877f, 1719f, 1674m, 1469m, 1425m, 1382f, 1369f, 1338f, 1239m, 1169f, 1147f, 1130f, 1080f, 983d, 953d, 917d.

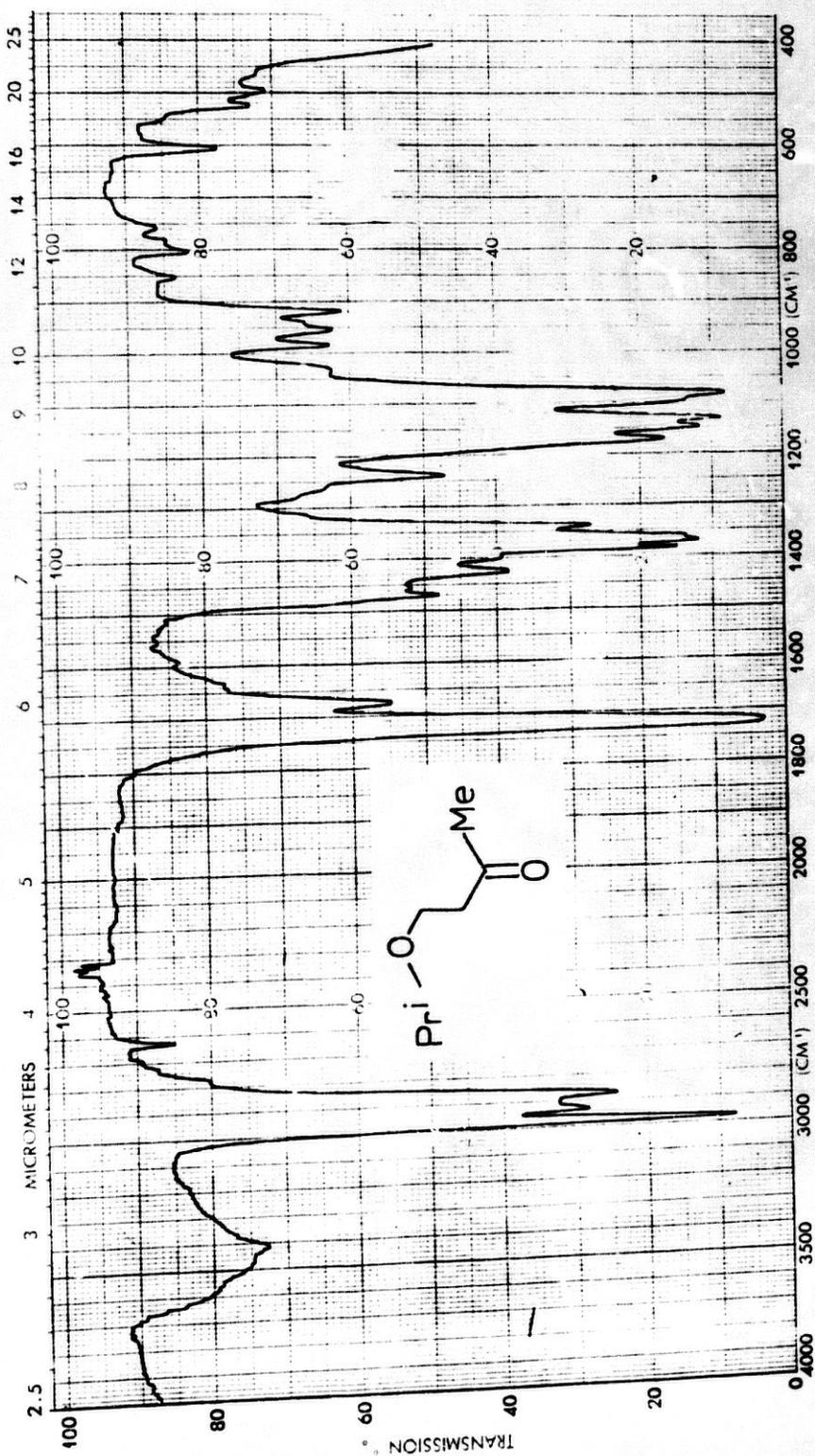
$^1\text{H-RMN-39}$ (Cl_3CD).- 3.6 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 6.5$ Hz); 3.5 (m, 1H, $-\text{CH}$, $J = 6$ Hz); 2.58 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $J = 6.5$ Hz); 2.10 (s, 3H, CO-Me); 1.05 (d, 6H, Me_2 , $J = 6$ Hz).

4.2.4.2.2.- Reacciones entre 2-[2-(hidroxipropoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 74 y distintos alcoholes a temperatura de reflujo.

4.2.4.2.2.1.- Reacción entre 74 y metanol. Obtención de 2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8a (17) y de 4-metoxi-2-butanona 10a (17).

10 g de 74 se disuelven en 69 ml de metanol anhidro que contienen 0.35 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 horas.

 $^1\text{H-NMR}$ -39.- 4-isopropoxi-2-butanona 10d.



Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con KOH/MeOH y concentra al rotavapor. Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., obteniéndose así un crudo que pesa 9.05 g y destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción de destilación entre 57-61°C/14 Torr que pesa 2.6 g.

La c.c.f. de esta fracción indica la presencia de varios productos, por lo que se someten 1.7 g de la misma a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Silicagel: 17 g.

Se consiguen separar dos compuestos:

Compuesto 1: 1.053 g que se identifican como 2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8a (Mezcla de estereoisómeros syn-anti)(Rdto. 19.7%).

Compuesto 2: 0.086 g que se identifican con la 4-metoxi-2-butanona 10a (Rdto. 3%).

2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8a.

IR-9 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2984f, 2936f, 2880f, 2800m, 1453m, 1379f, 1310hm, 1252m, 1205f, 1153hf, 1120f, 1094f, 1055f, 970d, 950m, 913m, 864ma.

$^1\text{H-RMN-10}$ (C_1_3CD).- 4.37-3.9 (m, 2H, H-4, H-5' de los dos estereoisómeros); 3.42 (dt, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ de los dos estereois., J = 7.2 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-5 de los dos estereois.); 3.3 (s, 3H, OMe); 1.94 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ de un estereois., J = 7.2 Hz); 1.88 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ del otro estereois., J = 7.2 Hz); 1.33 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.28 (s, 3H, 2-Me del otro estereois.); 1.21 (d, 3H, 4-Me, J = 6 Hz).

^{13}C -RMN-6 (C_1D_3 CD).- Isómero *syn*: 109.23 (C-2); 71.83 (C-4); 70.89 (C-5); 68.86 (C-2'); 58.48 (4-Me); 39.08 (C-1'); 24.64 (2-Me); 18.23 (4-Me).

Isómero *anti*: 109.23 (C-2); 72.41 (C-4); 71.01 (C-5); 68.86 (C-2'); 58.48 (4-Me); 39.84 (C-1'); 25.69 (2-Me); 18.64 (4-Me).

EM m/e (%).- M^+ 145 (11); 115 (3); 101 (88); 87 (12); 59 (8); 45 (78); 43 (100).

4-metoxi-2-butanona 10a.

IR-39 (Película).- $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2983f, 2934f, 2896f, 2816f, 1715f, 1452f, 1423f, 1389f, 1360f, 1321m, 1205f, 1171f, 1118f, 1080f, 943m.

^1H -RMN-4U (C_1D_3 CD).- 3.6 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $J = 6$ Hz); 3.4 (s, 3H, MeO); 2.63 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 6$ H. 1.15 (s, 3H, Me).

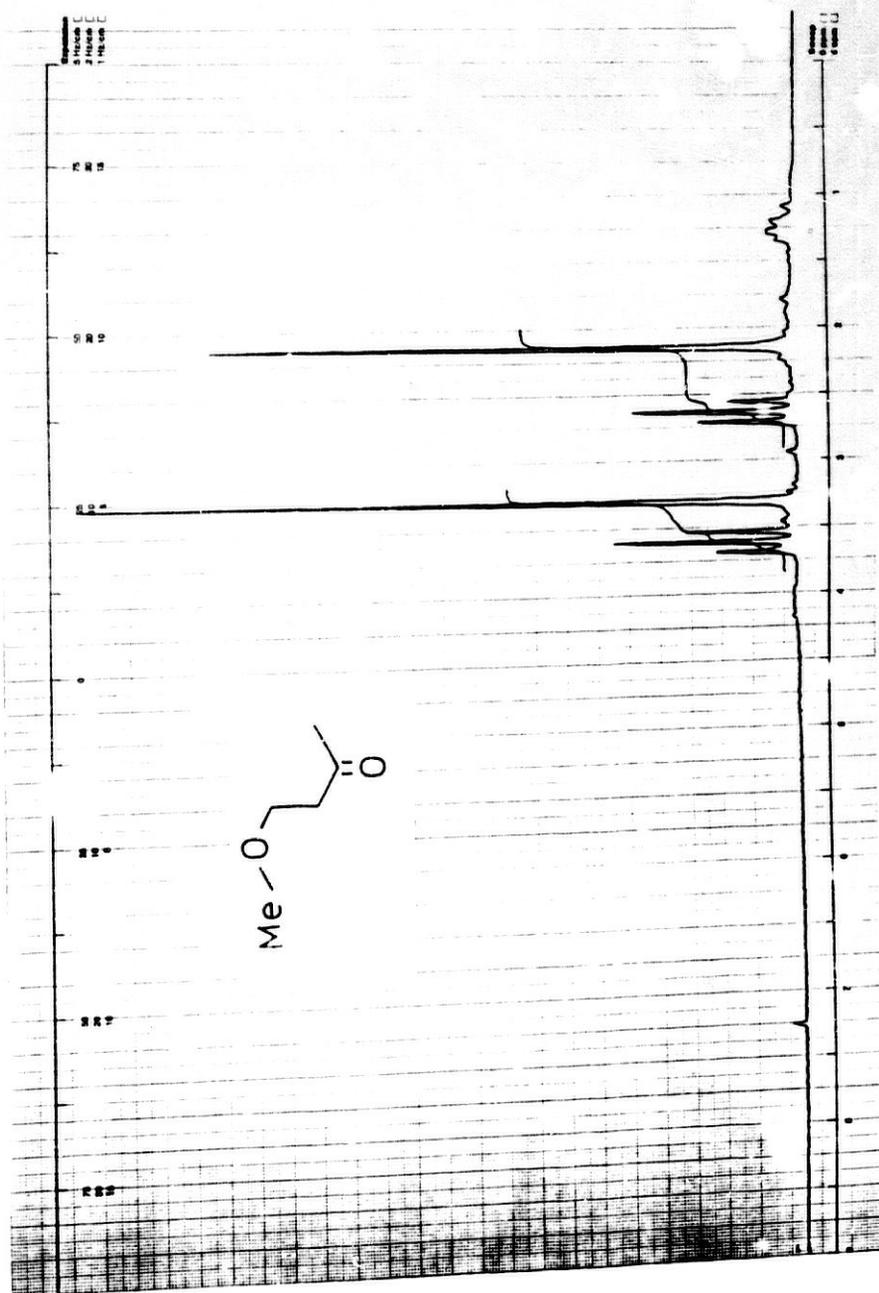
4.2.4.2.2.2.- Reacción entre 74 y etanol. Obtención de 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b (17) y de 4-etoxi-2-butanona 10b (17).

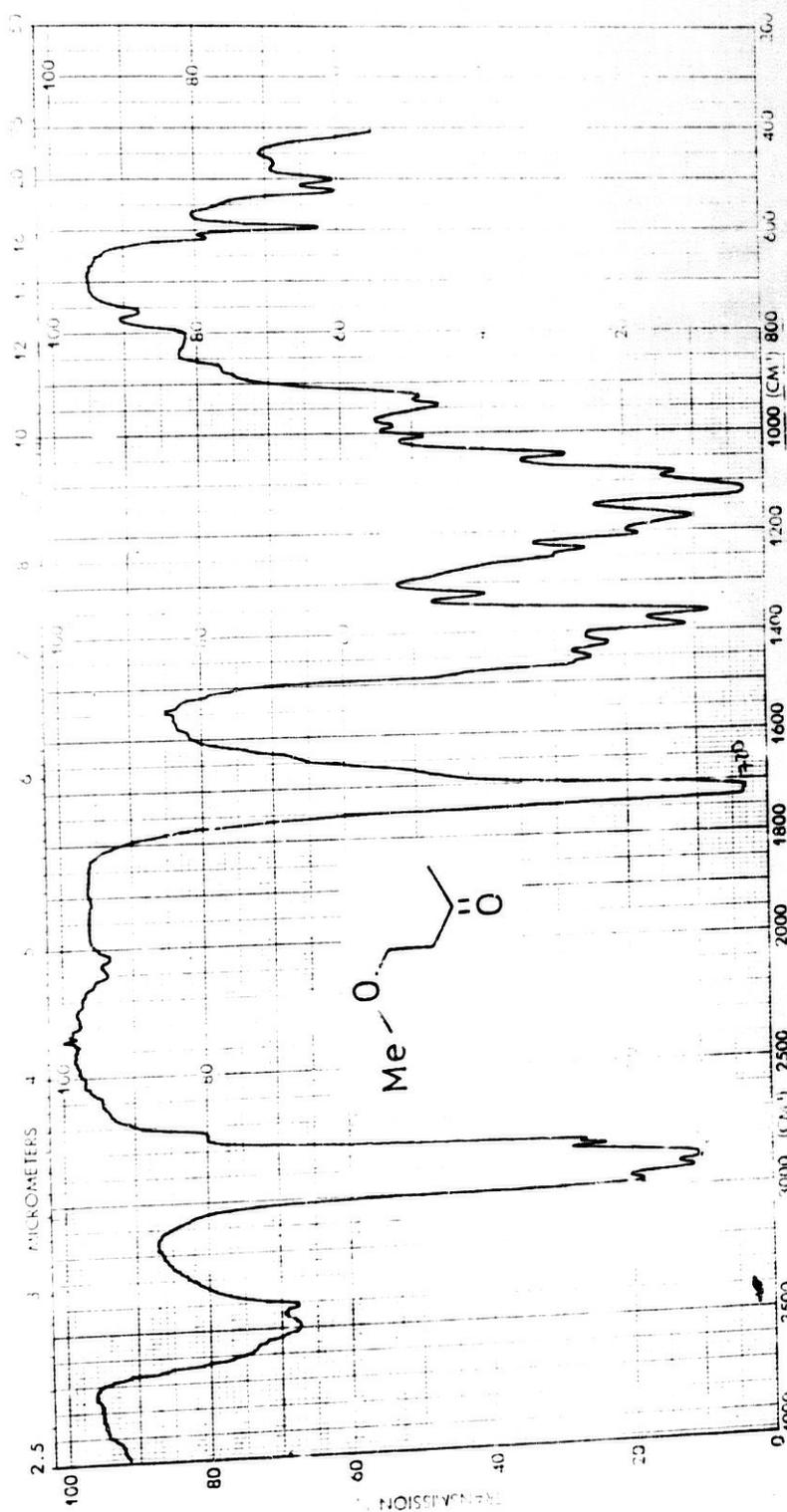
10 g de 74 se disuelven en 100 ml de etanol anhidro que contienen 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., obteniéndose un crudo de 9.84 g que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 1.45 g de T. eb. 60-66°C/14 Torr.
Fracción 2a: 2.26 g de T. eb. 66-80°C/14 Torr.

La c.c.f. de la 1a fracción muestra la presencia de dos compuestos, por lo que se procede a su separación

 $^1\text{H-NMR}$ -40. - 4-metoxi-2-butanona 10a.



IR-39.- 4-metoxi-2-butanona 10a.

mediante cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:1.
Silicagel: 18 g.

Se consiguen separar dos compuestos:

Compuesto 1: 0.536 g.
Compuesto 2: 0.632 g.

La c.c.f. de la 2ª fracción indica la presencia de dos compuestos, que se separan igualmente mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.
Silicagel: 24 g.

Se logran separar dos compuestos:

Compuesto 1: 1.552 g.
Compuesto 2: 0.45 g.

El compuesto 1 de la 1ª y 2ª fracción es el mismo, e igual sucede con el compuesto 2 de las dos fracciones, por lo que, en total, resultará:

Compuesto 1: 2.088 g que se identifican como 2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8b (Mezcla de estereoisómeros syn-anti)(Rdto. 24.5%).

Compuesto 2: 1.082 g que se identifican como 4-etoxi-2-butanona 10b (Rdto. 19%).

4.2.4.2.2.3.- Reacción entre 74 y n-propanol. Obtención de 2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8c (17) y de 4-n-propoxi-2-butanona 10c (17).

10 g de 74 se disuelven en 128 ml de n-propanol anhidro que contienen 0.63 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., obteniéndose así un crudo de 10.7 g, que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.752 g de T. eb. 60-74°C/14 Torr.
Fracción 2a: 2.79 g de T. eb. 74-90°C/14 Torr.

La c.c.f. de estas fracciones muestra la presencia de dos compuestos en ambas, por lo que se reúnen y se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3.
Silicagel: 42 g.

Se logran separar dos compuestos:

Compuesto 1: 2.53 g que se identifican como 2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8c (Rdto. 25.5%).
Compuesto 2: 1.04 g que se identifican como 4-n-propoxi-2-butanona 10c (Rdto. 16%).

2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 2c.

IR-11 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2968f, 2939f, 2868f, 1458m, 1379f, 1310m, 1250m, 1215m, 1156fa, 1120-1097fa, 1053f, 953m, 880m.

$^1\text{H-RMN-12}$ (C_1_3CD).- 4.32-3.87 (m, 2H, H-4, H-5' de los dos estereoisómeros); 3.6-3.25 (m, 1H, H-5 de los dos estereois.); 3.52 (t, 2H, H-2' de un estereois., J= 7 Hz); 3.48 (t, 2H, H-2' del otro estereois., J= 7 Hz); 3.35 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, J= 7.5 Hz); 1.95 (t, 2H, H-1' de un estereois., J= 7 Hz); 1.9 (t, 2H, H-1' del otro estereois., J= 7 Hz); 1.7-1.4 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$); 1.35 (s, 3H, 2-Me de un estereois.); 1.3 (s, 2H, 2-Me del otro estereois.); 1.23 (d, 3H, 4-Me de un estereois., J= 6 Hz); 1.12 (d, 3H, 4-Me del otro estereois., J= 6 Hz); 0.87 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, J= 7.5 Hz).

$^{13}\text{C-RMN-8}$ (C_1_3CD).- Isómero syn: 109.40 (C-2); 72.71 (C-C- $\underline{\text{C}}$ -O-); 71.89 (C-4); 70.96 (C-5); 66.90 (C-2'); 39.26 (C-1'); 25.75 (2-Me); 24.76 (2-Me); 23.07 (C- $\underline{\text{C}}$ -C-O-); 18.29 (4-Me); 10.72 ($\underline{\text{C}}$ -C-C-O-).

Isómero anti: 109.40 (C-2); 72.71 (C-C- $\underline{\text{C}}$ -O-); 72.35 (C-4); 71.13 (C-5); 66.75 (C-2'); 40.07 (C-1'); 25.75 (2-Me); 23.07 (C- $\underline{\text{C}}$ -C-O-); 18.70 (4-Me); 10.72 ($\underline{\text{C}}$ -C-C-O-).

EM m/e (X).- M^+ 188 (1); 173 (11); 101 (96); 87 (6); 73 (20); 59 (6); 45 (10); 43 (100).

4.2.4.2.2.4.- Reacción entre 74 e isopropanol. Obtención de 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d (17) y de 4-isopropoxi-2-butanona 10d (17).

10 g de 74 se disuelven en 130 ml de alcohol isopropílico anhidro que contienen 0.62 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 14 horas.

Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.2.1.1., obteniéndose un crudo de 8.136 g, que destila al vacío de la trompa de agua reuniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.515 g de T. eb. 64-84°C/14 Torr.

Fracción 2a: 0.893 g de T. eb. 84-86°C/14 Torr.

La c.c.f. de estas fracciones muestra la existencia de los mismos compuestos en ambas, por lo que se aúnan y se procede a su purificación mediante cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:2.

Silicagel: 15 g.

Se consiguen aislar dos fracciones:

Fracción 1a: 1.43 g de un compuesto que se identifica como 2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 8d (Mezcla de estereoisómeros syn-anti) (Rdto.31%).

Fracción 2a: 0.055 g de un compuesto que se identifica como 4-isopropoxi-2-butanona 10d (Rdto. 1.7%).

4.2.4.3.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre los derivados dioxolánicos 7b y 83.

4.2.4.3.1.- Reacción entre 2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano 7b y etanol a temperatura de reflujo.

Se disuelven 5 g de 7b en 65 ml de etanol anhidro, que contienen unas gotas de $F_3B.Et_2O$. la mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se neutraliza la disolución con KOH/MeOH y se concentra al rotavapor. El crudo resultante se disuelve en 50 ml de cloroformo, y se extrae dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran de nuevo al rotavapor. Se obtiene así un crudo de 3.08 g que se purifica directamente por cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3.
Silicagel: 22 g.

Se consiguen aislar 0.24 g de un compuesto que se identifica como 4-etoxi-2-butanona 10b (Rdto. 6.5%).

4.2.4.3.2.- Reacción entre 2-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-dioxolano 83 y etanol a temperatura de reflujo.

5 g de 83 se disuelven en 68 ml de etanol anhidro, que contienen unas gotas de $F_3B.Et_2O$. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido este tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra

al rotavapor. Se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.3.1., obteniéndose así un crudo de 5.38 g que destila al vacío de la trompa de agua, entre 60-71°C /14 Torr y pesa 0.74 g.

La c.c.f. de este crudo muestra la presencia de un único producto que se purifica mediante cromatografía preparativa en columna utilizando éter etílico-hexano 1:3 como eluyente. Se consiguen aislar 0.41 g de un compuesto que se identifica como 4-etoxi-2-butanona 10b (Rdto. 11%).

4.2.4.4.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre sistemas 1,3-dioxolánicos con sustituyentes aromáticos, a temperatura de reflujo.

4.2.4.4.1.- Reacción entre 2-fenil-1,3-dioxolano 36 y etanol.

10 g de 36 se disuelven en 135 ml de etanol anhidro, que contienen 0.63 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido este tiempo, se neutraliza la disolución con KOH/MeOH y se concentra al rotavapor. El crudo resultante se disuelve en 100ml de cloroformo, y se extrae dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran de nuevo al rotavapor. Se obtiene así un crudo que pesa 9.95 g.

La c.c.f. de este crudo muestra la presencia de varios compuestos, por lo que se somete a cromatografía preparativa en columna para su separación, en las siguientes condiciones:

Cantidad a separar: 3 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 32 g.

Se consiguen aislar dos fracciones:

Fracción 1a: 2.069 g de un compuesto que se identifica como benzaldehido dietil acetal 103 (Rdto. 55.5%)(112, 113).
Fracción 2a: 0.074 g de un compuesto que se identifica como benzaldehido 104 (Rdto. 3.5%).

Benzaldehido dietil acetal 103.

IR-40 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3030d, 2980f, 2930m, 2880m, 1450m, 1390m, 1370m, 1355m, 1340m, 1310m, 1210m, 1116f, 1098f, 1054f, 1030f, 1005m, 910d, 750m, 705f.

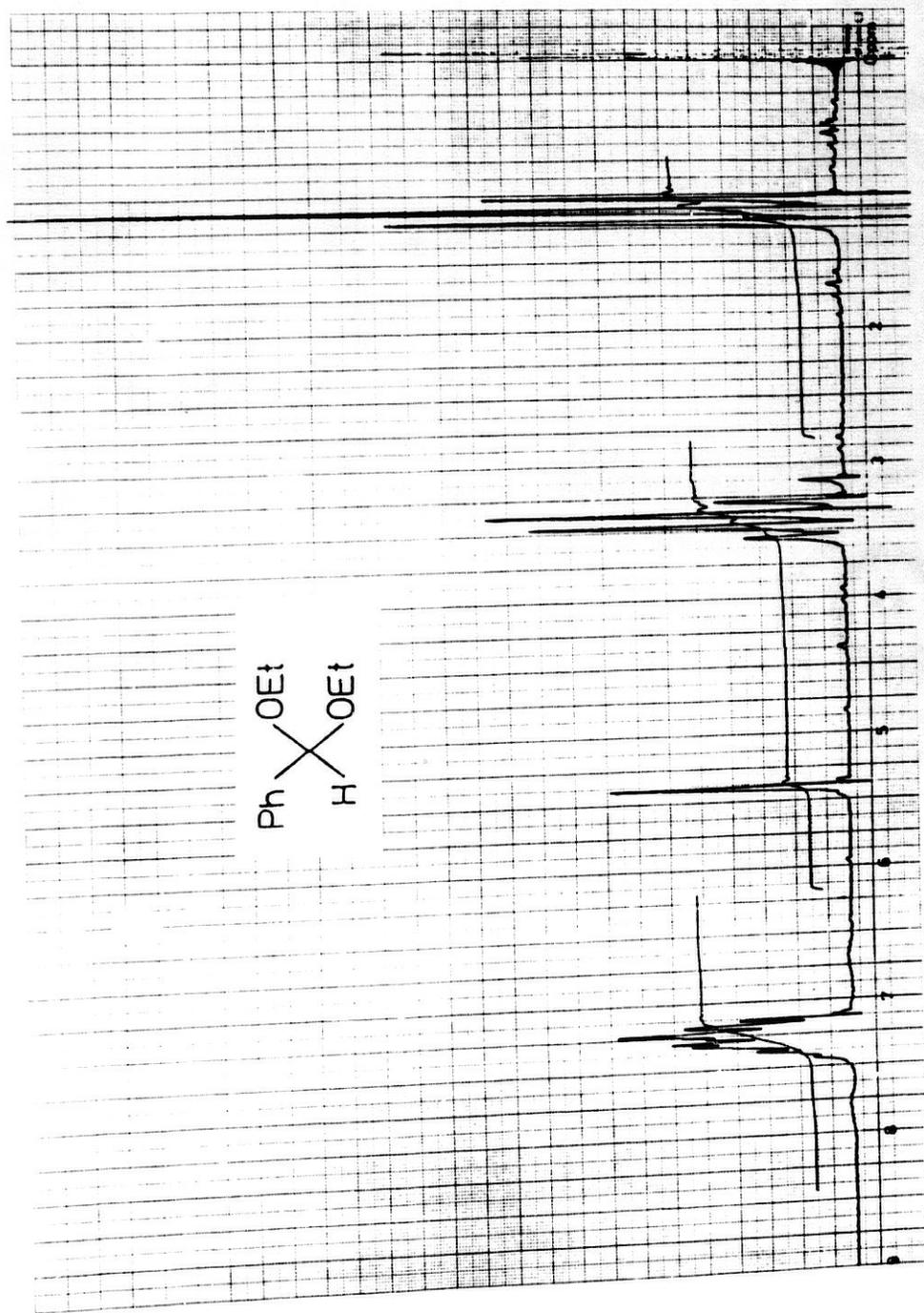
$^1\text{H-RMN-41}$ (C_1_4C).- 7.25 (m, 5H, Ph); 5.4 (s, 1H, CH); 3.42 (q, 4H, 2 $-\text{CH}_2-$, $J = 7.2$ Hz); 1.12 (t, 6H, 2 $-\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz).

4.2.4.4.2.- Reacción entre 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano 105 y etanol.

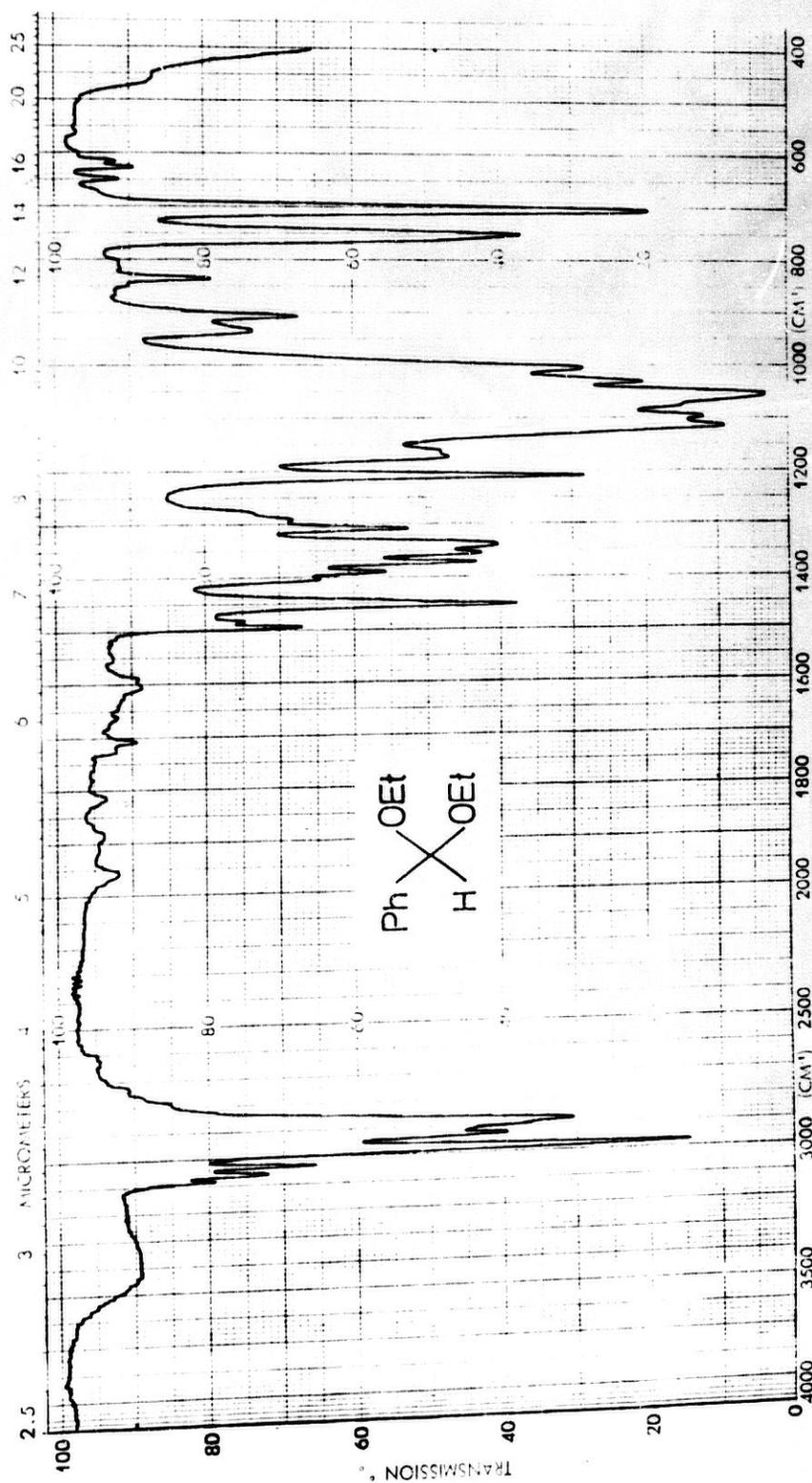
10 g de 105 se disuelven en 115 ml de etanol anhidro, que contienen 0.55 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo que pesa 8.6 g.

La c.c.f. de este crudo indica la existencia de varios compuestos, por lo que una parte del mismo se somete a cromatografía preparativa en columna en las condiciones siguientes:



¹H-RMN-41.- benzaldehido dietil acetal 103.



IR-40.- benzaldehyde diethyl acetal 103.

Cantidad a separar: 3.44 g.
 Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
 Silicagel: 41 g.

Se aislan las siguientes fracciones:

Fracción 1_a: 0.17 g.
 Fracción 2_a: 0.34 g.
 Fracción 3_a: 0.696 g.
 Mezcla 1_a y 2_a fracciones: 0.05 g.
 Mezcla 2_a y 3_a fracciones: 1.777 g.

La 1_a fracción se identifica como fenil etil cetona dietil cetal 107 (Rdto. 4.2%); la 2_a fracción coincide con la materia de partida 105, mientras que la 3_a se identifica como propiofenona 108 (Rdto. 52%)(104).

Etil fenil cetona dietil cetal 107.

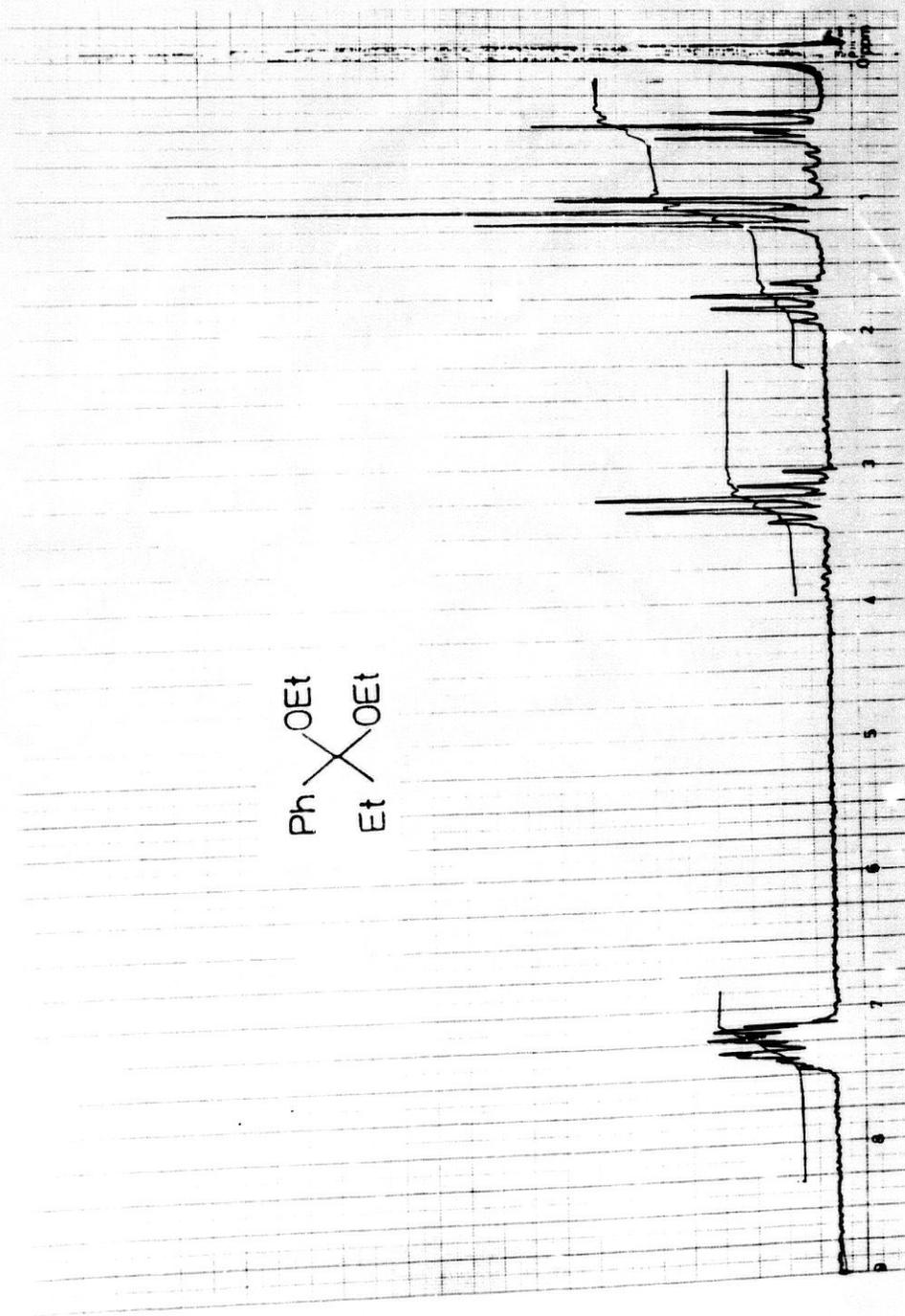
IR-41 (Película).- $\bar{\nu}_{\text{MEX}}$: 2978f, 2937f, 2887f, 1467m, 1450m, 1390m, 1328m, 1298f, 1231m, 1171f, 1120f, 1095f, 1055f, 1010m, 980f, 953m, 761f, 703f.

$^1\text{H-NMR}$ 42 (Cl_3CD).- 7.25 (m, 5H, Ph); 3.3 (q, 4H, 2 $-\text{CH}_2-$, $J = 7.2 \text{ Hz}$); 1.8 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.8 \text{ Hz}$); 1.12 (t, 6H, 2 $-\text{CH}_3$, $J = 7.2 \text{ Hz}$); 0.48 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.8 \text{ Hz}$).

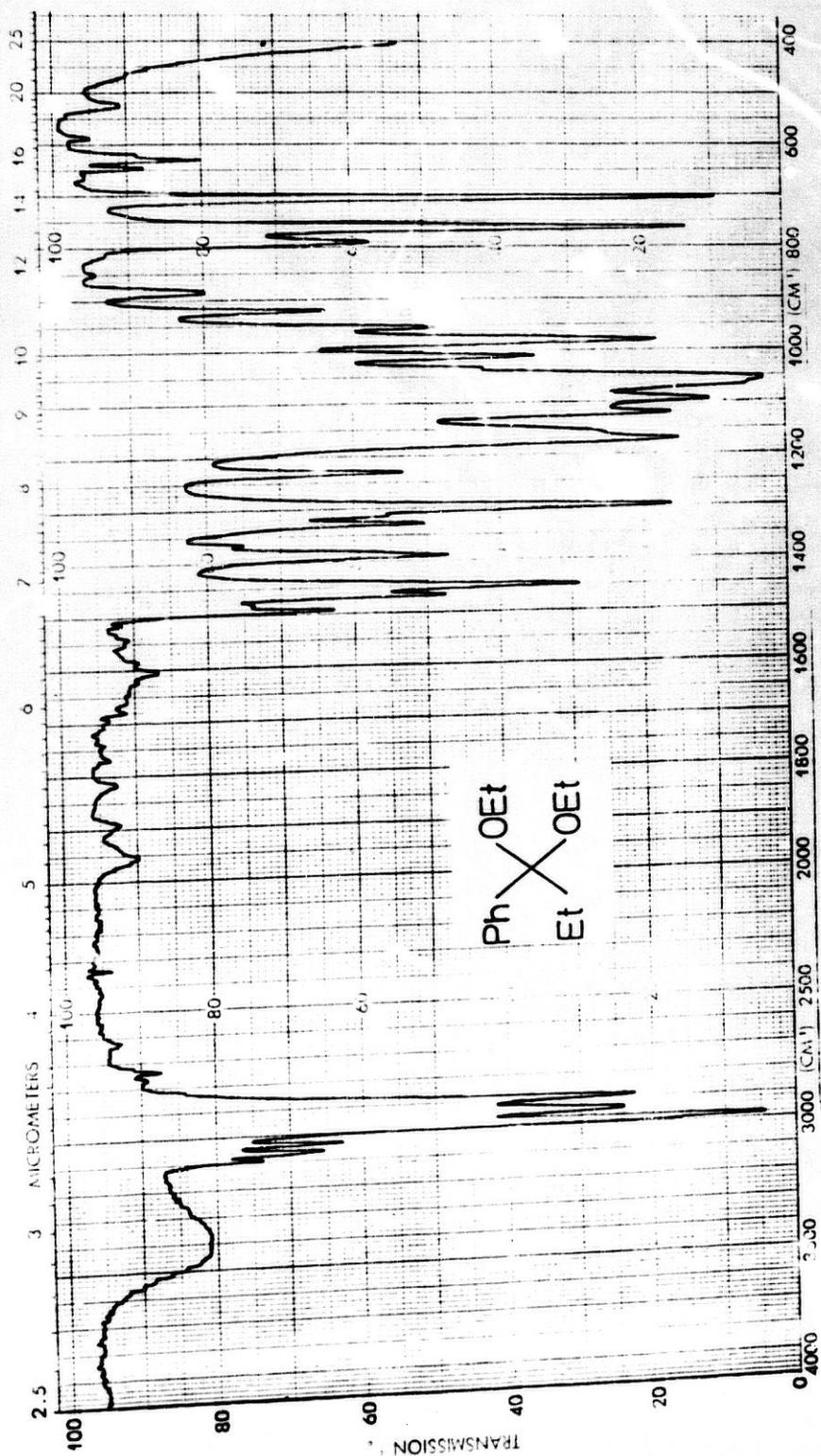
4.2.4.4.3.- Reacciones entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73 y distintos alcoholes.

4.2.4.4.3.1.- Reacción entre 73 y etanol.

10 g de 73 se disuelven en 124 ml de etanol anhidro, que contienen 0.6 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.



$^1\text{H-NMR}$ -42.- etil fenil cetona dietil cetal 107.



IR-41. - etil fenil cetona dietil cetal 107.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., llegando a obtener un crudo de 13.34 g que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo una única fracción de destilación entre 90-95°C/14 Torr que pesa 5.04 g y que se somete a cromatografía preparativa en columna en las condiciones siguientes:

Cantidad a separar: 2.52 g.
Eluyente: eter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 40 g.

Se recogen las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.398 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-fenilpropeno 99 (Rdto 7%)(114) y como 2-etoxi-2-fenilpropano 100 (Rdto. 2.5%).

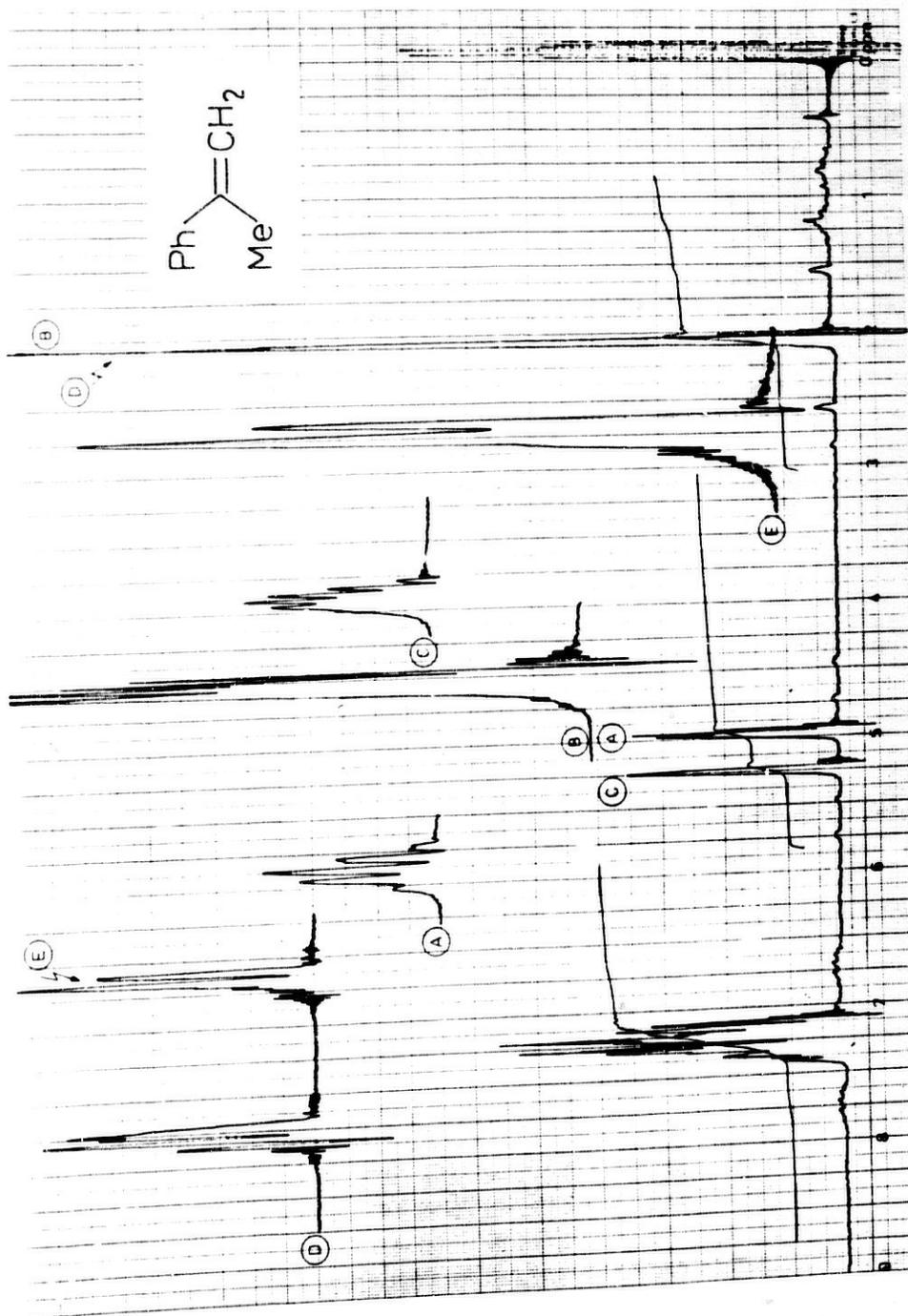
Fracción 2a: 0.775 g de un compuesto que se identifican como benzoato de etilo 98 (Pdto. 17%).

Fracción 3a: 0.653 g de un compuesto que se identifica como acetofenona 97 (Rdto. 18%)(101).

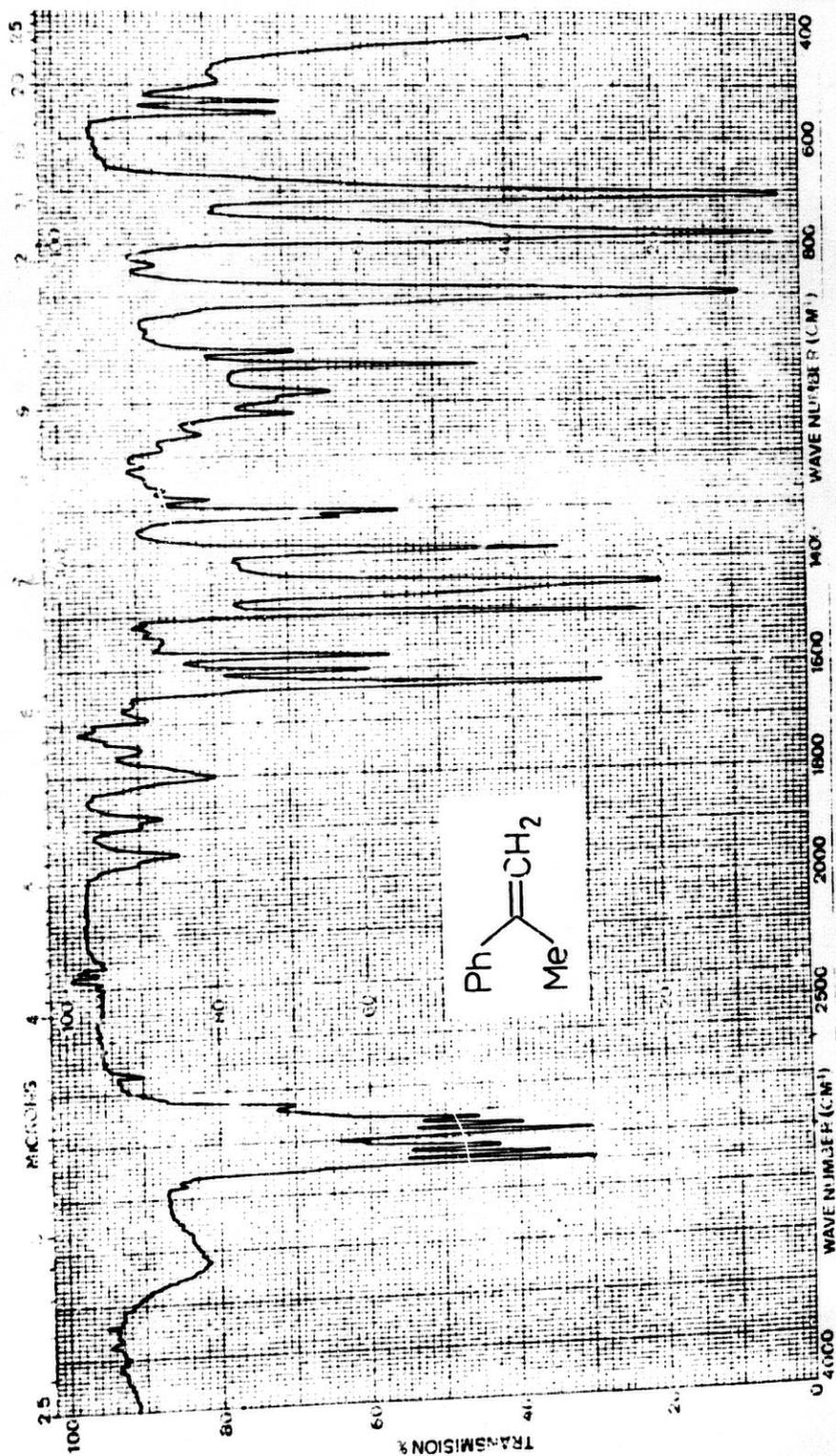
2-fenilpropeno 99.

IR-42 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3092m, 3062m, 3040m, 2980m, 2960m, 2930m, 1632f, 1600d, 1588m, 1500f, 1447f, 1380m, 1304m, 1030m, 895f, 780f, 708f.

$^1\text{H-RMN-43}$ (C_1_4C).- 7.25 (m, 5H, Ph); 5.28 (s, 1H, H-cis); 4.98 (s, 1H, H-trans); 2.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) (1:5).



$^1\text{H-NMR}$ -43.- 2-fenilpropeno 99.



IR-42.- 2-phenylpropeno 99.

2-etoxi-2-fenilpropano 100.

IR-43 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980f, 2920m, 2900m, 2870m, 1491m, 1446f, 1390m, 1360m, 1260f, 1165f, 1200m, 1165f, 1110f, 1072f, 1030m, 964m, 916d, 830d, 767f, 702f, 580m, 560d.

$^1\text{H-RMN-44}$ (Cl_3CD).- 7.2 (m, 5H, Ph); 3.1 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7.2$ Hz); 1.42 (s, 6H, 2 $-\text{CH}_3$); 1.05 (t, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz).

4.2.4.4.3.2.- Reacción entre 73 e isopropanol.

10 g de **73** se disuelven en 164 ml de alcohol isopropílico, que contienen 0.75 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 8.46 g.

La c.c.f. de este crudo muestra la presencia de dos compuestos, por lo que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad a separar: 3.6 g.

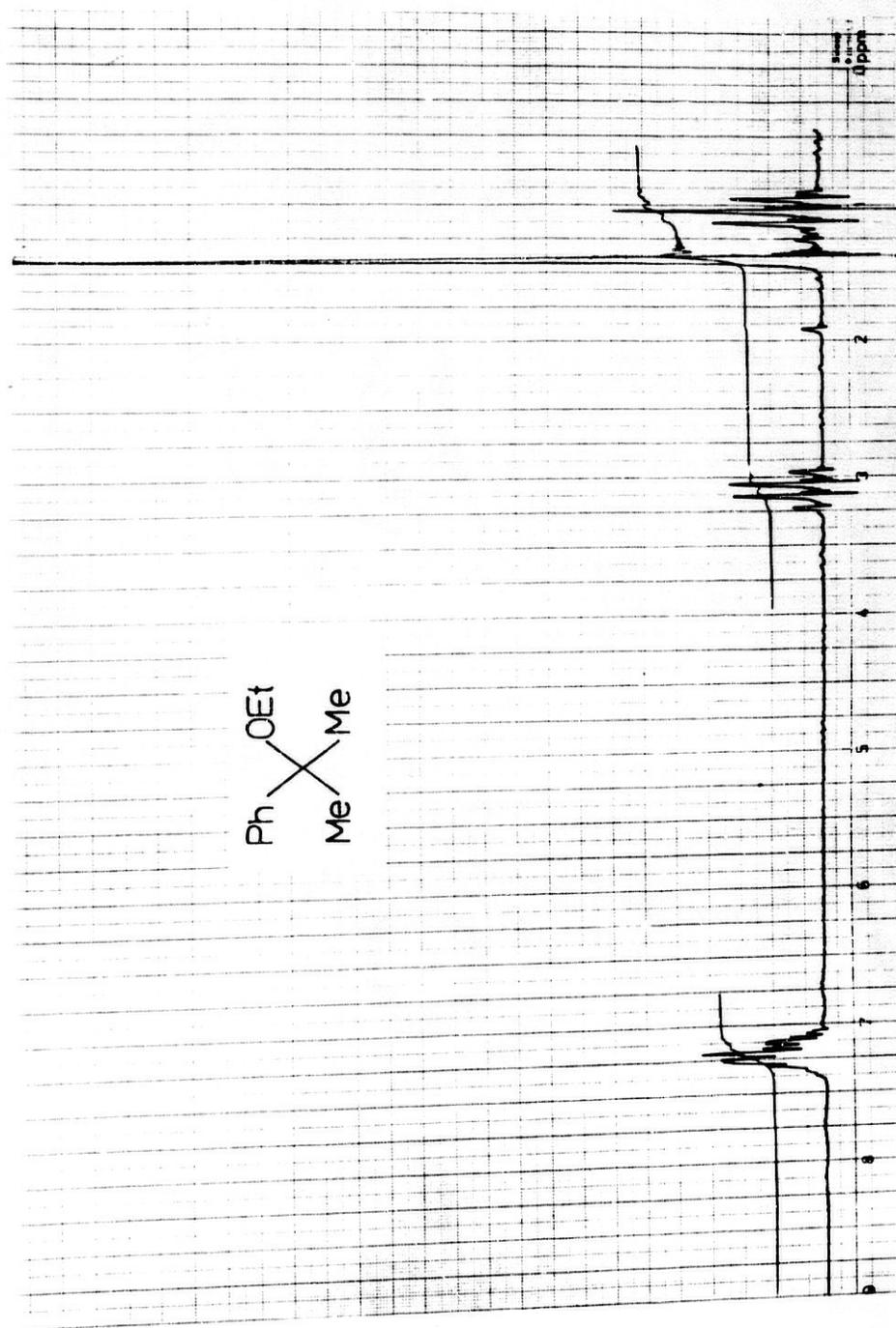
Eluyente: éter etílico-hexano 1:7.

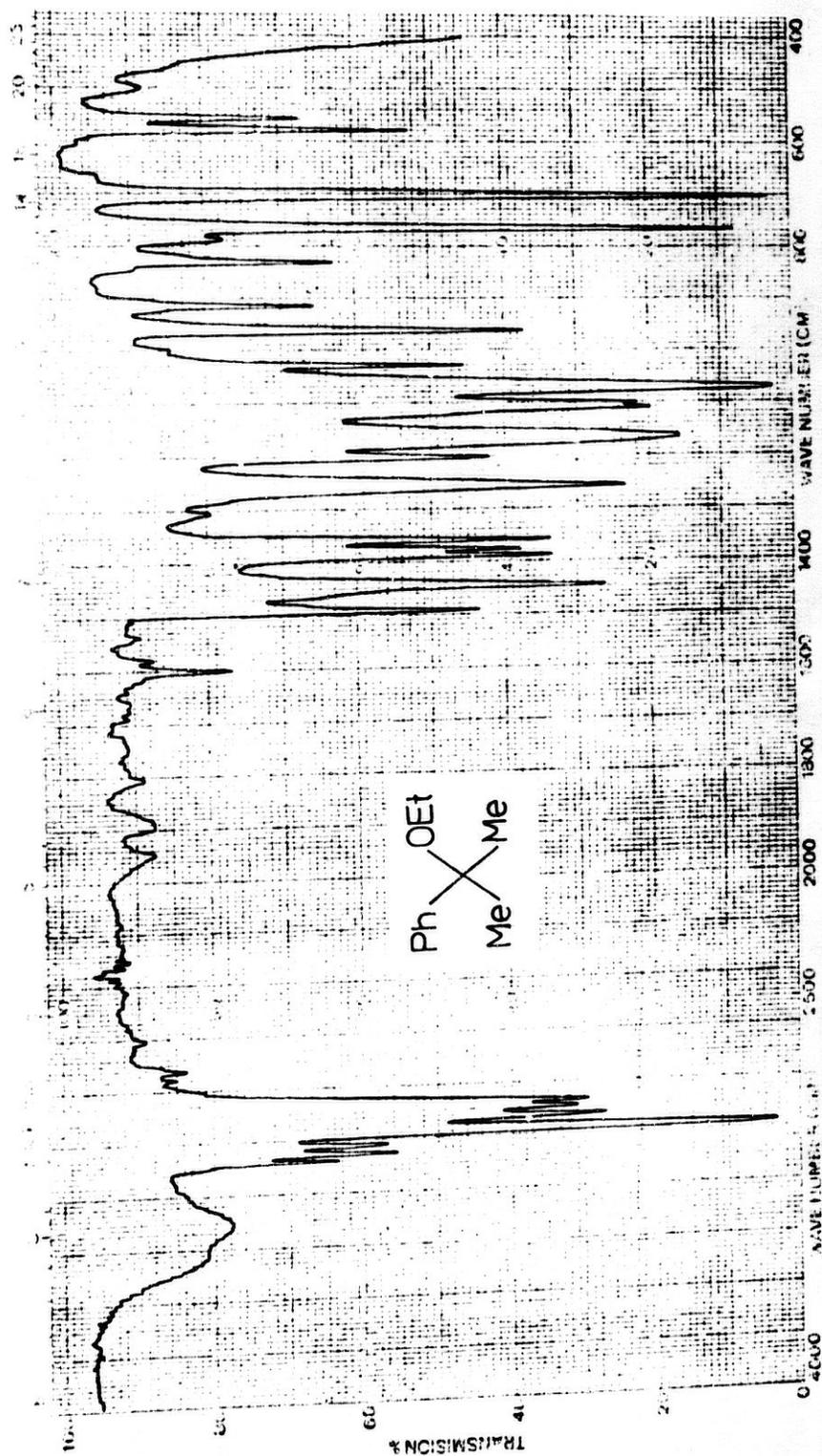
Silicagel: 41 g.

Se consiguen aislar las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.64 g de materia de partida **73**

Fracción 2a: 1.934 g de un compuesto que se identifica como la acetofenona **97** (Rdto. 62%).

 $^1\text{H-NMR}$ -44.- 2-etoxi-2-fenilpropano 100.



IR-43.- 2-etoxi-2-fenilpropano 100.

1.2.4.4.4.- Reacción entre 2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 65 y etanol.

10 g de 65 se disuelven en 114 ml de etanol anhidro, que contienen 0.54 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.3.1., obteniéndose un crudo de 8.08 g, que destila al vacío de la trompa de agua, entre 100-118°C/60 Torr y pesa 5.48 g.

La c.c.f. de esta fracción muestra la existencia de varios compuestos, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad a separar: 2.74 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 60 g.

Se consiguen aislar las fracciones siguientes:

Fracción 1a: 0.228 g de un compuesto que se identifica como 2-fenilpropeno 99 (Rdto. 7%).
Fracción 2a: 0.355 g de un compuesto que se identifica como 2-etoxi-2-fenilpropano 100 (Rdto. 7.7%).
Fracción 3a: 0.786 g de un compuesto que coincide con el benzoato de etilo 98 (Rdto. 12.6%).
Fracción 4a: 0.89 g de acetofenona 97 (Rdto. 26.4%).

4.2.4.4.5.- Reacción entre 2-metil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 111 y etanol.

10 g de 111 se disuelven en 105 ml de etanol anhidro, que contienen 0.625 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 11.527 g que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo una única fracción de destilación entre 118-133°C/14 Torr que pesa 3.853 g.

La c.c.f. de esta fracción indica que existen varios compuestos, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3.
Silicagel: 32 g.

Se aislan las siguientes fracciones:

Fracción 1^a: 0.323 g.

Fracción 2^a: 0.448 g.

Fracción 3^a: 0.686 g.

Mezcla de 1^a y 2^a fracciones: 2.309 g, que se vuelven a separar empleando ahora el eluyente en proporción 1:4 y la misma cantidad de silicagel, aislándose así:

Fracción 1^a: 0.171 g, que coinciden con la 1^a fracción aislada en la 1^a cromatografía.

Fracción 2^a: 1.957 g, que coinciden con los de la fracción 2^a de la 1^a cromatografía.

Por tanto, las cantidades globales son:

Fracción 1a: 0.5 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-p-metoxifenilpropeno 114 (Rdto. 3.6%) (117, 119) y como 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115 (Rdto. 2.4%).

Fracción 2a: 2.405 g de un compuesto que se identifica como p-metoxibenzoato de etilo 113 (Rdto. 2.4%)(111).

Fracción 3a: 0.686 g de p-metoxiacetofenona 112 (Rdto. 9%)(103).

2-p-metoxifenilpropeno 114 y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115.

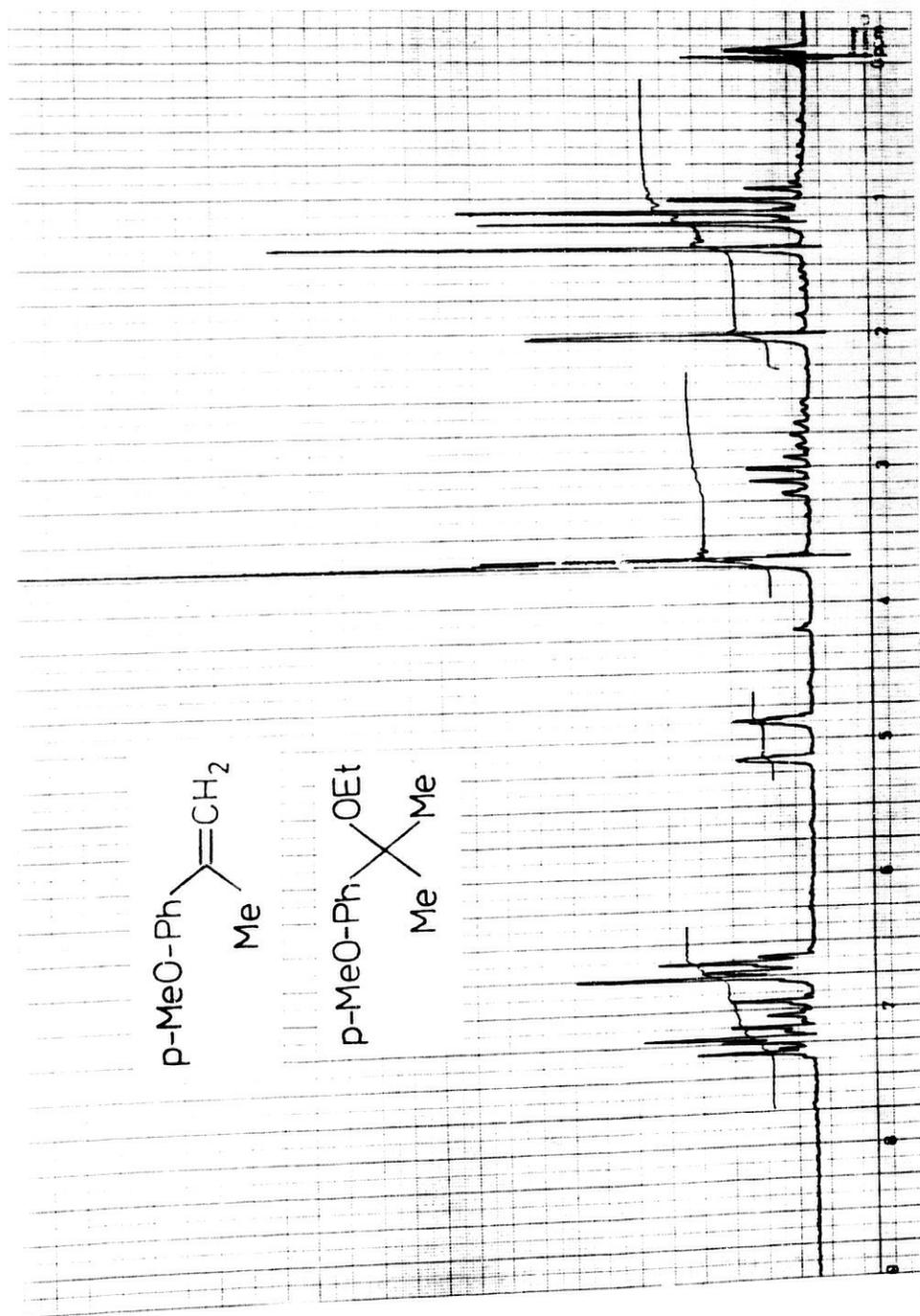
IR-44 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2960fa, 2835m, 1612f, 1590m, 1513f, 1416f, 1444f, 1380m, 1310f, 1290f, 1250f, 1180f, 1114m, 1100m, 1070f, 1040f, 890m, 832f, 809m, 680d, 500m.

$^1\text{H-RMN-45}$ ($\text{C1}_4\text{C}$).- 7.35-6.6 (m, 8H, Ph); 5.16 (s, 1H, H-cis); 4.87 (s, 1H, H-trans); 3.7 (s, 6H, 2 $-\text{OCH}_3$); 3.05 (q, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.5$ Hz, $J = 11$ Hz); 2.05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.4 (s, 6H, 2 $-\text{CH}_3$); 1.1 (t, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.5$ Hz) (118).

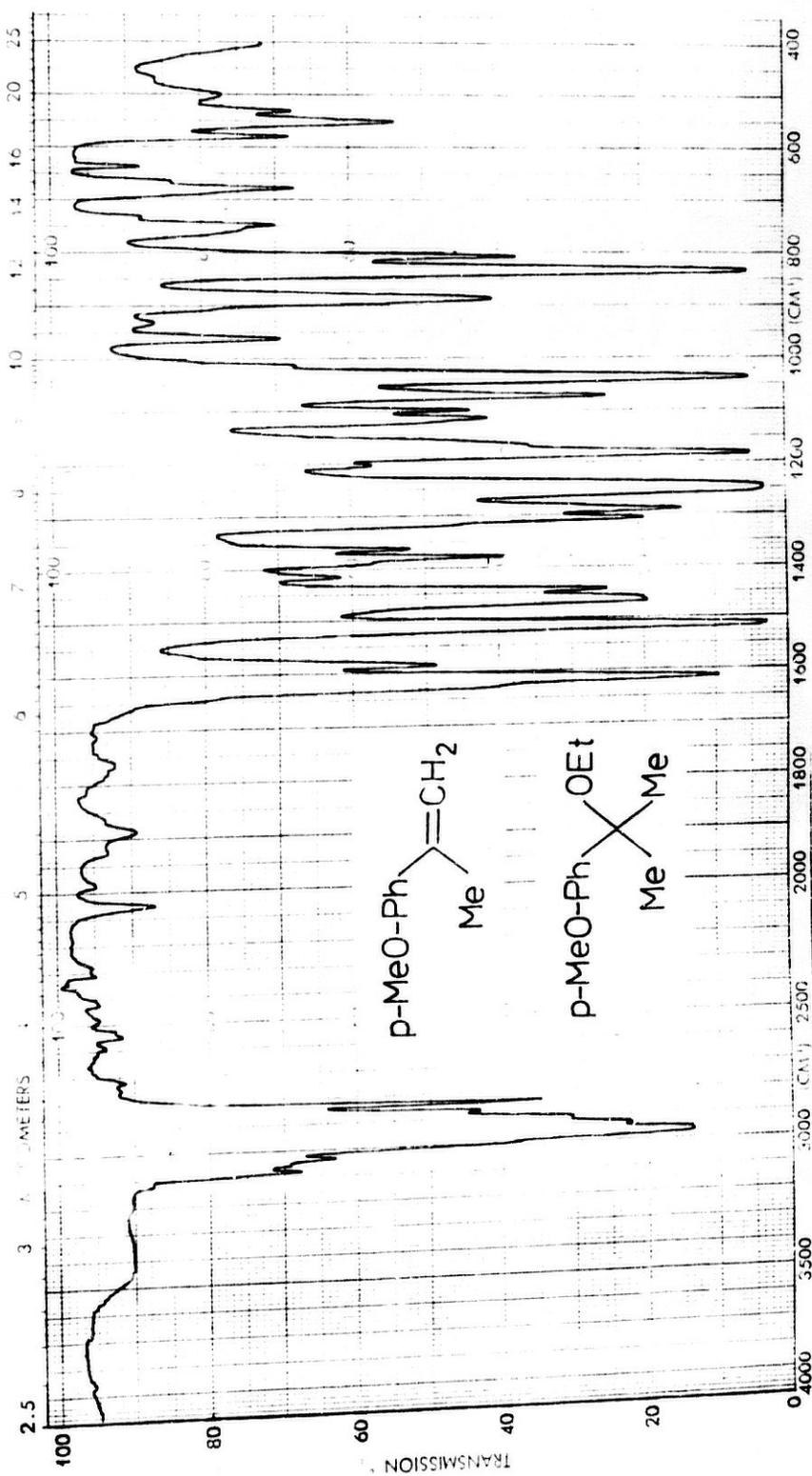
p-metoxibenzoato de etilo 113.

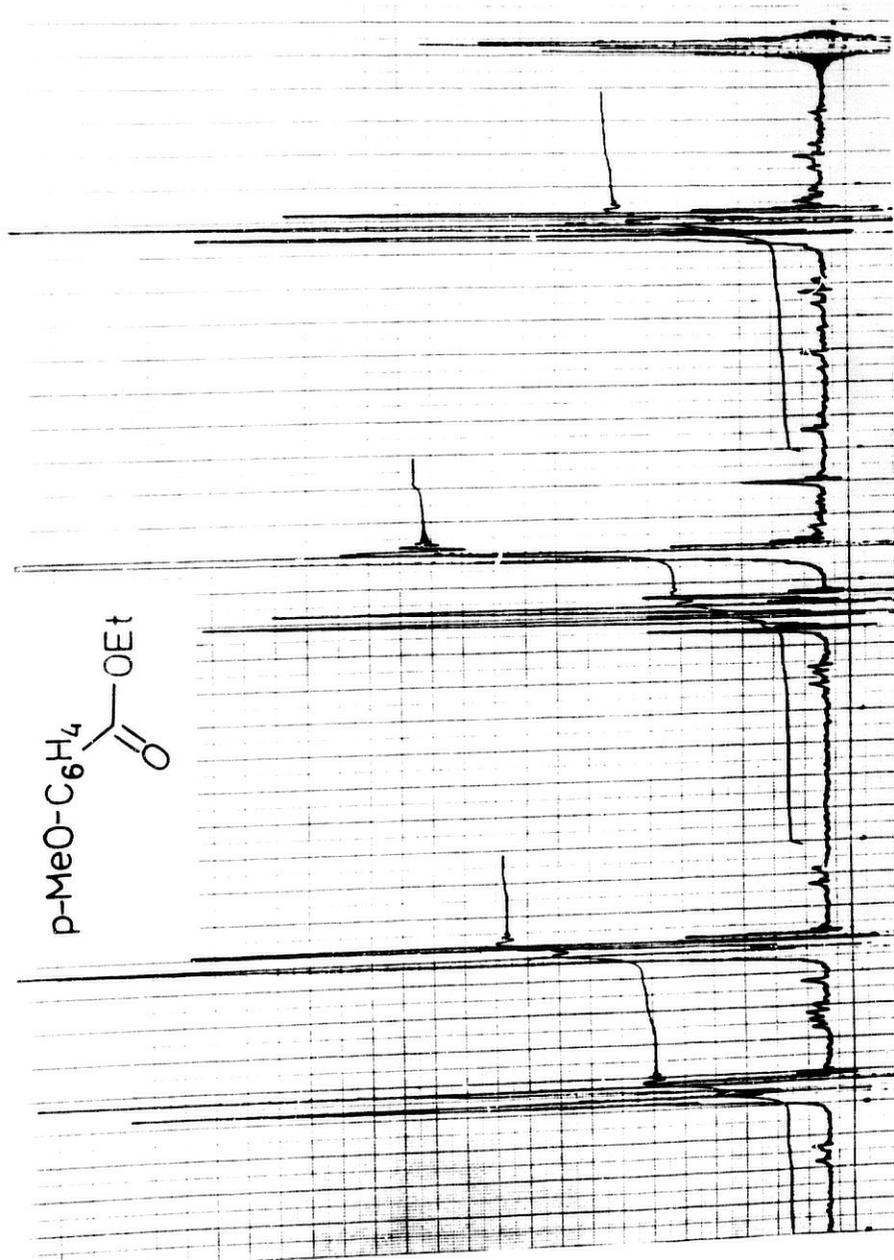
IR-45 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980m, 2920d, 2900d, 2840d, 1715f, 1610f, 1585m, 1515f, 1465m, 1370m, 1320f, 1280f, 1260f, 1170f, 1105f, 1032f, 850f, 775f, 700m, 616m.

$^1\text{H-RMN-46}$ ($\text{C1}_4\text{C}$).- 7.9 (d, H-3, H-5, $J = 9$ Hz); 6.8 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 9$ Hz); 4.25 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz, $J = 15$ Hz); 3.75 (s, 3H, OMe); 1.3 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.5$ Hz).

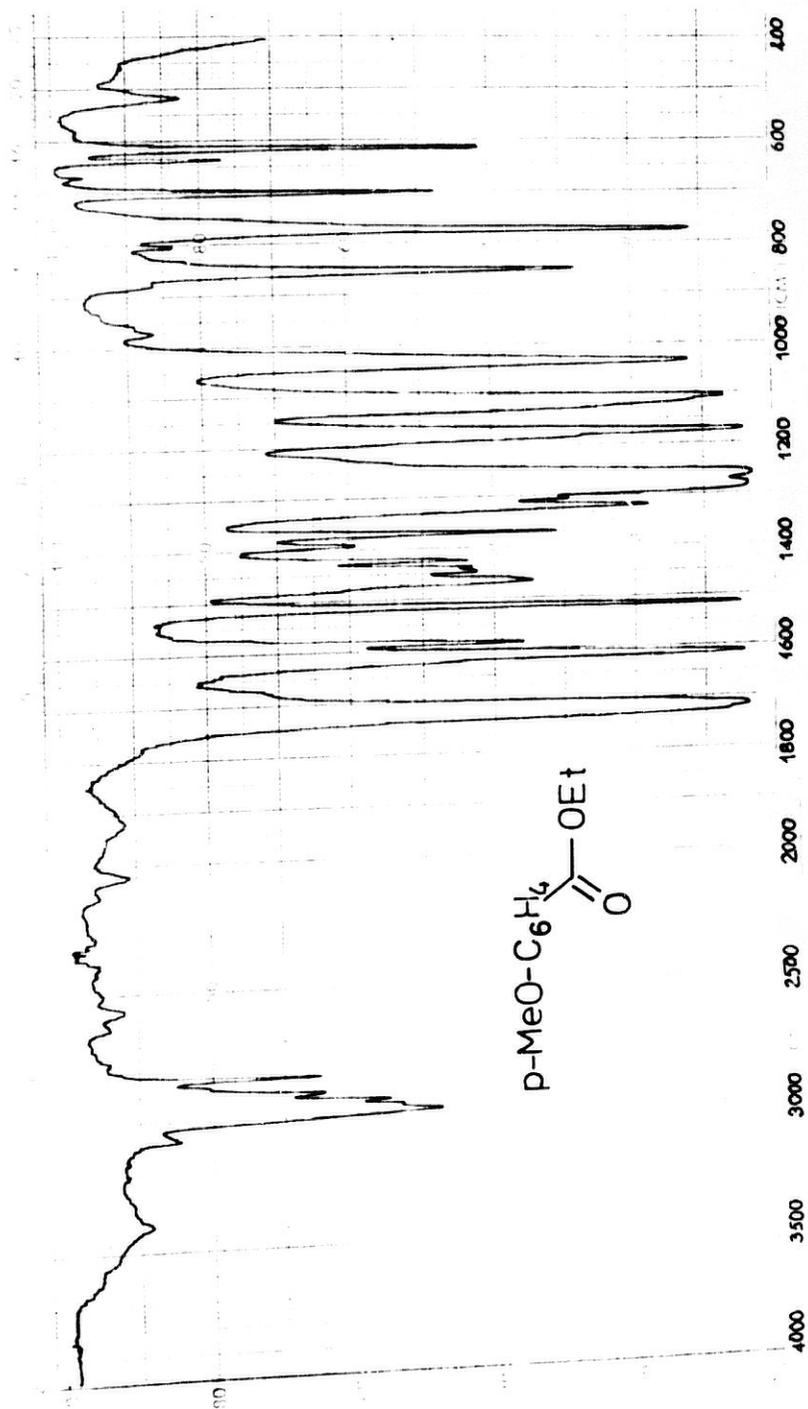


$^1\text{H-NMR}$ -45. - 2-p-metoxifenilpropeno 114 y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115.

IR-44.- 2-p-metoxifenilpropeno **114** y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano **115**.



$^1\text{H-RMN-46.}$ - p-metoxibenzoato de etilo 113.



IR-45.- p-metoxibenzoato de etilo 113.

p-metoxiacetofenona 112.

IR-46 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3000m, 2960m, 2940m, 2840m, 1705m, 1675f, 1600f, 1580f, 1510f, 1465f, 1420f, 1360f, 1310f, 1260fa, 1170f, 1120f, 1030f, 960f, 835f, 810m, 595f, 580f, 570f.

$^1\text{H-RMN-47}$ (C_1, C).- 7.8 (d, 2H, H-3, H-5, J= 9 Hz); 6.8 (d, 2H, H-2, H-6, J= 9 Hz); 3.78 (s, 3H, OMe); 2.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

4.2.4.4.6.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 116 y etanol.

10 g de 116 se disuelven en 99 ml de etanol anhidro, que contienen 0.48 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

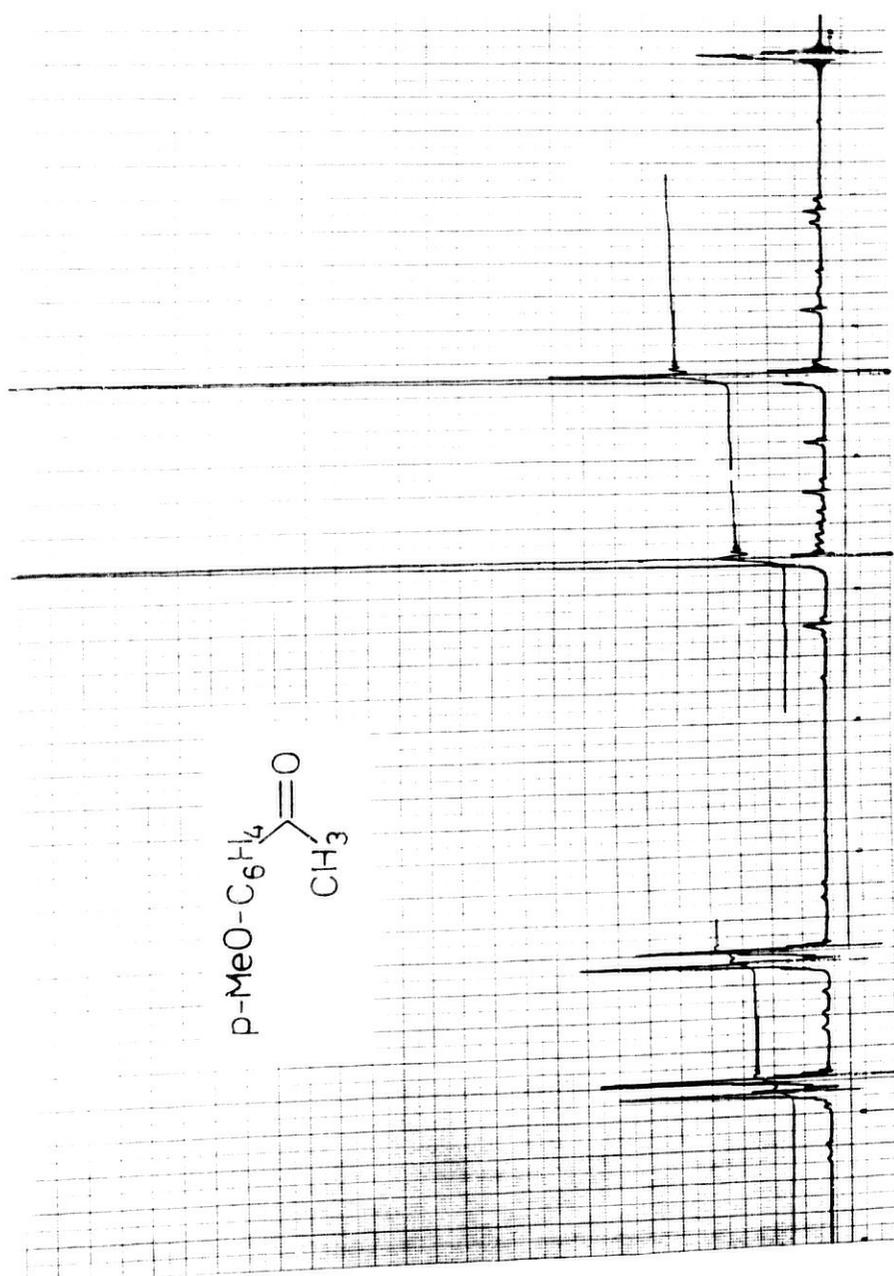
Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 11.235 g, que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 1.955 g de T. eb. 125-133°C/14 Torr.

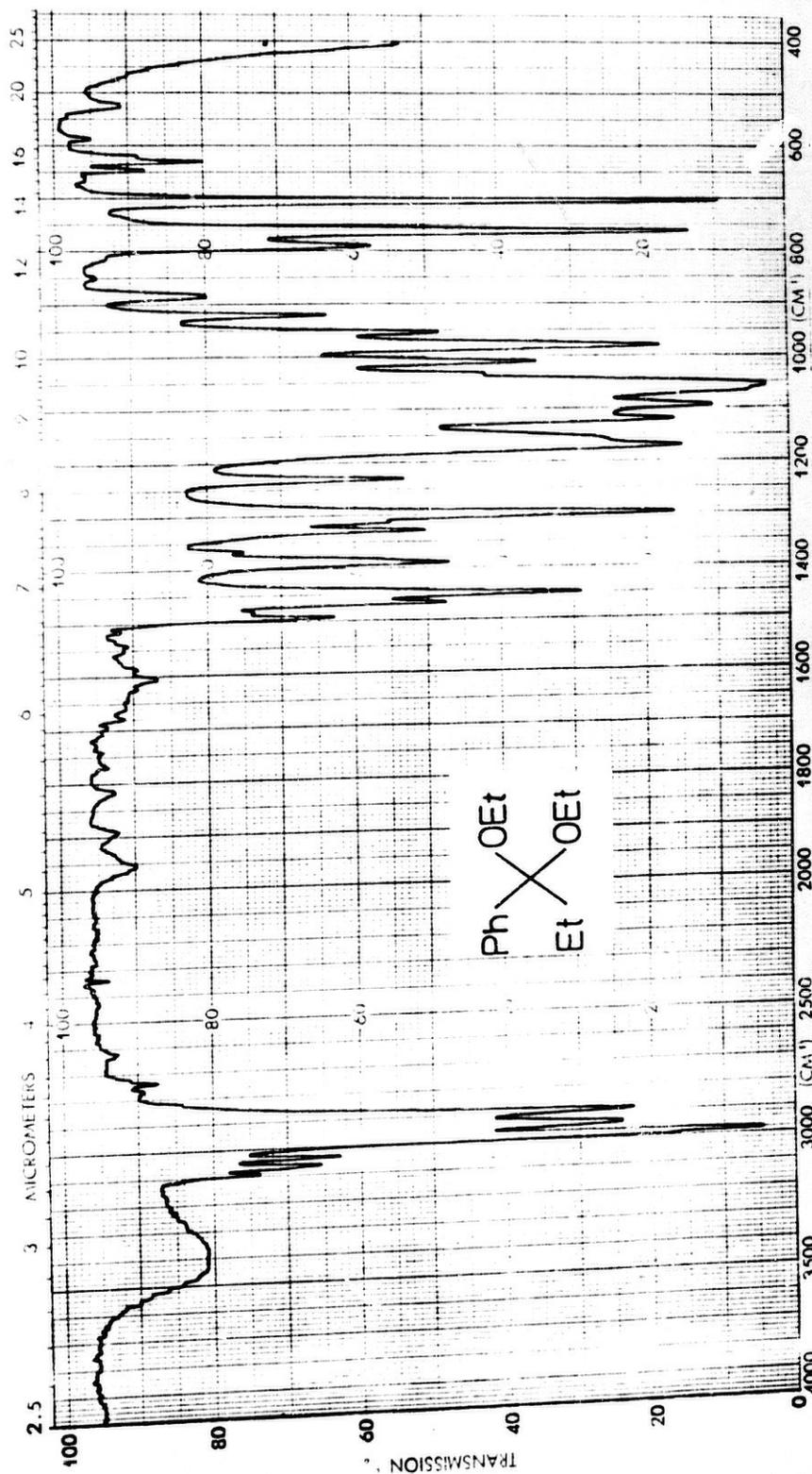
Fracción 2a: 0.644 g de T. eb. 135°C/14 Torr.

Fracción 3a: 0.480 g de T. eb. 143-155°C/14 Torr.

La c.c.f. de estas fracciones indica que todas contienen los mismos compuestos, aunque con distinto grado de enriquecimiento en el caso de la 1a fracción, por lo que se reúnen la 2a y 3a en una sola para aislar sus distintos componentes.



¹H-RMN-47.- p-metoxiacetofenona 112.



IR-41.- etil fenil cetona dietil cetil 107.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., llegando a obtener un crudo de 13.34 g que destila al vacío de la trompa de agua, recogiénose una única fracción de destilación entre 90-95°C/14 Torr que pesa 5.04 g y que se somete a cromatografía preparativa en columna en las condiciones siguientes:

Cantidad a separar: 2.52 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.

Silicagel: 40 g.

Se recoger las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.398 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-fenilpropeno 99 (Rdto 7%)(114) y como 2-etoxi-2-fenilpropano 100 (Rdto. 2.5%).

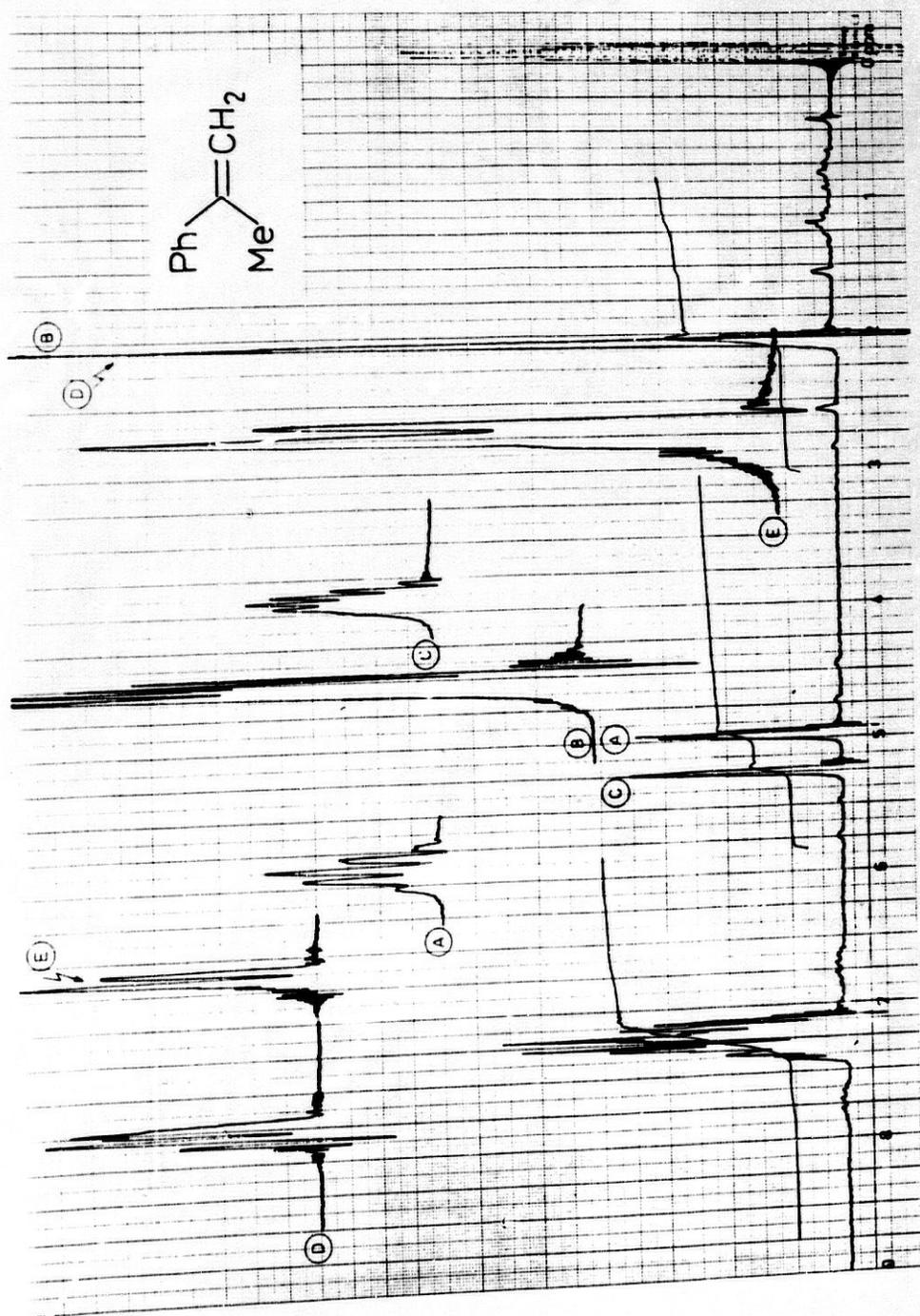
Fracción 2a: 0.775 g de un compuesto que se identifican como benzoato de etilo 98 (Rdto. 17%).

Fracción 3a: 0.653 g de un compuesto que se identifica como acetofenona 97 (Rdto. 18%)(101).

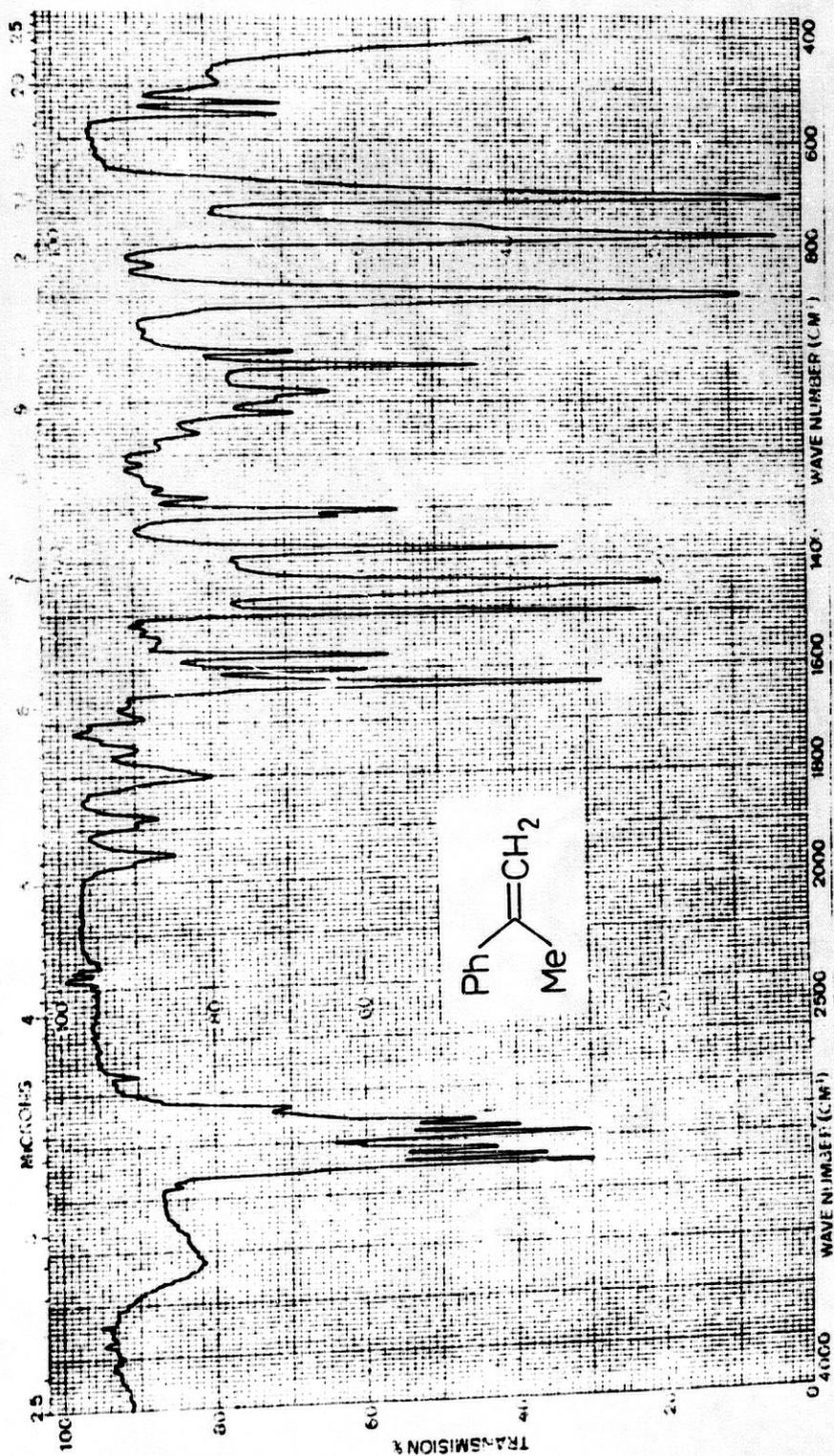
2-fenilpropeno 99.

IR-42 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 3092m, 3062m, 3040m, 2980m, 2960m, 2930m, 1632f, 1600d, 1588m, 1500f, 1447f, 1380m, 1304m, 1030m, 895f, 780f, 708f.

$^1\text{H-RMN-43}$ (C_1_4C).- 7.25 (m, 5H, Ph); 5.28 (s, 1H, H-cis); 4.98 (s, 1H, H-trans); 2.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) (115).



$^1\text{H-RMN-43.}$ - 2-fenilpropeno 99.



IR-42.- 2-phenylpropeno 99.

2-etoxi-2-fenilpropano 100.

IR-43 (Película). - $\bar{\nu}_{\max}$: 2980f, 2920m, 2900m, 2870m, 1491m, 1446f, 1390m, 1360m, 1260f, 1165f, 1200m, 1165f, 1110f, 1072f, 1030m, 964m, 916d, 830d, 767f, 702f, 580m, 560d.

$^1\text{H-RMN-44}$ (Cl_3CD). - 7.2 (m, 5H, Ph); 3.1 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7.2$ Hz); 1.42 (s, 6H, 2 $-\text{CH}_3$); 1.05 (t, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz).

4.2.4.4.3.2.- Reacción entre 73 e isopropanol.

10 g de **73** se disuelven en 164 ml de alcohol isopropílico, que contienen 0.75 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

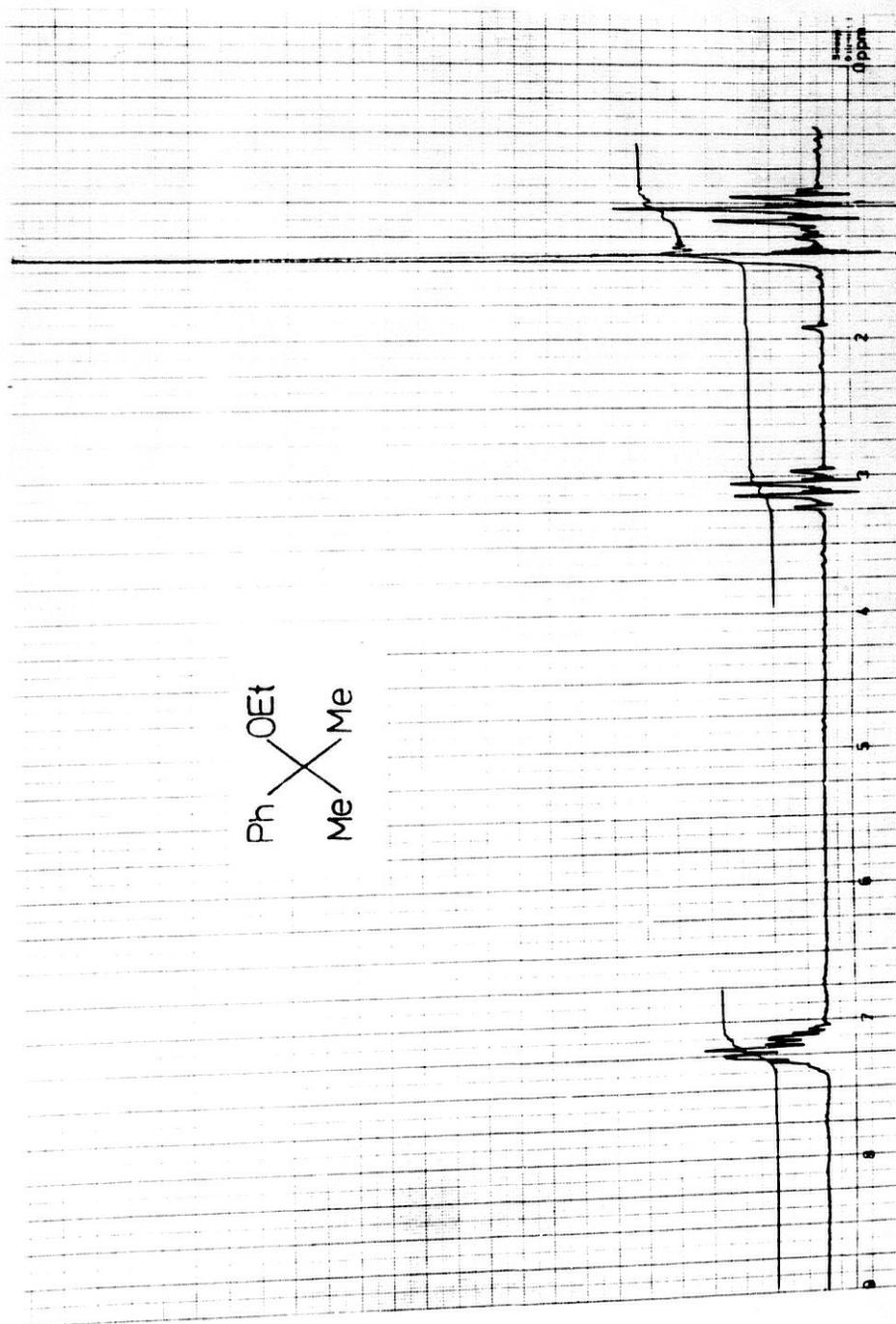
Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 8.46 g.

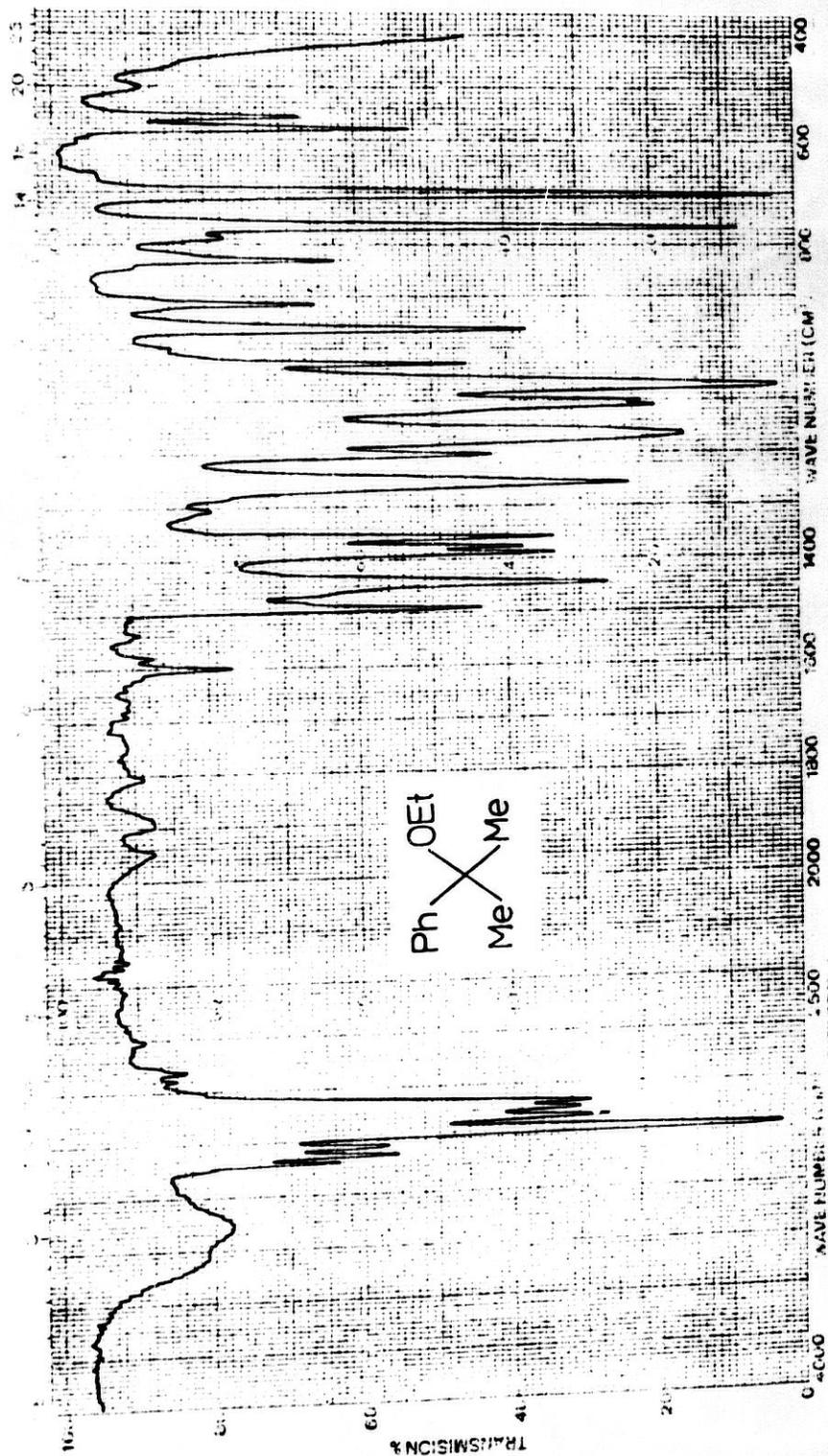
La c.c.f. de este crudo muestra la presencia de dos compuestos, por lo que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad a separar: 3.6 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:7.
Silicagel: 41 g.

Se consiguen aislar las siguientes fracciones:

Fracción 1 \underline{a} : 0.64 g de materia de partida **73**
Fracción 2 \underline{a} : 1.934 g de un compuesto que se identifica como la acetofenona **97** (Rdto. 62%).

 $^1\text{H-NMR}$ -44. - 2-etoxi-2-fenilpropano 100.



IR-43.- 2-etoxi-2-fenilpropano 100.

4.2.4.4.4.- Reacción entre 2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano 65 y etanol.

10 g de 65 se disuelven en 114 ml de etanol anhidro, que contienen 0.54 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.3.1., obteniéndose un crudo de 8.08 g, que destila al vacío de la trompa de agua, entre 100-118°C/60 Torr y pesa 5.48 g.

La c.c.f. de esta fracción muestra la existencia de varios compuestos, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad a separar: 2.74 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 60 g.

Se consiguen aislar las fracciones siguientes:

- Fracción 1a: 0.228 g de un compuesto que se identifica como 2-fenilpropeno 99 (Rdto. 7%).
Fracción 2a: 0.355 g de un compuesto que se identifica como 2-etoxi-2-fenilpropano 100 (Rdto. 7.7%).
Fracción 3a: 0.786 g de un compuesto que coincide con el benzoato de etilo 98 (Rdto. 12.6%).
Fracción 4a: 0.89 g de acetofenona 97 (Rdto. 26.4%).

4.2.4.4.5.- Reacción entre 2-metil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 111 y etanol.

10 g de 111 se disuelven en 105 ml de etanol anhidro, que contienen 0.625 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 11.527 g que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo una única fracción de destilación entre 118-133°C/14 Torr que pesa 3.853 g.

La c.c.f. de esta fracción indica que existen varios compuestos, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:3.
Silicagel: 32 g.

Se aislan las siguientes fracciones:

Fracción 1^a: 0.323 g.

Fracción 2^a: 0.448 g.

Fracción 3^a: 0.686 g.

Mezcla de 1^a y 2^a fracciones: 2.309 g, que se vuelven a separar empleando ahora el eluyente en proporción 1:4 y la misma cantidad de silicagel, aislándose así:

Fracción 1^a: 0.171 g, que coinciden con la 1^a fracción aislada en la 1^a cromatografía.

Fracción 2^a: 1.957 g, que coinciden con los de la fracción 2^a de la 1^a cromatografía.

Por tanto, las cantidades globales son:

- Fracción 1a: 0.5 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-p-metoxifenilpropeno 114 (Rdto. 3.6%) (117, 119) y como 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115 (Rdto. 2.4%).
- Fracción 2a: 2.405 g de un compuesto que se identifica como p-metoxibenzoato de etilo 113 (Rdto. 2.4%)(111).
- Fracción 3a: 0.686 g de p-metoxiacetofenona 112 (Rdto. 9%)(103).

2-p-metoxifenilpropeno 114 y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115.

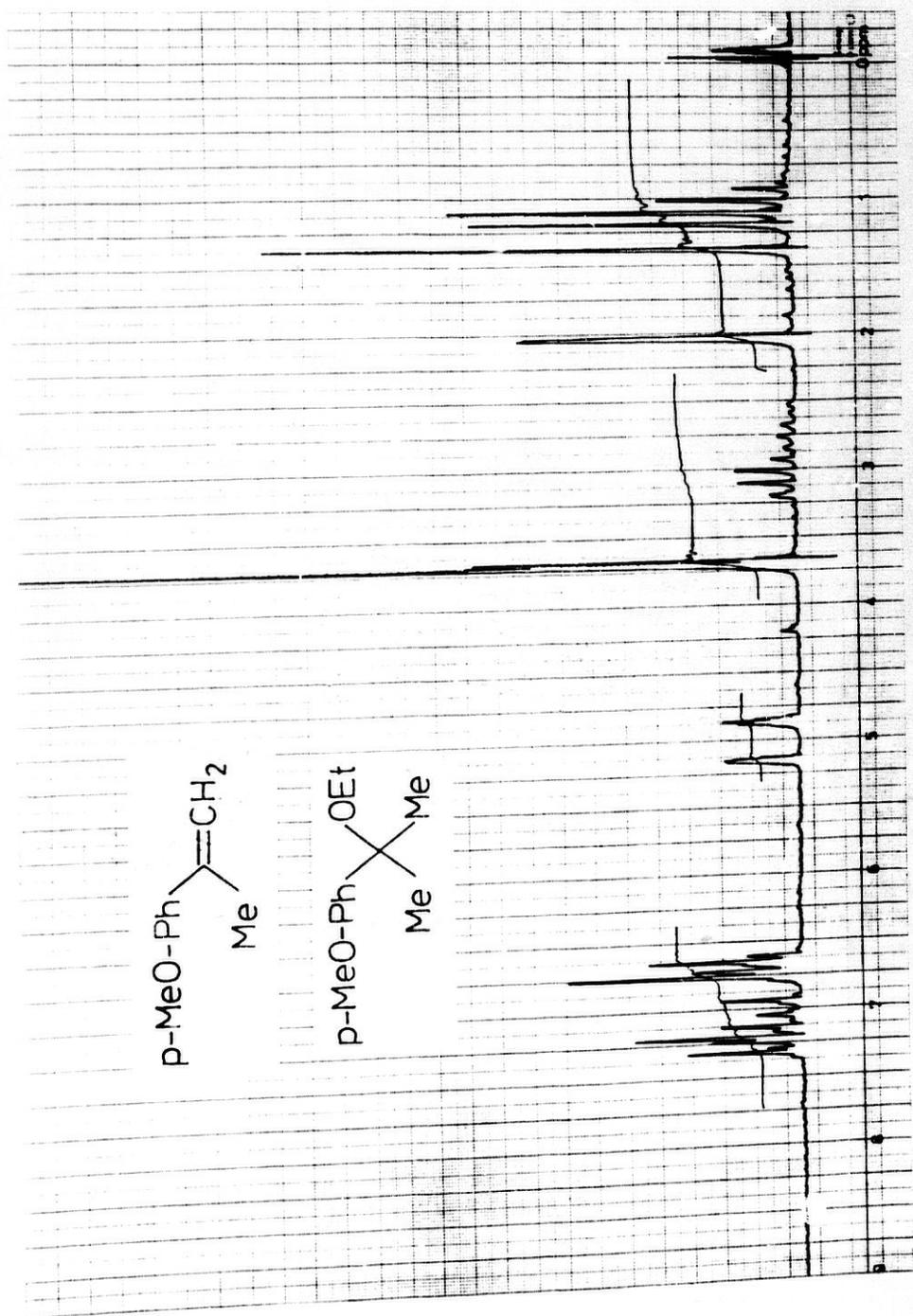
IR-44 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2960fa, 2835m, 1612f, 1590m, 1513f, 1416f, 1444f, 1380m, 1310f, 1290f, 1250f, 1180f, 1114m, 1100m, 1070f, 1040f, 890m, 832f, 809m, 680d, 500m.

$^1\text{H-RMN-45}$ (C_4C).- 7.35-6.6 (m, 8H, Ph); 5.16 (s, 1H, H-cis); 4.87 (s, 1H, H-trans); 3.7 (s, 6H, 2 -OCH₃); 3.05 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃, J= 7.5 Hz, J= 11 Hz); 2.05 (s, 3H, -CH₃); 1.4 (s, 6H, 2 -CH₃); 1.1 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃, J= 7.5 Hz) (118).

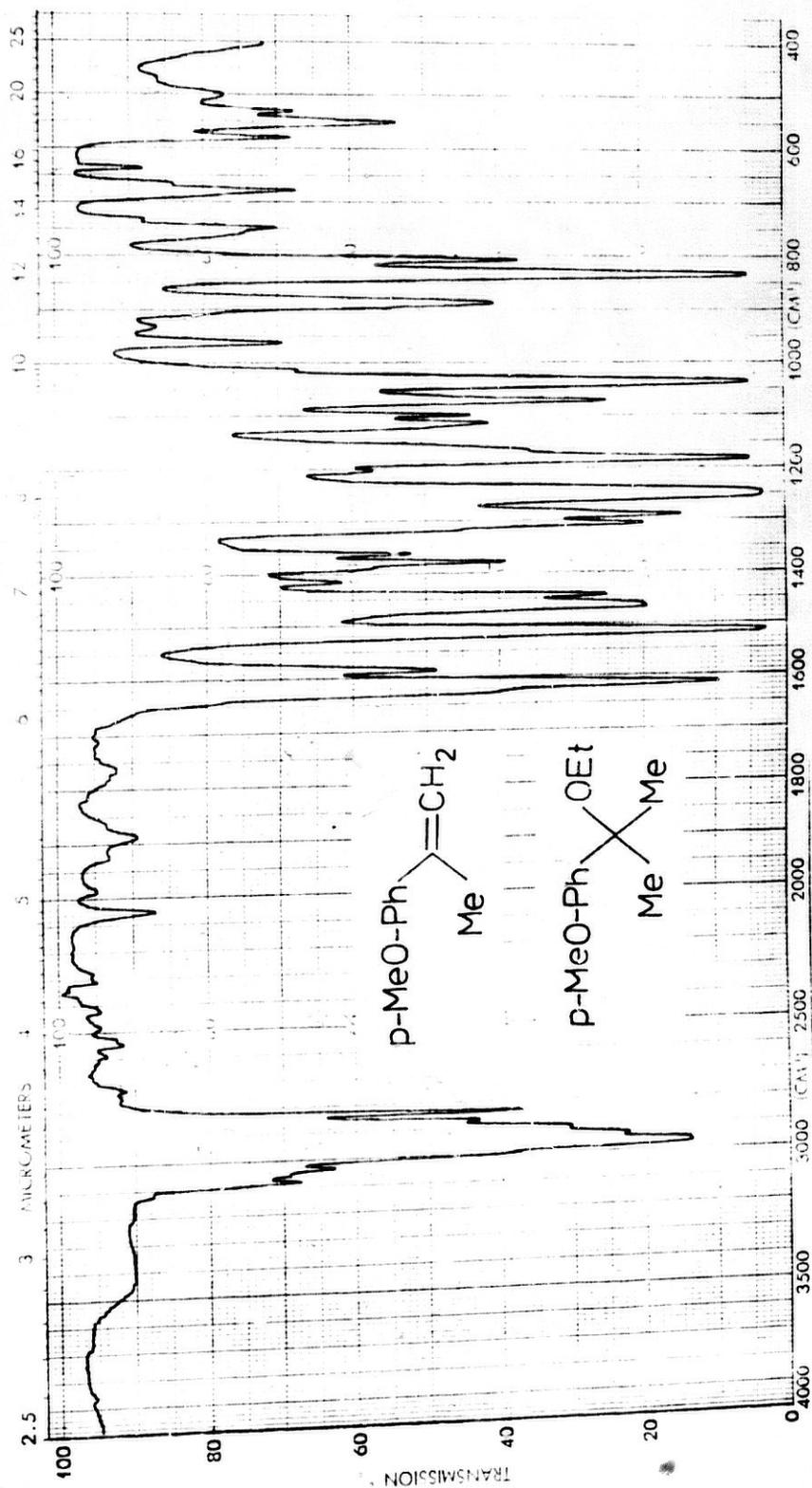
p-metoxibenzoato de etilo 113.

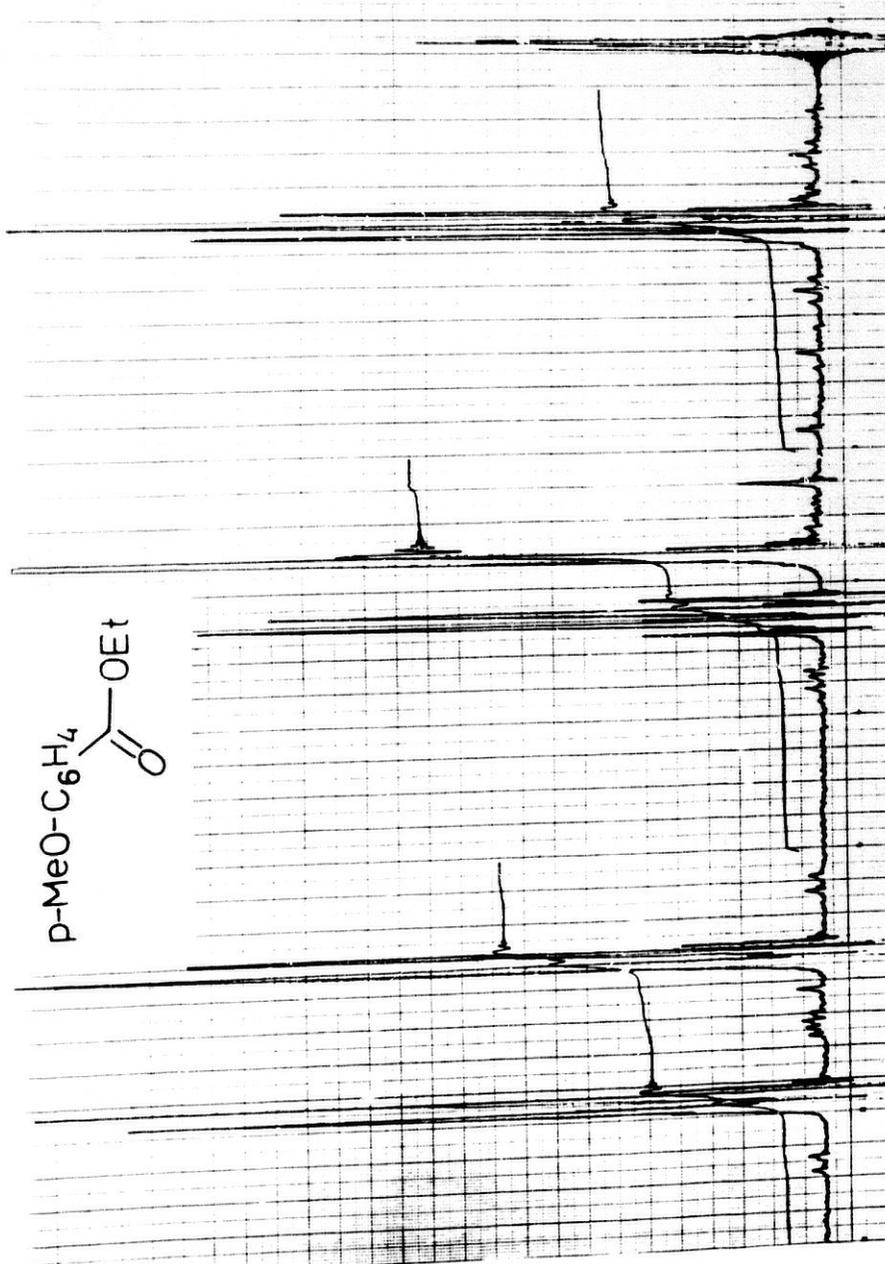
IR-45 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980m, 2920d, 2900d, 2840d, 1715f, 1610f, 1585m, 1515f, 1465m, 1370m, 1320f, 1280f, 1260f, 1170f, 1105f, 1032f, 850f, 775f, 700m, 616m.

$^1\text{H-RMN-46}$ (C_4C).- 7.9 (d, H-3, H-5, J= 9 Hz); 6.8 (d, 2H, H-2, H-6, J= 9 Hz); 4.25 (q, 2H, -CH₂-, J= 7 Hz, J= 15 Hz); 3.75 (s, 3H, OMe); 1.3 (t, 3H, -CH₂-CH₃, J= 7.5 Hz).

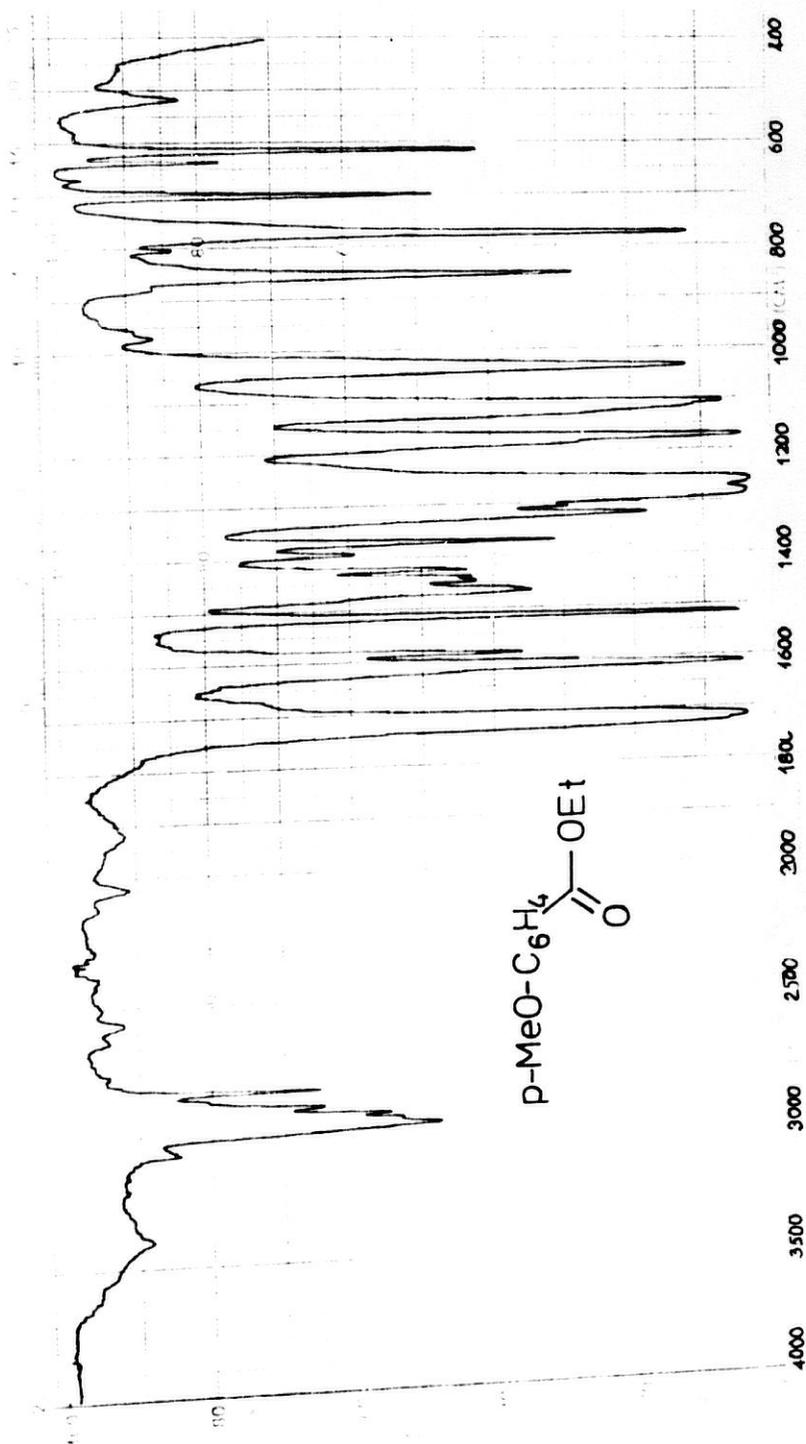


¹H-RMN-45.- 2-p-metoxifenilpropeno 114 y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115.

IR-44.- 2-p-metoxifenilpropeno **114** y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano **115**.



¹H-RMN-46. - p-metoxibenzoato de etilo 113.



IR-45.- p-metoxibenzoato de etilo 113.

p-metoxiacetofenona 112.

IR-46 (Película).- $\hat{\nu}_{\max}$: 3000m, 2960m, 2940m, 2840m, 1705m, 1675f, 1600f, 1580f, 1510f, 1465f, 1420f, 1360f, 1310f, 1260fa, 1170f, 1120f, 1030f, 960f, 835f, 810m, 595f, 580f, 570f.

$^1\text{H-RMN-47}$ (C_1_4C).- 7.8 (d, 2H, H-3, H-5, J= 8 Hz); 6.8 (d, 2H, H-2, H-6, J= 9 Hz); 3.78 (s, 3H, OMe); 2.37 (s, 3H, -CH₃).

4.2.4.4.6.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano 116 y etanol.

10 g de 116 se disuelven en 99 ml de etanol anhidro, que contienen 0.48 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

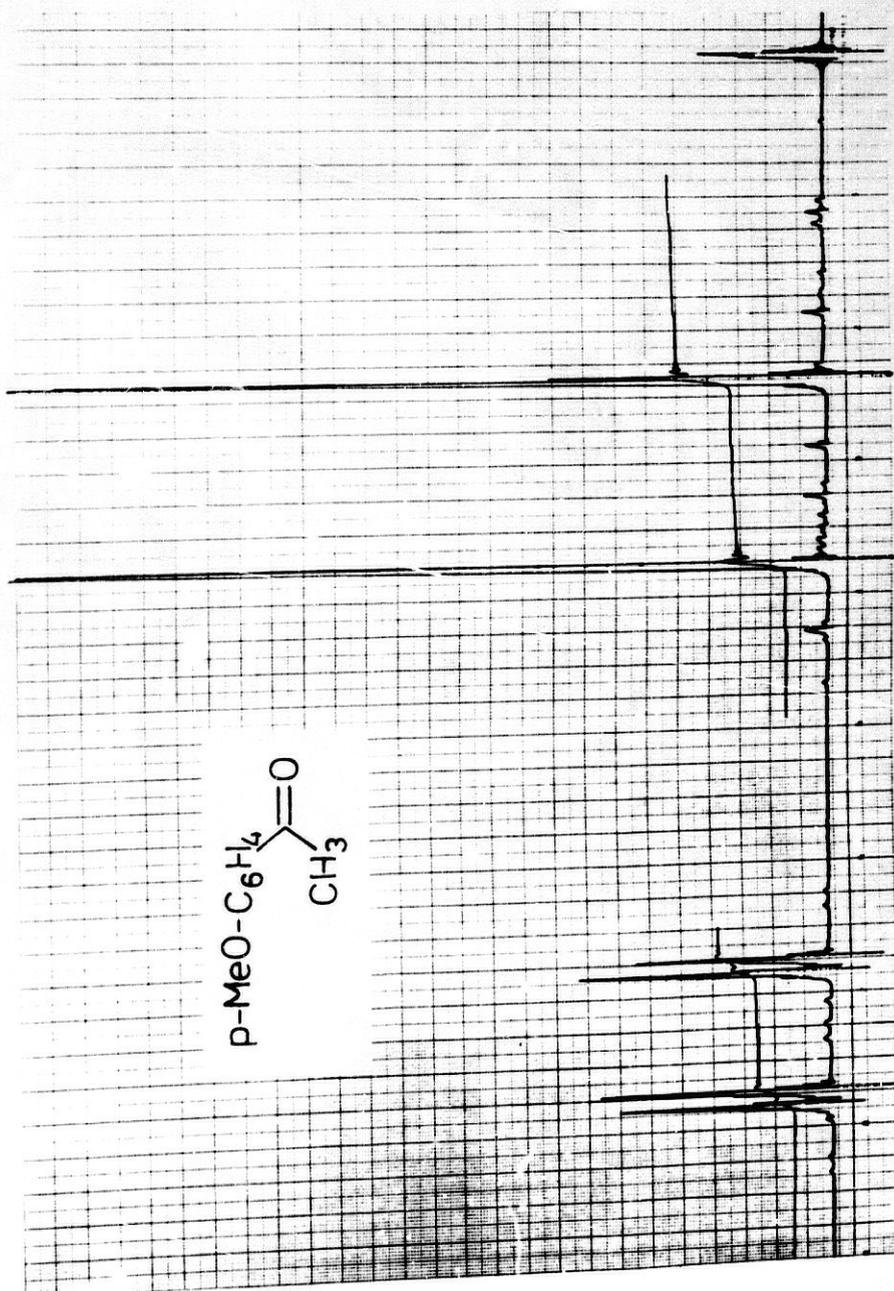
Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 11.235 g, que destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 1.955 g de T. eb. 125-133°C/14 Torr.

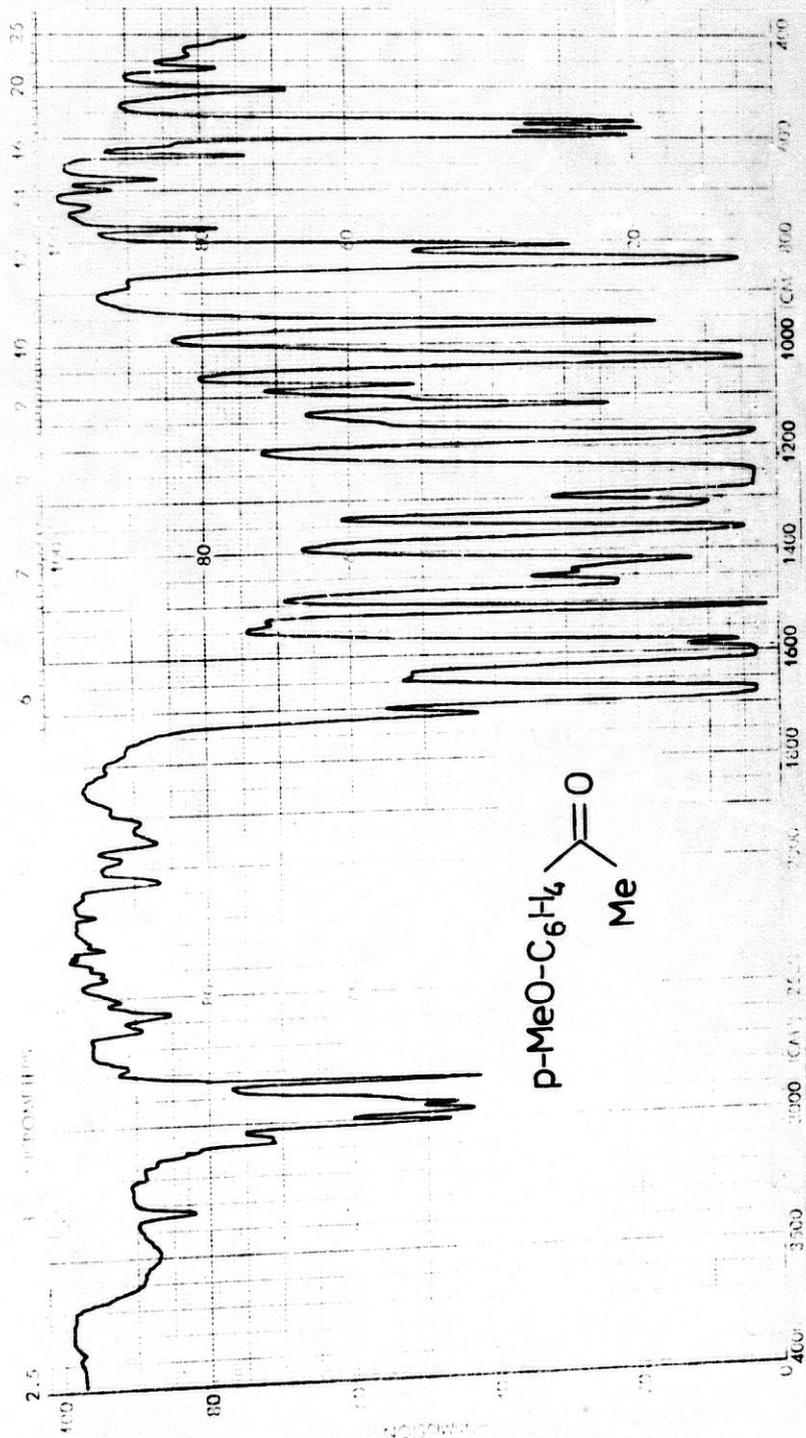
Fracción 2a: 0.644 g de T. eb. 135°C/14 Torr.

Fracción 3a: 0.480 g de T. eb. 143-155°C/14 Torr.

La c.c.f. de estas fracciones indica que todas contienen los mismos compuestos, aunque con distinto grado de enriquecimiento en el caso de la 1a fracción, por lo que se reúnen la 2a y 3a en una sola para aislar sus distintos componentes.



$^1\text{H-RMN-47.}$ - p-metoxiacetofenona 112.



IR-46.- p-metoxiacetofenona 112.

La separación de la 1ª fracción mediante cromatografía preparativa en columna, empleando 31 g de silicagel y el eluyente (éter etílico-hexano) en proporción 1:5, permite aislar los compuestos siguientes:

- Compuesto 1: 0.489 g que es a su vez mezcla de 2-p-metoxifenilpropeno 114 y de 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 115.
Compuesto 2: 1.048 g que se identifican como p-metoxibenzoato de etilo 113.
Compuesto 3: 0.339 g de p-metoxiacetofenona 112.

La separación de la 2ª y 3ª fracción (1.124 g), empleando 22 g de silicagel y el eluyente en la misma proporción (1:5), permite aislar los compuestos que siguen:

- Compuesto 1: 0.018 g que coinciden con la mezcla 114 y 115.
Compuesto 2: 0.762 g de 114.
Compuesto 3: 0.140 g de 112.

Las cantidades globales serán, por tanto:

- Compuesto 1: 0.507 g de mezcla de 114 y 115 en proporción 2:3, luego, 114 (Rdto. 2.5%) y 115 (Rdto. 3.8%).
Compuesto 2: 1.81 g de 113 (Rdto. 21%).
Compuesto 3: 0.479 g de 112 (Rdto. 6.7%).

4.2.4.4.7.- Reacción entre 2-metil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano 117 y etanol.

10 g de 117 se disuelven en 105 ml de etanol anhidro, que contienen 0.625 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose 8.104 g de un crudo que destila al vacío de la bomba de aceite, aislándose una sola fracción de destilación entre 73-90°C/1 Torr, que pesa 5.188 g.

La c.c.f. muestra la presencia de varios compuestos, que se separan mediante cromatografía preparativa en columna, empleando el eluyente en proporción 1:5 y 66 g de silicagel.

Se consiguen aislar las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.901 g de una mezcla de 2-metoxifenilpropeno 120 (Rdto. 5.83%) (116) y de 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 121 (Rdto. 4.86%) en proporción 6:5.

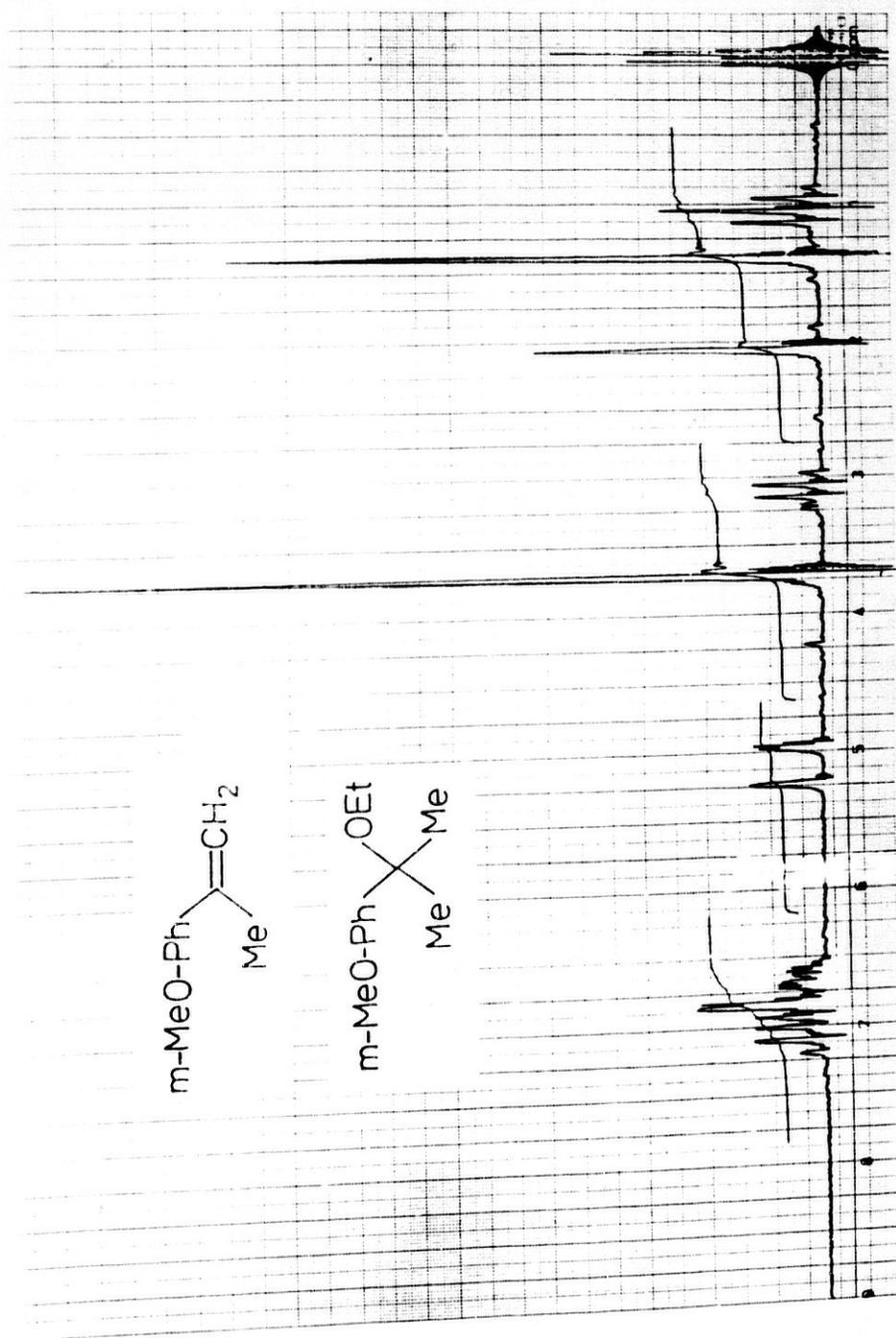
Fracción 2a: 2.35 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como m-metoxibenzoato de etilo 119 (Rdto. 10.4%) (110) y materia de partida 117.

Fracción 3a: 1.732 g de m-metoxiacetofenona 118 (Rdto. 22.4%) (102).

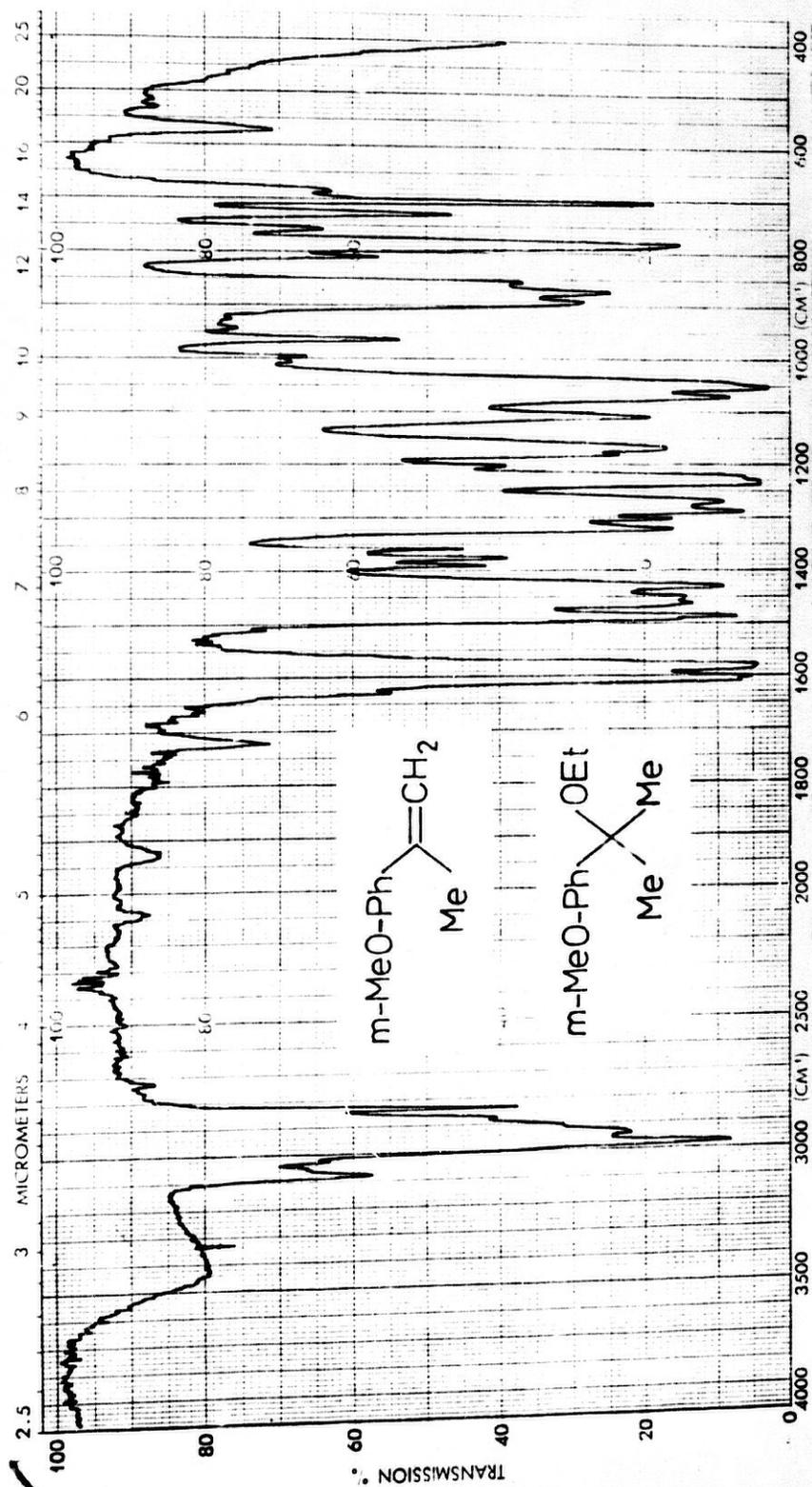
2-m-metoxifenilpropeno 120 y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 121.

IR-47 (Película). - $\bar{\nu}_{\max}$: 2979f, 2944f, 2838m, 1602f, 1581f, 14488f, 1456f, 1452f, 1432f, 1323f, 1304f, 1289f, 1271f, 1238f, 1170f, 1110f, 1071f, 1052f, 783f, 704f.

$^1\text{H-RMN-48}$ (C_4C). - 7.25-6.5 (m, 8H, Ar); 5.25 (s, 1H, H-cla); 4.95 (s, 1H, H-trans); 3.73 (s, 6H, 2 -OMe); 3.1 (q, 2H, O-CH₂-CH₃, J = 7 Hz, J' = 14 Hz); 2.07 (s, 3H, Me); 1.4 (s, 6H, 2 Me); 1.05 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃, J = 7 Hz).



¹H-RMN-48.- 2-m-metoxifenilpropeno 120 y 2-etoxi-2-m-metoxifenilpropano 121.



IR-47.- 2-*m*-metoxifenilpropeno **120** y 2-etoxi-2-*m*-metoxifenilpropano **121**.

4.2.4.4.8.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-metoxifenil-1,3-dioxolano 122 y etanol.

10 g de 122 se disuelven en 99 ml de etanol anhidro, que contienen 0.48 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo que pesa 9.24 g y destila al vacío de la trompa de agua, recogiendo una única fracción entre 100-128°C/14 Torr que pesa 6.269 g.

La c.c.f. de dicha fracción muestra la presencia de varios compuestos, que se separan mediante cromatografía preparativa en columna, empleando:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:6.
Silicagel: 66 g.

Se separan así las siguientes fracciones:

- Fracción 1a: 0.572 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-metoxifenilpropeno 120 (Rdto. 5%) y 2-etoxi-2-p-metoxifenilpropano 121 (Rdto. 2.5%).
- Fracción 2a: 3.92 g de una mezcla de m-metoxibenzoato de etilo 119 (Rdto. 14.2%) y materia de partida 122.
- Fracción 3a: 1.66 g de un compuesto que se identifica como m-metoxiacetofenona 118 (Rdto. 23%).

4.2.4.4.9.- Reacción entre 2-metil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 123 y etanol.

10 g de 123 se disuelven en 97.5 ml de etanol, que contienen 0.48 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose 10.056 g de un crudo que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción de 7.812 g, que se recoge entre 152-156°C/14 Torr.

La c.c.f. de esta fracción muestra que existen varios compuestos, por lo que se procede a su separación en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:6.
Silicagel: 66 g.

Se consiguen aislar las fracciones siguientes:

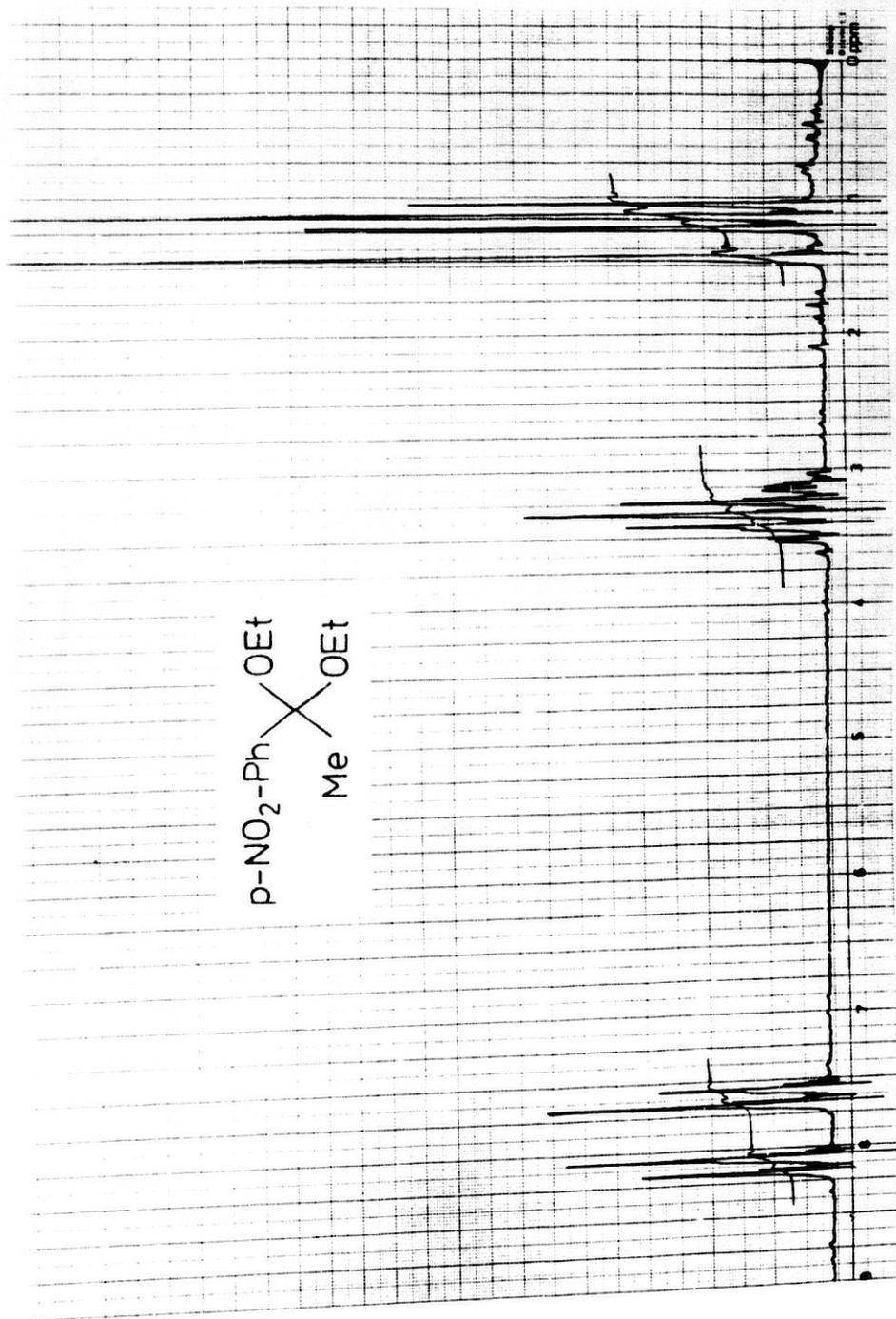
Fracción 1a: 1.67 g de un compuesto que se identifica como p-nitroacetofenona dietil cetal 128 (Rdto. 14.6%).

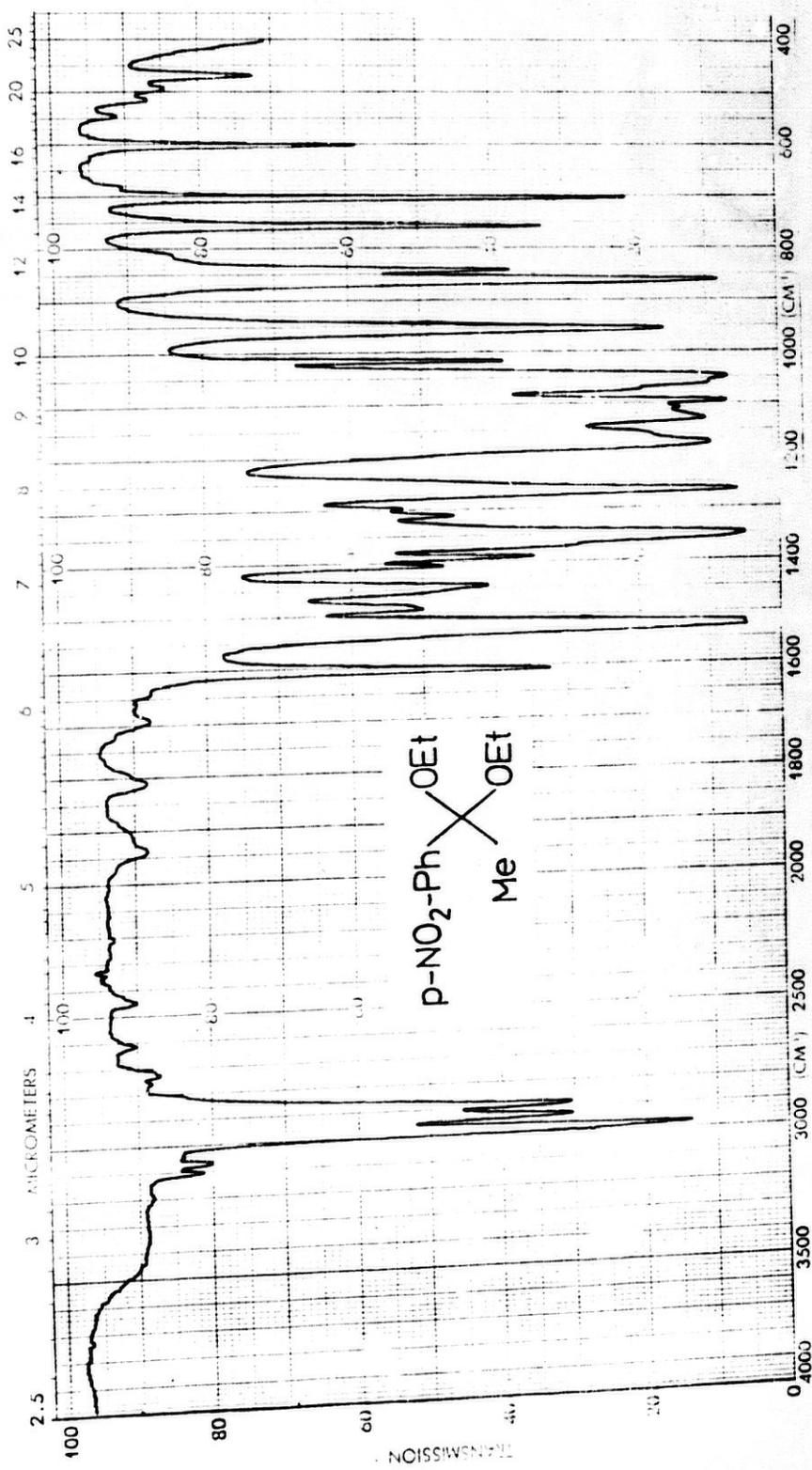
Fracción 2a: 4.06 g de materia de partida 123.

Fracción 3a: 1.66 g de un compuesto que se identifica como p-nitroacetofenona 124 (Rdto. 21%).

p-nitroacetofenona dietil cetal 128.

IR-48 (Película).- \bar{D}_{\max} : 2981f, 2936m, 2891m, 1491m, 1447m, 1351f, 1313m, 1266f, 1178f, 1130f, 1108f, 1095f, 1049f, 995f, 860f, 841m, 757m, 703f.

 $^1\text{H-RMN-49. - p-nitroacetofenona dietil cetal 129.}$



IR-48.- p-nitroacetofenona dietil cetal 128.

$^1\text{H-RMN-49}$ (Cl_4C).- 8.12 (d, 2H, H-3, H-4, $J = 8.4$ Hz); 7.37 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.4$ Hz); 3.6-3 (m, 4H, 2 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.46 (s, 3H, Me); 1.15 (t, 6H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

4.2.4.4.10.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano 129 y etanol.

10 g de 129 se disuelven en 98 ml de etanol anhidro, que contienen 0.475 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose 9.196 g de un crudo que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una única fracción de destilación que pesa 7.757 g y se recoge entre 153-156°C/14 Torr.

La c.c.f. de dicha fracción indica la existencia de varios compuestos, por lo que se procede a su separación mediante cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:4.
Silicagel: 40 g.

Se consiguen aislar las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.97 g de un compuesto que se identifica como p-nitroacetofenona dietil cetal 128 (Rdto. 8.5%).
Fracción 2a: 3.35 g de materia de partida 129.
Fracción 3a: 1.1954 g de p-nitroacetofenona 124 (Rdto. 15%).

4.2.4.4.11.- Reacción entre 2-metil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano 130 y etanol.

10 g de 130 se disuelven en 89 ml de etanol anhidro, que contienen 0.47 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 7.75 g.

La c.c.f. de este crudo muestra la presencia de varios compuestos, por lo que se somete una parte de él a cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Cantidad a separar: 4.66 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:6.
Silicagel: 42 g.

Se consiguen separar las siguientes fracciones:

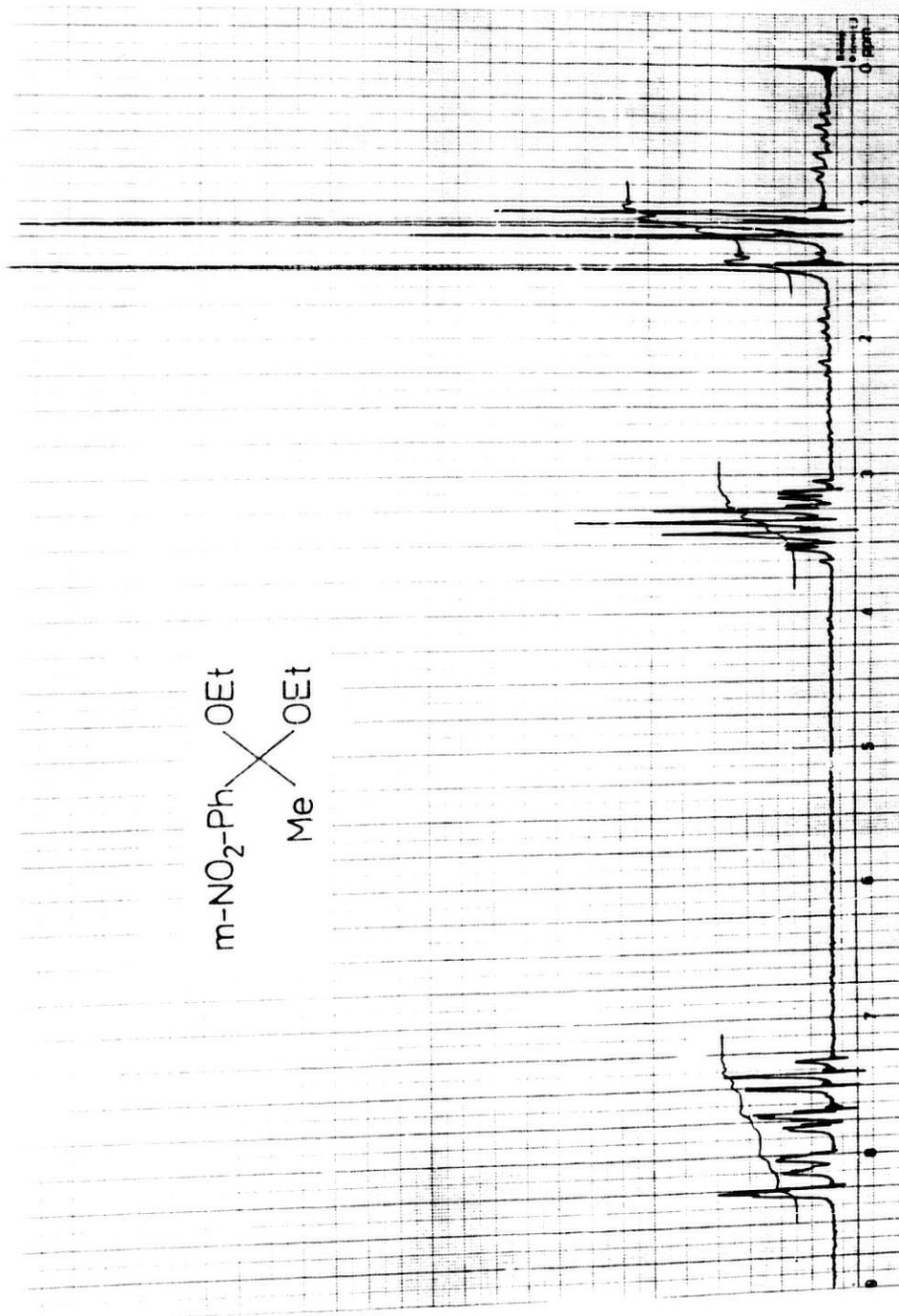
Fracción 1a: 1.02 g de un compuesto que se identifica como m-nitroacetofenona dietil cetal 135 (Rdto. 15%).

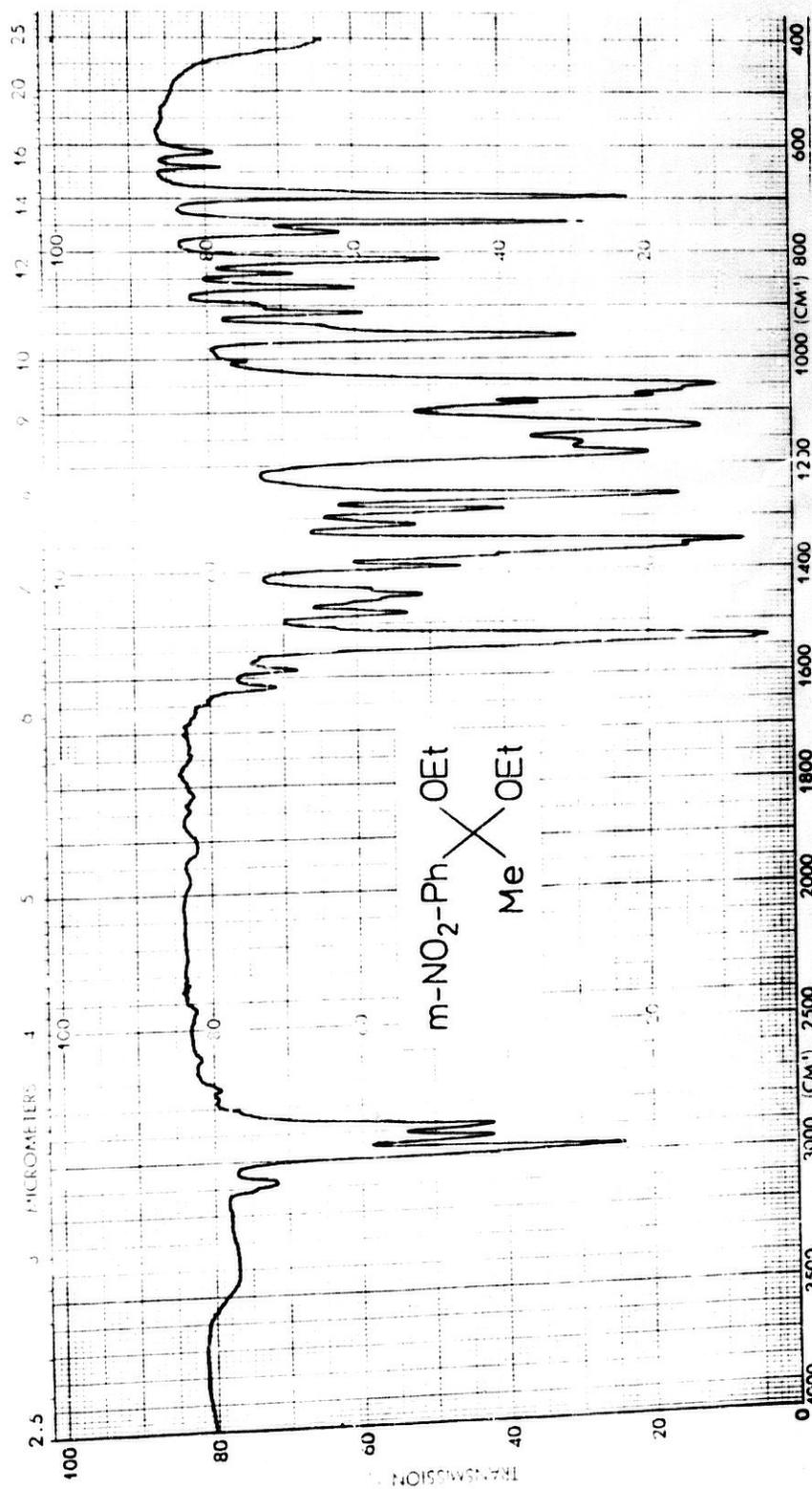
Fracción 2a: 2.539 g de materia de partida 130.

Fracción 3a: 1.077 g de un compuesto que se identifica como m-nitroacetofenona 131 (Rdto. 22.75%).

m-nitroacetofenona dietil cetal 135.

IR-49 (Película).- $\bar{\nu}_{\max}$: 2980m, 2935m, 2891m, 1533f, 1359f, 1347f, 1258m, 1259f, 1179f, 1159m, 1130f, 1083m, 1071f, 1050f, 811m, 741m, 693f.

 ^1H -RMN-50.- m-nitroacetofenona dietil cetal 135.



IR-49.- m-nitroacetofenona dietil cetal 135.

$^1\text{H-RMN-50}$ (C_1D_4). - 8.35-7.3 (m, 4H, Ar); 3.6-3.1 (m, 4H, 2 -O- CH_2 - CH_3); 1.5 (s, 3H, - CH_3); 1.15 (t, 6H, -O- CH_2 - CH_3 , $J = 7$ Hz).

4.2.4.4.12.- Reacción entre 2,4-dimetil-2-*m*-nitrofenil-1,3-dioxolano 136 y etanol.

10 g de 136 se disuelven en 97.5 ml de etanol anhidro, que contienen 0.475 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido dicho tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo que pesa 8.18 g.

La c.c.f. de este crudo indica que están presentes varios compuestos, por lo que se somete una parte del mismo a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Cantidad a separar: 4.91 g.
Eluyente: éter etílico-hexano 1:6.
Silicagel: 66 g.

Se aíslan las siguientes fracciones:

Fracción 1a: 0.659 g de un compuesto que se identifica como *m*-nitroacetofenona dietil cetal 135 (Rdto. 14.25%).
Fracción 2a: 3.542 g de materia de partida 136.
Fracción 3a: 1.124 g de un compuesto que se identifica como *m*-nitroacetofenona 131 (Rdto. 28%).

4.2.4.5.- Reacciones entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano 73 y otros disolventes a temperatura de reflujo.

4.2.4.5.1.- Reacción entre 73 y tetrahidrofurano.

6 g de 73 se disuelven en 115 ml de tetrahidrofurano anhidro, que contienen 0.53 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido el tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo de 5.76 g.

La c.c.f. de este crudo indica que están presentes varios compuestos, por lo que se somete a cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:6.
Silicagel: 66 g.

Se consiguen aislar dos fracciones:

Fracción 1a: 1.715 g de materia de partida 73.
Fracción 2a: 2.416 g de un compuesto que se identifica como acetofenona 97 (Rdto. 55.5%).

4.2.4.5.2.- Reacción entre 73 y acetonitrilo.

6 g de 73 se disuelven en 67 ml de acetonitrilo anhidro, que contienen 0.585 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose un crudo que pesa 6.29 g.

La c.c.f. del mismo muestra la presencia de varios compuestos, que se separan mediante cromatografía preparativa en columna, en las condiciones siguientes:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 66 g.

Se aislan así las fracciones que siguen:

Fracción 1a: 1.103 g de materia de partida 73.
Fracción 2a: 1.387 g de acetofenona 97 (Rdto. 31.6%).

4.2.5.- Reacciones de intercambio de alcohol sobre sistemas 1,3-dioxánicos.

4.2.5.1.- Reacción entre 2-fenil-2-metil-1,3-dioxano 106 y etanol a temperatura de reflujo.

5 g de 106 se disuelven en 57 ml de etanol anhidro, que contienen 0.27 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 12.5 horas.

Transcurrido el tiempo, se neutraliza la disolución con carbonato potásico, se filtra y concentra al rotavapor. El crudo resultante se extrae como se describe en el apartado 4.2.4.4.1., obteniéndose así 4.5 g de un crudo que destila al vacío de la trompa de agua, aislándose una fracción a 80°C/14 Torr que pesa 1.16 g.

La c.c.f. de esta fracción muestra la presencia de varios compuestos, que se someten a cromatografía preparativa en columna, en las siguientes condiciones:

Eluyente: éter etílico-hexano 1:8.
Silicagel: 22 g.

Se consiguen aislar las fracciones siguientes:

- Fracción 1a: 0.054 g de una mezcla de dos compuestos que se identifican como 2-fenilpropeno 99 (Rdto. 1%) y 2-etoxi-2-fenilpropano 100 (Rdto. 0.7%).
- Fracción 2a: 0.117 g de un compuesto que se identifica como benzoato de etilo 98 (Rdto. 3%).
- Fracción 3a: 0.775 g de acetofenona 97 (Rdto. 23%).

CONCLUSIONES

5.- CONCLUSIONES.

1a.- A pesar de que en los compuestos cíclicos flexibles no existe una relación entre las diferencias de los desplazamientos químicos ^{13}C para compuestos estereoisómeros y la preferencia axial-ecuatorial de los sustituyentes, ha sido posible, a través del Método de Moléculas Patrón, establecer parámetros α , β y γ de desplazamiento químico que contienen información sobre la posición del sustituyente y la estereoquímica del anillo.

En este estudio se ha aplicado el Método de Moléculas Patrón a la determinación de parámetros α , β y γ para grupos 2- y 4-metilos en derivados estereoisómeros 1,3-dioxolánicos, pudiendo establecerse las siguientes generalizaciones:

a) Los valores de los parámetros obtenidos para grupos 2- y 4-metilos dependen de la posición del sustituyente y de la estereoquímica del anillo.

b) El efecto γ -4-Me es un buen ejemplo de la conclusión 1a). Así, la media ponderada del efecto es prácticamente despreciable (0.4 ppm para Eliel y 0.11 ppm para nosotros); sin embargo, el efecto cae dentro del rango de +0.72 ppm a -0.73 ppm si se consideran los estereoisómeros por separado, observándose que la mayor diferencia de este efecto se produce para los isómeros cis-trans (cis 0.13 ppm; trans -0.73 ppm) mientras que los estereoisómeros syn-anti presentan el mismo valor (0.72 ppm).

c) Una situación análoga se presenta en el efecto α -4-Me. Aunque la media ponderada es de 7.6 ppm, el efecto varía entre 8.22 y 6.92 ppm, observándose que la mayor diferencia entre estereoisómeros se presenta en la pareja cis-trans (0.95 ppm), mientras que este valor es de sólo 0.50 ppm en el caso de los estereoisómeros syn-anti.

d) El efecto β -4-Me presenta menos marcada la influencia de la estereoquímica de la molécula.

e) Los parámetros obtenidos por el Método de Moléculas Patrón presentan buena aditividad.

2a.- Mediante los parámetros propuestos resulta posible establecer criterios de identificación configuracional en compuestos 1,3-dioxolánicos 2,4-disustituídos y 2,2,4-trisustituídos.

3a.- Se ha hecho un estudio comparado entre la reactividad del acetal 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-4-metil-1,3-dioxolano y del cetal 2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano cuando se tratan ambos con varios alcoholes que contienen un 1% de H_2SO_4 concentrado. El acetal da lugar a cuatro procesos diferentes que dependen de la temperatura de reacción y naturaleza del alcohol y que son los siguientes: a) transacetalación simple, b) transesterificación simple, c) transacetalación-ciclación intramolecular y d) transacetalación-transesterificación. El cetal, sin embargo, sólo da lugar a dos procesos distintos: 1) transesterificación simple y 2) transesterificación-desacetalación, que son dependientes de la naturaleza del alcohol empleado.

4a.- Se ha estudiado la relación existente entre el poder solvatante del disolvente, expresado como valor Z de Kosower, y los rendi-

mientos de los productos de reacción correspondientes a cada uno de los procesos antes mencionados. Los resultados encontrados muestran que existe una relación lineal, con diferentes valores de la pendiente y de la ordenada en el origen, para los procesos a), b), c) y 1). Esto permite sugerir un mecanismo para cada proceso en el que el alcohol actúa fundamentalmente como disolvente.

5a.- Los datos relativos a la influencia del poder solvatante del alcohol sobre el proceso 1) han permitido sugerir un mecanismo para la formación de los compuestos dioxolánicos tipo **8** vía contracción de anillo de los compuestos isómeros 5-alcoxi-3,5-dimetil-1,4-dioxepanos que no se aislan.

6a.- Se ha podido comprobar que los 2-alquil-2-aril-1,3-dioxolanos sufren un proceso de descetalación, con formación de las correspondientes alquil aril cetonas, cuando se refluyen con disolventes no acuosos que contienen un 1% de H_2SO_4 . La reacción se ve favorecida al aumentar el tamaño del grupo 2-alquilo. También aumenta el rendimiento al emplear disolventes poco polares, habiendo encontrado un comportamiento diferente según sea prótico o no prótico el disolvente empleado. La reacción, que puede alcanzar un valor preparativo, transcurre a través de un mecanismo en el que el ion oxocarbonio procedente de la apertura ácido catalizada del dioxolano sufre eliminación de una molécula de oxirano. Los

mejores rendimientos se obtienen cuando se emplea Pr^1OH como disolvente.

7a.- La descetalación antes mencionada tiene también lugar sobre otros cetales cíclicos tales como 2-alquil-1,3-dioxolanos-2-sustituidos con grupos etil- β -sustituidos, siendo β un sustituyente electronegativo. También ha sido observada en cetales 1,3-dioxolánicos y, aunque con menor rendimiento, en 2-fenil-1,3-dioxolanos.

8a.- Cuando se emplea etanol como disolvente para la descetalación de 2-aril-2-metil-1,3-dioxolanos y 2-aril-2-metil-1,3-dioxanos, junto a la cetona correspondiente se aíslan otros productos de reacción en cuya formación se ve involucrado un proceso de transferencia de anión metiluro desde la posición 2 del sistema dioxolánico o dioxánico hasta el ion oxocarbonio procedente de la apertura ácida del cetal cíclico correspondiente. La transferencia citada da origen a iones 1,3-dioxolan-2-ilos ó 1,3-dioxan-2-ilos que sufren reordenación para formar ésteres de ácidos arilbenzoicos.

BIBLIOGRAFIA

- (1).- a) BELLRINGER, F.J. y col.
J. Appl. Chem., 4, 679 (1954).
b) ESPINOSA, A.; GALLO, M.A. y CAMPOS, J.
An. Quim., 78c, 232 (1982).
- (2).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A. y CAMPOS, J.
An. Quim., 79c, 210 (1983).
- (3).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A.; CAMPOS, J. y
ENTRENA, A.
Bull. Soc. Chim. Fr., 9-10, II-265 (1983).
- (4).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A.; CAMPOS, J y ENTRENA,
A.
Bull. Soc. Chim. Fr., 1983, II-379.
- (5).- DALLING, D.K. y GRANT, D.M.
a) J. Am. Chem. Soc., 89, 6612 (1967).
b) J. Am. Chem. Soc., 94, 5318 (1972).
- (6).- WILLER, R.L. y ELIEL, E.L.
Org. Magn. Reson., 9, 285 (1977).
- (7).- a) KELLIE, G.M. y RIDDELL, F.G.
J. Chem. Soc. B, 1030 (1971).
b) ELIEL, E.L.; RAO, V.S. y RIDDELL, F.G.
J. Am. Chem. Soc., 98, 3583 (1976).
c) WILLER, R.L. y ELIEL, E.L.
J. Am. Chem. Soc., 99, 1925 (1977).
d) Para una revisión ver: ELIEL, E.L. y
PIETRUSIEWICZ, K.M.
Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy, 3,
171 (1979).

- (8).- CHRISTL, M.; REICH, H.J. y ROBERTS, J.D.
J. Am. Chem. Soc., 93, 3463 (1971).
- (9).- a) PIHLAJA, K. y NURMI, T.
Finn. Chem. Lett., 141 (1977).
b) SENDA, Y.; ISHIYAMA, J.I. y MAIZUMI, S.
Bull. Chem. Jpn., 50, 2813 (1977).
- (10).- ANTEUNIS, M. y DANEELS, D.
Org. Magn. Reson., 7, 345 (1975).
- (11).- ELIEL, E.L.; SATYANARAYANA RAO, V. y
METRUSIEWICZ, K.M.
Org. Mag. Reson., 12, 461 (1979).
- (12).- ELIEL, E.L.; ALLINGER, N.L.; ANGYAL, S.J. y
MORRISON, G.A.
Conformational Analysis. John Willey, New York
(1965).
- (13). a) STOTHERS, J.B.
Carbon-13 NMR Spectroscopy. Academic Press,
New York (1972).
b) WILSON, N.K. y STOTHERS, J.B.
Top. Stereochem., 8, 1 (1974).
- (14).- FUCHS, B.
Top. Stereochem., Ed. por ELIEL, E.L. y
ALLINGER, N.L. Vol. 10, p.1, John Willey, New
York (1978).
- (15).- WILLY, W.E.; BINSCH, G. y ELIEL, E.L.
J. Am. Chem. Soc., 92, 5394 (1970).

- (16).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A.; CAMPOS, J.; ENTRENA, A. y CAMACHO, E.
Magn. Reson. Chem., 24, 754 (1986).
- (17).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A.; CAMPOS, J.; ENTRENA, A. y CAMACHO, E.
Mag. Reson. Chem., 26, 108 (1988).
- (18).- FRAZER, R R.; LEMIEUX, R.V. y STEVENS, J.D.
J. Am. Chem. Soc., 83, 3901 (1961).
- (19).- BERGSTROM, R.G.
"Advances in the Chemistry of acetals, ketals and orthoesters". En "The Chemistry of functional groups". Sup. E. Parte 1. Ed. S. Patai. Pag. 881 y sgs. John Wiley and sons. New York (1980), y referencias allí citadas.
- (20).- RIDDEL, F.G.
"The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds". Academic Press, New York (1980), p.56.
- (21).- CREMER, D. y POPLE, J.A.
J. Am. Chem. Soc., 97, 245 (1975).
- (22).- ROMMELAERE, Y y ANTEUNIS, M.
Bull. Soc. Chim. Belg., 79, 11 (1970).
- (23).- LEMIFRE, G. y ANTEUNIS, M.
Bull. Soc. Chim. Belg., 80, 215 (1971).
- (24).- ELIEL, E.L. y WILLY, W.E.
Tetrahedron Lett., 1775 (1969).

- (25).- WILLY, W.E., BINSCH, G. y ELIEL, E.L.
J. Am. Chem. Soc., 92, 5394 (1970).
- (26).- BARON, P.A. y HARRIS, D.O.
J. Mol. Spectrosc. 49, 70 (1974).
- (27).- SHEPPARD, N. y TURNER, J.J.
Proc. R. Soc. Ser. A 252, 506 (1959).
- (28).- ABRAHAM, R.J., MALAUCHLIN, K.A., HALL, L.D. y
HOUGH, L.
Chem. Ind. (London), 213 (1962).
- (29).- ALDERWEIRELDT, F. y ANTEUNIS, M.
Bull. Soc. Chim. Belg. 74, 488 (1965).
- (30).- ABRAHAM, R.J.
J. Chem. Soc., 256 (1965).
- (31).- BATTERHAM, T.J.
"NMR Spectra of Simple Heterocycles". Wiley, New
York (1973), p.382.
- (32).- BORREMANS, F., ANTEUNIS, M y ANTEUNIS, F.-DE
KETELAERE.
Org. Magn. Reson., 5, 299 (1973).
- (33).- PILGRIM, K. y ZUPAN, M.
J. Heterocycl. Chem., 14, 1035 (1977).
- (34).- ELDERFIELD, R.C. y SHORT, F.W.
"Heterocyclic Compounds". Ed. R.C. Elderfield;
Wiley, New York, (1957), vol. 5, p.1.

- (35).- PITTMAN, C.V.Jr, Mc MANUS, S.D. y LARSEN, J.W.
Chem. Rev. 72(4), 357 (1972).
- (36).- GREEN, T. W.
"Protective Groups in Organys Synthesis",
Wiley, New York, (1981), p. 114.
- (37).- BARTON, D.H.; MAGNUS, P.D.; SMITH, G. y ZURR,
D.
Chem. Commun., 861 (1971).
- (38).- GOOSEN, A. y Mc LELAND, C.W.
J. Chem. Soc: Chem. Commun., 751 (1979).
- (39).- VENKATARAMU, S.D.; CLEVELAND, J.H. y PEASSON,
D.E.
J. Org. Chem., 44, 3082 (1979).
- (40).- JONAS, J.; FORREST, T.P.; KRATOCHVIL, M. y
GROSS, H.
J. Org. Chem., 33, 2126 (1968).
- (41).- GAAZE, C. y GILBERT, B.C.
J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2, 1161 (1977).
- (42).- MALATERTA, V. y INGOLD, K.V.
J. Am. Chem. soc. 103, 609 (1981).
- (43).- BORISOVA, I.A.; ZORIN, V.V.; ZLOTSKII, S.S. y
RAKHMANKULOV, D.L.
Khim. Geterotsykl. Soedu, 990 (1979) (Chem.
Abstr. 91, 157640 (1979)).

- (44).- ELAD, D. y ROSEUTHAL, I.
Chem. Commun., 648 (1966).
- (45).- KIRMSE, W. y BUSCHHOFF, M.
Chem. Ber. 102, 1087 (1969).
- (46).- STEIMBECK, K.
J. Chem. Res. 5, 95 (1980).
- (47).- WESTERA, G.; BLOMBERG, C. y BICKELHANPT, F.
J. Organomet. Chem., 144, 291 (1978).
- (48).- LEGGETTER, B. E. y BROWN, R. K.
Can. J. Chem., 41, 2671 (1963).
- (49).- HINES, J.N.; PEAGRAM, M.J.; THOMA, E.J. y
WITHAM, G.H.
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2332 (1973).
- (50).- JONES, M.; TEMPLE, P.; THOMAS, E.J. y WITHAM,
G.H.
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 433 (1974).
- (51).- WINSTEIN, S. y BUCKLES, R.E.
J. Am. Chem. Soc., 64, 2780 (1942).
- (52).- WINSTEIN, S. y BUCKLES, R.E.
J. Am. Chem. Soc., 64, 2787 (1942).
- (53).- MEERWEIN, H. y WUNDERLICH, K.
Angew. Chem., 69, 481 (1957).

- (54).- MEERWEIN, H.; ALLENDOERFER, H.; BECKMANN, P.;
KUNERT, F.; MORSCHEL, H.; PAWELLEK, F. y
WUNDERLICH, K.
Angew. Chem., 70, 211, 630 (1958).
- (55).- MEERWEIN, H.; HEDERICH, V.; MORSCHEL, H. y
WUNDERLICH, K.
Justus Liebigs Ann. Chem., 635, (1960).
- (56).- MEERWEIN, H.; BODENBRENNER, K.; BORNER, P.;
KUNERT, F. y WUNDERLICH, K.
Justus Liebigs Ann. Chem., 632, 38 (1968).
- (57).- LEMIEUX, R.V.
Can. J. Chem., 29, 1079 (1951).
- (58).- LEMIEUX, R.V.
Can. J. Chem., 30, 295 (1952).
- (59).- LEMIEUX, R.V. y SHYLAK, W.P.
Can. J. Chem., 31, 528 (1953).
- (60).- LEMIEUX, R.V. y BRICE, C.
Can. J. Chem., 33, 109 (1955).
- (61).- LEMIEUX, R.V.
Advan. Carbohyd. Chem., 9, 1 (1954).
- (62).- KABUSS, S.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 896 (1965).
- (63).- KABUSS, S.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 7, 64 (1968).

- (64).- WILCOX, C.F., Jr. y NEALY, D.L.
J. Org. Chem., 29, 3668 (1964).
- (65).- a) SCHMITZ, E.
Chem. Ber. 91, 1133 (1958).
b) RIECHE, A. y SCHMITZ, E.
Chem. Ber., 89, 1254 (1956).
- (66).- PITTMAN, C.V., Jr. y Mc MANNS, S.P.
Chem. Commun., 1479 (1968).
- (67).- DISUROTH, K. y MACH, W.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 7, 461 (1968).
- (68).- BAUM, K.
J. Am. Chem. Soc., 90, 7083 (1968).
- (69).- HÜNIG, S.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 3, 548 (1964).
- (70).- KING, J.F. y ALLBUTT, A.D.
Can. J. Chem., 47, 1445 (1969).
- (71).- KING, J.F. y ALLBUTT, A.D.
Can. J. Chem., 48, 1754 (1970).
- (72).- KING, J.F. y ALLBUTT, A.D.
Chem. Commun., 14 (1966).
- (73).- ENTRENA, A.; JAIME, C.; ESPINOSA, A. y GALLO,
M.A.
J. Org. Chem., 54, 1745 (1989).

- (74).- ENTRENA, A.; GALLO, M.A.; ESPINOSA, A.; JAIME, C.; CAMPOS, J. y DOMINGUEZ, J.F.
J. Org. Chem., 54, 0000 (1989).
- (75).- ESPINOSA, A.; GALLO, M.A. y ENTRENA, A.
Resultados no publicados.
- (76).- CAMPOS, J.
Tesis Doctoral. Universidad de Granada. (1981).
- (77).- KOSOWER, E.M.
"An Introduction to Physical Organic Chemistry". John Wiley and sons, N. York; p. 296 (1968).
- (78).- BALDWIN, J.E.
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 734 (1976).
- (79).- NICHOLAS, A. y col.
J. Am. Chem. Soc., 70, 1597 (1948).
- (80).- FISCHER, R.F. y SMITH, C.W.
J. Org. Chem., 25, 319 (1960).
- (81).- DIMROTH; REICHARTDT, C.; SIEPMANN, T. y BOHLMANN, F.
Ann., 661, 1 (1963).
- (82).- VITULLO, V.P.; POLLACK, R.M.; FAITH, W.C. y KEISER, M.L.
J. Am. Chem. Soc., 96, 21 (1974).
- (83).- FIFE, T.H. y HAGOPIAN, L.
J. Org. Chem., 31, 1772 (1966).

- (84).- SALMI, E.J., TAMMINEN, U. y LOUHENKURU, P.
Suomen Kem., 20B, 1(1947).
- (85).- LEUTNER, R.
Monatsh., 60, 317(1932).
- (86).- DAUBEN, H.J.; LOKEN, J.B. y RINGOLD, H.
J. Am. Chem. Soc., 76, 1359-62 (1954).
- (87).- DWORZAK, R. y HERRMANN, K.
Monatsh., 52, 83 (1929).
- (88).- ASTLE, M.J.; ZASLOWSKY, J.A. y LAFYATIS, P.G.
Ind. Eng. Chem., 46, 787 (1954).
- (89).- SALMI, E.J. y RANNIKKO, V.
Ber., 72, 600 (1939).
- (90).- SULZBACHER, M.; BERGMANN, E. y PARISER, E.R.
J. Am. Chem. Soc., 70, 2827 (1948).
- (91).- BERGMANN, E.D. y PINCHAS, S.
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas., 71, 161-4 (1952).
- (92).- BOGERT, R.
J. Am. Soc., 55, 3741 (1933).
- (93).- VU MOC THUY; MAITTE, P. Y col.
Bull. Soc. Chim. Fr., II-12, Pt-2, 2558-60
(1975).

- (94).- MUSAVIROV, R.S.; NEDOGREI, E.P.; LARIONOV, V.I.; ZLOTSKII, S.S.; KANTOR, E.A.; RAKHMANKULOV, D.G.
Zh. Obshch. Khim., 52(6), 1394-401 (1982).
- (95).- WEIZMANN, CH.; BERGMANN, E. y SULZBACHER, M.
J. Org. Chem., 15, 918-27 (1950).
- (96).- ALDERWEIRELDT, F. y ANTEUNIS, M.
Bull. Soc. Chim. Belges, 74(II-12), 488-505 (1965).
- (97).- PINDER, A.R. y SMITH, H.
J. Chem. Soc., 113, 117 (1954).
- (98).- SMITH, L.; LINDBERG, J.
B. 64, 505-9 (1931).
- (99).- WYNBERG, H; LORAND, J.P.
J. Org. Chem., 46(12), 2538-42 (1981).
- (100).- SMITH, SMITH.
J. Chem. Am. Soc., 70, 2400 (1948).
- (101).- WILLIAMS, OSBORN.
J. Chem. Am. Soc., 61, 3438 (1939).
- (102).- SIMPSON y col.
J. Chem. Soc., 646 (1945).
- (103).- WAGNER y col.
B., 102, 1445 (1969).

- (104).- WILLIAMSON; DICKERT; KRYNITSKY.
J. Chem. Am. Soc., 63, 2510 (1941).
- (105).- MESLARD, J.C.; SUBIRA, F.; VAIRON, J.P.; GUY,
A. y GARREAU, R.
Bull. Soc. Chim. Fr., No1 (1985).
- (106).- CONRAD, W.E.; GESNER, B.D.; LEVASSEUR, L.A.;
MURPHY, R.F. y CONRAD, H.M.
J. Org. Chem., 26, 3571 (1961).
- (107).- JONES, V.I.P. y LADD, J.A.
J. Chem. Soc., B(3), 567 (1971).
- (108).- SCHNEIDER, G.Y.; KOVACS, O. y CHINORAI, M.
Acta Univ. Szeged; Acta Phys. Chem., 10, 95-
104 (1964).
- (109).- CHUCHE, J.; DANA, G. y MONOT, M.R.
Bull. Soc. Chim. Fr., No9, 3300 (1967).
- (110).- THOMSON.
J. Chem. Am. Soc., 59, 816 (1937).
- (111).- SAH, CHANG.
B., 69, 2762 (1939).
- (112).- KREEVOY, M.M. y TAFT, R.W., Jr.
J. Am. Chem. Soc., 77, 5590 (1955).
- (113).- BEALS, E.L. y GILFILLAN, F.A.
J. Am. Pharm. Assoc., 25, 426 (1936).

- (114).- WITTIG; SCHÖLLKOPF.
B. 87, 1318 (1954).
- (115).- CORDOBA, M.; CORTI, H.; DE KOWALESWKI, D.G.
J. Mag. Reson., 6(4), 570 (1972).
- (116).- EASSON y STEDMAN.
J. Chem. Soc., 1094 (1933).
- (117).- WOLFSTIRN.
J. Am. Chem. Soc., 70, 1177 (1948).
- (118).- FRAENKEL, G. y GECKLE, J.M.
J. Am. Chem: Soc., 102(9), 2869 (1980).
- (119).- NORMAN, R.; THOMAS, C.B. y WATSON, G.
J. Chem. Soc. Perkin Tras. II(7), 1099 (1980).

APENDICE

Relación de espectros de las sustancias estudiadas en esta memoria.

NOMBRE	ESPECTROS	Página
2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-1	119
	¹³ C-RMN-1	120
	IR-1	121
p-nitrobenzoato de 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-2	122
	IR-2	123
7-hidroxi-5-oxa-2-heptanona	¹ H-RMN-3	124
	¹ H-RMN-4	125
	IR-3	126
2-(2-metoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-5	129
	¹³ C-RMN-2	130
	IR-4	131
2-(2-etoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-6	132
	¹³ C-RMN-3	133
	IR-5	134
2-(2-n-propoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-7	135
	¹³ C-RMN-4	136
	IR-6	137
2-(2-isopropoxietil)-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-8	138
	¹³ C-RMN-5	139
	IR-7	140
2-[2-(2-hidroxi-propoxi)-etil]-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-9	142
	IR-8	143

NOMBRE	ESPECTROS	Página
2-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-10	147
	¹³ C-RMN-6	148
	IR-9	149
2-(2-etoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-11	150
	¹³ C-RMN-7	151
	IR-10	158
2-(2-n-propoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-12	153
	¹³ C-RMN-8	154
	IR-11	155
2-(2-isopropoxietil)-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-13	156
	¹³ C-RMN-9	157
	IR-12	158
2-isopropil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-14	160
	¹³ C-RMN-10	161
	IR-13	162
2-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-15	163
	IR-14	164
2-p-metoxifenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-16	165
	IR-	166
2-metil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-17	167
	IR-16	168
2,4-dimetil-2-m-metoxifenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-18	169
	IR-17	170
2,4-dimetil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-19	171
	IR-18	172

NOMBRE	ESPECTROS	Página
2-metil-2-m-nitrofenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-20	173
	IR-19	174
2,4-dimetil-1-m-nitrofenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-21	175
	IR-20	176
2,2-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-22	185
	IR-21	186
2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-23	187
	IR-22	188
2-etil-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-24	189
	¹³ C-RMN-10	190
	IR-23	191
2-etil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-25	193
	¹³ C-RMN-11	194
	IR-24	195
2-isopropil-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-26	196
	¹³ C-RMN-12	197
	IR-25	198
2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-27	200
	¹³ C-RMN-13	201
	IR-26	202
2-terc-butil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-28	204
	¹³ C-RMN-14	205
	IR-27	206
2-fenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-29	208
	IR-28	209

NOMBRE	ESPECTROS	Página
2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-30 IR-29	210 211
2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-31 ¹³ C-RMN-15 IR-30	212 213 214
2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-32 ¹³ C-RMN-16 IR-31	216 217 218
2-metil-2-p-metoxifenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-33 IR-32	219 220
2-metil-2-p-nitrofenil-1,3-dioxolano	¹ H-RMN-34 IR-33	223 224
2-fenil-2-metil-1,3-dioxano	¹ H-RMN-35 IR-34	229 230
2,2,4-trimetoxibutano	¹ H-RMN-36 IR-35	244 245
4-etoxi-2-butanona	¹ H-RMN-37 IR-36	248 249
4-n-propoxi-2-butanona	¹ H-RMN-38 IR-37	252 253
4-isopropoxi-2-butanona	¹ H-RMN-39 IR-38	256 257
4-metoxi-2-butanona	¹ H-RMN-40 IR-39	260 261

APENDICE

337

NOMBRE	ESPECTROS	Página
benzaldehido dietil acetal	¹ H-RMN-41	269
	IR-40	270
etil fenil cetona dietil cetal	¹ H-RMN-42	272
	IR-41	273
2-fenilpropeno	¹ H-RMN-43	275
	IR-42	276
2-etoxi-2-fenilpropano	¹ H-RMN-44	278
	IR-43	279
2-p-metoxifenilpropeno y 2-etoxi- 2-p-metoxifenilpropano	¹ H-RMN-45	283
	IR-44	284
p-metoxibenzoato de etilo	¹ H-RMN-46	285
	IR-45	286
p-metoxiacetofenona	¹ H-RMN-47	288
	IR-46	289
2-m-metoxifenilpropeno y 2-etoxi- 2-m-metoxifenilpropano	¹ H-RMN-48	292
	IR-47	293
p-nitroacetofenona dietil cetal	¹ H-RMN-49	296
	IR-48	297
m-nitroacetofenona dietil cetal	¹ H-RMN-50	300
	IR-49	301

FE DE ERRATAS

	<u>Dice</u>	<u>Debe decir</u>
Pag. 18 - Línea 15 (tabla 2)	6.3	6.6
Pag. 54 - Línea 7 (tabla 13)	6.3	6.6
Pag. 63 - Línea 11 (tabla 13)	0.3	0.03
Pag. 105 - Línea 9	Oxido de propileno	Oxetano
Pag. 112 Figura	MeO	Me