



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Diéteres acetilénicos: síntesis y estudio

Miquel Àngel Pericàs i Brondo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

DIETRES ACETILENICOS:

SINTESIS Y ESTUDIO

Memoria presentada para aspirar
al Grado de Doctor en Ciencias Químicas
por Miquel Àngel Pericàs i Brondo

MIGUEL PERICÀS

Revisada

Fèlix Serratosa

Dr Fèlix Serratosa i Palet

Barcelona, marzo de 1979



A la meva esposa, Anneliese

El trabajo experimental de la presente Tesis doctoral se realizó en el período comprendido entre enero de 1974 y julio de 1978, en el Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Los cálculos se realizaron con el ordenador UNIVAC 1108 del Ministerio de Educación y Ciencia, a través de la terminal instalada en el Centro de Cálculo de la Universidad Politécnica de Barcelona.

Deseo hacer constar mi especial agradecimiento al Dr. D. Fèlix Serratosa i Palet, no sólo por haber aceptado dirigirme en un momento en el que su función investigadora y docente se veía profundamente obstaculizada, sino también por haberme comunicado, con su constante dedicación y apoyo, un interés obsesivo por la problemática de los diéteres acetilénicos, sin el que no me hubiera resultado posible superar las dificultades iniciales del trabajo y culminarlo con relativo éxito. Asimismo, agradezco al Dr. D. Santiago Olivella i Nello el haberme permitido utilizar las series de programas MINDO/3 y MNDO, así como sus valiosos comentarios y discusiones sobre diversas cuestiones teóricas de la presente Tesis. También deseo agradecer al Dr. D. Josep Rivera i Aranda su interés en la realización de los espectros de masas, y a todos los compañeros de trabajo las ayudas de todo orden recibidas.

Para la realización del presente trabajo se ha disfrutado, durante los años 1974 y 1975, de una ayuda económica de la Fundación "Juan March" y, durante los años 1976-78, de una Beca del Plan de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia.

I. INTRODUCCION Y OBJÉTO DE LA TESIS

A) Los dianiones aromáticos de los oxocarbonos: antecedentes

Se denominan oxocarbonos los compuestos orgánicos cuyos átomos de carbono soportan, en su totalidad o en su gran mayoría, funciones cetónicas o sus equivalentes hidratados¹. La mayoría de los compuestos pertenecientes a esta categoría son cíclicos y de entre ellos han recibido especial atención los correspondientes a la fórmula general $H_2C_nO_n$, cuyos aniones $C_nO_n^{2-}$ presentan estructuras simétricas estabilizadas por deslocalización de los electrones π del sistema anular y han sido considerados por West et al. como un nuevo tipo de compuestos aromáticos^{2,3}.

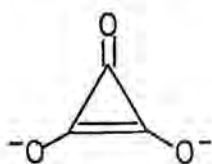
$C_nO_n^{2-}$	anión aromático	ácido conjugado
---------------	-----------------	-----------------

n = 2



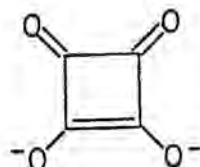
acetilendiólico

n = 3

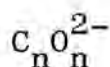


deltico

n = 4



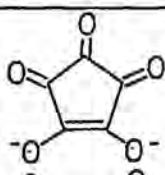
escuárico



anión aromático

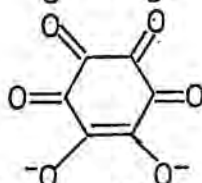
ácido conjugado

n = 5



crocónico

n = 6

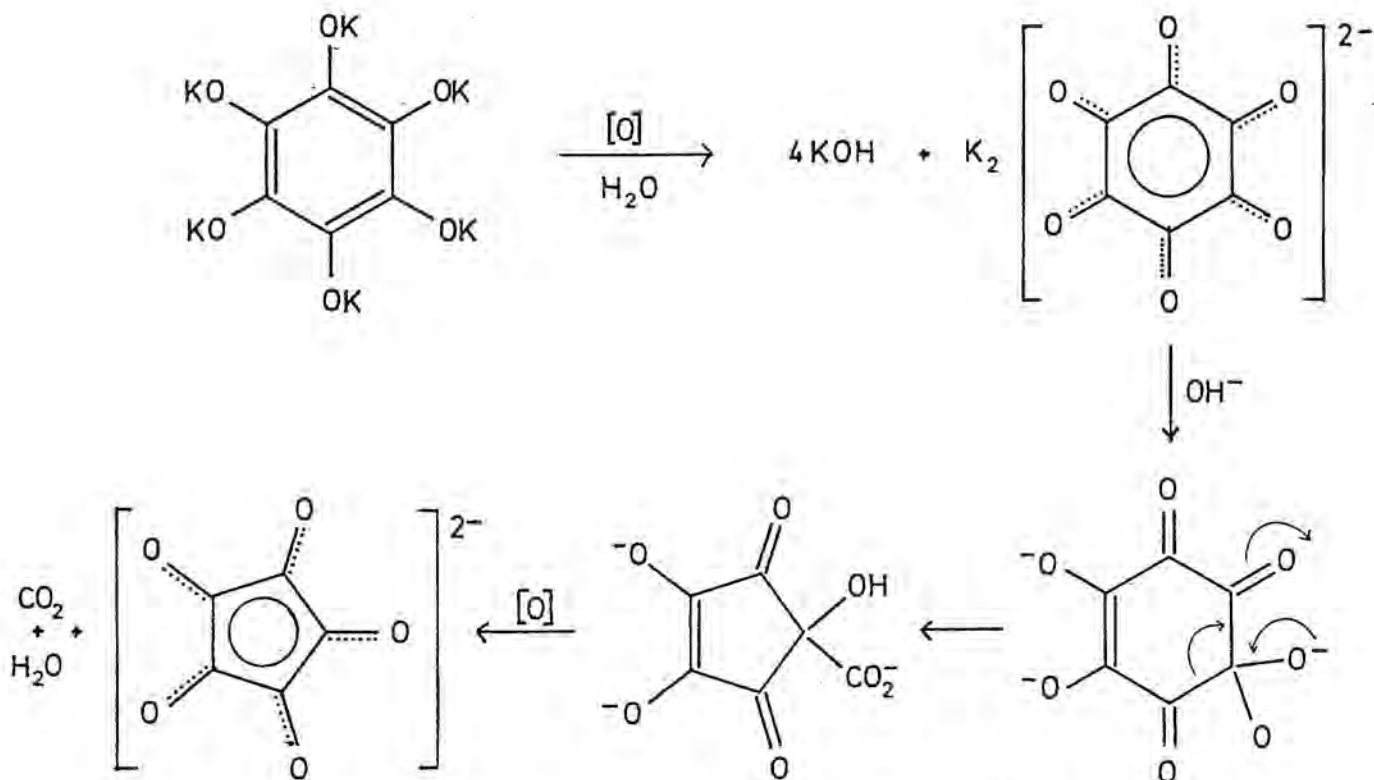


rodizónico

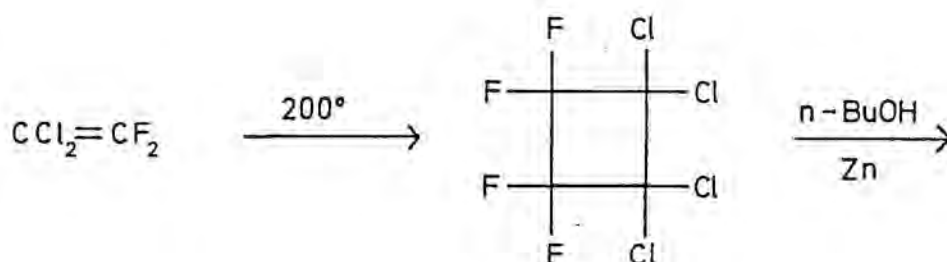
El estudio de estos compuestos se inició hace más de 150 años cuando Berzelius, Wöhler y Kindt observaron la formación de un residuo pulverulento negro en la preparación del potasio por reducción del correspondiente hidróxido con carbón^{4,5}. El mismo material se obtuvo posteriormente en cantidades substanciales como subproducto de la preparación del potasio por el método de Brunner⁶, por lo que su estudio atrajo la atención de los químicos de la época. Así, Gmelin mediante tratamiento con agua de este material aisló en 1825 una sal amarilla ($K_2 C_5 O_5$) a la que denominó croconato potásico y de la que, mediante acidificación, liberó el ácido crocónico⁷ ($H_2 C_5 O_5$).

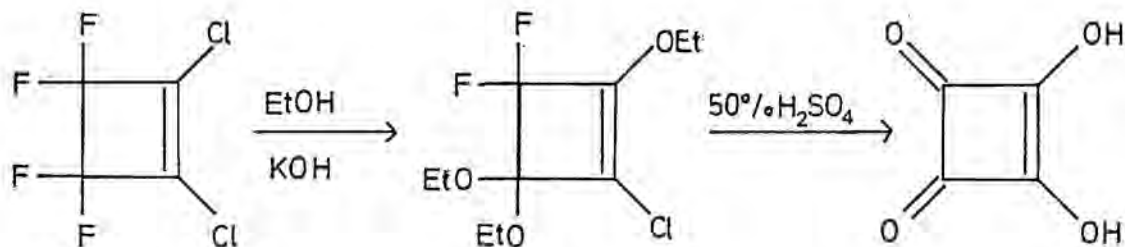
En 1834 Liebig estudió la reacción del monóxido de carbono con potasio fundido obteniendo un producto negro que denominó "potasio carbonilo" y que mostró ser idéntico al subproducto de la obtención del potasio⁸. Los trabajos de Liebig fueron continuados por Heller, que en 1837 aisló del potasio carbonilo el ácido rodizónico⁹ ($H_2 C_6 O_6$), cuya sal potásica ($K_2 C_6 O_6$), roja, había sido ya observada por Berzelius y Wöhler. Posteriormente, en 1860, Brodie estableció la composición del potasio carbonilo como (KCO) y comprobó la interconexión de los ácidos rodizónico y crocónico mediante un proceso de oxidación y

descarboxilación¹⁰. Finalmente Nietzki demostró la formación de la sal potásica del hexahidroxibenceno ($K_6C_6O_6$) como precursora de los ácidos mencionados¹¹⁻¹⁵:

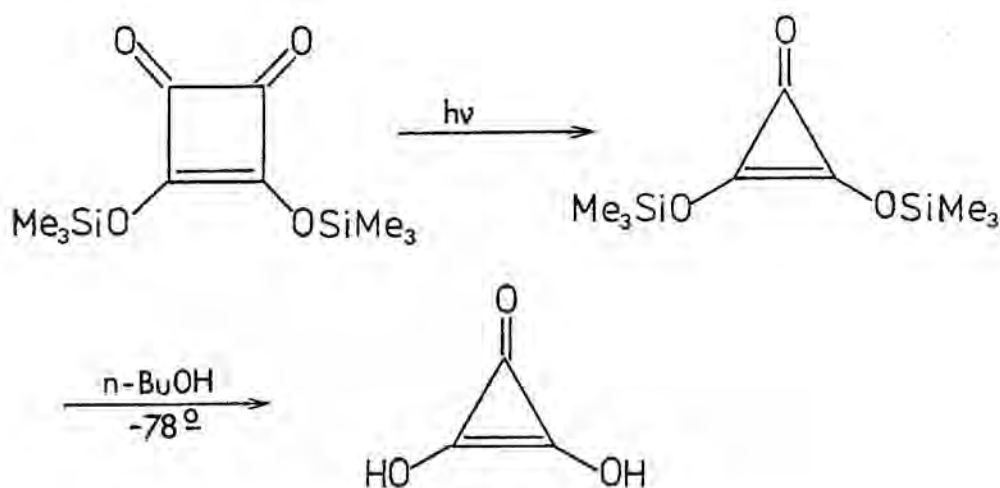


Casi un siglo más tarde, Cohen, Lacher y Park sintetizaron por primera vez el ácido escuárico ($H_2C_4O_4$) mediante hidrólisis ácida del 2-cloro-1,3,3-trietoxi-4,4-difluorociclobuteno, obtenido a su vez por dimerización térmica del 1,1-dicloro-2,2-difluorociclobuteno, seguida de descloración con cinc del 1,1,2,2-tetracloro-3,3,4,4-tetrafluorociclobutano intermedio, y tratamiento con etóxido del 1,2-dicloro-3,3,4,4-tetrafluorociclobuteno intermedio¹⁶:





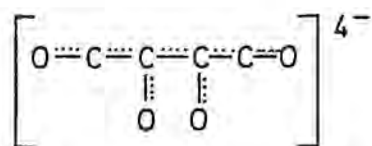
Por su parte, el ácido déltico pudo ser finalmente obtenido por West en 1975, tras muchos años de esfuerzos infructuosos, mediante hidrólisis de la bis-trimetilsiloxiciclopropenona preparada por degradación fotoquímica de la bis-trimetilsiloxiciclobutendiona¹⁷ :



En cuanto al primer término de la serie $\text{C}_2\text{O}_2^{2-}$, si bien en la actualidad parece fuera de toda duda que se trata del mismo "potasio-carbonilo" de Liebig o, al menos, de uno de sus componentes, su preparación y asignación estructural ha sido objeto de notable controversia.

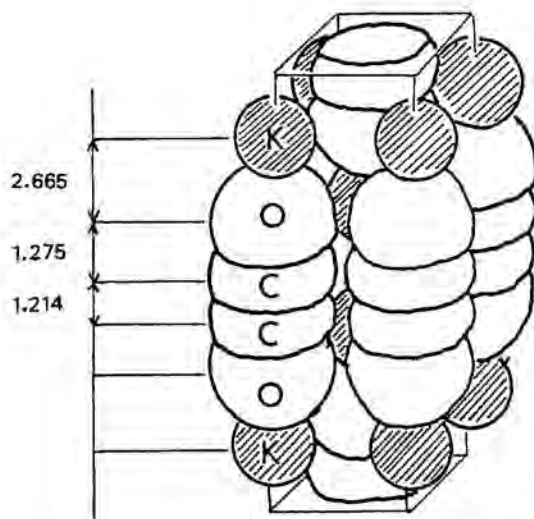
En 1893 Joannis estudió la reacción del monóxido de carbono con potasio en el seno de amoníaco líquido para dar un

producto definido, de color claro y fórmula $K_2C_2O_2$, al que se asignó la estructura de derivado dimetalado del glioxal para explicar su hidrólisis a ácido glicólico^{18,19}. Posteriormente, en 1963, Büchner y Weiss²⁰, y Sager *et al.*²¹, independientemente y desde diferentes perspectivas, estudiaron la preparación del potasio carbonilo, llegando a conclusiones totalmente dispares. Sager estudió desde el punto de vista termoquímico la reacción del potasio fundido con el monóxido de carbono, observando que si se controla la temperatura del proceso, de modo que esta no supere en mucho al punto de fusión del metal (63°), puede aislarse como intermedio un sólido negro diamagnético, de composición (KCO) que se transforma por calentamiento en la sal hexapotásica del hexahidroxibenceno, ($K_6C_6O_6$), que es, precisamente, el precursor inmediato de los aniones rodizonato y croconato. Si bien Sager estudió por difracción de Rayos X el intermedio (KCO), no llegó a ninguna conclusión estructural definitiva y finalmente le asignó la estructura $K_4C_4O_4$



a la luz de los resultados obtenidos en la metilación con $I-CH_3$, de cuya reacción aisló un producto de fórmula $C_4O_4 (Me)_4$ en el que existían dos grupos metoxi. Por su parte, Büchner y Weiss estudiaron exhaustivamente la reacción del potasio con monóxido de carbono en el seno de amoníaco líquido obteniendo un producto definido, de color claro, similar al preparado anteriormente por

Joannis, y al que asignaron, en base a un estudio de difracción de Rayos X realizado sobre polvo cristalino, la estructura de acetilendiolato potásico ($K-O-C\equiv C-O-K$)



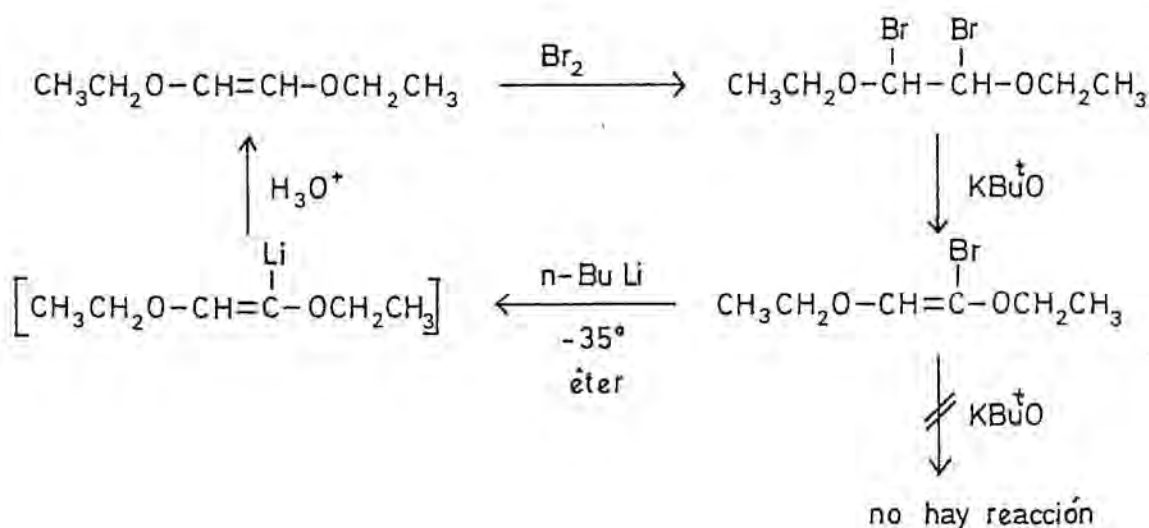
comprobando asimismo la identidad cristalográfica de su producto con el obtenido por Sager et al. Con todo, el potasio carbonilo de Büchner y Weiss no podía ser de naturaleza totalmente homogénea, pues presentaba una notable agresividad frente al oxígeno y la humedad, que desaparecía tras un tratamiento de oxidación parcial controlada con aire²².

Posteriores intentos de alquilación²¹⁻²² y sililación²³ del acetilendiolato potásico con vistas a obtener ésteres del "ácido acetilendiólico" o, más propiamente dicho, diéteres acetilénicos, no condujeron en absoluto a los resultados apetecidos, lo que llevó, incluso, a cuestionar la identidad entre potasio carbonilo y acetilendiolato²³

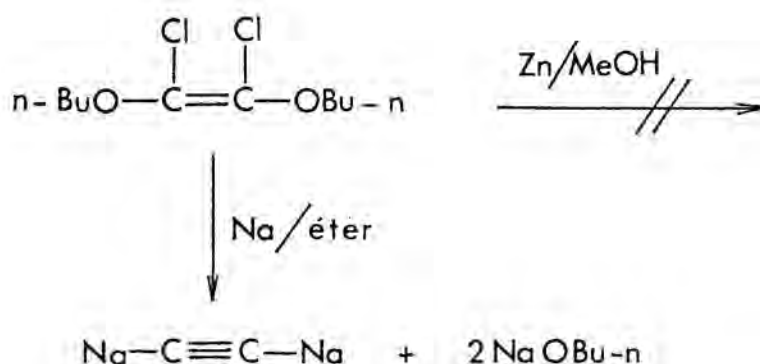
Por otra parte, los diéteres acetilénicos han sido durante mucho tiempo el objeto de diversas aproximaciones sintéticas, pues aparecieron como las sustancias de partida idóneas para la síntesis racional de los demás miembros de la serie de los oxocarbonos cíclicos $H_2C_nO_n$, en especial el ácido déltico del que aún no existía una síntesis racional.

B) Diéteres acetilénicos: antecedentes

En 1953, McElvain y Stammer intentaron la preparación del dietoxietino por el clásico procedimiento de adición-eliminación a un doble enlace²⁴. Así, al tratar con bromo el dietoxieteno, obtuvieron el correspondiente derivado dibromado, a partir del cual, por acción del tert-butóxido potásico, prepararon el 1-bromo-1,2-dietoxieteno. Este compuesto era, no obstante, resistente a un nuevo ataque del tert-butóxido potásico y, cuando se trató con n-butil litio en éter a -35° , dio un derivado litiado que, por hidrólisis, revertía al 1,2-dietoxieteno:

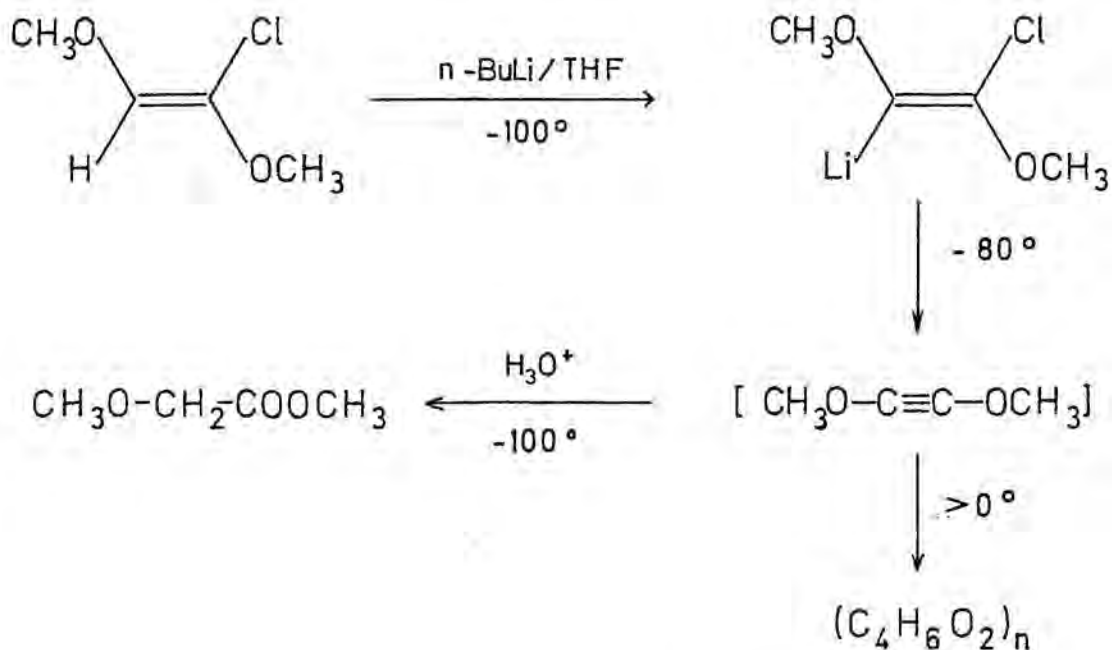


En 1954, Baganz y Krüger, siguiendo un camino similar, tampoco lograron resultados satisfactorios²⁵. Partiendo del 1,2-dicloro-1,2-di-n-butoxieteno encontraron que el producto era resistente a la acción del cinc en metanol. Por otro lado, la reacción con sodio en éter condujo a una mezcla de acetiluro disódico y n-butóxido sódico

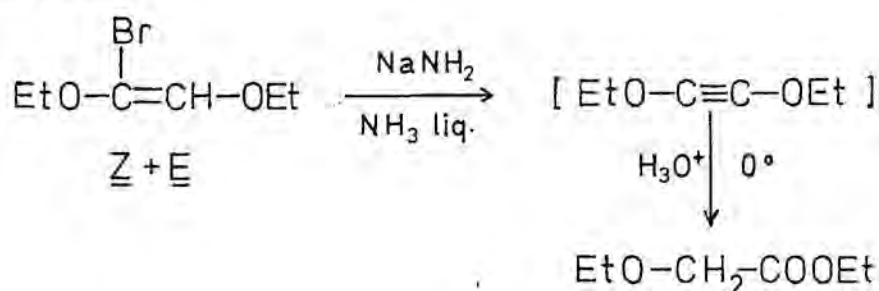


En 1968, O'Connor²⁶ preparó el (E) y (Z)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno y, a partir de este último, por reacción con n-butil-litio en tetrahidrofurano a -100° , logró el correspondiente derivado litiado, el cual, a temperatura superior, elimina cloruro de litio para dar, finalmente, un sólido de composición $(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2)_n$ que, formalmente, es un polímero del dimetoxieteno. El isómero E únicamente forma el derivado litiado con sec-butil-litio y éste es más estable que el correspondiente al isómero Z, si bien descompone a -50° para dar los mismos productos poliméricos. La formación del dimetoxieteno como producto intermedio

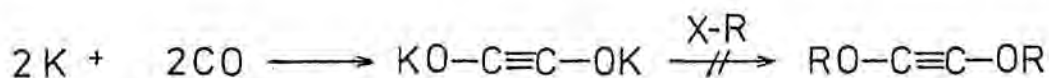
de la reacción pudo demostrarse por adición de ácido acuoso diluido a la mezcla de reacción y caracterización del producto de hidratación del triple enlace (metoxiacetato de metilo)



También en 1968, casi paralelamente a los trabajos de O'Connor, Arens et al.²⁷ intentaron preparar el dietoxietino por acción del amiduro sódico en amoníaco líquido sobre una mezcla de (Z) y (E)-1-bromo-1,2-dietoxieteno. Análogamente a los resultados obtenidos por O'Connor, únicamente lograron evidencia indirecta de la formación del diéter acetilénico por hidratación ácida, a baja temperatura, de la mezcla de reacción y aislamiento del etoxi acetato de etilo.

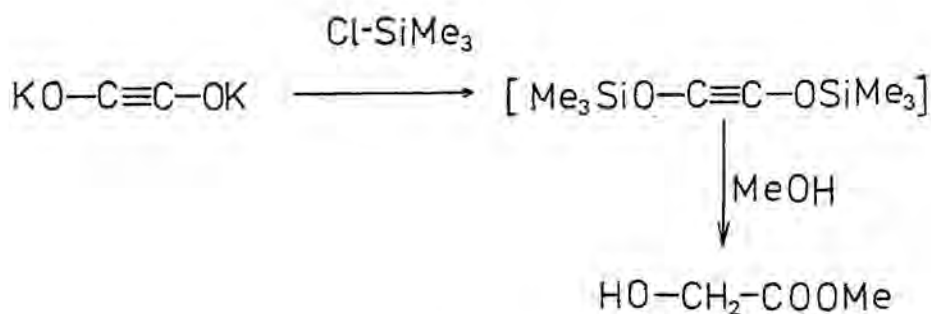


Un enfoque completamente diferente con vistas a sintetizar diéteres acetilénicos lo constituyen los ya citados trabajos de Büchner²² y de Sager et al.²¹ quienes, en 1963, independientemente, intentaron la alquilación del "acetilendiolato potásico", según la secuencia de reacciones:



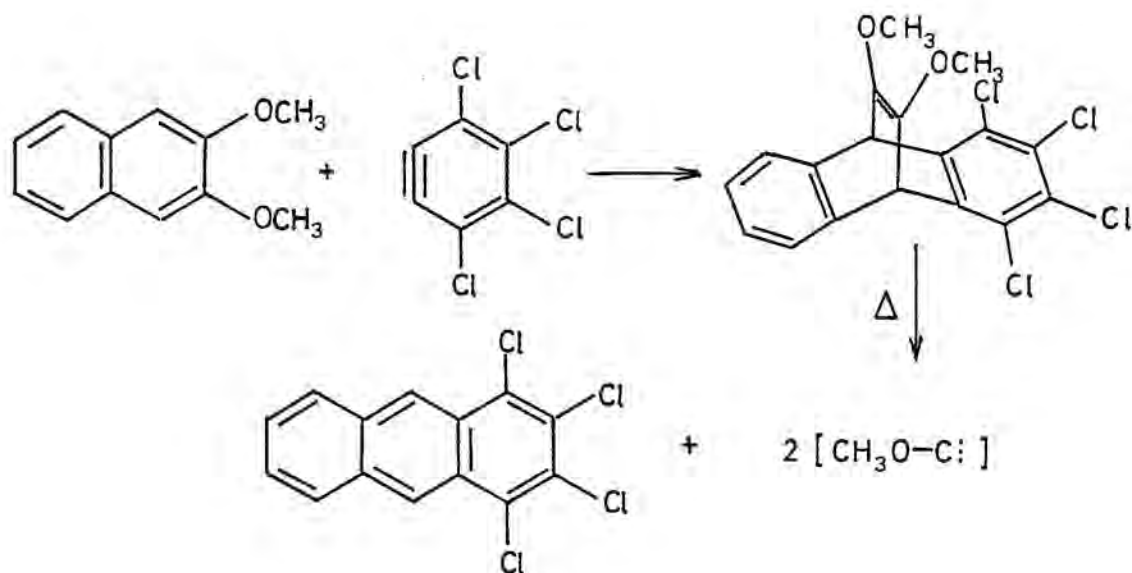
Cuando se empleó el bromuro de n-butilo como agente alquilante, el producto final fue, inesperadamente, el ácido rac- α -hidroxihexanóico, y en presencia de yoduro de metilo se obtuvo una sustancia de fórmula $C_8H_{12}O_4$ que, formalmente, corresponde a un dímero del dimetoxietino, aunque no se logró poner en evidencia la presencia del mismo, ni siquiera como intermedio reaccionable.

Posteriormente, en los años 1970-71, A. Messeguer, en el Departamento de Síntesis Orgánica de Barcelona (C.S.I.C.) intentó la reacción del "acetilendiolato potásico" con el cloruro de trimetilsililo²³ con la doble finalidad de lograr una reacción exclusiva, o preferente, en los átomos de oxígeno y obtener, así, un diéter acetilénico estructuralmente estable. Aunque no se logró evidencia directa de la formación del bis-(trimetilsiloxi)-etino, la metanolisis del producto de reacción condujo a una mezcla compleja, de la que se aisló y caracterizó el glicolato de metilo, producto que, en principio, podía considerarse formado a partir del citado diéter acetilénico sililado:



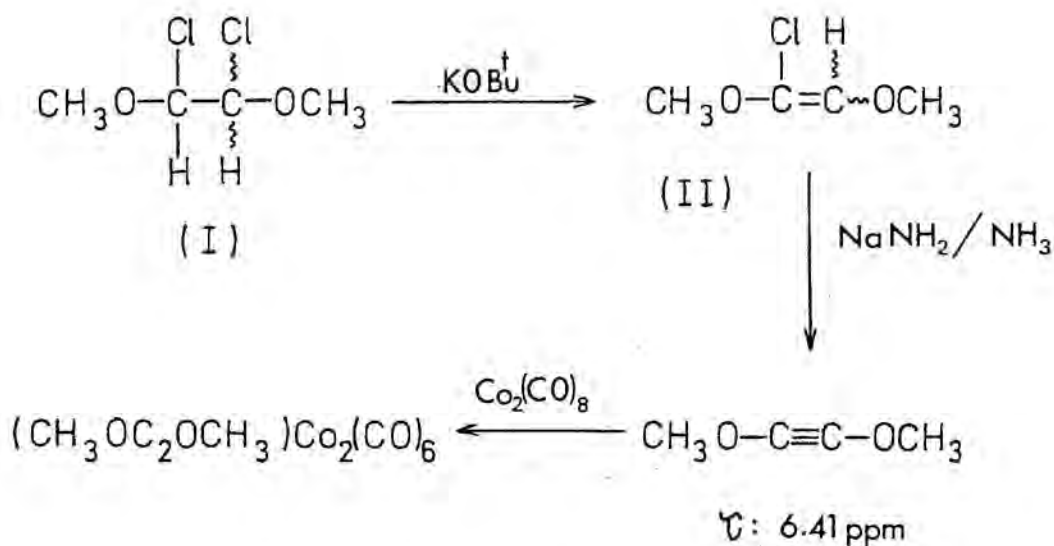
No obstante, como se indicó ya en la Tesis doctoral de A. Messeguer, lo más probable es que el bis-(trimetilsiloxi)etino no se formara en absoluto, pues de otra manera hubiera debido poder aislarse y caracterizarse como tal o como su correspondiente complejo con dicobalto octacarbonilo^{28,29}.

Finalmente, otra aproximación a la síntesis de diéteres acetilénicos fue la iniciada por L. Vilarrasa en su Tesis doctoral (1968-70) y proseguida posteriormente por P. Solá (1971-73)³⁰. En esencia, el método consiste en la extrusión térmica de aductos dibenzobarrelénicos, los cuales se obtienen por reacción de 2,3-dimetoxinaftalenos con tetraclorobencino. Aunque la termólisis a temperaturas de 350-450° da lugar a tetracloroantraceno, no fue posible aislar o detectar el dimetoxietino. Estudios por espectrometría de masas, en especial de los espectros de metaestables, indicaron que la extrusión tenía lugar por pasos, perdiéndose dos fragmentos de metoxicarbino en vez de una molécula de dimetoxietino.



A la vista de todos estos resultados, A. Messeguer, en la segunda parte de su Tesis doctoral (1970-73) exploró nuevamente el método de β -eliminación, por cuanto los trabajos de O'Connor, por una parte, y los de Arens *et al.*, por otra, eran los únicos que ofrecían cierta evidencia acerca de la formación del dimetoxietino y dietoxietino, respectivamente, aunque fuera como intermedios transitorios de reacción.

Así, partiendo del *rac* y *meso*-1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano (I) por tratamiento con *tert*-butóxido potásico se preparó una mezcla de (*E*) y (*Z*)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno (II) y, a partir de este último, por acción del amiduro sódico en amoníaco líquido a -60° , se obtuvo una solución pentánica de dimetoxietino³¹, que pudo ser observado por espectroscopía de resonancia magnética nuclear a -40° (singlete a τ : 6.41) y, posteriormente, el diéter acetilénico pudo ser atrapado en forma de complejo de dicobalto hexacarbonilo



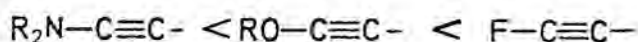
C) Inestabilidad de los diéters acetilénicos y otros alquinos heterodisubstituidos: Factores cinéticos y termodinámicos

La formación de un triple enlace carbono-carbono es un proceso endotérmico que requiere la aportación de mucha energía. En este sentido, el acetileno es un valioso compuesto que contiene, en estado latente, no menos de 250 Kcal/mol³². Como consecuencia de la existencia del triple enlace, los alquinos de bajo peso molecular poseen calores de formación generalmente positivos, es decir, son termodinámicamente inestables

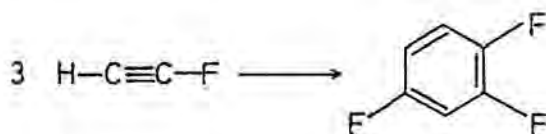
Alquino	ΔH_f (Kcal/mol)	ref.
H-C \equiv C-H	54.3	33
CH ₃ -C \equiv C-H	44.3	"
CH ₃ CH ₂ -C \equiv C-H	39.5	"
CH ₃ -C \equiv C-CH ₃	34.7	"
HC \equiv C-C \equiv CH	113.0	"

Estos alquinos, si bien poseen una notable reactividad frente a agentes electrófilos y nucleófilos, no tienen tendencia a la descomposición espontánea o a la polimerización, es decir, poseen una estabilidad cinética.

Por otra parte, la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del triple enlace por un heteroátomo provoca un gran aumento en la reactividad del sistema. Dentro del segundo período, el orden de reactividad es:



Así, mientras N,N-dimetilaminoetino y metoxietino son aún compuestos relativamente estables, el fluoroetino polimeriza explosivamente con facilidad, oligomerizando a baja temperatura a 1,2,4-trifluorobenceno³⁸.



Se ha intentado explicar la elevada reactividad del fluoroetino en base a un alto contenido energético que conllevara una inestabilidad inherente de la molécula³⁹, pero esta afirmación parece, cuando menos, cuestionable si se comparan los calores de formación y potenciales de ionización con los del etino

	ΔH (Kcal/mol)	PI (eV)	Refs.
etino	54.3	11.40	33-4
fluoroetino	5.0	11.30	40-1

pues, como puede verse, el fluoroetino es 50 Kcal/mol más estable que el propio etino.

Más probablemente, la evolución de la reactividad en la serie $N \rightarrow O \rightarrow F$ sea debida a la combinación de efectos $-I$, $+M$ de

los heteroátomos del segundo período:



Por una parte, la electronegatividad de estos elementos, responsable del efecto $-I$, varía en el orden $\text{N} < \text{O} < \text{F}$. Por lo que respecta al efecto mesómero ($+M$), Bernardi, Mangini, Epio-tis et al. han estudiado mediante cálculos ab initio la capaci-dad cesora π de diversos heteroátomos frente al triple enlace carbono-carbono⁴², observando que es mayor en los elementos del segundo período que en los del tercero y que para el caso de flú-or y oxígeno tiene un valor similar.

Desde un punto de vista cuantitativo, cálculos MNDO⁴³ realizados sobre acetilenos monosustituidos por heteroátomos del segundo período, ilustran convenientemente sobre la evolu-ción de propiedades a lo largo de la serie⁴⁴⁻⁶:

Cargas atómicas netas en alquinos $\text{H}-\overset{\text{I}}{\text{C}}\equiv\text{C}_2-\text{X}$

X	Q_{H}	Q_{C_1}	Q_{C_2}	Q_{X}	Ref.
H	0.1545	-0.1545	-0.1545	0.1545	44
CH_3	0.1559	-0.1217	-0.1873	0.1531	"
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0.1643	-0.2032	-0.0147	0.0536	46
OCH_3	0.1720	-0.1743	-0.0201	0.0224	"
F	0.1814	-0.1360	0.0370	-0.0824	45

Propiedades de los orbitales frontera
en alquinos $\text{H-C}_1\equiv\text{C}_2\text{-X}$

X	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$E_{\text{LUMO-}} - E_{\text{HOMO}}$ (eV)	HOMO		LUMO		ref.
				C_{C_1}	C_{C_2}	C_{C_1}	C_{C_2}	
H	-11.0265	2.1481	13.1746	0.707	0.707	0.707	-0.707	44
CH_3	-10.7349	1.8568	12.5917	0.674	0.639	0.685	-0.648	"
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	- 8.8053	2.1142	10.9195	0.552	0.287	0.660	-0.604	46
OCH_3	- 9.9011	1.7547	11.6558	0.640	0.449	0.665	-0.613	"
F	-11.0712	1.4687	12.5399	0.695	0.607	0.700	-0.694	45

Concordando con los razonamientos cualitativos anteriormente expuestos, la introducción en la molécula de alquino de grupos cada vez más electronegativos provoca un progresivo empobrecimiento electrónico del fragmento acetilénico ($\text{H-C}\equiv\text{C-}$) que, en el caso del fluoroetino, llega a tener una carga neta positiva.

Más importante aún es la existencia en el fluoroetino de un átomo de carbono electrófilo, lo que puede justificar, en último término, el ataque por el centro nucleófilo de otra molécula del mismo compuesto, iniciando así el proceso de polimerización. En este sentido hay que destacar que los coeficientes de los átomos implicados en esta interacción: por ejemplo C_{C_1} , HOMO y C_{C_2} , LUMO, tienen ambos un valor muy elevado, haciendo muy favorable la interacción de dichos centros.

Tomando también en consideración las moléculas de metoxietino y N,N-dimetilaminoetino, las cuales contienen en su estructura un átomo de carbono quasi electrófilo, puede expresarse la tendencia de estas especies a la polimerización de acuerdo con las fórmulas

$$\frac{C_{c_1}^2, \text{ HOMO} \quad C_{c_2}^2, \text{ LUMO}}{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}} \beta_{cc}^2 \quad \text{ó} \quad \frac{C_{c_1}^2, \text{ LUMO} \quad C_{c_1}^2, \text{ HOMO}}{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}} \beta_{cc}^2$$

derivadas de la teoría de perturbaciones⁴⁷⁻⁹, en las que no es necesario tener en cuenta el valor de β_{cc} , constante en todos los procesos.

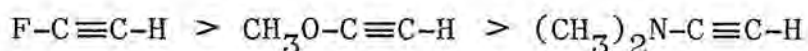
En cada caso la tendencia a la polimerización viene dada por el término de más valor absoluto de los dos considerados

Tendencia (T) a la polimerización en alquinos monoheterosustituidos

$$T = \frac{C_{c_x}^2, \text{ HOMO} \quad C_{c_y}^2, \text{ LUMO}}{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}$$

	Interacción	Interacción
X	$C_{c_1}, \text{ HOMO} - C_{c_2}, \text{ LUMO}$	$C_{c_2}, \text{ HOMO} - C_{c_1}, \text{ LUMO}$
F	0.0186	0.0144
OCH ₃	0.0132	0.00765
N(CH ₃) ₂	0.0102	0.00329

Como puede verse, la tendencia a la polimerización es máxima en el fluoroetino, descendiendo en el orden:



Si además se toma en consideración el factor de interacción coulombiana entre los centros que se combinan, favorable en el fluoroetino y desfavorable en los otros casos, se acentúa aún más la evolución de la tendencia a la polimerización dentro de la serie.

La inestabilidad cinética de los alquinos heterosustituidos por elementos del segundo período desaparece cuando esta sustitución se realiza por elementos del tercer período. Ello puede racionalizarse en base a la menor electronegatividad de estos elementos y, según los trabajos ya mencionados de Bernardi, Mangini y Epiotis, la menor capacidad cesora mesómera de los elementos del tercer período, respecto a los del mismo grupo del segundo período, frente a un triple enlace como aceptor. Para ilustrar estos efectos es interesante comparar los resultados MNDO de distribución de cargas y orbitales frontera entre fluoroetino⁴⁵ y cloroetino⁵⁰, tomando como referencia el etino⁴⁴

Distribución de cargas en alquinos $\text{H-C}_1\equiv\text{C}_2\text{-X}$

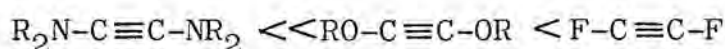
X	Q_{H}	Q_{C_1}	Q_{C_2}	Q_{X}
H	+0.1545	-0.1545	-0.1545	+0.1545
F	+0.1814	-0.1360	+0.0370	-0.0824
Cl	+0.1647	-0.1537	-0.1037	+0.0927

Propiedades de los orbitales frontera en
alquinos $\text{H-C}_1\equiv\text{C}_2\text{-X}$

X	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$E_{\text{LUMO-}} - E_{\text{HOMO}}$ (eV)	HOMO		LUMO	
				C_{c_1}	C_{c_2}	C_{c_1}	C_{c_2}
H	-11.0265	2.1481	13.1746	0.707	0.707	0.707	-0.707
F	-11.0712	1.4687	12.5399	0.695	0.607	0.700	-0.694
Cl	-10.4301	1.9288	12.3584	0.646	0.549	0.703	-0.699

Como puede verse, la presencia de un átomo de cloro unido al triple enlace perturba mucho menos que la de uno de flúor la distribución de cargas en el triple enlace, no poseyendo carácter electrófilo ninguno de los elementos que lo constituyen en el cloroetino. En consecuencia, las interacciones intermoleculares conducentes a polimerización contarán con un factor coulombiano desestabilizante, mientras que el factor orbital será menos favorable por la mayor participación del átomo de cloro en el HOMO.

Por lo que respecta a los alquinos heterodisubstituidos por elementos del segundo período, los efectos desestabilizantes deben ser aditivos pues la inestabilidad aumenta aún mucho más rápidamente al aumentar la electronegatividad del heteroátomo:



De hecho, mientras los diaminoacetilenos son compuestos relativamente estables^{51,52} que pudieron ser sintetizados y

estudiados en la década de los 60, los diéteres acetilénicos pudieron clasificarse, hasta 1968, como compuestos no existentes⁵³; en cuanto al difluoroetino, solo ha podido ser detectado y estudiado por técnicas espectroscópicas⁵⁴⁻⁶. Tanto el dimetoxietino como el difluoroetino presentan una acentuada tendencia a la polimerización.

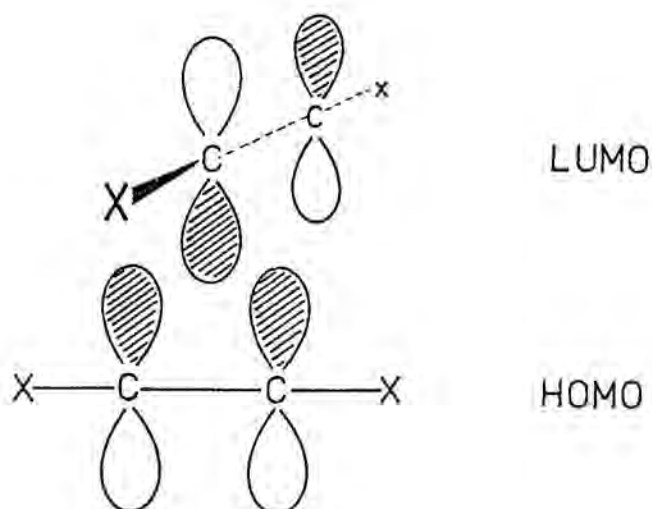
No pueden aplicarse consideraciones termodinámicas al estudio de la inestabilidad de los acetilenos heterodisubstituidos por elementos del segundo período, pues el difluoroetino tiene un calor de formación de -45 ± 6 Kcal/mol⁵⁷, es decir, es 100 Kcal/mol más estable que el propio acetileno. Por otra parte, los intentos anteriores de explicar la inestabilidad de los diéteres acetilénicos y del difluoroetino en frente de los correspondientes carbinos monómeros⁵⁸ no parecen aplicables, al menos, al difluoroetino, pues el calor de formación del correspondiente fluorocarbino, calculado por el método MNDO⁵⁹, es de 43.7 Kcal/mol. Análogamente a lo que ocurre en el caso de los acetilenos monoheterosubstituidos, debe buscarse la clave de la inestabilidad en la combinación de efectos $-I$ y $+M$ de los heteroátomos, si bien en este caso los efectos $+M$ no se potencian y predomina el efecto $-I$, que es aditivo. También en este caso, cálculos MNDO ilustran la evolución de la reactividad dentro de la serie⁴⁶

Cálculos MNDO sobre acetilenos disustituidos ($X-C\equiv C-X$): Distribución de carga y propiedades de los orbitales frontera

X	Q_c	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$E_{LUMO}-E_{HOMO}$ (eV)	$C_{c_1}^{HOMO}$	$C_{c_2}^{LUMO}$
CH ₃	-0.1553	-10.4815	1.5474	12.0789	0.630	0.650
H	-0.1545	-11.0265	2.1481	13.1746	0.707	0.707
OCH ₃	-0.0430	-9.6494	1.7652	11.4146	0.526	0.624
F	+0.0594	-11.1790	0.8152	11.9943	0.606	0.687
Cl	-0.1053	-10.0183	1.7480	11.7663	0.552	0.694

Del mismo modo que en la serie de los acetilenos monoheterosustituidos, la introducción simultánea en el triple enlace de dos heteroátomos del segundo período provoca un emprobecimiento electrónico del mismo, alcanzando una situación límite en el caso del difluoroetino, en que ambos átomos de carbono presentan carácter electrófilo. Una explicación razonable de la elevada reactividad de dimetoxietino y difluoroetino frente a si mismos puede hallarse por una parte, en la muy débil carga existente sobre los átomos de carbono, que posibilita la interacción de dos moléculas sin efectos repulsivos notables, y, por otra parte, en los elevados coeficientes de los átomos de carbono del triple enlace, tanto en el HOMO como en el LUMO, que son los orbitales que interactúan en el proceso de polimerización. Además, y a diferencia de lo que ocurría en el caso de los acetilenos monoheterosustituidos, la simetría de las moléculas permite imaginar una interacción

intermolecular del tipo centro-dos centros, de mayor eficacia estabilizante.



Teniendo en cuenta que en dimetoxietino y difluoroetino las interacciones coulombianas repulsivas son aproximadamente iguales y que los enlaces que se forman son siempre del tipo C-C, la tendencia a la polimerización vendrá dada por la expresión

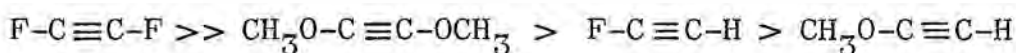
$$T = 4 \frac{C_c^2, \text{HOMO} \cdot C_c^2, \text{LUMO}}{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}$$

Tendencia a la polimerización (T) en alquinos heterodisubstituidos

X	T
F	0.0578
OCH ₃	0.0378

También en este caso, la tendencia a la polimerización es máxima en el fluoroderivado y tiene un valor apreciable en el

metoxiderivado. Cuando interesa comparar las dos series de alquinos, debe tenerse en cuenta que la integral de resonancia β para la interacción tricéntrica es inferior a la correspondiente a la interacción bicéntrica y que, en el caso del fluoroetino, existe una interacción coulombiana estabilizante considerable. De esta manera, el orden de inestabilidad previsto para las dos series consideradas:



coincide muy adecuadamente con la observación experimental.

Por lo que respecta al hecho experimental de la mayor estabilidad de los acetilenos heterodisubstituidos por elementos del tercer período, resulta ilustrativo analizar la situación del dicloroetino que, siendo más estable que dimetoxietino y difluoroetino es, no obstante, el más inestable de todos aquellos. Hay que resaltar en primer lugar que el triple enlace $\text{C}\equiv\text{C}$ compite adecuadamente en electronegatividad con el cloro de manera que en la disubstitución solo resulta empobrecido en $0.1e^-$. Como consecuencia de ello, los átomos de carbono del triple enlace mantienen una carga negativa notable de modo que la interacción de dos moléculas para la polimerización se encuentra con una barrera repulsiva notable. No obstante, el factor orbital de tendencia a la polimerización es favorable (0.050) lo que explica la inestabilidad potencial del compuesto.

Resumiendo, la inestabilidad de los alquinos mono- y heterodisubstituidos por elementos del segundo período no obedece a razones termodinámicas sino cinéticas y es debida a la existencia en estos compuestos de triples enlaces entre átomos con débil carga neta y elevados coeficientes en HOMO y LUMO, lo que permite una interacción entre moléculas conducente a la polimerización.

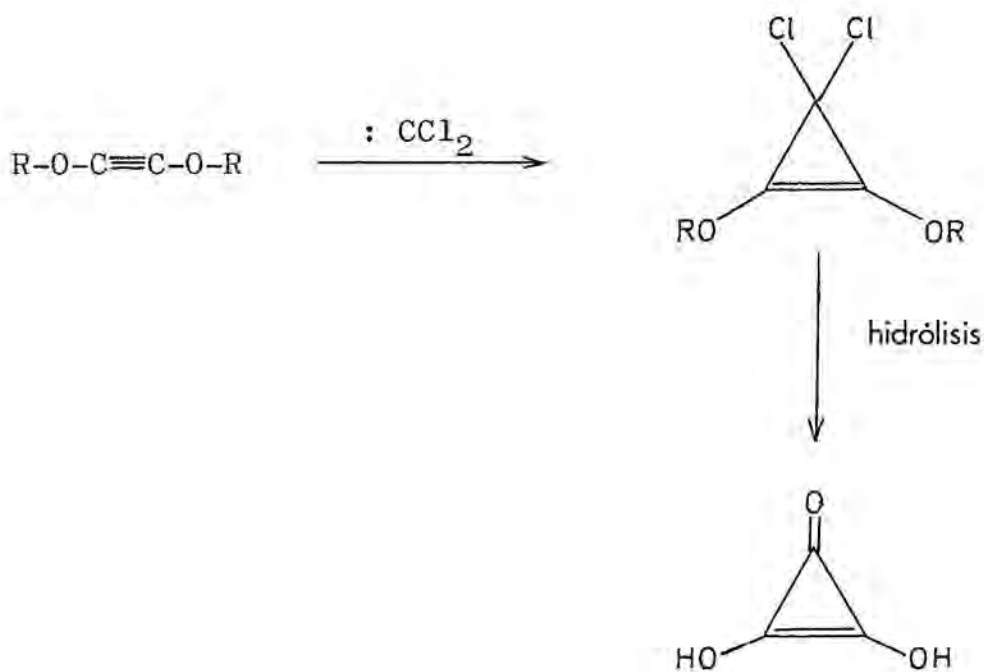
D) Objeto de la Tesis

En relación con el trabajo desarrollado en la presente tesis doctoral, los diéteres acetilénicos deben considerarse como ésteres del primer miembro de los dianiones aromáticos de los oxacarbonos $C_nO_n^{2-}$, y como los precursores comunes para la síntesis de todos los demás miembros de la serie. En este sentido, se iniciaron investigaciones en el Departamento de Síntesis Orgánica del Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña con vistas a los siguientes objetivos:

i) El estudio teórico de la estructura y reactividad frente a agentes electrófilos del producto de fórmula $K_2C_2O_2$ resultante de la reducción monoelectrónica del monóxido de carbono en el seno de amoníaco líquido.

ii) La preparación de diéteres acetilénicos con grupos voluminosos, como iPr y tBu , cuyo poder estabilizante de moléculas reactivas tales como poliacetilenos, ciclobutadieno y tetrahedrano es bien conocido y

iii) El estudio de las cicloadiciones de estos diéteres, fuera ya en condiciones térmicas, fuera ya en presencia de metales de transición, que permitieran relacionar estos "ésteres" del primer miembro de la serie de los oxocarbonos con los miembros superiores de la misma. Concretamente, interesaría estudiar la ciclopropenación de un diéter acetilénico suficientemente estable con el diclorocarbeno con vistas a la síntesis, largamente esperada, del ácido déltico:

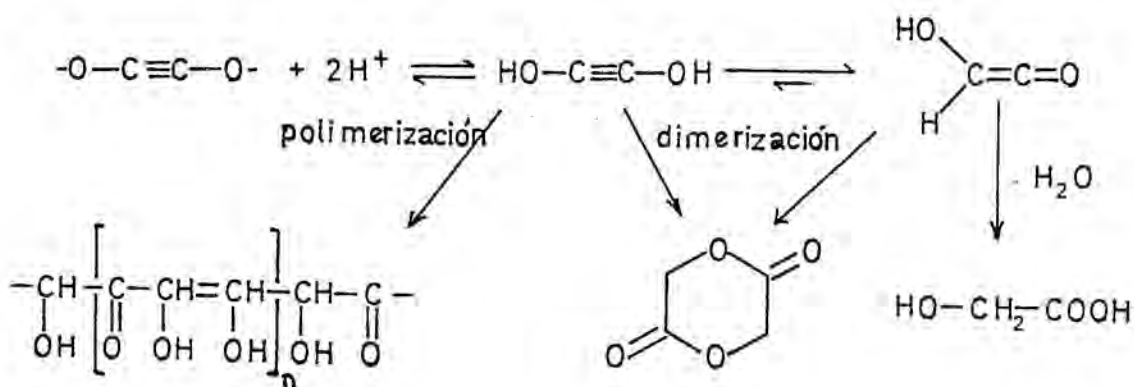


II. ESTRUCTURA ELECTRONICA Y REACTIVIDAD
DEL ANION $C_2O_2^{2-}$ (ACETILENDIOLATO)

A) Estructura electrónica del anión $C_2O_2^{2-}$

Como ya se ha indicado anteriormente, los intentos de alquilación y sililación del potasio carbonilo no condujeron a los correspondientes diéteres acetilénicos ni permitieron probar de forma inequívoca su existencia transitoria como intermedios inestables.

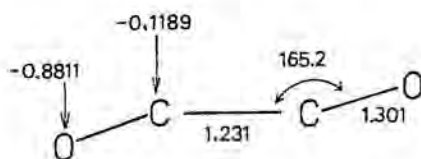
Por otra parte, la protonación del mismo compuesto, que fue estudiada por Büchner⁶⁰, condujo principalmente, cuando se realizó en medio ácido acuoso, a ácido glicólico, mientras que cuando se efectuó con cloruro de hidrógeno anhidro en disolventes apolares los productos principales fueron diglicolida y aci-reductonas. Estos hechos fueron interpretados como una evidencia indirecta de la existencia del acetilendiol: mientras las aci-reductonas debían provenir de la polimerización del acetilendiol, la diglicolida podía provenir tanto de la dimerización del propio acetilendiol como de la de su tautómero, el hidroxiceteno, del que también derivaría, por hidratación, el ácido glicólico:



Con todo, no existía ninguna evidencia química directa de la identidad entre potasio carbonilo y acetilendiolato, y la determinación cristalográfica de Büchner y Weiss²⁰ adolecía del inconveniente de no haber sido realizada a partir de un monocristal.

En consecuencia, nos propusimos la realización de una exploración teórica de la superficie de potencial del sistema $C_2O_2^{2-}$, mediante métodos semiempíricos SCF-MO, a fin de localizar los puntos estacionarios de la misma y comparar sus parámetros geométricos con los datos cristalográficos de Büchner y Weiss. Los cálculos se realizaron mediante el método MINDO/3 de Dewar, Bingham y Lo⁶¹⁻⁴, en su versión estándar⁶⁵, localizándose las geometrías de equilibrio por minimización de la energía respecto a todas las variables geométricas usando el método DFP⁶⁶⁻⁸.

El punto de mínima energía localizado para el dianión $C_2O_2^{2-}$ posee un calor de formación de 93.5 Kcal/mol y presenta la geometría y distribución de cargas que se muestran a continuación:



Desde un punto de vista geométrico, estos resultados concuerdan adecuadamente con una estructura tipo indiolato, permitiendo descartar estructuras tipo "dianión del glioxal". La deformación

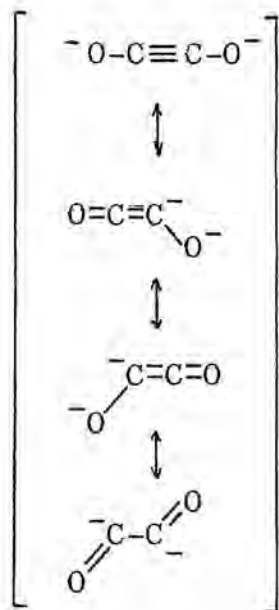
angular respecto a la linealidad observada experimentalmente posee, por otra parte, una muy débil implicación energética, pues al fijar geometría lineal y optimizar el valor de la energía respecto a los demás parámetros geométricos, se observa únicamente un aumento de 0.12 Kcal/mol en el calor de formación, sin que varíen apreciablemente las distancias de enlace o la distribución de cargas.

La comparación de los resultados de los cálculos con los parámetros geométricos obtenidos cristalográficamente muestra una concordancia adecuada

	Rayos X	MINDO/3	MINDO/3 (lineal)
C-O (Å)	1.275 ± 0.1	1.301	1.302
C-C (Å)	1.214 ± 0.1	1.231	1.223

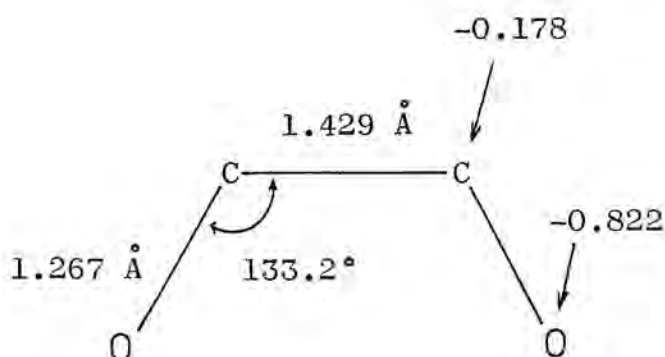
y permiten confirmar definitivamente la estructura de acetilendiolato para el potasio carbonilo.

Finalmente, es interesante señalar que la existencia de carga negativa sobre los átomos de carbono, conjuntamente con las pequeñas desviaciones que presentan las distancias de enlace, tanto las obtenidas por difracción de rayos X como las calculadas, respecto a valores estándar, tienden a confirmar la descripción del acetilendiolato propuesta por A. Messeguer en términos de un dianión mesómero²³.



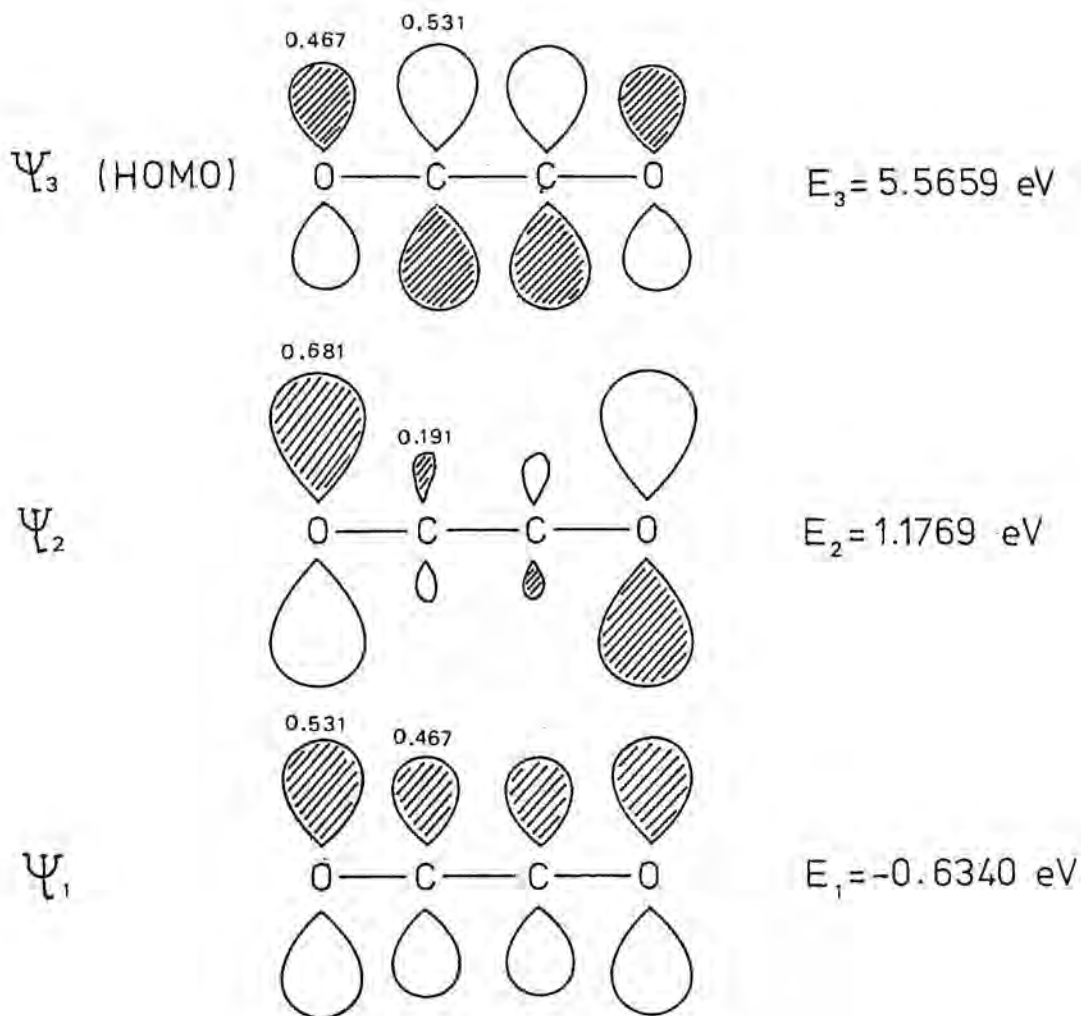
si bien la participación de las formas ceténicas debe ser muy pequeña por el efecto desestabilizante de situar dos cargas en átomos vecinos, y más pequeña aún la participación de la forma "dianión del glioxal" que sitúa dichas cargas sobre átomos de carbono.

En este sentido, debe mencionarse que en la región cis de la superficie de potencial del sistema $\text{C}_2\text{O}_2^{2-}$ se localizó un punto estacionario de alto contenido energético ($\Delta H_f^{298} = 165.0$ Kcal/mol), con la geometría y distribución de cargas que se resumen a continuación:



En esta estructura, si bien la carga negativa sigue localizada preferentemente sobre el oxígeno, la geometría concuerda con la de "dianión del glioxal", siendo la distancia de enlace C-C la correspondiente a un enlace σ con carácter parcial π , mientras que la distancia de enlace C-O es próxima a la correspondiente a un doble enlace polarizado⁶⁹. A pesar de la gran diferencia entre los calores de formación de las formas cis y trans del sistema $C_2O_2^{2-}$ ($\Delta H_{f(cis)} - \Delta H_{f(trans)} = 71.5$ Kcal/mol), pareció interesante estudiar la barrera energética implicada en la interconversión por rotación entre ambas especies para aclarar su posible coexistencia por motivos cinéticos. Los resultados de dicho estudio indicaron que la barrera rotacional debe ser en cualquier caso, muy pequeña, ya que cualquier desviación provocada artificialmente en el ángulo diedro OCCO provoca la relajación de la geometría hacia la correspondiente de mínima energía.

Por lo que respecta a los orbitales moleculares, los dos sistemas π ortogonales del acetilendiolato se hallan constituidos por un total de doce electrones, cuatro aportados por cada átomo de oxígeno y dos por cada átomo de carbono, los cuales ocuparán un total de seis orbitales moleculares. En la conformación de mínima energía estos orbitales se agrupan en tres pares, de energías muy próximas, pero no degenerados. Si se admite, con objeto de simplificación, la estructura lineal que, como ya se ha visto, representa una variación energética muy pequeña respecto a la conformación de mínima energía, los seis orbitales moleculares se agrupan en tres pares degenerados, hallándose constituido cada par por un orbital π_y y un π_z , idénticos, cuyas energías y topologías se resumen a continuación:

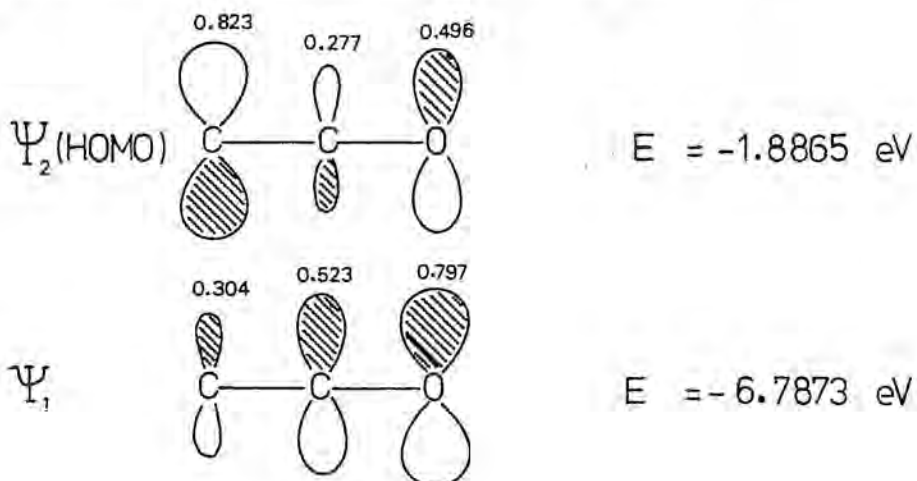


En esta representación, los tamaños de los lóbulos de los distintos orbitales atómicos son aproximadamente proporcionales a la participación de éstos en los respectivos orbitales moleculares.

Es interesante señalar que los orbitales Ψ_1 y Ψ_3 son los responsables de la estructura enlazante del sistema y presentan entre sí una interconversión en los coeficientes de carbono y oxígeno, mientras que los Ψ_2 son muy débilmente enlazantes y representan principalmente los pares electrónicos localizados sobre el oxígeno. En conjunto, los cálculos teóricos MINDO/3 realizados sobre la estructura molecular del acetilendiolato describen al

mismo como un nucleófilo blando, dada la elevada energía de su HOMO⁷⁰, y con carácter "polidentado", dada la existencia de cuatro centros nucleófilos contiguos. Otro hecho a tener en cuenta, es la notable separación energética entre el HOMO y el orbital de energía inmediatamente menor, lo que debe redundar en una importancia fundamental del HOMO en la reactividad nucleófila de esta especie.

Los orbitales moleculares del acetilendiolato ponen de manifiesto una notable similitud con los del sistema enolato, en el sentido de que el carbono posee en el HOMO un coeficiente superior al oxígeno, si bien este último presenta una población total π muy superior a causa, principalmente, de su muy elevada participación en el sub-HOMO. En consecuencia, parece lógico pensar que el acetilendiolato poseerá, en general, una reactividad diferencial frente a electrófilos blandos (con LUMO de baja energía) y duros (con LUMO de elevada energía), similar a la que presenta el sistema enolato. Para comprobar hasta que punto se ajusta a la realidad esta suposición, se ha calculado mediante el método MINDO/3 la estructura electrónica del enolato del acetaldehído. A continuación, se presentan las energías y topologías de los orbitales del sistema π de este anión:



Como puede observarse, la separación HOMO - sub-HOMO es del mismo orden que la existente en el acetilendiolo. Por otra parte, todo el sistema π del enolato es del orden de 7.5 eV más estable que el del acetilendiolo.

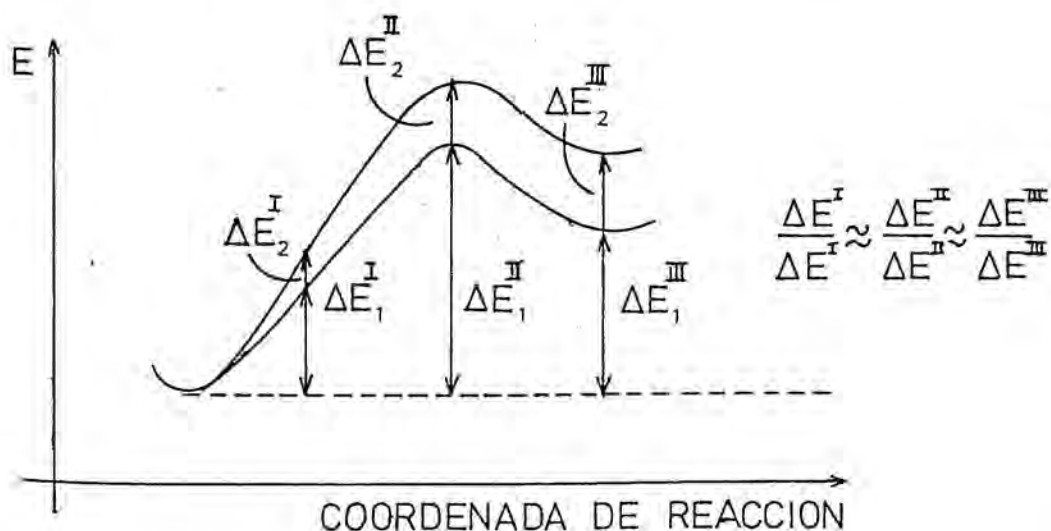
B) Reactividad del anión acetilendiolo

La evaluación mecano-cuántica de la reactividad de las sustancias químicas puede realizarse, fundamentalmente, desde dos perspectivas: mediante la localización de los estados de transición y mediante la teoría de perturbaciones de la reactividad química.

El método de la localización de estados de transición se basa en el cálculo de la energía del sistema constituido por las especies que intervienen en la reacción en cada punto de la hipersuperficie de potencial definida por los parámetros geométricos del sistema. De esta manera pueden localizarse los estados de transición de las distintas opciones reaccionales y, asumiendo condiciones de control cinético en la reacción que se estudia, asimilar el camino reaccional que presenta un estado de transición con menor energía de activación al curso observable en la reacción. Un estudio de este tipo presenta una complejidad notable, dado que la hipersuperficie de potencial de un sistema de n átomos viene definida por $3n-6$ parámetros. Por otra parte, las diferencias energéticas entre las distintas opciones reaccionales son muy pequeñas en relación a la energía total del sistema

que se estudia, de lo que se deduce la necesidad de utilización de métodos de cálculo precisos, con un error medio inferior a las diferencias energéticas que se miden. Únicamente los métodos ab initio o los semiempíricos más elaborados (MNDO, MINDO) cumplen adecuadamente estas condiciones. Desgraciadamente, los tiempos de cálculo invertidos por estos métodos son muy elevados, precisando además para su utilización la asequibilidad de ordenadores potentes, por lo que su utilización se ve en general restringida a moléculas de pocos átomos.

Alternativamente, los métodos basados en la teoría de perturbaciones⁴⁷⁻⁴⁹ no presentan en absoluto el problema de la necesidad de tiempos de cálculo elevados, si bien no conducen a estimaciones directas de la energía de activación de las distintas opciones reaccionales sino a una ordenación de las mismas. El fundamento de la utilización de estos métodos radica en el cumplimiento de la regla de no-cruzamiento, de acuerdo con la cual, para reactivos similares, la relación entre las energías necesarias para alcanzar un punto particular (pero común) en las respectivas curvas de coordenada de reacción es proporcional a la relación de las energías de activación⁷¹ :



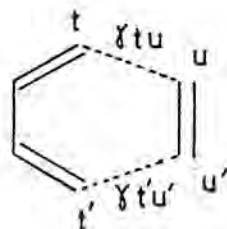
De acuerdo con esta regla, si disponemos de un método para calcular ΔE_1^I y ΔE_2^I , siendo I un punto del estadio inicial de interacción entre los reactivos, dispondremos de una medida de las energías de activación relativas de las opciones reaccionantes 1 y 2 y podremos predecir el curso más favorable de la reacción. La regla de no-cruzamiento se cumple adecuadamente bien en procesos exotérmicos, los cuales, de acuerdo con el postulado de Hammond, presentan estados de transición similares a los reactivos, y, con un grado de incertidumbre superior, en los endotérmicos, los cuales, de acuerdo con el postulado de Hammond, poseerán estados de transición similares a los productos y, consecuentemente, geoméricamente alejados de las etapas iniciales de la reacción⁷².

Por lo que respecta al cálculo de la variación energética en las etapas iniciales de las reacciones químicas, Fukui et al. fueron los primeros en analizar las interacciones dieno-dienófilo en la reacción de Diels-Alder⁷³⁻⁷⁵ en términos de la teoría de perturbaciones de orbitales moleculares (PMO)⁴⁷. De acuerdo con estos autores, la interacción concertada entre los dos extremos de un dieno y un dienófilo viene dada por:

$$\Delta E = 2 \sum_i^{oc} \sum_l^{desoc} \frac{(C_t^{(i)} C_u^{(l)} \gamma_{tv} + C_{t'}^{(i)} C_{u'}^{(l)} \gamma_{t'u'})^2}{\epsilon_{ai} - \epsilon_{bl}} + 2 \sum_k^{oc} \sum_j^{desoc} \frac{(C_t^{(j)} C_u^{(k)} \gamma_{tu} + C_{t'}^{(j)} C_{u'}^{(k)} \gamma_{t'u'})^2}{\epsilon_{bk} - \epsilon_{aj}} \quad \text{Ec. 1}$$

Siendo $C_t^{(i)}$ y $C_{t'}^{(i)}$ los coeficientes de los orbitales atómicos t y t' en el orbital molecular a_i del dieno y $C_u^{(1)}$ y $C_{u'}^{(1)}$ los de los orbitales atómicos u y u' en el orbital molecular b_1 del

dienófilo, ϵ_{ai} y ϵ_{bl} son las energías de los orbitales moleculares mencionados y γ_{tu} y $\gamma_{t'u'}$ representan las integrales de interacción entre los centros t-u y t'-u'



El primer término de la Ec. 1 representa las interacciones entre todos los orbitales moleculares ocupados (a_i) del dieno con los desocupados (b_l) del dienófilo, mientras que el segundo término toma en consideración las interacciones de los orbitales moleculares desocupados (a_j) del dieno con los ocupados (b_k) del dienófilo.

El tratamiento de Fukui fue generalizado en 1968 por las aportaciones de Klopman⁷⁰ y Salem⁷⁶⁻⁷.

Por una parte Salem tomó en consideración en la generación de la Ec.1 las integrales de solapamiento entre los orbitales atómicos de los átomos que interaccionan, las cuales habían sido despreciadas por Fukui. De esta manera, además del término de segundo orden de Fukui, resulta un término repulsivo de primer orden dado por:

$$\sum_t^A \sum_u^B (q_t + q_u) \gamma_{tu} S_{tu}$$

donde q_t es la densidad de carga del orbital atómico t en cada orbital molecular ocupado de la especie A y S_{tu} es la integral de solapamiento entre los orbitales atómicos t de A y u de B., y que representa la repulsión entre los orbitales moleculares ocupados de las especies A y B.

Por su parte, Klopman, centró principalmente su atención en las reacciones iónicas del tipo centro-centro, introduciendo en la expresión de Fukui la interacción coulombiana entre los átomos t y u así como los efectos de la solvatación. Además, substituyó en el término de segundo orden de Fukui las energías de los orbitales moleculares ξ por las electronegatividades orbitálicas ξ^* , que representan las energías de los orbitales moleculares de cada especie en presencia del otro reactivo y bajo la influencia del disolvente.

La inclusión de las modificaciones indicadas en la Ec.1 conduce a la expresión:

$$\Delta E = - \sum_t \sum_u (q_t + q_u) \beta_{tu} S_{tu} + \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{oc} \sum_s^{desoc} - \sum_s^{oc} \sum_r^{desoc} \frac{2 (\sum_{tu} C_{ru} C_{st} \beta_{tu})^2}{\xi_r^* - \xi_s^*} \quad \text{Ec.2}$$

en la que se ha incluido el término de interacción coulombiana y se ha substituido la integral de interacción γ_{tu} por la integral de resonancia β_{tu} . Como ya se ha señalado, el primer término de la Ec.2 es siempre desestabilizante y es responsable de la energía

de activación de la mayoría de reacciones. Por lo que respecta a los términos coulombiano y orbitalario, su valor en reacciones permitidas es estabilizante o nulo, por lo que un mayor valor absoluto de la suma de ambos términos corresponderá, si no existe cruzamiento en las curvas de coordenada de reacción, a una menor energía de activación.

En general, cuando se pretenda comparar las distintas opciones reaccionales entre dos sistemas, no será necesario tener en cuenta el valor del primer término de la Ec.2, pues éste será esencialmente idéntico en cada una de las distintas opciones. Por lo que respecta a los valores de los términos segundo y tercero, el predominio acentuado de uno u otro da lugar, según la terminología de Klopman⁷⁰, a las reacciones controladas por la carga y a las reacciones controladas por los orbitales, respectivamente, mientras que un valor equilibrado de ambos términos da lugar a reacciones con control intermedio.

En conjunto, la Ec.2 es de validez general, permitiendo la evaluación de la reactividad en sistemas con capas cerradas sin ningún tipo de restricción, siempre que los orbitales moleculares que interaccionan no sean degenerados.

El método seguido en el análisis teórico de la reactividad del acetilendiolato ha consistido en el cálculo MINDO/3 de las geometrías y calores de formación de todas las especies implicadas en los procesos, considerando en cada caso la aplicabilidad de la Teoría de Perturbaciones Generalizada de la Reactividad Química antes comentada, y aplicando cualitativamente, cuando ha sido

posible, dicha teoría para discernir entre las diversas opciones reaccionales.

En este sentido, debe mencionarse que la Ec.2 toma una forma simplificada cuando se analiza la reactividad nucleófila⁷⁸. Por una parte, no es necesario tomar en consideración el término de primer orden, idéntico en las distintas opciones reaccionales, y, por otra parte, los orbitales moleculares de las dos especies cuya interacción de segundo orden se considera pueden limitarse al HOMO del nucleófilo y el LUMO del electrófilo. De esta manera se tiene:

$$\Delta E = \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + 2 \frac{\left(\sum_{t,u} c_{\text{HOMO},u} c_{\text{LUMO},t} \beta_{tu} \right)^2}{\epsilon_{\text{HOMO}}^* - \epsilon_{\text{LUMO}}^*} \quad \text{Ec. 3}$$

Cuando uno de los orbitales que interaccionan es degenerado, como es el caso del HOMO del acetilendiolato, la Ec.3 debe modificarse en el sentido de substituir la estabilización dielectrónica representada por el segundo término por una estabilización tetraelectrónica, con lo que tendremos

$$\Delta E = \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \frac{4 \left(\sum_{t,u} c_{\text{HOMO},u} c_{\text{LUMO},t} \beta_{tu} \right)^2}{\epsilon_{\text{HOMO}}^* - \epsilon_{\text{LUMO}}^*} \quad \text{Ec. 4}$$

Protonación En el Cuadro I se resumen los resultados experimentales obtenidos por Büchner⁶⁰ en este campo.

Cuadro I

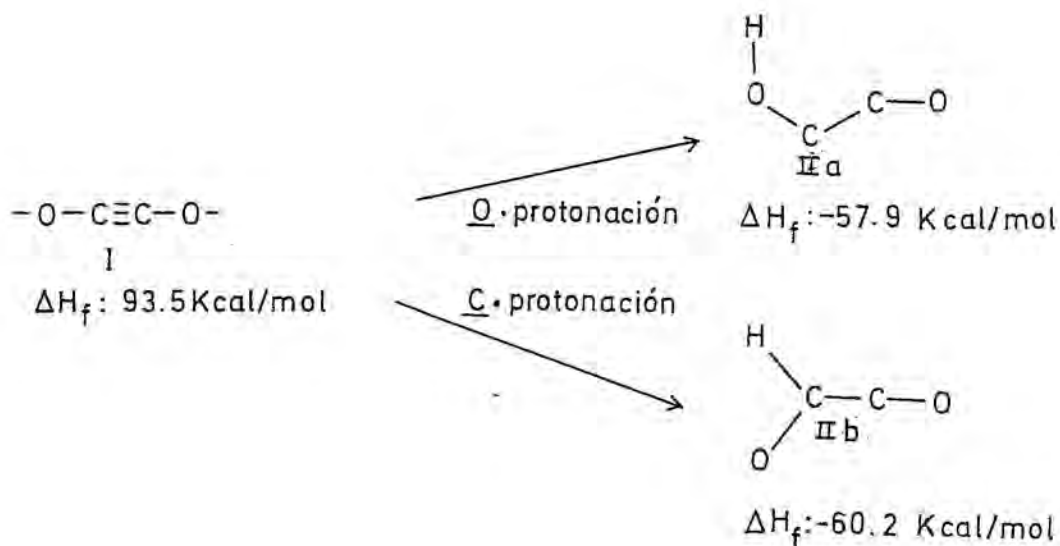
a) Protonación del acetilendiolato en medio ácido acuoso

ácido glicólico:	76%
ácido formico :	2%
glioxal :	6%
CO ₂ :	2%

b) Protonación del acetilendiolato en suspensión etérea con cloruro de hidrógeno

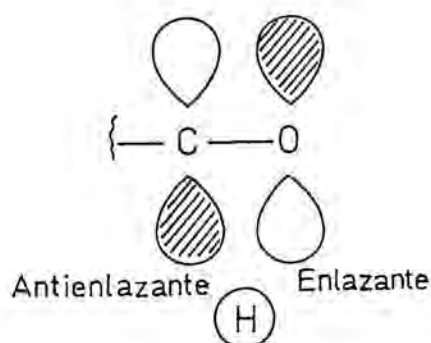
diglicolida :	36%
aci-reductonas :	28%
glioxal :	7%
hexahidroxibenceno:	1%

Para el análisis de las distintas alternativas reaccionales, consideraremos inicialmente las características energéticas de los posibles productos de la primera fase de protonación:



Como puede observarse, las dos posibles opciones son fuertemente exotérmicas y, según el postulado de Hammond poseerán estados de transición muy similares a los reactivos, con lo que no es de esperar que existan cruzamientos en las curvas de coordenada de reacción antes del estado de transición y, consecuentemente, podrá aplicarse la teoría de perturbaciones generalizada de la reactividad química al análisis de dichos procesos.

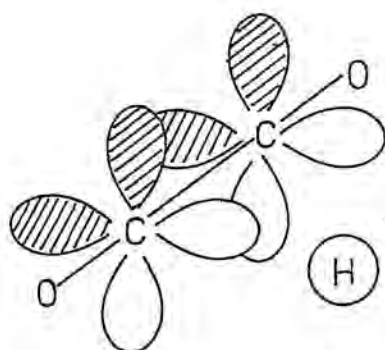
El proceso de O-protonación puede ser descrito únicamente de forma bicéntrica, dado que existe una discontinuidad de fase en el HOMO de I entre el oxígeno y el átomo de carbono vecino.



De esta manera, para el proceso de O-protonación, la Ec.4 tomará la forma:

$$\Delta E_o = \frac{q_o}{\xi R_{OH}} + 4 \frac{(C_{HOMO, o} \beta_{OH})^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

Por lo que respecta a la C-protonación, la total simetría de la molécula, así como los elevados coeficientes de ambos átomos de carbono en el HOMO y el carácter degenerado de éste, deben favorecer notablemente una interacción del tipo centro-dos centros⁷⁹.



TOTALMENTE ENLAZANTE

De esta manera, la Ec.4 vendrá dada por:

$$\Delta E_c = \frac{q_{c_1}}{\xi R_{c_1H}} + \frac{q_{c_2}}{\xi R_{c_2H}} + 4 \frac{(C_{HOMO, c_1} \beta_{c_1H} + C_{HOMO, c_2} \beta_{c_2H})^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

Admitiendo aproximación simétrica y teniendo en cuenta la igualdad entre los coeficientes y entre las cargas de los átomos de carbono del triple enlace, queda

$$\Delta E_c = \frac{2q_c}{\xi R_{CH}} + 16 \frac{(C_{HOMO, c} \beta_{CH})^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

A fin de comparar los valores de ΔE_o y ΔE_c , debe tenerse en cuenta la intervención, en el segundo término de las expresiones, de las integrales de resonancia β . Para una interacción entre dos orbitales atómicos determinados de dos átomos determinados, β viene dada, en la aproximación MINDO por la expresión:

$$\beta_{ik} = S_{ik} (I_i + I_k) B_{xy} \quad [eV]$$

Siendo S_{ik} el solapamiento entre los orbitales que interactúan, I_i e I_k los potenciales de ionización de los orbitales que interactúan y B_{xy} un parámetro empírico característico de los átomos X e Y implicados. Tomando una distancia interatómica determinada, pueden evaluarse, para cada opción reaccional, los valores de S_{ik} y conocer consiguientemente los valores de β_{ik} .

Tomando como referencia una distancia interatómica de 2.50 Å resultan los valores $\beta_{CH} = 0.5138 eV$ y $\beta_{OH} = 0.4215 eV$. Por otra parte, si la C-protonación se produce según una interacción tricéntrica, a una distancia C-H de 2.50 Å existe una desviación de 14° respecto a la dirección del orbital 2p del carbono, por lo que cabe esperar un valor efectivo de β_{CH} ligeramente inferior al nominal. Como consecuencia de los factores considerados, puede asumirse, para distancias de interacción grandes, un valor equilibrado de β_{OH} y β_{CH} , con lo que se podrá prescindir de su valor en las expresiones de ΔE_o y ΔE_c . Substituyendo en las mencionadas expresiones los valores de las cargas y los coeficientes, se tendrá:

$$\Delta E_o = \frac{0.88}{\xi R} + \frac{0.87 \beta_{OH}^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

$$\Delta E_c = \frac{0.22}{\xi R} + \frac{4.52 \beta_{CH}^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

Como puede verse, el término coulombiano favorece la O-alquilación mientras que el término orbitalario favorece la C-alquilación. Es decir, si la reacción es controlada por la carga, la reacción tendrá lugar sobre el oxígeno, mientras que en situación de control orbital o intermedio ($\frac{0.22}{\xi R} \approx \frac{\beta^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$),

la reacción tendrá lugar preferentemente sobre carbono* .

* Nota

Cálculos posteriores a la finalización del presente estudio, realizados por el método MNDO, atribuyen al acetilendio-lato cargas atómicas ligeramente diferentes así como coeficientes en el orbital frontera también diferentes:

$$C_o : 0.515 \quad Q_o : -0.74$$

$$C_c : 0.485 \quad Q_c : -0.26$$

con lo que las expresiones de ΔE_o y ΔE_c vienen dadas por:

$$\Delta E_o = \frac{0.74}{\xi R} + \frac{1.06 \beta_{OH}^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

$$\Delta E_c = \frac{0.52}{\xi R} + \frac{3.76 \beta_{CH}^2}{E^*_{HOMO} - E^*_{LUMO}}$$

con lo que incluso en condiciones de control intermedio con muy débil participación orbitaria, la C-protonación se verá favorecida frente a la O-protonación

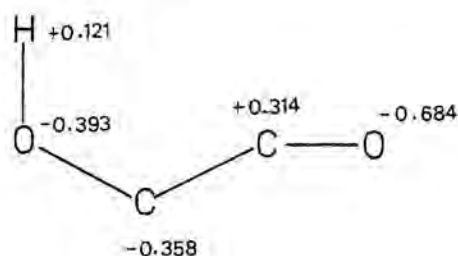
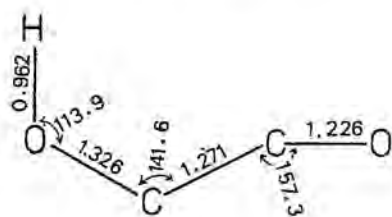
Tomando como referencia los enolatos estabilizados, en los que la protonación es un proceso controlado por la carga⁸⁰, es interesante analizar las diferencias existentes entre ambos sistemas, las cuales pueden acarrear una transición hacia una situación de control intermedio en la protonación del acetilendiolato. Por una parte, el HOMO de este último sistema tiene una energía 7.5 eV superior al HOMO del enolato del acetaldehído, con lo que su diferencia energética respecto al LUMO del protón se verá disminuida en esta misma energía. Por otra parte, como ya hemos visto antes, la C-protonación del sistema indiolato puede ser descrita en términos de una interacción tricéntrica altamente estabilizante, lo que no ocurre en el sistema enolato por la gran diferencia entre los coeficientes de los dos átomos de carbono en el HOMO.

En este punto, es interesante tener en cuenta que los estudios experimentales de protonación del dianión I se han llevado a cabo tanto en solución acuosa como en suspensión etérea. Es precisamente en estas últimas condiciones cuando los razonamientos antes apuntados cobran más importancia pues, como ha señalado House refiriéndose a la competencia entre O-alquilación y C-alquilación de enolatos, en suspensión en un medio poco polar, la carga aniónica sobre el átomo de oxígeno se hallará muy apantallada por la presencia inmediata del catión metálico, con lo que se favorecerá la reacción sobre carbono⁸¹ :

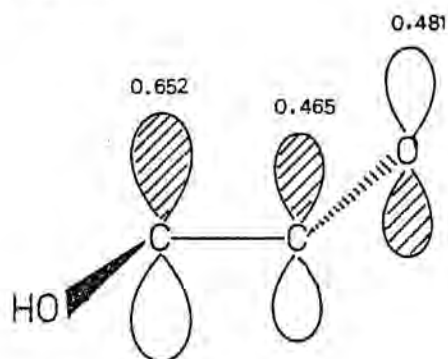
Consideremos seguidamente las estructuras electrónicas y los orbitales moleculares de los dos productos de la primera etapa de protonación.

a) Producto de O-protonación (IIa)

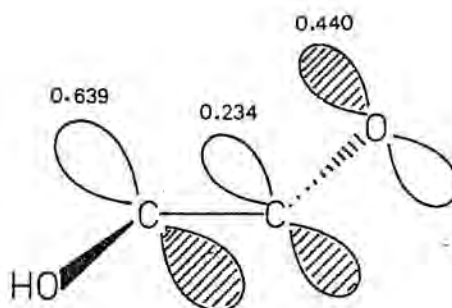
-Geometría de equilibrio y distribución de cargas



-Topologías y energías de los orbitales frontera significativos



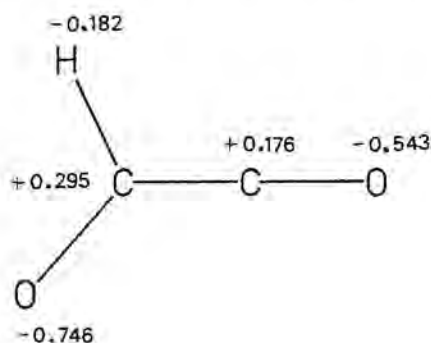
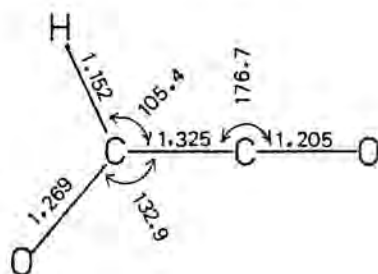
HOMO $E = -1.1084$ eV



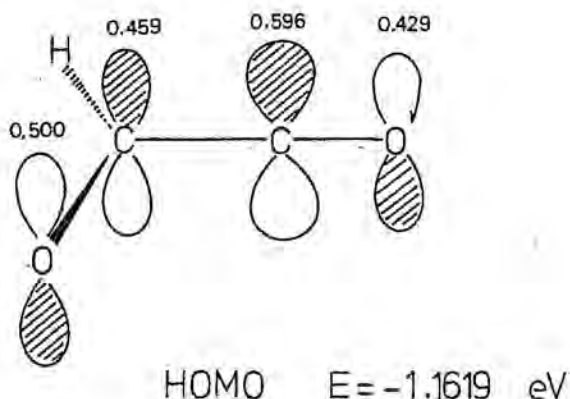
NHOMO $E = -2.0127$ eV

b) Producto de C-protonación (IIb)

-Geometría de equilibrio y distribución de cargas

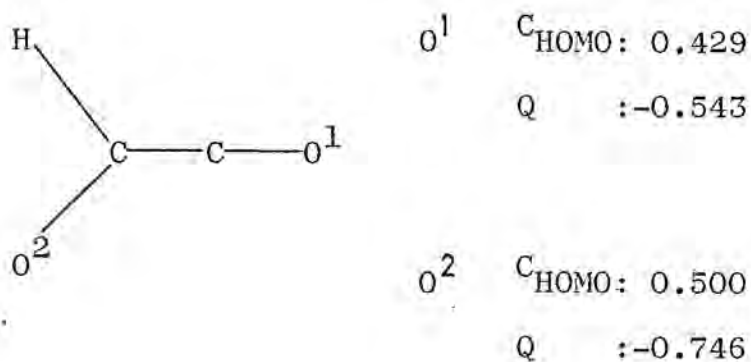


-Energía y Topología del orbital frontera significativo

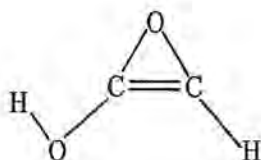


Consideraremos en primer lugar la protonación de IIb. Es interesante señalar que este anión posee un HOMO situado 6.73 eV por debajo del correspondiente al acetilendiolato. Se trata, pues, de un nucleófilo considerablemente menos blando. Por otra parte, la protonación sobre uno de los carbonos ocasiona la pérdida de degeneración en el HOMO así como un carácter mucho más localizado en la totalidad del sistema π . Desde el punto de vista de la reactividad debe tenerse en cuenta, primeramente, que el centro con coeficiente máximo en el HOMO, el carbono no protonado, carece de propiedades nucleófilas por lo que su posterior protonación para dar glioxal se hallará muy inhibida por un factor repulsivo, de naturaleza coulombiana, considerable.

De esta manera, el problema se construye a los dos oxígenos presentes en la molécula:

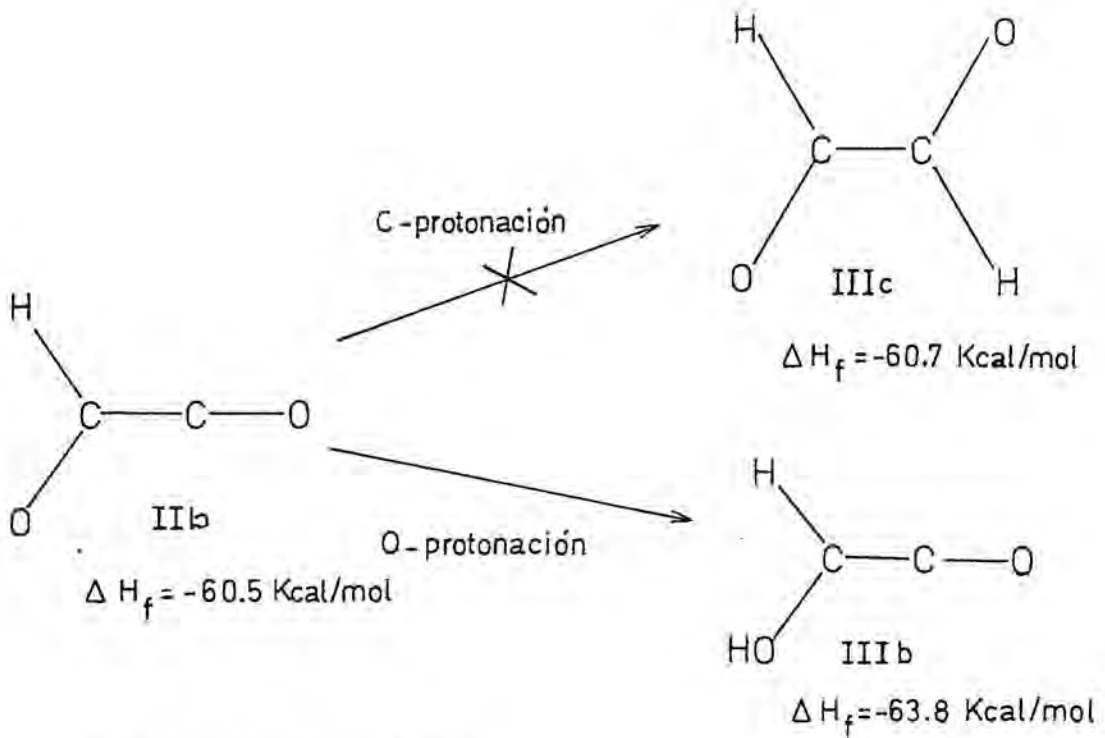


Tanto el factor coulombiano como el orbitalario favorecen la reacción en O^2 , por lo que no existirá competencia en la protonación. Debe señalarse aquí que la reacción en O^1 implicaría una notable reorganización electrónica y atómica, y conduciría a un producto de elevado contenido energético:



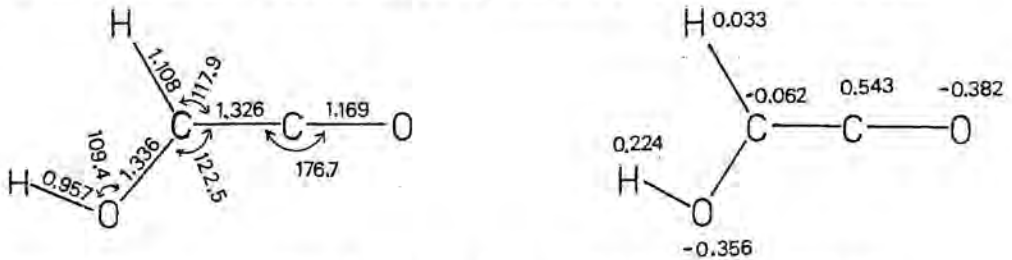
mientras que la protonación en O^2 conduce al hidroxiceteno IIIb, con el que se halla íntimamente relacionado el anión IIb desde un punto de vista geométrico.

Se resume a continuación las implicaciones energéticas de las opciones de protonación consideradas, así como los resultados MINDO/3 sobre la estructura electrónica del hidroxiceteno (IIIb). El glioxal (IIIc) ha sido previamente calculado por Dewar, Bingham y Lo⁶³.

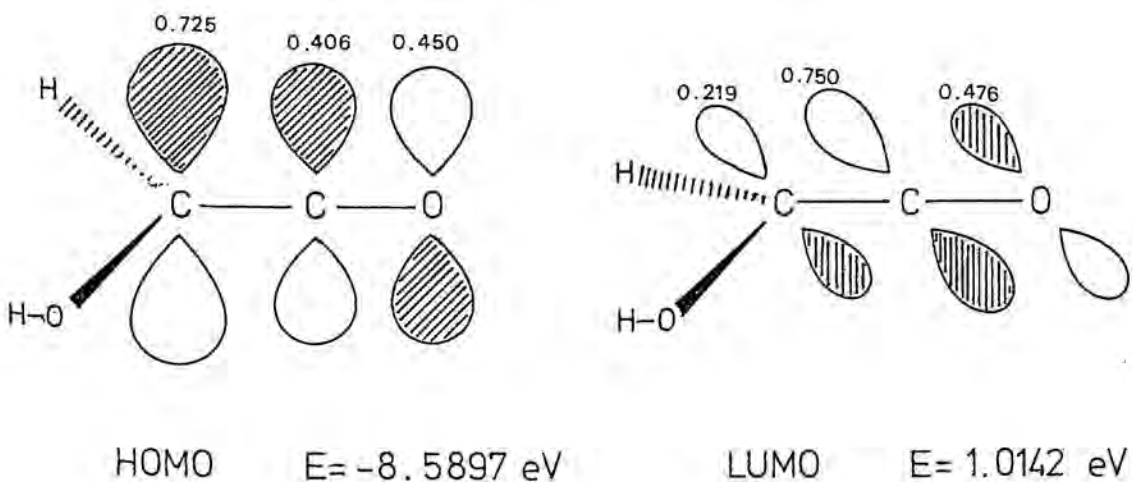


Hidroxiceteno (IIIb)

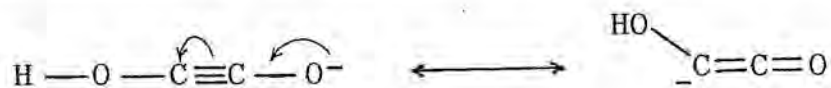
-Geometría de equilibrio y distribución de cargas



-Topología y energías de los orbitales frontera

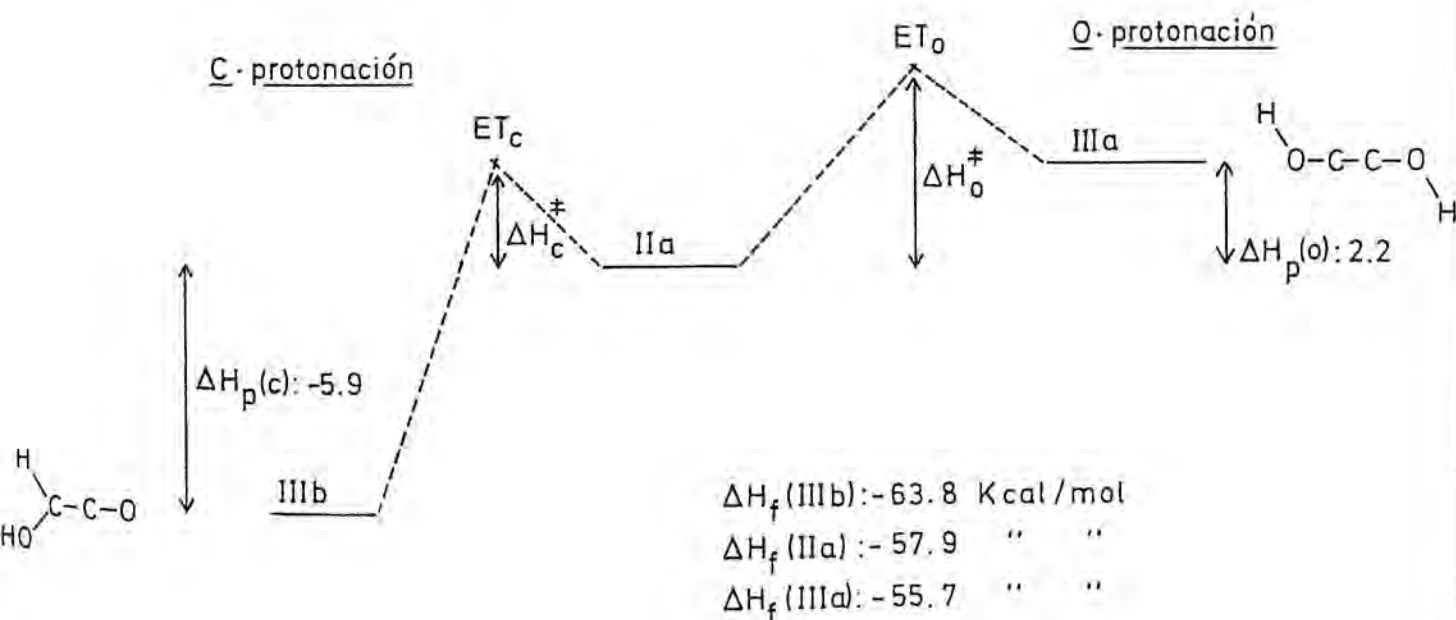


Pasemos seguidamente a considerar las posibles opciones reaccionales del monoanión IIa. La observación de la geometría de dicho anión muestra una situación intermedia entre un sistema inolato y un carbanión ceténico, por lo que podrá describirse como un híbrido de resonancia entre ambas formas:

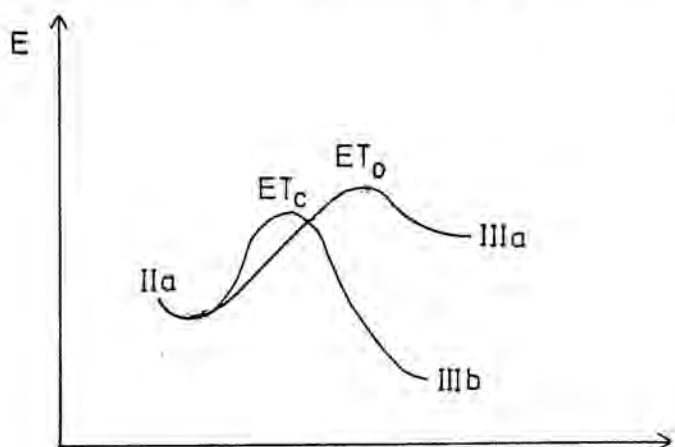


Por otra parte, las cargas atómicas netas de la molécula y la topología de sus orbitales moleculares ocupados de más alta energía muestran la existencia de dos posibilidades de reacción: C-protonación y O-protonación.

Como paso previo a la comparación entre estas opciones es interesante tomar en consideración las características energéticas de las mismas



Mientras la formación del acetilendiol (IIIa) es un proceso endotérmico ($\Delta H_{p(o)} = 2.2$ Kcal/mol), la del hidroxiceteno (iiiib), es exotérmica ($\Delta H_{p(c)} = -5.9$ Kcal/mol). De acuerdo con el postulado de Hammond, el estado de transición de la O-protonación (ET_o) tendrá un carácter similar al del acetilendiol, mientras que para la C-protonación, el carácter del estado de transición (ET_c) deberá ser similar al de los reactivos. En estas condiciones, y en el caso de que la pendiente inicial de la curva de coordenada de reacción para la O-protonación fuera más pequeña que la correspondiente a la C-protonación, parece poco probable que se obedezca la regla de no cruzamiento:



y en consecuencia, no parece indicada la utilización de la teoría de perturbaciones para comparar las dos posibles opciones reaccionales.

Otro factor a considerar es el de los valores absolutos de ΔH_c^\ddagger y ΔH_o^\ddagger y los factores endotérmicos que en ellos intervienen. Normalmente, las entalpías de activación de las reacciones dependen de la interacción entre las capas cerradas de cada

uno de los reactivos⁸², la cual se toma en consideración en la teoría de perturbaciones (Ec.2) en forma de un término de perturbación de primer orden. En los procesos de protonación este término es nulo al no existir electrones en uno de los reactivos, por lo que las entalpías de activación de estos procesos dependen fundamentalmente de la desolvatación a lo largo de la coordenada de reacción y son pequeños en valor absoluto comparados con los de otras reacciones. Si además se tiene en cuenta que en el estado de transición la solvatación será, probablemente, más efectiva en la C-protonación que en la O-protonación, pues en el primer caso el centro más hidrófilo no interviene en el proceso, parece lógico pensar que $\Delta H_c^\ddagger < \Delta H_o^\ddagger$ con lo que, tanto cinética como termodinámicamente, se hallará favorecida la C-protonación.

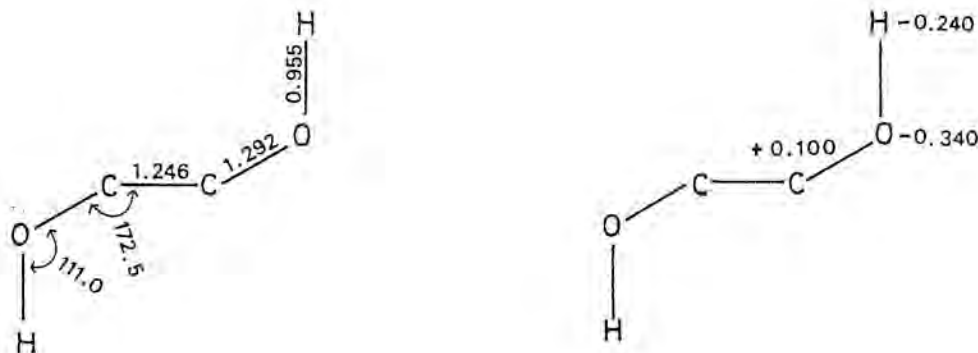
En resumen, el análisis perturbacional de la protonación del acetilendiolato tiende a indicar la formación de hidroxiceteno como producto final. Si bien existen argumentos que indican que la protonación inicial se produce sobre carbono, este hecho es, en definitiva, irrelevante, por cuanto los dos posibles productos del primer estadio de protonación conducen preferentemente al hidroxiceteno por posterior protonación.

Por otra parte, el presente estudio pone de manifiesto la necesidad de considerar la estructura electrónica de los intermedios en los procesos reactivos de dianiones como el acetilendiolato, cuyas reacciones no ocurren simultáneamente y en los que puede existir, en las etapas intermedias de reacción, una extensiva reorganización electrónica.

Volviendo a los resultados experimentales de la protonación del acetilendiolo (I), la formación de productos como ácido glicólico, diglicolida y aci-reductonas podrán atribuirse al hidroxiceteno como producto primario de la reacción, sin recurrir a una tautomerización del acetilendiolo.

No obstante, si este último producto llegara a formarse, debería presentar una cierta estabilidad cinética frente a ácidos, por cuanto los resultados MINDO/3 sobre dicha molécula indican una notable carga positiva en los átomos de carbono del triple enlace:

Acetilendiolo (IIIa): geometría y distribución de cargas

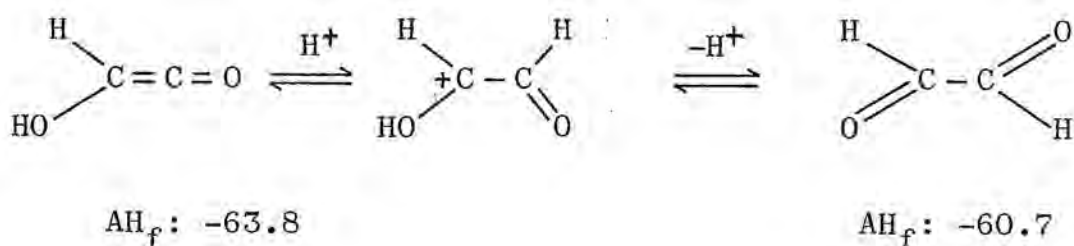


Finalmente, por lo que se refiere a la formación del glioxal como producto minoritario, tanto en medio acuoso como en suspensión etérea, dos son, a priori, los posibles precursores: el monoanión IIB, mediante un proceso de C-protonación, y el hidroxiceteno (IIIb) a través de un proceso de tautomerización.

Ya se ha comentado que el monoanión IIB presenta coeficiente

máximo en el carbono no protonado, si bien este centro presenta una cierta carga positiva (+0.176) que debe tender a inhibir su protonación.

Por lo que se refiere al hidroxiceteno, su tautomerización a glioxal en medio ácido implicaría su protonación y posterior desprotonación:



En este caso, el centro implicado en la protonación es altamente electrófilo (+0.543) y presenta en el HOMO del hidroxiceteno un coeficiente pequeño (0.406) en comparación al otro átomo de carbono (0.725)

Consecuentemente, la formación del glioxal en la protonación del acetilendiolato debe interpretarse como una evidencia más de que la protonación inicial transcurre sobre carbono, dado que la tautomerización del hidroxiceteno, además de conducir a un producto menos estable, se halla muy inhibida tanto por factores coulombianos como orbitalarios.

Alquilación En el cuadro II se resumen los resultados experimentales obtenidos por Büchner²² y por Sager et al.²¹ en este campo.

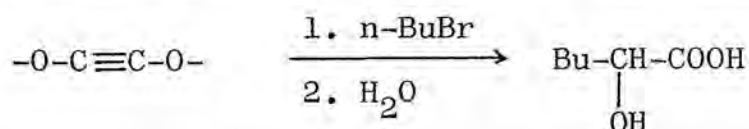
Cuadro II

a) Reacción con yoduro de metilo

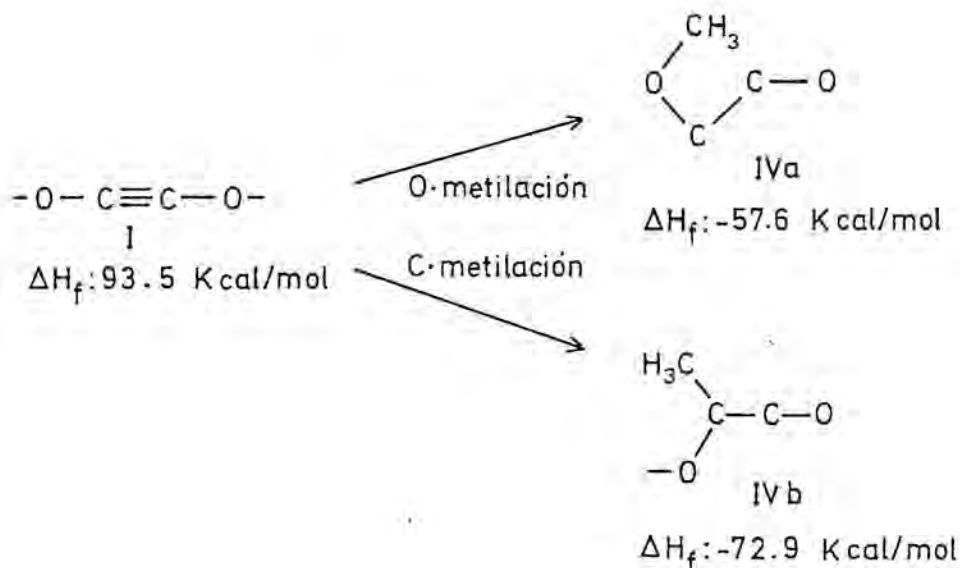
$C_8H_{12}O_4$: 21.5% -2 grupos metoxi y 2 grupos metilo
 -no se hidrogena
 -no absorbe bromo
 -IR: 1770, 1690, 1640, cm^{-1}

$C_{12}H_{18}O_6$: 5.7% -IR: 1740, 1690, 1635 cm^{-1}

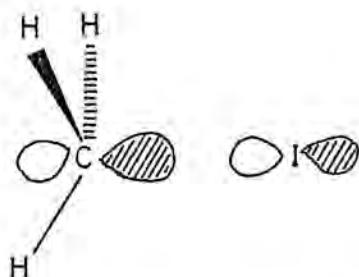
b) Reacción con bromuro de n-butilo



Se considerará inicialmente el proceso de metilación. A continuación se resumen las características energéticas de los productos de la primera fase de reacción:



Se trata, pues, de procesos fuertemente exotérmicos, que poseerán estados de transición similares a los reactivos y que podrán ser analizados de acuerdo con la teoría de perturbaciones. Los orbitales moleculares de los dos sistemas que tendrán peso primordial en la interacción son: el HOMO degenerado del acetilendiolato, cuya topología ya se ha considerado anteriormente, y el LUMO del yoduro de metilo, cuya forma corresponde a la de un orbital antienlazante C-I⁸³



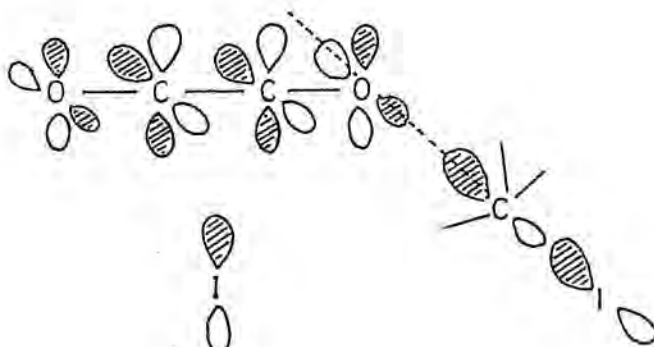
Por lo que se refiere a la geometría de aproximación del agente nucleófilo, Klopman⁷⁹ ha estudiado las opciones límite consistentes en una aproximación según el eje del enlace C-X,

del tipo centro-centro, y en una aproximación perpendicular al enlace C-X, del tipo centro-dos centros, llegando a la conclusión de la preferencia del primer ataque por existir en el segundo una discontinuidad de fase que provoca una interacción no enlazante:

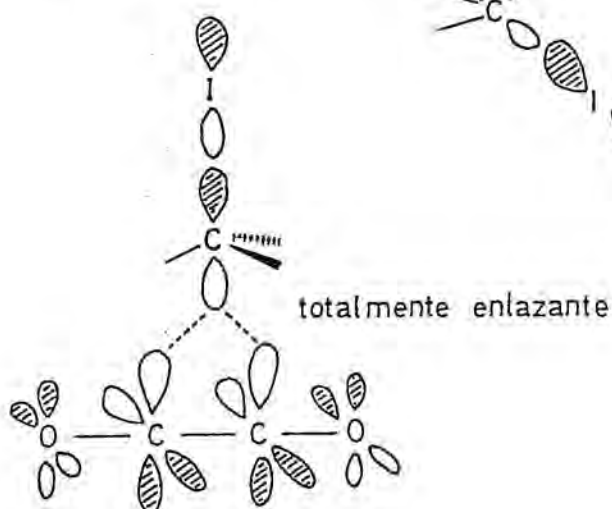


En el caso del acetilendiolato, y de acuerdo con lo ya señalado anteriormente en el caso de la protonación, las geometrías de aproximación serán:

O· metilación



C· metilación



En consecuencia, y análogamente al proceso de protonación, la Ec.4 podrá expresarse, para la O-metilación:

$$\Delta E_o = \frac{q_o q_c(E)}{\epsilon R_{oc}(E)} + 4 \frac{(C_{o,HOMO(N)} \cdot C_{c,LUMO(E)} \beta_{co})^2}{E^*_{HOMO(N)} - E^*_{LUMO(E)}}$$

y para la C-metilación:

$$\Delta E_c = 2 \frac{q_c(N) q_c(E)}{\epsilon R_{c(N)c(E)}} + 16 \frac{(C_{c,HOMO(N)} \cdot C_{c,LUMO(E)} \beta_{cc})^2}{E^*_{HOMO(N)} - E^*_{LUMO(E)}}$$

También, igualmente a lo que ocurría en el proceso de protonación, el término coulombiano favorece la O-metilación, mientras que el término orbitalario favorece la C-metilación. En este caso, no obstante, es mucho más claro el predominio del segundo término sobre el primero.

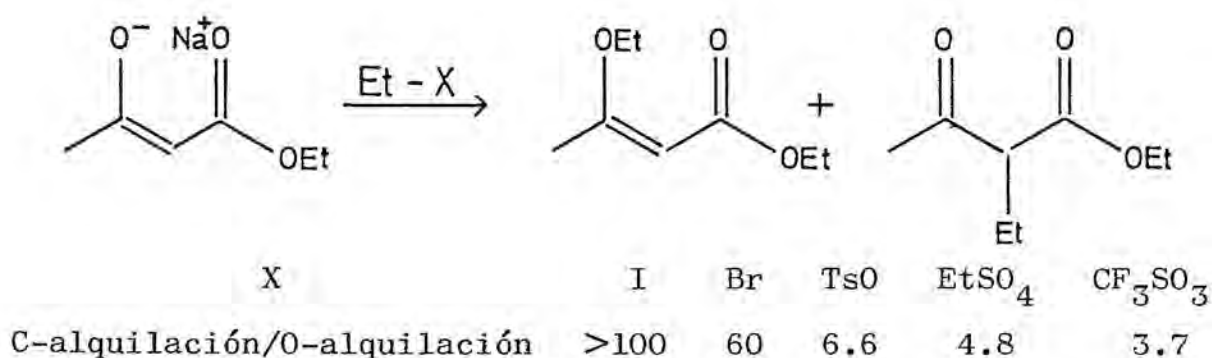
Por una parte, el pequeño momento dipolar del yoduro de metilo en comparación con los otros halogenuros de alquilo⁸⁴, a pesar de la mayor distancia del enlace C-halógeno⁶⁹, indica una débil separación de cargas

Halogenuro de metilo	F-CH ₃	Cl-CH ₃	Br-CH ₃	I-CH ₃
Momento dipolar (D)	1.85	1.87	1.81	1.62
Distancia C-X (Å)	1.381	1.767	1.937	2.135

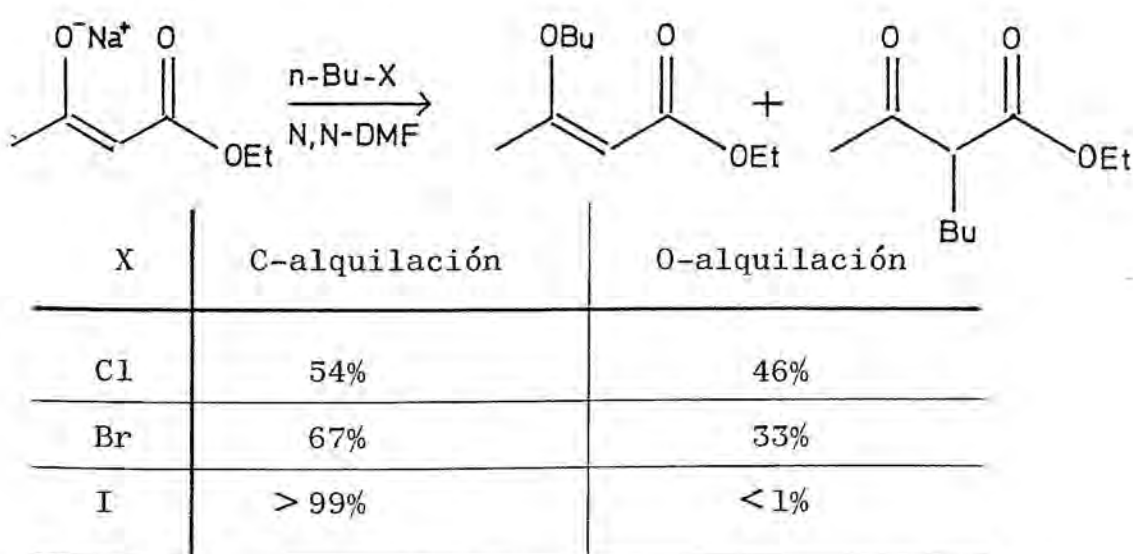
con lo que el término coulombiano debe ser intrínsecamente pequeño.

Por otra parte, existen diversos estudios sobre la competencia entre la O-alkilación y la C-alkilación de enolatos que muestran la gran preferencia de los yoduros de alquilo para la C-alkilación.

Así, Sarthou, Guibé y Bram⁸⁵ han estudiado la alquilación con diversos derivados etílicos del enolato sódico del acetoacetato de etilo, llegando a los siguientes resultados



Mientras que Heizwolf y Kloosterziel⁸⁶ han estudiado la reacción del mismo enolato con diversos halogenuros de butilo en el seno de N,N-dimetilformamida:



Fleming⁸⁷ ha explicado estos hechos en base a la dureza del nucleófilo saliente. Según este autor, cuanto más duro sea el grupo saliente, más polarizado se hallará su enlace con carbono y más carga positiva existirá sobre el carbono en el estado de transición, con lo que el término coulombiano ganará en importancia y se facilitará la O-alkilación.

Existe no obstante una explicación más general, basada en criterios simplemente orbitalarios y que puede ilustrar perfectamente la reactividad observada en la familia de los halogenuros de butilo frente al enolato sódico del acetoacetato de etilo: Como ya se ha mencionado, la interacción de orbitales más importante en una sustitución nucleofílica es la que tiene lugar entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del electrófilo. Para un nucleófilo dado, cuanto menor sea la energía del LUMO del electrófilo frente al que se encuentra, mayor será la estabilización conseguida en la interacción entre dichos orbitales. Las energías de los LUMO de los enlaces carbono-halógeno, es decir, de los halogenuros de alquilo decrecen en el orden⁸⁸ :



y, por consiguiente, el predominio de la C-alkilación en las reacciones de los enolatos con los halogenuros de alquilo responde a un predominio del factor orbitalario sobre el factor coulombiano.

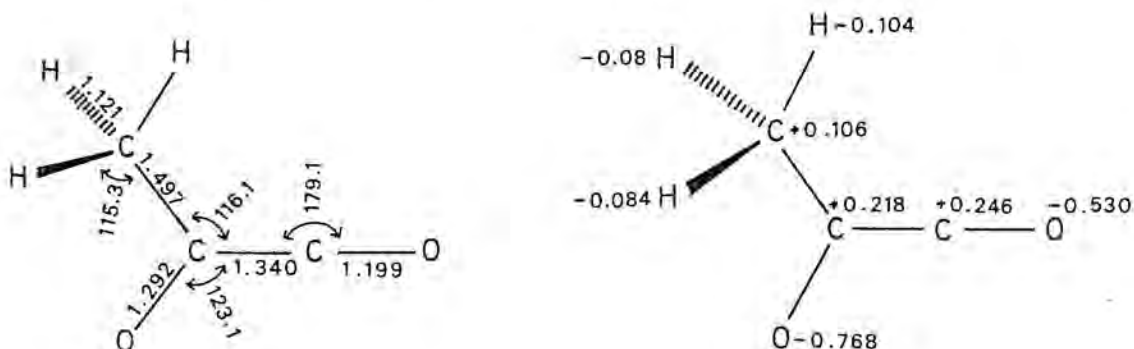
Por lo que respecta a la metilación del acetilendiolato

deben apuntarse todavía dos factores. Uno es la ya señalada mayor energía de su HOMO respecto al de un enolato, con lo que se acentuará el control orbitalario en cualquiera de sus reacciones de alquilación, y el otro es el hecho señalado por House⁸¹ de que en las reacciones de alquilación de enolatos en que estos no se hallan en solución, como es el caso de la reacción entre el acetilendiolato y el yoduro de metilo, cualquier interacción del agente alquilante con el enolato sólido implicará necesariamente la reacción con un anión en el que el oxígeno se halla apantallado por el átomo de metal asociado en la red cristalina, con lo que se favorecerá la C-alquilación.

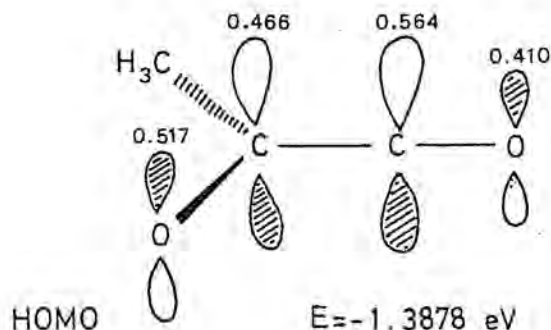
Todos los elementos señalados apuntan hacia un absoluto predominio de la C-alquilación sobre la O-alquilación en el primer estadio de la metilación del acetilendiolato con yoduro de metilo. Consideremos ahora la estructura de este intermedio para analizar sus posibles caminos de alquilación.

Producto de C-metilación del acetilendiolato (IVb)

-Geometría de equilibrio y distribución de cargas



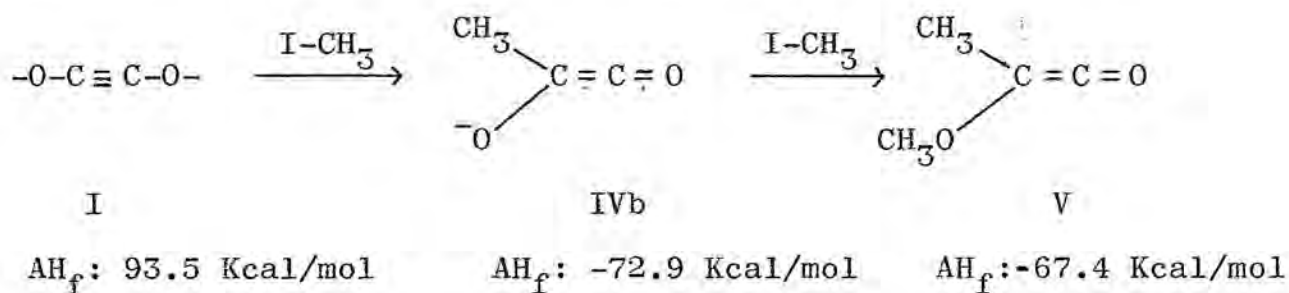
-Topología y energía del orbital frontera significativo



Desde el punto de vista geométrico, es patente que esta estructura corresponde al monoanión del hidroximetilceteno. Por lo que se refiere a la distribución de cargas es notable que el carbono no metilado carece de propiedades nucleofílicas y presenta además una elevada carga positiva (+ 0.246) por lo que debe descartarse su posterior metilación para formar diacetilo. En este sentido, debe señalarse que en los experimentos de metilación comentados al principio de este apartado se investigó explícitamente la presencia de este compuesto en los crudos de reacción sin conseguir detectarlo.

En cuanto al HOMO, el centro de máximo coeficiente es el carbono no metilado que, como ya hemos señalado, caso de alquilarse conduciría a diacetilo. Por lo que a los restantes centros se refiere, el de máximo coeficiente es el oxígeno unido al carbono metilado, siendo este mismo centro el que posee una mayor carga negativa neta. De esta manera, tanto el factor orbitalario

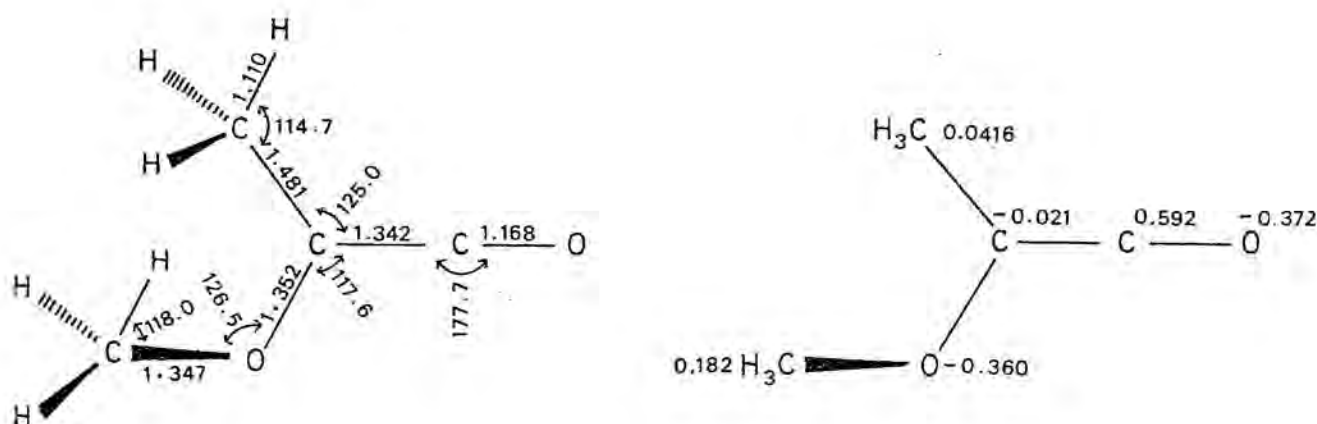
como el coulombiano coinciden en favorecer la O-alkilación en la posición comentada para conducir a metilmetoxiceteno. Así pues, el curso completo de la metilación podrá formularse:



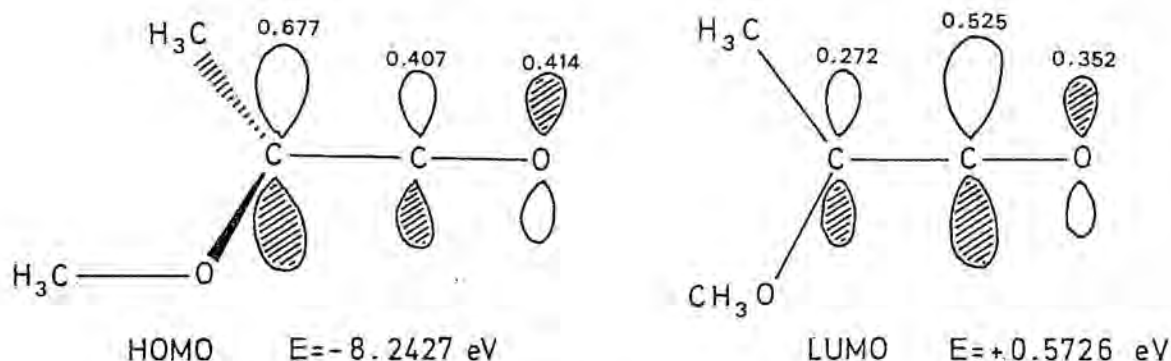
Con vistas a explicar la naturaleza de los productos finales de la reacción, los cuales pueden provenir de oligomerizaciones del metilmetoxiceteno (V), es interesante considerar la estructura electrónica y orbitales frontera de dicho compuesto.

Metilmetoxiceteno (V)

-Geometría de equilibrio y distribución de cargas

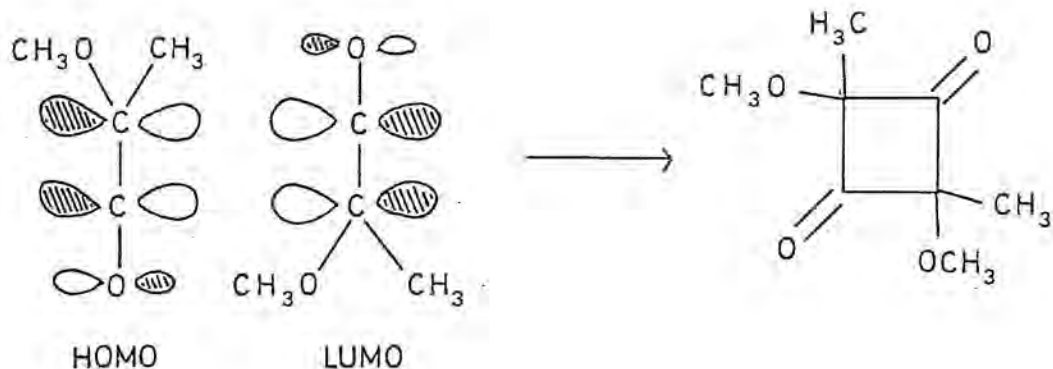


-Topologías y energías de los orbitales frontera



Es conocida la tendencia a la dimerización de los cetenos para formar sistemas cíclicos de cuatro miembros mediante procesos concertados⁸⁹, y dicha tendencia debe manifestarse en el presente caso dada la débil separación HOMO-LUMO (8.8153 eV). Las posiciones entre las que se produce la ciclación son las determinadas por los coeficientes de más importancia en los orbitales frontera (HOMO y LUMO).

En el caso del metilmetoxiceteno (V), la interacción más importante es la existente entre C-2 (HOMO) y C-1 (LUMO), siendo además favorable el factor coulombiano para la interacción entre dichas posiciones. Teniendo en cuenta la topología de los orbitales, el producto de la reacción deberá ser una ciclobutano-1,3-diona:



Una estructura de este tipo, por otra parte no sintetizada, cumple con las características analíticas de contener dos grupos metilo y dos grupos metoxi, no adicionar bromo ni hidrogenarse con facilidad.

Por lo que respecta al espectro IR, es interesante recordar las absorciones carbonílicas de productos relacionados. Así, la tetrametilciclobutano-1,3-diona absorbe a 1740 y 1710 cm^{-1} , siendo la banda carbonílica de gran intensidad. La substitución en esta estructura de dos grupos metilo por dos grupos metoxi debe repercutir en una absorción a longitudes de onda más cortas tanto por lo que se refiere a la vibración simétrica como a la anti-simétrica. Por otra parte, la posibilidad de isomería cis-trans puede justificar el desdoblamiento de alguna de las bandas.

Comentaremos a continuación, brevemente, la reacción del acetilendiolato con bromuro de n-butilo.

En primer lugar debe señalarse que la entrada de un solo grupo butilo puede justificarse por la menor nucleofilia del agente alquilante respecto al yoduro de metilo y por la naturaleza endotérmica de la segunda fase de alquilación. En segundo lugar, la alquilación exclusiva sobre carbono, siendo los bromuros de alquilo reactivos con menos selectividad para la C-alquilación que los yoduros correspondientes, no hace sino confirmar los razonamientos apuntados para el caso de la metilación.

Sililación del potasio carbonilo: Una hipótesis En el cuadro III se resumen los resultados experimentales obtenidos por A. Messeguer²³ en este campo.

Cuadro III			
Sililación del potasio carbonilo con metanolisis de los productos formados			
-O-C≡C-O-	1. Me ₃ SiCl	→	
	2. MeOH		
		Me ₃ Si-O-SiMe ₃	45%
		HOCH ₂ -COOMe	6.5%

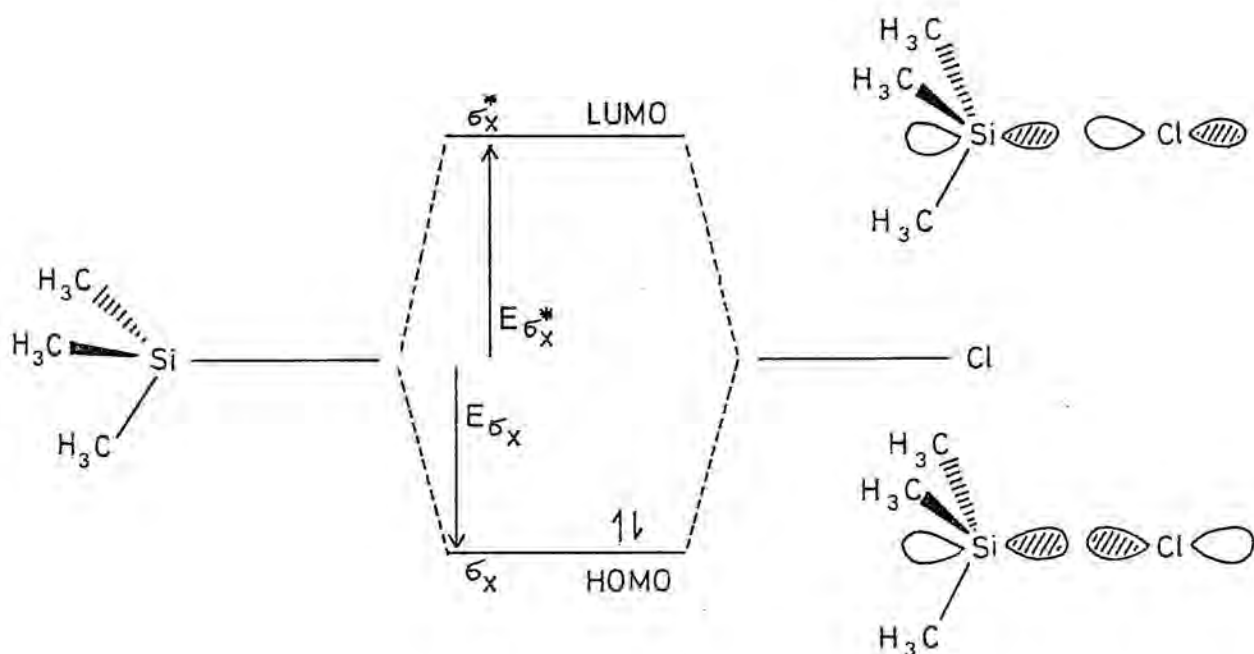
Los mismos argumentos utilizados en la derivación de las expresiones de la Ec.4 para la protonación y metilación del acetilendiolato son aplicables al proceso de sililación. En definitiva, siguiendo los mismos esquemas, llegaríamos a una situación

en la que, asumiendo que las integrales de resonancia β_{SiO} y β_{SiC} sean del mismo orden, el control orbitalario de la reacción favorecerá la C-sililación mientras que el control coulombiano favorecerá la O-sililación.

Desde un punto de vista general, las sililaciones de enolatos se consideran reacciones controladas por la carga por cuanto transcurren de forma esencialmente exclusiva sobre el átomo de oxígeno. No obstante, y a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, en los procesos de protonación, el control por la carga es indirecto. En general, en las reacciones entre electrófilos y nucleófilos cargados, el control por la carga es debido al gran peso específico, en la Ec.3, del término coulombiano, el cual posee un valor intrínsecamente elevado como consecuencia de los elevados valores de las cargas que figuran en su numerador. Así, incluso en los casos en los que el LUMO del electrófilo no tiene un excesivo contenido energético, como es el caso del protón, el término coulombiano llega a predominar sobre el orbitalario.

Por lo que respecta a los procesos de sililación, por ejemplo con cloruro de trimetilsililo, la situación es diferente. En estas condiciones el término coulombiano no tiene un valor muy elevado pues la carga sobre el átomo de silicio deriva únicamente de la polarización de sus enlaces con los otros elementos de la molécula, y así, quién determina el control por la carga es el pequeño valor del término orbitalario. En efecto, tanto el silicio como el cloro son elementos del tercer período con lo que sus electrones de valencia poseerán una elevada energía, siendo

además estas energías parecidas entre sí. Si consideramos el cloruro de trimetilsililo como el aducto de los fragmentos moleculares trimetilsililo y cloro, el sistema Si-Cl podrá describirse como el resultado de una interacción entre un orbital atómico $3 p_x$ del silicio y un orbital $3 p_x$ del cloro



La energía de estabilización de la molécula respecto a sus fragmentos puede expresarse de acuerdo con la teoría de perturbaciones suponiendo situados los dos electrones sobre un mismo fragmento como:

$$EE = 2E_{\sigma_x} = 2 \frac{\langle \phi_{\text{P}_{\text{Si}}} | H | \phi_{\text{P}_{\text{Cl}}} \rangle^2}{E_{\text{P}_{\text{Si}}} - E_{\text{P}_{\text{Cl}}}}$$

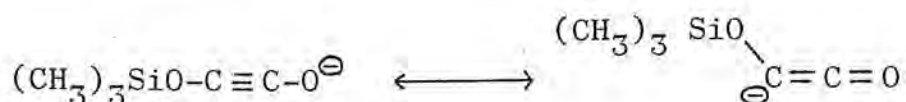
siendo H el operador Hamiltoniano monoeléctrico asociado a la perturbación de un orbital por el otro.

Al ser los orbitales que intervienen en la interacción de energía parecida se tendrá un valor de E_{G_x} grande y en consecuencia una energía de estabilización grande. Por otra parte, en cualquier sistema se cumple que $|E_{G_x^*}| > |E_{G_x}|$ a causa de la repulsión interelectrónica en el orbital enlazante, por lo que el LUMO del sistema deberá poseer una energía muy elevada.

Como consecuencia de esto, el denominador del término orbitalario de la Ecuación 3 deberá ser muy grande y el valor absoluto del término, pequeño, llegándose indirectamente a una situación de control por la carga.

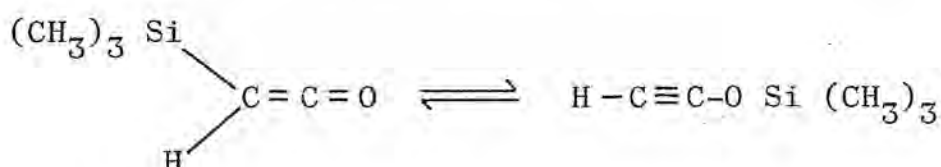
Así pues, parece lógico pensar que la sililación inicial del acetilendiolato pueda producirse sobre oxígeno. Desgraciadamente, el método MINDO/3 con el que se han realizado todos los cálculos del presente estudio no se halla parametrizado para la combinación atómica Si/O, por lo que no se han podido calcular las estructuras electrónicas de los intermedios de sililación.

A la luz de los resultados obtenidos para los intermedios de O-protonación y O-metilación, parece lógico que el producto de O-sililación pueda describirse como un híbrido de resonancia:

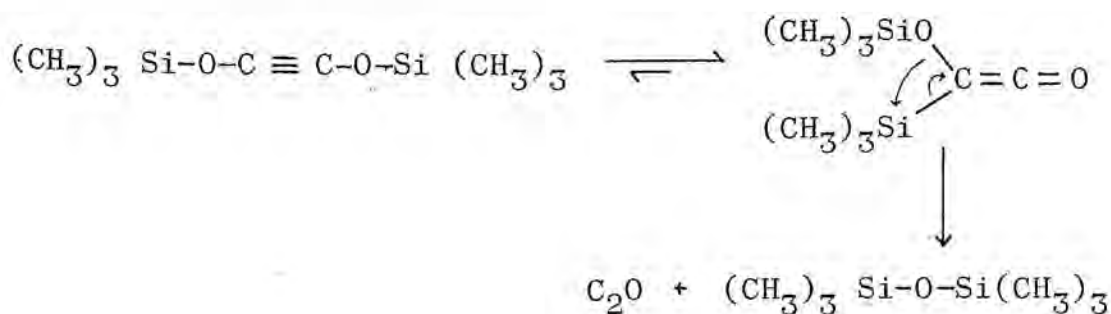


y que igualmente se presenten problemas para la aplicación de la teoría de perturbaciones al existir un posible proceso exotérmico y otro endotérmico (para la estructura electrónica y calor de formación del dimetoxietino véase pág. 117)

Por otra parte, si se mantiene la pauta general de que desde el punto energético es más estable el ceteno isómero del diéter acetilénico que el propio diéter, es muy probable que dicho ceteno sea el producto final de la reacción, ya sea por su formación en el proceso de sililación, ya sea a través de una tautomería de valencia de la que existen precedentes⁹⁰ :



A la luz de estas consideraciones cobra sentido la posibilidad ya formulada por A. Messeguer para explicar las pérdidas en el balance de materia y la formación de hexametildisiloxano en la sililación del potasio carbonilo, consistente en la descomposición del trimetilsililtrimetilsiloxiceteno tautómero del bis-(trimetilsiloxi)etino:



sobre todo si se tiene en cuenta que los diéteres acetilénicos polimerizan muy preferentemente a romperse en fragmentos volátiles.

En este sentido, debe señalarse que el Profesor D.R.M. Walton nos indicó que en sus intentos de reproducir los trabajos de West¹⁷ sobre la síntesis del ácido déltico había observado, en la descarbonilación fotoquímica de la bis-trimetilsiloxiciclobutendiona, la formación de hexaquis-trimetilsiloxibenceno, el cual puede provenir, únicamente, de la ciclotrimerización del bis-trimetilsiloxietino. A la luz de este resultado, parece más adecuado considerar la posible formación del trimetilsilil-trimetilsiloxiceteno como resultado inmediato de la sililación, más que como producto indirecto a través de la tautomerización del bis-trimetilsiloxietino.

C) Correlación del acetilendiolato con los otros miembros de los dianiones aromáticos de los oxocarbonos ($C_nO_n^{2-}$)

La inclusión del acetilendiolato como primer miembro de la familia de los aniones aromáticos $C_nO_n^{2-}$ fue propuesta independientemente por West y Niu¹ y Serratosa et al.⁹¹. Esta inclusión puede parecer injustificada desde el punto de vista energético, por cuanto el mencionado anión posee estructura lineal y debe presentar escasa o nula estabilización por deslocalización electrónica, pero adquiere pleno sentido al considerar su papel de precursor genético de otros términos de la serie (rodizonato, croconato).

En cualquier caso, pareció interesante estudiar la serie de aniones $C_nO_n^{2-}$ mediante los métodos semiempíricos MINDO/3⁶¹⁻⁴ y MNDO⁴³⁻⁴ para comparar los resultados con estudios anteriores y analizar la evolución de propiedades dentro de la familia.

Se procedió en primer lugar a una optimización de geometría de las diversas especies imponiendo como restricción la conservación de la simetría conocida de determinaciones cristalográficas^{20, 92-4} o de determinaciones de RMN de ^{13}C ¹⁷. En la tabla I se resumen los resultados de este estudio, conjuntamente con los datos cristalográficos, cuando éstos son disponibles.

Tabla I
Geometrías MINDO/3 y MNDO de los aniones aromáticos $C_nO_n^{2-}$

Anión	$C_nO_n^{2-}$	distancias (Å)		MNDO
		Exp (ref)	MINDO/3	
$C_2O_2^{2-}$	C-C	1.214 ⁽²⁰⁾	1.223	1.215
	C-O	1.275	1.302	1.281
$C_3O_3^{2-}$	C-C		1.427	1.441
	C-O		1.275	1.262
$C_4O_4^{2-}$	C-C	1.469 ⁽⁹²⁾	1.477	1.487
	C-O	1.259	1.258	1.253
$C_5O_5^{2-}$	C-C	1.457 ⁽⁹³⁾	1.494	
	C-O	1.262	1.249	
$C_6O_6^{2-}$	C-C	1.488 ⁽⁹⁴⁾	1.503	
	C-O	1.213	1.246	

Como puede observarse, tanto MINDO/3 como MNDO describen muy adecuadamente la geometría de las especies $C_nO_n^{2-}$ para $n=2, 3, 4$, presentándose divergencias más notables, por lo que a MINDO/3 se refiere, en los casos $n=5, 6$. Comparativamente, MNDO atribuye a las distancias C—C valores más altos que MINDO/3 y más separados de los valores cristalográficos, excepto en el caso del acetilendiolato, invirtiéndose la situación por lo que a las distancias C—O se refiere.

Es también interesante analizar los datos de distribución de carga derivados de ambos métodos de cálculo y compararlos con los datos HMO disponibles⁹⁵. Los resultados en este aspecto se hallan resumido en la tabla II

Tabla II

Cargas netas HMO, MINDO/3 y MNDO en aniones $C_nO_n^{2-}$

Anión	$C_nO_n^{2-}$	HMO	MINDO/3	MNDO
$C_2O_2^{=}$	Qc		-0.122	-0.264
	Qo		-0.878	-0.736
$C_3O_3^{=}$	Qc	+0.187	+0.176	-0.008
	Qo	-0.854	-0.842	-0.659
$C_4O_4^{=}$	Qc	+0.236	+0.248	+0.0683
	Qo	-0.736	-0.748	-0.568
$C_5O_5^{=}$	Qc	+0.234	+0.267	
	Qo	-0.634	-0.667	
$C_6O_6^{=}$	Qc	+0.241	+0.273	
	Qo	-0.571	-0.607	

Varios hechos llaman la atención en los presentes resultados. Por una parte se confirma la existencia de deslocalización de carga sobre los cuatro centros en el caso del acetilendiolo y esta deslocalización es más importante en el cálculo MNDO, el más fiable de los utilizados. Por otra parte, el cálculo Hückel y el MINDO/3 conducen, en general, a resultados muy similares y ambos tienden a localizar sobre el anillo cantidades crecientes de carga positiva.

Carga anular neta

n	HMO	MINDO/3
3	+0.561	+0.528
4	+0.944	+0.992
5	+1.170	+1.335
6	+1.446	+1.638

Por su parte, el cálculo MNDO presenta muy mitigada esta tendencia y solo en el escuarato hace su aparición la presencia de carga anular neta positiva. Estos resultados tienden a rechazar para los dianiones de los oxocarbonos una aromaticidad tipo Hückel, como sería, en parte, la indicada por los resultados HMO y MINDO/3, que exigiría, con la inclusión de cada nueva unidad de CO, el aumento en una unidad de la carga neta sobre el anillo.¹³⁰

Consideremos a continuación los calores de formación correspondientes a las geometrías optimizadas en MINDO/3 y MNDO, y su comparación con los resultados de un cálculo MINDO/2

anterior⁹⁶. Estos resultados se resumen en la Tabla III, en la que se han incluido además, como test de los métodos de cálculo, los calores de formación correspondientes a la geometría cristalográfica.

Tabla III
Calores de formación MINDO/2, MINDO/3 y
MNDO en aniones $C_nO_n^{2-}$

n	ΔH_f^{298} (Kcal/mol)				
	MINDO/2	MINDO/3		MNDO	
		G.Optimizada	G.Cristalográfica	G.Optimizada	G.Cristalográfica
2	—	+93.64	+94.97	+89.65	+89.73
3	- 78.82	-13.50	—	+13.19	—
4	-161.14	-85.10	-84.95	-73.64	-72.83
5	-206.22	-130.11	-125.88	—	—
6	-225.86	-153.73	-146.01	—	—

En general, los valores MINDO/3 y MNDO presentan buena coherencia entre la energía SCF de la geometría de equilibrio y la correspondiente a la geometría cristalográfica, especialmente por lo que a los términos n= 2-4 se refiere. Por otra parte los calores de formación MNDO son, excepto en el caso del $C_2O_2^{=}$, sistemáticamente superiores a los MINDO/3 y éstos, a su vez, superiores a los MINDO/2. Desde un punto de vista crítico, los

resultados más fiables son, con diferencia, los MNDO pues, como han señalado Dewar *et al.*⁶¹, el método MINDO presenta problemas de sobreestimación de la estabilidad de compuestos con triples enlaces, subestimación de la tensión anular en anillos pequeños y subestimación de la energía de resonancia debidos a la aproximación INDO en que se basa. Estos problemas desaparecen de forma casi total en el método MNDO⁴³ como consecuencia de la aproximación NDDO que utiliza, la cual conserva en la construcción de la matriz de Fock todos los términos bicéntricos que implican solapamiento diferencial monoatómico.

Por otra parte, si se analiza la variación en el calor de formación producida por la adición de una unidad de CO al anión predecesor en la serie, se observan notables diferencias entre ambos métodos de cálculo.

Método	$\Delta \Delta H_f = \Delta H_f(C_2O_2(CO)_n^{2-}) - \Delta H_f(C_2O_2(CO)_{n-1}^{2-})$ [Kcal/mol]			
	n = 1	n = 2	n = 3	n = 4
MINDO/3	-107.14	-71.60	-45.01	-23.62
MNDO	- 76.46	-86.83	—	—

Mientras en MINDO/3 la estabilización conseguida mediante la introducción en la estructura del $C_2O_2^{2-}$ de sucesivas unidades de CO desciende monótonamente, en MNDO existe, al menos en lo que a los valores n=1 y n=2 se refiere, una inversión en este carácter. Los motivos más probables para este hecho son, probablemente

la mejor descripción de la tensión anular presente en el anión $C_3O_3^{2-}$ por el método MNDO y la mayor deslocalización prevista por este mismo método para la estructura $C_2O_2^{2-}$. En cualquier caso, el hecho de que la transición $C_3O_3^{2-} \longrightarrow C_4O_4^{2-}$ sea más exotérmica que la $C_2O_2^{2-} \longrightarrow C_3O_3^{2-}$, tiende a indicar para la estructura $C_2O_2^-$ una estabilización, cuando menos, análoga a la de los términos superiores de la serie.

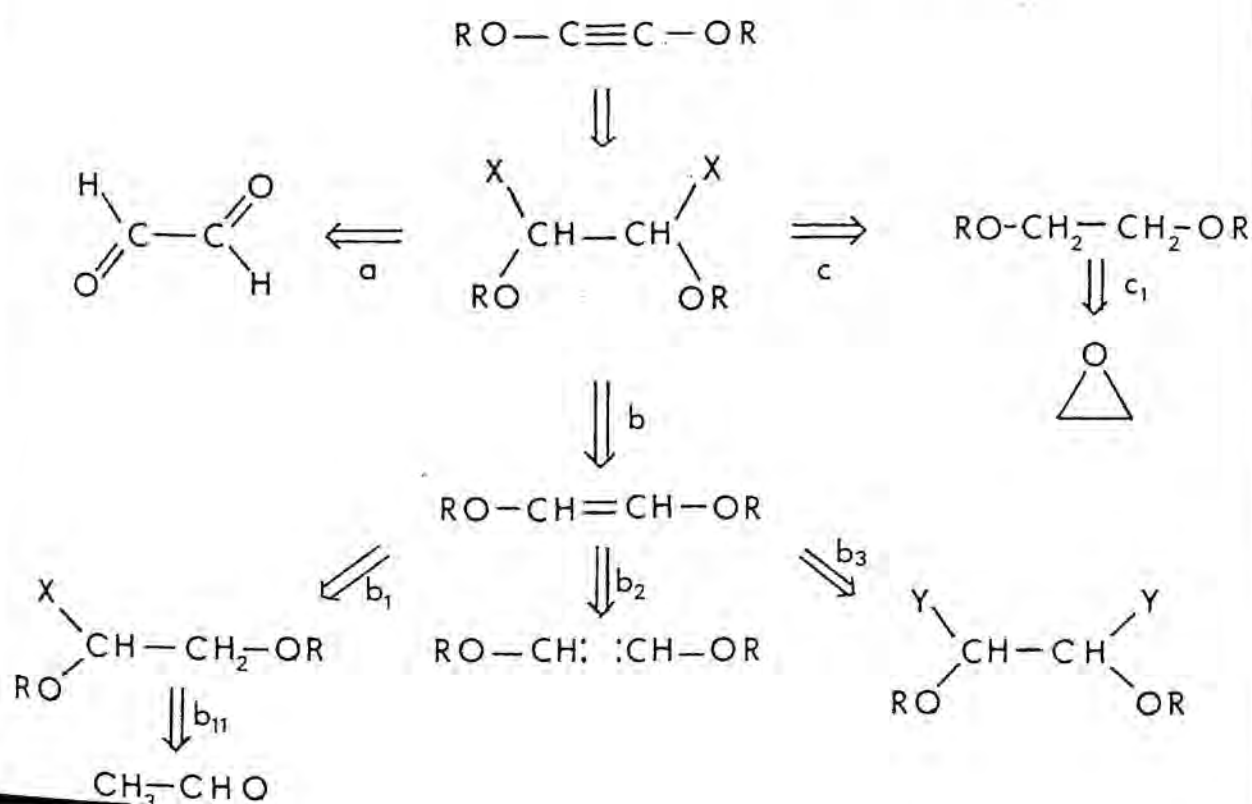
En resumen, las diferencias observadas entre las propiedades del acetilendiolato y las de los otros miembros de la familia de los aniones aromáticos de los oxocarbonos son puramente cuantitativas, justificando, incluso desde un punto de vista energético, su inclusión como primer término de la serie.

III. PROBLEMATICA Y ESTRATEGIAS EN LA SINTESIS DE DIETERES ACETILENICOS

Los resultados expuestos en los capítulos anteriores indicaron claramente que el método de elección para la síntesis de diéteres acetilénicos es el de β -eliminación, siendo, por tanto, los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos los intermedios clave para su síntesis.

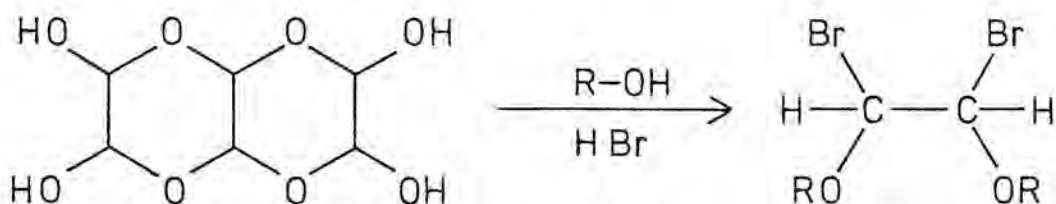
Cuadro IV

Dialcoxietinos: Esquema antitético
asumiendo una fase final de β -eliminación



En principio, los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos pueden reducirse antitéticamente al glioxal (a), a los 1,2-dialcoxi-etenos (b) o a los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos (c).

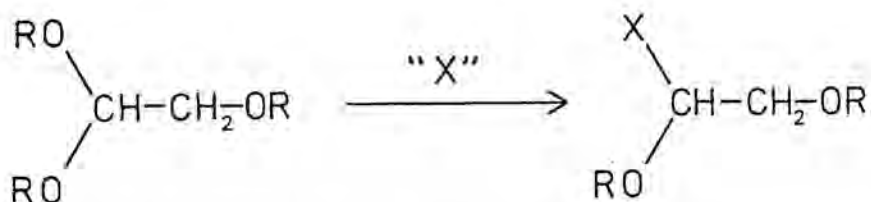
Por lo que respecta a la opción a, la más inmediata, el problema se halla resuelto en la actualidad en cuanto al caso (X=Cl, R= primario)^{31, 97-99}, mientras que la especificación (X=Br, R= primario), descrita en una patente¹⁰⁰ y basada en el proceso:



puede presentar inconvenientes por lo que a la pureza del bis-bromoacetal obtenido se refiere^{27, 101}. Finalmente, ninguno de los casos en que (R ≠ primario; X= Cl, Br) ha sido explorado en absoluto, no pareciendo, además, viable el procedimiento a causa de la falta de nucleofilia de los alcoholes no primarios.

En cuanto a la opción b, los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos aparecen como los precursores sintéticos generales de los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos, habiéndose realizado con éxito la transformación en muchos casos (R=Primario, Arilo; X=Cl, Br)^{24, 102-104} y contando como única limitación con la asequibilidad del correspondiente 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetano. Por su parte los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos son reducibles antitéticamente a derivados 1,1,2-trifuncionales del etano (b₁), o a los fragmentos "alcoxicarbeno" (b₂) o a los

1,2-dialcoxi-1,2-dihalógenoetanos (b_3). La opción b_1 implica sintones relacionables, en último término, con el acetaldehído. Son posibles en principio dos especificaciones del grupo X: Alcoxi y Halógeno, si bien, químicamente, la segunda deriva de la primera:

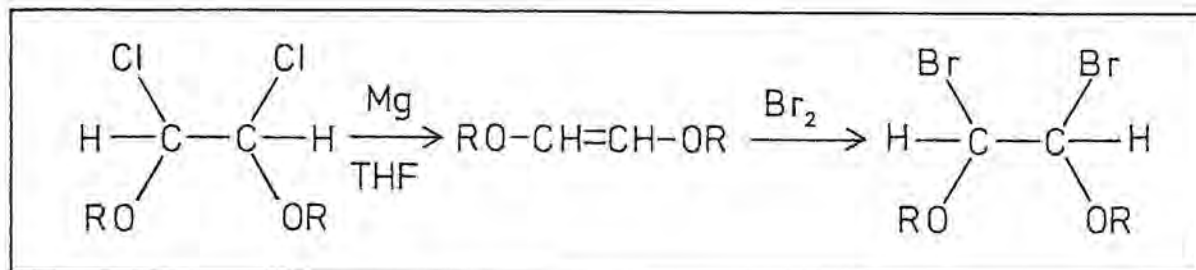


En la práctica, los únicos trabajos realizados en este campo se basan en la pirólisis de 1,1,2-trialcoxietanos e incluyen la preparación de 1,2-dialcoxietenos con grupos R=primario¹⁰⁵⁻¹¹¹, secundario¹⁰⁸ y arilo¹⁰⁴. No obstante, excepto en el caso R=primario, los rendimientos globales de los procesos y su complejidad experimental resultan descorazonadores.

Por lo que respecta a la opción b_2 , ha sido explorada esporádicamente por Wittig y Boell a lo largo de un estudio sobre la descomposición térmica de alcoximetilidentrifenílfosforanos¹¹². Si bien en este estudio se describe la única entrada conocida a los 1,2-dialcoxietenos con R=terciario, los rendimientos privan a esta opción de interés preparativo.

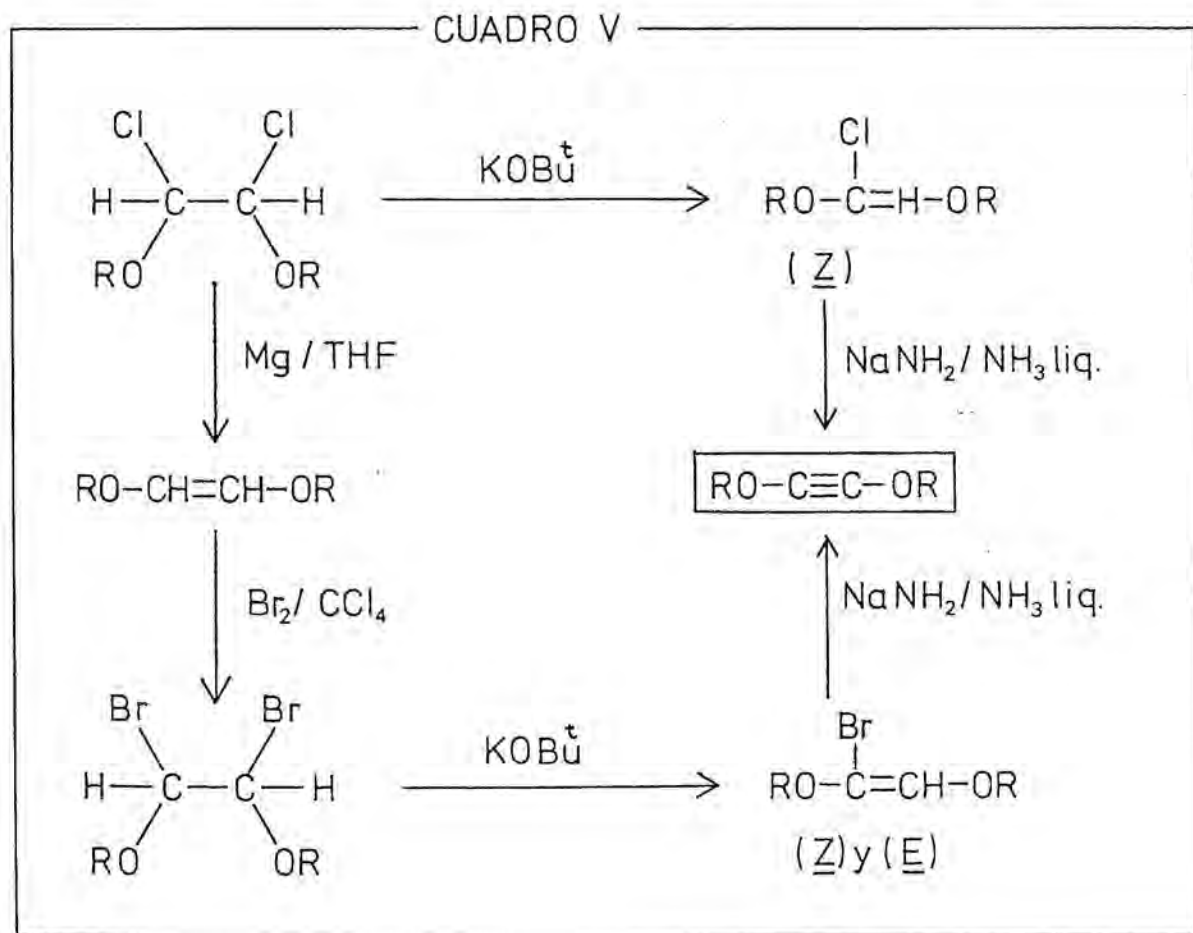
Mucho más interesante resulta la opción b_3 , desarrollada por Baganz, Praefcke y Rost en 1963¹¹³. Según este procedimiento, los propios 1,2-dicloro-1,2-dialcoxietanos que, como ya hemos visto, son reducibles a glioxal, tratados con magnesio en el seno de tetrahidrofurano dan como único producto los

1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos. Esta opción, a primera vista redundante con la b, permite disponer de una operación sintética de intercambio de halógeno:



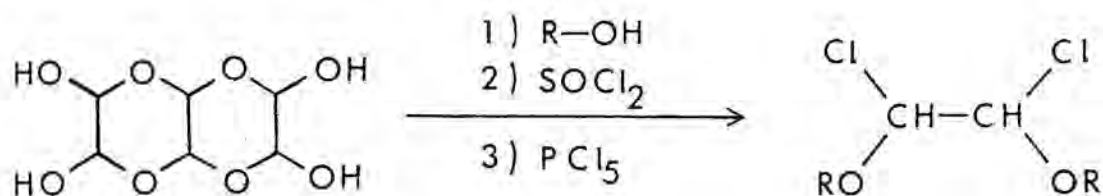
mediante la cual tanto los 1,2-dialcoxi-1,2-dibromoetanos como los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos con R=primario pueden obtenerse con buen rendimiento a partir del glicoxal. Esta fácil disponibilidad de unos y otros derivados dihalogenados es de vital importancia en relación con el problema de la estereoespecificidad. Como quedó demostrado en la Tesis doctoral de A. Messeguer²³, los procedimientos convencionales de obtención de los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos conducen a mezclas de rac y meso, los cuales, por tratamiento con base - KOH o, preferentemente, KOBu[†] suministran estereoespecíficamente una mezcla de (Z) y (E)-1,2-dialcoxi-1-cloroetenos. De estos dos últimos isómeros, únicamente el Z da el correspondiente diéter acetilénico por tratamiento con NaNH₂ en amoníaco líquido. Por el contrario, en estas mismas condiciones de trabajo, los 1,2-dialcoxi-1-bromoetanos no muestran ninguna estereoespecificidad, reaccionando rápidamente tanto el isómero Z como el E para dar el correspondiente diéter acetilénico con rendimientos muy altos²⁷. Estos hechos adquieren una importancia principal en el caso de no poder separarse las olefinas cloradas Z y E o en el caso, aún más desfavorable, de disponer exclusivamente de estas últimas, ya que entonces no

podrá llegarse al diéter acetilénico o bien se obtendrá impurificado por el (E)-1,2-dialcoxi-1-cloroeteno correspondiente. En tal caso, el camino de elección alternativo consistiría en la descloración del 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetano al correspondiente 1,2-dialcoxi-eteno seguida de una secuencia de bromación-des-hidrobromación, tal como se muestra en el Cuadro V



Como ya se ha apuntado antes, los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalo-
genoetanos, que aparecen a la luz del anterior cuadro como los intermedios clave en la síntesis de diéteres acetilénicos, pueden obtenerse cómoda y fácilmente según el método de A. Messeguer³¹, combinación de los procedimientos de Baganz y Domashke⁹⁹ y

Fiesselmann y Hörndler⁹⁸, consistente en el tratamiento del glioxal trímero con el correspondiente alcohol y cloruro de tionilo, seguido del tratamiento del producto de reacción con pentacloruro de fósforo:

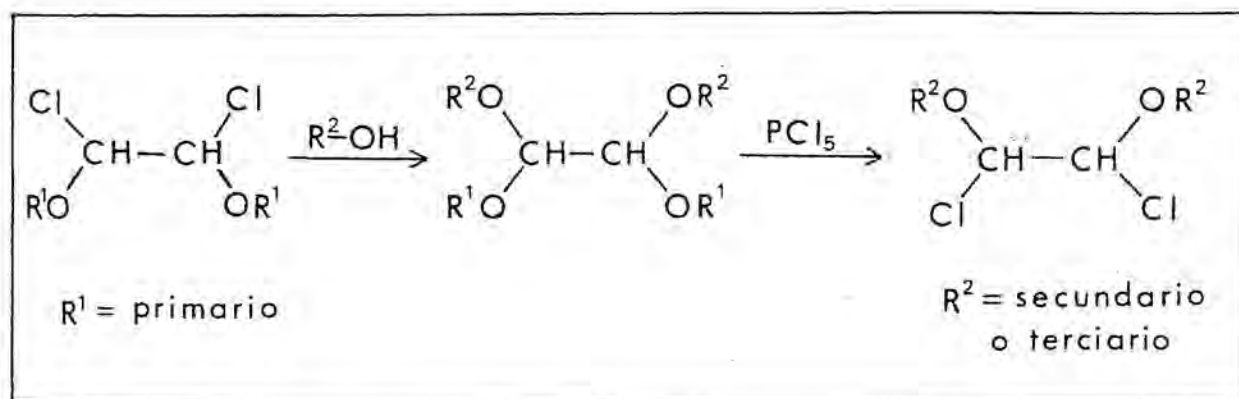


No obstante, existe una grave limitación en cuanto a la utilidad general del método, ya que este funciona únicamente en el caso de que los alcoholes sean primarios.

Como quiera que uno de los objetivos fundamentales de la presente Tesis doctoral era llegar a la síntesis de diéteres acetilénicos estabilizados por la presencia de grupos voluminosos, tales como isopropilo o tert-butilo, uno de los primeros problemas sintéticos planteados fue la preparación de bis-cloroacetales del glioxal derivados de alcoholes secundarios y terciarios.

Como se verá a lo largo del presente trabajo, el problema se solucionó partiendo del hecho de que los átomos de cloro de los bis-cloroacetales del glioxal, a semejanza de los otros α -cloroéteres, están activados y pueden ser fácilmente

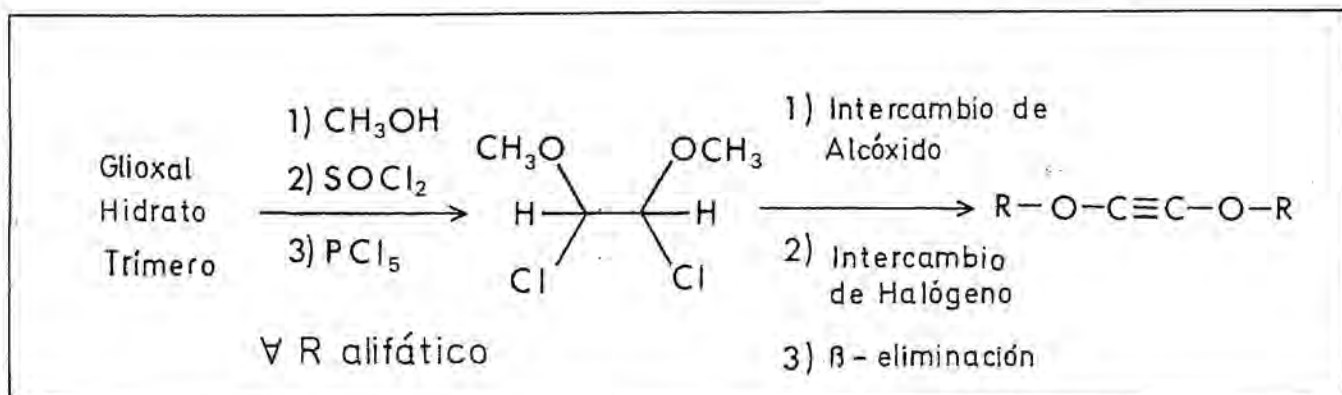
desplazados por diferentes nucleófilos, tales como alcoholes primarios, secundarios o terciarios, para dar los correspondientes acetales mixtos. Por otra parte, estos acetales mixtos reaccionan con el pentacloruro de fósforo, siendo selectivamente desplazados los dos grupos alcoxi primarios para dar los correspondientes 1,2-di (sec o tert) alcoxi-1,2-dicloroetanos. El conjunto de estas dos transformaciones constituye una operación sintética de intercambio de alcóxido.



Antecedentes sobre estas reacciones se encuentran en los trabajos de Baganz¹¹⁴⁻⁵ y Fiesselmann y Hörndler⁹⁸, los cuales no solo pusieron en evidencia la reaccionabilidad de los átomos de cloro de los bis-cloroacetales del glioxal, sino que describieron el primer y único ejemplo conocido de desplazamiento selectivo de grupos alcoxi primarios frente a grupos alcoxi secundarios por acción del pentacloruro de fósforo sobre acetales mixtos del glioxal. Así, estos autores, ya en 1954, encontraron que la reacción del 1,2-diciclohexiloxi-1,2-dimetoxietano (obtenido por transacetalización del tetrametoxietano con ciclohexanol) con

PCl_5 conduce exclusivamente a 1,2-diciclohexiloxi-1,2-dicloroetano con un rendimiento elevado (80%)

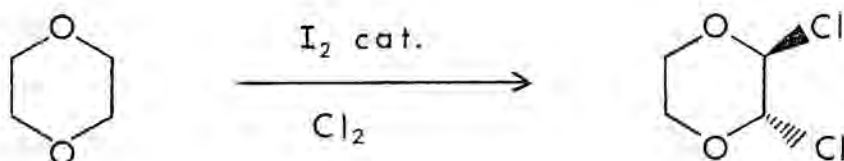
El conjunto de las operaciones sintéticas de intercambio de alcóxido, intercambio de halógeno y β -eliminación constituye de por sí una solución sintética de validez general para los diéteres acetilénicos de alcoholes alifáticos, si bien resulta laboriosa:



Como se verá a continuación, la opción sintética C del esquema antitético general permite una simplificación notable de la secuencia. Existen tres antecedentes bibliográficos de la transformación directa de un esqueleto de 1,2-dialcoxietano en otro de 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetano.

Por una parte, Baganz y Domashke⁹⁹ estudiaron la cloración con cloruro de sulfurilo del 1,2-dietoxietano obteniendo

el correspondiente 1,2-dicloro-1,2-dietoxietano con bajo rendimiento (12.7%), mientras que Summerbell y Nelson¹¹⁶ realizaron la misma transformación con cloro, con rendimiento aún inferior. Por otra parte, Böeseken, Tellegen y Henriquez¹¹⁷ describieron la cloración del dioxano para dar trans-2,3-dicloro-1,4-dioxano con buen rendimiento. Este mismo proceso fue mejorado con la introducción de yodo como catalizador por Kucera y Carpenter¹¹⁸, los cuales consiguieron rendimientos prácticamente cuantitativos.

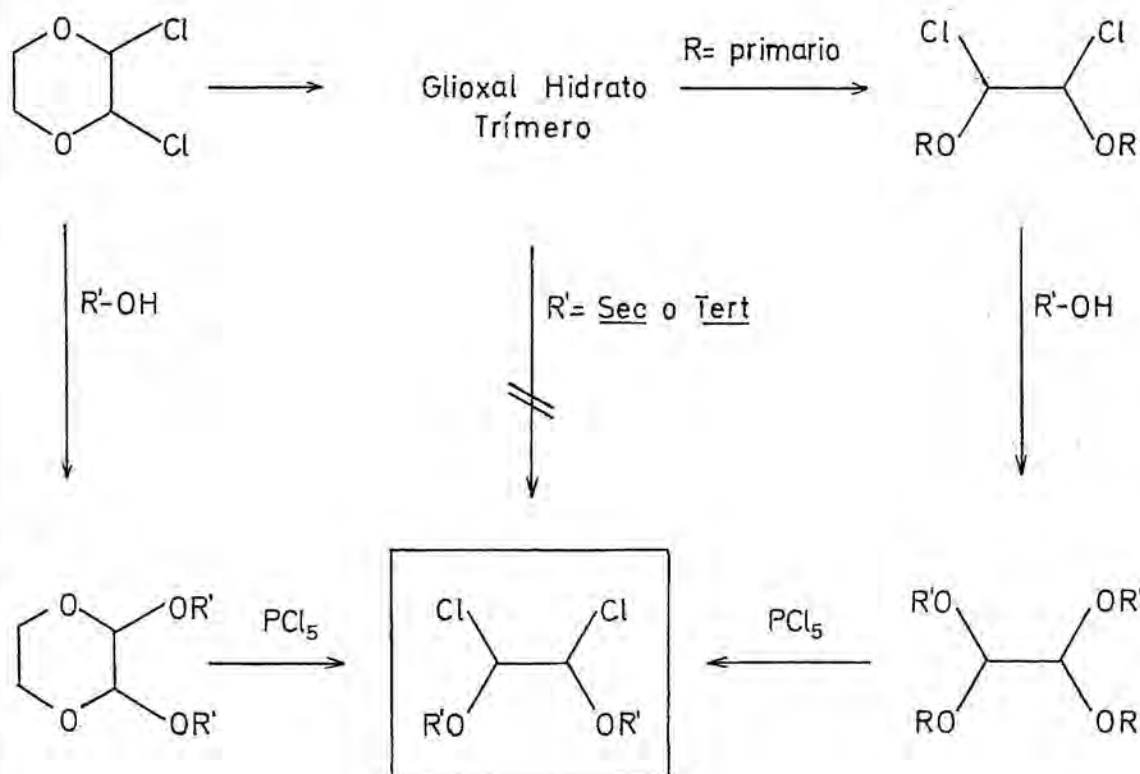


El 2,3-dicloro-1,4-dioxano es de importancia singular por dos motivos: primeramente, es el producto de partida en una de las síntesis industriales del glioxal¹¹⁹, del que derivaban los 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietanos considerados hasta este punto como los productos de partida idóneos en la síntesis de los diéteres acetilénicos y, por otra parte y tal como ya habían observado Fiesselmann y Hörndler⁹⁸, contiene todas las características de los 1,2-dicloro-1,2-dialcoxietanos. Nos encontramos pues ante un precursor económico de estos últimos compuestos que contiene ya todos sus valores sintéticos. De acuerdo con este método alternativo -esquemmatizado en el Cuadro VI- se hace reaccionar el trans-2,3-dicloro-1,4-dioxano con el alcohol secundario o terciario a ebullición, y la mezcla resultante de cis y trans-2,3-di(sec o tert) alcoxi-1,4-dioxanos se trata con pentacloruro

de fósforo con rotura total del sistema dioxánico y formación exclusiva de los correspondientes 1,2-di (sec o tert) alcoxi-1,2-dicloroetanos

Cuadro VI

Preparación de 1,2-di (sec o tert) alcoxi-1,2-dicloroetanos a partir de 2,3-dicloro-1,4-dioxano: comparación con la secuencia a partir de glioxal



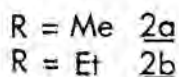
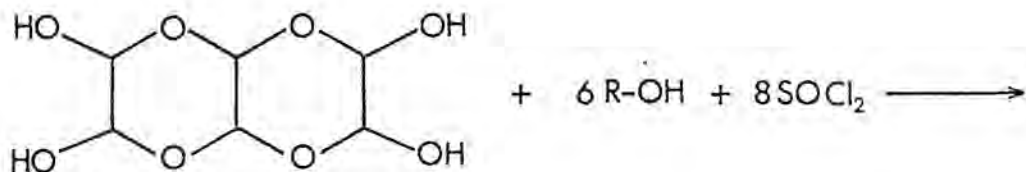
IV. DIETERES ACETILENICOS INESTABLES

En el presente capítulo, se comentan las experiencias realizadas de cara a la optimización del proceso de obtención del dimetoxietino, así como los trabajos encaminados a la preparación del dietoxietino.

A) Dimetoxietino y dietoxietino *via* cloroderivados:

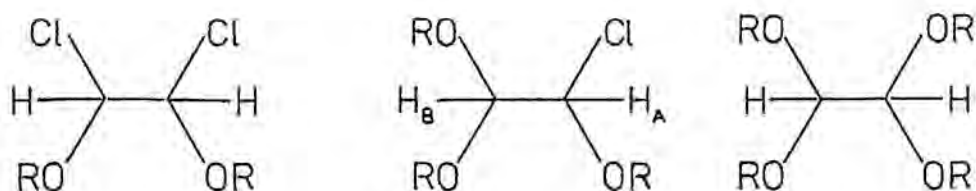
De acuerdo con los trabajos previos de R.B.O'Connor²⁶ y A. Messeguer²³, reseñados en el capítulo anterior, los 1,2-dicloro-1,2-dialcoxietanos (2) aparecen como los precursores idóneos para la síntesis de diéteres acetilénicos con grupos alcoxi primarios.

Los 1,2-dicloro-1,2-dialcoxietanos son directamente asequibles a partir del glioxal trímico, según el método de Baganz y Domaschke⁹⁹, por reacción con el alcohol primario correspondiente y cloruro de tionilo:



En esta reacción, el cloruro de tionilo tiene la doble función de agente deshidratante y de generador de cloruro de hidrógeno anhidro.

De hecho, el producto crudo de reacción se halla constituido por una mezcla ternaria del bis-cloroacetal, el 1,1,2-trialcoxi-2-cloroetano y el bis-acetal correspondientes, la cual, de acuerdo con el método descrito por A. Messeguer, puede convertirse totalmente en el bis-cloroacetal por tratamiento con pentacloruro de fósforo. A continuación se resumen las composiciones de las mezclas obtenidas cuando se realizó la reacción con metanol y etanol, así como las características espectroscópicas de los componentes individuales.



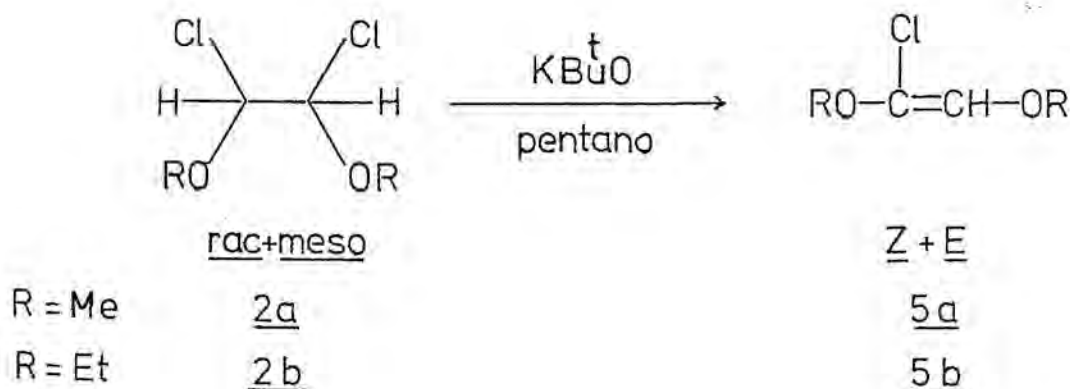
R	% (rac/meso)	τ_{rac}	τ_{meso}	%	τ_{H_a}	τ_{H_b}	%	τ
Me	48(40/60)	4.50	4.58	41	4.76	5.72	11	5.91
Et	72(42/58)	4.47	4.55	28	4.73	5.59	--	--

Como puede verse, el más débil carácter nucleófilo del etanol redunda en una menor proporción de productos sobrealcoxilados. Después del tratamiento con PCl_5 , la cantidad necesaria del cual puede deducirse de la composición de los crudos de reacción, varía la composición rac/meso de los derivados diclorados pasando a ser, en el derivado metílico 2a, de 70/30 y, en el derivado etílico 2b, de 50/50. Como quiera que el meso-1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano es un sólido de p.f. 69-70° que puede separarse por cristalización a baja temperatura, es posible disponer de 2a muy enriquecido en la forma racémica (rac/meso = 85/15). En cualquier caso, tanto 2a como 2b experimentan, en disolución o como líquidos puros, procesos de equilibración hacia el isómero meso, termodinámicamente más estable (véase capítulo IX).

Debe señalarse aquí que la asignación en RMN de las señales

correspondientes a rac y meso-1,2-dicloro-1,2-dietoxietano se realizó por analogía al correspondiente derivado metílico. En este caso, la asignación había sido realizada inequívocamente por A. Messeguer en su Tesis doctoral por deshidrocloración estereoespecífica del isómero sólido, al que consecuentemente se asignó la configuración meso, a (E)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno.

El primer paso de la secuencia de β -eliminación conducente a los correspondientes diéteres acetilénicos se realizó satisfactoriamente en ambos casos, usando como base el complejo tert-butóxido potásico-alcohol tert-butílico 1:1, en medio pentánico:



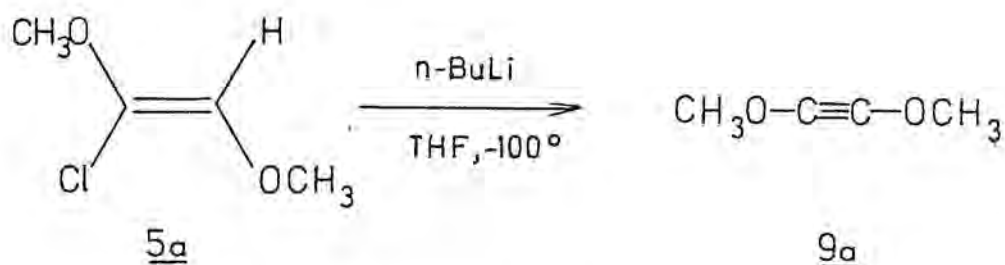
R	2(<u>rac/meso</u>)	5(<u>Z/E</u>)	rendimiento [%]
Me	80/20	78/22	53-62
Et	35/65	58/42	63

Desde el punto de vista estereoquímico, es interesante señalar que mientras la deshidrocloración de 2a muestra ser estereoespecífica, tal circunstancia no ocurre en la correspondiente reacción de 2b. En cualquier caso, las deficiencias en el balance de materia observadas en este último caso no permiten descartar el ataque selectivo por el exceso de base presente en el medio de reacción sobre uno de los isómeros olefínicos ya formados.

Las cloroolefinas 5a y 5b mostraron sensibilidad frente al oxígeno atmosférico, oxidándose lentamente a los correspondientes alcocicloroacetatos de alquilo a través de un proceso que se comentará en el Capítulo IX.

Con vistas a optimizar el proceso de obtención del dimetoxietino, se estudió la deshidrocloración de (Z) y (E)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno en diversas condiciones experimentales, usando como base *n*-butil-litio o, alternativamente, amiduro sódico en amoníaco líquido.

En el primer caso, y de acuerdo con los trabajos de O'Connor²⁶, se trabajó a -100° . Cuando se empleó hexano como disolvente, con la finalidad de poder observar por RMN a baja temperatura el dimetoxietino formado, no se observó reacción alguna, recuperándose inalterada la olefina de partida. No obstante, cuando se empleó tetrahidrofurano, tal como indica O'Connor en su trabajo, tuvo lugar el ataque estereoespecífico de la olefina Z para dar el dimetoxietino (9a)

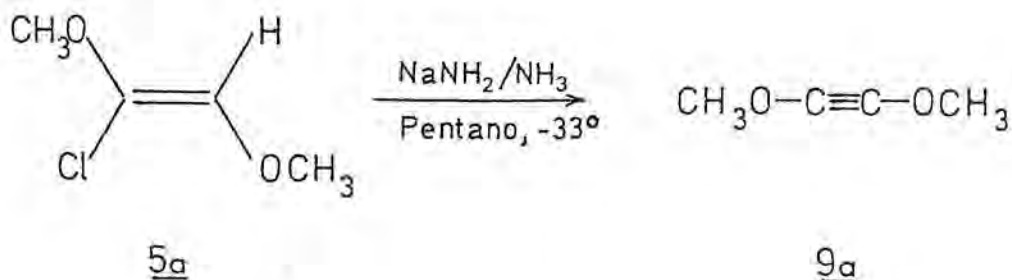


Dado que en presencia de THF resultaba imposible observar directamente el diéter acetilénico por RMN, el dimetoxietino presente en los crudos de reacción se puso de manifiesto por hidratación en medio ácido (HCl 0.5N) a metoxiacetato de metilo y determinación cuantitativa de este último por cromatografía de gases. Por este procedimiento pudo determinarse que el isómero olefínico Z se había atacado en un 90-97% y que el metoxiacetato de metilo formado representaba un 25-35% de la olefina consumida. Debe señalarse que en las condiciones de hidratación del diéter acetilénico, las olefinas de partida 5a no resultan afectadas, según fue establecido por O'Connor. En otro experimento realizado también con *n*-BuLi en THF a -75° , el dimetoxietino pudo captarse en forma de complejo de dicobaltohexacarbonilo, p.f. $61-2^\circ$, identificado por comparación de su espectro de infrarrojo con el de una muestra auténtica. El rendimiento en complejo fue muy bajo, como cabía esperar teniendo en cuenta la labilidad del dicobalto octacarbonilo frente a disolventes tipo éter.

A la luz de estos resultados, se ensayó la realización de la reacción en un disolvente polar y de elevado punto de ebullición, tal como el diglime, a fin de facilitar la separación del dimetoxietino por destilación a alto vacío y a baja temperatura.

A pesar de resultar atacado en estas condiciones un 90-97% del isómero Z presente en la olefina de partida, no se evidenció la presencia de dimetoxietino en el destilado ni por observación del singlete característico ($\tau = 6.41$) de su espectro de RMN ni por formación de alguno de sus complejos característicos con dicobalto octacarbonilo o con dihierro nonacarbonilo. Muy probablemente, el dimetoxietino no sobrevive a la destilación, incluso cuando esta se realiza a baja temperatura (-15°) y alto vacío.

En otra serie de experimentos se siguió la metodología expuesta por A. Messeguer en su Tesis doctoral, empleando como base amiduro sódico en amoníaco líquido, en presencia de pentano como codisolvente. En estas condiciones, se halla bien establecido que el (E)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno no resulta atacado, por lo que pudo ser empleado este isómero olefínico como patrón interno.

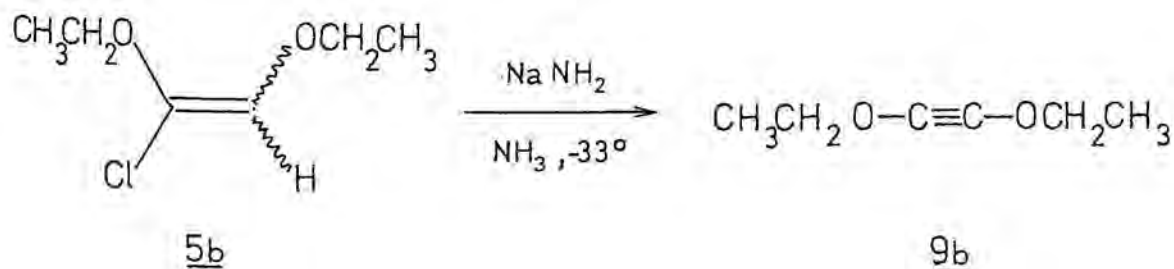


Aunque el dimetoxietino pudo captarse en los crudos de reacción en forma de complejo de dicobalto hexacarbonilo, los intentos de destilación a vacío a baja temperatura no condujeron a

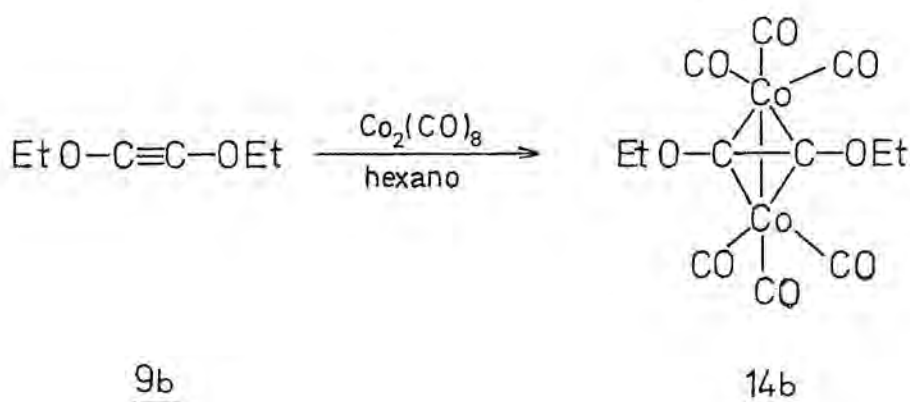
resultados positivos.

Como quiera que todos los ensayos de deshidrocloración de (Z) y (E)-1-cloro-1,2-dimetoxieteno condujeron a rendimientos sorprendentemente bajos en dimetoxietino, a pesar de que el ataque del isómero Z era prácticamente total, se concluyó que el dimetoxietino, al igual que otros muchos alquinos, era susceptible a un ataque nucleófilo de la propia base presente en el medio de reacción, y que se iba consumiendo a una velocidad sólo ligeramente inferior a la de su formación.

Por lo que respecta al dietoxietino (9b), la situación fue muy similar a lo observado en el caso del dimetoxietino (9a). Así, cuando mezclas de (Z) y (E)-1-cloro-1,2-dietoxieteno (5b) se trataron con amiduro sódico en el seno de amoníaco líquido, tanto en presencia de éter como codisolvente como en ausencia del mismo, el ataque sobre las olefinas de partida fue solo parcial. A diferencia de lo observado en la reacción de las correspondientes olefinas metílicas (5a), ambos isómeros geométricos de 5b resultaron igualmente atacados por el amiduro sódico, observándose tan solo una pequeña preferencia en el ataque de la olefina Z.



El dietoxietino presente en los crudos de reacción pudo detectarse por formación de su complejo con dicobalto octacarbonilo (14b), de p.f. 39-40°, el cual se caracterizó por medida de la masa molecular mediante espectrometría de masas en condiciones de alta resolución.

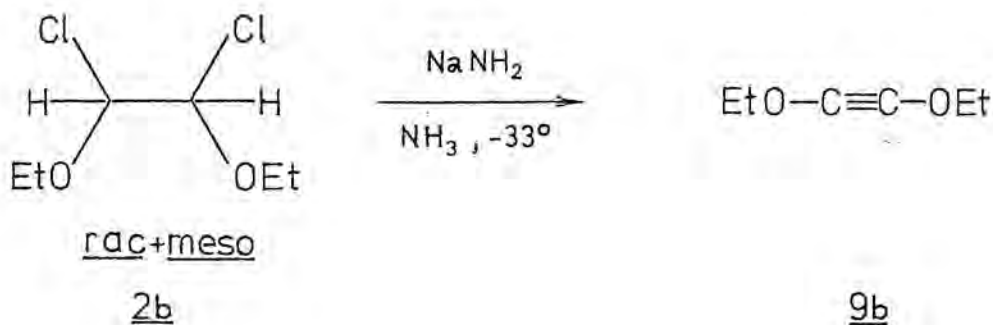


En cualquier caso, los rendimientos en hexacarbonilo- μ - η -(dietoxietino)-dicobalto (Co-Co) eran mínimos, lo que tendía a indicar que la cantidad de dietoxietino presente en los crudos de reacción era pequeña.

Cuando se aumentó simultáneamente la cantidad de base y el tiempo de reacción, a fin de conseguir el ataque total de la olefina de partida, reaccionó un 80% del etileno 5b pero no consiguió detectarse dietoxietino en el crudo de reacción. Resultaba, pues, evidente que, al igual que el dimetoxietino, el dietoxietino era sensible al amiduro empleado en la reacción de

deshidrocloración, de tal manera que el ataque nucleófilo sobre el diéter acetilénico llegaba a predominar sobre la reacción de deshidrocloración.

Eventualmente, se estudió también la doble deshidrocloración, mediante amiduro sódico, del 1,2-dicloro-1,2-dietoxietano (2b)



Partiendo de una mezcla rac/meso de 2b, de composición 35/65, y empleando una cantidad de amiduro sódico equivalente a 2.6 veces los moles del derivado diclorado de partida, se observó un ataque mínimo del 70% sobre la olefina intermedia, y el dietoxietino presente en el crudo de reacción pudo captarse, con escaso rendimiento, tanto por hidratación en medio ácido a etoxiacetato de etilo como por formación del complejo con dicobalto octacarbonylo. Un dato significativo de la presente reacción lo constituyó el hecho de que la olefina recuperada en el crudo de reacción

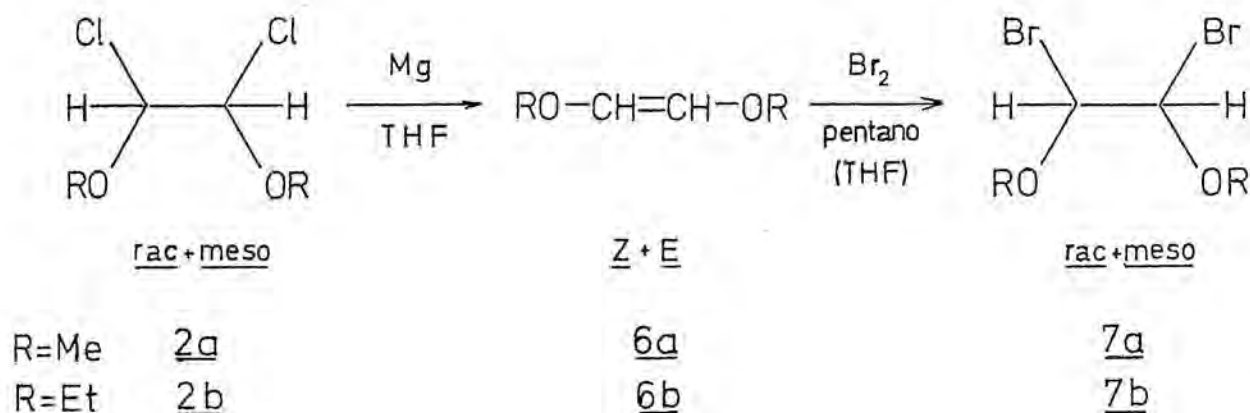
presentaba una composición $Z/E = 14/86$. Dado que, como ya se ha mencionado, el amiduro sódico ataca prácticamente por igual a ambos isómeros geométricos de la olefina 5b, este resultado tiende a indicar que la composición primaria de la olefina 5b, formada in situ, difiere de la detectada en la reacción del derivado diclorado 2b con tert-butóxido potásico.

El conjunto de los resultados obtenidos en los intentos de obtención de dimetoxietino y dietoxietino via los 1,2-dialcoxi-1-cloroetenos correspondientes, ponía de manifiesto la necesidad de utilizar precursores sintéticos más sensibles al amiduro sódico, de tal manera que la velocidad de formación del diéter acetilénico fuera superior a la velocidad de reacción de éste con el exceso de base presente en el medio de reacción.

Para conseguir este objetivo, se procedió a la operación sintética de "intercambio de halógeno", indicada en el capítulo precedente, de manera que se substituyeran los átomos de cloro de los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos por átomos de bromo.

B) Dimetoxietino y dietoxietino via bromoderivados

La operación de "intercambio de halógeno" se realizó mediante descloración con magnesio en el seno de tetrahidrofurano, según el método de Baganz, Praefcke y Rost¹¹³, seguida de bromación a baja temperatura de los 1,2-dialcoxietenos obtenidos. Los 1,2-dialcoxi-1,2-dibromoetanos, en general, no se aislaron, sometándose a deshidrobromación in situ con tert-butóxido potásico.



A continuación se resumen los datos más significativos de rendimiento y curso estereoquímico de estas reacciones:

R	<u>2</u> rac/meso	<u>Z/E</u>	τ_Z	<u>6</u> τ_E	rdto.	<u>7</u> rac/meso	τ_{rac}	τ_{meso}
Me	44/56	43/57	4.92	3.88	65%	40/60	4.06	4.14
Et	40/60	46/54	4.91	3.92	72%	33/67	4.02	4.09

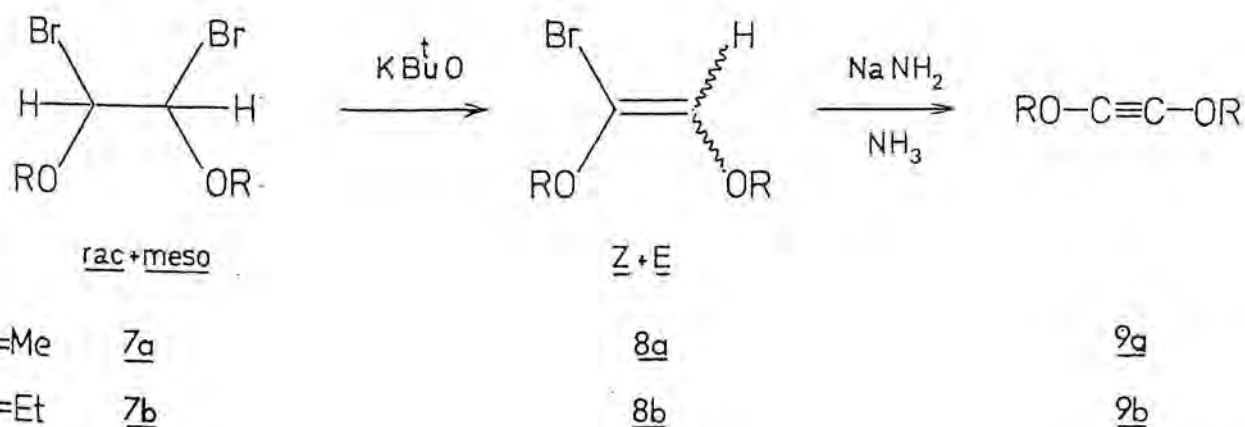
La asignación en RMN de las señales correspondientes a las formas rac y meso de los 1,2-dialcoxi-1,2-dibromoetanos se realizó por analogía a lo establecido para los correspondientes 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos.

Independientemente a estos experimentos, se intentó la preparación del 1,2-dibromo-1,2-dietoxietano por intercambio Cl/Br

con bromuro sódico en el seno de acetona y por síntesis directa a partir de glioxal hidrato trímero, etanol y bromuro de hidrógeno, según el procedimiento descrito en la patente Brit. 785.998¹⁰⁰

Mientras en el primer caso los resultados fueron totalmente negativos, en el segundo, al intentar reproducir los trabajos de Arens *et al.*²⁷, se obtuvieron mezclas complejas en las que existían *rac* y *meso*-1,2-dibromo-1,2-dietoxietano (*rac/meso* : 44/56), no pudiéndose separar el derivado dibromado por cristalización.

Una vez ultimada la operación de "intercambio de halógeno", una secuencia de β -eliminación debía conducir a los correspondientes diéteres acetilénicos



Como ya se ha indicado, el primer proceso de deshidrobromación se realizó con *tert*-butóxido potásico, en el seno de diversos disolventes. Seguidamente se resumen los datos más significativos de ambas reacciones:

R	<u>7</u>	(Z/E)*	<u>8</u>		rdto (%)	disolvente
	(rac/meso)		τ_Z	τ_E		
Me	43/57	40/60	3.70	4.34	38	THF/pentano
Et	33/67	8/92	3.71	4.30	73	Benceno

* En el crudo de reacción

El escaso rendimiento obtenido en la preparación del 1-bromo-1,2-dimetoxieteno (8a) se atribuyó al ataque parcial, por el exceso de base presente en el medio de reacción, sobre la bromoolefina inicialmente formada. En este sentido, debe señalarse la presencia en los crudos de reacción de productos que originaban en el espectro de RMN absorciones exclusivamente metoxílicas y que resultaban asimilables a oligómeros del dimetoxietino.

Desde el punto de vista estereoquímico, existían diferencias notables entre ambos procesos. Así, mientras que la deshidrobromación de 7a parecía seguir un curso estereoespecífico, tal circunstancia no concurría en la correspondiente reacción de 7b. Debe recordarse que esta misma situación se daba en la deshidrocloración de los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos 2a y 2b, si bien en aquel caso la preferencia isomérica en la olefina etílica era inversa a la presente.

Las bromoolefinas 8a y 8b mostraron una gran facilidad de isomerización térmica, incluso a temperatura ambiente, llegando a predominar ligeramente, con el tiempo, el isómero Z. Por otra

parte, mostraron una gran sensibilidad frente al oxígeno atmosférico oxidándose con gran facilidad a los correspondientes alcoxibromoacetatos de alquilo. Estos dos últimos procesos mencionados se comentarán más detalladamente en el Capítulo IX.

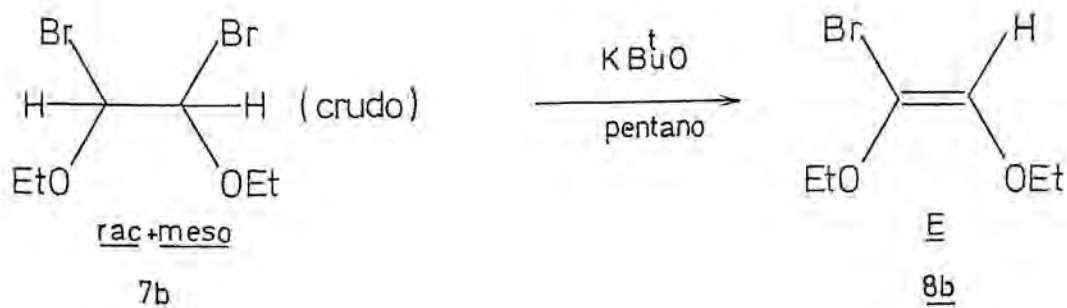
La deshidrobromación del 1-bromo-1,2-dimetoxieteno (8a), (Z/E = 50/50) mediante amiduro sódico en el seno de amoníaco líquido no representó ninguna mejora substancial respecto a lo observado al someter el 1-cloro-1,2-dimetoxieteno (5a) a la misma reacción. Así, mientras el isómero olefínico Z resultó totalmente atacado, sólo se observó la desaparición de un 15-25% del isómero E presente en la olefina de partida. Por otra parte, el objetivo fundamental perseguido en la opción sintética que transcurre a través de los derivados bromados, consistente en la consecución de una velocidad de deshidrohalogenación superior a la velocidad de ataque del diéter acetilénico por parte del exceso de base presente en el medio de reacción, no resultaba cumplido en absoluto pues los análisis por espectroscopía de RMN de los crudos de reacción indicaban una presencia mínima en los mismos del dimetoxietino (9a). En cualquier caso, el tratamiento de los crudos de reacción con dicobalto octacarbonilo permitió únicamente el aislamiento de trazas de hexacarbonilo- μ - η -(dimetoxietino)-dicobalto (Co-Co) (14a).

Cuando esta misma reacción se realizó a partir del 1-bromo-1,2-dietoxieteno (8b) los resultados fueron, en conjunto, más alentadores si bien no se consiguió optimizar de forma significativa los resultados alcanzados trabajando sobre la cloroolefina

5b. Así, partiendo de (Z) y (E)-1-bromo-1,2-dietoxieteno (Z/E = 53/47) y utilizando éter o pentano como codisolvente, se observó un ataque superior al 65% sobre la olefina de partida, reaccionando preferentemente el isómero Z. A diferencia de lo que ocurría en la reacción del derivado metílico 8a, el diéter acetilénico 9b mostró buena estabilidad frente al exceso de base presente en el medio de reacción, según se puso en evidencia a partir de los espectros de RMN de los crudos de reacción y de los balances de materia. La presencia del dietoxietino en los crudos de reacción se manifestó tanto por el proceso de oligomerización, fuertemente exotérmico, que dicho compuesto experimenta a temperatura ambiente como por reacción con dicobalto octacarbonilo. Si bien el rendimiento en hexacarbonilo- μ - η -(dietoxietino)-dicobalto (Co-Co) fue sólo de un 2.7% respecto a la bromoolefina reaccionada, el rendimiento en dietoxietino es, probablemente, muy superior pues el dicobalto octacarbonilo puede inducir la polimerización de los diéteres acetilénicos competitivamente a la formación de complejos con los mismos. En este sentido, es interesante señalar que los monoéteres acetilénicos resultan totalmente polimerizados por la acción del dicobalto octacarbonilo y que, como se verá más adelante, el rendimiento en hexacarbonilo- μ - η -(diisopropoxietino)-dicobalto (Co-Co), partiendo de diisopropoxietino puro, es solo del 5.1%.

Dado que nuestros resultados diferían, en cierto sentido, de los obtenidos previamente por Brandsma, Harryvan y Arens²⁷, por cuanto de su trabajo se deducía que el ataque sobre la bromoolefina 8b era prácticamente total, aún en condiciones más suaves

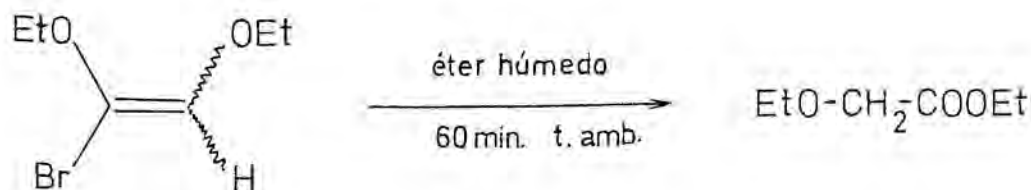
que las ensayadas por nosotros, se decidió repetir íntegramente dichos trabajos para cotejar los resultados de los mismos con los alcanzados por nosotros. Así el 1,2-dibromo-1,2-dietoxietano crudo, obtenido a partir de glioxal, etanol y bromuro de hidrógeno anhidro, según procedimiento ya comentado, se sometió a deshidrobromación con tert-butóxido potásico según el método original de McElvain y Stammer²⁴. La diferencia fundamental de dicho método con el utilizado habitualmente por nosotros consiste en que, a continuación del proceso de deshidrobromación, se destila la bromoolefina 8b a vacío sin separar previamente el bromuro potásico formado o los restos de tert-butóxido no consumido. En nuestras manos, la presente reacción condujo exclusivamente al (E)-1-bromo-1,2-dietoxieteno (8b) con un rendimiento estimado del 50%.



Este resultado se explica adecuadamente al considerar que la cantidad real de derivado dibromado 7b es considerablemente menor a la nominal, de modo que, al final de la deshidrobromación queda una cantidad considerable de tert-butóxido potásico no

consumido. De esta manera, tanto el isómero Z inicialmente formado como el que pueda provenir de la isomerización térmica del isómero E resultan selectivamente atacados por el tert-butóxido potásico no consumido en la fase de destilación, obteniéndose al final, exclusivamente, la olefina E. De acuerdo con el trabajo de Arens et al. ya señalado, la presente reacción conduce, con un 78% de rendimiento, a una mezcla isomérica 4:1 no especificada.

La deshidrobromación del (E)-1-bromo-1,2-dietoxieteno con amiduro sódico en amoníaco líquido en presencia de éter como co-disolvente (5 min/-33°), transcurrió sólo parcialmente ($\sim 10\%$), y no resultó posible detectar el dietoxietino por formación de su complejo con dicobalto octacarbonilo. A la luz de estos hechos, y con las naturales reservas derivadas de la dificultad de reproducción exacta de un trabajo publicado en forma de nota, parece lógico dudar de las conclusiones del mencionado trabajo de Arens et al. En este mismo sentido debe señalarse que la evidencia principal aportada por estos autores sobre la presencia del dietoxietino, consistente en su hidratación en medio ácido (H_2SO_4 1N) a etoxiacetato de etilo es cuestionable pues el 1-bromo-1,2-dietoxieteno, tratado 60 min a t. ambiente con éter saturado de agua, se transforma, de modo prácticamente exclusivo ($\sim 90\%$) en etoxiacetato de etilo:



Como resultado final de las experiencias comentadas a lo largo del presente capítulo, debe concluirse que no se consiguió optimizar la preparación del dimetoxietino en relación con los resultados obtenidos por A. Messeguer en su Tesis doctoral y que la preparación del dietoxietino, si bien este compuesto mostró una estabilidad frente a bases ligeramente superior a la del dimetoxietino, no presentó ventajas que justificaran un trabajo extensivo en este campo. Por otra parte, y de cara a la preparación de diéteres acetilénicos estructuralmente estables, pareció oportuno iniciar experiencias centradas en la utilización de grupos alcoxi secundarios y terciarios.

V. CALCULOS TEORICOS SOBRE EL DIMETOXIETINO.
ESTABILIZACION DEL SISTEMA INDIOXI MEDIANTE
RESTOS ALQUILO VOLUMINOSOS

El único cálculo teórico realizado sobre un diéter acetilénico con anterioridad al presente trabajo fue efectuado por S. Olivella y A. Messeguer, hallándose descrito en la Tesis doctoral de este último. Estos autores, utilizando el método EHT sin optimización de geometría determinaron para el dimetoxietino la preferencia de una conformación transoide, con una energía total de -659.021 eV, así como la naturaleza singlete del estado fundamental de la molécula.

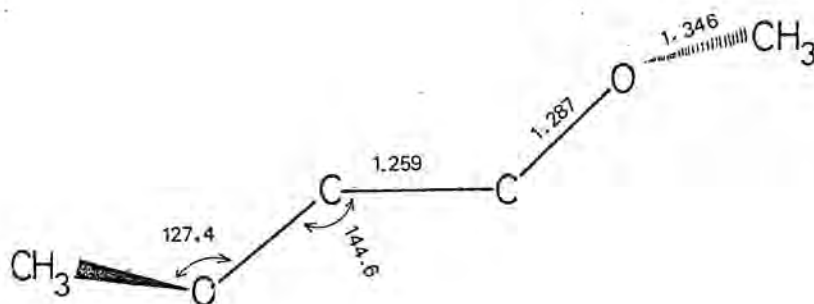
La disponibilidad de los programas de cálculo relativos a los métodos semiempíricos MINDO/3 y MNDO, de muy reciente aparición, nos animó a profundizar en el estudio teórico de los diéteres acetilénicos, por cuanto de los resultados de los cálculos debería accederse al conocimiento de la estructura electrónica de estos compuestos y a la comprensión de su reactividad e inestabilidad térmica.

Ya se ha comentado en el Capítulo introductorio como la distribución de cargas y la topología de los OF del dimetoxietino, resultantes del cálculo MNDO, juntamente con las de otros alquinos heterosustituidos, permiten una interpretación

perturbacional de la tendencia a la polimerización de estos compuestos. En el presente capítulo se discuten los resultados MINDO/3 y MNDO sobre el dimetoxietino, estableciendo comparación entre ambos. Por otra parte, se describen también los resultados MNDO sobre monoéteres acetilénicos con restos alquilo progresivamente substituidos en el contexto del modelling teórico de diéte-res acetilénicos estables.

A) Dimetoxietino: resultados MINDO/3 y MNDO

El punto de mínima energía localizado para el dimetoxietino mediante optimización de todos los parámetros geométricos en la metodología MINDO/3 posee un calor de formación de -41.0 Kcal/mol, con la geometría que se detalla a continuación:

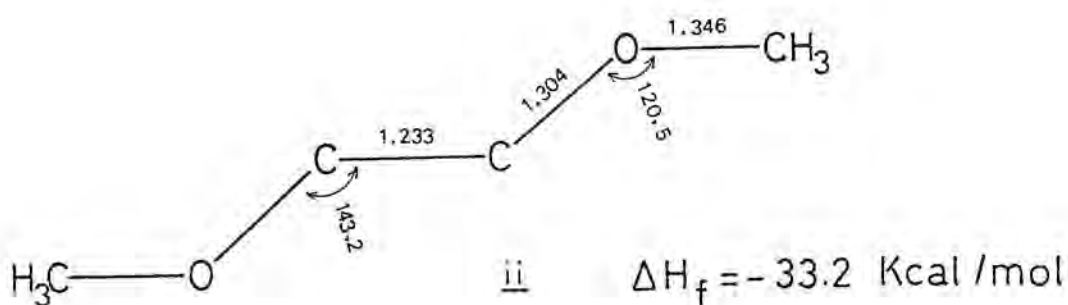
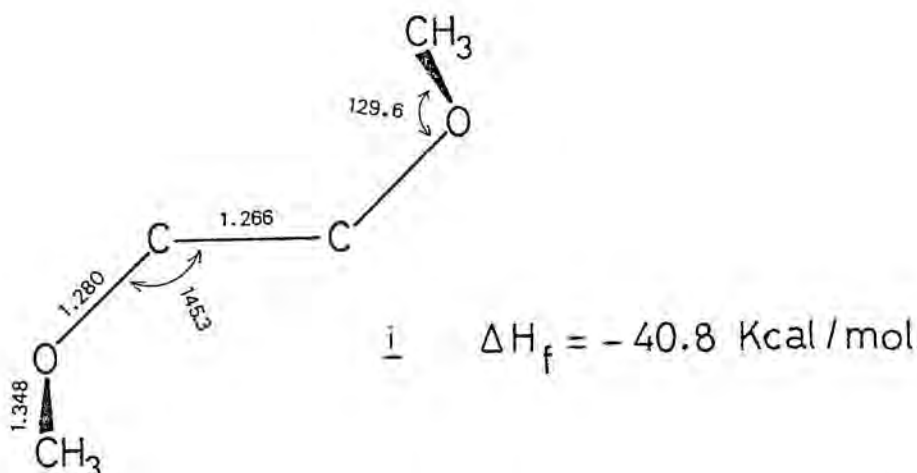


La molécula posee centro de simetría por cuanto su momento dipolar es prácticamente nulo ($\mu = 0.0089$ D). Llama poderosamente la atención la estructura geométrica del sistema central de

la molécula, en el cual, junto a una desviación muy importante respecto a la linealidad ($\sim 35^\circ$), que lo hace más similar a un alqueno trans que a un alquino, se observa un alargamiento muy pronunciado del triple enlace respecto a los valores standard, así como un acortamiento, también importante de los enlaces C (sp)-O. Todo ello tiende a describir el sistema OCCO como un único grupo funcional, caracterizado por un sistema π deslocalizado sobre los cuatro centros.

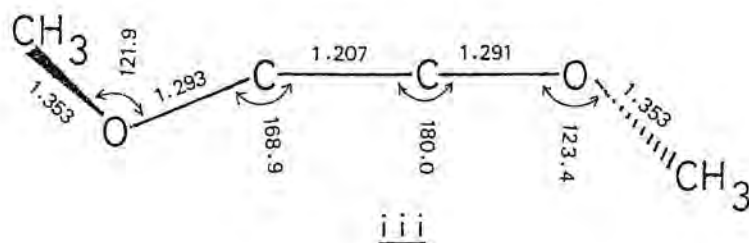
Una estructura de este tipo debe dar lugar, por otra parte, a un notable juego conformacional. Una exploración de la superficie de potencial del dimetoxietino encaminada a la localización de mínimos relativos, con el objeto de estudiar la dependencia de la estructura electrónica del sistema central de la molécula con respecto a la geometría de la misma permitió la localización de diversos puntos estacionarios, cuyas geometrías se comentarán seguidamente.

En el análisis de la rotación de los grupos metoxi, se localizaron dos puntos estacionarios: i e ii. El primero de ellos (i) presenta los dos grupos metilo situados al mismo lado del plano definido por el sistema central de la molécula y formando entre sí un ángulo de 90° . El segundo punto (ii) corresponde a una conformación en la que los ocho átomos pesados de la molécula son coplanares, hallándose situados los dos grupos metilo en la disposición de máximo alejamiento:



Mientras que la conformación i es del todo similar a la de mínima energía, ii se acerca mucho más, en sus parámetros geométricos, a lo que cabe esperar de un compuesto típicamente acetilénico, si bien su calor de formación es notablemente superior (7.8 Kcal/mol) al del mínimo.

Alternativamente, se estudió la existencia de puntos estacionarios en la región cis del sistema OCCO, no consiguiéndose localizar ninguno de ellos. Finalmente, se caracterizó un mínimo energético correspondiente a una geometría prácticamente lineal (iii) y que, si bien presenta un elevado calor de formación ($\Delta H_f = -34.0 \text{ Kcal/mol}$) posee la geometría típica de un compuesto acetilénico:



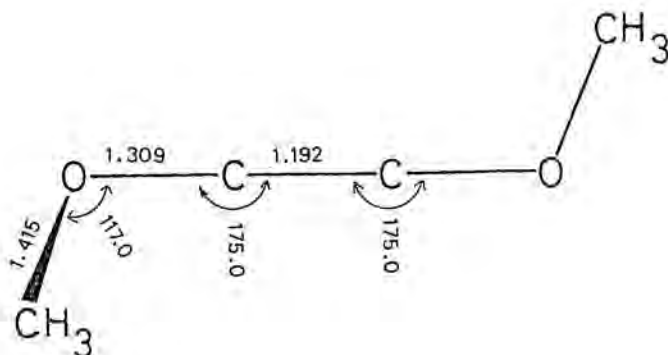
Desde el punto de vista electrónico, en ninguno de los puntos estacionarios localizados existe degeneración entre los pares de orbitales moleculares de los sistemas π perpendiculares, observándose apreciables diferencias entre los niveles energéticos de las distintas formas. Por otra parte, y desde el punto de vista de la distribución de cargas, en todos los casos los átomos de carbono del triple enlace presentan una carga positiva neta considerable, indicando que el método MINDO/3 describe al grupo metoxi como fuertemente electronegativo frente al triple enlace. A continuación se resumen los datos más significativos del cálculo para los cuatro puntos estacionarios descritos, en los aspectos que acabamos de mencionar

	Mínimo	<u>i</u>	<u>ii</u>	<u>iii</u>
H_f (Kcal/mol)	-41.0	-40.8	-33.2	-34.0
μ (D)	0.0089	1.8558	0.0197	1.3986
Q_C	+0.113	+0.117	+0.091	+0.066
E_{NHOMO} (eV)	-9.0399	-8.9488	-9.1758	-8.7883
E_{HOMO} (eV)	-8.5146	-8.4918	-8.2932	-8.6526

Es interesante señalar que la conformación iii, sin ser la de menor calor de formación, es la que presenta mayor potencial de ionización. Por otra parte, en esta misma conformación y como resultado de la quasi linealidad del sistema central de la molécula, se observa una tendencia a la degeneración en los niveles energéticos de los sistemas π perpendiculares.

En cualquier caso, y como ya se ha comentado en otro lugar, el método MINDO/3 suele presentar el problema de la sobreestimación de la estabilidad de los alquinos, mientras que el método MNDO no presenta, en absoluto, este problema.

El punto de mínima energía localizado para el dimetoxietino en la metodología MNDO presenta un calor de formación de -17.7 Kcal/mol, considerablemente superior, como era de esperar, al resultado del estudio MINDO/3. Por otra parte, la geometría de equilibrio es la atribuible a priori a un compuesto típicamente acetilénico:



La molécula no posee centro de simetría, presentando un momento dipolar $\mu = 1.8916$ D. Desde el punto de vista de la distribución de cargas, el cálculo MNDO atribuye a los átomos de carbono del triple enlace una débil carga negativa (-0.0430) reafirmando la mayor electronegatividad del triple enlace $C\equiv C$ respecto a los grupos metoxi.

Por lo que respecta a los orbitales moleculares de simetría π , tampoco el cálculo MNDO predice degeneración entre los pares de orbitales de carácter p_y y p_z , si bien la separación energética entre los niveles es considerablemente menor:

	MINDO/3	MNDO
E_{NLUMO} (eV)	+2.4591	+1.7652
E_{LUMO} "	+1.0008	+1.7099
E_{HOMO} "	-8.5146	-9.6494
E_{NHOMO} "	-9.0394	-9.7612

Es interesante señalar que el cálculo MNDO atribuye un superior carácter enlazante a los orbitales moleculares ocupados de más alta energía, así como una separación energética HOMO-LUMO considerablemente mayor (1.84 eV)

Desde el punto de vista experimental, los tres hechos más significativos observados en la química del dimetoxietino y el dietoxietino son la gran sensibilidad frente a nucleófilos (amido), la gran facilidad de hidratación en medio ácido y la

tendencia a la polimerización térmica en ausencia de catalizador. En una óptica perturbacional, los factores que rigen estos procesos podrán clasificarse, genéricamente, en coulombianos y orbitales, los cuales, en principio, podrán considerarse separadamente.

Por lo que al ataque por nucleófilos se refiere, deberán tenerse en cuenta la carga neta de los átomos de carbono del triple enlace, sobre los que debe ir dirigido el ataque, y las energías de los orbitales moleculares LUMO y NLUMO del diéter acetilénico, pues estos orbitales serán los que interaccionen de forma más efectiva con el HOMO del nucleófilo. De esta manera, por lo que al factor coulombiano se refiere, los resultados MINDO/3 son los que explican más adecuadamente lo observado experimentalmente pues atribuyen a los átomos de carbono del triple enlace un carácter netamente electrófilo, mientras que según el cálculo MNDO debe existir en la interacción nucleófilo/diéter acetilénico una ligera barrera repulsiva. En cuanto a los factores de naturaleza orbitalaria, tomando una energía promedio entre las de LUMO y NLUMO y teniendo en cuenta que ambos métodos atribuyen coeficientes similares a los orbitales atómicos de los carbonos sp en los OM considerados, ambos métodos de cálculo indican una facilidad de ataque similar.

En cuanto a la hidratación en medio ácido, el primer paso del proceso debe consistir en la protonación del triple enlace, por lo que los parámetros a considerar serán la carga neta de los carbonos sp y las energías de los OM HOMO y NHOMO del diéter

acetilénico. En este caso, los factores coulombianos resultan netamente más favorables en el resultado MNDO, donde la interacción es atractiva, que en el resultado MINDO/3 que predice una barrera repulsiva considerable como consecuencia del marcado carácter electrófilo que atribuye a los carbonos sp. Por lo que respecta a los factores orbitalarios, la situación es la inversa pues las energías del HOMO y el NHOMO en el cálculo MINDO/3 son superiores a las predichas por el cálculo MNDO, indicando una interacción más favorable con el LUMO del protón. Es interesante señalar que ambos métodos de cálculo coinciden en predecir para el dimetoxietino una facilidad de hidratación muy superior a la de otros alquinos, como por ejemplo el etino, al atribuir a los orbitales moleculares ocupados de más alta energía un valor energético netamente superior (~ 1.5 eV) al correspondiente a los alquinos de referencia.

Finalmente, por lo que a la polimerización térmica se refiere, baste únicamente añadir a lo ya comentado en el Capítulo I que mientras el método MINDO/3 predice un blindaje coulombiano frente a las interacciones intermoleculares siete veces superior al predicho por el método MNDO,

$$\frac{Q_C^2 \text{ (MINDO/3)}}{Q_C^2 \text{ (MNDO)}} \simeq 7$$

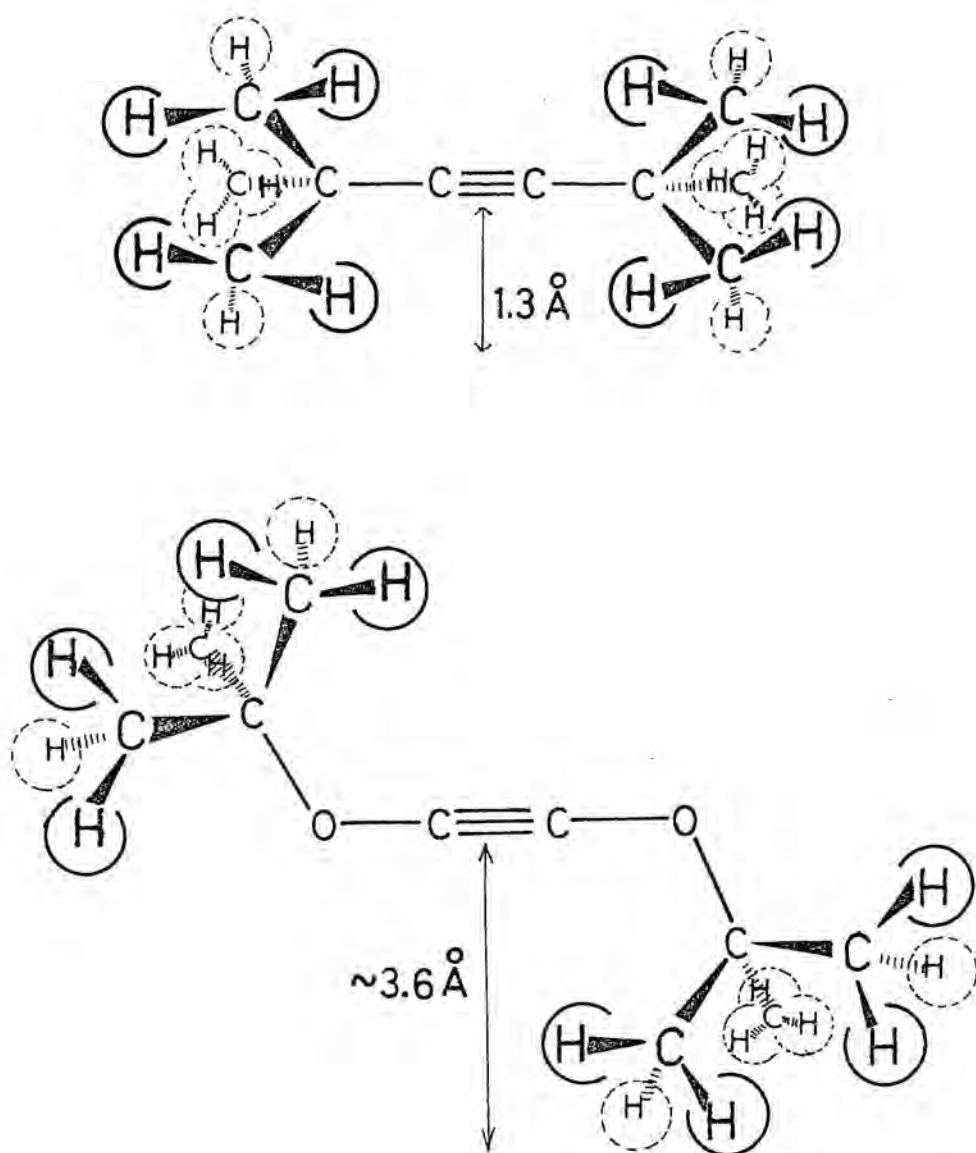
la separación energética entre los orbitales frontera, tomando como base de cálculo los valores energéticos promedio de los pares NHOMO-HOMO y LUMO-NLUMO, resulta más favorable (~ 1 eV) en el cálculo MINDO/3.

B) Factores estéricos y factores electrónicos en la estabilización del sistema indioxi mediante restos alquilo voluminosos

Es conocida la capacidad de los grupos alquilo voluminosos, tales como el tert-butilo, de estabilizar estructuras intrínsecamente inestables o altamente reactivas. En este sentido, merecen especial mención los trabajos de Bohlmann sobre los di-tert-butilpoliinos¹²⁰⁻¹, los de Masamune et al. sobre el tri-tert-butilciclobutadieno¹²² y los muy recientes de Maier, Pfriem, Schäfer y Matusch¹²³ sobre el tetra-tert-butiltetraedrano. Al menos en los dos primeros casos, el mecanismo de estabilización generalmente admitido es el de inhibir la aproximación intermolecular conducente a la polimerización¹²⁴⁻⁵.

En el caso de los dialcoxietinos, la existencia de un átomo de oxígeno situado entre el sistema carbonado central y el resto alquilo estabilizante plantea un punto de incertidumbre respecto a lo previamente establecido. Los efectos de los grupos alquilo sobre el sistema indioxi pueden clasificarse genéricamente en efectos estéricos y efectos electrónicos, los cuales pueden considerarse separadamente.

Desde un punto de vista estérico, el grupo tert-butoxi debe poseer un efecto estabilizante superior al del grupo tert-butilo por cuanto la presencia de los átomos de oxígeno introduce angularidad en la molécula y proyecta los restos alquilo hacia regiones de espacio aún más alejadas del triple enlace:



con lo que la aproximación intermolecular queda aún más inhibida.

Por lo que respecta a los efectos electrónicos, ya se ha comentado en el Capítulo I que los factores que determinan la tendencia a la polimerización en los alquinos heterosustituidos son: las cargas netas de los átomos del triple enlace, los

coeficientes de los orbitales atómicos de dichos átomos en los orbitales frontera y la separación energética entre dichos orbitales.

Para estudiar la variación de estos parámetros en los dié-teres acetilénicos en función de la ramificación de los restos alquilo unidos a los átomos de oxígeno, se han tomado como modelo los correspondientes monoéteres acetilénicos, en la suposición de que la tendencia observada a lo largo de la serie sea trasladable a los derivados disustituidos.

El método de cálculo utilizado en el presente estudio ha sido el MNDO, extendido a las moléculas de hidroxietino, metoxietino, etoxietino, isopropoxietino y tert-butoxietino.

En la Tabla IV se resumen los datos de distribución de cargas en esta familia de compuestos

Tabla IV

Distribución de cargas en alquinos

R	$\text{H}-\text{C}_1 \equiv \text{C}_2-\text{OR}$				
	Q_{H}	Q_{C_1}	Q_{C_2}	Q_{OR}	$Q_{\text{C}_1} Q_{\text{C}_2}$
H	+0.1718	-0.1701	-0.0418	+0.0401	7.1102×10^{-3}
Me	+0.1720	-0.1743	-0.0201	+0.0224	3.5034×10^{-3}
Et	+0.1716	-0.1808	-0.0132	+0.0224	2.3866×10^{-3}
ⁱ Pr	+0.1711	-0.1794	-0.0194	+0.0277	3.4804×10^{-3}
Bu ^t	+0.1709	-0.1860	-0.0109	+0.0260	2.0274×10^{-3}

Si, como se ha supuesto en el capítulo I, la interacción conducente a la polimerización se establece entre el carbono C_1 de una molécula y el C_2 de otra, el valor absoluto del producto $Q_{C_1} Q_{C_2}$ será una medida del factor repulsivo de naturaleza coulombiana existente en cada interacción. Analizando la evolución de dicho factor a lo largo de la serie se observa que, si bien los valores parecen agruparse en pares (Me - i Pr, Et - t Bu), existe una tendencia a la disminución al aumentar la ramificación, de tal manera que los factores de tipo coulombiano con influencia sobre el proceso de polimerización serán tanto más favorables cuanto más ramificado sea el resto R unido al oxígeno.

Por lo que respecta a los orbitales frontera de esta familia de compuestos, el método MNDO predice la existencia de no degeneración entre los pares de orbitales de los sistemas π . En la Tabla V se resumen las energías de NHOMO, HOMO, LUMO y NLUMO para cada uno de los compuestos considerados

Tabla V
Energías de los orbitales frontera
en alquinos H-C \equiv C-OR

eV				
R	E_{NHOMO}	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{NLUMO}
H	-10.7701	-10.0494	+1.7375	+2.0704
Me	-10.6380	- 9.9011	+1.7547	+2.0970
Et	-10.5287	- 9.8112	+1.7419	+2.1416
i Pr	-10.5008	- 9.8278	+1.7616	+2.1667
t Bu	-10.4282	- 9.7231	+1.7498	+2.2201

Como puede verse, la variación en los niveles energéticos provocada por la progresiva ramificación del resto \bar{R} es muy pequeña.

En cualquier caso, y con la excepción del resultado correspondiente al derivado isopropílico, los niveles correspondientes a orbitales moleculares ocupados experimentan una débil estabilización, observándose el efecto contrario en los niveles de los orbitales desocupados.

Por otra parte, y de acuerdo con un fenómeno común en los cálculos de orbitales moleculares, no siempre existe, a lo largo de la familia de compuestos estudiada, separación de los caracteres p_y y p_z en los orbitales frontera. En la Tabla VI se resumen los coeficientes de los orbitales atómicos $2p_z$ de los átomos de carbono del triple enlace (C_1 y C_2) en los cuatro orbitales moleculares cuyas energías se han considerado anteriormente.

Tabla VI

Coeficientes de los orbitales atómicos $2p_z$ de los átomos de carbono del triple enlace en los orbitales frontera de alquinos $H - C_1 \equiv C_2 - OR$

R		NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
H	C_1	0.053	0.689	0.056	0.669
	C_2	0.050	0.498	0.052	0.710
Me	C_1	0.648	0.192	0.665	0.194
	C_2	0.599	0.135	0.613	0.205
Et	C_1	0.616	0.264	0.626	0.263
	C_2	0.563	0.182	0.569	0.279
iPr	C_1	0.082	0.664	0.084	0.661
	C_2	0.075	0.465	0.076	0.699
tBu	C_1	0.429	0.509	0.428	0.505
	C_2	0.390	0.349	0.384	0.538

Una evaluación completa, si bien restringida al sistema de orbitales frontera, de la estabilización monoeléctronica conseguida en la interacción de dos moléculas de éter acetilénico supondrá la evaluación, para cada compuesto, de los sumatorios:

$$\sum_{oc, desoc} \frac{C_{C_1, oc}^2 C_{C_2, desoc}^2}{E_{desoc} - E_{oc}} \beta_{cc}^2 \quad \text{y} \quad \sum_{oc, desoc} \frac{C_{C_2, oc}^2 C_{C_1, desoc}^2}{E_{desoc} - E_{oc}} \beta_{cc}^2$$

donde los subíndices oc y desoc se refieren, respectivamente, a los pares de orbitales NHOMO - HOMO y LUMO - NLUMO.

En cada caso, el mayor de dichos sumatorios representará la máxima estabilización monoeléctronica conseguible a través de una interacción bimolecular y será una medida de la tendencia a la polimerización a lo largo de la familia de monoéteres acetilénicos estudiada.

En la Tabla VII se resumen los valores relativos a la interacción $C_{1, oc} - C_{2, desoc}$, que resulta ser, en todos los casos, la dominante.

Tabla VII

Tendencia a la polimerización en
alquinos $RO - C_2 \equiv C_1 - H$

$$R \quad \sum_{oc, desoc} \frac{C_{C_1, oc}^2 \quad C_{C_2, desoc}^2}{E_{desoc} - E_{oc}}$$

H	0.0200
Me	0.0154
Et	0.0148
ⁱ Pr	0.0184
^t Bu	0.0160

En este cálculo no se ha tenido en cuenta el valor de β_{cc} , constante a lo largo de toda la serie.

Como puede verse, el valor reseñado aquí para el metoxietino es ligeramente diferente al que figura en el capítulo introductorio. Ello es debido a que en aquel caso se comparaban compuestos de naturaleza química diferente y, con objeto de simplificación, se consideró únicamente la interacción entre los dos orbitales moleculares en los que participan mayoritariamente los orbitales $2p_z$ de los átomos de carbono del triple enlace.

La observación de la Tabla VII muestra, análogamente a lo que podía observarse en el análisis de los factores coulombianos asociados a la interacción de los monoéteres acetilénicos

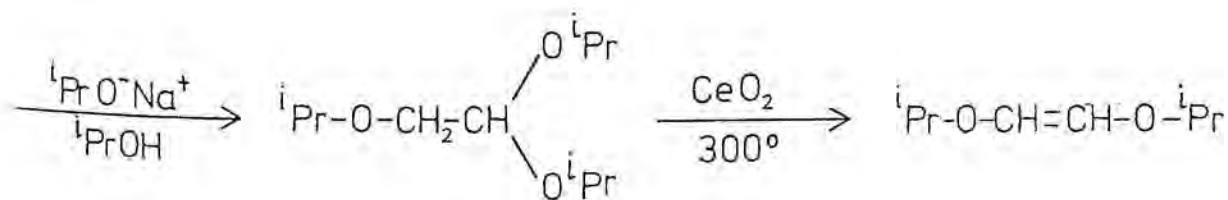
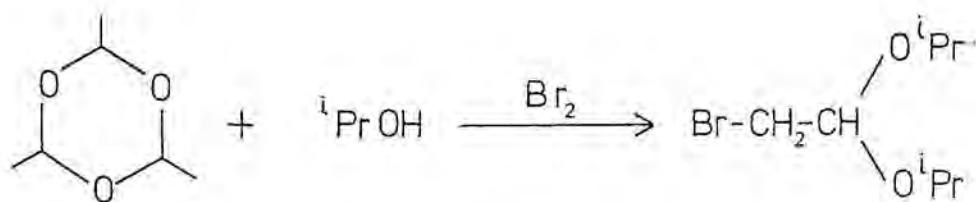
(véase Tabla IV), que los valores tienden a agruparse en pares Me - ⁱPr, Et - ^tBu y que, en general, la tendencia a la polimerización debida a factores orbitalarios aumenta con la ramificación del resto alquilo unido al oxígeno.

En conjunto, pues, tanto los factores de tipo coulombiano como los de tipo orbitalario tenderán a favorecer la polimerización de los monoéteres acetilénicos a medida que aumente la ramificación del resto alquilo unido al átomo de oxígeno. Si los resultados del presente estudio son trasladables a los correspondientes diéteres acetilénicos, cualquier estabilización adicional observada en éstos al ramificar los restos alquilo unidos a los átomos de oxígeno deberá atribuirse exclusivamente a la protección estérica suministrada por los restos voluminosos.

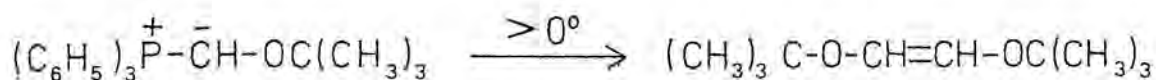
VI. DIETERES ACETILENICOS ESTABLES

A) Síntesis de precursores

Como ya se ha indicado en el capítulo III, no existía, salvo una breve casuística, procedimiento sintético general alguno para el acceso a los 1,2-di(sec- o tert-) alcoxi-1,2-dihalogeno-
 etanos que, como ya se ha mencionado, son los precursores sintéticos generales de los di(sec- o tert-) alcoxi-1,2-
 etanos. En este sentido, ni los trabajos de Baganz y Vitz sobre la síntesis del 1,2-
 diisopropoxieteno¹⁰⁸ :



ni los de Wittig y Boell sobre la preparación del 1,2-di-tert-butoxieteno¹¹² :

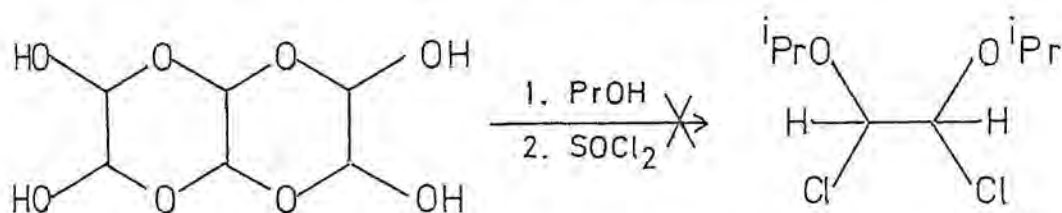


son atractivos desde el punto de vista de los rendimientos. Además, los trabajos de Baganz y Vitz son de una gran complejidad experimental, por lo que al proceso de pirólisis se refiere, y conducen, en definitiva, a producto impuro.

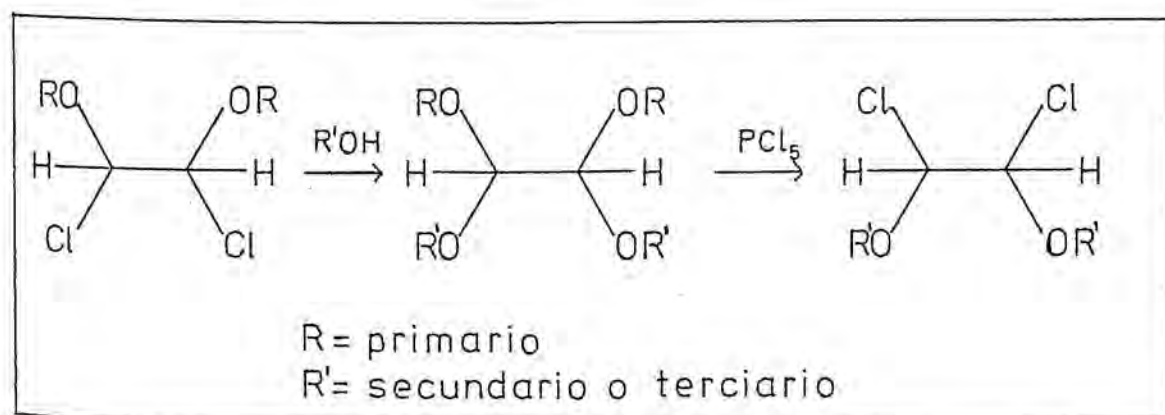
De acuerdo con el esquema antitético del capítulo III, la solución más inmediata y elegante de esta problemática consistiría en la síntesis directa de los 1,2-dialcoxi-1,2-dihalogenoetanos (2), según el método de Baganz y Domaschke⁹⁹, a partir de glioxal, cloruro de tionilo y el alcohol correspondiente. Si bien la viabilidad del procedimiento ya era, a priori, cuestionable, dada la falta de nucleofilia en alcoholes secundarios y terciarios, se decidió llevar a cabo una experiencia en este sentido para salir de dudas y, en su caso, descartar totalmente esta opción.

De esta manera, se hizo reaccionar el glioxal trímero dihidratado con cloruro de tionilo y alcohol isopropílico. A diferencia de lo que ocurre con alcoholes primarios, el glioxal mostró una solubilidad nula en el 2-propanol, por lo que la reacción

tuvo que realizarse en fase heterogénea. Tampoco se observó solubilización por acción del cloruro de tionilo y, por filtración, lavado y secado se recuperó cuantitativamente el glioxal de partida. Evidentemente, el fallo de la reacción radicaba en la no solubilización del glioxal en el alcohol, siendo este proceso en realidad una formación de especies hemiacetálicas simples y complejas¹²⁶, que resultan posteriormente atacadas por el cloruro de tionilo, y era, como se había previsto, plenamente atribuible a la falta de nucleofilia del alcohol.

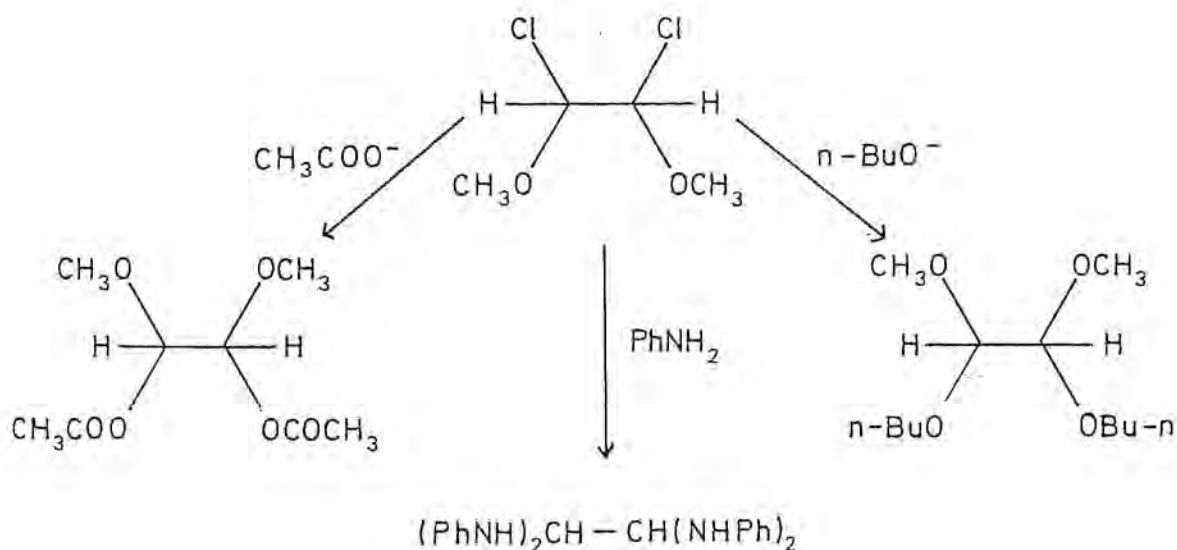


Descartado el camino directo, se ofrecía como alternativa la realización de la operación sintética de "intercambio de alcóxido" ya comentada en el Capítulo III, partiendo del 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano (2a)



1. 1,2-di-(*sec*- o *tert*-) alcoxi-1,2-dicloroetanos via acetales mixtos del glioxal

En el transcurso de los trabajos de Baganz, se puso de manifiesto la reactividad de los átomos de cloro del 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano frente a alcóxidos, aminas y carboxilatos¹²⁷⁻⁸ :



Mediante las reacciones con alcóxidos derivados de alcoholes primarios se obtuvieron los únicos ejemplos sistemáticamente descritos en la literatura de acetales mixtos del glioxal⁹⁸. Con todo, la reacción nunca fue extendida a alcoholes secundarios o terciarios. Evidentemente, para ampliar la aplicabilidad de la reacción a estos alcoholes, debían introducirse modificaciones substanciales en la misma por cuanto la utilización de los correspondientes alcóxidos, bases poco nucleófilas, debía conducir preferentemente a procesos de eliminación frente a los deseados

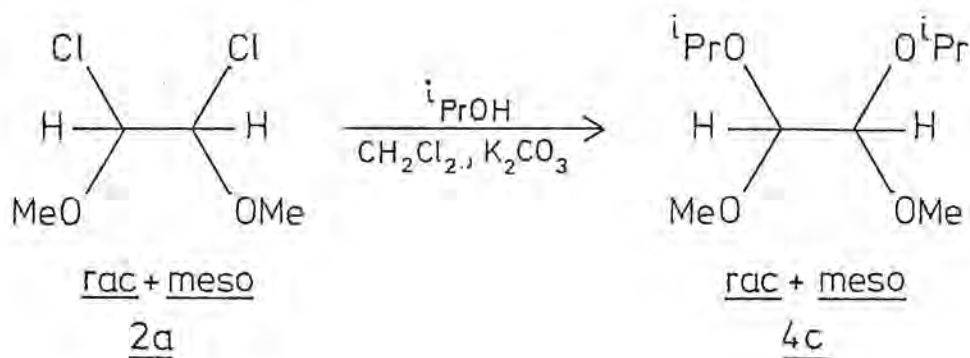
de sustitución. En este sentido, debe recordarse que el 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano reacciona con el tert-butóxido potásico a baja temperatura para formar 1-cloro-1,2-dimetoxieteno sin que se detecte la formación del correspondiente acetal mixto.

En el otro lado del abanico de posibilidades, se encontraba la reacción con el alcohol libre sin la introducción en el sistema de ninguna base destinada a captar el cloruro de hidrógeno liberado. Si bien esta opción había sido realizado con relativo éxito por Schreyer en la reacción del 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano con metanol¹⁰², no parecía aplicable al caso de alcoholes secundarios o terciarios, por cuanto eran previsibles extensivos procesos de transacetalización. Tal previsión se confirmó cuando, en la opción elegida que posteriormente se comentará, se acidificó accidentalmente el medio de reacción.

Era, pues, necesaria la presencia en el medio de reacción de una base destinada a captar el cloruro de hidrógeno liberado en la reacción, y dicha base no podía ser tan fuerte que provocara eliminación. Por otra parte, la utilización con este fin de aminas se hallaba vetado por la reactividad del producto de partida frente a tales compuestos por lo que se centró la atención en las bases débiles no nucleófilas.

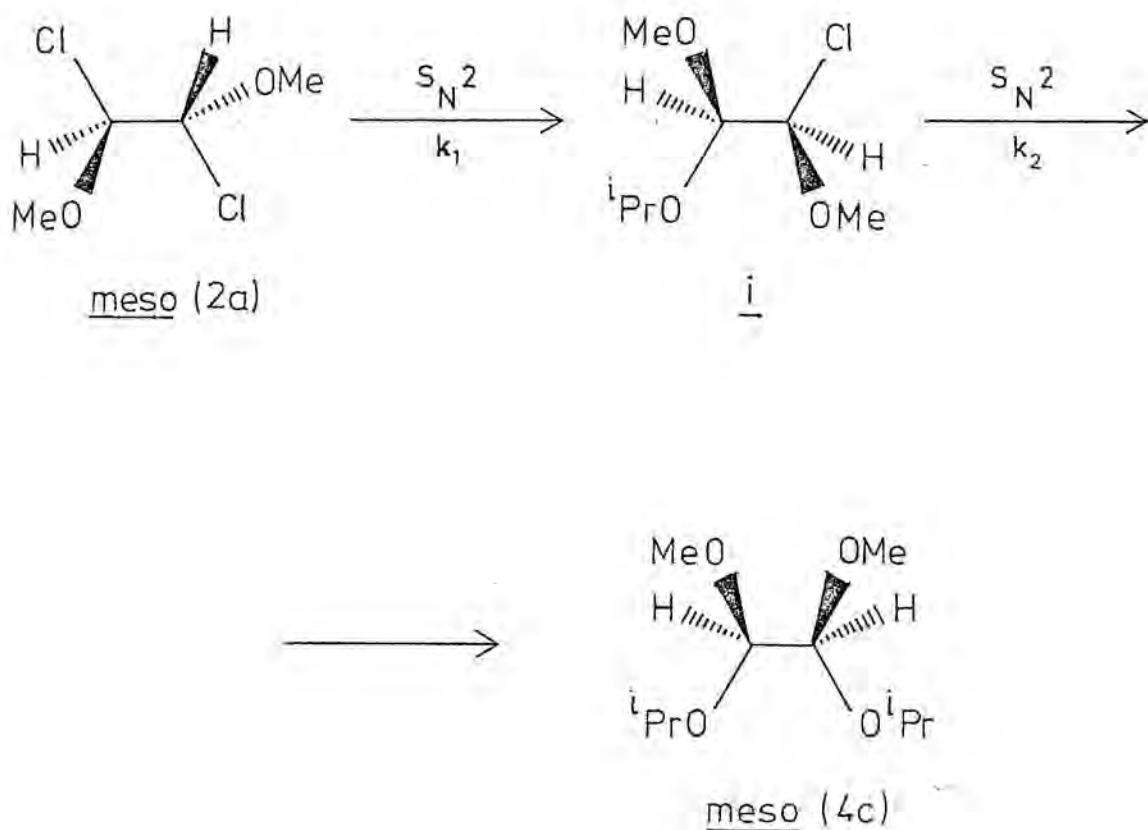
Tras una valoración de las distintas posibilidades se optó por la utilización del carbonato potásico anhidro, en exceso suficiente para que, en el proceso de neutralización, se alcanzara

únicamente el estadio de bicarbonato y no se introdujera humedad en el medio de reacción.



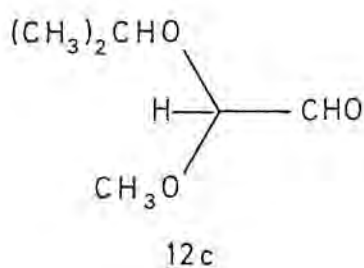
Así, cuando se hizo reaccionar una mezcla de rac y meso-1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano (2a), de composición rac/meso = 50/50 con alcohol isopropílico, en presencia de cloruro de metileno como codisolvente y de carbonato potásico anhidro como base, se observó la formación de una mezcla 50/50 de rac y meso-1,2-diisopropoxi-1,2-dimetoxietano (4c), a través de la aparición en la región de protones acetálicos del espectro de RMN de dos singletes a $\tau = 5.80$ y 5.85 ppm. Afortunadamente, dichas señales pudieron ser asignadas unívocamente por cuanto, al realizar la reacción partiendo de meso (2a), se obtuvo exclusivamente el isómero acetálico que origina en el espectro de RMN la señal a 5.85 ppm. y que se identificó, consecuentemente, como la forma meso.

Otra consecuencia de esta observación es que la reacción sigue un mecanismo S_N2 a lo largo de sus dos sucesivos estadios:

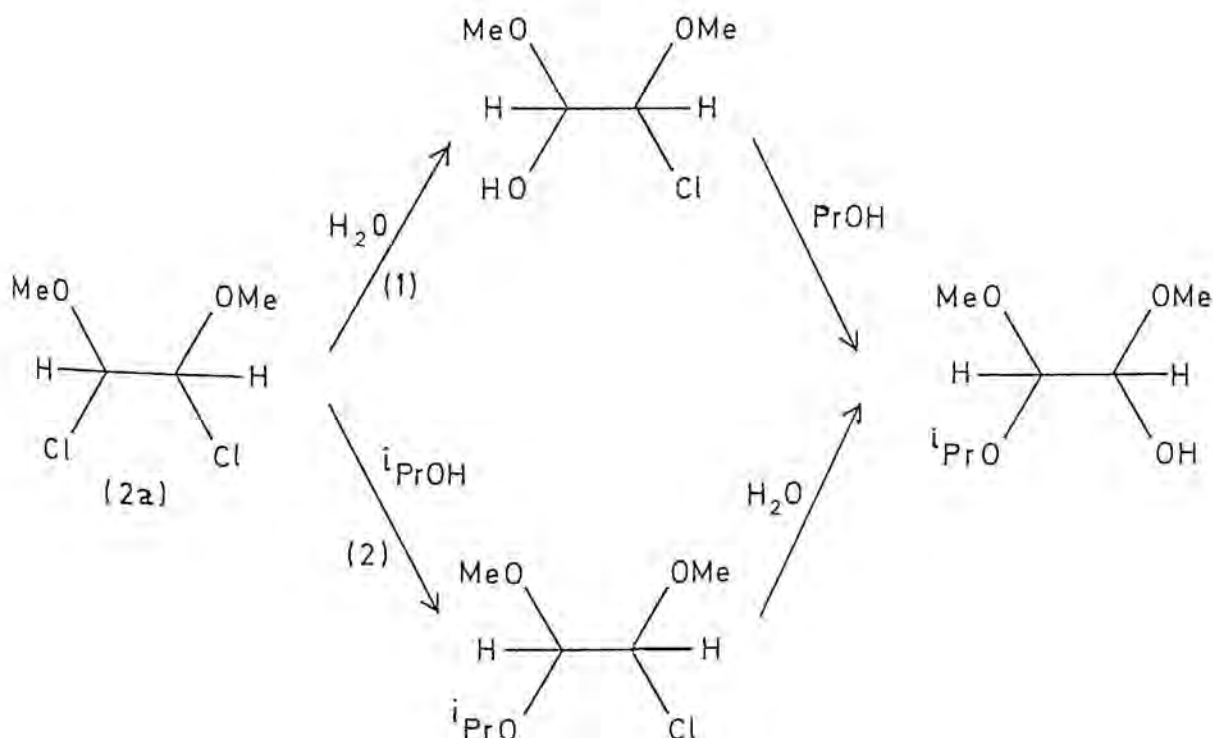


Dos hechos relativos a la presente reacción merecen especial comentario. Por una parte, en los controles de reacción realizados por RMN para observar el progreso de la misma no se detectó nunca el intermedio i (o su diastereoisómero). Desde un punto de vista cinético, esto significa que la constante de velocidad (k_2) del segundo proceso es muy superior a la del primero (k_1). La razón más probable para este fenómeno radica en la pérdida, en el primer estadio de la reacción, de la simetría molecular y de la desactivación mutua que los dos átomos de halógeno ejercen entre sí, con la consiguiente labilización del enlace carbono-cloro residual. En este sentido, debe recordarse que el

éter clorometilmetílico es comparativamente más reactivo frente a nucleófilos que el derivado diclorado 2a. Por otra parte, se detectó la presencia en los crudos de reacción de pequeñas cantidades (\sim 2-3%) de isopropoximetoxiacetaldehído (12c)

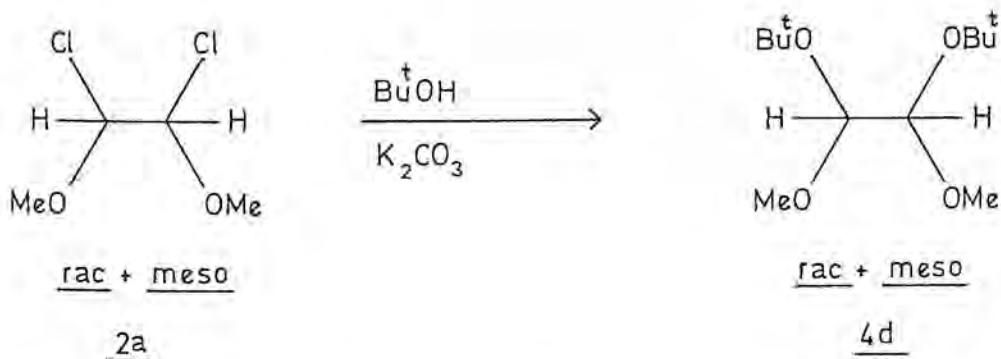


A la luz de lo comentado anteriormente, dos son los posibles caminos para la formación de este compuesto: la reacción de 2a con agua proveniente de la inadecuada neutralización del carbonato potásico, seguida de reacción del hemiacetal intermedio con el alcohol isopropílico, o bien la secuencia inversa de reacciones:



La primera opción reaccional lleva implícita la posibilidad de formación de glioxal mediante el ataque de una segunda molécula de agua al intermedio de reacción, y esta posibilidad no puede descartarse por cuanto siempre existieron, en mayor o menor grado, pérdidas en el balance de materia de la reacción. Alternativamente, la formación de (12c) a partir del producto de reacción (4c), ya fuera por descomposición térmica, acción de la humedad o acción de ácido anhídrico se descartó experimentalmente.

Cuando esta misma reacción se llevó a cabo partiendo de 2a (rac/meso = 75/25) y alcohol tert-butílico, se observó que, si bien la velocidad del proceso era menor que en el caso de alcohol secundario, la sustitución se producía igualmente.

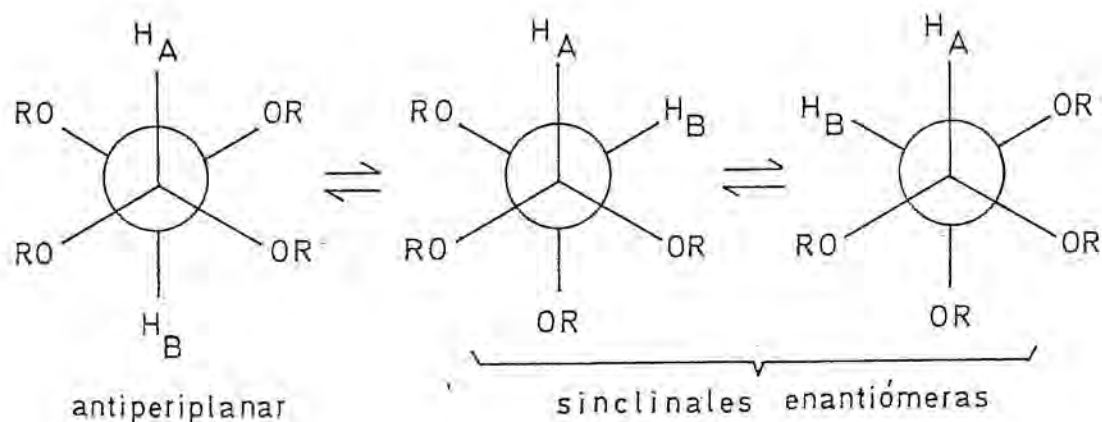


En este caso, la composición rac/meso del 1,2-di-tert-butoxi-1,2-dimetoxietano (4d) formado fue de 65/35, realizándose la asignación isomérica, por analogía a lo establecido para 4c, en base al espectro de RMN [rac : 5.51 ppm ; meso: 5.79 ppm].

Llamó poderosamente la atención la gran separación existente entre las señales de los protones acetálicos de las dis-

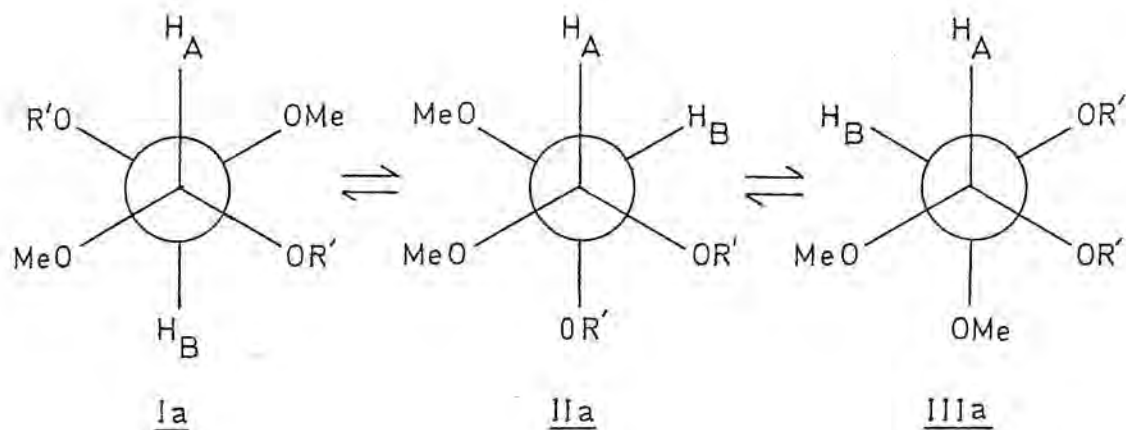
tintas formas isoméricas en relación a lo que ocurría en 4c, pero este hecho pudo ser racionalizado en base al estudio cualitativo de las poblaciones de los distintos conformómeros participantes en cada una de las mencionadas formas isoméricas.

Chastrette et al.¹²⁹, habían estudiado por RMN la contribución de las formas sinclinal y antiperiplanar en acetales simples del glioxal

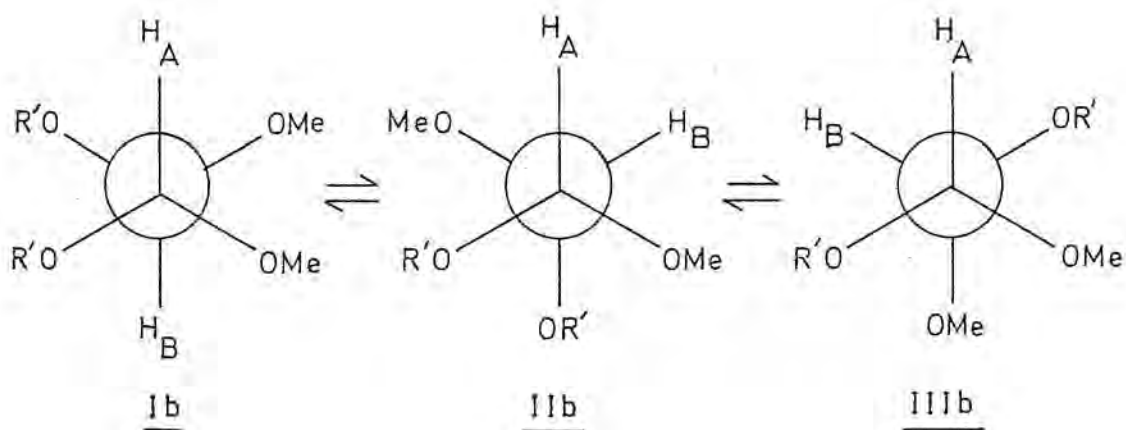


llegando a la conclusión del predominio (79%) de la forma anti. Consecuentemente, la naturaleza de la interacción entre los grupos alcoxi es de tipo estérico, y las atracciones no enlazadas existentes entre los átomos de oxígeno¹³⁰ deben suponer variaciones energéticas menores.

Considerando ahora los acetales mixtos del glioxal tendremos, para la forma meso:



y para el racémico



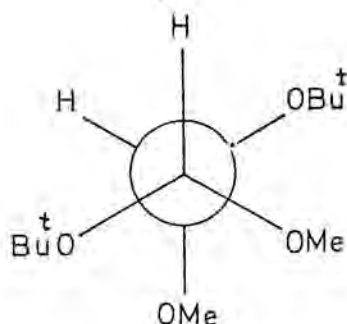
Por lo que se refiere a la forma meso, la introducción de grupos R' cada vez más voluminosos debe repercutir en un predominio cada vez más intenso de la forma antiperiplanar Ia, dado que esta forma es la única en que no existe interacción entre los grupos más voluminosos. Por lo que respecta al racémico, la situación es totalmente opuesta, dado que en la forma antiperiplanar Ib existe interacción entre los grupos voluminosos (R') y

no así en la sinclinal IIIb, que adquirirá progresiva importancia con el aumento del tamaño de R'.

Tomando como referencia el derivado isopropílico, de cuyas formas rac y meso conocemos unívocamente las posiciones de resonancia, puede deducirse, teniendo en cuenta las poblaciones pre-
visibles de los rotámeros en el equilibrio para cada una de las formas, que:

$$\tau_{\text{sinclinal}} < \tau_{\text{antiperiplanar}}$$

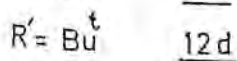
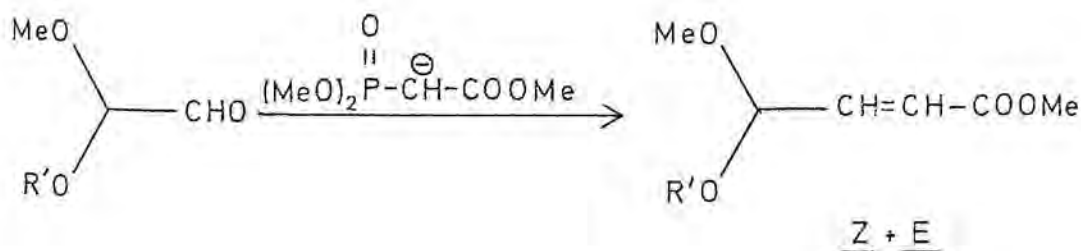
De esta manera, el notable desplazamiento hacia campo bajo observado en la posición de resonancia del racémico en la transición de 4c a 4d debe interpretarse en base a una muy superior población en este caso concreto, del rotámero sinclinal IIIb:



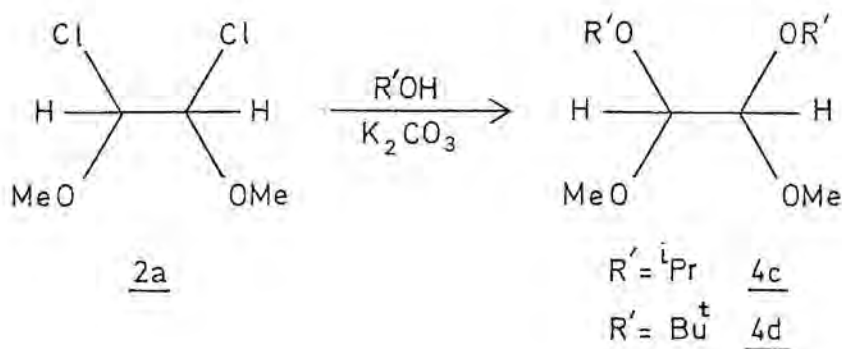
Volviendo a la reacción entre el 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano y el alcohol tert-butílico, varios hechos la diferencian de la ya comentada con el alcohol isopropílico. Por una parte, debe existir en el mecanismo una notable participación S_N1 , pues partiendo de meso (2a) se llegó a una mezcla acetálica de composición

rac/meso: 42/58. Por otra parte, los problemas derivados de la formación de tert-butoxi-metoxiacetaldehido (12d) como subproducto de la reacción se agudizaron hasta el punto de obtenerse un 15% de aldehído cuando la agitación del sistema reaccionante no fue muy eficaz. Este hecho era ya previsible a priori, teniendo en cuenta el inferior carácter nucleófilo del alcohol tert-butílico frente al isopropílico.

Por lo que respecta a los aldehídos 12, subproductos de la reacción, se caracterizaron tanto analíticamente, cuando ello fue posible, como a través de sus aductos de Wittig-Horner-Emmons con el metoxicarbonilmetilfosfonato de dimetilo:

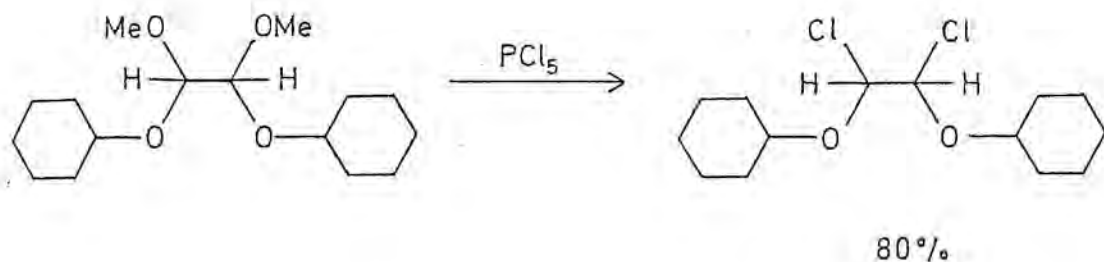


Finalmente, se resumen a continuación los datos más significativos de las reacciones que acabamos de comentar

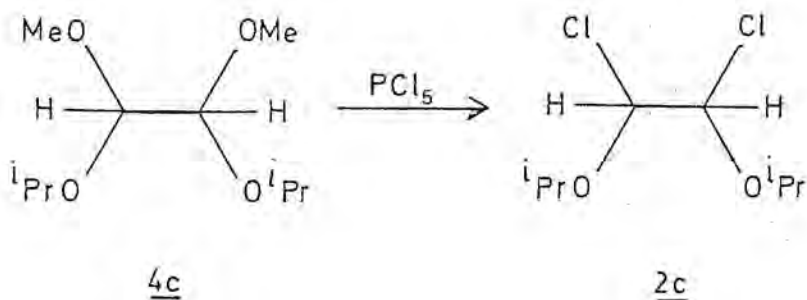


R'	<u>2a</u> (rac/meso)	<u>4</u> (rac/meso)	τ_{rac}	τ_{meso}	rdto [%]
iPr	50/50	50/50	5.80	5.85	73
Bu ^t	75/25	65/35	5.51	5.79	77

Una vez puesta de manifiesto la reactividad, en condiciones controladas, de los átomos de halógeno del derivado diclorado 2a frente a alcoholes secundarios y terciarios, el paso clave de la operación sintética de "intercambio de alcóxido" radicaba en el desplazamiento selectivo por pentacloruro de fósforo de los grupos alcoxi primarios presentes en las moléculas de los acetales mixtos 4. En cualquier caso, los resultados alcanzados por Fiesselmann y Hörndler en la reacción del 1,2-diciclohexiloxi-1,2-dimetoxietano con el mencionado reactivo, eran alentadores⁹⁸.



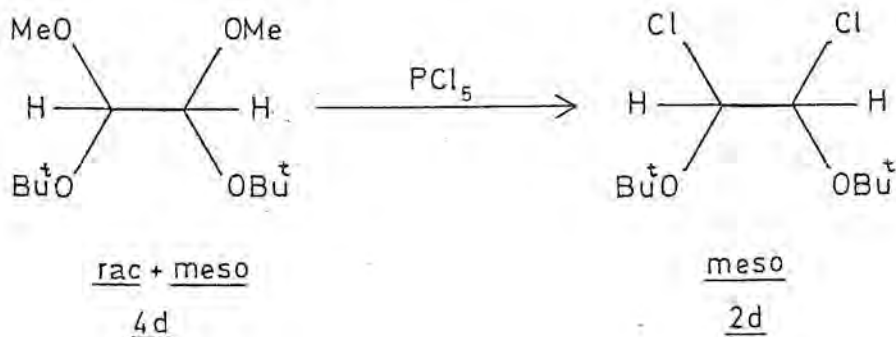
Cuando se realizó la reacción entre el rac- y meso-1,2-diisopropoxi-1,2-dimetoxietano (4c) con pentacloruro de fósforo, se observó la evolución exclusiva de cloruro de metilo, obteniéndose el 1,2-dicloro-1,2-diisopropoxietano (2c) con excelente rendimiento (93%)



El producto 2c presentó en el espectro de RMN dos singletes a $\tau = 4.44$ y 4.52 ppm que, por analogía a lo unívocamente establecido para el derivado diclorado 2a²³, se asignaron, respectivamente, a las formas rac y meso. Partiendo de una mezcla rac/meso = 50/50 de 4c, la composición rac/meso del producto fue de 35/65 y, a diferencia de lo que ocurría en los derivados diclorados 2a y 2b, no se observó variación con el tiempo en la

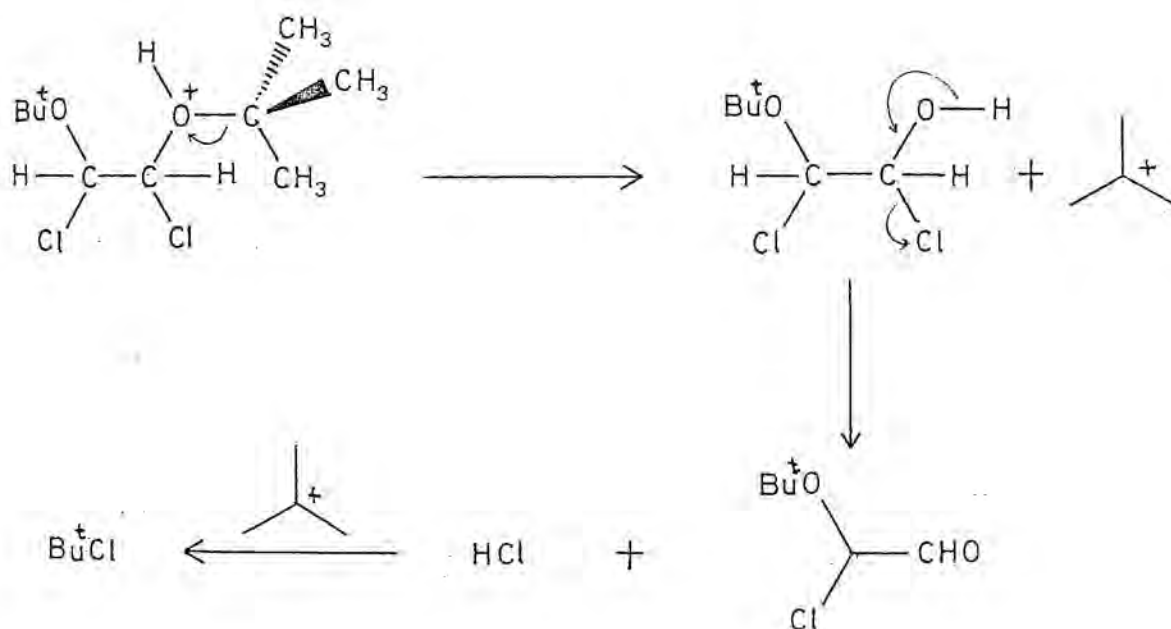
composición del producto. Así pues, a diferencia de lo que ocurre en la reacción del 1,1,2,2-tetrametoxietano con pentacloruro de fósforo, que transcurre con control cinético, la reacción del acetal mixto 4c con el mismo reactivo transcurre, probablemente, con control termodinámico.

Cuando la misma reacción se realizó a partir de rac y meso-1,2-di-tert-butoxi-1,2-dimetoxietano (4d) (rac/meso : 65/35), se observó la formación, con muy buen rendimiento (97%), de un solo isómero diclorado ($\gamma = 4.38$), al que se asignó la configuración meso en base al progresivo predominio de esta forma con la ramificación de los restos alquilo y a su deshidrocloración a (E)-1,2-di-tert-butoxi-1-cloroeteno.



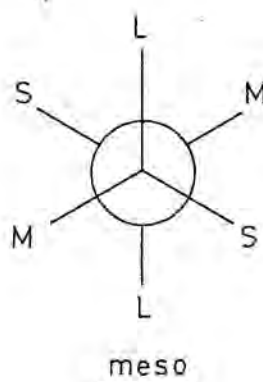
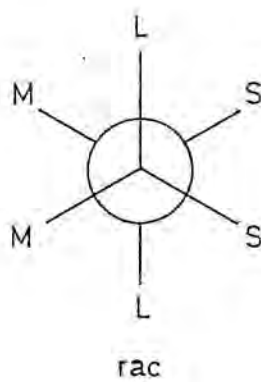
El derivado diclorado 2d mostró una extrema sensibilidad frente a ácidos, descomponiéndose con evolución de cloruro de tert-butilo para formar un compuesto carbonílico, caracterizado por sus datos espectroscópicos como tert-butoxicloroacetaldehído el cual, a su vez, polimeriza rápidamente. Este proceso puede

racionalizarse admitiendo una protonación inicial sobre oxígeno, seguida de eliminación de los elementos constituyentes del cloruro de tert-butilo, ya sea como moléculas neutras ya sea en forma iónica



Análogamente a lo apuntado para 2c, no se observó con el tiempo variación en la composición isomérica de 2d, lo que tiende a indicar que el producto obtenido responde al equilibrio termodinámico. Una posición de equilibrio tan distinta a la observada para los correspondientes derivados metílico y etílico (véase capítulo IX), se explica adecuadamente admitiendo que las interacciones gauche existentes entre los substituyentes sean fundamentalmente estéricas, y considerando las conformaciones más estables de las formas rac y meso.

De acuerdo con Elieil¹³¹, las conformaciones más estables de las formas rac y meso de una molécula con dos centros asimétricos son:

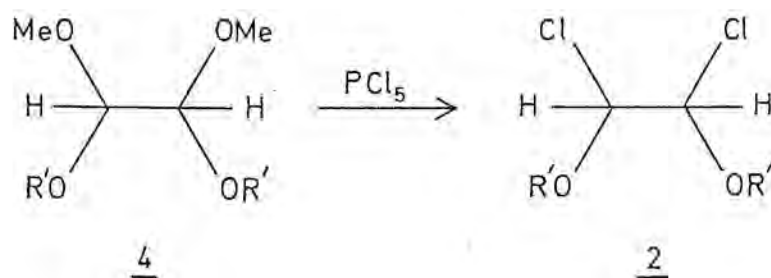


Siendo L, M, y S, respectivamente, los grupos mayor, medio y menor. Considerando las repulsiones estéricas 1,4-gauche presentes en cada forma, se tiene para el racémico: $2 L/M + 2 L/S + M/M + S/S$, y para la forma meso: $2 L/M + 2 L/S + 2 M/S$. La diferencia de estabilidad a favor de la forma meso viene dada por $2 M/S - M/M - S/S$ pues, en general, para cualquier combinación M-S, se cumple que $(M/M + S/S) > 2 (M/S)$.

Desde el punto de vista de las interacciones 1,4-sinclinales, los átomos de cloro de los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos son, a lo largo de la familia estudiada, los grupos mayores, mientras que los restos alcoxi son los grupos medianos y los hidrógenos los grupos pequeños. Si prescindimos de las interacciones con y entre hidrógeno, que serán pequeñas en valor absoluto, las

diferencias de estabilidad a favor de la forma meso vendrán dadas en cada caso por el valor de la interacción RO/RO. Mientras existan átomos de hidrógeno sobre el carbono en α respecto al oxígeno, como es el caso de los restos metoxi, etoxi e isopropoxi, las interacciones RO/RO serán del mismo orden pues, en todos los casos, una simple rotación alrededor del enlace $C_{\alpha}-O$ permite situar los grupos metilo unidos al mencionado C_{α} en posiciones en las que no interaccionan entre sí. Cuando todos los grupos unidos al carbono α son voluminosos, como ocurre en el grupo tert-butoxi, el anterior mecanismo de relajación no es efectivo y la liberación de congestión estérica exige cambios conformacionales más profundos, lo que justifica una implicación energética muy superior en este último caso.

A continuación se resumen los detalles más significativos de las reacciones de los acetales mixtos del glioxal 4c y 4d con el PCl_5



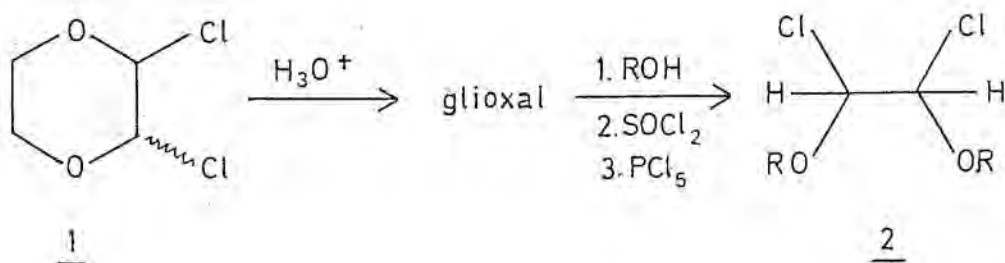
R'	<u>4</u> (<u>rac/meso</u>)	<u>2</u> (<u>rac/meso</u>)	τ_{rac}	τ_{meso}	rdto [%]
$i\text{Pr}$	50/50	35/65	4.44	4.52	93
$t\text{Bu}$	65/35	0/100	--	4.38	97

En conjunto, la operación de "intercambio de alcóxido" puede realizarse adecuadamente a partir del 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano (2a). Los rendimientos globales de las transformaciones son:



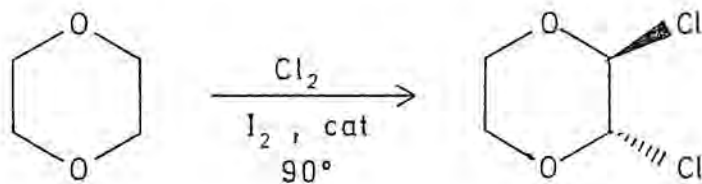
2. 1,2-di (sec- o tert-) alcoxi-1,2-dicloroetanos via 2,3-dialcoxi-1,4-dioxanos

Como ya se ha comentado en el capítulo III, el 2,3-dicloro-1,4-dioxano (1) contiene todas las características químicas de los 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetanos (2), contando, además con la ventaja económica de ser un precursor industrial del glioxal, el cual, a su vez, es el precursor sintético inmediato de los cloroacetales 2:



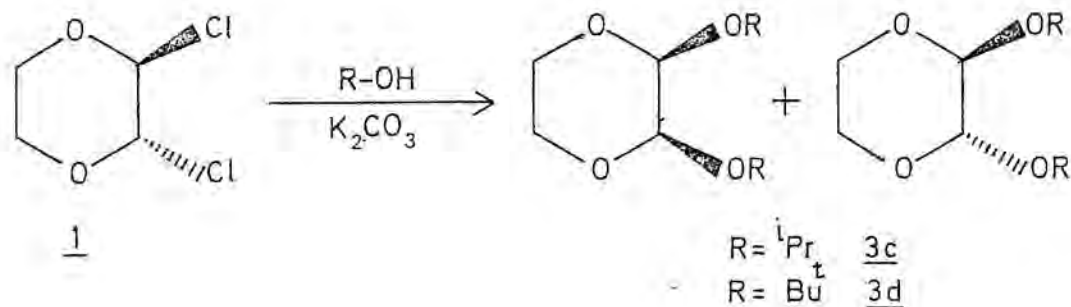
El 2,3-dicloro-1,4-dioxano (1) puede existir en las formas cis (\equiv meso) y trans (\equiv rac), siendo esta última la más fácilmente asequible. Böeseken, Tellegen y Henríquez¹¹⁷, en 1931,

estudiaron la cloración del dioxano a 90° obteniendo trans-(1) con un rendimiento del 69%. Posteriormente, Kucera y Carpenter¹¹⁸ introdujeron la utilización de yodo como catalizador de esta reacción, consiguiendo elevar el rendimiento de la misma hasta el 97%.



Si bien la reactividad de los dos átomos de cloro del trans-2,3-dicloro-1,4-dioxano frente a alcoholes primarios y restos ácidos ha sido puesta de manifiesto en numerosos trabajos¹³², no ocurre lo mismo con los correspondientes procesos frente a alcoholes secundarios y terciarios, que permanecieron inexplorados hasta el presente trabajo.

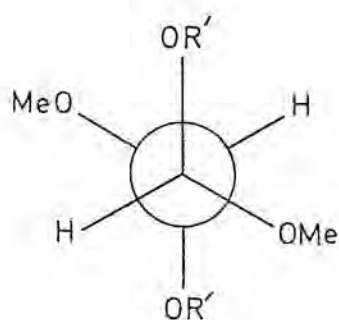
Cuando se realizó la reacción del trans-2,3-dicloro-1,4-dioxano frente a los alcoholes isopropílico y tert-butílico, se puso de manifiesto su menor reactividad respecto al derivado metílico de cadena abierta 2a, siendo necesario trabajar en condiciones de reflujo para que la reacción transcurriera con velocidad apreciable. Por otra parte y si bien se partía de un solo isómero diclorado, se obtuvo en ambos casos una mezcla de isómeros cis/trans. A continuación se resumen los datos más significativos de las dos reacciones.



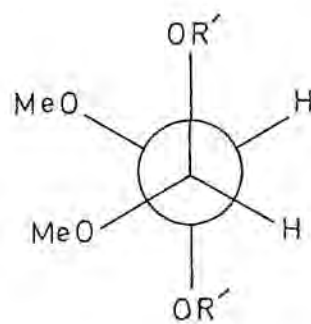
R	rdto (%)	cis (τ ; %)	trans (τ ; %)
iPr	91	5.63 ; 60	5.71 ; 40
Bu	85	5.57 ; 25	5.70 ; 75

La asignación isomérica se realizó en base a los desplazamientos químicos de los protones acetálicos, tomando como referencia los acetales mixtos de cadena abierta 4c y 4d, y teniendo en cuenta las conformaciones más estables para cada forma, en ambas series.

Según se ha comentado antes, las conformaciones más estables en la serie abierta son:



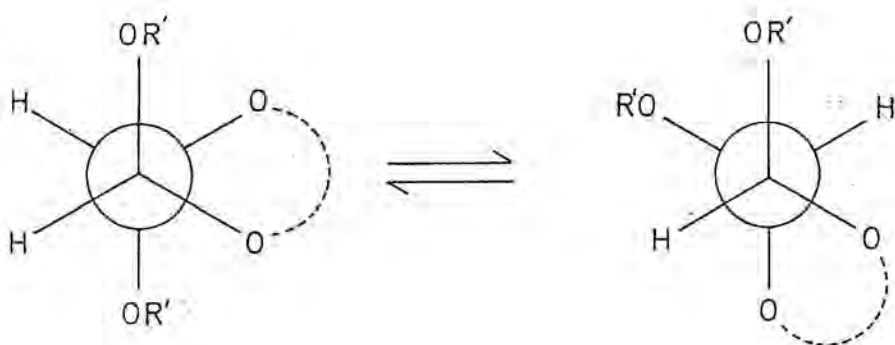
$\text{R}' = (\text{iPr}), \text{Bu}^{\dagger}$ meso



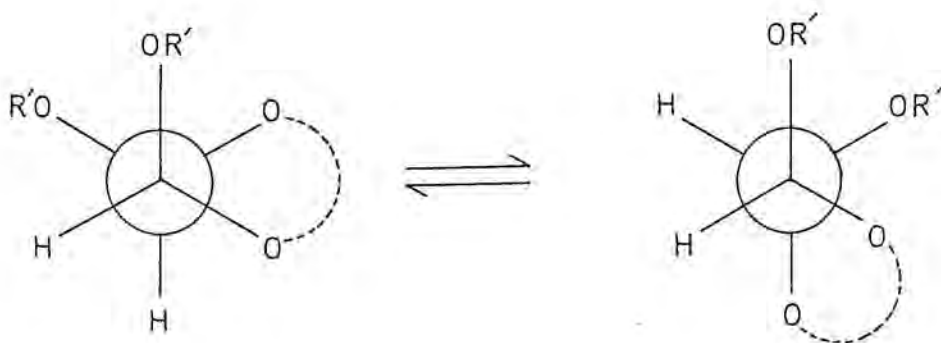
rac

habiéndose establecido, además, en base a la asignación unívoca de las formas rac y meso de 4c, que $\tau_{\text{sinclinal}} < \tau_{\text{antiperiplanar}}$, refiriéndose los subíndices a la posición relativa de ambos átomos de hidrógeno.

En los derivados dioxánicos existirá restricción en la rotación alrededor del enlace C-C. Si consideramos únicamente la rotación respecto al enlace entre los dos carbonos acetálicos, se tiene para el isómero trans (\equiv racémico) :



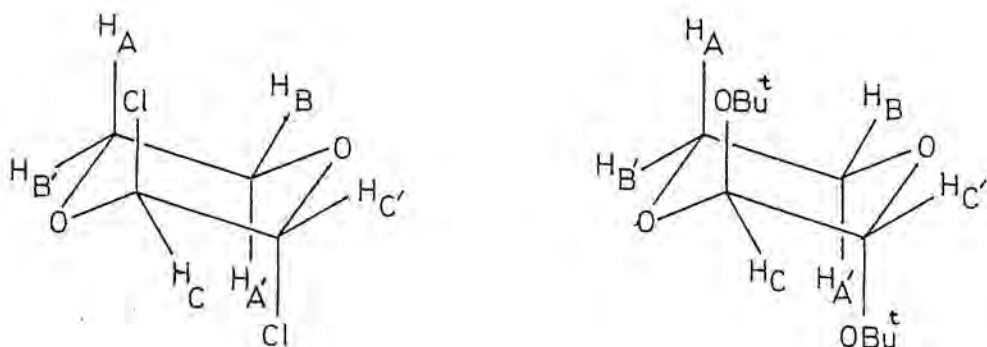
y para el isómero cis (\equiv meso) :



Así pues, la forma racémica es, a diferencia de lo que ocurría en la serie abierta, la única que puede ser descrita mediante una forma con los dos hidrógenos antiperiplanares, lo que justifica la existencia de una inversión en las posiciones de resonancia de ambos isómeros al pasar de la serie abierta a la cíclica.

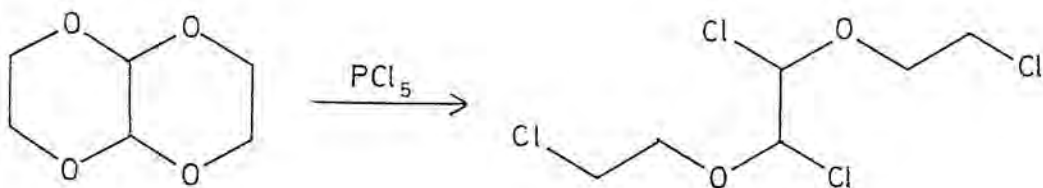
Otra consecuencia que puede extraerse de la observación de las conformaciones más estables de los isómeros rac y meso en la serie cíclica es la progresiva estabilización del isómero trans con el aumento de tamaño de R', lo que permite explicar, admitiendo que la reacción transcurre con control termodinámico, la inversión en las proporciones de los isómeros cis y trans observada en la transición entre el derivado isopropílico y el tert-butílico.

Finalmente, otro aspecto de la presente reacción que merece ser comentado, si bien debe ser objeto de una investigación más detallada, es el de la conformación de los grupos tert-butoxi en el trans-2,3-di-tert-butoxi-1,4-dioxano. Dicho isómero pudo ser separado en forma sólida (p.f. 64-5^o) y presenta, en su espectro de RMN, un sistema AA'BB' muy similar al que presenta el trans-2,3-dicloro-1,4-dioxano. Jung¹³³ ha estudiado el espectro de RMN de este compuesto llegando a la conclusión de que los átomos de cloro se hallan en posición diaxial, por lo que parece lógico pensar que tal circunstancia concorra igualmente en el trans-2,3-di-tert-butoxi-1,4-dioxano (3d)

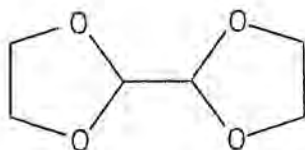


En cualquier caso, una conformación diaxial de los grupos tert-butoxi en el trans-(3d), debe interpretarse como un efecto pseudo-anómero o, a lo sumo, como un efecto anómero asistido por requerimientos estéricos, pues es conocido que en derivados 1,4-dioxánicos con el agrupamiento trans-2,3-dietoxi¹²⁹, los grupos etoxi se hallan en conformación diecuatorial.

La reacción de los 2,3-di (sec- o tert-) alcoxi-1,4-dioxanos con pentacloruro de fósforo constituía un campo inexplorado. Existía en la bibliografía un supuesto antecedente a dicha reacción¹³⁴:



si bien posteriormente se comprobó por espectroscopía de RMN¹²⁹ que la supuesta 1,4,5,8-tetraoxadecalina era en realidad un bis-dioxolano del glioxal:



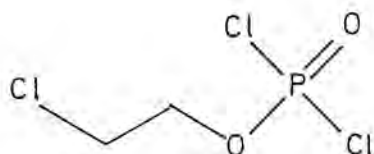
Cuando se realizó la reacción de cis y trans-2,3-diisopropoxi-1,4-dioxano (3c) con dos moles de pentacloruro de fósforo, se observó la total desaparición del producto de partida así como la permanencia de una parte considerable de pentacloruro de fósforo sin reaccionar. El análisis espectroscópico por RMN de los crudos de reacción reveló la existencia, junto al 1,2-dicloroetano esperado como subproducto de la reacción, de otro compuesto responsable de una señal compleja entre $\tau = 5.30$ y 6.40 ppm, parcialmente solapada con el multiplete isopropílico del producto. Para aclarar la naturaleza de dicho subproducto, se procedió a estudiar la reacción del 2,3-di-tert-butoxi-1,4-dioxano (3d) con pentacloruro de fósforo pues al no presentar el producto de reacción (2d) absorción en la zona del espectro en que aparecen las señales del subproducto, debía ser posible observar con nitidez el espectro de este.

En la realización de la mencionada reacción, el consumo de pentacloruro de fósforo fue aún menor y solo se observó la aparición de trazas de 1,2-dicloroetano, desapareciendo totalmente el producto de partida. Por otra parte, del espectro de

RMN pudieron extraerse los datos relativos a la impureza, los cuales se resumen a continuación:

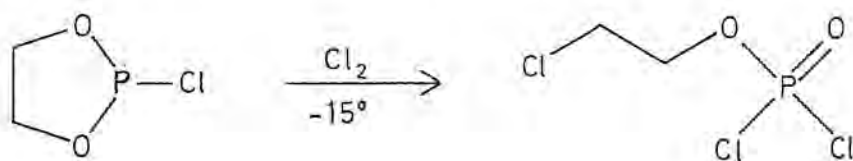
τ (CCl_4) : 5.47 (dt, $J_1=11$ Hz, $J_2= 5.5$ Hz) (1H), 6.22 (t, $J= 5.5$ Hz) (1H)

Estos datos, conjuntamente con el escaso consumo de pentacloruro de fósforo observado en las reacciones, llevaron a pensar en la presencia de fósforo en el subproducto. Tomando también en consideración las absorciones en el infrarrojo de dicho compuesto (1290, 1075 y 1025 cm^{-1}), se asignó tentativamente al mismo la estructura de diclorofosfato de 2-cloroetilo

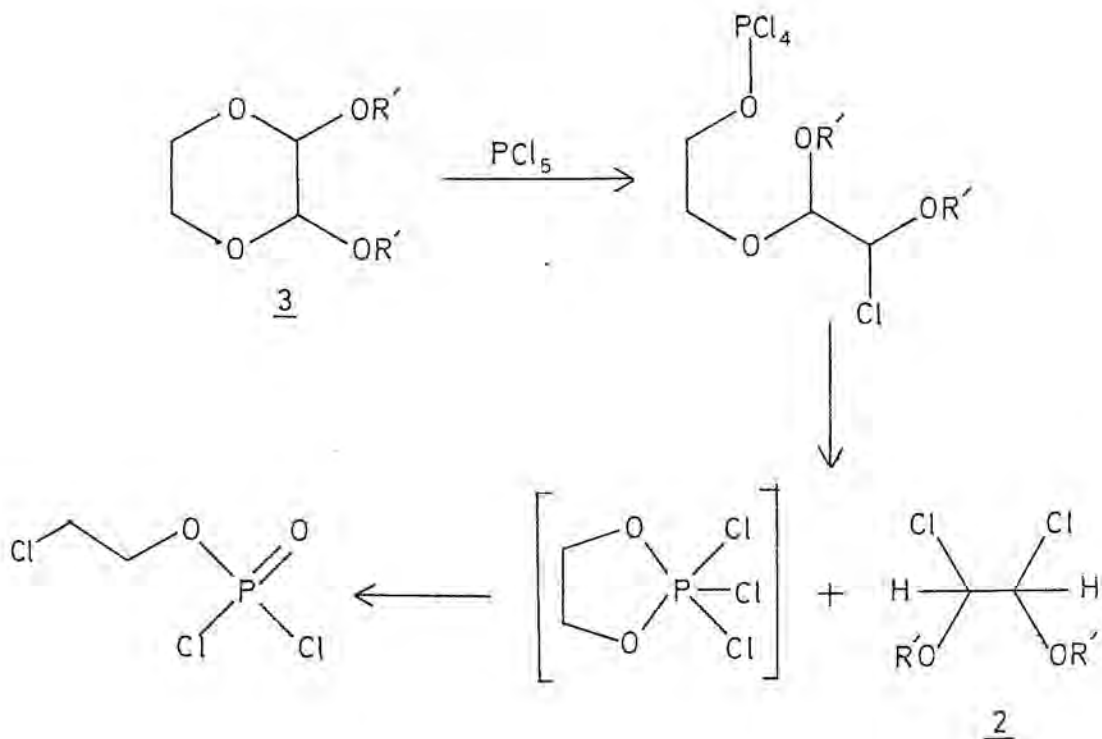


Una posterior revisión de la bibliografía reveló que el espectro de RMN en CDCl_3 de este compuesto había sido estudiado por Maier¹³⁵ y concordaba muy adecuadamente con lo observado por nosotros.

Por otra parte, uno de sus métodos de obtención, puesto a punto por Rossiskaja y Kabatschnik¹³⁶, daba orientación sobre el posible mecanismo de formación:



Muy probablemente, en nuestro caso, tras el ataque inicial del pentacloruro de fósforo sobre el sistema dioxánico con apertura del mismo, tenía lugar un ataque intramolecular sobre el otro oxígeno del anillo, con liberación del correspondiente 1,2-dialcoxi-1,2-dicloroetano y formación de la 2,2,2-tricloro-1,3-dioxo-2-fosfolidina, inestable, que experimentaba una transposición al diclorofosfato de 2-cloroetilo



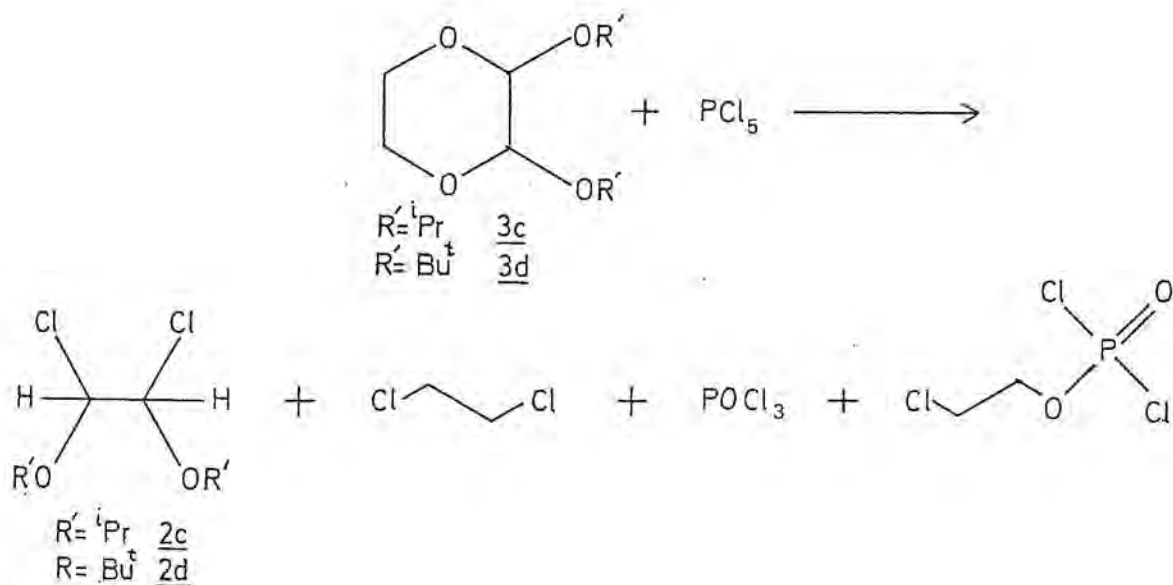
De acuerdo con el pentacloruro de fósforo consumido y con el análisis espectroscópico por RMN de los crudos de reacción, pudo determinarse el porcentaje de ataque intramolecular, según el mecanismo que acabamos de discutir, en cada caso. En el caso del derivado isopropílico 2c, el porcentaje de ataque intramolecular resultó ser del 7.5%, mientras que para el derivado tert-butílico era prácticamente del 100%.

Desde un punto de vista estereoquímico, y de forma similar a lo ya comentado para otras series de derivados, se presentaron diferencias de comportamiento notables entre el derivado isopropílico 2c y el tert-butílico 2d. Así, partiendo de una mezcla de cis y trans-2,3-diisopropoxi-1,4-dioxano (3c) (cis/trans: 60/40), se obtuvo una mezcla de rac y meso-1,2-dicloro-1,2-diisopropoxietano (rac/meso: 38/62).

Por otra parte, cuando la reacción se realizó a partir de una mezcla de cis y trans-2,3-di-tert-butoxi-1,4-dioxano (cis/trans = 64/36), se obtuvo exclusivamente el meso-1,2-di-tert-butoxi-1,2-dicloroetano (2d), e incluso se llegó al mismo resultado cuando se partió del isómero trans puro.

Muy probablemente sean también plenamente aplicables aquí los razonamientos expuestos al comentar la reacción de los acetales mixtos del glioxal con pentacloruro de fósforo, con referencia al mecanismo operante en la misma (véase pág. 244).

A modo de resumen, se han tabulado a continuación las características más importantes de los procesos que acabamos de comentar



Serie	<u>3</u> (cis/trans)	<u>2</u> (rac/meso)	% ataque intra-molecular	rendimiento (%)
c	60/40	38/62	75	88
d	64/36	0/100	~100	80
d	0/100	0/100	~100	80

Finalmente, es interesante considerar los rendimientos globales de las transformaciones del dioxano en el bis-cloroacetales 2c y 2d:

1,2-dicloro-1,2-diisoproxietano (2c) : 76.8%

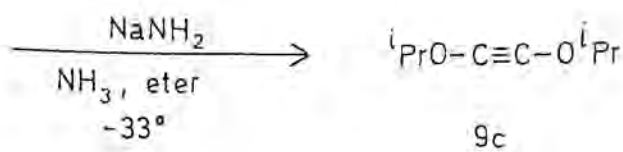
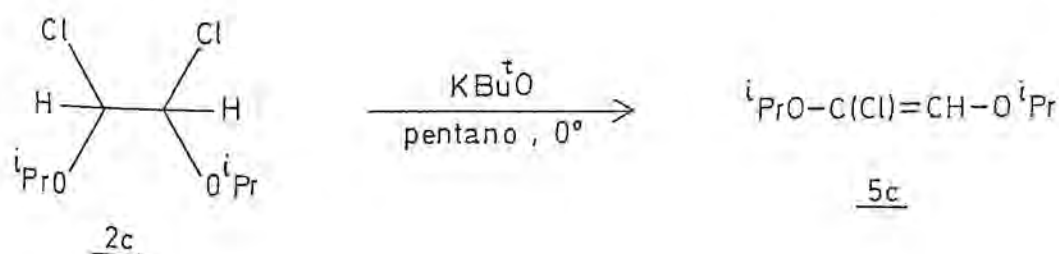
1,2-di-tert-butoxi-1,2-dicloroetano (2d) : 65.3%

A la luz de estos resultados, queda clara la absoluta preferencia de este método, sobre todo si tenemos en cuenta que la preparación del 1,2-dicloro-1,2-dimetoxietano, producto de partida de la secuencia alternativa, a partir del glioxal, suele transcurrir con un 71-76% de rendimiento.

B) Diisopropoxietino

1. via 1-cloro-1,2-diisopropoxieteno

El 1,2-dicloro-1,2-diisopropoxietano (2c), cuya preparación se ha comentado anteriormente, es el precursor sintético inmediato del diisopropoxietino a través de una secuencia de β -eliminación, idéntica a las estudiadas por nosotros mismos para los correspondientes derivados metílico y etílico:



Cuando se realizó el primer proceso de deshidrocloración, usando tert-butóxido potásico como base, el derivado diclorado 2c resultó fácilmente atacado y se obtuvo la cloroolefina 5c con buen rendimiento (82%). Desde el punto estereoquímico, la relación isomérica Z/E en la olefina obtenida mostró ser independiente de la relación rac/meso en el derivado diclorado de partida:

<u>2c</u> (<u>rac/meso</u>)	<u>5c</u> (<u>Z/E</u>)
56/44	33/66
35/65	37/63

La asignación en RMN de las señales correspondientes a los isómeros Z y E pudo realizarse sin dificultad por analogía a lo establecido inequívocamente en la serie metílica:

	<u>Z</u> (τ , ppm)	<u>E</u> (τ , ppm)
<u>5a</u>	3.87	4.40
<u>5c</u>	3.95	4.30

y mediante el ataque preferente sobre el isómero Z por el amiduro sódico.

Cuando, en esta misma reacción, se empleó como base el complejo tert-butóxido potásico-alcohol tert-butílico 1:1, los rendimientos fueron inferiores. Asimismo, la prolongación excesiva del tiempo de reacción redundó en un menor rendimiento a causa del ataque parcial sobre el isómero olefínico Z formado en la primera deshidrocloración.

Las olefinas 5c, análogamente a las correspondientes metílica (5a) y etílica (5b), mostraron sensibilidad al oxígeno atmosférico oxidándose lentamente, en contacto con el mismo, a cloroisopropoxiacetato de isopropilo (10c), mediante un proceso que se discute en el capítulo IX.

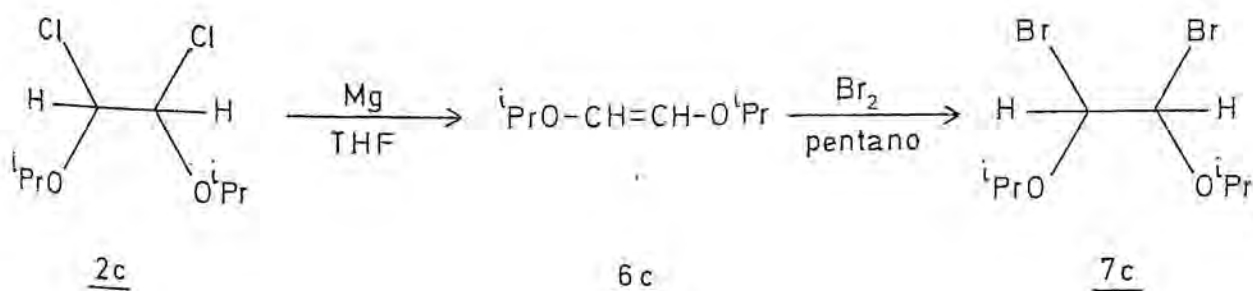
La deshidrocloración de las olefinas 5c mediante amiduro sódico en amoníaco líquido condujo al diisopropoxietino 9c, caracterizado por la aparición en el espectro de RMN de los crudos de reacción de un nuevo sistema isopropílico; $\tau = 6.03$ (m, J=6 Hz) (1H) y 8.75 (d, J=6Hz)(6H), pero presentó inconvenientes que pusieron en crisis su aplicabilidad con finalidad sintética. Partiendo de una olefina de composición Z/E= 20/80 y trabajando en presencia de exceso de amiduro sódico se observó, en 30 minutos de reacción, el ataque total de la olefina Z mientras que la olefina E resultó solo parcialmente atacada. El aumento simultáneo en la cantidad de base y en el tiempo de reacción ocasionó una recuperación mucho menor de materia orgánica sin que se consiguiera ataque total sobre la olefina de partida. Claramente, existía una competencia desfavorable para nuestros objetivos entre la basicidad del amiduro sódico frente al (E)-1-cloro-1,2-diisopropoxieteno y la nucleofilia del mismo amiduro frente al diisopropoxietino resultante de la deshidrocloración. Al no poder separar por destilación a alto vacío el diisopropoxietino de la olefina residual, se abandonó esta línea de trabajo.

Finalmente, merece la pena comentar que de los crudos de deshidrocloración, una vez descompuesto el diisopropoxietino

inicialmente presente, pudo recuperarse el (E)-1-cloro-1,2-diisopropoxieteno no atacado. Pareció oportuno estudiar la isomerización fotoquímica del mencionado compuesto por cuanto, de alcanzarse una composición muy favorable en isómero Z, el ataque por el amiduro sódico sobre la olefina se hallaría muy favorecido. Desafortunadamente, la irradiación de la cloroolefina E a 254 mm en solución pentánica condujo únicamente a una mezcla isomérica $Z/E = 1/4$, lo que cerró definitivamente esta posibilidad sintética.

2. via 1-bromo-1,2-diisopropoxieteno

La imposibilidad de obtención del diisopropoxieteno en forma pura mediante la deshidrocloración del 1-cloro-1,2-diisopropoxieteno hizo necesario llevar a la práctica la operación sintética de "intercambio de halógeno", comentada en el capítulo III, como paso previo a la preparación del diisopropoxieteno mediante una fase final de β -eliminación:

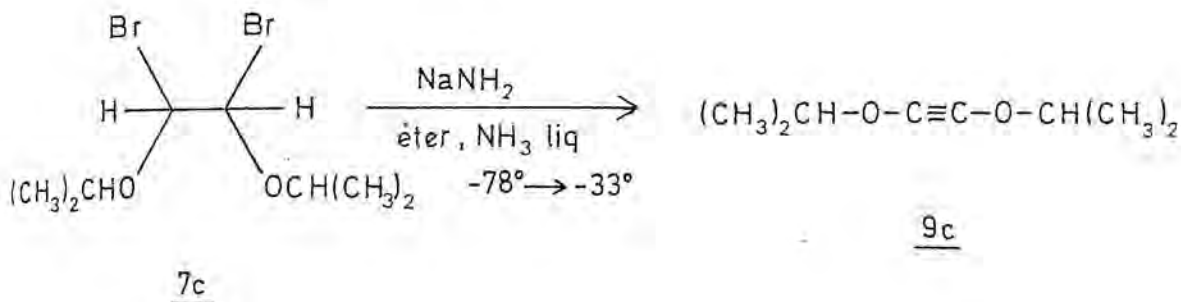


La reacción del derivado diclorado 2c con magnesio transcurrió en el sentido deseado, aislándose el diisopropoxieteno (6c) con buen rendimiento (82%).

Por lo que respecta a los aspectos estereoquímicos de la reacción, partiendo de una mezcla rac/meso: 35/65 de 2c, se llegó a una mezcla olefínica de composición Z/E = 44/56. La asignación estructural de los isómeros geométricos del doble enlace se realizó, en RMN, en base a lo previamente establecido para los correspondientes derivados metílico (6a)²⁶ y etílico (6b)¹¹³.

La bromación de la mezcla olefínica mencionada, en solución pentánica, condujo a una mezcla de rac y meso-1,2-dibromo-1,2-diisopropoxietano (7c), de composición rac/meso: 45/55. Si bien este resultado tiende a indicar una adición de bromo totalmente anti, la situación no es tan clara por cuanto, al realizar la bromación de una mezcla isomérica de 6c, de composición Z/E = 54/46, se obtuvo una mezcla de rac/meso 7c, de composición rac/meso = 48/52. El derivado dibromado 7c mostró una gran sensibilidad frente a la humedad y generalmente no se aisló.

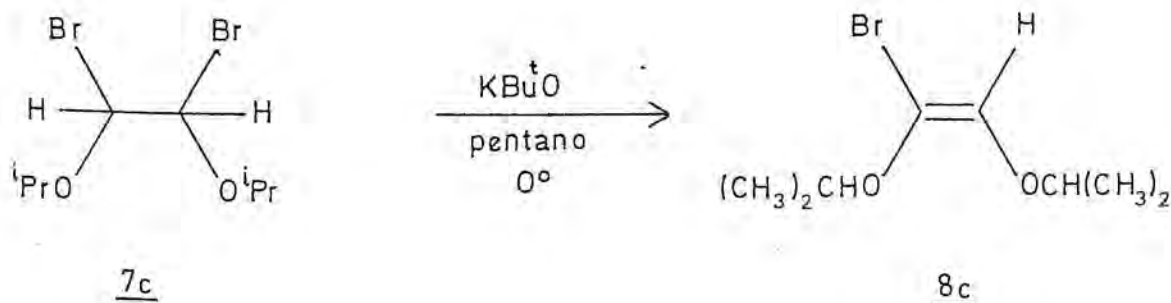
La fácil disponibilidad de 7c nos animó a intentar la preparación del diisopropoxietino mediante una doble deshidrobromación de dicho compuesto por amiduro sódico, concentrando así en un solo paso el proceso de β -eliminación conducente al diéter acetilénico:



Para ello, se preparó una disolución de rac y meso-1,2-dibromo-1,2-diisopropoxietano en éter anhidro y se hizo reaccionar con una suspensión de amiduro sódico en amoníaco líquido a baja temperatura (-78°) para evitar, en el primer paso de reacción, la desbromación competitiva a la deshidrobromación. Cuando la reacción se realizó, utilizando una relación molar amiduro sódico/7c de 3.6, por un período de 50 min, se obtuvo una mezcla 85/15 de diisopropoxietino y (E)-1-bromo-1,2-diisopropoxieteno (8c), contaminada por trazas de (Z) y (E)-1,2-diisopropoxieteno, cuya formación no fue posible evitar totalmente. Los intentos de separar el diisopropoxietino por destilación a alto vacío fracasaron, pues se produjo la codestilación de la bromoolefina residual. De forma análoga a lo observado en los intentos de obtención de 9c a partir de 1-cloro-1,2-diisopropoxieteno, el aumentar la relación molar amiduro sódico/dibromado o prolongar el tiempo de reacción no permitió conseguir el ataque total de la bromoolefina intermedia, siendo atacado preferentemente por el exceso de base el diisopropoxietino ya formado. A continuación se resumen los resultados más significativos de las experiencias realizadas en este campo

Ensayo	Relación Molar Amiduro/dibromado	Tiempo Reacción (min)	Relación Diéter/Bromo- olefina en el crudo
1	3.6	50	85/15
2	3.9	80	70/30
3	5.6	50	50/50

A la luz de estos hechos, se descartó el presente procedimiento y se decidió aislar la bromoolefina intermedia 8c, mediante tratamiento del 1,2-dibromo-1,2-diisopropoxietano (7c) con tert-butóxido potásico, como paso previo a la deshidrobromación final con amiduro sódico



El tratamiento de una mezcla de rac y meso-1,2-dibromo-1,2-diisopropoxietano (rac/meso : 45/55) con tert-butóxido potásico condujo con buen rendimiento (80-94%) a un solo isómero olefínico al que se asignó la configuración E en base al desplazamiento químico de su protón etilénico ($\tau = 4.29$). Análogamente a lo

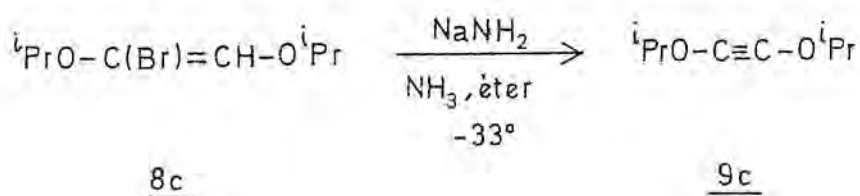
observado para los correspondientes derivados metílico (8a) y etílico (8b), el (E)-1-bromo-1,2-diisopropoxieteno (8c) mostró una gran sensibilidad frente al oxígeno atmosférico, oxidándose con suma facilidad a bromoisopropoxiacetato de isopropilo (11c). Asimismo, los tratamientos térmicos del isómero olefínico E, como son los inherentes a los procesos de destilación, ocasionaron isomerización parcial del mismo. La isomerización fue, incluso, observable a temperatura ambiente, llegando a predominar el isómero Z al cabo de 72 horas en estas condiciones, pero se inhibió a -13° .

Desde un punto de vista sintético, este proceso de isomerización era favorable por cuanto, como ya se ha dicho en la presente exposición, las olefinas Z (con el halógeno y el hidrógeno en trans), resultan más fácilmente atacadas por el amiduro sódico que los correspondientes isómeros E. A fin de obtener mezclas olefínicas ricas en isómero Z en condiciones controladas, se estudió la isomerización fotoquímica de la olefina E. Trabajando en solución pentánica y en atmósfera inerte, la irradiación a 254 mm condujo, en un corto periodo de tiempo (3 horas) a mezclas equimoleculares de ambos isómeros.

Tanto la estereoquímica del proceso de deshidrohalogenación de 7c como la naturaleza de los procesos de oxidación e isomerización de 8c se comentarán más detalladamente en el capítulo IX.

El curso de la reacción del 1-bromo-1,2-diisopropoxieteno (8c) con amiduro sódico para dar el diisopropoxietino (9c) mostró

depender más marcadamente de la proporción de base empleada que de la composición isomérica de la olefina de partida



Así, cuando se empleó un 50% de exceso de base, tanto partiendo de mezclas isoméricas ricas en isómero E como de mezclas equilibradas de los isómeros E y Z, únicamente se consiguió un ataque del 50-55% sobre la olefina de partida, reaccionando en ambos casos la totalidad del isómero Z, a pesar de prolongar considerablemente el tiempo de reacción.

Dado que el diisopropoxietino no podía separarse del (E)-1-bromo-1,2-diisopropoxieteno por destilación, se decidió aumentar la proporción de base empleada en el proceso de deshidrobromación a fin de conseguir el ataque total de la bromoolefina.

Empleando un exceso de amiduro sódico del 200%, las mezclas olefínicas ricas en isómero Z (Z/E \sim 1/1) resultaron totalmente deshidrobromadas en 30 minutos, obteniéndose el diisopropoxietino con buen rendimiento (82-87%). Por su parte las mezclas ricas en isómero E (Z/E \sim 15/85) o bien el isómero E puro, necesitaron un tiempo más largo (50 min.) para reaccionar totalmente.

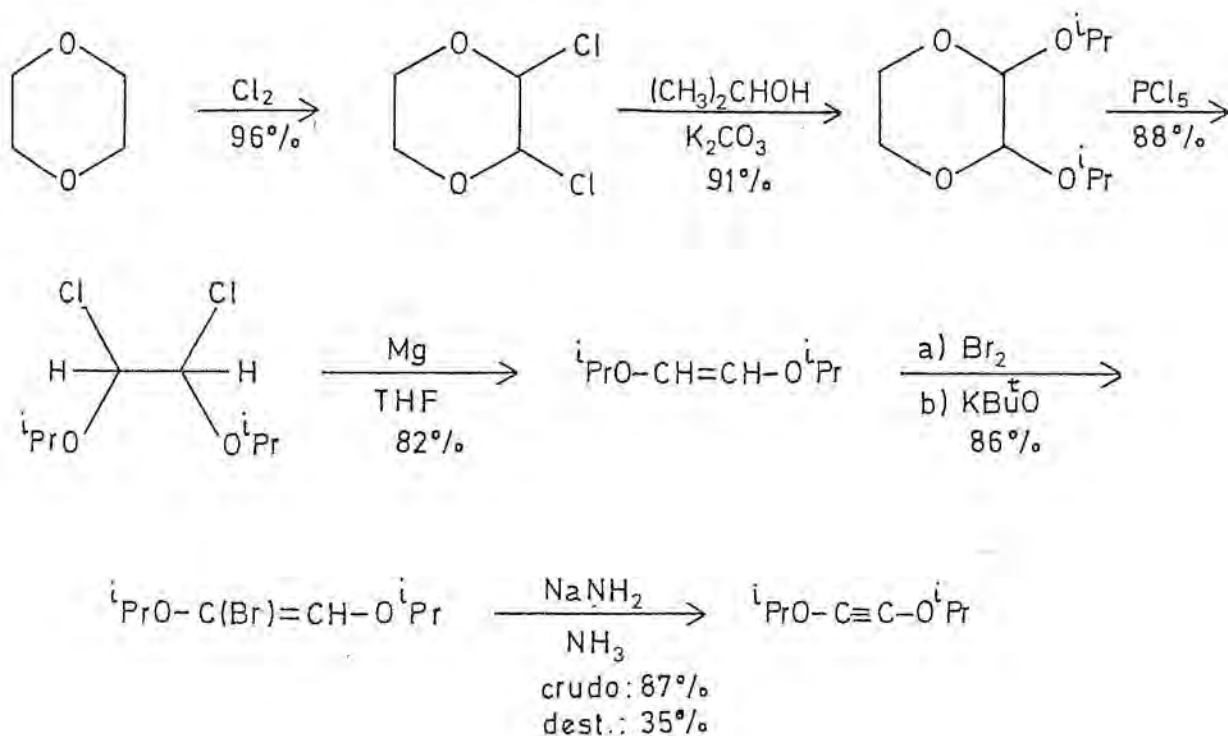
En estas condiciones, el rendimiento en diisopropoxietino crudo fue ligeramente inferior (70-72%), probablemente a causa del ataque parcial del diisopropoxietino formado por el exceso de amido-ro sódico presente.

Si bien el producto de reacción crudo presentaba un espectro de RMN en el que no se apreciaba la existencia de ningún otro compuesto, pareció oportuno, con vistas al estudio de la reactividad del diéter acetilénico, disponer de este en forma pura. La destilación a alto vacío (0.001 torr) y baja temperatura (0°) del diisopropoxietino crudo permitió cumplir este objetivo, si bien esta operación ocasionó un notable descenso en el rendimiento en diéter acetilénico a causa de la inestabilidad térmica del mismo en ausencia de disolventes.

El producto destilado, en solución pentánica, se mostró indefinidamente estable a -78°. A temperaturas próximas a 0°, no se observaba la formación de productos de descomposición en un período de 3-4 horas, mientras que a temperatura ambiente las soluciones de diisopropoxietino resultaban totalmente descompuestas en 24 horas, dando lugar a la formación de un número elevado de productos, entre los que no se detectó el hexaisopropoxibenceno (véase capítulo VIII).

El diisopropoxietino constituyó el primer ejemplo de diéter acetilénico aislado en forma pura. Su preparación a partir de dioxano puede realizarse con un 47.1% de rendimiento, como pro-

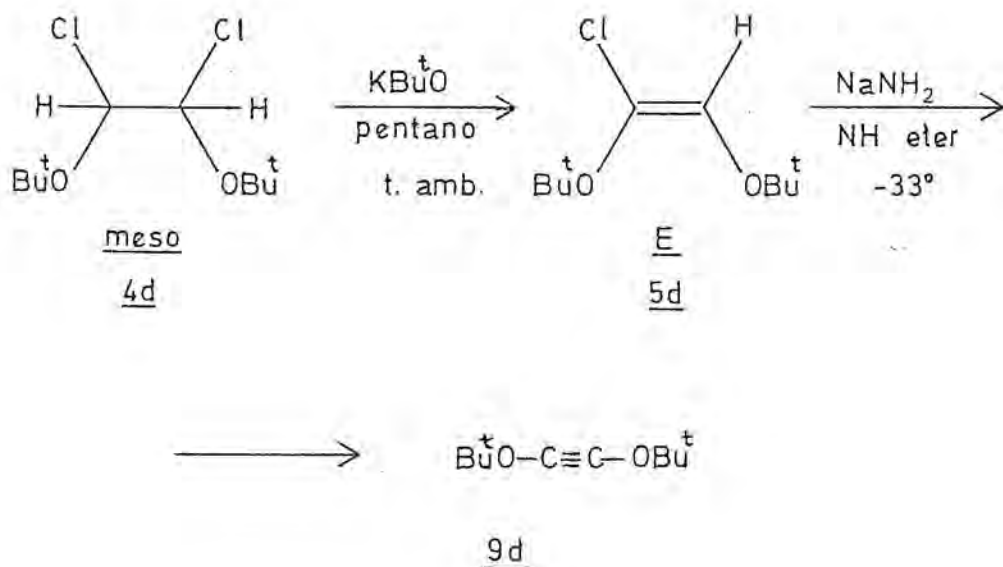
ducto crudo, o con un rendimiento del 19.0%, como producto destilado, mediante un proceso de siete pasos que se resume a continuación:



A la luz de la estabilidad observada en el diisopropoxietino, resultó evidente que el resto isopropoxi no poseía suficiente volumen para impedir totalmente la aproximación de las moléculas del diéter acetilénico necesaria para la polimerización. A pesar de que el compuesto mostró ser suficientemente estable para permitir una primera aproximación a su reactividad (capítulo VII) y a sus aplicaciones sintéticas (capítulo VIII), no quedaban totalmente cubiertos con su preparación nuestros objetivos de sintetizar un diéter acetilénico estable, por lo que se iniciaron experiencias encaminadas a la preparación del di-tert-butoxietino.

c) Di-*tert*-butoxietino1. via 1,2-di-*tert*-butoxi-1-cloroeteno

Disponiendo del 1,2-di-*tert*-butoxi-1,2-dicloroetano (4d), la aplicación de una secuencia de β -eliminación aparecía como el camino más directo para la preparación del di-*tert*-butoxietino.



La reacción del derivado diclorado 4d con *tert*-butóxido potásico, en solución pentánica, transcurrió más lentamente que la de los correspondientes derivados metílico (4a), etílico (4b) e isopropílico (4c), y condujo con elevado rendimiento (90%) al 1,2-di-*tert*-butoxi-1-cloroeteno (5d).

Desde el punto de vista estereoquímico, partiendo de meso-1,2-di-*tert*-butoxi-1,2-dicloroetano (4d) se obtuvo un solo isómero

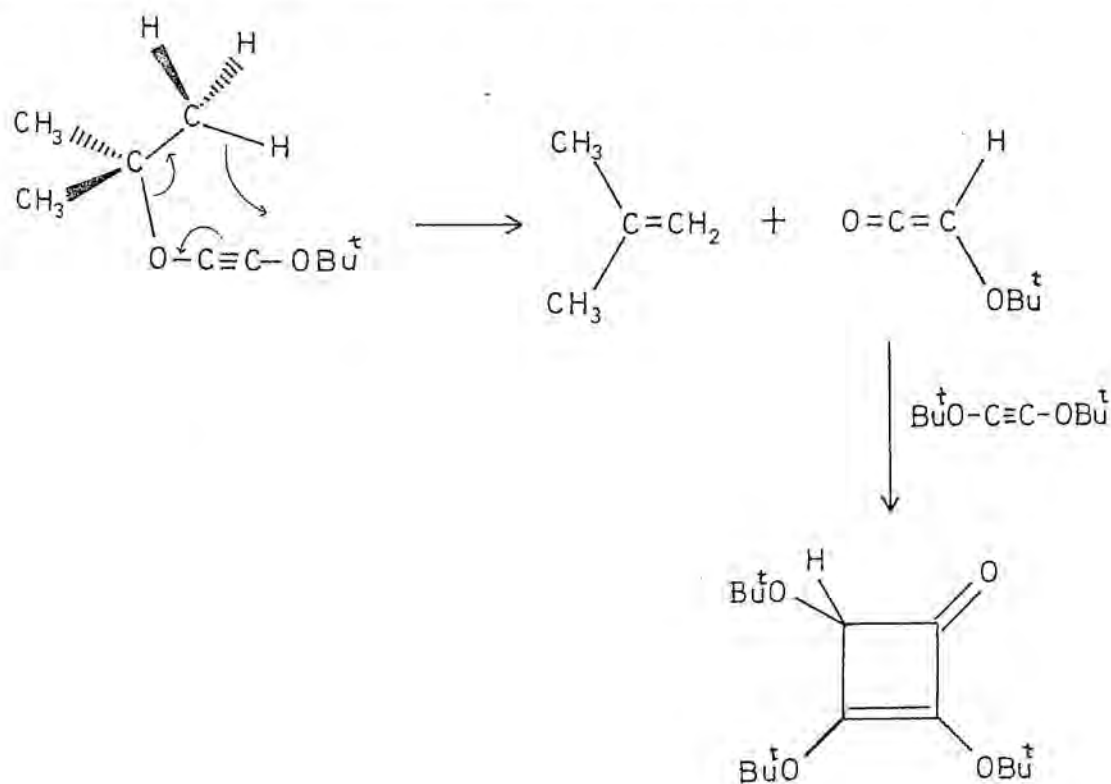
olefínico ($\tau = 4.09$) al que se asignó la configuración \bar{E} en base a la dificultad de su deshidrocloración a di-tert-butoxietino mediante amiduro sódico en amoníaco líquido, según se comentará más adelante. Si bien la transformación de 4d en 5d es formalmente estereoespecífica para una β -eliminación antiperiplanar, deben tenerse también en cuenta los resultados de la deshidrocloración de 2c, de acuerdo con los cuales, y según se verá en el capítulo IX, es probable la existencia en el proceso de un intermedio carbaniónico.

A diferencia de lo observado en los derivados metílico (5a), etílico (5b) e isopropílico (5c), el (\bar{E})-1,2-di-tert-butoxi-1-cloroetano (5d) no mostró sensibilidad frente al oxígeno atmosférico, pudiendo ser interpretado este hecho como una primera evidencia de la protección estérica ofrecida por el resto tert-butoxi.

Cuando se hizo reaccionar la olefina 5d con un gran exceso (5/1) de amiduro sódico en amoníaco líquido durante 45 min., se observó por espectroscopía de RMN en los crudos de reacción la aparición de un nuevo sistema tert-butílico ($\tau = 8.69$), que se asignó al di-tert-butoxietino (9d). Si bien el ataque sobre la olefina de partida no fue total, la recuperación de materia orgánica fue prácticamente cuantitativa para la relación diéter/cloroolefina presente en los crudos, lo que se interpretó como una prueba de la estabilidad del di-tert-butoxietino en las condiciones de reacción. Repitiendo el tratamiento con amiduro sódico sobre los crudos de reacción, se consiguió el ataque total de la cloroolefina y pudo obtenerse el di-tert-butoxietino con

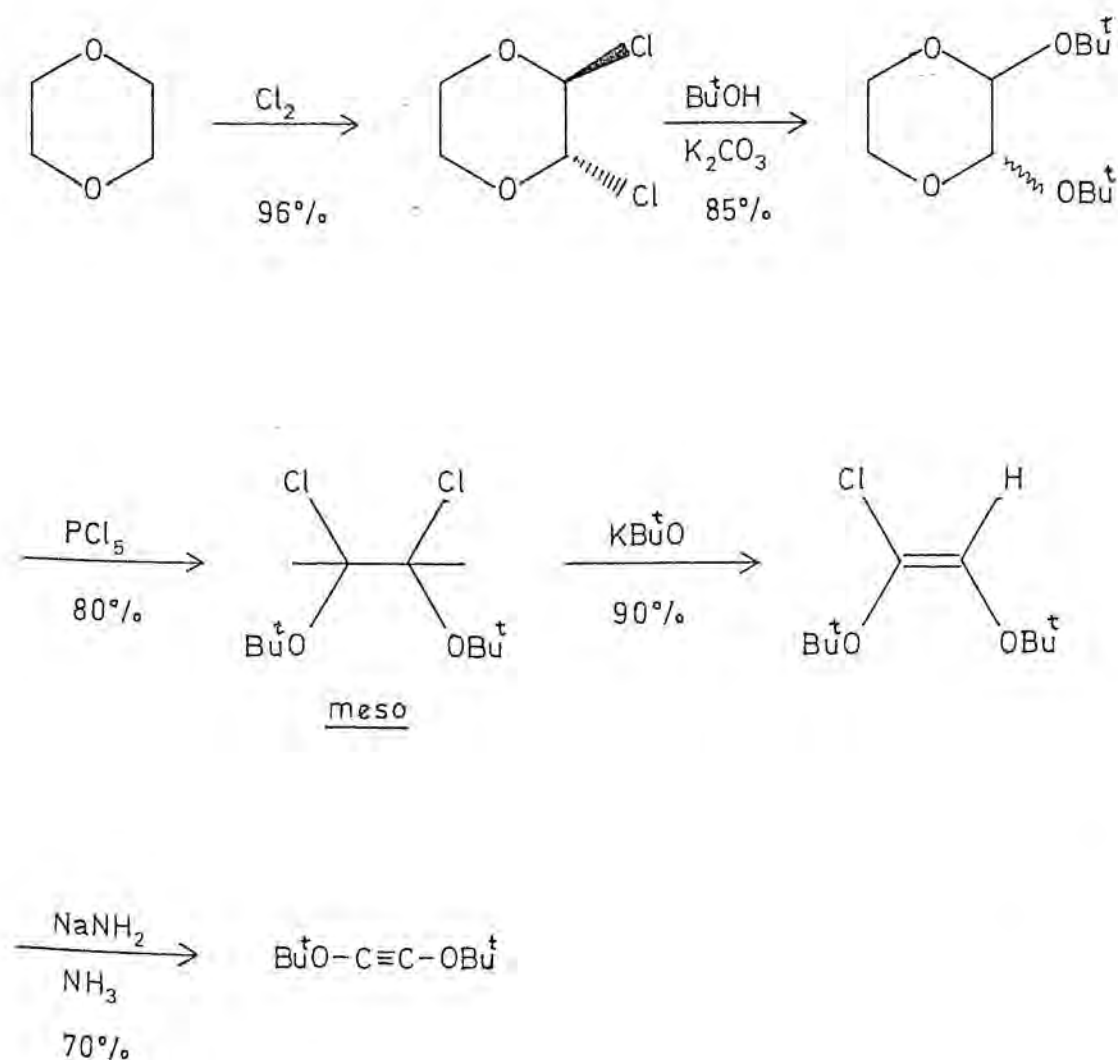
buen rendimiento (61-70%).

El di-tert-butoxietino crudo mostró ser espectroscópicamente (IR y RMN) idéntico al producto analítico obtenido por destilación. Por su parte, el di-tert-butoxietino analítico se presentó en forma de un sólido incoloro, con p.f. 8.5° y presentó notable estabilidad. Pudo ser almacenado indefinidamente en forma sólida en un refrigerador (-13°) y no mostró descomposición apreciable en disolución pentánica a temperatura ambiente durante 24 horas. En ausencia de disolventes, muy lentamente, o a reflujo de benceno, rápidamente, experimentó descomposición por eliminación de 2-metilpropeno y posterior cicloadición del tert-butoxiceteno así formado con el di-tert-butoxietino residual, mediante un proceso común en la química de los monómeros acetilénicos ¹³⁷ :



Debe señalarse que la 2,3,4-tri-tert-butoxiciclobutenona es el único producto de descomposición del di-tert-butoxietino detectado y, por consiguiente, el grupo tert-butoxi resulta suficientemente voluminoso para impedir la polimerización del diéter acetalénico.

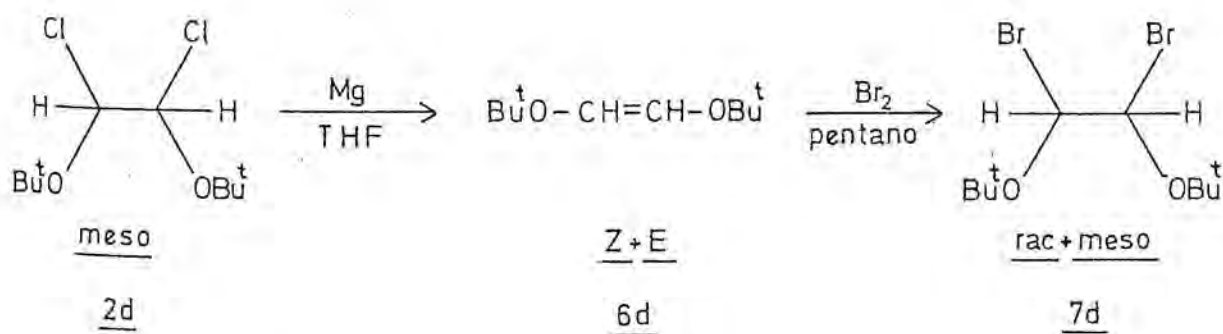
Mediante el proceso de β -eliminación que acabamos de comentar, se completa una secuencia sintética de cinco pasos que permite obtener el di-tert-butoxietino a partir del dioxano con un rendimiento global del 41.1%



2. via 1-bromo-1,2-di-tert-butoxieteno

Habida cuenta de las dificultades existentes en la deshidrocloración del (E)-1,2-di-tert-butoxi-1-cloroeteno mediante amiduro sódico para dar di-tert-butoxietino, pareció oportuno estudiar la secuencia alternativa, a través de derivados bromados, para intentar optimizar el rendimiento global del diéter acetilénico.

La transformación del 1,2-di-tert-butoxi-1,2-dicloroetano (2d) en el 1,2-dibromo-1,2-di-tert-butoxietano (7d), se realizó según el esquema habitual:

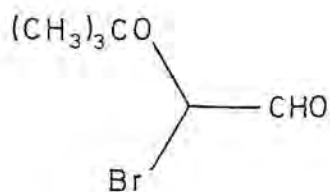


La descloración de 2d con magnesio en el seno de tetrahydrofurano condujo con buen rendimiento (60-75%) al 1,2-di-tert-butoxieteno (6d). Desde el punto de vista estereoquímico, es importante señalar que, si bien el 1,2-di-tert-butoxi-1,2-dicloroetano de

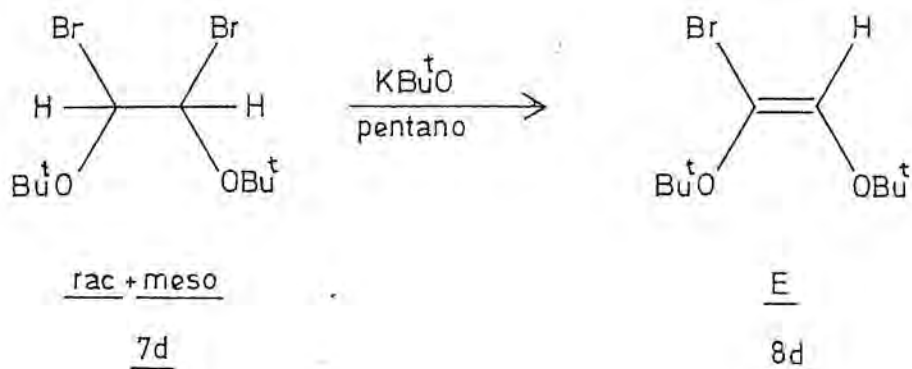
partida era exclusivamente meso, se obtuvo una mezcla cis-trans de olefinas, de composición $\underline{Z}/\underline{E} = 47/53$.

La bromación de la mezcla olefínica comentada condujo a una mezcla de rac y meso-1,2-dibromo-1,2-di-tert-butoxietano, de composición rac/meso = 44/56, lo que tiende a indicar un curso estereoespecífico anti en la bromación. Es interesante recordar aquí que la cloración de una mezcla cis-trans similar de 6d condujo exclusivamente al meso-1,2-di-tert-butoxi-1,2-dicloroetano (2d).

El 1,2-dibromo-1,2-di-tert-butoxietano (7d), se presentó en forma de un sólido cristalino, muy sensible a la humedad, y, en general, no se aisló. El mismo compuesto se mostró inestable en disolución a 30-40°, dando lugar a un compuesto carbonílico ($\bar{\nu}_{\text{máx}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$), muy probablemente el bromo-tert-butoxiacetaldéhidido:

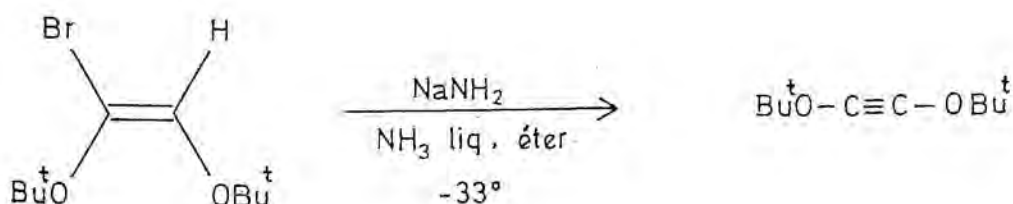


La reacción de 7d con tert-butóxido potásico condujo al 1-bromo-1,2-di-tert-butoxi-eteno (8d) con elevado rendimiento (83%). Se obtuvo un solo isómero olefínico ($\tau = 4.04$) al que se asignó, por analogía a lo observado en los correspondientes derivados etílico (8b) e isopropílico (8c), la configuración E:



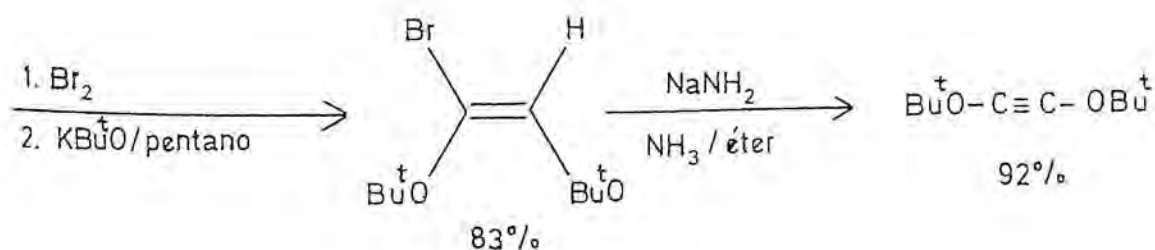
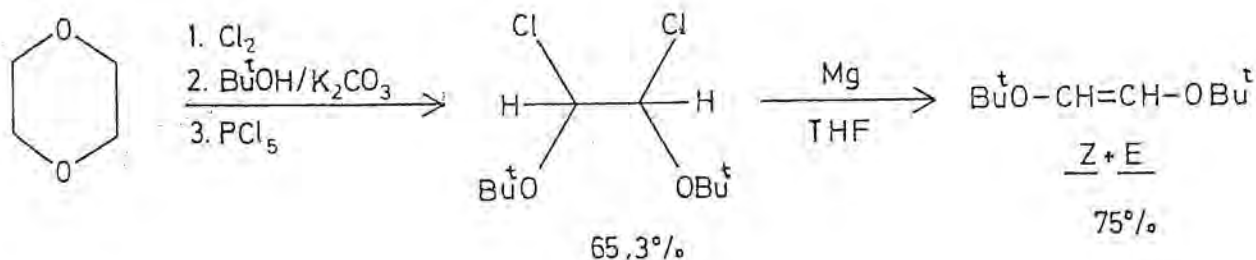
A diferencia con lo observado en las bromoolefinas 8 con restos alquilo menos voluminosos, el (E)-1-bromo-1,2-di-tert-butoxiéno no mostró en absoluto sensibilidad frente al oxígeno atmosférico ni tendencia a la isomerización térmica.

El paso final de la secuencia sintética, consistente en la reacción de 8d con amiduro sódico en el seno de amoníaco líquido:



transcurrió en el sentido deseado. Trabajando a una relación molar de amiduro sódico/bromoolefina igual a 5, y fijando el tiempo de reacción en 18 min., resultó totalmente atacada la olefina de partida y se obtuvo el di-tert-butoxietino con un 92% de rendimiento.

En conjunto, la secuencia sintética que acabamos de comentar permite la preparación del de-tert-butoxietino, en siete pasos a partir del dioxano, con un rendimiento global del 37.4%.



Resumiendo, la secuencia a través de los derivados bromados no representa una optimización en el rendimiento respecto a la correspondiente secuencia a través de los derivados clorados siendo, además, dos pasos más larga.

VII. REACTIVIDAD DE LOS DIETERES
ACETILENICOS

Como ya se ha indicado anteriormente, aunque los diéteres acetilénicos son descritos por diversos métodos semiempíricos de cálculo SCF MO como sustancias termodinámicamente estables -es decir, con entalpías de formación negativas-, muestran una inestabilidad cinética que se traduce en una acentuada tendencia a la polimerización. En el caso de diisopropoxietino y di-tert-butoxietino, esta tendencia queda inhibida en gran parte por efectos estrictamente estéricos, por cuanto los substituyentes son muy voluminosos y actúan como una coraza protectora del sistema electrónico π , dificultando la aproximación intermolecular necesaria para que exista reacción. En cualquier caso, la inhibición de la polimerización por causas estéricas debe aumentar exponencialmente con el volumen de los substituyentes, dado que estos existen tanto en la molécula "substrato" como en la molécula "reactivo", mientras que la evolución de la reactividad frente a un agente externo debe variar de forma lineal y es de esperar que los diéteres acetilénicos "estables" se muestren activos frente a nucleófilos y, en especial, electrófilos.

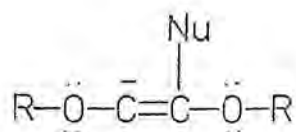
Es bien sabido que los alquinos, a diferencia de los alquenos, son en general más susceptibles a los ataques de agentes

nucleófilos que a los de electrófilos¹³⁸. Sin embargo, en el caso de los diéteres acetilénicos, tanto los argumentos basados en la estabilidad del intermedio inicialmente formado como los derivados de la teoría de perturbaciones de orbitales moleculares tienden a indicar un notable aumento en la reactividad frente a electrófilos.

Así, los carbocationes vinílicos originados por adición de un electrófilo (E^+) sobre el triple enlace se hallarán estabilizados por resonancia con un oxocación ceténico:



mientras que en los carbaniones vinílicos originados por la adición de un nucleófilo (Nu^-) no existe esta estabilización adicional:



Por otra parte, es bien conocido el hecho general de que la sustitución de hidrógeno por un grupo con pares de electrones no compartidos, como p.ej., $\text{R}-\ddot{\text{O}}-$, en una estructura insaturada provoca una elevación de la energía de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) del sistema inicial, con lo que la reactividad frente a electrófilos se ve potenciada y la reactividad frente a nucleófilos

disminuida. En el caso del acetileno, las variaciones previstas por el método MNDO en las energías de los orbitales frontera para la sustitución de uno o ambos átomos de hidrógeno por grupos metoxi son las siguientes:

	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)
H-C \equiv C-H	-11.0265	2.1481
H-C \equiv C-OMe	-10.2696	1.9259
MeO-C \equiv C-OMe	- 9.7054	1.7376

Los valores reseñados aquí para metoxietino y dimetoxietino corresponden a promedios entre orbitales de energías muy parecidas (véase Capítulo V).

Como puede verse, la progresiva sustitución de hidrógeno por metoxi provoca una notable elevación en la energía del HOMO del sistema insaturado, mientras que la energía del LUMO disminuye muy levemente. Consecuentemente, el cálculo predice que la reactividad relativa frente a electrófilos se hallará muy incrementada en el dimetoxietino respecto al etino y que, del mismo modo, la reactividad frente a nucleófilos se hallará ligeramente incrementada.

Los procesos estudiados sobre diisopropoxietino y di-tert-butoxietino, que se comentarán a continuación, incluyen la hidratación catalizada por ácido, la hidrogenación catalítica y la formación de complejos con dicobalto octacarbonilo. Igualmente se

describen los intentos de cicloadición [4 + 2] mediante reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa realizados a partir del di-tert-butoxietino.

A) Hidratación catalizada por ácidos

Mientras los alquinos normales se hidratan sólo en medio fuertemente ácido y en presencia de sales de Hg^{II} como catalizador, los monoéteres acetilénicos experimentan un proceso similar en presencia de ácido diluido y sin necesidad de catalizador¹⁴⁰. El proceso es muy rápido, explosivo en algunos casos, y en su facilidad deben influir no sólo el nivel energético del HOMO del éter de inol sino también la polarización del triple enlace:

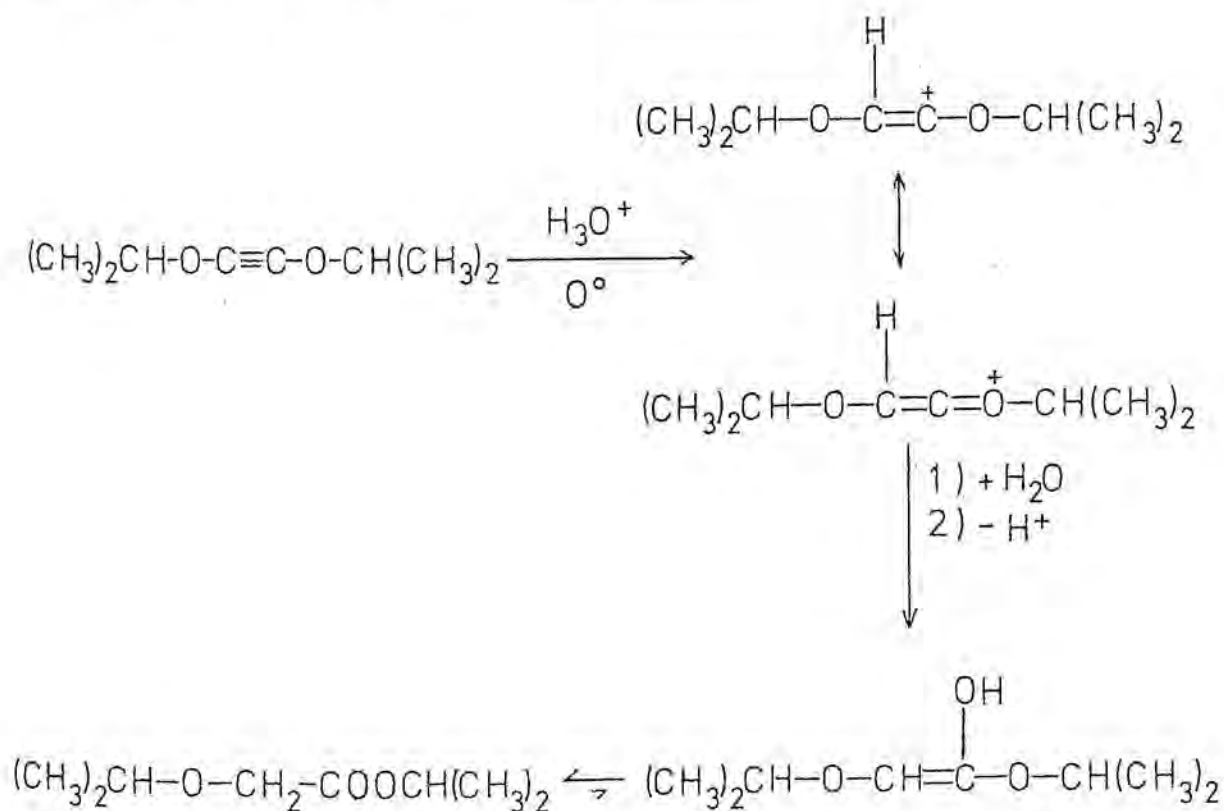


puesta de manifiesto por espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C y por medidas de momento dipolar¹⁴¹⁻³. Una confirmación de esta participación en el proceso de hidratación puede hallarse en el hecho de que los correspondientes tioéteres se hidratan entre 10^3 y 10^4 veces más lentamente, siendo la capacidad cesora de carga π frente al triple enlace menor en el azufre que en el oxígeno⁴².

Si bien la mencionada polarización debe estar ausente en un diéter acetilénico, la presente reacción fue elegida en los trabajos pioneros sobre este tipo de compuestos^{23,26-7} como

método indirecto para evidenciar la formación de los mismos. Claramente, en estos casos el éxito de la reacción radicó en la elevada energía del HOMO del diéter acetilénico.

En el caso del diisopropoxietino, la hidratación transcurrió totalmente en 45 minutos, a 0° , en solución diluida de pentano/éter y en presencia de H₂SO₄ 2N para dar, casi cuantitativamente, el isopropoxiacetato de isopropilo:

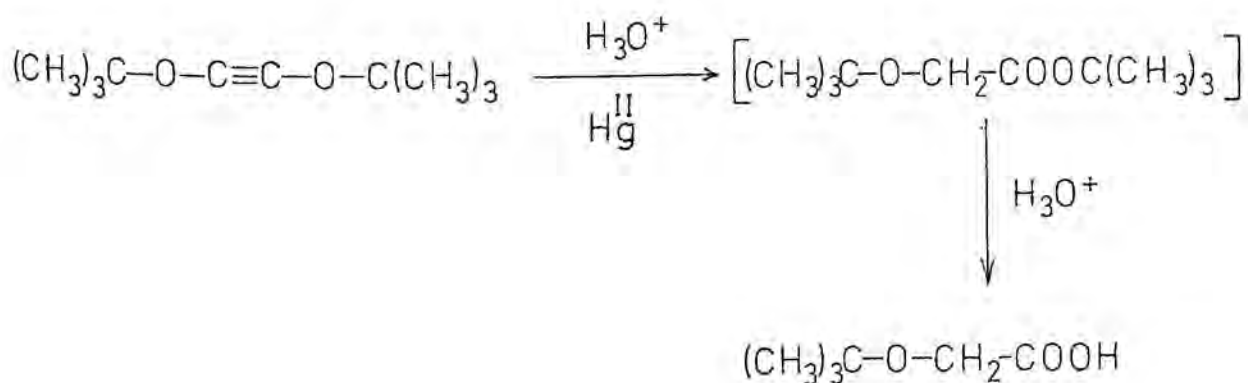


El producto de la reacción, que había sido descrito en una patente¹⁴⁴, se caracterizó espectroscópicamente. En particular

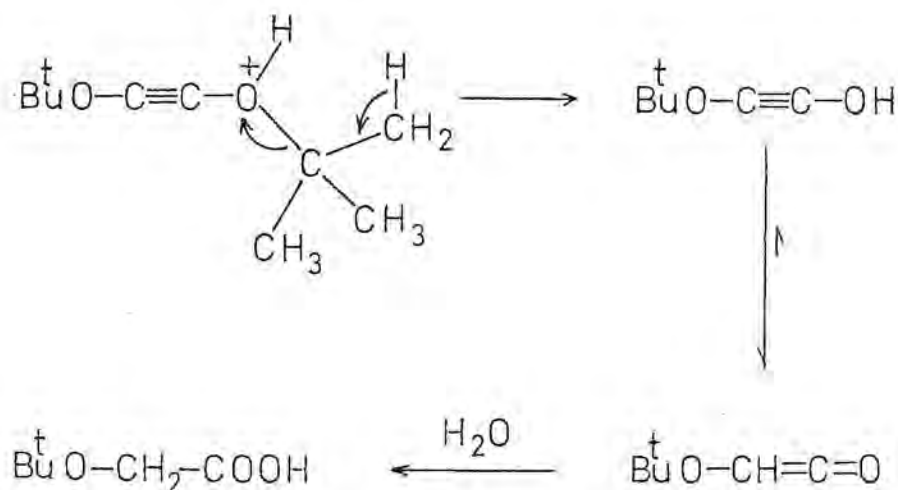
los datos del espectro IR mostraron buena concordancia con los descritos por Laato e Isolato¹⁴⁵.

En las mismas condiciones, no obstante, el di-tert-butoxietino no reacciona en absoluto, recuperándose inalterado cuantitativamente. Evidentemente, intervienen aquí los factores estéricos antes aludidos y en este sentido, como se ha indicado ya en el Capítulo V, el grupo tert-butoxi, angular, es más efectivo que el tert-butilo, lineal, en la protección de la región central de la molécula. Por otra parte, la diferencia en cuanto a tamaño entre los grupos isopropilo y tert-butilo es notoria y bien conocida.

La hidratación del di-tert-butoxietino pudo conseguirse, parcialmente, por reacción con ácido sulfúrico 6N en presencia de sulfato de mercurio (II) a temperatura ambiente durante 165 minutos. No obstante, debido a la gran sensibilidad de los esteres tert-butílicos a la hidrólisis ácida¹⁴⁶, el producto aislado de la reacción fue el ácido tert-butoxiacético¹⁴⁷, que se obtuvo con un rendimiento del 59% sobre el diéter reaccionado.



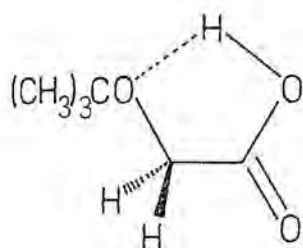
A la luz de la naturaleza del producto aislado en la reacción, así como de la no detección del tert-butoxiacetato de tert-butilo, podría pensarse en que, a causa del impedimento estérico, la protonación inicial se produce sobre el oxígeno etéreo, menos básico que el sistema π pero, probablemente, más asequible, dando lugar a un proceso alternativo que transcurre a través del tert-butoxiceteno:



En cualquier caso, la no detección de tri-tert-butoxiciclobutenona (véase Capítulo VIII) en la fase orgánica resta validez a esta interpretación, si bien no la excluye totalmente.

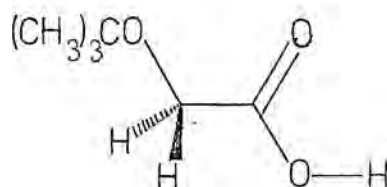
El ácido tert-butoxiacético se caracterizó espectroscópicamente. Es de destacar la complejidad de las absorciones hidroxílicas y carbonílicas de su espectro IR, cuyo estudio ha sido realizado por Oki e Hirota¹⁴⁸ y explicado en base a la existencia

de las conformaciones cis (con puente de hidrógeno intramolecu- lar) y trans así como la de un dímero



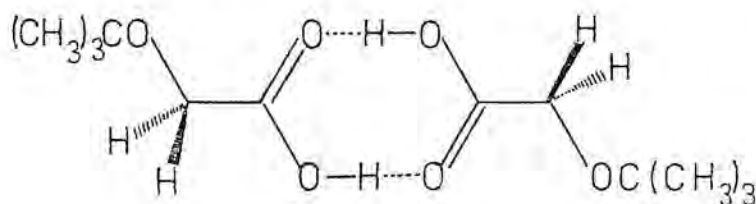
$$\nu_{\text{OH}} = 3520 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{CO}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$$



$$\nu_{\text{OH}} = 3450 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{CO}} = 1785 \text{ cm}^{-1}$$



$$\nu_{\text{OH}} = 3100 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{CO}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$$

B) Hidrogenación catalítica

Es bien sabido que los alquinos constituyen uno de los ti- pos de compuestos más fácilmente hidrogenables. En presencia de los catalizadores normales, el producto final de la reacción es generalmente un alcano pues los alquenos mono- o disustituidos inicialmente formados son, a su vez, fácilmente hidrogenables.

En el caso de los diéteres acetilénicos, en especial los estudiados en este trabajo, los productos finales del proceso de hidrogenación deben ser el 1,2-diisopropoxietano¹⁴⁹ y el 1,2-

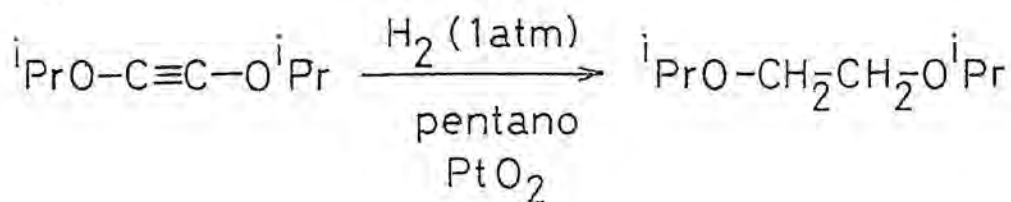
di-tert-butoxietano¹⁵⁰, compuestos estables y bien conocidos.

Previamente al estudio de la hidrogenación del diisopropoxietino, se estudió el correspondiente proceso sobre el (Z) y (E)-1,2-diisopropoxieteno a fin de seleccionar el catalizador más adecuado y disponer de 1,2-diisopropoxietano como producto de referencia. Empleando como catalizador paladio sobre carbón al 5%, la hidrogenación del 1,2-diisopropoxieteno en solución pentánica transcurrió rápidamente a una presión de 1 atm. y condujo, con muy buen rendimiento, al 1,2-diisopropoxietano. Por otra parte, cuando se empleó platino metálico, generado *in situ* por reducción del correspondiente dióxido (catalizador de Adams), la absorción de gas fue aún más rápida pero, una vez consumida la cantidad estequiométrica de hidrógeno, la absorción prosiguió a velocidad menor produciéndose considerable hidrogenolisis del producto de reacción.

En cualquier caso, dado que era posible detectar el punto final de la reacción tanto en base a la notable disminución en la velocidad de consumo de gas que se producía coincidiendo con él, como a partir de simples consideraciones volumétricas basadas en la estequiometría del proceso, se seleccionó por su mayor efectividad el último catalizador considerado.

Así, cuando se hizo reaccionar una solución pentánica de diisopropoxietino, previamente enfriada a -78° , con hidrógeno a la presión de 1 atm. en presencia de PtO_2 tuvo lugar un proceso fuertemente exotérmico y el ritmo de absorción de gas fue muy

vivo. Deteniendo la reacción al alcanzarse la absorción de la cantidad estequiométrica de hidrógeno, pudo aislarse con un 89% de rendimiento el 1,2-diisopropoxietano, caracterizado por la aparición en el espectro de RMN de un singlete a τ : 6.60 ppm, y que resultaba idéntico a una muestra auténtica del mismo compuesto.

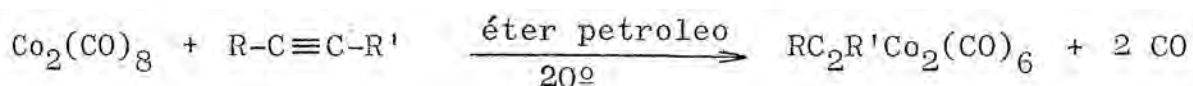


Los intentos realizados para hidrogenar el di-tert-butoxietano en las mismas condiciones experimentales, tanto empleando paladio sobre carbón como platino como catalizadores, resultaron infructuosos, lo que constituye una evidencia más de la protección estérica diferencial de los grupos tert-butilo e isopropilo sobre el sistema indioxi.

C) Reacción con dicobalto octacarbonilo

Los metal-carbonilos reaccionan con los alquinos en disolventes inertes para dar una gran variedad de compuestos organometálicos más o menos estables, además de productos -organometálicos y exclusivamente orgánicos- de oligomerización (véase Capítulo VIII).

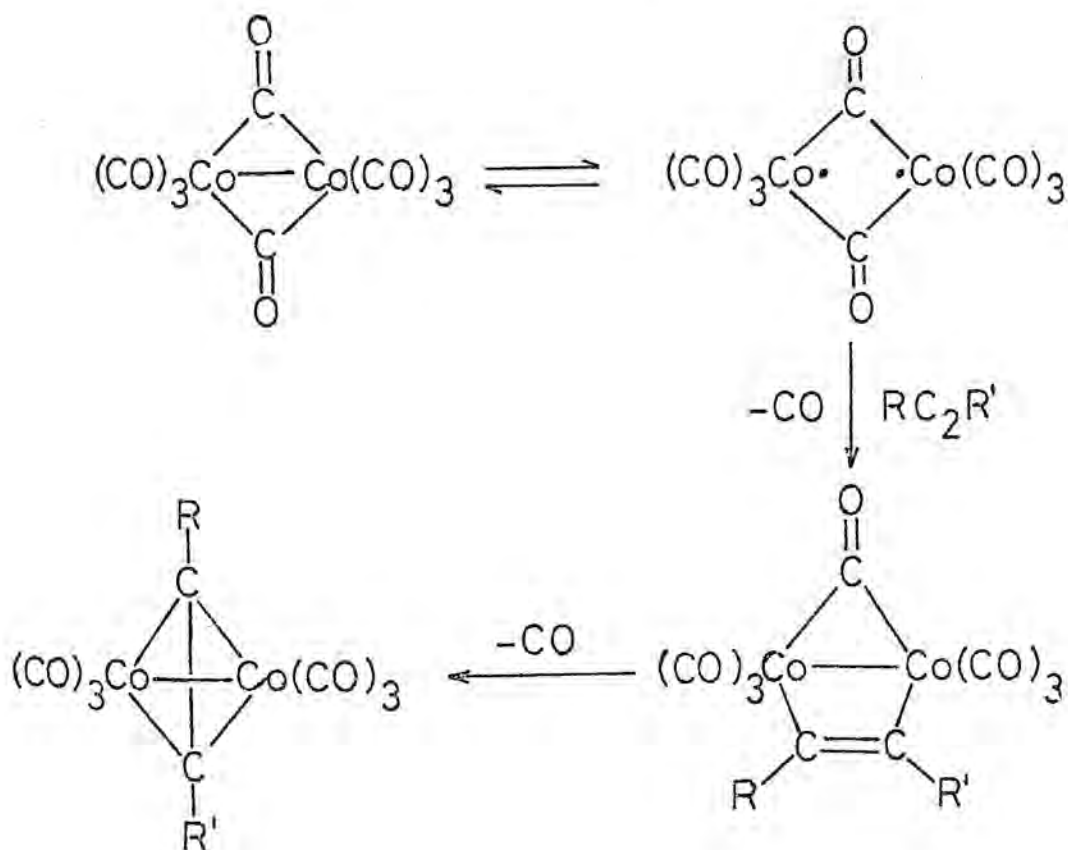
Concretamente, Sternberg et al.¹⁵¹ encontraron que el dicobalto octacarbonilo reacciona rápidamente con los acetilenos, a temperatura ambiente, para dar complejos del tipo $RC_2R'Co_2(CO)_6$, estables. Esta reacción supone el desplazamiento de dos de los grupos carbonilo por una molécula de alquino, de manera que este actúa como un ligando de cuatro electrones:



Un estudio de difracción de Rayos X del complejo correspondiente al difeniletino¹⁵² demostró que la estructura de estos compuestos se corresponde con la del $Co_2(CO)_8$, por simple sustitución de los carbonilos puente por la molécula de alquino. Es interesante señalar, desde un punto de vista estructural, que el ligando orgánico incorporado en estas moléculas pierde su naturaleza acetilénica, según se deduce de la pérdida de linealidad, pronunciado alargamiento del enlace C-C ($\sim 1.46 \text{ \AA}$) y desaparición, en el espectro IR, de la tensión $C\equiv C$, apareciendo en su lugar una nueva tensión a 1538 cm^{-1} , correspondiente a un orden de enlace mucho menor. No obstante, los alquinos incorporados en estos complejos pueden liberarse muy fácilmente por oxidación¹⁵³⁻⁵ por lo que la formación de complejos con dicobalto octacarbonilo ha sido propuesta como método de protección del triple enlace.

Tirpak, Hollingsworth y Wotiz¹⁵⁶ estudiaron sistemáticamente, en 1960, la reactividad de los alquinos frente al dicobalto

octacarbonilo viendo que no existía, aparentemente, correlación alguna con la naturaleza electrónica del sustrato. No obstante, sí parecían ser importantes los efectos estéricos, dado que los alquinos con sustituyentes voluminosos reaccionaban más lentamente. Posteriormente, los mismos autores dedujeron, en base a un estudio cinético, que el paso inicial de la reacción consistía en la rotura homolítica del enlace Co-Co y propusieron el siguiente mecanismo para la reacción¹⁵⁷ :

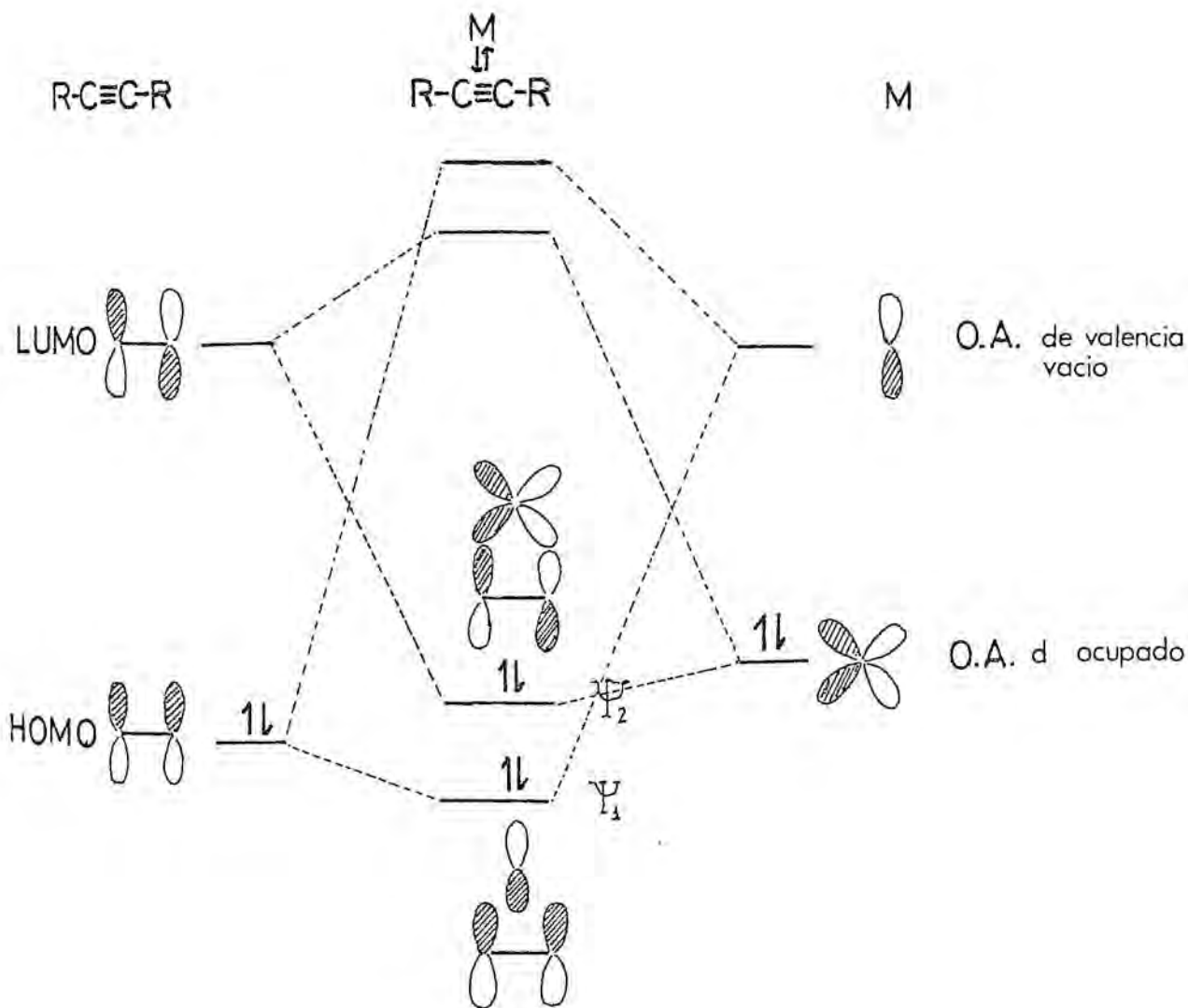


Debe señalarse que investigaciones cinéticas realizadas por otros autores¹⁵⁸ usando como substratos carbinoles y glicoles acetilénicos parecen indicar, sin embargo, que los efectos electrónicos de los substituyentes del triple enlace afectan la formación del complejo y que el primer paso de la reacción consiste en la adición del triple enlace perpendicular al enlace Co-Co, antes que en la rotura homolítica de este último.

Por lo que respecta a los monoéteres acetilénicos, el único precedente bibliográfico lo constituye la preparación del complejo del n-butoxietino, incluida en el trabajo de Tirpak *et. al.*¹⁵⁶ anteriormente comentado. Dicho complejo se obtuvo con muy escaso rendimiento y, en base al desprendimiento de CO medido durante la reacción, los mencionados autores asignaron al éter acetilénico una reactividad relativa inferior al 1% frente a un valor de 100 para el 1-hexino. Como se verá a continuación, esta asignación es, cuando menos, equívoca.

Cuando se estudió en nuestros laboratorios la reacción entre el dicobalto octacarbonilo y el etoxietino¹⁵⁹, el cual debe poseer, por cuestiones estéricas, una reactividad superior a la del butoxiderivado, se observó, en efecto, un muy escaso desprendimiento de gas y no se obtuvo en absoluto el complejo deseado. No obstante, no se recuperó del crudo de reacción el éter acetilénico de partida, completamente estable a la temperatura de trabajo, sino, en su lugar, un material polimérico de consistencia terrosa.

Parece pues claro que el dicobalto octacarbonilo puede provocar la polimerización del éter acetilénico, y la explicación de este fenómeno puede deducirse del análisis de la interacción electrónica que se establece entre el compuesto orgánico y el centro metálico. Se ha señalado¹⁶⁰ que la descripción más adecuada del enlace metal-alquino es la derivada del modelo de Dewar-Chatt¹⁶¹⁻², de acuerdo con la cual el enlace consta de dos componentes interdependientes: solapamiento del sistema π del alquino con un orbital aceptor tipo σ del átomo metálico y retrodonación ("back-bond") resultante del flujo de densidad electrónica desde un orbital atómico ocupado tipo d_{xz} , u otro híbrido $d\pi - p\pi$, hacia el orbital antienlazante π^* del alquino. La perturbación mutua de los orbitales moleculares de ambos sistemas a través de su interacción podrá representarse:



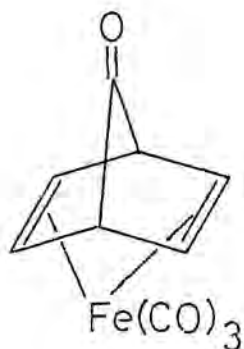
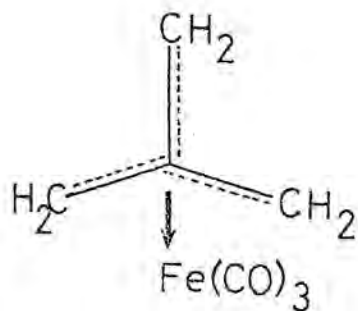
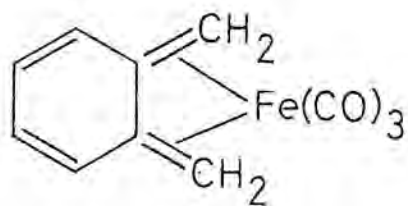
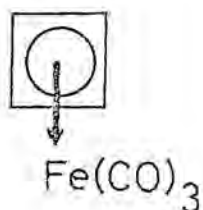
Según han señalado Dewar y Dougherty¹⁶³, el orbital molecular Ψ_1 del complejo tiene el carácter de un orbital molecular π perturbado, mientras que el Ψ_2 tiene el carácter de un orbital d perturbado. De esta manera, y por lo que se refiere al sistema π del ligando orgánico, el orbital Ψ_1 representa al HOMO mientras que el orbital Ψ_2 representa al LUMO.

Como puede verse, ambos orbitales frontera experimentan, a causa de la interacción con el centro metálico, un notable descenso en sus energías, siendo éste, además, mucho más importante en el LUMO que en el HOMO. Ya se ha comentado antes (véase Capítulo I) que los monoéteres acetilénicos exhiben una notable tendencia a la polimerización y que las interacciones intermoleculares más importantes conducentes a ella son las que se establecen entre el HOMO de una molécula y el LUMO de otra. De esta manera, parece lógico que la presencia del metal-carbonilo en el medio de reacción acelere notablemente el proceso de polimerización al posibilitar la interacción entre el HOMO de una molécula no perturbada y el orbital Ψ_2 de otra perturbada y ser esta interacción altamente estabilizante a causa de la pequeña diferencia energética existente entre los niveles implicados en la misma.

Muy probablemente, el hecho que se acaba de comentar se halle relacionado con la elevada tendencia a la ciclotrimerización, en presencia de cantidades catalíticas de níquel-carbonilos, exhibida por los monoéteres acetilénicos¹⁶⁴ si bien las condiciones y mecanismos de ambos procesos son diferentes (véase Capítulo VIII).

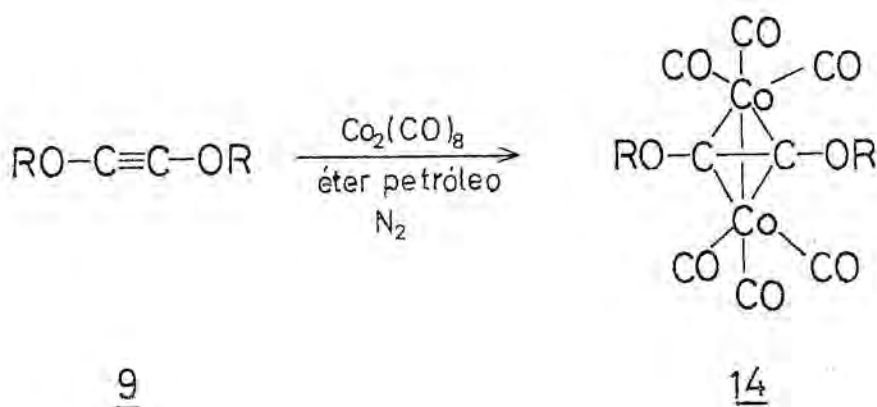
En cuanto a los diéteres acetilénicos, nuestro interés en el estudio de su reacción con dicobalto octacarbonilo radicaba fundamentalmente en conseguir la estabilización de estas moléculas a través de un efecto similar al observado en otros sistemas inestables, tales como el ciclobutadieno, *o*-quinodimetano,

trimetilenmetano o norbornadienona, al formar sus complejos de hierro tricarbonilo¹⁶⁵ :



De esta manera, en 1973, A. Messeguer³¹ consiguió por primera vez la evidencia directa de la formación de un diéter acetilénico, al aislar y caracterizar el hexacarbonilo- μ - η -(dimetoxietino)-dicobalto (Co-Co), estable y con p.f. 62-3°. En cualquier caso, el rendimiento de la obtención del mencionado complejo era bajo e interesaba optimizarlo a fin de disponer de una "fuente" estable de dimetoxietino que permitiera la fácil liberación in situ del diéter acetilénico para el estudio de su reactividad. Evidentemente, este último interés era extensivo a los correspondientes complejos de otros diéteres acetilénicos que pudieran aislarse posteriormente.

En el transcurso del presente trabajo se han repetido las experiencias realizadas por A. Messeguer para la captación del dimetoxietino (9a) con dicobalto octacarbonilo y se han estudiado por primera vez las reacciones de dietoxietino (9b), diisopropoxietino (9c) y di-tert-butoxietino (9d) con el mismo reactivo.



En todos los casos, excepto en el derivado di-tert-butílico 9d, el producto principal de la reacción fue un material polimérico similar al detectado en la reacción entre el etoxietino y el dicobalto octacarbonilo, y los correspondientes complejos se obtuvieron en forma de sólidos cristalinos de color rojo-negruzco con bajo rendimiento. Partiendo de soluciones de dimetoxietino 9a obtenidas tanto por deshidrocloración de 1-cloro-1,2-dimetoxieteno como por deshidrobromación de 1-bromo-1,2-dimetoxieteno, los rendimientos en el complejo 14a no superaron el 0.5% respecto a la olefina de partida consumida, con lo que no consiguió optimizarse el resultado obtenido por A. Messeguer. Análogamente, partiendo de soluciones de dietoxietino

(9b) los rendimientos fueron bajos, pero mostraron una mayor dependencia del substrato de deshidrohalogenación:

substrato	rendimiento [%]
1,2-dicloro-1,2-dietoxietano	0.6
1-cloro-1,2-dietoxieteno	1.3
1-bromo-1,2-dietoxieteno	2.7

que debe atribuirse a la existencia de diferencias en la cantidad real de diéter acetilénico presente en el medio de reacción en función de la facilidad de deshidrohalogenación del substrato de partida, según se ha comentado en el Capítulo IV.

En el caso del diisopropoxietino (9c), la mayor estabilidad del diéter acetilénico permitió el trabajo con cantidades conocidas de producto puro, y pudo estudiarse la influencia de las proporciones relativas de los reactivos sobre el rendimiento de la reacción. Esta influencia mostró ser pequeña, obteniéndose los mejores resultados cuando se trabajó a relaciones molares de $\text{Co}_2(\text{CO})_8/9c$ elevadas:

$\text{Co}_2(\text{CO})_8/9c$	rendimiento [%]
1	3.7
2	5.1
5	4.7

En cualquier caso, los rendimientos no mejoraron sensiblemente respecto a los obtenidos trabajando con dimetoxietino y dietoxietino, sobre todo si se tiene en cuenta que en este caso se partía de producto puro.

Como ya se ha indicado antes, la situación cambió radicalmente al trabajar con el di-tert-butoxietino (9d). En este caso, no se detectó tras la reacción el residuo polimérico habitual, lo que tiende a indicar que, de haber existido polimerización, esta condujo preferentemente a oligómeros de bajo peso molecular. Por otra parte, el rendimiento en hexacarbonilo- μ - η -(di-tert-butoxietino)-dicobalto(Co-Co) (14d) fue elevado (35%).

Los complejos de dicobalto hexacarbonilo 14 aislados en las reacciones anteriormente comentadas se caracterizaron por medida exacta de la masa molecular mediante espectrometría de masas en condiciones de alta resolución, así como por sus espectros de IR y RMN. A continuación se resumen los datos más significativos de las reacciones así como las características espectroscópicas de los complejos, comparadas con las determinadas por A. Messeguer para el derivado metílico 14a

R	<u>9</u>	<u>14</u>	rdto [%]	p.f.	M ⁺	
					calculada	hallada
Me	9a	14a	~ 0.5	62-63 ^o	ref. 31	
Et	9b	14b	~ 2.7	59-40 ^o	399.9039	399.9026
ⁱ Pr	9c	14c	5.1	61 ^o	427.9352	427.9293
Bu ^t	9d	14d	35.0	53-59 ^o	455.9665	455.9599

R	14	IR ($\bar{\nu}_{\text{máx}}$)	RMN (τ)
Me	14a	2090, 2050, 2025, 1595 cm^{-1}	6.31(s)
Et	14b	2092, 2050, 2025, 1592 "	6.16(q, J=7Hz), 8.58(t, J=7Hz)
ⁱ Pr	14c	2080, 2040, 2010, 1575 "	5.95(m, J=6Hz), 8.53(d, J=6Hz)
Bu ^t	14d	2080, 2040, 2020, 1540 "	8.58(s)

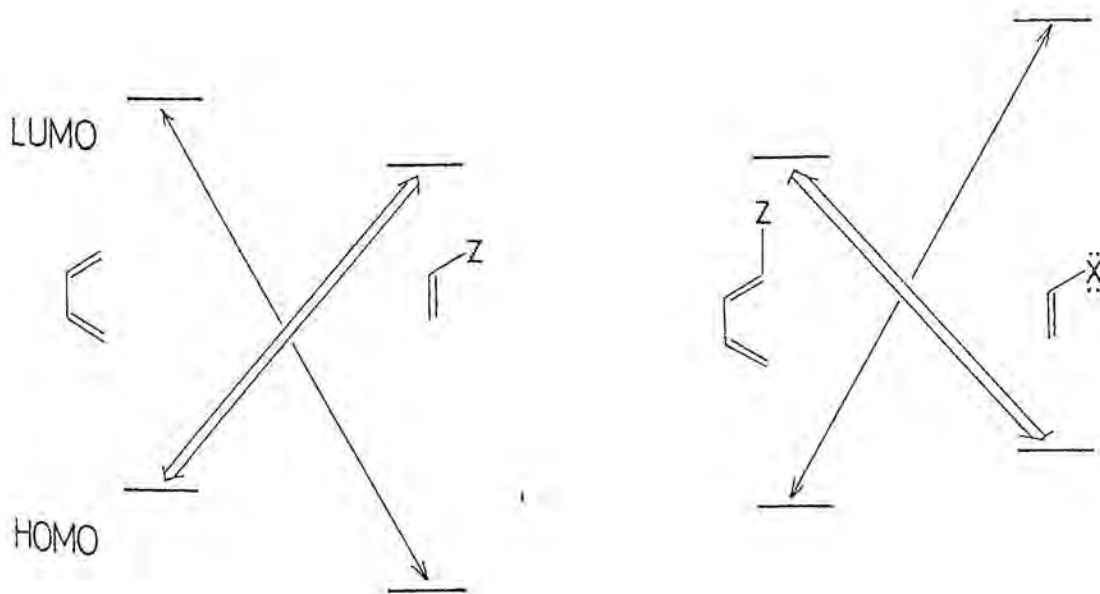
Como puede verse, los rendimientos de los complejos 14 derivados de diéteres acetilénicos inestables son bajos lo que priva de interés su utilización como fuentes estables de dichos compuestos. Por otra parte, la evolución de los rendimientos a lo largo de la serie de diéteres acetilénicos considerada constituye un buen ejemplo de como los efectos estéricos de los sustituyentes, al inhibir un proceso competitivo de polimerización, permiten una mejora substancial en los rendimientos de los correspondientes complejos, invirtiendo lo observado experimentalmente para alquinos sin tendencia a la polimerización.

D) Intento de cicloadición [2 + 4]

Según una de las clásicas reglas de Alder, la velocidad de las cicloadiciones [2 + 4] aumenta generalmente con la presencia de sustituyentes electrón-atrayentes en el dienófilo y de sustituyentes dadores de electrones en el dieno¹⁶⁶. En términos de la teoría de perturbaciones de orbitales moleculares, esto significa que las reacciones normales de Diels-Alder son regidas por la interacción entre los OM ocupados, en particular el HOMO, del dieno

y los OM desocupados, en particular el LUMO, del dienófilo, pues es bien sabido que los sustituyentes electrón-atrayentes rebajan las energías de los OM de los sistemas π a los que se hallan unidos, mientras que los sustituyentes dadores de electrones las elevan¹⁶⁷.

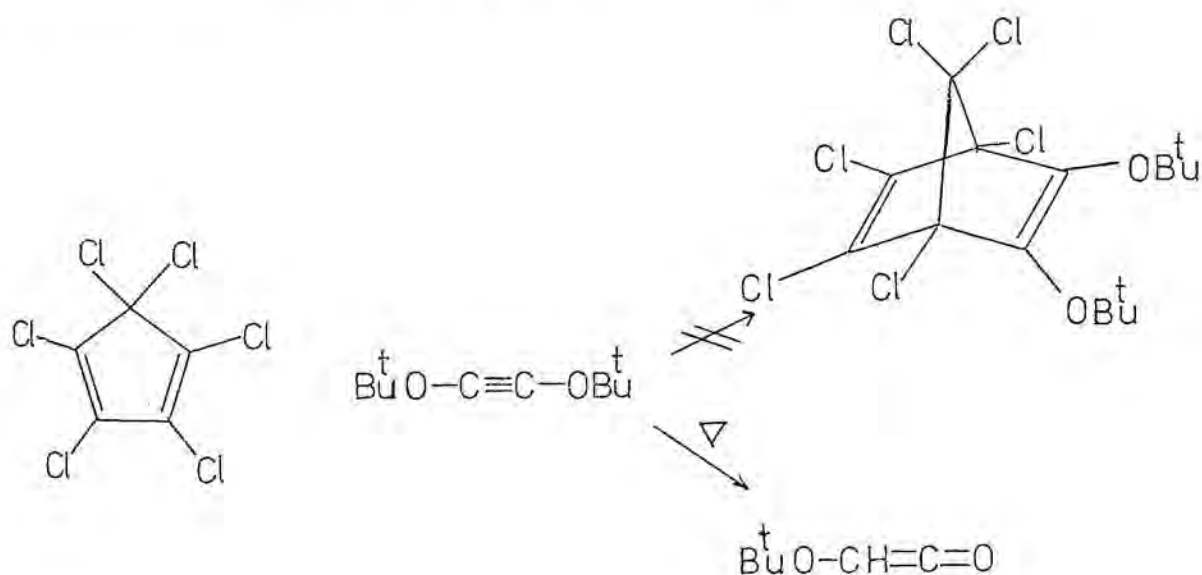
El di-tert-butoxietino es un dienófilo con sustituyentes dadores de electrones, cuyo LUMO debe tener un nivel energético demasiado elevado (~ 2 eV) para interaccionar con el HOMO de un dieno. No obstante, si, por el contrario, el LUMO de éste puede interaccionar con el HOMO del di-tert-butoxietino, que tendrá una energía muy alta (~ -9.5 eV), podrá tener lugar una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa¹⁶⁸.



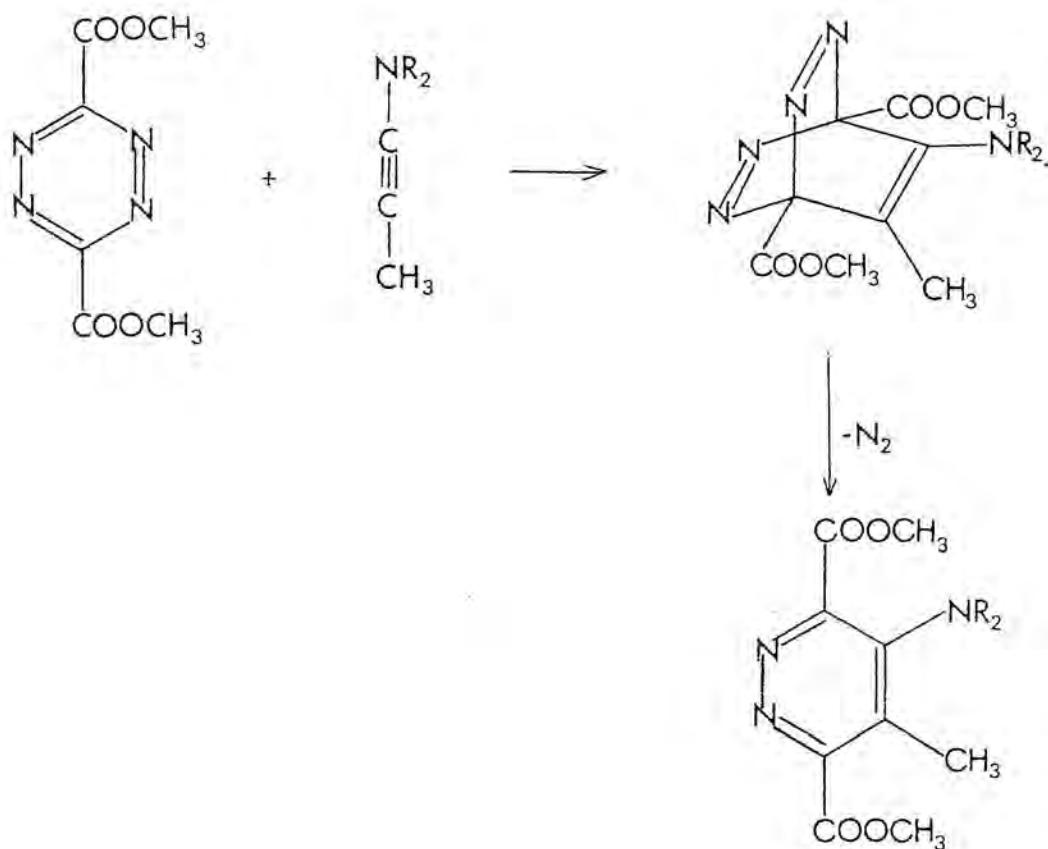
Reacción Diels-Alder normal

Reacción Diels-Alder con demanda electrónica inversa

Con el fin de que la interacción HOMO (dienófilo)-LUMO (dieno) fuera máxima, se eligió como componente diénico el hexaclorociclopentadieno. No obstante, a temperatura ambiente no se observó ninguna reacción entre este dieno y el di-tert-butoxietino, de acuerdo con lo que sucede en el caso de los monoéteres acetilénicos¹⁶⁹. Cuando se intentó forzar las condiciones de reacción, realizando la reacción en benceno a reflujo, tuvo lugar la eliminación térmica de 2-metilpropeno a partir del diéter acetilénico y la subsiguiente cicloadición [2+2] entre el tert-butoxiceteno formado y el diéter acetilénico de partida, según un proceso que se comentará en el Capítulo VIII.



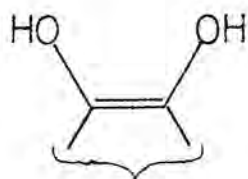
A. Steigel¹⁷⁰, ha demostrado recientemente que la 3,6-bis-metoxicarbonil-1,2,4,5-tetrazina es el dieno más efectivo conocido en las reacciones de Diels-Alder con demanda electrónica inversa, reaccionando, por ejemplo, con los aminoacetilenos e incluso con el etoxietino¹⁷¹



Actualmente, el Dr. Steigel está estudiando en sus laboratorios la reacción entre el di-tert-butoxietino y el mencionado dieno.

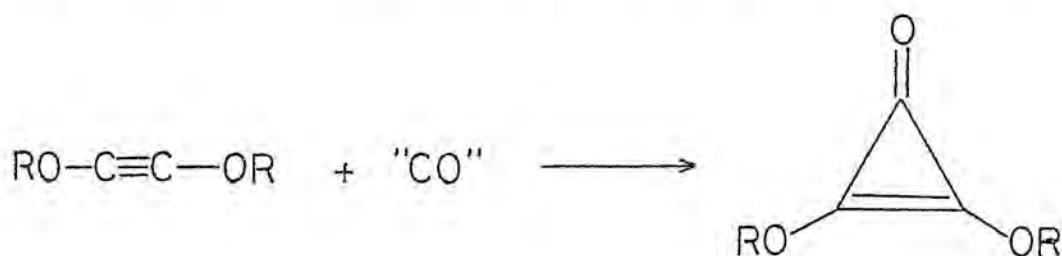
VIII. APLICACIONES SINTETICAS DE LOS
DIETERES ACETILENICOS: SINTESIS DE
OXOCARBONOS CICLICOS $H_2C_nO_n$

Una vez ultimada la preparación de diéteres acetilénicos relativamente estables, , tales como el diisopropoxietino y el di-tert-butoxietino, nos propusimos abordar, finalmente, el último de los objetivos de esta Tesis: la síntesis de los oxocarbonos cíclicos $H_2C_nO_n$ cuyos aniones son aromáticos. La idoneidad de los dialcoxietinos para esta aplicación es clara a la luz de su estructura molecular, pues disponen de los requerimientos estructurales adecuados y necesarios para transferir mediante reacciones de cicloadición el fragmento endiol,

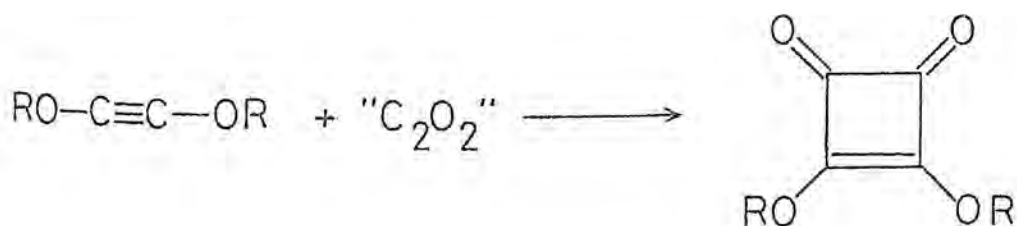


común en las estructuras de todos los oxocarbonos cíclicos. En este contexto, el término cicloadición se refiere a aquellos procesos de formación de anillos en los que aumenta el número de enlaces σ , pero de tal manera que no se rompa a lo largo del proceso ningún enlace σ preexistente y que el cicloaducto sea la suma de sus componentes¹⁷².

Los oponentes apropiados de los diéteres acetilénicos en estos procesos de cicloadición son los "carbonilos" o sus reactivos equivalentes, que constituyen la parte residual de los oxocarbonos cíclicos una vez descontado el fragmento endiol. Así, la ciclopropenación de un diéter acetilénico con diclorocarbena, que es un sintón equivalente del monóxido de carbono, debería permitir la primera síntesis racional del ácido déltico.



mientras que la reacción con el dicloroceteno, que es un sintón equivalente de la etilendiona C_2O_2 , permitiría el acceso directo al sistema de ácido escuárico:



Por lo que respecta a los términos superiores de la serie, crocónico y rodizónico, la realización de cicloadiciones 1,3-dipolares y [4+2] o [2+2+2] con los reactivos adecuados debería ser también efectiva, pero en estos casos los procesos ya no son evidentes.

En definitiva, el éxito de la metodología aquí expuesta radica en la posibilidad de liberar los correspondientes oxocarbonos a partir de los ésteres en forma de los que deberían obtenerse, y es aquí donde adquiere primordial importancia el di-tert-butoxietino, pues es bien conocida la facilidad de rotura ácida de los ésteres tert-butílicos en condiciones muy suaves¹⁴⁶.

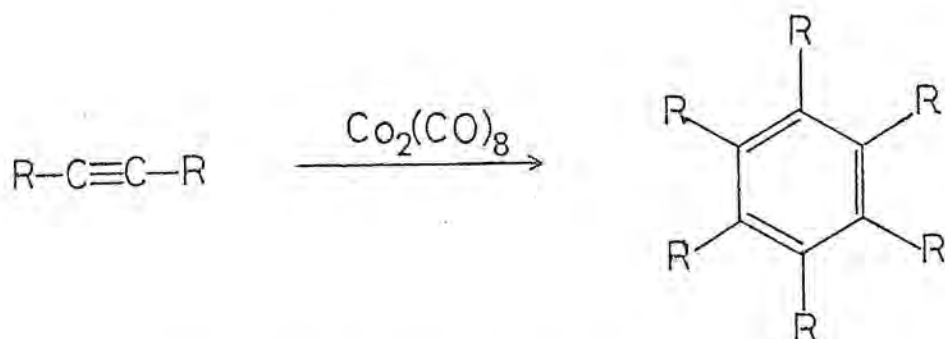
A continuación se describe una primera aproximación a esta metodología, cuyos principios no siempre se han seguido estrictamente.

A) Ciclotrimerización de diisopropoxietino y di-tert-butoxietino: Síntesis formal de los ácidos rodizónico y crocónico

Ya en el siglo pasado, Berthelot¹⁷³⁻⁵ demostró que el acetileno puede trimerizarse térmicamente a benceno. Aunque este proceso fue estudiado posteriormente por otros autores, únicamente a partir de 1940, gracias a los trabajos de Reppe, adquirió importancia desde el punto de vista sintético.

Reppe descubrió que el acetileno en solución, bajo presión y en presencia de complejos de metales de transición, puede ciclarse, según la naturaleza del catalizador empleado, a benceno y/o ciclooctatetraeno fundamentalmente¹⁷⁶⁻⁷. Se ha visto después que el proceso puede aplicarse también a alquinos superiores,

siendo de particular importancia la ciclotrimerización de alquinos disustituidos a bencenos hexasustituidos inducida por dicobalto octacarbonilo¹⁷⁸.

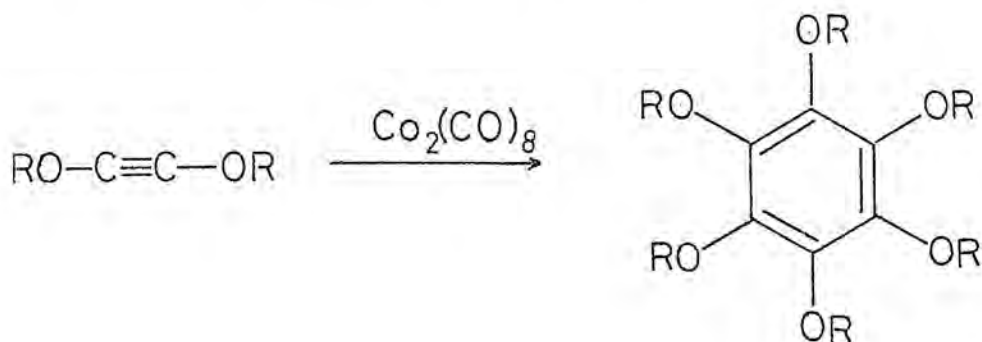


Si bien el mecanismo de estos procesos no está aún totalmente aclarado se admite que el primer paso consiste en la formación del complejo de dicobalto hexacarbonilo del alquino de partida, habiéndose postulado diversas opciones para su continuación¹⁷⁹.

Cuando se sometió una solución pentánica de diisopropoxietino, en atmósfera inerte, a la acción de un 5% molar de $Co_2(CO)_8$, tuvo lugar un proceso exotérmico, y pudo aislarse del crudo de reacción un 41.5% de hexaisopropoxibenceno (15c) en forma de un sólido cristalino de p.f. 131° (en capilar cerrado).

Contrariamente, al efectuar la misma reacción a partir del di-tert-butoxietino, el sistema adquirió la coloración típica del hexacarbonilo- μ - η -(di-tert-butoxietino)-dicobalto (Co-Co), la cual se mantuvo durante 24 horas sin que se observara ninguna variación en el aspecto del sistema durante este período. Del crudo de reacción pudo aislarse un 5% de hexa-tert-butoxibenceno

(15d), sólido cristalino de p.f. 223-4°

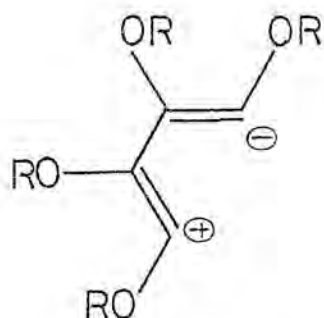


R	<u>9</u>	<u>15</u>	rdto [%]
ⁱ Pr	<u>9c</u>	<u>15c</u>	41.5
^t Bu	<u>9d</u>	<u>15d</u>	5.0

Llama la atención sobre estos procesos la baja temperatura a la que transcurren, cuando en general procesos similares con otros alquinos deben efectuarse a reflujo de dioxano¹⁸⁰. Muy probablemente, este hecho obedece a la peculiar estructura electrónica de los diéteres acetilénicos, la cual ya se ha comentado repetidamente.

Por otra parte, debe señalarse que los resultados de la presente reacción son totalmente coherentes con los obtenidos en el estudio de las reacciones de los correspondientes diéteres acetilénicos con dicobalto octacarbonilo (véase Capítulo VII) y ambos procesos se ajustan a una explicación común. Como se ha visto antes, el dicobalto octacarbonilo ejerce un efecto catalítico en la polimerización de los diéteres acetilénicos, compitiendo este proceso con la formación de los complejos de dicobalto

hexacarbonilo. Esta facilidad de polimerización puede explicarse mediante la perturbación de los orbitales moleculares del alquino a través de su interacción con los centros metálicos presentes en el medio de reacción. El primer intermedio del proceso de polimerización debe ser un dieno dipolar

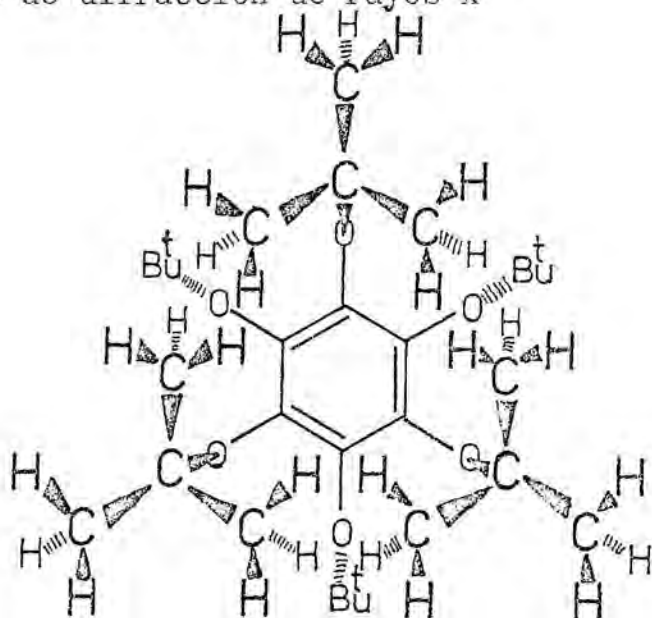
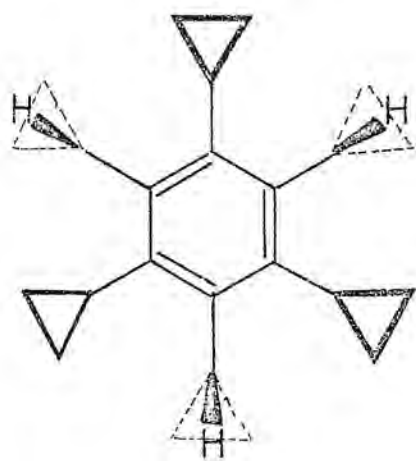


el cual, en presencia de un gran número de centros metálicos evolucionará preferentemente de forma lineal, mientras que a bajas concentraciones de centros metálicos activos se coordinará sobre el mismo centro y completará el proceso de ciclotrimerización. Según han señalado Hoogzand y Hübel¹⁷⁹, un dieno activo de este tipo es el intermedio más probable para los procesos de ciclotrimerización catalizados por carbonilos de cobalto. Concordando con esto, el diisopropoxietino (9c), que polimeriza de forma prácticamente total en presencia de cantidades equimoleculares de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, exhibe una acentuada tendencia a la ciclotrimerización en presencia de cantidades catalíticas del mismo reactivo mientras que el di-tert-butoxietino (9d), protegido de la polimerización por el impedimento estérico de sus substituyentes, forma adecuadamente el complejo de dicobalto hexacarbonilo en presencia de cantidades equimoleculares de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y, consecuentemente, ciclotrimeriza en muy pequeña extensión en presencia de

cantidades catalíticas del mismo agente.

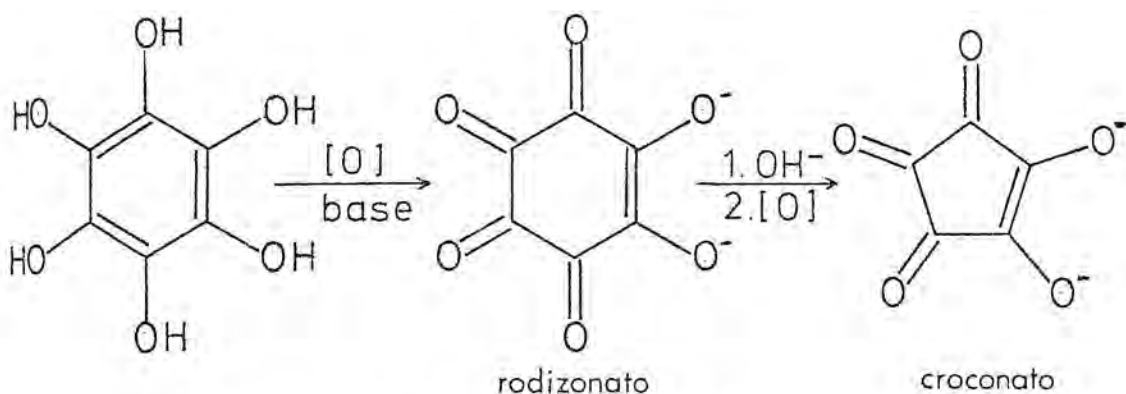
Los hexaalcoxibencenos 15c y 15d se caracterizaron espectroscópica y analíticamente. En particular, los espectros UV presentaron máximos a 276 y 282 nm, respectivamente, de acuerdo con lo observado en el hexametoxibenceno¹⁸¹ ($\lambda_{\text{máx}} = 276 \text{ nm}$).

Por otra parte, la construcción de los modelos moleculares de estos compuestos revela que se trata de especies fuertemente apiñadas (overcrowded), y que la única situación estable de los sustituyentes es aquella en que los grupos alcoxi se sitúan, alternativamente, a una y otra cara del anillo bencénico, tal y como se ha comprobado que ocurre, por ejemplo, en el hexaciclopropilbenceno mediante estudios de difracción de rayos X¹⁸²



Tanto el hexaisopropoxibenceno (15c) como el hexa-tert-butoxibenceno (15d) son éteres fenólicos del hexahidroxibenceno, el cual, según demostró Nietzki¹¹ en 1835, es el precursor común

de los ácidos rodizónico y crocónico

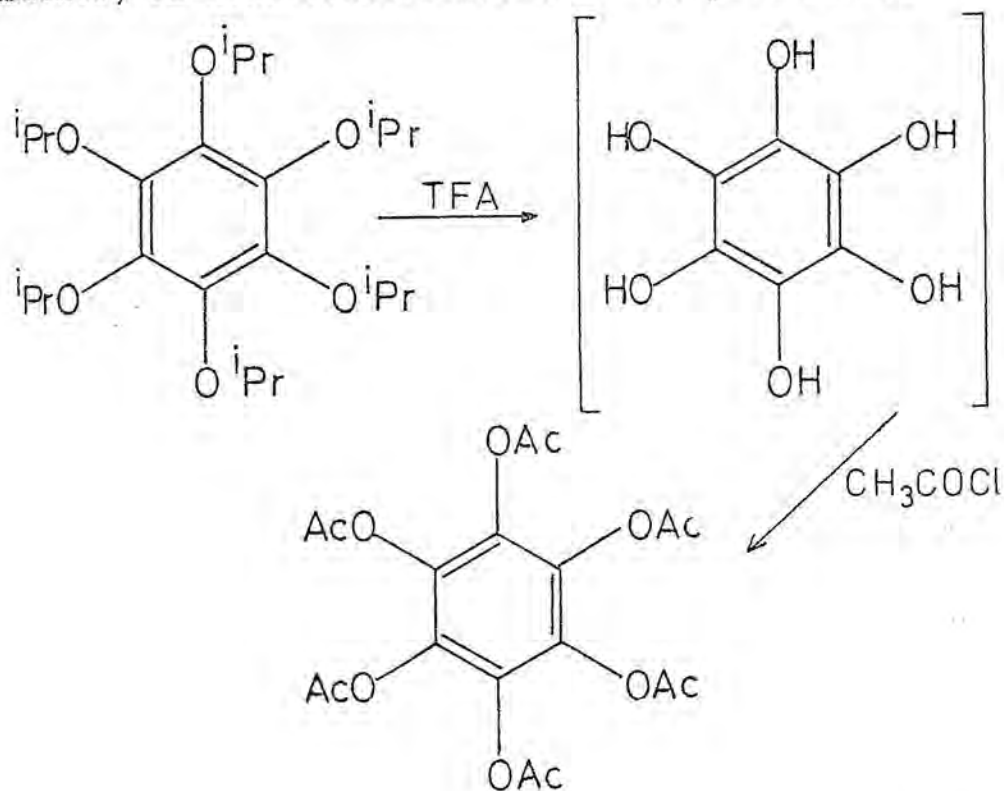


Por tanto, la hidrólisis de 15c o 15d a hexahidroxibenceno representa una síntesis formal de los ácidos rodizónico y crocónico a partir del correspondiente éter acetilénico.

Aunque en principio debía ser más fácil la hidrólisis del derivado tert-butílico, debido a la poca cantidad de 15d de que se disponía, se optó por estudiar la del derivado isopropílico 15c. Si bien la hidrólisis de grupos isopropoxi unidos a anillo aromático transcurre con facilidad mediante ácido bromhídrico en ácido acético a ebullición¹⁸³, se optó por ensayar la utilización del ácido trifluoroacético dada la mayor facilidad que confiere al aislamiento del producto.

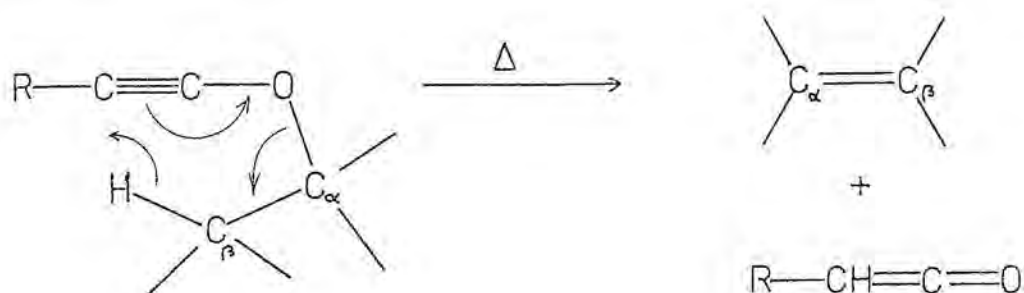
Así, una solución de 0.100 g de 15c en 2 ml de ácido trifluoroacético se hirvió a reflujo durante 16 horas en atmósfera inerte, observándose la progresiva aparición de un precipitado. Por evaporación del disolvente a vacío se obtuvo un residuo sólido cuyo peso se ajustaba a la estequiometría del proceso de hidrólisis total. El hexahidroxibenceno formado se trató in situ con

un exceso de anhídrido acético, hirviéndose a reflujo durante 12 horas. Del crudo de reacción pudo aislarse, con un 30% de rendimiento, el hexaacetoxibenceno¹⁸⁴ de p.f. 220-1°



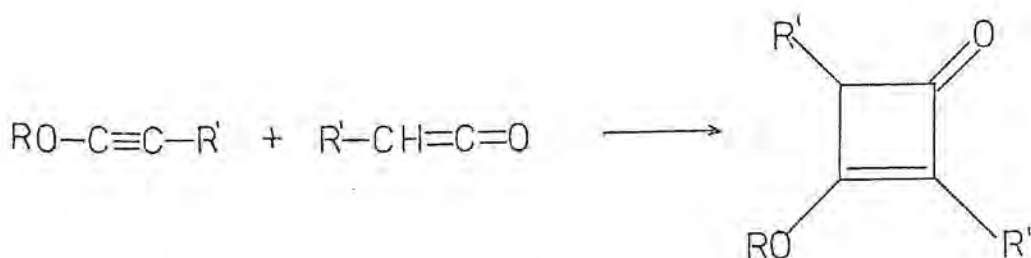
B) Cicloaddición [2 + 2] : Nueva síntesis del ácido escuárico

Los monoéteres acetilénicos que poseen átomos de hidrógeno en la posición β respecto al oxígeno etéreo son térmicamente inestables y experimentan, por calefacción moderada, una fragmentación en una olefina y un ceteno¹³⁷. Investigaciones exhaustivas en este campo han demostrado que la termólisis es un proceso concertado de β -eliminación que procede a través de un estado de transición cíclico de seis miembros¹⁸⁵



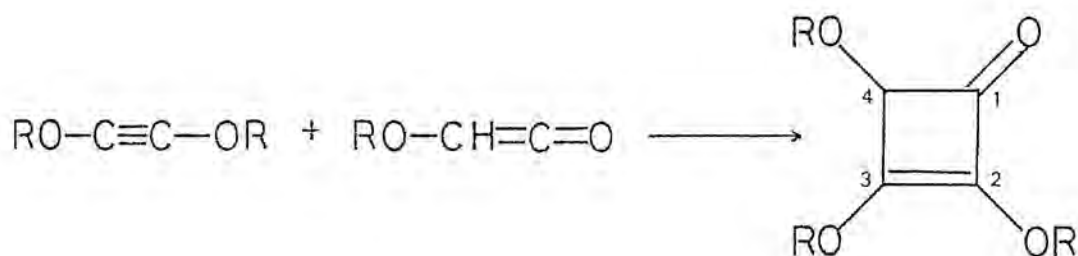
La facilidad del proceso depende marcadamente del número de hidrógenos en β , de manera que mientras los etoxialquinos ($R-C\equiv C-OCH_2CH_3$) deben calentarse a 120° para que se produzca eliminación de eteno, los correspondientes tert-butoxietinos ($R-C\equiv C-OC(CH_3)_3$), que poseen nueve hidrógenos en β , se descomponen rápidamente a $70-80^\circ$

El producto final de la reacción es siempre una ciclobutenona, formada mediante una cicloadición $[2+2]$ entre el alcoxialquino presente en el medio de reacción y el ceteno derivado de este,



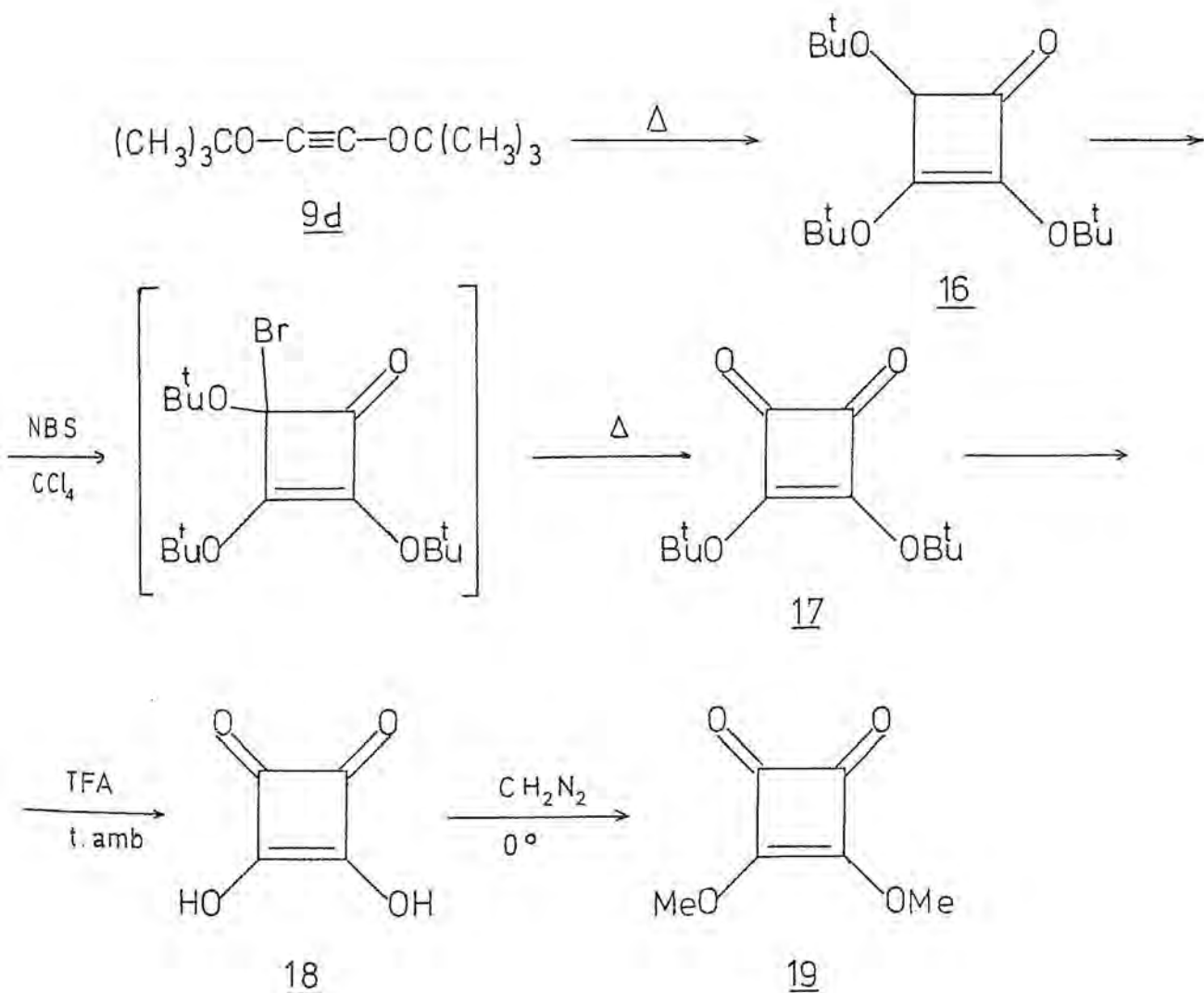
siendo muy elevado el rendimiento de la transformación global alquino \longrightarrow ciclobutenona.

Un análisis simple de las posibilidades sintéticas derivadas de este proceso, en el caso de los diéteres acetilénicos, revela que los productos esperables de la reacción poseerán la estructura de 2,3,4-trialcoxyciclobutenona.



Este sistema, dada la peculiar naturaleza química de la posición 4-, alílica y α -carbonílica a la vez, debe ser fácilmente oxidable a escuarato, con lo que aparece como posible la síntesis del ácido escuárico a partir de un diéter acetilénico como único producto orgánico.

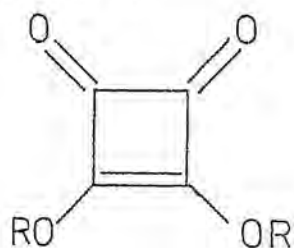
El substrato idóneo para la secuencia comentada era el di-tert-butoxietino, dado que este compuesto no muestra tendencia a la polimerización, posee dieciocho hidrógenos en β y, por último, la fácil hidrólisis de los grupos tert-butoxi garantiza la liberación del ácido escuárico en la fase final de la síntesis.



Así, cuando una solución bencénica de di-tert-butoxietino (9d) se hirvió a reflujo durante tres horas, pudo observarse la evolución de un compuesto insaturado (por decoloración de una solución de bromo en CCl_4) y se obtuvo cuantitativamente la 2,3,4-tri-tert-butoxiciclobutenona (16). El compuesto dió análisis elemental cuantitativo correcto y exhibió en su espectro de masas el ión molecular a $m/e=284$. El espectro de RMN era compatible con la estructura y en el espectro IR presentaba dos bandas

a 1765 y 1612 cm^{-1} , relacionables con las que exhibe la 3-tert-butoxiciclobutenona¹⁸⁶ (1760 y 1610 cm^{-1}).

La oxidación de 16 con NBS en solución de CCl_4 , seguida de ligera calefacción, condujo a la di-tert-butoxiciclobutendiona (17), de p.f. 104-5°, con un rendimiento del 83%. El análisis elemental de 17 fue correcto y sus espectros de IR y UV mostraron buena coincidencia con los correspondientes al derivado dimetílico¹⁸⁷:

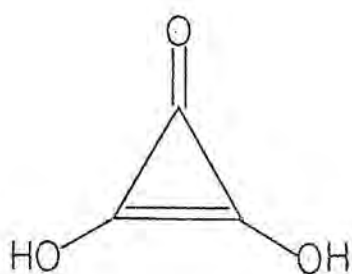


R	IR($\bar{\nu}_{\text{máx}}$, cm^{-1})	UV($\lambda_{\text{máx}}$, nm)
Me	1812, 1740, 1620	237.6, 250
Bu ^t	1801, 1732, 1575	239, 249

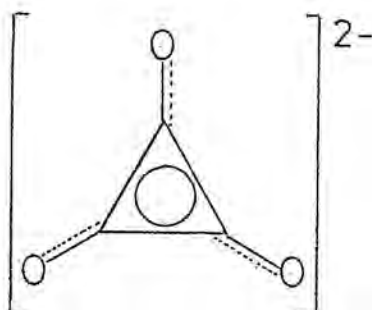
Mediante tratamiento de 17 con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 15 horas, se obtuvo cuantitativamente la dihidroxiciclobutendiona o ácido escuárico (18), identificado por comparación de su espectro IR con el de una muestra auténtica y por conversión en dimetoxiciclobutendiona (19), de p.f. 54° por tratamiento con diazometano según el método de Cohen y Cohen¹⁸⁸

C) Cicloaddición [2+1]: Síntesis total del ácido déltico

Desde que, en 1960, West et al.² reconocieron el carácter aromático de los dianiones de los oxocarbonos cíclicos, de fórmula $\text{C}_n\text{O}_n^{2-}$, el interés por la síntesis del ácido déltico ($\text{H}_2\text{C}_3\text{O}_3$) y del anión deltato ($\text{C}_3\text{O}_3^{2-}$) ha sido continuo.

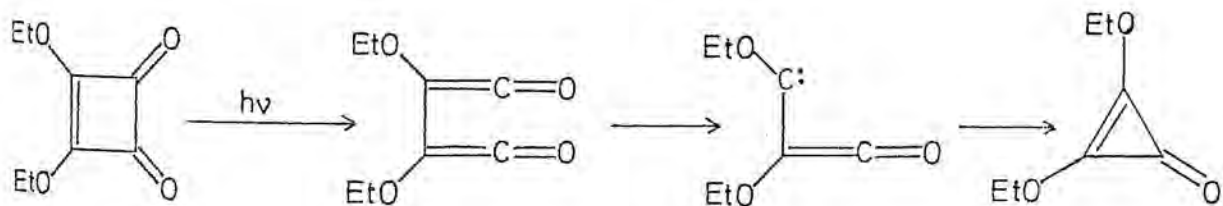


ácido déltico

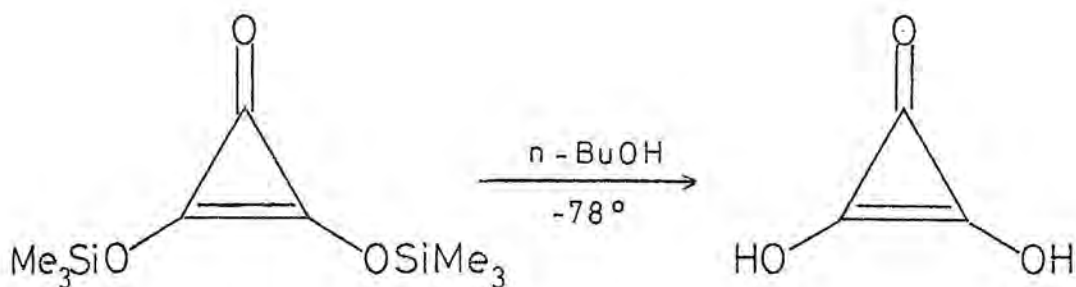


anión deltato

Tras numerosos intentos infructuosos¹⁸⁹⁻⁹¹, Dehmlow¹⁹², en 1972, accedió por primera vez al sistema de dialcoxyciclopropenona por descarbonilación fotoquímica del escuarato de dietilo:



pero no consiguió, en último término, la hidrólisis del deltato de dietilo a ácido déltico. Finalmente, según se ha comentado en el Capítulo I, West y Eggerding¹⁷⁻¹⁹³, en 1975, aplicaron la misma metodología al escuarato de bis-trimetilsililo y consiguieron la liberación del ácido déltico por tratamiento del deltato correspondiente con 1-butanol a -78°



Los rendimientos en deltatos obtenidos por este método son bajos, ya que estos ésteres absorben a longitudes de onda próximas a las de los escuaratos y pueden resultar asimismo fotolizados:

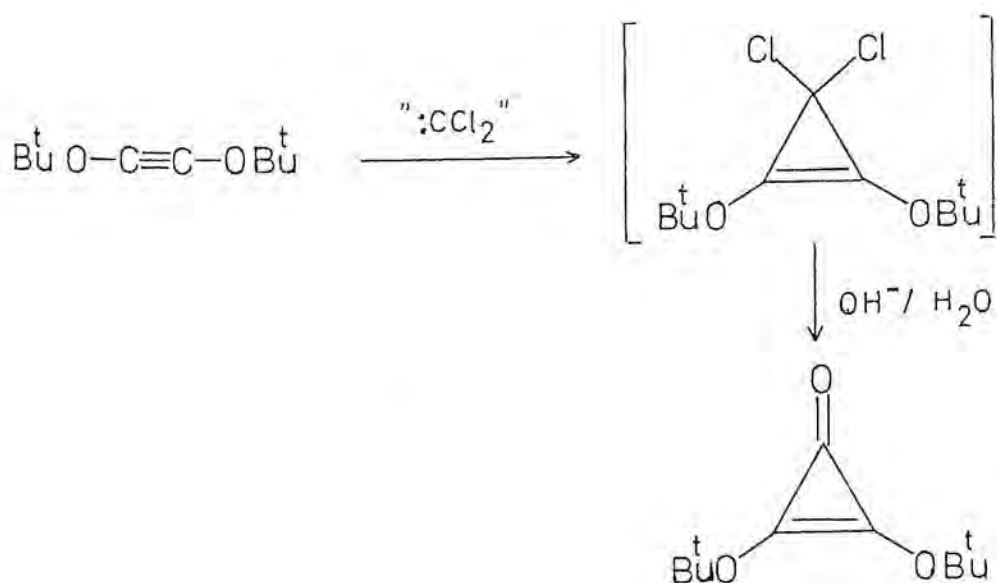
R	Escuarato	Deltato
Et	253(4.29)	244(3.39)
Me_3Si	320(3.77), 275(4.27)	275(2.35), 225(3.26)
	258(4.37), 227(4.96)	

Una síntesis racional del ácido déltico partiendo de los diéteres acetilénicos supone una cicloadición [2 + 1] mediante un carbeno equivalente a monóxido de carbono ($:\text{C}=\text{O}$), ya que este último, aunque posee naturaleza carbénica, no participa en reacciones quelotrópicas con compuestos insaturados. Un candidato lógico para este tipo de reacciones es, como ya se ha indicado, el diclorocarbena, cuyos átomos de cloro geminales pueden hidrolizarse a $\text{C}=\text{O}$ una vez obtenido el cicloaducto.

En esta perspectiva, se estudió la reacción entre el

di-tert-butoxietino (9d) y el diclorocarbeno generado, en diversas condiciones, a partir de cloroformo. El progreso de la reacción pudo seguirse tanto por espectroscopía infrarroja, mediante la desaparición de la banda a 1301 cm^{-1} del di-tert-butoxietino como por espectroscopía de RMN, mediante la desaparición del singlete a $\delta = 8.69\text{ ppm}$ del diéter acetilénico. Desde nuestro punto de vista, el primer método de control reseñado resultaba más concluyente pues, como se verá más adelante, ni la di-tert-butoxiciclopropenona ni alguno de los posibles subproductos presentes en el crudo de reacción presentaban absorción en esta zona del espectro IR.

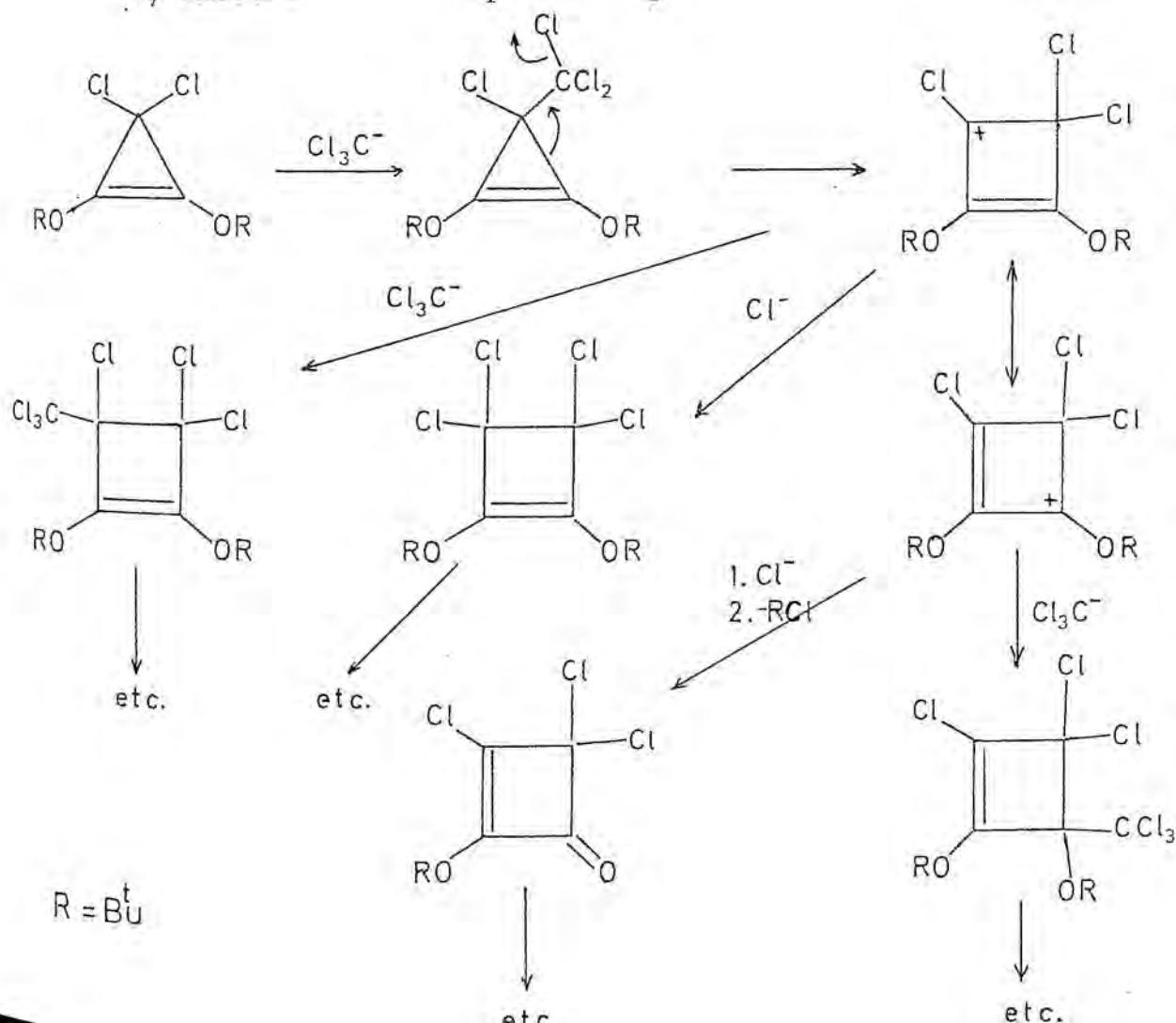
Paralelamente a la desaparición de las señales del di-tert-butoxietino, aparecía en el espectro IR una banda a 1886 cm^{-1} , atribuible a una ciclopropenona, lo que indicaba que la reacción transcurría, al menos parcialmente, en la dirección deseada.



Por lo que respecta a la generación del diclorocarbeno, se ensayaron dos tipos diferentes de condiciones:

- en fase homogénea, a partir de cloroformo y tert-butoxido potásico
- mediante la utilización de catalizadores de transferencia de fase, a partir de cloroformo e hidróxido sódico al 50%

El primer método no dio resultados positivos, probablemente a causa de reacciones secundarias de los átomos de cloro, de naturaleza alílica, presentes en el derivado ciclopropénico inicialmente formado. A la luz de lo observado en casos semejantes ¹⁹⁴⁻⁵, tales reacciones pueden representarse:



Obviamente, estas secuencias alternativas quedan muy inhibidas mediante el uso de catalizadores de transferencia de fase dado que el diclorociclopropeno intermedio resulta muy fácilmente hidrolizado a ciclopropenona, mucho menos sensible al ataque del anión triclorometanuro. Dentro de este segundo bloque de experiencias se ensayó eventualmente la acción catalítica del bromuro de tributilhexadecilfosfonio y, de modo más sistemático, la del cloruro de benciltrietilamonio (TEBA)¹⁹⁶⁻⁷. Desde el punto de vista de los rendimientos obtenidos en producto cristalino (véase cuadro resumen en Parte Experimental), las condiciones óptimas para la realización de la reacción parecen consistir en el empleo de una relación molar catalizador/diéter acetilénico/cloroforno igual a 1/10/50, realizando toda la reacción a 0° e introduciendo, preferentemente, cloruro de metileno como disolvente. No obstante, según se comentará a continuación, las excelencias de unas u otras condiciones experimentales pueden quedar perfectamente diluidas en los avatares de la purificación y cristalización final de la di-tert-butoxi-ciclopropenona, por lo que la anterior conclusión debe tomarse con reservas.

Los crudos de las operaciones en las que se utilizó TEBA como catalizador de transferencia de fase presentaron espectros de IR (véase Colección de Espectros) en los que se observaban de forma nítida las señales de la di-tert-butoxiciclopropenona, mientras que en los espectros de RMN de los mismos crudos la señal tert-butílica correspondiente a 20 representaba más del 50% del total de integración. Consecuentemente, cabía esperar que los rendimientos fueran elevados. No obstante, la purificación de 20

planteó serias dificultades. Esencialmente, los dos esquemas de purificación empleados consistieron en la destilación evaporativa en un tubo de bolas a alto vacío o la columnación de muy corto recorrido sobre gel de sílice, a menudo combinados. Cuando se procedió a la destilación evaporativa a ~ 0.3 torr se consiguió separar la ciclopropenona de los productos, probablemente oligoméricos, que originaban absorciones anchas y poco definidas en la región de $1600-1800\text{ cm}^{-1}$ de los espectros IR de los crudos, pero se apreció en el destilado la presencia de cantidades importantes de un compuesto no identificado:

RMN (CCl_4) τ : 0.03(s) [1H] , 8.67(s) [9H]

IR (CCl_4) $\bar{\nu}_{\text{máx}}$: 1805, 1735 y 1700 cm^{-1}

que, según pudo comprobarse, se hallaba ausente en los crudos de reacción. Dicho subproducto era más volátil que la di-tert-butoxiciclopropenona (20), pero no resultaba posible separarlo totalmente por sucesivas destilaciones. Probablemente, provenía de la termólisis de la dialcoxíciclopropenona y, en mayor o menor grado, se originaba en cada nueva destilación. En este sentido, es interesante señalar que existían sistemáticamente pérdidas en los procesos de destilación.

Alternativamente, cuando se recurrió a la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se separaron con facilidad, eluyendo con cloruro de metileno, buena parte de los subproductos apreciables en los espectros IR de los crudos. Por otra parte, dada la gran polaridad de la ciclopropenona 20, fue necesario utilizar

cloruro de metileno/metanol: 95/5 para conseguir su elución. En estas condiciones, se recuperaba ciclopropenona contaminada por cantidades variables del material que originaba absorciones entre 1710 y 1760 cm^{-1} en los espectros IR de los crudos de reacción. En cualquier caso, aún empleando relaciones de peso sílica/substrato muy bajas, las pérdidas de peso durante la columnación fueron importantes, lo que tiende a indicar inestabilidad de 20 en las condiciones del proceso.

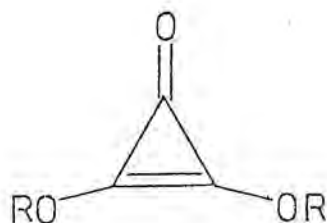
Por lo que se refiere a la utilización combinada de ambos métodos de purificación, cuando se realizaba en primer lugar una destilación evaporativa y a continuación se columnaba el destilado sobre gel de sílice, el producto final seguía presentando absorción en la zona de 1710-1760 cm^{-1} , la cual no existía en el destilado, lo que indicaba que esta impureza también se producía, en parte, durante la columnación. Invirtiendo el orden de los procesos, la contaminación del producto final era debida al probable producto de termólisis anteriormente señalado.

Si bien los procesos de purificación comentados eran relativamente poco efectivos, en ningún caso resultó aconsejable su reiteración pues las pérdidas en el balance de materia resultaban excesivas. Consecuentemente, la metodología seguida consistió en cristalizar de pentano a -78° la di-tert-butoxiciclopropenona en cuanto se dispuso de una fracción líquida rica en ella o ya parcialmente cristalina. Desgraciadamente, también en este estadio del proceso de purificación se presentaron dificultades, dado que, por ejemplo, muestras que presentaban en el espectro RMN una

señal debida a 20 superior al 80% del total de la integración tert-butílica no resultaban, a menudo, cristalizables.

Generalmente, la purificación final del producto se consiguió mediante una o dos recristalizaciones de pentano a -78° , obteniéndose así cristales de p.f. $80-82^{\circ}$ y pureza analítica. Los rendimientos (13-26%) detallados en la parte experimental usando TEBA como catalizador de transferencia de fase se refieren a producto cristalino de alto punto de fusión ($78-82^{\circ}$). Con toda probabilidad los rendimientos reales son superiores pero se hallan condicionados a la posible puesta a punto de un método de aislamiento más apropiado.

La di-tert-butoxiciclopropenona dio análisis elemental cuantitativo correcto y mostró, en el espectro de masas, el ión molecular a $m/e = 198$. En el espectro IR presentó dos bandas a 1886 y 1657 cm^{-1} , atribuibles al sistema de ciclopropenona y relacionadas con las que aparecen en sistemas similares:



R	$\bar{\nu}_{\text{máx}}$	ref.
Me	1890, 1680	17
Et	1890, 1680	192
Me ₃ Si	1870, 1655	17
^t Bu	1886, 1657	

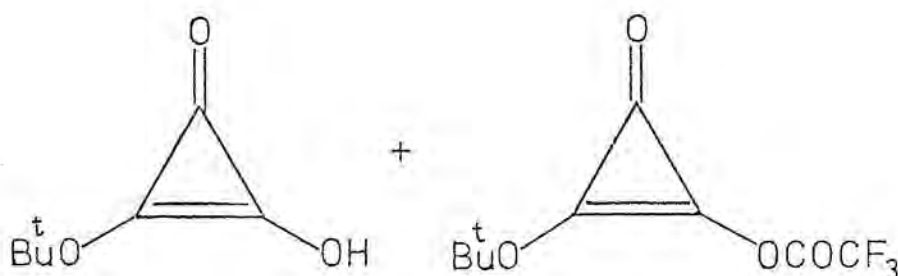
Por otra parte el espectro UV presentaba una banda poco intensa ($\lg \epsilon = 2.64$) a 219 nm. La posición de dicha banda muestra buena coincidencia con la que presenta la bis-trimetilsiloxi-ciclopropenona (225 nm), mientras que se encuentra notablemente desplazada respecto a la de la dietoxiciclopropenona (244 nm). Muy probablemente, el efecto hipsocrómico observado en los derivados trimetilsilílico y tert-butílico sea debido a una inhibición estérica de la conjugación de los pares no enlazantes de los átomos de oxígeno etéreos con el sistema anular.

Con objeto de liberar el ácido déltico (21) a partir de la di-tert-butoxiciclopropenona, se estudió inicialmente la estabilidad térmica del compuesto, a fin de verificar la posibilidad de extrusión de 2-metilpropeno a través de un proceso similar al observado en el diéter acetilénico correspondiente. Ante los resultados negativos obtenidos en este campo, se pasó al estudio de la solvólisis con ácido trifluoroacético, que tan buenos resultados había dado en la síntesis del ácido escuárico comentada con anterioridad.

Este proceso de solvólisis requirió unas condiciones de temperatura muy ajustadas para resultar completamente favorable.

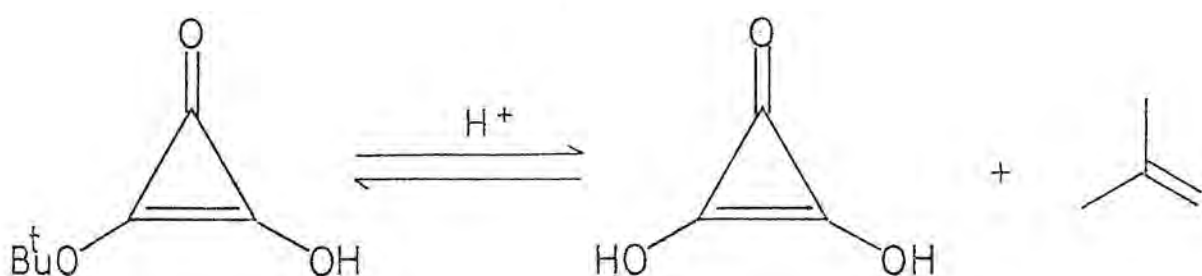
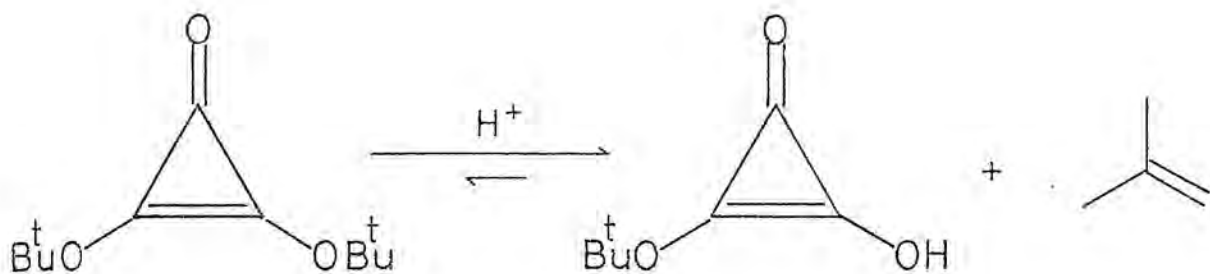
Así, operando a temperatura ambiente (22°) con una disolución aproximadamente 0.3M de deltato de di-tert-butilo, se obtuvo, al cabo de 15 horas, un 66% de ácido déltico ligeramente impuro, juntamente con un residuo líquido, soluble en disolventes apolares

cuyo espectro IR presentaba absorción hidroxílica propia de hidroxiciclopropenona ($3500-2200\text{ cm}^{-1}$), con máximos a 2700 y 2550 cm^{-1} , así como bandas a 1890 , 1780 , 1590 , 1215 , 1170 y 1145 cm^{-1} , además de las señales propias del resto tert-butoxi. Consecuentemente, dicha fracción líquida podía estar constituida por 3-tert-butoxi-2-hidroxiciclopropenona parcialmente trifluoroacetilada.

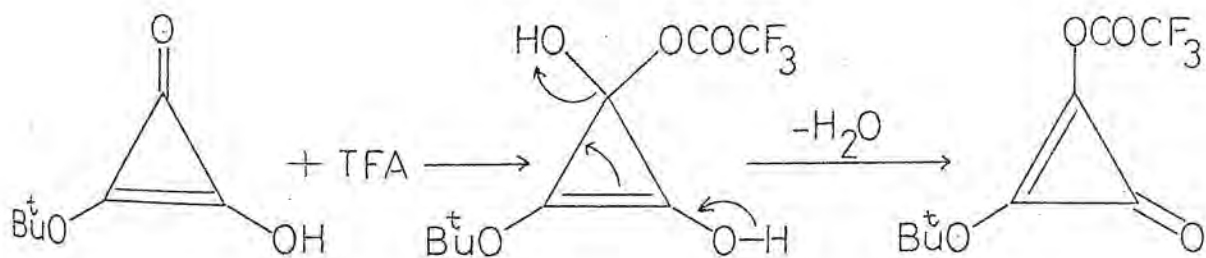


Por otra parte, cuando se estudió el mismo proceso a la temperatura de -13° , trabajando a una concentración $\sim 0.1\text{M}$ de deltato de di-tert-butilo en TFA, no se obtuvo, al término de 24 horas, ninguna cantidad de ácido déltico, hallándose constituido todo el crudo de reacción por una mezcla similar a la fracción líquida de la operación a temperatura ambiente.

Los anteriores resultados sugerían que la hidrólisis de 20 ácido déltico transcurre a través de dos pasos bien diferenciados, el primero de los cuales puede completarse incluso a -13° mientras que el segundo necesita temperaturas más elevadas para transcurrir en extensión apreciable:



Por otra parte, la detección de producto trifluoroacetilado indicaba que la adición de TFA sobre el hemiéster intermedio podía competir con su solvólisis a ácido déltico:



En consecuencia, se decidió ensayar una temperatura intermedia para el proceso de solvólisis, de tal manera que se alcanzara el estadio final de la reacción sin que el ácido déltico

formado experimentara procesos secundarios. Además, dado que el hemiéster intermedio debe estar en equilibrio, en el medio de reacción, con el trifluoroacetato de tert-butilo²⁴⁸, formado por reacción entre los cationes tert-butilo inicialmente formados en el proceso de solvólisis y el TFA, la eliminación de este compuesto del medio de reacción debería permitir desplazar totalmente el equilibrio hacia el ácido déltico.

De esta manera, se estudió la solvólisis a 6°, trabajando a una concentración ~ 0.3 M de 20 en TFA. Al cabo de 36 horas se separó una cantidad de ácido déltico (21) equivalente a un 73% del total obtenible. Mediante evaporación de volátiles de la fracción no cristalina y repetición del proceso de solvólisis, pudo obtenerse una cantidad adicional de 21 que, sumada a la obtenida anteriormente, elevaba el rendimiento del proceso hasta el 100%.

El ácido déltico obtenido mostró análisis elemental cuantitativo correcto y presentó un espectro IR coincidente con el descrito por West y Eggerding¹⁷. Más aún, la estructura fue confirmada por transformación en dimetoxiciclopropenona (22), mediante tratamiento con diazometano, según lo descrito por los mismos autores

