

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA UNIVERSIDAD DE GRANADA

SINTESIS DE 3-METIL-4-OXO-2-BUTENOATO DE METILO

Fernández Sánchez, J. y Oltra J. E.

RESUMEN

Se prepara el compuesto del título por oxidación de 4-bromo-3-metil-2-butenato de metilo con DMSO y bicarbonato sódico y se consideran otros métodos de obtención.

SUMMARY

We prepare the title compound by oxidation of methyl 4-bromo-3-methyl-2-butenate with DMSO and sodium bicarbonate and we consider other syntheses methods.

INTRODUCCION

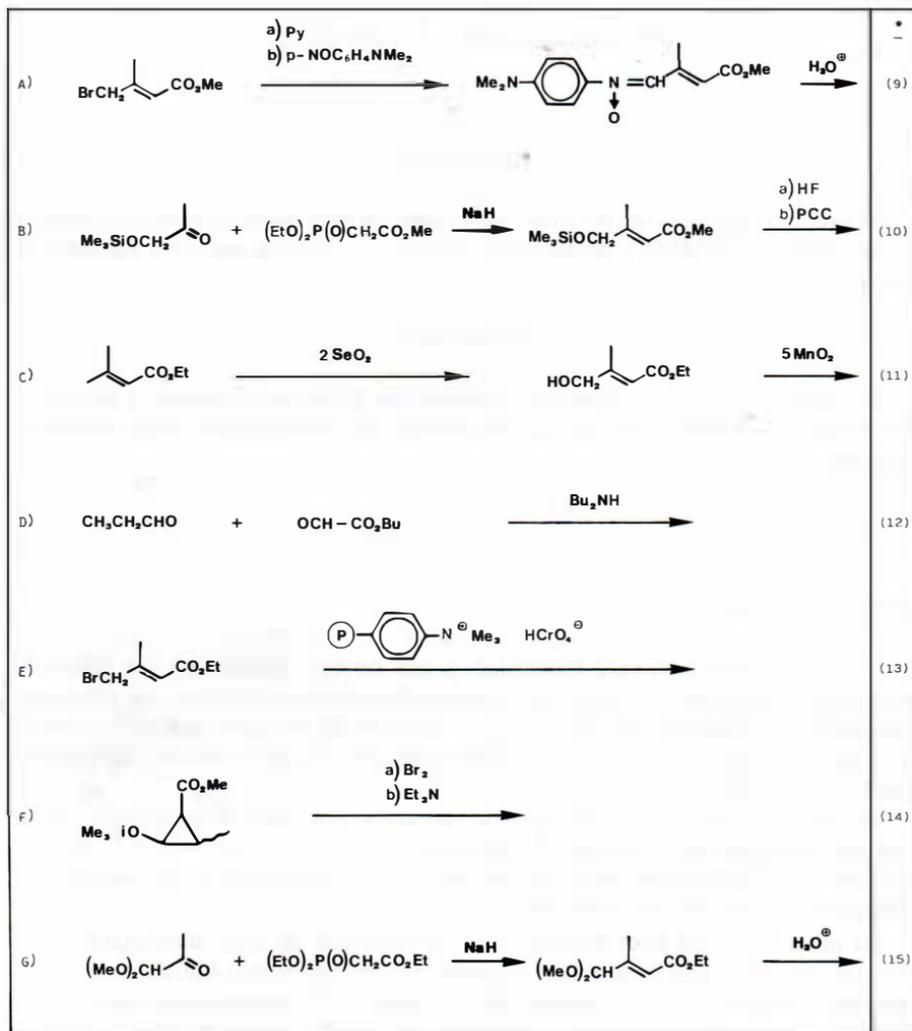
El ácido 3-metil-4-oxo-2-butenico y sus ésteres, productos con potencial actividad antifúngica (1), son además intermedios clave en la síntesis de retinoides bien mediante esquemas de tipo $C_{15}+C_5$ (2,3) o a través de la preparación de ésteres del ácido 3, 7-dimetil-8-oxo-2, 4, 6-octatrienoico (4-7), que se utilizan en rutas del tipo $C_{10}+C_{10}$ (2,8).

En nuestro proyecto de obtención de retinoides con anillo heterocíclico, necesitábamos disponer de cantidades relativamente altas de 3-metil-4-oxo-2-butenatos, por lo que realizamos una detallada revisión bibliográfica de los métodos de obtención que resumimos en la tabla I.

La mayoría de las síntesis hacen uso de reactivos no muy aconsejables para trabajar a media o gran escala. Por otra parte, los rendimientos obtenidos en las que emplean 4-bromo-3-metil-2-butenato de metilo (1) y p-nitrosodimetilanilina o glioxilato de butilo y propanal son bajos (un 9 % para este último, aunque conseguimos mejorarlo hasta un 22 % modificando la receta según se indica en la parte experimental). Para el método E se publican buenos rendimientos pero, careciendo en nuestro laboratorio del polímetro soporte del agente oxidante, no pudimos ponerlo en práctica.

TABLA I

Síntesis bibliográfica de 3-metil-4-oxo-2-butenosatos



* Referencias bibliográficas

RESULTADOS

Con la intención de encontrar un proceso que nos permitiera disponer de cantidades abundantes de 3-metil-4-oxo-2-butenato de metilo (2) de modo sencillo y a un coste moderado, proyectamos su síntesis por oxidación de 1, que constituye un producto de partida adecuado ya que también se utiliza en otras etapas del proceso de obtención de retinoides y además su preparación no presenta dificultad (16).

La extensión del método de obtención de aldehidos mediante oxidación de derivados halogenados con cromato potásico en hexametilfosforamida (HMPT) en presencia de 2, 3, 11, 12-dibenzo-1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxaciclooctadeca-2, 11-dieno (éter dibenzo-18-corona-6), que tan buenos resultados dio a Cardillo et al. (17), parecía aconsejable pero con 1 y operando en distintas condiciones, no conseguimos superar el 4,5 % de rendimiento.

TABLA II

Datos de ^{13}C RMN de éter dibenzo-18-corona-6 (3) y de 2-(o-hidroxifenoxi) tetrahidropirano (4)

<u>C n°</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
2	153,44	100,31
3	153,44	30,79
4		19,72
5	74,38*	24,91
6	73,17	63,74
8	73,17*	
9	74,38*	
11	153,44	
12	153,44	
14	74,38*	
15	73,17*	
17	73,17*	
18	74,38*	
1'	153,44	147,46
2'	153,44	144,61
3'	118,15	115,90
4'	126,16	123,81
5'	126,16	120,21
6'	118,15	118,02

* Las señales con asterisco son intercambiables

Sin embargo, la oxidación del mismo reactivo con DMSO y bicarbonato sódico rindió un 51 % de una mezcla de isómeros E, Z (7/3) de 2, lo que puede considerarse satisfactorio teniendo en cuenta la brevedad del proceso y lo económico de los reactivos.

TABLA III

Datos de ^{13}C RMN de 4-oxo-3-metil-2-butenato de metilo

<u>C n°</u>	
1	165,82
2	134,77
3	150,63
4	194,19
OCH ³	51,80
CHR-C ³	10,69

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato de placa calefactora acoplada a microscopio Reichert mod. 7905 y están sin corregir. Los espectros de IR se registraron en un Perkin-Elmer mod. 782 y las muestras se prepararon extendiendo una fina película entre discos de cloruro sódico; las posiciones de las bandas de absorción se indican utilizando valores de número de ondas (ν) en cm^{-1} y las intensidades relativas se representan por las abreviaturas: f (fuerte), m (media) y d (débil). Los espectros de ^1H RMN (60 MHz) se han registrado en un aparato Hitachi-Perkin-Elmer R-20B, los de ^1H RMN (80 MHz) y ^{13}C RMN (20 MHz) en un Bruker WP 80 SY; como referencia interna se usa TMS, los desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz.

Condensación de glioxilato de butilo con propanal

Se prepara una mezcla de 22,85 g (175 mmol) de glioxilato de butilo (18) y 10,3 g (177,6 mmol) de propanal, se calienta a 60°C , se añaden 3,5 g de dibutilamina con agitación y se mantiene ésta, a temperatura ambiente, durante doce horas. Se calienta durante una hora entre 95 y 106°C , se deja enfriar, se añaden 180 ml de éter etílico y se lava con 31 ml de ácido sulfúrico N, 45 ml de agua, 62 ml de bicarbonato sódico al 5% y 62 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. Por destilación a vacío del residuo se obtienen 6,65 g de 3-metil-4 oxo-2-butenato de n-butilo (p. eb. $100 - 105^\circ\text{C}/13$ mm de Hg) como mezcla de isómeros E, Z (85/15). Rendimiento 22,2%. ^1H RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 0,97 (t, CH_3 , J 6Hz), 1,14 - 1,92 (m, 2CH_2), 1,95 (d, CH_3 isómero Z, J 1Hz), 2,16 (d, CH_3 isómero E, J 1Hz), 4,23 (t, OCH_2 , J 6Hz), 6,51 (m, CH), 9,56 (s, CHO isómero E), 10,59 (s, CHO isómero Z).

2-(o-hidroxifenoxi) tetrahidropirano (4)

Se preparó según Parham y Anderson (19). ^{13}C RMN (20 MHz, CDCl_3) en tabla II.

Eter dibenzo-18-corona-6 (3)

Obtenido a partir de 2-(o-hidroxifenoxi) tetrahidropirano siguiendo el método de Pedersen (20). ^{13}C RMN (20 MHz, CDCl_3) en tabla II.

Oxidación de 1 con cromato potásico

En un montaje con salida de gases protegida con tubo de cloruro cálcico y atmósfera de nitrógeno se introducen 2,25 g (6,25 mmol) de 3, 1,563 g (8,05 mmol) de cromato potásico, 1,21 g (6,25 mmol) de 1 y 25 ml de HMPT; se calienta a 100°C y se agita durante cuatro horas a dicha temperatura. Se deja en reposo una hora a temperatura ambiente, se filtra y se añaden 75 ml de agua al filtrado, el cual se filtra de nuevo y se extrae con éter de petróleo. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se obtienen 0,21 g de crudo

que, al ser tratado con una mezcla de 0,34 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina, 1,7 ml de ácido sulfúrico concentrado, 2,5 ml de agua y 8,5 ml de etanol de 96°, origina 87,1 mg de un precipitado naranja de punto de fusión 221 - 226° C análogo al publicado para la 2,4-dinitrofenilhidrazona de 2 (224-225° C) (9). Rendimiento 4,5 %.

Oxidación de 1 con DMSO en medio básico

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de sistema de agitación, termómetro interior, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y atmósfera de nitrógeno, se introduce una mezcla de 235 ml de DMSO y 32,25 g de bicarbonato sódico que se calienta a 100° C. Alcanzada la temperatura se adiciona, con agitación vigorosa, una solución de 9,65 g (50 mmol) de 1 en 5 ml de DMSO, se mantiene durante diez minutos la agitación y se lleva a temperatura ambiente por inmersión en un baño de agua fría. El líquido sobrenadante se para por decantación, se le añaden 580 ml de agua y tanto la mezcla acuosa como el precipitado se extraen varias veces con éter etílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y el residuo se destila a vacío en atmósfera de nitrógeno obteniéndose 3,27 g de 2 (E 73 % Z 27 %) p.eb. 64-66° C/ 6,5 mm de Hg. Rendimiento 51,1 %. ¹H RMN, (60 MHz, CCl₄) d: 1,83 (d, CH₃ isómero Z, J 1,5Hz), 2,01 (d, CH₃ isómero E, J 1,5Hz), 3,66 (s, OCH₃), 6,30 (s a, CH), 9,35 (s, CHO isómero E), 10,35 (s, CHO isómero Z). IR (película) u: 2958 (m), 2845 (m), 1771 (m), 1728 (f), 1706 (f), 1670 (m), 1438 (m), 1358 (m), 1228 (f), 1167 (f), 1042 (f), 915 (m), 877 (m) y 835 (m) cm⁻¹. ¹³C RMN (20 MHz, CDCl₃) en tabla III.

AGRADECIMIENTOS

A la CAICYT por la concesión del proyecto n° 219/84 "Estudio de los receptores celulares de los retinoides y de su actividad profiláctica antitumoral", con el que ha sido subvencionado este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GUERIN, J. C. y REVEILLERE, H. P.; *Ann Pharm. Fr.*, **44**, 373 (1987).
- (2) MAYER, H., BOLLAG, W., HÄNNI, R. y RÜEGG, R.; *Experientia*, **34**, 1105 (1978).
- (3) RHEE, S. W. Y KAEGLI, H. H.; *C. A.*, **106**, 4547 p (1987).
- (4) BASF; *Brit. Pat. No.* 784,628 (1956).
- (5) BOLLAG, W., RÜEGG, R. y RYSER, G.; *Ger Offen.* 2,437,607 (1974).
- (6) BOLLAG, W., RÜEGG, R. y RYSER, G.; *Ger. Offen.* 2,542,612 (1975).
- (7) BOLLAG, W., RÜEGG, R. y RYSER, G.; *U. S. Pat. No.* 4,105,681 (1978).
- (8) BOLLAG, W., RÜEGG, R. y RYSER, G.; *CH Patentschrift No.* 604,705 (1974).
- (9) SISIDO, K., KONDO, K., NOZAKI, H., TUDA, M. y UDO, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2286 (1960).

- (10) TAKEDA, K., SHIBATA, Y., SAGAWA, Y., URAHATA, M., FUMAKI, K., HORI, K., SASAHARA, H. y YOSHII, E.; *J. Org. Chem.*, 50 4673 (1985).
- (11) CURLEY, R. W., Jr. y TICORAS, CH.J.; *J. Org. Chem.*, 51, 256 (1986).
- (12) KLAUS, M. J. y PAWSON, B. A.; *Ger. Offen.* 2,651,968 (1976).
- (13) CARDILLO, G., ORENA, M. y SANDRI, S.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 3985 (1976).
- (14) BOHM, I., SCHULZ, R. y REISSIG, H. U.; *Tetrahedron Lett.*, 23, 2013 (1982).
- (15) CURLEY, R. W., Jr. y TICORAS, CH.J.; *C. A.*, 106, 32332h (1987).
- (16) HUISMAN, H. O., SMIT, A., WROMEN, S. y FISSCHER, L. G. M.; *Rec. Trav. Chim.*, 71, 899 (1952).
- (17) CARDILLO, G., ORENA, M. y SANDRI, S.; *J. Chem. Soc. (Chem. Com.)* 190 (1976).
- (18) WOLF, F. J. y WEIJLARD, J.; *Organic Syntheses Coll. Vol. IV*, 124 (1963).
- (19) PARHAM, W. E. y ANDERSON, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4187 (1948).
- (20) PERDERSEN, C. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7017 (1967).