

Tesis de Posgrado

Preparación y algunas reacciones de compuestos halogenados activados por grupos carbonilo

Milewich, León

1959

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Milewich, León. (1959). Preparación y algunas reacciones de compuestos halogenados activados por grupos carbonilo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1029_Milewich.pdf

Cita tipo Chicago:

Milewich, León. "Preparación y algunas reacciones de compuestos halogenados activados por grupos carbonilo". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1959. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1029_Milewich.pdf

7. 19. 3
FCEyN-BA.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"PREPARACION Y ALGUNAS REACCIONES DE COMPUESTOS
HALOGENADOS ACTIVADOS POR GRUPOS CARBONILO".

Resumen de Tesis

Presentada por

LEON MILEWICH

Rev. de Tesis: 1020

1 9 5 9

FOYWA

RESUMEN

El objeto del presente trabajo ha sido la determinación de la reactividad del fluor en el ácido fluoropirúvico, ácido fluoroacético y fluoroacetona; para lo cual se hizo reaccionar las sustancias nombradas con mercaptidas sódicas.

Se describen también algunos métodos de preparación y reacciones de otras sustancias halogenadas activadas por grupos carbonilo.

Los resultados más importantes del presente trabajo son los siguientes:

- 1.- Las reacciones entre el ácido fluoropirúvico y las mercaptidas sódicas alifáticas (en solución alcalina de hidróxido de sodio) empleadas: n-butil mercaptida sódica, etil mercaptida sódica y bencil mercaptida sódica, se producen con mucha facilidad, y espontáneamente se forman los precipitados de las sales sódicas de los tioéteres cetoácidos correspondientes, que pueden ser aisladas por filtración y recristalización; de las sales sódicas obtenidas se prepararon los correspondientes áci-

FOYWA

dos libres.

- 2.- La reacción entre el ácido fluoroacético y la n-butil mercaptida sódica (en solución alcalina de hidróxido de sodio) no tiene lugar, aparentemente, en forma espontánea; se debe calentar a reflujo durante una hora, tiempo que se considera suficiente para dar por terminada la reacción.
- 3.- La reacción entre la monofluoroacetona y la sal sódica del n-butil mercaptan, da lugar a la formación de un tioétercetona, la n-butil mercapto acetona; se debe reflujar durante una hora para completar la reacción.
- 4.- Se determinó la reactividad del bromo en el ácido bromopirúvico haciéndolo reaccionar con n- butil mercaptida sódica y se obtuvo la misma sustancia obtenida por reacción entre el ácido fluoropirúvico con la misma mercaptida.
- 5.- Se preparó la 1-fluoroacetilacetona por una condensación de Claisen entre fluoroacetato de etilo y acetona, usando como agente condensante hidruro de sodio. Se identificó la 1-fluoroacetilacetona por su compuesto cúprico que se obtuvo en estado de pureza analítica.

FOOTNOTES

- 6.- Se hizo una condensación entre 1-fluoroacetilacetona y acroleína, y se obtuvo un compuesto que se caracterizó por su 2-4 dinitrofenilhidrazona.
- 7.- Se preparó la pirrolidin-enamina del acetoacetato de etilo y se obtuvo con un rendimiento del 98,5%.
- 8.- Se preparó monocloroacetona por cloración del acetoacetato de etilo con cloruro de sulfurilo, en presencia de ácido perbenzoico, y posterior hidrólisis del 2-cloroacetoacetato de etilo obtenido.
- 9.- Se obtuvo la 1-fluoro-3-cloroacetona por el siguiente camino: se hizo reaccionar cloruro de fluoroacetilo con diazometano, y se obtuvo la 1-fluoro-3-diazopropanona; por tratamiento posterior de este último compuesto con cloruro de hidrógeno se obtuvo la 1-fluoro-3-cloroacetona.
- 10.- En el presente trabajo se han preparado las siguientes sustancias no citadas en la literatura química hasta fines del año 1959:
 - a) Acido etil - β - mercapto pirúvico
 - b) Acido n-butil - β - mercapto pirúvico
 - c) n-Butil - β - mercapto piruvato de sodio
 - d) Acido bencil - β - mercapto pirúvico

FOA-BA

e) Pirrolidin-enamina del acetoacetato de etilo

11.- Se describen nuevos métodos para la obtención de las siguientes sustancias:

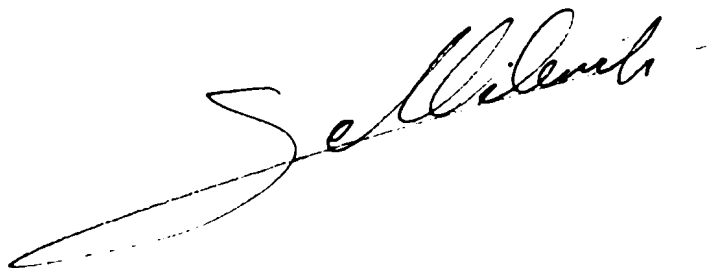
a) Acido n-butil mercapto acético

b) n-Butil mercapto acetona

c) 1-Fluoroacetilacetona

d) Monocloroacetona

e) 1-Fluoro-3-cloroacetona

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. L. ...', is written over the list of substances. The signature is cursive and somewhat stylized.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"PREPARACION Y ALGUNAS REACCIONES DE COMPUESTOS
HALOGENADOS ACTIVADOS POR GRUPOS CARBONILO".

Tesis

de

LEON MILEWICH

Tesis: 1023

1 9 5 9

El trabajo aquí descrito ha sido realizado en los Laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Hebrea de Jerusalén, Israel, bajo la dirección del Profesor Ernst D. Bergmann, a quien deseo expresar mi reconocimiento por las enseñanzas brindadas.

Quiero dejar constancia de mi agradecimiento a las autoridades del Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas de las Fuerzas Armadas, Argentina, quiénes, al otorgarme una beca para realizar dichos estudios, me han brindado la oportunidad de perfeccionarme profesionalmente.

Asimismo hago constar mi profundo agradecimiento al Profesor Venancio Deulofeu por las sugerencias hechas para la redacción y presentación de esta tesis.

si madre

Los compuestos orgánicos del fluor, aunque pocos en comparación con los de otros halógenos, son bastantes numerosos y muestran en alto grado la gran diferencia entre el fluor y los otros miembros del grupo.

Nuestro conocimiento de estos compuestos se debe

sobre todo a los trabajos llevados a cabo por SWARTZ R., en Bélgica, durante 40 años, desde 1896 y de MIDGLEY y sus colaboradores en Columbia, Ohio, quienes en particular examinaron el fluor y otros productos de sustitución de los demás halógenos en el metano, etano y etileno, con vista, en gran parte, a su uso como refrigerantes, y en parte también por su interés intrínseco.

SWARTZ publicó dos resúmenes muy útiles de sus trabajos en 1901 y 1924.

Las particularidades de los compuestos orgánicos del fluor son principalmente debidas a las energías de formación excepcionalmente grandes de los enlaces de fluor-hidrógeno (132,4Kcal) y fluor-carbono (103,4Kcal). En consecuencia, los calores de formación de los compuestos del

Los fluoruros de alcohol $C_n H_{2n+1}F$ se hidrolizan

muy mucho (MANN A. L. Y MIDDLEY T., 1936).

gativo de todos, otro átomo de fluor, la reactividad dismi-
-buo, o aun más, otro halógeno, o bien el más electrone-
-también sobre el carbono un grupo negativo tal como el car-
-reactividad no es muy diferente de la del cloro, pero si hay
-solamente un átomo de fluor y no otro grupo negativo su
-La realidad es que cuando un átomo de carbono lleva

hidrógeno y ciclo-hexeno.

marcado inestable para aislarlo; se desdobra en fluoruro de
-F., 1924). Así también, el fluoruro del ciclo-hexilo es de-

cede con los correspondientes cloruros y bromuros (SMITH

(y algunas veces a la temperatura ordinaria), lo cual no su-

carburo etilénico y fluoruro de hidrógeno por destilación
-uros de grupos alcohol secundarios se convierten en hidro-
-fluoruro de hidrógeno dentro de la molécula. Así, los fluo-
-drógeno hace que muchos de los fluoruros pierdan fácilmente
-excepcional que reaccione el fluor. La afinidad para el hi-
-en realidad en las reacciones de los fluoruros orgánicos es
-el separar el fluor del carbono que cualquier otro halógeno;
-bono; la afinidad para el último hace que sea mucho más difi-
-ampliamente debido a su gran afinidad por el hidrógeno y car-
-dad de los compuestos alifáticos del fluor se ha determinado
-fluor difieren grandemente de los demás haluros. La reactivi-

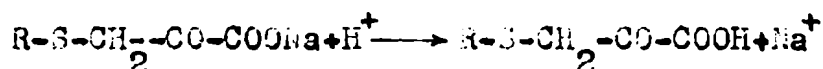
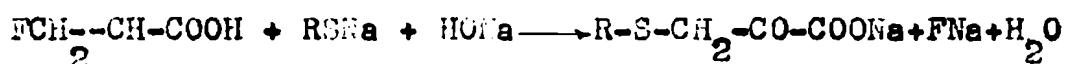
facilmente por completo (mas facilmente por los ácidos que por los álcalis: los fluoruros terciarios, los que mas y los primarios, los que menos) desde el C⁵ en adelante pierden fácilmente fluoruro de hidrógeno en caliente y forman una olefina. La presencia de otros grupos negativos sobre el mismo o sobre el átomo de carbono inmediato estabiliza el enlace al fluor en un grado notable. Tienen este efecto los grupos carbonilo y carbonilo; el ácido fluoroscético: CH₃-COOH; el ácido fluoropirídico: CH₂F-CO-COOH y la fluoracetona CH₂F-CO-CH₃, son completamente estables.

El propósito de este trabajo ha sido determinar la reactividad del fluor en los compuestos arilidos metilados, haciendo reacciones similares a las realizadas con los compuestos clorados correspondientes, con excepción del ácido fluoropirídico, ya que no se encuentran en la literatura química reacciones equivalentes hechas con ácido cloropirídico o bromopirídico. La síntesis de tioéteres a partir de compuestos halogenados (clorados y bromados) y de alquil mercaptanos es ampliamente conocida.

Utilizando ácido fluoropirídico: CH₂F-CO-COOH (BLANK I., MAGER J., BERGMANN B.D. 1955) y solución alcalina de la correspondiente mercaptida sódica, se prepararon tioéteres cetofosforados. La reacción entre el ácido fluoropirídico y las mercaptidas.

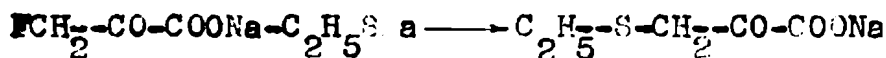
das correspondientes, se caracterizan por su rapidez; inmediatamente de poner las respectivas soluciones en contacto, se produce una gran evolución de calor e instantáneamente se forma un precipitado de la sal sódica correspondiente, la cual es factible de ser aislada por filtración y recristalización.

Las reacciones que tienen lugar son del siguiente tipo:

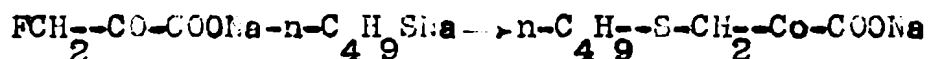


Procediendo en la forma antedicha se obtuvieron las siguientes sales sódicas:

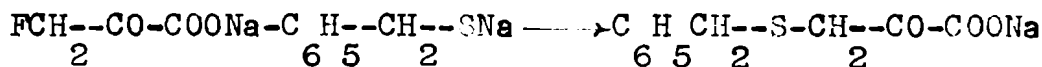
Etil - β - mercapto piruvato de sodio:



n-Butil - β - mercapto piruvato de sodio:



n-Bencil - β - mercapto piruvato de sodio:

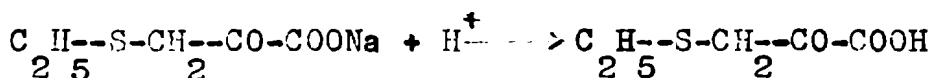


Para el presente trabajo se consideró suficiente aislar solo una sal, que fué el n-butil - β - mercapto piruvato de sodio que se cristalizó de metanol y se obtuvo con un rendimiento de 61%.

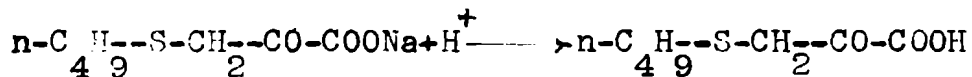
De todas las sales arriba mencionadas se obtuvieron los respectivos ácidos, por acidificación con ácido sulfúrico al 20%, los cuales fueron aislados.

Ellos son:

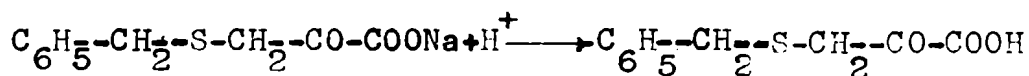
Acido etil - β - mercapto pirúvico:



Acido n-butil - β - mercapto pirúvico:



Acido bencil - β - mercapto pirúvico:



Procediendo en la misma forma, se decidió determinar la reactividad del bromo en el ácido bromopirúvico; se lo hizo reaccionar con n- butil mercaptan:



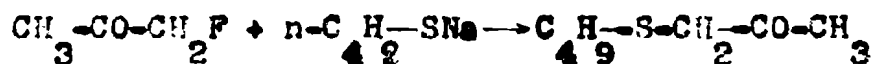
Esta sustancia se identificó por el punto fusión mezcla con la misma sustancia, obtenida a partir del ácido fluoropirúvico.

Con el mismo criterio se hizo reaccionar ácido fluoroscético con solución alcalina de la n-butil mercaptida sódica y se obtuvo el ácido n-butil mercapto acético, que previamente había sido preparado a partir de ácido monocloroscético, por UYEDA y REID (1920):



La reacción entre el ácido monofluoroscético y la mercaptida, no se produce aparentemente en forma espontánea y es necesario calentar a reflujo durante una hora, tiempo que se considera suficiente para dar por terminada la reacción; trabajando en las concentraciones señaladas en la parte experimental, a medida que tiene lugar la reacción se va formando fluoruro de sodio, el cual se separa como un sólido cristalino. Uyeda y Reid (1920) trabajando con ácido monocloroscético, reflujaaron durante dos horas, y el rendimiento por ellos informado es de 89%.

Trabajando con monofluoroacetona y la sal sódica del n-butil mercaptán, en solución acuosa, se obtuvo un tioéter acetona, la n-butil mercapto acetona que previamente había sido preparada a partir del monocloroacetona, por MOREY (1944):



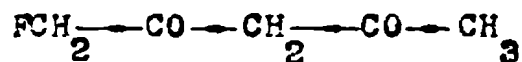
La reacción n^o es espontánea y es necesario reflujar durante una hora; a medida que la reacción transcurre se va formando fluoruro de sodio.

Todas las reacciones entre los compuestos fluorados nombrados y los mercaptanos se realizaron usando agua como solvente.

Tanto los tioéteres derivados del ácido pirúvico como los de la acetona son útiles para la preparación de derivados que involucren reacciones de cetonas.

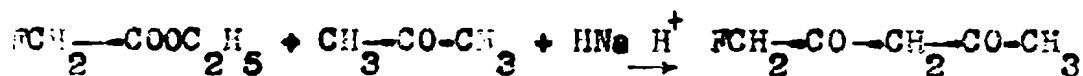
En el presente trabajo se describen también algunos métodos de preparación y reacciones de otras sustancias halogenadas activadas por grupos carbonilo:

Así la 1-fluoroacetilacetona:

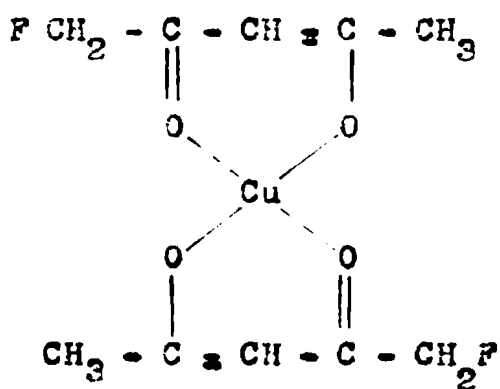


Preparada por vez primera por HASZELDINE (1950) por con-

densación entre fluoracetato de etilo y acetona, utilizando como agente condensante hidruro de sodio (HASZELDINE usó sodio metálico).



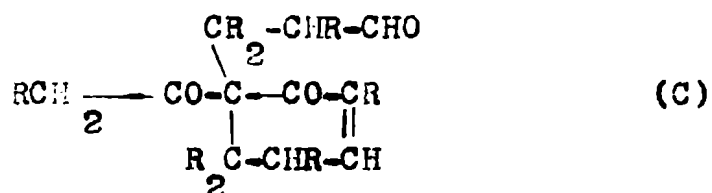
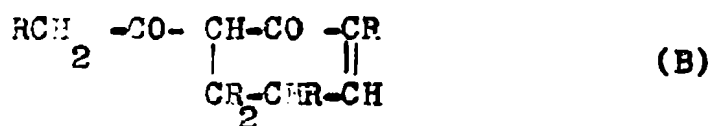
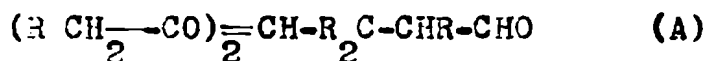
A pesar de que no ha sido posible la obtención de una muestra analíticamente pura, debido a la proximidad de los puntos de ebullición del fluoracetato de etilo (114-117°C) y del ácido acético (118°C) utilizados en la síntesis, con el de la 1-fluoroacetilacetona (aproximadamente 105°C, según informe de HASZELDINE, 1950), se han podido preparar derivados partiendo del compuesto impurificado. El primero de ellos, y mediante el cual ha sido posible identificar a la 1-fluoroacetilacetona fué el derivado cúprico de fórmula:



del cual fué posible obtener un análisis correcto.

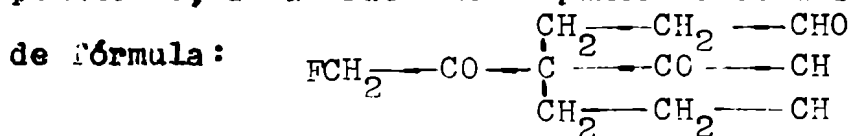
De acuerdo con el trabajo de Smith (1950) se sabe que los aldehidos no saturados α/β del tipo $\text{R}_2\text{C}_2\text{CR-CHO}$, al ser

tratadas con dicetonas del tipo $\text{CHR}(\text{CO}-\text{CH}_2\text{R})_2$, donde R puede ser un hidrógeno o un grupo alquilo, reaccionan para dar sustancias de tres tipos, correspondientes a las siguientes fórmulas generales:



La reacción tiene lugar en presencia de solventes los cuales pueden ser hidrocarburos aromáticos, éteres o hidrocarburos halogenados, y se usan o no catalizadores básicos, como la piridina, en una proporción de 0-15%; la temperatura de la reacción puede variar entre 10 y 50°C.

Siguiendo una técnica similar a la empleada para condensar acetilacetona con acroleína (SMITH, 1950), se hizo reaccionar fluoroacetilacetona con acroleína y se pudo aislar e identificar, por medio de la 2-4 dinitrofenilhidrazona correspondiente, a la fracción de punto de ebullición 128° 0,5 mm,

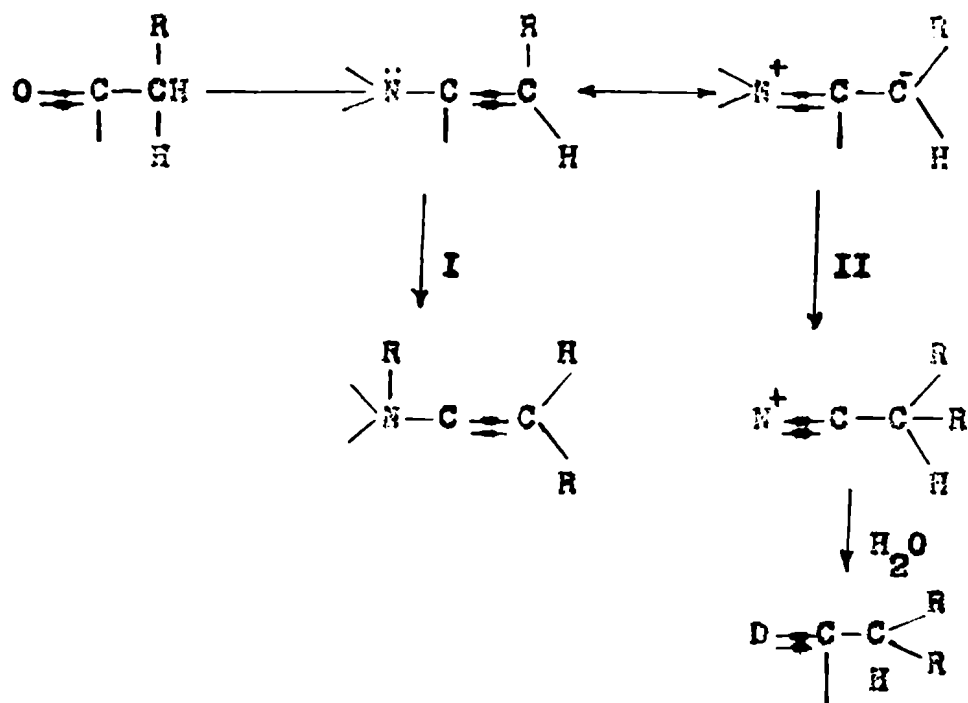


El problema que queda por resolver para el conocimiento definitivo de la fórmula, es la ubicación del átomo de fluor en la misma, pues podría existir la posibilidad de que se encontrase en el átomo de carbono dos del ciclohexeno.

Se intentó preparar la 1-fluoroacetilacetona por otro camino.

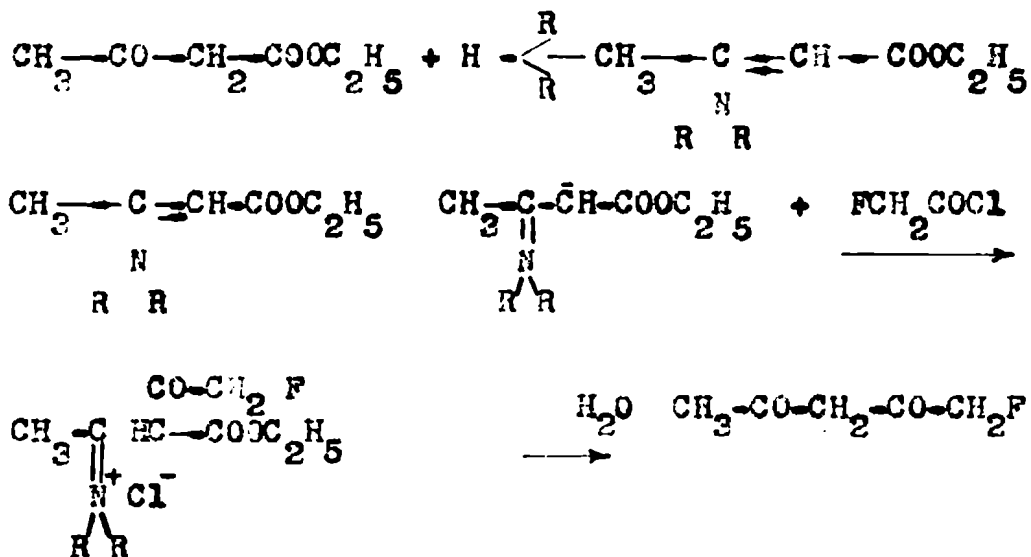
Los productos de condensación de cetonas y aminas secundarias son bien conocidos (MANNICH Y DAVIDSON, 1936) y se las designa con el nombre de enaminas.

Es evidente que estas sustancias pueden sufrir reacciones en el nitrógeno o en el carbono con aceptores de electrones apropiados, de acuerdo con los esquemas I ó II

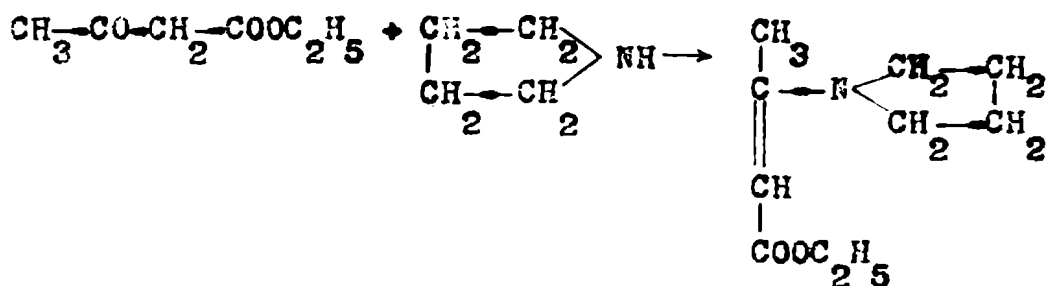


El importante camino de síntesis a través del esquema II se da en un cierto número de casos.

Se sabe que las enaminas reaccionan con haluros de alquilo o acilo (LAUER Y LONES, 1937). Partiendo de una enamina del acetoacetato de etilo, y haciéndola reaccionar con cloruro de fluoracetilo, y luego por hidrólisis y descarboxilación, se debería llegar, teóricamente, a la 1-fluoroacetilacetona:

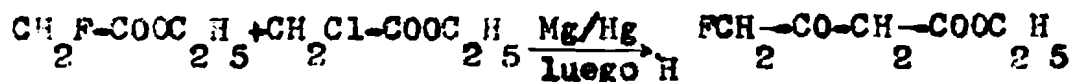


Con este objeto se preparó la pirrolidín enamina del acetoacetato de etilo:

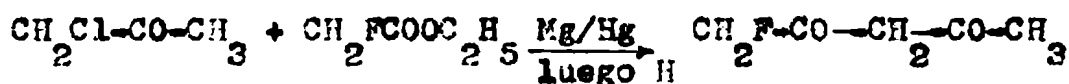


Esta enamina se obtuvo con un rendimiento de 98,5%, habiéndose informado previamente la preparación de la dimetilamino enamina del acetoacetato de etilo con rendimiento de 66% (LAUER y LONES, 1937).

También con la idea de preparar 1-fluoroacetilacetona se intentó hacer una reacción de Reformatzki modificada, similar a la empleada para obtener γ -fluoroacetosacetato de etilo, consistente en hacer reaccionar fluoroacetato de etilo y cloroacetato de etilo, en presencia de magnesio amalgamado (BERGMANN, 1959)



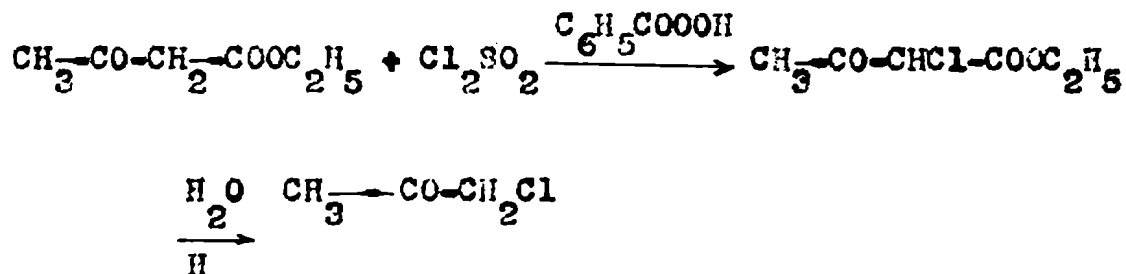
Para ello se uso monocloroacetona, en lugar de cloroacetato de etilo:



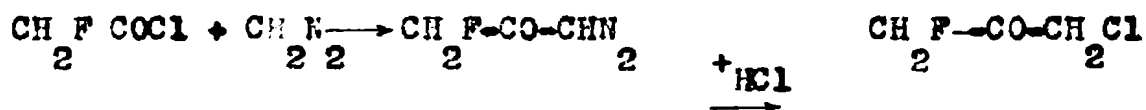
pero al hacer la reacción no se pudo aislar la 1-fluoroacetilacetona ni preparar su derivado cédrico.

La monocloroacetona (Linnemann, 1865) empleada se preparó a partir de acetoacetato de etilo; se cloró utilizando cloruro de sulfurilo, en presencia de ácido perbenzóico y usando como solvente tetracloruro de carbono. El 2-cloroacetosacetato de etilo obtenido se hidrolizó, descarboxilándose, y se

obtuvo monocloroacetona con 50% de rendimiento.



En el presente trabajo se reporta un método de preparación de 1-fluoro-3-cloro acetona, previamente reportada por Knunyants (1947). Consiste en la obtención de la diazoacetona correspondiente a la reacción entre cloruro de fluoroacetilo y diazometano, y luego tratamiento de dicha diazoacetona con cloruro de hidrógeno.

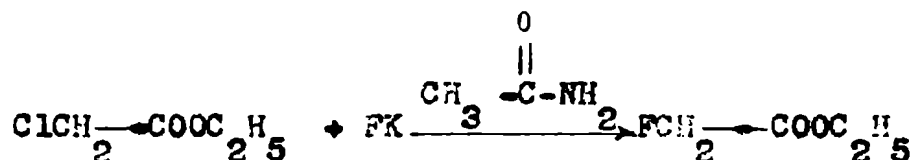


También se hacen constar métodos para la preparación de algunos intermediarios, tales como fluoroacetato de etilo, cloruro de fluoroacetilo, ácido fluoroacético y ácido fluoropirúvico que se consideren de interés para el presente trabajo.

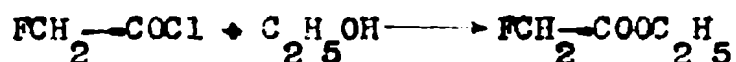
El fluoroacetato de etilo, $\text{FCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (SAUNDERS Y STACEY, 1948) ha sido preparado por tres caminos distintos, de acuerdo con la disponibilidad de materias primas.

El primer método (BERGMANN Y BLANK, 1953) consiste en

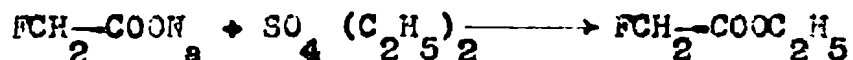
hacer reaccionar cloroacetato de etilo con fluoruro de potasio, en presencia de acetamida, la cual es solvente de esta última sustancia:



El segundo método, por reacción entre cloruro de fluoroacetilo y etanol:

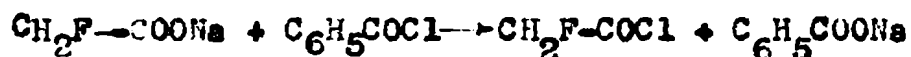


Y el tercero, por reacción entre fluoroacetato de sodio y sulfato de etilo:



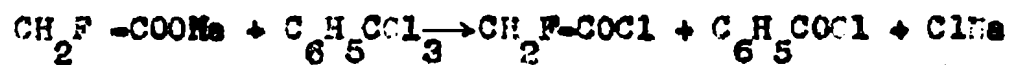
El Cloruro de fluoroacetilo (SAUNDERS y STACEY, 1948) se ha preparado siguiendo técnicas conocidas:

- 1º) Por reacción entre fluoroacetato de sodio con cloruro de benzoilo, (técnica de Brown, 1938)



- 2º) Por reacción entre fluoroacetato de sodio con

α -trichlorotolueno, (técnicas de RADZIWICZ-ZUBKOWSKI, 1929):



Estas últimas técnicas fueron aplicadas a la preparación de los compuestos nombrados, por SHANAK, BERGMANN (1958). (Comunicación Personal).

PARTE EXPERIMENTAL

1 - n - BUTIL MERCAPTO - 2 PROPANONA

A una solución de 0,21 g (0,008 moles) de hidróxido de sodio en 5 cc de agua, se adicionan 1,18 g (0,0013 moles) de n-butil mercaptán; a esta solución se agrega otra de 1 g (0,0013 moles) de monofluoroacetona

Se refluja durante una hora. Después de enfriar y filtrar, la solución se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 10% y se extrae con tres porciones de 10 cc de éter. Las capas etéreas combinadas se secan con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evapora y el producto se destila, recogiendo lo que pasa a 61°C (1.1 mm de presión).

Rendimiento: 1 g (52%)

Análisis: Calculado para $C_7H_{14}OS$: C: 57.37%; H: 9,60%

Obtenido: C: 57.63%; H: 9,96%

Morey (1944), obtuvo esta misma substancia a partir de monocloroacetona e informó:

Punto de Ebullición a 50 mm de Hg: 116°C

ACIDO n - BUTIL MERCAPTO ACETICO

A una solución de 2,66 g (0,066 moles) de hidróxido de sodio en 5 cc de agua, se adicionen 3 g (0,033 moles) de n-butil mercaptán; a esta solución se agrega otra de 2,6 g (0,33 moles) de ácido fluoracético (BERGMANN H.D., SCHWARTZ J. 1956) en 5 cc de agua. Se refluja durante una hora: se enfría y filtra; el sólido cristalino está formado por fluoruro de sodio (obtenido: 0,6g). El filtrado se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 20% y se extrae tres veces con 10 cc de éter; se secan los extractos etéreos combinados con sulfato de magnesio anhidro; se evapora el solvente y el producto se destila, recogiéndose lo que pasa a 90-90,5°C (0,3 mm de presión)

Rendimiento: 2 g (40,5%)

Análisis: Calculado para $C_6H_{12}O_2S$: C: 48.64% H: 8.10%

Obtenido: C: 48.19% H: 7.98%

Uyeda y Reid, (1920) obtuvieron esta misma sustancia a partir de ácido monocloroacético y dan:

Punto de ebullición a 15 mm de Hg: 140-144°C

Punto de ebullición a 764mm de Hg: 282,2°C

Moradian (1949) da:

Punto de ebullición a 10 mm de Hg: 136-137°C

ACIDO ETIL - β - MERCAPTO PIRUVICO

A una solución de 1,60 g (0,04 moles) de hidróxido de sodio en 5 cc de agua, se adicionan 1,24 g (0,02 moles) de etil mercaptán; a esta solución se agrega otra de 2,12 g (0,02 moles) de ácido fluoropirúvico (Nair P.V., and Busch H. 1958) en 5 cc de agua. La reacción es exotérmica formándose un precipitado. Se deja enfriar y se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 20%; se extrae tres veces con 10 cc de éter etílico. Las capas etéreas combinadas se secan con sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter y el producto se recrystaliza de benceno.

Rendimiento: 200 mg (6,75%). P.F. 128-129°C

Análisis: Calculado para $C_5H_8O_3S$ C: 40,54% : H: 5,41%

Obtenido: C: 40,70% : H: 5,47%

ACIDO n - BUTIL - β - MERCAPTO PIRUVICO

A una solución de 3,7 g (0,09 moles) de hidróxido de sodio en 10 cc de agua se adicionan 4,2 g (0,042 moles) de n - butil mercaptán: a esta solución se agrega otra de 5 g (0,05 moles) de ácido fluoropirúvico en 10 cc de agua. La reacción es exotérmica formándose un precipitado. Se deja enfriar y se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 20%; se extrae tres veces con 10 cc de éter etílico. Las capas etéreas combinadas se secan con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y evapora el solvente y el producto se recristaliza de benceno.

Rendimiento: 3 g (36,7%) P.F. 129 - 130°C

Análisis:

Calculado para:

$C_7H_{12}O_3S$ C: 47,72% H: 6,81%

Obtenido: C: 47,94% H: 6,67%

n - BUTIL - β - MERCAPTO PIRUVATO DE SODIO

A una solución de 0,37 g (0,009 moles) de hidróxido de sodio en 2 cc de agua, se adicionan 0,42 g (0,004 moles) de n - butil mercaptán; a esta solución se agrega otra de 0,5 g (0,005 moles) de ácido fluoropirúvico en 1 cc de agua; la reacción es exotérmica y se forma un precipitado; se filtra y se reocrystaliza de metanol.

Rendimiento: 500 mg (61%) P.P. 187-188°C

Análisis:

Calculado para:

$C_{7}H_{11}O_{3}SNa$ Na: C: 42,62% H: 5,60% ; N_a: 11,61%

Obtenido: C: 42,42% H: 5,71% ; N_a: 11,10% (0,1)

ACIDO BENZIL - β - MERCAPT. PIRUVICO

A PARTIR DEL ACIDO FLUOROPIRUVICO

A una solución de 1,60 g (0,04 moles) de hidróxido de sodio en 5 cc de agua se adicionan 2,48 g (0,02 moles) de benzil mercaptan; se refluja durante una hora; se enfría y se agrega una solución de 2,12 g (0,02 moles) de ácido fluoropirúvico en 5 cc de agua. La reacción es exotérmica y se forma un precipitado. Se deja enfriar y se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 20% y se extrae tres veces con 10 cc de éter. Las capas etéreas combinadas se secan con sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el solvente y el producto se recristaliza de benceno.

Rendimiento: 200 mg (4,75%) P.F. 125 - 126°C

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{10}O_3S$ C: 57,14%; H: 4,76%

Obtenido:

C: 57,01% H: 4,85%

ACIDO BENCIL - β - MERCAPTO PIRUVICO OBTENIDO

A PARTIR DE ACIDO BROMOPIRUVICO

A una solución de 1,44 g (0,036 moles) de hidróxido de sodio en 5 cc de agua se adicionan, 2,22 g (0,017 moles) de bencil mercaptán; luego de reflujar durante una hora y de enfriar, se le agrega una solución de 3 g (0,018 moles) de ácido bromopiruvico (WARD C.F., 1953) en 5 cc de agua. La reacción es exotérmica; luego de enfriado se acidifica con solución de ácido sulfúrico al 20%. Se extrae tres veces con 10 cc de éter y las capas etéreas combinadas se secan con sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el solvente y el producto obtenido se recristaliza de benceno.

Rendimiento: 150 mg (3,77%). Punto de fusión mezcla, con el producto obtenido empleando ácido fluoropirúvico: 124-125°C (P.F. del ácido bencil - β - mercapto pirúvico obtenido a partir de ácido fluoropirúvico: 125 - 126°C).

1 - FLUOROACETILACETONA

En un balón de 1 lt. con tres bocas esmeriladas, muido de refrigerante, agitador mecánico y embudo gotero, se introducen 48 g (0,2 moles) de hidruro de sodio y 75 ml de éter seco. Se adiciona 1 g (0,01 moles) de fluoracetato de etilo y luego de agitar durante 10 minutos, se agrega gota a gota, a medida que la reacción tiene lugar, una mezcla de 10,6 g (0,1 moles) de fluoracetato de etilo y 11,6 g (0,2 moles) de acetona seca. Finalizada la adición se continúa la agitación por espacio de dos horas, reflujiéndose suavemente al mismo tiempo. Se deja enfriar y se descompone el exceso de hidruro de sodio con alcohol absoluto. El compuesto sódico se trata con 18 g (0,3 moles) de ácido acético glacial. Se filtra para separar el acetato de sodio y se destila. De la fracción 25-30°C/17 mm se prepara el derivado cúprico.

Fracción 25-30°C/17 mm: Rendimiento 5 g

No se pudo obtener 1 - fluoracetilacetona pura. No se obtuvieron análisis correctos.

El derivado cúprico se preparó haciendo reaccionar la 1-fluoroacetilacetona con solución caliente recién filtrada de acetato cúprico al 7%; se deja reposar durante 24 horas, se filtra y recrystaliza de benceno.

Rendimiento: 3 g

Análisis: Calculado para:

$C_{10}H_{12}F_2O_4$ Cu: C: 40,40%; H ; 4,04% F; 12,92% ; Cu: 21,21%

Obtenido: C: 40,72%; H ; 3,81% F; 13,32% ; Cu: 21,94%

REACCION DE CONDENSACION ENTRE

1 - FLUOROACETILACETONA Y ACROLEINA

Una mezcla de 5,3 g (0,05 moles) de 1-fluoroacetilacetona y 2,8 g (0,05 moles) de acroleína, tratados con 0,40 g(0,005 moles) de piridina, se calienta espontáneamente a 40°C; la mezcla se mantiene entre 25-40°C por medio de un baño de agua, hasta que la evolución de calor es completa. Por destilación se obtienen 3 fracciones:

1a) P.E. 58°C
0,5 mm

2a) P.E. 95°C
0,7 mm

3a) P.E. 128°C
0,5 mm

La fracción de P.E. 0,5 mm 128°C dió una 2-4 dinitro fenil hidrazona que recristalizada de alcohol amílico terciario tenía P.F. 201°C. Se considera que es 2,4 - dinitrofenilhidrazona de $C_{11}H_{13}O_3F$

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{17}FO_6N_4$

C 51,78%; H 4,34%; F 4,85% N 14,23%

Obtenido:

C 51,47%; H 4,44%; F 4,80% N 14,64%

N - PIRROLIDIN ENAMINA DE ACETOACETATO DE ETILO

En un balón de 500 cc de capacidad con boca esmerilada se introducen 150 cc de benceno, 65 g (0,5 moles) de acetoacetato de etilo y luego se adicionan 53 g (0,74 moles) de pirrolidina. Se agita por medio de un agitador magnético y la mezcla es calentada y refluja al mismo tiempo. Se sigue el curso de la reacción observando la cantidad de agua recogida en una trampa de agua colocada entre el balón y el refrigerante.

La reacción se continúa hasta que no destile más agua. La mezcla se concentra al vacío, tomando las precauciones ordinarias para excluir humedad, y se destila la enamina. Se recoge lo que destila a 183°C y 30 mm de presión. Rinde 90 g (98,5%). Colocado en baladera solidifica en forma cristalina.

Análisis:

Calculado para: $C_{10}H_{17}O_2N$: C 65,75% H: 9,28%; N: 7,65%

Obtenido:

C 65,41% H: 9,49%; N: 7,53%

MONOCLOROACETONA

En un balón de 1 litro con boca esmerilada se introducen 286 g (2,2 moles) de acetocetato de etilo, 286 cc de cloroformo y 2 g (0,015 moles) de ácido perbenzoico; se acopla un refrigerante de bolas y sobre el mismo un embudo gotero, con tubuladura lateral, para escape de gases, conteniendo 270 g (2 moles) de cloruro de sulfurilo.

En el balón se encuentra un agitador magnético. Se adiciona 5 cc de cloruro de sulfurilo y se refluja y agita hasta que comienza la reacción evidenciada por el desprendimiento de gases. Se adiciona poco a poco el cloruro de sulfurilo y una vez que se ha agregado todo, se continua el reflujo y agitación por un período adicional de 1 hora. Se enfría y se lava con agua, luego con solución al 10% de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. Se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y destila el cloroformo. El remanente se hidroliza, agitando y refluja con solución de ácido sulfúrico al 35%; se sigue la evolución de anhídrido carbónico con un aparato "Precisión Wet Test Meter"; se requieren aproximadamente 8 horas para finalizar la hidrólisis. Después de enfriar se extrae con éter y se neutraliza con carbonato de bario; se seca con sulfato de magnesio anhidro; se filtra y se hace una destilación fraccionada.

Rendimiento: 92,5 g (50%) P.E. 119° C.

1 - FLUORO - 3 CLOROACETONA

En un balón de 1 lt. se introducen 10 g (0,10 moles) de cloruro de fluoroacetilo en 50 ml. de éter seco, se enfría a 0° C y después se añaden 4,35 g (0,10 moles) de diazometano en 300 cc de éter. Se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno 4 g; 0,10 moles manteniendo siempre la solución a 0° C; evoluciona nitrógeno. Se deja reposar 2 horas; se neutraliza con carbonato de bario y se filtra. Se destila el éter y luego la 1-fluoro - 3 cloroacetona de punto de ebullición 141,5 - 143,5° C.

Rendimiento: 6,5 g (56%)

Análisis:

Calculado para: C_3H_4OClF C: 32,45% : H: 3,61%

Obtenido: C: 33,61% : H: 3,87%

ACIDO FLUOROACETICO

(BERGMANN y SCHWARTZ, 1956)

En un Claisen, que contiene 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, se agregan poco a poco y agitando, 50 g (0,5 mol) de fluoracetato de sodio seco.

Agitando y calentando suavemente se obtiene una solución homogénea.

Se destila al vacío, llevando la temperatura del baño de aceite a 180°C; el ácido por redestilación a la presión atmosférica pasa a 167-169°C.

Rendimiento: 30 g (77%).

FLUOROACETATO DE ETILO

1º) POR REACCION ENTRE CLOROACETATO DE ETILO Y FLUORURO DE POTASIO (BERGMANN Y BLANK, 1953)

En un balón de 1 lt. de capacidad de tres bocas, al cual se acopla un agitador eficiente (con cierre de mercurio) y una columna de destilación Vigreux de 30 c., se introducen 100g (1,70 moles) de acetamida, 300 g (2,45 moles) de cloroacetato de

etilo y 200 g (3,45 moles) de fluoruro de potasio. Se calienta y agita vigorosamente. Después que comienza el reflujo, la temperatura en la cabeza de la columna se mantiene entre 114-121°C. La reacción dura aproximadamente dos horas; al final de la reacción la temperatura baja. El destilado crudo se lava con agua y luego se redestila, previa adición de 50 cc de benceno; en esta forma se elimina azeotrópicamente el etanol que se forma en la reacción y el remanente del agua de lavado. Se recoge la fracción 114-117°C.

Rendimiento: 135 g (52,2%)

2º) HACIENDO REACCIONAR CLORURO DE FLUOROACETILO
CON ETANOL

Se trabaja bajo campana de buen tiraje.

En un balón de 3 lt. con boca esmerilada se introducen 252 g (2,61 moles) de cloruro de fluoroacetilo; se acopla un refrigerante de bolas de 1 m. de longitud en posición de reflujo y se va agregando poco a poco 138 g (3,33 moles) de etanol absoluto, agitando de vez en cuando; después de agregar cada porción de etanol se permite evolucionar el cloruro de hidrógeno producido antes de introducir una nueva cantidad.

Una vez que todo el etanol ha sido adicionado, se refluja

durante media hora con el objeto de eliminar el cloruro de hidrógeno. Se añade 5 g de carbonato de magnesio para neutralizar; se filtra y se agrega 45 cc de benceno; se destila utilizando una columna Vigreux de 50 cm de largo.

El etanol se elimina azeotrópicamente. Luego destila el benceno y más adelante una fracción 110-117°C. La fracción 110-117°C se redestila obteniéndose otra de P.E. 114-117°C, de fluoroacetato de etilo.

Rendimiento: 200 g (72,8%)

3º) POR REACCION ENTRE FLUOROACETATO DE SODIO Y
Y SULFATO DE ETILO (SHANAK, BERGMANN, 1959)

En un balón de 1 lt. con boca esmerilada se introducen 226 g de fluoroacetato de sodio al 90% (204g; 2,04 moles), y se adiciona 500 g (3,25 moles) de sulfato de etilo, se conecta un refrigerante y se refluja durante 1 hora, usando para calentar un baño de aceite cuya temperatura se mantiene entre 160-180°C.

Se deja enfriar y destila, usando una columna Vigreux de 15 cm y se recoge la fracción que pasa hasta 120°C. Se adiciona 60 cc de benceno y se redestila usando una columna Vigreux de 50 cm. Se obtiene una fracción de P.E. 110-120°C que al redestilar da otra de P.E. 114-117°C, de fluoroacetato de etilo.

Rendimiento: 151 g (70%)

CLORURO DE FLUOROACETILO

(SHAHAK, BERGMANN, 1959)

Se debe trabajar bajo campana de buen tiro y todo el material de vidrio debe tener uniones esmeriladas.

1er. método.- En un balón de 3 lt. con boca esmerilada se introducen 400 g de fluoroacetato de sodio al 90% (360g; 3,6 moles) y se adicionan 25 g (0,18 moles) de cloruro de cinc; luego se añaden 1000g (7,6 moles) de cloruro de benzoilo y se agita para homogeneizar. Se acopla una cabeza de destilación con columna Vigreux de 25 cm de largo y a ésta un refrigerante de bolas de 1 m de largo; la alargadera tiene acoplada un tubo con cloruro de calcio.

Se calienta por medio de un baño de aceite ; se obtiene cloruro de fluoroacetilo que pasa a 70°C.

2do. método.- Se procede de la misma forma que en el caso anterior. Las cantidades que se utilizan son:

Fluoroacetato de sodio al 90%:	225 g (204g; 2,04 moles)
Cloruro de cinc:	15 g (0,11 moles)
∞ - triclorotolueno	767 g (4,08 moles)

ACIDO FLUOROPIRUVICO (Nair P.V., and Busch H, 1958)

A una suspensión de 54 g (1 mol) de metóxido de sodio en 200 cc de éter anhidro, se agrega gota a gota 146 g (1 mol) de oxalato de dietilo y luego de unos minutos, 106 g (1 mol) de fluoracetato de etilo. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche y el enolato sódico del fluoroxaloacetato de dietilo sólido, formado en la reacción, se filtra y se lava varias veces con éter hasta que el filtrado pase incoloro; luego se seca (rinde 180 g, 79%). El enolato es un polvo higroscópico de color crema, que se oscurece al almacenarlo, que es soluble en agua y alcohol, e insoluble en éter o hidrocarburos.

Se toman 114 g (0,5 moles) del enolato que se suspende en 200 ml de éter y se lleva a -15°C ; la suspensión se agita bien con 100 ml de ácido clorhídrico 5 N a -15°C y la capa acuosa se extrae dos veces con 50 ml de éter; los extractos y la capa etérea combinados se lavan con agua fría y se secan con sulfato de magnesio; se elimina el éter, y el residuo destilado da 51 g (50%) de fluoroxaloacetato de dietilo (P.E. $98-100^{\circ}\text{C}/1,1\text{ mm}$).

Se toman 41,2 g (0,2 moles) de fluoroxaloacetato de dietilo y se refluja una hora con 300 cc de ácido clorhídrico

3 N y la mezcla se concentra luego a 40-45°C/15 mm.

El residuo se fracciona y se obtiene 17 g (80%) de ácido fluoropirúvico, que pasa entre 70 y 80° a 0,5-0,7 mm de Hg. El producto obtenido se seca al vacío sobre pentóxido de fósforo . El ácido fluoropirúvico tiene P.F. 86°C.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

1º.- Se han estudiado algunas reacciones de compuestos fluorados con mercaptanos.

2º.- Se hacen algunas consideraciones sobre la reactividad de los compuestos fluorados en estas reacciones.

3º.- Se describe la reacción de la 1-fluoroacetilacetona con acroleína.

4º.- En el transcurso del presente trabajo se prepararon las siguientes sustancias no descritas en la literatura química:

- a) Acido etil - β - mercapto pirúvico
- b) Acido n-butil - β - mercapto pirúvico
- c) n-Butil - β - mercapto piruvato de sodio
- d) Acido bencil - β - mercapto pirúvico
- e) Pirrolidin-enamina del acetacetato de etilo

59.- Se describen nuevos métodos para la obtención de las siguientes sustancias:

- a) Acido n-butyl mercapto acético
- b) n-Butil mercapto acetona
- c) 1 - Fluoroacetilacetona
- d) Monocloroacetona
- e) 1-Fluoro - 2-Cloroacetona

BIBLIOGRAFIA

- Bergmann, E.D., and Ikan, R., (1957). Chem and Ind., London, 394.
- Bergmann, E.D., and Schwarcz, J., (1956), J. Am. Chem. Soc. 78, 1526.
- Blank, I. Mager, J. and Bergmann, E.D., (1955); J. Chem. Soc., 2190.
- Blank, I. and Mager, J. (1954), Experientia, 10, 77.
- Brown, H.C. (1938), J. Am. Chem. Soc., 60, 1325.
- Buckle, F.J., Heap R., and Saunders, B.C., (1949), J. Chem. Soc., 912.
- Buchman and Sargent, (1945), J. Am. Chem. Soc., 67, 400.
- Chenoweth, M.B., (1950) Monofluoroacetic Acid and Related Compounds, Natl. Research Council, Washington D.C.
- Cloez, E., (1886), Ann. Chim. Phys. [6], 2, 158.
- Eisenberg W.V., and Wilson, J.B. (1947), J. Assoc. Offic. Agr. Chemist, 30, 563.
- Elmore, J.W., (1948), J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 31, 366.
- Gryszkiewicz, E., Trochimowski, Sporzyński, A., and Wnuk, J. (1947) Rec. Trav. Chim., 66, 413.
- Haszeldine, R.N., Musgrave, W.K.R., Smith F. and Turton L.M. (1951), J. Chem. Soc., 609.
- Henne, A.L., and Midgley, T., (1936), J. Am. Chem. Soc., 58, 882.
- Hutchens, J.O., and Kass, B.M., (1949), J. Biol. Chem., 177, 571.
- Jenkins, R.L., and Koehler, H.C. (1948), Chem. Ind., 62, 232.
- Knunyants, I.L., Kil'disheva, O.V., and Petrov, I.P. (1949), J. Gen. Chem., 19, 95.
- Knunyants, I.L., and Kil'disheva, O.V. (1946), Uspekhi Khim, 15, 685., Chem. Abstracts (1947) 41, 5434g.
- Knunyants, I.L., Kisel, Y.M., and Bykhorkaya, E.G. (1956), Chem. Abstracts 50, 15454g.

- Lauer, W.M., and Lones G.W. (1937), *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 232.
- Linnemann, H., (1865), *Ann*, 134, 171.
- Mager, J., and Blank I., (1954), *Nature*, 173, 126.
- Mannich, C., and Davidson, H. (1936), *Ber*, 69, 2106.
- Midgley, T. and Henne, A.L., (1930) *J. Ing. Eng. Chem.* 22, 542.
- Morey, G.H., (1944), *U.S. Patent*, 2363462, Nov. 21.
- Mooradlen, et al. (1949), *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3372.
- Nair, P.V., and Busch, H., (1958), *J. Org. Chem.*, 23, 137.
- Newman, J., Farbman, L., and Hipseher (1945) *Org. Syntheses*, 25, 22.
- Olah, G., and Kuhn, S., (1956), *Chem. Ber.*, 89, 862.
- Price, C.C., and Jackson, W.G. (1947), *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1065.
- Rabcewicz, I.-Zubkowski, (1929) *Roczniki Chem.*, 9, 523; *Chem. Abstracts* (1930), 24, 61.
- Rabjohn, J., and Rogier, E. (1946), *J. Org. Chem.*, 11, 781.
- Robinson, R., (1916), *J. Chem. Soc.* 109, 1038.
- Swartz, F., (1896), *Bull. Soc. Chim.*, 15, 1134.
- Swartz, F., (1901), *Mém. Acad. Roy. Belg.*, 61, 1-94.
- Swartz, F., (1901), *Chem. Zentr.*, II, 304.
- Swartz, F., (1902), *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 11, 731.
- Swartz, F., (1903), *Chem. Zentr.*, II, 710.
- Swartz, F., (1908), *Bull. Acad. Roy. Belg.*, 272.
- Swartz, F., (1908), *Rec. Trav.* 27, 120.
- Swartz, F., (1914), *Rec. Trav. Chim.*, 33, 252.
- Swartz, F., (1914), *J. Chem. Soc.* [1] 106, 475.
- Swartz, F., (1922), *Bull. Sci. Acad. Roy. Belg.*, 5 8, 343.

- Swartz, F., (1924), Bull.Soc.Chim. (4) , 35, 1523-62.
- Swartz, F., (1926), Bull.Sci.Acad.Roy.Belg., 5 , 12, 696.
- Swartz, F., (1931), Bull.Sci.Acad.Roy.Belg., 5 , 17, 27.
- Swartz, F., (1933), Compt.rend., 197, 1261.
- Swartz, F., (1934), Bull.Soc.Chim.Belg., 43, 471.
- Saunders, B.C.and Stacey,G.J.(1948), J.Org.Chem, 1776.
- Saunders, B.C.and Stacey,G.J.(1948), J.Chem.Soc., 1773.
- Smith, W.C., (1950),U.S.Patent 2,516,729, July 25.
- Sprinson, S.B.and Chargoff, E,(1946),J.Biol.Chem,164, 417.
- Stork, G.and Landesman, H.,(1956), J.Am.Chem.Soc.,78, 5128.
- Stork, G.,Terrel,R.,and Sznuskovicz,J.(1954),J.Am.Chem.Soc.,76, 2029.
- Truce, W.E.,(1948) J.Am.Chem.Soc. 70, 2828.
- Uyeda, Y.,and Reid, F.E., (1920), J.Am.Chem.Soc. 42, 2385.
- Urquhart, G.G., Gates, J.W., and Connor, R.(1941), Org. Synthesis, 21, 36.
- Ward, C.F., (1953), J.Chem.Soc., 23, 137.

