

2ef



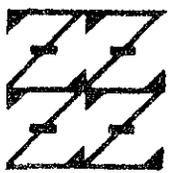
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SINTESIS DE FENOLES
2,6-CARBOMETOXI-3,5-R1R2-1-BENCENOL Y
2,4-CARBOMETOXI-5-R1-1,3-BENCENDIOL
VIA ADICION DE MICHAEL Y CICLACION DE
DIECKMANN.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EDUARDO RIOS BARRIOS

L N A M
FES
ZARAGOZA



LO HUMANO ESJE
DE NUESTRA REFLEXION

ASESOR: DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA.

MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

253707



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

RIOS BARRIOS EDUARDO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Síntesis de fenoles 2,6-carbometoxi-3,5-R₁R₂-1-benceno! y 2,4-carbometoxi-5-R₁-1,3-bencendiol vía adición de Michael y ciclación de Dieckmann.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q. JORGE RIVAS MONTES
VOCAL	DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA
SECRETARIO	Q. PATRICIA DEMAREE NEGRETE
SUPLENTE	Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARIN
SUPLENTE	M en C. JOSE NUÑEZ FLORES

Rivas Montes
Adrián Covarrubias Zuñiga
Patricia Demaree Negrete
Evangelina Mercado Marin
Jose Nuñez Flores

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a, 4 de Noviembre de 1997.

P.a. Jaramo
Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN PLANTAS MEDICINALES DEL INSTITUTO DE QUIMICA DE LA U.N.A.M., BAJO LA DIRECCION DEL **DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA**, CON BECA ECONOMICA DEL **CONACYT** EN EL PROYECTO SINTESIS TOTAL DEL ACIDO MICO FENOLICO. No. 40361-5-3352E.

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS SEÑOR POR MANTENERTE
SIEMPRE CONMIGO, POR NO HACERME
PERDER LA FE EN TI.

A MIS PADRES ENRIQUE RIOS Y BEATRIZ
BARRIOS POR SUS CONSEJOS Y EL APOYO
QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO. LOS
AMO.

A MIS HERMANOS BEATRIZ, DAVID,
ELISA, RICARDO Y WALDO A LA
MEMORIA DEL PEQUEÑO BENJAMIN.
LOS NECESITO.

A MIS SOBRINOS
ALEJANDRA, SERGIO,
DANIEL Y SURI. LOS
QUIERO.

AL DR. ADRIAN COVARRUBIAS
ZUÑIGA EN EL ASESORAMIENTO DE
ESTE TRABAJO. GRACIAS POR TODO.

A LOS INTEGRANTES DE LA O.E.A.
CARMEN, LILIA, ROSA MARIA, MARTHA,
JUANA, MERCEDEZ, OMAR, ENRIQUE,
ALEJANDRO, A LA MEMORIA DE
CONCHITA, POR LOS MOMENTOS
DIFICILES COMPARTIDOS EN PAPANTLA,
JALAPA, VER., ACAPULCO GRO., CHALCO
Y ANEXAS.

.A MIS COMPAÑEROS DE LA FES
ZARAGOZA CAMPUS 2 QUE HAN
SIDO TANTOS, DEMASIADOS, COMO
PARA NOMBRARLOS UNO POR UNO,
AUNQUE QUISIERA HACERLO, POR
NOSTALGIA. QUIEN SABE QUE TIENE
LA COMUNICACION CONTRAIDA
SIENDO ESTUDIANTES QUE
ENGENDRA UN CARÍÑO DE
HERMANOS

CON UN ESPECIAL
AGRADECIMIENTO PARA JOSE
DIAZ, CUAHUTEMOC ALVARADO.
POR LOS MOMENTOS
AGRADABLES QUE COMPARTIMOS
EN EL INTITUTO DE QUIMICA DE
LA UNAM.

A LA Q.F.I ROCIO MONTES DE OCA
POR EL ASESORAMIENTO TECNICO.

...TODOS LOS OBJETOS DE LA
NATURALEZA SON VISIBLES MERCED A
LA LUZ QUE BRILLA SOBRE ELLOS.
GRACIAS A ELLA VEMOS LOS COLORES,
TEXTURAS Y ESTRUCTURAS DE LOS
DIVERSOS OBJETOS DE LA NATURALEZA.
DE AHI QUE LA FORMA Y EL COLOR
PERTENEZCAN MANIFIESTAMENTE A LA
LUZ...

CONTENIDO

	PAGINA
1. INTRODUCCION.	1
2. ANTECEDENTES.	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	20
4. OBJETIVOS.	22
5. HIPOTESIS.	24
6. PARTE EXPERIMENTAL.	26
7. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL.	31
8. RESULTADOS.	39
9. DISCUSION DE RESULTADOS.	45
10. CONCLUSIONES.	55
11. ESPECTROS.	57
12. BIBLIOGRAFIA.	70

1. INTRODUCCION

Muchos compuestos aromáticos han sido aislados de una gran variedad de productos naturales, microorganismos, plantas, insectos, etc.²¹ siendo de gran importancia por la actividad biológica que presentan.

La síntesis de estos compuestos se puede realizar por sustitución directa al anillo aromático, sin embargo, la dificultad de los sustituyentes óptimos en el anillo lo hacen un método de síntesis limitado por lo que se han ideado métodos alternativos para la formación de sistemas aromáticos.

En los estudios más recientes sobre la formación de compuestos aromáticos (particularmente resorcinoles), se encuentran los reportados por Thomas

M. Harris²² y colaboradores, en los cuales se estudia un método de preparación de resorcinoles vía ciclación de poli- β -carbonilos. Otros trabajos para la obtención de anillos aromáticos son los reportados por Thomas J. Simpson¹⁹ donde se estudia la síntesis de benzoatos vía cicloadición Diels-Alder obteniendo ftalatos y benzoatos. Junjappa²⁰ reportó una cicloaromatización vía reacción de Reformasky de α -oxoceten-ditioacetales obteniendo una síntesis regioselectiva para 2-hidroxi-6-metiltiobenzoato de etilo.

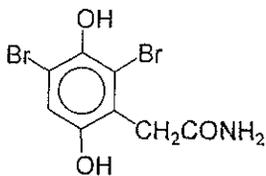
El método que se desarrolló en el presente trabajo, consiste en sintetizar fenoles sustituidos a partir del ion enolato, formado con NaH en THF, del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo y una serie de aceptores de Michael, siguiendo una secuencia de adición de Michael y ciclación de Dieckmann para los

alquinoatos de metilo y condensación aldólica, para las alquinonas.

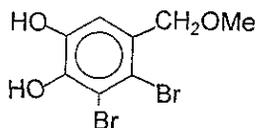
2. ANTECEDENTES

METODOS DE SINTESIS DE ANILLOS AROMATICOS.

T.J. Simpson ²¹⁽¹⁾ describe una gran variedad de compuestos aromáticos aislados de fuentes naturales. Por ejemplo en los microorganismos marinos se han aislado compuestos aromáticos que se caracterizan por contener bromo en la molécula. La dibromo amida(I),²¹⁽²⁾ es obtenida de la esponja *Verongia aurea* y del alga *Rhodomela subtusca* se obtiene el 2,3-dibromo-4,5-dihidroxibenzil metil eter(II),²¹⁽³⁾

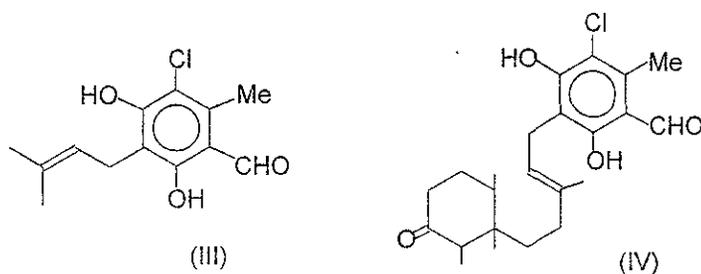


(I)



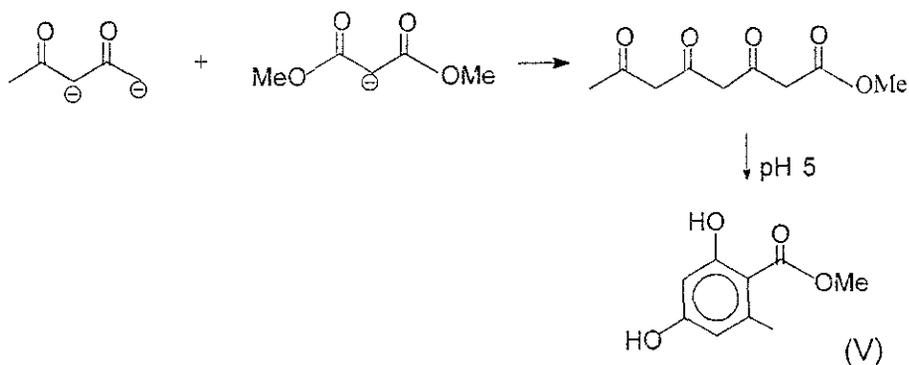
(II)

Asimismo la planta Colletotrichum nicotinae produce una serie de benzaldehidos, por ejemplo el colletoclorin D(III).²¹⁽⁴⁾ Por otra parte de la planta Ascochyta vicae se obtiene un compuesto con actividad antiviral, ascoclorin(IV).²¹⁽⁵⁾



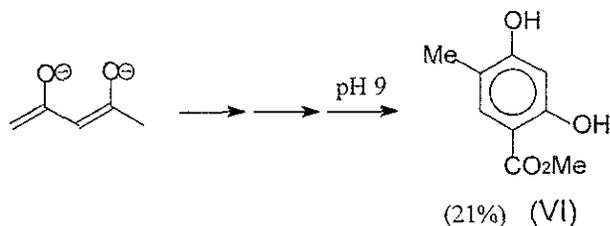
Este tipo de compuestos , sobre todo los intermediarios pueden ser sintetizados por diferentes rutas. En otros estudios más recientes (particularmente resorcinoles), se encuentran los reportados por Thomas

M. Harris y Col.¹³⁻¹⁶ en los cuales se presenta un método de preparación de resorcinoles vía poli- β -carbonilos. Dicho método consiste en generar el dianión de un compuesto β -dicarbonilo (acetilacetona) y por alquilación con el anión de un β -cetoéster (malonato de dimetilo) formar el 3,5,7-tricetoéster generando el anillo aromático a pH 5 por condensación aldólica²² (V).

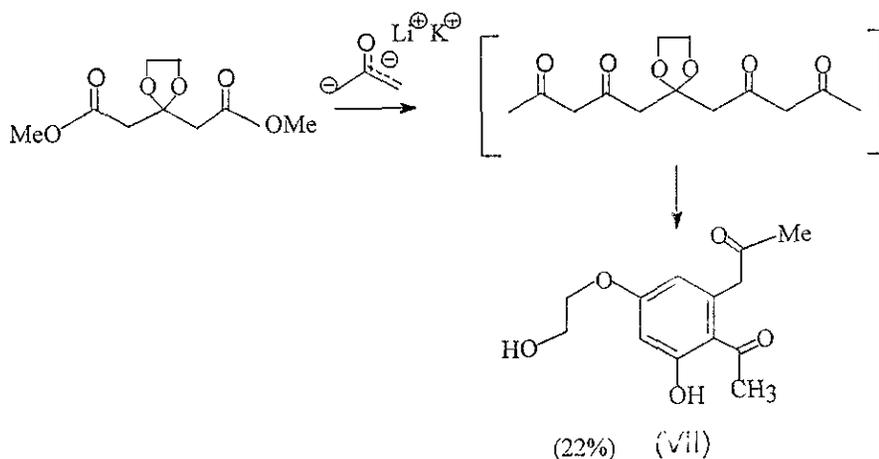


Seguendo el mismo método para la obtención de resorcinoles son los trabajos reportados por Anthony G.

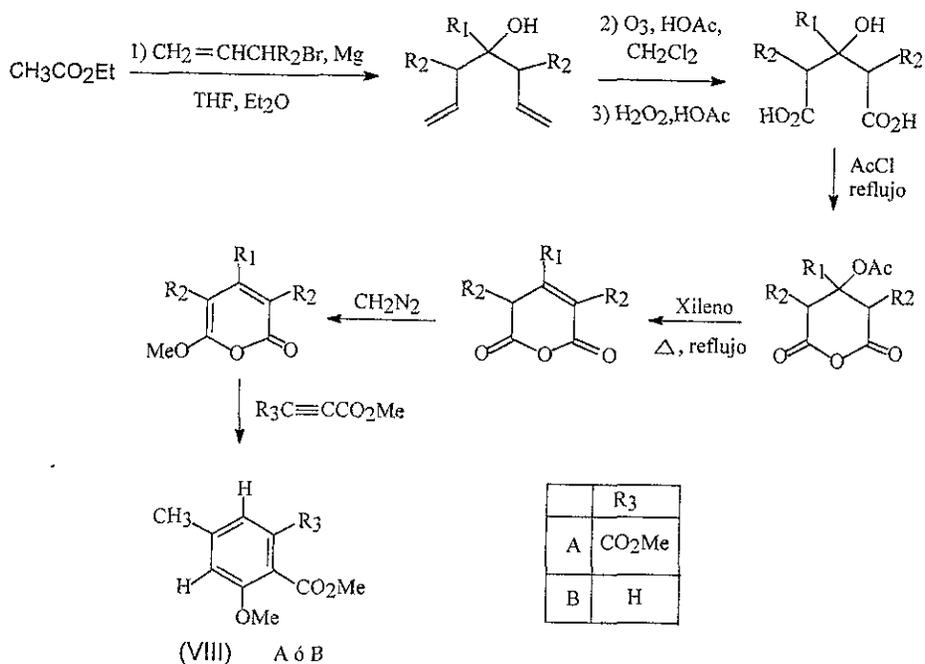
Barret¹⁷ donde al igual que Harris propone la síntesis de resorcinoles a partir de poli- β -carbonilos pero con una variante en el pH de ciclización, a pH 9 (VI).



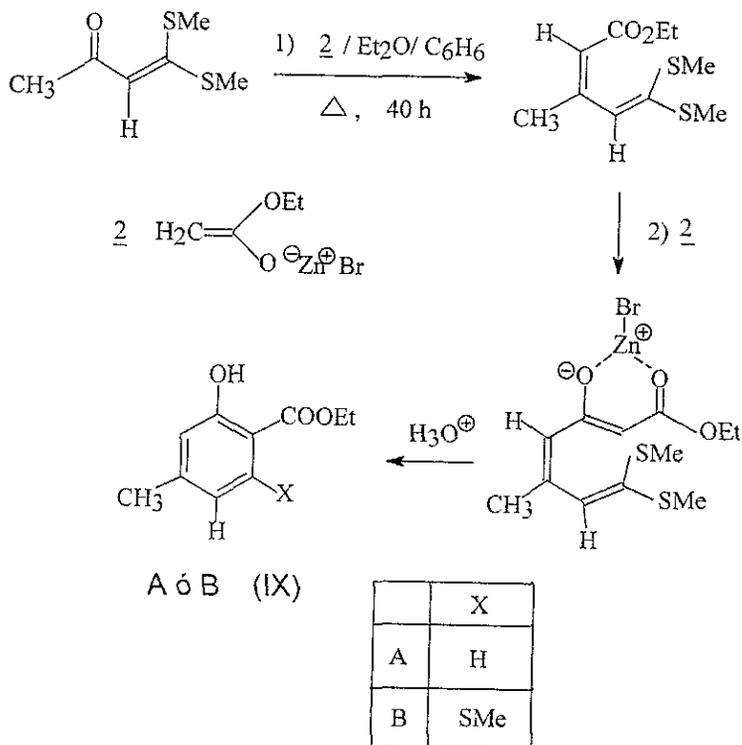
Por su parte Gerhard Bringman¹⁸ estudia la ciclación de β -pentacetonas por doble condensación entre el β -cetodiéster protegido y litiopotasio acetona, generándose "in situ" el anillo aromático con rendimientos del 22% (VII).



Otro trabajo para la obtención de sistemas aromáticos es el reportado por Thomas J. Simpson y Col.¹⁹ donde estudia la síntesis de benzoatos sustituidos vía cicloadición Diels-Alder de la 6-metoxi-2-pirona, obteniendo ftalatos con acetilendicarboxilato de dimetilo y benzoatos con propiolato de metilo (VIII).



Asimismo Junjappa y Col.²⁰ reportan una cicloaromatización vía reacción de Reformatsky de α -oxoceten-ditioacetales obteniendo una síntesis regioselectiva para 2-hidroxi-6-metiltiobenzoatos de etilo (IX).



REACCION DE ADICION DE MICHAEL, CONDENSACION ALDOLICA Y CICLACION DE DIECKMANN.

La adición de Michael-Dieckmann es conocida como uno de los métodos más frecuentes en la síntesis de carbociclos y heterociclos.

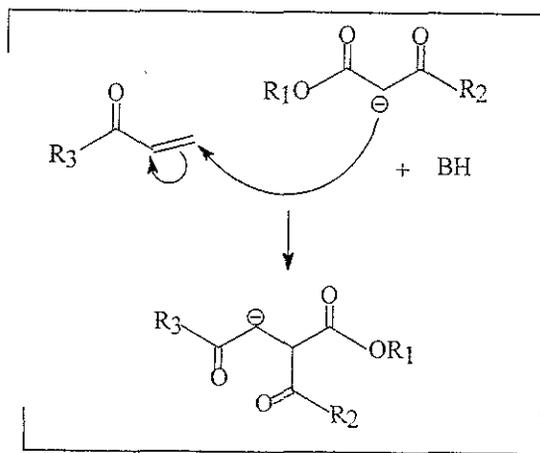
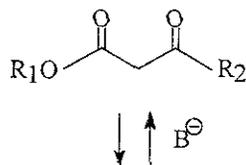
La reacción de Michael puede ocurrir cuando un ion enolato nucleófilo reacciona con un compuesto carbonílico- α,β -insaturado.

Las mejores reacciones de Michael ocurren cuando un ion enolato estable, como los derivados β -cetoésteres o de β -cetodiésteres, se une a cetonas α,β -insaturadas no impedidas. Las reacciones de Michael ocurren por adición 1,4 de un ion enolato (nucleófilo) al carbono β de un aceptor carbonílico- α,β -insaturado^{10,11}. Esquema 1.

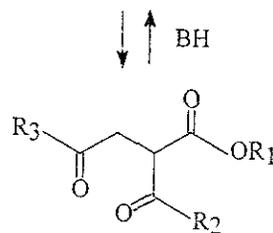
Por su parte, la reacción de condensación carbonílica ocurre entre dos compuestos carbonílicos y en ellos participa una combinación de pasos de adición nucleofílica y de adición alfa. Un componente actúa como donador de electrones, mientras que el

otro componente actúa como aceptor de electrones experimentando una sustitución alfa. Esquema 2.

El catalizador básico sustrae un protón alfa-ácido del beta-cetoéster para generar un enolato nucleófilo estabilizado



Por reacción de Michael, el nucleófilo se une a la cetona alfa,beta-insaturada para generar un enolato como producto



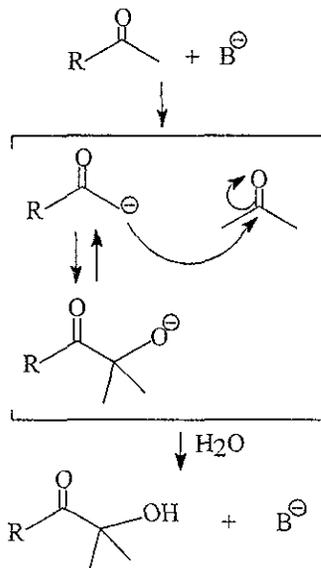
El enolato producido extrae un protón ácido, del disolvente o del cetoéster de partida, para formar el producto de adición final.

Esquema 1. Mecanismo de reacción de Michael.

Un compuesto carbonilo con un átomo de hidrógeno alfa es convertido por una base en su anión enolato.

Este ion enolato actúa como un donador nucleofílico y se une al grupo carbonilo del componente aceptor.

La protonación del ion alcóxido del intermediario tetraédrico forma el producto de condensación neutro.

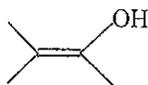


Esquema 2. Mecanismo de condensación carbonílica

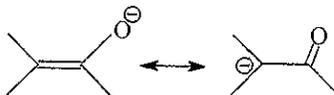
Vista del lado del componente donador, una reacción de carbonilos es simplemente el proceso de sustitución alfa. Vista del lado del componente aceptor, es un proceso de adición nucleofílica.

La generación de los iones enolato, en comparación con el enol, son mucho más útiles por dos razones. La primera es que normalmente no es

posible generar en forma única a los enoles, éstos se generan como intermediarios en pequeñas concentraciones. Por el contrario, las soluciones de iones enolato se obtienen con facilidad a partir de la mayoría de los compuestos carbonílicos por reacción con una base fuerte. Harris¹⁽³⁾ y Col. así como Weiler L.^{1(1),1(2)} reportan que el ion enolato se genera empleando bases como hidruro de sodio, metóxido de sodio, hidruro de potasio, n-BuLi, etc. La segunda y más importante es el hecho de que los iones enolato tienen una carga negativa completa, el átomo de carbono alfa de un ion enolato es altamente reactivo hacia los electrófilos.

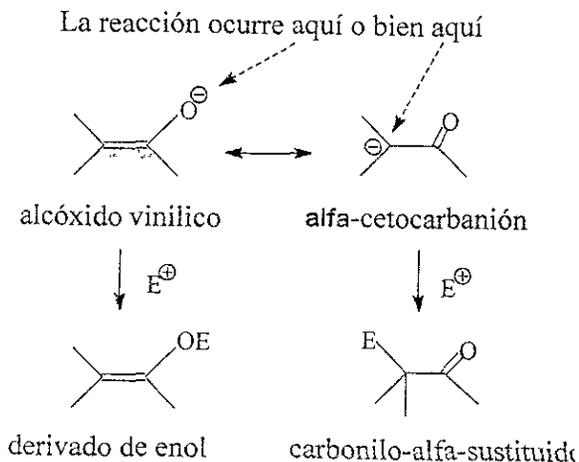


Enol: neutro, moderadamente reactivo, muy difícil de generar completamente.



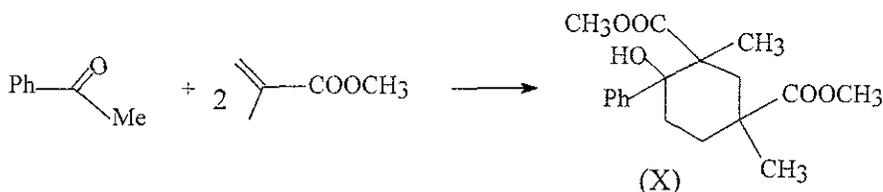
Enolato: con carga negativa muy reactivo, fácil de producir.

Puesto que los iones enolato son híbridos de resonancia de dos formas no equivalentes, pueden considerarse alcóxidos vinílicos ($\text{C}=\text{C}-\text{O}^-$) o α -cetocarbaniones ($^-\text{C}-\text{C}=\text{O}$). Por lo tanto los iones enolato pueden reaccionar con electrófilos en el oxígeno o en el carbono. Las reacciones en el oxígeno producen un derivado enol, mientras que en el carbono produce un compuesto carbonílico α -sustituido.



La condensación aldólica que se ha visto hasta este punto ha sido intermolecular. Esto es, ocurre entre dos moléculas diferentes, sin embargo, cuando ciertos compuestos se tratan con base puede ocurrir una reacción aldólica intramolecular, lo que conduce a la formación de productos cíclicos. Yu-Lin Wu⁸ así como W. Murray² reportan este tipo de condensación intramolecular siguiendo una secuencia de adición de Michael y posteriormente la condensación aldólica

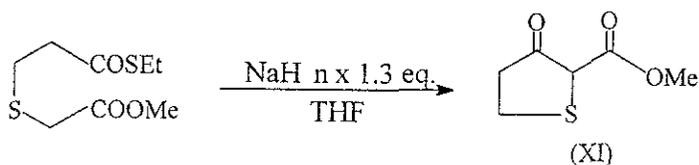
para la formación de ciclohexanonas como producto(X).



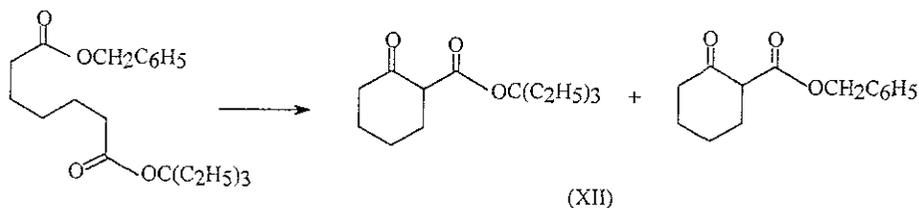
El mecanismo de estas reacciones aldólicas intramoleculares es similar a las intermoleculares correspondientes, la única diferencia es que el anión del carbono nucleófilo y el carbonilo electrófilo están en la misma molécula.

Este tipo de condensaciones intramoleculares es conocida como la ciclación de Dieckmann. Dicha ciclación se efectúa mejor con 1,6-diéster y 1,7-diéster obteniendo β-cetoésteres cíclicos de 5 y 6 miembros en el anillo respectivamente.

La ciclación de Dieckmann ha sido ampliamente estudiada. Yasuji Yamada⁶ reporta la obtención de heterociclos empleando dicho método (XI).

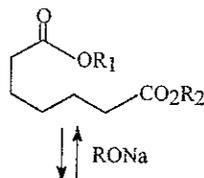


Así mismo, John I. Crowley⁴ reporta la obtención de ciclohexanonas como producto (XII).

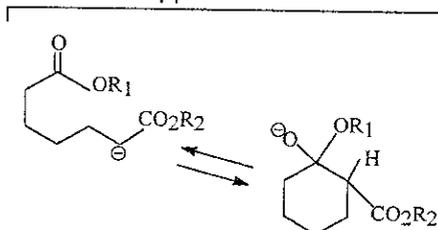


En el mecanismo de la ciclación de Dieckmann, uno de los grupos éster se convierte en un ion enolato, luego realiza un ataque nucleofílico en el segundo éster al otro extremo de la molécula. Se obtiene un β -cetoéster cíclico como producto. Esquema 3.

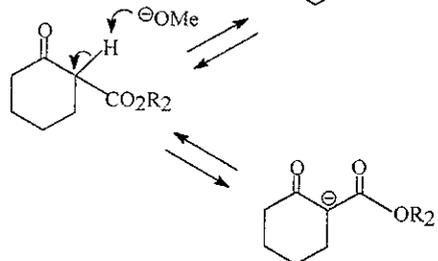
La base sustrae un protón alfa ácido a uno de los grupos éster produciendo un ion enolato.



La adición nucleofílica intramolecular del ion enolato, al grupo carboxilo del segundo éster en el extremo de la cadena forma un intermediario tetraédrico cíclico.

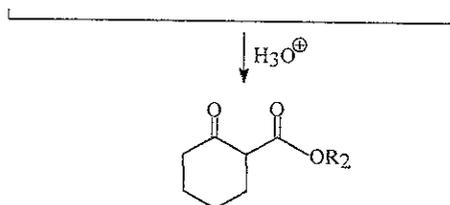


La pérdida del ion alcóxido del intermediario tetraédrico forma un beta-cetoéster cíclico.



La desprotonación del beta-cetoéster forma un ion enolato...

...que es protonado por acidificación al final de la reacción, para generar el beta-cetoéster como producto neutro.



Esquema 3. Mecanismo de ciclación de Dieckmann



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obtención de fenoles sustituidos es de gran interés tanto químico como farmacéutico, ya que éstos son empleados como materias primas en la síntesis de sistemas aromáticos con actividad terapéutica.

Para la síntesis de fenoles sustituidos, la materia prima es el fenol , que mediante una secuencia de reacciones conduce al producto deseado. La síntesis ideal, en dicha secuencia introduciría cada sustituyente con elevado rendimiento y sin necesidad de separar mezclas de isómeros. Este ideal es difícil de conseguir aún cuando la planificación cuidadosa del camino sintético pueda conducir a la formación del producto deseado.

En el presente trabajo se pretende sintetizar fenoles sustituidos a partir de un β -cetodiéster y una serie de compuestos carbonilos- α - β -insaturados vía adición de Michael y una condensación intramolecular (alquinonas: condensación aldólica y alquinoatos de metilo: ciclación de Dieckmann). Esta reacción estratégica originaría el fenol sustituido en un paso, sin sustituciones directas al anillo aromático que estaría sujeto a las características de orientación y activación inherentes al o los sustituyentes.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

OBTENCION DE FENOLES 2,6-CARBOMETOXI-3,5-R₁R₂-1-BENCENOL Y 2,4-CARBOMETOXI-5-R₁-1,3-BENCENDIOL VIA REACCION DE MICHAEL Y CICLACION DE DIECKMANN.

OBJETIVOS PARTICULARES

4.1 Sintetizar los siguientes fenoles a partir de la alquinona correspondiente:

2,6-Carbometoxi-3-metil-1-bencenol.

2,6-Carbometoxi-3-pentil-1-bencenol.

2,6-Carbometoxi-3-metoximetil-5-2'fural-1-bencenol.

2,6-Carbometoxi-3-fenil-5-metil-1-bencenol.

2,6-Carbometoxi-3-metoximetil-5-fenil-1-bencenol.

2,6-Carbometoxi-3-metoximetil-5-etil-1-bencenol.

4.2 Sintetizar los siguientes fenoles a partir del alquinoato de metilo correspondiente:

2,4-Carbometoxi-5-metil-1,3-bencendiol.

2,4-Carbometoxi-5-(pivaloiloxi)metil-1,3-bencendiol.

2,4-Carbometoxi-5-(benzoiloxi)metil-1,3-bencendiol.

2,4-Carbometoxi-5-fenil-1,3-bencendiol.

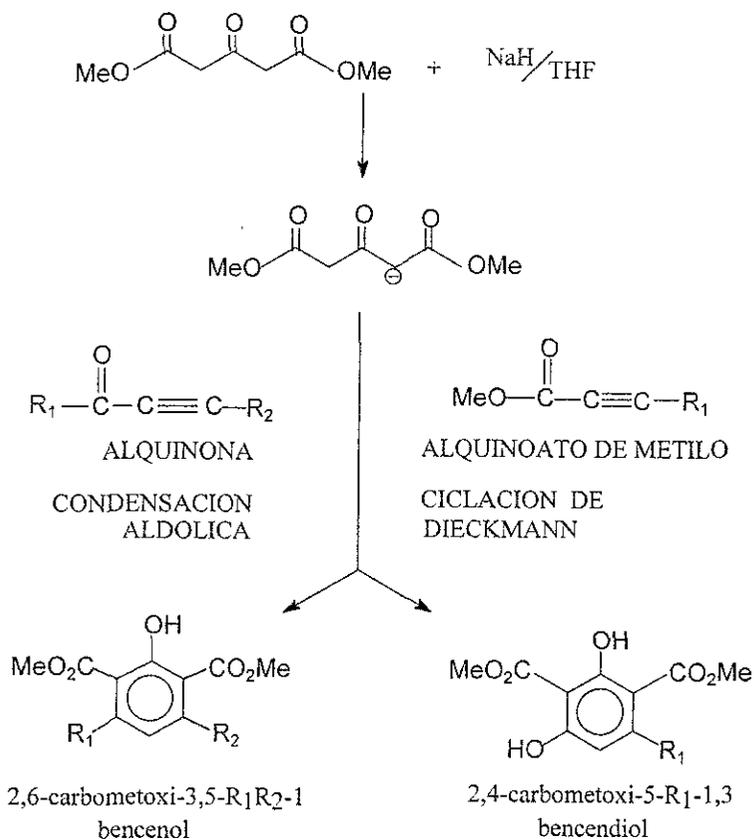
2,4-Carbometoxi-1,3-bencendiol.

2,4,5-Carbometoxi-1,3-bencendiol.

5. HIPOTESIS

El ion enolato formado con NaH en THF del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo por adición 1,4 a un alquinoato de metilo o a una alquinona, por medio de una reacción de Dieckmann o aldólica según el caso, generará los fenoles del tipo: 2,6-carbometoxi-3,5-R₁R₂-1-bencenol y 2,4-carbometoxi-5-R₁-1,3-bencendiol con ésto se logrará obtener dichos compuestos sin partir del fenol sustituido como materia prima. Esquema 4.

Esquema 4. Secuencia de formación de fenoles 2,6-carbometoxi-3,5-R₁R₂-1-bencenol y 2,4-carbometoxi-5-R₁-1,3-bencendiol a partir de un β-cetodiéster y una serie de aceptores de Michael (alquinonas y alquinoatos de metilo).



6. PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (CCF), en gel de sílice GF₂₅₄ tipo 60 de Merck. Empleando como revelador radiaciones UV.

Se utilizaron columnas de 40 cm de alto por 0.5 y 1 cm de diámetro empacadas con gel de sílice, tipo 60 malla 70-230, tamaño de partícula 0.063-02 mm de Merck para la purificación de los compuestos. En la repurificación se empleó cromatografía en capa preparativa de gel de sílice 60 F₂₅₄, 2mm de espesor, de Merck.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN¹H) se determinaron en un espectro Varian Gemini 200 (200 MHz), usando cloroformo

deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón, $\delta(\text{ppm})$. La terminología empleada es la siguiente: s= singulete, d= doblete, dd= doble doblete, t= triplete, q= cuarteto y m= multiplete.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en el espectrómetro Magna-IR Nicolet 750 en película y en pastilla de bromuro de potasio. Las absorbancias están reportadas en cm^{-1} .

Los espectros de masa por impacto electrónico fueron realizados en un espectrómetro de masas marca Jeol JMS-AX 505 HA de baja resolución. Se da el valor del ion molecular M^+ m/z y su densidad relativa (%) así como el pico base (p.b.).

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato marca Büchi modelo 510.

El tetrahidrofurano (THF) fue destilado sobre sodio y benzofenona.

El hexano fue tratado con permanganato de potasio y ácido sulfúrico concentrado (10g-10mL x 4L de hexano). Posteriormente fue destilado.

Los aceptores de Michael **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **2e** y **2f** fueron adquiridos de Aldrich Inc. Laboratories. El **1d** se obtuvo por oxidación del 1-octin-3-ol con reactivo de Jones. Los compuestos **1c**, **1f**, y **1e** fueron sintetizados por alquilación del $\text{Li-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OCH}_3$ (sal obtenida del 3-metoxi-1-propino con n-BuLi) con el correspondiente aldehído y posteriormente oxidado con reactivo de Jones. Los **2c** y **2d** se sintetizaron por monoprotección

del 2-butin-1,4-diol y oxidando posteriormente con reactivo de Jones seguido de una esterificación. Tabla I y II.

TABLA I. ALQUINONAS $R_1-OC-C\equiv C-R_2$

1	R_1	R_2
a	-CH ₃	-H
b	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H
c	-2'fúril	-CH ₂ OCH ₃
d	-CH ₃	-Ph
e	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃
f	-Ph	-CH ₂ OCH ₃

TABLA II. ALQUINOATOS DE METILO $\text{MeO-OC-C}\equiv\text{C-R}_1$

2	R_1
a	-H
b	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
c	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)$
d	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CPh}$
e	$-\text{CH}_3$
f	-Ph

7. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL.

METODO GENERAL:

En un matraz de 10 mL en condiciones anhidras, provisto de agitación magnética, se pesaron **n x 1.25 moles** de hidruro de sodio (NaH), colocándole un tapón al matraz.

Bajo atmósfera de argón y temperatura ambiente se adicionaron **8 mL** de tetrahidrofurano (THF) por gramo de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (ADCDM), seguido de **n moles** de ADCDM.

A una determinada temperatura se adicionaron **n moles** de alquinona o alquinoato de metilo.

Se estudio la reacción por medio de cromatografía en capa fina empleando un sistema de elución acetato de etilo-hexano (5:95-15:85).

Para proceder al aislamiento se diluyó la reacción con 30 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo, se separó la fase acuosa y se llevó a pH 7 con solución de HCl al 5%, posteriormente se realizaron las extracciones con acetato de etilo (30 mL x 4). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor, eliminando toda traza de disolvente a vacío.

El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna empleando 30g de gel de sílice por gramo de producto. Se empleó una mezcla eluyente acetato de etilo-hexano entre 0.5:99.5 y 2:98.

Esta metodología fué empleada de igual manera para todos los compuestos sintetizados. Se señalará la cantidad empleada de reactivos, temperatura de

reacción, mezclas de elución, purificación, rendimiento de reacción y datos analíticos de cada compuesto.

Compuestos sintetizados:

7.1 2,6-CARBOMETOXI-3-METIL-1-BENCENDIOL. A una suspensión de NaH, 0.11 g (2.87 mmol) en 3.5 mL de THF, se adicionaron 0.4 g (2.29 mmol) de ADCDM seguido de 0.16 g (2.29 mmol) de alquinona **1a**. El producto bruto, 0.47 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.23 g de producto puro, para un rendimiento del 45.57%. El compuesto es un sólido color crema; p.f. 45-46°C; RMN ¹H δ(ppm): 2.31(s, 3H), 3.91(s, 6H), 6.69-6.71(d, 1H), 7.71-7.74(d, 1H), 11.11(s, 1H); EM m/z (%):224(33), 161(96), 160(28),134(92), p.b. (192); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1206.1, 1735.6, 2954.8, 3138.

7.2 2,6-CARBOMETOXI-3-PENTIL-1-BENCENOL. A una suspensión de NaH, 0.14 g (3.58 mmol) en 4 mL de THF, se adicionaron 0.5 g (2.87 mmol) de ADCDM, seguido de 0.35 g (2.87 mmol) de alquinona **1b**. El producto bruto, 0.73 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.28 g de producto puro para un rendimiento del 35%. El compuesto es un aceite color miel; RMN ¹H δ(ppm): 0.84-0.92(m, 3H), 1.3-1.33(m, 4H), 1.52-1.64(m, 2H), 2.55-2.63(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.72-6.76(d, 1H), 7.74-7.78(d, 1H), 11.1(s, 1H); EM m/z (%):280(24), 217(33),

205(99), 173(43), p.b. (248); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1205.5, 1735.9, 2869.9, 3151.

7.3 2,6-CARBOMETOXI-3-METOXIMETIL-5-(2'FURIL)-1- BEN-CENOL. A una suspensión de NaH, 0.2 g (5.23 mmol) en 6 mL de THF, se adicionaron 0.73 g (4.2 mmol) de ADCDM seguida de 0.68 g (4.2 mmol) de alquinona **1c**. El producto bruto, 1.31 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.57 g de producto puro para un rendimiento del 42.9%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 114-116°C; RMN ¹H δ(ppm): 3.44(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.69(s, 2H), 6.45-6.47(t, 1H), 6.73-6.74(dd, 1H), 7.45(s, 1H), 7.48-7.49(dd, 1H), 11.5(s, 1H); EM m/z (%): 320(40), 288(74), 241(82), 226(8), p.b. (256); IR (KBr) cm⁻¹: 1229.5, 1735.2, 2823.7, 3132.

7.4 2,6-CARBOMETOXI-3-FENIL-5-METIL-1-BENCENOL. A una suspensión de NaH, 0.16 g (4.12 mmol) en 6 mL de THF, se adicionaron 0.6 g (3.44 mmol) de ADCDM, seguido de 0.517 g (3.44 mmol) de alquinona **1d**. El producto bruto, 0.67g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 1:99 AcOEt-hexano. El producto se repurificó por cromatografía en placa preparativa empleando una mezcla de elución AcOEt-hexano-CH₂Cl₂ (5:85:10) obteniendo 0.16 g de producto puro para un rendimiento del 15.48%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 105°C; RMN ¹H δ(ppm): 2.52(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.76(s, 1H), 7.26-7.39(m, 5H), 11.69(s, 1H) ; EM m/z (%): 300(63), 237(80),

210(43), 152(32), p.b. (268); IR (KBr) cm^{-1} : 1214.4, 1730.4, 2848.6, 3438.

7.5 2,6-CARBOMETOXI-3-METIL-5-FENIL-1-BENCENOL. A una suspensión de NaH, 0.06 g (1.57 mmol) en 2 mL de THF, se adicionaron 0.22 g (1.26 mmol) de ADCDM, seguido 0.22g (1.26 mmol) de alquinona **1f**. El producto bruto, 0.44 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 ACOEt-hexano obteniendo 0.23 g de producto puro para un rendimiento del 48.9%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 112-114°C; RMN ^1H δ (ppm): 3.44(s, 3H), 3.63(s, 3H), 4.0(s, 3H), 4.7(s, 2H), 7.16(s, 1H), 7.38(s, 5H), 11.62(s, 1H); EM m/z (%): 330(6), 298(97), 251(75), 236(10), p.b. (266); IR (KBr) cm^{-1} : 1214.4, 1727.5, 2874.5, 3170.

7.6 2,6-CARBOMETOXI-3-METOXIMETIL-5-ETIL-1-BENCENOL. A una suspensión de NaH, 0.17 g (4.3 mmol) en 6 mL de THF, se adicionaron 0.6 g (3.44 mmol) de ADCDM, a -20°C se adicionó 0.43 g (3.44 mmol) de alquinona **1e**. El producto bruto, 0.87 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 AcOEt-hexano, obteniendo 0.24 g de producto puro para un rendimiento del 25%. El compuesto es un aceite color miel; RMN ^1H δ (ppm): 1.17-1.25(t, 3H), 2.64-2.75(q, 2H), 3.45(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.64(s, 2H), 7.0(s, 1H), 11.63(s, 1H); EM m/z (%): 282(10), 250(86), 203(75), 188(11), p.b. (218); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1202, 1733.8, 2881.6, 3023.

7.7 2,4-CARBOMETOXI-5-METIL-1,3-BENCENOL. A una suspensión de NaH, 0.11 g (2.75 mmol) en 3.2 mL de THF, se adicionaron 0.4 g (2.29 mmol) de ADCDM, a -10°C se adicionó 0.22 g (2.29 mmol) de alquinoato **2e**. Una hora de reacción después, se adicionó 0.11 g (1.14 mmol) de NaH. El producto bruto, 0.47 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 1:99 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.14 g de producto puro para un rendimiento del 26.4%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 103-105°C; RMN ¹H δ(ppm): 2.45(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.01(s,3H), 6.35 (s, 1H), 11.63(s, 1H), 12.68(s, 1H); EM m/z (%): 240(56), 208(92), 150(24), 108(12), p.b. (176); IR (KBr) cm⁻¹: 850.6, 1724.3, 2956.7, 3437.

7.8 2,4-CARBOMETOXI-5-(PIVALOILOXI)METIL-1,3-BENCENDIOL. A una suspensión de NaH, 0.11 g (2.75 mmol) en 3.2 mL de THF, se adicionaron 0.4 g (2.29 mmol) de ADCDM seguido de 0.45 g (2.29 mmol) de alquinoato **2c**. El producto bruto, 0.75 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 1:99 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.62 g de producto puro para un rendimiento del 90%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 139-142°C; RMN ¹H δ(ppm):1.28(s, 9H), 3.94(s, 3H), 4.02(s, 3H), 5.3(s, 2H), 6.62(s, 1H), 12.06(s, 1H), 13.02(s, 1H); EM m/z (%): 340(34), 224(98), 223(57), 192(48), p.b. (57); IR (KBr) cm⁻¹: 842.4, 1730.5, 2883.6, 3442.

7.9 2,4-CARBOMETOXI-5-(BENZOILOXI)METIL-1,3-BENCENDIOL. A una suspensión de NaH, 0.22 g (5.12 mmol)

en 6.5 mL de THF, se adicionaron 0.8 g (4.59 mmol) de ADCDM, seguido de 1 g (4.59 mmol) de alquinoato **2d**. El producto bruto, 1.25 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 2:98 AcOEt- hexano, obteniendo 0.66 g de producto puro, para un rendimiento del 40.16%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 111-114°C; RMN ¹H δ(ppm): 3.95(s, 3H), 4.03(s, 3H), 5.58(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.44-7.64(m, 2H), 8.06-8.16(d, 3H), 12.05(s, 1H), 13(s, 1H); EM m/z (%): 360(38), 328(29), 223(48), 77(35), p.b. (105); IR (KBr) cm⁻¹: 820.2, 1724.1, 2960.4, 3424.

7.10 2,4-CARBOMETOXI-5-FENIL-1,3-BENCENDIOL. A una suspensión de NaH, 0.07 g (1.93 mmol) en 2 mL de THF, se adicionaron a temperatura ambiente 0.27 g (1.55 mmol) de ADCDM, seguido de 0.25 g (1.55 mmol) de alquinoato **2f**. Se colocó el matraz de reacción a 40°C por 12 horas. El producto bruto, 0.542 g, fue purificado empleando una mezcla de elución al 1:99 AcOEt-hexano. Se obtuvieron 0.33g de producto puro para un rendimiento del 69.9%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 124-126°C; RMN ¹H δ(ppm): 3.52(s, 3H), 4.09(s, 3H), 7.26-7.39(m, 5H), 11.01(s, 1H), 11.59(s, 1H); EM m/z (%): 302(63), 270(72), 212(12), 210(10), p.b.(238); IR (KBr) cm⁻¹: 840.3, 1663.2, 2966.6, 3440.

7.11 2,4-CARBOMETOXI-1,3-BENCENDIOL A una suspensión de NaH, 0.11g (2.75 mmol) en 3.2 mL de THF, se adicionaron 0.4 g (2.29 mmol) de ADCDM. A -20°C se adicionaron 0.19 g (2.29 mmol) de alquinoato de metilo **2a**. El producto bruto, 0.53g, fue purificado

empleando una mezcla de elución al 0.5:99.5 AcOEt-hexano. Se obtuvo 0.058 g de producto puro, para un rendimiento del 15.12 %. El compuesto es un sólido cristalino; p.f. 147-148°C; RMN ^1H δ (ppm): 3.95(s, 6H), 6.49(s, 1H), 8.42(s, 1H), 11.25(s, 2H); EM m/z (%): 226(60), 162(95), 134(31), 95(14), p.b.(194); IR (KBr) cm^{-1} : 877.3, 1684, 2963.1, 3414.

7.12 2,4,5-CARBOMETOXI-1,3-BENCENDIOL. A una suspensión de NaH, 0.11 g (2.75 mmol) en 3.2 mL de THF., se adicionaron 0.4 g (2.29 mmol) de ADCDM seguido de 0.33g (2.29 mmol) de alquinoato de dimetilo **2b**. El producto bruto, 0.42 g, fue purificado empleando una mezcla eluyente al 2:98 AcOEt-hexano. Se obtuvo 0.08 g de producto puro para un rendimiento del 12.45%. Se realizó otra reacción a -40°C obteniendo un rendimiento del 34%. El compuesto es un sólido cristalino blanco; p.f. 126-129°C; RMN ^1H δ (ppm): 3.91(s, 9H), 6.58(s, 1H), 11.73(s, 2H); EM m/z (%): 252(83), 220(70), 192(34), 164(40), p.b.(284); IR (KBr) cm^{-1} : 867.9, 1742.3, 2958.7, 3354.

8. RESULTADOS

Se obtuvieron 12 compuestos, 10 de los cuales corresponden a moléculas asimétricas. Se resumen a continuación las características físicas, datos analíticos de identificación espectroscópica, así como los rendimientos de los compuestos sintetizados. Tablas III, IV, V y VI.

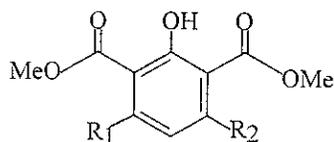
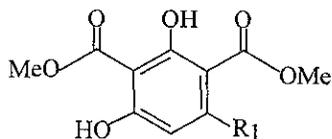
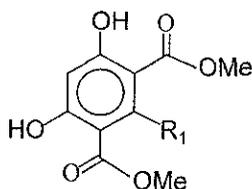


Tabla III. FENOLES: 2,6-CARBOMETOXI-3,5-R₁R₂-1-BENCENOL

	R ₁	R ₂	p.f °C	Rx (%)	t(h)	T°C
7.1	-CH ₃	-H	42-46	44.7 ¹	2	25
7.2	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H	aceite	35.06 ¹	1.5	25
7.3	-2'FURIL	-CH ₂ OCH ₃	114-116	42.99 ¹	2	25
7.4	-CH ₃	-Ph	105	15.48 ²	3	25
7.5	-Ph	-CH ₂ OCH ₃	112-114	48.9 ¹	1.5	25
7.6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	aceite	25.02 ¹	2	-20

TABLA IV. FENOLES: 2,4-CARBOMETOXI-5-R₁-1,3-BENCENDIOL

	R ₁	p.f. °C	Rx (%)	t(h)	T°C
7.7	-CH ₃	103-105	26.48 ²	3	-10
7.8	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	139-142	90 ²	2	25
7.9	-CH ₂ O ₂ CPh	111-114	40.16 ³	2	25
7.10	-Ph	124-126	69.9 ²	12	45

TABLA V. FENOLES 2,4-CARBOMETOXI-3-R₁-1,5-BENCENDIOL

	R ₁	p.f.	Rx(%)	t(h)	T°C
7.11	-H	147-148	15.12 ¹	2	-15
7.12	-CO ₂ Me	126-129	12.45 ³	2	-10
7.12	-CO ₂ Me	126-129	34 ³	2	-40

Mezcla de elución AcOEt-hexano: **1** (0.5:99.5), **2** (1:99), **3** (2:98) para la purificación por cromatografía en columna

TABLA VI. RESULTADOS DE IDENTIFICACION ESPECTROSCOPICA PARA LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

COMPUESTO	RMN ¹ H (ppm)	IR (cm ⁻¹)	EM m/z (%)
7.1 C ₁₁ H ₁₂ O ₅ MM. 224.2	2.31 (s, 3H) 3.91 (s, 6H) 6.69-6.71 (d, 1H) 7.71-7.74 (d, 1H) 11.11 (s, 1H)	3183.3(-OH)	p.b. 192 224(33) 161(96) 160(28) 134(92)
7.2 C ₁₅ H ₂₀ O ₅ MM. 280.3	0.84-0.92 (m, 3H) 1.3-1.33 (m, 4H) 1.52-1.64 (m, 2H) 2.55-2.63 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 6.72-6.76 (d, 1H) 7.74-7.78 (d, 1H) 11.1 (s, 1H)	3151.3(-OH)	p.b. 248 280(24) 217(33) 205(99) 173(43)
7.3 C ₁₆ H ₁₆ O ₇ MM. 320.28	3.44 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.69 (s, 2H) 6.45-6.47 (t, 1H) 6.73-6.74 (dd, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.48-7.49 (dd, 1H) 11.5 (s, 1H)	3132.2(-OH)	p.b. 256 320(40) 288(74) 241(82) 226(8)

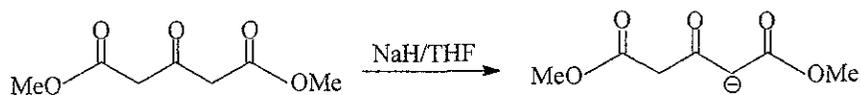
COMPUESTO	RMN ¹ H (ppm)	IR (cm ⁻¹)	EM m/z (%)
7.4 C ₁₇ H ₁₆ O ₅ MM. 300.29	2.52(s, 3H) 3.60(s, 3H) 3.99(s, 3H) 6.76(s, 1H) 7.26-7.39(m, 5H) 11.69(s, 1H)	3437.9(-OH)	p.b. 268 300(63) 237(80) 210(43) 152(32)
7.5 C ₁₈ H ₁₈ O ₆ MM. 330.31	3.44(s, 3H) 3.63(s, 3H) 4.0(s, 3H) 4.7(s, 2H) 7.16(s, 1H) 7.38(s, s, 5H) 11.62(s, 1H)	3170.7(-OH)	p.b. 266 330(6) 298(97) 251(75) 236(10)
7.6 C ₁₄ H ₁₈ O ₆ MM. 282.27	1.17-1.25(t, 3H) 2.64-2.75(q, 2H) 3.45(s, 3H) 3.94(s, 3H) 3.95(s, 3H) 4.64(s, 2H) 7.0(s, 1H) 11.63(s, 1H)	3023.5(-OH)	p.b. 218 282(10) 250(86) 203(75) 188(11)
7.7 C ₁₁ H ₁₂ O ₆ MM. 240.19	2.45(s, 3H) 3.93(s, 3H) 4.01(s, 3H) 6.35(s, 1H) 11.63(s, 1H) 12.68(s, 1H)	3437(-OH)	p.b. 176 240(56) 208(92) 150(24) 108(12)

COMPUESTO	RMN ¹ H (ppm)	IR(cm ⁻¹)	EM m/z (%)
7.8 <chem>C16H20O8</chem> MM. 340.3	1.28(s, 9H) 3.94(s, 3H) 4.02(s, 3H) 5.3(s, 2H) 6.62(s, 1H) 12.06(s, 1H) 13.02(s, 1H)	3441.9(-OH)	p.b. 57 340(34) 224(98) 223(57) 192(48)
7.9 <chem>C18H16O8</chem> MM. 360.3	3.95(s, 3H) 4.03(s, 3H) 5.58(s, 2H) 6.73(s, 1H) 7.44-7.64(m, 2H) 8.06-8.16(d, 3H) 12.05(s, 1H) 13.0(s, 1H)	3424.5(-OH)	p.b.105 360(38) 328(29) 223(48) 77(35)
7.10 <chem>C16H14O6</chem> MM. 302.26	3.52(s, 3H) 4.09(s, 3H) 7.26-7.39(m, 5H) 11.01(s, 1H) 11.59(s, 1H)	3440(-OH)	p.b. 238 302(63) 270(72) 212(12) 210(10)
7.11 <chem>C10H10O6</chem> MM. 226.17	3.95(s, 6H) 6.49(s, 1H) 8.42(s, 1H) 11.25(s, 2H)	3414.3(-OH)	p.b. 194 226(60) 162(95) 134(31) 95(14)

COMPUESTO	RMN ¹ H (ppm)	IR (cm ⁻¹)	EM m/z (%)
7.12 C ₁₂ H ₁₂ O ₈ MM. 284.2	3.91 (s, 9H) 6.58 (s, 1H) 11.73 (s, 2H)	3354.4 (-OH)	p.b. 284 252(83) 220(70) 192(34) 164(40)

9. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente trabajo consistió en la síntesis de fenoles del tipo 2,6-carbometoxi-3,5-R₁R₂-1-bencenol y 2,4-carbometoxi-5-R₁-1,3-bencendiol a partir de la sal del ion enolato del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo.



Manteniendo las condiciones anhidras y formado el ion, se hizo reaccionar con los aceptores de Michael (alquinonas 1a-1f y alquinoatos de metilo 2a-2f) para la formación de los compuestos 7.1.a 7.12 .

Para obtener los compuestos 7.1 a 7.5, 7.8 y 7.9 las materias primas fueron expuestas a reaccionar a temperatura ambiente. En la obtención de los compuestos 7.6, 7.7, 7.10 y 7.11 las temperaturas de reacción fuerón -20°C , -10°C , 45°C y -15°C . El compuesto 7.12 se realizó a dos diferentes temperaturas -10°C y -40°C aumentando el rendimiento de la reacción para este último compuesto.

Las mezclas de reacción, a excepción del producto 7.10, adquieren rápidamente una coloración café al adicionar el aceptor de Michael al matraz de reacción.

En la reacción del producto 7.10 se observó, por cromatografía en capa fina después de 1 hora que la

reacción no procedía, por lo que se colocó el matraz de reacción a 45°C por un tiempo de 12 horas. Posteriormente se procedió a extraer conforme al método.

Para la formación del compuesto 7.7 empleando el butinoato de metilo, 2e, se observó por cromatografía en capa fina, después de 2 horas, la presencia de un producto de reacción más las materias primas de partida, en este caso se adicionaron 0.5 equivalentes más de hidruro de sodio con el fin de generar totalmente el producto que se había comenzado a formar. Después de una hora se observa el término de la reacción.

De forma general para la extracción y purificación de los productos obtenidos, se procedió conforme a la

metodología descrita con excepción del producto 7.4 el cual se repurificó por cromatografía en capa preparativa empleando una mezcla de elución AcOEt:CH₂Cl₂:hexano (5:10:85).

Inicialmente cuando se empaquetaba el producto en la columna se empleaban 150 mL de hexano antes de proceder a eluir con la mezcla AcOEt-hexano, esto con el fin de eliminar las impurezas del hidruro de sodio.

Analizando de forma independiente los datos analíticos, el espectro de masas de baja resolución indica que los pesos moleculares obtenidos corresponden al peso molecular calculado de cada compuesto sintetizado. Asimismo la espectroscopía de

infrarrojo muestra señales características del grupo funcional hidroxilo y del anillo aromático.

Los datos de RMN¹H para los compuestos 7.1 y 7.2, considerando la obtención de un fenol trisustituido. Se observan dos dobletes para los diferentes protones aromáticos y un singulete correspondiente al protón del -OH. Espectros RMN¹H 11.1 y 11.2

Si la molécula corresponde a un fenol tetrasustituido como es el caso de los compuestos 7.3 a 7.6, las señales obtenidas son: singulete para el protón aromático y singulete para el PhO-H. Espectros RMN ¹H 11.3 a 11.6. Este tipo de compuestos son obtenidos a partir de las alquinonas como aceptor de Michael.

El empleo de los alquinoatos de metilo como aceptor de Michael trae como consecuencia una

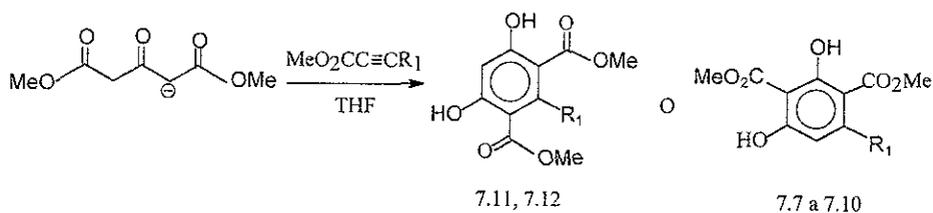
señal más para el grupo hidroxilo en el espectro de RMN¹H. Para los compuestos 7.7 a 7.10 se observa una señal de singulete para el protón aromático y dos señales de singulete para los protones de los grupos hidroxilo, mostrando que el compuesto es un bencendiol. Espectros RMN ¹H 11.7 a 11.10.

Los espectros de RMN¹H para los compuestos 7.11 y 7.12 son extremadamente interesantes por su gran simplicidad. Un único pico en cada una de las señales de los protones del grupo hidroxilo, metoxi y el protón aromático en cada caso respectivamente. Para estos compuestos el peso molecular obtenido por EM de baja resolución corresponde al peso molecular calculado (7.11: 226.17 calculado, 226 obtenido y 7.12: 284.2 calculado, 284 obtenido). Analizando la

estructura esperada del compuesto 7.11 por la presencia de hidrógenos vecinos en el anillo aromático se esperarían señales de doble para cada protón en el espectro de RMN ^1H , sin embargo se obtiene una señal de singulete para cada protón. Espectro RMN ^1H 11.11.

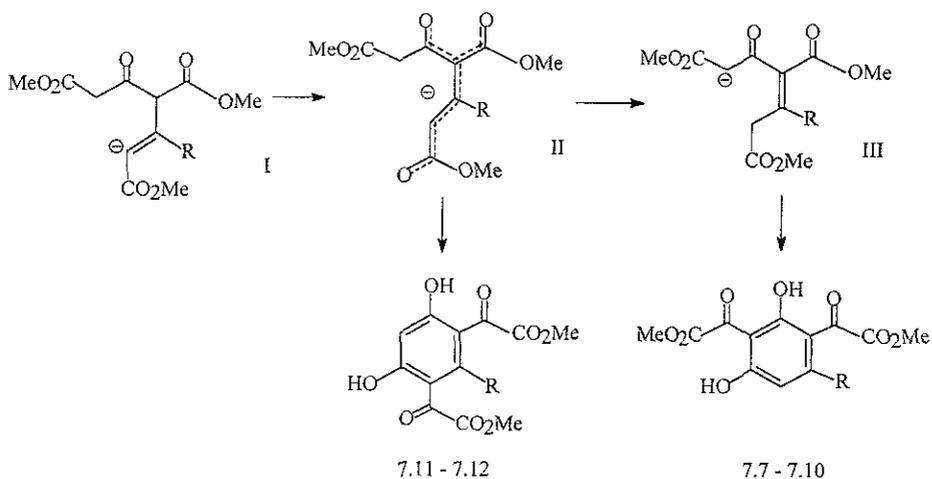
En el compuesto 7.12 se observa la misma característica; señal de singulete tanto para los protones del grupo funcional hidroxilo como para el grupo carbometoxi. Espectro RMN ^1H 11.12

Las señales obtenidas en el espectro de RMN ^1H de los compuestos 7.11 y 7.12 evidencia que las moléculas obtenidas tienen una estructura diferente a la esperada; señales indicativas de moléculas simétricas.



La obtención de éstos compuestos simétricos se podría explicar mediante el siguiente mecanismo.

Esquema 5.



ESQUEMA 5

El carbanión vinílico I, inicialmente formado por adición de Michael del ion enolato al alquinoato de

metilo, es rápidamente protonado por el protón metino más ácido obteniendo el carbanión II precursor del resorcinol simétrico 7.11 y 7.12. Apesar de la aparente estabilidad, del carbanión II, permite su isomerización (a altas temperaturas) para la formación del ion enolato III, precursor de los resorcinoles asimétricos 7.7 a 7.10.

El anión deslocalizado II es cinéticamente formado por el enolato I y estabilizado a bajas temperaturas (menores a 0°C), pero isomerizado termodinámicamente a temperaturaras mayores de 0°C. Por lo que se consideraría de suma importancia el control de la temperatura de reacción en la formación de los resocinoles simétricos y evitar la polimerización de los alquinoatos.

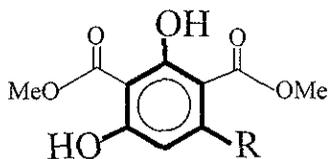
En el equilibrio de los intermediarios II y III, se observa que no hay formación de dos o más productos en la reacción, aún para los que siguen otra secuencia de aromatización, lo que implica otra ventaja del método para la síntesis de este tipo de fenoles.

10. CONCLUSIONES

1. Se deduce conforme a los datos analíticos obtenidos (RMN¹H, IR y EM) que los compuestos obtenidos son fenoles y 1,3-bencendíoles.

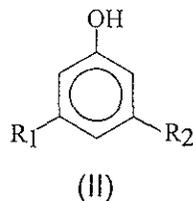
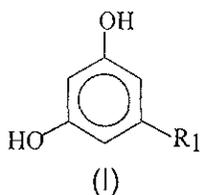
2. Por este método se obtiene un sólo compuesto, no hay indicios de la formación de isómeros en la reacción.

3. El método describe una nueva ruta sintética para la obtención de fenoles tri y tetrasustituidos, asimismo para bencendíoles trisustituidos, siendo éstos de gran importancia por poseer las características de sustitución de diferentes familias de productos naturales con actividad biológica. (1,3-bencendiol).



4. La síntesis del anillo aromático se origina "in situ", reduciendo el número de pasos y reactivos conforme a otros métodos de síntesis obteniéndose óptimos rendimientos de reacción.

5. Con respecto a éstos compuestos se propone una ruta estratégica para la obtención de 1,3-bencendiols con sustitución en la posición 5 del anillo aromático (I), asimismo para el fenol en las posiciones 3 y 5 (II).



11. ESPECTROS

Figura 11.1. Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-3-metil-1-bencenol.

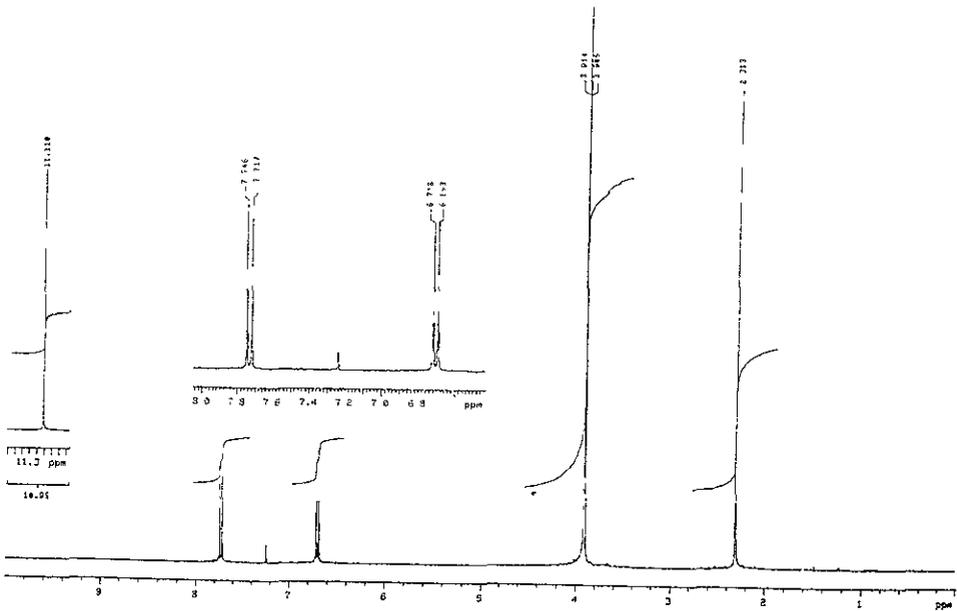
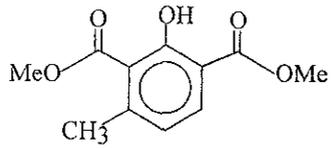


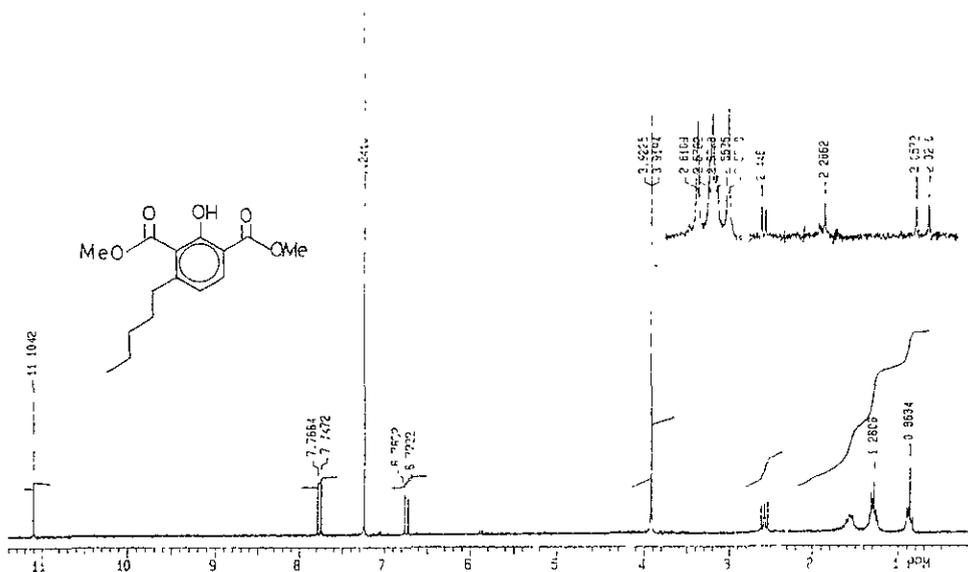
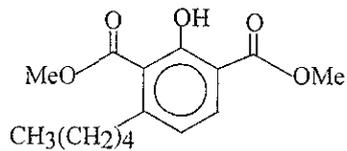
Figura 11.2 . Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-3-pentil-1-bencenol.

Figura 11.3. Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-3-metoximetil-5-2'fúril-1-bencenol.

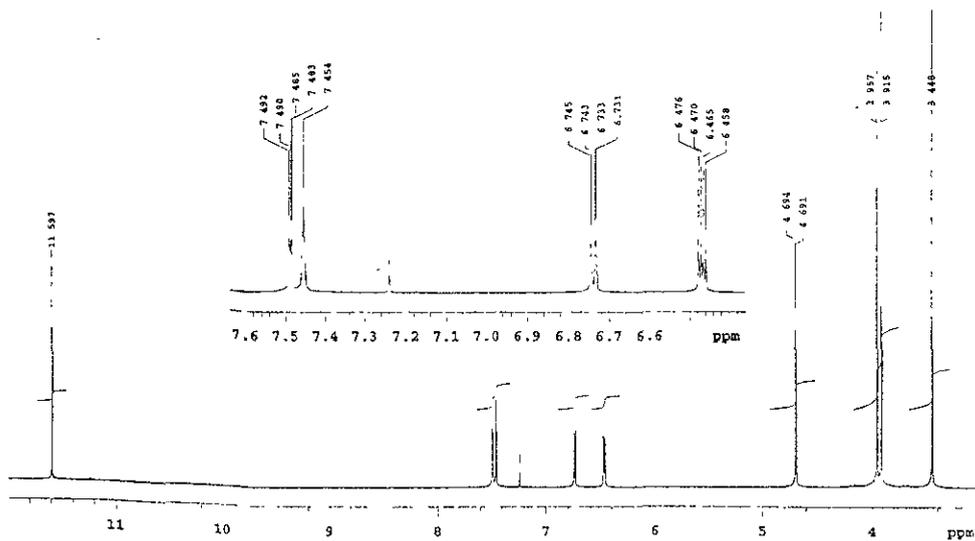
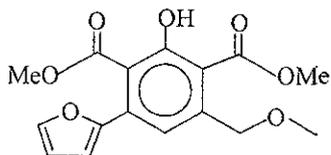


Figura 11.4. Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-3-fenil-5-metil-1-bencenol.

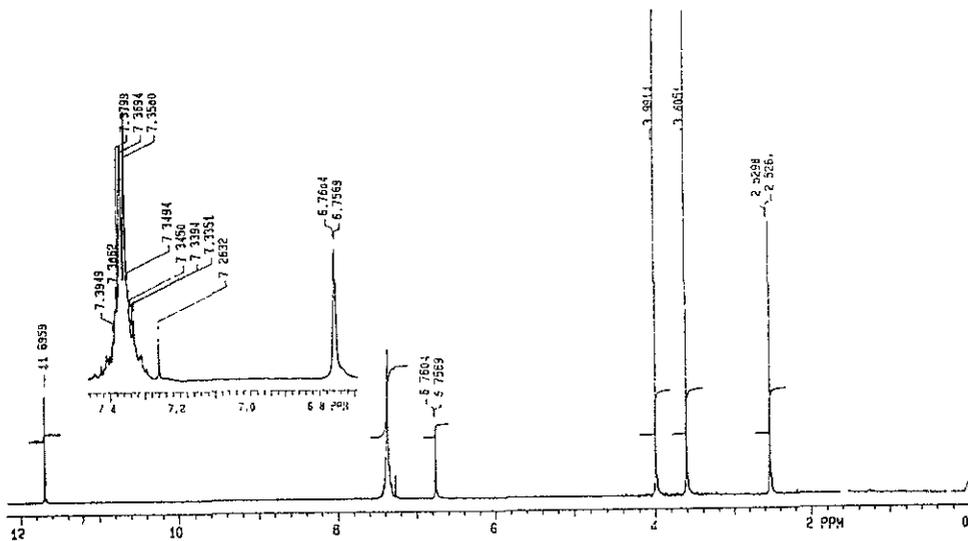
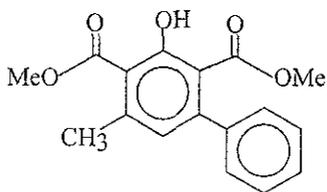


Figura 11.5. Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-3-metoximetil-5-fenil-1-bencenol.

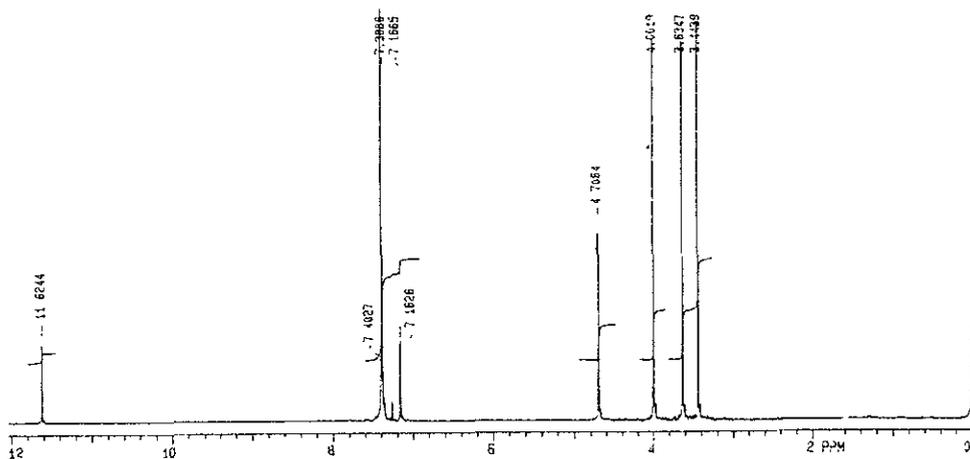
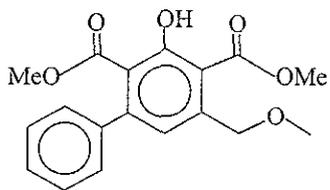


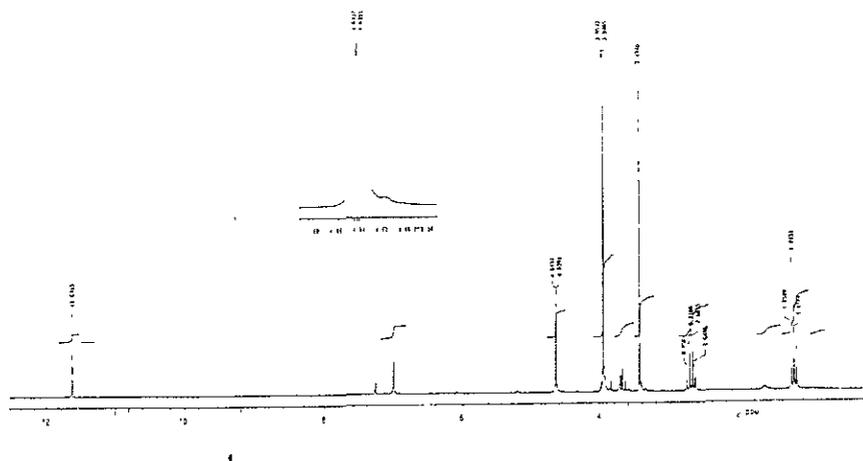
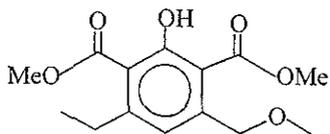
Figura 11.6. Espectro de RMN ^1H ; 2,6-Carbometoxi-5-metoximetil-5-etil-1-bencenol.

Figura 11.7. Espectro de RMN ^1H ; 2,4-Carbometoxi-5-metil-1,3-bencendiol.

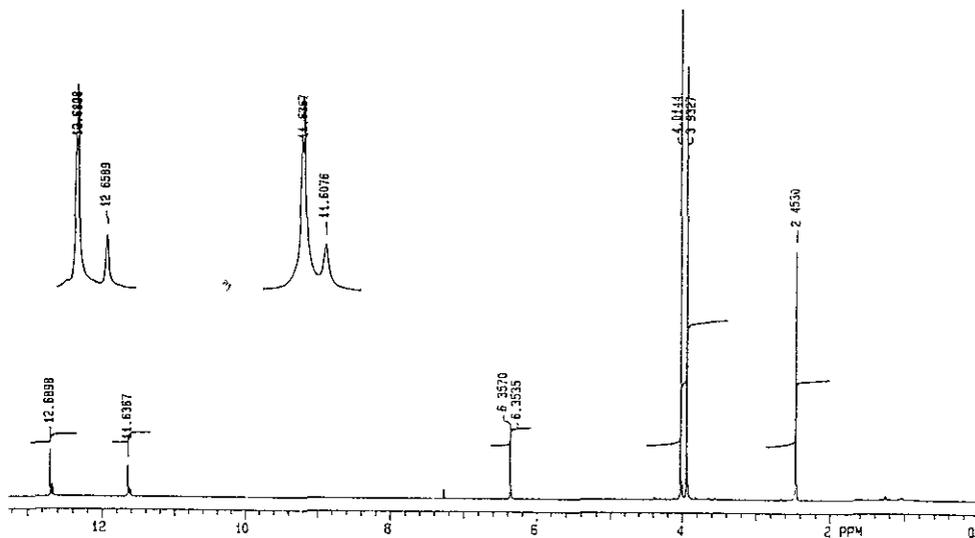
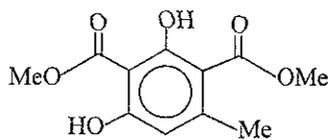


Figura 11.8. Espectro de RMN ^1H ; 2,4-Carbometoxi-5-(pivaloiloxi)metil-1,3-bencendiol.

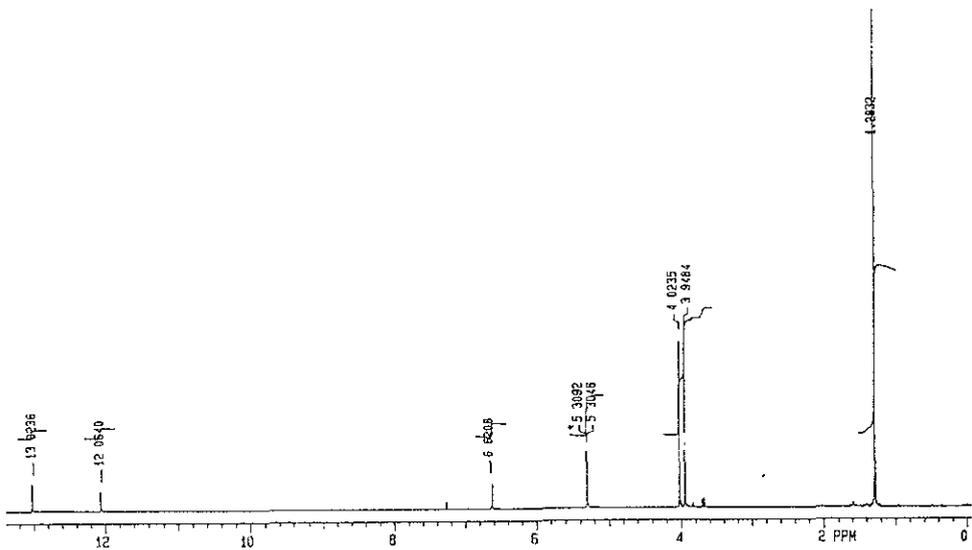
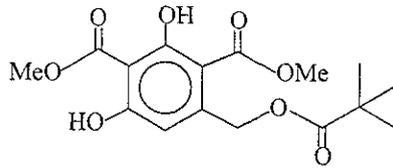


Figura 11.9. Espectro de RMN ^1H ; 2,4-Carbometoxi-5-(benzoiloxi)metil-1,3-bencendiol.

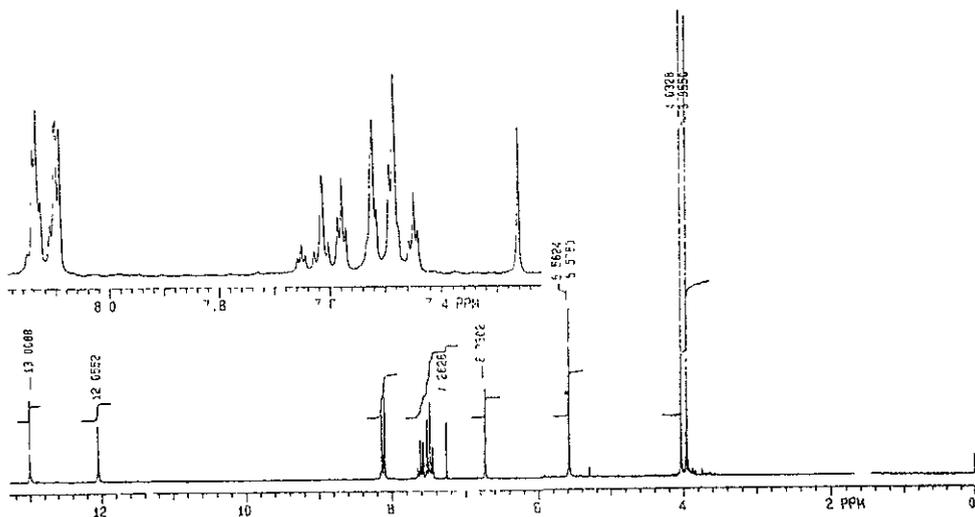
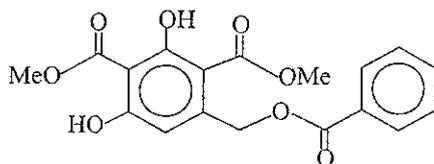


Figura 11.10. Espectro de RMN ^1H ; 2,4-Carbometoxi-5-fenil-1,3-bencendiol.

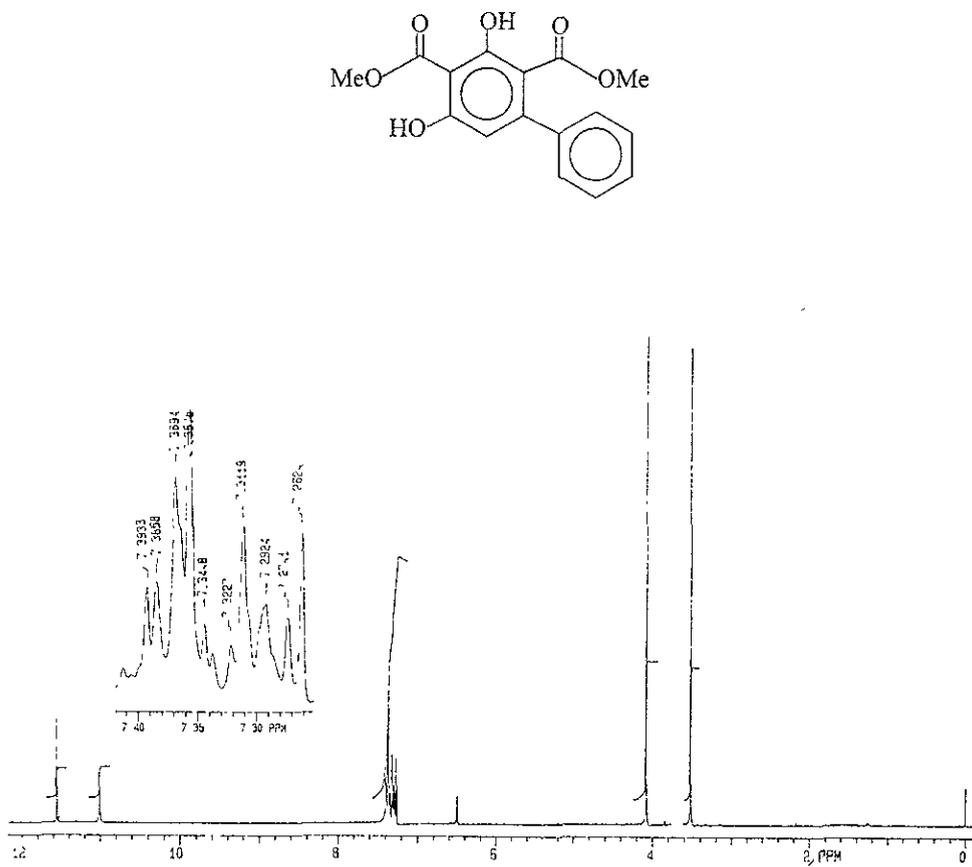


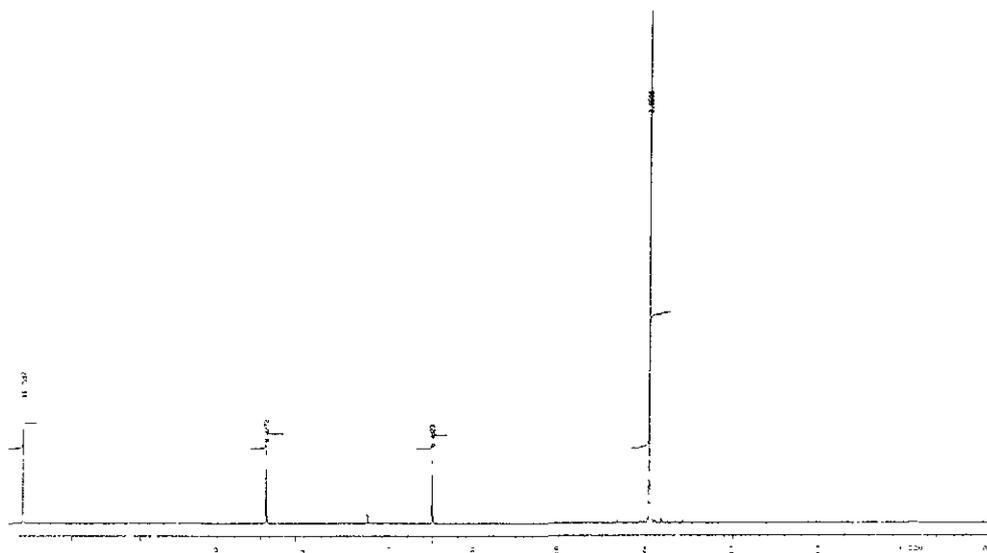
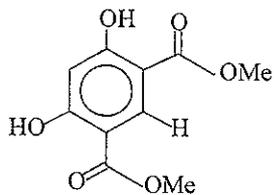
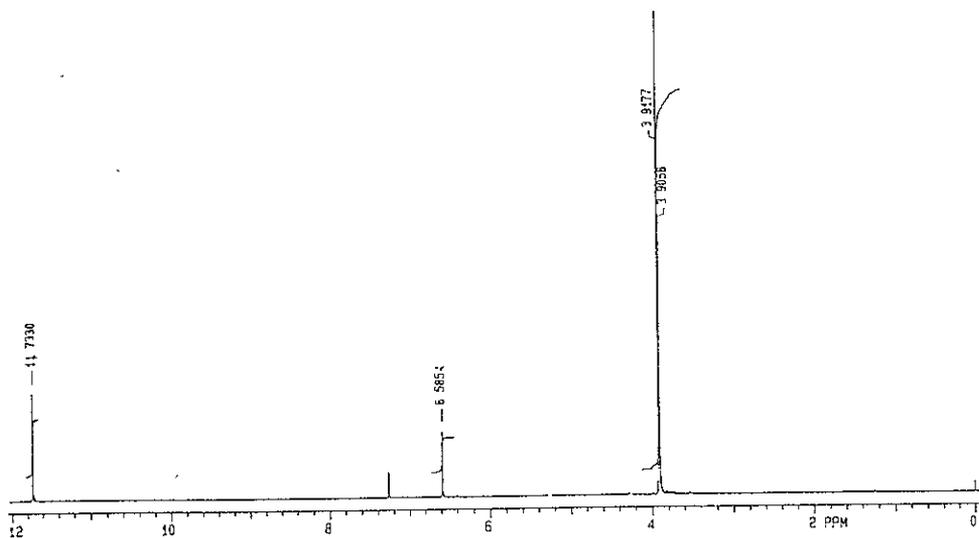
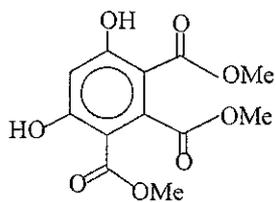
Figura 11.11. Espectro de RMN ^1H ; 4,6-Carbometoxi-1,3-bencendiol.

Figura 11.12. Espectro de RMN ^1H ; 4,5,6-Carbometoxi-1,3-bencendiol.

12. BIBLIOGRAFIA

1. 1. Phaik-Eng So y Weiler L., *Can. J. Chem.* **56**, 2301, (1978). 2. Huckin S. N. y Weiter L., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1682, (1974). 3. Wolfe J., Harris T. y Hauser Ch., *J. Org. Chem.*, **29**, 3249, (1964).
2. Brima C. J., Zahur-Ul-Haque y Murray A. W., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4087, (1974).
3. Posner G. H. y Shulman-Roskes E. M., *J. Org. Chem.*, **29**, 3249, (1989).
4. Crowley I. J. y Ropoport H., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6363, (1970).
5. Holton R. A. y Williams A.D., *J. Org. Chem.*, **53**, 5983, (1988).
6. 1. Yamada Y., Ishii T., Kimura M. y Hosaka K., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1353, (1981). 2. Schaefer J. P. y Bloomfield J. J., *Org. Reactions*, **15**, 1, (1967).
7. Periasamy M. y Reddy M. R., *J. Org. Chem.*, **58**, 4497, (1993).
8. Ye B., Qiao L., Zhang Y. y Wu Y., *Tetrahedron*, **50**, 9061, (1994).
9. Mc Murry J., "Química Orgánica", 3a Ed., Ed. Iberoamérica, Méx. D. F., 1985, pp 828-833.

10. Steitweieser A. "Química Orgánica. Ed. Interamericana, Méx. D. F., 1985, pp 755-756.
11. Vogel's, "Textbook of Practical Organic Chemistry", 8a ed., Longman Sc. and Tech., New York, 1989, pp 636-639.
12. Reberk J. y Gehret E., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3027, (1977).
13. Murray T. y Harris T. M., *J. Org. Chem.*, **46**, 2566, (1981).
14. Hobbard J. S. y Harris T. M., *J. Org. Chem.*, **46**, 2566, (1981).
15. Harris T. M., Murphy G. P. y Poje A. J. , *J. Am. Chem. Org.*, **98**, 7733, (1976).
16. Harris T. M. y Harris C. M. , *Tetrahedron*, **50**, 9061, (1994).
17. Barret G. M. y Morris T. M., *J. Chem. Soc. Perkin I.*, 2272, (1980).
18. Bringmann G. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2009, (1982)
19. Ahmed S. A., Bardshiri E. y Simpson T. J., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1595, (1988).

20. Datta A. y Junjappa H. , *Tetrahedron Lett.*, **29**, 497, (1988)
21. 1. Thompson R. H., "The Chemistry of Natural Products"., Blackie, New York, 1985, pp 107-119. 2. Shaw J. P. D. y Brusca R. C., *Tetrahedron Lett.*, 508, (1975). 3. Kurata K. y Amiya T. *Nippon Suisan Gakkaishi* , **41**, 657 (1975). 4. Kosuge Y., Suzuki A. y Tamura S., *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 1265 (1974). 5. Nawata Y., Ando K., Tamura G., Arima K. y Haka Y., *J. Antibiotics*, **22**, 511, (1969).
22. Hill E. J. y Harris T. M., *Synt. Comm.* **12**, 1621, (1982).