

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



22

SINTESIS DEL ACIDO

3- (7-METOXI-2 (3H) -BENZOFURANON-3-IL) PROPIONICO

MARIA ISABEL LARRAZA HERNANDEZ

Q U I M I C O

1 9 7 9



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CLAS TESIS 1979
LDC M.T.
FECHA 184
PROG _____
*8 _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: Dra. Gloria Pérez Cendejas.
VOCAL: Dr. Gabriel Siade Barquet.
SECRETARIO: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.
1er. SUPLENTE: M. en C. Eduardo Marambio Dennett.
2o. SUPLENTE: Q. José Manuel Méndez Stivalet.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

María Isabel Larraza Hernández.

ASESOR:

Dr. Ignacio H. Sánchez Flores

Con cariño y agradecimiento, a mis Padres:

Ing. Pascual Larraza Smith

Q. Irma Hernández de Larraza.

A mis hermanos.

A mis maestros y amigos,
en especial al M. en C.
Eduardo Marambio Dennett.

Con especial afecto y admiración
al Dr. Ignacio H. Sánchez Flores,
por su valiosa dirección en el
desempeño de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

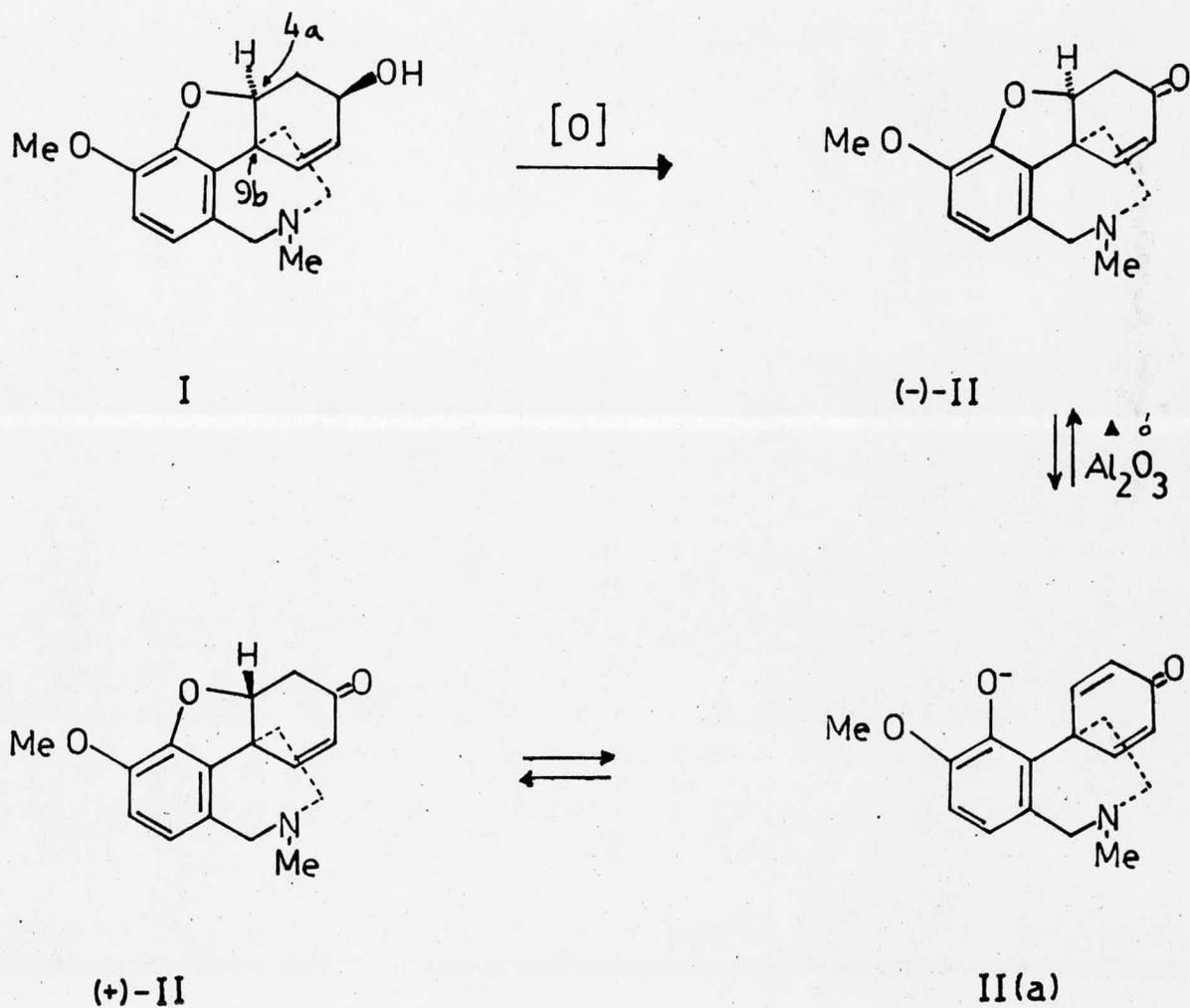
Los alcaloides de las Amarilidáceas están representados por aproximadamente 200 bases nitrogenadas aisladas de los bulbos de plantas pertenecientes a los diferentes géneros de la subfamilia Amarilidoidea de las Amarilidáceas (angiospermas monocotiledóneas).¹ En general, contienen un esqueleto básico de 15 átomos de carbono, **subdividido** en una unidad fenilmetílica (C₆-C₁) y otra ciclohexil o ciclohexeniletílica (C₆-C₂); la mayoría posee además un anillo, simple o fusionado, derivado de la pirrolidina.

Algunas de estas bases, principalmente las que pertenecen a la serie de las galantaminas, presentan una interesante actividad farmacológica de tipo analgésico y anticolinesterasa (colinérgica).¹ Debido a esto, se ha derivado un marcado interés químico dirigido hacia la síntesis de análogos que muestren dichas propiedades y que, a la vez, posean la baja toxicidad requerida para los estudios terapéuticos.

La Galantamina (I) es el principal alcaloide de un grupo de aproximadamente 10 bases estructuralmente relacionadas que contienen una doble ligadura en el anillo hidroaromático y que son constituyentes frecuentes de muchas especies en los géneros Galantus, Leucojum, Lycoris, Narcissus y Vollota.

Para elucidar la estructura de la Galantamina (I), se han efectuado una serie de reacciones químicas, entre las que se pueden mencionar las siguientes. La oxidación de I con dióxido de manganeso da lugar a la (-)-Narwedina (II),² que al calentarse en solución etanólica o cromatografiarse sobre alúmina sufre racemización,³ por lo que se ha propuesto que,

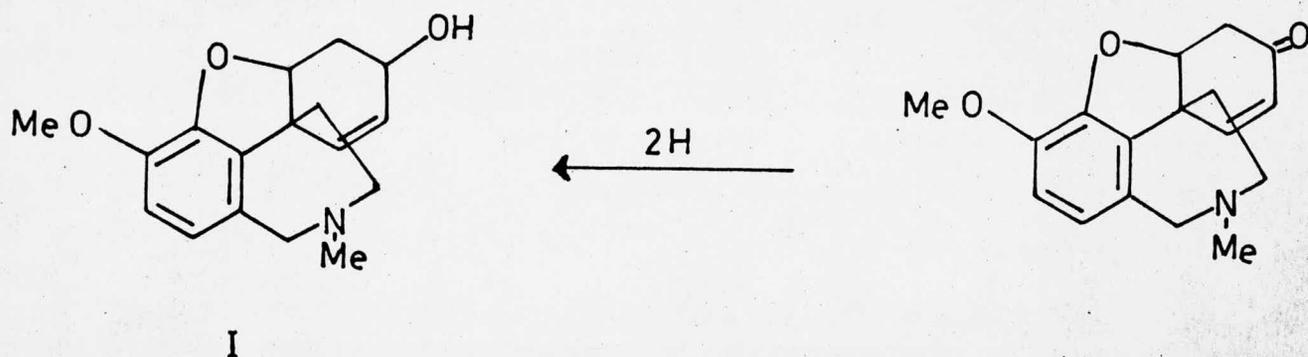
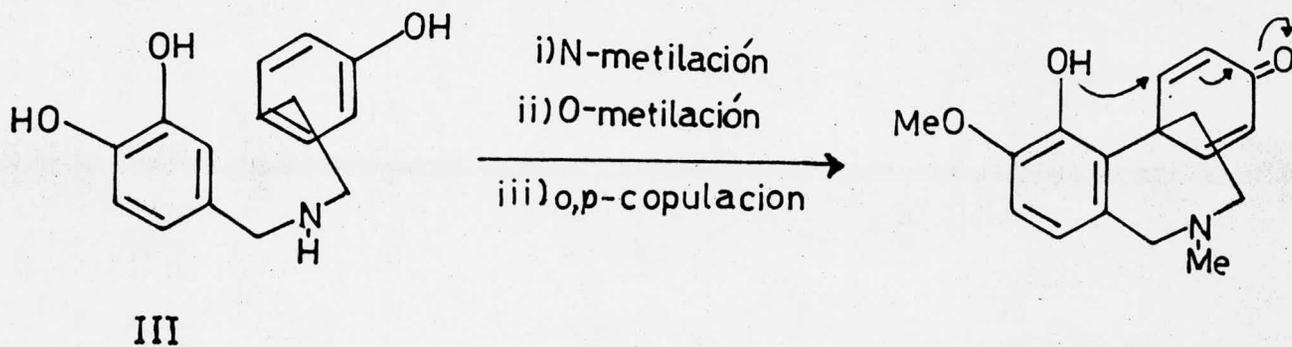
bajo estas condiciones, se presenta una fisión en el puente etéreo para formar el intermediario dienónico (IIa), que subsecuentemente vuelve a ciclarse.



El hecho de que se efectúe una racemización sobre el centro C-4(a), más que una epimerización, indica que la Narwedina (II) y, por tanto, la Galantamina (I), contienen la unión más estable $\text{cis-C}_{4(a)}-\text{C}_{9(b)}$ entre el anillo aromático y el furanoide. A partir de datos sobre rotación molecular se ha concluido que el grupo hidroxilo, en la posición 3 de la Galantamina, se encuentra en una orientación β . Además, su espectro de infrarrojo, muestra un puente de hidrógeno fuerte entre el oxígeno del puente etéreo y el oxhidrilo antes mencionado.

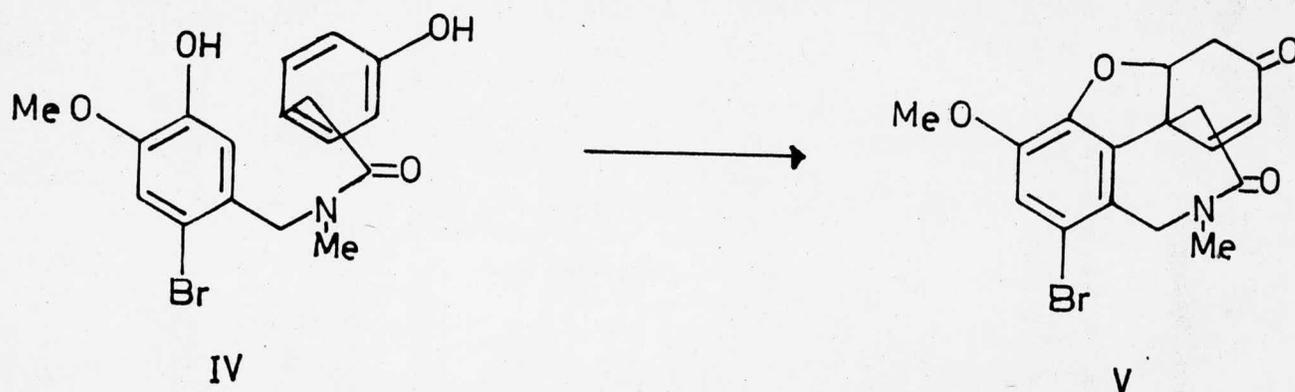
La derivación biosintética más probable de varios alcaloides de las Amarilidáceas, tiene como origen a precursores del tipo de la Belladina. En general, se puede decir que la unidad norbelladínica se incorpora intacta en ciertas estructuras⁴ y el hecho de que algunas plantas no incorporen directamente la O-metilnorbelladina a la Galantamina (I) es debido a que en realidad la O,N-dimetilnorbelladina es el precursor adecuado. Estos resultados indican que en la construcción de las bases tipo galantamina la secuencia -- biológica es: Norbelladina \rightarrow N-metilnorbelladina \rightarrow O,N-dimetilnorbelladina \rightarrow Galantamina. La transformación final requiere de una copulación fenólica oxidativa orto-para, como se muestra en el Esquema I.

La primer síntesis de la Galantamina fue realizada por Barton y Kirby,⁵ a partir de N-metilnorbelladina, con un rendimiento del 14%. Estudios subsecuentes demostraron que los rendimientos obtendidos durante la copulación fenólica oxidativa aumentan al proteger el átomo de nitrógeno a través de la formación de amidas.⁶ Con el objeto de evitar un acoplamiento para-para, Kametani y colaboradores⁷ han usado benzamidas del tipo (IV). Este compuesto, al oxidarse con fe-

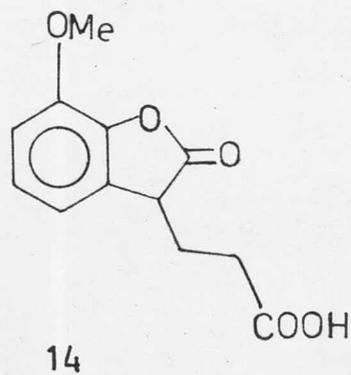
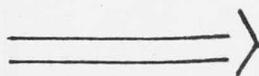
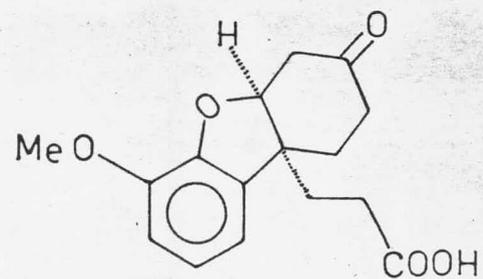
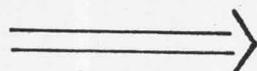
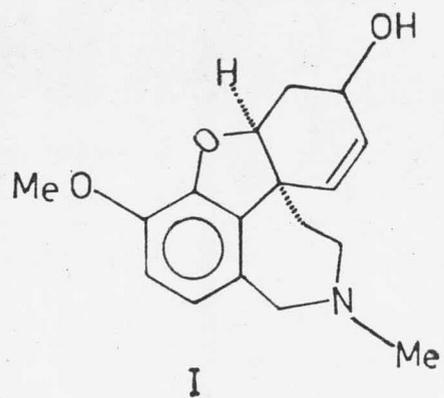


Esquema I.- Biosíntesis simplificada de la Galantamina a partir de Norbelladina (III).

rricianuro de potasio básico, en el sistema heterogéneo cloroformo-agua, da lugar a la bromoenona cristalina (V) en un 40% de rendimiento, que por posterior reducción con hidruro doble de litio y aluminio genera una mezcla de (±)-Galantamina (50%) y (±)-3-epi-Galantamina (40%).



Basados en un análisis antitético⁸ de la Galantamina (I) se ha propuesto, como uno de los posibles sintones primarios, al ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14), como se muestra a continuación. La síntesis de 14 y otros compuestos relacionados constituyó, por tanto, el objetivo de este trabajo.



ANALISIS ANTITETICO DE LA GALANTAMINA (I)

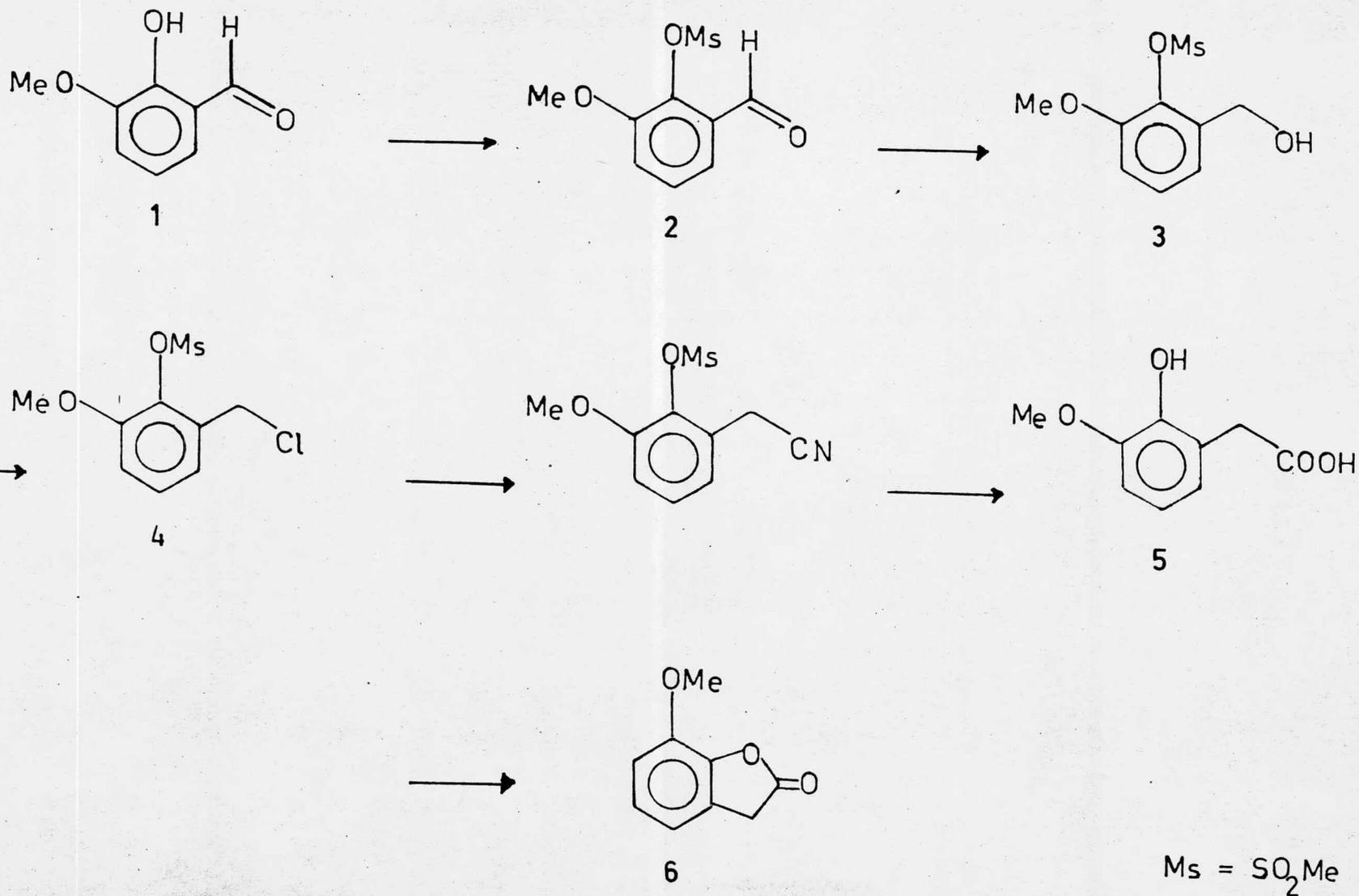
DISCUSION

Para la obtención del ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14) se pensó, en un principio, emplear -- como intermediario adecuado a la 7-metoxi-2(3H)-benzofuranona (6)^{9,10} y posteriormente formar la cadena lateral mediante la adición tipo Michael de acrilato de etilo o acrilonitrilo.¹¹ La producción de esta benzofuranona implicaba, -- por lo tanto, la síntesis y subsecuente lactonización del ácido 2-hidroxi-3-metoxifenilacético (5).^{9(a)}

En la literatura se encuentran descritos^{9,12} varios métodos para lograr la homologación de un aldehído aromático al ácido o éster fenilacético correspondiente. Sin embargo, todos ellos implican una serie de transformaciones previas como se muestra en el Esquema II.

De hecho, de los varios métodos reportados ésta era la mejor forma de preparar el ácido fenilacético deseado, por lo que se decidió emplear como materia prima inicial al 2-mesiloxi-3-metoxibenzaldehído (2) para así tener, en la posición 2, a un grupo que resistiera dichas transformaciones y que -- fuera al mismo tiempo fácil de remover. Con este propósito, la o-vainillina (2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) (1) se trató con cloruro de metánsulfonilo en piridina a temperatura ambiente para obtener el mesiloxi derivado 2 como un sólido cristalino con p.f. = 66-68°C (cloroformo-hexano), con un -- rendimiento del 80%.

Su espectro de I.R. muestra la desaparición de la banda fenólica (originalmente centrada en 3200 cm⁻¹) y a su vez aparecen en 1375 y 1148 las correspondientes al grupo metán-



Esquema II.- Síntesis clásica de la 7-metoxi-2(3H)-benzofuranona (6)

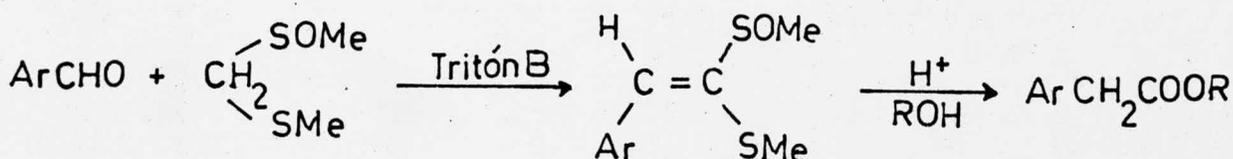
sulfonato; en 1695 cm^{-1} se observa la absorción debida a la vibración de alargamiento C=O del grupo carbonilo del aldehído. En r.m.p, se presentan dos singuletes centrados en δ 3.90 y 3.32, que integran cada uno para tres protones y que corresponden al metilo del metoxilo y al del sulfonato, respectivamente. En 10.23 aparece el singulete debido al protón aldehídico y en 7.21 ppm la señal compleja característica de los protones aromáticos (3H).

El alcohol bencílico 3 se obtuvo al hacer reaccionar el 2-mesiloxi-3-metoxibenzaldehído (2), disuelto en una mezcla de metanol-tetrahidrofurano, con borohidruro de sodio a temperatura ambiente. La recristalización del producto de reacción con éter-hexano (1:1) dio lugar a la muestra analítica del alcohol 2-mesiloxi-3-metoxibencílico (3) en un 78% de rendimiento, p.f.= $65-67^{\circ}\text{C}$. Su espectro de I.R. presenta en 3350 la banda correspondiente a la función alcohólica (asociada), mientras que en 1340 y 1169 cm^{-1} todavía se observan las vibraciones pertenecientes al grupo metánsulfonato. En r.m.p. aparecen en δ 4.65 un doblete que integra para dos protones y muestra una constante de acoplamiento $J=6\text{ Hz}$, asignado al metileno bencílico base del hidroxilo y en 2.95 ppm la señal ancha del protón alcohólico.

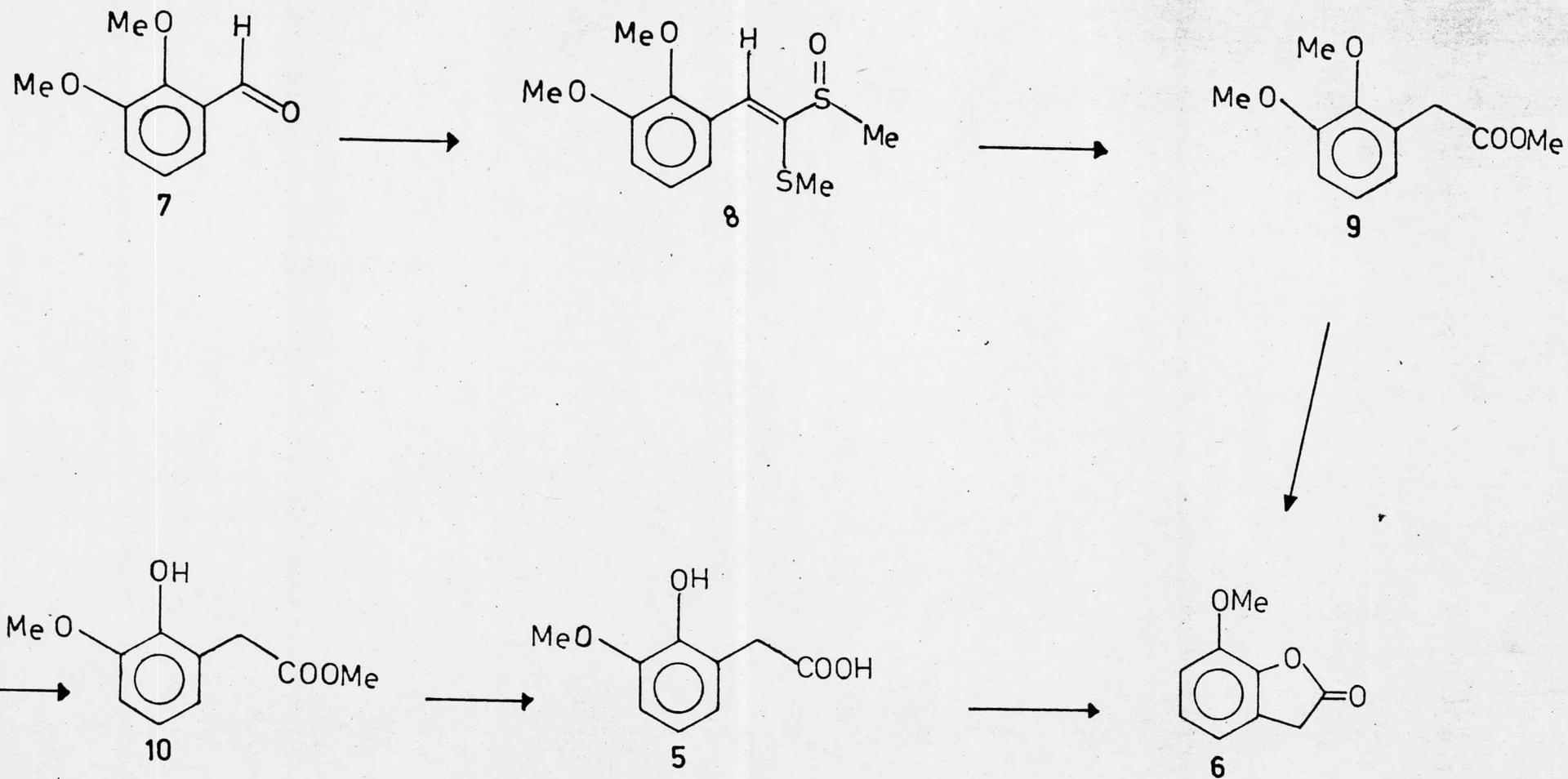
Para obtener el cloruro de 2-mesiloxi-3-metoxibencilo (4) se ensayaron a continuación varias posibilidades, observándose los mejores resultados mediante el tratamiento directo de 3 con cloruro de tionilo en benceno anhidro. El cloruro de bencilo así obtenido se purificó por cromatografía en capa preparativa y se recristalizó posteriormente de hexano-acetato de etilo para dar lugar a laminillas incoloras con p.f.= $54-56^{\circ}\text{C}$.

Cabe mencionar la notoria estabilidad de 4, en comparación con la observada para otros cloruros bencílicos semejantes, misma que permitió su fácil aislamiento y caracterización. En I.R. desaparece la banda de alcohol y se aprecia en 740 cm^{-1} la correspondiente a la vibración C-Cl. En r.m.p. se observa la señal del metileno, base del cloruro, en 4.77 ppm como un singulete que integra para dos protones.

Como el rendimiento global hasta aquí obtenido era solamente del 28%, se decidió intentar una ruta sintética alternativa que nos llevara directamente a la 7-metoxi-2(3H)-benzofuranona (6) en un menor número de transformaciones sintéticas y con mejores rendimientos. En la literatura reciente,¹³ se encuentra descrita la condensación tipo - - Knoevenagel de benzaldehidos sustituidos con el metil metil tiometil monosulfóxido (MMTS) para obtener 1-sulfinilmetil-1-tiometil-2-ariletilenos, que al hidrolizarse en medio alcohólico ácido dan lugar a los fenilacetatos de alquilo correspondientes en buen rendimiento.



Por lo tanto, se procedió a desarrollar la vía sintética mostrada en el Esquema III, que toma como punto de partida al 2,3-dimetoxibenzaldehido (7).



Esquema III.- Ruta sintética propuesta para la preparación de la 7-metoxi-2(3H)-benzofuranona (6).

En esta forma, el tratamiento del aldehído 7, bajo las condiciones experimentales adecuadas²⁵ produjo, después de purificar por cromatografía en capa preparativa, un aceite incoloro en un rendimiento del 70%, que se caracterizó como el E-1-sulfinilmetil-1-tiometil-2-(2,3-dimetoxifenil) etileno (8), en base a los siguientes resultados.

Su espectro de I.R. muestra en 1580 la banda correspondiente a la vibración de alargamiento carbono-carbono doble enlace aromático, conjugado con un grupo insaturado y en 1065 cm^{-1} la banda del grupo sulfóxido. En r.m.p. se observan en δ 8.02 un singulete que integra para un protón, asignado al hidrógeno vinílico y en 7.80 un doblete de dobletes (1H), resultado del acoplamiento orto ($J_{5,6} = 7.5\text{ Hz}$) y meta ($J_{4,6} = 2\text{ Hz}$) del protón aromático en posición 6. El respectivo protón en posición 5 se presenta como un triplete no lineal centrado en 7.19 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 7.5\text{ Hz}$), mientras que el hidrógeno aromático restante, el de la posición 4, aparece como otro doblete doble en 7.03 ppm ($J_{4,5} = 8.25\text{ Hz}$, $J_{4,6} = 2\text{ Hz}$). El desplazamiento químico del protón 6 ocurre a campo más bajo por su cercanía a la doble ligadura del etileno sustituido.

Además, mientras que los protones de los metoxilos se aprecian en forma de dos señales simples, que integran cada una para tres hidrógenos, situadas en 3.92 y 3.89, los singuletes correspondientes a los agrupamientos sulfinilmetilo y tiometilo aparecen en 2.79 y 2.30 ppm, respectivamente.

Con el objeto de elucidar la estereoquímica del sulfóxido 8 se recurrió a la técnica de ^1H -RMN que emplea reactivos de desplazamiento¹⁴, pues se ha reportado¹⁵ que los sulfóxidos

y las sulfonas pueden actuar como bases de Lewis frente a los iones lantánidos o transicionales, para formar complejos vía el átomo de oxígeno.

En el presente trabajo se empleó al lantánido Europio en la forma del reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (tris-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-octa-4,6-dionato) de Europio - III), para asociarse al grupo sulfinilo de 8, esperando que, de esta forma, al comparar los efectos de pseudocontacto del $\text{Eu}(\text{fod})_3$ sobre los protones olefínico y aromáticos, se pudiera asignar la distribución espacial relativa de los mismos respecto al grupo sulfóxido.

En la Tabla I se muestran los desplazamientos químicos de los diferentes protones, en ausencia de reactivo y los inducidos por el reactivo de desplazamiento cuando se usaron diferentes concentraciones de $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Por el valor de $\Delta\delta$ (diferencia entre el desplazamiento inducido y el valor inicial, δ_0) se observa que los sitios más afectados corresponden al protón vinílico, al sulfinilmetilo y al tiometilo, en orden decreciente. Tanto los metoxilos como los protones aromáticos no presentan diferencias significativas. En el apéndice se incluyen los espectros respectivos sin reactivo de desplazamiento y a las tres concentraciones de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ probadas.

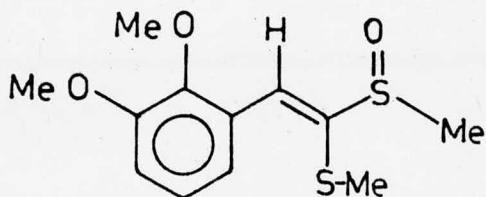
En base a estos resultados se concluyó que el protón olefínico estaba en posición cis al sulfóxido y que la contraparte trans correspondía al arilo, por lo que se asignó al etileno sustituido 8, la configuración E.

Aún más, la irradiación de la señal del sulfinilmetilo no afinó el singulete del protón de la doble ligadura, por lo

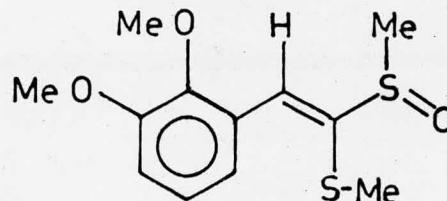
Tabla I.- Desplazamientos químicos inducidos observados para el E-1-sulfinilmetil-1-tiometil-2-(2,3-dimetoxifenil) etileno (8), utilizando $\text{Eu}(\text{fod})_3$ como reactivo de desplazamiento.

$\text{Eu}(\text{fod})_3$ mol/l	-S- CH_3	-SO- CH_3	3-O CH_3	2-O CH_3	Ar-4H	Ar-5H	Ar-6H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \end{array}$
δ_0	2.30	2.79	3.89	3.92	7.03	7.19	7.80	8.02
.041308	2.34	2.92	3.92	3.92	7.03	7.19	7.84	8.31
.068846	2.39	3.01	3.94	3.94	7.07	7.23	7.89	8.49
.096385	2.39	3.05	3.90	3.87	6.96	7.13	7.80	8.57
$\Delta\delta$	0.09	0.26	0.01	-0.05	-0.07	-0.06	0	0.55

que la estructura en el espacio de 8 deberá representarse como 8(a) y no como 8(b)



8 (a)



8 (b)

A continuación, el compuesto 8 se sometió a un tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico a 0°C.¹³ El producto de hidrólisis, purificado por cromatografía en columna, -- proporcionó el 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) en un rendimiento del 95% y en forma de un aceite incoloro - (p.eb.= 107-109°C/2 mm; 155-157°C/12 mm).

En su espectro de I.R, aparece en 1740 cm⁻¹ la banda de absorción del grupo carbonilo del éster. En r.m.p. se observan centrados en δ 7.00, a los tres protones aromáticos en forma de una señal compleja, mientras que en 3.72 y 3.68 se ubican dos singuletes asignados al metoxicarbonilo (3H) y al metileno (2H) base del acetato, respectivamente. Los metoxilos están representados por una sola señal simple (6H) en 3.88 ppm.

Cabe mencionar que el fenilacetato 9 puede prepararse direc

tamente a partir del producto crudo de condensación, sin previa purificación, por el mismo tratamiento con ácido clorhídrico gas. En este caso, el rendimiento global del éster 9, en base al 2,3-dimetoxibenzaldehído (7), resultó ser del 96%.

En este momento se presentaba la difícil perspectiva de una desmetoxilación selectiva sobre el biséter aromático 9, para obtener así el 2-hidroxi-3-metoxifenilacetato de metilo (10), que mediante saponificación al ácido fenilacético 5 y ulterior ciclización, daría lugar a la lactona deseada 6.

Aunque se contaba con algunos antecedentes para casos similares,^{9,16} las alternativas indicadas condujeron a los siguientes resultados. El tratamiento de 9 con ácido bromhídrico al 48% a reflujo o con tricloruro de aluminio en diclorometano seco, también bajo condiciones de reflujo, sólo llevó a la obtención de sustancias polares o a la recuperación total de la materia prima y aún la reacción con propil mercapturo de sodio no fue exitosa.

Afortunadamente y sólo después de ensayar diferentes condiciones de reacción, se consiguió obtener el fenol-éster deseado 10, al tratar el éster dimetoxilado 9 con una solución de tricloruro de boro al 5% en diclorometano anhidro.¹⁷ La Tabla II muestra los resultados de los experimentos efectuados.

Tabla II, Hidrólisis selectiva del 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) al 2-hidroxi-3-metoxifenilacetato de metilo (10)

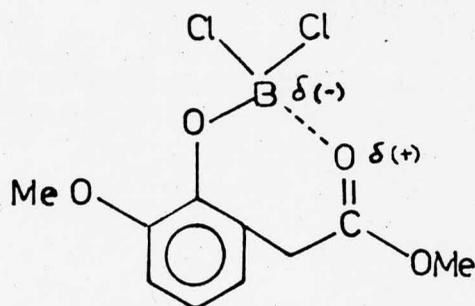
BCl_3 (número de equivalentes)	Tiempo de reacción	Temperatura de reacción	Rendimiento
3	2.5 horas	T.A.	82%
4	50 minutos	0°C	89%
2	45 minutos	-23°C	97%
2	45 minutos	-40°C	97%

De la Tabla se observa que el tratamiento de 9 con dos equivalentes de tricloruro de boro, en forma de una solución al 5% en diclorometano seco, a -23° ó a -40°C, proporciona excelentes rendimientos del compuesto monodesmetoxilado 10, que se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas.

En I.R. muestra en 3450 la banda de absorción correspondiente a la vibración de alargamiento O-H fenólico, en forma asociada con el carbonilo del éster; en 2825 y 1730 cm^{-1} aparecen las bandas pertenecientes al metoxilo restante y al carbonilo del fenilacetato, respectivamente. En r.m.p. se observan en δ 6.00 un singulete asignado al agrupamiento fenólico y en 3.89 la señal simple (3H) del metoxilo en posición 3. Por otra parte, en 3.72 y 3.68 ppm permanecen las señales correspondientes al grupo carbometoxilo (3H) y al metileno bencílico (2H) base del acetato, respectivamente.

El ataque selectivo por parte del tricloruro de boro sobre el éter metílico en posición 2, se ve ayudado anquiméricamente por la presencia del carbonilo vecino.^{17,16(d)} Todo parece indicar que se forma un complejo intermediario de

siete miembros, al interaccionar simultáneamente el halogenuro de boro con los grupos funcionales antes mencionados y que, por posterior hidrólisis en medio ácido, da lugar al éster monodesmetoxilado 10.



Una vez obtenido el 2-hidroxi-3-metoxifenilacetato de metilo (10), se hidrolizó, con una solución de hidróxido de sodio al 20%, al ácido fenilacético correspondiente 5. Este se obtuvo, en forma cuantitativa, como un sólido cristalino con p.f. = 123-127°C (acetato de etilo-éter de petróleo). El pf reportado en la literatura^{9(a)} es de 124°C.

En su espectro de I.R. se distinguen las señales del hidroxilo fenólico y ácido carboxílico en 3400 y 3200-2400, respectivamente, mientras que en 1720 cm^{-1} se aprecia la absorción del carbonilo de ácido. En r.m.p. se observa en δ 8.28 un singulete ancho (2H) que se ha asignado a los protones fenó-

lico y carboxílico, en 3.88 se presenta la señal simple del metoxilo (3H) y en 3.64 aparece la correspondiente al metileno bencílico (2H). Los protones aromáticos se aprecian como un singulete amplio centrado en 6.87 ppm.

A continuación, el ácido fenilacético 5 se lactonizó en presencia de un catalizador ácido (pTsOH) para obtener la 7-metoxi-2(3H) benzofuranona (6) esperada, p.f.= 80.5-82.5°C (lit.⁹ 80°C), con un rendimiento del 83%.

La caracterización de la lactona 6 se hizo en base a las siguientes observaciones: en su espectro de infrarrojo desaparecen las bandas de fenol y de ácido para dar lugar a la correspondiente de lactona insaturada de cinco miembros en 1785 (KBr) o en 1805 cm^{-1} (CHCl_3). En r.m.p. se aprecian en δ 3.97 el singulete del metoxilo (3H) y en 3.74 el del metileno (2H) base de la lactona, mientras que los protones aromáticos aparecen como una señal compleja centrada en 7.06 ppm. Respecto al ácido fenilacético 5 o al fenilacetato 10, la benzo-2(3H)-furanona 6 presenta todos sus hidrógenos a campo más bajo, probablemente debido a la presencia del anillo de 5 miembros.

Una de las técnicas más recientes de hidrólisis quimoselectiva de éteres metil-aromáticos es la que hace uso del ácido metansulfónico en presencia de l-metionina.¹⁸ Esta última actúa como aceptor del grupo metilo del éter, para formar el bismetansulfonato de S-metilmetionina y que por sus características iónicas puede ser fácilmente eliminado en la fase acuosa durante el tratamiento hidrolítico del crudo de reacción. Cuando esta técnica se utilizó sobre el 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9), la benzofuranona 6 se obtuvo como el producto principal de la reacción en un rendimiento del

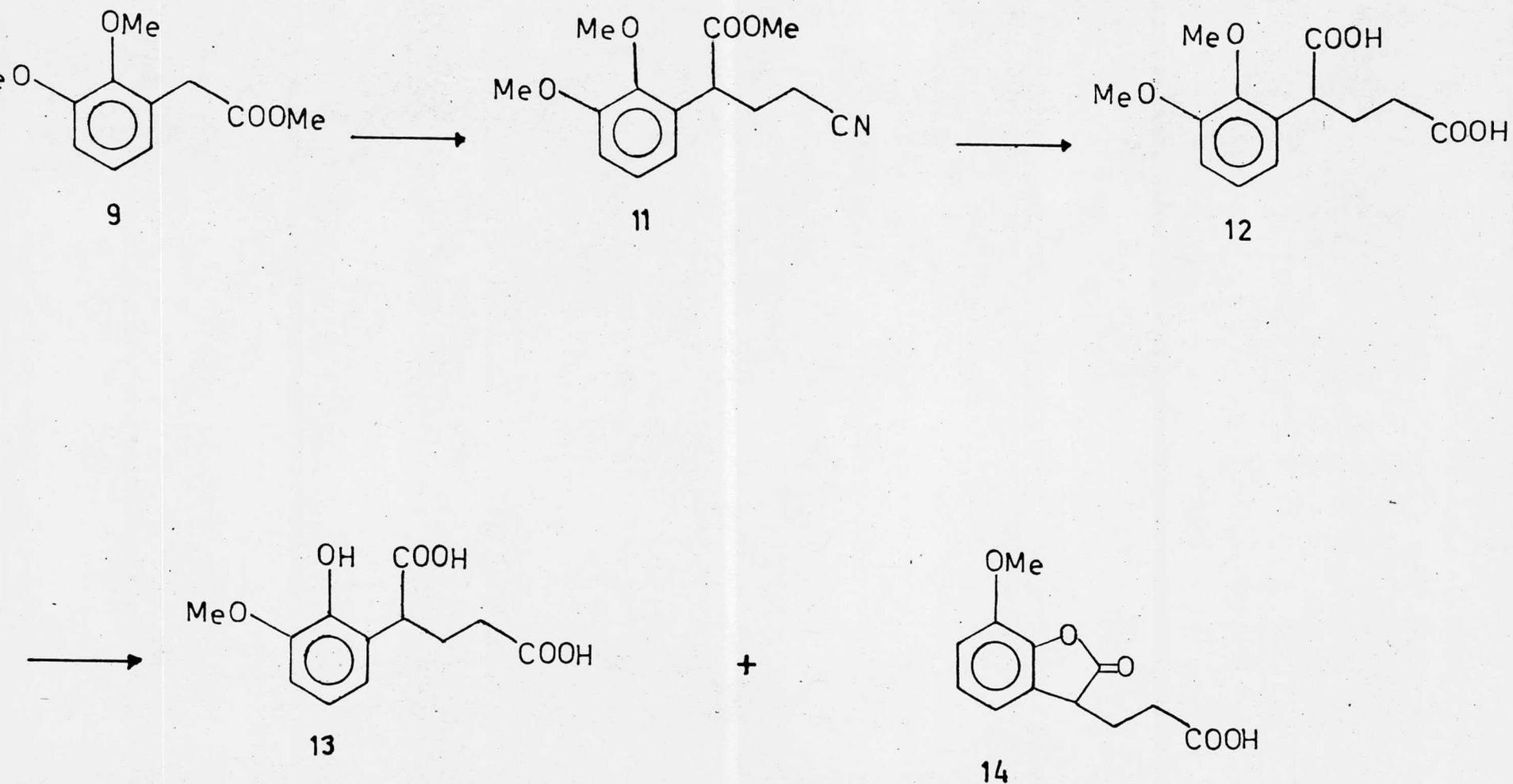
43%, observándose que el ácido fenilacético monodesmetoxilado 5 era uno de los productos secundarios. Aunque las condiciones de reacción son bastante suaves y se obtiene la lactona en un sólo paso a partir del fenilacetato correspondiente, los tiempos de reacción son prolongados y los rendimientos bajos, en comparación con la ruta antes descrita.

Una vez obtenida la 7-metoxi-2(3H)-benzofuranona (6) se procedió, como se tenía pensado, a realizar una adición de Michael sobre el carbono 3. Sin embargo, todos los intentos llevados a cabo, tanto con acrilonitrilo como con acrilato de etilo, resultaron infructuosos.

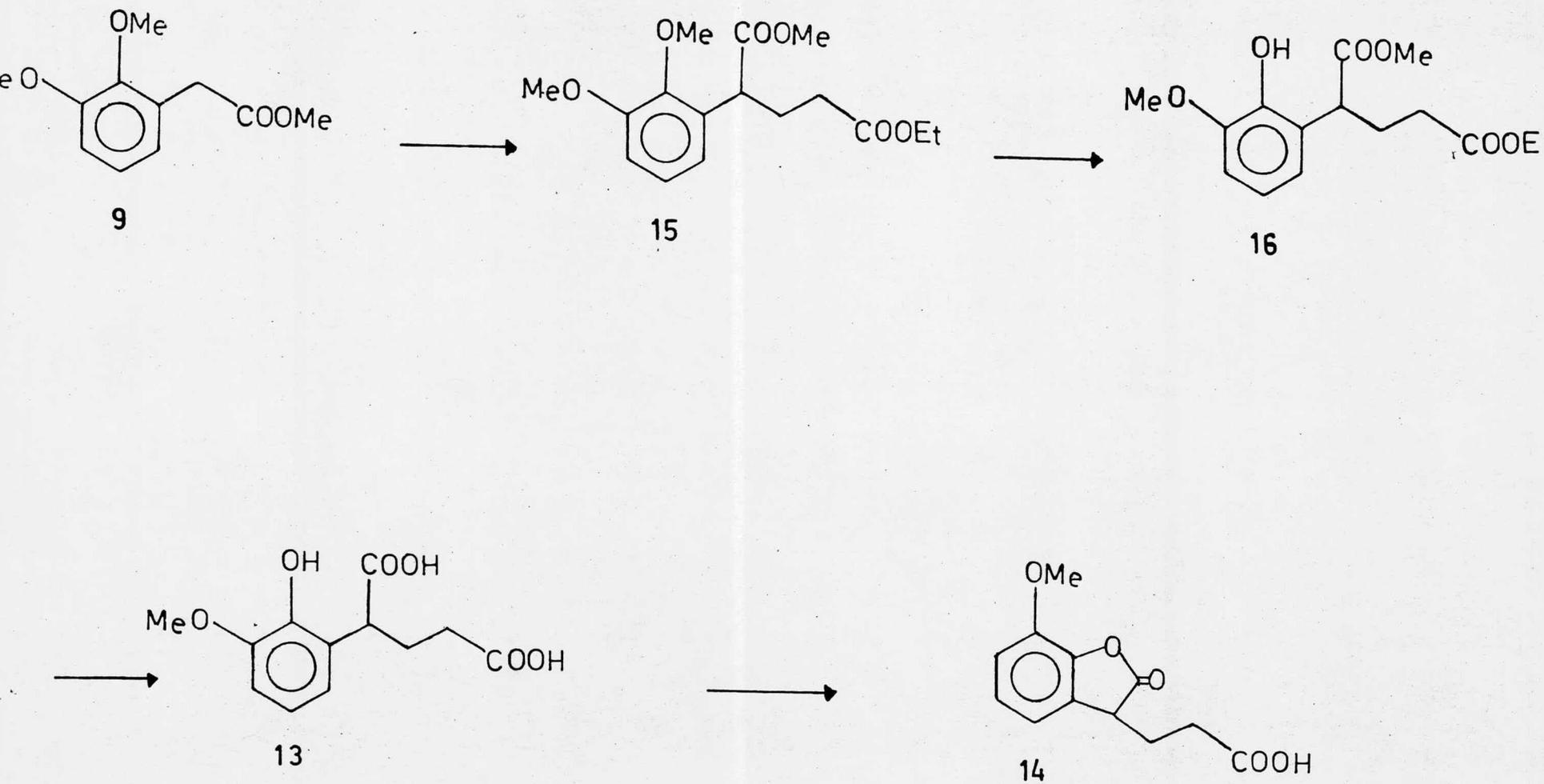
En base a lo anterior, se decidió intentar la adición-1,4 sobre un intermediario más apto, en este caso, el 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9). Los resultados fueron positivos tanto con el acrilonitrilo como con el acrilato de etilo. La nueva ruta sintética que llevaría al ácido γ -(benzo-2(3H)-furanon-3-il) propiónico 14 deseado, se muestra en los Esquemas IV (a) y IV (b).

La reacción de adición de Michael se ensayó primeramente con acrilonitrilo, empleando una cantidad catalítica de Tritón B. El producto de reacción, el 4-carbometoxi-4-(2,3-dimetoxifenil)-butironitrilo (11), se purificó por cromatografía preparativa (c.c.p.) y se obtuvo en un 80% de rendimiento.

En su espectro de I.R. muestra la banda de absorción debida a la vibración de alargamiento $C\equiv N$ en 2235 y en 1735 cm^{-1} se observa todavía la que es característica del grupo carbonilo del éster. En r.m.p. aparece en δ 4.10 una señal múltiple de bida al protón metínico (1H), mientras que en 2.30 ppm se aprecian los dos metilenos que constituyen la cadena butírica como



Esquema IV (a).- Ruta sintética propuesta para el ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il)propiónico (14)



Esquema IV (b).- Ruta sintética propuesta para el ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14)

una señal compleja que integra para cuatro protones.

A continuación, se consideró oportuno hidrolizar el cianoéster 11 al ácido glutárico 12 y ensayar nuevamente, sobre éste último, la desmetoxilación-lactonización con el sistema ácido metansulfónico-metionina.¹⁸

Para ello, se trató el butironitrilo 11 con una solución acuosa de hidróxido de potasio al 40% en caliente. El ácido 2-(2,3-dimetoxifenil) glutárico (12) se obtuvo así en forma cuantitativa. La recristalización de éter-hexano condujo a la obtención de una muestra analítica con p.f. = 164-165°C.

Su espectro de I.R. manifiesta una banda ancha en 3500-2200 para el oxhidrilo del carboxilo y en 1730 cm^{-1} la debida a la porción carbonílica correspondiente. En r.m.p. aparece en δ 6.95 la señal compleja típica de los tres protones aromáticos, en 3.95 el multiplete del protón metínico y en 3.85 y 3.82 los dos singuletes característicos de los metoxilos en posición 2 y 3. Finalmente, en 2.13 ppm se presentan los dos metilenos (4H) de la cadena glutárica.

El ácido glutárico 12 se trató posteriormente con un exceso de ácido metansulfónico y metionina a temperatura ambiente durante 47 horas. En la purificación del crudo de reacción se observaron dos bandas principales. Por sus características físicas y espectroscópicas, que se describirán más adelante, dichos productos se caracterizaron como los siguientes: el menos polar se identificó como el ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14) y se obtuvo en un 27% de rendimiento. La banda inferior correspondió al ácido 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil) glutárico (13) obtenido en un 16% de rendimiento.

Como se pudo observar, la desmetoxilación sí se llevó a cabo y puede decirse que en forma completa. Se pensaba que el medio fuertemente ácido, junto con la presencia de metionina, facilitaría la consecuente lactonización in situ del diácido desmetoxilado 13, para formar 14, aunque esto sólo aconteció en pequeña proporción.

La verificación de resultados experimentales similares a los ya obtenidos anteriormente con este tratamiento (bajos rendimientos, tiempos largos de reacción) no hicieron de ésta - - (Esquema IV (a)) una ruta sintética eficiente. Antes bien, se corroboró que la mejor alternativa implicaba el proceso de desmetoxilación previo a la formación de la lactona 14, con tricloruro de boro como el reactivo idóneo.

Para la siguiente serie de reacciones (Esquema IV (b)), se utilizó como punto de partida al producto resultante de la adición-1,4 entre el acrilato de etilo y el 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9). Aunque las condiciones de la adición de Michael fueron idénticas a las ensayadas con acrilonitrilo (vide infra), el rendimiento del producto obtenido, el 4-carbometoxi-4-(2,3-dimetoxifenil) butirato de etilo (15), resultó ser mayor, específicamente de un 95%.

Su espectro de I.R. muestra en 1740 cm^{-1} la banda típica del carbonilo de éster. Debido a que esta funcionalidad ya estaba presente en el fenilacetato 9, la caracterización decisiva del producto de adición 15 se basó en los datos obtenidos por r.m.p. y que fueron los siguientes. En δ 4.13 aparece un cuarteto, $J = 7\text{ Hz}$, correspondiente a la fracción metilénica del grupo etilo, mientras que en 1.22 se observa un triplete, con la misma constante de acoplamiento, asignado a la porción metílica del mismo. En 3.69 se ubica la

señal simple del metilo del grupo carbometoxi y en 2.28 la de los dos metilenos de la cadena butírica (4H) como una señal compleja. Centrado en 3.91 aparece el singulete, que integra para seis protones, de los metoxilos en posiciones 2 y 3. Finalmente, en 7.01 ppm están representados los protones aromáticos como un multiplete. La señal del hidrógeno metínico está oculta en el cuarteto antes mencionado pues la integración para dicha zona coincide, como era de esperarse, para tres protones.

Como se mencionó anteriormente, se procedió pues a monodesmetoxilar selectivamente el biséster 15 con tricloruro de boro. El tratamiento fue similar al ya descrito, salvo que el crudo de reacción se virtió esta vez sobre una mezcla de agua fría-acetato de etilo (1:1) y no sobre hielo-agua. Esto, con el objeto de recuperar cuantitativamente, en la fase orgánica, el producto de hidrólisis del complejo formado en la reacción (vide supra). De esta forma se obtuvo el 4-carbometoxi-4-(2-hidroxí-3-metoxifenil) butirato de etilo (16) en un 96% de rendimiento, después de purificar por cromatografía en columna .

Su espectro de I.R. muestra en 3450 la banda de la función fenólica, en 2825 la absorción debida a la vibración de alargamiento C-H del grupo metoxilo en posición 3 y en 1725 cm^{-1} se aprecia aún la banda del carbonilo de éster, no afectados por el tricloruro de boro. En r.m.p. se observan sólo dos diferencias respecto al butirato dimetoxilado 15. En δ 6.07 aparece un singulete que integra para un protón asignado al del grupo fenólico y en 3.92 ppm otra señal simple que integra sólo para tres hidrógenos, correspondiente al metoxilo restante en posición 3.

Como en el caso del fenilacetato monohidrolizado 10, la conclusión de que es el metoxilo en posición 2 y no en 3 el afectado, se apoya en la posterior obtención de la lactona 14, que se describirá más adelante.

El ácido 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil) glutárico (13), uno de los productos del tratamiento de 12 con ácido metansulfónico y metionina, se obtuvo al hidrolizar en medio alcalino el biséster 16, en un 94% de rendimiento. Se aisló como un sólido cristalino con p.f.= 112-115°C (éter-hexano). Su espectro de I.R. muestra la banda correspondiente al grupo -OH tipo fenólico y carboxílico en 3400 y 3100-2300, respectivamente; la absorción del carbonilo del ácido aparece en sus dos formas, como monómero a 1730 y como dímero en 1690 cm^{-1} .

En r.m.p. se observa una señal ancha centrada en δ 8.52, que integra para tres protones, los dos provenientes del diácido y uno del fenol; en 6.92 se encuentran los hidrógenos aromáticos (3H) y en 4.04 ya se aprecia la señal múltiple del protón metínico, antes oculta dentro de la del metileno del grupo etilo proveniente del éster. Situadas en 3.93 y 2.25 ppm, permanecen las señales del metoxilo (3H) en posición 3 y de los dos metilenos (4H) del ácido glutárico, respectivamente.

El único paso faltante para llevar a cabo la obtención de la lactona-ácido deseada 14, objetivo de esta tesis, consistía en formar el éster cíclico entre 1-carboxilo y el grupo fenólico en posición 2 del anillo aromático, provenientes del -- ácido glutárico 13. Para ello, se procedió a calentar a reflujo una solución bencénica de 13, en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. El producto de reacción se obtuvo en un 67% de rendimiento; recristalizó

de acetato de etilo-éter de petróleo y mostró un p.f.= 116-118.5°C. Cabe recordar, que al igual que 13, 14 es uno de los productos resultantes (27%) al tratar directamente el ácido 2-(2,3-dimetoxifenil) glutárico (12) con metionina-ácido metansulfónico.

El ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14) presentó las siguientes características espectroscópicas. En I.R. aparece la banda ancha del hidroxilo de ácido en 3500-2500, en 1810 la correspondiente a la lactona insaturada de cinco miembros y en 1740 y 1710 cm^{-1} las absorciones debidas al carbonilo de ácido.

En r.m.p. se observa en δ 9.18 una señal simple amplia (1H) asignada al protón ácido; en 7.04 un multiplete atribuido a los protones aromáticos (3H) y en 3.96 el singlete correspondiente al metoxilo en posición 7. La fracción metílica está centrada como una señal compleja en 3.87 ppm. Respecto al derivado del ácido glutárico 13, esta señal aparece a campo más alto por la tensión del anillo de 5 miembros presente (efecto diamagnético). Por último, los dos metilenos de la cadena propiónica se representan también como una señal múltiple centrada en 2.36 ppm.

Por otra parte, una de las varias rutas sintéticas ensayadas para obtener el ácido 2-hidroxi-3-metoxifenilacético (5) consistió en tomar como punto inicial al 6-alil-2-metoxifenol (19), comúnmente denominado o-eugenol,¹⁹ considerando que una oxidación adecuada de la olefina terminal daría lugar al ácido 5 deseado.

Se probaron varios métodos convencionales de oxidación,²⁰ sin resultados satisfactorios y en última instancia se recurrió a la técnica que emplea catalizadores de transferencia de fase, tipo sales de amonio cuaternarias.²¹ Con dicha técnica, a pesar de las suaves condiciones de reacción y de la limpieza de la misma, todo intento efectuado sobre el éter metílico del o-eugenol (20) condujo a la obtención directa del ácido benzoico sustituido, más que al ácido fenilacético deseado. Esto es, la oxidación por catálisis de transferencia de fase (C.T.F.) sobre el grupo alilo aromático dio lugar al ácido carboxílico correspondiente con dos átomos de carbono menos que el alqueno original.

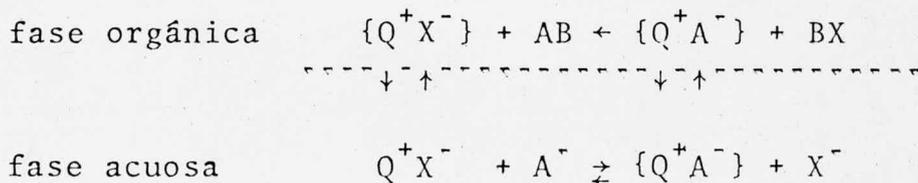
En la literatura se encuentra reportada la oxidación con C.T.F. y permanganato de potasio de olefinas terminales, como el 1-octeno, a los ácidos carboxílicos con un átomo de carbono menos.²² Mientras que bajo las mismas condiciones de reacción los alquenos no terminales pueden oxidarse a los 1,2-dioles, en medios fuertemente alcalinos,²³ aquellos glicoles demasiado solubles en agua sufren un posterior ataque en la fase acuosa, sobre el enlace C-C, para proporcionar los ácidos carboxílicos respectivos. Similarmente, los complejos entre permanganato de potasio y éteres corona son oxidantes efectivos de olefinas internas para dar lugar a los ácidos correspondientes.²⁴

En base a los resultados obtenidos con el o-eugenol (19) y a

que los casos publicados de oxidación por C.T.F. no incluyen olefinas del tipo de 19, se decidió hacer un estudio comparativo más amplio de esta clase de reacción con derivados similares, alil y vinilbencénicos. Los alquenos probados fueron los siguientes: los éteres metílicos del o-eugenol (20), del eugenol (22) y del isoeugenol (23), el safrol (25), el alilfenil éter (28) y el 2-vinilanol (30).

Antes de describir la preparación y caracterización de estos derivados y de los productos de oxidación, así como las conclusiones obtenidas al respecto, sería conveniente mencionar brevemente los fundamentos de la C.T.F. en síntesis orgánica.²¹

Frecuentemente, los químicos orgánicos se enfrentan a rutas sintéticas que implican una reacción entre reactivos solubles en agua y compuestos orgánicos insolubles en ella. En los últimos años, debido al trabajo de Brandström, Starks y Makosza, se ha generado un interés creciente en la catálisis de transferencia de fase como una solución al problema de sistemas de reacción heterogéneos. Un aumento en la velocidad de reacción de estos sistemas se logra al agregar cantidades catalíticas de un agente que transfiera el reactivo soluble en agua, a través de la interfase, hasta la fase orgánica, donde pueda efectuarse rápidamente una reacción homogénea. Así, en la reacción que involucra al nucleófilo soluble en agua A^- (Ecuación 1), la adición de un catalizador de transferencia de fase Q^+X^- , provoca el transporte del nucleófilo en forma del par iónico $\{Q^+A^-\}$ a la fase orgánica, donde reacciona con el reactivo orgánico BX. La migración del catalizador catiónico a la fase acuosa nuevamente, completa el ciclo que se continúa hasta que se alcanza un equilibrio o hasta que el nucleófilo A^- , o el compuesto orgánico BX, se hayan consumido.



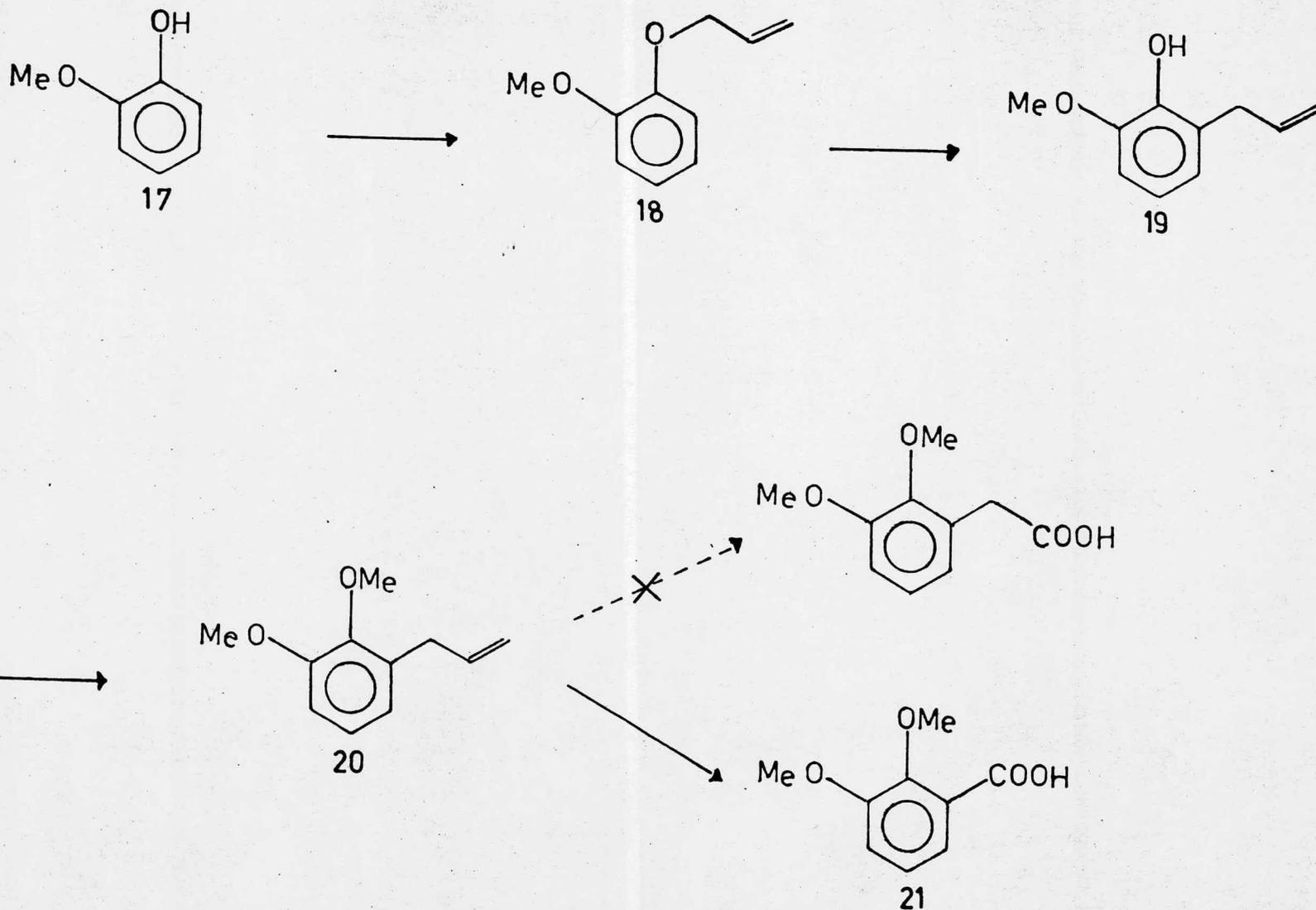
Ecuación 1

Se ha observado que las sales cuaternarias de amonio y de fosfonio, así como los éteres corona, actúan como excelentes catalizadores de transferencia de fase. La versatilidad, simplicidad y rapidez de las reacciones efectuadas con C.T.F. las convierte en procedimientos sintéticos muy atractivos.

La síntesis del o-eugenol¹⁹ (19) se describe en el Equema V.

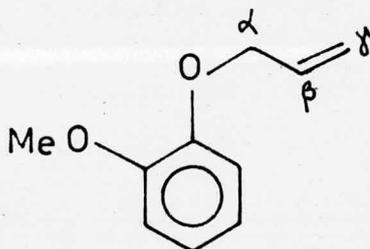
Por lo tanto, una mezcla constituida por guaiacol (17), cloruro de alilo, carbonato de potasio anhidro y yoduro de potasio, en acetona seca, se calentó a reflujo durante toda la noche y el producto de reacción, el O-alilguaiacol (18), se obtuvo en forma pura con un rendimiento del 90%, después de destilarse a presión reducida, p.eb.=105°C/3 mm (lit.¹⁹ p.eb.= 110-113°C/12 mm).

En su espectro de I.R. desaparece la banda de fenol, originalmente en 3440 y en su lugar se observa la absorción debida a la vibración fuera del plano del enlace C-H del vinilo terminal en 994 y 927 cm⁻¹. En r.m.p. aparecen en δ 6.92 y 3.82 dos singuletes correspondientes a los protones aromáticos (4H) y al metoxilo (3H), respectivamente. La fracción alílica está caracterizada por las señales a continuación. En 6.10 ppm aparece la señal múltiple del protón en posición β, y se dis-



Esquema V.- Síntesis y oxidación por C.T.F. del o-metil-o-eugenol (20)

tinguen las siguientes constantes de acoplamiento: $J_{\beta\gamma\text{-trans}} = 17$ Hz, $J_{\beta\gamma\text{-cis}} = 10$ Hz y $J_{\alpha_2\beta} = 5$ Hz; en 5,29 se aprecia la señal del metileno terminal como tres triplete no lineales, uno de ellos más intenso que los otros dos por una posible superposición; las constantes de acoplamiento con el protón β ($J_{\beta\gamma\text{-cis}}$ y $J_{\beta\gamma\text{-trans}}$) coinciden con las antes mencionadas y mientras que se observa un ligero acoplamiento alílico ($J_{\alpha_2\gamma} = 1.5$ Hz), no se nota ningún acoplamiento de tipo geminal. Por último, la señal correspondiente a los protones en posición α , es decir, los del metileno directamente unido al oxígeno, se manifiesta como un triplete doble centrado en 4.55 ppm, con $J_{\alpha\gamma} = 1.5$ Hz y $J_{\alpha\beta} = 5.5$ Hz.



Enseguida, el O-alilguaiacol (18) se sometió a una Transposición de Claisen,¹⁹ al calentarse a reflujo (239°C) durante una hora. Así se obtuvo el o-eugenol (19) deseado, con un rendimiento del 90% (p.eb. = 135-136°C/14 mm; lit.¹⁹ p.eb. = 120-122°C/12 mm),

En su espectro de I.R. muestra en 3485 la banda del hidroxilo fenólico y en 1000, 948 y 918 cm^{-1} las pertenecientes a la --

olefina terminal (grupo alilo), ahora en posición 6 del anillo aromático. En r.m.p. aparecen en δ 5.99, 5.09 y 3.40 las señales características de los protones β , γ y α de la porción alílica, respectivamente y con apariencia idéntica al caso del O-alilguaiacol (18). Dentro de la señal del protón β se distingue un singulete centrado en 5.92 ppm, más intenso que los picos vecinos, que se ha asignado al protón fenólico. La integración de esta zona coincide para dos protones. La señal del metoxilo permanece como otro singulete en 3.72, mientras que la correspondiente a los protones aromáticos, ahora con integración de tres, se observa más compleja debido al nuevo sustituyente en el anillo, en 6.77 ppm.

Antes de llevar a cabo la oxidación con permanganato de potasio utilizando el método de C.T.F., se creyó conveniente proteger la función fenólica del o-eugenol (19) a través de la formación del éter metílico. Con este propósito una solución etanólica de 19 se trató con yoduro de metilo, en presencia de hidróxido de sodio acuoso al 25%. El producto formado se purificó por destilación a presión reducida (p.eb. = 113-114°C/11 mm; 103-105°C/3-4 mm) para dar lugar al 6-alil-1,2-dimetoxibenceno (20) en un rendimiento del 80%. Su espectro de I.R. muestra la ausencia de la absorción debida al grupo fenólico. En r.m.p. se aprecian dos singuletes centrados en δ 3.85 y 3.82, con integración para tres protones cada uno, asignados a los metoxilos en posiciones 1 y 2, respectivamente.

Experimentalmente, las reacciones catalizadas por transferencia de fase son muy fáciles de llevar a cabo. Los reactivos, disueltos apropiadamente en agua o en un solvente orgánico, se agitan en presencia del catalizador a temperatura ambiente o si es necesario bajo condiciones de reflujo. El curso de las reacciones, que pueden completarse en cuestión de minutos,

se sigue por análisis de c.c.f ó c.g.l, de la capa orgánica. En ocasiones basta evaporar el disolvente para obtener el producto, una vez separada la fase orgánica, El catalizador puede recuperarse y reciclarse.

En el caso presente, el 6-alil-1,2-dimetóxibenceno (20) se agregó a una mezcla agitada magnéticamente de permanganato de potasio (4 equivalentes), cloruro de dimetildioctadecilamonio²⁶ (0.05 equivalentes), agua y benceno.^{22(a)} La agitación se continuó, a temperatura ambiente, durante 3-4 horas. De hecho, se observó la desaparición del color violeta del permanganato de potasio y la respectiva formación del dióxido de manganeso en aproximadamente 2.5 horas. El tiempo extra de reacción fue con el objeto de asegurar la transferencia total de los iones permanganato a la fase bencénica (benceno púrpura) por parte de la sal de amonio, sobre todo si se considera que algo del oxidante puede quedar ocluido en el precipitado de dióxido de manganeso formado.

El trabajo realizado sobre el crudo de reacción se describe en la Parte Experimental. Se observó que una vez eliminado el MnO_2 por filtración, al dejar reposar el filtrado durante una noche, se evitaban problemas de emulsiones difíciles de romper durante el tratamiento del mismo. El producto de oxidación de 20 se obtuvo como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 75%. Por sus constantes físicas y espectroscópicas se caracterizó como al ácido 2,3-dimetoxibenzoico (21); p.f.=122-125°C (lit.^{27(a)} p.f.= 122-124°C; ácido 2,3-dimetoxifenilacético^{12(a)} p.f.= 84°C).

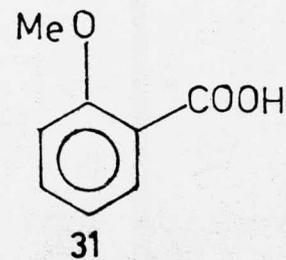
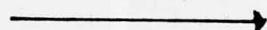
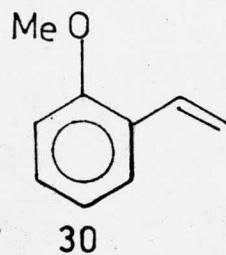
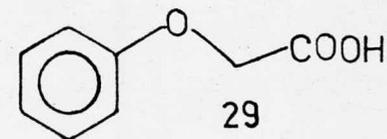
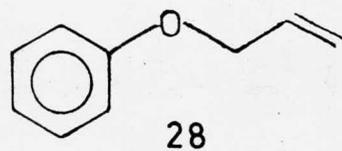
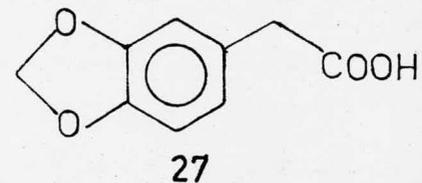
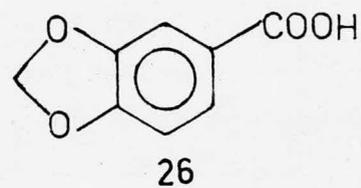
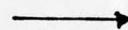
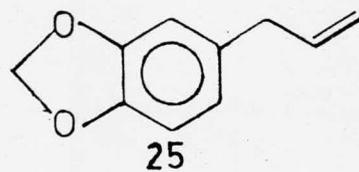
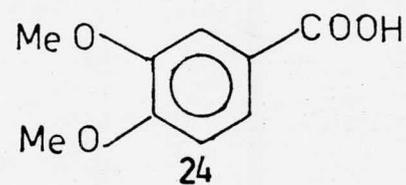
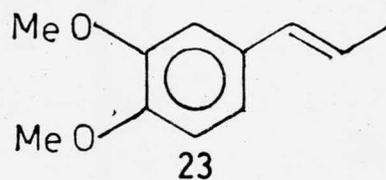
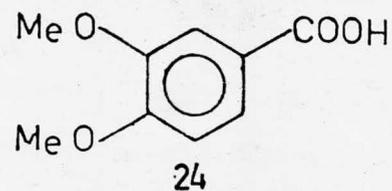
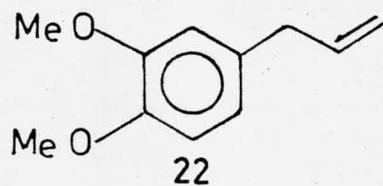
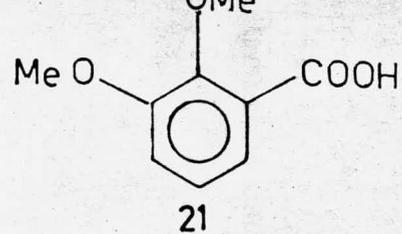
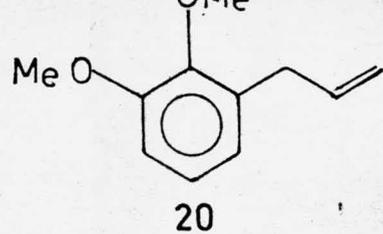
En I.R. muestra una banda ancha en 3300-2300 debida al grupo ácido y en 1690 la correspondiente al carbonilo del mismo (como dímero). En 951 y 914 cm^{-1} ya no se observan las ab-

sorciones características de la función alílica original. En r.m.p. aparece en δ 10.36 una señal amplia que corresponde al protón ácido; en 7.58 se advierte un triplete (1H) con $J = 5$ Hz, asignado al protón aromático en la posición 5, resultado de su acoplamiento orto con los respectivos vecinos 4 y 6; éstos están representados por un doblete que integra para dos hidrógenos, con $J = 5.5$ Hz, situado en 7.09; no se observa el acoplamiento meta de los mismos. En 4.06 y 3.92 ppm se centran dos singuletes, cada uno con integración para tres protones, asignados a los metoxilos en posiciones 2 y 3, respectivamente.

Cabe señalar que en la oxidación de 20 se emplearon diferentes sales cuaternarias de amonio e inclusive el éter 18-corona-6. De todos los catalizadores de transferencia de fase probados, el que rindió los mejores resultados fue el cloruro de dimetildioctadecil amonio (Osamonio m 75).²⁶

A continuación se efectuaron las oxidaciones de los compuestos ya mencionados. En el Esquema VI se muestran los productos obtenidos y en la Tabla III los rendimientos correspondientes. En ambos, se indica como referencia el caso del éter metílico del o-eugenol (20), ya descrito.

A partir de eugenol (4-alil-2-metoxifenol) y de isoeugenol (2-metoxi-4-propenilfenol) se elaboraron los éteres metílicos respectivos, por medio del tratamiento usual con yoduro de metilo, para generar específicamente el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (22) y el 1,2-dimetoxi-4-propenilbenceno (23). Las constantes físicas y espectroscópicas de 22 y 23 se reportan en la Parte Experimental de este trabajo. El éter alilfenílico²⁸ (28) y el 2-vinilanisol²⁹ (30) se prepararon



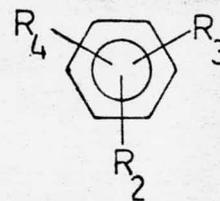
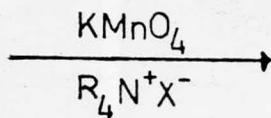
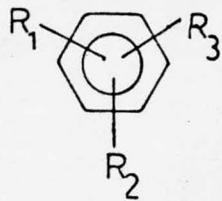
ESQUEMA VI

según técnicas ya descritas en la literatura. El safrol (25) es de origen comercial.

Las condiciones de oxidación de los compuestos listados en el Esquema VI, v.gr., 22, 23, 25, 28 y 30, fueron idénticas a las ensayadas con el éter metílico del o-eugenol (20). En este caso, se llevaron a cabo experimentos repetitivos con el objeto de optimizar el rendimiento y las condiciones encontradas (vide supra) fueron las empleadas en los casos restantes, donde sólo se efectuó una reacción de oxidación.

Del Esquema VI y la Tabla III se observa lo siguiente: la oxidación por C.T.F. del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (22) y del 1,2-dimetoxi-4-propenilbenceno (23) dio lugar al mismo ácido esperado, el 3,4-dimetoxibenzoico o verátrico (24), en rendimientos prácticamente iguales (50 y 49% respectivamente). Su identificación se apoyó en los siguientes datos. P.f. = 177-180°C (lit.^{27(b)} 179-182°C). En su espectro de I.R. se observan en 3200-2400 y 1675 cm^{-1} las vibraciones de la función carboxílica. En r.m.p. muestra en δ 9.43 el singulete ancho característico del protón ácido; en 7.78 un doblete doble asignado al protón aromático en posición 6, con $J_{5,6} = 8.25$ Hz y $J_{2,6} = 2$ Hz, mientras que en 7.65 aparece la señal del respectivo hidrógeno en posición 2 como un doblete, con $J_{2,6} = 2$ Hz. El protón aromático en posición 5 está representado por otra señal doble centrada en 6.99 con $J_{5,6} = 8.25$ Hz. En 3.96 ppm se ubica el singulete (6H) para los dos metoxilos.

El ácido piperonílico (26) y el homopiperonílico (27) resultaron ser los productos de oxidación del safrol (25), bajo



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	%
1-CH ₂ -CH=CH ₂	2 -OCH ₃	3 -OCH ₃	1 -COOH	75
1-CH ₂ -CH=CH ₂	3 -OCH ₃	4 -OCH ₃	1 -COOH	50
1-CH=CH-CH ₃	3 -OCH ₃	4 -OCH ₃	1 -COOH	49
1-CH ₂ -CH=CH ₂	3,4 -O-CH ₂ -O-		[1 -COOH 1 -CH ₂ -COOH]	6 4
-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-O-CH ₂ -COOH	54
1-CH=CH ₂	2 -OCH ₃	H	1-COOH	63

Tabla III. Reacciones de Oxidación por C.T.F. de Eteres Aromáticos Insaturados.

condiciones de C.T.F. Los rendimientos de 26 y 27, obtenidos por un análisis cuantitativo del espectro de r.m.p. de la mezcla (p.f.= 125-129°C), más que por su separación y aislamiento a partir de la misma, fueron del 6 y 4% respectivamente. Parece ser que hubo un ataque concurrente del permanganato de potasio sobre el grupo metilendioxi, dando lugar a productos solubles en la fase acuosa que no se identificaron.

La caracterización de la mezcla resultante de 26 y 27 se basó en lo siguiente. En I.R. aparece en 3200-2400 y 1670 la absorción del grupo ácido y en 911 y 720 cm^{-1} se aprecian las bandas debidas a la vibración de alargamiento C-O del grupo metilendioxi. En r.m.p. se observa en δ 10.23 la señal ancha de los protones ácidos; en 6.13 y 6.00 se distinguen dos singuletes asignados al $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ de los ácidos piperonílico y homopiperonílico, respectivamente, con intensidades relativas de 1.4:1. En 3.45 ppm se presenta otro singulete correspondiente al metileno bencílico del ácido homopiperonílico.

De gran interés fue la identificación del producto de oxidación del alilfenil éter (28) como el ácido respectivo con un átomo de carbono menos, el ácido fenoxiacético (29), aislado en forma de placas prismáticas con p.f.= 100-102°C (lit.²⁷ (c) p.f.= 98-100°C), en un rendimiento mayor al 50%. En I.R. mostró las bandas típicas de la función oxhidrilo y carbonilo de ácido en 3200-2300 y 1740 (monómero) y 1710 (dímero) cm^{-1} , respectivamente. En r.m.p. se observa en δ 10.34 la señal del protón ácido; en 7.32 (2H) aparece un triplete doble asignado a los protones aromáticos en posiciones 3 y 5, con $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = J_{5,6} = 7.5$ Hz y $J_{3,5} = 2$ Hz, mientras que en 6.99 se manifiesta la señal (3H) de los protones en



posiciones 2,4 y 6 también como un triplete dobleteado con las mismas constantes de acoplamiento. Debido a que el grupo fenoxiacético es un donador de electrones, los protones en meta se encuentran menos protegidos y resuenan a campo más bajo que los correspondientes protones orto y para a dicho grupo. La señal del metileno adyacente al fenoxilo está centrada en 4.58 ppm como un singulete que integra para dos protones.

Finalmente, la oxidación del 2-vinilanol (30) generó el ácido o-anísico (2-metoxibenzoico) (31), en un rendimiento del 63%. Se observó que a diferencia de todas las oxidaciones anteriores, en el caso presente, al cabo del tiempo acostumbrado de reacción (4 horas) el permanganato de potasio no se había consumido en su totalidad. La explicación a esta situación puede deberse al hecho de que el ácido benzoico obtenido 31, provino de un vinilarilo y no de un derivado alilarílico. El punto de fusión observado, 100-103°C (éter-hexano), concuerda con el reportado^{27(d)} de 98-100 °C.

En su espectro de I.R. muestra las bandas esperadas del grupo ácido en 3200-2400 y 1690 cm^{-1} . En r.m.p. se observa la señal del protón carboxílico en δ 10.30. Los hidrógenos aromáticos están representados por las señales en 8.05 para el protón en posición 6 como un doblete doble, $J_{5,6} = 8.5$ Hz y $J_{4,6} = 2$ Hz; en 7.58, el triplete dobleteado correspondiente al protón 4 con $J_{3,4} = J_{4,5} = 7.55$ Hz y $J_{4,6} = 2$ Hz; por último, para los hidrógenos en posición 3 y 5 se distingue una señal múltiple centrada en 7.11 ppm. El grupo metoxi se caracteriza por un singulete, que integra para tres protones, situado en 4,02 ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia. Los correspondientes de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en espectrómetros Varian EM-360 y EM-390, en CDCl_3 ó DMSO deutera-do, teniendo el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón - (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s= singulete, d= doblete, t= triplete, c= cuarteto, m= multiplete, dd= doblete doble, td= triplete doble y cd= cuarteto doble.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.), desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 cm, según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM). En la observación de las sustancias en las placas, se usó una lámpara UVSL-25, en el caso de absorber en el UV y como reveladores, vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30%, seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler de plataforma caliente y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro, se llevó a cabo en un Kugelrohr Büchi tipo KR.

2-Mesiloxi-3-metoxibenzaldehido (2).

5.7027 g (0.037 moles) de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehido (1), se disolvieron en piridina (50 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo y se agregó 8.8 ml (0.112 moles) de cloruro de metánsulfonilo. Terminada la -- adición se retiró el baño y la mezcla de reacción se dejó - agitar a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Al cabo de este período, se virtió en un vaso de precipitados que conte- nía hielo-ácido clorhídrico acuoso (1:10, 150 ml) y se extra- jo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica se - lavó repetidamente con ácido clorhídrico acuoso, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro para fi- nalmente evaporar el disolvente a presión reducida. Por cris- talización de cloroformo-hexano y posterior lavado con éter- hexano 1:4, se obtuvo 6.8936 g (0.030 moles, 80%) de un sólido cristalino blanco con p.f.= 66-68°C.

I.R. (KBr) ν máx. 3030 (Ar-H), 2835 (Ar-OCH₃), 1695 (-CHO), 1590, 1490 (C=C, en Ar) y 1375, 1148 cm⁻¹ (Ar-OSO₂CH₃).

r.m.p. (CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H; Ar-CHO), 7.21 (m, 3H; Ar-H), 3.90 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 3.32 (s, 3H; -SO₂-CH₃).

Alcohol 2-mesiloxi-3-metoxibencílico (3).

1.3161 g (0.0057 moles) de 2, en metanol (25 ml) y tetrahidro- furano (8 ml) fueron enfriados a 0°C. Se añadió un exceso de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar durante 2.3 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se -

diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el acetato de etilo nuevamente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.) usando como sistema eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (60:40), para ofrecer el alcohol bencílico 3 puro, 1.04 g (0.0044 moles, 78%), en forma de un sólido cristalino blanco con p.f.= 65-67°C (éter-hexano 1:1).

I.R. (KBr) ν máx. 3350 (-OH, asociado), 3035 (Ar-H), 2815, 2860 (-OCH₃), 1340, 1169 cm⁻¹ (Ar-OSO₂CH₃).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.02 (m, 3H; Ar-H), 4.65 (d, J= 6Hz, 2H; Ar-CH₂-OH), 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.27 (s, 3H; -OSO₂-CH₃) y 2.95 (s ancho, 1H; -OH).

Cloruro de 2-mesiloxi-3-metoxibencilo (4).

A 308 mg (1.327 mmoles) de alcohol 2-mesiloxi-3-metoxibencílico (3), disueltos en benceno anhidro (5 ml), se agregó -- 0.21 ml (1.654 mmoles) de piridina destilada y 0.14 ml -- (1.990 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 horas. Posteriormente se diluyó con éter, se lavó con varias porciones de una solución saturada de sulfato de cobre, con agua y con salmuera. La fase etérea se secó sobre cloruro de calcio -- anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-

acetato de etilo (70:30), para generar 150.3 mg (0.60 mmoles, 45%) de un sólido cristalino en forma de laminillas con - - p.f. = 54-56°C (hexano-acetato de etilo).

I.R. (KBr) ν máx. 3030 (Ar-H), 2815 (-OCH₃), 1570 (C=C, en Ar), 1340, 1144 (Ar-OSO₂-CH₃) y 740 cm⁻¹ (C-Cl).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.20 (m, 3H; Ar-H), 4.77 (s, 2H; Ar-CH₂-Cl), 3.90 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 3.37 (s, 3H; -OSO₂-CH₃).

E-1-sulfinilmetil-1-tiometil-2-(2,3-dimetoxifenil) etileno (8).

258.5 mg (1.555 mmoles) de 2,3-dimetoxibenzaldehido (7) se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (5 ml); a la solución obtenida se agregó 0.24 ml (2.333 mmoles) de metil metil tiometil monosulfóxido (MMTS)²⁵ y 0.15 ml de Tritón B. La mezcla de reacción se reflujo durante cuatro horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Al cabo de este período, se agregó agua (50 ml) y el producto se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con varias porciones de una solución saturada de cloruro de amonio, después con agua y finalmente con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por c.c.p. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo, 50:50, para obtener 295.5 mg (1.086 mmoles, 70%) de 8 como un aceite amarillo claro.

I.R. (película) ν máx. 3060 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1580 (C=C, en Ar) y 1065 cm⁻¹ (-S=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H; Ar-CH), 7.80 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2 Hz, 1H; Ar-H en 6), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H; Ar-H en 5),

7.03 (dd, $J = 8.25$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H; Ar-H en 4), 3.92 y 3.89 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 3), 2.79 (s, 3H; -SOCH₃) y 2.30 (s, 3H; -SCH₃).

2,3-Dimetoxifenilacetato de metilo (9).

2.9563 g (0.011 moles) de 8 se disolvieron en metanol anhidro (40 ml) y a la solución resultante, enfriada a 0°C, se le burbujeó una corriente de cloruro de hidrógeno seco a 4 lb/in² (~ 0.2 kg/cm²) durante 20 minutos. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 2 horas a 0°C. Al evaporar el metanol a presión reducida, se obtuvo el producto deseado 9, el que se purificó por cromatografía en columna (4.5 cm de diámetro, 50 cm de largo, empacada con 200 g de sílica gel), usando como sistema eluyente hexano-acetato de etilo (70:30). De esta forma se obtuvieron 2.1744 g (0.010 moles, 95%) de 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9), que destiló como un líquido incoloro a 107-109°C/2 mm.

I.R. (película) ν máx. 3030 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃), 1740 (-COOCH₃), y 1600, 1500 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.00 (m, 3H; Ar-H), 3.89 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 3), 3.72 (s, 3H; -COOCH₃) y 3.68 (s, 2H; Ar-CH₂-).

2-Hidroxi-3-metoxifenilacetato de metilo (10).

229.4 mg (1.092 mmoles) de 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9), disueltos en diclorometano anhidro (8 ml), se enfriaron

a -40°C . Se añadió 3.9 ml (2.185 mmoles) de una solución de tricloruro de boro al 5% en diclorometano seco y la mezcla se dejó agitar a -40°C durante 45 minutos. Posteriormente se --
virtió sobre hielo-agua y se continuó la agitación por 5-10 minutos más. El producto se extrajo con acetato de etilo -- (3 x 100 ml), se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (70:30), para obtener 207.3 mg (1.057 mmoles, 97%) de un líquido viscoso amarillo pálido.

I.R. (película) ν máx. 3450 (Ar-OH, asociado), 3020 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1730 (-COOCH₃) y 1585, 1475 cm^{-1} (C=C, en -- Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.88 (s, 3H; Ar-H), 6.00 (s, 1H; Ar-OH), -- 3.89 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.72 (s, 3H; -COOCH₃) y 3.68 (s, 2H; Ar-CH₂-).

Acido 2-hidroxi-3-metoxifenilacético (5).

A 240.6 mg (1.227 mmoles) de 10, en metanol (10 ml), se adicionaron 8 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. La mezcla resultante se agitó magnéticamente durante una hora, a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se evaporó el metanol, se aciduló el residuo con ácido clorhídrico acuoso (1:10) y el ácido orgánico se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Así se obtuvo de manera --
cuantitativa (223.4 mg, 1.228 mmoles, 100%), un sólido - -

cristalino correspondiente al derivado del ácido fenilacético 5. El producto, de color blanco, mostró un p.f.= 123-127°C (acetato de etilo-éter de petróleo).

I.R. (KBr) ν máx. 3400 (Ar-OH, asociado), 3200-2400 (-OH, en -COOH), 3040 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1720 (-C=O, en -COOH, dímero) y 1615, 1490 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 8.28 (s ancho, 2H; Ar-OH y -COOH), 6.87 (s, 3H; Ar-H), 3.88 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 3.64 (s, 2H; Ar-CH₂-).

7-Metoxi-2(3H)-benzofuranona (6).

a) A partir del ácido 2-hidroxi-3-metoxifenilacético (5).

189.9 mg (1.043 mmoles) del ácido fenilacético 5 se disolvieron en benceno anhidro (80 ml) y se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico monohidratado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2.75 horas, utilizando una trampa de Dean-Stark acoplada al refrigerante y empacada con malla molecular. Al evaporar parte del disolvente se concentró la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y el extracto orgánico se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), con agua y con salmuera. A continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo 142.2 mg (0.781 mmoles, 83%) de un sólido amarillo pálido, que al recristalizarse de éter de petróleo-acetato de etilo perdió el color, para mostrar un p.f.= 80.5-82.5°C.

b) A partir de 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9).

A 200 mg (0.952 mmoles) de 9 se adicionó 156.3 mg (1.048 -- mmoles) de l-metionina y un exceso (1.24 ml, 19.05 mmoles) de ácido metansulfónico. La mezcla se dejó bajo agitación durante 18 horas, a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo repetidamente con acetato de etilo y los extractos -- orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se -- secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.p. con una mezcla de hexano-acetato de etilo, 70:30, para obtener 66.7 mg (0.407 mmoles, 43%) de la benzofuranona 6.

I.R. (KBr) ν máx. 3070 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃) y 1785 cm⁻¹ (lactona de 5 miembros).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.06 (m, 3H; Ar-H), 3.97 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.74 (s, 2H; Ar-CH₂ - en la lactona).

4-Carbometoxi-4-(2,3-dimetoxifenil) butironitrilo (11).

A una mezcla en agitación de 2.6162 g (0.012 moles) de 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) y 1.23ml (0.019 moles) de acrilonitrilo, en tetrahidrofurano anhidro (25 ml), enfriada a 0°C, se agregó 0.4 ml de Tritón B. La agitación se continuó a 0°C durante 2.5 horas. Se neutralizó entonces la reacción con ácido clorhídrico acuoso (1:10) y se evaporó el tetrahidrofurano; el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo, purificado por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (80:20), dio lugar a 2.6274 g (0.010 moles, 80%) del compuesto esperado 11.

I.R. (película) ν máx. 3030 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃), 2235 (C≡N), 1735 (-COOCH₃) y 1580, 1480 cm⁻¹ (C=C aromático).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.00 (m, 3H; Ar-H), 4.10 (m, 1H; Ar-CH<), 3.93 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 3), 3.71 (s, 3H; -COOCH₃) y 2.30 (m, 4H; -CH₂-CH₂-).

Acido 2-(2,3-dimetoxifenil) glutárico (12).

A 492.4 mg (1.874 mmoles) de 4-carbometoxi-4-(2,3-dimetoxifenil) butironitrilo (11), disueltos en metanol (8 ml), se añadió una solución de hidróxido de potasio al 40% (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 4 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Terminada la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua, se agregó ácido clorhídrico acuoso -- (1:10) hasta pH ácido y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y nuevamente se evaporó el disolvente a presión reducida, para obtener al ácido glutárico 12 como un sólido blanco cristalino en rendimiento cuantitativo; p.f. = 164-165°C (éter-hexano).

I.R. (KBr) ν máx. 3500-2200 (-OH, en COOH, asociado), 3010 (Ar-H), 1730 (C=O de ácido, asociado) y 1590, 1480 cm⁻¹ (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl₃ + DMSO) δ 7.86 (s ancho, 2H; -COOH), 6.95 (m, 3H; Ar-H), 3.95 (m, 1H; Ar-CH<), 3.85 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 2), 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 3) y 2.13 (m, 4H; -CH₂-CH₂-).

Desmetoxilación del ácido 2-(2,3-dimetoxifenil) glutárico (12) con metionina-ácido metansulfónico.

Una mezcla de 1.2121 g (0.0045 moles) del ácido glutárico dimetoxilado 12, 0.742 g (0.005 moles) de l-metionina y 11.75 ml (0.181 moles) de ácido metansulfónico se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, durante 47 horas. Al cabo de este período, la mezcla se virtió sobre agua fría (400 ml) y se trató convencionalmente. El producto resultante se purificó por c.c.p. con el sistema cloroformo-metanol 95:5, para observar la separación de dos bandas principales. Por sus características físicas y espectroscópicas (descritas más -- adelante) la menos polar correspondió al ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14) (289.1 mg, 1.225 mmoles, 27%) mientras que la inferior representó al ácido 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil) glutárico (13) (184.6 mg, 0.727 mmoles, 16%), también identificado por p.f., I.R. y r.m.p.

2,3-Dimetoxifenilacetato de metilo (9).

A 15.1138 g (0.091 moles) de 2,3-dimetoxibenzaldehido (7), disueltos en tetrahidrofurano anhidro (125 ml), se agregó 14.22 ml (0.136 moles) de MMTS²⁵ y 9 ml de Tritón B. La mezcla resultante se reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente y se trabajó como ya se describió anteriormente. Se -- obtuvo, en forma cuantitativa, 24.76 g de un líquido denso -- amarillo oscuro, el E-1-sulfinilmetil-1-tiometil-2-(2,3-dimetoxifenil) etileno (8).

El crudo de reacción 8, se disolvió en metanol absoluto - - -

(500 ml) y a la solución, a 0°C, se le burbujeó una corriente de ácido clorhídrico gas a 5-6 lb/in² durante 1.3 horas. Terminada la adición se dejó en reposo a 0°C por 1 hora 15 minutos. Una vez evaporado el metanol, el residuo se purificó por cromatografía en columna (empacada con 130 g de sílica gel), con hexano-acetato de etilo (70:30) como mezcla eluyente. La recolección de las primeras seis fracciones (cada una de 75 ml) proporcionó el producto puro deseado 9 (18.308 g, 0.087 moles, 96%). Sus características espectroscópicas coincidieron con las ya mencionadas.

4-Carbometoxi-4-(2,3-dimetoxifenil) butirato de etilo (15).

223.1 mg (1.062 mmoles) de 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y se añadió 0.17 ml (1.593 mmoles) de acrilato de etilo. La mezcla así obtenida se enfrió a 0°C y se le agregó 0.15 ml de Tritón B. Se dejó bajo agitación magnética, a esa temperatura, durante 1.75 horas. El consumo de la materia prima se observó por medio de cromatografía en capa fina (c.c.f.) analítica, empleando luz U.V. de longitud de onda larga. Finalizada la reacción, se agregó ácido clorhídrico acuoso (1:10), gota a gota, hasta neutralización; enseguida se añadió salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico, previamente lavado con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (70:30), para dar 323 mg (1.041 mmoles, 98%) de 15 en forma de un aceite amarillo pálido.

I.R. (película) v máx, 3030 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1740

(C=O, de éster) y 1590, 1480 cm^{-1} (C=C, en Ar),
r.m.p. (CDCl_3) δ 7.01 (m, 3H; Ar-H), 4.13 (c, J= 7 Hz, 2H;
-COO-CH₂-CH₃), 4.12 (m, 1H; Ar-CH<), 3.91 (s, 6H; Ar-OCH₃ en
2 y 3), 3.69 (s, 3H; -COOCH₃), 2.28 (m, 4H; -CH₂-CH₂-) y 1.22
(t, J= 7 Hz, 3H; -COOCH₂-CH₃).

4-Carbometoxi-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil) butirato de etilo (16).

A una solución de 12.19 g (0.039 moles) de 15 en diclorometano seco (120 ml), enfriada a -40°C , se agregó gota a gota mediante un embudo de adición 100 ml (0.056 moles) de una solución de tricloruro de boro en diclorometano anhidro al 5%, en el transcurso de media hora. La mezcla se dejó agitar durante una hora. Posteriormente se virió sobre agua fría-acetato de etilo 1:1 (2000 ml) y se continuó la agitación por 5 minutos más. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron repetidamente con agua y salmuera, para finalmente secarse sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente a presión reducida dio lugar al producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (empacada con 100 g de sílica gel), empleando como eluyente al sistema hexano-acetato de etilo (70:30) y así obtener 11.1699 g (0.038 moles, 96%) de un líquido viscoso incoloro.

I.R. (película) v máx. 3450 (-OH, asociado), 3030 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1725 (C=O, de éster), 1600 cm^{-1} (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.90 (s, 3H; Ar-H), 6.07 (s, 1H; Ar-OH), 4.13 (c, J= 7.5 Hz, 2H; -COO-CH₂-CH₃), 4.12 (m, 1H; Ar-CH<), 3.92 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 3), 3.69 (s, 3H; -COOCH₃), 2.29 (m, 4H;

$-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$) y 1.23 (t, $J=7$ Hz, 3H; $-\text{COOCH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

Acido 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil) glutárico (13).

1.0054 g (0.0034 moles) de 4-carbometoxi-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil) butirato de etilo (16) se disolvieron en metanol (30 ml); la solución, bajo agitación, se colocó sobre un baño de hielo y se agregaron 12 ml de una solución de hidróxido de sodio al 20%. Se retiró el baño y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se evaporó el metanol a presión reducida y el residuo se trató en forma usual. De esta manera se obtuvieron 0.8076 g (0.0032 moles, 94%) de un sólido cristalino, correspondiente al producto deseado 13, p.f. = 112-115°C (éter-hexano).

I.R. (KBr) ν máx. 3400 (Ar-OH, asociado), 3100-2300 (-OH, en -COOH), 3060 (Ar-H) y 1730, 1690 cm^{-1} (C=O de ácido),
r.m.p. (CDCl_3) δ 8.52 (s ancho, 3H; Ar-OH y -COOH), 6.92 (m, 3H; Ar-H), 4.04 (m, 1H; Ar-CH<), 3.93 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 2.25 (m, 4H; $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$).

Acido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14).

A 518 mg (2.039 mmoles) de 13, en benceno anhidro (80 ml), se añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado. La mezcla se reflujoó durante 3 horas y posteriormente se concentró al evaporar parte del benceno a presión reducida. La lactona-ácido 14 se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml), se lavó con agua, con salmuera y se --

secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dio lugar a 322.5 mg (1.366 mmoles, 67%) del ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14), como un sólido amarillo que al recristalizarse de acetato de etilo-éter de petróleo proporcionó una muestra analítica blanca con p.f = 116-118.5°C.

I.R. (película) ν máx. 3500-2500 (-OH en -COOH), 3005 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃), 1810 (lactona de 5 miembros), 1740, 1710 (C=O de ácido) y 1600, 1505 cm⁻¹ (C=C, en Ar).
r.m.p. (CDCl₃) δ 9.18 (s ancho, 1H; -COOH), 7.04 (m, 3H; Ar-H), 3.96 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.87 (m, 1H; -CH lactona) y 2.36 (m, 4H; -CH₂ -CH₂-).

O-alilguaiacol (18).

En un matraz redondo de dos bocas y capacidad de un litro, provisto con un agitador magnético y un refrigerante, se colocaron 100 g (0.806 moles) de guaiacol (17), 60.32 g (0.832 moles) de cloruro de alilo, 111.11 g (0.805 moles) de carbonato de potasio anhidro y 132.54 g (0.798 moles) de yoduro de potasio, en acetona seca (317.5 ml). La mezcla se calentó a reflujo suave durante toda una noche. Posteriormente se removieron por filtración las sales presentes y se lavaron con éter; el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente y se extrajo con éter (3 x 100 ml). El extracto etéreo se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N (2 x 100 ml), con agua y con salmuera. Finalmente, se evaporó el disolvente nuevamente a presión reducida para obtener el producto deseado 18, que destiló como un líquido incoloro a 105°C/3 mm (118.6 g, 0.723 moles, 90%).

I.R. (película) ν máx. 3055 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃), 1600, 1505 (C=C, en Ar), 1124 (Ar-O-alifático) y 994, 927 cm⁻¹ (-CH=CH₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.92 (s, 4H; Ar-H), 6.10 (m, J= 17 Hz, J= 10 Hz, J= 5 Hz, 1H; -CH=CH₂), 5.29 (m, J= 16 Hz, J= 10 Hz, J= 1.5 Hz, 2H; =CH₂), 4.55 (td, J= 5.5 Hz, J= 1.5 Hz, 2H; ArO-CH₂-) y 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃).

6-Alil-2-metoxifenol (o-eugenol) (19).

75.5 g (0.460 moles) de O-alilguaiacol (18) se colocaron en un matraz de fondo redondo, equipado con una columna Vigraux y se calentaron a reflujo (239°C) durante una hora. El residuo se disolvió en éter (100 ml) y se extrajo con tres porciones de 100 ml cada una de una solución de hidróxido de sodio al 10%. Los extractos alcalinos combinados se acidularon con ácido clorhídrico acuoso (1:1, 200 ml). La mezcla se extrajo posteriormente con éter (3 x 100 ml), se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporado el disolvente, el aceite residual se destiló a presión reducida (p.eb.= 135-136°C/14 mm) para dar lugar a 67.95 g (0.414 moles, 90%) de un líquido incoloro correspondiente al o-eugenol (19).

I.R. (película) ν máx. 3485 (Ar-OH, asociado), 3070 (Ar-H), 2835 (Ar-OCH₃), 1600 (C=C, en Ar) y 1000, 948, 918 cm⁻¹ (-CH=CH₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.77 (m, 3H; Ar-H), 5.99 (m, 1H; Ar-CH₂-CH=), 5.92 (s, 1H; Ar-OH), 5.09 (m, J= 17 Hz, J= 10 Hz, J= 1.5 Hz, 2H; =CH₂), 3.72 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 3.40 (td, J= 6 Hz, J= 1.5

Hz, 2H; Ar-CH₂-).

6-Alil-1,2-dimetoxibenceno (20).

Una mezcla, bajo agitación, de 22.0212 g (0.134 moles) de 6-alil-2-metoxifenol (19), yoduro de metilo (80 ml), hidróxido de sodio acuoso al 25% (100 ml) y etanol (200 ml), se reflujo durante 20 horas empleando un refrigerante de doble pared. Terminada la reacción, se evaporó el etanol y el residuo se virto sobre hielo picado con hidróxido de sodio -- acuoso (25%). Se extrajo exhaustivamente con éter y el extracto orgánico se lavó con la misma solución alcalina (3 x 100 ml), después con agua y finalmente con salmuera; se se- có sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto resultante se purificó por destilación a presión reducida (p.eb.= 113-114°C/11 mm; 103-105°C/3-4 mm). Así se obtuvo 19.0508 g (0.107 moles, 80%) de un líquido incoloro.

I.R. (película) ν máx. 3065 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1590 (C=C, en Ar) y 951, 914 cm⁻¹ (-CH=CH₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.87 (m, 3H; Ar-H), 6.05 (m, 1H; Ar-CH₂-CH=) 5.08 (m, 2H; =CH₂), 3.85 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 1), 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 2) y 3.40 (d, J= 7 Hz, 2H; Ar-CH₂-).

Oxidación del 6-alil-1,2-dimetoxibenceno (20).

Una solución de 5.0043 g (0.028 moles) de 6-alil-1,2-dimeto- xibenceno (20) en benceno (25 ml) se agregó a una mezcla en agitación de 17.7592 g (0.112 moles) de permanganato de

potasio, 0.8226 g (0.0014 moles) de cloruro de dimetildioctadecilamonio²⁶, agua (200 ml) y benceno (75 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar sobre un baño de agua a temperatura ambiente durante 4 horas. Al cabo de este período se agregó una solución saturada de sulfito de sodio (10 ml) y se agitó por 5 minutos más. Se filtró el dióxido de manganeso formado y el filtrado se dejó reposar una noche. Se aciduló con ácido clorhídrico acuoso (1:1), se extrajo repetidamente con éter y la fase etérea se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio 2N (3 x 100 ml). Los extractos alcalinos combinados se lavaron con éter y se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso (1:1). Recuperado el ácido carboxílico se extrajo con éter (3 x 150 ml), la solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. De esta forma se obtuvieron 3.8454 g (0.021 moles, 75%) de ácido 2,3-dimetoxibenzoico (21) como un sólido cristalino blanco con p.f. = 122-125°C (éter-éter de petróleo).

I.R. (KBr) ν máx. 3300-2300 (-OH en -COOH), 3020 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1690 (C=O de ácido, dímero) y 1580 (C=C, en Ar).
r.m.p. (CDCl₃) δ 10.36 (s ancho, 1H; -COOH), 7.58 (t, J= 5 Hz, 1H; Ar-H en 5), 7.09 (d, J= 5.5 Hz, 2H; Ar-H en 4 y 6), 4.06 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 2) y 3.92 (s, 3H; Ar-OCH₃ en 3).

4-Alil-1,2-dimetoxibenceno (22).

5.1087 g (0.031 moles) de 4-alil-2-metoxifenol (eugenol) se disolvieron en etanol (45 ml) y a la solución obtenida se agregó hidróxido de sodio acuoso al 25% (25 ml) y yoduro de metilo (20 ml). La mezcla, bajo agitación magnética, se calentó a reflujo suave durante 4.5 horas. Finalizada la

reacción, que se siguió por c.c.f., se trabajó como ya se describió anteriormente para 20. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida (p.eb.= 99-102°C/8-9 mm) para dar 4.9186 g (0.027 moles, 89%) de un líquido incoloro, el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (22).

I.R. (película) ν máx. 3065 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃) y 951, 914 cm⁻¹ (-CH=CH₂).

r.m.p. (CCl₄) δ 6.60 (m, 3H; Ar-H), 5.87 (m, 1H; Ar-CH₂-CH=), 5.02 (m, 2H; =CH₂), 3.71 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 1 y 2) y 3.25 (d, J= 7.5 Hz, 2H; Ar-CH₂-).

Oxidación del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (22).

4.7934 g (0.027 moles) de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (22), -- disueltos en benceno (30 ml), se agregaron a una mezcla en agitación de 17 g (0.107 moles) de permanganato de potasio, 0.787 g (0.0013 moles) de cloruro de dimetildioctadecilamonio, agua (200 ml) y benceno (70 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente por 4 horas más. La mezcla de reacción se trató de manera similar a 21, para obtener 2.4785 g (0.014 moles, 50%) del ácido 3,4-dimetoxibenzoico (24) en forma de un sólido cristalino ligeramente amarillo con - - p.f.= 177-180°C (hexano-acetato de etilo).

I.R. (KBr) ν máx. 3200-2400 (-OH en -COOH), 3035 (Ar-H), 2815 (Ar-OCH₃), 1675 (C=O de ácido) y 1595 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl₃ + DMSO) δ 9.43 (s ancho, 1H; -COOH), 7.78 (dd, J= 8.25 Hz, J= 2 Hz, 1H; Ar-H en 6), 7.65 (d, J= 2 Hz, 1H; Ar-H en 2), 6.99 (d, J= 8.25 Hz, 1H; Ar-H en 5), 3.96 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4).

1,2-Dimetoxi-4-propenilbenceno (23),

Se calentó a reflujo una mezcla constituida por 5.1321 g --- (0.031 moles) de 4-propenil-2-metoxifenol (isoeugenol), hidróxido de sodio acuoso al 25% (25 ml), yoduro de metilo (20 ml) y etanol (30 ml). Después de 5 horas de agitación la reacción se trabajó en forma usual. El crudo se destiló a presión reducida (p.eb.= 101-103°C/8-9 mm) para obtener 5.1936 g (0.029 moles, 93%) de un líquido incoloro correspondiente al éter -- metílico del isoeugenol (23).

I.R. (película) ν máx. 3050 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃), 1603 (C=C, en Ar) y 962 cm⁻¹ (Ar-CH=CH-CH₃ trans).

r.m.p. (CCl₄) δ 6.69 (m, 3H; Ar-H), 6.22 (m, 1H; Ar-CH=CH-), 5.93 (cd, J= 16 Hz, J= 6 Hz, 1H; Ar-CH=CH-CH₃), 3.73 y 3.70 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 1 y 2) y 1.81 (dd, J=6.5 Hz, J= 2 Hz, 3H; =CH-CH₃).

Oxidación del 1,2-dimetoxi-4-propenilbenceno (23).

Se oxidaron 5.0798 g (0.0285 moles) de 23 con catálisis de transferencia de fase. Las condiciones de reacción y el tratamiento del producto correspondieron a las ya mencionadas en 21. Se obtuvo, en forma de un sólido cristalino, un producto con características físicas y espectroscópicas idénticas al ácido 3,4-dimetoxibenzoico (24). Rendimiento: 49% (2.5644 g, 0.014 moles).

Oxidación del 4-alil-1,2-metilendioxi-benceno (safrol) (25).

5.2116 g (0.032 moles) de safrol (25), se oxidaron por C.T.F. con cloruro de dimetildioctadecilamonio²⁶. Se obtuvo de esta forma, 0.5554 g de un sólido cristalino (p.f.= 125-129°C) -- constituido por una mezcla de ácido piperonílico (26) y homopiperonílico (27), con rendimientos del 6 al 4%, respectivamente.

I.R. (KBr) ν máx. 3200-2400 (-OH en -COOH), 3035 (Ar-H), 1670 (C=O dimérico), 1500 (C=C, en Ar) y 911, 720 cm^{-1} (-O-CH₂-O-).
r.m.p. (CDCl₃ + DMSO) δ 10.23 (s ancho; -COOH), 6.13 (s, 2H; -OCH₂O- en piperonílico), 6.00 (s, 2H; -OCH₂O- en homopiperonílico) y 3.45 (s, 2H; Ar-CH₂-COOH, en homopiperonílico).

Oxidación del alilfenil éter (28).

Se oxidaron 3.0522 g (0.023 moles) del éter alílico del fenol 28²⁸ bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase, ya descritas. Tiempo de reacción: 4 horas. Se obtuvo - - 1.8906 g (0.012 moles, 54%) de ácido fenoxiacético (29) como placas prismáticas con p.f.= 100-102°C (agua).

I.R. (KBr) ν máx. 3200-2300 (-OH en -COOH), 3035 (Ar-H), 1740 y 1710 (C=O, monómero y dímero, respectivamente), 1600 (C=C en Ar) y 1088 cm^{-1} (C-O-C).
r.m.p. (CDCl₃ + DMSO) δ 10.34 (s ancho, 1H; -COOH), 7.32 (td, J= 7.5 Hz, J= 2 Hz, 2H; Ar-H en 3 y 5), 6.99 (td, J= 7.5 Hz, J= 2 Hz, 3H; Ar-H en 2, 4 y 6) y 4.58 (s, 2H; -OCH₂-COOH).

Oxidación del 2-vinilanol (30).

636 mg (4.8 mmoles) de 2-vinilanol (30)²⁹ se oxidaron por C. T.F. A las 4,5 horas de reacción se observó que no se había consumido todo el permanganato de potasio, como en los casos anteriores, por lo que se decidió tratar la mezcla de reacción en forma acostumbrada. Así se obtuvo 453.2 mg (2.981 mmoles, 63%) de un sólido cristalino blanco con p.f.= 100-103°C -- (éter-hexano), correspondiente al ácido 2-metoxibenzoico (31).

I.R. (KBr) ν máx. 3200-2400 (-OH en -COOH), 3025 (Ar-H), 1690 (C=O dímero) y 1595 cm^{-1} (C=C en Ar).

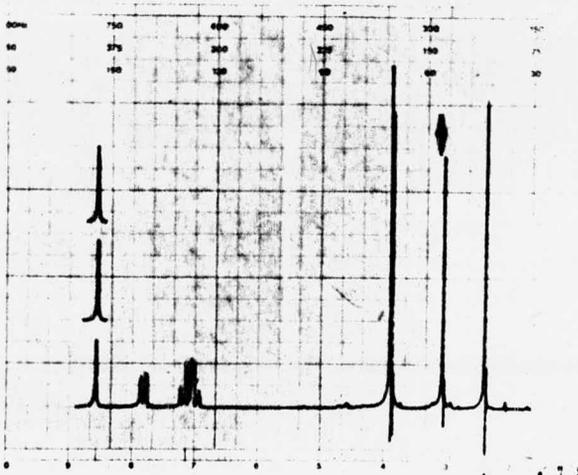
r.m.p. (CDCl_3) δ 10.30 (s ancho, 1H; -COOH), 8.05 (dd, $J= 8.5$ Hz, $J= 2$ Hz, 1H; Ar-H en 6), 7.58 (td, $J= 8$ Hz, $J= 2$ Hz, 1H; Ar-H en 4), 7.11 (m, 2H; Ar-H en 3 y 5) y 4.02 (s, 3H; Ar-OCH₃).

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló la síntesis del ácido 3-(7-metoxi-2(3H)-benzofuranon-3-il) propiónico (14), al que podemos considerar como uno de los posibles sintones primarios en la elaboración de alcaloides de las Amarilidáceas, específicamente de aquellos pertenecientes a la serie de las galantaminas. Se ensayaron varias rutas sintéticas para obtener dicho ácido, siendo la más idónea la mostrada en el Esquema IV (b).
2. El 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) se preparó en alto rendimiento, mediante la reacción de condensación del 2,3-dimetoxibenzaldehido (7) con metil metil tiometil monosulfóxido (MMTS), en presencia de una cantidad catalítica de Tritón B, seguida de una hidrólisis ácida con cloruro de hidrógeno metanólico.
3. Se determinó la configuración del monosulfóxido 8, intermediario resultante de la condensación inicial del MMTS con el 2,3-dimetoxibenzaldehido (7), por el método de ^1H -RMN que emplea reactivos de desplazamiento.
4. Se probó que el 2,3-dimetoxifenilacetato de metilo (9) sufre una fácil adición de Michael con acrilonitrilo o con acrilato de etilo.
5. Se logró realizar la hidrólisis regioselectiva de bis-éteres metilaromáticos con tricloruro de boro, en forma de una solución al 5% en diclorometano, con excelentes rendimientos.

6. Se efectuaron reacciones de oxidación con permanganato de potasio y catálisis de transferencia de fase sobre derivados alil y vinilbencénicos.

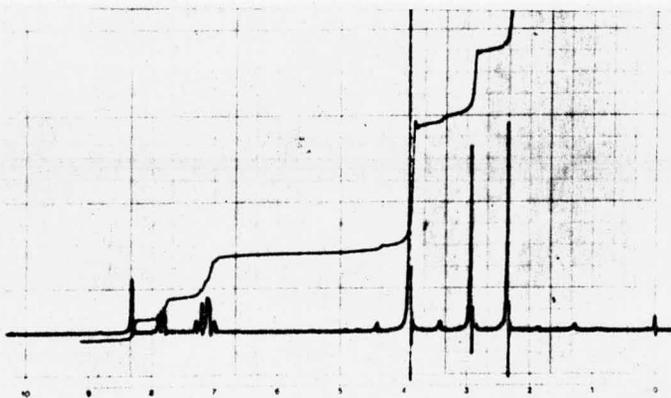
APENDICE



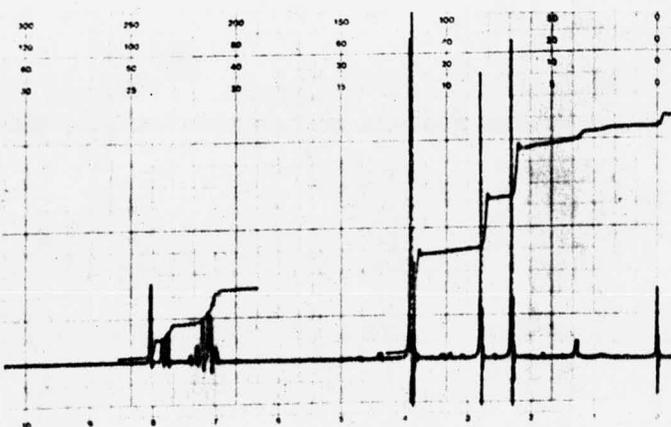
$$\{L\} = 0.096385$$



$$\{L\} = 0.068846$$



$$\{L\} = 0.041308$$



$$\{L\} = 0$$

BIBLIOGRAFIA

1. W. C. Wildman
"Amaryllidaceae Alkaloids" en
Chemistry of the Alkaloids
F. W. Pelletier, editor
Van Nostrand Reinhold Co.
N. Y. (1970).
2. H. M. Fales, L. D. Guiffrida and W. C. Wildman, J. Am.
Chem. Soc., 78, 4145 (1956).
3. D.H.R. Barton and G. W. Kirby, J. Chem. Soc., 806
(1962).
4. H. R. Schütte, en
"Biosynthese der Alkaloide"
K. Mothes and H.R. Schütte, eds.
V.E.B., Deutscher Verlag der Wessenschaften
Berlín (1969).
5. D.H. Barton and G. W. Kirby, J. Chem. Soc, C, 592 (1962).
6. a) R.A. Abramovitch and S. Takahashi, Chem. and Ind.,
1039 (1963).
b) B. Frank and H. J. Lubs, Ann., 720, 131 (1968).
7. T. Kametani, et al, J, Chem. Soc. C, 2602 (1969).
8. a) E.J. Corey, Pure and Appl. Chem., 14, 19 (1967).
b) E.J. Corey, Quart. Revs., 25, 455 (1971).

9. a) W. Mosimann and J. Tambor, Ber., 49, 1258 (1916).
b) J.H. Burckhalter and J. R. Campbell, J. Org. Chem.,
26, 4232 (1961).
10. A. Mustafa
"Benzofurans" en
The Chemistry of Heterocyclic Compounds
A. Weissberger and E.C. Taylor, eds.
John Wiley & Sons, Inc.
N. Y. (1974).
11. H. O. House
Modern Synthetic Reactions
2nd edition
W. A. Benjamin, Inc.
California (1972).
12. a) S.N. Chakravarti and M. Swaminathan, J. Indian Chem.
Soc., 11, 107 (1934).
b) J.H. Burckhalter and S. H. Johnson, Jr., J. Am.
Chem. Soc., 73, 4832 (1951).
c) E.C. Horning, M.G. Horning and E.J. Platt, J. Am.
Chem. Soc., 69, 2929 (1947).
13. K. Ogura and G. Tsuchihashi, Tet. Letters, {15} , 1383
(1972).
14. a) A.F. Cockerill, G.L. Davies, R.C. Harden and D.M.
Rackham, Chem. Revs., 73, {6 } , 553 (1973).
b) J. Reuben, Progress in NMR, 9, 1 (1973).
15. K.K. Andersen and J.J. Uebel, Tet. Letters, {60 } , 5253
(1970).

16. a) E.C. Horning and R.U. Schock, Jr., J. Am. Chem. Soc., 70, 2941 (1948).
b) E.C. Horning and R.U. Schock, Jr., *ibid.*, 2945 (1948).
c) R.G. Lange, J. Org. Chem., 27, 2037 (1962).
d) H. Ulrich, D.V. Rao, B. Tucker and A.A.R. Sayigh, J. Org. Chem., 39, {16}, 2437 (1974).
e) C. Hansson and B. Wickberg, Synthesis, 191 (1976).
17. a) S. Allen, T.G. Bonner, E.J. Bourne and N.M. Saville, Chem. Ind., 630 (1958).
b) T.G. Bonner, E.J. Bourne and S. McNally, J. Chem. Soc., 2929 (1960).
c) A.B. Foster, D. Horton, N. Salim, M. Stacey and J. M. Weber, *ibid.*, 2587 (1960).
18. N. Fujii, H. Irie and H. Jajima, J. Chem. Soc. Perkin I, 2288 (1977).
19. Organic Synthesis, Coll. III, 418.
20. a) S.R. Sandler and W. Karo
Organic Functional Group Preparations. Vol. I
Chapter 9. Carboxylic Acids
pp: 202-203
Academic Press, Inc.
N.Y. (1968).
b) M. Jacobson, M. Beroza and W. A. Jones, J. Am. Chem. Soc., 83, 4819 (1961).
c) C.A. Buehler and D.E. Pearson
Survey of Organic Synthesis
Chapter 13. Carboxylic Acids
pp: 766-68, 775
John Wiley & Sons, Inc.
N.Y. (1970).

- d) R. Pappo, D.S. Allen, Jr., R.U. Lemieux and W.S. Johnson, *J. Org. Chem.*, 21, 478 (1956).
- e) V. Chandrashekar, M. Krishnamurti and T.R. Seshadri, *Tetrahedron*, 23, 2505 (1967).
21. R.A. Jones, *Aldrichimica Acta*, 9, {3}, 35 (1976).
22. a) Ch.M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 195 (1971).
b) A.W. Herriott and D. Pecker, *Tet. Letters*, {16}, 1511 (1974).
c) F.M. Menger, J.U. Rhee and H.K. Rhee, *J.Org.Chem.*, 40, {25}, 3803 (1975).
23. W.P. Weber and J.P. Sheperd, *Tet. Letters*, {48}, 4907 (1972).
24. D.J. Sam and H.F. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4024 (1972).
25. Aldrich Chemical Co., Inc. No. Catálogo 17,795-4
26. General Mills, S. A.
27. a) W.H. Perkin and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 105, 2376 (1914).
b) A. Lapworth, L.K. Pearson and F.A. Royle, *J. Chem. Soc.*, 111, 777 (1917).
c) A. Hantzsch, *Ber.*, 19, 1290 (1886).
d) G.D. Lander, *J. Chem. Soc.*, 77, 729 (1900).
28. a) *Organic Reactions*. Vol. III, p 126
R. Adams, W.E. Backmann, L.F. Fieser, J.R. Johnson and H.R. Snyder, eds.

- John Wiley & Sons, Inc.
N.Y. (1944)
- b) L. Claisen, Ann., 418, 97 (1919).
29. W.H. Perkin, J. Chem. Soc., 33, 211 (1878).
30. K. Nakanishi
Infrared Absorption Spectroscopy
Holden-Day, Inc.
Sn, Francisco (1962).
31. R.M. Silverstein and G.C. Bassler
Spectrometric Identification of Organic Compounds
2nd edition
John Wiley & Sons, Inc.
N. Y. (1963).
32. P. Joseph Nathan y E. Díaz
Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear
Editorial Limusa-Wiley, S. A.
México (1970).