

3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

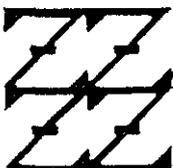
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

ZARAGOZA

"Síntesis total del antibiótico DB - 2073"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
DAVID ARIAS SALAS

UNAM FES ZARAGOZA



LO HUMANO ES DE NUESTRA REFLEXION

DIRECTOR DE TESIS: DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA
ASESOR INTERNO: M. en C. RODOLFO CARREON SANCHEZ

259930

MEXICO, D. F. MARZO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

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

DAVID ARIAS SALAS.

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: "Síntesis total del antibiótico DB-2073"

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

PRESIDENTE Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARÍN.

VOCAL DR. ADRIÁN COVARRUBIAS ZÚÑIGA.

SECRETARIO M.enC. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ.

SUPLENTE Q. SAMUEL SOSOL MENDEZ.

SUPLENTE Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ.

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 19 de enero de 2001.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ.
JEFE DE LA CARRERA

DEDICATORIA

A mis padres

**Sabiendo que no existirá
una forma de agradecer una
vida de sacrificio y esfuerzo,
quiero que sientan que el
objetivo logrado también es
de ustedes y que la fuerza
que me ayudó a conseguirlo
fue su apoyo
ahora más que nunca se acrecenta
mi cariño, admiración y respeto.**

Los amo

AGRADECIMIENTOS

A mi padres Martín Arias y Angelina Salas, que durante toda mi vida me han apoyado y motivado a estudiar. Gracias por su apoyo y sacrificio he alcanzado una de las metas más grandes que pude aspirar.

A mis hermanos Arturo, Martín y Héctor con quienes he compartido buenos y malos momentos. Gracias por su cariño y apoyo incondicional.

A Uriel, Jonathan Said y Celia que me han apoyado y motivado a superarme. Gracias por su amor, cariño, paciencia y confianza.

A mis amigos por sus buenos consejos y todo el cariño que he recibido de ustedes desde que los conozco hasta la fecha.

Al Dr. Adrián Covarrubias Zúñiga por su gran apoyo, paciencia y excelente dirección en la realización de esta tesis.

Esta tesis fue realizada con apoyo económico del proyecto 27610E del CONACYT.

TABLA DE CONTENIDO

	páginas
Introducción-----	1
Fundamentación Teórica-----	2
Planteamiento del Problema-----	19
Objetivo General -----	20
Objetivos Específicos-----	20
Hipótesis-----	21
Material-----	22
Equipo e Instrumentos-----	22
Metodología-----	23
Resultados -----	33
Discusión de Resultados-----	36
Conclusiones-----	49
Recomendaciones-----	50
Aportaciones-----	50
Anexo-----	51
Referencias-----	78

INTRODUCCION

Los resorcinolos son compuestos de mucha importancia en el área químico y químico-farmacéutico, debido a que muchos de ellos poseen alguna actividad farmacológica, o pueden emplearse como materia prima para la formación de estructuras más complejas.

Este tipo de compuestos pueden ser obtenidos de fuentes naturales o bien por síntesis orgánica, en ese contexto el DB-2073 es un resorcinol que fue aislado de cultivos de *Pseudomonas* B-9004, el cual posee actividad biológica, incluyendo antifúngica y antibacterial.

En el presente trabajo de tesis se desarrolló la síntesis del antibiótico DB-2073 empleando como paso clave las reacciones de adición de Michael y posterior ciclización de Dieckmann.

En los resultados se reportan las señales de sus respectivos espectros Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y de Carbono trece (RMN ^{13}C), así como de Infrarrojo (IR) y Espectrometría de Masas (EM).

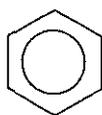
Es preciso mencionar que el método empleado además de ser un método relativamente sencillo y original, da resultados satisfactorios.

FUNDAMENTACION TEORICA

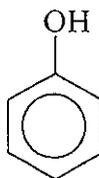
Los productos naturales y los fármacos, están constituidos en muchos casos por heterociclos y carbociclos.

Los heterociclos son compuestos cíclicos que además de carbono e hidrógeno contiene nitrógeno, azufre, oxígeno como parte del anillo, por otro lado los carbociclos solo implican carbono e hidrógeno en su estructura.

Los heterociclos y carbociclos pueden ser saturados o insaturados. Entre los carbociclos insaturados más importantes esta el benceno (**I**) y sus derivados, uno de los cuales es el fenol^{1,2} (**II**).



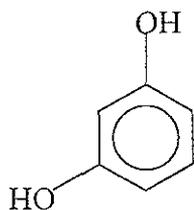
I



II

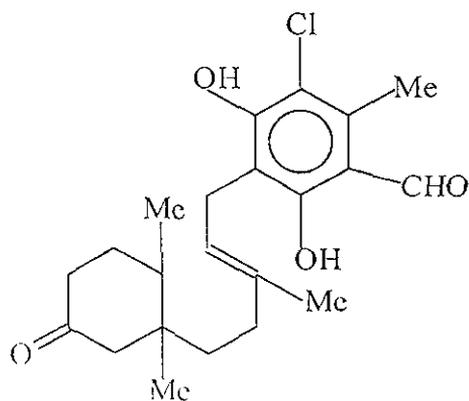
FENOLES

Entre los fenoles más importantes se encuentra el resorcinol^{1,2} (**III**), que fue aislado de una resina natural, el cuál puede ser utilizado como antiséptico en dermatología.



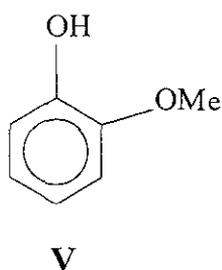
III

Así también de la planta *Ascochyta vicae* se obtiene un compuesto con actividad antiviral denominado alcochlorin³ (**IV**).

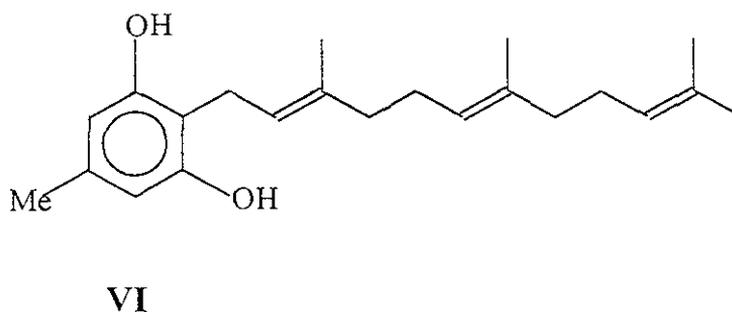


IV

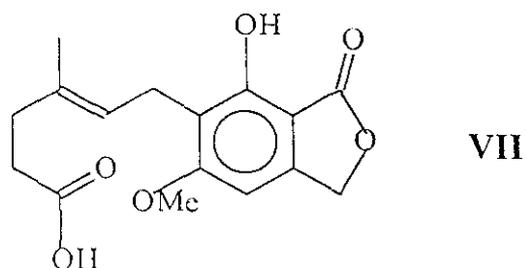
El guayacol² (V) es un agente desinfectante aislado de la resina del guayaco.



Por otro lado Kubo y Mizuno⁴, aislaron de la *Grifola confluens* un antibiótico cristalino, llamado grifolin (VI).



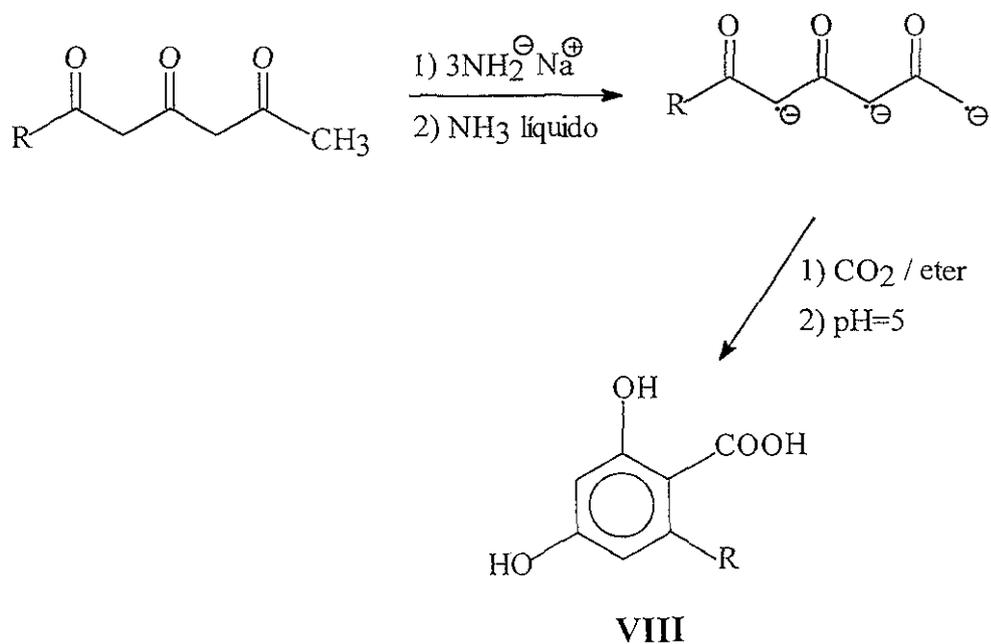
Así también el ácido micofenólico⁵ (VII), producido por un número de *Penicillium* ssp, posee actividades biológicas in vivo e in vitro incluyendo antifúngica, antibacterial, antiviral e inmunosupresora.



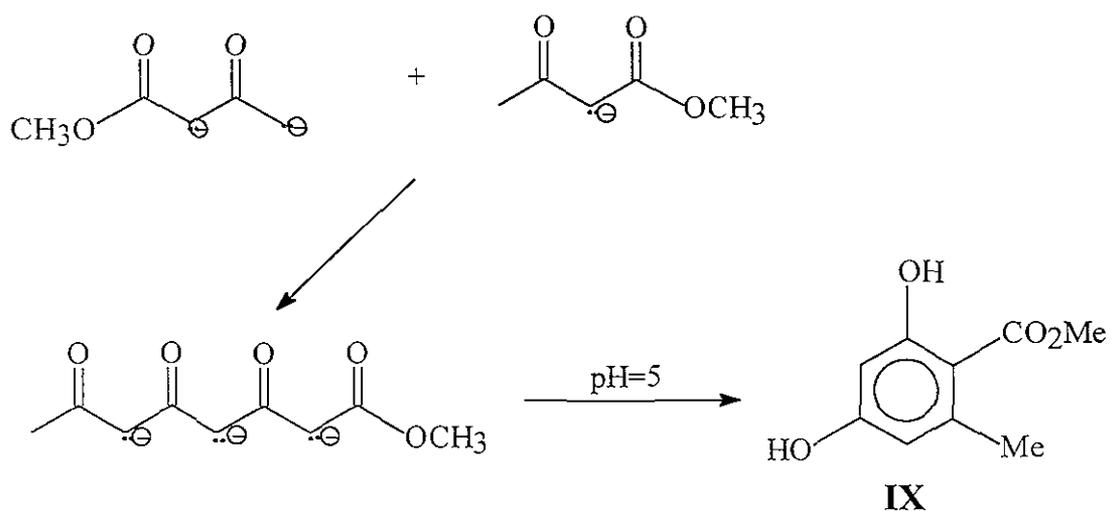
METODOS DE OBTENCION DE CARBOCICLOS AROMATICOS

Muchos de estos compuestos y sobre todo sus intermediarios pueden ser sintetizados por diferentes rutas.

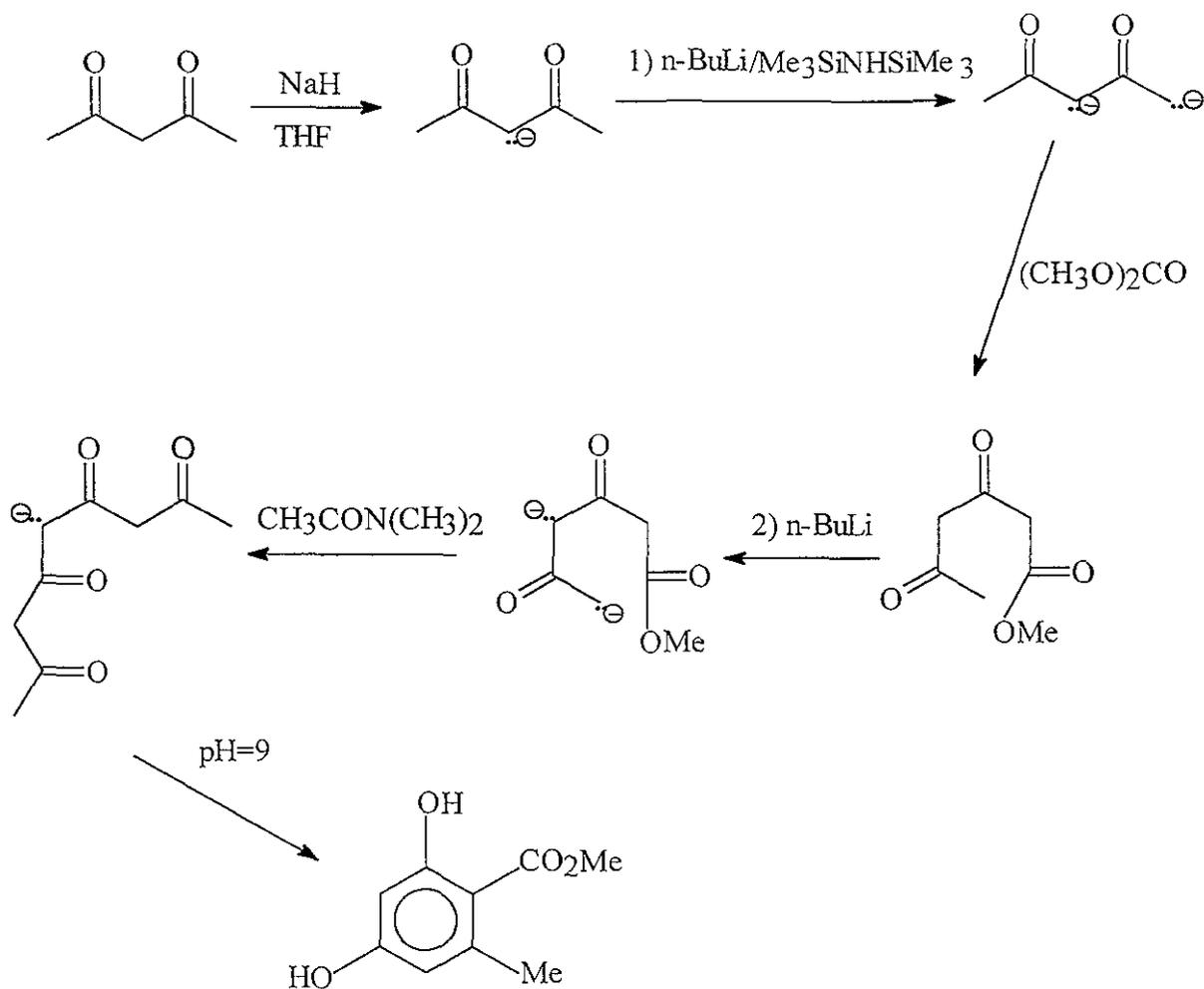
Algunos estudios reportados son los de Harris⁶ y col., en los cuales se presenta un método de preparación de ácidos resorcílicos (**VIII**) vía poli β-carbonilos.



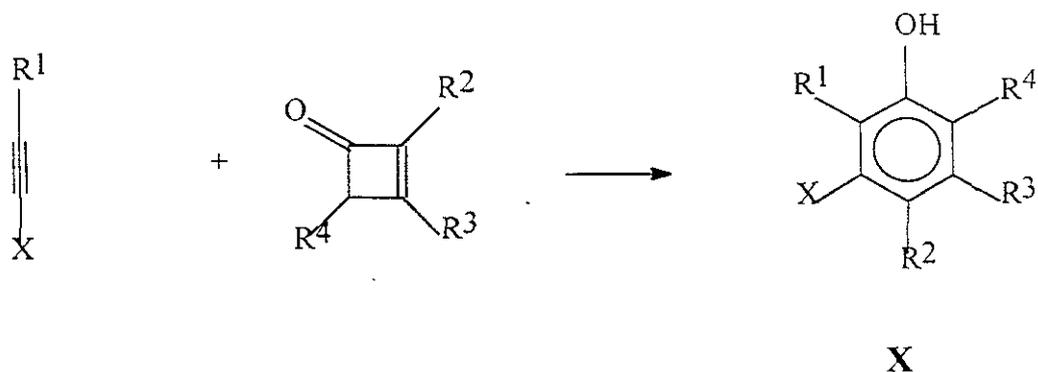
Posteriormente Harris⁷ desarrolló la síntesis del orselinato de metilo (**IX**) vía condensación aldólica (pH=5), del trianión del 3,5,7-trioxooctanoato de metilo, el cual a su vez es obtenido por la condensación entre el monoanión y del dianión del acetoacetato de metilo.



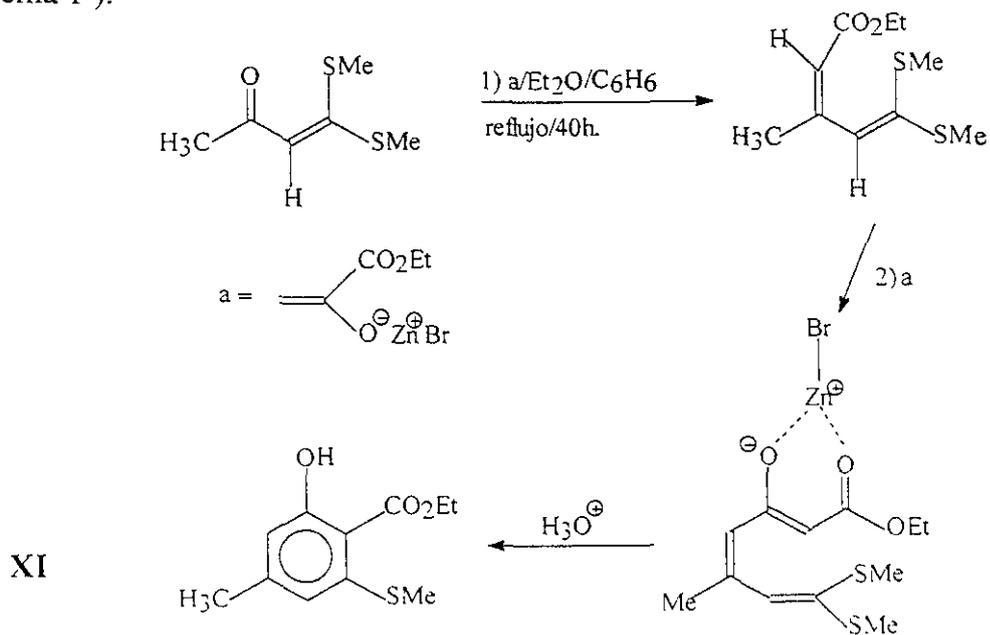
Barret y Morris⁸ al igual que Harris, reportan la síntesis del orselinato de metilo a partir del 3,5,7-trioxo octanoato de metilo, con una variante en el pH de ciclización (pH=9).



Por su parte Danheiser^{9,10} y col., reportaron la síntesis de compuestos aromáticos altamente sustituidos (X) a partir de la combinación térmica de los derivados de ciclobutanona con acetilenos heterosustituidos, que procede vía cascada de 4 reacciones pericíclicas.



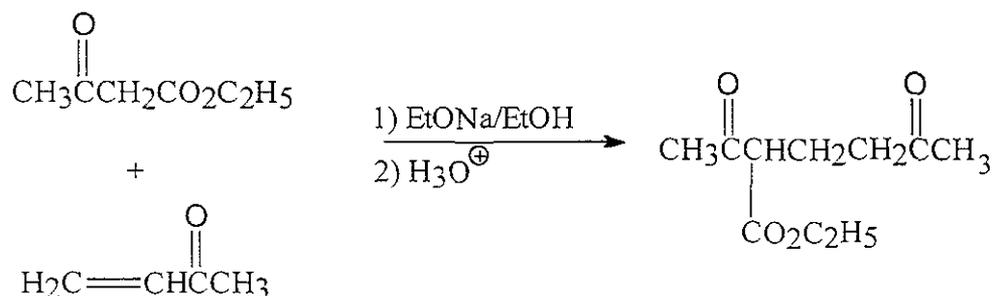
Datta¹¹ y col., reportaron una cicloaromatización (XI) original vía condensación de α -oxoceten ditioacetales con exceso del reactivo de Reformatsky (esquema 1).



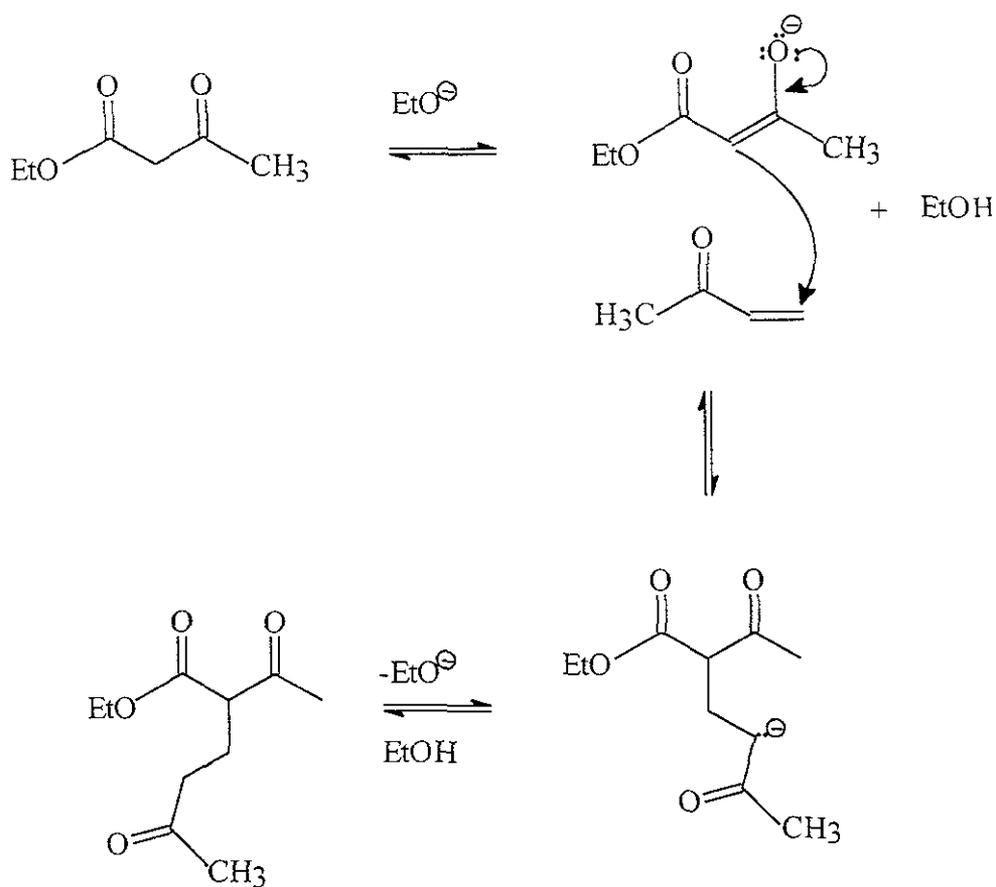
Esquema 1

La reacción de Michael se da cuando un ion enolato el cual tiene carácter nucleofílico, reacciona con un compuesto carbonílico α, β -insaturado^{12,13}.

Las mejores reacciones de Michael ocurren cuando un ion enolato particularmente estable, como los derivados de β -cetoésteres o de β -diésteres, se unen a cetonas α, β -insaturadas no impedidas. Por ejemplo el acetoacetato de etilo reacciona con 3-buten-2-ona en presencia de etóxido de sodio como catalizador para formar el producto de adición conjugada con un rendimiento de 94%.



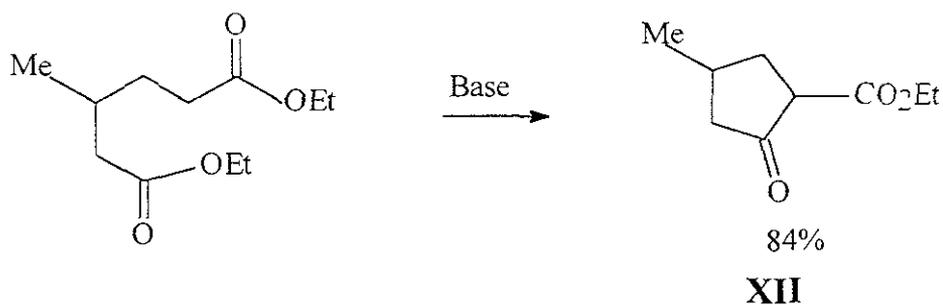
Las reacciones de Michael ocurren por adición de un ion enolato (nucleófilo) como donador al carbono β de un aceptor carbonílico α, β -insaturado conforme al mecanismo siguiente:



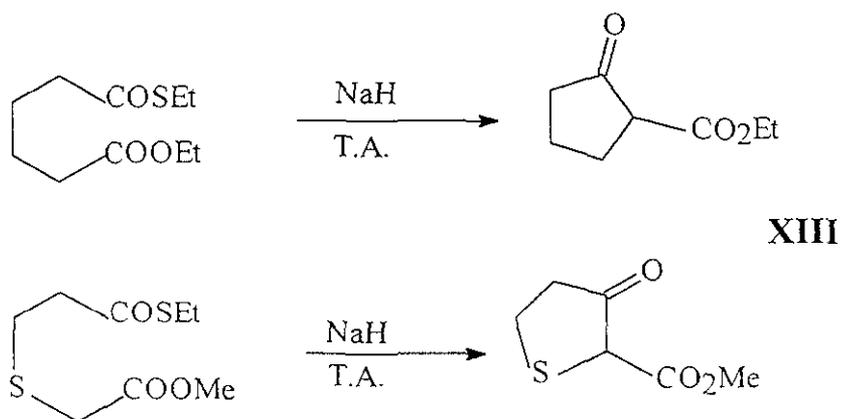
La reacción de Michael es general para una amplia variedad de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, no solo para enonas conjugadas. En ésta reacción pueden actuar como aceptores de Michael, aldehídos, ésteres, nitrilos, nitrocompuestos y amidas conjugadas. De manera similar puede emplearse una variedad de donadores diferentes, incluyendo dicetonas, β -cetoésteres, ésteres malónicos, β -cetonitrilos y nitrocompuestos.

CICLIZACION DE DIECKMANN

Dieckmann¹⁴ reportó la ciclización intramolecular del β -metil adipato de dietilo catalizado por base para dar el 2-carbetoxi-4-metilciclopentanona (**XII**).

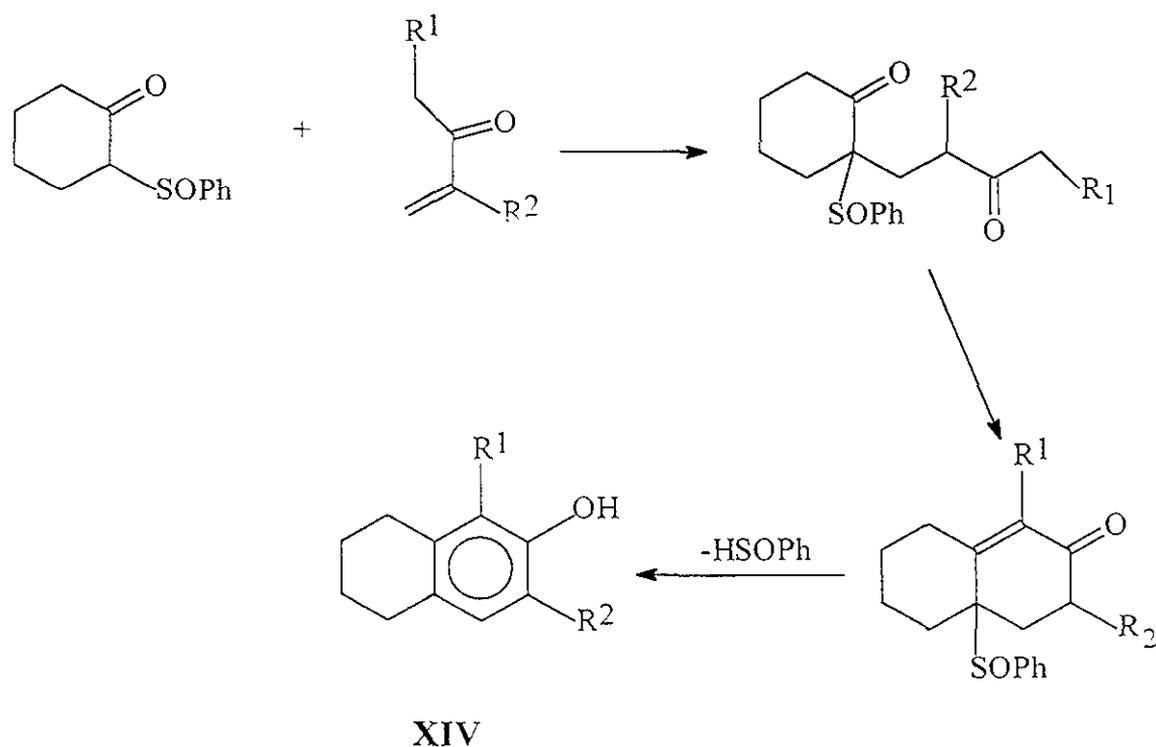


Yamada¹⁵ y col., reporta la formación de carbociclos y heterociclos, a partir de diésteres semitiol para dar exclusivamente β -ceto ésteres. Ejemplos de dicho método son los siguientes (**XIII**).

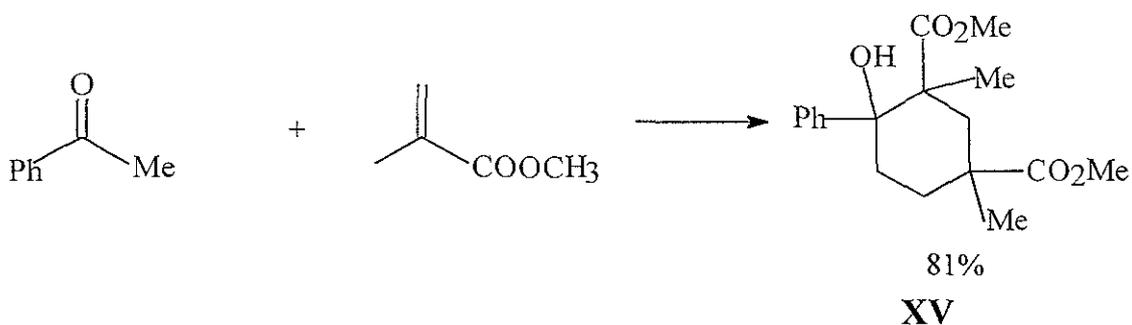


La combinación de la adición de Michael y ciclización de Dieckmann es conocida como uno de los métodos más frecuentes en la síntesis de carbociclos y heterociclos.

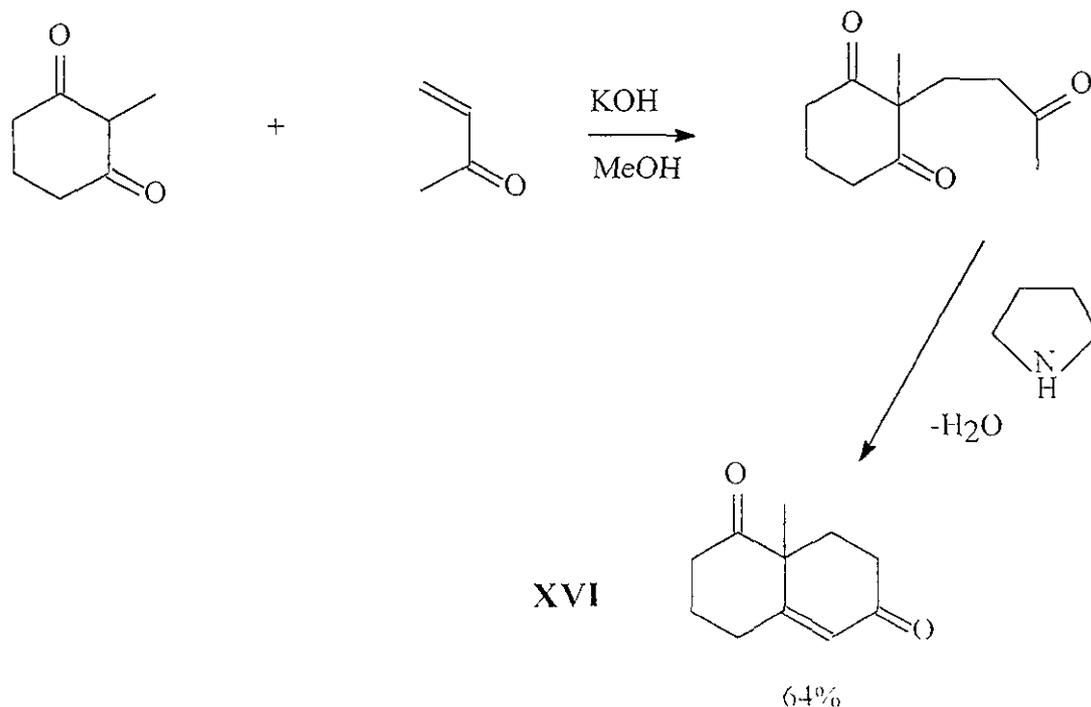
Boger y Mullican¹⁶ reportan la síntesis de fenoles sustituidos (**XIV**) a partir de la 2-(-fenil-sulfinil) ciclohexanona con vinil cetonas, utilizando inicialmente la adición de Michael, seguida de condensación aldólica y posteriormente eliminación de ácido fenil sulfónico.



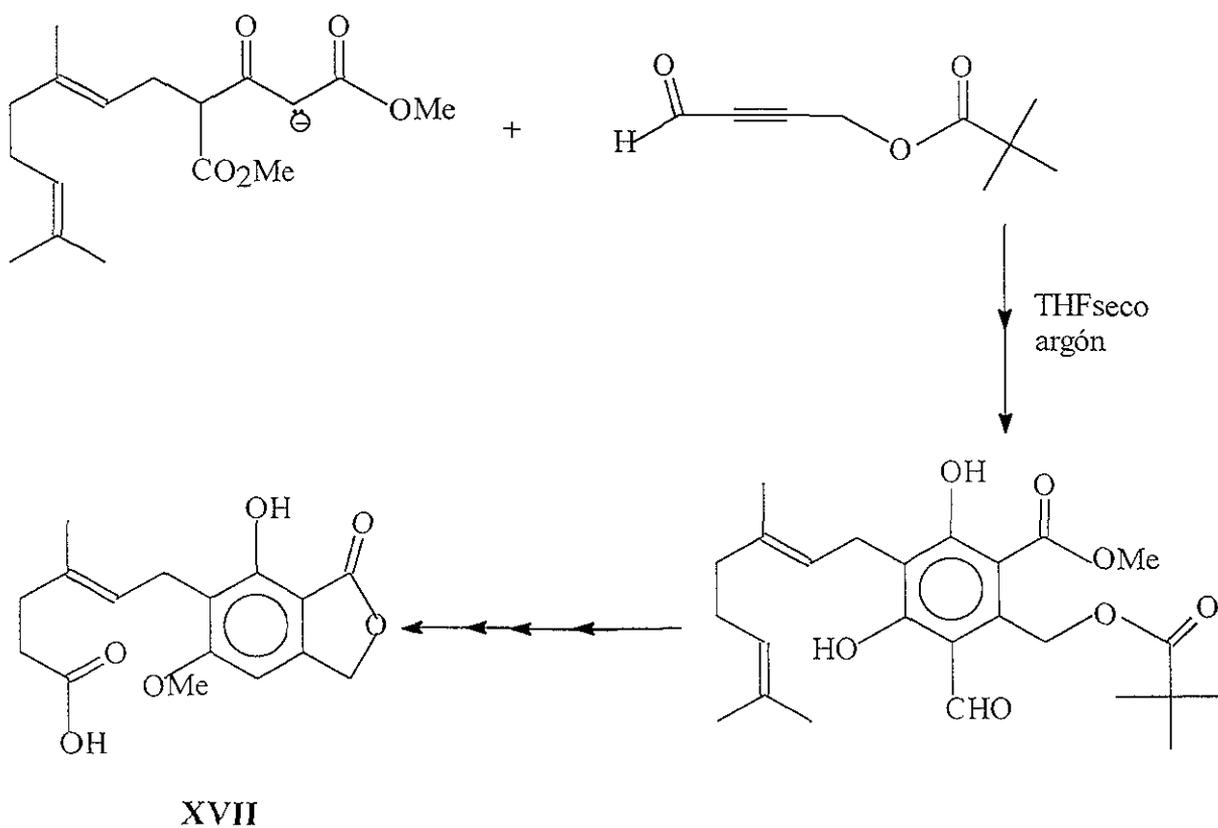
Ye¹⁷ y col., reportan una doble adición de Michael y posterior condensación aldólica intramolecular (ciclización de Dieckmann) para formar un ciclohexano polisustituido (**XV**).



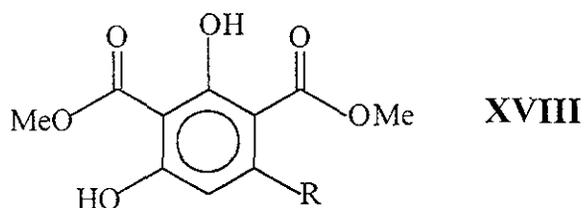
Jung¹⁸ reportó la formación de una ciclohexanona (**XVI**), a partir de la adición de Michael de una ciclohexanodiona con metil vinil cetona, seguida de condensación aldólica (reacción conocida como ciclización de Robinson).



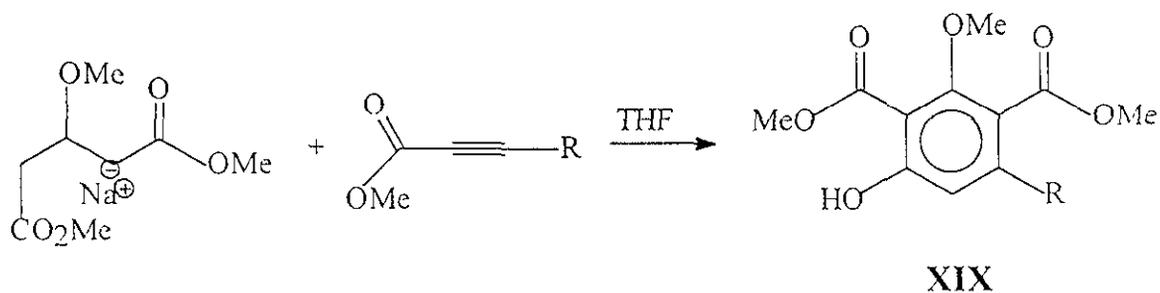
Covarrubias¹⁹ y col., reportan la síntesis total de ácido micofenólico (**XVII**) empleando como paso clave las reacciones de adición de Michael y posterior ciclización de Dieckmann a partir del anión del 2-geranil-1,3-aceton dicarboxilato de dimetilo con el 4-pivaloiloxi-2-butinal y posteriormente una serie de reacciones conocidas que llevaron al producto deseado.



En otro trabajo. Covarrubias²⁰ y col., reportan la síntesis de resorcinoles del tipo 2,4-dihidroxi-6-(R)-bencen-1,3-dicarboxilato de dimetilo (**XVIII**) a partir del anión del 1,3-acetón dicarboxilato de dimetilo vía adición de Michael y posterior ciclización de Dieckmann.



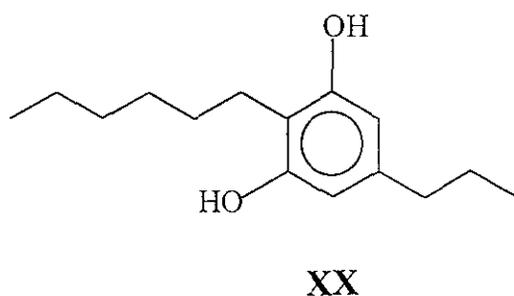
En un trabajo similar San German Sánchez, L.²¹ reportó la síntesis de resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol (**XIX**) a partir del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo (ion enolato) y una serie de alquinoatos de metilo, vía adición de Michael y una condensación intramolecular de Dieckmann.



Resorcinol DB-2073

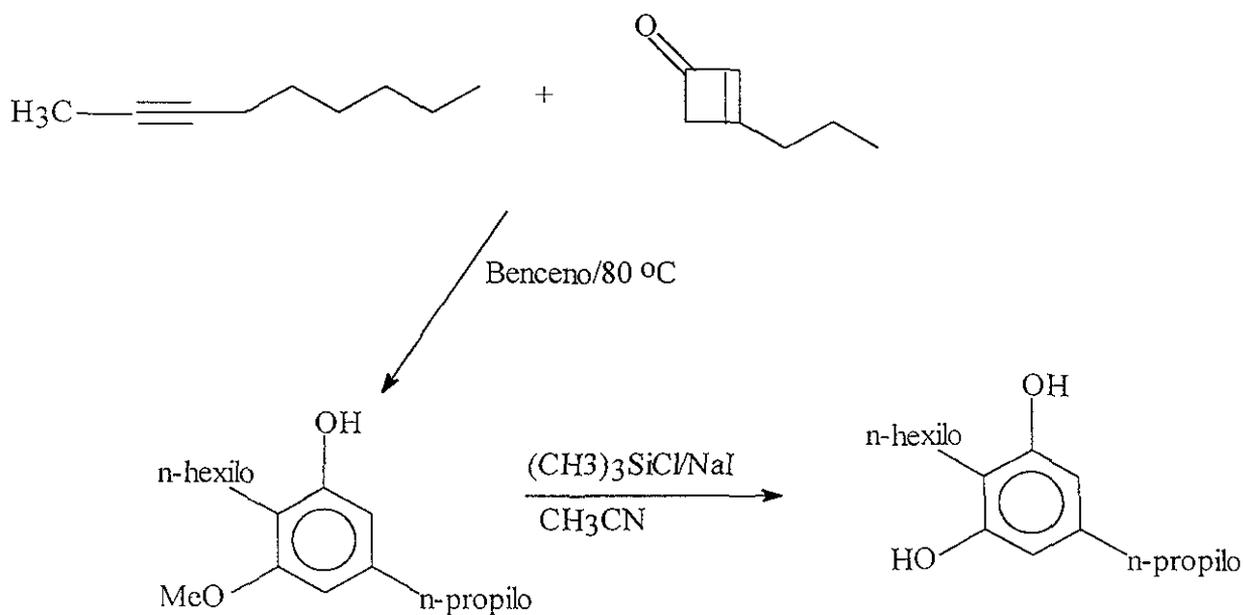
Kanda²² y col., aislaron como cristales puros a partir de cultivos de *Pseudomonas* B-9004, el antibiótico conocido como DB -2073 (**XX**), con punto de fusión 86-88^o C, el cual muestra actividad contra bacterias gram positivas además de ser antifúngico.

Posteriormente Kitahara²³ y col., lo identificaron como 2-hexil-5-propil resorcinol por RMN de ¹H, infrarrojo y espectrometría de masas.

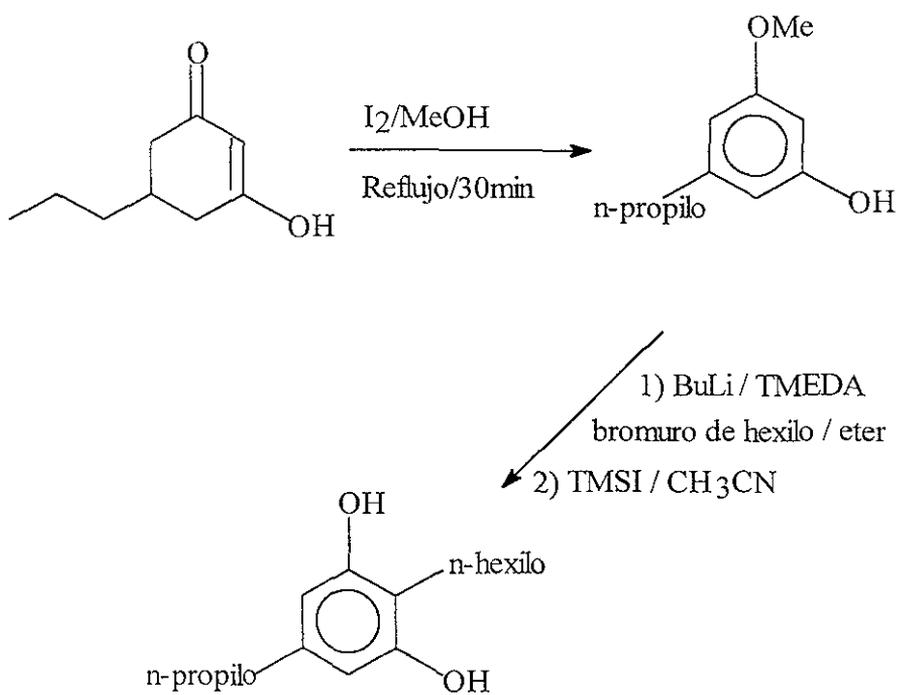


Métodos de Síntesis Reportados del DB-2073

Un método es el descrito por Danheiser^{10,24} y col., que obtienen al DB-2073 a partir de la combinación térmica de la ciclobutanona con acetilenos heterosustituídos que proceden vía cascada de reacciones pericíclicas .



Otro es el de Kotnis²⁵ que basa su trabajo en la aromatización de una ciclohexanona con yodo y metanol.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obtención de resorcinoles es de gran interés tanto químico como farmacéutico, ya que muchos de estos poseen alguna actividad terapéutica.

El resorcinol DB-2073 es un producto natural, presente en cultivos de *Pseudomonas* B-9004, el cual posee actividades biológicas incluyendo antibacterial y antifúngica, así mismo el ácido micofenólico es un resorcinol que tiene una estructura química parecida a la del DB-2073 e igualmente posee actividades biológicas incluyendo antifúngica, antibacterial, antiviral e inmunosupresora. En ese contexto, Covarrubias Zúñiga A. y González Lucas A. reportaron recientemente la síntesis total del ácido micofenólico, empleando como paso clave la reacción de adición de Michael y posterior ciclización de Dieckmann, con este método se evitan una serie de sustituciones sujetas a las características de orientación y activación inherente al o los sustituyentes del anillo aromático.

En vista de las importantes propiedades biológicas del DB- 2073, se planteó la necesidad de realizar una síntesis de este compuesto, empleando la metodología desarrollada por Covarrubias aplicada a compuestos análogos y con esta estrategia de síntesis obtener el deseado resorcinol DB-2073.

OBJETIVO GENERAL

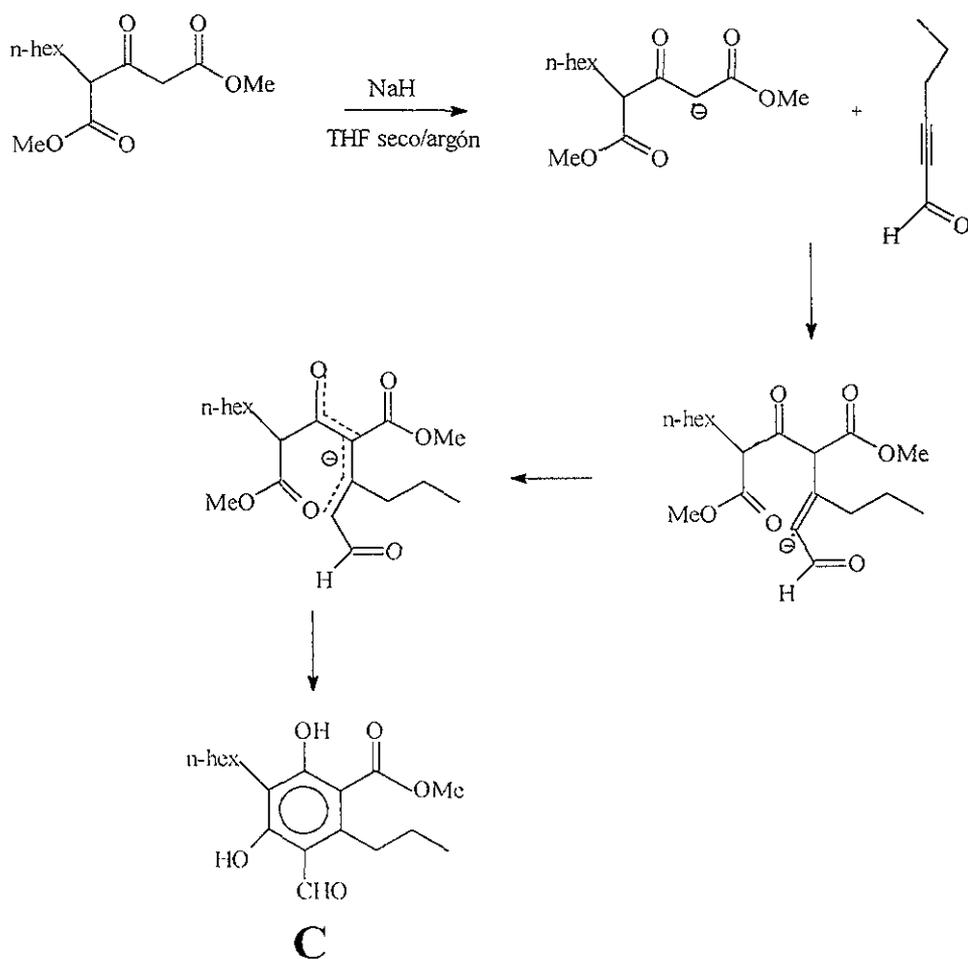
Desarrollo de la síntesis total del antibiótico DB-2073

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Síntetizar los compuestos A, B, C, D, E, F, G, H.
- 2.-Caracterizar cada uno de los compuestos del objetivo 1 por RMN de ^1H y ^{13}C ,
Espectrometría de Masas (EM) e Infrarrojo (IR).

HIPOTESIS

El ion enolato del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo formado “in situ” con NaH en THF seco y atmósfera de argón, dará una adición 1,4 sobre el 2-hexin-1-al (adición de Michael) y la posterior condensación aldólica de los intermediarios (ciclización de Dieckmann), generará el resorcinol C, el cual podrá ser sujeto a una secuencia de reacciones conocidas que lleven a la síntesis total del antibiótico DB-2073.



MATERIAL

Agitadores magnéticos	Pipetas graduadas
Agitadores de vidrio	Pipetas Pasteur
Algodón	Probetas
Anillos metálicos	Refrigerantes
Columnas para cromatografía	Soportes Universales
Embudos Buchner	Trampas para vacío
Embudos de adición controlada	Vasos de precipitados

Embudos de adición de polvos

Embudos de filtración rápida

Embudos de separación

Espátulas

Jeringas

Mangueras para agua

Mangueras para vacío

Matraces esféricos

Matraces Erlenmeyer

Matraces Kitazato

Papel filtro

Papel pH

Perillas de seguridad

Pinzas de tres dedos con nuez

EQUIPO E INSTRUMENTOS

Bomba para alto vacío

Canastillas de Calentamiento

Placas de Agitación

Reostato

Rotavapor

Balanza Analítica

Balanza semianalítica

Aparato Fisher-Johns para punto
de fusión

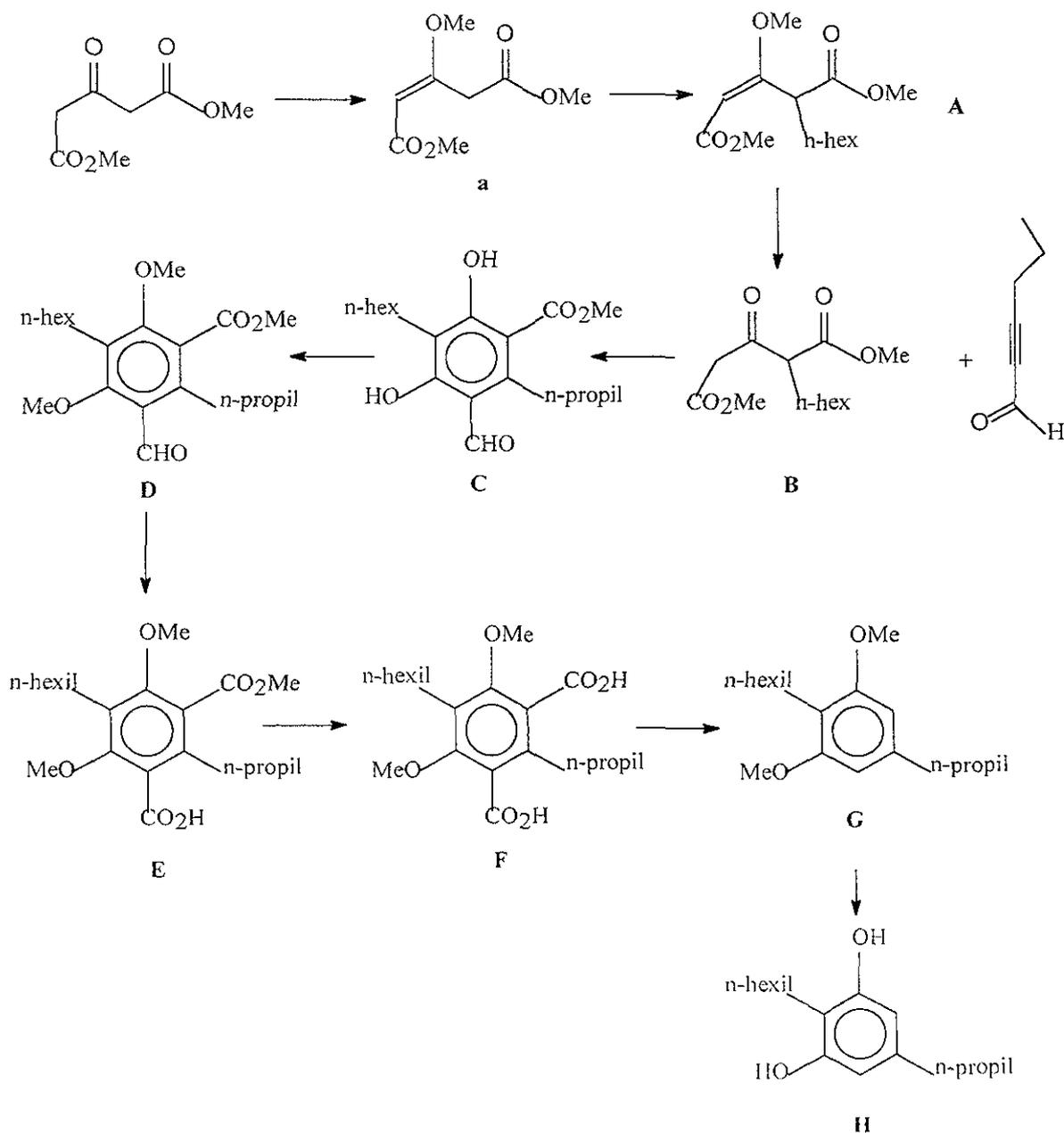
METODOLOGIA

Las reacciones se monitorearon utilizando placas cromatográficas de gel de sílice GF₂₅₄ tipo 60 de MERK y como reveladores yodo y/o radiaciones UV. Para la purificación de todos los compuestos, se emplearon mezclas de elución hexano-acetato de etilo en diferente proporción y columnas cromatográficas empacadas con sílica gel tipo malla 60, 70-230 tamaño de partícula 0.063-0.2mm.

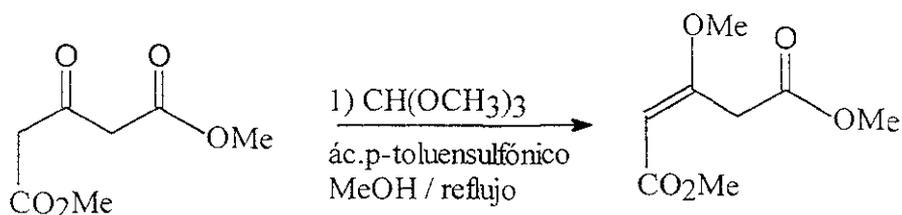
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono trece (RMN ¹H y ¹³C), se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini de 300 Mhz, utilizando tetrametil silano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales que estan dadas en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble. Los espectros de Infrarrojo (IR) fueron determinados en un espectrofotómetro Magna-IR-Nicolet 750. Los productos líquidos fueron determinados en película. En los resultados sólo se reportan las señales con mayor intensidad por debajo de los 2000 cm⁻¹ y todas aquellas que se encuentran por arriba de 2000 cm⁻¹. Los espectros de masas fueron realizados por impacto electrónico en un espectrómetro de masas Jeol JMS-AX 505 HA de alta resolución. En los resultados sólo se reportan los pesos moleculares (PM) del ion molecular (M⁺), del pico base (PB) y de 3 a 5 señales de los

cationes con intensidades relativas significativas. El punto de fusión del compuesto sólido fue determinado en un aparato para punto de fusión Fisher Johns y no fue corregido.

Esquema General de Síntesis

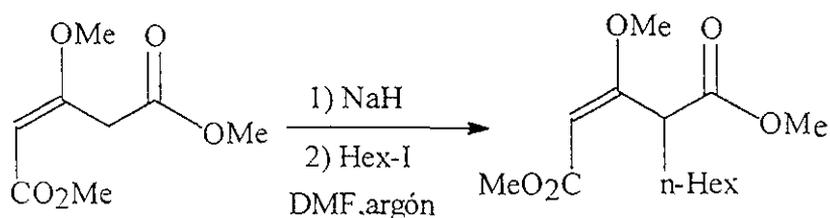


Síntesis del 4-carbometoxi-3-metoxi-2-butenato de metilo (a).



En un matraz esférico seco se colocaron 75g (0.43mol) de 1,3-acetón dicarboxilato de dimetilo, se agregaron 250ml de metanol anhidro, 0.25g de ácido p-toluensulfónico y 57ml (55.4g, 0.52mol) de ortoformiato de trimetilo. Se reflujo por 72h la mezcla de reacción se vertió sobre una solución de carbonato de sodio (0.5g en 300ml de agua), se agitó y se extrajo con acetato de etilo 3 x 120ml. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a sequedad. Finalmente se destiló a presión reducida. Rendimiento 99%.

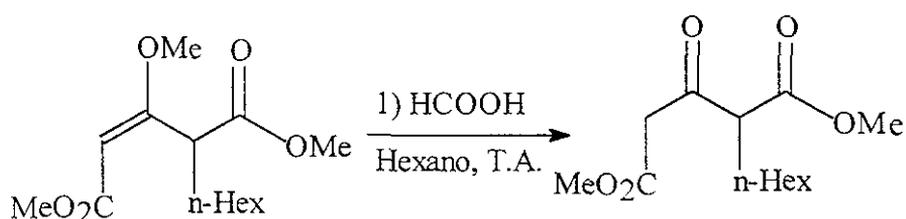
Síntesis del 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenato de metilo (A)



En un matr az esférico se agregaron 13.29g (0.07mol) de 4-carbometoxi-3-metoxi-2-butenato de metilo disueltos en 100ml de dimetilformamida anhidra (DMF) y bajo atmósfera de argón, se adicionaron 2.03g (0.084mol) de hidruro de

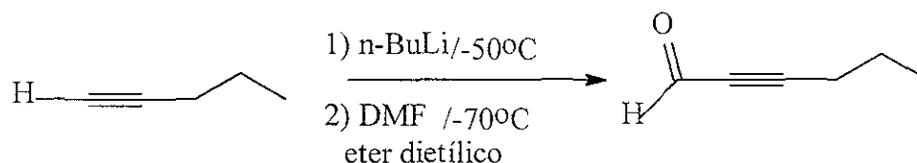
sodio: después se agregaron 16.49g (0.077mol) de 1-iodo hexano y se agitó por 48h. La mezcla de reacción se vertió en 500ml de agua y se extrajo con acetato de etilo 4 x 50ml. La fase orgánica se lavó con agua 2 x 6ml, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y finalmente se secó al vacío. Rendimiento 74%.

Síntesis del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo (**B**)



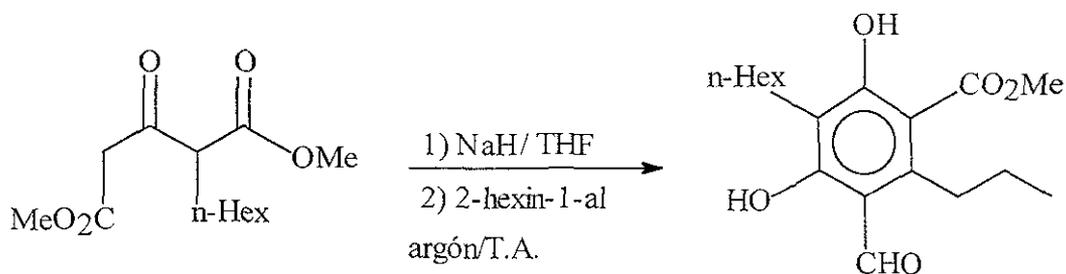
En un matraz esférico conteniendo 14.27g (0.052mol) de 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenato de metilo disueltos en 220ml de hexano, se agregaron 70g (57ml, 1.62mol) de ácido fórmico y se agitó por 48h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un matraz erlenmeyer conteniendo 40g de carbonato de sodio anhidro y se agitó por 25min, posteriormente se adicionaron 250ml de agua. Se extrajo con acetato de etilo 4 x 50ml, el extracto orgánico se lavó con agua 3x10ml, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y finalmente se secó al vacío. Rendimiento 83%.

Síntesis del 2-hexin-1-ol²⁶



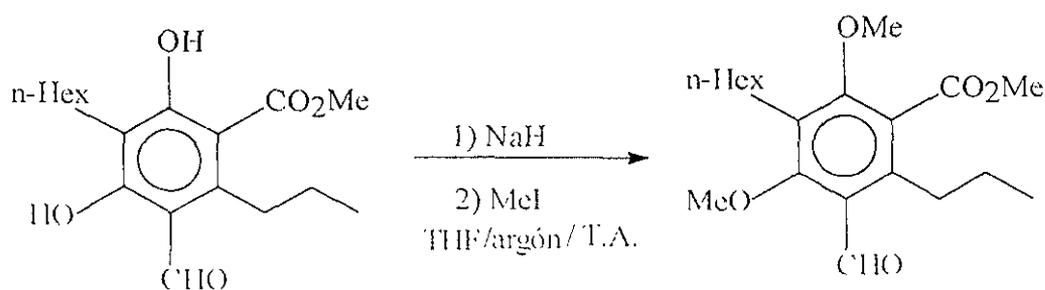
En un matraz esférico de dos bocas provisto de termómetro de baja temperatura, agitación magnética, conteniendo 7.49g (0.11mol) de 1-pentino disueltos en 80ml de eter dietílico, se enfrió a -50°C con baño de hielo seco-acetona, y posteriormente se agregó gota a gota una solución de 6.4g (0.10mol) de n-butil litio en 70ml de hexano. Al término de la adición se bajó la temperatura del baño a -70°C y se agregó gota a gota 18.27g (0.25mol) de dimetilformamida. Se removió el baño permitiendo subir la temperatura entre 10 y 15°C agitando con estas condiciones por 20min. Cuando la mezcla de reacción se tornó clara, se adicionaron 250ml de agua helada y 45g (102ml) de ácido clorhídrico concentrado, agitando vigorosamente. La mezcla se vertió en un embudo de separación, se ajustó a $\text{pH}=6$ con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter 4 x 50ml. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El producto así obtenido se utilizó en crudo para la siguiente reacción.

Síntesis del 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo (**C**).



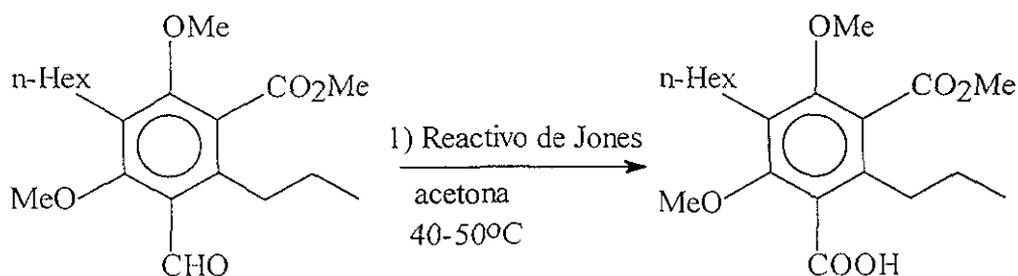
En un matraz esférico seco conteniendo 1.11g (0.027mol) de hidruro de sodio suspendidos en 40ml de THF seco y bajo atmósfera de argón se adicionaron 4.003g (0.0155mol) de 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo, se agitó por 15min y después se agregaron 2.97g (0.031mol) de 2-hexin-1-al se agitó por 30min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50ml de agua y se acidificó a pH=6 con HCl al 5%, posteriormente se extrajo con acetato de etilo 4 x 20ml. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, concentró y se secó al vacío. Rendimiento 25%.

Síntesis del 3-formil-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoato de metilo (**D**).



En un matraz esférico seco conteniendo 0.1845g (5.73×10^{-4} mol) de 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo disueltos en dimetilformamida seca (DMF) y bajo atmósfera de argón se adicionaron 0.030 g (7.45×10^{-4} mol) de hidruro de sodio, se le quito el flujo de argón y posteriormente se adicionaron 0.29ml (0.65g, 4.58×10^{-3} mol) de yoduro de metilo y se agitó por 1.5h a temperatura ambiente, al término de este tiempo se adicionaron otros 0.030g (7.45×10^{-3} mol) de hidruro de sodio y se agitó por 24h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 12.5ml de agua y se llevó a pH=7 con HCl al 5%, después se extrajo con acetato de etilo 3 x 7ml. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y secó al vacío. Rendimiento 90%.

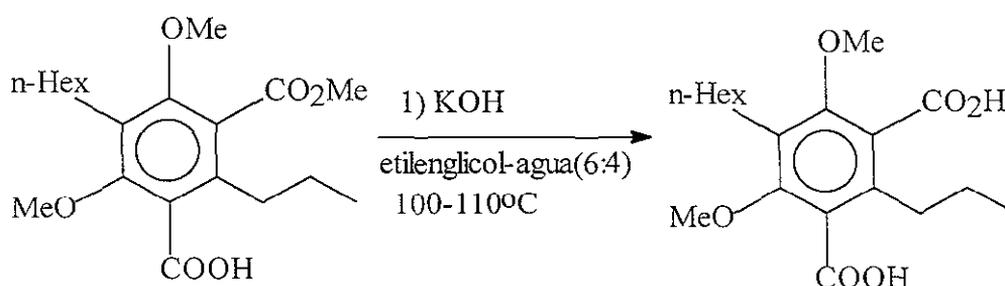
Síntesis del ác. 3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico²⁷ (E).



En un matraz esférico conteniendo 40mg (0.114mmol) de 3-formil-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoato de metilo disueltos en 0.5ml de acetona seca, se

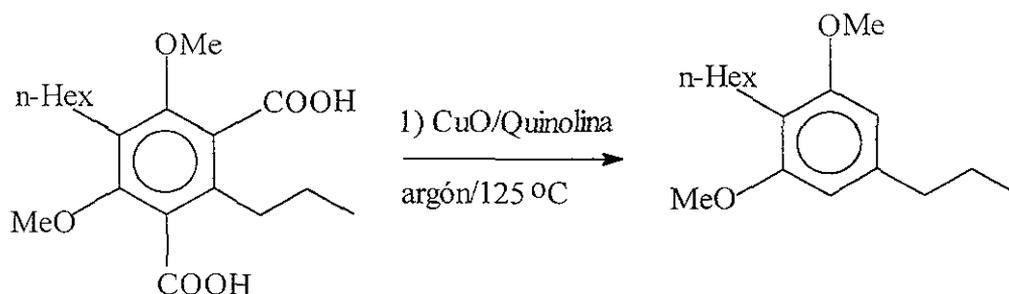
colocó sobre un baño de hielo y se adicionó 0.1ml de solución oxidante de Jones (30g, 23% de trióxido de cromo, 36.8g, 29% de ácido sulfúrico 60g, 47% de agua). Se removió el baño de hielo, se agitó por 4h a temperatura ambiente y luego se calentó entre 40-50°C por 4h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en 5ml de agua (pH=4) y se extrajo con éter etílico 4 x 5ml. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y secó al vacío. Rendimiento 82%.

Síntesis del ác. 4,6-dimetoxi-5-hexil-2-propil-1,3-bencendioico (F).



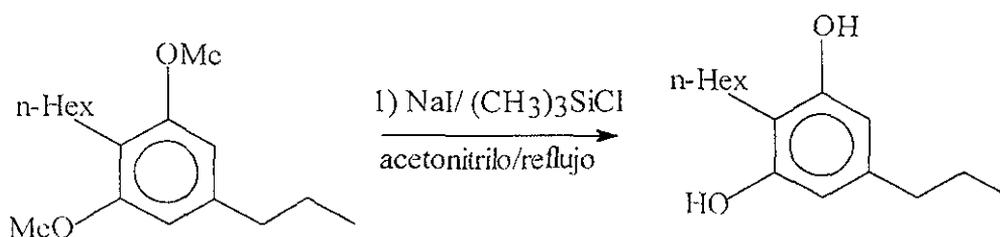
En un matraz esférico seco conteniendo 26mg (0.071mmol) de ác.-3-carbometoxi-4,6-dimetoxi-5-hexil-2-propil benzoico disueltos en 1.8ml de etilenglicol, se le burbujeó argón y después se le adicionó una solución de 47mg de hidróxido de potasio en 1.2ml de agua (también se le burbujeo argón). La mezcla se calentó entre 100 y 110°C por 2h y posteriormente se vertió en 5ml de agua, se ajustó a pH= 4 con solución de HCl al 5%. Se extrajo con éter etílico 3 x 6ml . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y secó al vacío. Rendimiento 90 %.

Síntesis del 2-hexil-5-propil-1,3-dimetoxi benceno²⁸ (G).



En un matraz esférico seco de 5ml conteniendo 22mg (0.062mmol) de ác.4,6-dimetoxi-5-hexil-2-propil-1,3-benzodioico, 1ml de quinolina seca y 22mg de óxido de cobre, fueron calentados a 215°C con parrilla de calentamiento y arena, bajo atmósfera de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre HCl al 10%. Se extrajo con éter etílico 2 x 20ml; la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio 2 x 5ml, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. Rendimiento 54 %.

Síntesis del 2-hexil-5-propil-1,3-bencendiol²⁹ (H)



En un matraz esférico de dos bocas conteniendo 20mg (0.075mmol) de 2-hexil-5-propil-1,3-dimetoxi benceno y 45mg (0.3mmol) de yoduro de sodio en 3ml de acetonitrilo, fueron adicionados 33mg (0.3mmol) de cloruro de trimetil silano y bajo atmósfera de argón fueron refluados por 48h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en 7ml de agua. Se extrajo con éter etílico 3 x 10ml. La fase orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio 2 x 3ml, después se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró y secó al vacío. Rendimiento 89%.

RESULTADOS

A continuación se presentan las tablas de resultados de los intermediarios de la síntesis total del antibiótico DB-2073; en ellas se reporta: Nombre del producto, clave, Fórmula molecular (FM), Peso Molecular (PM), Estado Físico (EF), punto de fusión del producto sólido, las señales de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono trece (RMN ^1H y RMN ^{13}C), Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y rendimiento final (R %) de cada uno de ellos.

En el anexo se presentan los nombres de cada uno de los productos según la IUPAC³⁰, así como también sus respectivos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM.

Nombre del producto (clave)	FM,PM,EF	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz):δ	RMN ¹³ C (CDC13,300MHz):δ	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	EM (IE): m/z(%)	Rt (%)
4-carbometoxi-4- hexil-3-metoxi-2- butenoato de metilo A	C ₁₄ H ₂₄ O ₅ 272.34 liquido	0.88(t, 3H, J= 6.9) 1.15 a 1.35(m, 8H) 1.65 a 2.05(m, 2H) 3.65(s,3H) 3.67(s, 3H) 3.69(s, 3H) 4.87 a 4.97 (dd, 2H, J=12.9) 5.15(s, 1H)	14.01 55.83 22.54 90.92 27.04 92.44 29.01 167.64 31.57 171.73 31.58 171.98 46.03 50.97 52.02	2955 2859 1744 1715 1631 1197 1146	272(M ⁺ ,13) 169(PB) 156(98) 128(68) 241(48) 188(37) 208(32)	74
4-carbometoxi-4- hexil-3-oxo- butanoato de metilo B	C ₁₃ H ₂₂ O ₅ 258.31 liquido	0.8 a 0.9(t, 3H,J=6.9) 1.10 a 1.18(m, 8H) 1.63 a 1.91(m, 2H) 3.57 a 3.66(m, 3H) 3.730(s, 3H) 3.733(s, 3H)	13.88 58.76 22.40 90.43 27.14 167.07 28.04 169.75 28.86 197.53 31.37 47.76 52.29	2959 2859 1747 1660 1239	258(M ⁺ , 3) 142(PB) 87(55) 174(39) 101(38) 158(33)	83
3-formil-5-hexil-4,6- dihidroxi-2-propil benzoato de metilo C	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ 322.40 liquido	0.6 a 2.0(m, 16H) 2.62(t, 2H,J=7.9) 3.11 a 3.16(m, 2H) 3.98(s, 3H) 10.19(s, 1H) 12.09(s, 1H) 13.10(s, 1H)	14.10 151.21 14.45 166.02 22.15 166.37 22.61 171.73 26.81 194.23 28.33 29.61 31.01 31.82 52.69 106.09 112.62 116.00	3359 2958 2857 1727 1660 1632 1218 1137	322(M ⁺ , 44) 219(PB) 290(22) 251(20)	25
3-formil-5-hexil-4,6- dimetoxi-2-propil benzoato de metilo D	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ 350.45 liquido	0.82 a 1.05(m, 6H) 1.20 a 1.70(m, 10H) 2.54 a 2.65(m, 2H) 2.72 a 2.82(m, 2H) 3.83(s, 3H) 3.84(s, 3H) 3.93(s, 3H) 10.40(s, 1H)	14.04 62.42 14.53 64.32 22.56 123.93 24.56 126.97 24.92 128.54 29.78 142.44 31.54 160.43 32.77 165.29 33.47 168.37 52.36 191.22			90

#H= Número de hidrogenos para los que integra, s= señal simple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, t= señal triple, M⁺= Ion Molecular, PB = Pico Base

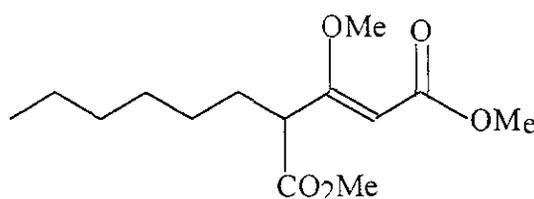
Nombre del Producto (Clave)	FM, PM, EF	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz): δ	RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 300MHz): δ	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	EM (IE): m/z(%)	R (%)
ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico. E	C ₂₀ H ₃₀ O ₆ 366 45 liquido	0.84 a 1.02(m, 6H) 1.20 a 1.80(m, 10H) 2.54 a 2.68(m, 4H) 3.81(s, 3H) 3.86(s, 3H) 3.93(s, 3H) 3.81 a 3.93 (señal incluida del ácido, 1H)	14.05 62.86 14.47 123.82 22.57 125.72 24.57 128.33 24.76 137.67 29.85 157.76 29.90 168.36 31.53 171.26 33.45 52.36 62.56	3210 2957 2872 1734 1704 1575 1215 1256 1160	366(M ⁺ , PB) 335(54) 295(80) 335(55) 263(42)	82
ác.-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil-1,3-bencendioico F	C ₂₀ H ₃₀ O ₆ 352 43 liquido	0.7 a 1.0(m, 6H) 1.15 a 1.70(m, 10H) 2.45 a 2.70(m, 4H) 3.77(s, 3H) 3.66(s, 3H) 5.0(señal ancha, 2H)	13.98 136.97 14.34 157.35 22.48 170.93 24.49 24.77 29.77 29.84 31.44 33.44 62.69 125.13 128.23	3403 2958 2930 2874 1705 1574 1255	352(M ⁺ , 99) 281(PB) 337(60) 263(40) 233(33)	90
2-hexil-1,3-dimetoxi-5-propil benceno G	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ 264 41 liquido	0.8 a 1.10(m, 6H) 1.20 a 1.80(m, 10H) 2.50 a 2.70(m, 4H) 3.79(s, 6H) 6.36(s, 2H)			264(M ⁺ , 41) 193(PB) 133(12) 105(7) 91(6.5)	54
2-hexil-5-propil-1,3-bencendiol H	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ 236 35 solido pf. 86-88 °C	0.85 a 0.90(m, 6H) 1.20 a 1.70(m, 10H) 2.40 a 2.60(m, 4H) 4.75(s, 2H) 6.20(s, 2H)			236(M ⁺ , 51) 165(PB) 208(7)	89

#H= Número de hidrogenos para los que integra. s= señal simple. m= señal múltiple. dd= señal doble de doble. t= señal triple. M⁺= Ion Molecular. PB = Pico Base. p f= punto de fusión

Discusión de Resultados

A continuación se comentarán algunas de las características de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , IR y EM, así como de los rendimientos obtenidos.

Compuesto A. 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenolato de metilo.



En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 1) se puede observar inicialmente una señal triple en 0.88 ppm ($J = 6.9$) el cual integra para tres hidrógenos correspondientes al CH_3 - del grupo R; después se ven dos señales múltiples , el primero que va de 1.15 a 1.35 ppm que integra para ocho hidrógenos, el segundo que va de 1.65 a 2.05 ppm que integra para dos hidrógenos, este grupo de señales completan a el grupo R ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). Posteriormente se ven tres señales simples en 3.65, 3.67 y 3.69 ppm, que integran para tres hidrógenos cada uno y que corresponden a los grupos metoxilo que forman parte de la molécula. Continuando se observa una señal doble de doble de 4.87 a 4.97 ppm que

integra para un hidrógeno α al grupo 4-carbometoxi y por último una señal simple en 5.15 ppm que integra para un hidrógeno que corresponde al C=C-H.

En el espectro de RMN ^{13}C (anexo, espectro 2) se observan 14 señales que corresponden a los catorce carbonos que conforman a la molécula.

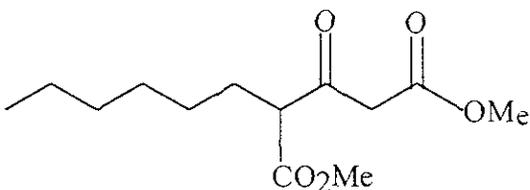
En el espectro de infrarrojo (anexo, espectro 3) se observan las distintas bandas que corresponden a los siguientes grupos: en 2955cm^{-1} ($-\text{CH}_3$), en 2859cm^{-1} ($-\text{CH}_2$), en 1744cm^{-1} (C=O), en 1715cm^{-1} el carbonilo del éster, en 1631cm^{-1} (C=C) y en 1197cm^{-1} (C-O), estas bandas en conjunto corresponden a los grupos funcionales representativos que conforman a la molécula.

En el espectro de Masas (anexo, espectro 4) se observa el ion molecular a m/z 272 (13%), y el fragmento a m/z 169 del pico base que sugieren que esta molécula es muy susceptible a la fragmentación.

En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **A**.

La reacción de alquilación del eter de enol con yoduro de hexilo resultó con un rendimiento final (74 %) el cual es bueno y su purificación fue relativamente sencilla.

Compuesto **B**. 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo.



En el espectro de RMN ^1H (anexo. espectro 5) se observa inicialmente una señal triple ($J= 6.9$) en 0.871ppm que integra para tres hidrógenos que corresponden al CH_3 - terminal de la cadena del hexilo; enseguida se observa una señal múltiple que va de 1.10 a 1.18ppm que integra para ocho hidrógenos y luego se ve una señal múltiple en 1.63 a 1.91ppm que integra para dos hidrógenos, este grupo de señales revelan la presencia del grupo R ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). Posteriormente se ve una señal múltiple en 3.57 a 3.66ppm que integra para tres hidrógenos, un hidrógeno de la posición del carbono de unión del grupo R y los otros dos para el metileno α a los carbonilos; después se ven dos señales simples uno en 3.730 ppm y el otro en 3.733 e integran para tres hidrógenos cada uno, los cuales corresponden a los metoxilos que forman parte de la molécula.

En el espectro de RMN ^{13}C (anexo. espectro 6) se observan las señales que corresponden a los 13 carbonos que conforman a la molécula.

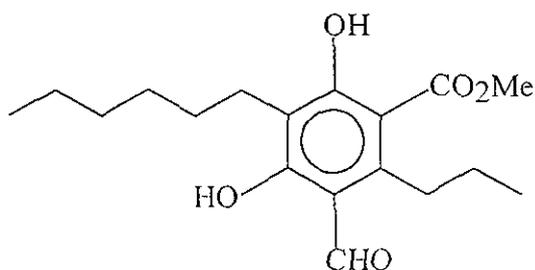
En el espectro de Infrarrojo (anexo, espectro 7) se observan las señales que corresponden a los siguientes grupos funcionales en 2959 cm^{-1} ($-\text{CH}_3$), en 2859 cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$), en 1747 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Respecto al espectro de masas (anexo, espectro 8) se observa el ion molecular a m/z 258 (3%) y el fragmento a m/z 142 del pico base que sugiere que esta molécula es muy susceptible a la fragmentación.

En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **B**.

De acuerdo al rendimiento obtenido (83%) en la reacción de hidrólisis ácida del eter de enol podemos decir que es bueno y su purificación fue relativamente sencilla. Cabe mencionar que el rendimiento global para obtener el compuesto **B**, resulta mejor al hacer inicialmente el eter enol de la materia prima(1,3-aceton dicarboxilato de metilo), seguida de su alquilación; la alquilación directa de la materia prima da un rendimiento bajo.

Compuesto **C** . 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo.



En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 9) se observa inicialmente una señal múltiple larga que va de 0.60 a 2.00 ppm integrando para dieciséis hidrógenos y luego una señal triple en 2.62 ppm ($J=7.9$) integra para dos hidrógenos. Posteriormente una señal múltiple en 3.11 a 3.16 ppm que integra para dos hidrógenos, todo este grupo de señales revelan la presencia de los grupo R (n-hexilo y n-propilo) . Posteriormente se observa una señal simple en 3.98 ppm que integra para tres hidrógenos que corresponde al metoxilo que forma parte de la molécula. Después sigue una señal simple en 10.19 ppm e integra para un hidrógeno del aldehído, finalmente se ven dos señales simples, uno en 12.09 ppm y otro en 13.10 ppm que integran para un hidrógeno cada uno, revelando a los hidroxilo de la molécula.

En el espectro de RMN ^{13}C (anexo, espectro 10) se observan 18 señales que corresponden a los dieciocho carbonos que conforman a la molécula.

En el espectro de Infrarrojo (anexo, espectro 11) se observa una banda en 3360 cm^{-1} (-OH), en 2958 cm^{-1} (- CH_3), en 2857 cm^{-1} (- CH_2), en 1727 cm^{-1} (C=O) del ester, en 1660 cm^{-1} (C=O) del aldehído, en 1632 cm^{-1} (C=C).

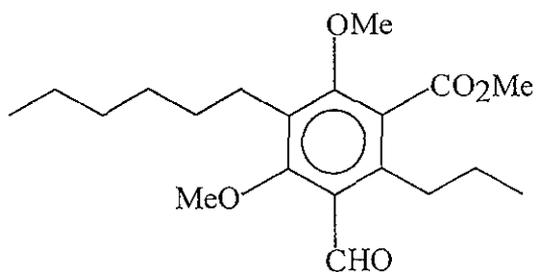
En el espectro de masas (anexo, espectro 12) se observa el ion molecular a m/z 322 (44%), y el fragmento a m/z 219 del pico base, si indica que esta

molécula es muy susceptible a la fragmentación pero no tanto como lo es el compuesto **A** o **B**.

En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **C**.

El rendimiento de este compuesto (25%) después de la reacción de adición de Michael y posterior de Dieckmann reacción resulta ser el más bajo en toda la síntesis, ya va acompañada de formación de impurezas., sin embargo su purificación no presentó complicaciones.

Compuesto **D**. 3-formil-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoato de metilo.



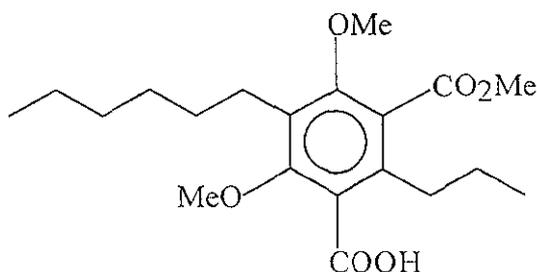
En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 13) se observa inicialmente una señal múltiple que va de 0.82 a 1.05 ppm e integra para seis hidrógenos que corresponden a los CH_3 - de los grupos R (hexilo y propilo). En seguida se ve una señal múltiple larga que va de 1.20 a 1.70 ppm e integran para diez hidrógenos, después se ven dos señales múltiples una que va de 2.54 a 2.65 ppm y otra de 2.72 a

2.82 ppm los cuales integran para dos hidrógenos cada uno; todo este grupo de señales complementan y revelan a los grupos R que forman parte de la molécula. A continuación se pueden observar tres señales simples en 3.83, 3.84 y 3.93 ppm e integran para tres hidrógenos cada uno, que indican la presencia de los dos metoxilo, y del carbometoxilo que forman parte de la molécula. Finalmente se ve una señal simple en 10.40 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al aldehído.

En el espectro de RMN ^{13}C (anexo, espectro 14) se observan 20 señales que corresponden a los veinte carbonos que conforman a la molécula. En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **D**.

El rendimiento de este compuesto (90%) después de la reacción de protección de los grupos hidroxilos es muy bueno además su purificación fue rápida.

Compuesto **E** ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico.

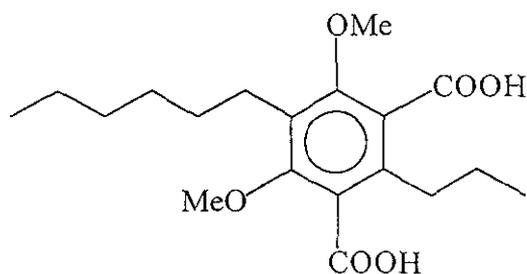


En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 15) se observa inicialmente una señal múltiple en 0.84 a 1.02 ppm e integra para seis hidrógenos correspondientes a

En el espectro de Masas (anexo, espectro 18) se observa el ion molecular y pico base a m/z 366, lo que sugiere a diferencia de los ya mencionados que este no es muy susceptible a la fragmentación.

El rendimiento de este compuesto (82%) después de la reacción de oxidación del grupo aldehído con el reactivo de Jones es bueno, así también su purificación fue relativamente sencilla. Cabe mencionar que la reacción fue modificada en sus condiciones de lo que normalmente es una oxidación de Jones ya al monitorear por cromatofolio no se observaba avance en la reacción y se aumentó la temperatura.

Compuesto F ác.-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil-1,3-bencendioico.



En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 19) se ve inicialmente en campo alto una señal múltiple que va 0.7 a 1.0 ppm que integra para seis hidrógenos que corresponden a los CH_3 - de los grupos R, después otra señal

múltiple largo que va de 1.15 a 1.70 ppm y que integra para diez hidrógenos de los $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-$ de los grupos R (hexilo y propilo respectivamente), posteriormente otra señal múltiple en 2.45 a 2.70 ppm que integra para cuatro hidrógenos, que corresponden a los $-\text{CH}_2-$ vecinos al anillo aromático; en conjunto estas señales revelan a los grupos R que forman parte de la molécula.

A continuación se ven dos señales simples en 3.66 y 3.77 ppm e integran para tres hidrógenos cada uno correspondiendo a los dos metoxilos que forman parte de la molécula.

Por último una señal ancha en 5 ppm, revela a los dos hidrógenos de los carboxilos.

En el espectro de RMN ^{13}C (anexo, espectro 20) se observan 15 señales, que sugieren que las cuatro restantes quedan muy juntas y empalmadas dentro de este grupo de señales, pero que con la información de los otros espectros (RMN ^1H , espectro de masas e infrarrojo) queda establecida la presencia de dicho compuesto.

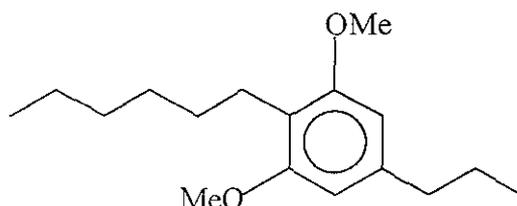
En el espectro de Infrarrojo (anexo, espectro 21) se observan las bandas que indican la presencia inicialmente de una banda ancha intensa en 3403cm^{-1} ($-\text{OH}$), en 2958cm^{-1} ($-\text{CH}_3$), en 2878cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$), en 1705cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), en 1574cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) y en 1253cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$).

En el espectro de Masas (anexo, espectro 22) se observa el ion molecular a m/z 352(99%) y el fragmento del pico base a m/z 281 sugiere que este compuesto no es muy susceptible a la fragmentación al igual que el compuesto E.

En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura F.

Respecto al rendimiento de este compuesto (90%) después de la reacción de hidrólisis básica del ester para dar el ácido podemos decir que es aceptable y su purificación no fue tan difícil.

Compuesto G 2-hexil-1,3-dimetoxi-5-propil benceno



En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 23) se observa inicialmente una señal múltiple que va de 0.8 a 1.10 ppm que integra para seis hidrógenos de los CH_3 - de los grupos R. después otra señal múltiple larga que va de 1.20 a 1.80 ppm e integra para diez hidrógenos correspondiendo a los $-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-$ de los grupos R (hexilo y propilo respectivamente), una señal múltiple que va de 2.40 a 2.70 ppm que integra para cuatro hidrógenos correspondientes a los dos $-\text{CH}_2-$ vecinos al anillo aromático. este grupo de señales en conjunto revelan la

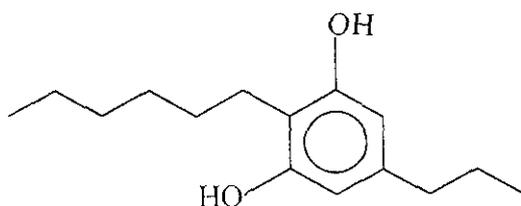
presencia los grupos R. Siguiendo las señales se observa una señal simple en 3.79 ppm que integra para seis hidrógenos correspondientes a los dos metoxilos que forman parte de la molécula. Por último una señal simple en 6.36 ppm integra para los dos hidrógenos aromáticos que forman parte de la molécula.

Respecto a el espectro de Masas (anexo, espectro 24) se observa el ion molecular a m/z 264(41%) y el fragmento a m/z del pico base 193.

En función a este análisis espectroscópico se asignó a la molécula **G**. Este espectro se compara con el ya reportado en la literatura el cual es idéntico y corresponde a la molécula .

El rendimiento de este compuesto (54%) después de la reacción descarboxilación catalizada con oxido de cobre es bajo pero al igual que los otros compuestos no fue necesario una repurificación.

Compuesto **H** 2-hexil-5-propil-1,3-bencendiol.



En el espectro de RMN ^1H (anexo, espectro 25) se observa inicialmente una señal múltiple que va de 0.85 a 0.90 ppm que integra para seis hidrógenos ($-\text{CH}_3$) de los grupos R, posteriormente una señal múltiple larga que va de 1.2 a 1.7 ppm e integra para diez hidrógenos de los $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-$ de los grupos R (hexilo y propilo respectivamente), una señal múltiple de 2.50-2.60 ppm que integra para dos metilenos vecinos al anillo aromático; este grupo de señales en conjunto completan a los grupos R que forman parte de la molécula. Una señal simple en 4.75 ppm que integra para dos hidrógenos que corresponden a los dos hidroxilos que forman parte de la molécula. Finalmente una señal simple en 6.20 ppm integra para dos hidrógenos del anillo aromático.

En el espectro de Masas (anexo, espectro 26) se observa el ion molecular a m/z 236(51%) y el fragmento a m/z del pico base 165 lo que sugiere que este compuesto es susceptible a la fragmentación.

En función a este análisis espectroscópico se asignó a la molécula **H**. Estos datos son idénticos a los reportados en la literatura de una muestra original.

El rendimiento de este compuesto (89%) después de la reacción de desprotección de fenoles es aceptable y no requirió de otra purificación, además de su punto de fusión de 86-88°C. es igual al ya reportado²².

Con estos resultados se llega a la síntesis total del antibiótico DB-2073.

CONCLUSIONES

- De acuerdo con los resultados obtenidos podemos concluir que es posible obtener el resorcinol DB-2073 a partir del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo y del 2-hexin-1-al, de acuerdo a la secuencia de reacciones planteadas, con lo cual se comprueba la hipótesis.
- El método utilizado para la obtención del resorcinol DB-2073, es ingenioso, sencillo, novedoso con rendimiento aceptable y su ruta sintética es corta.
- El método podría ser empleado para la síntesis de otros resorcinoles de interés químico y farmacológico, tales como grifolin, alcochlorin, ácido micofenólico.

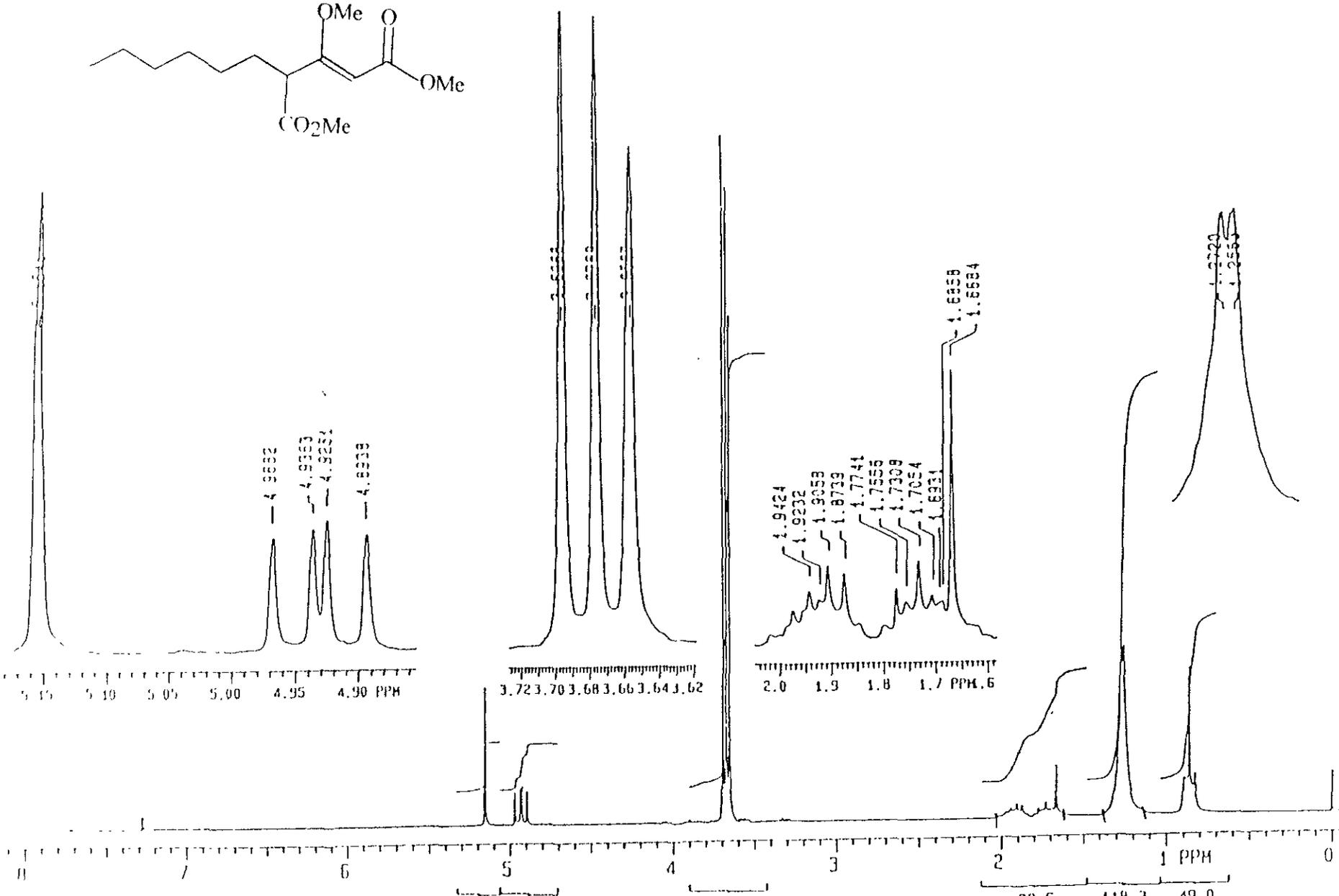
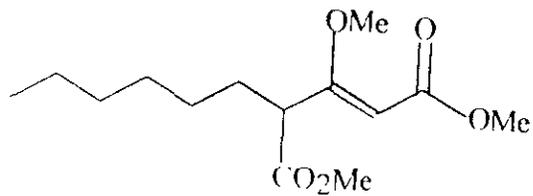
RECOMENDACIONES

- Para llevar a cabo cada una de las reacciones el material debe estar perfectamente limpio y seco, así como también emplear disolventes y reactivos secos cuando corresponda para cada reacción.
- Es muy importante en general para las reacciones que involucran la formación de aniones, empleando hidruro de sodio, que se mantenga en atmósfera inerte ya que van acompañadas de formación de hidrógeno y producción de calor.

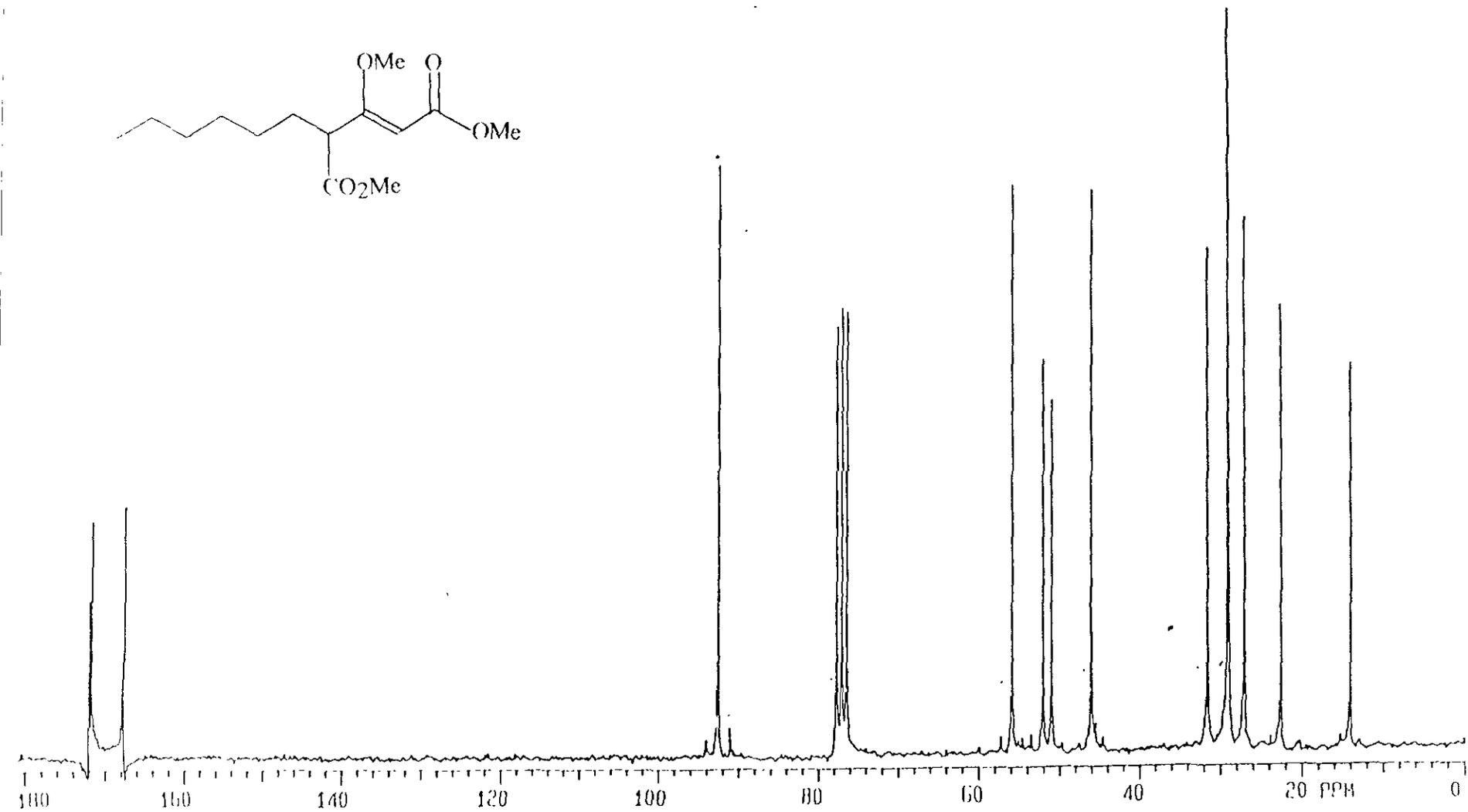
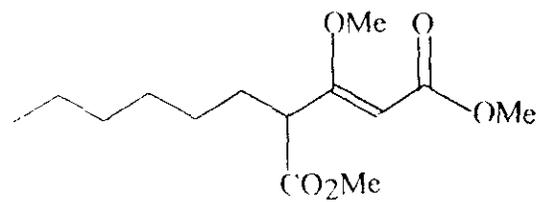
APORTACIONES

- Creación de un método original y novedoso para la síntesis del antibiótico DB-2073.

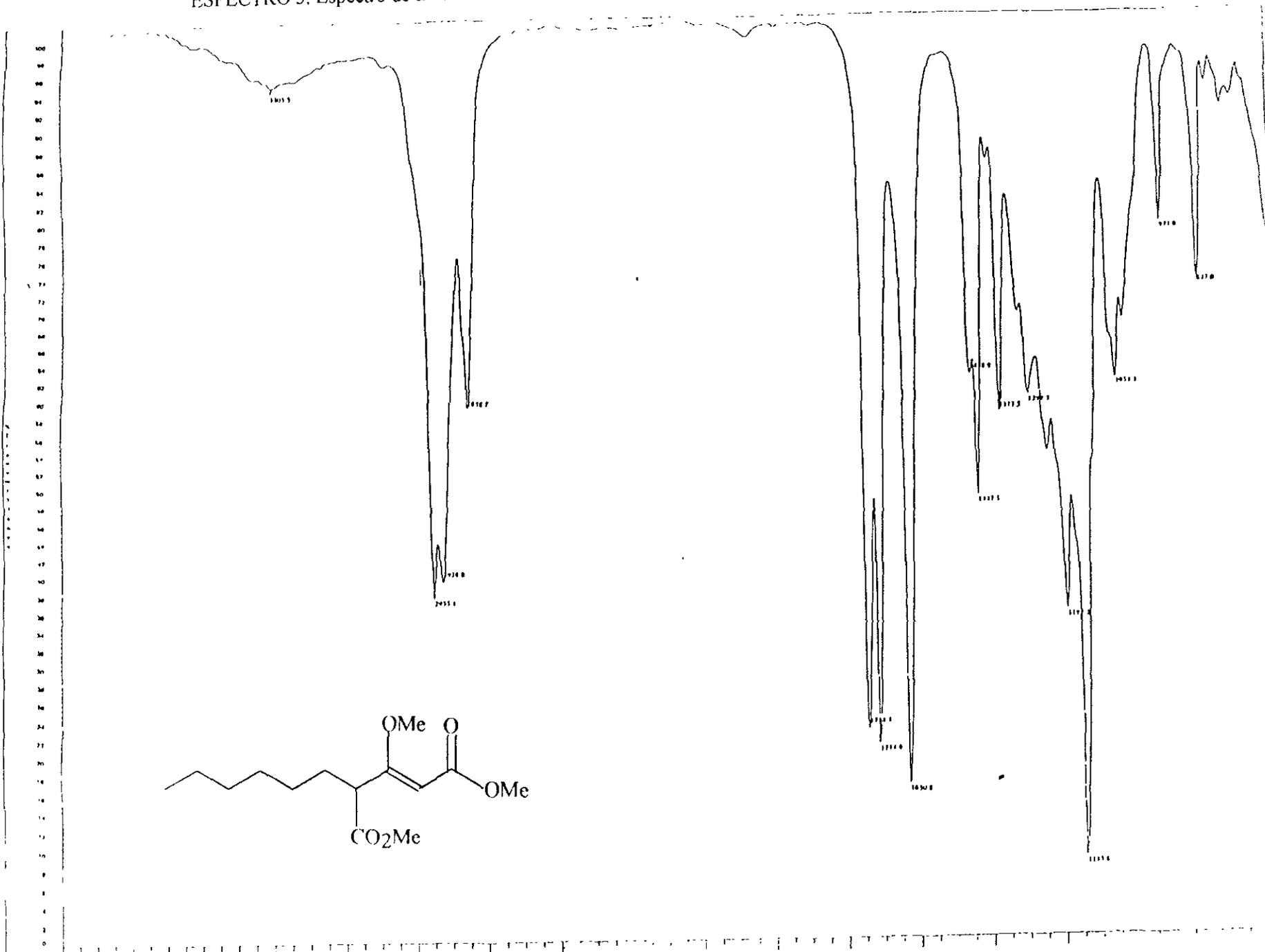
ESPECTRO 1. Espectro de RMN ^1H del 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenolato de metilo



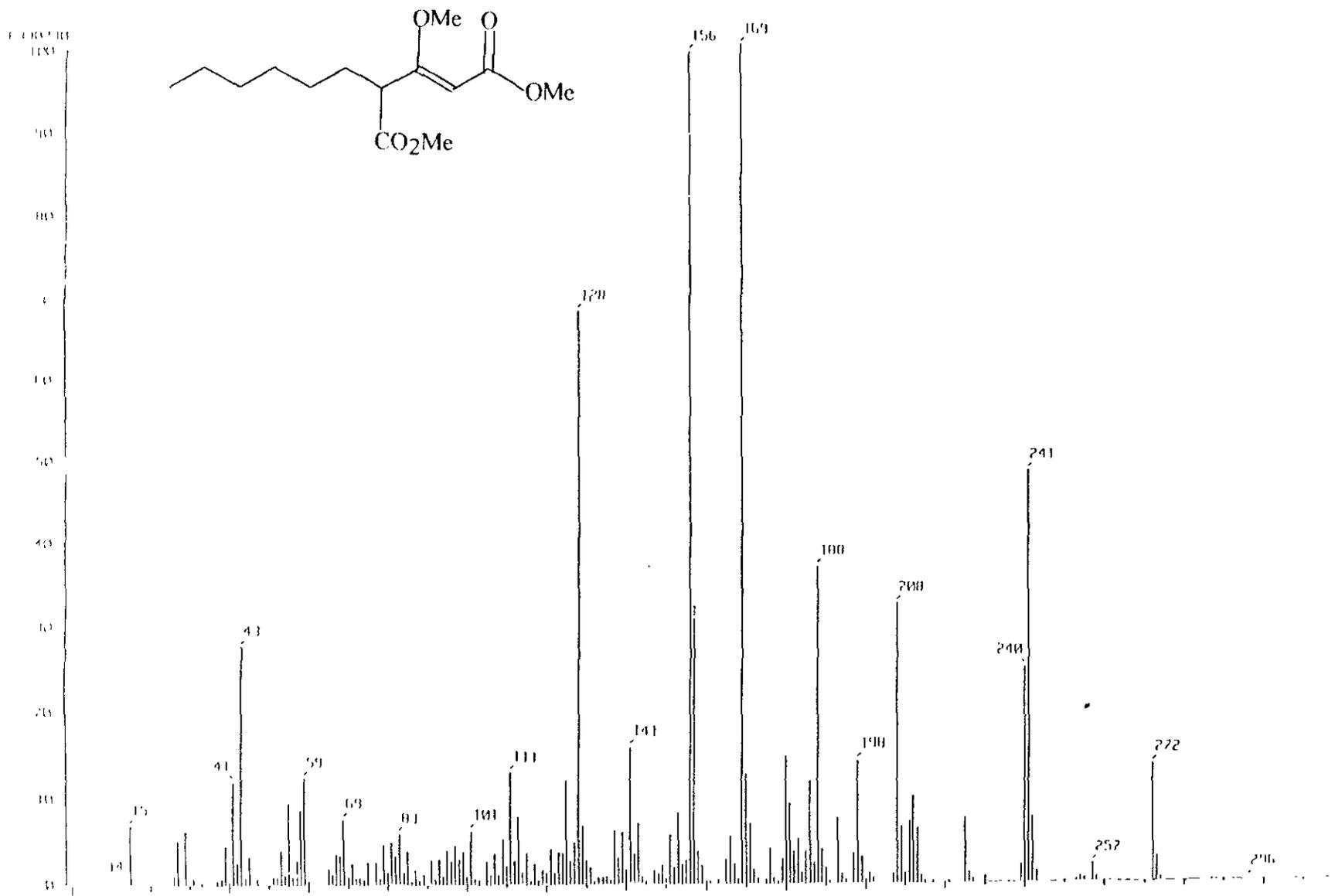
ESPECTRO 2. Espectro de RMN ^{13}C del 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenato de metilo



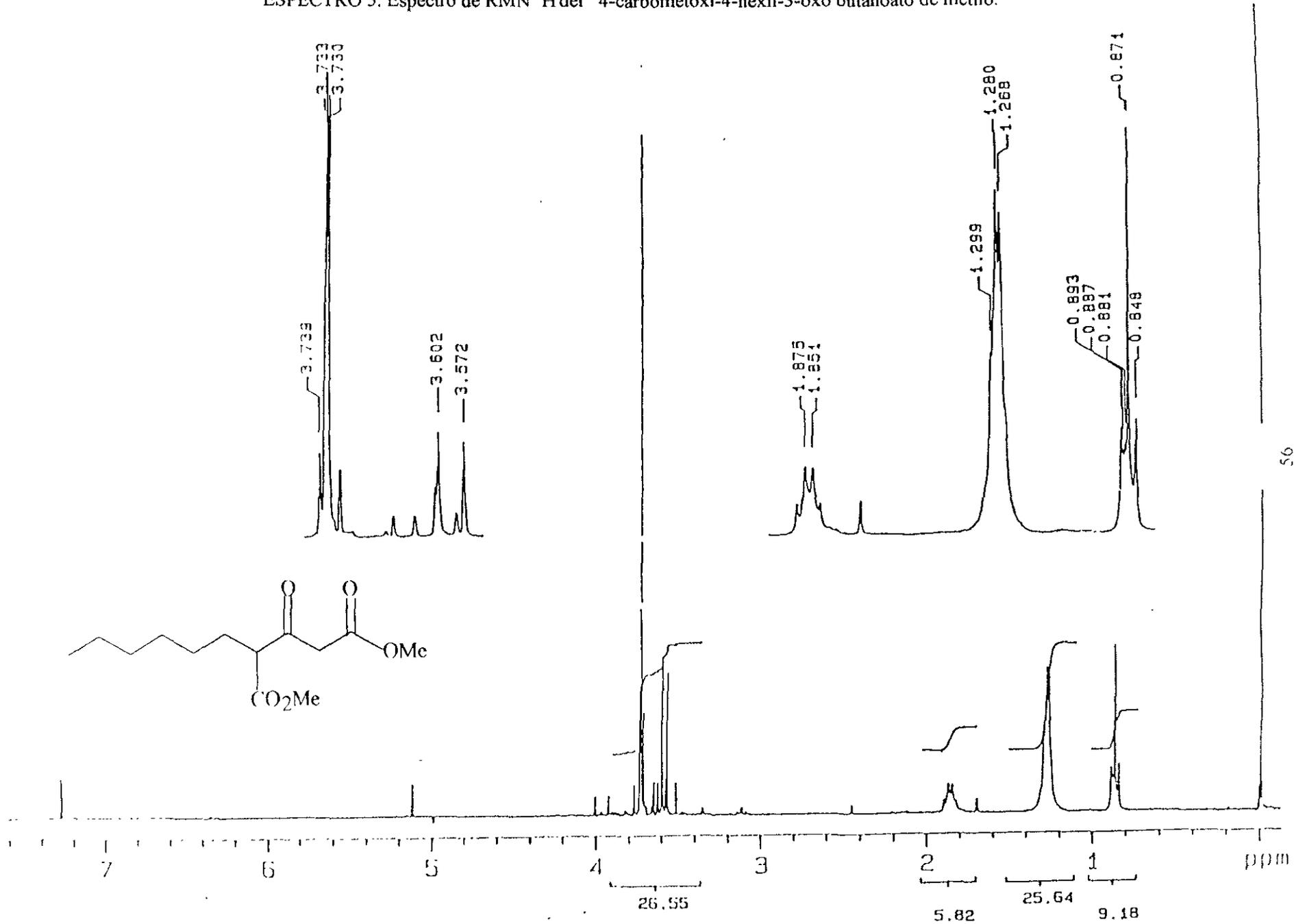
ESPECTRO 3. Espectro de IR del 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenato de metilo



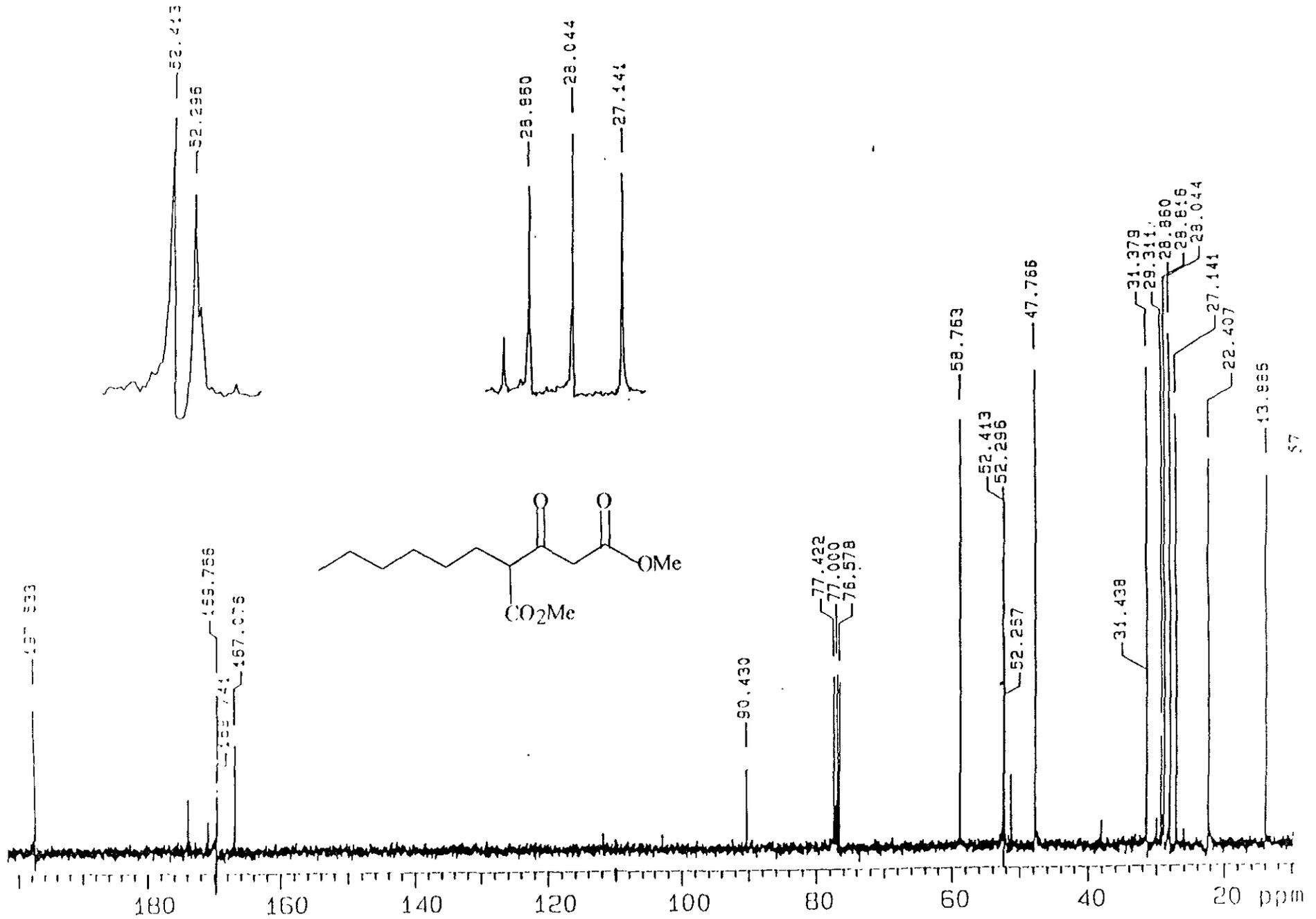
ESPECTRO 4. Espectro de Masas del 4-carbometoxi-4-hexil-3-metoxi-2-butenato de metilo



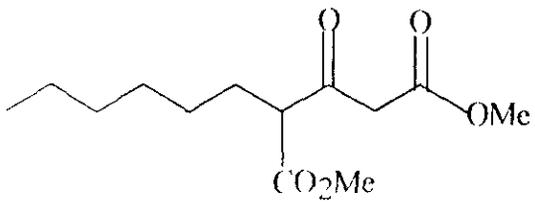
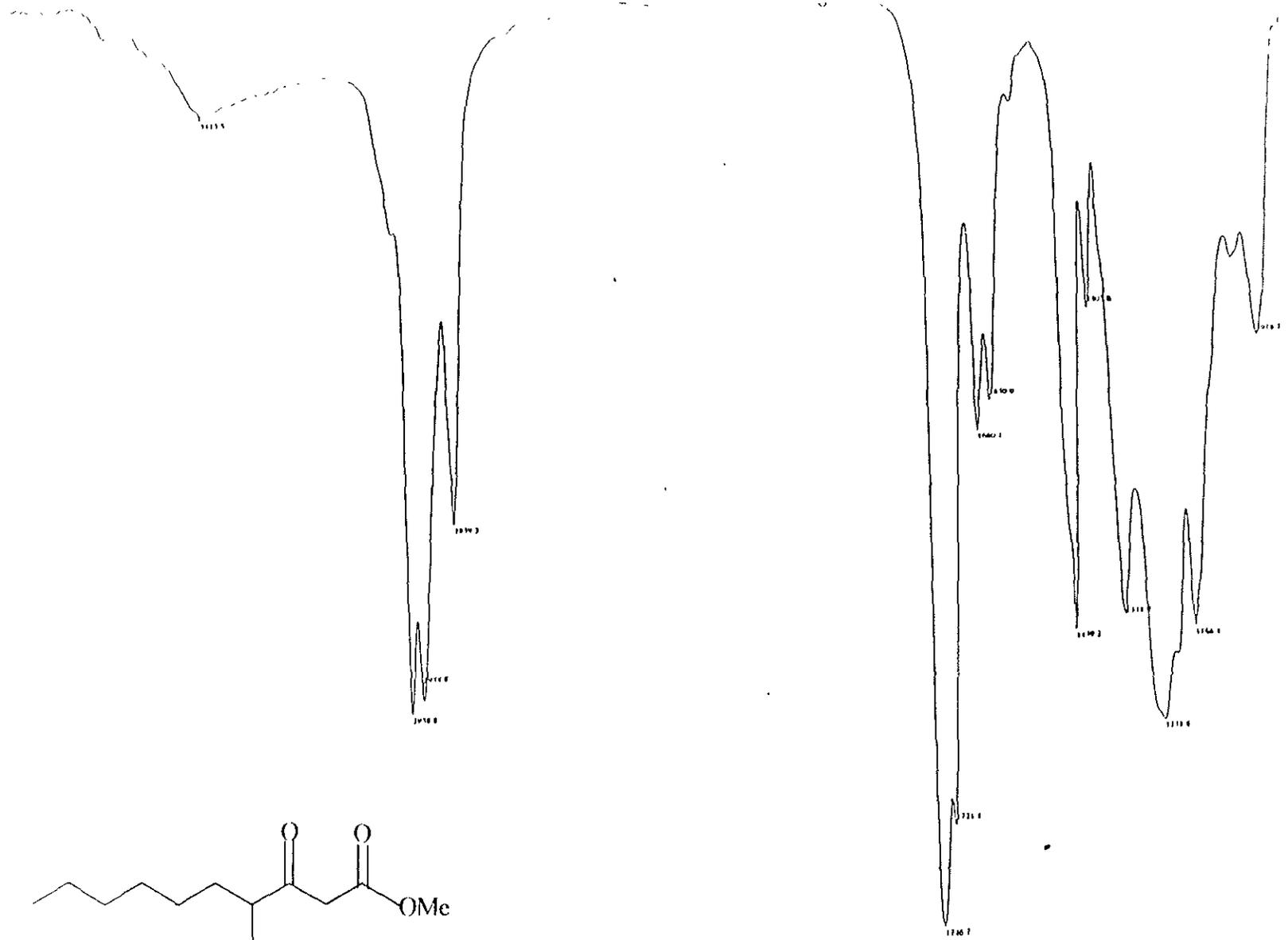
ESPECTRO 5. Espectro de RMN ¹H del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo.



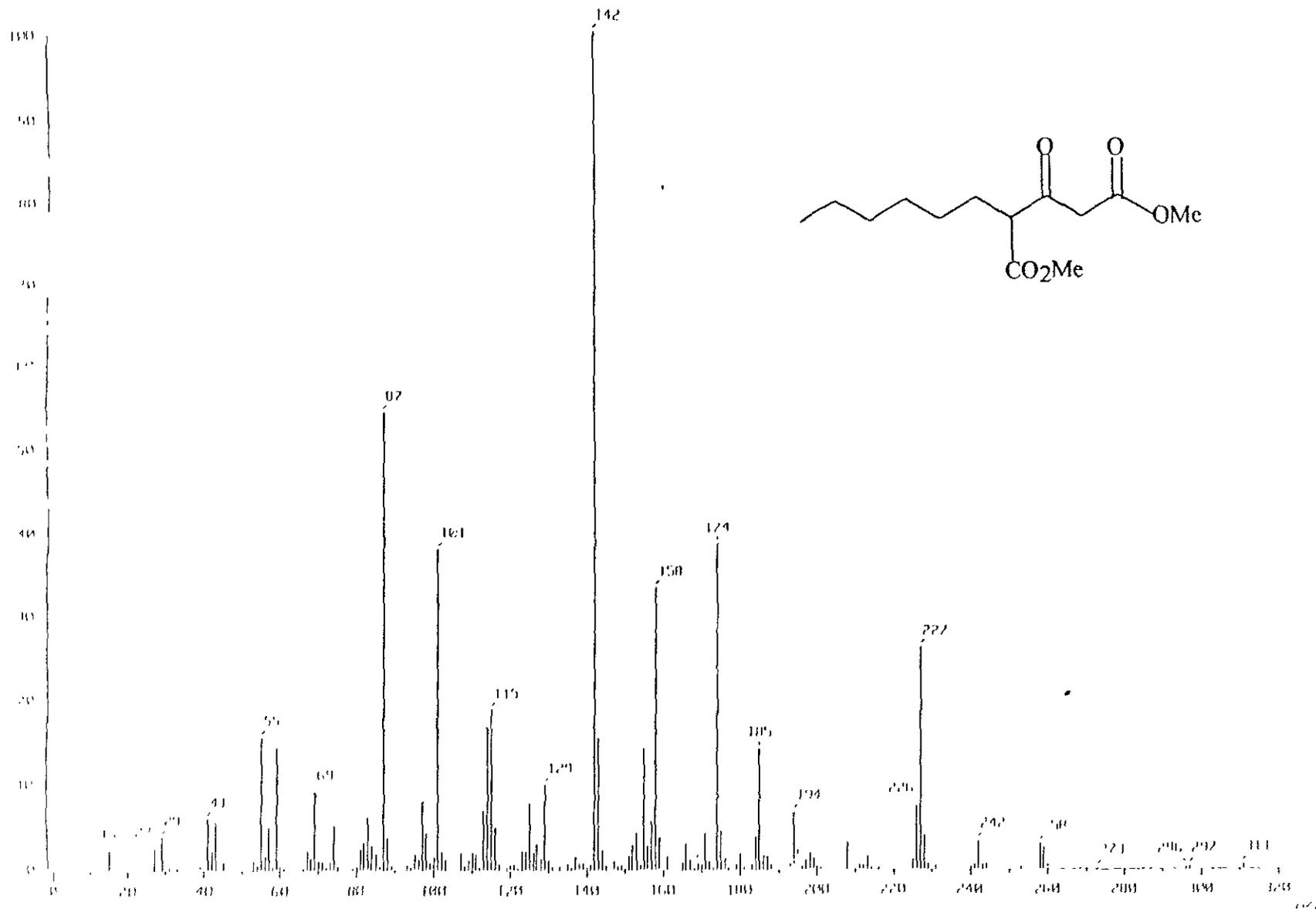
ESPECTRO 6. Espectro de RMN ¹³C del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo.



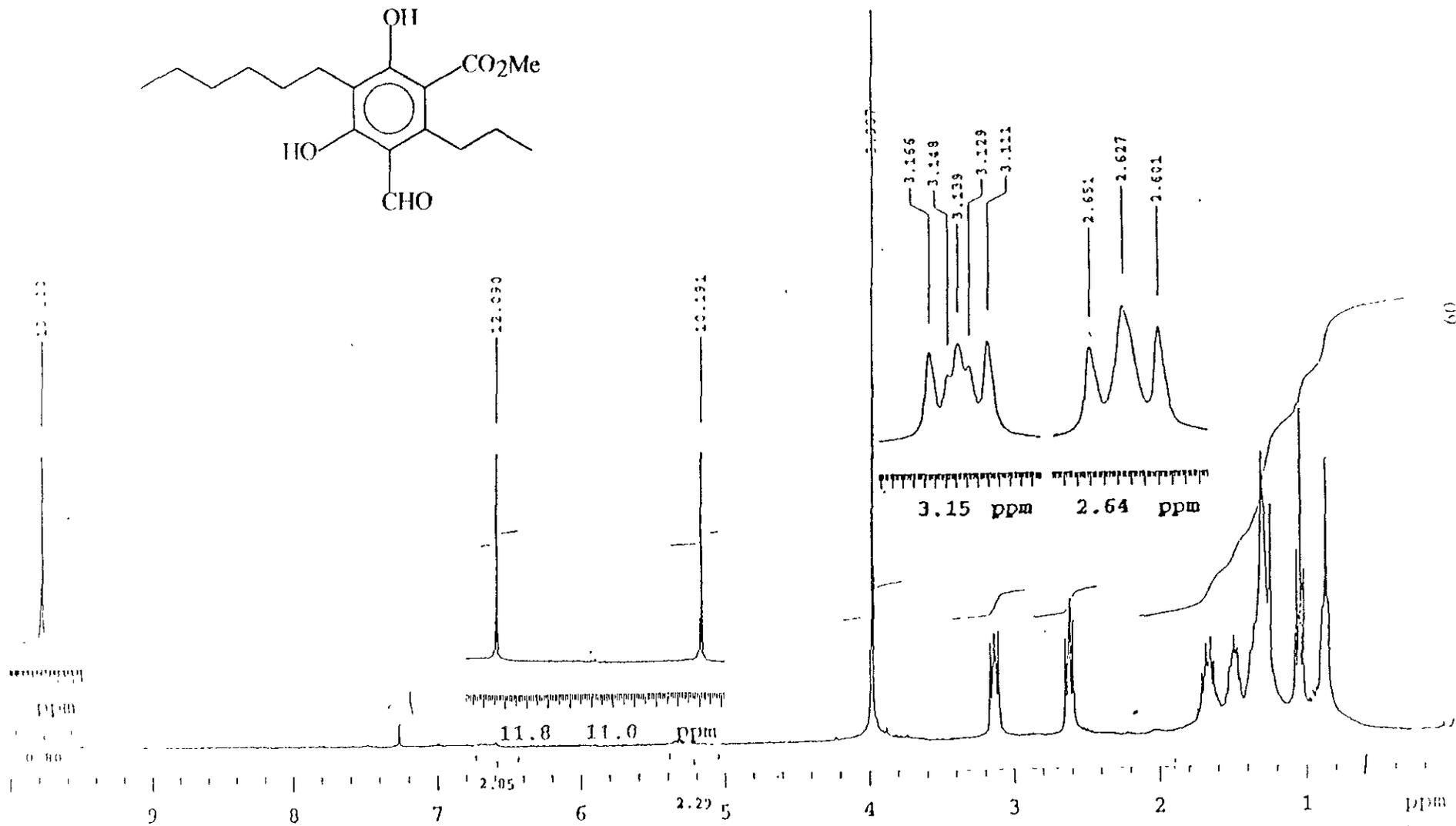
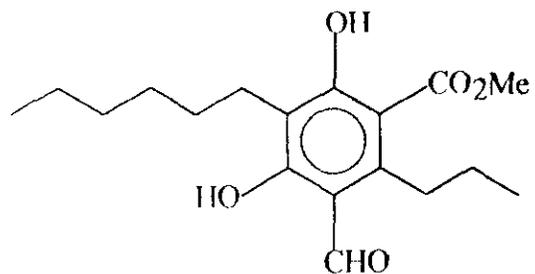
ESPECTRO 7. Espectro de IR del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo



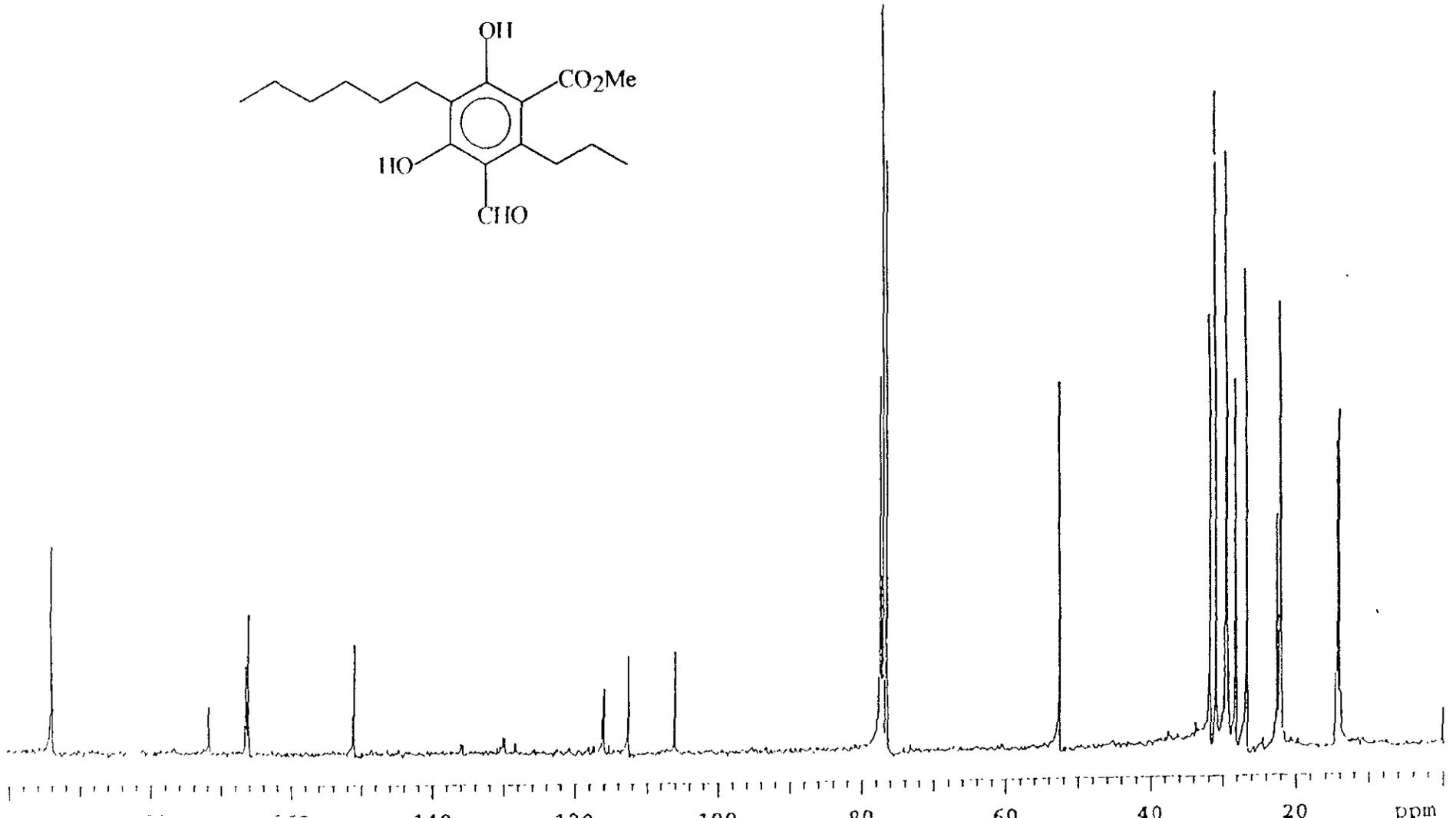
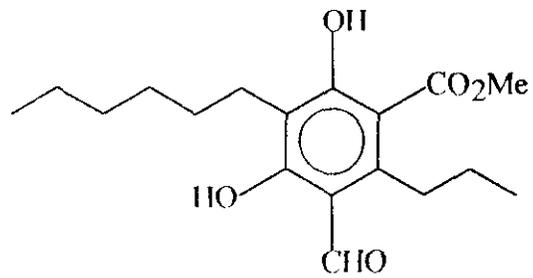
ESPECTRO 8. Espectro de Masas del 4-carbometoxi-4-hexil-3-oxo butanoato de metilo.



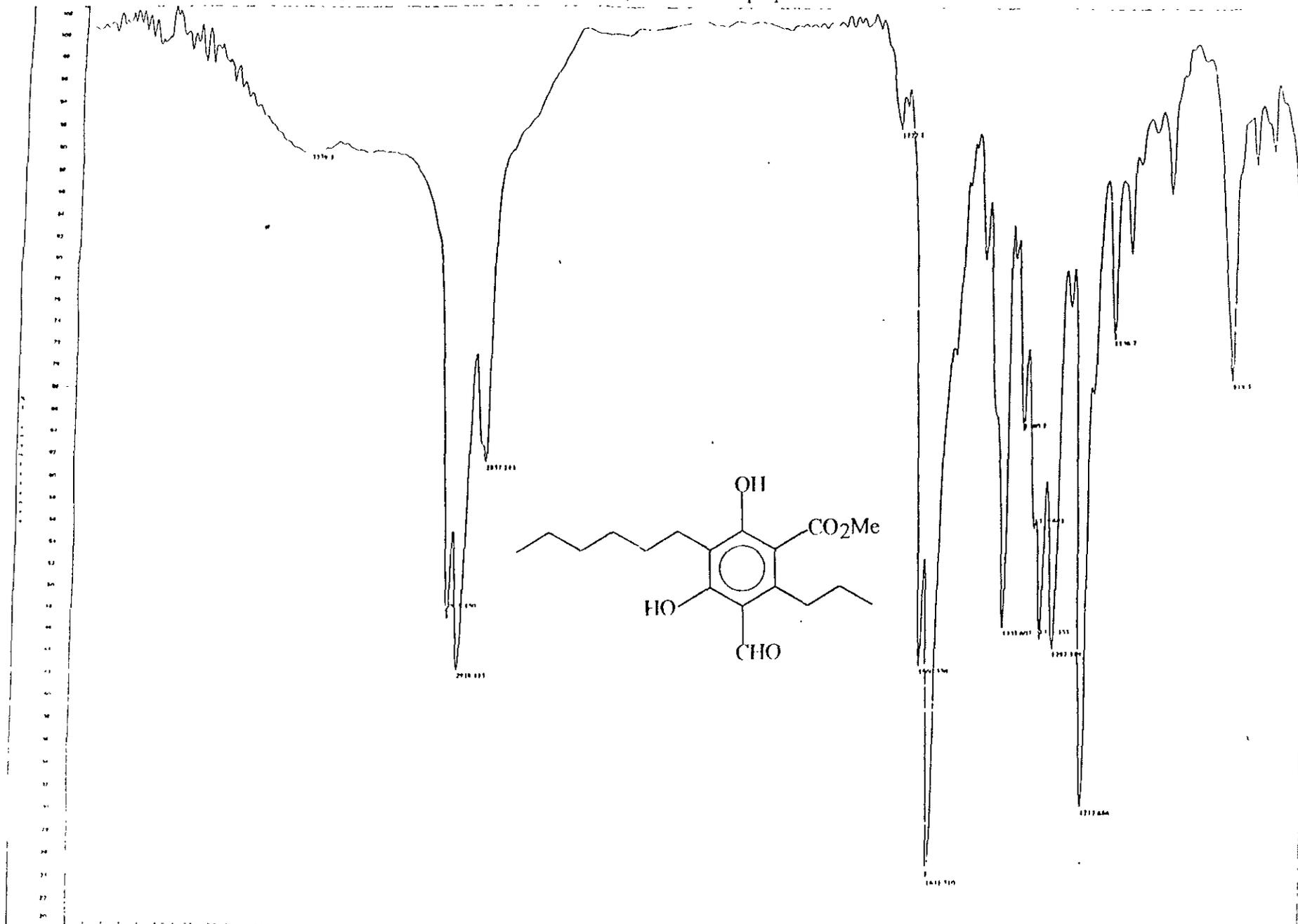
ESPECTRO 9 Espectro de RMN ^1H del 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo



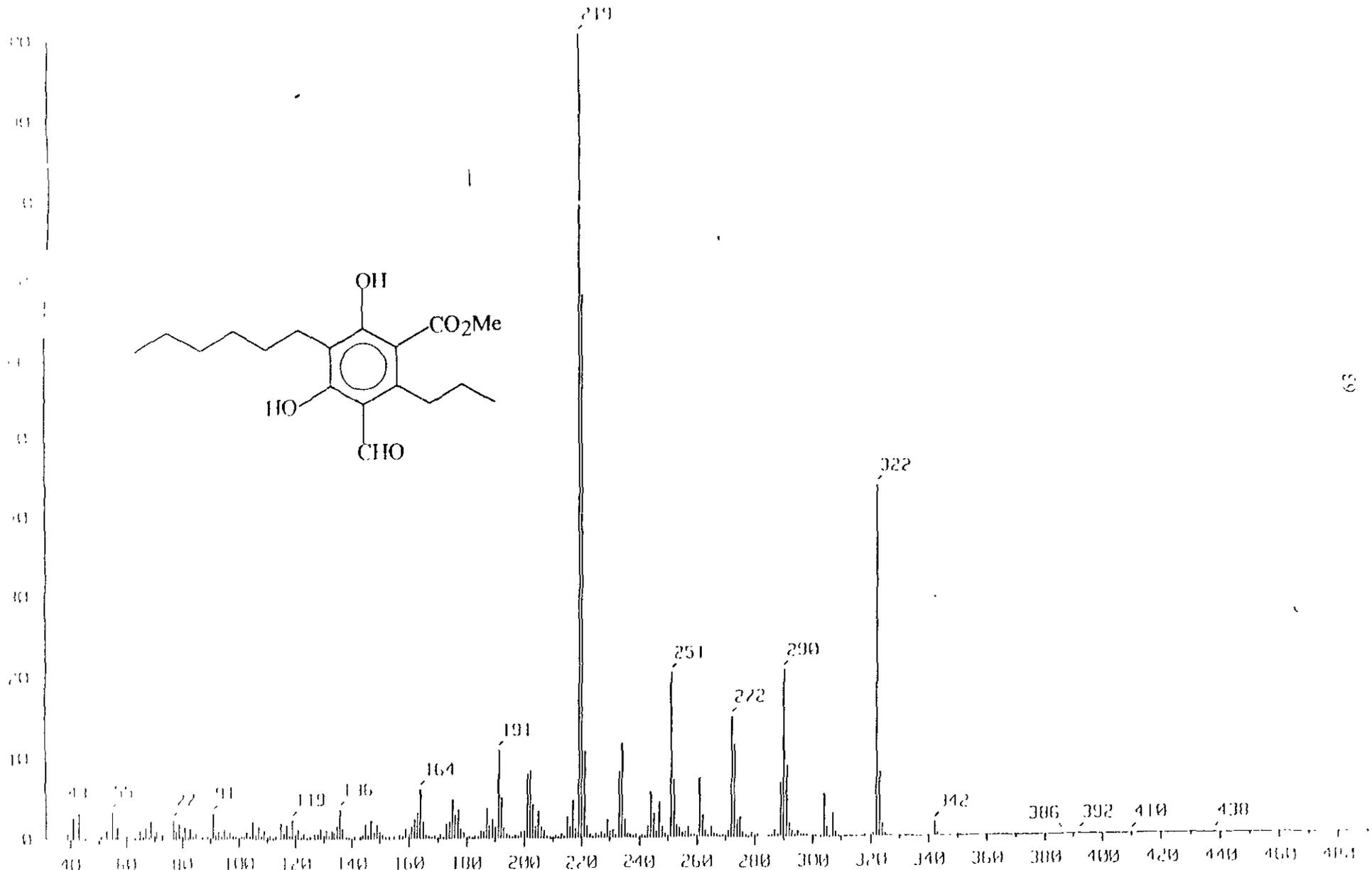
ESPECTRO 10. Espectro de RMN ^{13}C del 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo



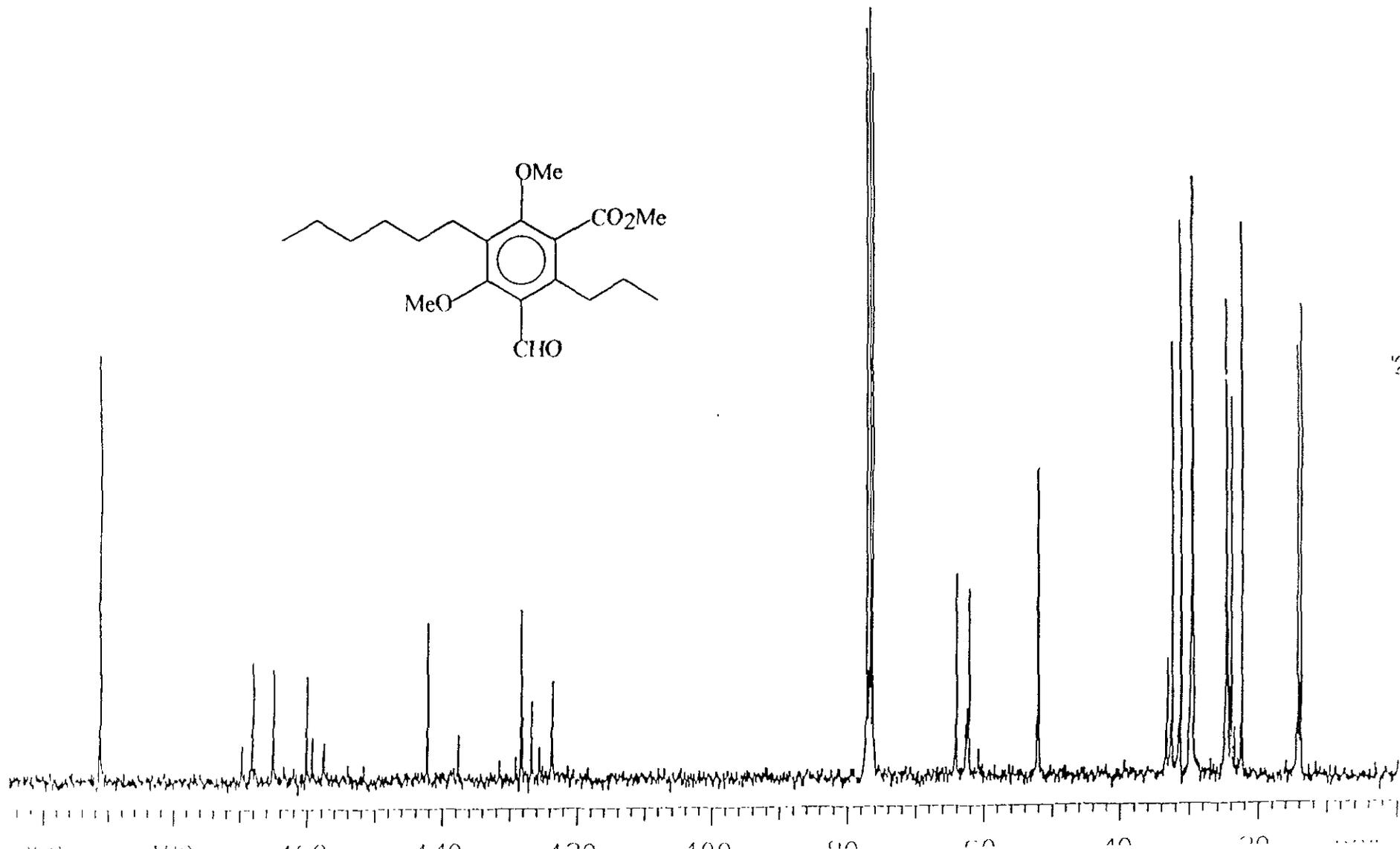
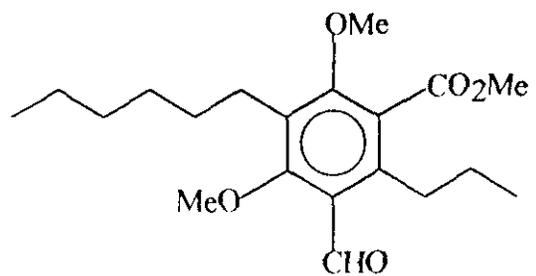
ESPECTRO 11. Espectro de IR del 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo



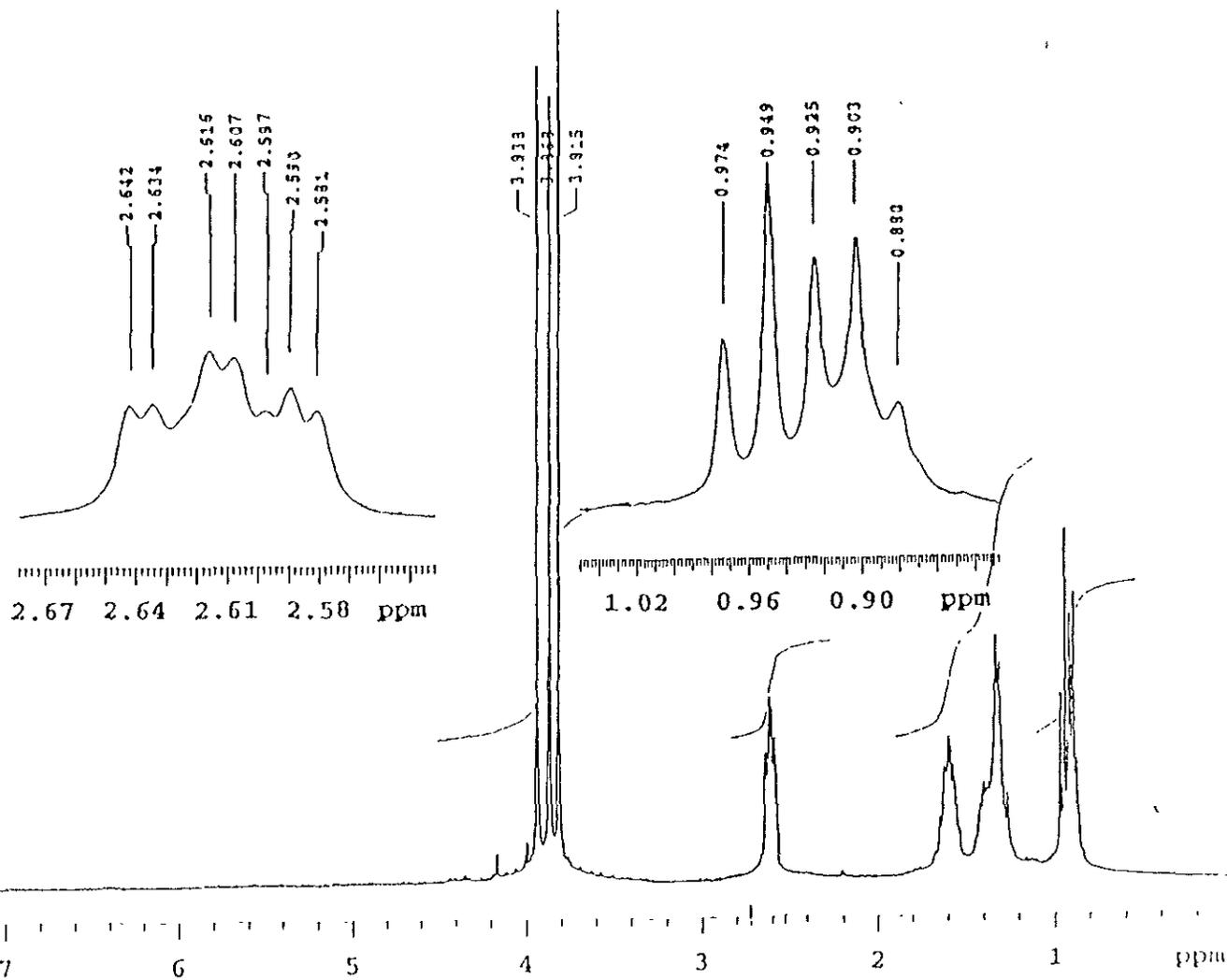
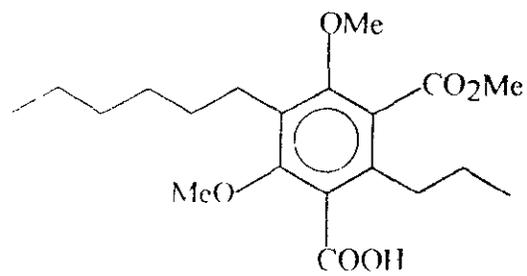
ESPECTRO 12. Espectro de Masas del 3-formil-5-hexil-4,6-dihidroxi-2-propil benzoato de metilo



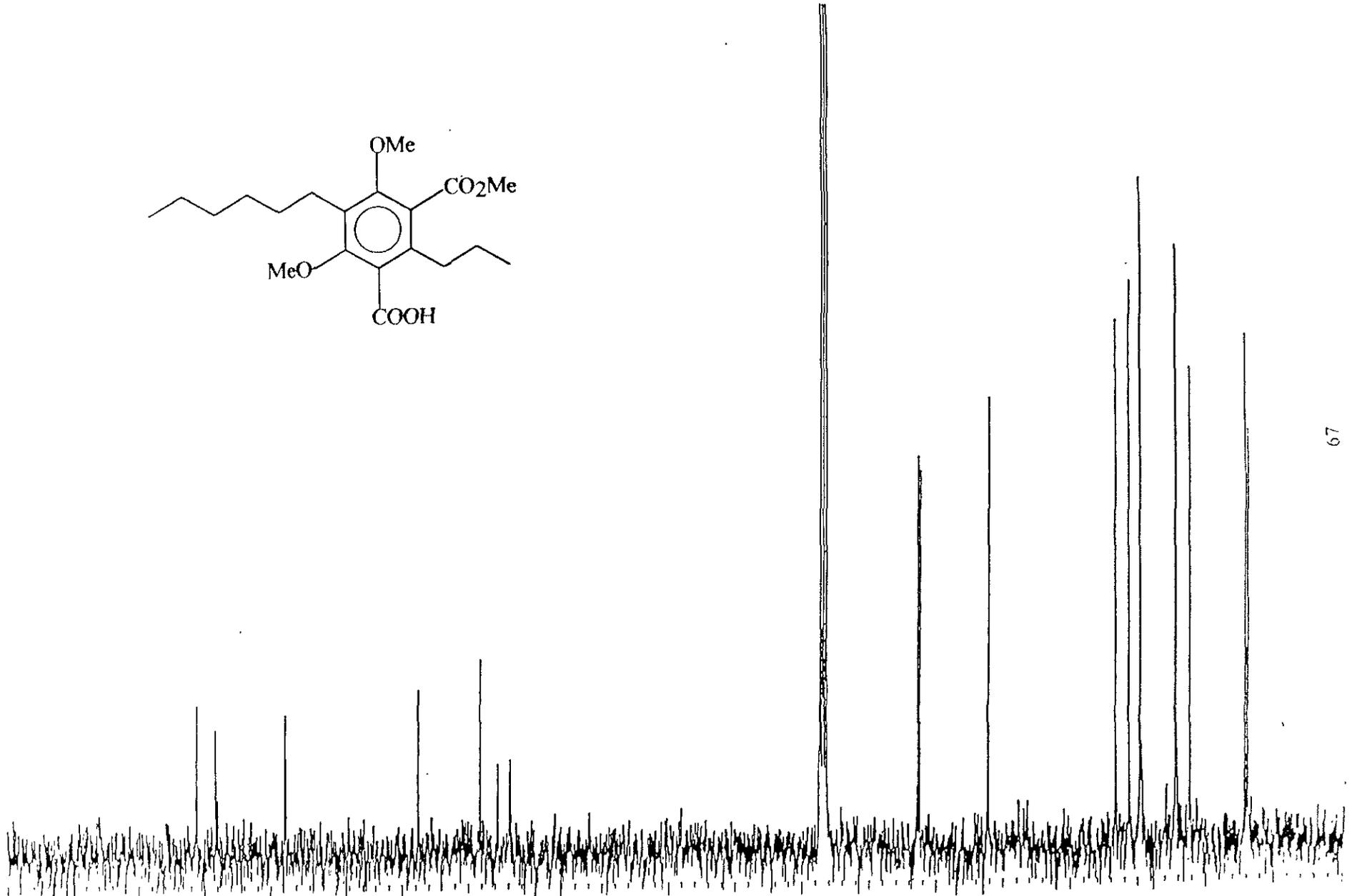
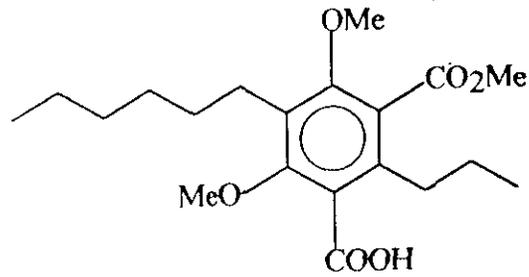
ESPECTRO 14. Espectro de RMN ^{13}C del 3-formil-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoato de metilo



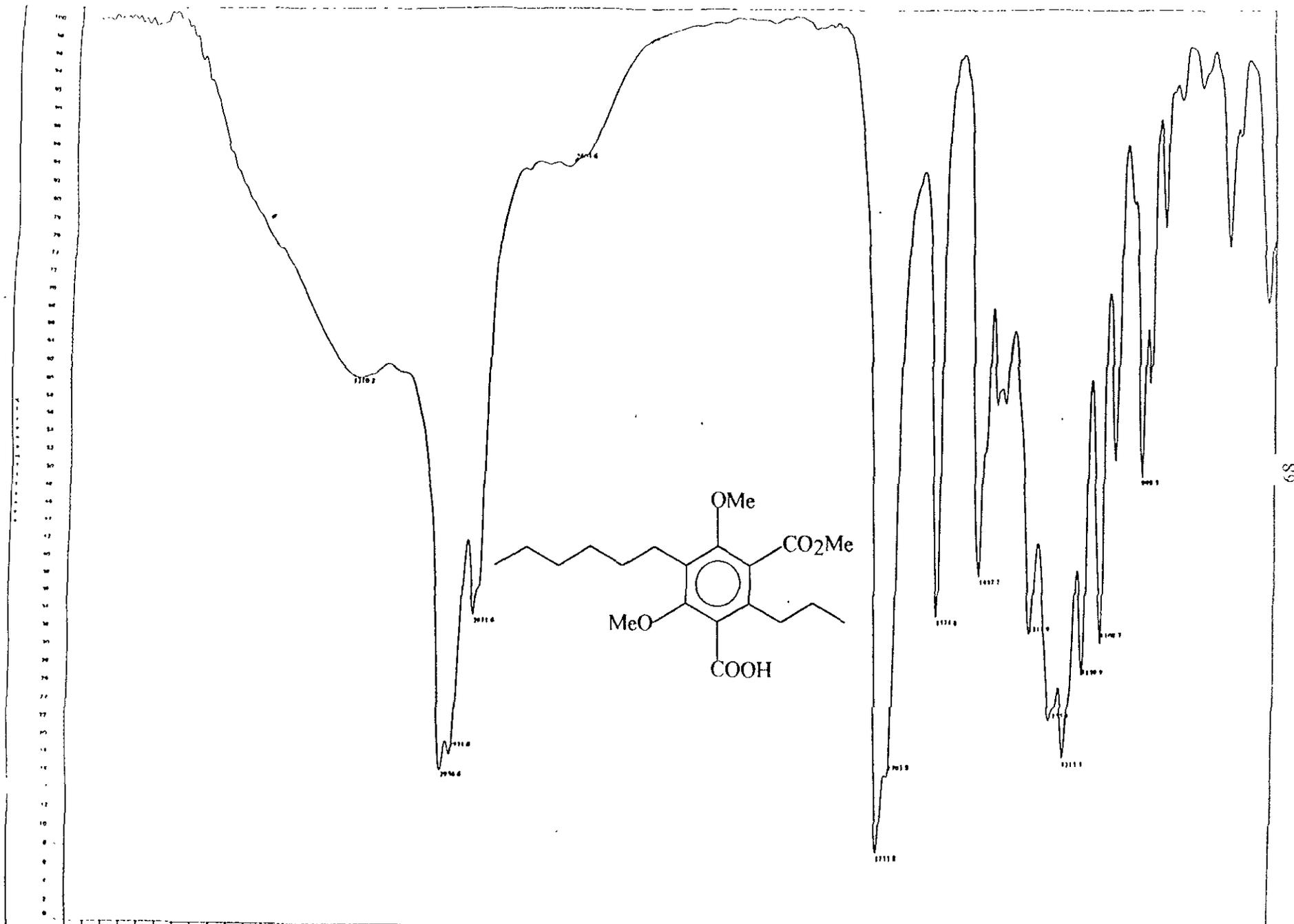
ESPECTRO 15. Espectro de RMN ¹H del ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico



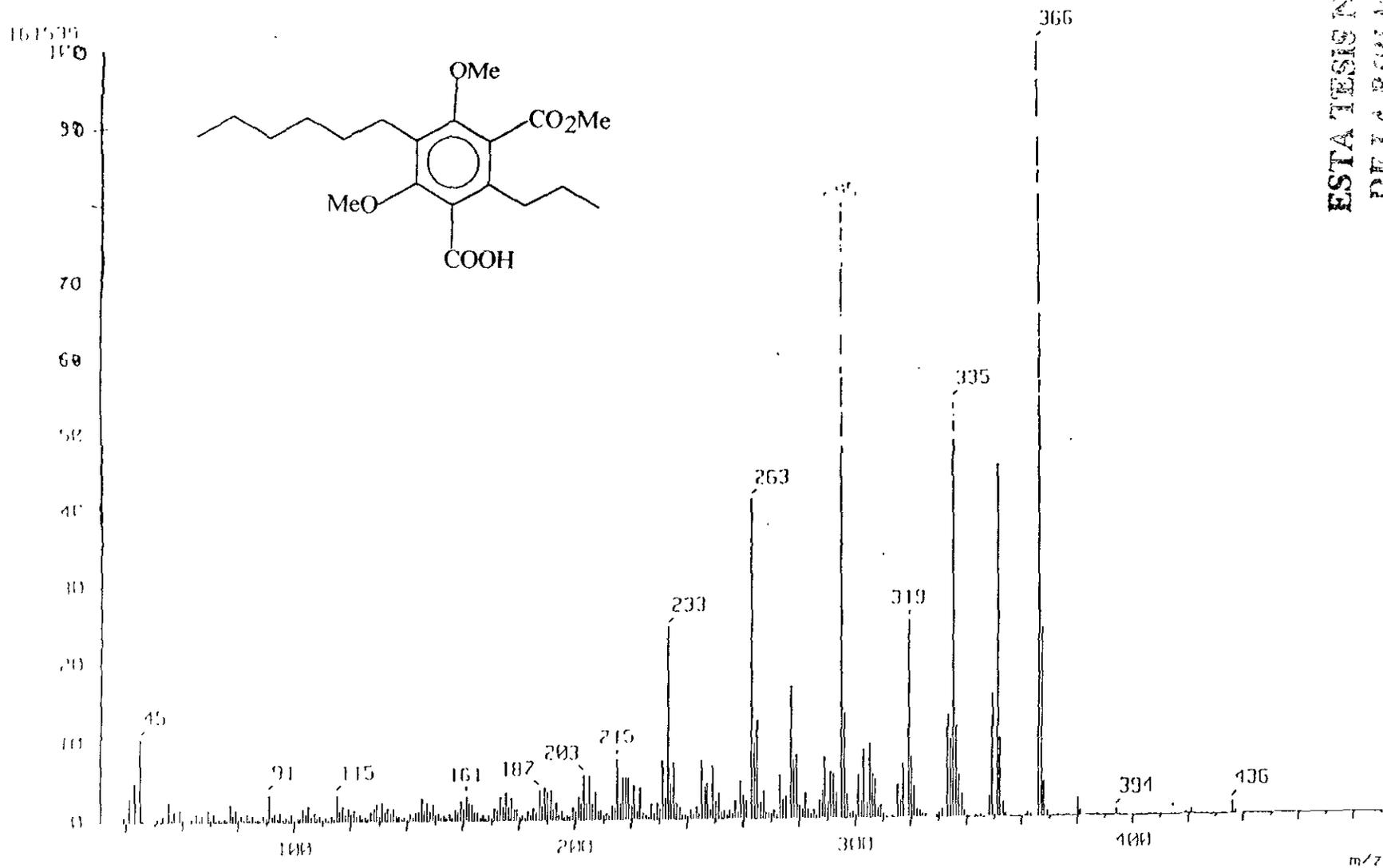
ESPECTRO 16. Espectro de RMN ^{13}C del ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico.



ESPECTRO 17. Espectro de IR del ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico

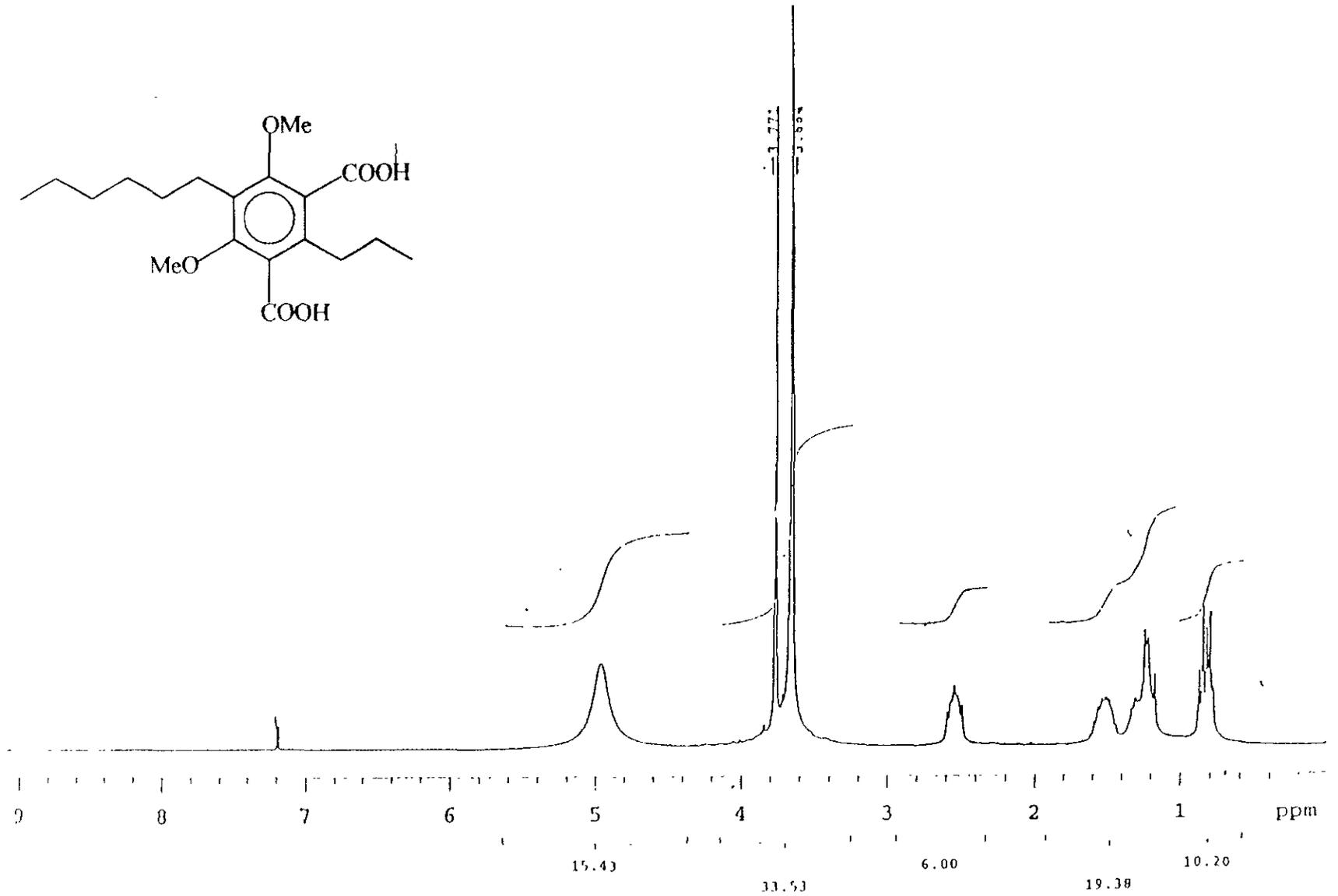
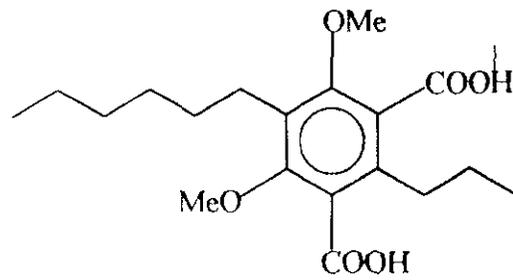


ESPECTRO 18. Espectro de Masas del ác.-3-carbometoxi-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil benzoico

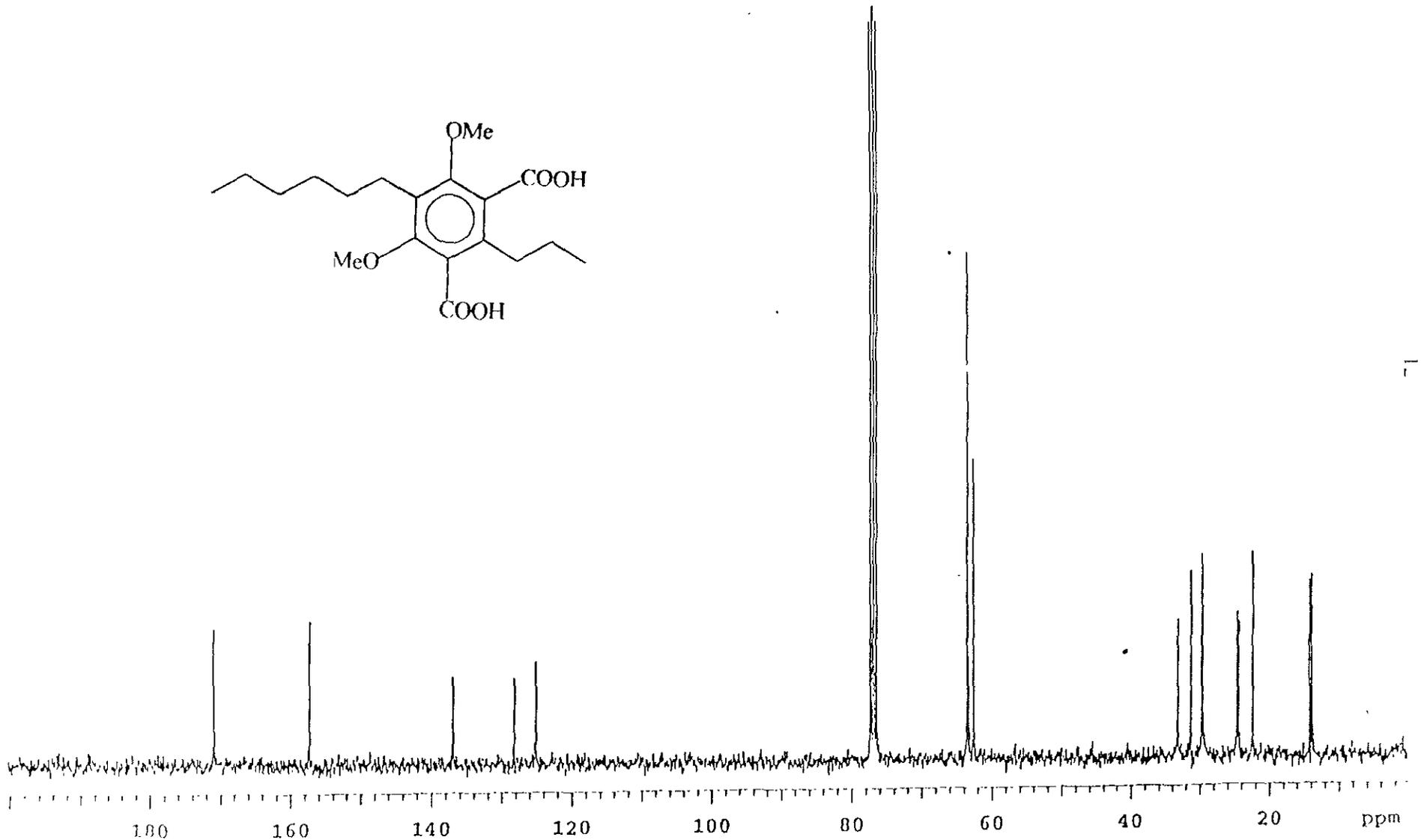
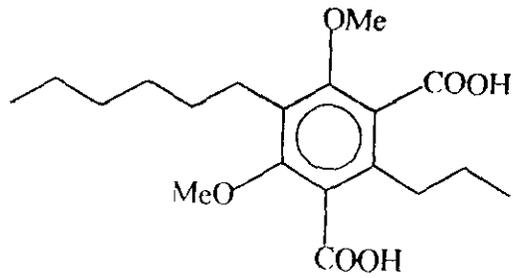


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

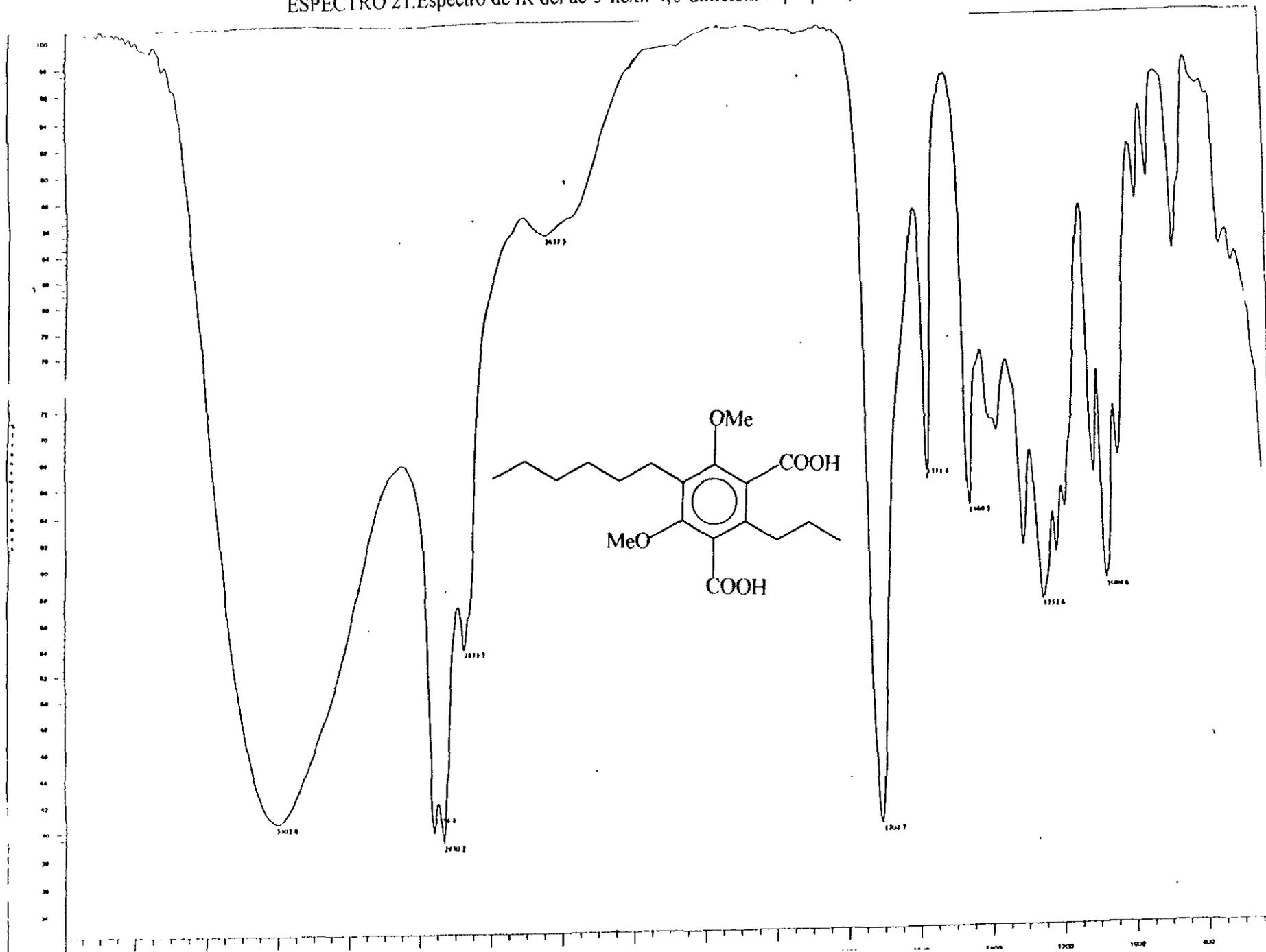
ESPECTRO 19. Espectro de RMN ^1H del ác. -5-hexil-4,6-dimetoxi -2-propil-1,3-bencendioico.



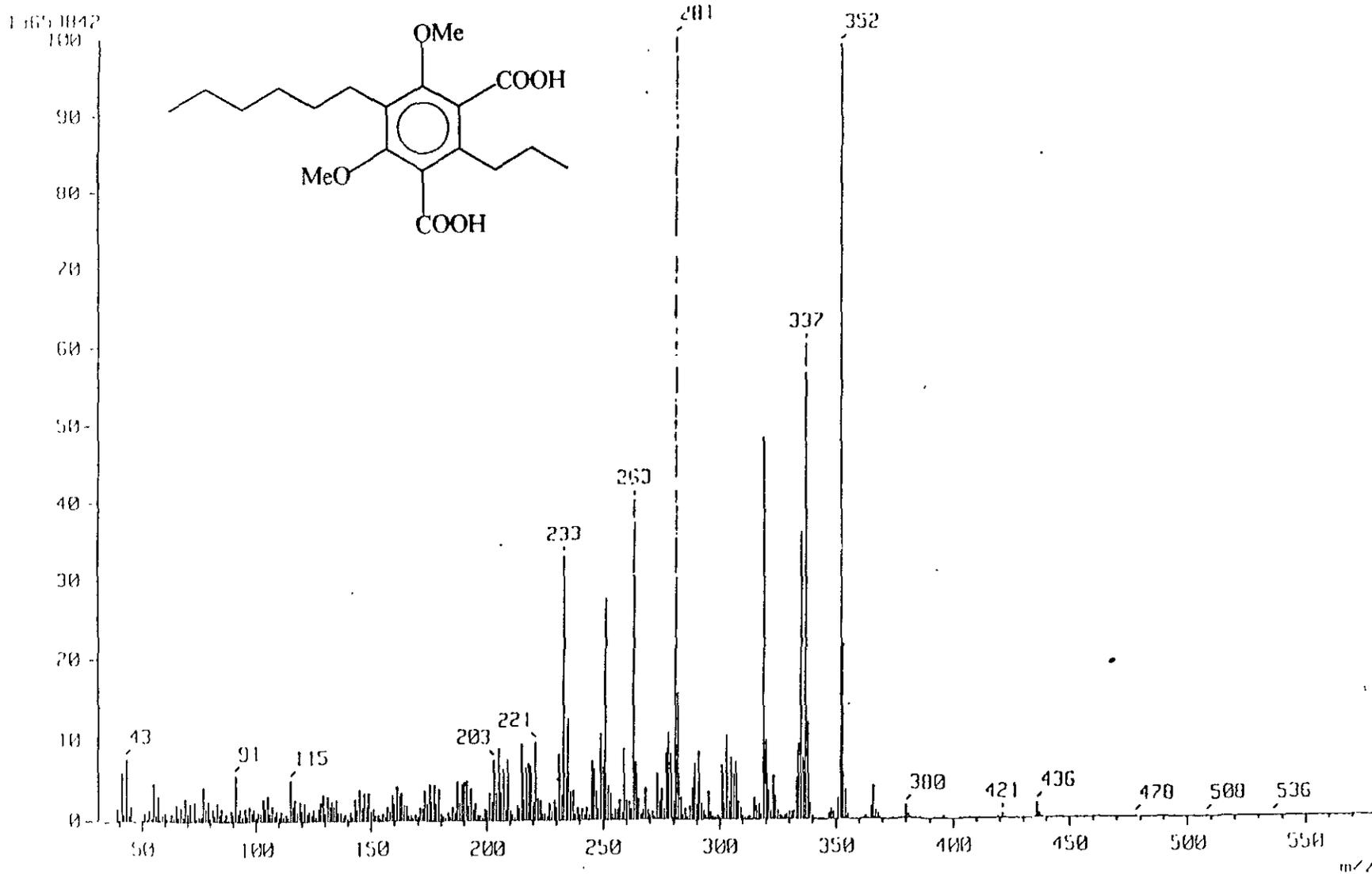
ESPECTRO 20. Espectro de RMN ^{13}C del ác. -5-hexil-4,6-dimetoxi -2-propil-1,3-bencendioico



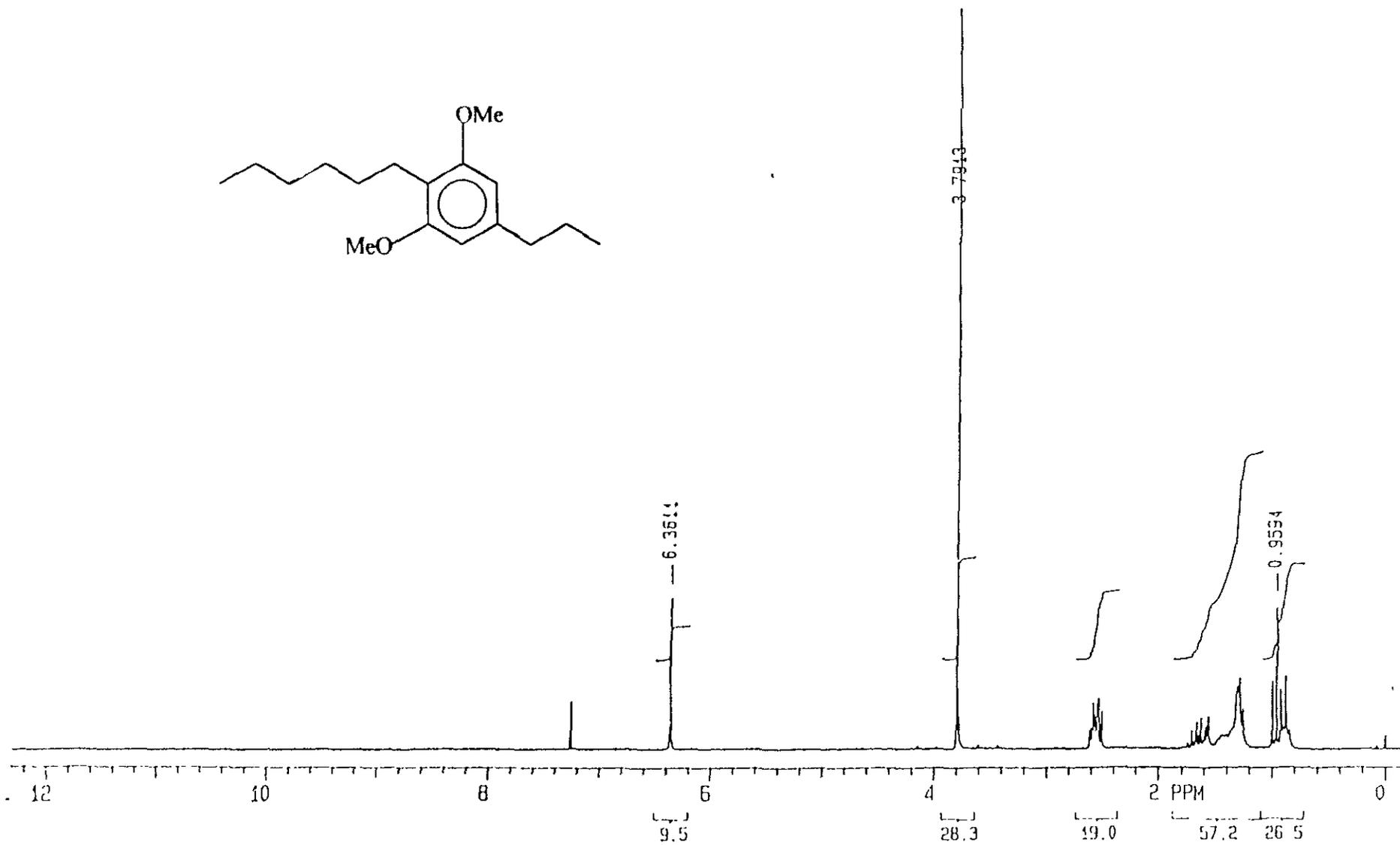
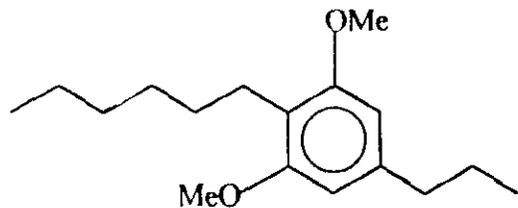
ESPECTRO 21. Espectro de IR del ác-5-hexil-4,6-dimetoxi-2-propil-1,3-bencendioico.



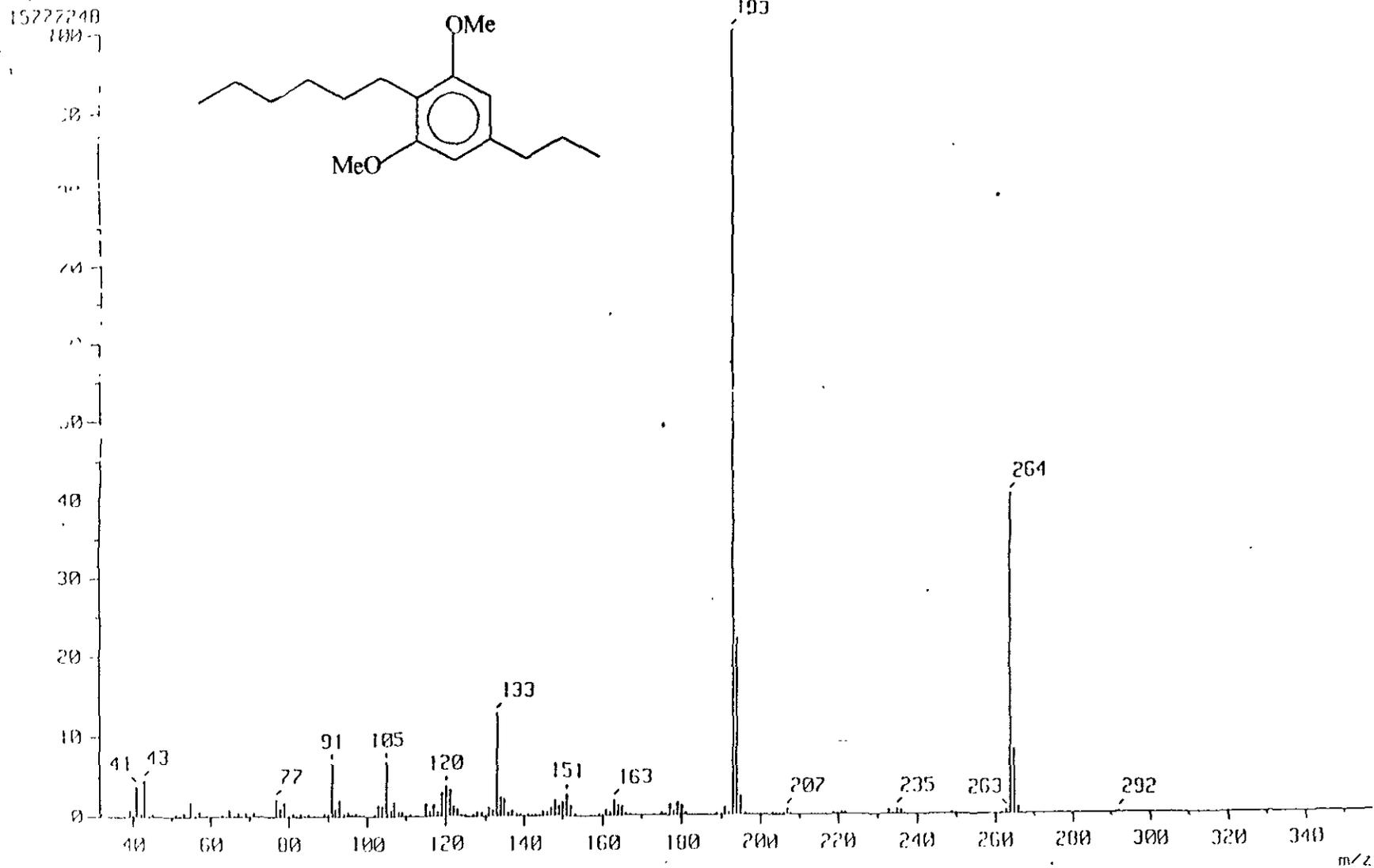
ESPECTRO 22. Espectro de Masas del ác. -5-hexil-4,6-dimetoxi -2-propil-1,3-bencendioico.



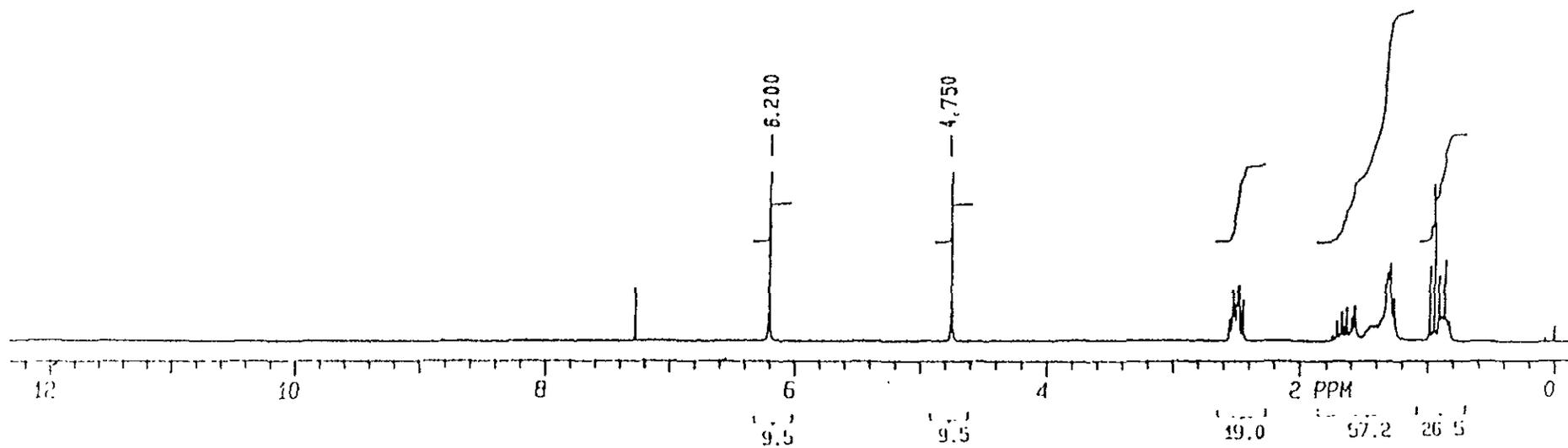
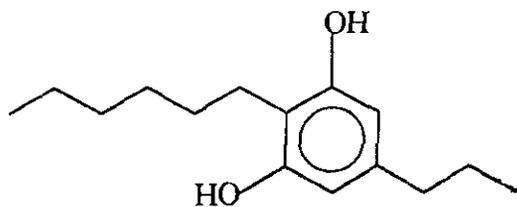
ESPECTRO 23 Espectro de RMN ¹H del 2-hexil-1,3-dimetoxi-5-propil benceno



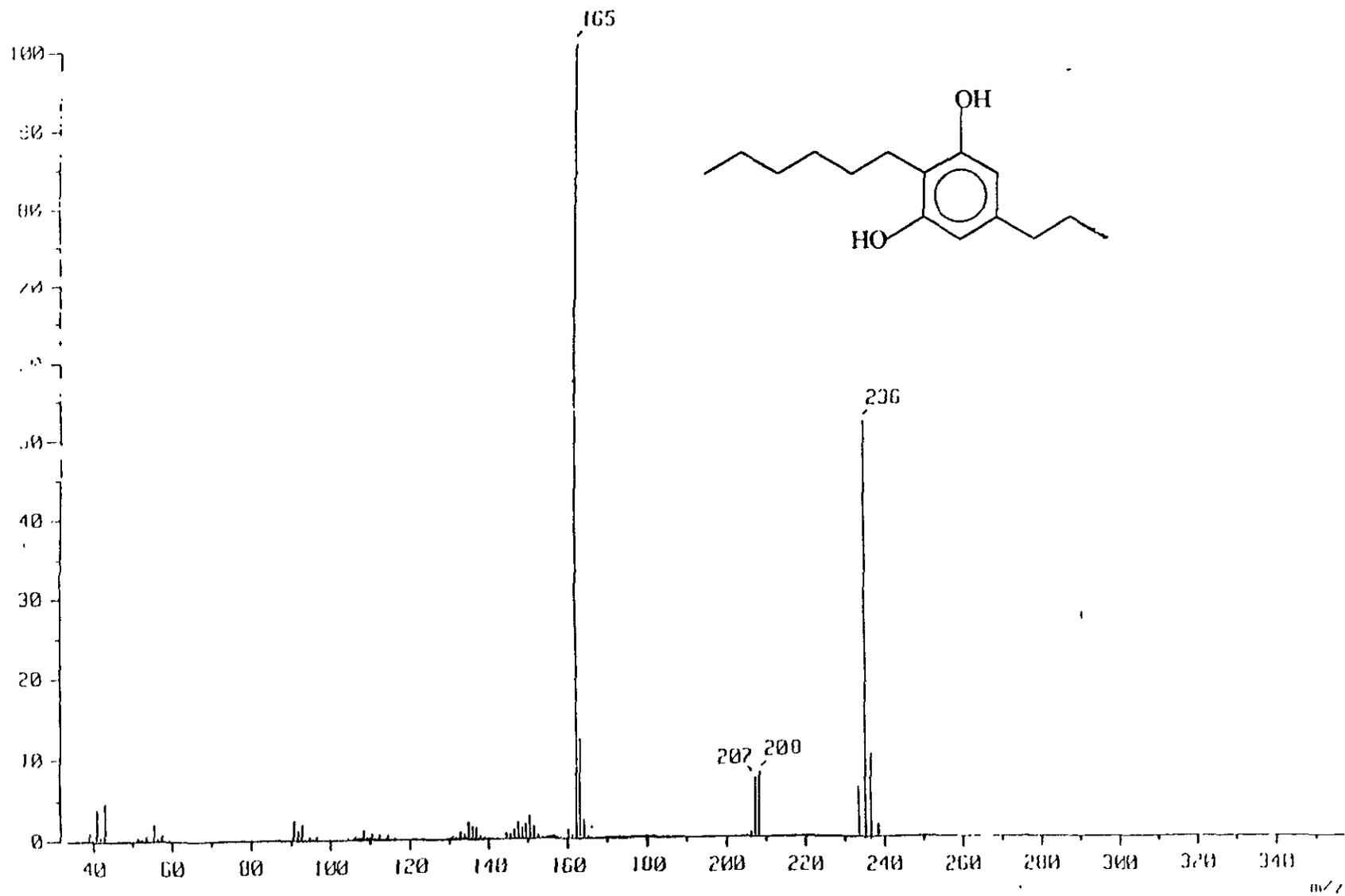
ESPECTRO 24. Espectro de Masas 2-hexil-1,3-dimetoxi-5-propil benceno



ESPECTRO 25. Espectro de RMN ^1H del 2-hexil-5-propil-1,3-bencendiol.



ESPECTRO 26. Espectro de Masas del 2-hexil-5-propil-1,3-bencendiol.



REFERENCIAS

- 1-Solomon, S. *Introduction to General Organic and Biological Chemistry*. McGraw-Hill. USA. **1987**. p. 456.
- 2-Beyer, H. W. *Manual de Química Orgánica*. Reverte. España. **1987**, pp 32-52.
- 3-Nowata, Y.; Ando, K. ; Tamura, G. *J. Antibiotics*. **1969**, 22, 511.
- 4-Goto, T.; Kakisawa, H. ; Hirata, Y. *Tetrahedrom*. **1963**, 19, 2079.
- 5-Birkinshaw, J. H.; Raistrick, H.; Ross, D. J. *Biochem. J*. **1952**, 50, 630.
- 6-Harris, T. M.; Carney, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6734.
- 7-Harris, T. M.; Murray, T. P.; Harris, L. M.; Gumulka, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1974**, 362.
- 8-Barret. A. G. M.; Morris, T. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. **1980**, 2272.
- 9-Danheiser, R. L.; Gee, S. K.; Perez, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 806.
- 10-Danheiser, R. L.; Gee, S. K. *J. Org. Chem.***1984**. 49. 1672.
- 11-Datta, A. H. ; Junjappa, H. *Tetrahedrom Lett.* **1988**, 29, 497.
- 12-Mc Murry, J. *Química Orgánica*. Iberoamericana. México, **1994**, pp 875-877.
- 13-Fessenden, R. J.; Fessenden, J. S. *Química Orgánica*. Iberoamericana. México, **1983**. 700-703.
- 14-Dieckmann. W. *Ann.* **1901**, 27, 317.
- 15-Yamada, Y.; Ishii, T. ; Kimura, M.; Osaka, K. *Tetrahedrom*. **1981**. 22, 1353.
- 16-Boger. D. L.; Mullican, M. D. *J. Org. Chem.* **1980**. 45. 5002.
- 17-Ye. B.; Qiao, L. H.;Zhang, Y. B.; Wu, Y. L. *Tetrahedrom*. **1994**. 50, 9061.

- 18-Jung, M. E. *Tetrahedrom*. **1976**, 32, 3.
- 19-Covarrubias, Z. A.; González, L. A. *Tetrahedrom Lett*. **1998**, 39, 2881.
- 20-Covarrubias, Z. A.; Maldonado, L. A.; Ríos, E. *Synthetic. Comm*. **1998**.28,18.
- 21-San German, S. L. L. *Síntesis de resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol. y síntesis total del 7-metoxi-6-metil-5-hidroxi-ftalido*. Tesis de Licenciatura. México. **1999**.
- 22-Kanda. N.; Ishizaki, N. I.; Oshima, M.; Handa, A.; Kitahara, T. *J. Antibiotics*. **1975**. 28, 935.
- 23-Kitahara, T.; Kanda, N. *J. Antibiotics*. **1975**, 28, 943.
- 24-Achenbach, H.; Kohl, W.; Kunze, B. *Chem. Ber*. **1979**. 112, 1841.
- 25-Kotnis. A. S. *Tetrahedrom Lett*. **1991**, 29, 3441.
- 26-Brandsma, L.; Verkrujisse, H. D. *Synthesis of acetylenos, allenos and cumulenos*. Elsevier Scientific Publishing Company, Netherlands, **1981**. 101-102.
- 27-Covarrubias, Z. A. *Síntesis del ácido-5-benzoil-6-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2a)pirrol-1-carboxílico*. Tesis de Maestría (Química Orgánica), México, **1989**, p. 40.
- 28.Veliev . M. G.; Guseinov, M. M. *Synthesis*, **1980**, 461.
- 29-Olah, G. H.; Narang, S. C; Gupta, B. G.; Malhorta, R. *J. Org. Chem*. **1979**, 44, 1247.
- 30-Commision on the Nomenclature of Organic Chemistry. *J. Am. Chem. Soc*. **1960**, 82, 5545.