

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE LA  
6-HIDROXI-7-METOXICUMARINA Y LA 7-HIDROXI-6-  
METOXICUMARINA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Q U Í M I C A**

**P R E S E N T A  
TANIA SEGURA MOCTEZUMA.**

**MÉXICO, D.F.**

**2006.**



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.

**JURADO ASIGNADO**


**Presidente : Prof. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ**  
**Vocal : Prof. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET**  
**Secretario : Prof. FERNANDO LEÓN CEDEÑO**  
**1er. Suplente : Prof. BLAS FLORES PÉREZ**  
**2do. Suplente : Prof. DANIEL MÉNDEZ ITURBIDE**

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**


**Laboratorio 203. Departamento de Química Orgánica.**

**División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química. UNAM.**

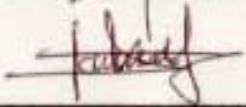
**Asesor del tema:** \_\_\_\_\_

  
**Q. FERNANDO LEÓN CEDEÑO**

**Asesor del tema:** \_\_\_\_\_

  
**M. en C. MARTHA MENES ARZATE**

**Sustentante:** \_\_\_\_\_

  
**TANIA SEGURA MOCTEZUMA**

**El presente trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio 203 en el Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Q. Fernando León Cedeño y la supervisión técnica de la M.en C. Martha Menes Arzate, con el apoyo de DGAPA-UNAM (proyecto IN230202).**

**Dedicada**

**A mis**

**Padres**

**Porque gracias a ustedes aún sigo aquí**

## AGRADECIMIENTOS

A la UNAM que me permitió realizar mis estudios, contribuyendo a mi formación.

A la maestra Yazmín Arellano porque sin usted no hubiera llegado al laboratorio 203.

A mis tutores:

El maestro Fernando León que me recibió amablemente en su laboratorio, apoyo mi aprendizaje dentro y fuera de el, se dio tiempo de responder mis dudas y me dio la confianza para lograr terminar mi tesis.

La maestra Martha Menes, que estuvo al pendiente de mi trabajo, escuchando mis dudas y ayudándome en todo momento, usted al igual que el maestro León ha sido un ejemplo y un gran apoyo para mí.

Al maestro Agustín Palma que siempre tuvo tiempo de escucharme y ayudarme a resolver mis problemas.

A mi amiga Cristina Jiménez porque tuvo la paciencia de enseñarme a trabajar en el laboratorio.

A Victoria, Karina, Adriana, Alejandra, Rogelio, Diego, Ricardo y Paola. Porque con su trabajo contribuyeron a que esta tesis se llevara a cabo.

A mis sinodales el maestro Stivalet y el Dr. Francisco Yuste gracias por las sugerencias aportadas a este trabajo.

A la maestra Patricia Elizalde y a mis compañeros de laboratorio 203: Maru, Cristina Paredes, Ricardo, Pancho, y Angel que hicieron que mi estancia fuera muy agradable.

A la maestra Margarita Romero, gracias por el interés mostrado hacia este trabajo y por haber elaborado junto con el maestro León los espectros de resonancia.

A la maestra Maricela Gutiérrez, a la QFB. Margarita Guzmán y a la maestra Georgina Duarte por la realización de los espectros de IR y masas.

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>RESUMEN</b> .....                                       | 1  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....                               | 2  |
| 1.1. Antecedentes históricos .....                         | 2  |
| 1.2. Química .....   | 3  |
| 1.3. Distribución y utilidad en la naturaleza .....        | 4  |
| 1.4. Actividad anticoagulante .....                        | 5  |
| 1.5. Actividad anticancerígena .....                       | 6  |
| Antecedentes .....   | 7  |
| 2.1. Oxidación de aldehidos.....                           | 7  |
| 2.2. Obtención de aminas primarias.....                    | 7  |
| 2.2.1. Reacción de Curtius .....                           | 7  |
| 2.3. Síntesis de fenoles.....                              | 10 |
| 2.3.1. A partir de una amina aromática primaria .....      | 10 |
| 2.3.2. La reacción de Baeyer-Villiger.....                 | 11 |
| 2.4. Síntesis de cumarinas .....                           | 14 |
| 2.4.1. Reacción de Perkin.....                             | 14 |
| 2.4.2. Reacción de Knoevenagel .....                       | 15 |
| 2.4.3. Reacción de Pechmann.....                           | 16 |
| 2.4. Síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina .....       | 18 |
| 2.4.4.1. Utilizando el método de Perkin .....              | 18 |
| 2.4.4.2. Utilizando el método de Pechmann .....            | 19 |
| 2.4.4.3. Utilizando el método de Pechmann modificado ..... | 19 |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.4.4.4. Utilizando la reacción de Wittig .....  | 20        |
| 2.4.5. Síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.....  | 21        |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....  | <b>22</b> |
| Hipótesis .....  | 22        |
| Metodología .....  | 23        |
| <b>4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....  | <b>26</b> |
| 4.1. Síntesis del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico y del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.....           | 28        |
| 4.2. Síntesis de la azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo y de la azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo..... | 37        |
| 4.3. Síntesis del 2,5-dihidroxianisol y del 2,4-dihidroxianisol.....                                     | 44        |
| 4.4. Síntesis del 3,3-dietoxipropanoato de etilo.....  | 58        |
| 4.5. Síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.....  | 62        |
| 4.6. Síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina.....  | 64        |
| <b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....   | <b>72</b> |
| 5.1. Obtención del ácido carboxílico.....  | 73        |
| 5.2. Obtención de la azida de acilo.....   | 74        |
| 5.3. Obtención del 2,5-dihidroxianisol.....  | 76        |
| 5.4. Obtención del 2,4-dihidroxianisol .....   | 77        |
| 5.5. Obtención de la 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona .....  | 77        |
| 5.6. Obtención del 3,3-dietoxipropanoato de etilo... ..  | 78        |
| 5.7. Obtención de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (método convencional) .....                              | 79        |



5.8. Método general para la obtención de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina y la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (calentamiento con microondas).....79

**6. CONCLUSIONES** .....81

**7. BIBLIOGRAFÍA** .....82

**ANEXO**.....85

Abreviaturas.

Espectros.

---

## **RESUMEN.**

Desde hace varios años se creó un proyecto de investigación multidisciplinario entre dos dependencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el propósito de encontrar nuevos fármacos que actúen estimulando el sistema inmunológico y sea propiamente este sistema el que controle y erradique enfermedades tales como el cáncer,

El objetivo principal que se persigue dentro de este proyecto, es el de llevar a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, la síntesis de una amplia gama de compuestos orgánicos los cuales por diversos antecedentes se espera que presenten actividad antitumoral. Tal es el caso de algunas cumarinas, ciertos estilbenos y determinados esteroides. Una vez que se logran sintetizar estos compuestos, son entregados al departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, donde se realizan las pruebas biológicas pertinentes que permiten determinar su posible actividad inmunoactivadora.

El trabajo de tesis que a continuación se presenta tiene como objetivo principal la síntesis de dos derivados de la cumarina, la 7-hidroxi-6-metoxicumarina y la 6-hidroxi-7-metoxicumarina, a través de la reacción de Pechmann.

Dentro del mismo proyecto, se busca además de sintetizar compuestos de interés biológico, mejorar las rutas de síntesis empleando técnicas alternas que permitan la reducción tanto en los tiempos de reacción como en el uso de disolventes.

---

## 1. INTRODUCCION.

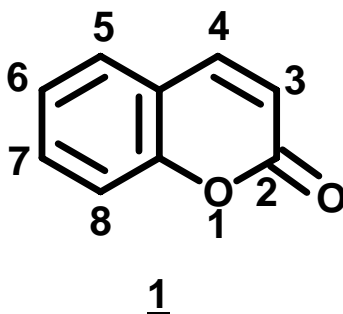
### 1.1. Antecedentes históricos<sup>1</sup>.

El aislamiento de la cumarina (1) fue reportado por Vogel en Munich en 1820. Él asoció el placentero olor del haba de Tonka de Guinea, con el del trébol dulce, el cual desprende el característico aroma del heno recién cortado.

El termino cumarina, se origina de la palabra caribeña “Coumarou” por el árbol de trébol que en algún tiempo fue conocido en botánica como coumarouna odorata Aubl.<sup>2</sup>

La síntesis de la cumarina (1) tuvo lugar por primera vez en 1868.

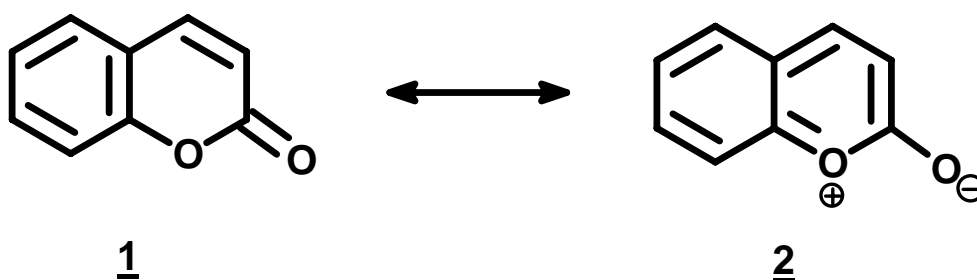
Con el propósito de sintetizar el primer perfume vegetal, William Henry Perkin trató la sal de sodio del o-hidroxibenzaldehído con anhídrido acético y obtuvo la cumarina, (1) idéntica a la que había sido aislada a partir del haba de Tonka. Perkin, además de la síntesis, da a conocer en ese mismo año la fórmula molecular de la cumarina  $C_9H_6O_2$  y su estructura  $CH_3CO-C_6H_3=C=O$ , pero ésta última resultó incorrecta. Es hasta que se incorpora la teoría de deslocalización electrónica cuando Strecker, Fitting, y Tiemann proponen la estructura que va de acuerdo a las propiedades químicas de la cumarina y que hasta ahora es la universalmente aceptada.<sup>3</sup>



---

## 1.2. Química.<sup>4</sup>

Las cumarinas son lactonas constituidas químicamente por la fusión de un anillo de benceno y un anillo de 1,2-pirona. La cumarina es una especie no aromática. Aunque en algunos aspectos pudiera pensarse que su anillo heterocíclico posee propiedades aromáticas, el balance se inclina ampliamente a favor de las propiedades alifáticas. La aromaticidad completa en la cumarina solo puede darse si la función O-CO contribuye con dos electrones para formar un sistema de 10 electrones  $\pi$ , generándose así la forma canónica (**2**) (Esquema 1).



Esquema 1.

No hay evidencia espectroscópica que sugiera esta deslocalización. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H las señales de la cumarina de los protones presentes en C-3 y C-4 aparecen en la región olefínica en 6.45 ppm y 7.09 ppm respectivamente, con una constante de acoplamiento de 10Hz. Estos valores son típicos de un alqueno cis, más que de un anillo aromático.

Sin embargo, la cumarina muestra algo de carácter aromático en su patrón de reactividad. Es susceptible a la sustitución electrofílica, preferentemente en el anillo bencénico en la posición C-6 y bajo condiciones más drásticas, un segundo grupo puede ser introducido en C-3. Las propiedades del anillo heterocíclico de la cumarina son influenciadas por la presencia de ciertos sustituyentes.

---

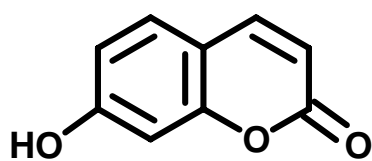
Así un grupo hidroxilo en C-4 incrementa la nucleofilia de la pirona y la sustitución toma lugar en C-3 en lugar de C-6.

Los nucleófilos muy fuertes son capaces de adicionarse sobre C-2 dando como resultado la posterior apertura del anillo heterocíclico. Inicialmente el doble enlace es cis, sin embargo un tiempo de contacto largo con soluciones básicas da lugar a la isomerización formando así el isomero trans.

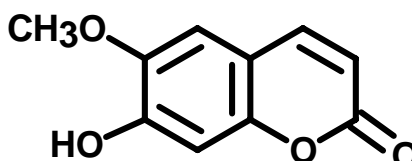
### 1.3 Distribución y utilidad en la naturaleza.

Las cumarinas están distribuidas ampliamente en el reino vegetal generalmente en árboles grandes de 60 pies de altura. Las concentraciones más altas de cumarinas se encuentran principalmente en los frutos, seguidos de las raíces, los tallos y finalmente las hojas. Una característica común de muchas de éstas cumarinas es que tienen unido un átomo de oxígeno en la posición C-7 ya sea en forma de hidroxilo o de alcoxilo.

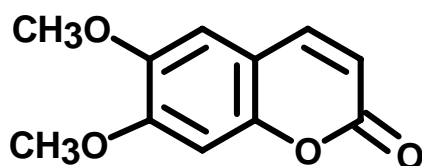
Dentro de la naturaleza las cumarinas son utilizadas por algunas plantas como herramienta de defensa contra el ataque de ciertos hongos. Por ejemplo, se ha observado que cuando estos atacan las raíces, son sintetizadas en los tejidos de la planta, principalmente: la Umbeliferona (3), la Escopoletina (4) y la Escopolina. (5).<sup>5</sup>



3



4

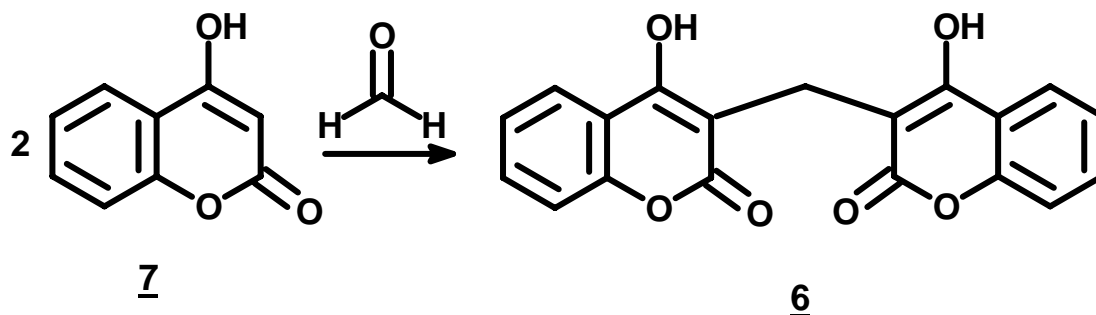


5

---

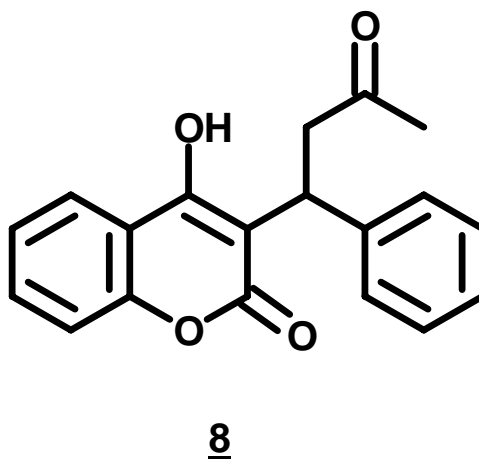
#### 1.4 Actividad anticoagulante.

Una de las primeras actividades en conocerse de las cumarinas es su propiedad anticoagulante. Esta acción fue observada a través del efecto de envenenamiento de heno enmohecido, que fue consumido por el ganado al que le ocasionaba una enfermedad que se caracterizaba por la pérdida en el poder coagulante de la sangre y que daba lugar finalmente a la muerte. Más tarde, en 1941, se identificó al Dicoumarol (**6**) como el compuesto activo que se produce a través de la condensación de 2 moléculas de 4-hidroxicumarina (**7**) y una de formaldehído. (Esquema 2)

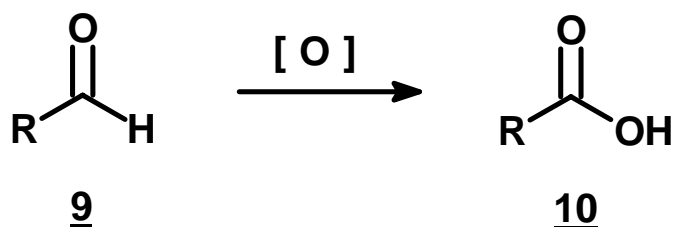


Esquema 2.

En 1948 Link, buscando entre los compuestos sintetizados por Ikawa, descubre una cumarina con la misma efectividad anticoagulante que el propio Dicoumarol (**6**), este compuesto fue nombrado Warfarina (**8**).<sup>6,7</sup>



## 2.1 Oxidación de aldehídos.



Esquema 3. [ O ] :  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{HOOCOR}$ .

La facilidad con la que se pueden oxidar los aldehídos (9) a los correspondientes ácidos carboxílicos, (10) permite el uso de diversos agentes oxidantes tales como permanganato de potasio, trióxido de cromo, ácido crómico y algunos peroxiácidos.<sup>10</sup> (Esquema 3)

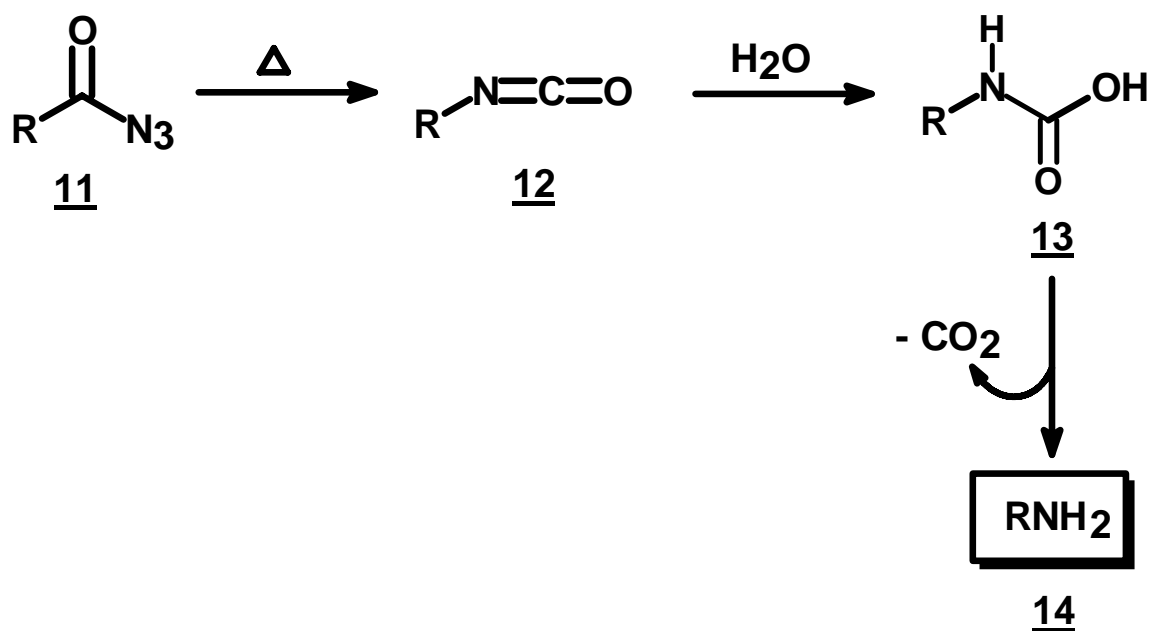
Tan fácil resulta la oxidación de un aldehído, que agentes oxidantes débiles tales como el  $\text{Ag}_2\text{O}$  pueden ser usados.<sup>11</sup> Este oxidante en particular presenta la ventaja de que puede ser empleado en aquellos aldehídos en los que estén presentes otros grupos funcionales sin que estos últimos se vean afectados.<sup>12</sup> El método da buenos rendimientos para aldehídos aromáticos aunque su costo limita su uso a gran escala.

## 2.2 Obtención de aminas primarias.

### 2.2.1 Reacción de Curtius.

La reacción de Curtius pertenece a un grupo de reacciones denominadas de degradación, que a menudo se describen como rearrreglos. Estas reacciones son ampliamente utilizadas ya que permiten reemplazar un grupo carboxi por un grupo amino.<sup>13</sup>

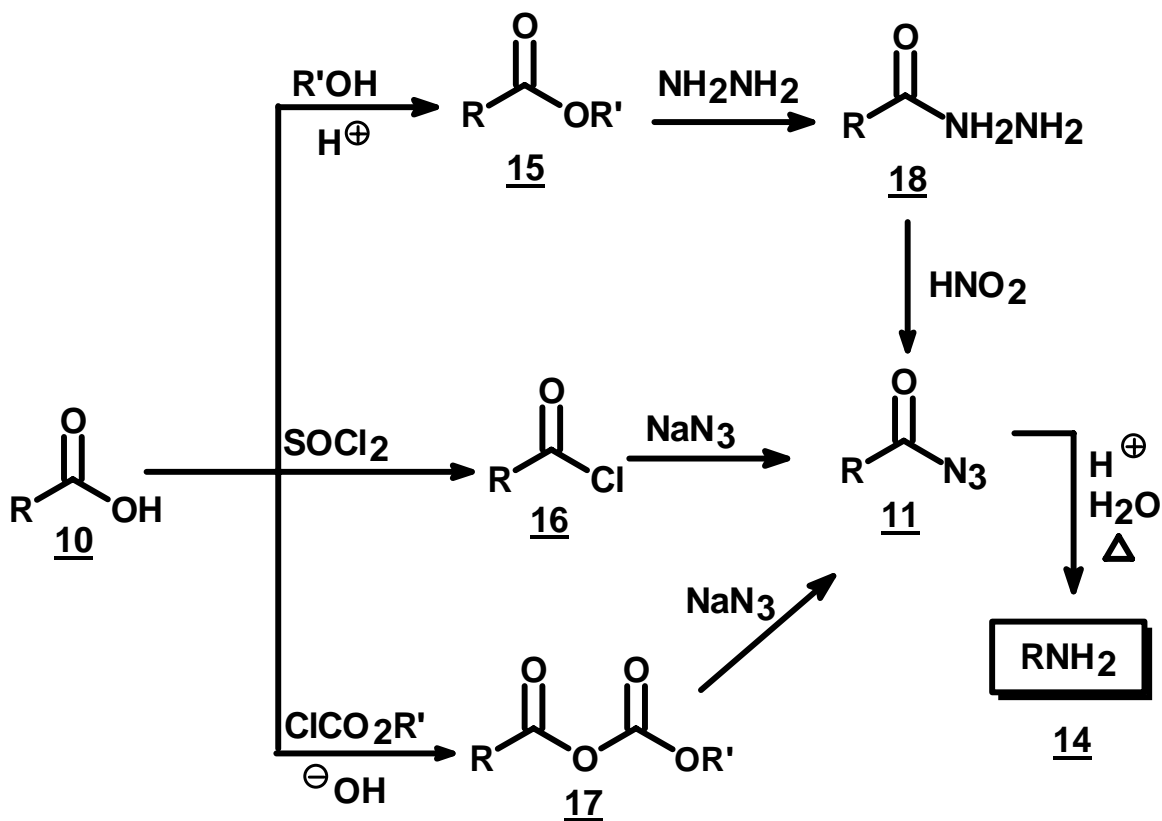
En la reacción de Curtius una azida de acilo (**11**) experimenta un rearrreglo que implica la expulsión de nitrógeno para dar un isocianato (**12**), este último puede ser aislado si no hay agua en el medio, de lo contrario reacciona rápidamente con agua para obtener un derivado del ácido carbámico inestable (**13**) que de inmediato se descarboxila dando lugar a una amina con un átomo de carbono menos. (**14**)<sup>14</sup> (Esquema 4)



Esquema 4.

Las azidas de acilo (**11**) normalmente se utilizan en crudo o en solución, porque son termolábiles y potencialmente explosivas. Su preparación se puede llevar a cabo a partir de derivados de ácidos carboxílicos tales como ésteres, (**15**) cloruros de ácido (**16**) o anhídridos mixtos. (**17**) (Esquema 5)





Esquema 5.

Como se puede observar en el esquema 5, la obtención de azidas de acilo a partir de ésteres requiere de un mayor número de pasos, lo que lo hace un método menos conveniente que los otros. Aunque el cloruro de ácido puede parecer una buena opción, en ocasiones llega a ser difícil su aislamiento y purificación. La formación de anhídridos mixtos a partir de ácidos carboxílicos y alquilcloroformatos puede resultar una opción favorable pues procede bajo condiciones suaves, dando resultados muy satisfactorios.<sup>15</sup>

## 2.3 Síntesis de fenoles.

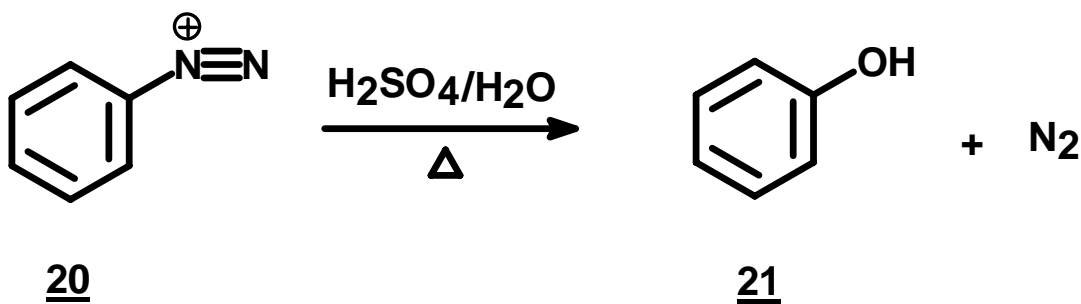
### 2.3.1 A partir de una amina aromática primaria.<sup>16</sup>

En general los fenoles se pueden obtener calentando la correspondiente sal de diazonio (**20**) con ácido sulfúrico acuoso. Las sales de diazonio (**20**) a su vez pueden ser preparadas por la diazoación de una amina aromática primaria (**19**) (Esquema 6).



Esquema 6.

La sustitución del grupo diazonio por el grupo hidroxilo se produce cuando una solución de una sal de arenodiazonio se acidula fuertemente (generalmente añadiendo ácido sulfúrico) y se calienta. En ese momento el agua sustituye al grupo  $\text{N}_2^+$ , dando lugar a un fenol (**21**) (Esquema 7).

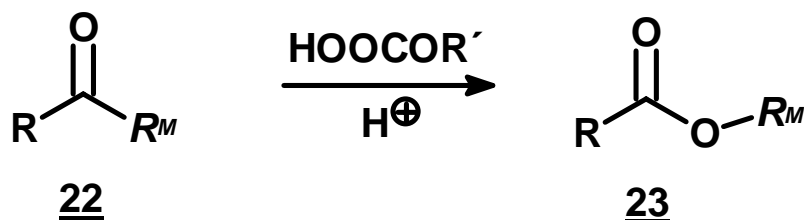


Esquema 7.

La reacción produce bajos rendimientos porque el producto una vez que se forma tiende a la descomposición. En este tipo de soluciones ácidas una de las reacciones de competencia es la reacción de copulación de la sal de diazonio (materia prima) con nucleófilos tales como el fenol mismo (producto).<sup>17</sup>

### 2.3.2 La reacción de Baeyer Villiger

Esta reacción permite la oxidación de una gran variedad de aldehídos y cetonas por la inserción de un átomo de oxígeno dentro de uno de los enlaces C-C en el grupo carbonilo, empleando algún peroxiácido o bien el peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador ácido (Esquema 8).<sup>18</sup>



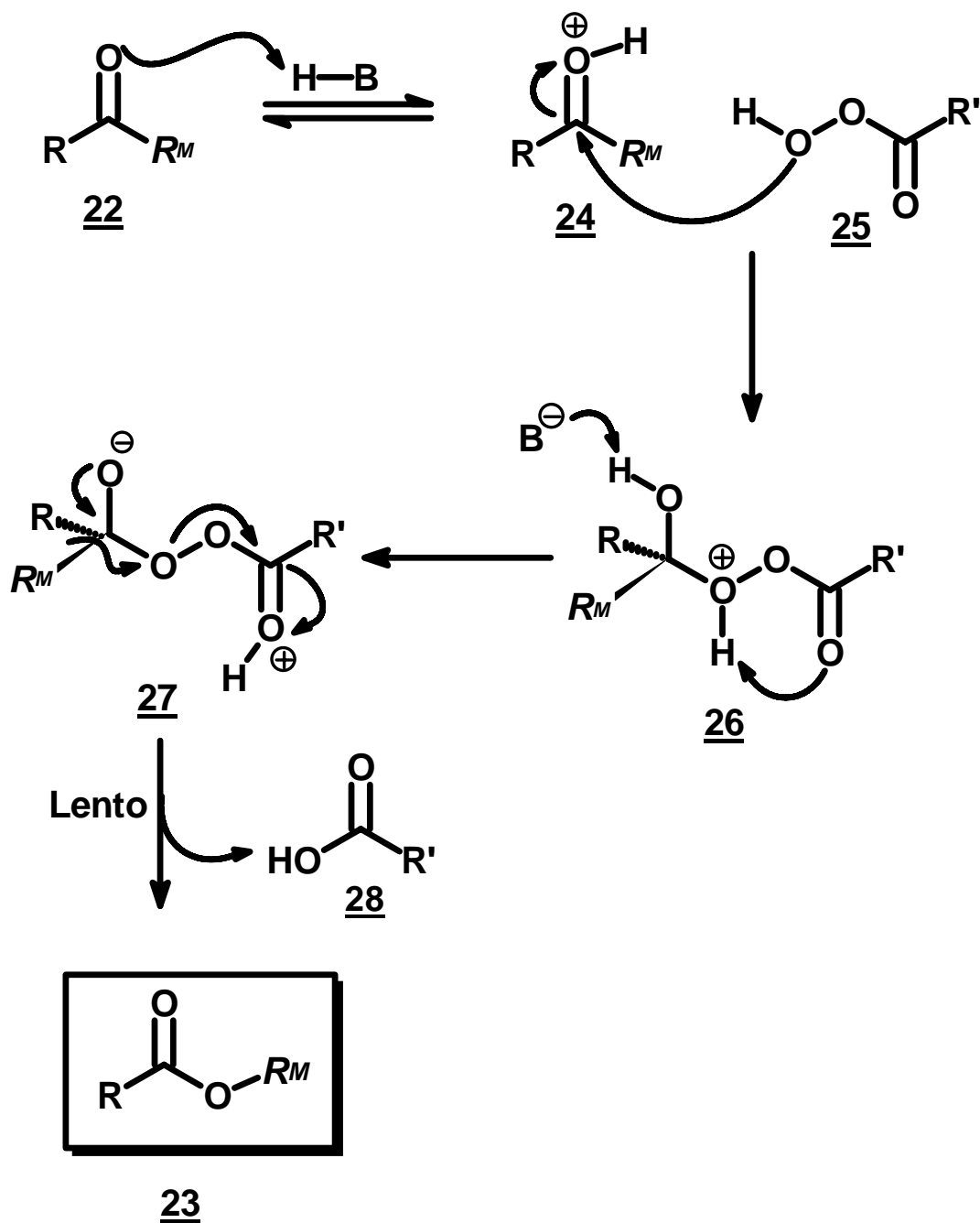
Esquema 8.

El mecanismo generalmente aceptado (Esquema 9) es una reacción que involucra la formación del intermediario de Criegee (27).

En el primer paso un peroxiácido (24) ataca el enlace C=O del compuesto carbonílico (22). Este paso puede ser catalizado por un ácido el cual activa la electrofília del C del C=O, facilitando así el ataque del peroxiácido.

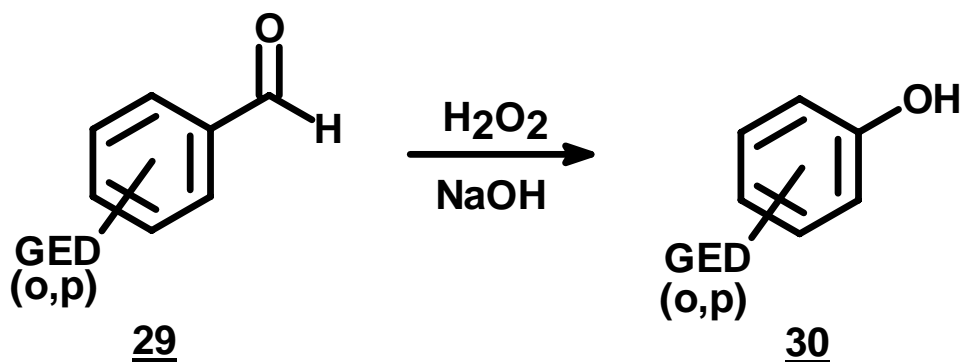
El segundo paso de la reacción es concertado, un par libre de electrones del átomo de oxígeno se mueve para reestablecer el grupo carbonilo. Este movimiento causa que uno de los grupos  $R^M$  con su par de electrones migre a uno de los átomos de oxígeno del grupo peroxiácido, provocando la heterólisis del enlace O-O y desplazando el ión carboxilato (28) que es un buen grupo saliente.<sup>19</sup>

La migración y la heterólisis del enlace O-O es el paso determinante de la reacción.



Esquema 9. Mecanismo de la reacción de Baeyer Villiger

La factores precisos que determinan la aptitud migratoria de un grupo  $R^M$  no han sido aclarados en su totalidad. En el caso particular de la oxidación de aldehídos aromáticos (benzaldehydos) se observa que la reacción puede dar dos productos, el ácido carboxílico o el correspondiente formiato. La densidad electrónica en el anillo aromático determina ampliamente ésta selectividad. Los sustituyentes electrodonadores favorecen la migración del anillo para dar el formiato mientras que los sustituyentes electroattractores favorecen la migración del hidrógeno para dar ácidos carboxílicos. Sin embargo se han encontrado algunas excepciones a estas observaciones, dependiendo del pH del medio y la naturaleza del peroxiácido.<sup>20,21</sup> Un buen ejemplo de ello es la reacción de Dakin (Esquema 10) en la que a diferencia de la reacción de Baeyer Villiger donde se obtiene como producto final un formiato, en esta se obtiene el correspondiente fenol, por la hidroxilación directa en medio alcalino de un aldehído aromático, pero exclusivamente con grupos hidroxilo o amino en las posiciones orto y para, observando que en la presencia de otros grupos electrodonadores la reacción de Dakin falla.<sup>22</sup> Un caso específico de esta problemática será discutido más adelante en la sección 4.3.



**GED: -OH, -NH<sub>2</sub> .**

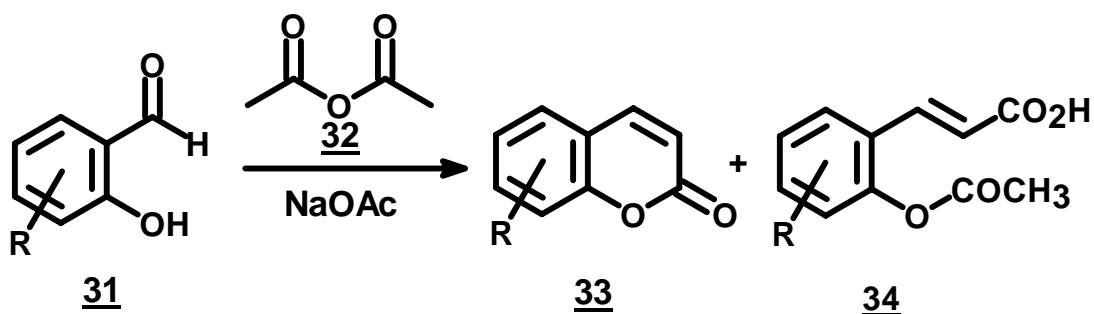
**Esquema 10.**

## 2.4 Síntesis de Cumarinas.

Dentro de los métodos clásicos que se encuentran reportados en la literatura para la síntesis de cumarinas destacan los de Perkin, Knoevenagel y Pechmann.

### 2.4.1 Reacción de Perkin

Es una reacción de condensación catalizada por una base, entre un aldehído aromático (salicilaldehído) (**31**) y un anhídrido de ácido (**32**). La base es generalmente la sal alcalina del anhídrido de ácido correspondiente. Otras bases también pueden ser empleadas, por ejemplo: carbonato de potasio, trietilamina o piridina (Esquema 11).



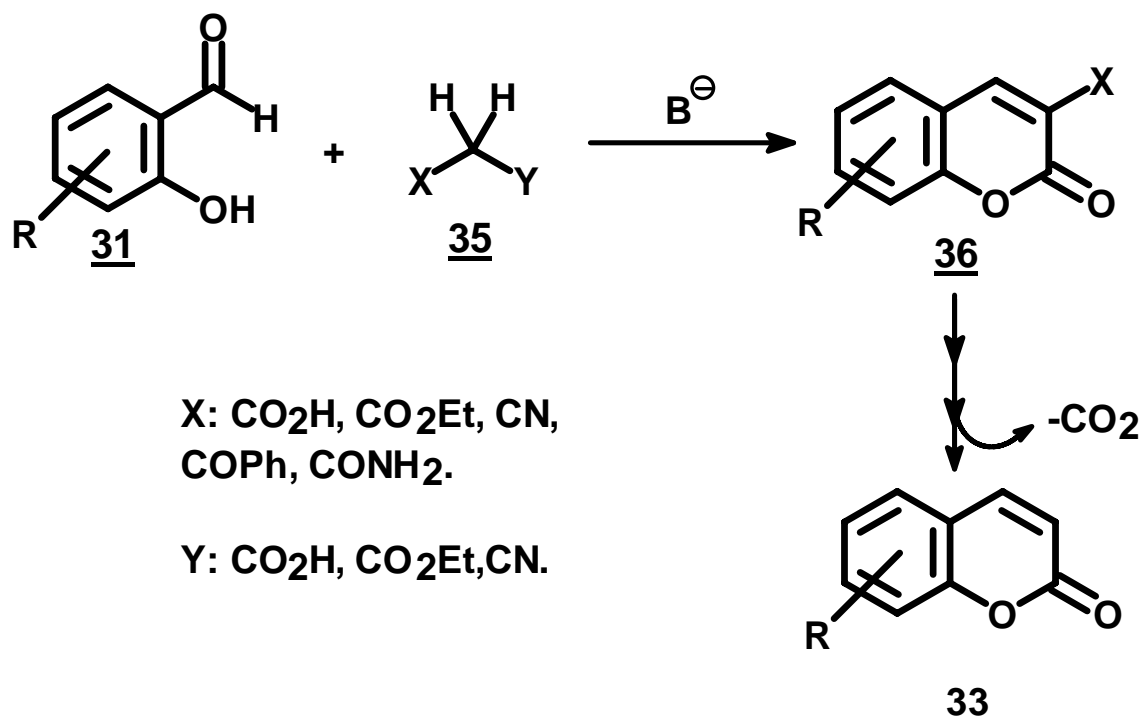
Esquema 11.

La reacción tiene sus limitaciones, pues la preparación de salicilaldehídos sustituidos es complicada, haciendo difícil su obtención y los rendimientos con los que se obtienen las cumarinas (**33**) a menudo son bajos, porque en algunas ocasiones se forman los ácidos cumáricos. (**34**)<sup>23,24</sup>.

### 2.4.2 Reacción de Knoevenagel.

Esta reacción es una variante de la reacción de Perkin, aunque las condiciones de reacción son menos drásticas. Un salicilaldehído (**31**) se hace condensar con sustancias conteniendo grupos metilenos activos (**35**) en presencia de bases orgánicas (normalmente aminas), obteniendo así, las cumarinas 3-sustituidas (**36**).<sup>25</sup>

En general las cumarinas 3-sustituidas (**36**) se obtienen con buenos rendimientos, pero si se desean cumarinas no sustituidas en la posición 3, (**33**) será necesario descarboxilar el producto (**36**) y en ocasiones esto puede resultar muy complicado por las condiciones de reacción, obteniéndose la cumarina con rendimientos bajos (Esquema 12).<sup>26</sup>

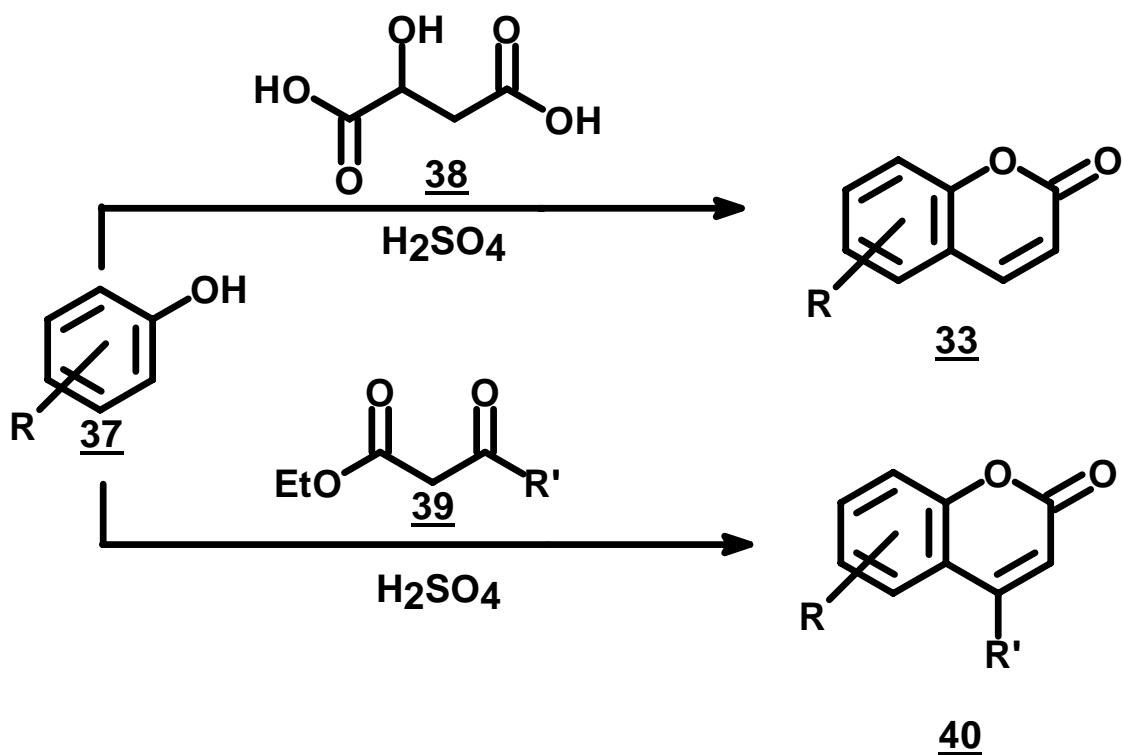


Esquema 12.

### 2.4.3 Reacción de Pechmann.

Involucra la condensación de fenoles (37) con ácido málico (38) o un  $\beta$ -ceto éster, (39) en presencia de agentes de condensación con carácter ácido tales como: ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, ácido fosfórico o tricloruro de aluminio, destacando el ácido sulfúrico concentrado como el más utilizado.

La condensación apropiada de fenoles y  $\beta$ -cetoésteres sustituidos, da lugar a cumarinas con sustituyentes en el anillo heterocíclico (40). El éxito de la reacción depende de la reactividad del fenol, la naturaleza del  $\beta$ -cetoéster y del agente condensante. (Esquema 13)<sup>27</sup>.



Esquema 13.



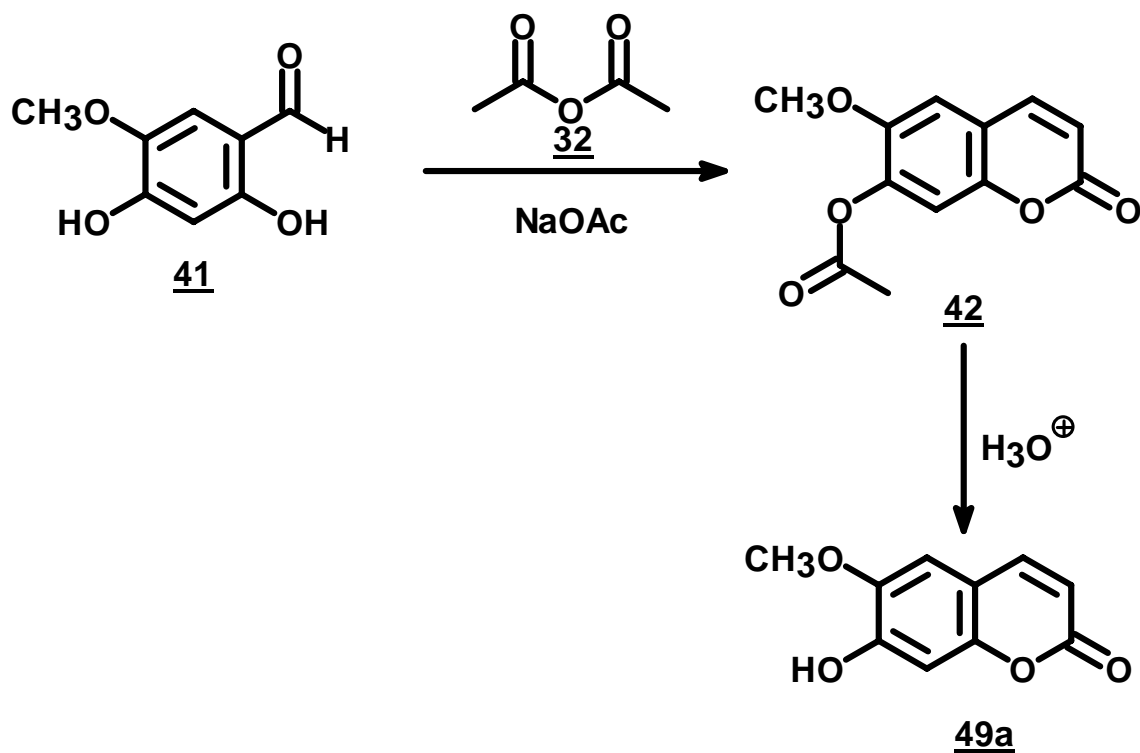
De los métodos que se acaban de describir los que más se han empleado y han sufrido el mayor número de modificaciones en los últimos años son los de Knoevenagel y Pechmann. Estas modificaciones se han enfocado hacia la optimización de las reacciones mediante la aplicación de radiación con microondas resultando en una reducción sustancial en los tiempos de reacción comparada con el método tradicional. En general se observa una alta pureza en los productos crudos, una excelente selectividad y altos rendimientos<sup>28</sup>. Además se han considerado reacciones libres de disolventes con el fin de reducir al mínimo la generación de residuos tóxicos.

A continuación se realiza la revisión de los métodos descritos en la literatura para la síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) y de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**). Algunos de estos métodos se han dedicado a mejorar el proceso de síntesis introduciendo nuevas reacciones, pero en general ninguno de ellos, ni siquiera los más recientes, se han enfocado en el empleo de técnicas modernas de síntesis tales como el uso de la energía de microondas. Bajo este panorama nos hemos dado a la tarea de elegir de entre estos métodos, uno que permita ser modificado para implementar en su síntesis el uso de la energía de microondas.

## 2.4.4 Síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a).

### 2.4.4.1 Utilizando el método de Perkin.

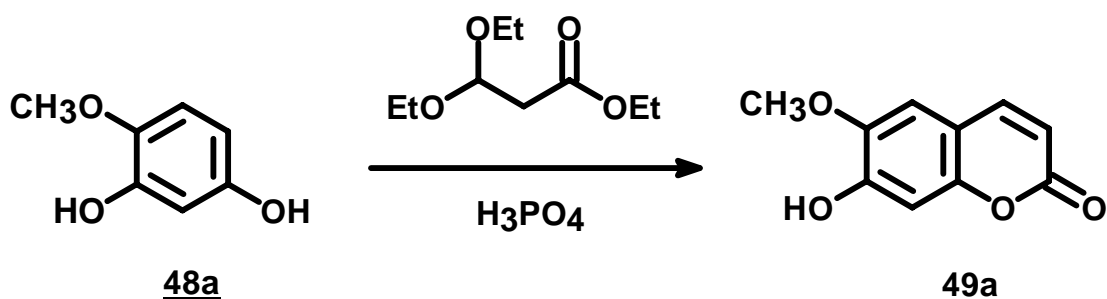
Este método implica una reacción tipo Perkin entre el 2,4-dihidroxi-5-metoxibenzaldehído (41) y el anhídrido acético para dar en primera instancia la 7-acetoxi-6-metoxicumarina (42), la que posteriormente se hidroliza en medio ácido para dar la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a) con un rendimiento de 20%<sup>29</sup>(Esquema 14).



Esquema 14.

#### 2.4.4.2 Utilizando el método de Pechmann.

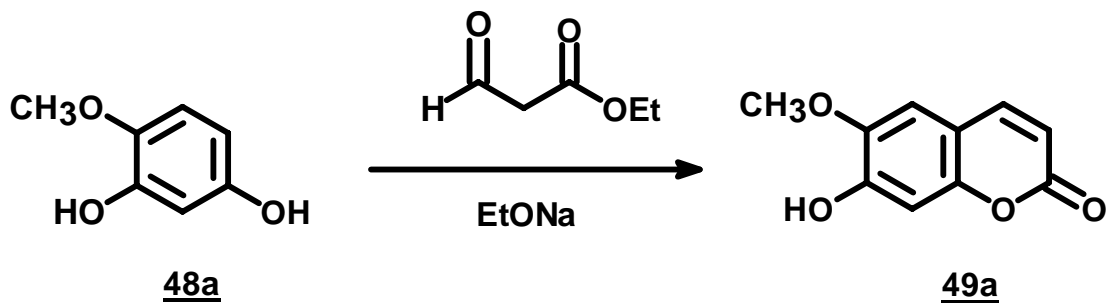
En 1962 Crosby diseñó una síntesis que se basa en la reacción de Pechmann para obtener la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) a través de la condensación del 2,4-dihidroxianisol (**48a**) con el 3,3-dietoxipropanoato de etilo en la presencia de un ácido mineral. El rendimiento (76%) es de los más altos que se han reportado para la síntesis de esta cumarina.<sup>30</sup>



Esquema 15.

#### 2.4.4.3 Utilizando el método de Pechmann modificado.

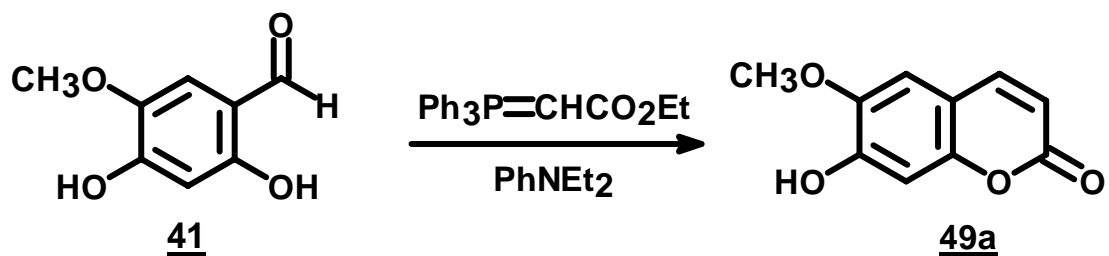
En este método reportado por Hauer y colaboradores, la síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) se realiza a gran escala, obteniendo rendimientos del 56%. Como materias primas se utilizan el 2,4-dihidroxianisol (**48a**) y el éster del ácido oxopropiónico que es preparado *in situ* a través de la condensación del acetato de etilo con el formiato de etilo en medio básico. En contraste a las condiciones ácidas utilizadas en la reacción de Pechmann, en esta reacción se emplea una base como catalizador para favorecer la formación del anillo. (Esquema 16).<sup>31</sup>



Esquema 16.

#### 2.4.4.4 Utilizando la reacción de Wittig.

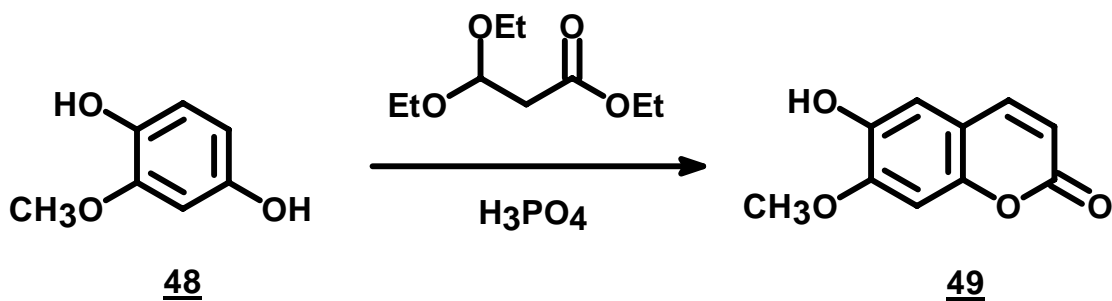
Un método nuevo para la obtención de cumarinas está basado en la reacción de Wittig.<sup>32</sup> La preparación de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) ocurre a través de la olefinación de Wittig del 2,4-dihidroxi-5-metoxibenzaldehído (**41**) con el etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano, en presencia de N,N-dietilanilina a 188°C, obteniendo la cumarina (**49a**) con un rendimiento de 27%.<sup>33</sup>



Esquema 17.

### 2.4.5 Síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49).

El único reporte que se encontró sobre la síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) es el de Crosby<sup>30</sup> en 1962, mismo que acaba de ser descrito en la sección 2.4.4.2 para la síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a). Quizá la síntesis de (49) no ha sido muy estudiada puesto que tiene mayor importancia comercial su isómero (49a). Sin embargo consideramos que cualquiera de los métodos que acaban de ser descritos puede extrapolarse a la síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49).



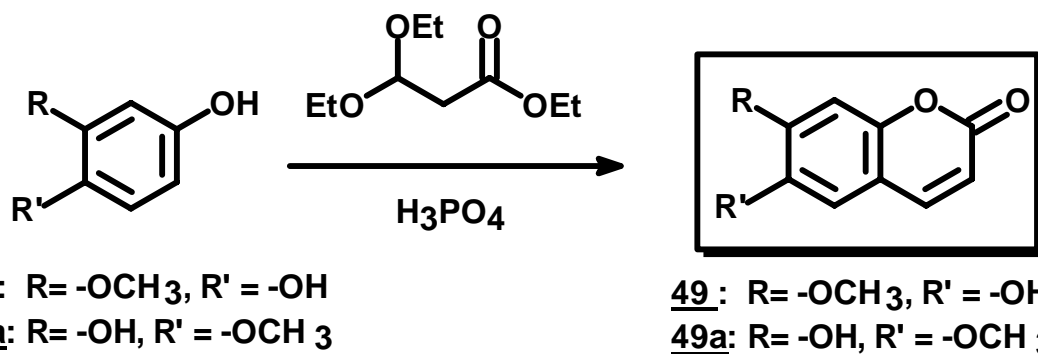
Esquema 18.

### 3. OBJETIVOS.

- Obtener derivados cumarínicos 6,7 disustituidos, en específico la 7-hidroxi-6-metoxicumarina y la 6-hidroxi-7-metoxicumarina empleando como sustratos para su síntesis el 2,4 dihidroxianisol y el 2,5 dihidroxianisol respectivamente.
- Diseñar y desarrollar una ruta de síntesis que permita la obtención del 2,4-dihidroxianisol y del 2,5-dihidroxianisol.
- Emplear energía de microondas como una alternativa en la síntesis de cumarinas.

### HIPÓTESIS.

A través de la reacción de Pechmann, (esquema 19) es posible obtener la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) por la condensación del 2,5-dihidroxianisol (**48**) con el 3,3-dietoxipropanoato de etilo en medio ácido. Las mismas condiciones de reacción son factibles para la obtención de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) empleando como materia prima el 2,4-dihidroxianisol (**48a**).



**Esquema 19.** Ruta propuesta para la síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) y de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**).

---

La primera ruta de síntesis que fue diseñada para la obtención del 2,5-dihidroxianisol (**48**) y el 2,4-dihidroxianisol (**48a**), se estableció al iniciar el trabajo experimental de esta tesis. Durante el transcurso del mismo una segunda ruta de síntesis fue propuesta.

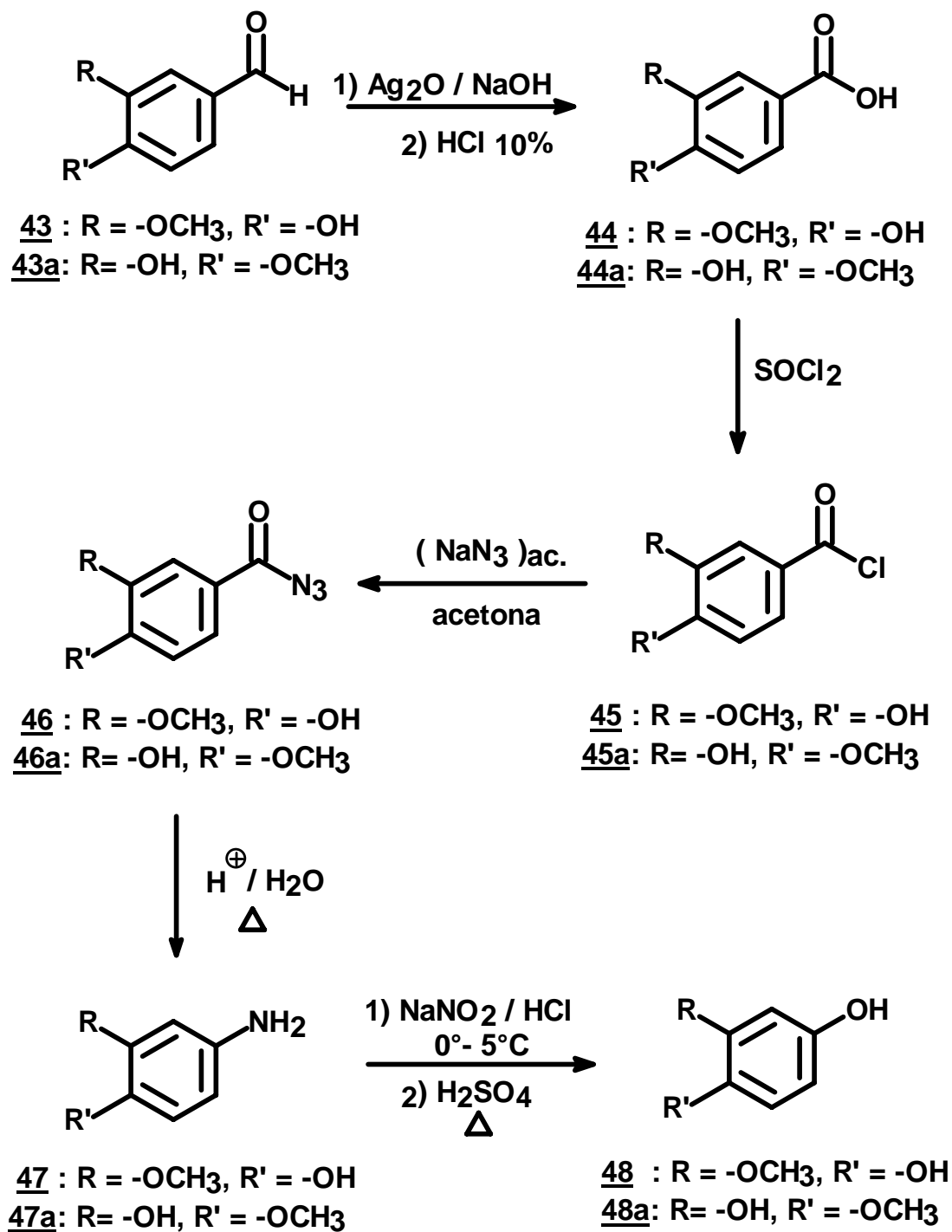
Como a continuación se observará, la primera ruta implicaba un mayor número de reacciones para lograr obtener el compuesto de interés. En la segunda propuesta se requiere solamente de una reacción del tipo Baeyer-Villiger para obtener el 2,4-dihidroxianisol (**48a**) y una modificación de esta (Reacción de Dakin) para lograr obtener el 2,5-dihidroxianisol (**48**).

La descripción detallada de ambas rutas es abordada a continuación.

## **RUTA DE SÍNTESIS 1.**

### **METODOLOGÍA.**

El primer paso de ésta ruta consiste en la formación de un ácido carboxílico (**44**) ó (**44a**) por oxidación de un aldehído (**43**) ó (**43a**). A continuación se hace reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo obteniendo el cloruro de ácido (**45**) ó (**45a**) que de inmediato reaccionará con azida de sodio dando lugar a la azida de acilo (**46**) ó (**46a**), la cual se someterá a una reacción de Curtius, obteniendo así la amina aromática primaria (**47**) ó (**47a**), que por medio de una reacción de nitrosación y posterior hidrólisis ácida generará finalmente el correspondiente dihidroxianisol. (**48**) ó (**48a**) (Esquema 20).



**Esquema 20.** 1ª ruta propuesta para la síntesis del 2,5-dihidroxisol (**48**) y del 2,4-dihidroxisol (**48a**).

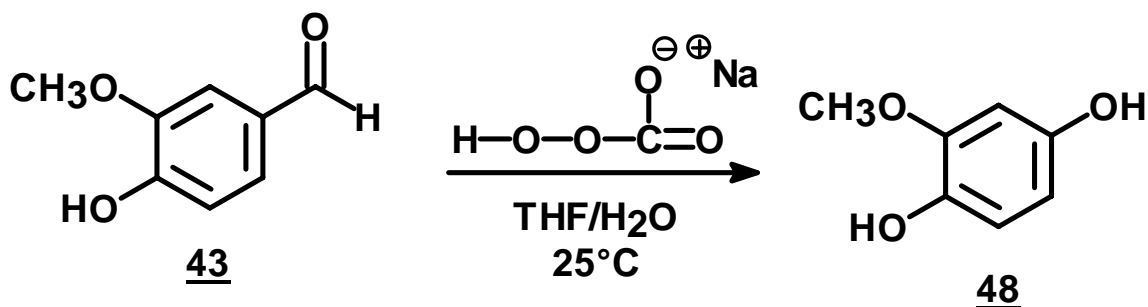


De la ruta de síntesis que acaba de ser descrita se desarrolló experimentalmente hasta la correspondiente azida de acilo (**45**) y (**45a**).

## RUTA DE SINTESIS 2.

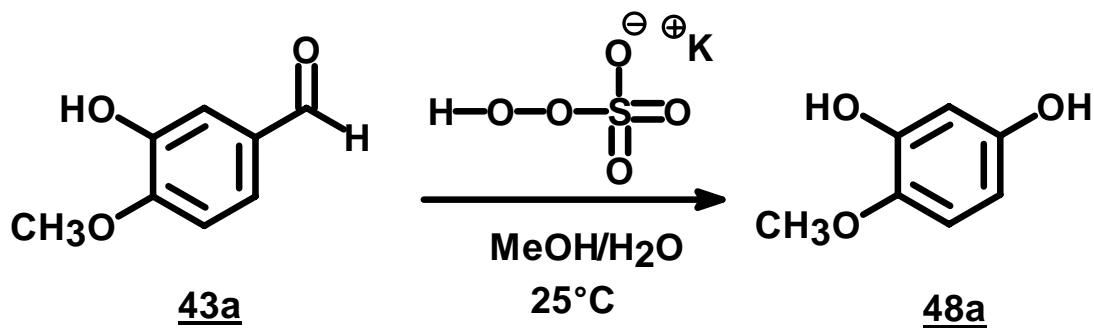
### METODOLOGÍA.

a) A través de una reacción de Dakin se obtendrá el 2,5-dihidroxianisol (**48**) por la oxidación directa del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**43**) utilizando para ello percarbonato de sodio (Esquema 21)



Esquema 21.

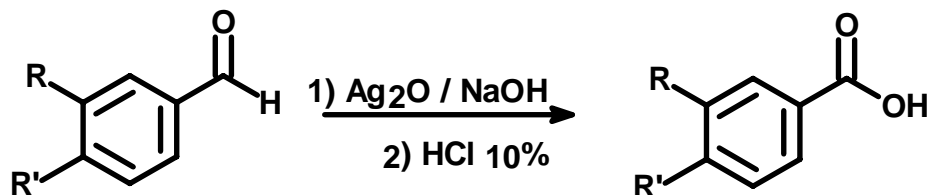
b) Se obtendrá el 2,4-dihidroxianisol (**48a**) mediante una reacción de Baeyer Villiger que implica la oxidación directa del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**43a**) en presencia del peroxi monosulfato de potasio [OXONE<sup>®</sup>] (Esquema 22).



Esquema 22.

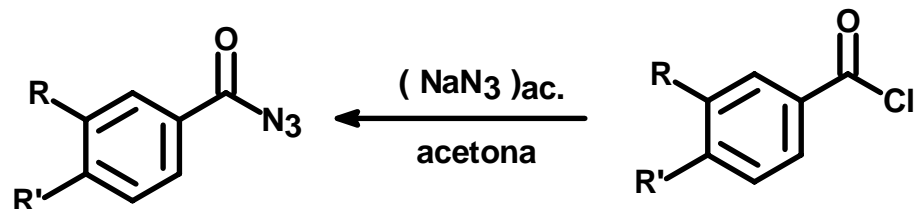
# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1ª ruta propuesta para la síntesis del 2,5-dihidroxianisol (**48**) y del 2,4-dihidroxianisol (**48a**).



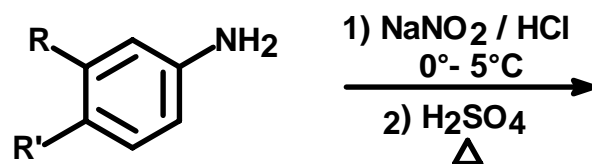
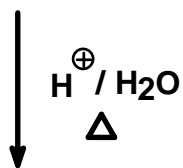
**43** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**43a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>

**44** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**44a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>



**46** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**46a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>

**45** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**45a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>



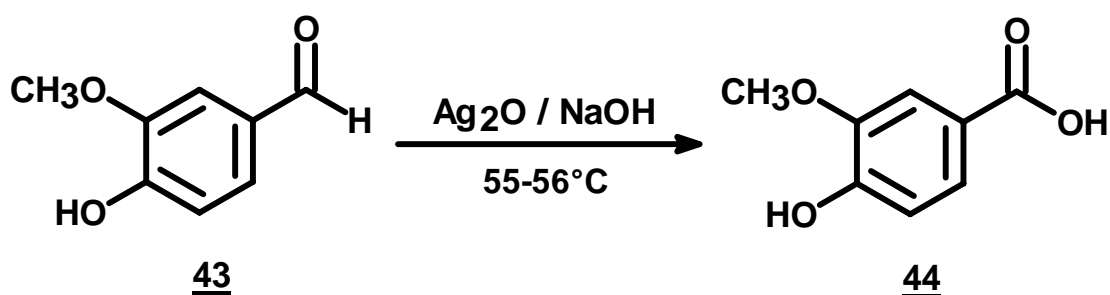
**47** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**47a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>

**48** : R = -OCH<sub>3</sub>, R' = -OH  
**48a**: R = -OH, R' = -OCH<sub>3</sub>

---

#### 4.1 Síntesis del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (44) y del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico. (44a)

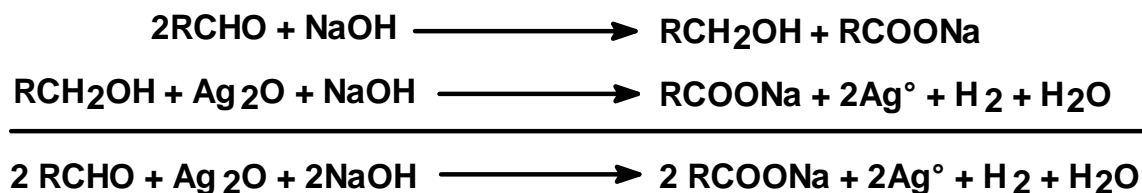
Uno de los métodos más versátiles que se encuentran descritos en la literatura para la obtención del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (44) (*ácido vainillínico*) fue reportado por Pearl en 1946.<sup>34</sup>



Esquema 23

Pearl sintetizó a gran escala el ácido vainillínico (44) logrando rendimientos del 90 al 95% por oxidación del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (43) (vainillina) empleando Ag<sub>2</sub>O como agente oxidante en presencia de NaOH. (Esquema 23)

Estos resultados sirvieron a Pearl para descubrir que el óxido de plata no acompaña toda la oxidación y que el hidróxido de sodio presente en la mezcla de reacción actúa como agente oxidante a través de una reacción de Cannizzaro de acuerdo al siguiente esquema.



Esquema 24.

---

Adaptando el método descrito por Pearl, se realizó la oxidación a pequeña escala del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**43**) y del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**43a**) empleando una relación 2:1 de aldehído con respecto al óxido de plata y un exceso de NaOH.

En las primeras pruebas que se realizaron para ambos sustratos (**43**) y (**43a**) se observó que la transformación de óxido de plata a plata metálica ocurría en 30 minutos, manteniendo una temperatura de reacción de 55-60°C.

El observar plata metálica en la mezcla de reacción indicaba que se había llevado a cabo la oxidación del aldehído. Sin embargo el seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina reveló que la oxidación del correspondiente aldehído fue incompleta, pues aún se observaba materia prima sin reaccionar. Ante estos resultados se decidió que en pruebas posteriores se debía duplicar la cantidad de Ag<sub>2</sub>O y NaOH, manteniendo el tiempo y la temperatura de reacción constantes. Utilizando éstas condiciones de reacción la transformación del aldehído al ácido carboxílico correspondiente se completó para ambos sustratos, obteniendo un rendimiento del 77.56% del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (**44**) y en el caso del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (**44a**) un rendimiento del 76.8%.

Los productos obtenidos en cada reacción se caracterizaron en base a sus propiedades espectroscópicas y los resultados se presentan a continuación en las siguientes tablas.

---

---

## ESPECTROSCOPIA DE IR.

**Tabla 1.** Asignación de las señales de IR del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (**44**) (Espectro 1).

| Grupo funcional          | (cm <sup>-1</sup> ) | Asignación  |
|--------------------------|---------------------|---|
| <b>Ácido carboxílico</b> | 2651.98             | Vibración debida al estiramiento del enlace -O-H  |
|                          | 1680.07             | Vibración debida al estiramiento del enlace -C=O  |
| <b>Fenol</b>             | 3483.43             | Vibración debida al estiramiento del enlace -O-H.   |
| <b>Éter</b>              | 2954.58             | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo -CH <sub>3</sub> .  |
|                          | 1237.63             | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace =C-O-C.  |
| <b>Aromático</b>         | 1597.34             | Vibraciones debidas al estiramiento del enlace C=C en el núcleo bencénico.  |
|                          | 1522.66             |   |
|                          | 764.68              | Vibraciones debidas a la flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido. |
|                          | 805.51              |   |

En el espectro de IR del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (**44**) se pueden apreciar las bandas características del anillo aromático en 1597.34 cm<sup>-1</sup>, 1522.66 cm<sup>-1</sup>, 764.68 cm<sup>-1</sup>, y 805.51 cm<sup>-1</sup>, del grupo metoxilo en 2954.58 cm<sup>-1</sup>, 1237.63 cm<sup>-1</sup> y del fenol en 3483.43 cm<sup>-1</sup>. Pero lo que realmente confirma la síntesis del ácido carboxílico es la banda ancha que aparece en 2651.98 cm<sup>-1</sup> debida al estiramiento del enlace -O-H y la banda intensa en 1680.07 cm<sup>-1</sup> que se origina por el estiramiento del enlace C=O.

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>1</sup>H.

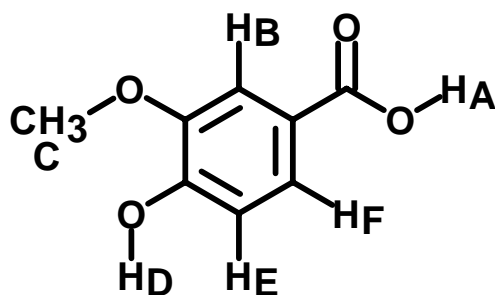


FIGURA 1. Ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.

**Tabla 2.** Asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (**44**). (Espectro 2).

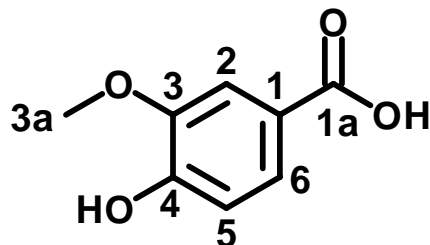
| H              | $\delta_H$ (ppm) | Acoplamientos   | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 8.44             | --  | 1H          | s             |
| H <sub>B</sub> | 6.9              | H <sub>BF</sub> $J_m=2.1\text{Hz}$ , H <sub>BE</sub> $J_p=ns_o$         | 1H          | d             |
| H <sub>C</sub> | 3.89             | --  | 3H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 3.39             | --  | 1H          | s             |
| H <sub>E</sub> | 7.59             | H <sub>EF</sub> $J_o=8.4\text{Hz}$ , H <sub>EB</sub> $J_p=ns_o$         | 1H          | d             |
| H <sub>F</sub> | 7.55             | H <sub>FE</sub> $J_o=8.4\text{Hz}$ , H <sub>FB</sub> $J_m=2.1\text{Hz}$ | 1H          | dd            |

La señal en 3.89 ppm es un singulete que integra para 3H y corresponde a los protones H<sub>C</sub> del grupo metoxilo. La amplificación del espectro permite ver una señal dobleteada en 6.9 ppm debida al protón H<sub>B</sub>, el desdoblamiento de ésta señal es causado por el acoplamiento meta de H<sub>B</sub> con H<sub>F</sub>. La señal del hidrógeno H<sub>F</sub> aparece en 7.55 ppm, el doblete dobleteado que se origina, se debe al acoplamiento de H<sub>F</sub> con H<sub>E</sub> y de H<sub>F</sub> con H<sub>B</sub> respectivamente. El doblete en 7.59 ppm y que corresponde al protón H<sub>E</sub> muestra el acoplamiento orto de H<sub>E</sub> con H<sub>F</sub>.

---

La señal en 8.44 ppm desaparece con agua deuterada y corresponde al protón H<sub>A</sub> del ácido carboxílico, mientras que la señal que aparece en 3.39 ppm, que integra para un protón y desaparece con agua deuterada se asigna al -OH fenólico.

### ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.



**FIGURA 2.** Ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.

**Tabla 3.** Asignación de las señales de RMN-<sup>13</sup>C del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (**44**). (Espectro 3).

| C  | $\delta_C$ (ppm) |
|----|------------------|
| 1a | 167.257          |
| 1  | 123.504          |
| 2  | 115.044          |
| 3  | 151.116          |
| 3a | 55.538           |
| 4  | 147.240          |
| 5  | 112.700          |
| 6  | 121.615          |

A campo alto en 55.538 ppm aparece la señal del C-3a que presenta hibridación  $sp^3$ . En la región de 112-148 ppm aparece un conjunto de señales que corresponden a los carbonos con hibridación  $sp^2$  y que componen el anillo aromático.



De estas señales se advierte que tres, se encuentran más desplazadas a campo bajo. La del átomo de carbono C-3 que se encuentra a 151.116 ppm debido al efecto ejercido por el grupo  $-OCH_3$ , la señal del átomo de carbono C-4 en 151.642 ppm por el efecto del grupo  $-OH$  y la del átomo de carbono C-1 en 167.257 ppm que aparece como una señal pequeña característica de un carbono de carbonilo con la cual se confirma plenamente la presencia de un ácido carboxílico.

### ESPECTROSCOPIA DE IR.

**Tabla 4.** Asignación de las señales de IR del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (**44a**) (Espectro 4).

| <b>Grupo funcional</b>   | <b>(cm<sup>-1</sup>)</b> | <b>Asignación</b>  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <b>Ácido Carboxílico</b> | 2562.88                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $-OH$                        |
|                          | 1689.67                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $C=O$                        |
| <b>Fenol</b>             | 3412.23                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $-O-H$ .                     |
| <b>Éter</b>              | 2944.78                  | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo $-CH_3$            |
|                          | 2851.93                  | Vibración debida al estiramiento simétrico del grupo $-OCH_3$ aromático. |
|                          | 1223.15                  | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace $=C-O-C$ .        |
| <b>Aromático</b>         | 2034.02                  | Sobretonos de las flexiones fuera del plano C-H                          |
|                          | 1884.17                  | correspondientes a un anillo 1,3,4-trisustituido                         |
|                          | 1765.29                  |  |
|                          | 1589.23                  | Vibraciones debidas al estiramiento del enlace                           |
|                          | 1516.52                  | $C=C$ en el núcleo bencénico.  |

En el espectro 4 de IR se confirma la síntesis del ácido carboxílico por la presencia de una banda ancha en  $2562.88\text{ cm}^{-1}$  debida al estiramiento del enlace  $\text{-O-H}$  y la banda intensa en  $1689.67\text{ cm}^{-1}$  por la vibración del enlace  $\text{C=O}$ . Se puede advertir la presencia del fenol por la señal que aparece en  $3412.23\text{ cm}^{-1}$  y del grupo metoxilo por las bandas originadas por el estiramiento asimétrico y simétrico del metilo en  $2944.78$  y  $2851.93\text{ cm}^{-1}$  y por la banda en  $1223.15\text{ cm}^{-1}$  debida al estiramiento asimétrico del enlace  $\text{=C-O-C}$ .

### ESPECTROSCOPIA DE RMN- $^1\text{H}$ .

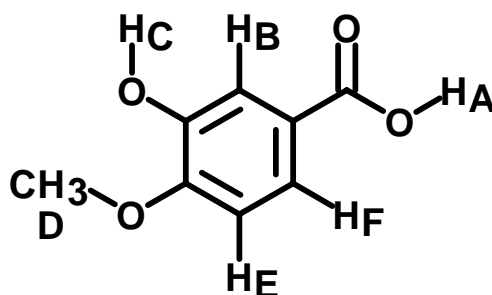


FIGURA 3. Ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico

**Tabla 5.** Asignación de las señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (**44a**) (Espectro 5).

| H              | $\delta\text{H}(\text{ppm})$ | Acoplamiento  | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 9.35                         | --  | 1H          | s             |
| H <sub>B</sub> | 7.34                         | H <sub>BF</sub> $Jm=2.4\text{Hz}$ , H <sub>BE</sub> $Jp=nso$          | 1H          | d             |
| H <sub>C</sub> | 3.39                         | --  | 1H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 3.8                          | --  | 3H          | s             |
| H <sub>E</sub> | 6.97                         | H <sub>EF</sub> $Jo=8.7\text{Hz}$ , H <sub>EB</sub> $Jp=nso$          | 1H          | d             |
| H <sub>F</sub> | 7.4                          | H <sub>FE</sub> $Jo=8.4\text{Hz}$ , H <sub>FB</sub> $Jm=2.1\text{Hz}$ | 1H          | dd            |

---

A 3.8 ppm se observa un singulete que integra para 3H y que corresponde a los protones H<sub>D</sub> del grupo metoxilo. Alrededor de 6.9 ppm y 7.4 ppm se observa un conjunto de señales correspondientes a los protones aromáticos H<sub>B</sub>, H<sub>E</sub>, H<sub>F</sub>. Al ampliar este conjunto de señales se observa en 6.97 ppm un doblete que corresponde al protón H<sub>E</sub> y que se origina por el acoplamiento de éste con el protón H<sub>F</sub>, mientras que el doblete en 7.34 ppm y que corresponde al protón H<sub>B</sub> muestra el acoplamiento de H<sub>B</sub> con H<sub>F</sub>. El doblete dobleteado en la región de 7.4 ppm asignado al protón H<sub>F</sub> se debe al acoplamiento de H<sub>F</sub> con H<sub>E</sub> y de H<sub>F</sub> con H<sub>B</sub>. La señal que aparece a campo bajo en 9.35 ppm desaparece con agua deuterada, y se asigna al protón H<sub>A</sub> perteneciente al grupo carboxilo. Finalmente la señal que aparece a campo alto en 3.39 ppm, que integra para un protón y desaparece con agua deuterada se asigna al -OH fenólico.

---

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C

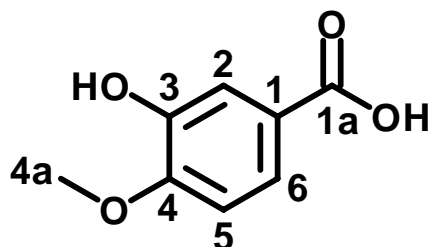


FIGURA 4. Ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.

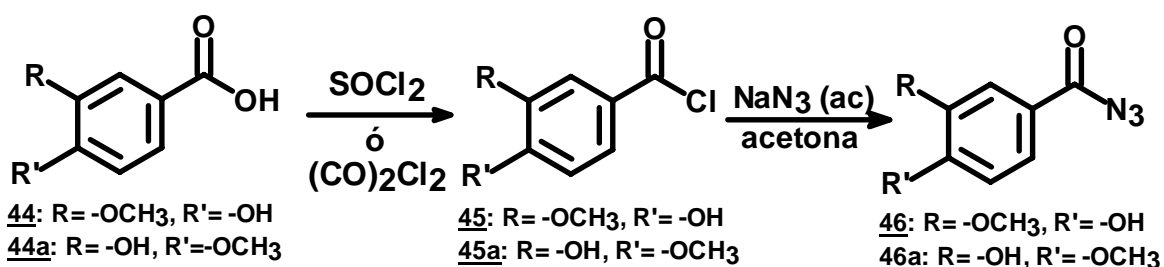
**Tabla 6.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (**44a**) (Espectro 6).

| C  | $\delta_C$ (ppm) |
|----|------------------|
| 1a | 167.257          |
| 1  | 123.098          |
| 2  | 116.046          |
| 3  | 146.140          |
| 4  | 151.642          |
| 4a | 55.632           |
| 5  | 111.342          |
| 6  | 121.664          |

En 55.632 ppm aparece la señal del carbono C-4a con hibridación  $sp^3$ . En la región comprendida entre 111 y 152 ppm se observan las 6 señales de los átomos de carbono que conforman el anillo aromático. Dentro de este grupo de señales la del C-3 se encuentra desplazada a 146.140 ppm debido al efecto ejercido por el grupo -OH que se encuentra unido a este carbono. La señal del C-4 en 151.642 debe su desplazamiento al efecto del grupo  $-OCH_3$  que se encuentra unido a este carbono. La pequeña señal que aparece en 167.257 ppm corresponde al carbono C-1a que presenta hibridación  $sp^2$  y nos confirma la síntesis del ácido carboxílico.

## 4.2 Síntesis de la Azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (**46**) y de la Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (**46a**).

La preparación de la azida de acilo (**46**) y (**46a**) se realizó tomando como referencia diversos reportes que describen la transformación de un ácido carboxílico a una azida de acilo a través de la formación del correspondiente cloruro de ácido ( Esquema 25).<sup>35,36</sup>.



Esquema 25.

El ácido carboxílico (**44**) ó (**44a**) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo probando diferentes tiempos de reacción. Se observó que aunque se dejara la reacción más de doce horas, la conversión al cloruro de ácido no era completa. Por lo tanto se decidió establecer que doce horas era el tiempo óptimo para llevar a cabo la reacción.

Se observaron mejores resultados y una disminución en los tiempos de reacción cuando se sustituye al cloruro de tionilo por cloruro de oxalilo. Sin embargo, por un análisis por cromatografía en capa fina, se determinó que aunque la formación del cloruro de ácido se incrementa queda ácido carboxílico sin reaccionar.

---

Debido a su alta reactividad el cloruro de ácido (**45**) y (**45a**) no se logró aislar y una vez que se sintetizó se sometió a la siguiente reacción que consistía en la obtención de la correspondiente azida de acilo (**46**) y (**46a**).

Esta reacción se llevó a cabo a baja temperatura, adicionando al cloruro de ácido (**45**) ó (**45a**) en la presencia de acetona seca, una solución saturada de azida de sodio. Bajo estas condiciones se obtuvo 9.93% de la azida del 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (**46**) y 11.1% de la azida del 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (**46a**). Los bajos rendimientos se atribuyen a la presencia de agua en el medio de reacción, lo que provocó que parte del cloruro de ácido se hidrolizara al ácido carboxílico.

El análisis espectroscópico de los productos que se obtuvieron se detalla a continuación.

---

## ESPECTROSCOPIA DE IR.

**Tabla 7.** Asignación de las señales de IR de la Azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (**46**) (Espectro 7).

| <b>Grupo funcional</b> | <b>(cm<sup>-1</sup>)</b> | <b>Asignación</b>   |
|------------------------|--------------------------|---|
| <b>Azida</b>           | 2135.02                  | Vibración asimétrica debido a la resonancia de Fermi con el enlace $-C-N$                           |
| <b>Carbonilo</b>       | 1680.06                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $C=O$   |
| <b>Fenol</b>           | 3338.38                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $-O-H$ .  |
| <b>Éter</b>            | 2943.25                  | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo $-CH_3$                                       |
|                        | 2846.04                  | Vibración debida al estiramiento simétrico del grupo $-OCH_3$ aromático.                            |
|                        | 1295.70                  | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace $=C-O-C$ .                                   |
| <b>Aromático</b>       | 3089.30                  | Vibración debida al estiramiento del enlace $C-H$ .   |
|                        | 1859.37                  | Sobretonos de las flexiones fuera del plano $C-H$ correspondientes a un anillo 1,3,4-trisustituido. |
|                        | 713.64                   | Vibraciones debidas a la flexión fuera del plano  |
|                        | 813.89                   | de enlace $C-H$ , correspondiente a un anillo 1,3,4-trisustituido.                                  |

En el espectro de IR de la azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (**46**) se advierten bandas propias del fenol, del grupo metoxilo y del anillo aromático. Pero la señal que aparece en  $1680.07\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace  $C=O$  del grupo carbonilo y la señal en  $2135.02\text{ cm}^{-1}$  provocada por el estiramiento del enlace  $C-N$ , es la principal evidencia de la presencia de la azida de acilo en la molécula.

## ESPECTROSCOPÍA DE RMN-<sup>1</sup>H.

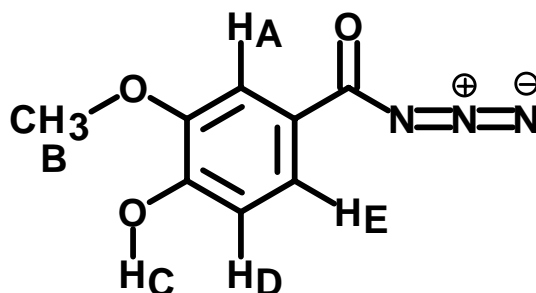


FIGURA 5. Azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo.

**Tabla 8.** Asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H de la Azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (**46**). (Espectro 8).

| H              | $\delta_H$ (ppm) | Acoplamiento  | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 7.53             | H <sub>AE</sub> $J_m=1.8\text{Hz}$ , H <sub>AD</sub> $J_p=ns_o$         | 1H          | d             |
| H <sub>B</sub> | 3.96             | ---   | 3H          | s             |
| H <sub>C</sub> | 6.19             | ---   | 1H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 6.94             | H <sub>DE</sub> $J_o=8.4\text{Hz}$ , H <sub>DA</sub> $J_p=ns_o$         | 1H          | d             |
| H <sub>E</sub> | 7.64             | H <sub>ED</sub> $J_o=8.7\text{Hz}$ , H <sub>EA</sub> $J_m=2.1\text{Hz}$ | 1H          | dd            |

A campo alto en 3.96 ppm se observa la señal de los protones H<sub>B</sub> del grupo metoxilo que aparecen como un singulete que integra para 3 protones. En 6.19 ppm aparece la señal del protón H<sub>C</sub> unido al grupo hidroxilo y que desaparece con agua deuterada. La señal en 6.94 ppm es un doblete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno H<sub>D</sub>, que está acoplado a H<sub>E</sub> ( $J = 8.4$ ) y a H<sub>A</sub> pero el acoplamiento con este último no se observa. El protón H<sub>E</sub> aparece en 7.64 ppm se presenta como un doblete dobleteado debido al acoplamiento de éste con el protón H<sub>D</sub> y H<sub>A</sub> respectivamente.



---

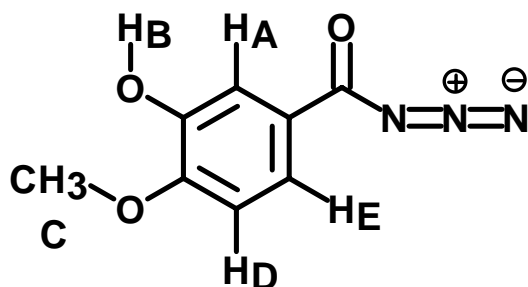
## ESPECTROSCOPIA DE IR

**Tabla 9.** Asignación de las señales de IR de la Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (**46a**). (Espectro 9).

| Grupo funcional  |                      | Asignación  |
|------------------|----------------------|---|
|                  | ( $\text{cm}^{-1}$ ) |   |
| <b>Azida</b>     | 2143.48              | Vibración asimétrica debido a la resonancia de Fermi con el enlace $\text{-C-N}$  |
|                  | 1695.34              | Vibración debida al estiramiento del enlace $\text{C=O}$  |
| <b>Carbonilo</b> | 3453.13              | Vibración debida al estiramiento del enlace $\text{-O-H}$ .   |
|                  |                      |   |
| <b>Fenol</b>     |                      |   |
| <b>Éter</b>      | 2944.28              | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo $\text{-CH}_3$  |
|                  | 2849.18              | Vibración debida al estiramiento simétrico del grupo $\text{-OCH}_3$ aromático.   |
|                  | 1274.08              | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace $\text{=C-O-C}$ .  |
| <b>Aromático</b> | 740.53               | Vibraciones debidas a la flexión fuera del plano de enlace $\text{C-H}$ , correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido |
|                  | 831.50               |   |

El espectro de IR de la azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo muestra una señal alrededor de  $3453.13 \text{ cm}^{-1}$  debida al estiramiento del enlace  $\text{-O-H}$ , que nos indica la presencia del fenol. Aparecen también las señales características del grupo metoxilo en  $2944.28 \text{ cm}^{-1}$  y  $2849.18 \text{ cm}^{-1}$  debidas al estiramiento asimétrico y simétrico del grupo  $\text{-OCH}_3$ . La banda de absorción presente en  $2143.48 \text{ cm}^{-1}$  debida al estiramiento del enlace  $\text{C-N}$ , permite la identificación de grupo azida dentro de la molécula.

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>1</sup>H.



**FIGURA 6.** Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo

**Tabla 10.** Asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H de Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (**46a**) (Espectro 10).

| H              | $\delta_H$ (ppm) | Acoplamiento  | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 7.35             | H <sub>AE</sub> $J_m=2.1\text{Hz}$ , H <sub>AD</sub> $J_p=nso$          | 1H          | d             |
| H <sub>B</sub> | 9.62             | ---   | 1H          | s             |
| H <sub>C</sub> | 3.84             | ---   | 3H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 7.04             | H <sub>DE</sub> $J_o=8.7\text{Hz}$ , H <sub>DA</sub> $J_p=nso$          | 1H          | d             |
| H <sub>E</sub> | 7.64             | H <sub>ED</sub> $J_o=8.7\text{Hz}$ , H <sub>EA</sub> $J_m=2.4\text{Hz}$ | 1H          | dd            |

Los tres protones H<sub>C</sub> del grupo metoxilo aparecen como un singulete a campo alto en 3.84 ppm. La señal en 7.04 ppm es un doblete que integra para un protón y corresponde al hidrógeno H<sub>D</sub> el cual se encuentra acoplado con el protón H<sub>E</sub> y H<sub>A</sub> respectivamente, aunque el desdoblamiento debido al acoplamiento con este último no se observa. En 7.35 ppm aparece la señal debida al protón H<sub>A</sub> que se desdobra por el acoplamiento con H<sub>E</sub>. El protón H<sub>E</sub> aparece en 7.64 ppm como un doblete dobleteado por el acoplamiento con H<sub>D</sub> y H<sub>A</sub>, respectivamente. Finalmente, a campo bajo alrededor de 9.62 ppm se observa el protón H<sub>B</sub> que está unido al oxígeno del grupo fenólico y que desaparece con agua deuterada.

---

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.

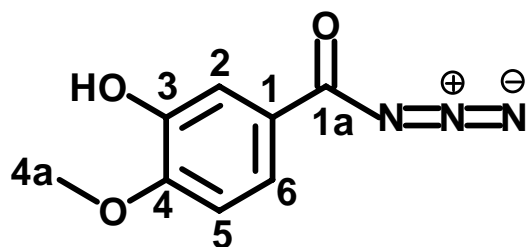


FIGURA 7. Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo

**Tabla 11.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C de la Azida 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (**46a**) (Espectro 11).

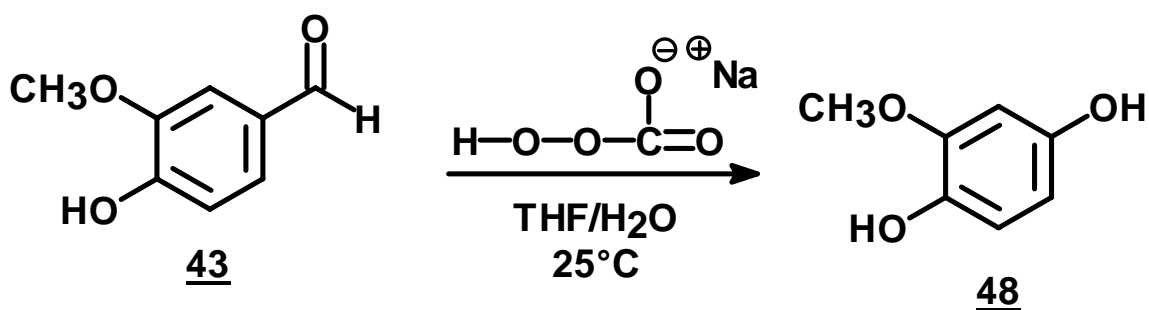
| C  | $\delta$ C (ppm) |
|----|------------------|
| 1a | 181.103          |
| 1  | 132.418          |
| 2  | 121.645          |
| 3  | 156.618          |
| 4  | 163.470          |
| 4a | 65.792           |
| 5  | 125.250          |
| 6  | 132.039          |

La señal en 65.792 ppm corresponde al carbono  $sp^3$  C-4a del grupo metoxilo. En la región comprendida entre 121 ppm y 132.5 ppm aparecen un conjunto de señales que corresponden a los átomos de carbono con hibridación  $sp^2$  que conforman el anillo aromático. Dentro de este grupo de señales dos de ellas aparecen más desplazadas a campo bajo estas son las del átomo de carbono C-3 debido al efecto ejercido por el sustituyente  $-OH$  y la del átomo de carbono C-4 por el efecto del grupo  $-OCH_3$  unido a este átomo de carbono. Finalmente en 181.103 ppm se observa la señal del carbono C-1a, que confirma la presencia de un carbonilo en la molécula.

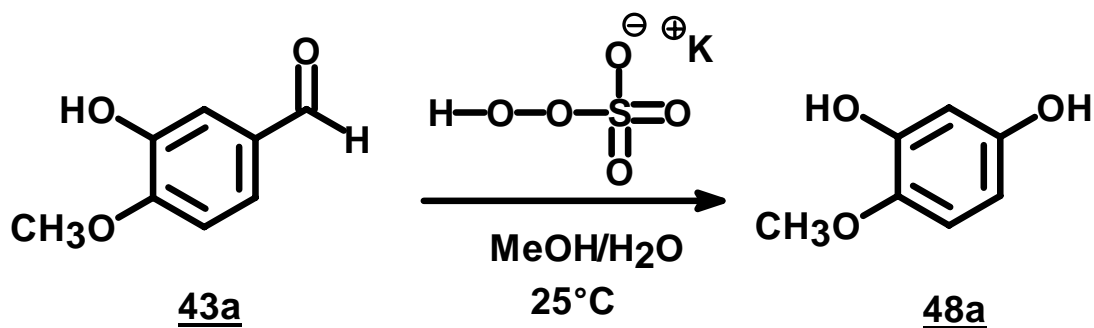
---

A continuación se realiza la discusión de los resultados que se obtuvieron de haber desarrollado experimentalmente la segunda ruta de síntesis propuesta para la obtención del 2,5-dihidroxianisol (**48**) y el 2,4-dihidroxianisol (**48a**).

**2<sup>da</sup> RUTA DE SÍNTESIS.**



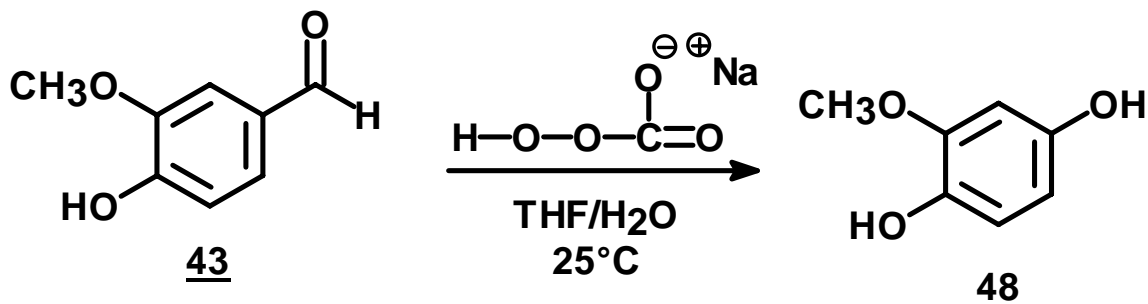
Esquema de síntesis para la obtención del 2,5-dihidroxianisol.



Esquema de síntesis para la obtención del 2,4-dihidroxianisol.

### 4.3 Síntesis del 2,5-dihidroxianisol (**48**) y del 2,4 dihidroxianisol (**48a**).

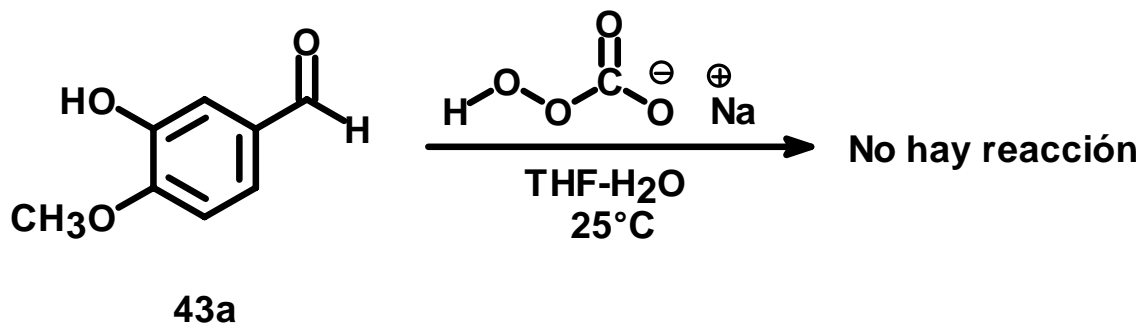
La síntesis de 2,5-dihidroxianisol (**48**) procedió a través de una reacción de Dakin utilizando el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**vainillina**) (**43**) en la presencia de percarbonato de sodio en una mezcla THF-H<sub>2</sub>O<sup>37</sup> (Esquema 26).



Esquema 26.

Se obtienen excelentes resultados a través de este método. La reacción transcurre en un periodo de tiempo corto, y casi exclusivamente se obtiene como producto único el 2,5-dihidroxianisol (**48**). Esto permite que la mezcla de reacción se pueda utilizar directamente en la siguiente reacción, sin la necesidad de que previamente sea sometida a algún método de purificación.

Se esperaba que su isómero el 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**isovainillina**) (**43a**) se comportara de la misma manera bajo las mismas condiciones de reacción. Sin embargo, en este caso aún después de 62 horas, no se observó transformación alguna (Esquema 27).



Esquema 27.

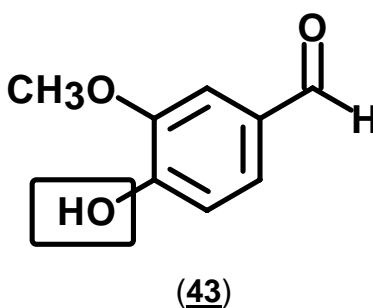
---

Ante estos hechos nos dimos a la tarea de buscar en la literatura más información sobre la reacción de Dakin.

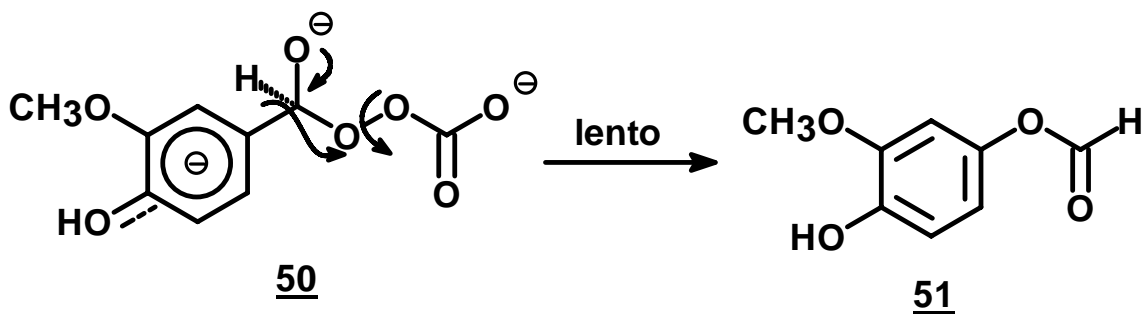
Encontramos que nuestros resultados eran consistentes con los que en su momento reportó Dakin en 1909, cuando utilizó condiciones básicas de reacción sobre la vainillina y la isovainillina.<sup>38</sup>

Aunque no se logró obtener el artículo en donde podría estar la justificación que en ese momento Dakin reportó para dichos hechos, a continuación se intenta dar una posible explicación a estos eventos.

El primer factor a considerar y que fue revisado previamente en la sección 3.3.2, es que la reacción de Dakin sólo aplica con aldehídos aromáticos que contienen grupos hidroxilo o amino en la posición orto o para con respecto al carbonilo. Ante esto, es comprensible que la reacción transcurra sin ningún problema con el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**43**) que posee un grupo –OH en la posición para al carbonilo.

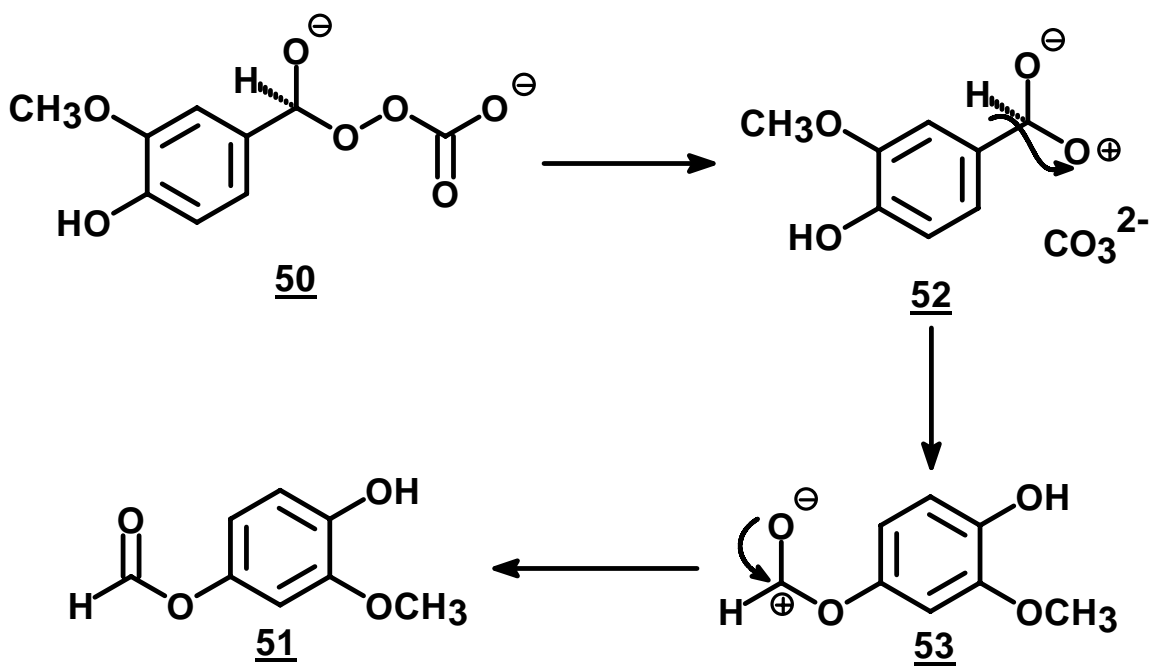


Este comportamiento se puede deber a que el grupo electrodonador –OH libera densidad electrónica a través del efecto de resonancia al anillo aromático transformando a este último en una especie (**50**) altamente reactiva durante la migración (paso determinante de la reacción). (Esquema 28).



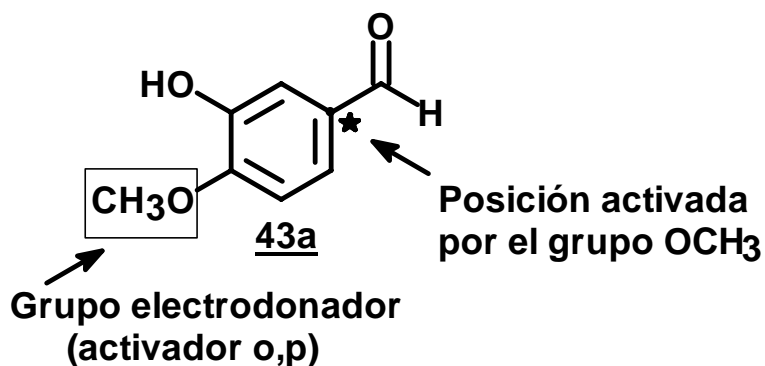
Esquema 28.

En el esquema 28, acabamos de plantear el paso de migración dentro de la reacción de Dakin. Este paso es concertado, pero para ver claramente la necesidad de tener una especie rica en electrones altamente nucleofílica que sea capaz de migrar, se ha planteado el Esquema 29. En este esquema se ilustra la migración por pasos lo que se ha establecido por algunos autores para evidenciar el hecho de que la aptitud migratoria del grupo arilo es proporcional a su capacidad para ceder electrones<sup>39</sup>.

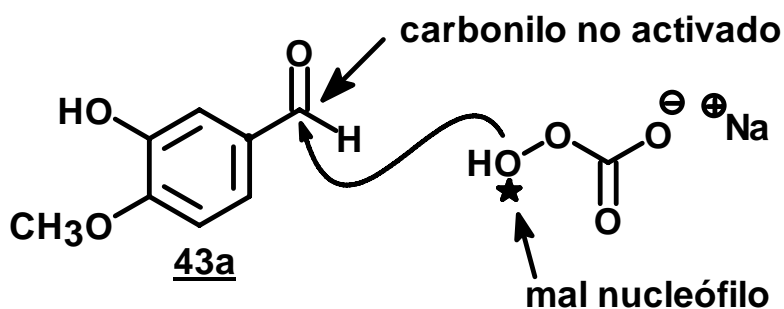


Esquema 29.

Con estos argumentos se esperaría que se llevara a cabo la reacción de Dakin con el 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**43a**) que posee un grupo electrodonador -OMe para al carbonilo, capaz de ceder densidad electrónica al anillo aromático a través del efecto de resonancia. Sin embargo la migración no ocurre. Quizá esto se deba a que la densidad electrónica que pone en libertad el grupo -OMe no es la suficiente para impulsar el paso de migración.



Otro factor a considerar y que debe afectar el desarrollo de la reacción, es el pH del medio. La reacción de Dakin transcurre en medio básico, motivo por el cual no puede haber activación previa del carbonilo (Esquema 30) como ocurre en la reacción de Baeyer Villiger. Este hecho complica el ataque al carbonilo por parte del peróxido ocasionando probablemente que la reacción no se lleve a cabo.



**Esquema 30.**

Si lo que se acaba de describir es correcto, entonces la migración no únicamente depende de los sustituyentes en el anillo y de su capacidad de estos para ceder densidad electrónica, sino también de las condiciones de reacción, en este caso en particular del pH del medio.

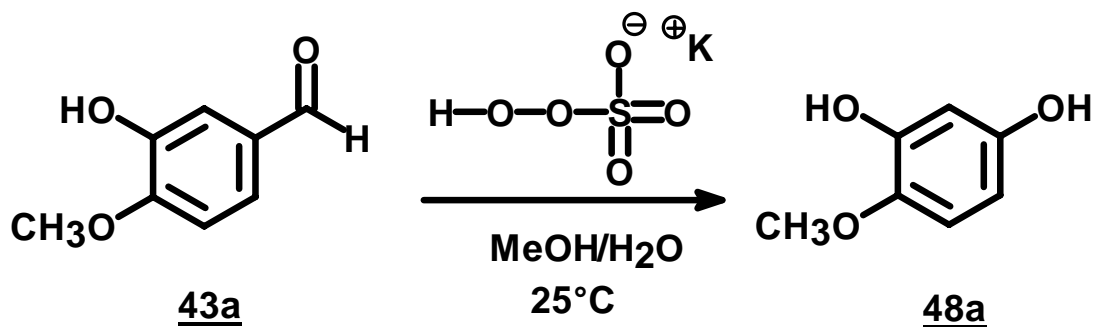


---

Con los argumentos que acaban de ser expuestos era necesario cambiar las condiciones de reacción para llevar a cabo la transformación de la isovainillina (**43a**) al 2,4-dihidroxianisol (**48a**). Se propuso activar al carbonilo previamente utilizando catálisis ácida, (Reacción de Baeyer Villiger) con lo cual se esperaba favorecer la migración del anillo aromático.

En primera instancia se seleccionaron las condiciones de reacción tomando como referencia algunos artículos que hacen alusión a la reacción de Baeyer Villiger con aldehídos aromáticos.<sup>40</sup> Se encontró que lo más utilizado era H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% empleando ácido sulfúrico como catalizador. Sin embargo, puesto que se están utilizando algunos peroxiácidos que no requieren de la presencia del ácido sulfúrico, tales como el monoperoxifitalato de magnesio y el OXONE<sup>®41</sup> que es una sal de potasio que contiene peroximonosulfato de potasio y como si se contaba en el laboratorio con este último reactivo, se decidió probarlo y a continuación se comentan los resultados obtenidos.

Cuando la isovainillina (**43a**) se hizo reaccionar con OXONE<sup>®</sup> en una mezcla de metanol:agua, después de doce horas en agitación a temperatura ambiente, se obtuvo como producto principal de la reacción el 2,4-dihidroxianisol (**48a**) (Esquema 31).



Esquema 31.

---

Además del 2,4-dihidroxianisol que fue el producto principal de la reacción, se observó por cromatografía en capa fina la formación de otros subproductos lo que provocó que se tuvieran muchos problemas en el aislamiento del 2,4-dihidroxianisol (**48a**). La purificación de éste, se realizó a través de una cromatografía en columna. Sin embargo con este método los rendimientos fueron muy bajos porque el producto se descompone con facilidad.

Al no obtener buenos resultados con el OXONE<sup>®</sup> decidimos probar con el monoperoxifalato de magnesio. En este caso luego de 24 horas de reacción se observó la formación del producto deseado, de subproductos y de materia prima sin reaccionar. La mezcla de reacción se purificó a través de una cromatografía en columna sin obtener resultados satisfactorios.

Como no se estaban obteniendo los resultados deseados, se tuvo que evitar la purificación del producto y la mezcla de reacción se introdujo directamente en la siguiente reacción.

El 2,5-dihidroxianisol (**48**) y el 2,4-dihidroxianisol (**48a**) se caracterizaron por medio de sus propiedades espectroscópicas y a continuación se presentan las tablas con los datos.

---

---

## ESPECTROSCOPIA DE IR

**Tabla 12.** Asignación de las señales de IR del 2,5-dihidroxianisol (**48**) (Espectro 12).

| <b>Grupo funcional</b> | <b>(cm<sup>-1</sup>)</b> | <b>Asignación</b>  |
|------------------------|--------------------------|--|
| <b>Fenol</b>           | 3320.99                  | Vibración debida al estiramiento del enlace <i>-O-H</i> .  |
|                        | 1219.05                  | Vibración debida al estiramiento del enlace <i>-C-OH</i>   |
| <b>Éter</b>            | 2845.62.                 | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo <i>-CH<sub>3</sub></i>                                     |
|                        | 2938.50                  | Vibración debida al estiramiento simétrico del grupo <i>-OCH<sub>3</sub></i> aromático.                          |
| <b>Aromático</b>       | 3046.30                  | Vibración debida al estiramiento del enlace C-H  |
|                        | 1850.94                  | Sobretono debido a las flexiones fuera del plano del enlace C-H correspondientes a un anillo 1,3,4-trisustituido |
|                        | 1509.91                  | Vibraciones debidas al estiramiento del enlace   |
|                        | 1624.53                  | C=C en el núcleo bencénico   |
|                        | 824.60                   | Vibraciones debidas a la flexión fuera del plano   |
|                        | 945.40                   | de enlace <i>C-H</i> , correspondiente a un anillo 1,3,4-trisustituido   |

En el espectro de IR se observan, el conjunto de señales que corresponden al grupo metoxilo en  $2845.62$  y  $2938.50\text{ cm}^{-1}$ , también las señales que confirman la presencia del anillo aromático en  $3046.30\text{ cm}^{-1}$ ,  $945.40\text{ cm}^{-1}$  y  $824.60\text{ cm}^{-1}$ . La banda ancha debida vibración del enlace -O-H que se observa en  $3320.99\text{ cm}^{-1}$  y la banda de baja intensidad que aparece en  $1219.05\text{ cm}^{-1}$  muestran que se llevó a cabo la transformación del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehido (**43**) al 2,5-dihidroxianisol (**48**).

### ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>1</sup>H.

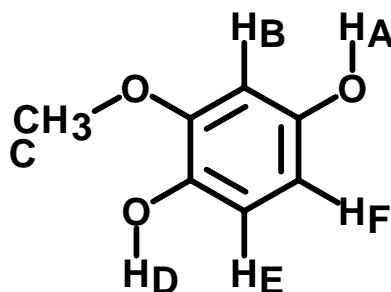


FIGURA 8. 2,5-dihidroxianisol.

**Tabla 13.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 2,5-dihidroxianisol (**48**) (Espectro 13).

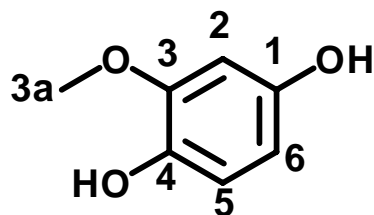
| H              | $\delta_H$ (ppm) | Acoplamientos   | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | <b>nso</b>       | ---   | --          | --            |
| H <sub>B</sub> | 6.42             | H <sub>BF</sub> = $Jm=2.7\text{Hz}$ , H <sub>BE</sub> = $Jp=\text{nso}$ | 1H          | d             |
| H <sub>C</sub> | 3.76             | ---   | 3H          | s             |
| H <sub>D</sub> | <b>nso</b>       | ---   | --          | --            |
| H <sub>E</sub> | 6.6              | H <sub>EF</sub> $Jo=8.4\text{Hz}$ , H <sub>EB</sub> $Jp=\text{nso}$     | 1H          | d             |
| H <sub>F</sub> | 6.22             | H <sub>FE</sub> $Jo=8.4\text{Hz}$ , H <sub>FB</sub> $Jm=2.7\text{Hz}$   | 1H          | dd            |

---

En 3.76 ppm se observa un singulete que integra para 3H y que corresponde al metoxilo. La señal en 6.22 ppm integra para un protón, es un doblete dobleteado que se origina por el acoplamiento orto de  $H_F$  con  $H_E$  y por el acoplamiento meta de  $H_F$  con  $H_B$ . A 6.42 ppm aparece la señal dobleteada del protón  $H_B$  y finalmente a campo bajo en 6.6 ppm se distingue un doblete que corresponde al protón  $H_E$ . La señales de los H unidos al oxígeno en cada grupo hidroxilo no se observan ya que se realizó el espectro utilizando como disolvente metanol deuterado el cual de inmediato establece un equilibrio de intercambio con el fenol por lo que en lugar de observarse los protones unidos a los grupos hidroxilo del 2,5-dihidroxianisol se observan los protones del disolvente.

---

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.



**FIGURA 9.** 2,5-dihidroxiánisol.

**Tabla 14.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 2,5-dihidroxiánisol (**48**) (Espectro 14).

| C  | $\delta C$ (ppm) |
|----|------------------|
| 1  | 151.715          |
| 2  | 101.324          |
| 3  | 149.465          |
| 3a | 56.195           |
| 4  | 140.301          |
| 5  | 116.391          |
| 6  | 107.512          |

La señal que aparece a campo bajo en 56.195 ppm corresponde al átomo de carbono C-3a con hibridación  $sp^3$ . El conjunto de señales que aparece en la región 101-150 ppm corresponden a los átomos de carbono con hibridación  $sp^2$  que componen el anillo aromático. Se aprecia que las señales correspondientes a los C-1, C-3, C-4, son las más desplazadas a campo bajo. El desplazamiento de C-1 a 151.715 ppm, se debe al sustituyente -OH unido a este átomo de carbono. En el caso del átomo de carbono C-3 cuya señal aparece en 149.465 ppm, su desplazamiento es afectado principalmente por el sustituyente  $-OCH_3$  pero este efecto se ve contrarrestado por la presencia del grupo vecino  $-OH$  orto a éste átomo de carbono. El mismo efecto se observa en el átomo de carbono C-4 cuya

señal aparece en 140.301 ppm, en este caso el sustituyente es  $-\text{OH}$  y el grupo vecino orto es el  $-\text{OCH}_3$ .

### ESPECTROSCOPIA DE RMN- $^1\text{H}$ .

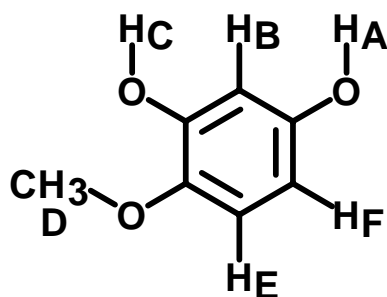


Figura 10. 2,4-dihidroxiánisol

**Tabla 15.** Asignación de las señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  del 2,4-dihidroxiánisol (**48a**) (Espectro 15).

| H              | $\delta$ H <sub>i</sub> (ppm) | Acoplamiento  | Integración | Tipo de señal |
|----------------|-------------------------------|---|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 7.9                           | ---   | 1H          | s             |
| H <sub>B</sub> | 6.37                          | H <sub>BF</sub> = $Jm=2.7\text{Hz}$ , H <sub>BE</sub> = $Jp=\text{nso}$ | 1H          | d             |
| H <sub>C</sub> | 7.6                           | ---   | 1H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 3.72                          | ---   | 3H          | s             |
| H <sub>E</sub> | 6.74                          | H <sub>EF</sub> $Jo=8.4\text{Hz}$ , H <sub>EB</sub> $Jp=\text{nso}$     | 1H          | d             |
| H <sub>F</sub> | 6.24                          | H <sub>FE</sub> $Jo=8.7\text{Hz}$ , H <sub>FB</sub> $Jm=2.7\text{Hz}$   | 1H          | dd            |

A 3.72 ppm se puede observar un singulete que integra para 3 protones y que corresponde al grupo metoxilo. En 6.24 ppm se observa la señal del protón H<sub>F</sub> que aparece como un doblete dobleteado debido al acoplamiento de H<sub>F</sub> con H<sub>E</sub> y de H<sub>F</sub> con H<sub>B</sub>. La señal del protón H<sub>B</sub> es un doblete y se encuentra a 6.37 ppm.

---

Finalmente a campo bajo entre 7.6 ppm y 7.9 ppm se observan dos señales, ambas integran para un protón y se deben a los hidrógenos fenólicos.

#### ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.

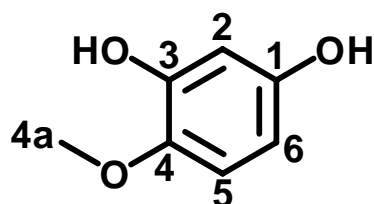


Figura 11. 2,4-dihidroxisol

**Tabla 16.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 2,4-dihidroxisol (**48a**) (Espectro 16).

| C              | $\delta C$ (ppm) |
|----------------|------------------|
| 1              | 152.999          |
| 2              | 103.990          |
| 3              | 148.384          |
| 4              | 141.764          |
| 4 <sup>a</sup> | 57.149           |
| 5              | 114.071          |
| 6              | 106.043          |

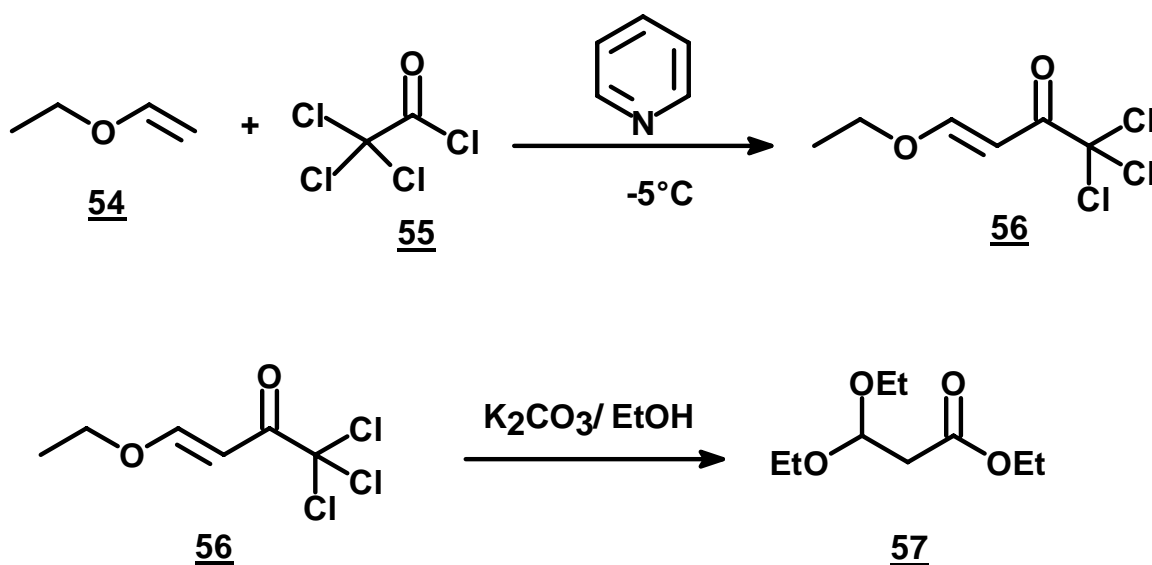
La señal del C-4a que aparece a campo alto en 57.149 ppm, pertenece al átomo de carbono con hibridación  $sp^3$  del grupo metoxilo. El conjunto de señales que aparecen entre 103 y 115 ppm corresponden a los átomos de carbono con hibridación  $sp^2$  que conforman el anillo aromático. Dentro de este grupo de señales tres de ellas aparecen más desplazadas a campo bajo, estas son las de los átomos de carbono C-1, C-3 y C-4. El desplazamiento de C-1 se debe al sustituyente -OH unido a éste átomo de carbono. En el caso del átomo de carbono



C-3 su desplazamiento a campo bajo es afectado principalmente por el sustituyente -OH y contrarrestado por el grupo vecino -OCH<sub>3</sub> orto a este átomo de carbono. El mismo efecto se puede observar en el átomo de carbono C-4 en este caso el sustituyente es -OCH<sub>3</sub> y el grupo vecino orto es el -OH.

#### 4.4. Síntesis del 3,3-dietoxipropanoato de etilo (**57**).

Para poder obtener la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) y la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) fue necesario preparar previamente el 3,3-dietoxipropanoato de etilo (**57**) del cual no se disponía en el laboratorio. Su síntesis se realizó de acuerdo a la técnica descrita en Organic Synthesis<sup>42</sup>, la cual se muestra en el siguiente esquema de reacción (Esquema 31).

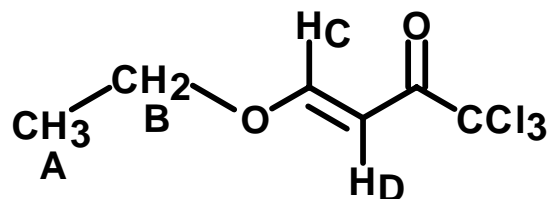


Esquema 31.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre el cloruro del ácido tricloroacético (**55**) y el etilvinil éter (**54**) en la presencia de piridina para obtener la 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (**56**). Esta, se aisló mediante una destilación a presión reducida y posteriormente fue tratada con etanol anhidro y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> obteniendo así el 3,3-dietoxipropanoato de etilo (**57**) que finalmente se purificó a través de una destilación a presión reducida.

La caracterización de ambos productos por métodos espectroscópicos se detalla a continuación.

### ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>1</sup>H.



**FIGURA 12.** 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona

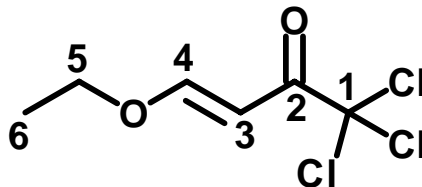
**Tabla 17.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona. (Espectro 17).

| H              | $\delta_H$ (ppm) | Acoplamiento                  | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------|-------------------------------|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 1.41             | $J = 6.9$ Hz                  | 3H          | t             |
| H <sub>B</sub> | 4.12             | $J = 6.9$ Hz                  | 2H          | c             |
| H <sub>C</sub> | 7.88             | H <sub>CD</sub> $J = 12.3$ Hz | 1H          | d             |
| H <sub>D</sub> | 6.17             | H <sub>DC</sub> $J = 12.3$ Hz | 1H          | d             |

Podemos ver un triplete en 1.41 ppm que integra para 3 hidrógenos y un cuadruplete que integra para dos hidrógenos; este patrón de integración es característico de un grupo etilo. El protón H<sub>D</sub> aparece en 6.17 ppm como un doblete causado por el acoplamiento de H<sub>D</sub> con H<sub>C</sub>. En 7.88 ppm aparece la señal dobleteada del protón H<sub>C</sub> que se encuentra acoplado al protón H<sub>D</sub>. Por el valor de la constante de acoplamiento se trata de un alqueno trans.

---

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.



**FIGURA 13.** 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona

**Tabla 18.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C de la 1,1,1, tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona. (Espectro 18).

| C | $\delta_C$ (ppm) |
|---|------------------|
| 1 | 96.117           |
| 2 | 181.114          |
| 3 | 167.504          |
| 4 | 167.504          |
| 5 | 68.674           |
| 6 | 14.411           |

En la región comprendida entre 14-97 ppm, se observan tres señales que corresponden a los átomos de carbono con hibridación  $sp^3$ . La del carbono C-6 en 14.411 ppm, la señal del C-5 en 68.674 ppm y finalmente la del C-1 en 96.117 ppm cuyo desplazamiento muestra el efecto de desprotección provocado por los sustituyentes cloros unidos a él. Los átomos de carbono C-3 y C-4 respectivamente aparecen como una sola señal en 167.504 ppm. Finalmente la señal que aparece a campo bajo en 181.114 ppm nos indica la presencia de un carbono de carbonilo.

## ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup>H

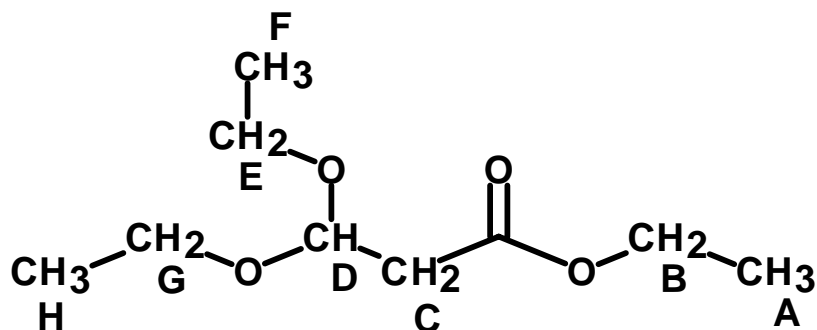


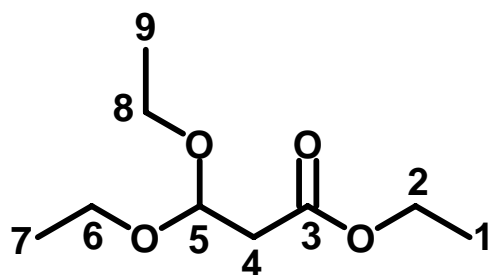
FIGURA 14. 3,3-dietoxipropanoato de etilo

**Tabla 19.** Asignación de las principales señales del espectro de RMN <sup>1</sup>H del 3,3-dietoxipropanoato de etilo. (Espectro 19).

| H              | $\delta_H(\text{ppm})$ | Acoplamiento         | Integración | Tipo de señal |
|----------------|------------------------|----------------------|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 1.27                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 3H          | t             |
| H <sub>B</sub> | 4.16                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 2H          | c             |
| H <sub>C</sub> | 2.67                   | $J = 5.7 \text{ Hz}$ | 2H          | d             |
| H <sub>D</sub> | 4.96                   | $J = 6 \text{ Hz}$   | 1H          | t             |
| H <sub>E</sub> | 3.55                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 2H          | q             |
| H <sub>F</sub> | 1.20                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 3H          | t             |
| H <sub>G</sub> | 3.68                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 2H          | q             |
| H <sub>H</sub> | 1.20                   | $J = 7.2 \text{ Hz}$ | 3H          | t             |

A campo bajo en 4.96 ppm se observa un triplete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno H<sub>D</sub>, en 2.67 ppm se aprecia un doblete que se origina por los dos hidrógenos H<sub>C</sub>. La ampliación del espectro permite observar un cuadruplete en 4.16 ppm que integra para dos protones que corresponde a los hidrógenos H<sub>B</sub> y un triplete en 1.27 ppm que corresponde a los hidrógenos H<sub>A</sub>.

Los hidrógenos H<sub>F</sub> y H<sub>H</sub> son químicamente equivalentes y sus señales aparecen con el mismo desplazamiento químico en 1.20 ppm. Los hidrógenos H<sub>E</sub> y H<sub>G</sub> son químicamente equivalentes pero sus señales aparecen con diferentes desplazamientos químicos en 3.55 ppm y 3.68 ppm respectivamente.



**FIGURA 15.** 3,3-dietoxipropanoato de etilo

**Tabla 20.** Asignación de las principales señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 3,3-dietoxipropanoato de etilo (Espectro 20).

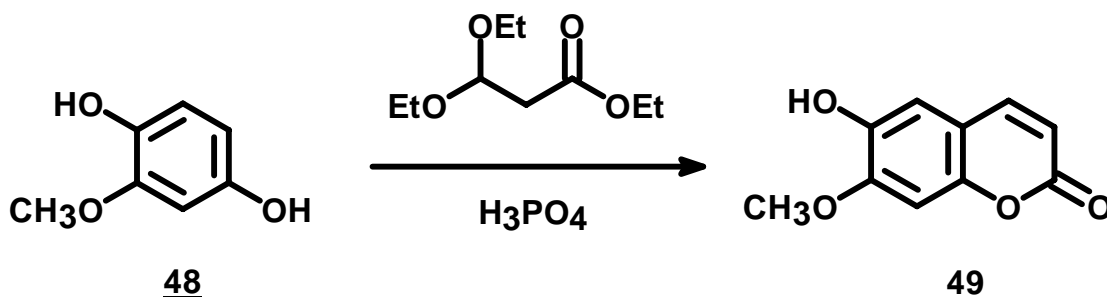
| C | δC (ppm) |
|---|----------|
| 1 | 14.086   |
| 2 | 60.423   |
| 3 | 169.94   |
| 4 | 39.898   |
| 5 | 99.587   |
| 6 | 61.806   |
| 7 | 15.133   |
| 8 | 61.806   |
| 9 | 15.133   |

---

La señal del átomo de carbono C-3 con hibridación  $sp^2$  aparece en 169.94 ppm como es típico de un carbonilo. En 99.587 ppm se observa la señal del átomo de carbono C-5 y en 39.898 ppm la del átomo de carbono C-4. Los átomos de carbono C-8 y C-6 por encontrarse en el mismo ambiente químico presentan señales con el mismo desplazamiento químico dando lugar a una sola señal cuyo desplazamiento se observa en 61.808 ppm, lo mismo ocurre con las señales de los átomos de carbono C-9 y C-7 que aparecen en 15.133 ppm. Finalmente las señales de los átomos de carbono C-1 y C-2 de hibridación  $sp^3$  aparecen desplazadas a campo alto en 14.086 ppm y 60.42 ppm respectivamente.

#### 4.5 Síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49).

La obtención de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) se realizó siguiendo el procedimiento experimental reportado por Crosby<sup>30</sup> y que ha sido descrito ya en la sección 2.4.4.2. Para ello se utilizó el 2,5-dihidroxianisol, el 3,3-dietoxipropanoato de etilo y el ácido fosfórico como agente condensante.



Esquema 32.

Siguiendo la técnica descrita se logró obtener el producto crudo con un rendimiento del 69% sin lograr reproducir los resultados obtenidos por Crosby. Se observó que con la simple recristalización con ácido acético no se obtiene el producto puro y tampoco con la recristalización con par de disolventes etanol/agua. Al no obtener resultados con la recristalización, se utilizó como método de purificación la cromatografía en columna.

---

Con este método, el producto se obtuvo puro, aunque con muy bajos rendimientos.

Los resultados obtenidos cuando se utilizó calentamiento con horno de microondas son resumidos en la tabla 21 y analizados a continuación.

**Tabla 21.** Resultados de la síntesis de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) mediante calentamiento con energía de microondas.

| Materia prima       | Cantidad | Tiempo de reacción | Producto crudo  | Producto puro |
|---------------------|----------|--------------------|-----------------|---------------|
| 2,5-dihidroxianisol | 300mg    | 1 min              | 360mg (87.5%)   | 5%            |
| 2,5-dihidroxianisol | 1g       | 1.5 min            | 1.2484g(91.05%) | 27%           |
| 2,5-dihidroxianisol | 500mg    | 3 min              | Pirólisis       | -----         |

Durante las pruebas se observó que con cantidades de materia prima de entre 300 y 500 mg se requiere de 1 minuto de calentamiento para llevar a cabo la reacción, un aumento de 3 minutos o más no es recomendable porque ocurre la pirólisis del producto.

La purificación de la cumarina (**49**) se complicó cuando se utilizaron bajas cantidades de materia prima (300-500mg). En este caso la recristalización por par de disolventes (etanol-agua) no permite obtener el producto puro y empleando como método de purificación la cromatografía en columna se obtiene alrededor del 5% de producto puro.

Mejores resultados se obtienen cuando se utiliza 1 gramo de materia prima (2,5-dihidroxianisol) en este caso 1.5 minutos es suficiente para completar la reacción, el producto crudo se obtiene con mayor rendimiento y pureza que cuando se utilizan cantidades menores a un gramo o se utiliza el método de calentamiento convencional.

---

La purificación del producto empleando una cromatografía en columna permite obtener la 6-hidroxi-7-metoxicumarina. con un rendimiento de 27%.

Estos resultados permitieron llegar a las siguientes conclusiones.

- El calentamiento con energía de microondas ofrece mejores rendimientos del producto crudo que el calentamiento convencional.
- Ambas técnicas (calentamiento convencional o microondas) permiten obtener rendimientos superiores al 65% del producto crudo, pero es durante el proceso de purificación donde se pierde la mayor parte del producto y por este motivo los rendimientos son bajos.

#### **4.6 Síntesis de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a)**

Para la obtención de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a) se utilizó el mismo procedimiento que acaba de ser descrito para su isómero (49) pero probando solamente calentamiento con microondas.

Al igual que con su isómero se observó que 1.5 minutos de calentamiento es suficiente para obtener el producto deseado. En este caso, se obtuvieron bajos rendimientos tanto del producto crudo como del producto puro, esto se atribuye a que se somete la mezcla de reacción que dio origen al 2,4-dihidroxianisol (48a) sin previa purificación.

La purificación de la cumarina (49a) se realizó por cromatografía en columna obteniendo un rendimiento de 4.56% de producto puro.

La caracterización por métodos espectroscópicos de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) y de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a) se detalla a continuación.



---

---

## ESPECTROSCOPIA DE IR.:

**Tabla 22.** Asignación de las señales de IR de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**). (Espectro 21).

| Grupo funcional |                      | Asignación   |
|-----------------|----------------------|--|
|                 | ( $\text{cm}^{-1}$ ) |  |
| Fenol           | 3359.39              | Vibración debida al estiramiento del enlace $\text{-OH}$                 |
|                 | 3017.67              | Vibración debida al estiramiento del enlace C-H                          |
|                 | 2940.18              | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo $\text{-OCH}_3$ .  |
| Éter            | 2849.86              | Vibración debida al estiramiento simétrico del enlace $\text{-CH}_3$     |
|                 | 1250.07              | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace $\text{=C-O-C}$ . |
|                 | 1689.63              | Vibración debida al estiramiento del enlace $\text{C=O}$                 |
| Pirona          | 1620.72              | Vibración debida al estiramiento del enlace $\text{C=C}$                 |
|                 | 1559.11              |  |

En el espectro de IR, se aprecian las señales del grupo metoxilo en  $2940.18 \text{ cm}^{-1}$  y  $2849.86 \text{ cm}^{-1}$ , también se puede advertir una señal en  $3017.67 \text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de un anillo aromático y una señal ancha e intensa centrada alrededor de  $3359.39 \text{ cm}^{-1}$  que se origina por la vibración del enlace  $\text{-O-H}$ . La banda de alta intensidad debida al estiramiento del enlace  $\text{C=O}$  en  $1689.63 \text{ cm}^{-1}$  junto con las dos bandas de mediana intensidad que aparecen en  $1620.72 \text{ cm}^{-1}$  y  $1559.11 \text{ cm}^{-1}$  .respectivamente, nos confirman la formación de la cumarina.

## ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>1</sup>H.

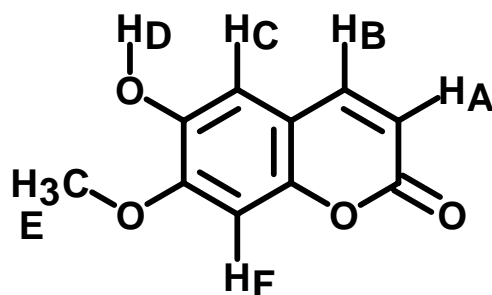


FIGURA 16. 6-hidroxi-7-metoxicumarina

**Tabla 23.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) (Espectro 22).

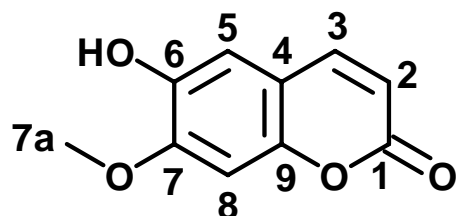
| H              | $\delta$ (ppm) | Acoplamientos            | Integración | Tipo de señal |
|----------------|----------------|--------------------------|-------------|---------------|
| H <sub>A</sub> | 6.29           | H <sub>AB</sub> J=9.3 Hz | 1H          | d             |
| H <sub>B</sub> | 7.61           | H <sub>BA</sub> J=9.6 Hz | 1H          | d             |
| H <sub>C</sub> | 6.82           | ---                      | 1H          | s             |
| H <sub>D</sub> | 5.78           | ---                      | 1H          | s             |
| H <sub>E</sub> | 3.97           | ---                      | 3H          | s             |
| H <sub>F</sub> | 6.97           | ---                      | 1H          | s             |

La señal en 3.97 ppm que aparece como un singulete corresponde a los protones del grupo metoxilo. A 5.78 ppm se observa una señal que integra para un protón y desaparece con agua deuterada por lo que se trata del protón H<sub>D</sub> unido al oxígeno del grupo hidroxilo. Las señales de los hidrógenos H<sub>C</sub> y H<sub>F</sub> unidos al anillo aromático, aparecen como singuletes a 6.82 ppm y 6.97 ppm, respectivamente. La señal del protón H<sub>A</sub> aparece en 6.29 ppm como un doblete que se origina por el acoplamiento de H<sub>A</sub> con H<sub>B</sub> y finalmente en 7.61 ppm se observa la señal que

---

corresponde al protón H<sub>B</sub> cuyo acoplamiento con H<sub>A</sub> causa que se desdoble esta señal.

### ESPECTROSCOPIA DE RMN-<sup>13</sup>C.



**FIGURA 17.** 6-hidroxi-7-metoxicumarina

**Tabla 24.** Asignación de las señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49**) (Espectro 23).

| C  | $\delta C$ (ppm) |
|----|------------------|
| 1  | 161.579          |
| 2  | 113.687          |
| 3  | 143.465          |
| 4  | 112.137          |
| 5  | 111.037          |
| 6  | 142.690          |
| 7  | 150.152          |
| 7a | 56.369           |
| 8  | 99.253           |
| 9  | 149.136          |

La señal que aparece a campo alto en 56.369 ppm corresponde al átomo de carbono C-7a con hibridación sp<sup>3</sup> del grupo metoxilo. En la región comprendida entre 111-162 ppm se pueden advertir nueve señales que corresponden a los

átomos de carbono con hibridación  $sp^2$ , dentro de estas señales, 6 corresponden a los átomos de carbono que conforman el anillo aromático y tres al anillo heterocíclico, de estas señales las más importantes son la del carbono de carbonilo C-1 que es la más desplazada a campo bajo a 161.579 ppm, y las del carbono C-2 en 113.687 ppm y C-3 en 143.465 ppm que componen el doble enlace en el anillo de la pirona y que nos confirman la presencia de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.

## ESPECTROSCOPIA DE IR.

**Tabla 25.** Asignación de las señales de IR de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**). (Espectro 24).

| Grupo funcional | ( $cm^{-1}$ ) | Asignación  |
|-----------------|---------------|---|
| Fenol           | 3338.19       | Vibración debida al estiramiento del enlace $-OH$                 |
|                 | 2924.80       | Vibración debida al estiramiento asimétrico del grupo $-CH_3$ .   |
|                 | 2850.05       | Vibración debida al estiramiento simétrico del grupo $-CH_3$      |
| Éter            | 1139.36       | Vibración debida al estiramiento asimétrico del enlace $=C-O-C$ . |
|                 | 1707.52       | Vibración debida al estiramiento del enlace $C=O$                 |
| Pirona          | 1627.18       | Vibración debida al estiramiento del enlace $C=C$                 |
|                 | 1565.52       |   |

Alrededor de  $3338.19\text{ cm}^{-1}$  se presenta una señal intensa y ancha que se origina por la vibración del enlace -O-H, aparecen también dos señales en  $2924.80$  y  $2850.05\text{ cm}^{-1}$  que junto con la señal en  $1139.36\text{ cm}^{-1}$  nos indican la presencia del grupo -OMe. Finalmente la señal intensa en  $1707.52\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace C=O y las dos señales en  $1627.18$  y  $1565.52\text{ cm}^{-1}$  debidas al estiramiento del enlace C=C confirman plenamente la formación de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina.

### ESPECTROSCOPIA DE RMN- $^1\text{H}$ .

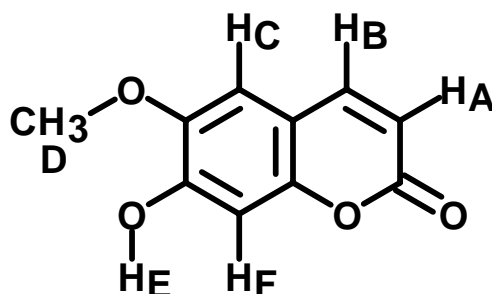


FIGURA 18. 7-hidroxi-6-metoxicumarina

**Tabla 26.** Asignación de las señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (**49a**) (Espectro 25).

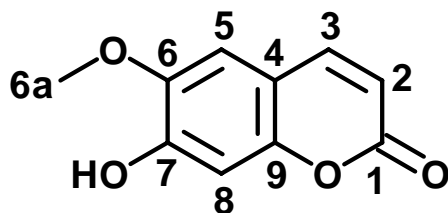
| H              | $\delta\text{H}$<br>(ppm) | Acoplamiento               | Integración | Tipo de<br>señal |
|----------------|---------------------------|----------------------------|-------------|------------------|
| H <sub>A</sub> | 6.16                      | H <sub>AB</sub> $J=9.3$ Hz | 1H          | d                |
| H <sub>B</sub> | 7.83                      | H <sub>BA</sub> $J=9.6$ Hz | 1H          | d                |
| H <sub>C</sub> | 7.17                      | ---                        | 1H          | s                |
| H <sub>D</sub> | 3.88                      | ---                        | 3H          | s                |
| H <sub>E</sub> | 8.87                      | ---                        | 1H          | s                |
| H <sub>F</sub> | 6.78                      | ---                        | 1H          | s                |

---

La señal en 3.88 ppm que aparece como un singulete corresponde a los protones del metoxilo. Se observa una señal en 8.87 ppm que integra para un protón y desaparece con agua deuterada, se trata del protón  $H_D$  del grupo hidroxilo. Las señales de los hidrógenos  $H_F$  y  $H_C$  unidos al anillo aromático, aparecen como singuletes a 6.78 ppm y 7.17 ppm, respectivamente. La señal del protón  $H_A$  aparece en 6.16 ppm como un doblete que se origina por el acoplamiento de  $H_A$  con  $H_B$  y finalmente en 7.83 ppm se observa la señal que corresponde al protón  $H_B$  cuyo acoplamiento con  $H_A$  causa que se desdoble esta señal.

---

## ESPECTROSCOPIA DE RMN $^{13}\text{C}$ .



**FIGURA 19.** 7-hidroxi-6-metoxicumarina.

**Tabla 27.** Asignación de las señales del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (**49a**) (Espectro 26).

| C  | $\delta_{\text{C}}$ (ppm) |
|----|---------------------------|
| 1  | 178.402                   |
| 2  | 116.357                   |
| 3  | 144.624                   |
| 4  | 112.040                   |
| 5  | 109.928                   |
| 6  | 151.747                   |
| 6a | 56.664                    |
| 7  | 145.902                   |
| 8  | 103.633                   |
| 9  | 151.075                   |

Las principales señales que nos permiten identificar la presencia de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina son las siguientes. La señal en 56.369 ppm correspondiente al átomo de carbono C-6a con hibridación  $\text{sp}^3$  del grupo metoxilo. La señal del carbono de carbonilo C-1 que es la más desplazada a campo bajo a 178.402 ppm, y las de los carbonos C-2 en 116.357 ppm y C-3 en 144.624 ppm que componen el doble enlace en el anillo de la pirona.

---

## 5. Parte Experimental.

Los espectros de IR fueron generados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo FT IR 1605, empleándose pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en un espectrofotómetro Unity Inova Varian, empleando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón.

Los disolventes usados en las reacciones fueron de grado técnico y se purificaron en el laboratorio.

El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (cromatoplasas Merck de silica gel 60  $F_{254}$ , 0.25mm de espesor). Como reveladores se utilizaron luz ultravioleta y vapores de yodo.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y se encuentran sin corregir.

La purificación por cromatografía en columna se realizó con alúmina neutra desactivada y silica gel utilizando como fase móvil una mezcla de hexano-acetona.

Las reacciones activadas con microondas se llevaron a cabo en un aparato de microondas casero marca Goldstar, Modelo Ma-1553 M. Entrada 120V-60Hz, 1400W, 12.5A. Frecuencia 2450MHz., utilizando un reactor de teflón.



---

## 5.1 Obtención del ácido carboxílico (44) ó (44a) por oxidación del correspondiente aldehído.

### Método general.

En un matraz Erlenmeyer de 150 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 1.5g ( $6.46 \times 10^{-3}$  mol) de  $\text{Ag}_2\text{O}$ , 1.4g (0.035 mol) de NaOH y 10 mL de agua destilada. Esta mezcla, se mantuvo en agitación a una temperatura de 55-60 °C. Cuando se completó la disolución del NaOH, se agregó a la mezcla de reacción 1g ( $6.579 \times 10^{-3}$  mol) del correspondiente aldehído manteniendo la agitación y el calentamiento durante 30 minutos más. Concluido el tiempo de la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se filtró por gravedad para eliminar la plata metálica formada durante la reacción. El filtrado se colocó en un baño de hielo y se le agregó gota a gota una solución de HCl al 10% hasta que se observó la formación de un precipitado de color blanco. El precipitado, se aisló por filtración a vacío y se lavó con agua fría. Finalmente se recrystalizó con agua, obteniéndose cristales de color blanco.

### Ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.

Rendimiento: 77.56%.

Punto de fusión: 197-200°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ . 3483.43, 2954.58, 2651.98, 1680.07, 1597.34, 1522.66, 1237.63, 805.51, 764.68. (Espectro 1)

RMN- $^1\text{H}$  300MHz(acetona)  $\delta$  ppm. **8.44** (s, 1H)- $\text{D}_2\text{O}$ , **7.59** (d, 1H,  $J=8.4$ ), **7.55** (dd, 1H,  $J=8.4$ , 2.1 Hz), **6.9** (d, 1H,  $J=2.1$ ), **3.89** (s, 3H), **3.39** (s, 1H)- $\text{D}_2\text{O}$ . (Espectro 2)

RMN- $^{13}\text{C}$  75MHz (DMSO)  $\delta$  ppm. 167.257, 151.116, 147.240, 123.504, 121.615, 115.116, 112.700, 55.538. (Espectro 3)

---

### **Acido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.**

Rendimiento: 76.8%.

Punto de fusión: 245-247°C.

**IR** (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ . 3412.23, 2944.78, 2851.93, 2562.88, 2034.02, 1884.17, 1765.29, 1689.67, 1589.23, 1516.52, 1223.15, 823.33, 762.92. (Espectro 4)

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz (DMSO)  $\delta$  ppm. **9.35** (s, 1H)-D<sub>2</sub>O, **7.4** (dd, 1H, J=8.4, 2.1Hz), **7.34** (d, 1H, J=2.4Hz), **6.97** (d, 1H, J=8.7Hz), **3.8** (s, 3H), **3.39** (s, 1H) -D<sub>2</sub>O. (Espectro 5)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz (DMSO)  $\delta$  ppm. 167.257, 151.642, 146.140, 123.098, 121.664, 116.046, 111.342, 55.632. (Espectro 6)

### **5.2 Obtención de la azida de acilo (46) ó (46a).**

#### **Método general.**

**1ra parte.** Síntesis del cloruro de ácido (45) ó (45a) a partir del correspondiente ácido carboxílico (44) ó (44a).

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con junta esmerilada 14/23 equipado con agitador magnético, un refrigerante en posición de reflujo y una trampa de cloruro de calcio, se disolvió 1g ( $5.952 \times 10^{-3}$  mol) del correspondiente ácido carboxílico en 20 mL (0.233 mol) de cloruro de oxalilo. La disolución se mantuvo en agitación con calentamiento a reflujo durante 12 hrs. Una vez que finalizó el tiempo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 20 mL de CCl<sub>4</sub>. El refrigerante entonces fue sustituido por una columna Vigreux para remover el exceso de cloruro de oxalilo por destilación fraccionada. La cola de destilación se evaporó al alto vacío obteniendo el correspondiente cloruro de ácido como un líquido de color amarillo el cual dada su reactividad fue utilizado inmediatamente en la reacción siguiente.

---

## 2da parte.

El matraz que contenía el correspondiente cloruro de ácido fue colocado en un baño de hielo y le fue adaptado un embudo de adición por el cual se le agregó 10 mL de acetona seca, posteriormente y bajo agitación vigorosa se le adicionó gota a gota una solución saturada de azida de sodio preparada a partir de 1.4g (0.021mol) de  $\text{NaN}_3$  y 5 mL de agua. Al terminar la adición se continuó con la agitación durante 30 minutos más. Al concluir el tiempo de reacción, a la mezcla se le adicionaron 10mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con hexano (5 x 20mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó al alto vacío obteniendo un sólido de color amarillo, el cual se purificó por medio de cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil una mezcla de hexano-acetona 90-10 obteniendo finalmente un sólido de color blanco.

### Azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo.

Rendimiento: 9.93%

p f: 84-86 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338.38, 3089.30, 2943.25, 2846.04, 2135.02, 1859.37, 1680.06, 1295.70, 1230.66, 813.89, 713.64. (Espectro 7)

RMN- $^1\text{H}$  300mHz ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  ppm. **7.64** (dd, 1H, J= 8.4, 2.1), **7.53** (d, 1H, J=1.8), **6.94** (d, 1H, J= 8.4), **6.19** (s, 1H)- $\text{D}_2\text{O}$ , **3.96** (s, 3H). (Espectro 8)

### Azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo.

Rendimiento: 11.1%

pf : 80-81°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3453.13, 2944.28, 2849.18, 2143.48, 1274.08, 831.50, 740.53. (Espectro 9)

RMN- $^1\text{H}$  300mHz (DMSO)  $\delta$  ppm. **9.62** (s, 1H)- $\text{D}_2\text{O}$ , **7.64** (dd, 1H, J=8.7, 2.4Hz), **7.35** (d, 1H, J=2.1Hz), **7.04** (d, 1H, J=8.7Hz), **3.84** (s, 3H). (Espectro 10)

---

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz (DMSO)  $\delta$  ppm. 181.103, 163.470, 156.618, 132.418, 132.039, 125.250, 121.645, 65.792. (Espectro 11)

### 5.3 Obtención del 2,5-dihidroxianisol (**48**).

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, de una boca, con junta esmerilada 14/23 provisto de agitación magnética, se adicionó 5.00g (0.0329mol) del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehido, 5.3g (0.053mol) de percarbonato de sodio y 20 mL de THF. La mezcla se enfrió en un baño de hielo mientras se le agregaba 20 mL de agua. Cuando se terminó la adición del agua, se retiró el baño de hielo dejando la reacción en agitación bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Al concluir el tiempo de reacción, se agregó a la mezcla 20 mL de agua y el producto se aisló mediante una extracción líquido-líquido con éter etílico (4x50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al alto vacío obteniendo un residuo líquido al que se le agregó 10 mL de hexano y se mantuvo en refrigeración durante 12 horas para favorecer su solidificación. Sólo para fines de caracterización, el sólido obtenido 3.8388g (83.45%) se recristalizó por par de disolventes diclorometano-hexano ya que el producto crudo se puede utilizar directamente en la siguiente reacción.

Sólido blanco con punto de fusión: 76-77°C.

**IR** (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3320.99, 3046.30, 2938.50, 2845.62, 1850.94, 1624.53, 1509.91, 1219.05, 945.40, 824.60. (Espectro 12)

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm. **6.6** (d, 1H, J=8.4Hz), **6.42** (d, 1H, J=2.7Hz), **6.22** (dd, 1H, J=8.4, 2.7Hz), **3.84** (s, 3H). (Espectro 13)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm. 151.715, 149.465, 140.301, 116.391, 107.512, 101.324, 56.195. (Espectro 14)

---

#### 5.4 Síntesis del 2,4-dihidroxianisol ( 48a ).

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, de una boca con junta esmerilada 14/23 provisto de agitación magnética, fueron colocados 1g ( $6.58 \times 10^{-3}$  mol) del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehido, 4.1g ( $6.67 \times 10^{-3}$  mol) de OXONE<sup>®</sup> y 15 mL de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación hasta completar la disolución del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehido, posteriormente se agregó 13 mL de agua y se mantuvo la agitación durante 12 horas más.

La mezcla de reacción se filtró y a continuación el producto se aisló mediante una extracción líquido-líquido con éter etílico (5x20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al alto vacío obteniendo un líquido rojo oscuro el cual solo para fines de caracterización, se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria silica gel y como fase móvil una mezcla de hexano-acetona 9:1.

Sólido de color blanco punto de fusión: 70-72°C.

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz (acetona):  $\delta$  ppm. **7.7** (s, 1H)-D<sub>2</sub>O, **7.5** (s, 1H)-D<sub>2</sub>O, **6.74** (d, 1H, J=8.4Hz ), **6.37** (d, 1H, J=2.7Hz ), **6.24** (dd-1H, J=8.4, 2.7Hz ), **3.72** (s, 3H). (Espectro 15)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz (acetona)  $\delta$  ppm. 152.999, 148.384, 141.764, 114.071, 106.043, 103.990, 57.149. (Espectro 16)

#### 5.5 Síntesis de la 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona. (56)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, con juntas esmeriladas 14/23 enfriado sobre una mezcla de hielo agua/acetona/sal y equipado con agitación magnética, termómetro y dos embudos de adición, se agregaron 70 mL (0.6243mol) del cloruro de ácido tricloroacético. Con agitación vigorosa se adicionó gota a gota 50mL (0.619 mol) de piridina. Cuidadosamente y evitando que la temperatura se elevara a más de 0°C se adicionó gota a gota a través de

---

un embudo de adición cubierto con una chaqueta de hielo seco 80 mL (0.8377mol) de etilvinil éter recién destilado. La mezcla de reacción se mantiene en agitación sin retirar la mezcla de hielo agua/acetona/sal durante doce horas. Una vez que culminó el tiempo de reacción, se le adicionó a la mezcla 100 mL de agua y se extrajo con éter etílico (4x200 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2x50 mL), posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al alto vacío. Finalmente, el residuo se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida obteniendo 101 mL (74.93%) de un líquido de color amarillo de punto de ebullición 120 °C/10 mmHg.

**RMN-<sup>1</sup>H** 300mHz (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm. **7.88** (d, 1H, J=12.3Hz.), **6.17** (d, 1H, J= 12.3 Hz.), **4.12**(c, 2H), **1.41** (t, 3H). (Espectro 17)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75 mHz (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm. 181.114, 167.504, 96.117, 68.674, 14.411. (Espectro 18)

### **5.6 Obtención del 3,3-dietoxipropanoato de etilo. (57)**

A un matraz de fondo redondo de dos bocas con capacidad de 500 mL y juntas esmeriladas 24/40 equipado con un embudo de adición, barra de agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo fueron adicionados 6g (0.043mol) de carbonato de potasio y 120 mL de etanol. Mediante el embudo de adición se agregaron 77g (0.269mol) de la 1,1,1 tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona en un periodo de 20 min. Se mantuvo la reacción en agitación por 12 horas a temperatura ambiente; a continuación se adicionó 20 mL de hexano a la mezcla y ésta se filtró por gravedad. El disolvente se evaporó al alto vacío. El residuo líquido se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida obteniendo un 35 mL (61.18%) de un líquido incoloro de punto de ebullición. 74-76°C /4mmHg.

---

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: **4.96** (s,1H); **4.16**(c,2H); **3.68**(q-2H), **3.55**(q-2H) **2.67**(d-2H); **1.27**(t-3H), **1.20**(t-3H). (Espectro 20)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 169.946, 99.587, 61.808, 60.423, 39.898, 15.133, 14.086. (Espectro 21)

### **5.7 Obtención de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) (calentamiento convencional).**

En un matraz esférico de fondo plano, de dos bocas, provisto con un refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y un termómetro, se adicionó 1g (7.143x10<sup>-3</sup>mol) del 2,5-dihidroxianisol, 1.6mL (8.279x10<sup>-3</sup>mol) del 3,3-dietoxipropanoato de etilo y 2 mL de ácido fosfórico. La mezcla se calentó a 100°C y se mantuvo a esa temperatura durante tres horas. La mezcla resultante, se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se le agregó hielo y se filtró a vacío. El sólido color café (0.944g, 68.83%) se purificó por cromatografía en columna obteniendo 40 mg (2.92%) de un sólido amarillo.

### **5.8 Método general para la obtención de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) y la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a) (calentamiento con microondas).**

En un reactor de teflón se colocó 1g (7.143x10<sup>-3</sup>mol) del correspondiente dihidroxianisol (48) ó (48a), 1.6 mL (8.279x10<sup>-3</sup>mol) del 3,3 dietoxipropanoato de etilo y 2 mL de ácido fosfórico. El reactor se introdujo en un horno de microondas por 1.5 minutos. Al terminar el tiempo de la reacción y antes de abrir el reactor, este se dejó enfriar por 15 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le agregó hielo permitiendo que solidificara para después aislar el producto por medio de una filtración a vacío.

---

El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna empleando como soporte alúmina neutra desactivada y como fase móvil una mezcla de hexano-acetona 90-10, obteniendo un sólido que se lavó con éter etílico para finalmente obtener cristales de color amarillo.

### **6-hidroxi-7-metoxicumarina (49)**

Rendimiento 27%

pf: 182-183°C

**IR** (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359.39, 3017.67, 2940.18, 2849.86, 1689.63, 1620.72, 1559.11, 1250.07. (Espectro 22)

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm. **7.61**(d, 1H, J= 9.6Hz); **6.97**(s, 1H ); **6.82** (s, 1H); **6.29** ( d, 1H, J= 9.3Hz ); **5.78** ( s, 1H ); **3.97** ( s, 3H ).

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm. 160.45, 151.00, 149.45, 144.20, 111.55, 110.45, 109.50, 102.15. (Espectro 23)

### **7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a).**

Rendimiento: 4.56%

pf: 204°C.

**IR.** (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ .:3338.19, 2924.80, 2850.05, 1707.52, 1627.18, 1565.52, 1139.36. (Espectro 24)

**RMN-<sup>1</sup>H** 300MHz ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm **7.61**(d, 1H, J= 9.6Hz); **6.97**(s, 1H ); **6.82** (s, 1H); **6.29** ( d, 1H, J= 9.3Hz ); **5.78** ( s, 1H ); **3.97** ( s, 3H ). (Espectro 25)

**RMN-<sup>13</sup>C** 75MHz ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ ppm. 178.402, 151.747, 151.075, 145.902, 144.624, 116.357, 113.238, 112.04, 109.928, 103.633, 56.664. (Espectro 26)



## 6. Conclusiones

- Se obtuvieron los siguientes intermediarios empleando la primera ruta de síntesis propuesta.
- El ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (44)
- El ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (44a)
- La azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo (46)
- La azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo (46a)
  
- Se llevó a cabo la síntesis directa del 2,5-dihidroxianisol (48) y del 2,4-dihidroxianisol (48a) sin que de este último se lograra optimizar la reacción.
  
- Se logró sintetizar la 6-hidroxi-7-metoxicumarina (49) y la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (49a) utilizando energía de microondas, evidenciando que esta es una técnica factible en la síntesis de cumarinas.

---

## BIBLIOGRAFÍA.

[1] Murray,R.H.; Mendez,J.; Brown,S.A. The Natural Coumarins; Occurrence Chemistry and Biochemistry, Ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1982.

[2] Loew, F.M. Bulletin of the History of Medicine, **1981**,55,263.

[3] Apernethy, J.L. *J.Chem.Edu.*, **1969**, 46(9) 561.

[4] Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Heterocyclic Compounds. Pergamon Press, **1979**.

[5] Scheel,L.D. Microb.Toxins,**1972**,8,47.

[6] Sardarti.S.; Nishibe, S.; Daneshtlab.M. Studies in Natural Products Chemistry. Bioactive Natural Products (Part D). Vol 23. Ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier, 2000.

[7] Ver referencia [1] 271-279.

[8] Daly,L; Lynch, G.; Browne,H.; Tanner,A.; Keane,F.; O' Loughlm,S.; Corrigan,T. *J.Cancer.Res.Clin.Oncol.*, **1994**,120,S32.

[9] O' Kennedy,R.; Thornes, R.D. Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action Wiley & Sons: Chichester,**1997**.

[10] Wade, L,G,.*Quimica Organica*, 5ta edición, Pearson Prentice Hall, México **2004**, pg. 818-819.

[11] Pearl,I.A. *Org.Syn.,Coll.*(4),974, **1963**.

[12] Jerry March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms and Structure*. 5ta. Ed., Wiley-Interscience, 2001. pg 917.

[13] Ver referencia [12] pg 1412.

[14] Ver referencia [10] pg 887.

[15] Trost, M.B.; Fleming,I. *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. VI, Pergamon Press, 1991, pg 795-825.

[16] Ver referencia [10] pg 870-871.

- 
- [17] Ginsburg, D. Concerning amines: their properties, preparation and reactions. Pergamon Press, 1ra Ed., **1967**.
- [18] Carey F.A.; Sundberg. R.J. Advanced Organic Chemistry, Plenum, New York, 4a Ed., **2004**.
- [19] Ahluwalia V.K.; Parashar.R.K. Organic Reaction Mechanisms Alpha Science International Ltd., **2003**.
- [20] Brink, G.J.; Arends,C.E.; Sheldon, R.A. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 4105.
- [21] Doering, W.E.; Speers,L. *J. Am. Chem.Soc.*, **1950**, 72, 5515
- [22] Leffler, J.E. *Chem. Rev.*, **1949**, 45,385.
- [23] Wawzonek, S.; Heterocyclic Compounds, Vol. 2, John Wiley & Sons, **1951**, 174.
- [24] Johnson, J.R. *Org.React.*, **1942**, 1,210.
- [25] Ver referencia [23] pg 175.
- [26] Hepworth, J.D. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and uses of Heterocyclic Compounds. Pergamon Press, **1984**, 3, 803.
- [27] Sethna, S.; Phadke, R. *Org.React.*, **1953**, 7,1.
- [28] Maggi, R.; Bigi,F.; Carloni,S.; Mazzacani,A.; Sartori,G. *Green Chem.*, **2001**, 3(4), 173.
- [29] Head, F.S.H.; Robertson, A., *J.Chem.Soc.*,**1931**, 133, 1241.
- [30] Crosby, D.G.; Berthold,R.V., *J.Org.Chem.*, **1962**, 27, 3083.
- [31] Hauer, H.; Ritter,T.; Grotemeier, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1995**, 328, 737.
- [32] Ishill, H.; Kaneko,Y.; Miyazaki,H.; Harayama,T. *Chem.Pharm.Bull.*, **1991**, 39(11), 3100.
- [33] Demyttenaere, J.; Syngel, K.V.; Markusse P,A.; Vervisch, S.; Debenedetti, S.; De Kimpe N. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2163.
- [34] Pearl, I.A. *J.Am.Chem.Soc.*, **1946**, 68, 429.

- 
- [35] Milewska, J.M.; Polonski, T. *Synthesis*, **1998**, 19, 475.
- [36] Smith, P.A.S. *Organic React.*, vol. 3, John Wiley & Sons, **1946**, 337.
- [37] Kabaika, G.W.; Reddy, N.K, Narayana, C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 865.
- [38] Dakin, H.D. *Am. Chem.J.*, **1909**, 42, 474.
- [39] Hasall, C.H. *Organic React.*, vol IX, John Wiley & Sons **1957**.
- [40] Matsumoto, M.; Kobayashi, H.; Hotta, Y. *J.Org.Chem.*, **1984**, 49, 4740.
- [41] Travis, R.B.; Sivakumar, M.; Hollist, O.G.; Borhan, B. *Org. Lett.*, **2003**, 5(7), 1031.
- [42] Tietze, L.F.; Voss, E.; Hartfiel, U. *Org Synth.*, **1990**, 69, 238.
- [43] Pretsch, E., Buhlmann, P., Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds, Tables of Spectral Data*, Ed. Springer, **2000**.

**ANEXO**

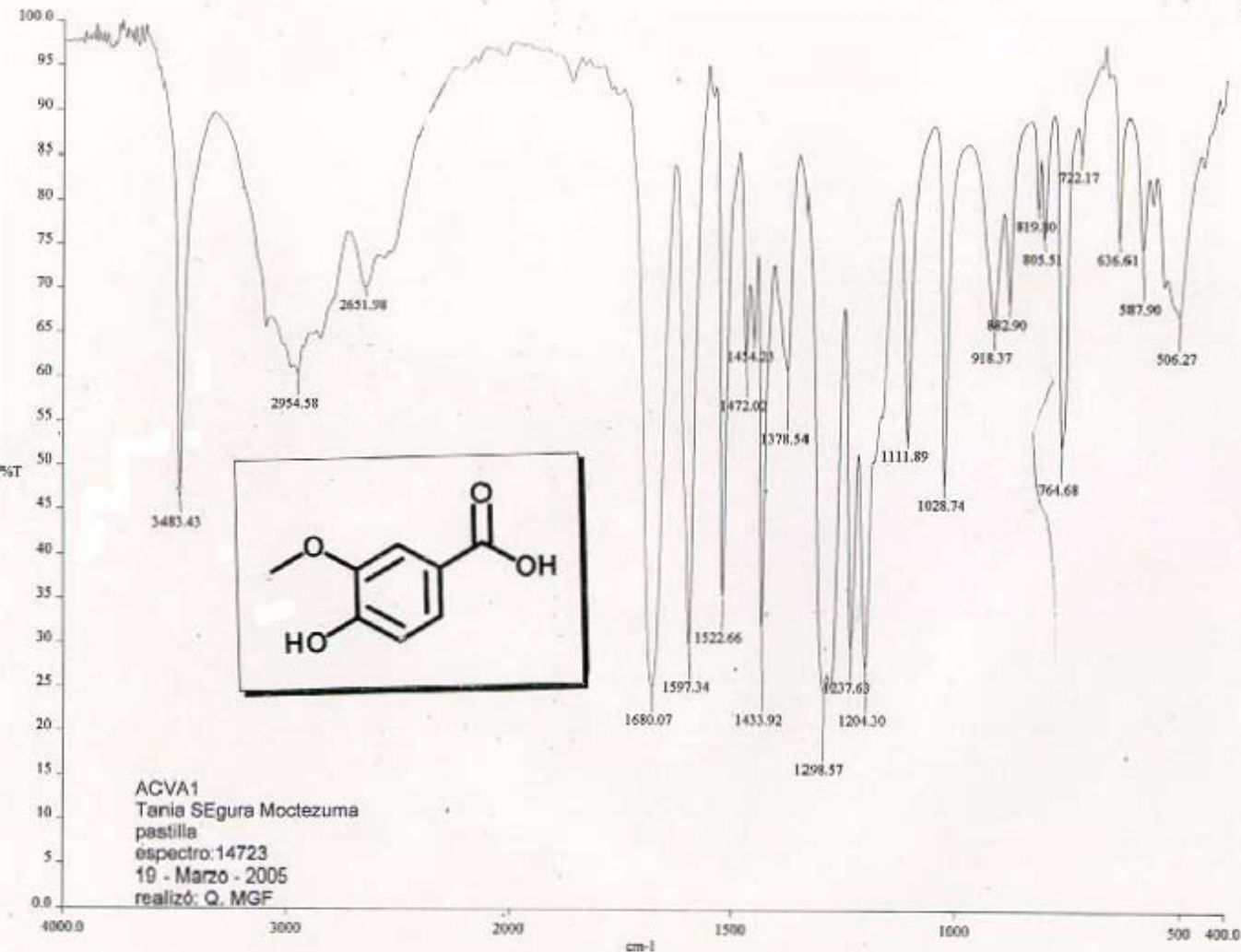
---

**ABREVIATURAS.**

---

|                      |  |
|----------------------|--|
| DMBA                 | Dimetilbenzo( $\alpha$ )antraceno          |
| ADN                  | Ácido desoxiribonucleico                   |
| ppm                  | partes por millón                          |
| $\delta$             | Desplazamiento químico                     |
| Hz                   | Hertz                                      |
| mHz                  | Megahertz                                  |
| IR                   | Infrarrojo                                 |
| J                    | Constante de acoplamiento                  |
| nso                  | no se observa                              |
| RMN- <sup>13</sup> C | Resonancia magnética nuclear de carbono 13 |
| RMN- <sup>1</sup> H  | Resonancia magnética nuclear de hidrógeno  |
| pf                   | Punto de fusión.                           |

---



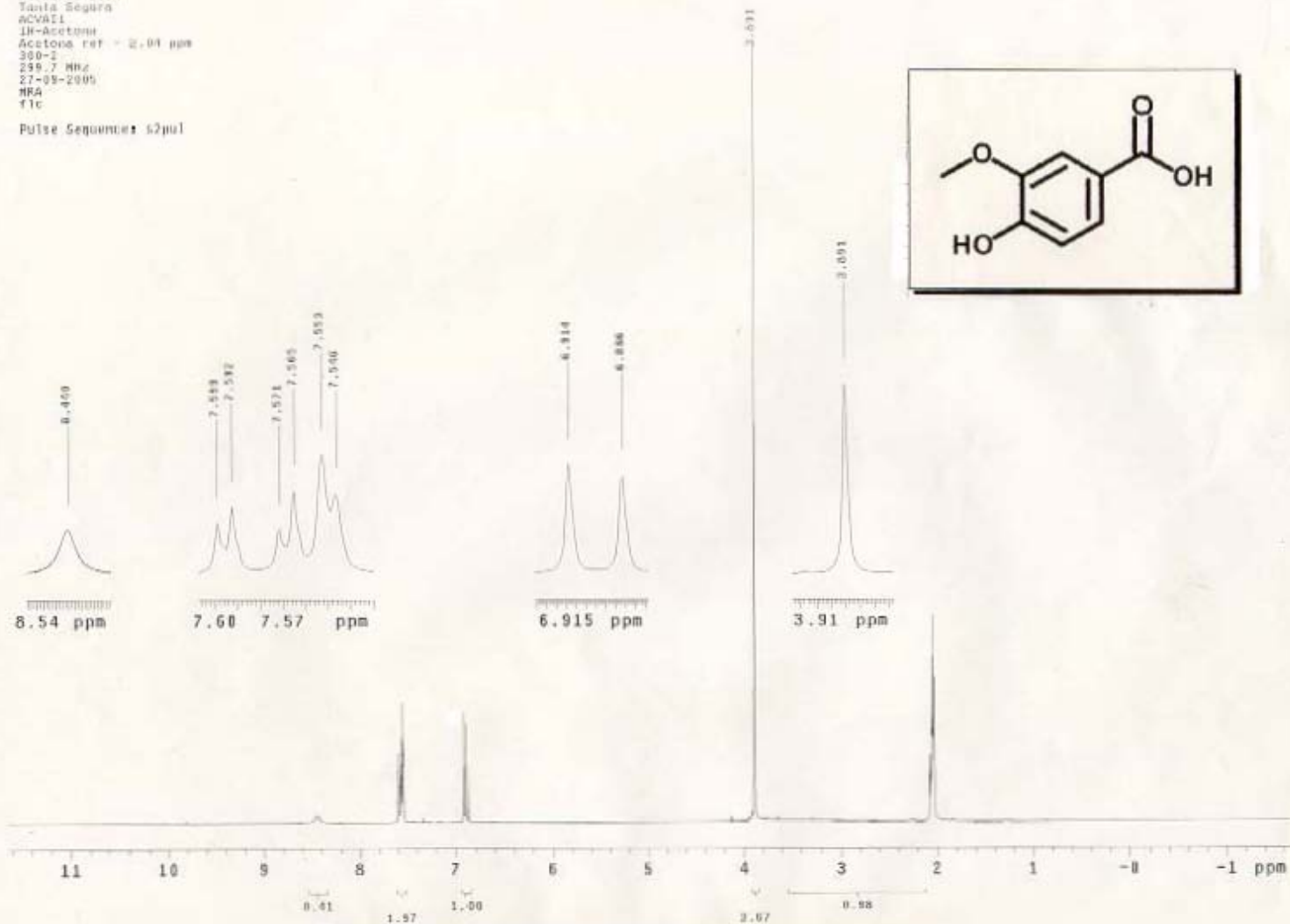
ACVA1  
 Tania SEgura Moctezuma  
 pastilla  
 espectro: 14723  
 19 - Marzo - 2005  
 realizo: Q. MGF

c:\pel\_data\spectra\fernando león\14723tm.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

ESPECTRO 1: IR del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.

US411  
Fernando Leora  
Tania Segura  
ACVA11  
1H-Acetona  
Acetona ref = 2.04 ppm  
300-  
299.7 MHz  
27-09-2009  
MRA  
T1c

Pulse Sequence: s2pul

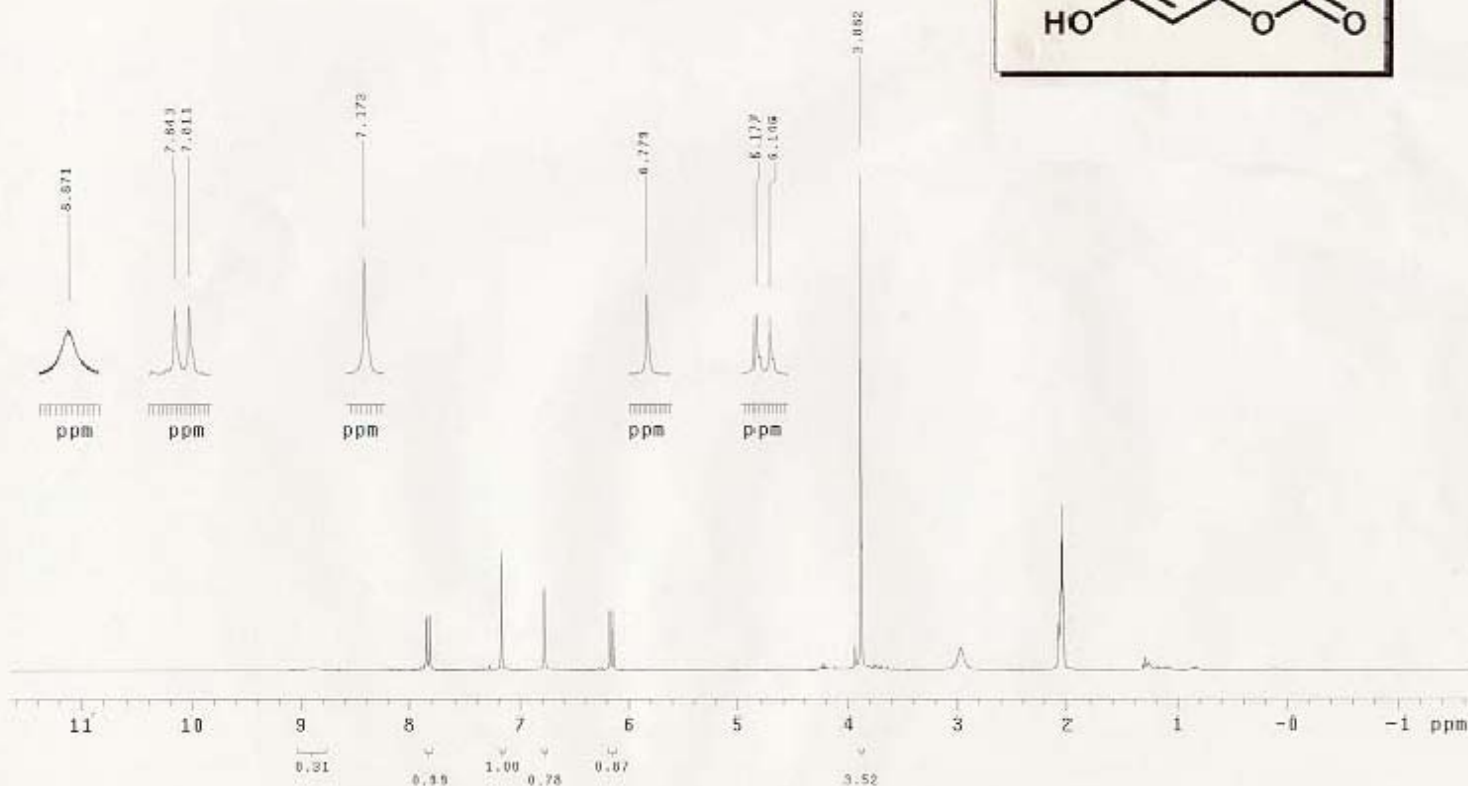
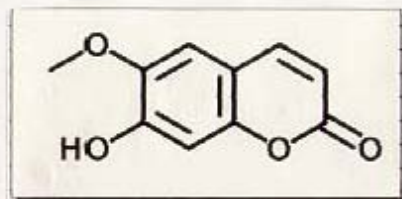


ESPECTRO 2: RMN <sup>1</sup>H del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.

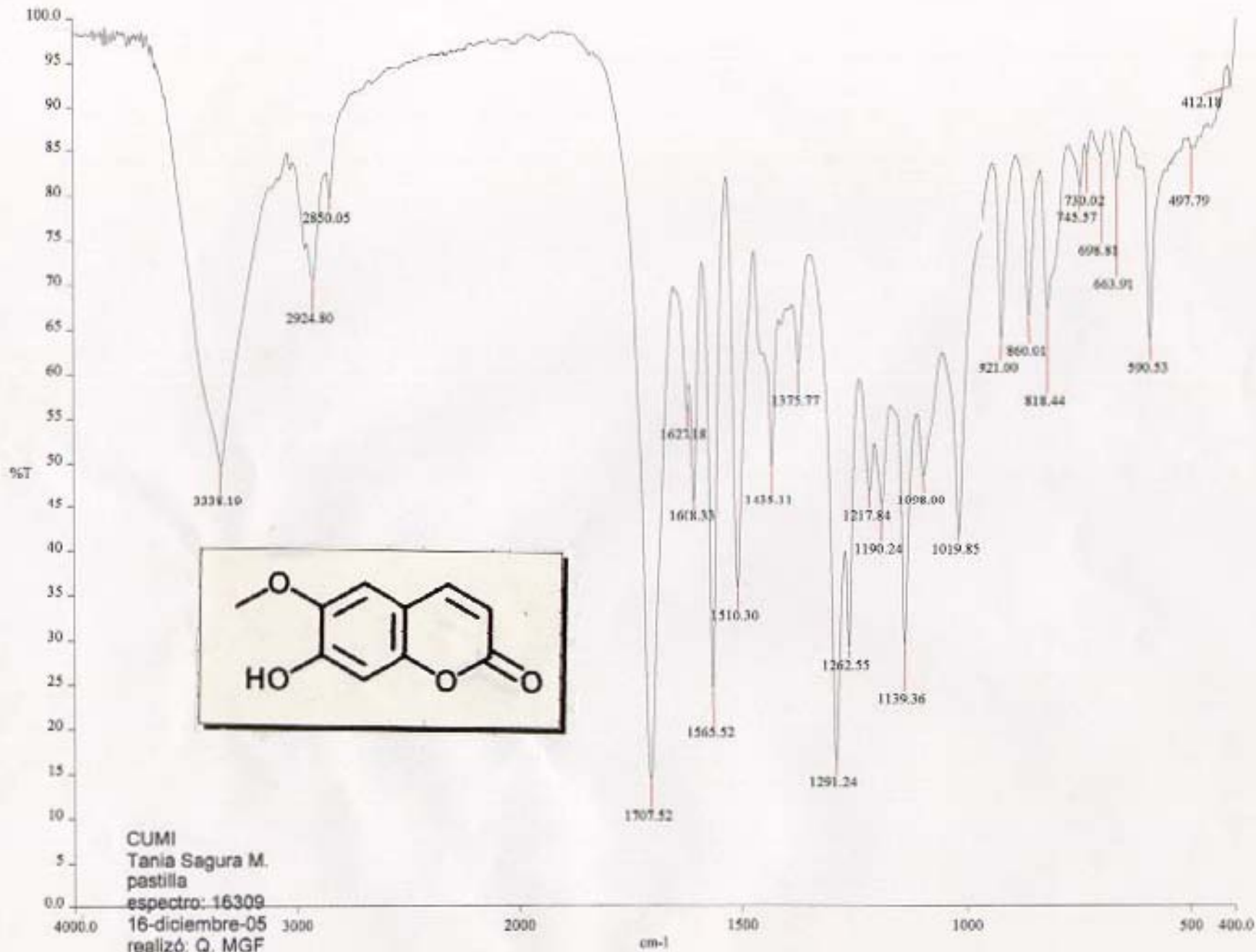


DSAI  
FERNANDEZ, LUIS  
TANIA, REGINA  
7-OH-6-MEO-CUM  
3H-acetoxias  
Acetona Ref 2.04 ppm  
200-2  
299.7 MHz  
16-12-05  
CCJC-MBA

Pulse Sequence: s2pu1

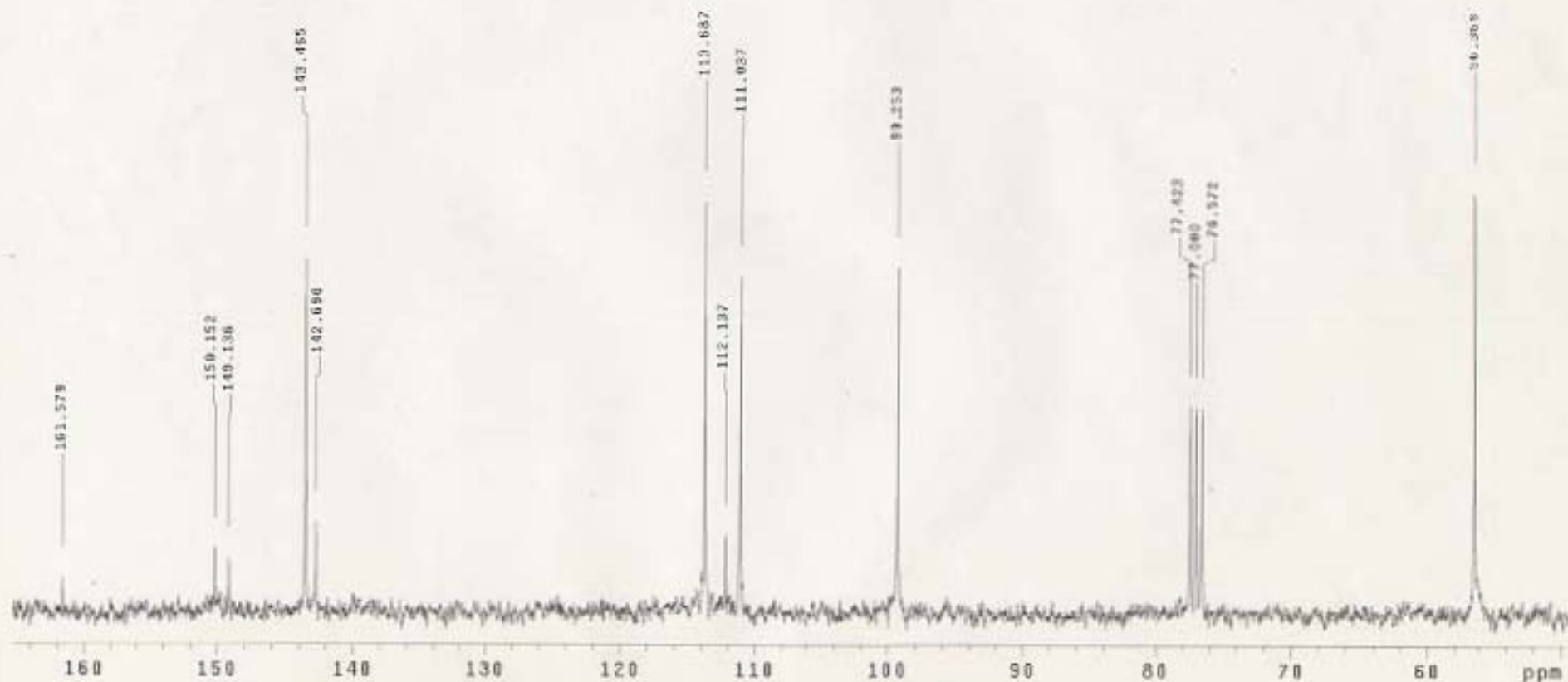
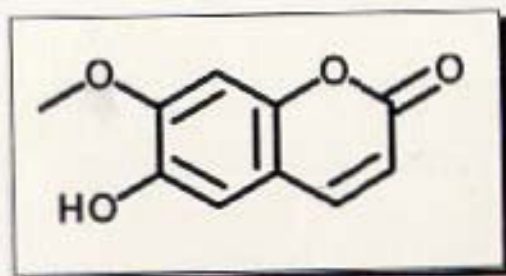


ESPECTRO 25: RMN <sup>1</sup>H de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina.

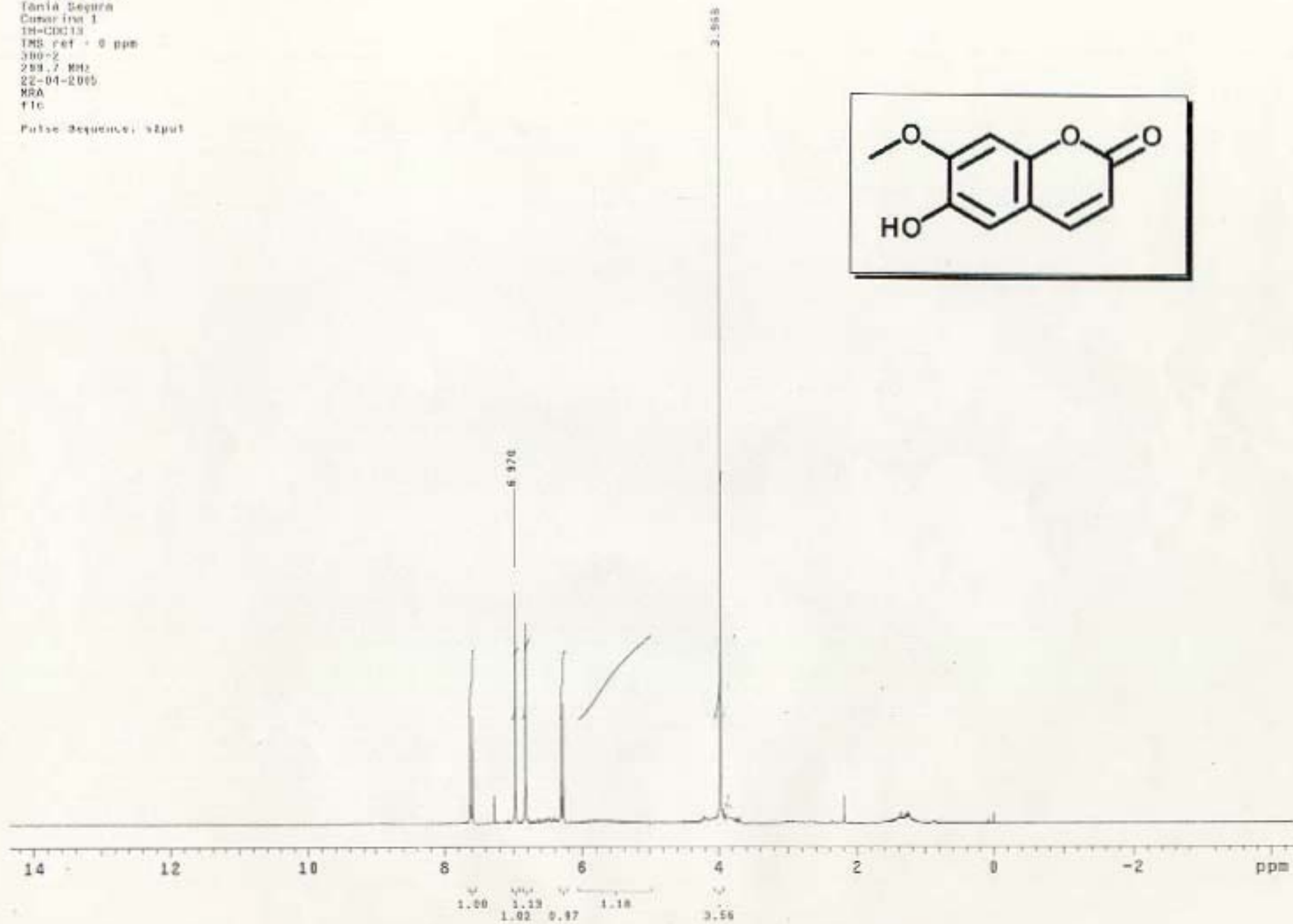
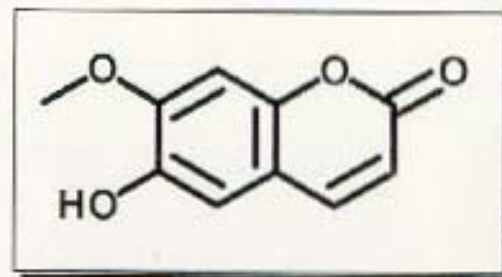


c:\pel\_data\spectra\fernando león\16309\sm.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

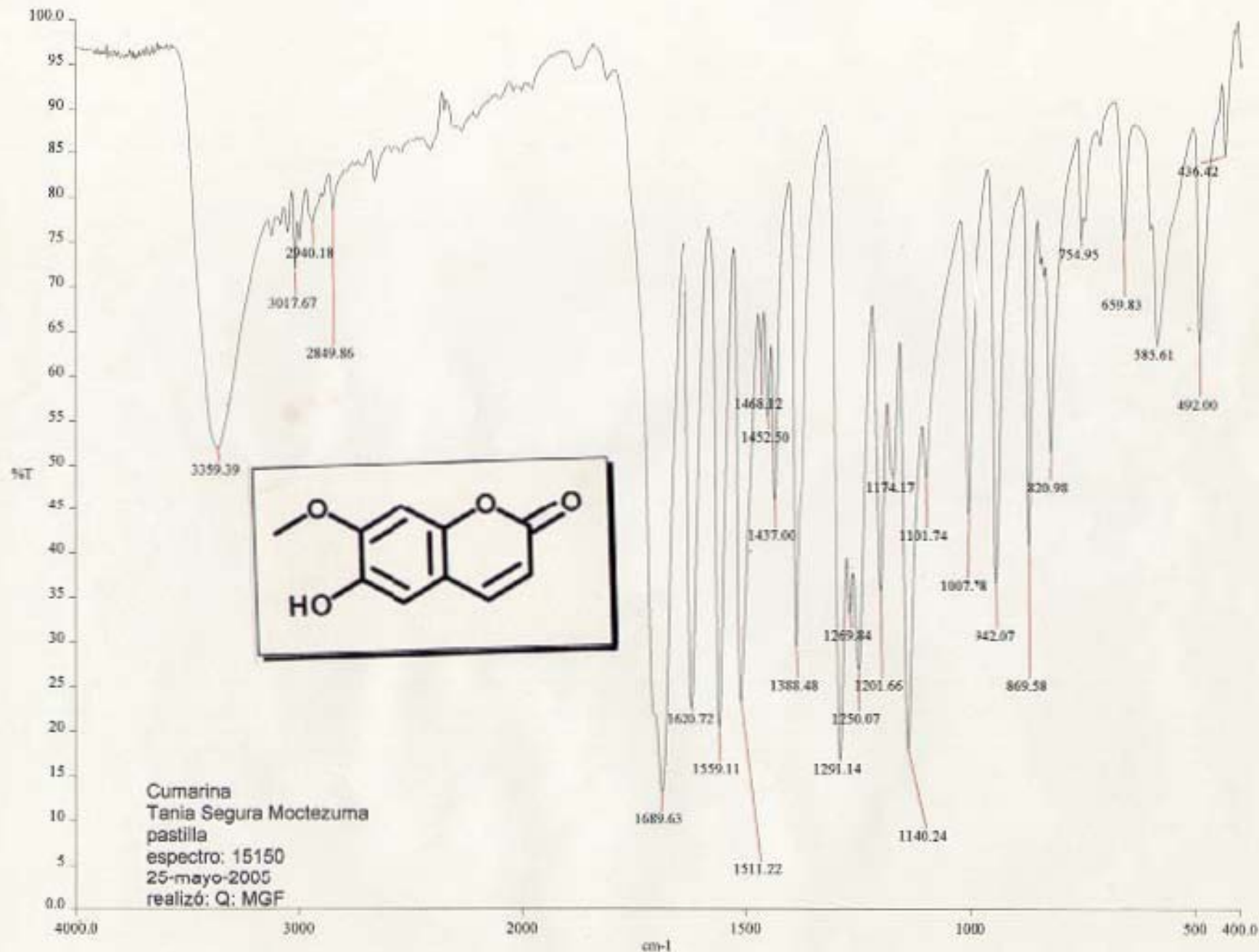
ESPECTRO 24: IR de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina

ESPECTRO 23: RMN -<sup>13</sup>C de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.

USAJ  
Fernando Leon  
Tania Segura  
Cumarina 1  
1H-CDCl3  
TMS ref = 0 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
22-04-2005  
MRA  
f1c  
Pulse Sequence: zgpg30



ESPECTRO 22: RMN -<sup>1</sup>H de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.

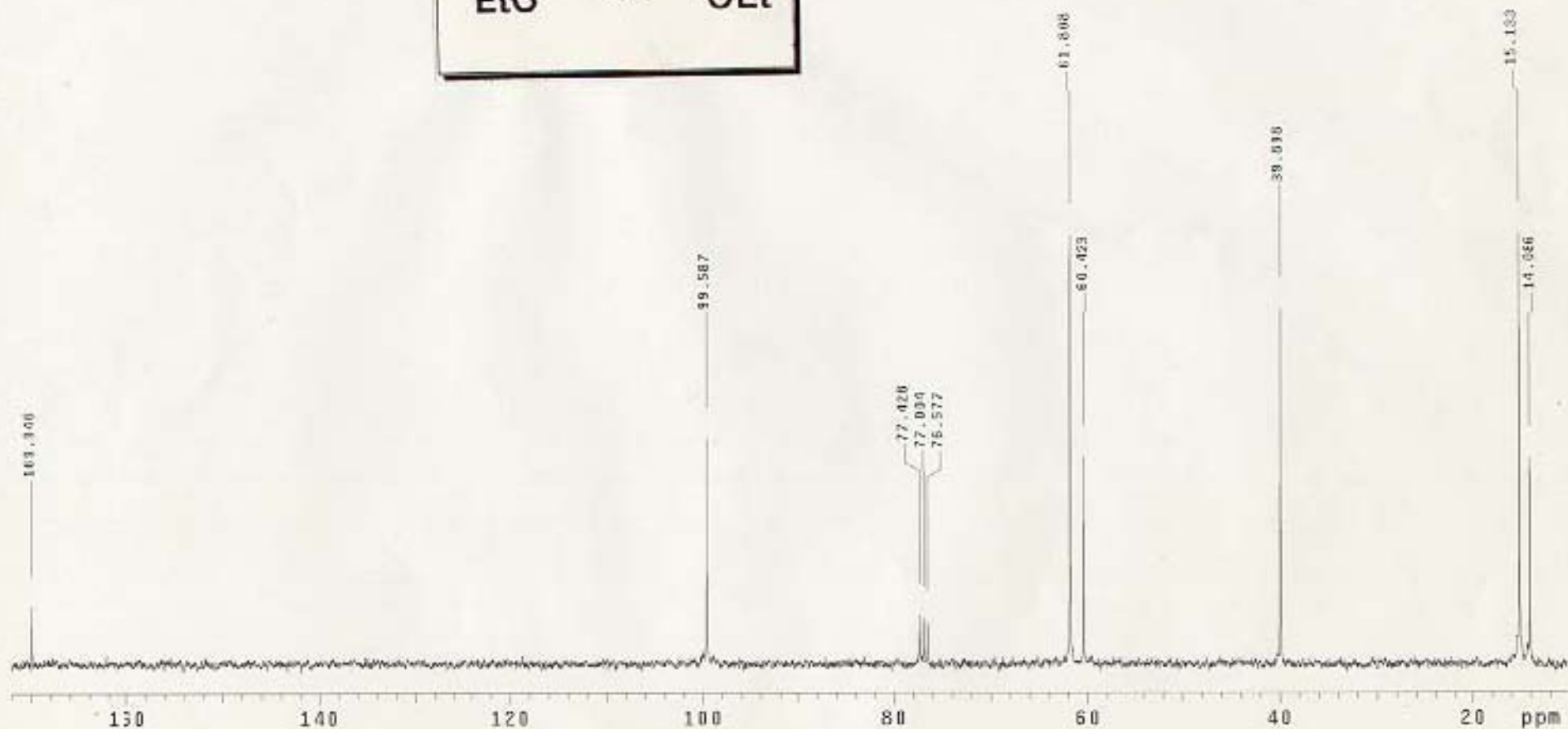
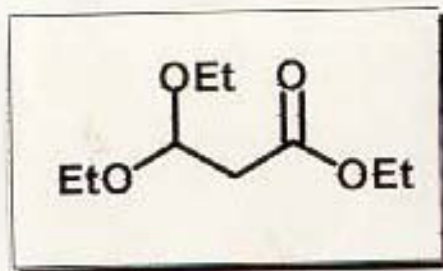


c:\pel\_data\spectra\fernando león\15150sm.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**ESPECTRO 21: IR de la 6-hidroxi-7-metoxicumarina.**

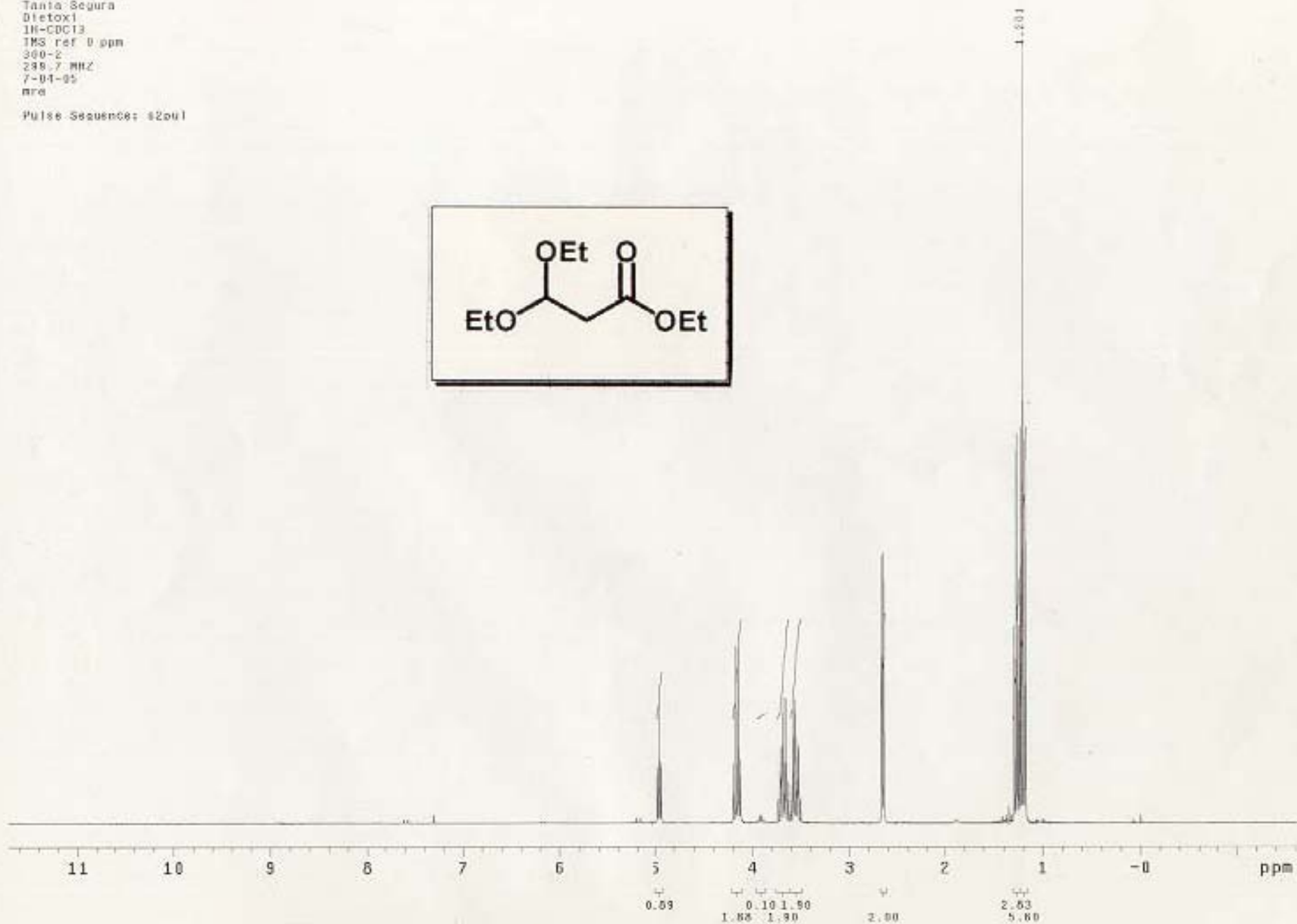
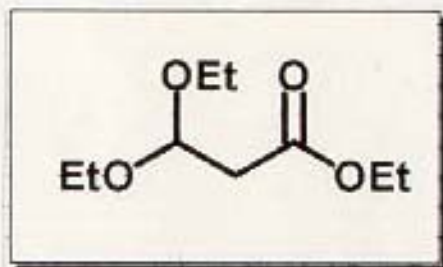
USA1  
Fernando Leon  
Tania Segura  
Dietox1  
13C-CDC13  
CDC13 ref 77 ppm  
300-2  
75.2 MHz  
7-04-05  
mra

Pulse Sequence: zgpg1



ESPECTRO 20: RMN <sup>13</sup>C del 3,3-dietoxipropionato de etilo.

USAI  
Fernando León  
Tania Segura  
Dietoxi  
1H-CDCl3  
TMS ref 0 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
7-04-05  
mra  
Pulse Sequence: s2pu1

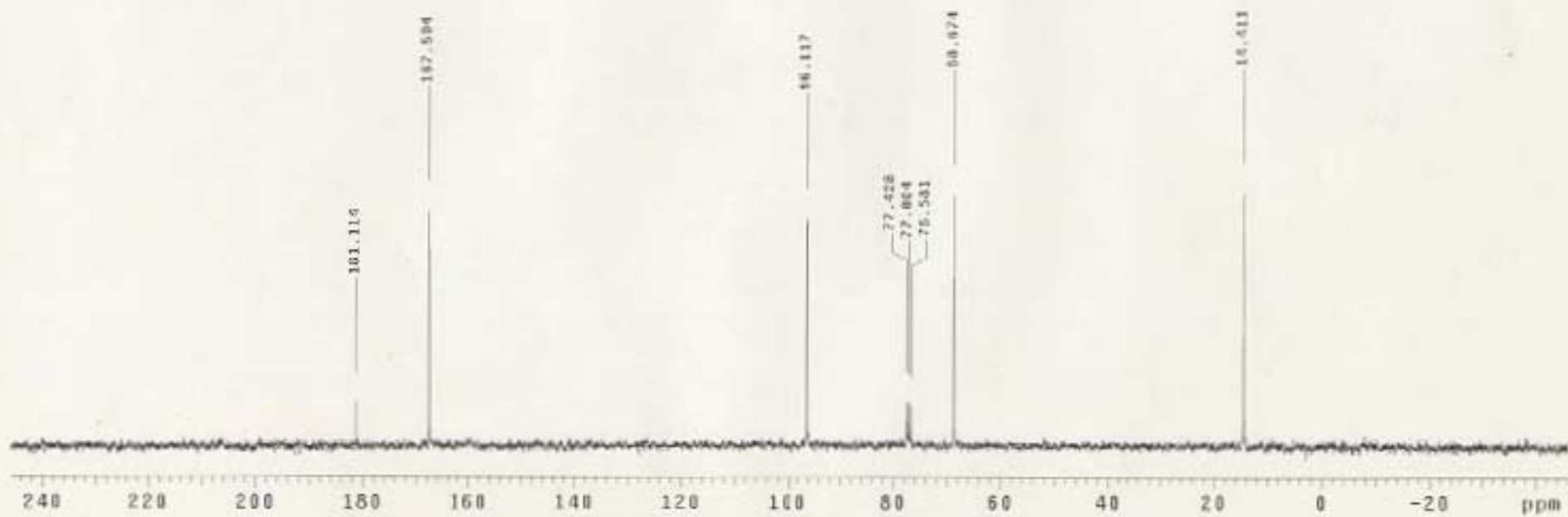
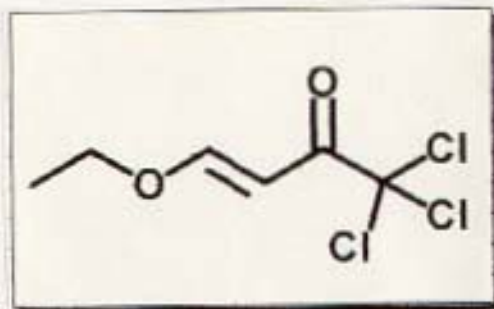


ESPECTRO 19: RMN <sup>1</sup>H del 3,3-dietoxipropionato de etilo.



<sup>13</sup>C OBSERV:

Pulse Sequence: zgpg30

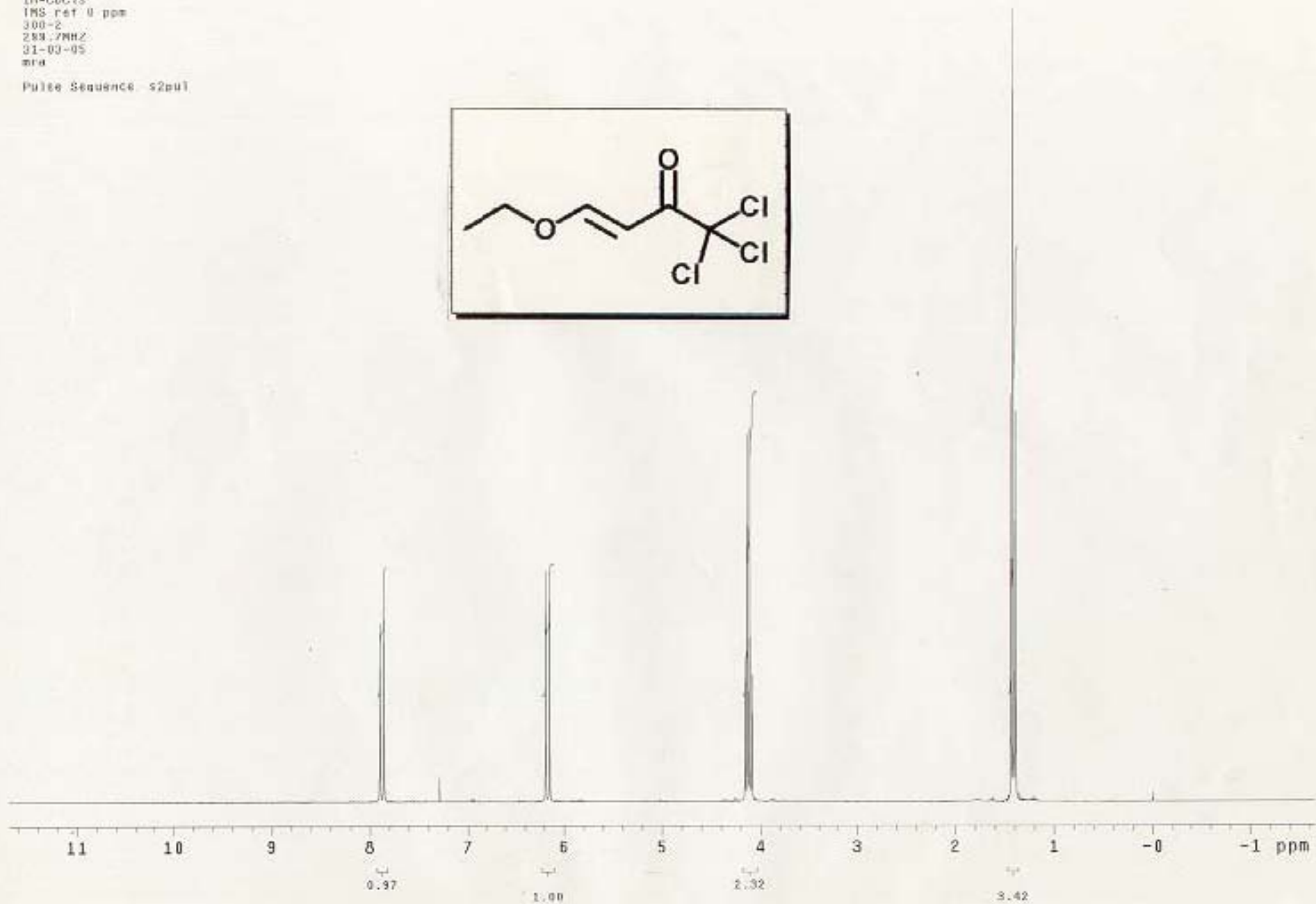
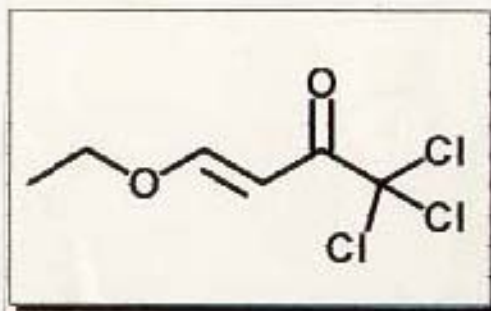


ESPECTRO 18: RMN <sup>13</sup>C de la 1,1,1-tricloro-4-etoxi-but -3-en-2-ona.



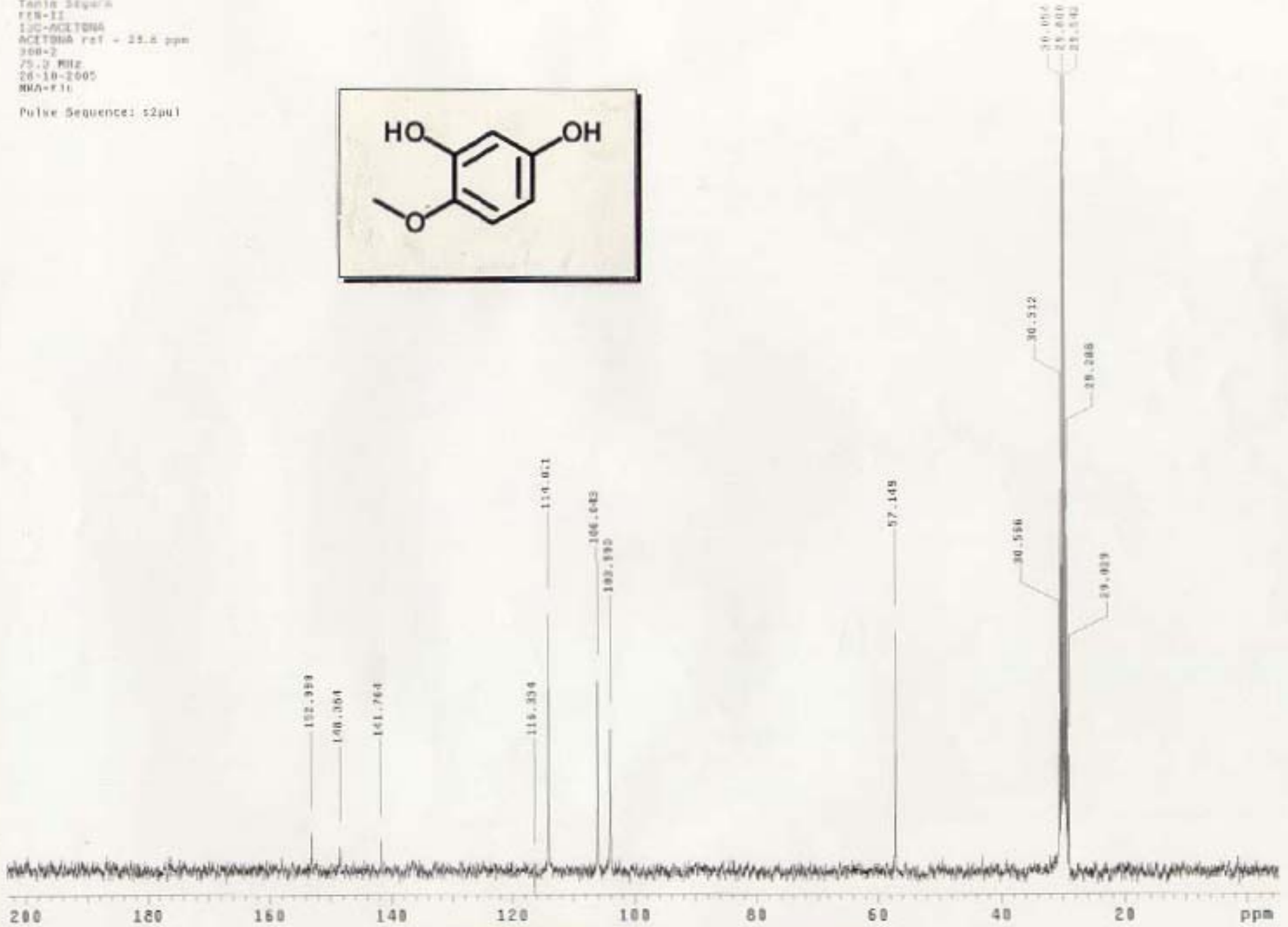
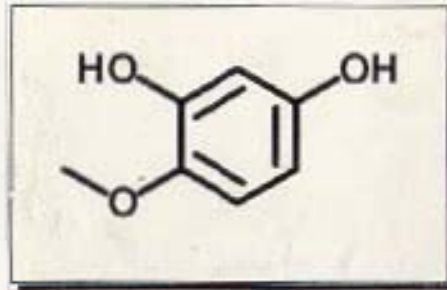
USAI  
Fernando Leon  
Tania Segura  
Acetona  
IM-CDC13  
IMS ref 0 ppm  
300-2  
283.7MHz  
31-03-95  
mra

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO 17: RMN <sup>1</sup>H de la. 1,1,1-tricloro-4-etoxi-but -3-en-2-ona

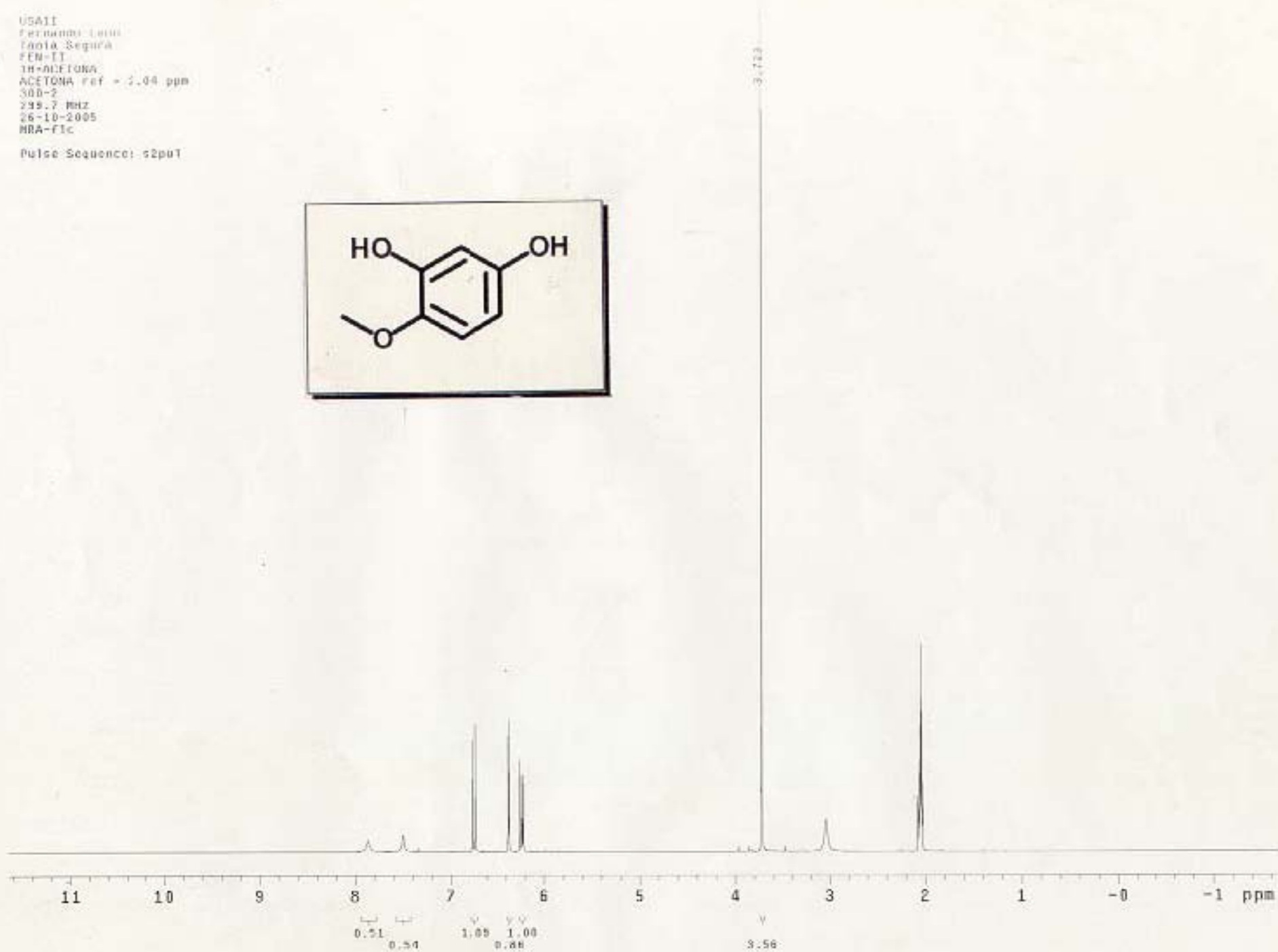
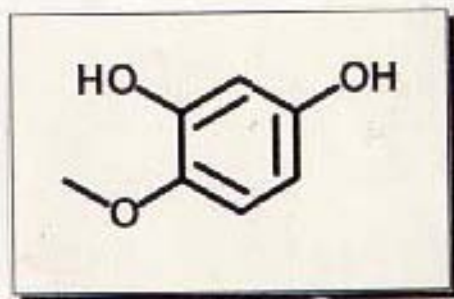
USA21  
Perabola Ltda  
Tania Segura  
FTN-II  
13C-ACETONA  
ACETONA ref = 20.5 ppm  
300+2  
75.2 MHz  
26-10-2005  
NNA-F11



ESPECTRO 16: RMN -<sup>13</sup>C del 2,4-dihidroxiánisol.

USA11  
Fernando Lara  
Lidia Segura  
FEN-11  
1H-ALFONA  
ACETONA ref = 3.04 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
26-10-2005  
MRA-11c

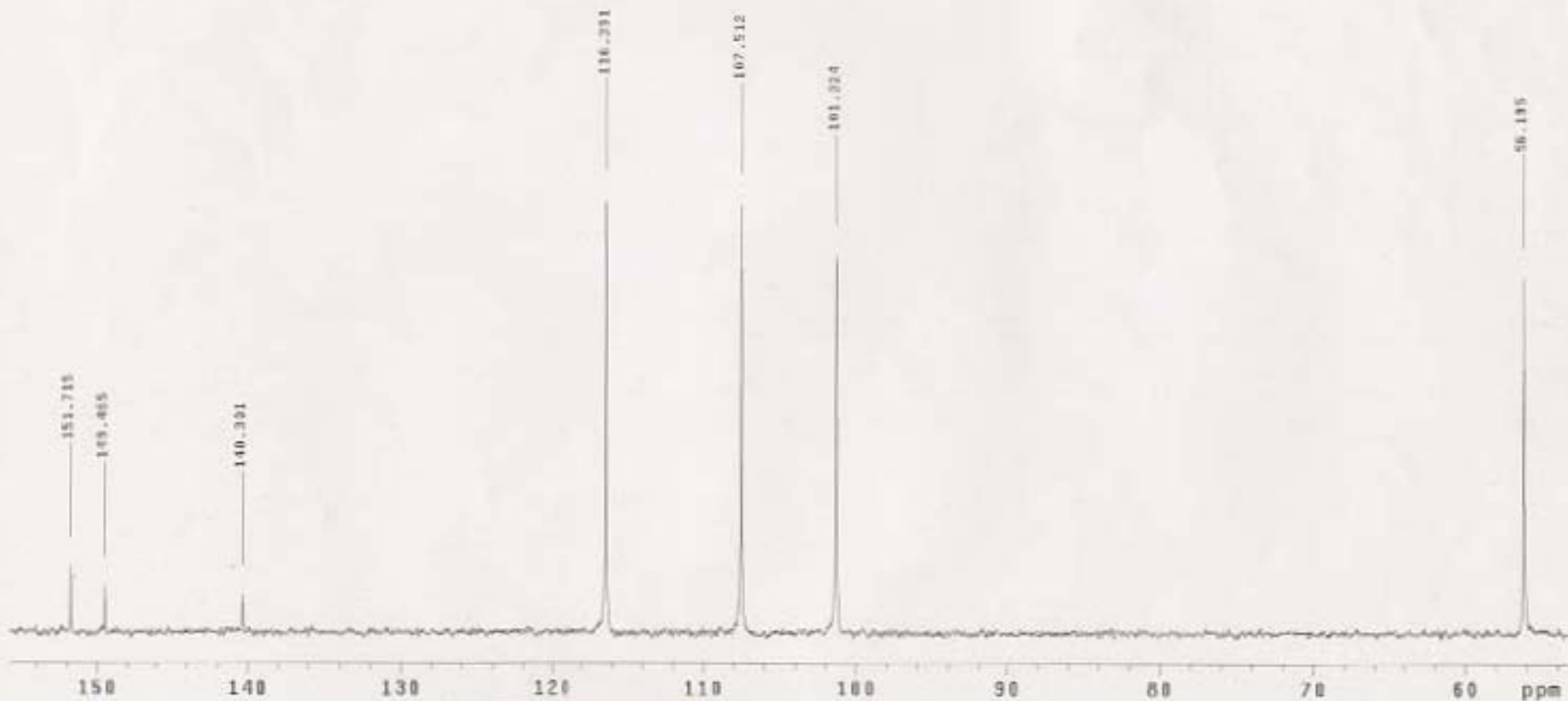
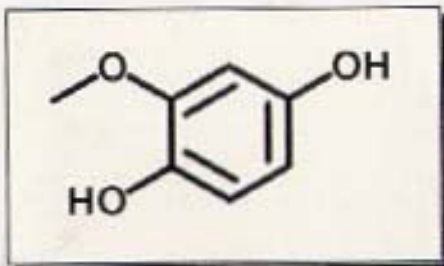
Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO 15: RMN -<sup>1</sup>H del 2,4-dihidroxianisol.

9527  
F4704100 1.00m  
Tania Siquera  
VAIFENSI  
13C-CP300  
CD300 ref = 49 ppm  
300-S  
75.3 MHz  
9-08-2005  
NRA  
F1c

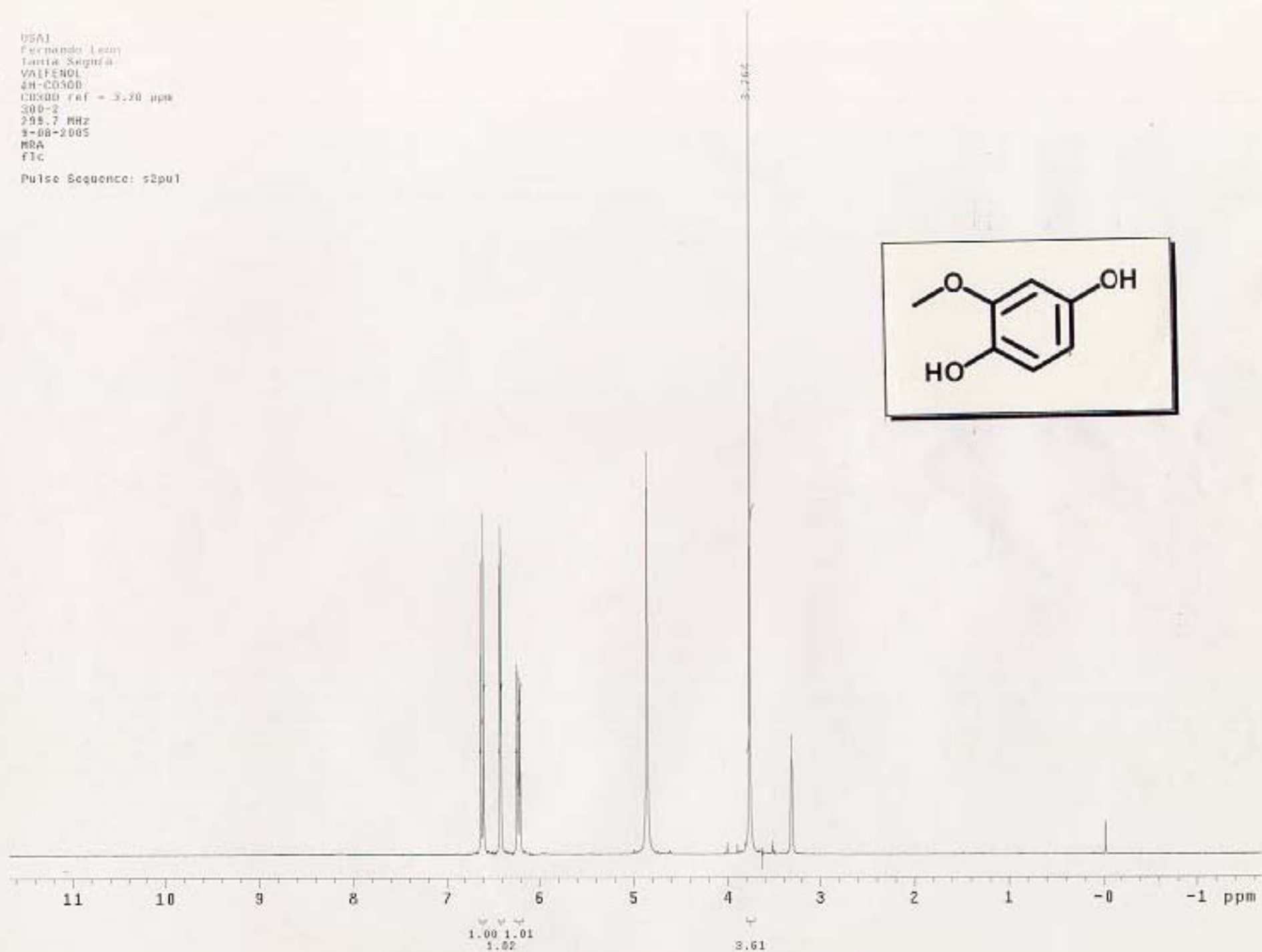
Pulse Sequence: s2pul



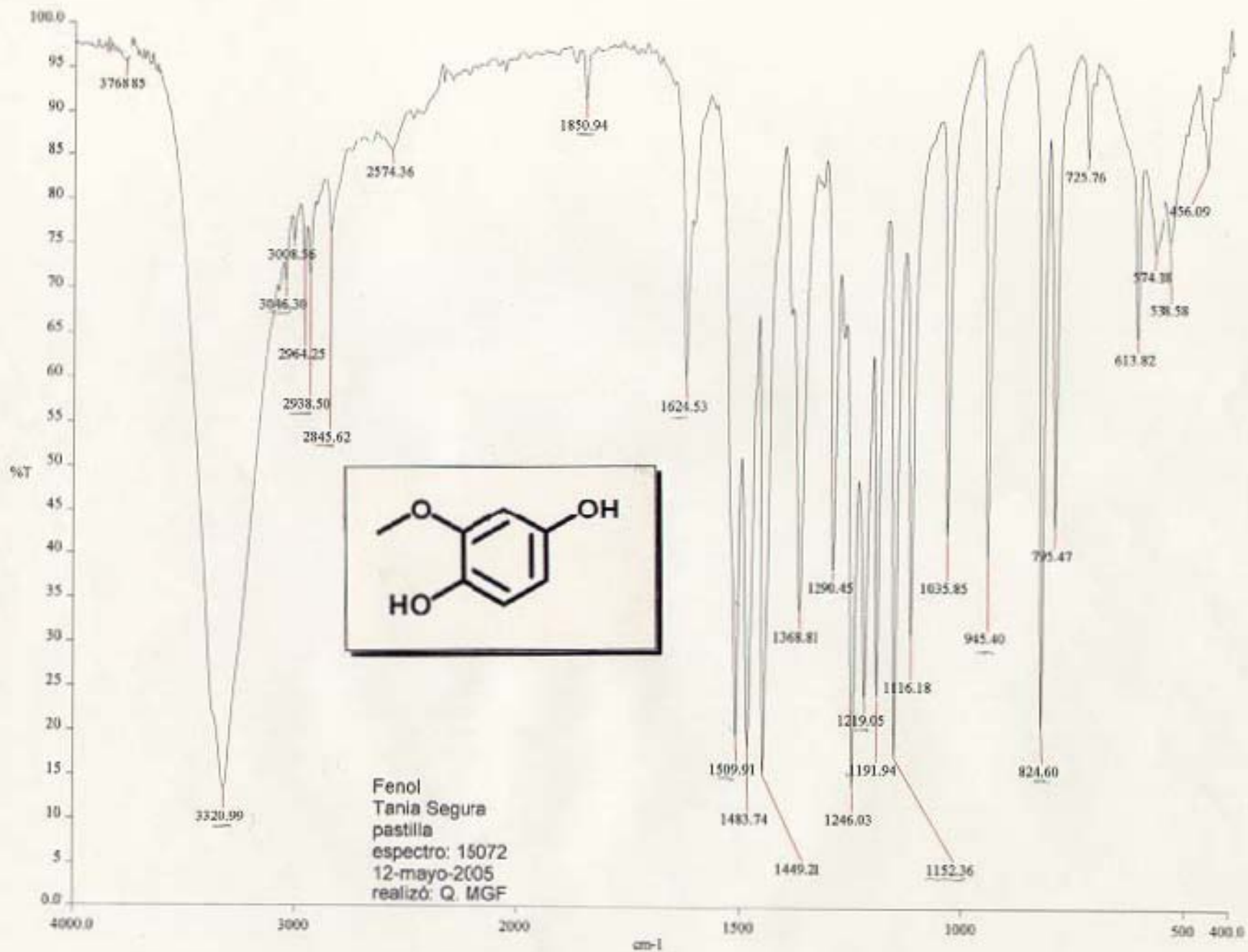
ESPECTRO 14: RMN -<sup>13</sup>C del 2,5-dihydroxianisol.

USA1  
Fernando Leon  
Lidia Segura  
VALFENOL  
4H-CO500  
10500 ref = 3.70 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
9-08-2005  
MBA  
FIC

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO 13: RMN  $^1\text{H}$  del 2,5-dihidroxiánisol.

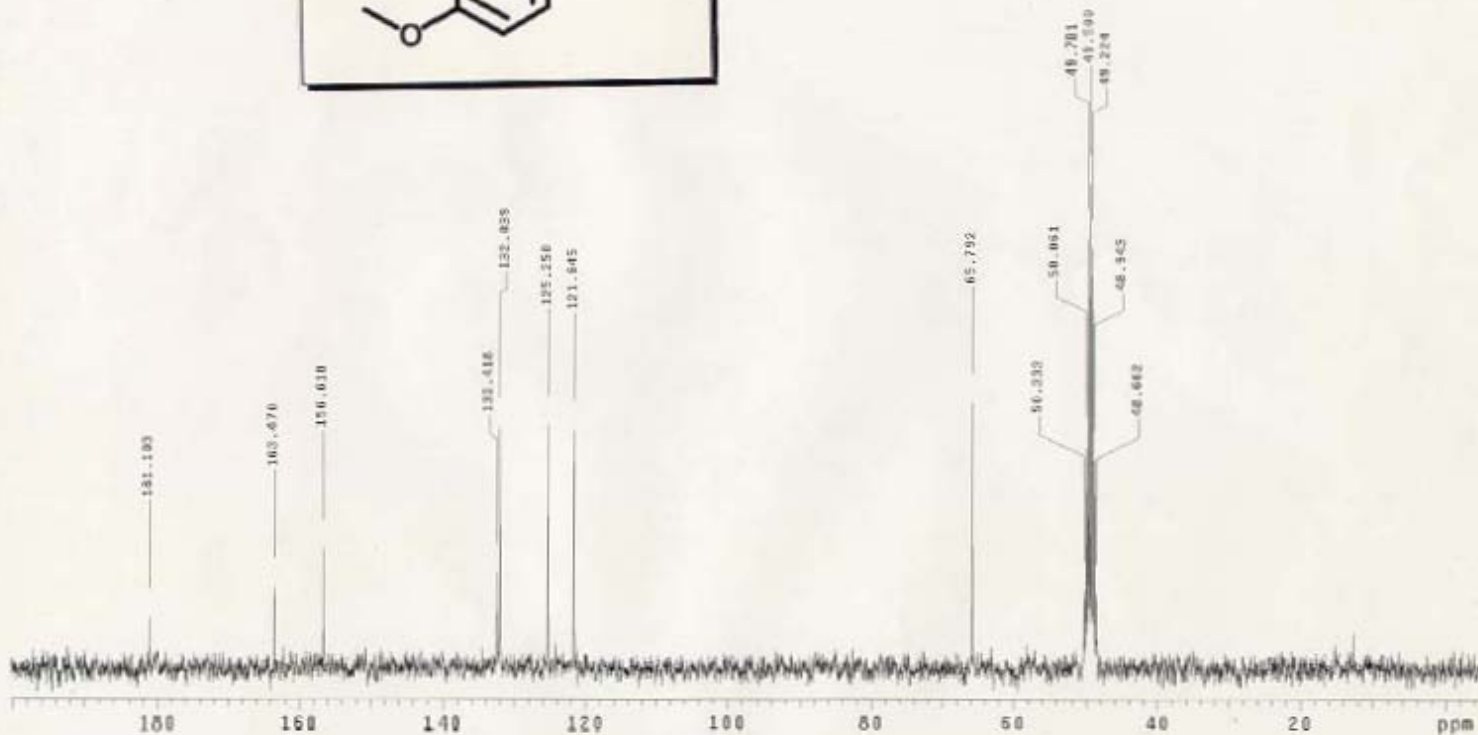
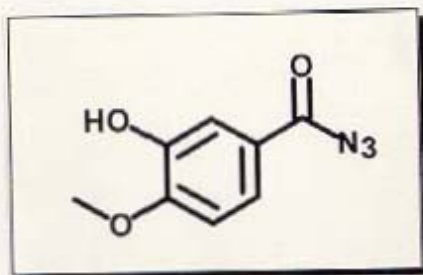


c:\pel\_data\spectra\fernando león\15072ts.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**ESPECTRO 12: IR del 2,5-dihroxianisol.**

Fernando León  
Tania Segura  
A21010  
13C-DMSO  
DMSO Ref. 39.5ppm  
300-2  
75.2 MHz  
30-03-05  
h00

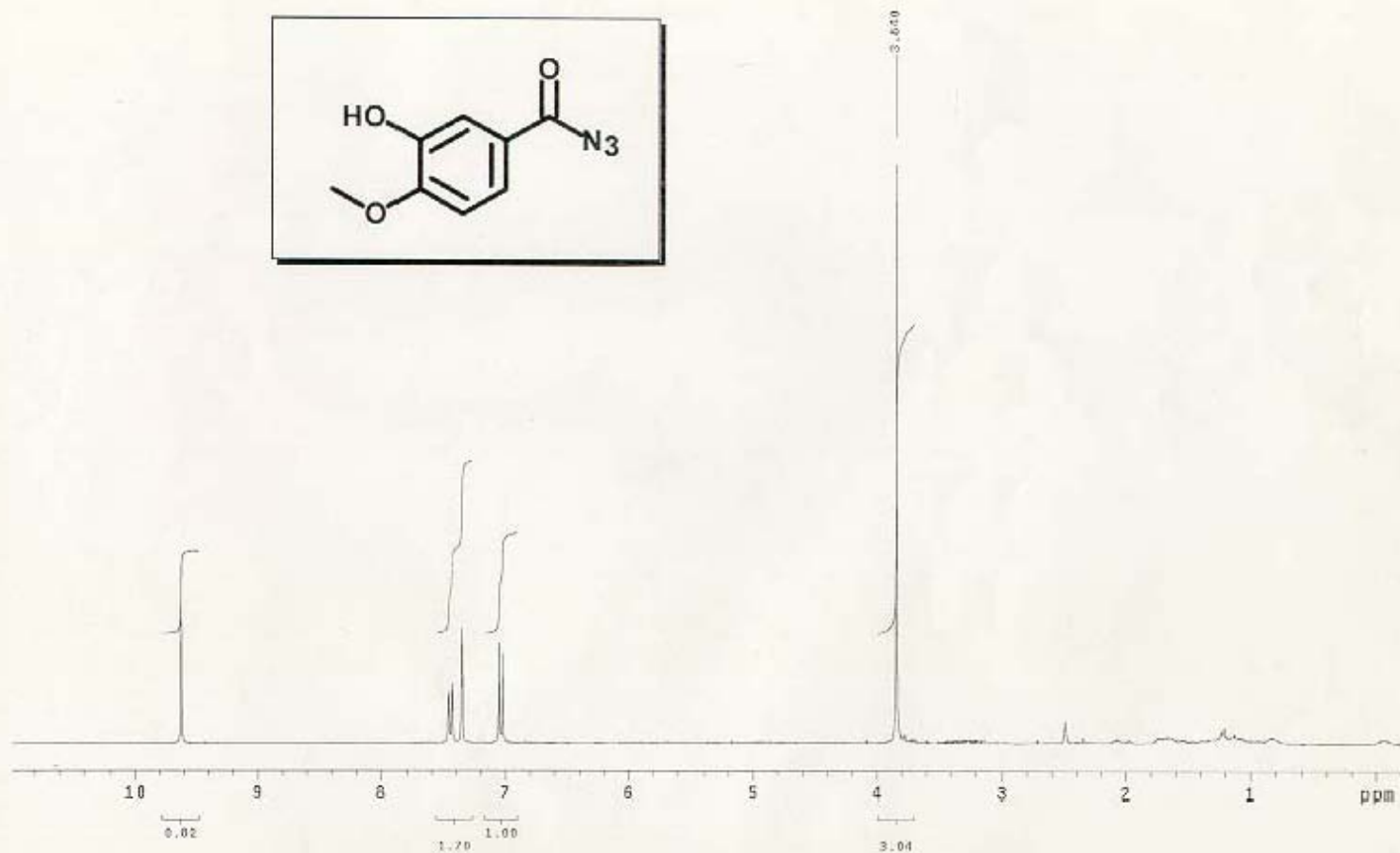
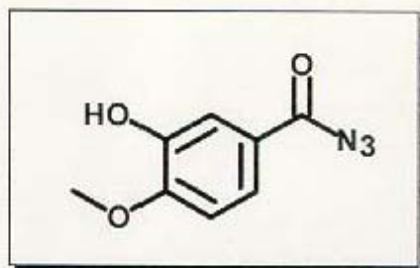
Pulse Sequence: szpu1



ESPECTRO 11: RMN-<sup>13</sup>C de la azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo.

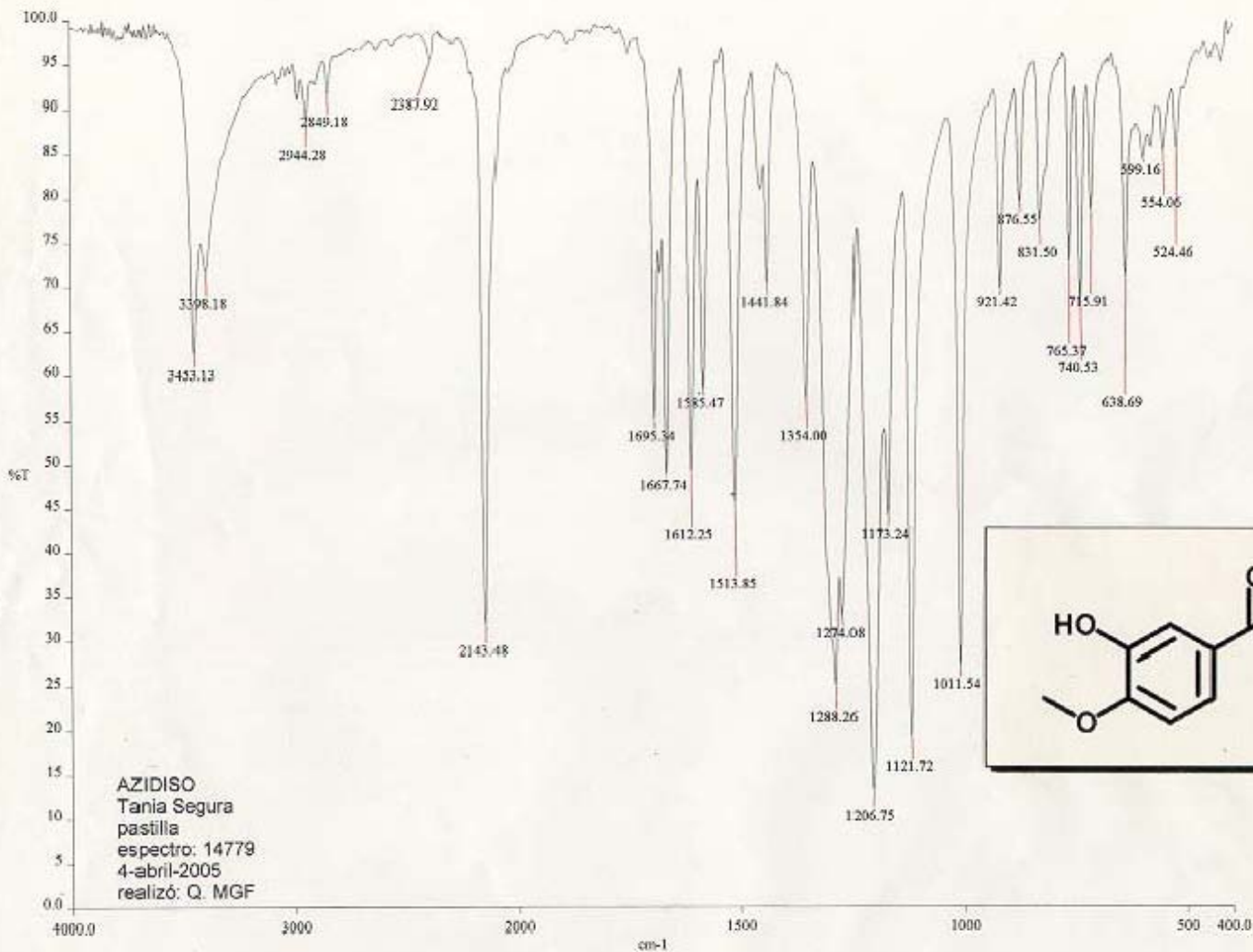
STANDARD 1H OBSERVE

Pulse Sequence: zgpg30



ESPECTRO 10: RMN -<sup>1</sup>H de la azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoilo.



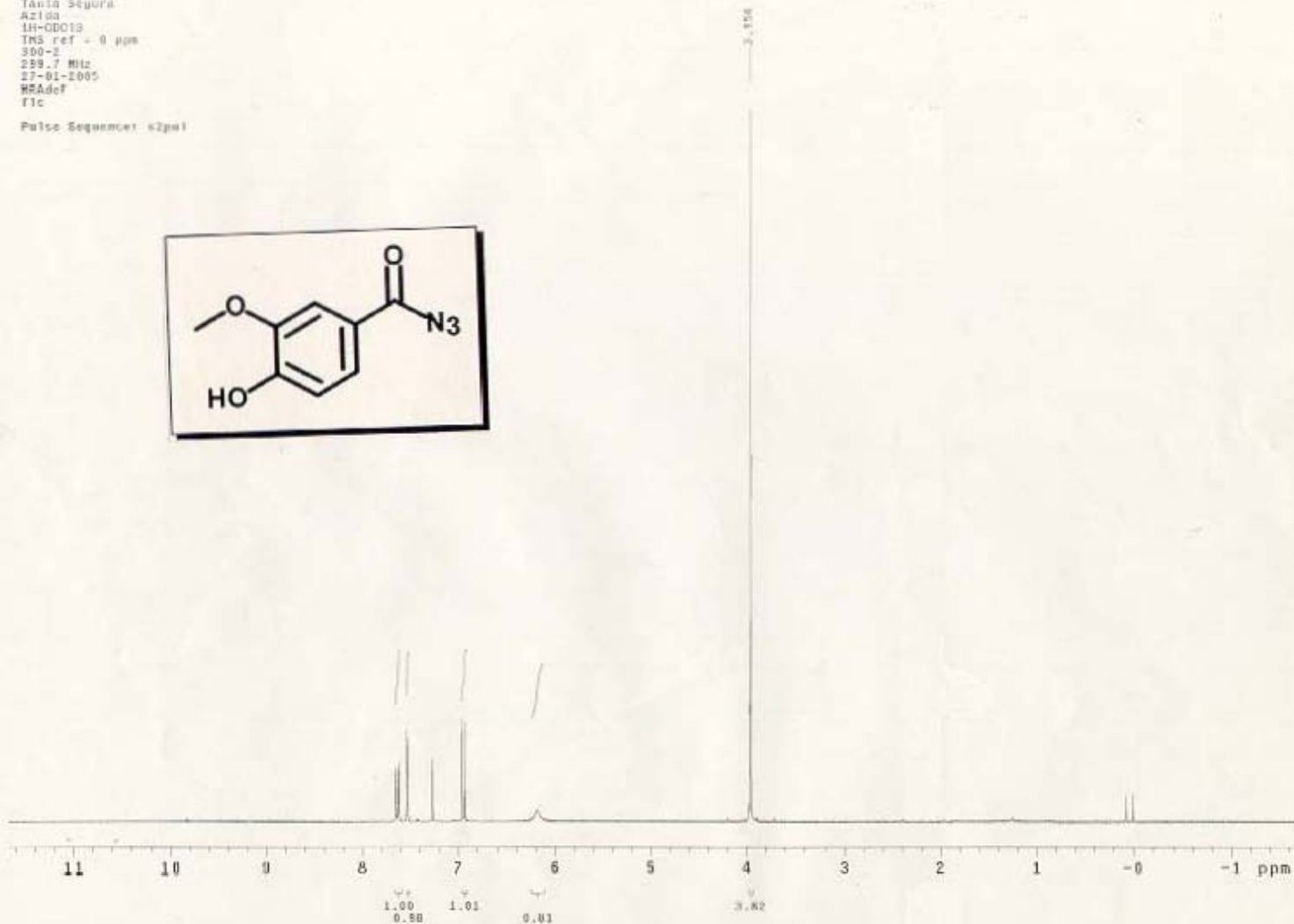
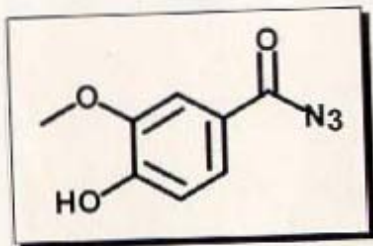


AZIDISO  
Tania Segura  
pastilla  
espectro: 14779  
4-abril-2005  
realizó: Q. MGF

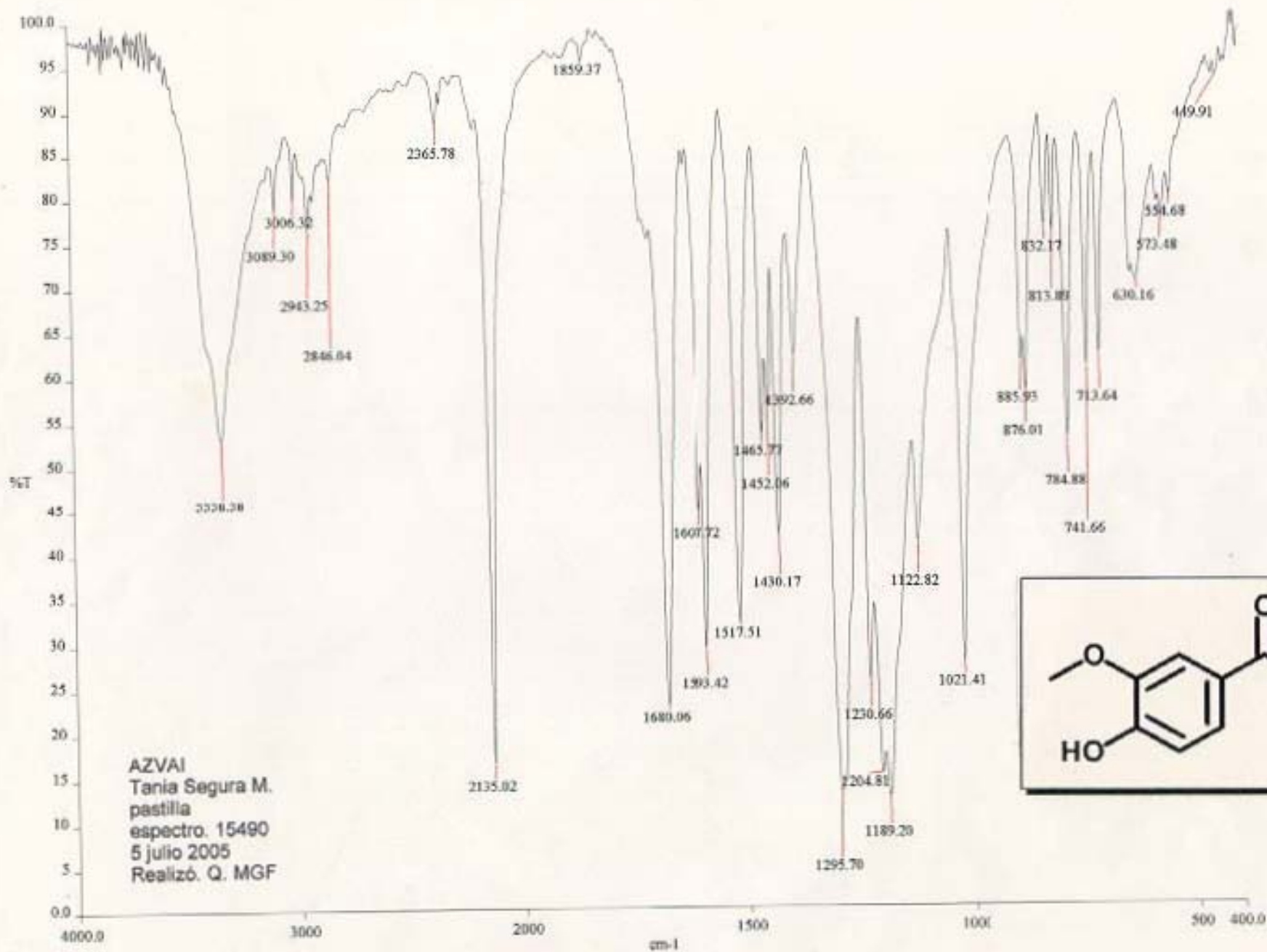
c:\pel\_data\spectra\fernando ledn\14779ts.sp - USAI, Facultad de Químicas, UNAM

**ESPECTRO 9: IR de la azida de 3-hidroxi-4-metoxibenzoi**

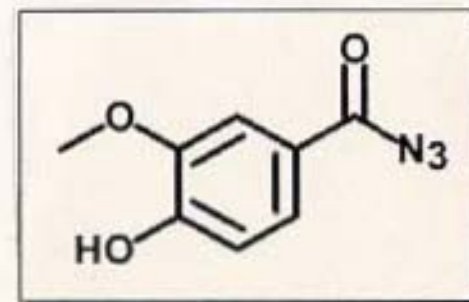
USAI  
Fernando León  
Tania Segura  
Azida  
1H-ODCl3  
TMS ref = 0 ppm  
300-3  
299.7 MHz  
27-01-2005  
HRADF  
f1c



ESPECTRO 8: RMN <sup>1</sup>H de la azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo.



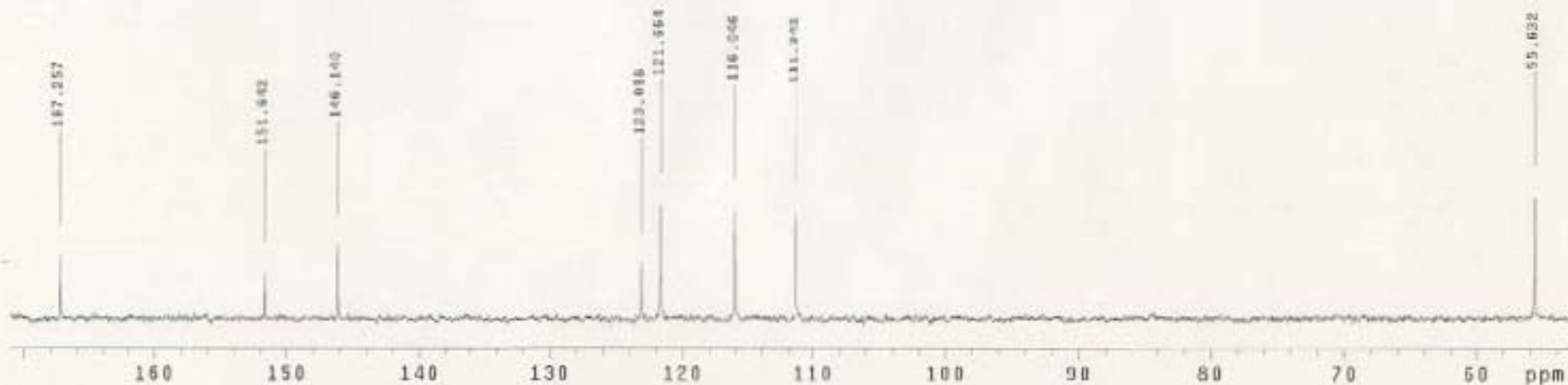
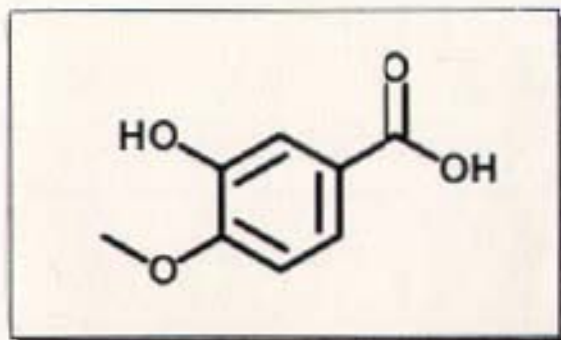
AZVAI  
Tania Segura M.  
pastilla  
espectro. 15490  
5 julio 2005  
Realizó. Q. MGF



c:\pel\_data\spectra\fernando laón\15490.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**ESPECTRO 7: IR de la azida de 4-hidroxi-3-metoxibenzoilo.**

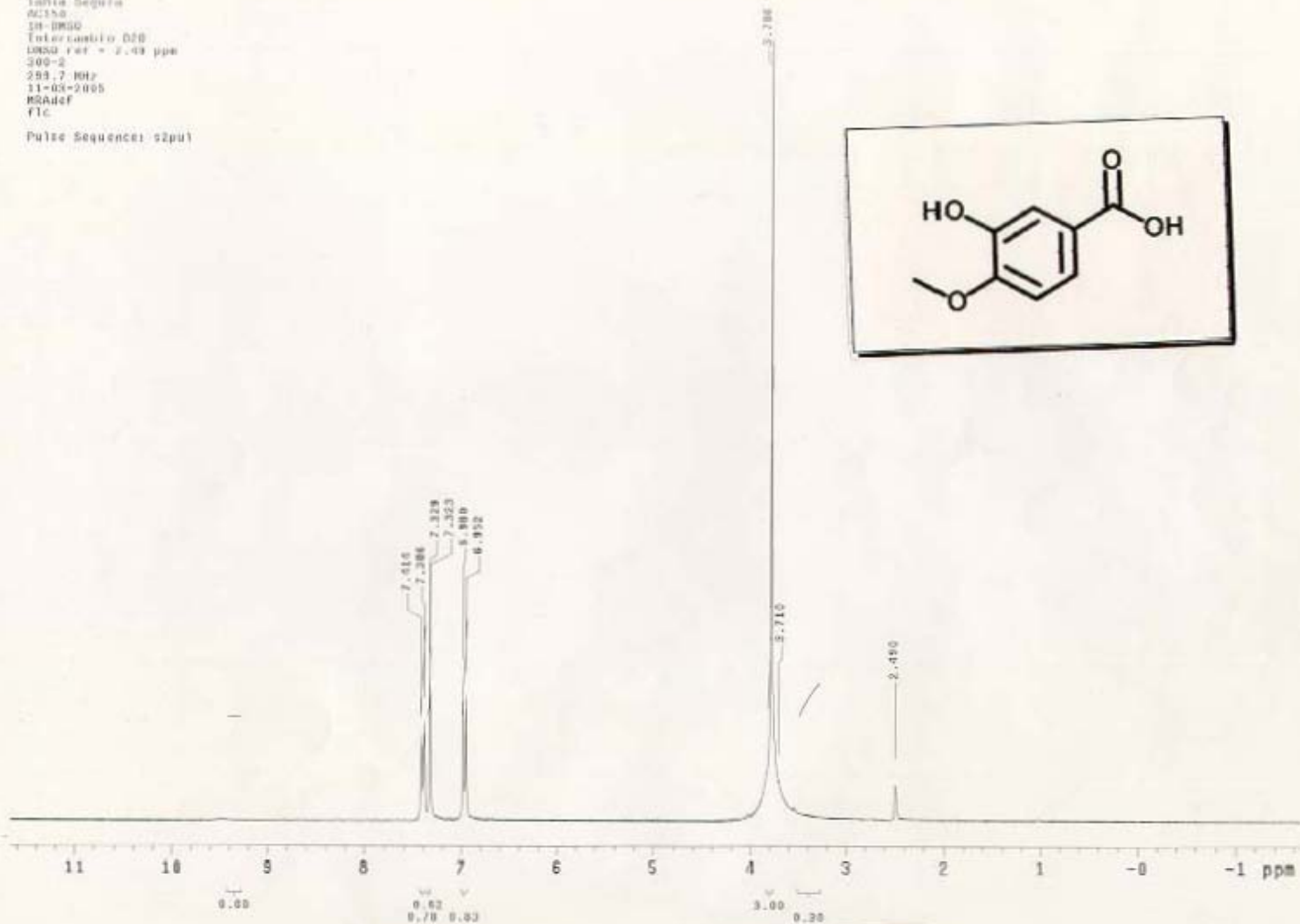
BSA1  
Fecha: 24/04/11  
AC158  
13C-DMSO  
DMSO ref = 39.5 ppm  
300-2  
75.3 MHz  
11-03-2005  
MRA  
Flc  
Pulse Sequence: zgpg30



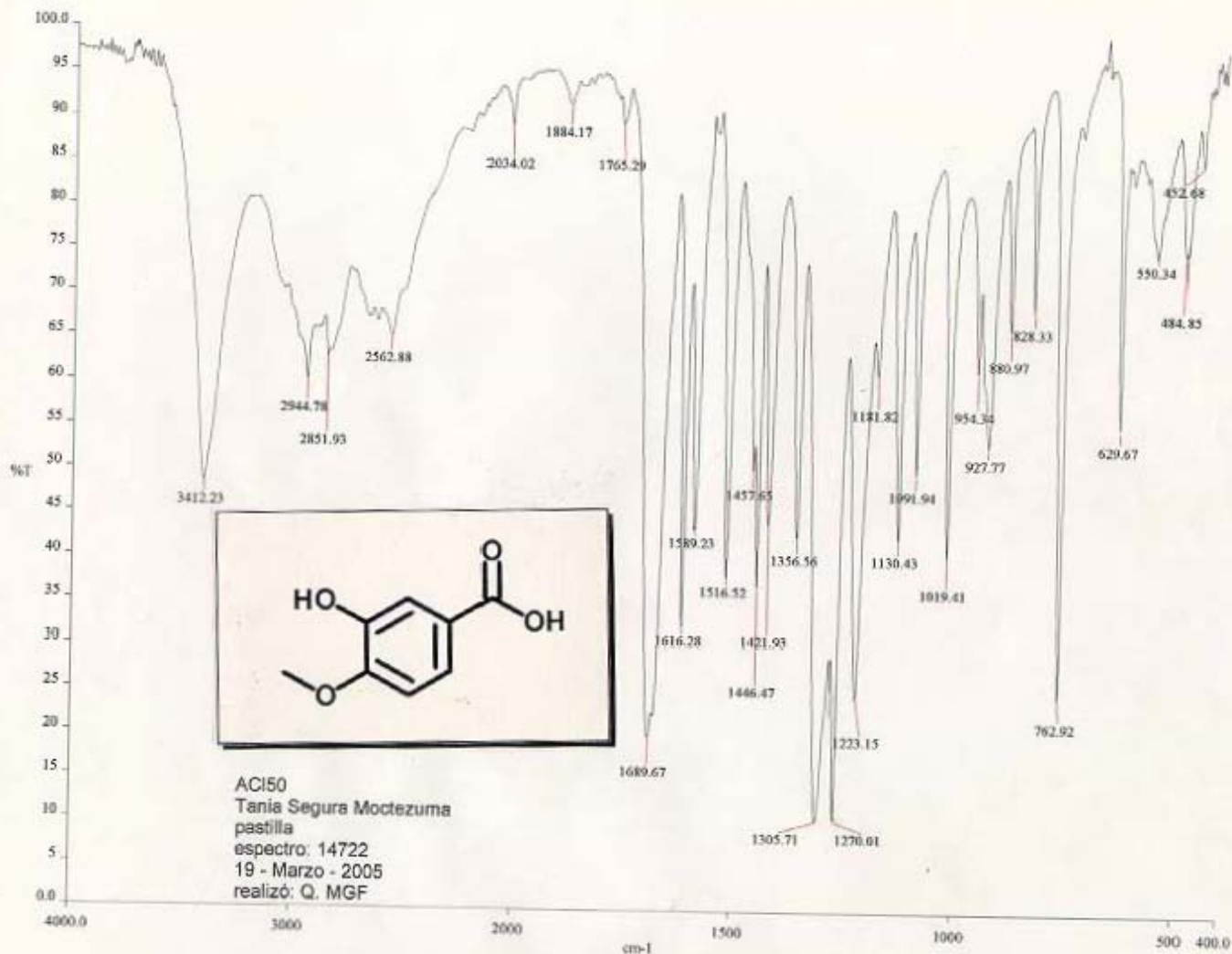
ESPECTRO 6: RMN-<sup>13</sup>C del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.

USAI  
Fernando León  
Tania Segura  
M150  
18-0900  
Intercambio D2O  
DMSO ref = 2.49 ppm  
300-2  
293.7 MHz  
11-03-2005  
MRAdel  
f1c

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO 5: RMN  $^1\text{H}$  del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.

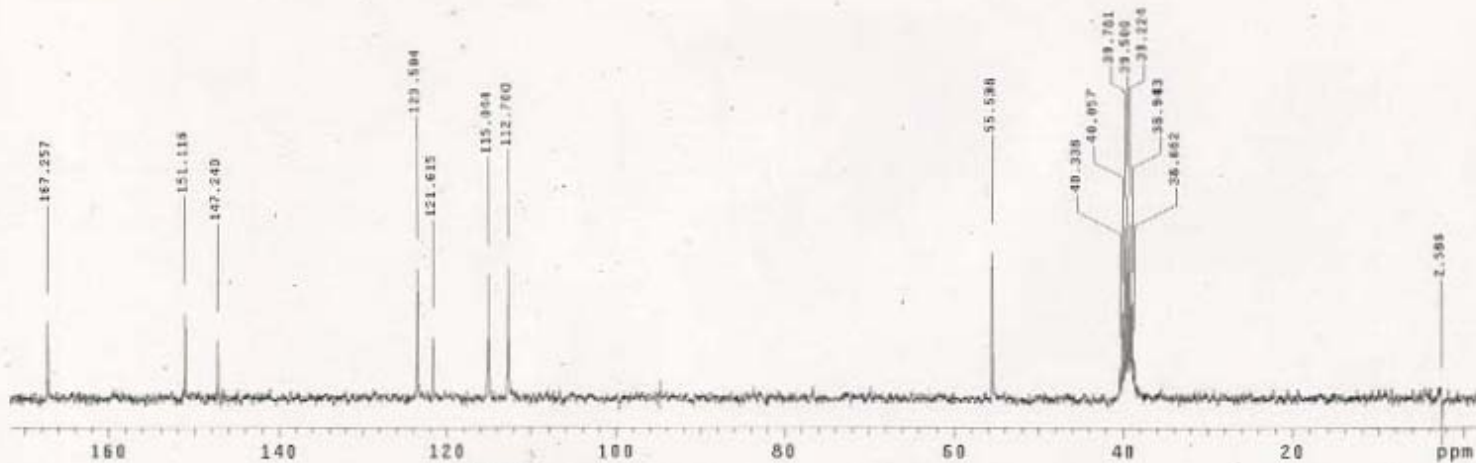
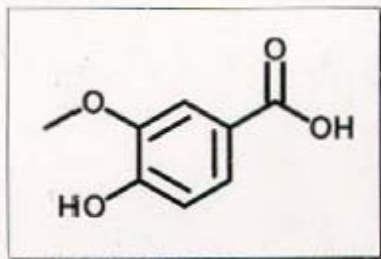


c:\pel\_data\spectra\martha soca\14722sm.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

ESPECTRO 4: IR del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico.

USA1  
Fernando Lema  
Tania Segura  
RCVSI  
13C-DMSO  
DMSO Ref 39.5 ppm  
200-2  
75.3 MHz  
6-03-05  
H50

Pulse Sequence: zgpg1

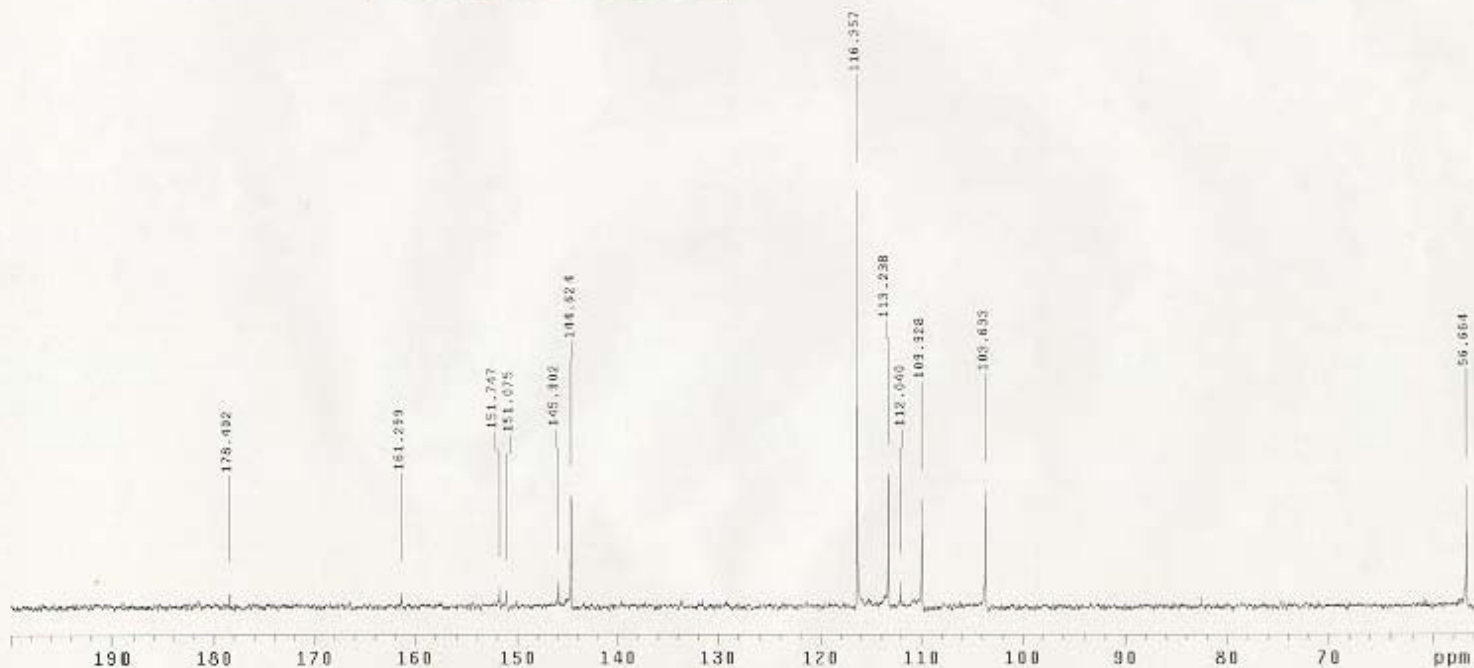
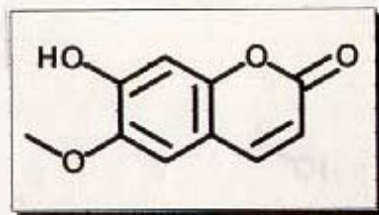


ESPECTRO 3: RMN-<sup>13</sup>C del ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico.



USAI  
Fernando León  
Tania Segura  
7-OH-6-MeO-Cum  
13C-acrifina  
acetona Ref 23.8 ppm  
300-2  
75.5 MHz  
18-12-05  
CCJC-MRA

Pulse Sequence: zgpg30



ESPECTRO 26: RMN <sup>13</sup>C de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina.