

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE UN MODELO MOLECULAR PARA EL
ESTUDIO SINTÉTICO DE LA APLISINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ROJAS LÓPEZ NORA ERICKA

MÉXICO D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente Prof. Yolanda Caballero Arroyo
Vocal Prof. Rafael Castillo Bocanegra
Secretario Prof. José Manuel Méndez Stivalet
1er sup. Prof. Simon Hernández Ortega
2do sup. Prof. Lino Joel Reyes Trejo

Sitio donde se desarrolló el tema

División de Estudios de Posgrado. Departamento de Química
Orgánica. Edificio B. Lab 201 Facultad de Química UNAM

Asesor:

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Supervisor Técnico:

M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante:

Rojas López Nora Ericka

Para alcanzar un sueño un guerrero necesita de una voluntad firme y de una inmensa capacidad de entrega. Aunque tenga un objetivo, el camino para lograrlo no siempre es aquel que se imagina.

Dedicatorias y Agradecimientos

FAMILIA, de la que cada día disfruto más. **Leonor**, mamá gracias por t  amor total. **Fabián**, el hombre que no se derrumba por nada a pesar de las sorpresas de la vida. **Edith**, por su inmensa ternura y cariño. **Víctor Manuel**, me enseñaste a escuchar buena m sica. **Juan**, m   ngel guardián. **Enrique**, gracias por apoyarme en mis estudios. **Arturo**, por enseñarme a estudiar **Fabián** a pesar de su carácter es el que me hace reír más. **Gerardo**, algunas veces quisiera ser como t . **Miguel  ngel**, por t  aliviane. **Cuauhtemoc**, m  mejor amigo que tengo, que me aceptas tal y como soy. Gracias.

MAESTROS EN CIENCIAS Y DOCTORES, de los que escucho y sigo aprendiendo gracias. **M. en C. José Manuel Méndez Stival t**, el ser humano más noble (además, de ser el mejor showman que conozco). **M. en C. Margarita Romero  vila**, eres la mejor técnica de Química Orgánica, en toda la Facultad de Química. **M. en C. Blas Flores Pérez**, que me enseño lo que no sabía y lo que ya sabía también. **Dr. Héctor García Ortega**, un hombre m xto con personalidad. **Dr. Alfredo Vázquez**, el sí que es un lujo para el alma y el oído. **M. en C. María del Socorro Alpízar Ramos**, bueno, la verdad es que tendría que escribir todas las palabras de gratitud que existieran para ella, pero lo más importante es, que en un momento de angustia y desesperación me tendió la mano y fue el comienzo de casi todo.

AMIGOS Y COMPAÑEROS, les dedico este trozo de mí vida donde quiera que están. **Grupo 01**, que con ellos viv  gratos y d ciles momentos, con unos más que con otros. **Ale**, una amiga de ayer, hoy y siempre. **Paty**, por sus consejos y apapachos. **Elva**, gracias por los alegres momentos. **Griselda**, un buen refugio, **Sara**, gracias por t  respeto. **América**, por sus puntadas sobre el sexo y los hombres. **Cristina**, más buena que el pan. **Borja**, "como te ajogues te mato" que me recuerda una canción. **Cintia**, que me escuchas. **Lizet**, su persona define la paciencia. **Martín Mateo Casimiro Baltasar López Pérez**, eres un gran tipo.

LABORATORIO 201, a los que me prestaron su corazón y moldearon de alguna manera m  alma. **Mago**, me he dado cuenta que puedes ser buena gente cuando no estas de malas o irritable. **Blas**, que le gusta el sabor del café, del tabaco y de las mujeres. **Alberto**, un buen cuate. **Ale**, un tipo afable. **Octavio (malignus)**, cierta ocasión me dijo que lo que uno ignora tiene que leerlo. **Liz**, caray t  apodo lo dice todo "Maravillosa". **Tomás**, un caballero de fina estampa. **Lalo**, eres el consentido, no lo dudes. **Armando**, que trata siempre de ayudar en lo que se pueda.

Facultad de Química (UNAM). Gracias por todo, son tantas cosas, tanta ciencia....

ÍNDICE

CAPÍTULO PRIMERO.	2
1.0 Introducción	3
CAPÍTULO SEGUNDO	4
2.0 Antecedentes	5
2.1 Sesquiterpenos	5
2.2 Cupareno	6
2.3 Síntesis del Cupareno	7
2.4 β -Cuparenona	11
2.5 Síntesis β -Cuparenona	12
2.6 Aplsina y Dibromoaplsina	17
2.7 Síntesis Aplsina y Debromoaplsina	19
2.8 Síntesis propuesta	22
2.9 Reacciones	23
CAPÍTULO TERCERO	27
3.0 Objetivos	28
CAPÍTULO CUARTO	29
4.0 Discusión y Resultados	30
CAPÍTULO QUINTO	47
5.0 Parte Experimental	48
5.1 Equipo y Reactivos	48
5.2 Obtención de Productos	49
5.2.1 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)propan-1-ona	49
5.2.2 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-2-metil-pent-4-en-1-ona	49
5.2.3 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-2-metil-pentano-1,4-diona	50
5.2.4 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-4-metil-2-ciclopentenona.	50
CAPÍTULO SEXTO	52
6.0 Conclusiones	53
CAPÍTULO SÉPTIMO	54
7.0 Bibliografía	55
CAPÍTULO OCTAVO	57
8.0 Anexos ((IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y Masas)	58

CAPÍTULO PRIMERO

INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

Los cambios observados en el país en los aspectos sociales, políticos y económicos han proporcionado modificaciones en la conducta de la población y han alterado sus hábitos alimenticios y de comportamiento, exponiendo su organismo a un gran número de factores de riesgo que favorecen la aparición de alteraciones en la profundidad de los tejidos orgánicos ¿sometidos a los efectos mortales? como es el cáncer. Los compuestos químicos, como los conservadores de los alimentos, colorantes artificiales, saborizantes, alimentos ricos en sal, así como numerosos medicamentos, aunado al aumento de la práctica de hábitos nocivos como el tabaquismo, alcoholismo y el consumo de otras drogas, todos estos factores están ligados al incremento de los padecimientos no transmisibles entre ellos el cáncer, que afecta cada vez a un mayor número de personas de todas las edades y se presenta cada vez con más frecuencia en etapas más tempranas de la vida.

El cáncer se inicia cuando una célula escapa a los controles normales de división y muerte celular y comienza a proliferar de modo descontrolado. Este crecimiento desmedido puede dar lugar a la formación de una masa de células denominada TUMOR.

Existen organismos vivos que generan metabolitos secundarios los cuales se ha demostrado que son útiles terapéuticamente para diversas enfermedades. Hirata sintetizó por primera vez en 1961 a la Aplisina, un compuesto extraído de un molusco, el cual se comprobó que tenía actividad antitumoral.

En este sentido la presente investigación trató acerca de la síntesis de un modelo sintético que nos permitió realizar estudios de reactividad, que posteriormente aplicaremos a la síntesis total formal de la (\pm) Aplisina.

La tesis presenta una breve reseña acerca de los sequiterpenos, tipo de moléculas de donde se deriva nuestro compuesto. Describe metodologías para la síntesis de Aplisina, Debromoaplisina y sus miembros: el Cupareno y la β -Cuparenona. Además, de la síntesis propuesta para este trabajo.

También, se presenta la discusión y los resultados obtenidos, a partir de la información espectroscópica proporcionada por las diferentes técnicas empleadas, lo cual nos permitió elucidar la estructura de los productos.

Para finalizar, se presentan las conclusiones a las cuales se llegó.

CAPÍTULO SEGUNDO
ANTECEDENTES

2.0 ANTECEDENTES

2.1 SESQUITERPENOS¹

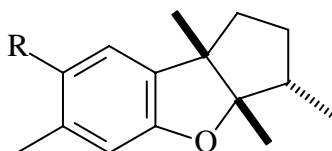
El grupo de productos naturales que contienen 15 átomos de carbono (sesquiterpenos) y que derivan biogénicamente del ácido de mevalónico vía pirofosfato de farnesilo, ofrecen una variedad notable de estructuras que son un verdadero reto para el químico sintético. Dentro de esta clase de compuestos orgánicos, se encuentran sustancias con estructuras que ¿van de lo trivial de lo exótico?.

Los compuestos de tipo acíclico, monocíclico, bicíclico, tricíclico y tetracíclico están representados aquí. Se conocen varios sesquiterpenos que están constituidos ¿por carbocíclicos? de tres, cuatro, cinco, seis, siete, nueve, diez y once miembros.

No es sorprendente que debido a su estructura, su estereoquímica sea en algunos casos compleja. Son conocidos compuestos que poseen hasta ocho centros estereogénicos. Debido a esta diversidad estructural, de esqueleto y estereoquímica, el campo de los sesquiterpenos es excelente para la comprobación y optimización de métodos sintéticos.

Cupareno, β-cuparenona, Aplsina y Debromoaplsina

Los cuparenos y las β-cuparenonas son los miembros típicos de una clase de sesquiterpenos bicíclicos producidos por el orden *Cupresales*. Estos compuestos presentan un desafío sintético interesante debido a la congestión estérica que tiene el anillo de ciclopentano. La Aplsina (1) y la Debromoaplsina (2) son ejemplos de moléculas con este esqueleto carbonado.



1 R= Br 2 R= H

2.2 CUPARENO

Los cuparenos, representados en Figura 1, son sesquiterpenos bicíclicos producidos por las plantas del orden de los *cupresales*. Están ampliamente distribuidos en varias especies de la familia de *cupressaceae*, tales como *Chamae cyparis thujoides*, *Biota orientales*, *Thwopsis dolobrata* y en el genero *widdringtonia*². El primero de ellos, en ser aislado y caracterizado fue el cupareno, en 1958.

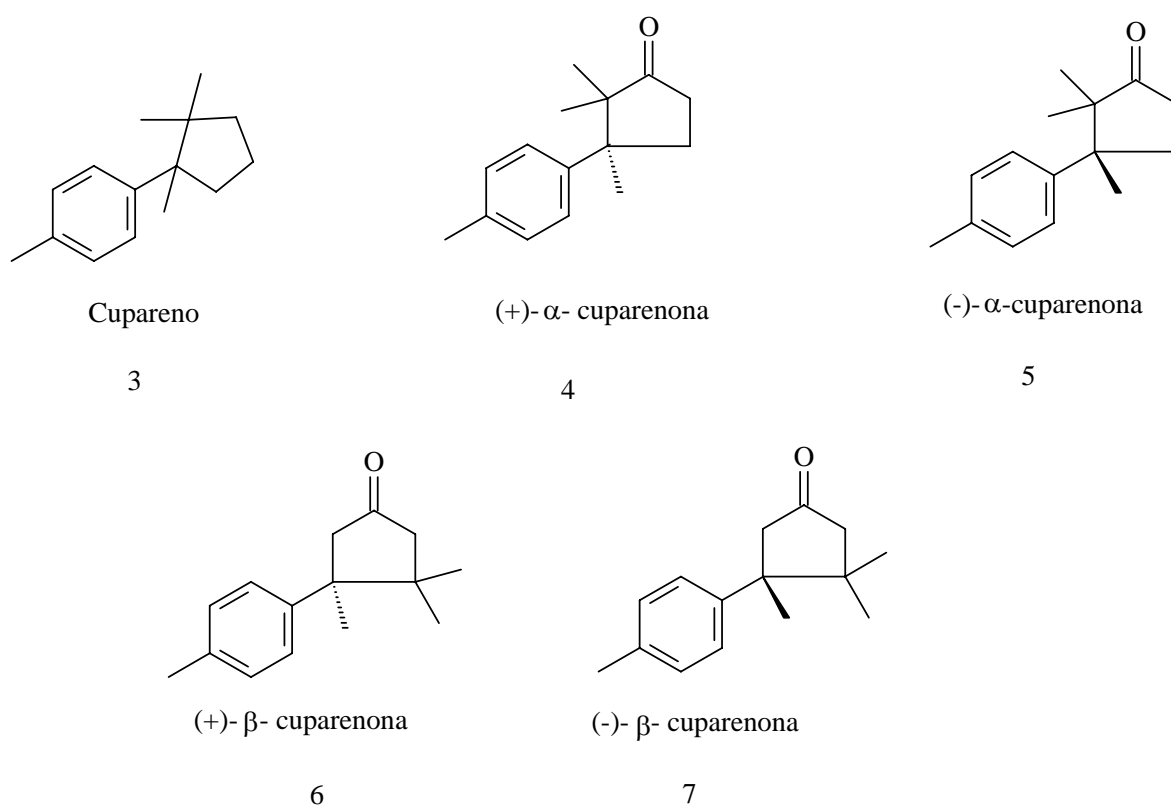


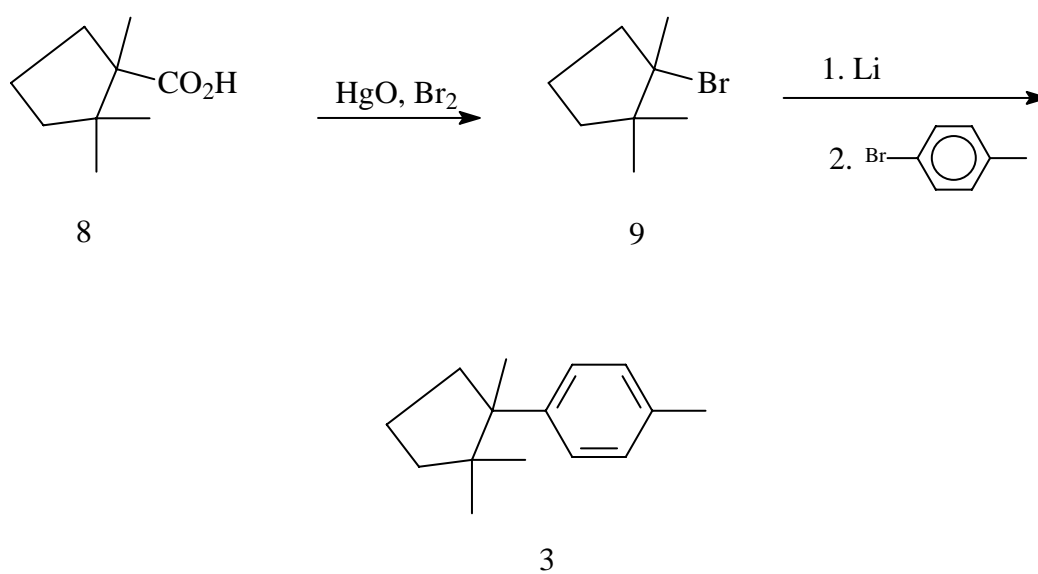
Figura 1

En los últimos años, algunos investigadores han descrito el aislamiento de cuparenos de especies de otras familias de plantas, entre ellas *Radula javanica* (*hepaticeae*) e *Illicium dunnianum* (*Illiciaceae*)³.

2.3 SÍNTESIS DEL CUPARENO

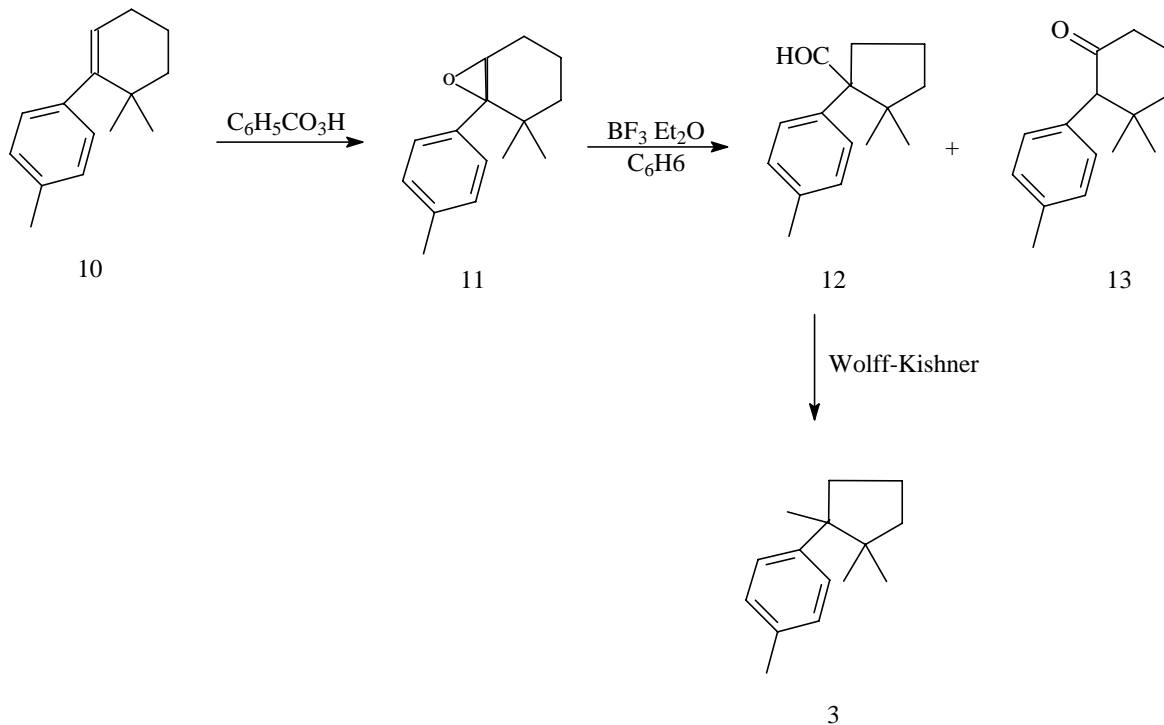
En 1960 T. Nozoe y H. Takeshita⁴ informaron la primera síntesis del cupareno, usando como materia prima un sustrato que ya poseía los 2 centros cuaternarios vecinos.

Esquema 1



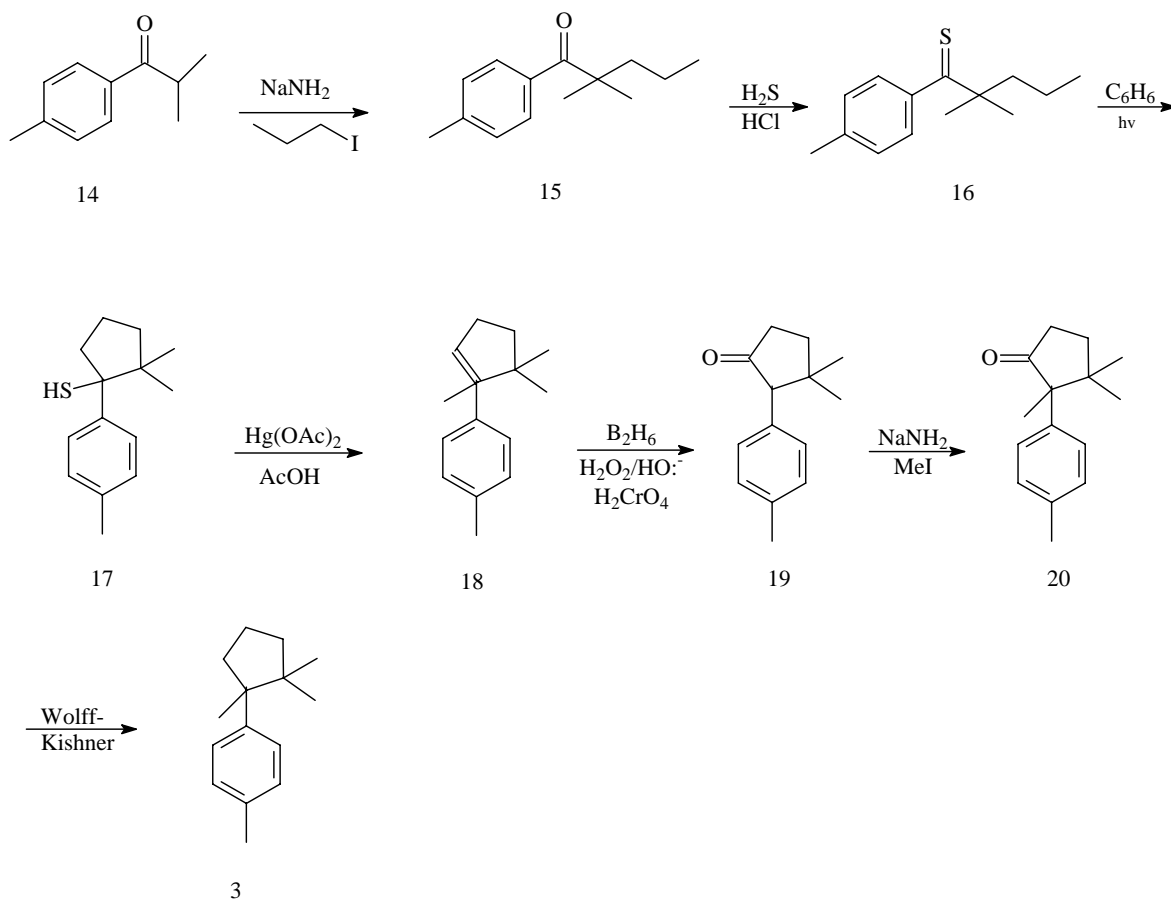
En 1973 C. W. Bird, J. C. Yeong y J. Hudec⁵ realizaron otra síntesis del cupareno usando como reacción clave la transposición del epóxido (11). El aldehído así obtenido (22% de rendimiento), una vez separado del subproducto (13) (25% de rendimiento), se redujo por el método de Wolff-Kishner.

Esquema 2



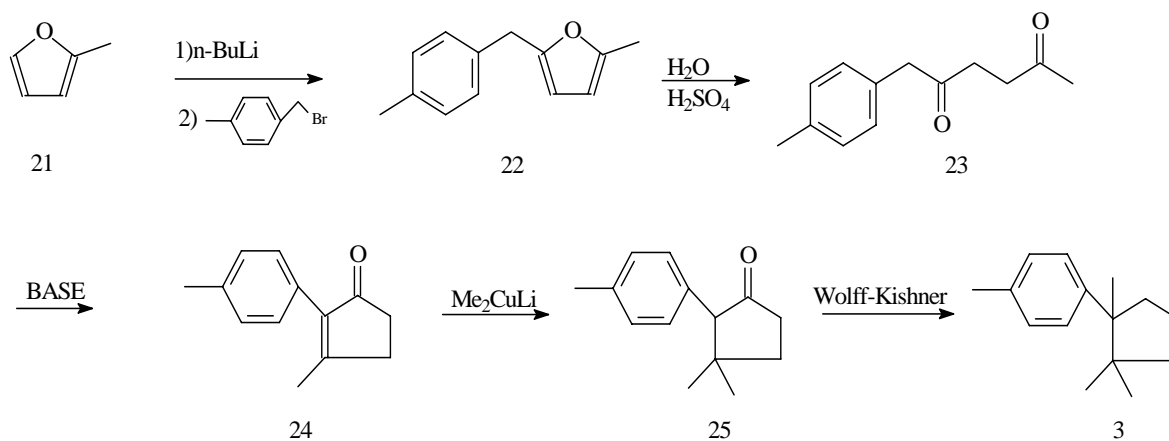
En 1974 P, de Mayo y R, Suau⁶ informaron otra ruta de síntesis del cupareno, en el cual el paso clave fué la construcción fotoquímica del anillo de ciclopentano a partir de una aril-alquil-tiona. La transposición del mercaptano, con ayuda de sales mercuricas y reacciones mas o menos convencionales para introducir el grupo CH₃ faltante, condujeron a la formación del cupareno. En esta ruta de síntesis se obtuvo la 3,3-dimetil-2-*p*-tolil-ciclopentanona (19) como intermediario (Esquema 3), compuesto que Kametani obtuvo años después.

Esquema 3



En nueva ruta de síntesis se partió de 2-metilfurano, que con una reacción de alquilación, seguida de apertura hidrolítica ácida del anillo de furano y tratamiento básico de la 1,4-dicetona dio origen al anillo de cinco miembros (esquema 4).

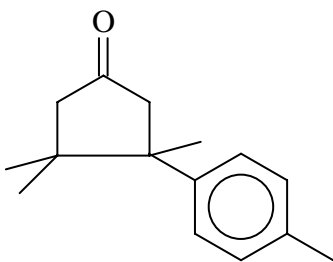
Esquema 4



2.4 β-CUPARENONA

La β-cuparenona es un sesquiterpeno aislado por Chetty y Dev⁷ del aceite esencial de *Mayur pankhi*. Aunque su origen botánico no es del todo claro, si es *Thuja orientales* o *Thuja compacta*, así mismo se ha aislado o detectado de un gran número de aceites esenciales.

El esqueleto base de este compuesto, común en los sesquiterpenos aislados de plantas del orden *cuprasales*³, consta de una ciclopentanona tetrasustituida con un centro quiral y ha sido objeto de numerosos esfuerzos para sintetizarla, tanto en su forma racémica como enantioméricamente pura.

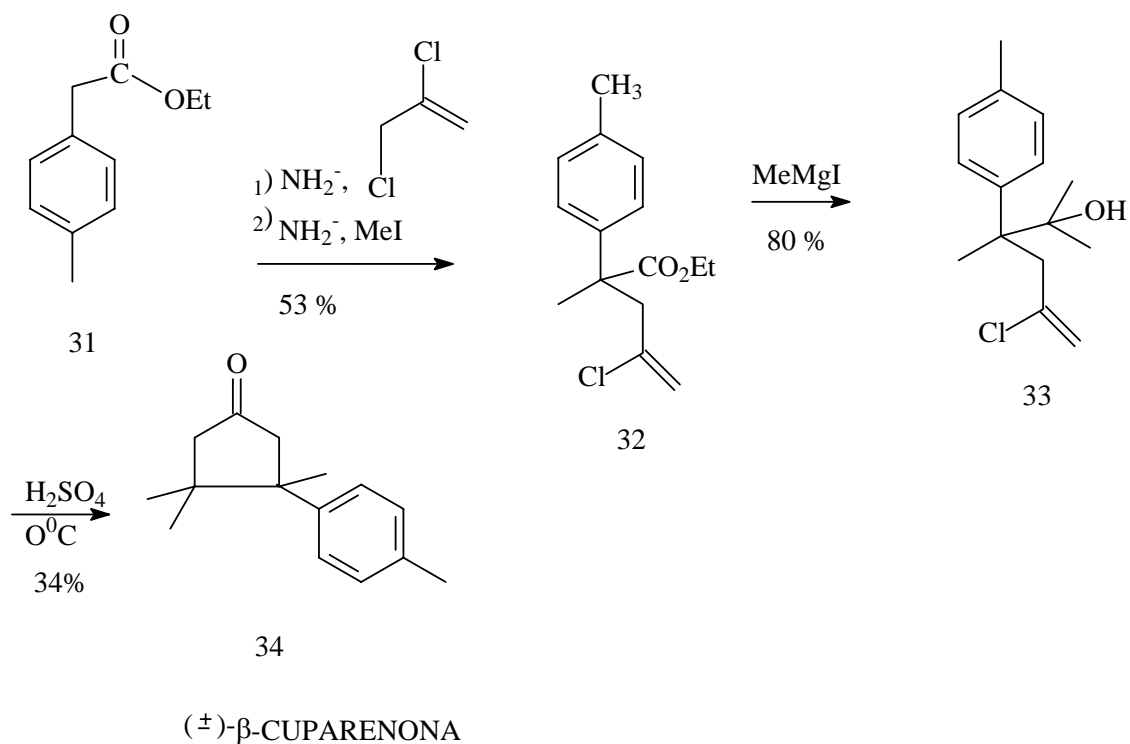


(±)-β-CUPARENONA

2.5 SÍNTESIS β -CUPARENONA

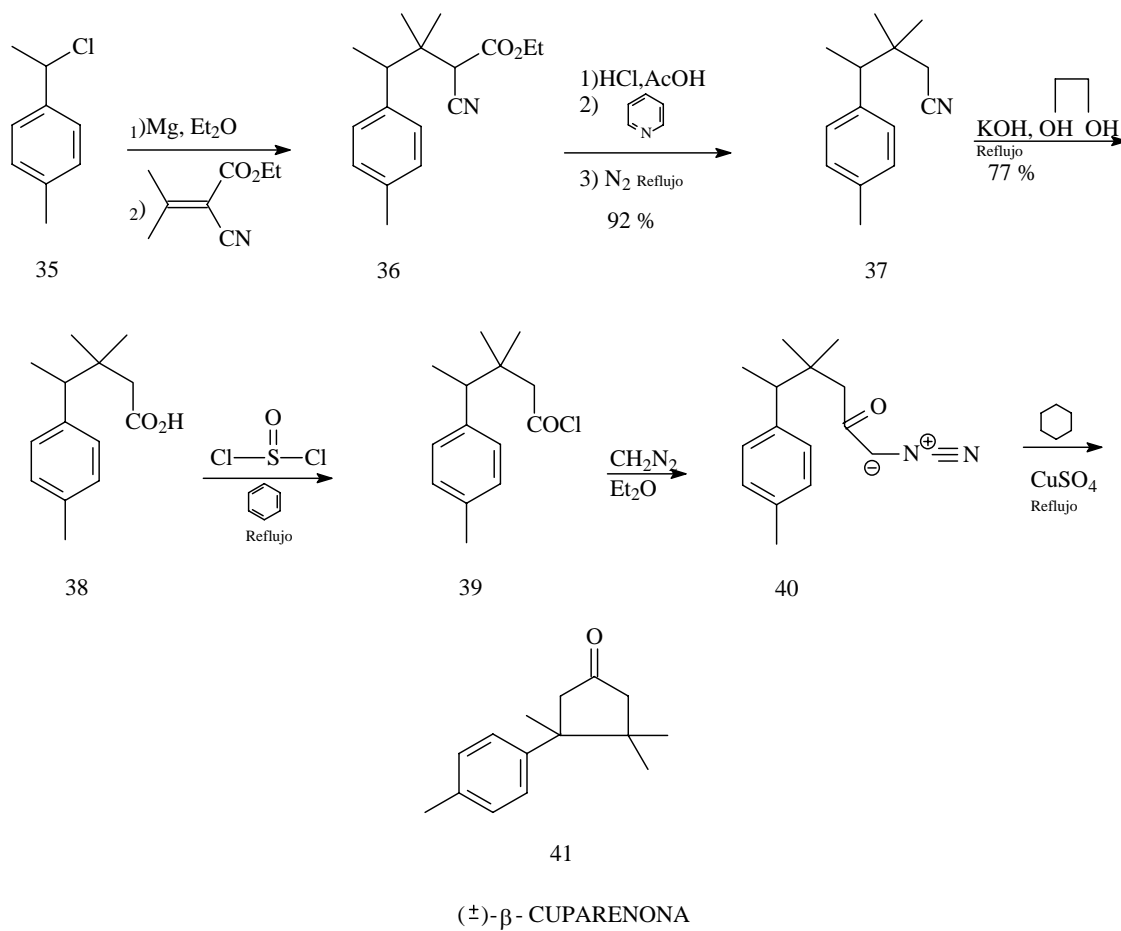
La primera síntesis total de la (\pm)- β -cuparenona fue descrita en 1969 por Lansbury y Hilfiker⁸ quienes hicieron uso de una anillación de olefinas como paso clave lograron la síntesis. Esta síntesis se presenta en el esquema 5.

Esquema 5



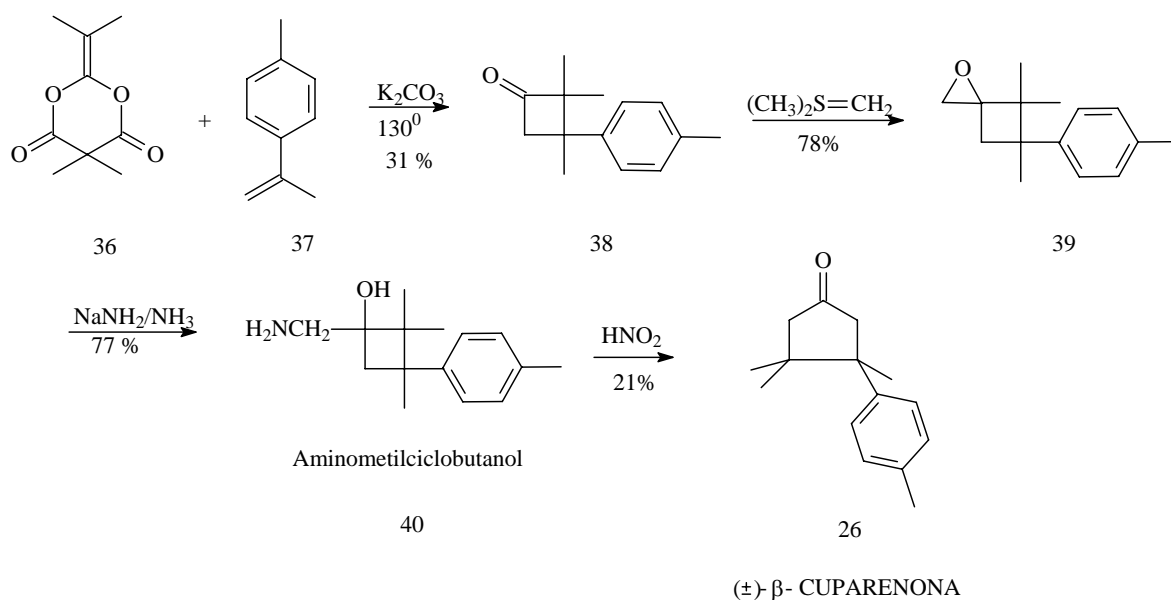
A su vez Ramachandra y Krishna⁹ en 1973 utilizaron la reacción de inserción de un cetocarbeno, generado a partir de una diazocetona y sulfato cúprico.

Esquema 6



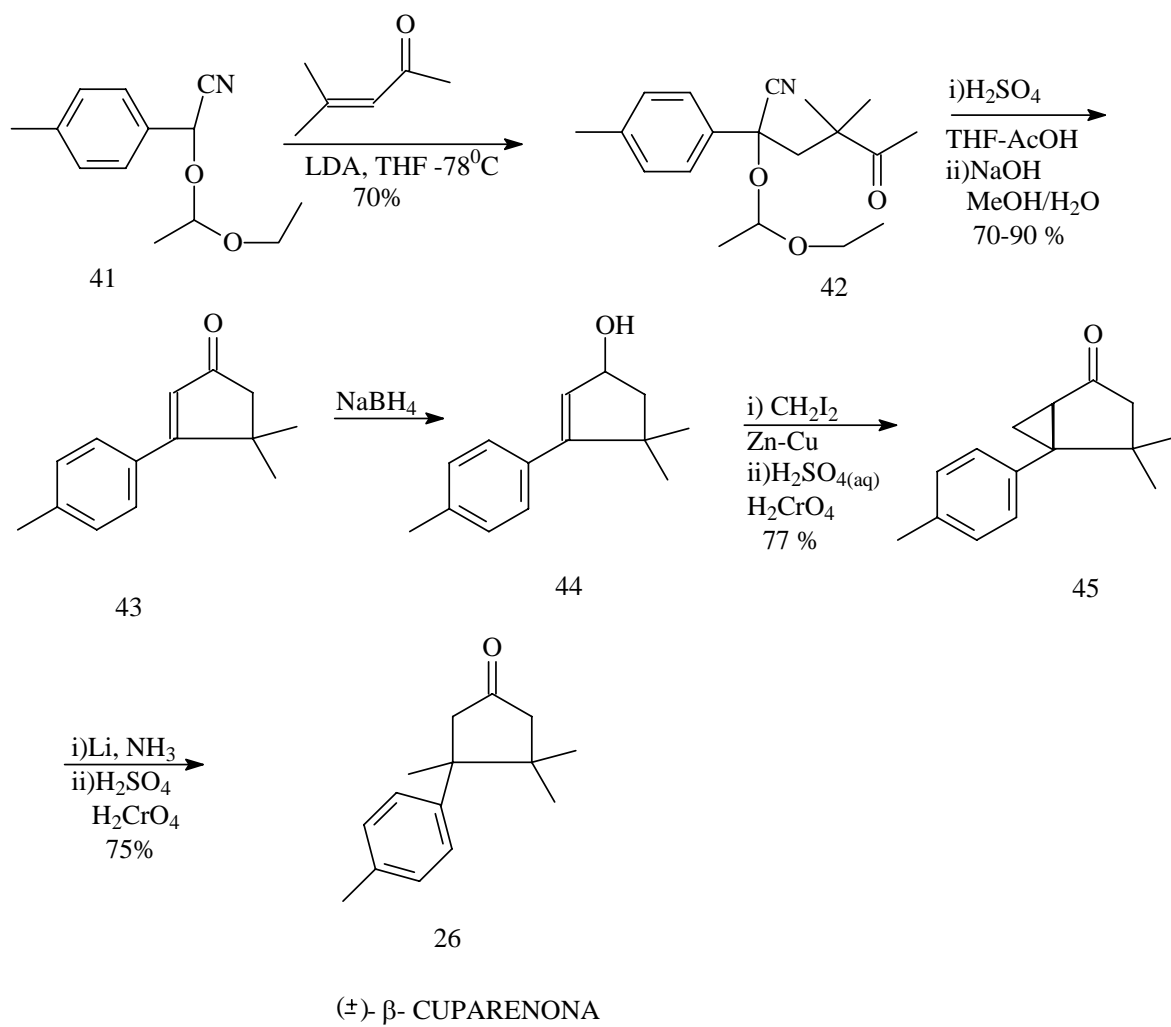
La siguiente síntesis se realizó mediante una cicloadición [2+2] y una expansión de anillo de Demjanov-Tiffeneau del aminometilciclobutanol. La síntesis fue parcialmente regioselectiva, originó la mezcla de (\pm)- α y (\pm)- β -cuparenona en una proporción de 2:1 y fue informada por Pierre Leriverend.¹⁰

Esquema 7



Otra propuesta de síntesis de la (\pm)- β -cuparenona fue hecha por A. Casares y L. A. Maldonado¹¹ en 1976, quienes utilizaron el método de cianohidrina protegida de Stork.

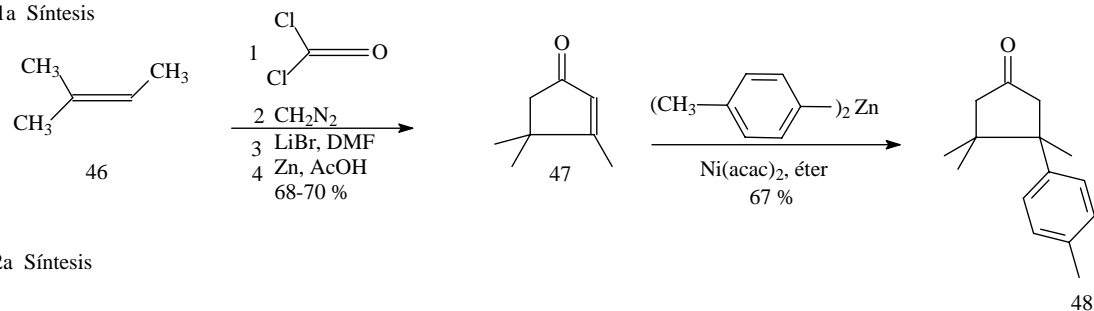
Esquema 8



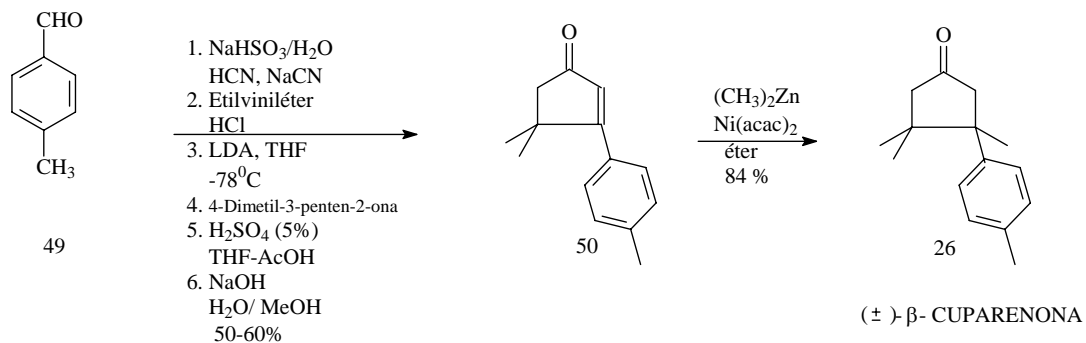
En las dos síntesis realizadas por Andrew E. Greene y Jean Louis Luche¹², se utilizaron reactivos organometalicos.

Esquema 9

1a Síntesis



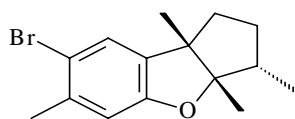
2a Síntesis



2.6 APLISINA Y DEBROMOAPLISINA

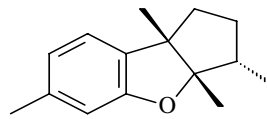
Durante un programa para identificar a los agentes de los antitumorales naturales de origen marino, Yamamura e Hirata¹³ observaron que los extractos crudos de la *Aplysia* de mar mostraban actividad biológica significativa. Entre los componentes químicos identificaron un raro sesquiterpeno tricíclico que ellos nombraron Aplisina. Se aislaron también varios compuestos relacionados estructuralmente, incluyendo a la debromoaplisina

Las fuentes naturales de las aplisinas son limitadas. Ellas han sido identificadas en el molusco *Opisthobranchias* de Norteamérica y en el alga roja de mar *Laurencia*. Se cree que el último es responsable de la síntesis de Aplisinas en la naturaleza, como la *Aplysia* de mar y los *Opisthobranchis* se alimentaban de la *Laurencia*, éstas se acumularon en el intestino de ambos moluscos.



APLISINA

1



DEBROMOAPLISINA

2



Aplysia kurodai

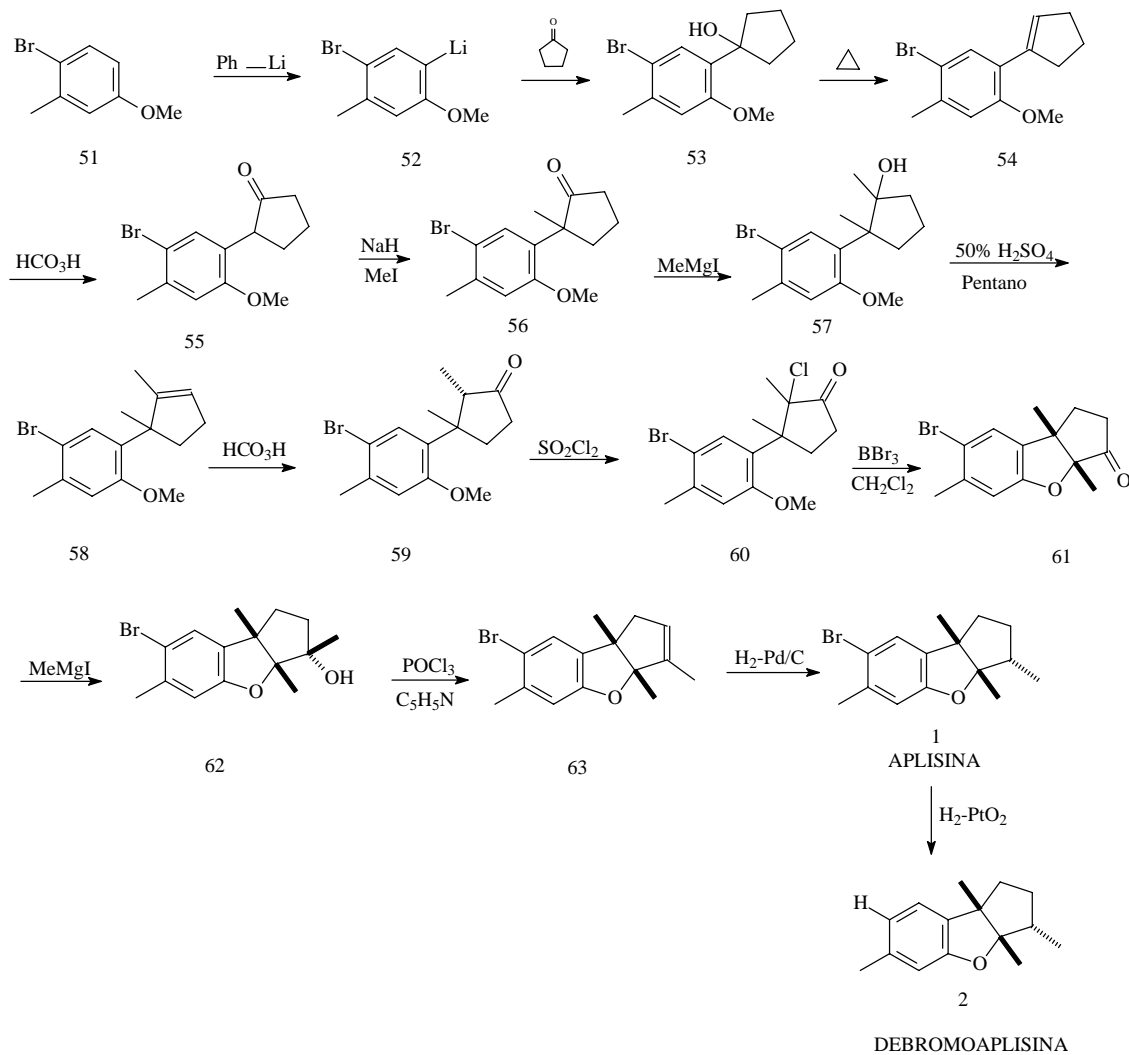


Laurencia(alga roja familia *Rhodomelaceae*)

2.7 SÍNTESIS DE APLISINA Y DEBROMOAPLISINA

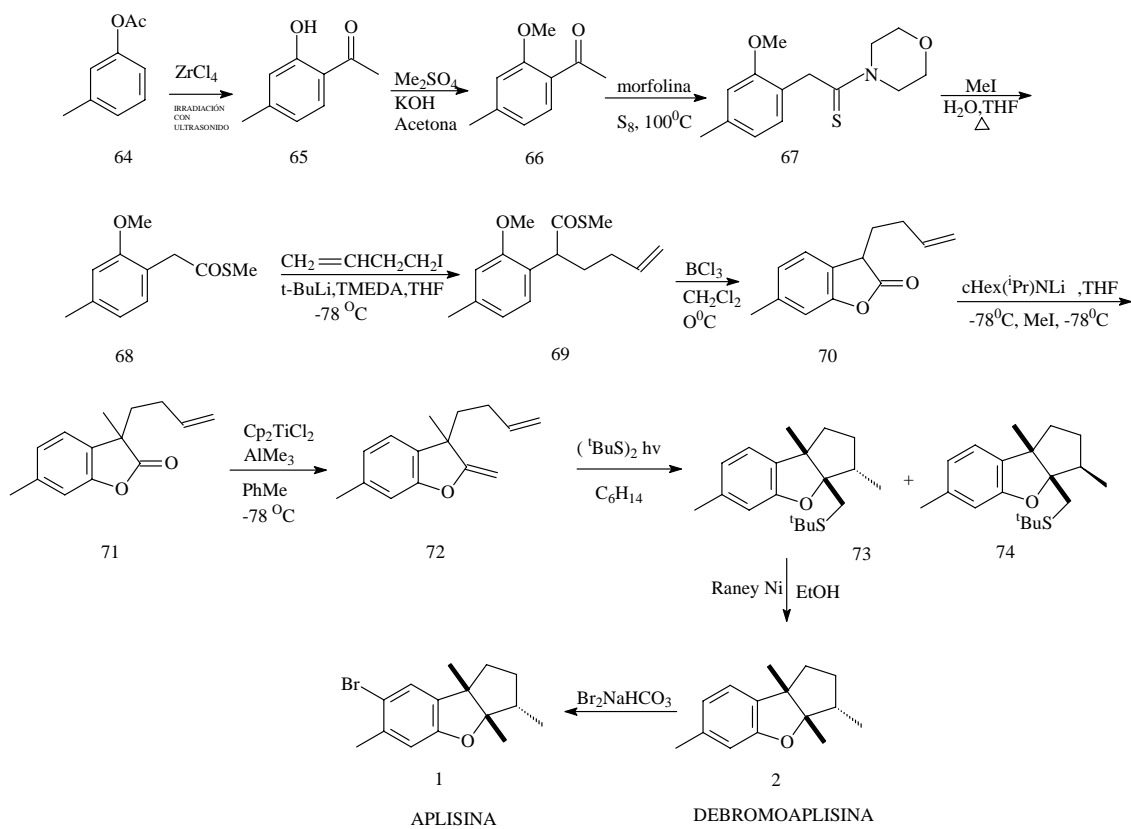
Hirata¹⁴ en 1961 sintetizó por primera vez los dos compuestos tanto la Aplisina como la debromoaplisina, utilizando como materia prima 4-bromo-3-metilanisol, donde el paso clave fue la formación del ceto éter tricíclico, la síntesis se llevó a cabo al tratar la clorocetona (60) con tribromuro de boro en diclorometano.

Esquema 10



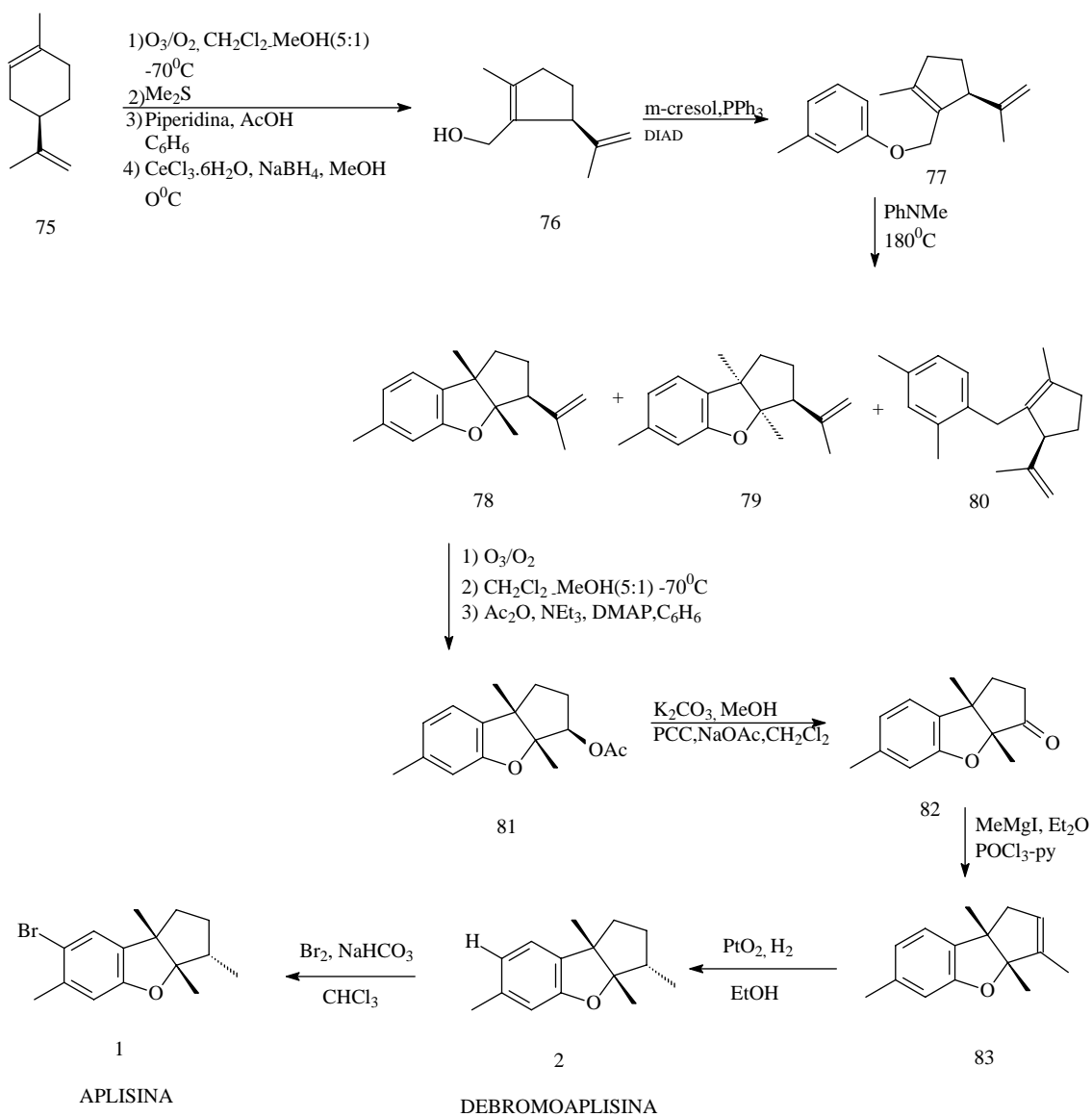
Harrowven, Luca y Howes¹⁵ en el año 2000 reportaron la síntesis de los dos compuestos, donde el paso clave involucra una ciclización diastereoselectiva promovida por el disulfuro de di-tert-butilo.

Esquema 11



En el año 2001 A. Srikrishna y N. Chandrasekhar¹⁶, mediante una transposición estereoselectiva de Claisen del éter seguida por una ciclización obtuvieron el esqueleto de la aplisina directamente.

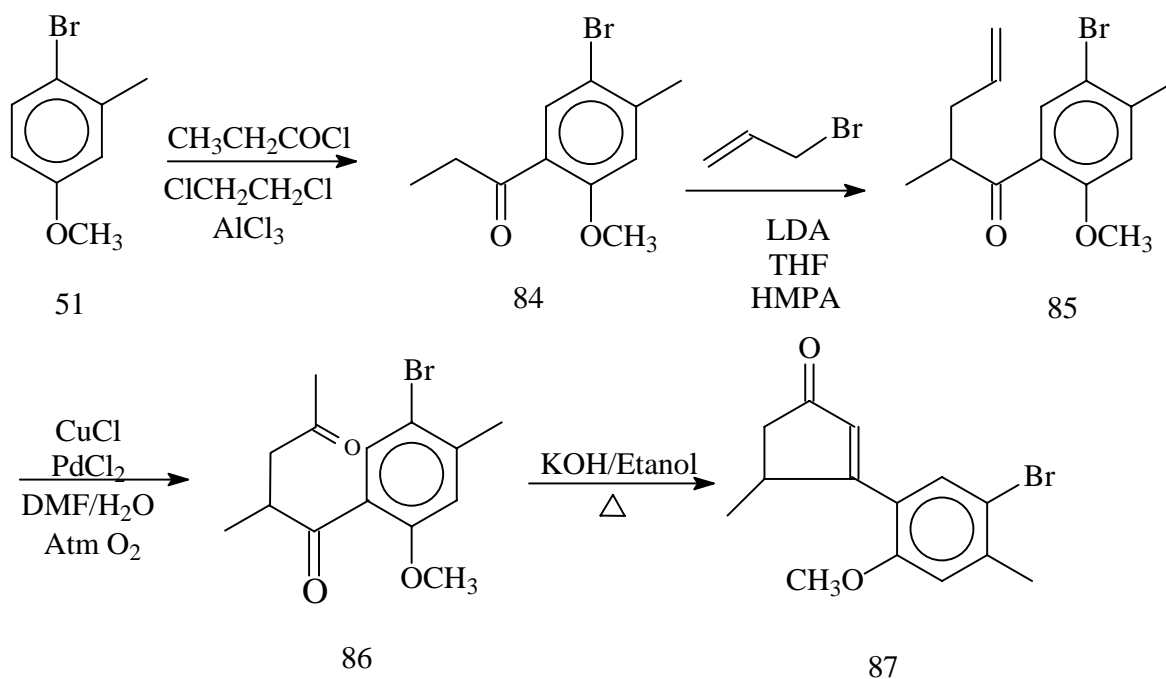
Esquema 12



2.8 SÍNTESIS PROPUESTA

La ruta sintética del modelo se muestra a continuación:

Esquema 13

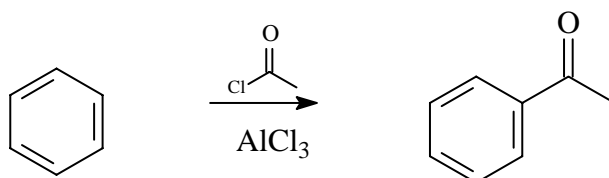


El primer paso de la reacción fue la acilación de Friedel Crafts para obtener el derivado (84), éste se alquiló con bromuro de alilo obteniéndose el compuesto (85). La transformación de 85 a 86 se llevó a cabo mediante una reacción tipo Wacker. Finalmente para obtener la ciclopentenona (87) se realizó una condensación aldólica intramolecular de 86.

2.9 REACCIONES

Acilación de Friedel-Crafts

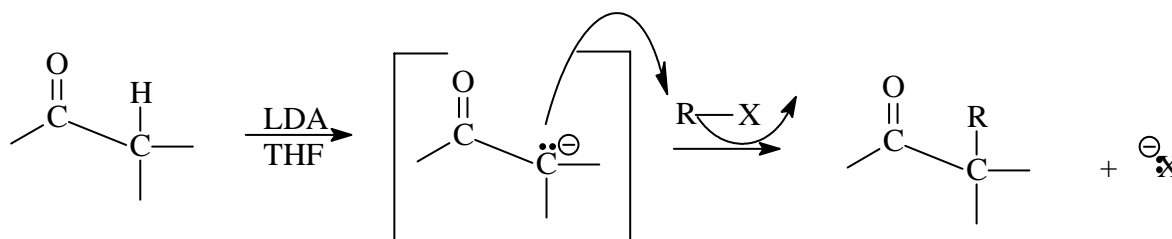
La acilación de Friedel-Crafts (así llamada en honor a los químicos Friedel y Crafts) es una sustitución electrofílica aromática en la cual el anillo aromático ataca a un átomo electrofílico.



La reacción ocurre formando un complejo con el ácido de Lewis y el átomo de cloro del cloruro de ácido, formando el ion acilio. Este ion tiene una carga formal positiva sobre el átomo de carbono y se estabiliza por resonancia cuando uno de los pares no compartidos del oxígeno se mueve para formar un triple enlace carbono-oxígeno.



Alquilación directa de cetonas

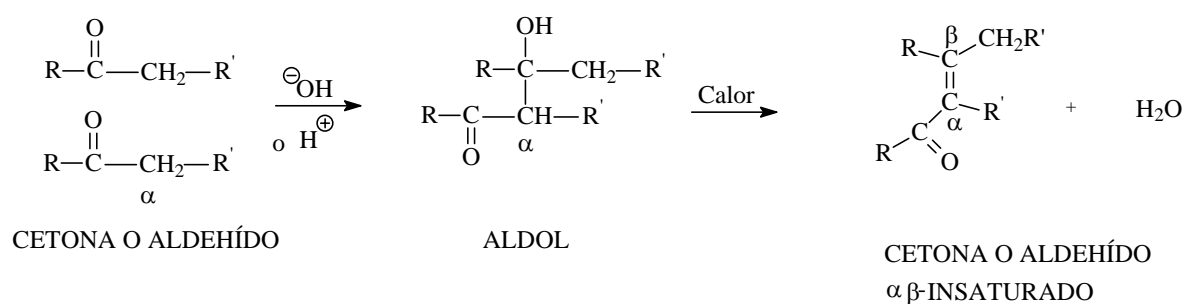


El carbanión que se produce por desprotonación de una cetona puede servir como nucleófilo, alquilándose durante el proceso, para formar un enlace carbono carbono. Las condiciones experimentales necesarias para que proceda eficientemente la alquilación de compuestos carbonílicos requiere de ciertos cuidados. El disolvente y las temperaturas de reacción son importantes así como la naturaleza de la base usada para generar el carbanión.

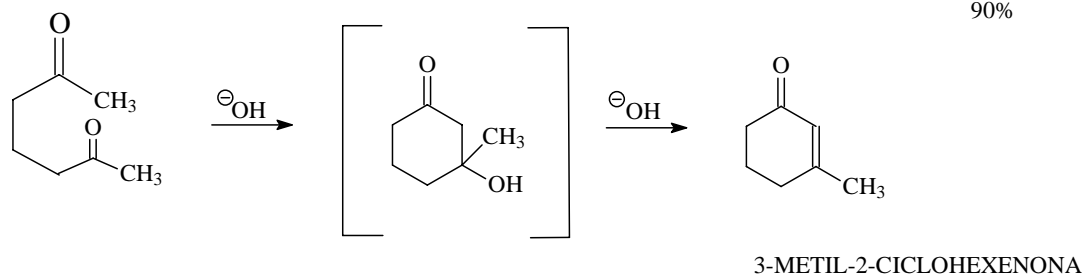
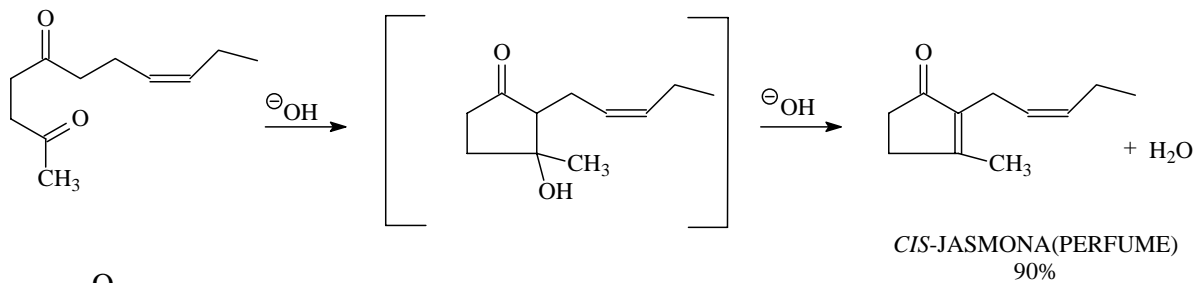
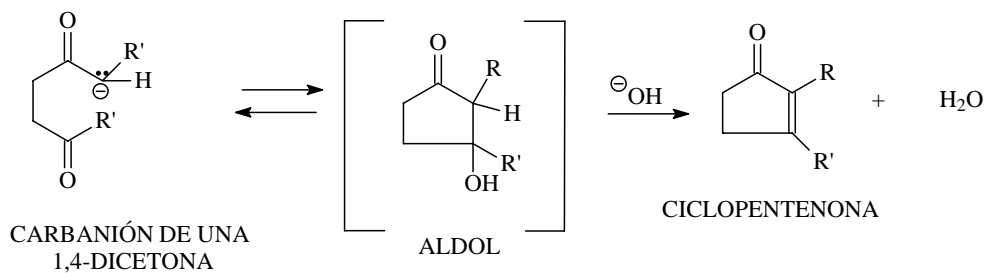
La base debe ser lo suficientemente fuerte para convertir con rapidez un compuesto carbonílico en su carbanión, y también lo suficientemente voluminosa para que no reaccione con el grupo carbonilo por adición nucleofílica.

Condensación aldólica

Las condensaciones aldólicas son las reacciones más importantes de los compuestos carbonílicos. En las condensaciones aldólicas se combinan dos moléculas para dar los productos correspondientes. En condiciones básicas, en la condensación aldólica se produce la adición nucleofílica de un carbanión a otro grupo carbonilo. El producto es una β -hidroxicetona o un β -hidroxialdehído, llamado aldol, ya que contiene el grupo aldehído y el grupo hidroxilo de un alcohol. El aldol se puede deshidratar a un compuesto carbonílico α , β -insaturado.

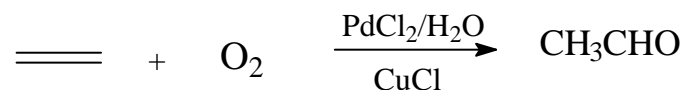


Las reacciones aldólicas intramoleculares de las 1,4-dicetonas y de las 1,5-dicetonas suelen ser útiles para sintetizar anillos de cinco y de seis miembros. Las ciclaciones aldólicas para formar anillos de más de seis miembros o de menos de cinco miembros son menos frecuentes ya que están menos favorecidas. Las reacciones siguientes muestran cómo puede condensarse y deshidratarse una 1,4-dicetona para dar lugar a una ciclopentenona y cómo una 1,5-dicetona da lugar a una ciclohexenona.

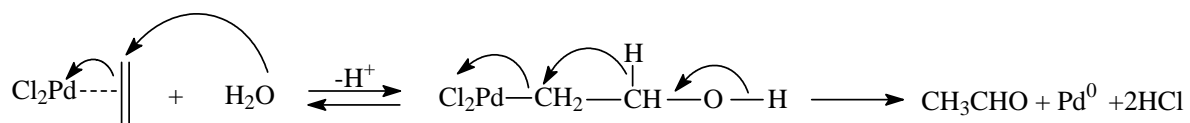


Proceso de Wacker

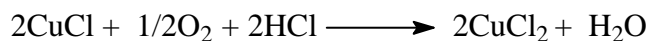
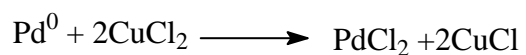
La oxidación de alquenos catalizada por paladio es conocida como Reacción de Wacker



Se cree que la reacción transcurre a través de un complejo de cloruro de paladio con el alqueno. El complejo adiciona agua, formándose un enlace metal carbono y perdiéndose un protón. El paso final de la reacción se explica mediante una migración de hidruro y liberación de paladio metálico.



El cloruro cuproso y el oxígeno ejercen la función de reoxidar al Pd



CAPÍTULO TERCERO

OBJETIVOS

3.0 OBJETIVOS

Objetivo General

Preparar un modelo sintético para aplicarlo a la síntesis formal de la (\pm) Aplisina.

Objetivos particulares

Obtener el modelo sintético a través de una ruta corta y reacciones sencillas

Caracterizar el modelo sintético obtenido mediante Resonancia Nuclear Magnética de protón, carbono 13, masas e IR

CAPÍTULO CUARTO
DISCUSIÓN Y RESULTADOS

4.0 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Este trabajo consistió en obtener de manera corta, con reacciones conocidas y con materias primas accesibles, un modelo sintético para aplicarlo a la síntesis de la (\pm) Aplisina.

Acilación de Friedel y Crafts

Dado que el producto de la acilación de Friedel y Crafts era la materia prima de partida sobre la que se llevarían a cabo todas las transformaciones siguientes, era necesario encontrar un método eficiente para su obtención. Después de realizar una revisión sobre las diferentes técnicas de acilación de Friedel y Crafts sobre el 4-bromo-3-metilanisol, se decidió usar AlCl_3 como ácido de Lewis previamente sublimado, como disolvente $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ seco y el cloruro del ácido propiónico $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en atmósfera inerte de nitrógeno para evitar el contacto del oxígeno y la humedad del aire.

Para obtener el producto acilado con un buen rendimiento fue necesario hacer pruebas para ver el número de equivalentes óptimos, determinando que al utilizar 0.2 equivalentes del ácido de Lewis (AlCl_3) con 0.1 equivalentes del 4-bromo-3-metilanisol, se perdía el metilo de grupo metoxilo, obteniéndose el fenol acilado.

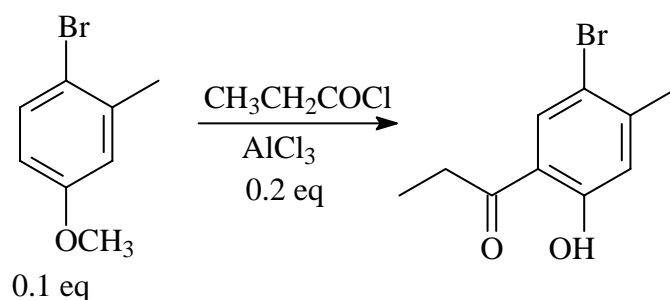


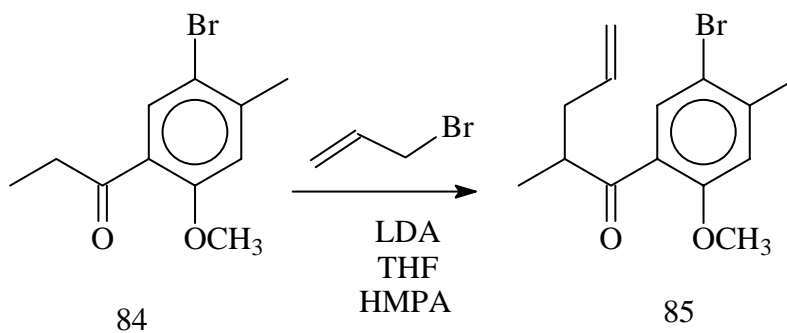
Figura 1

Entonces se decidió probar con 0.1 equivalentes de AlCl_3 y 0.1 eq de 4-Bromo-3-metilanisol, lográndose de esta manera exclusivamente la acilación. El producto crudo fue un sólido de color arena, el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo 99:1, obteniéndose cristales blancos con un punto de fusión de $48\text{-}50^\circ\text{C}$ y un rendimiento de 95%.

Alquilación

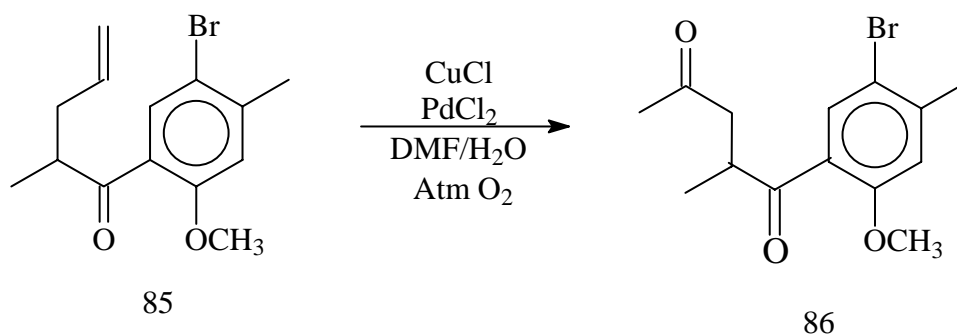
Los hidrógenos de los átomos de carbono vecinos a grupos atrectores de electrones son ácidos y se pueden abstraer fácilmente utilizando una base adecuada. El carbanión que se genera es un intermediario muy reactivo que potencialmente puede ser usado para formar uniones carbono- carbono.

De esta manera, la posición α al carbonilo del sustrato (84) se alquiló con bromuro de alilo en primera instancia utilizando como base fuerte a la sal de litio de diisopropilamina, (LDA) y como disolvente THF, obteniendo un rendimiento del 44%, por lo que se optó por probar un codisolvente, la hexametilfosfortriamida (HMPA), además de usar el doble de equivalentes de LDA. La HMPA, codisolvente usado no solvata al anión, atrapa al catión, por lo que aumenta la reactividad del carbanión. Con esta variante se logró incrementar el rendimiento al 70%. El producto crudo obtenido fue un aceite café que se purificó por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetona 99:1 obteniéndose un aceite amarillo limón con el rendimiento ya indicado.



Proceso de Wacker

Para transformar el alqueno terminal a una metil cetona se efectuó una reacción de Wacker. Usamos como catalizador PdCl₂, CuCl y atmósfera de oxígeno. El producto obtenido fue un aceite café el cual se purificó por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3), el producto fue un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 80%.



Condensación Aldólica Intramolecular

Como ya se mencionó los hidrógenos de los átomos de carbono vecinos a grupos carbonilos son ácidos y se pueden abstraer fácilmente utilizando una base adecuada. En este sentido, cuando cierto tipo de compuestos dicarbonílicos se tratan con una base puede ocurrir una reacción de condensación aldólica intramolecular, conduciendo a la formación de productos cíclicos.

Se procedió entonces a realizar una condensación aldólica intramolecular con la dicetona (86), usando como base (KOH 5%/EtOH) para generar el carbanión que inicia la condensación y forma la unión carbono-carbono. Sin embargo la condensación no se efectuó. Pensando que la concentración de la base no era suficiente para generar el carbanión, se procedió a aumentar la concentración del KOH (10 M) acuoso, el resultado fue también negativo. Considerando que el KOH no era lo suficientemente fuerte se procedió a elegir una base mucho más fuerte que éste, utilizando entonces LDA y como disolvente THF, sin embargo tampoco se formó el producto de condensación aldólica. Con

estos resultados se puede concluir que el problema no es la abstracción del protón, sino la reactividad del grupo carbonilo unido al anillo aromático.

Observando la molécula del compuesto 86 se puede decir que el grupo metoxi que esta en posición *orto* al carbonilo en el anillo aromático, mete sus electrones conduciendo a una forma resonante que desactiva al carbonilo que funciona como electrófilo en la condensación aldólica, inhibiendo de esta manera la condensación aldólica intramolecular.

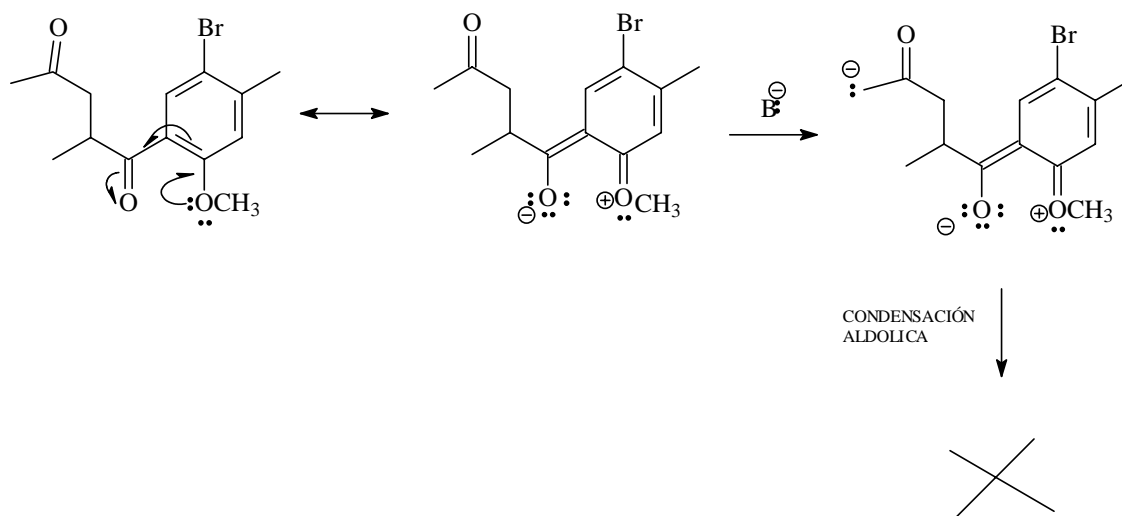
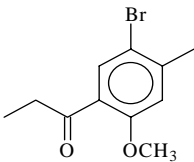
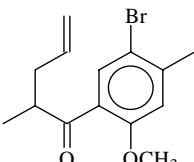
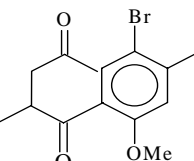


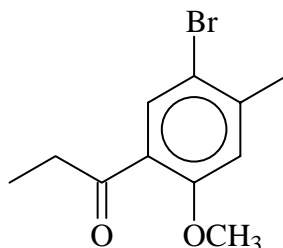
Tabla 1 Resumen de los resultados obtenidos

Tabla 1.0

Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Característica
 <p>Chemical structure of 1-(4-bromo-3-methoxyphenyl)propan-1-one: A benzene ring with a bromine atom at the 4-position and a methoxy group (OCH₃) at the 3-position. A propionyl group (-C(=O)CH₂CH₃) is attached to the 1-position.</p>	95%	48 a 50° C	Cristales Blancos
 <p>Chemical structure of 1-(4-bromo-3-methoxyphenyl)propan-1-one with a vinyl group: A benzene ring with a bromine atom at the 4-position and a methoxy group (OCH₃) at the 3-position. A propionyl group with a vinyl substituent (-C(=O)CH₂CH=CH₂) is attached to the 1-position.</p>	70%	—————	Aceite amarillo limón
 <p>Chemical structure of 1-(4-bromo-3-methoxyphenyl)propan-1-one with a methyl group: A benzene ring with a bromine atom at the 4-position and a methoxy group (OMe) at the 3-position. A propionyl group with a methyl substituent (-C(=O)CH₂CH₃) is attached to the 1-position.</p>	80%	35 a 37 ⁰ C	Sólido amarillo pálido

A partir de la información obtenida de las diferentes técnicas espectroscópicas la identidad de los compuestos fue ratificada.

1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)propan-1-ona



84

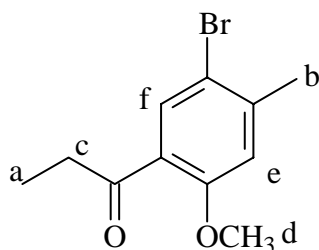
Para el compuesto 84, en el espectro de Infrarrojo (IR), se observaron las siguientes señales: para el enlace C=O una señal clara alrededor de 1664 cm^{-1} . La confirmación de la aromaticidad se encuentra en las señales observadas alrededor de 3013 cm^{-1} , 1596 cm^{-1} y 858 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-H, C=C y a la 1,2,4,5 tetrasustitución del anillo aromático. Alrededor de 2973 y 2935 cm^{-1} se encuentran la señal para el estiramiento simétrico de los metilos y el metileno; la confirmación de ellos se presenta con la señal que aparece en 1461 cm^{-1} .

Tabla 1.1

IR, Pastilla

Frecuencias Características de Absorción infrarroja (cm^{-1}) del Compuesto 84 (espectro 1).

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3013
CH ₃ , CH ₂	Metilos y Metileno	2973, 2935
O-CH ₃	Éter	2848
C=O	Carbonilo de cetona	1664
C=C	Aromático	1596
CH ₃ , CH ₂	Metilos y Metileno	1961, 1389
Ar-OCH ₃	Aromático	1256, 1037
1,2,4,5 tetrasustitución	Aromático	858



84

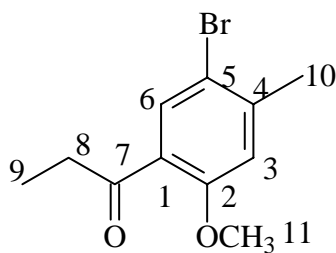
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) se tienen las siguientes señales: se observó una señal en forma de singulete alrededor de 7.85 ppm, asignado al hidrógeno (f) del anillo aromático y otro singulete en 6.82 ppm el cual corresponde al hidrógeno (e) del anillo aromático, el primero está a campo más bajo debido a la presencia del grupo funcional cetona en la posición orto. Las señales del metilo y del metoxi presentes en el anillo aromático se presentaron como singuletes con diferentes desplazamientos, el primero se encuentra a 2.4 ppm (b) y el segundo a 3.87 ppm (d). Una señal en forma de triplete alrededor de 1.14 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz fue asignada a los protones del metilo (a) terminal de la cadena La señal correspondiente a los protones del metileno (c) es de 2.95 ppm, con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz, esta señal se aprecia como un cuarteto.

Tabla 1.2

RMN ^1H 300 MHz, (CDCl₃ ppm)

Desplazamientos Químicos Protónicos Característicos de 84 (Espectro 2)

Asignación	Tipo de Protón	Hidrógenos y Multiplicidad	δ ppm	<i>J</i> Hz
a	CH ₃	t, 3H	1.14	7.2
b	CH ₃	s, 3H	2.4	
c	CH ₂	c, 2H	2.95	7.2
d	OCH ₃	s, 3H	3.87	
e	Aromático	s, 1H	6.82	
f	Aromático	s, 1H	7.85	



84

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C) se observaron las siguientes señales: a campo más bajo, de 8.3, 23.4, 36.91 y 55.6 ppm aproximadamente, las señales son asignadas a los metilos y al metileno (ver tabla 1.3). Las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático se presentaron todas arriba de 100 ppm, para el carbono 2, el cual está unido a un grupo metoxi tiene una señal en 157.61 ppm, le sigue el carbono 4 unido a un metilo, que tiene una señal en 143.29 ppm, para el carbono 1 unido a una cadena alifática su señal aparece en 127.14 ppm aproximadamente, el carbono 5 que tiene unido un bromo presenta la señal a campo más bajo en 115.6 ppm. El carbono unido al carbonilo mostró su señal a campo alto, en 201.1 ppm.

Tabla 1.3RMN ^{13}C 75 MHz, (CDCl₃, ppm)**Desplazamientos de ^{13}C Característicos del compuesto 84 (Espectro 3)**

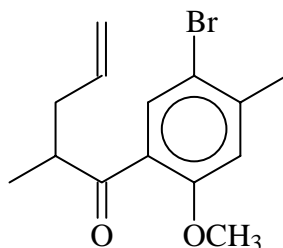
Asignación	Tipo de Carbono	δ ppm	Desplazamiento Químico Teórico δ ppm
7	C=O	201.1	197.6
2	C-OMe	157.61	161.0
4	C-Me	143.29	146.4
6	CH	133.61	132.8
1	C-COEt	127.14	122.12
3	CH	119.9	116.9
5	C-Br	115.6	116.0
11	CH ₃	55.6	56.0
8	CH ₂	36.91	32.2
10	CH ₃	23.4	13.4
9	CH ₃	8.3	8.1

En el espectro de espectrometría de Masas se observó el ión molecular en 257 m/z, que se relaciona al peso molecular de la molécula del compuesto 84. Muestra un pico base en 227 m/z, el cual proviene de la pérdida del grupo metoxilo.

Datos característicos de la espectrometría de Masas del compuesto 84 (Espectro 4)

C₁₁H₁₃O₂Br.E.M: (FAB⁺, m/z) 257(M⁺+1), (PB⁺), 227(-OCH₃)

1-(5-Bromo-4-metil -2-metoxifenil)-2-metilpent-4-en-1-ona



85

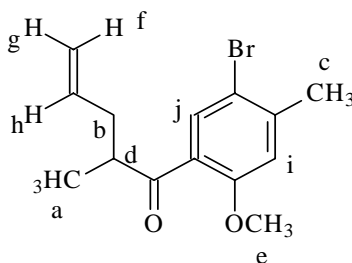
En el espectro de Infrarrojo, se observan las siguientes señales: para el enlace C=O una señal fuerte alrededor de 1673 cm^{-1} ; al anillo aromático se le asignaron las señales observadas alrededor de 3074 , 1596 y 844 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-H, C=C y a la 1,2,4,5 tetrasustitución del mismo. Alrededor de 2992 y 2973 cm^{-1} se encuentran las señales para los metilos y el metileno; la confirmación se presenta para el metoxi en 2848 cm^{-1} y para los metilos aproximadamente en 1481 cm^{-1} . La señal de la doble ligadura del grupo alilo se presenta en 1640 cm^{-1} .

Tabla 2.1

IR, Pastilla

Frecuencias Características de Absorción infrarroja (cm^{-1}) del compuesto 85 (espectro 5).

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3074
CH ₃ , CH ₂	Metilos y Metilenos	2973
OCH ₃	Éter	2848
C=O	Cetona	1673
C=C	Alilo	1640
C=C	Aromático	1596
CH ₃ , CH ₂	Metilos y Metilenos	1481
Ar-OCH ₃	Aromático	1254, 1040
1,2,4,5 tetrasustitución	Aromático	844



85

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) se tienen las siguientes señales: para los dos hidrógenos presentes en el anillo aromático se observaron dos singletes para cada protón alrededor de 7.72 ppm para el hidrógeno (**j**) y para el hidrógeno (**i**) en 6.82 ppm. Los protones del metilo y del metoxilo unidos al anillo aromático se presentan en forma de singletes el primero alrededor de 2.41 ppm (**c**) y el segundo aproximadamente en 3.86 ppm(**e**). Una señal en forma de doblete alrededor de 1.12 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz fue asignada al protón del metilo (**a**) terminal. Las señales correspondientes a los protones **h**, **j** y **f** se encuentran en 5.75, 5.05 y 5.02-4.96 ppm respectivamente con constantes de acoplamiento para el protón **g** de 3.3 y 1.5 Hz y para el protón **h** de 17.2, 10.5 y 7 Hz.

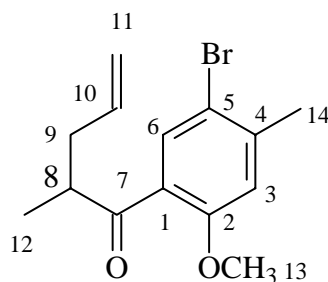
Tabla 2.2

RMN ^1H 300 MHz, (CDCl_3 ppm)

Desplazamientos Químicos Protónicos Característicos del compuesto 85 (Espectro 6)

Asignación	Tipo de Protón	Hidrógenos y Multiplicidad	δ ppm	J Hz
a	CH_3	d, 3H	1.12	7.2
b	CH_2	tp, 1H	2.09 y 2.50	7.5, 0.9
c	CH_3	s, 3H	2.41	
d	CH	td, 1H	3.47	7.2
e	OCH_3	s, 3H	3.86	
f	$=\text{C}^{\text{H}}_{\text{H}}$	m, 1H	5.02- 4.96	
g	$=\text{C}^{\text{H}}_{\text{H}}$	dd, 1H	5.05	3.3, 1.5
h	CH	ddd,1H	5.75	17.2,10.5,7
i	Aromático	s, 1H	6.82	

j	Aromático	s, 1H	7.72	
---	-----------	-------	------	--



85

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C) se observaron las siguientes señales: a campo bajo en 44.88, 37.38, 23.44, 55.76 y 15.94 ppm, estas señales fueron asignadas a los metilos y metilenos (ver tabla 2.3). Las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático se presentaron todas arriba de 100 ppm (ver tabla 2.3). Para los carbonos del grupo alilo se observan alrededor de 136.20 y 115.78 ppm (C-10 y C-11). El carbono del carbonilo mostró su señal a campo alto en 194.46 ppm.

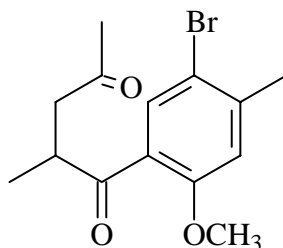
Tabla 2.3RMN ^{13}C 75 MHz, (CDCl₃, ppm)**Desplazamientos de ^{13}C Característicos del compuesto 85 (Espectro 7)**

Asignación	Tipo de Carbono	δ ppm	Desplazamiento Químico Teórico δ ppm
7	C	194.46	200.7
2	C	157.03	161.0
4	C	142.98	146.4
10	CH	136.20	132.8
6	CH	133.75	132.0
1	C	128	122.2
3	CH	116.41	116.9
11	CH ₂	115.78	114.5
5	C	113.99	116.0
13	CH ₃	55.76	56
8	CH	44.88	44.5
9	CH ₂	37.38	34.5
14	CH ₃	23.44	14.3
12	CH ₃	15.94	13.4

En el espectro de espectrometría de Masas se observó el ión molecular en 297 m/z, correspondiente al peso molecular de la molécula del compuesto 85. El pico base esta en 227 m/z, el cual proviene de la perdida del grupo metoxilo.

Datos característicos de la espectrometría de Masas del compuesto 85 (Espectro 8)MS(EI): C₁₄H₁₇O₂Br 296 (M⁺ 7%),227(PB⁺)100% - C₅H₉

1-(5-Bromo-4-metil -2-metoxifenil)-2-metil-pentano-1,4-diona



86

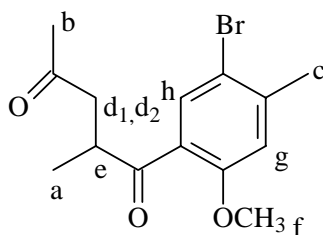
Para el compuesto 86, en el espectro de Infrarrojo(IR), se observaron las siguientes señales: para los enlaces C=O una señal clara y fuerte alrededor de 1714cm^{-1} . La confirmación del anillo aromático se encuentra en las señales observadas alrededor de 1601 cm^{-1} y 846 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C=C y la 1,2,4,5 tetrasustitución del mismo. Alrededor de 2924 cm^{-1} se encuentra la señal para los metilos y el metileno; la confirmación de ellos se presenta con la señal en 1484 cm^{-1} .

Tabla 3.1

IR, Pastilla

Frecuencias Características de Absorción infrarroja (cm^{-1}) del compuesto 86 (espectro 9).

Enlace	Asignación	Intervalo
CH_3, CH_2	Metilos, Metilenos	2973
OCH_3	Éter	2852
C=O	Cetona	1714
C=C	Aromático	1601
CH_3	Metilos	1484, 1374
Ar- OCH_3	Aromático	1256, 1037
1,2,4,5 tetrasustitución	Aromático	846



86

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) se tienen las siguientes señales: se observó una señal en forma de singulete alrededor 7.81 ppm, asignado al hidrógeno (**h**) del aromático y otro singulete en 6.81 ppm el cual corresponde al hidrógeno (**g**) del anillo aromático, el primero esta a campo mas bajo debido a la presencia del grupo carbonilo unido al anillo aromático, en posición *orto*. La señales del metilo y el metoxilo presentes en el anillo aromático son singuletes con diferentes desplazamientos químicos, el primero se encuentra en 2.40 ppm (**c**) y el segundo en 3.86 ppm (**f**). Una señal en forma de doblete alrededor de 1.10 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz fue asignada a los protones del metilo (**a**), el otro metilo (**b**) se presenta en forma de singulete alrededor de 2.17 ppm. La señal correspondiente a los protones del metileno (**d**) estan en 2.43 ppm como un doble de dobles, con constantes de acoplamiento de 17.7 y 5.7 Hz y el protón del metino (**e**) es una señal multiple en 3.03 ppm..

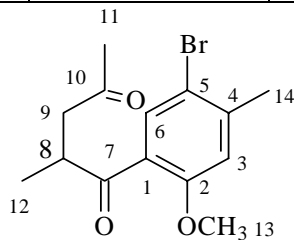
Tabla 3.2

RMN ^1H 300 MHz, (CDCl₃ ppm)

Desplazamientos Químicos Protónicos Característicos de 7l compuesto 86 (Espectro 10)

Asignación	Tipo de Protón	Hidrógenos y Multiplicidad	δ ppm	<i>J</i> Hz
a	CH ₃	d, 3H	1.10	7.2
b	CH ₃	s, 3H	2.17	
c	CH ₃	s, 3H	2.40	
d _{1,2}	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	dd, 1H; dd, 1H	2.43	17.7 y 5.7
f	OCH ₃	s, 3H	3.86	
e	CH	ddd, 1H	3.03	

g	Aromático	s, 1H	6.819	
h	Aromático	s, 1H	7.81	



86

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C) se observaron las siguientes señales: a campo más bajo, 55.84, 46.59, 30.18, 23.44 y 16.66 ppm, las señales asignadas a los hidrógenos de los metilos y del metileno(ver tabla 3.3). Las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático se presentaron todas arriba de 100 ppm. Para el carbono 2, el cual está unido a un grupo metoxi se tiene una señal en 157.22 ppm, le sigue el carbono 4 unido a un metilo que tiene una señal de 143.39ppm, para el carbono 1, unido a la cadena alifática su señal esta en 127ppm, el carbono 5, que tiene unido al bromo presenta su en115.78ppm. Las señales de los carbonos de los dos grupos carbonilo (7 y 10) aparecen en campo alto bajo alrededor de 203 y 207 ppm (ver tabla 3.3).

Tabla 3.3RMN ^{13}C 75 MHz, (CDCl₃, ppm)**Desplazamientos de ^{13}C Característicos del compuesto 86 (Espectro 11)**

Asignación	Tipo de Carbono	δ ppm	Desplazamiento Químico Teórico δ ppm
10	C	207.31	207.1
7	C	203.11	200.7
2	C	157.22	161
4	C	143.39	146.4
6	CH	134.1	132.8
1	C	127	122.2
5	C	115.78	116
3	CH	114.11	116.9
13	CH ₃	55.84	56
9	CH ₂	46.59	44.3
8	CH	40.93	38.1
11	CH ₃	30.18	24.8
12	CH ₃	23.44	13.7
14	CH ₃	16.66	13.4

En el espectro de espectrometría de Masas se observó el ión molecular en 312 m/z, que corresponde al peso molécula de la molécula 86. El pico base es 227 m/z, el cual proviene de una pérdida del grupo metoxilo.

Datos característicos de Masas de 86 (Espectro 12)MS(EI)m/z :C₁₄H₁₇O₃Br 312 (M⁺), 227(PB⁺)100% - C₅H₉O

Desafortunadamente los intentos sintéticos que se realizaron para llevar a cabo la condensación aldólica intramolecular del compuesto 1,4-dicarbonílico (86) resultaron infructuosos (ver parte experimental), dada la premura de tiempo se decidió dejar hasta aquí este proyecto de síntesis.

CAPÍTULO QUINTO
PARTE EXPERIMENTAL

5.0 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 EQUIPO Y REACTIVOS

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® (FTIR1605). Las determinaciones se hicieron en película. Las unidades se expresaron en cm^{-1} .

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrofotómetro Varian® Unity Nova empleando una frecuencia de 300 MHz para los espectros de RMN ^1H y de 75 MHz para los de ^{13}C , utilizando tetrametilsilano como referencia interna y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz), los espectros de masas de baja y de alta resolución en un espectrofotómetro JEOL(JMSSX 102A) doble sector de geometría inversa. La técnica utilizada fue Impacto Electrónico por detección de iones positivos (EI^+); con esta técnica se da el valor de m/e del ión molecular (M^+), el pico base (100%), y todo el espectro de fragmentación de la molécula. El programa de temperatura para la sonda de introducción directa fue de 20°C hasta 300°C , con una velocidad de calentamiento de 16°C por minuto. La cámara de ionización se colocó a una temperatura de 300°C . El intervalo de masa fue de 33 a 800 UMA y el estándar de calibración que se utilizó fue perfluoroqueroseno.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en capa fina de gel de sílice GF 254 tipo 60 de Merck® y cromatografía Flash utilizando silica-gel de Merck® 60 (230-400 mesh). Las mezclas de disolventes utilizados se indican entre paréntesis, así como las proporciones que se utilizaron en cada caso.

El monitoreo de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio de 5.0×1.0 cm cubiertas con gel de sílice 60 GF-254 Merck® como adsorbente y como revelador vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25). Los reactivos 4-Bromo-3-metilanisol, cloruro de paladio (II), cloruro cuproso, dimetilformamina, tricloruro de aluminio (sublimado previamente), n-Butillitio, diisopropilamina fueron de la marca Aldrich.

El THF fue previamente destilado y secado sobre sodio metálico, empleando benzofenona como indicador.

5.2 OBTENCIÓN DE PRODUCTOS

5.2.1 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)propan-1-ona (84)

En un matraz redondo seco y equipado con un agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se colocaron 3.65g de tricloruro de aluminio (0.027 moles) y 6 ml de cloruro de etileno. Enseguida se agregó 5.2 mL (0.059 moles) de cloruro de propanoilo y 2mL de cloruro de etileno, se mezcló y se dejó en agitación 5 min. Después, se colocó 3.5 mL (0.024 moles) de 4-Bromo-3-metilanisol y 4 mL de cloruro de etileno. La mezcla de reacción se dejó durante 10 min. Terminada la reacción se trasvaso a un vaso de precipitados, el cual contenía 170 g de hielo de agua y 170 mL de agua destilada, se agitó hasta mezclar. La fase orgánica fue lavada con una mezcla de cloroformo-ácido clorhídrico 2N (1:1), la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro. Se purificó por cromatografía flash, eluyendo con hexano, obteniendo cristales blancos (95%).

5.2.2 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-2-metilpent-4-en-1-ona (85)

En un matraz redondo seco, provisto con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se colocaron 3mL de THF seco y el sistema se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-acetona. Después se adicionó 0.07 mL de diisopropilamina (0.00047 moles), en seguida se agregó 0.3 mL de n-BuLi (2.38 mol) y la mezcla se dejó en agitación por 15 min para completar la formación del diisopropil amiduro de litio. Se agregó gota a gota de 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)propan-1-ona 0.1g(0.0004 mol) disuelta en HMPA 1.5 mL y se dejó en agitación 30 min y posteriormente se agregó el bromuro de alilo 0.07 mL (0.0004 mol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente 12 hr. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina con hexano-acetato de etilo(99:1), hasta observar la desaparición de la materia prima. Concluida la reacción se adicionaron 10mL de una solución saturada de NH_4Cl y se procedió a realizar la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Se purificó en ccf de gel de sílice con una mezcla hexano:acetona (99:1), obteniendo un aceite color amarillo(70%).

5.2.3 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-2-metil-pentano-1,4-diona (86)

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se colocó 0.0232 g de cloruro de paladio (II) (PdCl₂), 0.037 g de CuCl y 0.5 mL de DMF-H₂O (0.9:0.1 mL) bajo atmósfera de oxígeno. Después, se agregó 0.075 g 1-(5-Bromo-4-metil-2-metoxifenil)-2-metilpent-4-en-1-ona (85) y 0.5 mL de DMF-H₂O (0.9:0.1 mL) y se dejó la reacción durante 24 hr. Pasado este tiempo se adicionó 5 mL de HCl 2N y se procedió a extraer con diclorometano, la fase orgánica se seco con Na₂SO₄ anhidro. Se purificó por ccf con hexanoacetato de etilo (7:3) obteniendo un sólido color amarillo pálido(80%).

5.2.4 1-(5-Bromo -4-metil -2-metoxifenil)-4-metil-2-ciclopentenona (87)

- 1) En un matraz redondo provisto de refrigerante, agitación magnética y canasta de calentamiento se colocaron 0.100g (3.194×10^{-4} moles) del compuesto 86, 5 mL de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 5% y 0.1 mL de etanol. La mezcla se colocó en atmósfera de nitrógeno, y se calentó a reflujo por 6 horas con agitación. Pasado este tiempo, a la mezcla se le agregó una solución acuosa de ácido sulfúrico 2 N hasta pH neutro, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. No se obtuvo la ciclopentenona(87) recuperándose la materia prima.
- 2) En un mortero con pistilo se colocaron 0.100g del compuesto 86 y 0.3459g de hidróxido de potasio. Se mezcló durante 20 min y se dejó durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado el tiempo se adicionó HCl 2 M hasta obtener un pH ácido. En un vaso de precipitados se colocó la mezcla y se rasparon las paredes hasta obtener un sólido, el cual se filtró al vacío. No se obtuvo la ciclopentenona (87) recuperándose la materia prima

3) En un matraz redondo y seco, provisto con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se colocaron 3mL de THF seco y 0.001g del compuesto 86, el sistema se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-acetona. Después se adicionó LDA preparada recientemente [diisopropilamina 0.026 mL(0.00047 moles), y 0.083mL de n-BuLi (0.000159 mol)] disuelta en THF. Se dejó la reacción durante 24 hr y pasado este tiempo se adicionó HCl 2M hasta obtener un pH ácido, agitando durante 30min. Se procedió a extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y posteriormente los compuestos más volátiles se eliminaron al vacío. No se obtuvo la ciclopentenona(87) y recuperándose la materia prima

CAPÍTULO SEXTO
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

La alquilación de Friedel y Crafts para obtener el compuesto 84 dio un rendimiento alto de 95%.

En el segundo paso de esta síntesis, para obtener el compuesto 85, se llevó a cabo la alquilación de 84 obteniendo un rendimiento 70%.

El compuesto 85, se transformó en el compuesto 86 con un rendimiento 80%, mediante la reacción de Wacker

Los compuestos 84, 85 y 86 se obtuvieron con altos rendimientos.

No se logró llevar a cabo la condensación aldólica intramolecular para obtener el compuesto 87 con las tres técnicas empleadas. Aparentemente el motivo por el cual no se pudo llevar a cabo esta condensación es la desactivación de la electrofília del grupo carbonilo del compuesto 86, por parte del grupo metoxilo en posición *orto*.

CAPÍTULO SÉPTIMO
BIBLIOGRAFÍA

7.0 BIBLIOGRAFÍA

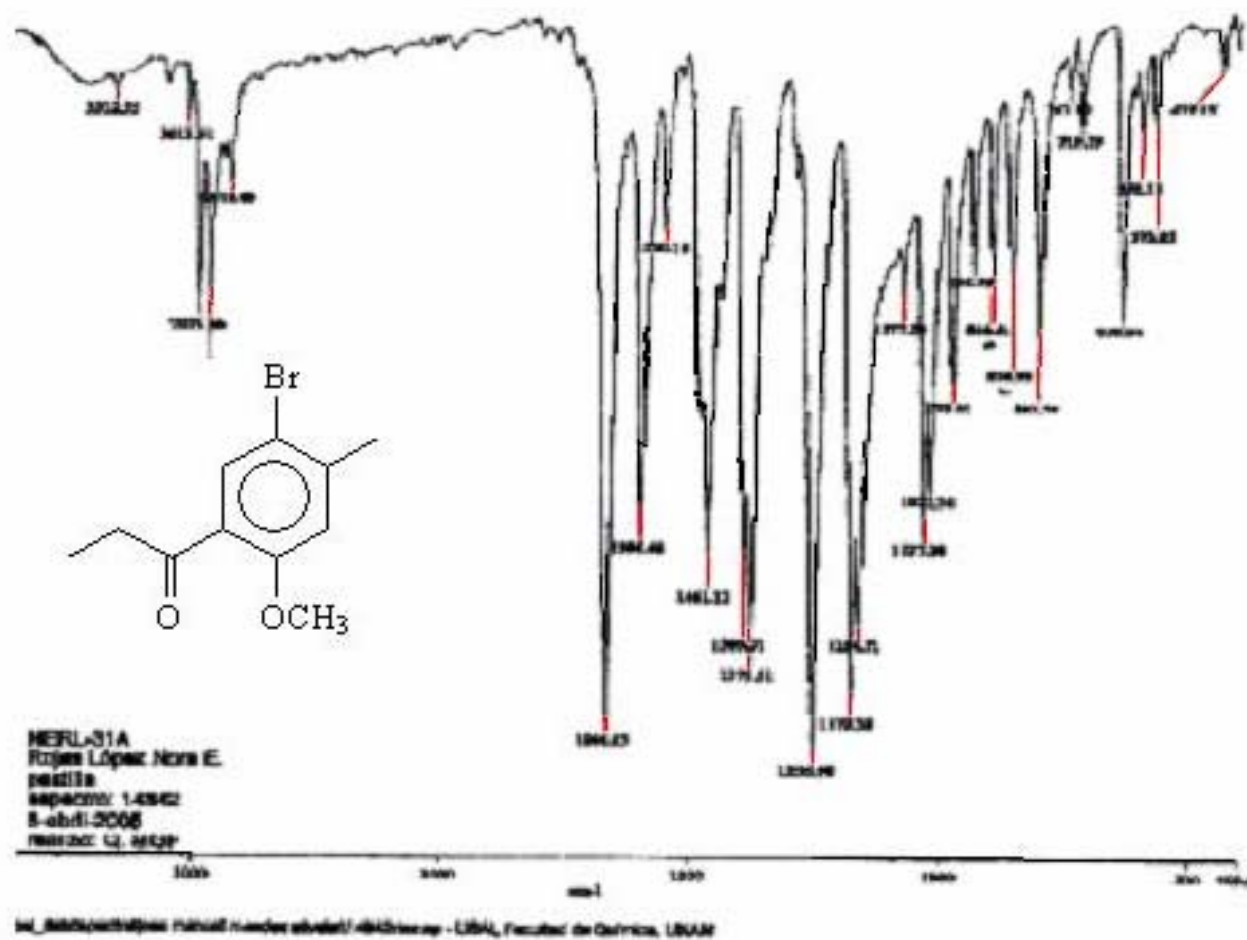
1. John Apsimon, **The Total Synthesis of Natural Products**, 2, 199-200, 453-459 (1987).
2. Enzell C. Erdman H., **Tetrahedron**, 4, 361 b) Enzell C. **Acta Chem. Scand**, 1960,14,81 c) Tomita B., Hirose Y. Nakatsuka T., **Tetrahedron Lett.** 1968,7, 843.
3. Asakava y., Kondo K., Tori M. **Phytochemistry**,1991, 30, 325.
4. T. Nozoe and H. Takeshita, **Tetrahedron Lett.** 27, 14-17 (1960)
5. C. W. Bird, Y. C. Yeong and J. Hudec **Synthesis**, 27 (1974)
6. P. de Mayo and R. Suau, **J. Chem. Soc., Perkin Trans I**, 1806, (1973)
7. Chetty S. Dev G. L., **Tetrahedron Lett.** 1974,73
8. a) Lansbury P.T **Proc. Chem. Soc.**, 1964, 74 b) Lansbury P.T., Nienhouse E. J., Hilfiker F. R., **J. Am. Chem. Soc.**, 1970, 92, 5649
9. Ramachandra B, Mane K, Rao G. S., **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** 1, 1973, 16, 1806
10. Leriverend P, **Bull. Soc. Chim.** France, 1973, 12, 3498.
11. A. Casares and L. A. Maldonado, **Synth. Comun.**, 6, 11 (1976)
12. Greene E. G., Lansard J. P. Luche J. L., **J. Org. Chem.** 1984, 49, 931.
13. Rzedowski **J. Ciencia**, 1976, 26, 126.
14. Benesova V., Collect Czech, **Chem. Comm.** 1976,3812.
15. C. Harrowven, C. Lucas and Peter D. Howes, **Tetrahedron**, 57, 791-804 (2001).
16. John Apsimon, **The Total Synthesis of Natural Products**, 2, 199-200, 453-459 (1987).
17. A. Srikrishna and Chandrasekhar Babu, **Tetrahedron Lett.** 42, 4913-4914 (2001).
18. K. Yamada, H. Yazawa, D. Uemura, **Tetrahedron**, 25, 3509-3520 (1969).
19. T. Kametani, M. Tsubuki and H. Nemoto, **Heterocycles**, 12, 791 (1979).
20. Peter Stanetty, M. Hassan Bahardoust, **Monatshettefür Chemie**, 130, 1257-1268 (1999).
21. P. T. Lansbury and f. R. Hilfiker, **Chem. Comm.**, 619(1969).
22. Mary Ann Fox, James K. Whitesell, **Química Orgánica**,

23. John McMurry, **Química Orgánica**, sexta edición (2004).
24. Stanley H. Pine, **Química Orgánica**, Cuarta edición, McGraw-Hill (1990).

CAPÍTULO OCTAVO ANEXOS

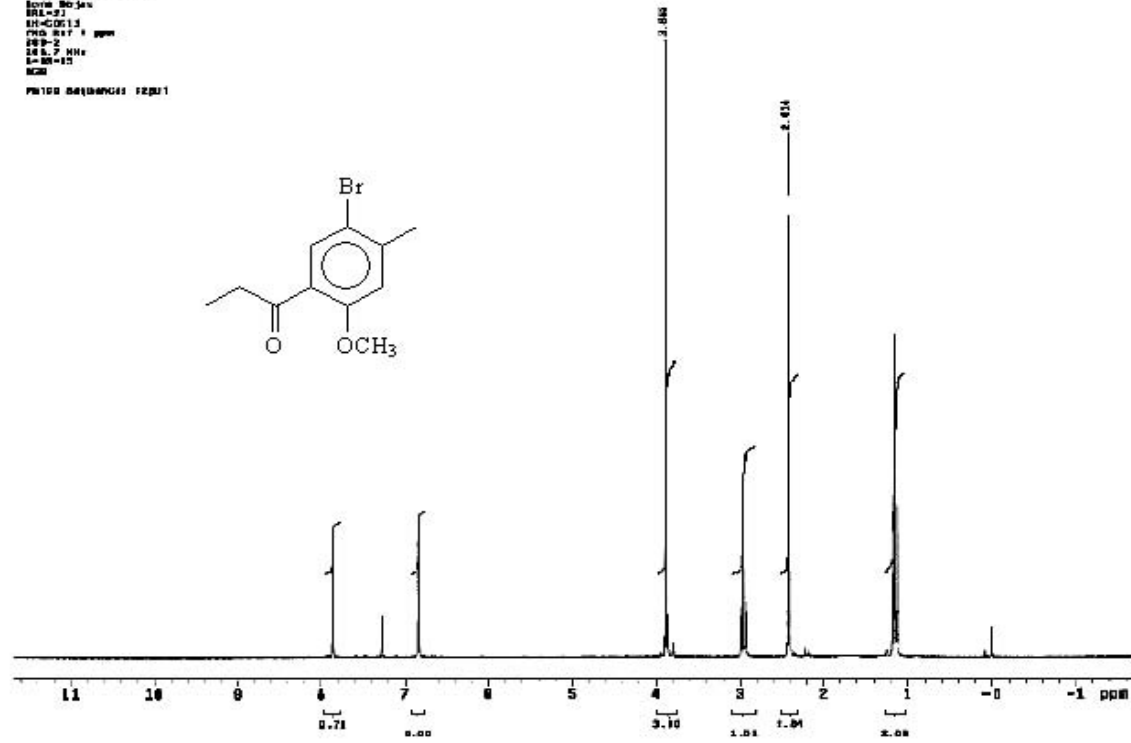
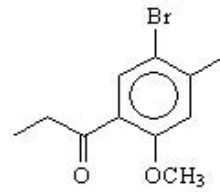
(IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y Masas)

ESPECTRO 1



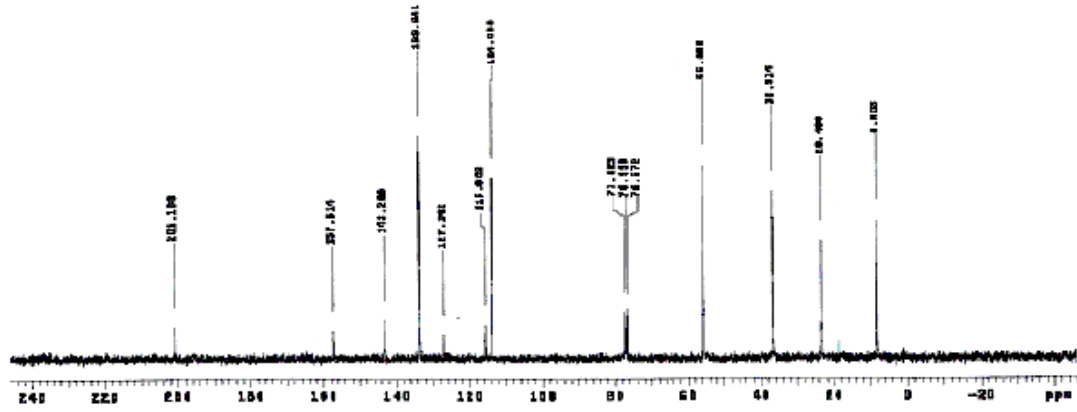
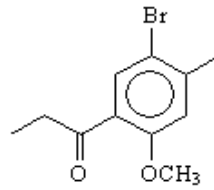
ESPECTRO 2

NAME
Jose Manuel Mendez
Exam No. 34
RRL=03
CH-0013
TMS 0.1 ppm
P20-2
24.0 MHz
L=00-03
0.00
P100 BALANCE 1201

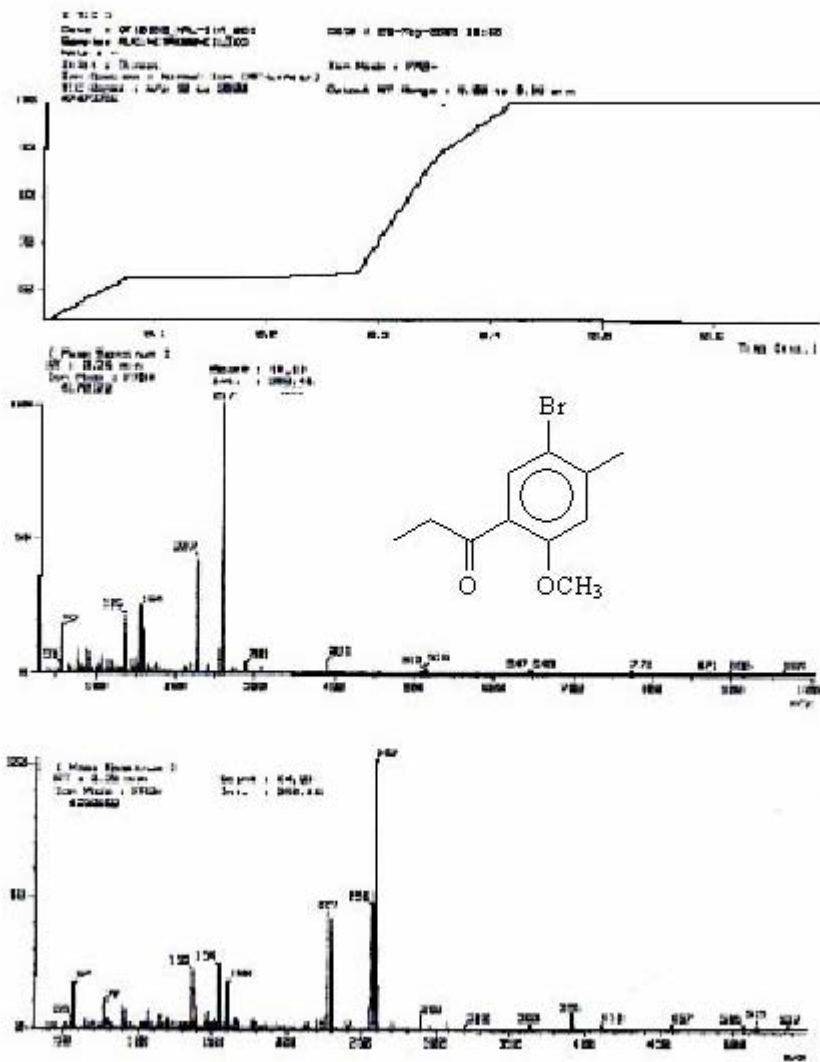


NAME
Jordi Marçal Sureda
DATA 20/01/2010
MOL-31A
18-02-10
KUC15 101 - 27 ppm
SEM-2
21-00-1000
MEX
FIC
Pulse Sequence: zgpg1

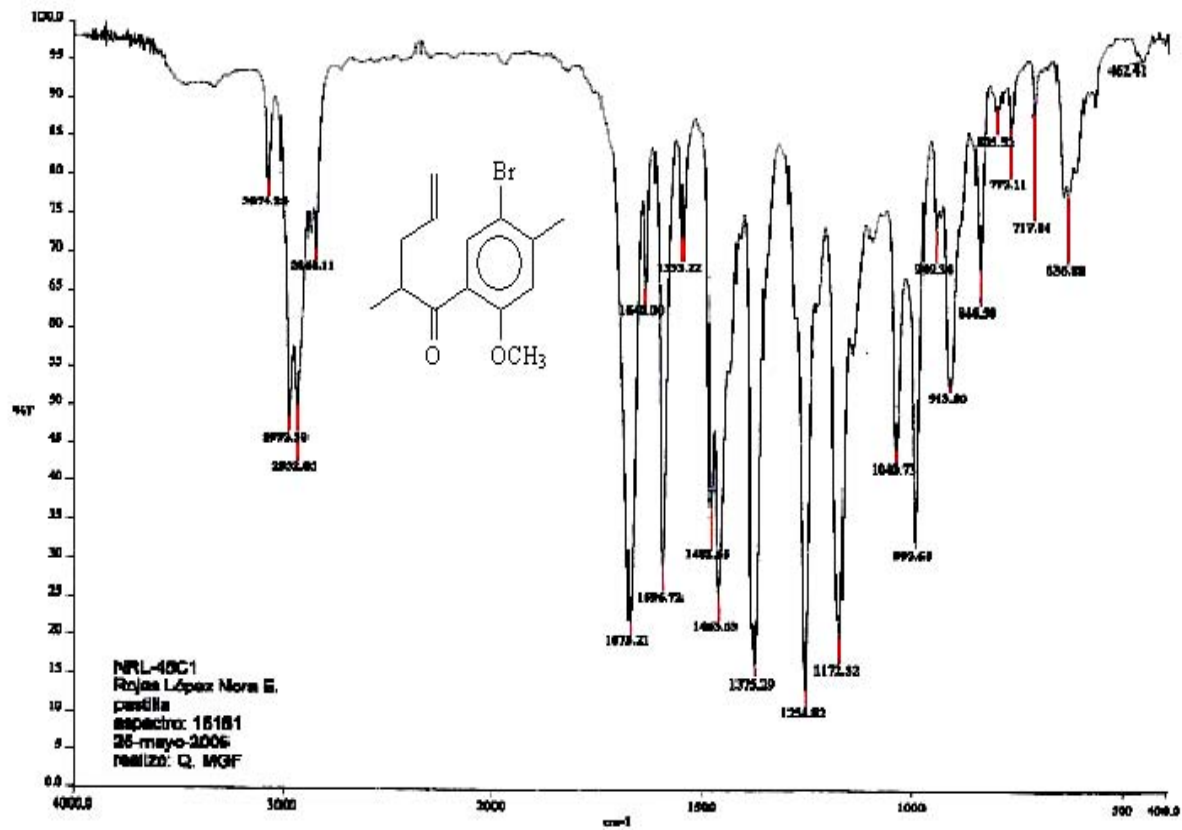
ESPECTRO 3



ESPECTRO 4



ESPECTRO 5

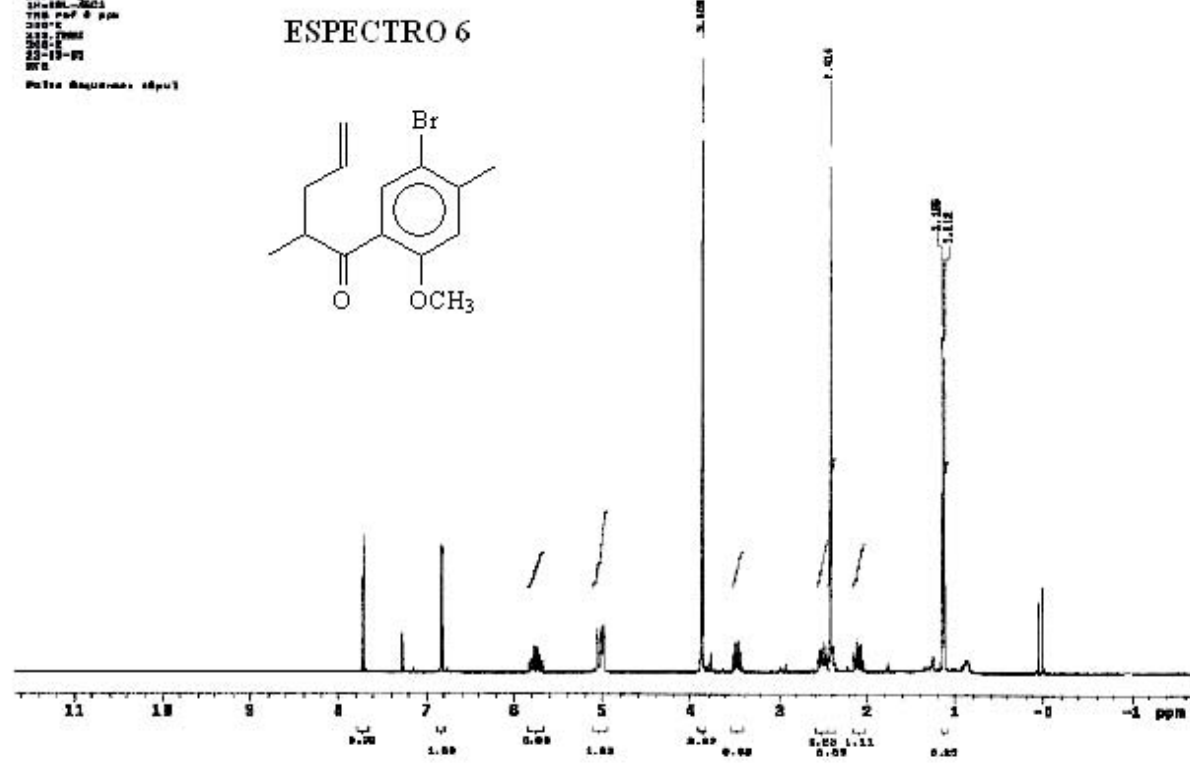
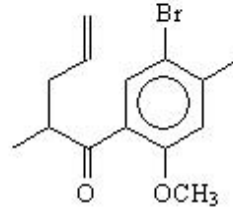


NPL-40C1
 Rojas López Nora E.
 Puebla
 espectro: 15181
 26-mayo-2006
 Realizó: Q. MGF

c:\tr\dat\espectro\one manual\hardis\6\espect\15181.sp - USAJ, Facultad de Química, UNAM

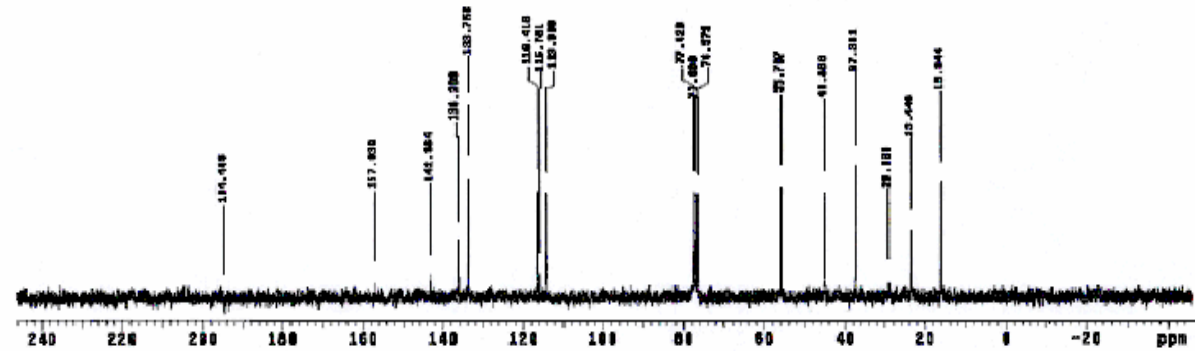
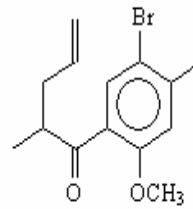
ESPECTRO
100% Metanol
400 MHz
30-60 -2000
TMS ref 0 ppm
2000
200-2000
2000
20-10-95
M

ESPECTRO 6

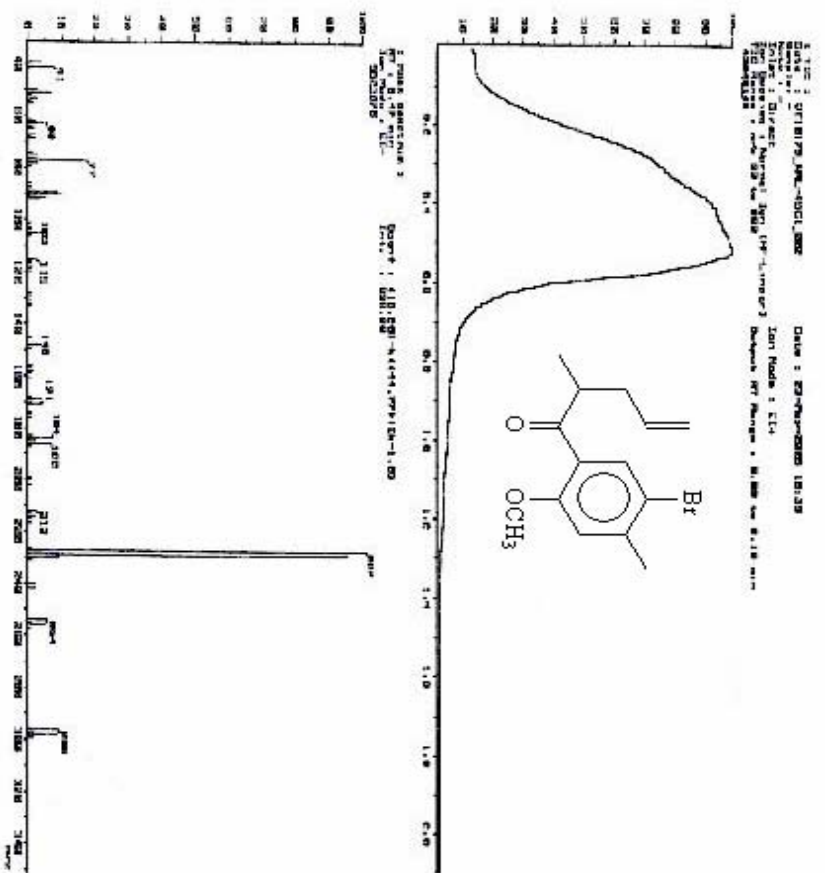


URAI
Jose Manuel Mendez
HORA Rojas
NRL-401100-00010
CQ012 ref 77 ppm
100%
75.0 MHz
125-05-05
MFA
Pulse Sequence: zgpg1

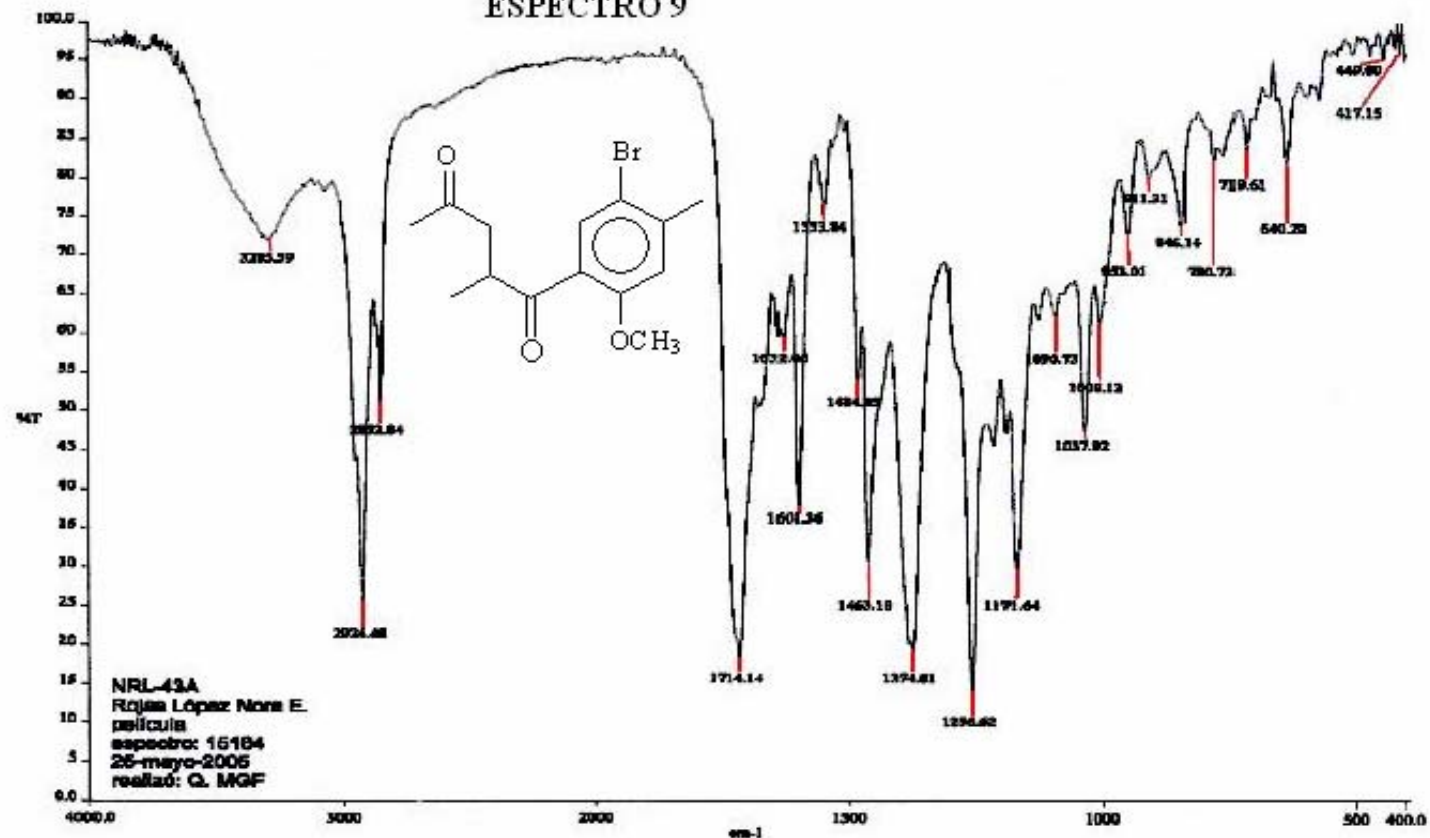
ESPECTRO 7



ESPECTRO 8



ESPECTRO 9

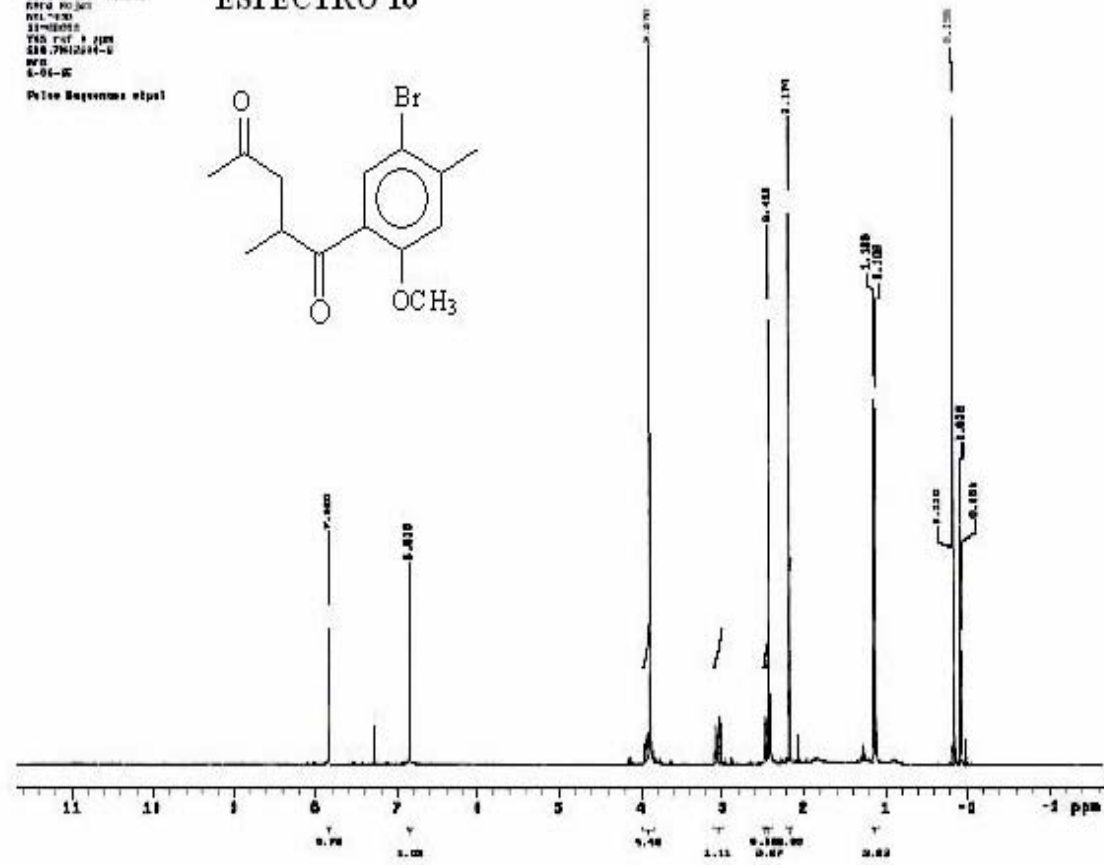
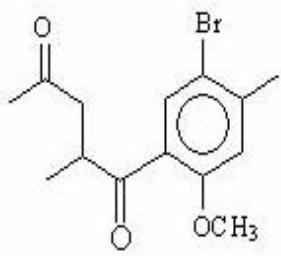


NRL-43A
 Rojas López Nora E.
 película
 espectro: 16184
 26-mayo-2006
 realizó: Q. MGF

c:\pel_data\spectro\jose marcel mendez sánchez\16184\es.p - USAI, Facultad de Química, UNAM

Q821
4000 MHz Model
NMR 400 MHz
1H-400
11-02-2010
TMS ref 1 ppm
488.7912044-G
000
6-04-00
Pico Science v1.01

ESPECTRO 10



ESPECTRO 12

