



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE UN PRECURSOR INMEDIATO DEL (\pm) ELVIROL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

RODRIGO RAMÍREZ CONTRERAS



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	Profra. Alejandrina Acosta Huerta
Vocal	Profra. Ana Adela Sánchez Mendoza
Secretario	Prof. José Gustavo Ávila Zárraga
1er. Suplente	Profra. Martha Menes Arzate
2do. Suplente	Prof. Daniel Méndez Iturbide

El trabajo aquí presentado fue realizado en el laboratorio 225 de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.

Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
Asesor

M. en C. Armando Luján M.
Asesor técnico

Rodrigo Ramírez Contreras
Sustentante

Dedicado a la memoria del Ingeniero Jesús Humberto Torres Feria

AGRADECIMIENTOS

Gracias a:

- *Mi Dios*, por mano de quien he llegado hasta este punto particular en mi vida y por quien subsisto todos los días. Gracias por haberme rescatado, por darme fuerza, por hacerme pleno y por haberme permitido ver la vida.
 - *Mi Mamá (Tere)*. Por ser mi mamá. Gracias por apoyarme, por quererme y por haberme dado la vida. Es una bendición tener a alguien como tú en mi vida.
 - *Mi Papá (Max)*. Gracias por haberme apoyado a lo largo de mi vida y por haberme brindado educación.
 - *Mis abuelos Max y Gloria*. Gracias por sus cuidados, su cariño y su paciencia a lo largo de estos años.
 - *Mi tía Guille*. Gracias por ser mi segunda mamá, por tu apoyo y por no dejarme solo cuando he necesitado de ti.
 - *Dr. José Gustavo Ávila Z.* Por haberme aceptado en su grupo de trabajo, por el tiempo de calidad que me brindó y por su apoyo, además de los consejos, tanto académicos como personales y por sus excelentes clases de química orgánica.
 - *M. en C. Armando Luján M.* Por su paciencia, su confianza, su oportuno consejo en el laboratorio y por las provechosas discusiones académicas, entre otras muchas cosas.
 - *Dr. Federico del Río P.* Por ser un buen amigo y un excelente profesor. Gracias por su tiempo, sus consejos y su calidez.
 - *Dr. Georges Dreyfus*. Por su atención y acertados consejos.
-

-
- *Oscar H. Torres.* La familia no sólo son las personas a quienes estamos vinculados orgánicamente. Gracias por tu invaluable amistad y por tu apoyo incondicional; eres una persona muy importante en mi vida. *Amigo hay más unido que un hermano...*
 - *David Castillo.* Es grandioso conocer gente con sabiduría y nobleza, pero es un tesoro tener a alguien así como amigo.
 - *Yael González.* Así también, es atesorable un amigo auténtico, noble y honesto como tú.
 - *Javier López.* Todos tenemos mucho que aprender...
 - *Megan Monson (mi princesa).* Por tu honestidad y tu nobleza. Gracias por confiar en mi y ver más allá de la superficie y por darme un lugar especial en tu vida. Es un privilegio haberte conocido.
 - *Toño Benítez.* Por tu sinceridad, tu confianza, tu generoso apoyo y tu amistad. Sé que en ti puedo confiar.
 - *Misael Quero.* Por tu generosidad, tu amistad y tu calidez.
 - *Mis compañeros del laboratorio 225 (Mariana, Adrián, Rubén y Luis).* El mejor ambiente de trabajo en mi vida académica lo he tenido con ustedes.
 - *La Facultad de Química.* Mi segundo hogar. Estudiar en esta escuela fue un sueño largamente anhelado. Ser químico fue una de las decisiones más importantes de mi vida.
 - *La Universidad Nacional Autónoma de México.* Por mi educación profesional y por todas las oportunidades ofrecidas para mi desarrollo humano.
-

"This so frequent abortion of man's dearest projects must be taken as a proof that the deeds of earth, however etherealized by piety or genius, are without value, except as exercises and manifestations of the spirit. In heaven, all ordinary thought is higher and more melodious than Milton's song."

The artist of the beautiful

Nathaniel Hawthorne

ÍNDICE

Capítulo 1	Introducción	
1.1	Generalidades	1
Capítulo 2	Antecedentes	
2.1	Ruta biosintética de los sesquiterpenos	4
2.2	Metodologías sintéticas existentes	6
2.2.1	Síntesis racémicas	6
2.2.2	Síntesis asimétricas	8
Capítulo 3	Objetivo e Hipótesis	11
Capítulo 4	Planteamiento del problema	
4.1	Estrategia sintética	12
4.2	Tácticas sintéticas	15
Capítulo 5	Resultados y discusión	19
Capítulo 6	Conclusiones	38
Capítulo 7	Parte experimental	
7.1	Aspectos técnicos generales	39
7.2	Síntesis	41
Bibliografía		48

INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

Los sesquiterpenos son una de las familias de productos naturales que se presentan con mayor abundancia y se encuentran entre los más estudiados y mejor entendidos en términos químicos, bioquímicos y de origen biológico. A la fecha se han identificado más de 300 esqueletos sesquiterpénicos de carbono y se han aislado miles de derivados oxidados o modificados de alguna otra forma, de origen marino, terrestre o microbiológico.¹ Estos metabolitos exhiben una amplia gama de efectos fisiológicos tales como antibióticos, antitumorales, citotóxicos, inmunosupresivos, fitotóxicos, antifúngicos u hormonales.²

En 1969 F. Bohlmann logró aislar de la planta tóxica *Elvira biflora* (tostoncillo), que crece en la provincia de Sao Paulo en Brasil³, un nuevo sesquiterpeno monocarbocíclico fenólico de la familia de los bisabolanos como parte de la investigación de los principios activos de la misma y se le dio el nombre de elvirol (**1**)⁴. Este nuevo sesquiterpeno no se conforma a la regla de ensamblado de las unidades isoprenoides⁴.

Los sesquiterpenos monocarbocíclicos fenólicos de la familia de los bisabolanos están relacionados estructuralmente con el bisabolano⁵, que es una molécula de 15 carbonos con un arreglo estructural que se ajusta a la regla de ensamblado "cabeza-cola" de las unidades isoprenoides (*figura 1*).

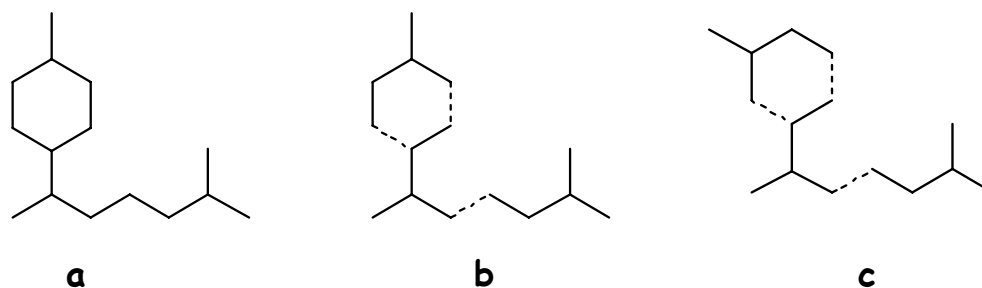


Figura 1. a. Esqueleto de carbono de las moléculas miembros de la familia de los bisabolenos; **b.** ensamblado de las unidades isoprenoides de acuerdo con la regla "cabeza-cola"; **c.** esqueleto de carbono de la molécula de elvirol.

Los sesquiterpenos fenólicos bisabolánicos han sido aislados de diferentes orígenes. Entre estos se encuentra el curcufenol (**2**), un isómero estructural del elvirol, que ha sido aislado en dos formas ópticamente activas. El (*S*)-(+)-curcufenol, aislado de la esponja marina *Epipolasis* sp., es un potente inhibidor de la ATPasa de H⁺ - K⁺, es un agente antioxidante moderado y presenta efectos citotóxicos en células tumorales murinas y humanas⁶. El (*R*)-(-)-curcufenol, aislado de la Gorgona caribeña *Pseudopterogorgia rigida* y de *Lasianthaea podocephala*, exhibe actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Vibrio anguillarum*⁷. El xanthorizol (**3**) es otro miembro de esta familia, y al igual que curcufenol, exhibe actividad biológica; es antifúngico, antineoplásico, e inhibidor de la enzima COX2⁸.

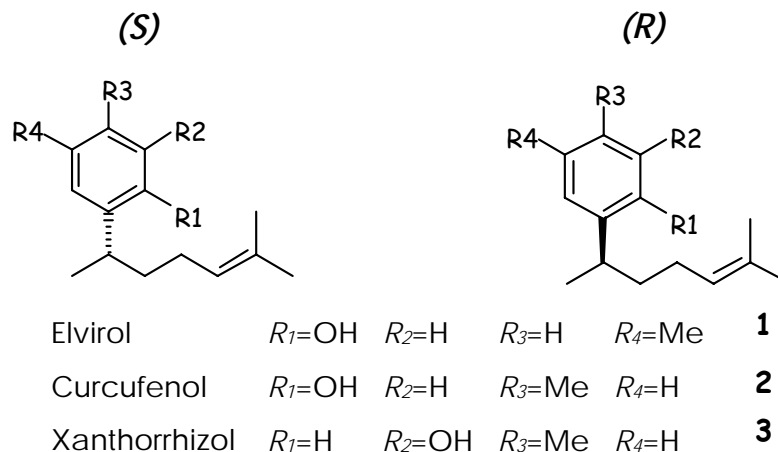


Figura 2. *Isómeros estructurales y enantiómeros de la familia de los sesquiterpenos monocarbocíclicos fenólicos bisabolánicos.*

Hasta la fecha no se han descrito estudios acerca de actividad biológica alguna que pueda asociarse a los enantiómeros del elvirol.

Es importante diseñar una estrategia sintética general, conveniente desde el punto de vista del rendimiento global, del tiempo necesario para lograr la síntesis completa y de la disponibilidad de las materias primas a fin de hacer factibles este tipo de estudios.

ANTECEDENTES

2.1 Ruta biosintética de los sesquiterpenos

La acetil coenzima A es convertida en unidades isoprenoides a través de una serie de reacciones que inician con la formación de hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) (**4**). Cuatro reacciones adicionales convierten la HMG-CoA en el intermediario pirofosfato de isopentenilo (**5**). Este último, a su vez, es isomerizado al pirofosfato de dimetilalilo (**6**)⁹.

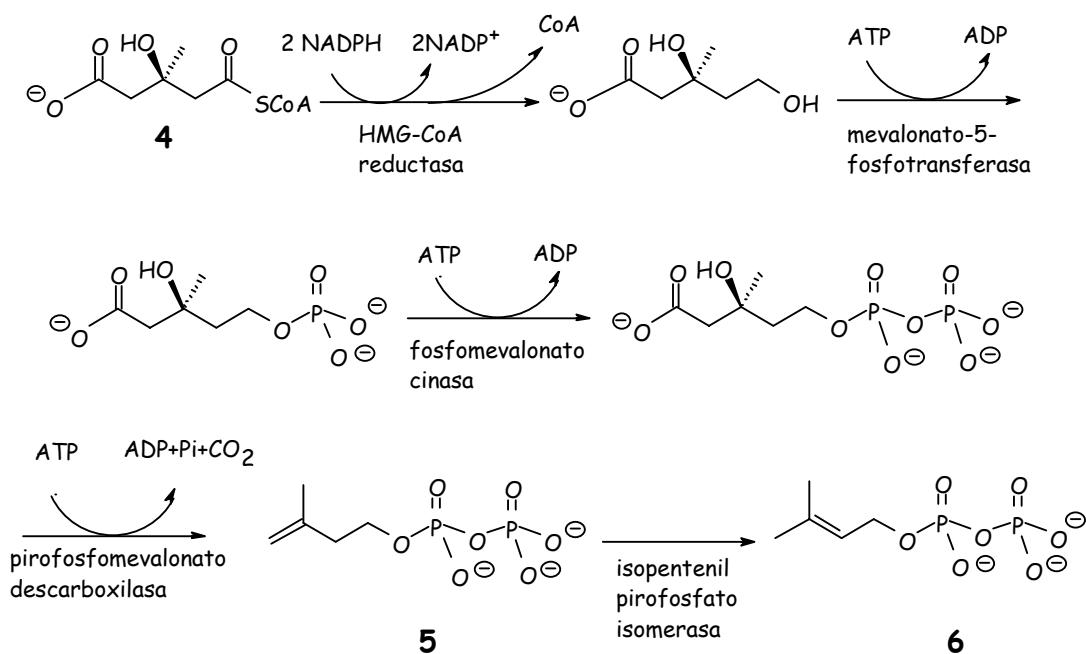


Figura 3. Ruta biosintética del pirofosfato de isopentilo y del pirofosfato de dimetilalilo, intermediarios en la biosíntesis de sesquiterpenos.

La enzima isoprenil transferasa cataliza la reacción de condensación “cabeza-cola” (que opera a través de un intermediario carbocatión alílico del 1-metil-2-buteno) entre **5** y **6** para dar el compuesto pirofosfato de geranilo (**7**)⁹.

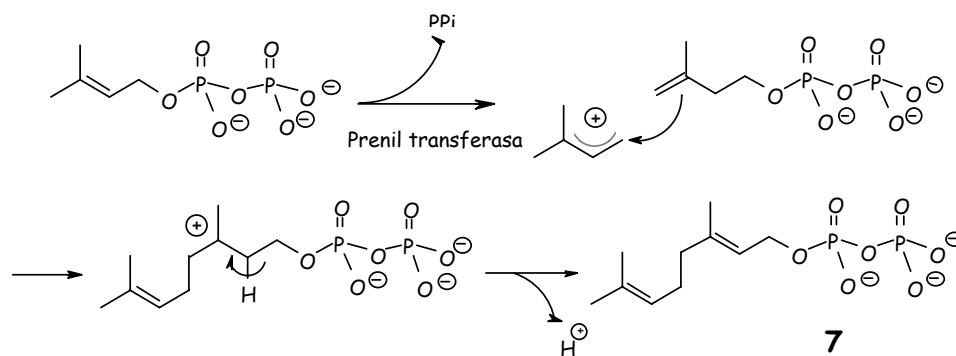


Figura 4. Ruta biosintética del pirofosfato de geranilo, intermediario en la biosíntesis del pirofosfato de farnesilo.

El pirofosfato de geranilo es sometido a una reacción de condensación con **5**, catalizada por la enzima prenil transferasa nuevamente, para dar como producto el pirofosfato de farnesilo *FPP* (**8**)⁹.

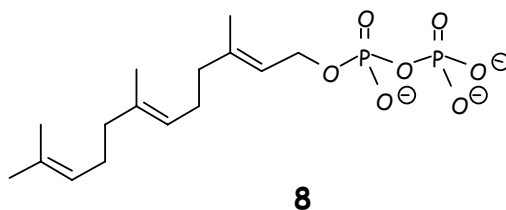


Figura 5. Pirofosfato de farnesilo.

El intermediario **8** sufre una ionización para formar un catión alílico que ataca electrofílicamente el enlace doble distal para formar anillos de 10 y 11 miembros. Cabe señalar que existe un impedimento geométrico para que el ataque electrofílico pueda realizarse sobre el enlace doble proximal en el caso del intermediario *trans,trans*-*FPP* (**8**). Se ha propuesto que **8**, en tales casos, puede sufrir una isomerización inicial para formar el éster alílico terciario correspondiente, el pirofosfato de nerolidilo, *NPP* (**9**), que posee la flexibilidad conformacional necesaria y la adecuada reactividad para permitir la formación de derivados

cíclicos de 6 y 7 miembros; el intermediario **10** es el precursor de las moléculas de α , β , y γ bisaboleno. De esta manera, la formación de productos cíclicos implica dos rutas: **1. ionización-ciclación**, para productos con anillos de 10 y 11 miembros y enlaces dobles *trans*, y **2. ionización-isomerización-ionización-ciclación**, para generar productos con un enlace doble *cis*^{2,10}.

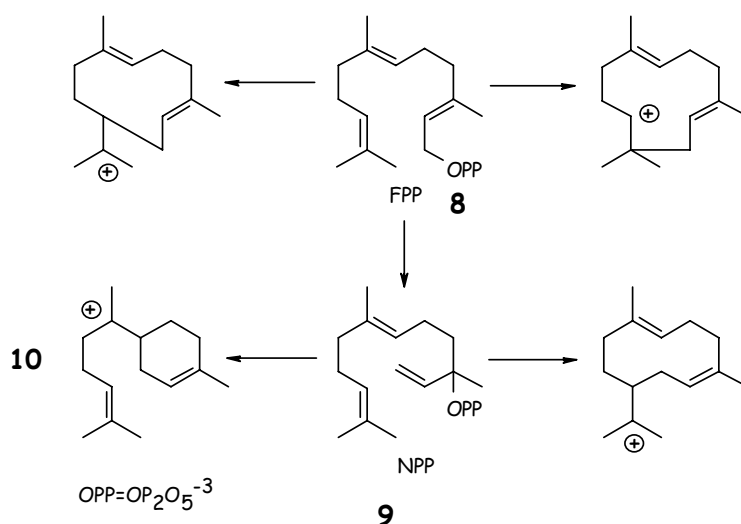


Figura 6. Ruta biosintética del pirofosfato de geranilo, intermediario en la biosíntesis del pirofosfato de farnesilo.

2.2 Metodologías sintéticas existentes

2.2.1 Síntesis racémicas

Se han reportado dos rutas para la síntesis racémica del elvirol. La primera de ellas fue diseñada por Bohlmann y Körnig¹¹ en 1974 y se esquematiza en la figura 7. Esta síntesis parte del éter aril alílico (**11**); mediante un rearreglo [3,3] sigmatrópico dentro de **11** se construye parte de la cadena hidrocarbonada; el grupo hidroxilo se protege con dihidropirano. El resto de la cadena se construye empleando

numerosas reacciones de interconversión de grupo funcional y 2 reacciones de Wittig para obtener el (+/-)-elvirol (**1**).

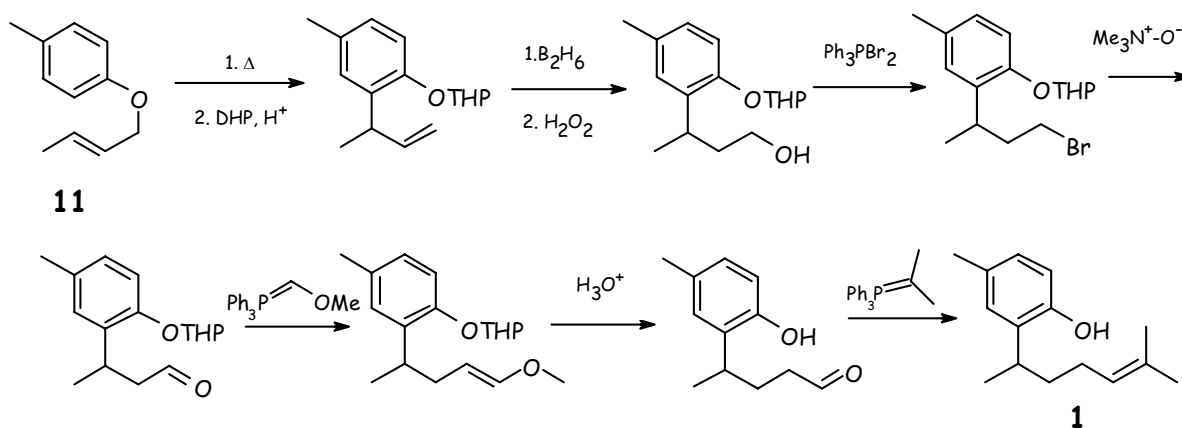


Figura 7. Esquema Bohlmann-Körnig para la síntesis racémica del elvirol.

Cabe señalar que el rendimiento global de las últimas 4 reacciones no es mayor al 0.3%, lo cual representa, junto con el número de reacciones empleadas, un gran inconveniente.

Otro de los esquemas diseñados para la síntesis del elvirol es el de Dennison-Mirrington-Stuart¹² (figura 8). Esta es una síntesis en 3 pasos que parte del 1-bromo-2-metoxi-5-metilbenceno (**12**), que es sometido a una reacción de intercambio metal-halógeno usando el reactivo organometálico fenil litio. La cadena hidrocarbonada se incorpora en su totalidad a la molécula mediante una reacción de adición nucleofílica a la cetona γ -insaturada (**13**). El producto de esta reacción se somete a reducción con sodio en amoníaco para dar el producto con la cadena hidrocarbonada terminada. La desprotección del fenol se lleva a cabo con mercaptoetanolato de sodio en dimetilformamida.

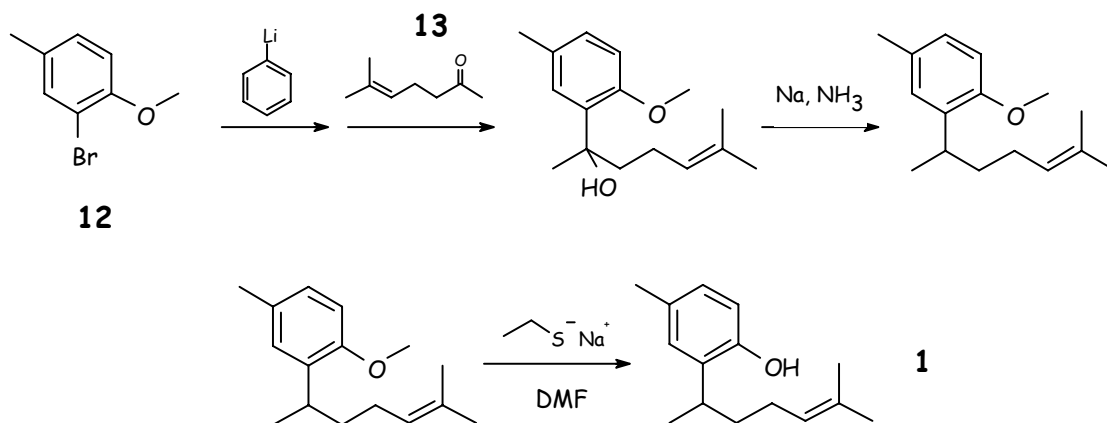


Figura 8. Esquema Dennison-Mirrington-Stuart para la síntesis racémica del elvirol.

2.2.2 Síntesis asimétricas

El grupo de trabajo de Machiko Ono reportó en 2001 una ruta para la síntesis enantioselectiva del elvirol, en la cual se emplea la lipasa OF-360 de *Candida rugosa*¹³. Para la preparación de los intermediarios ópticamente activos se lleva a cabo una reacción de hidrólisis enantioselectiva del (+/-)-4-*aril*-5-carboximetil-(2*E*)-pentenoato de metilo (**14**) con la lipasa OF-360. La mezcla de productos se somete a reacciones sucesivas de acetilación-deacetilación, por periodos diferentes de tiempo, a fin de enriquecer los productos con la fracción enantiomérica de interés. La síntesis para el (*S*)-elvirol parte del (*S*)-**15** (92% ee) y la síntesis del (*R*)-elvirol, del (*R*)-**15** (96% ee).

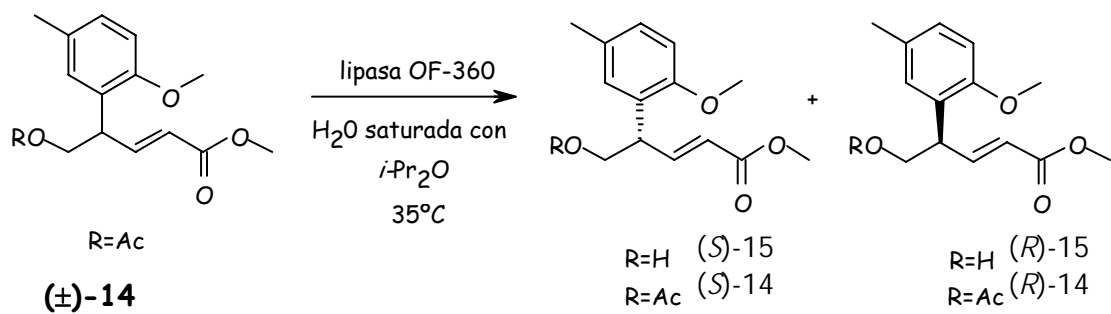
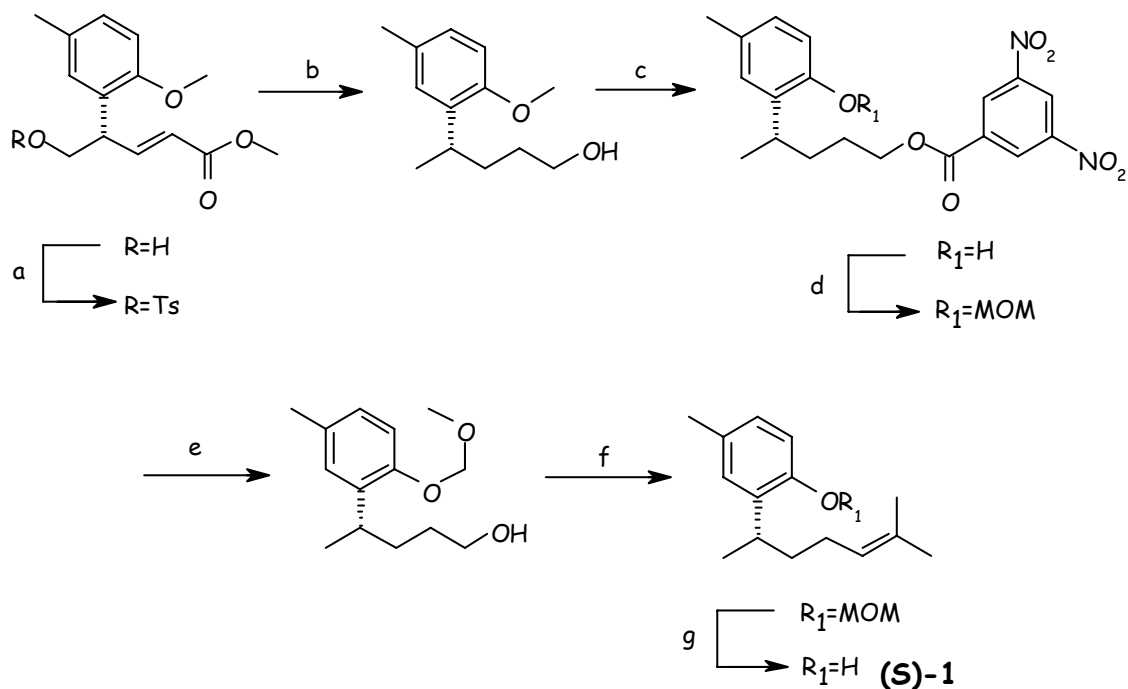
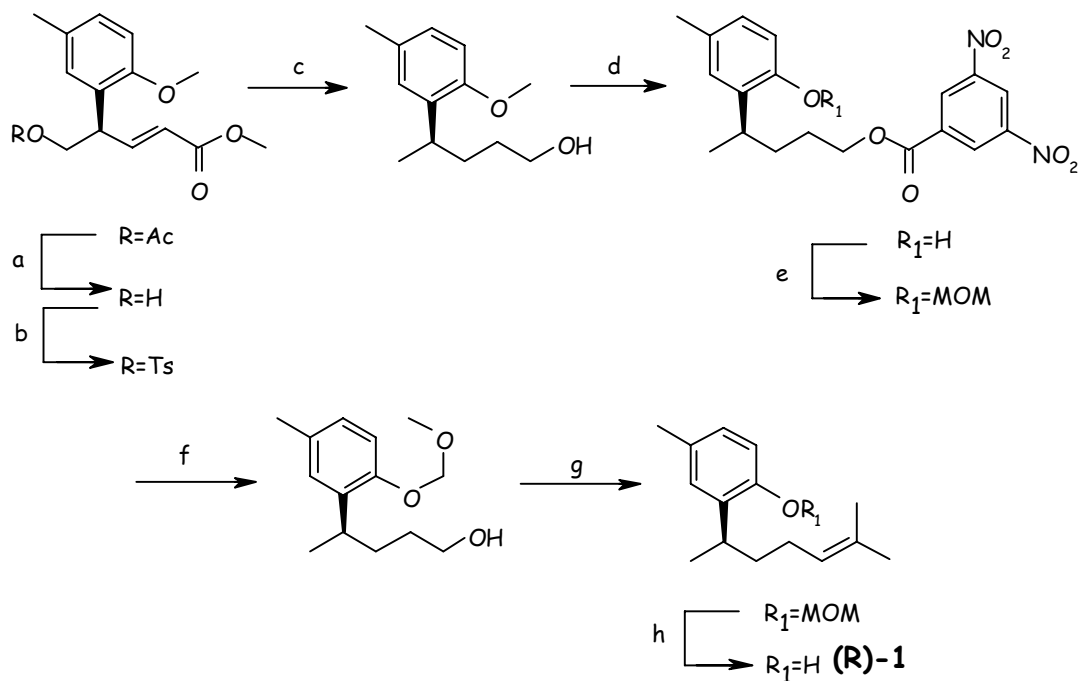


Figura 9. Síntesis de Ono-Suzuki-Tanikawa-Akita. Preparación de las materias primas ópticamente activas.



a. Ts₂O /piridina; **b.** (1) H₂/20% Pd(OH)₂-C, (2) NaBH₄/DMSO, (3) LiAlH₄; **c.** (1) EtSH/AlCl₃, (2) cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo; **d.** MOMCl/(i-Pr)₂NEt; **e.** K₂CO₃/MeOH; **f.** (1) PCC/CH₂Cl₂, (2) (i-Pr)-P⁺φ₃I⁻/n-BuLi/THF; **g.** HCl 2M/i-PrOH.

Figura 10. Ruta para la síntesis del (S)-elvirol. Síntesis de Ono-Suzuki-Tanikawa-Akita.



a. NaOMe/MeOH; **b.** Ts₂O /piridina; **c.** (1) H₂/20% Pd(OH)₂-C, (2) NaBH₄/DMSO, (3) LiAlH₄;
d. (1) EtSH/AlCl₃, (2) cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo; **e.** MOMCl/(i-Pr)₂NEt; **f.** K₂CO₃/MeOH;
g. (1) PCC/CH₂Cl₂, (2) (i-Pr)-P⁺φ₃I⁻/n-BuLi/THF; **h.** HCl 2M/I-PrOH.

Figura 11. Ruta para la síntesis del (R)-elvirol. Síntesis de Ono-Suzuki-Tanikawa-Akita.

OBJETIVO

- Lograr la construcción del (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**), un precursor inmediato para síntesis total del (+/-)-4-metil-2-(6-metilhept-5-en-2-il)fenol ((+/-)-elvirol, **1**).

HIPÓTESIS

- Si logramos la regiodiferenciación necesaria en la molécula de 1-metoxi-4-metilbenceno (**20**) a través de la reacción de bromometilación entonces, mediante una reacción de interconversión de grupo funcional (BR → CN), se podrá lograr la preparación del intermediario clave 2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (**16**), el cual será sometido a reacciones de alquilación controlada necesarias a fin de construir el (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**), precursor inmediato del (+/-)-elvirol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 Estrategia sintética

Para la construcción del (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**) planteamos una ruta sintética lineal de 2 pasos. Esta ruta sintética inicia con el 2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (**16**). Elegimos éste como la materia prima clave de partida dado que podemos hacer uso de las propiedades electroattractoras del grupo ciano del para extraer uno de los protones α para formar el anión cuasialénico estabilizado, el cual se hace reaccionar con halogenuro de homoisoprenilo para incorporar así la cadena hidrocarbonada a la molécula mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2); éste es el método convencional de α -alquilación de nitrilos¹⁴. El grupo funcional ciano tiene propiedades electroattractoras que permiten la formación de carbaniones muy reactivos; además, puede ser eliminado de la molécula mediante una reducción con metal alcalino¹⁵.

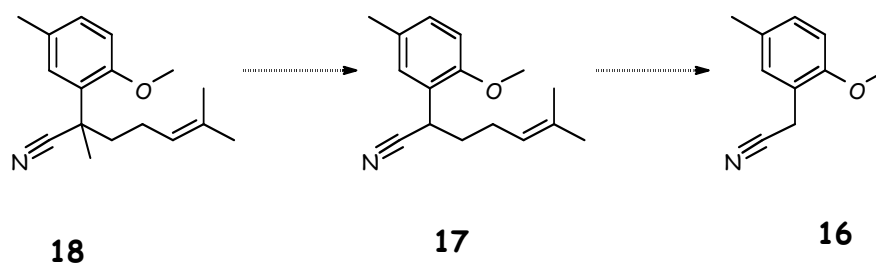


Figura 12. Análisis retrosintético para la construcción del (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**).

Se han reportado métodos alternativos de alquilación directa en posición α al grupo ciano que emplean catalizadores heterogeneos de Ru o Pd soportados en hidrotalcita (HT; $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$)^{16,17}. Para la síntesis de nitrilos α -alquilados empleando el sistema Ru/HT se emplean como materias primas nitrilos y alcoholes primarios (figura 13).

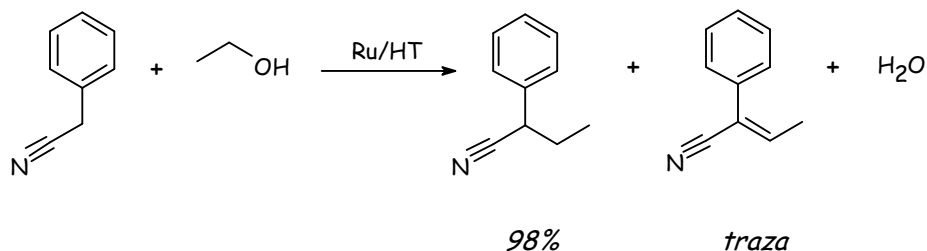


Figura 13. α -alquilación directa de nitrilos con catalizadores Ru/HT. 1mmol de nitrilo, 2 mL de EtOH. Catalizador de Ru (0.15g de HT, Ru^{4+} 0.0075mmol). Atmósfera de Ar.

Este sistema ofrece muy buenos rendimientos del producto monoalquilado, aunque se produce el aducto monoalquilado olefínico en pequeñas cantidades. La alquilación directa empleando el sistema Pd/HT se lleva a cabo en dos pasos consecutivos: el primero consiste en la formación del aducto alquilado olefínico y el segundo en la reducción selectiva del enlace doble olefínico. Las materias primas para esta síntesis son nitrilos primarios y cetonas o aldehídos (figura 14). La α -alquilación en este sistema procede con excelentes rendimientos¹⁷. Estos sistemas presentan además la gran ventaja de no producir los aductos dialquilados.

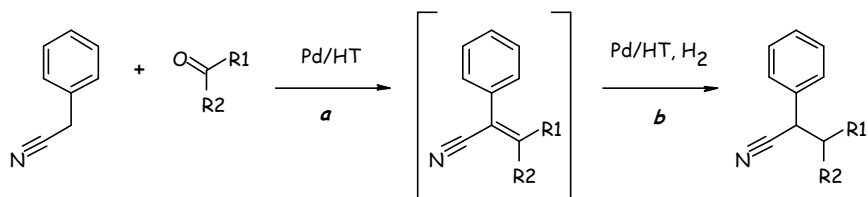
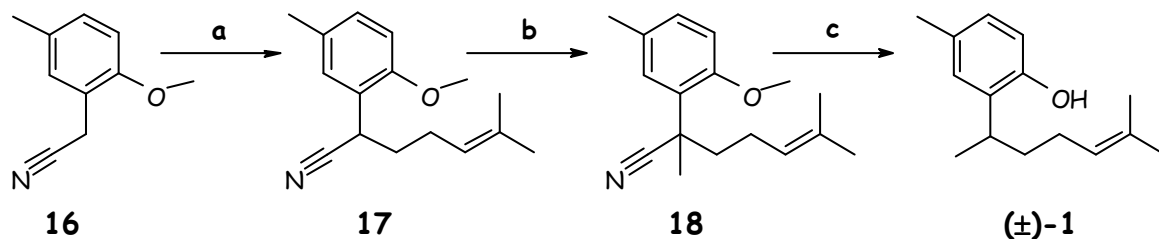


Figura 14. α -alquilación directa de nitrilos con catalizadores Pd/HT. 1mmol de nitrilo, 1mmol de compuesto carbonílico. Catalizador de Pd (0.1g de HT, Pd: 10 μ mol). **a.** Tolueno (3mL), 80°C, 1h. **b.** H₂ (1Atm), 60°C, 1 h.

Para la preparación del intermediario **17** mediante la técnica de sustitución nucleofílica emplearemos un amiduro dialquílico de litio voluminoso para generar el anión cuasialénico estabilizado de **16** y de esta manera favorecer la formación del producto monoalquilado¹⁴. Este anión se hará reaccionar con 5-yodo-2-metilpent-2-eno (**25**) para dar como producto mayoritario el (+/-)-1-metoxi-2-(6-ciano-2-metil-2-hexenil)-4-metilbenceno (**17**).

Este nuevo nitrilo intermediario se someterá a una reacción de α -alquilación empleando una base suficientemente fuerte para generar el anión estabilizado, el cual reaccionará con yoduro de metilo para formar el (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**), el precursor inmediato con la cadena hidrocarbonada completa. El intermediario **18** debe ser sometido a reacciones de hidrodecanación y de desprotección para dar como producto el (+/-)-elvirol (**1**).



a. (1) Bu-Li/ morfolina; (2) 2-(bromometil)-1-metoxi-4-metilbenceno; (3) 5-yodo-2-metilpent-2-eno. **b.** (1) Bu-Li; (2) CH₃I/ THF. **c.** Li/ THF.

Figura 15. Estrategia propuesta para la síntesis del (+/-)-4-metil-2-(6-metilhept-5-en-2-il)fenol ((+/-)-elvirol, 1).

3.2 Tácticas sintéticas

Para la síntesis de **16**, materia prima clave en la ruta, partimos del *p*-cresol (**19**). Existen numerosas metodologías para proteger el grupo hidroxilo del fenol mediante la formación del éter aril-metílico. Una de tales metodologías emplea Me₂SO₄ como agente alquilante, NaOH como base y Bu₄N⁺I⁻ en disolvente orgánico con rendimientos de entre el 60 y 90%¹⁸; otra metodología hace uso de CH₃I o Me₂SO₄ como agentes alquilantes, NaH o KH como bases, en THF como disolvente¹⁸. Sin embargo, decidimos realizar la protección con CH₃I y KOH en DMSO como disolvente dada la rapidez y el alto rendimiento con que se lleva a cabo la reacción (45min, rendimiento ≥90%)¹⁹. El producto de esta reacción es el intermediario protegido **20** (figura 16).

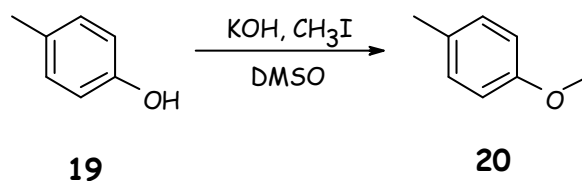


Figura 16. Reacción de protección del *p*-cresol (**19**), materia prima de partida.

El siguiente paso en nuestra estrategia sintética consiste en funcionalizar el anillo aromático del intermediario **20** mediante una reacción de haloalquilación en posición 2 al grupo metoxilo. La reacción de haloalquilación más ampliamente estudiada y difundida es la clorometilación^{20a} (figura 17). Existe evidencia experimental -datos cinéticos y de RMN ¹H- que sugiere que esta reacción se efectúa a través de un intermediario electrofílico ClCH₂OH₂⁺²¹.

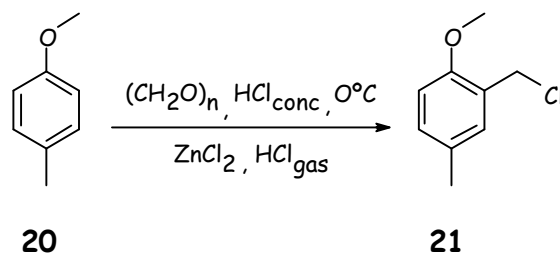


Figura 17. Reacción de clorometilación sobre anillos aromáticos. Reacción de síntesis del 2-(clorometil)-1-metoxi-4-metilbenceno (**21**).

Se ha descrito la síntesis de derivados clorometilados de anisoles²². Llevar a cabo la reacción de clorometilación con anisoles como materia prima presenta inconvenientes particulares; el anillo aromático del anisol se encuentra altamente activado hacia reacciones de sustitución electrofílica facilitándose en gran manera la reacción de condensación entre el producto **21** y la materia prima **20**,

la cual puede ocurrir de manera cuantitativa si no se toman las precauciones adecuadas²².

Además, las dificultades técnicas y el factor de riesgo personal asociados al uso de HCl_g sugieren considerar otras opciones.

Haciendo una revisión bibliográfica se encontró que en 1939 Darzens reportó por primera vez el uso de la reacción de bromometilación²³ y que en 1992 se reportó el uso de esta reacción para bromometilar directamente anillos aromáticos activados usando paraformaldehído y una disolución comercialmente disponible de HBr al 30% en ácido acético²⁴ (figura 18). Esta reacción permite el control sobre el número de grupos $-\text{CH}_2\text{Br}$ que se incorporan a la molécula a través de la temperatura de reacción, en primer lugar, y mediante la estequiometría de los reactivos en segundo lugar²⁴; además, la regioselección es gobernada por los sustituyentes del anillo aromático.

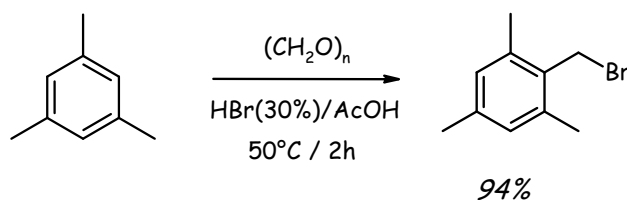
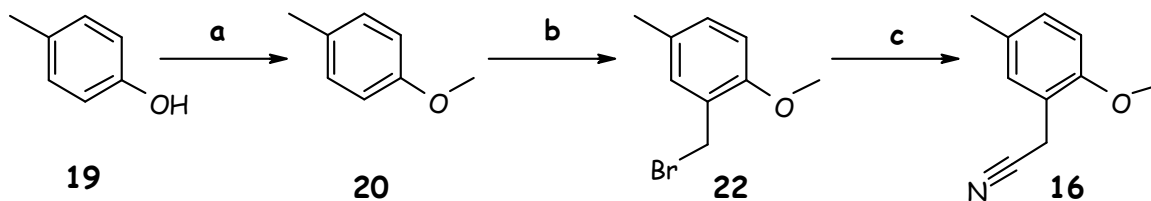


Figura 18. Reacción de bromometilación directa de anillos aromáticos.

Fue así que decidimos explorar y hacer uso de esta reacción para la preparación del intermediario bromometilado **22**, el cual se somete a una reacción de sustitución a fin de incorporar el grupo ciano a la molécula (figura 19).

Para la preparación del 5-yodo-2-metilpent-2-eno (**25**) existen diversos métodos.

Para la preparación del análogo bromado se ha propuesto la interconversión del grupo funcional hidroxilo del alcohol homocéfalo mediante el empleo de PBr_3 ²⁵.



a. (1) KOH/DMSO; (2) CH₃I. *b.* HBr-AcOH 30%, paraformaldehído/AcOH. *c.* NaCN/ DMSO.

Figura 19. Ruta para la preparación del 2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (16).

Las técnicas más difundidas consisten en la apertura del anillo ciclopropánico de un intermediario ciclopropil-dialquilcarbinol. Un ejemplo de este tipo de métodos es el propuesto por Julia²⁶; en este esquema el intermediario alcóxido del ciclopropil-dimetilcarbinol (**24**), formado por la reacción entre la ciclopropilmetilcetona (**23**) y haluro de metilmagnesio, es sometido a hidrólisis ácida, aislado y tratado con ácido bromhídrico al 48% para generar el bromuro homoalílico correspondiente.

Esta metodología fue posteriormente modificada por Biernacki y Gdula²⁷. De acuerdo con esta modificación el alcóxido del ciclopropil-dimetilcarbinol (**24**) se hidroliza directamente en ácido mineral moderadamente diluido (1:1 en volumen) a 0°C para dar el halogenuro homoalílico **25** en una sola operación (figura 20).



a. CH₃MgI/ Et₂O. *b.* H₂SO₄ (diluido 1:1)

Figura 20. Preparación del yoduro homoalílico. Método de Julia modificado por Biernacki & Gdula.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera serie de reacciones consistió en la preparación del nitrilo bencílico **16**, que es la materia prima clave para la síntesis planteada en este trabajo. El primer intermediario de esta serie es el *1-metoxi-4-metilbenceno* (**20**). La materia prima de partida es el *p-cresol* (**19**), cuyo grupo hidroxilo es necesario proteger mediante la formación del éter metil-arílico. Para la preparación de **20** se exploró en primer lugar la técnica de protección empleando K_2CO_3 como base, CH_3I como agente alquilante en acetona como disolvente²⁸. En la técnica original se reporta que la reacción se completa después de 6 horas, sin embargo en nuestro sistema, una vez transcurrido este tiempo, se observó un 50% de transformación. Dada esta situación se decidió explorar la técnica de O-alquilación haciendo uso de KOH como base, nuevamente CH_3I como agente alquilante en DMSO como disolvente (*figura 16*). En esta caso se observó que la transformación había sido completa después de 1 hora, sin detectarse la presencia de subproductos lo cual fue confirmado por cromatografía de gases/espectrometría de masas. Fue así que se adoptó esta técnica para la preparación de **20**. El producto recuperado fue purificado por destilación a presión reducida obteniéndose un líquido incoloro. El rendimiento global de esta reacción fue del 89 %.

Los datos espectroscópicos del producto puro son los siguientes:

En **EMIE (Espectrometría de Masas Ionización por impacto Electrónico)** se observa una señal de m/Z igual a 122 $[M]^+$, que también es el pico base del espectro. Además, se observan señales de m/Z 107 y 77 .

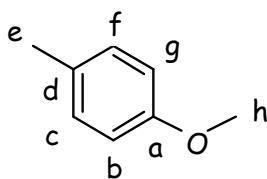


Figura 21. Asignaciones para el 1-metoxi-4-metilbenceno (20).

En **RMN ^1H (400 MHz)** δ (ppm): **e** 2.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); **h** 3.78 (s, 3H, $\varphi\text{-OCH}_3$); **g, b** 6.80 (m, 2H, fenilo, $^3J_{AB} = 8.4$ Hz, $^4J_{AA'} = 3.2$ Hz, $^5J = 2.0$ Hz,); **f, c** 7.10 (dd, 2H, fenilo, $^3J_{AB} = 8.6$ Hz, $^4J_{AA'} = 2.8$ Hz).

En **RMN ^{13}C (100 MHz)** δ (ppm): **e** 20.42 ($\varphi\text{-CH}_3$); **h** 55.23 ($\varphi\text{-O-CH}_3$); **g, b** 113.64 (C2, C6); **d** 129.79 (C4); **c, f** 129.85 (C3, C5); **a** 157.41 (C1).

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2933.86, 2833.55, 1463.66, 1294.43 correspondientes a vibraciones $\nu_{\text{as,s}}$, $\delta_{\text{as,s}}\text{CH}_3$; 3000.19 vibración νCH aromático; 1612.54, 1585.52 oscilaciones estructurales de φ ; 817.02 disustitución 1:4; 1247.41, 1038.00 vibraciones $\nu_{\text{as,s}}=\text{C-O-C}$.

La siguiente reacción en la secuencia fue la preparación del intermediario bromometilado **22** a partir del 1-metoxi-4-metilbenceno (**20**) (figura 21).

Mediante esta reacción logramos crear regiodiferenciación con respecto al sustrato empleado, es decir, a partir de una materia prima estructuralmente simétrica se obtuvo un intermediario no simétrico.

Notación para la multiplicidad de las señales de RMN:

s: simple, **d:** doble, **dd:** doble de doble, **t:** triple, **c:** cuádruple, **m:** múltiple.

El avance de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina analítica y se determinó que la conversión había sido completa al cabo de 1 hora. La formación de un producto único se confirmó por cromatografía de gases / espectrometría de masas.

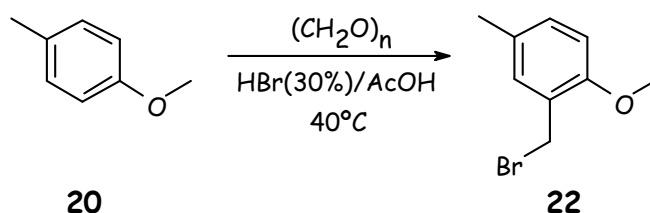


Figura 22. Preparación del intermediario 2-(bromometil)-1-metoxi-4-metilbenceno (22).

Una vez terminada la reacción el producto se recuperó como se describe en la sección de procedimientos experimentales. Al finalizar el proceso se detectó un fuerte olor a ácido acético, cuya presencia fue confirmada por RMN^{-1}H .

Se intentó la purificación del producto recuperado por destilación a presión reducida, sin embargo el producto se descompuso en el proceso, formándose un sólido color oscuro. Decidimos entonces llevar a cabo la purificación empleando cromatografía en columna de sílica. Durante la elución el producto se descompuso nuevamente, por lo cual descartamos esta técnica. En vista de los resultados obtenidos nos pareció razonable suponer que las trazas de ácido acético presentes eran las responsables de la descomposición del producto durante la destilación a presión reducida, por lo cual se modificó el proceso de recuperación del bromuro a fin de neutralizar cualquier traza de ácido presente. En primer lugar se intentó neutralizar el ácido con 3 lavados con disolución al 5% de NaHCO_3 , sin embargo esto no fue suficiente. Aunque el bromuro no se descompuso durante la destilación, aún era perceptible el aroma a ácido

acético en todas las fracciones colectadas. Fue así que se decidió hacer una modificación adicional al procedimiento de recuperación. La suspensión acuosa de la mezcla de reacción fue neutralizada con suficiente NaHCO_3 sólido hasta que cesó por completo el desprendimiento de CO_2 . Los extractos orgánicos reunidos fueron lavados con disolución al 5% de NaHCO_3 para eliminar cualquier traza de ácido y se secó con suficiente Na_2SO_4 . El crudo se concentró por evaporación del disolvente y se sometió nuevamente a destilación a presión reducida. Se logró obtener un líquido incoloro, libre de ácido y sumamente irritante a las mucosas con un rendimiento global del 51%.

En **EMIE** se muestran señales de m/z 214 $[\text{M}]^+$ y 216 $[\text{M}+2]^+$ con abundancias relativas de 51% y 49% respectivamente que evidencian la presencia de Br, un pico base de m/z 135 y una señal de m/z 105.

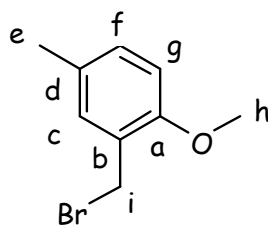


Figura 23. Asignaciones para el 2-(bromometil)-1-metoxi-4-metilbenceno (22).

En **RMN ¹H (400 MHz)** se observan las siguientes señales (δ en ppm): **e** 2.27 (s, 3H, -CH₃), **h** 3.86 (s, 3H, φ -O-CH₃), **i** 4.54 (s, 2H, -CH₂-Br), **g** 6.77 (d, 1H, fenilo, $^3J_{orto} = 8.4$ Hz), **f** 7.07 (dd, 1H, fenilo, $^4J_{meta} = 1.6$ Hz, $^3J_{orto} = 8.4$ Hz), **c** 7.13 (d, 1H, fenilo, $^4J_{meta} = 2.0$ Hz).

En **RMN ¹³C (100 MHz)** se observan las siguientes señales (δ en ppm): **e** 20.30 (φ -CH₃), **i** 29.26 (-CH₂-Br), **h** 55.65 (O-CH₃), **g** 110.89 (C6), **b** 125.71 (C2), **d** 129.87 (C4), **f** 130.56 (C5), **c** 131.43 (C3), **a** 155.34 (C1).

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2964.69, 2861.12 (ν_{s} , $\delta_{\text{as,s}}\text{CH}_3$); 2834.55 ($\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$); 3002.98 (νCH aromático); 1614.21, 1587.57, 1503.93, (oscilación estructural de φ); 808.55 (trisustitución 1:2:4); 585.58($\nu\text{C-Br}$); 1259.56 ($\nu_{\text{as,s}}=\text{C-O-C}$).

El siguiente paso en la ruta consistió en la preparación del nitrilo bencílico **16**, materia prima clave de la síntesis, mediante una reacción de sustitución nucleofílica. La técnica empleada es la descrita en la tesis doctoral de Ávila-Zárraga²⁹ (figura 24). Una vez obtenido puro el intermediario **22** esta reacción fue explorada de nueva cuenta obteniendo transformación completa al cabo de 2 horas y 45 minutos. El ión cianuro es un nucleófilo ambidentado, es decir, ambos átomos poseen pares electrónicos libres para atacar un centro electrofílico. Los posibles productos de esta reacción son el nitrilo (R-CN) y el isocianuro (R-NC)^{20b}, sin embargo, con las condiciones de reacción empleadas se favorece la formación del producto termodinámico, que es aquel formado por el ataque de la porción más básica del nucleófilo: el átomo de carbono^{20b}.

Es importante mencionar que la señal en RMN-¹H correspondiente a los protones del metileno bencílico **i** de la materia prima **22** se encuentra desplazada a menor campo ($\delta = 4.54$ ppm) con respecto a la señal correspondiente al mismo grupo de protones del producto **16** ($\delta = 3.65$ ppm). La mayor desprotección de los hidrógenos α al bromuro con respecto a aquellos de nitrilo evidencia la mayor electronegatividad del este grupo, sin embargo, el grupo ciano posee un carácter electroattractor suficiente para dar carácter ácido a los hidrógenos α . Este mismo fenómeno también se evidencia en el desplazamiento químico de las

señales del carbono base de bromuro (*i*, $\delta = 29.26$ ppm), que se encuentra más desprotegido con respecto al carbono base de cianuro (*i*, $\delta = 20.36$ ppm).

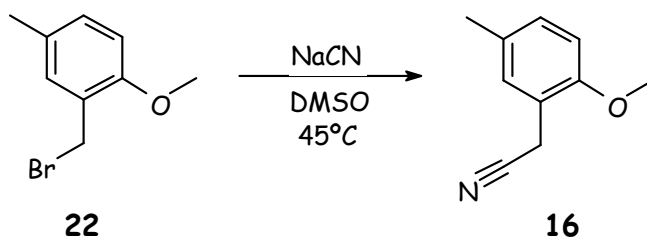


Figura 24. Preparación del intermediario clave 2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (16).

El producto aislado fue purificado por destilación a presión reducida obteniéndose un líquido incoloro con rendimiento global del 82 %.

En **EMIE** se observa una señal de m/z igual a $161[M]^+$, que es el pico base del espectro. Además, se observan señales intensas de m/z 146 y 130.

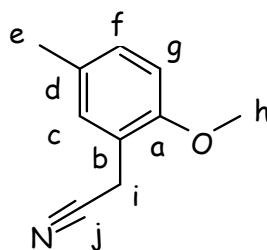


Figura 25. Asignaciones para el 2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (16).

En **RMN 1H (400 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **e** 2.29 (s, 3H, φ -CH₃), **i** 3.65 (s, 2H, -CH₂-CN), **h** 3.83 (s, 3H, O-CH₃), **g** 6.80 (d, 1H, fenilo, $^3J_{orto} = 8.4$ Hz), **f** 7.11 (dd, 1H, fenilo, $^3J_{orto} = 8.4$ Hz, $^4J_{meta} = 2.0$ Hz) **c** 7.17 (s, 1H, fenilo).

En **RMN ^{13}C (100 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **e** 18.52 (φ -CH₃), **i** 20.36 (-CH₂-CN), **h** 55.48 (O-CH₃), **j** 110.27 (C-N), **g** 118.18 (C6), **b** 118.19 (C2), **d** 129.64 (C4), **e** 129.79 (C5), **c** 130.11 (C3), **a** 154.58 (C1).

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2863.65, 1464.34, 1382.04 vibraciones ν_s , $\delta_{\text{as,s}}\text{CH}_3$; 2933.17, 2838.22 vibraciones $\nu_{\text{as,s}}\text{CH}_2$; 2250.10 vibración $\nu\text{C}\equiv\text{N}$; 3005.50 vibración νCH aromático; 1614.47, 1505.63, oscilación estructural de φ ; 1256.87, 1032.43 vibraciones $\nu_{\text{as,s}}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$.

Cabe destacar que la señal en RMN- ^{13}C del carbono **j**, constituyente del grupo ciano, presenta un perfil característico: es una señal más pequeña y ancha que la señal de un carbono cuaternario de hidrocarburo; esto se debe al efecto de relajación cuadrupolar inducida por el átomo de nitrógeno vecino³⁰.

El siguiente paso fue la preparación del yoduro homoolílico **25**, agente alquilante para la siguiente reacción de la síntesis. Esta sustancia fue preparada siguiendo la técnica de Julia modificada por Biernacki y Gdula. El primer paso para la síntesis de **25** consistió en la preparación del reactivo de Grignard yoduro de metilmagnesio. Posteriormente, este compuesto se hizo reaccionar con la ciclopropilmetilcetona dando como producto el alcóxido de magnesio correspondiente. A continuación este aducto se sometió a hidrólisis ácida para formar el alcohol correspondiente, que en estas condiciones da origen a un carbocatión terciario promoviéndose así la apertura del anillo ciclopropánico asistida por el ión yoduro para dar origen así al enlace doble (*figura 26*); el hecho de que la apertura del anillo asistida por el ión yoduro esté favorecida sobre la reacción de ataque nucleofílico puede explicarse en términos de la teoría de reactividad de ácidos y bases duros y blandos (HSAB)^{20c,31}. Según esta teoría las bases duras reaccionan preferentemente con ácidos duros y las bases blandas reaccionan con ácidos blandos; el ión yoduro es una base de Lewis blanda y muy poco básica hacia el protón³¹, mientras que el sitio electrofílico (orbital p vacío) es

un ácido de Lewis duro (ácido tipo α)³¹, por lo cual es de esperarse que la reacción entre ambos no sea significativa. Además existe el factor de tensión estructural asociado al anillo ciclopropánico. La apertura del anillo alivia esta tensión sobre el sistema a la vez que el orbital p vacío vecino permite el acomodo necesario de electrones durante el proceso. El producto recuperado fue purificado por destilación a presión reducida obteniéndose un líquido incoloro con un rendimiento global del 90%.

En **EMIE** se observan señales intensas de m/Z 210 $[M]^+$, 83 $[M-I]$ que corresponde al pico base del espectro, y de m/Z 55.

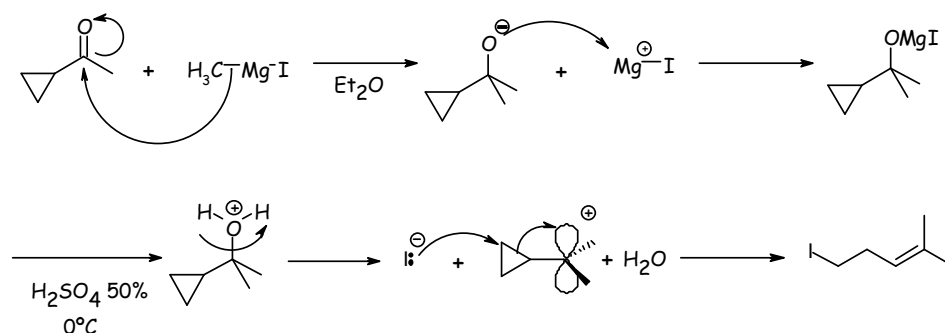


Figura 26. Mecanismo de la reacción de síntesis del 5-yodo-2-metilpent-2-eno (25).

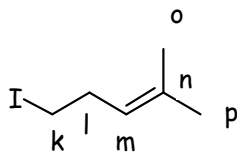


Figura 27. Asignaciones para el 5-yodo-2-metilpent-2-eno (25).

En **RMN ^1H (300 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **o** 1.69 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), **p** 1.61 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), **l** 2.57 (c, 2H, $-\text{CH}_2$; $^3J_{\text{vic}} = 7.5$ Hz), **k** 3.10 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-I}$; $^3J_{\text{vic}} = 7.5$ Hz), **m** 5.09 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$, $^4J_{\text{alílico}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{vic}} = 7.2$ Hz).

En **RMN ^{13}C (75.5 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **k** 5.58 ($-\text{CH}_2\text{-I}$), **l** 32.45 (CH_2), **m** 123.03 (CH), **n** 134.27 ($=\text{C}-\text{Me}_2$), **o** 17.89 (CH_3 cis), **p** 25.61 (CH_3 trans).

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2968.70, 2927.12 vibraciones $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$; $\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$; 1376.89 vibración $\delta_s\text{CH}_3$; 1446.57 vibración ν - $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$; 1669.61 vibración ν $\text{C}=\text{C}$ tri-sustituido.

Una vez preparado el agente alquilante **25** se emprendió la exploración de la reacción de α -alquilación del nitrilo bencílico **16**. La técnica elegida para efectuar esta transformación fue la generación *in situ* del anión cuasialénico empleando una base fuerte. Dicho anión se hace reaccionar con el haluro apropiado para dar el nitrilo α -alquilado. Se ha reportado que los dialquilamidos de litio permiten formar de manera predominante nitrilos secundarios, aunque no es posible evitar del todo la formación del producto dialquilado¹⁴. Esta limitación en la técnica radica en el hecho de que el anión del nitrilo α -alquilado (nitrilo secundario) es más estable que el anión del nitrilo primario (figura 28). Por tanto, independientemente de la base empleada, las condiciones de reacción que

aumenten la proporción de producto monoalquilado son aquellas que permitan la acumulación del producto cinético, es decir, tiempos de reacción cortos y temperaturas bajas^{20d}. Estas condiciones de reacción y el uso de una base fuerte hacen que la posible reacción de adición entre el anión cuasialénico y el nitrilo no este favorecida. Un factor adicional, que también juega un papel importante en esta reacción en particular, es la estequiometría del agente alquilante, por las razones de estabilidad del anión secundario anteriormente expuestas. Fue por esto que decidimos no adicionar exceso de haluro homodifílico.

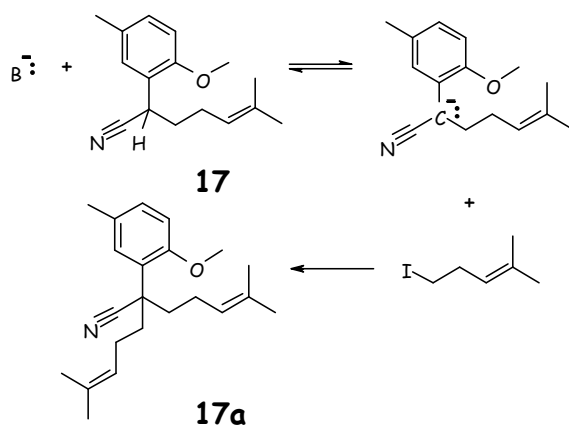


Figura 28. Reacción de dialquilación del nitrilo α -alquilado 16.

Esta reacción fue explorada haciendo uso de varias bases diferentes: los amiduros de litio de la pirrolidina, morfolina, hexametildisililazano (HMDSA) y piperidina, y fenil litio. De todas estos sistemas básicos el que ofreció la mayor proporción de nitrilo secundario fue el de morfolina (figura 29). En cuanto al uso de bases nitrogenadas, las reacciones llevadas a cabo con HMDSA y piperidina mostraron un perfil en cromatografía en capa fina analítica (CCFA) semejante; a los 30 minutos de reacción se observó la presencia de producto dialquilado ($r_f=0.766$) en proporción aproximada de 1:1 con respecto al producto monoalquilado

($r_f=0.688$); la conversión fue incompleta en el caso de HMDSAL, mientras que transformación en el caso de la piperidina sí lo fue. La reacción de alquilación usando pirrolidina presentó una proporción aproximada de 5:1 monoalquilado/dialquilado con transformación completa de la materia prima, en congruencia con los resultados reportados por Luján-Montelongo en su tesis de licenciatura³².

Se propuso el empleo de un sistema con mayor carácter básico, que a la vez ofreciera un impedimento estérico importante, a fin de lograr que la reacción fuera cuantitativa y que al mismo tiempo se favoreciera la formación del nitrilo secundario; por estas razones decidimos usar fenil litio. Para el caso de esta reacción el análisis de CCFA a los 15 minutos presentó una banda correspondiente a un producto poco polar con $r_f=0.934$, una banda con $r_f=0.803$ correspondiente al producto dialquilado, una banda con $r_f=0.639$ debida a la presencia de materia prima y una bana con $r_f=0.377$. No fue posible detectar la presencia del producto monoalquilado. El fenil litio, a pesar de ser voluminoso, tiene una alta basicidad y un carácter nucleofílico muy importante, factores mismos que son responsables de la formación directa del producto dialquilado y otros subproductos.

Para concluir la exploración de las reacciones de alquilación usando bases nitrogenadas decidimos usar el amiduro de litio de la morfolina, esto motivado por el hecho de que el ángulo de enlace C-N-C en la molécula de este compuesto es mayor que el ángulo correspondiente en la molécula de piperidina y de pirrolidina, lo cual se traduce en un aumento en el impedimento estérico, manteniendo la fuerza básica constante. Se permitió que la reacción avanzara

hasta que fueron detectables trazas del subproducto **17a** en CCFA, lo cual ocurre a los 45 minutos. Para esta reacción se obtuvo una proporción 8.4:1 monoalquilado/dialquilado, mejorando la proporción obtenida mediante el uso del sistema del amiduro de litio de la pirrolidina. Sin embargo, esta reacción no procedió de manera cuantitativa; la transformación total (ambos productos) fue del 37%. Cabe señalar que para los análisis en CCFA se utilizó una mezcla eluyente de hexano/acetato de etilo en proporción 9:1.

El producto **17** fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa, obteniéndose un líquido espeso color ámbar con un rendimiento global del 33 %.

El análisis de **EMIE** de la fracción menos polar recuperada de la cromatografía en capa fina preparativa muestra una señal de m/z 325 $[M]^+$, que corresponde a la masa nominal del subproducto dialquilado **17a**. Se observan además señales intensas de m/z 243 $[M-C_6H_{10}]^+$ y 83 $[C_6H_{11}]^+$.

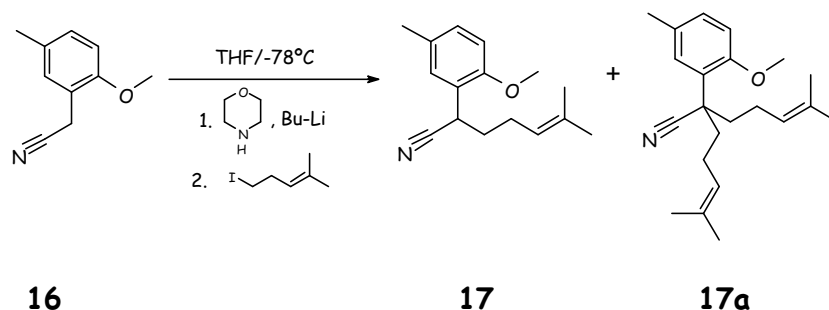


Figura 29. Reacción de α -alquilación. Síntesis del (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (**17**).

En **EMIE** se observa una señal de m/z 243 que corresponde al ión molecular y es, a su vez, el pico base del espectro. Además, se observan señales de m/z 173 y 161.

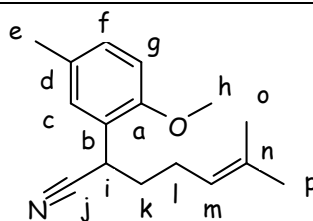


Figura 30. Asignaciones para el (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (17).

En **RMN ^1H (300.2 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **p** 1.62 (d, 3H, -CH₃, $^4J_{\text{alílico}} = 0.9$ Hz), **o** 1.70 (d, 3H, -CH₃, $^4J_{\text{alílico}} = 1.2$ Hz), **k** 1.87 (m, 2H, -CH₂-), **l** 2.18 (c, 2H, -CH₂- alílico, $^3J_{\text{vic}} = 7.2$ Hz), **e** 2.30 (s, 3H, φ -CH₃), **h** 3.82 (s, 3H, φ -OCH₃), **i** 4.14 (dd, 1H, CH, $J = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{vic}} = 6.0$ Hz), **m** 5.09 (m, 1H, -CH=, $^3J_{\text{vic}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{alílico}} = 1.5$ Hz), **g** 6.77 (d, 1H, fenilo, $^3J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz), **f** 7.07 (m, 1H, fenilo, $^3J_{\text{orto}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{meta}} = 2.4$ Hz), **c** 7.19 (d, 1H, fenilo, $^4J_{\text{meta}} = 2.1$ Hz).

En **RMN ^{13}C (75.5 MHz)** se observan las siguientes señales δ (ppm): **o** 25.76 (CH₃ cis), **p** 17.76 (CH₃ trans), **l** 25.72 (CH₂ alílico), **i** 30.87 (CH), **k** 33.85 (CH₂), **e** 20.46 (φ -CH₃), **h** 55.56 (O-CH₃), **g** 110.98 (C₆), **j** 121.42 (C-N), **m** 122.31 (HC=), **b** 124.03 (C₂), **c** 128.93 (C₃), **f** 129.43 (C₅), **n** 130.19 (=C-Me₂), **d** 133.49 (C₄), **a** 153.99 (C₁).

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2860.97 vibración $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$; 2838.22 vibración $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$; 2239.81 vibración $\nu\text{C}\equiv\text{N}$; 1613.37, 1504.42, oscilación estructural de φ ; 809.42, 881.03 trisustitución 1,2,4; 1251.64, 1032.48 vibraciones $\nu_{\text{as,s}} =\text{C}-\text{O}-\text{C}$; 1673.34 vibración $\nu\text{RHC}=\text{CR}_2$.

Cabe resaltar que la multiplicidad de la señal en el espectro de RMN- ^1H de los protones del metileno **k** ($\delta=1.87$ ppm) se debe a efectos diastereotópicos derivados de la presencia de un centro quiral α a este grupo³³. También es de resaltar el hecho de que las señales en RMN- ^{13}C de los carbonos **i** ($\delta= 30.87$ ppm) y **j** ($\delta=$

121.42 ppm) en **17** se encuentran desplazadas 10 unidades a campo más bajo respecto a las mismas señales derivadas del sustrato **16** (*i*, δ = 20.36 ppm; *j* δ = 110.27 ppm) debido a que el átomo enlazado al carbono *i*, un carbono con hibridación sp^3 de la cadena homoolílica, es más electronegativo que el hidrógeno que fue reemplazado^{34, 35}; esto produce un nuevo ambiente electrónico alrededor de los núcleos vecinos en el cual se ven sujetos a mayor desprotección.

La última parte de la síntesis consistió en la preparación del precursor inmediato del (+/-)-elvirol, el (+/-)-2-(2metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (**18**), sustancia preparada mediante una reacción de α -alquilación al grupo ciano del nitrilo secundario **17**. Dada la naturaleza del sustrato esta reacción es mucho más simple que la reacción de α -alquilación previa ya que sólo existe un hidrógeno ácido α al grupo ciano, que puede hacerse reaccionar con una base no nucleofílica suficientemente fuerte, como el hidruro de sodio, para generar el anión del nitrilo secundario, que a su vez se hace reaccionar con yodometano para dar como producto el intermediario **18**. En primer lugar probamos el hidruro de sodio (1.5 equivalentes) como una base candidato para efectuar la transformación, sin embargo, haciendo un análisis de CCFA a los 30 y 60 minutos de reacción no se detectó la formación de producto. Intentamos nuevamente esta reacción, ahora usando 2 equivalentes de la misma base, obteniendo el mismo resultado.

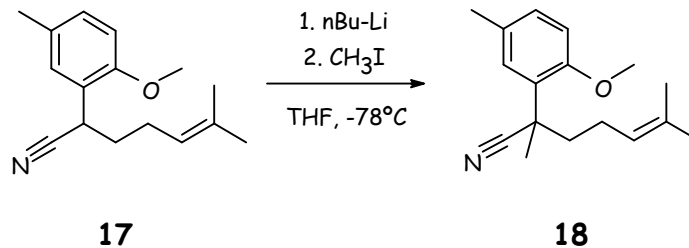


Figura 31. Reacción de α -alquilación del nitrilo secundario 17. Síntesis del (+/-)-2-(2metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (18).

Pensando que probablemente el hidruro de sodio podría encontrarse deteriorado exploramos esta reacción usando otra base fuerte. El siguiente candidato fue el n-butil litio, una base suficientemente fuerte, aunque con un carácter nucleofílico importante, cuya reactividad estaba probada con usos anteriores y además es de manejo relativamente fácil. Probamos esta reacción obteniendo un 50% de transformación a los 60 minutos de reacción sin que se observara avance significativo durante la hora siguiente. Fue así que adoptamos esta técnica como el método de preparación de **18**.

El producto fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa obteniéndose un líquido espeso color ámbar con un rendimiento global del 37%. En el análisis de **EMIE** se observa una señal de m/Z 257 que corresponde al ión molecular, y cuya masa nominal corresponde a la masa del producto **18**. También se observan señales de m/Z 226, 175 y 83 correspondientes a los fragmentos mostrados en la figura 32.

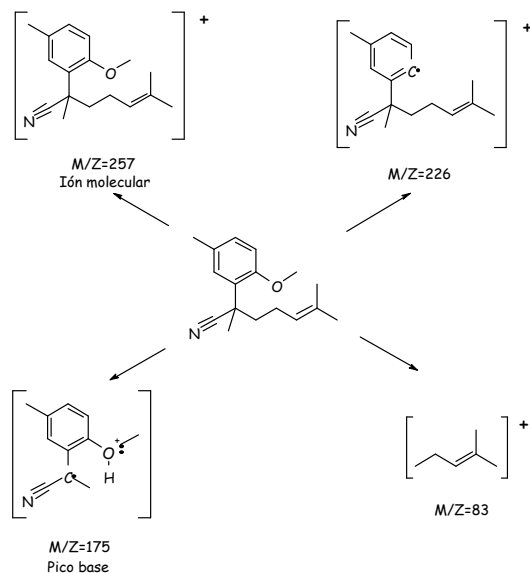


Figura 32 . Análisis del espectro de masas del (+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (18). Fragmentos propuestos para las señales cuyo valor de m/Z se indica.

En **RMN 1H (300 MHz)** se observan la siguientes señales δ (ppm): **q** 1.53 (s, 3H, -CH₃), **p** 1.65 (s, 3H, -CH₃ trans), **o** 1.77 (s, 3H, CH₃ cis), **k** 2.06 (m, 1H, -CH₂-), **k'** 2.25 (m, 1H, -CH₂-), **l** 1.90 (m, 2H, -CH₂- alílico), **e** 2.31 (s, 3H, φ -CH₃), **h** 3.84 (s, 3H, φ -OCH₃), **m** 5.09 (m, 1H, -CH=, $^3J_{vic} = 6.9$ Hz, $^4J_{alílico} = 1.5$ Hz), **g** 6.81 (d, 1H, fenilo, $^3J_{orto} = 8.1$ Hz), **f** 7.10 (m, 1H, fenilo, $^3J_{orto} = 8.4$ Hz, $^4J_{meta} = 5.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz), **c** 7.26 (d, 1H, fenilo, $^4J_{meta} = 5.3$ Hz).

En **RMN ^{13}C (75.5 MHz)** se observan la siguientes señales δ (ppm): **q** 25.28 (CH₃), **o** 25.62 (CH₃ cis), **p** 17.52 (CH₃ trans), **l** 24.48 (CH₂ alílico), **i** 41.23 (C), **k** 38.41 (CH₂), **e** 20.61 (φ -CH₃), **h** 55.41 (O-CH₃), **g** 111.87 (C₆), **j** 126.83 (C-N), **m** 122.90 (HC=), **b** 124.15 (C₂), **c** 128.47 (C₃), **f** 129.32 (C₅), **n** 129.94 (=C-Me₂), **d** 132.51 (C₄), **a** 154.96 (C₁).

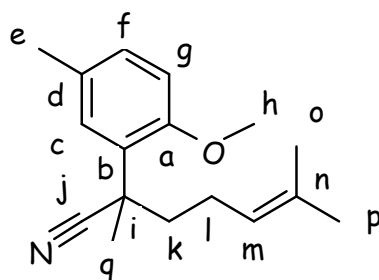
En el análisis de RMN-¹³C observa una nueva señal en $\delta = 25.28$ ppm correspondiente al carbono del nuevo grupo metilo **q**, mientras que en RMN-¹H la señal en $\delta = 4.14$ ppm, correspondiente al protón **i** α al cianuro no está presente, sin embargo, se encuentra una nueva señal en $\delta = 1.53$ ppm que integra para 3 protones y que corresponden a los hidrógenos del grupo metilo **q** β al grupo ciano. También es importante mencionar que mientras en el espectro de RMN-¹H del producto **17** la señal de los protones del metileno **k** en $\delta = 1.87$ ppm es múltiple, en el espectro de **18** se muestran dos señales múltiples independientes en $\delta = 2.06$ ppm y $\delta = 2.25$ ppm que integran cada una para un protón. Esto se debe a efectos diasterotópicos significativos resultado de la incorporación del grupo metilo a la molécula. Este grupo tiene un volumen y densidad electrónica mayores con respecto al hidrógeno **i** sustituido, factores ambos que modifican el ambiente electrónico en la vecindad de los protones α al centro estereogénico con la suficiente intensidad para lograr que la señal múltiple de los protones **k** en el sustrato **17** se desdoble en dos señales múltiples independientes en el producto **18**. El cambio en el desplazamiento químico de los protones diasterotópicos hacia campo más bajo se debe al efecto inductivo del grupo metilo.

También es importante notar que los desplazamientos químicos de los carbonos **i**, **j** y **k** en la molécula **18** se ven desplazados a campo más bajo como resultado de la mayor desprotección a la que se encuentran sometidos estos núcleos a causa de la mayor electronegatividad del sustituyente incorporado³⁴. Para el caso del carbono **i**, no sólo el factor inductivo contribuye al cambio en el desplazamiento químico sino también la ausencia de la interacción γ *syn*-clinal, tipo van der

Waals, con el hidrógeno vinílico³⁵; esta interacción tiende a desplazar a mayor campo las señales en ¹³C.

CARBONO	Producto	
	17	18
a	153.99	154.96
b	124.03	124.15
c	128.93	128.47
d	133.49	132.51
e	20.46	20.61
f	129.43	129.32
g	110.98	111.87
h	55.56	55.41
i	30.87	41.23
j	121.42	126.83
k	33.85	38.41
l	25.72	24.48
m	122.31	122.90
n	130.19	129.96
o	25.76	25.62
p	17.76	17.52
q		25.28

PROTÓN O GRUPO DE PROTONES	Producto	
	17	18
c	7.19	7.26
e	2.30	2.31
f	7.07	7.10
g	6.77	6.81
h	3.82	3.84
i	4.14	
l	2.18	1.90
k	1.87	2.06
k'		2.25
m	5.09	5.07
o	1.70	1.77
p	1.62	1.65
q		1.53



18 R=Me

17 R=H

Figura 33 . Asignación de los carbonos y grupos de protones de las moléculas **17** y **18**; tablas comparativas de los desplazamientos químicos de RMN-¹³C y RMN-¹H.

En **IR** se observan las siguientes bandas (cm^{-1}): 2967.35, 2859.79 vibraciones $\nu_{as,s}CH_3$; 1378.26 vibración δ_sCH_3 ; 1454.25 vibraciones δCH_3 y δCH_2 ; 2926.20 vibración $\nu_{as}CH_2$; 2233.74 vibración $\nu C\equiv N$; 1609.71, 1502.30, oscilación estructural de φ ; 810.31, 882.73 trisustitución 1,2,4; 1244.41, 1028.86 vibraciones $\nu_{as,s} =C-O-C$; 1670 vibración $\nu RHC=CR_2$.

Por último, cabe señalar que el rendimiento global de la síntesis del precursor fue del 4.54%.

CONCLUSIONES

- La reacción de bromometilación directa de anillos aromáticos empleada permitió efectuar la regiodiferenciación necesaria en la molécula de *1-metoxi-4-metilbenceno* **(20)**.
- La reacción de α -alquilación del *2-(2-metoxi-5-metil)acetonitrilo* **(16)** se efectuó de manera controlada para dar como producto mayoritario el *(+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo* **(17)**.
- La evidencia espectroscópica indica que logramos preparar y obtener puro el precursor inmediato *(+/-)-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo* **(18)**, cumpliéndose así el objetivo de este trabajo.

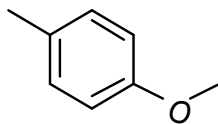
PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Aspectos técnicos generales

- Los reactivos y disolventes empleados fueron adquiridos a través de las casas comerciales Sigma, Aldrich, JT Baker, Mallinckrodt y Merck. El nitrógeno gas fue adquirido a través de la casa Praxair.
- Los disolventes usados para las cromatografías en capa fina analítica y preparativa son grado QP y fueron destilados previamente a su empleo.
- Para eliminar la humedad presente en el Tetrahidrofurano (THF) éste se calentó a reflujo en presencia de laminillas de Na metálico y de benzofenona como indicador de sequedad. El disolvente seco fue utilizado previa destilación.
- Las bases de nitrógeno (pirrolidina, morfolina, piperidina) fueron tratadas con 5% en peso de CaH_2 durante 12 horas para eliminar la humedad. Fueron utilizadas previa destilación.
- Para el monitoreo del avance de las reacciones se emplearon placas de cromatografía en capa fina analítica marca Merck CF_{600} con respaldo de aluminio.
- Para las purificaciones mediante cromatografía en capa fina preparativa se emplearon placas de 20x20cm preparadas con sílica gel Merck F60.
- **IR.** Los espectros se obtuvieron con un aparato Perkin Elmer 1600FT, empleando la técnica de película de CHCl_3 .

-
- **RMN.** Los espectros se obtuvieron con un espectrómetro *Varian Unity Innova* de 300 y 400 MHz para ^1H y 75.5 y 100 MHz para ^{13}C . Se usó CDCl_3 como disolvente.
 - **EMIE.** Los espectros fueron obtenidos con un aparato acoplado CG-EM. *Cromatografía de gases:* Aparato Hewlett-Packard Modelo 5890 Serie II; columna HP 5MS. *Espectrometría de masas:* Aparato JEOL SX-102, de doble sector; introducción directa o por cromatografía de gases. La energía de ionización empleada fue de 70 eV.

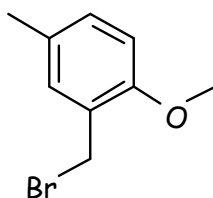
8.2 Síntesis



1-metoxi-4-metilbenceno (19)

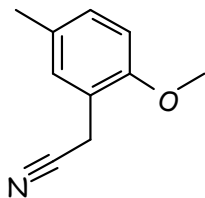
Se disolvieron 20.5 g (0.0916 mol) de KOH finamente molido en 50 mL de DMSO y se mantuvieron en agitación dentro de un matraz bola a temperatura ambiente hasta que se desarrolló una coloración ámbar intensa. A esta mezcla se añadieron 10 g (0.0916 mol) de p-cresol, se cerró el matraz con un septo de goma y se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Después, se colocó el matraz con la mezcla en un baño de hielo hasta que se formó una escarcha ligera de DMSO en el borde de contacto de la superficie del líquido con el recipiente. En estas condiciones se inyectaron 5.758 mL de yodometano (0.0925 mol) a través del septo y se inició la agitación. Se permitió que la reacción se efectuara en estas condiciones durante 15 minutos; una vez transcurridos, se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos más. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatoplaaca analítica hasta confirmar que la transformación había sido completa. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla de reacción fue vertida en 100 mL de disolución saturada y fría de NaCl. El producto se extrajo con 6 porciones de 25 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron y fueron lavados con 6 porciones de 25 mL de disolución saturada y fría de NaCl. Se colectó la fase orgánica y se secó con suficiente NaSO₄. A continuación el producto se concentró y se purificó mediante

destilación a presión reducida (temperatura de destilación: 55°C, 10.0 mmHg) obteniéndose un líquido puro incoloro con un rendimiento del 89%.



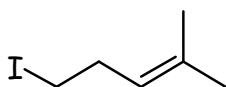
2-(2-bromometil)-1-metoxi-4-metilbenceno (21)

A una mezcla de 1-metoxi-4-metilbenceno (8.80 g, 0.07201 mol), paraformaldehído (2.38 g, 0.07931 mol) y 40 mL de ácido acético glacial se añadieron 24.45 mL de una disolución de HBr al 30% en ácido acético (0.1226 mol de HBr). Se calentó durante 1 hora a 40°C, y al final la mezcla de reacción se vertió en agua. A continuación se neutralizó el ácido con NaHCO₃, se vertió la mezcla en un embudo de separación y se recuperó la fase del halogenuro. La fase acuosa restante fue extraída 5 veces con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con disolución al 5% de NaHCO₃ hasta la neutralización completa de cualquier traza de ácido. Las fases del halogenuro y de acetato de etilo se reunieron, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El producto fue purificado mediante destilación a presión reducida (temperatura de destilación: 131°C, 10.0 mmHg). Se obtuvo un líquido puro incoloro e irritante con un rendimiento del 51%.



2-(2-metoxi-5-metilfenil)acetonitrilo (15)

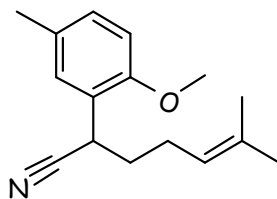
Se disolvieron 3.5 g de NaCN (0.072 mol) en el menor volumen posible de DMSO (aprox. 100 mL). Esta disolución se enfrió en hielo y se añadieron 14 g (0.0654 mol) del bromuro bencílico puro. Se dejó reaccionar durante 2 horas y 45 minutos a 45°C. A continuación la mezcla de reacción fue vertida en una disolución saturada fría de NaCl. La fase acuosa fue extraída con 5 porciones de acetato de etilo; posteriormente la fase orgánica fue lavada con 5 porciones de disolución de NaCl saturada. El producto fue recuperado por concentración y purificado por destilación a presión reducida (temperatura de destilación: 147°C, 10.0 mmHg). Se obtuvo un líquido puro incoloro con un rendimiento global del 82%.



5-yodo-2-metilpent-2-eno (25)

En un matraz bola de una boca equipado con un embudo de adición de presión compensada y un refrigerante se pesaron 6.35 g de limadura de Mg°. El sistema fue evacuado con nitrógeno y a continuación se añadieron 20 mL de éter etílico anhidro. A esta suspensión se añadió, gota a gota, una disolución de 38.8 g (0.26 mol) de CH₃I en 10 mL de éter anhidro, con agitación vigorosa. Al principio se

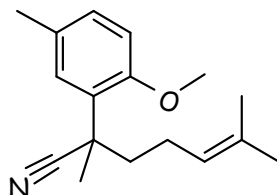
añadió sólo lo suficiente para permitir el inicio de la reacción y el establecimiento de un reflujo suave; una vez iniciada, se continuó con la adición hasta que todo el Mg fue consumido (alrededor de 3 horas). Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de 20 g (0.23 mol) de ciclopropilmetilcetona en 10 mL de éter anhidro, con agitación vigorosa; la mezcla continuó en agitación durante 2 horas más. En seguida, se adicionaron lentamente 50 mL de una disolución de H₂SO₄ al 50% con agitación constante y en baño de hielo. El producto de esta reacción se recuperó por extracción múltiple con éter etílico (5 porciones de 20 mL). Los extractos orgánicos fueron reunidos y lavados con 2 porciones de 25 mL de NaHCO₃ al 5%, después con 2 porciones de 25 mL de NaHSO₃ y por último con 2 porciones de 25 mL de disolución saturada de NaCl. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada por evaporación del disolvente. El producto crudo fue purificado por destilación a presión reducida (temperatura de destilación: 68-70°C, 1.0 mmHg). Se obtuvo un líquido incoloro puro con un rendimiento global del 90%.



2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (16)

Se añadieron 4 mL de THF seco a un matraz bola de una boca, cerrado con un septo de goma y purgado con N₂; en éste se disolvieron de 97.4 mg (1.12 mmol) de morfolina seca. Esta mezcla se enfrió a -78°C sumergiendo el matraz de reacción en una mezcla refrigerante con hielo seco -toda la reacción se lleva a cabo a esta temperatura-. A continuación se inyectaron lentamente 466 µL (0.7453 mmol) de butil litio en agitación; se permitió que los componentes reaccionaran durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se añadió gota a gota una disolución de 100 mg (0.6211 mmol) del nitrilo bencílico en 2 mL de THF seco. Se permitió que la reacción transcurriera durante 15 minutos; posteriormente, se añadió en una intención una disolución de 0.13 g (0.6211 mmol) de halogenuro de homoisoprenilo en 4 mL de THF seco. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en placa fina analítica. La reacción fue detenida una vez detectada la presencia de producto dialquilado (a los 45 minutos de reacción). La reacción fue detiene vertiendo la mezcla en 10 mL de disolución al 5% de NH₄Cl; la emulsión acuosa resultante fue extraída con 5 porciones de 7 mL de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con 3 porciones de 5 mL disolución saturada de NaCl y se secaron con suficiente Na₂SO₄. El producto se concentró por evaporación del disolvente.

El producto fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa (5 eluciones con una mezcla 100 mL hexano + 1 mL acetona). Se obtuvo un líquido puro color ámbar con un rendimiento global del 33%.



2-(2-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilhept-5-enonitrilo (17)

Se inyectó en un matraz bola de 5 mL, cerrado con un septo de goma y con atmósfera de N₂, una disolución de 20 mg (0.0823 mmol) de materia prima **16** en 1 mL de THF seco; el sistema fue colocado en un baño refrigero a -78°C (la reacción se llevó a cabo en su totalidad a esta temperatura). A continuación se añadieron 123.5 µL (0.1646 mmol) de una disolución 1.6 M de butil litio en hexano al sistema mediante inyección; esta mezcla se dejó reaccionar, en agitación vigorosa, durante 15 minutos. Al término de este tiempo se inyectaron 15.4 µL (0.2469 mmol) de yodometano y se dejó que la reacción procediera durante 2 horas. Al término de este tiempo la reacción fue detenida añadiendo primero 1 mL de agua destilada y después 2 mL de disolución de NH₄Cl al 5%; esta mezcla fue vertida en 8 mL de la misma disolución de NH₄Cl y fue extraída con 6 porciones de 7 mL de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos fueron lavados con 2 porciones de disolución saturada de NaCl, fueron secados con suficiente Na₂SO₄ y el producto crudo fue concentrado por evaporación del disolvente. El producto fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa (4 eluciones

con hexano en primer lugar y 2 eluciones con una mezcla 100 mL hexano + 1 mL acetona en segundo lugar). Se obtuvo un producto puro líquido color ámbar con un rendimiento global del 37%.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Encyclopedia of Terpenoids*. Glasby, J.S. Wiley, 1982.
2. "Sesquiterpene Biosynthesis: Cyclization Mechanisms". En *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Ed. Cane, E.D. Vol. 2. U.K.: Elsevier, 1999. pp 156-165.
3. De Oliveira, M.; Andrade, O.S. *J. Pharm Sci.* **1961** (50), 780-782.
4. Bohlmann, F.; Grenz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1005-1006.
5. "Monocarbocyclic Sesquiterpenes". En *The Total Synthesis of Natural Products*; Ed. ApSimon, J. Vol. 5. E.U.: John Wiley & Sons, 1983. pp 35-45.
6. (a) Fusetani, N.; Sugano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Experientia* **1987** (43), 1234-1235. (b) Wright A.E.; Pomponi, S.A.; McConnell, O.J.; Kohmoto, S.; McCarthy, P.J. *J. Nat. Prod.* **1987** (50), 976-978. (c) Takamatsu, S.; Hodges, T.W. Rajbhandari, I.; Gerwick, W.H. Hamann, M.T.; Nagle, D.G. *J. Nat. Prod.* **2003** (66), 605-608. (d) Chen, C.-Y.; Shen, Y.-C.; Chen, Y.-J.; Sheu, J.-H.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **1999** (62), 573-576.
7. McEnroe, F.J.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1978** (34), 1661-1664.
8. (a) Rimpler, H.; Hansel, R.; Kochendorfer, L. *Z. Naturforsch.* **1970**, (25), 995; *Chem. Abstr.* **1971**, (74), 13288c. (b) Aguilar, M. I.; Delgado, G.; Bye, R.; Linares, E. *Phytochemistry* **1993** (33), 1161-1163. (c) Manguro, L. O. A.; Mukonyi, K. M.; Githiomi, J. K. *Planta Med.* **1996** (62), 84-85. (d) Mata, R.; Martínez, E.; Bye, R.; Morales, G.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Maiese, W. M.; Timmermann, B. *J. Nat. Prod.* **2001** (64), 911-914.

-
9. Voet, J.; Voet, D.; Pratt, C.W. Principles of biochemistry. John Wiley & Sons, E.U.: 1999, pp:599-603.
 10. Newman, A.A. Chemistry of terpenes and terpenoids. Academic Press, 1977
 11. Bohlmann, F.; Körnig, D. *Chem Ber.* **1974** (107), 1777-1779.
 12. Dennison, N. R.; Mirrington, R.N.; Stuart, A.D. *Aust. J. Chem.* **1975** (28), 1339-1343.
 13. Ono, M.; Suzuki, K.; Tanikawa, S.; Akita, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001** (12), 2597-2604.
 14. Watt, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, (9), 707-710.
 15. (a) Cuvigny, T.; Larchevêque, M.; Normant, H.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1174. (b) Debal, A. Cuvigny, T.; Larchevêque, M. *Syn.* **1976**, 391-393.
 16. Motokura, K.; Nishimura, D.; Fujita, N.; Mori K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem Soc.* **2004** (126), 5662-5663.
 17. Motokura, K.; Fujita, N.; Mori K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* **2005** (46), 5507-5509.
 18. Greene, T.W.; Wuts, P.G.W. Protective groups in Organic Synthesis. 3a ed. John Wiley & Sons, E.U.:1999. pp 23-24, 249-250.
 19. *Org. Synth. Coll.* Vol 4, p 836; Vol 31, p 90.
 20. March, J. Advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms and structure. 4a ed. John Wiley & Sons, E.U.:1992. pp:
 - a) 550
 - b) 365-368
 - c) 260-263
-

d) 214-215

21. Rathke, M.W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971** (93), 2318-2320.
22. Quelet, R.; Allard, J.; Ducasse, J.; Germain, Y.; *Bull. Soc. Chim.* **1937** (4), 1092-1095.
23. Darzens, G. *Compt. Rend.* **1939** (208), 818.
24. van der Made, A.W.; van der Made R.H. *J. Org. Chem.* **1993** (58), 1262-1263.
25. Glennon, R.A.; Salley, J. J. *J. Med. Chem.* **1981** (24), 678-683.
26. Julia, M.; Julia, S.; Guégan, R. *R. Acad. Sci.* **1959** (248), 820.
27. Biernacki, W.; Gdula, A. *Syn.* **1979**, 37-38.
28. *Org. Synth. Coll.* Vol 4, p.836; Vol 31, p.90.
29. Ávila Zárraga, J.G. Tesis Doctoral, 2000, Facultad de Química, UNAM.
30. Abraham, R.J.; Fisher, J. Introduction to NMR spectroscopy. John Wiley & Sons. E.U.: 1988. pp: 120
31. Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963** (85), 3533, 3539
32. Luján Montelongo, J.A. Tesis de Licenciatura, 2004, Facultad de Química, UNAM, p33.
33. Morrison, R.T.; Boyd, R.N. Organic Chemistry. 6a ed. Prentice Hall. E.U.: 1992. pp: 603.
34. Sylverstein, R.M.; Bassler, G.G.; Merril, T.C. Spectrometric identification of organic compounds. 5a ed. John Wiley & Sons. E.U.: 1991. pp: 234-237.
35. Günther, H. NMR spectroscopy. Basic principles, concepts and applications in chemistry. 2a ed. John Wiley & Sons. E.U.: 2001. pp: 501-504.