



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

Estudio sobre la síntesis de derivados del  
2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato  
de etilo

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Q U Í M I C A  
P R E S E N T A  
LAURA MENDOZA URRUTIA



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Profesora: Elvira Santos Santos

Vocal: Profesora: Ana Adela Sánchez Mendoza

Secretario: Profesor: Fernando León Cedeño

1er. Suplente: Profesor: Daniel Méndez Iturbide

2do Suplente: Profesora: Martha Menes Arzate

El tema aquí presentado se desarrolló en el laboratorio 203 del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.

Asesor

---

Q. Fernando León Cedeño

Supervisor Técnico

---

Dra. Martha Menes Arzate

Sustentante

---

Laura Mendoza Urrutia

Con cariño:

A mi abuelita Andrea Evangelina Galicia.

**Y en memoria de mi abuelito:**

Pomposo Urrutia Trejo.

Disculpa la tardanza.

Lo conseguí.

***A mi querida familia, que siempre estuvo conmigo.***

A mi mamá Laura Urrutia Galicia y a mi papá Rubén Mendoza López, quienes me enseñaron que puedo alcanzar mis metas con estudio, trabajo y dedicación.

A mis hermanos:

Rubén, porque desde pequeño siempre me has cuidado y de ti aprendí que el que persevera alcanza.

A mi Susi, porque con tu ejemplo aprendí a asumir firmemente mi responsabilidad y a ser tenaz en todo, porque siempre me escuchaste con atención cuando más lo necesitaba.

A Rubí, mi querido pixar del cielo, por el apoyo, locuras y alegría que me has dado en la vida.

Gracias por la paciencia y confianza que depositaron en mí.

A mis amigos de la Facultad, con quienes compartí muchas angustias, tristezas y alegrías: Alan, Pedro, Ileana, Diana, Chuy, Niza, Tonatiuh, José Antonio, Adriana, Ana Lilia, Lilian, Aldo, Tania, Jessica, Mariana y María. Y a todos aquellos con quienes disfruté muchos momentos dentro de la escuela.

### ***Mis más sinceros reconocimientos***

Al Profesor Fernando León Cedeño, por todo el apoyo brindado en la realización de este proyecto, ser un gran maestro y una gran persona.

A todos mis compañeros del laboratorio 203 del Posgrado de la Facultad de Química. A Martha y a Cristina, por su gran paciencia, ayuda y por todo lo que me enseñaron; a Efraín, Ángel, Jacobo, Ricardo, Israel, Víctor, Margarita, Macías y Paul por esas tardes de pláticas de química y de buen humor.

A la Profesora Alejandrina por su apoyo y orientación y a la Tec. de Lab. Josefina, por la amabilidad que tuvieron en su trato para conmigo.

A los que laboran en la USAI, por todos los servicios y apoyos prestados. En especial a la M. en C. Margarita Romero, a la QFB. Margarita Guzmán, a la Q. Georgina Duarte y a la Q. Marisela Gutiérrez.

Y con mucho orgullo a la Universidad Nacional Autónoma de México que es la máxima casa de estudios de nuestro país, mi alma mater, forjadora de grandes investigadores.

***“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU”  
UNAM, FACULTAD DE QUÍMICA.***

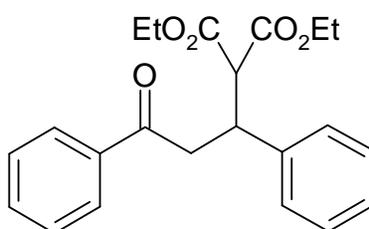
## ÍNDICE

	Página
1. Introducción	2
2. Objetivo	10
3. Antecedentes	11
4. Hipótesis	27
5. Resultados	29
6. Conclusión	62
7. Parte Experimental	64
8. Bibliografía	93

## I. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. En el 2006, los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte en México, ya que 63 888 personas fallecieron por éstos, lo que representa 12.9 % del total de las defunciones registradas [1]; por esta razón se continúan las investigaciones enfocadas en la búsqueda de tratamientos más eficaces para reducir esta enfermedad crónico degenerativa.

El objetivo de este proyecto de investigación multidisciplinario de la Universidad Nacional Autónoma de México, es el de llevar a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, la síntesis de una amplia gama de compuestos orgánicos los cuales por diversos antecedentes se espera que presenten actividad antitumoral por la posible activación del sistema inmunológico. Tal es el caso de algunas flavonas, chalconas y determinados esteroides. Una vez que se logran sintetizar estos compuestos, son entregados al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, donde se realizan las pruebas biológicas pertinentes que permiten determinar su posible actividad farmacológica. En el presente trabajo, se pretende comprobar la hipótesis de que es posible sintetizar los derivados del 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo (1) propuestos por el Dr. Juan José Mandoki Weitzner, quien es el diseñador de estas moléculas y que participa en este proyecto por parte del Departamento de Farmacología, y los cuales por sus antecedentes se espera que presenten actividad biológica.



(1)

## 1.1 Cáncer

El cáncer, que alguna vez fue considerada una enfermedad misteriosa, poco a poco se ha ido revelando a los investigadores. El desarrollo de esta enfermedad comienza a partir de una alteración genética (mutación) de una célula dentro de un tejido. Esta mutación permite a la célula proliferar desmesuradamente para finalmente formar un grupo de células con apariencia relativamente normal, pero que se reproducen a una velocidad muy alta (hiperplasia). Es raro que algunas de estas últimas células vuelvan a mutar y que lleguen a producir descendientes con un aspecto anormal (displasia). Las mutaciones posteriores de las células producidas por displasia, llevarán a la formación de un tumor, el cual puede mantenerse localizado en su lugar de origen (tumor benigno), o bien, puede invadir tejidos vecinos (tumor maligno) y establecer nuevos tumores (metástasis).

Las células cancerosas tienen algunas propiedades únicas que las ayudan a competir exitosamente contra las células normales:

- Bajo condiciones apropiadas, las células cancerosas son capaces de dividirse casi indefinidamente. Las células normales tienen un tiempo de vida limitado. Como un ejemplo de esto, se observa que células epiteliales humanas cultivadas *in vitro* son capaces comúnmente de dividirse por no más de 50 veces (número de Hayflick) [2].
- Las células normales en cultivo no se dividen a no ser que estén ancladas a un sustrato sólido al que se puedan adherir. Además, dejan de dividirse cuando han formado una monocapa continua, incluso si el medio de cultivo contiene todos los factores de crecimiento y nutrientes necesarios para que se puedan seguir dividiendo. Las células cancerosas pueden crecer independientes en un medio de cultivo semisólido, no necesitan un sustrato al que adherirse, por lo que poseen la habilidad de migrar del sitio donde se formaron; en el caso del cuerpo humano a través del torrente circulatorio, invadiendo así tejidos cercanos y formando masas en lugares propicios distantes del original [3].

Observaciones de tipo experimental y epidemiológico parecen indicar que la mayoría de los cánceres surgen como una consecuencia de un estado de inestabilidad genética celular; originado en muchos casos por exposiciones prolongadas a agentes físicos y químicos con carácter mutagénico. Las mutaciones en determinados genes, directa o indirectamente relacionados con la división celular, provocan la aparición de un cáncer [4].

Hay dos clases de genes que juegan un papel importante en el desarrollo del cáncer. Los protooncogenes, que regulan el crecimiento celular y los genes supresores tumorales, que lo inhiben. La acción coordinada de estas dos clases de genes normalmente previene que la célula presente una proliferación descontrolada. Sin embargo, cuando se presentan mutaciones, los oncogenes promueven una división celular excesiva mientras que los genes supresores tumorales al estar desactivados fallan en el bloqueo del mecanismo de división celular. En condiciones normales, la desregulación del mecanismo de control celular propicia el suicidio celular, lo que da lugar a una apoptosis o muerte celular programada. La muerte celular también resulta del acortamiento gradual de los telómeros, segmentos de ADN que se encuentran al final de los cromosomas. No obstante, la mayoría de las células tumorales se las arreglan para preservar la longitud del telómero debido a la presencia de la enzima telomerasa, la cual no se encuentra presente en las células normales.

El desarrollo de un tumor es un proceso por etapas en el que se requiere una acumulación de mutaciones en un cierto número de estos genes. Es posible que las formas alteradas de otras clases de genes también participen en la creación del cáncer, particularmente al permitir la formación de células metastásicas.

Son muchas las causas, los factores, los agentes, los procesos o hechos que parecen intervenir conjuntamente en la producción de esta enfermedad. Algunos agentes carcinógenos han sido identificados a través de estudios epidemiológicos, aunque la naturaleza exacta de su actividad a un nivel biológico permanece incierta. Algunos de estos factores incluyen sustancias químicas (tabaco, asbesto, desperdicios químicos y pesticidas entre muchos otros), hábitos

(tipo de trabajo), dietas (grasas saturadas, carne roja, sobrepeso), radiaciones ionizantes (de baja energía: rayos X y rayos  $\gamma$  o de alta energía: radiaciones  $\alpha$ ), radiaciones no ionizantes (rayos UV), etc. Para que estos factores ambientales tengan un efecto significativo, uno debe estar expuesto a ellos por un tiempo relativamente prolongado [2].

## 1.2 Tratamientos convencionales contra el cáncer

Los tratamientos convencionales para controlar y combatir el cáncer incluyen: cirugía, radiación y quimioterapia.

- La cirugía se utiliza para la escisión de un tumor. Esta es la terapia establecida para el tratamiento del cáncer más antigua y la más ampliamente utilizada. Sus desventajas incluyen (de una manera muy frecuente) el posible daño de tejidos u órganos sanos y la inhabilidad de remover células tumorales originadas por metástasis o tumores no visibles a los cirujanos. Además, como un resultado no deseado de la cirugía se puede llegar a activar una proliferación posterior de pequeños tumores que se encontraban en estado "latente" [2].
- La radiación (rayos X, rayos  $\gamma$ ) de un tumor canceroso provoca la muerte de las células cancerosas (apoptosis) preservando las estructuras celulares que rodean al tumor. Con esta terapia también se llegan a destruir las células cancerosas no visibles. Una desventaja que presenta, es que no llega a matar a las células cancerosas originadas por metástasis del tumor canceroso. El tratamiento con radiación tiene efectos secundarios. Un ejemplo de esto es la neurotoxicidad en niños, pero los pacientes con frecuencia se recuperan con mayor rapidez que con la terapia de cirugía. Otros efectos secundarios incluyen debilitamiento del sistema inmunológico y cambios en la piel.
- Quimioterapia. Se basa en la administración sistemática de medicamentos anticancerígenos que viajan a través del cuerpo por medio del sistema circulatorio. Básicamente, la quimioterapia se enfoca en destruir todas las

colonias cancerosas dentro del cuerpo del paciente, incluyendo células metastásicas. Sin embargo, la mayoría de los cánceres más comunes no se pueden curar únicamente con quimioterapia. Este tratamiento también presenta efectos secundarios, entre otros se presentan náusea, anemia, debilitamiento del sistema inmunológico, diarrea, vómito y caída del cabello. Finalmente, puede suceder que las células cancerosas desarrollen resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos.

Existen terapias auxiliares asociadas con la quimioterapia, las cuales emplean medicamentos que tratan los efectos secundarios y problemas de tolerancia producidos por la quimioterapia. Un ejemplo de esto son los antieméticos, como el *ondansetrón* o el *granisetron*, que reducen los niveles de náusea asociados con algunos agentes quimioterapéuticos. Esto aumenta la tasa de suministro del medicamento, lo que habilita al paciente para tolerar dosis más altas de medicamento que las que normalmente resistiría.

La quimioterapia es un campo contra el tratamiento del cáncer que se está desarrollando muy rápidamente, probando y seleccionando frecuentemente nuevos compuestos. Hoy en día se emplean diversos tipos de compuestos, generalmente de manera combinada para obtener mejores resultados.

El éxito de la quimioterapia depende del tipo de cáncer que se está tratando. Puede tener efectos curativos en algunos cánceres poco comunes, como es el caso del linfoma Burkitt, el tumor de Wilms, teratomas y leucemia linfoblástica; y puede ser no tan efectiva, aunque con un efecto prolongador de vida, como en el caso del cáncer de ovario, seno, próstata y cervical. Se obtienen muchos menores resultados contra el cáncer de pulmón, estómago, páncreas, riñón, vejiga, cerebro, así como en sarcomas de hueso.

Para los cánceres que se presentan como tumores de masa sólida, el tratamiento más efectivo es la cirugía; esto reduce la habilidad del tumor de crecer y de que se presente metástasis en sitios distantes del organismo. Si se logra la resección total de un tumor, no hay prácticamente ventajas al administrar medicamentos; la cirugía básicamente “remueve” la habilidad de crecer y esparcirse del tumor. Para tumores en las primeras etapas de crecimiento (I y II),

en el caso en que sean de tamaño pequeño y se pueda tener una resección total, la quimioterapia esta por demás. Cuando el tumor se encuentra en un nivel de crecimiento más avanzado (etapas III y IV), este ha alcanzado un mayor tamaño y se ha dispersado por el cuerpo a tal grado que no se puede hacer una total resección; la quimioterapia se emplea para reducir el tamaño del tumor antes de la resección o bien para eliminar el resto de las células cancerosas extraviadas en el cuerpo. Con lo anterior se observa que la quimioterapia tiene un futuro prometedor en el tratamiento de tumores en las etapas de crecimiento III y IV, junto con los canceres que han logrado diseminarse por el cuerpo (metástasis) [2].

- En una situación ideal, las células cancerosas constituirían un blanco para el sistema inmune. Existen algunos compuestos que pueden estimular el sistema inmune de una manera más o menos antitumoral. La terapia biológica (a veces llamada inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) es una adición relativamente nueva a la familia de los tratamientos para el cáncer. Las terapias biológicas utilizan el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos del cáncer.

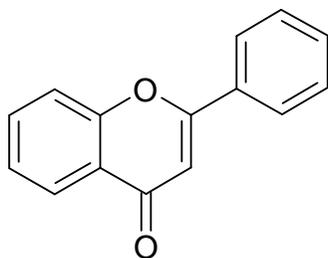
El sistema inmune es una red compleja de células y órganos que trabajan juntos para defender el cuerpo contra ataques de invasores “foráneos” o que no pertenecen al cuerpo. Esta red es una de las principales defensas del cuerpo contra las enfermedades e infecciones. El sistema inmune lucha contra la enfermedad, inclusive el cáncer, en formas diversas. Por ejemplo, el sistema inmune puede reconocer la diferencia entre las células sanas y las células cancerosas en el cuerpo y trabajar para eliminar las células cancerosas. Pero el sistema inmune no siempre reconoce las células cancerosas como “foráneas”. Además, el cáncer se puede iniciar cuando el sistema inmune deja de funcionar o cuando no funciona adecuadamente. Las terapias biológicas están diseñadas para reparar, estimular o mejorar las respuestas del sistema inmune.

Estas terapias para tratar el cáncer intentan disminuir los efectos debilitantes de las terapias convencionales; pero al igual que en las otras terapias de tratamiento del cáncer, algunas veces se presentan efectos secundarios. Los efectos secundarios, varían de un agente a otro y de paciente en paciente. Algunos medicamentos pueden presentar ronchas o inflamación en el sitio en donde se inyectan, algunos otros pueden causar síntomas similares a los de la gripe, entre ellos, fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, pérdida del apetito, fatiga, dolor de huesos y dolores musculares. La presión de la sangre puede también afectarse [5].

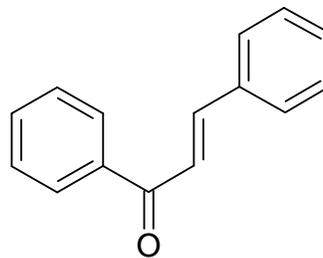
### 1.3 Flavonoides como agentes antitumorales

Los flavonoides son un extenso grupo de compuestos presentes en las plantas y en diversos alimentos como las frutas, los vegetales, el aceite de oliva, el te y el vino rojo. Además de las funciones fisiológicas que desempeñan en las plantas, se ha encontrado que estos compuestos poseen una amplia actividad biológica; como la antiinflamatoria, la citotóxica, la antimalárica, la anti-VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), la fungicida y la anticancerígena entre muchas otras. Debido a la gran variedad de actividades farmacológicas que presentan estos compuestos y a que no se ha observado ningún efecto adverso al consumir alimentos en los que estén presentes los mismos, estos compuestos han adquirido gran interés medicinal. La interacción de los alimentos que contienen los flavonoides con los intestinos tiene numerosas implicaciones en la salud humana. Es posible que los flavonoides que se consumen en la dieta alimentaria diaria actúen como agentes quimiopreventivos contra el desarrollo del cáncer.

Las chalconas pertenecen a la familia de los flavonoides, se encuentran comúnmente en numerosos productos naturales y como se puede ver tienen semejanzas estructurales.



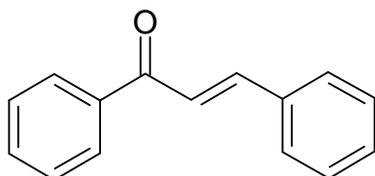
(2)



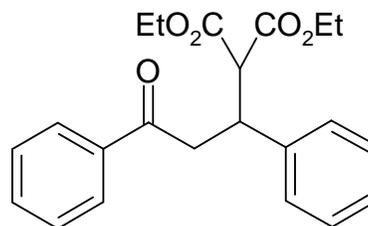
(3)

Estructuras de la flavona (2) y la chalcona (3)

Es importante la gran variedad que existe (o que se pueden sintetizar) de derivados de las chalconas, ya que éstos presentan una alta actividad fisiológica. La actividad anticancerígena de varias moléculas de chalcona es bien conocida [6] [7] [8].



(3)



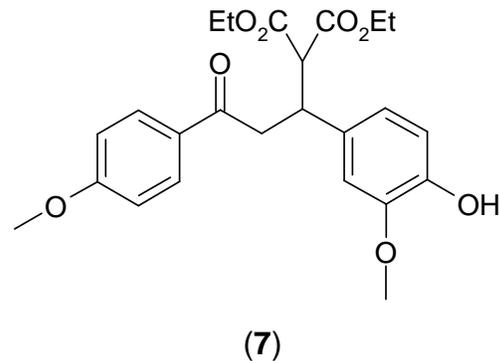
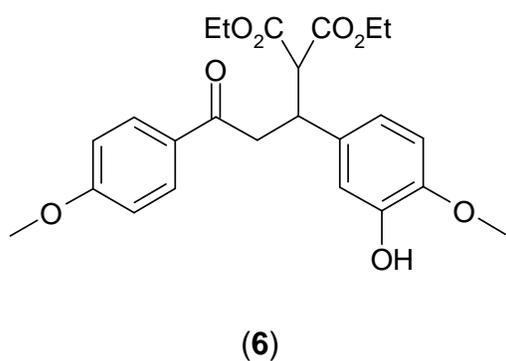
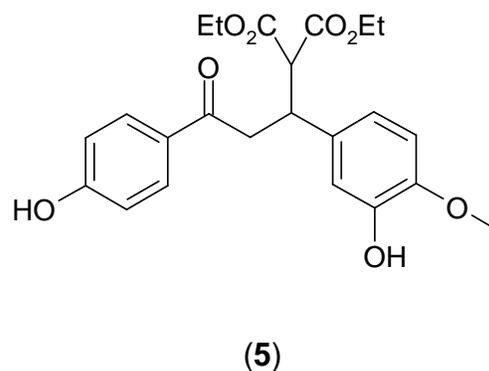
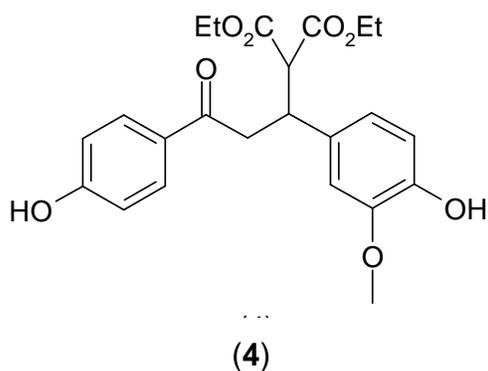
(1)

Estructuras de la chalcona (3) y el 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo (1).

Es por esto que se están desarrollando diversas técnicas para sintetizarlas y poder disponer de ellas para confirmar su posible actividad farmacológica.

## II. Objetivo

Sintetizar derivados del 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo (1), en específico el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (4), el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (5), el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (6) y el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).

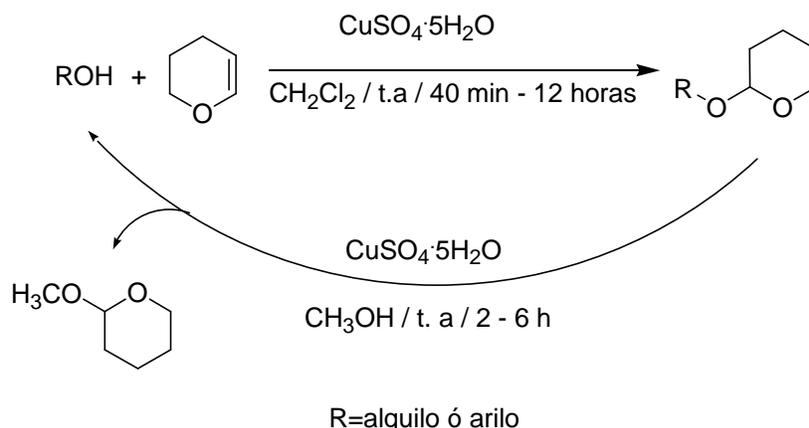


### III. Antecedentes

#### 3.1 Protección de grupos hidroxilo

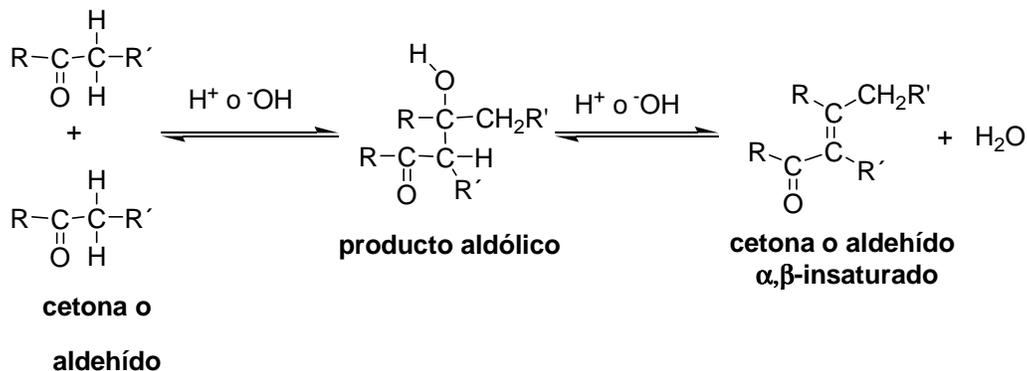
El grupo tetrahidropiraniolo (THP) con frecuencia es utilizado en la protección de alcoholes y fenoles debido a su facilidad de preparación y estabilidad bajo una amplia variedad de condiciones de reacción, como en el caso de un fuerte medio básico, en el caso de las reacciones que involucran los reactivos de Grignard (o con los compuestos organometálicos en general), las reducciones con hidruros, las oxidaciones, etc. La protección de alcoholes con el grupo tetrahidropiraniolo puede llevarse a cabo empleando p-TSA (ácido p-toluensulfónico) [9],  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  [10] y PPTS (p-toluensulfonato de piridinio) [11]. Algunos de los reactivos que se utilizan actualmente para catalizar tanto la protección como la desprotección de los grupos hidroxilo son el  $\text{ZrCl}_4$  [12],  $\text{I}_2$  [13],  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  [14], bromuro de acetonitrilfenilfosfonio (ATPB) [15], cloruro de aluminio hexahidratado [16],  $\text{In}(\text{OTf})_3$  [17] y  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  [18]. Sin embargo, de todos estos procedimientos algunos presentan algunas dificultades como son el requerimiento de tiempos de reacción prolongados, el que se presente incompatibilidad con otro tipo de grupos funcionales sensibles a los ácidos [10] [16], o bien el requerimiento de catalizadores costosos y sensibles a la humedad en donde además algunos de ellos tienen que ser preparados antes de emplearse [11] [15] [18].

La necesidad de un método eficiente que emplee un catalizador amigable al ambiente y que además trabaje bajo condiciones de reacción suaves nos lleva al empleo de sulfato de cobre pentahidratado. Varios alcoholes y fenoles se convierten en sus correspondientes éteres THP empleando 20 % mol de sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) bajo condiciones de reacción suaves y a temperatura ambiente. Algunas de las mayores ventajas de este procedimiento son rendimientos altos, el no usar agua y el empleo de un catalizador no tan costoso y de fácil disponibilidad. Es por esto que el  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  se puede utilizar como un catalizador eficiente para la protección y la desprotección de alcoholes y fenoles como se muestra a continuación [19].

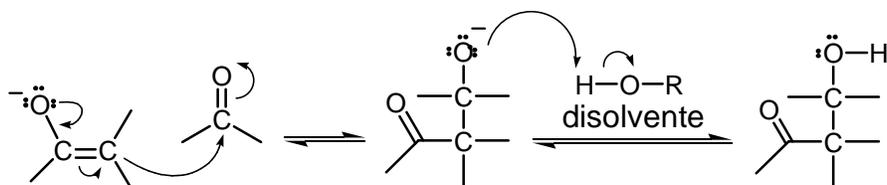


### 3.2 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos

Las condensaciones son reacciones que permiten unir entre sí a dos o más moléculas, con frecuencia con la pérdida de una molécula pequeña como agua o un alcohol. La condensación aldólica implica la adición nucleofílica de un ion enolato a otro grupo carbonilo. El producto, que es una β-hidroxicetona o un β-hidroxialdehído, se llama aldol. Bajo las condiciones adecuadas, el aldol se puede deshidratar para formar un compuesto carbonílico α,β-insaturado.

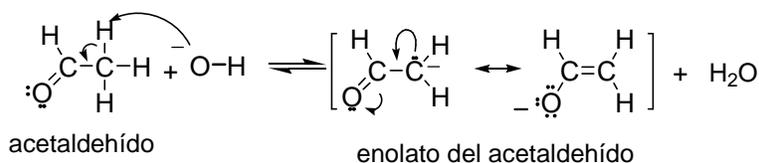


Bajo condiciones básicas, la condensación aldólica se lleva a cabo a través de la adición nucleofílica del ión enolato (nucleófilo fuerte) a un grupo carbonilo. La protonación forma un aldol.

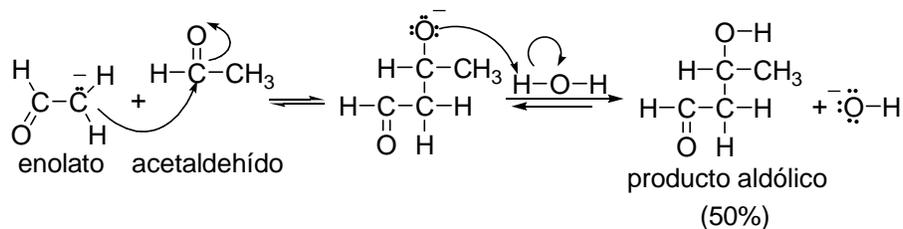


Por ejemplo, la condensación aldólica del acetaldehído catalizada con base, inicia con una reacción ácido-base que implica la sustracción de un hidrógeno  $\alpha$  del acetaldehído para producir un ion enolato, el cual actúa como nucleófilo fuerte. El ataque del ion enolato sobre el grupo carbonilo de otra molécula de acetaldehído forma un alcóxido por la adición del carbanión sobre el grupo carbonilo. Una reacción ácido-base entre él y una molécula del disolvente prótico polar, dará lugar a un  $\beta$ -hidroxialdehído, el 3-hidroxiбутanal, que en este caso particular se llama aldol, porque contiene tanto un grupo aldehído como el grupo hidroxilo de un alcohol.

#### Paso1: Formación del ion enolato



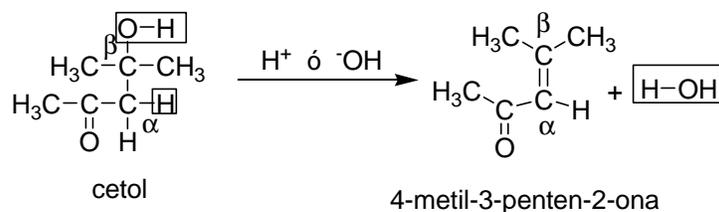
#### Paso 2: Ataque nucleofílico en el carbonilo



Las condensaciones aldólicas también se pueden efectuar bajo condiciones ácidas; pero ya que en el presente trabajo únicamente se efectúan en condiciones básicas, esta catálisis es la única que se va a tratar.

- Deshidratación de los aldoles o cetoles

Al calentar un aldol en presencia de una base o un ácido (o bien si se deja a temperatura ambiente por el tiempo necesario), se efectúa la deshidratación de la función alcohol, en una reacción que se conoce como crotonización. El producto es un aldehído (o una cetona)  $\alpha,\beta$ -insaturado.



La deshidratación catalizada por base depende de la acidez del protón  $\alpha$  (en el carbono alfa con respecto al carbonilo) del producto aldólico. La sustracción de un protón  $\alpha$  produce un enolato que puede asistir a la ruptura heterolítica del enlace C-O para eliminar al ion hidróxido, para formar un producto más estable. El hidróxido no es un buen grupo saliente en una reacción de eliminación E1, pero puede servir como grupo saliente en un paso muy exotérmico como éste, que estabiliza a un intermediario con carga negativa. El siguiente mecanismo muestra la deshidratación del 3-hidroxibutanal.



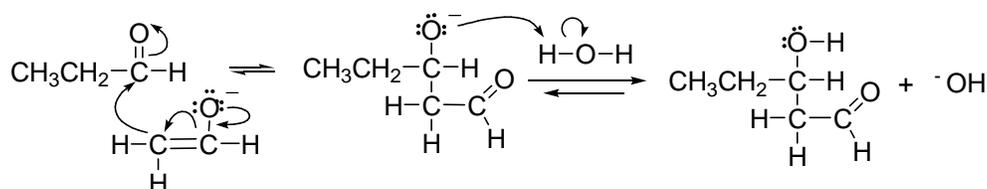
No obstante que el equilibrio aldólico no es favorable para la reacción de deshidratación, el producto puede obtenerse con buenos rendimientos. Por lo general, la deshidratación es una reacción exotérmica porque conduce a un producto muy estable en el cual está presente un sistema conjugado. En efecto, la deshidratación exotérmica desplaza el equilibrio aldólico hacia la derecha.

- Condensaciones aldólicas cruzadas

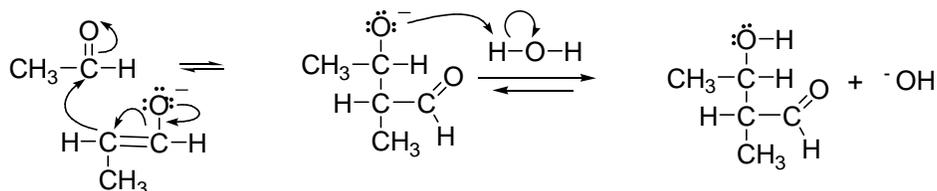
A la reacción en la que el anión enolato de un aldehído (o cetona) se adiciona al grupo carbonilo de una molécula diferente de otro aldehído (o cetona), se le conoce como condensación aldólica cruzada. Los compuestos que se usan en estas condiciones se deben seleccionar cuidadosamente, porque de lo contrario se formara una mezcla de varios productos.

Por ejemplo, si se considera la condensación aldólica entre el acetaldehído y el propanal, que se muestra a continuación, se pueden formar dos aniones enolatos diferentes, ya que los dos compuestos carbonílicos tienen hidrógenos ácidos en el carbono  $\alpha$ . El ataque del anión enolato del etanal sobre el propanal forma un producto distinto del que se forma por ataque del anión enolato del propanal sobre el etanal. Así mismo, también se pueden llevar a cabo autocondensaciones del etanal y del propanal. Así se obtienen cuatro productos principales, aunque se forma una cantidad moderada de cada uno de ellos.

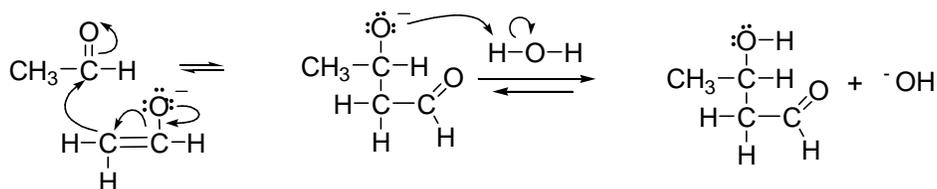
1. El anión enolato del etanal se adiciona al propanal:



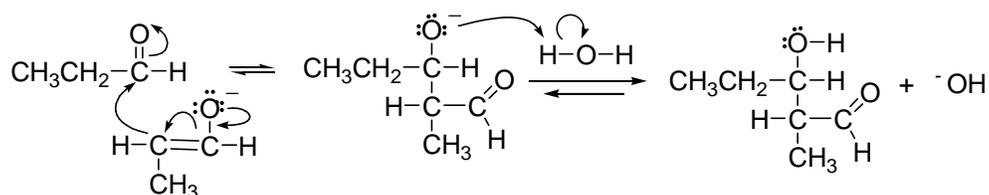
2. El anión enolato del propanal se adiciona al etanal:



3. Autocondensación del etanal:



#### 4. Autocondensación del propanal

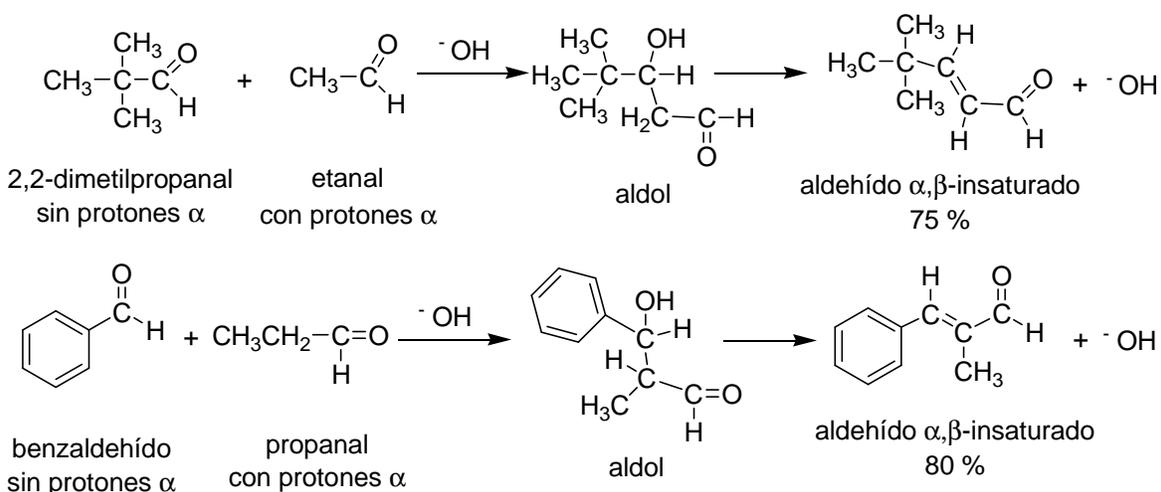


Una condensación aldólica cruzada puede ser eficaz si se planea de tal modo que sólo uno de los reactivos pueda formar un ion enolato y el otro compuesto tenga más tendencia a reaccionar con dicho anión. Si sólo uno de los reactivos tiene hidrógenos  $\alpha$ , sólo puede haber un enolato en la solución, y si el otro reactivo está presente en exceso, o contiene un grupo carbonilo especialmente electrofílico, hay mayor probabilidad de que sea atacado por el ion enolato. Esto se conoce como la reacción de **Claisen-Schmidt** (por Rainer Ludwig Claisen y J. G. Schmidt).



**Rainer Ludwig Claisen**

En las dos siguientes reacciones se muestran condensaciones aldólicas cruzadas dirigidas. El aldol puede (o no) sufrir deshidratación, dependiendo de las condiciones de la reacción y de la estructura del producto [20].



En el caso particular de la síntesis de 1,3-diaril-2-propenonas, esta ha generado un vasto interés debido al amplio espectro de actividad biológica que presenta este tipo de compuestos. Esta reacción es catalizada por varias bases como el NaOH [21], KOH [8], Ba(OH)<sub>2</sub> [22], LiOH·H<sub>2</sub>O [22], hidrotalcitas [23], hexametildisilazida de litio (LiHMDS) [24], zeolitas [25], NaNO<sub>3</sub> calcinado/fosfato natural [26] y KF/fosfato natural [27]. Las reacciones que se llevan a cabo bajo catálisis ácida emplean AlCl<sub>3</sub> [28], BF<sub>3</sub> [29], Co(bpy)(OAc)<sub>2</sub> [30], TiCl<sub>4</sub> [31], montmorilonita [32], RuCl<sub>3</sub> [33] y ZrCl<sub>4</sub> [34]. Estos procedimientos reportados presentan ciertas desventajas, como largos tiempos de reacción (14 horas-5 días) [8] [22] [32], la necesidad de preparar los catalizadores [23] [26] [27], el uso de altas temperaturas [27] [32] [33], o el empleo de reactivos costosos [24] [33], etc. Las altas temperaturas (de la mayoría de las reacciones catalizadas con ácidos) y los largos tiempos de reacción (de la mayoría de las reacciones catalizadas con base) requeridos en las metodologías reportadas generan productos impuros debido a reacciones secundarias, por lo que se necesitan purificaciones laboriosas [22].

Al comparar datos encontrados en la literatura de diferentes chalconas sintetizadas con diferentes catalizadores (tablas 1 y 2) se observa que las que emplean técnicas de química verde, NaNO<sub>3</sub>/fosfato natural y NaOH sólido, obtienen rendimientos de moderados a altos. Resalta el hecho de que entre todas las técnicas casi en general se obtienen buenos resultados empleando la técnica de NaOH sólido sin disolvente en tan solo 5-10min (las técnicas que emplean

hidrotalcita [23], KF/fosfato natural [27] y montmorilonita [32] también son de química verde, pero al no mostrar ventajas frente a las mostradas en las tablas 1 y 2 no se toman en cuenta).

Uno de los principales objetivos de la química verde es el empleo de disolventes con una baja toxicidad o "amigables" con el medio ambiente y/o la eliminación de los mismos en caso que sea posible. Es por esto que se emplea una técnica en la que se reporta que la ausencia del disolvente generalmente conlleva a la formación más rápida y limpia de los productos deseados [35], evitando así la generación de subproductos y el desperdicio de reactivos. Esto es importante ya que se requeriría tratar los residuos generados dentro de los cuales se encontrarían las materias primas que no llegaron a reaccionar, así como los subproductos generados.

Tabla 1. Condensación de Claisen-Schmidt de la 4-metoxiacetofenona con 4-metoxibenzaldehído para formar la 4,4'-dimetoxichalcona llevada a cabo con diversos catalizadores.

	Catalizador	Disolvente	Tiempo de reacción	Rendimiento %
1	NaOH	metanol	12-18h	84
2	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O	etanol	24h	60
3	LiOH·H <sub>2</sub> O	etanol	45min	96
4	Me <sub>4</sub> NOH	etanol	24h	25
5	ZrCl <sub>4</sub> <sup>*</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1h	90
6	NaNO <sub>3</sub> /fosfato natural (NP)	sin disolvente	48h	70
7	NaOH	sin disolvente	5-10min	87

En el ejemplo 1 el 4-metoxibenzaldehído (10 mmol en 10 mL de metanol) se agita con una solución metanólica de NaOH (3 % p/v, 10 mL) seguida de la adición gota a gota de la 4-metoxiacetofenona (10 mmol, 10 mL), se deja en agitación a temperatura ambiente por el tiempo indicado [21].

En los ejemplos 2,3 y 4 la 4-metoxiacetofenona (1 mmol) se trató con el hidróxido metálico (10 % mol) en etanol (0.5 mL) a temperatura ambiente por 10 min seguido de la adición del 4-metoxibenzaldehído (1 mmol), se deja en agitación por el tiempo indicado a temperatura ambiente [22].

En el ejemplo 5 el 4-metoxibenzaldehído (1 mmol) y la 4-metoxiacetofenona (1 mmol) se mezclan a temperatura ambiente en presencia de  $ZrCl_4$  (20 % mol) y 1-2 mL de  $CH_2Cl_2$  seco [34].

En el ejemplo 6 el 4-metoxibenzaldehído (2.5 mmol) y la 4-metoxiacetofenona (2.5 mmol) se mezclan a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica (0.1 g) de  $NaNO_3$ /fosfato natural [26].

En el ejemplo 7 el 4-metoxibenzaldehído (5 mmol) y la 4-metoxiacetofenona (5 mmol) se mezclan con el NaOH sólido (200 mg) en un mortero de porcelana a temperatura ambiente de 5-10 min [35].

Tabla 2. Condensación de Claisen-Schmidt de  $Ar^1COCH_3$  con  $Ar^2CHO$  para la formación de  $Ar^1COCH=CHAR^2$  llevada a cabo con diversos catalizadores.

	$Ar^1$	$Ar^2$	R %	t(min)	R %	t(h)	R %	t(min)	R %	t(h)	R %	t(h)
1	$C_6H_5$	4-OMe- $C_6H_4$	31	5-10	91 <sup>A</sup> / 88 <sup>B</sup>	36 <sup>A</sup> / 1.2 <sup>B</sup>	88	15	94 <sup>C</sup>	72 <sup>C</sup>	96	18
2	$C_6H_5$	4-Me- $C_6H_4$	93	5-10			91	30	92 <sup>C</sup>	72 <sup>C</sup>	88	18
3	$C_6H_5$	4-Cl- $C_6H_4$	83	5-10	94 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	90	15			72	18
4	4- OMe- $C_6H_4$	4-Me- $C_6H_4$	94	5-10			72	15	37 <sup>D</sup>	12- 18 <sup>D</sup>		
5	4-Br- $C_6H_4$	4-OMe- $C_6H_4$	91	5-10			90	60	94 <sup>E</sup>	3 <sup>E</sup>		
catalizador			NaOH		$NaNO_3$ /NP <sup>A</sup> $ZrCl_4$ <sup>B</sup>		LiOH·H <sub>2</sub> O		RuCl <sub>3</sub> <sup>C</sup> NaOH <sup>D</sup> KOH <sup>E</sup>		Co(bpy)(OAc) <sub>2</sub>	

En los ejemplos 1-5 catalizados con NaOH el aldehído (5 mmol) y la cetona (5 mmol) se mezclan con el NaOH sólido (200 mg) en un mortero de porcelana a temperatura ambiente de 5-10 min [35].

A: En los ejemplos 1 y 3 catalizados con  $\text{NaNO}_3/\text{NP}$  el aldehído (2.5 mmol) y la cetona (2.5 mmol) se mezclan a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{NaNO}_3/\text{NP}$  (0.1 g) [26].

B: En el ejemplo 1 catalizado con  $\text{ZrCl}_4$  el aldehído (1 mmol) y la cetona (1 mmol) se mezclan a temperatura ambiente en presencia de 20 % mol del catalizador en ausencia de disolvente [34].

En los ejemplos 1-5 catalizados con  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  la cetona (1 mmol) se trata con el hidróxido metálico (10 % mol) en etanol (0.5 mL) a temperatura ambiente por 10 min seguido de la adición del aldehído (1 mmol), se deja en agitación por el tiempo indicado a temperatura ambiente [22].

C: En los ejemplos 1 y 2 catalizados con  $\text{RuCl}_3$  la cetona (5 mmol) y el aldehído (10.1 mmol) se mezclan con el  $\text{RuCl}_3$  anhidro (0.1 mmol), la reacción se lleva a cabo en un baño de aceite a 120 °C en tubos de vidrio sellados [33].

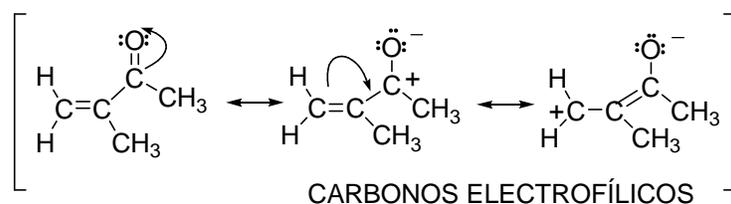
D: En el ejemplo 4 catalizado con  $\text{NaOH}$  el aldehído (10 mmol en 10 mL de metanol) se agita con una solución metanólica de  $\text{NaOH}$  (3 % p/v, 10 mL) seguida de la adición gota a gota de la cetona (10 mmol, 10 mL), se deja en agitación a temperatura ambiente por el tiempo indicado [21].

E: En el ejemplo 5 catalizado con  $\text{KOH}$  la cetona (10 mmol) y el aldehído (10 mmol) se disuelven en etanol y agitan en un baño de hielo por 15 min, después se agrega una solución de  $\text{KOH}$  al 10 % gota a gota y se deja agitando a temperatura ambiente el tiempo indicado [8].

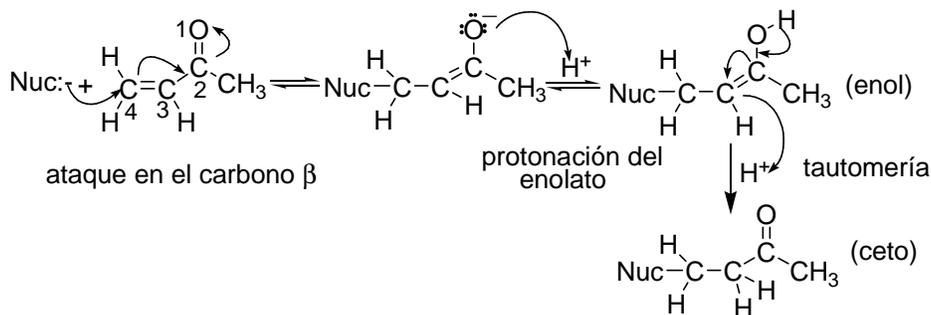
En los ejemplos 1-3 catalizados con  $\text{Co}(\text{bpy})(\text{OAc})_2$  el aldehído (1.87 mmol) y la acetofenona (5 mL) se agregan a una solución de acetato de cobalto [ $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ] + 2,2'-bipiridina (bpy) 1:1 (0.30 mmol) la reacción se lleva a cabo a 80 °C en DMF [30].

### 3.3 Adiciones conjugadas. Reacción de Michael (adición-1,4)

Los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tienen dobles enlaces cuya reactividad es muy alta. El átomo de carbono  $\beta$  es electrofílico porque comparte la carga positiva parcial del carbono del grupo carbonilo por resonancia.



Un nucleófilo puede atacar un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado ya sea en el mismo grupo carbonilo (adición-1,2) o en la posición  $\beta$  (adición-1,4). En este caso nos interesa conocer cuando se efectúa en la posición  $\beta$ ; aquí el átomo de oxígeno es el cuarto átomo contando a partir del nucleófilo, y la adición se denomina adición-1,4. El resultado neto de la adición-1,4 es la adición del nucleófilo y un átomo de hidrógeno en un doble enlace que estaba conjugado con un grupo carbonilo. Por esta razón, la adición-1,4 con frecuencia se conoce como adición conjugada.

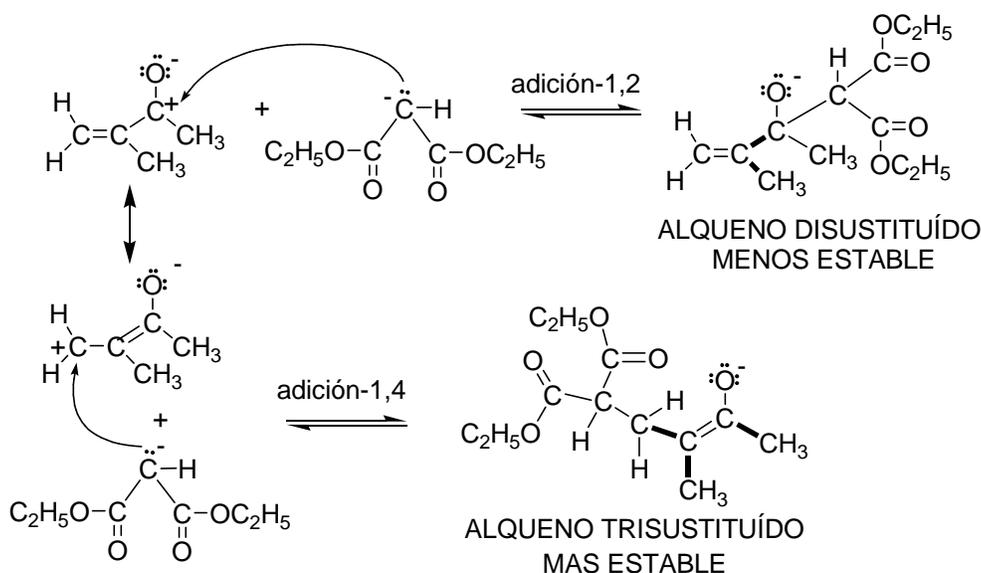


La adición conjugada de un carbanión al doble enlace de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado se llama adición de Michael. El electrófilo (el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado) acepta un par de electrones y se denomina aceptor de Michael. El grupo nucleofílico atacante cede un par de electrones y se conoce como donador de Michael.

- Adiciones-1,2 contra adiciones-1,4

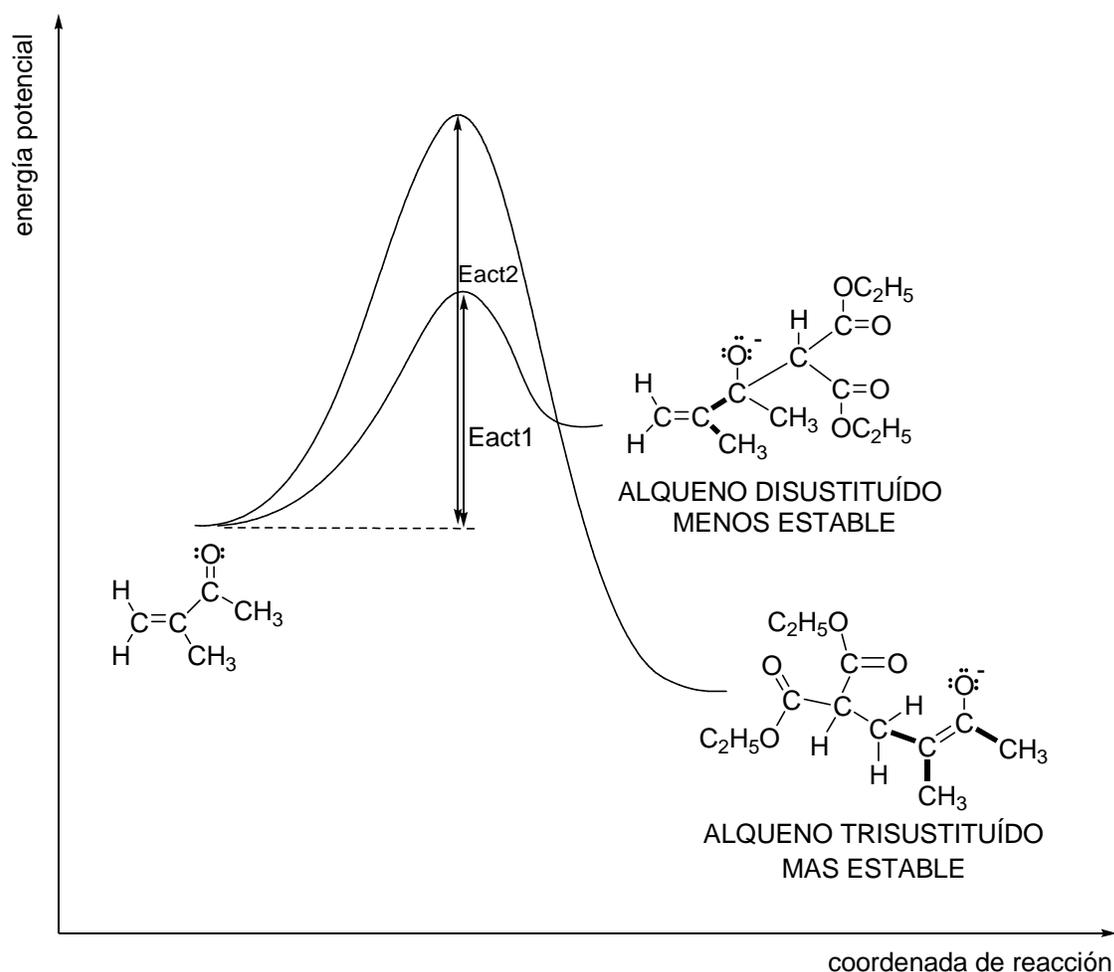
En la adición del anión malonato de dietilo a la metilvinilcetona el paso crucial es el ataque nucleofílico del anión en el átomo de carbono del carbonilo o en el átomo de carbono en la posición  $\beta$  [10].

Para poder encontrar una explicación a cuando ocurren las reacciones de adición-1,2 contra las de adición-1,4, se deben considerar las estructuras y estabilidades relativas de los dos intermediarios que se forman en cada uno de los dos casos.



Cuando ocurre la reacción de adición-1,2 del anión malonato de dietilo, el ataque en esta posición tiene una baja Energía de activación ( $E_{act1}$ ), y lo que se obtiene como intermediario es un alcóxido (control cinético), el cual no es muy estable ya que este intermediario tiene dentro de su estructura un alqueno disustituído, y dada la estabilidad del carbanión por la presencia de los dos grupos carbonilos, es posible que la reacción sea reversible y se vuelvan a formar el carbanión y la enona (la reacción reversible tiene una baja Energía de activación para pasar a los reactivos). Si se incrementa el tiempo de reacción y se incrementa la temperatura, es posible que ocurra la dispersión de la carga positiva hasta la posición cuatro del sistema de la enona y ocurra una reacción de adición-

1,4, ya que se puede alcanzar la alta Energía de activación que tiene esta reacción de adición (Eact2). El intermediario que se forma es muy estable ya que este intermediario tiene dentro de su estructura un alqueno trisustituído, y en este caso no es posible que la reacción sea reversible ya que la reacción reversible tendría una alta Energía de activación para que se pudiera pasar nuevamente a los reactivos.

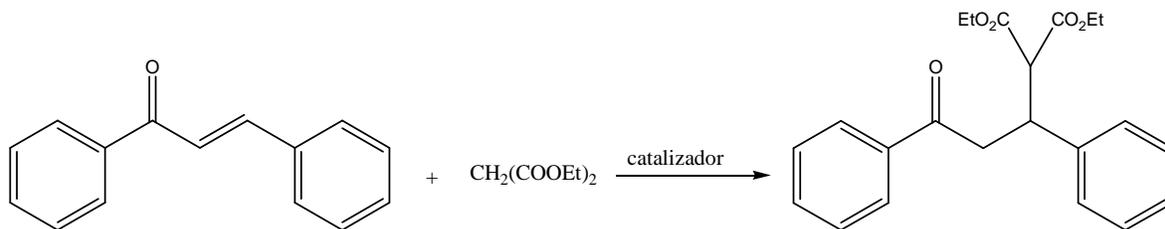


La adición de Michael es una reacción clásica fundamental por la formación de un enlace carbono – carbono. Esta reacción se emplea extensamente en química orgánica. Generalmente, las adiciones de Michael se llevan a cabo en disolventes adecuados y en presencia de una base fuerte, ya sea a altas

temperaturas o a temperatura ambiente. Debido a la presencia de las bases fuertes se forman productos secundarios. Estas reacciones secundarias indeseables disminuyen el rendimiento del producto deseado y hacen que sea difícil la purificación. Se obtienen mejores resultados empleando bases más débiles como la piperidina, un hidróxido de una sal de amonio cuaternaria, aminas terciarias, etc. Aún con estas bases las reacciones presentan algunas desventajas, como son prolongados tiempos de reacción y técnicas de aislamiento y purificación laboriosas [36]. Teniendo en cuenta lo anterior, se busca emplear una técnica que evite estas desventajas.

En la tabla 3 se observa que en particular para la reacción presentada se obtienen buenos rendimientos del producto de adición-1,4, lo que varía ampliamente es la técnica empleada en cada uno de los ejemplos. La tabla 4 muestra más ejemplos de este tipo de reacción. Se seleccionó el procedimiento que emplea carbonato de potasio bajo irradiación de microondas (ejemplo 7, tabla 3) porque además de ser una técnica que no emplea disolvente, muestra que se obtiene el producto con un alto rendimiento en tiempos de reacción cortos. Además, porque se cuenta con el todo el material requerido en el laboratorio.

Tabla 3. Reacción de adición-1,4 de la chalcona con el malonato de dietilo para formar 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo llevada a cabo con diversos catalizadores.



	Catalizador	Reacción llevada a cabo empleando	Tiempo de reacción	Rendimiento %
1	Ba(OH) <sub>2</sub> ·1-1.5H <sub>2</sub> O	disolvente	8h	95
2	MgCl <sub>2</sub> -Et <sub>3</sub> N	disolvente	30-40h	70
3	alúmina básica	microondas	15min	80
4	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	disolvente	16h	80
5	KOH	disolvente irradiado con ultrasonido	25min	97
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HSVM	55min	98
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	microondas	7min	96

En el ejemplo 1 a una disolución de chalcona (25 mmol) con malonato de dietilo (25 mmol) en etanol (75-100 mL) provista de agitación magnética se le agrega hidróxido de bario activado (2.5 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente por el tiempo indicado [37].

En el ejemplo 2 en un matraz bola de fondo redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca MgCl<sub>2</sub> anhidro (10 mmol), acetonitrilo seco (15 mL), trietilamina (5 mL) y malonato de dietilo (10 mmol). La mezcla se agita por 2 horas y se trata con la chalcona (10 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación por el tiempo indicado a temperatura ambiente [38].

En el ejemplo 3 el malonato de dietilo (1.2 mmol), la alúmina (1 g, básica activada a 200 °C) y la chalcona (1.2 mmol) se mezclan juntas sin disolvente en un matraz Erlenmeyer y se colocan en un microondas comercial (frecuencia de 2450 MHz), se irradian por el tiempo indicado [39].

En el ejemplo 4 se coloca el sulfato de cobre pentahidratado (5 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano, se agrega la chalcona (10 mmol) y se deja la mezcla agitado por 15 min, después de esto se agrega la chalcona y se deja la mezcla en agitación a temperatura ambiente por el tiempo indicado [40].

En el ejemplo 5 se coloca la chalcona (1 mmol), el malonato de dietilo (1.2 mmol) y el KOH (0.2 mmol) en etanol anhidro (1 mL). La mezcla se irradia en el

baño de agua de un limpiador ultrasónico a una temperatura de 27-35 °C por el tiempo indicado [41].

En el ejemplo 6 una mezcla de la chalcona (0.1 mmol), el malonato de dietilo (0.1 mmol) y el  $K_2CO_3$  (0.01 mmol) se agitan vigorosamente a una velocidad de 3500 revoluciones por minuto en un aparato de vibración a alta velocidad (HSVM por high speed vibration mill) [42].

En el ejemplo 7 la chalcona (2.4 mmol) y el malonato de dietilo (2.4 mmol) se disuelven en 5 mL de diclorometano seco. A esta disolución se le agrega carbonato de potasio activado y se mezcla bien. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El polvo resultante se coloca en un matraz Erlenmeyer y se irradia en el horno de microondas a 450 W por el tiempo indicado (fuente de poder: 230 V, 50 Hz, frecuencia: 2450 MHz) [36].

Tabla 4. Reacción de adición-1,4 de la chalcona  $Ar^1COCH=CHAr^2$  con el malonato de dietilo llevada a cabo con diversos catalizadores\*.

	$Ar^1$	$Ar^2$	R %	t(h)	R %	t(min)	R %	t(min)
1	$C_6H_5$	4-Me- $C_6H_4$	90	8	89	90	98	50
2	$C_6H_5$	4-OMe- $C_6H_4$	85	12	89	60	91	60
3	$C_6H_5$	4-Cl- $C_6H_4$	90	8	92	60	99	50
catalizador			$Ba(OH)_2 \cdot 1-1.5H_2O$		KOH (disolución irradiada con ultrasonido)		$K_2CO_3$ (HSVM)	

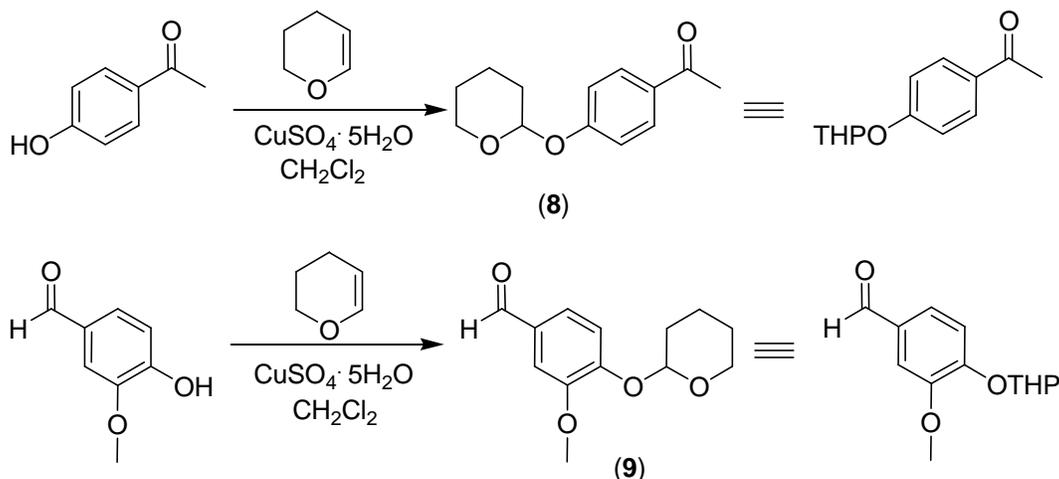
\* Ver especificaciones de cada técnica en tabla 3.

## IV. Hipótesis

### Ruta sintética propuesta

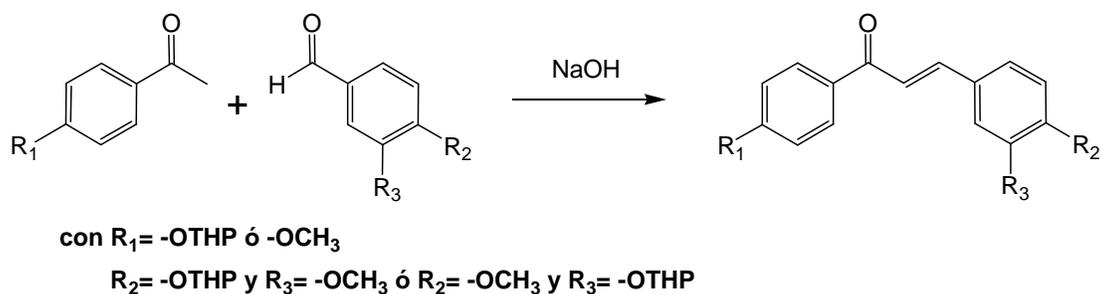
Es posible obtener los derivados de las flavonas que se plantearon sintetizar de acuerdo a la siguiente secuencia de reacciones:

1) El primer paso consiste en proteger los grupos hidroxilo de la 4-hidroxiacetofenona (**8**) y de la vainillina (**9**) utilizando el grupo protector tetrahidropirano (THP), el cual se va a introducir por la reacción de cada una de las dos materias primas con el 3,4-dihidro-2*H*-pirano en presencia de un catalizador ácido.

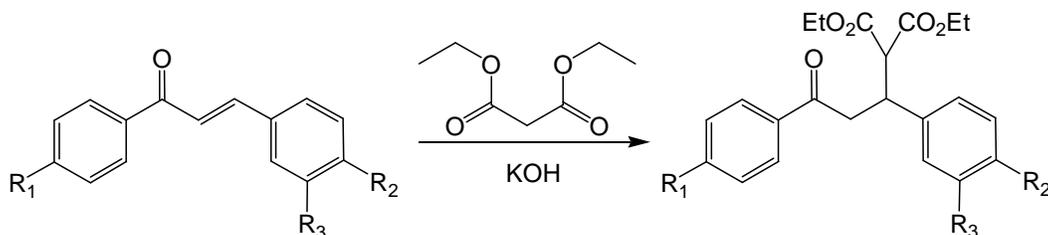


2) Una vez hechas las reacciones de protección, se llevarán a cabo:

a) Una condensación aldólica cruzada dirigida (reacción de Claisen-Schmidt) entre la acetofenona (y sus derivados) y el benzaldehído (y sus derivados), para obtener las enonas correspondientes.



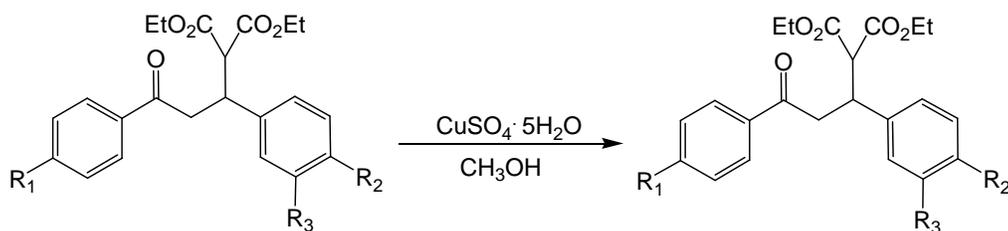
b) Una reacción de adición-1,4 (tipo Michael) del dietilmalonato de potasio para obtener los derivados del 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo.



con  $R_1 = -\text{OTHP}$  ó  $-\text{OCH}_3$

$R_2 = -\text{OTHP}$  y  $R_3 = -\text{OCH}_3$  ó  $R_2 = -\text{OCH}_3$  y  $R_3 = -\text{OTHP}$

c) En caso de ser necesario llevar a cabo la reacción de desprotección de los fenoles protegidos como tetrahidropiranilos.



con  $R_1 = -\text{OTHP}$  ó  $-\text{OCH}_3$

$R_2 = -\text{OTHP}$  y  $R_3 = -\text{OCH}_3$  ó

$R_2 = -\text{OCH}_3$  y  $R_3 = -\text{OTHP}$

con  $R_1 = -\text{OH}$  ó  $-\text{OCH}_3$

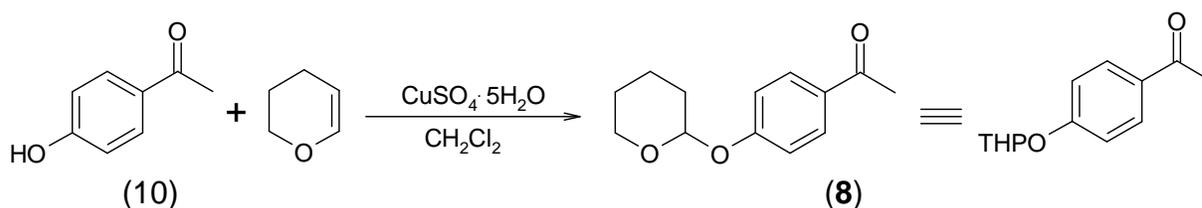
$R_2 = -\text{OH}$  y  $R_3 = -\text{OCH}_3$  ó

$R_2 = -\text{OCH}_3$  y  $R_3 = -\text{OH}$

## V. Resultados obtenidos y Discusión

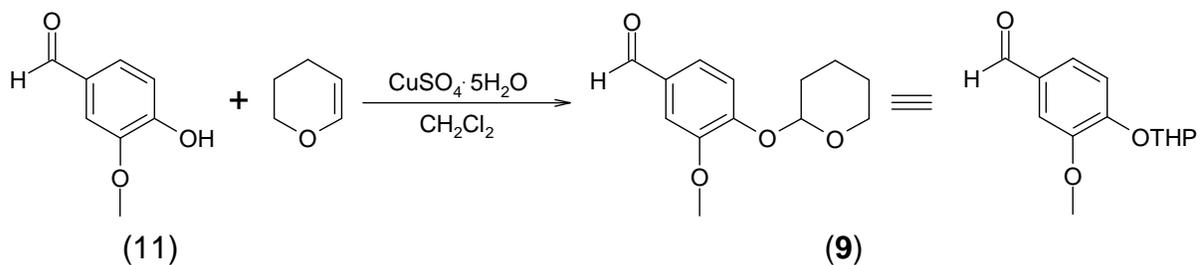
**1ª Etapa.** Protección de los grupos hidroxilo de las materias primas que contienen los grupos –OH de fenol en su estructura: *p*-hidroxiacetofenona (10), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (11) y el 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (12).

- Formación de la 1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)etanona (8).



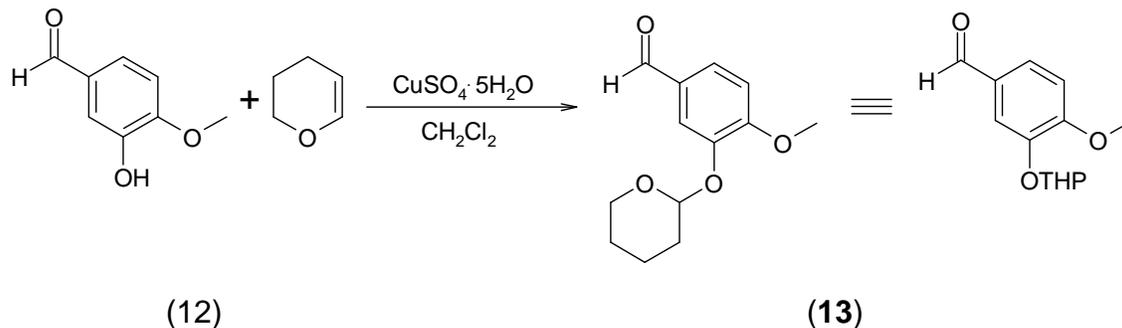
La reacción se llevó a cabo empleando una proporción de 1:1.5 de la *p*-hidroxiacetofenona (0.0147 mol) (10) : 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0.22 mol) (DHP). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se observó, por medio de un análisis por cromatografía en capa fina, la presencia de materia prima (9-10 horas aproximadamente). El producto se obtuvo con un rendimiento del 62 %. Se obtiene como sólido blanco con p. f. 80-82 °C. También se realizó otra prueba empleando una proporción de 1:2 de *p*-hidroxiacetofenona (0.0147 mol) (10) : DHP (0.22 mol) y en este caso se obtuvo el producto con un rendimiento del 78 % (7-8 horas aproximadamente). Esto nos muestra que al variar un poco las proporciones de los reactivos se pueden mejorar los rendimientos.

- Formación del 3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (9).



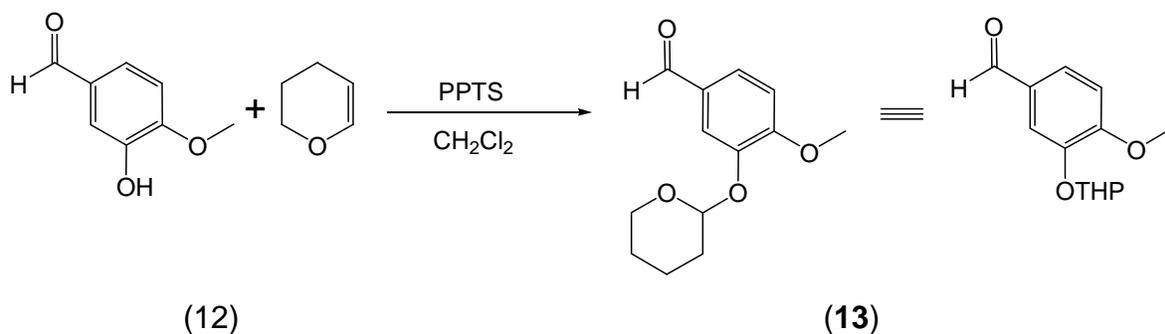
La reacción se llevó a cabo empleando una proporción de 1:1.5 de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído ( $3.29 \times 10^{-3}$  mol) (11) : DHP ( $4.93 \times 10^{-3}$  mol). En este caso se obtiene un rendimiento de 47 % (6 horas aproximadamente). Se obtiene un sólido con p. f. 37-38 °C. Al obtener un rendimiento un poco bajo, se realizó otra prueba en la cual se varió la proporción entre los reactivos, ahora con una proporción de 1:2.5 de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (0.0131 mol) (11) : DHP (0.0329 mol). El rendimiento obtenido fue del 74 % (7-8 horas aproximadamente).

- Formación del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).



Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se llevó a cabo la reacción en una proporción de 1:2.5 de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído ( $6.58 \times 10^{-3}$  mol) (12) : DHP (0.0164 mol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se siguió el avance de la reacción por medio de un análisis por cromatografía en capa fina (8-9 horas aproximadamente). En este caso no se obtuvo producto alguno y se recuperó la materia prima. Se realizó otra prueba empleando ahora una proporción de 1:4 del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído ( $1.32 \times 10^{-3}$  mol) (12) : DHP ( $5.26 \times 10^{-3}$  mol), y nuevamente se obtuvo el resultado anterior (20-21 horas aproximadamente).

Debido a que no se obtuvieron resultados satisfactorios en esta última reacción se probó otra técnica experimental [11].



En esta modificación se utilizó como catalizador el p-toluensulfonato de piridinio (PPTS). La reacción se llevó a cabo empleando una proporción de 1:4 de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído ( $6.58 \times 10^{-3}$  mol) (12) : DHP (0.0263 mol). El rendimiento con el que se obtuvo el producto fue de 73.5 % (24 horas aproximadamente). Se obtiene un líquido incoloro.

Con la idea de incrementar el rendimiento como en el caso anterior con esta última técnica, se realizó una modificación la cual consistió en incrementar la proporción de los reactivos de 1:4 de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído ( $6.58 \times 10^{-3}$  mol) (11) : DHP (0.0263 mol). El rendimiento con el que se obtuvo el producto fue de 54 % (22 horas aproximadamente).

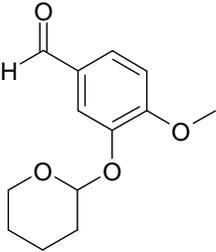
Las siguientes tablas muestran un resumen de los resultados obtenidos en esta 1ª etapa.

Compuesto obtenido	Catalizador	Cantidad (10)*(mol)	Proporción (10):DHP	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Descripción
<p style="text-align: right;">(8)</p>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	0.0147	1:1.5	9-10 h	62	sólido blanco p. f. 80-82 °C
		0.0147	1:2	7-8 h	78	

\* materia prima

Compuesto obtenido	Catalizador	Cantidad (11)*(mol)	Proporción (11):DHP	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Descripción
<p style="text-align: right;">(9)</p>	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	0.0033	1:1.5	6 h	47	sólido incoloro p. f. 37-38 °C
		0.0131	1:2.5	7-8 h	74	
	PPTS	0.0066	1:4	22 h	54	

\* materia prima

Compuesto obtenido	Catalizador	Cantidad (12)*(mol)	Proporción (12):DHP	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Descripción
 (13)	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	0.0066	1:2.5	8-9 h	-	-
		0.0013	1:4	20-21 h	-	-
	PPTS	0.0066	1:4	24 h	73.5	líquido incoloro

\*materia prima

Con base en los resultados anteriores se determinó que la mejor técnica para la protección de los grupos hidroxilo de la p-hidroxiacetofenona (10) y del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (11) es la que utiliza CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O como catalizador, mientras que para la protección del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (12) la mejor técnica es la que utiliza PPTS como catalizador.

Todos los compuestos se caracterizaron con base en sus propiedades espectroscópicas: infrarrojo, espectrometría de masas, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. Para el caso de la protección de los grupos hidroxilo de los tres sustratos, esto se ejemplificará con el 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).

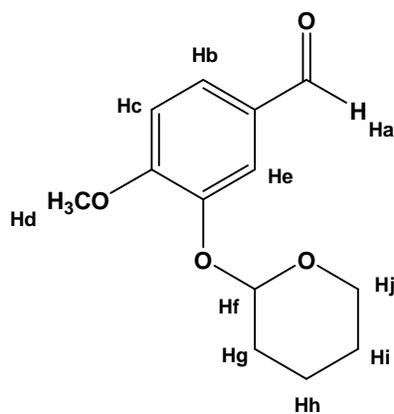
#### A. Espectroscopía de IR del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).

El espectro de infrarrojo del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (13) (espectro 1) muestra como característica principal la ausencia de la banda propia del grupo hidroxilo (enlace O-H st en 3610 cm<sup>-1</sup>), lo que nos indica que la protección de este grupo efectivamente se llevó a cabo. Además de esto se observa una señal en 2726.73 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo -OCH<sub>3</sub> (-CH<sub>3</sub> st sim), otra en 1692.15 cm<sup>-1</sup> la cual corresponde al aldehído aromático (C=O st), otras tres señales en 1264.10, 1134.00 y 1022.43 cm<sup>-1</sup> las cuales corresponden al grupo éter (C-O-C st as y C-O-C st sim) y 4 más en 950.75, 914.46, 872.78 y 810.48 cm<sup>-1</sup> correspondientes a los grupos -CH<sub>2</sub>- de la protección.

**B.** Espectrometría de masas del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**).

En el espectro de masas del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**) por FAB (espectro 2), se observa el ion molecular  $[M+1]^+$  a  $m/z$  237, que corresponde al peso molecular del producto más una unidad. Se observa también una señal a  $m/z$  153 correspondiente al fragmento obtenido de la pérdida del grupo tetrahidrapiranyl y el pico base (abundancia relativa un poco mayor que la del ion molecular) a  $m/z$  85 correspondiente a la señal del fragmento del grupo tetrahidropiranyl.

**C.** Espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  de 4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**).



(13)

H	$\delta$ H (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H <sub>a</sub>	9.85	s	1	-
H <sub>b</sub>	7.53	dd	1	$JH_{bc}=8.39$ $JH_{be}=2.10$
H <sub>c</sub>	7.00	d	1	$JH_{cb}=8.09$
H <sub>d</sub>	3.94	s	3	-
H <sub>e</sub>	7.65	d	1	$JH_{eb}=2.10$
H <sub>f</sub>	5.48	t	1	$JH_{fg}=3.30$
H <sub>g</sub> , H <sub>h</sub> , H <sub>i</sub>	1.6-2.07	m	6	-
H <sub>j</sub>	3.61-4.00	m	2	-

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 299.7 MHz,  $\delta$  en ppm) del 4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**) (espectro 3) se observa una señal que aparece a 9.85 ppm y que corresponde al hidrógeno H<sub>a</sub> del grupo carbonilo del aldehído, ya que el grupo carbonilo desprotege a este protón desplazando su señal a campo bajo. La señal que aparece en 7.65 ppm en forma de doblete que corresponde al hidrógeno aromático H<sub>e</sub>, tiene una constante de acoplamiento de 2.10 Hz que representa un acoplamiento *meta* H<sub>eb</sub>. La señal que aparece en 7.53 ppm se desdobra en forma de doble de dobles, corresponde al hidrógeno aromático H<sub>b</sub> el cual presenta una constante de acoplamiento de 2.10 Hz, la cual representa un acoplamiento *meta* H<sub>be</sub> y una constante de acoplamiento de 8.39 Hz que representa un acoplamiento *orto* H<sub>bc</sub>. La señal que aparece en 7.00 ppm en forma de doblete y la cual corresponde al hidrógeno aromático H<sub>c</sub>, presenta una constante de acoplamiento de 8.09 Hz que representa un acoplamiento de tipo *orto* H<sub>cb</sub>. El triplete que aparece a 5.48 ppm corresponde al hidrógeno H<sub>f</sub>, este hidrogeno muestra que la protección del grupo –OH se llevo a cabo con éxito. El singulete que aparece a 3.94 ppm corresponde a los hidrógenos del grupo –OCH<sub>3</sub> (H<sub>d</sub>). En esta misma región del espectro, a 3.98 ppm aparece una señal que integra para uno, en 3.65 ppm aparece otra señal que integra también para uno. Los hidrógenos que corresponden a estas señales son los de H<sub>j</sub>. El hecho de que

se encuentren con un desplazamiento diferente sugiere que no son idénticos y que por lo tanto tienen un ambiente químico diferente. Para poder determinar que es lo que afecta a estos hidrógenos se hizo un modelaje molecular con el programa Spartan 2, para determinar cual es la conformación más estable que podría tomar esta molécula. El resultado obtenido se muestra en la figura 1. En esta figura se observa que el hidrógeno H<sub>j</sub> que se encuentra en posición β-axial tiene una mayor interacción con el oxígeno que también se encuentra en posición β-axial (la distancia entre estos átomos es de 2.56 Å), el hidrógeno que se encuentra en posición α-ecuatorial se encuentra a una mayor distancia del mismo oxígeno (3.84 Å) lo que indica que este hidrógeno H<sub>j</sub> ecuatorial es el que se encuentra desplazado a un campo más alto, mientras que el hidrógeno H<sub>j</sub> axial es el que se encuentra desplazado a campo un poco más bajo. Finalmente, las señales que aparecen de 1.6 a 2.07 ppm corresponden a los 6 hidrógenos de los metilenos del grupo tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi.

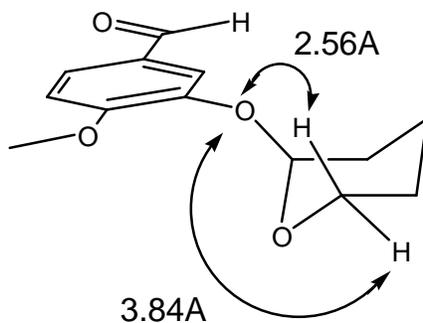
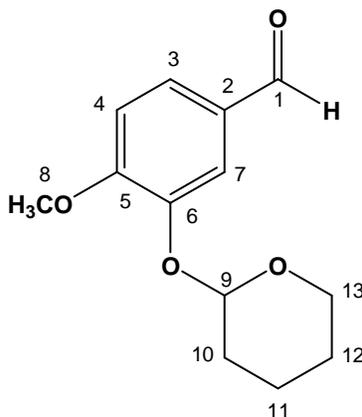


Figura 1. Estructura optimizada, conformación más estable de la molécula **13**.

D. Espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C de 4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**).



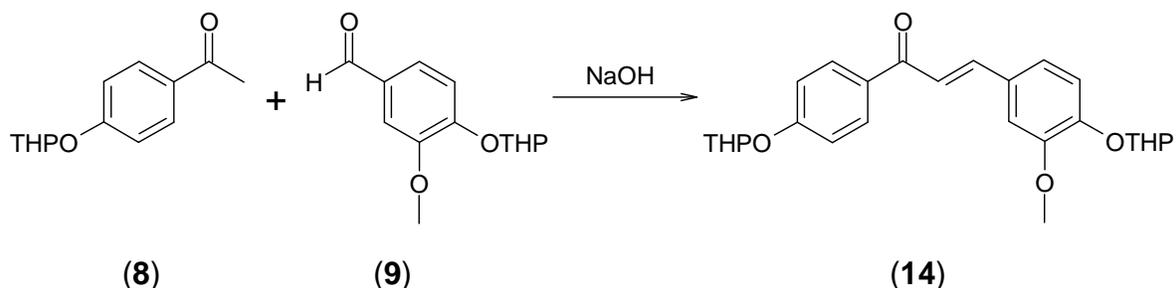
(**13**)

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz, δ en ppm) del 4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**) (espectro 4) se observan cinco señales a campo alto que corresponden a cinco de los seis átomos de carbono con hibridación sp<sup>3</sup>, las señales a 18.74, 25.04, 30.13, 56.07 y 62.25 ppm se asignan a los carbonos 11, 12, 10, 8 y 13 respectivamente. El otro átomo con hibridación sp<sup>3</sup>, el carbono 9, el cual se desplaza a campo bajo por el efecto de desprotección de los dos oxígenos a los que se encuentra unido aparece en 97.35 ppm. Las dos señales que se encuentran entre 111.22 y 129.95 ppm se asignaron a los átomos de carbono con hibridación sp<sup>2</sup> del anillo aromático que no están sustituidos. Las siguientes tres señales entre 129.95 y 155.48 ppm se asignaron a los carbonos sp<sup>2</sup> sustituidos del anillo aromático. La señal de 190.79 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo del aldehído.

No. de carbono	δ C (ppm)	No. de carbono	δ C (ppm)
1	190.79	8	56.07
2	129.95	9	97.35
3	126.54	10	30.13
4	111.22	11	18.74
5	155.48	12	25.04
6	146.52	13	62.25
7	116.57		

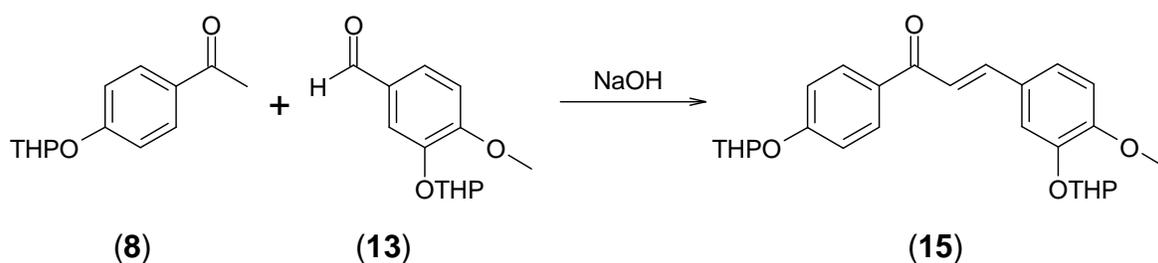
## 2ª Etapa. Reacciones de condensación de Claisen-Schmidt.

- Condensación de la 1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)etanona (**8**) con 3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**9**) para formar la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**14**).



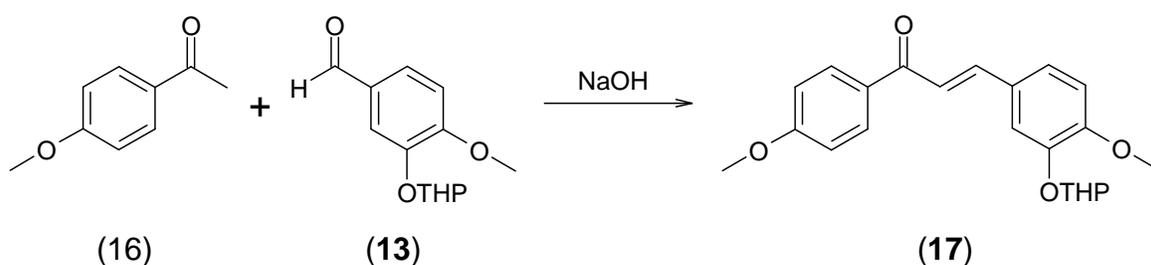
A la mezcla de **8** ( $8.47 \times 10^{-4}$  mol) con **9** ( $8.47 \times 10^{-4}$  mol) se le va adicionando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el NaOH pulverizado ( $8.47 \times 10^{-4}$  mol). Al inicio de la reacción se tiene un líquido amarillo claro, conforme pasa el tiempo se obtiene un sólido viscoso amarillo claro. Al purificarlo se obtiene un líquido viscoso de color amarillo claro, el cual se obtuvo con un rendimiento del 74 %. Sin embargo este producto tuvo que mantenerse en refrigeración para evitar su descomposición y se utilizó en el menor lapso de tiempo posible.

- Condensación de la 1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)etanona (**8**) con 4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**) para formar la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**15**).



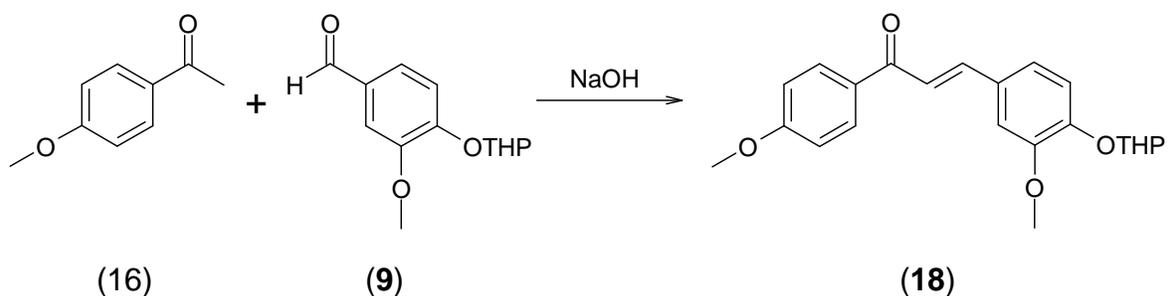
A la mezcla de **8** ( $1.59 \times 10^{-3}$  mol) con **13** ( $1.59 \times 10^{-3}$  mol) se le va adicionando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el NaOH pulverizado ( $1.59 \times 10^{-3}$  mol). Se logra aislar un sólido viscoso amarillo claro, el cual después de purificarlo se obtiene como sólido de color amarillo claro y con un punto de fusión de 80-82 °C. Se obtuvo con un rendimiento del 60 %.

- Condensación de la p-metoxiacetofenona (**16**) con 4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**) para formar la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**17**).



A la mezcla de **16** ( $2.33 \times 10^{-3}$  mol) con **13** ( $2.33 \times 10^{-3}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el NaOH pulverizado ( $2.33 \times 10^{-3}$  mol). Al inicio de la reacción se obtiene un líquido viscoso color amarillo, conforme pasa el tiempo de reacción comienza a solidificar. Al final de la reacción se obtiene un sólido con un color amarillo claro. Después de purificarlo se obtiene un sólido muy levemente amarillo claro con punto de fusión de 129-131 °C en un rendimiento de 94 %.

- Condensación de la p-metoxiacetofenona (**16**) con 3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (**9**) para formar la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**).



A la mezcla de **16** ( $1.25 \times 10^{-3}$  mol) con **9** ( $1.25 \times 10^{-3}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el NaOH pulverizado ( $1.25 \times 10^{-3}$  mol). Al inicio de la reacción se obtiene un líquido incoloro, conforme pasa el tiempo va tomando una coloración amarillo claro y se vuelve cada vez más denso. Después de purificarlo se obtiene un líquido amarillo claro con un rendimiento del 71 %. Sin embargo este producto tuvo que mantenerse en refrigeración para evitar su descomposición y se utilizó en el menor tiempo posible.

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados obtenidos en esta 2ª etapa.

Chalcona	Cantidad* (mmol)	Rendimiento %	Descripción chalcona
<p style="text-align: right;"><b>(14)</b></p>	<b>(8)</b> 0.85 <b>(9)</b> 0.85	74	líquido amarillo claro
<p style="text-align: right;"><b>(15)</b></p>	<b>(8)</b> 1.59 <b>(13)</b> 1.59	60	sólido amarillo claro p. f. 80-82 °C
<p style="text-align: right;"><b>(17)</b></p>	<b>(16)</b> 2.33 <b>(13)</b> 2.33	94	sólido amarillo claro p. f. 129-131 °C
<p style="text-align: right;"><b>(18)</b></p>	<b>(16)</b> 1.25 <b>(9)</b> 1.25	71	líquido amarillo claro

\*materias primas

Todos los compuestos anteriores se caracterizaron con base en sus propiedades espectroscópicas, infrarrojo, espectrometría de masas, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. Para el caso de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, esto se ejemplificará con la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**).

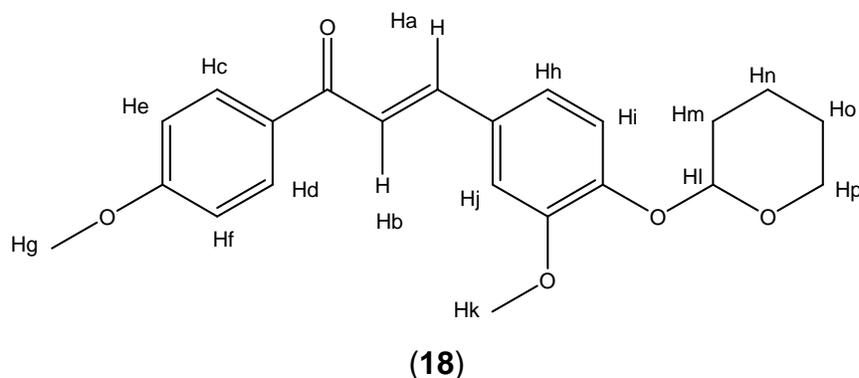
**A.** Espectroscopía de IR de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**)

El espectro de infrarrojo de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**) (espectro 5) se observa una banda en 2874.19 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo –OCH<sub>3</sub> (–CH<sub>3</sub> st sim), otras en 1654.81 y 1603.18 cm<sup>-1</sup> que corresponden a la cetona conjugada (C=O st) y a (C=C st), hay tres señales en 1256.68, 1169.42 y 1022.35 cm<sup>-1</sup> las cuales corresponden al grupo éter (C-O-C st as y C-O-C st sim) y 4 más en 956.56, 917.04, 833.10 y 812.20 cm<sup>-1</sup> correspondientes a los grupos –CH<sub>2</sub> – de la protección.

**B.** Espectrometría de masas de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**)

En el espectro de masas de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**) por FAB (espectro 6), se observa el ion molecular [M+1]<sup>+</sup> a m/z 369 que corresponde al peso molecular del producto más una unidad. Se observa también el pico base a m/z 285 correspondiente al fragmento obtenido de la pérdida del grupo tetrahidrapiranyl de la molécula de la chalcona. Se observan también otras dos señales, una a m/z 85 correspondiente a la señal del fragmento del grupo tetrahidropiranyl y otra en m/z 135 correspondiente al fragmento del ion benzoilo sustituido.

C. Espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**)

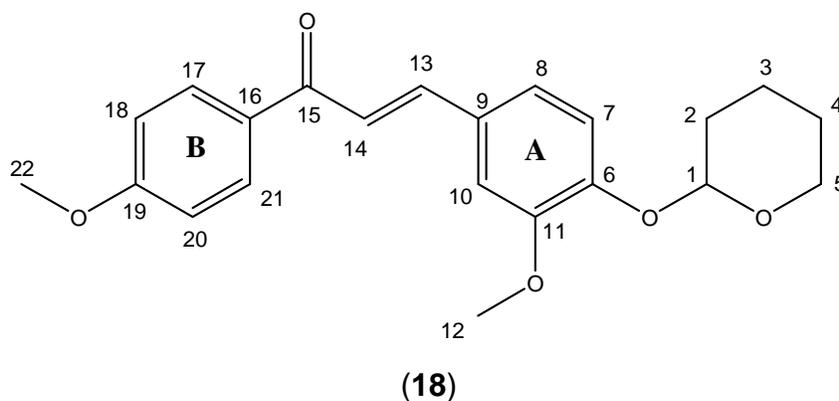


H	$\delta$ H (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H <sub>a</sub>	7.84	d	1	$J_{Hab}=15.61$
H <sub>b</sub>	7.76	d	1	$J_{Hab}=15.61$
H <sub>c</sub> , H <sub>d</sub>	8.18	d	2	$J_{Hce}=9.00$
H <sub>e</sub> , H <sub>f</sub>	7.11	d	2	$J_{Hec}=9.00$
H <sub>g</sub>	3.97	s	3	-
H <sub>h</sub>	7.37	dd	1	$J_{Hhi}=8.70$ $J_{Hhj}=2.10$
H <sub>i</sub>	7.23	d	1	$J_{Hih}=8.40$
H <sub>j</sub>	7.56	d	1	$J_{Hjh}=1.80$
H <sub>k</sub>	3.96	s	3	-
H <sub>l</sub>	5.56	t	1	$J_{Hlm}=3.00$
H <sub>m</sub> , H <sub>n</sub> , H <sub>o</sub>	1.58-2.36	m	6	-
H <sub>p</sub>	3.58-3.97	m	2	-

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz,  $\delta$  en ppm) de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**) (espectro 7) se observa una señal que aparece a 8.18 ppm en forma de doblete que corresponde a los hidrógenos aromáticos H<sub>c</sub> y H<sub>d</sub>, su constante de acoplamiento es de 9 Hz lo que representa el acoplamiento *orto* H<sub>ce</sub>. En 7.84 ppm

se encuentra la señal que corresponde a  $H_b$  en forma de un doblete con una constante de acoplamiento de 15.61 Hz, esto comprueba que el producto formado es el diastereoisómero que presenta una geometría *trans*. A 7.76 ppm se observa un doblete que se asigna a  $H_b$ , con una constante de acoplamiento de 15.61 Hz. La señal que aparece en 7.56 ppm en forma de doblete corresponde al hidrógeno aromático  $H_j$ , este hidrógeno presenta una constante de acoplamiento de 1.80 Hz que representa un acoplamiento de tipo *meta*  $H_{jh}$ . En 7.37 ppm se observa un doble de dobles el cual corresponde a  $H_h$ , la constante de acoplamiento de 2.10 Hz representa el acoplamiento *meta* de  $H_{hj}$  y la de 8.70 Hz representa el acoplamiento *orto* de  $H_{hi}$ . En 7.23 ppm se encuentra un doblete el cual se asigna a  $H_i$  con una constante de acoplamiento *orto* de 8.40 Hz que se atribuye al acoplamiento  $H_{ih}$ . El doblete que aparece en 7.11 ppm corresponde a  $H_e$  y a  $H_f$ , la constante de acoplamiento de 9.00 Hz muestra el acoplamiento de tipo *orto*  $H_{ec}$ . A 5.56 ppm se encuentra el triplete correspondiente a  $H_l$ . En 3.97 y 3.96 ppm se encuentran los hidrógenos de los metoxilos correspondientes a  $H_g$  y a  $H_k$ . En 3.92 y 3.62 ppm se encuentran los hidrógenos correspondientes a  $H_p$ . Finalmente, las señales que aparecen de 1.58 a 2.36 ppm corresponden a los 6 hidrógenos de los metilenos  $H_m$ ,  $H_n$ ,  $H_o$  del grupo tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi.

**D.** Espectroscopia de RMN- $^{13}C$  de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**)

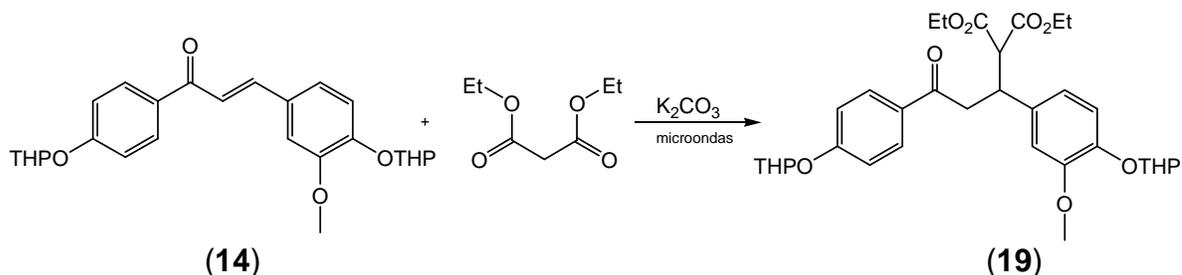


En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 75.3 MHz, δ en ppm) de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**) (espectro 8) se observan seis señales a campo alto, estas corresponden a seis de los siete átomos de carbono con hibridación sp<sup>3</sup>. Las señales en 19.34, 25.87, 30.90, 55.87, 56.40 y 62.34 ppm corresponden a los carbonos 3, 4, 2, 22, 12 y 5 respectivamente. El otro átomo con hibridación sp<sup>3</sup>, el carbono 1, aparece en 97.68 ppm, y su señal se desplaza a campo bajo por el efecto de desprotección de los dos oxígenos a los que se encuentra unido. Las tres señales que se encuentran en 112.58, 117.83 y 120.86 ppm se asignaron a los átomos de carbono sp<sup>2</sup> que no están sustituidos del anillo aromático A, carbonos 10, 7 y 8 respectivamente. Las señales en 131.44 y 114.59 ppm corresponden a los carbonos sp<sup>2</sup> no sustituidos del anillo aromático B, carbonos 17, 21 y 18, 20 respectivamente. Las señales en 144.22 y 123.50 ppm corresponden a los carbonos del doble enlace *trans* 13 y 14 respectivamente. Los carbonos cuaternarios que aparecen en 164.27, 151.40, 149.55, 132.11 y 130.26 ppm corresponden a los carbonos 19, 11, 6, 16 y 9 respectivamente. Por último, la señal de 188.13 ppm corresponde al carbono del carbonilo.

No. de carbono	δ C(ppm)	No. de carbono	δ C(ppm)
1	97.68	11	151.4
2	30.90	12	56.40
3	19.34	13	144.22
4	25.87	14	123.50
5	62.34	15	188.13
6	149.55	16	132.11
7	117.83	17, 21	131.44
8	120.86	18, 20	114.59
9	130.26	19	164.27
10	112.58	22	55.87

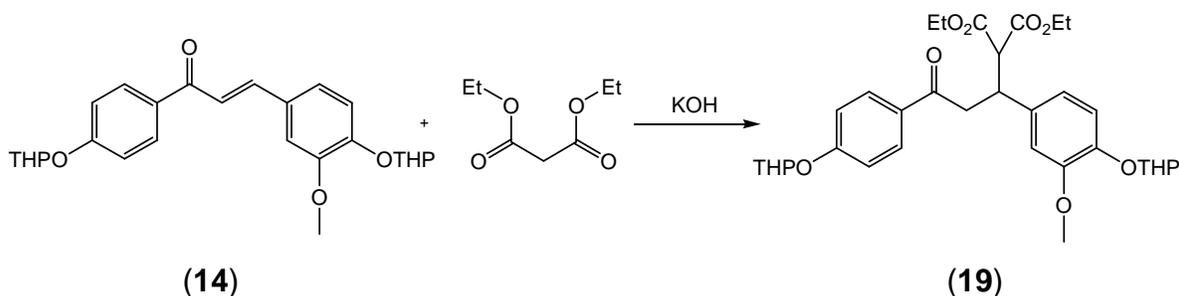
### 3ª Etapa. Adición de Michael

- Adición de malonato de dietilo a la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**14**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (**19**).



Una mezcla de carbonato de potasio ( $3.42 \times 10^{-3}$  mol) con la chalcona (**14**) ( $1.14 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo ( $1.14 \times 10^{-3}$  mol) se irradia con microondas. La reacción se sigue por medio de cromatografía en capa fina (cada minuto) hasta que no se observa variación alguna en la mezcla de reacción (11 minutos). Después de purificar el producto, se obtiene un sólido blanco con p.f. 100-103 °C. El rendimiento es de 28 %.

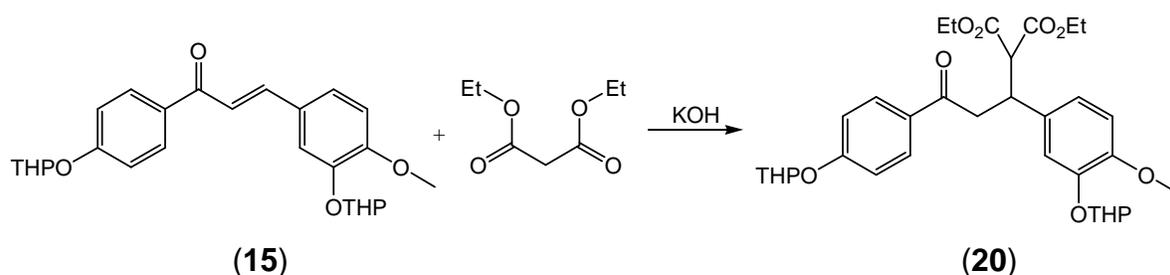
Debido al resultado anterior se llevó a cabo un procedimiento alternativo para realizar la reacción de adición-1,4 utilizando la chalcona (**14**) y el malonato de dietilo, se empleo KOH como base en ausencia de disolvente.



A una mezcla de la chalcona (**14**) ( $1.14 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo ( $1.14 \times 10^{-3}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el KOH pulverizado ( $1.14 \times 10^{-3}$  mol). Después de purificar el

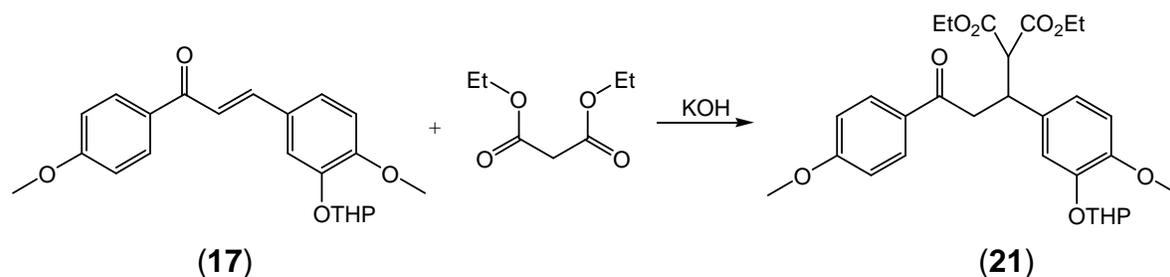
producto obtenido se obtiene sólido blanco con p. f. de 100-103 °C con un rendimiento del 65 %.

- Adición de malonato de dietilo a la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**15**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (**20**).



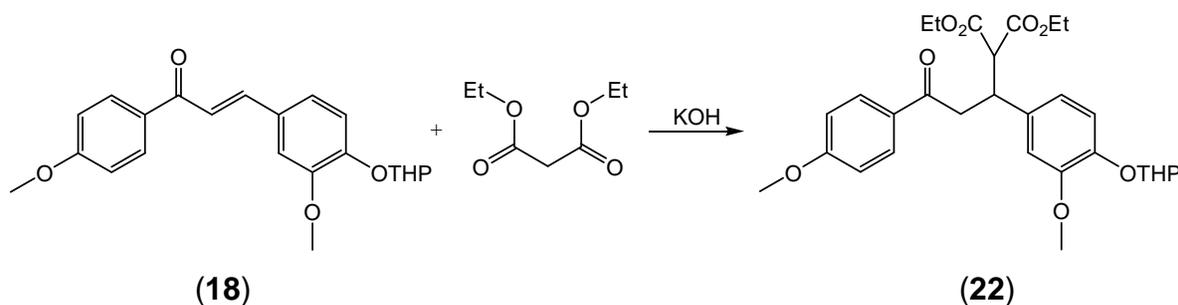
A una mezcla de la chalcona (**15**) ( $5.70 \times 10^{-4}$  mol) y el malonato de dietilo ( $5.70 \times 10^{-4}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el KOH pulverizado ( $5.70 \times 10^{-4}$  mol). Al finalizar la reacción se obtiene un sólido blanco, después de purificar el compuesto se obtiene con un rendimiento del 92 %. El producto es un sólido blanco con p.f. de 126-128 °C.

- Adición de malonato de dietilo a la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**17**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**21**).



A una mezcla de la chalcona (**17**) ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el KOH pulverizado ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol). En el transcurso de la reacción se observó que el sólido amarillo claro que originalmente se tenía (**17**) comienza a tomar un color naranja claro y conforme avanza el tiempo de reacción se vuelve de color blanco y toma una consistencia de un sólido muy fino que al final dificulta la obtención de una mezcla homogénea de los reactivos. Después de purificar el producto se obtiene un sólido blanco con un punto de fusión de 75-77 °C y con un rendimiento de 30 %.

- Adición de malonato de dietilo a la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).



A una mezcla de la chalcona (**18**) ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol) se le va agregando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el KOH pulverizado ( $2.72 \times 10^{-3}$  mol). Al inicio de la reacción la mezcla es de color amarillo claro, conforme pasa el tiempo de reacción se obtiene un sólido muy fino color amarillo claro. Después de purificar el compuesto se obtiene un sólido blanco con p.f. de 117-118 °C y con un rendimiento de 85.5 %.

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados obtenidos (empleando  $K_2CO_3$  y KOH) en esta 3ª etapa.



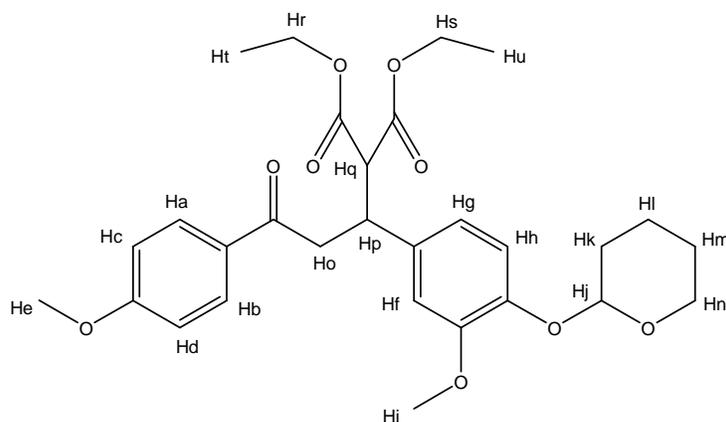
**A.** Espectroscopía de IR del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).

En el espectro de infrarrojo del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**) (espectro 9) se observa una banda en  $2840.79\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al grupo  $-\text{OCH}_3$  ( $-\text{CH}_3$  st sim). En  $1725.97$  y en  $1189.63\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las señales correspondientes a los grupos ésteres ( $\text{C}=\text{O}$  st y  $\text{C}-\text{O}$  st sim). Hay otras señales en  $1665.77$ ,  $1602.97$  y  $1576.33\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a la cetona ( $\text{C}=\text{O}$  st y a  $\text{C}-\text{C}$  de Ar), hay tres señales en  $1262.56$ ,  $1167.58$  y  $1033.33\text{ cm}^{-1}$  las cuales corresponden al grupo éter ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  st as y  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  st sim) y 4 más en  $963.91$ ,  $908.39$ ,  $868.05$  y  $811.92\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos  $-\text{CH}_2-$  de la protección.

**B.** Espectrometría de masas del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).

En el espectro de masas de 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**) por FAB (espectro 10), se observa el ion molecular  $[\text{M}+1]^+$  a  $m/z$  529 que corresponde al peso molecular del producto más una unidad. Se observa también una señal a  $m/z$  444 correspondiente al fragmento obtenido de la pérdida del grupo tetrahidropirranil de la molécula (**22**). A  $m/z$  285 se observa la señal correspondiente al fragmento de la chalcona (**18**) sin el grupo protector tetrahidropirranil y sin la adición del anión del malonato de dietilo. El pico base a  $m/z$  135 corresponde al fragmento del ion benzoilo sustituido.

C. Espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).



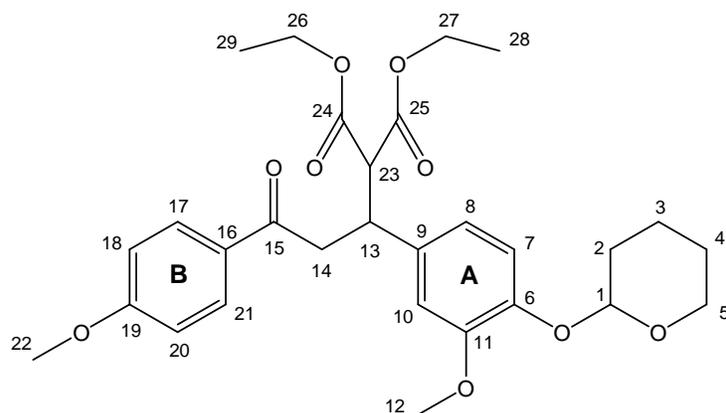
(**22**)

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.2 MHz, δ en ppm) de este compuesto (**22**) (espectro 11) se observa que los hidrógenos H<sub>a</sub> y H<sub>b</sub> se encuentran en 7.88 ppm, el doblete que se observa tiene una constante de acoplamiento de 8.71 Hz lo que representa el acoplamiento *orto* H<sub>ac</sub>. En 6.98 ppm se encuentra una señal en forma de doble de dobles, representa al hidrógeno H<sub>g</sub>, y se puede determinar que la constante de acoplamiento *meta* es de 2.10 Hz que representa el acoplamiento H<sub>gf</sub> y la constante de acoplamiento de 8.26 Hz representa el acoplamiento *orto* H<sub>gh</sub>. En 6.89 ppm se encuentra el doblete correspondiente a los hidrógenos H<sub>c</sub> y H<sub>d</sub>, su constante de acoplamiento de 9.01 Hz indica un acoplamiento *orto* de H<sub>ca</sub>. El hidrógeno H<sub>f</sub> se encuentra en 6.81 ppm, la constante de acoplamiento de este doblete es de 2.10 Hz, lo que representa el acoplamiento *meta* de H<sub>fg</sub>. La señal que corresponde al hidrógeno H<sub>h</sub> se ubica en 6.76 ppm, la constante de acoplamiento de 8.41 Hz muestra el acoplamiento *orto* de H<sub>hg</sub>. En 5.30 ppm se encuentra un triplete debido a H<sub>j</sub>. En 4.18 ppm se encuentra un multiplete debido a los hidrógenos H<sub>r</sub> y H<sub>p</sub>. En 3.97 ppm se observa un cuatruplete debido a H<sub>s</sub> y otra señal que corresponde al hidrógeno de H<sub>n</sub>. En 3.84 y 3.79 ppm se encuentran dos singuletes correspondientes a los hidrógenos H<sub>i</sub> y H<sub>e</sub>. En 3.80 ppm se alcanza a distinguir un doblete que corresponde a H<sub>q</sub>. En 3.55 ppm se observa un multiplete, corresponde al otro hidrógeno H<sub>n</sub>. En 3.44 y 3.36 ppm se encuentran dos dobles

de dobles los cuales corresponden a los hidrógenos H<sub>o</sub>. De 1.6 a 2.1 ppm se encuentran los hidrógenos H<sub>k</sub>, H<sub>l</sub> y H<sub>m</sub>. Los hidrógenos H<sub>t</sub> y H<sub>u</sub> se encuentran como dos triplete en 1.24 y 1.03 ppm.

H	$\delta$ H (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H <sub>a</sub> , H <sub>b</sub>	7.88	d	2	$J_{Hac}=8.71$
H <sub>c</sub> , H <sub>d</sub>	6.89	d	2	$J_{Hca}=9.01$
H <sub>e</sub>	3.79	s	3	-
H <sub>f</sub>	6.81	d	1	$J_{Hgf}=2.10$
H <sub>g</sub>	6.98	dd	1	$J_{Hgf}=2.10$ $J_{Hgh}=8.26$
H <sub>h</sub>	6.76	d	1	$J_{Hhg}=8.41$
H <sub>i</sub>	3.84	s	3	-
H <sub>j</sub>	5.30	t	1	$J_{Hjk}=3.00$
H <sub>k</sub> , H <sub>l</sub> , H <sub>m</sub>	1.6-2.1	m	6	-
H <sub>n</sub>	3.94, 3.55	m	2	-
H <sub>o</sub>	3.44, 3.36	2dd	2	$^3J_{HHF}=5.10, ^2J_{HCH}=16.36;$ $^3J_{HHF}=8.71, ^2J_{HCH}=16.51$
H <sub>p</sub> , H <sub>r</sub>	4.18	m	3	-
H <sub>q</sub>	3.80	d	1	$^3J_{HHF}=9.61$
H <sub>s</sub>	3.97	c	2	$J_{Hsu}=7.21$
H <sub>t</sub> , H <sub>u</sub>	1.03, 1.24	2t	6	$J_{Htr}=7.21$

D. Espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).



(**22**)

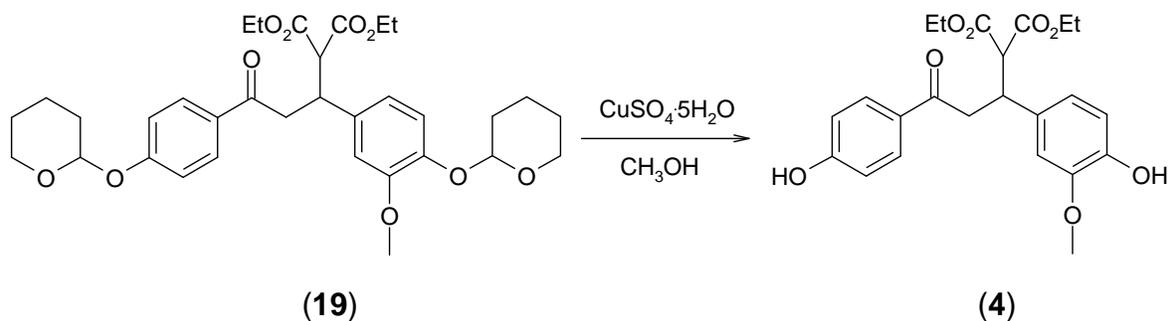
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz,  $\delta$  en ppm) del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**) (espectro 12) se observan trece señales a campo alto, estas señales corresponden a trece de los catorce átomos de carbono con hibridación sp<sup>3</sup>. Los metilos 28 y 29 aparecen en 14.05 y 14.24 ppm. Las señales de los metilos de los metoxilos 12 y 22 aparecen en 56.33 y 55.66 ppm. Las señales en 19.14, 25.47, 30.58, y 62.37 corresponden a los metilenos 3, 4, 2 y 5 respectivamente. Los metilenos 26 y 27 aparecen en 61.80 y en 61.53 ppm. El átomo de carbono del CH con hibridación sp<sup>3</sup>, carbono 1, aparece en 97.78 ppm, la señal se desplaza a campo bajo por el efecto de desprotección de los dos oxígenos a los que se encuentra unido. El carbono 23, CH, que se encuentra junto a dos grupos carbonilo se desplaza a campo bajo por el efecto de desprotección de los carbonilos sobre él, y su señal aparece en 57.91 ppm. En particular, esta última señal y las de los carbonos 14 (CH<sub>2</sub>) y 13 (CH) que aparecen en 42.60 y 40.97 ppm nos confirman que la reacción de adición 1,4 sí se llevo a cabo. Las tres señales que se encuentran en 113.18, 117.72 y 120.43 ppm se asignaron a los átomos de carbono sp<sup>2</sup> que no están sustituidos del anillo aromático A, carbonos 10, 7 y 8 respectivamente. Las señales en 130.61 y 113.18 ppm

corresponden a los carbonos  $sp^2$  no sustituidos del anillo aromático B, carbonos 17, 21 y 18, 20 respectivamente. Los carbonos cuaternarios que aparecen en 163.62, 150.06, 145.48, 135.07 y 130.28 ppm corresponden a los carbonos 19, 11, 6, 9 y 16 respectivamente. Las señales de los carbonos de los carbonilos 24 y 25 se encuentran en 168.65 y 168.08 ppm. Finalmente, la señal de 196.48 ppm corresponde al carbono del carbonilo de la cetona.

No. de carbono	$\delta$ C (ppm)	No. de carbono	$\delta$ C (ppm)
1	97.78	13	40.97
2	30.58	14	42.60
3	19.14	15	196.48
4	25.47	16	130.28
5	62.37	17, 21	130.61
6	145.48	18, 20	113.18
7	117.72	19	163.62
8	120.43	22	55.66
9	135.07	23	57.91
10	113.18	24, 25	168.65, 168.08
11	150.06	26, 27	61.80, 61.53
12	56.33	28, 29	14.05, 14.24

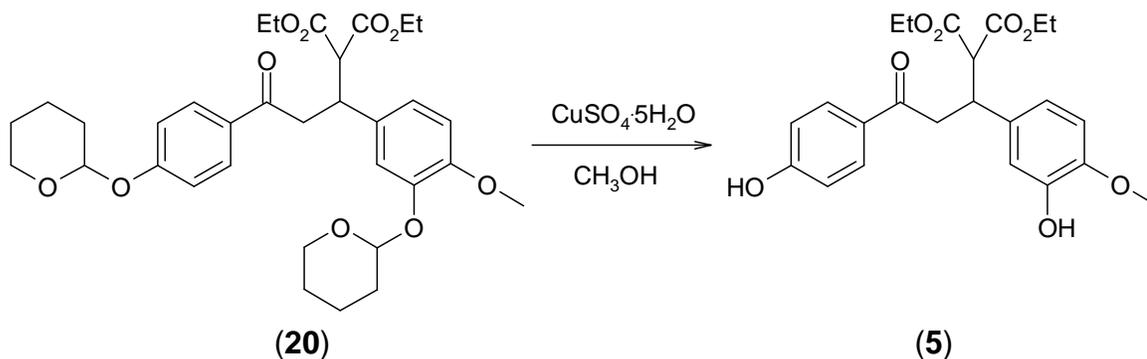
#### 4ª Etapa. Reacción de desprotección de los alcoholes protegidos

- Reacción de desprotección del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (**19**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**4**).



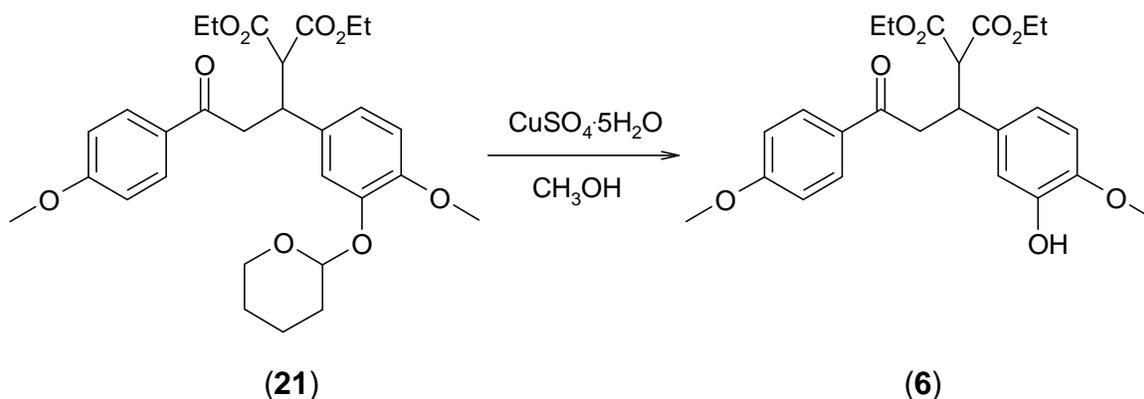
A una disolución del compuesto **(19)** ( $8.36 \times 10^{-4}$  mol) en metanol (5 mL) provista de agitación magnética se le agrega  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.0835 g,  $3.34 \times 10^{-4}$  mol), la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente. Se monitorea el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina hasta que desaparece la materia prima (25 horas aproximadamente). Al inicio de la reacción la disolución es color blanco, y conforme pasa el tiempo de reacción la disolución se vuelve incolora. Después del tratamiento final de la reacción, al concentrar la mezcla se obtiene un líquido color rojo intenso, al guardarlo en el congelador para su posterior purificación se forma un sólido color blanco. El rendimiento del crudo es del 100 %. Después de purificar el compuesto ( $2.33 \times 10^{-4}$  mol por medio de una cromatoplaqueta preparativa de sílica gel de 20 x 20 cm, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetona 60:40 corrida 3 veces) se obtiene el producto puro con rendimiento del 99.7 % y el cual resultó ser un sólido blanco con p.f. 78-79 °C.

- Reacción de desprotección del 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo **(20)** para formar el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo **(5)**.



A una disolución del compuesto **(20)** ( $8.36 \times 10^{-4}$  mol) en metanol (5 mL) provista de agitación magnética se le agrega  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ( $3.34 \times 10^{-4}$  mol), la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente. Se monitorea el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina hasta que desaparece la materia prima (20 horas aproximadamente). Al inicio la disolución es blanca, conforme pasa el tiempo se vuelve ligeramente amarillo claro. Después del tratamiento de reacción se obtiene un líquido rojizo, aún cuando se guarda en el congelador no solidifica. Después de purificar el compuesto ( $2.33 \times 10^{-4}$  mol por medio de una cromatoplaqa preparativa de silica gel de 20 x 20 cm, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetona 60:40 corrida 3 veces) se obtiene un líquido ligeramente amarillo claro, el cual se obtiene con un rendimiento del 93 %.

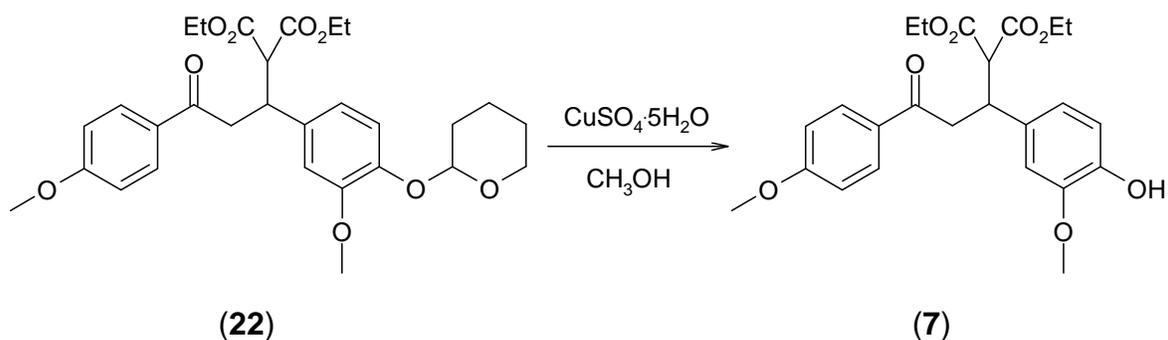
- Reacción de desprotección del 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**(21)**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**(6)**).



A una disolución del compuesto **(21)** ( $3.79 \times 10^{-3}$  mol) en metanol (5 mL) provista de agitación magnética se le agrega  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ( $7.58 \times 10^{-5}$  mol), la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente. Se monitorea el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina hasta que desaparece la materia prima (2-3 horas aproximadamente). Al inicio la disolución es incolora, conforme pasa el tiempo de reacción se vuelve amarillo claro. Después de la

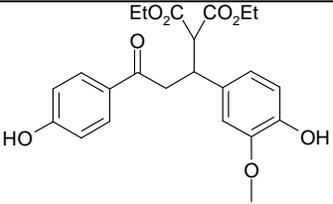
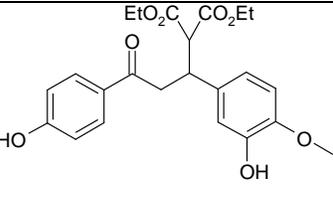
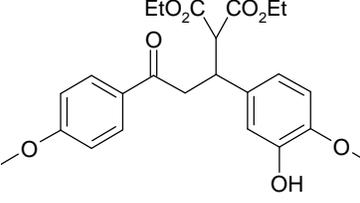
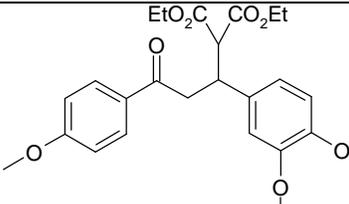
purificación ( $2.25 \times 10^{-4}$  mol con una cromatoplaque preparativa de silica gel de 20 x 20 cm) se obtiene un líquido amarillo claro con un rendimiento del 99.5 %.

- Reacción de desprotección del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**) para formar el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**).



A una disolución del compuesto (**22**) ( $2.84 \times 10^{-4}$  mol) en metanol (5 mL) provista de agitación magnética se le agrega  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ( $5.68 \times 10^{-5}$  mol), la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente. Se monitorea el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina hasta que desaparece la materia prima (8-9 horas aproximadamente). Al inicio la disolución es color blanco, y conforme pasa el tiempo se vuelve incolora. Después de la purificación por medio de cromatografía en columna por gradiente de elución empleando como eluyente mezclas hexano:acetona, se obtiene un sólido blanco con p.f. 77-79 °C y con un rendimiento del 90 %.

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados obtenidos en esta 4ª etapa.

Compuesto	Cantidad* (mmol)	Tiempo de reacción	Rendimiento %	Descripción
 (4)	(19) 0.84	25 h	99.7	sólido blanco p. f. 78-79 °C
 (5)	(20) 0.84	20 h	93	líquido amarillo claro
 (6)	(21) 3.79	2-3 h	99.5	líquido amarillo claro
 (7)	(22) 0.28	8-9 h	90	sólido blanco p. f. 77-79 °C

\*materia prima

Todos los compuestos anteriores se caracterizaron con base en sus propiedades espectroscópicas: infrarrojo, espectrometría de masas, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. En este caso se ejemplifica con el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7)

**A.** Espectroscopía de IR del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).

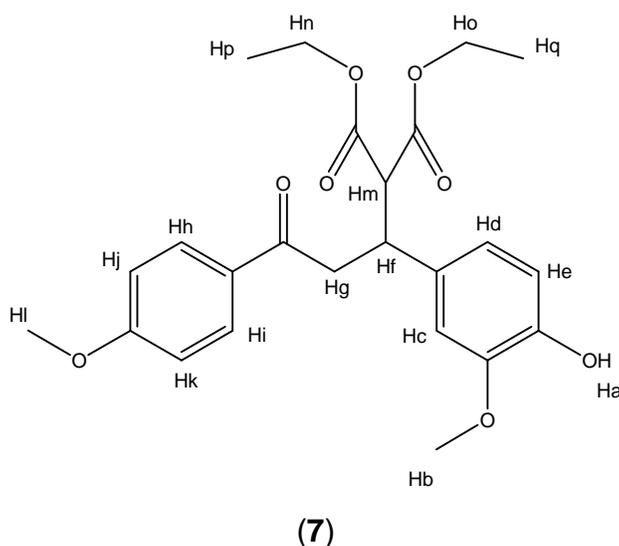
En el espectro de infrarrojo del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7) (espectro 13) la banda más importante es la que se encuentra en 3447.93 junto con la de 1212.83 cm<sup>-1</sup> que corresponden

al grupo alcohol (O-H st y C-O st). En  $2841.58\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la banda que corresponde al grupo  $-\text{OCH}_3$  ( $-\text{CH}_3$  st sim). La banda en  $1730.30\text{ cm}^{-1}$  corresponde al grupo éster (C=O st). En  $1665.32$  y  $1601.16\text{ cm}^{-1}$  se observan las bandas correspondientes a la cetona (C=O st y C – C de Ar). Finalmente, las bandas en  $1256.04$ ,  $1172.84$  y  $1035.44\text{ cm}^{-1}$  corresponden al grupo éter (C-O-C st as y C-O-C st sim).

**B.** Espectrometría de masas del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**).

En el espectro de masas del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**) por FAB (espectro 14), se observa el ion molecular  $[\text{M}+1]^+$  a  $m/z$  445 que corresponde al peso molecular del producto más una unidad. Se observa también una señal a  $m/z$  285 que resulta del fragmento correspondiente a la chalcona (**18**), producto de la pérdida del anión del malonato de dietilo. El pico base a  $m/z$  135 corresponde al fragmento del ion benzoilo sustituido.

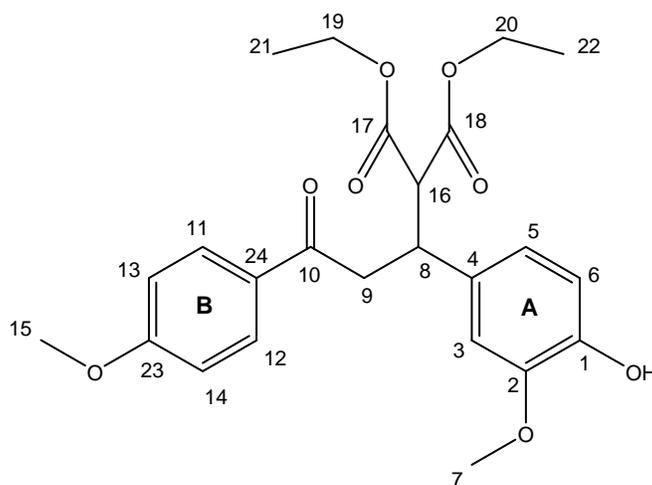
**C.** Espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  de 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**).



La formación de este compuesto se confirma nuevamente con su espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300.2 MHz, δ en ppm) (espectro 15). La señal que demuestra la presencia del hidrógeno a del grupo –OH se encuentra en 5.55 ppm, esta señal desaparece al hacer el intercambio con D<sub>2</sub>O (espectro 16). Los hidrógenos H<sub>h</sub> y H<sub>i</sub> se encuentran en 7.89 ppm, el doblete que se observa tiene una constante de acoplamiento de 9.01 Hz lo que representa el acoplamiento *orto* H<sub>h</sub><sub>j</sub>. En 6.89 ppm se encuentra el doblete correspondiente a los hidrógenos H<sub>j</sub> y H<sub>k</sub>, su constante de acoplamiento de 9.01 Hz representa el acoplamiento *orto* de H<sub>k</sub><sub>i</sub>. El hidrógeno H<sub>c</sub> se encuentra en 6.77 ppm, la constante de acoplamiento de este doblete es de 1.80 Hz, lo que representa el acoplamiento *meta* de H<sub>cd</sub>. La señal que se asigna al hidrógeno H<sub>e</sub> se ubica en 6.76 ppm, la constante de acoplamiento de 7.81 Hz muestra el acoplamiento *orto* de H<sub>ed</sub>. En 6.71 ppm se encuentra una señal con una multiplicidad doble de dobles, que se asigna al hidrógeno H<sub>d</sub>, la constante de acoplamiento *meta* de 1.80 Hz representa el acoplamiento H<sub>dc</sub> y la constante de acoplamiento de 8.11 Hz representa el acoplamiento *orto* H<sub>de</sub>. En 3.85 y 3.81 ppm se encuentran dos singuletes correspondientes a los hidrógenos H<sub>l</sub> y H<sub>b</sub> respectivamente. En 3.39 ppm se encuentran dos doble de dobles correspondientes a los hidrógenos H<sub>g</sub>. En 4.09 ppm se observa un triplete dobleteado correspondiente al hidrógeno H<sub>f</sub>. En 3.79 ppm se encuentra un doblete correspondiente a H<sub>m</sub>. Los hidrógenos H<sub>o</sub> y H<sub>n</sub> se encuentran uno como cuarteto en 3.97 ppm y otro como multiplete en 4.20 ppm. En 1.25 y 1.04 ppm se encuentran dos tripletes correspondientes a los hidrógenos H<sub>p</sub> y H<sub>q</sub>.

H	$\delta$ H (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H <sub>a</sub>	5.55	s	1	-
H <sub>b</sub>	3.81	s	3	-
H <sub>c</sub>	6.77	d	1	$J_{Hcd}=1.80$
H <sub>d</sub>	6.71	dd	1	$J_{Hdc}=1.80$ $J_{Hde}=8.11$
H <sub>e</sub>	6.76	d	1	$J_{Hed}=7.81$
H <sub>f</sub>	4.09	td	1	$^3J_{HHf}=4.80, ^3J_{HHf}=9.31, ^3J_{HHf}=9.61$
H <sub>g</sub>	3.39	2dd	2	$^3J_{HHf}=4.80, ^2J_{HCHf}=16.06;$ $^3J_{HHf}=9.31, ^2J_{HCHf}=16.06;$
H <sub>h</sub> , H <sub>i</sub>	7.89	d	2	$J_{HHj}=9.01$
H <sub>j</sub> , H <sub>k</sub>	6.89	d	2	$J_{HHk}=9.01$
H <sub>l</sub>	3.85	s	3	-
H <sub>m</sub>	3.79	d	1	$^3J_{HHf}=9.61$
H <sub>n</sub> , H <sub>o</sub>	3.97, 4.20	c, m	4	$J_{Hnp}=7.20$
H <sub>p</sub> , H <sub>q</sub>	1.25, 1.04	2t	6	$J_{Hpn}=7.20$

**D.** Espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C de 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**).



(7)

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz, δ en ppm) de 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxi fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**) (espectro 17) se observan nueve señales a campo alto correspondientes a los carbonos con hibridación sp<sup>3</sup>. En 14.26 y 14.07 ppm se encuentran las señales correspondientes a los metilos, carbonos 21 y 22. Los carbonos 8 y 9 presentan su señal en 41.15 y 42.75 ppm respectivamente. En 56.11 y 55.67 ppm se encuentran las señales de los carbonos de los –OCH<sub>3</sub> de 7 y 15. En 58.05 ppm se encuentra el carbono 16. Los carbonos de los metilenos 19 y 20 presentan su señal en 61.55 y 61.84 ppm. Las tres señales que se encuentran en 111.63, 114.43 y 120.73 ppm se asignaron a los átomos de carbono sp<sup>2</sup> que no están sustituidos del anillo aromático A, carbonos 3, 6 y 5 respectivamente. Las señales en 130.65 y 113.91 ppm corresponden a los carbonos sp<sup>2</sup> no sustituidos del anillo aromático B, carbonos 11, 12 y 13, 14 respectivamente. Los carbonos cuaternarios que aparecen en 163.65, 146.41, 144.79, 132.59 y 130.24 ppm corresponden a los carbonos 23, 2, 1, 4 y 24 respectivamente. Las señales de los carbonos de los carbonilos 17 y 18 se encuentran en 168.68 y 168.09 ppm. Finalmente, la señal de 196.60 ppm corresponde al carbono del carbonilo de la cetona.

No. de carbono	δ C (ppm)	No. de carbono	δ C (ppm)
1	144.79	11, 12	130.65
2	146.41	13, 14	113.91
3	111.63	15	55.67
4	132.59	16	58.05
5	120.73	17, 18	168.68, 168.09
6	114.43	19, 20	61.55, 61.84
7	56.11	21, 22	14.07, 14.26
8	41.15	23	163.65
9	42.75	24	130.24
10	196.60		

Observando todos los resultados anteriores se comprueba que el uso de la química verde tiene grandes ventajas para llevar a cabo reacciones, ya que como se puede ver en casi todas las reacciones efectuadas se obtienen los productos con rendimientos altos o bien aceptables. Para el caso de la formación del compuesto **21** se atribuye el bajo rendimiento a la consistencia que toma la mezcla de reacción ya que se recupera la materia prima, lo cual implica que se deben buscar otras condiciones experimentales para resolver estos problemas.

Los compuestos sintetizados, **4**, **5**, **6** y **7**, se han enviado al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, actualmente se les están realizando las pruebas pertinentes que permitirán determinar si presentan actividad farmacológica.

## VI. Conclusiones

- Se sintetizó la 1-(4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)etanona (**8**), el 3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**9**) y el 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (**13**).
- Se sintetizaron empleando técnicas de química verde la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**14**), la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**15**), la *trans*-3-(4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**17**) y la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18**).
- Se sintetizaron el 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (**19**), el 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (**20**), el 2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**21**) y el 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**22**).
- Se sintetizaron el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**4**), el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**5**), el 2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**6**) y el 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (**7**).

- Las técnicas de química verde empleadas para sintetizar los compuestos anteriores, muestran que una gran ventaja de este método es el reducir la contaminación producida por los disolventes no utilizados, lo que a su vez disminuye el costo de las reacciones. Se facilita el tratamiento de las mezclas de reacción con lo que se evitan los prolongados tiempos de reacción y los trabajos laboriosos de aislamiento del producto.

## VII. Parte experimental

### Consideraciones generales

- Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente (Aldrich, JT Baker, Sigma)
- Los disolventes utilizados en las reacciones fueron de grado técnico.
- En el caso en el que se requirió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, fue utilizado previo tratamiento con hidruro de calcio y destilación.
- En el caso que en el que se requirió carbonato de potasio activado, fue utilizado previo calentamiento a  $200^\circ\text{C}$  y posteriormente pulverizado en un mortero.
- La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando óxido de aluminio grado estándar (~150 mesh, 58 Å) y empleando como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo, hexano-acetona a diferentes gradientes de polaridad dependiendo del compuesto a purificar.
- El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina. Usando para revelar una lámpara de luz ultravioleta y/o una cámara de yodo.
- Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.
- Los espectros de IR se realizaron en el espectrofotómetro FT IR Spectrum RX1 de Perkin Elmer mediante las técnicas de pastilla de KBr y película.
- Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de marca Thermo-Electron. Modelo DFS (Double Focus Sector). FAB: bombardeo con iones de cesio. Temperatura de la cámara: menor a  $50^\circ\text{C}$ . Detección de iones positivos.
- Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinaron en un espectrofotómetro Unity Inova Varian, empleando tetrametilsilano como estándar interno, y

utilizando como disolventes cloroformo deuterado y acetona deuterada según fuera el caso.

- Las reacciones realizadas en microondas se llevaron a cabo en un aparato de microondas modelo R-5A53M que cuenta con una fuente de poder de 120 V, 60 Hz con una frecuencia de 2450 MHz.

## Síntesis

- Protección del grupo hidroxilo empleando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  como catalizador

Compuesto (**9**): En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitación magnética se disuelve en 30 mL de diclorometano el 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2.7671 g, 3 mL,  $3.29 \times 10^{-2}$  mol) y el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (2 g,  $1.31 \times 10^{-2}$  mol), se agrega el  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.6562 g,  $2.63 \times 10^{-3}$  mol) y se deja agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se observa por cromatografía en capa fina la presencia de materia prima (7-8 horas aproximadamente). Una vez completada la reacción se filtra la mezcla de reacción a través de un papel filtro Whatman No. 4. En todos los casos el producto puro se obtiene por medio de una cromatografía en columna de alúmina neutra por gradiente de elución, empleando como eluyentes hexano:acetato de etilo. En este caso se empieza con una proporción de disolventes de 100:0 y se termina con una de 95:5. El rendimiento obtenido es de 74 % (2.2979 g,  $9.74 \times 10^{-3}$  mol).

- Protección del grupo hidroxilo empleando p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) como catalizador

Compuesto (**13**): En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se disuelve en 15 mL de diclorometano seco el 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2.2136 g, 2.4 mL,  $2.63 \times 10^{-2}$  mol) y el 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (1 g,  $6.58 \times 10^{-3}$  mol), se agrega el PPTS (0.1652 g,  $6.57 \times 10^{-4}$  mol) y se deja agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se observa por un

análisis por cromatografía en capa fina la presencia de materia prima (24 horas aproximadamente). Después de esto se lava la mezcla de reacción con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1M, 15mL x 2), se separan las fases orgánicas y se juntan; se seca la disolución con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se vapora el disolvente a presión reducida. El producto puro se obtiene de pasar el crudo por una columna cromatográfica de alúmina por gradiente de elución, empleando como eluyentes hexano:acetato de etilo. Se comienza con una proporción de disolventes de 100:0 y se termina con una de 95:5. El rendimiento obtenido es de 73.5 % (1.1412 g,  $4.84 \times 10^{-3}$  mol).

- Procedimiento general para la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

Compuesto (**14**): En un vaso de precipitados de 40 mL se agrega el compuesto **8** (0.1864 g,  $8.47 \times 10^{-4}$  mol) junto con **9** (0.2 g,  $8.47 \times 10^{-4}$  mol), a la mezcla se le va adicionando en intervalos de 6 a 7 minutos por alrededor de 45 minutos a 1 hora el NaOH pulverizado (0.0339 g,  $8.47 \times 10^{-4}$  mol). En el caso de las chalconas (**15**) y (**17**) después de unos minutos de comenzar a agitar la mezcla esta adquiere una consistencia chiclosa y conforme avanza el tiempo esta solidifica. Para el caso de las chalconas (**14**) y (**18**) se obtiene un líquido espeso, no solidifica. Al final de la reacción se lava la mezcla con agua hasta alcanzar pH = 7 y se purifica el crudo por medio de una columna cromatográfica por gradiente de elución, utilizando alúmina como adsorbente y empleando como eluyentes mezclas de hexano:acetato de etilo. En este caso se empieza con una proporción de disolventes de 96:4 y se termina con una de 70:30. El rendimiento obtenido es de 74 % (0.2747 g,  $6.27 \times 10^{-4}$  mol).

- Reacción de adición de Michael empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y microondas

Compuesto (**19**): En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disuelven la chalcona **14** (0.5 g,  $1.14 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo (0.1826 g, 0.17 mL,  $1.14 \times 10^{-3}$  mol) en presencia de 5 mL de diclorometano seco. A esta solución se le

agrega el carbonato de potasio activado (0.4732 g,  $3.42 \times 10^{-3}$  mol) y se mezcla bien. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida (utilizando un rotavapor). El producto sólido que se obtiene, se coloca dentro de un matraz Erlenmeyer de 25 mL y se irradia en el horno de microondas por 11 minutos. El avance de la reacción se monitorea por un análisis por cromatografía en capa fina. Al finalizar el tiempo de reacción indicado ya no se observó avance en la misma reacción. Se enfría la mezcla de reacción, se le agrega agua fría y el producto obtenido se aísla por medio de una filtración al vacío. El producto puro se obtiene de pasar el crudo por medio de una columna cromatográfica por gradiente de elución, empleando alúmina como soporte y como eluyentes mezclas de hexano:acetato de etilo. Se empieza con una proporción de disolventes de 95:5 y se termina con una de 70:30. El rendimiento obtenido es de 28 % (0.1911 g,  $3.20 \times 10^{-4}$  mol).

- Procedimiento general para la reacción de adición de Michael

Compuesto (**19**): En un vaso de precipitados de 40 mL se coloca la chalcona **14** (0.5 g,  $1.14 \times 10^{-3}$  mol) y el malonato de dietilo (0.1826 g, 0.17 mL,  $1.14 \times 10^{-3}$  mol) a la mezcla se le va adicionando en intervalos de 6 a 7 minutos y por alrededor de un tiempo total de adición de 45 minutos a 1 hora el KOH pulverizado (0.0640 g,  $1.14 \times 10^{-3}$  mol). Al final de la reacción, se lava la mezcla con agua hasta alcanzar pH = 7. Se purifica el producto por medio de cromatografía en columna por gradiente de elución empleando alúmina como soporte y como eluyentes mezclas de hexano:acetato de etilo. En este caso se empieza con una mezcla de disolventes de 95:5 y se termina con una de 70:30. El rendimiento obtenido es de 65 % (0.4437 g,  $7.42 \times 10^{-4}$  mol). El compuesto (**20**) es el único que se purificó por medio de una cristalización por par de disolventes acetona-agua para obtener el producto puro.

- Procedimiento general para la desprotección de alcoholes

Compuesto **(4)**: A un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto con agitación magnética se le agrega una solución que contiene el compuesto **(19)** (0.5 g,  $8.36 \times 10^{-4}$  mol) en metanol 5 mL, se le adiciona el  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.0835 g,  $3.34 \times 10^{-4}$  mol) y se deja la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente. Se monitorea el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina hasta que desaparece la materia prima (25 horas aproximadamente). Para el caso en que se presentan dos grupos hidroxilo protegidos, se agrega 0.4 % mol de sulfato de cobre pentahidratado. Así para el caso en que se presenta un grupos hidroxilo protegido, se agrega 0.2 % mol de sulfato de cobre pentahidratado. Los productos obtenidos se purifican por cromatoplaque de silica gel de 20 x 20 cm empleando como eluyente una mezcla de hexano:acetona 60:40 corrida 3 veces (compuestos **4**, **5** y **7**) y empleando también una columna cromatográfica por gradiente de elución (compuesto **6**), utilizando como soporte alúmina neutra y como eluyente mezclas de hexano:acetona. En este caso 0.1 g,  $2.33 \times 10^{-4}$  mol de compuesto 4 se purifican por cromatoplaque de silica gel de 20 x 20 cm empleando como eluyente una mezcla de hexano:acetona 60:40 corrida 3 veces, el rendimiento obtenido es de 99.7 % (0.0997 g,  $2.32 \times 10^{-4}$  mol).

RESUMEN DE DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

**1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)etanona (8)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 299.7 MHz) δ (ppm) 7.92 (d, *J*=8.99Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=8.99Hz, 2H), 5.52 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.56-2.09 (m, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz) δ (ppm) 196.79, 160.98, 130.93, 130.38, 115.91, 96.05, 62.00, 30.09, 26.31, 25.04, 18.47.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 221.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2952.93, 2940.19, 2875.36, 1667.57, 1603.53, 1277.51, 1248.52, 1170.15, 1114.70, 949.83, 916.48, 872.80, 827.75.

**3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (9)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 299.7 MHz) δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=2.1Hz, *J*=7.35Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=7.35Hz, 1H), 5.55 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.60-2.14 (m, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz) δ (ppm) 191.01, 151.89, 150.38, 130.81, 126.34, 115.53, 109.87, 96.89, 62.13, 56.05, 30.05, 25.02, 18.49.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 237.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2949.29, 2876.96, 2842.85, 2876.96, 2753.21, 1684.33, 1584.70, 1505.31, 1461.06, 1265.58, 1231.78, 1119.87, 93.26, 915.65, 860.79, 809.92.

**trans-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (14)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (acetona-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz) δ (ppm) 8.11 (d, *J*=9.00Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=15.61Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 15.31Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=2.10Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.40Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.40Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=9.00Hz, 2H), 5.61 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 5.51 (t, *J*=3.00Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.57-2.30 (m, 12H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (acetona-d<sub>6</sub>, 75.3 MHz) δ (ppm) 188.26, 161.67, 151.39, 149.57, 144.31, 132.75, 131.23, 130.24, 123.54, 120.88, 117.82, 116.82, 112.56, 97.63, 96.78, 62.50, 62.35, 56.41, 30.91, 30.77, 25.88, 25.75, 19.34.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 439.

**IR** (película) cm<sup>-1</sup>: 2944.03, 2874.36, 1656.17, 1601.35, 1508.00, 1257.27, 1169.17, 1035.65, 956.72, 917.89, 873.03, 814.72.

**2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (19)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 299.7 MHz) δ (ppm) 7.87 (d, *J*=8.69Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=8.99Hz, 2H), 6.98 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.24Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=2.10Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.39Hz, 1H), 5.50 (t, *J*=3.00Hz, 1H), 5.30 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.97 (c, *J*=7.19Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.80 (d, *J*=9.29Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.43 (dd, *J*=4.80Hz, *J*=16.18Hz, 1H), 3.37 (dd, *J*=8.10Hz, *J*=16.18Hz, 1H), 1.55-2.04 (m, 12H), 1.23 (t, *J*=7.19Hz, 3H), 1.03 (t, *J*=7.19Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz) δ (ppm) 196.24, 168.34, 167.79, 160.82, 149.72, 145.16, 134.75, 130.52, 130.14, 120.10, 117.35, 115.82, 112.80, 97.44, 95.92, 62.09, 61.94, 61.52, 61.24, 57.63, 56.00, 42.30, 40.61, 30.29, 30.01, 25.17, 24.98, 18.86, 18.41, 13.96, 13.76.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 599.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2941.25, 2873.71, 1727.16, 1673.70, 1600.74, 1241.19, 1173.03, 1034.52, 956.70, 919.23, 871.97, 825.45.

**2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (4)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.3 MHz) δ (ppm) 9.70 (s, 1H de -OH), 7.78 (d, *J*=9.01Hz, 2H), 7.30 (s, 1H de -OH), 6.84 (d, *J*=8.71Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=8.11Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.11Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (td, *J*=5.41Hz, *J*=8.41Hz, *J*=9.91Hz, 1H), 3.96 (c, *J*=7.21Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (d, *J*=9.91Hz, 1H), 3.37 (dd, *J*=5.41Hz, *J*=16.07Hz, 1H), 3.30 (dd, *J*=8.41Hz, *J*=16.37Hz, 1H), 1.24 (t, *J*=7.21Hz, 3H), 1.04 (t, *J*=7.21Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz) δ (ppm) 195.94, 167.96, 167.42, 161.66, 146.38, 144.56, 131.54, 130.09, 128.33, 120.01, 114.97, 114.39, 111.42, 61.09, 60.77, 57.37, 55.42, 41.89, 40.44, 13.56, 13.38.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 431.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3453.96, 2982.22, 2940.18, 2840.26, 1750.84, 1719.21, 1667.17, 1604.65, 1586.24, 1170.18, 1226.88, 1170.18, 1035.71.

**trans-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (15)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.3 MHz) δ (ppm) 8.01 (d, *J*=8.71Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=15.62Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.10Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=15.32Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.41Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=9.01Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.41Hz, 1H), 5.54 (t, *J*=3.00Hz, 1H), 5.46 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 1.59-2.17 (m, 12H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 188.93, 160.71, 152.46, 146.49, 144.06, 131.96, 130.50, 128.13, 124.21, 119.98, 116.95, 115.98, 112.02, 97.69, 96.06, 62.19, 61.99, 56.03, 30.30, 30.09, 25.18, 25.04, 18.76, 18.48.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 439.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2944.93, 2873.85, 1655.01, 1601.84, 1509.06, 1262.29, 1163.28, 1030.12, 957.06, 917.35, 872.20, 813.63.

**2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-oxopentanoato de etilo (20)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.3 MHz) δ (ppm) 7.87 (d, *J*=7.21Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=9.01Hz, 3H), 6.88 (dd, *J*=1.20Hz, *J*=8.11Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.41Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.97 (c, *J*=7.21Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.43 (dd, *J*=6.61Hz, *J*=16.52Hz, 1H), 3.33 (dd, *J*=8.41Hz, *J*=15.92Hz, 1H), 1.55-2.10 (m, 12H), 1.24 (t, *J*=7.21Hz, 3H), 1.04 (t, *J*=7.21Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 196.37, 168.37, 167.81, 160.82, 149.36, 145.99, 133.09, 130.66, 130.18, 122.17, 117.92, 115.82, 112.07, 97.56, 95.97, 61.95, 61.46, 61.19, 57.69, 55.92, 42.29, 40.43, 30.26, 30.02, 25.19, 24.99, 18.79, 18.42, 13.94, 13.73.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 599.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2943.10, 2874.15, 1729.15, 1665.44, 1601.83, 1237.93, 1175.84, 1036.61, 964.92, 920.47, 872.83, 814.93.

**2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-hidroxi fenil)-5-oxopentanoato de etilo (5)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) 9.40 (s, 1H de -OH), 7.80 (d, *J*=8.79Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=2.70Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=9.00Hz, 2H), 6.73 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.40Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.40Hz, 1H), 5.75 (s, 1H de -OH), 4.20 (m, 2H), 4.07 (td, *J*=4.5Hz, *J*=4.8Hz, *J*=9.3Hz, 1H), 3.99 (c, *J*=7.20Hz, 2H), 3.77 (d, *J*=4.50Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (dd, *J*=4.80Hz, *J*=16.50Hz, 1H), 3.33 (dd, *J*=9.30Hz, *J*=16.20Hz, 1H), 1.24 (t, *J*=7.17Hz, 3H), 1.06 (t, *J*=7.14Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 197.04, 168.63, 168.03, 161.03, 145.57, 145.26, 133.22, 130.75, 129.15, 120.07, 115.37, 114.00, 110.47, 61.79, 61.50, 57.83, 55.71, 42.24, 40.64, 13.94, 13.74.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 431.

**IR** (película) cm<sup>-1</sup>: 3393.84, 2981.37, 2, 1729.53, 1671.78, 1603.01, 1271.44, 1170.15, 1030.08.

**trans-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (17)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.3 MHz) δ (ppm) 8.03 (d, *J*=9.01Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=15.62Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.10Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=15.62Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=2.10Hz, *J*=8.41Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.71Hz, 2H), 6.91(d, *J*=8.41Hz, 1H), 5.46 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 1.60-2.12 (m, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 188.75, 163.21, 152.46, 146.48, 144.02,

131.33, 130.66, 128.12, 124.22, 119.89, 116.93, 113.72, 112.02, 97.67, 62.18, 56.02, 55.40, 30.30, 25.17, 18.74.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 369.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2940.20, 2840.01, 1649.61, 1600.44, 1508.67, 1260.11, 1169.89, 1023.56, 993.99, 904.21, 844.52, 814.21.

**2-etoxicarbonil-3-(4-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (21)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.3 MHz) δ (ppm) 7.91 (d, *J*=9.01Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=2.10Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=9.01Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.71Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.41Hz, 1H), 5.33 (t, *J*=3.30Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.11(m, 1H), 3.99 (c, *J*=7.21Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (d, *J*=9.61Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (dd, *J*=4.80 Hz, *J*=15.92Hz, 1H), 3.35 (dd, *J*=9.01Hz, *J*=15.92Hz, 1H), 1.58-2.10 (m, 6H), 1.26 (t, *J*=7.21Hz, 3H), 1.06 (t, *J*=7.21Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 196.58, 168.70, 168.10, 163.60, 149.65, 146.21, 133.33, 130.68, 130.37, 122.83, 118.18, 113.89, 112.33, 97.88, 62.35, 61.81, 61.54, 58.09, 56.24, 55.70, 42.63, 40.80, 30.60, 25.52, 19.17, 14.29, 14.08.

**EM** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 529.

**IR** (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2942.98, 2843.18, 1746.22, 1728.12, 1669.95, 1601.35, 1256.21, 1141.45, 1017.59, 959.46, 927.37, 848.64, 810.27.

**2-etoxicarbonil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (6)**

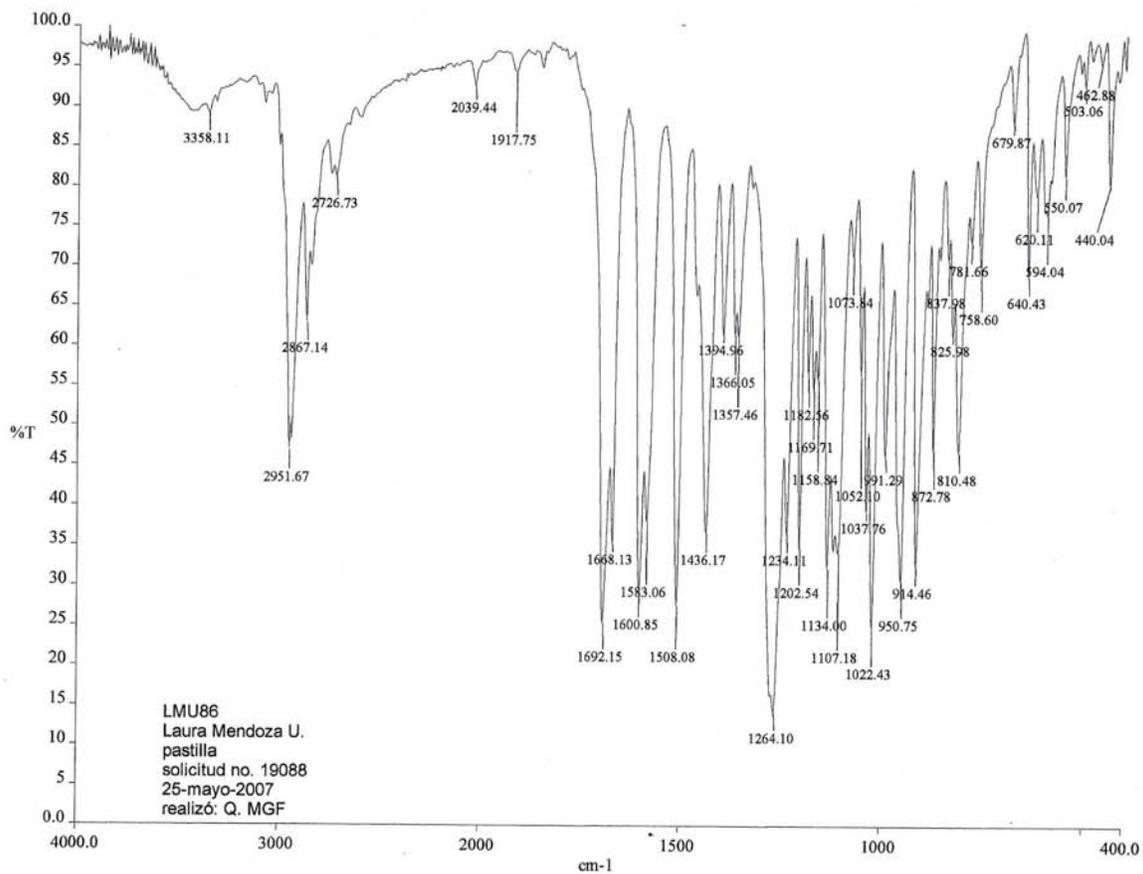
**RMN-<sup>1</sup>H** (acetona-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz) δ (ppm) 7.77 (d, *J*=9.00Hz, 2H), 6.82 (d, *J*=9.00Hz, 2H), 6.68 (d, *J*=1.80Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=8.10Hz, 1H), 6.57 (dd, *J*=1.80Hz, *J*=8.40Hz, 1H), 5.46 (s, 1H de -OH), 4.00 (m, 2H), 3.87 (td, *J*=4.20Hz, *J*=9.90Hz, *J*=10.20Hz, 1H), 3.76 (c, *J*=7.20Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (d, *J*=11.10Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (dd, *J*=9.60Hz, *J*=16.51Hz, 1H), 3.19 (dd, *J*=4.20Hz, *J*=16.51Hz, 1H), 1.05 (t, *J*=7.20Hz, 3H), 0.84 (t, *J*=7.20Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz) δ (ppm) 195.92, 168.45, 167.75, 163.74, 146.55, 146.29, 134.06, 130.47, 119.82, 115.54, 113.91, 111.34, 61.34, 60.89, 57.93, 55.54, 55.30, 42.44, 40.78, 13.74, 13.54.

**EM:** [M+1]<sup>+</sup> a m/z 445.

**IR** (película) cm<sup>-1</sup>: 3448.83, 2980.66, 2841.75, 2938.09, 1729.84, 1676.59, 1600.40, 1259.22, 1173.37, 1029.18.

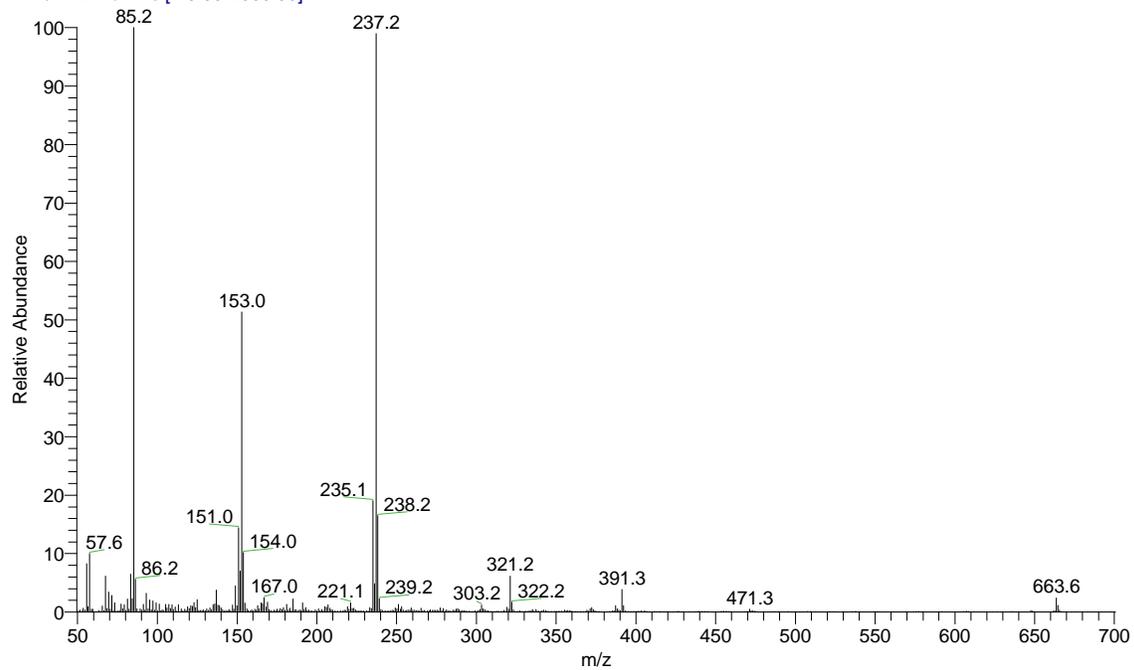
# ESPECTROS



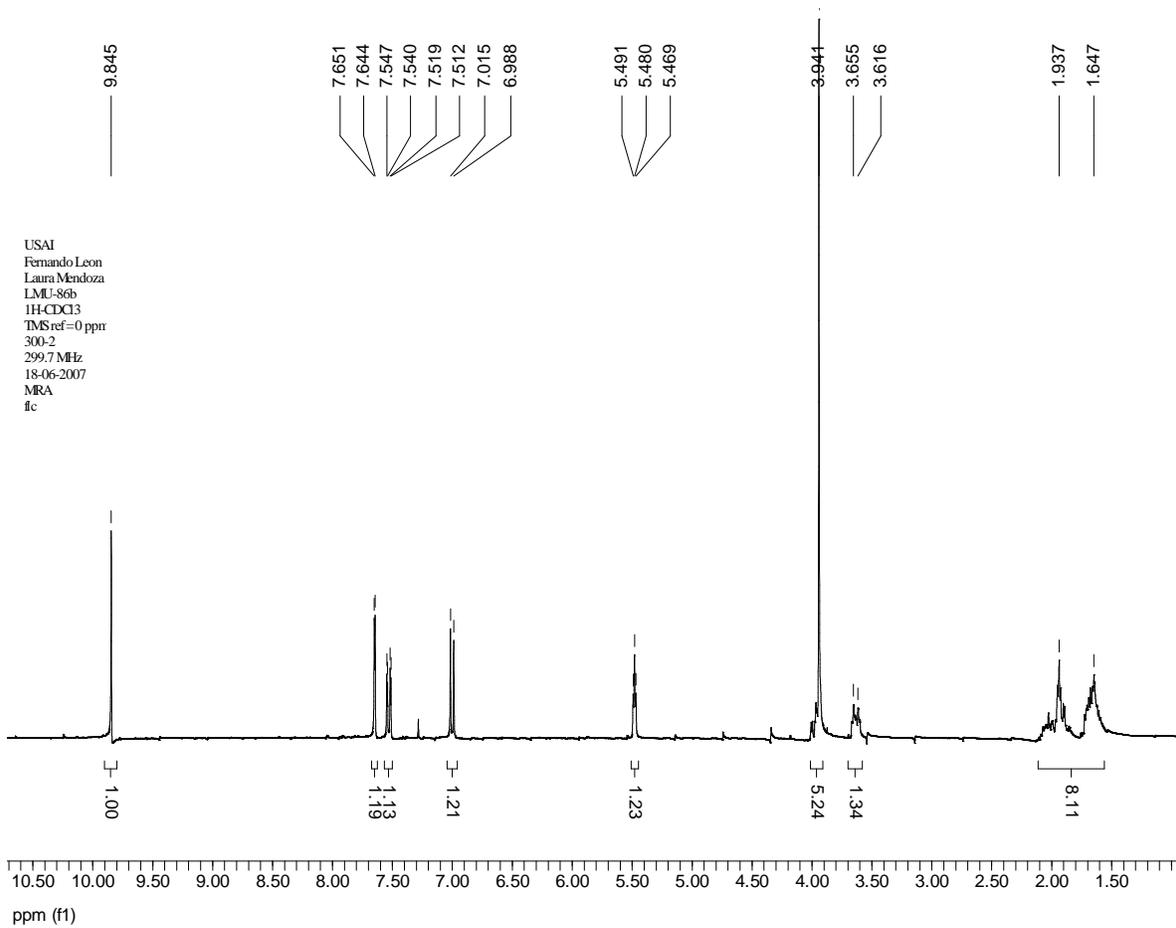
1. Espectro de IR del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).

OT1652\_080618191103 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.55E7

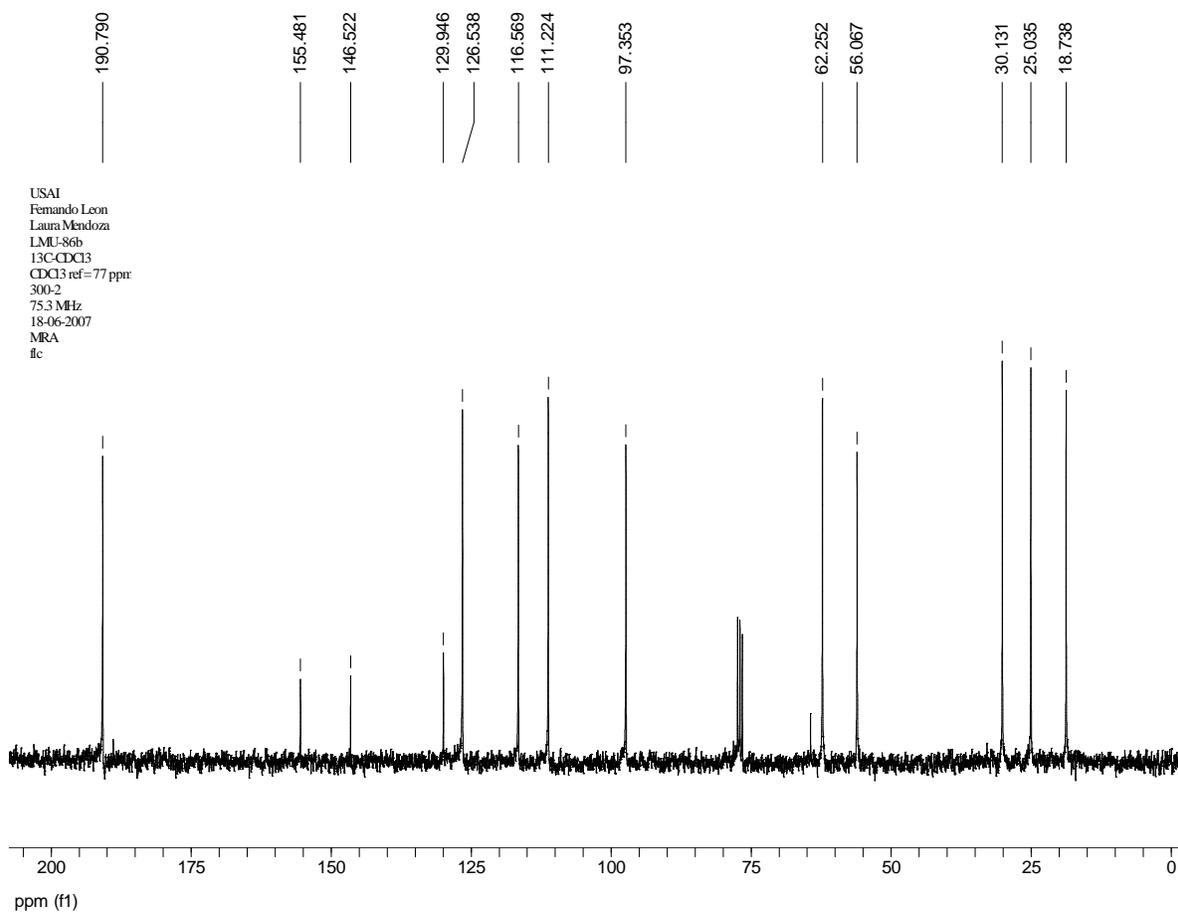
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]



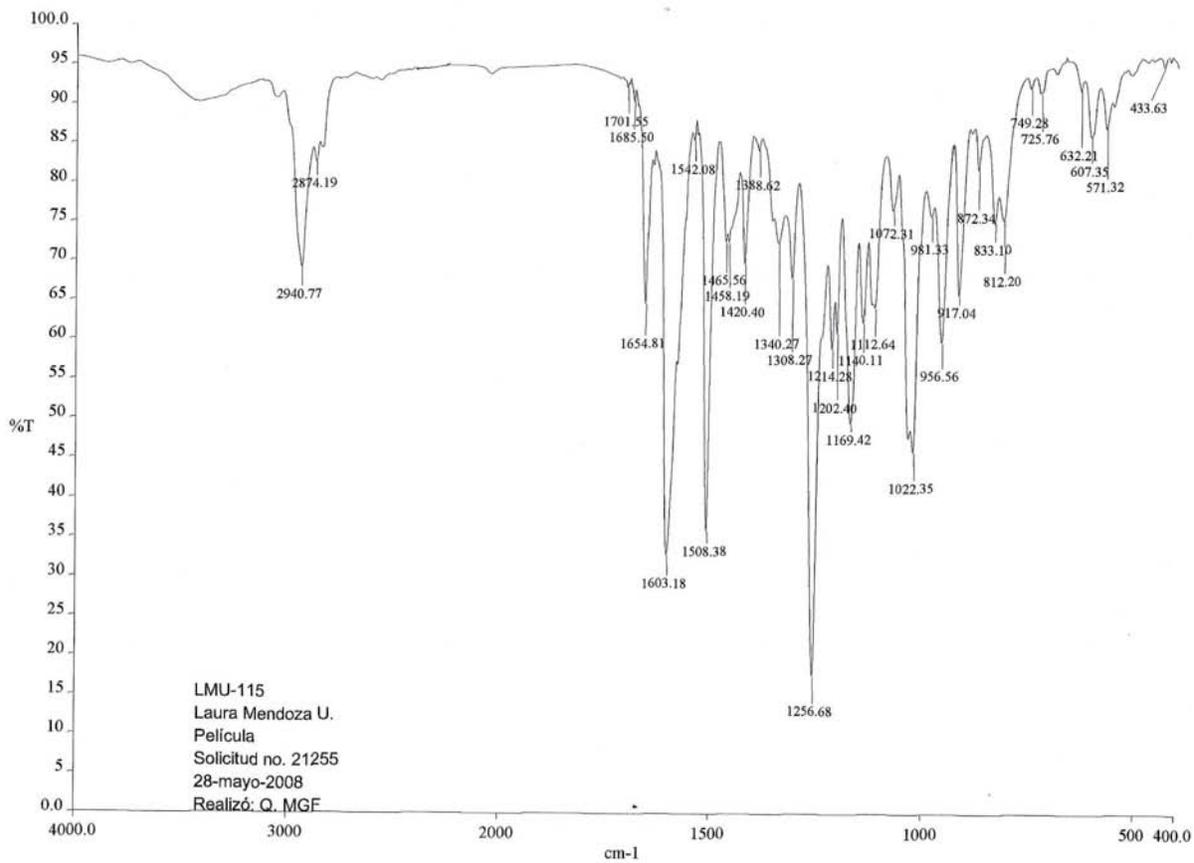
2. Espectro de masas del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído  
(13).



3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 4-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).

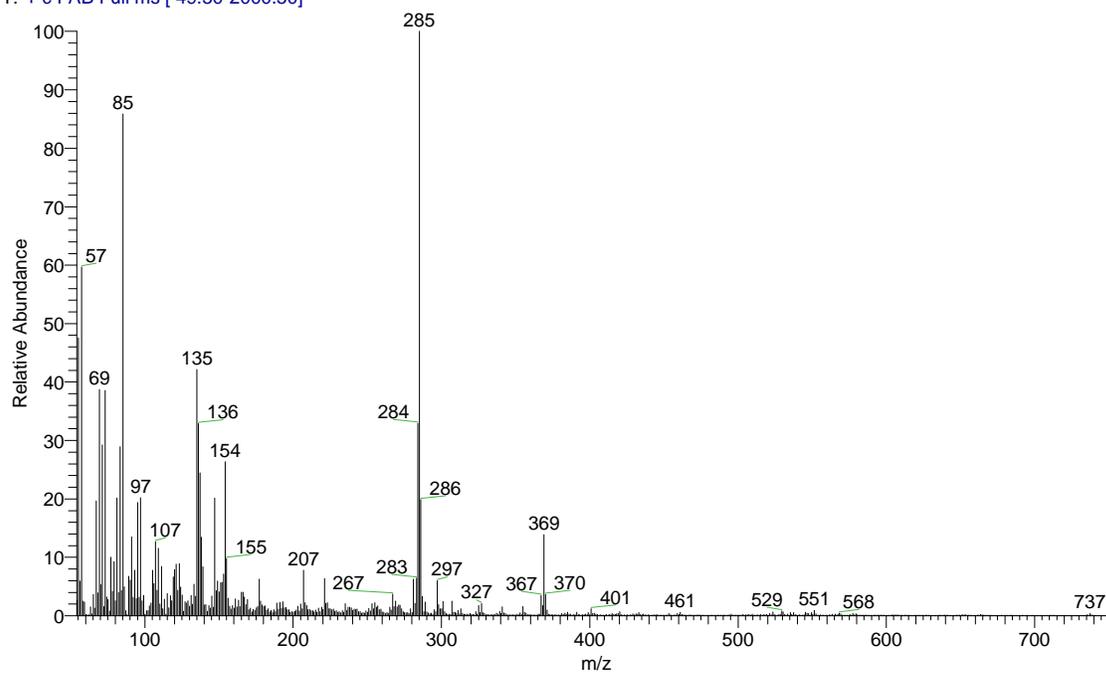


4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 4-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzaldehído (13).

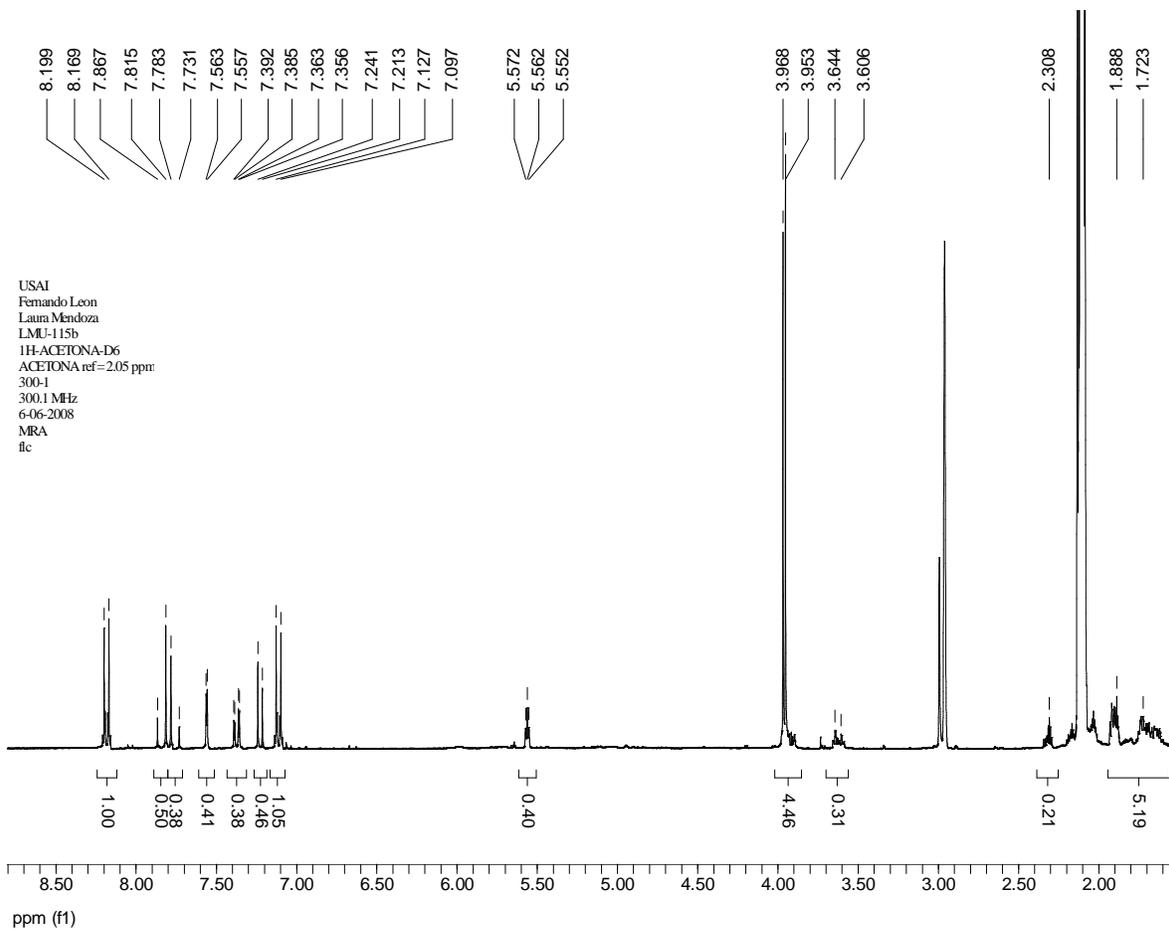


5. Espectro de IR de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18).

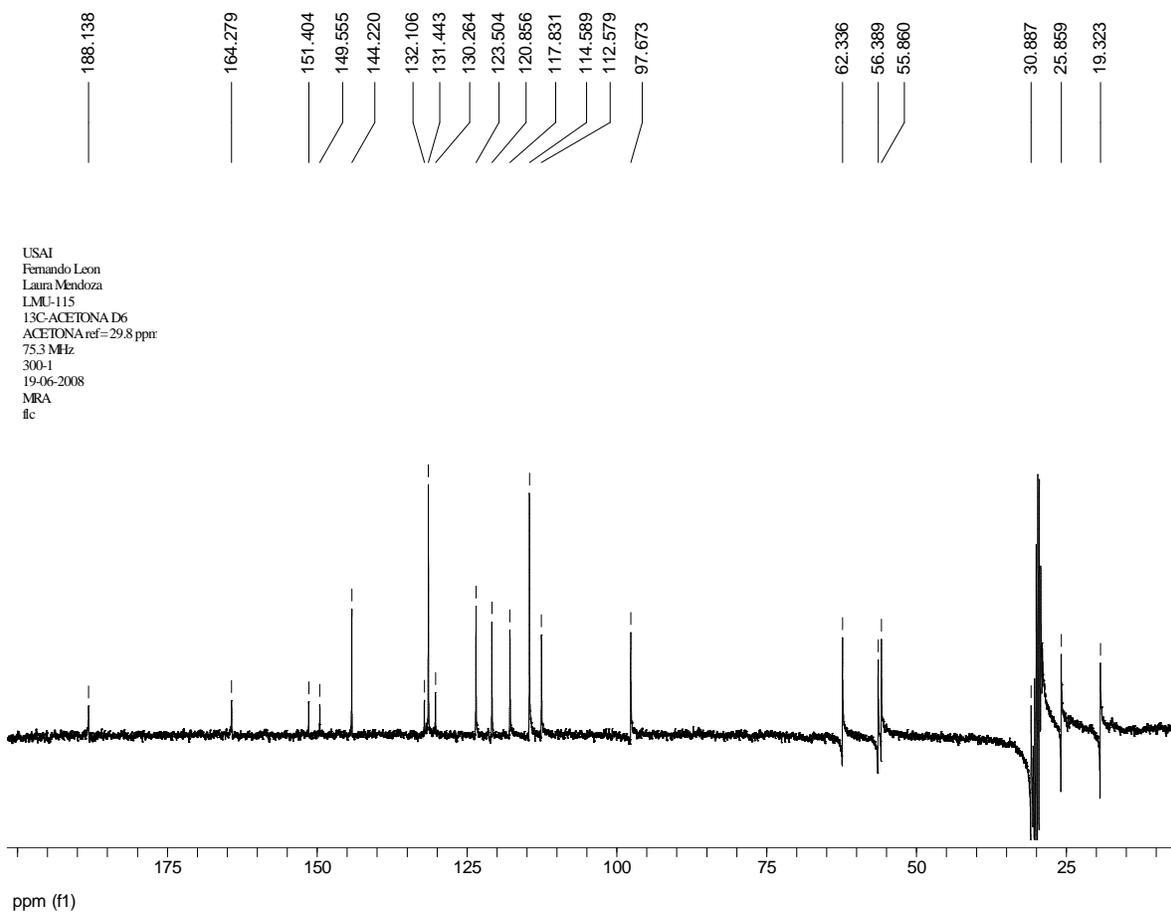
OT811\_1 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 6.16E5  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]



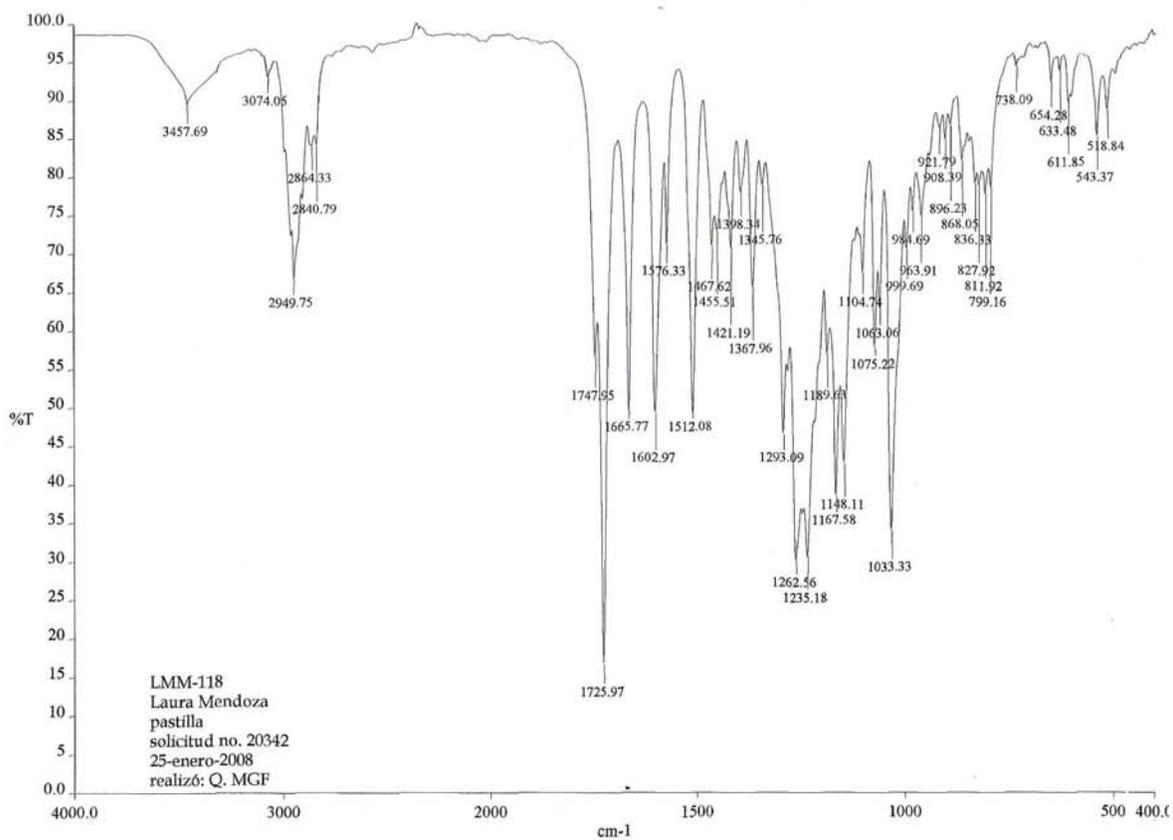
6. Espectro de masas de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18).



7. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18).

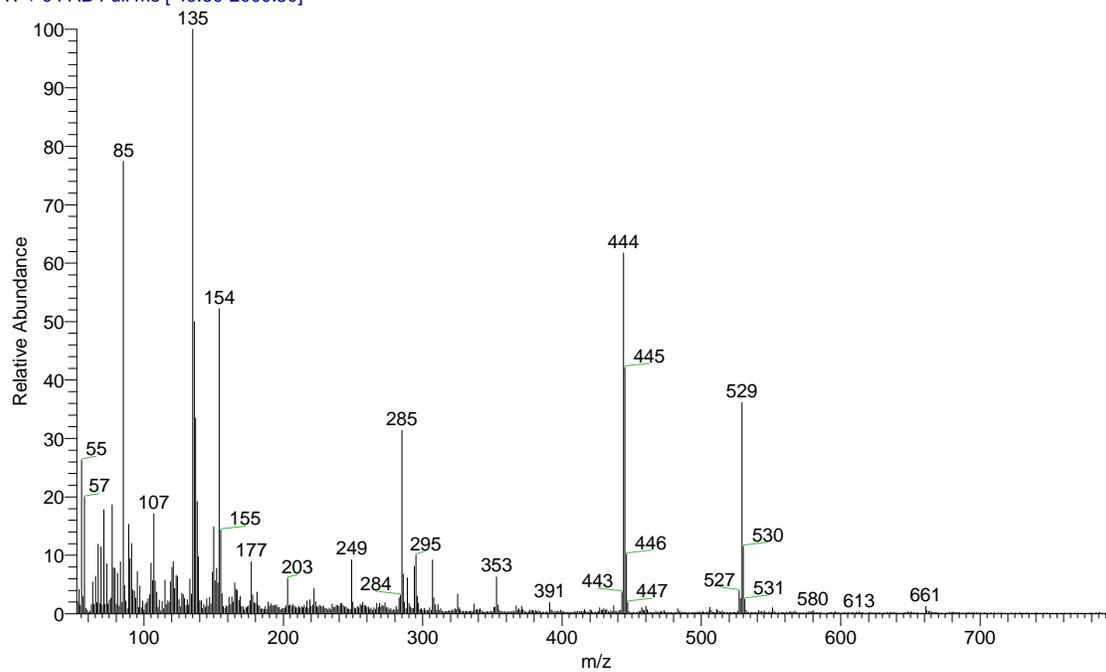


8. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de la *trans*-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18).

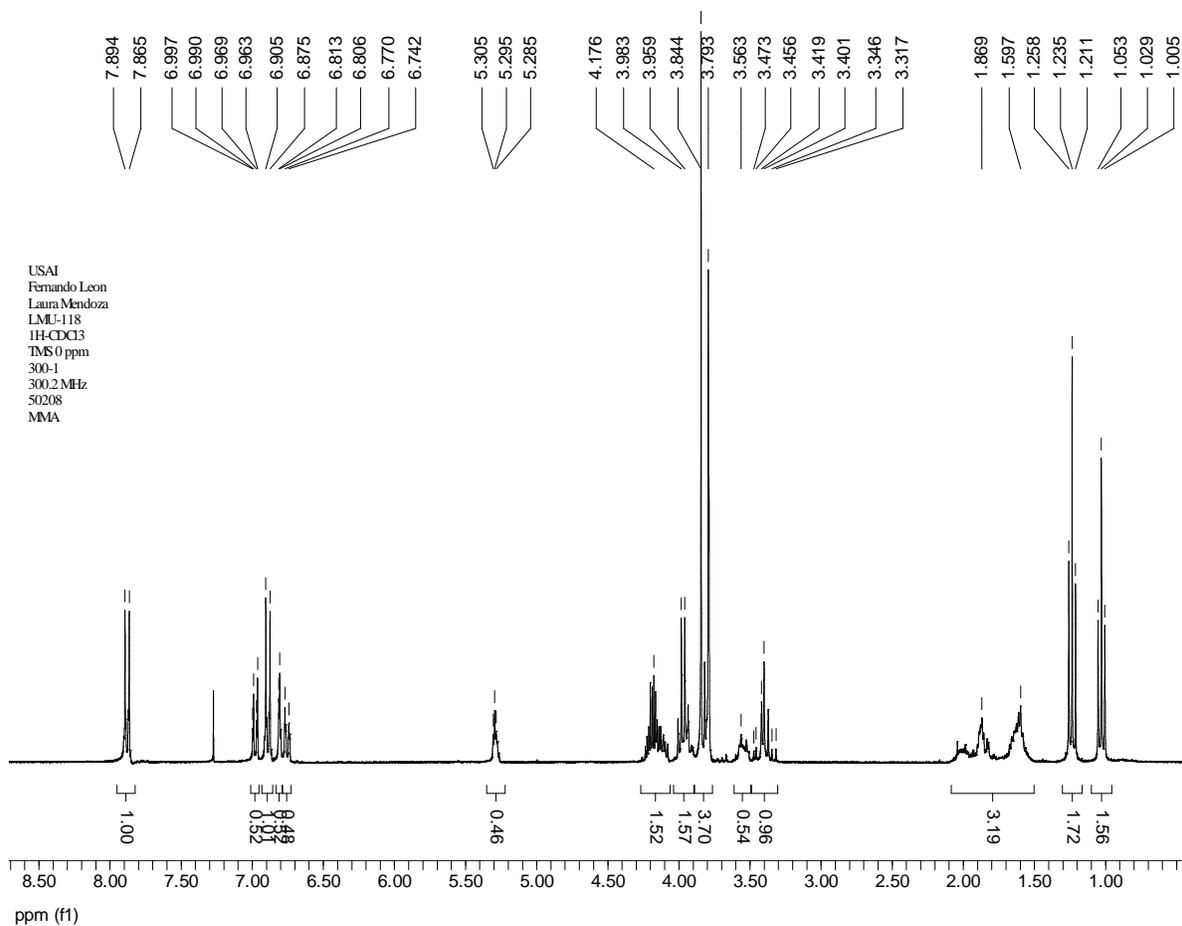


9. Espectro de IR del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (22).

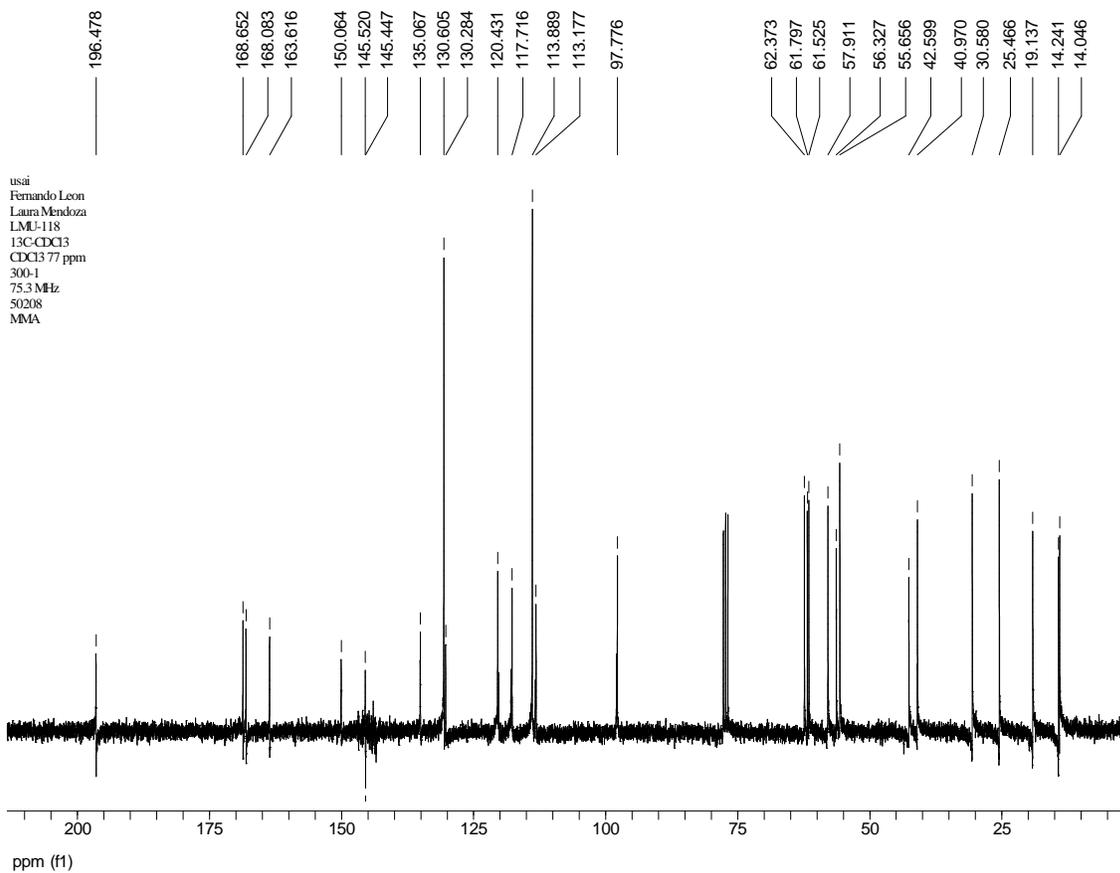
OT1061\_3 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 1.23E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]



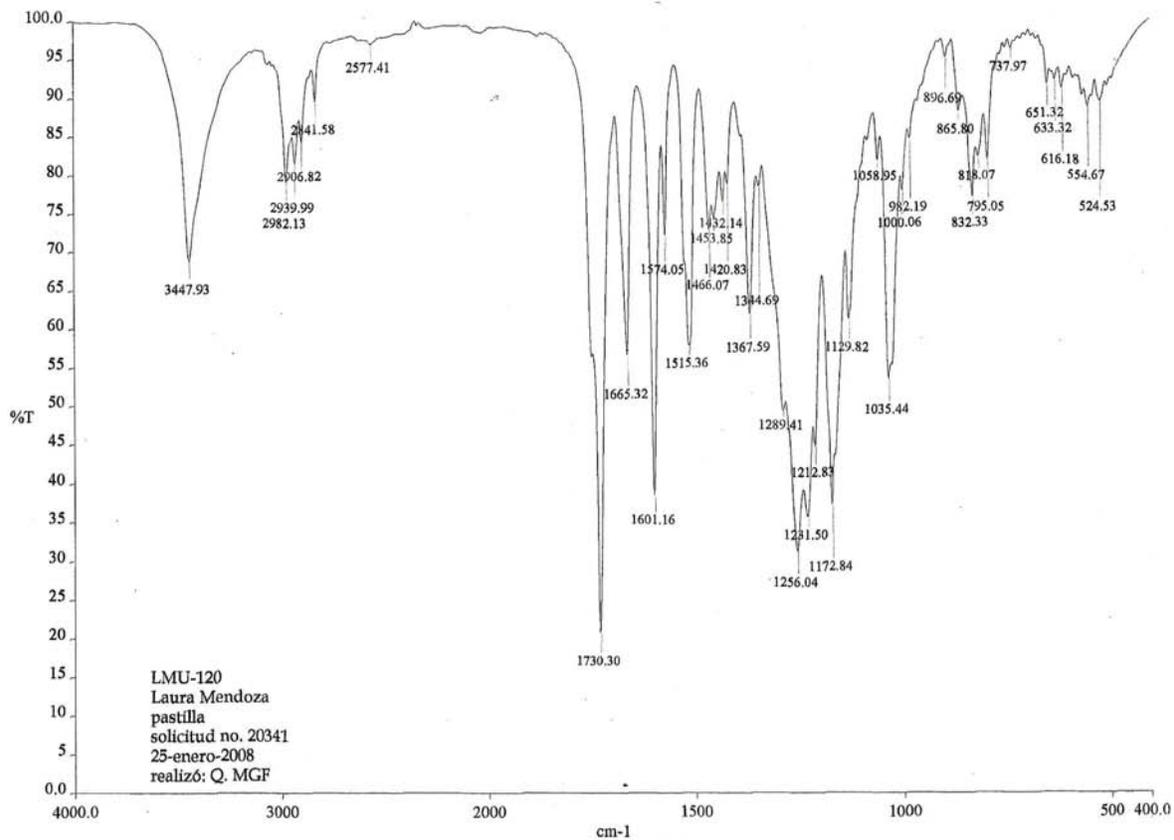
10. Espectro de masas del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (22).



11. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (22).

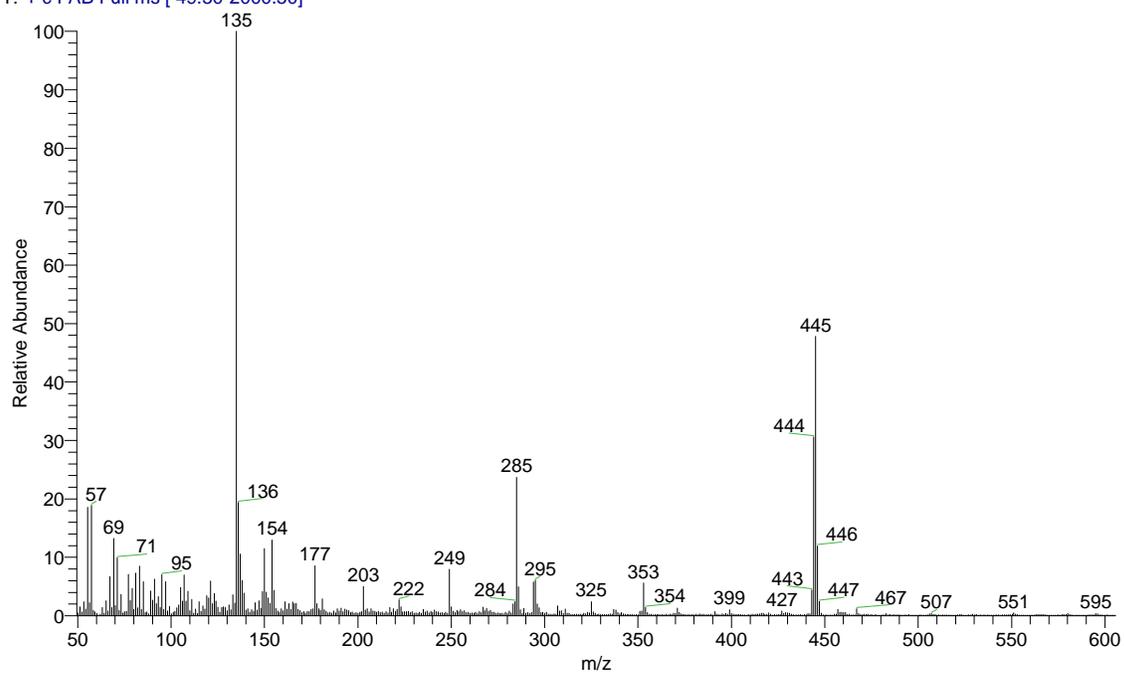


12. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 2-etoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (22).

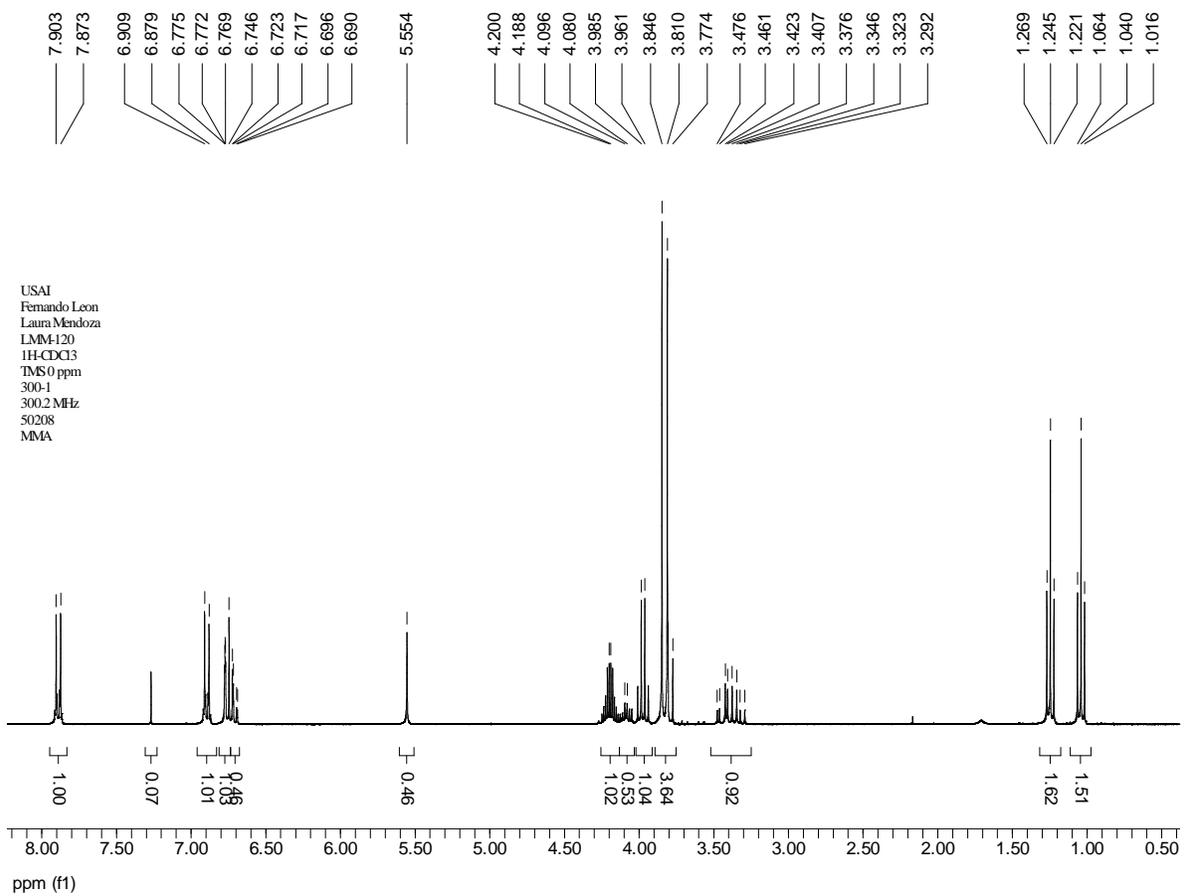


13. Espectro de IR del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).

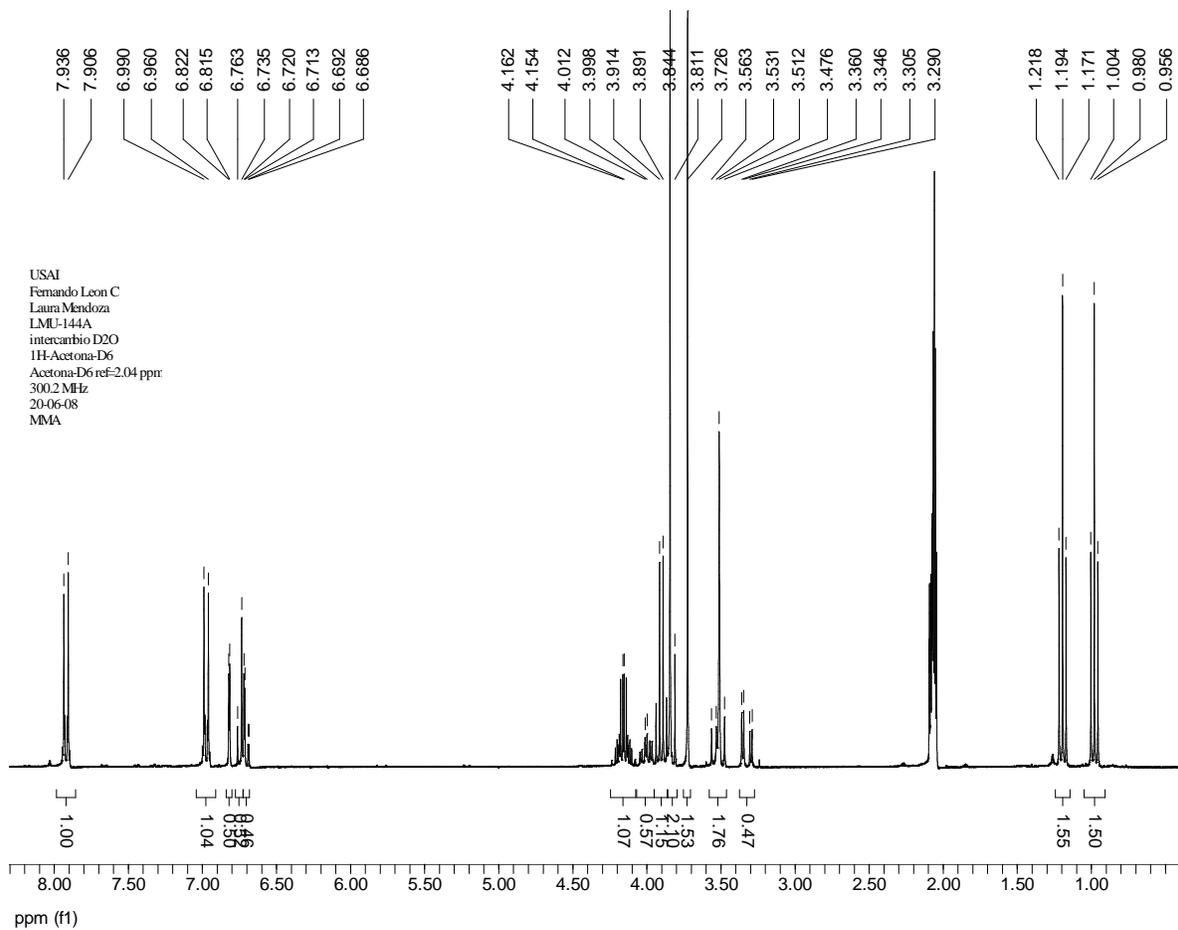
OT1062\_4 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 8.33E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]



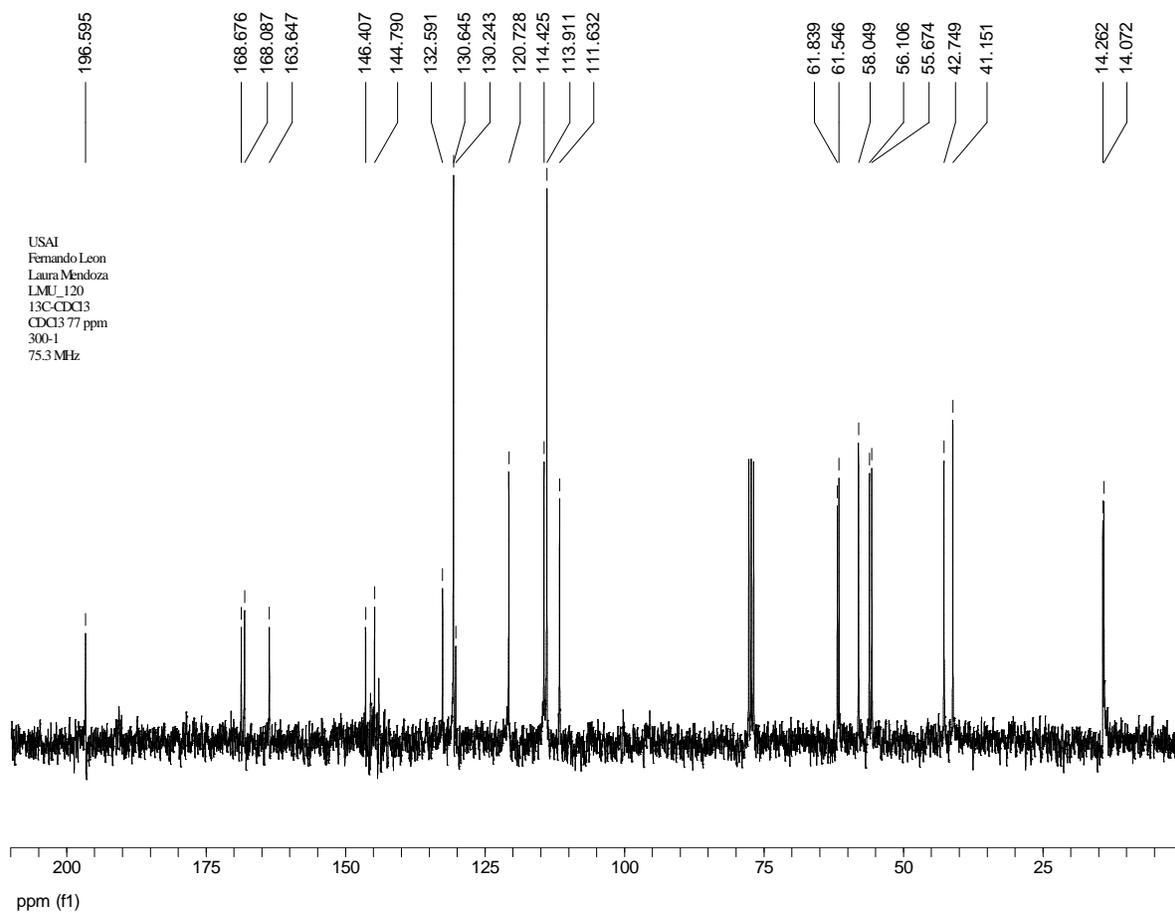
14. Espectro de masas del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).



15. Espectro de RMN-<sup>1</sup> del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).



16. Espectro de RMN-D<sub>2</sub>O del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).



17. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 2-etoxicarbonil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (7).

## Abreviaturas y símbolos

<b>as</b>	asimétrica
<b>c</b>	cuadruplete
<b>CCF</b>	cromatografía en capa fina
<b>d</b>	doblete
<b>dd</b>	doble de dobles
<b>D<sub>2</sub>O</b>	agua deuterada
<b>δ</b>	desplazamiento químico
<b>Et</b>	etilo
<b>FAB</b>	bombardeo de átomos rápidos (fast atom bombardment)
<b>Hz</b>	Hertz
<b>J</b>	constante de acoplamiento
<b>m</b>	multiplete
<b>m/z</b>	relación masa/carga
<b>[M+1]<sup>+</sup></b>	ion molecular más una unidad
<b>ppm</b>	partes por millón
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1
<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	resonancia magnética nuclear de carbono 13
<b>s</b>	singulete
<b>sim</b>	simétrica
<b>st</b>	vibración de tensión
<b>t</b>	triplete
<b>td</b>	triplete dobleteado

## VIII. Bibliografía

- [1] <http://www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2008/cancer08.doc>
- [2] Kintzios S. E.; Barberaki M. G. *Plants that fight cancer*. U. S. A. CRC. 2004. p.p. 1-6, 9.
- [3] Casciato D. A.; Lowitz B. B. *Oncología clínica*. 4ª edición. Editorial Marbán. España 2001. p.p. 19.
- [4] Izquierdo Rojo Martha. *Biología molecular del cáncer*. Editorial Síntesis. S.A. España 1995. p.p. 20
- [5] <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/terapias-biologicas-respuestas>
- [6] Cabrera M.; Simoens M.; Falchi G.; Lavaggi L.; Piro O. E.; Castellano E. E.; Vidal A.; Azqueta A.; Monge A.; López de Ceráin A.; Sagrera, G.; Seoane G.; Cerecetto H.; González M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 3356-3367.
- [7] Om Saxena H.; Faridi U.; Kumar J. K.; Luqman S.; Darokar M. P.; Shanker K.; Chanotiya C. S.; Gupta M. M.; Negi A. S. *Steroids* **2007**, 72, 892-900.
- [8] Ono M.; Haratake M.; Mori H.; Nakayama M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 6802-6809.
- [9] Bernardy K.; Floyd M.; Poletto J.; Weiss M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 1438-1447.
- [10] Alper H.; Dinkes, L. *Synthesis* **1972**, 81.
- [11] Miyashita N.; Yoshikoshi A.; Grieco P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 [23], 3772-3774.
- [12] Rezai N.; Meybodi F.; Salehi, P. *Synthetic Communications* **2000**, 30, [10], 1799-1805.
- [13] Deka N.; Sarma J. *Synthetic Communications* **2000**, 30, [24], 4435-4441.
- [14] Heravi M.; Behbahani F.; Oskooie H. ; Shoar R. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 2543-2545.
- [15] Hon Y.; Lee C. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2389-2392.
- [16] Namboodiri V.; Varma R. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 1143-1146.

- [17] Mineno T. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7975-7978.
- [18] Wang Y. ; Wu X. ;Jiang Z. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 2973-2976.
- [19] Khan A.; Choudhury L.; Ghosh S. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7891-7894.
- [20] Wade L.G.,Jr. *Química Orgánica*. 2ª edición. Prentice Hall Hispanoamericana, S. A. México 1993.
- [21] Liu M.; Wilairat P.; Go M. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4443-4452. Supporting information p. 4 y 5
- [22] Bhagat S.; Sharma R.; Sawant D. M.; Sharma L.; Chakraborti A. K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, 244, 20-24.
- [23] Climent M. J.; Corma A.; Iborra S. ; Velty A. *Journal of Catalysis* **2004**, 221, 474- 482.
- [24] Daskiewicz J.; Comte G.; Barron D.; Pietro A.; Thomasson F. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 7095-7098.
- [25] Perozo-Rondón E.; Martín-Aranda R.; Casal B.; Durán-Valle C.; Lau W.; Zhang X.; Yeung K. *Catalysis Today* **2006**, 114,183-187.
- [26] Sebti S.; Solhy A.; Tahir R.; Boulaajaj S. ; Mayoral J. A.;Fraile J. M.; Kossir A.; Oumimoun H.; *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 7953-7955.
- [27] Macquarrie D. J.; Nazih R. ; Sebti S. *Green Chemistry* **2002**, 4, 56-59.
- [28] Calloway N.; Green L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 809-811.
- [29] Breslow D.; Hauser C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2385-2388.
- [30] Irie K.; Watanabe K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1980**, 53, 1366-1371.
- [31] Mazza L.; Guarna A. *Synthesis* **1980**, 41-44.
- [32] Ballini R. ; Bosica G. ; Maggi R. ; Ricciutelli M.; Righi P.; Sartori G.; Sartorio R. *Green Chemistry*, **2001**, 3, 178-180.
- [33] Iranpoor N.; Kazemi F. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9475-9480.
- [34] Kumar A.; Akanksha. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, 274, 212-216.
- [35] Palleros Daniel R. *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1345-1347.
- [36] Surya Prakash Rao H.; Jothilingam S. *J. Chem. Sci.*; **2005**, 117 [4], 323-328.
- [37] García Raso A.; García Raso J.; Campaner B.; Mestres R.; Sinisterra J. V. *Synthesis* **1982**, 1037-1041.

- [38] Prasad Ch. S. N.; Adapa S. R. *Indian Journal of Chemistry*. **1991**, 30B, 347-348.
- [39] Boruah A.; Baruah M.; Prajapati D.; Sandhu J. S. *Chemistry Letters* **1996**, 965-966.
- [40] Baruah P.; Boruah A.; Prajapati D.; Sandhu J. S. *Indian Journal of Chemistry* **1998**, 37B, 425-426.
- [41] Li J. T.; Cui Y.; Chen G. F.; Cheng Z. L. ; Li T. S. *Synthetic Communications* **2003**, 33, [3], 353-359.
- [42] Zhang Z. ; Dong Y. W. ; Wang G. W.; Komatsu K. *Synlett* **2004**, 1, 61-64.