



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Reactividad de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena
frente a fenilpropargil aldehído”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

JOSÉ ROBERTO GUERRERO REYES



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Dr. Cecilio Álvarez Toledano**
VOCAL: **Q. Alejandrina Acosta Huerta**
SECRETARIO: **Q.F.B. Ana Adela Sánchez Mendoza**
1er. SUPLENTE: **M. en C. Simón Hernández Ortega**
2º SUPLENTE: **Dr. Daniel Méndez Iturbide**

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE INORGÁNICA 4 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. MORELIA EUNICE LÓPEZ REYES

SUSTENTANTE:

JOSÉ ROBERTO GUERRERO REYES

Contenido

Introducción	1
Capítulo 1 Antecedentes	4
1.1 Reacción de Mukaiyama	5
1.2 Sililenol éteres en reacciones aldólicas.	8
1.2.1 Acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	10
1.3 Ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.	16
Hipótesis	21
Objetivos.....	23
Capítulo 2 Análisis y discusión de resultados	25
2.1 Efecto del ácido de Lewis.....	31
2.2 Efecto de la proporción del ácido de Lewis en la reacción.....	32
2.3 Efecto del disolvente.....	32
2.4 Efecto del sustituyente en el nucleófilo.....	33
2.5 Mecanismo de reacción para la formación de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.	36
Capítulo 3 Conclusiones	37
Capítulo 4 Metodología Experimental	39
3.1 Síntesis de los ésteres de trimetilsililo	40
3.2 Síntesis de los acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetenas	42
3.3 Síntesis de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos	44

Introducción

Las reacciones tipo Mukaiyama son una clase de condensaciones aldólicas cruzadas en las cuales participan compuestos carbonílicos, dicha reacción está mediada por éteres enólicos de silicio y catalizada por ácidos de Lewis que permiten la formación de un nuevo enlace carbono-carbono.

Por otra parte, los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena han sido ampliamente usados como nucleófilos en síntesis orgánica por ser una herramienta eficiente para formar enlaces carbono-carbono ya que son intermediarios que aún mantienen la reactividad de enolatos, pero, son lo suficientemente estables para ser preparados y almacenados. En nuestro grupo de trabajo se han empleado con éxito los *bis*-(trimetilsilil)acetales de cetena empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis, logrando obtener δ -lactonas así como también γ -cetoácidos.

En el presente trabajo, se describe la síntesis de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos mediante el uso de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y fenilpropargil aldehído, a través de una condensación aldólica tipo Mukaiyama, también se plantea la optimización y el mecanismo de reacción general para la formación de dichos ácidos.

El esqueleto base que contienen los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos, así como un gran número de sus derivados, tienen una gran aplicación en la síntesis de productos con actividad biológica como por ejemplo: la Peumusolida A que actúa como un agente antitumoral, así como también en la síntesis de análogos de productos naturales como el 3,6-dihydroxidecanolide derivado de *Cordyceps militaris*.

Sin embargo, las metodologías informadas en la literatura para la formación de estos ácidos no son generales, por lo cual es importante explorar nuevas rutas sintéticas para su obtención.

Capítulo 1 Antecedentes

1.1 Reacción de Mukaiyama

La reacción de condensación aldólica cruzada entre sililenol éteres y compuestos carbonílicos es una de las reacciones más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono y recibe el nombre de reacción aldólica de Mukaiyama.¹ Esta adición nucleofílica está catalizada por ácidos de Lewis para formar β -hidroxicetonas o β -trimetilsililoxi ésteres respectivamente.²

La aplicación más común de esta reacción implica la síntesis de moléculas complejas que requieren acoplar uno o varios fragmentos de moléculas sean quirales o no.³

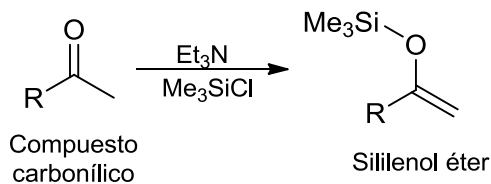
A mediados de 1970, Mukaiyama preparó a partir de crotonaldehído, enolatos estables. Estos compuestos son conocidos comúnmente como sililenol éteres y pueden ser sintetizados mediante la captura del ión enolato con cloro trimetilsilano (Me_3SiCl), que es un electrófilo muy eficiente. (Esquema 1).⁴

¹ Czako, B.; Kurti L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Science Publishing, United States. **2004**, 298.

² Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Magistris, A.; Smarra, A.; Venturello, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2192.

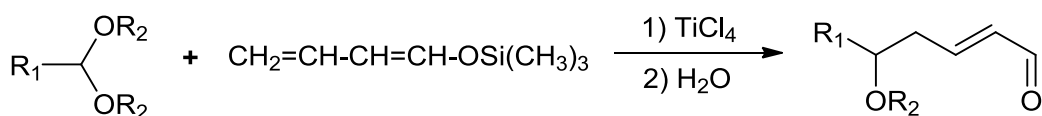
³ Inamoto, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda M.; Baba A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1168

⁴ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press. New York. **2001**, 707.



Esquema 1. Formación de un silileno éter, un equivalente del ión enolato.

En los primeros inicios, Mukaiyama y colaboradores realizaron esta síntesis a partir de acetales activados con TiCl_4 y silileno éteres. El producto de dicha reacción es un β -alcoxialdehído que permitió establecer las primeras condiciones de reacción para esta síntesis. (Esquema 2).⁵

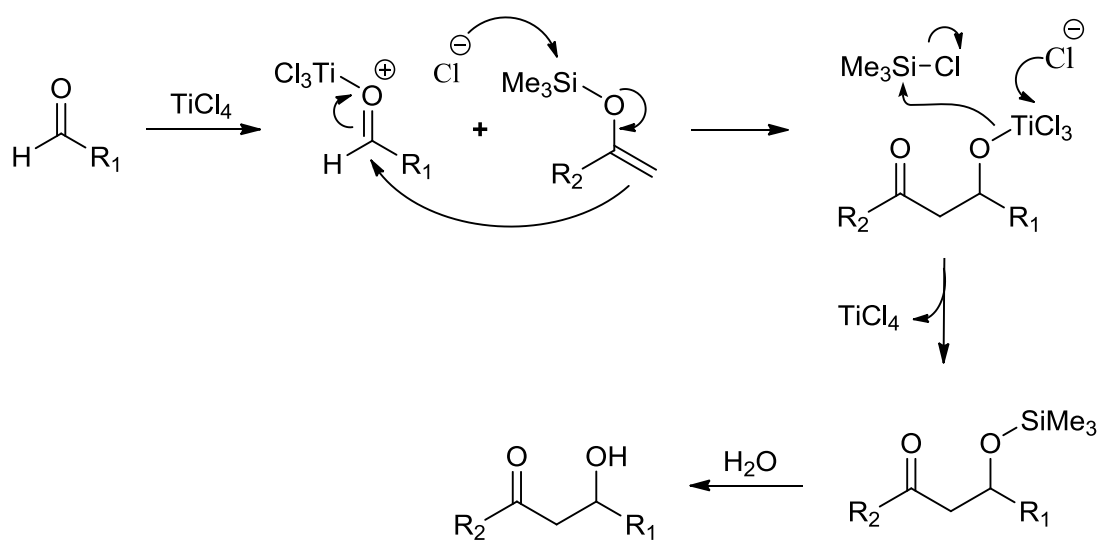


Esquema 2. Reacción aldólica tipo Mukaiyama.

El mecanismo de la reacción aldólica tipo Mukaiyama, depende en gran parte de las condiciones de reacción, substratos y el tipo de ácido de Lewis que se utilice como activante; bajo las condiciones clásicas, se utiliza TiCl_4 en cantidades equimolares.

⁵ Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.* **1975**, *15*, 319.

No obstante sin catalizador, los sililenol éteres no reaccionan con aldehídos o cetonas, la reacción aldólica ocurre cuando una carga positiva del complejo titanio-oxígeno del carbonilo es formado, por tanto la carga positiva sobre el oxígeno del carbonilo hace que el carbono del aldehído o cetona sea más electrofílico y pueda ser atacado formando el producto de condensación. (Esquema 3).⁴



Esquema 3. Mecanismo de reacción tipo Mukaiyama.

Debido a la enorme utilidad de esta reacción, hoy en día se conoce una gran cantidad de ácidos de Lewis que catalizan esta reacción, por ejemplo: SnCl₄, AlCl₃, CuF, FeCl₃ y BF₃-OEt₂ por mencionar algunos.⁶

⁶ Mukaiyama, T. *Pure & Appl. Chem.*, **1983**, 55, 1749.

Por otra parte la reacción de Mukaiyama tiene una serie de ventajas sobre la reacción aldólica clásica tal como:

- ✓ Condiciones de reacción: generalmente esta reacción procede en condiciones suaves de temperatura y presión.
- ✓ Buenos rendimientos: la reacción catalizada con ácidos de Lewis generalmente produce rendimientos por arriba del 70%.
- ✓ Menor obtención de subproductos: ya que el ión enolato previamente formado, descarta la posibilidad de productos de autocondensación.
- ✓ No es reversible: el ataque nucleofílico se da mediante un ión enolato estabilizado y no durante un equilibrio.
- ✓ Control sobre sustratos quirales: los sililenol éteres permiten la adición de sustratos quirales al producto final.⁷

1.2 Sililenol éteres en reacciones aldólicas.

Los sililenol éteres y los acetales de sililcetena han sido ampliamente estudiados en reacciones de adición nucleofílica o en condensaciones aldólicas tipo Mukaiyama que generalmente se realizan en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores.⁸, estos compuestos comúnmente son llamados de organosilanos ya que contienen un enlace C-Si. (Figura 1)

⁷ Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8118

⁸ Bellassoued, M.; Reboul, E.; Duma F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631

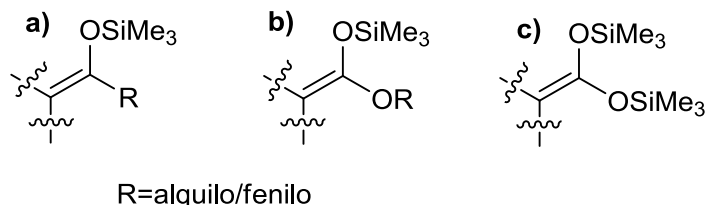
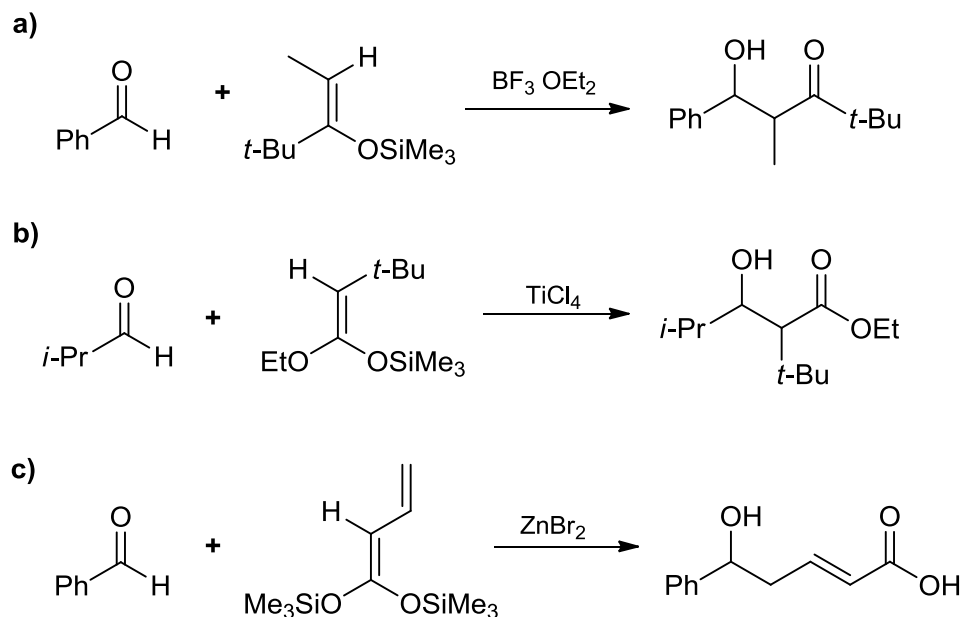


Figura 1. Estructura general de: a) sililenol éter, b) acetal de sililcetena y c) bis-(trimetilsilil) acetal de cetena

Estos compuestos son reactivos muy versátiles para realizar condensaciones aldólicas ya que el ión enolato se encuentra estabilizado como un sililo neutro y está protegido para sufrir reacciones colaterales.

Debido a la naturaleza del organosililado, se pueden obtener a partir de ellos, **a)** cetonas⁹, **b)** ésteres⁹ y **c)** ácidos carboxílicos. (Esquema 4).¹⁰



Esquema 4. Reactividad de los compuestos organosililados

⁹ Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095

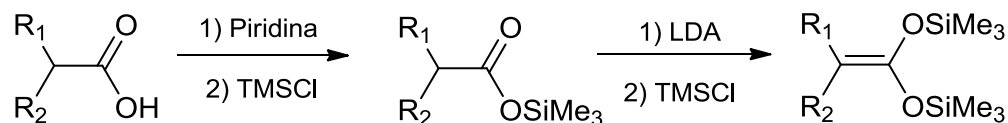
¹⁰ Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.

1.2.1 Acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

El primer reporte sobre la síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena, se realizó partiendo de los ácidos carboxílicos respectivos.

El método para sintetizar los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetenas (Esquema 5), se efectúa en dos etapas, en un primer paso, el éster de silicio se prepara desprotonando el ácido carboxílico correspondiente con piridina, seguido de un ataque posterior del carboxilato al clorotrimetilsilano (TMSCl).

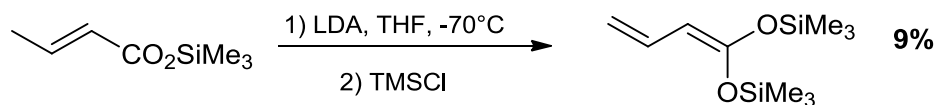
La desprotonación del éster sililado se obtiene empleando una base más fuerte, como el diisopropilamido de litio (LDA), seguido del tratamiento con TMSCl, conduce al acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena en rendimientos desde el 50% hasta el 90% dependiendo de los sustituyentes R₁ y R₂.¹¹



Esquema 5. Método general para obtener acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetenas

¹¹ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73.

Brady en 1983, reportó la síntesis de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena partiendo de ácidos carboxílicos insaturados, sin embargo, el rendimiento de dicha reacción fue del 9% empleando el crotonato de trimetilsililo como materia prima¹². (Esquema 6)



Esquema 6. Síntesis a partir de crotonato de trimetilsililo.

Es importante mencionar que las reacciones tipo Mukaiyama no es la única en las que se utilizan los acetales de cetena, también son útiles en reacciones de acilación¹³, alquilación¹⁴, así como en diversas ciclaciones¹⁵ y se han desarrollado versiones asimétricas de la adición nucleofílica tipo Mukaiyama¹⁶.

Debido a su amplia reactividad, el uso de diversos acetales de cetena también se ha extendido hacia diferentes electrófilos, no obstante, en años recientes el área de mayor aplicación es para la síntesis de lactonas e intermediarios que sirven como bloques constructores de moléculas más complejas.

¹² Brady, W.; Agho, M. O. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 501.

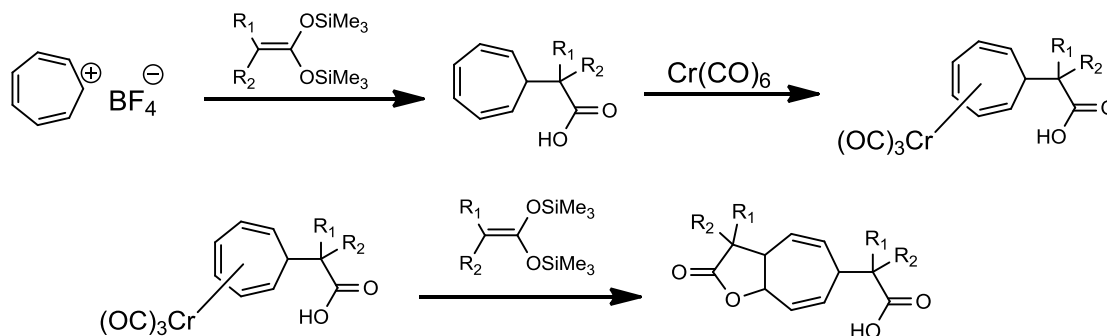
¹³ Reim, S.; Hong, N. V. T.; Albrecht, U.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8423.

¹⁴ Sasidharan, M.; Bhaumik, A. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *346*, 87.

¹⁵ a) Dede, R.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9177. b) Fang, J. y Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6659.

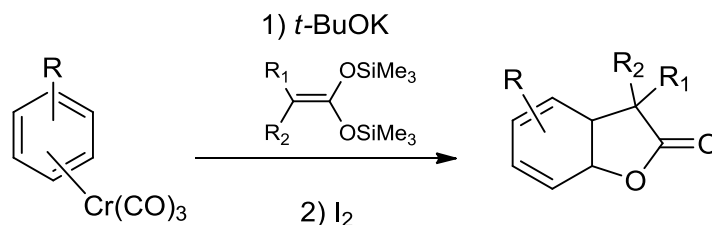
¹⁶ Itsuno, S.; Arima S.; Haraguchi, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12074.

En nuestro grupo de trabajo se ha realizado la síntesis de γ -butirolactonas fusionadas a diferentes anillos insaturados. Esta síntesis se logra mediante la reacción de los acetales de cetena y complejos η^6 -arentricarbonilcromo derivados del cicloheptatrieno. (Esquema 7)¹⁷



Esquema 7. Síntesis de γ -lactonas vía derivados de tropilo.

Otro método para obtener lactonas vía complejos organometálicos es a través de la adición nucleofílica de acetales de cetena sobre complejos arentricarbonilcromo y una subsecuente halolactonización con I_2 . (Esquema 8)¹⁸

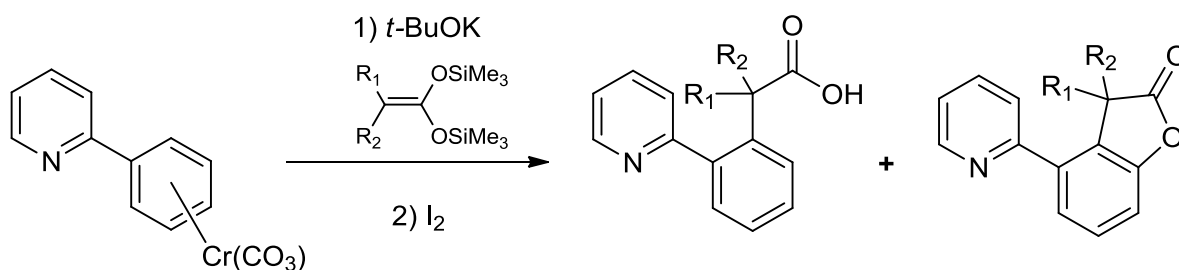


Esquema 8. Síntesis de γ -lactonas vía complejos de arentricarbonilcromo

¹⁷ Rudler, H.; Alvarez C.; Parlier, A.; Perez, E.; Dennise, B.; Xu, Y.; Vaisseman, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 2409.

¹⁸ Aldeco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9053

Así mismo, este tipo de lactonas obtenidas a partir de complejos de arentricarbonilcromo, se han funcionalizado mediante el uso de diferentes piridinas en su estructura con el interés de evaluar su posible actividad biológica. (Esquema 9)¹⁹



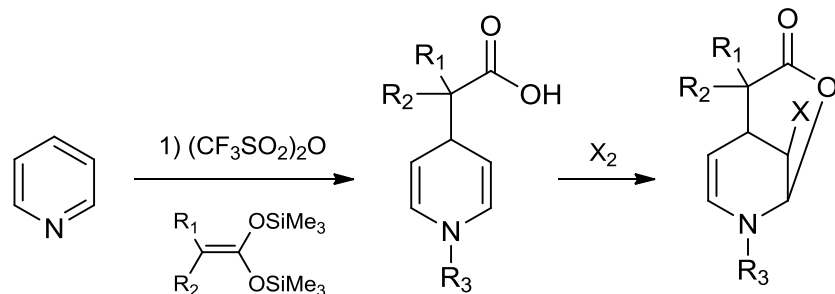
Esquema 9. Síntesis de γ -lactonas vía complejos de arentricarbonilcromo.

Por otra parte, se ha realizado la síntesis de diferentes lactonas partiendo de piridinas (Esquema 10) ó *N*-óxidos de piridina²⁰ (Esquema 11) así como también de diazinas²¹ activadas con anhídrido tríflico (Esquema 12) teniendo como productos γ y δ lactonas.

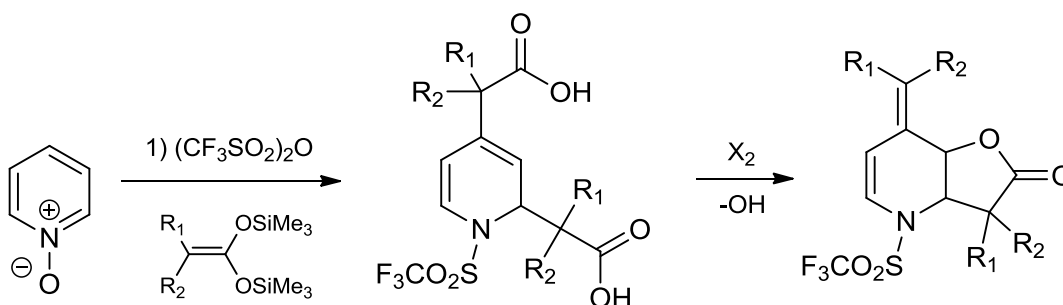
¹⁹ Aldeco-Perez, E.; Xu, Y.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8629

²⁰ a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissemann J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724 b) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 3186.

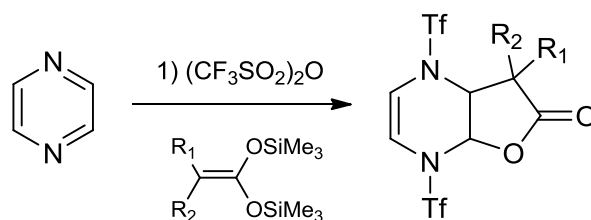
²¹ a) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J. G.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714. b) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chemistry* **2012**, *90*, 469.



Esquema 10. Síntesis de δ -lactonas vía piridinas activadas.



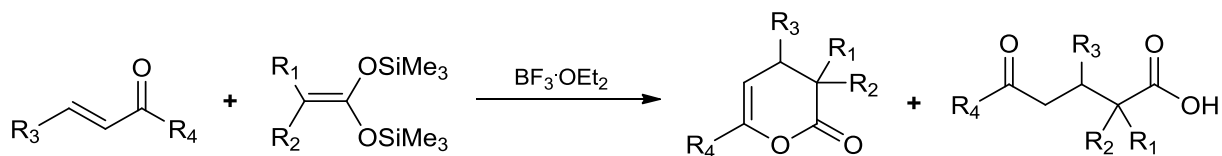
Esquema 11. Síntesis de γ -lactonas vía *N*-óxidos de piridina activados.



Esquema 12. Síntesis de γ -lactonas vía activación de diazinas.

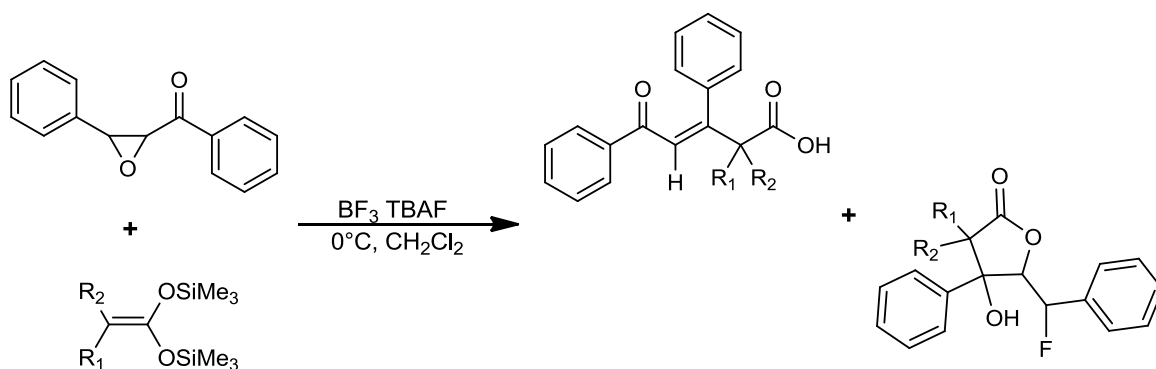
Además, se ha logrado obtener diferentes 3,4-dihidropiran-2-onas, haciendo reaccionar cetonas α,β -insaturadas con acetales de cetona mediante catálisis ácida empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, logrando obtener tanto la δ -lactona como el γ -cetoácido. (Esquema 13)²²

²² López Reyes, M. E. *Síntesis de Lactonas vía cetonas α,β -insaturadas*, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, 2009.



Esquema 13. Síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas.

Por último, un avance reciente en la síntesis de lactonas se ha realizado mediante el uso de α -cetoepóxidos y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena, produciendo un ácido β,γ -insaturado y una γ -lactona. (Esquema 14)²³



Esquema 14. Síntesis de γ -lactonas a partir de epóxidos.

²³ Alvarado Beltrán, M. I. *Reactividad de α -cetoepóxidos frente a acetales de bis-(trimetilsilil)cetena*, Tesis de Maestría, UNAM. Ciudad de México, 2012

1.3 Ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.

Para nosotros los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos son de particular interés, debido a que este tipo de compuestos tienen una gran aplicación en la síntesis de productos con actividad antitumoral, así como también su aplicación se extiende como bloques constructores en la síntesis de análogos de productos naturales. Estos ácidos tienen un esqueleto base como el que se muestra en la (Figura 2), sin embargo son de nuestro particular interés cuando $R_1 = \text{Fenilo}$ y $R_2 = \text{Hidrógeno}$.

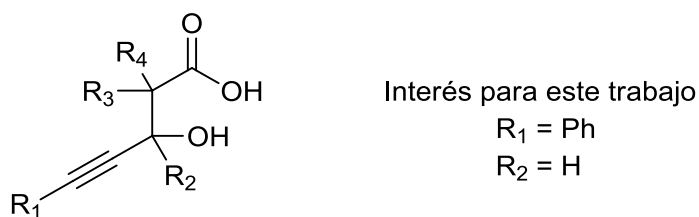
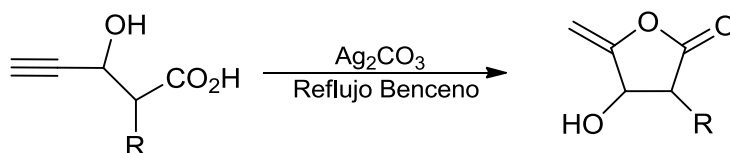


Figura 2. Estructura general de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.

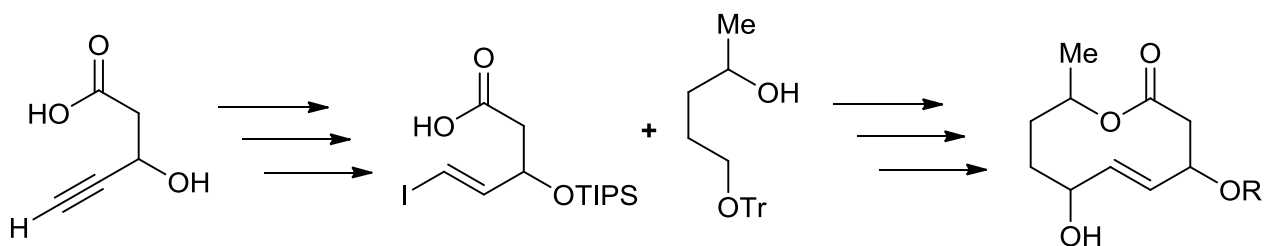
Este tipo de compuestos y algunas subestructuras se utilizan ampliamente como intermediarios de moléculas más complejas como en la síntesis de lactonas.²⁴ (Esquema 15)



Esquema 15. Síntesis de lactonas a partir de ácidos alquinóicos.

²⁴ Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 23, 803.

Esta clase de compuestos son un importante bloque constructor en la síntesis de productos naturales (Esquema 16), por ejemplo: los derivados del 9*R*-metil-decanólido, muchos de ellos biológicamente activos, las decarestrictinas aisladas de *Penicillium simplicissimum* y de *Cordyceps militaris*, son inhibidores de la biosíntesis del colesterol y tienen potencial como fármacos reductores selectivos de colesterol.²⁵



Esquema 16. Síntesis total de derivados de decarestrictinas.

Otra aplicación de este tipo de compuestos ha sido en el desarrollo de butirolactonas análogas de la Peumusolida A (Figura 3), la cual tiene propiedades biológicas como inhibidor selectivo del crecimiento de células antitumorales. (Esquema 17)²⁶

²⁵ Killen, J. C.; Axford, L. C.; Newberry, S. E.; Simpson, T. J.; Wills, C. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4194.

²⁶ Tamura, S.; Tonokawa, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3134.

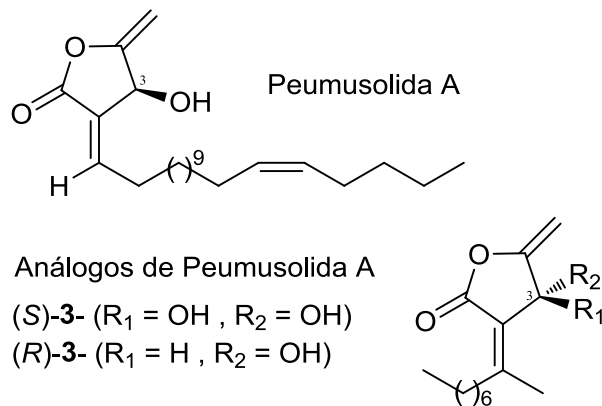
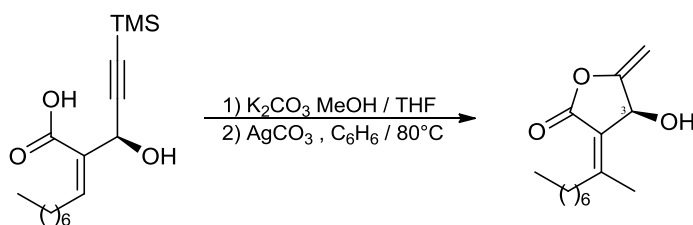


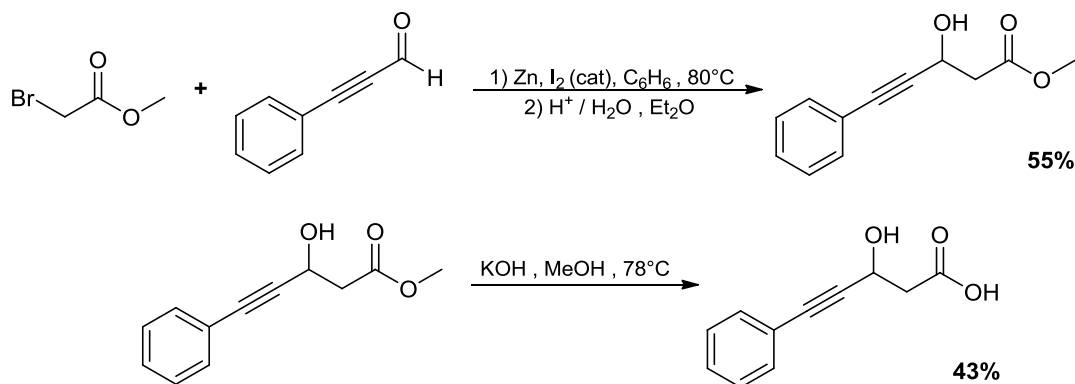
Figura 3. Estructura química de Peumusolida A y algunos de sus análogos.



Esquema 17. Síntesis de un análogo de Peumusolida A.

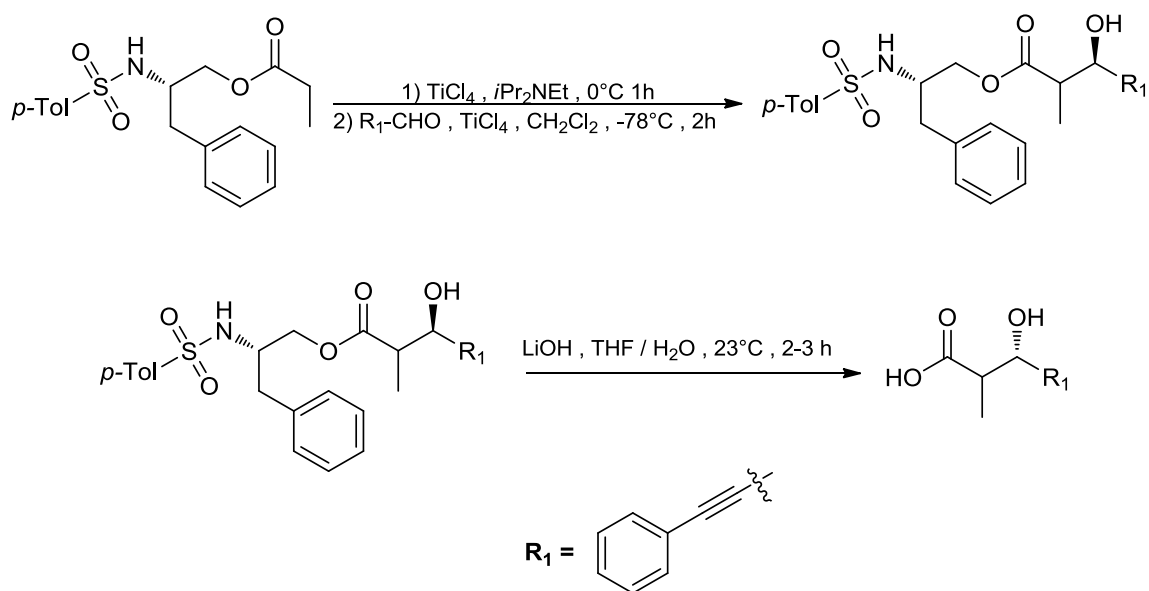
Una de las metodologías para obtener estos ácidos es mediante la reacción de Reformatskii, utilizando un α -haloéster y un aldehído o cetona. (Esquema 18).²⁷

²⁷ Wiley, R. H.; Staples, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3408



Esquema 18. Síntesis de los ácidos vía reacción de Reformatskii.

Para finalizar, un ejemplo que se ha desarrollado para la síntesis asimétrica de estos ácidos, es mediante la reacción con derivados de fenilalaninol y aldehídos catalizados con TiCl_4 , en donde el ácido que se muestra en el Esquema 19 es obtenido con un exceso enantiomérico a partir del uso de un auxiliar quiral que ayuda a la inducción de un solo tipo de diastereoisómero.²⁸



Esquema 19. Síntesis de ácidos mediante catálisis de titanio.

²⁸ Ghosh, A. K.; Kim, J.H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1227.

Las estrategias sintéticas para este tipo de ácidos no se han logrado generalizar debido a que solo existen metodologías exclusivas para algunos ejemplos de síntesis, además dichas estrategias requieren del empleo de esteres que necesitan un paso adicional de hidrólisis para generar el ácido deseado, lo cual reduce el rendimiento de dicha reacción por debajo del 60%.

Hipótesis

Debido a que los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena son enolatos estables, es de esperarse que reaccionen con el fenilpropargil aldehído mediante una reacción de adición nucleofílica tipo Mukaiyama, conduciendo a la formación de ácidos del tipo 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.

Objetivos

Objetivo general:

Generar un método directo para la síntesis de ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos a través de la adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena al fenilpropargil aldehído.

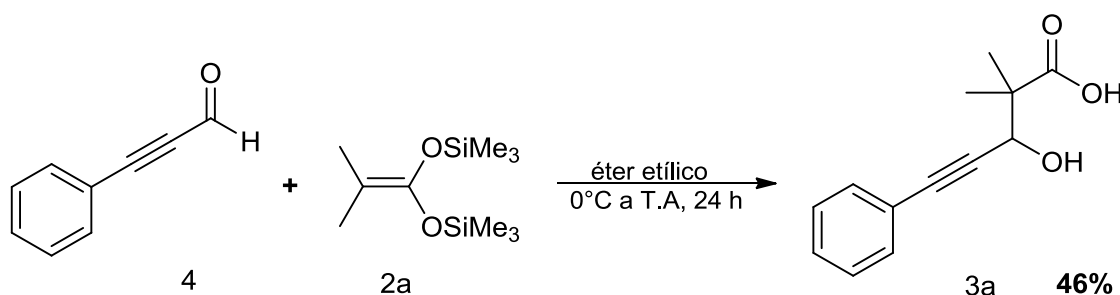
Objetivos particulares:

1. Estudiar y establecer condiciones óptimas de la reacción probando diferentes disolventes, ácidos de Lewis y proporción de los mismos.
2. Sintetizar una nueva familia de ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos utilizando diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.
3. Caracterizar los compuestos sintetizados a través de las técnicas espectroscópicas convencionales de IR, EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Capítulo 2 Análisis y discusión de resultados

La síntesis de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos no son generales y dada su importancia y reactividad, estos son usados como intermediarios para la formación de productos naturales y la síntesis de diversas moléculas orgánicas. En este trabajo nos propusimos generalizar un método para su preparación.

Inicialmente y con la intención de estudiar la reactividad de los acetales como nucleófilos, se realizó la adición del 2-metil-1,1-*bis*-(trimetilsililo) propeno (**2a**) sobre el fenilpropargil aldehído (**4**), sin emplear el ácido de Lewis como agente activante (Esquema 20).



Esquema 20. Reacción entre el acetal de cetena y el fenilpropargil aldehído.

La reacción procede con un rendimiento del 46%, lo cual indica que el grupo carbonilo del aldehído no es lo suficientemente electrofílico para que la reacción se lleve a cabo por completo recuperándose materia prima.

La caracterización del compuesto se realizó con las técnicas espectroscópicas de IR, EM, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

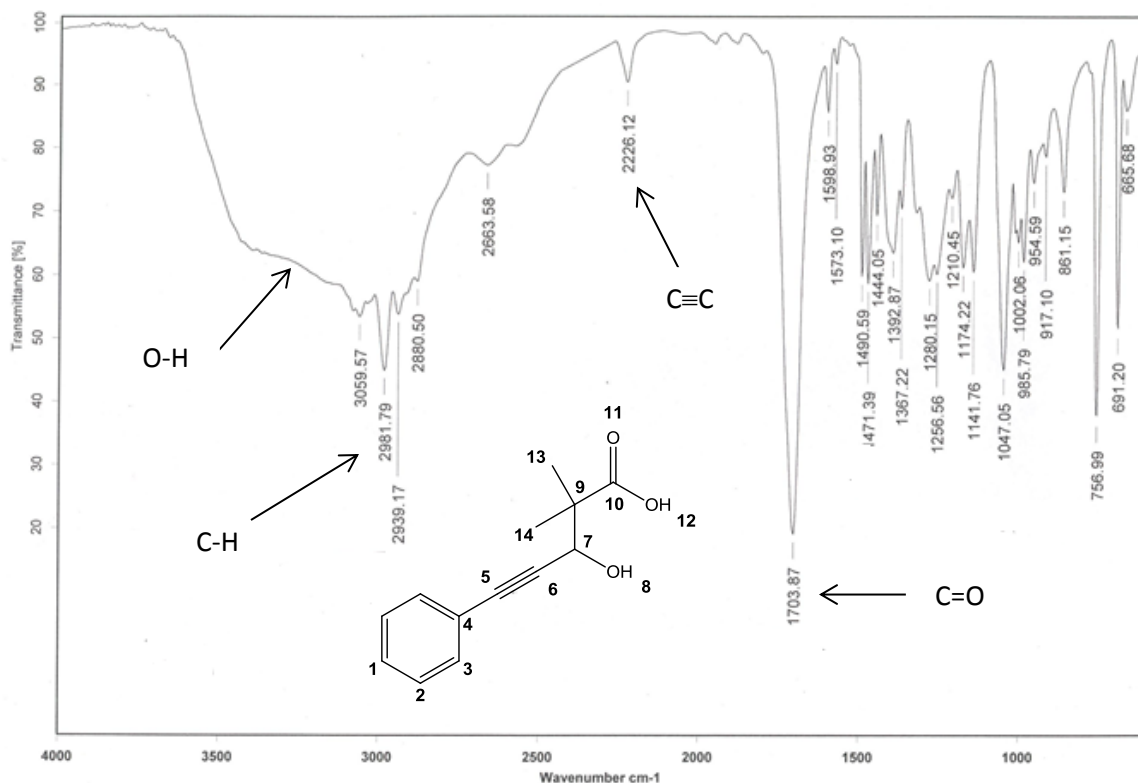


Figura 4. Espectro de infrarrojo (película) del compuesto **3a**.

En espectro de IR del compuesto **3a**, se observa una banda de absorción que corresponde a un triple enlace del alquino interno en 2226.12 cm^{-1} , también se puede identificar una banda en 1703.87 cm^{-1} que es asignada a la vibración de un grupo funcional carbonilo del ácido (C=O), por último se puede apreciar una banda ancha desde $3500\text{-}2663.58 \text{ cm}^{-1}$, que corresponde al grupo funcional ácido carboxílico (-COOH).

Análisis y discusión de resultados

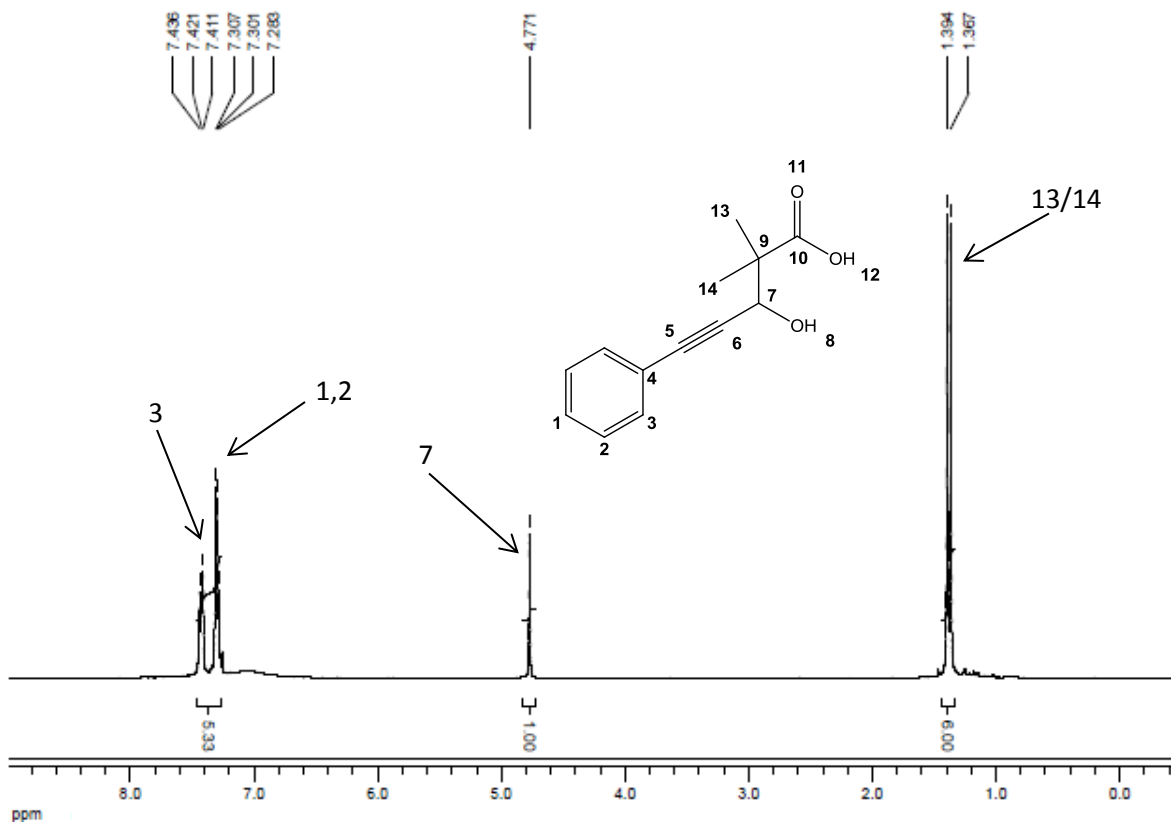


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del producto **3a**.

En el espectro de RMN ^1H , las señales de los metilos (H14 y H13) aparecen en 1.37 y 1.39 ppm, adicionalmente el protón H7 se observa como un singulete en 4.77 ppm. Los hidrógenos aromáticos aparecen en un intervalo de 7.28-7.44 ppm.

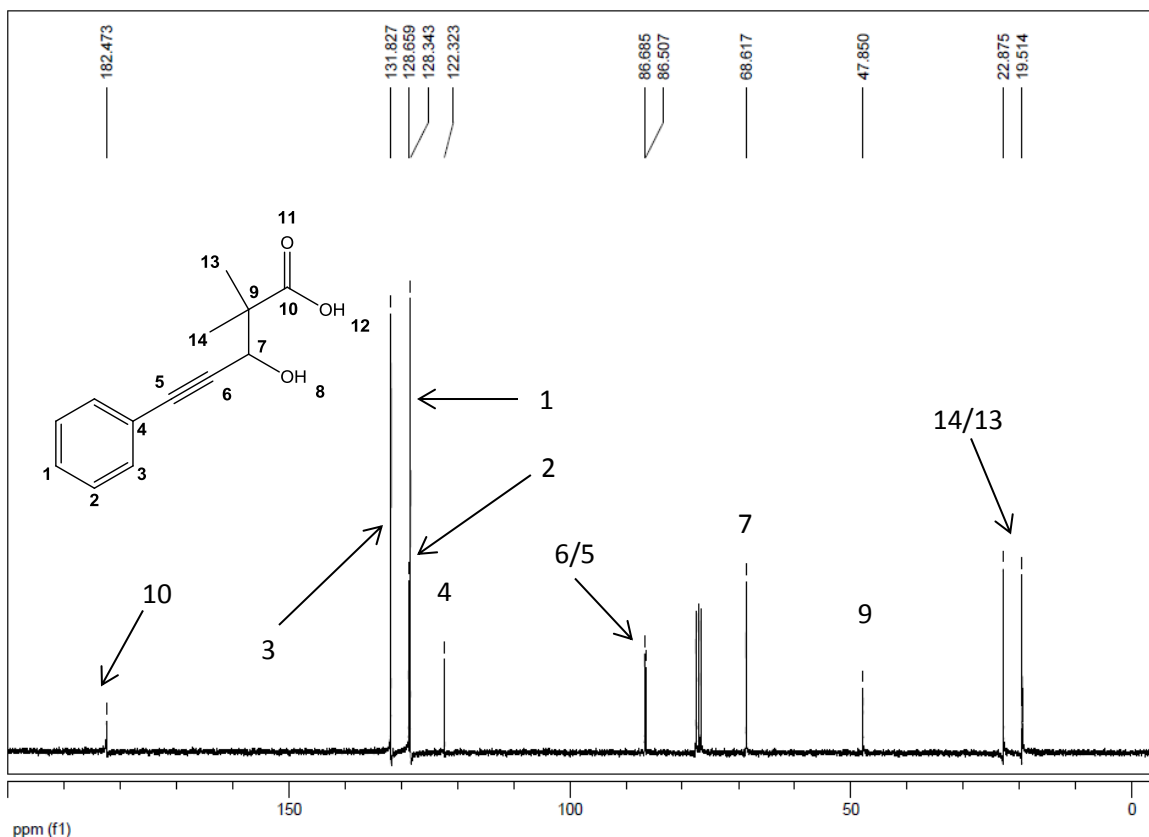


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **3a**.

En el espectro de RMN ^{13}C , se comprueba la presencia de los grupos metilo ($-\text{CH}_3$) en: 19.5 y 22.9 ppm, también se puede observar los carbonos correspondientes a un alquino interno ya que aparecen dos señales características de este grupo funcional ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) en: 86.5 ppm (C_6) y 86.7 ppm (C_5). Por último, se aprecia el carbono correspondiente al ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) en 182.46 ppm (C_{10}).

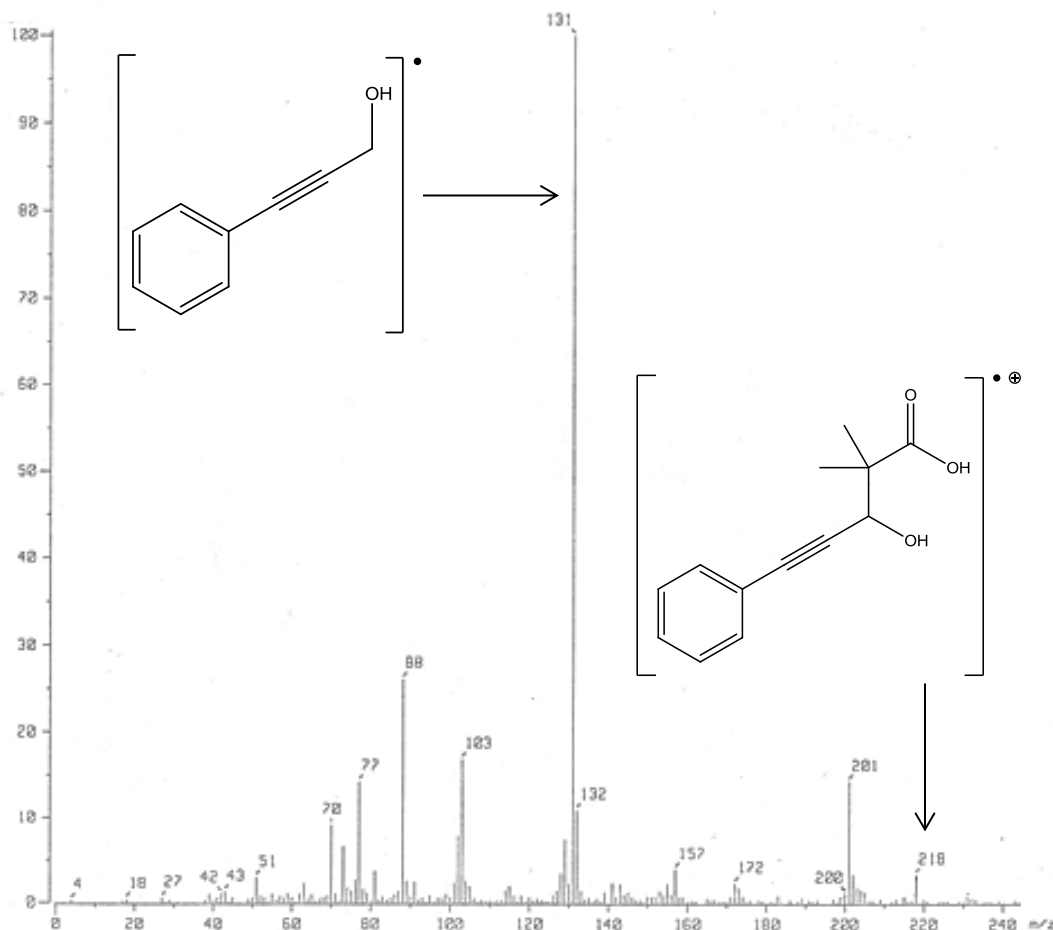
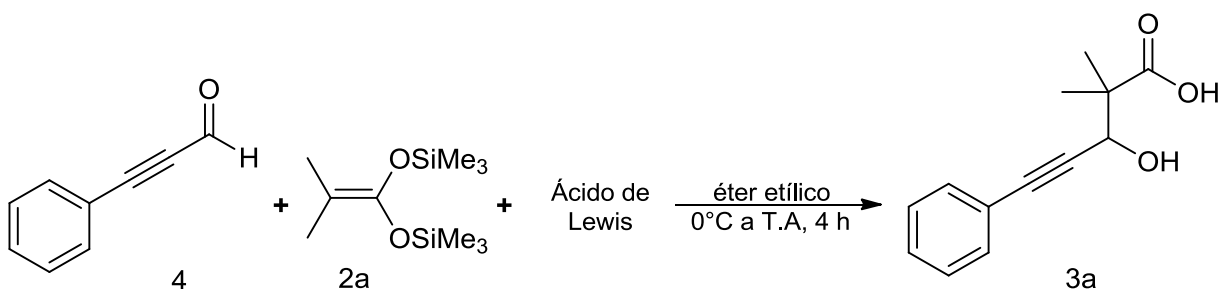


Figura 7. Espectro de masas (I.E., 70 eV) del compuesto **3a**.

Como se espera, el espectro de masas (Figura 7) presenta el ión molecular a 218 m/z , además de la pérdida de 17 uma, la que corresponde a la función $-OH$, en 201 m/z . También se aprecian pérdidas de los fragmentos alifáticos en 172 m/z y 157 m/z , para finalmente llegar al ión molecular en 131 m/z , el cual corresponde al alcohol propargílico. Adicionalmente se observa la presencia del ión del anillo aromático en 77 m/z que indica la presencia de un grupo fenilo en la molécula.

2.1 Efecto del ácido de Lewis.

Debido al bajo rendimiento que presentó la reacción, se recurrió a la activación del centro electrofílico mediante la adición de un ácido de Lewis (Esquema 21). Los resultados se presentan en la Tabla 1.



Esquema 21. Activación de la reacción mediante un ácido de Lewis.

Tabla 1. Adición del ácido de Lewis

Ácido de Lewis	Rendimiento de reacción (%)
FeCl₃	65
TiCl₄	83
BF₃Et₂O	95

De acuerdo con la Tabla 1, el ácido de Lewis que mejor activa al grupo carbonilo del aldehído es el eterato de trifluoruro de boro, ya que se forma un aducto de coordinación más estable que proporciona un medio suficientemente electrofílico que permite que el acetal de cetena ataque al grupo carbonilo para obtener el producto aldólico deseado.

2.2 Efecto de la proporción del ácido de Lewis en la reacción

Con la finalidad de establecer el efecto relativo que existe entre la cantidad de eterato de trifluoruro de boro sobre el rendimiento del producto **3a**, se varió la cantidad del ácido de Lewis, obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 2. Efecto de la cantidad de agente activante.

Proporción molar de $\text{BF}_3 \text{Et}_2\text{O}$	Rendimiento de reacción 3a (%)
0.5	62
1	95

Se encontró que el producto **3a** se obtuvo en rendimientos más altos cuando se coloca una cantidad equimolar del agente activante con respecto al sustrato activado. Esto nos indica que el aducto de coordinación formado, se mantiene hasta que se procede con la hidrólisis de la reacción.⁵

2.3 Efecto del disolvente

También se cambió el disolvente de la reacción con la finalidad de observar la influencia de éste sobre el rendimiento, al utilizar diclorometano como disolvente se aísla una menor cantidad del producto final que cuando se utiliza dietiléter. (Tabla 3)

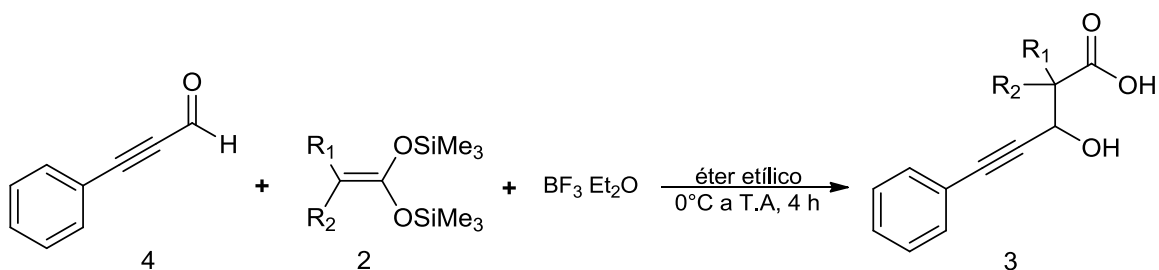
Tabla 3. Cambio del disolvente de reacción.

Disolvente	Rendimiento de reacción (%)
Dietiléter	95
Diclorometano	83

Como se puede observar, variar el disolvente en la reacción tiene efecto en el rendimiento de la reacción, ya que el éter etílico favorece un complejo activado entre el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y el compuesto carbonílico, por el contrario el diclorometano provoca un cambio en el medio de reacción del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lo cual genera que dicho complejo activado no se forme de manera correcta.²⁹

2.4 Efecto del sustituyente en el nucleófilo.

Ya con las condiciones de reacción establecidas, se procedió a estudiar el efecto de los acetales de cetena utilizados como nucleófilos. A continuación se muestran los resultados.



Esquema 22. Cambio de los sustituyentes R_1 y R_2 en el nucleófilo.

²⁹Mukaiyama T., Bano, K.; Narasaka, K. *J. Ame. Chem. Soc.* **1974**, *27*, 7503

Análisis y discusión de resultados

Tabla 4. Cambio de los sustituyentes en el nucleófilo.

Producto	Sustituyente		Rendimiento (%)	d.r.* (syn/anti)
	R ₁	R ₂		
3a	-Me	-Me	95	---
3b	-(CH ₂) ₅ -		75	---
3c	-Me	-H	95	2:1
3d	-Et	-H	86	2:1
3e	- <i>i</i> Pr	-H	79	1:1
3f	-Ph	-H	91	2:1

* d.r. = proporción diastereomérica de productos syn/anti (por sus siglas en inglés).

Como se muestra en la Tabla 4, al aumentar el tamaño de los sustituyentes R₁ y R₂ el rendimiento total baja como se puede apreciar al comparar el producto **3a** con **3b**, ya que el ciclohexilo presenta un mayor efecto estérico. Cuando los sustituyentes en el nucleófilo son proquirales, al contener en su estructura un átomo de hidrógeno, es posible observar en el producto final una mezcla de dos pares de diastereómeros. (Figura 8)

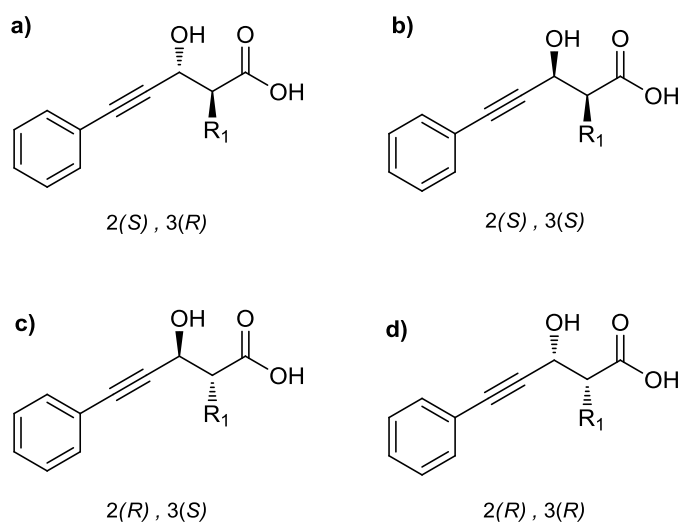


Figura 8. Productos aldólicos resultantes

Análisis y discusión de resultados

Para los productos **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, se calcularon las constantes de acoplamiento (J) del hidrógeno Ha con respecto al hidrógeno Hb (Figura 9). Como se puede ver en la Tabla 5, de acuerdo a los valores de J obtenidos para los ácidos **3c**, **3d** y **3f**, se forman mayoritariamente los productos de adición *syn* [1-(*S*),2-(*S*) y 1-(*R*),2-(*R*)]., en una proporción 2:1 *syn*/*anti*, esta relación se calculó a través de la integración de las señales para el hidrógeno Ha en el espectro de RMN ^1H ; por otra parte, cuando el sustituyente en R_1 es isopropilo (compuesto **3d**), no se observa selectividad obteniéndose los pares de diasterómeros *syn* y *anti* en la misma proporción

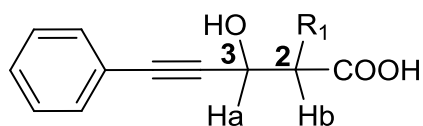


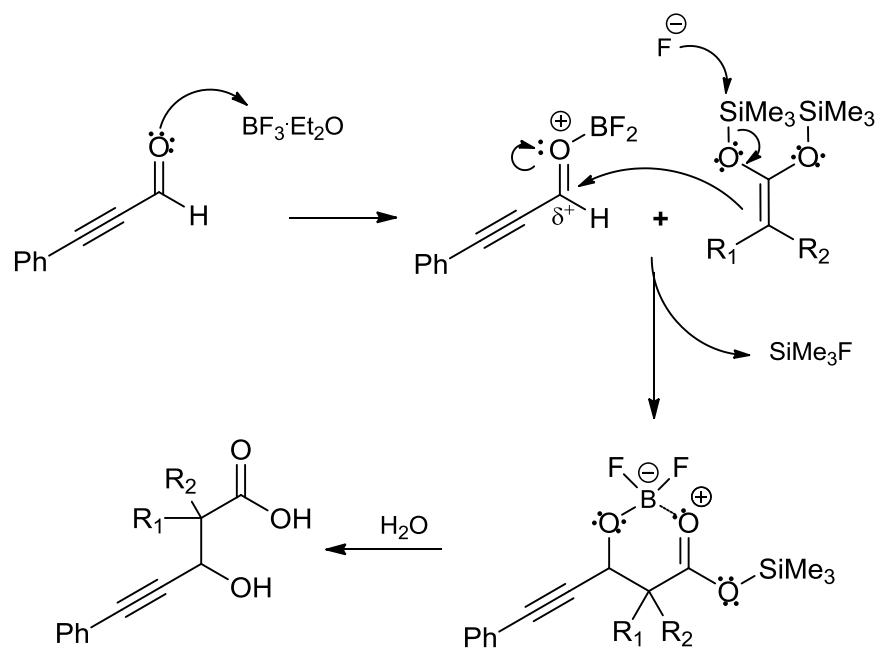
Figura 9. Asignación de protones Ha y Hb

Tabla 5. Constantes de acoplamiento (J) entre los protones Ha y Hb

Producto	J_{ab} Diasterómeros b) y d)	J_{ab} Diasterómeros a) y c)
3c	3	7.5
3d	4.8	7.8
3e	6	6.3
3f	6.3	8.7

2.5 Mecanismo de reacción para la formación de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos.

El mecanismo de reacción que se propone para la formación de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos (Esquema 23), es: inicialmente el fenilpropargil aldehído, se activa mediante la adición del ácido de Lewis, haciendo más deficiente de electrones al carbono del aldehído. Al agregar el *bis*-(trimetilsilil) acetal de cetena, se lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el carbono del aldehído, formando un aducto de coordinación entre los 2 sustratos, el cual al ser hidratado, da lugar al ácido correspondiente.



Esquema 23. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los ácidos.

Capítulo 3 Conclusiones

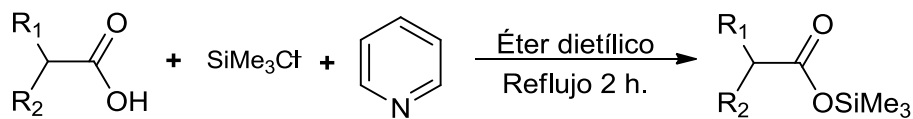
- Se generalizó una nueva ruta sintética para la obtención de ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos, mediante una reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a fenilpropargil aldehído activado por ácidos de Lewis.
- Se optimizó la reacción para la síntesis de los ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos, siendo el mejor agente activante en cantidades equimolares el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, encontrándose que el disolvente adecuado es el éter dietílico.
- Se sintetizó una nueva familia de ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos mediante el uso de diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a fenilpropargil aldehído activado. Se encontró que el tamaño de los sustituyentes afecta el rendimiento de la reacción.
- Se caracterizaron todos los compuestos obtenidos a partir de las técnicas espectroscópicas convencionales de IR, EM, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C .

Capítulo 4 Metodología Experimental

3.1 Síntesis de los ésteres de trimetilsililo

Procedimiento general

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera inerte, se coloca en una boca, un embudo de adición y en la otra, un refrigerante, se introducen 80 mL de éter dietílico, el ácido carboxílico correspondiente y el clorotrimetilsilano. Se adiciona gota a gota la piridina y se calienta a reflujo durante 2 horas. Al término de este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita, se evapora el disolvente y se purifica mediante destilación a presión reducida (~12 mmHg).¹¹



Esquema 24. Reacción general para la síntesis del éster de trimetilsililo.

Como se aprecia en el Esquema 24, los sustituyentes en la posición R₁ y R₂ se variaron para obtener la familia de los ésteres de trimetilsililo y posteriormente el *bis*-(trimetilsilil)acetal de cetena, por lo cual en la Tabla 6 se muestran las materias primas (ácidos carboxílicos) para obtener los ésteres de trimetilsililo.

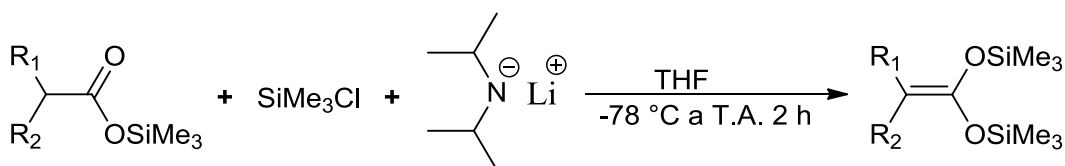
Tabla 6. Ácidos carboxílicos utilizados en la síntesis del éster de trimetilsililo.

Ácido carboxílico	Producto	Nombre del producto
Ácido isobutírico	1a	Isobutirato de trimetilsililo
Ácido ciclohexanocarboxílico	1b	Ciclohexanocarboxilato de trimetilsililo
Ácido propiónico	1c	Propionato de trimetilsililo
Ácido butírico	1d	Butirato de trimetilsililo
Ácido isovalérico	1e	Isovalerato de trimetilsililo
Ácido fenilacético	1f	Fenilacetato de trimetilsililo

3.2 Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetenas

Procedimiento general

En un matraz de 3 bocas, equipado con agitación magnética, con un embudo de adición en una de las bocas, bajo atmósfera inerte, se colocan 60 mL de THF anhidro y la solución de *n*-butillitio. Se lleva a -78°C en un baño de hielo seco-acetona, se adiciona la diisopropilamina gota a gota. Se agita durante 15 minutos dicha mezcla y posteriormente se añade el éster de trimetilsililo correspondiente y se deja en agitación 30 minutos. Se agrega clorotrimetilsilano y se permite llegar a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente se filtra sobre celita y se purifica mediante destilación a presión reducida (~ 12 mmHg). En el siguiente esquema se muestra la reacción general para la síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.



Esquema 25. Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a partir de los ésteres de sililo.

En la Tabla 7 se muestran los sustituyentes de las materias primas para la obtención de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

Tabla 7. Ésteres de trimetilsililo para la síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

Materia Prima	Sustituyente		Nombre del producto	Producto
	R ₁	R ₂		
1a	-Me	-Me	2-metil-1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) propeno	2a
1b	-(CH ₂) ₅ -		1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) ciclohexilideno	2b
1c	-Me	-H	1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) propeno	2c
1d	-Et	-H	1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) buteno	2d
1e	-Isop	-H	3-Metil-1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) buteno	2e
1f	-Ph	-H	1,1- <i>bis</i> -(trimetilsililoxi) estireno	2f

Para obtener más información acerca de la síntesis y caracterización de los ésteres de trimetilsililo y de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena ver las siguientes referencias.^{30–32}

³⁰ Bellassoued, M.; Ennigrou, R.; Gaudemar, M. J. *Organomet. Chem.* **1988**, 338, 149.

³¹ Bellassoued, M.; Ennigrou, R.; Gaudemar, M. J. *Organomet. Chem.* **1990**, 393, 19

³² Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2433.

3.3 Síntesis de los Ácidos 3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoicos

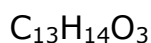
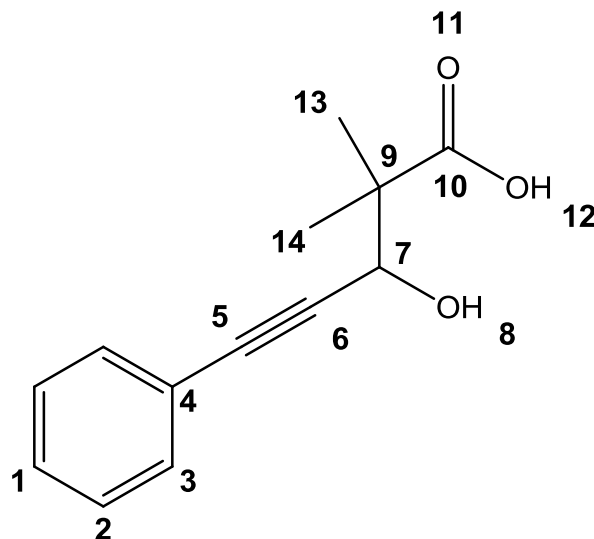
Procedimiento General

En un matraz bola, provisto de un agitador magnético, bajo atmósfera inerte, se introducen 30 mL de éter dietílico y fenilpropargil aldehído a 0°C, a continuación se adiciona lentamente el eterato de trifluoruro de boro y para finalizar se agrega el acetal de cetena correspondiente. La mezcla de reacción se mantiene durante 15 minutos más a 0°C, al término de este tiempo la mezcla de reacción se deja que llegue a temperatura ambiente y la reacción continua durante 4 horas. Al término de este tiempo, se realiza una extracción con diclorometano (3 veces), la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El producto resultante se purifica mediante columna cromatográfica con mezcla de disolventes Hexano/Acetato de etilo.

Ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-inoico **3a**

- ✓ 3.84 mmol (0.4700 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 3.84 mmol (0.4741 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 3.84 mmol (0.8930 mL) de **2a**

Se obtienen 470 mg (95% de rendimiento) de un sólido amarillo con punto de fusión entre 74°C y 76°C como producto.



$$\text{PM} = 218.25 \text{ g mol}^{-1}$$

RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 1.39 (s, H13); 1.36 (s, H14); 4.77 (s, H7); 7.04 (s, H12); 7.30 (m, H1, H2); 7.42 (m, H3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 19.5 (C13); 22.9 (C14); 47.8 (C9); 68.6 (C7); 86.5 (C6) 86.7 (C5); 122.3 (C4); 128.3 (C2); 128.6 (C1); 131.8 (C3); 182.46 (C10).

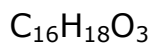
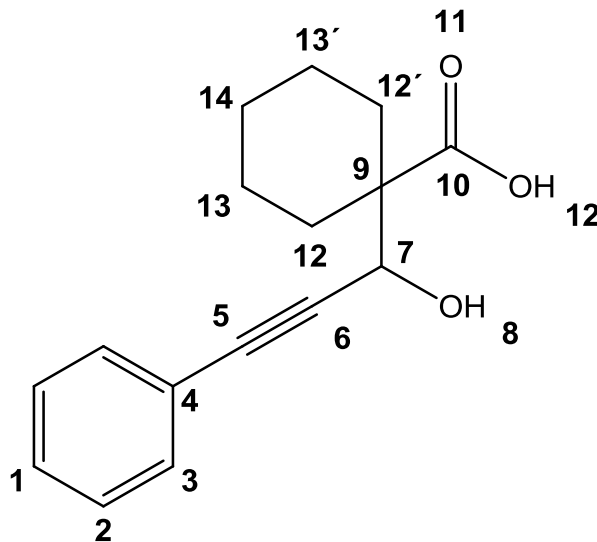
IR (ν , cm^{-1}): 2981.79 (C-H); 2226.12 (R-C \equiv C-R); 1703.87 (C=O); 1392.87 (CH_3 geminal); 1047.05 (CO alcohol secundario); 756.99 y 691.20 (fenilo monosustituido).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 218 (5) $\text{M}^{+\circ}$; 201 (5) $[\text{M}-17]^+$; 172 (4) $[\text{M}-46]^+$; 157 (3) $[\text{M}-61]^+$; 131 (100) $[\text{M}-87]^+$; 77 (16) $[\text{M}-141]^+$.

Ácido 1-(1-hidroxi-3-fenilprop-2-in-1-il)ciclohexanocarboxílico **3b**

- ✓ 3.84 mmol (0.4700 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 3.84 mmol (0.4741 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 3.84 mmol (1.0465 mL) de **2b**

Se obtienen 370 mg (75% de rendimiento) de un líquido naranja como producto.



$$\text{PM} = 258.31 \text{ g mol}^{-1}$$

RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 1.30 (m, H14); 1.61 (m, H13); 2.15 (m, H12); 4.63 (s H7); 7.30 (m, H1, H2); 7.42 (m, H3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 22.9 y 22.5 (C13 y C13'); 25.7 (C14); 28.8 y 31.1 (C12 y C12'); 52.5 (C9); 68.7 (C7); 86.8 (C6) 86.9 (C5); 122.3 (C4); 128.3 (C2); 128.6 (C1); 131.8 (C3); 181.1 (C10).

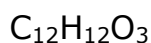
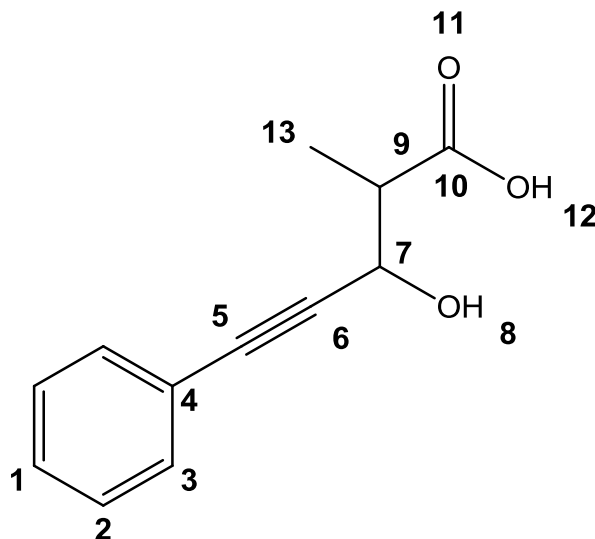
IR (ν , cm^{-1}): 3326.32 (O-H); 2937.03 (C-H); 2227.62 (R-C \equiv C-R); 1702.64 (C=O); 1325 (CH_2 ciclohexilo); 1041.13 (CO alcohol secundario); 756.56 y 691.24 (fenilo monosustituido).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 259 (6) $[\text{M}+1]^+$; 241 (9) $[\text{M}-17]^+$; 121 (25) $[\text{M}-46]^+$; 196 (100) $[\text{M}-61]^+$.

Ácido 3-hidroxi-2-metil-5-fenilpent-4-inoico **3c**

- ✓ 3.84 mmol (0.4700 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 3.84 mmol (0.4741 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 3.84 mmol (0.8392 mL) de **2c**

Se obtienen 744 mg (95% de rendimiento) de un líquido viscoso color naranja como producto.



$$\text{PM} = 204.22 \text{ g mol}^{-1}$$

RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 1.40 (d, H13, $J= 6.9 \text{ Hz}$); 2.90 (m, H9); 4.77 (d, H7, $J= 7.5 \text{ Hz}$); 4.92 (d, H7, $J= 3 \text{ Hz}$); 6.35 (s, H12); 7.31 (m, H1, H2); 7.43 (m, H3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 11.6 (C13); 14.0 (C13); 45.3 (C9); 46.5 (C9); 64.0 (C7); 64.7 (C7); 86.2 (C5); 86.4 (C5); 86.8 (C6); 87.1 (C6); 122.2 (C4); 128.3 (C2); 128.7 (C1); 131.8 (C3); 179.4 (C10); 180.1 (C10);

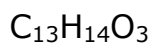
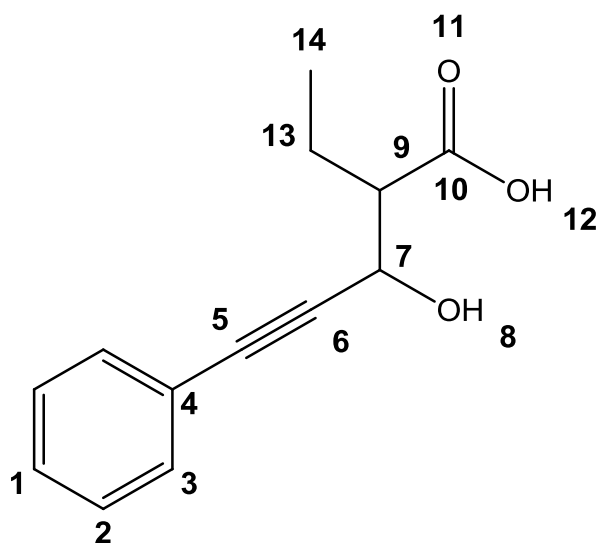
IR (ν , cm^{-1}): 3212.16 (O-H); 2983.55 (C-H); 2231.80 (R-C \equiv C-R); 1711.69 (C=O); 1410.88 (C-H metilo); 1027.84 (C-O alcohol secundario); 756 y 691 (fenilo monosustituido)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 204 (3) M^+ ; 158 (4) $[M-46]^+$; 144 (4) $[M-60]^+$; 131 (100) $[M-73]^+$; 77 (13) $[M-127]^+$

Ácido 2-etil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-inoico **3d**

- ✓ 1.53 mmol (0.2128 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 1.53 mmol (0.1938 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 1.53 mmol (0.3580 mL) de **2d**

Se obtienen 487 mg (86% de rendimiento) de un sólido color café claro con punto de fusión entre 83°C y 85°C como producto.



$$PM = 218.25 \text{ gmol}^{-1}$$

RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 1.05 (t, H14, $J= 7.5$ Hz); 1.88 (m, H13); 2.74 (m, H9); 4.77 (d, H7, $J= 7.8$ Hz); 4.86 (d, H7, $J= 4.8$ Hz); 6.85 (s, H12); 7.28 (m, H1, H2); 7.42 (m, H3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 20.8 (C14); 22.5 (C13); 52.9 (C9); 53.9 (C9); 63.3 (C7); 63.4 (C7); 86.3 (C5); 86.9 (C5); 87.5 (C6); 88.1 (C6); 122.2 (C4); 128.3 (C2); 128.7 (C1); 131.8 (C3); 179.1 (C10); 179.8 (C10).

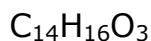
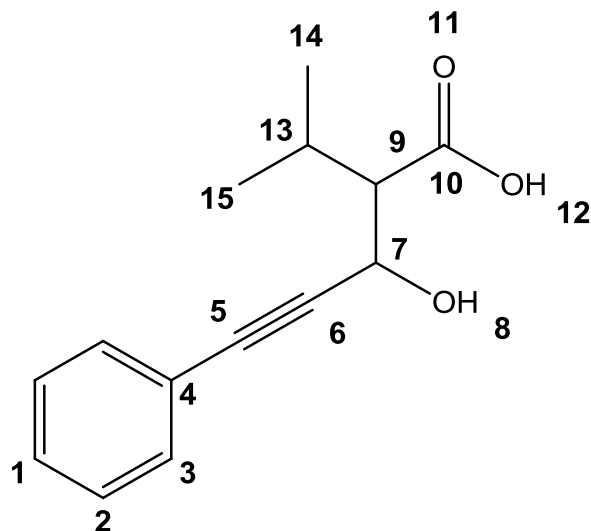
IR (ν , cm^{-1}): 3184.85 (O-H); 2967.64 (C-H); 2231.43 (R-C \equiv C-R); 1710.05 (C=O); 1442.5 (C-H metileno); 1412.88 (C-H metilo); 1027.98 (C-O alcohol secundario); 754.77 y 687.47 (fenilo monosustituido)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 201 (5) $[\text{M}-17]^+$; 172 (3) $[\text{M}-46]^+$; 157 (4) $[\text{M}-61]^+$; 131 (100) $[\text{M}-87]^+$; 77 (16) $[\text{M}-141]^+$

Ácido 3-hidroxi-2-isopropil-5-fenilpent-4-inoico **3e**

- ✓ 1.53 mmol (0.2128 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 1.53 mmol (0.1938 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 1.53 mmol (0.3771 mL) de **2e**

Se obtienen 278 mg (79% de rendimiento) de un sólido color café oscuro y punto de fusión entre 97°C y 99°C como producto.



$$\text{PM} = 232.27 \text{ g mol}^{-1}$$

RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 1.05 (d, H15, H14, $J= 6.9 \text{ Hz}$); 1.09 (d, H15, H14, $J= 6.9 \text{ Hz}$); 2.30 (oct, H13, $J= 6.6 \text{ Hz}$); 2.57 (t, H9 $J= 6.6 \text{ Hz}$); 2.68 (t, H9, $J= 6.3 \text{ Hz}$); 4.88 (d, H7, $J= 6 \text{ Hz}$); 4.83 (d, H7, $J= 6.3 \text{ Hz}$); 7.28 (m, H1,H2); 4.94 (m, H3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 19.6 (C14 y C15); 19.9 (C14 y C15); 27.4 (C13); 27.9 (C13); 57.9 (C9); 58.4 (C9); 61.9 (C7); 62.2 (C7); 86.1 (C5); 86.4 (C6); 87.2 (C6); 87.7 (C5); 122.3 (C4); 128.3 (C2); 128.6 (C1); 131.8 (C3); 178.4 (C10); 179.6 (C10)

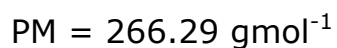
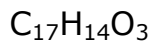
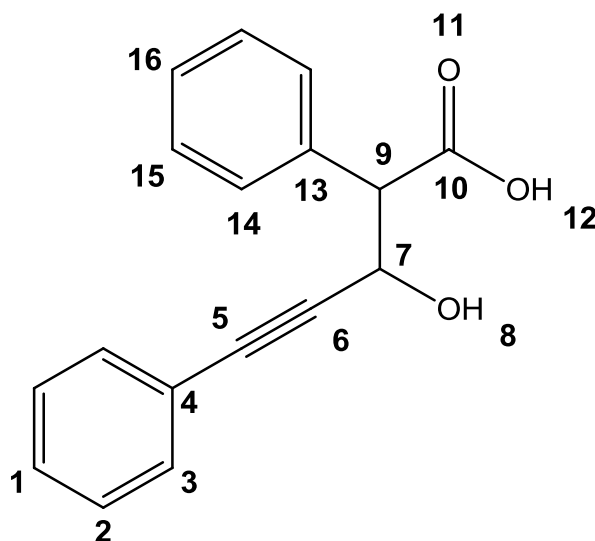
IR (ν , cm^{-1}): 3396.98 (O-H); 2963.73 (C-H); 2233.01 (R-C \equiv C-R); 1706.87 (C=O); 1373.47 (isopropilo); 1043.04 (C-O alcohol secundario); 756.44 y 690.83 (fenilo monosustituido)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 231 (4) $[M-1]^+$; 215 (20) $[M-17]^+$; 189 (22) $[M-43]^+$; 173 (20) $[M-59]^+$; 131 (100) $[M-101]^+$; 77 (21) $[M-155]^+$

Ácido 3-hidroxi-2,5-difenilpent-4-inoico **3f**

- ✓ 3.84 mmol (0.4700 mL) de fenilpropargil aldehído
- ✓ 3.84 mmol (0.4741 mL) de eterato de trifluoruro de boro
- ✓ 3.84 mmol (1.0752 mL) de **2f**

Se obtienen 929 mg (91% de rendimiento) de un líquido marrón como producto.



RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz): δ ppm. 3.98 (d, H9, $J=8.7$ Hz) 4.03 (d, H9, $J=6.3$ Hz); 5.11 (d, H7, $J=6.3$ Hz); 6.07 (s, H12); 7.21-7.42 (m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ ppm. 57.9 (d, C9); 64.1 (d, C7); 86.9 (C6); 87.0 (C5); 122.1-134.3 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 176.9 (C10).

IR (ν , cm^{-1}): 3104.22 (O-H); 2921.96 (C-H); 2223.73 (R-C \equiv C-R); 1669.64 (C=O); 1049.74 (C-O alcohol secundario); 756.56 y 691.24 (fenilo monosustituido)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 249 (30) $[\text{M}-17]^+$; 205 (20) $[\text{M}-61]^+$; 77 (16) $[\text{M}-189]^+$

