

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

---



ESTERES DE FENOLES SUSTITUIDOS  
CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

T E S I S  
Que Para Obtener el Título de  
Q U I M I C O  
P r e s e n t a

FRANCISCO ENRIQUE AGUILAR CASTRO

México, D. F.

1978



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.

LAZ TESIS 1978  
A DE M. 8  
EORA \_\_\_\_\_  
REGO \_\_\_\_\_  
f \_\_\_\_\_



JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	PROF. HELIO FLORES RAMIREZ
VOCAL	PROF. J. JOSE MANDOKI WITZNER
SECRETARIO	PROF. JORGE REYES LOPEZ
1 ER SUPLENTE	PROF. JORGE HARO CASTELLANOS
2 DO SUPLENTE	PROF. FERNANDO MALANCO COVARRUBIAS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

DE LA FACULTAD DE QUIMICA

SUSTENTANTE FRANCISCO ENRIQUE AGUILAR CASTRO

ASESOR DEL TEMA DR. JORGE REYES LOPEZ

A MI PADRE Y HERMANOS  
CON TODO MI AGRADECIMIENTO

A TODOS LOS QUE AYUDARON  
TEORICA Y EXPERIMENTALMENTE  
AL DESARROLLO DE ESTA TESIS

A MIS AMIGOS Y  
COMPAÑEROS

A LA MEMORIA  
DE MI MADRE

## I N D I C E

	Pág.
I .- INTRODUCCION	1
II .- GENERALIDADES	3
III .- PARTE EXPERIMENTAL	18
IV .- DISCUSION	33
V .- CONCLUSIONES	48
VI .- BIBLIOGRAFIA	50

I.- INTRODUCCION

Los medicamentos llamados anti-trombóticos o anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares cuando existen problemas debidos a formación de coágulos en las venas o arterias.

El ácido salicílico se ha utilizado desde principios de siglo como fármaco antipirético y analgésico y solo últimamente en la prevención de trombosis, es por ésto que los derivados y compuestos afines a este ácido séan potencialmente importantes como agentes terapéuticos.

El objetivo de sintetizar dichos compuestos, ésteres del ácido salicílico y de la o-hidroxiacetofenona, es el de evaluar sus propiedades anteriormente citadas.

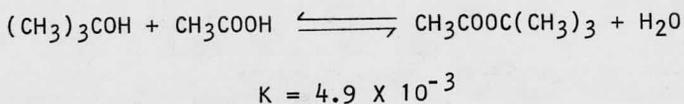
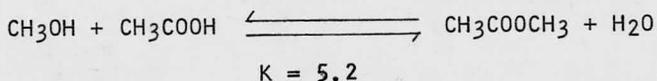
## II.- GENERALIDADES

METODOS DE ESTERIFICACION.

Los ésteres son importantes derivados de los ácidos orgánicos, existen varios métodos generales para prepararlos<sup>(1,2 y 3)</sup> y entre los más conocidos están el de esterificación directa o de Fischer Speier y los que emplean halogenuros o anhídridos de ácido.

ESTERIFICACION DE FISCHER - SPEIER.<sup>(4)</sup> Cuando se mezclan un alcohol y un ácido y se someten a reflujo, hay una lenta interacción entre ellos hasta alcanzar el equilibrio. La magnitud de la constante de esterificación depende en gran proporción de los factores estéricos del alcohol, por eso es que éste método se descarta cuando el alcohol es terciario:

FIG. 1



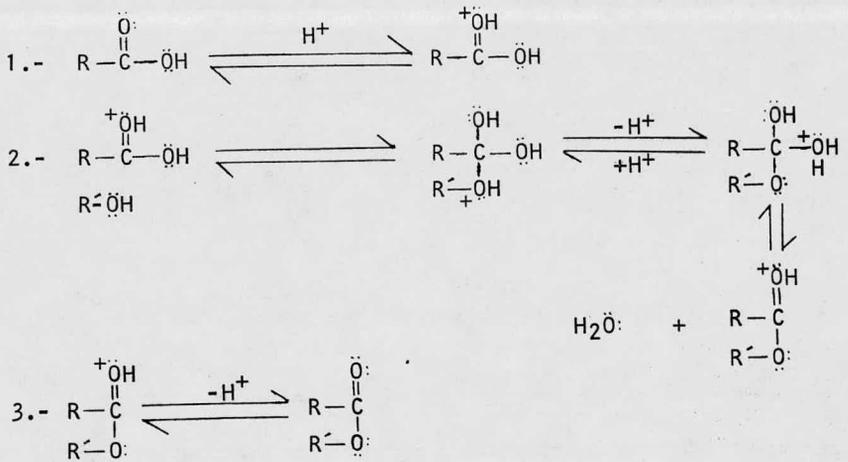
Si se agregan a una reacción de esterificación unas gotas de un ácido inorgánico como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, la velocidad se incrementa y el equilibrio se alcanza pronto sin embargo, la constante de equilibrio no se modifica.

En una esterificación de Fischer - Speier, el alcohol se utiliza en exceso y la mezcla de productos se separa por destilación fraccionada.

Por otra parte y de ser necesario, el agua puede eliminarse por destilación azeotrópica con benceno o tolueno. Otro método simple de eliminar el agua consiste en agregar el dimetilcetal de la dimetilcetona en exceso, haciendo una adición lenta para que reaccione con el agua formada produciendo dos moles de metanol y una de dimetilcetona<sup>(5)</sup>.

El mecanismo de esterificación directa está bien determinado ya que se sabe por estudios isotópicos que el oxígeno del alcohol lo conserva siempre el éster<sup>(4)</sup>:

FIG. 2

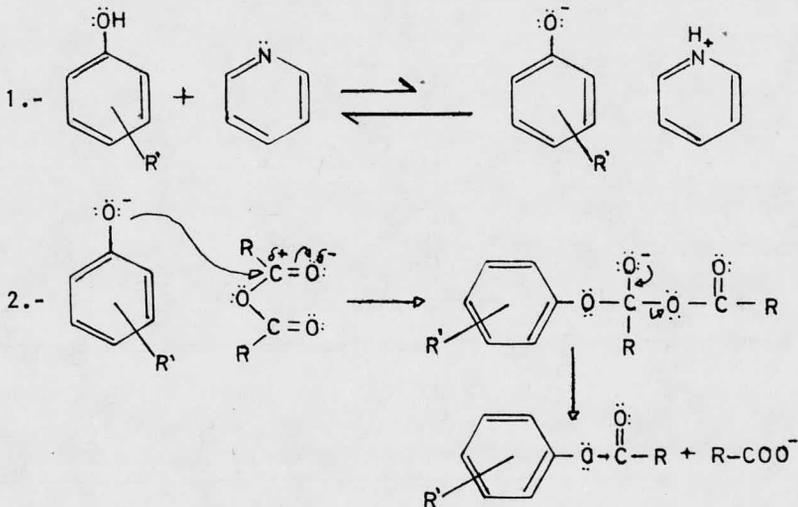


Cuando el alcohol a esterificar es terciario o aromático (fenol), la esterificación directa es poco práctica por los bajos rendimientos que se obtienen, aunque un fenol sí puede esterificarse satisfactoriamente, siempre y cuando se elimine continuamente el agua producida en la reacción.

METODO DE ANHIDRIDOS DE ACIDO.- Se puede esterificar un alcohol o un fenol partiendo del anhídrido y para ello se conocen dos técnicas, una en medio básico y otra en medio ácido.

a) Técnica en medio básico.- Se suele utilizar piridina como disolvente y catalizador<sup>(6)</sup>, lo cuál induce la formación del ión fenolato, que es la especie nucleofílica que reacciona con el anhídrido en un mecanismo S<sub>N</sub>2 de la siguiente manera:

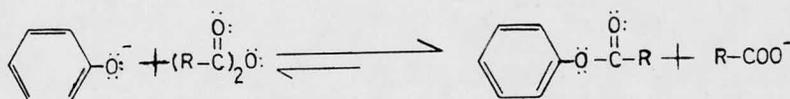
FIG. 3



Hay que hacer notar que el sustituyente R' puede ser un atraente de electrones en posición orto o para con lo cuál la formación del ión fenolato se favorece y la acidéz del fenol aumenta.

Dado que el ión fenolato es una base más fuerte que el ión carboxilato el cuál podría producirse por hidrólisis de una molécula de anhídrido, el equilibrio se encuentra desplazado hacia la esterificación<sup>(7)</sup>:

FIG. 4



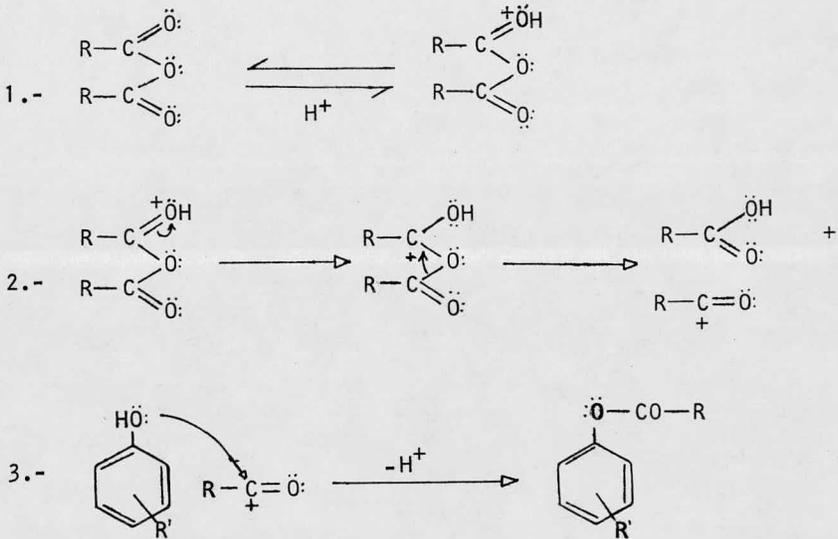
Se acostumbra disolver al fenol en la piridina y después de agitar unos treinta minutos para propiciar la formación del ión fenolato, se agrega lentamente el anhídrido y por goteo.

También se utiliza la piperidina o alguna otra base orgánica como disolvente. La reacción ocurre siempre en condiciones anhidras.

b) Técnica en medio ácido.- Se utiliza el mismo anhídrido como disolvente y como catalizador ácido sulfúrico o ácido p-toluén sulfónico<sup>(8,9)</sup> y pueden utilizarse ácidos de Lewis como trifluoruro de boro o cloruro de zinc<sup>(10)</sup>.

El mecanismo propuesto para esta reacción comienza con la protonación de un átomo de oxígeno en el carbonilo del anhídrido, esto conduce a la formación de una molécula de ácido y un catión carbonílico el cuál constituye la especie nucleofílica que reacciona con el fenol para producir el éster por desprendimiento de un protón:

FIG. 5



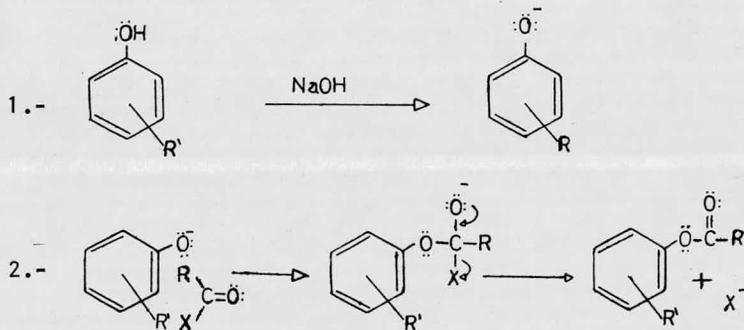
Todos los acetatos preparados en éste trabajo fuéron sintetizados a partir de anhídrido acético, que tiene en éste caso ventajas sobre el cloruro de acetilo ya que éste es más volátil, más caro y más difícil de manipular.

METODO DE HALOGENUROS DE ACIDO.- Este método es conocido como reacción de Schotten - Baumann<sup>(11,12)</sup> y se emplea un halogenuro de ácido para esterificar, utilizando medio básico.

Las esterificaciones realizadas por éste método son irreversibles pues el ión halogenuro es un nucleófilo débil incapáz de desplazar a un nucleófilo fuerte como los iones fenolato o alcóxido.

El mecanismo propuesto para la reacción es el siguiente:

FIG. 6



Como toda sustitución nucleofílica en éstos compuestos carbonílicos derivados del ácido, la expulsión del ión halogenuro y la unión con el ión fenolato es, en términos generales, más rápida que cuando se trata del derivado halogenado en un átomo de carbono de geometría tetrahédrica.

El ión halogenuro que se desprende en ésta reacción tiende a formar el ácido correspondiente, el cuál es neutralizado por el

exceso de álcali.

Por la facilidad de hidrólisis del halogenuro de ácido en solución alcalina, se acostumbra agregarlo en un 15% de exceso a la cantidad equivalente de fenol.

Modificaciones posteriores hechas por Deninger y Einhorth<sup>(13)</sup> muestran que el rendimiento es optimizable utilizando piridina como disolvente y catalizador pues en ausencia de agua el halogenuro de ácido no se hidroliza, aunque también es recomendable que se encuentre en un 15% de exceso.

Se acostumbra por este método disolver el fenol en la piridina y agitar de treinta a sesenta minutos para formar el ión fenolato, antes de agregar el halogenuro de ácido.

El mecanismo para este método es similar al que emplea hidróxido de sodio (FIG. 6.1), solo que en este caso es la piridina la que induce la formación del ión fenolato (FIG. 3.1).

Otro método recomendable para esterificar fenoles es el que utiliza solución alcohólica de hidróxido de sodio o potasio pues se evita en cierta medida la hidrólisis del halogenuro de ácido y se produce además el ión fenolato.

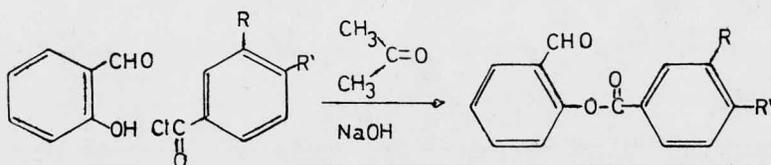
#### OTRAS REACCIONES.

Con el objetivo de sintetizar los compuestos deseados, se presentó la necesidad de preparar algunas materias primas para

reacciones de esterificación, así como otras que se describirán a continuación.

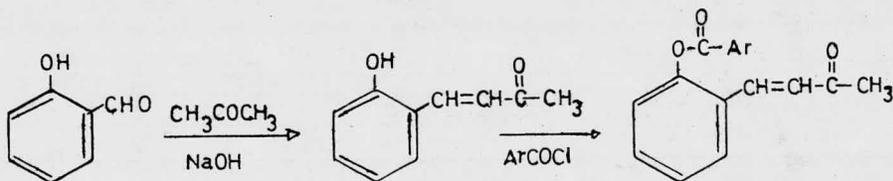
Un compuesto interesante en la investigación farmacológica de ésta serie de ésteres, es el ácido o-benzoiloxibenzoico. Para prepararlo se intentó benzoilar el ácido salicílico<sup>(14)</sup> pero el rendimiento fué muy pobre; después se utilizó una técnica reportada<sup>(15)</sup> para obtener dépsidos la cuál se indica con la siguiente reacción:

FIG. 7



Se intentó benzoilar, por éste método, el salicilaldehído pero la reacción no ocurrió como estaba previsto, sino que tuvo lugar una condensación de Claisen - Schmidt con la dimetilcetona que fué propiciada por el medio básico<sup>(14)</sup>:

FIG. 8

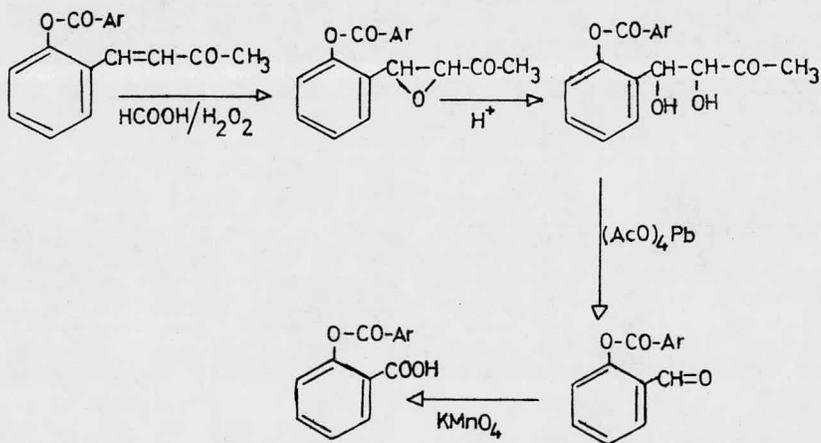


En lugar de obtener el éster del salicilaldehído se obtuvo el de un fenol sustituido por una cadena cetónica  $\alpha, \beta$ -insaturada.

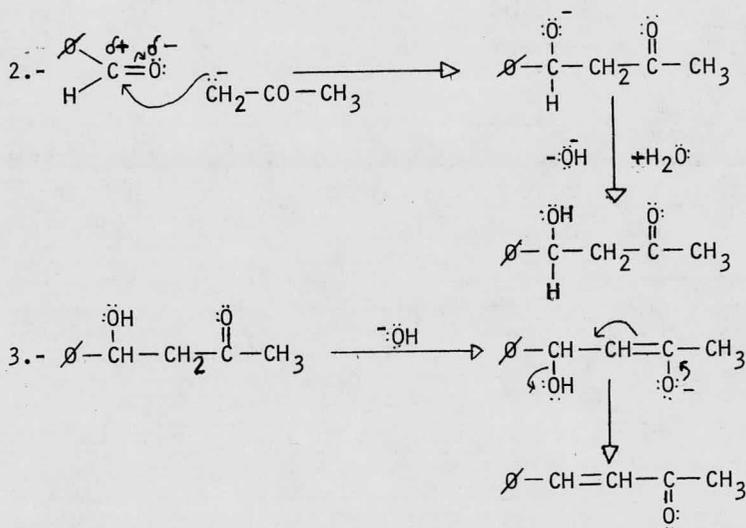
Ya teniendo la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona se intentó oxidarla con permanganato de potasio, pero habiendo más de una posibilidad de oxidación, el ácido o-benzoiloxibenzoico se obtuvo con un rendimiento muy bajo<sup>(14)</sup>.

Para aprovechar la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona se pensó el siguiente procedimiento para obtener el ácido o-benzoiloxibenzoico:

FIG. 9





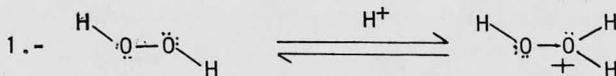


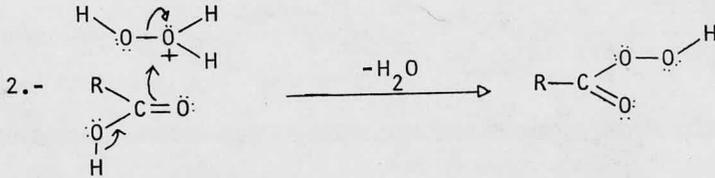
La benzoilación de este compuesto no presenta ningún problema y el mecanismo ya se expuso.

EPOXIDACION.<sup>(17)</sup> El segundo paso en la ruta sintética escogida es la epoxidación de la doble ligadura.

El método de epoxidación escogido fué utilizando un perácido, el perfórmico<sup>(17)</sup>. La formación de un perácido en agua oxigenada ha sido propuesta de la siguiente manera:

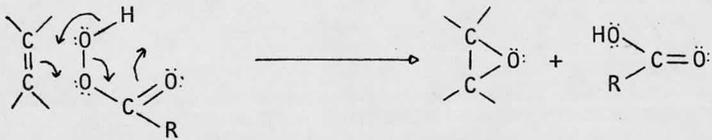
FIG. 11





Una vez formado el perácido, actúa en la epoxidación de la siguiente manera<sup>(18)</sup>:

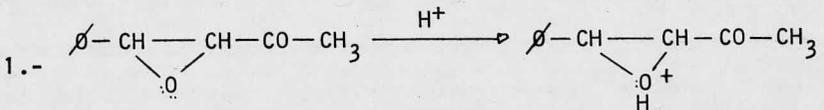
FIG. 13



(19,20)

HIDROLISIS DEL EPOXIDO.- La hidrólisis del epóxido es un mecanismo sumamente conocido que se inicia con la protonación del oxígeno etéreo, el segundo paso es la recuperación de la carga neutra en el átomo de oxígeno para lo cuál retira su par de electrones del enlace con el átomo de carbono que producirá el ión carbonio más estable:

FIG. 13





el cis y trans ciclopentan-1,2diol y con los glicoles de cadena a  
<sup>(22)</sup>  
bierta .

En el capítulo de discusión incluido en este trabajo se des-  
cribe la obtención del ácido o-benzoiloxibenzoico la cuál no suce  
de en la forma anteriormente descrita.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

#### PUNTOS DE FUSION

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher - Jones sin corrección de temperatura.

#### INFRARROJO

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin - Elmer, modelo 337, en las condiciones que el espectro indica.

#### RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un aparato Varian, modelo EM - 360.

Como referencia para los desplazamientos, se usó tetrametilsilano. Las condiciones del aparato se indican en cada espectro.

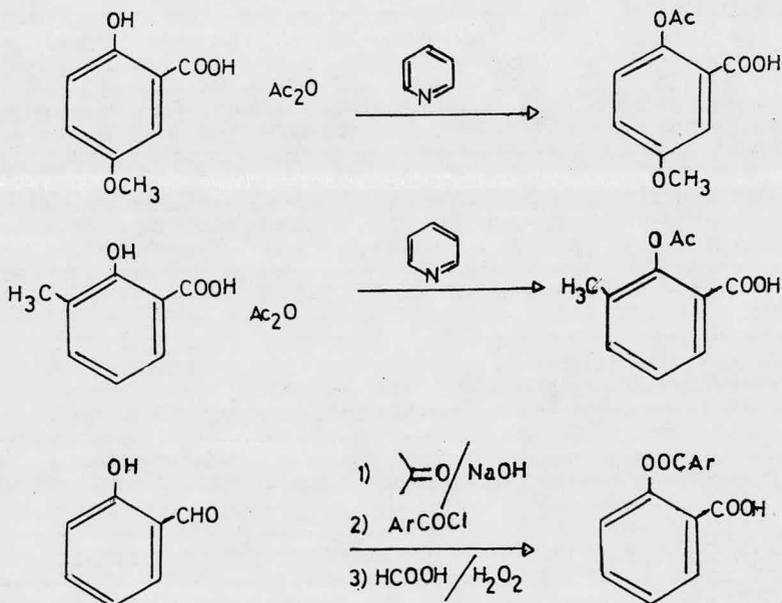
#### CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Para la cromatografía en capa fina se emplearon placas de vidrio recubiertas de sílica gel GF 254, con un espesor de 25mm.

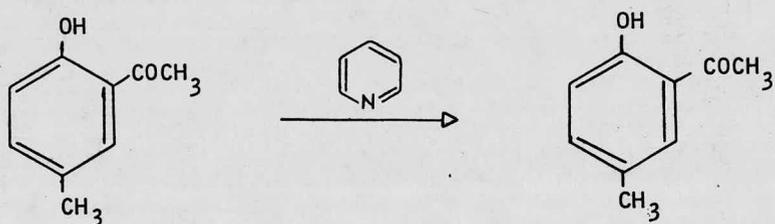
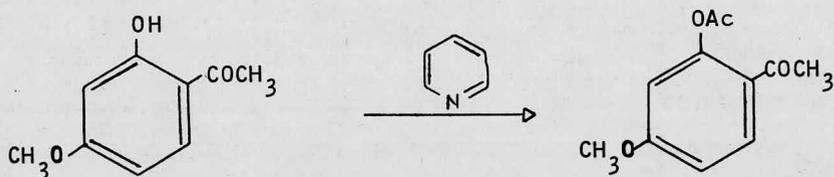
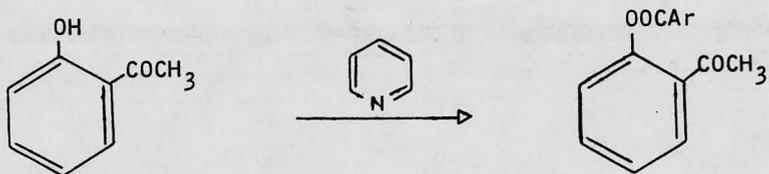
Las reacciones sintéticas de ésteres derivados del ácido salicílico y la o-hidroxiacetofenona presentaron problemas en el desarrollo de la parte experimental, tales como bajos rendimientos, mezcla de productos e impurezas lo cuál implicó la utilización de técnicas de purificación tales como cristalizaciones, precipitaciones, destilaciones cromatografía, etc.

El siguiente esquema muestra los ésteres preparados y la reacción empleada en cada caso.

DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO



DERIVADOS DE LA O-HIDROXIACETOFENONA



PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO.

ACETATO DEL ACIDO 5 - METOXISALICILICO<sup>(23)</sup>. - El ácido 5-metoxisalicílico fué disuelto en piridina y se agitó durante treinta minutos. Utilizando un embudo de adición, se agregó lentamente anhídrido acético y después se mantuvo a reflujo la mezcla durante dos horas.

La reacción transcurrió en condiciones anhidras, pues el refrigerante estaba provisto de una trampa de gel de sílice seco con indicador para humedad.

La mezcla fué vertida en hielo molido y se depositó un líquido café amarillento.

La fase acuosa fué extraída tres veces con acetato de etilo y luego la fase orgánica fué lavada con solución al 10% de ácido clorhídrico, hasta obtener un pH de 2 en el agua de lavado, esto se hizo con el objeto de eliminar a la piridina.

Se hizo un último lavado hasta obtener un pH de 6 con solución saturada de cloruro de sodio para eliminar los restos de acidez.

Posteriormente la solución de acetato de etilo fué secada con sulfato de sodio anhidro y filtrada. El exceso de disolvente se eliminó por evaporación al vacío.

Por medio de una placa cromatográfica se observó la presencia de materia prima remanente.

El producto se recristalizó de cloroformo-hexano y se obtuvieron unos cristales cafés con un p.f. de 139-141 °C. De las aguas de cristalización se recuperaron otros cristales que alcanzaron un p.f. de 138-140 °C.

Se hizo una decoloración con carbón activado en ambas fracciones por separado obteniéndose en los dos casos y después de haber filtrado sobre celita uno cristales blancos con un p.f. de 147-148 °C<sup>(23)</sup>.

Los espectros de IR y RMN concuerdan con la estructura del compuesto esperado.

Intento.	Acido 5-metoxisalicílico.	Anhídrido acético	Acetato del ác. 5-metoxisalicílico.	Rend.
1	0.8 g	1.0 g	0.88 g	68%
2	5.0 g	6.5 g	5.20 g	64%

Datos espectroscópicos del acetato del ác. 5-metoxisalicílico:

IR Bandas en: 3400cm (OH ácido), 3050cm (H aromáticos) 2980cm (CH<sub>3</sub>O y CH<sub>3</sub>CO), 1750 y 1700cm (C=O éster y C=O ácido), 1625, 1500, 1475 y 1445cm (C=C aromáticos).

ACETATO DEL ACIDO 3 - METILSALICILICO.- El ácido 3-metilsalicílico fué disuelto en piridina, en un aparato para reflujo, provisto de agitación magnética, trampa para humedad y un embudo de adición.

Después de treinta minutos de agitación, se agregó lentamente el anhídrido acético y terminada la adición, se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante dos horas.

Posteriormente la solución fué vertida sobre hielo y precipitó un compuesto líquido amarillo. Se extrajo después con acetato de etilo y luego la fase orgánica fué lavada con solución de ácido clorhídrico al 10% hasta un pH de 2, por último con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH 6.

Una placa cromatográfica indicó la presencia de materia prima remanente..

Al evaporar el acetato de etilo se obtuvo un líquido café viscoso que no cristalizó. Se intentó una cristalización de cloroformo-hexano, pero sólo se logró la formación de dos fases líquidas, el producto, el cuál se encontraba en el fondo y las aguas de cristalización como sobrenadante.

Con una micropipeta se retiró todo el disolvente y se elaboró una placa cromatográfica, se observó únicamente materia prima en el sobrenadante.

La decantación del producto líquido y la eliminación del disolvente se repitió tres veces hasta que el producto cristalizó.

Una recrystalización posterior del producto dió unos cristales blancos con un p.f. de 99-100°C los cuáles se identificaron después como el compuesto esperado gracias a sus espectros de IR y RMN.

Intento	Acido 3-me- tilsalicílico	Anhidrido acético	Acetato del ác. 3-metilsalicílico	Rend.
1	0.2 g	0.3 g	0.193 g	76%
2	5.0 g	8.0 g	4.340 g	68%

Datos espectroscópicos del acetato del ácido 3-metilsalicílico: IR bandas en: 3470cm (OH ácido), 3050 y 2960cm (H aromáticos y alifáticos), 1760 y 1700cm (C=O éster y C=O ácido), 1610, 1590, 1470 y 1440cm (C=C aromáticos).

RMN Bandas en: 2.2ppm (S CH<sub>3</sub>-Ar), 2.3 ppm (S CH<sub>3</sub>-CO-), 7.55 ppm (M 3H-Aromáticos), 10.1ppm (H Acido).

ACIDO O-BENZOILOXIBENZOICO.-El salicilaldehído fué disuelto en acetona y mezclado con agitación durante una hora con hidróxido de sodio 1N. El pH se mantuvo por encima de 10.

El siguiente paso fué la adición lenta del cloruro de benzoílo y manteniendo un pH superior a 9, por medio de la adición de solución 1N de hidróxido de sodio. El control de pH debe ser muy estricto<sup>(15)</sup> para que la reacción ocurra satisfactoriamente.

Se mantuvo la agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se enfrió durante 12 horas.

Según la técnica seguida, deberían haber aparecido unos cristales en el fondo del matrás, esto no sucedió; la solución acuosa fué neutralizada con ácido clorhídrico y el compuesto cristalizó, se filtró y se secó.

El punto de fusión (73-74 °C) y el espectro de IR obtenido, permitió identificarlo como 4-((o-hidroxi)fenil)-3-butén-2-ona.

Se intentó después la benzoilación de éste compuesto disolviendo en piridina y en condiciones anhidras, pero el rendimiento obtenido fué muy bajo.

Posteriormente se probó la benzoilación utilizando como disolvente al mismo cloruro de benzoilo y como catalizador ácido p-toluénsulfónico, pero se obtuvo un rendimiento de 15%, además de una serie de compuestos como ácido salicílico, ácido benzoico y materia prima sin reaccionar.

Cuando se intentó de nuevo la síntesis desde la condensación con la acetona y benzoilando en piridina, se logró obtener la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona, la cuál fué identificada por su p.f. de 79-80 °C y sus espectros de IR y RMN. El rendimiento fué de 68% una vez purificado.

Epoxidación<sup>(17)</sup>.- La 4((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona fué disuelta en una mezcla de benceno y cloroformo en proporciones de 8 a 2 y calentada a 60 °C.

El ácido fórmico fué mezclado con peróxido de hidrógeno al 30% y fué agregado a la solución anterior.

Se mantuvo esta mezcla a 70 °C durante dos horas en un aparato acondicionado para reflujo y con agitación magnética. Al aislar el epóxido extrayendo con cloroformo, lavando hasta pH de 6 y

secando con sulfato de sodio anhidro, se reconoció a la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona.

Se repitió la epoxidación pero utilizando peróxido de hidrógeno de adquisición más reciente, en las mismas condiciones pero con un tiempo de reacción de veinticuatro horas, pero se obtuvieron de nuevo resultados negativos.

La tercera epoxidación, se mantuvo durante 60 horas a 70<sup>o</sup>C con agitación y el peróxido de hidrógeno se siguió agregando. Se extrajo con cloroformo y se secó durante 12 horas sobre sulfato de sodio anhidro.

Al correr una placa cromatográfica se observó que había una gran parte de materia prima sin reaccionar, pero también se observó un compuesto polar casi en el punto de aplicación.

Se esperaba que el epóxido tuviera un R.f. similar al de la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona, en el mismo sistema, pero al evaporar el cloroformo se obtuvieron unos cristales amarillos que se disolvieron parcialmente cuando se lavaron con solución fría de bicarbonato.

La solución fría de bicarbonato fué neutralizada y el compuesto soluble se recuperó por evaporación casi total del agua y extracción con cloroformo.

El compuesto se recrystalizó dos veces de cloroformo-hexano hasta que alcanzó un p.f. de 120-121<sup>o</sup>C y un color totalmente blanco. El punto de fusión reportado para el ácido benzoico es de 121<sup>o</sup>

por lo cuál se pensó que éste podría ser el producto; sin embargo esta idea se desechó al comprobar en una placa cromatográfica utilizando como testigo al ácido benzóico, que las manchas no eran correspondientes.

Se partió inicialmente de 200 mg de la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona, pero sólo se obtuvieron 45 mg de este compuesto puro, el cuál se identificó posteriormente como el ácido o-benzoiloxibenzóico.

Los 45 mg de producto puro equivalen a un rendimiento del 24.7%.

El ácido o-benzoiloxibenzóico fué identificado por su p.f., y por sus espectros de IR y RMN.

Datos espectrocópicos del ácido o-benzoiloxibenzóico:

IR Bandas en: 3375cm (OH ácido), 3050cm (H aromáticos), 1730 y 1695cm (C=O éster y C=O ácido), 1600, 1470, 1445 y 1405cm (C=C aromáticos).

RMN Bandas en 7.6ppm (M 9H aromáticos) y 9.73 ppm (OH ácido).

#### PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE LA O-HIDROXIACETOFENONA.

O-BENZOILOXIACETOFENONA.- La o-hidroxiacetofenona fué disuelta en piridina y sometida a agitación vigorosa durante treinta minutos.

El cloruro de benzoilo fué agregado empleando un embudo de a

dición, después se puso a reflujo la mezcla durante dos horas con agitación y en condiciones anhidras.

El producto se aisló de la manera usual extrayendo con acetato de etilo, eliminando la piridina con ácido clorhídrico al 10% hasta pH de 2 y el exceso de ácido con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH de 6 y secando con sulfato de sodio anhidro.

Al evaporar el disolvente se obtuvo un líquido café cuya cristalización presentó problemas pero fué lograda enfriando con hielo seco y acetona.

El producto fué recristalizado de etanol tres veces hasta alcanzar un punto de fusión de 77-78 °C.

A pesar de que la o-hidroxiacetofenona presentaba impureza, el benzoato de ésta se obtuvo puro.

Intento.	o-hidroxi acetofeno na	Cloruro de benzoílo	Benzoato de la o-hidroxiaceto fenona	Rendimiento.
1o.	0.10 g	0.125 g	0.171 g	97%
2o.	5.0 g	5.5 g	8.4 g	95%

Datos espectroscópicos del benzoato de la o-hidroxiacetofeno  
na: IR Bandas en: 3048 y 2970cm (H aromático y alifático), 1730 y  
1670cm (C=O cetónico y C=O éster), 1600, 1470, 1450 y 1420cm (C=C  
aromáticos).

RMN Bandas en 2.56ppm (S CH<sub>3</sub>CO), 7.88ppm (M 9 H aromáticos).

ACETATO DE LA 2-HIDROXI-5-METILACETOFENONA.- Se disolvió la 2-hidroxi-5-metilacetofenona en piridina y se agitó durante treinta minutos. El anhídrido acético se agregó lentamente con un embudo de adición.

La reacción se mantuvo en condiciones anhidras, a reflujo y con agitación durante dos horas. La mezcla fué vertida sobre hielo molido y extraída varias veces con cloroformo.

Para eliminar la piridina se utilizó un método que consiste en lavar con solución saturada de sulfato de cobre. La piridina forma el complejo sulfato de tetrapiridín cobre II que es soluble en agua pero no en cloroformo. Este método funciona siempre y cuando el disolvente orgánico no sea muy polar.

Una vez eliminada la piridina, el cloroformo fué secado con sulfato de sodio anhidro.

Al evaporar el disolvente se obtuvo un producto líquido que cristalizó en frío pero fundía a temperatura ambiente. Para purificarlo se le cristalizó dos veces sumergiendo el matrás en hielo y retirando cada vez las aguas de cristalización con una micropipeta.

Se obtuvieron unos cristales ligeramente amarillos que tenían un punto de fusión de 29-30° c.

El acetato de la 2-hidroxi-5-metilacetofenona fué identificado por sus espectros de IR y RMN.

Intento	2-hidroxi-5-metilacetofenona	Anhidrido acético	Acetato de la 2-hidroxi-5-metilacetofenona.	Rend.
1o.	0.10 g	0.20 g	0.113 g	88.5%
2o.	7.5 g	15.0 g	8,5 g	88.4%

Datos espectroscópicos del acetato de la 2-hidroxi-5-metilacetofenona: IR Bandas en: 3020cm (H aromáticos), 2980cm (H alifáticos), 1770 y 1685cm (C=O cetónico y C=O éster), 1600, 1575, 1480 cm (C=C aromáticos).

RMN Bandas en: 2.2ppm (S CH<sub>3</sub>-), 2.33ppm (S CH<sub>3</sub>CO-), 2.36ppm (CH CO-O) y 7.0ppm (M 3 H aromáticos).

ACETATO DE LA 2-HIDROXI-4-METOXIACETOFENONA La 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona se acetiló primero por el método de la piridina y anhídrido acético sin embargo, el producto no se logró cristalizar. Se utilizó entonces el método del anhídrido acético como disolvente, agregando como catalizador unas gotas de ácido sulfúrico concentrado.

La mezcla se puso a reflujo durante dos horas con agitación y en condiciones anhidras. Se obtuvo una solución rojiza que fué diluída con agua y puesta a enfriar durante 12 horas. No cristalizó ningún sólido y entonces se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato de sodio hasta pH de 8 y luego se lavó con agua destilada hasta un pH de 6.

Se obtuvo, después de evaporar el disolvente, un líquido café rojizo muy viscoso que no cristalizó.

En placa cromatográfica se observaron tres manchas, una de materia prima, una mancha roja en el punto de aplicación y el producto, es decir el acetato de la 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona.

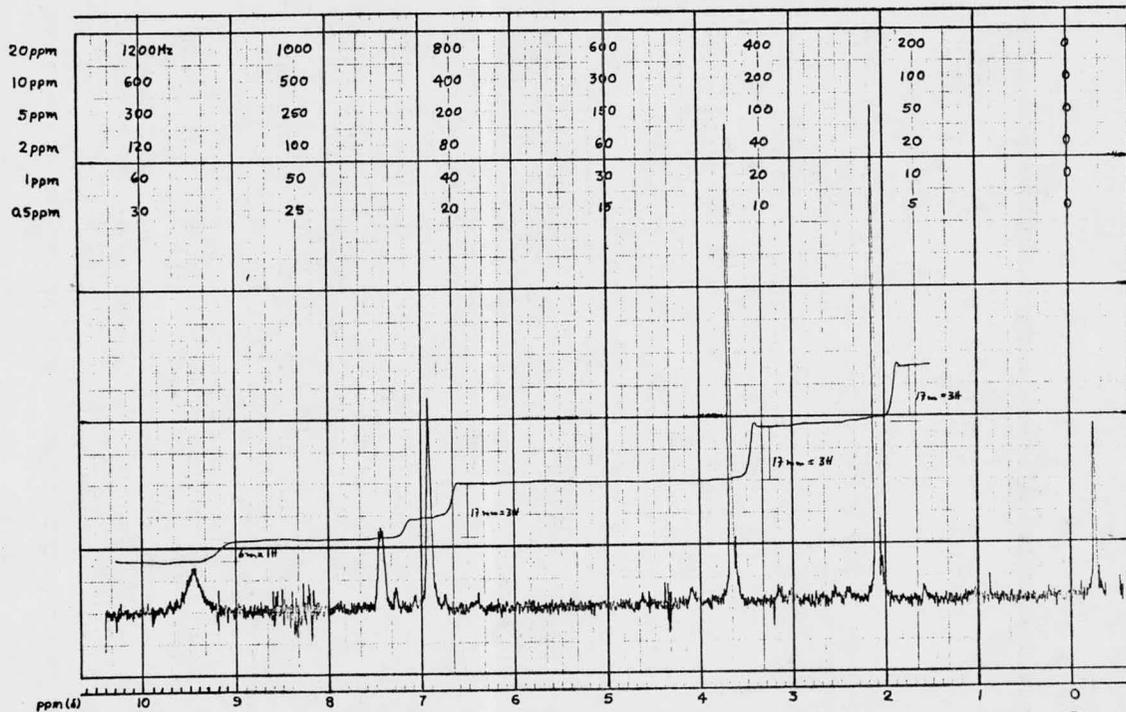
Por decantaciones consecutivas se retiró la mayor parte del líquido rojo, esto se hizo después de hacerlo precipitar en el fondo al cambiar la polaridad del disolvente. Posteriormente el compuesto fue purificado en una columna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , 0.063-0.200 mm) y se obtuvieron unos cristales blancos muy finos que tenían un p.f. de  $93,5-40^\circ\text{C}$ .

Intento	2-hidroxi-4-metoxiacetofenona	Anhidrido acético.	Acetato de la 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona	Rend.
1o.	0.10 g	0,2 g	0.087 g	70%
2o.	5.0 g	10.8 g	9.73 g	76%

Datos espectroscópicos del acetato de la 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona:

RMN Bandas en: 2.57ppm (S  $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ), 2.44ppm (S  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ) 3.90 ppm (S  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ) y 2.33ppm (M, 3H aromáticos).

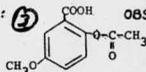




AMPLITUD 100

TIEMPO DE BARRIDO 5 min

MUESTRA: 3



OBSERVACIONES:

OPERADOR Gini

FILTRO 0.1 seg

CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz

FECHA 11-1-77

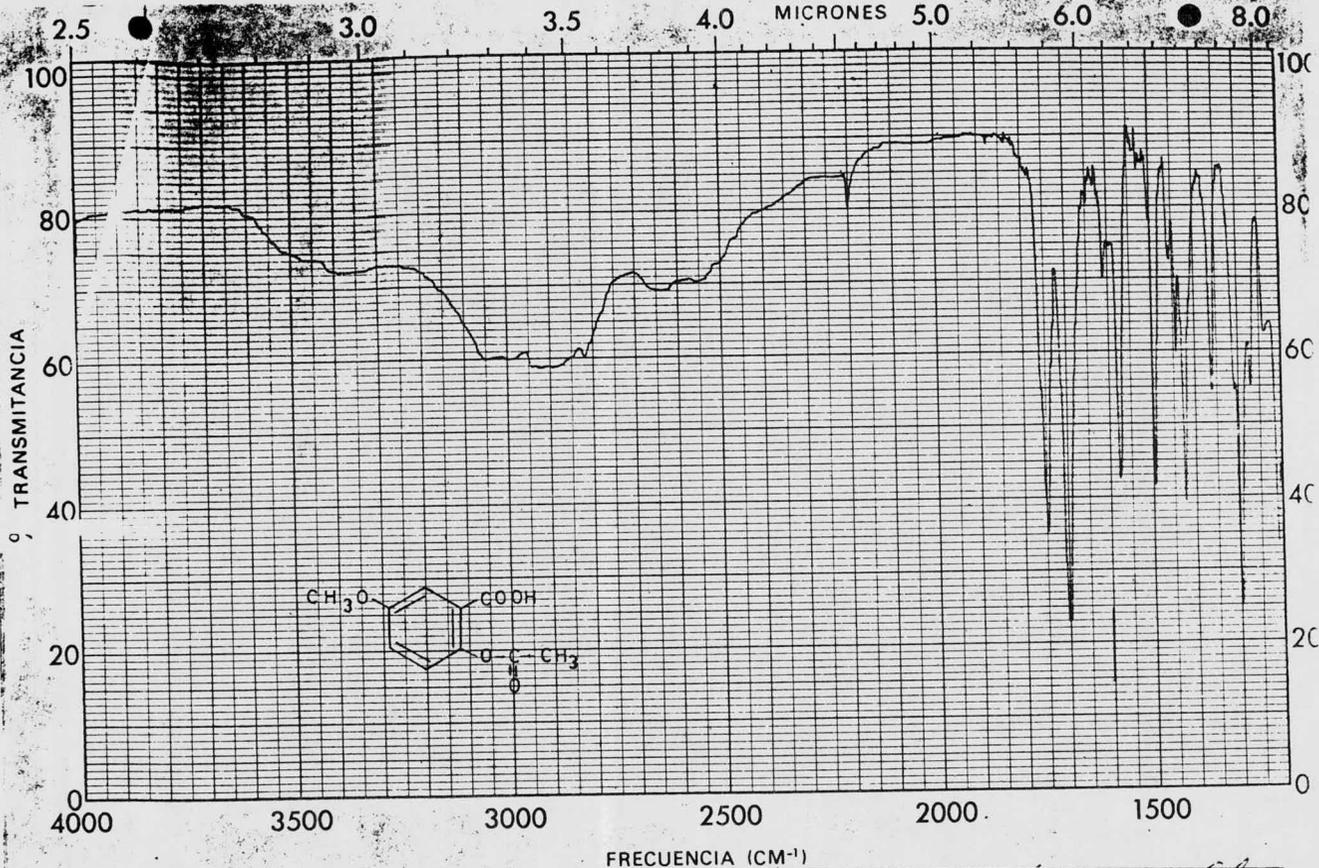
RF 0.7 MG

FUERA DE CAMPO - ppm/Hz

DISOLVENTE CDCl<sub>3</sub> + DMSO

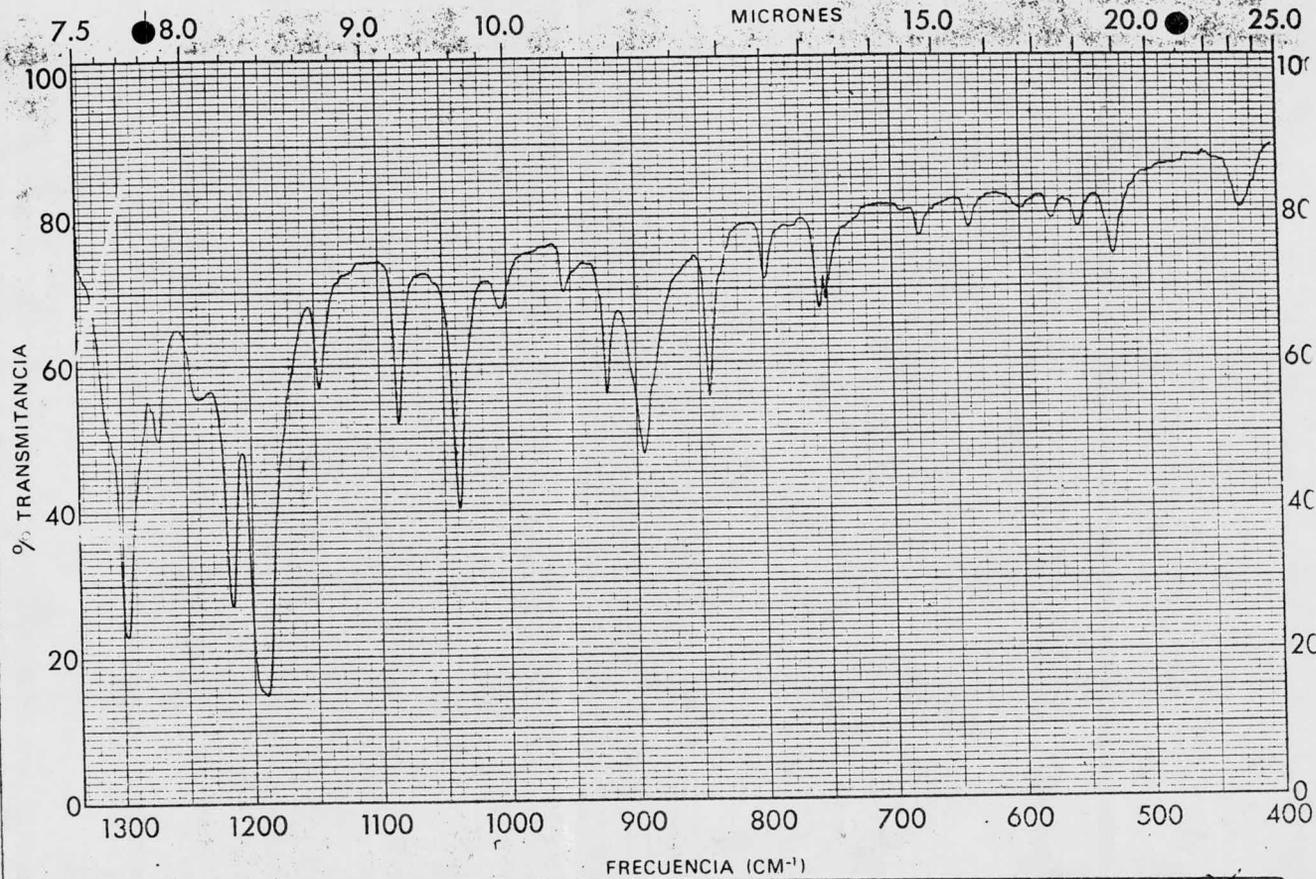
ESPECTRO No. 2008

PROCEDENCIA J-Reyes



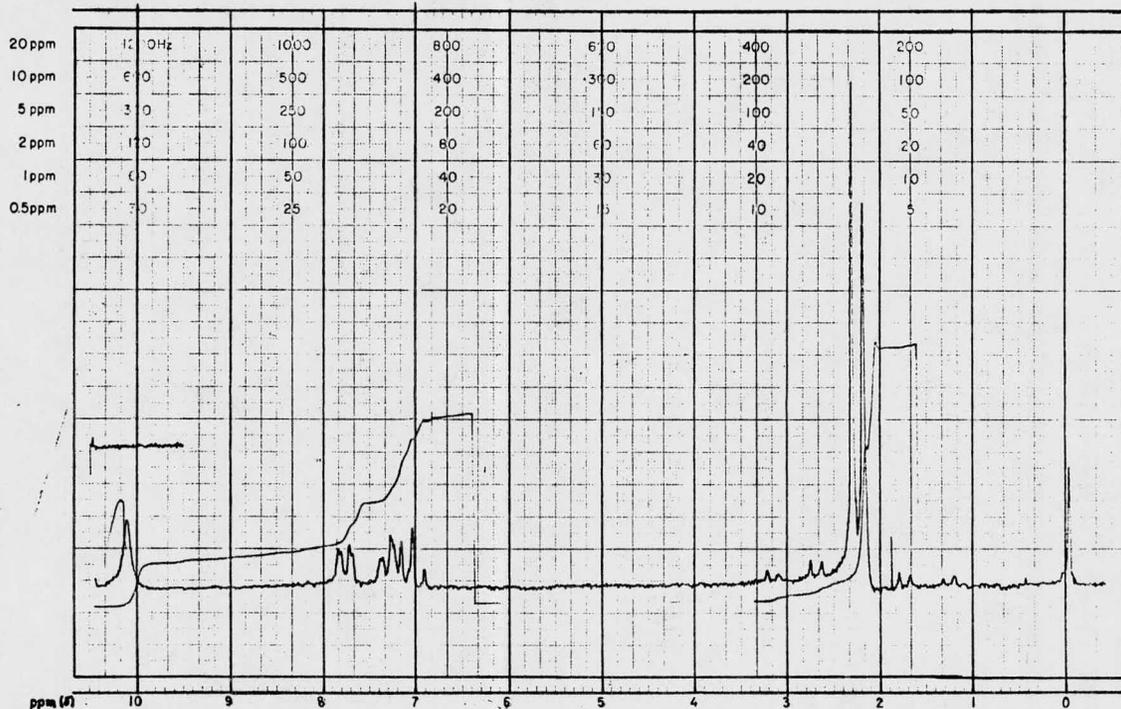
50  
50

MUESTRA <i>ac. 5 metoxi Salicilico</i>	CURVA N° <i>22585</i>	VEL. DE BARRIDO <i>lento</i>	OPERADOR <i>Ch</i>
ORIGEN <i>Jorge Reyes</i>	CONC. <i>—</i>	RENDIJA <i>D</i>	FECHA <i>24/11/72</i>
SOLVENTE <i>KBr</i>	ESPESOR DE CELDA <i>—</i>	COMENTARIOS <i>pastilla</i>	
	REFERENCIA <i>anal</i>		



**SE**

MUESTRA <i>Ac. 5 metil salicilico</i>	CURVA N° <i>22585</i>	VEL DE BARRIDO <i>rap</i>	OPERADOR <i>Ch</i>
ORIGEN <i>Sorge Reyes</i>	CONC. <i>—</i>	RENDIJA <i>N</i>	FECHA <i>24/12/77</i>
SOLVENTE <i>K<sub>2</sub>O</i>	ESPESOR DE CELDA <i>—</i>	COMENTARIOS <i>Pastilla</i>	
	REFERENCIA <i>air</i>		



ppm (δ)

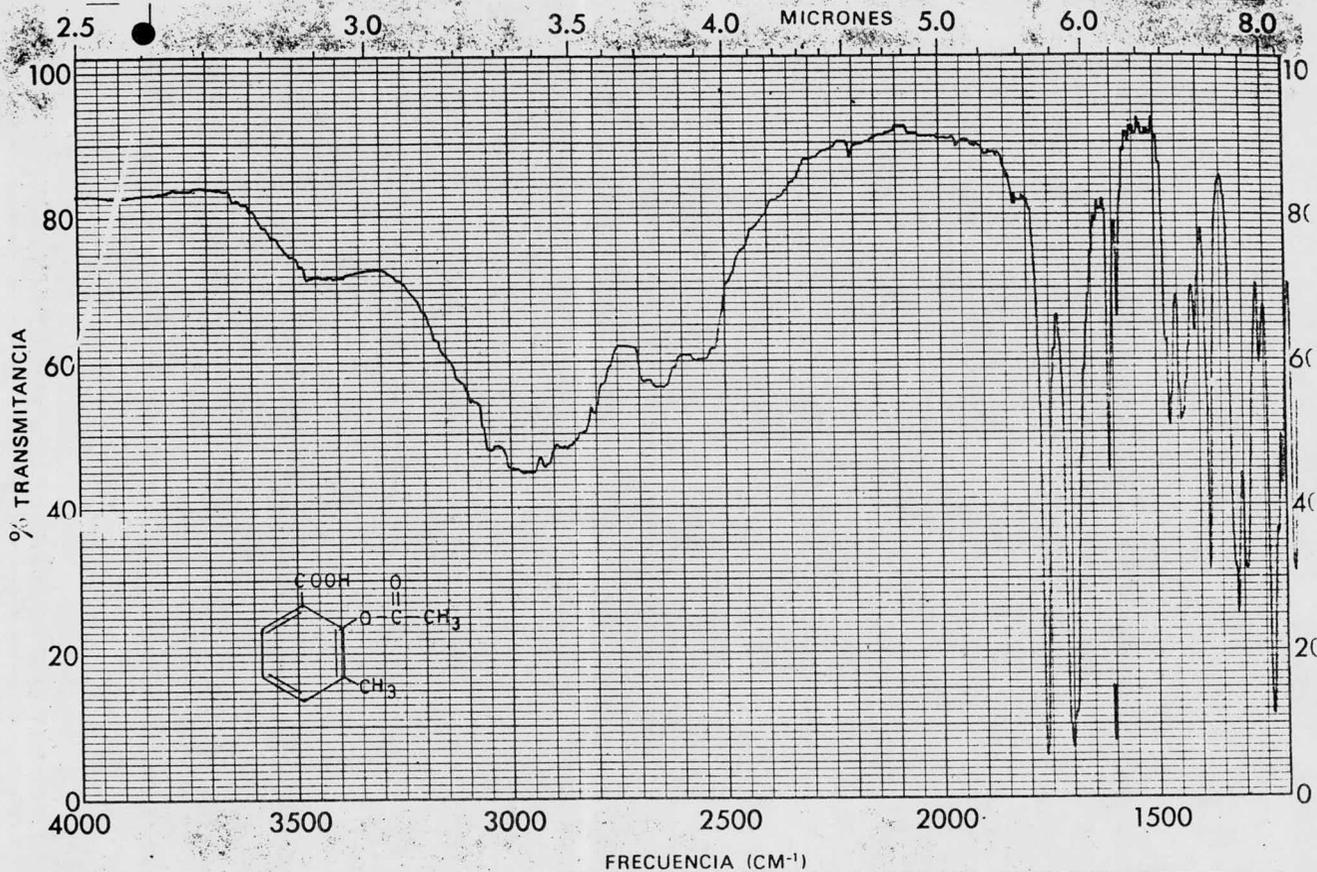
AMPLITUD 200  
 FILTRO .02 seg  
 RF .05 mG

TIEMPO DE BARRIDO 5 min  
 CAMPO BARRIDO 10 ppm o Hz  
 FUERA DE CAMPO → ppm o Hz

MUESTRA: CC1=CC=C(C(=O)O)C1=O  
 DISOLVENTE CDCl3

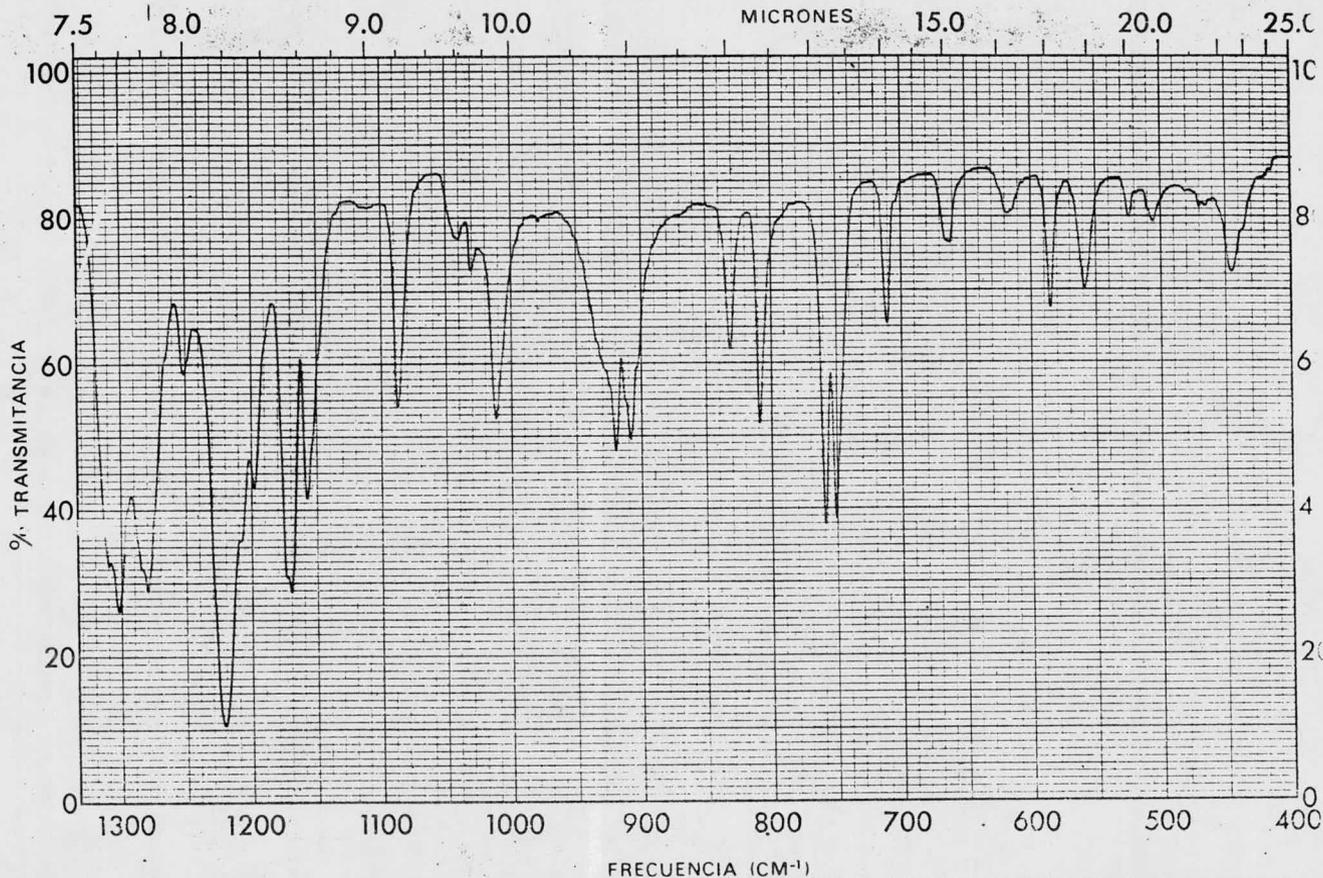
OBSERVACIONES:

OPERADOR Ruiz  
 FECHA 20/11/77  
 ESPECTRO No. 4183  
 PROCEDENCIA J. Reyes



50  
50  
50

MUESTRA <u>AC-1a</u>	CURVA N° <u>23160</u>	VEL. DE BARRIDO _____	OPERADOR _____
ORIGEN <u>Enrique Aguilar</u>	CONC. _____	RENDIJA _____	FECHA _____
SOLVENTE _____	ESPELOR DE CELDA _____	COMENTARIOS _____	
	REFERENCIA <u>an</u>		



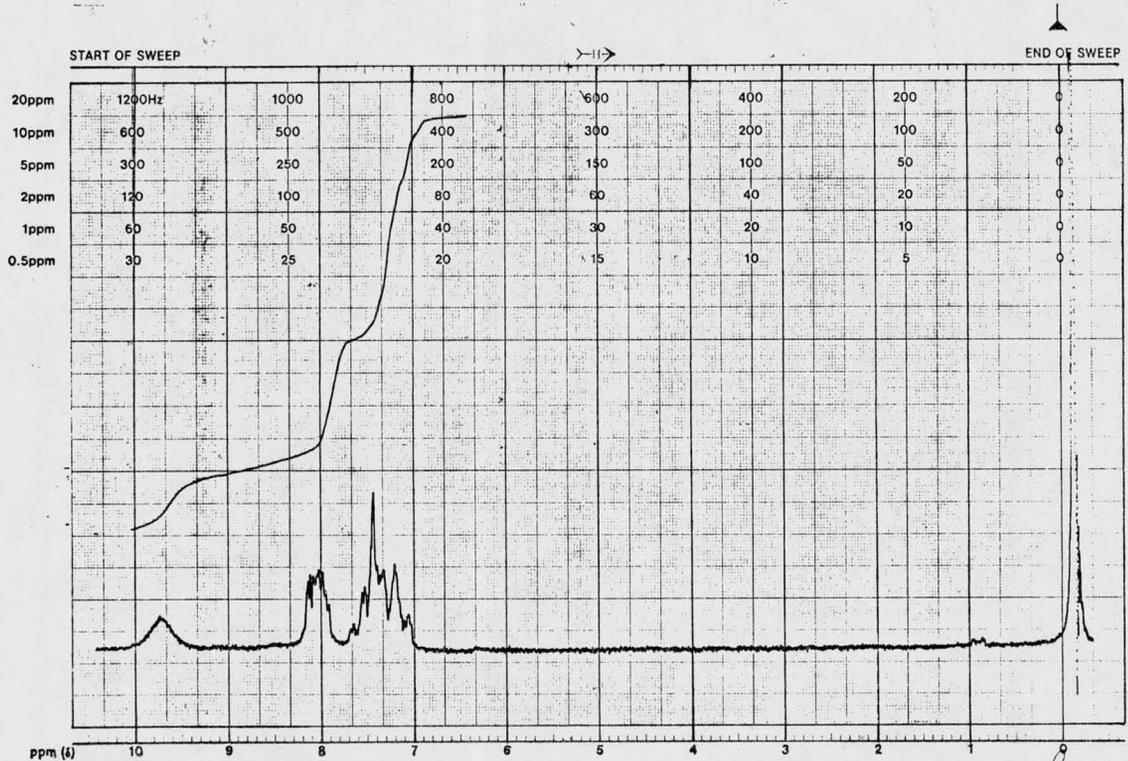
ASE

MUESTRA	AC - 1.00	CURVA Nº	23160	VEL. DE BARRIDO	septa	OPERADOR	Art
ORIGEN	Enrique Aguilar	CONC.	—	RENDIJA	W	FECHA	10/11/77
SOLVENTE	—	ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	paselli		
		REFERENCIA	010				

PRINTED IN U.S.A.  
CHART NO. 380410

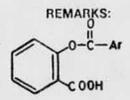
palo alto, california

varian instruments



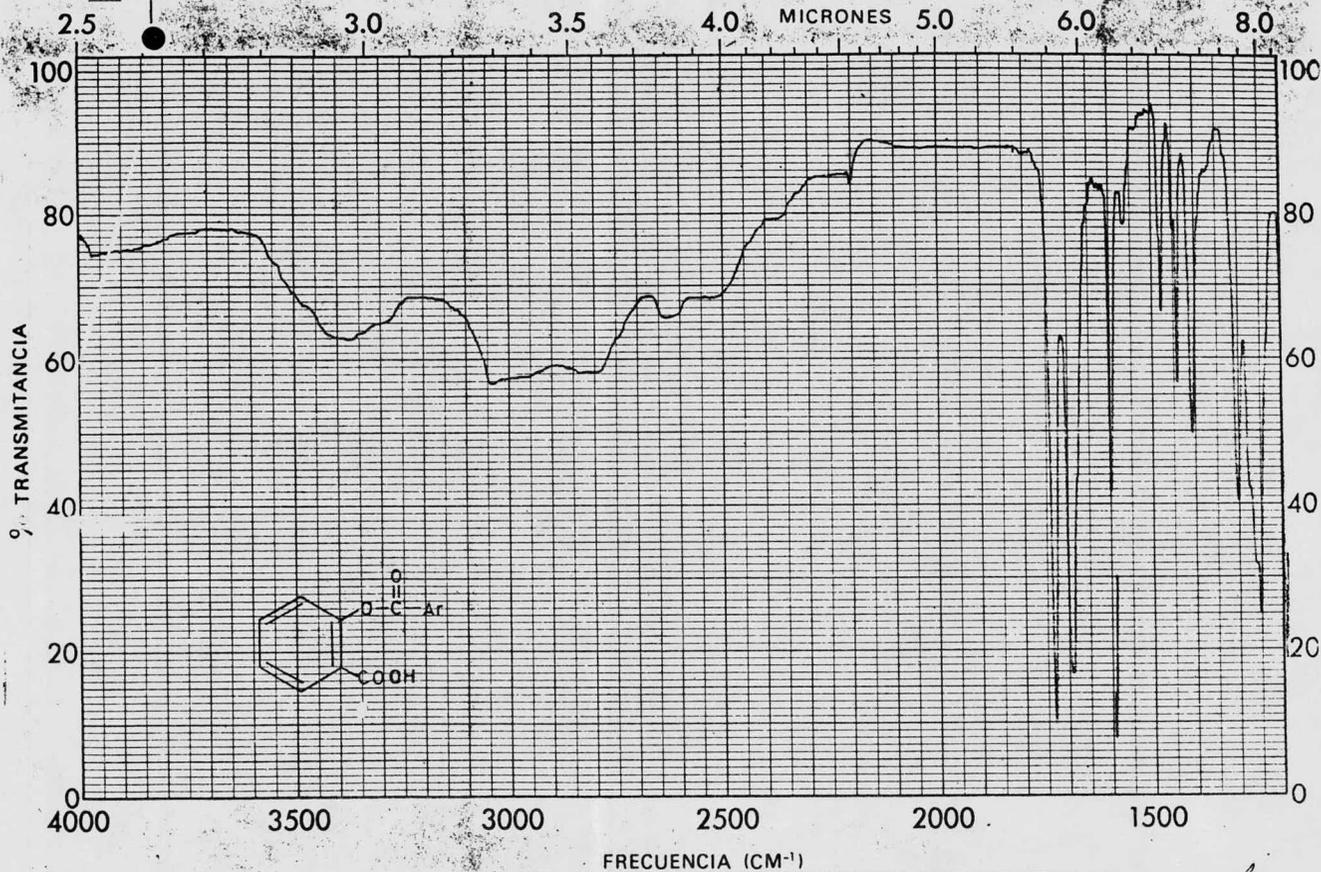
SPECTRUM AMPL. 150 SWEEP TIME 5 min  
FILTER .02 sec SWEEP WIDTH 10 ppm or Hz  
RF POWER .05 mG END OF SWEEP 0 ppm or Hz

SAMPLE: \_\_\_\_\_  
SOLVENT: CDCl<sub>3</sub>



OPERATOR Paul E.  
DATE 2/1/77  
SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

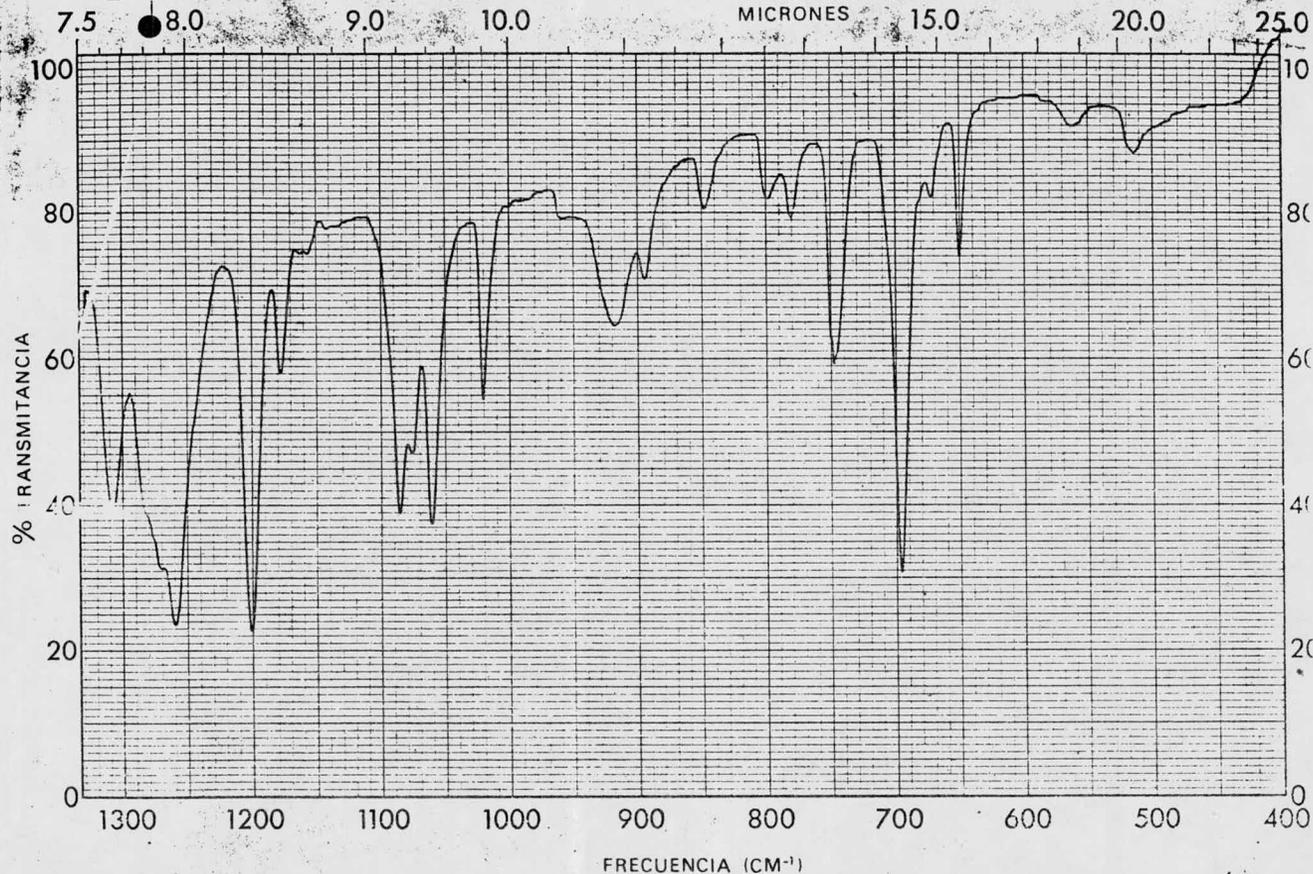


50  
SE

MUESTRA EP-3  
 ORIGEN Dr. J. Reyes  
 SOLVENTE EB

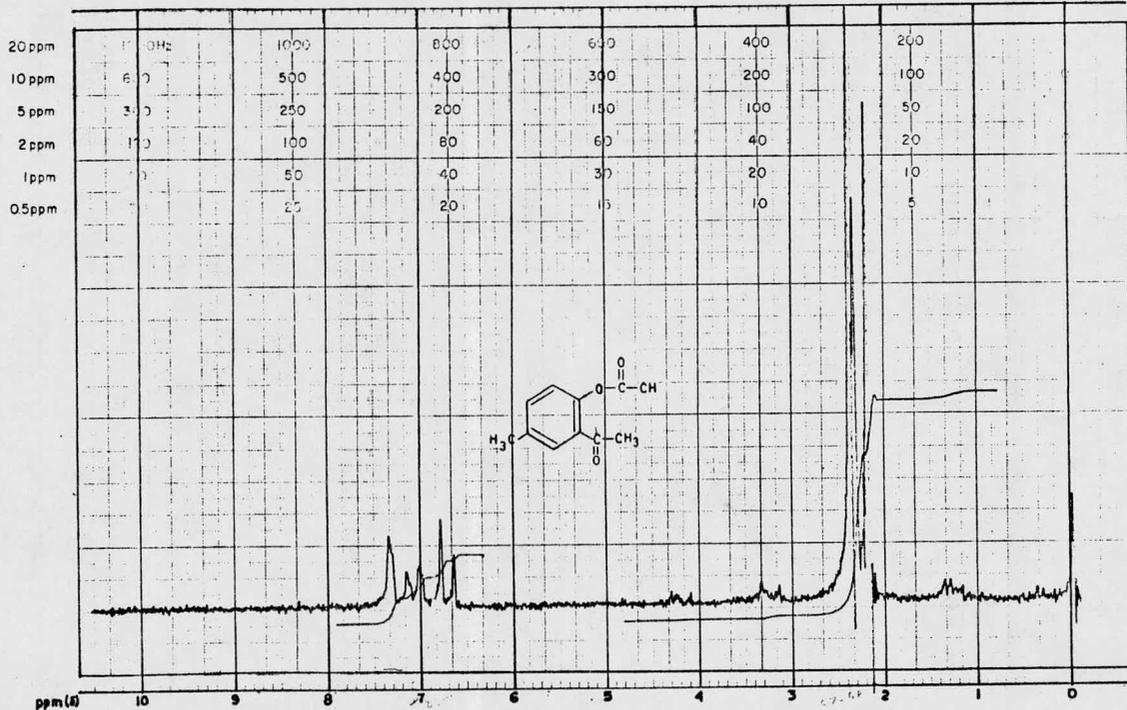
CURVA Nº 23762  
 CONC. —  
 ESPESOR DE CELDA —  
 REFERENCIA ir

VEL. DE BARRIDO lento  
 RENDIJA ✓  
 COMENTARIOS Pastilla  
 OPERADOR Ch  
 FECHA 5/17/77



SE  
50

MUESTRA	EP-3	CURVA N°	23762	VEL. DE BARRIDO	rap	OPERADOR	Ch
ORIGEN	Dr. J. Reyes	CONC.	—	RENDIJA	N	FECHA	3/8/77
SOLVENTE	KBr	ESPEJOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	partilla		
		REFERENCIA	air				



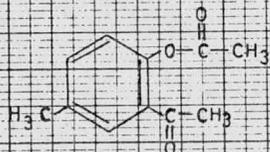
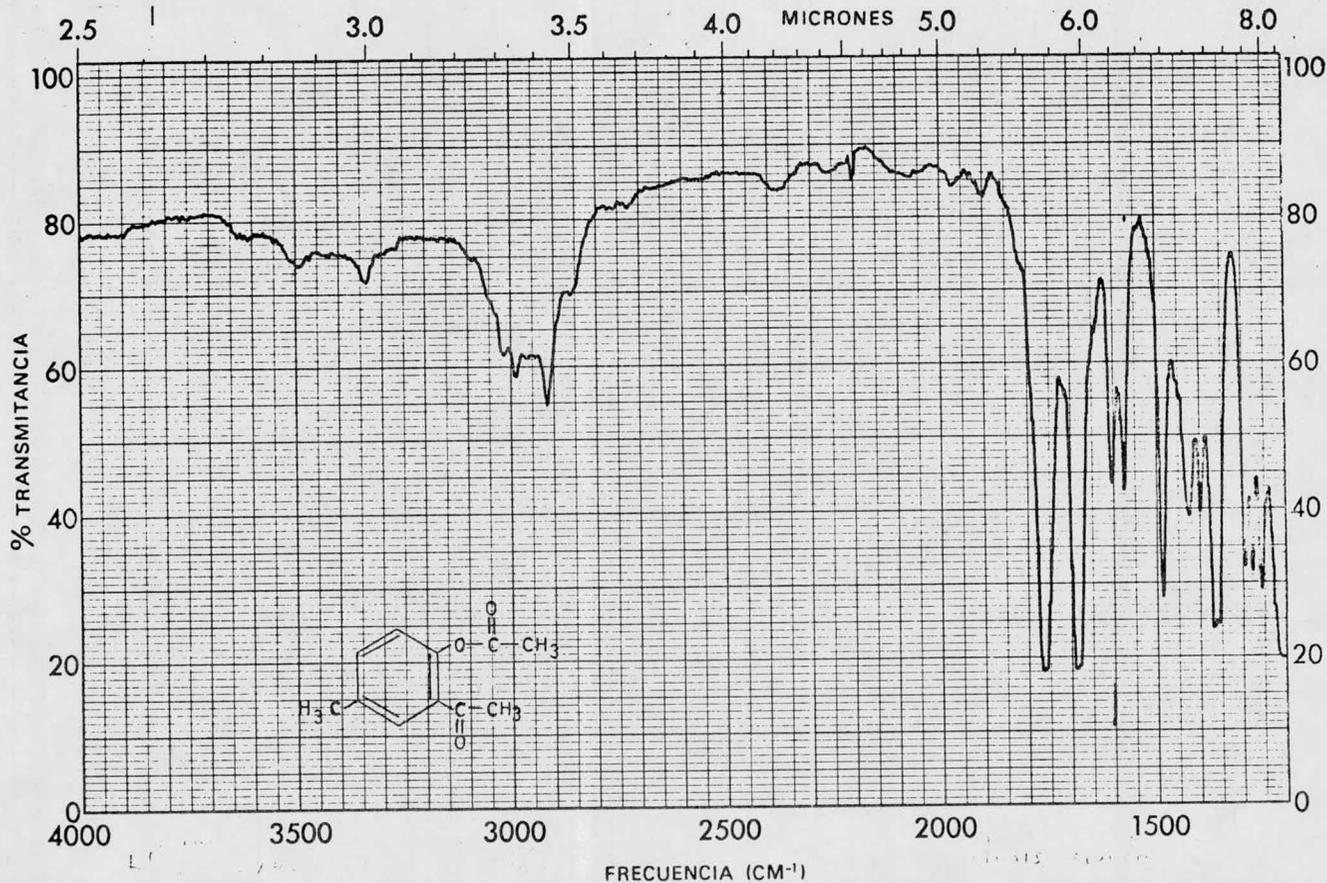
AMPLITUD 100  
 FILTRO 01 seg  
 RF ar mG

TIEMPO DE BARRIDO 1 min  
 CAMPO BARRIDO 10 ppm o Hz  
 FUERA DE CAMPO - ppm o Hz

MUESTRA:  
CC(=O)c1cc(C)ccc1C(=O)O  
 DISOLVENTE CDCl3

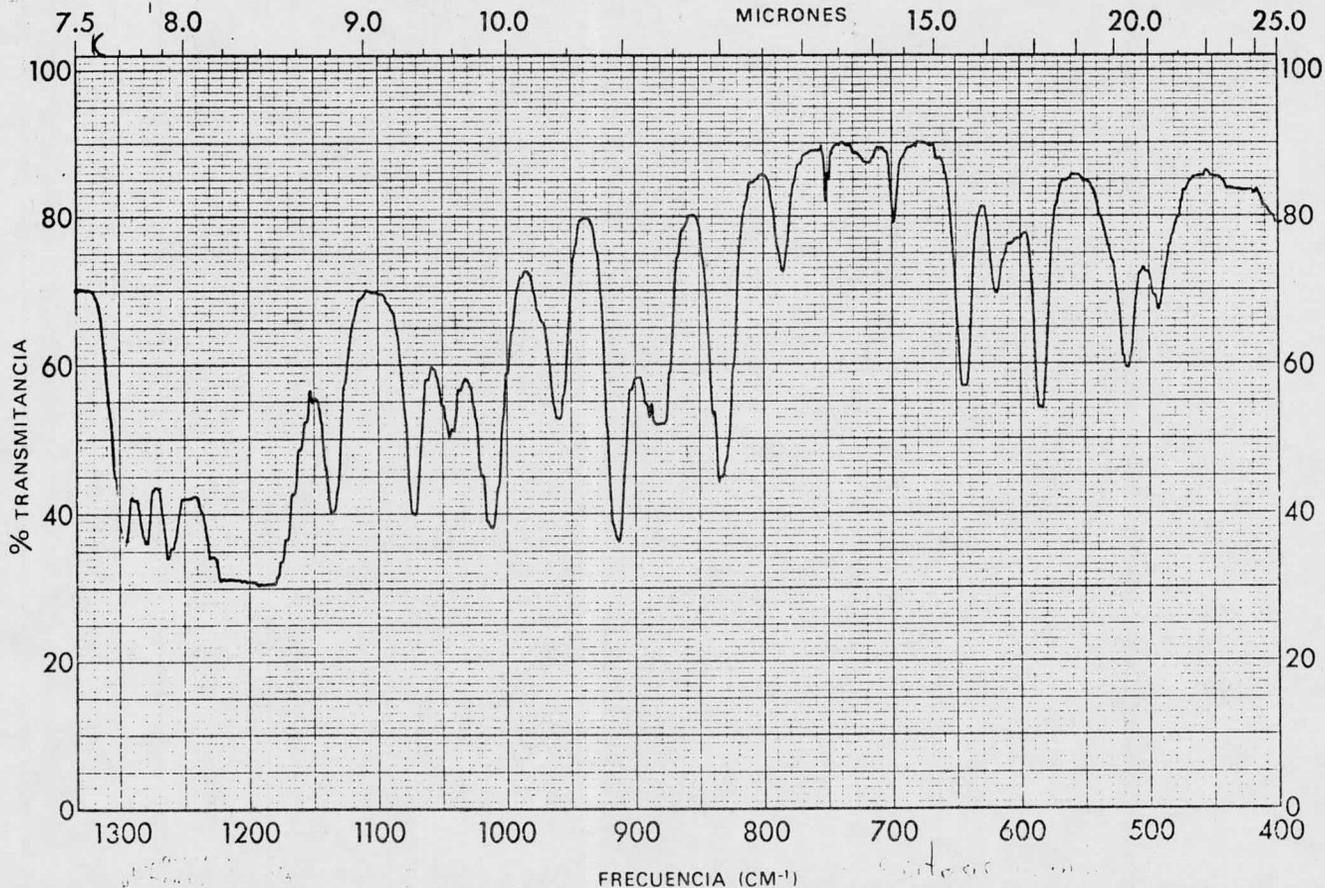
OBSERVACIONES:  
Redu - 18 ppm  
Redu - 12 ppm

OPERADOR Tini  
 FECHA 6-11-73  
 ESPECTRO No. 4350  
 PROCEDENCIA Dr. Rojas

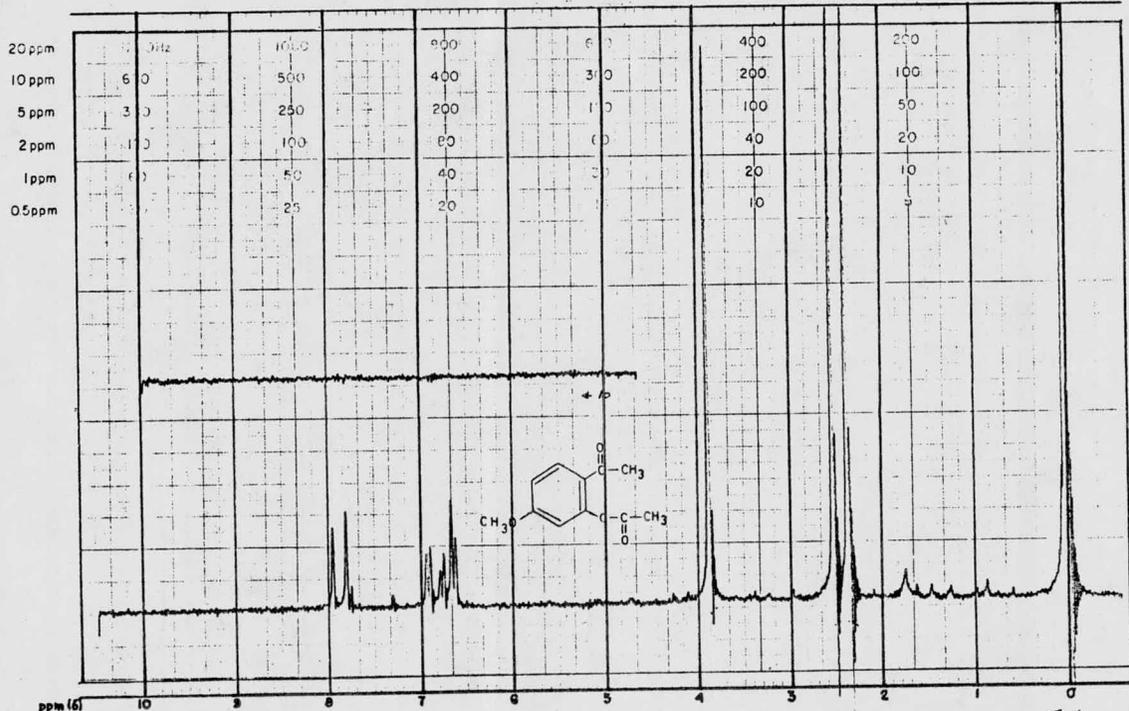


FQ  
L  
AM

MUESTRA	Ac-2b	CURVA Nº	23660	VEL. DE BARRIDO	Auto	OPERADOR	Ch
ORIGEN	D. Puy	CONC.	—	RENDIJA	1/1	FECHA	12/11/72
SOLVENTE	—	ESPOSOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	pelucos		
		REFERENCIA	in				



MUESTRA <i>Ac-26</i>	CURVA N° <i>23660</i>	VEL DE BARRIDO <i>scap</i>	OPERADOR <i>Ch</i>
ORIGEN <i>Dr. Reyes</i>	CONC. <i>-</i>	RENDIJA <i>U</i>	FECHA <i>17/IX/77</i>
SOLVENTE	ESPESOR DE CELDA <i>-</i>	COMENTARIOS <i>Felicitación</i>	
	REFERENCIA <i>nil</i>		



AMPLITUD 800

FILTRO 0.1 seg

RF 0.05 mG

TIEMPO DE BARRIDO 1 min

CAMPO BARRIDO 10 ppm o Hz

FUERA DE CAMPO \_\_\_\_\_ ppm o Hz

MUESTRA: COc1ccc(C(=O)C)c(C)c1

DISOLVENTE CDCl3

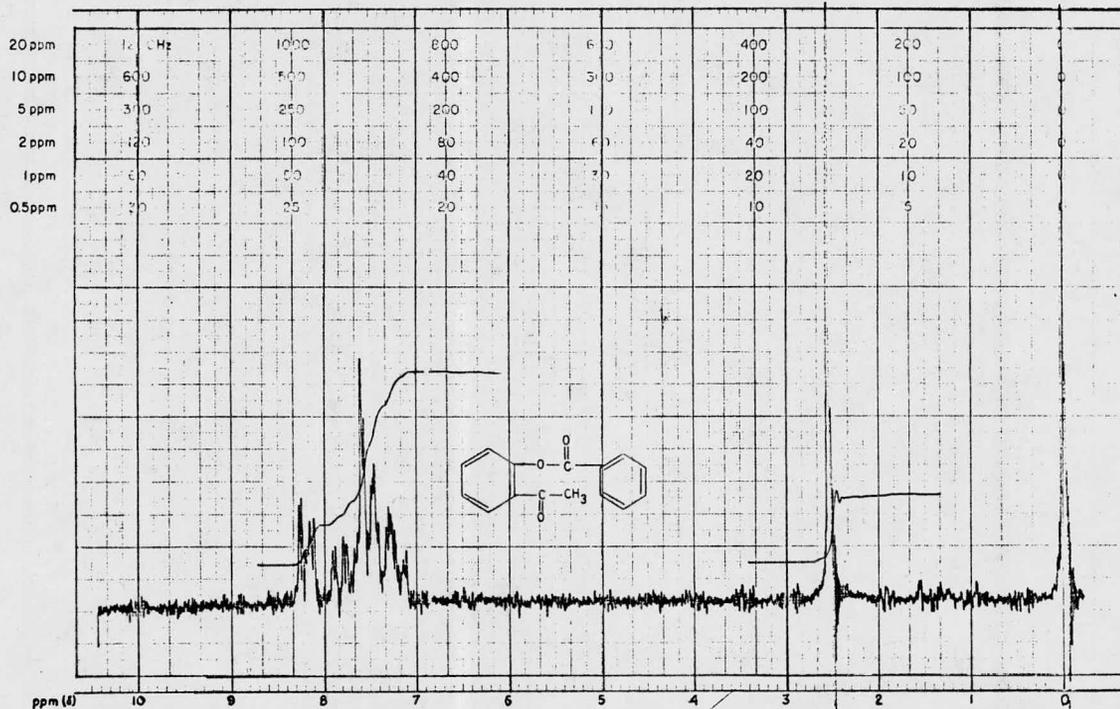
OBSERVACIONES:  
nacl + D2O

OPERADOR [Signature]

FECHA 24 X-72

ESPECTRO No 44 P1

PROCEDENCIA Dr. Reyes



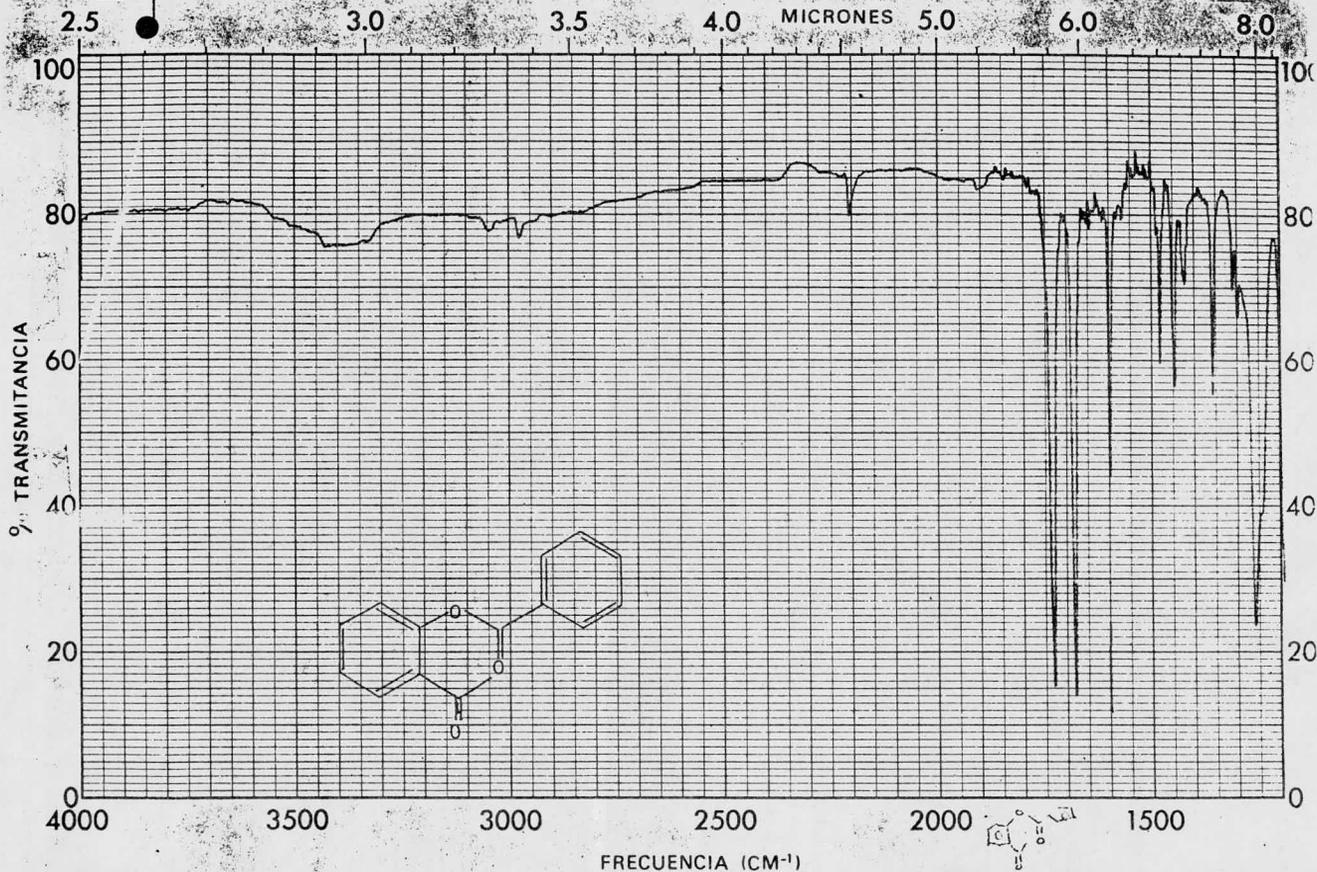
AMPLITUD 80°  
 FILTRO 0.1 seg  
 RF 0.65 mG

TIEMPO DE BARRIDO 5 min  
 CAMPO BARRIDO 10 ppm o Hz  
 FUERA DE CAMPO \_\_\_\_\_ ppm o Hz

MUESTRA 0-2-Ar  
 DISOLVENTE CDCl<sub>3</sub>

OBSERVACIONES:  
nude - 15 ppm.  
nude - 200

OPERADOR Jinc  
 FECHA 9-11-77  
 ESPECTRO No 3956  
 PROCEDENCIA St. Boy



505E

MUESTRA <u>B02</u>	CURVA N° <u>2288P</u>	VEL DE BARRIDO <u>1cm/s</u>	OPERADOR <u>Ch</u>
ORIGEN <u>Sergio Reyes</u>	CONC. <u>—</u>	RENDIJA <u>N</u>	FECHA <u>6/10/77</u>
SOLVENTE <u>KOH</u>	ESPESOR DE CELDA <u>—</u>	COMENTARIOS <u>Pastilla</u>	
	REFERENCIA <u>anal</u>		



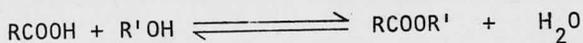
MUESTRA	BO <sub>2</sub>	CURVA N°	2288P	VEL. DE BARRIDO	50P	OPERADOR	Ch
ORIGEN	Jorge Reyes	CONC.	—	RENDIJA	N	FECHA	6/10/77
SOLVENTE	KBx	ESPEJOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	Fasteth		
		REFERENCIA	nil				

#### IV.- D I S C U S I O N

En este capítulo se describen algunos factores importantes en la esterificación de fenoles y también la reacción de epoxidación la cuál ocurrió en una forma distinta a lo informado en la literatura química.

### ESTERIFICACION DE FENOLES

En una esterificación de Fischer - Speier como la siguiente:



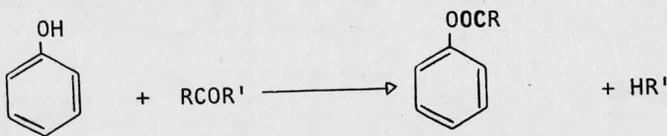
La constante de equilibrio está definida por la ecuación:

$$K = \frac{|\text{RCOOR}'| |\text{H}_2\text{O}|}{|\text{RCOOH}| |\text{R}'\text{OH}|}$$

Según el mecanismo planteado, la formación del agua depende de la cantidad de protones en el medio, es decir de la disociación del ácido orgánico.<sup>(24)</sup>

El grado de esterificación o sea la magnitud de K, depende aunque no en una forma directa de el  $K_a$  del ácido a esterificar.

En el caso de esterificación con anhídridos o halogenuros de ácido, la reacción que ocurre es como sigue:



donde R' = halógeno o RCOO

En estos casos el grado de esterificación depende de la actividad que presenta el fenol como nucleófilo. Mientras más ácido es un fenol, el ión fenolato correspondiente es menos básico (base conjugada débil) y por lo tanto un nucleófilo débil. Esto puede observarse en los mecanismos de reacción expuestos en el capítulo II de este trabajo.

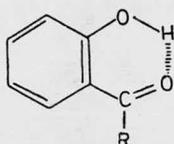
Sin embargo existen otros factores que no se encuentran directamente ligados a la actividad como nucleófilo que presenta el fenol pero sí a la acidéz de éste, como por ejemplo la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares, los cuáles restan labilidad al protón.

Dentro de los factores que sí afectan la fuerza como nucleófilo que presenta cualquier ión fenolato y que también afecta a la acidéz del protón, es la influencia debida a los sustituyentes que se encuentran en el anillo. Como regla general los sustituyentes que aumentan la densidad electrónica en el anillo aromático (orientadores O-P en S.E.) disminuyen la acidéz de los fenoles y de los ácidos carboxílicos aromáticos mientras que los que producen deficiencia electrónica (orientadores M) aumentan la acidéz de ambos tipos de compuestos.

En este trabajo los fenoles esterificados presentan sustituyentes en la posición orto, además de otros, cuyo efecto en el anillo es el de atraer electrones con lo cuál incrementan la acidéz, pero también tienen la propiedad de formar puentes de hidrógeno que dan lugar a la formación de una estructura cíclica de

seis miembros plana y perfectamente estable con la cuál el fenol retiene a su protón:

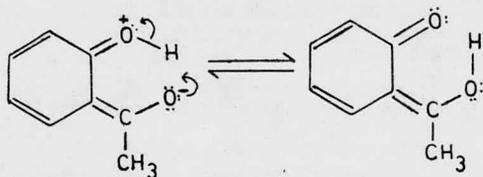
FIG. 17



Aunque aparentemente se trata de dos fenómenos en competencia, realmente es un solo efecto pues uno sucede como consecuencia del otro.

En el caso de la o-hidroxiacetofenona se observa que una de las contribuciones a la estructura resonante es aquella en que el carbonilo cetónico se encuentra en la forma enólica formando una doble ligadura con un átomo del anillo aromático. Lógicamente al conjugarse todas las dobles ligaduras se produce la siguiente estructura:

FIG. 18



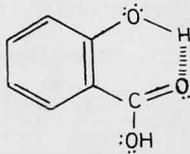
esto propicia un debilitamiento del enlace entre el oxígeno fenólico y el protón facilitándose su desprendimiento sin embargo, la polarización del grupo carbonilo en esta estructura intensifica la fuerza del puente de hidrógeno y el efecto neto es una pérdida

dida de acidéz.

Desgraciadamente el  $K_a$  de la o-hidroxiacetofenona no está reportado y estas consideraciones no pueden verificarse.

En el caso del ácido salicílico el fenómeno es similar pero tiene una complejidad mayor ya que existe también el protón carboxílico. La formación del puente de hidrógeno da lugar a la formación de una estructura cíclica como la siguiente<sup>(25)</sup>:

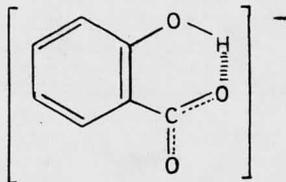
FIG. 19



El carbonilo tiene una  $\delta^+$  que disminuye la densidad electrónica en el anillo, con lo cuál el enlace del protón del grupo hidroxilo se debilita.

Dado que el protón carboxílico es más ácido que el fenólico se produce, en primer lugar y en un medio apropiado, el ión carboxilato, el cuál forma un enlace intramolecular que lo estabiliza<sup>(26)</sup>.

FIG 20



La gran estabilidad de éste ión le confiere acidéz al protón carboxílico, pero anula la del fenólico.

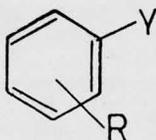
Desafortunadamente el segundo  $K_a$  del ácido salicílico no es tá reportado y lo anteriormente dicho no queda comprobado. Sin embargo se puede concluir que los grupos acetilo y carboxilo que se encuentren la posición orto de cualquier fenol, restarán acidéz al protón.

Cuando los sustituyentes mencionados se encuentran en la posición para, se observa un aumento neto en la acidéz.

En el caso de los sustituyentes que intensifican la densidad electrónica en el anillo, se sabe que la acidéz del fenol no disminuye notablemente pues la contribución de estos grupos para desestabilizar al ión fenolato es pequeña, lo cuál se puede observar si se analizan los valores de  $K_a$  de fenoles sustituidos por dichos grupos.

Hammet<sup>(27)</sup> ha elaborado una ecuación que relaciona en una forma cuantitativa la reactividad de una cadena "Y" con los sustituyentes en el anillo aromático de la fórmula siguiente:

FIG. 21



La ecuación de Hammet se expresa como sigue:

$$\log(K/K^\circ) = \sigma\rho$$

en la cuál  $K$  y  $K^\circ$  son las constantes de equilibrio del compuesto sustituido y sin sustituir respectivamente. La literal  $\sigma$  es una constante que depende de la naturaleza del sustituyente  $R$  y de la posición en que se encuentra y el término  $\rho$  es una constante específica para cada reacción y depende de las condiciones de la misma y de la naturaleza de la cadena "Y".

Con esta ecuación se obtienen datos confiables cuando el sustituyente  $R$  está en las posiciones meta y para.

Cuando el efecto estérico de los sustituyentes en una molécula aromática afecta en gran proporción la reactividad de ésta, como en el caso de sustituyentes en la posición orto, la ecuación deja de ser aplicable.

Además de poder inferir la reactividad de moléculas aromáticas sustituidas, como por ejemplo la acidéz de ácidos y fenoles, se pueden también estimar constantes de reacción que no han sido medidas experimentalmente lo cuál facilita el desarrollo de la investigación. Un ejemplo de esto es un estudio realizado por Ferst<sup>(28)</sup> en el cuál analiza el efecto de los sustituyentes metilo y metoxi en la hidrólisis de ésteres del ácido salicílico. También en dicho trabajo el autor concluye un mecanismo para dicha reacción basándose en datos cinéticos obtenidos a partir de la ecuación de Hammet.

En ésta tesis los sustituyentes que aumentan la densidad electrónica en el anillo son el grupo metilo y metoxi. La acción

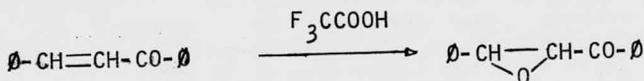
de éstos sustituyentes es más notable en las posiciones orto y para, lo cuál es de esperarse por la distribución de carga en el anillo.

En base a todos estos planteamientos se puede estimar la acción de los fenoles y deducir el grado de esterificación en una forma relativa.

### EPOXIDACION DE LA CETONA $\alpha,\beta$ -INSATURADA.

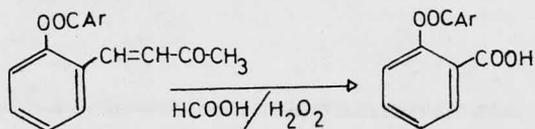
La epoxidación de compuestos llamados chalconas ha sido reportada utilizando ácido perbenzóico<sup>(29)</sup>, el rendimiento de ésta reacción es bajo debido a que la doble ligadura de estos compuestos está conjugada con el carbonilo cetónico por un extremo y por el otro con el anillo aromático, por lo cuál está desactivada para la epoxidación. Sin embargo el rendimiento se mejora al utilizar un oxidante más enérgico como el ácido trifluorperacético<sup>(30)</sup>:

FIG. 22



La reacción de epoxidación de la 4((o-benzoiloxi)fenil)-3-buten-2-ona ocurrió en una forma diferente; ya que en vez de obtener el epóxido, se obtuvo el ácido correspondiente:

FIG. 23



El ácido perfórmico utilizado en la epoxidación reúne las siguientes características<sup>(31)</sup>: Es inestable por lo que es necesario prepararlo "in situ", mezclando ácido fórmico y peróxido de hidrógeno 30-90%. Reacciona rápidamente y puede utilizarse en cantidades estequiométricas.

Debido a la acidéz del ácido fórmico, el epóxido se abre inmediatamente y se obtiene un diol vicinal o un alfa hidroxifor-  
miato, dependiendo de la concentración.

En la epoxidación de la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona es necesario resaltar lo siguiente:

- a)- El peróxido de hidrógeno estuvo en exceso durante las 60 hrs. de reacción.
- b)- No se aisló ningún producto intermediario.
- c)- El rendimiento fué de 25% y no se detectaron otros productos utilizando cromatoplasas.

Tomando en cuenta las condiciones de epoxidación utilizadas, las características del ácido perfórmico y las observaciones realizadas en la reacción se concluye lo siguiente:

1)- El peróxido de hidrógeno tiene un papel decisivo en la oxidación de la doble ligadura puesto que cuando se utiliza tan só lo ácido perbenzóico, en la epoxidación de chalconas, el resultado es diferente.

2)- El bajo rendimiento obtenido se debe a la desactivación de la doble ligadura.

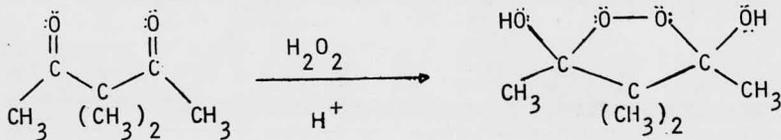
3)- El o los productos intermediarios probables son inestables ya que no fueron detectados en la mezcla de reacción y lo más probable es que éstos sufran la oxidación hasta la formación del ácido.

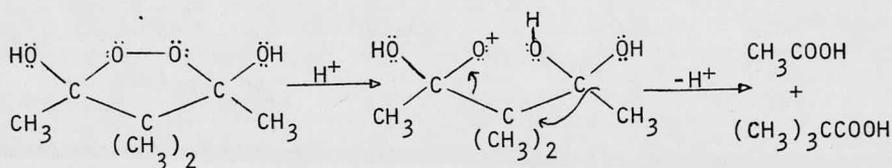
4)- El epóxido es un compuesto esperado en la oxidación de la cetona usada.

5)- La presencia de ácido fórmico provoca que el epóxido formado no pueda permanecer como tal en el medio de reacción y por lo tan to resulta muy difícil su aislamiento<sup>(31)</sup>. Es muy probable que el epóxido se haya hidrolizado para formar un diol vicinal.

La obtención de ácidos orgánicos utilizando peróxido de hidrógeno ha sido reportada por Payne<sup>(32)</sup> y Zavialov<sup>(33)</sup> los cuáles parten de una β-dicetona; Para explicarlo plantéan la formación de una estructura cíclica de 5 miembros, con un enlace peróxido:

FIG. 24



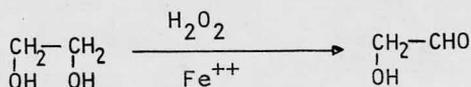


El mecanismo anterior no está comprobado pues ninguno de los autores hizo algún intento por aislar el intermediario cíclico.

No se encuentran reportadas reacciones de epóxidos ni de dioles con peróxido de hidrógeno en las cuáles se obtenga el ácido, pero sí existen referencias de oxidaciones en las que se producen compuestos carbonílicos que, en el caso de la 4-((o-benzoiloxi)fenil)-3-butén-2-ona pueden conducir a la formación de una  $\beta$ -dicetona.

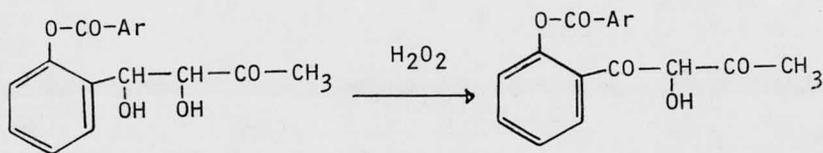
Los dioles presentan con el llamado reactivo de Fenton<sup>(34)</sup> la siguiente reacción:

FIG. 25



Por una reacción similar se podría obtener a partir del diol posiblemente formado después de la epoxidación, un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico:

FIG. 26



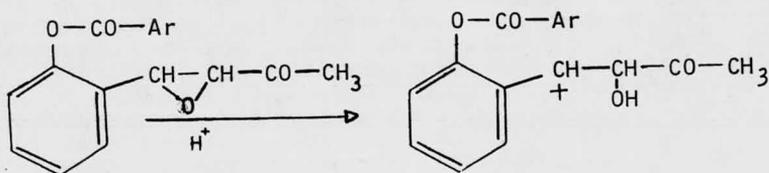
Pero tendría que suceder en ausencia del ión  $Fe^{++}$  que no se encontraba en el medio de reacción.

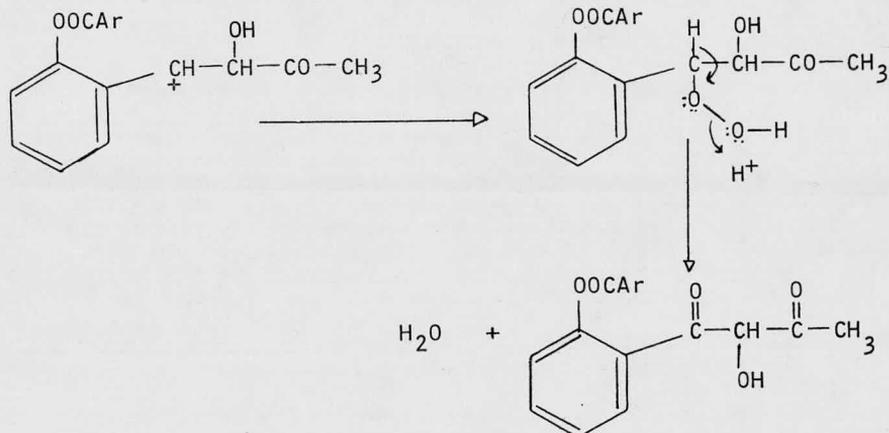
En el caso de los epóxidos, se encuentra reportada una reacción con chalconas<sup>(35)</sup> pero el reactivo es ácido sulfúrico o  $BF_3$  en lugar del peróxido de hidrógeno, también se obtiene un compuesto  $\beta$ -dicarbónico.

Estos son los fundamentos para proponer la formación de una  $\beta$ -dicetona que se oxida hasta la obtención del ácido con peróxido de hidrógeno.

También puede proponerse en agua oxigenada y mediante el mecanismo conocido de los peróxidos<sup>(36)</sup>, la formación de una  $\beta$ -dicetona de la siguiente manera:

FIG. 27





Para plantear esto se toman en cuenta los estudios realizados sobre los mecanismos de hidrólisis de epóxidos en medio ácido y considerando los efectos estérico e inductivo de los sustituyentes en la doble ligadura inicial<sup>(31)</sup>.

También se estudia en éstos términos la estabilidad del ión propuesto al abrirse el epóxido por protonación del oxígeno, quedando la carga soportada en un átomo de carbono adyacente al anillo aromático y no en el carbono alfa al carbonilo cetónico el cuál tiene una carga parcial positiva debida a la polarización del grupo fucional.

Los reactivos nucleofílicos que se encuentran en el medio están en competencia para unirse con el átomo de carbono cargado positivamente; dependiendo de que especie nucleofílica ataque al ión, el producto será diferente.

Dadas las concentraciones utilizadas de peróxido de hidrógeno, el ácido perfoímico se produce en pequeña cantidad y por lo tanto la probabilidad de que se forme un hidroxiformiato es baja.

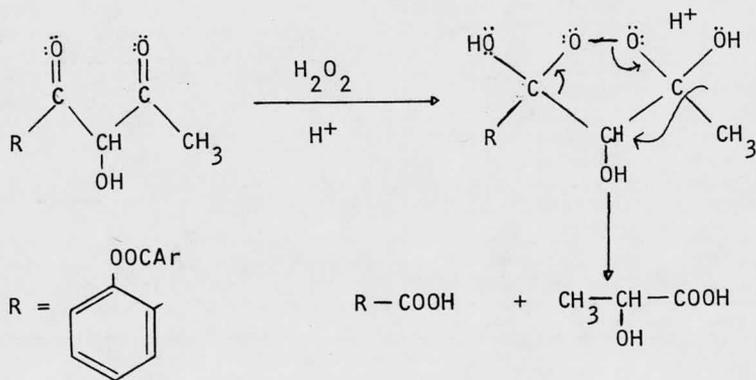
El nucleófilo más abundante es el agua, sin embargo el peróxido de hidrógeno tiene un gran carácter nucleofílico dada la naturaleza de la molécula, lo cuál le confiere una gran afinidad por el ión carbonio formado y la probabilidad de su ataque aumenta.

Un apoyo más a la proposición de que la  $\beta$ -dicetona es un intermediario en ésta reacción, es el hecho de que la condiciones de concentración y temperatura son muy similares en la epoxidación y en la oxidación de las  $\beta$ -dicetonas<sup>(33)</sup>.

La  $\beta$ -dicetona cuya formación se ha tratado de explicar a partir del epóxido y del diol y por medio de tres vías diferentes es la única conexión reportada entre la doble ligadura y la oxidación para obtener el ácido en presencia de peróxido de hidrógeno.

La reacción ocurriría entonces de la siguiente manera:

FIG. 28



Desgraciadamente el resto de la cadena es un compuesto de ba  
jo peso molecular y soluble en agua, en este caso ácido láctico,  
su aislamiento hubiera constituido un apoyo en la búsqueda del ca  
mino seguido por la presente reacción.

## V.- CONCLUSIONES

- 1)- Se prepararon y purificaron los siguientes compuestos en una cantidad suficiente para su evaluación farmacológica

Acetato del ácido 5-metoxisalicílico.

Acetato del ácido 3-metilsalicílico.

Benzoato del ácido salicílico.

Acetato de la 2-hidroxi-5-metilacetofenona.

Acetato de la 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona.

Benzoato de la 2-hidroxiacetofenona.

- 2)- Todos los compuestos preparados presentaron actividad como anticoagulantes.

- 3)- Se describe una reacción no informada en la literatura para dobles ligaduras conjugadas con un anillo aromático y un grupo carbonilo cetónico en un sistema equivalente a las  $\beta$ -dicetonas, con peróxido de hidrógeno en medio ácido

VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1)- Harrison, T. & Harrison, S., Compendium of Organic Synthetic Methods. John Wiley & Sons, Inc. 1971.
- 2)- Harrison, T. & Harrison, S., Compendium of Organic Synthetic Methods. Vol. II, John Wiley & Sons. Inc. 1974.
- 3)- Wagner, R., Synthetic Organic Chemistry., John Wiley and Sons., Inc. 1969.
- 4)- Denney, R., Synthetic Organic Reactions. p. 187 - 190. Butterworth & Co., London 1969.
- 5)- Fieser, L. & Fieser, M., Química Orgánica Superior., p. 496-497. Tomo I Madrid 1966.
- 6)- Ciampa, G., Ann. Chim. (Rome), 54. 975, 1964.
- 7)- Seymour, R., General Organic Chemistry., p. 46 - 49 Barnes & Noble. Canadá, 1971.
- 8)- Fieser, L. & Fieser, M. Experiments in Organic Chemistry. Chap. 48 p. 260 - 1 Ed. Reverté Madrid 1967.
- 9)- Organic Synthesis Collection., Vol. IV p. 478 - 9 John Wiley & Sons. Inc. 1963.
- 10)- Bergman, & Dangschat, Ber. 52 379, 1919.
- 11)- Denney, R., Named Organic Reactions., p. 86 - 8 Butterworth & Co., London 1969.

- 12)- Cremlyn, J. & Still, R., Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry., Heinemann Educational Books Ltd. London 1967.
- 13)- Einhorn, A., Rothlauf, L & Seuffert, R., Ber. 44, 3309 1911.
- 14)- Guzmán, G. Tesis Profesional: Síntesis de Esteres del Acido Salicílico. 1977.
- 15)- Currié, T & Russell, A., A New Method for the Synthesis of Depsides., J. Chem. Soc. 2263, 1932,
- 16)- Denney, R., Named Organic Reactions., p. 47 - 50, Butterworth & Co. London 1969.
- 17)- Fieser, L. & Fieser, M., Reagents in Organic Synthesis. Tomo I p. 136 - 7, John Wiley & Sons, Inc. 1967.
- 18)- March, J. Advanced Organic Chemistry. Chap. 15 p. 619. Mc. Graw Hill 1967.
- 19)- House, Modern Synthetic Reactions. Chap. 6, p. 307. W. A. Benjamin Inc. 1972.
- 20)- March, J., Advanced Organic Chemistry. Chap. 10, p. 302, 308 Mc. Graw Hill 1967.
- 21)- House, Modern Synthetic Reactions. W. A. Benjamin Inc. 1972.

- 22)- Smith, L & Cristol, S., Química Orgánica., Cap. 27, p. 580 - 1  
Ed. Reverté Mexicana S.A. 1970.
- 23)- Ciampa, G., Ann Chim., 54, 975, 1964.
- 24)- Seymour, R., General Organic Chemistry., Barnes & Noble  
Canadá 1971.
- 25)- Sykes, .P., Mecanismos de Reacción en Química Orgánica.  
Cap. III, p. 80 - 2. Ed. Martínez Roca.S.A. Madrid 1973.
- 26)- Smith, L. & Cristol, S., Química Orgánica., Cap. 10 p. 223.  
Ed. Reverté Mexicana S.A. 1970.
- 27)- Haffe, Chem. Reviews. A Reexamination of the Hamett's Equation  
53, 191, 1953.
- 28)- Fersth, K., J. Am Chem. Soc. 89, 19, 4853.
- 29)- Rodd's, Chemistry of Carbon Compounds. Vol IIIIf Aromatic com--  
pounds, polibenzenoid hydrocarbons & their derivatives.  
p. 260 - 2 S. Coffey., 2nd Ed.
- 30)- Emmons, A. J. Am Chem. Soc. 77, 89, 1955.
- 31)- Swern, D., Epoxidation and Hidroxilation with peracids.  
Organic Reactions 7, 378, 1963.
- 32)- Payne, G., Reactions of Hidrogen Peroxides X Oxidative Rearran-  
gments with certain beta-diketones. J.Org. Chem. 26, 4793 61
- 33)- Zavialov , Hidrogen Peroxides Cleavage of 2-formyl cicloalka-

ones and their derivatives. Tetrahedron, 20, 2740, 1964.

34)- Rodd's. Chemistry of Hydrocarbon Compounds. Vol. I. Dihydric Compounds their derivatives and oxidation products. p. 20. S. Coffey., 2nd ed.

35)- House, C., J. Chem. Soc. 76, 1235 1954.

36)- March, J., Advanced Organic Chemistry. Cap. 15, p. 623. Mc Graw Hill 1967.