



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Síntesis de 3,5-dialquil-4-hidroxi-benzaldoximas.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

JUAN ALBERTO MEDINA DOMINGUEZ

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INTRODUCCION.

Las civilizaciones humanas han fundamentado sus avances desde la prehistoria al obtener sus alimentos en cantidades suficientes para mantener su crecimiento y desarrollo cultural. En el presente siglo la lucha por aumentar la producción de alimentos ha obligado al hombre a tratar de controlar las plagas y acabar con las malas hierbas, de aquí que, se busquen nuevos compuestos sintéticos o naturales para hacerlo. En la práctica el termino herbicida, se emplea para todas las sustancias químicas usadas para matar las plantas clorofilicas. Frecuentemente los herbicidas se emplean en los cultivos cuando su toxicidad es despreciable, o al menos pequeño en comparación con los beneficios que resultan de la inhibición del crecimiento de las plantas indeseables. Las sustancias químicas capaces de causar estos efectos se llaman herbicidas selectivos. Aunque bajo técnicas distintas de uso, los mismos compuestos pueden servir como esterilizantes del suelo.

Estos productos químicos matan las plantas mediante una desecación directa o por la absorción y transposición en la planta, en virtud de los cuales se perturba el equilibrio bioquímico del vegetal.

Los mecanismos específicos de acción de los distintos herbicidas son poco entendidos pero constituyen un campo fecundo de estudio.

Los productos químicos para tener efecto mortífero deben penetrar en las plantas y pueden hacerlo por las superficies de las hojas, por los tallos leñosos o por las raíces mediante un mecanismo osmótico. Las características botánicas facilitan algunas veces el uso selectivo de herbicidas por medio de la aplicación o la humectación selectiva, aunque el tipo más común y seguro de la selectividad se deriva de las diferencias bioquímicas entre las especies botánicas.

Así mismo en los últimos años ha sido evidente al ser humano que el uso excesivo de los productos químicos causa daños que pueden ser irreversibles, además de inducir resistencia de las malezas a los herbicidas. Por lo que, actualmente a centrado poderosamente su atención hacia la síntesis y el ensayo de nuevas sustancias químicas, para emplearlas como herbicidas con propiedades menos

tóxicas y que sean más degradables y más potentes.

La naturaleza química de los herbicidas varia ampliamente, aunque dentro de un grupo específico de compuestos, es común que haya una íntima correlación entre la estructura molecular y su actividad biológica.

El objetivo de éste trabajo fué la síntesis de 3,5-dialquil-4-hidroxi-benzaldoximas y compuestos con estructuras semejantes para caracterizarlos como herbicidas y puedan ser producidos en México, ya que la mayoría de los herbicidas de consumo en el país han sido desarrollados y probados en países como Alemania, E.E.U.U., Japón y otros.

El trabajo de síntesis en Química Orgánica en los últimos años, pese al avance logrado por el empleo de nuevos reactivos y nuevas metodologías que han favorecido la síntesis estereoselectiva con el uso de reactivos organometálicos, no obstante en muchos casos en los procesos industriales se siguen utilizando los métodos de síntesis tradicionales. Aquí se describe la preparación de dos productos que se pueden emplear como herbicidas, además se espera que sean menos tóxicos ya que como se ha dicho es motivo de preocupación por sus efectos a largo plazo y por la contaminación que causan a suelos y aguas.

De los años 78's en adelante, investigadores japoneses han descrito nuevas síntesis para simplificar los procesos de preparación de alquilfenoles, así mismo los dialquil fenoles han sido probados como herbicidas pero además tienen otros usos como intermediarios para la preparación de fármacos y polímeros. En medicina se han probado como antihelmínticos, antirreumáticos y germicidas. Las síntesis que se describe en esta tesis es a partir de un compuesto barato y fácil de obtener como el p-cloro fenol y el 2,6-xilenol.

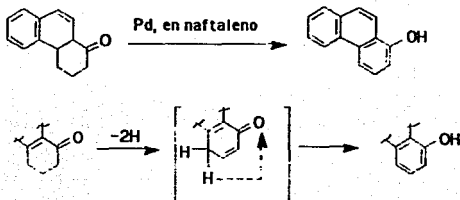
También se preparó un derivado del benzofurano que tiene un átomo de cloro en la misma posición que los compuestos anteriores (ver esquema 4), pero con la diferencia de que éste compuesto es cíclico y también se probarán sus propiedades de herbicida, de igual manera que a los productos que se hicieron en éste trabajo (ver esquemas 1 y 2).

ANTECEDENTES.

Métodos de síntesis de fenoles.

Los métodos generales para sintetizar fenoles son dos: la fusión alcalina de un sulfonato y la hidrólisis de una sal de diazonio. Ambas reacciones permiten obtener un fenol a partir de un hidrocarburo mediante una sulfonación o una nitración inicial. Un tercer método, consiste en la hidrólisis alcalina de un halogenuro de alquilo, se emplea industrialmente para fabricar el fenol a partir del clorobenceno. La operación se realiza a temperaturas y presiones elevadas pero puede aplicarse en condiciones ordinarias a los derivados polinitrados de los halogenuros aromáticos que poseen una gran reactividad. El método rara vez se utiliza en el laboratorio de investigación pero en ciertos casos puede rendir un buen resultado.

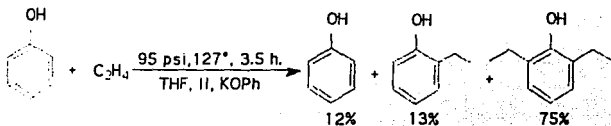
Un cuarto procedimiento igualmente eficaz en ejemplos específicos, consiste en la deshidrogenación de una cetona hidroaromática del tipo de la ciclohexanona. Semejantes deshidrogenaciones pueden llevarse a cabo en presencia de catalizadores de paladio o de platino con azufre o selenio. Probablemente la reacción se desarrolla eliminándose dos átomos de hidrógeno y dando una forma cetónica con estructura dihidrobencenoide inestable que se isomeriza transformándose en el fenol.



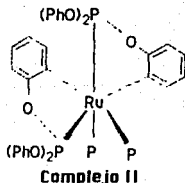
Preparación de 2,6-dialquil fenoles.

La preparación de 2,6-dialquilfenoles¹ por alquilación directa se dificulta en el laboratorio a menos que haya en el anillo aromático un sustituyente en la posición 4 y tengan grupos orientadores a orto; por lo tanto para preparar los 2,6-dialquilfenoles es mejor hacerlos siguiendo una serie de reacciones tomando en cuenta estos sustituyentes.

En la literatura se ha descrito el empleo de sustituyentes en posición orto al fenol, los metales catalizan la formación de enlaces C-C de alquenos con el anillo fenólico en forma directa. Esta reacción procede en ocasiones con un 100% de selectividad para la posición orto.



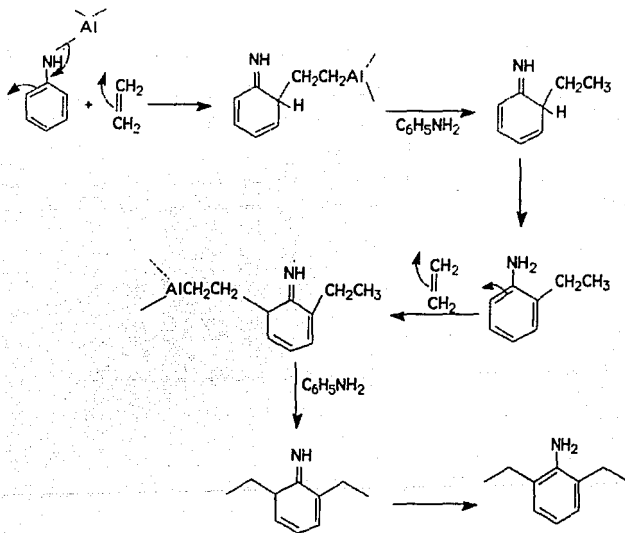
donde II (Ph-P(OPh)_3) es:



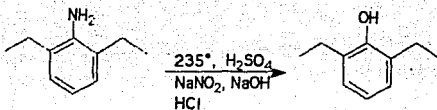
Los complejos de coordinación de Rutenio o-fenólicos reaccionan con el etileno para formar productos fosfito o-metalados. El complejo II y KOPh son co-catalizados lo que favorece la etilación selectiva orto del fenol con etileno².

Otra forma de preparar el 2,6-dietilfenol es a partir de anilina y de

aquí a 2,6-dietililanilina³ y etileno. Un mecanismo propuesto es el siguiente:

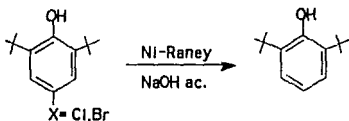


Después de que se obtuvo la 2,6-dietililanilina se calienta a 235-236°, se adiciona ácido sulfúrico acuoso, se enfría y se adiciona nitrito de sodio acuoso para que a través de la sal de diazonio se forme el fenol, los compuestos fenólicos formados son liberados por acidificación.

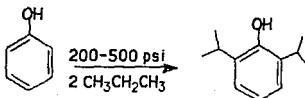


Síntesis de 2,6-diterbutil fenol

Una de las formas de preparar 2,6-diterbutil-fenol^{16,17,18} es como se muestra en la siguiente figura.



Alquilación de fenol con propileno¹⁷

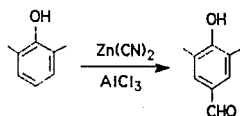


La preparación del 2,6-diisopropil fenol por alquilación directa con propileno a presiones altas.

Síntesis de dialquil hidroxibenzaldehído.

En este trabajo la síntesis de 2,6-dialquil-fenol con sustituyentes variables en 4 se llegó a un intermediario dialquihidroxibenzaldehídico, por ello hacemos unos comentarios sobre la preparación de estos compuestos.

Así pues una de las formas de preparar 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído ^{31,34} (XII) es la siguiente:

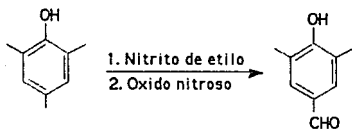


XI

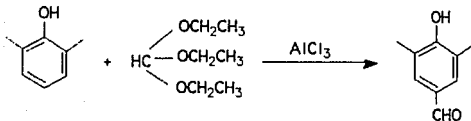
XII

Se hace reaccionar el 2,6-xilenol (2,6-dimetil-fenol) XI con cianuro de zinc haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco en presencia de cloruro de aluminio anhidro y se obtiene XII.

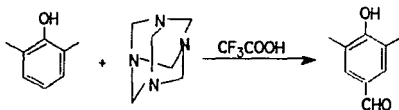
La siguiente reacción muestra el camino para preparar el 4-hidroxi-3,5-dimetil benzaldehído²⁹, haciendo reaccionar mesitol (2,4,6-trimetil fenol) con nitrito de etilo y óxido nítrico, con estas condiciones se oxida solamente el metilo en la posición 4 del anillo.



Otra manera de prepararlo es haciendo reaccionar 2,6-dimetil-fenol con o-formiato de trietilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro para introducir el grupo aldehídico³².



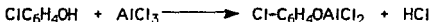
O bien, el 2,6-dimetil fenol se hace reaccionar con hexametilentetramina y ácido trifluoro acético para formar el 2,6-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído²⁵.



Algunas propiedades del 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (p-aldehído-oximesileno): es soluble en agua caliente, poco soluble en agua fría, con una coloración amarilla; en éter y benceno es insoluble.

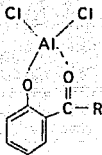
Reacciones de Friedel-Crafts.

La presencia de un oxhidrilo fenólico en una molécula aromática, altera el comportamiento de la sustancia en la reacción de Friedel y Crafts; en efecto, inicialmente el fenol reacciona con el cloruro de aluminio desprendiendo ác. clorhídrico y produciendo una sal cloroaluminica:

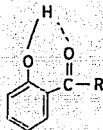


Se consume por tanto, un equivalente del catalizador, necesiándose una cantidad adicional de AlCl_3 para producir la condensación con el cloruro o con el anhídrido del ácido. En estas condiciones se obtienen acilaciones bastante satisfactorias, aunque en otros casos los resultados son pésimos. A veces el resultado negativo se debe a que el grupo cloroaluminico hace disminuir la solubilidad de los disolventes orgánicos, hasta tal punto que es muy difícil conseguir que la sustancia pueda reaccionar. Con objeto de evitar semejantes dificultades se dispone de dos variantes que suelen ser preferidas para efectuar la condensación. Una de ellas consiste en emplear el éter metílico correspondiente y la otra es una modificación del método general, conocida con el nombre de reacción de Fries.

Fries descubrió en 1988 que un derivado acil fenol puede transformarse suavemente en las oxi-cetonas isómeras, *orto* o *para* o más frecuentemente, la mezcla de una y otra, si se trata en caliente con $AlCl_3$. El producto es una sal cloroaluminica, de donde se libera el fenol acidulando con ácido clorhídrico y hielo. Análogamente a la reversibilidad conocida de otras reacciones del tipo de la de Friedel y Crafts, debería deducirse que la formación de la o-oxi-cetona a temperaturas elevadas ha de ser el resultado de una reversión del producto normal *para*-, que vuelva a producir el éster original entrando de nuevo el grupo acilo en la posición *orto*. (ver figura de la siguiente página). En efecto, se sabe que es posible invertir la reacción de Fries por acción de los ácidos y que las p-oxi-cetonas pueden isomerizarse en los compuestos *orto* sin más que calentarlas a temperaturas elevadas con $AlCl_3$. En consecuencia, el isomero *orto* predomina a temperaturas elevadas porque tiene una estabilidad mayor, parece que debe atribuirse la estabilización de esa estructura, antes que la isómera en *para*-, a la formación de un anillo quelatado en el complejo de $AlCl_3$ producido en la reacción. Semejante hipótesis está reforzada por la circunstancia de que las o-oxi-cetonas existen en forma de quelatos y no debe olvidarse que estos anillos se cierran mejor en los derivados metálicos que en los respectivos oxi-derivados. Esas propiedades diferentes como resultado de la presencia o ausencia de anillos de quelato, facilita grandemente la separación de las mezclas que resultan en las reacciones ordinarias de Fries.

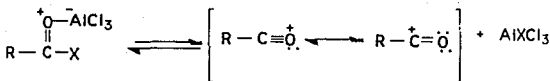
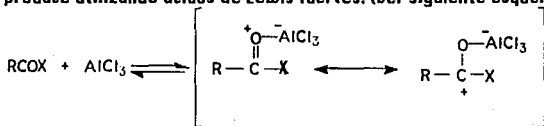


Cloruro de o-aciil-
fenoxi-aluminio



o-oxi-cetona

La reacción de Friedel y Crafts⁴ va por un mecanismo de sustitución en las que el electrófilo es un ion carbonilo que habitualmente se produce utilizando ácidos de Lewis fuertes. (ver siguiente esquema).



La reacción de acilación comprende la sustitución de un grupo acilo RCO- que se deriva de un derivado de ác. carboxílico, casi siempre un haluro de acilo o un anhídrido. El grupo carbonilo de estos derivados de ácido son lo suficientemente básicos para que ocurra la formación de un complejo con ácido de Lewis fuertes del género de cloruro de aluminio, en nuestro caso se formó el p-cloro-acetilfenol III haciendo la reacción a temperaturas elevadas.

Reacción de Clemmensen (Reducción de Cetonas).

Las cetonas obtenidas por síntesis de Friedel y Crafts se transforman en hidrocarburos mediante la reducción de Clemmensen (1913), que es un método particularmente eficaz. Consiste en tratar una cetona con zinc amalgamado y con ácido clorhídrico generalmente a reflujo, lo que da por resultado la sustitución de un átomo de oxígeno carbonílico por dos átomos de hidrógeno. Así por ejemplo la acetofenona produce etil benceno. Combinando la síntesis cetónica de Friedel y Crafts con la reducción de Clemmensen se tiene un valioso procedimiento para sintetizar n-alkil-bencenos que no pueden obtenerse por alcoholación catalítica. El método de Clemmensen es aplicable a la reducción de la mayoría de las cetonas aromática-alifáticas y a numerosas cetonas alifáticas y alicíclicas; frecuentemente pueden emplearse en aquellos casos en que otros métodos de reducción producen los correspondientes carbonilos. Al parecer, la reducción de Clemmensen no se verifica a través de los carbinoles como productos intermedios, pues los alcoholes que podrían constituir semejantes grados intermedios no son afectados por el zinc amalgamado y el ácido clorhídrico. Cuando se trata de reducir cetonas que sean poco solubles en agua, se obtienen mejores resultados agregando un disolvente orgánico miscible con agua, como alcohol, ácido acético o dioxano. Se han obtenido resultados muy favorables empleando tolueno⁵, disolvente no miscible con agua (modificación de Martin, 1936): la cetona se distribuye entre ambas fases quedando la mayor parte en la capa superior del tolueno y disolviéndose en pequeña cantidad en la solución acuosa de ácido clorhídrico que se halla en contacto con el zinc amalgamado⁶. Precisamente la gran dilución a que se encuentra la cetona en dicha fase acuosa es muy favorable para evitar en absoluto la reacción de la reducción dimolecular.

Un método que cumple los mismos fines que la reducción de Clemmensen, si bien por caminos distintos, es la reducción de Wolff-

Kishner^{7,8}, únicamente se menciona pero no se describe ya que no se trabajó de esa manera.

Ambos procedimientos se aplican por lo común a sistemas aromáticos teniendo en cuenta las precauciones usadas. En otras palabras, la reducción de Wolff-Kishner comprende condiciones muy básicas, en tanto que la de Clemmensen se desarrolla en medios ácidos, los grupos funcionales presentes en la molécula deben ser estables en las condiciones elegidas.

Aldehídos Aromáticos.

Los aldehídos aromáticos son importantes intermediarios en la preparación de alquil bencenos y de una amplia variedad de compuestos específicos usados en la industria farmacéutica con diferentes utilidades, usos como saborizantes químicos, colorantes y agroquímicos. Existen varios métodos para la síntesis de los aldehídos aromáticos a partir de toluenos, haciendo la oxidación del carbono del metilo, con oxidantes inorgánicos, oxidación eléctrica/electrocatalítica por transferencia de oxígeno catalítico con algunos donadores de oxígeno. Los más prometedores métodos consisten en una oxidación catalítica con oxígeno molecular, el p-cresol es oxidado con oxígeno molecular al correspondiente p-hidroxi-aldehído en presencia de cantidades catalíticas de cobalto (base de Shiff, rendimiento < 45 %) o cloruro de cobalto (rendimiento 78 % en metanol). Este procedimiento requiere de tiempos largos de reacción⁹.

Usos de los Fenoles.

Los fenoles presentan una amplia variedad de usos por ejemplo, como bactericidas. El desinfectante más antiguo conocido es el mismo fenol, que fué introducido con notable éxito como bactericida quirúrgico, tiene la propiedad de coagular las proteínas y se explica su modo de acción porque altera las proteínas del protoplasma de las bacterias. Teniendo en cuenta que las proteínas del organismo infectado están sujetas al mismo efecto, se comprenderá que el fenol sea una sustancia relativamente tóxica. También resulta tóxico

si se aplica externamente, pues atraviesa la piel con facilidad. A pesar de su toxicidad, el fenol fue usado durante bastante tiempo como el prototipo de los bactericidas para algunos tipos de infecciones. A principios del siglo se realizó por primera vez una investigación sobre la relación entre la actividad bactericida y la estructura de los fenoles, encontrando que la introducción de grupos metilo o átomos de halógeno aumentan la actividad frente al bacilo de la difteria y en ciertos casos disminuye su toxicidad.

La posición del grupo alquilo y la longitud de la cadena tienen considerable significación en la relación estructura-actividad. La eficiencia desinfectante frente a las bacterias Gram negativas alcanza su máximo con la longitud de la cadena comprendida entre cinco y seis átomos de carbono; más allá, la potencia disminuye considerablemente²⁰. La actividad frente a las bacterias Gram positivas aumenta gradualmente, por lo menos hasta que la cadena contiene nueve átomos de carbono y a partir de ese momento, las sustancias tienen muy escasa solubilidad para que se pueda observar bien su efecto. La introducción de un segundo grupo alquilo aumenta de nuevo el coeficiente de fenol, pero disminuye también la solubilidad en agua (frente a *Staphylococcus aureus*, bacteria Gram positiva).

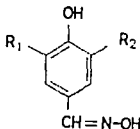
Los alquil fenoles tienen la propiedad de disminuir la tensión superficial y por ello pudiera ser causa, al menos en parte, de su elevada actividad, ya que numerosos agentes con actividad superficial son bactericidas o herbicidas poderosos. También resulta eficaz la introducción de átomos de halógeno, los trihalofenoles son mucho más activos pero carecen de valor práctico por su falta de solubilidad.

Fenoles como Herbicidas.

Por regla general, los polifenoles son menos activos que el fenol. Alrededor del 50 % de los herbicidas comerciales del mundo son inhibidores de la fotosíntesis. El Dr. Blas Lotina Henssen se encuentra en el edificio "E" de la Fac. de Química (U.N.R.M.), está estudiando el efecto de los fenoles sobre la fotosíntesis, con el objeto de entender

el mecanismo de acción de los herbicidas. Por ejemplo el bromoxinil (3,5-dibromo-4-hidroxi-benzo-nitrilo) herbicida comercial, se le hicieron estudios de actividad inhibitora de la reacción de Hill a nivel de Q_B y luego se cambió el grupo ciano por diferentes sustituyentes. Se encontró que la mayor actividad tanto "in vivo" como "in vitro" la tiene el compuesto bromado¹⁰, pero no es tan selectivo como el 3,5-dibromo-4-hidroxi-benzaldoxima.

De los compuestos fenólicos bromados probados, concluye que para actuar necesitan tener disociado el grupo -OH además, los grupos atractores de electrones en cuatro deben de ser de tamaño pequeño, ya que los sustituyentes de tamaño grande en 4 son inactivos. Esto significa que el grupo -OH como el grupo en *para*- son esenciales para la actividad herbicida.



1. $R_1, R_2 = Br$
2. $R_1, R_2 = Alquilo$

Por otro lado, se han estudiado mucho los compuestos 3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenol y cambiando el fenol en 1, por varios grupos funcionales ya que estos compuestos presentan la misma actividad. De acuerdo a la experiencia adquirida si se incrementan las cadenas de carbono, en las posiciones 3,5 de uno a seis carbonos o más, ya sean lineales o ramificadas con varios sustituyentes, se espera que la actividad herbicida se incremente, los sustituyentes más grandes en 3,5- protegerán la carga del fenolato y le permitira llegar al sitio de ataque. También se espera que estos compuestos con sustituyentes alquílicos presenten una mayor especificidad para ciertas malezas, sea su biodegradabilidad más rápida y les daría

mayor solubilidad en las membranas, así podrían penetrar fácilmente en las hojas de maleza con cutícula más gruesa y alto contenido de cera. Varios 3,5-dialquil-4-hidroxi-bencilidenmalononitrilos y compuestos relacionados, fueron probados por sus actividades acaricidas y fungicidas^{11,12,13}. Es bien conocido que el 3,5-dilodo-4-hidroxibenzonitrilo presenta una actividad herbicida, durante la investigación de estos compuestos el iodo fue sustituido por el grupo terbutilo, probando los 3,5-dialquil-hidroxi-bencilidenmalononitrilo presentan una actividad inhibitoria como fungicida. Los compuestos probados 3,5-diterbutil y amit-4-hidroxibencilidenmalononitrilo fueron más efectivos contra los hongos *Piricularia oryzae* car., y *Tetranychus telarius* L., en pequeñas concentraciones fueron muy activos pero el inconveniente que presentan estos compuestos, es su alta toxicidad sobre la sangre de animales y peces.

Las quiniloxinas sustituidas y 2,4-dinitrofenol presentan también actividades fungicidas y acaricidas.

Otros Usos de los Fenoles Dialquil Sustituídos.

La variada actividad biológica de la serie de alquilfenoles abre un amplio panorama hacia otros campos. No solo se usan como herbicidas sino como intermediarios para la fabricación de polimeros, que son las bases para obtener diferentes tipos de resinas para uso industrial y su información se encuentra frecuentemente protegida por patentes.

La evaluación biológica de una serie de alquilfenoles como agentes anestésicos intravenosos han sido descritos¹⁴. En estos casos nos referiremos a los 2,6-dialquilfenoles que son de interés para éste trabajo.

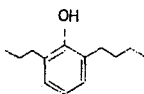
La relación estructura-actividad resulta ser compleja, pero en general la potencia y cinética esta en función del carácter lipofílico y del impedimento estérico ejercidos por los sustituyentes orto al grupo hidroxi.

En particular el 2,6-dilisopropil fenol fué un candidato para hacer estudios de investigación y desarrollo a futuro y se penso que sería

un agente anestésico efectivo en humanos. El 2,6-dimetilfenol¹⁵(1) y 2-n-butil-6-n-propil-fenol(2) presentan perfiles similares con potencias y proporciones terapéuticas idénticas. El compuesto más activo de esta serie fué el 2,6-dietilfenol(3) presentando una baja proporción terapéutica en conejos y se requieren 28 mg/Kg., del compuesto para inducir la anestesia. El 2,6-diterbutilfenol^{16,17,18} (4) incluido aquí por comparación fue inactivo como anestésico.



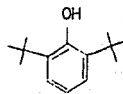
(1)



(2)



(3)



(4)

Finalmente una serie de trabajos que describen la relación entre la constitución química, efectos antisépticos y actividad fungicida de los 2-etil-fenoles determinados contra *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton schoenleinii* y *Candida albicans*.

El compuesto 4-cloro-2-etil-6-propil fenol (53346-77-3) fue el más activo comparado con 4-bromo-2-etil fenol (18980-21-7), 4-cloro-2-etilfenil acetato (53347-16-3) y 4-cloro-2-etil fenil propionato (53347-17-4) también son muy activos¹⁹. (Los números registrados entre parentesis, pertenecen a la numeración que se les asigna en el Chemical Abstract).

PARTE EXPERIMENTAL.

Las reacciones químicas fueron seguidas por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios ALUGRAMSILG-UU254 de 8.54 mm de espesor, se utilizaron como reveladores luz ultravioleta, y solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N.

Los productos fueron purificados por cristalización y por cromatografía. Las cromatografías en columna fueron realizadas empleando gel de sílice 60 MERCK (35-70 malla ASTM). Las cromatografías en placa preparativa se realizaron empleando cromatoplaques de gel de sílice 60F-254 de 2mm de espesor. Los puntos de fusión fueron determinados en un Fisher-Jonhs.

Los espectros de IR fueron realizados por la QFB Rocio Patiño Maya en el espectrofotómetro PERKIN-ELMER 283 y NICOLET FT-IR 55H. Los espectros de RMN ^1H fueron realizados por el MC. Federico del Rio Portilla y el Quím. Rubén Gaviño Ramírez en los espectrómetros VARIANT GEMINI-200 y VARIANT UKA-300S.

Los espectros de masa fueron determinados en un espectrómetro de Masas Hewlett-Packard modelo 5945A, mediante técnicas de Impacto electrónico a 70eV o por ionización Química utilizando metano para producir los iones (Determinado por el Ing. Quím. Luis Velasco). Los desplazamientos químicos se dan en ppm y se asignaron empleando las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, dd = doble de doble, t = triplete, c = cuarteto, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento (J) estan dadas en Hertz.

Síntesis de p-Cloro-Fenil-acetato. II

32 gramos (0.25 moles) de p-cloro fenol I, se acetilaron en forma usual con 88 ml de piridina y 100 ml de anhídrido acético. Se calentó a reflujo durante cuatro horas, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua varias veces, obteniéndose 41.2 gramos de producto (97 % de rendimiento) líquido amarillo. $R_f = 0.5$ (Hex-AcOEt).

IR. $\text{umáx. (cm}^{-1}\text{)}$: 3897-3871 (Ar-OH); 1764 (-CO-); 1198 (acetilo); 844 (sust. para-).

$^1\text{HARMN d(COCl}_2\text{)}$: 7.3 (2H, d, 7Hz, δ 2), 6.97 (2H, d, 7Hz, δ 2), 2.25 (3H, s, CH_3). (ver espectros 1 y 2).

Síntesis de p-cloro-acetilfenol. III

38 gramos (0.17 moles) de p-cloro-fenilacetato se colocaron en un matraz bola de tres bocas, se calentó a 80° y se adicionó con precaución 45 gramos (0.338 moles) de cloruro de aluminio anhidro debe agregarse en porciones pequeñas.

Se elevó la temperatura y se mantuvo dentro de un intervalo de 155° a 160° durante 3 horas.

Cuando el producto se mantuvo caliente (líquido de color café) es más manejable que cuando se enfría, porque solidifica y se adhiere fuertemente a la pared del matraz.

Se colocó en un baño de hielo al matraz bola y se le adicionarán pequeños trozos de hielo, al entrar en contacto con el producto caliente provocó gran desprendimiento de calor y gas.

Se extrajo el producto orgánico con AcOEt se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente.

Se purificó por una cromatografía en columna, 24 gramos de producto y 450 gramos de sílica gel, eluyendo solo con hexano.

Se obtuvieron 21 gramos de producto, con un punto de fusión de 58° , cristales blancos y olor característico. Soluble en cloruro de metileno, AcOEt y hexano. $R_f = 0.6$ (9:1, Hex-AcOEt).

IR $\text{umáx. (cm}^{-1}\text{)}$. 1647(-CO); 1289(acetilo); 1571,1466 (aromático).

$^1\text{H RMNd}(\text{CDCl}_3)$: 12.1(1H,s), 7.68(1H,d,3Hz), 7.4(1H,dd,3Hz), 6.93(1H,d,7Hz), 2.6(3H,s).
 EM, m/z(%): M^+ (178 + 2m/z)(66.3), 155.5(M^+ -15, 180), 127.5(M^+ -15.28), 99.5($\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}$). (espectros 3,4 y 5).

Síntesis de 4-cloro-2-etilfenol. IV

12.2 gramos (0.08 moles) de p-cloro-acetilfenol III, 50 gramos de amalgama de zinc y 20 ml de etanol, están contenidos en un matraz bola de tres bocas. Se adicionó etanol (75 ml) y por goteo se adicionó una solución de HCl al 68% (140 ml).

Se agito por 18 horas con calentamiento suave, (si la agitación ha sido buena se formarán bolitas de la amalgama).

Se extrajo el compuesto orgánico con AcOEt tres veces y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 7.7 gramos, se purificó por destilación al vacío obteniéndose 3.5 gramos, destiló a 72° (rendimiento 31%). R_f = 0.36 (9:1, Hex-AcOEt). IR $\text{um}\ddot{\text{a}}\text{x}(\text{cm}^{-1})$: 3599, 1262(Ar-OH); 3040, 1600-1450 (C=C). (espectro 6).

Síntesis de 4-cloro-2-etilfenilacetato. V

7.7 gramos (0.04 moles) de p-cloro-etilfenol IV se acetilaron con piridina (20 ml) y anhídrido acético (25 ml) en la forma usual. El compuesto orgánico se extrajo con AcOEt y se lavó con agua hasta pH neutro, 5.2 gramos de producto impuro (líquido café). Se purificó por cromatografía de columna (silica gel), eluyendo con hexano. Se obtuvieron 1.8 gramos (rendimiento 18 %).

R_f = 0.47 (9:1, Hex-AcOEt).

IR $\text{um}\ddot{\text{a}}\text{x}(\text{cm}^{-1})$: 1763(CO), 1288(acetilo), 1483(C=C), 910, 819(sust. 1,2,4-). $^1\text{H RMN}$ d(CDCl_3): 7.25-6.8(3H, aromáticos), 2.5(2H,c,7Hz), 2.3(3H,s) y 1.2(3H,t,7Hz). (ver espectros 7 y 8).

Síntesis de 6-acetil-4-cloro-2-etilfenol. VI

4.8 gramos de 4-cloro-2-etilfenilacetato se calentaron a 80°, y se adicionó 8 gramos de cloruro de aluminio anhidro, la temperatura se mantuvo entre 155° y 160° durante tres horas con agitación permanente. Después de transcurrido este tiempo se le agregó hielo

picado icuidado porque la reacción es exotérmica!

La fracción orgánica se extrajo con AcOEt (tres veces), se purificó por cromatografía de columna (sílica gel) se eluyó con hexano, obteniéndose aceite amarillento (2.3 gramos), rendimiento (49.1 %). $R_f = 0.62(9:1, \text{Hex-AcOEt})$.

IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3679-3400 (banda ancha de -OH quelatada), 3079(C=C), 1639(-CO-), 1600-1450 (-C=C-), 1235(acetilo).

^1H RMN $d(\text{CDCl}_3)$: 12.24(Ar-OH), 7.53(1H_a,d,3Hz), 7.3(1H_b,dd,3Hz), 2.68(2H,c,7Hz), 2.62(3H,s), 1.22(3H,t,7Hz).

EM, m/z(%): $\text{M}^+(198 + 2 \text{ m/z})(25\%)$, 43($\text{M}^+-155.5$, 100), 183.5(M^+-15 , 68). (espectros 9,10 y 11).

Síntesis de 4-cloro-2,6-dietilfenol. DII

2.3 gramos de 6-acetil-4-cloro-2-etilfenol, 23 gramos de amalgama de zinc y 10 ml de etanol, están contenidos en un matraz bola de una boca, se adicionó por goteo la solución de HCl (1:1) y etanol (25 ml), se calentó a reflujo durante 12 horas y se dejó agitando una noche, si la agitación fué buena se formarán bolitas de la amalgama. Se extrajo el compuesto orgánico con AcOEt tres veces, el filtrado se desechó y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Obteniéndose 2.5 gramos, se purificó por medio de una cromatografía en columna, obteniéndose 2.0 gramos con un rendimiento de 94%. $R_f = 0.44(9:1, \text{Hex-AcOEt})$.

IR $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1})$: 3600(Ar-OH), 3400(banda de -OH quelatada), 1450(C=C), 860(C-Cl). ^1H RMN $d(\text{CDCl}_3)$: 7.28(2H,s,d₂), 4.8(1H,s,-OH), 2.67(4H,c,-CH₂-,7Hz), 1.22(6H,t,CH₃-,7Hz). EM m/z(%): $\text{M}^+(183 + 2 \text{ m/z})(70\%)$, 43(M^+-140 , 100). (espectros 12,13 y 14).

Síntesis 2,6-dietilfenol. DIII

1.5 gramos (8mmol) de 4-cloro-2,6-dietilfenol, se hicieron reaccionar con 4.7 gramos de Niquel-Raney con agitación se agregó poco a poco una solución de NaOH al 10% (40 ml). icuidado porque la reacción es exotérmica!

Se le agregó etanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante dos horas, después se filtró el níquel y la fase acuosa alcalina se vertió en 40 ml

de HCl concentrado y se filtró. La fase acuosa se extrajo con benceno tres veces y se lavó con agua hasta pH neutro. Obteniéndose 8.7 gramos con un rendimiento de 61.5% y un Rf = 0.46 (9:1, Hex-AcOEt).

IR $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 3600(Ar-OH); 3420(A-OH); 3000-2800(CH₃,CH₂); 1600-1450(C=C). ¹H RMN d(CDCI₃): 6.99(2H,d,7Hz), 6.83(1H,dd,7Hz), 4.7(1H,s,-OH), 2.62(4H,c,7Hz), 1.24(6H,t,7Hz).

EM, m/z(%): M⁺ 150(45), 135(M⁺-15,100), 121(M⁺-29,58).

(espectros 15,16 y 17).

Síntesis de 3,5-dietil-4-hidroxibenzaldehído. IX

8.6 gramos (4 mmol) de 2,6-dietil-fenol, se hicieron reaccionar con 8.86 gramos de hexametilentetramina y 6 ml de ácido trifluoro acético. Se calentó a reflujo durante 12 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente una noche.

Se preparó una solución saturada de carbonato de sodio y se agregó al matraz poco a poco con agitación hasta obtener una solución alcalina.

Se extrajo el compuesto orgánico con éter etílico, obteniéndose 8.53 gramos y un rendimiento de 74.6%. Rf=0.877(9:1, Hex-AcOEt).

IR $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 3598,1280(ArOH), 3000-2850(CH₃,CH₂), 2810,2743,1750 y 1602(Ar-CHO). ¹H RMN d(CDCI₃):9.84(1H,s,-OH), 7.57(2H,s,H), 2.7(4H.c.-CH₂-,7Hz), 1.28(6H,t,CH₃-,7Hz).

EM, m/z(%): M⁺ 178(100), 163(M⁺-15,82),91(M⁺-87-58), 149(M⁺-29,42). (espectros 18,19 y 20).

Síntesis de 3,5-dietil-4-hidroxibenzaldoxima. X

8.5 gramos de 3,5-dietil-4-hidroxibenzaldehído y 5 ml de etanol se agitaron bien hasta que se disuelvan. Por otro lado se disolvió 2 ml de una solución de NaOH (10%) en 5 ml de etanol y 8.7 gramos de clorhidrato de hidroxilamina y se adicionaron lentamente a la parte anterior, se calentó a reflujo durante dos horas, obteniéndose 8.4 gramos con un rendimiento de 73.8 %. Rf = 0.3(8:2, Hex-AcOEt).

IR $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$. 3590 y 1279(ArOH), 1600-1400(C=C),1698-1600(-CH=N-, se dificultó la identidad debido a la variación de intensidad cercana a C=C).

$^1\text{H NMR}$ $d(\text{CDCl}_3)$: 8.05(1H,s,-CH=N), 7.25(2H,s), 4.75 (3H,s,desaparece con D_2O), 2.63(4H,c, CH_2 ,7Hz), 1.26 (6H,t, CH_3 ,7 Hz). EM, m/z(%):(M $^+$ -193,100), 178(M $^+$ -15, 54.5), 91(M $^+$ -87, 30). (espectros 21,22 y 23).

Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (con ácido tricloro acético). XII

1.22 gramos (0,01 mol) 2,6-xilenol XI y 18 ml (0.11 mol) de ácido tricloro acético se calentó con agitación durante un par de minutos, después se adicionó hexametilentetramina (1.4 gramos) y se calentó a 100-110° durante 9 horas.

Se pasó a un matraz erlenmeyer y se adicionaron 60 gramos de hielo, se alcalinizó con solución saturada de carbonato de sodio hasta que la efervescencia cesó.

Se filtró y el filtrado se extrajo varias veces con éter, formándose un sólido amarillo, recristalizó con cloroformo-pentano, punto de fusión de 93° el descrito es 113°.

El precipitado que quedó en el embudo se pasó a un aparato sublimador de vidrio y se calentó en un baño de vapor. La cantidad total de producto fue de 0.4 gramos, rendimiento 26.7%. Rf = 0.37(8:2, Hex-AcOEt).

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3598 y 1269 (ArOH); 2829,2734 y 1682 (-CHO); 1600-1400 (C=C), (espectro 24).

Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaloxima. XIII

0.38 gramos (253 mmol) de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído en un matraz bola de 50 ml, se disolvió en 3 ml de etanol, se adicionó 0.4 gramos de clorhidrato de hidroxilamina y se reflujo a 80° durante dos horas. A la hora cuarenta y cinco minutos se adicionó un exceso de una solución de carbonato de sodio (5 ml). Se filtró al vacío y se lavó varias veces con agua, se recristalizó con AcOEt-benceno obteniéndose un producto cristalino. Pf = 162°. Rf = 0.3(8:2,Hex-AcOEt).

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}). 3600 y 1151(ArOH); 3000-2850(CH_3 , CH_2); 1600-

1458(C=C); 3393-3238, 1698-1648(C=NH).

¹H RMN d(CDCl₃): 7.97(1H,s,-CH=N-), 7.38(1H,s,-NH-), 7.18(2H,s,H), 4.7(2H,s,desaparece con D₂O), 2.24(6H,s,CH₃).

(espectros 25 y 26).

Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldoxima XIII. (Con orto formiato de etilo).

8.122 gramos (1mmol) de 2,6-dimetil fenol se disolvió en 4 ml de o-formiato de etilo, la solución se mezcló con 400 mg de cloruro de aluminio anhidro. ¡Cuidado la reacción es exotérmica!

Adquiere una coloración roja.

Después de 10 minutos se adicionaron 3 ml, de una solución de HCl al 5% frío gota a gota. Se hicieron varias extracciones con éter etílico y se lavó con agua hasta quedar a pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el éter. Después el producto se pasó a un matraz bola de 50 ml y se disolvió en etanol (4 ml), se adicionaron 100 mg de clorhidrato de hidroxilamina y se calentó durante 30 minutos, después se agregó una solución saturada de carbonato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente al mínimo volumen, se cristalizó con acetato de etilo y benceno.

La oxima peso 8.1 mg, rendimiento 5.4%, Pf=168-169° y Rf = B.2(8:2,Hex-AcOEt). (espectro 27).

Síntesis de p-cloro-fenolato de sodio.

El p-cloro fenolato de sodio fue preparado in situ por evaporación molar equivalente de fenol y una solución de hidróxido de sodio, en un matraz bola de 250 ml, bajo presión reducida y secando el residuo por calentamiento del matraz durante un par de horas sobre un baño de vapor bajo presión reducida.

Síntesis de α-cloro-acetoacetato de etilo.

Este compuesto es un severo lacrimógeno y desprende gases durante su preparación, esto debe realizarse en la campana. Un matraz bola de dos bocas, un embudo de adición, un termómetro y un agitador

magnético, se conectó a una trampa de absorción de gases. Se colocó 26 gramos (0.2 moles) de acetoacetato de etilo y 27 gramos (0.2 moles) de cloruro de sulfurilo se adicionó lentamente con agitación, la temperatura debe mantenerse entre 0° y 5° durante dos horas. Se dejó reposar a temperatura ambiente una noche, el ácido clorhídrico y el dióxido de sulfuro son separados a 40-50° bajo presión reducida. El líquido de color ambar fue destilado a través de una pequeña columna vigreux a presión reducida. El etil α -cloroacetoacetato destiló de 60° a 62° a una presión aproximada de 15 mmHg

Síntesis de p-cloro-fenoxiaceto acetato de etilo. XIV

11.6 gramos (0.1 moles) de p-cloro-fenolato de sodio seco y 100 ml de benceno libre de tiofeno, se colocan en un matraz bola de dos bocas de 250 ml con agitación magnética. En una de las bocas del matraz se colocó un embudo de adición 16.5 gramos (1mol) de α -cloroacetoacetato de etilo, en la otra boca se colocó un refrigerante y una trampa de absorción de gases. El matraz se calentó en un baño de vapor controlando moderadamente la temperatura, siempre agitando la reacción y a la vez manteniendo un goteo constante del α -cloroacetoacetato de etilo el cuál se mantuvo a reflujo (el tiempo de adición es de 20 a 30 minutos) durante tres horas.

Después se extrajo con dos porciones de agua y el producto se secó con sulfato de sodio anhidro. Después el disolvente (benceno) se separó por destilación al vacío bajo un baño de vapor. Se obtiene un aceite amarillo (18 gramos) y un rendimiento de 91%.

IR $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3590 y 1090(-OH), 1750(-CO-O-), 1600-1450(C=C aromático), 1140-1090(éter). $^1\text{H RMN}$ $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.2(4H, dd, 7Hz), 4.3(2H, c, CH₂), 2.4(3H, d, CH₃), 1.3(3H, t, CH₃). (espectros 28 y 29).

Síntesis de 5-cloro-3-metil-cumarilato de etilo XV.

Se colocaron 18 gramos de ácido sulfúrico concentrado en un matraz de dos bocas el cuál va inmerso en hielo, en una de las bocas del matraz se colocó en un embudo de adición con el p-cloro-fenoxiaceto-acetato de etilo XIV, el cuál se adicionó poco a poco y

con agitación constante.

La temperatura se mantuvo abajo de 5° (cerca de una hora para la adición) y se dejó una hora más agitándose. El producto se extrajo con dos porciones (25 ml) de benceno, se lavo con agua y se neutralizo con 100 ml de NaHCO₃ hasta pH neutro. El disolvente destilado y el residuo se fraccionó por destilación a presión reducida, se obtiene un aceite amarillo destiló a más de 100° se recrystalizó con acetona, la minima cantidad y cristalizó con unas gotas de hexano. (rendimiento 15.5%), punto de fusión 220-223°C. ¹H RMN d(CDCl₃): 7.4-6.7(3H,aromáticos), 4.3(2H,c,CH₂), 1.3(3H,t,CH₃). (espectro 30).

Síntesis de 5-cloro-3-metil-ácido cumarílico. XVI

1.5 gramos de 5-cloro-3-metil-cumarilato de etilo XV y 10 ml de una solución de KOH al 10 % se calentó a reflujo por una hora. Después la solución se acidificó en caliente con HCl más un pequeño exceso. Precipitó el p-cloro-3-ácido cumarílico. (Si la solución se enfría por debajo de los 70°C, las sales de potasio cristallizan). ¹H RMN d(CDCl₃): 7.62-7.38(3H,aromáticos), 2.6(3H,s,CH₃). (espectro 31).

Síntesis de 5-cloro-3-metil-benzo-furano. XVII

0.92 gramos de 5-cloro-3-metil-ácido cumarílico XVI, se colocó en un tubo de vidrio (25 cm de largo por 1 cm de diámetro) y se descarboxiló a 300° durante 30 minutos en un aparato calentador, el compuesto puro sublimó en las paredes del tubo (185-187°). Obteniéndose 0.55 gramos y un rendimiento 75%. IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1600-1450 (C=C aromático), 1360(éter aromático). ¹H RMN d(CDCl₃): 7.5-7.4(3H,aromáticos). 2.57(3H,s,CH₃). (espectro 32 y 33).

DISCUSION

Ante la necesidad del hombre de controlar las malezas, se están buscando nuevos herbicidas tomando como modelos productos naturales o de origen sintético con características especiales para evitar la contaminación ambiental y los daños que puedan causar a largo plazo.

El objetivo de este trabajo fue la preparación de derivados de 3,5-dialquil-4-hidroxi-benzaldoximas para probarlos como herbicidas y establecer si son de mayor biodegradabilidad y especificidad.

Decidimos partir de un compuesto abundante y barato como el p-cloro-fenol, para obtener estos compuestos se siguió el esquema 1. La preparación de 2,6-dialquil fenoles por alquilación directa, se dificulta a nivel laboratorio, aunque existen varios métodos para prepararlos pero son necesarios equipos especiales. La síntesis de los 2,6-dialquil fenoles se decidió hacerla a través de una secuencia de reacciones.

Se preparó el p-cloro-fenil-acetato (II) calentando el fenol correspondiente con un exceso de anhídrido acético, resultando sumamente beneficiosa la adición de un catalizador básico (acetato de sodio fundido, piridina o trietil amina)²¹, se obtuvo un líquido amarillo que en IR notamos la banda del carbonilo en 1764 cm^{-1} y en RMN se observaron los dobletes de los hidrógenos A2B2 a 7.3 y 6.97 ppm (ver espectros # 1 y 2). La otra forma de prepararlo sería haciendo reaccionar p-cloro-fenol y cloruro de acetilo en presencia de cloruro férrico, estas reacciones resultan también con buen rendimiento ($> 98\%$)²².

El siguiente paso involucró la reacción de Friedel y Crafts que comprende la sustitución de un grupo acilo (del ester) al anillo aromático y se hizo calentando en seco el compuesto II en presencia de AlCl_3 anhidro se obtuvo III.

El compuesto III presenta banda del carbonilo en 1647 cm^{-1} y el grupo acetilo en 1289 cm^{-1} . Por RMN se comprobó en 2.6 ppm el singulete de 3H del acetilo, también es claro los 3H en el anillo aromático (7.68, 7.4 y 6.93 ppm) y el hidrógeno del fenol en 12.1 ppm. En EM la señal del ion molecular (m/z) aparece en 172 debido a

la presencia de Cl^{2+} , el siguiente en 155.5 se debe a la pérdida de un metilo y así sucesivamente. (ver espectros # 3,4 y 5).

El siguiente paso fue la reducción de Clemmensen, el compuesto III se reflujo con HCl y zinc amalgamado, se obtuvo el 4-cloro-2-etil-fenol IV, que se comprobó en su espectro de IR la banda de carbonilo no aparece (ver espectro # 6).

Como se observa en el esquema 1, de nuevo se hizo una acetilación en la forma usual con anhídrido acético y piridina para formar el 4-cloro-2-etil fenil acetato V, el IR mostró a 1763 cm^{-1} banda de carbonilo y en 1288 cm^{-1} banda de acetilo que son características en este compuesto. En RMN observamos que de 6.8 a 7.25 ppm se encuentran 3H del anillo aromático, en 2.5 un metileno y 1.2 el metilo que forma el etilo en la posición 2 del anillo aromático y por último un singulete en 2.3 ppm que es del metilo en el grupo acetato. (ver espectro # 7 y 8).

La siguiente etapa involucró de nueva cuenta la reacción de Friedel y Crafts para formar el 6-acetil-4-cloro-2-etil-fenol VI, comprobando por IR una banda ancha de -OH quelatada (de 3488 a 3679 cm^{-1}), se comprueba el grupo acetilo en 1235 cm^{-1} y el carbonilo en 1639 cm^{-1} . En RMN la señal del fenol aparece a 12.24 ppm, en 2.68 ppm un cuadruplete que integra para 2H correspondiendo a un metileno y en 1.22 ppm vemos un triplete que integra para 3H correspondiendo a un metilo, en 7.53 y 7.38 ppm aparecen las señales de los 2H del anillo aromático. Finalmente, en EM la señal del ion molecular a $m/z=288+2$ es debido a la presencia de Cl^{2+} (ver espectros # 9, 10 y 11).

Siguiendo la secuencia de reacciones, de nueva cuenta una reducción de Clemmensen para formar el 4-cloro-2,6-dietil-fenol²² VII, para que se lleve a cabo una buena reducción es preciso que la amalgama de zinc sea recién preparada y que exista una buena agitación.

Los compuesto VII mostró en el espectro de IR a 3488 cm^{-1} banda de -OH quelatado. En RMN las señales de los metilos a 1.22 ppm, los metilenos en 2.67 ppm y el -OH del fenol en 4.8 ppm (ver espectro # 12 y 13).

La separación del halógeno en la posición *para*- del anillo aromático

para obtener el 2,6-dietil-fenol²² VIII, se logró siguiendo el método descrito por Hart^{23,24}, se utilizó Niquel-Raney en medio acuoso, que en ¹H RMN tiene una señal en 6.83 ppm correspondiente a 1H en posición *para*- en el anillo aromático, las señales a 2.62 y 1.24 ppm corresponden a los metilenos y metilos respectivamente. En el espectro de masas ya no se detectó la presencia de cloro (ver espectro # 15,16 y 17).

La introducción del grupo aldehído al anillo aromático para formar el 3,5-dietil-4-hidroxibenzaldehído IX, se logró al hacer reaccionar hexametilentetramina con ácido trifluoro acético²⁵. El compuesto que se obtuvo por cromatografía de capa fina y revelando con 2,4-dinitrofenil hidrazina presentó evidencia del grupo carbonilo, esto respalda el espectro de IR, mostró a 2810, 2743, 1750 cm^{-1} y 1682 cm^{-1} bandas del aldehído aromático. En RMN la señal a 9.84 ppm corresponde al protón aldehídico. En EM el ion molecular m/z es 178 y se encuentra al 100 %, con la pérdida de un metilo ($M^+ - 15$) m/z 163 y así sucesivamente (ver espectro # 18,19 y 20) que apoyan la estructura IX.

Por último el aldehído fué tratado con clorhidrato de hidroxilamina, se reflujo y se recristalizó²⁶ X (Rf=0.3; 8:2, Hex-AcOEt). El espectro de IR de X presenta de 1600 a 1690 cm^{-1} bandas de la oxima, aunque se dificulta su identificación debido a la variación de intensidad cercana a la zona de C=C. En RMN el protón $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ de la oxima aparece a 8.05 ppm.

En EM el ion molecular m/z es 193, coincide con el PM de su estructura. (ver espectro # 21,22 y 23).

Se adquirió comercialmente al 2,6-dimetil-fenol¹⁵ XI (Eastman Kodak) para preparar el 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído XII, aunque para este compuesto existen otras formas de preparación^{25,27,28,29,30,31}. El procedimiento que seguimos es como sigue: Se hizo reflujo XI con ácido tricloro acético y hexametilentetramina, el rendimiento fué bajo (27%) pero se mejoraría utilizando ácido trifluoro acético.

El compuesto XII muestra en IR la presencia de aldehído, la banda que aparece en 1682 cm^{-1} corresponde a ese grupo, junto con otras

señales a 2829 y 2734 cm^{-1} (ver espectro # 24).

El último paso fue obtener la 4-hidroxil-3,5-dimetil-benzaldoxima (XIII) haciendo reaccionar XII con clorhidrato de hidroxilamina en la forma usual, se obtuvieron cristales (incoloros) de $\text{pf}=166^\circ$ en su espectro de IR aparecen señales a 3393-3238 cm^{-1} y 1698-1648 cm^{-1} respectivamente, correspondientes a Ar-OH .

En RMN a 7.97 ppm aparece un singulete (1H) que corresponde al protón CH=N- . De igual manera la señal a 7.38 ppm que integra para 2H, corresponde a los protones aromáticos.

Se preparó por otro método el compuesto XIII³² el xilenol se hizo reaccionar con orto-formiato de trietilo y cloruro de aluminio anhidro icuidado la reacción es exotérmica!. Después se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina a reflujo, se cristalizó la oxima con AcOEt -benceno (ver esquema 3). El rendimiento es bajo pero resultó el producto más puro. (ver espectro # 27).

Otra síntesis que se realizó a partir del p-cloro-fenol para obtener el 5-cloro-3-metil-benzo-furano³³ XVIII (según el esquema Nº 4), con el fin de probarlo posteriormente en el laboratorio y medir sus efectos herbicidas, dado que la estructura tiene semejanzas con los fenoles estudiados.

Se inició la secuencia de reacciones cuando el p-cloro fenolato de sodio se trató primeramente con α -cloro-acetoacetato de etilo se obtuvo XIX un aceite amarillo con buen rendimiento (91 %). En el espectro de IR la banda que se encuentra en 1758 cm^{-1} corresponde al ester de la molécula, las bandas que aparecen de 1458-1600 cm^{-1} corresponden a C=C aromático. En RMN el doble de doble que se encuentra en 7.2 ppm corresponde a los 4H del anillo aromático, después en 4.3 ppm un cuadruplete correspondiente a 2H de metileno, en 2.4 ppm aparece un doblete que integra para 3H correspondiendo a metilo y por último en 1.3 aparece un triplete que integra para 3H correspondiendo a un metilo (ver espectros # 28 y 29).

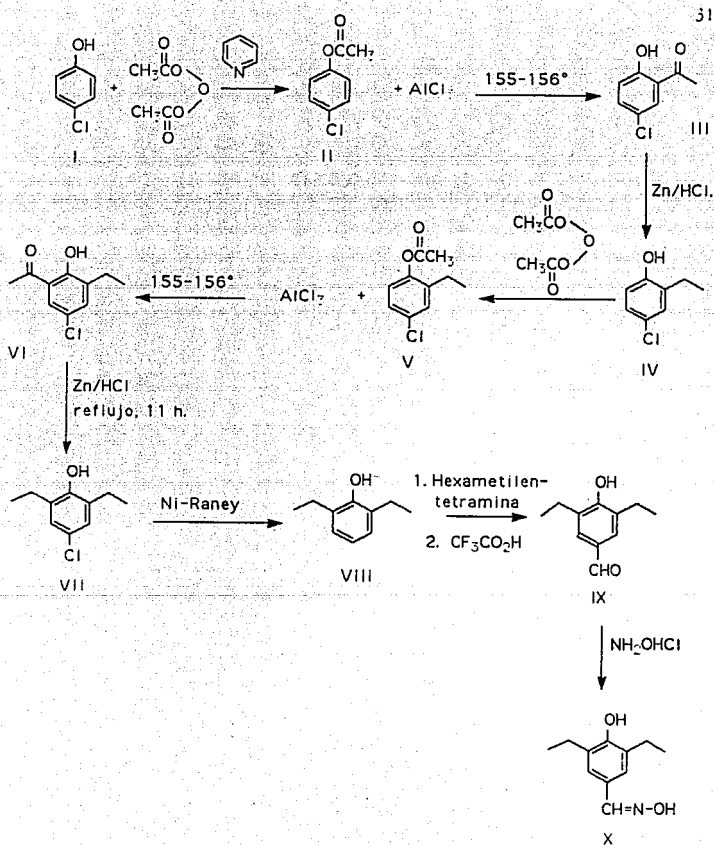
En la reacción siguiente, el paso más importante fué mantener la temperatura abajo de 5° , debido a la adición de H_2SO_4 conc, también la agitación debe ser buena y constante para formar el 5-cloro-3-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

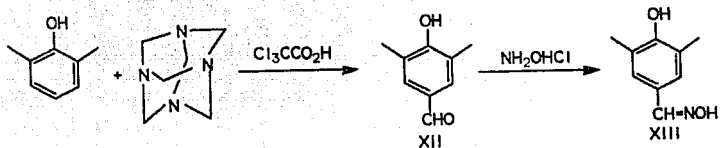
metil-cumarilato de etilo (XV). En RMN las señales que aparecen de 6.7 a 7.4 ppm integran para 3H corresponden a los hidrógenos del anillo aromático. Las señales que están a 4.3 y 1.3 ppm corresponden a metileno y metilo respectivamente. (ver espectro # 30). La hidrólisis alcalina de XV con KOH y posteriormente tratamiento con HCl permite obtener el ácido 5-cloro-3-metil-cumarílico (XVI), comprobándose la estructura por su espectro de RMN las señales que presenta a 7.38 - 7.82 ppm, integran para 3H, de los hidrógenos del anillo aromático y en 2.6 ppm aparecen los 3H del metilo. (espectro # 31).

El último paso de reacción de esta síntesis fue descarboxilar el compuesto XVI. El producto se colocó en el fondo de un tubo de vidrio pyrex (25 cm de largo por 1 cm de diámetro) dentro de un sistema controlador de calentamiento. Se incrementó la temperatura hasta 300°, y así se mantuvo durante 30 minutos lográndose descarboxilar el compuesto XVI se purificó. Se comprobó en su espectro de IR las bandas de C=C (1450 a 1600 cm^{-1}) y la banda del éter aromático se observa a 1360 cm^{-1} .

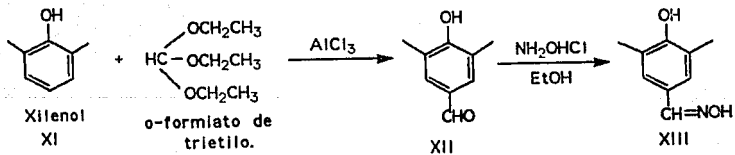
En el espectro de RMN las señales que se observan de 7.4 a 7.5 ppm corresponden a 3 hidrógenos del anillo aromático, mientras que en 2.57 ppm aparece un singulete correspondiente a metilo (espectro # 32 y 33).



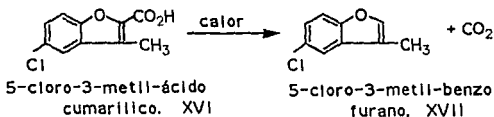
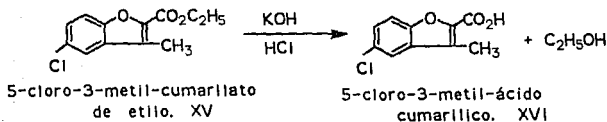
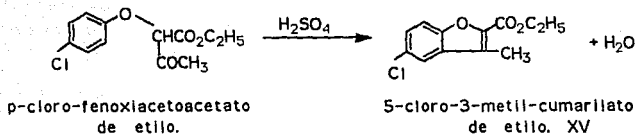
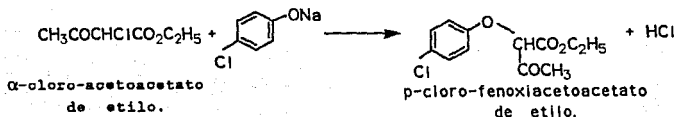
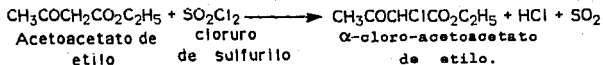
Esquema 1



Esquema 2.



Esquema 3.



Esquema 4.

CONCLUSIONES.

- En este trabajo se siguió una secuencia de reacciones para la obtención de los compuestos, en algunos pasos los rendimientos son bajos, por ello se necesita optimizar las reacciones.
- El objetivo particular de este proyecto se cumplió al preparar los compuestos 2,6-dialquil sustituidos con metilos y etilos, agregando el grupo aldoxima.
- Como se ha descrito anteriormente los compuestos dialquil sustituidos, tiene varias aplicaciones sobre todo en medicina como germicidas, antireumáticos, antihelmínticos y también como bactericidas e insecticidas. Además en la industria son utilizados como materia prima para la formación de polímeros y su información se encuentra protegida por patentes, por lo que en este trabajo se describe una secuencia de reacciones sencillas para la obtención de dialquil-fenoles.
- Se sabe que el grupo -OH como el grupo -CH=N-OH (en para-) son esenciales para la actividad herbicida, pero teniendo el anillo aromático sustituidos en las posiciones 2,6-.
- Los productos obtenidos están siendo estudiados a nivel laboratorio (Bioquímica) para caracterizar su influencia en la fotosíntesis y también su toxicidad en mitocondria y la germinación de semillas.

REFERENCIAS.

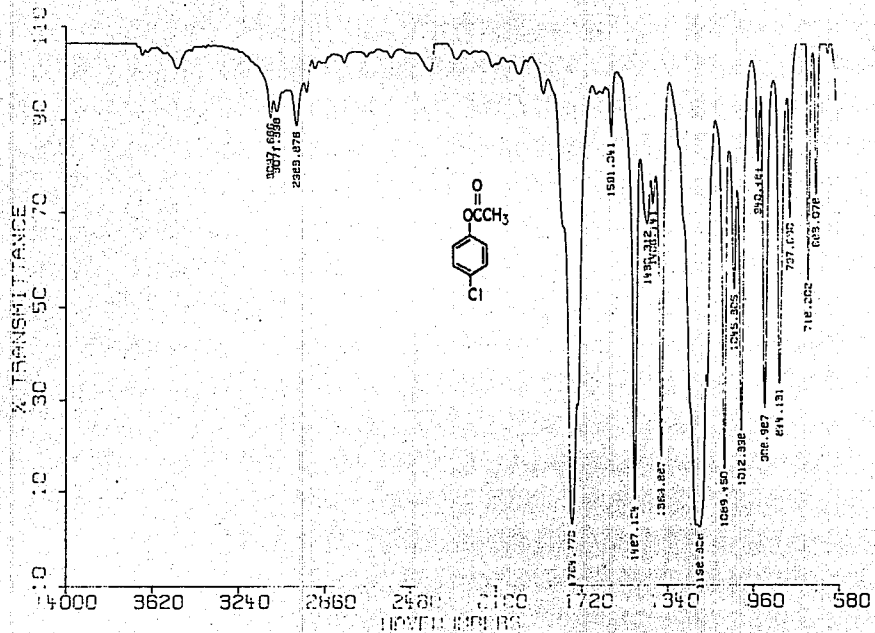
- (1) J.Org. Chem., 21,711(1956). Communications.
- (2) Lewis L.N. and Smith J.F. J.Am.Chem.Soc. 108,2728-35(1986).
- (3) Ecke G.G., Napolitano J.P.,etal. J.Org.Chem. 22,639-42(1957)
- (4) Brow and Grayson. J.Am.Chem.Soc. 75, 6285(1953).
- (5) Read B.R. and Wood J.Jr., Organic Syntheses 20, 57-59(1940).
- (6) Practical Organic Chem., Mann F.G. Saunders B.C.,G.B.(1961).
Pág. 289.
- (7) Química Dragánica. Streltwieser A. Jr., y Heathcock C.H.
Ed. Interamericana S.A. México(1983). Pág. 915.
- (8) Química Orgánica. Streltwieser A. Jr., y Heathcock C.H.
Ed. Interamericana S.A. México(1983). Cap. 30.
- (9) Takeira K. et al., Tetrahedron Letters. 31,2607-08(1990).
- (10) González Villanueva J.G. Tesis U.N.A.M. (1981).
- (11) Horiuchi F. et al. Agr. Biol. Chem. 35,2083-07(1971).
- (12) Yoshikawa K. et al. Bull Chem.Soc. Jpn., 54,1188-11(1981).
- (13) Terada H and Van Dam K. Biochimica et Biophysica Acta. 387,
507-18(1975).
- (14) James R. and Glen J.B. J.Med.Chem. 23,1350-57(1980).
- (15) Gatterman. Justus Liebigs Annalen der Chemie. 357,313(1907).
- (16) Kolka R.J., et al. J.Org.Chem. 22, 642-646(1957).
- (17) Ershu U.U., Dolod'kin A.A., Nikiforov G.A., and Dyumaeu K.M.
Izv. Akad. Nauk SSSR Otd. Khim. Nau'k. 1962,1839.
(C.A.,58,8948b(1963)).

- (18) Lazer, E.S.; et al. *J. Med. Chem.* **32**, 188-184 (1989).
- (19) Müller U, et al. *Pharmazie* **31**, 247-50 (1976).
- (20) Schrotter E. et al. *Pharmazie* **29**, 374-82 (1974).
- (21) Química Orgánica. Fieser L.F. y Fieser M. Ed. Atlante S.R. México (1948). Cap. 27.
- (22) Von Ruswars and Wittig, *Ber.*, **57**, 1275 (1924).
- (23) Hart H. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1967 (1949).
- (24) Hart H. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3179 (1951).
- (25) *J. Org. Chem.* **37**, 3972-73 (1972). Communications.
- (26) Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos. Schriner R.L., et al. Ed. Limusa S.R. México (1986) Pág. 311.
- (27) Thiele., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **311**, 363 (1900).
- (28) Diephouse T.R. and Strom R.M. (Dow Chem. Co.). U.S. 49155875 (Cl 552-384; CO 7C41/86). 18 Apr 1998. U.S. Appl 686482.
- (29) Thiele und Eichwede. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **311**, 366-68 (1900).
- (30) Katsuomi T, et al., *Tetrahedron Letters*. **31**, 2687-88 (1990).
- (31) Booth H and Saunders B.C., *J. Chem. Soc.* (1956) 948-48.
- (32) Groos H, Rieche A und Matthey G. *Jahrg.* **96**, 388-13 (1963).
- (33) Bohem W.R., *Org. Syn.*, Coll. Vol. **10**, 59 (1963).
- (34) Adams R., Levine I. *J. Amer. Chem. Soc.* **45**, 2373 (1923).

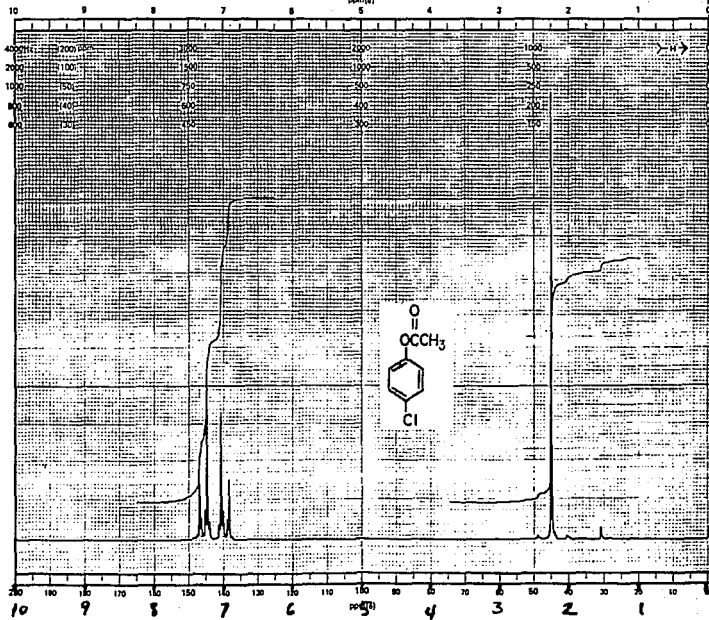
ESPECTROS.

Espectro #1

DR. JIMENEZ AM-PCL-FENILACETATO



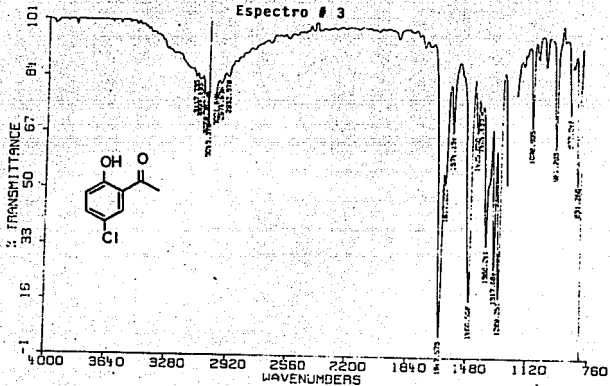
Espectro #2
ppm(H)



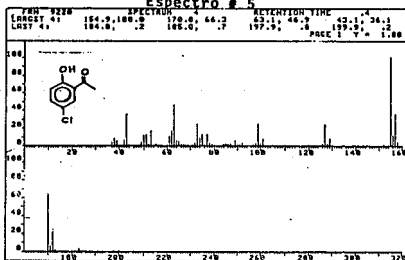
DR. M. JIMENEZ

DR. G. G. G.

Espectro # 3



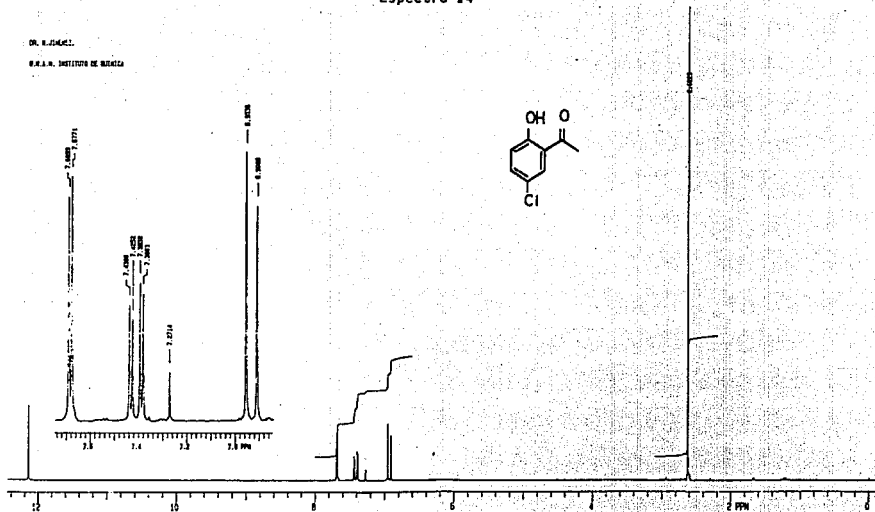
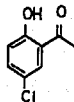
Espectro # 5

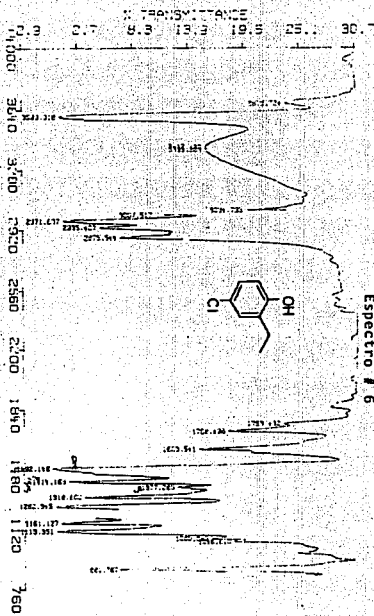
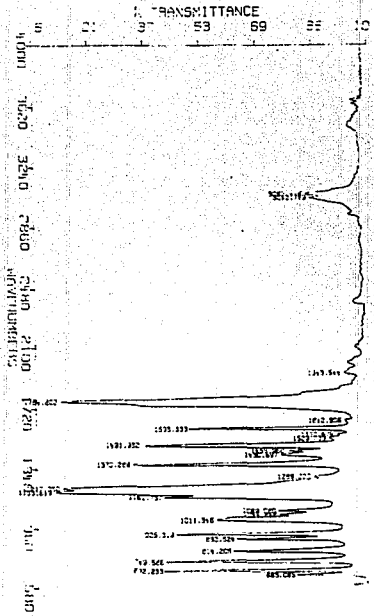


Espectro #4

Dr. R. ZHANG

S.I.A.S. INSTITUTO DE QUÍMICA



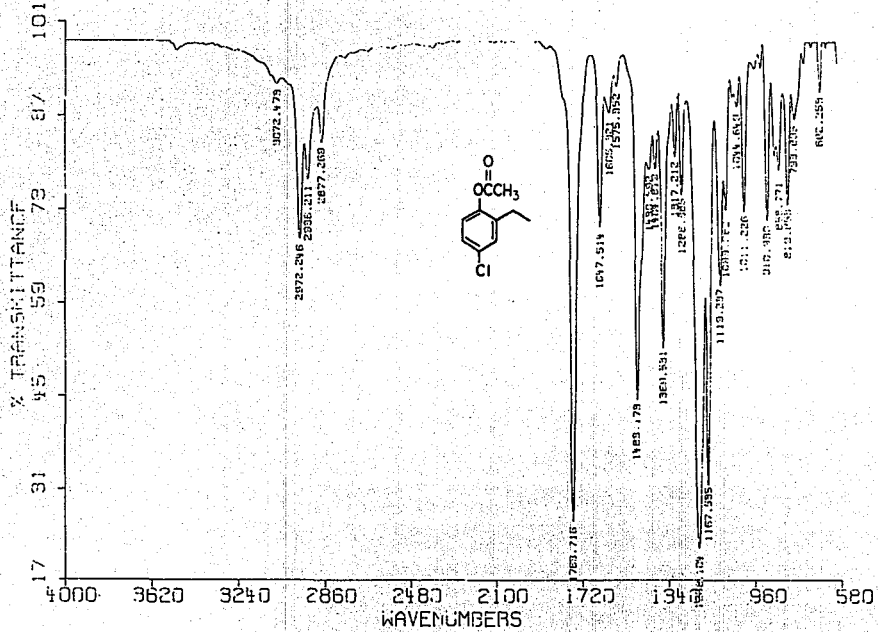


Spectro # 6

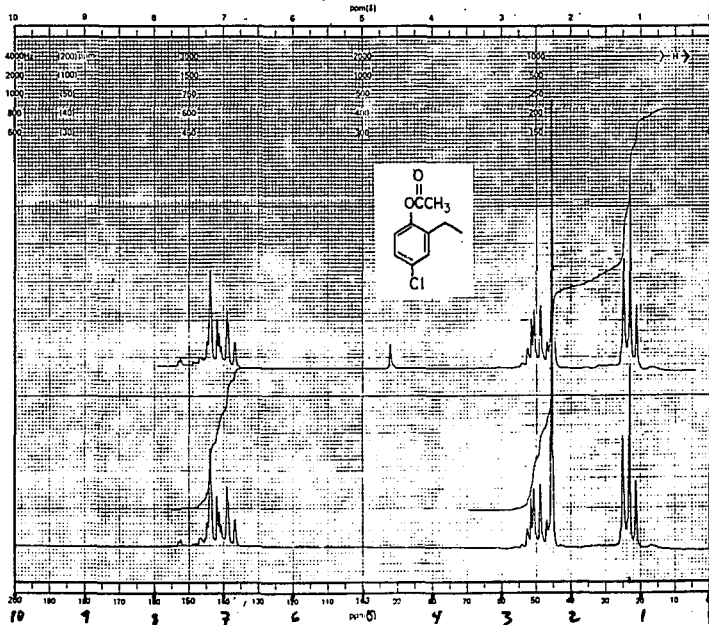
IR Spectrum

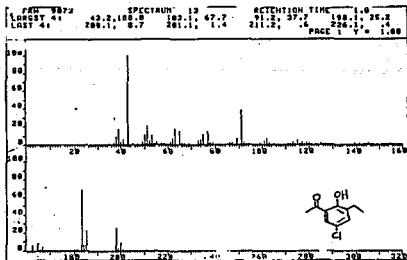
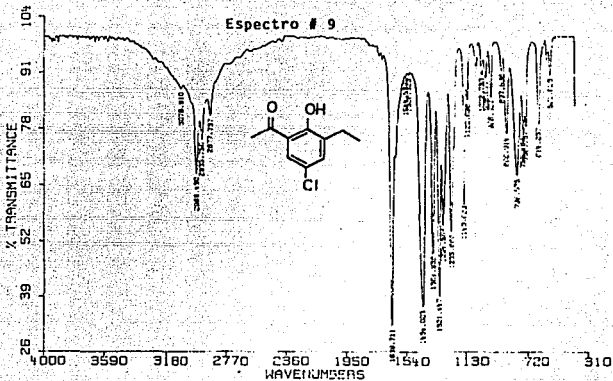
3-Chloro-4-ethylphenol

Espectro # 7



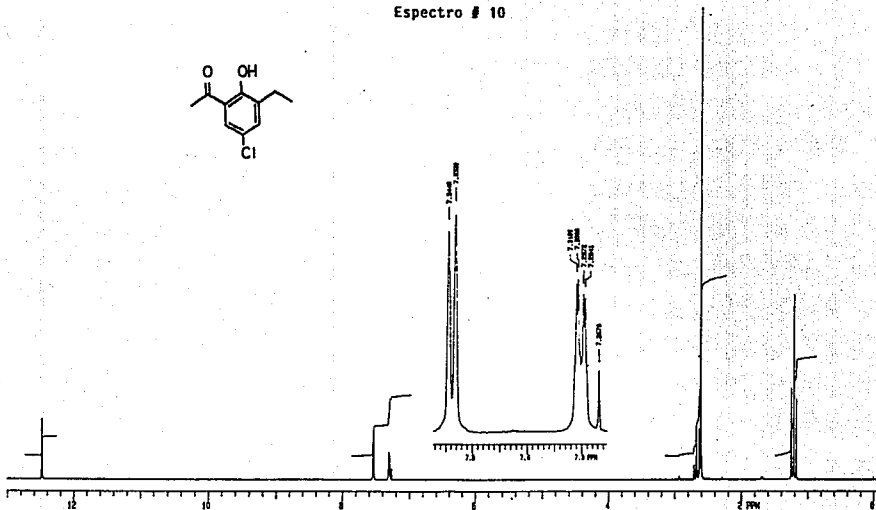
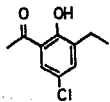
Espectro # 8



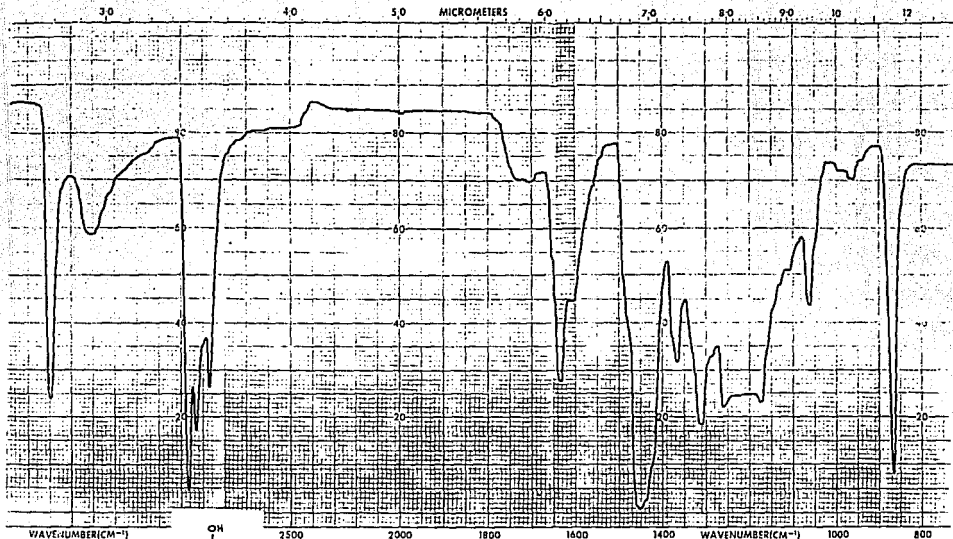


Espectro # 11

Espectro # 10



Espectro # 12



WAVELENGTH (CM⁻¹)

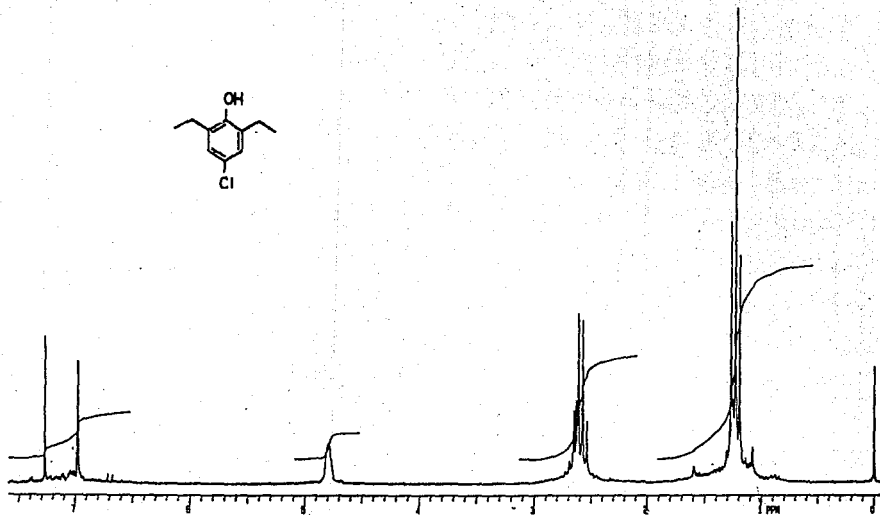
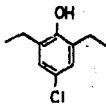
4-chloro fenol
H. Jimenez

REMARKS



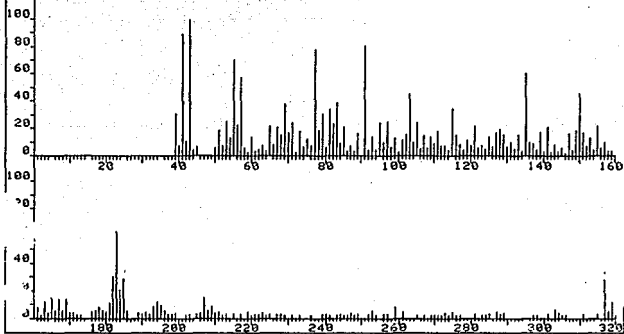
WAVENUMBER (CM ⁻¹)	2500	2000	1800	1600	1400	WAVENUMBER (CM ⁻¹)	1000	800
SOLVENT	CCL ₄			ABSCISSA		ORDIN		
CONCENTRATION	Solución			EXPANSION		1.0		
CELL PATH	NaCl			HIGH LIMIT		RESPONZ		
REFERENCE	CCL ₄			LOW LIMIT		SINGLE BEAM		
				TIME DRIVE		PRE SAMPLE CHOPPER		
				SLIT PROGRAM		N		
				SCAN TIME		12		

Espectro # 13

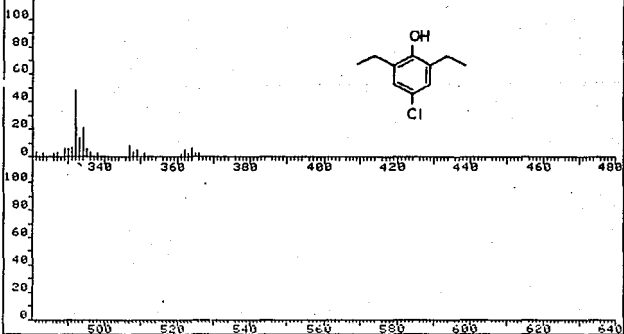


Espectro # 14

FRN 9872	SPECTRUM 80	RETENTION TIME 5.4
LARGST 4: 43.2, 100.0	41.1, 89.6	91.2, 80.4 77.2, 77.8
LAST 4: 363.1, 2.2	364.1, 6.2	365.2, 2.2 366.1, 2.6
		PAGE 1 Y = 1.00

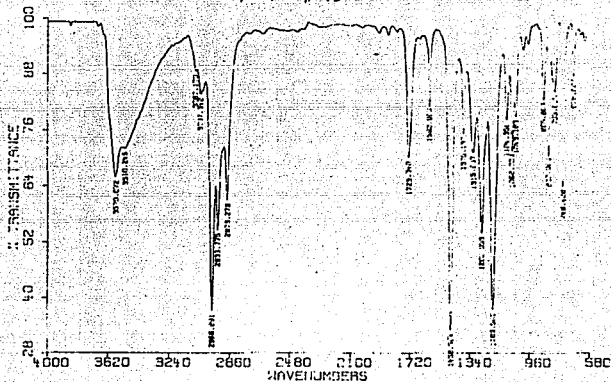


FRN 9872	SPECTRUM 80	RETENTION TIME 5.4
LARGST 4: 43.2, 100.0	41.1, 89.6	91.2, 80.4 77.2, 77.8
LAST 4: 363.1, 2.2	364.1, 6.2	365.2, 2.2 366.1, 2.6
		PAGE 2 Y = 1.00

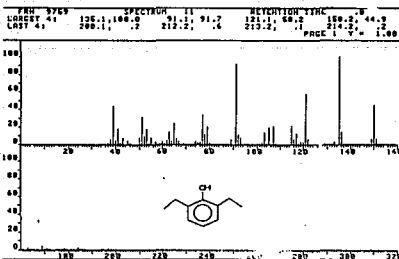


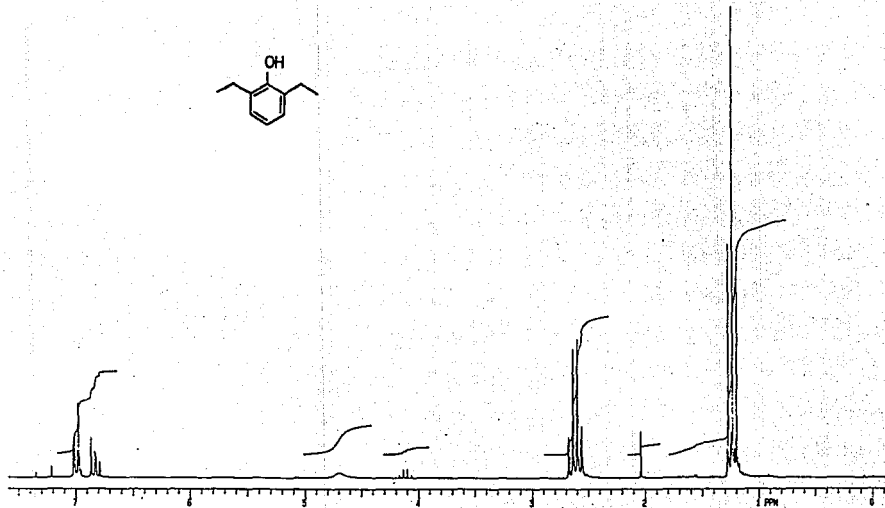
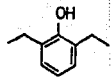
DR. H. J. MULLER

Espectro # 15

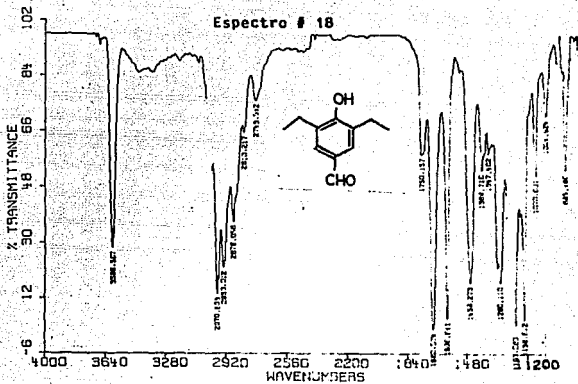


Espectro # 17

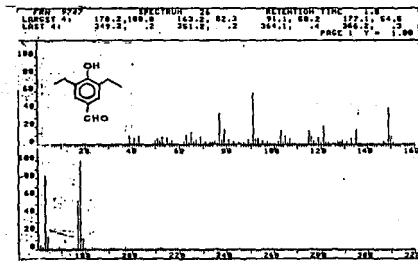


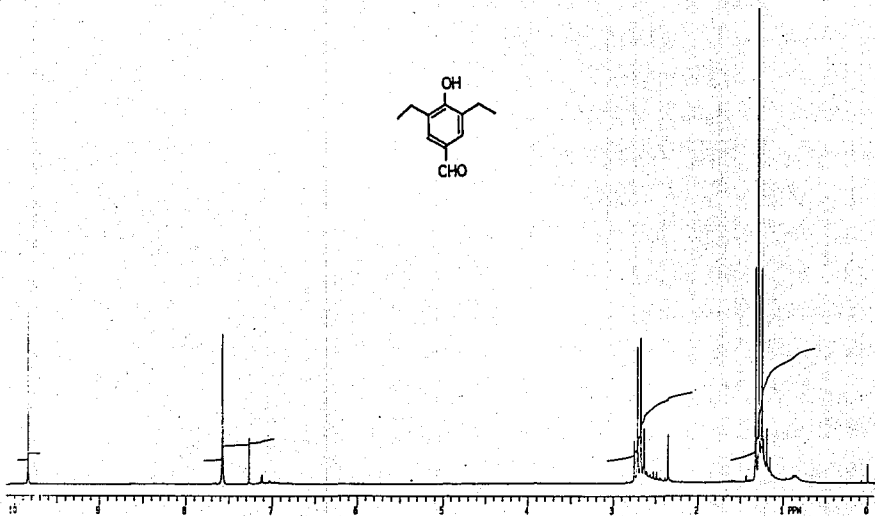
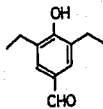


Espectro # 16

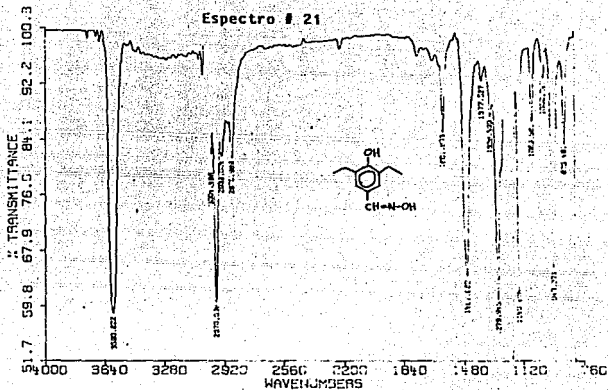


Espectro # 20

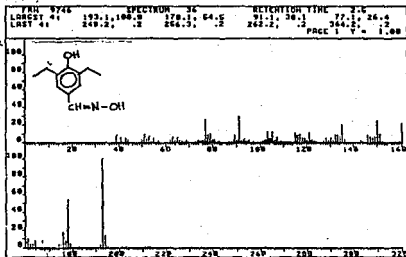




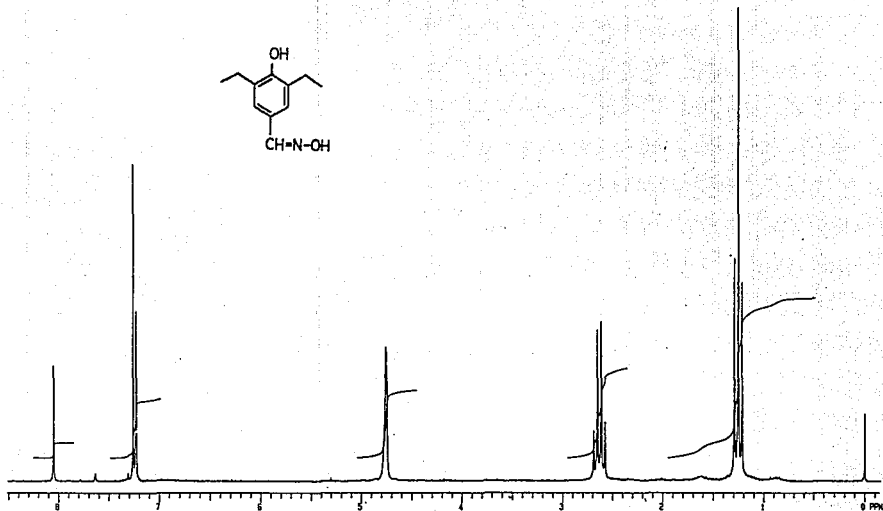
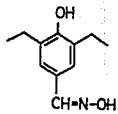
Espectro 19.



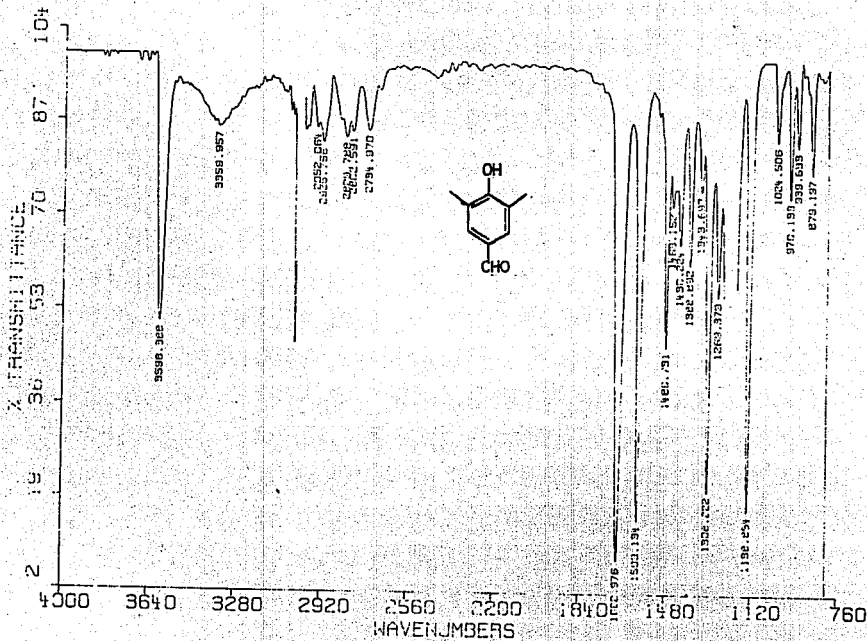
Espectro # 23



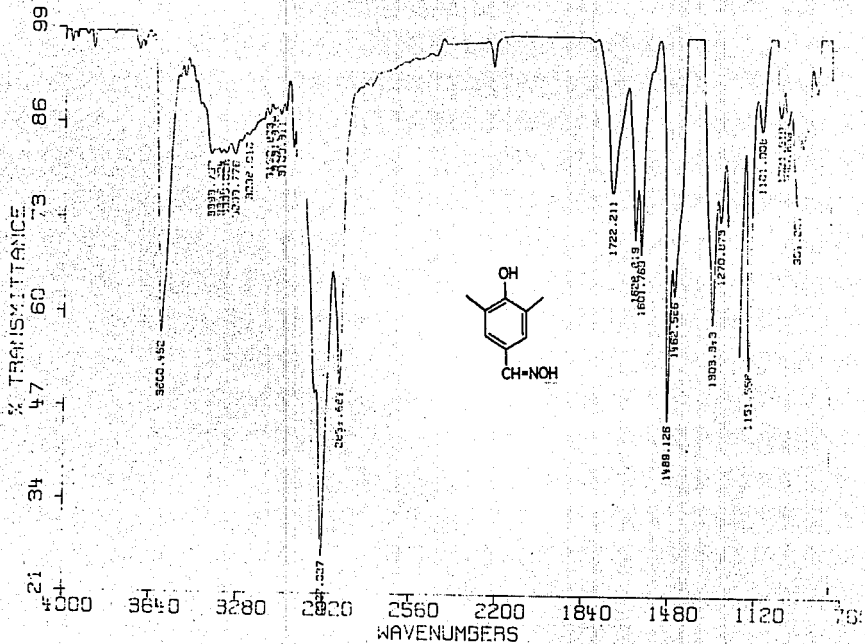
Espectro # 22

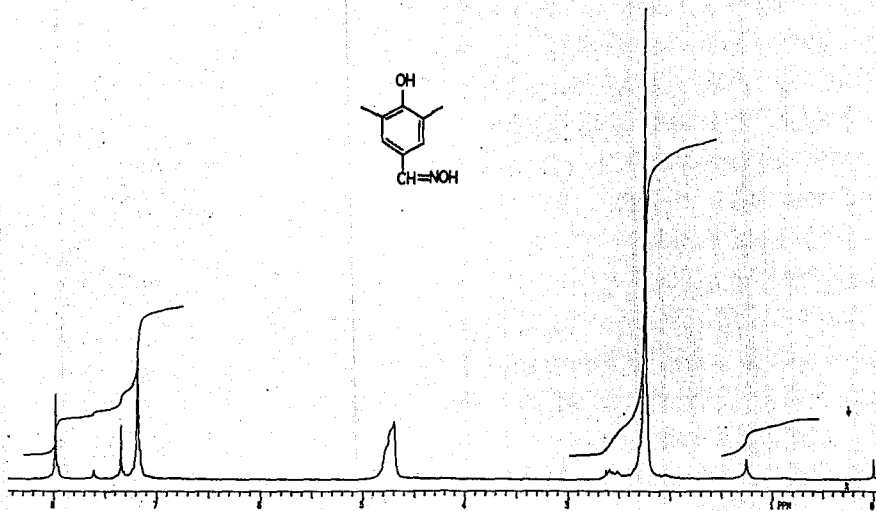
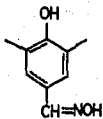


Espectro # 24



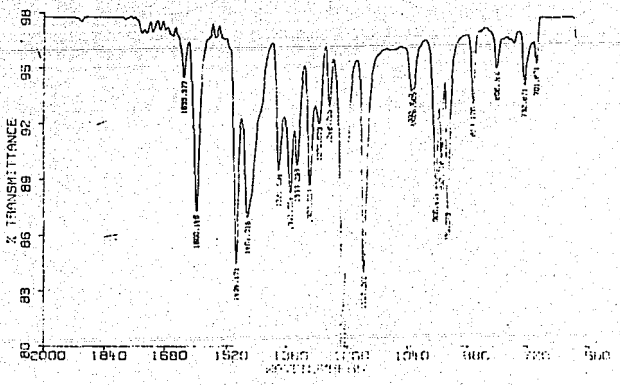
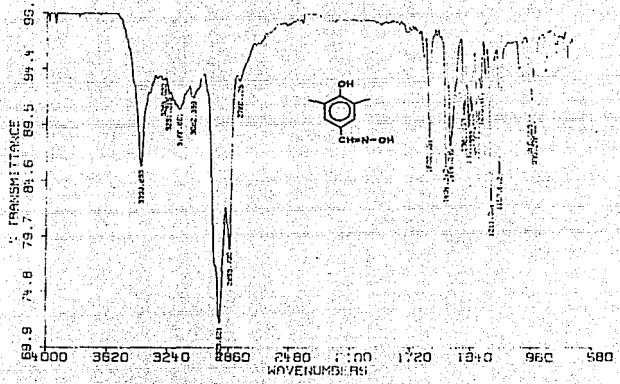
Espectro # 25



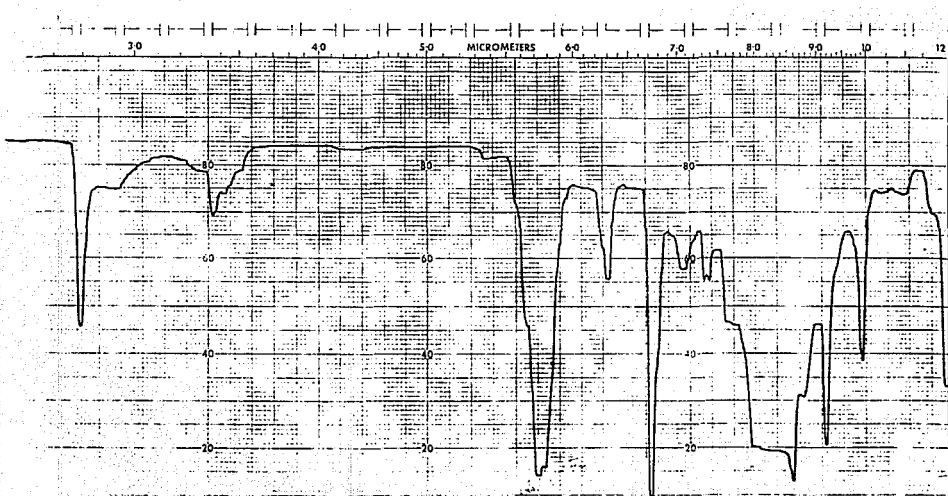


Espectro 26.

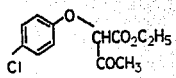
Espectro # 27



Espectro # 28



4-chlorobenzoic acid

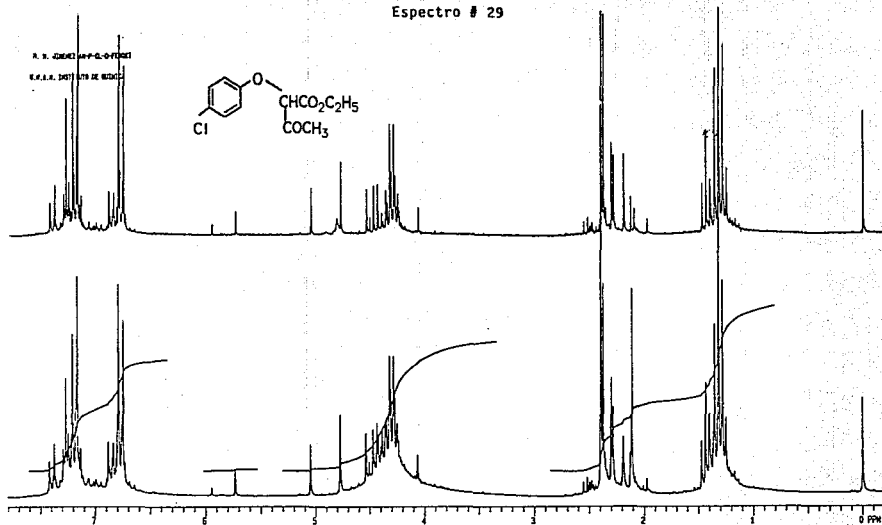
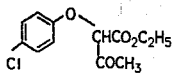


NAME	CHCl ₃	ABSCISSA			
CONCENTR.	Solvent	DISPERSION	1.0	SCAN RATE	12
CH. TEMP.	NBCI	SUPPLETION		RESPONSE	1
REFRACT.	CHCl ₃	EX. DRIVE		slit PROGRAM	N
				PRE SCAN	

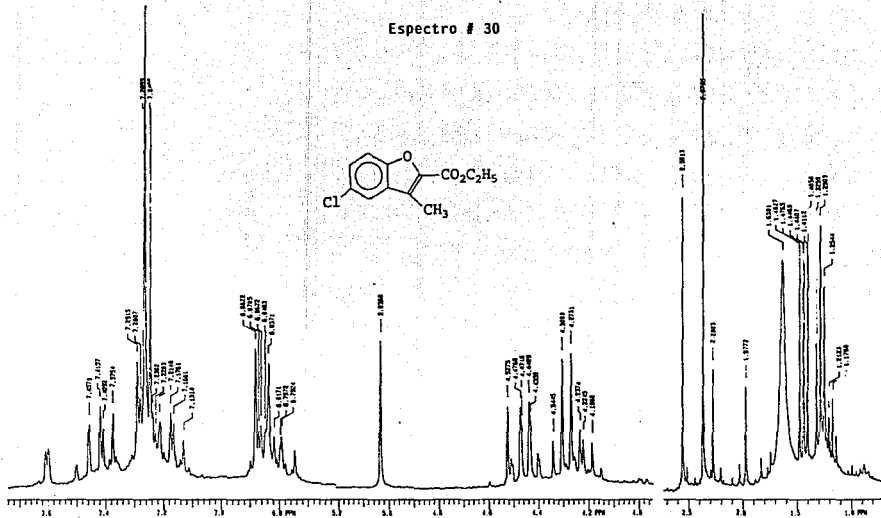
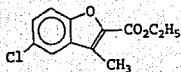
Espectro # 29

A. N. 25642 40-P-2-0-17021

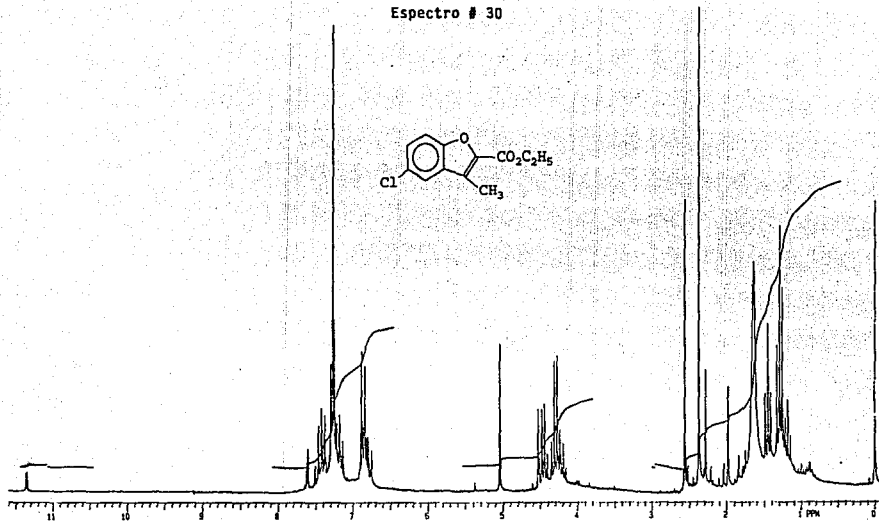
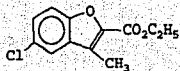
S.E.A.S. 1477 179 DE 18742



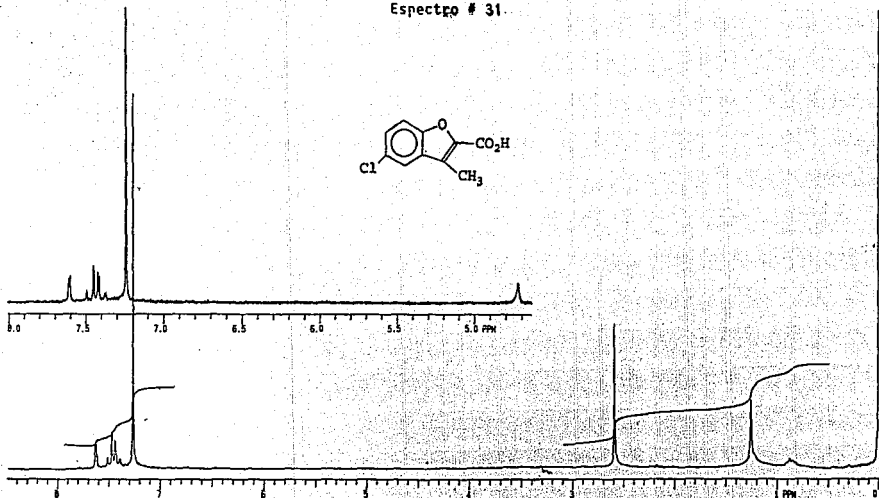
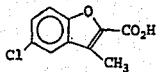
Espectro # 30

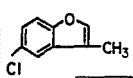
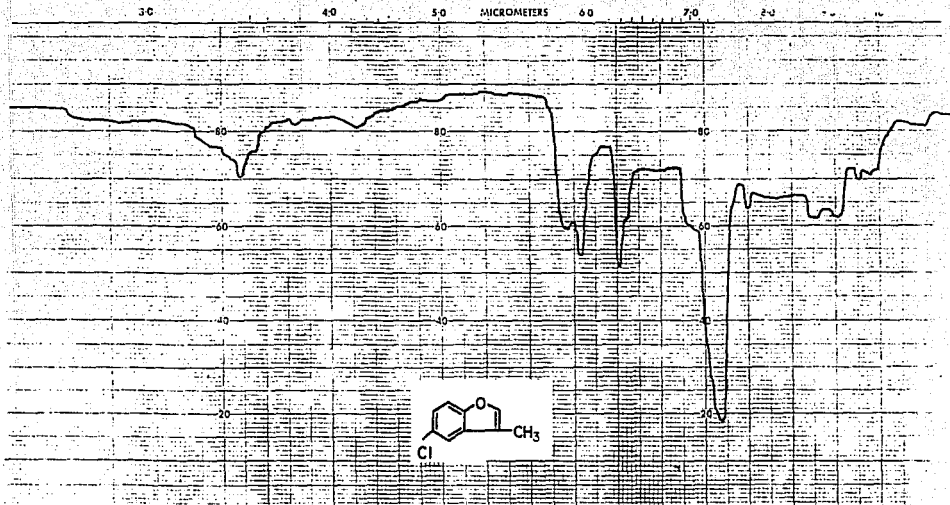


Espectro # 30



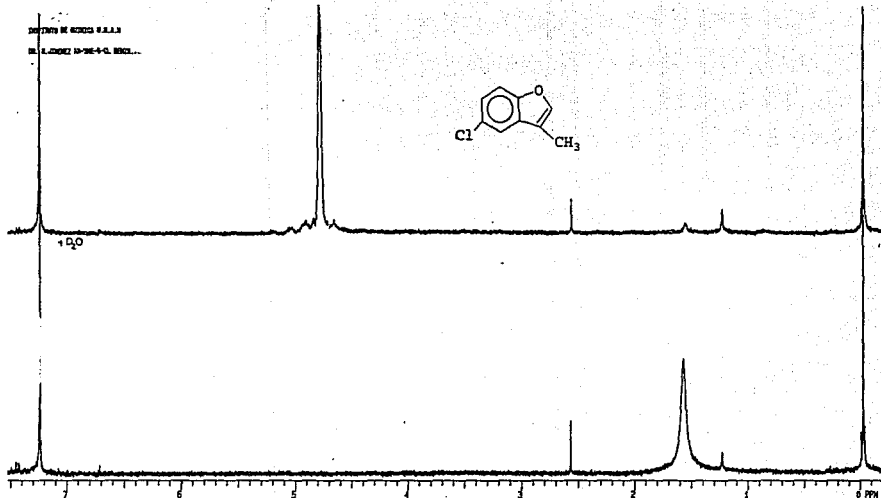
Espectro # 31.





3000		2500		2000		1800		1600		1400		1000	
WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)		WAVENUMBER(CM ⁻¹)	
SAMPLE	A4-34e-6-Cl-K	REMARKS		SOLVENT	CHCl ₃	ABSCISSA		REP. SCAN	EXPANSION	SCAN TIME	RESPONSE	EXPANSION	SINGLE BEAM
CONCENTRATION				CELL PATH	NaCl	HIGH LIMIT	SUPPRESSION	LOW LIMIT	TUNE DRIVE	SUB PROGRAM			PRIE SAMPLE
ORIGIN	H. J. Jones			REFERENCE	CLC								

Espectro # 32



Espectro # 33