

30
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE GEMFIBROZIL UN COMPUESTO
LIPODEMICO COMERCIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA DE ALIMENTOS

P R E S E N T A :

GLORIA IVONNE PRIETO MORENO



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROPEDONTICOS
FAC. DE QUIMICA

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

270863



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE **PROF. MAURO CRUZ MORALES.**

VOCAL **PROF. SANTIAGO CAPELLA VIZCAINO**

SECRETARIO **PROF. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET.**

1ER. SUPLENTE **PROFRA. LUCIA HERNÁNDEZ GARCADIEGO.**

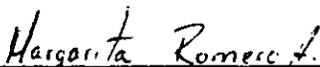
2DO. SUPLENTE **PROF. LINO JOEL REYES TREJO.**

SITIO DONDE SE DESERROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 201. Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.

ASESOR


M EN C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

SUPERVISOR TÉCNICO


M EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

SUSTENTANTE


GLORIA IVONNE PRIETO MORENO.

⚡
A MI MADRE POR TODA UNA VIDA DE CARIÑO, APOYO Y DEDICACION PERO SOBRE
TODO POR HABERME ENSEÑADO A SONREIRLE A LA VIDA.

A MI HERMANO KERNEL POR LA AMISTAD SINCERA QUE ME HA BRINDADO Y
POR COMPARTIR CONMIGO TANTOS Y TAN BUENOS MOMENTOS.

A MI HERMANO ALEPH POR LA INFANCIA TAN DIVERTIDA QUE JUNTOS
PASAMOS.

A MI PADRE POR TODAS AQUELLAS DEMOSTRACIONES DE AFECTO
HACIA MI.

A MIS ABUELOS, TIAS Y MIS PRIMOS (CARLOS, MARLENNE, MARIEL, ALEXANDER,
MARIBEL, JAQUELINE ,BRIANT, LILIANA, STHEPHANIE) DE QUIENES HE RECIBIDO
CARIÑO SINCERO.

A JOSÉ MANUEL POR TODA SU COLABORACIÓN, POR SUS BUENOS CHISTES Y POR NO SOLO SER ASESOR DE TESIS SINO MI AMIGO. MIL GRACIAS POR TODO.

A MAGO (MI SEGUNDA MAMA) POR ESA VALIOSISIMA AMISTAD QUE ME HA BRINDADO A LO LARGO DE ESTE TIEMPO, POR TODO EL INTERES EN MI TRABAJO Y MOSTRARME ESE EJEMPLO DE TRABAJO CONTINUO. INFINITAS GRACIAS

AL BUEN BLAS (BLASFEMIO) AL QUE AGRADESCO SUS ATINADOS COMENTARIOS (QUE HICIERON UNA AGRADABLE REALIZACION DE TESIS), POR SER TAN COMUNICATIVO, POR GRAN AMISTAD Y SOBRE TODO POR SU CLABORACION EN LA REALIZACION DE ESTATESIS.

A LOS DISTINGUIDOS MIEMBROS DEL LABORATORIO 201: JUAN MANUEL, IVETTE, ROBERT, JUAN CARLOS, LIS, JULIANA, VERO, SERGIO, JESÚS, RAFAEL, PACO, TLALLA ANGELES, HECTOR Y GEORGE QUE A LO LARGO DE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO ME AYUDARON Y ME BRINDARON MOMENTOS QUE NO OLVIDARÉ.

A LOS MIEMBROS DE LA USAI MARICELA (INFRAROJO), ROSA ISELA, OSCAR, (RMN), JOSE LUIS GALLEGOS (ESPECTROMETRIA DE MASAS) POR LA REALIZACION DE LOS ESPECTROS DE ESTA TESIS.

A MIS MAESTROS

A LA PERSONA EN LA QUE ENCONTRE AMISTAD ADEMAS DE QUE ME ANIMO EN ESOS MOMENTOS DIFICILES Y CON LA QUE COMPARTI MOMENTOS INCREIBLES GRACIAS PEPE.

A MI BUENA AMIGA RAQUEL POR TODOS LOS AÑOS DE AMISTAD, POR EL APOYO INCONDICIONAL Y POR HABER SIDO MI CONFIDENTE.

A DAYANA POR SABER ESCUCHAR Y BRINDAR SU CORAZÓN.

ADEMÁS AGRADESCO SINCERAMENTE LA PRESENCIA EN MI VIDA DE PERSONAS TAN VALIOSAS CON LAS CUALES CRECI Y APRENDI MUCHAS COSAS. GRACIAS LETY, ABIGAIL, LILIANA, CONSUELO , MARIANITA, GINA, LILIAN, ERIKA, GABY SELENE, MARGARITA, ANGELICA, KARINA, HORACIO, JUAN, JUAN CARLOS H., QUIQUE, GABRIEL, OSCARIN, CARLOS, GERARDO, ALEJANDRO, LUIS ENRIQUE, SERGIO, FERNANDO

A HUGO † Y MARCOS † DE LOS QUE TENDRE SIEMPRE EL MEJOR RECUERDO.

CONTENIDO

PAGINA

I. INTRODUCCION.....	1
II. GENERALIDADES.....	3
A. METABOLISMO DEL COLESTEROL.....	4
B. HIPERLIPOPROTEINEMIA.....	5
C. GEMFIBROZIL.....	7
❖ QUIMICA Y FARMACOCINÉTICA.....	8
❖ EFECTOS SOBRE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS PLASMATICAS...8	
❖ MECANISMO DE ACCION.....	9
❖ ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.....	9
III. ANTECEDENTES.....	10
IV. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	23
A) SÍNTESIS DE α -METIL- δ -VALEROLACTONA ²⁰⁻²³ (25).....	26
B) SÍNTESIS DE α,α -DIMETIL- δ -VALEROLACTONA (26).....	30
C) SÍNTESIS DEL ÁCIDO-2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOÍCO (27).....	33
D) SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-BROMO-2,2-DIMETIL- PENTANOÍCO (28).....	37
E) SINTESIS DE 2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOATO DE METILO (29).....	40
F) SÍNTESIS DE 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL- PENTANOATO DE METILO (30).....	44
G) SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)- 2,2-DIMETIL PENTANOÍCO O GEMFIBROZIL (7).....	50
V. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
VI. CONCLUSIONES.....	69
VII. APENDICE.....	71
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	88

I. INTRODUCCION

En la actualidad, uno de los problemas de salud pública que ha tomado mayor importancia es el incremento de los niveles de colesterol en sangre, el cual está relacionado con algunas enfermedades cardiovasculares que causan un gran número de muertes. Es por eso que últimamente se ha puesto un mayor énfasis en llevar una dieta balanceada y en disminuir el consumo de grasas, sobre todo las de origen animal.¹

Existen casos en los cuales la síntesis de colesterol endógeno es mayor a la normal o el aporte de colesterol exógeno resulta ser excesivo, lo que hace necesario el uso de fármacos para disminuir el problema. El Gemfibrozil, análogo del clofibrato, es un medicamento que actúa farmacológicamente en la reducción de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminuyendo tanto los triglicéridos como el colesterol plásmico, aumentando la actividad de la lipoproteína lipasa y de la hidrolasa hepática de los triglicéridos, (este último efecto no se observa con el uso del clofibrato) lo que ocasiona que haya reducciones importantes de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumenten en forma moderada. Muchos de los efectos tóxicos relacionados con el clofibrato no se presentan al usar el Gemfibrozil.⁶

Actualmente el Gemfibrozil es un fármaco ampliamente utilizado con el nombre comercial de Lopid, y siendo un medicamento caro, creímos necesario desarrollar un nuevo método sintético para prepararlo. Dado que de la revisión hecha, se puede observar que la mayoría de las síntesis publicadas para la obtención del Gemfibrozil tienen un gran número de pasos, nuestro principal objetivo para la síntesis del Gemfibrozil fue desarrollar una ruta más corta y directa para obtener este importante fármaco a partir de materias primas comerciales fácilmente accesibles, las cuales fueron la δ -valerolactona y el 2,5-dimetil fenol.

II. GENERALIDADES

El colesterol es una sustancia vital en el metabolismo humano, pertenece a la familia de los esteroides, o esteroles, los cuales son alcoholes policíclicos. El colesterol sirve como precursor de todas las hormonas esteroideas. Un producto del colesterol es el 7-dehidrocolesterol, este se encuentra en la piel, y al ser irradiado con rayos ultravioleta provenientes de la luz solar, da lugar a la vitamina D.

El colesterol también es esencial para la formación de ácidos biliares y es componente de todas las membranas celulares. Este es sintetizado principalmente por el hígado (colesterol endógeno) pero también puede ser absorbido de la dieta (colesterol exógeno). Este último proviene únicamente de fuentes animales.³

A. METABOLISMO DEL COLESTEROL

Dentro de los alimentos de consumo habitual tenemos que las carnes (sobre todo rojas), pescado, hígado de res, camarones, huevo, queso, mantequilla, manteca de cerdo, es decir alimentos de origen animal, contienen grandes cantidades de colesterol, sin embargo algunos de origen vegetal como el aceite de oliva, las nueces, las margarinas también constituyen fuentes importantes de lípidos.⁴

El colesterol de los alimentos no es absorbido directamente en el tracto digestivo, requiere primeramente ser solubilizado por los ácidos biliares los cuales son producidos durante la digestión de las grasas triglicéricas (aparentemente copartícipes de la posible hiperlipidemia). Estos triglicéridos (ésteres de ácidos grasos de cadena larga de más de doce carbonos) son digeridos posteriormente por la lipasa pancreática y se absorben como ácidos grasos libres o monoglicéridos. Estas sustancias se absorben con los ácidos biliares más el colesterol y los fosfolípidos, para formar micelas que son incorporadas a la pared intestinal; ahí el colesterol es esterificado con ácidos grasos. A los ésteres así formados se les acoplan las proteínas portadoras específicas: las lipoproteínas o apolipoproteínas. hay diversos tipos, formándose los quilomicrones. grandes partículas que son absorbidas por los ganglios linfáticos y transportados hacia la circulación sanguínea por el conducto torácico.

Los quilomicrones son eliminados rápidamente de la circulación (desaparecen antes de una hora después de comer en condiciones normales) por influencia de una enzima endotelial lipasa. apoproteínica. que los despoja de triglicéridos que pasan al tejido adiposo. Queda circulando una parte volumétrica de los quilomicrones originales, disminuidos en magnitud pero enriquecidos en colesterol. entonces son captados por el hígado que los transforma en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), para pasar nuevamente a la circulación donde, bajo la influencia de la ya citada lipasa, son despojados de los triglicéridos residuales que actúan de dispersantes y se transforman en lipoproteínas de baja densidad (LDL), de mayor volumen y máxima concentración en colesterol, siendo las principales transportadoras del mismo en la sangre.

Cuando existe desequilibrio entre la cantidad de LDL y el número de receptores a su capacidad funcional, el exceso de estas partículas se torna generador de ateromatosis.

Como un sistema de regulación en la mucosa intestinal y parcialmente en el hígado, el colesterol y otras fracciones grasas se acoplan en parte a otra lipoproteína llamada tipo A, formándose de esta manera las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que son estrictamente fisiológicas y portadoras de colesterol desde células periféricas al hígado y otras vísceras para aportar el núcleo esteroide para la formación de ácidos biliares y hormonas. Siendo así movilizadoras de la reserva colesterólica.²

B. HIPERLIPOPROTEINEMIA

El término hiperlipoproteinemia, aunque aplicable a cualquier lipoproteína circulante, se refiere al aumento de la concentración plásmatica de una o varias clases lipoproteicas, como lipoproteínas B o quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) las cuales revisten potencial carácter patológico y por ende son tributarios de tratamiento: la concentración plasmática elevada de lipoproteínas de alta densidad HDL constituiría por el contrario un factor protector antiaterogénico.

En la mayoría de hiperlipoproteinemias, el tipo e intensidad de la anomalía vienen determinados por la asociación de factores poligénicos y nutricionales (cantidad y calidad de la dieta).

La ateromatosis no es más que la consecuencia de una inundación transendotelial de colesterol por hiperlipidemia. Este estado denota que la síntesis endógena y el aporte nutricional de colesterol y triglicéridos, sobrepasa la capacidad orgánica de captación y metabolismo.

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar en:

1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES:

- ♣ Sexo
- ♣ Edad
- ♣ Menopausia
- ♣ Factores genéticos.

2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:

- ♣ Hipertensión
- ♣ Tabaquismo
- ♣ Diabetes
- ♣ Obesidad
- ♣ Inactividad física
- ♣ Factores psicosociales
- ♣ Alcohol
- ♣ Factores ambientales
- ♣ Dislipemias (Dentro de las cuales el uso de fármacos las controlan).
- ♣ Dieta

La elevación de la concentración de colesterol en sangre es en más de 85 % de los casos, una consecuencia de la ingestión excesiva de alimentos ricos en tal sustancia, generalmente asociada a gran cantidad de triglicéridos, en magnitudes que superen a la capacidad de disipación metabólica en 24 h

Se investigó la incidencia de hipercolesterolemia a diferentes edades. Se determinó el colesterol total en hombres y mujeres divididos en grupos de diferente edad (recién nacidos: 1-20 años; 21-40 años; 41-60; y 61-80 años).

Se consideraron hipercolesterolémicos los sujetos con valores superiores a 250 mg dl. La frecuencia de hipercolesterolemia en hombres fue, entre 21-40 de 10.83% entre 41-60 de 17.53% y entre 61-80 de 20 %.

La incidencia en las mujeres fue entre 1-20 de 2.24%, entre 21-40 de 4.48% entre 41-60 de 18.97% y entre 61-80 de 16.67%.

En el estudio de Framingham, Kannel y colaboradores encontraron que para un mismo nivel de colesterol sérico, el índice de riesgo coronario parece disminuir con la edad, ya que observaron que el factor de aumento de riesgo coronario para los hipercolesterolémicos fue de 5.5 entre 35-44 años, de 2.4 entre 45-54 y solamente 1.7 entre los 55 y 64. Al avanzar la edad aumentan los casos de hipercolesterolemia, pero disminuye el riesgo coronario de tenerla. ⁵

Como los cambios en la dieta en general son insuficientes para controlar la hiperlipidemia, los medicamentos que disminuyen la concentración de lípidos son utilizados como suplementos en el control de la misma.³

C. GEMFIBROZIL

El Gemfibrozil fue introducido en 1981, es un congénere del clofibrato que se asemeja al medicamento precursor farmacológico para la reducción de las concentraciones de VLDL y el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa.⁶

Este fármaco es un sólido blanco, el cual es insoluble en agua y soluciones ácidas, con gran solubilidad en bases diluidas. Es estable a temperatura ambiente, la analogía con el clofibrato es que ambos son fenoxiácidos. ⁸

❖ QUÍMICA Y FARMACOCINÉTICA

El Gemfibrozil es absorbido cuantitativamente por el intestino y se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas. Es pasado por la circulación enterohepática y atraviesa con facilidad la placenta. Su vida media plasmática es de una y media horas. Setenta por ciento es eliminado por los riñones, principalmente no modificado. ⁶

❖ EFECTOS SOBRE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

En pacientes hipertriglicéridémicos, el Gemfibrozil reduce la concentración plasmática de triglicéridos en un 40 a 55%, por disminución del nivel de VLDL. La droga también reduce la concentración de VLDL-colesterol en un grado comparable. Esto se acompaña de un aumento de la concentración plasmática de HDL-colesterol, de modo tal que el colesterol total puede disminuir sólo levemente. La droga es mucho más efectiva para reducir las LDL y reduce el LDL-colesterol plasmático a menos del 10% en pacientes hipercolesterolémicos. El Gemfibrozil aumenta la concentración plasmática de HDL-colesterol en aproximadamente un 25%, en pacientes con hipertriglicéridemia o hipercolesterolemia. El Gemfibrozil reduce efectivamente la concentración de VLDL-triglicéridos en pacientes con síndrome nefrótico y uremia. Muchos de los efectos tóxicos relacionados con el clofibrato no los tiene el Gemfibrozil. El Gemfibrozil debe evitarse en pacientes con disfunción hepática o renal. La dosis usual de Gemfibrozil es de 600 mg por vía oral, dos veces al día. ⁶

❖ MECANISMO DE ACCION

El conocimiento del mecanismo por el cual el Gemfibrozil reduce las VLDL plasmáticas es limitado. No se sabe si la droga influye en la producción o la remoción de VLDL o ambas. El efecto del Gemfibrozil sobre la actividad de lipoproteína-lipasa plasmática es mucho menor que el clofibrato, sugiriendo que la droga actúa principalmente inhibiendo la secreción hepática de VLDL. Se ha demostrado que el Gemfibrozil inhibe la lipólisis de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo y disminuye la captación de ácidos grasos por el hígado. Teóricamente, ambas acciones deben llevar a un menor aporte de ácidos grasos al hígado, con disminución de la síntesis y secreción de VLDL-triglicéridos. Se desconoce el mecanismo por el cual el Gemfibrozil aumenta la concentración de HDL.

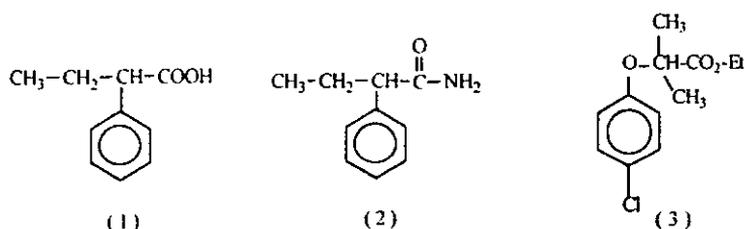
❖ ABSORCION. DESTINO Y EXCRECION

El Gemfibrozil es rápida y totalmente absorbido por vía oral. La concentración pico en sangre ocurre 1 a 2 horas después de la ingesta. Luego la droga entra en la circulación enterohepática. Después de la administración de una sola dosis de 600 mg, la concentración plasmática es de aproximadamente 15 mg/ml en 2 horas y 5 mg/ml en 9 horas. ⁶

Usando radiomarcadores en el Gemfibrozil, se observó que el 66% y 6%, del total es eliminado vía orina y heces fecales, respectivamente. El Gemfibrozil es extensamente metabolizado, este se conjuga para formar un éster glucourónido y en la fase Y de oxidación, el Gemfibrozil forma fenol, alcohol bencilico y ácidos benzoicos los cuales son metabolizados en el hombre. ⁸

III. ANTECEDENTES

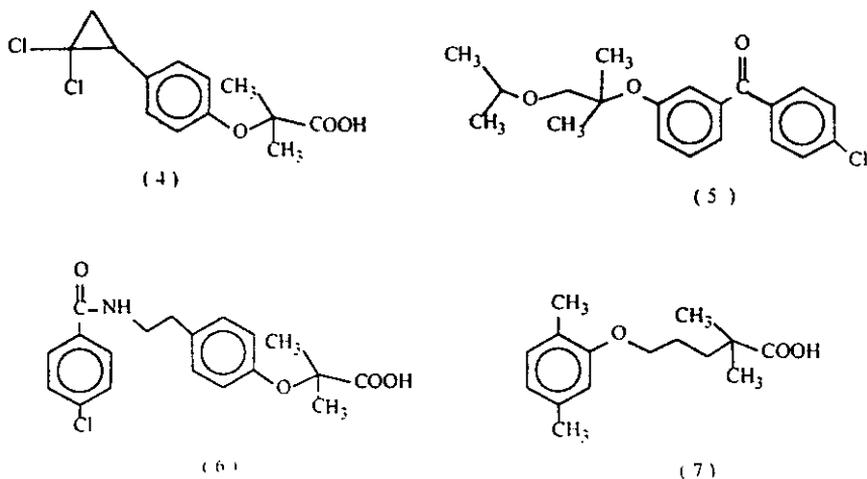
El colesterol es uno de los lípidos más conocidos del cuerpo humano, ya que actualmente, debido a varios factores, se ha convertido en un problema de salud. Por lo que desde hace más de cuarenta años la investigación de nuevos fármacos, para disminuir los niveles de colesterol en sangre se ha incrementado grandemente. En 1953 Cottet y colaboradores ⁸ demostraron que el ácido etilfenilacético (1) y su amida (2) poseen una actividad hipolipémica elevada. A partir de esta investigación se ha venido desarrollando el estudio y la síntesis de nuevos fármacos antilipémicos. De esta manera en 1963 Thorp y Waring realizan el estudio sistemático de los derivados del ácido α -ariloxibutírico, siendo el clofibrato (3) el primer compuesto que combinó la máxima efectividad con la mínima toxicidad.



Viendo estos resultados se hicieron modificaciones en la molécula del clofibrato, descubriéndose otros fármacos tales como el cipofibrato (4), el fenofibrato (5), el benzafibrato (6), y el Gemfibrozil (7).

[Esquema I]

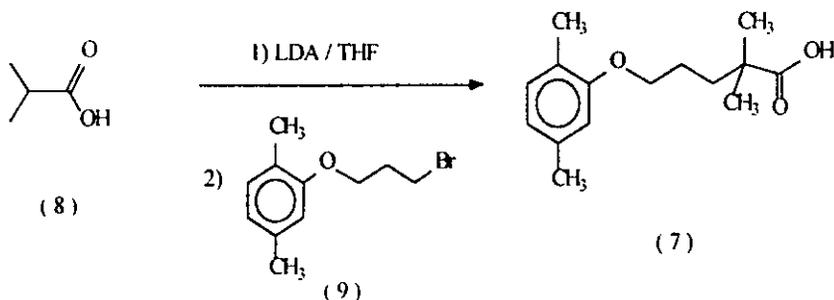
Esquema I



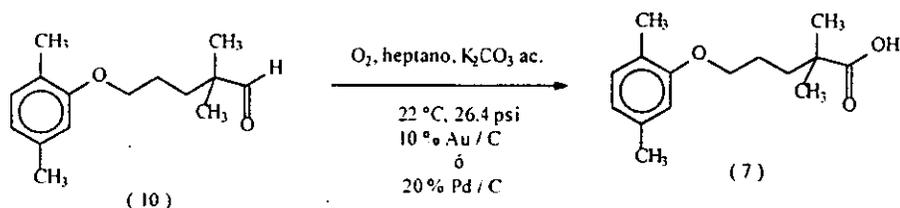
Debido a que el Gemfibrozil resultó ser un agente lipémico de alta efectividad y mínima toxicidad, se ha puesto un especial énfasis en desarrollar nuevas rutas sintéticas para este compuesto.

Las síntesis reportadas básicamente proceden por la formación de un carbanión α al grupo carbonilo, del ácido isobutírico o un derivado o precursor de él, usando una base fuerte, seguido por una reacción de alquilación con halogenuros de alquilo u otros con un buen grupo saliente. Posteriormente se realizan una secuencia de reacciones para obtener el producto final.¹¹

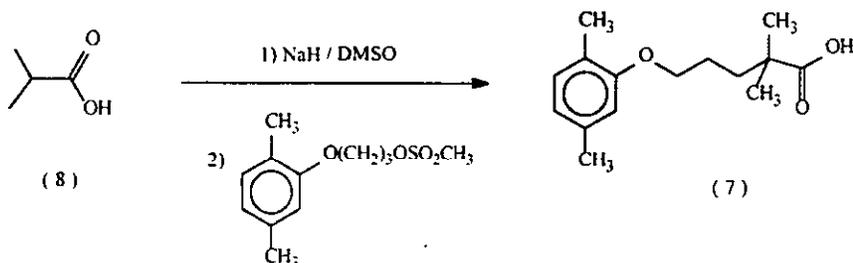
El primer método publicado para la síntesis de Gemfibrozil fue realizado por Creger y colaboradores en 1968¹². El método consiste en la alquilación del dianión del ácido isobutírico (8), utilizando como base el diisopropil amiduro de litio (LDA) con el 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1-bromopropano (9). El producto alquilado es acidificado para obtener el ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)2,2-dimetil pentanoico o Gemfibrozil (7). La ruta sintética se describe a continuación.



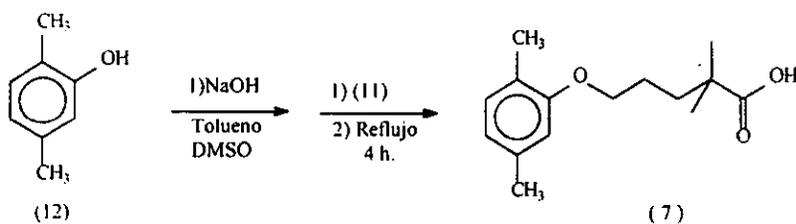
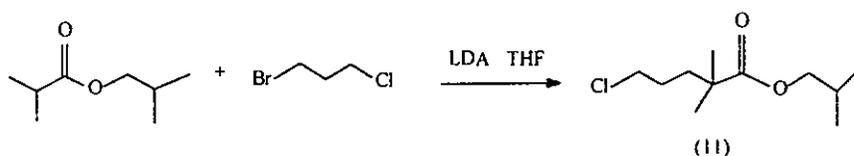
Un método alternativo fue reportado por Goel en 1978 ¹³, en el cual se realiza una oxidación catalítica sobre el 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)valeraldehído (10), según se muestra en el siguiente esquema.



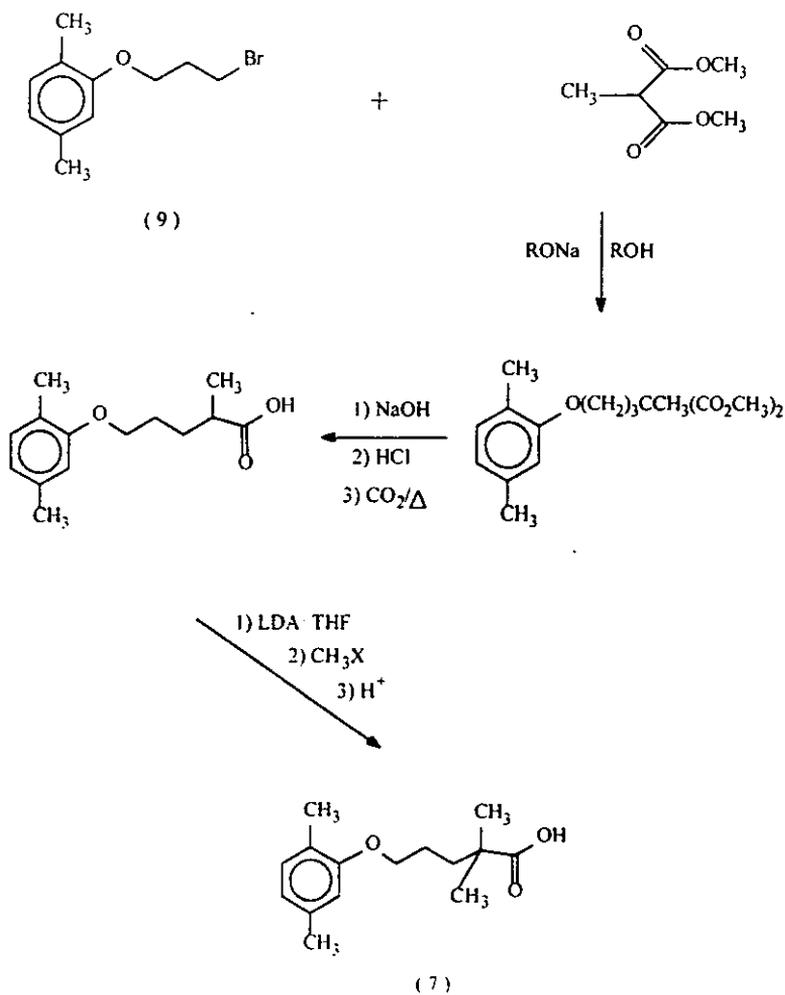
La síntesis descrita por Valles y colaboradores en 1985 ¹⁴ consiste también en una reacción de alquilación, pero utilizan el correspondiente mesilato como electrofilo, el ácido isobutírico (8) y NaH como base en DMSO obteniéndose así el Gemfibrozil (7). El rendimiento reportado es de 76 %.



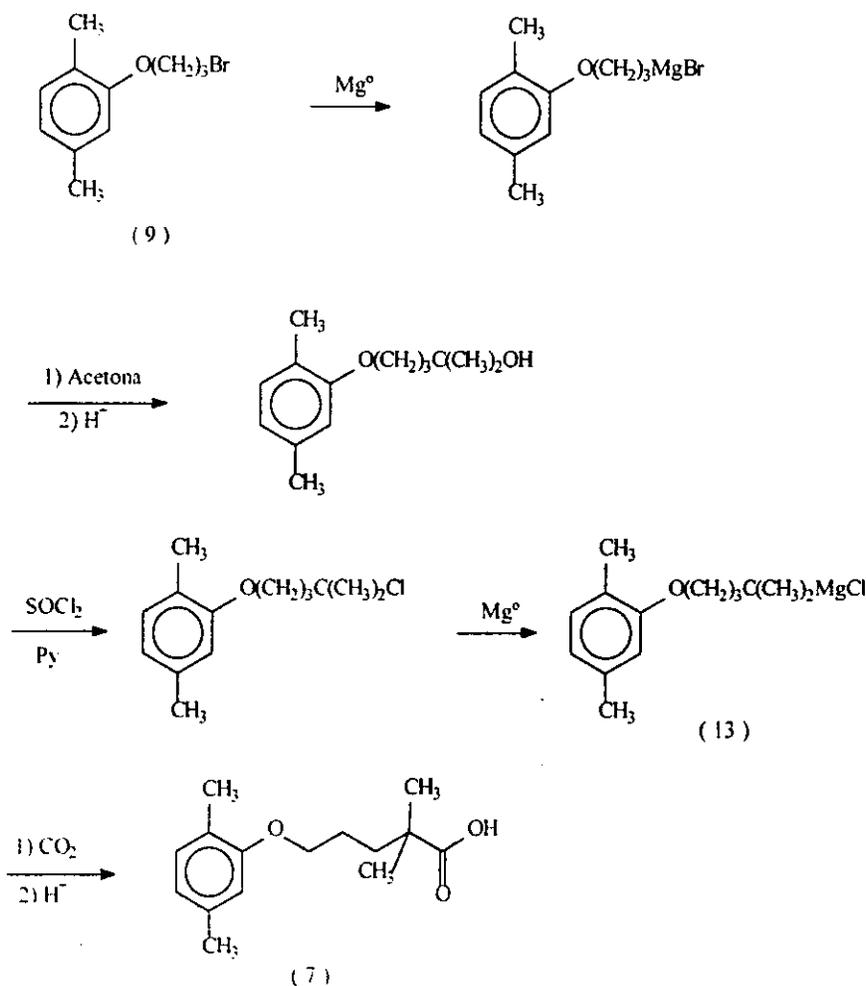
En 1986 Kearney patentó ¹⁵ una síntesis de Gemfibrozil, donde primero forma el cloro-éster (11) mediante una reacción de alquilación. El compuesto (11) es posteriormente O-alquilado con el 2,5-dimetil fenol (12) en medio básico, obteniendo con esta última reacción el Gemfibrozil (7). Siendo el rendimiento de 92% en la reacción final.



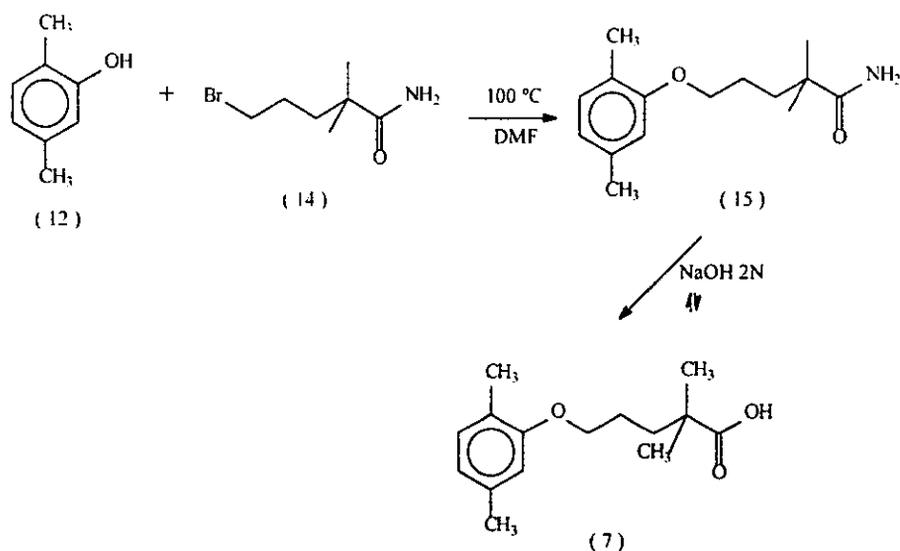
El español Borrell ¹⁶ en 1986 hace uso de una reacción de alquilación, utilizando el anión de un éster malónico, con el 3-(2,3-dimetilfenoxi)-1-bromopropano (9). hidrólisis y posterior descarboxilación conducen al ácido carboxílico correspondiente. este ácido es metilado en posición α utilizando LDA como base y un halogenuro de metilo. finalmente se lleva a pH ácido para obtener Gemfibrozil (7).



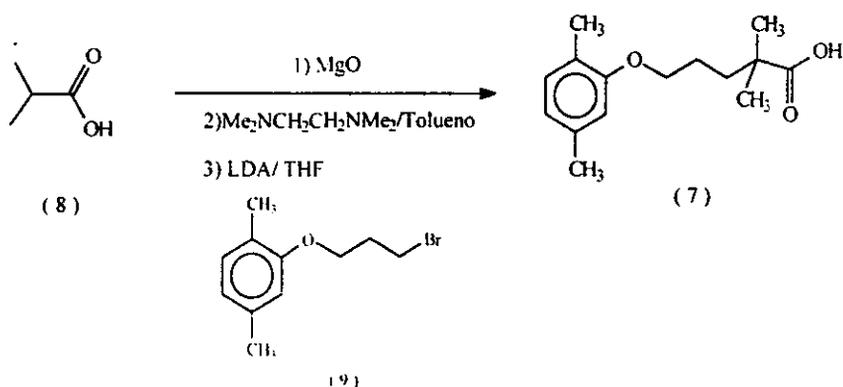
Otra síntesis de Gemfibrozil fue patentada en 1987 por Rocas y colaboradores ¹⁷. Ellos emplearon el halogenuro (9) para formar el correspondiente reactivo de Grignard, el cual posteriormente se adicionó a la acetona para dar el alcohol terciario. éste se transformó en su cloruro, para formar ahora el reactivo de Grignard (13), la adición de este compuesto al bióxido de carbono produjo el Gemfibrozil con un rendimiento de 80 % en la reacción final.



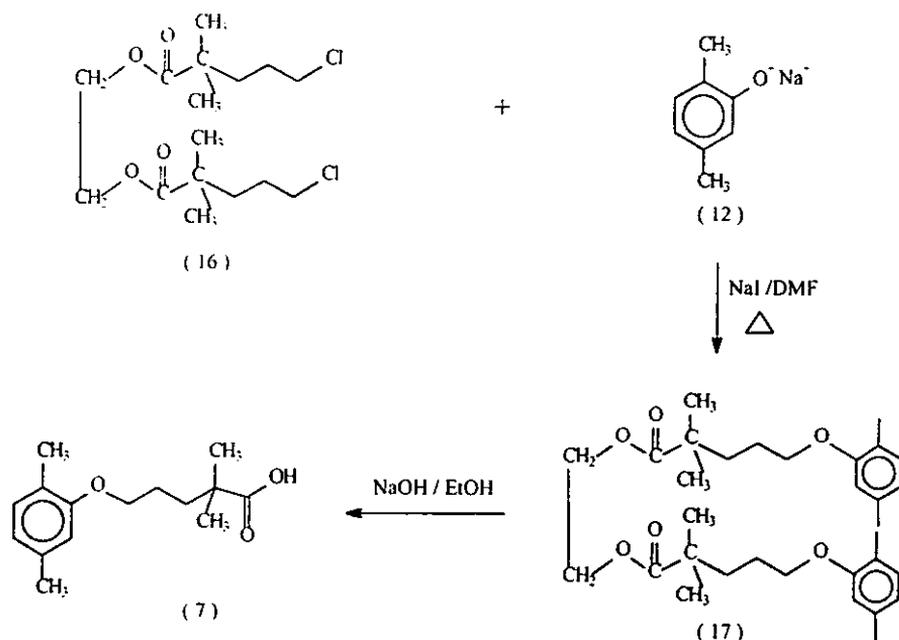
Por su parte Izquierdo en 1987¹⁸ patentó otra síntesis, que consistió en obtener la amida intermediaria (15) a partir de una O-alkilación del 2,5-dimetilfenol (12) con la 2,2-dimetil-5-bromopentanamida (14), la posterior hidrólisis básica de la amida condujo al Gemfibrozil (7).



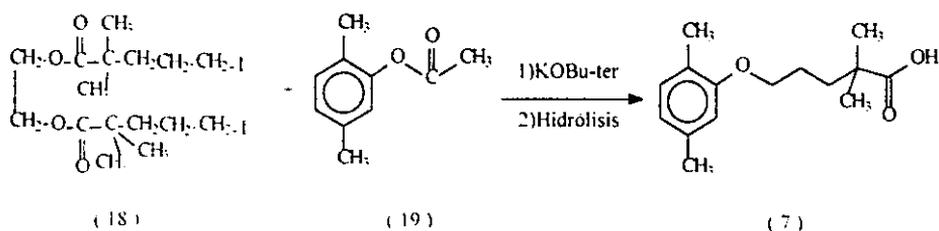
Creger en 1991²⁷ propone la reacción del ácido isobutírico (8) con óxido de magnesio para producir un compuesto organometálico intermediario, que en presencia de una base como LDA y el 2-(3-bromopropoxi)-1,4-dimetilbenceno (9) forman Gemfibrozil (7).



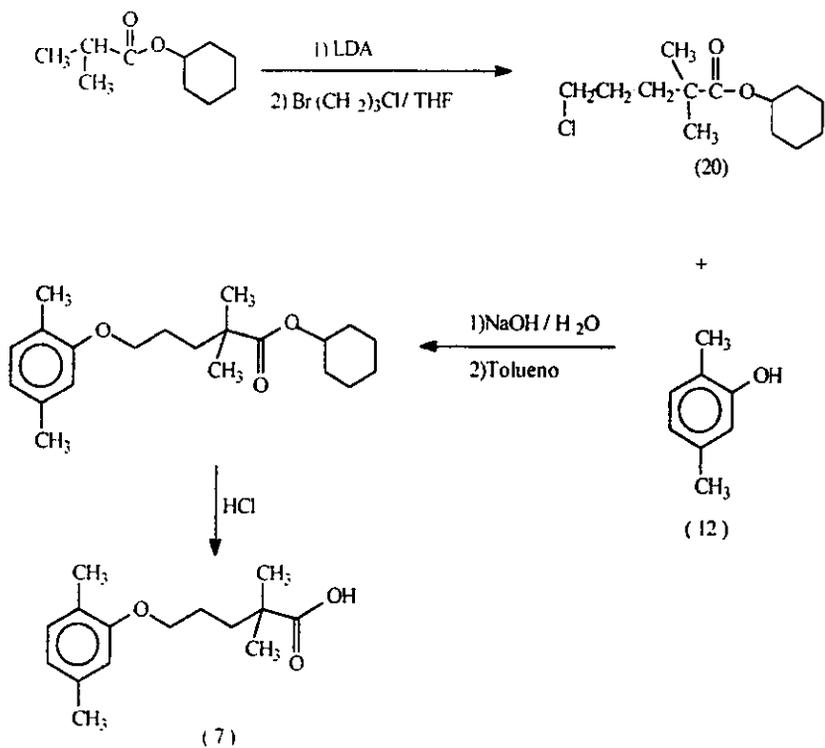
En el mismo año que Creger, Zubovics y colaboradores ²⁸ publicaron una síntesis alternativa para (7), en donde el bis-2,2-dimetil-5-cloro pentanoato de 1,2-etanodiol (16) y el 2,5-dimetilfenóxido de sodio, reaccionan para formar el diéster (17), el cual finalmente es sometido a una hidrólisis básica que produce (7) en 82 % de rendimiento en la reacción final.



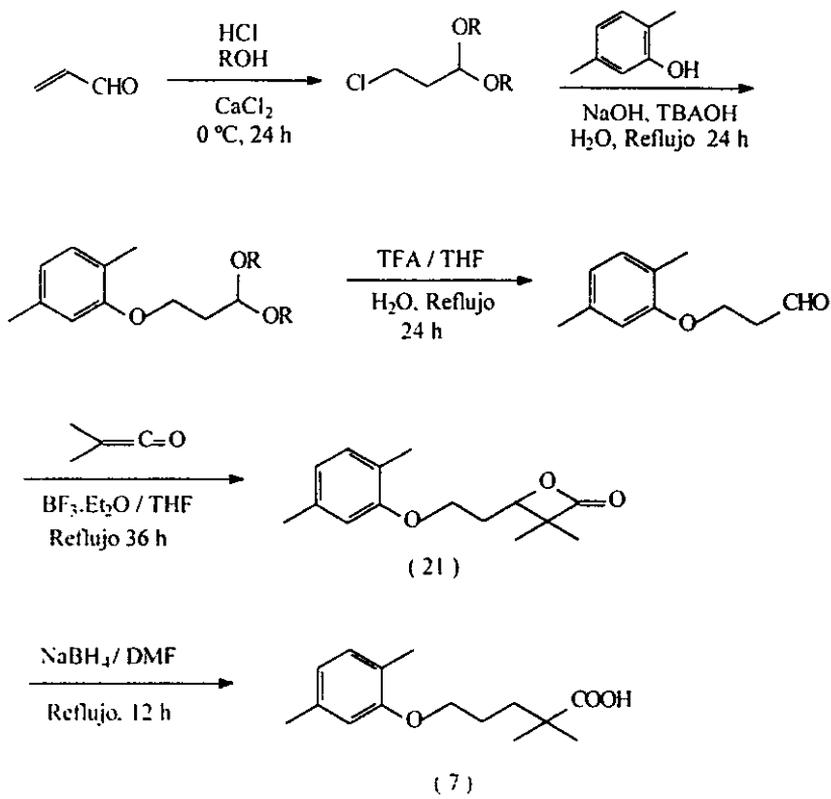
Zubovics y colaboradores en 1992 ²⁹ realizan una variante del método descrito anteriormente en donde el bis-2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de 1,2-etanodiol (18) reacciona con el acetato de 2,5-dimetilfenol (19), la hidrólisis del intermediario (17) forma el Gemfibrozil con un 70.2% de rendimiento en la reacción final.



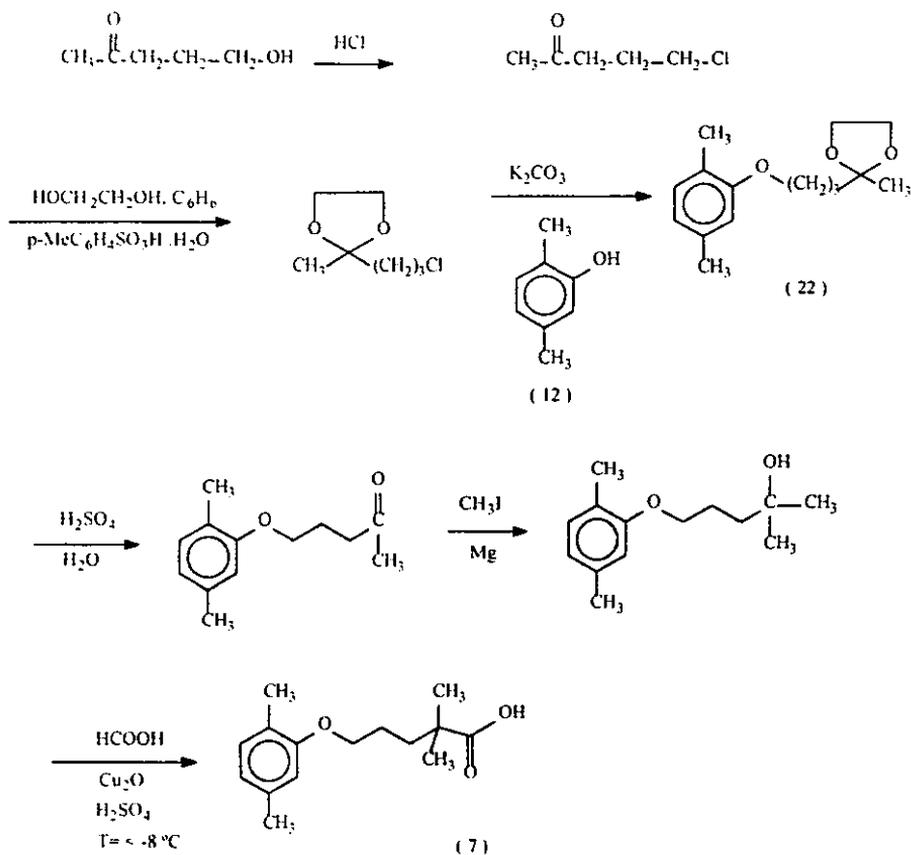
De Cook, Etienne y colaboradores en 1993 ³⁰ proponen la alquilación del isobutirato de ciclohexilo con LDA y el dihalogenuro de alquilo para formar el halo-éster cíclico (20), que posteriormente reaccionará con (12), el producto formado se hidroliza dando Gemfibrozil en 80% de rendimiento en la reacción final.



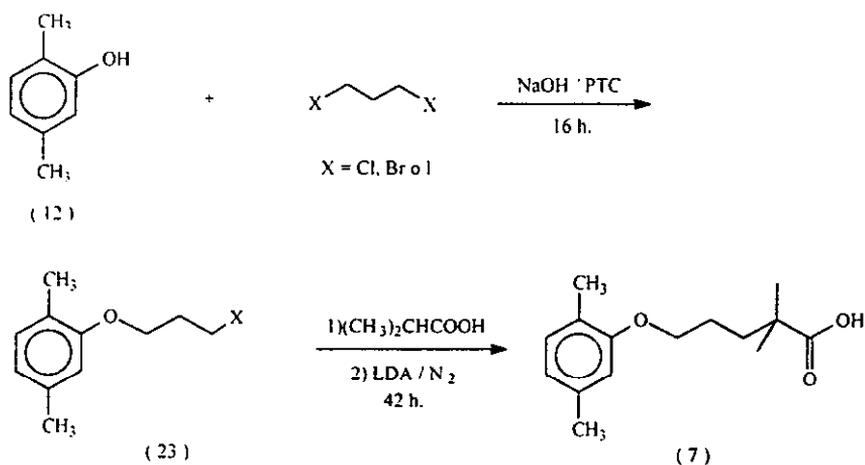
Hui-Po Wang y colaboradores ¹⁹ en 1995 patentaron un nuevo método, en donde la síntesis no requiere de condiciones anhidras y de bases fuertes como LDA, sino que preparan Gemfibrozil a partir de la 2,2-dimetil-3-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil] propiolactona (21). Este intermediario es obtenido por la cicloadición (2+2) del 3-(2,5-dimetilfenoxi)propanal y la dimetilcetena. El rendimiento reportado en la reacción final es de 90%.



En este mismo año Glushkov, R.G. y colaboradores³¹⁻³² proponen la formación del 2-metil-2-[3-(2,5-dimetilfenoxi)propil]1,3-dioxolano (22), el cual es alquilado y carboxilado para producir Gemfibrozil (7) en 76% de rendimiento en la reacción final.



Zhong Ping y colaboradores en 1996³³ proponen la síntesis de Gemfibrozil mediante la reacción de 2,5-dimetilfenol (12) y 1,3-dihalopropano para la formación de 3-(2,5-dimetilfenoxi)1-halopropano (23) en 66.9% de rendimiento, este último es alquilado para dar Gemfibrozil (7) con 76% de rendimiento en la reacción final.

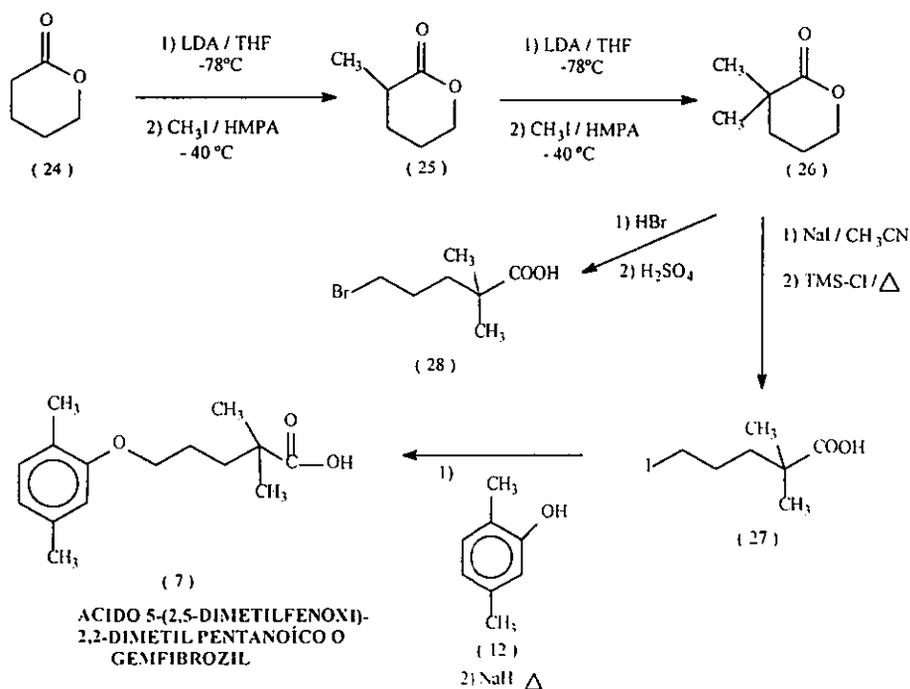


IV. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El proyecto consistió en obtener el agente antilipídico denominado ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico o Gemfibrozil (7). Para lo cual se desarrolló una ruta sintética corta, partiendo de materias primas asequibles. La idea fundamental de esta, fue formar la función éter del Gemfibrozil en el último paso. Por lo que fue necesario construir los δ -haloácidos (27) y (28), para hacerlos reaccionar con el derivado del fenol (12) en condiciones básicas.

Las reacciones efectuadas se presentan en el esquema II.

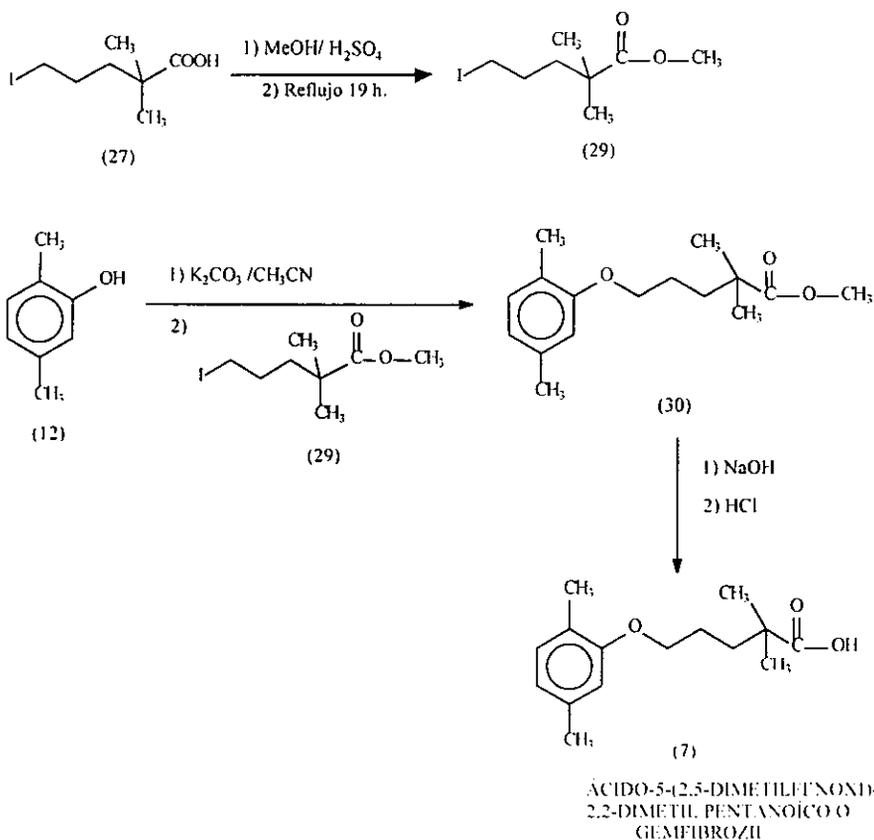
ESQUEMA II



La α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) se obtuvo mediante dos alquilaciones consecutivas de la δ -valerolactona (24), usando LDA como base a -78°C y yoduro de metilo a -40°C . La apertura nucleofílica del compuesto (26) con yoduro de trimetilsilano condujo al ácido 2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27). Para la obtención del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28), el compuesto (26) se trató con HBr. La formación del éter se llevó a cabo mediante la sal de potasio del derivado de fenol (12) y adicionando el haloácido respectivo.

Dado el bajo rendimiento obtenido en la última etapa, y pensando que el ácido libre podría estar conduciendo a reacciones colaterales en el sustrato, se decidió proteger como éster metílico al haloácido (27). Aunque esto aumentó el número de pasos (protección-desprotección), el rendimiento se mejoró sustancialmente. (Esquema III)

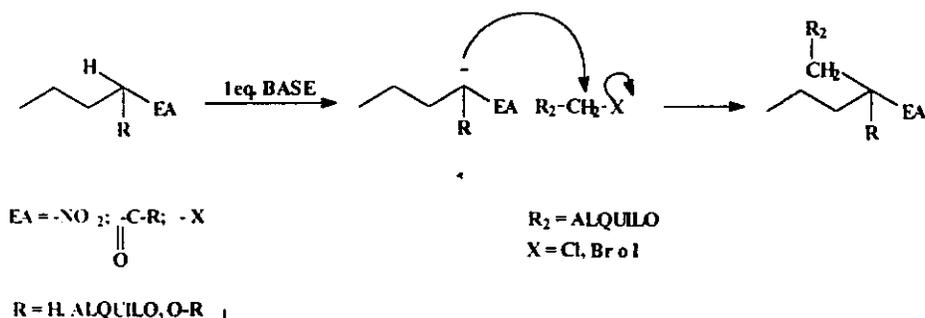
ESQUEMA III



A) SÍNTESIS DE α -METIL- δ -VALEROLACTONA ²⁰⁻²³ (25)

REACCIONES DE ALQUILACIÓN

Los hidrógenos de los átomos de carbono unidos a uno o más grupos atrayentes de electrones son ácidos y se pueden abstraer fácilmente, utilizando una base adecuada, generándose de esta manera el carbanión correspondiente, intermediario reactivo muy útil para la formación de uniones C-C. Por ejemplo este carbanión puede atacar halogenuros de alquilo, R_2-X , conduciendo a la mono o dialquilación de la molécula, dependiendo de las condiciones de reacción. El uso de disolventes polares apróticos (por ejemplo la Hexametilfosforamida) se sabe incrementan los rendimientos de las reacciones de alquilación, generalmente éstas también se favorecen cuando R_2-X es de cadena corta o bien para R_2-X primarios sobre los secundarios.



Así los ésteres carboxílicos y las lactonas pueden ser alquilados en la posición α en una reacción similar a la antes descrita. Las bases comúnmente empleadas son $(\text{iso-Pr})_2\text{NLi}$ (LDA), $t\text{-BuOK}$ y NaNH_2 , entre otras. Dado que son bases fuertes, los disolventes próticos no son recomendados. El disolvente comúnmente empleado es el Tetrahidrofurano (THF).⁹

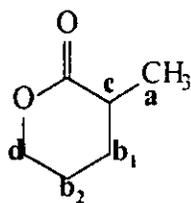
Dado que nuestro interés era obtener una lactona dialquilada, decidimos utilizar dos equivalentes de base (LDA) y dos equivalentes de yoduro de metilo, esperando que una vez que se formara el producto de monoalquilación, la base en exceso fuera capaz de abstraer el otro protón en α , generándose de esta manera el carbanión correspondiente, el cual sería susceptible de ser nuevamente metilado.

Desafortunadamente, esta reacción de dialquilación no la pudimos llevar a cabo, aún variando las condiciones de reacción. El producto aislado en todos los casos fue el sustrato monoalquilado. Por lo que, al sólo obtener este último, se decidió emplear un equivalente de la base y del yoduro de metilo, sin embargo el rendimiento del producto monoalquilado disminuía respecto a la reacción en donde se emplearon dos equivalentes, por lo que se utilizó el primer método. El LDA fue preparado in situ por tratamiento de diisopropilamina con *n*-BuLi a -78°C , usando THF seco como disolvente. Posteriormente se adicionó la δ -valerolactona (24) disuelta en THF para la formación del carbanión, ya teniendo éste, se aumentó la temperatura a -40°C , se añadió el yoduro de metilo disuelto en Hexametilfosforamida (HMPA) seca, llevándose a cabo la reacción de alquilación. El producto se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyentes una mezcla hexano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose (25) como un aceite amarillo con un rendimiento del 62%.

En el espectro de infrarrojo de la α -metil- δ -valerolactona (25) (espectro 1) se observan las bandas de la vibración asimétrica del grupo CH_2 $\nu=2970\text{ cm}^{-1}$, la vibración simétrica del grupo CH_2 $\nu=2938\text{ cm}^{-1}$, la vibración simétrica del grupo CH_2 $\nu=2876\text{ cm}^{-1}$. Se observa la banda característica de vibración longitudinal $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ $\nu=1738\text{ cm}^{-1}$, así como también las bandas de vibración longitudinal de $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ $\nu=1242\text{ cm}^{-1}$ y $\nu=1166\text{ cm}^{-1}$, la banda de vibración $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ característica de ésteres $\nu=1084\text{ cm}^{-1}$.

Otras bandas presentes son las de vibración de tijera del grupo CH_2 $\nu=1480\text{ cm}^{-1}$, la de vibración de deformación asimétrica del CH_2 $\nu=1462\text{ cm}^{-1}$, y también es posible observar la banda de vibración de sombrilla del CH_2 $\nu=1380\text{ cm}^{-1}$.

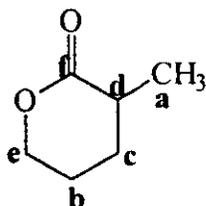
En el espectro 2 de RMN- ^1H de la α -metil- δ -valerolactona (25), se observan las siguientes señales: un doblete con un desplazamiento de 1.26 ppm debido a los protones del grupo metilo **a** que interaccionan con el protón **c**. Esta señal aparece a alto campo ya que los protones del metilo **a** se encuentran protegidos, por lo que se producen corrientes diamagnéticas con respecto al campo magnético principal (H_0). La siguiente señal es un multiplete (1.8-2.2 ppm), en la cual están mezclados, por un lado, la señal de los protones del grupo metileno **b₁**, que interaccionan con el protón **c** y los protones del metileno **b₂**, y por otro lado, un quintuplete de los protones del grupo metileno **b₂**, que es causado por la interacción con los protones del metileno **b₁** y los protones del metileno **d**. Un multiplete (2.50-2.7 ppm), que corresponde al protón **c** que interacciona con los protones metileno **b₁** y del metilo **a**. Esta señal aparece a campo mas bajo, ya que el protón **c** se encuentra también interaccionando con un grupo carbonilo, el cual le causa una desprotección. Enseguida aparece un triplete (4.32 ppm), correspondiente a los protones del grupo metileno **d**, los cuales interaccionan con los protones del metileno **b₂**. Esta señal es la que se encuentra a campo más bajo, y esto es debido al efecto electroattractor que provoca el oxígeno, lo cual hace que la densidad electrónica de los protones **d** se vea disminuida, generando así una corriente paramagnética o de desprotección.



Las señales se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(d. 3H J=6.94 HZ. CH ₃)	1.26
b ₁ , b ₂	(m. 4H. 2CH ₂)	1.8-2.2
c	(m. 1H.CH)	2.50-2.7
d	(t. 2H. J=5.92 HZ. CH ₂)	4.32

El espectro 3 corresponde a la RMN-C¹³ de la α-metil-δ-valerolactona. En este se observa que los carbonos unidos a grupos electroattractores se encuentran a campos bajos. tal es el caso de los carbonos d, e y f. Este efecto no se observa en los carbonos a, b y c. Los desplazamientos químicos teóricos nos ayudaron a corroborar y complementar información acerca de la estructura antes mencionada.



La siguiente tabla muestra los desplazamientos teóricos de los diferentes carbonos.

ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	14.9	16.58
b	26.1	21.94
c	32.6	26.98
d	37.7	34.52
e	68.3	68.48
f	174.5	175.34

El espectro 4 de Espectrometría de Masas de la α -metil- δ -valerolactona muestra MS. m/z (intensidad relativa); 114 (38, M⁺) y 55 (100.PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion C₅H₉O⁺.

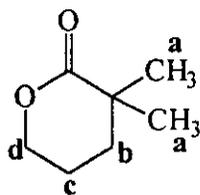
B) SÍNTESIS DE α,α -DIMETIL- δ -VALEROLACTONA (26)

Como ya se mencionó, la obtención de α,α -dimetil- δ -valerolactona no pudo lograrse en un solo paso aunque se trataron diversas condiciones de reacción: En base a los resultados obtenidos, creímos que era necesario aislar primeramente el compuesto monoalquilado, purificarlo, para posteriormente someterlo a una nueva reacción de alquilación, con la metodología antes descrita. Para lo cual utilizamos 1 equivalente de diisopropilamido de litio disuelto en THF seco y 1.1 equivalentes de yoduro de metilo disuelto en HMPA.

Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo un líquido rojizo, el cual se purificó por cromatografía flash, obteniéndose un aceite color amarillo claro, con un rendimiento del 91%.

El espectro de infrarrojo de la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) (espectro 5) muestra las bandas de la vibración asimétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2968 \text{ cm}^{-1}$ y la vibración simétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2870 \text{ cm}^{-1}$. Se observan las bandas característica de vibración longitudinal $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ $\nu = 1728 \text{ cm}^{-1}$, así como también las bandas de vibración longitudinal de $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ $\nu = 1276 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1140 \text{ cm}^{-1}$, la banda de vibración $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ característica de ésteres $\nu = 1076 \text{ cm}^{-1}$. Otras bandas presentes son la de vibración de tijera del grupo CH_2 , $\nu = 1474 \text{ cm}^{-1}$, la banda de vibración de deformación asimétrica del CH_2 , $\nu = 1458 \text{ cm}^{-1}$ y la banda de vibración de sombrilla del CH_3 , $\nu = 1388 \text{ cm}^{-1}$.

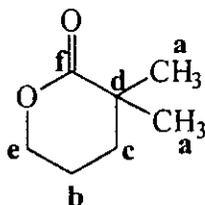
En el espectro 6 de $\text{RMN}-\text{H}^1$ de la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) se observan señales muy similares a las de la α -metil- δ -valerolactona ya antes descritas. En este espectro se observa un singlete pronunciado (1.30 ppm), debido a que los protones de los metilos **a** son equivalentes, con este singlete se comprueba que la lactona está dialquilada, en el producto monoalquilado esta señal es un doblete. En cuanto a las señales **b**, **c** y **d**, los desplazamientos químicos así como las multiplicidades son muy similares a las señales **b**₁, **b**₂ y **d**, respectivamente, del espectro 2.



Las señales se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (PPM)
a	(s, 6H, 2CH ₃)	1.30
b	(m, 2H, CH ₂)	1.73-1.82
c	(m, 2H, CH ₂)	1.85-1.96
d	(t, 2H, J=5.72 Hz, CH ₂)	4.35

El espectro 7 corresponde a la RMN-C¹³ de α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) observándose las señales que se presentan en la siguiente tabla.



ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	22.0	20.67
b	23.6	27.83
c	38.5	35.12
d	39.5	38.78
e	68.6	70.55
f	174.0	177.09

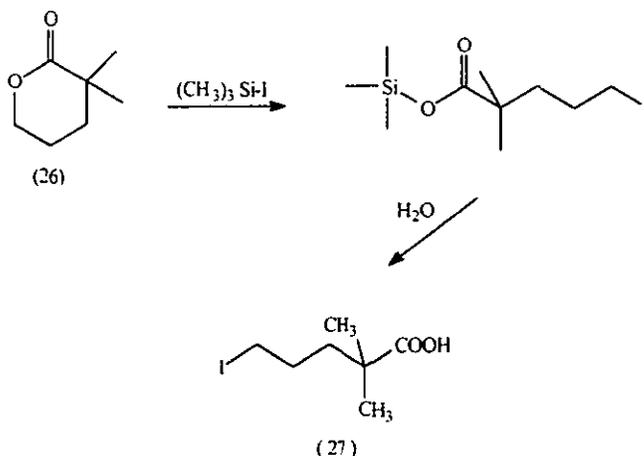
Es importante mencionar que los desplazamientos químicos de todos los carbonos de este compuesto se presentan a campos más bajos, respecto a los que se presentaron en el espectro 3, con lo que se puede decir que la presencia de otro metilo aumenta el diamagnetismo en la estructura

El espectro 8 de Espectrometría de Masas de la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) presenta MS. m/z (intensidad relativa): 129 (100, M+1)

Tanto el ion molecular como el pico base corresponden al ion $C-H_2O_2^+$.

C) SÍNTESIS DEL ÁCIDO-2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOÍCO (27).

Al tener ya la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26), se procedió a la obtención del yodo ácido (27). Para lograrlo, la lactona (26) se trató con yoduro de trimetil silano (generado in situ) como describe Kollo.²⁴ esta reacción procede a través del trimetilsililiodoalquilcarboxilato y posteriormente el trabajo hidrolítico produce el correspondiente ácido (27).

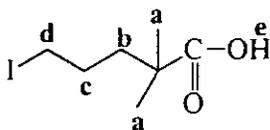


La reacción fue seguida por ccf. observándose que la apertura se estaba llevando a cabo muy lentamente, siendo necesarias 19 horas para que se consumiera completamente la lactona (26). Después del trabajo de la reacción se obtuvo un líquido rojo pardo el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose (27) como un aceite amarillo fuerte de aroma intenso, con un rendimiento del 83 %

En el espectro de infrarrojo del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) (espectro 9) se observa un ensanchamiento de banda que va de $\nu=3300\text{ cm}^{-1}$ a $\nu=2600\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración longitudinal asimétrica del OH: el sobretono característico de ácidos carboxílicos es observado entre $\nu=2700\text{ cm}^{-1}$ y $\nu=2500\text{ cm}^{-1}$. Las bandas de la vibración asimétrica del grupo CH_2 aparecen en $\nu=2972\text{ cm}^{-1}$. También se presentan las bandas características de vibración longitudinal $\text{O}=\text{C}-\text{OH}$ $\nu=1699\text{ cm}^{-1}$, la vibración de tijera del grupo $\text{O}=\text{C}-\text{OH}$ $\nu=1410\text{ cm}^{-1}$, la banda longitudinal asimétrica $\text{HO}-\text{C}-\text{C}$ $\nu=1250\text{ cm}^{-1}$, las bandas de vibración longitudinal $\text{C}-\text{C}=\text{O}$ a $\nu=1286\text{ cm}^{-1}$ y $\nu=1192\text{ cm}^{-1}$, y la banda de aleteo fuera del plano de OH unidos al $\text{C}=\text{O}$ $\nu=931\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas presentes son la de vibración de tijera del grupo CH_2 $\nu=1475\text{ cm}^{-1}$, la banda de vibración de deformación asimétrica del CH_3 $\nu=1457\text{ cm}^{-1}$ y la banda de vibración de sombrilla del CH_3 $\nu=1367\text{ cm}^{-1}$.

El espectro 10 de RMN- ^1H del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) muestra cinco señales. La primera es un singulete (1.24 ppm), debido a los protones de los metilos a los cuales son equivalentes y se encuentran en un carbono cuaternario. Por tanto no presentan multiplicidad, pero estos protones se encuentran protegidos, de ahí que aparezcan a altos campos. La siguiente señal que se registra es un multiplete (1.60-1.7 ppm) que, de acuerdo a la estructura, corresponde a los protones del metileno **b** interaccionando con los protones del metileno **c**. Si tomamos en cuenta el efecto electroattractor que ejerce el yodo, se espera que entre más cerca estén los protones, de este grupo, estos presenten una mayor desprotección, que desplazará sus señales a campos más bajos. Por lo que, de acuerdo a esto, la siguiente señal, multiplete 1.8-1.92 ppm, corresponde a los protones del metileno **c** que interaccionan con los protones del metileno **b** y con los protones del metileno **d**. Posteriormente está un triplete (3.19 ppm), que corresponde a los protones del metileno **d** interaccionando con los protones del metileno **c**. Por otro lado los protones del metileno **d**, más cercanos al yodo, se encuentran desplazados a bajos campos.

Por último se observa un singulete ancho (10.8-11.4 ppm) que corresponde al protón del ácido que, debido a las corrientes paramagnéticas, la señal se desplaza a bajos campos, este singulete intercambia con agua deuterada, lo que confirma así que si se trata del protón del ácido.

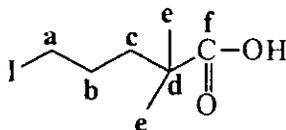


La siguiente tabla resume las señales anteriormente mencionadas.

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(s, 6H, 2CH ₃)	1.24
b	(m, 2H, CH ₂)	1.60-1.70
c	(m, 2H, CH ₂)	1.80-1.92
d	(t, 2H, J=6.9HZ, CH ₂)	3.19
e	(s ancho, 1H, OH, ✓ D ₂ O)	10.8-11.4

En el espectro 11 de RMN-C¹³ del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) puede observarse que la señal del carbono a, unido al yodo presenta un desplazamiento a campos altos y que, de acuerdo a los cálculos teóricos, es lo esperado. Lo que nos indica que dicho carbono está sometido a corrientes paramagnéticas provocadas por la presencia del yodo. El efecto del yodo aún se observa en los carbonos b y c, provocando desprotección en ellos. Sin embargo dicha desprotección se ve disminuida en los carbonos d y e ya que estos se encuentran más cerca de grupo carbonilo que del yodo.

Por último la señal que aparece en 184.45 ppm corresponde sin duda al carbono **f**, el cual al encontrarse unido a grupo electroattractores es sometido a corrientes diamagnéticas (protección).



Las señales se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	7.1	6.47
b	22.0	24.95
c	28.4	29.11
d	38.6	41.17
e	41.8	41.68
f	179.0	184.45

En el espectro 12 de Espectrometría de Masas del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) se observa MS. m/z(intensidad relativa): 257 (12. M + 1) y 129 (100.PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion $C_5H_9O_2^+$.

D) SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-BROMO-2,2-DIMETIL PENTANOÍCO³⁵ (28).

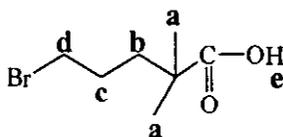
Debido a que la reacción del ácido 2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) con el derivado del fenol (12) resultó con bajo rendimiento, se decidió probar con otro haloácido, y en vez de emplear yodo utilizar bromo, con el objeto de mejorar el rendimiento de la reacción antes mencionada. Así la apertura nucleofílica de la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) se llevó a cabo con HBr y H_2SO_4 para de esta forma obtener el ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28).

Esta reacción también fue seguida por ccf y, comparando con la del yodo-ácido, la apertura se llevó a cabo más rápidamente, ya que solo fueron necesarias 6 horas para que se consumiera completamente la lactona (26), obteniéndose un líquido verde oscuro, el cual se purificó por cromatografía en columna corta con 2 pulgadas de sílice, utilizando como eluyente hexano, obteniéndose (28) como un aceite amarillo-verdoso, con un rendimiento del 63 %.

La reacción de (28) con el derivado del fenol (12), empleando las mismas condiciones que con el compuesto (27), dió el Gemfibrozil en cantidades no cuantitativas, ya que lo que se obtiene es la α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) como producto principal.

En el espectro de infrarrojo del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28) (espectro 13) se presenta un ensanchamiento de banda que va de $\nu = 3400\text{ cm}^{-1}$ a $\nu = 3300\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración longitudinal asimétrica del OH, y las bandas de la vibración asimétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2972\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas que se presentan son las características de la vibración longitudinal O=C-OH, $\nu = 1700\text{ cm}^{-1}$, la vibración de tijera del grupo O=C-OH, $\nu = 1412\text{ cm}^{-1}$, la banda longitudinal asimétrica HO-C-C, $\nu = 1256\text{ cm}^{-1}$ y la de aleteo fuera del plano de OH unidos al C=O, $\nu = 938\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas que se observan son la de vibración de tijera del grupo CH_2 , $\nu = 1476\text{ cm}^{-1}$. Es posible observar también la banda de vibración de sombrilla del CH_3 que aparece en $\nu = 1367\text{ cm}^{-1}$.

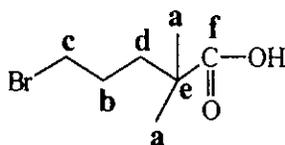
En el espectro 14 de RMN- H^1 del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28) se observan cinco señales que son muy similares a las del espectro 10 (correspondiente al compuesto yodo ácido). Así pues el singulete (1.22 ppm) corresponde a los protones del metilo **a**. el multiplete (1.65-1.7 ppm) corresponde a los protones del grupo metileno **b**. el multiplete ubicado en 1.8-1.9 ppm corresponde a los protones del metileno **c** y el triplete (3.39 ppm) corresponde a los protones del metileno **d** interaccionando con los protones del metileno **c**. Es de notar que este ultimo desplazamiento químico se encuentra a campo mas bajos, en comparación de la señal del espectro 10, y esto se puede explicar si tomamos en cuenta que el bromo es más electronegativo que el yodo, por lo tanto el bromo genera una desprotección mayor que la generada por el yodo. También se observa una señal ancha 9.7-10.6 ppm, que correspondiente al protón del ácido. El desplazamiento de esta señal aparece a campos más altos, respecto al yodado, con lo que se corrobora la influencia del bromo.



Los desplazamientos químicos se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(s, 6H, 2CH ₃)	1.22
b	(m, 2H, CH ₂)	1.65-1.70
c	(m, 2H, CH ₂)	1.80-1.90
d	(t, 2H, J=6.6Hz, CH ₂)	3.39
e	(s ancho, 1H, OH, √ D ₂ O)	9.7-10.6

El espectro 15 corresponde a la RMN- C^{13} del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28) se observan 6 señales. la primera señal (24.93 ppm) corresponde a los carbonos de los metilos a que son equivalentes, la señal a 28.37 ppm corresponde al carbono b. el cual al estar unido a los carbonos c y d, está expuesto a corrientes paramagneticas que provocan su desplazamiento a bajos campos. La señal que sigue corresponde al carbono c unido al bromo, el cual desplaza la señal a campos bajos. Después se observan las señales de los carbonos d y e. finalmente aparece a campo más bajo, debido a la presencia de los oxígenos. el carbono f.



La siguiente tabla muestra los desplazamientos teóricos o esperados y los desplazamientos experimentales obtenidos:

ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	22.0	24.93
b	28.5	28.37
c	33.2	33.71
d	36.3	38.87
e	42.0	41.75
f	179.0	184.41

En el espectro 16 de Espectrometría de Masas del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28) se observa MS. m/z (intensidad relativa); 209 (19, $M + 1$) observándose las señal doble característica del bromo y 129 (100,PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion $C_7H_{13}O_2$.

E) SINTESIS DE 2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOATO DE METILO (29).

Como ya se mencionó anteriormente el ácido libre podría estar conduciendo a reacciones colaterales, por lo que fue necesario protegerlo como un éster metílico.

Una de las reacciones más importantes de los ácidos carboxílicos es su conversión en ésteres. Existen muchos métodos para realizar esta transformación eficientemente, incluyendo la reacción SN^2 entre un anión carboxilato, que actuará como nucleófilo, y un halogenuro de alquilo primario.

Otro es la técnica descrita en 1885 por Fischer y Speier, en donde obtienen ésteres por el simple calentamiento de una solución de un ácido carboxílico en metanol y una pequeña cantidad de un ácido mineral como catalizador. El mecanismo de la reacción de esterificación de Fischer, es una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo que se efectúa en condiciones ácidas.

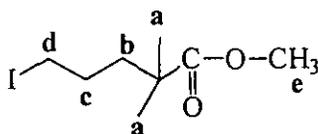
Aún cuando los ácidos carboxílicos no son lo suficientemente reactivos para ser atacados por la mayoría de los nucleófilos, pueden hacerse mucho más reactivos en presencia de un ácido mineral fuerte. La formación del éster se favorece también cuando se usa un gran exceso del alcohol como disolvente.³⁴

Así, la formación del 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29) se llevó a cabo empleando la técnica de Fischer, por lo que el ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) se calentó con un exceso de metanol en presencia de H_2SO_4 concentrado como catalizador, obteniéndose un líquido amarillo-naranja, que se purificó en columna corta de sílice, empleando como eluyente hexano, obteniéndose (29) como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 70 %.

El espectro de infrarrojo del 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29) (espectro 17) muestra las bandas de la vibración asimétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2971 \text{ cm}^{-1}$, la vibración simétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2948 \text{ cm}^{-1}$ y la vibración simétrica del grupo CH_3 , $\nu = 2872 \text{ cm}^{-1}$. También se observa la banda característica de vibración longitudinal $\text{O}=\text{C}-\text{O}$, $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$, así como las bandas de vibración longitudinal de $\text{O}-\text{C}-\text{C}$, $\nu = 1245 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1139 \text{ cm}^{-1}$. Otras bandas que se observan son de vibración de tijera del grupo CH_2 , $\nu = 1473 \text{ cm}^{-1}$, la banda de vibración de deformación asimétrica del CH_2 , $\nu = 1451 \text{ cm}^{-1}$ y es posible observar también la banda de vibración de sombrilla del CH_3 , $\nu = 1388 \text{ cm}^{-1}$.

En el espectro 18 de RMN- ^1H del 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29) se presentan cinco señales. la primera es un singulete (1.18 ppm) que corresponde a los protones de los dos grupos metilos **a**, los cuales son equivalentes, y se encuentran en un carbono cuaternario por lo que no presentan multiplicidad. pero aparecen a altos campos ya que se encuentran protegidos. Enseguida aparece un multiplete (1.58-1.65 ppm), que corresponde a los protones del metileno **b** interaccionando con los protones del metileno **c**, por lo que de acuerdo a esto se esperaba ver un triplete. La siguiente señal (un multiplete en 1.70-1.81 ppm) se le asignó a los protones del metileno **c**, ya que estos se encuentran interaccionando con los protones del metileno **d** (próximos al yodo con lo que provocan cierta desprotección) y con los protones del metileno **b**, por lo que la señal esperada era un quintuplete. Enseguida aparece un triplete (3.15 ppm), que corresponde a los protones del metileno **d**, los cuales se encuentran interaccionando con los protones del metileno **c**, corroborando así la multiplicidad. La interacción con el yodo provoca la desprotección de dichos protones, desplazándolos a campos más bajos.

A 3.67 ppm se observa un singulete, que corresponde a los protones del metilo e, estos se encuentran aislados por lo que no presentan multiplicidad, pero al estar interaccionando con el oxígeno, dichos protones, se encuentran sometidos a corrientes paramagnéticas lo que explica su desplazamiento a campos más bajos



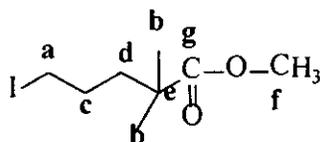
Los desplazamientos químicos se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(s, 6H, 2CH ₃)	1.18
b	(m, 2H, CH ₂)	1.58-1.65
c	(m, 2H, CH ₂)	1.70-1.81
d	(t, 2H, J=6.9Hz, CH ₂)	3.15
e	(s, 3H, CH ₃)	3.67

El espectro 19 de RMN-C¹³ corresponde al 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29). En él se pueden observar dos señales similares que se han discutido ya en el espectro del yodo ácido (espectro 11). La primera señal corresponde al carbono del grupo metileno a (6.69 ppm), el cual se encuentra interaccionando con el yodo y con el carbono del metileno c; la otra señal similar es la presentada en 177.9 ppm y corresponde al carbono del grupo éster g, que se encuentra interaccionando con los oxígenos y con el carbono e. En cuanto a las restantes cinco señales, una de ellas se presenta en 22.3 ppm y corresponde a los carbonos de los grupos metilos b, que son equivalentes e interaccionan con el carbono e, esto genera una ligera protección, ocasionando que la señal se vaya a campos altos.

La otra señal se observa en el espectro a 29.23 ppm y corresponde al carbono del metileno **c**, éste interacciona con el carbono del grupo metileno **a** y con el carbono del metileno **d**. La tercera señal (41.42 ppm), corresponde al carbono del grupo metileno **d**, éste interacciona con el carbono del grupo metileno **c** y con el carbono **e**. debido a esta última interacción, el carbono del grupo metileno **d** es desplazado a campos mas bajos.

La cuarta señal (41.82 ppm) corresponde al carbono **e**, el cual esta interaccionando con el carbono del grupo metileno **d**, los carbonos **b** de los metilos y con el carbono del grupo éster **g**. debido a esta última interacción, donde existe la presencia de grupos electroattractores, la señal de dicho carbono **e** es desplazada a bajos campos. Finalmente la señal a 51.79 ppm corresponde al carbono del grupo metilo **f**, en este se observa la interacción con el oxígeno del éster, ocasionando su desplazamiento a bajos campos ya que la interacción directa con el oxígeno ocasiona que este carbono este sometido a corrientes diamagneticas que le protegen y por ende lo desplazan.



La siguiente tabla muestra los desplazamientos químicos teoricos o esperados y los desplazamientos químicos experimentales obtenidos:

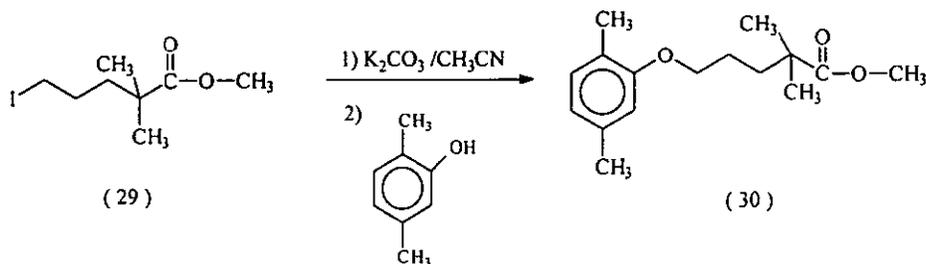
ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	7.1	6.69
b	22.3	25.16
c	28.4	29.23
d	38.9	41.42
e	39.3	41.82
f	51.0	51.79
g	174.0	177.97

En el espectro 20 de Espectrometría de Masas del 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29) se observa MS, m/z (intensidad relativa); 271 (62. $M^+ + 1$) y 143 (100.PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion $C_8H_{15}O_2^+$.

F) SÍNTESIS DE 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL-PENTANOATO DE METILO (30).

Toda vez que se obtuvo el 2,2-dimetil-5-yodo pentanoato de metilo (29), se hizo reaccionar con el 2,5-dimetil fenol (12), empleando K_2CO_3 , el cual formará el fenóxido, favoreciéndose así el ataque nucleofílico que desplazará el yodo del éster.



El producto obtenido fue un líquido café claro, el cual fue purificado por cromatografía flash, empleando hexano/acetato de etilo (98:2) obteniéndose (30) como un aceite amarillo viscoso de aroma característico con un rendimiento de 100 %.

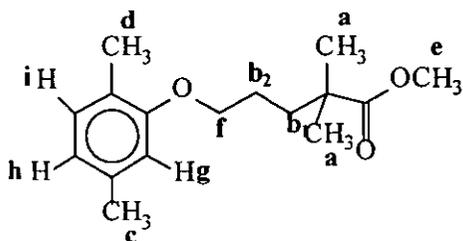
El espectro de infrarrojo del 5-(2,5-dimetilfenoxi)2,2-dimetilpentanoato de metilo (30) (espectro 21), muestra las bandas de la vibración longitudinal asimétrica del grupo CH_2 ($\nu = 2950 \text{ cm}^{-1}$), la vibración longitudinal simétrica del grupo CH_2 ($\nu = 2924 \text{ cm}^{-1}$), la vibración simétrica del grupo CH_3 ($\nu = 2870 \text{ cm}^{-1}$).

También presenta la banda característica de vibración longitudinal O=C-O $\nu = 1732 \text{ cm}^{-1}$, así como las bandas de vibración longitudinal de O-C-C $\nu = 1264 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1130 \text{ cm}^{-1}$ y en $\nu = 1048 \text{ cm}^{-1}$. Se pueden observar las bandas características de la vibración de C=C del anillo a $\nu = 1614 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1584 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1509 \text{ cm}^{-1}$, las bandas correspondientes a la vibración de flexión de C-H fuera del plano se observan a $\nu = 803 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 858 \text{ cm}^{-1}$. Las bandas de vibración de flexión C-H a $\nu = 1473 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1388 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1196 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a una sustitución cuaternaria. Otras bandas importantes son la de vibración de tijera del grupo CH_2 , $\nu = 1473 \text{ cm}^{-1}$ y la banda de vibración de sombrilla del CH_3 , en $\nu = 1388 \text{ cm}^{-1}$.

El espectro 22 corresponde a la RMN- ^1H del 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil-pentanoato de metilo (30), observándose nueve señales. La primera señal (1.21 ppm) es un singulete, que corresponde a los protones equivalentes de los metilos **a**, estos se encuentran aislados por lo que no presentan multiplicidad y al encontrarse sometidos a corrientes diamagnéticas el desplazamiento se corre a altos campos. Enseguida aparece un multiplete (1.70-1.75 ppm), que corresponde a los protones de los grupos metilenos **b₁** y **b₂**, la señal integra para cuatro protones y el desplazamiento químico, para cada grupo metileno, es similar debido a que se encuentran en campos similares, ya que por un lado los protones **b₂** se encuentran interaccionando con los protones **f**, (cercanos al oxígeno de la función éter) provocándoles protección; por otro lado los protones del grupo metileno **b₁** se encuentran interaccionando con el carbono unido al grupo éster el cual, al ser un grupo electronegativo, va a provocar el fenómeno parecido al antes descrito para los hidrógenos del grupo metileno **b₂**.

La tercera señal es un singulete (2.17 ppm) que corresponde a los protones del grupo metilo **c**, que al encontrarse aislados no presentan multiplicidad y debido al desplazamiento presentado, se asumió que era el metilo en posición meta en el anillo aromático, ya que este se encuentra más alejado del oxígeno. en comparación al metilo en posición orto, que si se ve sometido a desprotección. por lo que la señal de los protones de este metilo (**d**) se desplaza hacia campos más bajos (2.30 ppm). estos protones igualmente no presentan multiplicidad.

Posteriormente aparece un singulete (3.66 ppm), que corresponde a los protones del grupo metilo **c**, unido directamente al oxígeno, átomo electronegativo, que desplaza esta señal a campos bajos, debido a las corrientes paramagnéticas. El multiplete (3.88-3.95 ppm) corresponde a los protones del grupo metileno **f**, estos interactúan con los protones del grupo metileno **b₂**, y con el oxígeno que forma el éter, esta última interacción explica el desplazamiento a campos bajos, la multiplicidad esperada era un triplete. Las siguientes tres señales que aparecen a campos bajos, corresponden a los protones del anillo aromático. Este desplazamiento es debido a que ya que dicho sistema se crea corrientes paramagnéticas grandes, generando desprotección en los protones del sistema. Es importante mencionar que el sistema presenta una trisustitución, la del éter y las dos correspondientes a los grupos metilos. Estos tres sustituyentes aumentan la densidad electrónica, lo que ocasiona un desplazamiento químico a campos mayores que la señal de resonancia del benceno. El singulete que aparece en 6.6 ppm corresponde al protón **g**, que al no tener protones vecinos no presenta multiplicidad, además su desplazamiento es a campos más altos respecto a las otras dos señales de los protones del anillo, debido a que es el más cercano al grupo éter, lo que provoca mayor protección a este protón con respecto a los otros, siendo la posición meta la menos protegida. En 6.65 se encuentra un doblete, y corresponde al protón **h** que está interactuando con el protón **i**. Por último el doblete que se encuentra en 7 ppm corresponde al protón **i**, que interactúa con el protón **h**, es el menos protegido, corriéndose su desplazamiento a campos más bajos.



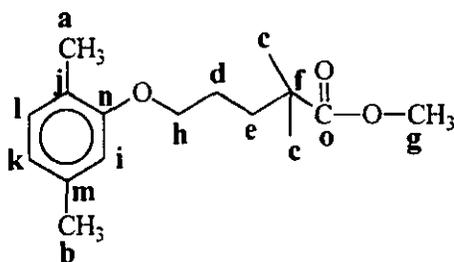
Los desplazamientos químicos se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(s, 6H, 2CH ₃)	1.21
b ₁ ,b ₂	(m, 4H, 2CH ₂)	1.70-1.75
c	(s, 3H, CH ₃ AR)	2.17
d	(s, 3H, CH ₃ AR)	2.30
e	(s, 3H, CO ₂ CH ₃)	3.66
f	(m, 2H, OCH ₂)	3.88-3.95
g	(s, 1H, H orto)	6.60
h	(d, 1H orto, J=7.2 Hz)	6.65
i	(d, 1H orto, J=7.2 Hz)	7.00

En el espectro 23 de RMN-C¹³ del 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil-pentanoato de metilo (30) pueden observarse quince señales. Las tres primeras señales corresponden a los carbonos de los metilos **a**, **b** y **c**, los cuales aparecen a altos campos debido a que los carbonos de los metilos **a** y **b** se encuentran sometidos a corrientes paramagnéticas, resultado de que la densidad electrónica en el anillo está aumentada. En cuanto a los carbonos de los metilos **c**, su desplazamiento se debe a la cercanía que tienen al grupo éster. Nuevamente podemos observar que la interacción directa con el grupo oxígeno de un carbono, el metilo **g**, ocasiona que el desplazamiento químico sea a campos más bajos (51.68 ppm). La cuarta señal corresponde al carbono del grupo metileno **d**, que se encuentra interactuando con el carbono **e** y con el carbono **h** (unido directamente al oxígeno), generando desprotección al carbono **d**, apareciendo su señal en altos campos (25.1 ppm). Por otro lado, las señales de los carbonos **e** y **f** se desplazan a bajos campos, ya que están influenciados por la presencia del éster que genera una protección y provoca que estos se encuentren en corrientes diamagnéticas.

La octava señal se desplaza a campos más bajos (67.8 ppm) y corresponde al carbono **h**, dado que éste, al interactuar con el oxígeno del éter, ve aumentado el ambiente diamagnético. Las siguientes seis señales corresponden a los carbonos del anillo, ya que, debido a la densidad electrónica presente en este sistema, el diamagnetismo es aumentado enormemente, apareciendo las señales a campos bajos.

El diamagnetismo varía en el anillo de la siguiente forma: los carbonos ubicados en posiciones orto, respecto al éter, serán sometidos a un menor diamagnetismo, estando en este caso los carbonos **j** y el **i** (120.6 y 111.9 ppm respectivamente). Por otro lado los carbonos ubicados en posiciones meta serán sometidos a un diamagnetismo mayor que el orto, estando en este caso los carbonos **l** y **m** (130.2 y 136.4 ppm respectivamente). En cuanto al carbono ipso **n** (156.9 ppm) no es extraño que se desplace a menores campos ya que se encuentra unido al oxígeno del grupo éter. Sin embargo el carbono **k**, al estar más alejado, se encuentra a campos altos, 123.5 ppm. La señal que se encuentra desplazada a campo más bajo (178.26 ppm) es la del carbono **o**, que corresponde al carbono del éster, debido a la electronegatividad tan grande de los oxígenos, que hacen que se generen corrientes diamagnéticas en el carbono.



La siguiente tabla muestra los desplazamientos químicos teóricos o esperados y los desplazamientos químicos experimentales obtenidos:

ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	15.0	15.70
b	21.2	21.36
c	22.3	25.15
d	25.0	25.15
e	34.5	37.07
f	40.5	42.06
g	51.0	51.68
h	72.9	67.84
i	114.8	111.90
j	120.4	120.63
k	120.7	123.55
l	129.7	130.24
m	135.3	136.4
n	159.4	156.9
o	174.7	178.26

En el espectro 24 de Espectrometría de Masas del 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo (30) se observa MS, m/z(intensidad relativa); 264 (37, M⁺) y 143 (100,PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion C₈H₁₅O₂⁻.

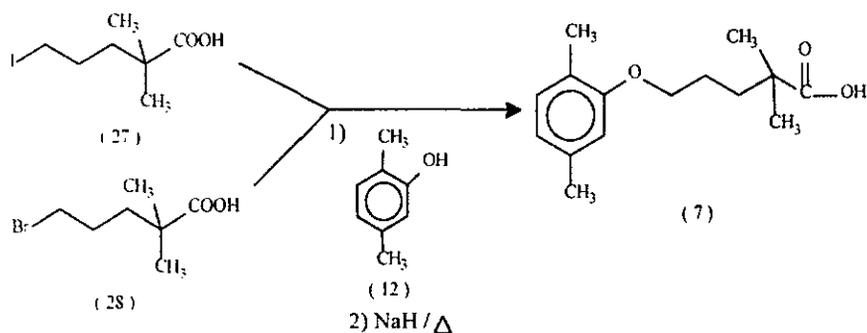
G) SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETILPENTANOÍCO O GEMFIBROZIL (7).

MÉTODO I

Este fue a partir del ácido 5-yodo-2,2-dimetil pentanoico (27) y del ácido 5-bromo-2,2-dimetil pentanoico (28).

En la reacción se formó la sal de sodio del derivado del fenol (12), este derivado actúa como nucleófilo, realizando la sustitución nucleofílica sobre el haloácido.

La reacción se lleva a cabo lentamente para ambos haloácidos, con el yodo ácido, de la mezcla de reacción, se aisló un líquido café oscuro, que fue purificado por cromatografía flash, empleando como disolvente hexano y posteriormente se aumentó la polaridad, con hexano acetato de etilo (9:1). El producto fue recristalizado de etanol-agua obteniéndose (7) como cristales blancos con punto de fusión de 59 °C y con un rendimiento de 10 %.



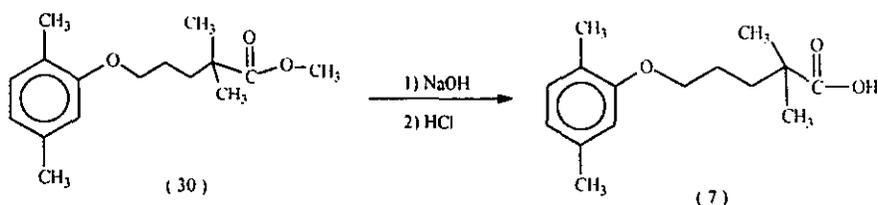
MÉTODO II (HIDRÓLISIS)

Los ésteres son hidrolizados por ácidos o bases acuosas para producir el ácido carboxílico más alcohol. La hidrólisis de ésteres en soluciones básicas se llama saponificación.

La hidrólisis de los ésteres ocurre por la vía típica de sustitución nucleofílica en el acilo, en la cual el ion hidróxido nucleófilo, se une al grupo carbonilo del éster para formar un intermediario.

La pérdida del ion alcóxido produce entonces un ácido carboxílico que es desprotonado en el medio básico, formandose el correspondiente carboxilato. El ácido libre se obtiene por adición de ácido clorhídrico acuoso para protonar el carboxilato.³⁴

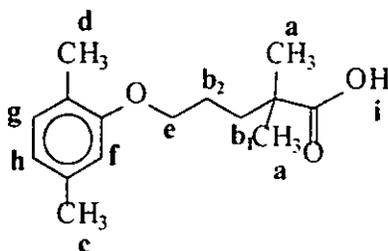
Por lo tanto, la hidrólisis del 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil-pentanoato de metilo (30) la llevamos a cabo con NaOH en metanol, produciéndose un líquido café obscuro, el cual se purificó por cromatografía en columna corta de sílice, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose (7) como un sólido blanco con punto de fusión de 59°C (Etanol-Agua) con un rendimiento de 59 %.



En el espectro de infrarrojo del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanoico o Gemfibrozil (7)(espectro 25) muestra las bandas de la vibración longitudinal asimétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2950 \text{ cm}^{-1}$, la vibración longitudinal simétrica del grupo CH_3 , $\nu = 2920 \text{ cm}^{-1}$, la vibración simétrica del grupo CH_2 , $\nu = 2870 \text{ cm}^{-1}$. Se presenta la banda característica de vibración longitudinal $\text{O}=\text{C}-\text{O}$, $\nu = 1706 \text{ cm}^{-1}$, así como también las bandas de vibración longitudinal de $\text{O}-\text{C}-\text{C}$, $\nu = 1270 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1130 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1048 \text{ cm}^{-1}$. Se observan las bandas características de la vibración de $\text{C}=\text{C}$ del anillo a $\nu = 1612 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1584 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1509 \text{ cm}^{-1}$, las bandas correspondientes a la vibración de flexión de $\text{C}-\text{H}$ fuera del plano a $\nu = 803 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 858 \text{ cm}^{-1}$, las bandas de vibración de flexión $\text{C}-\text{H}$ a $\nu = 1473 \text{ cm}^{-1}$, $\nu = 1388 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1196 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a una sustitución cuaternaria, y la banda de aleteo fuera del plano del OH unidos al $\text{C}=\text{O}$, $\nu = 858 \text{ cm}^{-1}$.

Otras bandas que se distinguen son las de vibración de tijera del grupo CH₂, $\nu=1473\text{ cm}^{-1}$ y la banda de vibración de sombrilla del CH₃, $\nu=1388\text{ cm}^{-1}$.

En el espectro 26 de RMN-H¹ del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanoico o Gemfibrozil (7) se presentan las señales siguientes: la señales de los protones **a**, **b₁**, **b₂**, **c** y **d** de este espectro corresponden a las señales **a**, **b₁**, **b₂**, **c** y **d** del espectro 22. el cual es el éster metílico correspondiente en este caso los desplazamientos químicos son muy parecidos y las multiplicidades son idénticas. El triplete que aparece en 3.9 ppm corresponde a los protones del grupo metileno **e** que interaccionan con el oxígeno y con los protones del grupo metileno **b₂**. Las señales de los protones **f**, **g** y **h** corresponden a las señales **g**, **h** e **i** del espectro 22 ya que los desplazamientos son muy similares y la multiplicidad es la misma. La ultima señal que aparece en este espectro es una señal ancha (11.2-11.8 ppm), que corresponde al protón del ácido. que al estar desprotegido en gran medida por las corrientes paramagneticas, la señal desplaza a bajos campos, esta señal ancha se intercambia con agua deuterada, lo que confirma se del trata del protón del ácido.



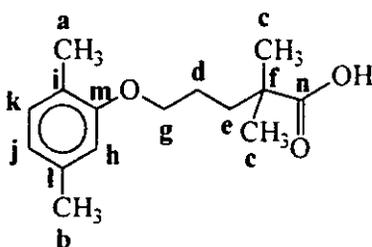
Los desplazamientos químicos se resumen de la siguiente manera:

ASIGNACIÓN	SEÑALES	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (ppm)
a	(s. 6H, 2CH ₃)	1.18
b	(m. 4H, 2CH ₂)	1.69-1.88
c	(s. 3H, CH ₃ AR meta)	2.11
d	(s. 3H, CH ₃ AR orto)	2.25
e	(t. 2H, J=5.7 Hz, CH ₂)	3.92
f	(s. 1H, H orto)	6.60
g	(d. 1H, J=7.5 Hz, H orto)	6.65
h	(d. 1H, J=7.5 Hz H orto)	6.99
i	(s. ancho 1H, OH, D ₂ O)	11.2-11.8

El espectro 27 corresponde a la RMN-C¹³ del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico o Gemfibrozil (7) en donde se pueden observar catorce señales. Las tres primeras señales corresponden a los carbonos de los metilos a, b y c, los cuales aparecen a altos campos debido a que los carbonos de los metilos a y b se encuentran sometidos a corrientes paramagnéticas, resultado de que la densidad electrónica en el anillo está aumentada. En cuanto a los carbonos de los metilos c, su desplazamiento se debe a la cercanía que tienen al grupo carbonilo. La cuarta señal corresponde al carbono del grupo metileno d, que se encuentra interactuando con el carbono e y con el carbono g (unido directamente al oxígeno) generando desprotección al carbono d, apareciendo su señal en altos campos (26.37 ppm).

Por otro lado, las señales de los carbonos **e** y **f** se desplazan a bajos campos, ya que están influenciados por la presencia del ácido carboxílico, que genera una protección y provoca que estos se encuentren en corrientes diamagnéticas. La séptima señal se desplaza a campos más bajos (69.03 ppm) y corresponde al carbono **g**, dado que este, al interactuar con el oxígeno del éter, ve aumentado el ambiente diamagnético.

Las siguientes seis señales corresponden a los carbonos del anillo, ya que, debido a la densidad electrónica presente en este sistema, el diamagnetismo es aumentado enormemente, apareciendo las señales a campos bajos. Los carbonos **h** y el **i** (112.93 y 121.7 ppm respectivamente), son sometidos a un menor diamagnetismo, fenómeno ya discutido en el espectro 23. Por otro lado los carbonos **l** y **k** (137.5 y 131.1 ppm respectivamente) serán sometidos a un diamagnetismo mayor. En cuanto al carbono ipso **m** (158.2 ppm) no es extraño que se desplace a menores campos ya que se encuentra unido al oxígeno del grupo éter. Sin embargo el carbono **j**, al estar más alejado, se encuentra a campos altos, 124.3 ppm. La señal que se encuentra desplazada a campo más bajo (181.72 ppm) es la del carbono **n**, que corresponde al carbono del ácido carboxílico, debido a la electronegatividad tan grande de los oxígenos, que hacen que se generen corrientes diamagnéticas en el carbono.



La siguiente tabla muestra los desplazamientos químicos teóricos o esperados y los desplazamientos químicos experimentales obtenidos:

ASIGNACIÓN	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO TEÓRICO (ppm)	DESPLAZAMIENTO QUÍMICO EXPERIMENTAL (ppm)
a	15.0	15.97
b	21.2	21.47
c	22.0	25.66
d	25.0	26.37
e	34.2	38.26
f	43.0	42.77
g	72.9	69.03
h	114.8	112.93
i	120.4	121.72
j	120.7	124.37
k	129.7	131.18
l	135.3	137.53
m	159.4	158.27
n	179.0	181.72

En el espectro 28 de Espectrometría de Masas del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanoico o Gemfibrozil (7) se observa MS, m/z (intensidad relativa); 250 (35. M⁻) y 129 (100.PB).

El ion molecular corrobora el peso molecular esperado y el pico base corresponde al ion C₁₇H₁₉O₂⁺.

FALTA PAGINA

No.

56

V. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 559-B de rejilla y Perkin Elmer 1720-X. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN de H^1 y C^{13} fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity Inova empleando frecuencia de 300 MHz usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de Masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL 5 x 102 A doble sector de geometría inversa, la técnica empleada en todos los casos para determinar el ion molecular fue Ionización Química e Impacto Electrónico, el gas empleado en todas las determinaciones fue metano y los disolventes fueron etanol y cloroformo. El cromatógrafo de gases empleado fue HP 5890 serie H con columna capilar de sílice fundida, 5% Fenil-metil-silicón de 0.32 mm de diámetro interno y 0.25 micras de espesor. El programa de temperatura empleado fue una rampa de calentamiento comenzando con $T = 20^\circ\text{C}$, seguido de 128°C y final de 300°C . La cámara de ionización se colocó a una temperatura de 280°C .

La pureza de los productos, así como el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de vidrio de 7.5 x 2.5 cm cubiertas de gel de sílice 60 GF 254 Merck como absorbente y como reveladores vapores de yodo, reveladores CeMn y $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

Las purificaciones se realizaron por cromatografía flash¹⁰ utilizando gel de sílice 60 (230-400 mallas) Merck. Las mezclas de disolventes empleados como eluyentes se indican entre paréntesis junto con la proporción en la que se usaron, la δ -valerolactona se destiló previamente, el THF utilizado se secó sobre sodio metálico, empleando benzofenona como indicador, el acetonitrilo se secó con CaH_2 y la diisopropil amina sobre hidróxido de potasio.

α -METIL- δ -VALEROLACTONA (25) ²⁰

En un matraz bola de tres bocas provisto de dos embudos de adición, con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se adicionó 5.05 g. (7 ml. 0.0499 mol) de diisopropilamina en 54 ml de THF seco. Se enfrió a - 78 ° C durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se agregaron 3.20 g (20 ml. 0.0499 mol) de n-BuLi (2.5 M), la temperatura se mantuvo 15 minutos más a - 78°C con agitación. Enseguida se añadieron lentamente por las paredes del matraz 2.5 g (2.7 ml. 0.0249 mol) de δ -valerolactona (24) en 27 ml de THF, terminada la adición se dejó por 20 minutos más. Se ajustó la mezcla de reacción a -40°C y se adicionó gota a gota 7.8 g (3.4 ml. 0.0549 mol) de yoduro de metilo, disuelto con 10.7 g (10.5 ml. 0.0599 mol) de Hexametilfosforamida. la reacción se mantuvo durante 2 horas. Posteriormente se agregaron 25 ml de cloruro de amonio saturado y 30 ml de acetato de etilo, se dejó llegar a temperatura ambiente. después se separan las fases de la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniéndose un líquido rojizo el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1). Obteniéndose 1.77 g del producto como un aceite amarillo con un rendimiento de 62%.

IR (película. cm⁻¹) 2970. 2938. 2876. 1738. 1480. 1462. 1380. 1242. 1166. 1084.

RMN-¹H (CDCl₃, ppm) δ = 1.26 (d. 3H. J= 6.94Hz.). 1.8-2.2 (m. 4H). 2.50-2.7 (m. 1H).

4.32 (t. 2H. J=5.92 Hz.).

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm) δ = 16.58. 21.94. 26.98. 34.52. 68.48. 175.34.

MS. m/z(intensidad relativa): 114 (38. M⁺) y 55 (100.PB).

α,α -DIMETIL- δ -VALEROLACTONA (26) ²⁰

En un matraz bola de tres bocas provisto de dos embudos de adición, con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se añadieron 2.21 g. (3.1 ml, 0.0219 mol) de diisopropilamina disueltos en 31 ml de THF seco. Se enfrió a - 78°C manteniéndose la mezcla de reacción durante 10 minutos. Terminado este tiempo se agregaron 1.4 g (8.8 ml, 0.0219 mol) de n-BuLi (2.5 M), se mantuvo la reacción 15 minutos más. Enseguida se adicionaron lentamente por las paredes 2.5 g (2.9 ml, 0.0219 mol) de α -metil- δ -valerolactona (25) en 29 ml de THF, terminada la adición se dejó por 20 minutos más. La mezcla de reacción se llevó a - 40°C y se añadieron lentamente 3.42 g (1.5 ml, 0.0240 mol) de yoduro de metilo, disuelto con 4.71 g (4.6 ml, 0.0262 mol) de Hexametilfosforamida. terminada la adición se mantuvo la reacción durante 2 horas. Posteriormente se adicionan 25 ml de cloruro de amonio saturado y 30 ml de acetato de etilo, se dejó llegar la mezcla a temperatura ambiente, después se separaron las fases de la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniéndose un líquido rojizo el cual es purificado por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1). Obteniéndose 2.56 g. de un aceite amarillo claro con un rendimiento de 91%.

IR (película, cm⁻¹) 2968, 2870, 1728, 1474, 1458, 1388, 1276, 1140, 1076.

RMN-¹H (CDCl₃, ppm) δ = 1.30 (s, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 4.35 (t, 2H J=5.82 Hz.).

RMN-¹³C (CDCl₃, ppm) δ = 20.54, 27.71, 34.97, 38.67, 70.50, 177.07.

MS, m/z(intensidad relativa): 129 (100, M⁻)

ÁCIDO 2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOÍCO (27)²⁴

En un matraz bola de una boca provisto de condensador de reflujo equipado con una canastilla de calentamiento, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.76 g. (0.0117 mol) de yoduro de sodio en 4 ml de acetonitrilo seco y 0.5 g. (0.0039 mol) de α,α -dimetil- δ -valerolactona (26) en 2 ml de acetonitrilo, enseguida 1.27 g. (1.6 ml, 0.0117 mol.) de clorotrimetilsilano recién destilado, terminada la adición se colocó a reflujo por 19 h., durante este tiempo se observó un cambio de color en la reacción pasando de amarillo intenso a un anaranjado pardo. Posteriormente se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agregaron 10 ml de agua, y 40 ml de éter etílico. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio al 10%. La fase acuosa de la mezcla de reacción se acidula hasta pH=1, y se extrae con éter etílico (4 x 30 ml). Se juntan las fases orgánicas y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente al vacío, obteniéndose un líquido rojo pardo el cual es purificado por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano y posteriormente se aumenta la polaridad con hexano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose 0.829 g. de (27) como un aceite amarillo fuerte de aroma intenso.

El rendimiento obtenido fue de 83 %.

IR (película, cm^{-1}) 2972, 1699, 1475, 1457, 1410, 1367, 1286, 1192, 931.

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm) δ = 1.24 (s, 6H), 1.60-1.7 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H),

3.19 (t, 2H J=6.9 Hz.), 10.8-11.4 (s ancho, 1H, OH) intercambia con D_2O .

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm) δ = 6.47, 24.95, 29.11, 41.17, 41.68, 184.45.

MS, m/z(intensidad relativa): 257 (12, M^+) y 129 (100, PB).

ÁCIDO 5-BROMO-2,2-DIMETIL PENTANOÍCO (28) ²⁶

En un matraz bola de una boca equipado con condensador de reflujo, y agitador magnético se colocaron, en un baño de hielo, 0.829 g. (5.8 ml, 0.0053 mol) de HBr concentrado y después se adicionaron gota a gota 1.005 g. (1.4 ml, 0.0053 mol) de H₂SO₄. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y enseguida se adicionaron gota a gota 1.318 g. (0.0053 mol) de α,α -dimetil- δ -valerolactona (26). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se colocó a reflujo por 4 h., durante este tiempo se observó un cambio de color en la reacción pasando de amarillo claro a naranja. Posteriormente a la mezcla de reacción fría se le agregaron 6 ml de una solución saturada de NH₄Cl, la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (4 x 20 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose un aceite de color verde oscuro, el cual se purificó por cromatografía en columna corta de 2 cm de diámetro interno y 2 pulgadas de sílice de altura, usando como eluyente hexano, de esta manera se obtuvieron 1.36 g. de (28) como un aceite amarillo-verdoso con un rendimiento de 63 %.

IR (película, cm⁻¹) 2972, 1700, 1476, 1412, 1367, 1256, 938.

RMN-H¹ (CDCl₃, ppm) δ = 1.22 (s, 6H), 1.65-1.71 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H).

3.39 (t, 2H J=6.6 Hz), 9.7-10.6 (s ancho, 1H, OH intercambio con D₂O).

RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm) δ = 24.93, 28.37, 33.71, 38.87, 41.75, 184.41.

MS, m/z(intensidad relativa): 209 (19, M⁺) y 129 (100, PB).

2,2-DIMETIL-5-YODO PENTANOATO DE METILO (29)

En un matraz bola de una boca equipado con condensador de reflujo y agitador magnético, se colocaron 3.23 g. (0.0125 mol) del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) disueltos en 11 ml de metanol, se agregaron 0.8 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se colocó a reflujo por 24 h., durante este tiempo se observó un cambio de color en la reacción pasando de amarillo claro a naranja-rojizo. Posteriormente se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y se le adicionó agua. Se evaporó al vacío el exceso de metanol, el residuo obtenido se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente al vacío dando un líquido amarillo-naranja, el cual se purificó por cromatografía en columna corta de 2.5 cm de diámetro interno y 3 pulgadas de sílice de altura, usando como eluyente hexano, se obtuvieron 2.92 g. de (29) como un aceite amarillo claro, con un rendimiento de 70 %.

IR (película, cm⁻¹) 2971, 2948, 2872, 1730, 1473, 1451, 1388, 1245, 1139.

RMN-H¹ (CDCl₃, ppm) δ = 1.18 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H).

3.15 (t, 2H J=6.9 Hz), 3.67 (s, 3H).

RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm) δ = 6.69, 25.16, 29.23, 41.42, 41.82, 51.79, 177.97.

MS, m/z(intensidad relativa): 271 (62, M⁺) 143 (100, PB).

5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL-PENTANOATO DE METILO (30)

En un matraz bola de una boca provisto de condensador de reflujo y agitación magnética, se colocaron 0.127 g. (0.919 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3 , anh) disuelto en 2ml de acetonitrilo seco, bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron gota a gota 0.0561 g. (0.459 mmol) de 2,5-dimetilfenol disuelto en 2ml de acetonitrilo seco, se agitó durante 1 h. a temperatura ambiente, después se añadieron gota a gota una mezcla de 0.25g (0.919 mmol) de 2,2-dimetil-5-yodo-pentanoato de metilo (29), disuelto en 2 ml de acetonitrilo seco, terminada la adición se colocó a reflujo 24 h., se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente obteniéndose un aceite café claro, el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (98:2), obteniéndose 0.121 g. de (30) como un aceite amarillo viscoso de aroma característico, con un rendimiento cuantitativo.

IR (película, cm^{-1}) 2950, 2924, 2870, 1732, 1614, 1584, 1509, 1473, 1388, 1196, 1264, 1130, 1048, 858, 803.

RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm) δ = 1.21 (s, 6H), 1.70-1.75 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.2 Hz).

RMN- C^{13} ($CDCl_3$, ppm) δ = 15.7, 21.36, 25.15, 37.07, 42.06, 51.68, 67.84, 111.90, 120.63, 123.55, 130.24, 136.40, 156.90, 178.26.

MS, m/z (intensidad relativa: 264 (37, M^+) 143 (100, PB).

**ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL PENTANOÍCO O
GEMFIBROZIL (7).²⁵**

MÉTODO SINTÉTICO I

En un matraz bola de una boca provisto de condensador de reflujo, canastilla de calentamiento, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 2.64 g. (0.0102 mol) del ácido-2,2-dimetil-5-yodo pentanoico (27) en 18 ml de THF seco y se adicionaron 1.24g (0.0102 mol) de 2,5-dimetilfenol (12). El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó lentamente 0.897 g. (0.0224 mol) de hidruro de sodio al 60 %, se agitó durante 1h. Posteriormente se colocó a reflujo por 19 h., durante este tiempo se observó un cambio de color en la reacción pasando de gris rata a café oscuro. Terminado el tiempo de reacción, se dejó que alcanzara temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y se diluyó con 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con éter etílico, se separan las fases y la fase acuosa se acidificó a pH= 1 y se extrajo con éter etílico, (4 x 20 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se eliminó el disolvente al vacío, dando un líquido café oscuro, el cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1). el producto así obtenido se recrystalizó en etanol-agua obteniéndose 0.258 g. de (7) como un sólido blanco con punto de fusión de 59°C, con un rendimiento de 10 %.

IR (película. cm⁻¹) 3500-2500, 2950, 2920, 2730, 1708, 1612, 1586, 1510, 1412, 1270, 1212, 1046, 940.

RMN-H¹ (CDCl₃, ppm) δ = 1.18 (s, 6H), 1.69-1.88 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.92 (t, 2H J=5.7 Hz.), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H J= 7.5Hz.), 6.99 (d, 1H, J=7.5 Hz.), 11.2-11.8(s ancho, 1H, OH intercambio con D₂O).

RMN-C¹³ (CD₃OD, ppm) δ= 15.97, 21.47, 25.66, 26.37, 38.26, 42.77, 69.03, 112.93, 121.72, 124.37, 131.18, 137.53, 158.27, 181.72.

MS, m/z(intensidad relativa): 250 (35, M⁺) 129 (100, PB).

**ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL PENTANOÍCO O
GEMFIBROZIL (7).**

MÉTODO SINTÉTICO 2

En un matraz bola de una boca se colocaron 0.2 g. (0.00075 mol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil-pentanoato de metilo (30) disueltos en 18 ml de metanol, se agregaron lentamente 0.302g (3.78 mmol) de NaOH. la mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente por 18 h. Después se evaporó al vacío el exceso de metanol, el residuo se disuelve en agua y se extrajo con éter (2x 20 ml), la fase acuosa se aciduló con HCl_{conc} a pH = 1, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a vacío dando un líquido café oscuro, el cual se purificó por cromatografía en columna corta con 3 pulgadas de sílice de altura y 1cm de diámetro interno. utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), obteniendo 0.111 g. de (7) como un sólido blanco con punto de fusión de 59 °C. (etanol-agua) con un rendimiento de 59 %.

IR (película. cm⁻¹) 3500-2500, 2950, 2920, 2730, 1708, 1612, 1586, 1510, 1412, 1270, 1212, 1046, 940.

RMN-H¹ (CDCl₃, ppm) δ = 1.18 (s, 6H), 1.69-1.88 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.92 (t, 2H J=5.7 Hz.), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H J= 7.5Hz.), 6.99 (d, 1H, J=7.5 Hz.), 11.2-11.8(s ancho, 1H, OH intercambio con D₂O).

RMN-C¹³ (CD₃OD ppm) δ= 15.97, 21.47, 25.66, 26.37, 38.26, 42.77, 69.03, 112.93, 121.72, 124.37, 131.18, 137.53, 158.27, 181.72.

MS, m/z(intensidad relativa): 250 (35, M⁺) 129 (100, PB).

VI. CONCLUSIONES

- ♣ Los aspectos más importantes del presente trabajo fueron que se logró el objetivo planteado, el desarrollo de una ruta sintética corta a partir de materias primas accesibles como lo son la δ -valerolactona (24) y el 2,5-dimetilfenol (12), para obtener el Gemfibrozil.
- ♣ En la reacción de dialquilación de la α -metil- δ -valerolactona (25) se utilizaron 2 equivalentes de LDA obteniéndose un buen rendimiento de α,α -dimetil- δ -valerolactona (26).
- ♣ Cuando se utilizó el yodo-éster (29) en la reacción de O-alkilación de 2,5-dimetilfenol (12) se obtuvo mejor rendimiento.
- ♣ Mediante la variante realizada al método propuesto originalmente, se mejoró notablemente el rendimiento del Gemfibrozil.
- ♣ Se logró sintetizar Gemfibrozil (7) con un rendimiento total de 19.34%.

FALTAN PAGINAS

De la:

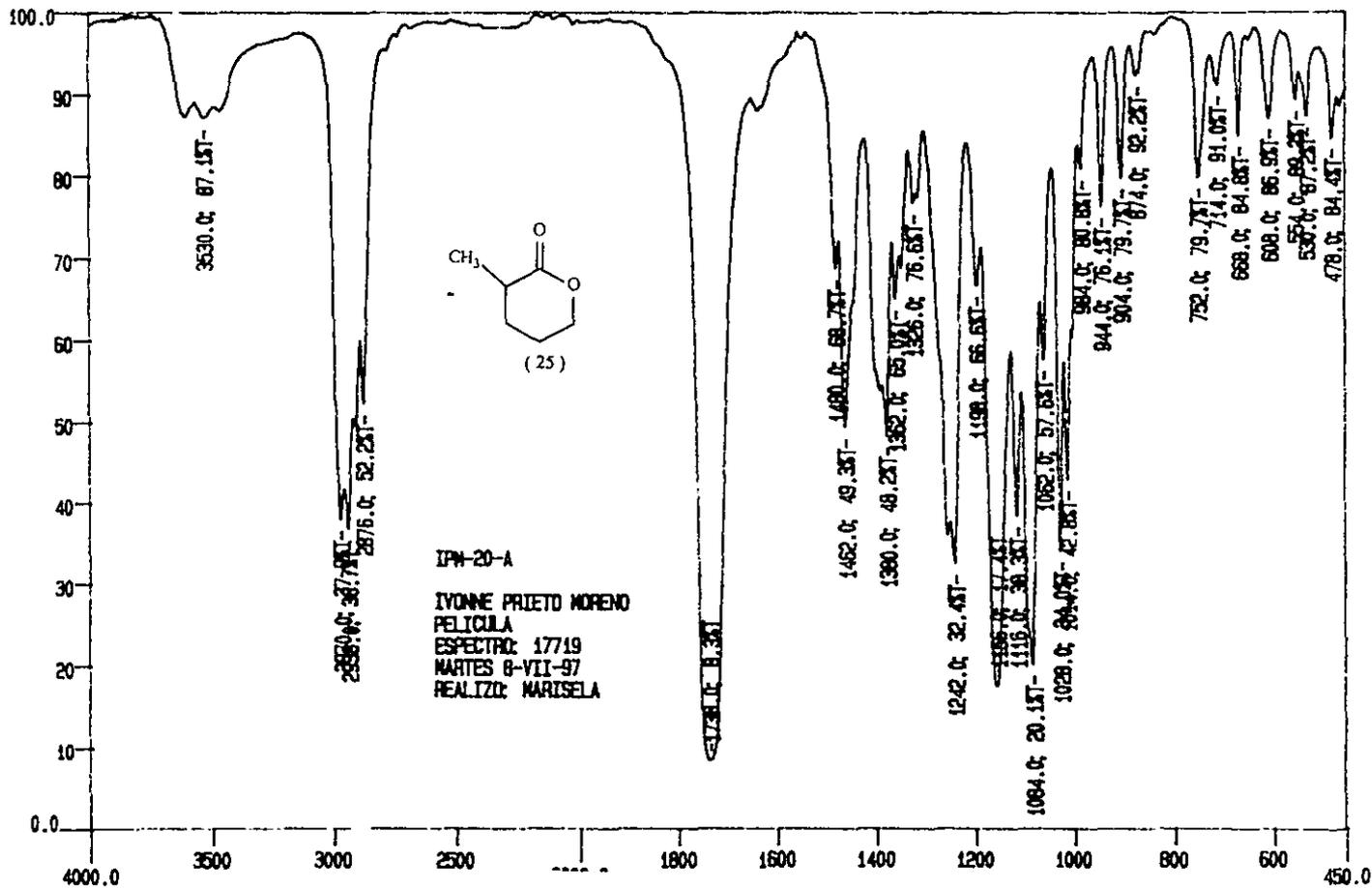
69

A la:

88

VII. APENDICE

KT



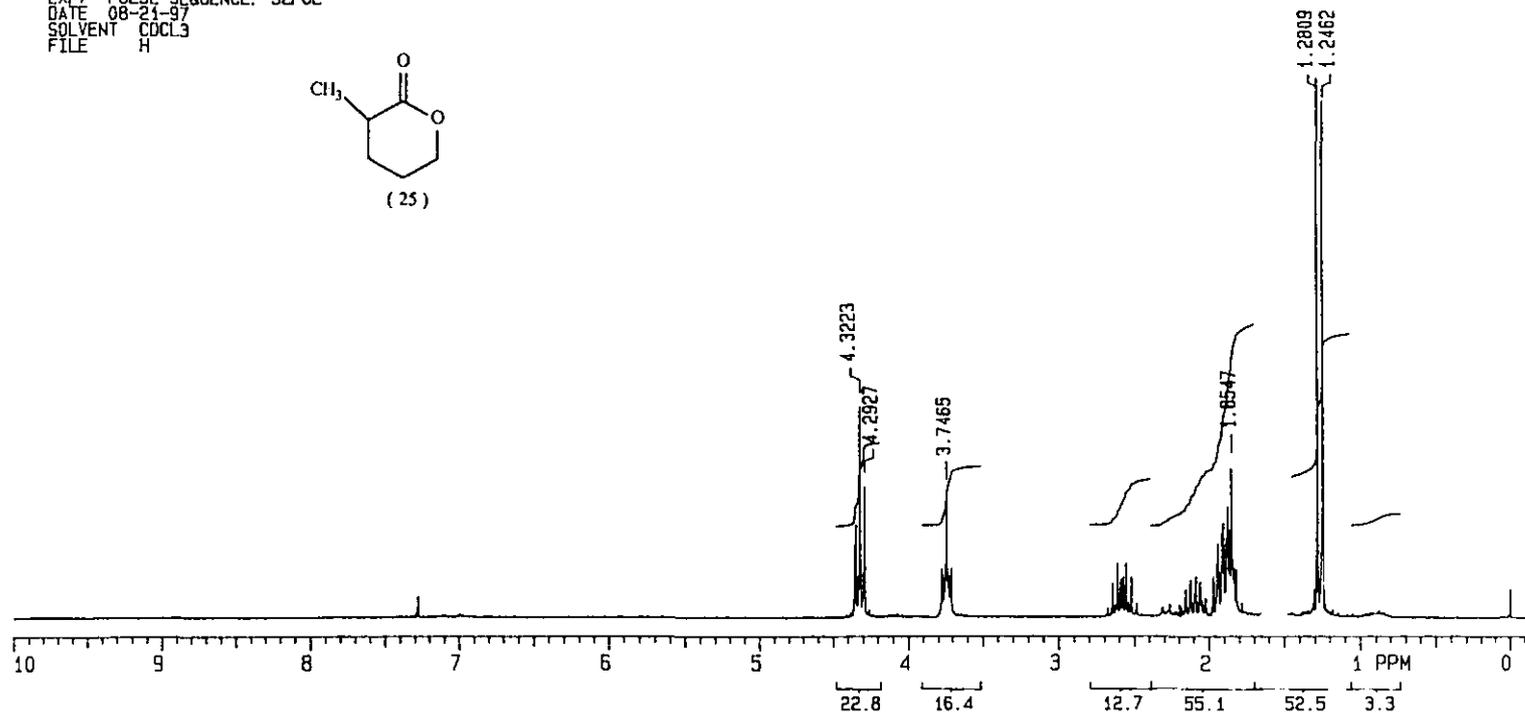
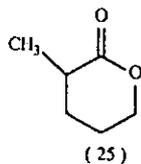
IPM-20-A
IVYONNE PRIETO MORENO
PELICULA
ESPECTRO: 17719
MARTES 8-VII-97
REALIZO: MARISELA

ESPECTRO No 1

EVANGELINA CAMACHO
WILBER MATUS MEDINA

IPM-20

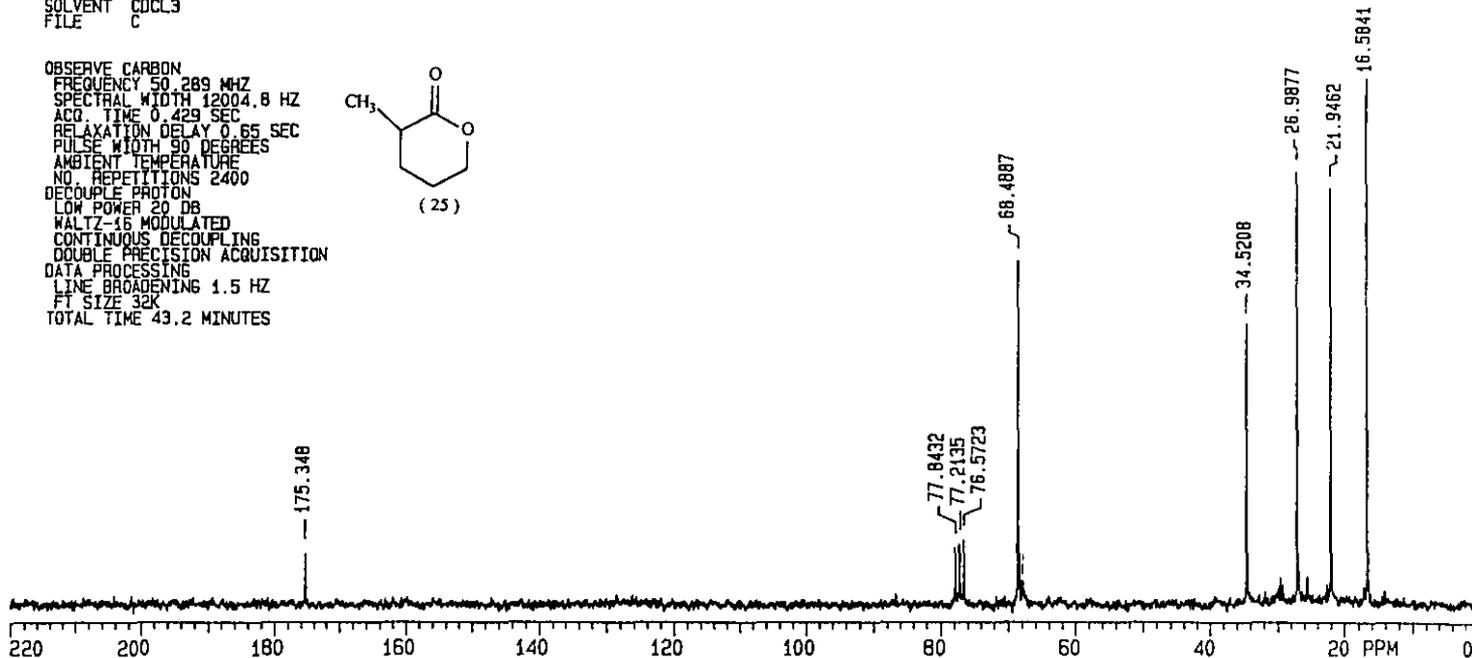
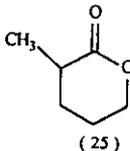
EXP7 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 08-21-97
SOLVENT CDCL3
FILE H



ESPECTRO No 2

EVANGELINA CAMACHO IPM-20
WILBER MATUS MEDINA
EXP9 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 08-21-97
SOLVENT CDCL3
FILE C

OBSERVE CARBON
FREQUENCY 50.289 MHZ
SPECTRAL WIDTH 12004.8 HZ
ACQ. TIME 0.429 SEC
RELAXATION DELAY 0.65 SEC
PULSE WIDTH 90 DEGREES
AMBIENT TEMPERATURE
NO. REPETITIONS 2400
DECOUPLE PROTON
LOW POWER 20 DB
WALTZ-16 MODULATED
CONTINUOUS DECOUPLING
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
LINE BROADENING 1.5 HZ
FT SIZE 32K
TOTAL TIME 43.2 MINUTES



ESPECTRO No 3

[TIC]

Data : 0T420_I.P.M_007

Date : 13-Feb-98 21:23

Sample :

Note : USA1, Fac. de Quimica, UNAM.

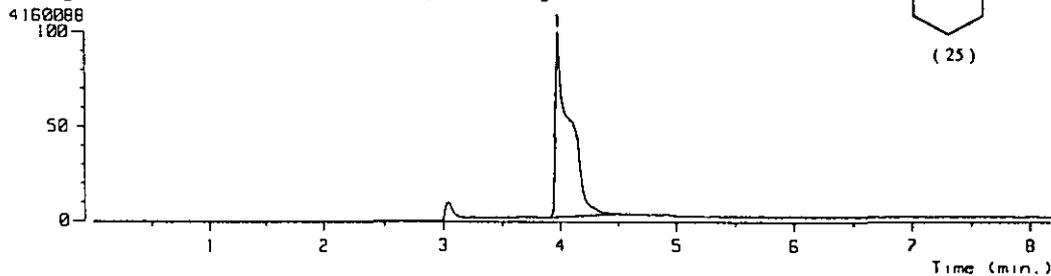
Inlet : GC

Ion Mode : EI+

Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]

TIC Range : m/z 50 to 800

Output RT Range : 0.00 to 8.18 min



[Mass Spectrum]

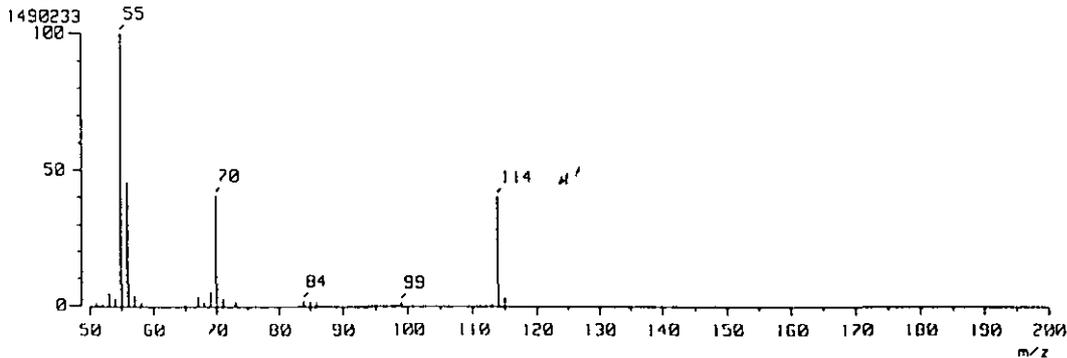
RT : 3.99 min

Scan# : 154-151-174

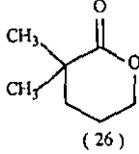
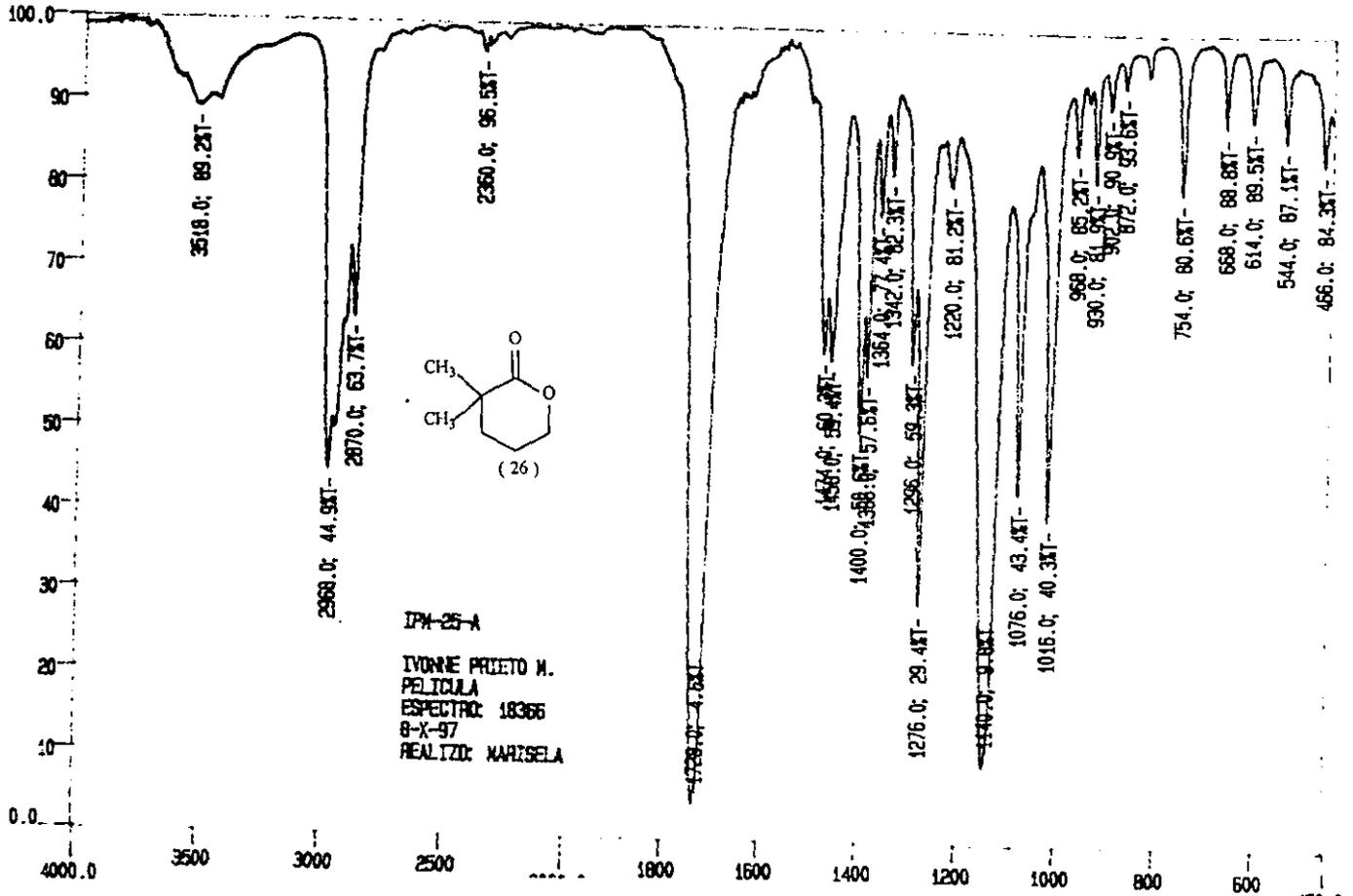
Temp : 30.8 deg.C

Ion Mode : EI+

Int. : 142.12



ESPECTRO No 4



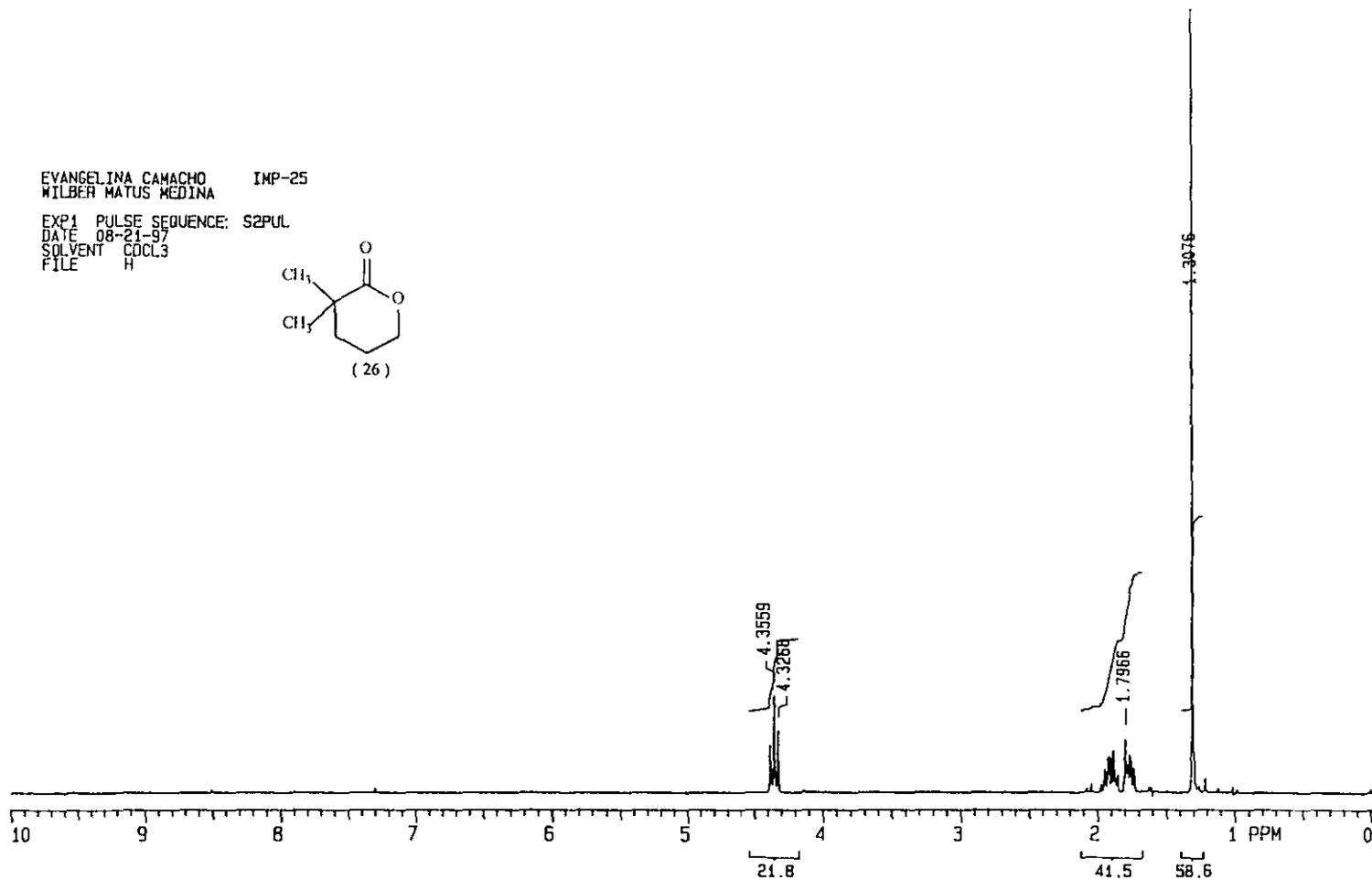
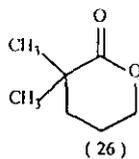
IPM-25-A
 IVONNE PRIETO M.
 PELICULA
 ESPECTRO: 18366
 8-X-97
 REALIZO: MARISELA

F.SPECTRO No 5

EVANGELINA CAMACHO
MILBER MATUS MEDINA

IMP-25

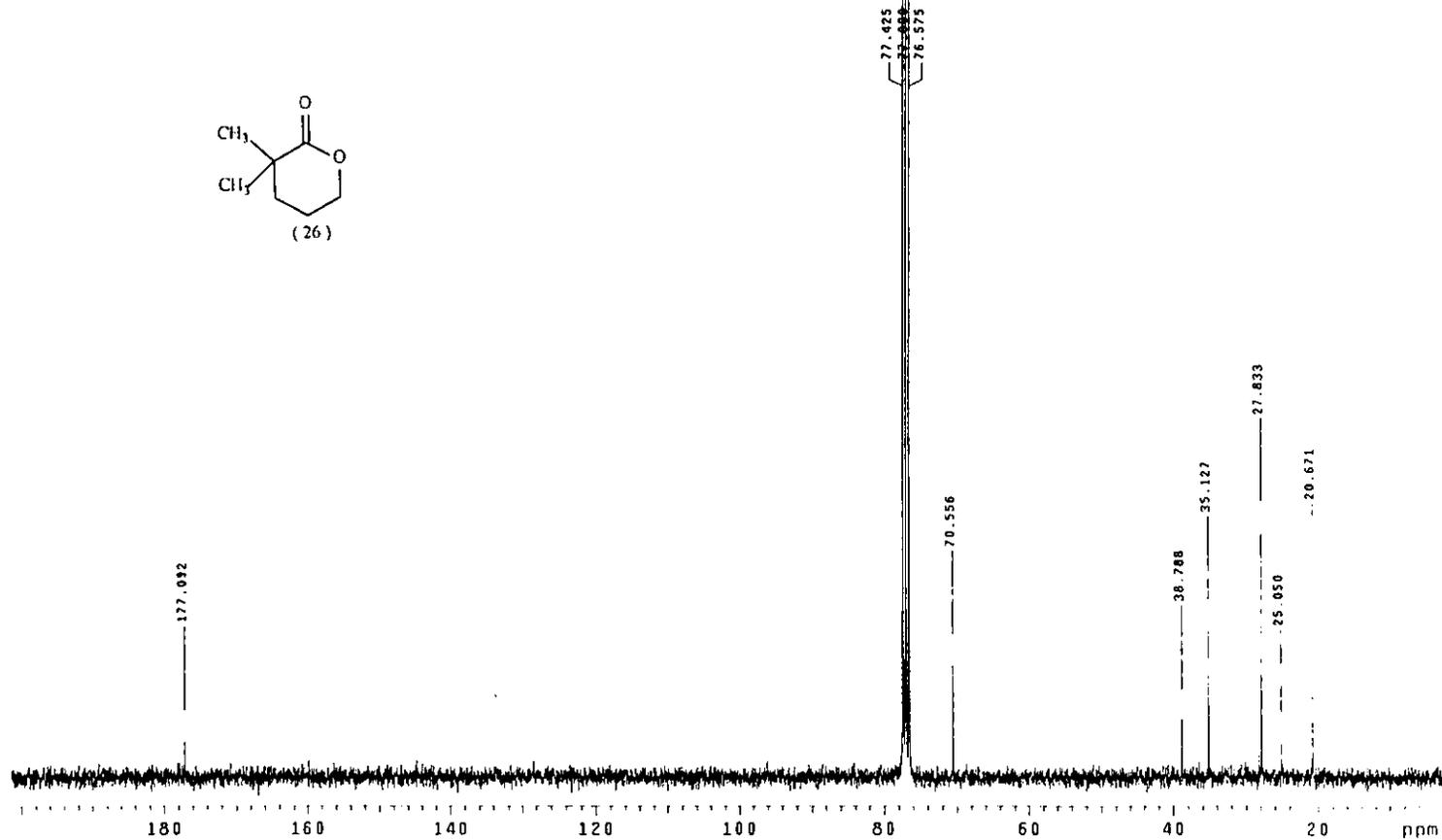
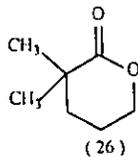
EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 08-21-97
SOLVENT CCl₄
FILE H



ESPECTRO No 6

.AT
1 septiembre 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
IPM-25A / CDC13
C13 75.5 MHz
Ref CDC13 77 ppm
300-1
oym

Pulse Sequence: s2pu1



ESPECTRO No 7

[TIC]

Data : 07627 PADIMAVLEROLACTONA_00 Date : 31-Mar-98 14:32

Sample : Gas: Retano

Note : 5 sec scan time

Inlet : GC

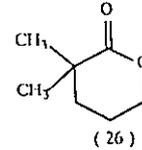
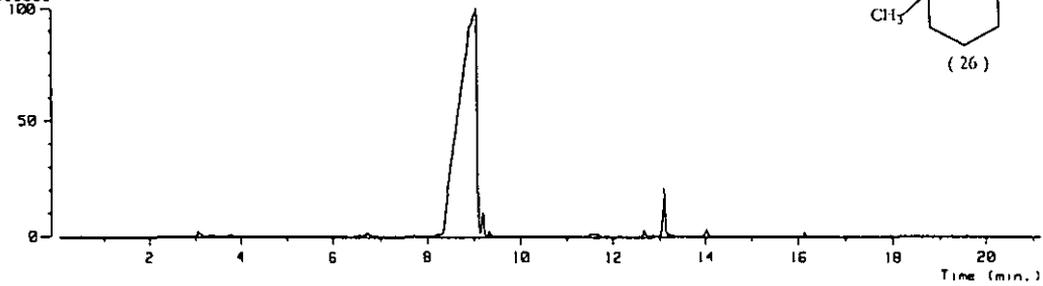
Ion Mode : CI+

Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)

TIC Range : m/z 50 to 800

Output RT Range : 0.00 to 21.15 min

28126932



(Mass Spectrum)

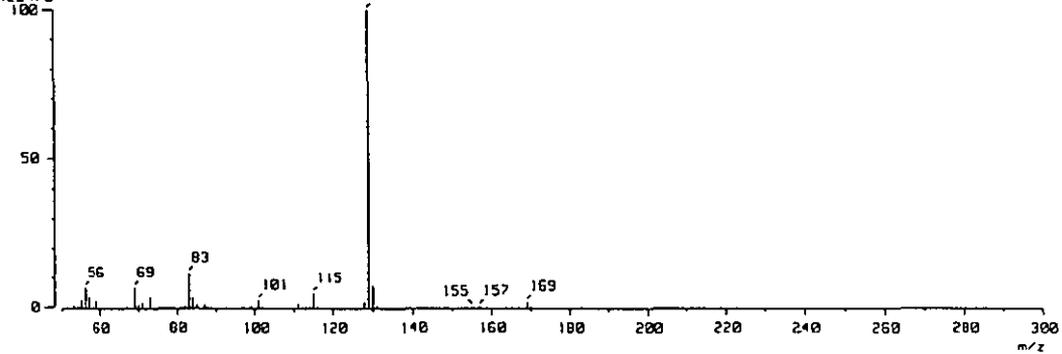
RT : 8.89 min

Scan# : (335,350)-305-(352,552) Temp : 30.9 deg.C

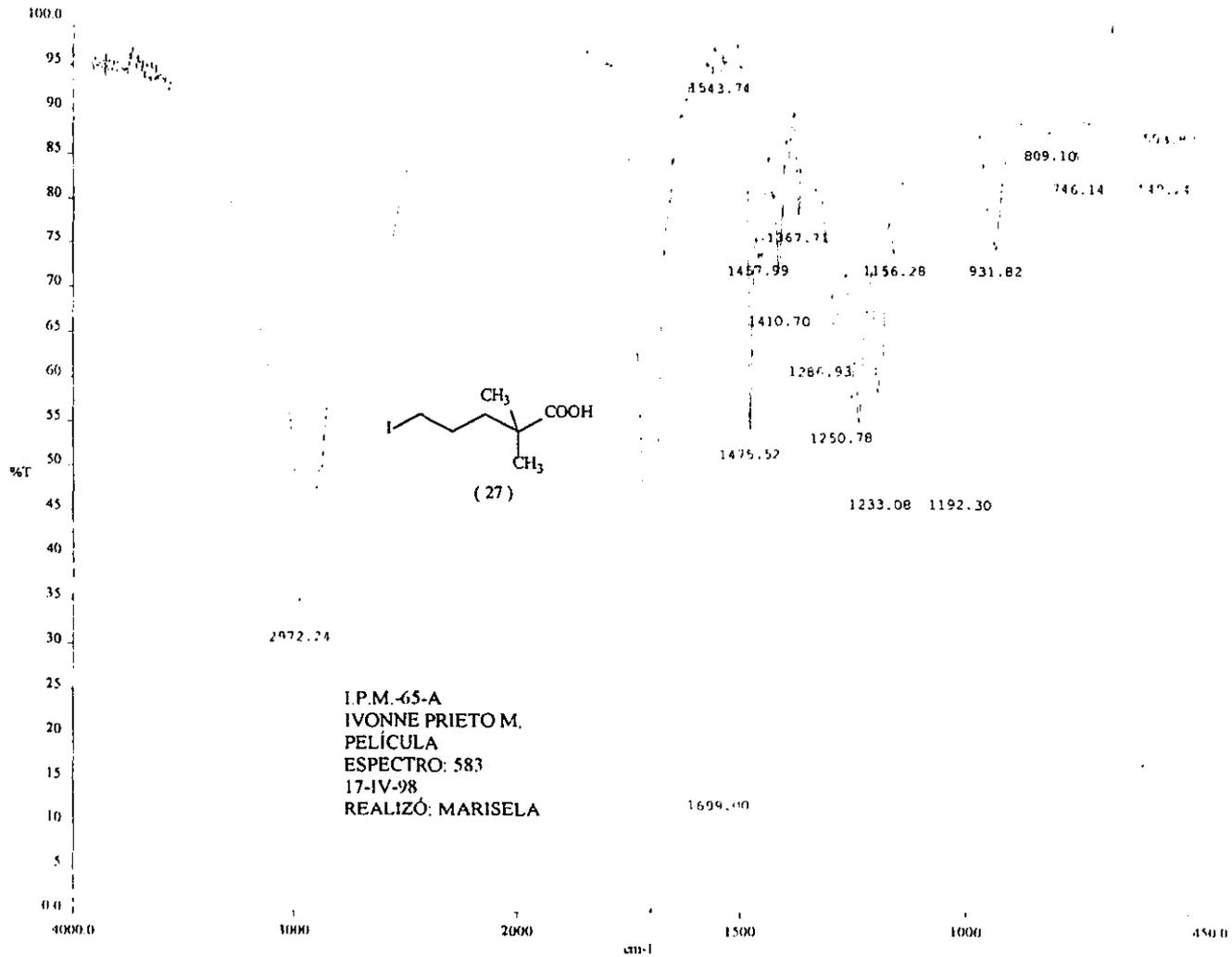
Ion Mode : CI+

Int. : 1185.37

12429478



ESPECTRO No 8

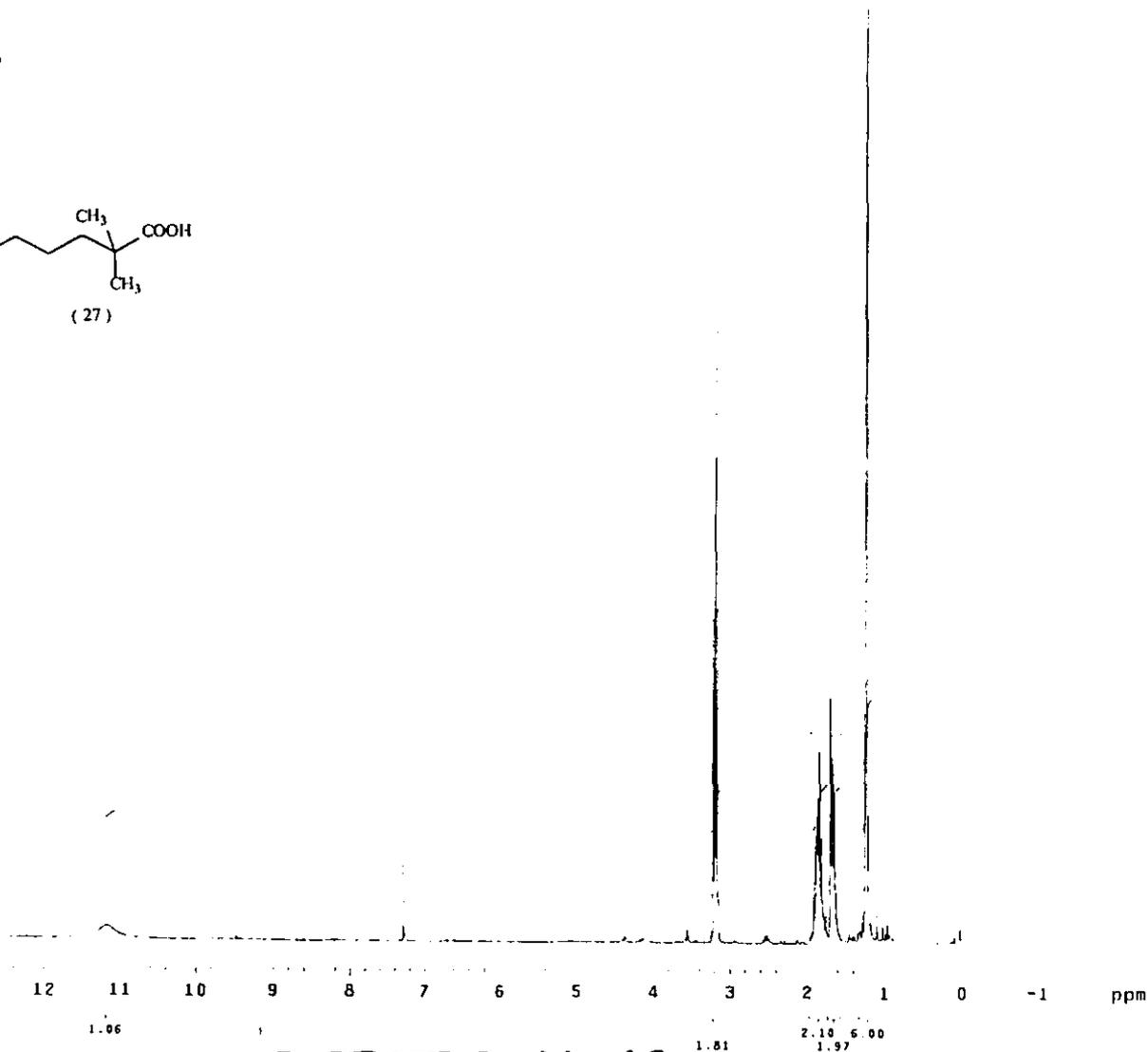
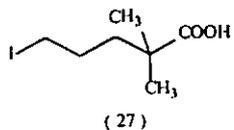


I.P.M.-65-A
 IVONNE PRIETO M.
 PELÍCULA
 ESPECTRO: 583
 17-IV-98
 REALIZÓ: MARISELA

c:\pel_data\spectra\ipm65a.sp

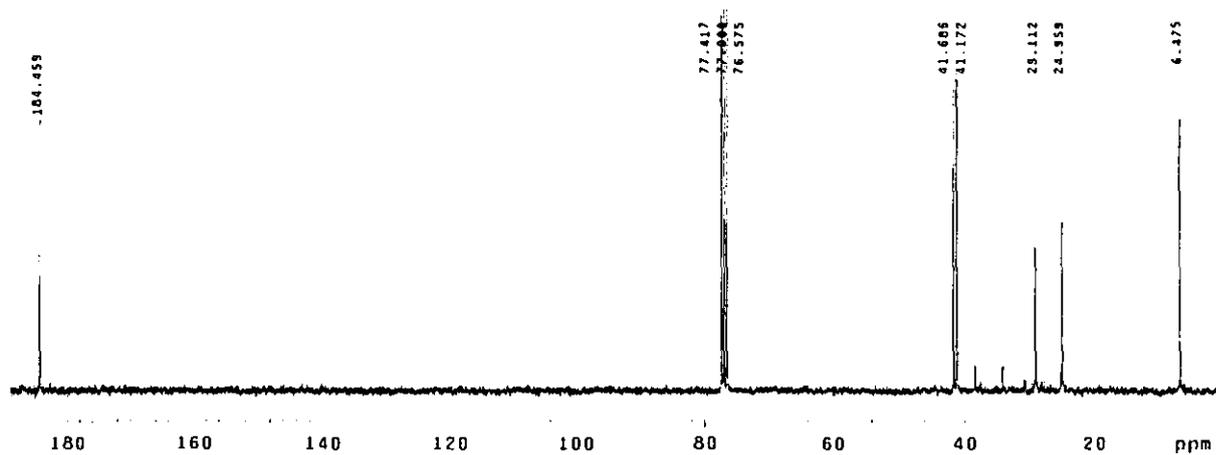
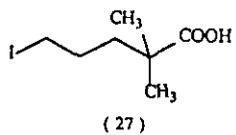
ESPECTRO No 9

.AI
4/ABRIL/1998
M.C. Blas Flores/Ivonne Prieto
65-A I P M./CDC13
1H 299.7 MHz
Ref TMS 0 ppm
300-2
rdm



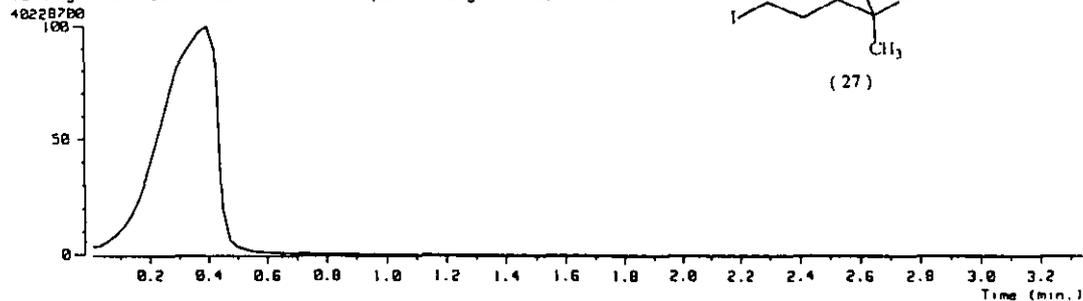
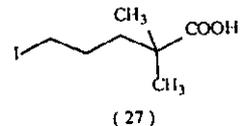
ESPECTRO No 10

.5A1
14/ABRIL/1998
M.C Blas Flores/Ivonne Prieto
55A I.P.M./COC13
13C 75.3 MHz
Ref. COC13 77 ppm
300-2
rdm

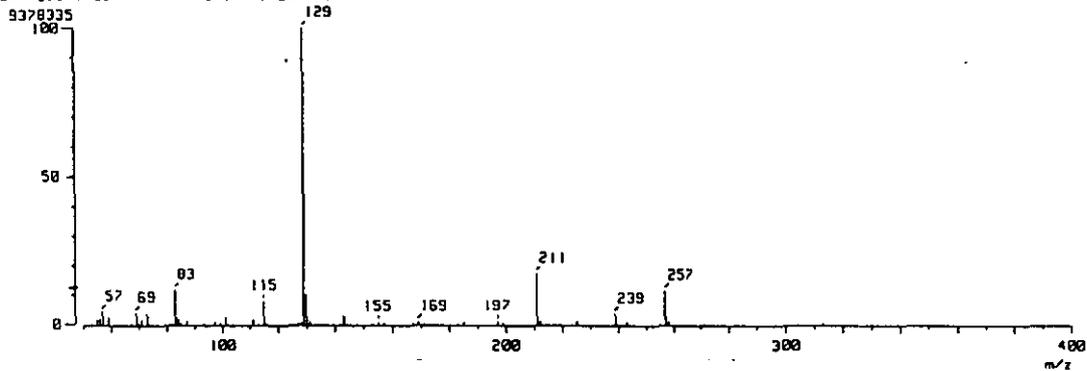


ESPECTRO No 11

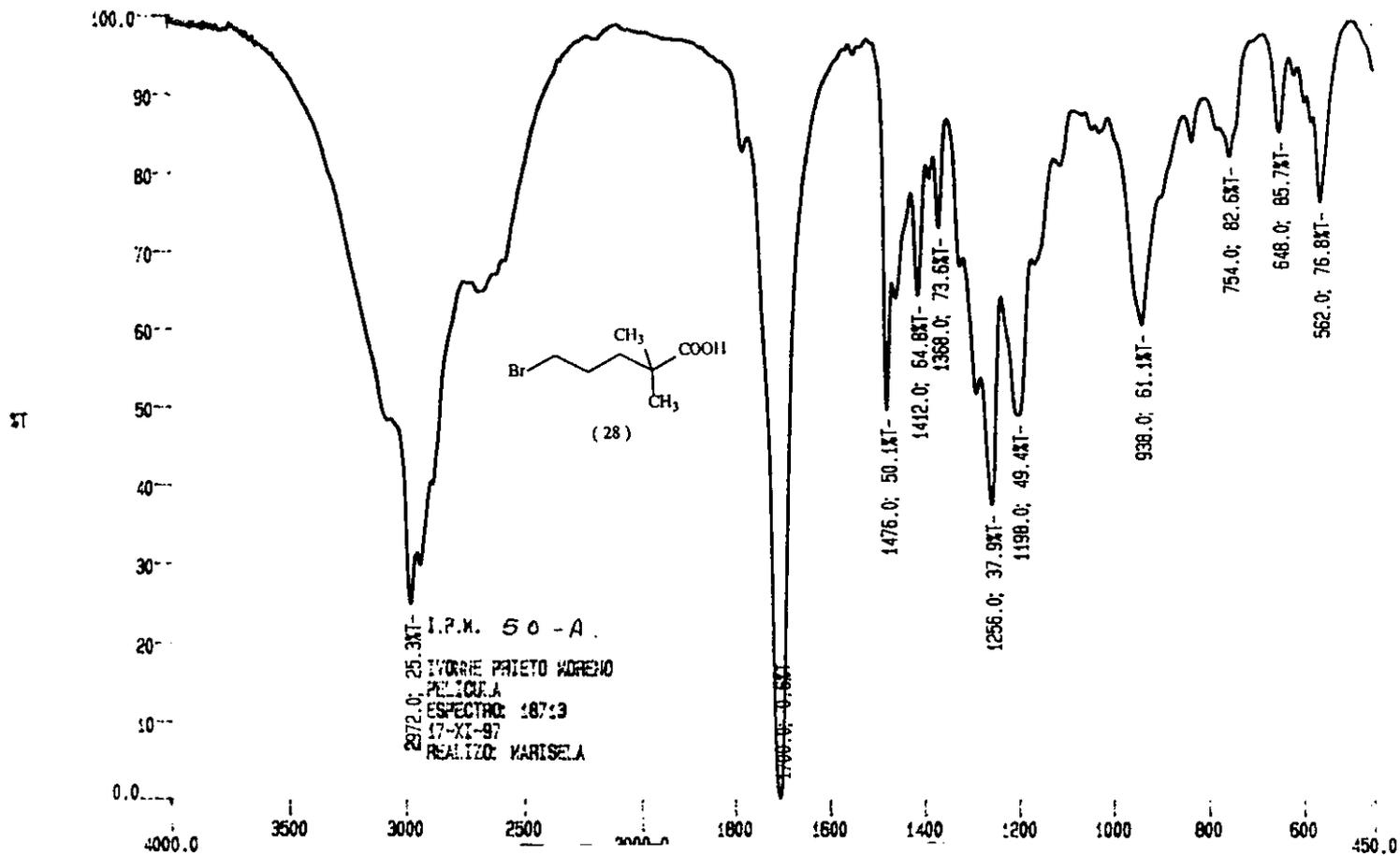
[TIC]
Data : 0702 IPMS-R_002 Date : 05-May-98 11:57
Sample: Gas: Metano Ion Mode : CI+
Note : 5 sec scan time Inlet : Direct
Ion Species : Normal Ion (HF-Linear) Output RT Range : 0.00 to 3.34 min
TIC Range : m/z 50 to 800



[Mass Spectrum]
RT : 0.34 min Scan# : (7,22) Temp : 10.0 deg.C
Ion Mode : CI+ Int. : 894.39

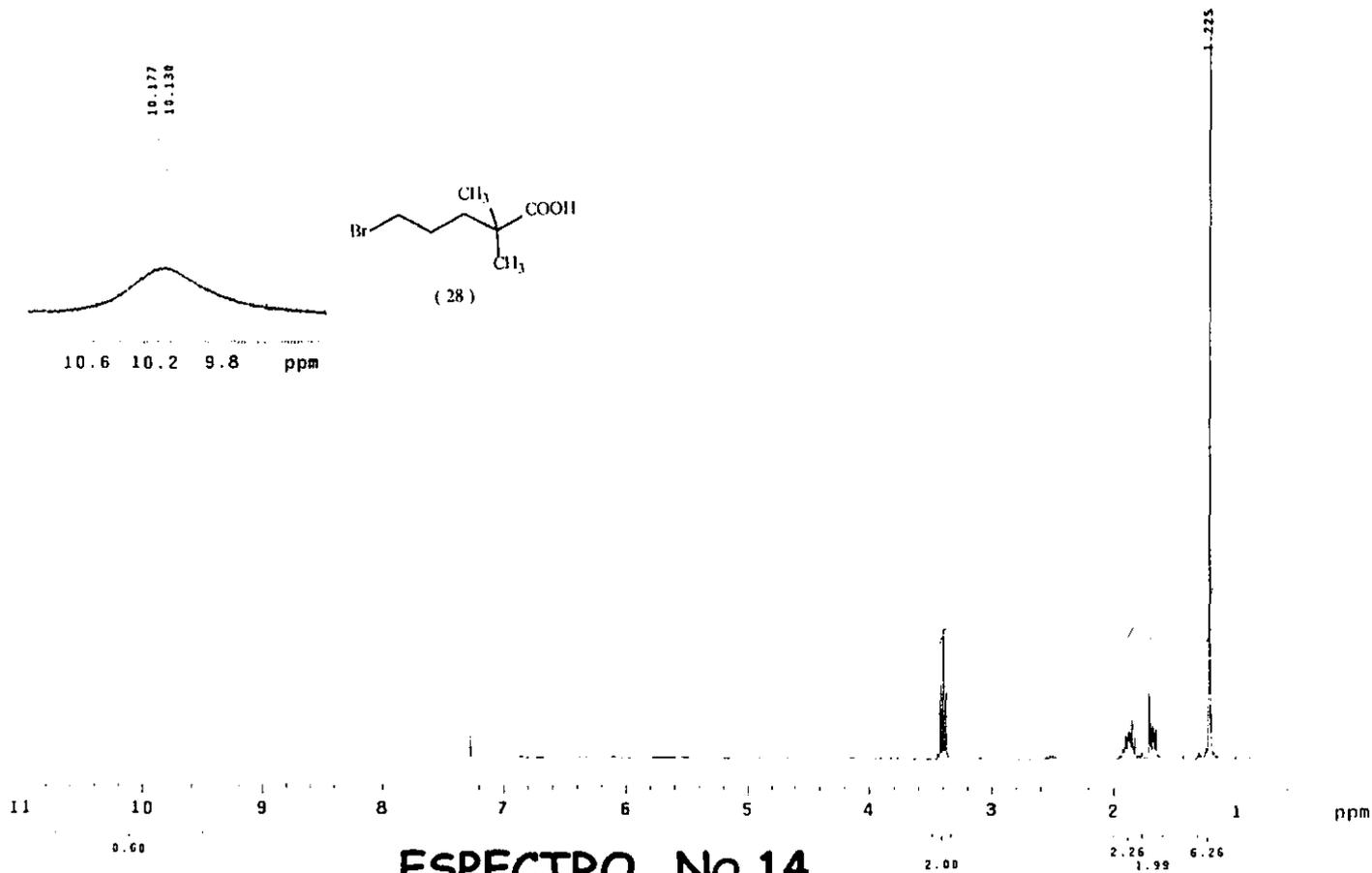
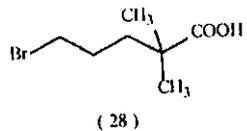
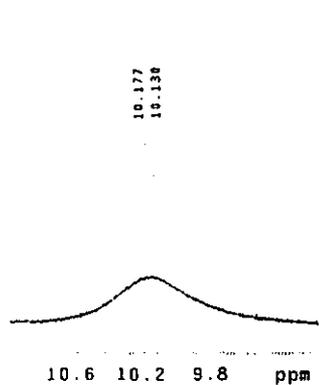


ESPECTRO No 12



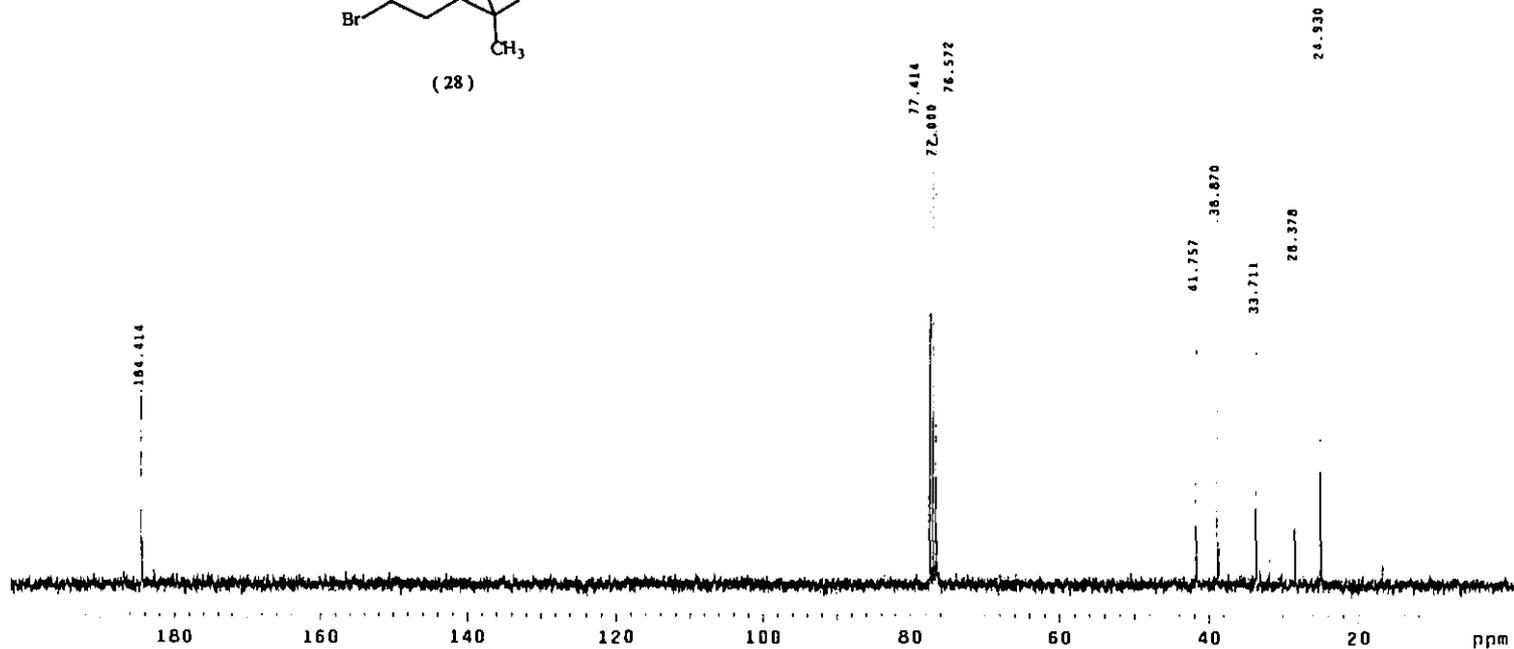
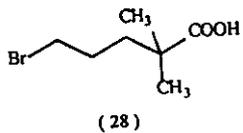
ESPECTRO No 13

JSA1
16 Junio 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
Brom-IPM / CDCl₃
H1 299.7 MHz
Ref TMS 0 ppm
300-2
oym



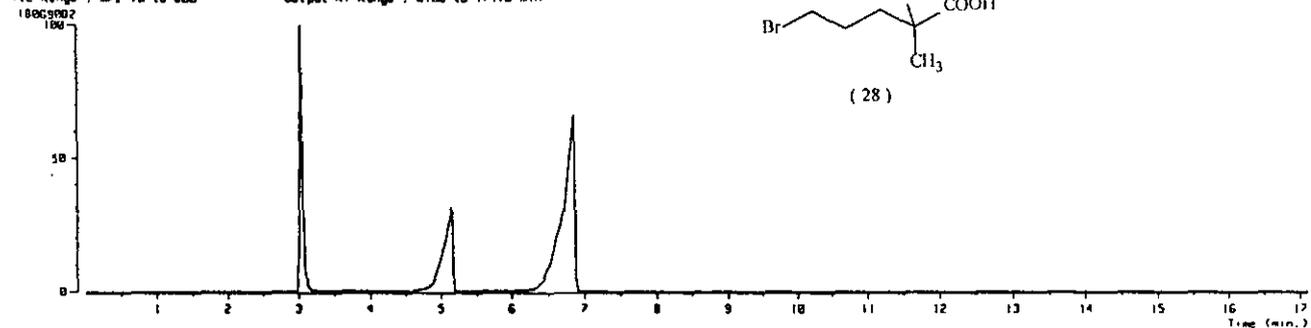
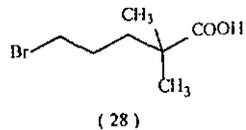
ESPECTRO No 14

USAJ
16 JUNIO 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
Brom-IPM / CDCl₃
C13 75.4 MHz
Ref CDCl₃ 77 ppm
300-2
oym

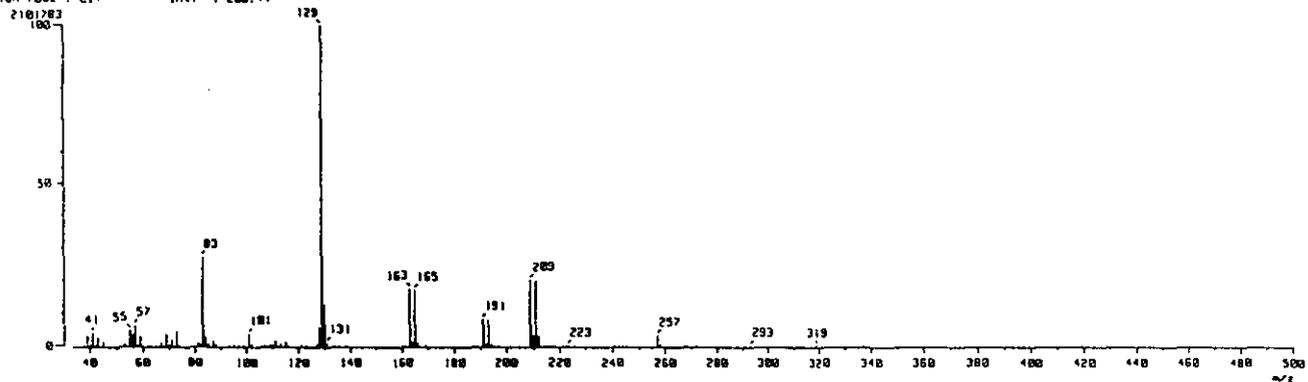


ESPECTRO No 15

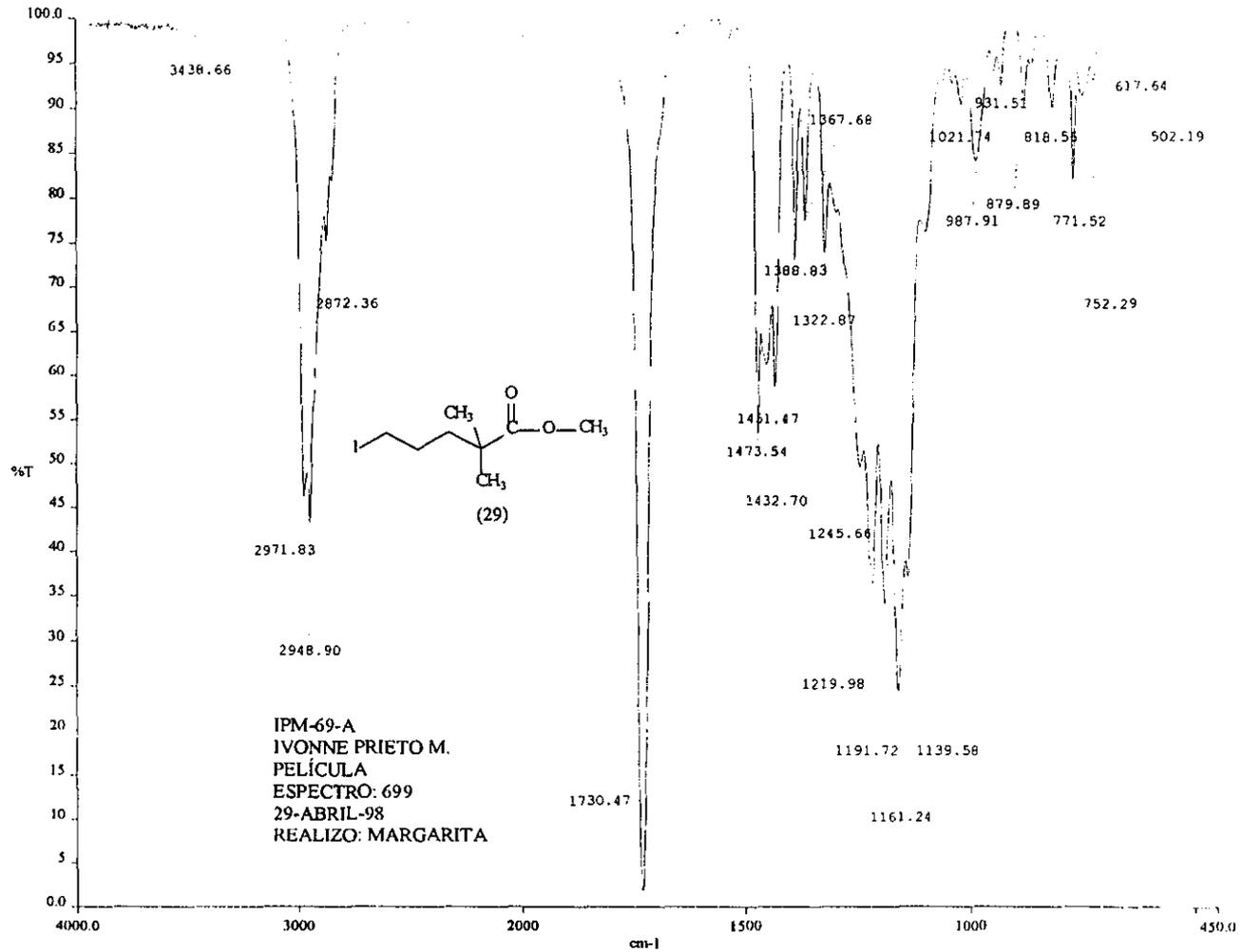
[TIC]
 Data : 011045_IPM-50-R_002 Date : 06-Aug-98 15:45
 Sample : Gas reactivo: Metano
 Nota : USAI, Fac. de Quimica, UNFM.
 Inlet : GC Ion Mode : Cl+
 Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]
 TIC Range : m/z 10 to 800 Output RT Range : 0.00 to 17.10 min



[Mass Spectrum]
 RT : 6.73 min Scan# : (221,225)-206-(235,28... Temp : 31.0 deg.C
 Ion Mode : Cl+ Int. : 200.44



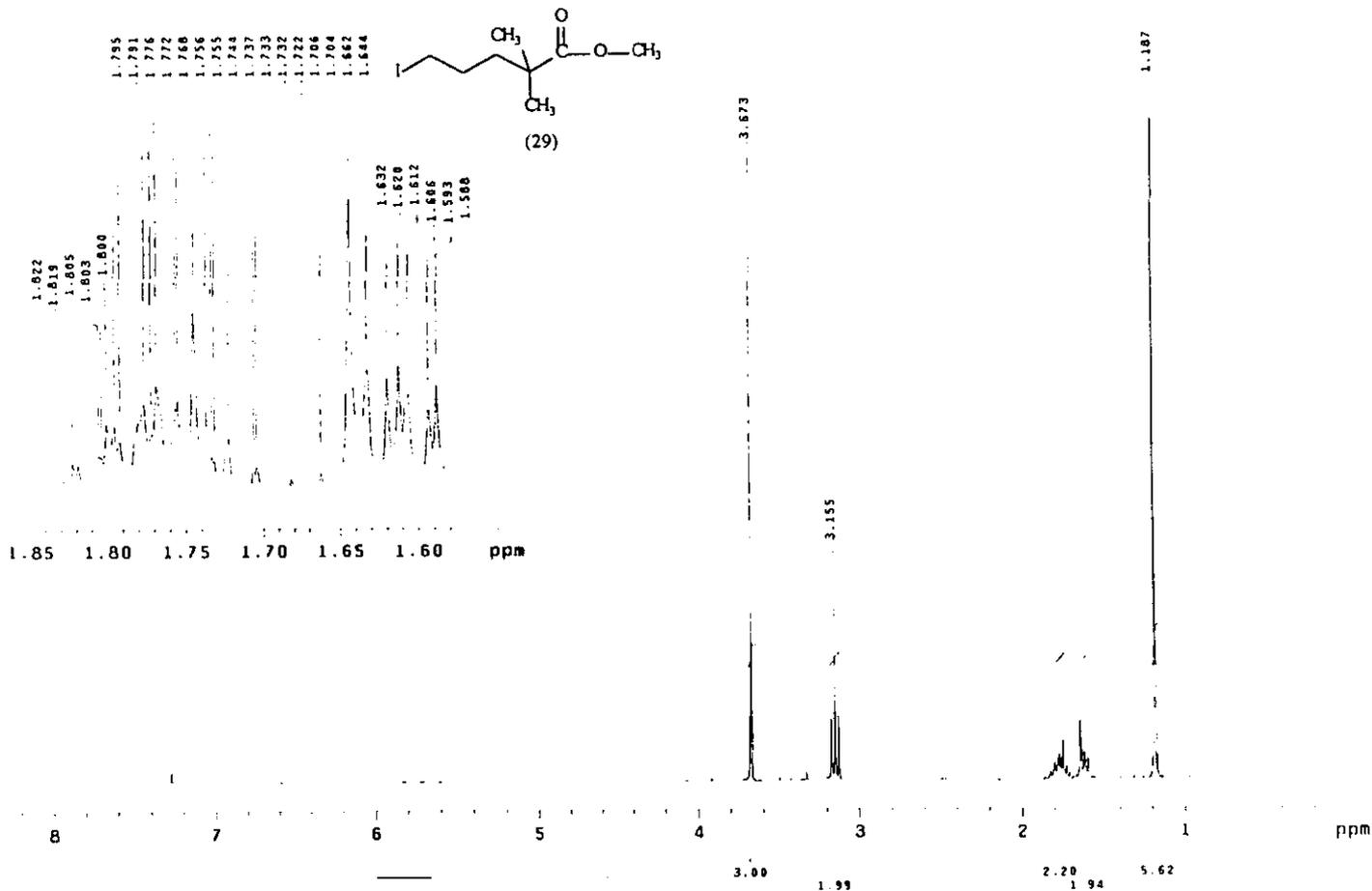
ESPECTRO No 16



a:\spectra\ar17h.009

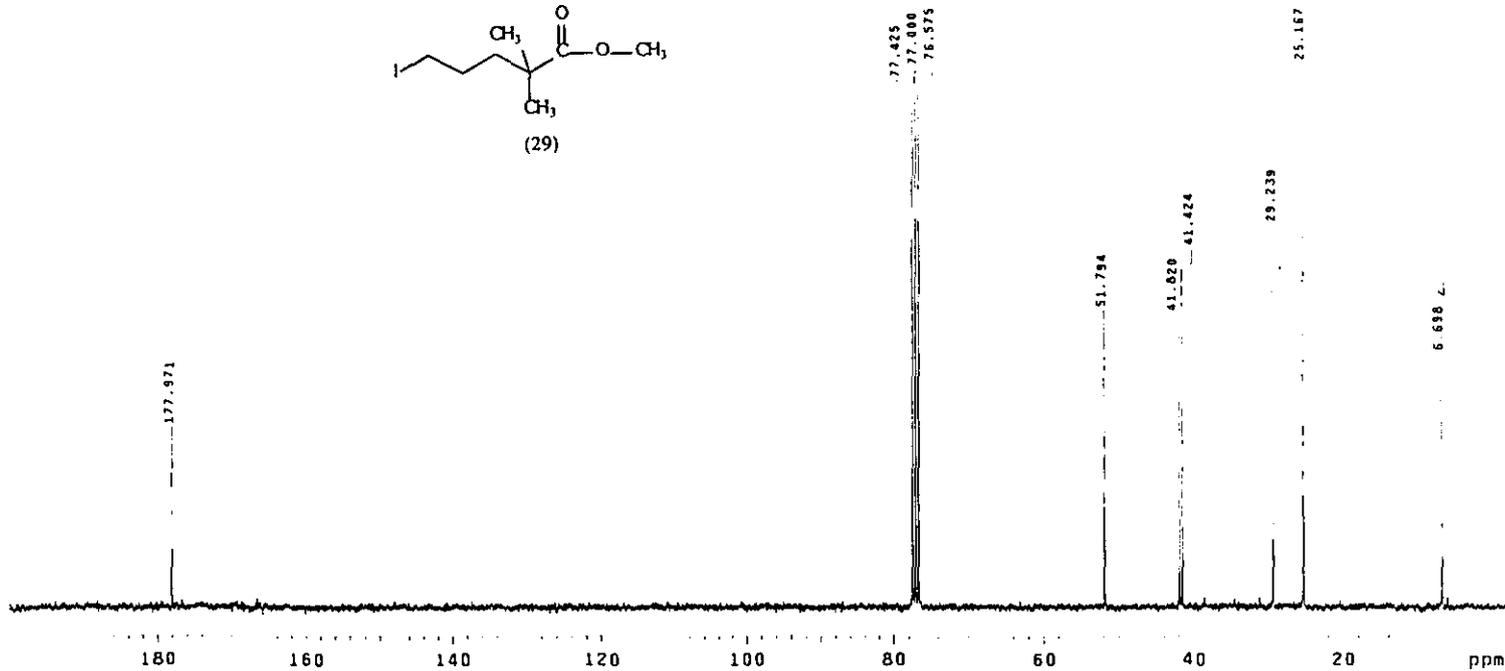
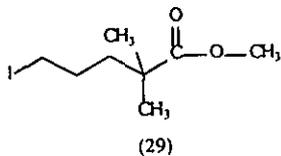
ESPECTRO No 17

USAI
 30 Abril 1998
 Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
 IPM-67-A / CDCl₃
 H1 100 MHz
 Ref TMS 0 ppm
 300-L
 oym



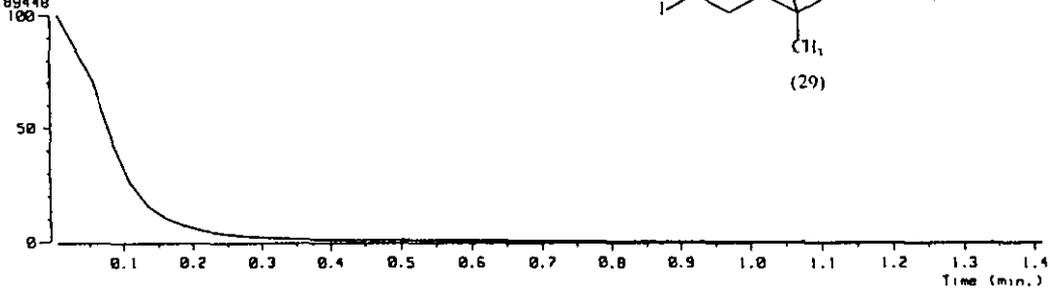
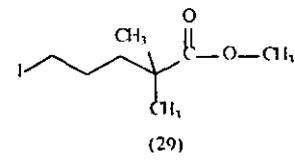
ESPECTRO No 18

JSAI
30 Abril 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
IPM-60-A / CDCl₃
C13 75.5 MHz
Ref CDCl₃ 77 ppm
300-L
oym

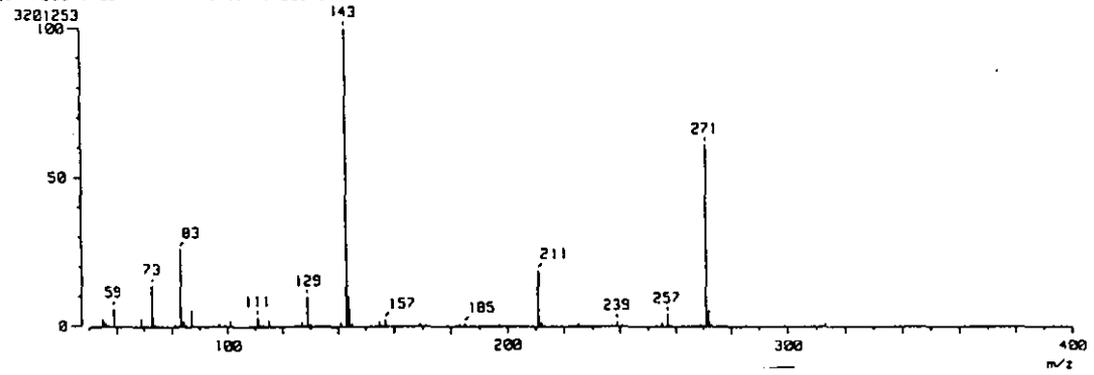


ESPECTRO No 19

(TIC)
 Data : 07815 [PM69-R_003 Date : 05-May-98 12:30
 Sample : Gas: Metano
 Note : 5 sec scan time
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+
 Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]
 TIC Range : m/z 50 to 800 Output RT Range : 0.00 to 1.41 min
 5818948

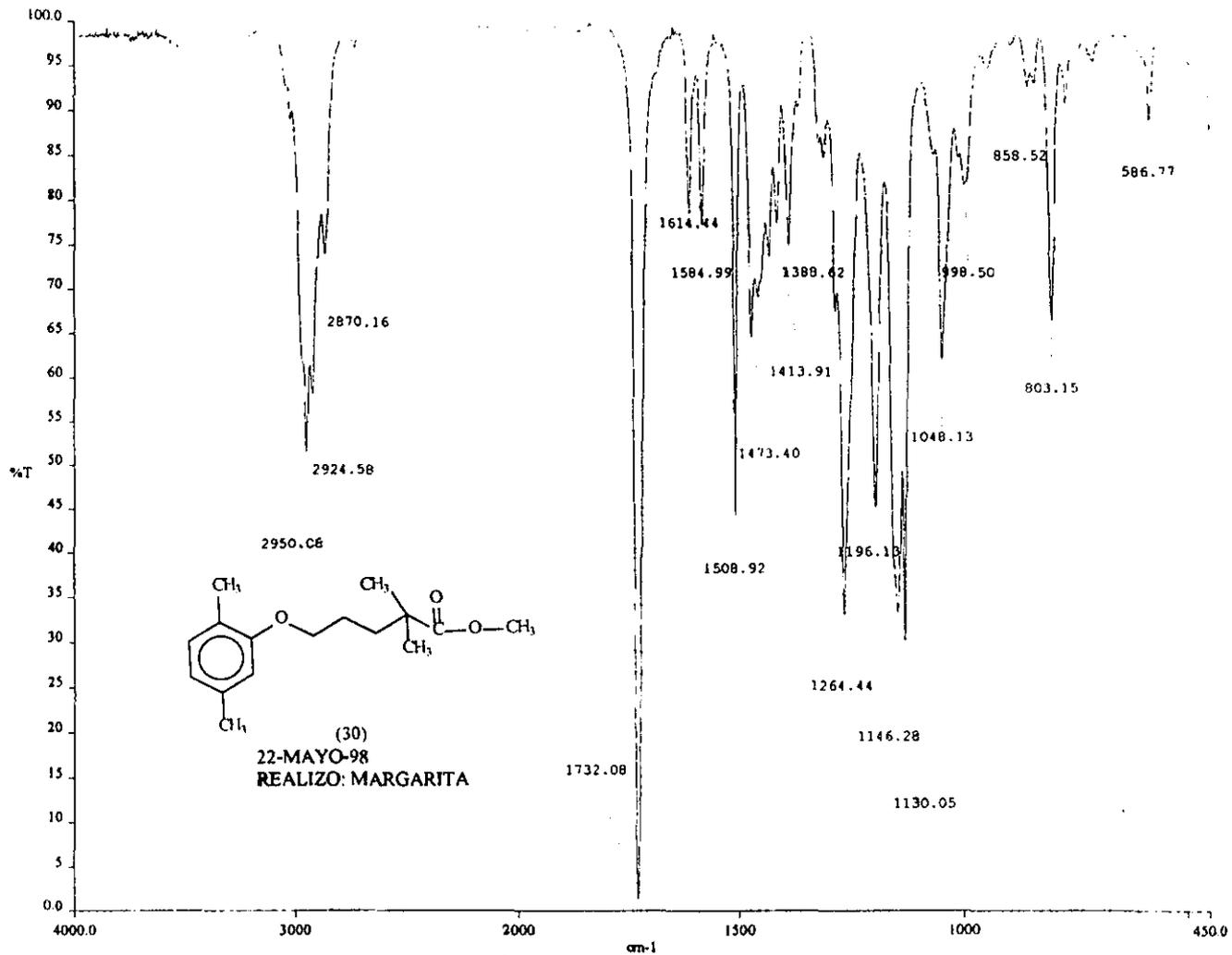


[Mass Spectrum]
 RT : 0.26 min Scan# : (2,21) Temp : 19.0 deg.C
 Ion Mode : CI+ Int. : 305.30



ESPECTRO No 20

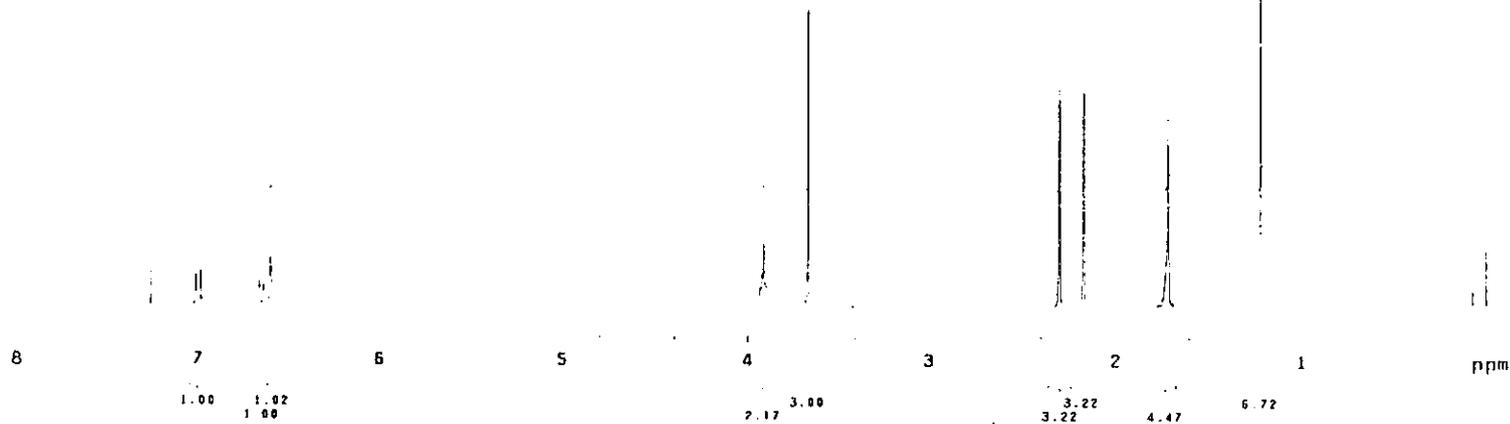
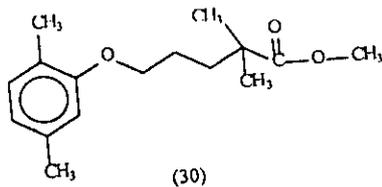
ESTA TIPOSA NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA



a:\spectra\enth.008

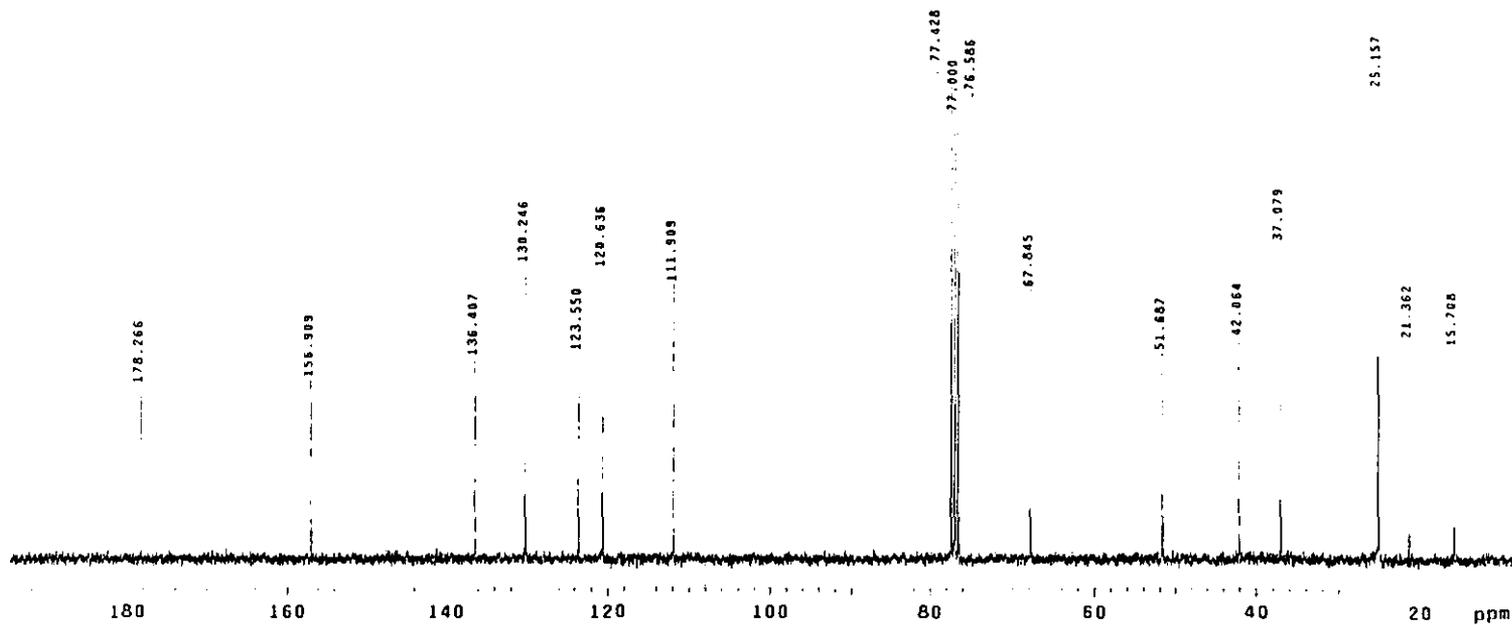
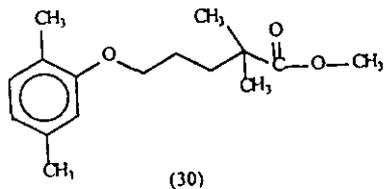
ESPECTRO No 21

HNMR
27 mayo 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
MRA-N-4A / CDCl₃
Ml 299 / MHz
Ref TMS 0 ppm
300-2
Oym



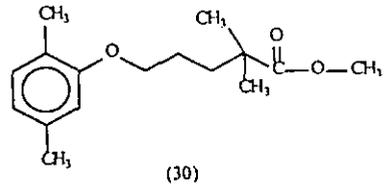
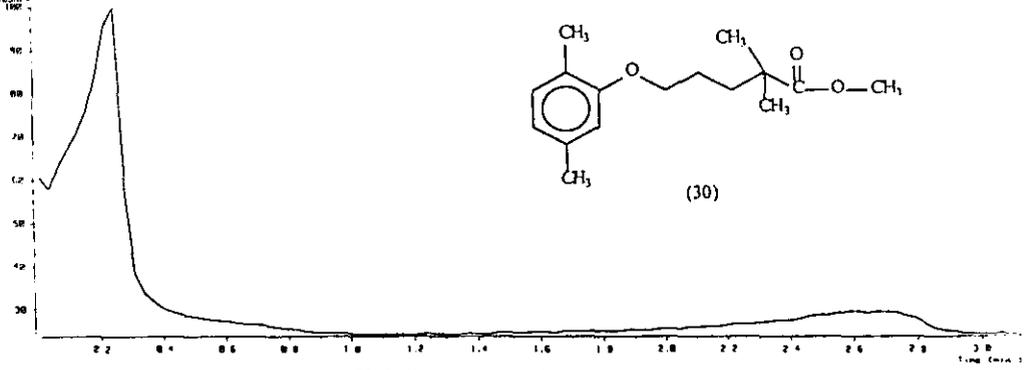
ESPECTRO No 22

USA1
22 Mayo 1998
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
NRA-N-4A / CDC13
C13 75.4 MHz
Ref CDC13 77 ppm
300-2
Oym

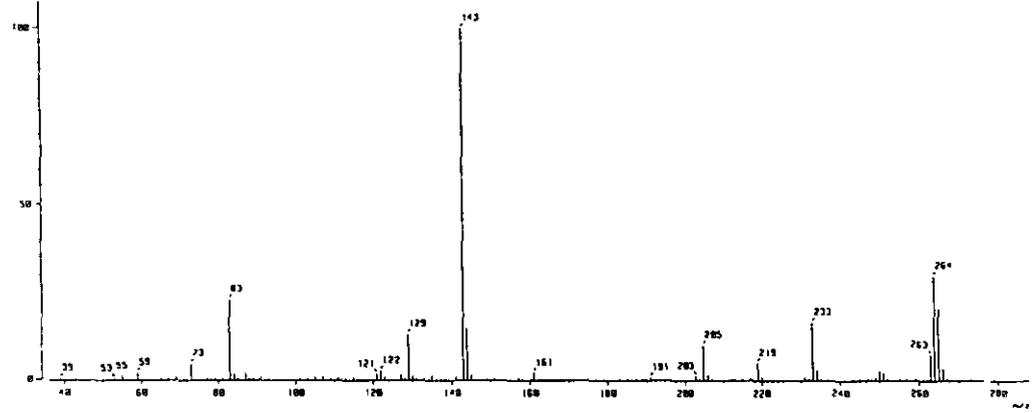


ESPECTRO No 23

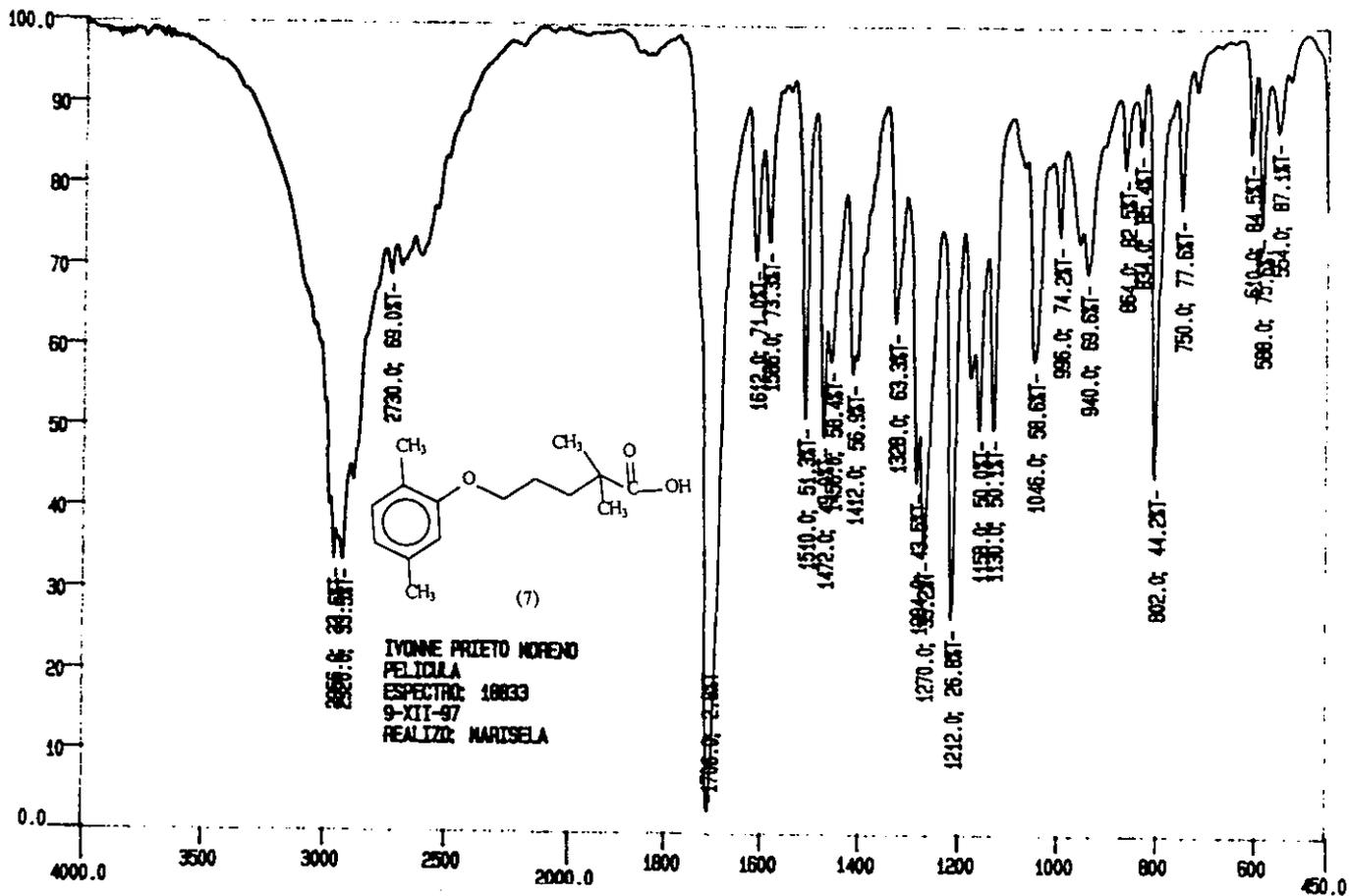
Data: 07857 (77-78-R-88) Date: 18-Jul-98 16:58
 Sample: Gas reactiv: Retano
 Note: USRI, Fac. de Quimica, UNFM
 Inlet: Direct Ion Mode: CI+
 Ion Source: Normal (in (M+Linear))
 TIC Range: 77 18 to 888 Output RT Range: 0.00 to 3.13 min
 SRI0524



[Mass Spectrum]
 RT: 2.22 min Scan: 8-115,473 Time: 25.5 sec, C
 Ion Mode: CI+ Int: (527.85)
 175524

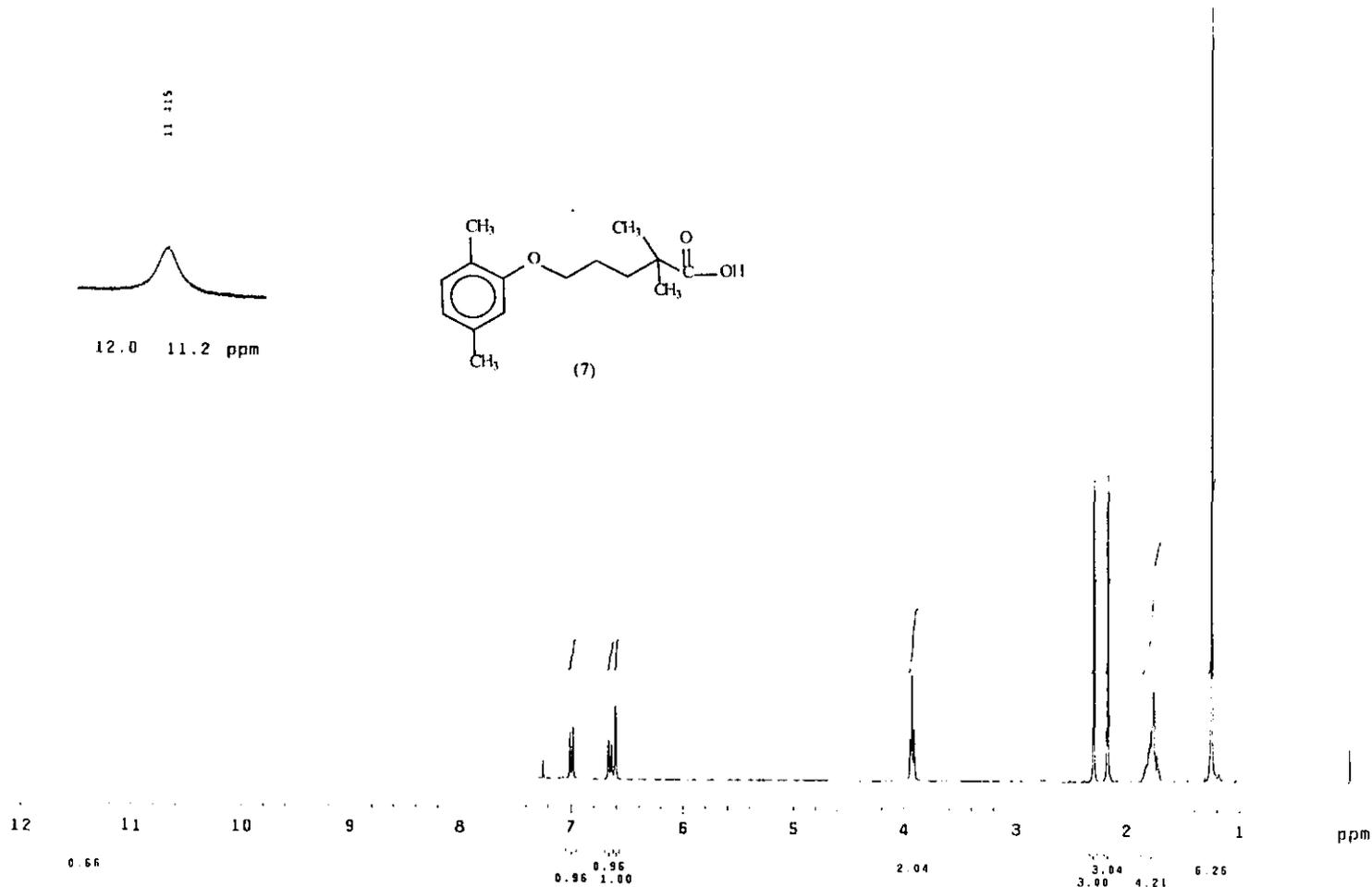
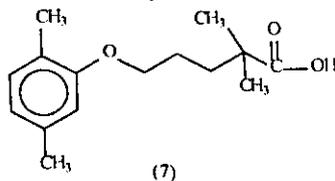
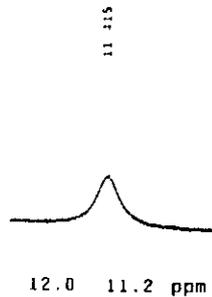


ESPECTRO No 24



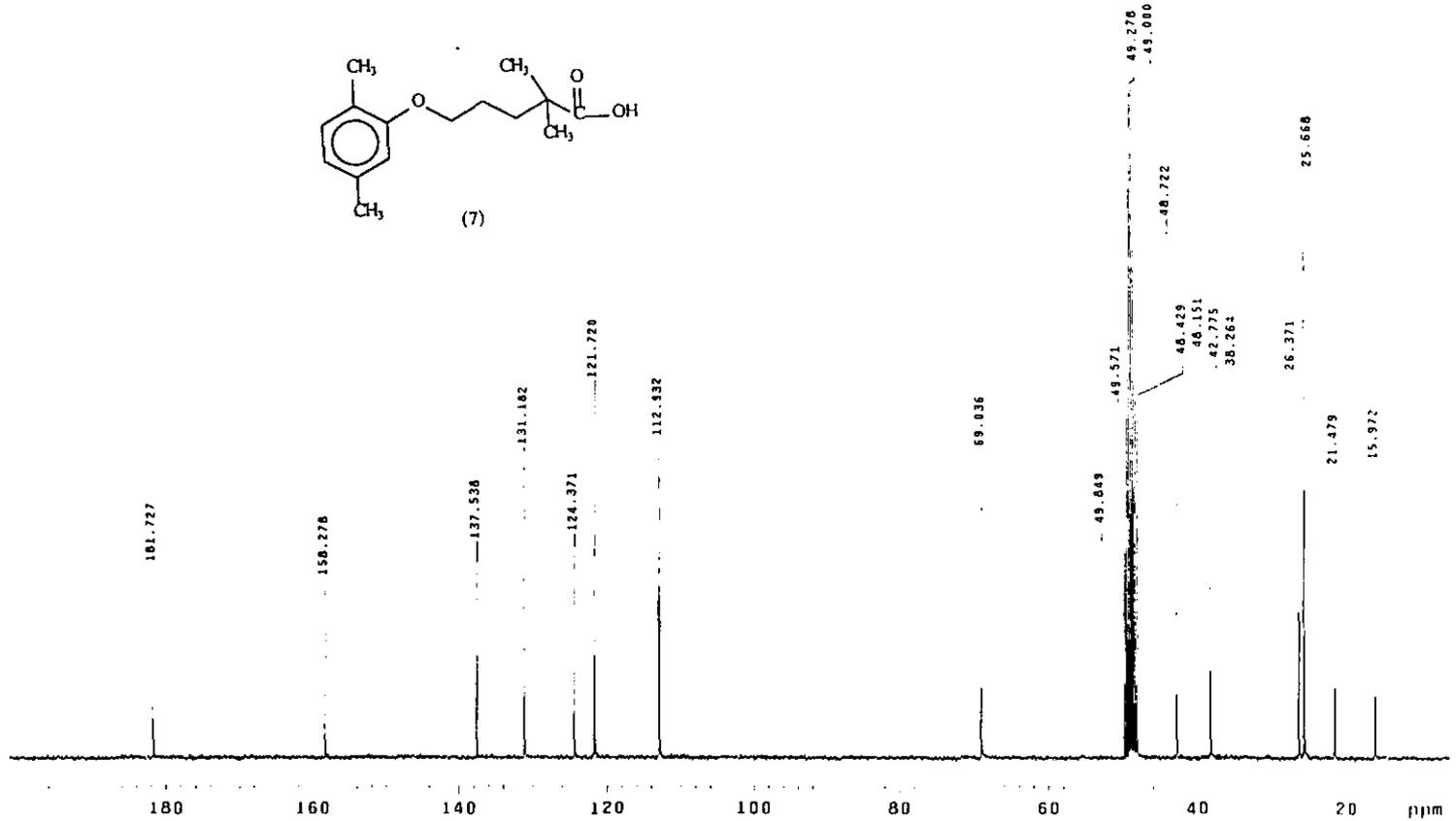
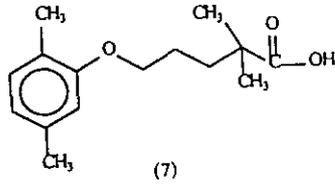
ESPECTRO No 25

UAI
23 ENE 1958
Dr. Blas Flores / Ivonne Prieto
Gemfibrozil / GDC13
M-1 299 / MHz
360-1
Ref TMS 0 ppm
oye



ESPECTRO No 26

USA1
26 Feb 1998
Dr. Blas Flores / Lyonne Prieto
t-IPM-51-A / **M500**
C-13 75.5 MHz
Ref. disolvente
300-1
oym



ESPECTRO No 27

[TIC]

Data : DT491_Gemfibrozil_002

Date : 24-Mar-98 14:01

Sample: Probe sample, test

Note : 5 sec scan time

Inlet : GC

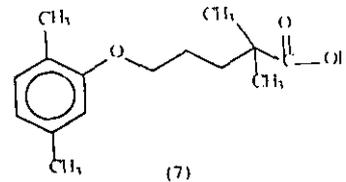
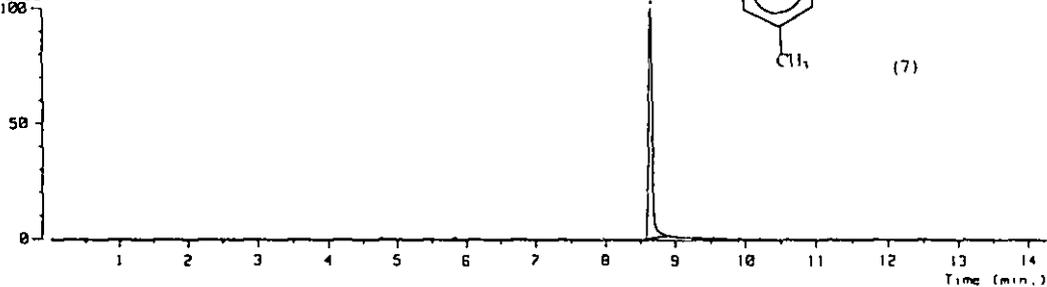
Ion Mode : CI+

Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]

Output RT Range : 8.20 to 14.25 min

TIC Range : m/z 50 to 800

7943452



[Mass Spectrum]

RT : 8.65 min.

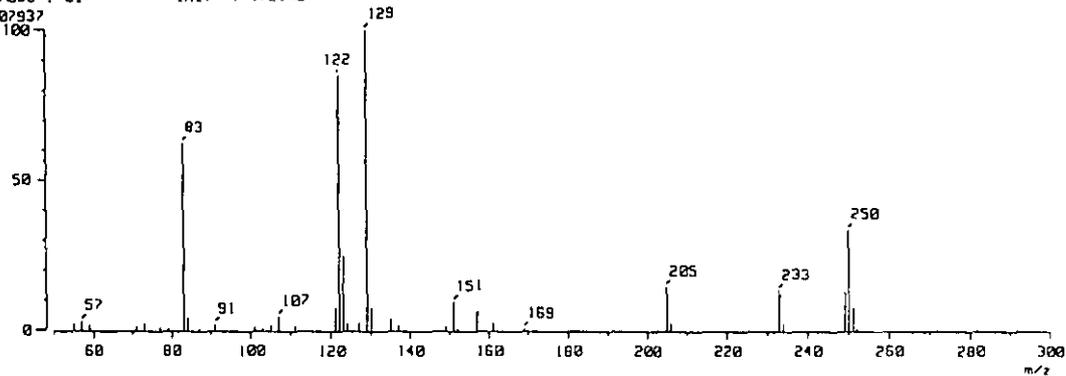
Scan# : (333,334)-328-349

Temp : 31.1 deg.C

Ion Mode : CI+

Int. : 172.42

1007937



ESPECTRO No 28

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodwell W.S., Nutrition and diet therapy . De Mosby 7ª Edición. USA. pp.77.611(1993).
2. Dr. E. Jorge M.,C.M. Publicación Médica. Centro Médico del Mar del Plata .
Marzo pp. 11-17 (1990).
3. Yalpani, M.,Cholesterol-lowering drugs. Chem. and Ind., 85 (1986).
4. Soler, C., Argilaga, Farmacología Terapéutica pp. 797-804 (1990).
5. Dr. Lerdo de Tejada Ángel. C.M. Publicación médica. Centro Médico del Mar del Plata.
Marzo 1990.
6. Betram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V.
México D.F. p. 605 (1994).
7. Estéves G.M., Efectos de la modificación de ácidos grasos de la dieta sobre lípidos y
lipoproteínas plásmáticas en la población infantil. De Alimentaria, suplemento al número de
Marzo p. 6 (1994).
8. Foye W.O., Principles of Medicinal Chemistry. Third Edition, Lea and Febinger. pp. 481-502
(1989).
9. March J., Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure. Fourth
Edition. A Wiley-Interscience Publication. pp.464-469 (1992).
10. Still W.C., Kahn M., Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with
Moderate Resolution. J. Org. Chem. 43, 2923-2925. (1978).
11. Bautista Calderón Alma Rosa. "Síntesis del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2 dimetil
pentanoico o Gemfibrozil. Tesis de licenciatura. Facultad de Química UNAM pp. 8-14
(1994).

12. Creger Paul. "2,2-Dimethyl-w-aryloxyalkanoic acids, their salts and esters". Patente Parke. Davis and Co. Chemical Abstracts 72, 43167 p (1969).
13. Goel, O. "2,2-Dimethyl-5-(2,5-xilyloxy)valeric acid". Patente de Warner-Lambert Co. Chemical Abstracts 90, 121021z (1979).
14. Spanish Patent; ES 534,473 (1985).
15. Kearney F. R. "Process for preparing 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid as an agent for treatment or prevention of arteriosclerosis". Patente de Warner-Lambert Co. Chemical Abstracts 107, 39419 w (1987).
16. Spanish Patent; ES 549,469 (1986).
17. Spanish Patent; ES 549,470 (1986).
18. Spanish Patent; ES 555,710 (1987).
19. Hui-Po Wang, On Lee, Chin-Tsai Fan and Lain-Tze Lee. "A Convenient Synthesis of Antihyperlipoproteinemic Agent Gemfibrozil". J. Chin. Chem. Soc. 42, 569-72 (1995).
20. Herrmann J.L. and Schlessinger R.H. "Method for Alkylating Lactones:" J.C.S.Chem. Comm, 711 (1973).
21. Molander G. A. and Harris C. R. "Sequenced Reactions with Samarium (II) Iodide. Tandem Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution/Intramolecular Barbier Cyclizations". J.Am.Chem.Soc. 117, 3705-16 (1995).
22. Kowalczyk M., Kurcok P., Główkowski W. and Jedlinski Z. "New Reactions of Potassium Naphthalenide with β -, γ - and δ -Lactones: An Efficient Route to α -Alkyl γ - and δ -Lactones and α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Esters". J.Org.Chem. 57, 389-91 (1992).

23. Oikawa M., Oikawa H. and Ichihara A. "Reductive Opening of α -Methylspiroketals". *Tetrahedron Letters* 51, 6237-6254 (1995).
24. Olah G.A., Narang S.C., Balaram B.G. "Synthetic Methods and Reactions. 62. Transformations with Chlorotrimethylsilane/Sodium Iodide, a Convenient in Situ Iodotrimethylsilane Reagent. *J. Org. Chem.* 44, 1247 (1979).
25. Abraham, D.J.; Kennedy, P. E. "Design, Synthesis, and Testing of Potential Antisickling Agents. 4. Structure-Activity Relationships of Benzyloxy and Phenoxy Acids. *J. Med. Chem.* 27, 967-78 (1984)
26. Furniss Brian S. And Hannaford Antony J. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. Fifth Edition, Longman Scientific and Technical, John Willey and Sons Inc. New York, pp. 724-25. (1989).
27. Creger, P.L. "Improved Method of Preparation of mono-di and trisubstituted acetic acids. (Patente de Warner-Lambert Co.) U.S. 5,041,640, *Chemical Abstracts* 115, 255632 t (1991).
28. Zubovics, Z. et al. "Preparation of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid (Gemfibrozil, Lopid) by reaction of α , ω -alkanedyl bis(5-halo-2,2-dimethylpentanoates) with a 2,5-dimethylphenolate or 2,5-dimethylphenyl ester and hydrolysis of the intermediate α , ω -alkanedyl bis [5-(2,5-dimethylphenoxy)2,2-dimethyl pentanoate." *Chemical Abstracts* 116, 128374 f (1992).
29. Zubovics, Z. et al. "Process for producing 2,2-dimethyl-5-(2,5-dimethylphenoxy)pentanoic acid." *Hung Teljes HU* 61,261, 28 Dec (1992), *Chemical Abstracts* 118, 212681 c (1993).
30. De Cock, E. Von Brussel. W. and Mangelschots A. "Preparation of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid via 5-halo-2,2-dimethylpentanoate intermediate." *Chemical Abstracts* 120, 163704 t (1994).

31. Glushkov, R. G., et al. "Use of Koch-Haaf reaction in a new synthesis of Gemfibrozil". *Khim-Farm Zh.* 29 (1). 59-62 (1995).
32. Glushkov, R. G., et al. Patente No. 1804716 SU
33. Zhong Ping, Yang Zhiping and Zhang Qiaochu. "Synthesis of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl pentanoic acid." *Huaxue Shiji* 18 (4), 253-4 (1996).
34. Mc Murry J. *Química Orgánica*. Grupo Editorial Iberoamérica. pp. 778-9 y 791-3 (1994)