

34.  
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

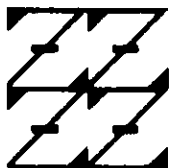
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

SINTESIS DE RESORCINOLES SELECTIVAMENTE  
METILADOS DEL TIPO 2,4-CARBOMETOXI-3-  
METOXI-5-R-1-BENCENOL Y SINTESIS TOTAL DEL  
7-METOXI-6-METIL-5-HIDROXI-FITALIDO.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
P R E S E N T A :  
**LAURA LETICIA SAN GERMAN SANCHEZ**

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES  
DE NUESTRA REFLEXION

ASESOR: DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA

MEXICO, D. F.

1999

277982

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

SAN GERMAN SÁNCHEZ LAURA LETICIA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: SINTESIS DE RESORCINOLES SELECTIVAMENTE METILADOS DEL TIPO 2,4-CARBOMETOXI-3-METOXI-5-R-1-BENCENOL Y SINTESIS TOTAL DEL 7-METOXI-6-METIL-5-HIDROXI-FTALIDO.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	M. en C. IGNACIO REGLA CONTRERAS
VOCAL	DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA
SECRETARIO	Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARIN
SUPLENTE	Q. MA. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
SUPLENTE	Q. MARTHA JULIETA OLIVEROS GARCIA

*Ignacio Regla*  
*Adrián Covarrubias Zuñiga*  
*E. Mercado*  
*M. Miranda*  
*M. Oliveros*

ATENTAMENTE.  
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
 México, D.F. a, 2 de Marzo de 1999.

*Jose Luis Alfredo Mora Guevara*  
 Q.F.B. JOSE LUIS ALFREDO MORA GUEVARA  
 JEFE DE LA CARRERA

# DEDICATORIA

## *A MIS PADRES*

NO ES FÁCIL LLEGAR, SE NECESITA AHÍNCO, LUCHA, DESEO PERO SOBRE TODO APOYO COMO EL QUE HE RECIBIDO DURANTE TODO ESTE TIEMPO. AHORA MAS QUE NUNCA SE ACRECENTA MI CARIÑO, ADMIRACIÓN Y RESPETO. LOS AMO.

## AGRADECIMIENTOS

A mi padre Mario San Germán y a mi madre Angela Sánchez, porque durante toda mi vida me han apoyado y me han motivado a estudiar, pero sobre todo me han brindado amor, cariño, paciencia, comprensión, consejos, compañía y confianza. Gracias por todo, los quiero mucho.

A mis hermanas(os) Lucía, Rocío, Mario, María Eugenia, Juan Carlos, Elizabeth, Marisa y Blanca, con quienes he compartido buenos y malos momentos. Gracias por su cariño y apoyo incondicional.

A mis amigos (as) Rafael Sánchez, Nicté-Ha Rosas y Benjamin Garrido, por la gran ayuda, buenos consejos y todo el cariño que he recibido de todos ustedes desde que los conozco hasta la fecha. Gracias por su amistad, pero sobre todo gracias, porque sé, que junto a ustedes no hay problema que yo no pueda resolver.

A todas aquellas personas que me han brindado su cariño, apoyo y compañía en alguna época de mi vida. Gracias por su amistad, nunca los olvidare.

Al Dr. Adrián Covarrubias, por su gran apoyo, paciencia y excelente dirección durante la realización de todo este trabajo. De igual manera gracias a todo el personal Técnico-Académico del Instituto de Química de la UNAM.

# TABLA DE CONTENIDO

<b>Introducción</b> - - - - -	<b>2</b>
<b>Fundamentación Teórica</b> - - - - -	<b>4</b>
<b>Planteamiento del Problema</b> - - - - -	<b>15</b>
<b>Objetivo General</b> - - - - -	<b>17</b>
<b>Objetivos Particulares</b> - - - - -	<b>17</b>
<b>Hipótesis</b> - - - - -	<b>18</b>
<b>Material</b> - - - - -	<b>20</b>
<b>Equipo e Instrumentos</b> - - - - -	<b>20</b>
<b>Metodología</b> - - - - -	<b>21</b>
<b>Resultados</b> - - - - -	<b>31</b>
<b>Discusión de Resultados</b> - - - - -	<b>36</b>
<b>Conclusiones</b> - - - - -	<b>56</b>
<b>Recomendaciones</b> - - - - -	<b>57</b>
<b>Aportaciones</b> - - - - -	<b>58</b>
<b>Anexos</b> - - - - -	<b>59</b>
<b>Referencias</b> - - - - -	<b>84</b>

# INTRODUCCIÓN

Los compuestos aromáticos como los resorcinoles y los ftalidos son de gran importancia en el área químico biológica, debido a que muchos de ellos tienen alguna actividad biológica o bien pueden servir como materia prima para la síntesis de estructuras más complejas con alguna aplicación. Dichos compuestos pueden ser obtenidos de fuentes naturales (microorganismos, plantas, insectos, etc.) o bien por síntesis orgánica.

La síntesis de estos compuestos se puede realizar por sustitución directa al anillo aromático; sin embargo la dificultad para introducir los sustituyentes en el anillo lo hacen un método de síntesis limitado por lo que se han ideado métodos alternativos para la formación de sistemas aromáticos.

El presente trabajo muestra la síntesis de ocho resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-

dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol, de los cuales se reportan las señales de sus respectivos espectros de Infrarrojo, Espectrometría de Masas,- Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono trece, así como también su rendimiento y punto de fusión en el caso de los sólidos. Dichos resorcinoles se obtuvieron a través de una adición de Michael seguida de una ciclación de Dieckmann, a partir de la formación del ion enolato del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo y una serie de alquinoatos. Uno de estos resorcinoles fue utilizado para la síntesis total del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxifitalido que es un producto natural aislado de una serie de hongos del grupo del *Aspergillus nidulans*.

Cabe mencionar que el método de síntesis empleado para la obtención de los resorcinoles selectivamente metilados y sustituidos, además de ser un método relativamente sencillo y novedoso, da como resultado productos con rendimientos satisfactorios.

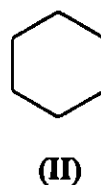
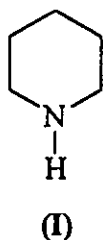


# FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

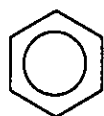
## Compuestos cíclicos

### *Generalidades*

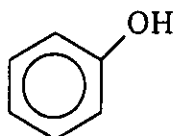
Un gran número de compuestos orgánicos entre los que se encuentran los productos naturales y los fármacos, están constituidos por heterociclos y/o carbociclos. Los heterociclos son compuestos cíclicos que además de carbono e hidrógeno poseen otros elementos (N, S, O) los cuales forman parte del anillo, como por ejemplo la piperidina (I). En cambio, los carbociclos son compuestos cíclicos en los cuales están implicados en el anillo únicamente átomos de carbono e hidrógeno, como en el ciclohexano (II)<sup>1</sup>.



Los heterociclos y los carbociclos pueden ser saturados o insaturados. Entre los carbociclos insaturados más importantes tenemos al benceno (III) y sus derivados entre los cuales se encuentra el fenol (IV)<sup>1</sup>.



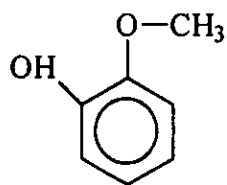
(III)



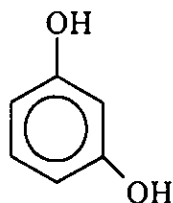
(IV)

### *Métodos de obtención de carbociclos aromáticos*

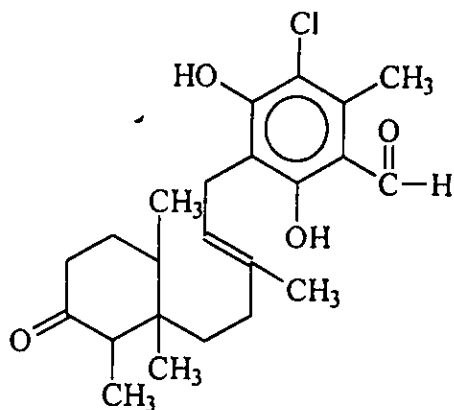
Una gran variedad de compuestos aromáticos han sido aislados de fuentes naturales. Como por ejemplo: el guayacol (V) el cual es un agente desinfectante que fue aislado por primera vez de la resina del guayaco. Así mismo el resorcinol (VI) el cual puede ser utilizado como antiséptico en dermatología, fue también aislado de una resina natural<sup>2</sup>. Por otra parte de la planta *Ascochyta vicae* se obtiene un compuesto con actividad antiviral denominado alcoclorin (VII)<sup>3</sup>.



(V)

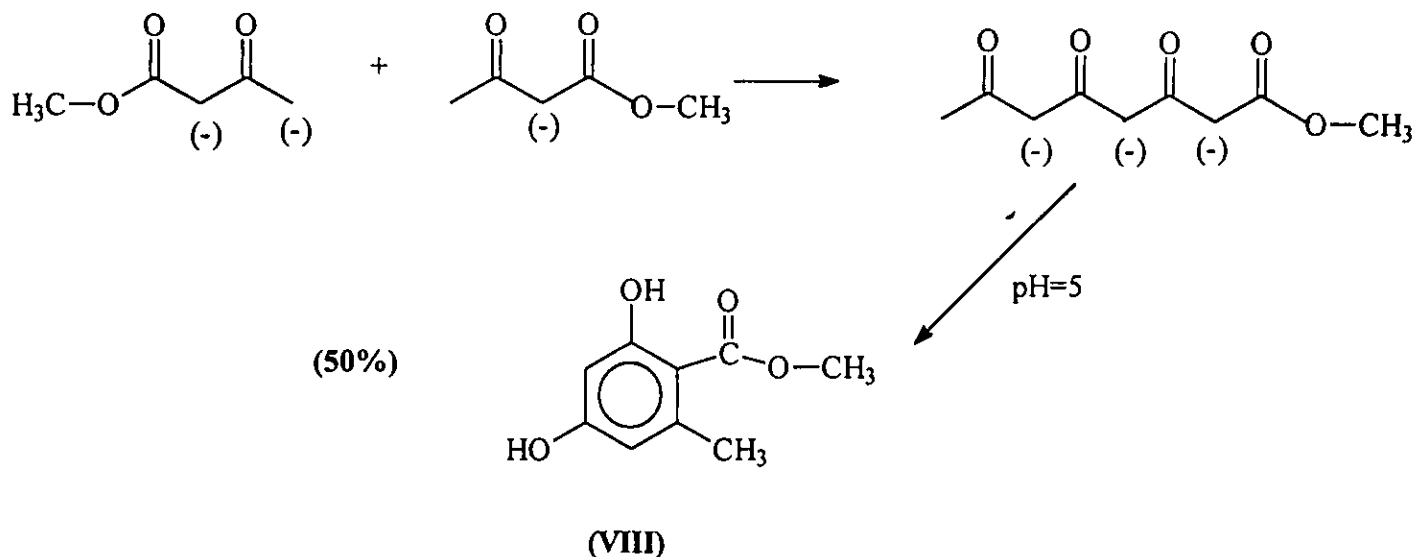


(VI)

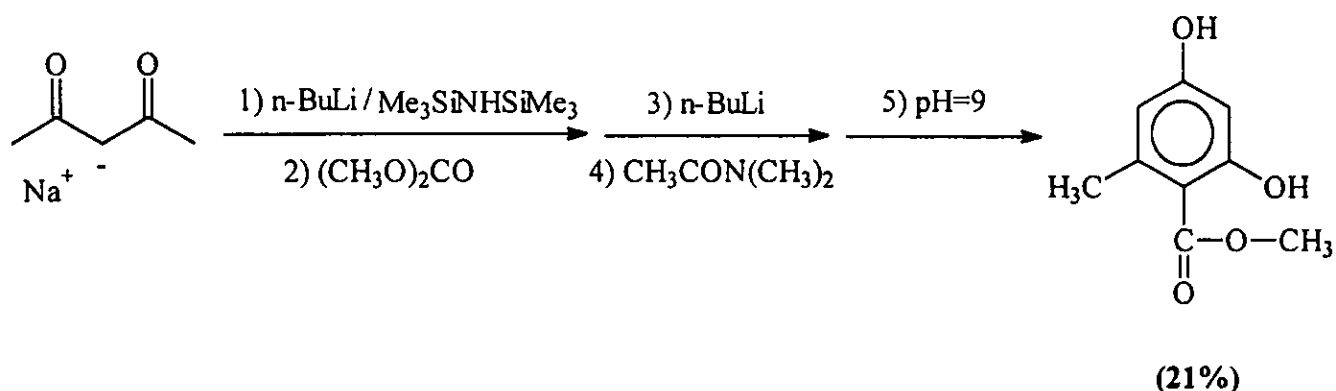


(VII)

Muchos de estos compuestos y sobre todo sus intermediarios pueden ser sintetizados por diferentes rutas. Entre los estudios más recientes se encuentran los reportados por Thomas M. Harris y Col.,<sup>4-6</sup> en los cuales se presenta un método de preparación de resorcinoles vía poli- $\beta$ -carbonilos. Un ejemplo de dicho método, es la síntesis del Orselinato de metilo (VIII) el cual es obtenido a partir de la condensación aldólica intramolecular (pH=5) del trianión del 3,5,7-trioxooctanoato de metilo, el cual a su vez es obtenido por la condensación entre el monoanión y del dianión del acetoacetato de metilo.

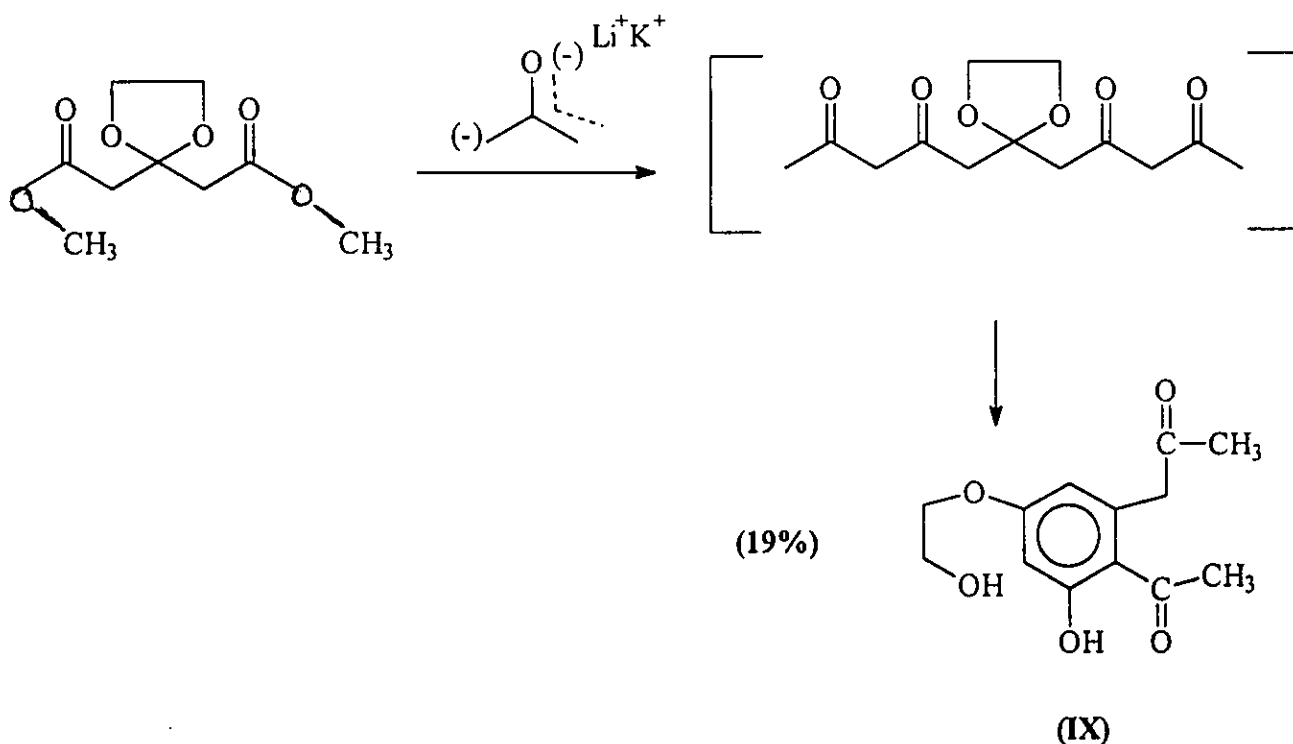


Siguiendo un método similar para la obtención de resorcinoles son los trabajos reportados por Anthony G. Barret<sup>7</sup> donde al igual que Harris propone la síntesis del Orselinato de metilo (Esquema 1) a partir de poli-β-carbonilos, con una variante en el pH de ciclación (pH=9).

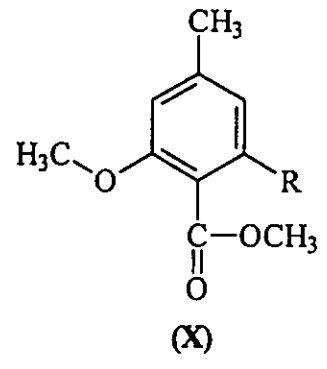
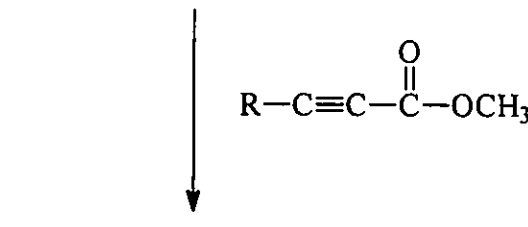
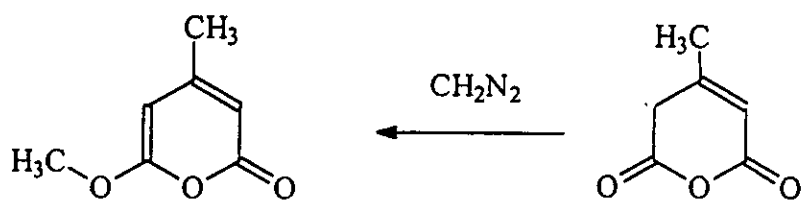
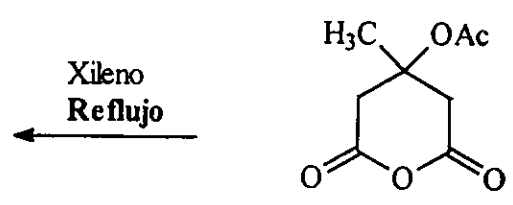
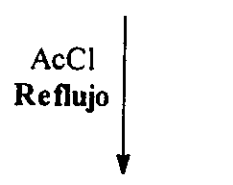
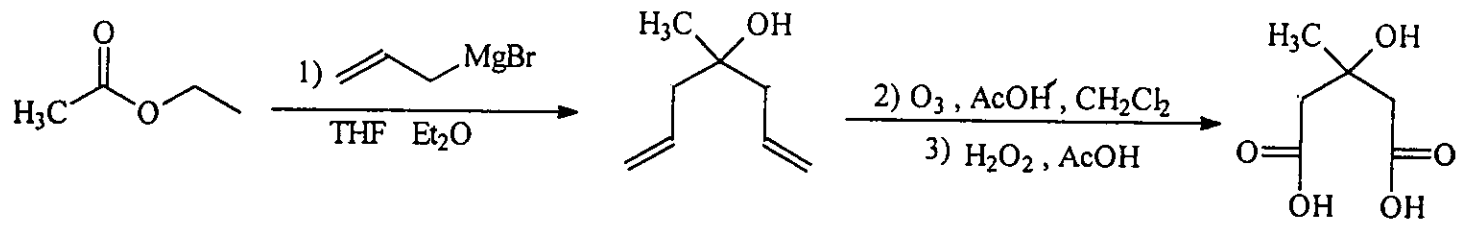


**Esquema 1**

Por su parte Genhard Brigman<sup>8</sup> estudió la ciclación de la β-pentoacetonona por doble condensación entre el β-cetodiéster protegido y la litiopotasio acetona, para generar “in situ” el anillo aromático (IX).



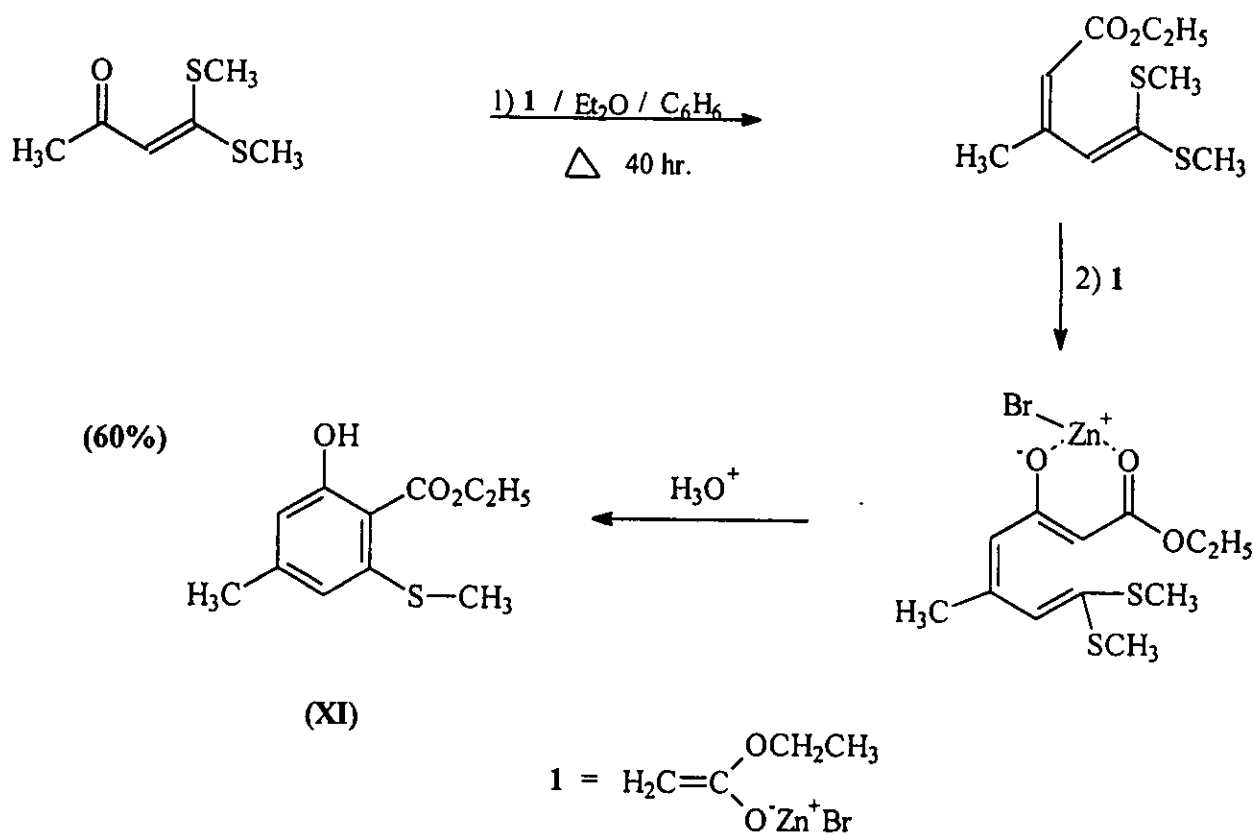
Otro trabajo para la obtención de sistemas aromáticos es el de Thomas J. Simpson y Col.<sup>9</sup> Ellos reportan la síntesis de benzoatos y ftalatos sustituidos (X) a partir de alquil ésteres.



A o B  
 (60-80%)

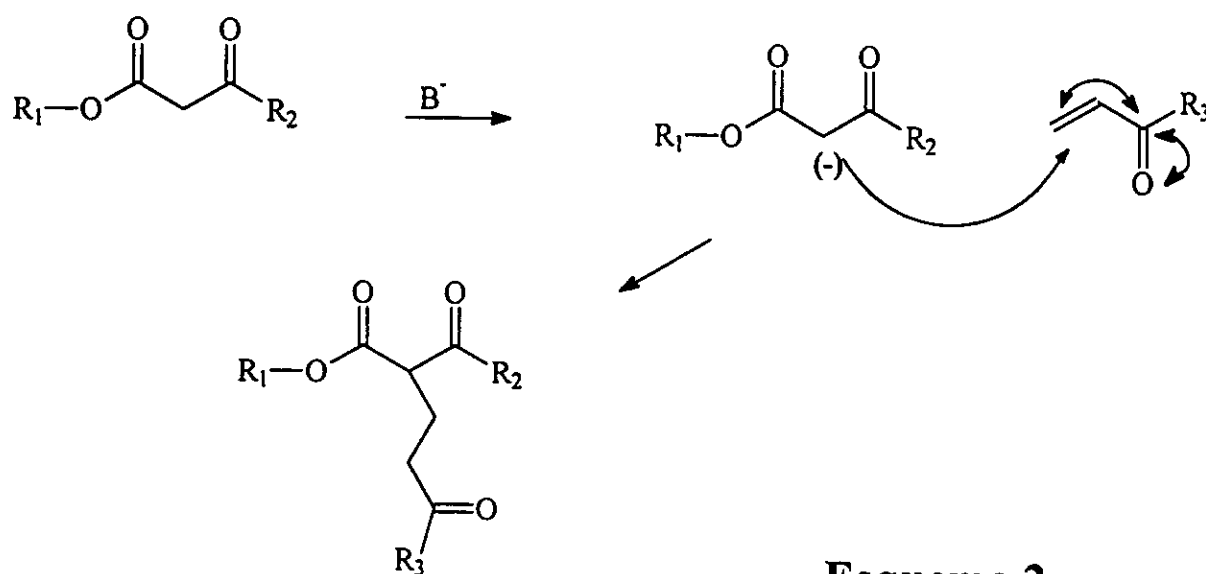
	R
A	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
B	H

Así mismo Junjappa y Col.,<sup>10</sup> reportan una serie de ciclo aromatizaciones vía condensación del  $\alpha$ -oxoceten ditionoacetales en presencia del reactivo de Reformasky, un ejemplo de esto es las síntesis regioselectivas del 2-hidroxi-4-metil-6-tiometil benzoato de etilo (XI).



La combinación de la adición de Michael y la ciclación de Dieckmann es conocida como uno de los métodos más frecuentes en la síntesis de carbocícllos y heterocícllos.

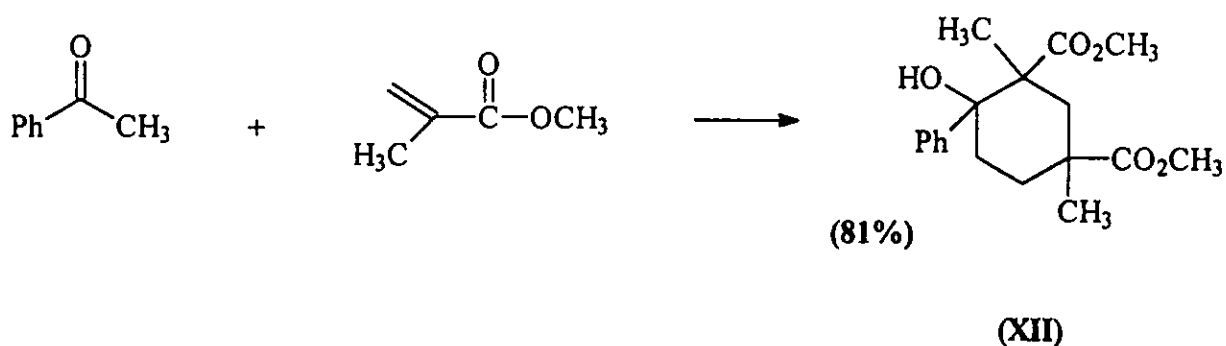
La reacción de Michael puede ocurrir cuando un ion enolato nucleófilo reacciona con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado<sup>2</sup>. Las mejores reacciones de Michael ocurren cuando un ion enolato estable, como los derivados de  $\beta$ -cetoésteres o de  $\beta$ -cetodiésteres se unen a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas no impedidas. Las reacciones de Michael (Esquema 1) ocurren por adición 1,4 de un ion enolato (nucleófilo) al carbono  $\beta$  de un aceptor  $\alpha,\beta$ -insaturado<sup>11, 12</sup>.



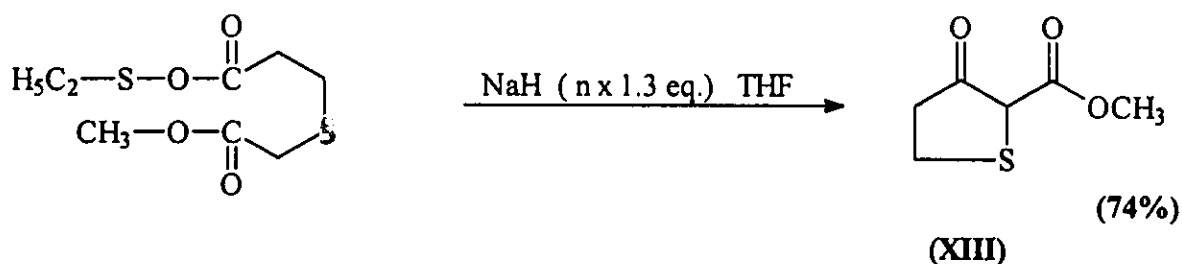
**Esquema 2**



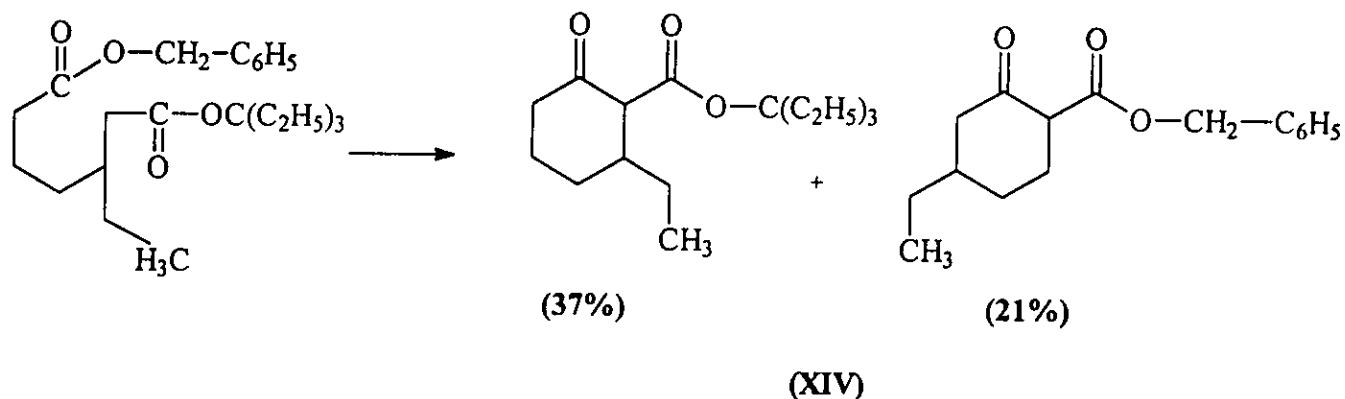
Yu-Lin Wu y Col.,<sup>13</sup> reportan una doble adición de Michael y posteriormente una condensación aldólica intramolecular (ciclación de Dieckmann) para la formación de un ciclohexano polisustituido(XII).



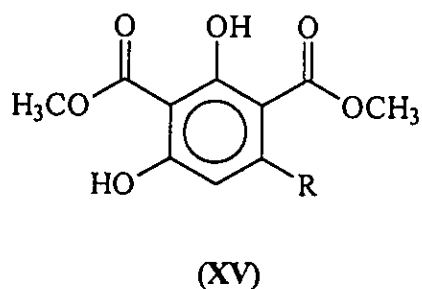
La ciclación de Dieckmann ha sido ampliamente estudiada. Por su parte Yasuji Yamada,<sup>14</sup> reporta la obtención de un heterociclo (XIII) empleando dicho método.



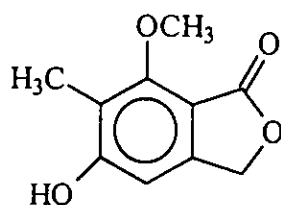
Así mismo, John I. Crowley,<sup>15</sup> reporta la obtención de dos ciclohexanonas (XIV) a partir del 7-bencil-1-trietilcarbinil-3-etil pimelato.



Por su parte Covarrubias-Zuñiga A. y Col.,<sup>16,17</sup> reportan la síntesis de una serie de resorcinoles del tipo 2,4-dihidroxi-6-(R)-bencen-1,3-dicarboxilato de dimetilo (XV), a partir del anión del 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo y una serie de alquil alquinoatos, vía adición de Michael-Ciclación de Dieckmann.



## Nidulol (5-hidroxi -6-metil-7-metoxifalido)



(XVI)

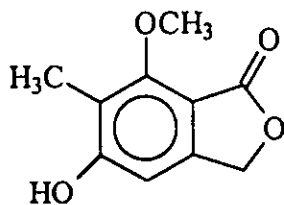
El nidulol (XVI) es un ftalido de origen natural encontrado en una serie de hongos del grupo del *Aspergillus nidulans*<sup>18,19</sup>, entre los que se encuentran los *A. quadrilineatus*<sup>20</sup>, *A. silvaticus*<sup>21</sup>, *A. duricaulis*<sup>22</sup> y más recientemente en la *Esmericella desertorum*<sup>23</sup> que es considerada dentro del mismo grupo. Cabe mencionar que el nidulol ha sido obtenido semisintéticamente a partir de la reducción de un ácido de Doeuvre aislado del *A. quadrilineatus*<sup>20</sup>, con un rendimiento del 77% y un punto de fusión de 198°C.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

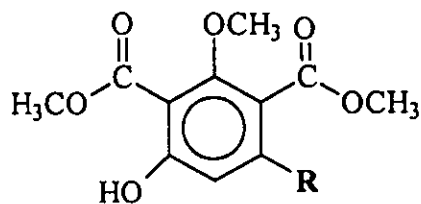
La obtención de resorcinolos selectivamente metilados y sustituidos es de gran interés, tanto químico como farmacéutico, ya que éstos pueden ser empleados como materia prima en la síntesis de productos con actividad terapéutica.

Para la síntesis de resorcinolos selectivamente metilados y sustituidos, las materias primas podrían ser resorcinol o fenol, los cuales mediante una secuencia de reacciones conducirán al producto deseado. La síntesis ideal, en dicha secuencia introducirá cada sustituyente con elevado rendimiento y sin necesidad de separar mezclas de isómeros, este ideal es difícil de conseguir aún cuando la planificación cuidadosa del camino sintético pueda conducir a la formación del producto deseado.

El presente trabajo muestra la obtención en un solo paso de resorcinoles selectivamente metilados y sustituidos (XVII), a partir del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo (ion enolato nucleófilo) y una serie de alquinoatos de metilo, vía adición de Michael y una condensación intramolecular (ciclación de Dieckmann). De esta manera se evitan una serie de sustituciones sujetas a las características de orientación y activación inherente al o los sustituyentes del anillo aromático. Por otra parte uno de estos resorcinoles fue utilizado en la síntesis del 5-hidroxi-6metil-7-metoxifitalido (XVI) que es un producto natural, encontrado en algunos de los hongos del grupo del *Aspergillus nidulans*.



(XVI)



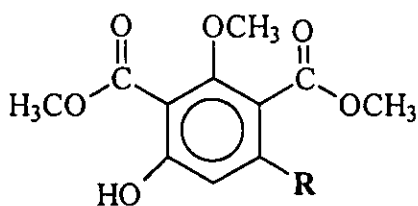
(XVII)

## OBJETIVO GENERAL

Obtención de un producto natural y de resorcinolos selectivamente metilados y sustituidos

## OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtención de una serie de resorcinolos del tipo 2,4-dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol (XVII) mediante una estrategia original.



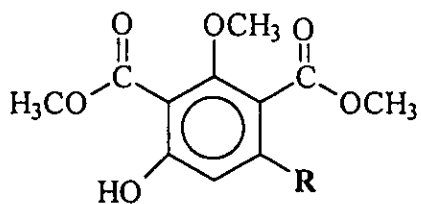
(XVII)

## OBJETIVO GENERAL

Obtención de un producto natural y de resorcinolos selectivamente metilados y sustituidos

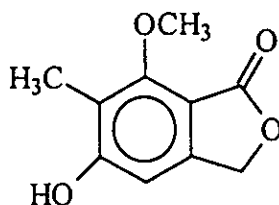
## OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtención de una serie de resorcinolos del tipo 2,4-dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol (XVII) mediante una estrategia original.



(XVII)

- Ampliar la utilidad de dichos resorcinoles en la síntesis del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxifitalido (XVI) que es un producto de origen natural.



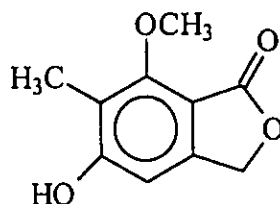
(XVI)

## HIPÓTESIS

El ion enolato del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo formado “*in situ*” con NaH en DMF, dará una adición 1,4 sobre una serie de alquinoatos de metilo (adición de Michael), y la posterior condensación aldólica intramolecular de los intermediarios (ciclación de Dieckmann), generará los resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol (XVII), lográndose obtener así una serie de



- Ampliar la utilidad de dichos resorcinoles en la síntesis del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxifitalido (XVI) que es un producto de origen natural.

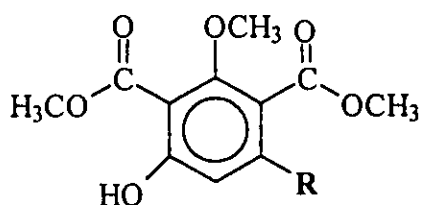


(XVI)

## HIPÓTESIS

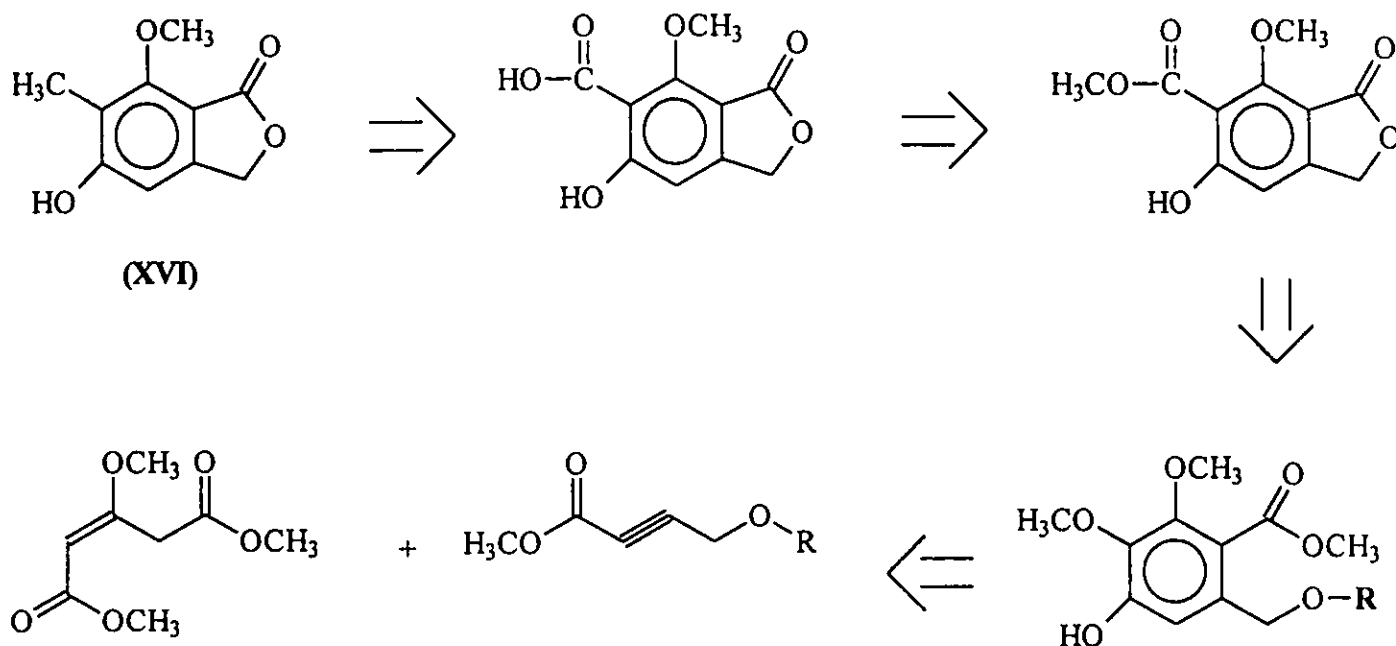
El ion enolato del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo formado “*in situ*” con NaH en DMF, dará una adición 1,4 sobre una serie de alquinoatos de metilo (adición de Michael), y la posterior condensación aldólica intramolecular de los intermediarios (ciclación de Dieckmann), generará los resorcinoles selectivamente metilados del tipo 2,4-dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol (XVII), lográndose obtener así una serie de

dichos compuestos sin necesidad de partir del fenol o del resorcinol correspondiente como materia prima.



(XVII)

Es posible obtener el 5-hidroxi-6-metil-7-metoxifitalido (XVI) a partir de uno o más de estos resorcinolos selectivamente metilados como se propone en el siguiente análisis retrosintético (Esquema 3).



**Esquema 3**

## MATERIAL

Agitadores magnéticos	Matraces esféricos
Agitadores de vidrio	Matraces Erlenmeyer
Algodón	Matraces Kitazato
Anillos metálicos	Papel filtro
Columnas para cromatografía	Papel pH
Embudos Buchner	Perillas de seguridad
Embudos de adición controlada	Pinzas de tres dedos
Embudos de adición de polvos	Pipetas graduadas
Embudos de filtración rápida	Pipetas Pasteur
Embudos de separación	Probetas
Espátulas	Refrigerantes
Jeringas	Soportes universales
Mangueras para agua	Trampas para vacío
Mangueras para vacío	Vasos para precipitados

## EQUIPO E INSTRUMENTOS

Bomba para alto vacío	Balanza analítica
Canastillas de calentamiento	Balanza semianalítica
Placas de agitación	Fisher Johns
Reostato	
Rotavapor	

## MATERIAL

Agitadores magnéticos	Matraces esféricos
Agitadores de vidrio	Matraces Erlenmeyer
Algodón	Matraces Kitazato
Anillos metálicos	Papel filtro
Columnas para cromatografía	Papel pH
Embudos Buchner	Perillas de seguridad
Embudos de adición controlada	Pinzas de tres dedos
Embudos de adición de polvos	Pipetas graduadas
Embudos de filtración rápida	Pipetas Pasteur
Embudos de separación	Probetas
Espátulas	Refrigerantes
Jeringas	Soportes universales
Mangueras para agua	Trampas para vacío
Mangueras para vacío	Vasos para precipitados

## EQUIPO E INSTRUMENTOS

Bomba para alto vacío	Balanza analítica
Canastillas de calentamiento	Balanza semianalítica
Placas de agitación	Fisher Johns
Reostato	
Rotavapor	

## METODOLOGÍA

Para seguir el curso de todas las reacciones se utilizaron placas cromatográficas de gel de sílice GF<sub>254</sub> tipo 60 de Merck, y como reveladores iodo y/o radiaciones UV.

Para la purificación de todos los compuestos, se emplearon diferentes mezclas de elución (hexano-acetato de etilo) y columnas cromatográficas empacadas con sílica gel (tipo 60 malla 70-230 tamaño de partícula 0.063-0.2 mm).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono trece (RMN H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>), se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini de 300 MHz, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente para la mayoría de los compuestos, a excepción del compuesto **f** que se disolvió en dimetilsulfoxido deuterado

(DMSO-d) y el compuesto e que se disolvió en una mezcla 1:1 de  $\text{CDCl}_3$ - DMSO-d.

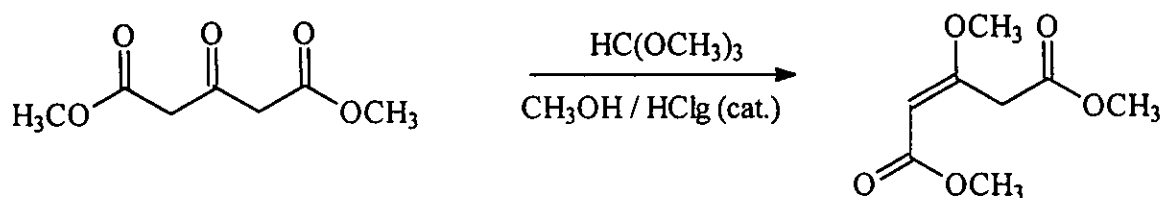
Los espectros de Infrarrojo (IR) fueron determinados en un espectrofotómetro Magna-IR-Nicolet 750. Los productos sólidos fueron determinados en pastillas de bromuro de potasio (KBr) y los líquidos en película. En los resultados se reportan sólo las señales con mayor intensidad por debajo de los  $2000\text{ cm}^{-1}$  y todas aquellas que se encuentran por arriba de los  $2000\text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de masas fueron realizados por impacto electrónico en un espectrómetro de masas Jeol JMS-AX 505 HA de alta resolución. En los resultados sólo se reportan los Pesos Moleculares (PM) del ion molecular (IM), del pico base (PB) y de 3 a 5 señales de los cationes con intensidades relativas significativas.

Los puntos de fusión de los compuestos sólidos fueron determinados en un aparato Buchi modelo 510.

Para la síntesis de los resorcinoles fue necesario obtener primero una buena cantidad del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo y posteriormente sus respectivos alquinoatos, resultando algunos de ellos inestables y/o muy volátiles. Cabe mencionar que los alquinoatos sintetizados se eligieron con base en las materias primas disponibles.

*Síntesis del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo (a)*

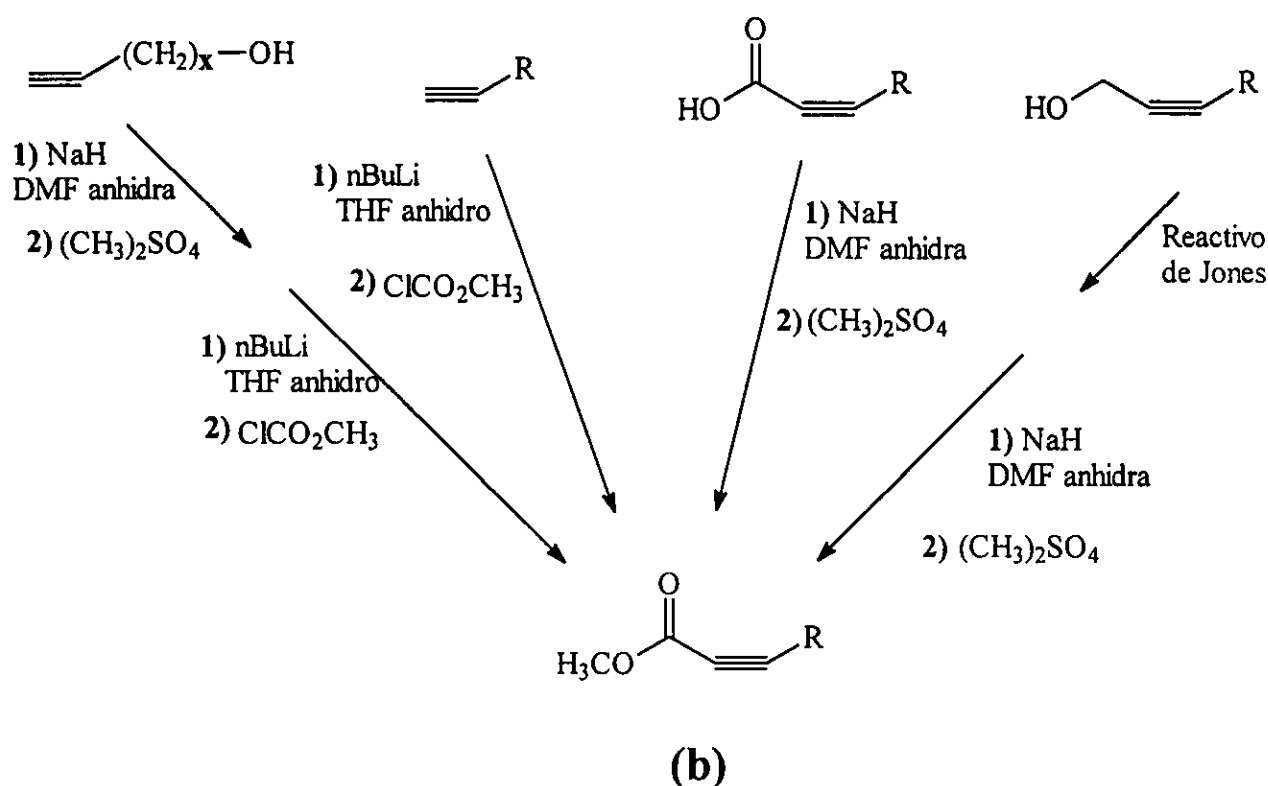


(a)

En un matraz esférico seco se colocaron 50g (0.287 mol.)(42.2 ml) de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo, se agregaron 500 ml de metanol anhidro, 30.4g (0.287 mol.) de ortoformiato de trimetilo y ácido clorhídrico gaseoso como catalizador. Se dejó agitando toda la noche a reflujo. La mezcla de reacción se virtió sobre 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 200 ml. de

agua. Se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. Finalmente se purificó el producto por cromatografía en columna, utilizando para ello 300g de sílica gel y una mezcla de elución 9:1 de hexano-acetato de etilo. Rendimiento 95%.

### *Síntesis de alquinoatos de metilo (b)*





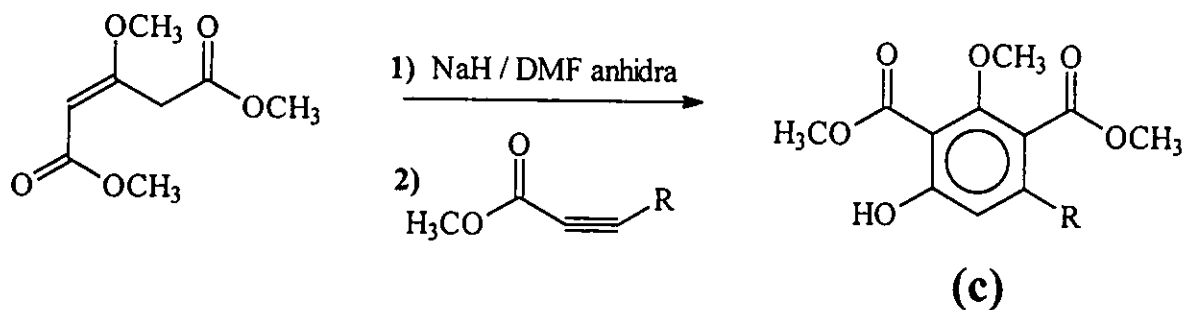
## Grupo R

<b>1</b> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5</b> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>2</b> = CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>6</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>3</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<b>7</b> = CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ( <b>x</b> = 1)
<b>4</b> = CH <sub>2</sub> OTHP	<b>8</b> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub> ( <b>x</b> = 3)

Los alquil alquinoatos 7b y 8b fueron preparados a partir de 2-propin-1-ol y 4-pentin-1-ol respectivamente, los cuales primeramente se hicieron reaccionar con hidruro de sodio en dimetilformamida (DMF) anhidra, y sulfato de dimetilo, posteriormente se trataron con n-butil litio en tetrahidrofurano (THF) anhidro, y cloroformiato de metilo. Los compuestos 1b, 3b, 4b y 6b se sintetizaron a partir de 3-fenil-1-propino, 1-heptino, 3-(tetrahidropiranioloxi)-1-propino y 1-pentino respectivamente, estos se hicieron reaccionar con n-butil litio en THF anhidro, y después con cloroformiato de metilo. El alquinoato 5b se obtuvo a partir del ácido fenil propiolico, el cual se hizo reaccionar con hidruro de sodio en DMF anhidro, y posteriormente con sulfato de dimetilo. Por último el compuesto 2b se obtuvo a

partir de 2-pentin-1-ol el cual primeramente se oxidó con el reactivo de Jones y finalmente se hizo reaccionar con carbonato de potasio y sulfato de dimetilo. Los rendimientos finales fueron del 85-95%.

*Síntesis de 2,4-dicarbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol*  
(c)



En un matraz esférico seco se colocaron 0.148g (3.72 mmol) de hidruro de sodio, en 10 ml de DMF anhidra, y bajo atmosfera de argón, se adicionaron 0.5g (2.65 mmol) de 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo. Se agitó durante 30 min., y se agregó lentamente el alquinoato correspondiente (2.92 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente<sup>\*1</sup> durante 2 horas<sup>\*2</sup> y, posteriormente se agregaron 40 ml de agua, se ajustó a pH=6<sup>\*3</sup> con una

solución al 10% de ácido clorhídrico. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó la fase orgánica con 30 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a sequedad. El producto final se purificó por cromatografía en columna, utilizando 20g de sílica gel por gramo de producto y una mezcla de elución al 2% de acetato de etilo en hexano<sup>\*4</sup>.

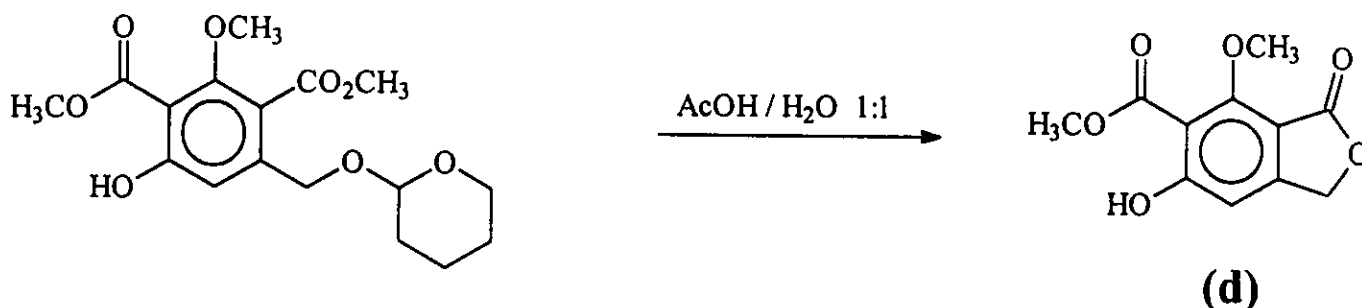
<sup>\*1</sup> En la síntesis del compuesto 5c fue necesario calentar a 60°C y dejar agitando toda la noche.

<sup>\*2</sup> En la síntesis de los compuestos 6c y 8c se dejó agitar toda la noche.

<sup>\*3</sup> En la síntesis del compuesto 4c sólo se ajustó el pH a 7

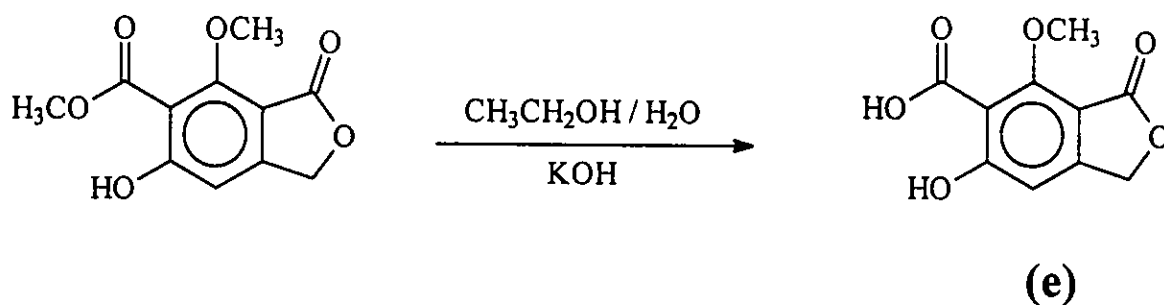
<sup>\*4</sup> Para la purificación de los compuestos 2c, 3c y 7c la mezcla de elución fue de 1:1 hexano-acetato de etilo. Fue necesario repurificar los compuestos 1c, 4c y 6c.

### *Síntesis del 6-carbometoxi-5-hidroxi-7-metoxifitalido (d)*



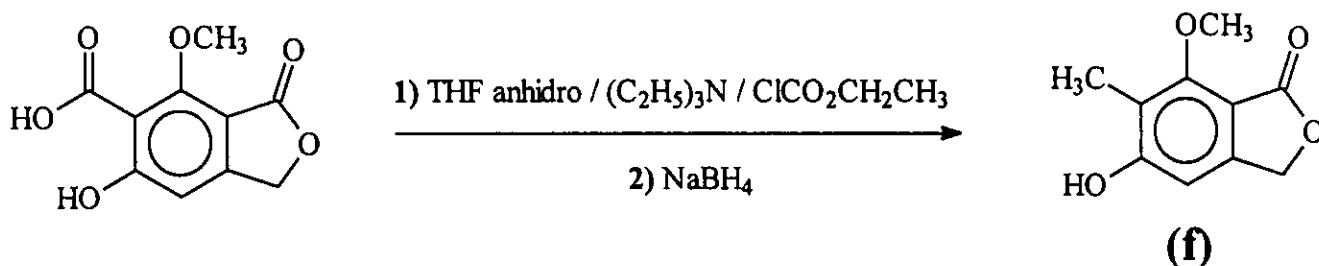
En un matraz esférico se colocaron 1.31g (3.6 mmol.) de 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-(tetrahidropiranoloximetil)-1-bencenol, se adicionaron 15 ml de una mezcla 1:1 de ácido acético-agua y se dejó agitando durante 2 hrs. a reflujo. Posteriormente se agregaron 45 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con 20 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando para ello 10g de sílica gel por gramo de producto y una mezcla de elución de hexano-acetato de etilo 8:2. El rendimiento final fue de 85%.

*Síntesis del 6-carboxi-5-hidroxi-7-metoxifitalido (e)*



En un matraz esférico se colocó una disolución de 1.17 g (0.02 mol) de hidróxido de potasio en 5 ml de agua, se adicionaron 0.50g (0.002 mol) de 6-carbometoxi-5-hidroxi-7-metoxifitalido y 5 ml de etanol. Se dejó a reflujo durante 2 horas. Posteriormente se ajustó el pH a 3 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico y se evaporaron el metanol y el agua con una bomba de alto vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando para ello 20g de sílica gel por gramo de producto y una mezcla de elución de hexano-acetato de etilo-ácido fórmico 9:1: 0.1. El rendimiento final fue de 89%.

*Síntesis del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxifitalido<sup>24</sup> (f)*



En un matraz esférico seco se colocaron 0.194 g (1 mmol.) de 6-carboxi-5-hidroxi-7-metoxifalido, se adicionaron 2 ml de THF anhidro, se colocó un baño de hielo y se adicionaron 0.349 ml (0.222 g) (2.2 mmol.) de trietilamina; una vez disuelto esto se adicionaron lentamente 0.21 ml (0.238 g) (2.2 mmol.) de cloroformiato de etilo y se dejó agitando 2 horas a una temperatura entre 0-5 °C. Se filtro el presipitado (clorhidrato de trietilamina) y el liquido filtrado se adicionó a una solución acuosa que contenía 0.075 g (2 mmol) de borohidruro de sodio, todo esto se dejó agitando durante 2 horas a una temperatura de 15°C. Posteriormente se agregaron 10 ml de agua, se ajustó el pH a 3 con una solución de HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con 10 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando para ello 20 g de sílica gel por gramo de producto y una mezcla de elución de hexano-acetato de etilo 9:1. El rendimiento final fue de 63%.

## RESULTADOS

A continuación se presentan las tablas de resultados de de los resorcinoles y los ftalidos sintetizados; en ellas se reporta: Nombre del Producto, clave, Fórmula Molecular (FM), Peso Molecular (PM), Estado Físico (EF), punto de fusión (pf.) de los productos sólidos, las señales de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono trece (RMN de  $H^1$  y RMN de  $C^{13}$ ), Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y rendimiento final de cada uno de ellos.

En el Anexo se presentan los nombres de cada uno de los productos según la IUPAC<sup>(25)</sup>, así como también sus respectivos espectros de RMN  $H^1$ , junto con uno de los otros espectros (RMN  $C^{13}$ , IR o EM).

Nombre del Producto (clave)	FM, PM, EF (pf. de sólidos)	RMN de H <sup>1</sup> (300 MHz, ppm)	RMN de C <sup>13</sup> (300MHz, δ)	Infra Rojo (cm <sup>-1</sup> )	Espectrofotometria de Masas	Rendimiento (%)
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-bencil-1-bencenol (1c)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> PM = 330 Líquido	3.71 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 6.56 (s, 1H) 7.13-7.31 (m, 5H) 11.36 (s, 1H)	39.32, 52.17, 52.76, 63.87, 105.15, 114.98, 121.72, 126.59, 128.51, 129.17, 138.30, 146.92, 159.22, 163.66, 167.72, 170.198	3443.1 2952.2 1732.0 1666.1 1632.5 1237.9 1142.4	IM= 330 (75%) PB= 298 (100%) 266 (87%) 223 (72%) 213 (57%) 181 (38%) 91 (32%)	48
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-etil-1-bencenol (2c)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> PM = 268 Líquido	1.20 (t, J= 7.6, 2H) 2.57 (q, J= 7.6, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 6.57 (s, 1H) 11.36 (s, 1H)	14.31, 26.71, 52.17, 52.67, 63.77, 104.67, 113.29, 121.50, 149.85, 158.90, 163.79, 167.91, 170.21	3426.8 2973.3 2952.9 2880.0 1731.9 1666.8 1252.7 1232.1	IM= 268 (35%) PB= 236 (100%) 205 (38%) 148 (26%) 91 (23%)	52
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-pentil-1-bencenol (3c)	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> PM = 310 Líquido	0.88 (t, J= 9.9, 3H) 1.26-1.37 (m, 6H) 2.52 (t, J=11.7, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 6.65 (s, 1H) 11.35 (s, 1H)	22.36, 29.93, 31.55, 32.41, 33.69, 52.20, 52.72, 63.84, 104.70, 114.00, 121.73, 148.78, 158.96, 163.60, 167.98, 170.28	3400.0 2954.6 2866.3 1732.4 1666.4 1263.9 1235.0	IM= 310 (32%) PB= 22 (100%) 278 (36%) 207 (30%) 254 (18%)	53

#H= Número de hidrógenos para los que integra, s = singulete, m= multiplete, q= cuadruplete, t= triplete, IM= Ion molecular, PB=Pico base.



Nombre del Producto (clave)	FM, PM, EF (pf. de sólidos)	RMN de H <sup>1</sup> (300 MHz, ppm)	RMN de C <sup>13</sup> (300MHz, δ)	Infra Rojo (cm <sup>-1</sup> )	Espectrofotometria de Masas	Rendimiento (%)
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-tetrahidropiranol oximetil-1-bencenol (4c)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub> PM = 354 Líquido	1.50-1.76 (m, 6H) 3.49-3.56 (m, 1H) 3.83-3.86 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.75-4.49 (sistema AB, J= 14.7, 2H) 4.65 (t, J= 3.3, 1H) 6.92 (s, 1H) 11.44 (s, 1H)	19.03, 25.32, 30.25, 52.22, 52.79, 61.97, 63.86, 66.09, 98.10, 105.91, 112.71, 119.50, 114.88, 159.52, 164.02, 167.14, 170.22	3390.0 2950.0 1732.3 1667.7 1236.7	IM= 354 (1%) PB= 222 (100%) 221 (95%) 254 (65%) 85 (25%) 207 (22%)	52
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-fenil-1-bencenol (5c)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> PM = 316 Sólido (pf= 98-100)	3.60 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 6.83 (s, 1H) 7.38 (s, 5H) 11.46 (s, 1H)	52.10, 52.84, 64.11, 105.86, 114.69, 121.47, 127.76, 128.41, 128.46, 138.85, 147.25, 159.30, 163.50, 167.63, 170.25	3400.0 2947.4 1732.5 1668.1 1254.4	IM= 316 (55%) PB= 284 (100%) 253 (27%) 241 (17%) 283 (16%)	46
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-propil-1-bencenol (6c)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> PM = 282 Líquido	0.94 (t, J= 7.5, 3H) 1.55-1.67 (m, 2H) 2.50 (t, J= 7.6, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.65 (s, 1H) 11.36 (s, 1H)	13.84, 23.38, 35.70, 52.12, 52.64, 63.75, 104.83, 114.02, 121.79, 148.46, 159.04, 163.58, 167.92, 170.25	3383.7 2957.5 2874.1 1731.5 1666.6 1238.5	IM=282 (62%) PB= 250 (100%) 222 (73%) 220 (32%) 207 (33%)	43

#H = Número de hidrógenos para los que integra, s = singulete, m = multiplete, t = triplete, IM = Ion molecular, PB = Pico base.

Nombre del Producto (clave)	FM, PM, EF (pf. de sólidos)	RMN de H <sup>1</sup> (300 MHz, ppm)	RMN de C <sup>13</sup> (300MHz, δ)	Infra Rojo (cm <sup>-1</sup> )	Espectrofotometria de Masas	Rendimiento (%)
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-metoxi metil-1-bencenol (7c)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> PM = 284 Líquido	3.36 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.43 (s, 2H) 6.85 (s, 1H) 11.41 (s, 1H)	52.21, 52.79, 58.61, 63.90, 71.89, 106.09, 112.65, 119.54, 144.66, 159.58, 164.04, 167.21, 170.19	3350.0 2995.2 2952.0 1731.5 1667.2 1236.9 1117.9	IM= 284 (36%) PB= 252 100 205 (69%) 221 (24%) 237 (18%)	71
2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-metoxi propil-1-bencenol (8c)	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> PM = 312 Líquido	1.76-1.89 (m, 2H) 2.61 (t, J= 7.8, 2H) 3.36 (t, J= 6.4, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.67 (s, 1H) 11.35 (s, 1H)	30.13, 30.28, 52.19, 52.67, 58.46, 63.79, 71.57, 104.99, 114.16, 121.80, 147.96, 159.16, 163.63, 167.82, 170.22	3408.3 2952.4 2873.5 1731.1 1666.7 1237.1 1118.6 772.1	IM= 312 (21%) PB= 222 (100%) 254 (71%) 207 (32%) 235 (13%) 281 (12%) 189 (12%)	54
7-metoxi-6-carbometoxi -5-hidroxi ftalido (d)	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> PM = 238 Sólido (pf= 165-168)	4.02 (s, 3H) 4.13 (s, 3H) 5.18 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 11.88 (s, 1H)	53.11, 63.49, 68.34, 105.99, 107.92, 109.40, 154.08, 162.50, 167.58, 167.77, 170.74	3450.0 3083.4 2959.7 1746.8 1665.4 1216.7	IM= 238 (62%) PB= 206 (100%) 177 (50%) 150 (38%) 149 (22%)	85

#H = Número de hidrógenos para los que integra, s = singuleta, m = multiplete, t = tripleta, IM = Ion molecular, PB = Pico base.

Nombre del Producto (clave)	FM, PM, EF (pf. de sólidos)	RMN de H <sup>1</sup> (300 MHz, ppm)	RMN de C <sup>13</sup> (300MHz, δ)	Infra Rojo (cm <sup>-1</sup> )	Espectrofotometria de Masas	Rendimiento (%)
6-carboxi - 5-hidroxi-7-metoxi ftalido (e)	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> PM = 224 Sólido (pf= 200-205)	4.07 (s, 3H) 5.20 (s, 2H) 6.78 (s, 1H) 7.80 (s, 2H)	61.90, 67.31, 104.34, 107.23, 110.55, 151.86, 159.15, 164.75, 166.62, 168.96	3490.0 3091.7 1756.3 1700.8 1422.1 772.6	IM= 224 (43%) PB= 206 (100%) 177 (44%) 150 (26%) 148 (19%)	89
5-hidroxi -6-metil- 7-metoxi ftalido (f)	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> PM = 194 Sólido (pf= 230-234)	2.14 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 6.66 (s, 1H) 9.70 (s, 1H)	---	---	IM y PB 194(100%) 148 (74%) 176 (60%) 165 (45%) 179 (31%)	63

#H = Número de hidrógenos para los que integra, s = singulete, IM = Ion molecular, PB = Pico base.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación se comentarán algunos detalles de los espectros de RMN  $H^1$ , RMN  $C^{13}$ , IR y de EM, así como también los rendimientos de cada uno de los compuestos de interés.

### *Compuesto 1c*

En el espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 1) de este compuesto se observa primeramente un singulete a 3.71 ppm que integra para dos hidrógenos pertenecientes al  $-CH_2-$ ; en seguida se pueden ver tres singuletes (3.78, 3.79, 3.98 ppm) que integran para tres hidrógenos cada uno, indicando éstos la presencia de los tres grupos metoxilos que forman parte de la molécula; posteriormente aparece un singulete a 6.56 ppm que sólo integra para un hidrógeno en la zona de los aromáticos, y es seguido por un multiplete que va desde 7.13 hasta 7.31 ppm e integra para cinco hidrógenos pertenecientes al fenilo que forma parte del

grupo R; por último aparece un singulete en 11.36 ppm, que integra para un solo hidrógeno y pertenece al OH.

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  se observan sólo 16 señales debido a que dos de los carbonos del fenilo del grupo R son equivalentes a otros dos carbonos del mismo.

En el espectro de IR (Anexo, Espectro 2) se reportan las señales que indican la presencia de los grupos -OH ( $3443.1\text{ cm}^{-1}$ ), -CH<sub>3</sub> ( $2952.2\text{ cm}^{-1}$ ), C=O ( $1732.0\text{ cm}^{-1}$ ), C=C, Ar ( $1666.1, 1632.5\text{ cm}^{-1}$ ) y C-O ( $1237.9, 1142.4\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas se observa el IM con una intensidad relativa alta (75%), lo que indica que éste no es muy susceptible a la fragmentación.

El rendimiento final (48%) de este compuesto no fue muy bueno ya que durante la reacción se formaron otros compuestos, uno de los cuales fue muy difícil de eliminar por lo que fue necesaria una repurificación.

## *Compuesto 2c*

En el espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 3) de este compuesto se observa primeramente un triplete en 1.20 ppm que integra para tres hidrógenos ( $J= 7.6$ ) y es seguido de un cuádruplete que aparece en 2.57 ppm e integra para dos hidrógenos ( $J= 7.6$ ), estos dos grupos de señales revelan la presencia del grupo R ( $-CH_2-CH_3$ ); posteriormente se pueden ver tres singuletes (3.79, 3.89, 3.98 ppm) que integran para tres hidrógenos cada uno, indicando estos la presencia de los tres grupos metoxilos que forman parte de la molécula; por último aparecen dos singuletes, uno en 6.67 ppm que pertenece al hidrógeno aromático y otro en 11.36 ppm que pertenece al hidrógeno del  $-OH$ .

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  se observan las 13 señales correspondientes a los 13 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $\text{-OH}$  ( $3426.8 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{-CH}_3$  ( $2952.9 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{-CH}_2\text{-}$  ( $2973.3, 2880.0 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=O}$  ( $1731.9 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=C}$ , Ar ( $1666.8 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C-O}$  ( $1252.7, 1232.1 \text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas (Anexo, Espectro 4) se observa el IM con una intensidad relativa del 35%, lo que indica que este es más susceptible a la fragmentación que el IM del compuesto 1c.

En cuanto al rendimiento (52%) de este compuesto podemos decir que fue aceptable, y por otra parte su purificación fue relativamente rápida y fácil.

### *Compuesto 3c*

En el espectro de RMN  $\text{H}^1$  (Anexo, Espectro 5) de este compuesto se observa primeramente un triplete en 0.88 ppm que integra para tres hidrógenos ( $J= 9.9$ ) ( $\text{-CH}_3$ ); posteriormente se observa un multiplete muy largo que va desde 1.26 hasta 1.34 ppm que integra para seis hidrógenos

(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), y después se puede ver otro triplete en 2.52 ppm que integra para dos hidrógenos (J= 11.7)(-CH<sub>2</sub>-); todas estas señales revelan la presencia del grupo R. Posteriormente se pueden ver tres singuletes en 3.79, 3.89 y 3.98 ppm, que integran para tres hidrógenos cada uno, indicando estos la presencia de los tres grupos metoxilos que forman parte de la molécula; por último aparecen los singuletes que pertenecen al hidrógeno aromático en 6.65 ppm y al hidrogeno del -OH en 11.35 ppm.

En cuanto al espectro de RMN C<sup>13</sup> (Anexo, Espectro 6) se observan las 16 señales correspondientes a los 16 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos -OH (3400.0 cm<sup>-1</sup>), -CH<sub>3</sub> (2954.6 cm<sup>-1</sup>), -CH<sub>2</sub>- (2866.3 cm<sup>-1</sup>), C=O (1732.4 cm<sup>-1</sup>), C=C, Ar (1666.4 cm<sup>-1</sup>) y C-O (1263.9, 1235.0 cm<sup>-1</sup>)

En el espectro de masas de este compuesto al igual que el del compuesto 2c se observa que el IM de éste es



más susceptible a la fragmentación que el IM del compuesto 1c.

En cuanto al rendimiento (53%) de este compuesto podemos decir que fue aceptable y su purificación fue relativamente rápida y fácil al igual que la del compuesto 2c.

#### *Compuesto 4c*

El espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 7) de este compuesto es el más complejo de todos. Primeramente se puede ver un multiplete que va desde 1.50 hasta 1.76 ppm e integra para seis hidrógenos ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), en seguida aparecen dos multipletes, uno en 3.49-3.56 ppm y otro en 3.83-3.86, ambos integran para un hidrógeno y corresponden al metileno  $\alpha$  al oxígeno del tetrahidropirano. Posteriormente se observan tres singuletes en 3.81, 3.88 y 4.00 ppm que integran para tres hidrógenos cada uno, éstos indican la presencia de los tres grupos metoxilos que forman parte de la molécula; después aparece un sistema

AB ( $J= 14.7$ ) en 4.75-4.49 ppm que integra para 2 hidrógenos ( $-\text{CH}_2-$ ); por la misma zona en 4.65 ppm se ve un triplete ( $J= 15$ ) que sólo integra para un hidrógeno el cual corresponde al metino del tetrahidropirano; por último se observan los singuletes correspondientes al hidrógeno aromático en 6.92 ppm y al hidrógeno del  $-\text{OH}$  en 11.44 ppm.

En el espectro de RMN  $\text{C}^{13}$  se observan las 17 señales correspondientes a los 17 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupo  $-\text{OH}$  ( $3390.0 \text{ cm}^{-1}$ ),  $-\text{CH}_3$  ( $2950.0 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{O}$  ( $1732.3 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{C}$ , Ar ( $1667.7 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C}-\text{O}$  ( $1236.7 \text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas (Anexo, Espectro 8) se observa el IM con una intensidad relativa apenas perceptible (1%) lo que indica que éste es muy susceptible a la fragmentación.

En cuanto al rendimiento (47%) de dicho compuesto podemos decir que no fue muy bueno y por otro lado al igual que el compuesto 1c, fue necesaria una repurificación.

### *Compuesto 5c*

En el espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 9) de este compuesto al igual que el de los anteriores se observan tres singuletes en 3.60, 3.87 y 4.02 ppm que integran para tres hidrógenos cada uno y que indican la presencia de los tres grupos metoxilos; posteriormente aparece un singulete en 6.83 ppm que pertenece al hidrógeno aromático; después se ve otro singulete en 7.38 ppm que integra para cinco hidrógenos y pertenecen al grupo R (fenilo); por último aparece el singulete que pertenece al hidrógeno del -OH en 11.46 ppm.

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  (Anexo, Espectro 10) se observan sólo 15 señales debido a que dos de los carbonos del fenilo (grupo R) son equivalentes a otros dos carbonos del mismo.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $\text{-OH}$  ( $3400.0\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{-CH}_3$  ( $2947.4\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=O}$  ( $1732.5\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=C}$ , Ar ( $1668.1\text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C-O}$  ( $1254.4\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas se observa el IM con una intensidad relativa del 55%, la cual indica que este ion es medianamente susceptible a la fragmentación.

El rendimiento de este compuesto al igual que el de los compuestos 1c y 4c no fue muy aceptable, pero a diferencia de estos no fue necesaria una repurificación.

### *Compuesto 6c*

En el espectro de RMN  $\text{H}^1$  (Anexo, Espectro 11) de este compuesto se observa primeramente un triplete en 0.94 ppm que integra para tres hidrógenos ( $J= 7.5$ ), le sigue un multiplete que va desde 1.55 hasta 1.67 ppm que integra para dos hidrógenos; después aparece otro triplete en 2.50 ppm que integra para dos hidrógenos ( $J= 7.6$ ), todo este

grupo de señales revelan la presencia del grupo R (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); posteriormente se pueden ver tres singuletes en 3.79, 3.89 y 3.99 ppm que integran para tres hidrógenos cada uno e indican la presencia de los tres grupos metoxilos que forman parte de la molécula; por último se observan dos singuletes, uno en 6.65 ppm que pertenece al hidrógeno aromático y otro en 11.36 ppm que pertenece al hidrógeno del -OH.

En cuanto al espectro de RMN C<sup>13</sup> (Anexo, Espectro 12) se observan las 14 señales correspondientes a los 14 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos -OH (3383.7 cm<sup>-1</sup>), -CH<sub>3</sub> (2957.5 cm<sup>-1</sup>), -CH<sub>2</sub>- (2874.1 cm<sup>-1</sup>), C=O (1731.5 cm<sup>-1</sup>), C=C, Ar (1666.6cm<sup>-1</sup>) y C-O (1267.5, 1238.5 cm<sup>-1</sup>).

Del espectro de masas se puede deducir que el IM de este compuesto es menos susceptible a la fragmentación

que los IM de los compuestos 2c y 3c, pero es más susceptible a la fragmentación que el compuesto 1c.

En cuanto al rendimiento (43%) de este compuesto fue de los más bajos, debido a que durante la reacción se formaron una serie de impurezas que dificultaron la purificación del producto final.

### *Compuesto 7c*

En el espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 13) de este compuesto se ven primeramente cuatro singuletes en 3.36, 3.81, 3.88 y 4.00 ppm, que integran para tres hidrógenos cada uno e indican la presencia de los cuatro grupos metoxilos que forman parte de la molécula; posteriormente se observa otro singulete en 4.43 ppm que integra únicamente para dos hidrógenos que pertenecen al grupo  $-CH_2-$  del grupo R; por último aparecen los singuletes correspondientes al hidrógeno aromático en 6.83 ppm y al hidrógeno del  $-OH$  en 11.41 ppm.

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  se observan las 13 señales correspondientes a los 13 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR (Anexo, Espectro 14) se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $-OH$  ( $3350.0\text{ cm}^{-1}$ ),  $-CH_2-$  ( $2995.2\text{ cm}^{-1}$ ),  $-CH_3$  ( $2952.0\text{ cm}^{-1}$ ),  $C=O$  ( $1731.5\text{ cm}^{-1}$ ),  $C=C$ , Ar ( $1667.2\text{ cm}^{-1}$ ),  $C-O$  ( $1236.9\text{ cm}^{-1}$ ) y  $C-O-C$  ( $1117.9\text{ cm}^{-1}$ ).

Del espectro de masas de este compuesto se deduce que el IM de este compuesto es tan susceptibles a la fragmentación como los IM de los compuesto 2c y 3c.

En cuanto al rendimiento de este compuesto podemos decir que fue el más aceptable de todos los resorcinoles sintetizados ya que fue del 71%. Por otra parte su purificación fue también la más rápida y fácil, lo cual indica que la reacción que da origen a este resorcinol es la más cuantitativa.

### *Compuesto 8c*

En el espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 15) de este compuesto se observa primero, una señal múltiple que integra únicamente para dos hidrógenos y va desde 1.76 hasta 1.89 ppm; después se observan dos tripletes que integran para dos hidrógenos cada uno y se encuentran en 2.61 ppm ( $J= 7.8$ ) y 3.36 ppm ( $J= 6.4$ ), entre estos se encuentra un singulete (3.32 ppm) que integra para tres hidrógenos; todo este conjunto de señales revelan la presencia del grupo R ( $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ ); posteriormente se pueden ver los tres singuletes que corresponden a los tres grupos metoxilos restantes que integran la molécula; por último aparecen dos singuletes, uno en 6.67 ppm que pertenece al hidrógeno aromático y otro en 11.35 ppm que pertenece al hidrógeno del  $-OH$ .

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  se observan las 15 señales correspondientes a los 15 carbonos que conforman la molécula.



En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $\text{-OH}$  ( $3408.3 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{-CH}_3$  ( $2952.4 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{-CH}_2\text{-}$  ( $2873.5 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=O}$  ( $1731.1 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=C}$ , Ar ( $1666.7 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C-O}$  ( $1265.8, 1237.1 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C-O-C}$  ( $1118.6 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C-H}$ , Ar ( $772.1 \text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas (Anexo, Espectro 16) se puede ver que el IM de este compuesto es más susceptible a la fragmentación que los IM de los compuesto 2c, 3c y 7c.

En cuanto al rendimiento (54%) de este compuesto podemos decir que fue aceptable, sin embargo la purificación de este compuesto no fue tan rápida y fácil como la de los compuestos 2c, 3c y 7c.

### *Compuesto d*

En el espectro de RMN  $\text{H}^1$  (Anexo, Espectro 17) de este compuesto se observan primero, dos singuletes en 4.02 y 4.13 ppm, ambos integran para tres hidrógenos cada uno

y corresponden a los dos grupos metoxilos que constituyen a la molécula; posteriormente se puede ver otro singulete en 5.18 ppm que sólo integra para dos hidrógenos que pertenecen al  $-\text{CH}_2-$  del ftalido; en seguida aparece un singuletes en 6.75 ppm que pertenece al hidrógeno aromático y por último aparece la señal que corresponde al hidrógeno del  $-\text{OH}$  en 11.88 ppm.

En cuanto al espectro de RMN  $\text{C}^{13}$  se observan las 11 señales correspondientes a los 11 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR (Anexo, Espectro 18) se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $-\text{OH}$  ( $3450.0\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C-H}$ , Ar ( $3083.4\text{ cm}^{-1}$ ),  $-\text{CH}_3$  ( $2959.7\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=O}$  ( $1746.8\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=C}$ , Ar ( $1665.4\text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C-O}$  ( $1216.73\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas de este compuesto se puede ver que la intensidad relativa (62%) de este IM es la misma

que la del IM del compuesto 2c, lo que significa que ambas moléculas son igual de susceptibles a la fragmentación.

En cuanto al rendimiento (85%) de este compuesto podemos decir que fue de los mejores a pesar de que su purificación no fue de las más fáciles.

### *Compuesto e*

El espectro de RMN H<sup>1</sup> (Anexo, Espectro 19) de este compuesto es el más sencillos ya que sólo se observan 4 singuletes, el primero se localiza en 4.07 ppm, integran para tres hidrógenos y corresponde al grupo metoxilo; el segundo se encuentra en 5.20 ppm, integra para dos hidrógenos y corresponde al -CH<sub>2</sub>- del ftalido; el tercero aparece en 6.78 ppm, integra sólo para un hidrógeno y revela la presencia del hidrógeno aromático; por último aparece un singulete en 7.80 ppm con una integral para dos hidrógenos que corresponden, uno al grupo hidroxi y otro del grupo carboxi.

En cuanto al espectro de RMN  $C^{13}$  (Anexo, Espectro 20) se observan las 10 señales correspondientes a los 10 carbonos que conforman la molécula.

En el espectro de IR se reportan las señales que indican la presencia de los grupos  $-OH$  ( $3490.0\text{ cm}^{-1}$ ),  $C-H$ , Ar ( $3091.7\text{ cm}^{-1}$ ),  $C=O$  ( $1756.3$ ,  $1700.8\text{ cm}^{-1}$ ),  $-CH_2-$  ( $1422.1\text{ cm}^{-1}$ ) y  $C-H$ , Ar ( $772.6\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas se observa el IM con una intensidad relativa del 43% la cual indica que este IM es menos susceptible a la fragmentación que los IM de los compuesto 2c, 3c y 7c.

El rendimiento (89%) de este compuesto es el mejor de todos los compuestos sintetizados, pero al igual que el compuesto *d* su purificación no fue fácil.

## *Compuesto f*

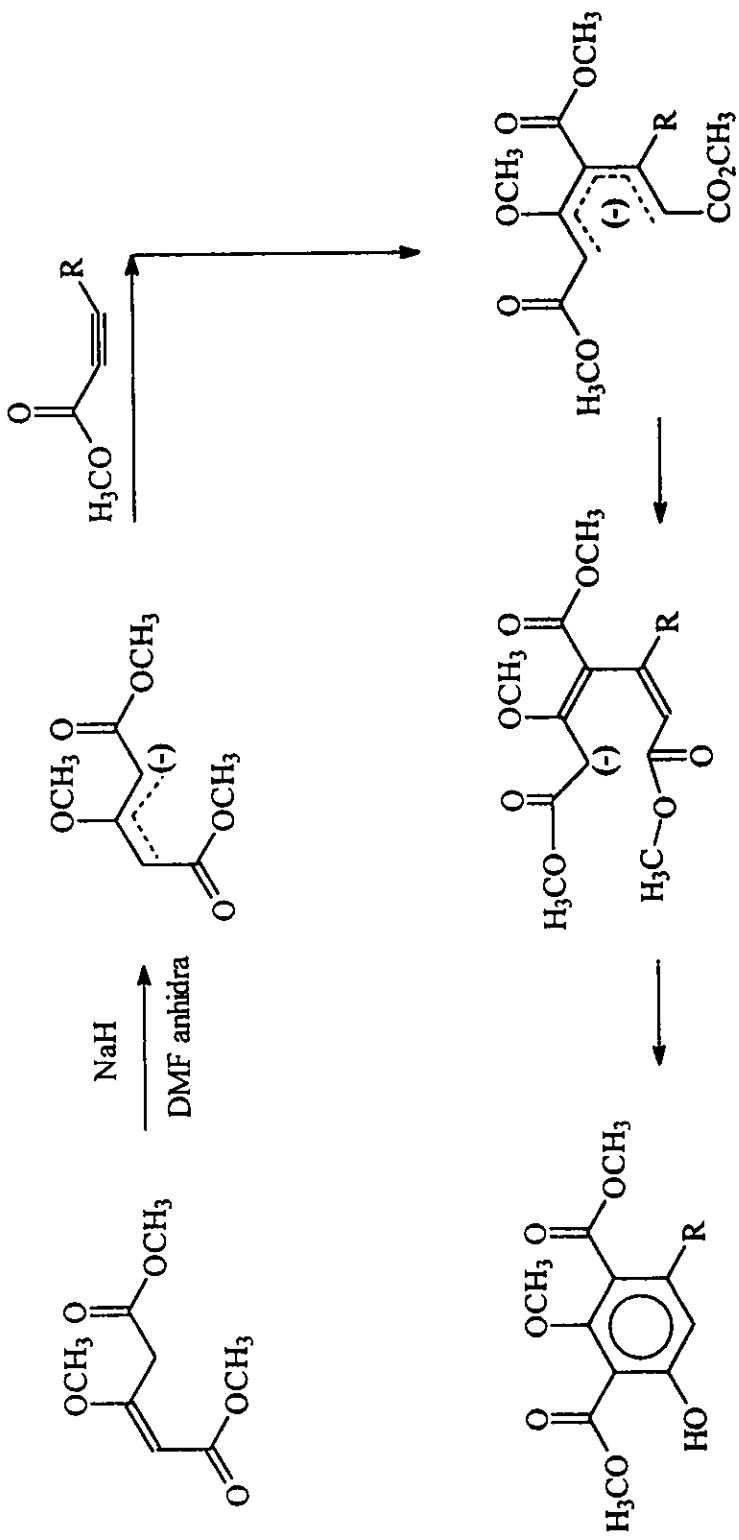
El espectro de RMN  $H^1$  (Anexo, Espectro 21) de este compuesto es muy sencillo ya que contiene únicamente 5 señales: la primera en 2.14 ppm que integra para tres hidrógenos corresponde al grupo metilo; la segunda en 4.01 ppm que integran para tres hidrógenos corresponde al grupo metoxilo; la tercera en 5.10 ppm que integra para dos hidrógenos corresponde al  $-CH_2-$  del ftalido; la cuarta en 6.66 ppm que integra para un hidrógeno corresponde al único hidrógeno aromático y la última señal localizada en 9.70 ppm que integra para un hidrógeno corresponde al grupo  $-OH$ .

En el espectro de masas (Anexo, Espectro 22) de este compuesto el IM es también el PB, lo cual indica que este IM es el más estable de todos los compuestos, ya que es el menos susceptible a la fragmentación al igual que sus principales cationes.

Cabe mencionar que este ftalido es un producto natural del cual ya se tienen los estudios correspondientes, por ello sólo se decidió determinar estos espectros con los cuales se corroboró que fuera el producto deseado, además del punto de fusión el cual fue de 230-234 °C (punto de fusión reportado<sup>21</sup> 234 °C)

En cuanto al rendimiento de este producto por el método que aquí se reporta fue muy bajo (10%), por ello se decidió probar otro método, el cual consistió en reducir primero el ácido a alcohol obteniéndose un buen rendimiento (71%), sin embargo por razones de tiempo no fue posible profundizar más en dicha síntesis.

El mecanismo de reacción por cual se podría explicar la obtención de los resorcinoles del tipo 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol es el siguiente (Esquema 4):



**Esquema 4**

## CONCLUSIONES

- De acuerdo con los resultados obtenidos podemos concluir que es posible obtener resorcinoles del tipo 2,4-carbometoxi-3-metoxi-5-R-1-bencenol, a partir del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo y de sus respectivos alquinoatos; con lo cual se comprueba parte de la hipótesis planteada.
- Se obtuvieron los resorcinoles esperados, con rendimientos aceptables.
- El método utilizado para la obtención de los resorcinoles selectivamente metilados y sustituidos, es ingenioso, sencillo, novedoso y su ruta sintética es corta.
- La obtención de dicho tipo de resorcinoles es importante debido a que a partir de estos se pueden sintetizar moléculas más complejas con alguna aplicación y que muchas veces son obtenida de fuentes naturales.



- La síntesis total del producto natural 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido a partir del compuesto 4c comprueba el análisis retrosintético planteado en la hipótesis.

## RECOMENDACIONES

- En las síntesis de los resorcinoles selectivamente metilados, es muy importante que el material que se va a utilizar se encuentre perfectamente seco, así como también la dimetil formamida y los reactivos. Por otro lado en esta síntesis también es muy importante la atmósfera inerte antes de agregar el hidruro de sodio para formar el anión del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo, ya que durante dicha reacción se produce calor y se libera hidrógeno.
- Debido a la inestabilidad y/o volatilidad de algunos de los alquinoatos de metilo es recomendable que dichos

- La síntesis total del producto natural 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido a partir del compuesto 4c comprueba el análisis retrosintético planteado en la hipótesis.

## RECOMENDACIONES

- En las síntesis de los resorcinolos selectivamente metilados, es muy importante que el material que se va a utilizar se encuentre perfectamente seco, así como también la dimetil formamida y los reactivos. Por otro lado en esta síntesis también es muy importante la atmósfera inerte antes de agregar el hidruro de sodio para formar el anión del 5-carbometoxi-3-metoxi-2-pentenoato de metilo, ya que durante dicha reacción se produce calor y se libera hidrógeno.
- Debido a la inestabilidad y/o volatilidad de algunos de los alquinoatos de metilo es recomendable que dichos

compuestos se purifiquen poco antes de ser utilizados y sean guardados bajo refrigeración, perfectamente tapados.

- Para la obtención del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido es recomendable intentar otro método de reducción con el fin de mejorar el rendimiento.

## **APORTACIONES**

- Creación de un método sencillo, novedoso e ingenioso, para la obtención de resorcinoles selectivamente métilados y sustituidos, los cuales podrian ser utilizados como materias primas en la síntesis de productos naturales y/o fármacos.
- Obtención del producto natural 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido con un buen rendimiento.

compuestos se purifiquen poco antes de ser utilizados y sean guardados bajo refrigeración, perfectamente tapados.

- Para la obtención del 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido es recomendable intentar otro método de reducción con el fin de mejorar el rendimiento.

## **APORTACIONES**

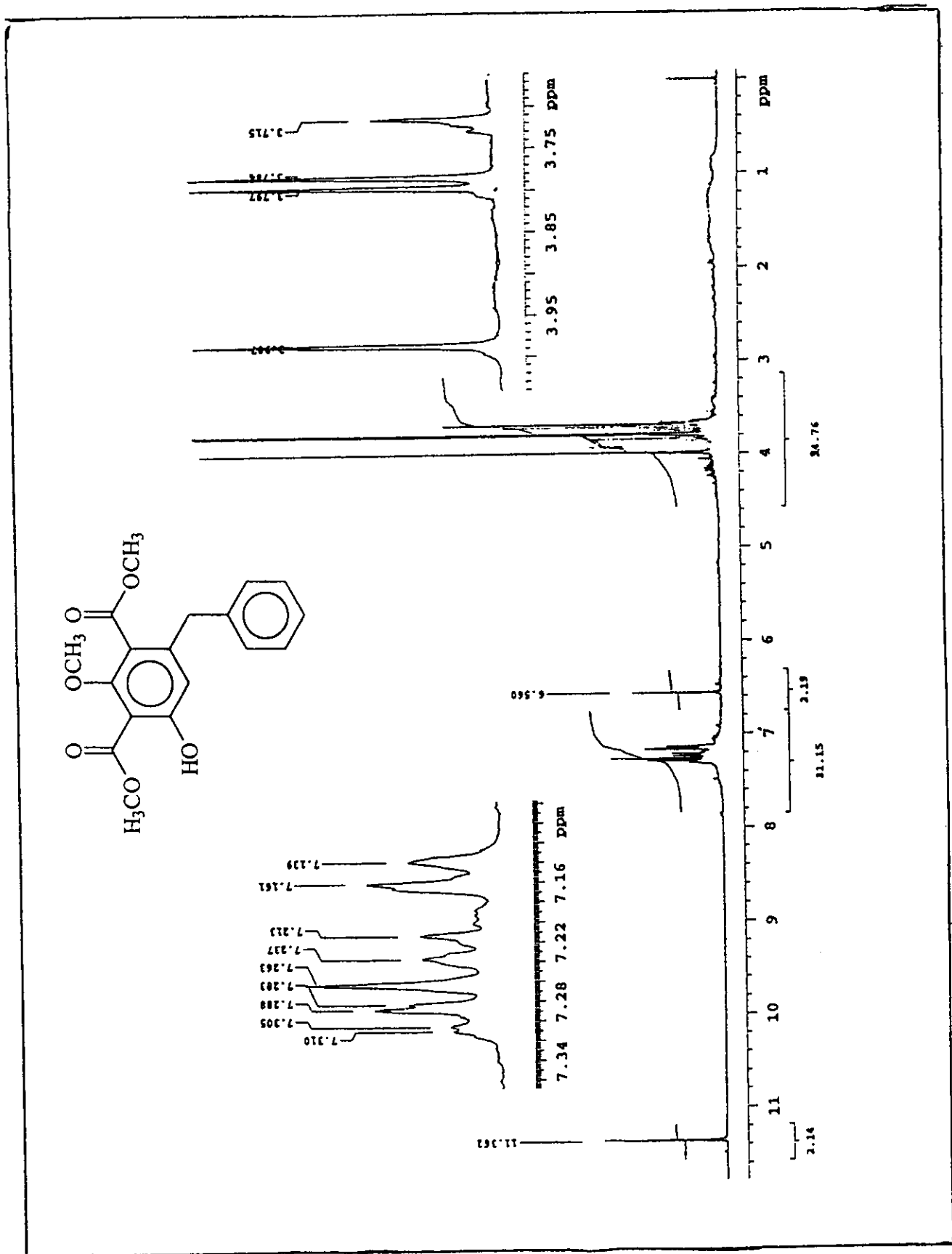
- Creación de un método sencillo, novedoso e ingenioso, para la obtención de resorcinoles selectivamente métilados y sustituidos, los cuales podrian ser utilizados como materias primas en la síntesis de productos naturales y/o fármacos.
- Obtención del producto natural 5-hidroxi-6-metil-7-metoxi ftalido con un buen rendimiento.

# ANEXO

## Nomenclatura según la IUPAC

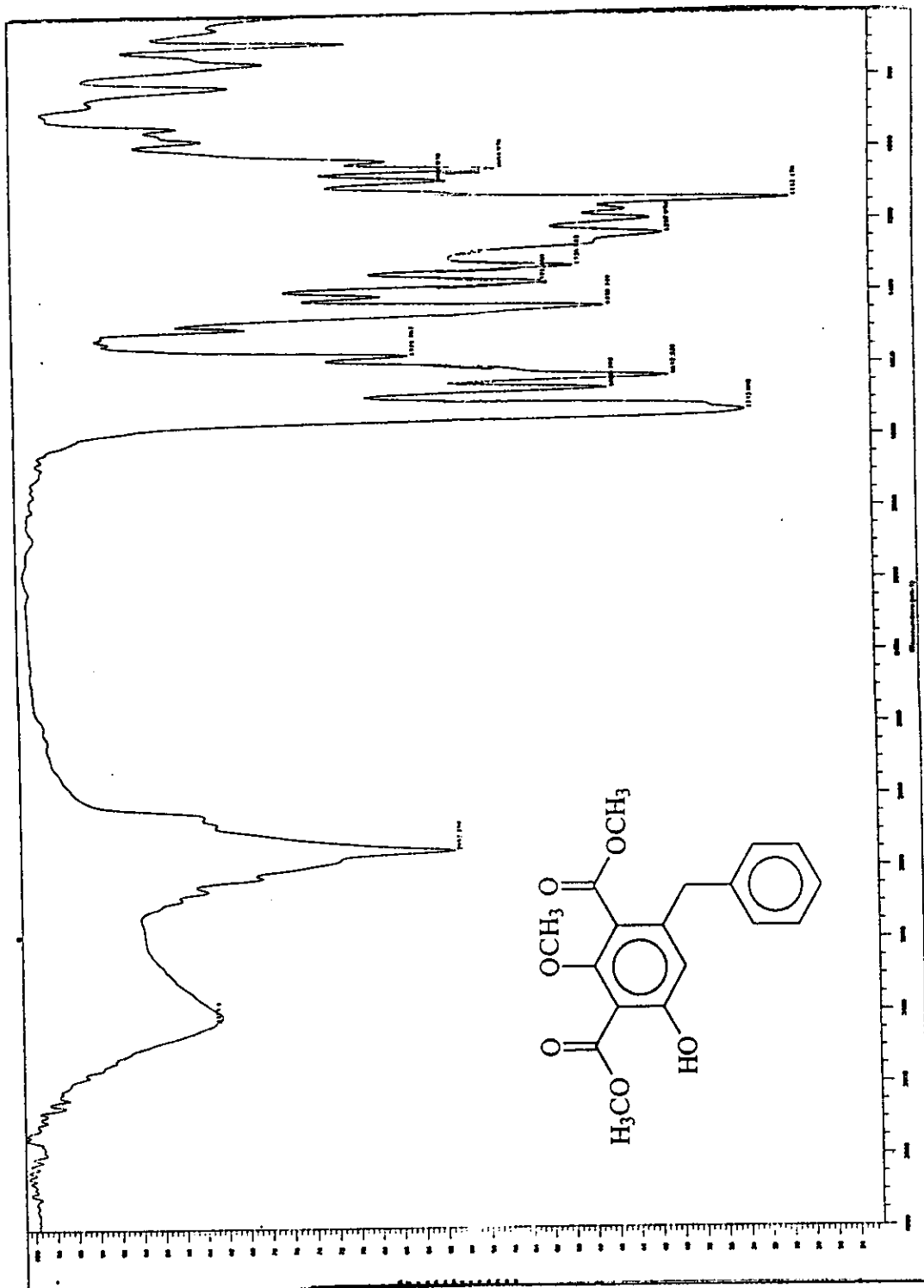
- Compuesto 1c  
6-bencil-4-hidroxi-2-metoxi-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 2c  
6-etil-4-hidroxi-2-metoxi-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 3c  
4-hidroxi-2-metoxi-6-pentil-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 4c  
6-(tetrahidropiranoloximetil)-4-hidroxi-2-metoxi-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 5c  
6-fenil-4-hidroxi-2-metoxi-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 6c  
4-hidroxi-2-metoxi-6-propil-benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo

- Compuesto 7c  
4-hidroxi-6-(metoximetil)-2-metoxi-benceno-1,3-  
dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto 8c  
4-hidroxi-2-metoxi-6-(3-metoxipropil)-benceno-1,3-  
dicarboxilato de dimetilo
- Compuesto d  
5-hidroxi-6-metoxicarbonil-7-metoxi-1(3H)-  
isobenzofurano
- Compuesto e  
6-carboxi-5-hidroxi-7-metoxi-1(3H)-isobenzofurano
- Compuesto f  
5-hidroxi -6-metil-7-metoxi-1(3H)-isobenzofurano

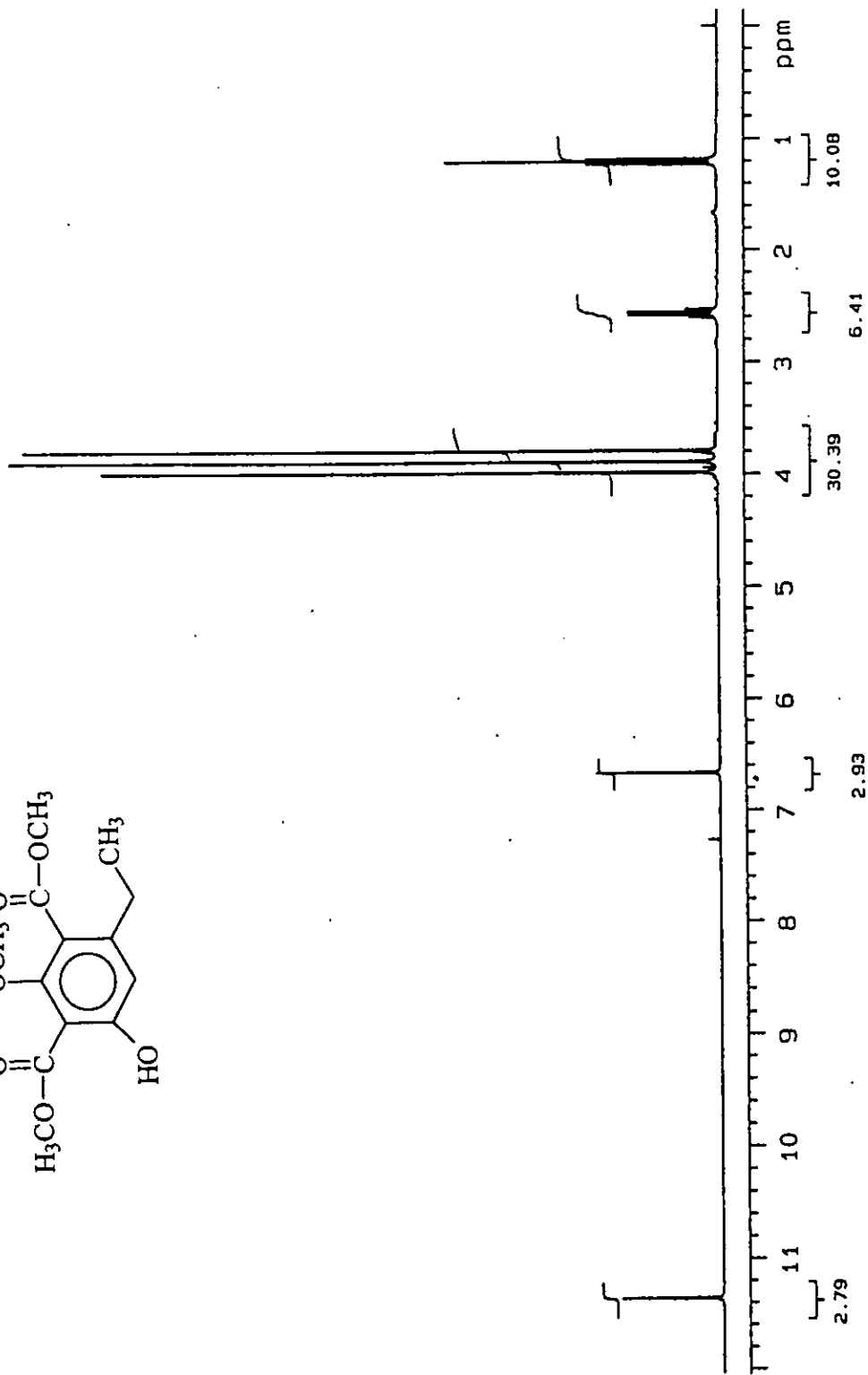
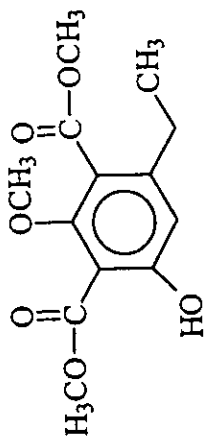


ESPECTRO 1. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxi-3-metoxi-5-bencil-1-benzenol (1c)

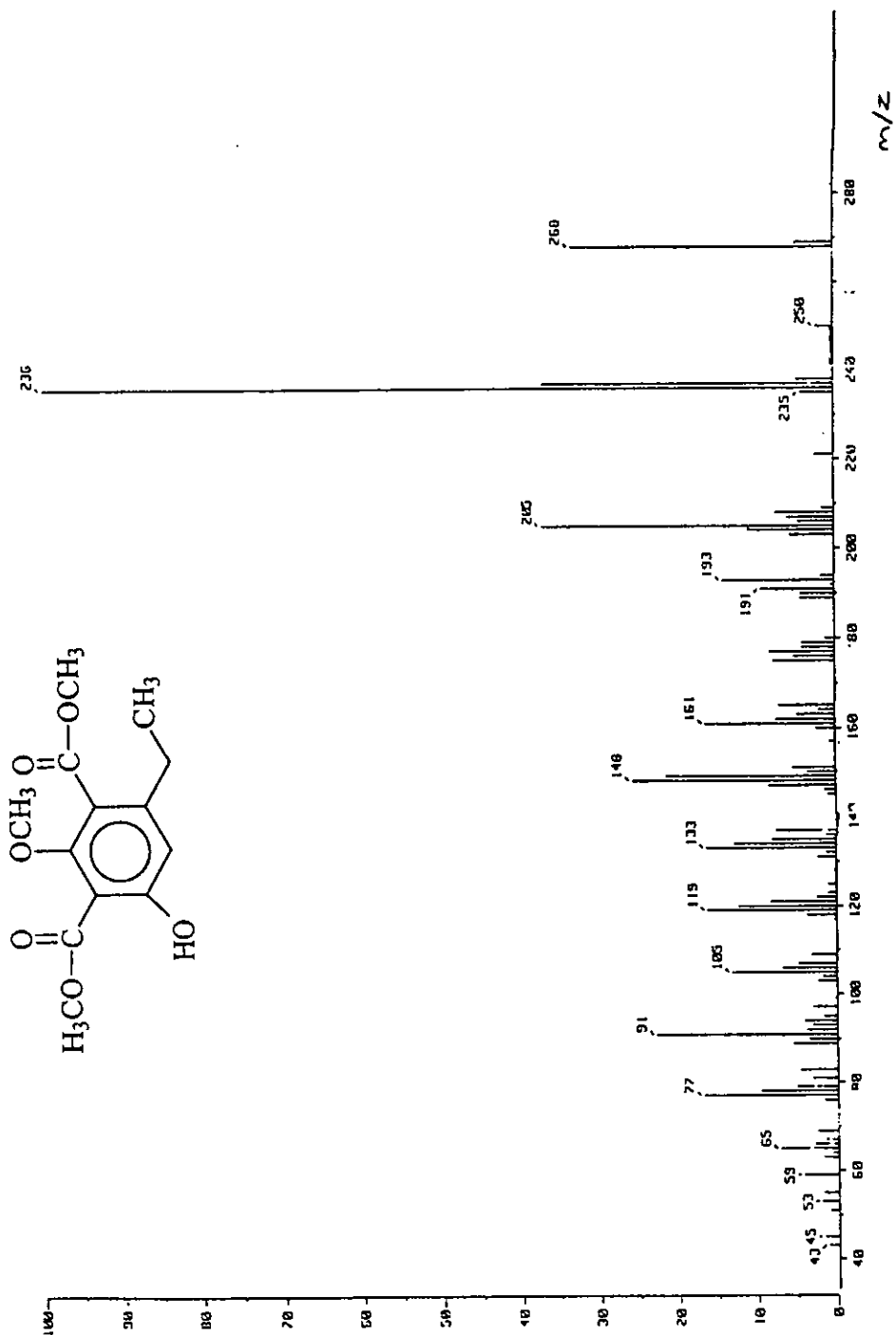




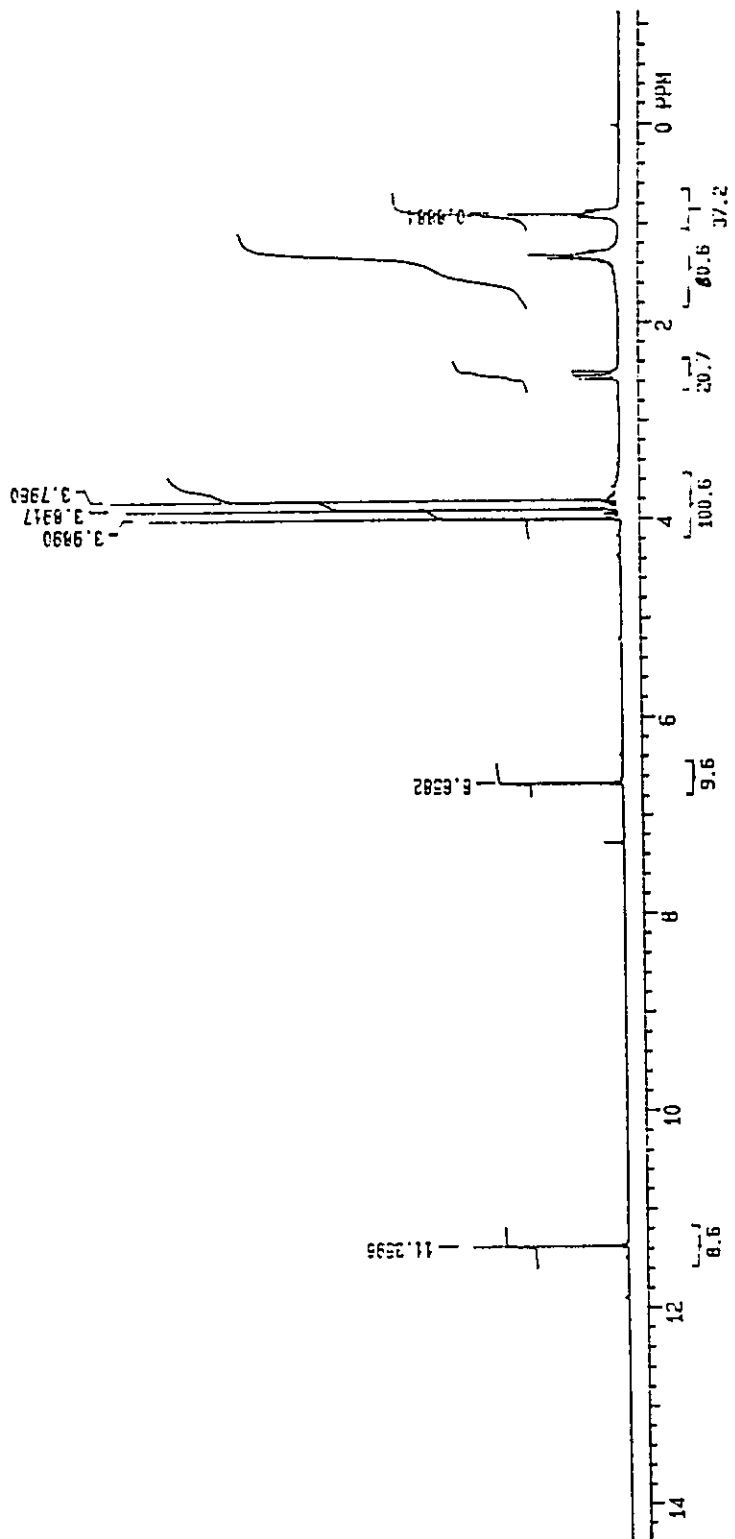
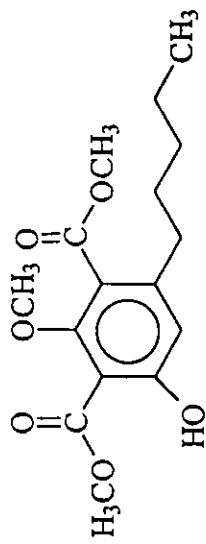
ESPECTRO 2. Espectro de IR del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-benzyl-1-benzenol (1c)



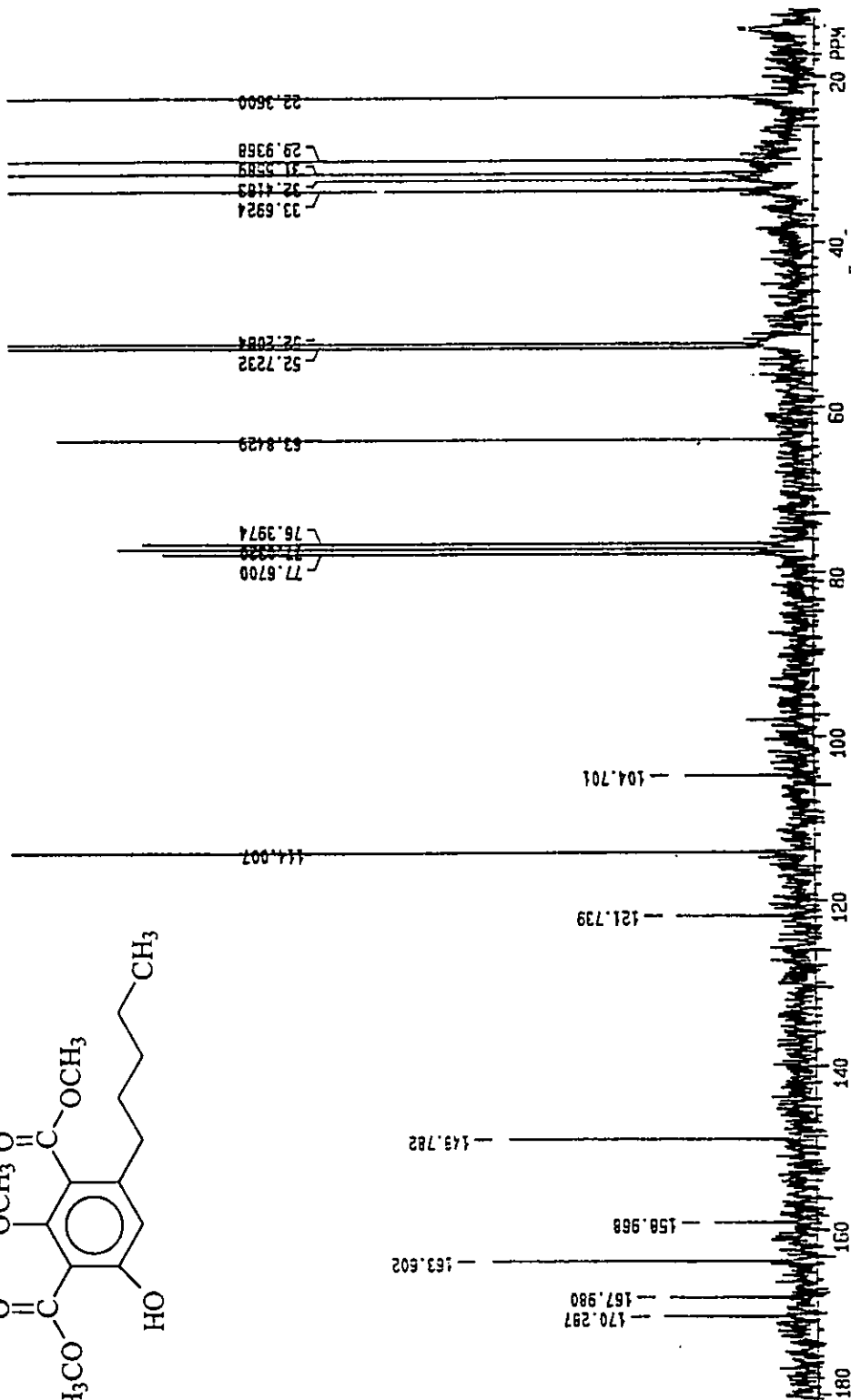
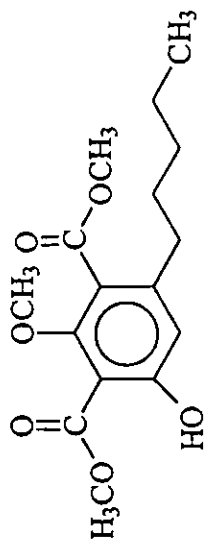
ESPECTRO 3. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-etil-1-benzenol (2c)



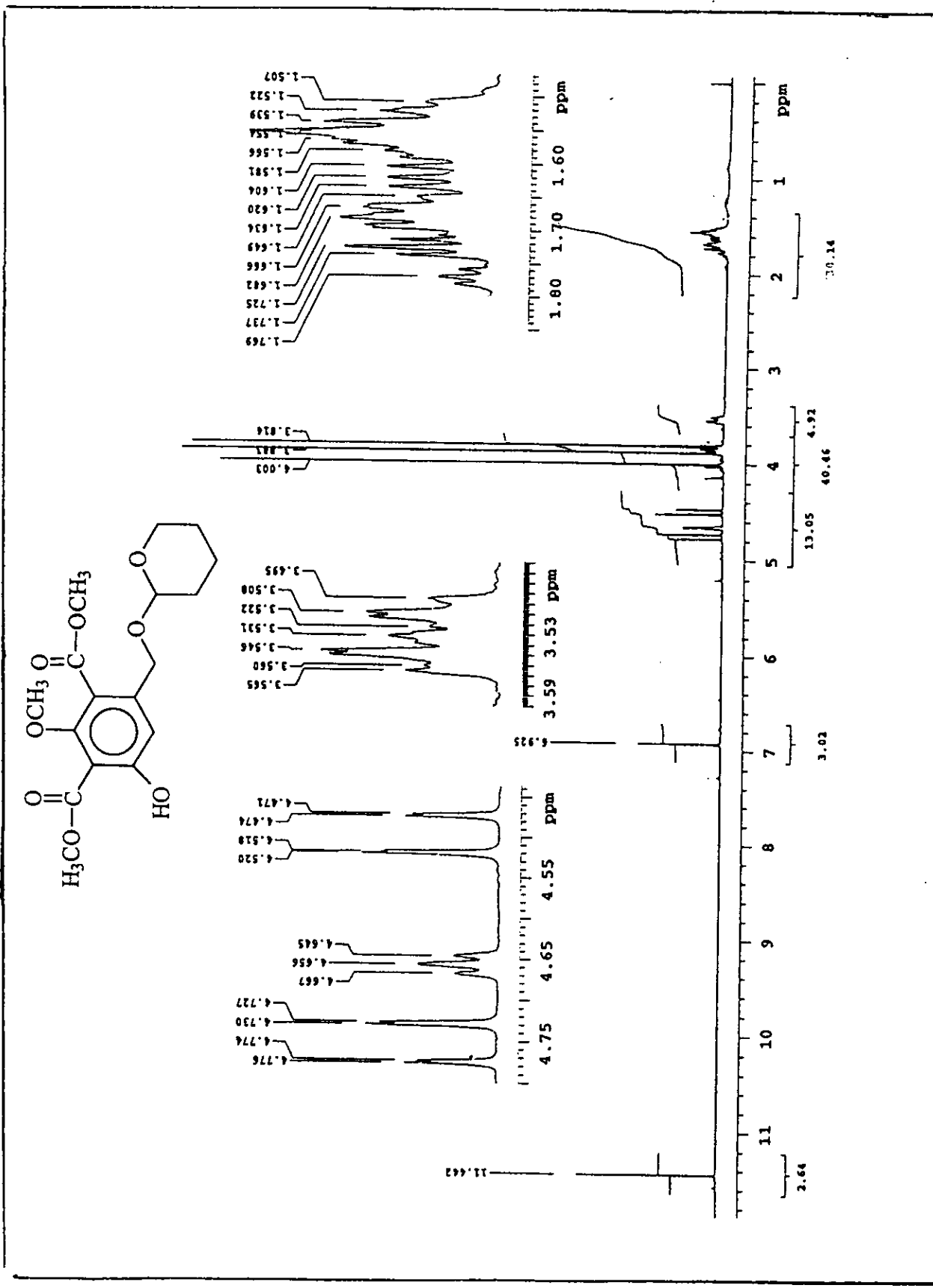
ESPECTRO 4. Espectro de Masas del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-ethyl-1-benzenol (2c)



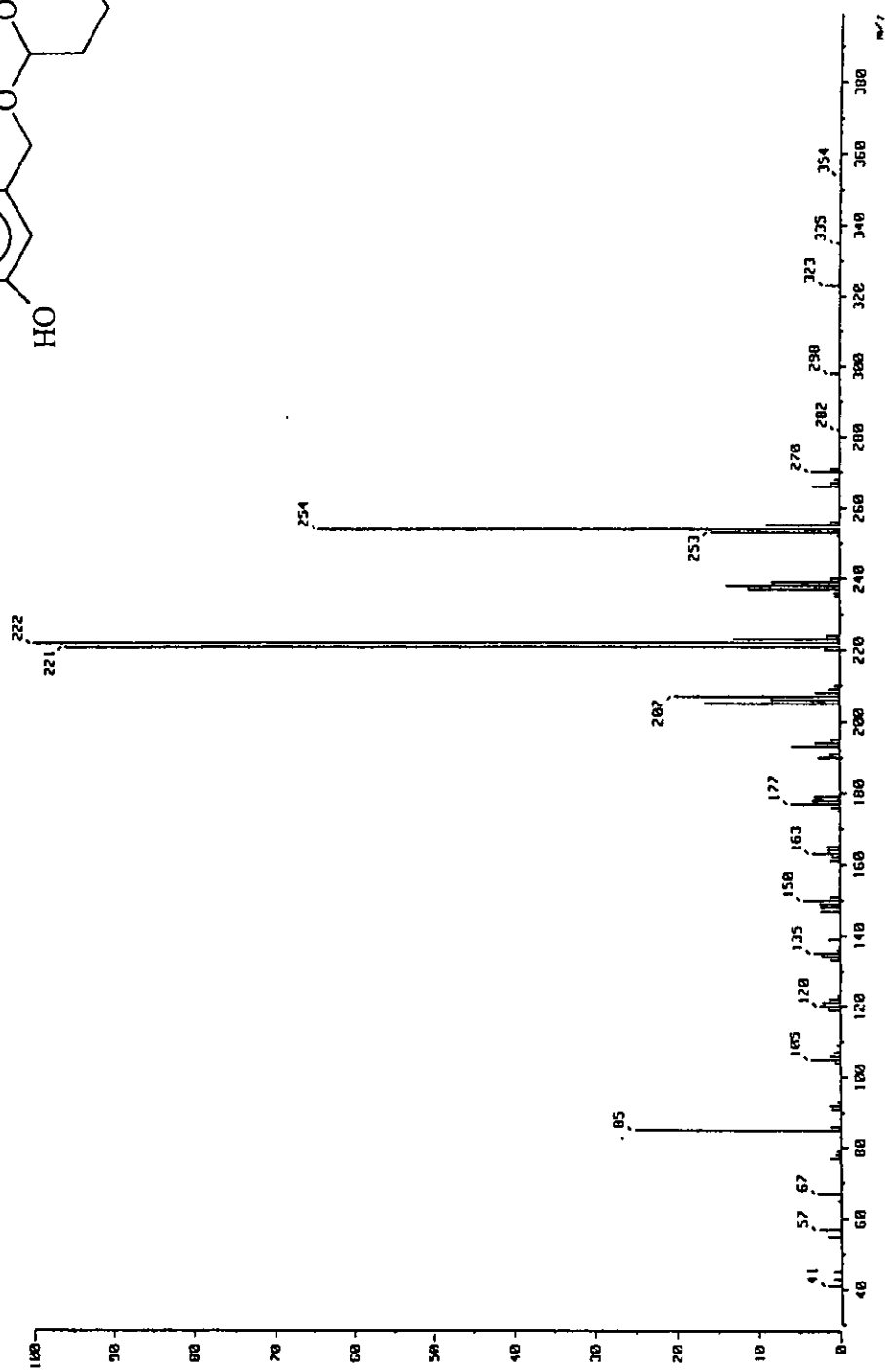
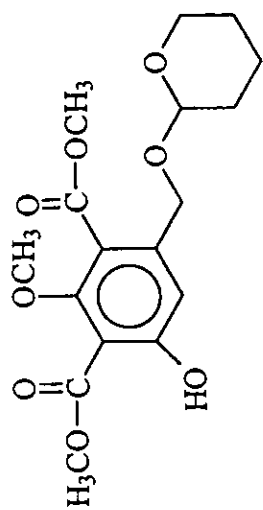
ESPECTRO 5. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-pentil-1-benzenol (3c)



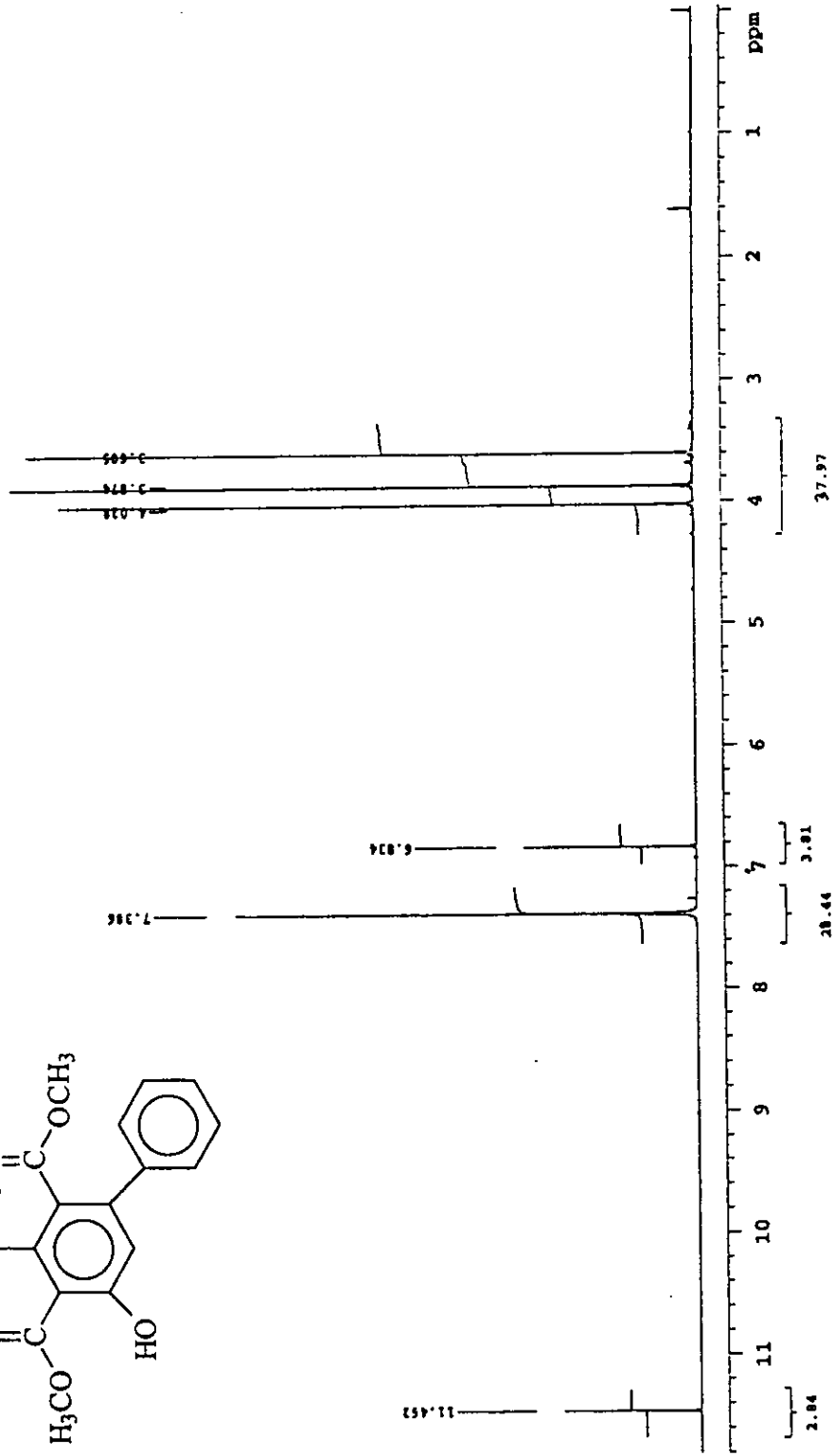
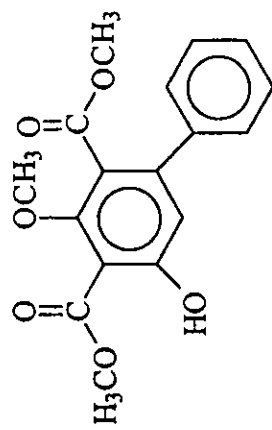
ESPECTRO 6. Espectro de RMN C<sup>13</sup> del 2,4-dicarbomethoxi-3-metoxi-5-pentil-1-benzenol (3c)



ESPECTRO 7. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-(tetrahydropiranoloximetil)-1-benzenol (4c)

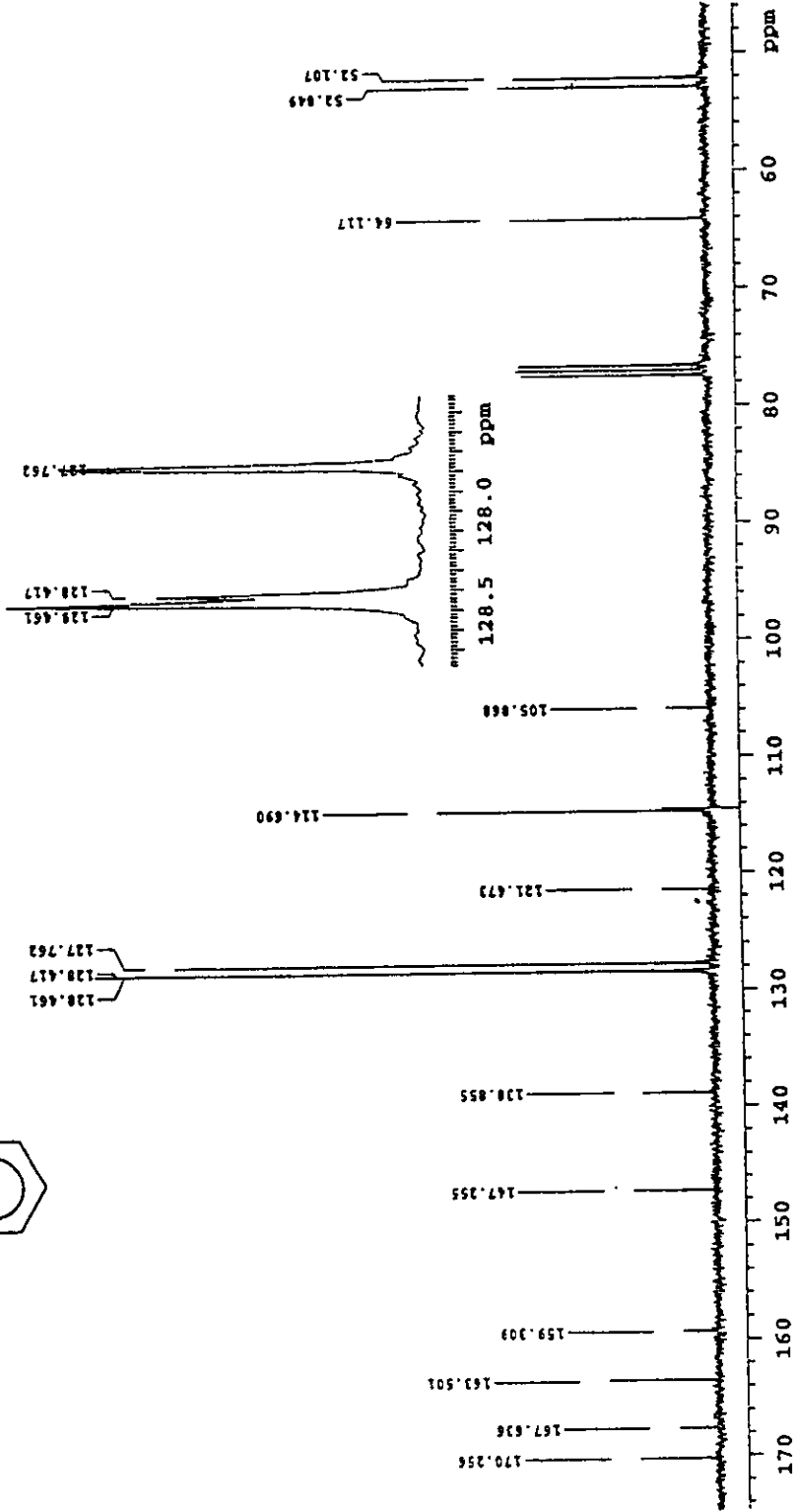
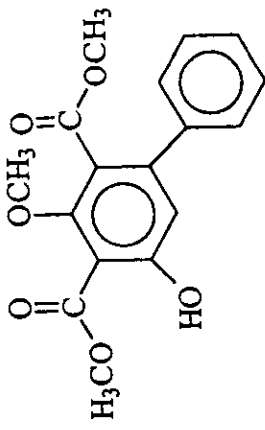


**ESPECTRO 8.** Espectro de Masas del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-(tetrahydropiranoxy)-1-benzenol (4c)

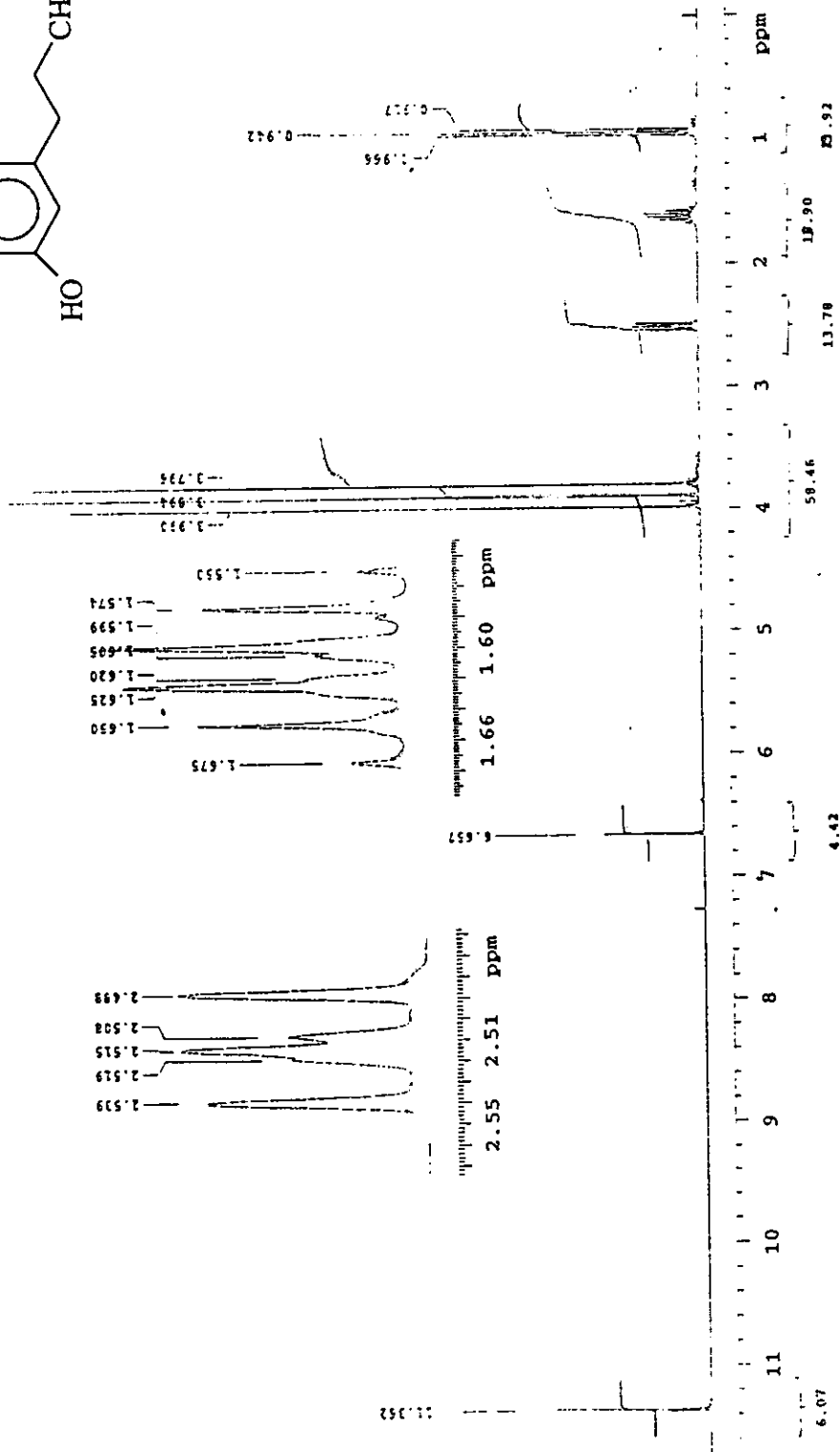
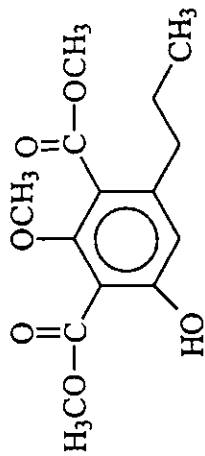


ESPECTRO 9. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-fenil-1-benzenol (5c)

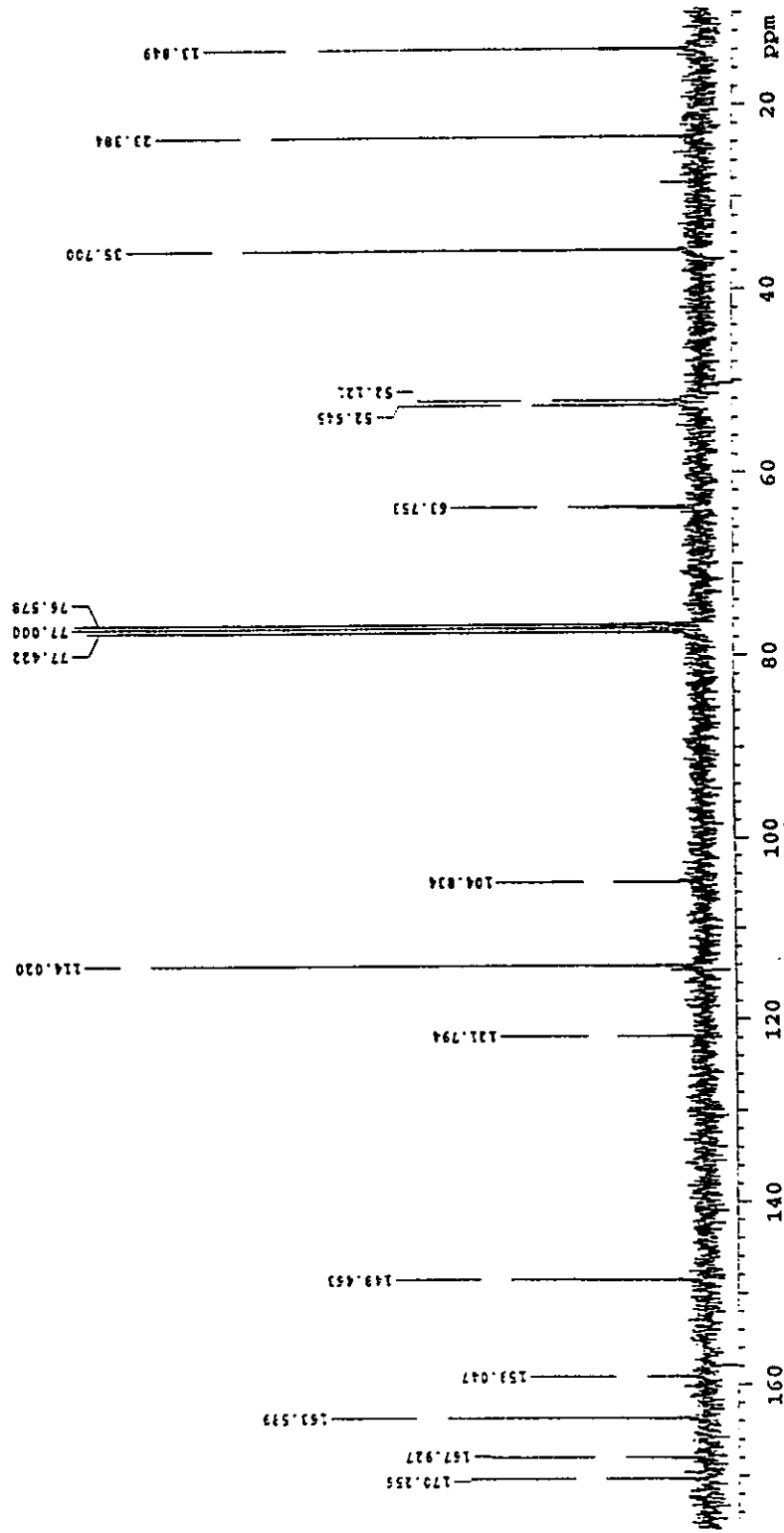
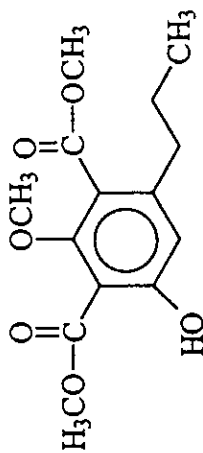




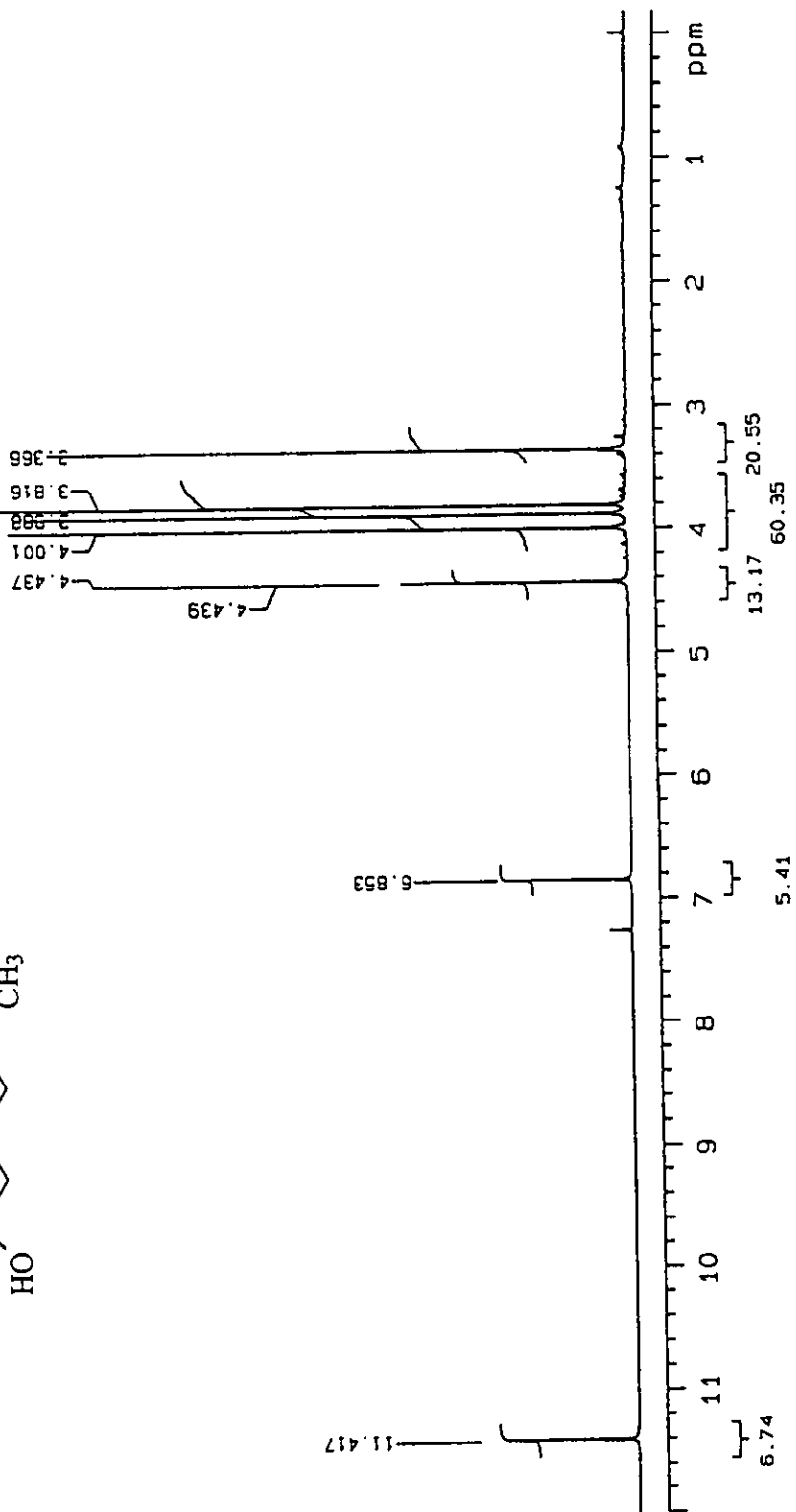
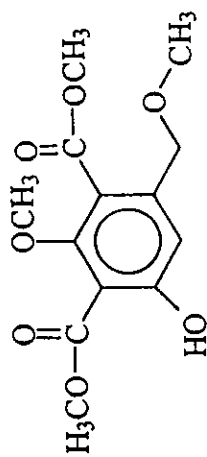
ESPECTRO 10. Espectro de RMN C<sup>13</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-fenil-1-benzenol (5c)



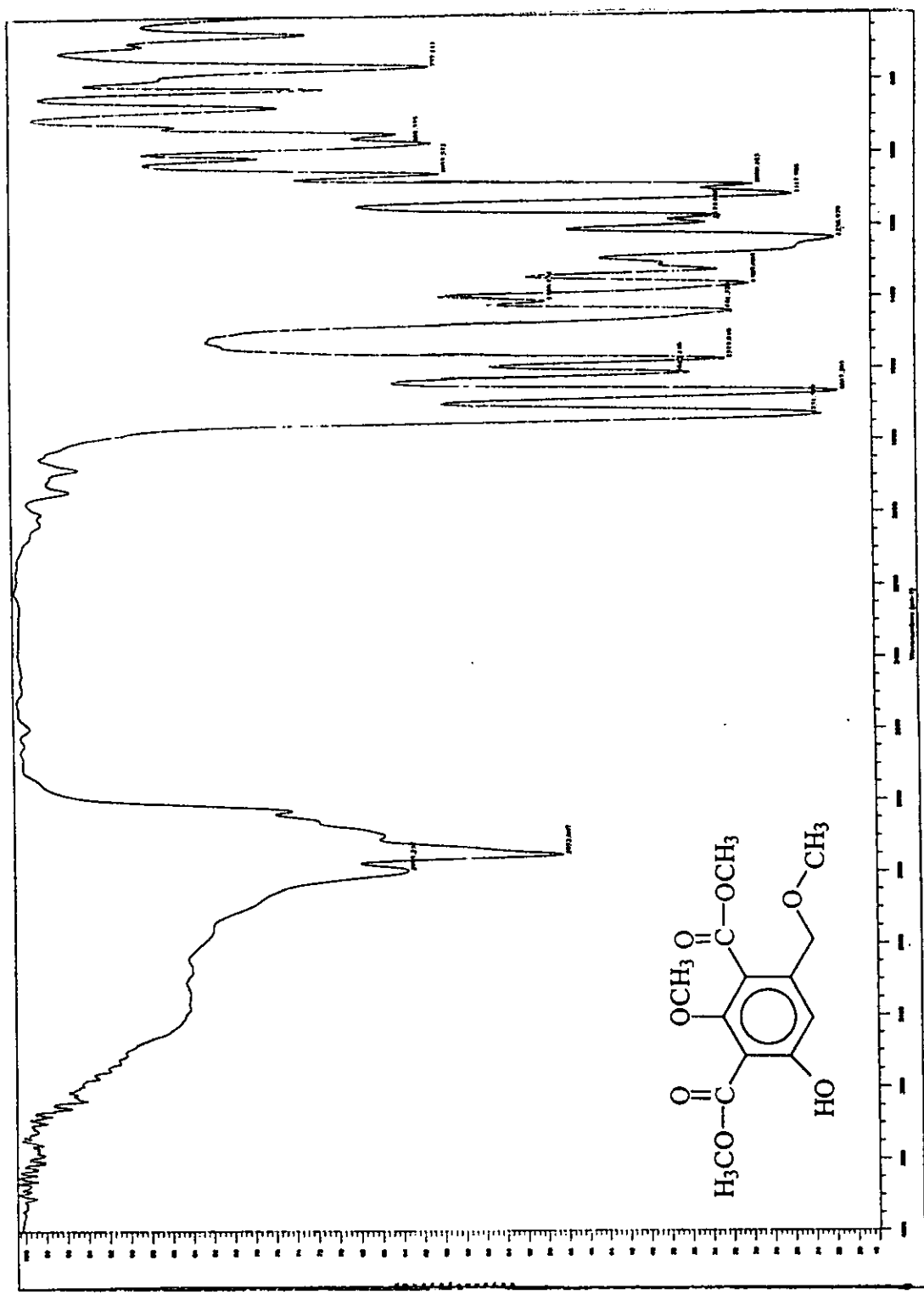
ESPECTRO 11. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-propil-1-benzenol (6c)



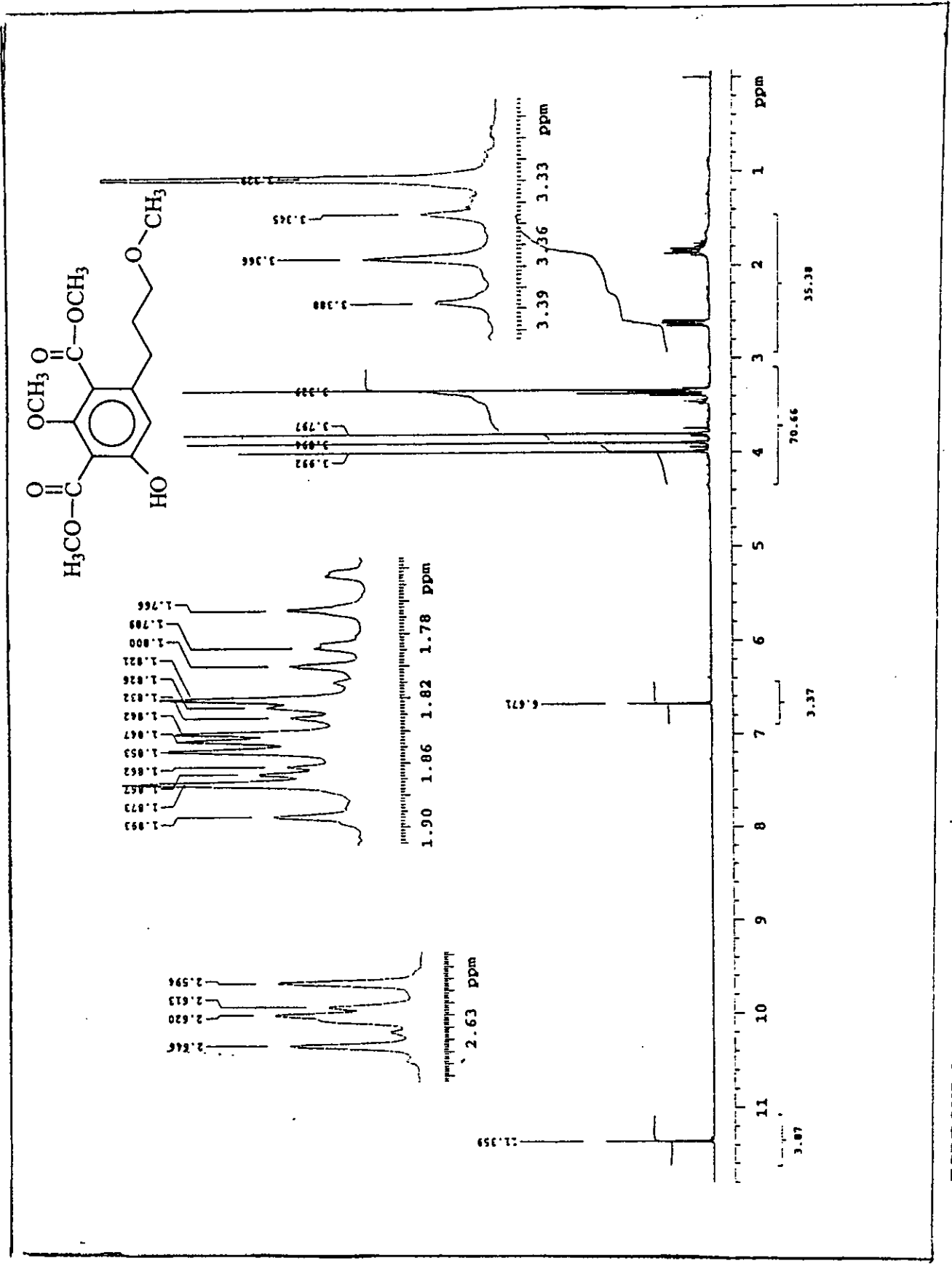
ESPECTRO 12. Espectro de RMN C<sup>13</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-propil-1-benzenol (6c)



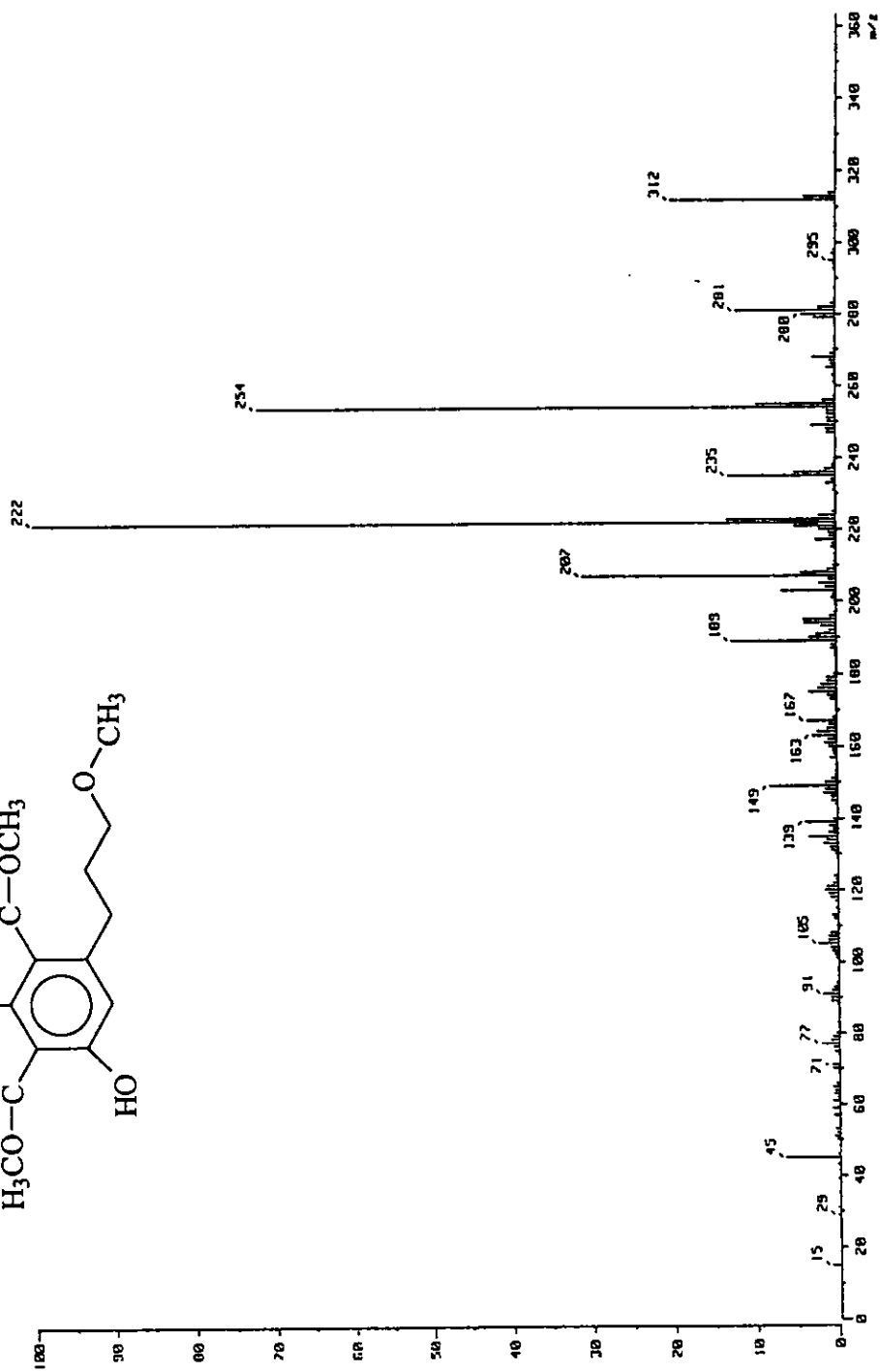
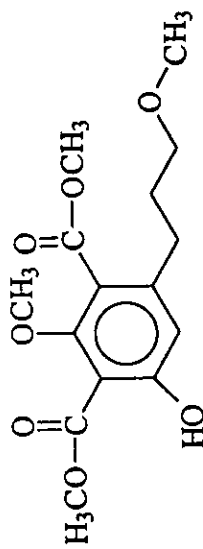
ESPECTRO 13. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-(methoximetil)-1-benzenol (7c)



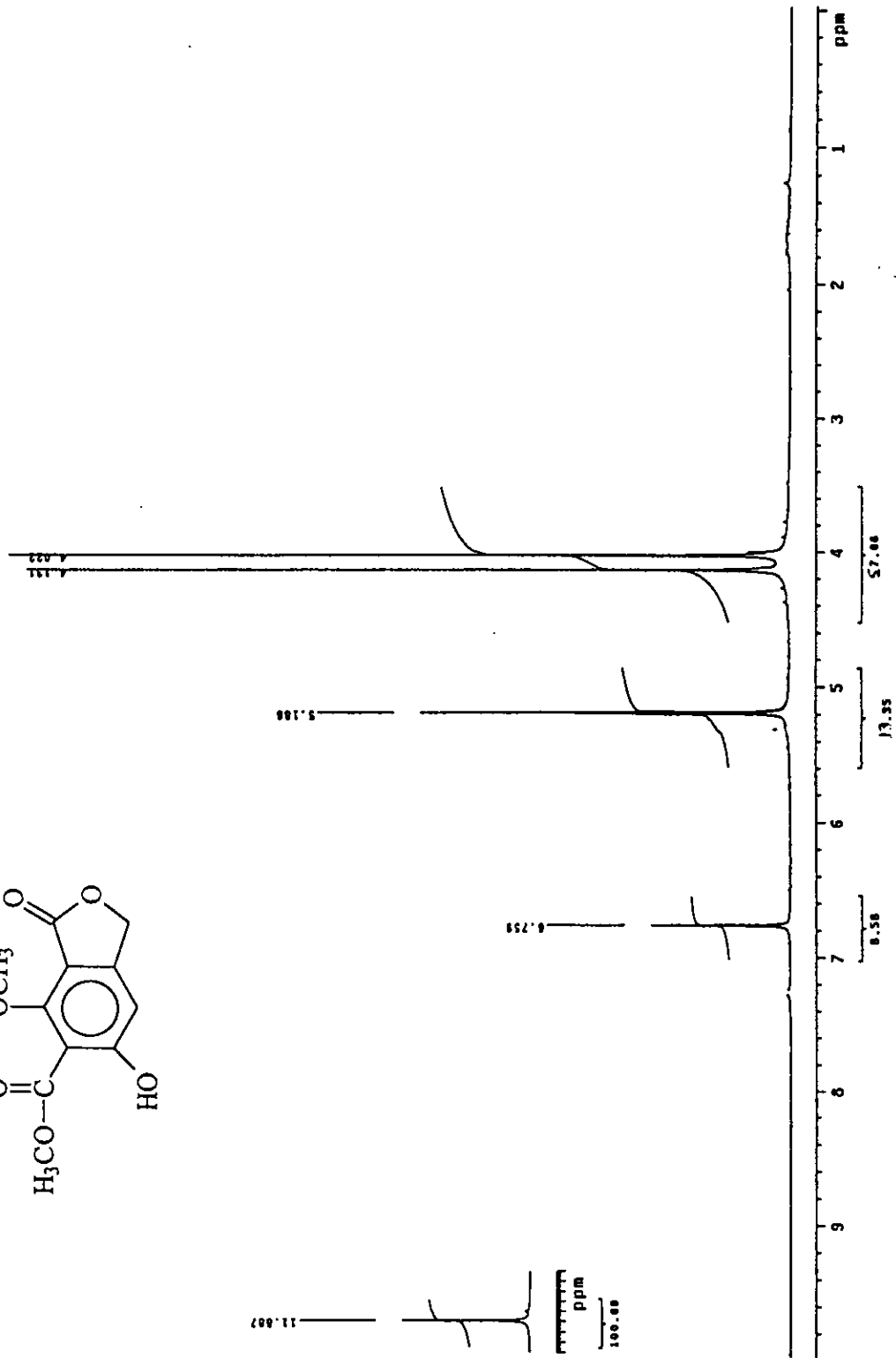
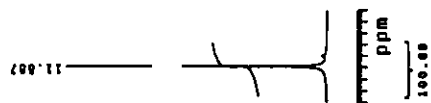
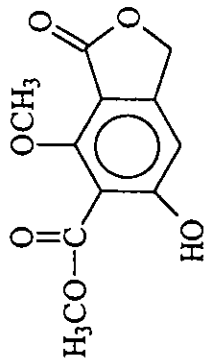
ESPECTRO 14. Espectro de IR del 2,4-dicarbomethoxi-3-metoxi-5-(metoximetil)-1-bencenol (7c)



ESPECTRO 15. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-(3-methoxypropyl)-1-benzenol (8c)

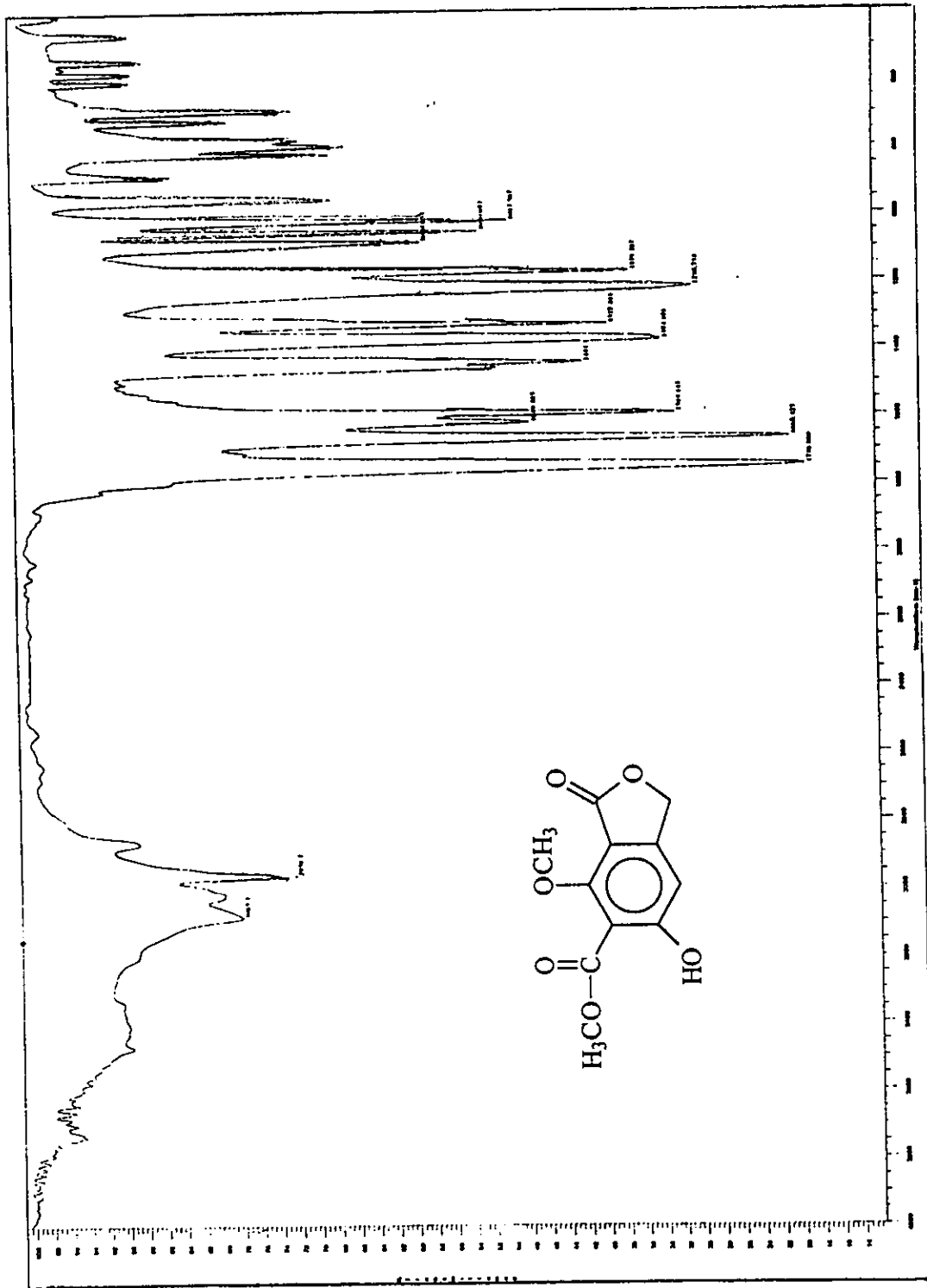


ESPECTRO 16. Espectro de Masas del 2,4-dicarbomethoxy-3-methoxy-5-(3-methoxypropyl)-1-benzenol (8c)

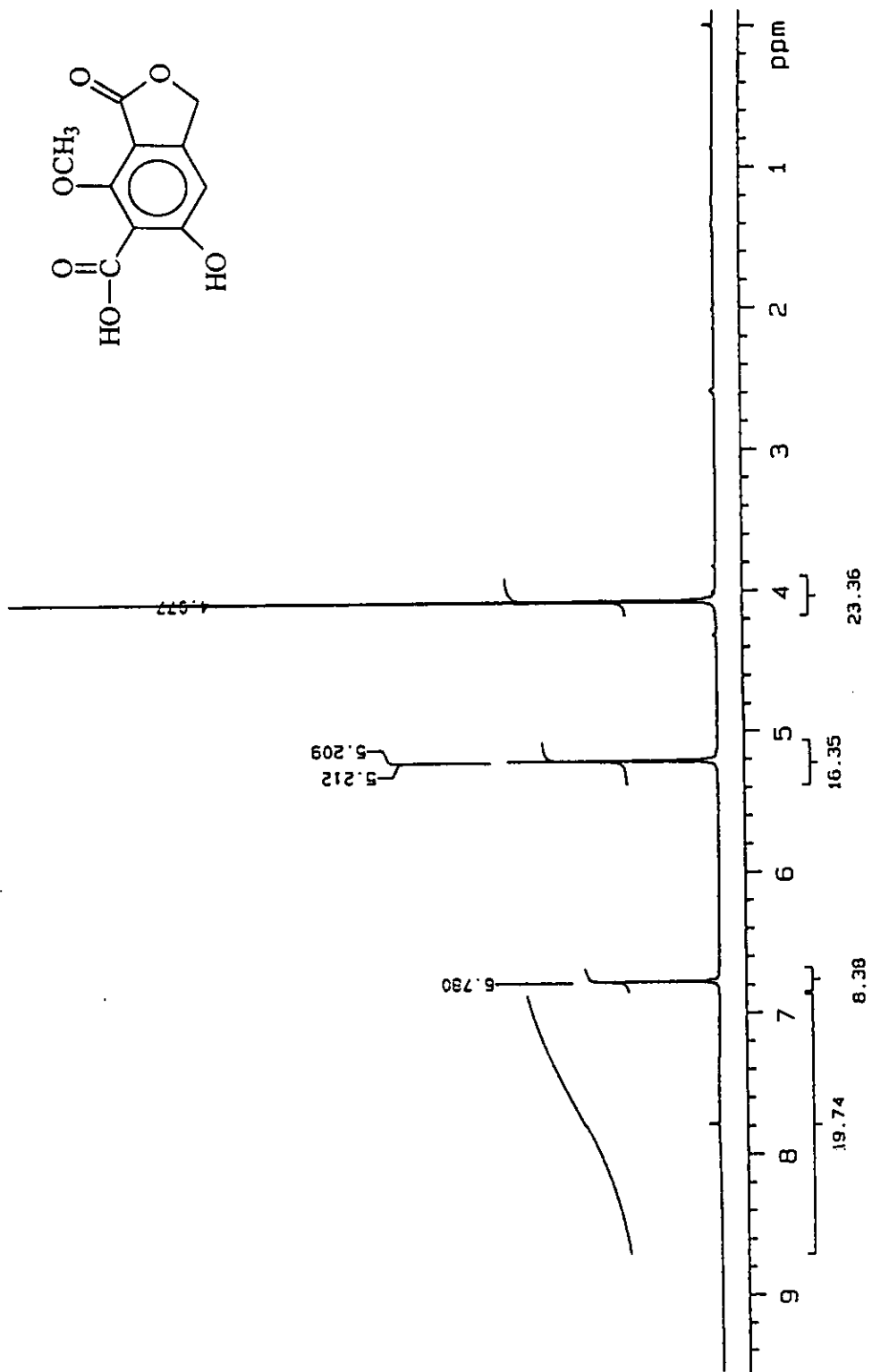
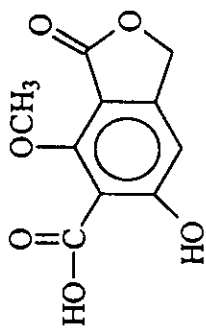


ESPECTRO 17. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 7-metoxi-6-carbometoxi -5-hidroxiflialido (d)

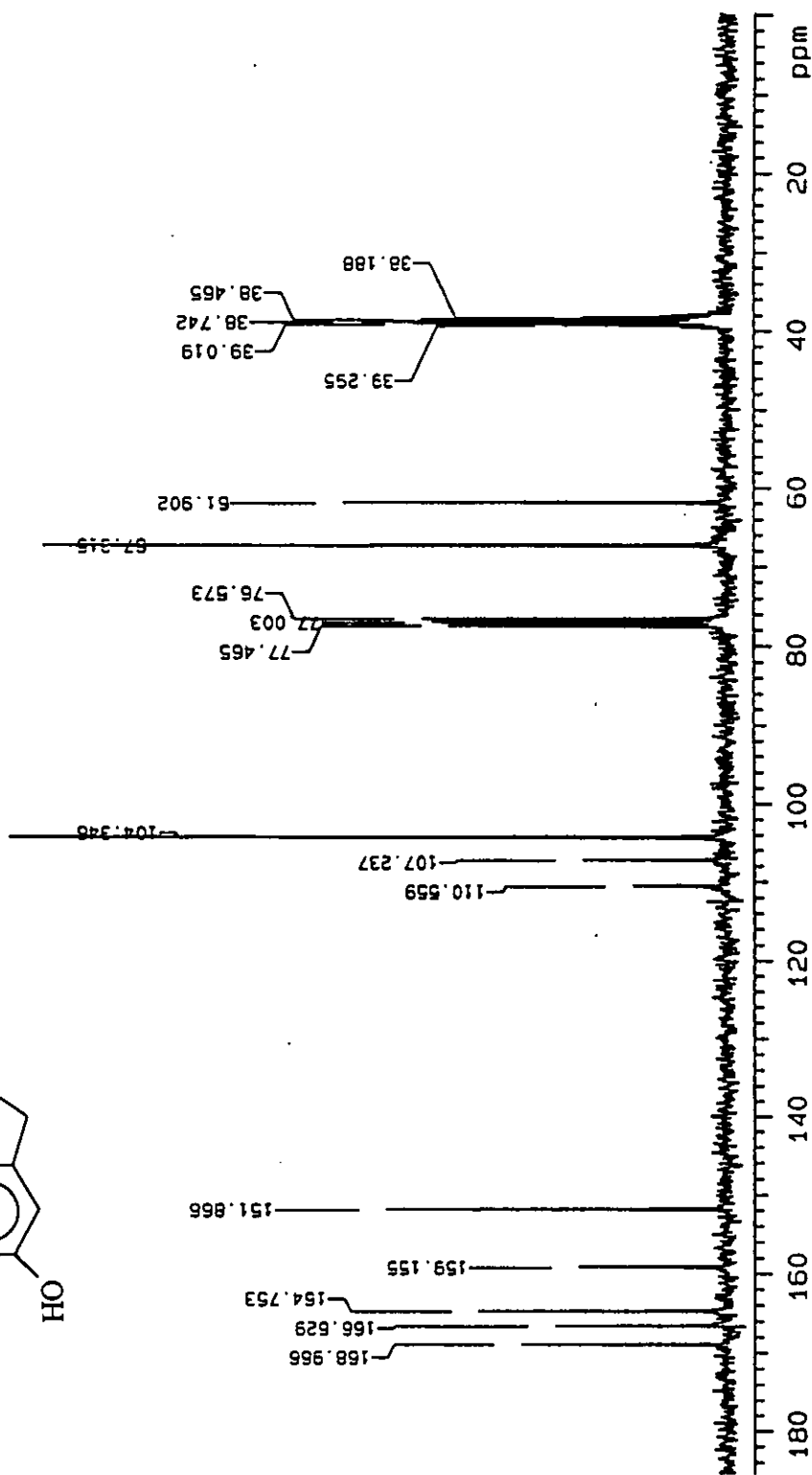
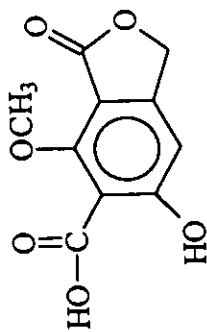




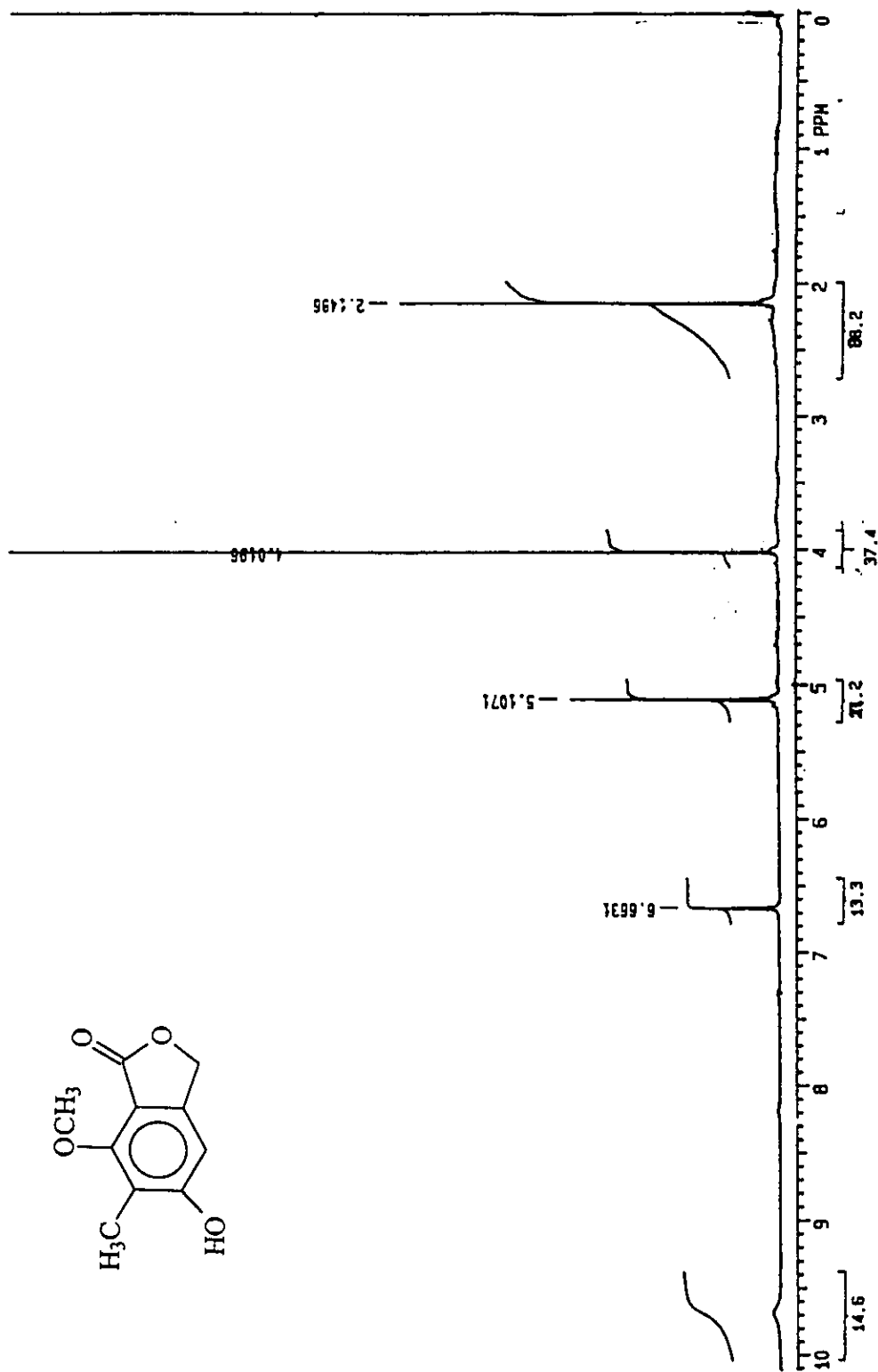
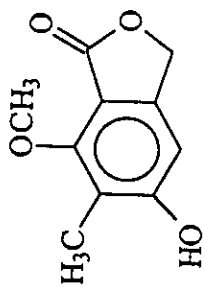
ESPECTRO 18. Espectro de IR del 7-metoxi-6-carbomethoxi-5-hidroxi-ftalido (d)



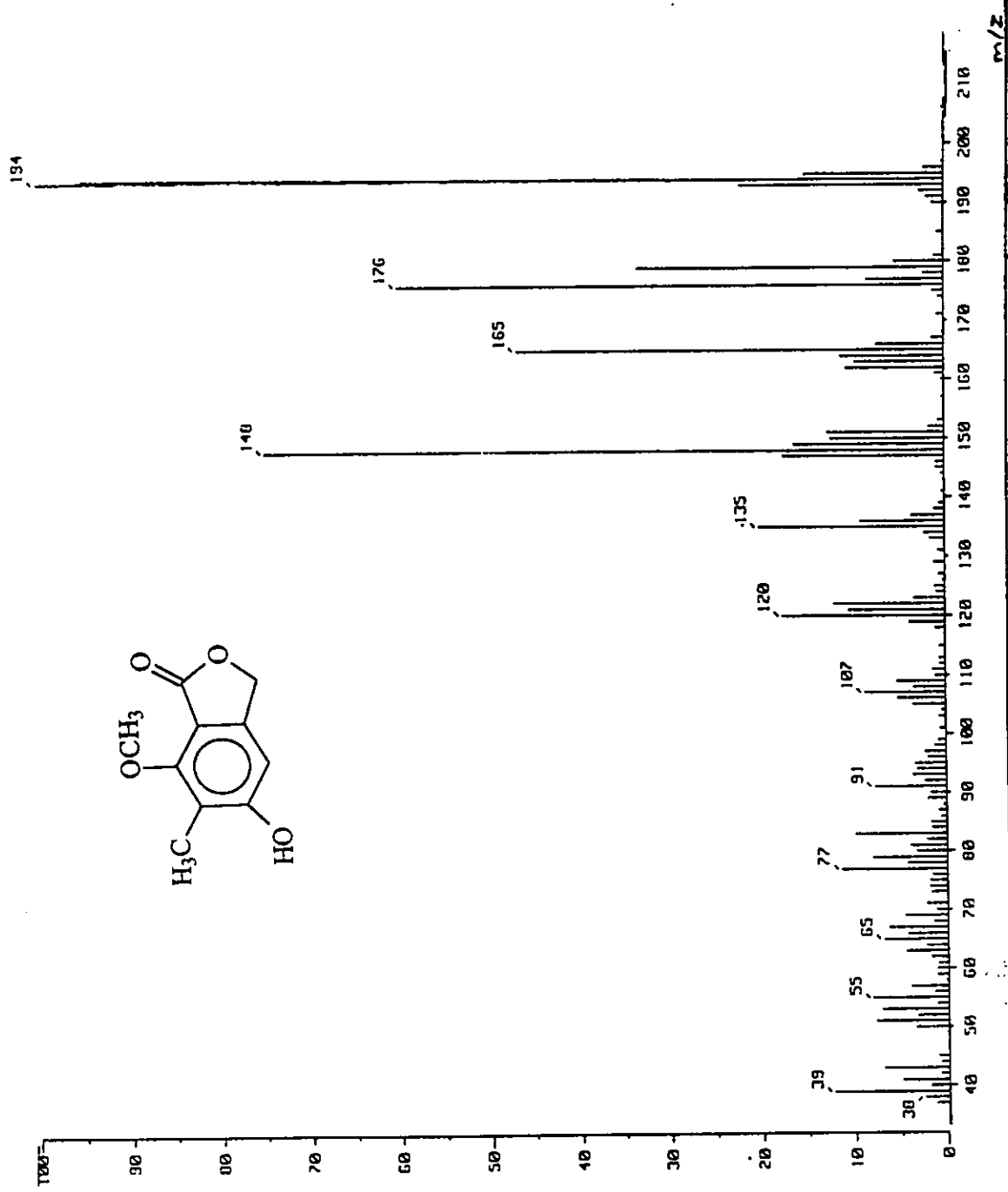
ESPECTRO 19. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 6-carboxi-5-hidroxi-7-metoxifalido (e)



ESPECTRO 20. Espectro de RMN C<sup>13</sup> del 6-carboxi-5-hidroxi-7-metoxifthalido (e)



ESPECTRO 21. Espectro de RMN H<sup>1</sup> del 5-hidroxi -6-metil-7-metoxifthalido (f)



ESPECTRO 22. Espectro de Masas del 5-hidroxi -6-metil-7-metoxifalido (f)

## REFERENCIAS

1. Young D. W. Química Orgánica de los Heterociclos. Madrid, España: Ed. Alhambra, 1981: 1-5.
2. Beyer H., Walter W. Manual de Química Orgánica. Barcelona, España: Ed. Reverte, 1987: 32-52, 351, 352, 416, 417, 493-545, 705.
3. Nowata Y., Ando K., Tamura G., et al. Journal Antibiotics. 1969: **22**: 511.
4. Harris T. M., Carney R. L. J. Am. Chem. Soc. 1967: 89: 6734.
5. Harris T. M., Murray T. P., Harris C. M., Gumulka M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974: 362.
6. Harris T. M., Murphy G. P., Poje A. J. J. Am. Chem. Org. 1976: **98**: 7733.
7. Barret G. M., Morris T. M. J. Chem. Soc. Pekin. 1980: **1**: 2272.
8. Bringmann G. Tetrahedron Lett. 1982: **23**: 2009.
9. Ahmed S.A., Bardshiri E., Simpson T. J. Tetrahedron Lett. 1988: **29**: 1595.
10. Datta A., Junjappa H. Tetrahedron Lett. 1988: **29**: 497.
11. Steitweiser A. Química Orgánica. México: Ed. Interamericana, 1985: 755-758.
12. Vogel's. Textbook of Practical Organic Chemistry. 8<sup>a</sup> edición. New York; Logman Sc. and Tech., 1989: 636-639.
13. Ye B., Qiao L., Zhang Y., Wu Y. Tetrahedron. 1994: **50**: 9061.
14. Yamada Y., Ishii T., Kimura M., Hosaka K. Tetrahedron Lett. 1981: **22**: 1353.
15. Crowley I. J. Ropport H. J. Am. Chem. Soc. 1970: **92**: 6363.

16. Covarrubias A., Maldonado L.A., Ríos E. *Synthetic Communications*. 1998: 28 (18).
17. Rios Barrios, Eduardo. Síntesis de fenoles 2,5-carbometoxi-3,5-R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>-1-bencenol y 2,4-carbometoxi-5-R<sub>1</sub>-1,3bencendiol vía adición de Michael y ciclación de Dieckmann. Tesis de Licenciatura Q.F.B. 1998.
18. Fennell D. I., Raper K. B. *Mycologia*. 1955: 47: 68.
19. Aucamp P.J., Holzapfel C.W. *J. South. African Chem. Inst.* 1968: 21: 26.
20. Birkinshaw J. H., Chaplen P., Lahoz-Oliver R. *Biochem. J.* 1957: 67: 155.
21. Fujita M. Yamada M., Nakajima S., Kawai K., Nagai M. *Chem. Pharm. Bull.* 1984: 32: 2622.
22. Achenbach H., Mühlenfeld A., Brillinger G. *U. Liebigs Ann. Chem.* 1985: 1596-1628.
23. Nozawa K., Seyea H., Nakajima S., Udagawa S., Kawai K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1987: 1735-1738.
24. Minami N., Kijima S. *Chem. Pharm. Bull.* 1979: 27: 816.
25. Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* 1960: 82: 5545.