



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE PRECURSORES PARA LA PREPARACIÓN DE ACETILENO-  
QUINONAS, MODELOS ÚTILES PARA EL ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN NO  
COVALENTE DEL TIPO  $\pi/\pi$ .

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. ELIZABETH REYES LÓPEZ.



TUTOR: Dr. GABRIEL E. CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO. 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Este proyecto de investigación se realizó en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo con recursos del proyecto 49921 del CONACyT e IN-269606, IN-203510-3 de DGAPA-UNAM.

## Agradecimientos.

- ⊕ A mis padres R. Javier Reyes C. e Irma López D. por todo el apoyo, cariño y comprensión que me dieron y siguen dando. Gracias por creer siempre en mi, respetarme y preocuparse; los quiero muchísimo.
- ⊕ A mi hermano Carlos J. Reyes L. y a mi hermana Laura Reyes L. por ayudarme en muchos momentos difíciles de mi carrera, por escucharme y por toda la confianza que depositaron en mí persona.
- ⊕ Al Dr. Gabriel E. Cuevas, por haberme aceptado en su grupo de trabajo, por la confianza que siempre me demostró y todas las enseñanzas brindadas.
- ⊕ A los miembros del jurado por sus acertadas sugerencias para la realización de esta tesis.
- ⊕ A mi amiga Tania Rojo P. por estar siempre a mi lado, escucharme y apoyarme. También a mi amiga Ma. de los ángeles Olvera, por la confianza y cariño que siempre me demostró.
- ⊕ A mis compañeros de laboratorio por estar al pendiente de mis resultados, en especial a Jorge Bernal por el valioso apoyo brindado todos aquellos días de extensa experimentación.
- ⊕ Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca otorgada para mis estudios de maestría.
- ⊕ Al posgrado en ciencias químicas por la oportunidad y apoyos que me brindo, para realizar mis estudios de posgrado.

# ÍNDICE.

I.	<b>Introducción</b> .....	6
II.	<b>Objetivos</b> .....	8
III.	<b>Marco teórico</b> .....	9
	3.1. Naturaleza de las interacciones no covalentes.....	9
	3.2. Tipos de interacciones no covalentes.....	11
	3.3. Interacciones $\pi/\pi$ .....	12
	3.4. Quinonas.....	16
	3.4.1 Perezona y su aplicación al estudio de las interacciones intramoleculares....	20
IV.	<b>Resultados y análisis de resultados</b> .....	23
V.	<b>Conclusiones</b> .....	38
VI.	<b>Metodología experimental</b> .....	39
	Síntesis de 5-bromo-3,4-dihidroxi benzaldehído <b>(2)</b> .....	40
	Síntesis de 5-bromo- 3,4-(metilendioxi)benzaldehído <b>(3)</b> .....	41
	Síntesis de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)fenol <b>(4)</b> .....	42
	Síntesis de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)anisol <b>(5)</b> .....	43
	Síntesis de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol <b>(6)</b> .....	44
	Síntesis de 3-metiloct-6-in-1-ol <b>(7)</b> .....	45

Síntesis de 3-metil-1- <i>p</i> -toluensulfoniloct-6-ino <b>(8)</b> .....	46
Síntesis de 3,7-dimetil-1- <i>p</i> -toluensulfoniloct-6-eno <b>(9)</b> .....	47
Síntesis de 1-bromo-3-metiloct-6-ino <b>(10)</b> .....	48
Síntesis de 3-metil-1-yodoct-6-ino <b>(11)</b> .....	49
Síntesis de 3-metil-6-in-1-al <b>(12)</b> .....	49
Síntesis de 1-bromo-3,7-dimetiloct-6-eno <b>(13)</b> .....	50
Síntesis de 3,7-dimetil-1-yodoct-6-eno <b>(14)</b> .....	50
Síntesis de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol deuterado <b>(15)</b> .....	51
Reacción de acoplamiento. Síntesis de 2-(1'-hidroxi-3',7'-dimetiloct-6'-nil)-5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol <b>(16)</b> ... ..	52
<b>Referencias</b> .....	53
<b>Anexo</b> .....	56



## I. INTRODUCCIÓN.

Una de las áreas que ha ocupado la atención de los químicos por mucho tiempo, es la relacionada con las interacciones no-covalentes. El primero que reconoció este tipo de interacciones fue J. D. Van der Waals y esto fue motivo para reformular la ecuación de estado para gases reales en 1873. Ya en años más recientes, se definió como química supramolecular a la encargada del estudio de las interacciones no-covalentes.<sup>1</sup> La química supramolecular, ha sido una de las áreas de la química que ha crecido más rápidamente, ya que incluye problemas tales como el reconocimiento enzima-sustrato, ensamblaje de sistemas naturales y artificiales, desarrollos moleculares, ingeniería de cristales, fenómenos de solvatación, entre otros más.<sup>2</sup>

Las interacciones no covalentes son el corazón de la química supramolecular. Entre ellas, el puente de hidrógeno es quizá el más conocido y estudiado de las interacciones que se ven involucradas en el reconocimiento molecular.<sup>3</sup> Sin embargo, se ha demostrado que otras interacciones más débiles (como CH/ $\pi$  y  $\pi/\pi$ ), son las responsables de una variedad de fenómenos de reconocimiento molecular.<sup>4</sup> El entendimiento y la evaluación de las interacciones  $\pi/\pi$ , puede llevar a una mejor comprensión de ciertos procesos conformacionales y reactividad molecular.

Un grupo de productos naturales conocidos como quinonas, juegan un papel importante en los procesos de transferencia de electrones que son fundamentales para la vida, tales como la respiración mitocondrial y la fotosíntesis. Es por ello, que el estudio de sus propiedades estructurales es de gran importancia.<sup>5</sup>



Es bien conocido que una modificación de los sustituyentes en el anillo de la quinona, impacta en su capacidad aceptora de electrones y por lo consiguiente su capacidad para mediar los procesos biológicos.<sup>6</sup> Estudios más recientes en la perezona,<sup>5</sup> demuestran que la existencia de una interacción intramolecular débil del tipo  $\pi/\pi$  entre la cadena lateral terpénica y el anillo de la quinona, controla la conformación y modula la transferencia de electrones de esta quinona cuando participa en los procesos biológicos, y demuestra que es falso el que la flexibilidad de la cadena es el único factor que participa como se había pensado.

En vista de lo anterior y debido a que en la literatura se reportan una gran cantidad de sistemas que muestran interacciones intermoleculares débiles del tipo  $\pi/\pi$  y muy pocos sistemas de interacciones intramoleculares, surge el interés de estudiar la interacción  $\pi/\pi$ , en un sistema análogo al de la perezona, con las siguientes 2 modificaciones en su cadena lateral:

1. Aumentar el número de átomos de carbono en la cadena lateral, lo cual permite manipular la tensión angular.
2. Cambiar el grupo funcional terminal, que permita modificar la intensidad de la interacción.

## **II. OBJETIVOS.**

1. Realizar la síntesis del fragmento precursor del anillo de quinona contenido en la molécula de la perezona.
2. Establecer la síntesis del fragmento análogo a la cadena lateral terpénica en la molécula de la perezona, el cual deberá contener al grupo funcional alquino o sistema acetileno.
3. Determinar si los fragmentos sintetizados serán útiles para la formación del sistema quinona–acetileno planteado.

### III. MARCO TEÓRICO.

#### *3.1. NATURALEZA DE LAS INTERACCIONES NO COVALENTES.*

Se ha demostrado que las interacciones no covalentes inter- e intramoleculares, juegan un papel importante para el entendimiento de muchas preferencias conformacionales y comportamiento reactivo de las moléculas orgánicas.<sup>3</sup> Estas fuerzas son a menudo atractivas, pero débiles, si se comparan con el enlace covalente convencional. De todas las posibles interacciones no covalentes que existen, el puente de hidrógeno es usualmente el más fuerte.<sup>7</sup> En las décadas pasadas, se han acumulado pruebas de que las interacciones tipo puente de hidrógeno, son importantes en las reacciones orgánicas y bioquímicas, y también para el reconocimiento molecular.

Las interacciones no covalentes, tienen 2 contribuciones importantes y/o fuerzas fundamentales; cada una de estas contribuciones tiene un origen físico, una magnitud y una direccionalidad diferentes, siendo éstas las siguientes:

1) Un potencial intermolecular, que tiene un componente repulsivo (que evita el colapso de las moléculas debido a que al acercarse las entidades unas a otras las repulsiones dominan). Las fuerzas repulsivas resultan del principio de exclusión de Pauli, lo cual restringe a los electrones de una molécula de penetrar en el espacio ocupado por otra molécula; esta repulsión se incrementa con el aumento de la superposición de los orbitales y siempre es desestabilizante. Sin embargo, es tan importante que las geometrías y las energías de los complejos son mayormente el resultado de que el sistema trata de minimizar esta interacción repulsiva que desestabiliza, incrementando las interacciones atractivas.

2) Un componente atractivo que a su vez, consiste de 3 contribuciones distintas:

2.1) Las interacciones electrostáticas entre las cargas, que resultan de la interacción entre los momentos multipolares eléctricos permanentes de las moléculas (es el caso de iones moleculares), dipolos (en el caso de moléculas sin centro de inversión), cuadrupolos (todas las moléculas con simetría menor a la cúbica). La interacción electrostática también es denominada interacción de Keelson.

2.2) La segunda fuente de atracción es la inducción (también denominada polarización). Esta resulta de la interacción del momento multipolar eléctrico permanente de una molécula, con el momento multipolar eléctrico inducido de otra. La condición para la formación de un complejo de transferencia de carga, requiere que uno de los dos sistemas sea un buen donador de electrones (i.e. que tenga un potencial de ionización bajo) y que el otro sea un buen aceptor de electrones (i.e. tenga una alta afinidad electrónica).

2.3) La tercera interacción atractiva es la dispersión, denominada como fuerza de dispersión de London en honor a Fritz London. Es la única atracción experimentada por átomos no polares, pero opera entre cualquier par de moléculas, sin importar su simetría. Ésta sucede cuando los electrones de una molécula adquieren momentáneamente una distribución no uniforme y provocan que en una molécula vecina se forme momentáneamente un dipolo inducido. Estas fuerzas de dispersión son importantes en los sistemas aromáticos, porque la polarizabilidad de estas moléculas orgánicas es grande, debido a que los electrones se pueden desplazar en el conjunto de los orbitales  $\pi$  deslocalizados. Además, dado que los

anillos aromáticos son planos, se pueden empaquetar muy bien por lo que las fuerzas que se crean entre ellos son relativamente elevadas.

### 3.2 TIPOS DE INTERACCIONES NO COVALENTES.

El conjunto de fuerzas que se establecen entre moléculas o átomos, y que no pueden considerarse como enlaces covalentes o enlaces puramente iónicos, se conocen colectivamente como fuerzas de van der Waals. Pueden ser tanto atractivas como repulsivas. Un resumen de las diferentes fuerzas de carácter electrostático que actúan sobre moléculas o iones se presentan a continuación (Tabla 1): <sup>1</sup>

**Tabla 1.** Fuerzas de carácter electrostático.

<b>Interacción.</b>	<b>Naturaleza.</b>	<b>Carácter.</b>	<b>Dependencia de la distancia.</b>	<b>Energía (kj mol<sup>-1</sup>)</b>	<b>Ejemplo.</b>
Iónica.	Entre iones o grupos cargados	Atracción. Repulsión (1).	$1/r$	100-350	NaCl.
Ion-dipolo.	Entre iones y moléculas polares.	Atracción. Repulsión (2).	$1/r^2 - 1/r^4$	50 – 200	[Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup>
Dipolo –dipolo.		Atracción. Repulsión (2).	$1/r^3 - 1/r^6$	4 – 120	1. Puente de hidrogeno. <sup>7</sup> 2. Entre grupos carbonilo.
Ion – dipolo inducido. <sup>8</sup>	Entre cationes e hidrocarburos insaturados	Atracción.	$1/r^6$	5 – 80	[Fe(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]
Fuerzas de dispersión de London.	Dipolo –dipolo inducido.	Atracción.	$1/r^6$	9	CH - π
	Dipolo instantáneo – dipolo inducido. <sup>9</sup>	Atracción.	$1/r^6$	0 – 50	π - π
Repulsión de van der Waals.		Repulsión	$1/r^{12}$		

(1): Su naturaleza depende de la carga. (2): su naturaleza depende de la orientación del dipolo

El estudio y entendimiento de estas interacciones no covalentes es de vital importancia en la química moderna, ya que son consideradas como la piedra angular de la química supramolecular, ciencia de los materiales y bioquímica.<sup>10</sup> A menudo, varios tipos de interacciones no covalentes operan simultáneamente; por ejemplo, la droga anti-Alzheimer conocida con el nombre de Aricept, actúa mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$ , OH- $\pi$  y catión- $\pi$ .<sup>11</sup>

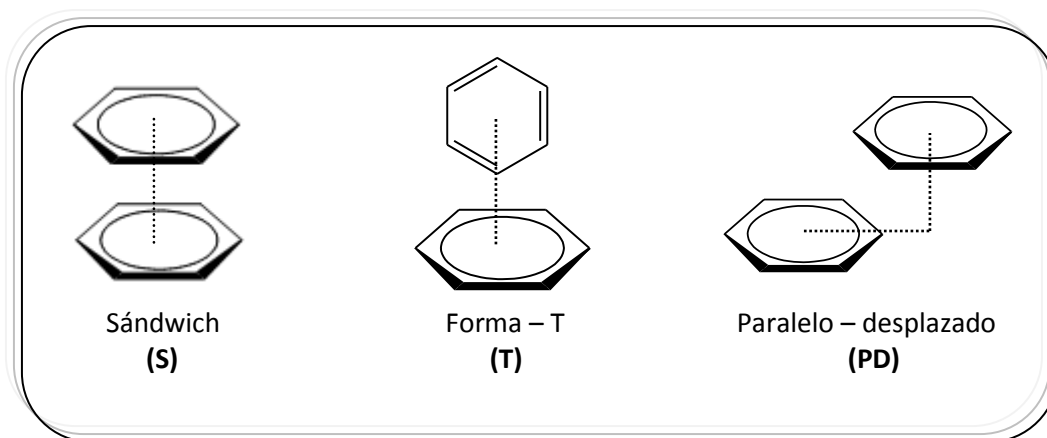
### 3.3. INTERACCIONES $\pi$ - $\pi$ .

Cuando se involucran grupos orgánicos insaturados en una interacción no covalente, se usa el término general de interacción  $\pi$ - $\pi$ .<sup>12</sup> Las interacciones  $\pi$ - $\pi$  son de vital importancia para entender los sistemas químicos y bioquímicos,<sup>11</sup> ya que las estructuras del DNA, RNA y proteínas se estabilizan por medio de este tipo de interacciones, y se estima que aproximadamente un 60% de la parte aromática de una proteína participa en esta interacción.<sup>13</sup> Adicionalmente, las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , también se encuentra en cristales de moléculas orgánicas y semiconductores.<sup>14</sup>

Con la finalidad de entender mejor las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , se han realizado varios estudios teóricos acerca del dímero del benceno.<sup>2, 12</sup> En estos se concluye que los orbitales  $\pi$  no se traslapan como es el caso de un enlace covalente. Este prototipo del dímero del benceno es considerado hasta el momento como un complejo típico de van der Waals, en el cual la interacción de dispersión de largo alcance (domina la dependencia  $R^{-6}$  de la energía de interacción) juega el papel más importante.

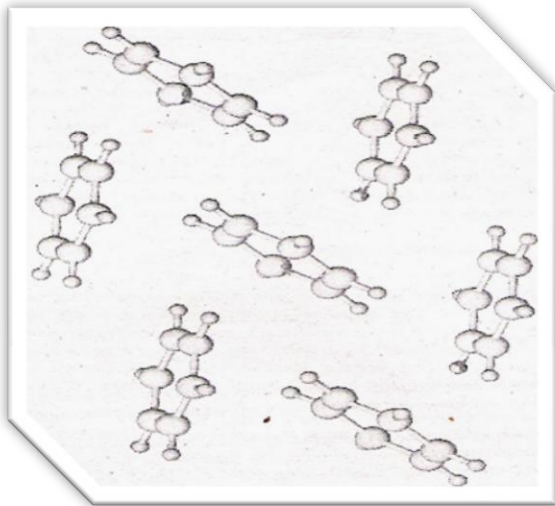
En contraste, muchos otros estudios proponen 3 configuraciones para el estudio del dímero de benceno (Figura 1). La configuración en sándwich (S), en donde se tiene una molécula de

benceno sobre otra; la configuración en forma de T (T), en donde una molécula de benceno apunta verticalmente hacia el centro de otra molécula de benceno, y por último la configuración paralela-desplazada (PD), la cual se caracteriza por tener ambas moléculas de benceno en la forma de sándwich pero con un ligero desplazamiento paralelo una sobre la otra.



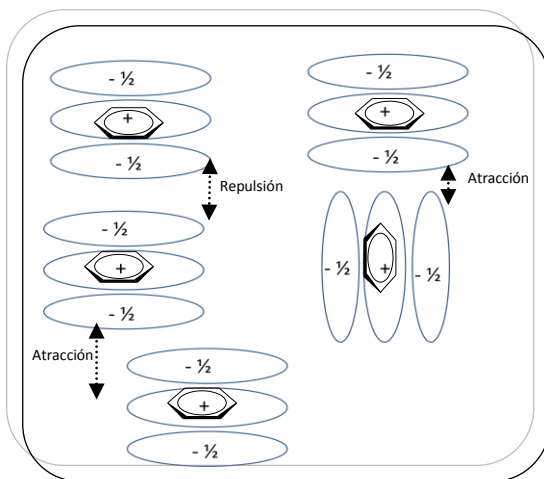
**Figura 1.** Configuraciones estudiadas del dímero del benceno.

Estos estudios concluyen que la configuración en sándwich es la que tiene el máximo traslape y al parecer es la más favorable por tener la energía de dispersión máxima, pero esta configuración es muy poco observada en sistemas que contienen anillos aromáticos, mientras que las configuraciones PD y T son las observadas en las estructuras cristalinas de compuestos aromáticos pequeños.<sup>1</sup> La configuración "PD" es la responsable de la sensación de deslizamiento en el grafito; una interacción similar entre los anillos aromáticos de las bases nitrogenadas contribuye a estabilizar la doble hélice del DNA. La configuración "T" es la responsable del empaquetamiento cristalino de muchos hidrocarburos aromáticos pequeños, entre ellos el benceno (Figura 2).



**Figura 2.** Estructura cristalina del benceno (- 15°C).

Jeremy Sanders y Chris Hunter de la Universidad de Cambridge y Sheffield, UK, propusieron un modelo simple basado en la competencia electrostática y fuerzas de van der Waals (Figura 3), con la finalidad de explicar la variedad de estructuras cristalinas observadas en la interacción  $\pi$ - $\pi$ , y predecir cuantitativamente las energías de interacción.<sup>16</sup>



**Figura 3.** Modelo entre la interacción de dos sistemas  $\pi$ - $\pi$ , en conformación de sándwich.

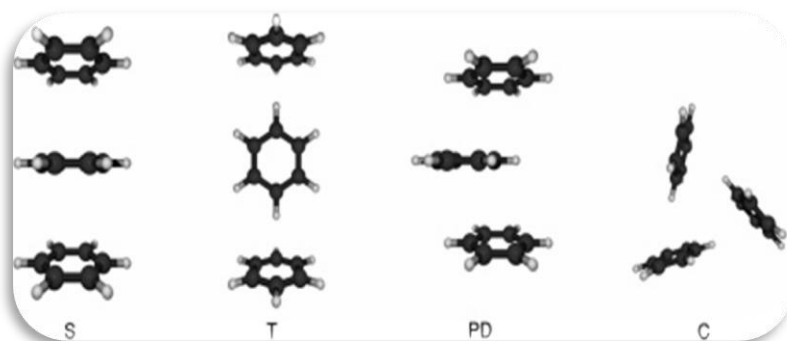
Como consecuencia de estos resultados, se generó un gran interés en el estudio teórico del dímero del benceno. Sinnokrot y Sherrill,<sup>2</sup> estudiaron la interacción en el dímero del benceno en sus 3 configuraciones a distintos niveles de teoría, obteniendo que la configuración PD es la más estable, seguida de la configuración en T y por último la configuración en Sándwich, (Tabla 2).



**Tabla 2.** Energías de interacción (kcal/mol) para el dímero de benceno.

Método	base	S	T	PD
MP2	aug-cc-pVDZ	-2.83	-3.00	-4.12
	aug-cc-pVTZ	-3.25	-3.44	-4.65
	aug-cc-pVQZ	-3.35	-3.48	-4.73
CCSD(T)	aug-cc-pVDZ	-1.33	-2.24	-2.22
estd CCSD(T)/aug-cc-pVQZ		-1.70	-2.61	-2.63
estd CBS CCSD(T)		-1.81	-2.74	-2.78

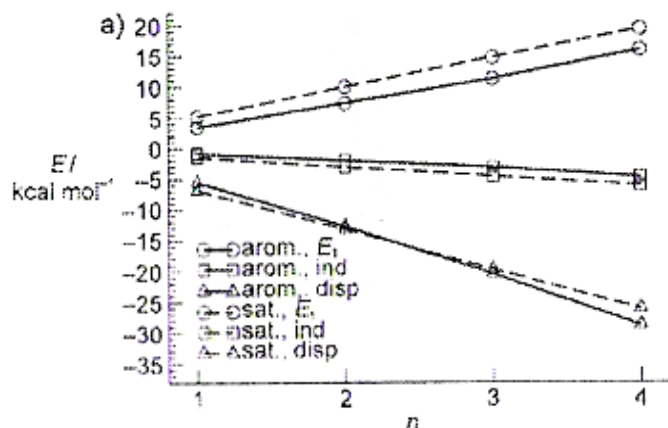
También estudiaron al trímero de benceno en sus 4 configuraciones (donde C corresponde a la configuración cíclica), obteniendo resultados satisfactorios para lo observado experimentalmente (Figura 4, Tabla 3).

**Figura 4.** Prototipos de configuraciones para el trímero de benceno.**Tabla 3.** Energías totales para el dímero y trímero de benceno al mismo nivel de teoría CCSD(T)/cc-p-VDZ (kcal/mol).

	S	PD	T	C
E dímero	-0.43	-0.86	-1.60	-1.54
E trímero	-0.90	-1.84	-3.14	-4.62

Por otra parte, los estudios de compuestos aromáticos policíclicos, muestran que la importancia de la interacción  $\pi$ - $\pi$ , incrementa con el número de anillos aromáticos fusionados y que el factor dominante de la misma es la componente de dispersión.<sup>12</sup> El término electrostático actúa en dirección opuesta y favorece mayoritariamente a policíclicos saturados (Figura 5).

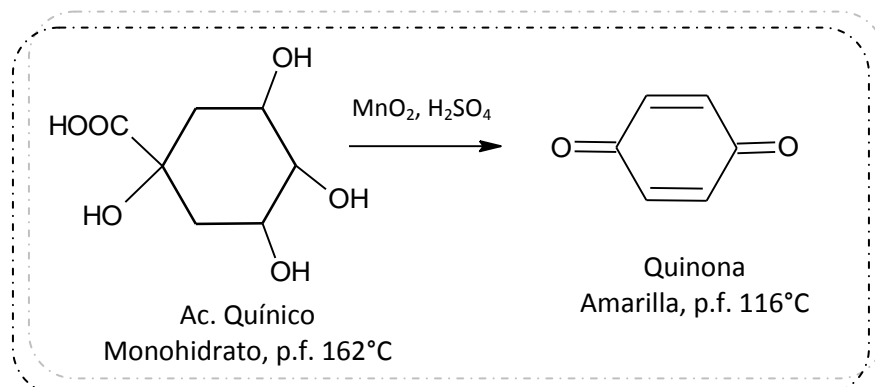
El Dr. S. Grimme también separó la componente de dispersión del enlace y concluyó que la correlación no local entre los electrones  $\pi$ , a distancias cortas es la responsable del efecto PSE ( $\pi$ - $\pi$  Stacking effect).



**Figura 5.** Contribuciones para las energías de interacción de policiclos aromáticos.

### 3.4 QUINONAS.

El nombre genérico de quinona deriva del hecho de que el primero y más común miembro de la serie, la *p*-benzoquinona, fue descubierto en el laboratorio de Liebig como producto de la oxidación del ácido quínico con dióxido de manganeso y ácido sulfúrico.<sup>17</sup> La transformación del ácido quínico en quinona se produce mediante deshidratación, descarboxilación y oxidación (Esquema 1). El producto amarillo que resulta de la oxidación es una dicetona cíclica no saturada que originalmente se denominó "quinonilo", nombre que después se cambió por el de quinona.

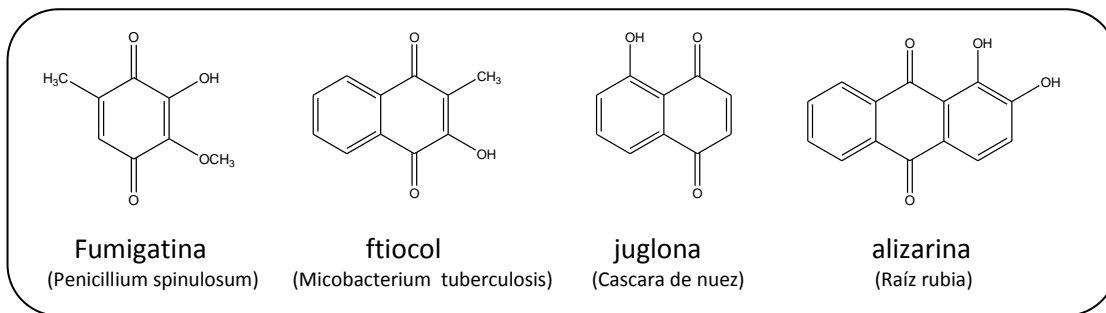


**Esquema 1.**

Existen dos tipos de quinonas, *orto* y *para*. Una de las características más notables de las quinonas es su color; por regla general, la mayoría de las *para*-quinonas son amarillas, mientras que las *orto*-quinonas son anaranjadas o rojas. Espolvoreando algunos cristales de una quinona en la superficie de una solución acuosa de un álcali diluido o sobre 1 ó 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se observan fenómenos cromáticos que son útiles para identificar y caracterizar específicamente ciertos miembros del grupo. Las hidroxiquinonas forman sales alcalinas de color intenso, y otras muchas, sobre todo aquellas que no tiene sustituyentes en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  con respecto a uno de los grupos carbonilo, son muy sensibles a los álcalis y dan reacciones coloridas muy específicas.

A pesar de que las quinonas derivan de los hidrocarburos aromáticos y se obtienen muy fácilmente a partir de los difenoles, transformándose en ellos con igual facilidad, carecen de un carácter aromático marcado. Más bien, se asemejan a las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturadas de cadena abierta, participando con facilidad en diversas reacciones de adición.<sup>17</sup>

Muchas quinonas son encontradas en la naturaleza, especialmente las hidroxiquinonas. Algunos ejemplos son los antibióticos fumigatina y fticol, así como varios pigmentos naturales que también contienen estructuras de quinonas (Figura 6).<sup>18</sup>

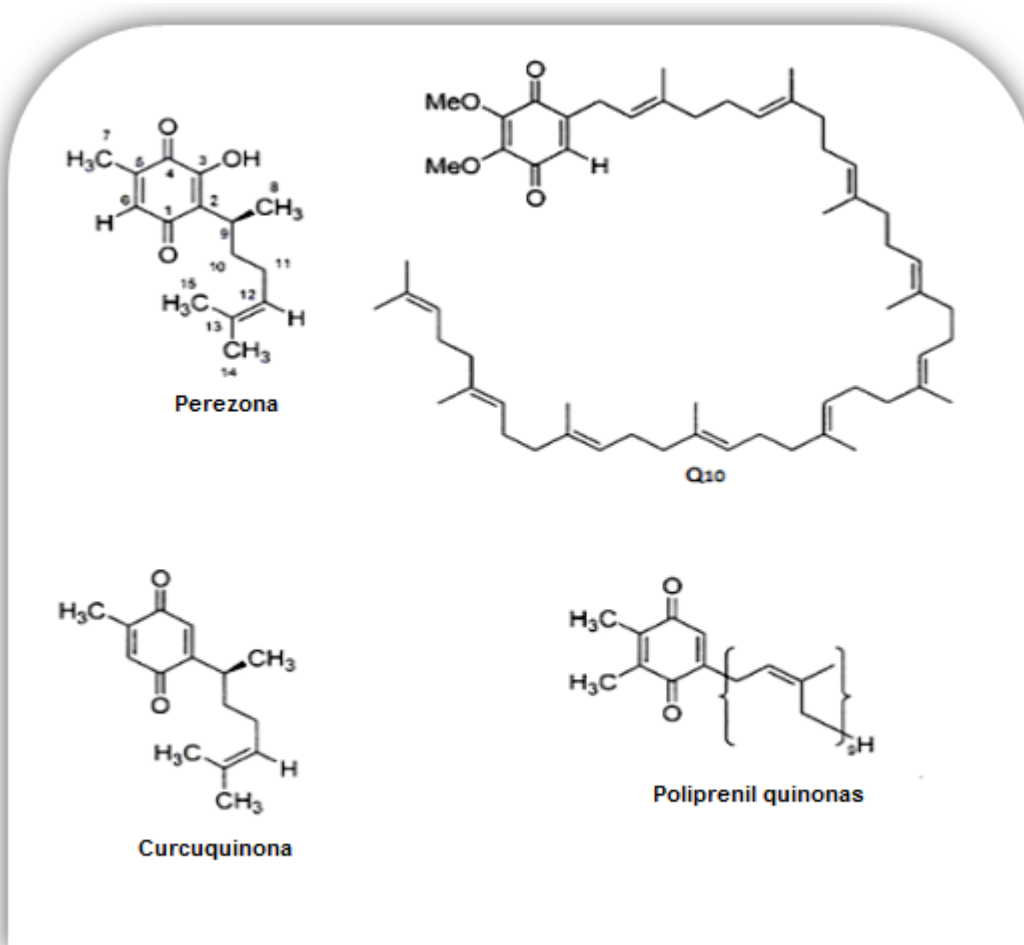


**Figura 6.** Algunas hidroquinonas de origen natural.

Por otro lado, los procesos de transferencia de electrones son una parte fundamental de la vida, ya que éstos participan en muchas reacciones metabólicas donde la conservación de la energía es esencial.

Las quinonas juegan un papel importante en este tipo de reacciones, particularmente en los procesos redox como son la respiración mitocondrial<sup>19</sup> y la fotosíntesis.<sup>20</sup> A partir de la observación que las quinonas participan activamente en los procesos de transferencia de electrones, surgió el interés de estudiar sus propiedades estructurales.<sup>21</sup>

Es bien conocido que una modificación en el patrón directo de sustitución del anillo de la quinona, impacta en su capacidad de aceptar electrones y, por consiguiente, en su capacidad de mediar los procesos biológicos.<sup>22</sup> Existen varias quinonas de procedencia natural, con cadenas alifáticas como sustituyentes, las cuales a su vez tienen dobles enlaces en posiciones remotas; ejemplos de estos compuestos incluyen a la perezona y a las ubiquinonas (Figura 7).



**Figura 7.** Algunas quinonas relevantes, sustituidas con grupos insaturados.

Yu et al.,<sup>23</sup> estudiaron el efecto de la cadena lateral en la capacidad de transferencia de electrones de la ubiquinona y algunos de sus derivados; ellos reportan que la capacidad de aceptar electrones es máxima cuando la cadena tiene por lo menos 6 átomos de carbono y decrece con el aumento de insaturaciones. Estos autores describieron que la flexibilidad de la cadena es importante para la transferencia de electrones; sin embargo, no es claro si la longitud de la cadena y su flexibilidad son los únicos factores envueltos en la actividad redox de estas moléculas.

Adicionalmente, otros autores propusieron que la cadena con el grupo metilo y el resto de la unidad isoprénica, la cual incluye al doble enlace carbono-carbono, eran los responsables del incremento en la afinidad de la ubiquinona Q<sub>2</sub> hacia el sitio de reconocimiento,<sup>24</sup> surgiendo así la propuesta de que las moléculas podrían adoptar una conformación plegada.<sup>25</sup>

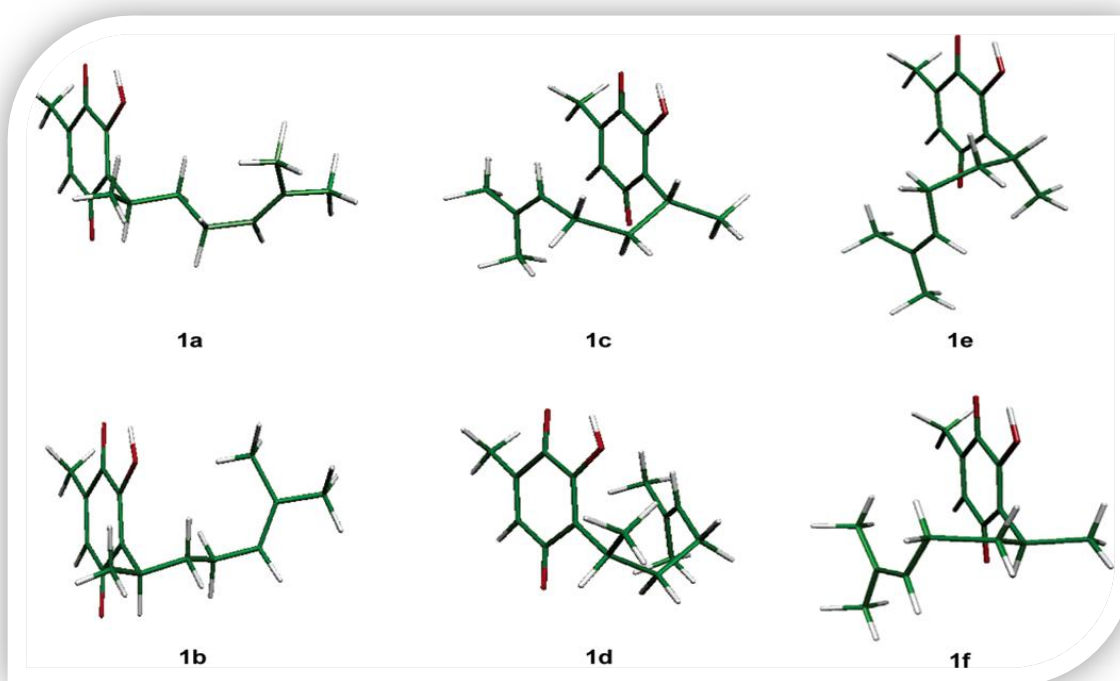
### 3.4.1. PEREZONA Y SU APLICACIÓN AL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES INTRAMOLECULARES.

La perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] es una quinona natural, aislada por primera vez en 1850 por el Dr. Leopoldo Rio de la Loza de las raíces de *Perezia cuernavacana*, una planta usada tradicionalmente en México como agente antiparasitario.<sup>26</sup> En 1965, fue determinada la estructura correcta de la perezona<sup>27</sup> y ésta ha sido objeto de numerosos estudios.<sup>28-32</sup>

La perezona (Figura 7) es un excelente modelo para estudiar la interacción intramolecular  $\pi$ - $\pi$  entre una olefina donadora rica en electrones y una quinona deficiente en electrones.

En el 2007, Roura, et al,<sup>5</sup> se dieron a la tarea de estudiar el efecto de la cadena lateral en las propiedades redox y preferencia conformacional de la perezona.

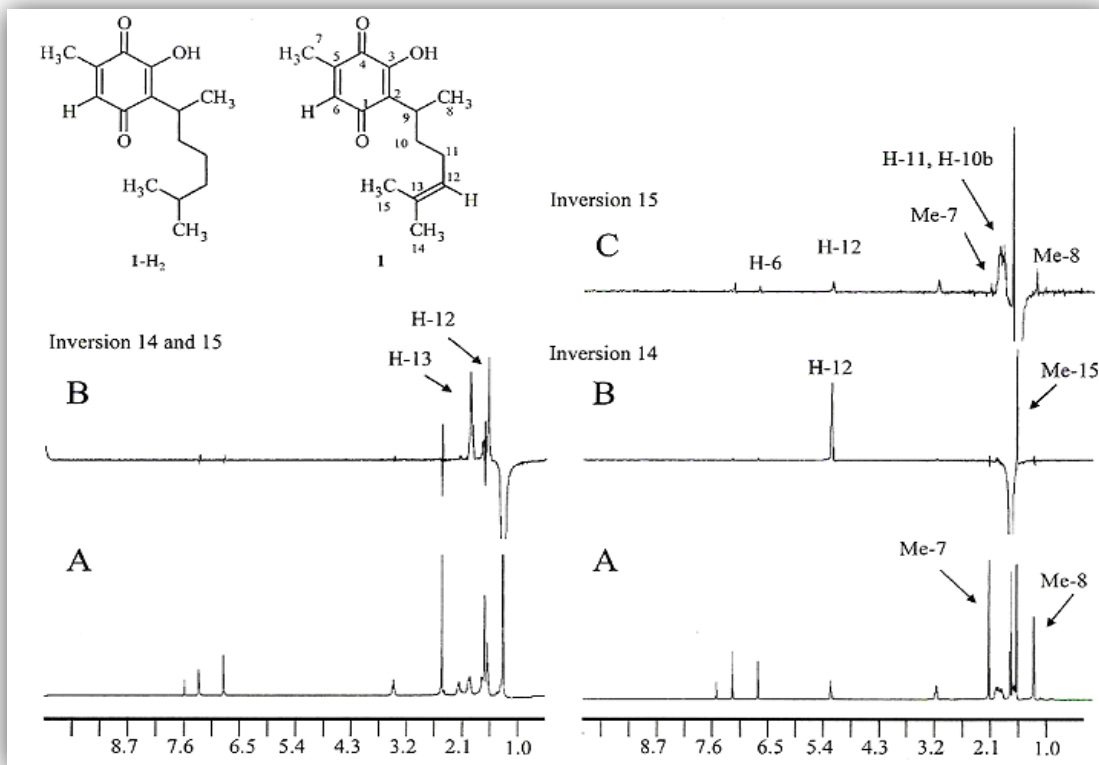
Sus estudios concluyeron que no solamente era importante la flexibilidad de la cadena en las propiedades redox de la molécula como se había propuesto;<sup>23</sup> también demostraron mediante cálculos teóricos (Figura 8, Tabla 4), resonancia magnética nuclear (Figura 9) y voltamperometría cíclica, que la interacción  $\pi$ - $\pi$  entre la quinona y el grupo isopropilo era realmente el origen de las propiedades electroquímicas, reactivas y conformacionales de la quinona.



**Figura 8.** Confórmeros de perezona optimizados a un nivel de teoría MP2/6-31G(d,p).

**Tabla 4.** Energías relativas (kcal/mol) de los confórmeros de perezona.

	1a	1b	1c	1d	1e	1f
MP2/6-31G(d,p)	0.00	-1.87	-3.71	-0.61	1.44	-4.12
HF/6-31G(d,p)	0.00	0.29	3.94	6.81	5.90	2.63
MP2/6-31++G(d,p)	0.00	-2.24	-5.37	-1.90	1.34	-5.60
HF/6-31++G(d,p)	0.00	0.51	4.86	7.81	6.68	3.55



**Figura 9.** Efecto NOE en la perezona (derecha) y su análogo hidrogenado (izq).

Los resultados de los estudios descritos anteriormente representan una contribución importante, ya que dan las bases para estudiar compuestos con conformeros similares, que pueden participar en procesos de cicloadición, como es el caso de la reacción de Diels–Alder. Desde el punto de vista biológico, muestran que dependiendo del tipo de conformero en que se encuentra la perezona, se dá el reconocimiento molecular en los procesos de transferencias de electrones por un sistema enzimático. Por último, a partir de la contribución al estudio de las interacciones débiles en el sistema de la perezona, surgió la idea que sustenta esta tesis.



#### IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

A partir de que se demostró que en la perezona existía una interacción intramolecular del tipo  $\pi$ - $\pi$  entre una olefina donadora rica en electrones y una quinona deficiente en electrones, surgió el interés de sintetizar sistemas análogos que permitan estudiar la interacción  $\pi$ - $\pi$ , los cuales se presentan en la Figura 10.

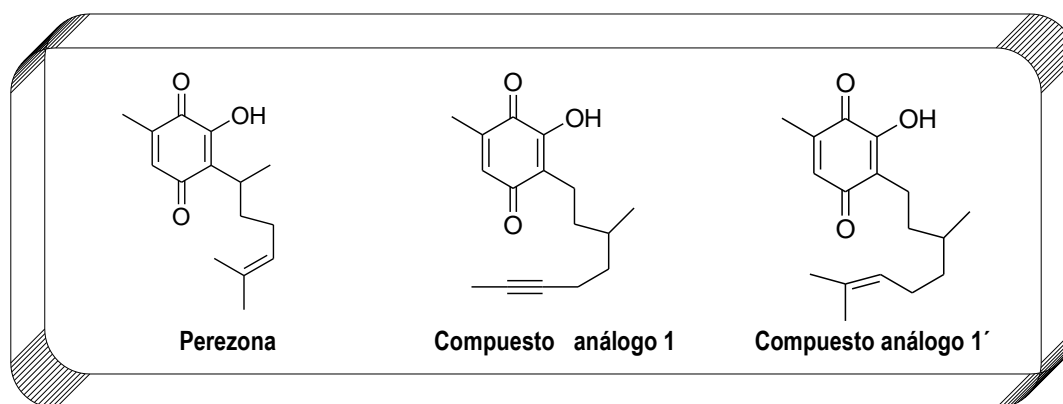
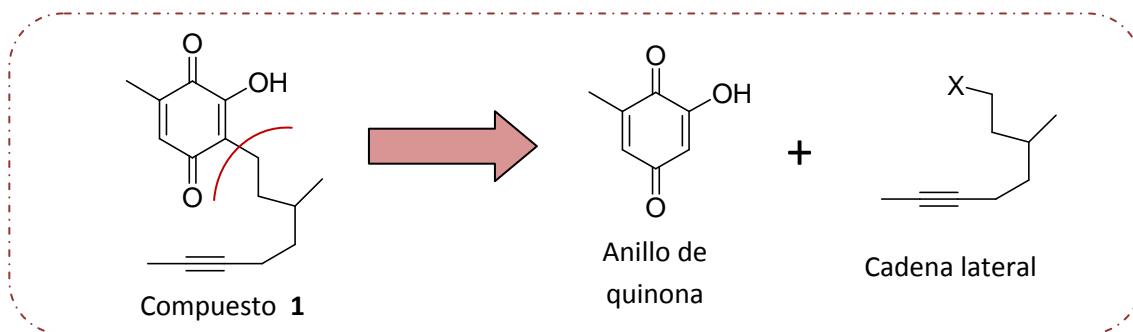


Figura 10.

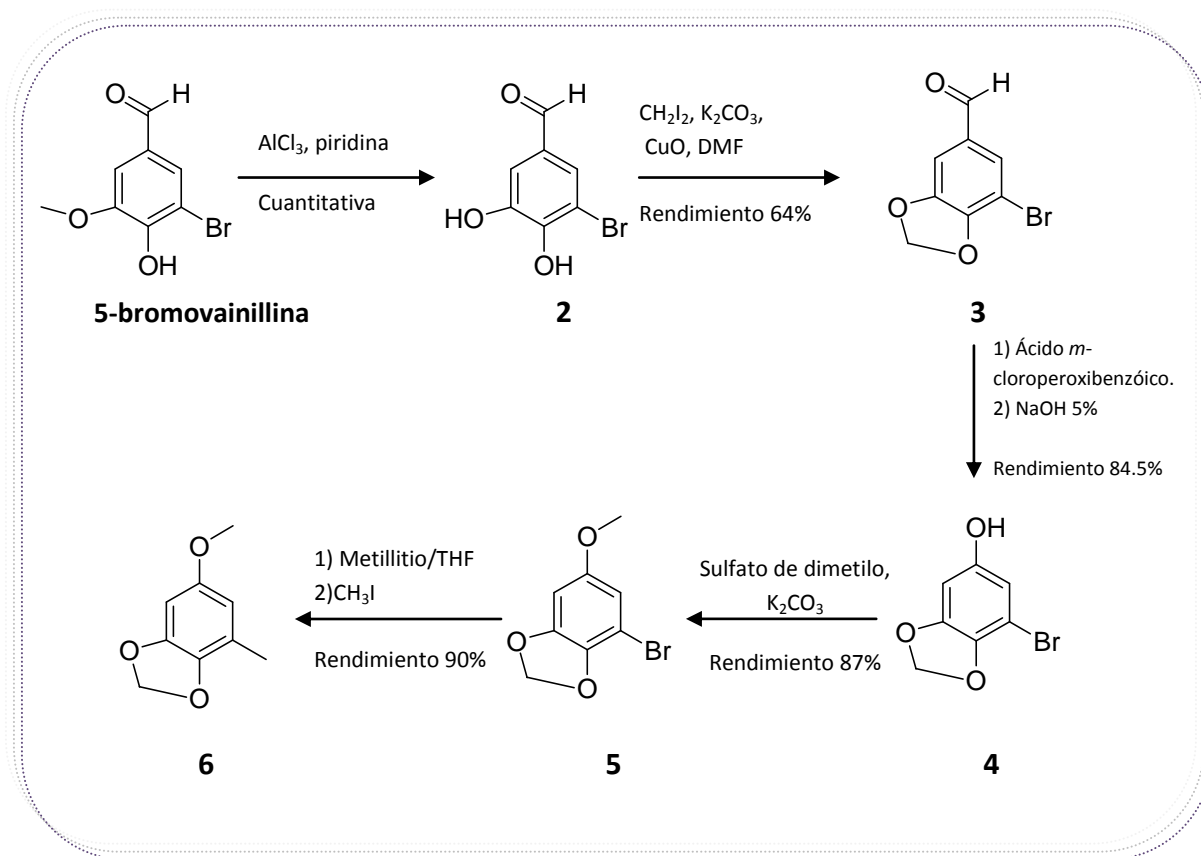
Nótese que el anillo de la quinona se mantiene intacto y que el cambio radica en la cadena lateral, esto es debido a que ya se conoce que un cambio directo en el anillo de la quinona modifica la capacidad redox de la molécula.<sup>22</sup> Sin embargo, se ha puesto poca atención al cambio en las propiedades redox provenientes de una modificación en la cadena lateral; siendo esta la importancia sintética de las moléculas propuestas.

Con la finalidad de efectuar la síntesis de las moléculas **1** y **1'**, se propuso dividir los sistemas en dos fragmentos: 1. Anillo de quinona, y 2. Cadena lateral, como se muestra en el Esquema 2; donde X, en la cadena lateral, puede ser cualquier grupo saliente.



Esquema 2.

La ruta sintética utilizada para la obtención del fragmento correspondiente al anillo de quinona se ilustra en el Esquema 3:



Esquema 3. Esquema general de síntesis para el anillo de quinona.

Se inició con la desmetilación de la 5-bromovainillina bajo las condiciones descritas por Lange,<sup>33</sup> utilizando tricloruro de aluminio y piridina, obteniendo cuantitativamente y sin

necesidad de purificación un polvo color amarillo, sensible a la luz, soluble en acetona y con aroma a vainilla.

Las espectroscopias de RMN-<sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C muestran claramente que el compuesto obtenido corresponde a la molécula **2**, ya que se observan las señales de cada uno de sus protones y carbonos (ver espectros en el apartado anexo a esta tesis); asimismo la espectrometría de masas corroboró esta información, ya que se observa el ión molecular calculado de  $m/z$  216 (77%) y su contribución isotópica de  $m/z$  218(75%), el pico base es el fragmento de  $m/z$  217 (100%), el cual corresponde a la pérdida del protón del grupo aldehído, seguido en intensidad por el pico de  $m/z$  215 (96%), que es el correspondiente a su contribución isotópica.

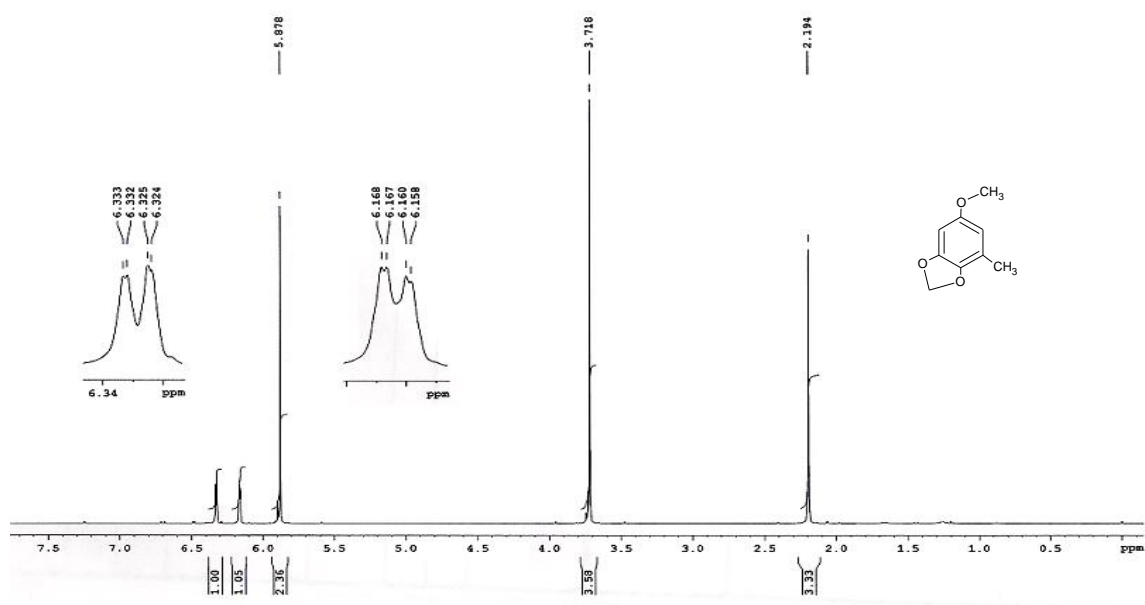
Posteriormente, con la finalidad de proteger los 2 grupos hidroxilo, se trató el compuesto **2** con diyodometano y carbonato de potasio, utilizando como catalizador CuO;<sup>34</sup> el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose un producto cristalino de color amarillo claro, soluble en cloroformo y con un rendimiento de 64%, el cual se caracterizó por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y EM, como el compuesto 5-bromo- 3,4-(metilendioxi)benzaldehído (**3**), mejorando con esta técnica lo reportado por Conforth.<sup>34</sup>

Una posterior oxidación de Baeyer–Villiger de **3**,<sup>36, 37</sup> nos llevó a la obtención del compuesto **4** como cristales color café claro, solubles en cloroformo, en un rendimiento del 84%. Los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, muestran la desaparición de las señales del protón y carbono correspondientes al grupo funcional aldehído de la materia prima **3**, y la aparición de la señal del protón fenólico y el carbono base de oxígeno del producto esperado **4**, así mismo la espectrometría de masas muestra el ión molecular y su

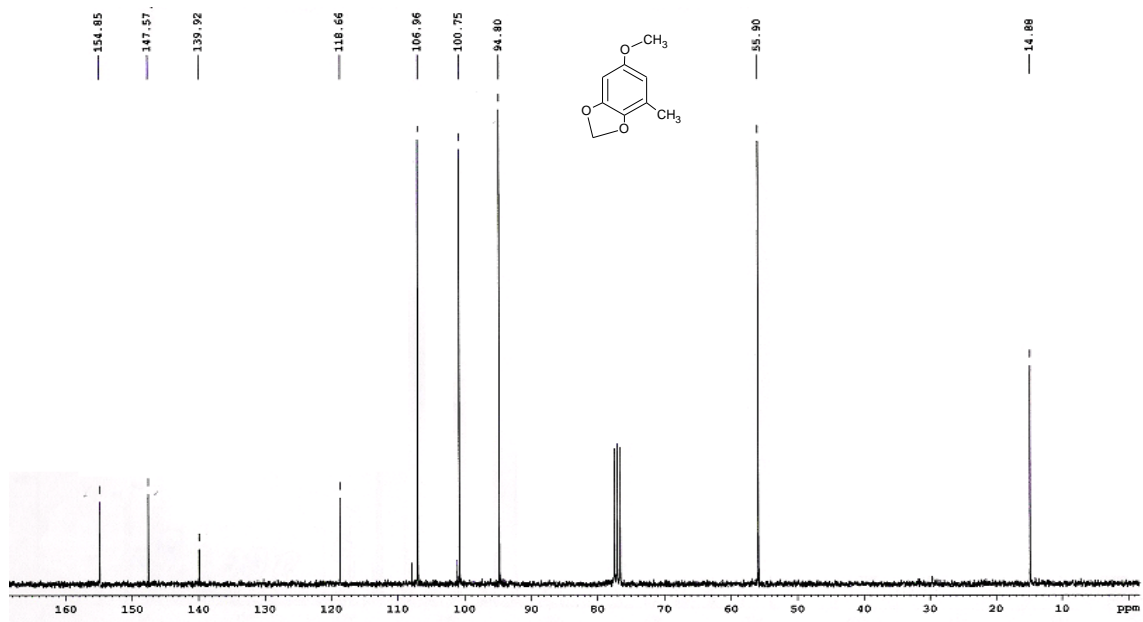
contribución isotópica  $m/z$  216 (100%) y  $m/z$  218 (99%), respectivamente, comprobando de esta forma la obtención del compuesto 5-bromo-3,4-(metilendioxi)fenol (**4**).

La metilación de **4**, con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio en acetona anhidra, dio el producto 5-bromo-3,4-(metilendioxi)anisol (**5**),<sup>36</sup> en un rendimiento del 87%, siendo éste cristales color amarillo claro los cuales fueron caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EM.

Para finalizar la síntesis del fragmento que corresponde al precursor del anillo de la quinona, se hizo reaccionar **5** con una solución de metilitio 1.6 M en éter etílico anhidro bajo atmósfera de argón, con la finalidad de formar el anión en la posición 5 del anillo aromático, y su posterior tratamiento con yodometano, obteniéndose satisfactoriamente de esta forma el compuesto 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol (**6**), con un rendimiento del 90% (Figuras 11 y 12).

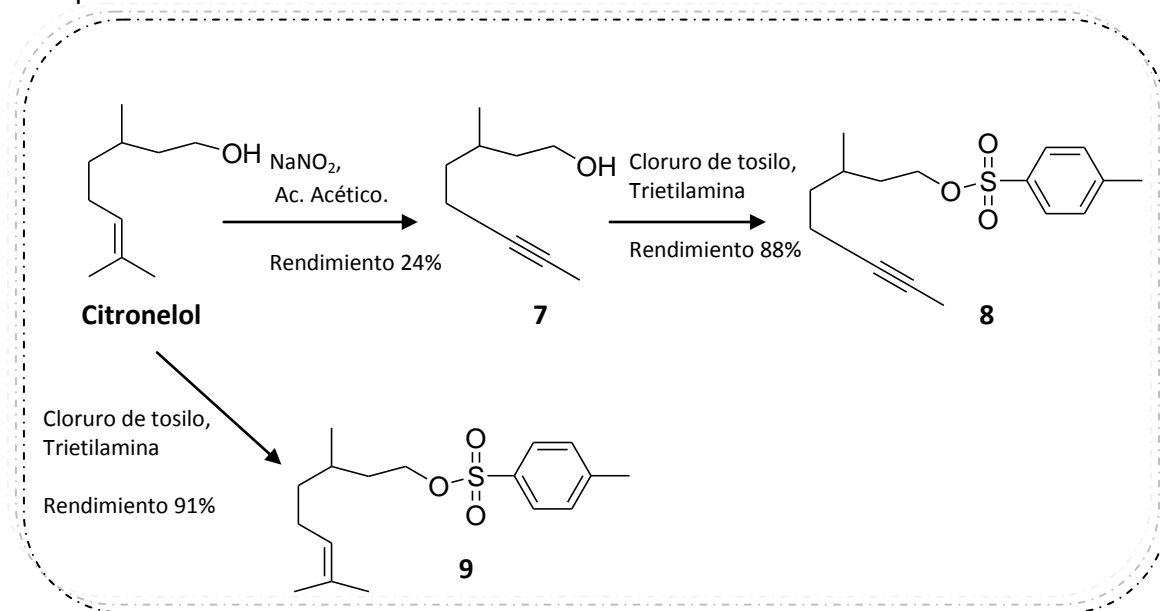


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300MHz, del compuesto **6**.



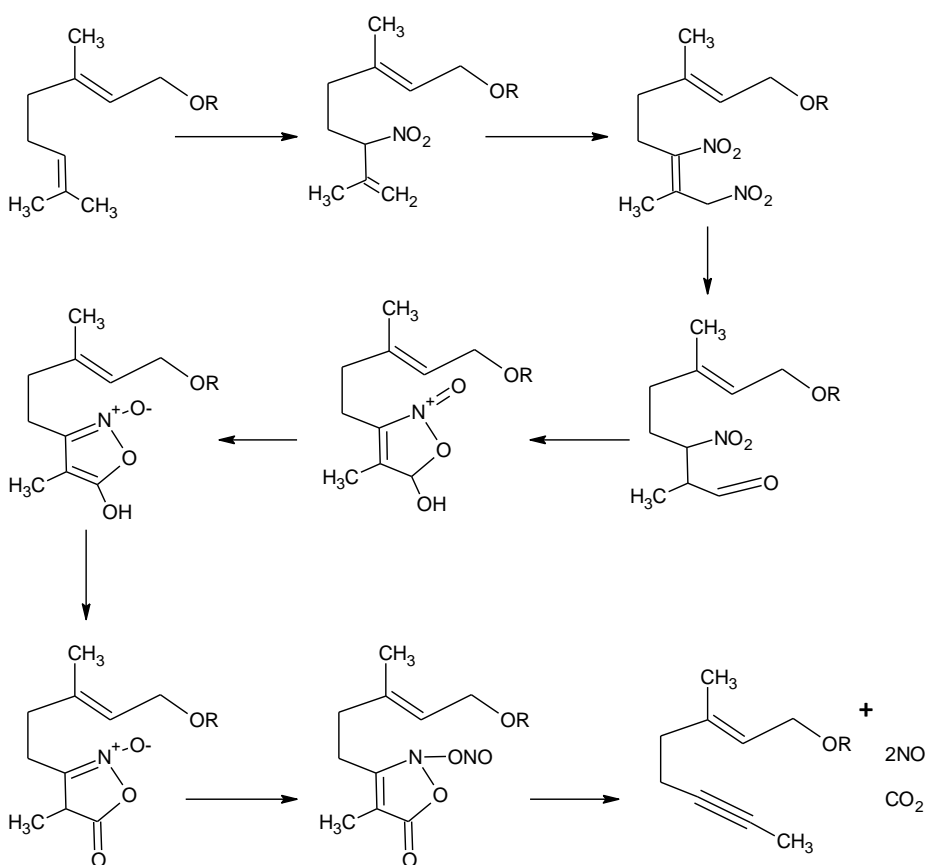
**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 300 MHz, del compuesto **6**.

Una vez obtenido el fragmento precursor del anillo de la quinona, se procedió a la síntesis de los fragmentos correspondientes a las cadenas laterales de cada uno de los compuestos análogos deseados a partir de citronelol, como se muestra en el Esquema 4. El compuesto **8**, se utilizará para la síntesis del compuesto **1**; y el compuesto **9** para la síntesis del compuesto **1'**.



**Esquema 4.** Ruta sintética propuesta para la obtención de las cadenas laterales

Para iniciar la síntesis de la cadena lateral que será utilizada en la preparación del compuesto **1**, generó un gran interés la transformación descrita por Abidi,<sup>38</sup> en donde un grupo isopropileno ( $RCH=C(CH_3)_2$ ) se trata con nitrito de sodio en ácido acético acuoso para transformarlo a un acetileno de estructura  $RC\equiv CCH_3$ . Lo anterior podría proveer la estructura deseada para nuestra cadena lateral. Así que se sometió inicialmente al citronelol a las condiciones y tiempos de reacción descritos por Abidi; sin embargo, no se logró la obtención del acetileno deseado, sino la obtención de los compuestos nitrados, tal y como lo describe en su propuesta de mecanismo Corey,<sup>39</sup> (Esquema 5).



**Esquema 5.**  
Propuesta de Corey para la transformación de grupos isopropileno en metilacetilenos, a partir de nitrito de sodio acuoso y ácido acético.

Debido a los resultados anteriores, se aumentaron los tiempos de reacción, como se describe en el procedimiento experimental, obteniéndose después de una cuidadosa purificación por cromatografía en columna, un aceite color amarillo claro en un rendimiento del 24%, el cual fue caracterizado como el compuesto 3-metiloct-6-in-1-ol (**7**), mediante RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  (Figuras 13 y 14 respectivamente) y espectrometría de masas, concordando de esta manera con los rendimientos y métodos experimentales reportados por Kraft y Gao para este tipo de reacciones.<sup>40, 41</sup>

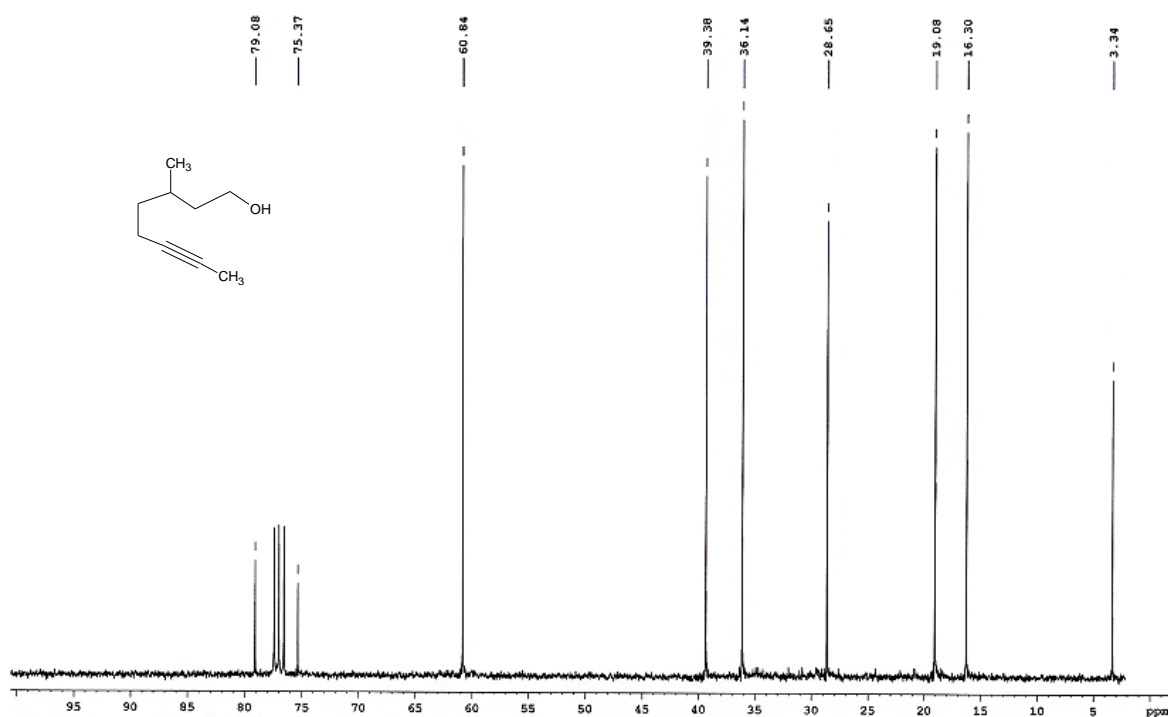


Figura 13. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 300MHz, para la molécula **7**.

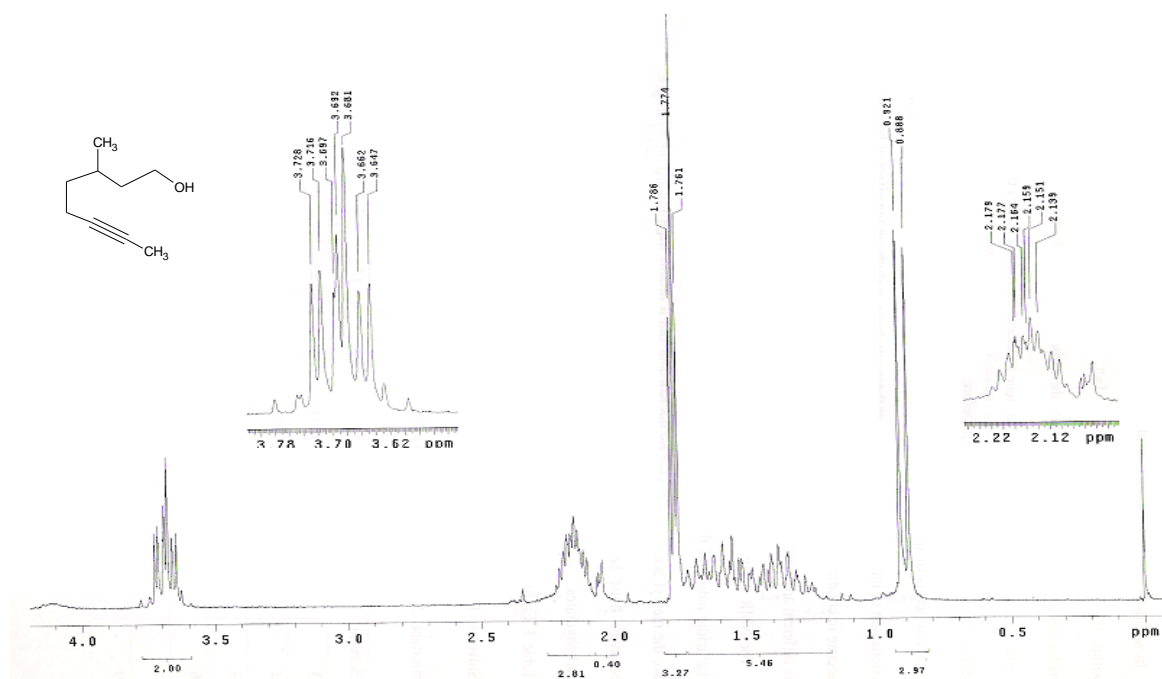
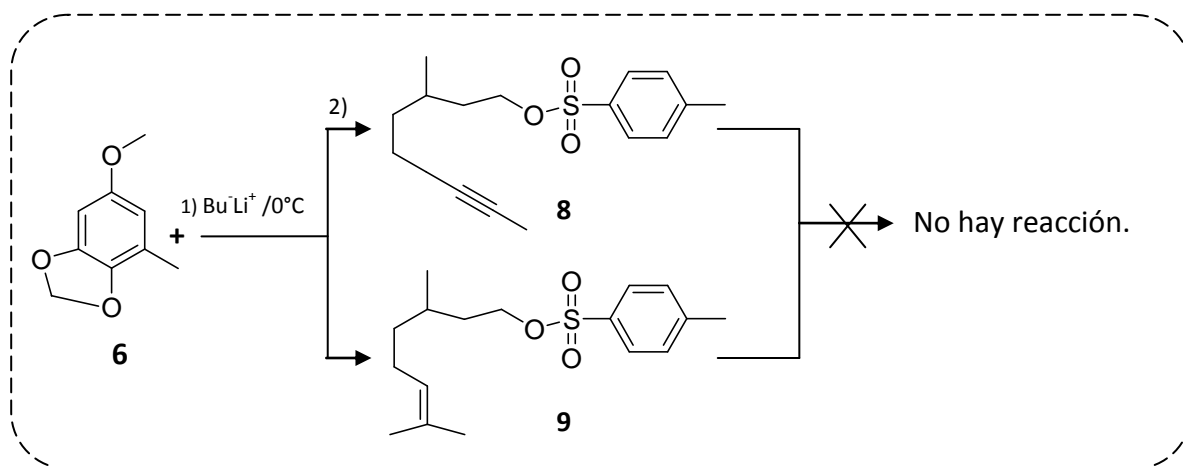


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300MHz, para la molécula **7**.

El posterior tratamiento de **7** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de una base,<sup>42</sup> llevó a la obtención del compuesto 3-metil-1-*p*-toluensulfoniloct-6-ino (**8**), con un rendimiento del 88%. De igual forma, a partir de citronelol, cloruro de *p*-toluensulfonilo y una base, llevó a la obtención de 3,7-dimetil-1-*p*-toluensulfoniloct-6-eno (**9**), con un rendimiento del 91%.

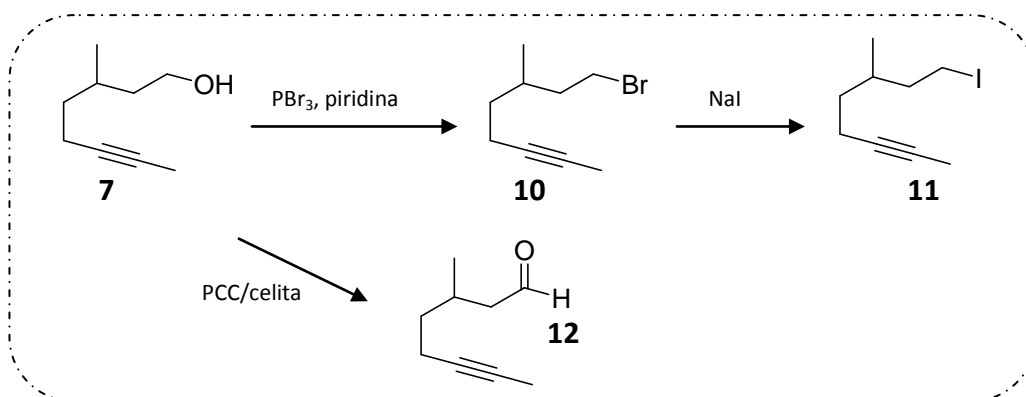
Una vez obtenidos los dos fragmentos deseados, se procedió a realizar el acoplamiento de ambos, es decir, **6** con **8** y por otra parte **6** con **9**. Para realizar esta reacción de acoplamiento se formó primero el anión del anillo aromático **6** con una solución de butillitio 1.6 M en hexanos a una temperatura de 0°C y bajo atmósfera inerte, añadiendo posteriormente el compuesto tosilado correspondiente. Desgraciadamente, después de repetidos intentos no se logró el acoplamiento de ambos fragmentos (Esquema 6), concluyéndose que el grupo tosilo no es un buen grupo saliente para la reacción en cuestión.



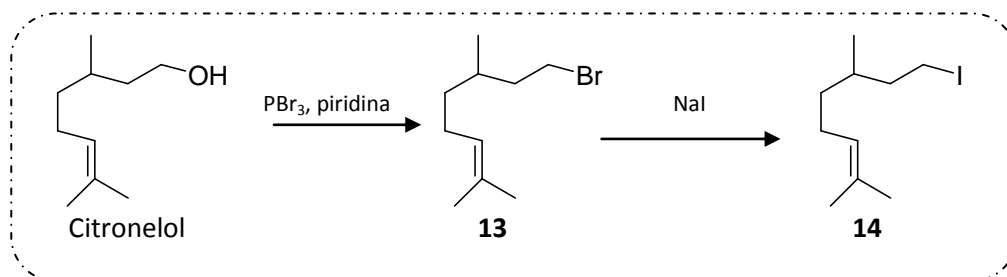


**Esquema 6.** Primer intento de acoplamiento de los fragmentos.

Como consecuencia de estos resultados, se dio a la tarea de investigar reacciones de sustitución similares a la que se plantea y se encontró que varios autores logran acoplamientos similares utilizando en sus respectivas cadenas laterales grupos carbonilo,<sup>36,43</sup> y otros utilizan halogenuros primarios.<sup>44,45</sup> De esta forma, se plantearon nuevos cambios en las cadenas laterales a ocuparse (Esquemas 7 y 8).



**Esquema 7.** Modificaciones realizadas en la cadena lateral acetilénica



**Esquema 8.** Modificación realizada para la cadena del isopropileno.

Se trató al alcohol **7** con piridina, seguido de la adición lenta de tribromuro de fósforo en una relación 3:1 de alcohol/ $\text{PBr}_3$ , con la finalidad de halogenar selectivamente la posición 1, y controlar la halogenación del alquino.<sup>46,47</sup> De esta manera se obtuvo un líquido incoloro, con aroma fresco muy penetrante y completamente soluble en hexano en un rendimiento del 55%, el cual fue caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EM como el compuesto 1-bromo-3-metiloct-6-ino (**10**).

Es importante mencionar que también se efectuó la reacción de halogenación con trifenilfosfina ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) y bromo, formando primero el complejo entre la trifenilfosfina y el bromo ( $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ ), seguido de la adición del alcohol.<sup>48</sup> El rendimiento del compuesto **10** utilizando esta metodología fue menor al obtenido con el  $\text{PBr}_3$ , ya que en este caso el compuesto dihalogenado sobre el grupo alquino (halogenación de sistemas insaturados) fue el producto principal.

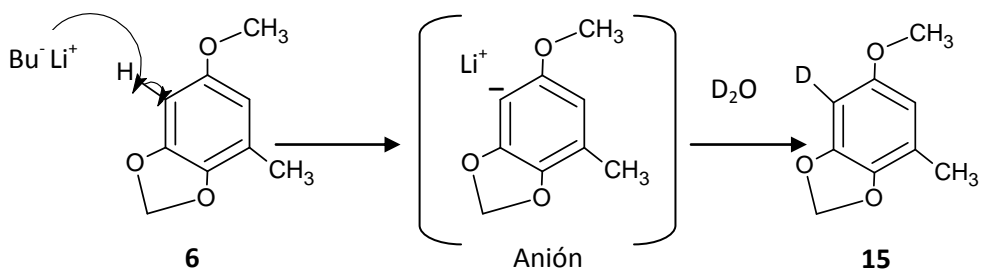
Una posterior reacción de intercambio iónico en **10**, con  $\text{NaI}$  en acetona anhidra, dio origen al compuesto 3-metil-1-yodoct-6-ino (**11**). Se comprobó la obtención del mismo por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , ya que se observó el desplazamiento a mayores frecuencias del metileno de la posición 1 debido a la protección del halógeno, es decir, que mientras en el alcohol, el protón y carbono del metileno base de oxígeno muestran desplazamientos de 3.7 y 60.8 ppm, respectivamente; en el compuesto bromado **10** sus señales se observan en 3.36 y 31.7 ppm, y el producto yodado **11** muestra las señales correspondientes en 3.2 y 5.1 ppm respectivamente.

El mismo proceso de halogenación se realizó en el citronelol, el cual llevó a la obtención del 1-bromo-3,7-dimetil-6-eno (**13**) y del 3,7-dimetil-1-yodo-6-eno (**14**), observándose en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  los desplazamientos inherentes a los fenómenos de protección anteriormente descritos.

Por otro lado, con la finalidad de obtener el aldehído a partir del alcohol **7**, este se sometió a condiciones de oxidación suaves, utilizando clorocromato de piridonio,<sup>41</sup> obteniéndose el aldehído inestable **12**, en un rendimiento bajo, ya que éste resultó ser de difícil manipulación. El aldehído obtenido se identificó por RMN de  $^1\text{H}$  (ver espectro en anexo), en el que se observó una señal en 9.76 ppm, correspondiente al protón del grupo aldehído, y entre 0.97 y 2.19 ppm se observan las señales correspondientes a los protones de la cadena hidrocarbonada, desapareciendo la señal de los dos protones del metileno base de oxígeno.

De esta forma, con la obtención de los compuestos **10**, **11**, **12**, **13** y **14** se puede concluir que se logró la síntesis de los fragmentos correspondientes a las cadenas laterales para la formación de **1** y **1'**.

Por otra parte, con la finalidad de corroborar que la molécula **6** será útil como anión y que se acoplará con las cadenas laterales ya sintetizadas, se dio a la tarea de obtener el compuesto deuterado en la posición del anillo aromático donde se forma el anión (Esquema 9):



**Esquema 9.** Mecanismo de formación del anión.

A partir de los intentos de acoplamiento que se realizaron con las cadenas tosiladas, se observaron diferentes cambios de coloración en la formación del anión a temperatura ambiente, siendo el primero a las 4 horas, en donde la solución tomó una coloración amarilla intensa, el segundo fue a las 12 horas tomando la solución un color naranja y el tercero y último fue a las 20 horas tornándose la solución de un color café.

A partir de las observaciones de los tiempos de cambio en coloración, se dio a la tarea de deuterar la molécula **6**. La determinación del espectro de RMN <sup>1</sup>H de los productos de reacción en los tiempos de reacción mencionados, mostró los resultados que se presentan en la Tabla 5:

**Tabla 5.** Resultados de la deuteración de **6**.

Tiempo de formación del anión	Resultado de la deuteración
4 horas	Positivo
12 horas	Negativo
20 horas	Negativo

Como se puede observar, en un tiempo de 4 a 11 horas se puede decir que nuestro anión es estable, y que a tiempos mayores se va descomponiendo.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **15**, muestra la desaparición de la señal del protón 2 del anillo aromático, ya que la señal del protón 6 se observa como un singulete, el pequeño doblete observado en 6.33 ppm corresponde a la materia prima que no reacciono y al porcentaje de protones provenientes del agua deuterada que reaccionaron con el anión formado, ya que el agua deuterada no tenía un 100% de pureza (Figura 15):

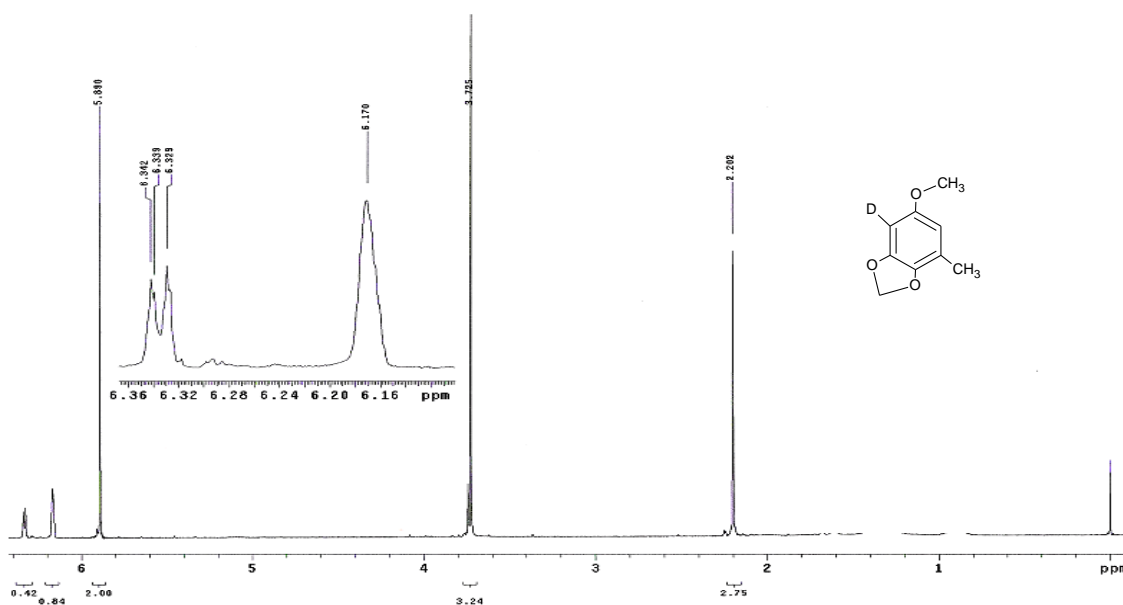
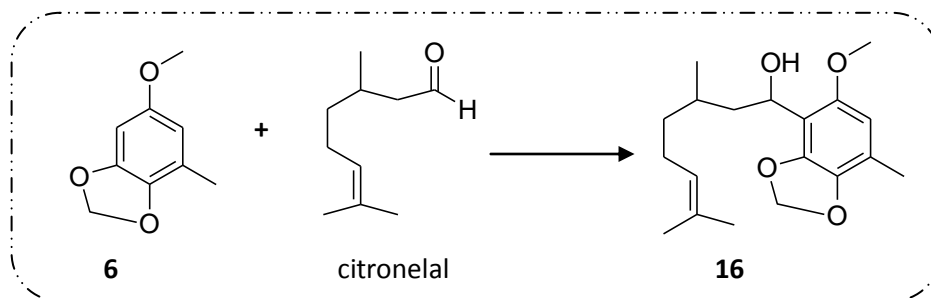


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la molécula 15.

Por último, con la finalidad de verificar que el anión proveniente de la molécula 6, se acoplará con grupos aldehído y debido a que el citronelal se consigue fácilmente de la compañía Aldrich, se realizó una prueba preliminar de acoplamiento de los mismos (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción de acoplamiento.

La metodología experimental seguida, fue la misma que se describió en el acoplamiento de la molécula **6**, con los fragmentos tosilados, añadiendo en el lugar de estos últimos, el citronelal.

El crudo de reacción mostró dos componentes en cromatografía de capa fina, los cuales fueron posteriormente separados por cromatografía en columna. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , mostraron que el producto más polar correspondía al producto de reacción esperado mezclado con el citronelal (Figura 16), ya que ambos tienen valores de  $R_f$  similares en distintas mezclas de hexano/acetato de etilo, y que el compuesto menos polar correspondía a la materia prima no reaccionante (molécula **6**).

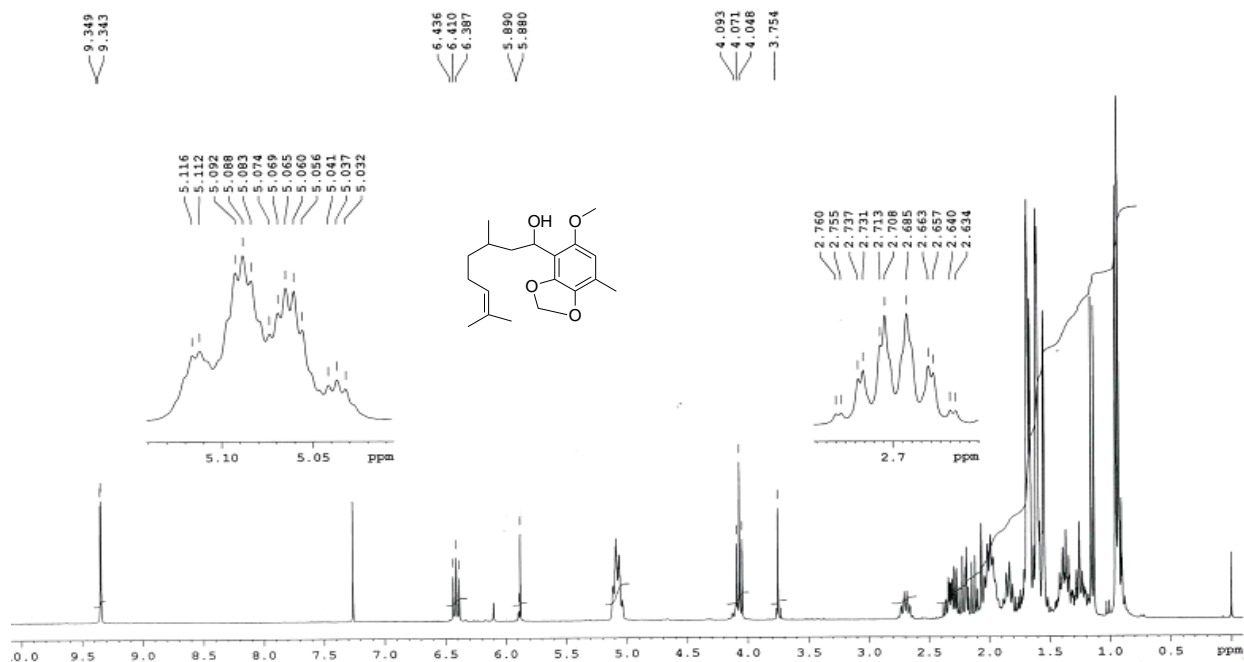
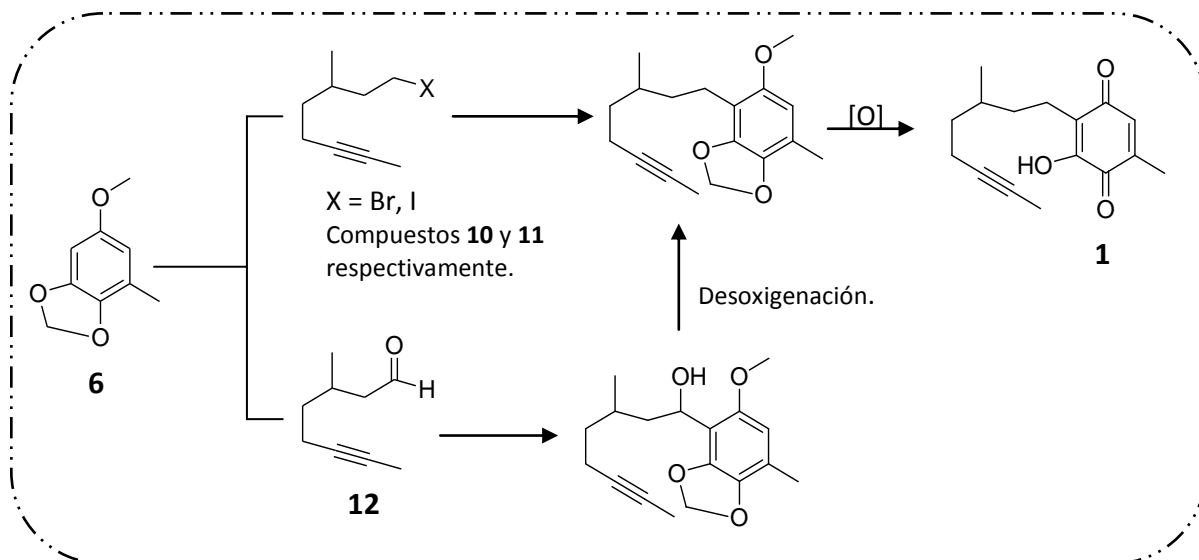


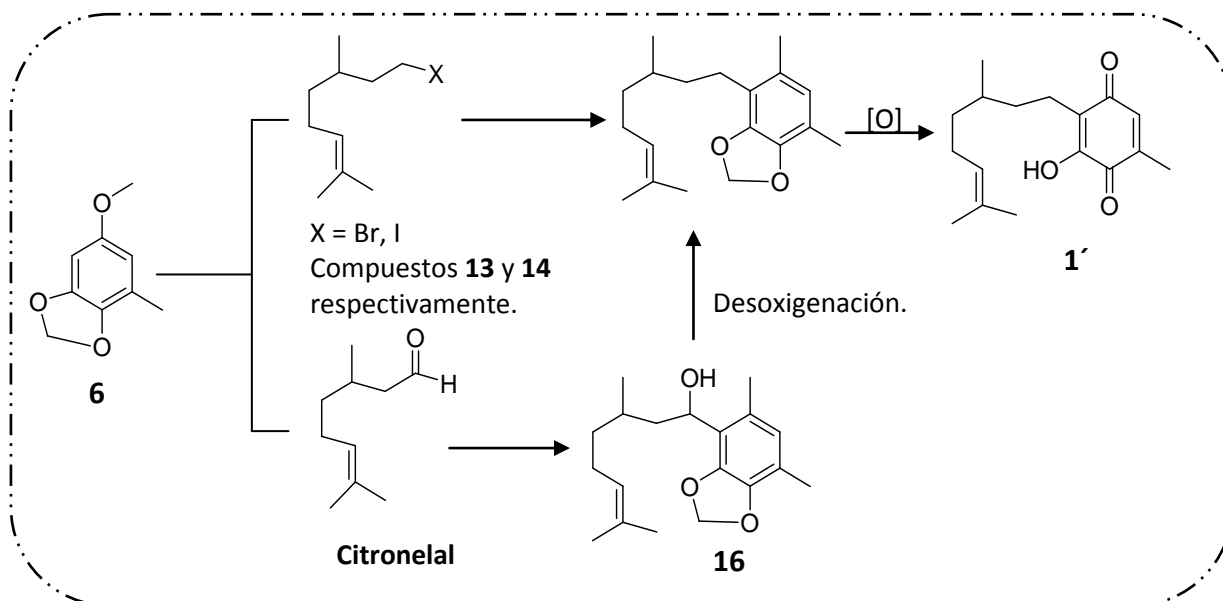
Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ , para el acoplamiento de **6** con citronelal.

Una vez discutidos los resultados experimentales obtenidos, se finaliza este análisis mencionando que se logró la obtención de los precursores necesarios, para la síntesis de los sistemas análogos a la molécula de la perezona, siendo la propuesta sintética para la obtención de los compuestos **1** y **1'** la mostrada en los Esquemas 11 y 12.<sup>51-53</sup>

La obtención de estos sistemas, permitirá en el futuro realizar el estudio de posibles interacciones  $\pi/\pi$  intramoleculares (mediante experimentos de NOE en RMN); siendo el sistema quinona- acetileno el que toma mayor importancia. Asimismo, se plantea realizar los estudios de voltamperometría cíclica y las reacciones de cicloadición intramoleculares [5+2] de los mismos.



**Esquema 11.** Propuesta de acoplamiento para la obtención del compuesto **1**.



**Esquema 12.** Propuesta de acoplamiento para la obtención del compuesto **1'**.

## V. Conclusiones.

- ⊕ Se logró la síntesis del compuesto **6**, a partir de 5-bromovainillina. El compuesto **6** es el precursor de la quinona que forma parte de los análogos de la perezona proyectados.
- ⊕ Se sintetizaron los fragmentos correspondientes a las cadenas laterales de los análogos de la perezona, a partir de citronelol (compuestos **8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14**).
- ⊕ El acoplamiento del compuesto **6**, con los compuestos tosilados **8 y 9**, no se llevó a cabo, debido probablemente a que el grupo tosilo no funcionó como buen grupo saliente como se esperaba.
- ⊕ Se determinó que la molécula **6**, funcionará como anión para ser acoplada a los compuestos halogenados sintetizados (moléculas **10, 11, 13 y 14**). Asimismo, también se podrá acoplar con el grupo aldehído de la molécula **12**, ya que la reacción de prueba entre el anión del compuesto **6** y el citronelal fue positiva.



## VI. Metodología experimental.

### Generalidades.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , fueron determinados en un espectrómetro Bruker-Avance de 300 MHz utilizando como disolvente cloroformo deuterado y tetrametilsilano como referencia interna, exceptuando el compuesto **2**, que se determino en acetona deuterada.

Los espectros de masas, se obtuvieron por impacto electrónico en un equipo JeolAX505HA.

Los disolventes utilizados para la síntesis de los compuestos de interés fueron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF y acetona, los cuales se secaron como se describe a continuación.<sup>49</sup>

La acetona se secó eficientemente utilizando  $\text{CaSO}_4$  anhidro (10g/L), manteniéndose a reflujo por varias horas, y posteriormente se destiló.

Para la desecación del diclorometano, se reflujo con cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ) o hidruro de calcio ( $\text{CaH}_2$ ) por 24 horas; posteriormente se destiló.

El tetrahydrofurano se secó de la siguiente manera: en un matraz de bola seco se colocaron 100 mL de dicho disolvente y se le agregó 10% en peso de  $\text{Na}^\circ$  (10 g, aproximadamente), añadiendo benzofenona como indicador. Se reflujo por varias horas, hasta que la solución se tornó color azul oscuro, lo cual indica la desecación total del THF. Después se procedió a destilar.

A continuación se describen las metodologías seguidas para la obtención de cada uno de los compuestos mencionados en el análisis de resultados.

## Síntesis de 5-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (2).

Se añadieron 3.38g (0.0253 mol) de  $\text{AlCl}_3$  anhidro en una solución de 5.32g (0.023 mol) de 5-bromovainillina en 35 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo atmosfera de argón. La mezcla se mantuvo en agitación a una temperatura entre 30-35°C y se le añadió lentamente 8.2 mL (0.1 mol) de piridina, terminada la adición, la reacción se mantuvo a reflujo y agitación a 45°C por 24 horas. Al termino de este tiempo, se enfrió la solución a 25°C y se acidificó lentamente con HCl al 20%, hasta llegar a un pH = 2. La mezcla se vertió en un embudo de separación y se extrajo con éter etílico (x3); la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 99.9% (4.98 g), siendo este un sólido de color amarillo sensible a la luz; p.f. 220°C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{COD}_6$ ):  $\delta$  7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar  $\text{H}_2$ ),  $\delta$  7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar  $\text{H}_6$ ),  $\delta$  9.1 (s, 1H, Ar 3-OH),  $\delta$  9.44 (s, 1H, Ar 4-OH),  $\delta$  9.77 (s, COH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{COD}_6$ ):  $\delta$  109.9 (C-5),  $\delta$  113.9 (C-2),  $\delta$  128.3 (C-1),  $\delta$  130.9 (C-6),  $\delta$  146.8 (C-3),  $\delta$  149.8 (C-4),  $\delta$  190.3 (COH).

EM (IE) m/z (intensidad relativa)  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{Br}$  218 (75), 217 (100), 216 (77), 215 (96), 189 (15), 187 (16), 108 (5), 63 (3), 51 (9), 18 (16).

### Síntesis de 5-bromo- 3,4-(metilendioxi)benzaldehído (3).

En un matraz de dos bocas se mezclaron 5 g (23 mmol) de 5-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído, 0.5 g (6.28 mmol) de CuO, 30 mL de DMF y 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón y se le añadió lentamente 1.5 mL (18.5 mmol) de diyodometano.

La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 5 horas a 135°C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter etílico (x3). La fase etérea se lavó con 50 mL de HCl al 2%, después con 50 mL de NaOH al 2% y finalmente con agua. El producto deseado se obtuvo por purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 90:10 hexano/acetato de etilo), como un sólido cristalino de color amarillo claro. Rendimiento 64% (3.19 g); p.f. 121-122°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), δ 7.26 (d, 1H, J = 1.4 Hz, Ar H<sub>2</sub>), δ 7.54 (d, 1H, J = 1.5 Hz, Ar H<sub>6</sub>), δ 9.76 (s, 1H, COH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 100.8 (C-5), δ 102.5 (OCH<sub>2</sub>O), δ 106.2 (C-2), δ 130.9 (C-6), δ 132.8 (C-1), δ 148.9 (C-3), δ 151.1 (C-4), δ 189.0 (CHO).

EM (IE) m/z (intensidad relativa): C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Br 230 (98), 229 (98), 228 (100), 227 (94), 201 (15), 199 (20), 171 (3), 169 (3), 90 (7), 63 (15), 62 (18), 39 (3).

### Síntesis de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)fenol (4).

A una solución de 1 g (4.36 mmol) de 5-bromo-3,4(metilendioxi)benzaldehído en 50 mL de cloroformo anhidro, se le agregó 4.5 g (14 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzóico. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó sucesivamente con solución saturada de sulfito de sodio, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua.

La fase orgánica se evaporó parcialmente hasta quedar con 30 mL aproximadamente, se trasvasó a un embudo de separación y se le añadieron 20 mL de NaOH al 5%; se agitaron ambas fases por 40 minutos.

Terminado el periodo de agitación, se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó lentamente con HCl al 10%, y se extrajo el precipitado formado con diclorometano. La nueva fase orgánica obtenida se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución saturada de NaCl sucesivamente. Finalmente se evaporó el disolvente lentamente obteniéndose el producto deseado, en forma de cristales color café claro, con un rendimiento del 84.5% (0.8 g) y con un punto de fusión de 95-96°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.69 (s, 1H, ArOH), δ 5.9 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), δ 6.3 (d, 1H, J = 3 Hz, Ar H<sub>2</sub>), δ 6.4 (d, 1H, J = 3Hz, Ar H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 97.6 (C-2), δ 100.0 (C-5), δ 101.5 (OCH<sub>2</sub>O), δ 110.2 (C-6), δ 140.2 (C-4), δ 148.5 (C-3), δ 151.0 (C-1).

EM (IE) m/z (intensidad relativa): C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Br 218 (99), 217 (70), 216 (100), 215 (60), 188 (3), 186 (3), 158 (7), 79 (10), 51 (14).

### Síntesis de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)anisol (5).

A una solución de 0.8 g (3.68 mmol) de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)fenol y 0.9 g (7.24 mmol) de sulfato de dimetilo en 32 mL de acetona seca, se le agregó 2.54 g de carbonato de potasio anhidro y se mantuvo en agitación por 5 horas a temperatura ambiente.

Terminada la reacción, el contenido del matraz se vertió en 20 mL de agua destilada y se extrajo con diclorometano (x3). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5), obteniendo de esta manera el compuesto **5**, como un sólido cristalino color amarillo claro, con un punto de fusión de 48-49°C y un rendimiento del 87% (0.73 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), δ 5.97(s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), δ 6.42(d, 1H, J= 2.4 Hz, Ar H<sub>2</sub>), δ 6.46 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 56.1 (O-CH<sub>3</sub>), δ 97.0 (C-2), δ 99.9(C-5), δ 101.4 (OCH<sub>2</sub>O), δ 108.0 (C-6), δ 140.2 (C-4), δ 148.5 (C-3), δ 155.5 (C-1).

EM (IE) m/z (intensidad relativa): C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Br 232 (97), 231 (20), 230 (100), 217 (49), 215 (50), 187 (16), 185 (16), 159 (11), 157 (12), 131 (4), 129 (3), 78 (2), 50 (23).

### Síntesis de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol (6).

A una solución de 2.31 g (10 mmol) de 5-bromo-3,4-(metilendioxi)anisol en éter etílico anhidro (25 mL), se le añaden lentamente 10.6 mL (16 mmol) de metilítio 1.6 M en éter etílico.

Después de agitar la mezcla anterior por 20 minutos y bajo atmósfera de argón a 0°C, se añade lentamente 2.74 mL (44 mmol) de yodometano y la solución amarilla resultante se agitó por 60 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le adicionó gota a gota 10 mL de una solución saturada fría de cloruro de amonio y 15 mL de agua; se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente; obteniéndose el compuesto **6** como un residuo aceitoso el cual se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: 95:5 hexano/acetato de etilo), con un rendimiento del 90% (1.5 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.19 (s, 3H, Ar Me), δ 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), δ 5.87 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), δ 6.16 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar H<sub>2</sub>), δ 6.33(d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.8 (Ar Me), δ 55.9 (OCH<sub>3</sub>), δ 94.8 (C-2), δ 100.7 (OCH<sub>2</sub>O), δ 106.9 (C-6), δ 118.6 (C-5), δ 139.9 (C-4), δ 147.5 (C-3), δ 154.8 (C-1).

EM (IE) m/z (intensidad relativa): C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> 166(80), 151(100), 121(43), 93(43), 65(18), 53(19), 50(10).

### **Síntesis de 3-metiloct-6-in-1-ol (7).**

Una solución de 1.33 mL (7 mmol) de la olefina (citronelol) en 33 mL de ácido acético al 70% se agitó por 10 minutos a 0°C, posteriormente a la mezcla se le añadió 13 g de nitrito de sodio y se continuó agitando a 0°C por una hora observándose la liberación de NO; por ello se recomienda colocar una trampa.

Se retiró el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente por 1 día. Posteriormente se elevó la temperatura a 54°C y se continuó agitando por 1 día más, y nuevamente se retiró el calentamiento y agitó a temperatura ambiente por un día más. La mezcla de reacción se vertió en 30 mL de agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida.

El alquino esperado (aceite de color amarillo claro) se obtuvo por purificación del residuo mediante cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (90:10). El rendimiento fue del 24% (0.33g); R<sub>f</sub> = 0.25 (pentano/éter etílico 2:1).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), δ 1.25-1.44 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), δ 1.47-1.61 (m, 2H, 2-H<sub>2</sub>), δ 1.69- 1.73 (m, 1H, 3-H), δ 1.77 (t, J = 2.4 Hz, 3H, 8-H<sub>3</sub>), δ 2.11-2.2 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), δ 3.7 (td, 2H, 1-H<sub>2</sub>), δ 4.1 (s, 1H, OH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.3 (C-8), δ 16.3 (C-5), δ 19.0(3-CH<sub>3</sub>), δ 28.6 (C-3), δ 36.1 (C-2), δ 39.3 (C-4), δ 60.8 (C-1), δ 75.3 (C-7), δ 79.0 (C-6).

EM (IE) m/z (intensidad relativa) C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O, 140 (3), 109 (15), 95 (45), 67 (41), 43 (100), 31 (20), 27 (33), 15 (15).

### **3-metil-1-*p*-toluensulfoniloct-6-ino (8).**

En un matraz de bola conteniendo 1.5 g (11 mmol) de 3-metiloct-6-in-1-ol en 25 mL de diclorometano seco a 0°C; se le añaden 0.805 g (6.6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 2.51 g (13.2 mmol) de cloruro de tosilo y 2.22 g (22 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y después a temperatura ambiente por 3 horas.

La solución resultante se lavó con solución saturada de sulfato de cobre, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró; el líquido aceitoso obtenido se purificó por cromatografía de SiO<sub>2</sub> utilizando como fase móvil una mezcla hexano /acetato de etilo 70:30. Rendimiento 88% (2.84 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), δ 1.20-1.32 (m, 1H, 3-H), δ 1.37-1.50 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), δ 1.59-1.72 (m, 2H, 2-H<sub>2</sub>), δ 1.76 (t, J = 3.0 Hz, 3H, 8-H<sub>3</sub>), δ 2.03-2.11 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), δ =2.45 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), δ 4.07 (t, J = 5, 2H, 1-H<sub>2</sub>), δ 7.33 (d, J = 9, 2H, Ar-H<sub>2,6</sub>), δ 7.78 (d, J = 6, 2H, Ar H<sub>3,5</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.3 (C-8), δ 16.2 (C-5), δ 18.6 (3-CH<sub>3</sub>), δ 21.5 (Ar-CH<sub>3</sub>), δ 28.4 (C-3), δ 35.3 (C-2), δ 35.7 (C-4), δ 68.8 (C-1), δ 75.6 (C-7), δ 78.6 (C-6), δ 127.8 (C-Ar<sub>3,5</sub>), δ 129.7 (C-Ar<sub>2,6</sub>), δ 133.2 (C-Ar<sub>4</sub>), δ 144.6 (C-Ar<sub>1</sub>).



### Síntesis de 3,7-dimetil-1-*p*-toluensulfoniloct-6-eno (9).

Se siguió el mismo procedimiento descrito para la obtención del 3-metil-1-*p*-toluensulfoniloct-6-eno empleando 22 mmol de citronelol como alcohol inicial. Rendimiento 91% (3.10 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.81 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.03–1.28 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.39–1.53 (m, 1H, 3- $\text{H}_1$ ),  $\delta$  1.62–1.71 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.57 (s, 3H, 8- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  1.67 (s, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.85–1.96 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  2.45 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  4.06 (td, 2H, 1- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  5.02 (tq, 1H, 6- $\text{H}_1$ ),  $\delta$  7.33 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  7.77 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.5 (C-8),  $\delta$  18.9 (3- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  21.5 (Ar- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  25.1 (7- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  25.6 (C-5),  $\delta$  28.8 (C-3),  $\delta$  35.5 (C-2),  $\delta$  36.6 (C-4),  $\delta$  68.9 (C-1),  $\delta$  124.2 (C-6),  $\delta$  127.7 (Ar- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  129.7 (Ar- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  131.3 (Ar-C1),  $\delta$  133.2 (C-7),  $\delta$  144.5 (Ar-C4).

EM (IE)  $m/z$  (intensidad relativa):  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$  310 (5), 241 (7), 94 (14), 91 (9), 69 (56), 57 (100), 55 (71), 41 (65).

### Síntesis de 1-bromo-3-metiloct-6-ino (10).

En un matraz de 2 bocas, conteniendo una solución de 3.85 g (27.5 mmol) de 3-metiloct-6-ino-1-ol en 8 mL de éter etílico anhidro; se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Posteriormente se agregaron 2.22 mL (27.5 mmol) de piridina, agitándose por 30 minutos. Pasado ese tiempo se añadió lentamente 0.94 mL (10 mmol) de  $\text{PBr}_3$  y se elevó la temperatura manteniéndose a reflujo por 3 horas. Después de transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le agregó 5 g de hielo y se extrajo con éter etílico (x3). La fase etérea se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó con cloruro de calcio y se eliminó el disolvente, obteniendo un líquido oleoso que se purificó en columna de sílica gel, utilizando como eluyente hexano. Rendimiento 55% (3.06 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.25 – 1.39 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.47 – 1.74 (m, 1H, 3-H),  $\delta$  1.77 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H, 8- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  1.84 – 2.05 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  2.10 – 2.2 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  3.36 – 3.49 (m, 2H, 1- $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.4 (C-8),  $\delta$  16.2 (C-5),  $\delta$  18.4 (C-9),  $\delta$  30.9 (C-3), 31.7 (C-1),  $\delta$  35.6 (C-2),  $\delta$  39.6 (C-4),  $\delta$  75.6 (C-7),  $\delta$  78.8 (C-6).

### **Síntesis de 3-metil-1-yodoct-6-ino (11).**

En un matraz redondo, se disolvieron 406 mg (2 mmol) de 1-bromo-3-metiloct-6-ino en 50 mL de acetona seca; a esta mezcla se le añadió 449.7 mg (3 mmol) de yoduro de sodio y se mantuvo con agitación y a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se eliminó el disolvente por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (90/10). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo claro; rendimiento 68% (339.86 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.24–1.38 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.41–1.63 (m, 1H, 3- $\text{H}_1$ ),  $\delta$  1.65–1.96 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.78 (t, J = 2.6 Hz, 3H, 8- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  2.1–2.21 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  3.16–3.27 (m, 2H, 1- $\text{H}_2$ ).

### **Síntesis de 3-metiloct-6-in-1-al (12).**

A una solución de 193 mg (1.38 mmol) de 3-metiloct-6-in-1-ol en diclorometano (40 mL), se le añadió 297 mg (1.38 mmol) de clorocromato de piridonio y 1.40 g de celita. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas bajo atmósfera de argón, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso, el cual se purificó rápidamente por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$ , utilizado como fase móvil una mezcla hexano/acetato de etilo 95:5.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H),  $\delta$  1.37–1.54 (m, 2H),  $\delta$  1.77 (t, J = 2.4 Hz, 3H),  $\delta$  2.13–2.28 (m, 4H),  $\delta$  2.38–2.45 (m, 1H),  $\delta$  9.76 (s, 1H).

### **Síntesis de 1-bromo-3,7-dimetiloct-6-eno (13).**

Se siguió el mismo procedimiento descrito para la obtención de 1-bromo-3-metiloct-6-eno.

Empleando citronelol como materia prima. Rendimiento 62% (3.73 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ );  $\delta$  1.12-1.27 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ );  $\delta$  1.30-1.40 (m, 1H, 3- $\text{H}$ );  $\delta$  1.60 (s, 3H, 8- $\text{H}_3$ );  $\delta$  1.68 (s, 3H, 9- $\text{H}_3$ );  $\delta$  1.81-1.90 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ );  $\delta$  1.93-2.05 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ );  $\delta$  3.35-3.49 (m, 2H, 1- $\text{H}_2$ );  $\delta$  5.057-5.11 (m, 1H, 6- $\text{H}_1$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.6 (C-8);  $\delta$  18.8 (C-10);  $\delta$  25.3 (C-9);  $\delta$  25.6 (C-5);  $\delta$  31.3 (C-3);  $\delta$  32 (C-1);  $\delta$  36.5 (C-4);  $\delta$  40.0 (C-2);  $\delta$  124.4 (C-6);  $\delta$  131.4 (C-7).

### **Síntesis de 3,7-dimetil-1-yodoct-6-eno (14).**

En un matraz redondo, se disolvieron 438 mg (2 mmol) de 1-bromo-3,7-dimetiloct-6-eno en 50 mL de acetona seca; a esta mezcla se le añadió 449.7 mg (3 mmol) de yoduro de sodio y se mantuvo con agitación a reflujo por 24 horas. Se filtró y eliminó el disolvente y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando hexano como eluyente. El producto deseado se obtuvo como un líquido incoloro, con aroma fresco; rendimiento 80% (425.44 mg).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.13–1.39 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.23–1.28 (m, 1H, 3- $\text{H}_1$ ),  $\delta$  1.60 (s, 3H, 8- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  1.68 (s, 3H, 9- $\text{H}_3$ ),  $\delta$  1.82–1.91 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  1.92–2.08 (m, 2H, 5- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  3.12–3.29 (m, 2H, 1- $\text{H}_2$ ),  $\delta$  5.06–5.11 (tt, 1H, 6- $\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.1 (C-1),  $\delta$  17.6 (C-8),  $\delta$  18.6 (C-10),  $\delta$  25.2 (C-5), 25.7 (C-9),  $\delta$  33.5 (C-3),  $\delta$  36.2 (C-4),  $\delta$  40.8 (C-2),  $\delta$  124.4 (C-6),  $\delta$  131.4 (C-7).

### **Síntesis de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol deuterado (15).**

A una solución de 0.5 mmol (0.08 g) de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón y a  $-70^{\circ}\text{C}$  se le añadió lentamente 0.75 mmol (0.46 mL) de butillitio 1.6 M en hexanos. Terminada la adición se retiró el baño de hielo seco/acetona y se elevó la temperatura a  $30^{\circ}\text{C}$ ; manteniéndose con agitación por 4 horas. Terminado el periodo de agitación, se bajó la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$ , tornándose la solución de un color amarillo intenso y se añadió 1 mmol (0.02 mL) de agua deuterada al 99.9%. Se agitó la mezcla por 1 hora más a temperatura ambiente.

A la mezcla de reacción se le agregó 10 mL de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo (x3). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 90:10. El producto deseado se obtuvo mezclado con la materia prima no deuterada.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  3.72 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  5.89 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $\delta$  6.17 (s, 1H, Ar- $\text{H}_6$ ),  $\delta$  6.32 (dd, 0.42 H, Ar- $\text{H}_1$ ).

**Reacción de acoplamiento. Síntesis de 2-(1'-hidroxi-3',7'-dimetiloct-6'-enil)-5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol (16).**

En un matraz de 3 bocas se disolvieron 0.664 g (4 mmol) de 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol en 10 mL de THF seco. La solución se mantuvo a 0°C y se le añadió 2.9 mL (4.518 mmol) de BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se agitó por 10 min a 0°C y después por 4 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Posteriormente se enfrió nuevamente a 0°C y se le añadió gota a gota 0.81 mL (4.5mmol) de citronelal y se mantuvo con agitación por 60 minutos. Al termino de ese tiempo, la reacción se detuvo con la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), y se diluyó con agua (10 mL).

Se extrajo con diclorometano (x3) y la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El producto obtenido se purificó por cromatografía en placa preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 90:10.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.1 (s, 1H, Ar-H<sub>6</sub>), δ 5.88 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), δ 5.07 (tq, 1H, 6-H<sub>1</sub>), δ 4.07 (t, 1H, 1-H<sub>1</sub>), δ 3.75 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>).

## REFERENCIAS.

- (1) Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. **2000**.
- (2) Sinnokrot, M.O.; Sherrill C.D. *J. Phys.Chem.* **2006**, *110*, 10656-10668.
- (3) Suezawa, H.; Hashimoto, T.; Nishio, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *2*, 1243.
- (4) Fernández-Alonso, M.C.; Cañada, J.; Jiménez Barbero, J.; Cuevas, G. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, *127*, 7379.
- (5) Roura, P.G.; Quiroz B.; Aguilar, M.M.; Jiménez, B.J.; Frontana, C.; Solano, A.; Cuevas, G. *J.Org.Chem.* **2007**, *72*, 1883-1894.
- (6) Aguilar, M.J.; Cuevas, G.; Jiménez, E.M.; Macías, R.N. *J.Org.Chem.* 1999, *64*, 3684.
- (7) M. Davies. *Hydrogen Bonding*, eds. D. Hadzi and W. Thompson, Pergamon Press, London, 1959, p. 393.
- (8) J. C. Ma and Dougherty. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
- (9) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- (10) Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430-3434.
- (11) Meyer, E.; Castellano, R.; Diererich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210.
- (12) Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430-3434.
- (13) Shieh, H.S.; Berman, H. M.; Dabrow, M. *Nucleic acids Res.* **1980**, *8*, 85-97.
- (14) Roncali, J.; Leriche, P.; Cravino, A. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2045.
- (15) Stephen, A.; Sherrill, D.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2646.
- (16) Hunter, A. C.; Sander, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- (17) Fieser, L. F.; Fieser M. *Química orgánica*. Tercera edición. Grijalbo Ed. México, D.F. **1960**, Pag. 852–879.

- (18) Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosomer, E. *Introduction to organic chemistry*, 4<sup>th</sup> edition. **1992**, McMillan comp. 1032.
- (19) Crane, F. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, *46*, 439.
- (20) (a) Bentley, R.; Campbell, I. M. In *The Chemistry of Quinoid Compounds*; Patai, S. Ed.; John Wiley & Sons. London, **1974**; pp 683-736. (b) Nohl, H.; Jordan, W.; Youngman, R. J. *Free Radical Biol. Med.* **1986**, *2*, 211.
- (21) Lenaz, G. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1364*, 207.
- (22) Aguilar-Martínez, J. A.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3684.
- (23) Yu, C.; Lianquan, G.; Lin, Y.; Yu, L. *Biochemistry* **1985**, *24*, 3897.
- (24) Sakamoto, K.; Miyoshi, H.; Ohshima, M.; Kuwabara, K.; Kano, K.; Akagi, T.; Mogi, T.; Iwamura, H. *Biochemistry* **1998**, *37*, 15106.
- (25) Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; Marcel Dekker, Inc. New York, **2004**.
- (26) Rio de la Loza, L. *Disertación Presentada a la Academia de Medicina*, **1852**.
- (27) Walls, F.; Salmón, M.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Romo, J. *Boletín del instituto de química, UNAM.* **1965**, *17*, 3-15.
- (28) Barrera, E.; Barrios, H.; Walls, F. *Rev. Soc. Quim. Mex.* Vol. 24, No. 4. 161-163.
- (29) Barrios, H.; Salazar, I.; Díaz, E.; Walls, F. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1986**, *16*, 163-166.
- (30) Joseph-Nathan, P.; Garibay, E. M.; Santillan L. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 759-763.
- (31) Cortés, E.; Ortiz, Benjamín.; Yuste, F. *Rapid commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 904-906.
- (32) González, J. F.; Aceves, J. M.; Miranda, R.; González, I. *J. Electroanal. Chem.* **1991**, *310*, 293-303.

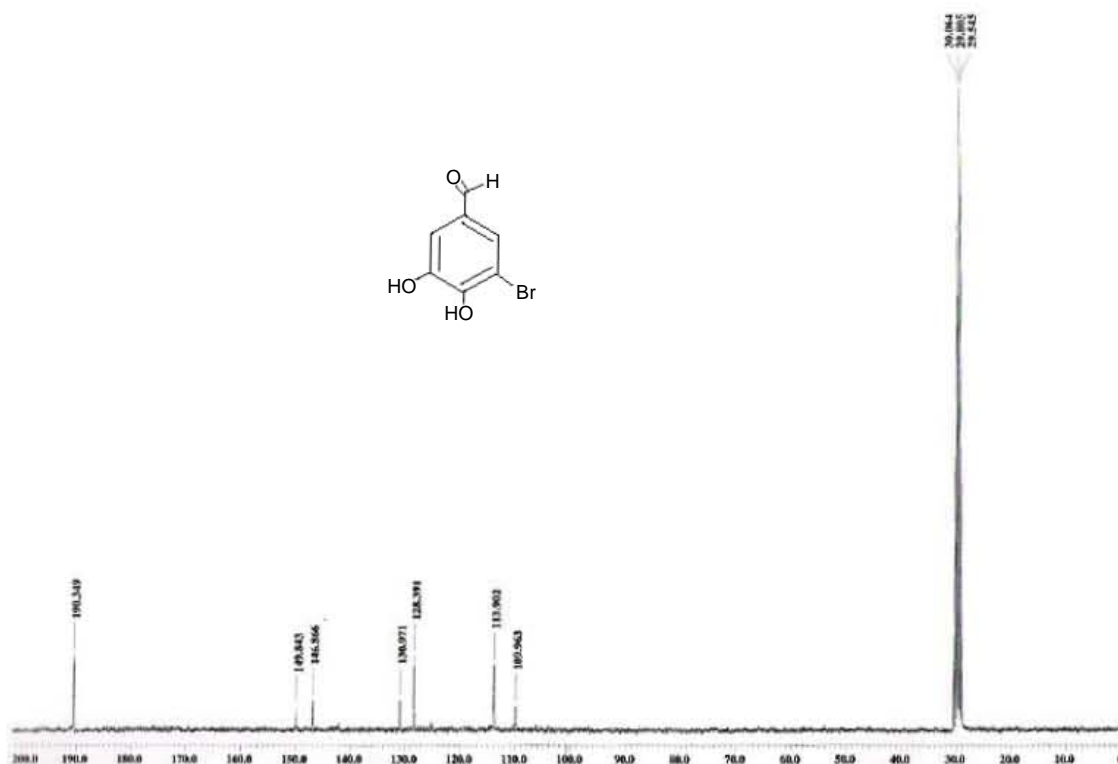
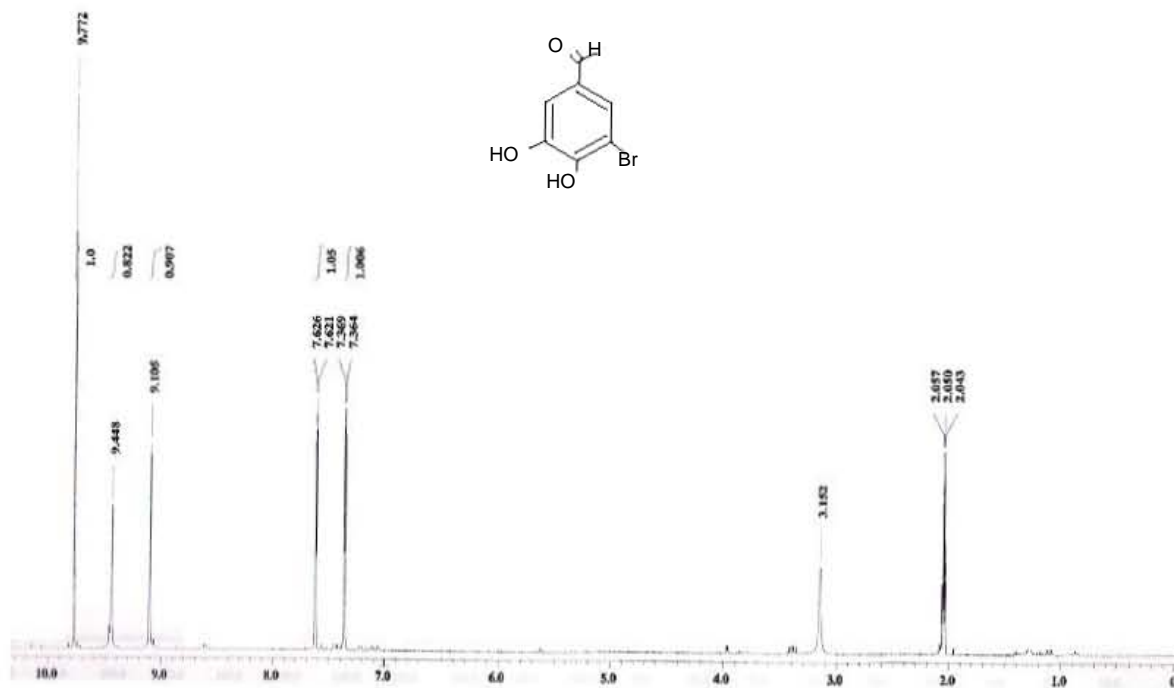


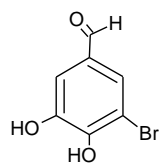
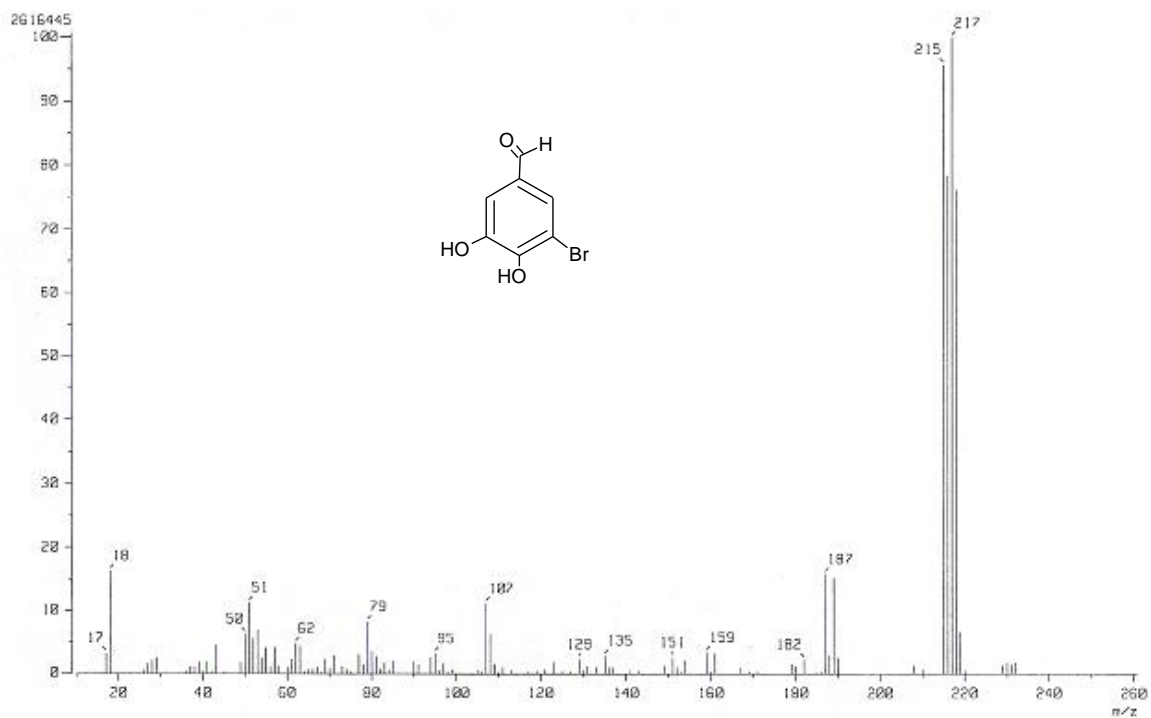
- (33) Lange, R.G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2037.
- (34) Tomita, M.; Aoyagi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 523-526.
- (35) Bonthron, W.; Conforth, J. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 1202-1204.
- (36) Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larranza, M.; Flores, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5077–5079.
- (37) Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 864–873.
- (38) Abidi, S. L. *Tetrahedron Letters.* **1986**, *27*, 267–270.
- (39) Corey, E. J.; Seibel, W. L.; Kappos, J. C.; *Tetrahedron Letters.* **1987**, *28*, 4921–4924.
- (40) Kraft, P.; Berthold C. *Synthesis.* **2008**, *4*, 543–550.
- (41) Gao, P.; Xu, P.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2592–2593.
- (42) Lehane, K. N.; Moynihan, E. J.; Brondel, N.; Maguire, A. *Cryst. Eng. Comm.* **2007**, *9*, 1041–1050.
- (43) Sánchez, I. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4666–4667.
- (44) Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Synthetic Communications.* **1980**, *10*, 9–16.
- (45) Grieco, P. A.; Walker, J. K. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 8975–8996.
- (46) Newman, M. S.; Wotiz, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1292–1297.
- (47) Young, W.; Lane, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2051.
- (48) Alnajjar, M. S.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 416–423.
- (49) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of laboratory chemicals.* Third edition. Pergamon Press. New York. **1988**.
- (50) Wheland, G. W. *Advanced organic chemistry.* Third edition. New York, John Wiley and Sons, Inc. **1960**. Pag 166–182.
- (51) Snyder, C. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227.

- (52) Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 9-16.
- (53) Sánchez, I. H.; Lemini, C.; Joseph-Nathan. *P. J. Org. Chem.* 1981, *46*, 4666–4667.

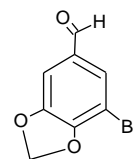
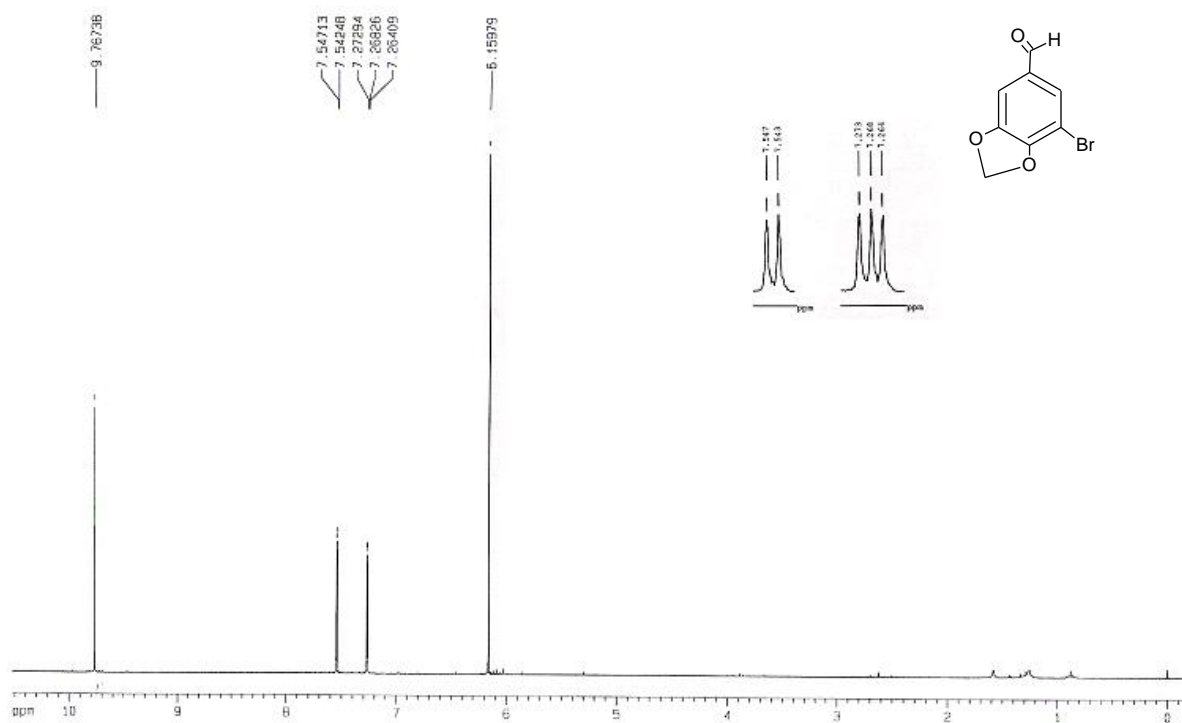
**ANEXO.**

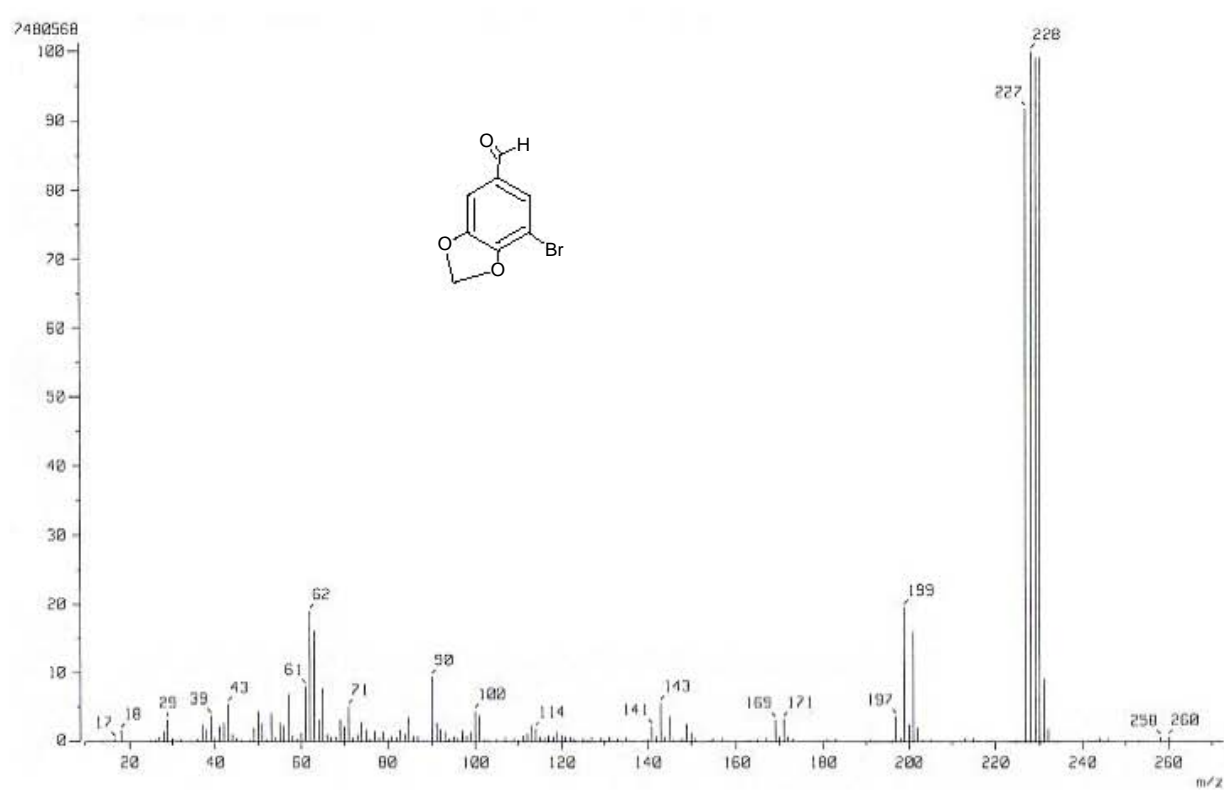
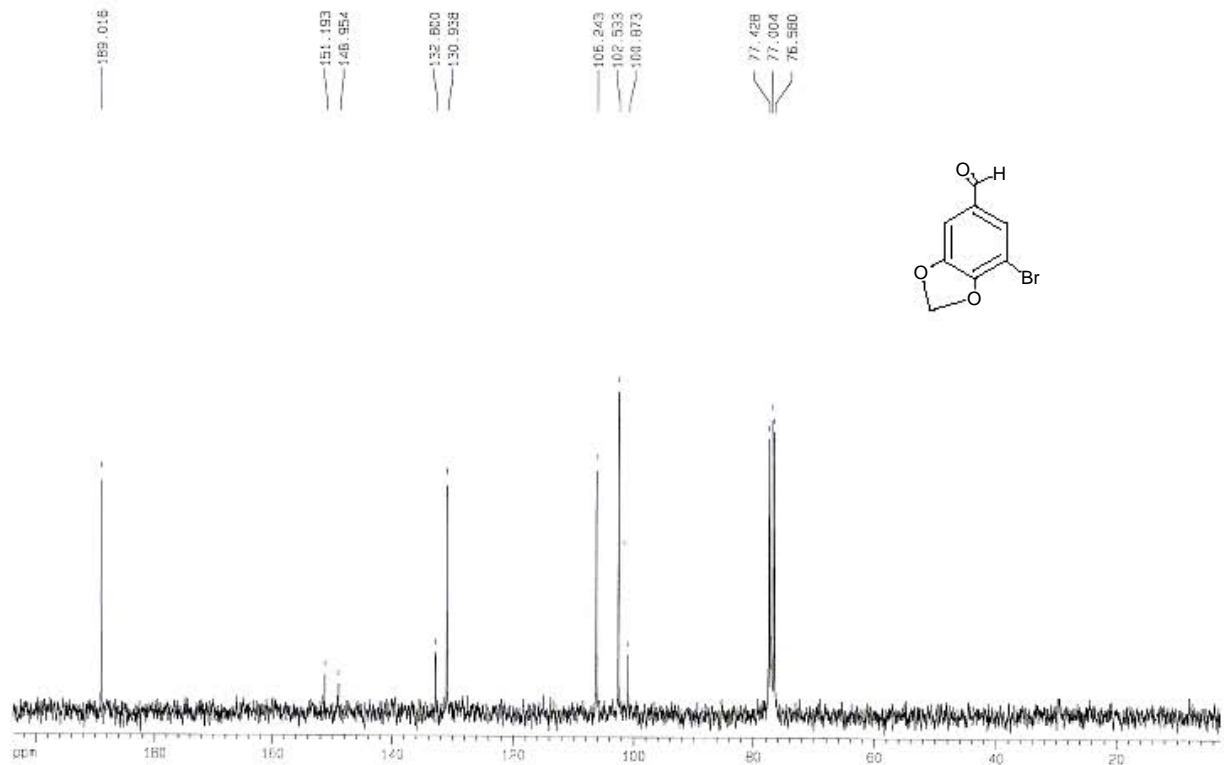
### 5-Bromo-3,4-dihydroxibenzaldehído (2).



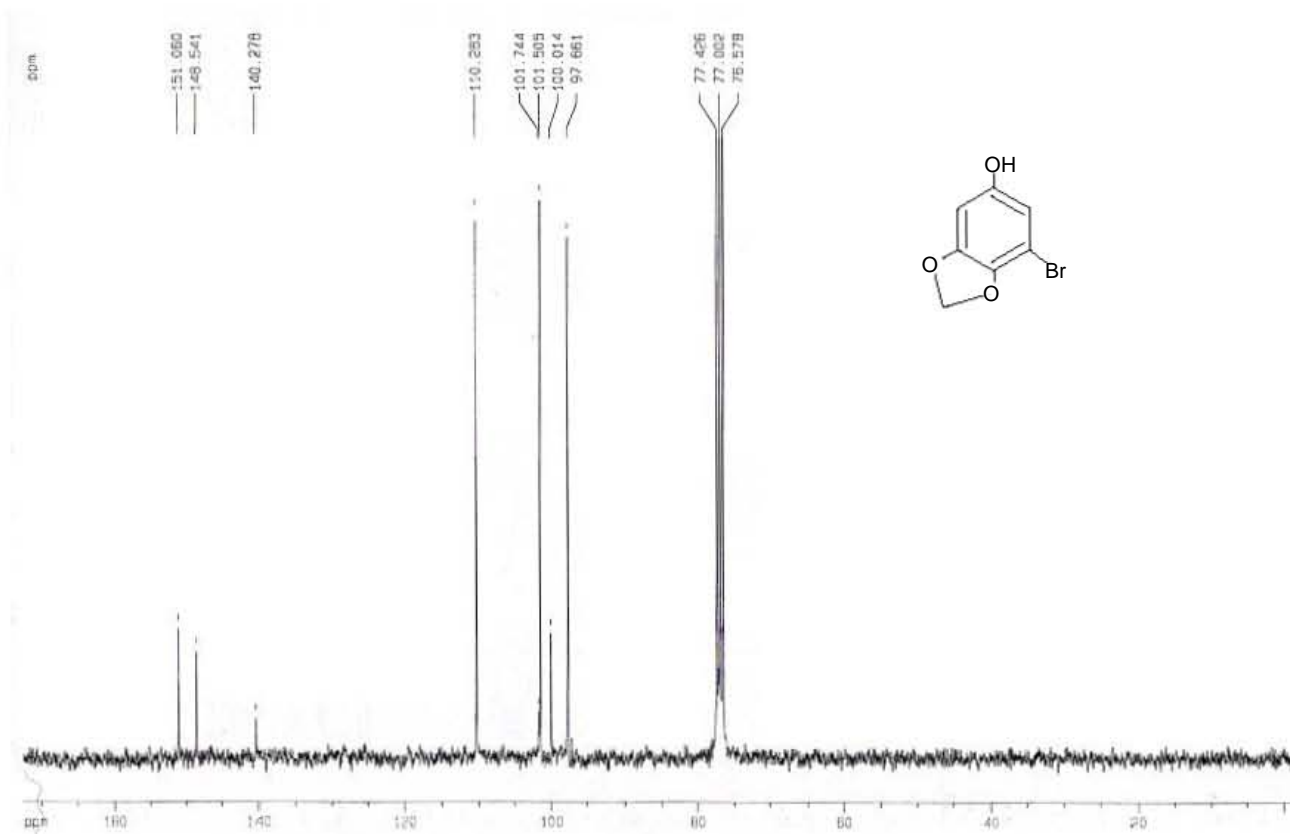


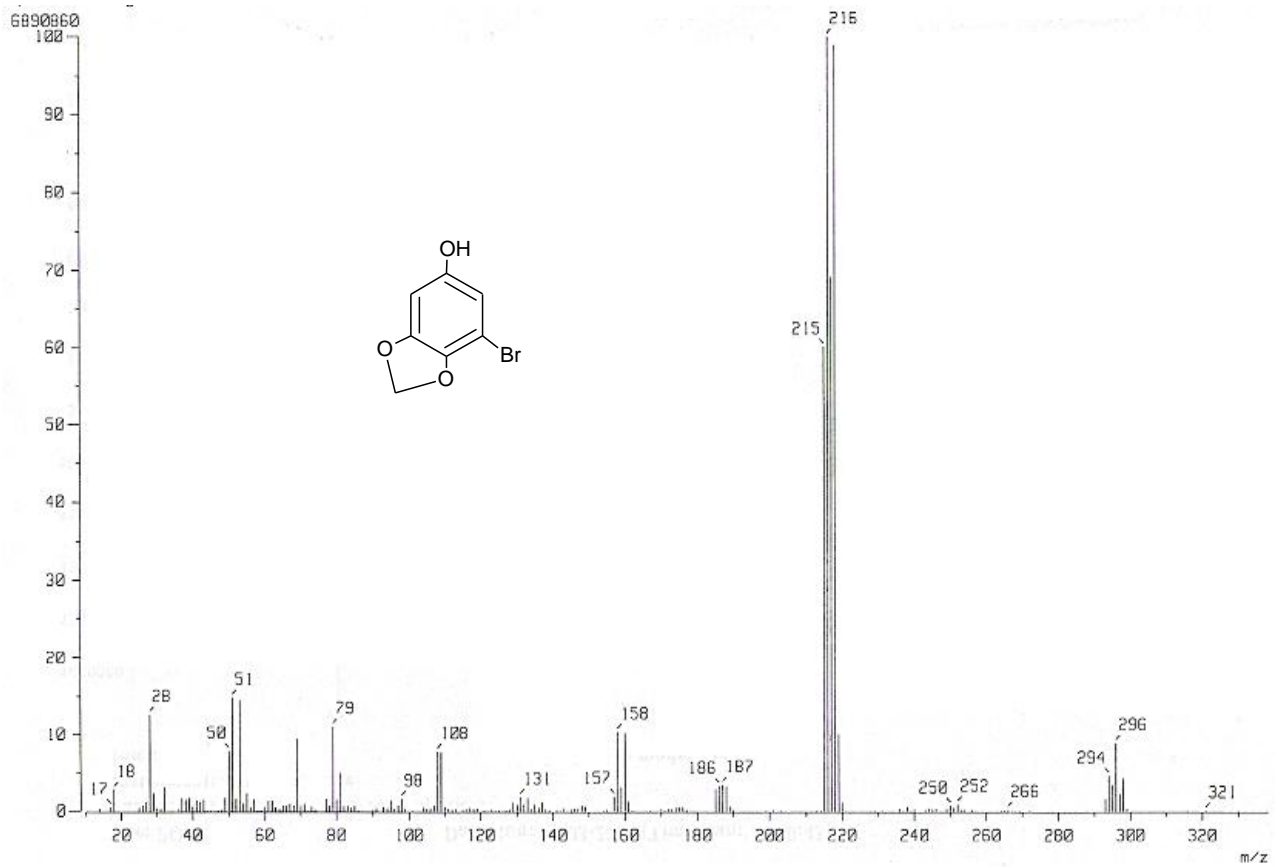
5-Bromo-3,4-(metilendioxi)benzalhído (3).



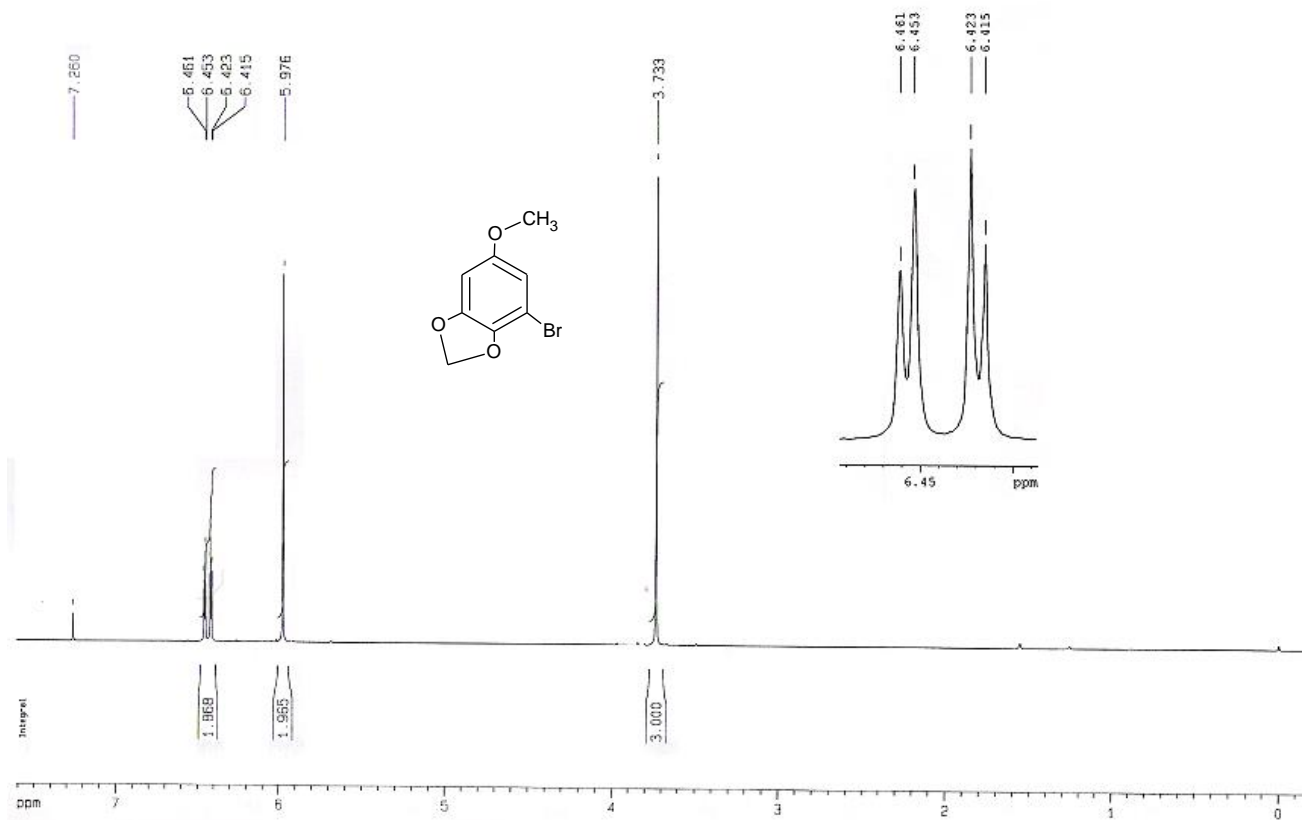


5-Bromo-3,4-(metilendioxi)fenol (4).

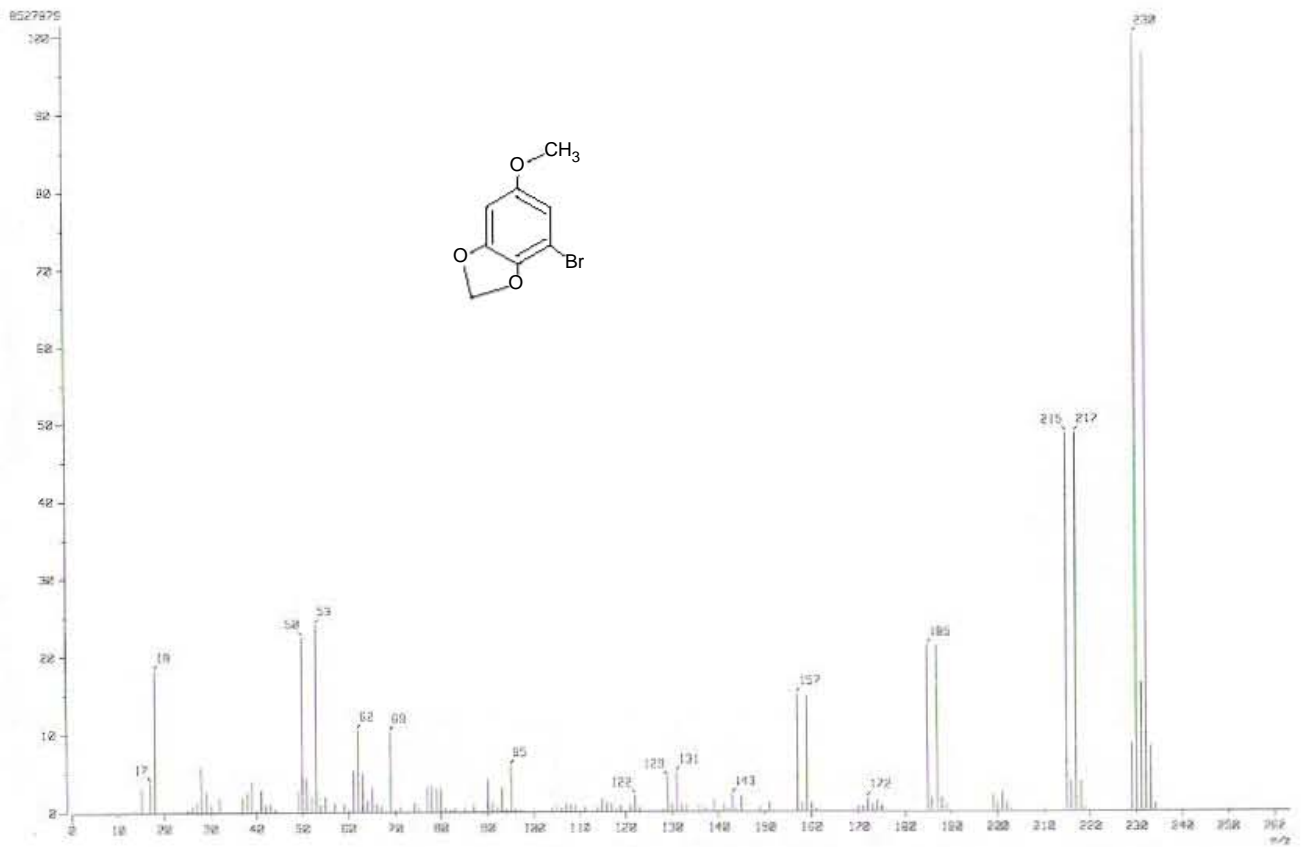
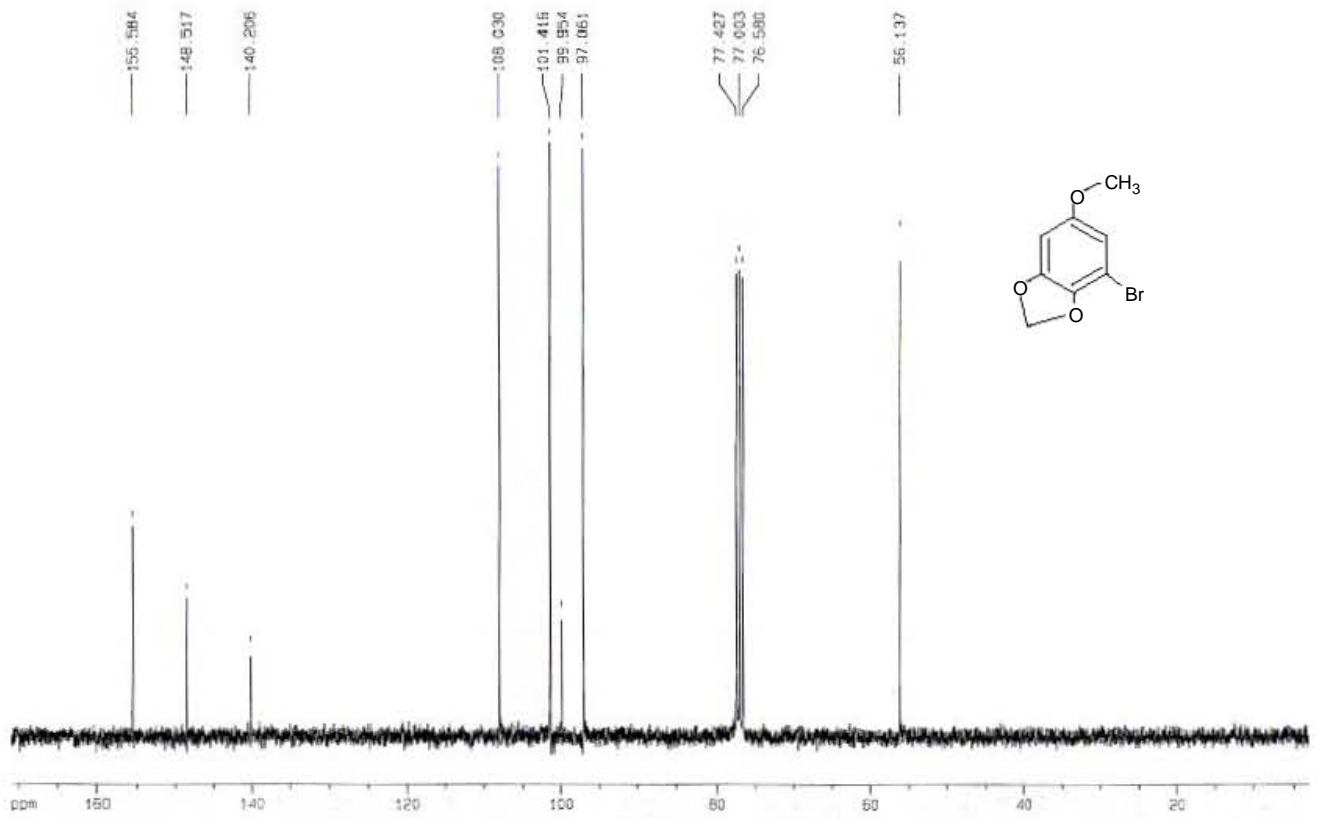




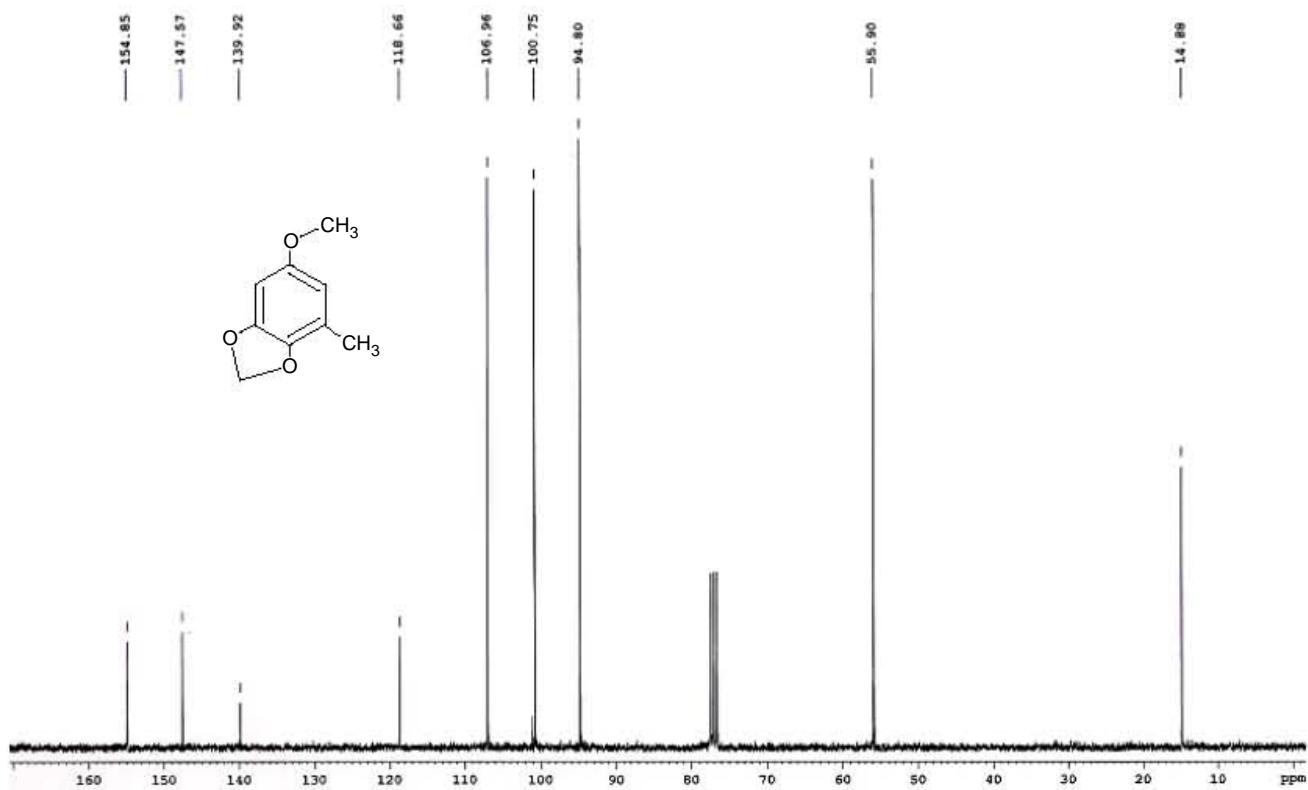
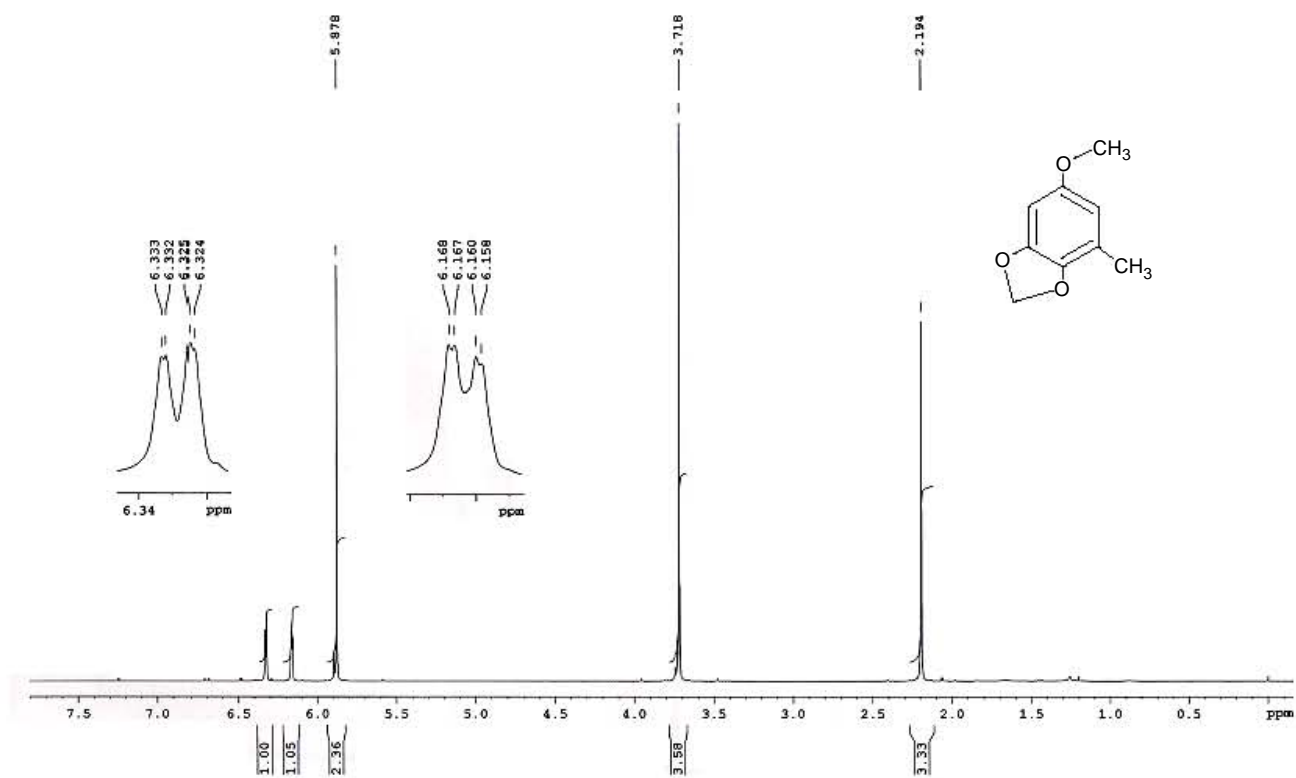
5-Bromo-3,4-(metilendioxi)anisol (5).

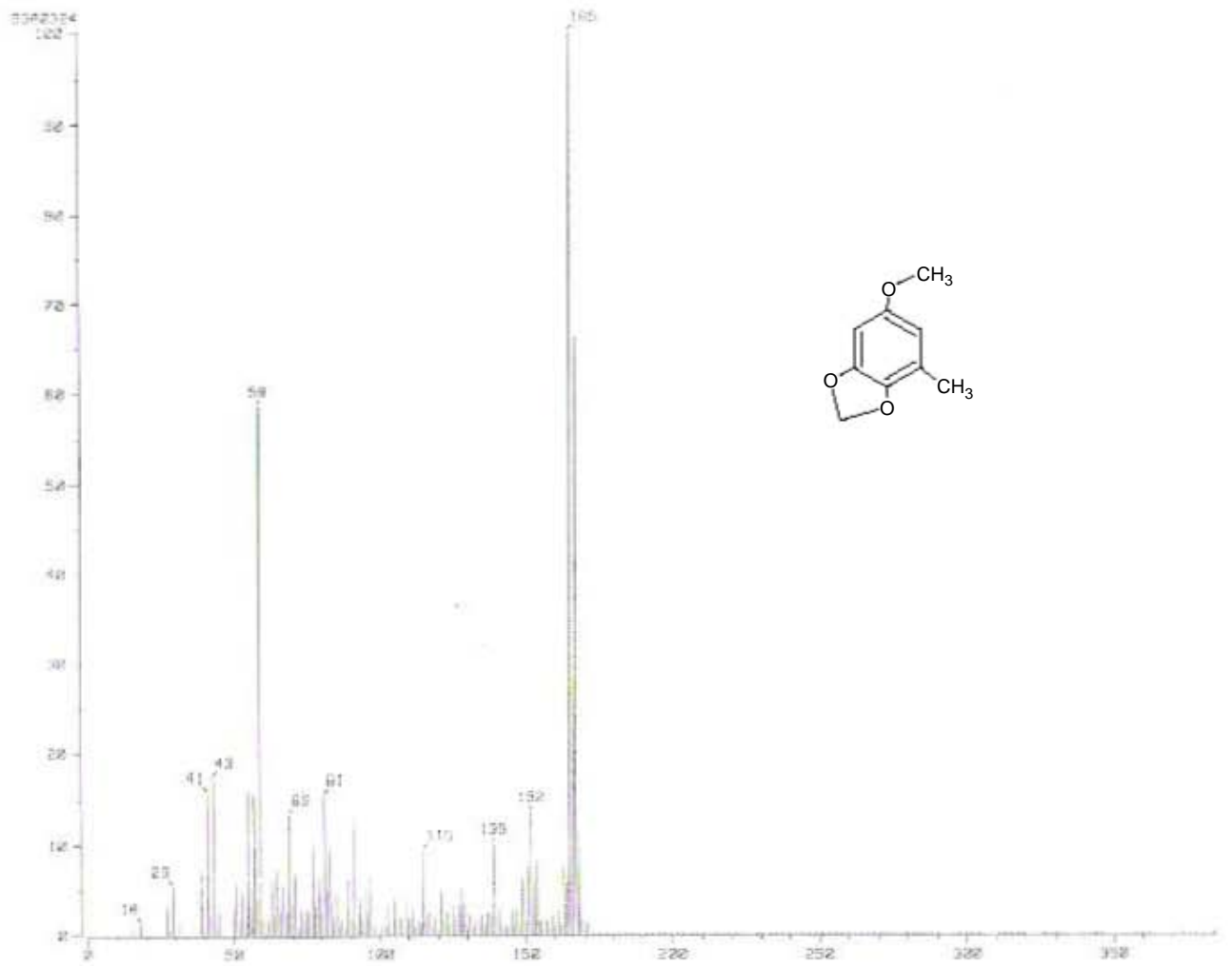




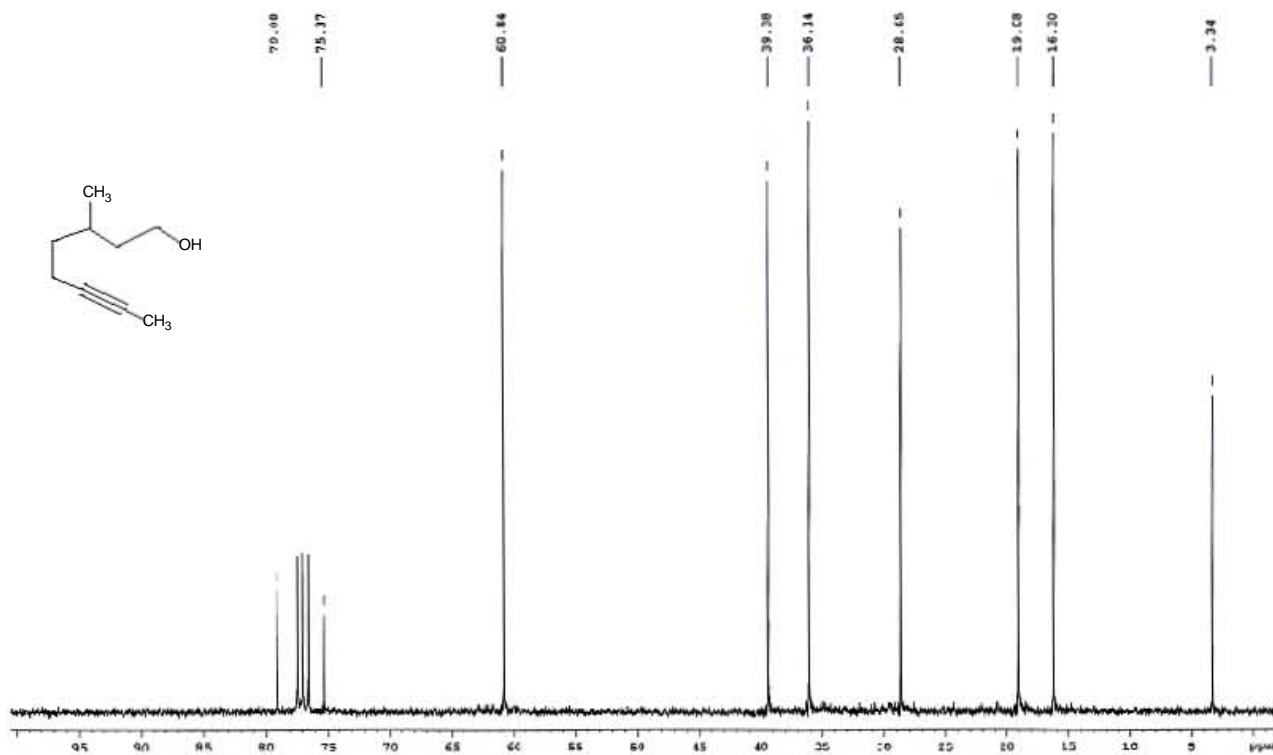
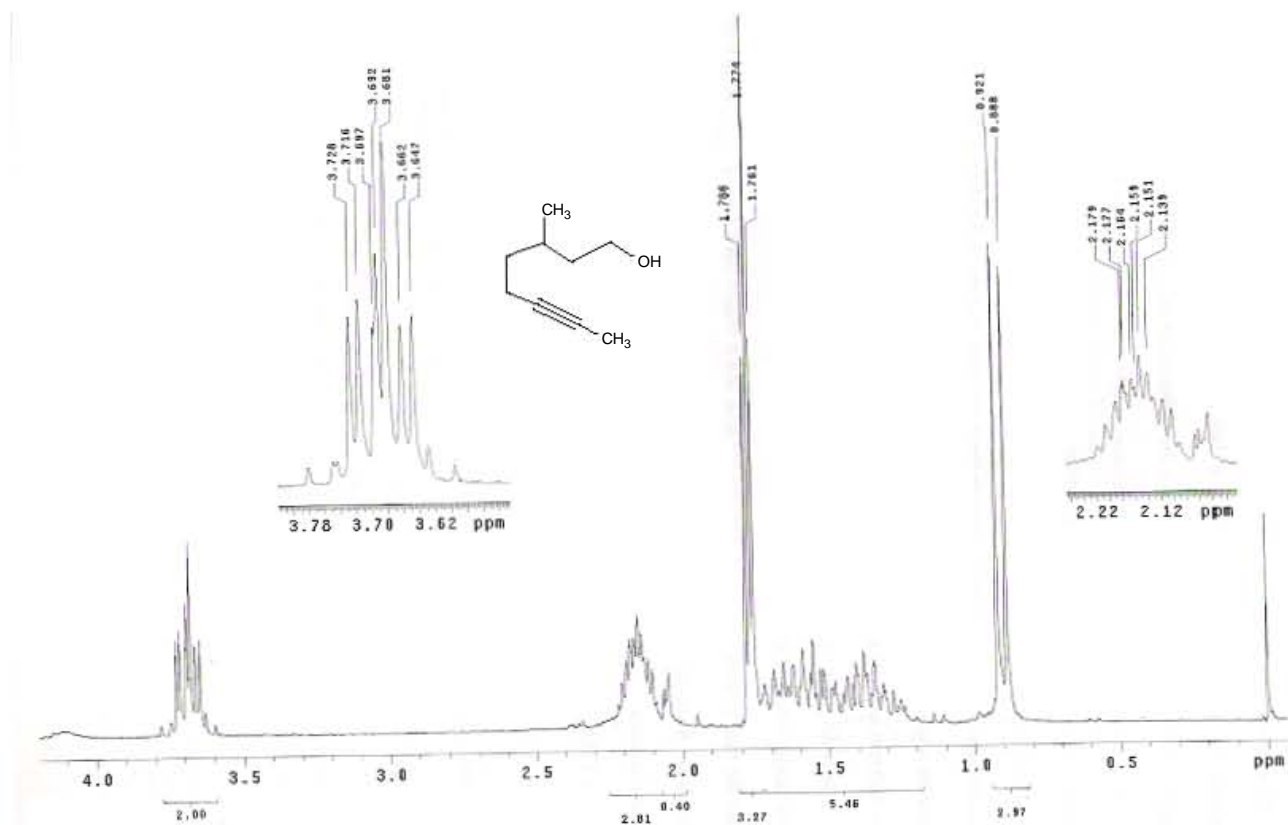


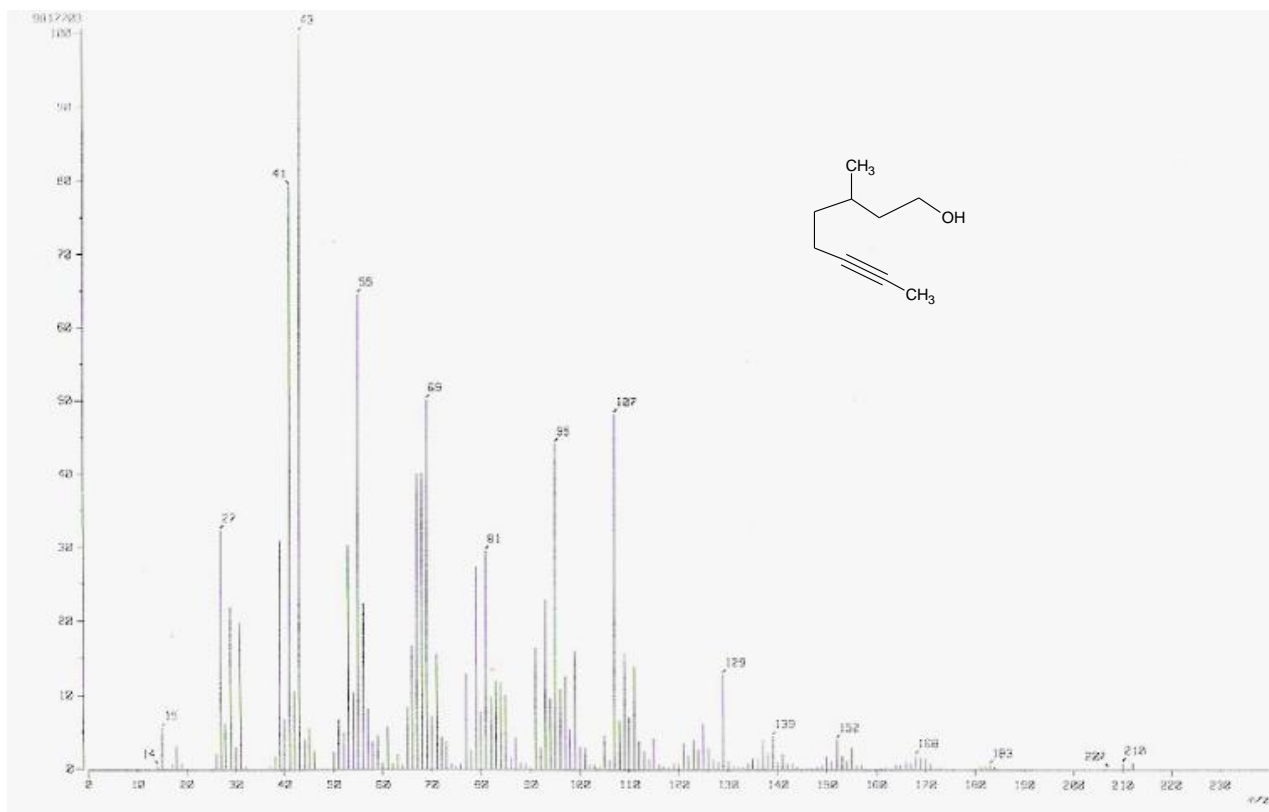
### 5-Metil-3,4-(metilendioxi)anisol (6).



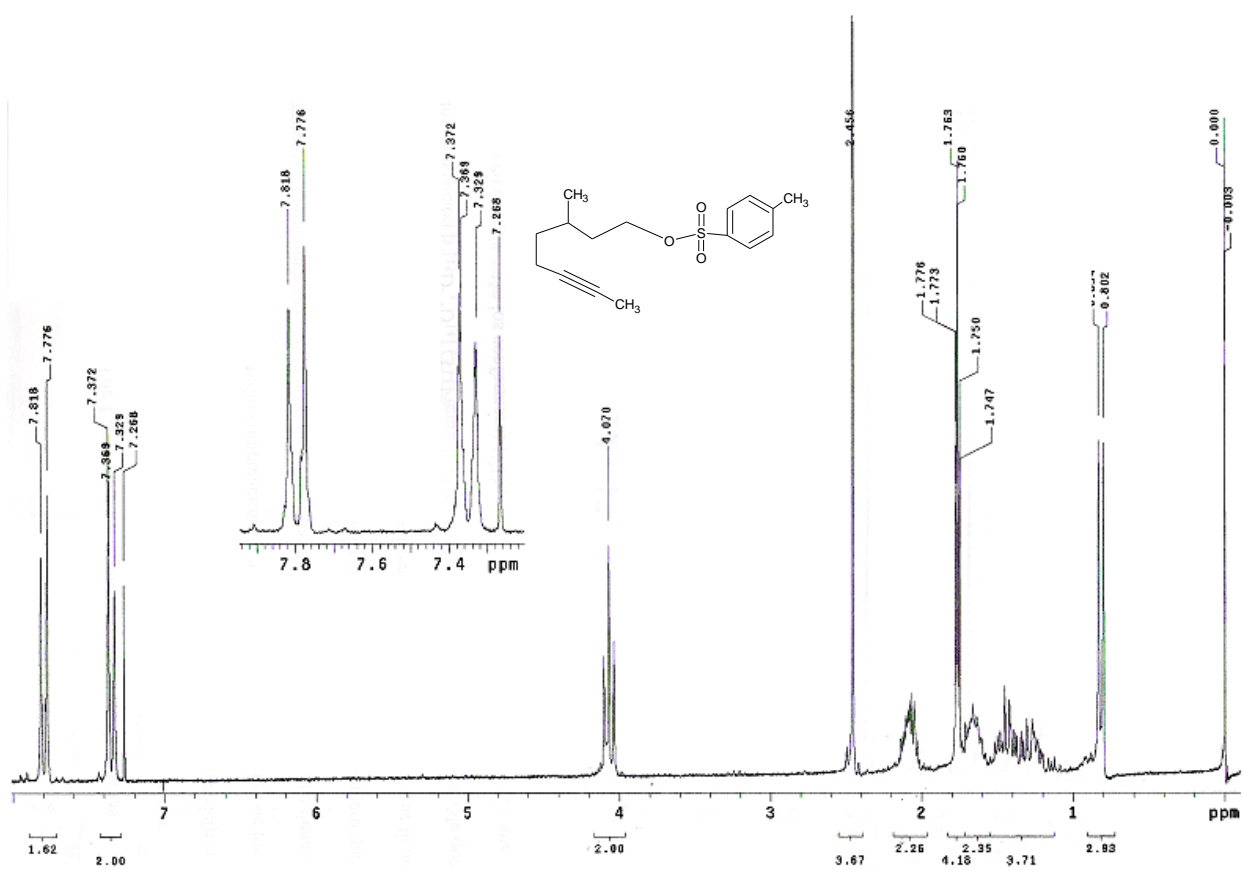


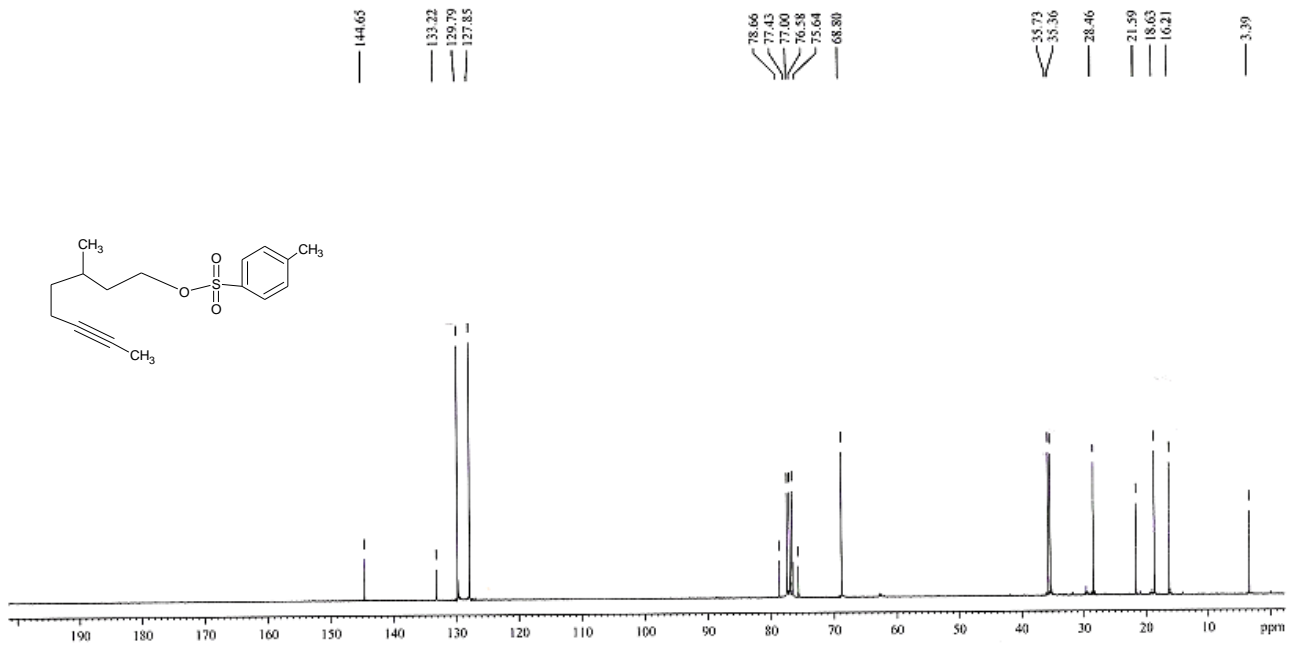
### 3-Metiloct-6-in-1-ol (7).



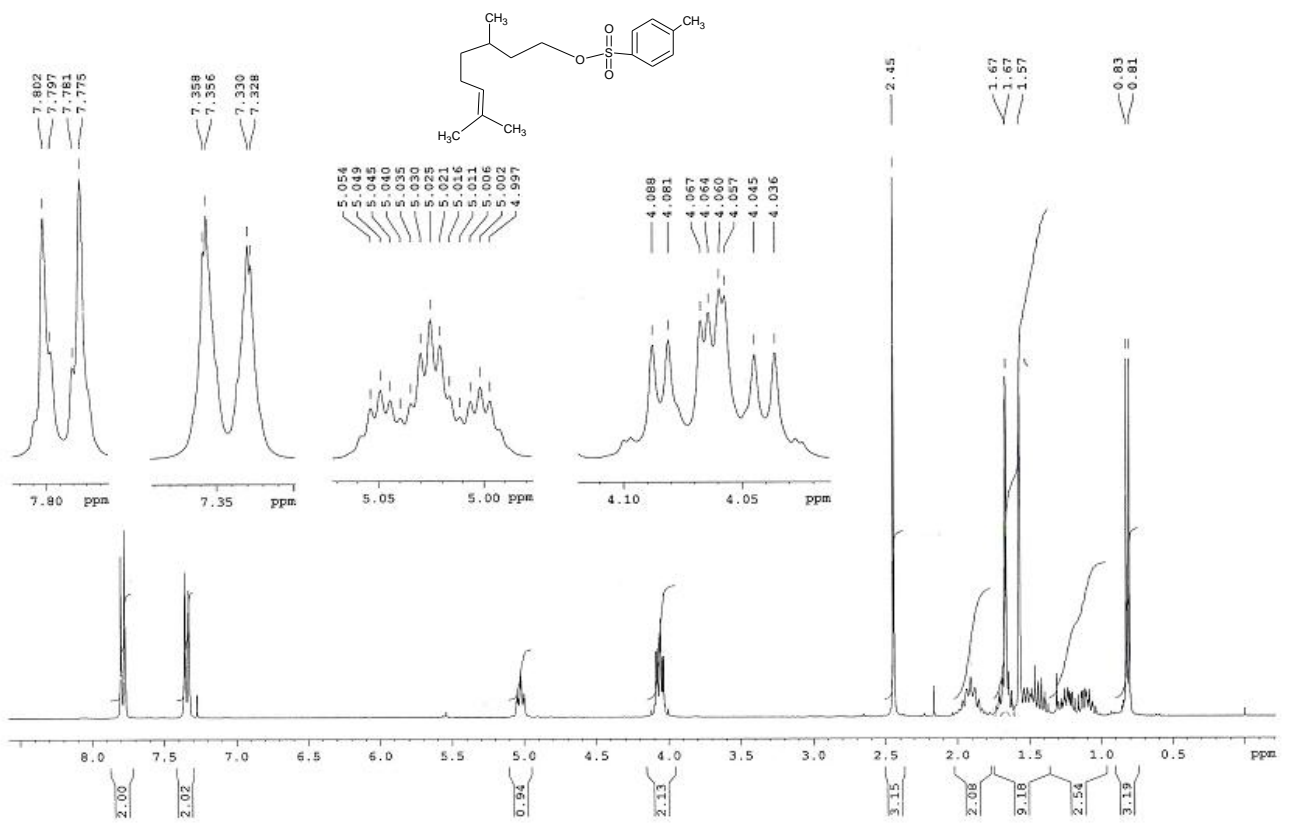


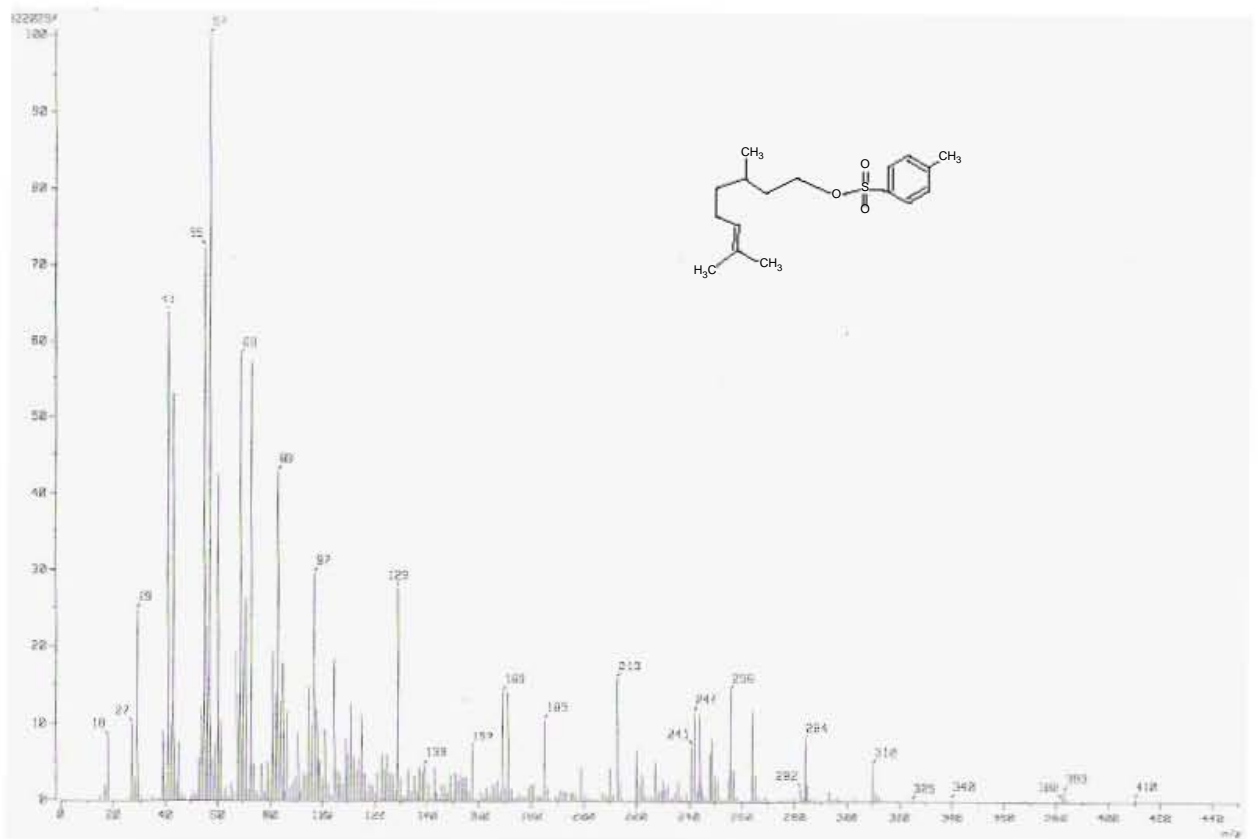
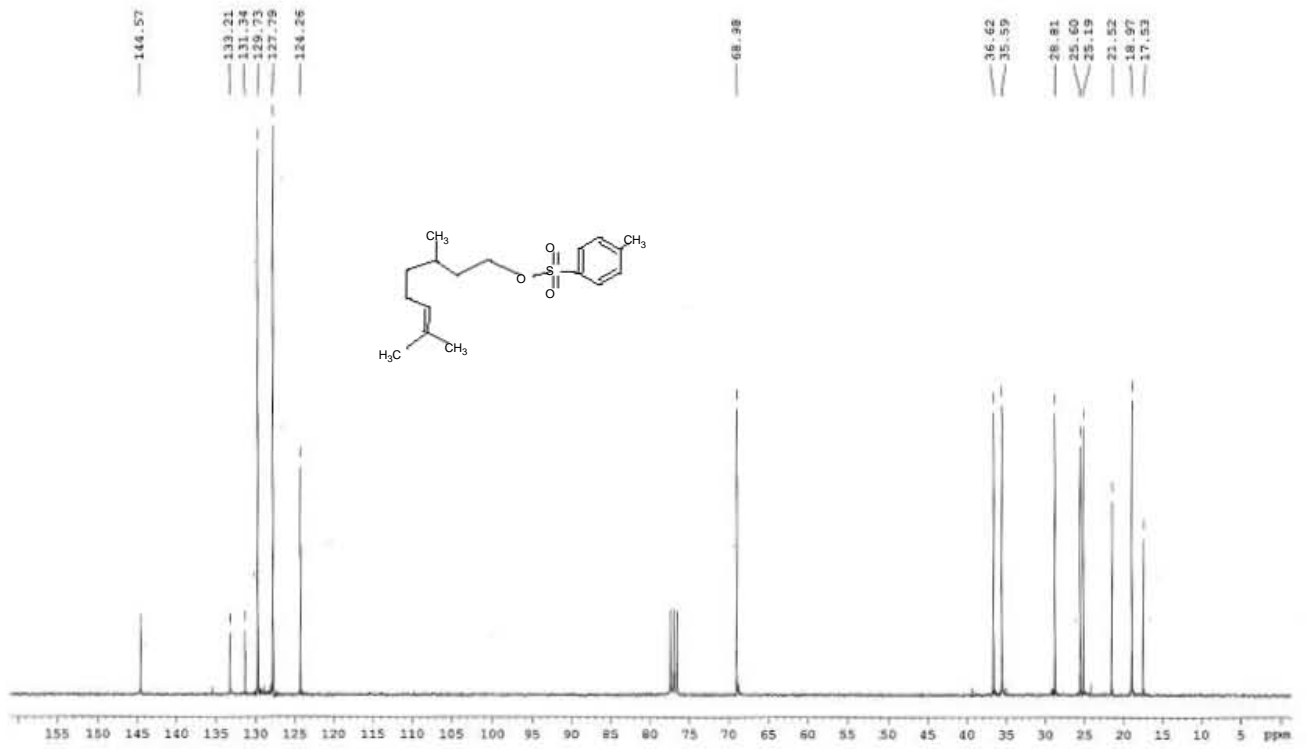
3-Metil-1-*p*-toluensulfoct-6-ino (8).



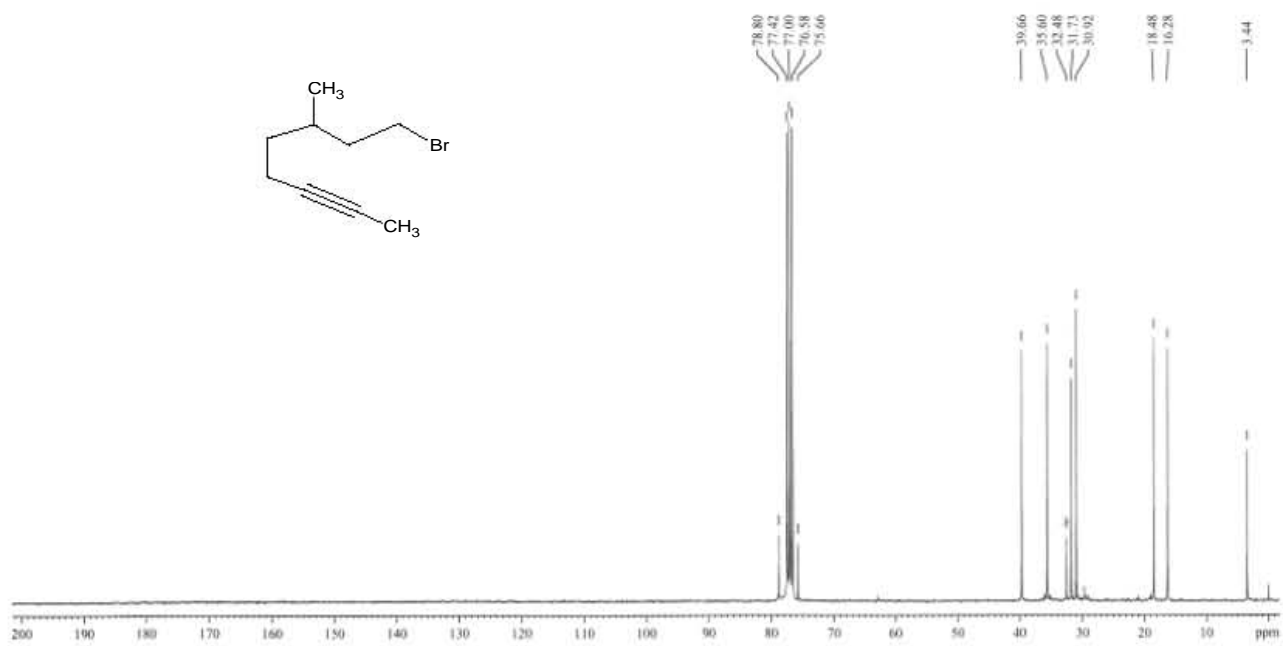
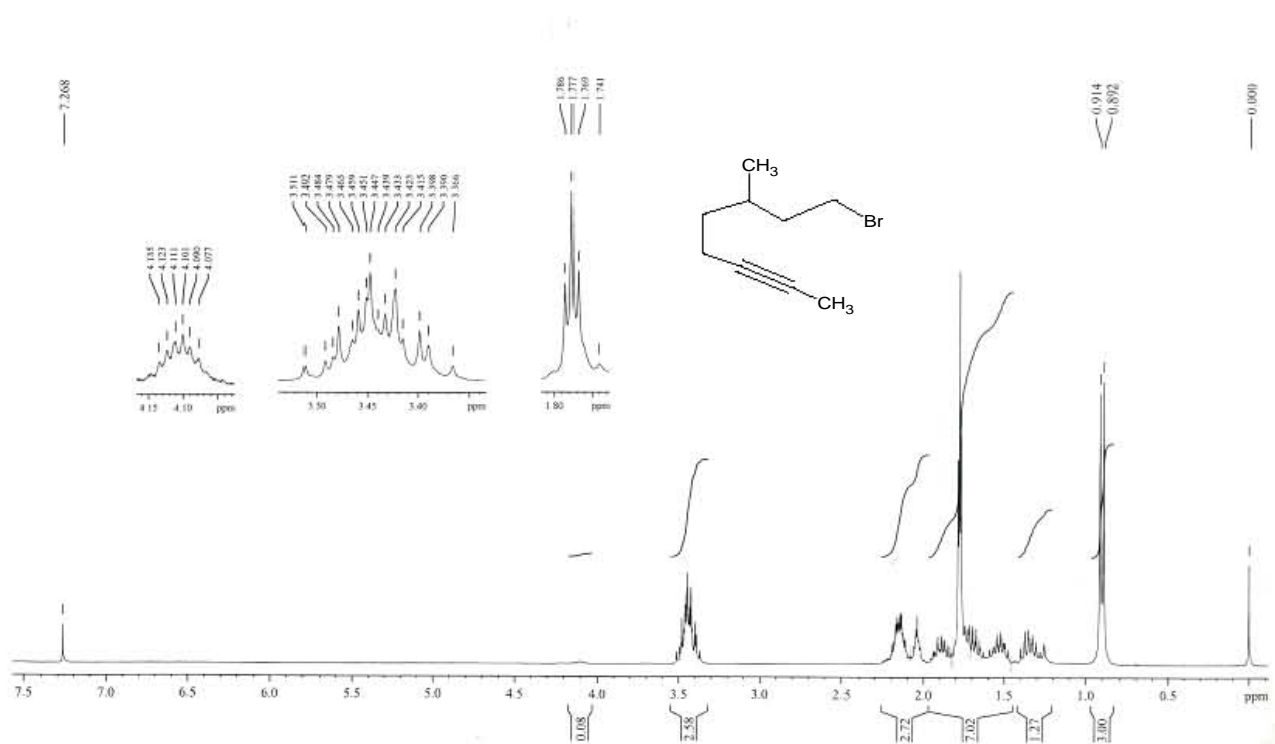


**3,7-Dimetil-1-p-toluenesulfonyloct-6-eno (9).**



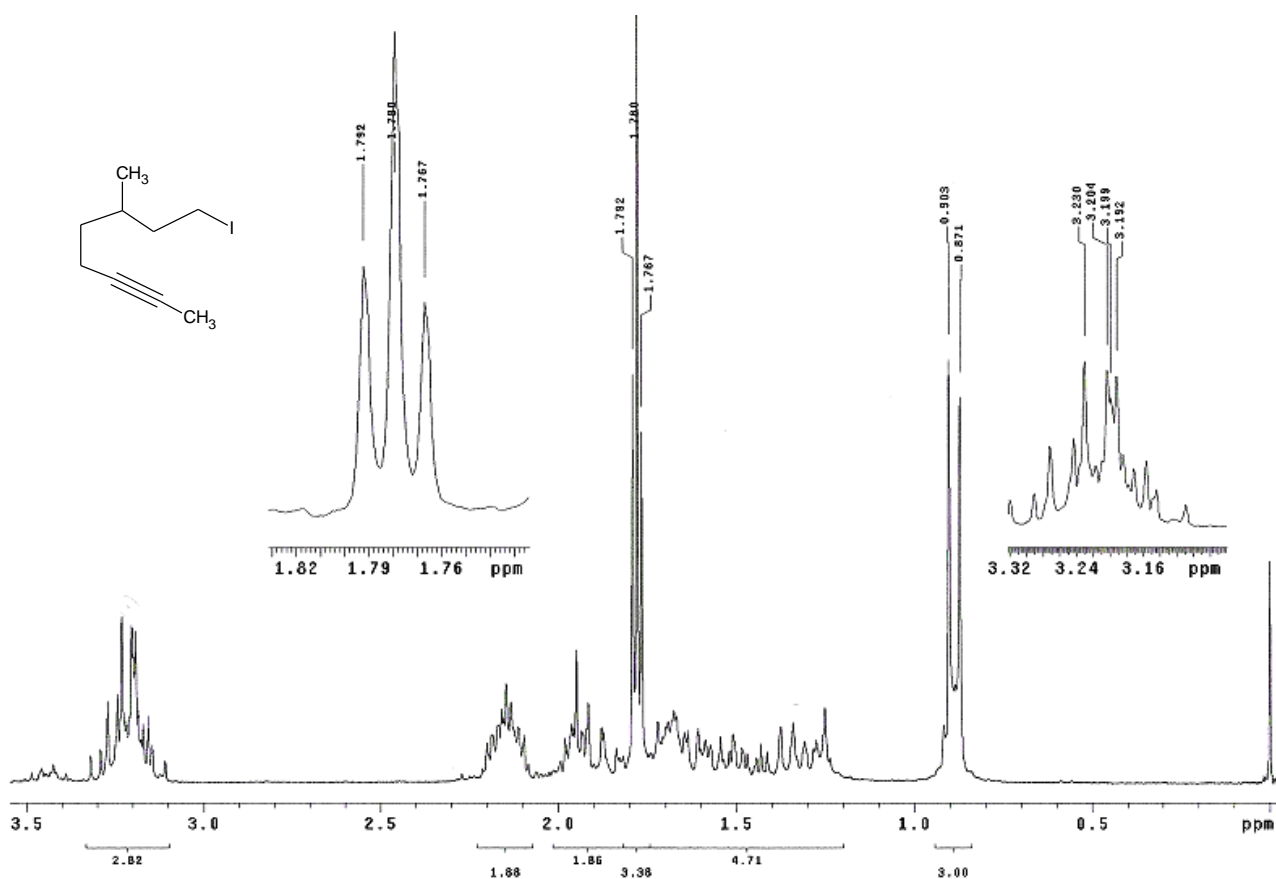


**1-Bromo-3-metiloct-6-ino (10).**

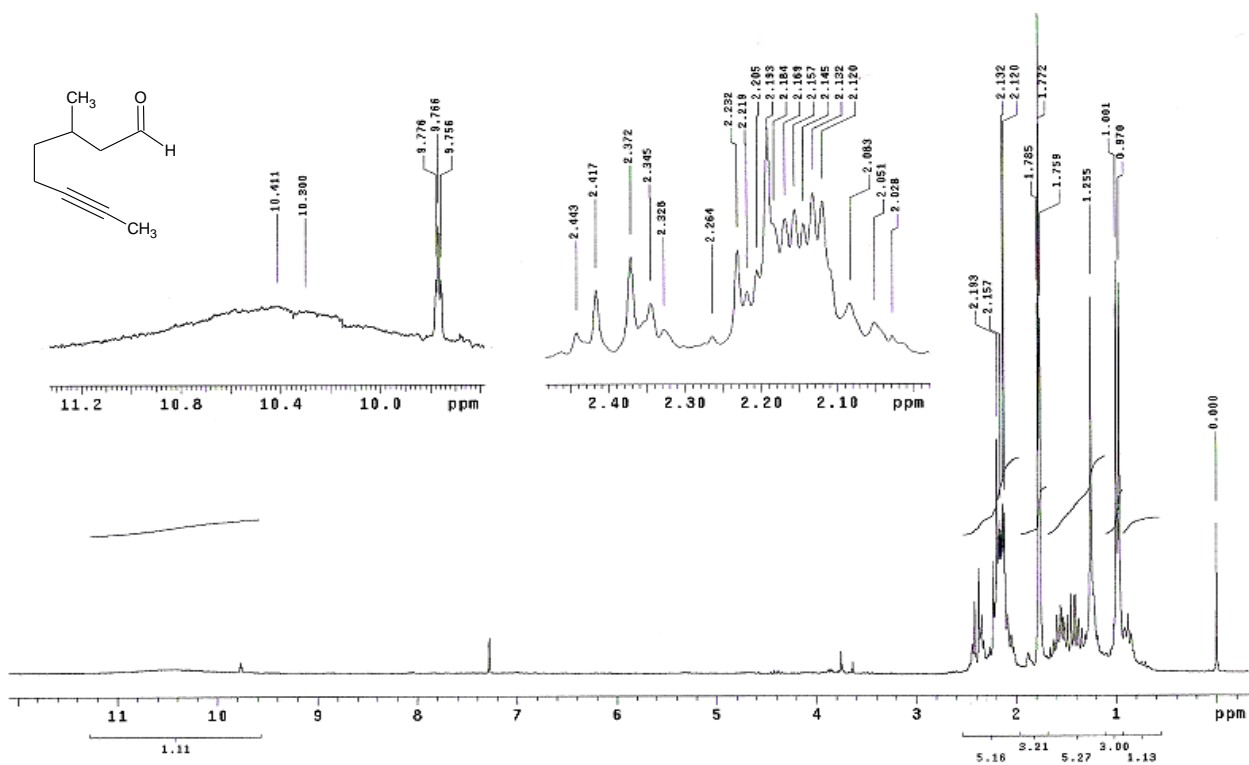




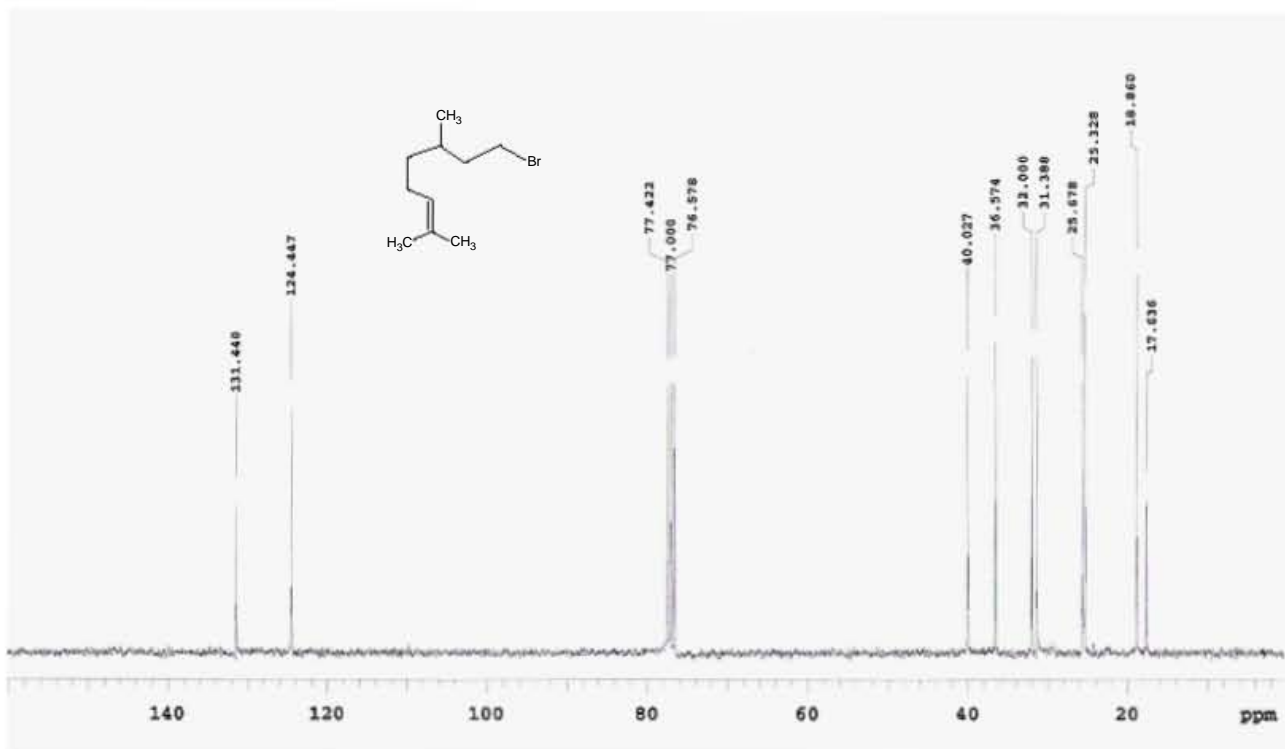
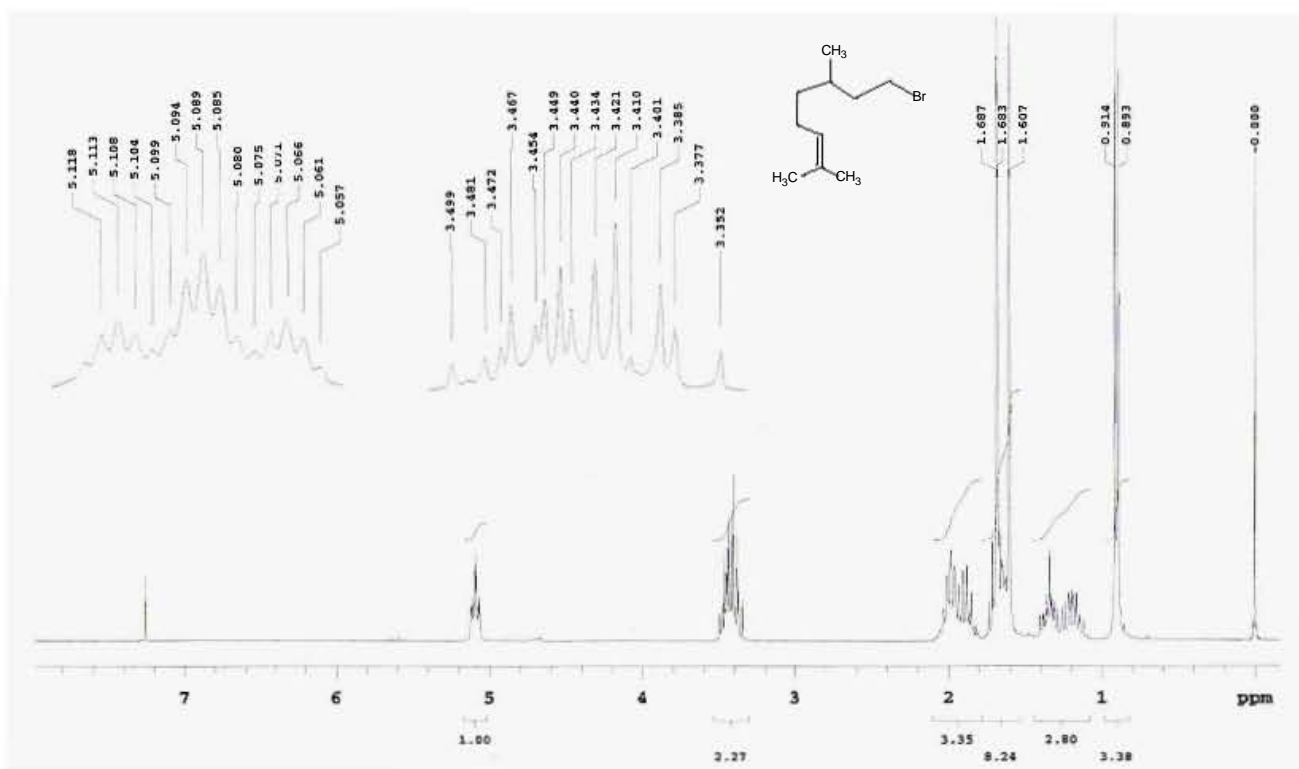
**3-Metil-1-yodoct-6-ino (11).**



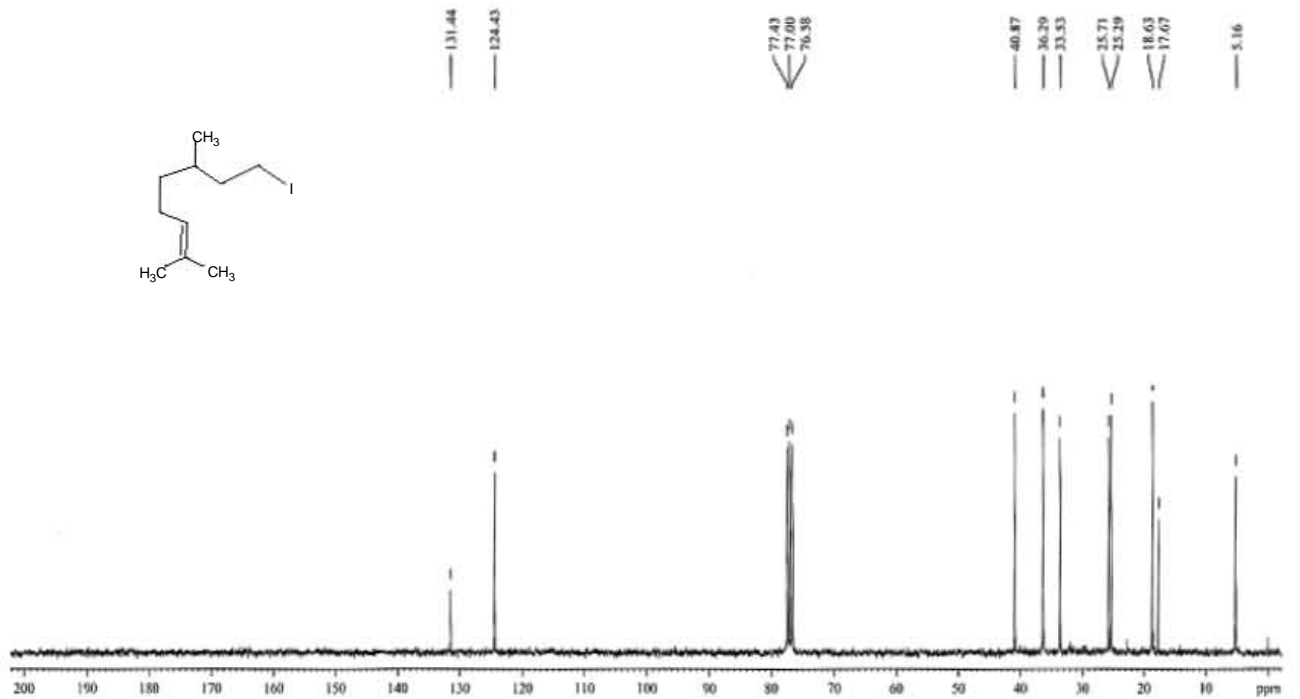
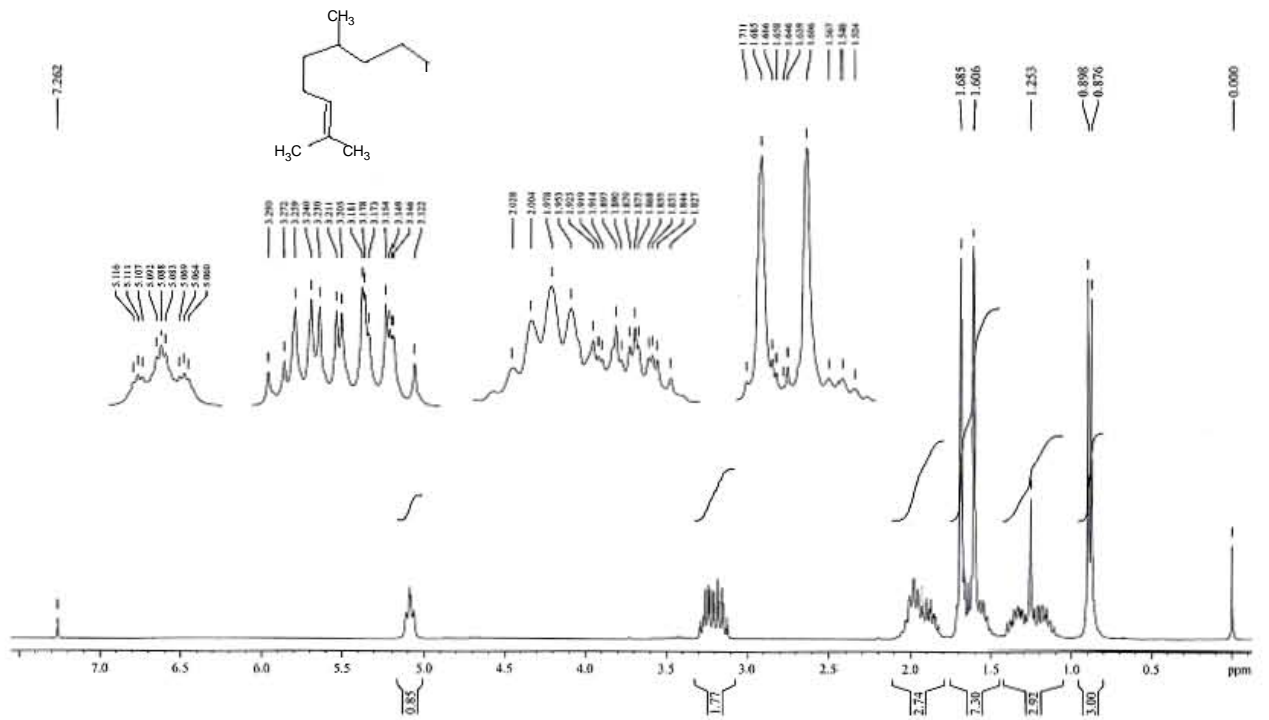
**3-Metiloct-6-in-1-al (12).**



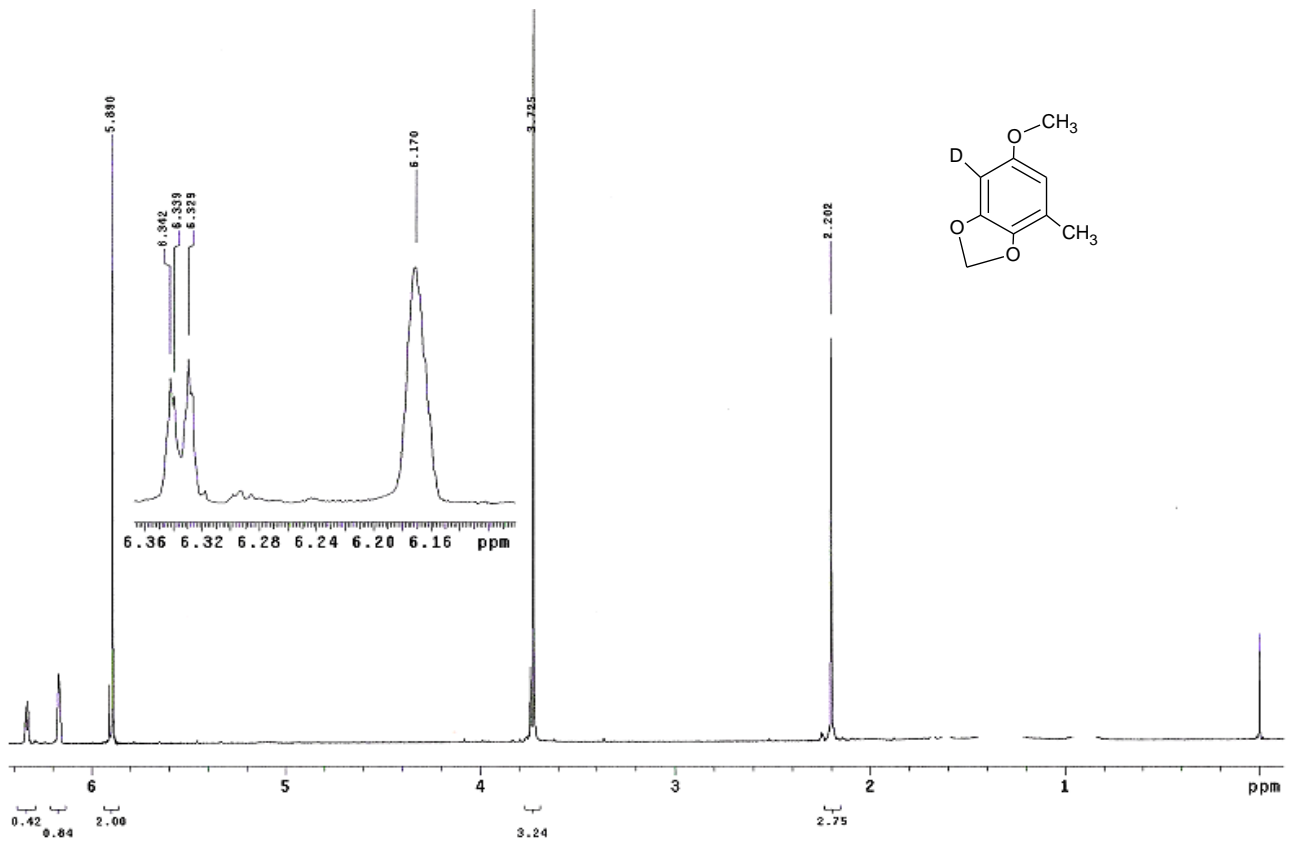
1-Bromo-3,7-dimethyloct-6-eno (13).



**3,7-Dimetil-1-yodoct-6-eno (14).**



5-Metil-3,4-(metilendioxi)anisol deuterado (15).



2-(1'-Hidroxi-3',7'-dimetiloct-6'-enil)-5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol (16).

