



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SÍNTESIS DE UN PRECURSOR DE SINAPOL A PARTIR DE COMPUESTOS
ALFA, BETA INSATURADOS. ESTUDIO DE LA SELECTIVIDAD Y
REACTIVIDAD APLICANDO MÉTODOS COMPUTACIONALES”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

ANGELICA ESCAMILLA RAMÍREZ

ASESOR:

DR. RAFAEL HERRERA BUCIO

MORELIA, MICHOACÁN,

ENERO 2013.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Síntesis Química y Química Computacional del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría del D.C. Rafael Herrera Bucio.

A Dios todopoderoso por estar conmigo siempre, por ser mi fortaleza, que ilumina mi camino y me otorgo las fuerzas necesarias para terminar este proyecto.

...Por que tú creaste todas las cosas, y por tu voluntad existen y fueron creadas. (Apocalipsis 4:11).

A mis padres: María Hilda Ramírez y Leopoldo Escamilla, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.... por inculcarme el amor al estudio.

A mi hermana por su ejemplo en el estudio.

AGRADECIMIENTOS:

Al D.C. Rafael Herrera Bucio por brindarme la oportunidad de conocer un mundo totalmente diferente, de crecer en el aspecto profesional, así como enseñarme el modelado molecular, gracias por su paciencia que mostró durante todo este proyecto. Mil gracias Doctor.

A mis compañeros de laboratorio de Síntesis Química y Modelado Molecular: Mary por ser una gran compañera y amiga durante toda la carrera, Ana mi compañera inseparable de laboratorio, mi amiga, por tus consejos y experiencias en el laboratorio, Ale por tus consejos en todos los aspectos, a Fer por tus clases xpress, Julio por ayudarme con el modelado molecular, Edgar por la ayuda con los artículos, Juan Carlos por tus palabras de apoyo, a Fredy, Lirenny, Mario, Francisco, Hugo, Héctor, Jorge, Lalo.....por hacer de esté laboratorio un segundo hogar.

A Ale, Armando, Eric, Álvaro, Chela, Julio quienes estuvieron ahí en los momentos buenos como en los malos, con quien compartí momentos alegres y con otros no tan alegres, gracias.

A mis amigas del CBTis N° 149, el "club de la pluma verde": Fabi, Pau, Ana y Elsa; gracias por su apoyo incondicional en todo momento, por sus consejos.

A mis amigos.....que decir amigos..... más bien hermanos: Ángeles, David, Bay, Viany, Mary, Pollo, Joel; gracias por estar siempre hay en las buenas y en las malas.

Al Q.F.B. José Manuel Zaragosa Ríos y al M.C. Juan Pablo García Merinos del IIQB-UMSNH por la determinación de los espectros de RMN.

A mis sinodales D.C. Pablo López Albarrán, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez y al M.C. Luis Raúl Chávez Garibay, por sus observaciones en este presente trabajo.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.	7
1.1 Alquenos e hibridación.	7
1.2 Monolignoles.	11
1.3 Química teórica.	12
2. PARTE TEÓRICA.	17
2.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S _E Ar).	17
2.1.1 Bencenos polisustituídos.	19
2.1.2 Grupos sustituyentes.	20
2.1.2.1 Metoxilo e hidroxilo: activadores orientadores <i>orto-para</i> .	22
2.2 Cetonas.	24
2.3 Teoría de funcionales de densidad (DFT).	26
2.4 Modelado molecular.	30
3. ANTECEDENTES.	31
3.1 Olefinas captodativas y S _E Ar.	31
3.2 Lignina y monolignoles.	32
4. OBJETIVOS.	35
5. RESULTADOS Y DISCUSIONES.	37
5.1 Productos de la adición a las olefinas captodativas.	38
5.1.1 Síntesis y caracterización de 3 <i>R</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (3b).	39
5.1.2 Síntesis y caracterización de 3 <i>R</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-butan-2-ona (3a).	44
5.2 Reactividad y Selectividad.	49
5.2.1 Selectividad Teórica de 2a .	49
5.2.2 Reactividad Teórica de 1a , 20a y 21a .	53
5.3 Análisis conformacional mediante métodos computacionales.	56
5.3.1. Análisis conformacional de 3a .	56.
5.3.2 Análisis conformacional de 3b .	59
6 CONCLUSIONES.	62
7 PARTE EXPERIMENTAL.	64
8 BIBLIOGRAFÍA.	67
9 APÉNDICE.	70

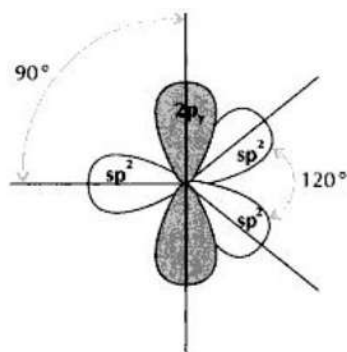
1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Alquenos e hibridación.

Los alquenos son hidrocarburos cuyas moléculas contienen un doble enlace carbono-carbono; también conocidos como compuestos insaturados.¹ Los alquenos abundan en la naturaleza, tenemos por ejemplo el β -caroteno, que contiene 11 dobles enlaces, este lo encontramos en las zanahorias, el cual le confiere su pigmentación, y está es una fuente dietética de vitamina A.²

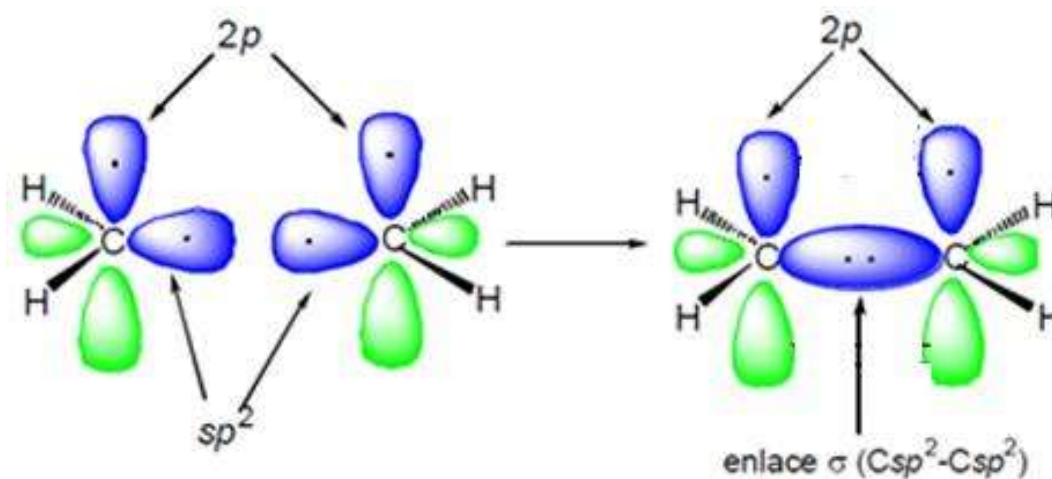
A este tipo de hidrocarburos se les daba el nombre de “olefinas”,³ este nombre proviene del latín *óleum* que significa aceite, y *ficare*, hacer, producir, y surge porque los derivados de tales compuestos tenían, a menudo, apariencia oleaginosa.⁴

El alqueno más sencillo, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, llamado eteno o etileno,^{5, 6} es también denominado gas olefiante (“gas formador de aceite”),⁷ término con el que se conocía antiguamente. El etileno es una molécula coplanar, cada átomo de carbono tiene hibridación sp^2 , presenta una disposición trigonal planar (Esquema 1),³ es mucho más reactivo que los compuestos que presentan hibridación sp^3 , siendo un grupo funcional en el que tiene lugar gran variedad de reacciones,⁷ puesto que es menor el grado de superposición de los orbitales que forman el orbital π en comparación con los que forman el enlace σ .⁸



Esquema 1. Distribución plana de las trayectorias de cuatro electrones de valencia del carbono en tres orbitales Híbridos sp^2 y un orbital p perpendicular al plano.

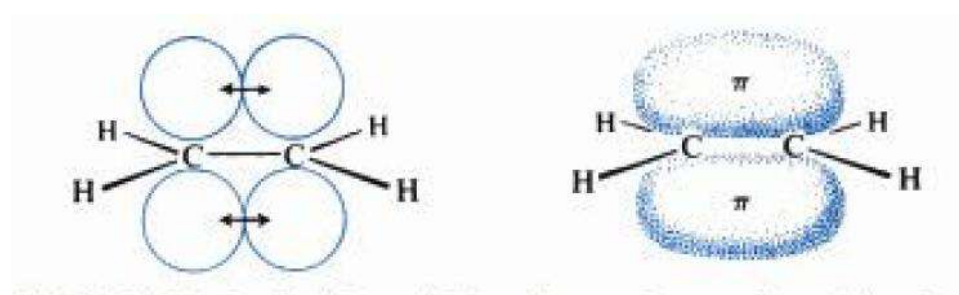
El enlace σ (Esquema 2) se forma por solapamiento de los orbitales híbridos sp^2 de cada átomo de carbono. Cada uno de los enlaces C-H se forma por solapamiento de un orbital híbrido sp^2 del carbono con el orbital $1s$ del hidrógeno.^{3, 9.}



Esquema 2. Molécula de etileno. Solapamiento de los orbitales híbridos sp^2 que da lugar al enlace σ .

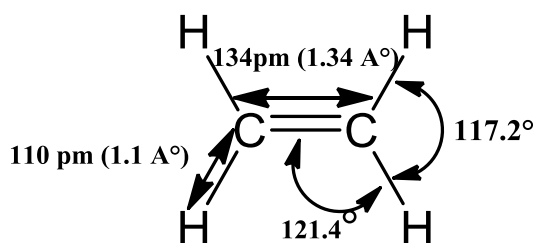
El enlace π (Esquema 3) es un enlace covalente formado por el empalme de los orbitales p paralelos. Consta de dos partes: una nube electrónica situada por encima del plano de los átomos, y otra por debajo. Estas nubes son de alta densidad electrónica, y son claramente evidentes en el mapa del potencial electrostático, la mayoría de las reacciones de las olefinas implican a estos electrones.^{7, 10.}

Debido a la existencia de este enlace entre los átomos de carbono en el eteno, hace imposible la rotación en torno al enlace σ carbono-carbono sin que se destruya el enlace π . La ruptura del enlace π por rotación requiere energía, y por eso la rotación libre (como la de las moléculas que contienen sólo enlaces σ) no es posible en torno a un enlace π carbono-carbono.³



Esquema 3. Molécula de etileno. Empalme de los orbitales p para genera el enlace π ; nube electrostática por encima y por debajo del plano.

El doble enlace carbono-carbono de los alquenos es más corto que el enlace simple correspondiente a los alcanos; por ejemplo la longitud del enlace C=C en el etileno es de 134 pm ($1.34 \text{ \AA}$), en tanto que en el etano es de $1.53 \text{ \AA}$. Los ángulos de enlace H-C-C del etileno (Esquema 4) son aproximadamente de 121.4° y los ángulos de enlace H-C-H son aproximadamente 117.2° ; la distancia del enlace H-C-H es aproximadamente de 110 pm ($1.1 \text{ \AA}$).

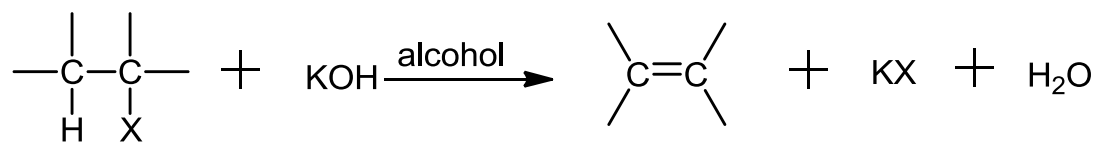


Esquema 4. Ángulos y distancias de enlace del etileno.

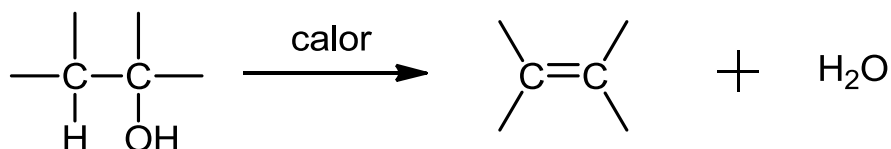
Durante muchos años las olefinas han sido objeto de estudio debido a la reactividad que presenta el enlace π y el carácter específico de las reacciones en las que participan. Un ejemplo claro es el estudio de las reacciones de dienófilos en cicloadiciones de Diels-Alder que han servido como sintones versátiles en la síntesis de antibióticos¹¹ del tipo de antraciclinas y de derivados terpénicos como la andirolactona.¹² Los alquenos también han sido importantes intermediarios para la síntesis de polímeros, productos farmacéuticos, pesticidas y otros productos químicos importantes.⁵

En cuanto a la reactividad química del doble enlace, varía dependiendo de los sustituyentes que estén presentes en éste, siendo más estables los que mayor número de sustituyentes tengan.^{2, 7, 10.}

Los métodos principales por los que se preparan los alquenos son mediante reacciones de eliminación: deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo y deshidratación de alcoholes,⁷ (Esquema 5).



Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo



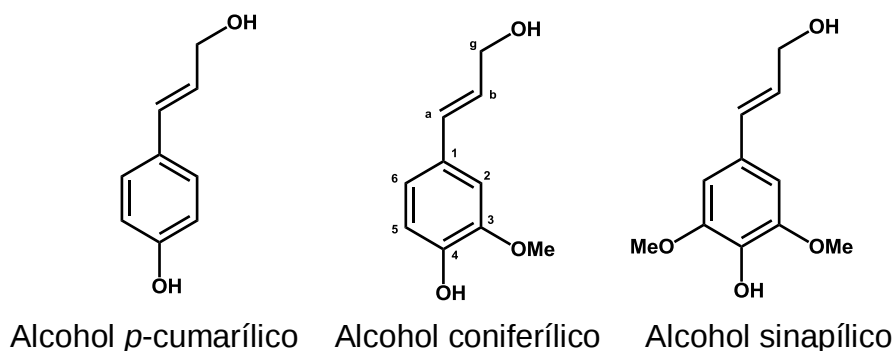
Deshidratación de alcoholes

Esquema 5. Reacciones principales de eliminación para síntesis de alquenos

Un rasgo característico de un alqueno es que en su estructura poseen un enlace doble carbono-carbono; éste es, por tanto el grupo funcional de ellos, y por el cual se determina las reacciones características que sufren. Las reacciones de adición son muy características, esto debido al enlace π que es susceptible a los ataques de electrófilos ya que se encuentra en el mapa del potencial electrostático, así proporcionando una vista muy amplia en cuanto a los tipos de reacciones.

1.2 Monolignoles.

La lignina es un heteropolímero tridimensional formado por polimerización de tres monómeros fenil-propánicos denominados alcohol coniferílico, alcohol sinapílico, y alcohol *p*-cumarílico, (Esquema 6), a partir de una reacción catalizada por radicales libres. Es considerada como el segundo biopolímero más abundante en la naturaleza, después de la celulosa y de los aceites naturales.¹³



Esquema 6. Monómeros básicos de la lignina (García y col., 1984).

Dichos alcoholes se les conocen como monolignoles, estas estructuras están ligadas con varios enlaces tipo éter (α -O-4, β -O-4, 4-O-5) y carbono-carbono; son fracciones no carbohidratadas de madera, extremadamente complejo y difíciles de caracterizar.

Los principales grupos que incluyen son hidroxilos alifáticos y fenólicos, metoxilos, carbonilos, carboxilos y sulfonatos. Dichos grupos son de suma importancia, estos les confiere rigidez, impermeabilidad, resistencia al estrés y a ataques microbianos a los vegetales.¹⁴

Debido a su complejidad y dificultad de caracterizar a la lignina, en este presente trabajo se plantea una ruta sintética para generar precursores de monolignoles; reaccionando al 3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona (**1a**) con el 2,6-dimetoxifenol (**2a**), obteniendo como dos productos, el 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxí-3,5-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3a**) y 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(3-hidroxí-2,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3b**), precursores del Sinapol, ya que presentan la estructura base de dicho monolignol.

1.3 Química teórica.

. La química computacional es el subcampo de la química teórica, la cual tiene como objetivo explicar el comportamiento de las sustancias que observamos a nivel macroscópico, a partir de las interacciones fundamentales que ocurren entre los electrones y los núcleos; está asociada a la búsqueda de mejores teorías para describir cantidades determinadas experimentalmente a partir de la química cuántica, mecánica cuántica y mecánica estadística.

La química teórica está fundamentada en la mecánica cuántica introducida por Erwin Schrödinger, el cual propuso que el movimiento de los electrones se describía en términos que consideraban la naturaleza ondulatoria del electrón. Él desarrolló expresiones matemáticas para representar la energía del electrón, a las que llamó ecuaciones de onda. Estas ecuaciones permitieron obtener las series de soluciones denominadas funciones de onda. Frecuentemente se representan a estas funciones con la letra Ψ las cuales representan diversos estados energéticos del electrón.

La química teórica permite el desarrollo de modelos para describir cualquier sistema químico independiente de su complejidad, mientras que la química computacional pretende brindar tanto las técnicas operacionales para resolver los formalismos de los modelos teóricos como probar la validez mediante la comparación simultánea con los datos experimentales.

Hoy en día es cada vez más frecuente el uso de la química computacional; esta es definida por Lipkowitz y Boyd: como “Aquellos aspectos de la química que son explicados o realizados mediante ordenadores”.¹⁵ Actualmente se dispone de equipo de cómputo con alta capacidad de procesamiento y desarrollo de paquetes de modelado molecular de fácil manejo (molden, Spartan, ChemOffice, etc.).

El objetivo de la química computacional es modelar la química real; consiste en obtener cada vez mejor la descripción de la geometría, de la estructura electrónica y de la energía de los sistemas químicos en estudio y, por ende, una buena predicción de sus propiedades moleculares.

Los métodos computacionales están basados en dos principios físicos, uno es la mecánica molecular, ¹⁶ también conocida como campo de fuerzas, dinámica molecular; fundamentado en la mecánica clásica; en base a estos, los átomos se consideran como masas con energía según la ley de Coulomb.

La segunda es la química cuántica, la cual describe la distribución espacial de los electrones, calcula la energía de las moléculas y otras propiedades apoyándose en los principios de la mecánica cuántica.¹⁷ Esta considera la estructura electrónica de los átomos y toma como base la ecuación de Schrödinger, para la que no existe solución, pero se pueden hacer aproximaciones de acuerdo a las necesidades del cálculo; este campo involucra métodos *ab initio*,¹⁸ semiempíricos,¹⁸ y teoría de funcionales de la densidad (DFT).^{18,19}

Los métodos *ab initio* (desde el principio) se refiere a que en este tipo de cálculos se emplean constantes fundamentales de la física, como la carga y masa de los electrones y núcleos, la velocidad de la luz, la constante de Planck, etc. Dentro de los métodos *ab initio* está el método Hartree-Fock (RHF),¹⁸ el más simple, en el cual se hace una aproximación al orbital. Este es para un sistema de N electrones aproximando la combinación del producto de N funciones de onda de un electrón individual; esta combinación mantiene la propiedad antisimétrica de la función de onda del sistema.¹⁸

Entre los *ab initio*, también se suelen incluir un grupo de métodos cuánticos, con otra concepción para obtener información de un sistema a partir de la densidad electrónica; este método es llamado Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT).

Los métodos semiempíricos se basan en consideraciones mecano-cuánticas del enlace químico, utilizan parámetros experimentales, resolviendo en forma aproximada la ecuación de Schrödinger que depende de parámetros apropiados al tipo de sistema químico. Estos métodos se desarrollaron debido a que los métodos *ab initio* requieren mayor recurso computacional para moléculas de tamaño mediano y grande.²⁰ Este método provee una descripción cualitativa

razonable, pero la exactitud en la predicción cuantitativa de la energía y las estructuras moleculares depende de que tan buenos sean los conjuntos de parámetros, el tamaño del sistema y tipo de átomos que lo conformen. Los principales obstáculos para su empleo es la necesidad de parametrizar sus elementos, presentando un reducido rango de aplicación, por lo cual no está disponible para todos los elementos, y no son recomendables para compuestos no comunes.¹⁸

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) es una tercera clase de método de cálculo de estructura electrónica, los cuales se basan en la premisa de que la energía de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica en lugar de usar la función de onda. Lo cual es computacionalmente mucho más eficiente.²¹

La DFT permite determinar a partir de los parámetros obtenidos del cálculo, propiedades como Potencial de Ionización (I), Afinidad Electrónica (EA), Electronegatividad (X) y Dureza (η), etc.²² También se pueden tener propiedades locales, las cuales pueden variar de punto a punto y son funciones en un solo punto, como el índice de Fukui,²³ que más adelante abordaremos de manera más profunda.

El objetivo de la DFT es designar funcionales que relacionan la densidad electrónica con la energía, esta puede dividirse en tres partes; energía cinética, atracción entre núcleo y electrón, y repulsión electrón-electrón; mientras la repulsión núcleo-núcleo es una constante en la aproximación de Born-Oppenheimer.²¹

Un requisito para el empleo adecuado de los métodos antes descritos, es elegir correctamente el conjunto de base²⁴ que son combinaciones lineales de los orbitales moleculares de un conjunto predefinido de funciones de un electrón y se ubican generalmente en los núcleos atómicos; las cuales podemos dar la siguiente clasificación:

- 1) Conjunto de base mínima (MBS):¹⁸ Contienen exactamente el número necesario de funciones para representar los orbitales atómicos de los átomos en las moléculas; estos conjuntos usan orbitales de tipo atómico de tamaño fijo. La base STO-3G es la mínima base posible y como dice su nombre, usa tres primitivas por función, lo que se representa por el 3G, y la base STO-3G aproxima orbitales de tipo Slater con funciones gaussianas, actualmente no se usa.
- 2) Base doble Zeta (DZ):¹⁸ Contiene exactamente dos veces el número de funciones de MBS.
- 3) Conjunto de base de valencia dividida (Base “Split-Valence” (DZV)):¹⁸ la primera forma en que una base puede hacerse mayor es incrementar el número de funciones de base por átomo; es decir es una MBS para los electrones del core de un átomo y una DZ para los electrones de la capa de valencia. Los conjuntos tales como 3-21G y 6-31G tienen dos o más tamaños de funciones de base por cada orbital de valencia; en otras palabras es un DZV con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones de la MBS que describe el core de los átomos y 2 o 3 primitivas en la primera de las dos contraídas en la DZ de valencia.
- 4) Base extendida:¹⁸ Contiene cualquier número mayor que 2 de funciones para cada orbital atómico.
- 5) Conjunto de base polarizados (Base DZ con polarización (DZP)):¹⁸ permite cambiar el tamaño de los orbitales, pero no cambiar su forma; así los conjuntos de base polarizada remueven esta limitación al adicionar orbitales con momento angular más allá del que es requerido para la descripción del estado basal de cada átomo. El conjunto de base 6-31G* indica al conjunto de base 6-31G con funciones *d* agregadas a los átomos pesados y el conjunto de base 6-31G** agrega funciones *d* a los átomos pesados y *p* a los átomos de hidrógeno. (El asterisco indica que se usa funciones de

polarización desde el Na hacia arriba y el segundo asterisco incluye funciones de polarización en los hidrógenos).

- 6) Funciones difusas:¹⁸ son funciones tipo *s* o *p* que permiten a los orbitales ocupar una gran región en el espacio, ya que extienden a zonas lejanas al núcleo. Sirve para representar la densidad electrónica en aniones complejos débiles y estados excitados de moléculas. Como son 6-31+G(d) agrega funciones difusas a los átomos pesados y 6-31++G(d) agrega funciones difusas a los átomos de hidrogeno.

Con lo expuesto anteriormente se necesita diseñar y construir una molécula con un conjunto de programas de cómputo, tridimensionalmente para poder así manipular y visualizar la molécula. A partir de este modelo tridimensional se generan una serie de coordenadas.²¹ Los cálculos matemáticos se realizan en función de la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger (Esquema 7), el cuadrado de la función de onda dependerá de las coordenadas de las partículas anteriormente graficadas y el resultado de estos métodos numéricos son unas nuevas coordenadas en las que se puede observar las características específicas del cálculo.²⁵

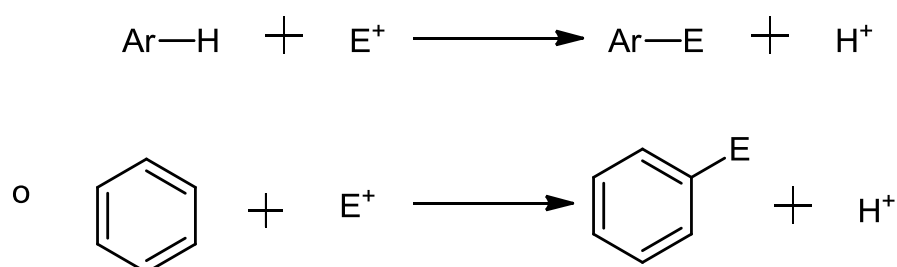
$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + V(x) \right] \Psi(x, t) = -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial}{\partial t} \Psi(x, t)$$

Esquema 7. Ecuación de Schrödinger

2. PARTE TEÓRICA.

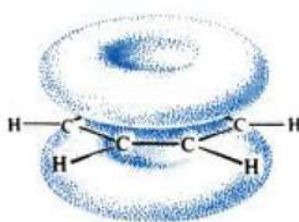
2.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr).

Generalmente los hidrocarburos aromáticos se conocen como arenos.¹ La reacción más característica de estos compuestos aromáticos es la sustitución electrofílica aromática.² Esta tiene lugar cuando reacciona con electrófilos (E^+), los cuales sustituye a uno de los hidrógenos (Esquema 8). Los electrófilos son, una especie deficiente en electrones que posea una fuerte carga parcial positiva, que puede aceptar un par de electrones de un nucleófilo para formar un nuevo enlace covalente. Así el areno actúa como donador de electrones (una base de Lewis o un nucleófilo) y los electrófilos actuando como un aceptor de electrones (ácido de Lewis). Por lo tanto la sustitución electrofílica aromática es uno de los procesos fundamentales en la química orgánica.⁷



Esquema 8. Reacción de sustitución electrofílica aromática.

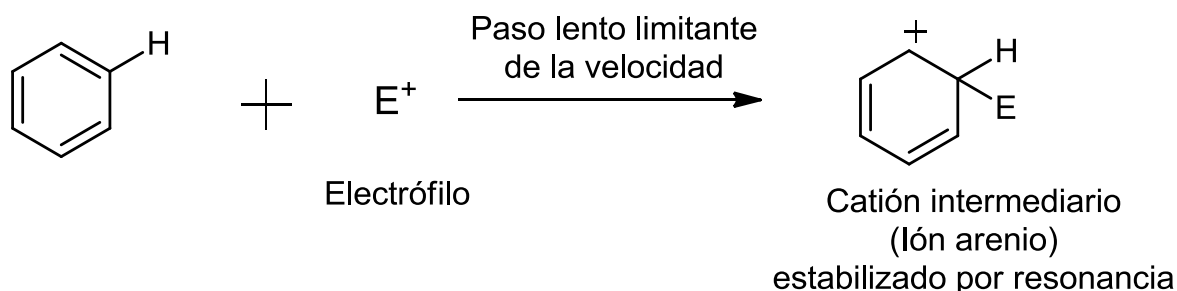
Estas reacciones se llevan a cabo gracias a que el anillo bencénico presenta en ambas caras del plano una nube electrónica π (Esquema 9), estos electrones están relativamente disponibles para un reactivo deficiente de electrones.¹⁰



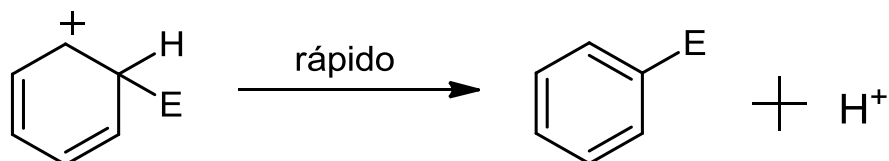
Esquema 9. Anillo bencénico: nube electrónica en ambas caras del plano.

Es posible escribir un mecanismo general de dos pasos para la sustitución aromática electrofílica.

Paso 1: limita la velocidad; el electrófilo E^+ acepta un par de electrones del sistema π del benceno para formar un enlace σ , dando un carbocatión deslocalizado conocido complejo σ o ión arenio, dicho complejo se estabiliza por resonancia.



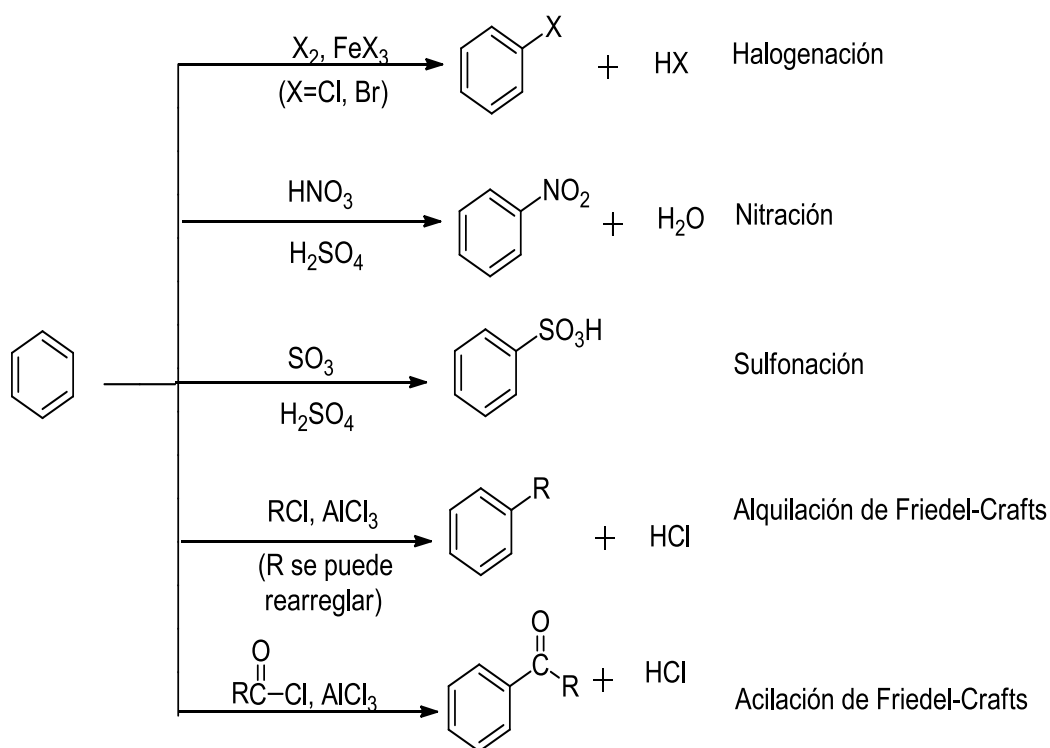
Paso 2: es más rápido, el complejo σ pierde un H^+ del carbono que contiene al electrófilo. Los dos electrones que enlazaban a este H^+ al carbono vienen a ser parte del sistema π , el complejo intermediario regenera el anillo aromático y da lugar al producto.



Aunque el benceno es susceptible al ataque electrofílico, sufre más reacciones de sustitución que de adición, ^{1, 7} ya que el anillo aromático es menos reactivo frente a los electrófilos que los alquenos. Las diferencias entre el benceno y los alquenos son, que en su capa cerrada de seis electrones π le proporciona una estabilidad muy especial; en tanto con la adición de un alqueno y la sustitución en un benceno, se basa en el destino del carbocatión intermediario que se forma en el primer paso de cada reacción. En las reacciones de sustitución, los carbocationes intermediarios en vez de añadir el radical para la adición, se pierde H^+ del carbono para regenerar el anillo aromático, con el fin de recuperar su

amplia estabilización por resonancia, dando sustitución. En el caso de un alqueno, no se logra una estabilización por resonancia.

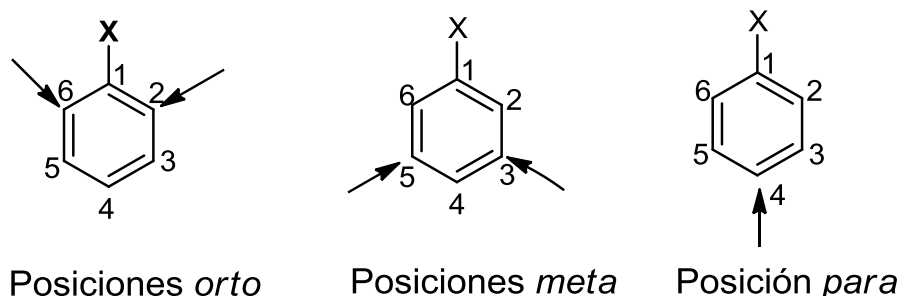
Existen cinco tipos de reacciones de sustituciones electrófilas con diferentes sustituyentes que se ilustra en el esquema 10. Estas reacciones incluyen el ataque antes descrito sobre el anillo aromático de un electrófilo.



Esquema 10. Reacciones de sustitución electrofílica aromática.

2.1.1 Bencenos polisustituídos.

El anillo aromático puede estar sustituido por más de dos sustituyentes, por lo cual son posibles tres isómeros estructurales. Los sustituyentes pueden ubicarse numerando los átomos del anillo, y se pueden diferenciar uno de otro utilizando las palabras *orto* (*o*), *meta* (*m*) y *para* (*p*) (Esquema 11). Las posiciones 2 y 6 con respecto a 1 equivalen a *orto* (del griego: derecho); las posiciones 3 y 5 con respecto a 1 equivalen a *meta* (del griego: después); y las posiciones 4 con respecto a 1 equivalen a *para* (del griego: más allá).



Esquema 11. Posiciones *orto*, *meta* y *para*.

2.1.2 Grupos sustituyentes.

Los grupos sustituyentes presentes en el anillo bencénico afectan la reactividad tanto como la orientación de los nuevos grupos. Dichos grupos pueden tener efectos inductivos o de resonancia. Recordando un efecto inductivo, es aquel en el cual hay una atracción o donación de electrones por medio de un enlace σ a causa de la electronegatividad y la polaridad de los enlaces en los grupos funcionales; mientras que el efecto de resonancia es la atracción o donación de electrones por medio de un enlace π , generado del traslape de un orbital P de un sustituyente con un orbital P del anillo aromático.

Cuando el anillo aromático polisustituido es atacado por un electrófilo, los grupos sustituyentes ya enlazados determinan lo fácil que será el ataque, y dónde será. Algunos sustituyentes dirigen a los grupos de manera preferente hacia las posiciones *orto* y *para*, mientras que otros los dirigen de manera preferente hacia la posición *meta*, es decir, los grupos sustituyentes se clasifican en: orientadores *orto-para* y orientadores *meta*.

Los sustituyentes ya presentes en el anillo bencénico afectan la velocidad de la sustitución; estos grupos se clasifican como activadores y desactivadores.^{1, 2, 7,10.}

Los grupos activadores son aquellos que activan al anillo haciéndolo más reactivo que el benceno, mientras que los grupos desactivadores lo hacen menos

reactivo. En el siguiente esquema 14⁸ se clasifican los efectos de dichos sustituyentes.

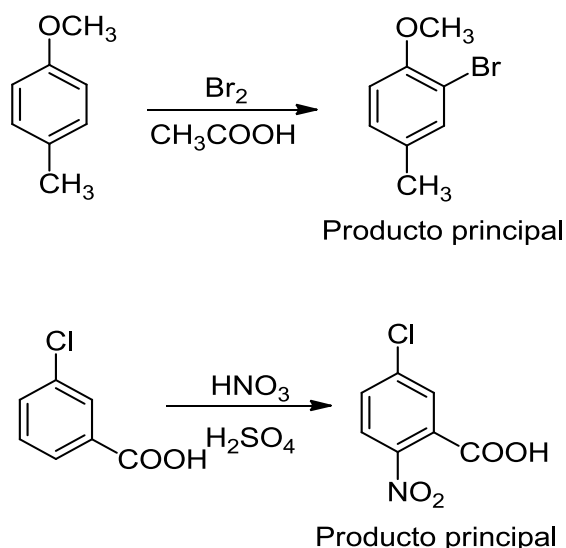
Esquema 14 Efectos de los sustituyentes en las sustituciones electrofílica aromática.

Orientadores orto-para	Activadores potentes	$\text{-}\ddot{\text{N}}\text{H}_2, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{HR}, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{R}_2, \text{-}\ddot{\text{O}}\text{H}, \text{-}\ddot{\text{O}}\text{:}^-$
	Activadores moderados	$\text{-}\ddot{\text{N}}\text{HCOCH}_3, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{HCOR}$ $\text{-}\ddot{\text{O}}\text{CH}_3, \text{-}\ddot{\text{O}}\text{R}$
	Activadores débiles	$\text{-CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5, \text{-R}, \text{-C}_6\text{H}_5$
	Desactivadores débiles	$\text{-}\ddot{\text{F}}\text{:}, \text{-}\ddot{\text{Cl}}\text{:}, \text{-}\ddot{\text{Br}}\text{:}, \text{-}\ddot{\text{I}}\text{:}$
Orientador meta	Desactivadores moderados	$\text{-C}\equiv\text{N}, \text{-SO}_3\text{H}, \text{-COOH},$ $\text{-COOR}, \text{-CHO}, \text{-COR}$
	Desactivadores potentes	$\text{-NO}_2, \text{NR}_3^+, \text{-CF}_3, \text{-CCl}_3$

Importancia relativa en la dirección de sustituciones

En el anillo aromático polisustituido la orientación se complica, ya que los sustituyentes presentes en el anillo pueden estar ubicados de modo tal, que la influencia orientadora de uno refuerce a la de los otros;⁷ o en caso contrario cuando el efecto orientador de los grupos se opone, generalmente el grupo activador más potente es el que controla la regioselectividad de la sustitución electrofílica aromática.⁷

A continuación se presentan ejemplos (Esquema 15), que muestran la mayor influencia orientadora del grupo activador más potente.



Esquema 15

2.1.2.1. Metoxilo e hidroxilo: activadores orientadores *orto-para*.

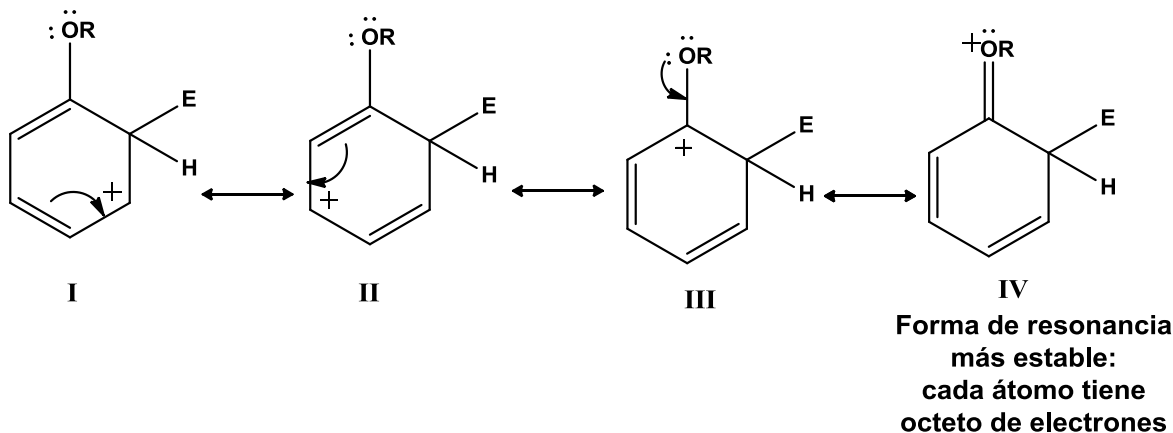
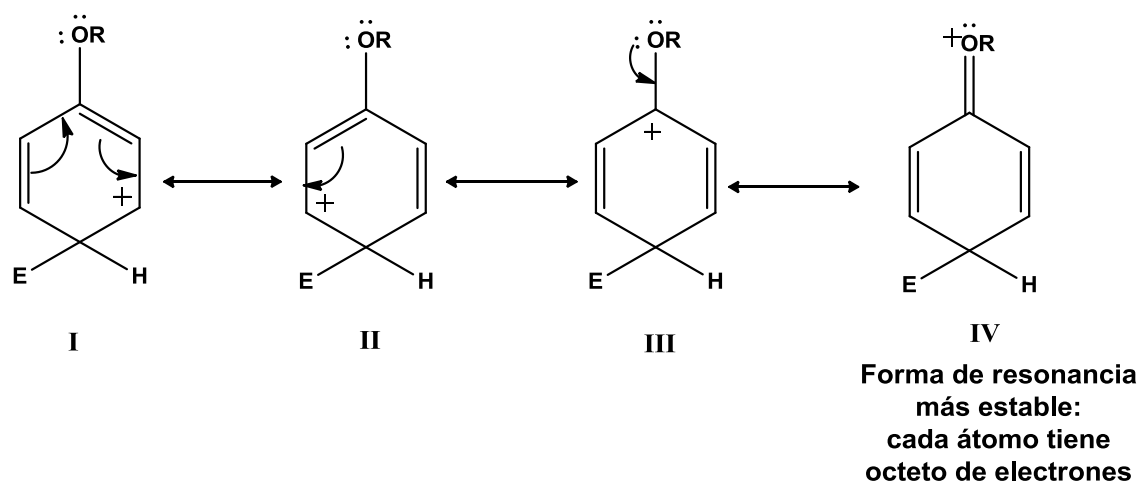
El grupo hidroxilo (OH) y metoxilo (OCH_3) son grupos activadores, que orientan a un ataque *orto-para*. Estos grupos liberan electrones, activando al anillo, lo cual es debido al efecto de resonancia y no a su efecto inductivo.

El grupo OH es un grupo activador muy potente, a pesar de contener átomos electronegativos, los cuales ejercen efectos inductivos (atracción de electrones) en otras ocasiones, en la sustitución electrofílica aromática actúa donando electrones, implicando a los pares de electrones sin compartir del oxígeno, esto por medio de un efecto de resonancia, activándolo.

El efecto de resonancia del grupo OH en la sustitución electrofílica aromática puede explicarse suponiendo que el oxígeno comparte más de un par de electrones con el anillo y pueden acomodar una carga positiva.

Los carbocationes generados por el ataque en las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo OR, da un catión estabilizado por la deslocalización de un par de electrones no compartidos del oxígeno en el sistema π del anillo. Por

resonancia se puede observar que las estructuras IV (Esquema 16),⁷ son particularmente los más estables, porque en ella todos los átomos (excepto el hidrógeno) tienen octetos electrónicos completos.

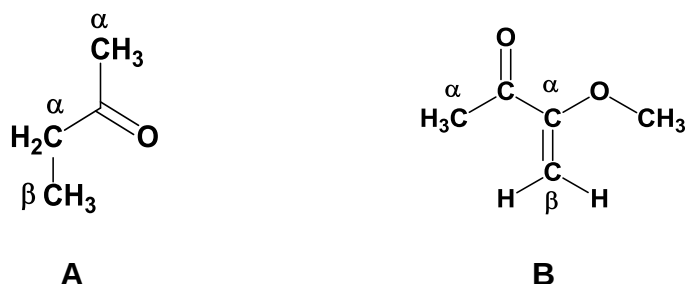
ATAQUE ORTO**ATAQUE PARA**

Esquema 16.

El grupo OH es un grupo activante más poderoso que el OCH₃, este grupo CH₃O, es un grupo activador fuerte, orientador *orto-para*.

2.2 Cetonas.

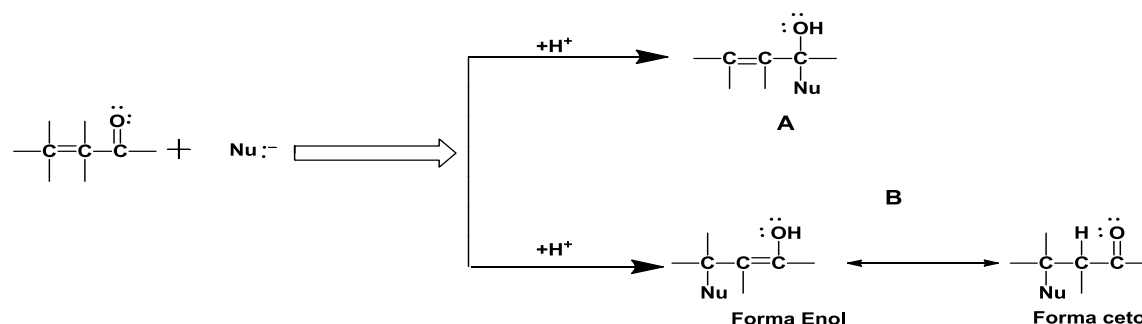
El grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) es el grupo funcional de las cetonas. Este grupo está enlazado a dos átomos de carbono. El átomo de carbono adyacente al grupo se llama carbono α , y el átomo siguiente es denominado carbono β . Así las cetonas pueden ser α , β insaturadas, las cuales tienen un doble enlace conjugado con el grupo carbonilo⁸ (Esquema 17-B), o bien saturadas (Esquema 17-A).



Esquema 17. Carbonos alfas y beta en la cetona.

Las cetonas α , β insaturadas cuando reaccionan frente a un nucleófilo lo hacen de dos maneras: por adición simple o adición conjugada.¹

La adición simple o 1, 2 (Esquema 18-A) consiste en que el nucleófilo se adiciona a través del doble enlace del grupo carbonílico, mientras que la adición conjugada (Esquema 18-B) se asemeja a una adición 1,4 de los dienos conjugados, en la cual el doble enlace se encuentra entre los átomos centrales y los elementos del nucleófilo se adiciona en el carbono 1,4.

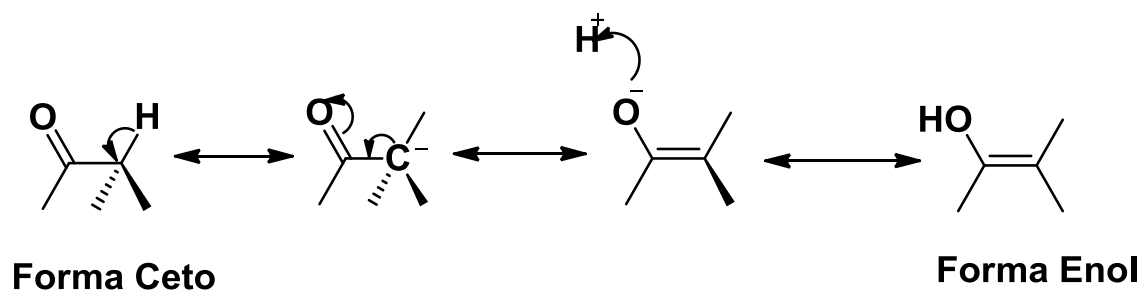


Esquema 18. Reacción general de la adición nucleofílica a cetonas α , β -insaturadas, A) Adición simple o 1,2; B) adición conjugada o 1,4 con tautomería ceto-enol.¹

En estas cetonas ocurre un efecto de deslocalización de cargas dentro del sistema manteniendo un equilibrio ceto-enol que da a lugar estos tipos de reacciones.

Las olefinas captodativas (cd) contienen un grupo cetona α , β -insaturado, estas son altamente reactivas debido a que están sustituidas geminalmente por un grupo electro-atractor y un electro-donador, que estabilizan la carga electrónica del sistema vinílico; este efecto de estabilización es denominado captodativo (cd) y hace a las olefinas altamente selectivas. Este efecto cd fue denominado por Viehe.²⁶

Otro fenómeno que estabiliza a las olefinas cd es la tautomería de protones o ceto-enol (Esquema 19), estos tautómeros son compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de sus átomos, pero que existen en un equilibrio rápido y fácil.



Esquema 19. Equilibrio Ceto-Enol.

Este equilibrio ceto-enol, favorece generalmente a la estructura con el hidrógeno unido al carbono, en vez de a un elemento más electronegativo; es decir, favorece al ácido más débil.

2.3 Teoría de funcionales de la densidad (DFT).

La teoría de funcionales de la densidad (DFT) está basada en que un solo y único funcional determina la energía del estado basal y densidad exacta. La reactividad química queda caracterizada a través de un conjunto de propiedades electrónicas globales y locales.²⁷

La DFT permite calcular propiedades como potencial de Ionización (I), Afinidad Electrónica (EA), Electronegatividad (X) y Dureza (η), así como propiedades locales que estos varían de punto a punto en el espacio y son funciones en un solo punto (r), como el índice de Fukui.^{21,23} A continuación daremos un panorama de algunas de ellas:

a) Potencial químico (μ)

El potencial químico es un índice global, es decir, son constantes que tienen el mismo valor en todo el espacio; es representado por μ . Es una propiedad que mide la tendencia de escape de los electrones del sistema en equilibrio, de manera que los electrones fluyen desde regiones de alto potencial químico hacia regiones de bajo potencial químico, este flujo ocurrirá hasta que μ sea constante a través de todo el sistema. Está se calcula con ayuda de la siguiente fórmula²³ [1]:

$$\mu = -\frac{I+A}{2} = -\frac{1}{2}(E_{N+1} - E_{N-1}) \quad [1]$$

Donde μ es el potencial químico, I el potencial de ionización, A es la afinidad electrónica, E_{N+1} energía de anión y E_{N-1} energía de catión.

b) Electronegatividad (X)²¹

Mulliken propuso una definición conocida como el promedio aritmético de la energía de ionización (I) y de la afinidad electrónica (A); posteriormente se indicó que dicha definición es en realidad una aproximación de diferencias finitas de la derivada parcial de la energía contra el número de electrones, y en efecto, esta expresión puede ser obtenida dentro de la DFT. En la práctica X es el positivo de μ .

c) Dureza (η)^{21,23}.

La dureza (η) es una propiedad global del sistema y mide la resistencia impuesta por éste al cambio en su distribución electrónica, su magnitud viene descrita por la segunda derivada parcial respecto al número de electrones descrita en la ecuación 2:

$$\eta = \frac{I-A}{2} = \frac{1}{2} (E_{N+1} - E_{N-1} - 2E_N) \quad [2]$$

Donde I y A son la energía de ionización y afinidad electrónica, respectivamente, en línea con el potencial externo constante requerido por las derivadas parciales. Donde E_N es el número de electrones en el estado neutro del sistema, E_{N+1} en el estado catión del sistema y E_{N-1} en el estado anión del sistema.

d) Blandura (S)²¹

Otro índice de reactividad global es la blandura denotado con la letra S . La blandura es simplemente lo inverso de la dureza, es decir, la integración con respecto al número de electrones, descrita en la ecuación 3:

$$S = \frac{1}{2} (\eta) \quad [3]$$

e) Función de Fukui^{21, 27}.

Por otro lado, la función de Fukui basada en la DFT, permite el cálculo de propiedades globales y locales, se utiliza para el cálculo del índice de reactividad de las moléculas y con lo cual se logra predecir los centros más reactivos.

Cuando un nucleófilo reacciona con una especie química, su densidad electrónica aumenta ya que recibe electrones, y en caso contrario cuando un electrófilo reacciona pierde electrones y su densidad electrónica experimenta una disminución. Por lo tanto, la variación de la densidad electrónica, generada por la agregación o sustracción de electrones, define la capacidad electrofílica o nucleofílica de una especie química.

Yang y Parr han proporcionado definiciones numéricas para las funciones de Fukui. Las funciones de Fukui condesadas son números obtenidos por integración aproximada de las funciones de Fukui sobre las regiones atómicas y se describe a través de las siguientes ecuaciones²¹:

$$f^+_1 = q_1(N+1) - q_1(N) \text{ Para un ataque nucleofílico. [4]}$$

$$f^-_1 = q_1(N) - q_1(N-1) \text{ Para un ataque electrofílico. [5]}$$

$$f^\circ_1 = \frac{1}{2} [q_1(N+1) - q_1(N-1)] \text{ Para un ataque por radicales. [6]}$$

En donde q_1 es la carga del átomo 1 en la molécula y puede ser determinada por varios procedimientos dentro de la estructura de la teoría del orbital molecular; mientras que N , $N+1$ y $N-1$ son las cargas de las especies: neutra, anión y catión. La función f^+_1 está asociada con el orbital molecular de más baja energía desocupado (LUMO) y mide la reactividad hacia un reactivo donador, la función f^-_1 esta asociada con el orbital molecular de más alta energía (HOMO) y mide la reactividad hacia un reactivo aceptor y el promedio de ambos f°_1 mide la reactividad hacia un radical.

f) Índice Nucleofílico (w^-)

Un nucleófilo es una especie química que forma un enlace químico con su compañero de reacción (electrófilo) donando electrones de enlace. Los nucleófilos donan electrones, que por definición son bases de Lewis. Todas las moléculas o con un par libre de electrones pueden actuar como nucleófilos, aunque los aniones son más potentes que las especies neutras.

Paula Jaramillo,²⁸ propone un nuevo modelo empírico una expresión para calcular el índice nucleofílico:

$$\omega^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{(n_A + n_B)^2} (n_A) \quad [7]$$

Donde:

n_A y n_B son las dureza del nucleófilo y electrófilo respectivas. μ_A y μ_B : son los potenciales químico respectivos.

g) índice de Electrofilicidad (w^+)

La electrofilia es la propiedad de ser electrofílico y una medida de la reactividad relativa de un electrófilo. Se pretende que este índice sea una medida de la energía de la reducción de las especies químicas debido al flujo de electrones desde un máximo ambiente, es decir, es una medida de la capacidad de las especies para aceptar un número arbitrario de electrones. Pratim K. Chattaraj²³ propone en su trabajo la ecuación 8 para calcular la electrofilicidad global de un compuesto.

$$\omega = \frac{(\mu)^2}{2} \quad [8] \text{ Global}$$

Para describir el carácter electrofílico de un sitio reactivo en una molécula se ha propuesto la ecuación 9 para calcular la electrofilicidad local de un compuesto.

$$w^+ = wf^+ \quad [9] \text{ Local}$$

2.4 Modelado molecular.

El uso de la química computacional se basa en el principio, de que un modelo teórico (química teórica) debe ser aplicable en forma uniforme a cualquier sistema molecular, independientemente de su tipo y tamaño, siendo la capacidad de cómputo la única limitante que debe imperar.

La química computacional se apoya en el modelado molecular,²⁹ por medio del cual puede visualizar moléculas complejas. El modelado molecular nos da un modelo en 2 o 3 dimensiones de la estructura, determinando su estructura molecular real, y sus propiedades moleculares mediante el uso de la mecánica molecular, métodos semiempíricos y teorías de orbitales moleculares a primeros principios (*ab initio*). Otra característica relevante de estos modelos está relacionada con su capacidad de visualizar propiedades electrónicas (mapas de potencial electrostático, polaridad molecular, etc.) y de generar animaciones de reacciones químicas.²⁹ El modelado molecular se basa en dos partes fundamentales que son los métodos de cálculo, como son, *ab initio*,¹⁸ semiempíricos,¹⁸ y teoría de funcionales de la densidad (DFT),^{18,19,24} y los métodos gráficos que nos permite interpretar visualmente las propiedades moleculares.

Los métodos gráficos se basan en el uso de coordenadas con ayuda de las cuales se ubica tridimensionalmente el sistema molecular. Para dicha representación se utilizan la matriz Z ,^{18,21} la cual es una serie de coordenadas sencillas y tienen la característica que involucran distancias de enlace y ángulos a tres y cuatro átomos (ángulo dihedro) así como una descripción de la conectividad de los átomos dentro del sistema molecular.

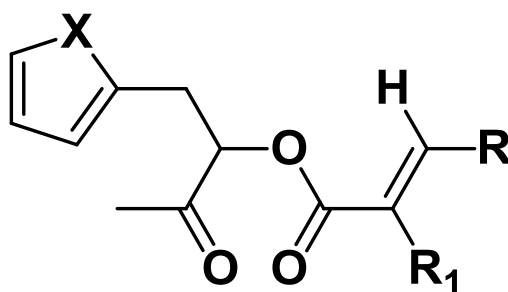
Los métodos de cálculo son aplicados sobre las coordenadas del sistema químico; estos métodos están basados en la solución de la ecuación de Schrödinger basada en la función de onda. La ecuación de Schrödinger no tiene una solución por su complejidad, sin embargo es posible hacer aproximaciones para obtener los parámetros matemáticos según lo deseado sobre el sistema.

3. ANTECEDENTES.

3.1 Olefinas captodativas y S_EAr .

Es de gran interés el estudio de las olefinas cd ya que éstas presentan un efecto captodativo, de donde se proviene su nombre, estas son alquenos sustituidos geminalmente por un grupo electro-atractor y un electro-donador. Este efecto cd fue postulado teóricamente por Dewar en 1951, y es resultado de los efectos de los dos grupos, ya que uno potencia al otro.

El Dr. Joaquín Tamariz y col. han estudiado desde hace varios años a las olefinas cd en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas en el Instituto Politécnico Nacional (E.N.C.B-IPN). Gracias a la variedad de olefinas sintetizadas se han realizado reacciones de S_EAr , donde se ha observado que la olefina **1a** se comporta como electrófilo,³⁰ reportando los siguientes compuestos:⁵



4a, X=S, R=Me, R₁=H

4b, X=O, R=Me, R₁=H

4c, X=S, R=H, R₁=Me

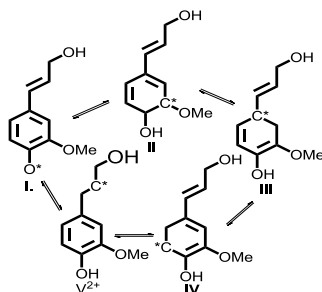
4d, X=O, R=H, R₁=Me

3.2 Lignina y monolignoles.

Según Anvar y Mazza (2008)³¹ la lignina es un polímero amorfo que consiste en unidades de fenilpropano y sus precursores son tres alcoholes aromáticos (monolignoles) como el Cumarol, Coniferol y Sinapol. Los constituyentes respectivos aromáticos de estos alcoholes en el polímero son llamados: *p*-hidroxifenil, guayacil y siringil.

Hay diferentes tipos de lignina, Gosselink y col. distinguen a las ligninas técnicas en dos categorías. La primera, las ligninas comerciales como son: los lignosulfonatos (LS) y la lignina kraft (LK) con azufre en su contenido; la segunda categoría se incluyen las ligninas sin azufre en su composición, obtenidas a través de diferentes procesos y la mayoría de ellas aún no están comercializadas, como son: la lignina sosa-antraquinona (LSA), lignina organosolv (LORS), ligninas del proceso de explosión de vapor, lignina de hidrólisis de la biomasa y la lignina del proceso bioetanol (LPBE).

La lignina tiene diferentes funciones, entre las principales es ser adhesivo que ha sido extensamente estudiada por Pizzi;³² ésta característica está influenciada de manera directa por los monolignoles. Otras aplicaciones que tiene son, estabilizadores UV y agentes colorantes simultáneos, o también como un aditamento en la durabilidad de la madera, puede tener otras aplicaciones, para lo cual se necesita una modificación químicamente estructural.³³ La lignina se forma a partir de una reacción catalizada por los monolignoles en su forma radical³⁴ (Esquema 20).



Esquema 20. Los precursores de la lignina en su forma radical.

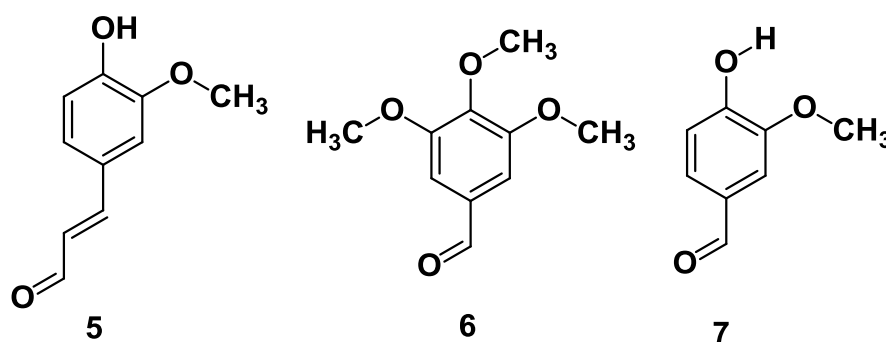
En las ligninas varía la cantidad de monolignoles principalmente debido al tratamiento de obtención que se efectuó para su aislamiento. En la siguiente tabla se muestra de manera general la abundancia (Tabla 2.2.1.).³⁵

Tabla 2.2.1. Abundancia de los monolignoles

	<i>p</i> -Cumarol (%)	Coniferol (%)	Sinapol (%)
Gimnospermas	0-10	60-98	30-60
Angiospermas	0-15	10-60	35-90
Arbustos	0-13	10-66	21-90

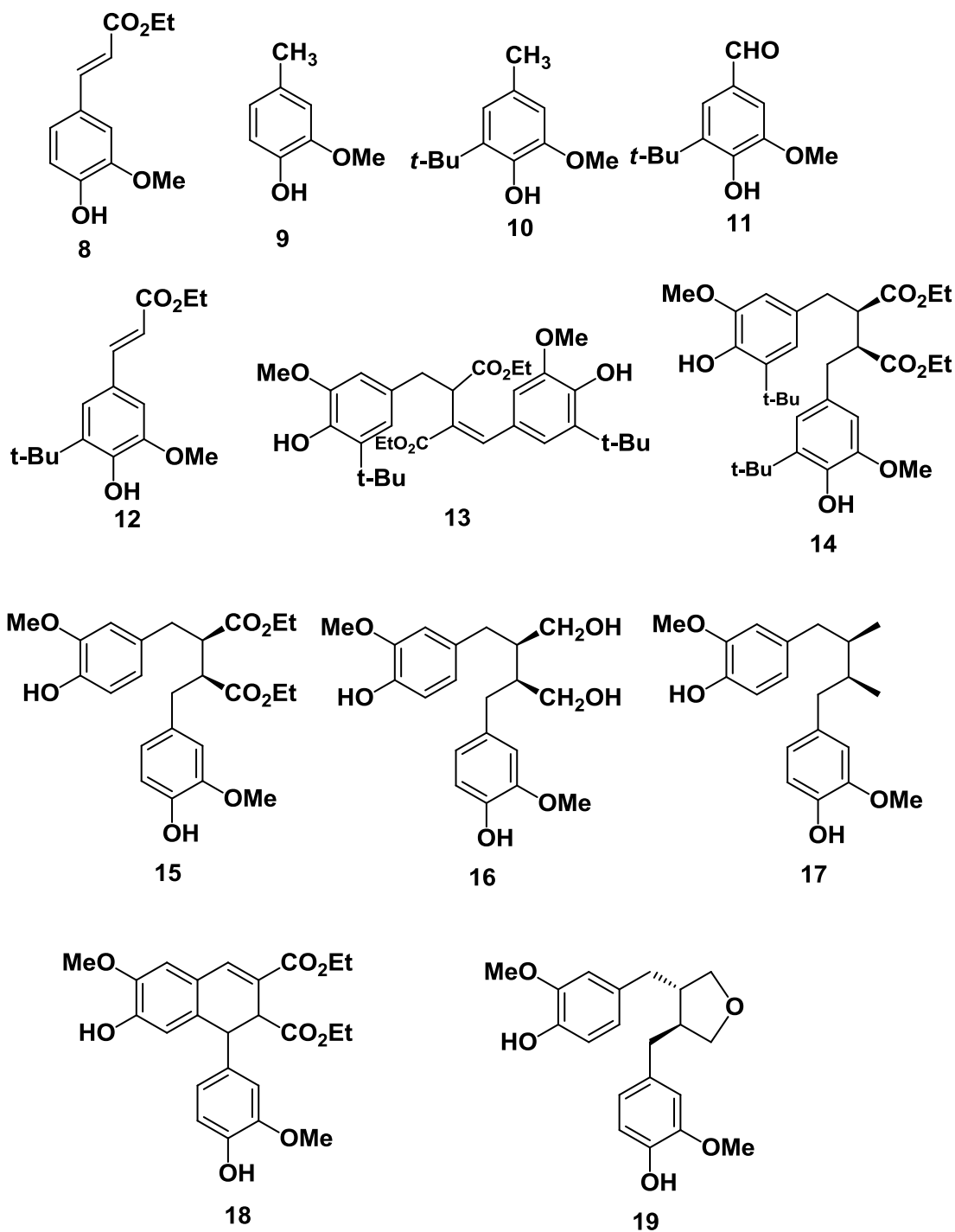
A nivel comercial hay lignanos sintéticos como el alcohol coniferílico (4-hidroxi-3-metoxifenilo), alcohol sinapílico (4-hidroxi-3,5-metoxifenilo).

Se han reportado la síntesis de derivados de monolignoles 5, 6, 7 a partir de la polimerización del alcohol coniferílico y alcohol sinapílico en dímeros y trimeros.³⁶



Una ruta clásica de síntesis de monolignoles son los acoplamientos oxidativos directos a partir de un precursor simple.³⁷ Este método nos ofrece gran variedad de lignanos, sin embargo su aplicación es limitada debido a la falta de selectividad en los sitios de acoplamiento.

Qian Wang y col., presentan una estrategia sintética eficaz modificando la reacción de acoplamiento oxidativo para la síntesis de secoisolariciresinol, ácido dehidroguaiarético, y divanilliltetrahidrofurano. Reportando la síntesis de una serie de lignanos (Esquema 21).³⁸

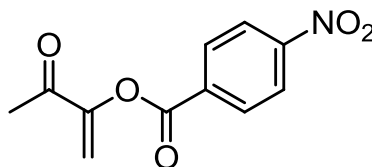


Esquema 21. Serie de monolignoles (9-12) y lignanos (13-19) sintetizados por Qian Wang y col.

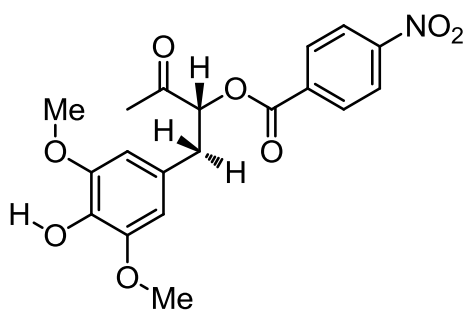
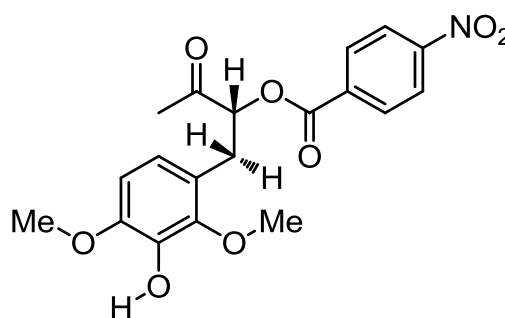
Otro dato interesante es que se ha realizado análisis de lignanos por modelado molecular para su elucidación estructural.³⁹

4. OBJETIVOS.

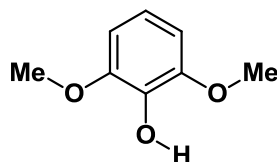
1. Sintetizar y purificar la olefina cd **1a**.

**1a**

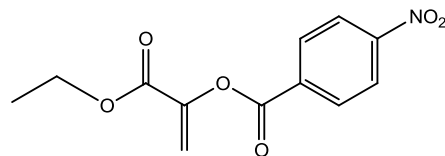
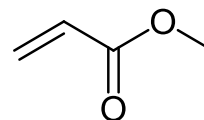
2. Determinar condiciones de reacción, sintetizar y purificar, los productos (**3a**, **3b**) de la sustitución electrofílica aromática con la olefina cd **1a** para evaluar su reactividad.

**3a****3b**

3. Caracterizar los compuestos **1a**, **3a**, y **3b** mediante RMN de una y dos dimensiones.
4. Realizar análisis de la selectividad de **2a**, mediante los métodos de la teoría de funciones de la densidad con el conjunto de bases STO-3G y 6-311G**.

**2a**

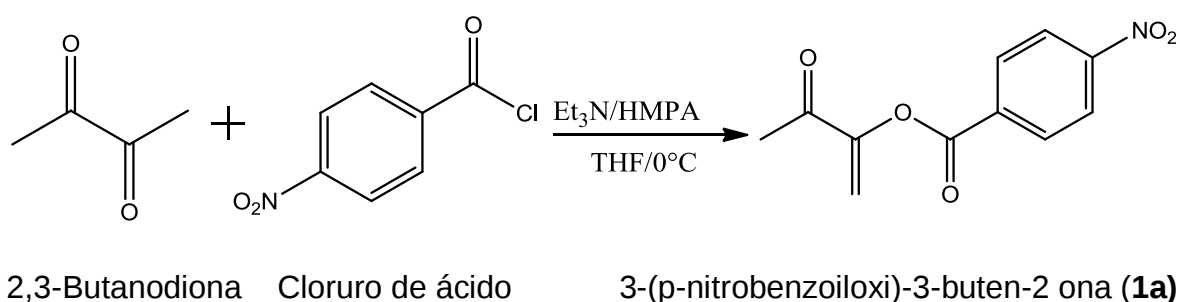
5. Realizar análisis de la reactividad de **1a**, **20a** y **21a** mediante los métodos de la teoría de funciones de la densidad con el conjunto de bases STO-3G y 6-311G**.

**20a****21a**

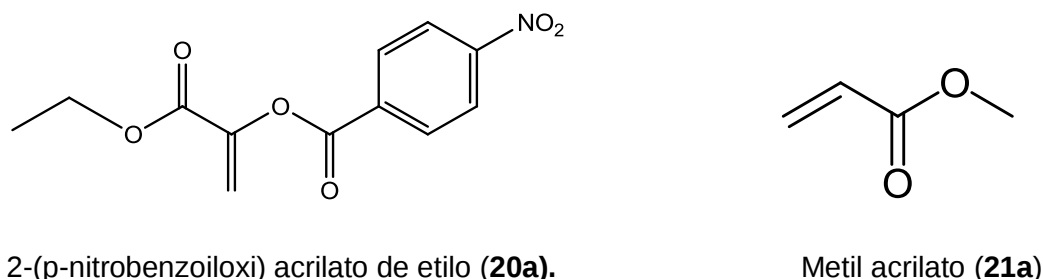
6. Realizar el análisis conformacional de **3a** y **3b**; mediante los métodos *ab initio* y teoría de funciones de la densidad con el conjunto de bases 3-21G**, 6-31G** y 6-311G**.

5. RESULTADOS Y DISCUSION.

Es necesario primero revisar la síntesis de las materia prima, las olefinas cd son compuestos que se obtienen mediante la reacción de dicetonas con cloruros de ácido. Las condiciones de reacción en baño de hielo a -5°C , con el uso de Et_3N , THF y HMPA en condiciones anhidras. Como disolventes ofrecieron buenos rendimientos. Para este trabajo se sintetizó solamente la olefina **1a** (Esquema 20). La síntesis y caracterización de estos compuestos están ampliamente descritas en la literatura.^{5, 40, 41.} Sin embargo se determinaron los índices de electrofilicidad de las olefinas cd **1a**, **20a** y **21a** (Esquema 21) para complementar la reactividad de dichas olefinas.



Esquema 20. Reacciones de obtención de la olefina cd, **1a**.



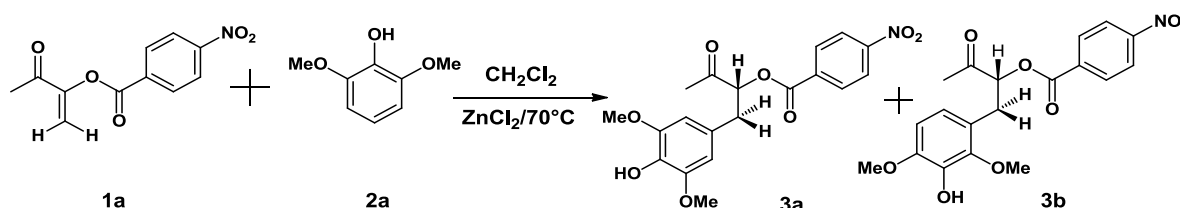
Esquema 21. Olefinas cd para calculo de índices electrofílico.

5.1 Productos de la adición a las olefinas captodativas.

La olefina **1a** sirvió como materia prima para la obtención de compuestos nuevos sustituidos. Como se mencionó en la parte teórica sobre la sustitución electrofílica aromática (S_EAr), sucede con el dimetoxifenol (**2a**) sobre la olefina **1a**, dando lugar a dos productos uno en la posición *meta* y otro en la posición *orto* esto debido a los efectos que ejercen los grupos sustituyentes de **2a** sobre el anillo bencénico.

Para la obtención de **3a** y **3b** se realizaron reacciones a diversas condiciones de reacción que se indican en la Tabla 2 así como los resultados obtenidos.

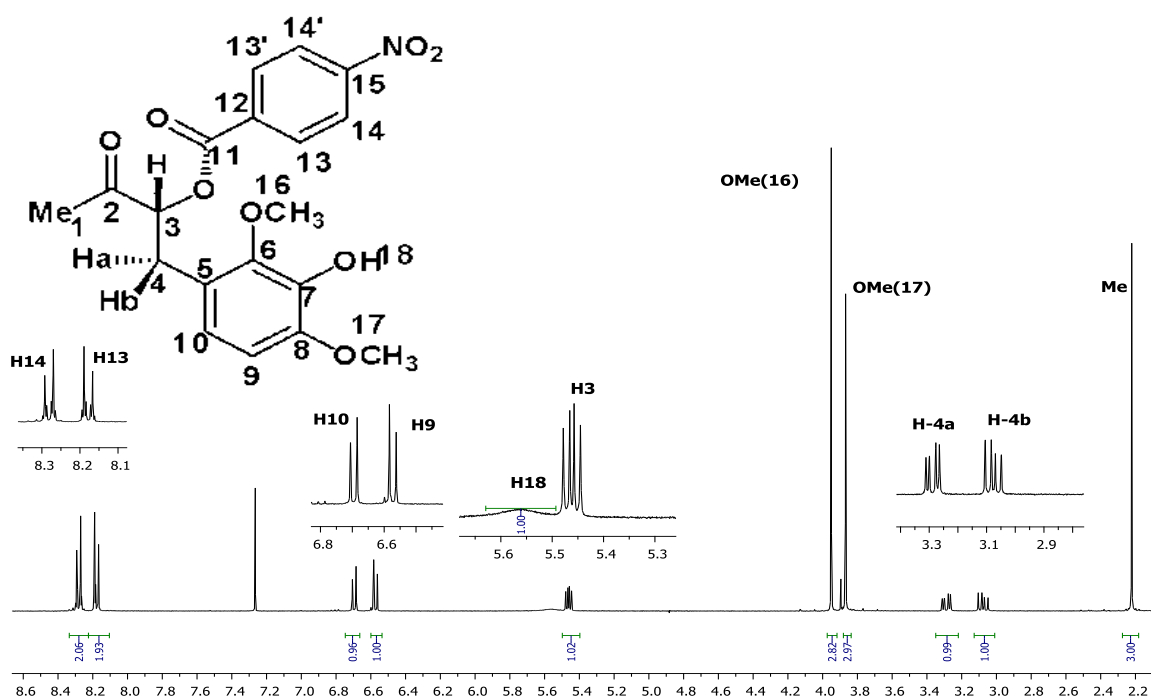
Tabla 5. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **1a** y **2a**.



Olefina	Dimetoxifenol	Disolvente	Catalizador	Temp. (°C)	t(h)	Resultado
1a	1.4 eq	CH ₂ Cl ₂	-----	T.A..	24	Sin reacción
1a	1.4 eq	CH ₂ Cl ₂	_____	T.A	72	Sin reacción
1a	1.4 eq	THF _{ANH.}	-----	T.A.	12	Sin reacción
1a	1.4 eq	THF _{ANH.}	-----	25	14	Sin reacción
1a	2.5 eq	THF _{ANH.}	_____	30	22	Sin reacción
1a	2.6 eq	CH ₂ Cl ₂	ZnCl	70	4	Reaccionó

5.1.1 Síntesis y caracterización de 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3b**).

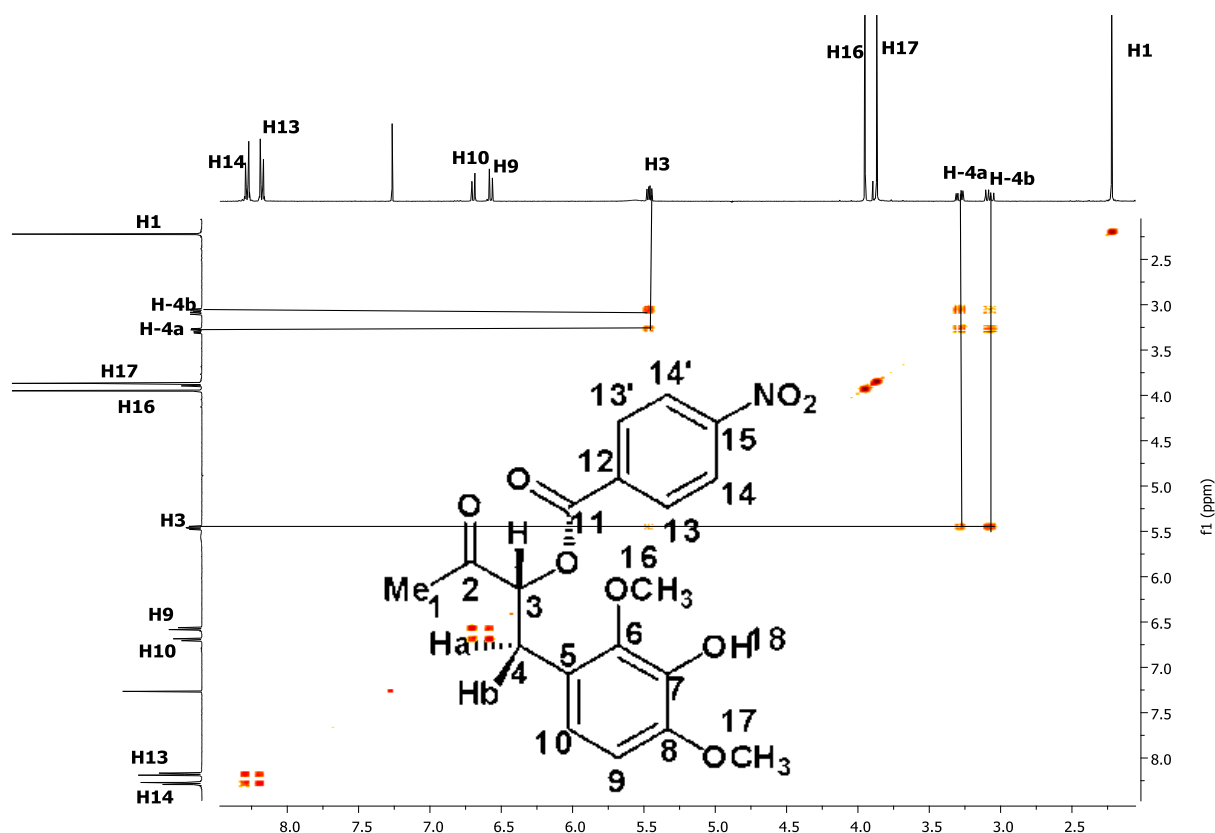
La 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3b**) se sintetizó mediante la reacción de la olefina **1a** con 2,6-Dimetoxifenol **2a** (2.6 eq), utilizando cloruro de metileno (CH₂Cl₂) como disolvente, bajo agitación magnética a 70°C por un periodo de 4 horas. Posteriormente se purificó por medio de columna cromatográfica usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Por medio del espectro de ¹H NMR a 400 MHz (Esquema 22), se asignó en 2.22 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al metilo del acilo (H-1). Para continuar la asignación de los hidrógenos siguientes fue necesario analizar los espectros bidimensionales COSY y NOESY.



Esquema 22. Espectro de RMN-¹H de **3b**.

El COSY (Esquema 23) es de gran ayuda para mostrar la correlación entre los hidrógenos vecinos. Se observa que existe una conectividad entre los hidrógenos metilénicos a 3.08 ppm y 3.29 ppm, asignándolas como H-4's, en este experimento no se logra diferenciar cual es a y b, estos se asignaran más adelante. De igual manera se mostró una correlación entre el H-3 y los H-4 (a, b),

asignando para el hidrógeno metínico, como una señal doble de dobles ($J = 8.4$, 5.0 Hz) que integra para un hidrógeno a 5.46 ppm.

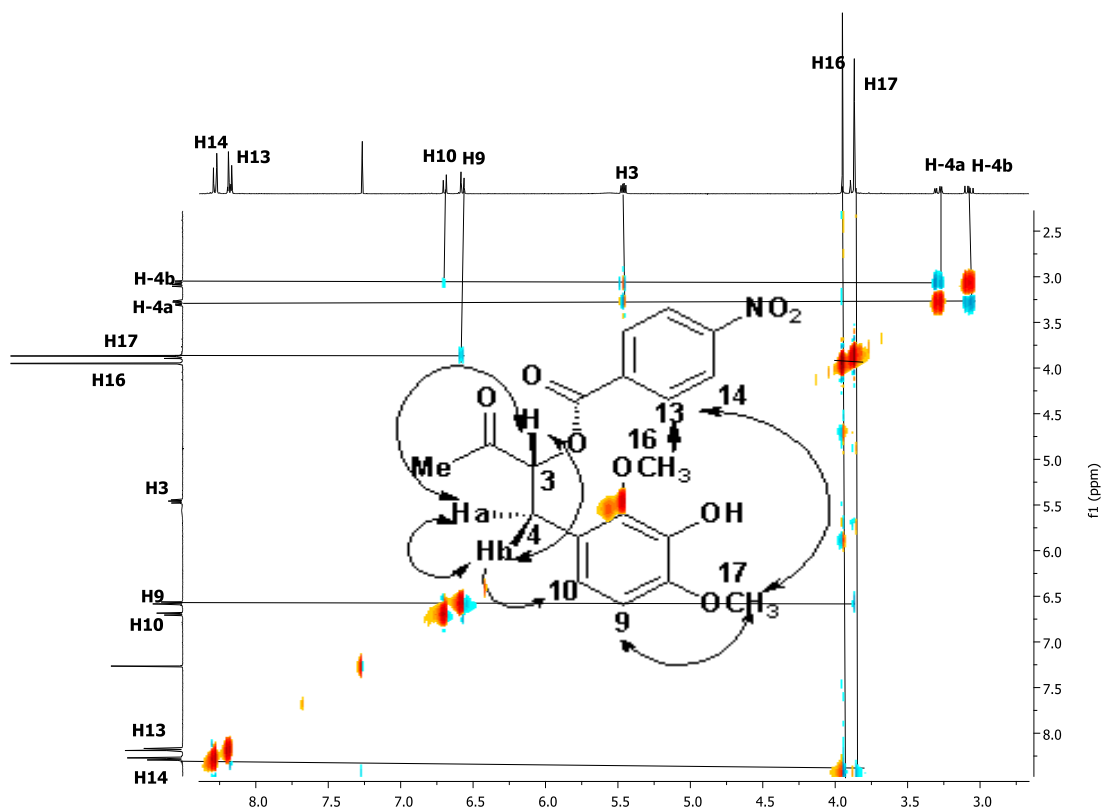


Esquema 23. Espectro COSY de **3b**.

De acuerdo al NOESY (Esquema 24) se observa una correlación entre los hidrógenos a 3.08 ppm y 6.70 ppm, asignando al primero como H-4b comprendida por una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.1$, 8.4 Hz); la segunda asignándola como H-10, está es una señal doble que integra para un hidrógeno ($J_{orto} = 8.4$ Hz), mostrando así un efecto NOE entre el H-4b y H-10 antes descritos, ya que se encuentran a una distancia de 2.42 Å. Gracias a la señal del H-10 se logró diferenciar los H-4 (a, b). Por lo cual a la señal a 3.29 ppm se asignó como H-4a como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 13.8$, 4.9 Hz). También se observó una correlación entre el H-3 y los H-4 (a, b) estando a una distancia respectiva cada uno de 3.02 Å y 2.46 Å, como se puede notar en la distancia, es mayor el efecto NOE entre el H-3 y H-4b que con el H-4a.

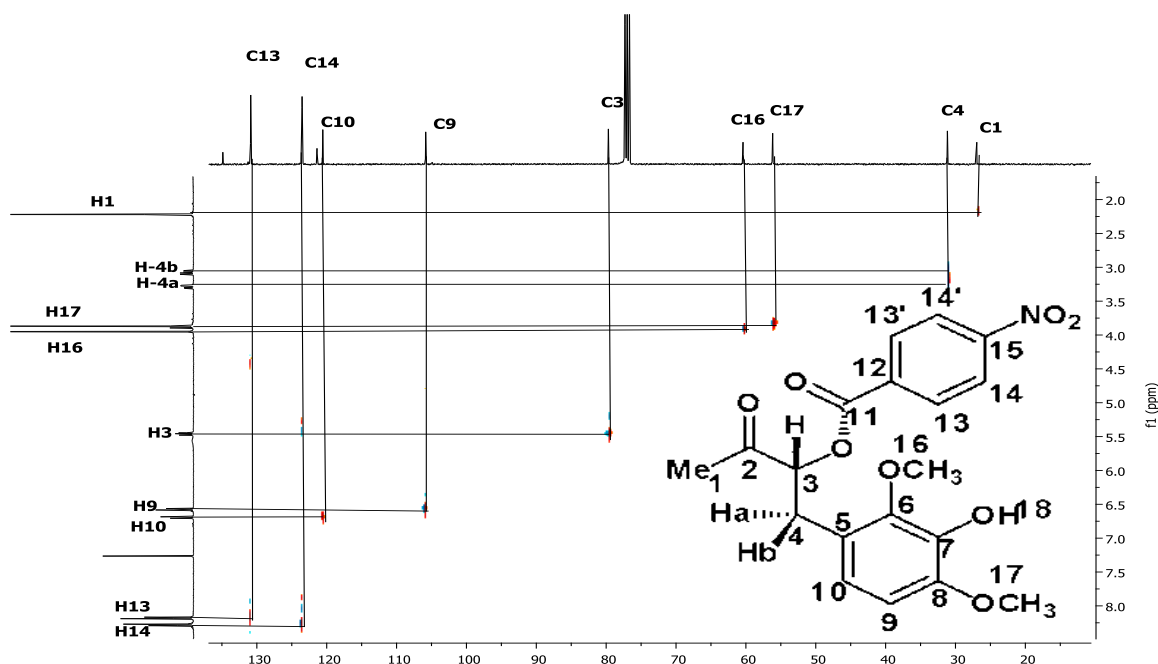
En este mismo experimento se logró observar un efecto NOE entre señales que conforman el anillo del benceno, la señal 6.57 ppm corresponde al H-9, está es una señal doble que integra para un hidrógeno ($J = 7.4$ Hz), la cual correlaciona con el H-17 a 3.83 ppm que es una señal simple que integra para tres hidrógenos, estando a una distancia respectiva de 2.55 Å.

De igual manera se observó la correlación entre los H-13 y H-17, por lo que se asignó la primera a 8.18 ppm que integra para 2 hidrógenos como una señal doble ($J_{orto} = 9.1$ Hz), existiendo una distancia entre ellos de 7.02 Å. Gracias a este experimento se logran observar un efecto NOE fuerte entre el H-4a y H-4b, esto a causa de la distancia que es de 1.73 Å. También se observa un efecto NOE débil entre los anillos aromáticos del H-16 y H-13, asignado a la primera a 3.95 ppm y como una señal simple que integra para tres hidrógenos, estando a una distancia de 4.94 Å. Por último tenemos una señal doble ($J_{orto} = 9.1$ Hz) a 8.28 ppm que integra para dos hidrógenos correspondiente al H-14.



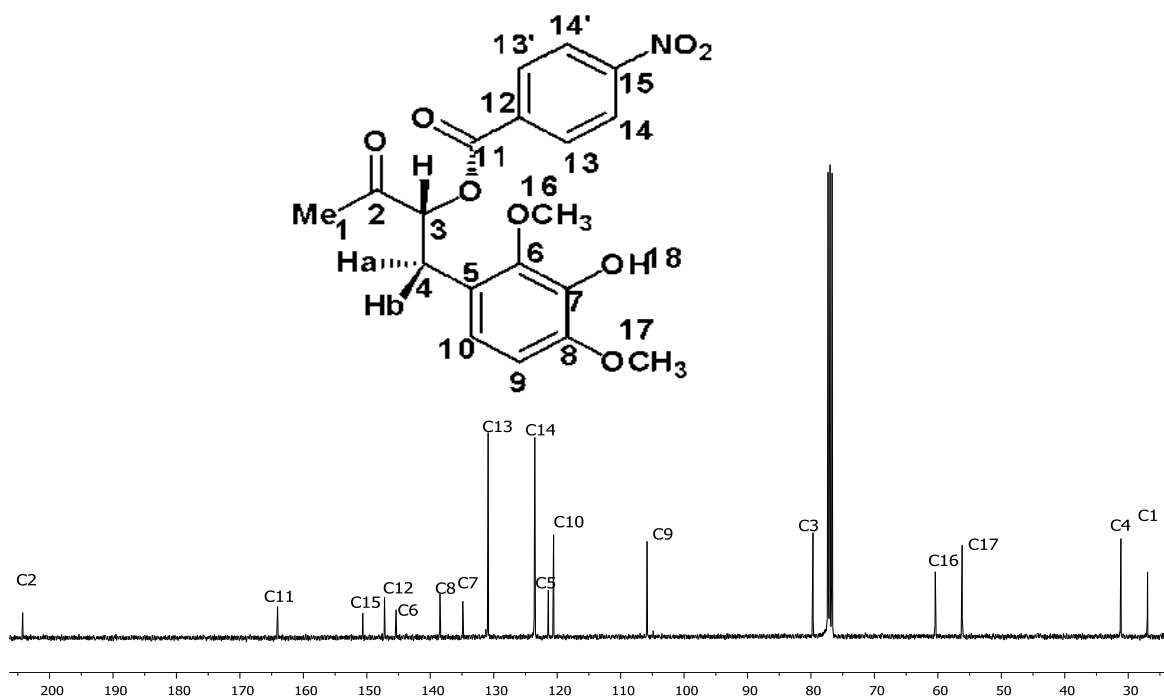
Esquema 24. Espectro NOESY de 3b.

Para confirmar que la asignación fuera correcta se confirmó con el espectro HETCOR (Esquema 25), Para lo cual fue necesaria la asignación del espectro de RMN- ^{13}C . Observando una señal a 26.8 ppm asignándola como carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro (Esquema 26), de la misma manera la señal a 31.1 ppm corresponde al C-4 metilénico. En 79.7 ppm se encuentra la señal del C-3 metínico. Para los carbonos del anillo del dimetoxifenol se observó a 56.1 ppm la señal correspondiente a C-17 del OMe; en 60.3 ppm se asignó al C-16 del OMe, la señal a 120.5 ppm corresponde al C-9, la señal a 105.9 ppm corresponde al C-10. En cuanto a los carbonos del arilo, la señal en 123.4 ppm se adjudico al C-14, y la señal a 130.8 ppm se encuentra al C-13.



Esquema 25. Espectro HETCOR de 3b.

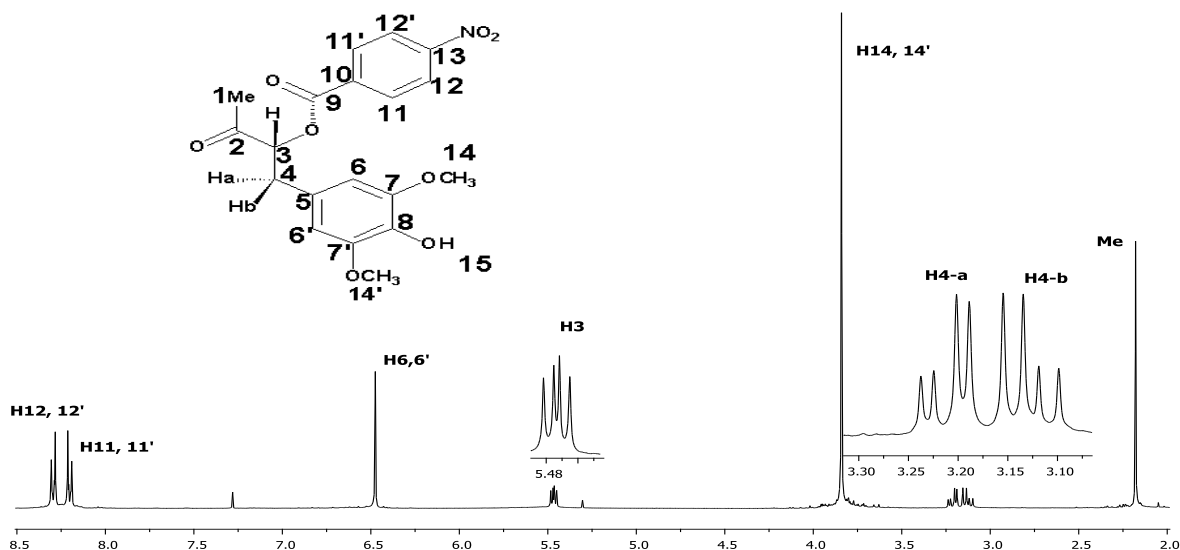
Para los carbonos a los que no corresponde una señal en el espectro del hidrógeno se asignaron de acuerdo a los desplazamientos reportados por la literatura, de esta manera el C-5 corresponde a 121.3 ppm, al C-6 le corresponde a 145.3 ppm, al C-12 corresponde a 147.2 ppm, a 134.8 ppm corresponde el C-7, C-8 corresponde a 138.4 ppm, C-15 corresponde a 150.5 ppm. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 164.0 ppm se adjudicó el C-11 y por último al C-2 se asignó en 204.2 ppm.

Esquema 26. Espectro RMN- ^{13}C de **3b**.

5.1.2. Síntesis y caracterización de 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3a**).

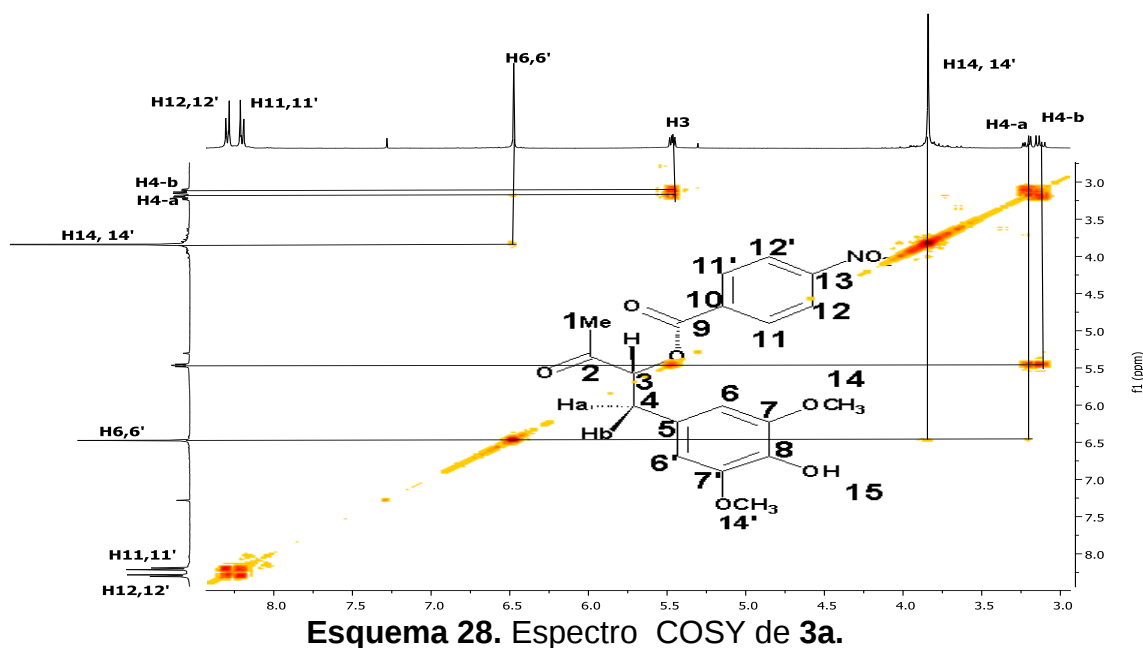
La 3*R*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-butan-2-ona (**3a**) se sintetizó mediante la reacción de la olefina **1a** con 2,6-Dimetoxifenol **2a** (2.6 eq), utilizando cloruro de metileno (CH₂Cl₂) como disolvente, bajo agitación magnética a 70°C por un periodo de 4 horas. Posteriormente se purificó por medio de columna cromatográfica usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Por medio de ¹H NMR (Esquema 27) y experimentos bidimensionales COSY y NOESY se caracterizó este producto.

En el espectro de ¹H NMR se asignó en 2.22 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al metilo, en 3.13 ppm se asignó al H-4b como una señal doble de dobles (*J* = 14.3, 8.1 Hz) que integra para un hidrógeno. El protón para el H-4a se asignó a la señal (3.23 ppm) doble de dobles (*J* = 14.3, 5.2 Hz), integrando para un hidrógeno. En 3.84 ppm se encuentra una señal simple que integra para seis hidrógenos, asignándola para los hidrógenos 14 y 14' del OMe. Para el protón metínico H-3 se asignó en 5.47 ppm como una señal doble de dobles (*J* = 8.0, 5.2 Hz), que integra para un hidrógeno. Se asignó a H-6 y 6' en 6.47 ppm una señal simple que integra para seis hidrógenos. Para los hidrógenos del anillo se asignó en 8.18 ppm una señal doble (*J* = 9.1 Hz) que integró para 2 hidrógenos al H-11 y 11'. Y por último en 8.28 ppm se asignó a la señal doble (*J* = 9.1 Hz) con una integral de 2 hidrógenos al H-12 y H-12'.



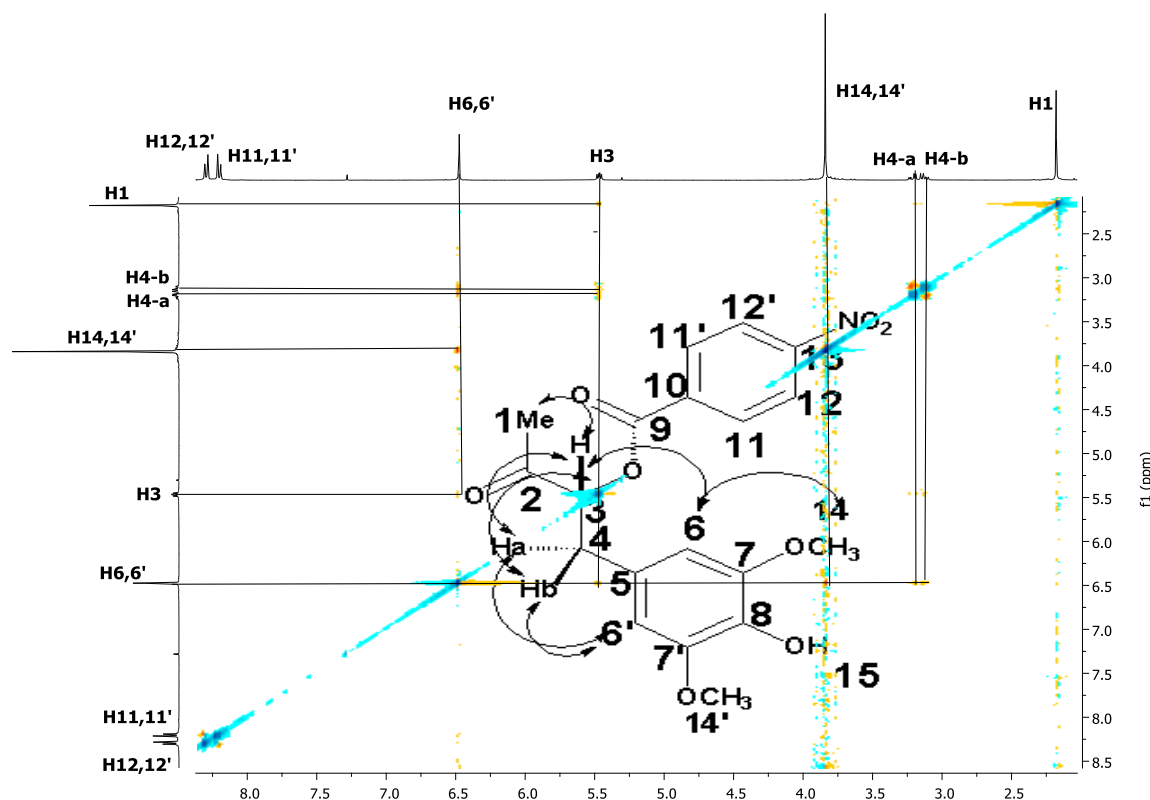
Esquema 27. Espectro de RMN-¹H de 3a.

La asignación antes mencionada, se realizó gracias al apoyo de una serie de espectros bidimensionales como el COSY (Esquema 28) el cual muestra una correlación entre las señales que corresponden al H-4 (a, b) con el H-3, así como el H-4a con el H-6 y 6', también se observa la conectividad entre el H-14, 14' con el H-6, 6'.



Esquema 28. Espectro COSY de 3a.

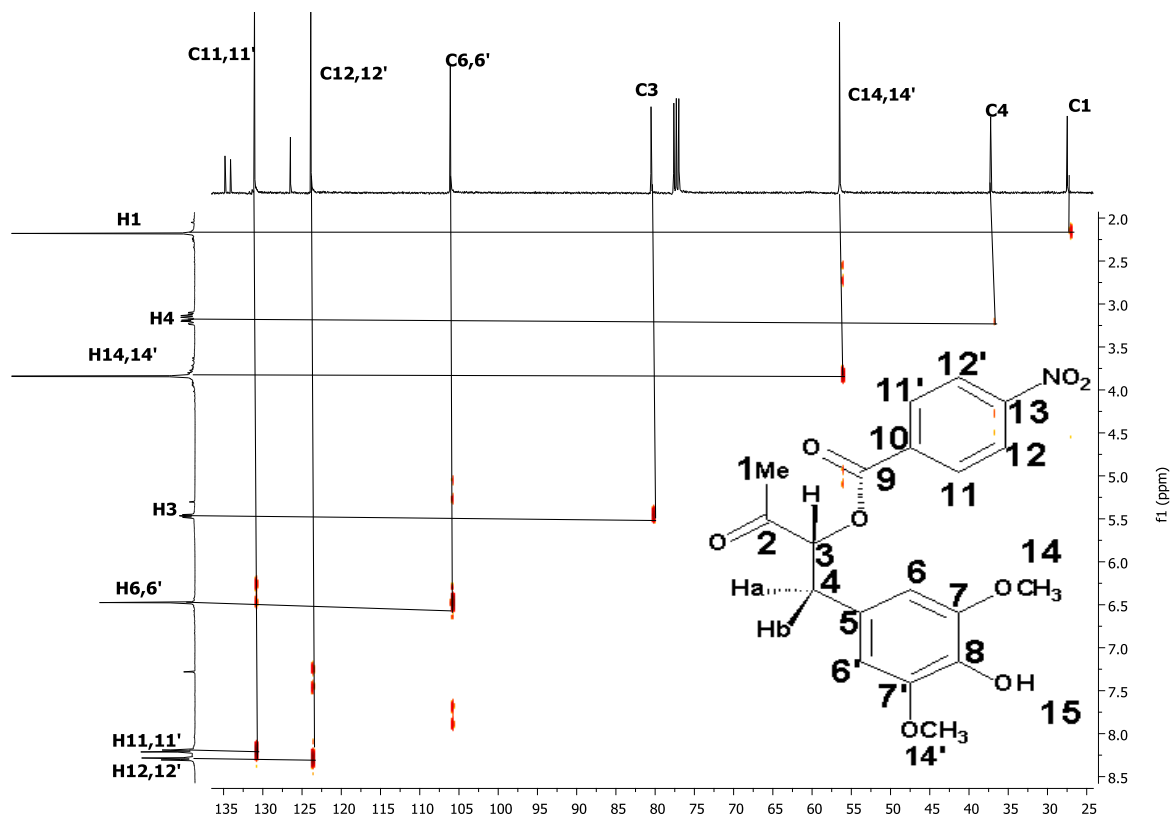
Para complementar la asignación se utilizó el espectro NOESY (Esquema 29), donde se observa un efecto NOE entre las señales del H-4 (a, b) con H-6, encontrándose a una distancia de 3.73 Å y 2.56 Å respectivamente. De igual manera se observa entre las señales del H-3 con las señales de H-4 (a, b), H-6 y H-1 estando a una distancia de 3.05 Å, 2.46 Å, 2.72 Å y 2.84 Å respectivamente. Y por último se observa un efecto NOE entre las señales del H-14 y H-6 hallándose a una distancia de 2.53 Å.



Esquema 29. Espectro NOESY de 3a.

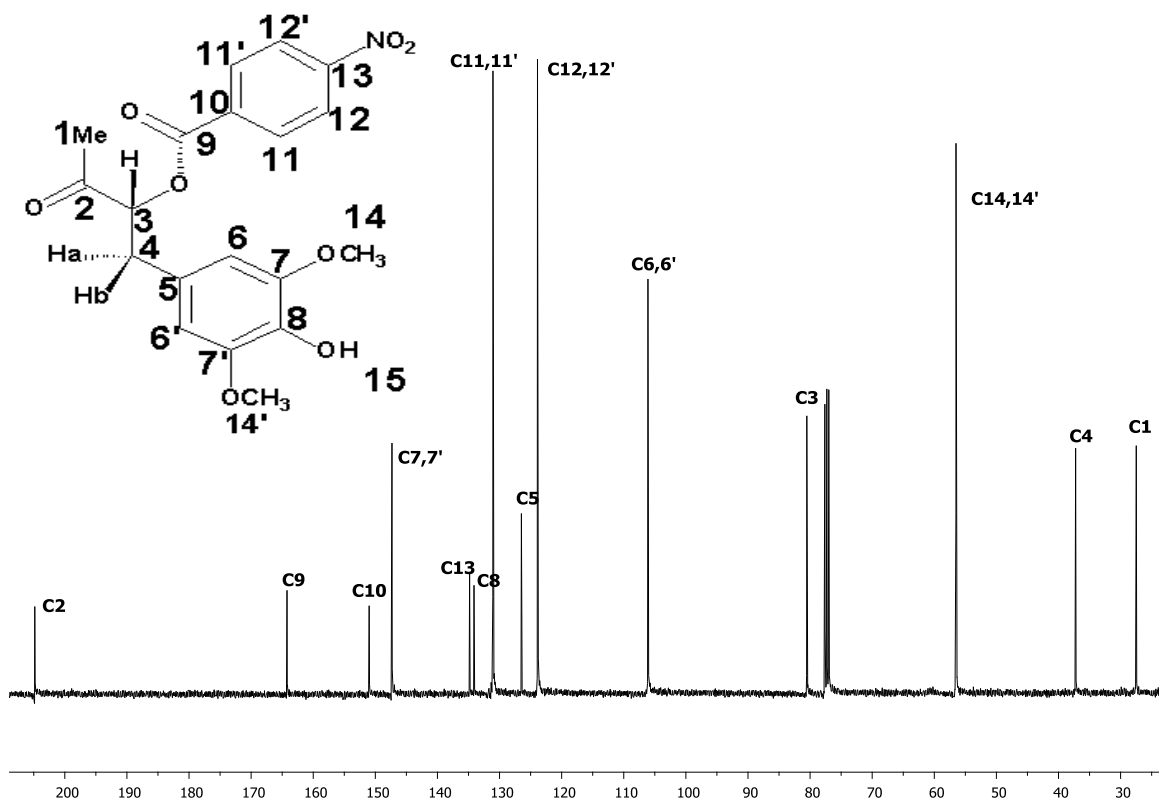
Para confirmar que la asignación fuera correcta se utilizó el espectro HETCOR (Esquema 30). Para lo cual fue necesaria la asignación del espectro de RMN-¹³C. Observando una señal a 27.1 ppm asignándola como carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro (Esquema 31), de la misma manera la señal a 36.9 ppm corresponde al C-4 metilénico. En 80.2 ppm se encuentra la señal del C-3 metínico. Para los carbonos del anillo del dimetoxifenol se observó en 56.2 ppm la señal correspondiente a C-14, 14' del OMe; la señal a 105.8 ppm

corresponde al C-6, 6'; la señal a 147.0 ppm corresponde al C-7, 7'. En cuanto a los carbonos del arilo, la señal en 123.5 ppm se adjudicó al C-12, y la señal a 130.7 ppm se encuentra al C-11.



Esquema 30. Espectro HETCOR de **3a**.

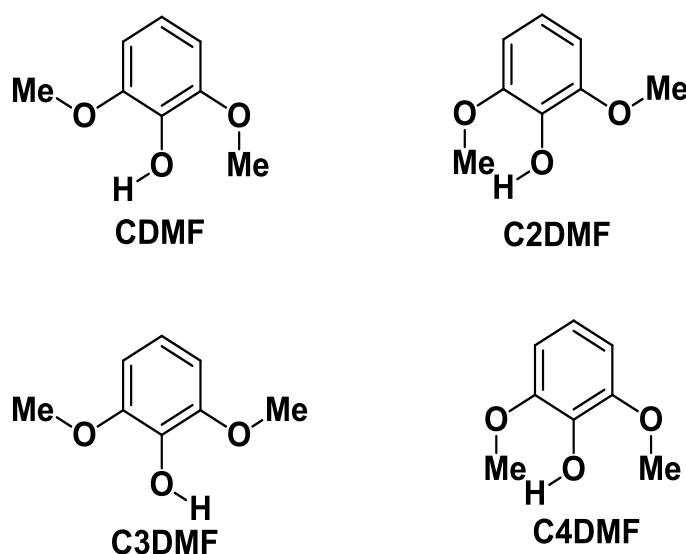
Para los carbonos a los que no corresponde una señal en el espectro del hidrógeno se asignaron de acuerdo a los desplazamientos reportados por la literatura, de esta manera el C-5 le corresponde a 126.1 ppm, al C-8 le corresponde a 133.8 ppm, al C-13 le corresponde a 134.5 ppm, a 147.0 ppm le corresponde el C-7, a 150.7 ppm se adjudicó al C-10. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 163.9 ppm se adjudicó el C-9 y por último al C-2 se asignó en 204.5 ppm.

Esquema 31. Espectro RMN- ^{13}C de 3a.

5.2 Reactividad y Selectividad.

5.2.1 Selectividad Teórica de **2a**.

Con ayuda de cálculos computacionales se logró determinar el índice nucleofílico del 2,6-Dimetoxifenol (**2a**) utilizando el nivel de teoría de DFT B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**. Para lo cual se construyó toda la serie de confórmeros (Esquema 32) para determinar el de menor energía.



Esquema 32. Serie de confórmeros de 2,6-Dimetoxifenol

Este nivel de teoría nos da una mejor referencia matemática para determinar el confórmero de mayor estabilidad relativa, el conjunto de función de base STO-3G** es una base pequeña y actualmente no se usa de manera común, solamente se utilizó para relajar los enlaces de la molécula dado su bajo tiempo de computo, en cuanto la base 6-311G** es una base grande y es una de la comúnmente más utilizadas.

Los resultados que arrojaron las dos bases de cálculo se aprecian en la tabla 5.2.1.1., observando que varían de gran manera para determinar el confórmero de mayor estabilidad relativa. El confórmero C3DMF en las dos bases es el de menor energía, es decir el más estable.

A partir de estos resultados obtenidos se realizó el cálculo de las especies: anión, catión y neutro (Tabla 5.2.1.2) mediante DFT con una base de cálculo 6-311G**.

Tabla 5.2.1.1. Valores de energías en hartrees de **2a**.

Confórmeros	Funcionales de la densidad (DFT)	
	B3LYP/ STO-3G**	B3LYP/ 6-311G**
CDMF	-529.6084	-536.6519
C2DMF	-529.5897	-536.6377
C3DMF	-529.6089	-536.6539
C4DMF	-529.5832	-536.6325

Tabla 5.2.1.2. Valores de energías en hartrees de las especies.

Confórmero	Neutro	Catión	Anión
C3DMF	-536.6539	-536.3898	-536.5846

Los valores de las cargas de los dos confórmeros son iguales, por lo cual se tomó el confórmero C4DMF, para calcular el índice nucleofílico.

Se calculó la función de Fukui (f^+ , f^- , tabla 5.2.1.3.) con la fórmula 4 y 5, descritas previamente, ésta es importante ya que permite el cálculo de propiedades locales, se utiliza para el cálculo del índice de reactividad de las moléculas y con lo cual se logra elucidar los centros más reactivos.

Tabla 5.2.1.3. Función de Fukui.

	F+	F-
C3	-0.0382	0.0436
C4	-0.1262	0.0764

Posteriormente se calcularon dichas propiedades locales (Tabla 5.2.1.4.) como son la afinidad electrónica (A), dureza (n), energía de ionización (I), blandura

(S), y potencial químico (μ) con las formulas 1, 2 y 3 descritas en el punto 2.3 obteniéndose los siguientes resultados:

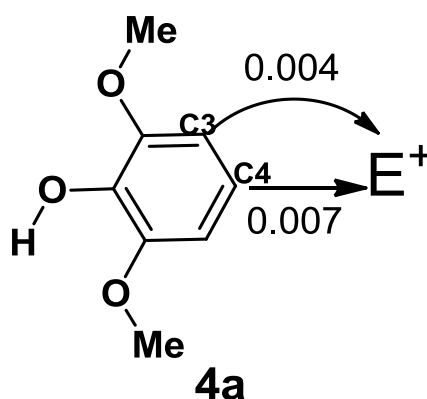
Tabla 5.2.1.4. Propiedades locales.

	<i>I</i>	<i>A</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	μ
Nucleófilo	7.1847	-1.8841	2.6503	1.3251	-2.6503
Electrófilo	1.6383	3.8104	9.2591	1.9052	-5.4492

Otro dato importante que se calculó fueron los valores locales de μ del nucleófilo para C3 y C4, como se muestran en la siguiente tabla:

	μ Local
C3	-0.1156
C4	-0.2025

Con los parámetros antes calculados se utilizó la expresión que propuso Hince (fórmula 7) para determinar el índice nucleofílico. Se determinó w^- observando que el C4 es más nucleofílico que el C3 (Esquema 33), esto apreciándose de una manera más clara en el gráfico 1.



Esquema 33. Ataques de los C3 y C4 al electrófilo.

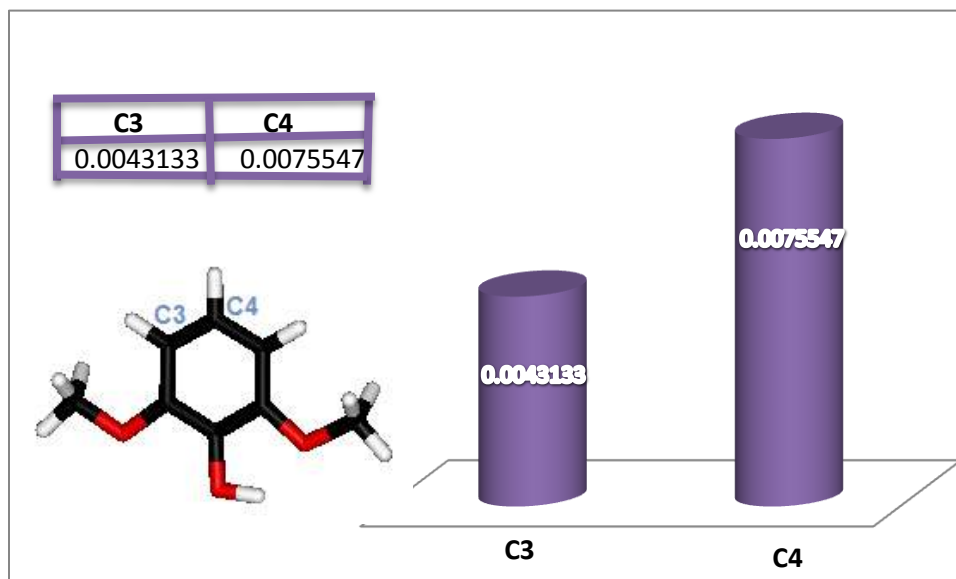


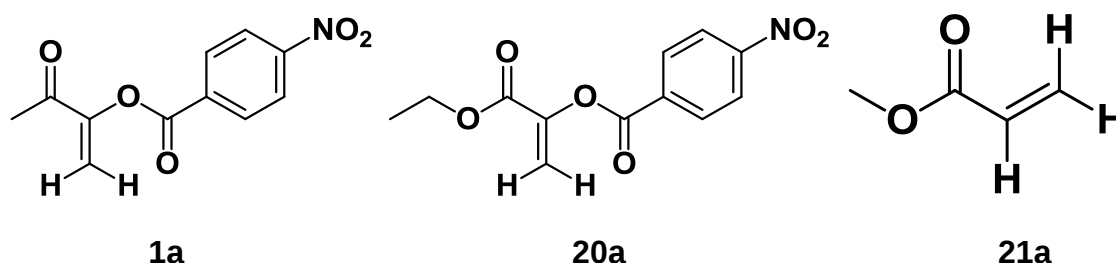
Gráfico 1. Comparativo de índice de nucleofilicidad del C3DMF. El C4 más nucleofílico que el C3.

Como se puede observar el gráfico 1, el C4 es más reactivo que el C3 es decir más nucleofílico, en otras palabras ataca más electrófilos. Teniendo una relación 6.4:3.6 (C4:C3), formándose en mayor proporción el producto en el C4 que el C3. Dicha preferencia se observa experimentalmente al llevar a cabo la reacción.

En el C4 se forma el compuesto *meta* con respecto al grupo OCH₃ o *para* con respecto tal grupo OH. Mientras que en el C3 se forma el producto *orto* con respecto al grupo OCH₃ o *meta* con respecto al grupo OH.

5.2.2 Reactividad Teórica de las olefinas **1a**, **20a** y **21a**.

Se realizó el análisis electrofílico a las olefinas **1a**, **20a** y **21a**, estos se dividieron según la planaridad o la no planaridad de acuerdo a las conformaciones *cis* y *trans*, se utilizó la teoría DFT con el funcional B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**, obteniendo los confórmeros más estables (Esquema 34).



Esquema 34. Confórmeros *trans* más estables de **1a** y **20a**, *cis* de **21a**.

En la tabla 5.2.2.1 se muestran los valores de cada uno de los métodos de cálculo aplicados a los confórmeros de estas olefinas.

Tabla 5.2.2.1 Energías electrónicas de **1a**, **20a** y **21a**.

Confórmeros	B3LYP/ STO-3G**	B3LYP/ 6-311G**
Olefina Acilo (1a)	-844.1625	-855.5740
Olefina Etilo (20a)	-957.2053	-970.1576
Olefina Metil acrilato (21a)	-302.4599	-306.5560

Teniendo los confórmeros más estables de cada olefina se procedió al cálculo de las propiedades locales (tabla 5.2.2.2) y globales de la molécula como son afinidad electrónica (*A*), dureza (*n*), energía de ionización (*I*), blandura (*S*), y potencial químico (μ) con las fórmulas 1, 2 y 3 obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 5.2.2.2 Propiedades locales **1a**, **20a** y **21a**.

	Olefina 1a	Olefina 20a	Olefina 21a
<i>A</i>	1.6388	1.6268	-0.3946
<i>n</i>	3.8104	3.7209	5.2651
<i>I</i>	9.2597	9.0687	10.1357
<i>S</i>	1.9052	1.8604	2.6325
μ	-5.4492	-5.3478	-4.8705

Con los parámetros antes calculados se utilizó las fórmulas 8 y 9 para calcular los índices de electrofilicidad. Se determinó ϖ (global) y ϖ^+ (local) (tabla 8), observando globalmente que la olefina **1a** es más electrofílica que la **20a** y está que la **21a**.

Tabla 8. Índices locales y globales de electrofilicidad.

OLEFINA	ϖ	ϖ^+
1a	3.896	0.2551
20a	3.463	0.1769
21a	2.25	-----

Como se puede apreciar en el gráfico 2, globalmente la olefina **1a** y **20a**, su reactividad es casi igual, observando que hay una diferencia significativa, en caso contrario con la olefina **21a**, observando que hay una diferencia muy notoria.



Gráfico 2. Comparativo de los índices globales de las olefinas captodativas.

Para poder ilustrar de una manera más clara localmente (Gráfico 3) se aprecia que la olefina **1a** es más reactiva que la **20a**, esto explicando que acepta más a nucleófilos y por lo tanto es mayor la facilidad de que se efectuó la reacción con ésta que con las olefinas **20a** y **21a**.

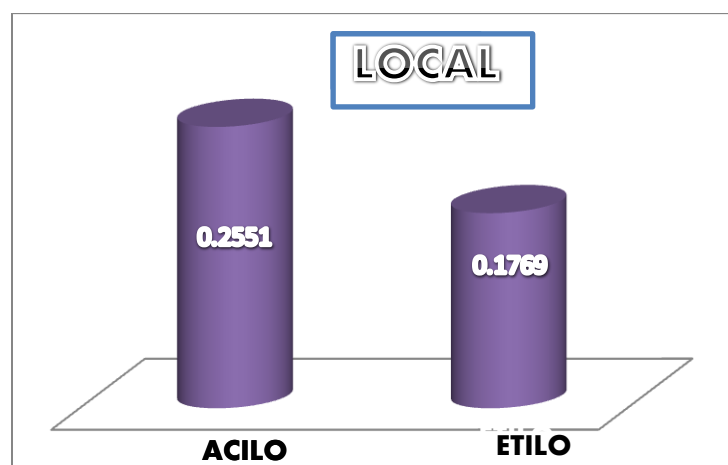
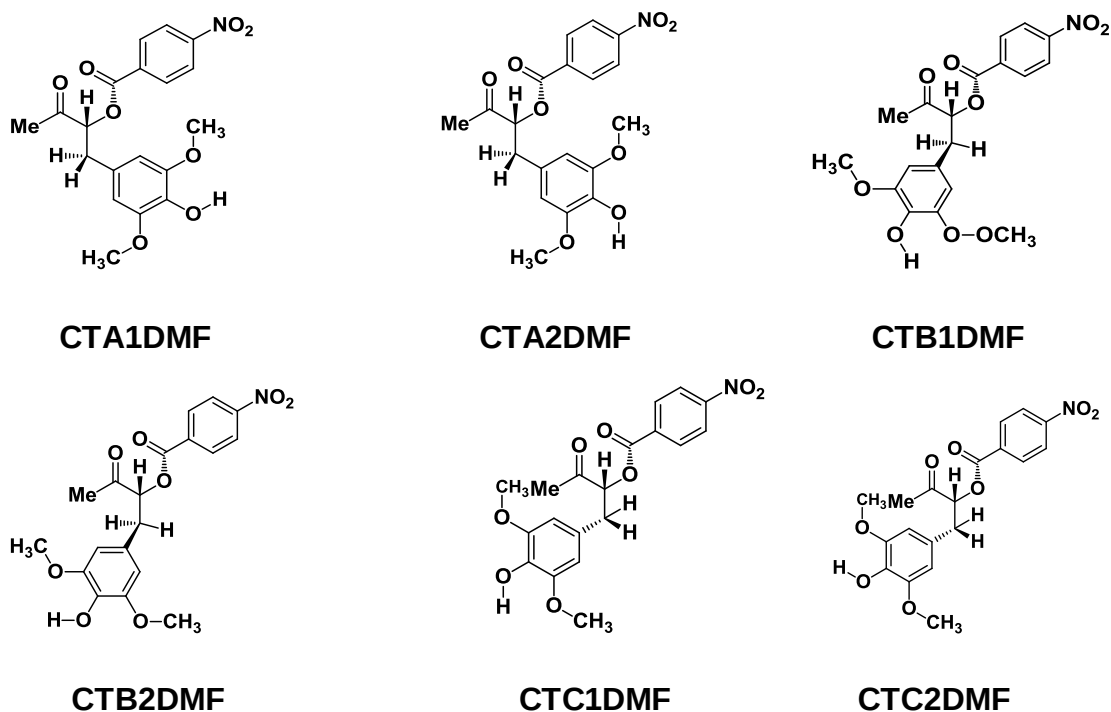


Gráfico 3. Comparativo de los índices locales de las olefinas **1a** y **20a**.

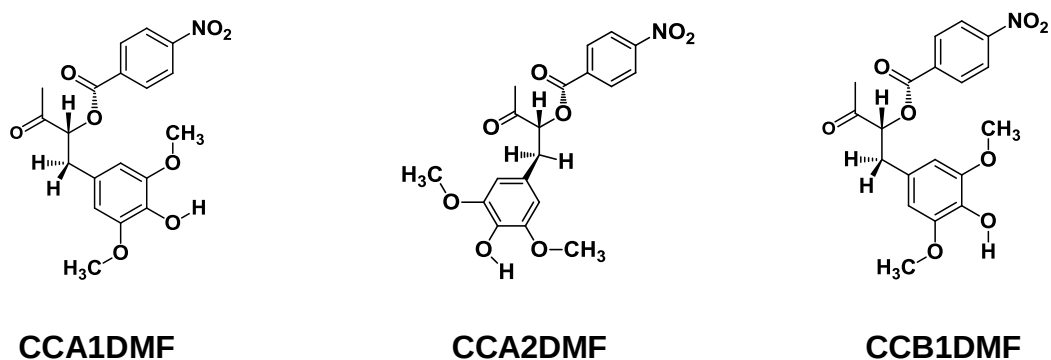
5.3 Análisis conformacional mediante métodos computacionales.

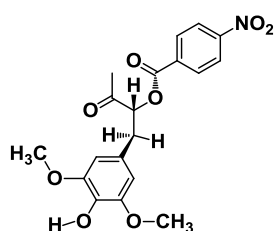
5.3.1 Análisis conformacional de **3a**.

Para este análisis es necesario construir los confórmeros, gracias al análisis de selectividad se redujeron de una manera grande; ya que el índice nucleofílico nos señala los sitios más reactivos por lo cual se redujo a 12 confórmeros en total, dividiéndolos en 6 *R-cis* (Esquema 35) y 6 *R-trans* (Esquema 36).

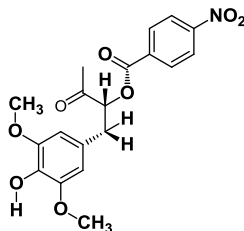


Esquema 35. Confórmeros *R-trans* considerados para el análisis conformacional de acuerdo al índice nucleofílico.

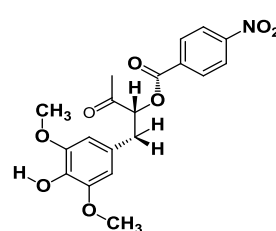




CCB2DMF



CCC1DMF



CC2DMF

Esquema 36. Confórmeros *R-cis* considerados para el análisis conformacional de acuerdo al índice nucleofílico.

Los confórmeros se analizaron utilizando dos métodos, *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 5.3.1.1). En esta tabla se muestran los datos obtenidos de cada uno de los métodos de cálculo aplicado a los confórmeros de este compuesto.

Tabla 5.3.1.1 Energías en hartrees calculadas por los métodos de cálculo aplicados a **3a**.

CONFÓRMEROS	RHF/ 3-21G**	RHF/ 6-31G**	RHF/ 6-311G**	B3LYP/6- 311G**
CCA1DMF	-1376.0396	-1383.8146	-1384.1120	-1392.2597
CCA2DMF	-1376.0394	-1383.8144	-1384.1117	-1392.2595
CCB1DMF	-1376.0386	-1383.8122	-1384.1097	-1392.2585
CCB2DMF	-1376.0392	-1383.8128	-1384.1102	-1392.2590
CCC1DMF	-1376.0367	-1383.8096	-1384.1068	-1392.2561
CCC2DMF	-1376.0360	-1383.8090	-1384.1062	-1392.2556
CTA1RDMF	-1376.0333	-1383.8121	-1384.1096	-1392.2573
CTA2RDMF	-1376.0331	-1383.8117	-1384.1092	-1392.2569
CTB1RDMF	-1376.0335	-1383.8948	-1384.1069	-1392.2554
CTB2RDMF	-1376.0333	-1383.8093	-1384.1067	-1392.2553
CTC1RDMF	-1376.0317	-1383.8044	-1384.1019	-1392.2515
CTC2RDMF	-1376.0308	-1383.8037	-1384.1013	-1392.2509

*Los valores en negritas representan los mínimos globales o confórmeros de mayor estabilidad relativa.

Los valores de la tabla 5.3.1.1 en cada uno de los métodos varían de gran manera para determinar el confórmero de mayor estabilidad relativa, sin embargo

los valores que mejores energías conformacionales nos da, es el del conjunto de función de base 6-311G** tanto en *ab-initio* y DFT, esto explicado a que son parámetros que involucra un mayor número de características electrónicas en la molécula. Estas bases son más grandes y nos dan una referencia más confiable sobre la estabilidad energética del mínimo global. En la serie *R-cis* se observa una concordancia entre los métodos para señalar el mínimo global, a excepción del método *ab-initio* con un conjunto de base 6-31G** que señala al conformero de la serie *R-trans* denominado CTB1RDMF, en el caso de los otros métodos el conformero de menor energía relativa, por lo cual el más estable es el CCA1DMF tanto en el cálculo con *ab-initio* y DFT con un conjunto de base 6-311G**. Para hacer más clara la diferencia entre los conformeros se agrega una tabla 5.3.1.2 con las diferencias energéticas en Kcal/mol, para hacer más clara las diferencias entre los conformeros estudiados.

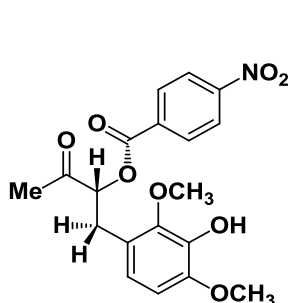
Tabla 5.3.1.2 Diferencias energéticas en kcal/mol.

CONFÓRMEROS	RHF/ 6-311G** kcal/mol	B3LYP/6-311G** kcal/mol
CCA1DMF	0	0
CCA2DMF	0.00024	0.0825
CCB1DMF	0.00229	0.7252
CCB2DMF	0.00174	0.45
CCC1DMF	0.00516	2.2371
CCC2DMF	0.00576	2.5872
CTA1RDMF	0.00233	1.5208
CTA2RDMF	0.00276	1.7521
CTB1RDMF	0.00511	2.6714
CTB2RDMF	0.00528	2.7513
CTC1RDMF	0.01005	5.1578
CTC2RDMF	0.01068	5.5253

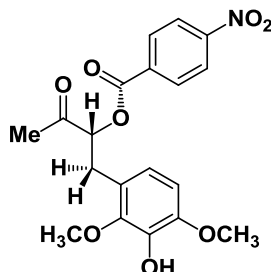
Si bien se muestra en la tabla 5.3.1.2 la diferencia de energías de los conformeros, también se observa en *ab initio* que no es muy grande la diferencia que existe entre ellos ya que no sobre pasa las 0.5 kcal/mol, sin embargo en DFT se notan de manera muy clara las diferencias entre los conformeros, diferencias que son de hasta 5 kcal/mol. De manera notable el conformero con menor energía (CCA1DMF) se diferencia de los demás.

5.3.2 Análisis conformacional de **3b**.

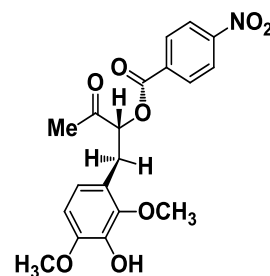
De manera similar se realizó el análisis conformacional de **3b**, por lo cual primeramente se construyeron la serie de confórmeros (Esquema 37) para su análisis.



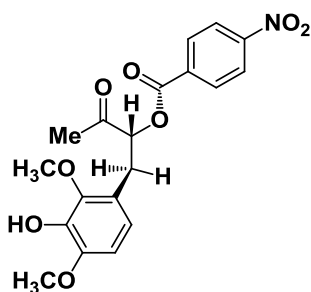
CTA1ODMF



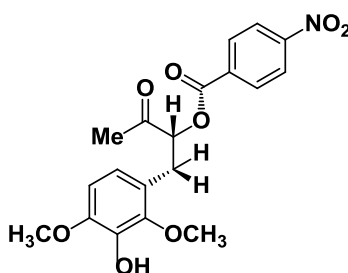
CTA2ODMF



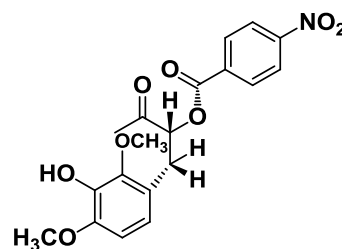
CTB1ODMF



CTB2ODMF

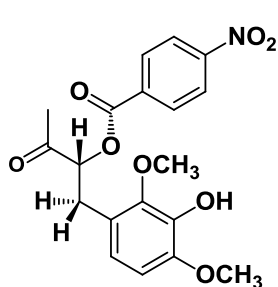


CTC1ODMF

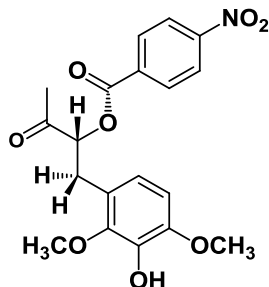


CTC2ODMF

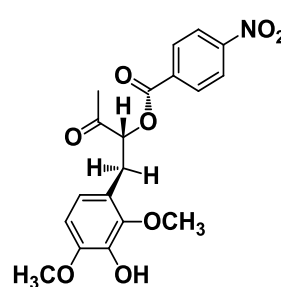
Esquema 37. Confórmeros *R-trans* considerados para el análisis conformacional gracias al índice nucleofílico.



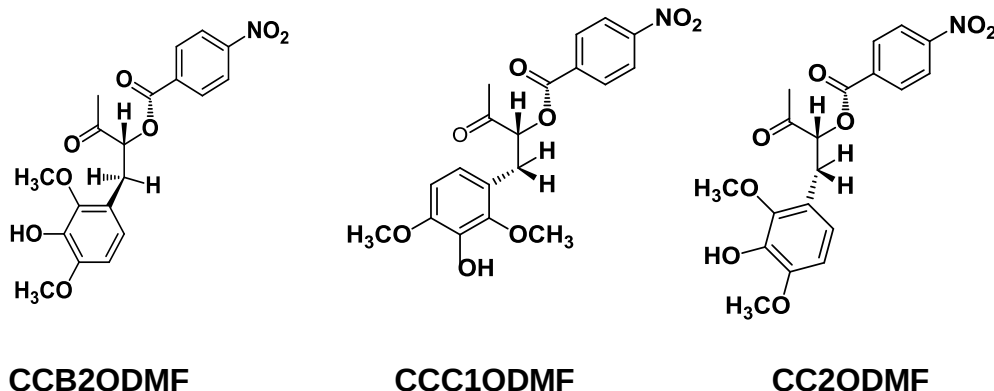
CCA1ODMF



CCA2ODMF



CCB1ODMF



Esquema 37. Conórmeros *R-cis* considerados para el análisis conformacional de acuerdo al índice nucleofílico.

Los conórmeros se analizaron utilizando dos métodos, *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 5.3.2.1). En esta tabla se muestran los datos obtenidos de cada uno de los métodos de cálculo aplicado a los conórmeros de este compuesto.

Tabla 5.3.2.1 Valores en hartrees de los métodos de cálculo aplicados a **3b**.

CONFÓRMEROS	RHF/ 3-21G**	RHF/ 6-31G**	RHF/ 6-311G**	B3LYP/6- 311G**
CCA1ODMF	-1376.0426	-1383.8143	-1384.1120	-1392.2584
CCA2ODMF	-1376.0440	-1383.8143	-1384.1119	-1392.2583
CCB1ODMF	-1376.0388	-1383.8109	-1384.1084	-1392.2551
CCB2ODMF	-1376.0413	-1383.8143	-1384.1120	-1392.2584
CCC1ODMF	-1376.0359	-1383.8062	-1384.1036	-1392.2515
CCC2ODMF	-1376.0297	-1383.8024	-1384.1000	-1392.2489
CTA1ODMF	-1376.0363	-1383.8083	-1384.1059	-1392.2524
CTA2ODMF	-1376.0343	-1383.8077	-1384.1056	-1392.2527
CTB1ODMF	-1376.0323	-1383.8086	-1384.1062	-1392.2535
CTB2ODMF	-1376.0313	-1383.8035	-1384.1010	-1392.2495
CTC1ODMF	-1376.0315	-1383.7976	-1384.1037	-1392.2516
CTC2ODMF	-1376.0225	-1383.7988	-1384.0962	-1392.2449

*Los valores en negritas representan los mínimos globales o conórmeros de mayor estabilidad relativa.

Se puede observar en la serie *R-cis* una concordancia entre los métodos para señalar el mínimo global, a excepción del método *ab-initio* con un conjunto de base 3-21G** que señala al conórmero de la misma serie denominado

CCA2ODMF, en el caso de los otros métodos el confórmero de menor energía relativa, por lo cual el más estable es el CCA1ODMF tanto en el cálculo con *ab-initio* y DFT con un conjunto de base 6-311G**. Para hacer más clara la diferencia entre los confórmeros se agrega una tabla 5.3.2.2 con las diferencias energéticas en kcal/mol, para hacer más clara las diferencias entre los confórmeros estudiados.

Tabla 5.3.2.2 Diferencias energéticas en kcal/mol

CONFÓRMEROS	kcal/mol RHF/6- 311G**	kcal/mol B3LYP/6- 311G**
CCA1ODMF	0	0
CCB1ODMF	2.2356	2.0763
CCC1ODMF	5.2578	4.2779
CTA1ODMF	3.7918	3.7422
CTB1ODMF	3.5932	3.0736
CTC1ODMF	5.1950	4.2584
CTC2ODMF	9.9097	8.4253

De igual manera se observa en la tabla 5.3.2.2 la diferencia de energías de los confórmeros, se observa que tanto en *ab initio* como en DFT se notan de manera muy clara las diferencias entre las moléculas, diferencias que son de hasta más de 5 kcal/mol. De manera notable el confórmero con menor energía se diferencia de los demás.

6. CONCLUSIONES.

El compuesto **3a** y **3b** fueron caracterizados por RMN-¹H, RMN-¹³C y EM, se complementó la asignación de señales usando los experimentos bidimensionales COSY, NOESY y HETCOR. De manera adicional a este trabajo de síntesis se aplicaron métodos computacionales para hacer un análisis conformacional de estos compuestos y un análisis teórico de la selectividad de **2a** y reactividad de **1a**, **20a** y **21a**.

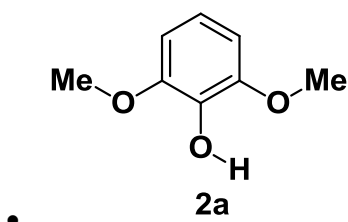
De acuerdo a la asignación de las señales y su correlación, se observó en el compuesto **3a** efectos NOE dentro de la molécula como son los que se hallan entre los hidrógenos H-4 con H-6 y H-3; por último los que se encuentran entre el H-14 y H-6. De igual manera en el compuesto **3b** se observan efectos NOE dentro de la molécula como son los que se hallan entre los hidrógenos H-4 con H-3 (siendo más fuerte el efecto NOE entre el H-4b con el H-3) y H-10; de igual manera entre H-17 con H-9 y H-13. Por último se observa entre el H-16 con el H-13. De mayor importancia son los efectos que se presentan entre las señales que corresponden al arilo. Estos efectos se pudieron cuantificar con datos obtenidos del modelado molecular y visualizar la posición de los hidrógenos en la molécula en tercera dimensión (Esquema 38). En los estudios conformacionales para el compuesto **3a** se mostró que el conformero “CCA1DMF” (tabla 5.3.1.1) es el de mayor estabilidad relativa a B3LYP/6-311G**. En relación con el compuesto **3b**, en estudios computacionales el conformero “CCA1ODMF” fue el de mayor estabilidad relativa (tabla 5.3.2.1).



Esquema 38. Confórmeros de **3a** (izquierda) y **3b** (derecha) de mayor estabilidad relativa.

En relación con la reacción de sustitución electrofílica aromática se propone que se realiza en las posiciones *orto* y *meta* debido a los grupos sustituyentes en el anillo aromático. Estas orientaciones explicadas de la siguiente manera:

- El grupo OH es un grupo activador orientador potente *orto*, *para*, sin embargo el anillo aromático con el cual se realizó la reacción es trisustituido (esquema 39) teniendo otros dos grupos metoxilo en la molécula. Los grupos metoxilo son los que dan la orientación final a la molécula, ya que se obtienen dos productos **3a** y **3b**, obteniendo en mayor proporción al **3a**, este en una posición *meta* y el segundo en la posición *orto*.



Esquema 39. Dimetoxifenol.

En cuanto a la selectividad del dimetoxifenol se obtuvieron como resultados que el C4 es más reactivo, que el C3. Se obtuvo una relación 6.4:3.6 (C4:C3), formándose en mayor proporción producto en el C4 que en el C3. En el C4 se forma el compuesto *meta* con respecto al grupo OCH₃ o *para* con respecto tal grupo OH. Mientras que en el C3 se forma el producto *orto* con respecto al grupo OCH₃ o *meta* con respecto al grupo OH. Los resultados de la selectividad haciendo un comparativo con lo experimental se obtuvieron en mayor proporción el producto en *meta* y menor proporción el producto en *orto*, observando así que los resultados concuerdan, teniendo una relación en lo experimental 5.6: 4.4. De acuerdo a los resultados obtenidos en la reactividad se observó que globalmente la olefina **1a** y **20a**, su selectividad es casi igual, observando que hay una diferencia significativa, en caso contrario con la **21a**, observando que hay una diferencia muy notoria. Sin embargo localmente se aprecia que la olefina **1a** es más reactiva que la **20a**, esto explicando que acepta a más nucleófilos y por lo tanto es mayor la facilidad de que se efectuó la reacción con ésta que con las olefinas **20a** y **21a**.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

Generalidades.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (**RMN-¹H**) y ¹³C (**RMN-¹³C**) se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury plus a **400MHz** y **100MHz** respectivamente. Los desplazamientos están dados en partes por millón (**ppm**) empleando tetrametilsilano (**TMS**) como referencia interna y cloroformo deuterado (**CDCl₃**) como disolvente. En este espectrómetro también se realizaron los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ¹H/¹H (COSY), NOESY, y correlación heteronuclear ¹³C/¹H (HECTOR), y DEPT.

Los espectros de masas (**EM**) se obtuvieron en un equipo Hewlett Packard modelo 5989B, acoplado a un cromatografo de gases Hewlett Packard modelo 5890-serie 2 Plus.

Las cromatografías en capa fina (CCF) se hicieron en placas de gel sílice DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ y se revelaron con luz ultravioleta a 254 nm. La purificación se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice 70-230 Mesh ASTM (Whatman) y utilizando como fase móvil mezclas Hexano-Acetato de etilo en orden creciente de polaridad.

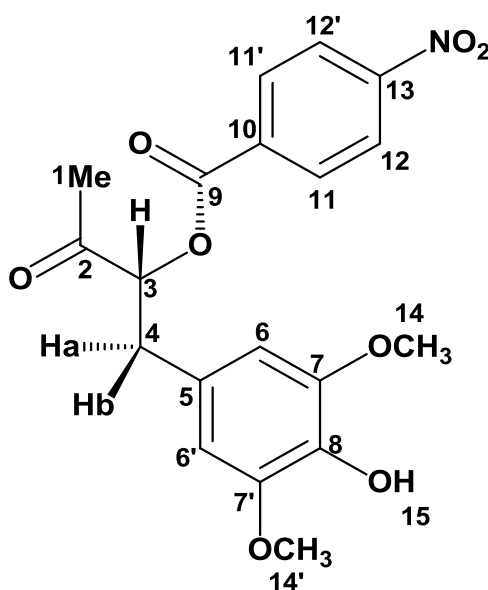
Todos los disolventes utilizados para los procesos cromatográficos fueron destilados en el laboratorio.

El tetrahidrofurano (THF) se secó con sodio metálico utilizando como indicador benzofenona. La trietilamina anhidra se secó mediante reflujo en NaOH durante 8 h y destilación.

Para el modelado molecular se utilizó con el programa Molden (PC-Linux) y los cálculos teóricos aplicando métodos *ab initio* y DFT con el funcional híbrido B3LYP a nivel RHF con un conjunto de cálculos **3-21G** y **6-311 G****, implementados en el programa de Gaussian 03.

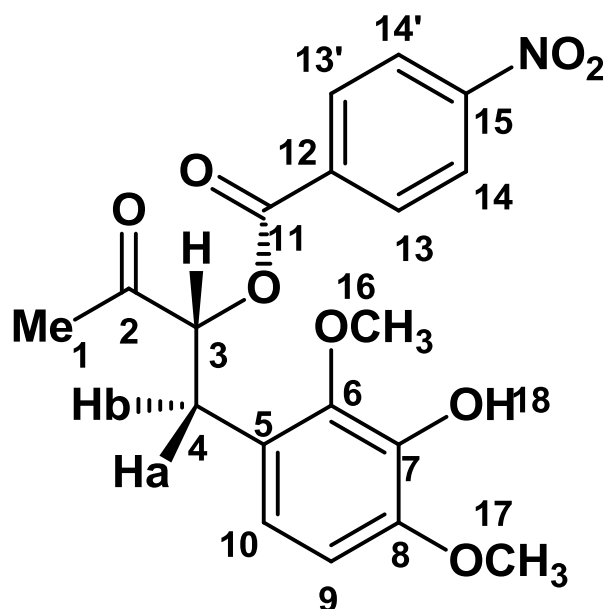
3R-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-butan-2-ona (3a).

En un matraz balón de 50 mL se colocaron 0.511 g (0.0021 mol) de **1a** disueltos en 0.4 mL de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) a los cuales se les adicionaron 0.7015 g (0.0045 mol) de **2a** y 0.0144 g de ZnCl_2 . Se dejó en reflujo con agitación magnética por 4 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente mediante vacío y el residuo sólido (1.2792 g) se purificó por columna cromatográfica empacada con gel sílice (70-230 mallas, 10 g), eluyendo con mezcla hexano-acetato de etilo (4:1), se obtuvieron 0.582 g (50 %) de **3a** como un aceite café obscuro. **R_f** 0.064 (hexano-AcOEt, 4:1); **¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ** 2.18 (s, 3H, H-1), 3.13 (dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, 1H, H 4-b), 3.21 (dd, $J = 14.3, 5.2$ Hz, 1H, H-4a), 3.84 (s, 6H, H-14, 14'), 5.47 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H, H3), 6.47 (s, 2H, H-6, 6'), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-11,11'), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-12, 12'). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ** 27.1 (C-1), 36.9 (C-4), 56.2 (C-14,14'), 80.2 (C-3), 105.8 (C-6,6'), 123.5 (C-12), 126.1 (C-5), 130.7 (C-11), 133.8 (C-8), 134.5 (C-13), 147.0 (C-7,7'), 150.7 (C-10), 163.9 (C-9), 204.5 (C-2). **EMIE** (20 eV) m/z ; $[\text{M}^+]$ 389.15, 222 (10), 191.10 (100), 43.15 (86), para calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{N}$; 389.



3R-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (3b).

En un matraz balón de 50 mL se colocaron 0.511 g (0.0021mol) de **1a** disueltos en 0.4 mL de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) a los cuales se les adicionaron 0.7015 g (0.0045 mol) de **2a** y 0.0144 g de ZnCl_2 . Se dejó en reflujo con agitación magnética por 4 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente mediante vacio y el residuo sólido (1.2792 g) se purificó por columna cromatográfica empacada con gel sílice (70-230 mallas, 10 g) eluyendo con mezcla hexano-acetato de etilo (4:1), se obtuvieron 0.418 g (49.41 %) de **3b** como un aceite café obscuro. **R_f** 0.32 (hexano-AcOEt, 4:1); **¹H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.22 (s, 3H, Me-1), 3.08 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H, H 4-b), 3.29 (dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz, 1H, H-4a), 3.83 (s, 3H, H-17), 3.95 (s, 3H, H-16), 5.46 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 6.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-10), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-13,13'), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-14,14'), **¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3)** δ 26.8 (C-1), 31.0 (C-4), 56.1 (C-17), 60.3 (C-16), 79.6 (C-3), 105.8 (C-10), 120.5 (C-9), 121.3 (C-5), 123.4 (C-13), 130.8 (C-14), 134.8 (C-7), 138.4 (C-8), 145.3 (C-6), 147.1 (C-12), 150.5 (C-15), 164.0 (C-11), 204.2 (C-2).



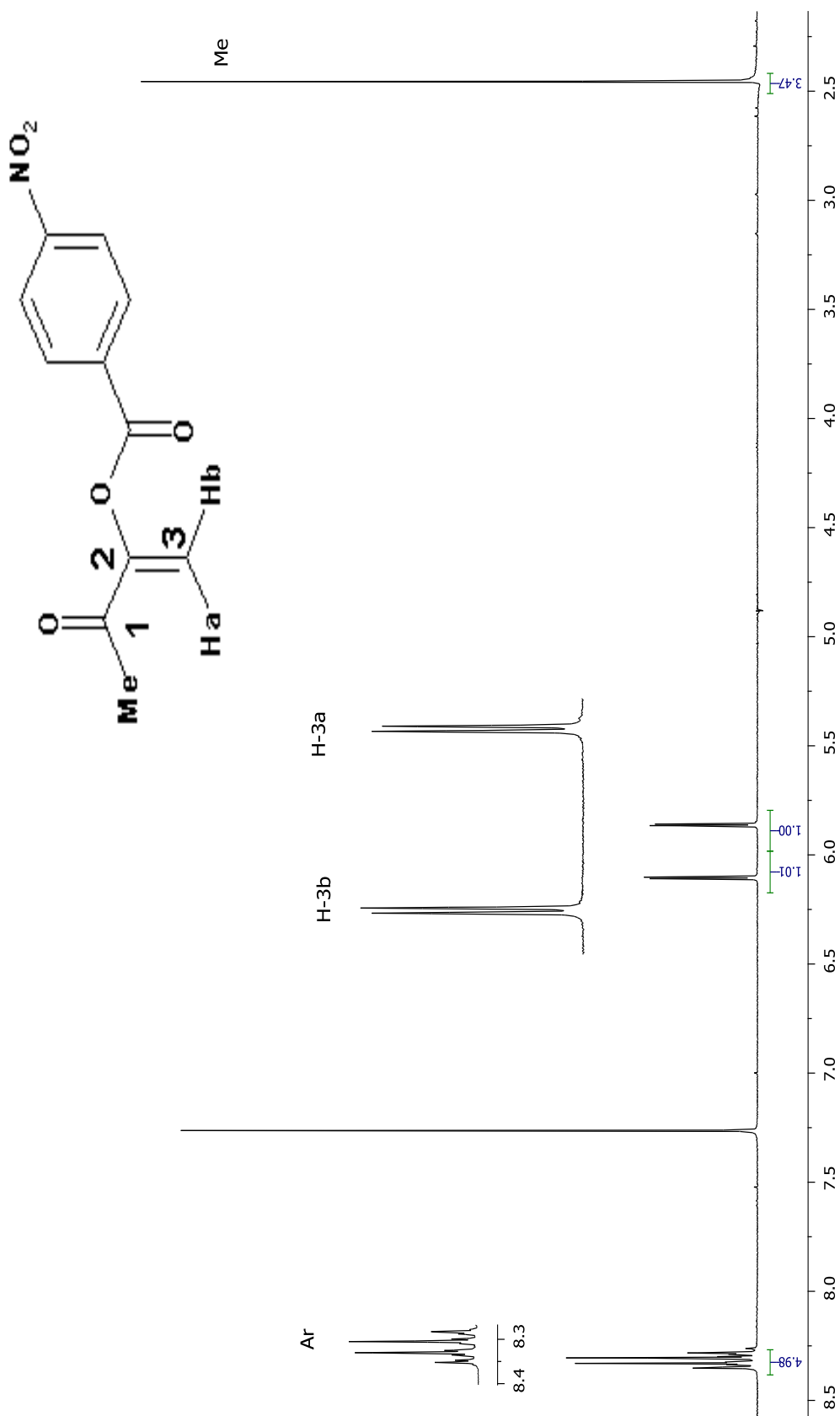
8. BIBLIOGRAFÍA

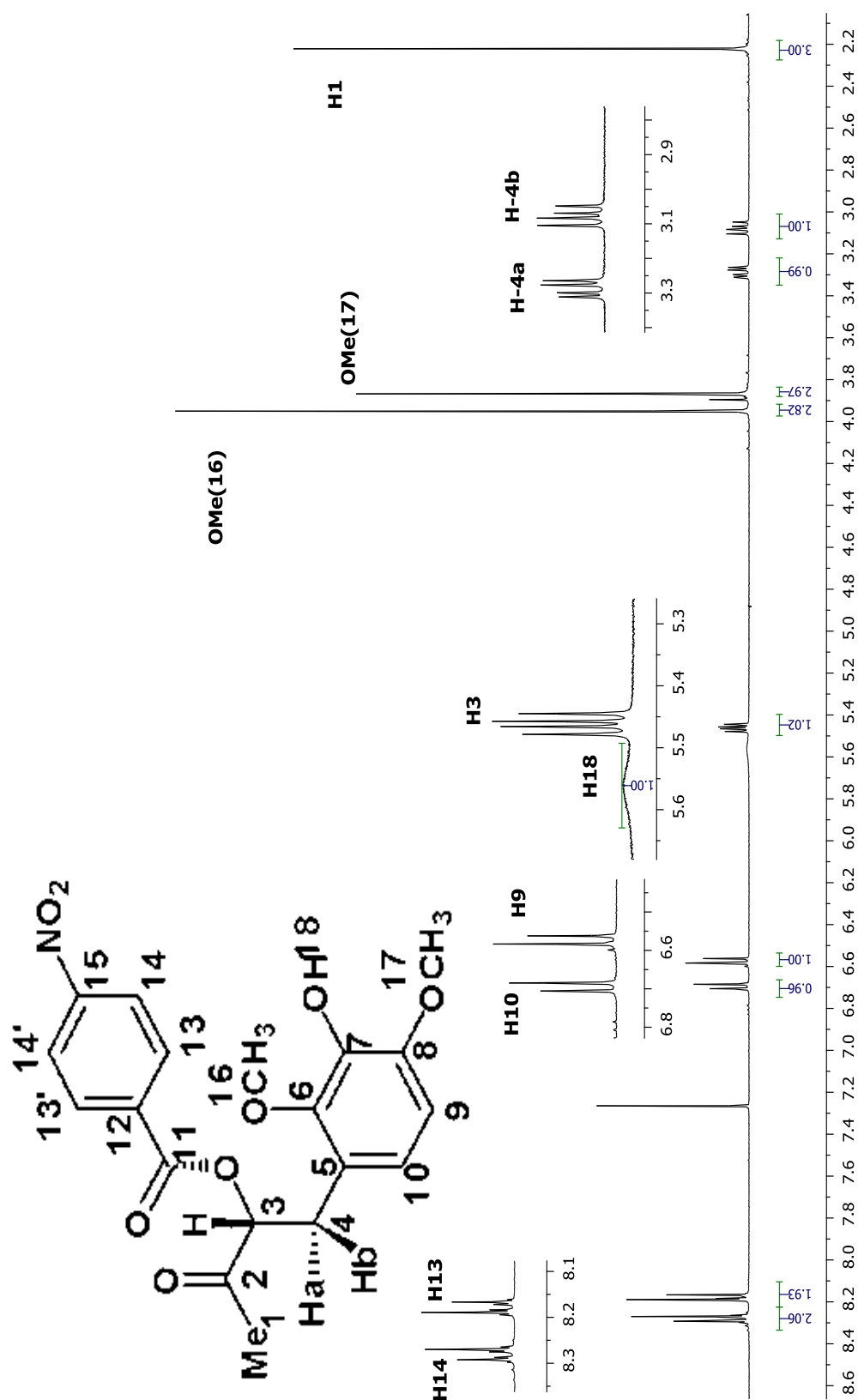
1. T.W. Graham Solomons, Química Orgánica. Segunda edición. Editorial Limusa, **2004**, 8: 377; 15:773-790.
2. J. McMurry, Química orgánica. Sexta edición. Editorial Thomson **2004**, 6:169, 181-184; 16:528, 539-540.
3. Palke, W. E., *J. Am Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6543.
4. F. A. Acuña, Química Orgánica. Primera edición. Editorial Universidad Estatal a Distancia **2006**, 3:49.
5. Herrera B. *Síntesis y reactividad de novedosas olefinas captodativas*. Tesis de Doctorado: E.N.C.B.-IPN, México, **2002**.
6. L.G. Wade, Química orgánica. Quinta edición. Editorial PRENTICE-HALL **1993**, 7:272.
7. F. A. Carey, Química Orgánica. Sexta edición. Editorial McGRAW-HILL **2006**, 5:189-191, 202-211.
8. W. H. Brown, Introducción a la Química Orgánica. Primera edición. Editorial Patria. **2002**, 1:23-27; 9:246; 11:286, 296.
9. M. Fox, Química orgánica. Segunda edición. Editorial Pearson Educación **2006**, 2:46-47.
10. R.T. Morrison, R. N. Boyd, Química Orgánica. Quinta edición. Editorial Addison Wesley, **1990**, 7:247; 14:490-495.
11. (a) William, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 165. (b) Dienes, Z.; Vogel, P.J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 6958.
12. (a) Orduña, A.; Zepeda, L. G.; Tamariz, J. *Synthesis*. **1993**, 375. (b) Andrade, R. M.; Muñoz, A. H.; Tamariz, J. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1603. (c) Gómez, A.; Aguilar, R.; Muñoz, H.; Tamariz, J. *Rev. Latinoamer. Quím.* **1990**, 21, 39. (d) Aguilar, R.; Reyes, A.; Orduño, A.; Zepeda, G.; Bates, R. W.; Tamariz, J. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2000**, 44, 91.
13. Sarkanen, K. V., Ludwig, C. H., In Lignins: Occurrence, Formation, Structure and Reactions; *Wiley-Interscience: New York*. **1971**, 1-18.

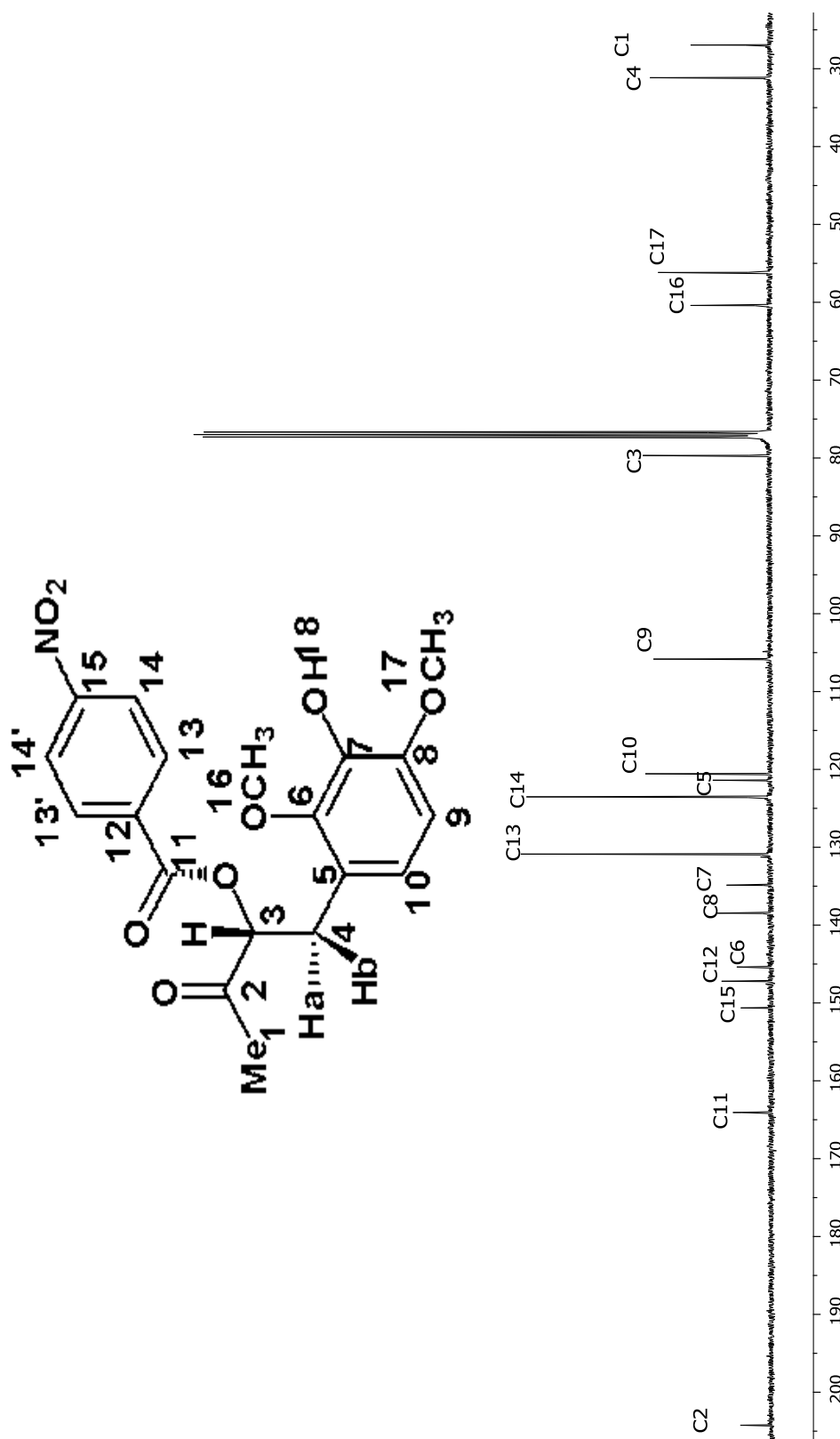
14. J. Bruneton, Fitoquímica Plantas Medicinales. Farmacognosia. Zaragoza (España): ACRIBIA, **2001**, 2: 277-281.
15. Lipkowitz, K. B.; Boyd D. B., "Successes of computer-assited molecular design, "Reviews in Computational Chemistry", *VCH Publishers Inc. Nueva York*. **1990**, 1, 355-371.
16. Jensen, F., Introduction to computational chemistry, *Wiley & Sons, New York*, **1999**, 6-176.
17. Kauzmann, W., Quantum chemistry: An introduction, *Academic Press Inc. New York*, **1970**, 1-10.
18. I. Levine, Química Cuántica. Quinta edición. Editorial Prentice-Hall **2001**, 15:467-479, 554.
19. J. Beltrán, Química Teórica y Computacional. Quinta edición. Editorial Castello de la Plana **2000**, 2:107.
20. Canales, C.; Egan, L.; Zimmer, M. "Modelecular modeling as an inorganic chemistry exercise", *Journal of Chemical Education*, **1992**, 69(1), 21-22.
21. M.I. Nicolás, E. Marín, Algunos aspectos básicos de la química computacional. Primera edición. Editorial UNAM Cuautitlán **2006**, 2:19; 5:43-49.
22. Chermette, H. "Chemical reactivity indexes in density functional theory", *Journal Computational Chemestry*, 1999, 20,129-154.
23. Chamorro E., Chatarra P. K., Fuentealba P. J. *Phys. Chem. A*. **2003**. 107, 7068-7072.
24. G. Cuevas, F. Córtes, Introducción a la Química Computacional. Primera edición. Editorial Prentice Hall, **2003**, 4:60-69; 7:105.
25. Aduldeka, S.; Akhter, P.; Field, P.; Nagle, P.; OSullivan, E.; OConno, K.;Hathaway, B. J. *J Chem. Educ.* **1991**, 68, 576-583.
26. Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 148-154.
27. Montes N. *Síntesis de derivados indólicos y estudios de los índices locales de reactividad Fukui*. Tesis de Maestría: U.N.C.-Medellín, Colombia, 2009.

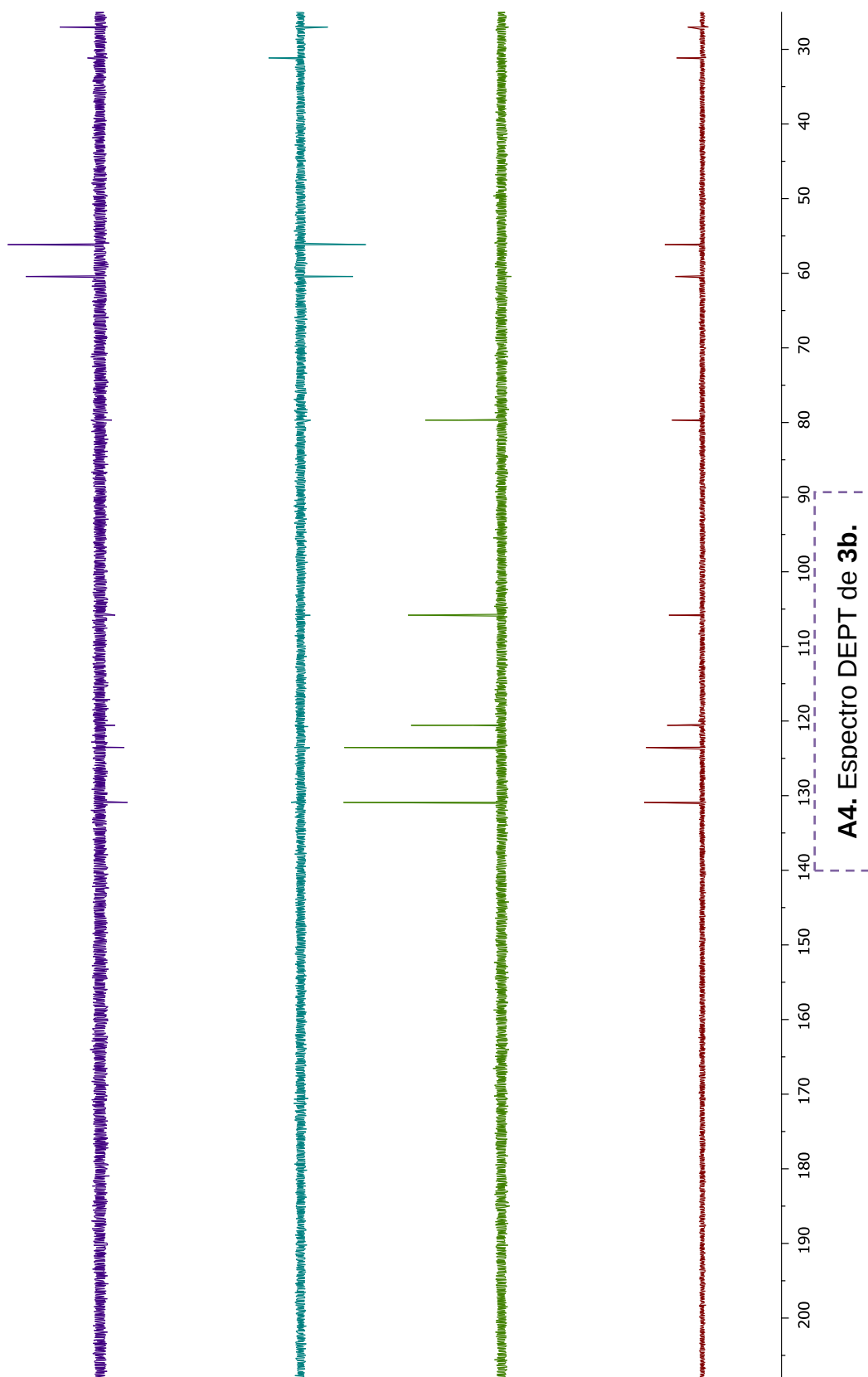
28. Jaramillo P., Pérez P., Contreras R., Tiznado W., Fuentealba P. *J. Phys. Chem. A*. **1986**, *110*, 881-8187.
29. Fleming, S. A.; Hart, G. R.; Savage, P. B. *J Chem. Educ.* **2000**, *77*, 790-793.
30. Aguilar, R. *Reactividad y Selectividad en Reacciones Electrofílicas y de Diels- Alder de Olefinas Captodativas. Aplicaciones Sintéticas*. Tesis de Maestría, E.N.C.B.-IPN, México, **2000**.
31. Anvar U., Mazza, G., Lignin in Straw of herbaceous crops. *Ind. CropsProd.* **2008**, *28*, 237-259.
32. Nimz, H., Lignin-based adhesives, in wood Adhesives: *Chemistry and Technology*, **1983**, *1* (A. Pizzi Ed.), Marcel Dekker Inc., New York.
33. Dam, J., Gosselink, R., Jong, E. Lignin Applications; Wageningen UR; *Agrotechnology & Food Innovations*, **2000**.
34. Higuchi, T. Biosynthesis of lignin. In: Biosynthesis and Biodegradation of Wood Components. *Ed. T. Higuchi. Academic Press, Orlando*; **1985**. 141–160.
35. J. Li et al. *Boiresourse Technology*. **2009**, *100*, 2556-2561.
36. Sedano M. *Adhesividad de oligómeros sintéticos y naturales*. Tesis de Maestría: UMSNH, México, **2010**.
37. Ward, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 75–125.
38. Wang Q., Yang Y., Li Y., Yu W., Jie Z. *Tetrahedron* **2006** *62*, 6107–6112.
39. Hammel, KE; Moen, MA. Depolymerization of a synthetic lignin in vitro by lignin peroxidase. *Enzyme Microb. Technol.* **1991**, *13*, 15-18.
40. Herrera. R., Jiménez-Vázquez H., Tamariz J., A new diastereoselective approach to the synthesis of α -hydroxy- β -amino acids based on the frame of captodative olefins. *ARKIVOC*. **2005**, *6*, 233-249.
41. Herrera. R., Jiménez-Vázquez H., Delgado F., Söderberg B. C. G., Tamariz J. 1-Acetylviny Acrylates: New Captodative Olefins Bearing an International Probe for the Evaluation of the Relative Reactivity of Captodative against Electron-efficient DoubleBonds in Diels-Alder and Friedel-Crafts Reactions Introduction. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16* (3A), 456-466.

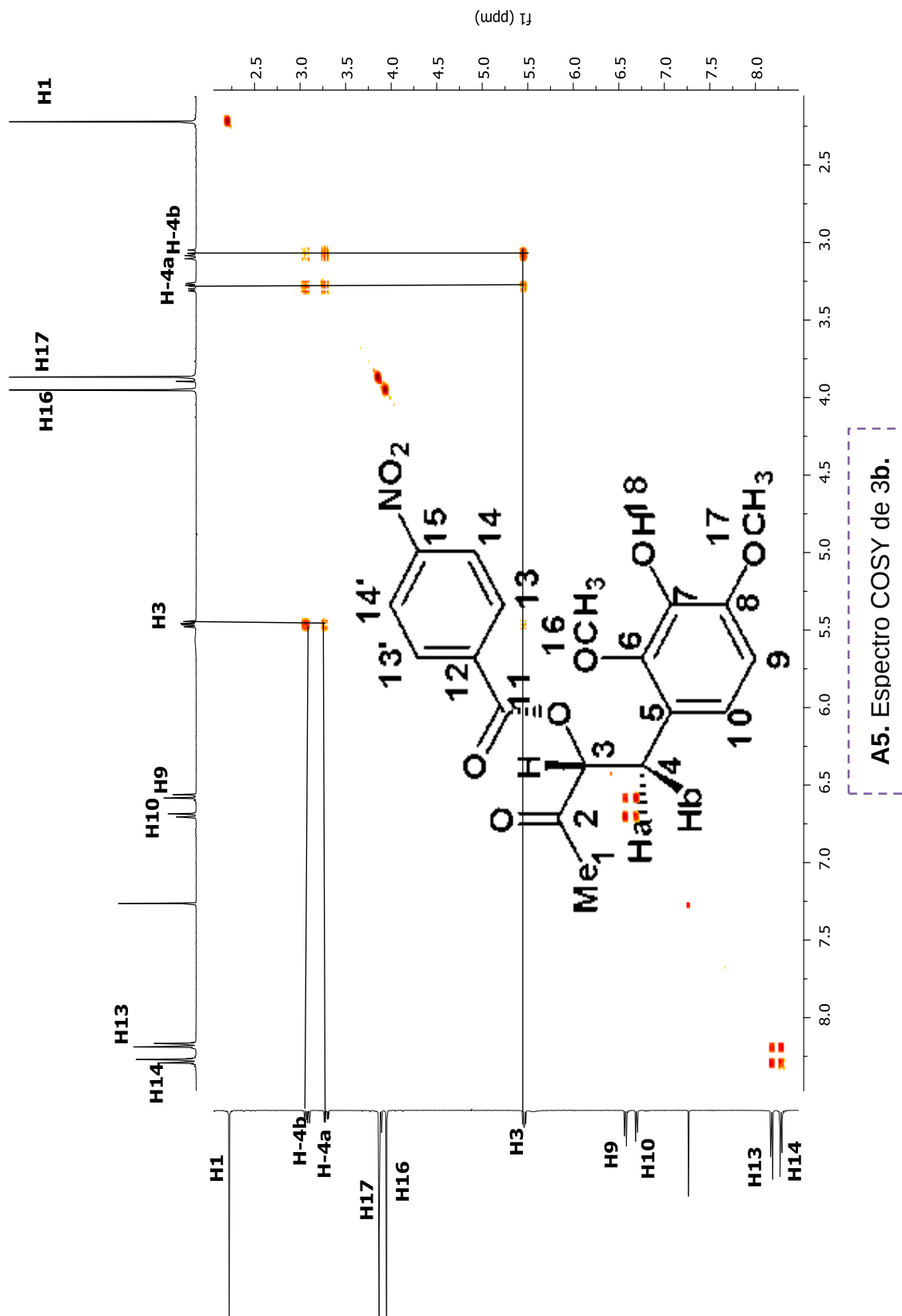
9. APÉNDICE DE ESPECTROS.

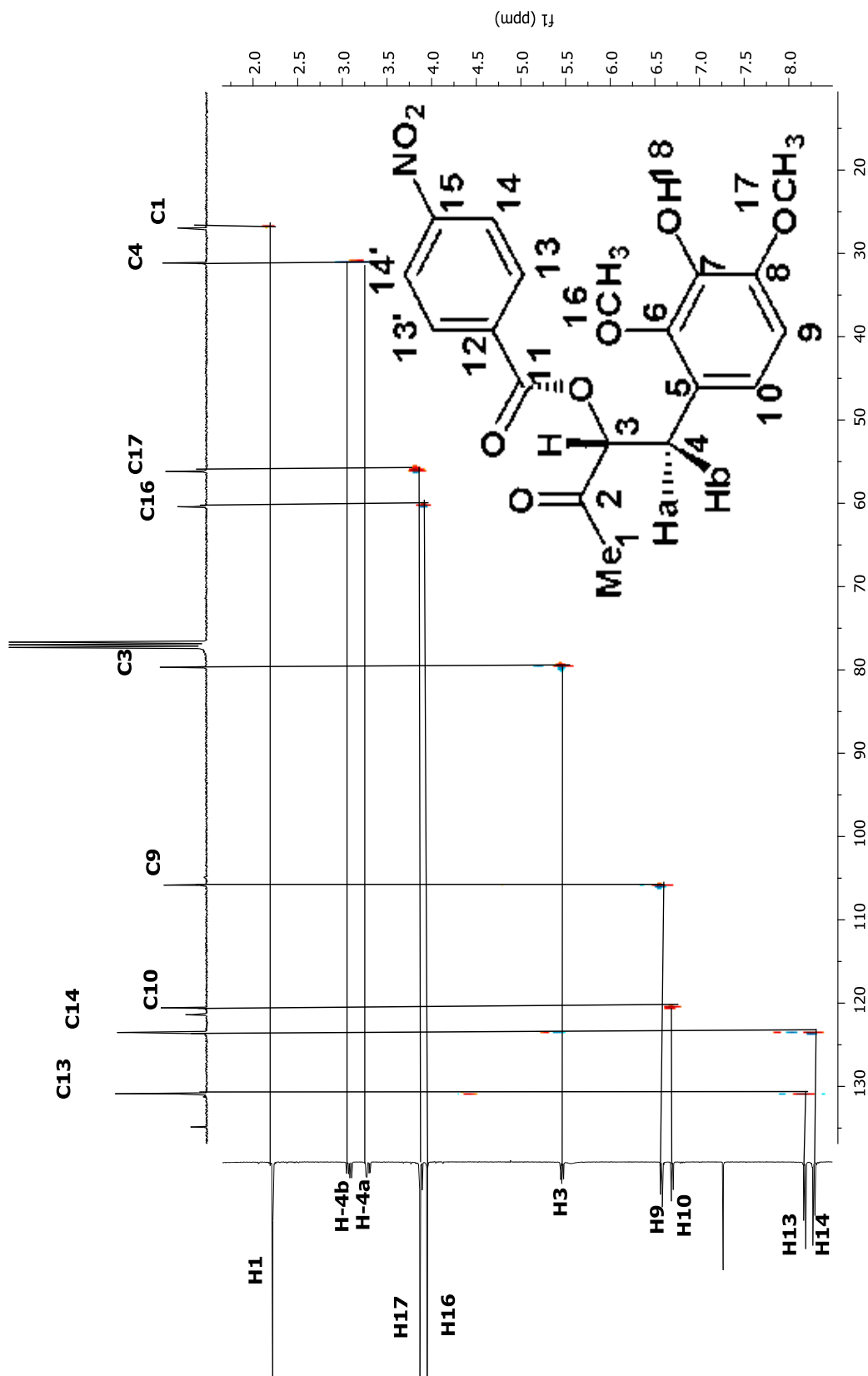
A1. Espectro de RMN- ^1H de **1a**.

A2. Espectro de RMN- ^1H de 3b.

A3. Espectro de RMN-¹³C de 3b.

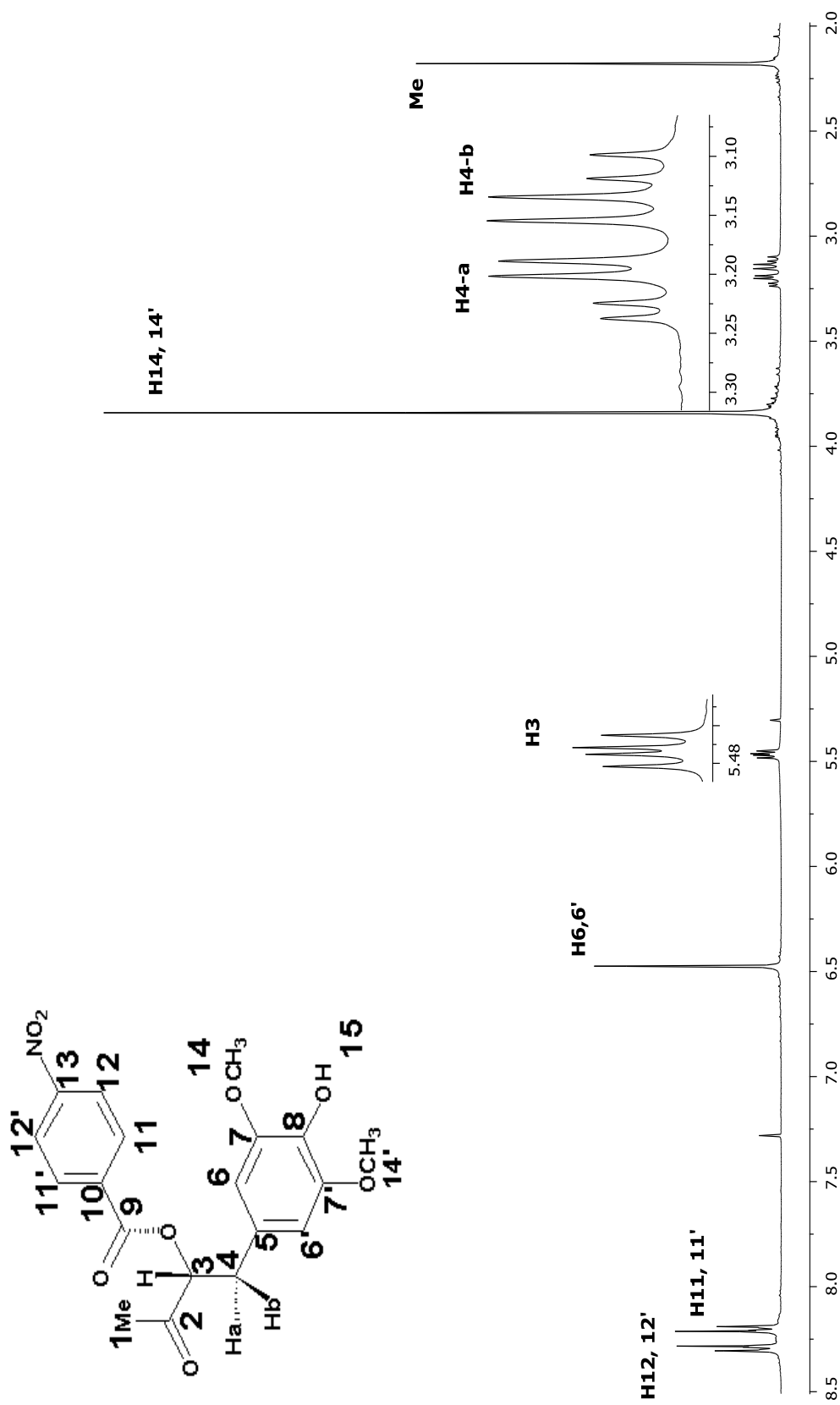


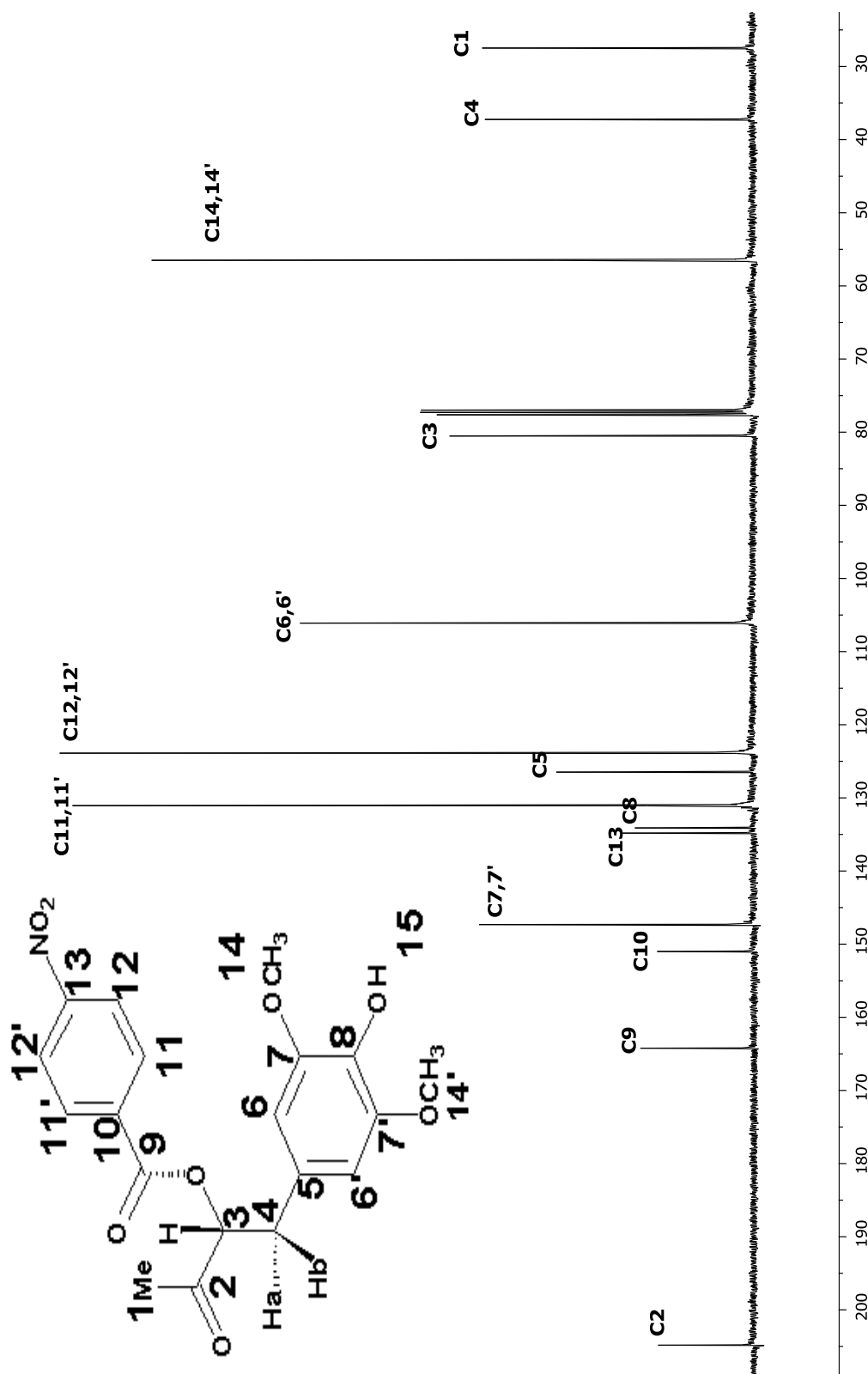


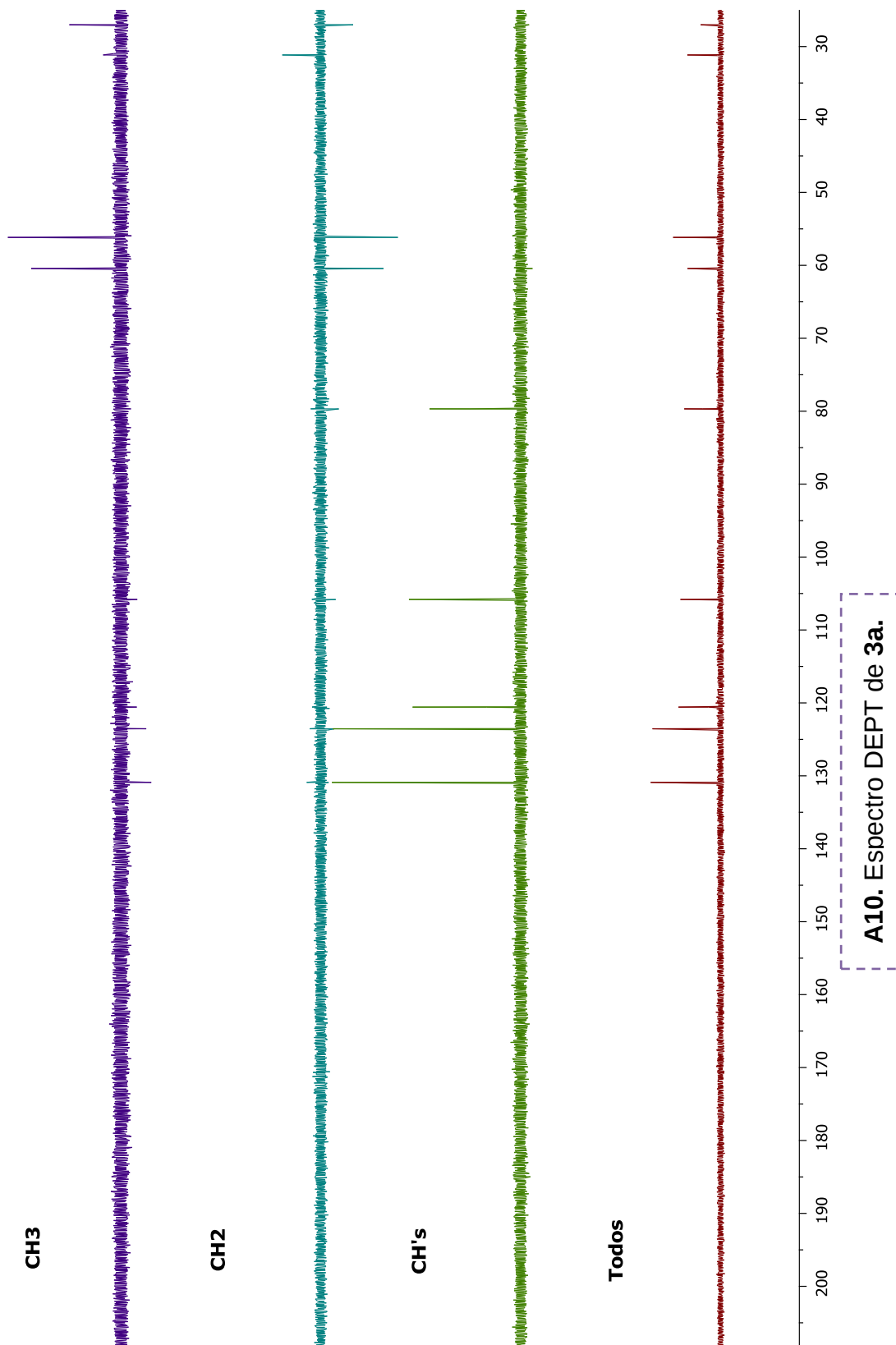


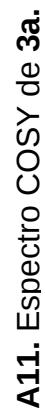
A6. Espectro HETCOR de 3b.

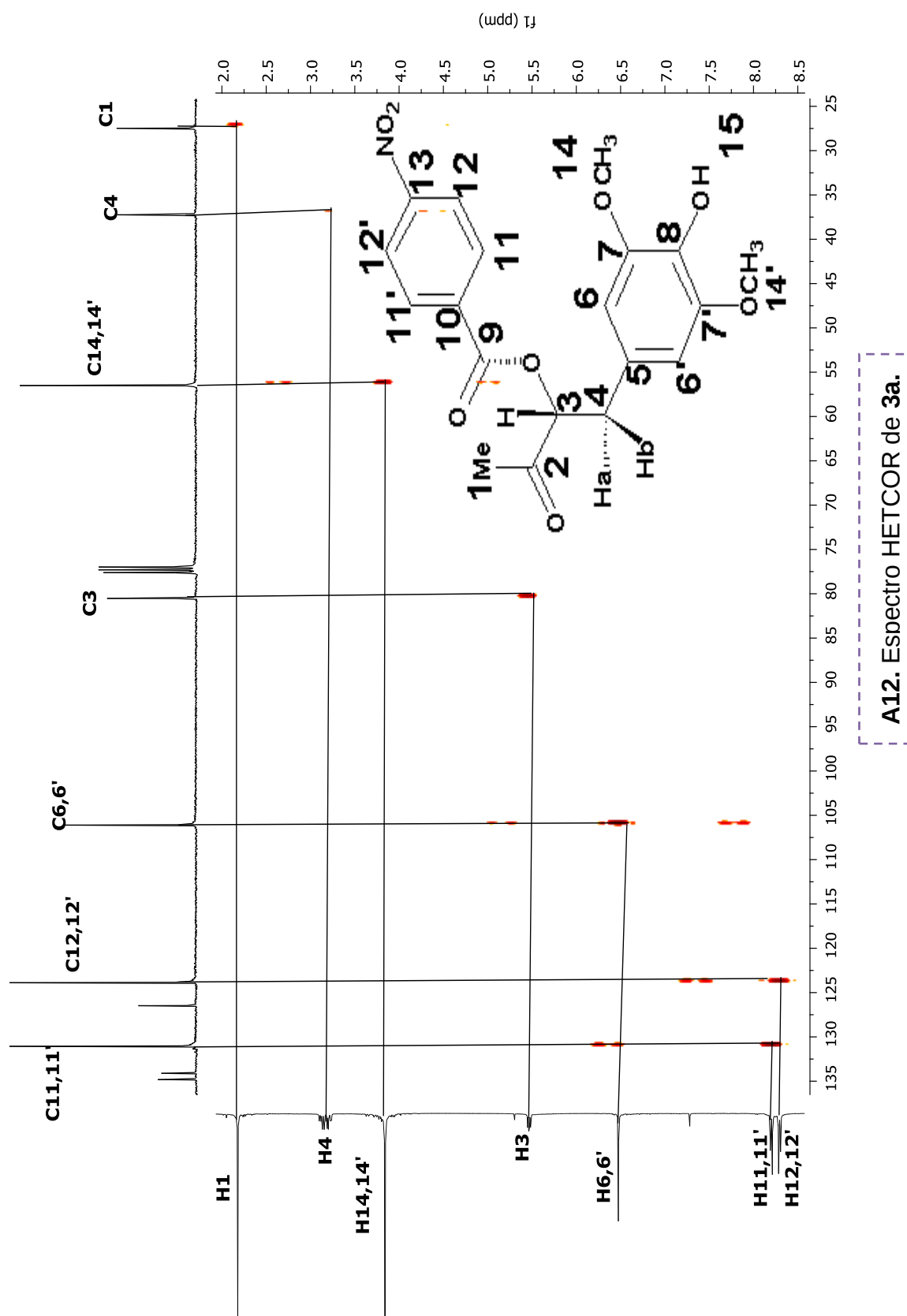


A8. Espectro de RMN- ^1H de 3a.

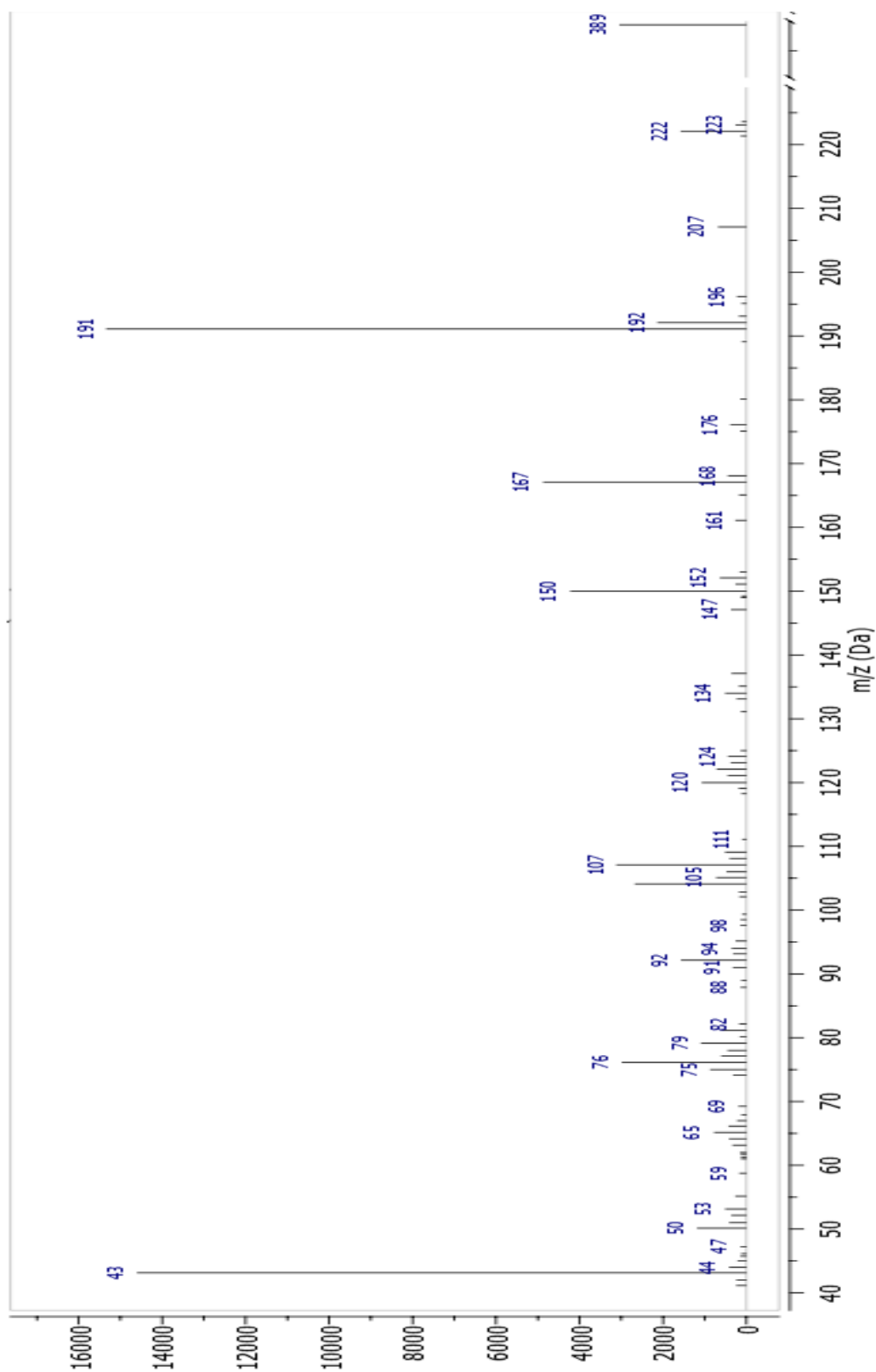
A9. Espectro de RMN- ^{13}C de 3a.











A14. Espectro de masas de 3a y 3b.