



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**"SÍNTESIS DE PRECURSORES DE MONOLIGNOLES A PARTIR DE
COMPUESTOS α,β -INSATURADOS. ESTUDIO DE LA SELECTIVIDAD Y
REACTIVIDAD MEDIANTE DFT."**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q.F.B ANGELICA ESCAMILLA RAMÍREZ

ASESORES

D.C. RAFAEL HERRERA BUCIO

D.C. PABLO LOPÉZ ALBARRÁN

Morelia, Michoacán; Julio de 2015

INDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y FORMULAS	v
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Olefinas	1
1.1.1 Olefinas Captodativas (cd)	3
1.2 Lignina y Monolignoles	5
1.3 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S _E Ar)	7
1.3.1 Bencenos polisustituidos	8
1.3.2 Efectos inductivos y de resonancia en anillos aromáticos	10
1.4 Ácidos de Lewis	12
1.5 Reacciones de eliminación	15
1.6 Teoría de funcionales de la densidad (DFT)	19
1.7 Teoría de los orbitales moleculares frontera (OMF)	23
1.8 Cubos de la densidad	25
1.9 Análisis Conformacional por método de Monte Carlo	26
1.10 Determinación de constantes de acoplamiento mediante el programa <i>MestRe-J</i>	27
2. ANTECEDENTES	30
3. JUSTIFICACIÓN	38
4. HIPÓTESIS	39
5. OBJETIVOS	40
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	44
6.1 Síntesis de olefinas cd 1a , 2a y 4a	44
6.1.1 Caracterización estructural de las olefinas 1a , 2a y 4a	44
6.2 Síntesis de precursores de monolignoles	47
6.2.1 Síntesis de 3- <i>rac</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan- 2-ona (7)	47
6.2.1.1 Caracterización de 3- <i>rac</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3- metoxifenil)-butan-2-ona (7)	51
6.2.2 Síntesis de 3- <i>rac</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (12)	56
6.2.2.1 Caracterización de 3- <i>rac</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan	

-2-ona (12)	60
6.3 Eliminación de grupo <i>p</i> -Nitrobenzoiloxi (PNB)	64
6.3.1 Reacción de eliminación de precursor de sinapol (3a)	64
6.3.2 Reacción de eliminación de precursor de coniferol (7)	70
6.3.3 Reacción de eliminación de precursor de cumarol (12)	72
6.4 Síntesis de 3-(<i>p</i> -Nitrobenzoiloxi)-4-(3,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (17)	74
6.4.1 Reacción de eliminación de analogo de precursor de coniferol (17)	79
6.4.2 Reacción de eliminación de 17 con hexametildisilasuro de sodio	81
6.5 Ánlisis de selectividad por DFT	83
6.5.1 Selectividad teórica de 22	83
6.5.2 Selectividad teórica de 25 por influencia de disolventes	88
6.5.3 Selectividad teórica de 23 por influencia de disolventes	91
6.6 Ánlisis de cubos de densidad de electrofilos y nucleofilos	95
6.6.1 Cubos de densidad de nucleofilos (25 y 26) ($\rho(r^-)$)	95
6.6.2 Cubos de densidad de electrofilos (1a , 2a , 4a y 6) ($\rho(r^+)$)	96
6.7 Estudio teórico de la reactividad de los nucleofilos y electrofilos mediante teoría de orbitales moleculares Frontera (OMF)	98
6.8 Ánlisis conformacional por método de Monte Carlo	102
6.8.1 Ánlisis de conformacional de 3a	103
6.8.2 Ánlisis conformacional de 7	106
6.8.3 Ánlisis conformacional de 12	109
6.9 Ánlisis de constantes de acoplamiento por Karplus implementadas en el programa MestRe- <i>J</i>	111
6.9.1 Ánlisis de constantes de acoplamiento de 3a	111
6.9.2 Ánlisis de constantes de acoplamiento de 7	116
6.9.3 Ánlisis de constantes de acoplamiento de 12	120
6.10 Ánlisis de pKa de 17	124
7. CONCLUSIONES	131
8. PARTE EXPERIMENTAL	134
9. BIBLIOGRAFÍA	141
10. APÉNDICE DE ESPECTROS	148

RESUMEN

El estudio de las olefinas captodativas (cd), ha despertado un gran interés debido a que presentan un efecto captodativo ya que éstas están sustituidas geminalmente por grupos electrodonadores y electroaceptadores.

En este trabajo se presenta el estudio del comportamiento de las olefinas cd **1a**, **2a** y **4a** frente a reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) con diferentes árenos bajo diferentes condiciones de reacción para la obtención de los precursores de monolignoles (Sinapol, Coniferol y Cumarol) empleando los catalizadores $BF_3 \cdot Et_2O$, $ZnCl_2$ y $AlCl_3$ y Hexano, THF y MeCN como disolvente.

Se llevó a cabo el estudio sobre la selectividad del catalizador $BF_3 \cdot Et_2O$ en la síntesis del precursor de Coniferol (**7**), obteniéndose un único producto en forma de mezcla racémica en mayores rendimientos cuando se emplea hexano como disolvente de reacción.

El precursor de Cumarol (**12**) se obtuvo en mezcla racémica; los mayores rendimientos se obtuvieron al emplear $BF_3 \cdot Et_2O$ como catalizador y hexano como disolvente. De igual manera se sintetizó dicho precursor empleando $ZnCl_2$ y $AlCl_3$ como catalizadores sin embargo el precursor se obtuvo en bajos rendimientos.

Las olefinas cd **2a**, **4a**, y la olefina **6** no reaccionaron frente a los diferentes arenos empleando los distintos catalizadores y disolventes, con lo cual queda de manifiesto la reactividad de la olefina cd **1a** frente a las olefinas cd **2a** y **4a**, y la olefina **6**.

Se llevaron a cabo ensayos para la eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi (OPNB) con las bases trietilamina (TEA), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), metóxido de sodio (MeONa), 2,4,6-colidina y hexametildisilasuro de sodio, donde no se logró obtener el producto de eliminación con lo cual queda manifiesto la estabilidad del grupo OPNB bajo estas condiciones. El cálculo del pK_a de **17** brindó información sobre la acidez de los hidrógenos con respecto a las reacciones de eliminación bimoleculares. (E_2).

Palabras clave: coniferol, cumarol, olefina, catalizadores, eliminación.

ABSTRACT

Study of the captodative olefins (cd), has aroused a great interest because of they have an effect captodative, are geminally substituted by both an electronwithdrawing and an electronrelease group.

In this work we present the study of olefins cd **1a**, **2a** and **4a** front a reactions of electrophilic aromatic substitution (SEAR) with different arenes under different reaction conditions for obtaining precursors monolignols (synapyl alcohol, coniferyl alcohol and paracoumaryl alcohol) using the catalysts $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 and AlCl_3 , and Hexane, THF and MeCN as solvent.

Was carried out the study on catalyst selectivity $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in the synthesis of precursor the coniferyl alcohol (**7**), obtaining as only product in racemic mixture in greater yields when employing hexane as reaction solvent.

The precursor of paracoumaryl alcohol (**12**) was obtained in racemic mixture; the greater yields was obtained to the employing the $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as catalyst and hexane as disolvente. Of equal manner was synthesise said precursor with ZnCl_2 , and AlCl_3 as catalysts however the precursor is obtained in low yields.

The olefins cd **2a** and **4a** and the olefin **6** haven't reacted front a different arenes employing the different catalysts and solvents whereby is manifest the reactivity of the olefin cd **1a** forehead to olefins cd **2a** y **4a**, and the olefin **6**.

Were carried out trials for removal the p-nitrobenzoiloxi group (OPNB) with the bases triethylamine (TEA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), sodium methoxide (MeONa), 2,4,6-collidine and sodium hexametildisilasuro, where not obtained the producto eliminated whereby is enough the manifest the of OPNB group stability low these conditions.

The calculation of pKa gave information on the acidity of the hydrogens with respect to reactions elimination of bimolecular (E_2).

SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y FORMULAS

A	Afinidad electrónica
Å	Angström
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
BF ₃ *Et ₂ O	Eterato de Trifluoro de Boro
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
cd	Captodativo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
DAD	Diez Donders-Altona
DAD (cross Terms)	Diez Donders-Altona Cross Terms
DFT	Teoría de los Funcionales de la Densidad
E	Energía
Et ₃ N	Trietilamina
eV	Electronvolts
<i>f</i>	Función Fukui
<i>f</i> ⁺	Fukui para un ataque nucleofílico
<i>f</i> ⁻	Fukui para un ataque electrofílico
G	Coniferílico
h	Horas
H	Cumarílico
HLA	Haasnoot- de Leeuw- Altona
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Orbital ocupado de más alta energía
Hz	Hertz
I	Energía de ionización

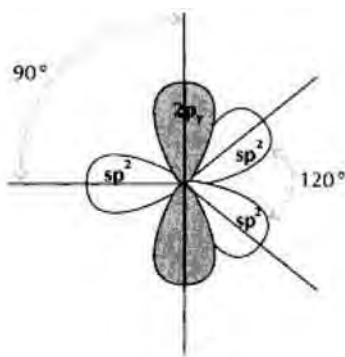
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
LUMO	Orbital Desocupado de más baja energía
μ	Potencial químico
MC	Monte Carlo
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Mega Hertz
MMF	Mecánica molecular
η	Dureza
Ocd	Olefina captodativo
OMF	Teoría de Orbitales Moleculares Frontera
PNB	<i>p</i> -nitrobenzoxi
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Rto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S	Sinapílico
S	Blandura
S _E Ar	Reacción de Sustitución Electrofilíca Aromática
T	Temperatura
t	Tiempo
TMS	Trimetilsilano
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
ω^+	Índice Electrofilico
ω^-	Índice Nucleofilico
χ	Dureza
ZnCl ₂	Cloruro de Zinc

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Olefinas

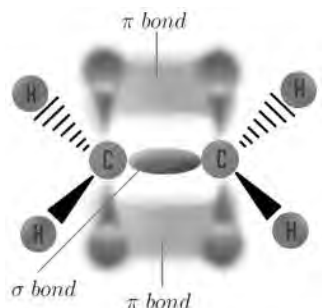
Los alquenos son hidrocarburos cuyas moléculas contienen un doble enlace carbono-carbono; también conocidos como compuestos insaturados (**Graham, 2004**). A este tipo de hidrocarburos se les daba el nombre de “olefinas” (**Palke, 1986**), este nombre proviene del latín *óleum* que significa aceite, y *ficare*, hacer, producir, y surge porque los derivados de tales compuestos tenían, a menudo, apariencia oleaginosa (**Acuña, 2006**).

Las olefinas poseen hibridación sp^2 , presentan una disposición trigonal planar (Esquema 1) (**Palke, 1986**), son mucho más reactivas que los compuestos que presentan hibridación sp^3 , siendo un grupo funcional en el que tiene lugar gran variedad de reacciones con marcado carácter específico (**Carey, 2006**).



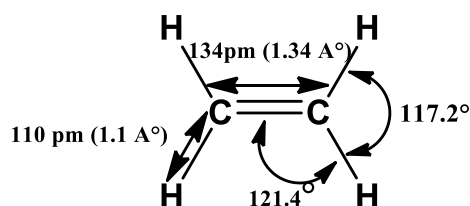
Esquema 1. Distribución plana de las trayectorias de cuatro electrones de valencia del carbono en tres orbitales Híbridos sp^2 y un orbital p perpendicular al plano.

Posee un enlace σ y π (Esquema 2). El enlace π 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 (**Carey, 2006; Morrison, 1990**).



Esquema 2. Molécula de etileno. Enlace σ formado por solapamiento de los orbitales híbridos sp^2 de cada átomo de carbono y empalme de los orbitales p para generar el enlace π ; nube electrostática por encima y por debajo del plano.

Debido a que en el doble enlace los carbonos están más firmemente enlazados, el enlace es más corto a comparación del enlace simple correspondiente a los alcanos; por ejemplo la longitud del enlace C=C en el etileno es de 1.34 Å menor que en el etano de 1.53 Å. Los ángulos de enlace H-C-C del etileno (Esquema 3) 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 (1.1 Å).



Esquema 3. Ángulos y distancias de enlace del etileno.

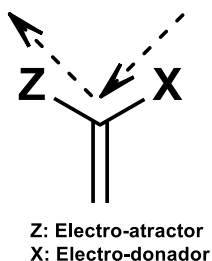
Durante muchos años las olefinas han sido objeto de estudio debido a la reactividad que presenta el enlace π y el carácter específico de las reacciones en las que participan. Un ejemplo claro es el estudio de las reacciones de dienófilos en cicloadiciones de Diels-Alder que han servido como sintones versátiles en la síntesis de antibióticos (William, 1996) del tipo de antraciclinas y de derivados terpénicos como la andirolactona (Orduña, 1993). Los alquenos también han sido importantes intermediarios para la síntesis de polímeros, productos farmacéuticos, pesticidas y otros productos químicos importantes (Herrera, 2002).

1.1.1 Olefinas Captodativas (cd)

Durante muchos años el efecto cd en olefinas a sido objeto de estudio, debido a la reactividad que presenta el enlace π y el carácter específico de las reacciones en las que participan. Por lo cual son importantes intermediarios para la síntesis de polímeros, productos farmacéuticos, pesticidas y otros productos químicos importantes (**Herrera, 2002**).

Este efecto cd es resultado de los efectos de dos grupos, una cetona α , β -insaturada, la cual es altamente reactiva ya que está sustituida geminalmente por un grupo electro-atractor y un electro-donador (**Herrera, 2002**) (Esquema 4) que posee la olefina, ya que uno potencia al otro. Bouchard y Stella (**Boucher, 1985**), contiguo con Viehe, Merényi y Janousek (**Stella, 1978**), admiten que este efecto cd está fundamentado en la estabilidad lograda por la deslocalización de los electrones del carbono vinílico, constituyendo que la acción de ambos sustituyentes es de tipo sinérgico.

Este efecto cd fue postulado teóricamente por Dewar en 1951 (**Dewar, 1952**), y sugerido en 1985 (**Viehe, 1985**), y es resultado de los efectos de los dos grupos, ya que uno potencia al otro.

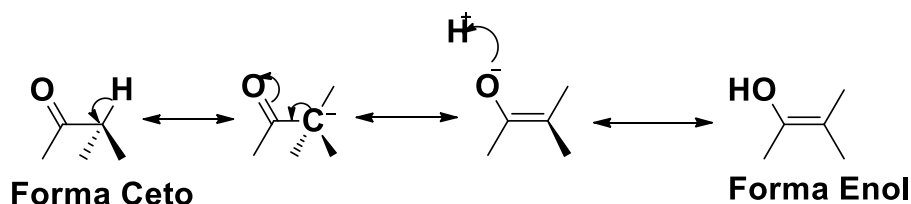


Esquema 4. Efectos electroatractor y electrodonador.

La reactividad química de estas olefinas cd es importante, hay que tomar en cuenta el impedimento estérico que proporcionan tanto los grupos electrodonadores como los electroattractores voluminosos (**Jiménez, 1993**). Con respecto a los sustituyentes va depender del tipo que presente el grupo electroatractor sobre la olefina.

Los grupos alquilo unidos a un carbono que presenta hibridación sp^2 donan densidad electrónica hacia el enlace π , lo cual refuerza la estabilidad del doble enlace, por lo cual un doble enlace altamente sustituido es más estable que uno no sustituido (Carey, 2006; McMurry, 2004), y por lo mismo la velocidad de reacción de ambas olefinas será notoriamente diferente (Silverstein, 1991).

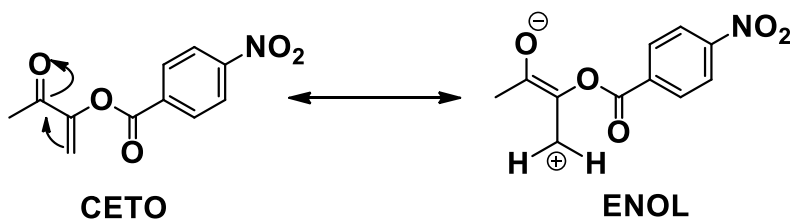
Otro fenómeno que estabiliza a las cetonas es la tautomería de protones o ceto-enol (Esquema 5), estos tautómeros son compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de sus átomos, pero que existen en un equilibrio rápido y fácil.



Esquema 5. 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.

En las olefinas cd se muestra este efecto ceto-enol, en la cual se observa la deslocalización de carga (Esquema 6); haciendo el carbono β deficiente en electrones actuando como un E^+ .

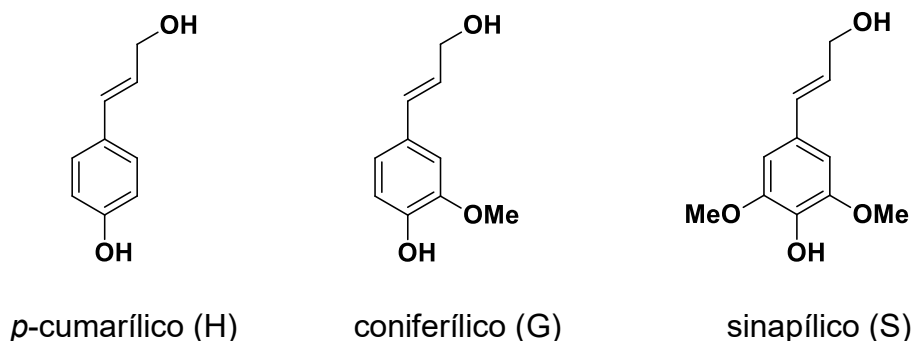


Esquema 6. Equilibrio ceto-enol en una olefina cd.

1.2 Lignina y monolignoles

La lignina es un biopolímero complejo tridimensional este juega un papel importante en el sistema de defensa de la planta frente a patógenos y protegen los polisacáridos de la pared celular frente a despolimerización (**Sarkanen y Ludwig, 1971; Hückelhoven, 2007**), tiene diferentes funciones, entre las principales es ser adhesivo que ha sido extensamente estudiada por Pizzi (**Nimz, 1983**); cuya 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 (**Dam, 2000**).

Es formada por la polimerización deshidrogenativa de tres alcoholes: *p*-cumarílico (4-hidroxicinámico (H), coniferílico (4-hidroxi-3-metoxicinámico (G) y sinapílico (4-hidroxi-3,5-dimetoxicinámico (S) (**Brown, 1985**) (Esquema 7) a partir de una reacción catalizada por radicales libres (**Higuchi, 1985**).



Esquema 7. Monómeros básicos de la lignina.

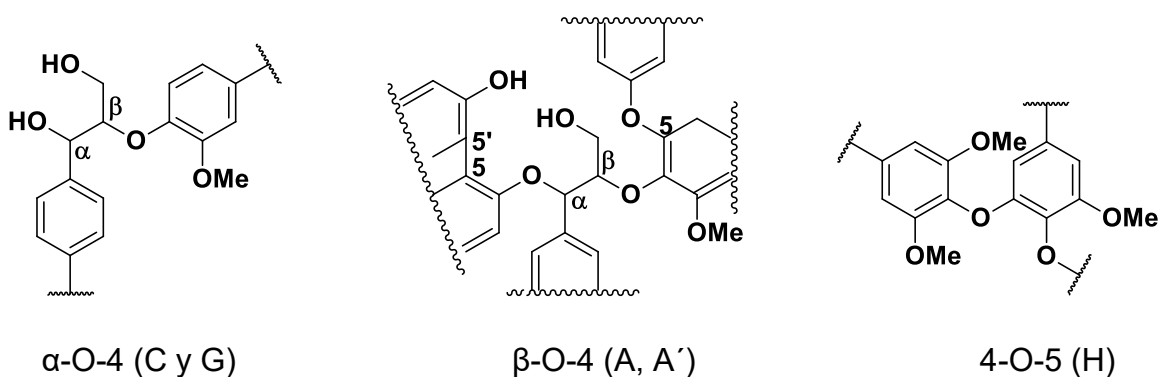
En general se distingue entre lignina de gimnosperma (coníferas), angiosperma (frondosas) y herbáceas, varía la cantidad unidades de G, H y S principalmente debido al tratamiento de obtención que se efectuó para su aislamiento. En la siguiente tabla se muestra de manera general la abundancia [**Li, 2009**] (Tabla 1).

Tabla 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

Estos alcoholes son denominados como monolignoles, entre sus principales grupos se encuentran los hidroxilos alifáticos y fenólicos, metoxilos, carbonilos, carboxilos y sulfonatos. Dichos grupos son de suma importancia, ya que les confiere rigidez, impermeabilidad, resistencia al estrés y a ataques microbianos a los vegetales (**Bruneton, 2001**).

Los monolignoles se unen entre sí mediante diversos tipos de enlaces aumentando la complejidad de su estructura. Estas uniones generan veinticinco tipos de enlace que han sido propuestos gracias a los resultados de la experimentación (**Besombes, 2003**). Se distinguen principalmente enlaces carbono-carbono formando estructuras más condensadas y ramificadas y enlaces éter α -O-4 (C y G), β -O-4 (A, A'), 4-O-5 (H) (Esquema 8).



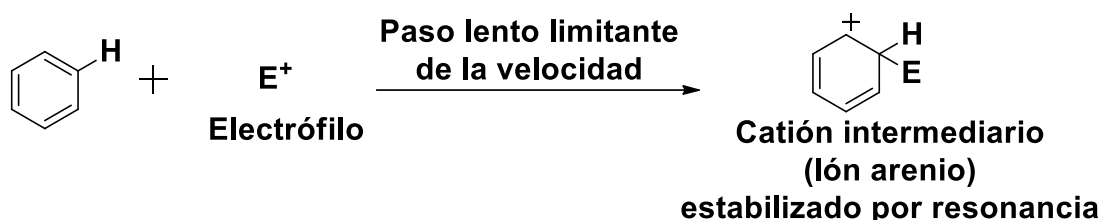
Esquema 8. Enlaces tipo éter.

1.3 Reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)

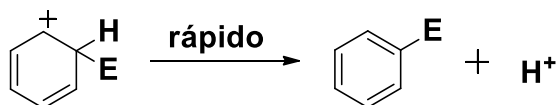
La reacción más característica de los arenos es la sustitución electrofílica aromática (**McMurry, 2004**).

El mecanismo general consta de dos pasos:

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 como complejo σ o ión arenio, dicho complejo se estabiliza por resonancia.

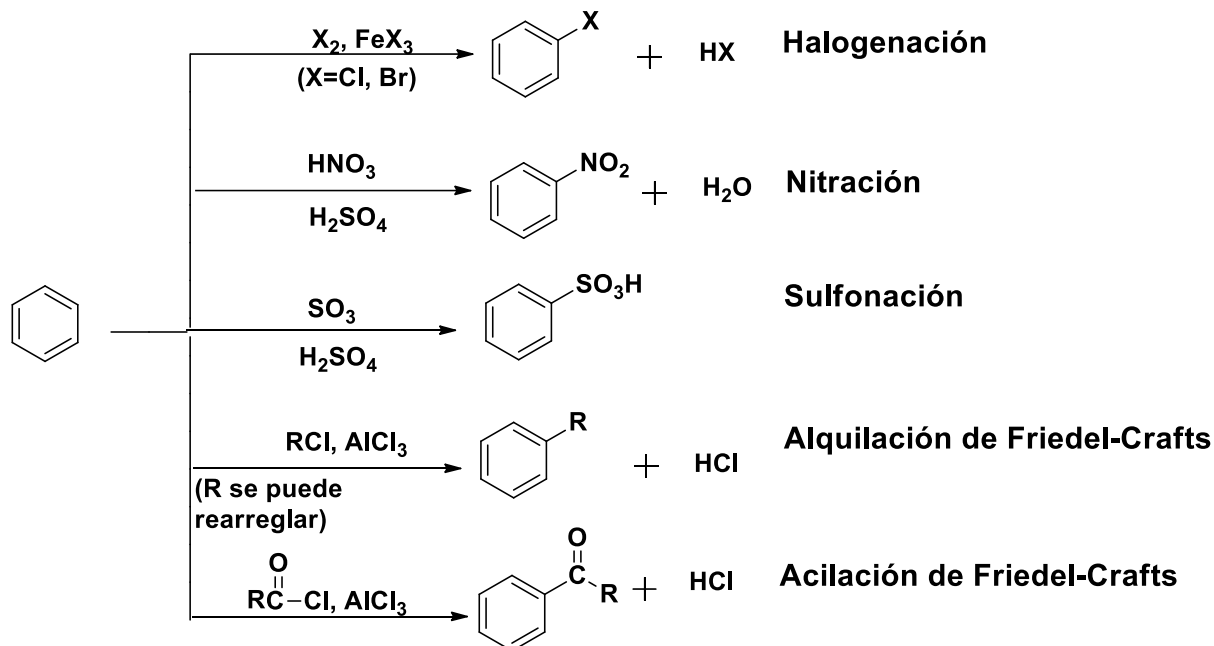


Paso 2 (rápido): el complejo σ pierde un H^+ del carbono que contiene al E^+ . Los dos electrones que enlazaban a este H^+ al carbono pasan a ser parte del sistema π , el complejo intermediario regenera el anillo aromático y da lugar al producto.



Estas reacciones se llevan a cabo gracias a que el anillo bencénico presenta en ambas caras del plano una nube electrónica π , estos electrones están relativamente disponibles para un reactivo deficiente de electrones (**Morrison, 1990**).

Existen cinco tipos de reacciones de sustitución electrofílica con diferentes sustituyentes que se ilustra en el esquema 9. Estas reacciones incluyen el ataque antes descrito sobre el anillo aromático de un electrófilo.



Esquema 9. Reacciones de sustitución electrofílica aromática.

1.3.1 Bencenos polisustituídos

El anillo aromático puede estar sustituido por más de dos sustituyentes, por lo cual son posibles tres isómeros estructurales (Esquema 10).



Esquema 10. Posiciones *orto*, *meta* y *para*.

Los 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; estos grupos se clasifican como activadores y desactivadores (**Carey, 2006**). Cuando el anillo aromático polisustituído es atacado por un E^+ , 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 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 esquema 11 (**Brown, 2002**) se clasifican los efectos de dichos sustituyentes.

Orientadores <i>orto-para</i>	Activadores potentes	$\text{-}\ddot{\text{N}}\text{H}_2, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{HR}, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{R}_2, \text{-}\ddot{\text{O}}\text{H}, \text{-}\ddot{\text{O}}:^-$
	Activadores moderados	$\text{-}\ddot{\text{N}}\text{HCOCH}_3, \text{-}\ddot{\text{N}}\text{HCO}\text{R}$ $\text{-}\ddot{\text{O}}\text{CH}_3, \text{-}\ddot{\text{O}}\text{R}$
	Activadores débiles	$\text{-CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5, \text{-R}, \text{-C}_6\text{H}_5$
	Desactivadores débiles	$\text{-}\ddot{\text{F}}:, \text{-}\ddot{\text{Cl}}:, \text{-}\ddot{\text{Br}}:, \text{-}\ddot{\text{I}}:$
Orientador <i>meta</i>	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

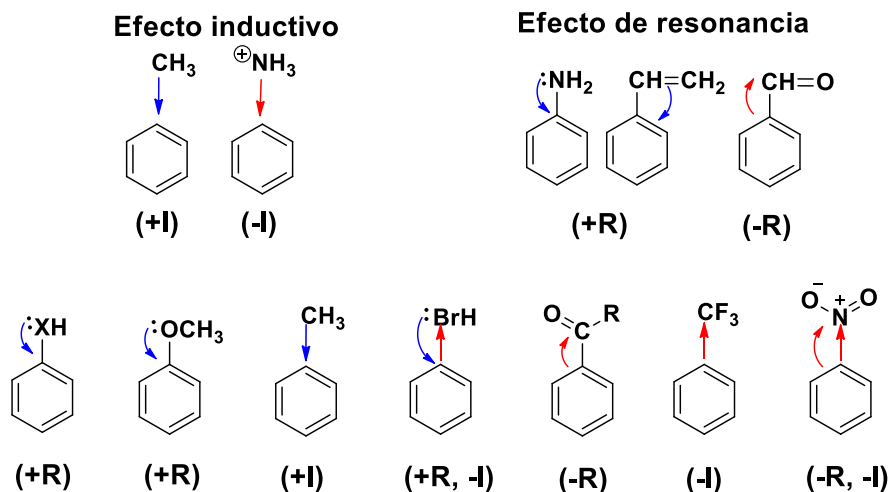
Esquema 11. Efectos de los sustituyentes en las sustituciones electrofílica aromática.

1.3.2 Efectos inductivos y de resonancia en anillos aromáticos

Como se ha mencionado el paso determinante en la S_EAr es la velocidad del ataque nucleofílico al anillo aromático. Por lo cual, el aumento de la densidad de electrones en el anillo aromático aumenta su carácter nucleofílico.

Cuando el anillo aromático está sustituido por grupos electrodonadores aumenta la velocidad de reacción, en caso contrario cuando está sustituido por grupos electroattractores disminuye la velocidad de reacción. Por lo cual al modificarse la velocidad, también la relación de productos que pueden ser en *orto*, *meta* o *para*, esto va depender de la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

Los efectos electrónicos que modifican la densidad electrónica en el anillo aromático son: inductivo y de resonancia (Esquema 12). El primero es debido principalmente a la diferencia de electronegatividad entre el átomo de sustituyente unido al carbono aromático que conduce a una donación de densidad electrónica a través de un enlace σ .



Esquema 12. Las flechas muestran los efectos de resonancia "R", e inductivo "I", de los sustituyentes en el anillo aromático.

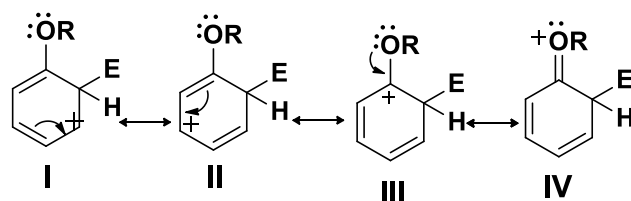
El efecto de resonancia modifica la densidad electrónica del anillo aromático. Cuando el átomo unido al anillo aromático tiene un par solitario (N, O ó halógeno), pueden deslocalizar la densidad electrónica en el anillo aromático a lo largo del

ataque del electrófilo. Este efecto estabilizador disminuye la densidad de electrones en el sustituyente.

En general, el efecto de resonancia predomina sobre el efecto inductivo y sólo el último se considera cuando los efectos de resonancia no son relevantes.

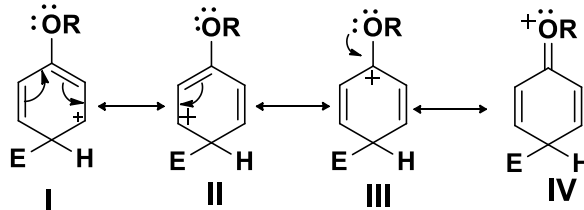
El cuanto a los grupos hidroxilo (OH) y metóxilo (OCH₃), el primero es un grupo activador más potente que el segundo, ambos grupos orientan a un ataque *orto-para*, esto debido al efecto de resonancia. Los carbocationes generados por el ataque en las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo OR, da un catión estabilizado por la deslocalización de un par de electrones no compartidos del oxígeno en el sistema π del anillo. El efecto de resonancia se puede observar en la estructura IV (Esquema 13), son particularmente los más estables, porque en ella todos los átomos (excepto el hidrógeno) tienen octetos electrónicos completos.

Ataque *orto*



Forma de resonancia
más estable:
cada átomo tiene
completo su octeto de
electrones

Ataque *para*



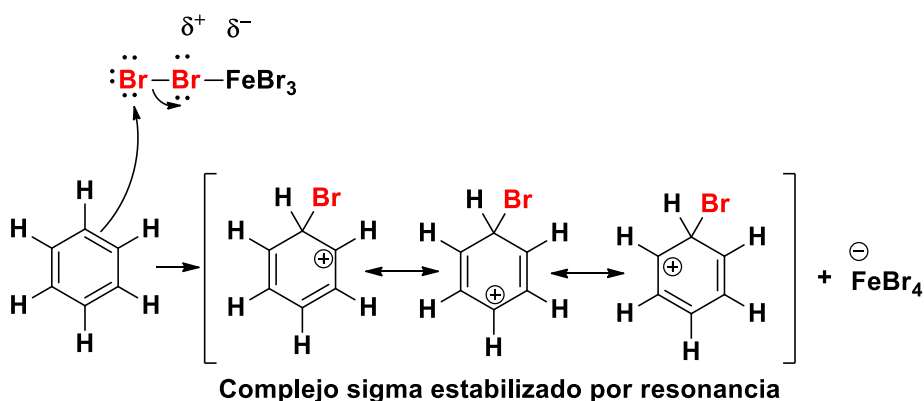
Forma de resonancia más
estable:
cada átomo tiene
completo su octeto de
electrones

Esquema 13. Estructuras de resonancia.

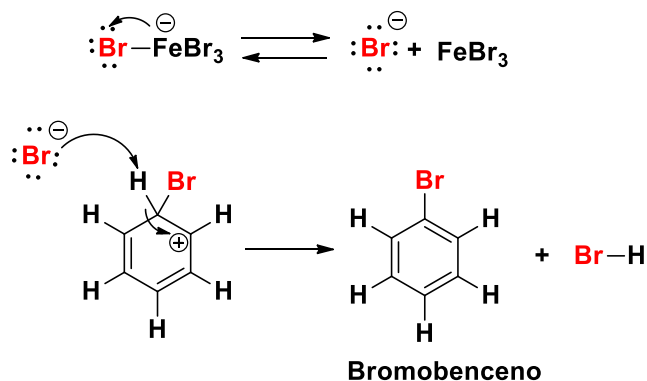
1.4 Ácidos de Lewis

Un ácido de Lewis es un compuesto capaz de aceptar (y compartir) un par electrónico. En las reacciones de sustitución electrofílica aromática el uso de ácido de Lewis (catalizador) ha sido de suma importancia, como ejemplo de esto tenemos la reacción de bromación (Esquema 14) donde se necesita el ácido de Lewis (FeBr_3) o bien en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts es el ejemplo más famoso la cual es catalizada por un ácido de Lewis (AlCl_3).

1° Ataque del benceno al intermedio electrofílico



2° Ataque de la base y recuperación de la aromaticidad



Esquema 14. Mecanismo de bromación.

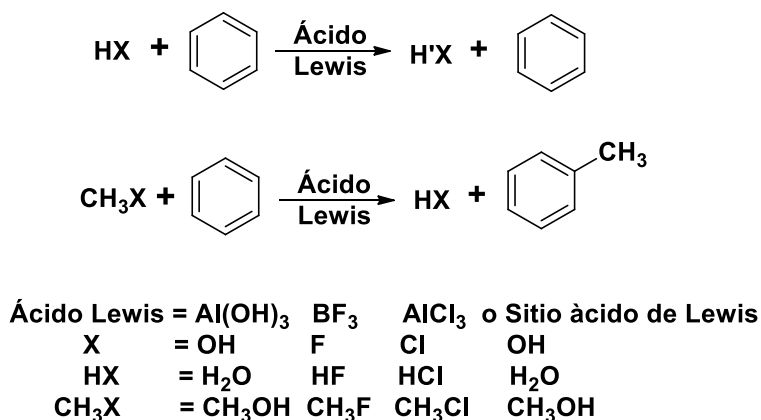
Tradicionalmente, los ácidos de Lewis homogéneos, como AlCl_3 o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se utilizan como catalizador, un ácido de Brønsted como H_2SO_4 también pueden catalizar la reacción (**Morrison, 1990**). Los ácidos según la definición de Lewis se clasifican en blandos y duros dependiendo de la constante de equilibrio. Para estos

ácidos se han desarrollado reglas cualitativas que permitan prever su fuerza. Los ácidos duros son aquellos que se enlazan mejor con las bases duras, una base dura es aquella que tiene un átomo dador cuya densidad electrónica se polariza (se deforma) difícilmente. Por ello, normalmente el átomo es pequeño y muy electronegativo (N, O y F). Por otro lado tenemos a los ácidos blandos los cuales en una mejor proporción se enlazan a las bases blandas, éstas son aquellas que tiene un átomo dador cuya densidad electrónica se polariza (se deforma) con facilidad. Los átomos dadores son generalmente menos electronegativos y mayores que las bases duras. En el esquema 15 se muestra una lista de ácidos duros y blandos.

Ácidos blandos	Ácidos intermediarios	Ácidos duros
H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Sn^{2+} Al^{3+} Si^{4+}	Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+}	Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Ti^+ , Hg_2^{2+} , Cs^+ Pd^{2+} , Cd^{2+} , Pt^{2+} , Hg^{2+} Ti^{3+} I^+ , Br^+ , HO^+ , RO^+

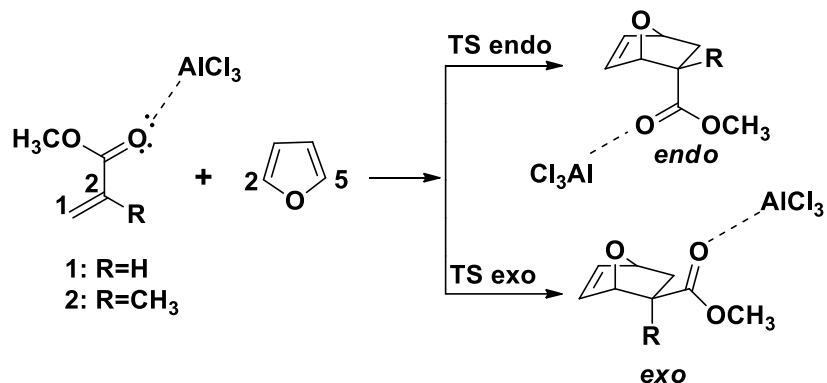
Esquema 15. Ácidos duros y blandos.

En el año 2003 Vos y Col. reportan la actividad del ácido de Lewis y el mecanismo de reacción de sustitución electrofílica aromática (Esquema 16), para saber el intercambio-H y la metilación, catalizada por ácidos de Lewis (**Vos y col., 2003**).



Esquema 16. Reporte de la actividad de los ácidos de Lewis.

En 2013 (**Boucha, et al., 2013**) se realizaron estudios sobre la influencia del tricloruro de aluminio como catalizador y la formación de un complejo entre el átomo de aluminio del catalizador y el átomo de oxígeno del carbonilo (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de cicloadición de Diels-Alder entre acrilatos con furano en presencia de un catalizador ácido de Lewis (AlCl₃).

1.5. Reacciones de eliminación

La formación de un doble enlace carbono-carbono implica por lo general reacciones de eliminación, aunque existen otros métodos para la formación de un doble enlace carbono-carbono (**McMurry, 2004**).

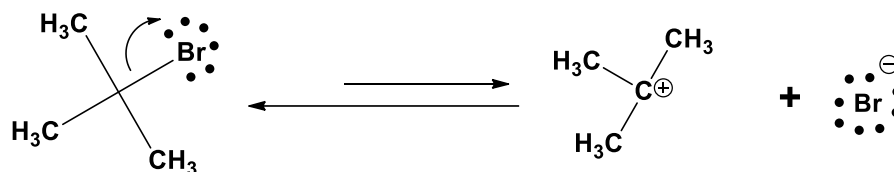
Las reacciones de eliminación pueden subdividirse en función de los mecanismos involucrados. Tres mecanismos limitantes distintos se describen a continuación.

1) Reacciones de eliminación unimolecular (E₁) (**Carey, 2006**).

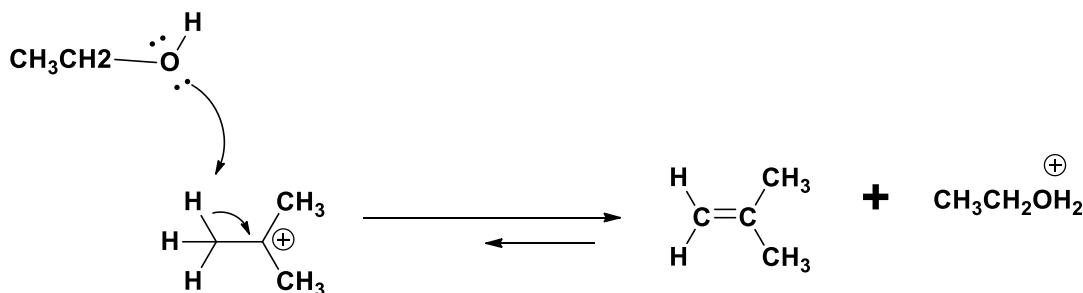
Las reacciones de eliminación unimoleculares son reacciones que se dan en dos etapas, en donde en el paso que controla la velocidad interviene únicamente el sustrato (sustratos terciarios). Un mecanismo que implica la formación de un carbocatión en la etapa lenta.

Mecanismo E₁ (carbocatión intermediario):

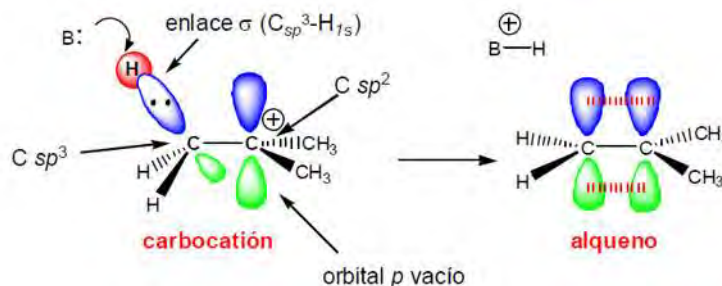
Paso 1: Formación de carbocatión intermediario



Paso 2: Ataque básico del disolvente



Cuando la base ataca al carbocatión el átomo de carbono adyacente al carbono catiónico tiene que experimentar un cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 . El cambio de hibridación permite el solapamiento de orbitales y en consecuencia la formación del nuevo enlace π (Esquema 18).

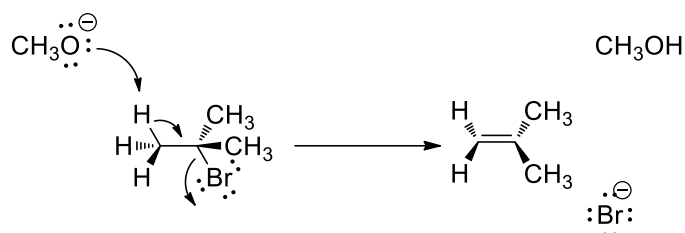


Esquema 18. Formación del doble enlace.

2) Las reacciones de eliminación bimoleculares (E_2).

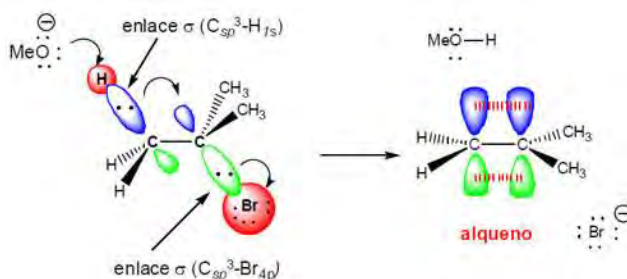
Son también conocidas como reacciones de eliminación concertada 1,2, o eliminación β -*anti* (Esquema 19), este término *anti* significa que el hidrógeno β que es removido por la base y el grupo saliente están opuestos entre sí (antiperiplanares) (Juaristi, 2010).

La rapidez de esta reacción se incrementa cuando aumenta la fuerza de la base, la habilidad del grupo saliente y la estabilidad relativa del (los) producto (s). Las bases que se utilizan incluyen hidroxilos (HO^-), alcóxidos (RO^-) y bases orgánicas voluminosas como diisopropiletilamina, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).



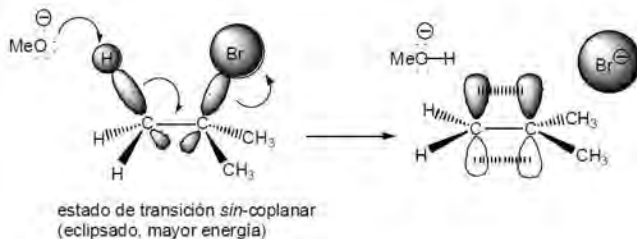
Esquema 19. Mecanismo E_2 (concertada).

Los mecanismos concertados necesitan requerimientos estructurales específicos para que puedan tener lugar. Durante esta eliminación los electrones enlazantes del sustituyente son los que desplazan el grupo saliente al tiempo que forman un enlace π . Cuando salen el hidrógeno y el halógeno, los orbitales sp^3 cambian su hibridación a orbitales π , y para que éstos se puedan solapar los dos orbitales sp^3 deben estar paralelos (Esquema 20).



Esquema 20. Formación del doble enlace.

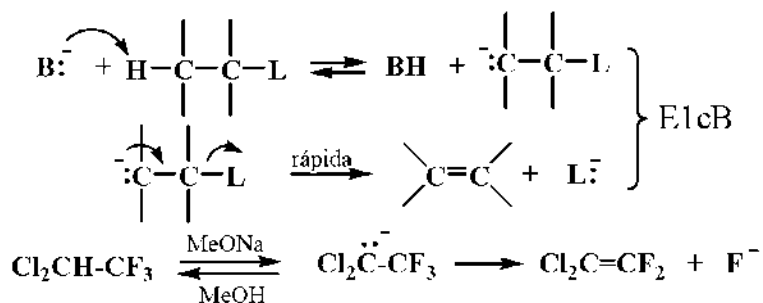
Se ha planteado que las reacciones de eliminación E₂ pueden tener lugar mediante un estado de transición alternativo al *anti*-coplanar, y al que se le ha denominado estado de transición *sin*-coplanar. La disposición orbitalica de este estado de transición se indica a continuación:



El estado de transición *sin*-coplanar está menos favorecido que el estado de transición *anti*-coplanar por que presenta interacciones de tipo estérico y de tipo electrónico.

3) Reacción de eliminación E1cB:

El nucleófilo o base abstrae el electrófilo o protón del sustrato en la primera etapa para formar un carbanión (etapa lenta), y en la segunda etapa se produce la marcha del grupo saliente y formación del producto de eliminación.



En estas reacciones de eliminación se pueden obtener dos orientaciones, la orientación Saytzeff que da lugar al alqueno más sustituido y orientación Hofmann que da lugar al alqueno menos sustituido.

En la reacción E_1 el paso que controla la velocidad es la formación del carbocatión y por lo tanto se formará el carbocatión más estable que llevará al alqueno más sustituido y por lo tanto al producto Saytzeff predominantemente.

En la reacción E_2 se puede obtener con bases no voluminosas, cuando se obtiene mayoritariamente el alqueno más sustituido, se dice que el proceso transcurre con orientación Saytzeff, o bien por el contrario, cuando la reacción proporciona mayoritariamente el alqueno menos sustituido se dice que el proceso transcurre con orientación Hofmann.

La $E1cB$, aplicando los mismos principios de estabilización de intermedios, produce preferentemente el alqueno menos sustituido.

1.6 Teoría de funcionales de la densidad (DFT)

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) es la 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 (**Canales, 1992**). La reactividad química queda caracterizada a través de un conjunto de propiedades electrónicas globales y locales (**Montes, 2009**). 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 (**Nicolás, 2006**). 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) (**Chermette, 1999**), 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 (**Nicolas, 2006; Chamorro, 2003**). A continuación daremos un panorama 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 ecuación 1 (**Chamorro, 2003**):

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

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) (**Nicolás, 2006**)

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) (**Chamorro, 2003**)

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:

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

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) (**Chermette, 1999**)

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:

$$s = -\frac{1}{2}(n) \quad \text{Ecuación 3}$$

e) Función de Fukui (**Montes, 2009**)

La función de Fukui conocida como $f(r)$, definida como una reactividad índice en el marco conceptual de la DFT, es clave para describir las susceptibilidades locales (**Parr, 1989**); se utiliza para el cálculo del índice de reactividad de las

moléculas y con lo cual se logra predecir los centros más reactivos. Se define como la cambio de la densidad electrónica con respecto al número de electrones (N), teniendo en cuenta la posición de los núcleos fijo, es decir, constante potencial V externa (r):

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{V(r)} \quad \text{Ecuación 4}$$

La Función de Fukui describe la respuesta de sensibilidad de un sistema molecular a las perturbaciones electrónicas (**Parr, 1989**). 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 ecuaciones (**Nicolas, 2006**).

$$f^{+1} = q_1(N+1) - q_1(N) \quad \text{Para un ataque nucleofílico. Ecuación 5}$$

$$f^{-1} = q_1(N) - q_1(N-1) \quad \text{Para un ataque electrofílico. Ecuación 6}$$

$$f^{\circ 1} = \frac{1}{2} [q_1(N+1) - q_1(N-1)] \quad \text{Para un ataque por radicales. Ecuación 7}$$

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} está asociada con el orbital molecular de más alta energía (HOMO) y mide la reactividad hacia un reactivo aceptor y el promedio de ambos $f^{\circ 1}$ mide la reactividad hacia un radical.

f) Índice Nucleofílico (ω^-)

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 más potentes que las especies neutras. Paula Jaramillo (**Jaramillo, 1986**), propone un nuevo modelo empírico una expresión para calcular el índice nucleofílico:

$$\omega^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{(n_A + n_B)^2} (n_A) \text{ Ecuación 8}$$

Dónde 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 Electrofiliidad (ω^+)

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. Chattaraj (**Chamorro, 2003**) propone en su trabajo la ecuación 9 para calcular la electrofiliidad global de un compuesto.

$$\omega^+ = \frac{(\mu)^2}{2} \text{ (Global) Ecuación 9}$$

Para describir el carácter electrofílico de un sitio reactivo en una molécula se ha propuesto la ecuación 10 para calcular la electrofiliidad local de un compuesto.

$$\omega^+ = \omega f^+_1 \text{ (Local) Ecuación 10}$$

ω^+ : índice electrofílico global y f^+_1 es el índice de Fukui local.

1.7 Teoría de los orbitales moleculares frontera (OMF)

(Dao, 2004; Locke, 1996)

Esta teoría es usada para determinar la estructura del compuesto, en la que los electrones no están asignados a enlaces entre átomos, sino que se toman de acuerdo a su naturaleza dual, como un movimiento que está bajo la influencia de los núcleos de toda la molécula. En esta teoría, cada molécula está formada por un grupo de orbitales moleculares representado por una función que se entiende como la suma de los N orbitales atómicos que constituyen la molécula. Los N orbitales atómicos combinados dan N orbitales moleculares.

Los orbitales moleculares son contruidos de las combinaciones lineales de orbitales atómicos: cuando los orbitales atómicos interfieren constructivamente, ellos dan lugar a orbitales enlazantes; cuando interfieren destructivamente, ellos dan lugar a orbitales antienlazantes (**Cuevas, 2003**). Según la teoría, los enlaces covalentes se forman por solapamiento de orbitales atómicos, de manera que los nuevos orbitales moleculares pertenecen a la molécula entera y no a un átomo. Durante la formación de un enlace, los orbitales atómicos se acercan y se solapan, liberando energía a medida que los electrones de valencia de cada átomo son atraídos por otro núcleo de otro átomo. Cuanto mayor sea el solapamiento, mayor será la liberación de energía y, por lo tanto, menor será la energía del orbital molecular enlazante. Si el proceso de aproximación de los átomos continúa, los núcleos atómicos pueden llegar a repelerse mutuamente, lo que hace que la energía del sistema aumente (orbital antienlace). Esto significa que la máxima estabilidad (mínima energía) se alcanza cuando los núcleos se encuentran a una distancia determinada que se conoce como longitud de enlace (**Atkins, 2010; Pople, 1970**).

Todas las especies químicas, átomos, iones y moléculas tienen orbitales periféricos que pueden considerarse como determinantes de sus propiedades químicas. Los orbitales de la capa de valencia juegan un papel importante en las propiedades de las sustancias; en una especie química los orbitales fronteras pueden ser:

- HOMO al orbital ocupado de más alta energía (Highest Occupied Molecular Orbital).
- LUMO al orbital desocupado de más baja energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

Estos orbitales determinan la prohibición de una reacción química o la formación de productos de acuerdo la interacción de orbitales frontera y los orbitales de otra especie. El tipo de interacción y sus consecuencias dependen principalmente de la naturaleza de dichos orbitales; la OFM permite relacionar la estructura electrónica de las especies con su reactividad. Esto incluye predecir o explicar la estabilidad de las especies formadas, el mecanismo de la reacción y la forma geométrica de las especies finales, además de factores termodinámicos y cinéticos que pueden ser estudiados a partir de los modelos y argumentos de esta teoría.

La interacción energética de los orbitales frontera HOMO y LUMO, permiten explicar la existencia de estados de transición que sirve de intermediario para la formación de un producto por medio de una estabilización energética del sistema o por el contrario la imposibilidad de la reacción de acuerdo a su baja energía de activación.

Otra forma de entender el desarrollo de una reacción química, el cual está relacionado con la OFM, es el uso de las reglas de Ralph Pearson (1963) y el concepto de ácido-base de Lewis, que permiten predecir cuándo una reacción puede ocurrir con una baja energía de activación, gracias a la simetría del solapamiento de orbitales enlazantes o antienlazantes de acuerdo a sus energías y formas cercanas.

•En cuanto a la reactividad química, en muchos casos, puede explicarse con base en los orbitales frontera:

Mientras mayor sea la energía del HOMO menor será la energía de ionización; y mientras menor sea la energía del LUMO mayor será la afinidad electrónica.

Las especies con HOMO de mayor energía serán más reactivas con electrófilos y las especies con LUMO de menor energía serán más reactivas con nucleófilos.

La región de mayor densidad electrónica del HOMO corresponde a sitios que reaccionarán más fácilmente con electrófilos; y la región de mayor localización del LUMO corresponde a sitios que reaccionarán más fácilmente con nucleófilos.

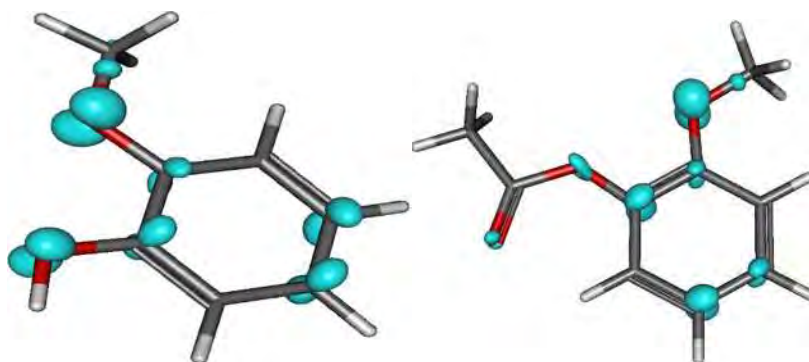
La reactividad entre dos especies se incrementa en la medida en que el HOMO de una de ellas y el LUMO de la otra sean más cercanos.

1.8. Cubos de densidad

Un descriptor de gran utilidad es la función de Fukui. A partir de las ecuaciones empleadas para visualizar un ataque electrofílico o bien, nucleofílico (Ecuaciones 5 y 6), se logran representar los centros más reactivos en la molécula, lo que se denomina “cubos de densidad” (Esquema 21).

$$\rho(r)^{+1} = \rho_1(N+1) - \rho_1(N) \text{ Para un ataque nucleofílico. Ecuación 5}$$

$$\rho(r)^{-1} = \rho_1(N) - \rho_1(N-1) \text{ Para un ataque electrofílico. Ecuación 6}$$



Esquema 21. Visualización de cubos de densidad ($\rho(r)^{-}$).

1.9. Análisis Conformacional por método de Monte Carlo

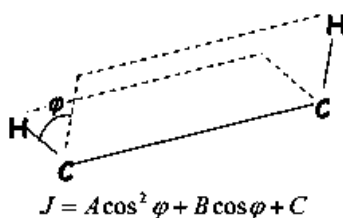
El método de Monte Carlo (MC) es una amplia clase de algoritmos computacionales que se basan en un muestreo aleatorio repite para obtener resultados numéricos; típicamente se corre simulaciones muchas veces con el fin de obtener la distribución de una entidad probabilística desconocida, este método se utilizan principalmente en tres clases de problemas distintos: optimización, integración numérica y generación de sorteos de una distribución de probabilidad.

La muestra de Monte Carlo es una mera colección de estructuras tridimensionales arbitrarias, no relacionadas entre sí. Las configuraciones secuenciales de este tipo de muestreo son 'instantáneas' tomadas al azar (de ahí que el nombre del método haga referencia al célebre Casino) del movimiento total de la molécula y, por tanto, no ofrecen ninguna pista sobre la ruta traslacional que las une. No obstante, se puede extraer información respecto a la flexibilidad de la cadena a partir de las colecciones de datos conformacionales acumulados durante el proceso de muestreo, haciendo uso de la mecánica estadística.

Las estructuras se pueden organizar sobre la base de algún criterio y compararse luego frente a modelos ideales o modelos de otras moléculas. La eficacia de las técnicas de MC (definida en términos del cociente entre el número de estructuras aceptadas y el número total de tanteos) está determinada tanto por la temperatura, T , a la que tiene lugar el muestreo (cuanto más alta, mayor será la probabilidad de aceptación de la nueva estructura) como por el tipo y magnitud de los cambios conformacionales introducidos. Cambios demasiado grandes darán lugar a tasas de aceptación bajas por originar con facilidad solapamientos estéricos; ajustes demasiado pequeños harán necesarios muchos pasos "cuesta arriba" para cruzar una barrera de energía conformacional.

1.10 Determinación de constantes de acoplamiento mediante el programa *MestRe-J*

El valor de la constante de acoplamiento entre dos núcleos depende tanto del número y tipo de enlaces a través de los cuales están acoplados, como de la geometría de la “ruta” de acoplamiento que definen dichos enlaces. Esto hace que las constantes de acoplamiento puedan ser utilizadas para obtener información acerca de la estereoquímica de la molécula (Esquema 22). En el caso de acoplamiento a tres enlaces, la magnitud de esta constante, está relacionada empíricamente con el ángulo diedro formado por esos tres enlaces mediante la ecuación propuesta por Karplus (**Karplus, 1959**).



Esquema 22. Dependencia estereoquímica de la constante de acoplamiento a tres enlaces expresada mediante la ecuación propuesta por Karplus.

Donde φ es el ángulo diedro, y los parámetros A, B, y C, deben ser ajustados. Esta ecuación, sin embargo, adolece de no tener en cuenta el hecho de que las constantes de acoplamiento vecinales dependen considerablemente de las electronegatividades de los sustituyentes enlazados. (**Abraham, 1969**). Por ello, se han elaborado diversas parametrizaciones para sustituciones concretas. Las constantes de acoplamiento vecinales tienen gran importancia y han sido ampliamente utilizadas en la determinación de las geometrías de los anillos de los monosacáridos, ya que los ángulos diedros formados por los enlaces C-H dependen de la conformación del anillo (**Lemieux, 1958**), fueron los primeros en observar que la constante de acoplamiento vecinal entre protones en orientación axial-axial (7-8 Hz) es aproximadamente entre dos y tres veces mayor que en el caso de orientaciones axial-ecuatorial (<2 Hz), o ecuatorial-ecuatorial (4 Hz). Por lo tanto, estas constantes de acoplamiento proporcionan información conformacional de tipo

angular que puede ser de gran utilidad para la determinación de la estructura. Sin embargo, su uso como restricción conformacional directa es limitado, ya que la posible presencia de equilibrios conformacionales impide que se pueda utilizar el valor experimental de forma cuantitativa, puesto que en ese caso el valor de J representaría un promedio temporal. Debido a esto, el procedimiento habitual consiste en obtener la conformación molecular por otros métodos (NOEs, cálculos teóricos), y utilizar los ángulos diedros correspondientes a las conformaciones así obtenidas para calcular las constantes de acoplamiento teóricas esperadas, que se comparan con las experimentales.

Tras el trabajo de Karplus, se han propuesto varias otras ecuaciones Karplus generalizadas para la dependencia mutua de J y el ángulo diedro. Entre estos están la ecuación (Esquema 23) de Haasnoot-de Leeuw-Altona (HLA) (**Haasnoot, 1980**), esta es una de las primeras correcciones de la ecuación de Karplus, para la influencia de átomos sobre J , se introdujo usando $\Delta\chi_i^{\text{group}}$ electronegatividades relativas, esta ecuación se ha implementado en varios programas y es el más utilizado (**Balacco, 1996; Cerda, 1990**).

$$^3J = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta\chi_i (P_4 + P_5 \cos^2 (\zeta_i \phi + P_6 / \Delta \chi_i))$$

Esquema 23. Ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona (HLA).

Entre otras aplicaciones incluidas están las ecuaciones más recientes y precisas, como la de Díez-Altona-Donders (DAD) (Esquema 24), desarrollada por Díez et al (**Díez, 1989**) para la predicción de la J incluyendo las interacciones entre los sustituyentes o electronegatividades de grupo.

$$^3J = c_{00} + c_{01} \sum \lambda_i + c_{10} \cos (\phi) + (c_{20} + c_{21} \sum \lambda_i) \cos (2\phi) + (s_{211} \sum \varepsilon_i \lambda_i^2) \sin (2\phi)$$

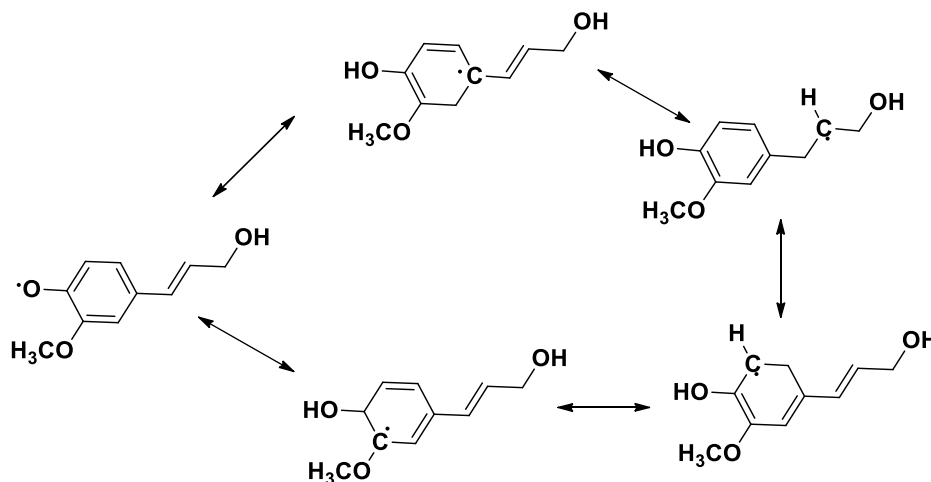
Esquema 24. Ecuación de Díez-Altona-Donders (DAD).

Las constantes de acoplamiento protón-protón se encuentran en función de una gran variedad de parámetros moleculares, entre los que podemos citar por

ejemplo, la sustitución en los átomos de carbono, los ángulos de enlace, las longitudes de enlace, las vibraciones moleculares. No obstante, el efecto de estos parámetros sobre las constantes de acoplamiento es mínimo frente al efecto producido por la electronegatividad y la posición relativa de los sustituyentes enlazados al fragmento H-C-C-H. Según Altona, este último factor es el segundo de prioridad en la determinación, de la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales. El primer factor determinante es, sin lugar a dudas, el ángulo diedro definido por los protones vecinales. Concretando, los tres principales factores de los que dependen las constantes de acoplamiento son: ángulo diedro, disposición relativa de los sustituyentes y electronegatividad de los sustituyentes.

2. ANTECEDENTES

La lignina es un polímero aromático heterogéneo que es parte del andamio de plantas como madera, pastos o paja (**Kolb, 2012**), formado por la deshidrogenación de tres tipos de precursores de alcohol (**Adler, 1977**) los cuales forman a está, a través de un proceso de polimerización por radicales libres (Esquema 25) (**Sarkanen, 1971; Harkin, 1967; Adler, 1977**).



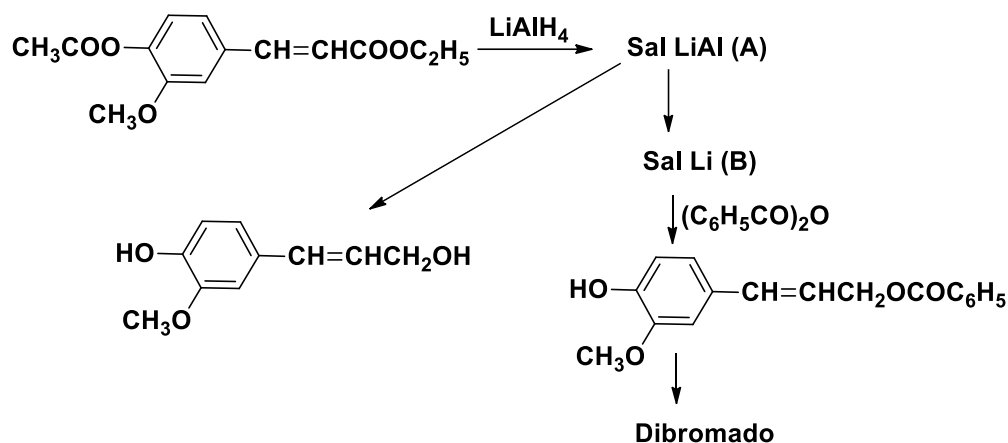
Esquema 25. Polimerización es a través de un proceso de radicales libres.

La lignina consiste en unidades de fenilpropano y sus precursores son tres alcoholes aromáticos denominados como hidroxinamílicos o conocidos como monolignoles los cuales son el *p*-Cumarol, Coniferol y Sinapol (**Harkin, 1967; Freudenberg y Neish, 1968; Whetten y Col., 1998; Anvar, 2008**). Los constituyentes respectivos aromáticos de estos alcoholes en el polímero son llamados: *p*-hidroxifenil, guayacil y siringil.

Respecto a la obtención de estos 4-hidroxicinamil alcoholes se han tenido reportes desde los años de 1949 (**Allen y Byers, 1949; Freudenberg y Hübner, 1952; Quideau y Ralph, 1992; Ludley y Ralph, 1996**).

Referente a la síntesis de estos precursores se tiene reportado que en el pasado, la reducción con hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) del éster etílico del acetoferulato (LA) (Esquema 26) era la ruta sintética más utilizada hacia el alcohol

coniferílico (**Allen y Byers, 1949; Freudenberg y Hübner, 1952; Freudenberg y Swaleh, 1969**).



Esquema 26. Reducción con LiAlH₄ (**Allen y Byers, 1949**).

Posteriormente utilizaban como reductor para obtener una mejor selectividad en 1,2 la reducción del éster acetato ferulato (LA) de conjugado al sodio y bis 2-metoxietil hidruro de aluminio (**Minami, 1974; Kirk y Brunow, 1988**).

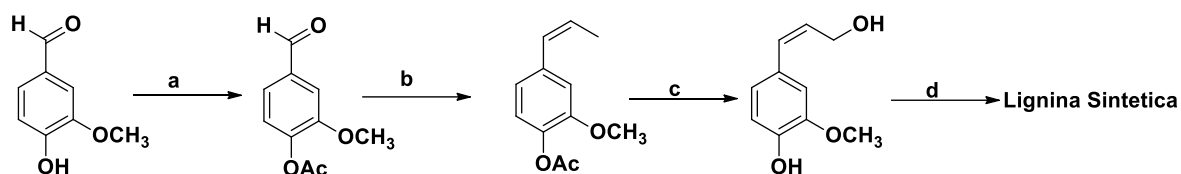
Pasando los años, se han reportado diferentes vías de síntesis que conduce a los precursores de los monolignoles, pero todos estos se realizan en varios pasos o dan rendimientos globales bajos (**Nakamura y Higuchi, 1976; Steglich y Zechlin, 1978; Zanarotti, 1982**).

Una ruta clásica de síntesis de monolignoles son los acoplamientos oxidativos directos a partir de un precursor simple (**Ward, 1982**). Este método nos ofrecen gran variedad de lignanos, sin embargo su aplicación es limitada debido a la falta de selectividad en los sitios de acoplamiento.

(**Newman et al., 1986**) utilizaron un complejo generado a partir de hidruro de diisobutilaluminio y *n*-butil-litio (**Kim y Ahn, 1984**) para lograr la reducción deseada de la quimioselectividad en un 64 % de rendimiento.

En 1986 (**Morelli, 1986**) ideó una síntesis de (Z)-1coniferil alcohol y lignina sintética, posteriormente John Ralph y Yinsheng Zhang realizaron el estudio (**Ralph, 1998**) sobre una ruta sintética (Esquema 27) más conveniente para los (Z)-

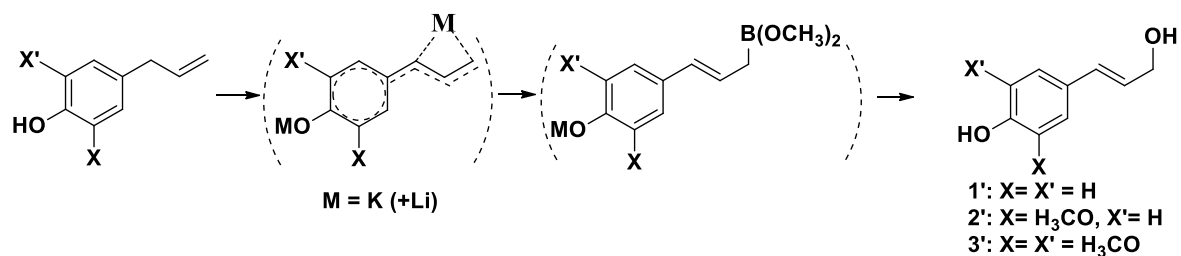
monolignoles, y la caracterización de su lignina sintética derivada proporcionó una ruta sintética más conveniente hacia los (Z)-monolignoles, y examinó estructuralmente los aspectos de la lignina sintética producida por polimerización por radicales libres biomimético de alcohol coniferílico.



Esquema 27. Diagrama sintético para el alcohol (Z)-coniferílico. a: anhídrido acético, piridina, t.a.; b: bis 2,2,2-trifluoroetilo metoxycarbonilmetil fosfonato, 18-corona-6, KN (TMS) 2, THF, -78 °C, c: DIBAL, tolueno, 0 °C, d: peroxidasa, H₂O.

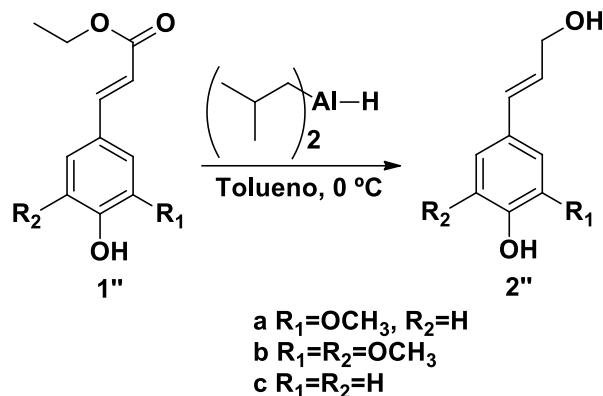
(Rothen y Schlosser, 1991) sintetizaron el alcohol coniferílico mediante una metalación de eugenol con *ter*-butóxido de *N*-butilitio de potasio seguido por una oxidación en rendimiento del 81%.

En el mismo año reportaron una reacción ONE-POT (Esquema 28) para la obtención de los monolignoles Cumarol, Coniferol y Sinapol donde se aislaron con un rendimiento del 76%, 81% Y 79%, respectivamente, como isómeros *E* puros (Rothen y Schlosser, 1991).



Esquema 28.Reacción ONE-POT.

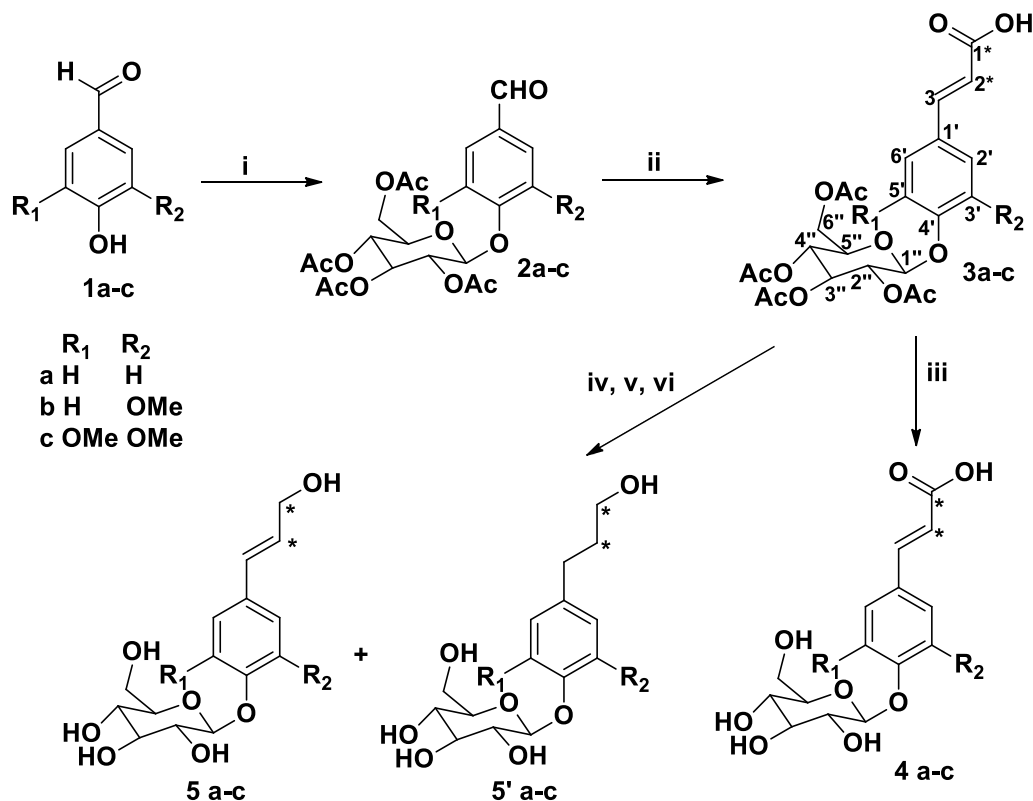
En 1992 (Quideau y Ralph, 1992) realizaron una reducción simple con DIBAL (Esquema 29) del acetato ferulato (LA), rápida y limpia en la cual se obtiene los alcoholes sinapílico, coniferílico y cumarílico con un buenos rendimientos lo cual permite su preparación a gran escala.



Esquema 29. Reducción de cinamato de etilo **1a-c** con DIBAL-H en tolueno dando los alcoholes hidroxicinamilicos **2a-c**.

En 1994 se desarrolló un protocolo para sintetizar los alcoholes y aldehídos cumarílico, coniferílico y sinápico, realizado bajo condiciones de transferencia de fase (**Daubresse et al., 1994**).

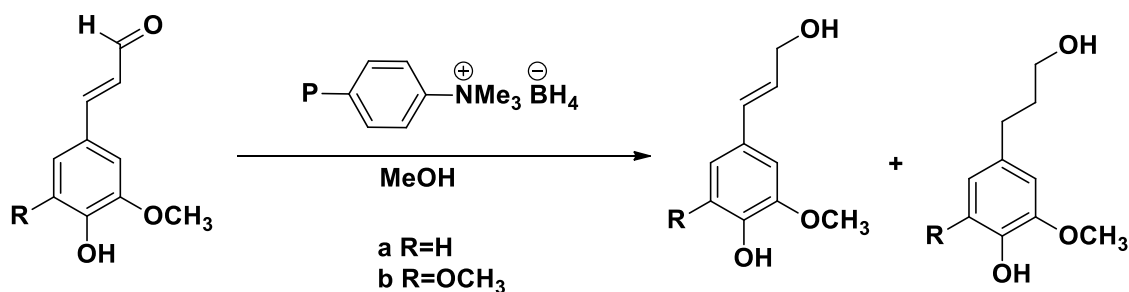
Se informa en el 2004, sobre la síntesis (Esquema 30) de los glucósidos de monolignol (1,2-C2) de alcohol *p*-glucocoumarílico, (1,2-C2)-coniferin y (1,2-C2)-syringin y sus precursores, los glucósidos de (1,2-C2)-*p*-cumárico, (1,2-C2)-ferúlico y (1,2-C2) ácido-sinápico, (**Beejmohun, 2004**).



Esquema 30. Síntesis de los glucósidos de monolignol. Reactivos y condiciones:

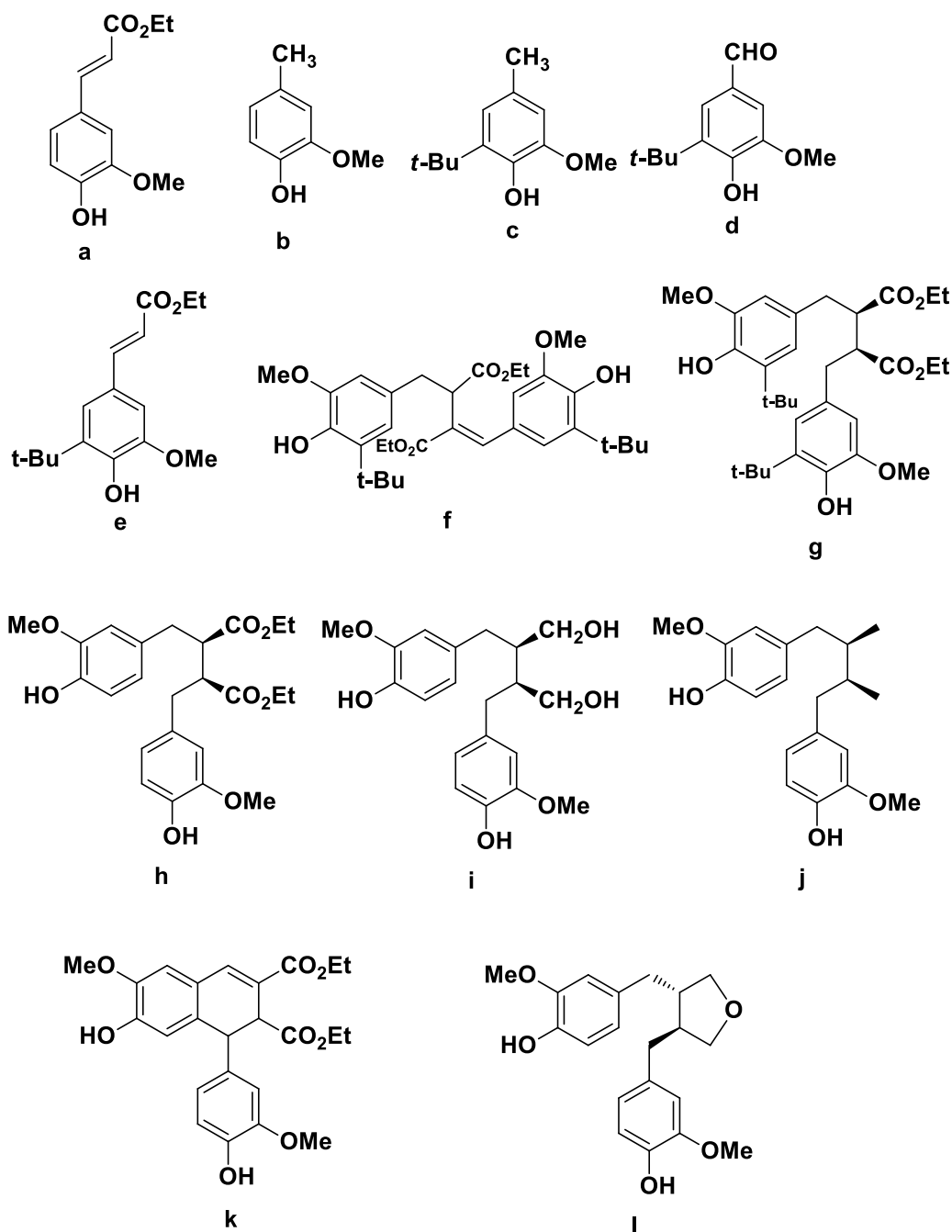
(i) bromuro de tetra-*O*-acetil- α -*D*-glucopiranosil, Ag_2O , quinolina, t.a., 2 h; (ii) $^{13}CH_2(^{13}COOH)_2$, piridina, piperidina, 1 h a 55 °C y 2 h a 85 °C; (iii) MeONa, MeOH, t.a., durante la noche; (iv) $NaBH_4$, THF, t.a., 4h; (vi) NH_3 , MeOH, t.a., toda la noche.

En el 2005 prepararon los alcoholes Coniferílico y Sinapílico a partir del coniferaldehído (Esquema 31) disponible comercialmente y el sinapaldehído, utilizando resina de intercambio de borohidruro en metanol, siendo esta reducción altamente regioselectiva y sencilla (kim y Ralph, 2005).



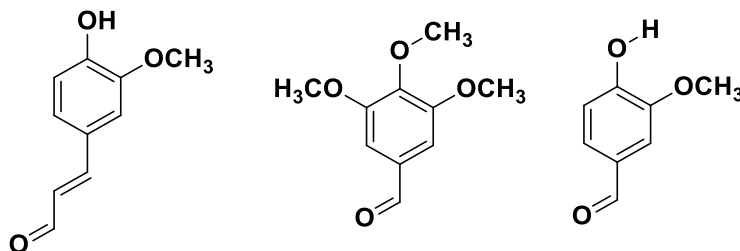
Esquema 31. Preparación de los alcoholes coniferílico y sinapílico

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 (**Wang, 2006**) la síntesis de una serie de monolignoles y lignanos (Esquema 32).



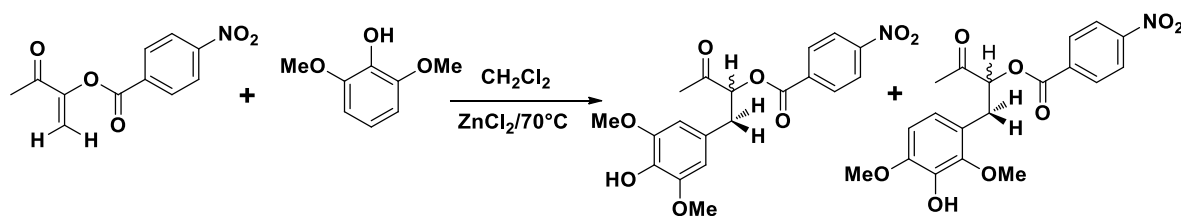
Esquema 32. Serie de monolignoles (**a-e**) y lignanos (**f-l**) sintetizados por Qian Wang y col.

En el año del 2010 (**Sedano, 2010**) se ha reportado la síntesis de derivados de monolignoles (Esquema 33) a partir de la polimerización del alcohol coniferílico y alcohol sinapílico en dímeros y trímeros.



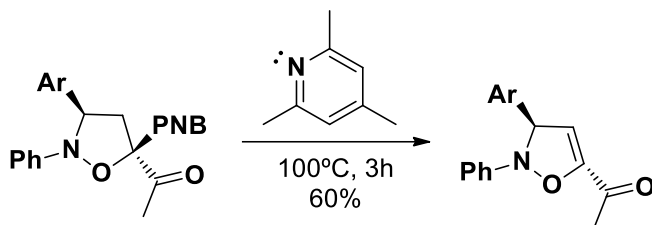
Esquema 33. Derivados de monolignoles sintetizados por Sedano.

Posteriormente en el año del 2013 nuestro grupo de trabajo realizó la síntesis de dos precursores de Sinapol (Esquema 34), reaccionando la olefina cd [3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona] con el 2,6-dimetoxifenol, empleando una reacción de sustitución electrofílica aromática (**Escamilla, 2013**).



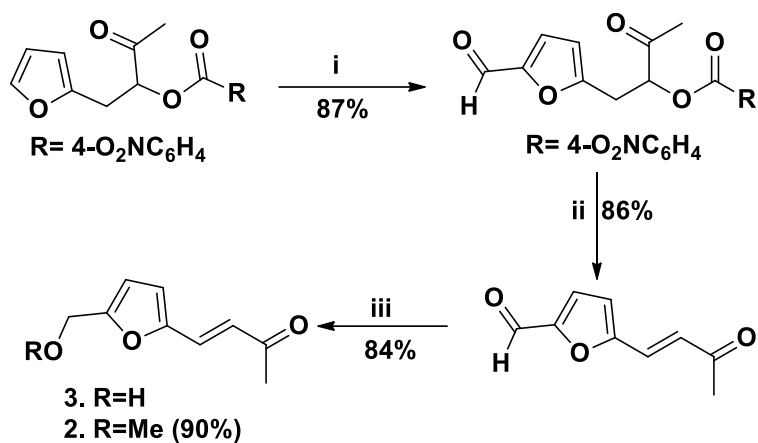
Esquema 34. Reacción para obtención de precursores de Sinapol.

En cuanto a la eliminación del grupo PNB se tiene como antecedente que en el año del 2001 (**Herrera, R., 2001**) realizó una eliminación de este grupo empleando la base 2,4,6-colidina a 100°C por 3 horas (Esquema 35).



Esquema 35. Eliminación de grupo *p*-nitrobenzoiloxi con 2,4,6-colidina.

Posteriormente en el 2004 (**Quiroz, H., 2004**) reportaron la eliminación del grupo PNB utilizando el reactivo DBN en THF (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción de eliminación de grupo PNB; (i) DMF, POCl₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 30 min; (ii) DBN, THF, t.a., 2 h; (iii) NaBH₄, Sílica gel húmeda, CH₂Cl₂, t.a., 20 min; (iv) MeI, NaH, THF, t.a., 2 h.

3. JUSTIFICACIÓN

Las olefinas cd por ser altamente reactivas y selectivas esto debido a que están sustituidas geminalmente por un grupo electro-atractor y un electro-donador, constituyendo a la acción de ambos sustituyentes como de tipo sinérgico, lo que ha llevado al interés por su estudio en reacciones de sustitución electrofílica aromática para la obtención de precursores de monolignoles (*p*-Cumarol, Coniferol y Sinapol).

En estudios anteriores (**Escamilla, 2013**), se obtuvo el precursor del Sinapol lo que nos ha motivado a tratar de obtener la síntesis de los precursores *p*-Cumarol y Coniferol, con la finalidad de evaluar la reactividad y selectividad mediante condiciones de S_EAr, y posteriormente se realizará la polimerización de cada uno de ellos para la obtención de ligninas sintéticas.

4. HIPÓTESIS

Demostrar que las olefinas cd son potencialmente adecuadas para la síntesis de precursores de monolignoles mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática.

La evaluación de la reactividad y selectividad de los nucleófilos y electrófilos en estudio pueden ser calculados con el método DFT propuesto.

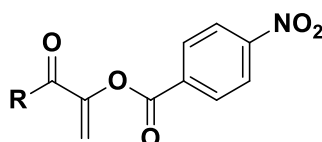
5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar los precursores de monolignoles a partir de compuestos α,β -insaturados mediante reacciones de S_EAr , así como su estudio de selectividad y reactividad mediante DFT.

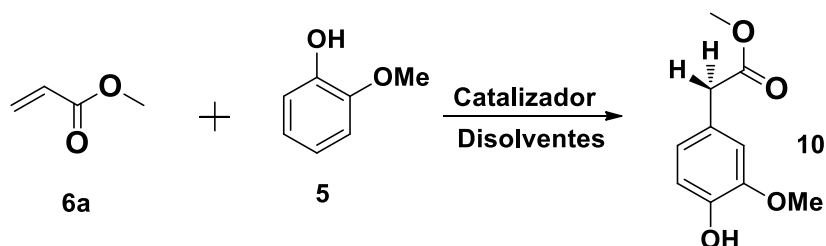
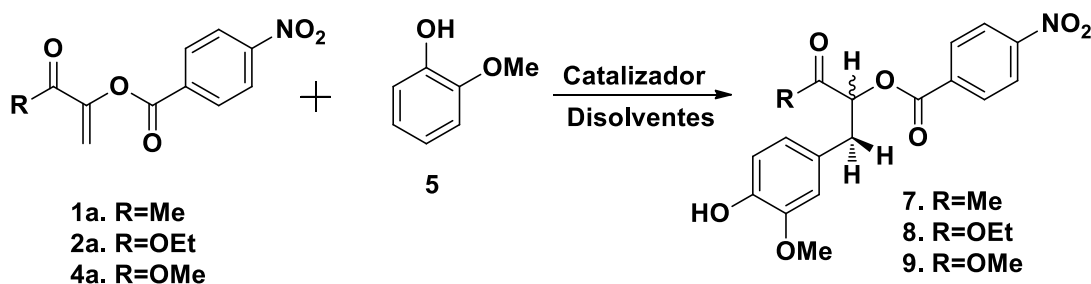
OBJETIVOS PARTICULARES

1. Sintetizar y purificar las olefinas cd **1a**, **2a** y **4a**.

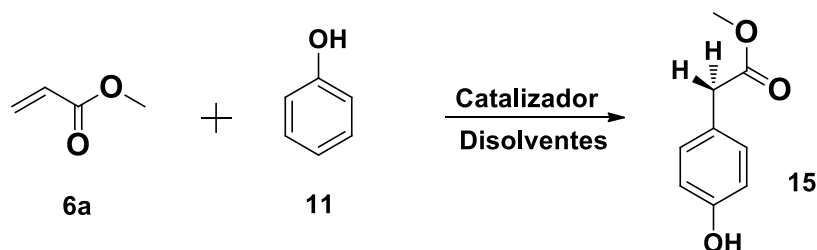
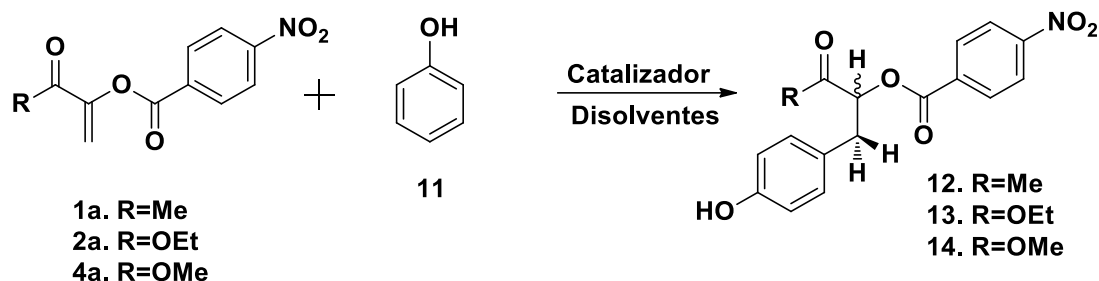


1a. R=Me
2a. R=OEt
4a. R=OMe

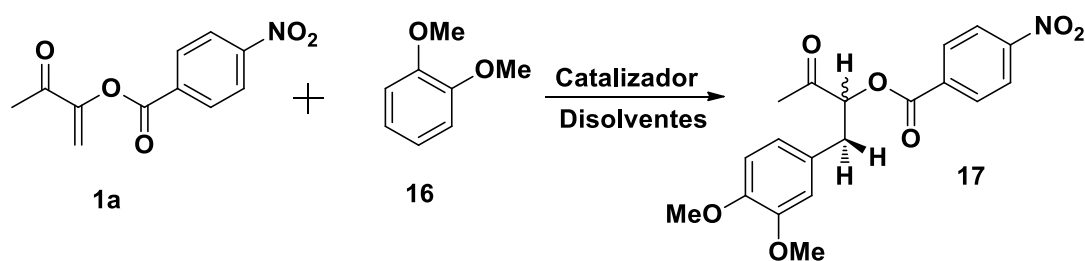
2. Obtener el precursor del Coniferol mediante la reacción de S_EAr entre la olefina cd **1a**, **2a**, **4a** y **6a** respectivamente con el guaiacol (**5**), para obtener **7**, **8** y **9**.



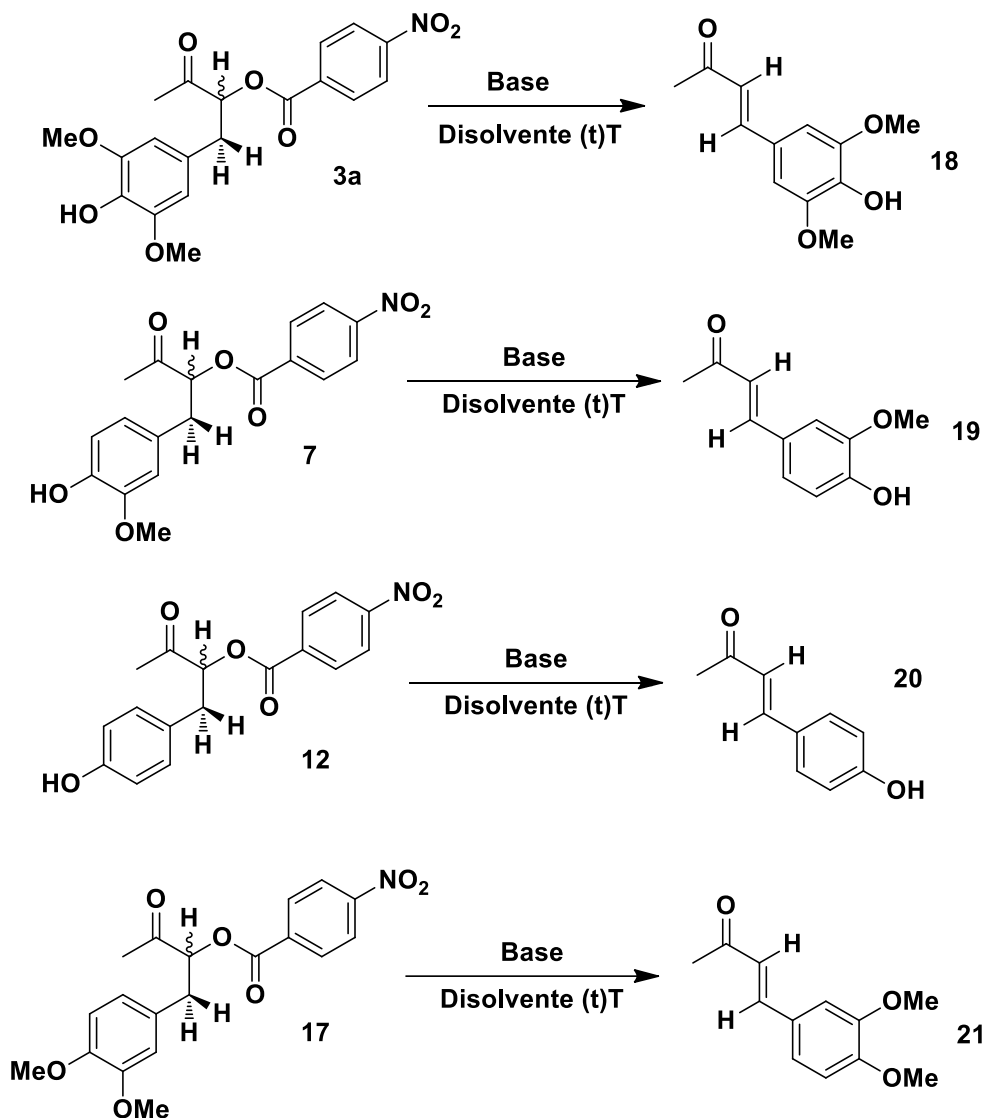
3. Obtención del precursor del Cumarol mediante la reacción de S_EAr entre la olefina cd **1a**, **2a**, **4a** y **6a** respectivamente con el fenol (**11**) para obtener **12**, **13**, **14** y **15**.



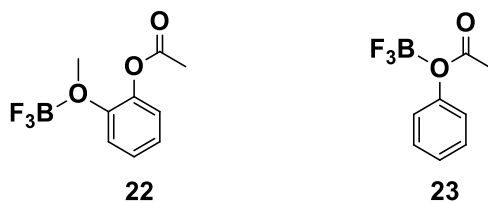
4. Obtener el análogo del Coniferol mediante la reacción de S_EAr entre la olefina cd **1a** con el 1,2-dimetoxibenceno (**16**) para obtener **17**, para observar la reactividad frente a la eliminación del grupo OPNB.



5. Caracterizar los productos de los precursores obtenidos mediante RMN de una y dos dimensiones e IR.
6. Realizar los ensayos para la reacción de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxy (OPNB) **3a**, **7**, **12** y **17** en presencia de diferentes bases.



7. Realizar análisis de selectividad de **22** y **23** modelado con BF_3 mediante los métodos de la teoría de funciones de la densidad con el conjunto de bases 6-311G** en presencia de solventes.



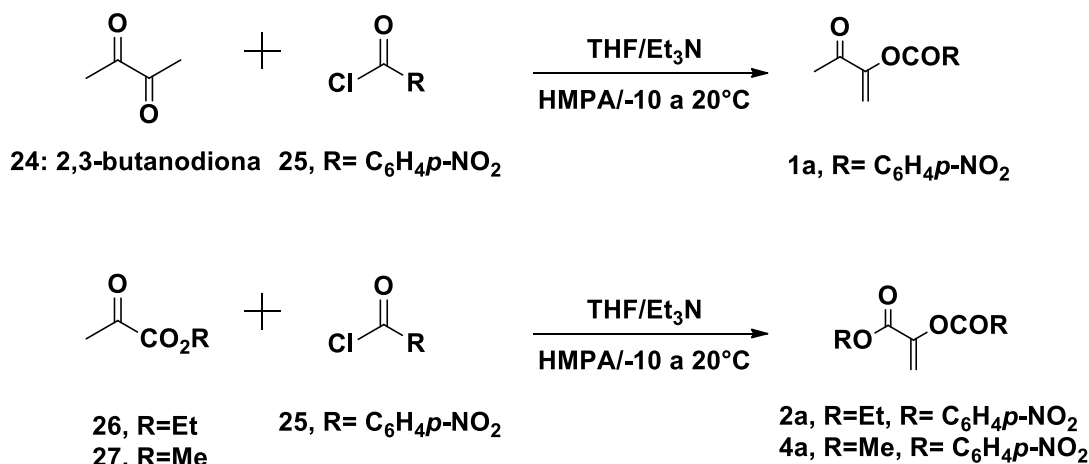
8. Obtener los cubos de densidad de **1a**, **2a**, **4a**, **6a**, **22** y **23**.

9. Realizar el estudio teórico de la reactividad de **1a**, **2a**, **4a**, **6a**, **22** y **23** frente a las reacciones de S_EAr mediante el cálculo de orbitales moleculares frontera (OMF).
10. Realizar el análisis conformacional de **3a**, **7** y **12** empleando el método de Monte Carlo, y aplicar los métodos *ab initio* y DFT con un conjunto de bases gaussianas de 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** para determinar las energías relativas y determinar el conformero más estable.
11. Realizar el análisis de las constantes de acoplamiento mediante tres ecuaciones diferentes implementadas en el programa MestRe-J para **3a**, **7** y **12**.
12. Realizar el estudio teórico de la acidez de **17** para explicar la reactividad frente a la reacción de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi (PNB).
13. Realizar los ensayos de la reacción de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi (PNB) **17** en presencia de hexametildisilanes de sodio.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Síntesis de olefinas cd 1a, 2a y 4a.

Las olefinas cd son compuestos provenientes de la reacción de dicetonas con cloruro de aroilo (**25**) en presencia de trietilamina (Et_3N) y hexametilfosforamida (HMPA) en condiciones anhidras. El control de la temperatura en estas reacciones es de fundamental importancia, dando mejores rendimientos a una temperatura entre -5 y -10 °C durante la adición de los reactivos, y permitiendo que la temperatura de reacción alcance la temperatura ambiente. La síntesis y caracterización de los compuestos **1a**, **2a** y **4a** (Esquema 37) están ampliamente descritas en la literatura (**Herrera, 2002; Herrera, 2005**), por lo cual solo se presentará el espectro de resonancia magnética protónica de cada compuesto.



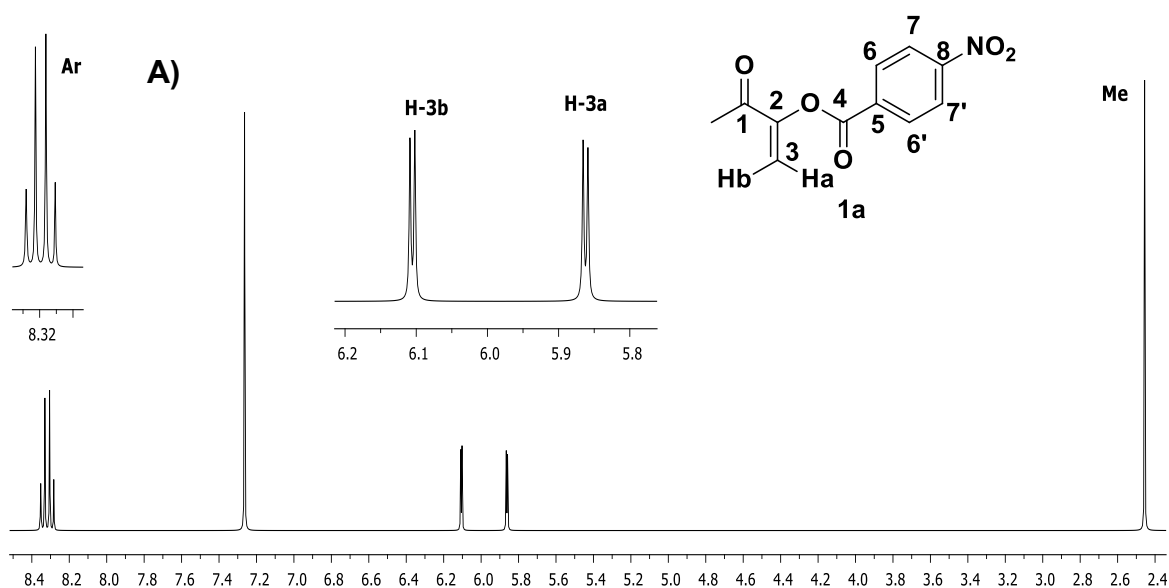
Esquema 37. Reacciones de obtención de la olefina cd, **1a**, **2a** y **4a**.

6.1.1 Caracterización estructural de las olefinas 1a, 2a y 4a.

Al llevar a cabo las reacciones de las dicetonas **24**, **26** y **27** con **25** se obtuvieron los compuestos **1a**, **2a** y **4a**, que se caracterizaron por tener un doble enlace disustituido geminalmente por sustituyentes con demanda electrónica opuesta. En su espectro de RMN-¹H (Figura 1) para **1a**, los protones vinílicos se

presentaron como dos dobletes uno en 5.86 ppm para H-3a, y otro en 6.11 ppm para H-3b, en donde cada señal integró para un protón con constantes de acoplamiento (J) de 2.7 Hz. Se observa de igual manera un singulete entre 2.45 ppm que corresponde a los protones del grupo metilo de la cetona, y dos señales dobles en 8.32 ppm correspondientes al anillo aromático (Ar) del grupo OPNB con una $J = 9.0$ Hz coincidiendo con lo reportado.

En cuanto al espectro de RMN- ^1H (Figura 1) para **2a** y **4a**, los protones vinílicos se presentaron como dos dobletes uno en 5.68 ppm para H-3a, y otro en 6.22 ppm para H-3b, en donde cada señal integró para un protón con una $J = 2.0$ Hz, estos datos se compararon con los reportados. Los protones aromáticos se asignaron como dos señales dobles en 8.32 ppm con $J = 9.0$ Hz. En el espectro de **2a** se observa a campo bajo una señal cuádruple en 4.30 ppm con constantes de acoplamiento (J) de 7.1 Hz correspondiente al OCH_2CH_3 y a campo alto en 1.32 ppm una señal triple asignada a OCH_2CH_3 con una constante de acoplamiento (J) de 7.1 Hz. Respecto al espectro de **4a** se encuentra una señal simple en 3.84 ppm que corresponde a los protones del grupo OMe de la cetona, y dos señales dobles en 8.34 ppm que integra para 2 protones cada señal asignada al anillo aromático (Ar) del grupo PNB con $J = 9.0$ Hz; todo este conjunto de señales mencionadas coincide con las señales reportadas.



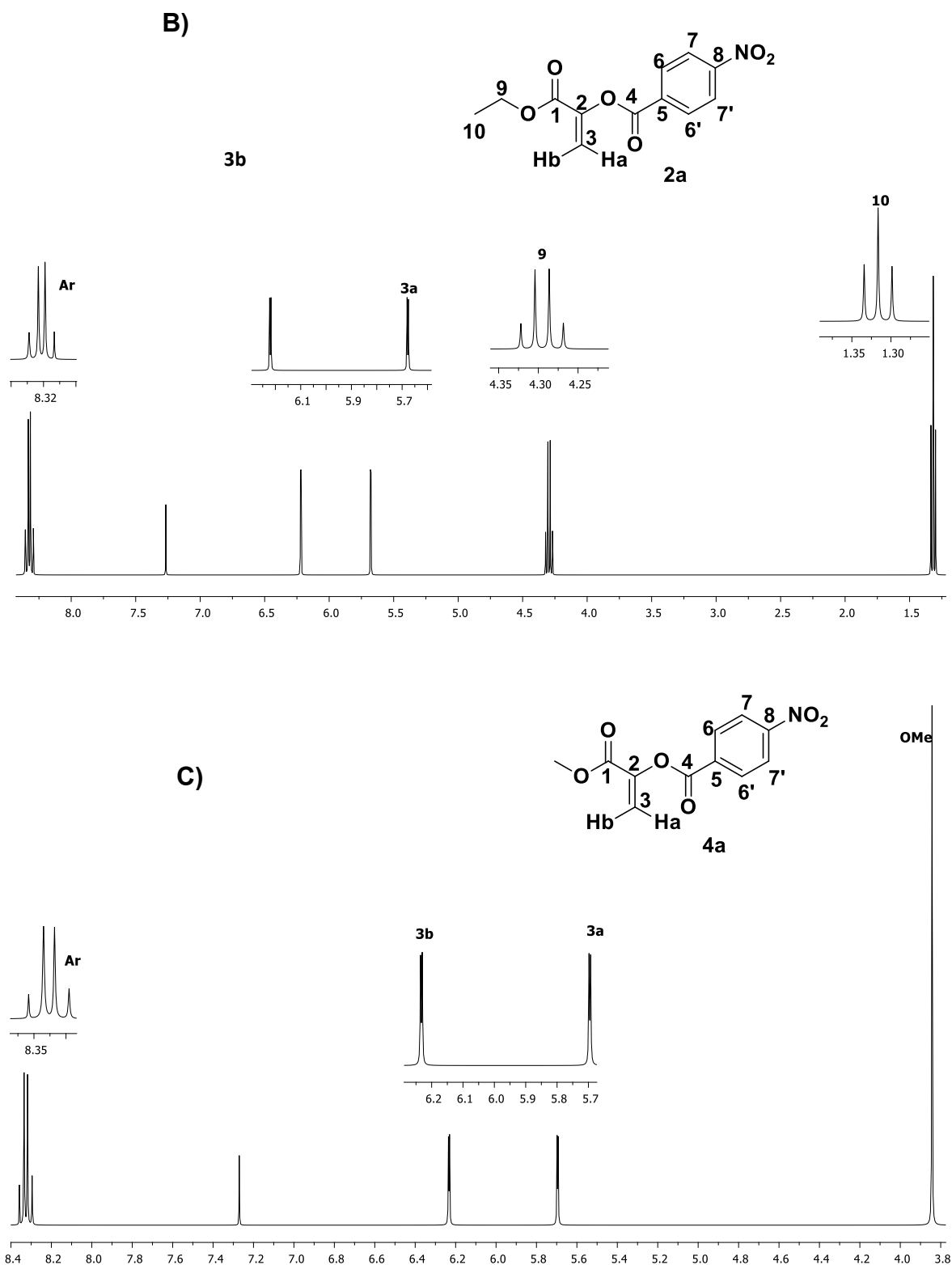


Figura 1. Espectros de RMN-¹H (400 MHz) de **A)1a**, **B)2a** y **C)4a**.

6.2 Síntesis de precursores de Monolignoles.

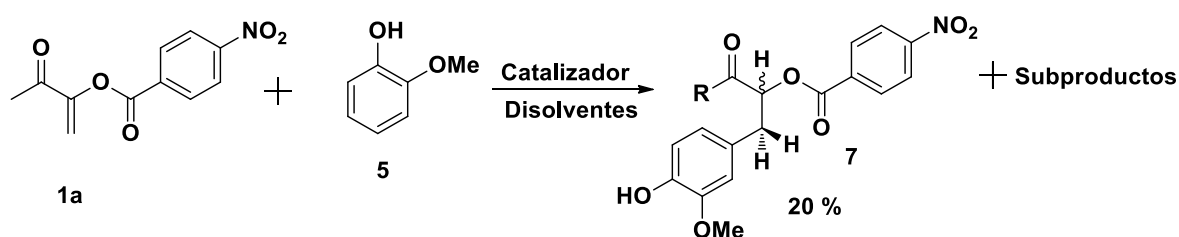
Las S_EAr son las reacciones más características de los compuestos aromáticos y uno de los métodos más útiles para la síntesis de los precursores de los monolignoles. En particular, los precursores son obtenidos por reacción de arenos sustituidos con olefinas cd **1a**, **2a** y **4a**, y la olefina **6a**. Se describe la preparación de precursores de monolignoles **7** y **12** así como el estudio de reactividad frente a diferentes catalizadores (BF₃·EtO₂, ZnCl₂ y AlCl₃) y utilizando tres diferentes disolventes [hexano, tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN)], empleando diferentes condiciones de reacción.

6.2.1 Síntesis de 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (**7**).

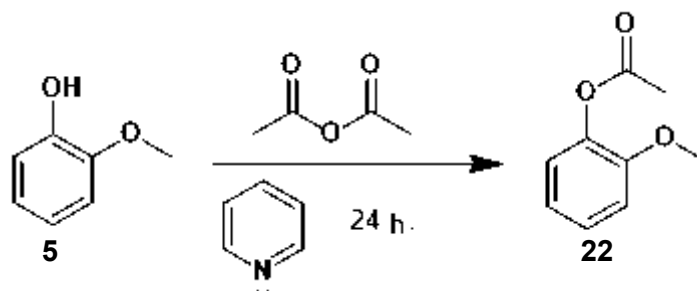
Se hace presente la preparación del precursor del Coniferol a partir de olefina cd **1a**, así como las reacciones con las olefinas cd **2a**, **6a**, **4a**.

Las reacciones de S_EAr se llevaron a cabo mediante la reacción del guaiacol **5** con las olefinas cd **1a**, **2a**, **4a** y la olefina **6a**, para lo cual se efectuaron diferentes ensayos.

Se realizó la reacción de la olefina cd **1a** con el guaiacol (**5**) empleando como disolvente THF y como catalizador BF₃·Et₂O por 1 hora de reacción a 0 °C (Esquema 38) obteniendo el producto en un rendimiento del 20 %. La presencia de subproductos, debido a que el grupo funcional OH presente en el guaiacol reacciona con la olefina **1a**, por lo cual se decidió proteger este grupo funcional mediante una acetilación, empleando anhídrido acético con piridina (Esquema 39).

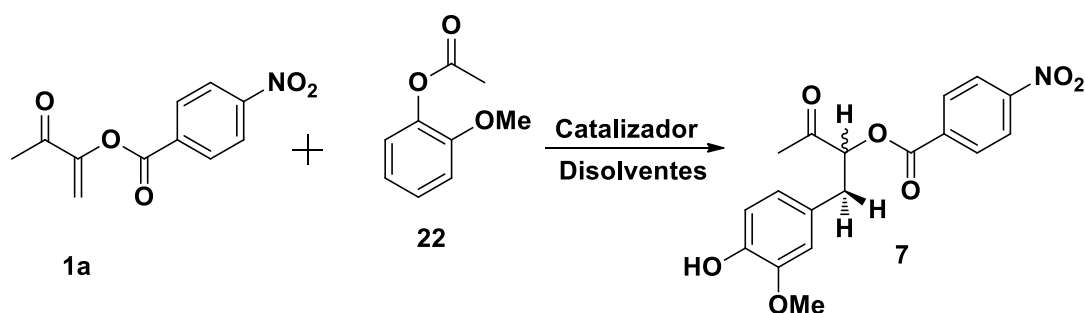


Esquema 38. Reacción de S_EAr entre olefina cd **1a** y **5**, sin protección de grupo funcional OH.



Esquema 39. Reacción de protección de grupo funcional OH.

Protegido el grupo funcional OH se realizaron ensayos a diversas condiciones de reacción (Esquema 40) con diferentes disolventes y catalizadores.



Esquema 40. Reacción de S_EAr entre olefina **1a** y **22**.

Tabla 2. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **1a** con **22**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rto
1	BF ₃ ·Et ₂ O (0.15ml)	Hexano	T.A.	4	80%
2	BF ₃ ·Et ₂ O (0.15ml)	THF	T.A.	4	38%
3	BF ₃ ·Et ₂ O (0.15ml)	MeCN	T.A.	4	20%
4	ZnCl ₂ (0.02g)	Hexano	70	8	SR
5	ZnCl ₂ (0.02g)	THF	T.A.	8	SR
6	ZnCl ₂ (0.02g)	MeCN	70	8	SR
7	AlCl ₃ (0.02g)	Hexano	70	8	SR
8	AlCl ₃ (0.02g)	THF	T.A.	8	SR
9	AlCl ₃ (0.02g)	MeCN	70	8	SR

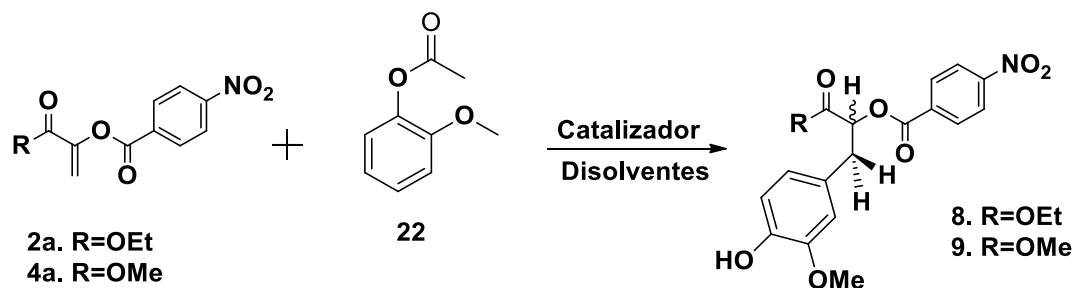
SR=Sin reacción

En la tabla 2 se describen las condiciones de reacción de la olefina **1a** con **22**, en las cuales se emplearon diferentes catalizadores como BF₃·Et₂O, ZnCl₂ y AlCl₃, utilizando hexano, THF y MeCN como disolventes, a diferentes tiempos de

reacción y temperatura. El producto obtenido de los ensayos se observa que el grupo funcional está desprotegido (ausencia de grupo Ac). Se puede apreciar que el producto **7** se obtuvo solamente utilizando el catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ empleando como disolventes hexano, THF y MeCN; en agitación magnética, a temperatura ambiente por 4 horas de reacción.

La reacción en la que se obtiene mayor rendimiento (80%) es cuando se utiliza hexano como disolvente, THF en un 38% de rendimiento y MeCN (20%).

En la tabla 3 y 4 se muestran las condiciones de reacción entre la olefina cd **2a** y **4a** con **22**. Se puede apreciar que no reaccionaron al emplear distintas condiciones de reacción con los diferentes catalizadores y disolventes (Esquema 41). Observándose que la reactividad es mucho mayor en la olefina cd **1a** con respecto a **2a** y **4a**.



Esquema 41. Reacción de S_EAr entre las olefinas cd **2a**, **4a** y **22**.

Tabla 3. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **2a** con **22**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultados
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Hexano	T.A.	4	SR
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	THF	T.A.	4	SR
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	MeCN	T.A.	4	SR
4	ZnCl_2	Hexano	70	8	SR
5	ZnCl_2	THF	T.A.	8-16	SR
6	ZnCl_2	MeCN	70	8	SR
7	AlCl_3	Hexano	70	12	SR
8	AlCl_3	THF	T.A.	12-24	SR
9	AlCl_3	MeCN	70	12	SR

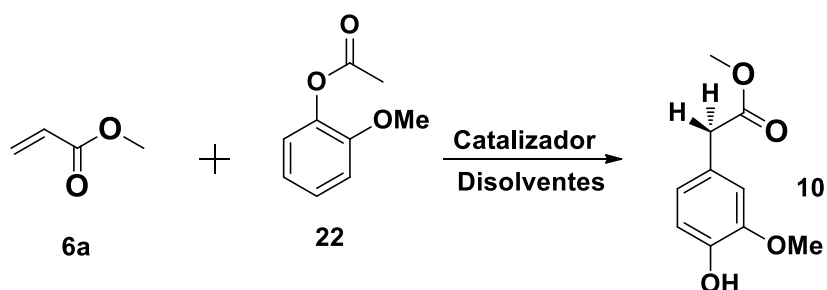
SR=Sin reacción

Tabla 4. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **4a** con **22**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultados
1	BF ₃ ·Et ₂ O	Hexano	T.A.	4	SR
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	SR
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	SR
4	ZnCl ₂	Hexano	70	12	SR
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	24	SR
6	ZnCl ₂	MeCN	70	12	SR
7	AlCl ₃	Hexano	70	12	SR
8	AlCl ₃	THF	T.A.	24	SR
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	SR

SR=Sin reacción

En la tabla 5 se indican las condiciones de reacción, al reaccionar la olefina **6a** con **22**, donde no se observó reacción al emplear diferentes catalizadores y disolventes (Esquema 42).



Esquema 42. Reacción de S_EAr entre olefina **6a** y **22**.

Tabla 5. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **6a** con **22**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultados
1	BF ₃ ·Et ₂ O	Hexano	T.A.	4	SR
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	SR
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	SR
4	ZnCl ₂	Hexano	70	12	SR
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	12-24	SR
6	ZnCl ₂	MeCN	70	12	SR
7	AlCl ₃	Hexano	70	12	SR
8	AlCl ₃	THF	T.A.	12-24	SR
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	SR

SR=Sin reacción

6.2.1.1 Caracterización de 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (7).

La 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (7) se sintetizó mediante la reacción de la olefina **cd 1a** con el guaiacol acetilado (**22**), utilizando diferentes disolventes, bajo agitación magnética por 4 horas a T.A. Posteriormente se purificó por medio de columna cromatográfica usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, con un *R_f* 0.075. Por medio del espectro de RMN-¹H a 400 MHz (Figura 2), se asignó en 2.16 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al metilo del acilo (H-1) y en 3.85 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos que corresponde al metilo del metóxilo (OMe, H-16). Para continuar la asignación de los hidrógenos fue necesario analizar los espectros bidimensionales COSY y NOESY a 400 MHz.

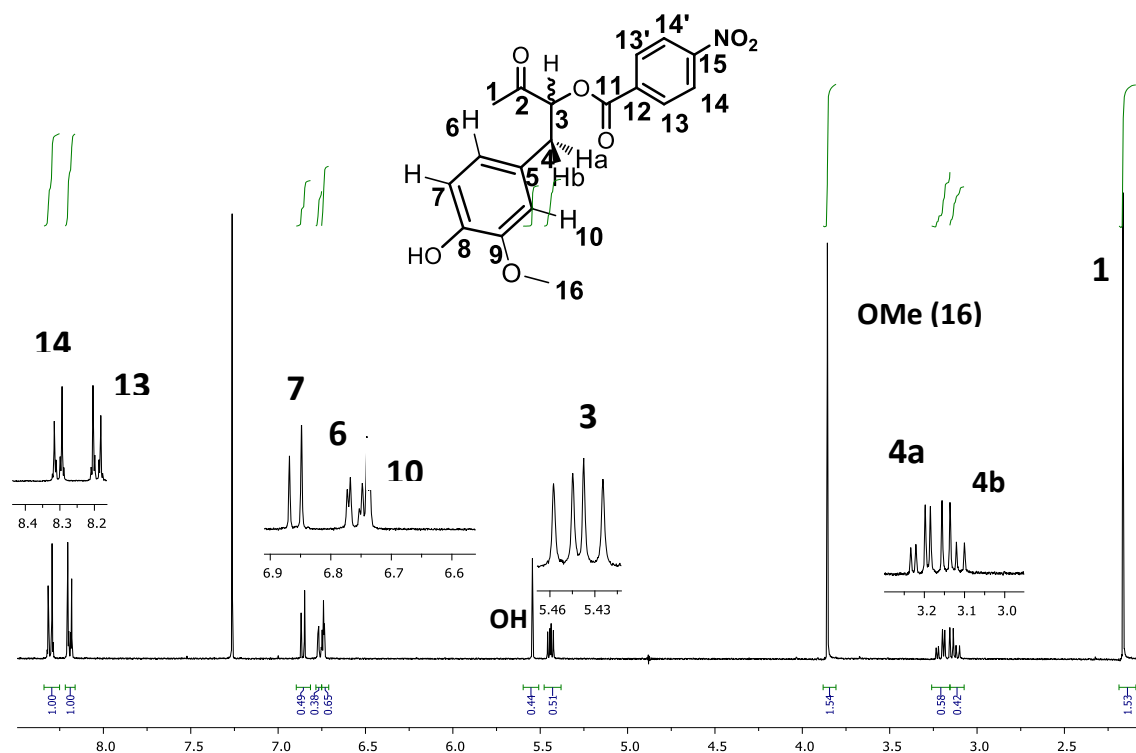


Figura 2. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) de **7**.

El COSY (Figura 3) es de gran ayuda para mostrar la correlación entre los hidrógenos vecinos. Se observó que existe una conectividad entre los hidrógenos

metilénicos en 3.13 ppm y 3.21 ppm, asignándolas como H-4's, estando a una distancia de 2.40 Å y 2.46 Å (obtenidos mediante la medición en Molden del conformero de mínima energía). De igual manera se mostró una correlación entre el H-3 y los H-4a y H-4b, asignando para el hidrógeno metínico (H-3), como una señal doble de dobles ($J = 8.0, 5.1$ Hz) que integra para un hidrógeno a 5.44 ppm

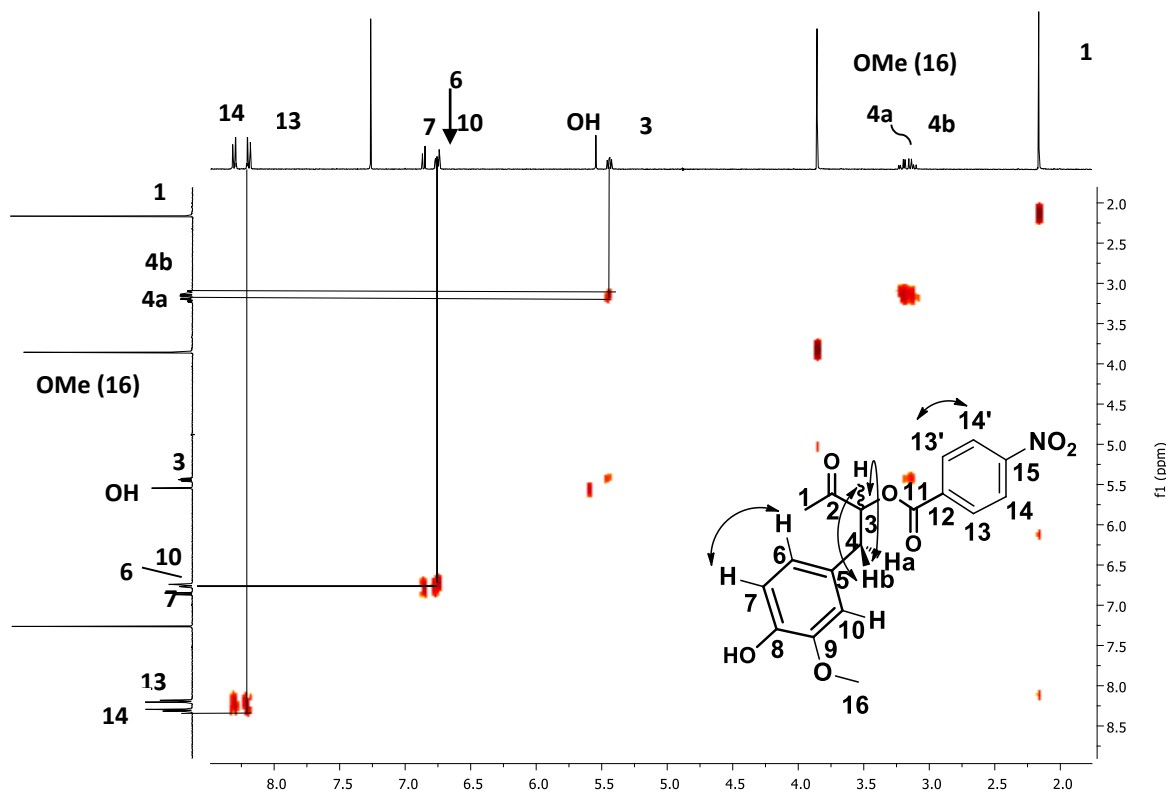


Figura 3. Espectro COSY de 7.

De acuerdo al NOESY (Figura 4) se observó una correlación entre los hidrógenos en 3.13 ppm y 6.74 ppm, asignando al primero como H-4b comprendida por una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.3, 8.0$ Hz); la segunda asignándola como H-10, está es una señal doble de doble que integró para un hidrógeno ($J_{meta} = 2.0$ Hz) correlacionando a una distancia 3.70 Å, mostrando así un efecto NOE entre el H-4b y H-10. De igual manera se logró observa un efecto NOE entre la del H-10 con el H-4a a una distancia 2.49 Å (Figura 5), por lo tanto a la señal a 3.21 ppm se asignó como H-4a como una señal doble de dobles que

integra para un hidrógeno ($J = 14.3, 5.1$ Hz). También se observó una correlación entre el hidrógeno metínico (H-3) y los hidrógenos metilénicos (H-4 (a, b)).

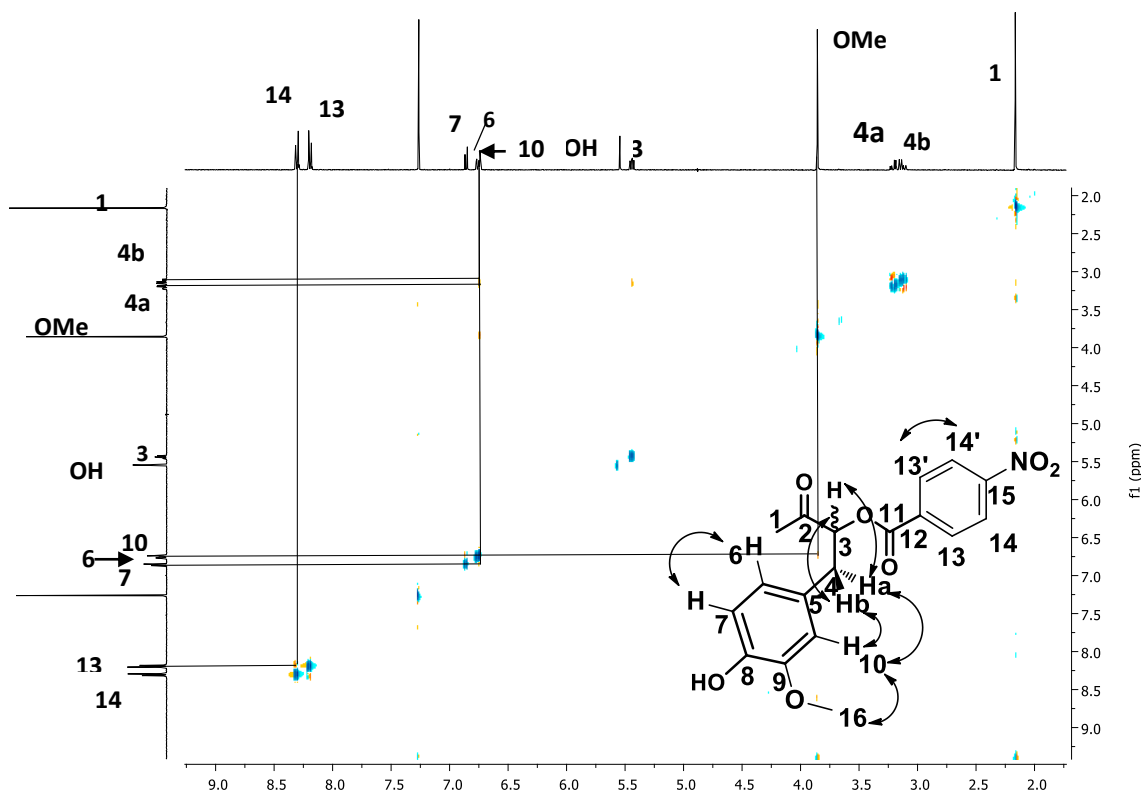


Figura 5. Espectro NOESY de 7.

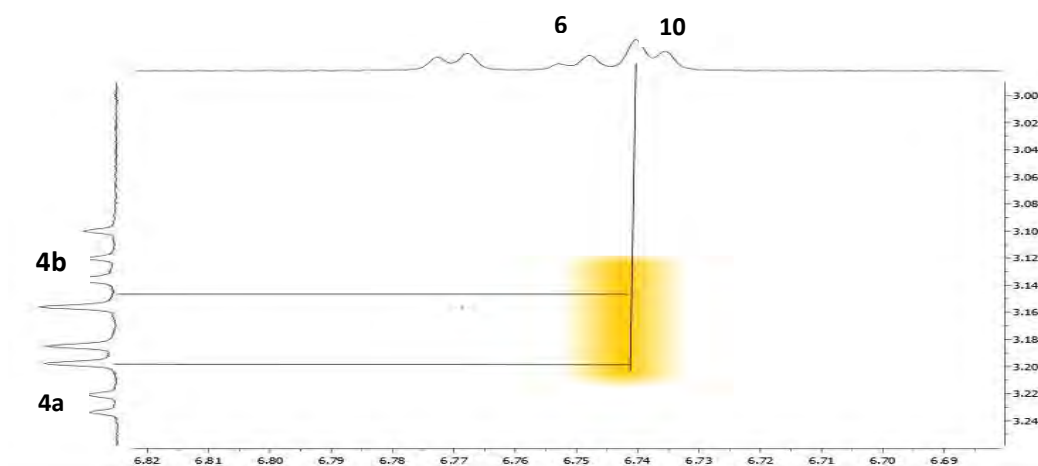


Figura 5. Ampliación del NOESY, correlaciones entre H-10 y H-4(a, b).

En este mismo experimento se logró observar un efecto NOE entre señales que conforman el anillo del benceno (Figura 6), la señal a 6.86 ppm corresponde al H-7 la cual es una señal doble que integró para un hidrógeno ($J_{orto} = 8.0$ Hz), la cual correlacionó con el H-6 a 6.76 ppm como una señal doble de doble ($J = 8.0, 2.0$ Hz) que integro para un hidrógeno estando a una distancia de 2.48 Å.

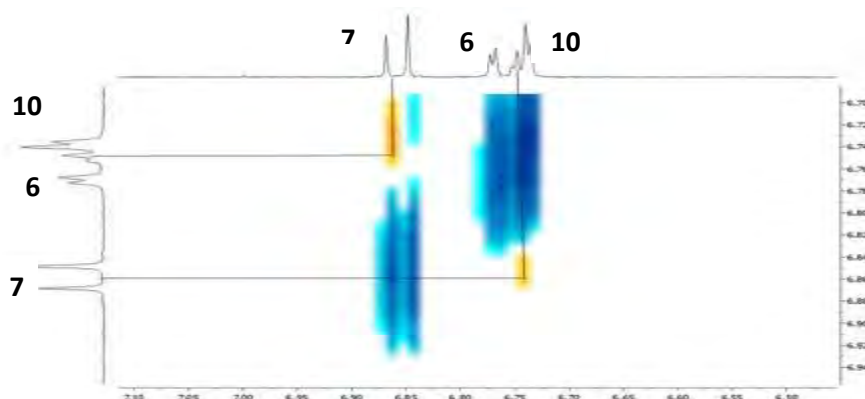


Figura 6. Ampliación del NOESY, correlaciones entre H-6 y H-7.

Gracias a este experimento se logró observar el efecto NOE entre el hidrógeno del OMe (H-16) con H-10 a una distancia de 2.36 Å. Por último tenemos la correlación de H-13 y H-14, asignando a la primera en 8.19 ppm como una señal doble ($J_{orto} = 9.0$ Hz) que integró para dos hidrógenos correlacionando a una distancia 2.50 Å. La segunda como una señal doble ($J_{orto} = 9.0$ Hz) a 8.30 ppm.

Para confirmar que la asignación fuera correcta se comparó con el espectro HETCOR (Figura 7), Para lo cual fue necesaria la asignación del espectro de RMN- ^{13}C . Observando una señal a 27.1 ppm asignándola como carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro (Figura 8), de la misma manera la señal a 36.5 ppm corresponde al C-4 metilénico. En 80.3 ppm se encuentra la señal del C-3 metínico. En cuanto a las señales de los carbonos del anillo del guaiacol se observó a 55.8 ppm a la señal correspondiente al C-16 del OMe, en 111.5 ppm la señal se asignó al C-10; en 114.5 ppm se asignó al C-7, la señal a 122.1 ppm corresponde al C-6. En cuanto a los demás carbonos del anillo, la señal en 123.6 ppm se asignó al C-14, y la señal a 130.8 ppm se encuentra al C-13.

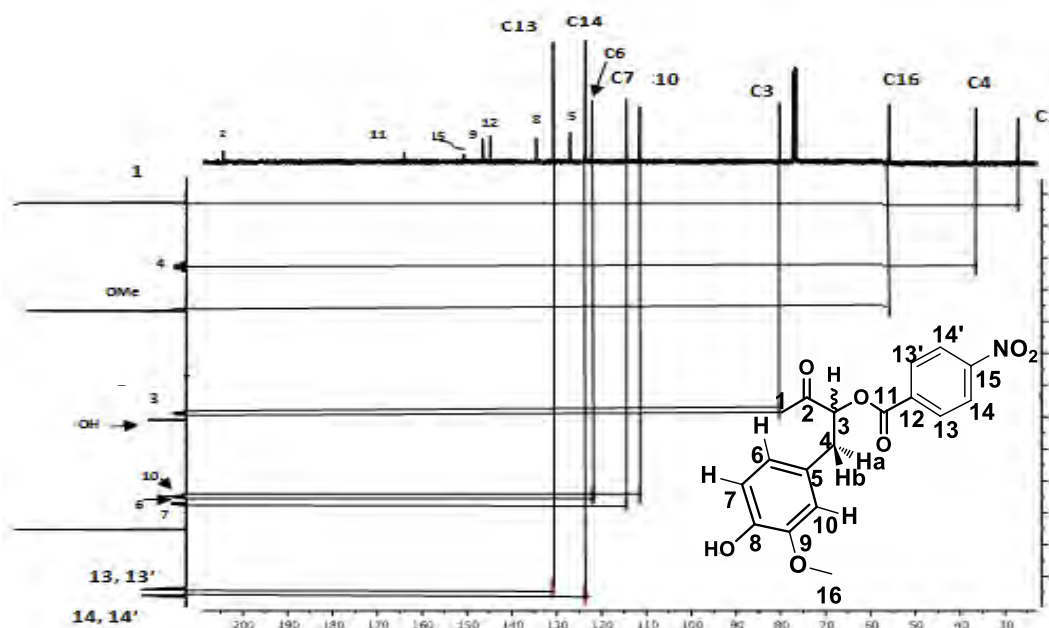


Figura 7. Espectro HETCOR de 7.

Los carbonos cuaternarios se asignaron de acuerdo a los desplazamientos reportados en la literatura, de esta manera el C-5 se encuentra a 127.0 ppm, el C-8 a 134.6 ppm, el C-12 a 144.8 ppm, a 146.5 ppm el C-9, C-15 correspondió a 150.7 ppm. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 164.0 ppm se asignó al C-11 y por último al C-2 se asignó en 204.5 ppm.

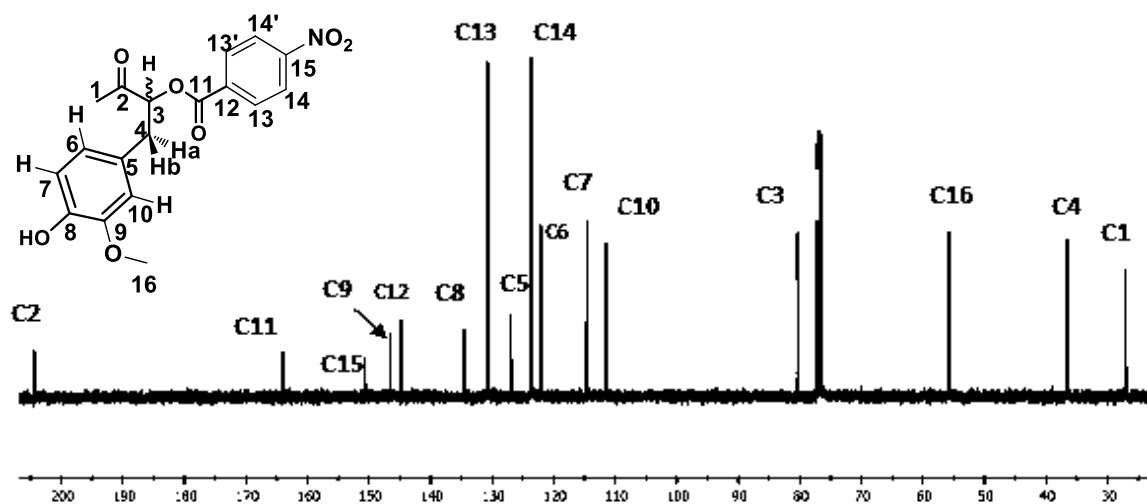
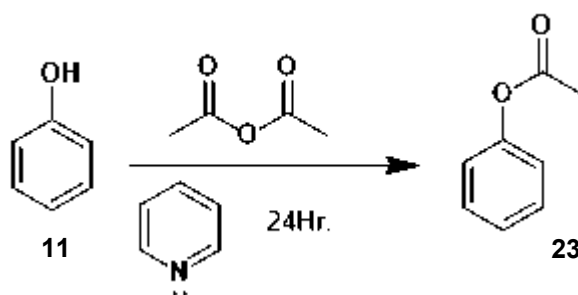


Figura 8. Espectro RMN- ^{13}C (100 MHz) de 7.

6.2.2 Síntesis de 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (12).

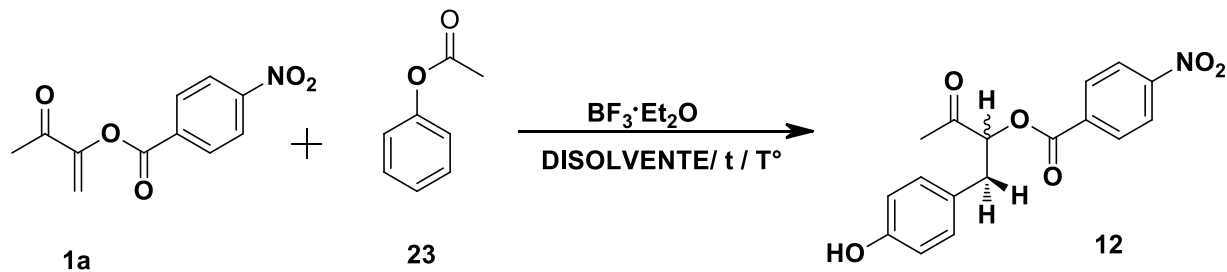
La preparación del precursor de Cumarol se realizó mediante la reacción de S_EAr de **23** con **1a**, así como las reacciones con las olefinas cd **2a**, **6a**, **4a**.

Teniendo como antecedente que el grupo funcional (OH) interviene en la reacción se decidió realizar una protección a **11** mediante una acetilación, obteniéndose el producto acetilado **23** en un 100% de rendimiento (Esquema 43), teniéndose este se procedió a realizar las reacciones de S_EAr .



Esquema 43. Reacción de protección de grupo funcional OH.

Se realizó la reacción primeramente entre la olefina cd **1a** con **23** empleando tres diferentes disolventes Hexano, THF y MeCN; y como catalizador $BF_3 \cdot Et_2O$ por 3 horas de reacción a temperatura ambiente (Esquema 44) obteniendo a **12** como único producto en buenos rendimientos.



Esquema 44. Reacción de S_EAr entre olefina cd **1a** y **23**, sin la presencia del grupo acilo en el anillo aromático.

En la tabla 6 se describen las condiciones de reacción de la olefina cd **1a** con **23**, en las cuales se empleó los catalizadores $BF_3 \cdot Et_2O$, $ZnCl_2$ y $AlCl_3$, utilizando

tres disolventes hexano, THF y MeCN así como variando las condiciones de reacción en temperatura y tiempo.

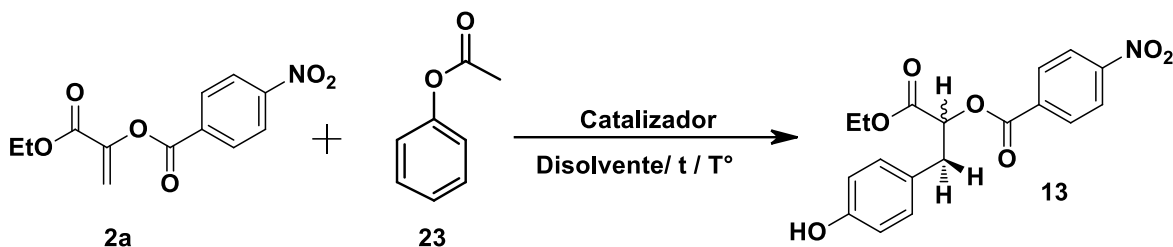
En el esquema 44 se puede apreciar en el producto obtenido (tabla 6) se pierde el grupo acilo, observando la presencia del OH en espectros de RMN de una dimensión. El producto **12** se obtiene como único producto utilizando el catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ empleando como disolventes hexano, THF y MeCN; en agitación magnética, a temperatura ambiente por 4 horas de reacción. Se obtiene en un rendimiento mayor (70%) utilizando el disolvente hexano, THF en un 50% de rendimiento y MeCN en un 38%.

Tabla 6. Condiciones de reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ utilizando la olefina **1a** con **23**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.15ml)	Hexano	T.A.	4	70
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.15ml)	THF	T.A.	4	50
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.15ml)	MeCN	T.A.	4	38
4	ZnCl_2 (0.02g)	Hexano	70	1	50
5	ZnCl_2 (0.02g)	THF	T.A.	2	40
6	ZnCl_2 (0.02g)	MeCN	70	2	35
7	AlCl_3 (0.02g)	Hexano	70	30'	50
8	AlCl_3 (0.02g)	THF	T.A.	3	35
9	AlCl_3 (0.02g)	MeCN	70	1	30

El producto **12** se obtuvo en una rendimiento mayor al emplear el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador en comparación de los demás catalizadores empleados. Se observa la misma tendencia de rendimientos con respecto al disolvente cuando se emplea los tres diferentes catalizadores.

Para evaluar el efecto del grupo EtO presente en la olefina **2a** se realizaron las reacciones con **23** (Esquema 45), en la tabla 7 se puede apreciar que no reaccionó bajo diferentes condiciones de reacción.



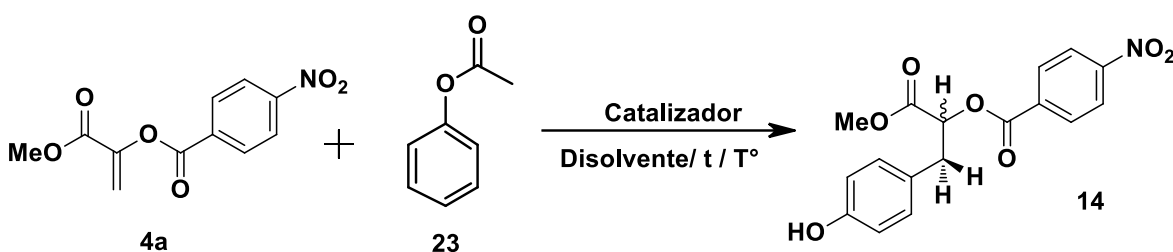
Esquema 45. Reacción de S_EAr entre olefina **2a** y **23**.

Tabla 7. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **2a** con **23**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultado
1	$BF_3 \cdot Et_2O$	Hexano	T.A.	4	SR
2	$BF_3 \cdot Et_2O$	THF	T.A.	16	SR
3	$BF_3 \cdot Et_2O$	MeCN	T.A.	4	SR
4	$ZnCl_2$	Hexano	70	4	SR
5	$ZnCl_2$	THF	T.A.	6	SR
6	$ZnCl_2$	MeCN	70	4	SR
7	$AlCl_3$	Hexano	70	3	SR
8	$AlCl_3$	THF	T.A.	4	SR
9	$AlCl_3$	MeCN	70	8	SR

SR=Sin reacción

También se empleó el grupo MeO del compuesto **4a** para modificar la reactividad del enlace olefínico pero no reaccionó bajo diferentes condiciones de reacción (tabla 8) (Esquema 46).



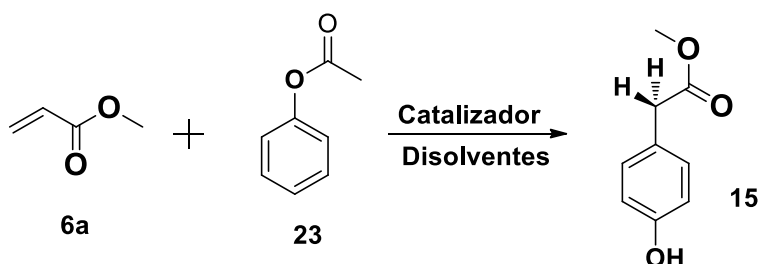
Esquema 46. Reacción de S_EAr entre olefina **4a** y **23**.

Tabla 8. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **4a**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultados
1	BF ₃ ·Et ₂ O	Hexano	T.A.	4	SR
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	SR
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	SR
4	ZnCl ₂	Hexano	70	12	SR
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	24	SR
6	ZnCl ₂	MeCN	70	12	SR
7	AlCl ₃	Hexano	70	12	SR
8	AlCl ₃	THF	T.A.	24	SR
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	SR

SR=Sin reacción

Adicionalmente se realizó el ensayo de la olefina **6a** con **23** (Esquema 47) pero no reaccionó (tabla 9).



Esquema 47. Reacción de S_EAr entre olefina **6a** y **23**.

Tabla 9. Condiciones de reacción de S_EAr utilizando la olefina **6a**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultados
1	BF ₃ ·Et ₂ O	Hexano	T.A.	4	SR
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	SR
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	SR
4	ZnCl ₂	Hexano	70	8	SR
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	8-16	SR
6	ZnCl ₂	MeCN	70	8	SR
7	AlCl ₃	Hexano	70	12	SR
8	AlCl ₃	THF	T.A.	12-24	SR
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	SR

SR=Sin reacción

6.2.2.1 Caracterización de 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (**12**).

La 3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (**12**) se sintetizó de acuerdo al esquema 55. Posteriormente se purificó por medio de columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3), con un *R_f* 0.71. Por medio del espectro de RMN-¹H a 400 MHz (Figura 9), se asignó en 2.17 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.

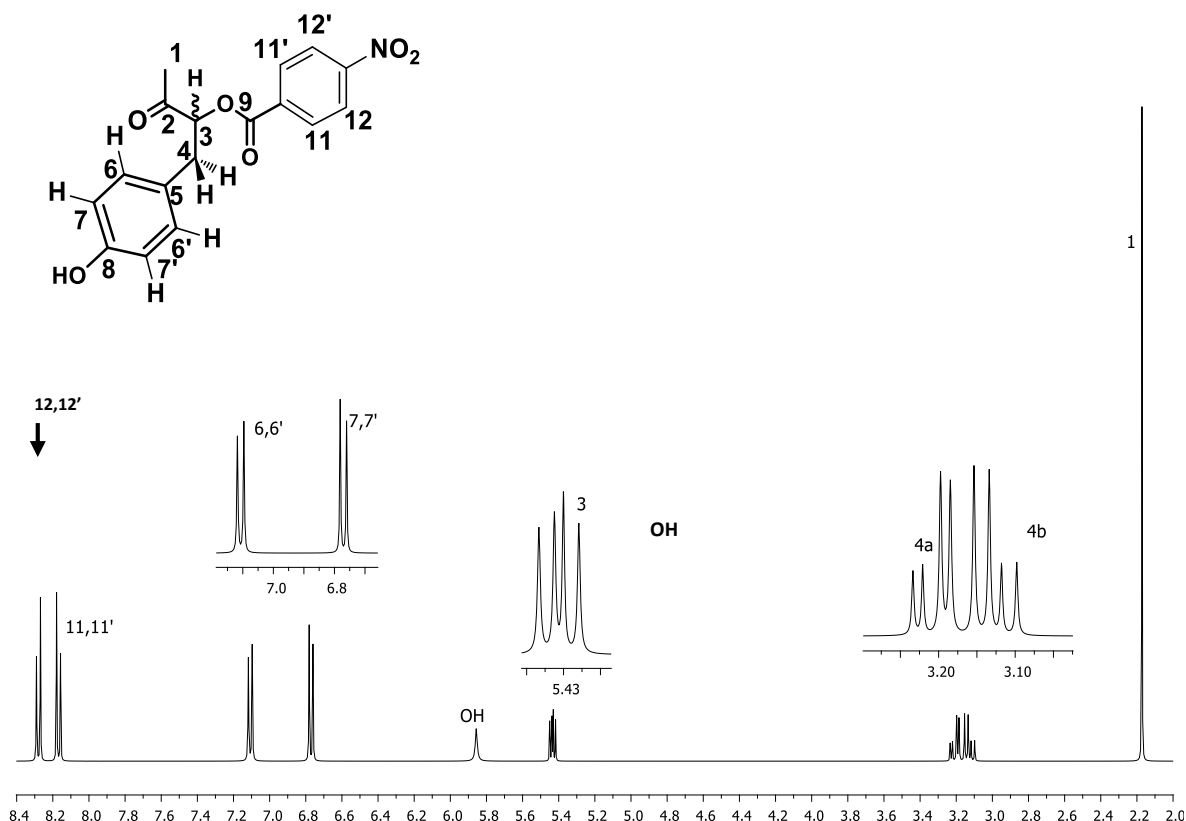


Figura 9. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) de **12**.

El experimento COSY (Figura 10) se observó una correlación entre los hidrógenos metilénicos a 3.13 ppm y 3.21 ppm, asignándolas como H-4's. De igual manera se mostró una correlación entre el H-3 y los H-4 (a, b), asignando para el hidrógeno metínico (H-3), como una señal doble de dobles ($J = 8.0, 5.1$ Hz) que

integra para un hidrógeno a 5.43 ppm. Por otra parte se observan las conectividades entre los H-6, 6' con el H 7, 7' y H-11, 11' con H-12, 12'.

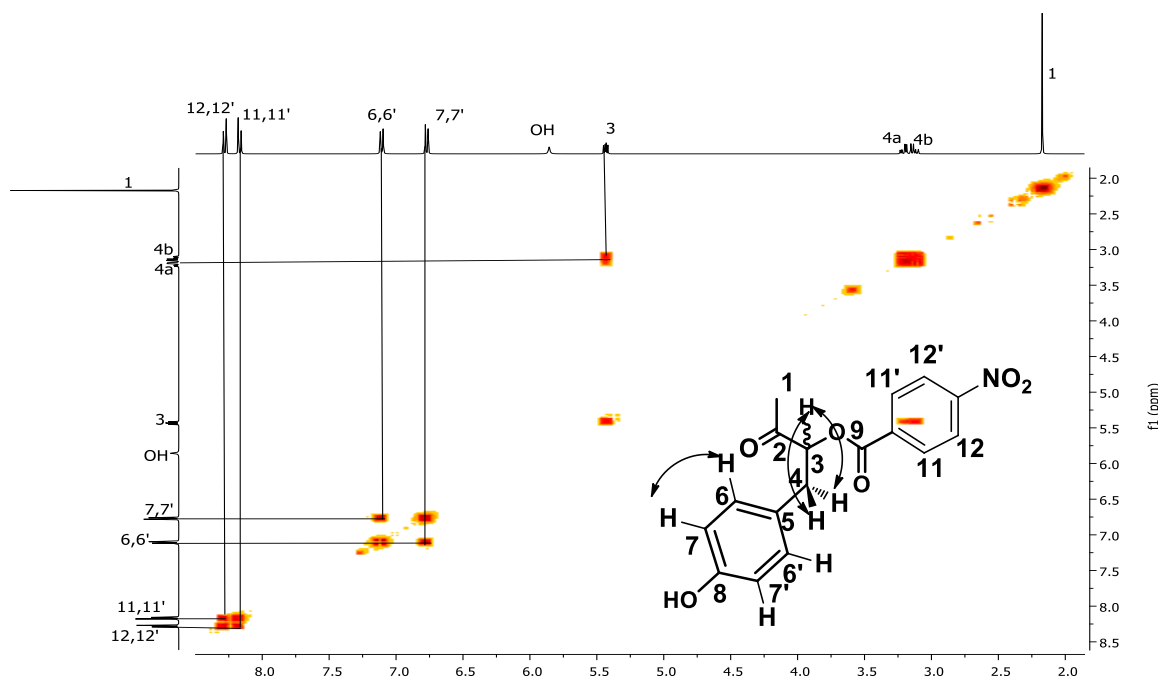


Figura 10. Espectro COSY de **12**.

Para complementar la asignación se empleó el experimento NOESY (Figura 11) donde se observó una correlación entre los hidrógenos a 3.13 ppm y 6.77 ppm, se asignó al primero como H-4b comprendida por una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.4, 8.0$ Hz); la segunda se asignó como H-6, 6', está es una señal doble que integra para dos hidrógenos ($J_{orto} = 8.5$ Hz) correlacionando a una distancia de 3.68 Å.

De igual manera se observó un efecto NOE entre la del H-6, 6' con el H-4a estando a una distancia de 2.47 Å, por lo tanto a la señal a 3.21 ppm se asignó como H-4a como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.4, 5.1$ Hz). También se observó una correlación entre el hidrógeno metínico (H-3) y los hidrógenos metilénicos (H-4a y H-4b), estando a una distancia de 2.54 y 3.05 Å. Una correlación de suma importancia es la observada entre el protón metínico (H-3) con la señal simple del metilo del acilo (H-1) a una distancia de 3.0 Å.

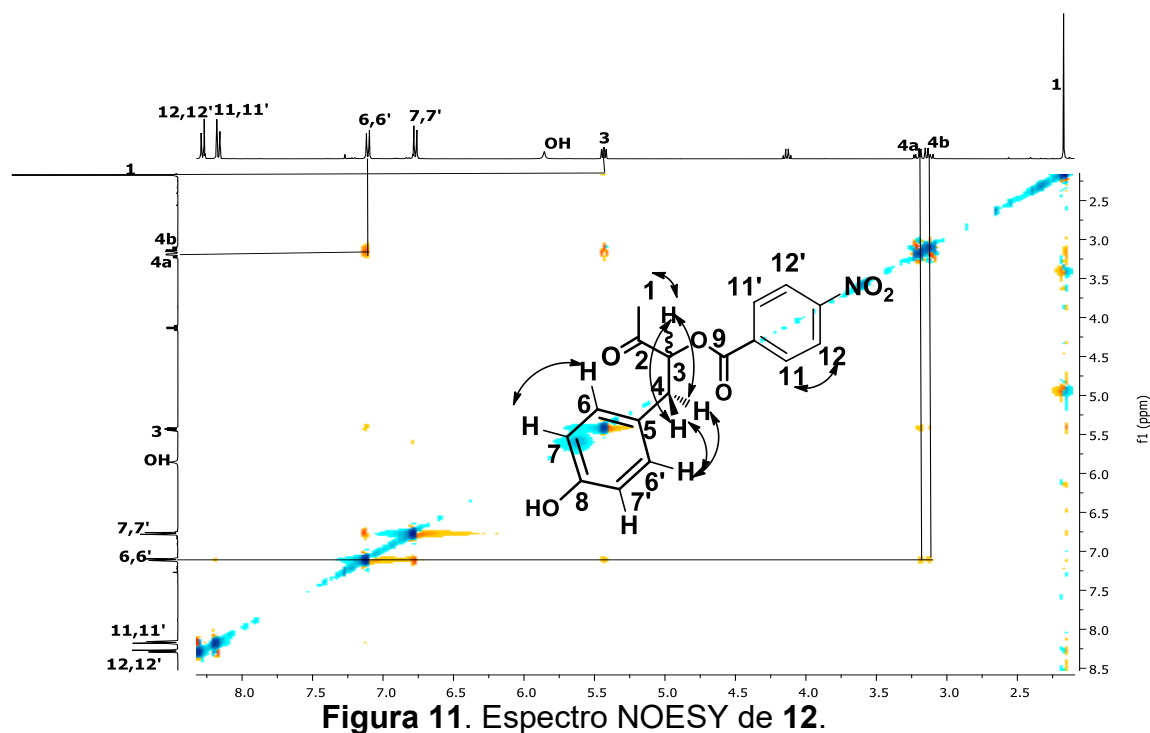


Figura 11. Espectro NOESY de 12.

En este mismo experimento se logró observar un efecto NOE entre las señales que conforman el anillo aromático, la señal asignada a los H-6,6' la cual correlaciona con los H-7, 7' a 7.12 ppm como una señal doble ($J = 8.5$ Hz) que integra para dos hidrógenos, esto debido a que la molécula es simétrica; dichos protones estando a una distancia 2.46 Å. Por último tenemos la correlación de los H-11 y H-12, asignado a la primera a 8.17 ppm como una señal doble ($J_{orto} = 8.9$ Hz) que integra para dos hidrógenos. La segunda como una señal doble ($J_{orto} = 8.9$ Hz) a 8.29 ppm con una integral de dos hidrógenos, estando a una distancia de 2.51 Å respectivamente.

Para confirmar que la asignación fuera correcta se comparó con el espectro HETCOR (Figura 12), Para lo cual fue necesaria la asignación del espectro de RMN- ^{13}C . Observando una señal a 27.0 ppm asignándola como carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro (Figura 13), de la misma manera la señal a 35.9 ppm corresponde al C-4 metilénico. En 80.3 ppm se encuentra las señales del C-3 metínico. En cuanto a las señales de los carbonos del anillo aromático del fenol se observó a 115.6 ppm a la señal correspondiente al C-7, 7', en 130.4 ppm la

señal se asignó al C-6, 6. En cuanto a los demás carbonos del arilo, la señal en 123.6 ppm se asignó al C-12, 12', y la señal a 130.8 ppm se encuentra al C-11, 11'.

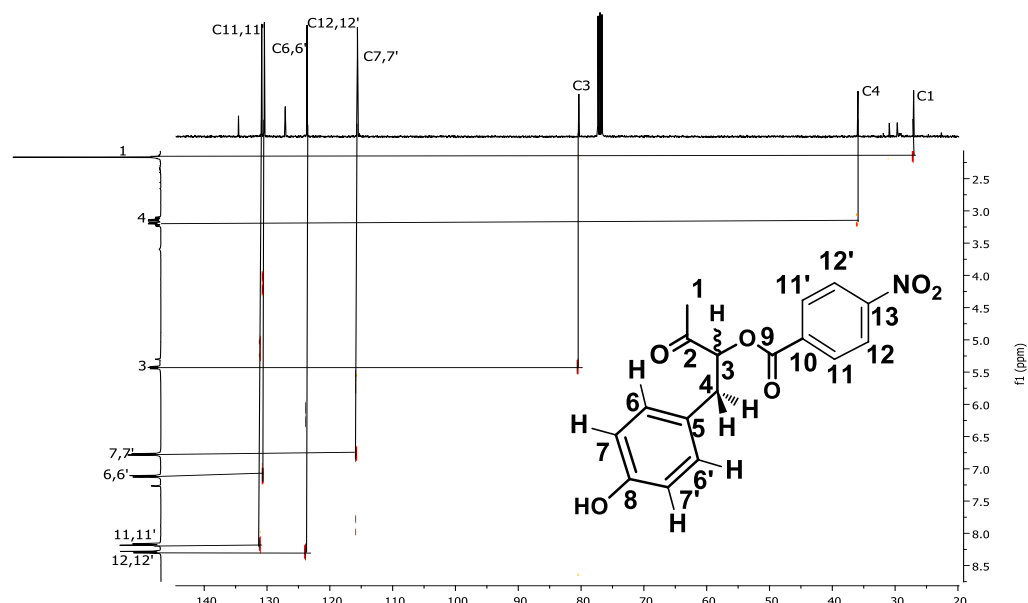


Figura 12. Espectro HETCOR (400 MHz) de **12**.

Para los carbonos cuaternarios se asignaron de acuerdo a los desplazamientos reportados por la literatura, de esta manera el C-5 corresponde a 127.1 ppm, al C-8 le correspondió a 134.5 ppm, al C-10 corresponde a 150.7 ppm, a 154.9 ppm correspondió el C-13. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 164.1 ppm se asignó el C-9 y por último al C-2 se asignó en 204.5 ppm.

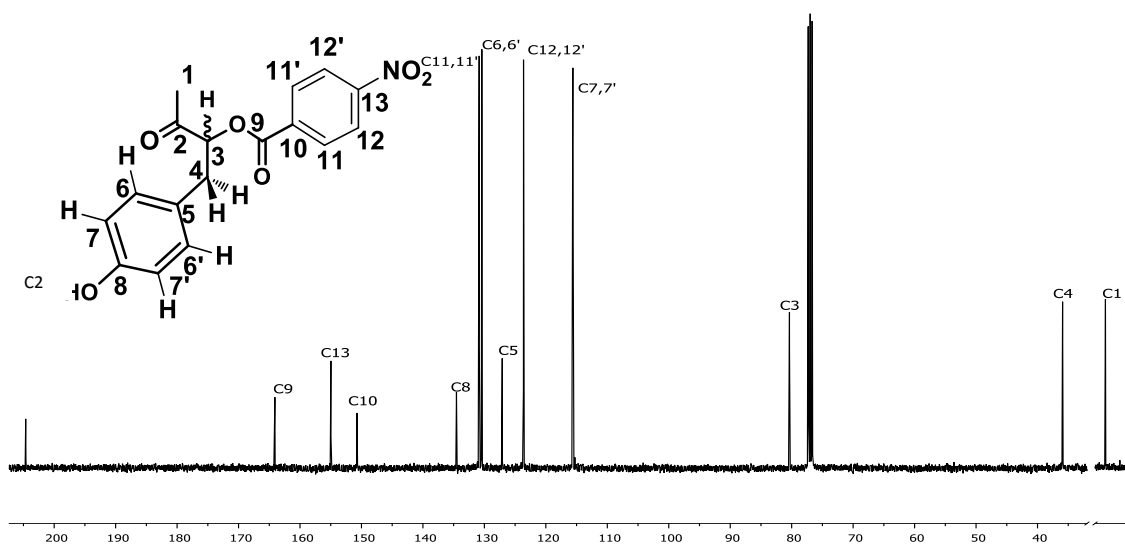


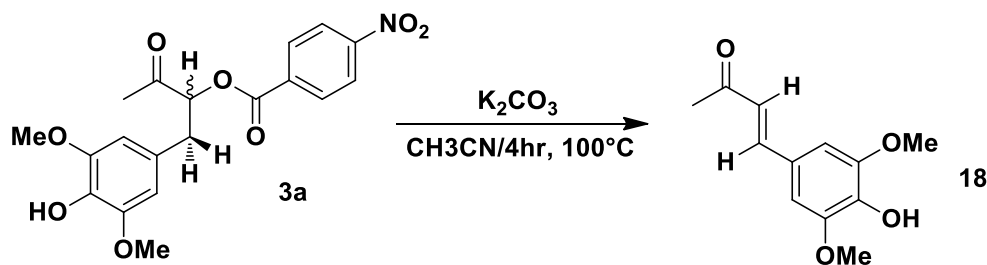
Figura 13. Espectro RMN-¹³C (100 MHz) de **12**.

6.3 Eliminación de grupo *p*- Nitrobenzoiloxi (PNB).

Las reacciones de eliminación biomoleculares (E_2) son uno de los métodos más prácticos para la formación de dobles enlaces carbono-carbono, lo cual implica que el hidrógeno β es removido por una base (de carácter fuerte y voluminosas), y el grupo saliente están opuestos entre sí (antiperiplanares) (Juaristi, 2010). En este presente trabajo se reportan los ensayos realizados para la eliminación del OPNB de los precursores de monolignoles **3a**, **7** y **11** empleando diferentes bases, con diferentes condiciones de reacción.

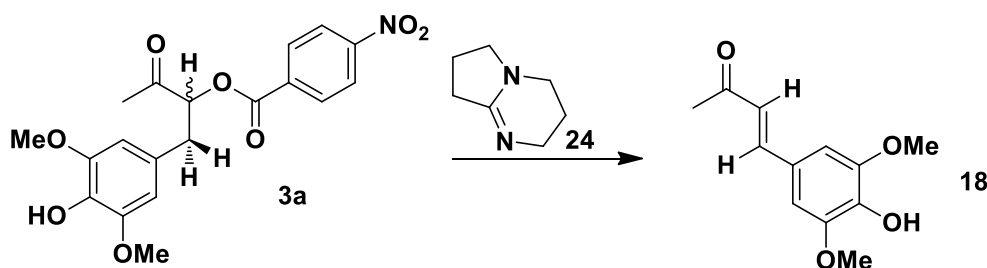
6.3.1 Reacción de eliminación de precursor de sinapol (**3a**).

Se comenzaron las reacciones E_2 empleando la base K_2CO_3 (Esquema 48) a $100^\circ C$ por 4 horas a reflujo, obteniéndose una mezcla compleja en el crudo de reacción, por lo cual se optó por cambiar las condiciones de reacción, teniendo que en 2008 (Quiroz, 2008) reporta la eliminación de dicho grupo al emplear la base 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) (**24**).



Esquema 48. Reacción de E_2 con K_2CO_3 en **3a**.

Se realizó la reacción de eliminación de **3a** utilizando DBN como base. (Esquema 49; Tabla 10).



Esquema 49. Reacción de E_2 empleando **24** en **3a**.

Tabla 10. Ensayos para eliminación de grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **3a**.

ENSAYO	3a (eq)	24 (eq)	DISOLVENTE (Anhidro)	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	1	2	THF	T.A.	2	RMP
2	1	2	THF	T.A.	5	RMP
3	1	3	THF	T.A.	15	Descomposición
4	1	2	MeCN	70	2	Descomposición
5	1	2	MeCN	T.A.	5	Descomposición
6	1	3	THF	0	12	Descomposición

RMP: Recuperación de materia prima

Al realizar la reacción con 1 equivalente (eq) de **3a** y con 2 eq de **24** se observa en el espectro de crudo de reacción de RMN-¹H (Figura 14-A) desaparecieron las señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos y metínico de nuestro sistema de señales, y se representó una señal doble a 6.4 ppm, por lo cual se decidió llevar a columna cromatográfica. Se utilizó como soporte gel de sílice y empleando como eluyente mezcla de hexano-acetato de etilo (7.3), de las fracciones obtenidas se observaron 2 señales dobles en el espectro de RMN-¹H (figura 14-B) con constantes de acoplamiento diferentes encenrándose una en 7.37 ppm con una $J = 4.8$ Hz y la segunda en 6.41 ppm con una $J = 7.7$ Hz; siendo una característica esperada que las señales dobles de los protones vinílicos sean iguales, por lo cual se aumentaron los equivalentes de **24**, apreciándose en el espectro de RMN-¹H (Figura 14-C) descomposición de materia prima.

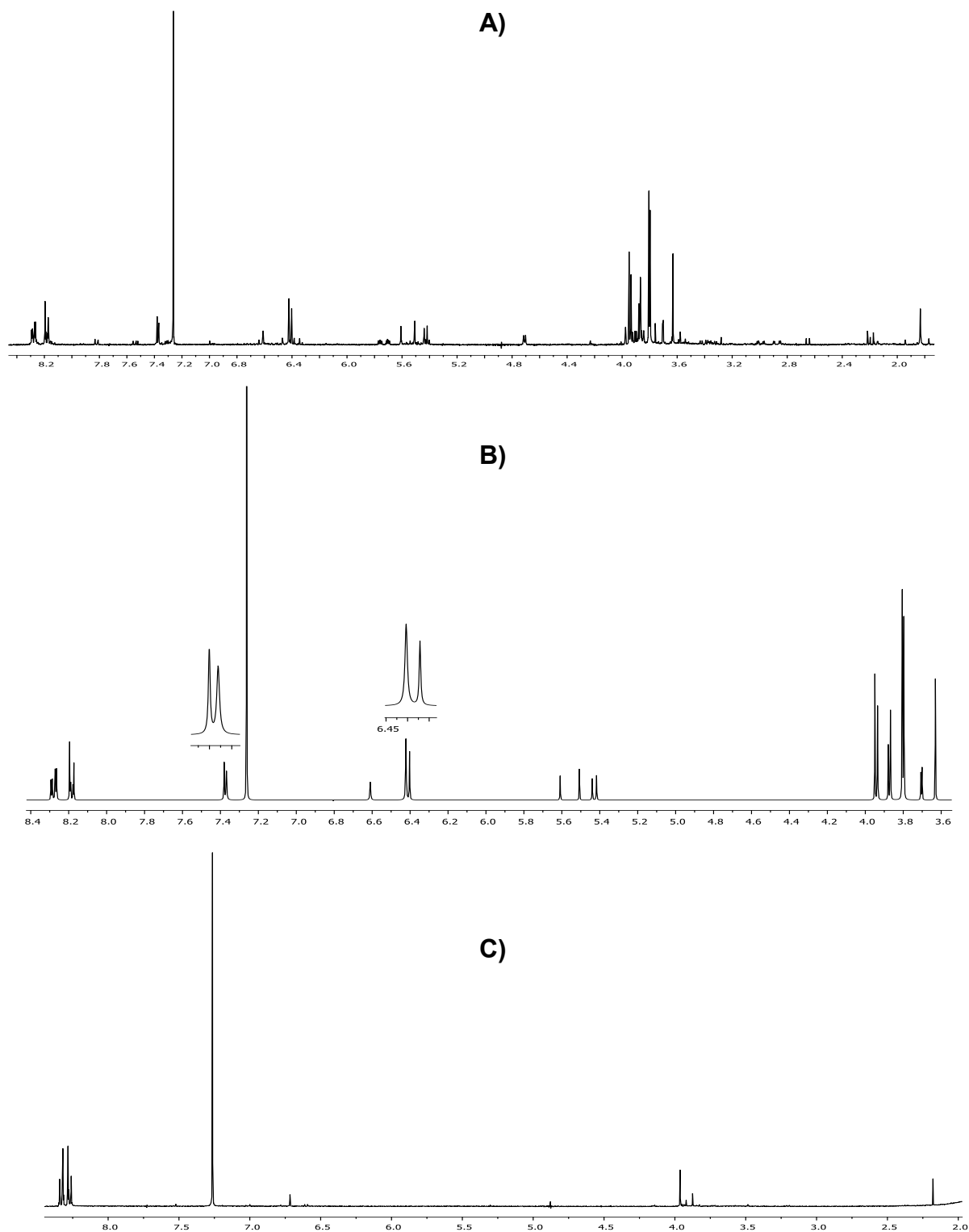


Figura 14. Espectros de RMN- ^1H (400 MHz): A) Crudo de la reacción de eliminación de **3a** con la base DBN; B) Fracción purificada de crudo de reacción; C) Descomposición de **3a** en crudo de reacción.

Por lo cual se modificaron las condiciones de reacción; a temperatura altas, bajas y ambiente; disolvente, tiempo de reacción, equivalentes de base. Sin embargo no se obtuvo el producto deseado.

Teniendo resultados pocos favorables con las bases, se realizó una búsqueda bibliográfica (**Munshi, 2014**) donde se reportan un listado de diferentes bases por lo cual se optó nuevamente modificar las condiciones de reacción, empleando bases como trietilamina (TEA) y metóxido de sodio (MeONa).

En la tabla 11 se observan los ensayos realizados para **3a** empleando las diferentes bases, se empezó realizando la reacción con 1 equivalente de **3a** por 1 equivalente de base, se variaron las cantidades de equivalentes químicos de la base con respecto a **3a**, de igual manera también se modificaron las condiciones de reacción, sin embargo al observar los espectros de RMN de protón (Figura 15) no se muestra las señales correspondientes a la eliminación, en algunos casos se obtiene descomposición de **3a** o recuperación de la misma, por lo cual no se obtuvo el producto de eliminación deseado.

Tabla 11. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **3a**.

Ensayo	3a (eq)	Base (eq)	DISOLVENTE (Anhidro)	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	1	TEA(1)	THF	T.A	1	RMP
2	1	TEA(6)	THF	T.A	2	RMP
3	1	TEA(12)	THF	T.A	4	RMP
4	1	TEA(18)	-----	70	5	RMP
5	1	TEA/DBN (6/1)	-----	100	3	Descomposición
6	1	MeONa(1)	-----	T.A	30'	SR
7	1	MeONa(2)	-----	T.A	1	SR
8	1	MeONa(3)	-----	T.A	2	RMP
9	1	MeONa(6)	-----	T.A	3	Obtención de otro Producto

RMP: Recuperación de materia prima

SR: Sin reacción

En el ensayo 9 se obtuvo otro producto, en el Espectro de RMN de protón (Figura 16) muestra señales características de la materia prima, la única diferencia

significativa es la que se muestra en 5.55 ppm donde se observa una señal simple y no una señal doble de doble, lo cual sugiere que hubo un ensanchamiento de la señal, por otro lado se observa las señales correspondientes al metanol que son provenientes de la base.

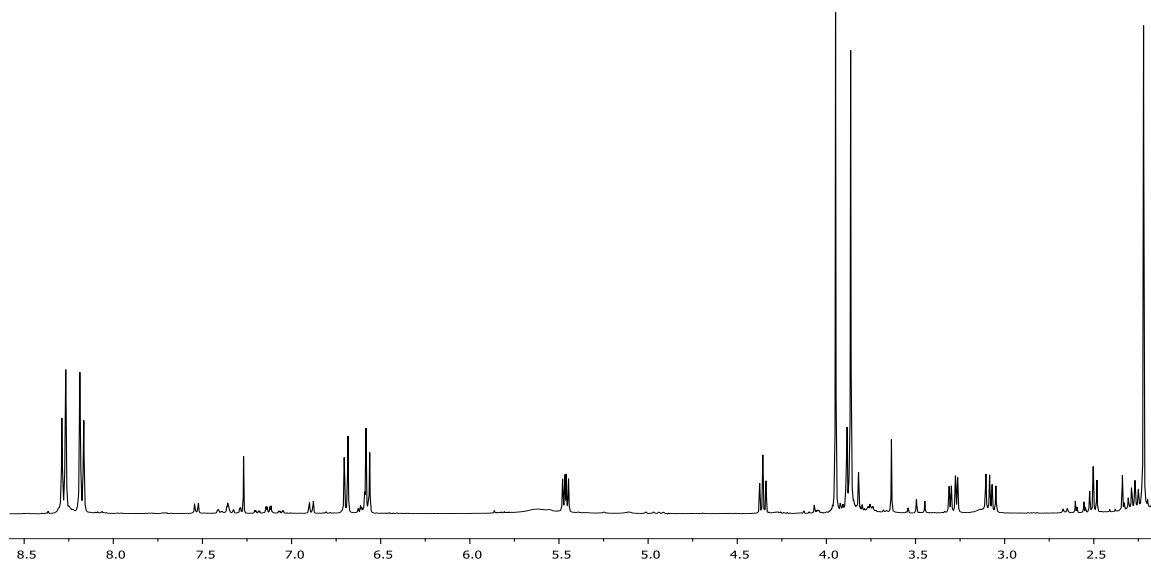


Figura 15. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) de crudo de reacción de eliminación.

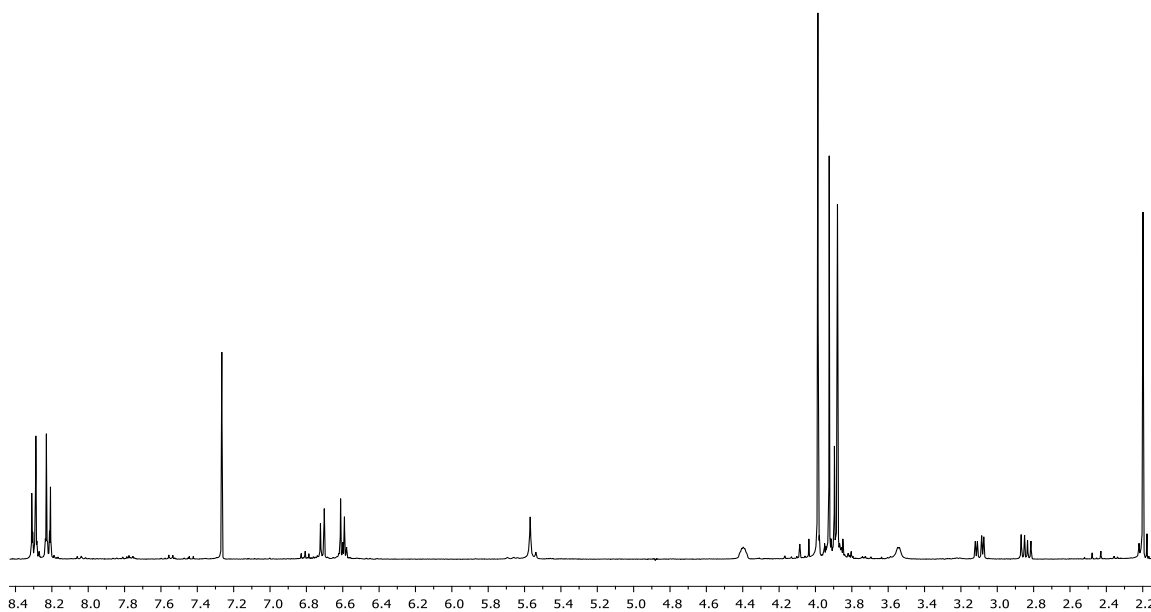
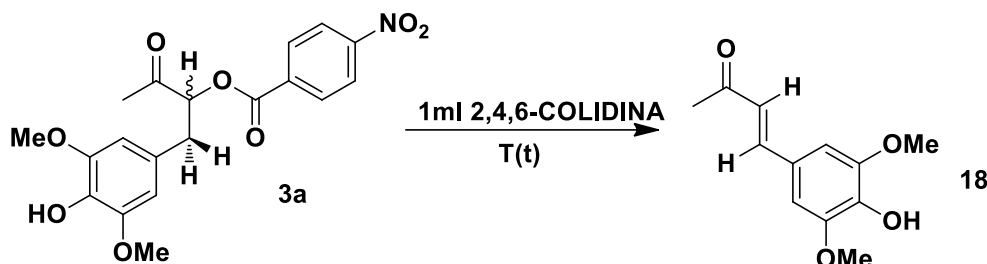


Figura 16. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) de crudo de reacción de eliminación con MeONa.

Debido a que no se obtuvo el producto de eliminación deseado de **3a**, se optó de nuevo por cambiar las condiciones de reacción, utilizando la base denominada 2,4,6-colidina en el cual se reporta la eliminación de dicho grupo (OPNB) de una manera eficiente (**Herrera, 2001**).

Siguiendo la nueva metodología nueva se realizaron varios ensayos (Esquema 50).



Esquema 50. Reacción de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **3a**.

Se escalaron las condiciones de reacción utilizando un 1ml de colidina como base respecto a 1 eq de materia prima, observando en el espectro de RMN de protón la aparición de unas pequeñas señales a 5.8- 6.1 ppm y gran cantidad de **3a**, por lo cual se variaron las condiciones de reacción (temperatura y tiempo) (Tabla 12), se analizaron dichos ensayos mediante el espectro de RMN de protón donde no se muestra las señales correspondientes a la eliminación, y en algunos casos se obtiene descomposición de **3a** o recuperación de materia prima, por lo cual no se obtuvo el producto de eliminación deseado.

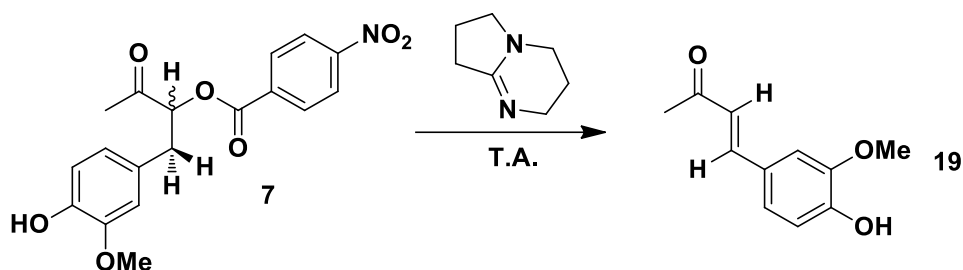
Tabla 12. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **3a** sin disolvente.

Ensayo	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	100	1	RMP
2	100	4	RMP
3	100	20	RMP
4	120	6	Descomposición
5	150	5	Descomposición
6	200	3	Descomposición

RMP: Recuperación de materia prima

6.3.2 Reacción de eliminación de precursor de coniferol (7).

De igual manera se comenzaron las reacciones E₂ en **3a** realizando el ensayo de **7** con la base **24**, empleando 1 equivalente **7** correspondiente con la base, en un tiempo de reacción de 2 h a temperatura ambiente observando descomposición en el crudo de reacción (Esquema 51).



Esquema 51. Reacción de E₂ empleando **24** en **7**.

Debido a que no se obtuvo el producto de eliminación se procedió a utilizar las mismas bases reportadas en el 2014 (**Munshi, 2014**) (tabla 13).

Tabla 13. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **7**.

Ensayo	7 (eq)	Base (eq)	DISOLVENTE (Anhidro)	t (h)	RESULTADO
1	1	TEA(1)	THF	1	RMP
2	1	TEA(3)	THF	4	RMP
3	1	TEA(6)	THF	6	RMP
4	1	MeONa(1)	-----	1	SR
5	1	MeONa(2)	-----	3	SR
6	1	MeONa(3)	-----	5	SR

RMP: Recuperación de materia prima

SR: Sin reacción

En la tabla 13 se observan los ensayos realizados para **7** utilizando como base la TEA y el MeONa, de igual manera se comenzó a realizar los ensayos como en **3a** variando las condiciones de reacción, sin embargo de igual manera al observar los espectros de RMN de protón no se muestra las señales correspondientes a la eliminación, en algunos casos se obtuvo descomposición de **7** o recuperación de la misma, por lo cual no se obtuvo el producto de eliminación deseado del precursor de Coniferol. Por lo cual se optó de nuevo por cambiar las

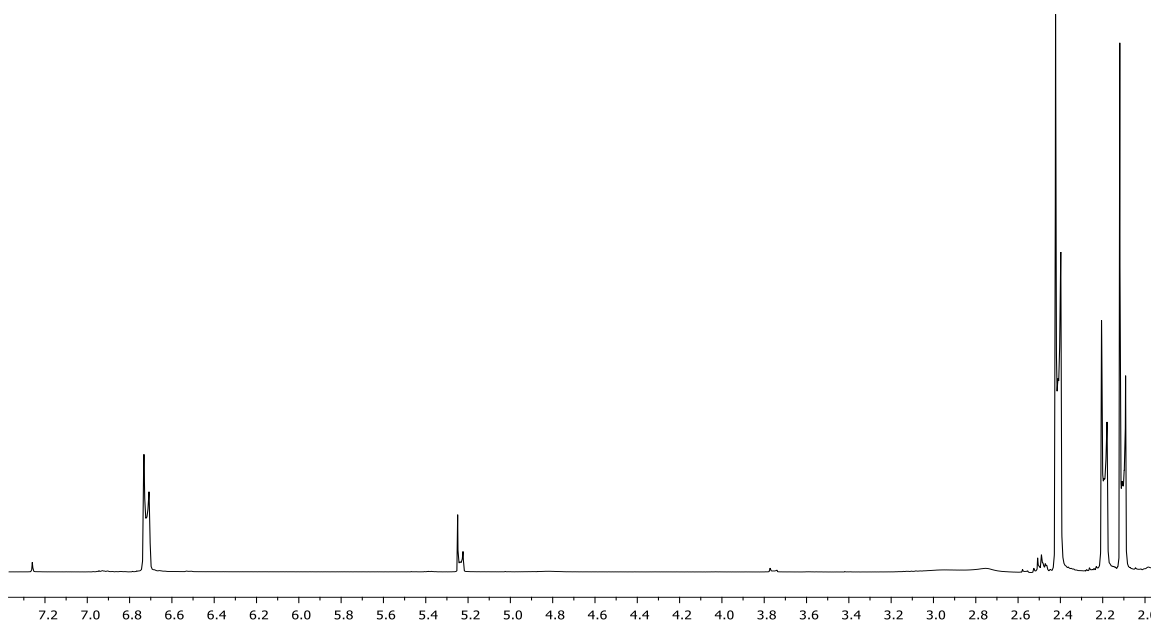
condiciones de reacción, utilizando la base reportada en 2001 (Herrera, 2001). De igual manera se realizaron varios ensayos (Tabla 14).

Tabla 14. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **7** sin disolvente.

Ensayo	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	100	1	RMP
2	100	6	RMP
3	120	2	Descomposición
4	150	4	Descomposición
5	200	6	Descomposición

RMP: Recuperación de materia prima

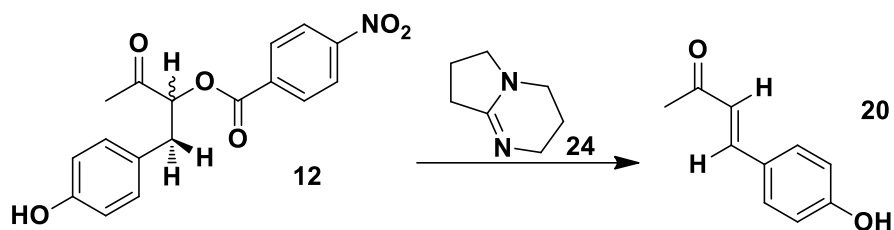
Se comenzaron las reacciones con 1 ml de base respecto a **7**, posteriormente se modificaron las condiciones de reacción y se analizaron dichos ensayos mediante RMN de protón (Figura 17) donde no se observó el producto deseado.



Esquema 17. Espectro de RMN-¹H (400 MHz) de crudo de reacción de eliminación empleando la base 2,4,6-colidina.

6.3.3 Reacción de eliminación de precursor de cumarol 12.

Las reacciones E₂ de **12** se empezaron realizando de igual manera que con **3a** y **7**. Se empezó el estudio empleando 1:2 equivalentes precursor correspondiente con la base **24**, en un tiempo de reacción de 2 h a temperatura ambiente observándose descomposición en el crudo de reacción (Esquema 52).



Esquema 52. Reacción de E₂ empleando **24** en **12**.

Debido a que no se obtuvo el producto de eliminación se procedió a utilizar las mismas bases reportadas en el 2014 (**Munshi, 2014**), donde de igual manera se modificaron los equivalentes químicos así como las condiciones de reacción. En la tabla 15 se observan los ensayos realizados para el precursor de Cumarol donde se observa que no se obtuvo el producto de eliminación deseado.

Tabla 15. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **12**.

Ensayo	12 (eq)	Base (eq)	DISOLVENTE (Anhidro)	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	1eq	TEA(1)	THF	T.A.	1	RMP
2	1eq	TEA(3)	THF	T.A.	4	RMP
3	1eq	TEA(6)	THF	T.A.	6	RMP
4	1eq	MeONa(1)	—	T.A.	1	SR
5	1eq	MeONa(2)	—	T.A.	3	SR
6	1eq	MeONa(4)	—	T.A.	5	SR

RMP: Recuperación de materia prima

SR: Sin reacción

Debido a que no se logró obtener el producto eliminado se optó de nuevo por cambiar las condiciones de reacción, utilizando la base reportada en 2001 (**Herrera,**

2001). De igual manera se realizaron varios ensayos (Tabla 16). Sin embargo no se observa el producto deseado.

Tabla 16. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **12** sin disolvente.

Ensayo	11	Base	T (°C)	T (h)	RESULTADO
1	1eq	1ml	100.	1	RMP
2	1eq	1ml	120.	4	MP y descomposición
3	1eq	1ml	150	2	Descomposición
4	1eq	1ml	200	3	Descomposición

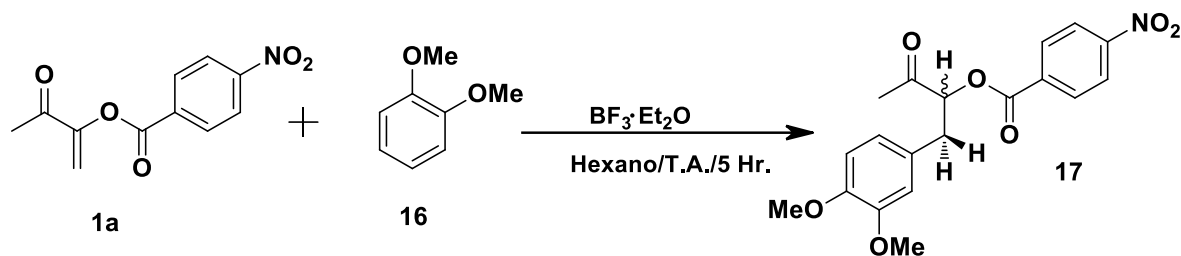
RMP: Recuperación de materia prima

MP: Materia prima

En base a los resultados obtenidos de la reacción de E₂ de **3a**, **7**, **12** se optó por obtener un análogo del coniferol (**17**) con la finalidad de evaluar la reactividad frente a este tipo de reacción, cuando el grupo hidroxilo está protegido en el anillo aromático.

6.4 Síntesis de 3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(3,4-dimetoxifenil)-butan-2-ona (17).

Se realizó la reacción de S_EAr entre 1,2-dimetoxibenceno (**16**) con la olefina **1a** obteniéndose un análogo del precursor de Coniferol. Se empleó como disolvente el hexano y catalizador BF₃·Et₂O bajo agitación magnética por 5 horas de reacción a temperatura ambiente (Esquema 53) obteniéndose un único producto (80%).



Esquema 53. Reacción de S_EAr entre olefina **1a** y **16**.

Se purificó por medio de columna cromatográfica usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Por medio del espectro de RMN-¹H a 400 MHz (Figura 18), se asignó en 2.17 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.

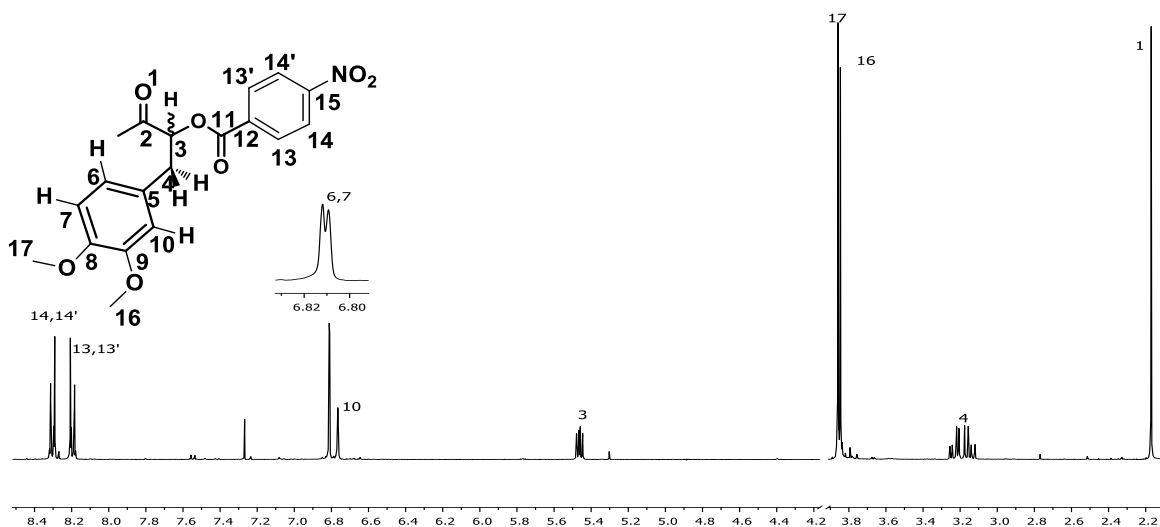


Figura 18. Espectro de RMN-¹H de **17**.

El COSY (Figura 19) nos mostró una correlación entre los hidrógenos metilénicos a 3.15 ppm y 3.23 ppm, se asignó como los protones H-4, De igual manera se mostró una correlación entre el H-3 y los H-4a y H-4b, se asignó para el hidrógeno metínico (H-3), como una señal doble de dobles ($J = 8.0, 5.1$ Hz) que integra para un hidrógeno a 5.46 ppm.

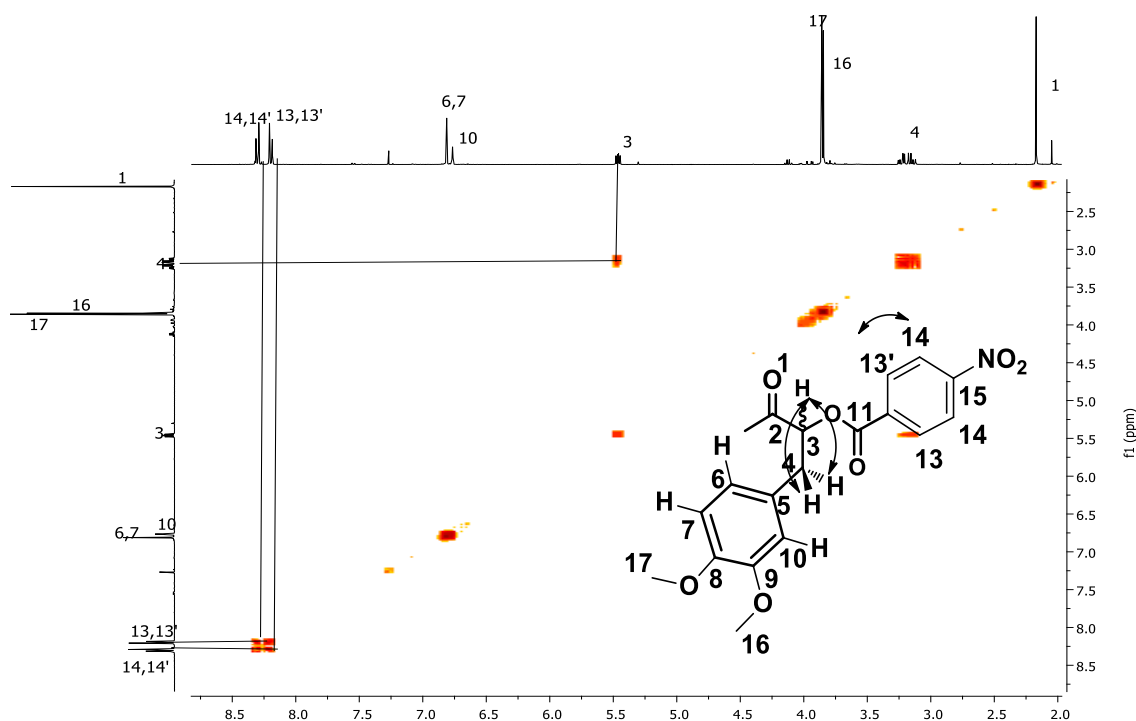


Figura 19. Espectro COSY de 17.

Para complementar la asignación se empleó el experimento NOESY (Figura 20) donde se observó una correlación entre los hidrógenos de 3.15 ppm y 5.46 ppm, se asignó al primero como H-4b comprendida por una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.4, 8.0$ Hz), de igual manera se logró observar un efecto NOE entre la del H-3 con el H-4a, por lo tanto a la segunda señal se asignó a 3.23 ppm como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 14.4, 5.1$ Hz). También se observó una correlación entre el hidrógeno metínico (H-3) y los hidrógenos metilénicos (H-4).

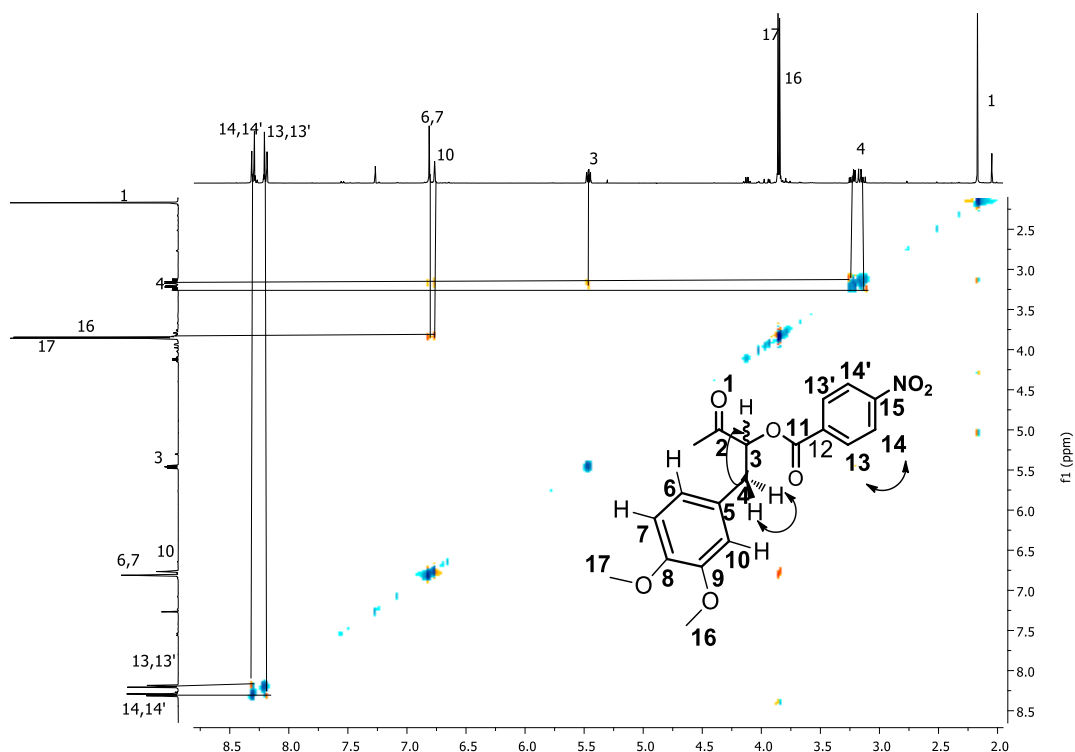


Figura 20. Espectro NOESY de **17**.

En este mismo experimento se logró observar un efecto NOE entre las señales que conforman el anillo aromático, la señal a 6.81 ppm correspondió a los H-6, 7 la cual es una señal doble que integra para dos hidrógenos, la cual correlacionó con los H-16 y H-17 de los metoxilos, se asignó a la primera como una señal simple que integra para tres hidrógenos a 3.85 ppm y a la segunda a 3.86 ppm como una señal simple que integra para tres hidrógenos. Se aprecia que existe una correlación entre el hidrógeno asignado como H-16 con una señal simple a 6.77 ppm que integra para un hidrógeno asignándola como H-10. Por último tenemos la correlación de los H-13 y H-14, que se asignó a la primera a 8.20 ppm como una señal doble ($J_{orto} = 9.0$ Hz) que integró para dos hidrógenos. La segunda como una señal doble ($J_{orto} = 9.0$ Hz) a 8.30 ppm con una integral de dos hidrógenos.

Para la asignación correcta de los carbonos se comparó con el espectro HETCOR (Figura 21), para lo cual fue necesaria la asignación del espectro de RMN- ^{13}C . Observando una señal a 27.4 ppm se asignó como carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro (Figura 22), de la misma manera la señal a

36.6 ppm correspondió al C-4 metilénico. En 80.8 ppm se encuentra las señales del C-3 metínico. En cuanto a las señales de los carbonos del anillo aromático se observó a 111.2 ppm la señal correspondió al C-6, en 112.6 ppm la señal se asignó a C-10 y en 121.4 ppm al C-7. En cuanto a los demás carbonos del arilo, la señal en 123.7 ppm se asignó al C-14,14', y la señal a 130.9 ppm se encuentra al C-13, 13'.

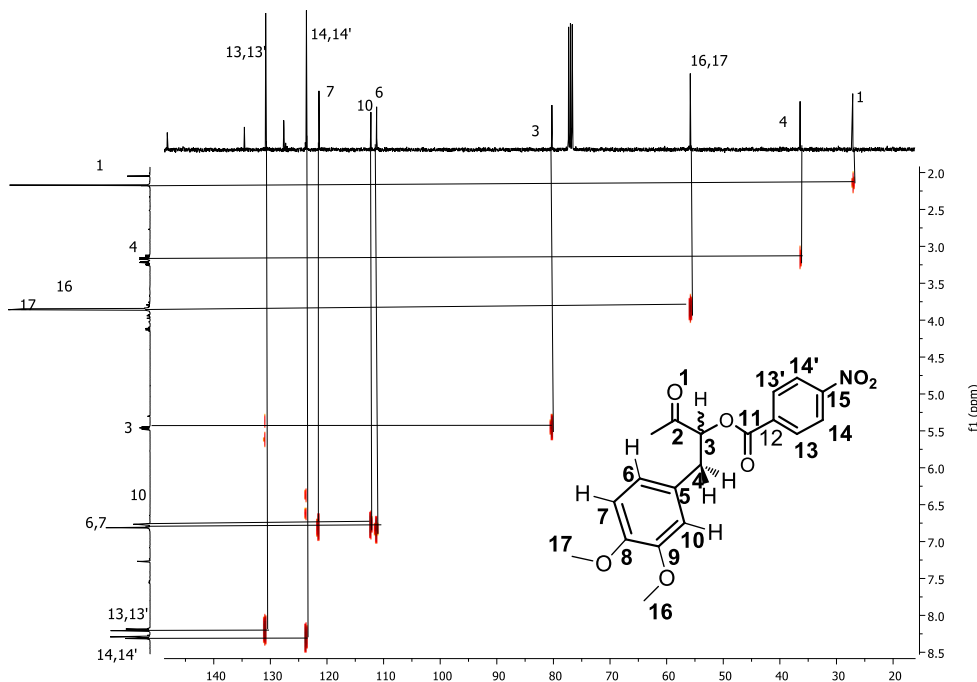


Figura 21. Espectro HETCOR de 17.

Para los carbonos (Figura 22) 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 128.0 ppm, al C-12 le corresponde a 148.8 ppm, al C-15 corresponde a 151.1 ppm. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 164.0 ppm se asignó el C-11 y por último al C-2 se asignó en 204.6 ppm.

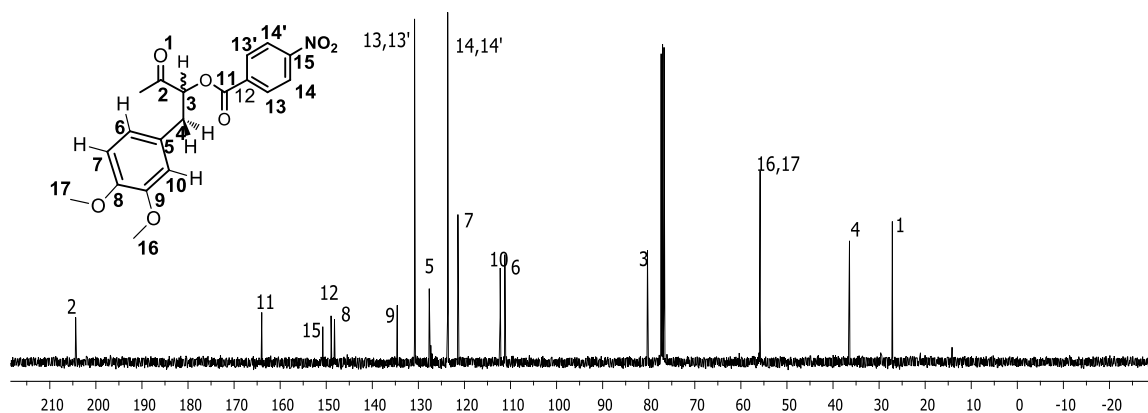


Figura 22. Espectro RMN- ^{13}C de 17.

Para confirmar la asignación se realizó una irradiación de protones del anillo aromático (H-6 y H-7) se observó la modificación de la intensidad de la señal del protón H-10. Esto se apreció más claramente en el figura 23 donde se hace un comparativo entre el espectro irradiado contra el espectro no irradiado. Las demás señales no se ven afectadas debido a que no están correlacionadas.

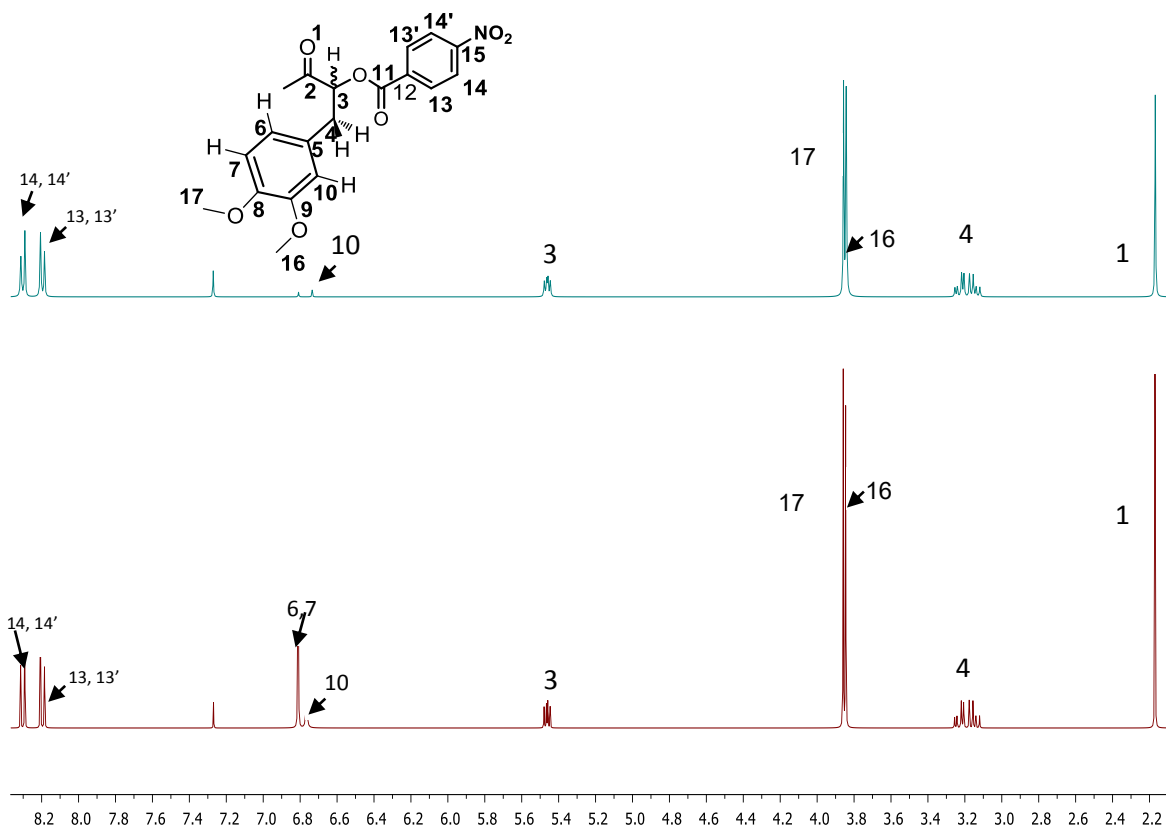
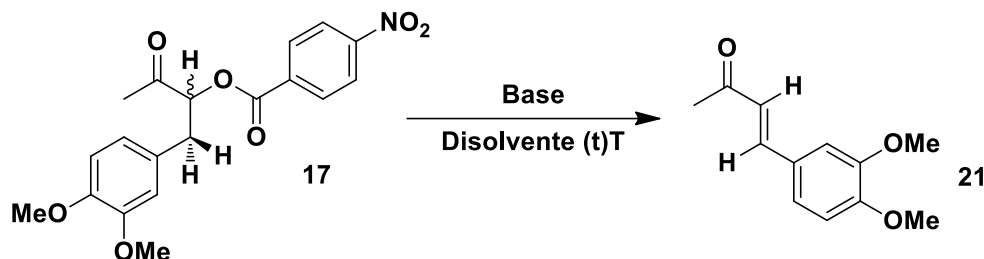


Figura 23. Comparativo de espectros irradiado (parte superior) contra el espectro no irradiado (parte inferior).

6.4.1 Reacción de eliminación de análogo del precursor de coniferol (17).

Una vez sintetizado el análogo del coniferol (17) se procedió a evaluar la reactividad frente a las reacciones de E₂ (Esquema 54), cuando el grupo hidroxilo está protegido en el anillo aromático.



Esquema 54. Reacción de E₂ de 17.

Se empezaron realizando ensayos de igual manera que con 3a, 7 y 12 empleando las mismas bases. Donde de igual manera se modificaron los equivalentes químicos así como las condiciones de reacción. En la tabla 17 se observan los ensayos realizados donde se aprecia que no se obtuvo el producto de eliminación deseado.

Tabla 17. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de 17.

Ensayo	17 (eq)	Base (eq)	DISOLVENTE (Anhidro)	T (°C)	t (h)	RESULTADO
1	1	TEA(1)	THF	T.A.	1	RMP
2	1	TEA(3)	THF	T.A.	4	RMP
3	1	TEA(6)	THF	T.A.	6	RMP
4	1	MeONa(1)	-----	T.A.	1	SR
5	1	MeONa(2)	-----	T.A.	3	SR
6	1	MeONa(3)	-----	T.A.	5	SR

RMP: Recuperación de materia prima

SR. Sin reacción

Debido a que no se obtuvo el producto de eliminación deseado de los tres precursores de monolignoles, se optó de por cambiar de nuevo las condiciones de reacción, utilizando la base reportada en 20001 (**Herrera, 2001**).

Se comenzaron los ensayos (tabla 18) como en **3a**, **7** y **12** donde de igual manera se modificaron las condiciones de temperatura y tiempo, en ausencia de disolvente; se analizaron dichos ensayos mediante RMN de protón donde no se observó el producto deseado.

Tabla 18. Ensayos de eliminación del grupo *p*-nitrobenzoiloxi de **17** sin disolventes.

Ensayo	13	Base	T (°C)	T (h)	RESULTADO
1	1eq	1ml	100	1	RMP
2	1eq	1ml	120	4	RMP
3	1eq	1ml	150	6	RMP
4	1eq	1ml	200	3	Descomposición
4	1eq	1ml	250	2	Descomposición

RMP: Recuperación de materia prima

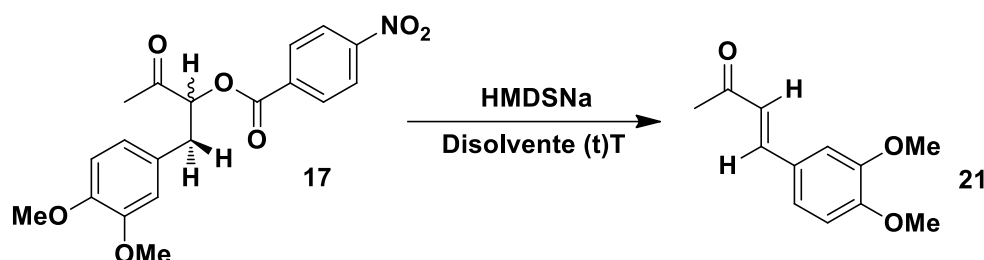
Cabe destacar que las condiciones de reacción empleadas al utilizar 2,4-6-colidina como base para **3a**, **7**, **12** y **17**, fueron realizadas en tubo de presión.

Queda de manifiesto que el grupo hidroxilo protegido en el anillo aromático no interviene en la reactividad de la reacción de eliminación bimolecular.

Debido a que no se logró obtener el producto de eliminación de los precursores de monolignoles se realizó un cálculo de pKa de **17** que se presentara más adelante en la parte computacional para observar la acidez y ver la reactividad frente a las bases, consiguientemente se realizó un ensayo con la base Hexametildisilasuro de sodio con **13**.

6.4.2 Reacción de eliminación de **17** con hexametildisilasuro de sodio.

Una vez efectuadas las reacciones de eliminación con las bases planteadas y al obtener un resultado poco favorable, se procedió a realizar un cálculo de pKa de **17** que más adelante será presentada en la parte computacional, teniendo estos cálculos se decidió realizar ensayos con la base hexametildisilasuro de sodio (Esquema 55) para observar el orden de reactividad con respecto al pKa.



Esquema 55. Reacción de E₂ de **17**.

Se empezaron realizando los ensayos con 1 eq de **17** con 1 eq de base empleando como disolvente THF anhidro en agitación magnética por un tiempo de 30 minutos a una hora de reacción a una temperatura de -20 °C, se analizó el crudo de reacción observando que solo se modifica la señal correspondiente al metilo y el demás conjunto de señales correspondiente al metíno y metileno no se modificaron así comprobando los resultados obtenidos en el cálculo de pKa que señalan que los hidrógenos más ácidos son los correspondientes al metilo de la cetona., posteriormente hidrógenos del metíno y por último los del metileno.

Posteriormente se realizó un ensayo con 3 eq de base por 1 eq de **17** utilizando el mismo disolvente de reacción, en agitación magnética por un tiempo de 30 minutos a temperatura de -20 °C, el crudo de reacción se analizó por RMN de protón (Figura 24) observando descomposición y señales características de **17**.

Por último se efectuó un ensayo a temperatura ambiente reaccionando 3 eq de base por 1 eq de **17** observando en el crudo de reacción recuperación de materia prima y obtención de nuevas señales correspondiente a otro producto (Figura 25), sin embargo no correspondieron al conjunto de señales del producto eliminado. Los

resultados obtenidos en estos ensayos correspondieron a la acidez calculada, ya que reacciono la base primeramente en el metilo de la cetona, posteriormente en el metino y por último en el metileno; sin embargo la base no logro reaccionar en el metileno aunque se emplearon 3 equivalente de base siendo estos los protones menos acidez comprobados tanto experimentalmente como computacionalmente.

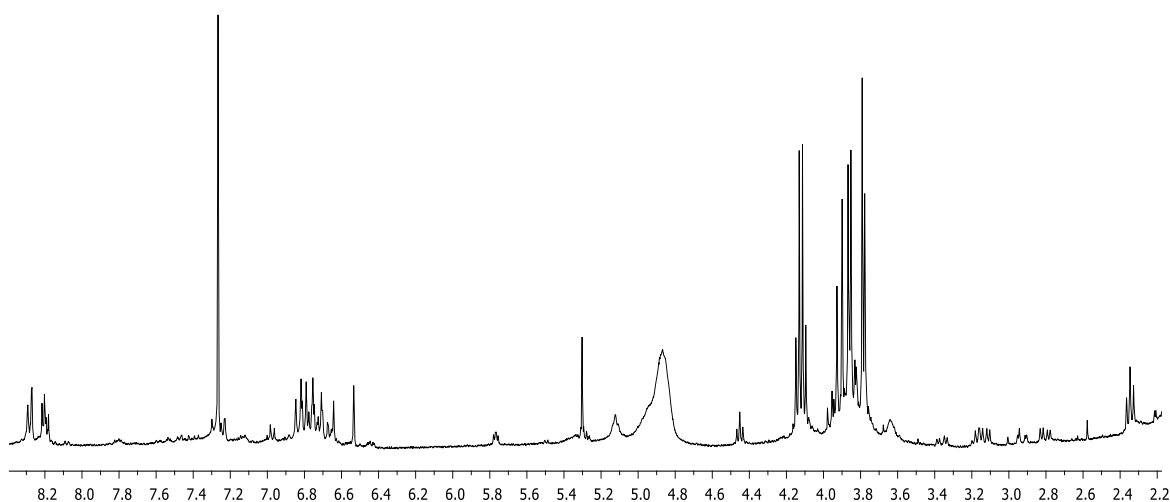


Figura 24. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) de crudo de reacción de eliminación empleando 1 equivalente de HMDSNa.

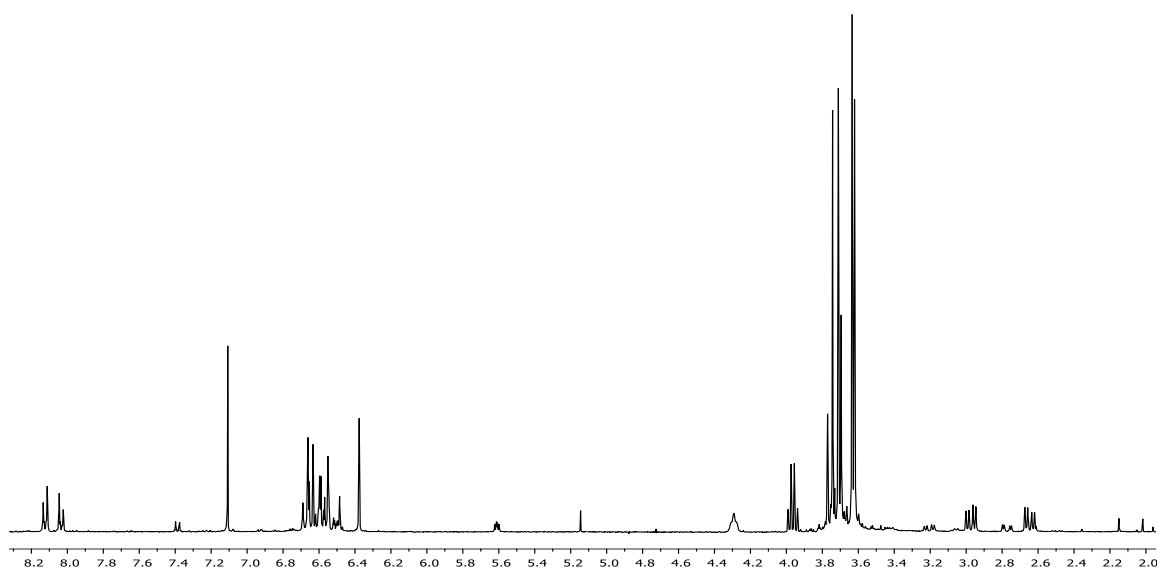
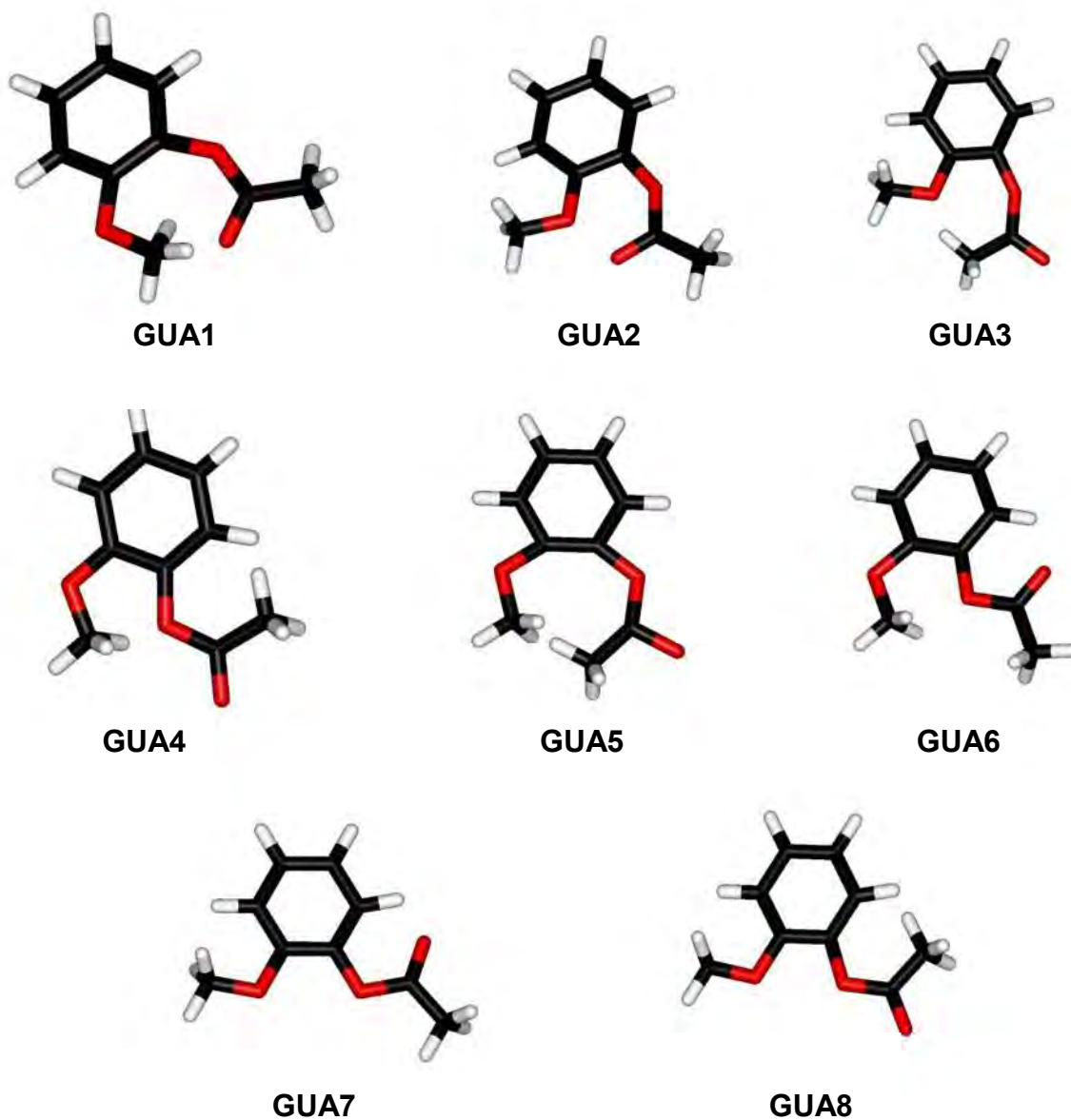


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H (400 MHz) de crudo de reacción de eliminación empleando 3 equivalentes de HMDSNa.

6.5 Análisis de selectividad por DFT

6.5.1 Selectividad teórica de **22**.

Se realizó el análisis de selectividad teórica de **22**, con ayuda de cálculos computacionales. Se logró determinar el índice nucleofílico del guaiacol acetilado (**22**) empleando el nivel de teoría de DFT con el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**. Para lo cual se realizó un análisis conformacional (Esquema 56) para determinar el de menor energía.



Esquema 56. Serie de confórmeros de **22**.

Los resultados que arrojaron las dos bases de cálculo se aprecian en la tabla 19, observando que varían de gran manera para determinar el conformero de mayor estabilidad relativa. El conformero GUA7 en las dos bases es el de menor energía, es decir el más estable.

Tabla 19. Valores de energías en hartrees de **22**.

Funcionales de la densidad (DFT)			
Conformeros	B3LYP STO-3G**	B3LYP 6-311G**	ΔE
GUA1	-567.2212	-574.6229	0.034
GUA2	-567.2504	-574.6430	0.014
GUA3	-567.2377	-574.6303	0.026
GUA4	-567.2399	-574.6375	0.019
GUA5	-567.1834	-574.6544	0.002
GUA6	-567.2578	-574.6511	0.006
GUA7	-567.2630	-574.6572	0.0
GUA8	-567.2454	-574.6410	0.016

A partir de los resultados obtenidos se modelo el complejo con el catalizador BF₃ en el Oxígeno del metóxilo, obteniendo la geometría **GUA7BF3** [Figura 26; (**25**)]:

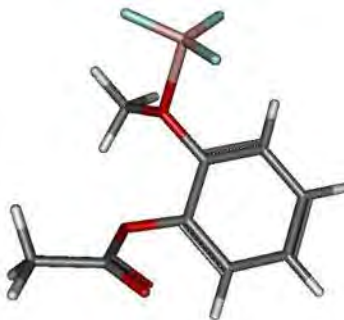


Figura 26. Geometría de **GUA7BF3**.

A partir de la geometría **GUA7BF3** se realizó el cálculo de las especies: anión, catión y neutro (Tabla 20) de **25** mediante DFT con una base de cálculo B3LYP/6-311G**.

Tabla 20. Valores de energías en hartrees de las especies de **25**.

Conformero	Neutro	Catión	Anión
GUA7BF3	-899.4586	-899.1176	-899.4349

Se calculó la función de Fukui (f^+ , f^- , tabla 21) con la fórmula 5 y 6, 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 21. Función de Fukui.

	F^+	F^-
C₂	0.0551	0.1114
C₁	0.1126	0.0677

Obtenidos los valores de Fukui para un ataque electrofílico (f^-) (tabla 21), se representa en la geometría de **25** el cubo de densidad de ρ^- (Figura 27), en donde se observa la reactividad del C₂ como única posición activada, concordando con el único producto experimentalmente obtenido.

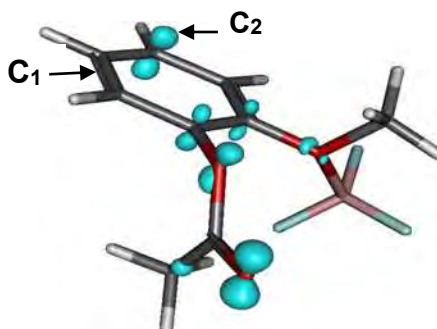


Figura 27. Isosuperficies de la función de Fukui $\rho(r)^-$ para **25**.

Posteriormente se calcularon las propiedades locales (Tabla 22) 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, obteniéndose las propiedades locales tanto del nucleófilo como del electrófilo donde se observa que el potencial químico y la afinidad electrónica hay una diferencia de 2 unidades, mientras que con los otros parámetros no hay diferencia significativa.

Tabla 22. Propiedades locales.

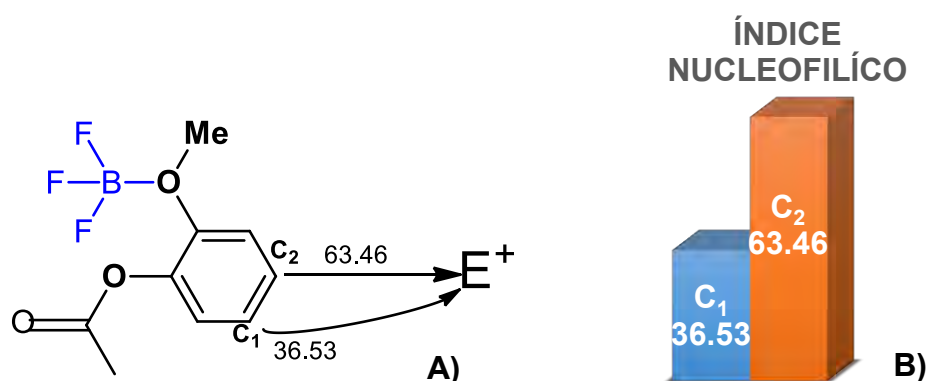
	<i>I</i>	<i>A</i>	η	<i>S</i>	μ
Nucleófilo	9.2774	-0.6427	4.960	2.4800	-4.317
Electrófilo	10.1868	2.0875	4.050	2.0248	-6.137

Otro dato importante que se calculó fueron los valores del potencial químico local del nucleófilo para C₂ y C₁ como se muestran en la tabla 23 donde se observó que el C₂ hay un potencial químico mayor lo cual indica que hay una susceptibilidad mayor de obtener el producto en esta posición que en el C₁.

Tabla 23. Potencial químico local.

	μ Local
C₂	-0.4812
C₁	-0.2926

Con los parámetros antes calculados se utilizó la expresión que propuso Hince (fórmula 8) para determinar el índice nucleofílico. Se determinó observando que el C₂ es más nucleofílico que el C₁ (Esquema 57), esto apreciándose de una manera más clara en el gráfico 1.



Esquema 57. A) Porcentaje del ataque de C₂ y C₁ al E⁺; B) Gráfico 1: Comparativo porcentual del índice de nucleofilicidad (ω^-) de C₂ y C₁ en **25**.

Algo importante en recalcar son que las propiedades locales de nuestro E⁺ (Olefina cd **1a**) fueron obtenidas, acomplejando el catalizador BF₃*Et₂O al grupo carbonilo del acilo, reportado en 2013 (**Bouacha, 2013**) (Figura 28).

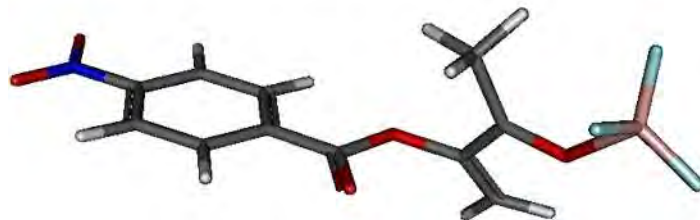


Figura 28. Olefina cd **1a** más estable acomplejada a BF_3 .

Un dato significativo fue el uso de diferentes disolventes (Hexano, THF, MeCN) en las reacciones, así como los rendimientos favorecidos en el caso del disolvente Hexano, por lo cual se decidió realizar un análisis empleando disolventes con la olefina cd **1a** en presencia y ausencia del catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, para observar la influencia que tienen dichos disolventes. Se analizaron mediante la teoría DFT con el funcional B3LYP con el conjunto de funciones de base 6-311G**, obteniendo los resultados mostrados en la tabla 24.

Tabla 24. Calculo con diferentes disolventes.

OLEFINA/DISOLVENTES	E_{HARTRESS}	ΔE
OLE MeCN	-855.3770	0.0
OLE THF	-855.3748	0.002
OLE HEX	-855.3693	0.007
OLE S/SOLV.	-855.3640	0.013
OLE CIS BF_3 S/SOLV.	-1179.9331	0.019
OLECIS BF_3 MeCN	-1179.9529	0.0
OLECIS BF_3 THF	-1179.9495	0.003
OLECIS BF_3 HEX	-1179.9411	0.011

Se puede apreciar que en el cálculo del disolvente hexano se ve menos estable ya que no se solvata la reacción siendo una reacción bifásica y por lo tanto se realiza con mayor facilidad la reacción, En comparación con THF y MeCN se observa mayor estabilidad en el sistema ya que hay solvatación de la mezcla de reacción por lo cual se obtiene en menores rendimientos.

6.5.1.1 Selectividad teórica de **25** por influencia de disolventes.

Como se describió anteriormente el análisis de selectividad del guaiacol acetilado utilizando la teoría de DFT con el híbrido B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**, en el cual se construyeron 8 conformeros de los cuales se obtuvo el más estable denominado como GUA7BF3 (Figura 29).

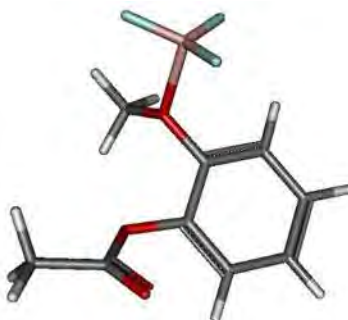


Figura 29. Geometría de **GUA7BF3**.

A partir de este conformero se determinó el índice nucleofílico de **25**, en el cual se observó que el C₂ es más nucleofílico que el C₁ (Figura 30). Haciendo un comparativo con los resultados obtenidos en la parte experimental se observa que no concuerdan, esto debido a que en la parte experimental solo se obtiene un producto en la posición *para* y no así en la parte teórica, por lo cual se optó en realizar la determinación de este índice por influencia de disolventes.

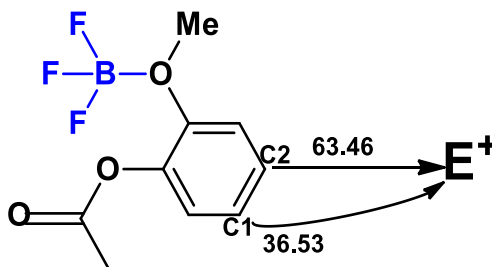


Figura 30. Porcentaje del ataque de C₂ y C₁ al E⁺.

Los resultados que arrojaron el cálculo en presencia de disolventes se aprecian en la tabla 25, observando que el disolvente hexano es el de mayor energía relativa por lo tanto menos estable en el medio de reacción, en comparación con THF y MeCN. En caso contrario con el THF y MeCN se observa mayor estabilidad en el sistema ya que hay solvatación de la mezcla de reacción.

Tabla 25. Cálculo con diferentes disolventes.

25	E_{HARTREES}	ΔG
GUA HEX	-899.4695	0.007
GUA THF	-899.4750	0.002
GUA MeCN	-899.4771	0.0

Siendo que en la parte experimental se obtuvo en mayores rendimientos con el disolvente hexano se realizará el análisis de selectividad solo con este disolvente.

A partir de los resultados anteriores se realizó el cálculo de las especies: anión, catión y neutro (Tabla 26) del GUA HEX mediante DFT con una base de cálculo 6-311G**.

Tabla 26. Valores de energías en hartrees de las especies de 25.

Confórmers	Neutro	Catión	Anión
GUA HEX	-899.4695	-899.1685	-899.4718

Se calculó la función de Fukui (f^+ , f^- , tabla 27) con la fórmula 5 y 6, descritas previamente, y a partir de estas permite el cálculo de propiedades locales, las cuales se utilizan para el cálculo del índice de reactividad de las moléculas y con lo cual se logra elucidar los centros más reactivos.

Tabla 27. Función de Fukui.

	F^+	F^-
C_1	0.044301	0.06554
C_2	0.106983	-0.016792

Posteriormente se calcularon las propiedades locales (Tabla 28) 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.

Tabla 28. Propiedades locales.

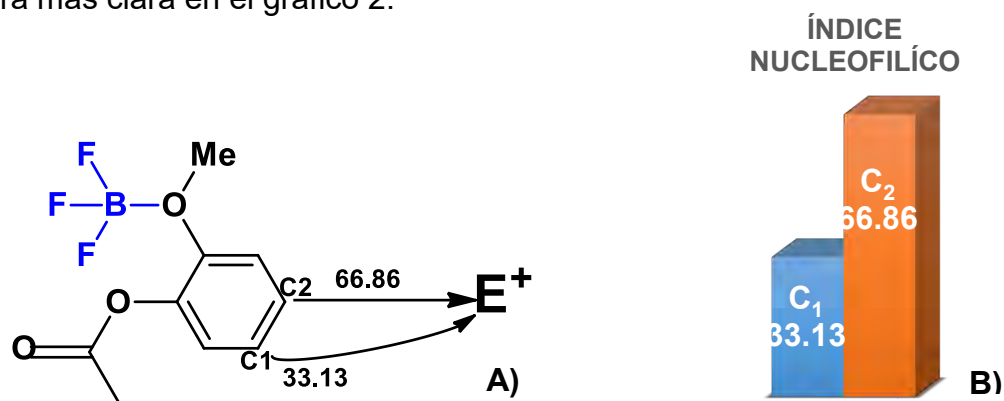
	<i>I</i>	<i>A</i>	η	<i>S</i>	μ
Nucleófilo	8.1900	0.0633	4.0633	0.2461	-4.1267
Electrófilo	10.18689	2.08753	4.050	2.0248	-6.137

Otro dato importante que se calculó fueron los valores del potencial químico local del nucleófilo para C₂ y C₁ como se muestran en la siguiente tabla 29:

Tabla 29. Potencial químico local.

	μ Local
C₁	-0.1828
C₂	-0.4414

Con los parámetros antes calculados se utilizó la expresión que propuso Hince (fórmula 8) para determinar el índice nucleofílico. Se determinó observando que el C₁ es más nucleofílico que el C₂ (Esquema 58), esto apreciándose de una manera más clara en el gráfico 2.



Esquema 58. A) Porcentaje del ataque de C₂ y C₁ al E⁺; B) Gráfico 2: Comparativo porcentual del índice de nucleofilicidad (ω^-) de C₂ y C₁ en **25**.

Comparando los resultados obtenidos de los dos análisis, se observa que hubo un aumento en los sitios reactivos en los análisis realizados por influencia de solventes a comparación de cuando se realizan sin la influencia de solventes.

6.5.2 Selectividad teórica de 23 por influencia de disolventes.

Se determinó el índice nucleofílico de **23** con ayuda de cálculos computacionales utilizando el nivel de teoría de DFT empleado el híbrido B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**. Para lo cual se construyó toda la serie de conformeros (Figura 31) para determinar el de menor energía.

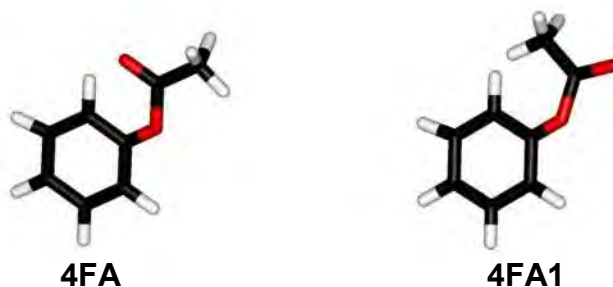


Figura 31. Serie de conformeros de **23**.

Los resultados que arrojaron las dos bases de cálculo se aprecian en la tabla 30, observando que el conformero de mayor estabilidad relativa es el conformero 4FA en las dos bases de cálculo.

Tabla 30. Valores de energías en hartrees de **23**.

Funcionales de la densidad (DFT)			
Conformeros	B3LYP STO-3G**	B3LYP 6-311G**	ΔE
4FA	-454.2478	-460.2465	0.0
4FA1	-454.224	-460.2254	0.021

A partir de los resultados obtenidos se modeló la geometría con el catalizador BF_3 en el OCOCH_3 obteniendo la siguiente geometría [**4FA** BF_3 (**26**) Figura 32]:



Figura 32. Geometría 4FA₂BF₃.

A partir de la geometría observada en la figura 32 se realizó el análisis con disolventes (Hexano, THF y MeCN) de igual manera que para la determinación del índice nucleofílico de **25**.

El cálculo en presencia de disolventes arrojaron los resultados apreciados en la tabla 31 observando que hexano es el de mayor energía relativa por lo tanto menos estable en el medio de reacción, en comparación con THF y MeCN. En caso contrario con el THF y MeCN se observa mayor estabilidad en el sistema ya que hay solvatación de la mezcla de reacción.

Tabla 31. Cálculo con diferentes disolventes.

26	E _{HARTRESS}	ΔG
4FA HEX	-784.9073	0.004
4FA THF	-784.9113	0.0
4FA MeCN	-899.4771	0.434

Con el hexano se realizó el análisis de selectividad solo con este disolvente. A partir de los resultados anteriores se realizó el cálculo de las especies: anión, catión y neutro (Tabla 32) del 4FA HEX mediante DFT con una base de cálculo 6-311G**.

Tabla 32. Valores de energías en hartrees de las especies.

Confórmers	Neutro	Catión	Anión
4FA HEX	-784.9073	-784.5949	-784.9096

Se calculó la función de Fukui (f^+ , f^- , tabla 33) con la fórmula 5 y 6, descritas previamente (Página 21), mediante las cuales nos permite el cálculo de propiedades locales, y se utilizan para el cálculo del índice de reactividad de las moléculas y con lo cual se logra elucidar los centros reactivos (C_1 y C_2).

Tabla 33. Función de Fukui.

	F^+	F^-
C_1	0.076193	0.05551
C_2	0.015271	0.141277

Obtenidos los valores de Fukui para un ataque electrofílico (f^-) (tabla 32), se obtuvo el cubo de densidad ($\rho(r^-)$) (Figura 33), en donde se observa la reactividad del C_2 como única posición activada, obteniendo ese único producto experimentalmente.

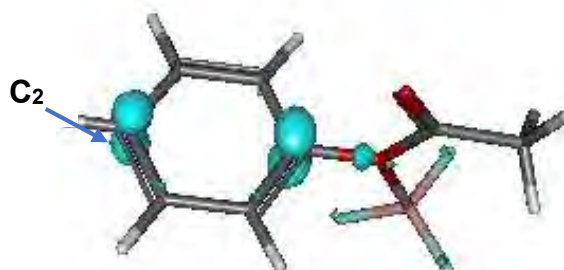


Figura 33. Isosuperficies de la función de Fukui $\rho(r^-)$ de **26**.

Posteriormente se calcularon las propiedades locales (Tabla 34) como la afinidad electrónica (A), dureza (η), energía de ionización (I), blandura (S), y potencial químico (μ) con las fórmulas 1, 2 y 3 descritas (Página 19 y 20).

Tabla 34. Propiedades locales.

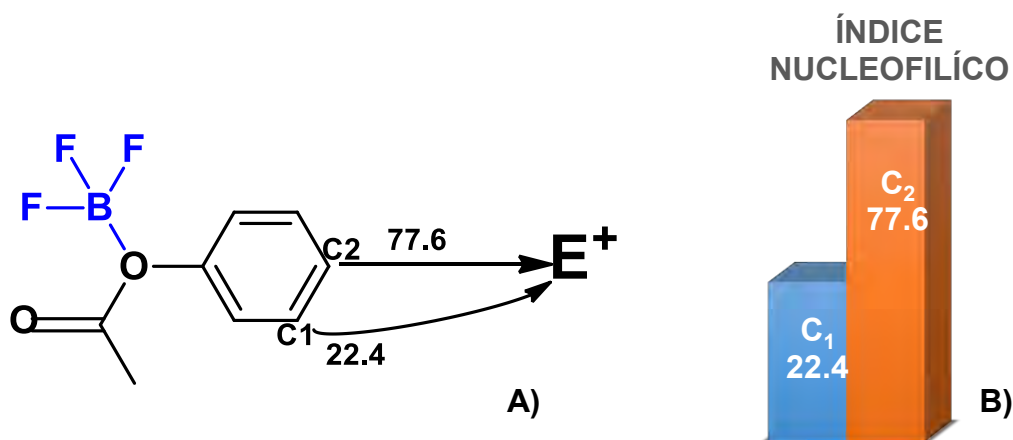
	I	A	η	S	μ
Nucleófilo	8.5001	0.06236	4.2188	0.2370	-4.2812
Electrófilo	10.1868	2.0875	4.050	2.0248	-6.137

Otro dato importante que se calculó fueron los valores del potencial químico local del nucleófilo (Tabla 35) para C₁ y C₂:

Tabla 35. Potencial químico local.

μ Local	
C ₁	0.2341
C ₂	0.5960

Con los parámetros antes calculados se utilizó la expresión que propuso Hince (fórmula 8) para determinar el índice nucleofílico. Se determinó observando que el C₂ es más nucleofílico que el C₁ (Esquema 59), esto apreciándose de una manera más clara en el gráfico 3.



Esquema 59. A) Porcentaje del ataque de C₁ y C₂ al E⁺. B) Gráfico 3: Comparativo porcentual del índice de nucleofilicidad (ω^-) de C₁ y C₂ en **26**.

Se llega a la conclusión de este análisis que se activan dos centros reactivos el C₂ en un porcentaje de 77.6 a 22.4 del C₁, sin embargo en la parte experimental solo se obtiene un único producto correspondiente a la posición en mayor porcentaje, se ha destacar que en la representación de la geometría para un ataque electrofílico (f^-) se observa la reactividad del C₂ como única posición activada, obteniendo ese único producto experimentalmente.

6.6 Análisis de cubos de densidad de electrofilos y nucleofilos

6.6.1 Cubos de densidad de nucleofilos (25 y 26) ($\rho(r^-)$).

A partir de las geometrías optimizadas para el análisis nucleofílico se calcularon la función de Fukui (f^+ , f^- , tabla 36).

Tabla 36. Función de Fukui.

	f^+	f^-
C₁/25	0.044301	0.06554
C₂/25	0.106983	-0.016792
C₁/26	0.076193	0.05551
C₂/26	0.015271	0.141277

Una vez obtenidos los valores de Fukui para un ataque electrofílico (f^-) se logró elucidar los centros más reactivos. Se representó el cubo de la densidad para la funciones de Fukui $\rho(r^-)$ (Figura 34), donde en la Isosuperficies de **25** se observó la reactividad del C₂ como única posición activada, obteniendo ese único producto experimentalmente.

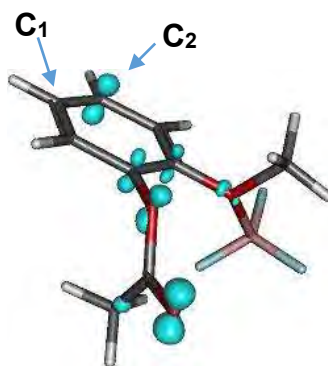


Figura 34. Isosuperficies de la Función de Fukui $\rho(r^-)$ de **25**.

De la misma manera se realizó para el nucleófilo **26** en el cual se visualiza cubo de la densidad para la funciones de Fukui $\rho(r^-)$ (Figura 35), donde la

Isosuperficies de **26** se observó la reactividad del C₂ como única posición activada, obteniendo ese único producto experimentalmente.



Figura 35. Isosuperficies de la función de Fukui $\rho(r)^-$ de **26**.

6.6.2 Cubos de densidad de electrofilos (**1a**, **2a**, **4a** y **6a**) ($\rho(r)^+$)

Se construyeron la serie de conformeros de las olefinas **1a**, **2a**, **4a** y **6a** estos se dividieron de acuerdo a las conformaciones *cis* y *trans* no planares, se utilizó la teoría DFT con el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones de base STO-3G** y 6-311G**, obteniendo los conformeros más estables; posteriormente a estos se les modelo con BF₃.

Se calculó la función de Fukui (f^+ , f^-) con la fórmula 5 y 6, descritas previamente de cada una de las olefinas. Una vez obtenidos los valores de Fukui para un ataque nucleofílico (f^+) se lograron elucidar los centros más reactivos. Se representaron las isosuperficies de las funciones de Fukui $\rho(r)^+$ de cada olefina para un ataque nucleofílico (Figura 36).

Se visualizaron las Isosuperficies $\rho(r)^+$ de las funciones de Fukui para un ataque nucleofílico de las olefinas **1a**, **2a**, **4a** y **6a** modelado con BF₃, donde se observó la reactividad del C₄ como única posición activada. Cabe destacar que la olefina **1a** el C₄ muestra una densidad electrónica mayor, siendo experimentalmente la única que formo el producto, mientras que las olefinas **2a**, **4a** y **6a**, no formaron producto alguno.

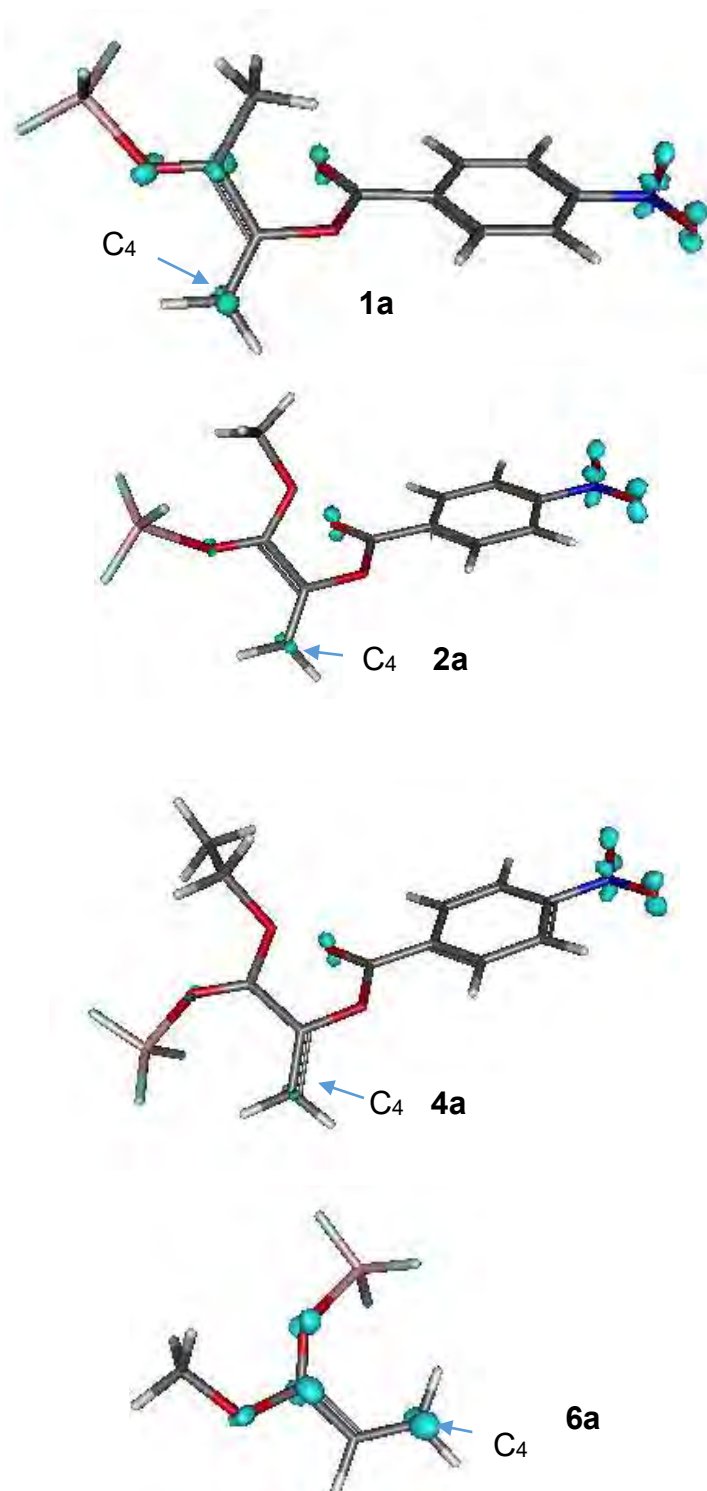


Figura 36. Isosuperficies ρ_f^+ de las funciones de Fukui para un ataque nucleofílico de las olefinas **1a**, **2a**, **4a** y **6a**.

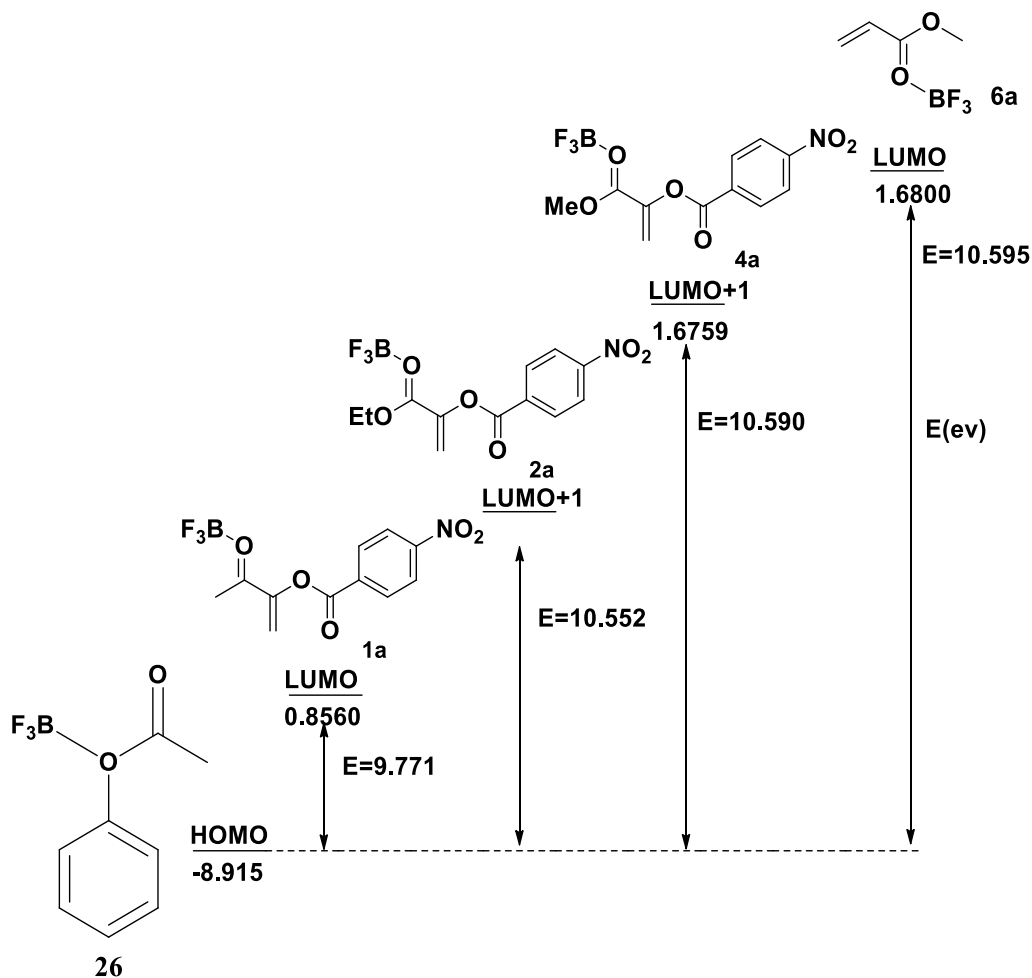
6.7 Estudio teórico de la reactividad de los nucleófilos y electrofilos mediante teoría de orbitales moleculares Frontera (OMF).

A partir de los cálculos realizados para determinar el índice nucleofílico, se tomaron las geometrías optimizadas de mínima energía para el cálculo de los OMF, con el propósito de explicar la reactividad de cada nucleófilo respecto a las olefinas empleadas en la síntesis, debido a que experimentalmente solo es reactiva la olefina **1a** a diferencia de las olefinas **2a**, **4a** y **6a**, no dieron ningún producto de reacción.

Se realizó el cálculo de los OFM utilizando la teoría *ab-initio* con el conjunto de funciones de base 6-311G**, tomando la geometría optimizada a B3LYP/6-311G**. A partir de ellos se correlacionaron las energías en electronvolt (eV) determinadas para los nucleófilos y electrófilos correspondientes (Esquema 60), para observar la diferencia energética entre el orbital molecular HOMO del nucleófilo y el orbital molecular LUMO de los electrófilos.

El esquema 60 muestra el diagrama donde se observaron las diferencias energéticas calculadas entre el orbital HOMO de **26** y el orbital LUMO de la olefina **1a** denominada como acilo en la cual se puede apreciar que necesita menor energía a diferencia con las olefinas **2a**, **4a** y **6a** (Tabla 37). Por lo cual se explica que solo reaccione con la olefina **1a** y no con las demás olefinas.

También se puede apreciar que para las olefinas **2a**, **4a** denominadas como O-etilo y O-metilo respectivamente el orbital molecular LUMO obtenido fue el LUMO+1, por lo cual necesita una mayor energía para la reacción.



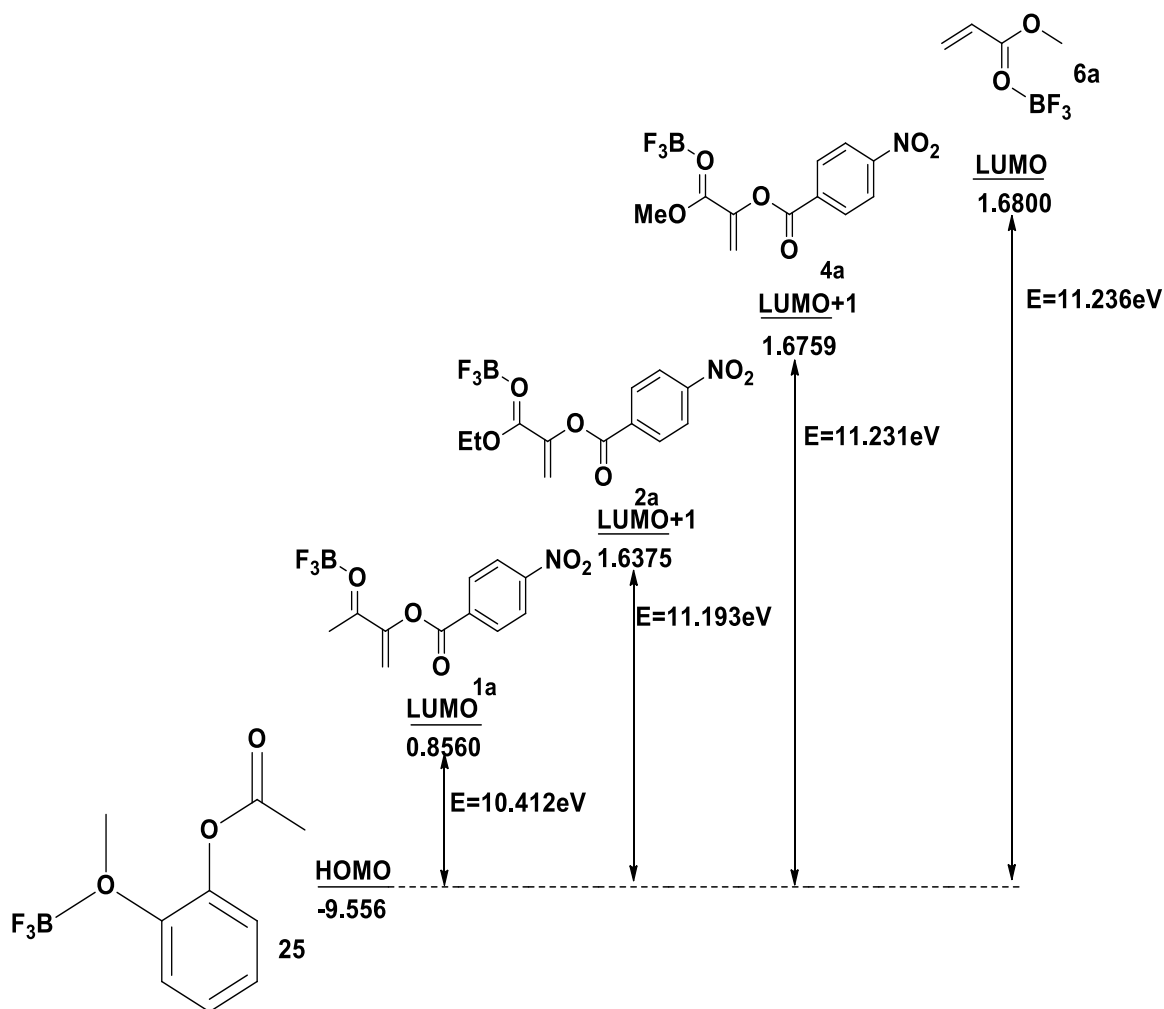
Esquema 60. Diagrama energético en electronvolt (eV) de los OFM (HOMO y LUMO) para **26**, **1a**, **2a**, **4a** y **6a**.

Tabla 37. Diferencias energéticas (ΔE) (eV) del HOMO de **26** con el LUMO de **1a**, **2a**, **4a** y **6a**

HOMO (26)	LUMO	HOMO-LUMO (eV)	ΔE
-8.915	1a	0.8560	9.771
	2a	1.6375	10.552
	4a	1.6759	10.590
	6a	1.680	10.595

La tabla 37 muestra que el LUMO de **2a**, **4a** y **6a** es mayor que el de **1a** lo cual indica que es más difícil que reaccione con el HOMO de **26**, de igual manera se aprecian las diferencias energéticas (ΔE), las cuales concuerdan con los resultados de reactividad obtenidos en la parte experimental, siendo la olefina **1a** la única que reacciona.

De igual manera se realizó el diagrama energético (Esquema 61) con respecto al nucleófilo guaiacol acetilado modelado con BF_3 (**25**).



Esquema 61. Diagrama energético (eV) de los OFM (HOMO y LUMO) para **25**, **1a**, **2a**, **4a** y **6a**.

En el esquema 61 se muestra el diagrama energético en eV, donde se observó el mismo patrón de reactividad como en el diagrama energético con **26**. Cabe destacar que el análisis de los OFM de las olefinas (electrófilos) se modelaron con el catalizador BF₃. En la tabla 38 muestra que las diferencias energéticas (ΔE), las cuales sugieren que se necesita mayor energía de **2a**, **4a** y **6a**, explicando así la falta de reactividad a diferencia de **1a**. De igual manera se aprecia las energías HOMO-LUMO de cada olefina, siendo menor la de **1a** a diferencia de las demás, lo cual indica que es mucho más reactiva.

Tabla 38. Diferencias energéticas (ΔE) del HOMO de **25** con el LUMO de **1a**, **2a**, **4a** y **6a**

HOMO (25)		LUMO	HOMO-LUMO (eV)	ΔE
-9.556	1a	0.8560	10.412	0.000
	2a	1.6375	11.193	0.781
	4a	1.6759	11.231	0.819
	6a	1.680	11.236	0.824

6.8 Análisis conformacional por el método de Monte Carlo

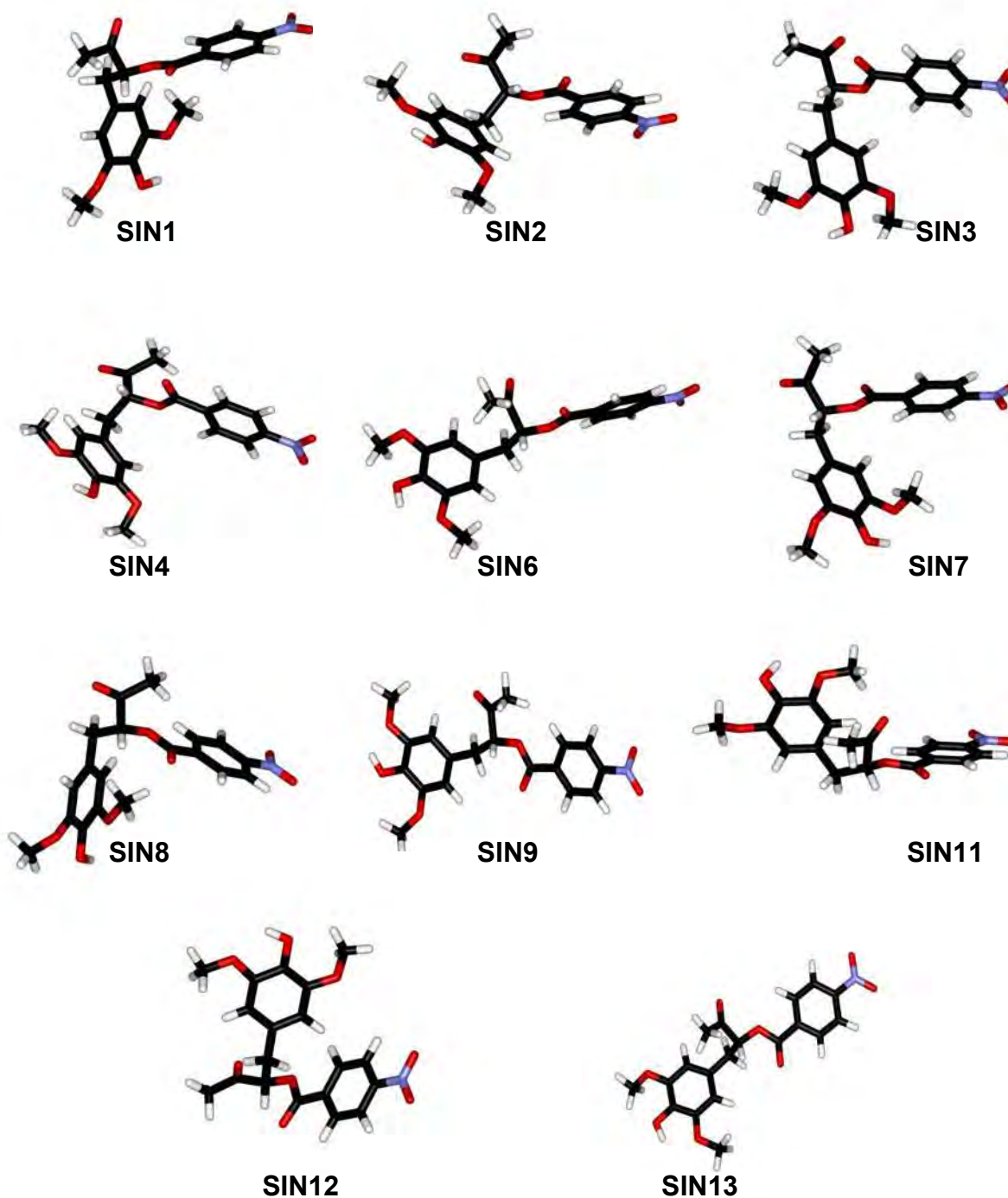
El análisis conformacional se realizó empleando el método de Montecarlo, por lo cual se construyó cada precursor de monolignol con configuración *R* con ayuda del programa Spartan'14 y posteriormente se realiza una búsqueda conformacional con el método de Monte Carlo usando mecánica molecular (MMFF), una vez concluida la búsqueda conformacional se alinea la molécula de la parte más rígida de la estructura como los dobles enlaces para poder apreciar los cambios conformacionales, posteriormente se visualiza la energía relativa, la energía en kcal/mol, la distribución de Boltzman y la distribución de Boltzman acumulada y se empieza a realizar el descarte de los confórmeros que se obtuvieron del cálculo.

Una vez obtenidos los confórmeros que contribuyan poblacionalmente más se someten a una optimización de la geometría utilizando el nivel de teoría DFT empleando el híbrido B3LYP con una base de cálculo 6-311G**, concluida esta optimización se visualiza de nuevo la distribución de Boltzman y se observó que esta aumenta.

Obtenidos los confórmeros se optimizan utilizando los métodos *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de bases gaussianas 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** en el programa Gaussian 09. Concluidos los cálculos se realiza un cálculo de frecuencias para obtener la energía libre de Gibbs, ya que esta es requerida para la obtención de las fracciones molares (distribución poblacional).

6.8.1 Análisis conformacional de 3a.

Realizada la búsqueda conformacional empleando el método de Monte Carlo se obtuvieron 13 conformeros que tienen una contribución poblacional mayor (Figura 37).



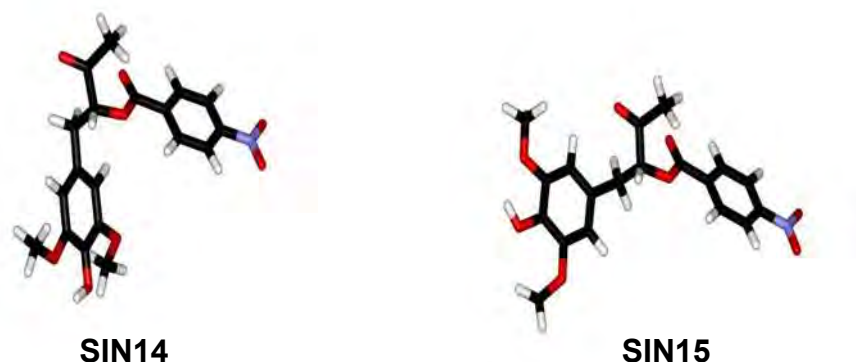


Figura 37. Confórmeros *R* obtenidos de la búsqueda conformacional empleando el método de Monte Carlo.

Utilizando los métodos *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 39) se analizaron los confórmeros donde se muestran los datos obtenidos de cada uno de los métodos de cálculo aplicado a los confórmeros de este compuesto, y se observa una concordancia entre los métodos para señalar el mínimo global (SIN2).

Tabla 39. 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**
SIN1 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1579	-1383.8184	-1384.1163	-1392.2612
SIN2 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1647	-1383.8201	-1384.1175	-1392.2635
SIN3 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1563	-1383.8184	-1384.1161	-1392.2610
SIN4 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1615	-1383.8194	-1384.1170	-1392.2626
SIN6 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1588	-1383.8188	-1384.1164	-1392.2612
SIN7 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1573	-1383.8167	-1384.1146	-1392.2599
SIN8 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1613	-1383.8181	-1384.1157	-1392.2618
SIN9 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1623	-1383.8179	-1384.1158	-1392.2614
SIN11 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1600	-1383.8169	-1384.1146	-1392.2605
SIN12 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1376.1561	-1383.8165	-1384.1140	-1392.2593
SIN13 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>anti</i> (COAr)]	-1376.1603	-1383.8163	-1384.1139	-1392.2595
SIN14 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>anti</i> (COAr)]	-1376.1593	-1383.8158	-1384.1134	-1392.2593
SIN15 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>anti</i> (COAr)]	-1376.1610	-1383.8149	-1384.1126	-1392.2591

Una vez obtenidos los cálculos en DFT se procedió a realizar un análisis de frecuencias para la obtención de la energía libre de Gibbs con la cual se logró

obtener la población conformacional (Tabla 40) por medio de la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$.

Tabla 40. Análisis termoquímico de **3a**.

CONFORMERO	ΔE_{MMFF}^a	%MMFF ^b	ΔE_{DFT}^c	%DFT ^d	ΔG_{OPT}^e	%OPT ^{f,g}
SIN4	0.49	18.5	0.54	19.1	0	40.7
SIN2	0	42.3	0	49.6	0.4	20.7
SIN8	0.86	9.9	1.06	8.2	0.75	11.4
SIN1	1.78	2.09	1.44	4.4	0.91	8.7
SIN9	1.23	5.3	1.31	5.4	1.07	6.6
SIN3	1.09	6.71	1.56	3.6	1.15	5.8
SIN6	0.99	8	1.44	4.3	1.49	3.2
SIN7	2.10	1.3	2.25	1.1	2.06	1.2
SIN12	2.09	1.2	2.63	0.6	2.46	0.6
SIN11	1.66	2.5	1.88	2.1	2.62	0.4
SIN13	2.24	0.97	2.51	0.7	2.76	0.3
SIN14	2.50	0.63	2.63	0.5	2.83	0.3
SIN15	2.53	0.6	2.76	0.4	3.4	0.1

^aEnergías relativas por mecánica molecular de SIN4 con $E_{MMFF} = -873425.787$ Kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{MMFF} \approx -RT \ln K$. ^cPunto único B3LYP/6-311G** energías relativas a SIN4 con $E_{6-311G^{**}} = -873658.7041$ kcal/mol. ^dPoblación en % calculada a partir de las energías DFT según $\Delta E_{DFT} \approx -RT \ln K$. ^eEnergía libre de Gibbs relativa a SIN4 con $G_{DGDZVP} = -1391.96615$ kcal/mol. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gLos cuatro conformeros principales representan el 81.5% del total de la distribución de Boltzman.

Como se puede apreciar en la tabla 39 se encuentran los % de la población conformacional, observando que en mecánica molecular (MMFF) y en DFT el conformero SIN2 es el que muestra una distribución mayor (42.3:49.6), y el % calculado a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$ es el conformero SIN4 con una contribución poblacional de 40.7, siendo este el más estable.

6.8.2 Análisis conformacional de 7.

Mediante el método de Monte Carlo se obtuvieron 9 conformeros que contribuyen poblacionalmente más (Figura 38).

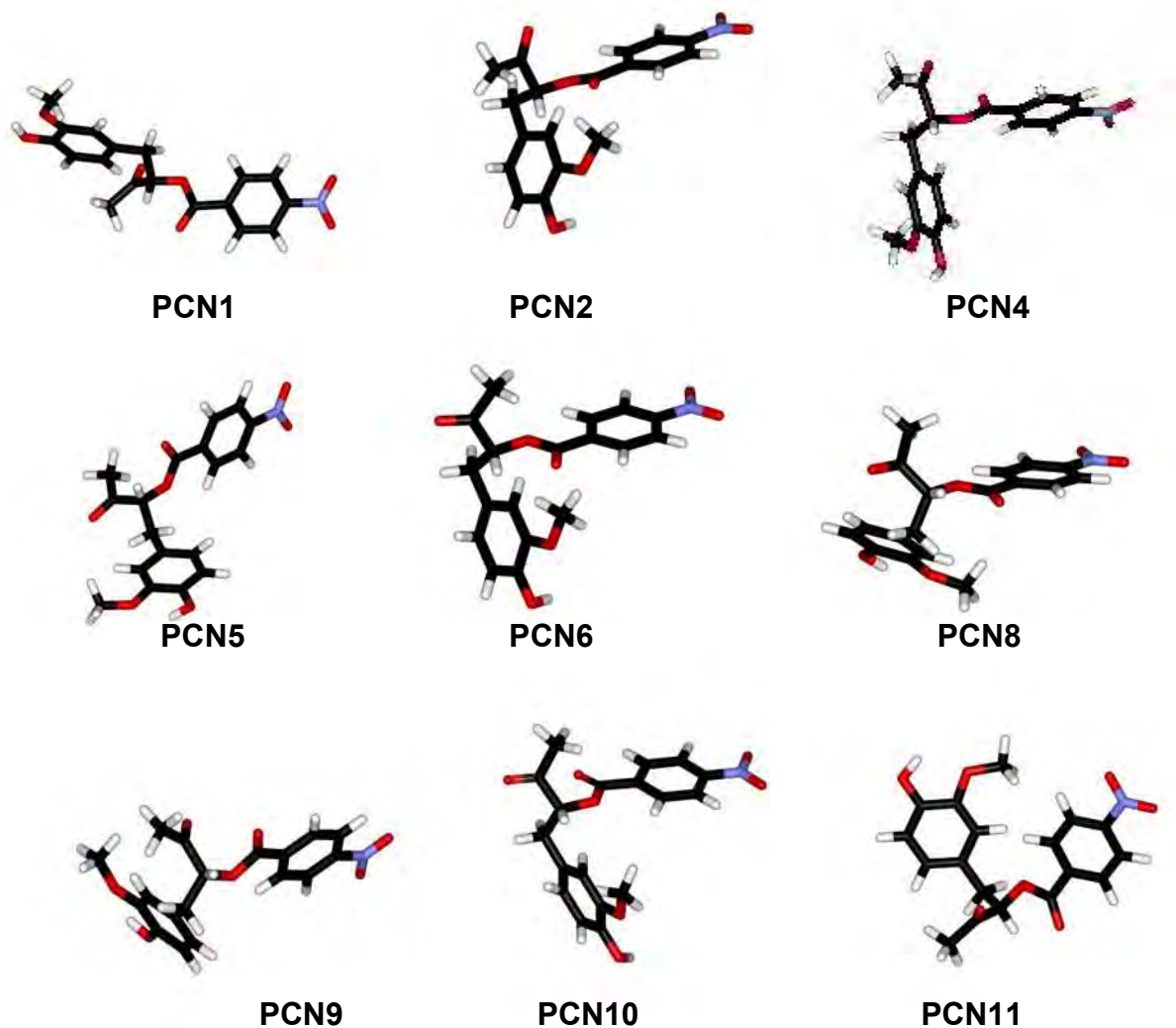


Figura 38. Conformeros *R* obtenidos de la búsqueda conformacional empleando el método de Monte Carlo.

Utilizando los métodos *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 41), se analizaron los conformeros en la cual se muestran que cada uno de los métodos varían de gran manera para determinar el conformero de mayor estabilidad relativa. Se observa que los valores que mejores energías conformacionales da es el método DFT con el conjunto de función de base

6-311G** siendo el conformero de mínima energía denominado como PCN5. Se muestra una concordancia entre el método *ab initio* con un conjunto 6-31G** y 6-311G** que señala al conformero de menor energía de la misma serie denominado PCN1.

Tabla 41. Energías en hartrees utilizando los métodos *ab-initio* y DFT de 7.

Conformeros	RHF/ 3-21G**	RHF/ 6-31G**	RHF/ 6-311G**	B3LYP/ 6-311G**
PCN1 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8986	-1269.9421	-1270.2131	-1277.7156
PCN2 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8959	-1269.9406	-1270.2119	-1277.7146
PCN4 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8945	-1269.9404	-1270.2116	-1277.7143
PCN5 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.9018	-1269.9420	-1270.2127	-1277.7164
PCN6 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8995	-1269.9404	-1270.2113	-1277.7153
PCN8 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.9002	-1269.9407	-1270.2113	-1277.7150
PCN9 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8934	-1269.9384	-1270.2094	-1277.7125
PCN10 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>anti</i> (COAr)]	-1262.8980	-1269.9381	-1270.2091	-1277.7127
PCN11 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1262.8940	-1269.9380	-1270.2090	-1277.7122

Una vez obtenidos los cálculos en DFT se procedió a realizar un análisis de frecuencias para la obtención de la energía libre de Gibbs con la cual se logró obtener la población conformacional (Tabla 42) por medio de la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$.

Tabla 42. Análisis termoquímico de 7.

Conformeros	ΔE_{MMFF}^a	% $_{MMFF}^b$	ΔE_{DFT}^c	% $_{DFT}^d$	ΔG_{OPT}^e	% $_{OPT}^{f,g}$
PCN5	0	32.3	0	37.3	0	24.0
PCN6	0.62	11.3	0.69	11.7	0.18	18.0
PCN8	0.64	11.0	0.88	8.5	0.19	17.1
PCN12	0.66	10.6	0.88	8.5	0.20	17.0
PCN2	0.99	6.1	1.13	6.9	0.50	10.2
PCN1	0.25	21.1	0.50	16.0	0.77	6.5
PCN4	1.09	5.1	1.32	5.6	0.78	6.4
PCN9	2.04	1.1	2.45	0.8	2.33	0.5
PCN11	2.38	0.6	2.64	0.6	2.34	0.3
PCN10	2.14	0.8	2.32	4.1	2.54	0.0

^aEnergías relativas por mecánica molecular de PCN5 con $E_{MMFF} = -801566.531$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{MMFF} \approx -RT \ln K$. ^cPunto único B3LYP/6-311G** energías relativas a PCN4 con $E_{6-311G^{**}} = -801779.8182$ kcal/mol. ^dPoblación en % calcula a partir B3LYP/6-311G** energías según $\Delta E_{6-311G^{**}} \approx -RT \ln K$. ^eEnergía libre de Gibbs relativa a PCN5 con $G_{DGDZVP} = -801610.5982$ kcal/mol. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gLos cuatro conformeros principales representan el 76.1% del total de la distribución de Boltzman.

Como se puede apreciar en la tabla 42 se encuentran la población conformacional en 32.3% empleando mecánica molecular (MMFF), DFT en un 37.3 y un 24.0% calculado a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$ en cada uno de estos el conformero con mayor población conformacional es el denominado como PCN5, siendo el conformero más estable.

6.8.3 Análisis conformacional de 12.

El análisis conformacional se realizó empleando el método de Monte Carlo del cual se obtuvieron 8 conformeros los cuales tienen una contribución poblacional mayor (Figura 39).

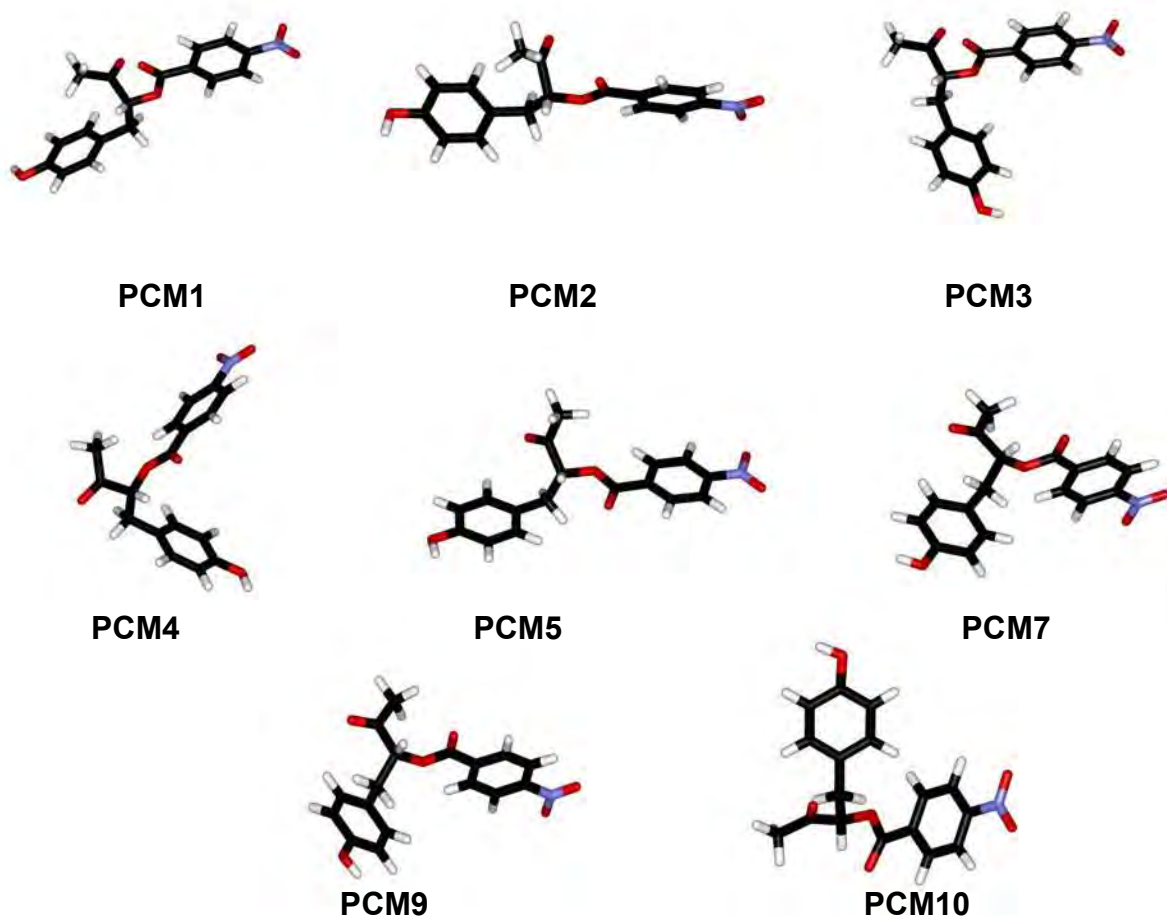


Figura 39. Conformeros *R* obtenidos de la búsqueda conformacional empleando el método de Monte Carlo.

Utilizando los métodos *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 43) se analizaron los conformeros mostrando que cada uno de los métodos varían de gran manera para determinar el conformero de mayor estabilidad relativa, observando que el conformero denominado como PCM4 es el de mayor estabilidad relativa en el método DFT con el conjunto de base 6-311G**, mientras que en el método *ab initio* con el conjunto de base 6-31G** y 6-311G** es el conformero denominado como PCM1.

Tabla 43. Energías en hartrees calculadas por los métodos de cálculo aplicados a 12.

Conformeros	RHF/ 3-21G**	RHF/ 6-31G**	RHF/ 6-311G**	B3LYP/ 6-311G**
PCM1 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6288	-1156.0575	-1156.3021	-1163.1598
PCM2 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6284	-1156.0572	-1156.3018	-1163.1595
PCM3 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6263	-1156.0566	-1156.3015	-1163.1593
PCM4 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6303	-1156.0566	-1156.3014	-1163.1604
PCM5 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6305	-1156.0554	-1156.3004	-1163.1590
PCM7 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6318	-1156.0574	-1156.3017	-1163.1604
PCM9 [<i>syn</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6313	-1156.0570	-1156.3013	-1163.1601
PCM10 [<i>anti</i> (MeCO)-H- <i>syn</i> (COAr)]	-1149.6248	-1156.0544	-1156.2990	-1163.1571

Una vez obtenidos los cálculos en DFT se procedió a realizar un análisis de frecuencias para la obtención de la energía libre de Gibbs con la cual se logró obtener la población conformacional (Tabla 44) por medio de la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$.

Tabla 44. Análisis termoquímico de 12.

CONFORMERO	ΔE_{MMFF}^a	% $_{MMFF}^b$	ΔE_{DFT}^c	% $_{DFT}^d$	ΔG_{OPT}^e	% $_{OPT}^{f,g}$
PCM4	1.21	5.1	0	24.0	0	35.9
PCM7	1.65	2.4	0.02	23.0	0.43	17.3
PCM9	2.12	1.1	0.21	16.8	0.5	15.3
PCM3	0.31	23.1	0.67	7.7	0.59	13.1
PCM5	1.46	3.4	0.85	5.6	0.91	7.7
PCM1	0	39.0	0.38	12.4	1.13	5.3
PCM2	0.26	25.0	0.52	9.8	1.21	4.6
PCM10	2.26	0.9	2.07	0.7	2.22	0.8

^aMecánica molecular energías relativas a PCM4 con $E_{MMFF}=87.214$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{MMFF} \approx -RT \ln K$. ^cPunto único B3LYP/6-311G** energías relativas a PCM4 con $E_{6-311G^{**}}=-729894.806$ kcal/mol. ^dPoblación en % calcula a partir B3LYP/6-311G** energías según $\Delta E_{6-311G^{**}} \approx -RT \ln K$. ^eEnergía libre de Gibbs relativa a PCM4 con $G_{DGDZVP}=-729744.5329$ kcal/mol. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G=-RT \ln K$. ^gLos cuatro conformeros principales representan el 81.6% del total de la distribución de Boltzmann.

Como se puede apreciar en la tabla 44 se encuentran los % de la población conformacional, observando que en mecánica molecular (MMFF) el conformero PCM9 es el que muestra una distribución mayor (1.1%), en DFT (24%) y a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con la ecuación $\Delta G=-RT \ln K$ es el conformero PCM4 con una distribución de 35.9 respectivamente, siendo este el más estable.

6.9 Análisis de constantes de acoplamiento por Karplus implementadas en el programa MestRe-J

Se determinaron las constantes de acoplamiento vecinales ($^3J_{HH}$) H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b} para los ángulos diedros de los conformeros presentados anteriormente, utilizando tres ecuaciones implementadas en el programa MestRe-J [Haasnoot-de Leeuw-Altona (HLA), Diez Donders-Altona (DAD), Diez Donders-Altona Cross Terms (DAD (Cross Terms))].

6.9.1 Análisis de constantes de acoplamiento de 3a.

En la tabla 45, 46 y 47 se muestra las energías relativas (B3LYP/6-311G**) y ángulos diedros (H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b}) (Figura 40) de cada uno de los conformeros obtenidos del análisis conformacional presentados anteriormente (Figura 37), así como las correspondientes constantes de acoplamiento obtenidas de las ecuaciones HLA, DAD y DAD (Cross Terms) respectivamente.

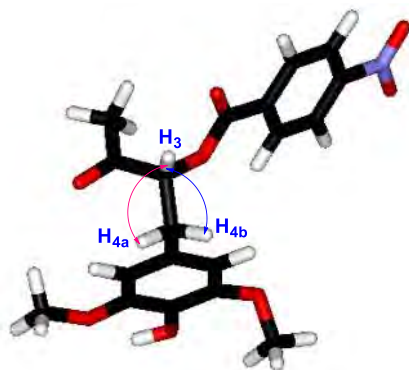


Figura 40. Ángulos diedros H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b}.

Tabla 45. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA.

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	1.44	4.4	72.7	1.72	-172.2	13.17
SIN2	0	49.6	62.1	3.32	-52.6	4.97
SIN3	1.56	3.6	67.8	2.28	-177.1	13.35
SIN4	0.54	19.1	72.9	1.70	-172.3	13.18
SIN6	1.44	4.3	-65.5	2.80	179.1	13.36
SIN7	2.25	1.1	-67.5	2.52	176.7	13.31
SIN8	1.06	8.2	73.5	1.63	-171.9	13.16
SIN9	1.31	5.4	-73.9	1.75	169.4	12.89
SIN11	1.88	2.1	-71.3	1.86	41.7	6.77
SIN12	2.63	0.6	63.8	2.82	-50.3	5.12
SIN13	2.51	0.7	64.7	2.91	179.0	13.36
SIN14	2.63	0.5	70.2	2.17	-175.4	13.26
SIN15	2.76	0.4	-91.2	0.99	152.6	10.67
PROMEDIO				1.98		12.01

Tabla 46. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD.

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	1.44	4.4	72.7	1.79	-172.2	12.99
SIN2	0	49.6	62.1	3.35	-52.6	4.96
SIN3	1.56	3.6	67.8	2.34	-177.1	13.16
SIN4	0.54	19.1	72.9	1.77	-172.3	13.00
SIN6	1.44	4.3	-65.5	2.84	179.1	13.17
SIN7	2.25	1.1	-67.5	2.57	176.7	13.12
SIN8	1.06	8.2	73.5	1.71	-171.9	12.98
SIN9	1.31	5.4	-73.9	1.82	169.4	12.72
SIN11	1.88	2.1	-71.3	1.93	41.7	6.71
SIN12	2.63	0.6	63.8	2.86	-50.3	5.10
SIN13	2.51	0.7	64.7	2.95	179.0	13.17
SIN14	2.63	0.5	70.2	2.23	-175.4	13.08
SIN15	2.76	0.4	-91.2	1.09	152.6	10.31
PROMEDIO				2.05		11.84

Tabla 47. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms).

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	1.44	4.4	72.7	1.62	-172.2	13.01
SIN2	0	49.6	62.1	3.20	-52..6	4.81
SIN3	1.56	3.6	67.8	2.17	-177.1	13.19
SIN4	0.54	19.1	72.9	1.59	-172.3	13.02
SIN6	1.44	4.3	-65.5	2.69	179.1	13.19
SIN7	2.25	1.1	-67.5	2.41	176.7	13.14
SIN8	1.06	8.2	73.5	1.53	-171.9	12.99
SIN9	1.31	5.4	-73.9	1.65	169.4	12.71
SIN11	1.88	2.1	-71.3	1.76	41.7	6.53
SIN12	2.63	0.6	63.8	2.70	-50.3	4.94
SIN13	2.51	0.7	64.7	2.80	179.0	13.19
SIN14	2.63	0.5	70.2	2.07	-175.4	13.09
SIN15	2.76	0.4	-91.2	0.85	152.6	10.20
PROMEDIO				1.88		11.82

Como se puede observar en las tablas 45, 46 y 47 existen diferencias de 1-3 Hz entre las constantes de acoplamiento determinadas por cada ecuación respecto a las J obtenidas experimentalmente [$^3J(\text{H}_3\text{-H}_{4a})=5.2$ Hz; $^3J(\text{H}_3\text{-H}_{4b})=8.1$ Hz] se puede observar una diferencia de 3 Hz respectivamente, de igual manera haciendo un comparativo de las constantes de acoplamiento calculadas por las tres ecuaciones [(HLA, DAD, DAD (Cross Terms))] no se observan diferencias, esto puede ser explicado a que las electronegatividades implementadas en el programa son iguales para cada uno de los precursores analizados, siendo diferentes para cada uno. ya que dan valores similares por lo cual se optó por multiplicar por la fracción molar de cada confórmero (Tabla 48, 49 y 50) con la finalidad de observar si se mejoran las contantes de acoplamiento con respecto a las obtenidas en la parte experimental.

Tabla 48. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	72.7	-172.2	0.043	0.073	0.566
SIN2	62.1	-52.6	0.496	1.646	2.465
SIN3	67.8	-177.1	0.036	0.082	0.480
SIN4	72.9	-172.3	0.191	0.324	2.517
SIN6	-65.5	179.1	0.043	0.120	0.574
SIN7	-67.5	176.7	0.011	0.027	0.146
SIN8	73.5	-171.9	0.082	0.133	1.079
SIN9	-73.9	169.4	0.054	0.094	0.696
SIN11	-71.3	41.7	0.021	0.039	0.142
SIN12	63.8	-50.3	0.006	0.016	0.030
SIN13	64.7	179.0	0.007	0.020	0.093
SIN14	70.2	-175.4	0.005	0.010	0.066
SIN15	-91.2	152.6	0.004	0.003	0.042
PROMEDIO				2.594	8.900

Tabla 49. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	72.7	-172.213	0.043	0.073	0.558
SIN2	62.1	-52.645	0.496	1.661	2.460
SIN3	67.8	-177.199	0.036	0.084	0.473
SIN4	72.9	-172.373	0.191	0.338	2.483
SIN6	-65.5	179.199	0.043	0.122	0.566
SIN7	-67.5	176.735	0.011	0.028	0.144
SIN8	73.5	-171.953	0.082	0.140	1.064
SIN9	-73.9	169.433	0.054	0.098	0.686
SIN11	-71.3	41.7	0.021	0.040	0.140
SIN12	63.8	-50.323	0.006	0.017	0.030
SIN13	64.7	179.013	0.007	0.020	0.092
SIN14	70.2	-175.486	0.005	0.011	0.065
SIN15	-91.2	152.659	0.004	0.004	0.041
PROMEDIO				2.643	8.807

Tabla 50. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms) por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
SIN1	72.7	-172.2	0.043	0.069	0.559
SIN2	62.1	-52.6	0.496	1.587	2.385
SIN3	67.8	-177.1	0.036	0.078	0.474
SIN4	72.9	-172.3	0.191	0.303	2.486
SIN6	-65.5	179.1	0.043	0.115	0.567
SIN7	-67.5	176.7	0.011	0.026	0.144
SIN8	73.5	-171.9	0.082	0.125	1.065
SIN9	-73.9	169.4	0.054	0.089	0.686
SIN11	-71.3	41.7	0.021	0.036	0.137
SIN12	63.8	-50.3	0.006	0.016	0.029
SIN13	64.7	179.0	0.007	0.019	0.092
SIN14	70.2	-175.4	0.005	0.010	0.065
SIN15	-91.2	152.6	0.004	0.003	0.040
PROMEDIO				2.481	8.735

Como se puede apreciar en las tablas 48 a 50 las constantes de acoplamiento de los protones H₃-H_{4b} obtenidas con ayuda de la fracción molar mediante las tres ecuaciones se mejoran con respecto a las calculadas solo en el programa MestRe-*J* solamente, no así con las constantes de los protones H₃-H_{4a}. Haciendo un comparativo de estos nuevos valores se puede observar que las constantes con relación a los protones H₃-H_{4b} hay una diferencia menor a unidad con las obtenidas mediante RMN-¹H.

6.9.2 Análisis de constantes de acoplamiento de 7

Se comenzó el análisis de las constantes de acoplamiento empleando el análisis conformacional obtenido a partir de la distribución de Boltzman utilizando el método de Monte Carlo (Figura 38). En la tabla 51, 52 y 53 se muestra las energías relativas (B3LYP/6-311G**), ángulos diedros H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b} (Figura 41) de **7** y las constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuaciones HLA, DAD y DAD (Cross Terms).

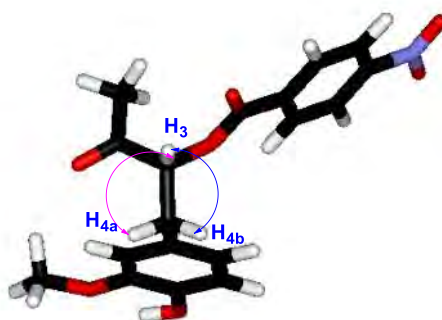


Figura 41. Ángulos diedros H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b} de **7**.

Tabla 51. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA.

Conformero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	0.50	16.0	-61.2	3.45	-176.5	13.30
PCN2	1.13	6.9	72.0	1.79	-172.7	13.20
PCN4	1.32	5.6	68.1	2.23	-176.5	13.34
PCN5	0	37.3	63.5	2.86	-50.9	4.99
PCN6	0.69	11.7	73.2	1.57	-172.3	13.18
PCN8	0.88	8.5	64.6	2.70	-49.8	5.21
PCN9	2.43	0.8	64.7	2.69	-49.1	5.35
PCN10	2.32	4.1	65.1	2.63	179.2	13.37
PCN11	2.64	0.6	-59.2	3.54	54.1	4.41
PCN12	0.88	8.5	64.6	2.70	-49.8	5.21
PROMEDIO				2.66		9.53

Tabla 52. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD.

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	0.50	16.0	-61.2	3.48	-176.5	13.12
PCN2	1.13	6.9	72.0	1.86	-172.7	13.02
PCN4	1.32	5.6	68.1	2.29	-176.5	13.15
PCN5	0	37.3	63.5	2.91	-50.9	4.98
PCN6	0.69	11.7	73.2	1.74	-172.3	13.00
PCN8	0.88	8.5	64.6	2.75	-49.8	5.20
PCN9	2.43	0.8	64.7	2.74	-49.1	5.33
PCN10	2.32	4.1	65.1	2.68	179.2	13.18
PCN11	2.64	0.6	-59.2	3.56	54.1	4.41
PCN12	0.88	8.5	64.6	2.75	-49.8	5.20
PROMEDIO				2.71		9.43

Tabla 53. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms).

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	0.50	16.0	-61.2	3.33	-176.5	13.13
PCN2	1.13	6.9	72.0	1.69	-172.7	13.03
PCN4	1.32	5.6	68.1	2.13	-176.5	13.18
PCN5	0	37.3	63.5	2.75	-50.9	4.82
PCN6	0.69	11.7	73.2	1.56	-172.3	13.02
PCN8	0.88	8.5	64.6	2.59	-49.8	5.04
PCN9	2.43	0.8	64.7	2.58	-49.1	5.16
PCN10	2.32	4.1	65.1	2.52	179.2	13.21
PCN11	2.64	0.6	-59.2	3.41	54.1	4.25
PCN12	0.88	8.5	64.6	2.59	-49.8	5.03
PROMEDIO				2.55		9.36

En la tabla 51 a 53 se observan los valores de las constantes de acoplamiento obtenidas de las tres diferentes ecuaciones, donde se aprecia que no existen diferencias entre ellas, sin embargo haciendo el comparativo con las obtenidas mediante la espectroscopia se denota una diferencia de 2.5 Hz con respecto a la 3J (H₃-H_{4a}) y de 1 a 1.5 Hz con relación a 3J (H₃-H_{4b}) 8.0 Hz

De igual manera que en el cálculo de las constantes de acoplamiento de **3a** se multiplico por la fracción molar (Tabla 54, 55 y 56) obtenida del análisis conformacional cuyo objetivo es observar si se mejoran los valores de las constantes de acoplamiento con respecto a las obtenidas mediante resonancia.

Tabla 54. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	-61.2	-176.5	0.16	0.552	2.128
PCN2	72.0	-172.7	0.069	0.123	0.910
PCN4	68.1	-176.5	0.056	0.124	0.747
PCN5	63.5	-50.9	0.373	1.066	1.861
PCN6	73.2	-172.3	0.117	0.183	1.542
PCN8	64.6	-49.8	0.085	0.229	0.442
PCN9	64.7	-49.1	0.008	0.021	0.042
PCN10	65.1	179.2	0.041	0.107	0.548
PCN11	-59.2	54.1	0.060	0.021	0.026
PCN12	64.6	-49.8	0.085	0.0229	0.442
PROMEDIO				2.660	8.692

Tabla 55. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	-61.2	-176.5	0.16	0.556	2.099
PCN2	72.0	-172.7	0.069	0.128	0.898
PCN4	68.1	-176.5	0.056	0.128	0.736
PCN5	63.5	-50.9	0.373	1.085	1.857
PCN6	73.2	-172.3	0.117	0.203	1.521
PCN8	64.6	-49.8	0.085	0.233	0.442
PCN9	64.7	-49.1	0.008	0.021	0.042
PCN10	65.1	179.2	0.041	0.109	0.540
PCN11	-59.2	54.1	0.060	0.021	0.026
PCN12	64.6	-49.8	0.085	0.233	0.442
PROMEDIO				2.660	8.606

Tabla 56. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms) por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCN1	-61.2	-176.5	0.16	0.532	2.100
PCN2	72.0	-172.7	0.069	0.116	0.899
PCN4	68.1	-176.5	0.056	0.119	0.738
PCN5	63.5	-50.9	0.373	1.025	1.797
PCN6	73.2	-172.3	0.117	0.182	1.523
PCN8	64.6	-49.8	0.085	0.220	0.428
PCN9	64.7	-49.1	0.008	0.020	0.041
PCN10	65.1	179.2	0.041	0.103	0.541
PCN11	-59.2	54.1	0.060	0.020	0.025
PCN12	64.6	-49.8	0.085	0.220	0.427
PROMEDIO				2.660	8.523

Con ayuda de la fracción molar se mejoran los valores de las constantes de acoplamiento, esto se ve reflejado (Tabla 54 a 56) en la 3J (H₃-H_{4b}) donde se ve disminuida la constante de acoplamiento teniendo una diferencia de 0.5 a 0.7 Hz con respecto a las obtenidas experimentalmente, en relación a 3J (H₃-H_{4a}) no hay mejoramiento ya que los valores oscilan por el mismo rango, teniendo la misma diferencia antes descrita.

6.9.3 Análisis de constantes de acoplamiento de 12.

Para la molécula **12** se realizó el cálculo de las constantes de acoplamiento, en las tablas 57, 58 y 59 se muestran los conformeros obtenidos del análisis conformacional presentadas en la figura 39, se muestra las energías relativas (B3LYP/6-311G**), ángulos diedros [H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b}] (Figura 42), así como las correspondientes constantes de acoplamiento obtenidas de las ecuaciones HLA, DAD, DAD (Cross Terms).

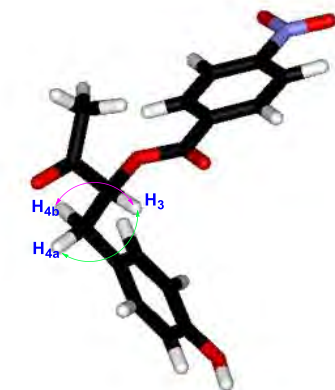


Figura 42. Ángulos diedros H₃-H_{4a} y H₃-H_{4b}.

Tabla 57. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA.

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	0.38	5.3	-63.1	3.15	-178.4	13.35
PCM2	0.52	4.6	-63.6	3.08	-178.8	13.36
PCM3	0.67	13.1	68.6	2.17	-176.4	13.34
PCM4	0	35.9	72.6	1.72	-172.8	13.21
PCM5	0.85	7.7	-75.7	1.58	167.6	12.74
PCM7	0.02	17.3	-50.6	5.06	63.9	2.80
PCM9	0.21	15.3	-50.4	5.09	64.0	2.78
PCM10	2.07	0.8	-55.2	4.22	58.6	3.63
PROMEDIO				3.25		9.40

Tabla 58. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD.

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	0.38	5.3	-63.1	3.19	-178.4	13.16
PCM2	0.52	4.6	-63.6	3.11	-178.8	13.17
PCM3	0.67	13.1	68.6	2.24	-176.4	13.15
PCM4	0	35.9	72.6	1.80	-172.8	13.02
PCM5	0.85	7.7	-75.7	1.66	167.6	12.56
PCM7	0.02	17.3	-50.6	5.04	63.9	2.85
PCM9	0.21	15.3	-50.4	5.08	64.0	2.83
PCM10	2.07	0.8	-55.2	4.23	58.6	3.66
PROMEDIO				2.76		8.84

Tabla 59. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms).

Confórmero	Energía Relativa	Población Relativa	Θ (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	0.38	5.3	-63.1	3.04	-178.4	13.18
PCM2	0.52	4.6	-63.6	2.97	-178.8	13.19
PCM3	0.67	13.1	68.6	2.07	-176.4	13.17
PCM4	0	35.9	72.6	1.62	-172.8	13.04
PCM5	0.85	7.7	-75.7	1.48	167.6	12.55
PCM7	0.02	17.3	-50.6	4.88	63.9	2.69
PCM9	0.21	15.3	-50.4	4.92	64.0	2.67
PCM10	2.07	0.8	-55.2	4.08	58.6	3.50
PROMEDIO				2.62		8.81

Haciendo un comparativo de las constantes de acoplamiento calculadas por las tres ecuaciones [HLA, DAD, DAD (Cross Terms)] implementadas en el programa MestRe-J, se obtuvieron constantes de acoplamiento similares, sin embargo hay diferencias de 2.5 Hz entre la 3J (H₃-H_{4a})=5.1 Hz con respecto a la obtenida mediante resonancia, de igual manera se puede apreciar que no hay una gran diferencia (0.8 a 1.3 Hz) de la 3J (H₃-H_{4b})=8.0 Hz.

Como se puede observar en las tablas 57 a 59 hay diferencias entre las constantes, por lo cual se optó por realizar el cálculo con la fracción molar (Tabla 60-

62), para observar si se mejoran los valores de las constantes de acoplamiento con respecto a las obtenidas mediante resonancia.

Tabla 60. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación HLA por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	-63.1	-178.4	0.053	0.169	0.697
PCM2	-63.6	-178.8	0.046	0.143	0.605
PCM3	68.6	-176.4	0.131	0.293	1.722
PCM4	72.6	-172.8	0.359	0.646	4.674
PCM5	-75.7	167.6	0.077	0.127	0.967
PCM7	-50.6	63.9	0.173	0.871	0.493
PCM9	-50.4	64.0	0.153	0.777	0.432
PCM10	-55.2	58.6	0.008	0.033	0.029
PROMEDIO				3.062	9.622

Tabla 61. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	-63.1	-178.4	0.053	0.161	0.698
PCM2	-63.6	-178.8	0.046	0.136	0.606
PCM3	68.6	-176.4	0.131	0.271	1.725
PCM4	72.6	-172.8	0.359	0.581	4.681
PCM5	-75.7	167.6	0.077	0.113	0.966
PCM7	-50.6	63.9	0.173	0.844	0.465
PCM9	-50.4	64.0	0.153	0.752	0.408
PCM10	-55.2	58.6	0.008	0.032	0.028
PROMEDIO				2.894	9.580

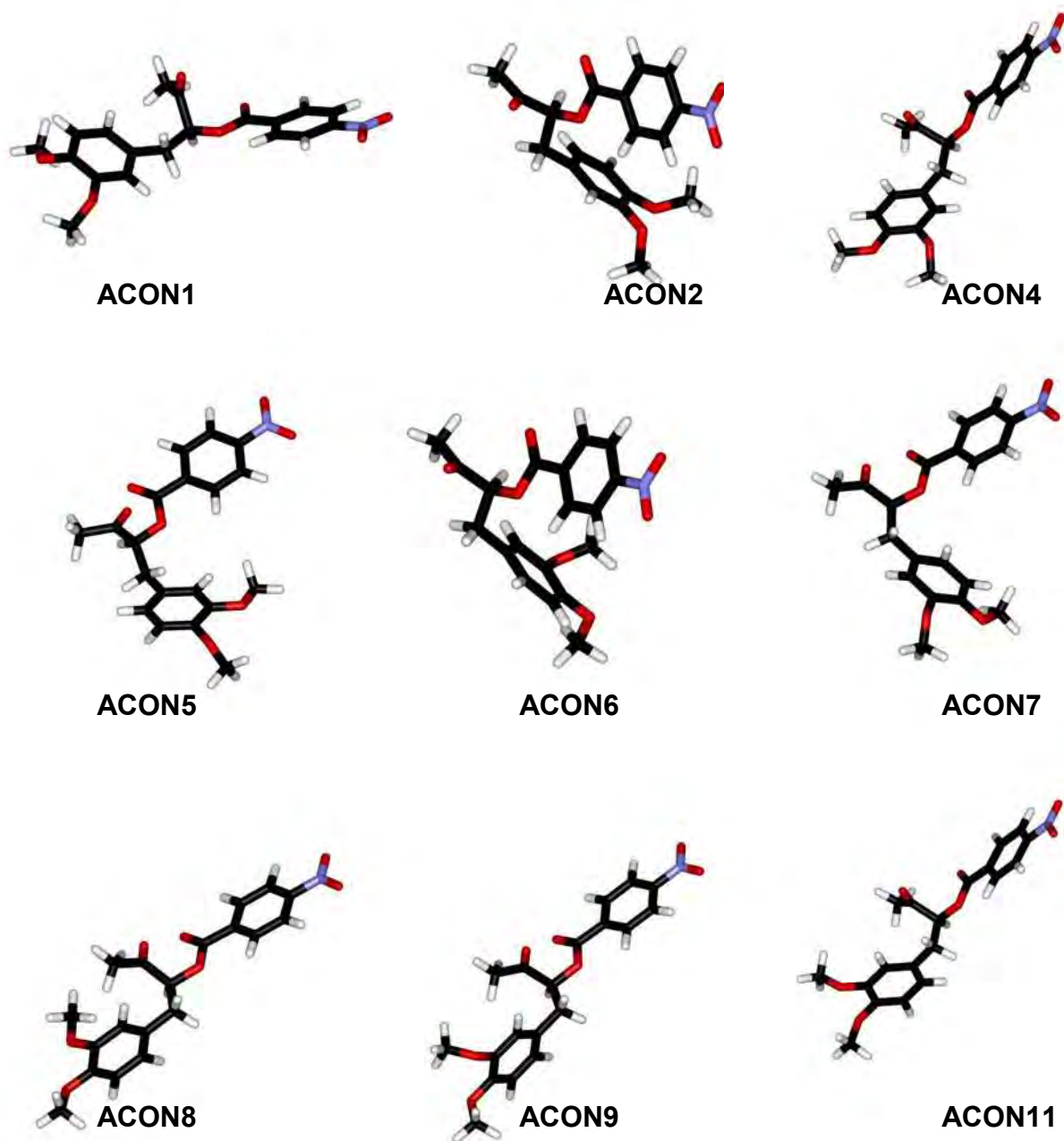
Tabla 62. Constantes de acoplamiento obtenidas de la ecuación DAD (Cross Terms) por la fracción molar.

Confórmero	Θ (H ₃ -H _{4a})	Θ (H ₃ -H _{4b})	Fracción Molar	3J (H ₃ -H _{4a})	3J (H ₃ -H _{4b})
PCM1	-63.1	-178.4	0.053	0.161	0.698
PCM2	-63.6	-178.8	0.046	0.136	0.606
PCM3	68.6	-176.4	0.131	0.271	1.725
PCM4	72.6	-172.8	0.359	0.581	4.681
PCM5	-75.7	167.6	0.077	0.113	0.966
PCM7	-50.6	63.9	0.173	0.844	0.465
PCM9	-50.4	64.0	0.153	0.752	0.408
PCM10	-55.2	58.6	0.008	0.032	0.028
PROMEDIO				2.894	9.580

En las tablas 60 a 62 se aprecian las 3J (H₃-H_{4a}) y 3J (H₃-H_{4b}) obtenidas del cálculo a partir de la fracción molar donde no se observa el mismo mejoramiento que se presentó en los análisis anteriores; teniendo diferencias de 1 a 2 Hz.

6.10 Análisis de pKa de 17

Se realizó el análisis de pKa teórica de **17**, con ayuda de cálculos computacionales. Se logró determinar la acidez de los hidrógenos que intervienen en la reacción de E₂. Para lo cual se construyó toda la serie de conformeros (Figura 43) para determinar el de menor energía.



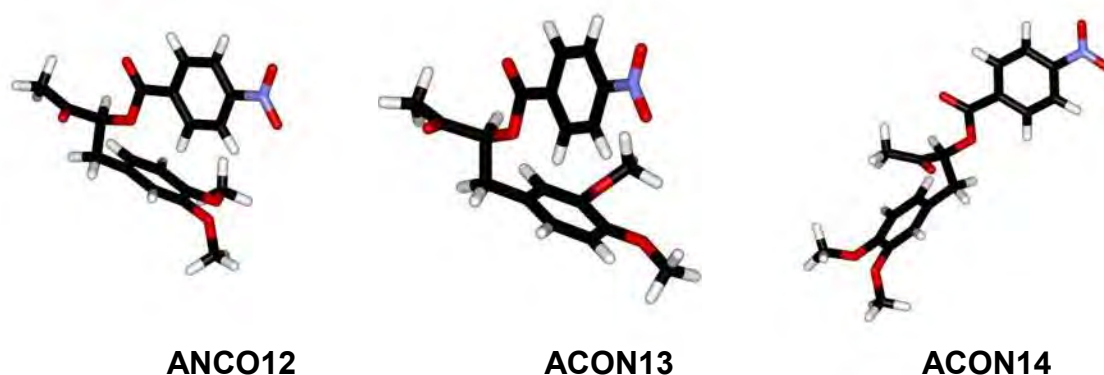


Figura 43. Confórmeros S obtenidos de la búsqueda conformacional empleando el método de Monte Carlo.

Se realizó un análisis conformacional empleando el método de Monte Carlo, posteriormente teniendo los confórmeros que contribuyen poblacionalmente más se analizaron utilizando los métodos *ab-initio* y DFT, con un conjunto de funciones de base 3-21G**, 6-31G** y 6-311G** (Tabla 63) se analizaron los confórmeros. En esta tabla se muestran los datos obtenidos de cada uno de los métodos de cálculo aplicado a los confórmeros de este compuesto.

Tabla 63. Energías en hartrees calculadas por los métodos de cálculo aplicados a 17.

Confórmeros	RHF/ 3-21G**	RHF/ 6-31G**	RHF/ 6-311G**	B3LYP/ 6-311G**
ACON1	-1301.6016	-1308.9589	-1309.2359	-1317.0147
ACON2	-1301.5994	-1308.9585	-1309.2356	-1317.0145
ACON4	-1301.5993	-1308.9584	-1309.2351	-1317.0166
ACON5	-1301.5996	-1308.9583	-1309.2355	-1317.0144
ACON6	-1301.5993	-1308.9583	-1309.2355	-1317.0144
ACON7	-1301.5994	-1308.9583	-1309.2355	-1317.0144
ACON8	-1301.5997	-1308.9584	-1309.2352	-1317.0167
ACON9	-1301.6013	-1308.9587	-1309.2357	-1317.0145
ACON11	-1301.6013	-1308.9587	-1309.2357	-1317.0145
ACON12	-1301.5963	-1308.9574	-1309.2343	-1317.0159
ACON13	-1301.5967	-1308.9575	-1309.2344	-1317.0160
ACON14	-1301.6012	-1308.9586	-1309.2356	-1317.0145

Una vez obtenidos los cálculos en DFT se procedió a realizar un análisis de frecuencias para la obtención de la energía libre de Gibbs con la cual se logró obtener la población conformacional (Tabla 64) por medio de la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$.

Tabla 64. Análisis termoquímico de **17**.

CONFORMERO	ΔE_{MMFF}^a	%MMFF ^b	ΔE_{DFT}^c	%MMFF ^d	ΔG_{OPT}^e	%OPT ^{f,g}
ACON13	0.72	4.0	0.43	13.9	0	20.5
ACON12	0.68	4.2	0.50	12.3	0.08	18.0
ACON8	0.16	10.1	0	28.6	0.36	11.1
ACON4	0.03	12.6	0.06	25.83	0.37	11
ACON7	0.16	10.2	1.44	2.52	0.56	7.7
ACON2	0.008	13.1	1.38	2.78	0.64	7.0
ACON1	0	13.3	1.25	3.47	0.67	6.6
ACON6	0.14	10.4	1.44	2.52	0.67	6.6
ACON5	0.13	10.7	1.44	2.51	0.71	6.2
ACON14	0.99	2.5	1.38	2.79	1.18	52.8
ACON9	0.24	8.9	1.38	2.78	1.24	2.5

^aEnergías relativas por mecánica molecular de ACON13 con $E_{MMFF} = 120.8232$ kcal/mol. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{MMFF} \approx -RT \ln K$. ^cPunto único B3LYP/6-311G** energías relativas a con $E_{6-311G^{**}} = -826440.7102$ kcal/mol. ^dPoblación en % calcula a partir B3LYP / 6-311G** energías según $\Delta E_{6-311G^{**}} \approx -RT \ln K$. ^eEnergía libre de Gibbs relativa a ACON13 con $G_{DGDZVP} = -826256.2988$ kcal/mol. ^fPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$. ^gLos cuatro conformeros principales representan el 17.75% del total de la distribución de Boltzman.

Como se puede apreciar en la tabla 64 se encuentran los % de la población conformacional, observando que en mecánica molecular (MMFF) y en DFT el conformero ACON1 es el que muestra una distribución mayor (13.3), y el % calculado a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con la ecuación $\Delta G = -RT \ln K$ es el conformero ACON13 con una distribución de 20.5, siendo este el más estable.

Una vez obtenido el confórmero de mayor estabilidad relativa, se tomó su geometría optimizada y se abstraio los hidrógenos de interés, el hidrogeno de la cetona, del metíno y el metileno (Figura 44).

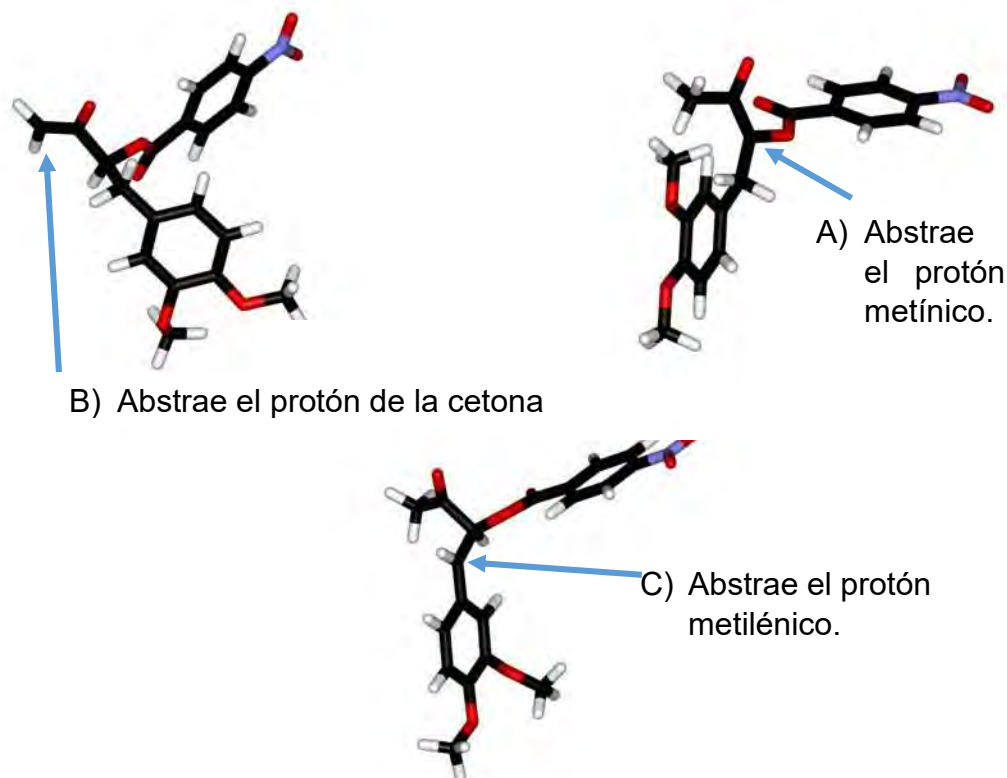


Figura 44. Geometrías optimizadas; A) Cuando se abstrae el protón de la cetona; B) Cuando se abstrae el protón del metínico; C) Cuando se abstrae el protón del metileno.

Posteriormente se realizó una optimización de la geometría utilizando el método DFT, con un conjunto de funciones de base 6-311G** (Tabla 65) En esta tabla se muestran los datos obtenidos de los cálculos realizados.

Tabla 65. Energías en hartrees calculadas aplicados a **17** cuando se abstrae los protones ácidos.

Confórmero	B3LYP/ 6-311G**
ACON/CETONA	-1316.4388
ACON/METINO	-1316.4456
ACON/METILENO	-1316.4309

Una vez obtenidos los cálculos en DFT se procedió a realizar un análisis de frecuencias para la obtención de la energía libre de Gibbs (tabla 66).

Tabla 66. Energías libre de Gibbs a 17.

Confórmero	ΔG
ACON/CETONA	0.2836
ACON/METINO	0.2818
ACON/METILENO	0.2800

Posteriormente se determinó la ΔG de equilibrio (Tabla 67) con la siguiente ecuación.

$$\Delta G_{Equilibrio} = [\Delta G_{R-} + \Delta G_{H+}] - [\Delta G_{R-H}]$$

Dónde: ΔG_{R-} : Energía libre de Gibbs cuando se abstrae los protones ácidos de interés; ΔG_{H+} : Energía libre de Gibbs del protón; ΔG_{R-H} : Energía libre de Gibbs de todo el sistema

Tabla 67. Energías libre de Gibbs a 17.

Confórmero	$\Delta G_{Equilibrio}$
ACON/CETONA	-0.0103
ACON/METINO	-0.0121
ACON/METILENO	-0.0137

Una vez obtenida está se calculó la constantes de acidez (K_a) (Esquema 62) y a partir de esta se determinó el pK_a (tabla 68).

$$K_a = e^{\left(\frac{\Delta G}{-RT}\right)}$$

$$pK_a = -\log k_a$$

Esquema 62. Ecuaciones para calcular el K_a y el pK_a .

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa en la tabla 67 que los protones más ácidos son los correspondientes a la cetona, posteriormente los del metínico y por último del metileno, otra herramienta que nos ayudó a explicar la

reactividad de los hidrógenos de interés son las funciones de Fukui, y otras propiedades locales como el índice de electrofilicidad (Tabla 68).

Tabla 68.

Confórmero	pKa	f^+	f^-	n^+	n^-	S^+	S^-	ω^+
ACON/CETONA	4.73	0.0084	0.0132	0.0284	0.0667	0.0142	0.0222	0.0860
ACON/METINO	5.56	0.0077	0.0077	0.0259	0.0260	0.0129	0.0130	0.0792
ACON/METILENO	6.32	0.0072	0.0170	0.0242	0.0573	0.0121	0.0286	0.0737

En la tabla 68 se observa la función de Fukui para un ataque nucleofílico (f^+) en el cual los hidrógenos más susceptibles a ser sustraídos son los del grupo de cetona, posteriormente el metino y por último los del metileno, en cuanto a la electrofilicidad local (ω^+) indica la misma tendencia que la función de Fukui, indica que son más electrofílicos y reactivos los hidrógenos del metileno que los hidrógenos del metino y el metileno.

En la misma tabla 68 se observa a la blandura (S^+) la cual indica la disponibilidad de los electrones para que se efectué la reacción, se observa que los hidrógenos de la cetona están más polarizados a diferencia de los del metino y metileno. Por otro lado tenemos presente en la tabla anterior a un descriptor local, la dureza (n) el cual muestra que los hidrógenos de la cetona son más duros debido al efecto electroatractor del grupo carbonilo, posteriormente se ve una pequeña diferencia entre los hidrógenos del metino y metileno debido a los grupos adyacentes a estos, teniendo que el hidrogeno del metino se ve afectado por dos grupos un grupo electroatractor (carbonilo) y un grupo electrodonador (OCO) los cuales dejan al hidrógeno del metino más duro en comparación a los hidrógenos metilénicos y esto debido a que ejercen un efecto contrario llamado como efecto captodativo; mientras que los hidrógenos del metileno tienen como grupos adyacentes al grupo del fenilo que es un grupo electroatractor y al metino un grupo electrodonador los cuales ejercen efectos menores a comparación de los grupos adyacentes al metino por lo cual estos hidrógenos son de menor dureza.

Teniendo estos resultados antes descritos y haciendo un comparativo con los resultados obtenidos a lo largo de los ensayos efectuados en las reacciones de

eliminación queda de manifiesto la reactividad de los hidrógenos a reaccionar, teniendo el siguiente orden: los hidrógenos de la cetona, posteriormente el metíno y por último el metileno de acuerdo al orden de los resultados obtenidos, por lo cual se justifica por que no se logró obtener el producto eliminado.

7. CONCLUSIONES

Las reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) fueron útiles para la síntesis de los precursores de los monolignoles Coniferol y Cumarol en buenos rendimientos.

Queda de manifiesto la mayor selectividad del catalizador $BF_3 \cdot Et_2O$ frente a los catalizadores $ZnCl_2$ y $AlCl_3$ en la síntesis de los precursores de monolignoles, ya que se obtiene un único producto a diferencia de los otros catalizadores.

La influencia de disolvente en el medio de reacción quedo manifestada en los resultados obtenidos tanto en la parte experimental como en la parte computacional; teniéndose que cuando se efectúa la reacción con un disolvente no polar como el hexano los rendimientos obtenidos son altos esto debido a que es una reacción bifásica por lo ya que no solvata la reacción y por lo cual se efectúa con mayor facilidad, los cuales concuerdan con los resultados obtenidos teóricamente siendo de mayor energía, lo cual nos indica que el sistema está en desorden y es más fácil en reaccionar; en comparación con THF y MeCN se observa mayor estabilidad en el sistema ya que hay solvatación de la mezcla de reacción por lo cual se obtiene en menores rendimientos. y esto reflejado en los cálculos teóricos.

El precursor de Coniferol (**7**) se obtuvo como único producto en mezcla racémica ya que en el medio de reacción no está presente algún inductor quiral por lo cual se obtiene las dos configuraciones en un 80% de rendimiento.

La selectividad del catalizador $BF_3 \cdot Et_2O$ en la obtención del precursor Coniferol (**7**) quedo manifestada en los rendimientos obtenidos al emplear los distintos disolventes de reacción: hexano (80%), THF (38%) y MeCN (20%).

El precursor de Cumarol (**12**) se obtuvo en mezcla racémica en mayores rendimientos empleando el catalizador $BF_3 \cdot Et_2O$ en hexano (70%), THF (50%) y MeCN (38%), observando que es más selectivo que los catalizadores $ZnCl_2$ y $AlCl_3$ dado que se obtiene un solo producto en la posición *para*.

Las olefinas **2a** y **4a** y la olefina **6** no reaccionaron frente a los diferentes árenos empleando los distintos catalizadores y disolventes con lo cual la reactividad de la olefina **1a** queda de manifiesto concordante a la predicción del análisis del FMO.

Se realizó el estudio de las reacciones de eliminación bimoleculares a **3a**, **7**, **12** y **17** con diferentes bases (TEA, MeONa, DBN, 2,4,6-colidina y Hexametildisilasuero de sodio), donde no se obtuvo la eliminación del grupo *p*-Nitrobenzoiloxi por lo que la estabilidad del grupo OPNB se observó bajo estas condiciones.

El cálculo del pKa nos dio información acerca de los protones más ácidos los cuales corresponden a la cetona, posteriormente los del metínico y por último del metileno, se observó la misma tendencia en los ensayos realizados experimentalmente, con lo cual se comprueba por que no se logró obtener el producto eliminado.

Gracias al índice de nucleofilicidad se obtuvo una relación teórica de 6.3:3.7 (C_2/C_1) para el guaiacol acetilado modelado con BF_3 (**25**), lo cual no correlaciona con los resultados obtenidos experimentalmente, sin embargo los resultados obtenidos son explicados con el análisis de selectividad donde se observa que el C_2 es más reactivo, que el C_1 expresada en el cubo de la densidad.

Los resultados de la selectividad del guaiacol acetilado modelado con BF_3 (**25**) en presencia de disolventes haciendo un comparativo con lo experimental se obtuvieron como único producto en la posición *para*, observando así que los resultados no concuerdan, teniendo una relación teórica 6.6:3.4 (C_2/C_1), mucho mayores de los obtenidos en ausencia de disolventes.

La selectividad fenol acetilado modelado con BF_3 (**25**) con influencia de disolventes, el C_2 es más reactivo, que el C_1 . Se obtuvo una relación teórica de

7.7:2.3 (C₂/C₁). Observando que no concuerdan estos resultados con la parte experimental ya que solo se obtiene un único producto en la posición *para*.

Se lograron visualizar las isosuperficies de los nucleófilos, observando la reactividad del C₂ como única posición activada, explicando así que solo se obtiene ese único producto **7** y **12** experimentalmente. Así mismo se lograron visualizar las isosuperficies de los electrófilos, observando la reactividad del C₄ como única posición activada.

Gracias a los FMO de los nucleófilos y electrófilos, se logró explicar la reactividad de la molécula, donde se apreció que necesita menor energía a diferencia con las olefinas **2a**, **4a** y **6a**. Por lo cual se explica que solo reaccione con la olefina **1a** y no con las demás olefinas.

Se obtuvo un análogo del precursor de Coniferol utilizando BF₃·EtO₂ y hexano, para observar la reactividad del grupo alcohol frente a la eliminación del grupo OPNB, la cual no ocurrió bajo las condiciones realizadas.

Se realizó el análisis conformacional empleando el método de Montecarlo de **3a**, obteniendo el conformero más estable que contribuye poblacionalmente con un 40.6% denominado como **SIN4** estando en una conformación *cis* respecto al metilo del carbonilo.

El conformero que contribuye poblacionalmente más (37.3%) en el compuesto **9** es el conformero denominado como **PCN5** estando en una conformación *syn* con respecto al metilo del acilo y con el grupo OPNB. Con un 24.0% contribuye poblacionalmente más el conformero denominado como **PCM4** del análisis conformacional efectuado al compuesto **11**, teniendo una conformación *syn* con respecto al metilo del acilo y el grupo OPNB.

8. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (**RMN- ^1H**) y ^{13}C (**RMN- ^{13}C**) se realizaron en un espectrómetro **Varian Mercury plus** a **400 MHz** y **100 MHz** respectivamente. Los desplazamientos están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (**CDCl_3**) como disolvente. En este espectrómetro también se realizaron los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY), NOESY, y correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HECTOR), y DEPT.

Los espectros de infrarrojo (**IR**) se obtuvieron empleando el espectrofotómetro “**Thermo Scientific Nicolet iS10**” y fueron procesados en el software “OMNIC”.

El punto de fusión se determinó empleando el aparato “**Fisher Johns**” y no están corregidos.

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. El acetonitrilo (MeCN) se secó en presencia de hidruro de sodio en reflujo por 4 h y destilación. La trietilamina anhidra se secó mediante reflujo en NaOH durante 8 h y destilación.

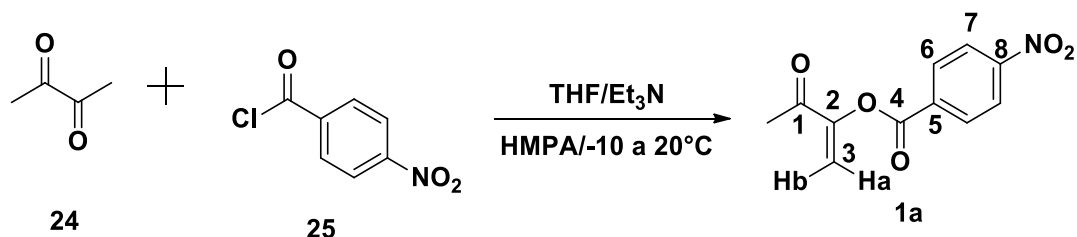
Para el análisis de selectividad se utilizó el programa Molden (PC-Linux) aplicando el método DFT con el funcional híbrido B3LYP con un conjunto de bases gaussianas **STO-3G**** y **6-311 G****, implementados en el programa de Gaussian 09.

En cuanto al modelado molecular se realizó la búsqueda conformacional en Spartan '14. Posteriormente se utilizó el programa Molden (PC-Linux) aplicando métodos *ab initio* a nivel RHF y DFT con el funcional híbrido B3LYP con un conjunto de bases gaussianas de **3-21G****, **6-31G**** y **6-311G****, implementados en el programa de Gaussian 09.

Método de preparación de olefinas cd

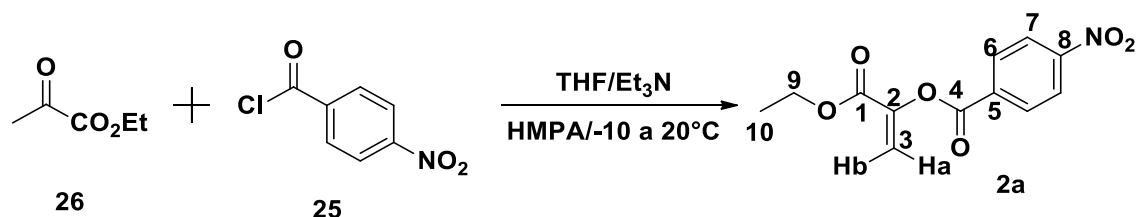
En un matraz balón de 100 ml con embudo de adición, se mezclaron a 25°C 6 ml (4.03 g; 0.040 moles) de Et₃N anh. con 20 ml de THF anh. y un 1ml de HMPA, bajo atmosfera de N₂ y agitación magnética. La solución se enfrió -5°C y se adicionó gota a gota el **24** o piruvato de **26** o **27** disuelto en 10 ml de THF anh. sin permitir que la temperatura varié, se agregó gota a gota el cloruro de ácido **25** diluido en 10 ml de THF anh. Al término de las adiciones, se mantuvo la agitación bajo atmósfera de N₂ durante 24 h dejando que el sistema alcanzara la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío, el residuo sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se transfirió a un embudo de separación, se adicionaron 100 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl la cual se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 50 ml), NaHCO₃ al 10% hasta pH neutro y solución saturada de NaCl (2 X100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y evaporó al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía empacada con 10 g de gel sílice (70-230 malla), eluida con mezcla hexano/AcOEt (95:5). El producto obtenido se purifico en una mezcla hexano/AcOEt (4:1).

3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona (1a)



La olefina **1a** se preparó y purificó según el método de preparación de olefinas cd. Se utilizaron 2g (0.023 moles) de **24** y 4.3 g (0.0248 moles) de **25**, dejándose reaccionar durante 24 h. Se obtuvieron 3.57 g, (83 %) de **1a** como un sólido amorfo de color café claro. P. f. 112-114°C; Rf 0.28 (hexano/AcOEt, 8:2). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ** 2.45 (s, 3H, H-1), 5.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-3a), 6.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-3a), 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-Ar). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ** 25.4 (COCH₃), 115.0 (C-3), 123.6 (C-7), 131.3 (C-6), 134.0 (C-5), 150.9 (C-2), 151.5 (C-8), 162.7 (COCH₃), 190.8 (ArCO₂).

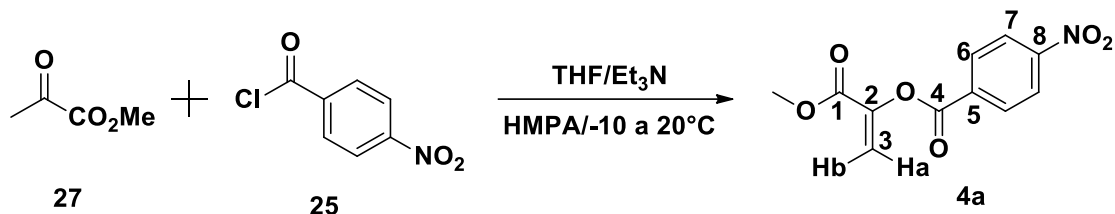
2-(*p*-Nitrobenzoiloxi) acrilato de etilo (2a)



La olefina **2a** se preparó y purificó según el método de preparación de olefinas cd. Se utilizaron 1.99 g (0.017 moles) de **26** y 3.19 g (0.017 moles) de **25**, dejándose reaccionar durante 24 h. Se obtuvieron 2.28 g, (50 %) de **2a** como un sólido de color café claro Rf 0.8 (hexano/AcOEt, 8:2). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ** 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3a), 6.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3b), 8.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-Ar), 8.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-Ar). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ** 14.0 (CO₂CH₂CH₃),

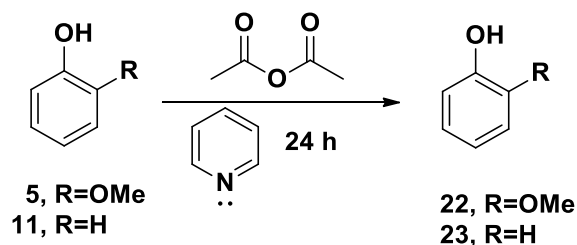
62.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 114.5 (C-3), 123.6 (C-7), 131.3 (C-6), 134.0 (C-5), 144.6 (C-2), 149.9 (C-8), 161.0 (CO_2Et), 162.8 (ArCO_2).

Síntesis de olefina 2-(*p*-Nitrobenzoiloxi) acrilato de metilo (4a)



La olefina **4a** se preparó y purificó según el método de preparación de olefinas cd. Se utilizaron 2.4 g (0.023 moles) de **27** y 4 g (0.023 moles) de **25**, dejándose reaccionar durante 24 h. Se obtuvieron 3.6 g, (90 %) de **2a** como cristales (recristalización con hexano: CH_2Cl_2) de color amarillo claro. P. f. 80-81°C Rf 0.6 (hexano: AcOEt, 8:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-3a), 6.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-3b), 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-Ar), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-Ar). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 52.8 (CO_2CH_3), 115.0 (C-3), 123.7 (C-7), 131.4 (C-6), 133.9 (C-5), 144.3 (C-2), 150.9 (C-8) 161.5 (ArCO_2), 162.8 (CO_2CH_3).

Acetilación



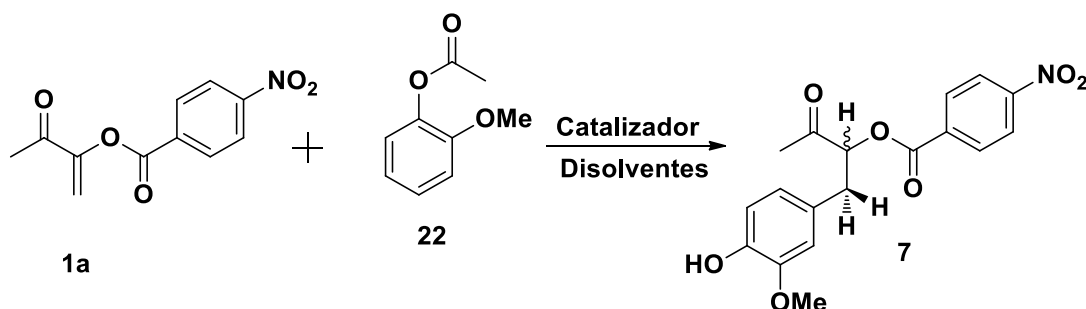
En un matraz balón de 20 ml, se mezclaron a 25°C 1g [0.008 moles (**5**); 0.010 moles (**11**)] de **5** o **11** con 4 ml de piridina y 4 ml de anhídrido acético, en agitación magnética por 24 h de reacción. Al término del tiempo de reacción se transfirió a un embudo de separación, se adicionó solución de HCl al 10% (2 X 25 ml) la cual se extrajo con AcOEt (2 X 50 ml), posteriormente solución saturada de NaHCO_3 (2 X 25 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y evaporó al vacío. Se

obtuvo 1 g (100 %) de **22** o **23** como líquido viscoso de color café (**22**) y amarillo claro (**23**).

Método general de preparación de precursores monolignoles.

En un matraz de 10 ml se mezclaron el electrófilo (**1a**, **2a**, **4a** y **6a**) con el nucleófilo (**5**, **11**, **17**, **22** y **23**) utilizando diferentes catalizadores ($\text{Bf}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 y AlCl_3), así como el empleo de tres distintos disolvente (Hexano, THF, MeCN). La mezcla de reacción se dejó en diferentes condiciones de reacción con agitación magnética hasta formación de producto. Al término de la reacción se filtró a través de celita y se evaporó el disolvente mediante vacío, el residuo se purificó en columna cromatográfica empacada con gel sílice (70-230 mallas, 10 g), eluyendo con diversas mezclas de hexano-acetato de etilo.

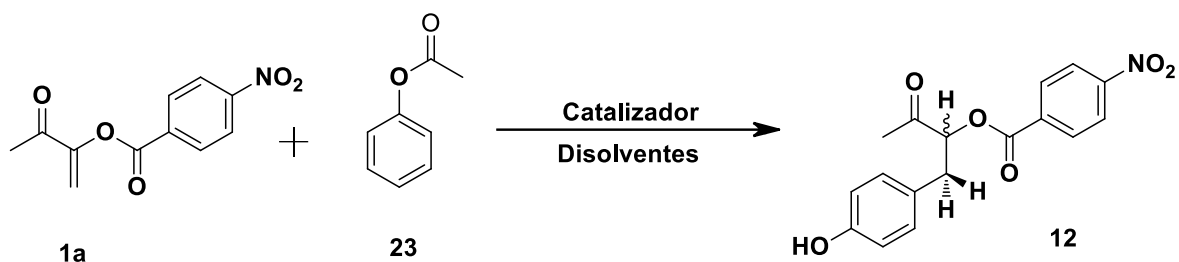
3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (**7**).



Se preparó y purificó según el método general de preparación de precursores monolignoles. Se utilizaron 0.50 g (0.0021 moles) de **1a** y 0.35 g (0.0021 moles) de **22**, dejándose reaccionar durante 4 h a T. A. Se obtuvieron 0.65 g, (80%) de **7** como un sólido de color café claro, R_f 0.075 (hexano: AcOEt, 4:1). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 2.16 (s, 3H, H-1), 3.13 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H, H-4b), 3.21 (dd, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H, H-4a), 3.85 (s, 3H, H-16), 5.44 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H, H-3), 5.6 (s, 1H, OH), 6.74 (dd, J = 2.0 Hz, 1H, H-10), 6.76 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-13, 13'), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-14,

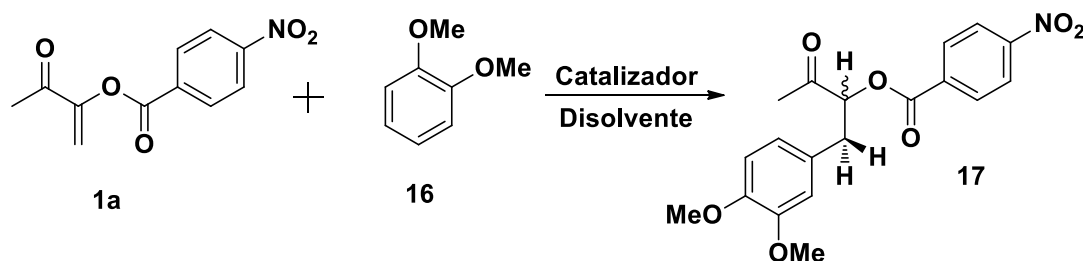
14') **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 27.1 (C-1), 36.5 (C-4), 55.8 (C-16), 80.3 (C-3), 111.5 (C-10), 114.5 (C-7), 122.1 (C-6) 123.6 (C-14), 127.0 (C-5), 130.8 (C-13), 134.6 (C-8), 144.8 (C-12), 146.5 (C-9), 150.7 (C-15), 164.0 (C-11), 204.5 (C-2).). **IR V máx (cm⁻¹):** 3469 (O-H Amplio), 3106 (C-H), 2946 (OMe), 1727 y 1717 (C=O), 1609 y 1521 (C=C), 1267 (NO₂).

3-*rac*-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (12)



Se preparó y purifico según el método general de preparación de precursores monolignoles. Se utilizaron 0.50 g (0.0021 moles) de **1a** y 0.86 g (0.0063 moles) de **23**, dejándose reaccionar durante 4 h a T. A. Se obtuvieron 0.70 g (70%) de **7** como un líquido viscoso de color café oscuro R_f 0.71 (hexano: AcOEt, 7:3). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 2.17 (s, 3H, H-1), 3.13 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H, H-4b), 3.21 (dd, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H, H-4a), 5.43 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H, H-3), 5.85 (s, 1H, OH), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-6,6'), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-7,7'), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-11, 11'), 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-12, 12') **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 27.0 (C-1), 35.9 (C-4), 80.3 (C-3), 115.6 (C-7), 123.6 (C-12), 127.1 (C-5) 130.4 (C-6), 130.8 (C-11), 134.5 (C-8), 150.7 (C-10), 154.9 (C-13), 164.1 (C-9), 204.5 (C-2). **IR V máx (cm⁻¹):** 3396 (O-H Amplio), 3112 (C-H), 1717 (C=O), 1608 y 1515 (C=C), 1269 (NO₂).

3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-(4-metoxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (17).



Se preparó y purificó según el método general de preparación de precursores monolignoles. Se utilizaron 0.50 g (0.0021 moles) de **1a** y 0.88 g (0.0063 moles) de **16**, dejándose reaccionar durante 5 h a T. A. Se obtuvieron 0.90 g, (80%) de **7** como un sólido de color café claro, *R_f* (hexano: AcOEt, 4:1). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ** 2.17 (s, 3H, H-1), 3.15 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H, H-4b), 3.23 (dd, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H, H-4a), 3.85 (s, 3H, H-16), 3.86 (s, 3H, H-16), 5.46 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H, H-3), 6.77 (s, 1H, H-10), 6.81 (d, 2H, H-6 y H-7), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-13, 13'), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-14, 14') **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ** 27.3 (C-1), 36.5 (C-4), 80.8 (C-3), 111.2 (C-6), 112.5 (C-10), 121.4 (C-7) 123.7 (C-14), 128.0 (C-5), 130.9 (C-13), 148.8 (C-12), 151.1 (C-15), 163.9 (C-11), 204.6 (C-2).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham R. J. Gatti, G. I, *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 961.
2. Acuña, A. F.; *Química Orgánica*. 1a. Ed. Universidad Estatal a Distancia. Costa Rica, **2006**.
3. Adler, E., Lignin chemistry – past, present and future. *Wood Sci. Technol.*, **1977**, *11*, 169–218.
4. Allen, C. F. H.; Byers, J. R. A synthesis of coniferyl alcohol and coniferyl benzoate. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2683-2684.
5. Anvar, U.; Mazza, G., Lignin in Straw of herbaceous crops. *Ind. CropsProd.*, **2008**, *28*, 237-259.
6. Atkins P, Jones L. Chemical Principles: the quest for insight; 5 ed. New York: W. H. Freeman and Company. **2010**.
7. Balacco, G. A Desktop Calculator for the Karplus Equation. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, 885-887.
8. Beejmohun, V.;Grand, E.;Mesnard, F.; Fliniaux, M.;Kovensky, J.,First synthesis of (1,2-¹³C₂)-monolignol glucosides. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8745-8747.
9. Besombes, S.; Robert, D.; Utille, J. P.; Taravel, F.; and Mazeau, K., Molecular Modeling of Syringyl and p-Hydroxyphenyl β-O-4 Dimers. Comparative Study of the Computed and Experimental Conformational Properties of Lignin β-O-4 Model Compounds. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 34-42.
10. Bouacha, S.; Khorief, N. A.; Djerouru, A. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, pp 4030-4033.
11. Boucher, J. L.; Stella, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *41*, pp 5041-5044; (b) Boucher, J. L.; Stella, L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 875. Boucher, J. L.; Stella, L., *Tetrahedron* **1985**, *42*, 3871.
12. Brown, A., “Review of Lignin in Biomasa”. *J. Appl. Biochem.* **1985**, *7*, 371-387.
13. Brown, H.W.; *Introducción a la Química Orgánica*. 1a. Ed. Patria. **2002**.
14. Bruneton, J. *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales*. 2a. Ed. Zaragoza. Acribia. España, **2001**.

15. Canales, C.; Egan, L.; Zimmer, M., "Molecular modeling as an inorganic chemistry exercise", *J. Chem. Educ.*, **1992**, 69 (1), 21-22.
16. Carey, F. A.: *Química Orgánica*. 6a. Ed. McGraw-Hill, México, **2006**.
17. Cerda-García-Rojas, C. M.; Zepeda, L. G.; Joseph-Nathan, P. A PC Program for Calculation of Dihedral Angles from ¹H NMR Data. *Tetrahedron Comput. Method.* **1990**, 3, 113- 118.
18. Chamorro, E.; Chatarra P. K.; Fuentealba P., *J. Phys. Chem. A.* **2003**. 107, 7068-7072.
19. Chermette, H.; "Chemical reactivity indexes in density functional theory", *J. Comput. Chem.*, **1999**, 20, 129-154.
20. Cuevas G, Cortes F. Introducción a la química computacional. México. Fondo de la Cultura Económica. **2003**. p. 15-26. Colección Sección de Obras de Ciencia y Tecnología. Serie La Ciencia en el nuevo milenio.
21. Dao. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives. *Bioorg. Med Chem. Lett.* **2004**; Vol 14(5): p. 1165–1167.
22. Daubresse, N., Francesch, C., Mhamdi F., Rolando, C., **1994**. A mild synthesis of coumaryl, coniferyl, sinapyl aldehydes and alcohol. *Synthesis*, 369–371.
23. Dam, J.; Gosselink, R.; Jong, E. Lignin Applications; Wageningen UR; A&F, **2000**.
24. Dewar, M.J. S. *Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3353.
25. Díez, E.; San-Fabián, J.; Guilleme, J.; Altona, C.; Donders L. A. Vicinal Proton-Proton Coupling Constants I. Formulation of an Equation Including Interactions Between Substituents. *Mod. Phys.* **1989**, 68, 49-63.
26. Escamilla, R. *Síntesis de un precursor de Sinapol a partir de compuestos alfa, beta insaturados. Estudio de la selectividad y reactividad aplicando métodos computacionales*. Tesis de Licenciatura: U.M.S.N.H. Morelia Michoacán, **2013**.

27. Freudenberg, K.; Hübner, H. H. Oxyzimtalkohole and ihre Dehydrierungs-polymerisate (Hydroxycinnamyl alcohols and their dehydrogenative polymers). *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1181-1191.
28. Freudenberg, K., Neish, A. C., In: Freudenberg, K., Neish, A. C. (Eds.) Constitution and Biosynthesis of Lignin. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, **1968**.
29. Freudenberg, K.; Swaleh, M. Aufbau and Abbau des künstlichen Lignins aus Coniferylalkohol- $[\gamma\text{-}^{14}\text{C}]$ (Preparation and degradation of synthetic lignins from coniferyl alcohol- $[\gamma\text{-}^{14}\text{C}]$) *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1316-1319.
30. Graham, S., T. W.: *Química Orgánica*, 2a. Ed. Limusa. México, **2004**.
31. Harkin, J. M. Lignin-a natural polymeric product of phenol oxidation. In *Oxidative Coupling of Phenols*; Taylor, W. I., Battersby, A. R., Eds.; Dekker: New York, **1967**; pp 243-321.
32. Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. The Relationship Between Proton-Proton NMR Coupling Constants and Substituent Electronegativities-I. An Empirical Generalization of the Karplus Equation. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *36*, 2783-2792.
33. Herrera, R.; Regio- and Stereoselectivity of Captodative Olefins in 1,3-Dipolar Cycloadditions. A DFT/HSAB Theory Rationale for the Observed Regiochemistry of Nitrones. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252-1263.
34. Herrera, B.; *Síntesis y reactividad de novedosas olefinas captodativas*. Tesis de Doctorado: E.N.C.B.-IPN, México, **2002**.
35. Higuchi, T. Biosynthesis of lignin. In: Biosynthesis and Biodegradation of Wood Components. Ed. T. Higuchi. Academic Press, Orlando.; **1985**, pp. 141-160.
36. Introduction to Molecular Orbital Theory. Disponible en: http://www.ch.ic.ac.uk/vchemlib/course/mo_theory/main.html; consultada 10 Abril **2012**.
37. Jaramillo, P.; Pérez, P.; Contreras, R.; Tiznado, W.; Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A.* **1986**, *110*, 881-8187.

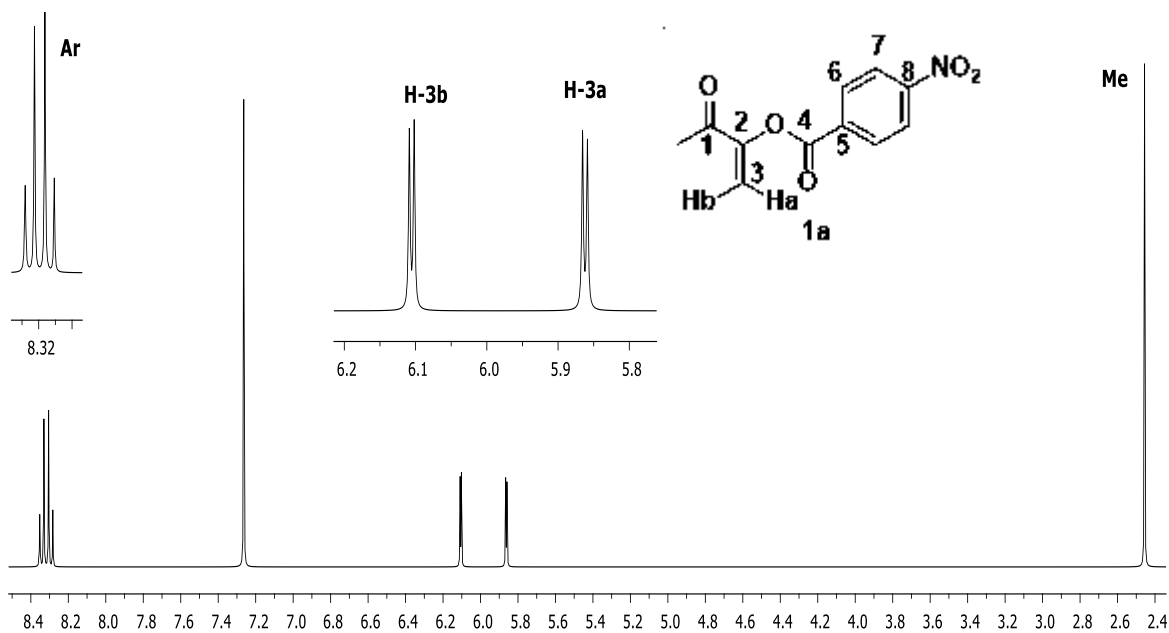
38. Jiménez, L.; Janousek, Z.; Pérez, L.; Tamariz, J.; Salgado, H. *Heterocycles*. **1993**, 2, (35), 591. (b) Nagarajan, A.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6835. (c) Herrera-Bucio, R. *Selectividad de Cicloadiciones Dipolares- 1,3 de la Olefina Captodativa 3-(p-Nitrobenzoiloxy)-3-buten-2-ona con Nitronas y Aplicaciones Sintéticas*. Tesis de Maestría: E.N.C.B.-IPN, México, **1997**. (d) Herrera, R.; Nagaralan, A.; Morales, M. A.; Méndez, F.; Jiménez- Vázquez, H. A.; Zepeda, L. G.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1252-1263.
39. Juaristi, E., *Introducción a la Esterioquímica y al Análisis Conformacional*. 1a. Ed. Editorial: Rosa Campos de la Rosa. México, **2010**.
40. Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11-15. b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.
41. Kim, H.; Ralph, J., Simplified Preparation of Coniferyl and Sinapyl Alcohols, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 3693-3695.
42. Kim, S.; Ahn, K. H. Ate complex from diisobutylaluminum hydride and n-butyllithium as a powerful and selective reducing agent for the reduction of selected organic compounds containig various functional groups. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1717-1724.
43. Kirk, T. K.; Brunow, G. Synthetic carbon-14-labeled lignins. *Methods Enzymol.* **1988**, 161, 65-73.
44. Kolb, M. *Bioresource Technology*. **2012**, 104, 298–304.
45. McMurry, J.: *Química Orgánica*. 6a. Ed. Grupo Editorial Iberoamérica. México, **2004**.
46. Minami, K.; Sakai, H.; Fukuzumi, T. Synthesis of coniferyl alcohol with a new reducing reagent from acetylferulic acid ethylester. *J. Jpn. Wood Res. Soc.* **1974**, 20 (1), 42-44.
47. Montes, N. *Síntesis de derivados indólicos y estudios de los índices locales de reactividad Fukui*. Tesis de Maestría: U.N.C.-Medellín, Colombia, **2009**.
48. Morelli, E.; Rej, R. N.; Lewis, N. G.; Just, G.; Towers, G. H. N. *Phytochemistry* **1986**, 25, 17015.

49. Morrison, R. T.; BOYD, R. N.: *Química Orgánica*. 5a. Ed. Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, E.U.A., **1990**,
50. Munshi, M.; Gade, S.; Mane, M.; Mishra, D.; Pal, S.; Vanka, K.; Rane, V.; Kelkar, A. *J. Mol. Catal.* **2014**, 391, 144–149.
51. Nakamura, Y.; Higuchi, T. New synthesis of coniferyl aldehyde and alcohol. *Wood Res.* **1976**, 59/60, 101-105.
52. Newman, J.; Rej, R. N.; Just, G.; Lewis, N. G. Synthesis of (1,2-¹³C), (1-¹³C), and (3-¹³C) coniferyl alcohol. *Holzforschung* **1986**, 40, 369-373.
53. Nicolás, M.I.; Marín, E., *Algunos aspectos básicos de la química computacional*. 1a. Ed. UNAM Cuautitlán: México, **2006**, 2:19; 5:43-49.
54. Nimz, H., Lignin-based adhesives, in wood Adhesives: *Chem. Technol.* **1983**, 1 (A. Pizzi Ed.), Marcel Dekker Inc., New York.
55. 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.
56. Palke, W. E., *J. Am Chem. Soc.* **1986**, 108, 6543.
57. Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, **1989**.
58. Pople J. A, Beveridge D L, *Approximate Molecular Orbital Theory*. New York: McGraw Hill. **1970**.
59. Quideau, S.; Ralph, J. Facile large-scale synthesis of coniferyl, sinapyl, and p-coumaryl alcohol. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 1108-1110.
60. Quiroz, F.H.; Aguilar, R.; Santoyo, B.M.; Díaz, F.; Tamariz, J. *J. Synth. Org. Chem.*, **2008**, 1023–1028.
61. Lemieux, R., Kullnig, R., Bernstein, H., and W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6098-6105.
62. Ludley, F. H.; Ralph, J. Improved preparation of coniferyl and sinapyl alcohols. *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, 44, 2942-2943.

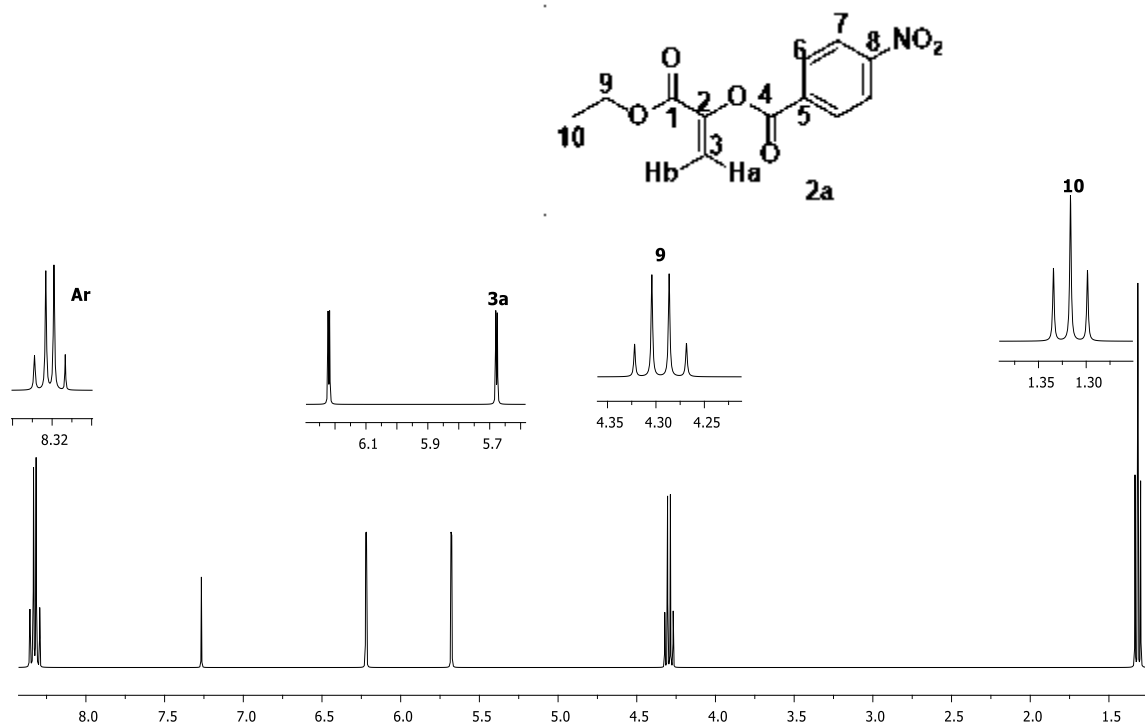
63. Ralph, J. Highly selective syntheses of coniferyl and sinapyl alcohols. *J. Agric. Food Chem.*, **1998**, *46*, 1794-1796
64. Rothen, L.; Schlosser, M. A one-pot synthesis of coumaryl, coniferyl and sinapyl alcohol. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (22), 2475-2476.
65. Sarkanen, K. V.; Ludwig, C. H., In Lignins: Occurrence, Formation, Structure and Reactions; *Wiley-Interscience*: New York. **1971**, pp 1-18.
66. Sedano, M. *Adhesividad de oligómeros sintéticos y naturales*. Tesis de Maestría: UMSNH, México, **2010**.
67. Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5a. Ed. John Wiley & Sons: Singapur, **1991**.
68. Steglich, W.; Zechlin, L. Synthese des Fomentariols. Eine neue Methode zur Darstellung von Zimtalkoholen. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 3939-3948.
69. Stella, L.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 741; (b) Stella, L.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 691 (c) Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 465; (d) Linnet J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2643.
70. Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148-154.
71. Vos, A.; Schoonheydt, R.; Proft, F.; Geerlings, P. DFT study on the electrophilic aromatic substitution catalyzed by Lewis acids. *J. Catal.* **2003**, 333-346.
72. Wang, Q.; Yang, Y.; Li, Y.; Yu, W.; Jie, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 6107-6112.
73. Ward, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 75-125
74. William, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *165*. (b) Dienes, Z.; Vogel, P.J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 6958.
75. Whetten, R. W., MacKay, J. J., Sederoff, R. R., Recent advances in understanding lignin biosynthesis. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* **1998**, *49*, 585.

- 76.** Zanarotti, A. Preparation and reactivity of 2,6-dimethoxy-4-allylidene-2,5-cyclohexadien-1-one (vinyl quinone methide). A novel synthesis of sinapyl alcohol. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3815-3818.

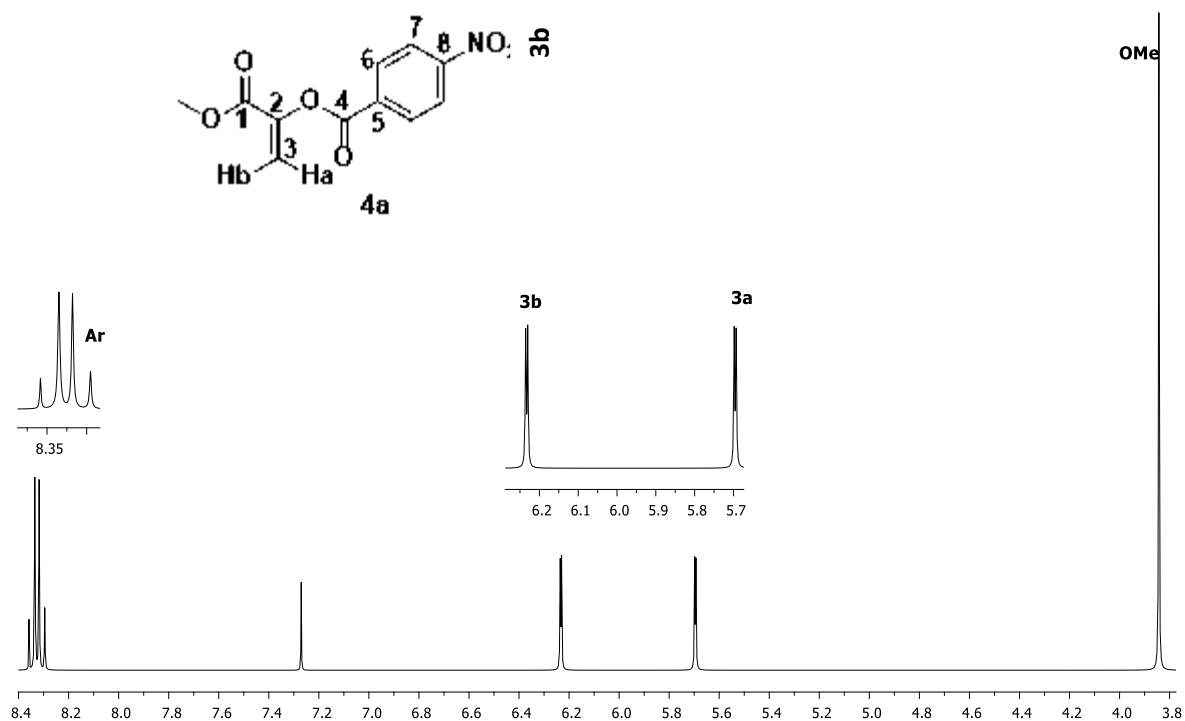
10. APENDICE DE ESPECTROS



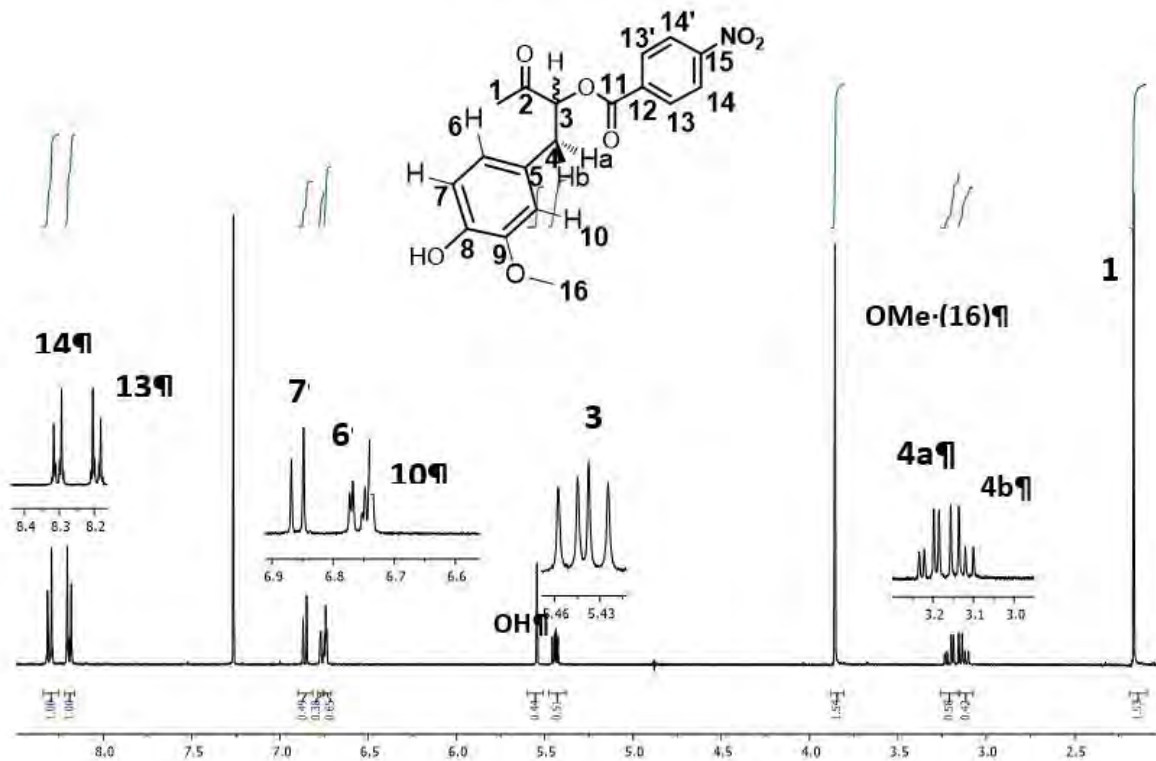
A1. Espectro de RMN ^1H de **1a** a 400 MHz en CDCl_3 .



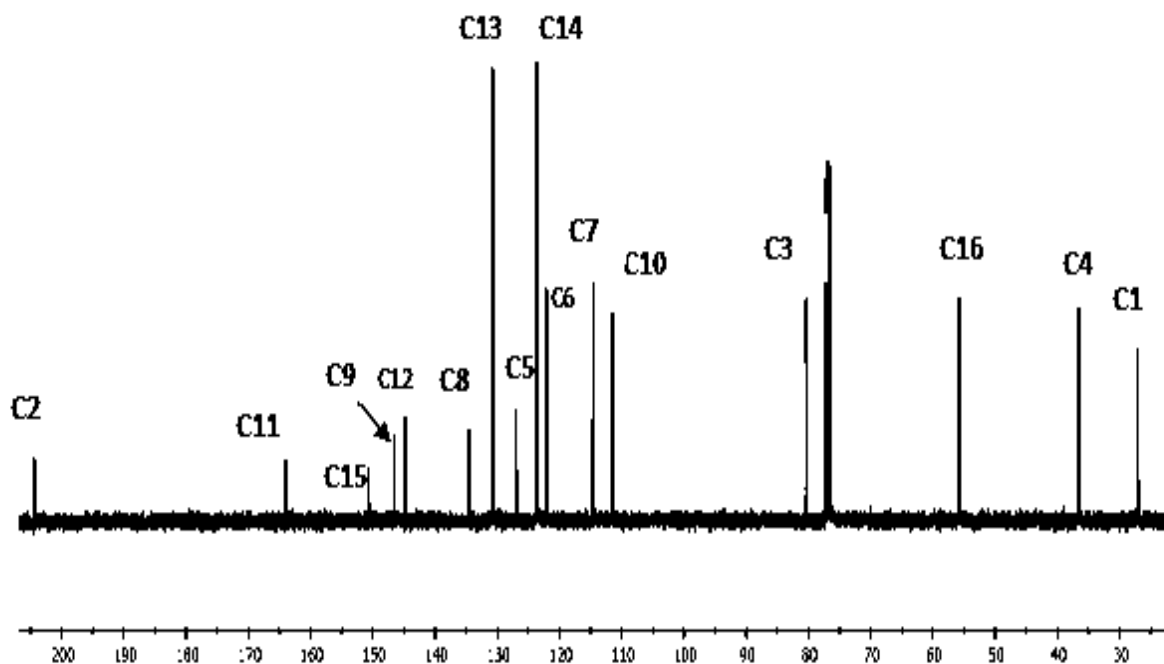
A2. Espectro de RMN ^1H de **2a** a 400 MHz en CDCl_3 .



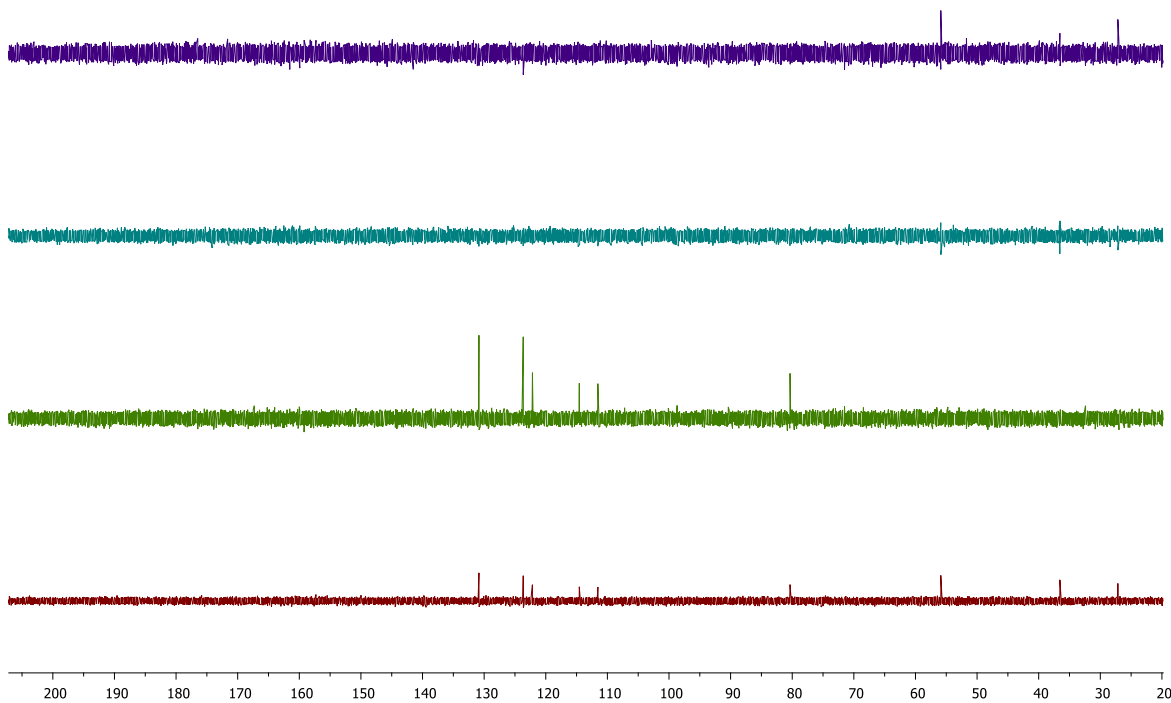
A3. Espectro de RMN ^1H de **4a** a 400 MHz en CDCl_3 .



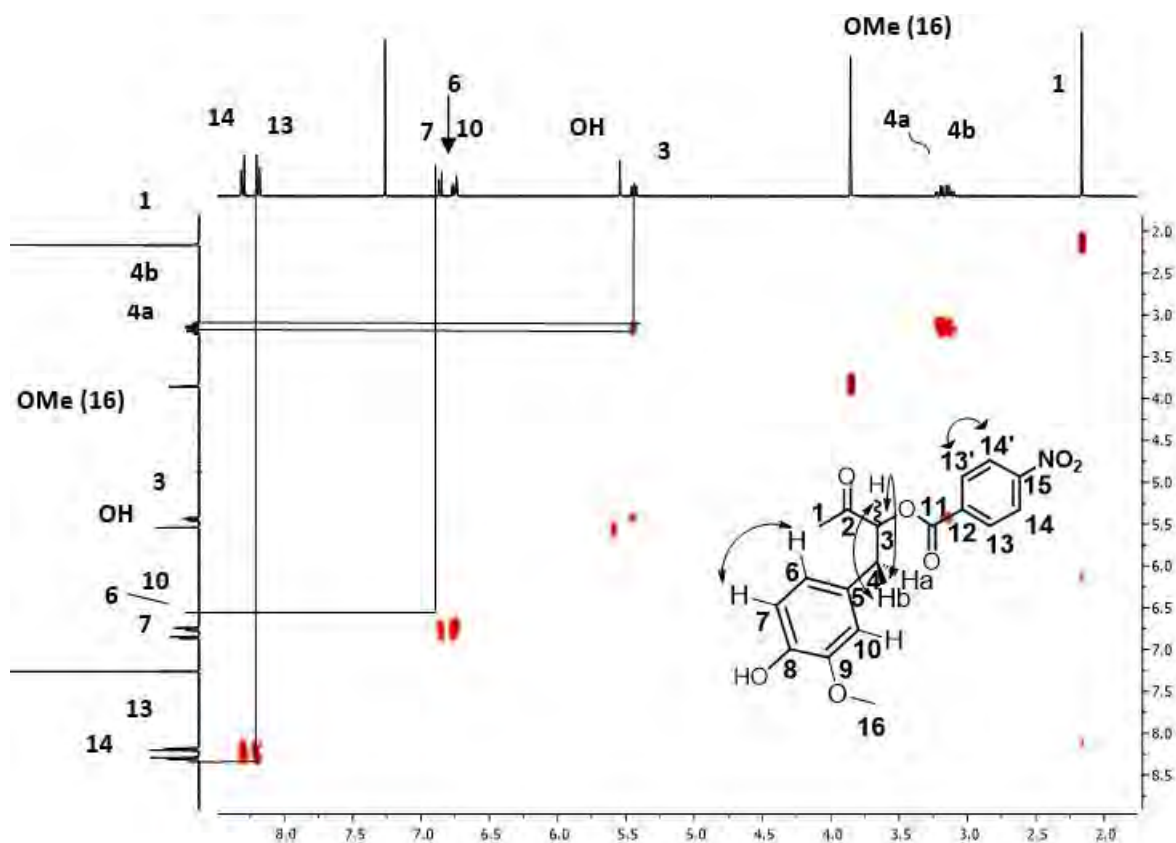
A4. Espectro de RMN ^1H de **7** a 400 MHz en CDCl_3 .



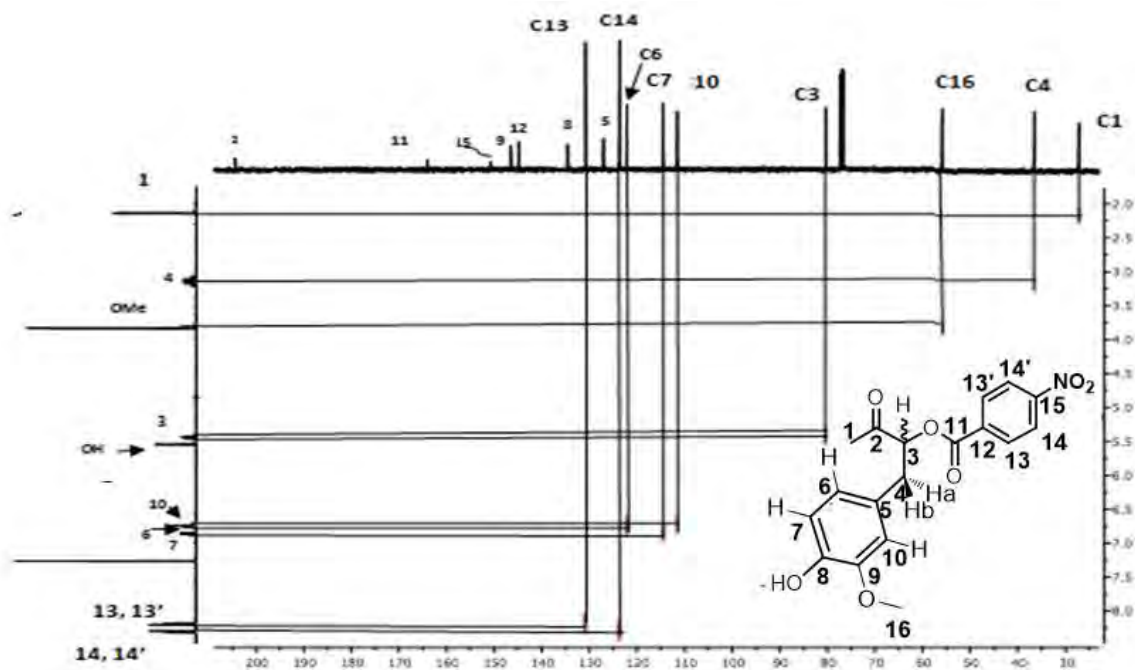
A5. Espectro de ^{13}C de **7** a 100 MHz en CDCl_3 .



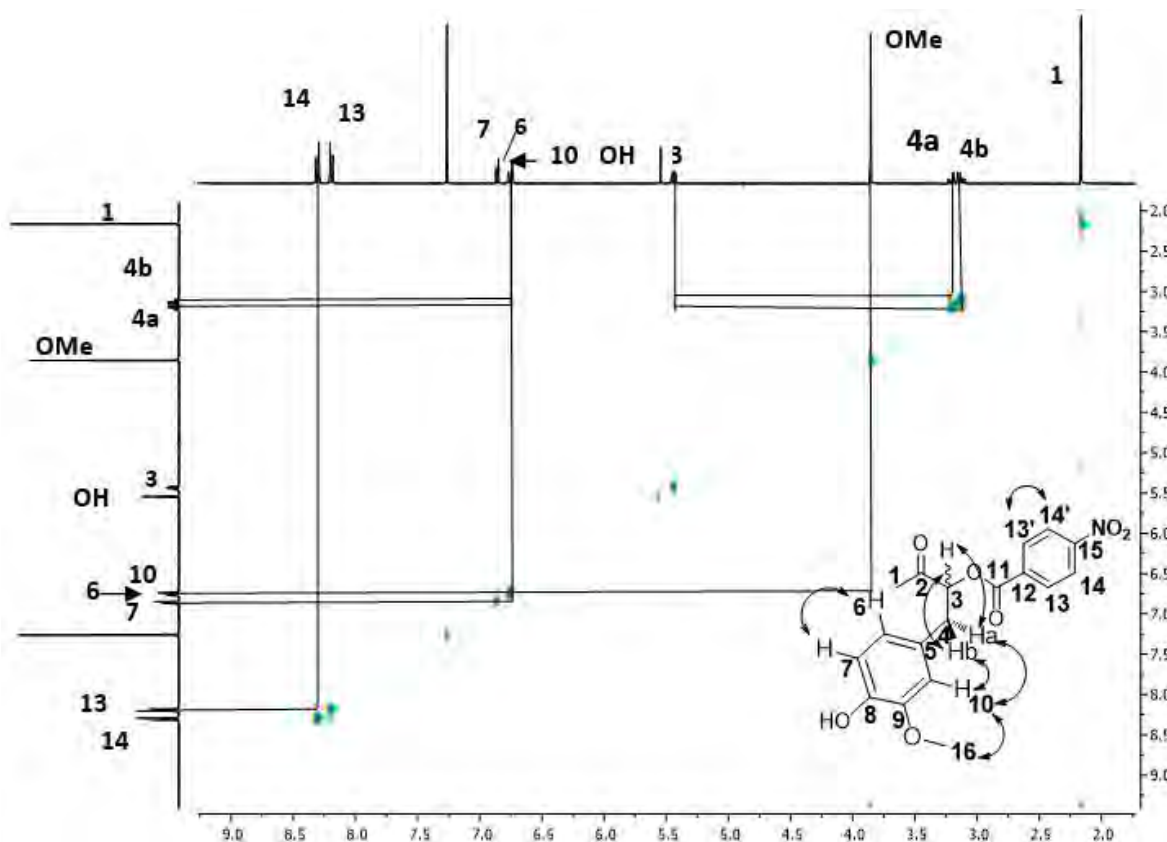
A6. Espectro DEPT de **7** en CDCl_3 .



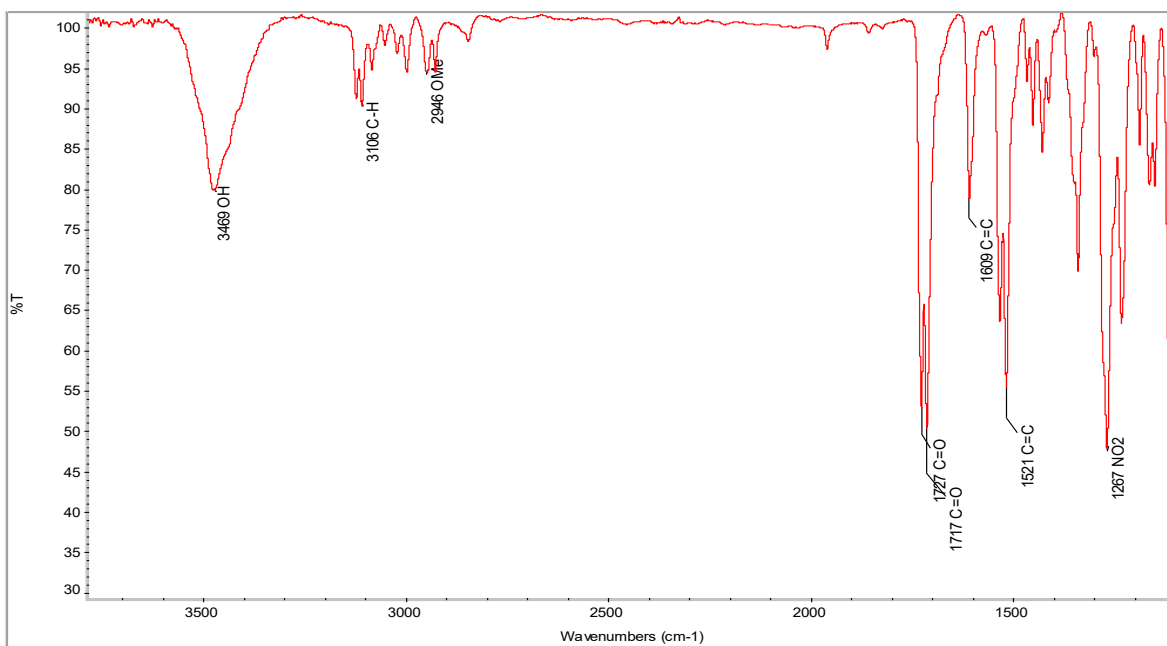
A7. Espectro COSY de 7 a 400 MHz en CDCl₃.



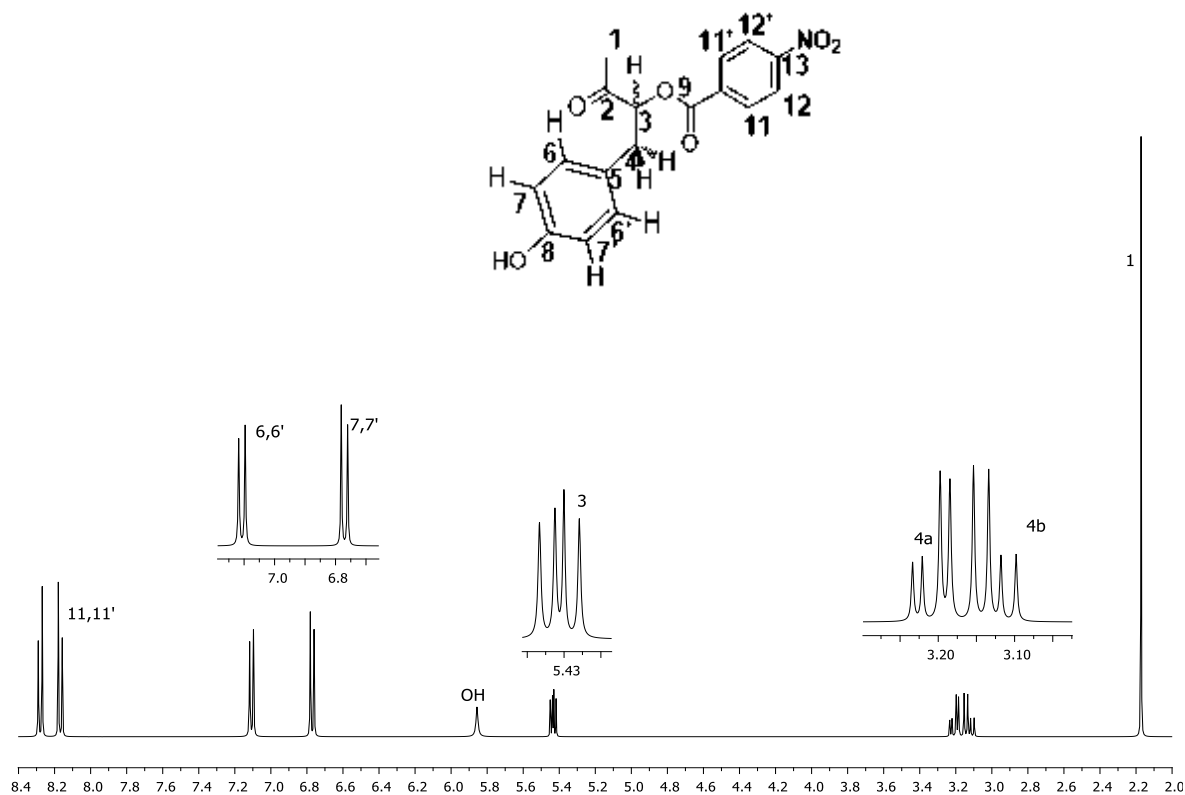
A8. Espectro HETCOR de 7 en CDCl₃.



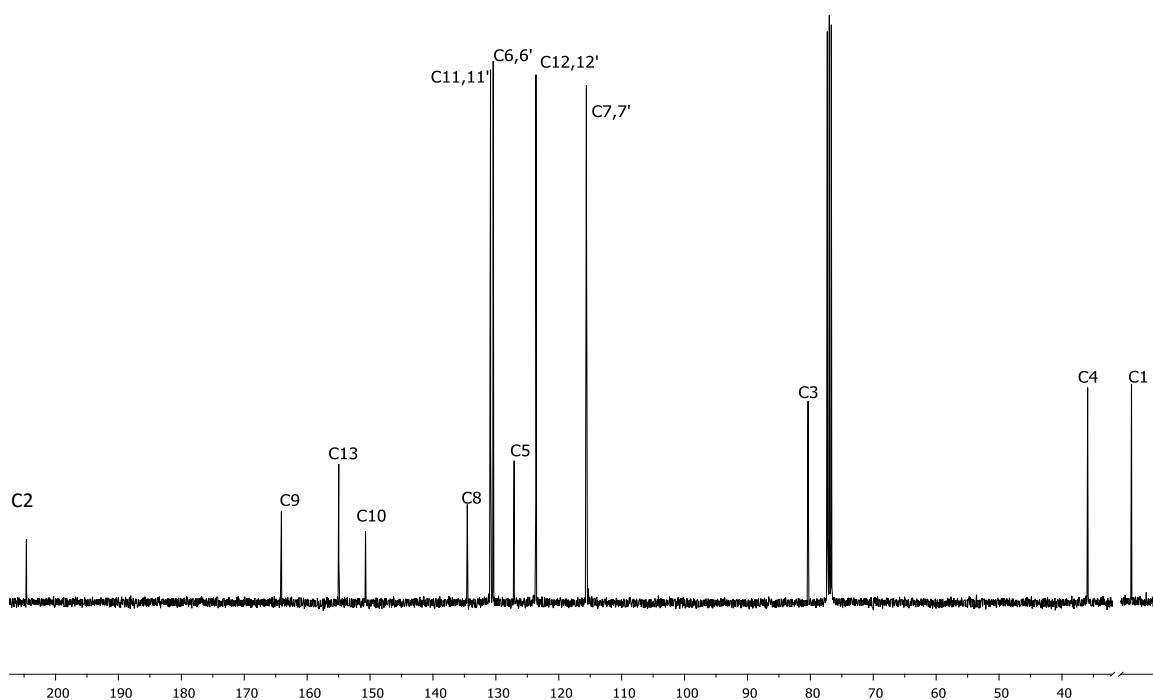
A9. Espectro NOESY de **7** a 400 MHz en CDCl_3 .



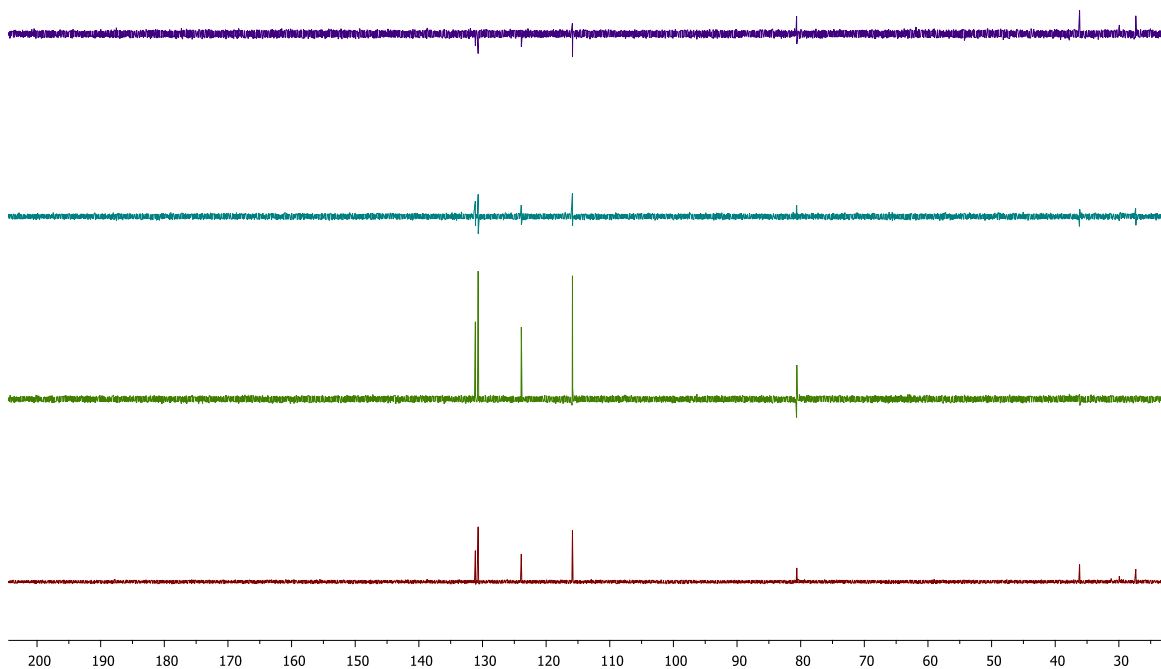
A10. Espectro IR de **7**.



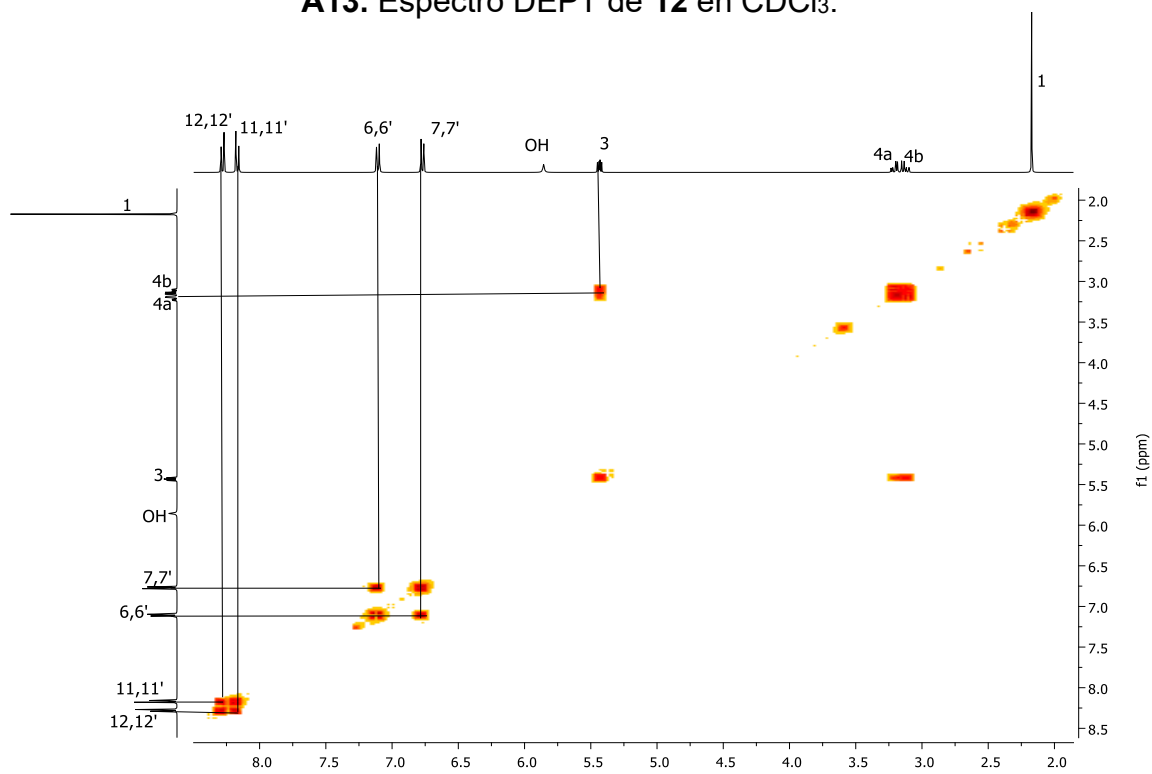
A11. Espectro de RMN ^1H de **12** a 400 MHz en CDCl_3 .



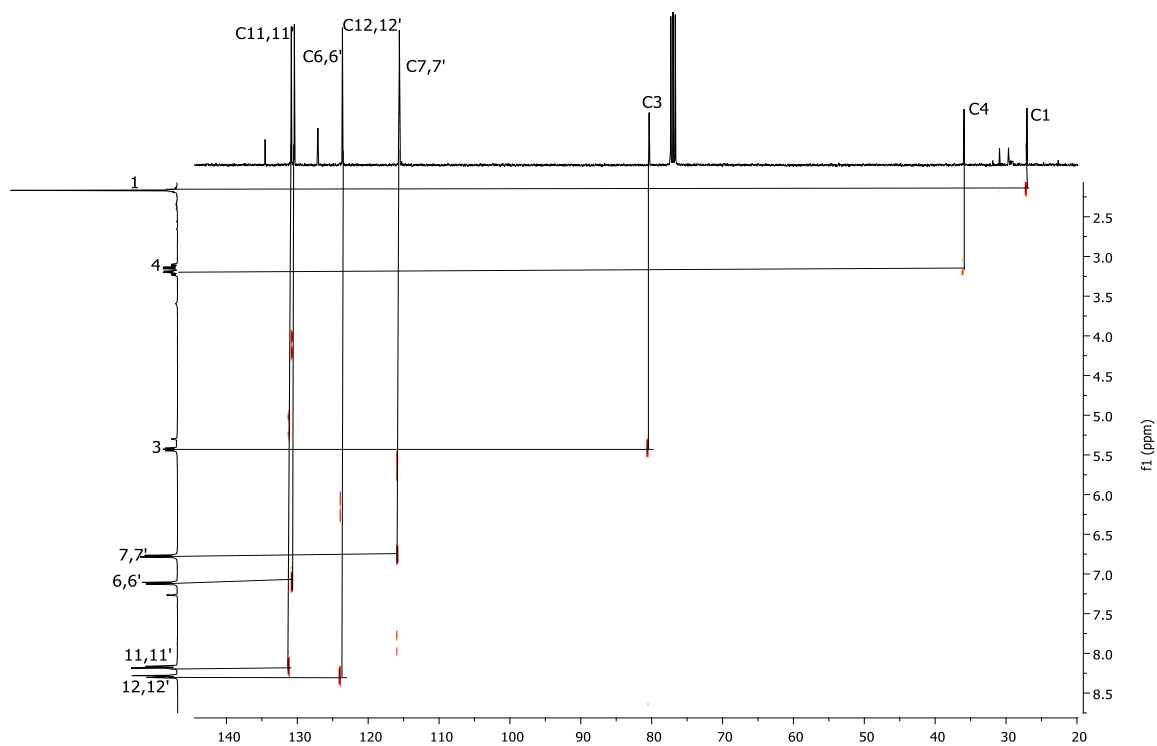
A12. Espectro de ^{13}C de **12** a 100 MHz en CDCl_3 .



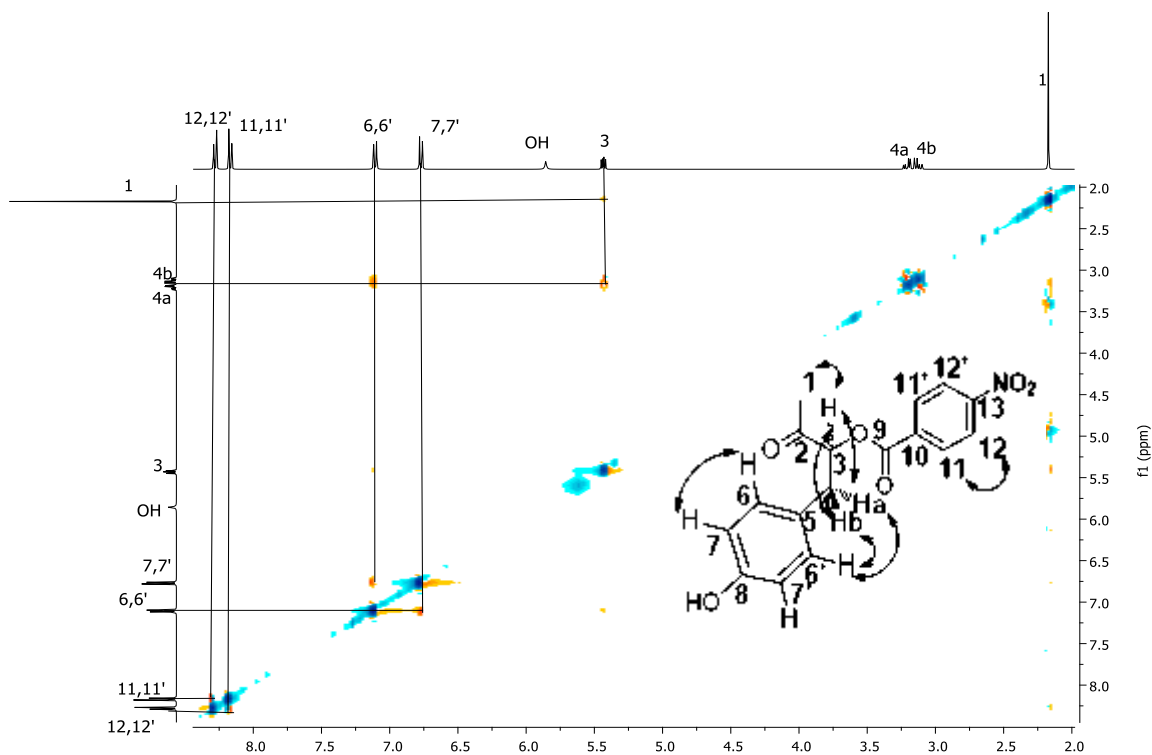
A13. Espectro DEPT de **12** en CDCl_3 .



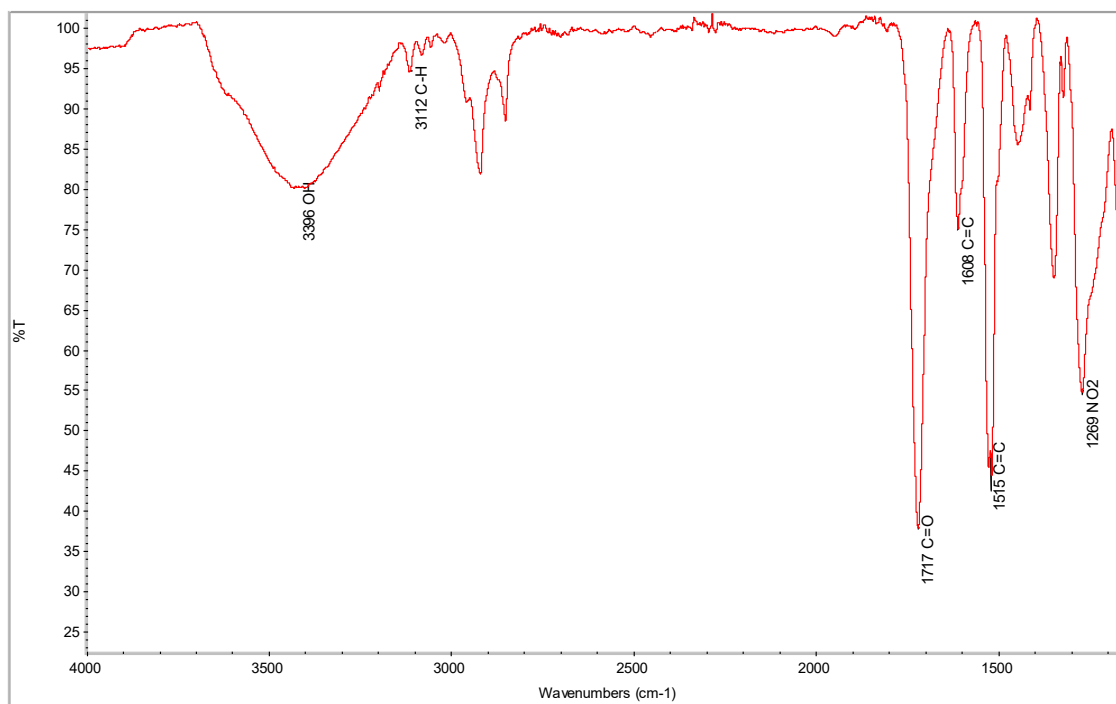
A14. Espectro COSY de **12** a 400 MHz en CDCl_3 .



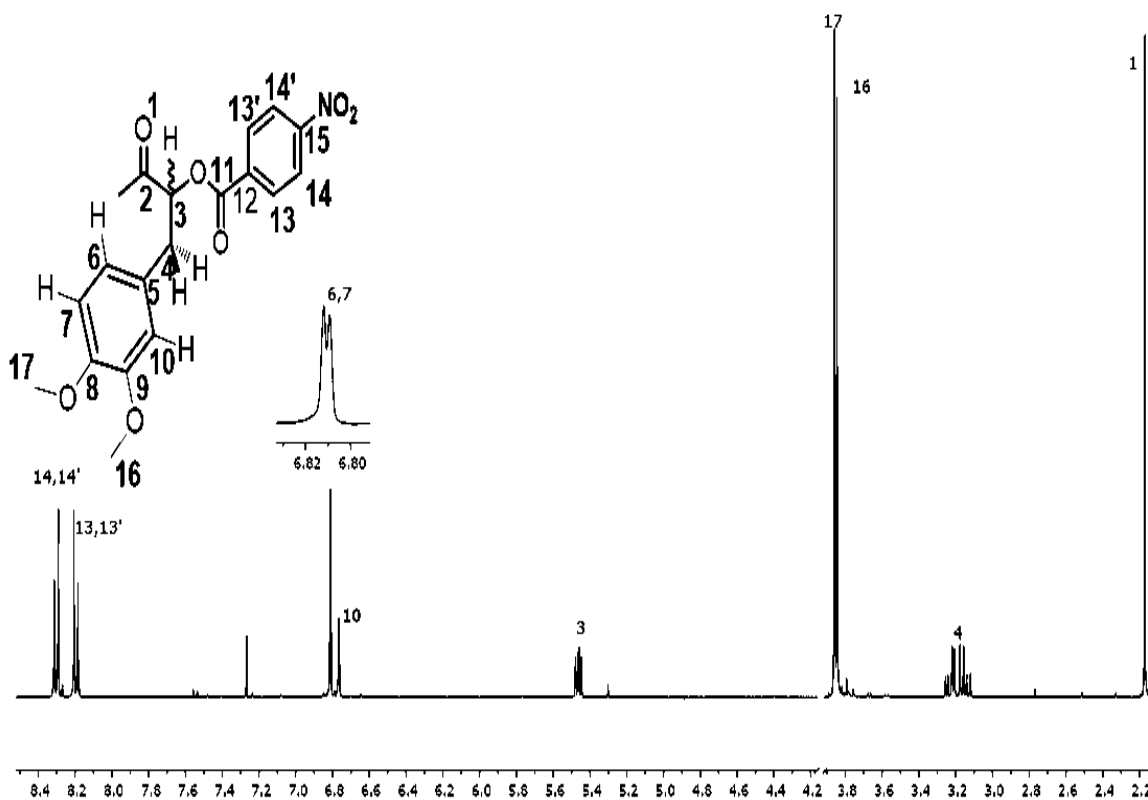
A15. Espectro HETCOR de **12** en CDCl_3 .



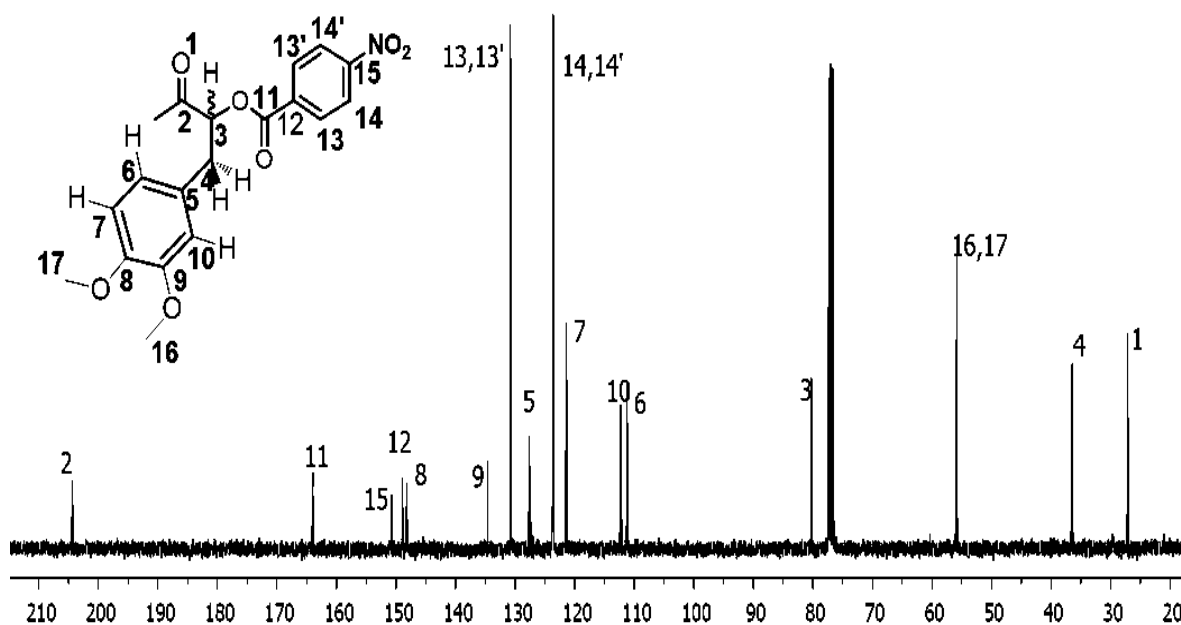
A16. Espectro NOESY de **12** a 400 MHz en CDCl_3 .



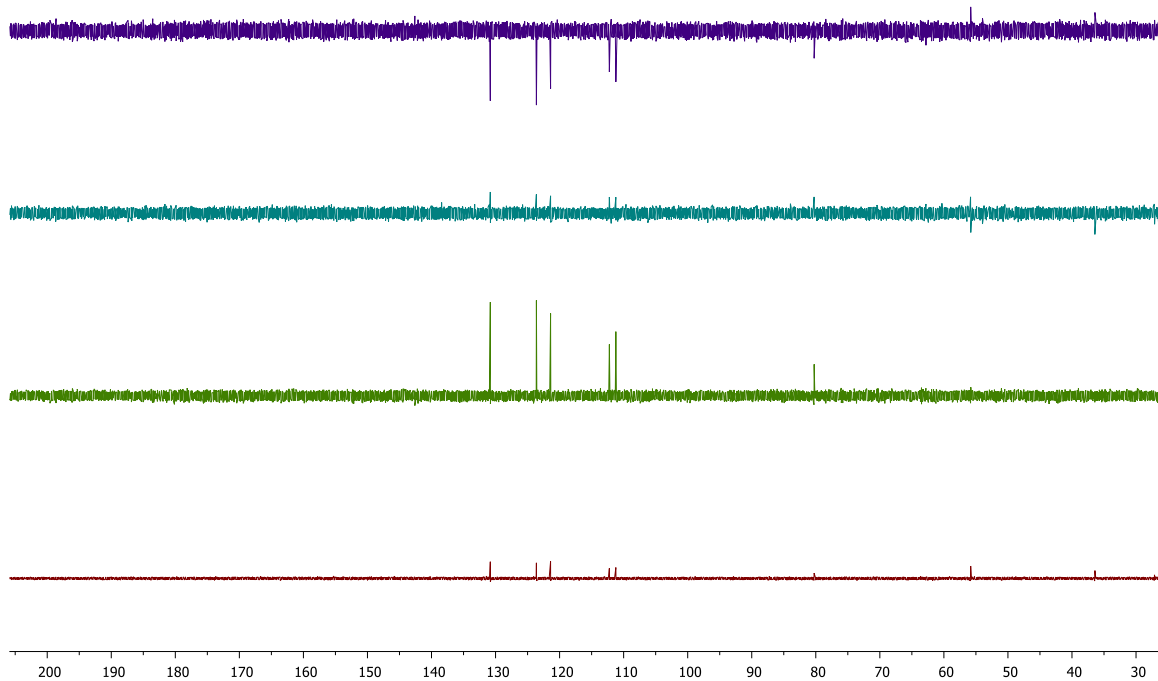
A17. Espectro IR 12.



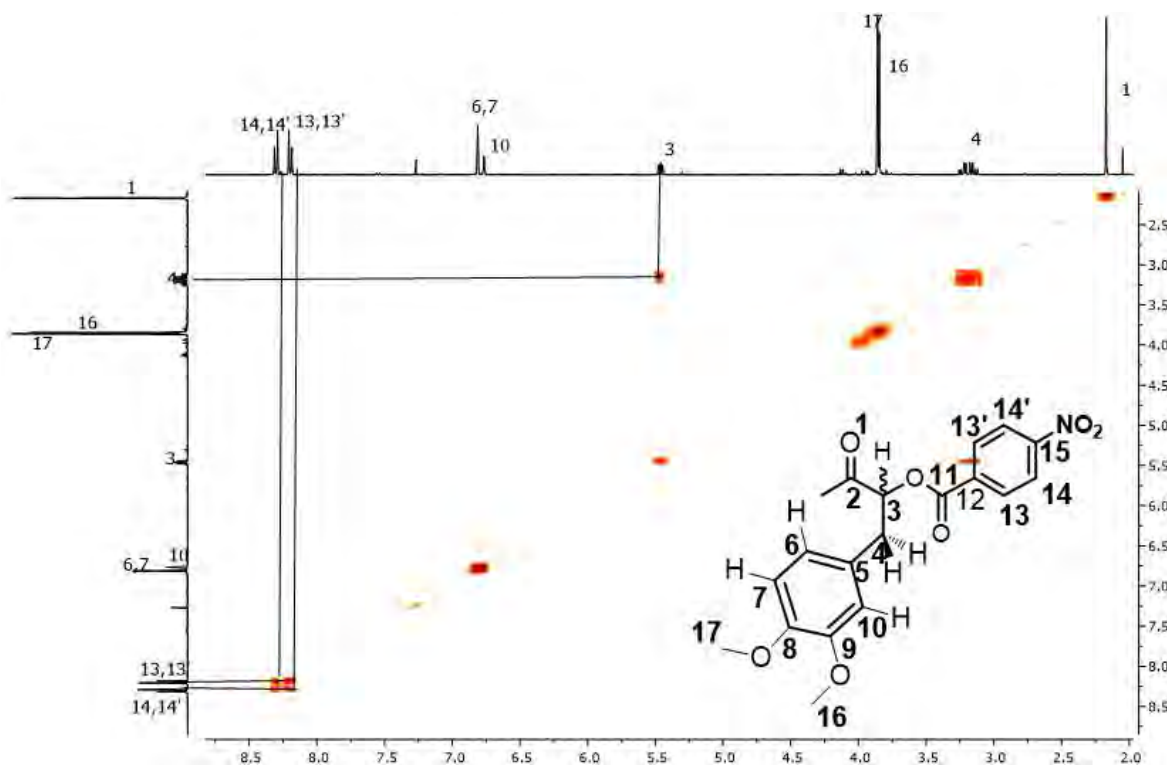
A18. Espectro de RMN ¹H de 17 a 400 MHz en CDCl₃.



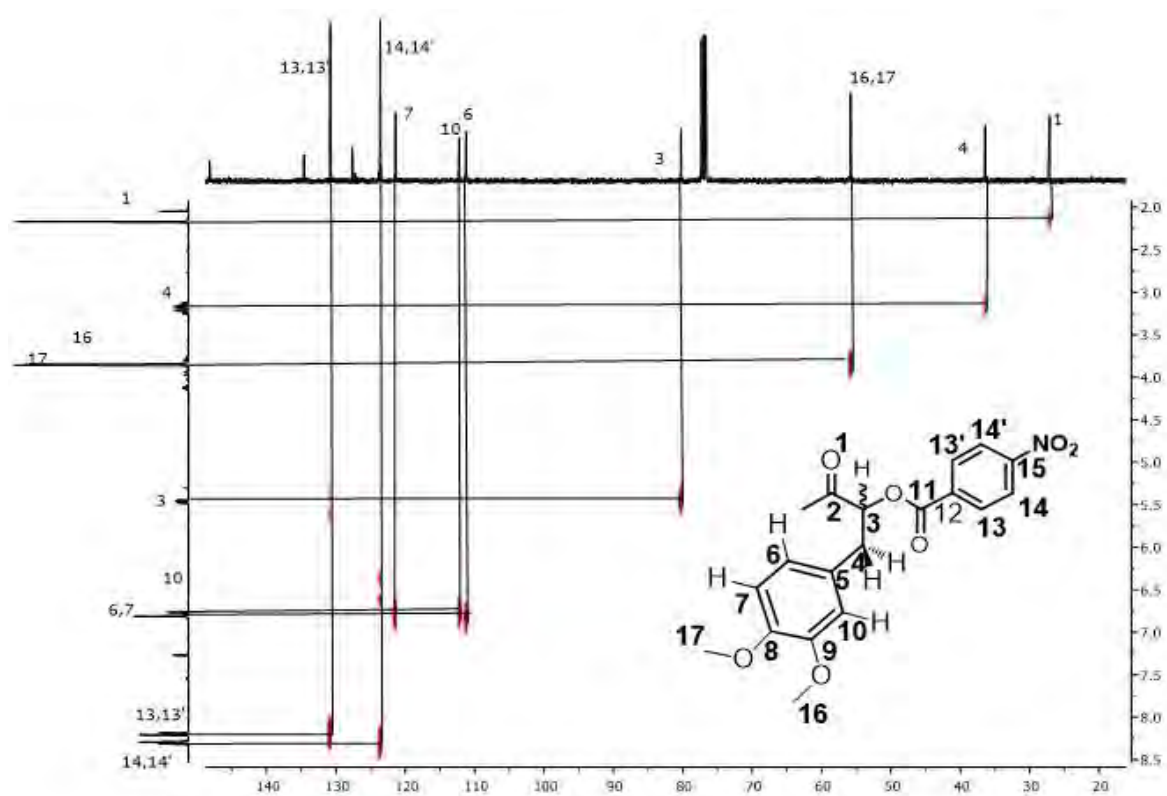
A19. Espectro de ^{13}C de 17 a 100 MHz en CDCl_3 .



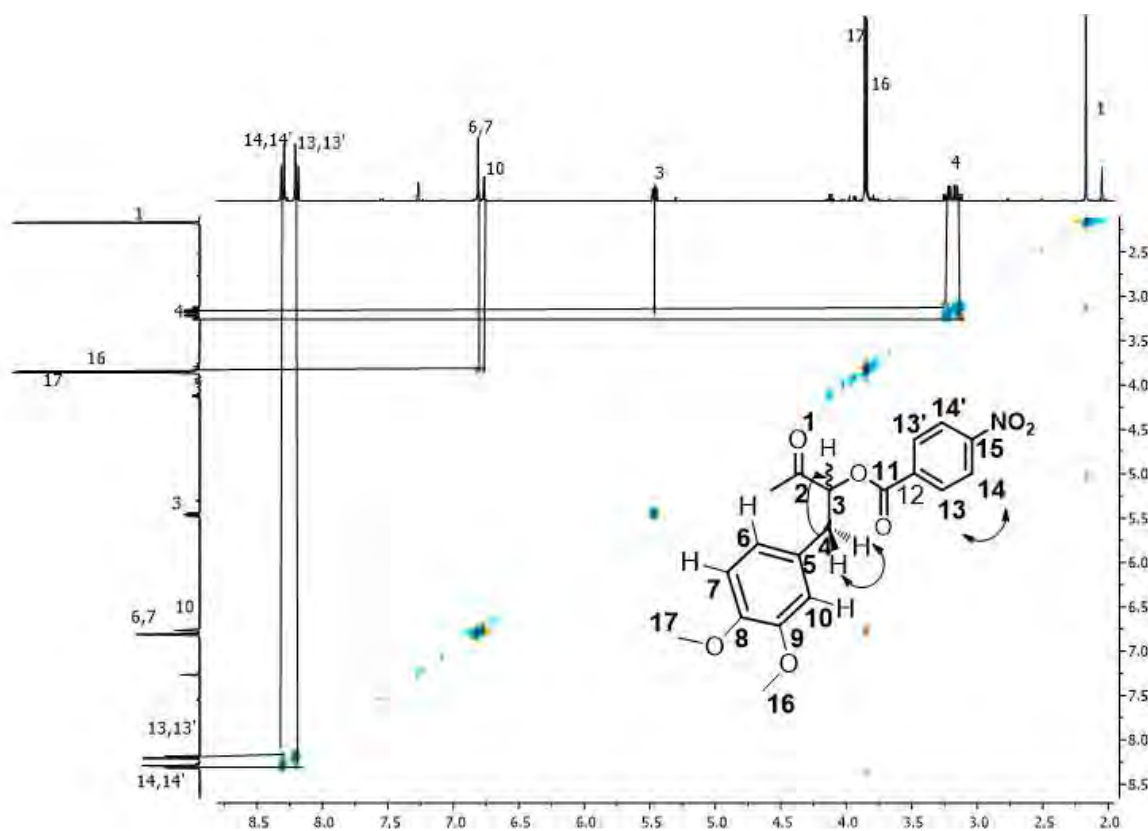
A19. Espectro DEPT de 17 en CDCl_3 .



A21. Espectro COSY de **17** a 400 MHz en CDCl_3 .



A22. Espectro HETCOR de **17** en CDCl_3 .



A23. Espectro NOESY de **17** a 400 MHz en CDCl_3 .