



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

***“Reacción de hidroxilación oxidativa en ácidos
fenilborónicos libre de base, ligandos y metales”***

TESIS

Que para obtener el título profesional de
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

Presenta
Nancy Judith Lira Corral

Asesor de Tesis
Doctora en Ciencias Claudia Araceli Contreras Celedón

Morelia, Michoacán

Octubre de 2013



El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis y Diseño Molecular del Instituto de Investigación Químico – Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo con la asesoría de la D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón.

Se agradece el apoyo de la Coordinación de Investigación Científica de la UMSNH, para la realización de este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesora de tesis, la D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón por haberme dado la oportunidad de realizar el presente trabajo de tesis profesional, por su paciencia, dedicación de tiempo y apoyo , siendo un gran ejemplo de desarrollo profesional a seguir.

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi vida, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad y sobre todo por darme a mis padres Ma. Lucita Corral González y Alfonso Lira Herrera quienes han confiado en mí brindándome su apoyo en todo momento. Dándome siempre palabras de aliento en los momentos difíciles de mi vida tanto estudiantil como personal. Gracias por haberme dado la oportunidad de estudiar esta carrera, por sus esfuerzos y sobre todo por el grande amor que me dan. Mi triunfo es el de ustedes.

A mis hijas Lucita Alesly y Ashly Gpe. por ser lo más grande y valioso que Dios me ha regalado, siendo ellas mi inspiración y la razón para concluir mis estudios y salir adelante. Y a quienes dedico esta tesis juntos con mis padres.

A mi esposo Reynaldo quien me brindo su paciencia, comprensión, cariño y apoyo constante, dándome palabras de aliento no dejándome caer.

A mis hermanos Guadalupe , Beatriz y Brayan por ser una parte muy importante de mi vida , y por haber apoyado a mi mama en el cuidado de mis hijas.

A mi amiga, Alondra por compartir cinco años, quien siempre me ha brindado una grande y sincera amistad, a mis compañeros y amigos de tesis Cesar, Erika, Melchor y Ana por su compañía y ayuda formando un buen y divertido equipo de trabajo.

Este trabajo se presentó en la *9ª Reunión de la Academia de Química Orgánica*, que se celebró del 22 al 26 de Abril de 2013 en la Ciudad de Boca del Río, Veracruz.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

LISTADO DE MOLÉCULAS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Fenoles	3
2.1.1. Estructura y propiedades de los fenoles	3
2.1.2. Síntesis de fenoles	4
2.1.2.1. Fusión alcalina	4
2.1.2.2. A partir de aminas aromáticas	
(sales de diazonio)	5
2.1.2.3. A partir de Reactivos Organometálicos	6
2.1.3. Reactividad de fenoles	7
2.1.3.1. Reacciones como alcohol	7
2.1.3.2. Reacciones de Sustitución Electrofílica	
Aromática	7
2.1.3.3. Reacciones de oxidación	8
2.2. Ácidos borónicos	9
2.2.1. Estructura y propiedades de los ácidos borónicos	
y sus derivados	9
2.2.2. Síntesis de ácidos borónicos y sus derivados	10

2.2.2.1.	Intercambio Metal – Halógeno en Haluros de Arilo	10
2.2.2.2.	<i>Orto</i> – metalación	11
2.2.2.3.	Transmetalación de aril silanos y estananos	11
2.2.3.	Reactividad de ácidos borónicos y sus derivados	12
2.2.3.1.	Desplazamiento oxidativo de boro. Oxigenación	13
3.	OBJETIVOS	20
3.1	Objetivo General	20
3.2	Objetivos particulares	20
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1	Reacción modelo	22
4.1.1.	Efecto del disolvente	24
4.1.2.	Efecto del KI	27
4.1.3.	Efecto de la temperatura	29
4.1.4.	Efecto de la Concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	30
4.1.5.	Determinación del tiempo de reacción	31
4.2	Reacción con diferentes ácidos fenilborónicos sustituidos	33
5.	CONCLUSIONES	37
6.	PARTE EXPERIMENTAL	38
6.1	Métodos generales	38

6.2 Síntesis de fenoles	39
7. COLECCIÓN DE <i>ESPECTROS</i>	40

ABREVIATURAS

A°	Amstrong
AcCN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
Anh	Anhidro
aq	Acuoso
Ar	grupo arilo
°C	grados centígrados o Celsius
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
d	señal doble o doblete
DG	grupo director
eq	equivalente químico
<i>et. al</i>	<i>et alii</i> (y otros)
g	Gramos
hrs	Horas
K_a	constante de acidez
m	señal múltiple o multiplete
M	Metal
MHz	megaHertz
ml	Mililitros
mmol	milimol
MS	mayoría molecular
nm	nanómetros
nd	no determinado
q	señal cuádruple o cuadruplete
% R	porcentaje de rendimiento
RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón

RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono
t	Señal tripla o triplete
TA	Temperatura ambiente
TFAT	Bis- trifluoroacetato de aril talio
THF	tetrahidrofurano
Tol.	tolueno
X	halógeno

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de fenoles de acuerdo a su estructura química	4
Tabla 2. Exploración de diferentes disolventes	25
Tabla 3. Resultados en la determinación del mejor disolvente de reacción	26
Tabla 4. Resultados en la determinación de la mejor mezcla de disolventes de reacción	28
Tabla 5. Resultados en la determinación de la temperatura optima	29
Tabla 6. Resultados en la determinación del número de equivalentes óptimos de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	30
Tabla 7. Resultados en la determinación del tiempo de reacción	32
Tabla 8. Condiciones óptimas de reacción	33
Tabla 9. Reacción de hidroxilación con diferentes ácidos arilborónicos sustituidos	35

ÍNDICE DE FIGURAS

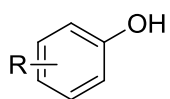
	Pág.
Figura 1. Puentes de Hidrógeno en alcoholes	3
Figura 2. Ácidos borónicos y sus derivados	9

ESQUEMAS

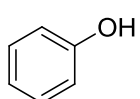
	Pág.
Esquema 1. Síntesis de fenoles vía fusión alcalina	5
Esquema 2. Síntesis de fenoles vía sulfatación	5
Esquema 3. Síntesis de fenoles vía sales de diazonio	6
Esquema 4. Síntesis de fenoles vía compuestos de talio	6
Esquema 5. Reacción de Williamson para eterificar fenoles	7
Esquema 6. Reacción de nitración del fenol	8
Esquema 7. Oxidación de fenoles	8
Esquema 8. Procedimiento Frankland para la obtención de ácidos etilborónicos	10
Esquema 9. Reacción de intercambio metal – halógeno	11
Esquema 10. <i>Orto</i> -metalación de arenos funcionalizados	11
Esquema 11. Transmetalación de aril silanos	12
Esquema 12. Reacción descrita por Michaelis y Becker	12
Esquema 13. Oximercuración de catecolboranos	13
Esquema 14. Obtención de fenoles empleando oxono	14
Esquema 15. Síntesis de fenoles con H_2O_2	14
Esquema 16. Síntesis de fenoles empleando NH_2OH	15
Esquema 17. Síntesis de fenoles catalizada por complejos polímero - H_2O_2	15
Esquema 18. Síntesis de fenoles catalizada por $Cu(II)$ – fenantrolina	16
Esquema 19. Síntesis de quinona y naftol en presencia de $Ba(OH)_2$	16
Esquema 20. Síntesis de fenoles organocatalizada por quinonas	17
Esquema 21. Sistema micelar para hidroxilación catalizada por cobre	17

Esquema 22. Síntesis de fenoles promovida por yodo	18
Esquema 23. Síntesis de fenoles vía electroquímicos	18
Esquema 24. Reacción de hidroxilación de ácidos borónicos con N-óxidos	19
Esquema 25. Síntesis de fenoles catalizada por amberlita IR-120	19
Esquema 26. <i>Ips</i> o- hidroxilación de ácidos aril borónicos	19

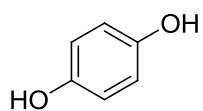
LISTADO DE MOLÉCULAS



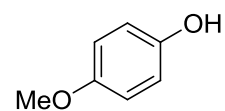
1



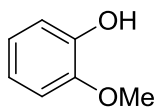
1a



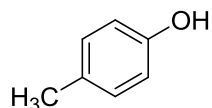
1b



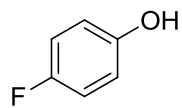
1c



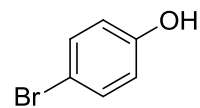
1d



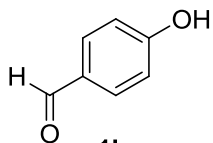
1e



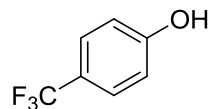
1f



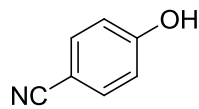
1g



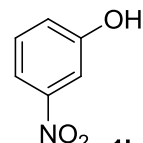
1h



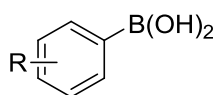
1i



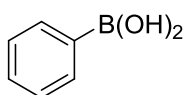
1j



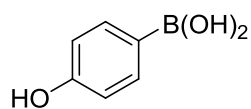
1k



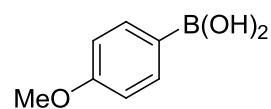
2



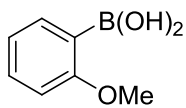
2a



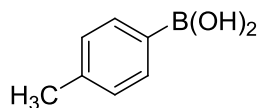
2b



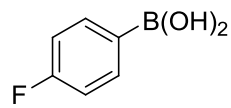
2c



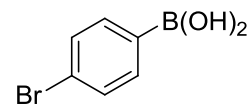
2d



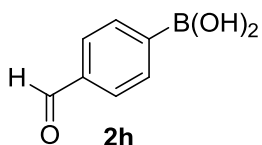
2e



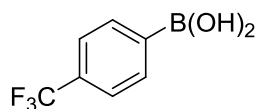
2f



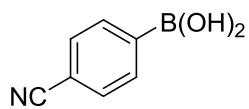
2g



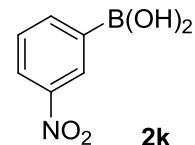
2h



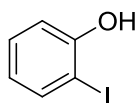
2i



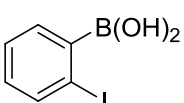
2j



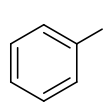
2k



3



4

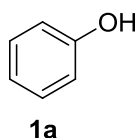


5

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los fenoles son compuestos que presentan uno o más grupos hidroxilos (OH) unidos directamente al anillo de benceno. El fenol es el miembro más sencillo de esta serie homóloga. Estos compuestos presentan algunas propiedades físicas semejantes a los alcoholes debido a la presencia del grupo OH, sin embargo, forman parte de otra familia química y la mayoría de sus propiedades y métodos de síntesis son totalmente diferentes. Una gran variedad de compuestos fenólicos y sus derivados se han encontrado como estructura principal de numerosos productos naturales.



Debido a la facilidad que presentan para formar derivados, los fenoles tienen una atención sintética importante, lo que ha hecho que se desarrolle una amplia variedad de métodos para su síntesis en los últimos años, ya que muchas veces se emplean como intermediarios en la construcción de moléculas de mayor importancia desde un punto de vista industrial o farmacológico.¹

Las estrategias de síntesis recientemente empleadas en su obtención incluyen reacciones muy diversas; desde reacciones de sustitución nucleofílica de haluros de arilo, transformaciones de diazoarenos catalizados con cobre hasta reacciones con bencenos.² Sin embargo, estos métodos pueden presentar algunas desventajas, como requerir condiciones de reacción fuertes, por ejemplo, cuando se lleva a cabo la reacción de diazotización se requiere de la conversión de grupos amino a diazoarenos.

¹ a) Tyman, J. H. P. *Synthetic and Natural Phenols*; Elsevier: New York, **1996**. (b) Rappoport, Z. *The Chemistry of Phenols*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

² Mehmood, A.; Leadbeater, N. E. *Catal. Commun.* **2010**, 12, 64.

En otros trabajos se ha descrito también la conversión de haluros de arilo en presencia de catalizadores de paladio y fosfinas como ligandos.³ También ha sido descrita la síntesis de fenoles a partir de los yoduros de arilo en la presencia de catalizadores de cobre sin la necesidad de utilizar fosfinas como ligandos, aunque si empleando elevadas temperaturas.⁴

En los últimos años, los derivados de los ácidos borónicos han emergido como unos de los sintones más versátiles en la química orgánica sintética. Aunque los fenoles se han encontrado como subproductos en algunas reacciones de ácidos borónicos,⁵ existen muy pocos reportes en donde se desarrolle una metodología específica para la hidroxilación de los ácidos borónicos.⁶

Los ácidos borónicos y sus derivados son compuestos no tóxicos, estables a la temperatura, al aire y a la humedad, además de ser muy asequibles comercialmente lo que hace que sean empleados frecuentemente como potenciales precursores en la síntesis orgánica.

Tomando en cuenta estos antecedentes, en este trabajo de tesis describimos una nueva estrategia de síntesis para la obtención de fenoles, empleando peroxodisulfato de amonio para promover la *ipso*-hidroxilación oxidativa de ácidos arilborónicos en condiciones suaves, libre de metales, ligandos y bases.

³ Sergeev, A. G.; Schulz, T.; Torborg, C.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7595.

⁴ Zhao, D.; Wu, N.; Zhang, S.; Xi, P.; Su, X.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8729.

⁵ Cammidge, A. N.; Goddard, V. H. M.; Schubert, C. P. J.; Goppe, H.; Hughes, D. L.; Gonzalez-Lucas, D. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6034 – 6037.

⁶ Sakurai, H.; Tsunoyama, H.; Tsunoyama, H.; Tsukuda, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 368.

2. ANTECEDENTES

2.1. Fenoles

2.1.1. Estructura y propiedades de los fenoles

Son compuestos aromáticos que presentan uno o varios grupos hidroxilo unidos a un anillo bencénico. Muchas de sus propiedades químicas son comunes a la de los alcoholes. Las diferencias estructurales entre fenoles y alcoholes se deben a que el OH está unido a un carbón hibridado sp^2 en los fenoles, mientras que en los alcoholes alifáticos, el OH está ligado a un carbono hibridado sp^3 . Este hecho marca diferencias, por ejemplo, en los hidrógenos unidos al oxígeno; el hidrógeno en el fenol es de carácter ácido ($K_a \approx 10^{-10}$), mientras que en los alcoholes su carácter ácido es mucho más débil ($K_a \approx 10^{-16}$ a 10^{-18}).

La estructura polar de la función alcohólica facilita la formación de enlaces por puente de hidrógeno entre las moléculas. El átomo de oxígeno por su electronegatividad se rodea de densidad electrónica a expensas del H y del C al cual está unido. Lo que hace que tanto el H como el carbono se hagan ligeramente positivos, esto facilita la atracción electrostática entre el oxígeno de una molécula con el H de otra molécula, creándose cadenas de moléculas de alcoholes, ligadas por estos enlaces puentes de hidrógeno (Fig. 1).

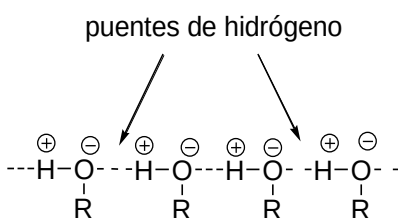


Fig. 1 Puentes de Hidrógeno en alcoholes

Muchos fenoles de origen natural se han encontrado como metabolitos secundarios en plantas. En general, existen dos vías biosintéticas por las cuales pueden ser sintetizados: la ruta del ácido shikímico o la vía del ácido malónico, en la Tabla 1 se muestra la clasificación de estos fenoles naturales.

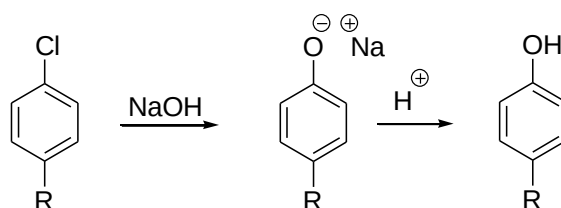
Tabla 1. Clasificación de fenoles de acuerdo a su estructura química

<i>Fenol</i>	<i>Clasificación</i>	<i>Ejemplo</i>
Fenoles simples	Fenilpropanoides	ácido <i>trans</i> -cinámico ácido <i>p</i> -cumárico
	Cumarinas	umbeliferona psolaren
	Derivados del ácido benzoico	vainillina ácido salicílico
	Lignanós	enetrodíol enterolactona
Fenoles complejos	Flavonoides	miricetina naringenina

2.1.2. Síntesis de fenoles

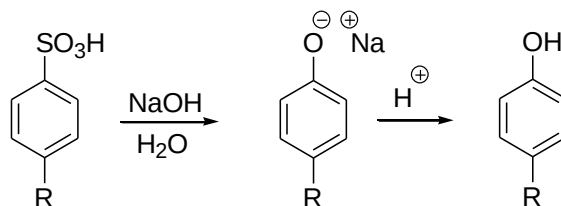
2.1.2.1. Fusión alcalina

Este proceso también es conocido como proceso *Dow*. En este método, el clorobenceno se calienta a 350°C, en un medio de alta presión, con una solución acuosa de NaOH, obteniendo como producto el fenóxido de sodio el cual, al acidificarse genera el fenol correspondiente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de fenoles vía fusión alcalina

La obtención de fenoles también se puede llevar a cabo mediante la reacción de sulfonación, en donde el benceno se acidifica con ácido sulfúrico obteniendo un ácido bencensulfónico, que en una segunda etapa reacciona con NaOH y después de una hidrólisis se obtiene como producto el fenol. Los rendimientos en estas reacciones suelen ser altos, excepto cuando el anillo bencénico contiene grupos funcionales que pueden ser reactivos ante las condiciones alcalinas y altas temperaturas (Esquema 2).

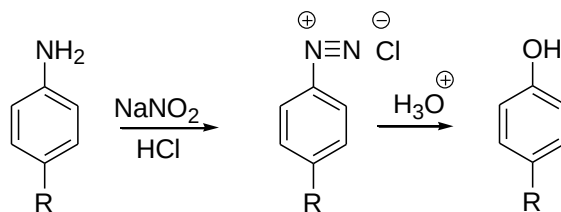


Esquema 2. Síntesis de fenoles vía sulfonación

2.1.2.2. A partir de aminas aromáticas (sales de diazonio).

El método más importante de preparación de las sales de diazonio aromáticas es el tratamiento de aminas aromáticas primarias, con NaNO₂ en presencia de un ácido mineral. Las sales de diazonio reaccionan con agua a bajas temperaturas (0°C – 5°C) para formar fenoles, en estas condiciones, la reacción se lleva a cabo en forma lenta. Generalmente requieren de condiciones de reacción más drásticas para reaccionar de una forma más efectiva, por ejemplo, soluciones

acuosas de H_2SO_4 a altas temperaturas, o la presencia de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{K}$. La reacción general se muestra en el Esquema 3:

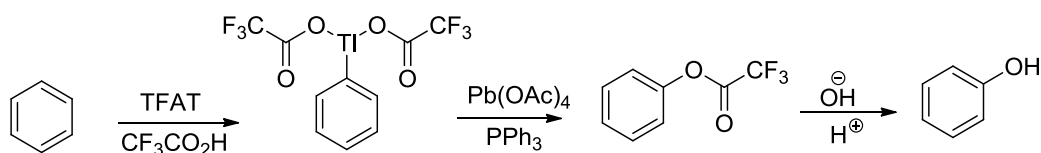


Esquema 3. Síntesis de fenoles vía sales de diazonio

2.1.2.3. A partir de Reactivos Organometálicos.

El oxígeno reacciona con reactivos de Grignard para formar hidroperóxidos y alcoholes. En el caso de los bromuros de arilmagnesio, los fenoles se forman en bajo rendimiento sin llegar a obtenerse los hidroperóxidos. Algunos otros compuestos organometálicos, como por ejemplo los organolíticos, también reaccionan con el oxígeno para generar fenoles. En el caso de los trialquilboranos y los alquildicloroboranos, éstos pueden ser convertidos a los hidroperóxidos y después de una hidrólisis obtener los alcoholes correspondientes.

Los compuestos organometálicos de talio son una alternativa para hacer la conversión de Ar-H a Ar-OH . En esta reacción se requiere del empleo del bis-trifluoroacetato de ariltalio el cual cuando es tratado con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y PPh_3 forma el trifluoroacetato de arilo que en una etapa posterior se hidroliza con una base para producir el fenol correspondiente después de la neutralización, como se muestra en el Esquema 4

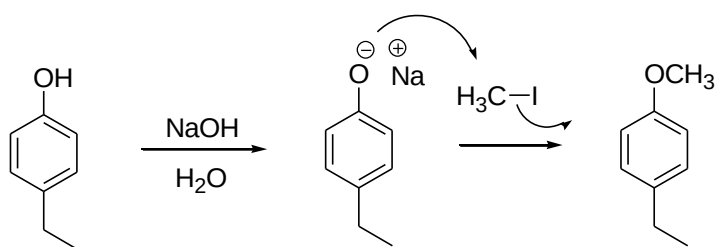


Esquema 4. Síntesis de fenoles vía compuestos de talio

2.1.3. Reactividad de fenoles

2.1.3.1. Reacciones como alcohol

Los alcoholes experimentan algunas reacciones de los alcoholes alifáticos como la esterificación y la formación de éteres. Por ejemplo, la reacción de Williamson es un método muy empleado en la obtención de éteres asimétricos. En la primera etapa de esta reacción se lleva a cabo una reacción ácido – base para generar el fenóxido, el cual reacciona con el electrófilo presente para formar así el éter (Esquema 5).

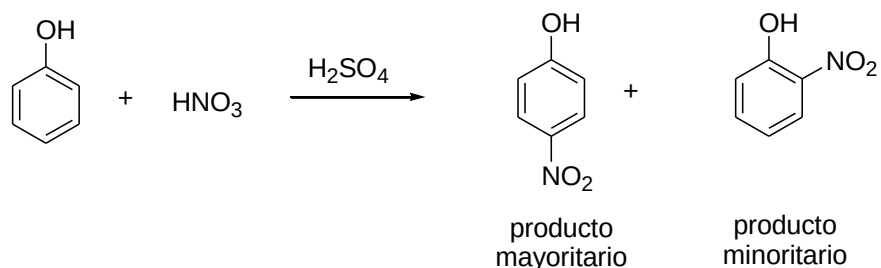


Esquema 5. Reacción de Williamson para eterificar fenoles

Sin embargo los fenoles no sufren las reacciones de eliminación de los alcoholes alifáticos, es decir, los fenoles no se deshidratan.

2.1.3.2. Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática.

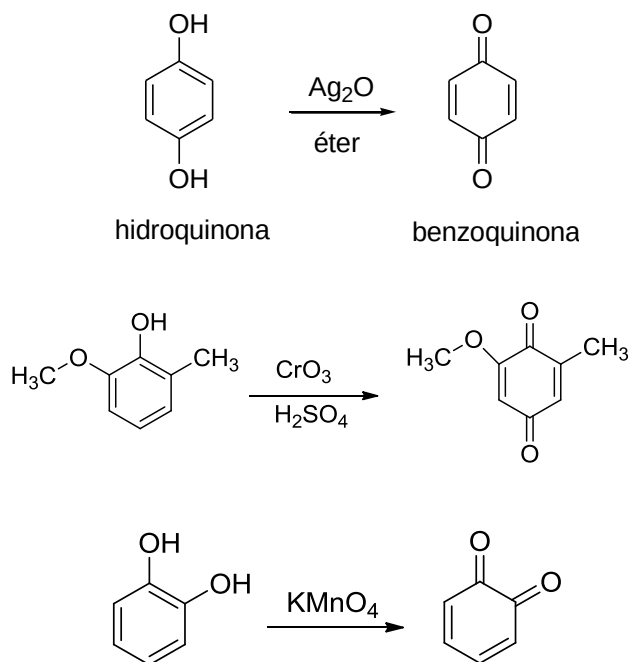
Los fenoles experimentan las reacciones típicas de los compuestos aromáticos, como nitración, halogenación, sulfonación, alquilación, acilación de Friedel y Crafts (la acilación compite con la esterificación por lo que en muchas ocasiones el rendimiento llega a ser bajo) entre otras. Debe tenerse en cuenta el efecto activante y director del grupo OH cuando se llevan a cabo las reacciones de sustitución electrofílica aromática. En el Esquema 6 se muestran los productos obtenidos en la nitración del fenol.



Esquema 6. Reacción de nitración del fenol

3.1.3.3. Reacciones de oxidación

Los dioles aromáticos *orto* y *para* son fácilmente oxidados a *orto* y *para* – quinonas respectivamente. La reacción de oxidación puede llevarse a cabo en presencia de diferentes grupos funcionales, por ejemplo OR, Me o *t*-Bu. Los oxidantes más comunes empleados para esta transformación son el Ag_2O , $Pb(OAc)_4$, HIO_4 y el oxígeno, por mencionar sólo algunos.



Esquema 7. Oxidación de fenoles

2.2 Ácidos borónicos

2.2.1 Estructura y propiedades de los ácidos borónicos y sus derivados

Estructuralmente, los ácidos borónicos son compuestos orgánicos que contienen boro trivalente y poseen un sustituyente alquilo o arilo y dos grupos hidroxilos unidos al boro. Con sólo 6 electrones en la capa de valencia y una consecuente deficiencia de 2 electrones, el átomo de boro tiene una hibridación sp^2 , posee un orbital p vacante. Este orbital de baja energía es ortogonal a los otros 3 sustituyentes, los cuales están orientados en una geometría trigonal planar. A diferencia de los ácidos carboxílicos, sus análogos carbonados, los ácidos borónicos no se encuentran de forma natural, éstos son derivados sintéticos del ácido bórico, el cual se obtiene por acidificación del bórax con dióxido de carbono. En la Figura 2 se muestra la formula general de los ácidos borónicos y algunos de sus derivados.

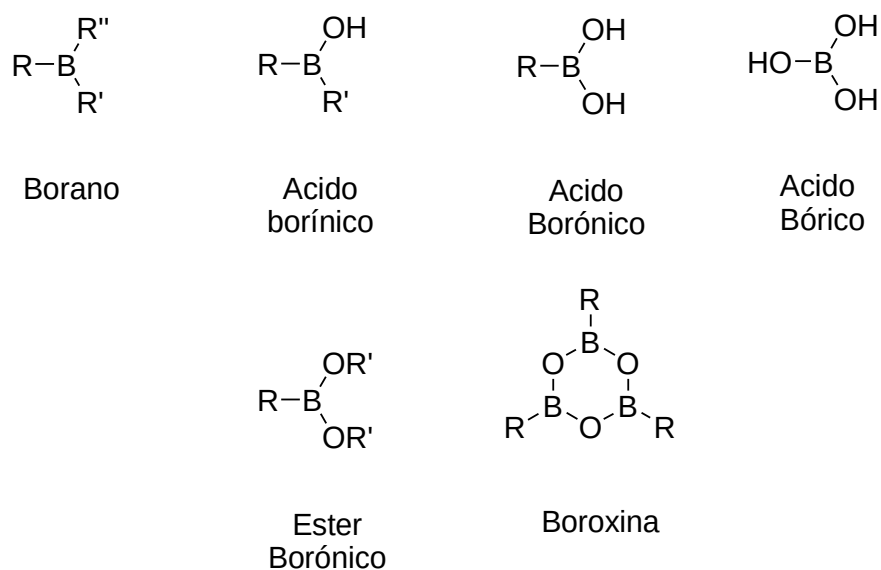
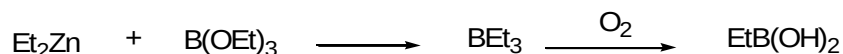


Figura 2. Ácidos borónicos y sus derivados

Sus características únicas como ácidos de Lewis, su perfil de reactividad, su estabilidad y su fácil manejo, hacen de los ácidos borónicos una clase muy atractiva de intermediarios sintéticos. Es importante mencionar que debido a su baja toxicidad y su fácil degradación son el paradigma de los “compuestos verdes”. Una ventaja adicional de los compuestos organoborónicos es que presentan la característica de poder ser sintetizados aun en la presencia de una gran variedad de grupos funcionales.

2.2.2. Síntesis de ácidos borónicos y sus derivados.

El primer reporte de preparación y posterior aislamiento de un ácido borónico fue descrito por Frankland en 1860 cuando hizo reaccionar al dietilzinc con borato de trietilo para obtener trietilborano, el cual resultó ser muy sensible al aire y que en una oxidación lenta formó el ácido etilborónico (Esquema 8).⁷



Esquema 8. Procedimiento Frankland para la obtención de ácido etilborónico

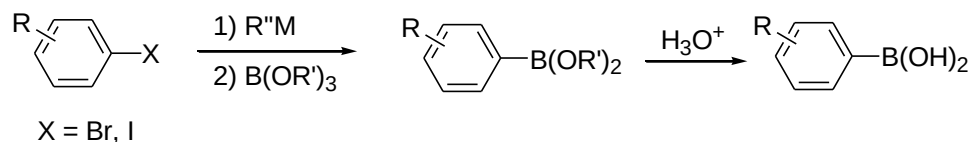
Actualmente, la síntesis de ácidos borónicos y sus derivados incluye diversos métodos y técnicas adecuadas a los grupos funcionales presentes en la molécula. Algunos de los más comunes se explican brevemente a continuación.

2.2.2.1 Intercambio Metal-Halógeno en Haluros de Arilo.

Uno de los primeros métodos y seguramente de los menos costosos es la reacción que se lleva a cabo con cualquier haluro de arilo que sea compatible con condiciones fuertemente básicas y nucleofílicas para formar el correspondiente

⁷ (a) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319. (b) E. Frankland, E.; Duppa, B. F. *Proc. Royal Soc. (London)* **1860**, 10, 568. (c) E. Frankland, *J. Chem. Soc.* **1862**, 15, 363.

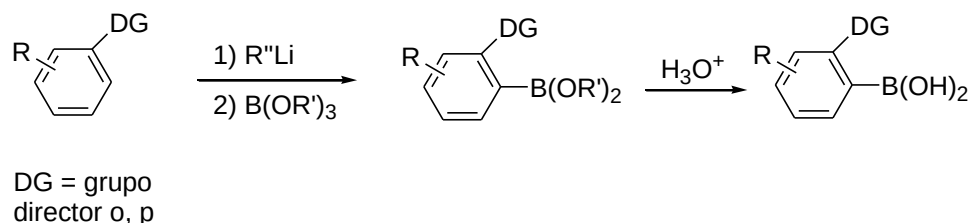
ácido borónico. Este procedimiento, es comúnmente empleado para aril, alquenal y algunos alquínil ácidos borónicos. En este procedimiento se lleva a cabo el intercambio metal-halógeno formando así el intermediario organometálico (litio o magnesio) seguido por la reacción electrofílica con el trialquilborato a baja temperatura, como se muestra en el Esquema 9.⁸



Esquema 9. Reacción de intercambio metal - halógeno

2.2.2.2. Orto-metalación.

La metalación de arenos funcionalizados con grupos *orto*-directores como aminas, éteres, anilidas, ésteres y amidas es una reacción común para obtener los intermediarios organometálicos y entonces hacerlos reaccionar con diferentes electrofílos, por ejemplos boratos (Esquema 10).⁹



Esquema 10. Orto-metalación de arenos funcionalizados

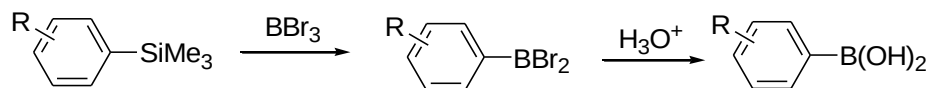
2.2.2.3. Transmetalación de aril silanos y estananos.

Otro de los métodos, involucra la reacción de compuestos diaril mercurio con tricloruro de boro. Como es conocido, los compuestos de mercurio resultan ser altamente tóxicos, este método ha sido poco empleado. Por otra parte, los

⁸ Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13179 - 13184

⁹ Kristensen, J.; Lysén, M.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1435 - 1437

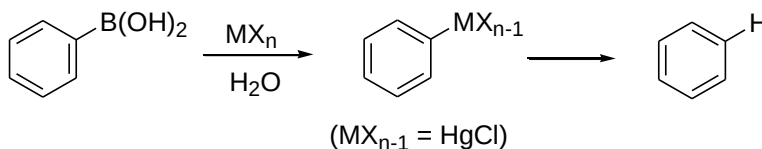
trialquilaril silanos y estanoanos son menos tóxicos y también pueden transmetalarse eficientemente con haluros de boro (Esquema 11).¹⁰



Esquema 11. Transmetalación de aril silanos

2.2.3. Reactividad de los ácidos borónicos y sus derivados.

La reactividad y propiedades de los ácidos borónicos depende en gran medida de la naturaleza de los sustituyentes, más específicamente del tipo de carbono al que está enlazado directamente el boro. En 1882, Michaelis y Becker describieron la reacción del ácido fenilborónico en presencia de cloruro de mercurio acuoso para obtener el cloruro de fenilmercurio (Esquema 12).¹¹



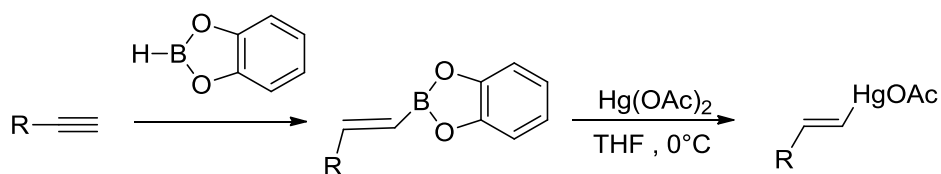
Esquema 12. Reacción descrita por Michaelis y Becker

Los ésteres alquenilborónicos del catecol o pinacol pueden ser transformados fácilmente al correspondiente compuesto organomercúrico mostrando retención de la configuración (Esquema 13).¹²

¹⁰ Sharp, M. J.; Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5093 - 5096

¹¹ (a) Michaelis, A.; Becker, P. *Ber.* **1880**, 13, 58. (b) Michaelis, A.; Becker, P. *Ber.* **1882**, 15, 180–185.

¹² Larock, R. C.; Gupta, S. K.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4371–4373.



Esquema 13. Oximercuración de catecolboranos

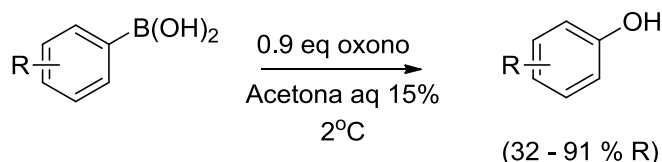
Una de las primeras reacciones estudiadas en los derivados de ácidos borónicos fué frente a iones metálicos en agua, ya que en estas condiciones se inducen a la protodeboronación, presumiblemente vía una especie aril-metal. Ainley y Challenger encontraron que el ácido fenilborónico en presencia de las soluciones de Cu_2SO_4 , $CdBr_2$ y $ZnCl_2$ a altas temperaturas generaba benceno. Debido a que el ácido fenilborónico es estable en HCl diluido, se dedujo que la deboronación ocurre a través de la formación de intermediarios similares a los descritos por Michaelis y Becker (Esquema 12).

Desde el punto de vista sintético, la reacción de los intermediarios metalados con electrófilos diferentes a protones es más atractivo. Por esto, uno de los avances dentro de la química de los ácidos borónicos con mayor atención en los años más recientes es la inserción oxidativa de metales de transición como paladio (0), rodio (I) y cobre (I) en el enlace C-B para entonces reaccionar con otros sustratos orgánicos.

2.2.3.1 Desplazamiento Oxidativo de Boro. Oxigenación

Sin embargo, existen pocos métodos en donde se describe la conversión de ácidos arilborónicos a fenoles. El tratamiento de ácidos y ésteres borónicos con H_2O_2 alcalino para generar los correspondientes fenoles fue descrito hace más de 80 años. En la literatura reciente sobre este tipo de reacción, se han reportado diversos métodos, siendo los más representativos los que a continuación se mencionan:

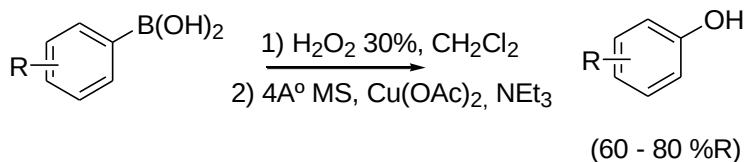
En 1995, Webb¹³ describió la reacción entre diferentes ácidos y ésteres borónicos para formar los correspondientes alcoholes. Esta reacción se llevó a cabo empleando como oxidante el oxono® (peroximonosulfato de potasio, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) en presencia de Na_2CO_3 en acetona acuosa al 10 - 15% y a 2°C , obteniendo resultados de moderados a altos (Esquema14).



oxono = (peroximonosulfato de potasio, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$)

Esquema 14. Obtención de fenoles empleando oxono

En 2001, Petasis y Prakash¹⁴ reportan la conversión regioselectiva de los ácidos arilborónicos a fenoles y la subsecuente reacción de acoplamiento para formar diaril éteres simétricos. En una primera etapa hicieron una adición de H_2O_2 a una disolución de los ácidos borónicos generando así los correspondientes fenoles en buenos rendimientos, en la segunda etapa, los fenoles obtenidos reaccionan con otro equivalente de $\text{R-PhB}(\text{OH})_2$ para así obtener los éteres diarílicos, en presencia de H_2O_2 al 30%, mallas moleculares, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y Et_3N como base, los rendimientos en esta reacción resultan ser moderados (Esquema 15).

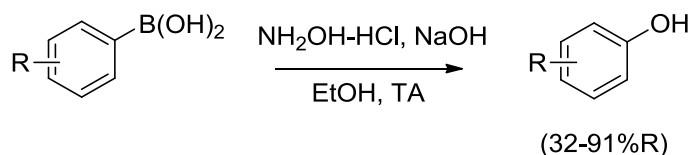


Esquema 15. Síntesis de fenoles con H_2O_2

¹³ Webb, K. S.; Levy, D. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 5117 – 5118

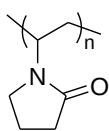
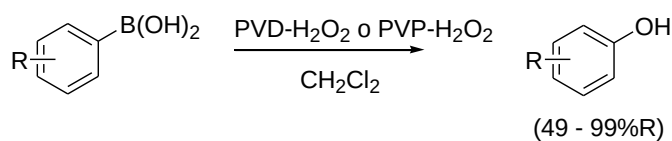
¹⁴ Simon, J.; Salzbrunn, S.; Prakash, G. K. S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 633 – 634

Por otra parte, Kianmehr *et. al.*,¹⁵ hicieron la conversión de ácidos y ésteres arilborónicos usando el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de NaOH, obteniendo en moderados rendimientos los fenoles. De estos estudios se pudo observar que la presencia de grupos fuertemente electroattractores generaban rendimientos bajos Esquema 16.

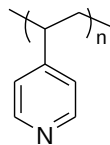


Esquema 16. Síntesis de fenoles empleando NH₂OH

También, el uso de polímeros formando complejos sólidos con el H₂O₂ han sido empleados como sistema oxidante. Olah y Prakash¹⁶ describen en 2009, el uso de complejos sólidos polímero-H₂O₂, específicamente, el poli(N-vinilpirrolidona)/H₂O₂ y el poli(4-vinilpiridina)/H₂O₂, observando la formación de fenoles en buenos rendimientos sin que se haya observado que la presencia de grupos electrodonadores o electroattractores afectaran dichos rendimientos (Esquema 17).



poli(N-vinilpirrolidona) PVD



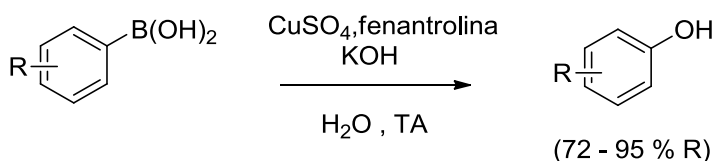
poli(4-vinilpiridina) PVP

Esquema 17. Síntesis de fenoles catalizada por complejos polímero – H₂O₂

¹⁵ Kianmehr, E.; Yahyaei, M.; Tabatabai, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2713 – 2715

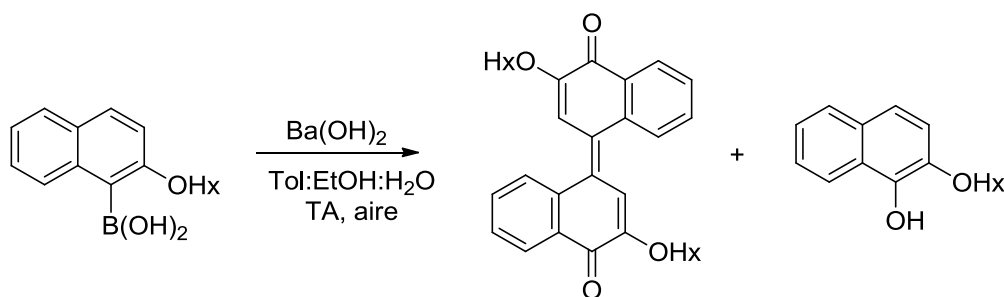
¹⁶ Prakash, G. K. S.; Chacko, S.; Panja, C.; Thomas, T. E.; Gurung, L.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Adv. Synthesis. Catal.* **2009**, *351*, 1567 – 1574

Así mismo, la presencia de metales también ha sido estudiada como catalizadores en la reacción de hidroxilación oxidativa, por ejemplo, en 2010, el grupo de Hu¹⁷ reporta una síntesis de fenoles altamente eficiente partiendo de ácidos arilborónicos, fenilboratos, fenil-dioxaborolanos y fenilpinacolboranos empleando como sistema oxidante al CuSO₄, fenantrolina como organocatalizador y KOH como base (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de fenoles catalizada por Cu(II) – fenantrolina

En algunos casos, la formación de fenoles se ha reportado como subproductos en las reacciones con ácidos arilborónicos, por ejemplo, Cammidge¹⁸ al intentar el acoplamiento de bromobenceno con ácidos naftilborónicos sustituidos observó la formación de una quinona y apenas trazas del naftol, como se muestra en el Esquema 19.

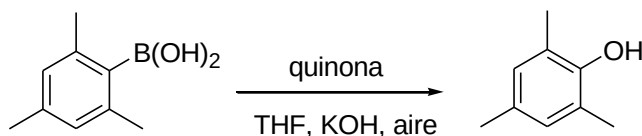


Esquema 19. Síntesis de quinona y naftol en presencia de Ba(OH)₂

¹⁷ Xu, J.; Wang, X.; Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1964 – 1967

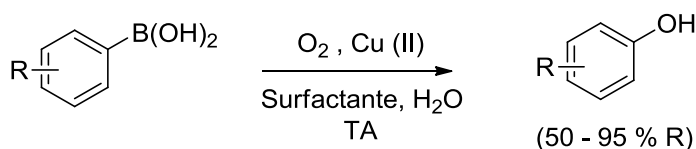
¹⁸ Cammidge, A. N.; Goddard, V. H. M.; Schubert, C. P. J.; Gopee, H.; Hughes, D. L.; González-Lucas, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6034 – 6037

En este mismo trabajo se describe, que al hacer algunas modificaciones en las condiciones de reacción, se empleó el ácido mesitil-borónico como modelo y la quinona en cantidades catalíticas, tratando de favorecer la reacción de hidroxilación oxidativa, sin embargo los rendimientos del correspondiente fenol no llegó a ser más del 5% aún después de 7 días de reacción, en presencia de KOH y a temperatura ambiente (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de fenoles organocatalizada por quinonas

El uso de agua como disolvente para algunas reacciones se ha considerado desde algún tiempo; Kondo¹⁹, describe un método en donde se emplea surfactantes ambifílicos para poder hacer la reacción de hidroxilación en los ácidos borónicos en agua, usando una sal de cobre como catalizador, libre de ligando y de bases. Los resultados que obtiene son moderados aun después de 24 horas de reacción (Esquema 21).



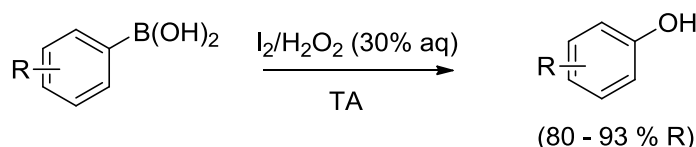
Esquema 21. Sistema micelar para hidroxilación catalizada por cobre

Por otra parte, Bora²⁰ ha estudiado el efecto como promotor del yodo en la reacción de oxidación de los ácidos aril borónicos. En este caso se emplea H_2O_2 acuoso como agente oxidante y yodo molecular como catalizador. La reacción se

¹⁹ Inamoto, K.; Nozawa, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 11775 - 11777

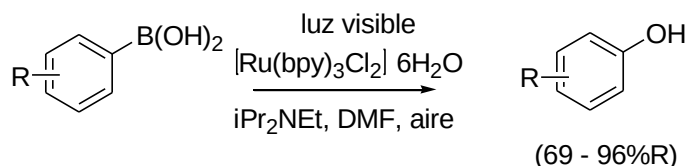
²⁰ Gogoi, A.; Bora, U. *Synthesis*, **2012**, 23, 1079 – 1081

hace a temperatura ambiente bajo condiciones libres de metales, ligando y bases. Los rendimientos obtenidos por esta metodología resultan ser buenos (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de fenoles promovida por yodo

También se ha descrito el empleo de métodos electroquímicos para hacer la hidroxilación oxidativa de los ácidos arilborónicos. Xiao²¹ desarrolla un método empleando luz visible y aire como agente oxidante. En éste método muestra una gran tolerancia a otras funcionalidades presentes en el anillo aromático y al disolvente de reacción empleado, generando los correspondientes fenoles con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 23).

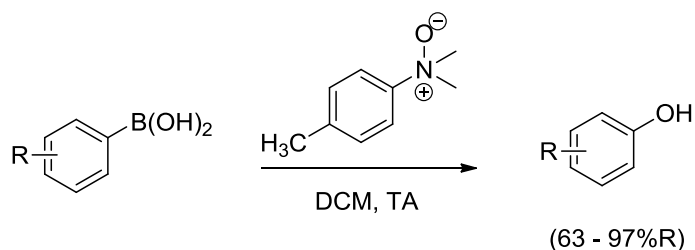


Esquema 23. Síntesis de fenoles vía medios electroquímicos

Los N-óxidos recientemente también han sido empleados en la hidroxilación de los ácidos aril y heteroarilborónicos al igual que sus ésteres. Falck y Zhu²², en este procedimiento no emplean metales ni bases, la reacción se lleva a cabo en presencia de aire a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos muestran que estas condiciones de reacción pueden emplearse con sustratos con grupos funcionales muy diversos sin que se observe incompatibilidad (Esquema 24).

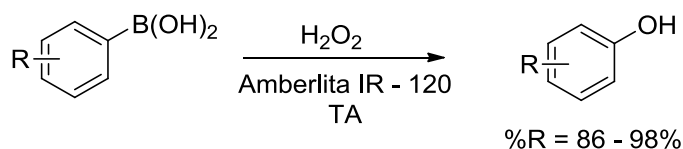
²¹ (a) Zou, Y. Q.; Chen, J. R.; Liu, X. P.; Lu, L. Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 784 – 788 (b) Jiang, H.; Lykke, L.; Pedersen, S. U.; Xiao, W. J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7203 – 7205

²² Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3494 - 3497



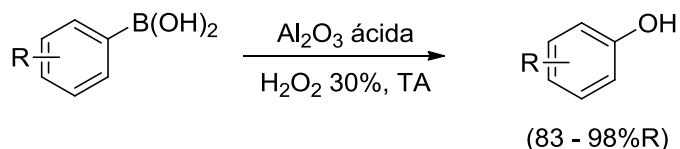
Esquema 24. Reacción de hidroxilación de ácidos borónicos con N-óxidos

Uno de los protocolos publicados muy recientemente, describe el uso de resinas como la amberlita IR-120 como un catalizador homogéneo en la hidroxilación oxidativa de ácidos aril y heteroarilborónicos en presencia de H_2O_2 a temperatura ambiente, bajo condiciones libres de ligandos, metales y bases. Los rendimientos en este caso son buenos (Esquema 25).²³



Esquema 25. Síntesis de fenoles catalizada por Amberlita IR-120

Finalmente, en marzo pasado, el grupo de Bora, describió la reacción de hidroxilación en *ipso* de ácidos aril borónicos formando fenoles y empleando H_2O_2 acuoso al 30% como oxidante y alúmina ácida como catalizador (Esquema 26).²⁴



Esquema 26. *Ips*-hidroxilación de ácidos aril borónicos

²³ Mulakayala, N.; Ismail, Mohan Kumar, K.; Kumar Rapolu, R.; Kandagatla, B.; Rao, P.; Oruganti, S.; Pal, M. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 6004 - 6007

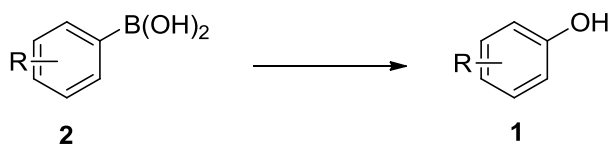
²⁴ Gogoi, A.; Bora, U. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 1821 - 1823

3 . OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

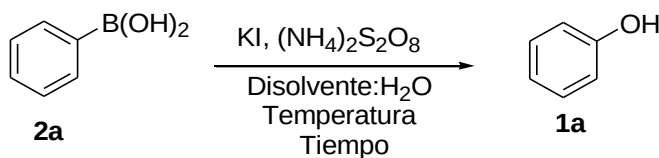
3.1 Objetivo General:

Llevar a cabo la reacción de hidroxilación oxidativa en ácidos fenilborónicos **2** a través del uso del sistema $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante y H_2O , en ausencia de bases, ligandos y metales.

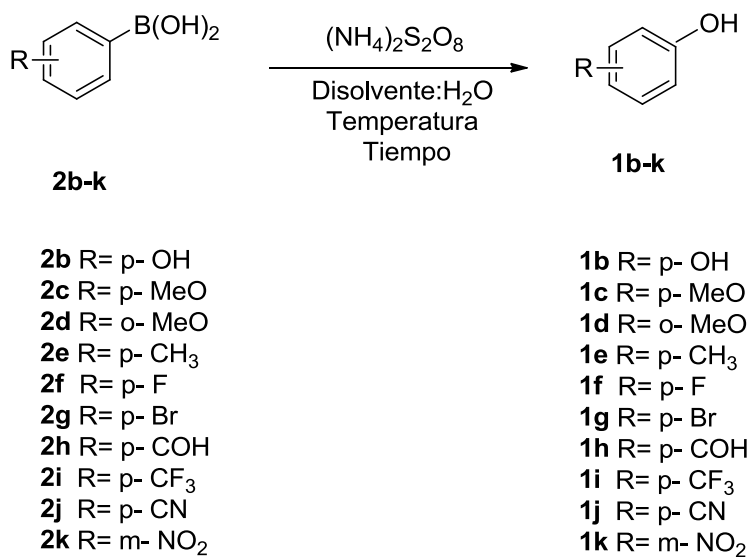


3.2 Objetivos Particulares:

1. Determinar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo dicha hidroxilación oxidativa empleando como sustrato modelo el $\text{PhB}(\text{OH})_2$ **2a**, teniendo en cuenta:
 - a.- Efecto del disolvente
 - b.- Efecto de KI
 - c.- Efecto de la temperatura
 - d.- Concentración del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$
 - e.- Tiempo de reacción



2. Bajo las condiciones de reacción óptimas, llevar a cabo la síntesis de fenoles con diferentes sustituyentes a partir de los correspondientes PhB(OH)_2 sustituidos.

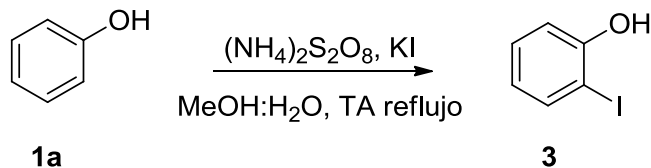


4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

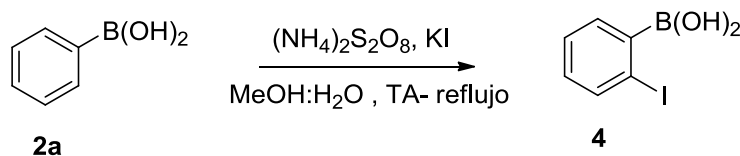
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Reacción modelo

Una de nuestras líneas de investigación es la relacionada con el estudio de nuevas metodologías sintéticas. Dentro de estos proyectos se encuentra el desarrollo de una nueva ruta sintética para los benzofurofuranos. En este proyecto, se requiere de fenoles halogenados en la posición *orto*, preferentemente yodo y bromo como halógenos. En 2010, Ganguly *et. al.*,²⁵ describieron un método amigable con el medio ambiente en donde describía la yodación de fenoles preferentemente en la posición *orto*, empleando yodo y peroxodisulfato de amonio.

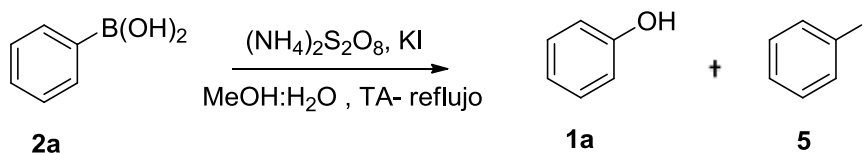


Sin embargo, cuando repetimos las condiciones de reacción descritas por Ganguly no se obtuvieron los resultados esperados, por lo que se decidió buscar otra alternativa. Se pensó que tal vez, se podría obtener el *orto*-yodo fenol **3** si la reacción se hacía en las condiciones descritas por Ganguly, pero empleando como materia prima el ácido fenilborónico, además con la posibilidad de obtener el ácido *orto*-yodo fenilborónico **4**, el cual también nos era útil como materia prima en la síntesis de perhidrofurofuranos.

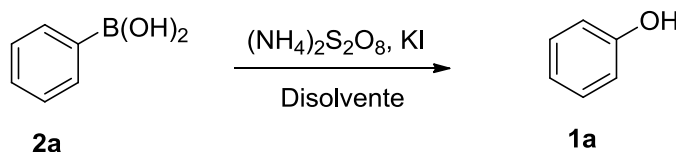


²⁵ Ganguly, N. C.; Barik, S. K.; Dutta, S. *Synthesis* **2010**, 9, 1467 – 1472

Al hacer la reacción bajo las condiciones de Ganguly, se pudo observar por CCF (Hex: AcOEt 80:20) que después de 24 horas de reacción se había consumido en su totalidad la materia prima, y había 2 productos de reacción. En el espectro de RMN-¹H del crudo se observó, que efectivamente, el PhB(OH)₂ **2a** había reaccionado completamente para formar 2 productos, el fenol **1a** y el yodobenceno **5**.



Después de llevar a cabo una revisión bibliográfica, sobre la síntesis de fenoles a partir de ácidos arilborónicos,²⁶ se encontró que existen pocos métodos descritos para esta transformación, por lo que decidimos investigar sobre esta reacción. Aunque nuestros objetivos ahora eran distintos, tomamos como referencia las condiciones de reacción descrita por Ganguly *et. al.* para hacer la hidroxilación oxidativa empleando ácidos arilborónicos.

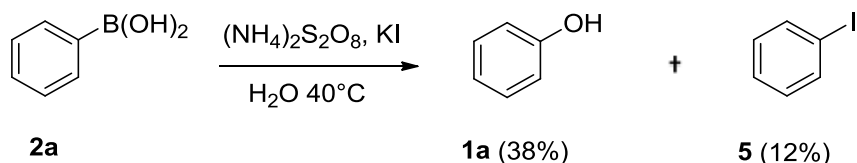


Para encontrar las condiciones de reacción adecuadas y llevar a cabo la reacción de hidroxilación oxidativa empleamos al PhB(OH)₂ **2a** como sustrato modelo. En los primeros ensayos tratamos de encontrar el disolvente más adecuado para hacer esta transformación. Los resultados obtenidos se describen en el siguiente apartado.

²⁶ Ver referencias citadas en el apartado de antecedentes

4.1.1 Efecto del disolvente

En el primer ensayo se utilizó 1 eq de PhB(OH)_2 **2a**, 1 eq de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, 1 eq de KI en 6 ml de H_2O , la reacción se hizo a temperatura ambiente. Después de 24 horas de reacción a esa temperatura se tomó una alícuota de la mezcla de reacción y por medio de CCF (Hex : AcOEt 80:20) se observó que no había formación de ningún producto de reacción, por lo que se decidió cambiar la temperatura de reacción a 40°C . Según el procedimiento que estábamos siguiendo se decía que las reacciones eran favorecidas cuando se hacían de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. Transcurridas 24 horas, se volvió a tomar CCF observando la formación de dos productos de reacción más la presencia de la materia prima que no había reaccionado. Con el fin de saber si bajo estas condiciones, la transformación que se pretendía se estaba favoreciendo, se decidió hacer la hidrólisis de la reacción. Una vez obtenido el crudo de reacción, éste se analizó por medio de RMN^{-1}H . En dicho espectro se observó la presencia del PhB(OH)_2 **2a** en una proporción mayor (48%) y 2 productos más, uno en un 38% y que corresponde al fenol **1a** y otro producto en un 12% que por sus señales se identificó como yodobenceno **5**. Para comprobar que los productos formados fueron los que habían sido observados en el espectro del crudo de reacción se purificó por CC eluyendo con Hex : AcOEt 90:10 obteniendo efectivamente los productos de reacción ya mencionados.



Una vez analizados los resultados del primer ensayo, se decidió hacer una exploración con diferentes disolventes, manteniendo las concentraciones de los reactivos y la temperatura del ensayo anterior.

Tabla 2. Exploración de diferentes disolventes

Numero de Ensayo	Mezcla de Disolvente	Tiempo de reacción (hrs)
1	H ₂ O	24
2	MeOH : H ₂ O 6:1	20
3	AcCN : H ₂ O 6:1	72
4	THF : H ₂ O 6:1	24
5	Tolueno : H ₂ O 6:1	24
6	Acetona : H ₂ O 6:1	20
7	Dioxano : H ₂ O 6:1	22

En todos los casos, el avance de la reacción se monitoreó a través de CCF eluyendo en una mezcla Hex : AcOEt 80 : 20, cuando se observó la desaparición del PhB(OH)₂ **2a** y la formación de productos de reacción se hizo la hidrólisis de la mezcla. Igualmente se analizaron por medio de RMN-¹H cada uno de los crudos de reacción, observando lo siguiente:

En el crudo de reacción del ensayo 2 con MeOH : H₂O 6:1, se observan dos productos de reacción después de 20 horas a 40°C, por el análisis del espectro de RMN-¹H de dicho crudo se pueden observar las señales que corresponden al fenol **1a** (45%) y el yodobenceno **5** (30%) y el resto de materia prima sin reaccionar.

Para el ensayo 3 con AcCN : H₂O 6:1, tras 72 horas de reacción a 40°C se observó la formación de un producto de reacción y de materia prima sin

reaccionar, después de analizar el crudo de reacción por RMN-¹H se determinó que obtuvo solamente el fenol **1a** en un 50%.

En el caso del ensayo 4 cuando se utilizó el sistema THF:H₂O 6:1 después de 24 horas de reacción a 40°C sólo se observa por CCF (Hex : AcOEt (80:20) la presencia de trazas de un producto. Por RMN-¹H se pudo determinar que sólo se había formado el fenol **1a** en un rendimiento del 5% y el resto era el ácido borónico **2a** sin reaccionar.

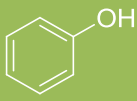
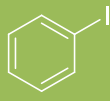
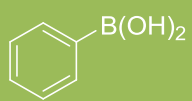
En la reacción donde se utilizó Tolueno:H₂O 6:1, es decir, el ensayo 5 después de 24 horas de reacción a 40°C se observó por CCF (Hex : AcOEt (80:20) la desaparición del ácido borónico **2a** y la formación de 2 productos. El análisis de este crudo por medio de RMN-¹H nos indicó que la mezcla estaba formada por el fenol **1a** (25%) y el yodobenceno **5** (72%).

Cuando se utilizó el sistema Acetona:H₂O 6:1 en el ensayo 6, después de 20 horas de reacción a 40°C se observó por CCF (Hex : AcOEt (80:20) la presencia de dos productos de reacción y la desaparición del ácido borónico **2a**. Por RMN-¹H se pudo determinar que se había formado el fenol **1a** (42%) y el yodobenceno **5** (56%).

En el ensayo 7 empleamos el sistema de disolventes dioxano:H₂O 6:1, después de 22 horas de reacción a 40°C se observó por CCF (Hex : AcOEt (80:20) la presencia de dos productos de reacción y materia prima sin reaccionar. Por RMN-¹H determinamos que había un 65% del fenol **1a**, 12% de yodobenceno **5** y 22% de materia prima **2a** sin reaccionar.

Los datos obtenidos en los ensayos para determinar el mejor disolvente para la reacción a 40°C en presencia de KI y (NH₄)₂S₂O₈ se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados en la determinación del mejor disolvente de reacción

Numero de Ensayo	Disolvente	Tiempo (hrs)	 1a	 5	 2a
1	H ₂ O	24	38 %	12 %	48 %
2	MeOH: H ₂ O 6:1	20	45 %	30 %	22 %
3	AcCN : H ₂ O 6:1	72	50 %	-	50 %
4	THF : H ₂ O 6:1	24	5 %	-	95 %
5	Tolueno:H ₂ O 6:1	24	25 %	72 %	-
6	Acetona : H ₂ O 6:1	20	42 %	56 %	-
7	Dioxano : H ₂ O 6:1	22	65 %	12 %	22 %

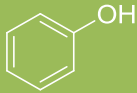
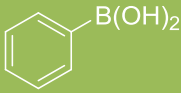
4.1.2 Efecto del KI

Visto que uno de los productos de reacción fue el yodobenceno **5** y que el fenol se obtenía algunas veces en una baja proporción, se decidió estudiar si la presencia de KI era necesaria en la formación del fenol. Para esto se empleó una de la mezclas de disolvente que se estudiaron anteriormente, el sistema MeOH : H₂O 6:1. Se hizo reaccionar 1 eq de PhB(OH)₂ **2a**, 1 eq de (NH₄)₂S₂O₈, a 40°C. Después de 24 horas de agitación, se tomo una alícuota del crudo de reacción, se analizó por CCF eluyendo en Hexano:AcOEt 80:20 observando que había desaparecido la materia prima y sólo se había formado un solo producto, el cual

se identificó por medio de su espectro de RMN-¹H como fenol **1a**, por lo que se determinó que la presencia de KI en el medio de reacción no era requerida.

En un principio, se pensó que la presencia del yodo era necesaria en el medio de reacción, debido a que en algunos procedimientos para la formación de fenoles el yodo juega un papel importante.²⁷ Una vez eliminado el KI del medio de reacción, se decidió repetir los ensayos para determinar la mejor mezcla de disolventes. En estos casos se utilizó 1 eq del PhB(OH)₂ **2a**, 1 eq de (NH₄)₂S₂O₈ a 40°C, los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados en la determinación de la mejor mezcla de disolventes de reacción

Numero de Ensayo	Disolvente	Tiempo (hrs)	 1a	 2a
1	H ₂ O	22	13 %	85 %
2	MeOH : H ₂ O 6:1	24	50 %	47 %
3	AcCN : H ₂ O 6:1	20	40 %	57 %
4	Tolueno : H ₂ O 6:1	20	40 %	58 %
5	Acetona : H ₂ O 6:1	26	38 %	51 %
6	Dioxano : H ₂ O 6:1	26	42 %	57 %

El análisis de los crudos de reacción de estos ensayos se hizo a través de CCF eluyendo con Hexano:AcOEt 80:20 y posteriormente por medio de RMN-¹H. El bajo rendimiento en la formación de fenol cuando se emplea H₂O puede ser

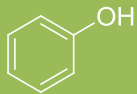
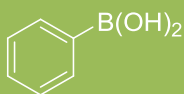
²⁷ Ver referencia ²⁰

debido a la poca solubilidad que tiene el PhB(OH)_2 **2a** en este medio. En H_2O y en todas las mezclas de disolventes con H_2O empleadas se obtuvo un único producto de reacción, el fenol **1a**, aunque en algunos casos se pudo observar materia prima sin reaccionar. De acuerdo a los rendimientos obtenidos se determinó que el mejor sistema para esta reacción de hidroxilación era el formado por $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 6:1

4.1.3. Efecto de la Temperatura

El siguiente efecto en la reacción de hidroxilación oxidativa en PhB(OH)_2 **2a** por estudiar fue la temperatura. Para esto se tomó el mejor sistema de disolventes $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 6:1 donde se disolvió 1 eq del PhB(OH)_2 **2a** y 1 eq de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, se mantuvo en agitación durante 24 horas a diferentes temperaturas. El análisis de los crudos de reacción de estos ensayos se hicieron nuevamente a través de CCF eluyendo en Hexano : AcOEt 80:20 y posteriormente por medio de RMN^{-1}H . Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados en la determinación de la temperatura óptima

Numero de Ensayo	Temperatura (°C)		
		1a	2a
1	0	-	99 %
2	RT	8 %	91 %
3	40	49 %	42 %
4	50	54 %	45 %
5	80	55 %	43 %

En estos ensayos se pudo observar que la reacción se favorece a temperaturas mayores a la temperatura ambiente. A 40°C, 50°C y 80°C los resultados obtenidos fueron muy semejantes después de 24 horas de reacción.

Por lo que se tomara la temperatura de 50 °C para determinar el resto de las condiciones de reacción.

4.1.4. Efecto de la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

La concentración óptima del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ se determinó haciendo reaccionar 1 eq del $\text{PhB}(\text{OH})_2$ **2a** en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 6:1 con diferente número de equivalentes del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, se mantuvo en agitación durante varias horas a 50°C. El análisis de los crudos de reacción de estos ensayos se hicieron nuevamente a través de CCF eluyendo en Hexano:AcOEt 80:20 y posteriormente por medio de $\text{RMN-}^1\text{H}$. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados en la determinación del número de equivalentes óptimos de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

Numero de Ensayo	Num eq $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	3 hrs	8 hrs	20 hrs	24 hrs	44 hrs
1	0.0	-	-	-	-	-
2	0.5	Trazas	18 %	45%	53 %	65%
3	1.0	12 %	26 %	47 %	54 %	73 %
4	1.5	15 %	40 %	57 %	60 %	80 %
5	2.0	17 %	43 %	80 %	91 %	nd
6	2.5	23 %	59 %	95 %	97 %	nd

nd: no determinado

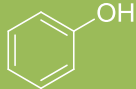
Los resultados obtenidos en estos ensayos, indicaron que en ausencia del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ la reacción de hidroxilación no se lleva a cabo aún después de 44 hrs

a 50°C. Cuando se empleó 0.5 eq de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ sólo se observaron trazas del fenol **1a** después de 3 horas de reacción y un rendimiento del 65% después de 44 horas a 50°C. Resultados muy parecidos se obtuvieron cuando se empleó 1.0 eq bajo las mismas condiciones de reacción, alcanzando un 73% de rendimiento después de 44h. En el caso de 1.5 eq, el rendimiento del fenol **1a** aumentó un poco, hasta alcanzar el 80% a las 44h, finalmente se analizaron los rendimientos obtenidos cuando se usaron 2.0 y 2.5 eq del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ para estos casos a las 24 horas de reacción se tomó una alícuota, se analizó por CCF eluyendo en Hexano:AcOEt 80:20 y se observó casi la desaparición de la materia prima y la formación de un solo producto, el fenol **1a**. El crudo de reacción se analizó por medio de RMN- ^1H indicando que efectivamente había muy poco de la materia prima $\text{PhB}(\text{OH})_2$ **2a** y el fenol se tenía en un 91%; para el caso de la reacción con 2.5 eq, apenas se observaron trazas del $\text{PhB}(\text{OH})_2$ **2a** y la formación del fenol en un 97% de rendimiento.

4.1.5. Determinación del tiempo de reacción

La determinación del tiempo de reacción se hizo bajo las condiciones de reacción ya descritas, empleando el $\text{PhB}(\text{OH})_2$ **2a** como sustrato modelo y 2.5 eq del $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, en MeOH:H₂O 6:1. Para este estudio se llevó a cabo la reacción a 50°C y 80°C. El crudo de reacción se analizó por medio de RMN- ^1H a diferentes tiempos de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados en la determinación del tiempo de reacción

Tiempo (hrs)	Temperatura (°C)	 1a
1	50	7 %
	80	67 %
3	50	23 %
	80	94 %
6	50	37 %
	80	94 %
9	50	60 %
	80	94 %
15	50	77 %
	80	96 %
17	50	88 %
	80	96 %
19	50	94 %
	80	96 %
24	50	95 %
	80	96 %

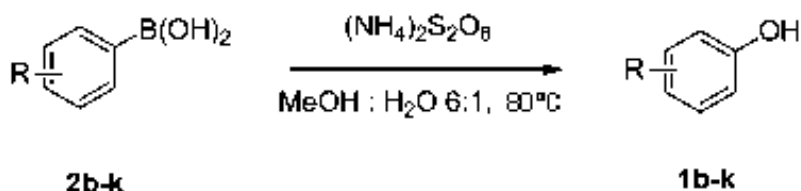
Con estos resultados, nos queda claro que existe un efecto de la temperatura en la velocidad de la reacción así como en el rendimiento. La reacción de hidroxilación se lleva a cabo a 50°C obteniendo un rendimiento del 94% después de 19 horas. En cambio, cuando la reacción procede a 80°C sólo se requiere de 3 horas para alcanzar el mismo rendimiento. Con esta determinación se puede concluir que las condiciones óptimas para la reacción de hidroxilación oxidativa en ácidos fenilborónicos son las siguientes:

Tabla 8. Condiciones óptimas de reacción

Condiciones de reacción	
Disolvente	MeOH : H ₂ O 6:1
Temperatura	80°C
Concentración (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	2.5 eq
Tiempo	3 horas

4.2 Reacción con diferentes ácidos fenil borónicos sustituidos

Una vez determinadas las condiciones óptimas en la reacción de hidroxilación oxidativa en ácidos fenilborónicos, se estudiará el efecto de diferentes sustituyentes en el anillo aromático. Para esto se llevará a cabo la reacción con los ácidos fenilborónicos sustituidos que se muestran en el siguiente esquema.

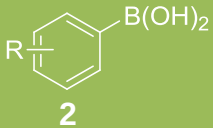
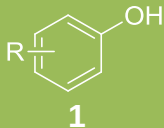


2b R = p- OH
2c R = p- MeO
2d R = o- MeO
2e R = p- CH₃
2f R = p- F
2g R = p- Br
2h R = p- COH
2i R = p- CF₃
2j R = p- CN
2k R = m- NO₂

1b R = p- OH
1c R = p- MeO
1d R = o- MeO
1e R = p- CH₃
1f R = p- F
1g R = p- Br
1h R = p- COH
1i R = p- CF₃
1j R = p- CN
1k R = m- NO₂

El progreso de la reacción se llevó a cabo a través de CCF, se tomó el tiempo de reacción donde se observó la desaparición del ácido borónico sustituido. El análisis de los crudos de éstas reacciones se analizaron por medio de RMN-¹H y posteriormente se purificaron a través de CC. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Reacción de hidroxilación con diferentes ácidos arilborónicos sustituidos

Numero de Ensayo	 2	Tiempo (hrs)	 1
1	2b <i>p</i> - OH	4	1b 88 %
2	2c <i>p</i> - MeO	5	1c 89 %
3	2d <i>o</i> - MeO	2	1d 87 %
4	2e <i>p</i> - CH ₃	3	1e 93 %
5	2f <i>p</i> - F	3	1f 98 %
6	2g <i>p</i> - Br	3	1g 98 %
7	2h <i>p</i> - COH	3	1h 91 %
8	2i <i>p</i> - CF ₃	5	1i 89 %
9	2j <i>p</i> - CN	5	1j 98 %
10	2k <i>m</i> - NO ₂	3	1k 98 %

De acuerdo a los resultados obtenidos en la reacción de hidroxilación empleando ácidos arilborónicos sustituidos **2b – 2k**, se observó que en los ensayos 1, 2, 3 y 4 donde los sustituyentes, son grupos donadores de electrones y por lo tanto grupos activantes del anillo aromático **2b – 2e** (-OH, -OCH₃ y CH₃), los resultados fueron muy buenos ya que se alcanzaron rendimientos del 88 al 93% dependiendo del sustituyente.

Por otra parte, la presencia de grupos desactivantes del anillo aromático, es decir, de grupos electroattractores como halógenos, aldehído, trifluorometilo, nitrilo y grupo nitro en el anillo del ácido arilborónico **2f – 2k**, si presentó un ligero efecto en la reacción, ya que favoreció un pequeño incremento en los rendimientos de los fenoles **1f – 1k** que van del 89 al 98%.

5. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un nuevo método para la síntesis de fenoles a partir de los ácidos fenilborónicos, que permite la formación de fenoles sustituidos con grupos funcionales de mayor complejidad en el anillo aromático, y que por los métodos convencionales serían de difícil obtención. Este nuevo protocolo de síntesis resulta especialmente atractivo para ácidos arilborónicos con sustituyentes electroattractores.

Adicionalmente, este procedimiento resulta ser un método que no requiere del uso de bases, metales o ligandos, por lo que se define como un método accesible y ecológicamente amigable debido al uso de reactivos económicos, no tóxicos, empleando agua como disolvente, condiciones de reacción suaves y obteniendo altos rendimientos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos generales

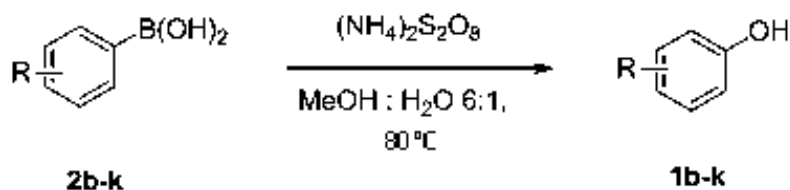
Las reacciones se llevaron a cabo según la temperatura descrita en cada caso. Las materias primas empleadas fueron adquiridas de la casa Aldrich.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230 – 400 mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina (Kieselgel 60F–254) utilizando radiación ultravioleta (254 nm) en disolución de ácido fosfórico o vapores de yodo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono se realizaron en aparatos Varian 200 y Mercury 400. El cloroformo deuterado fue el disolvente empleado en la obtención de estos espectros, también se tomó como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón. En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales: s, d, t, q, m.

El porcentaje de rendimiento en cada reacción se obtuvo después de purificar el crudo en cromatografía en columna a menos de que se indique otra cosa. Los espectros de RMN de los productos puros fueron comparados con la espectroscopía descrita en la literatura para dichas moléculas.

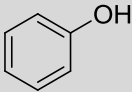
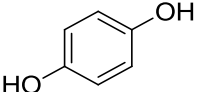
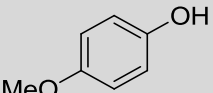
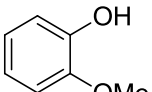
6.2 Síntesis de fenoles

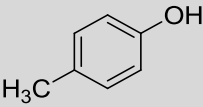
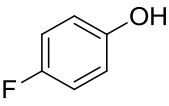
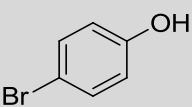
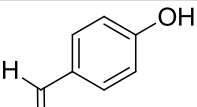


2b R = p- OH
2c R = p- MeO
2d R = o- MeO
2e R = p- CH₃
2f R = p- F
2g R = p- Br
2h R = p- COH
2i R = p- CF₃
2j R = p- CN
2k R = m- NO₂

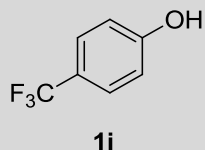
1b R = p- OH
1c R = p- MeO
1d R = o- MeO
1e R = p- CH₃
1f R = p- F
1g R = p- Br
1h R = p- COH
1i R = p- CF₃
1j R = p- CN
1k R = m- NO₂

A una disolución de (NH₄)₂S₂O₈ (0.57 g, 2.5 mmol) en 7 ml de una mezcla de MeOH:H₂O 6:1 se adicionó el ácido arilborónico (0.122g, 1.0 mmol) **2**. Se mantuvo en agitación a 80°C durante el tiempo indicado en la Tabla 9. Se evaporó a vacío el metanol del crudo de reacción, el residuo se disolvió en AcOEt (5 ml), se lavó con H₂O (3 X 5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y evaporó a sequedad obteniendo un crudo de reacción color café oscuro. Se purificó por medio de CC eluyendo con una mezcla de Hexano:AcOEt 90:10.

Nombre	Estructura	Datos Espectroscópicos
Fenol 1a:	 1a	Rendimiento: 96 % Sólido blanco Punto de fusión = 41 – 43°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.86 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 115.3, 120.9, 129.6, 154.7
p – Hidroxifenol 1b:	 1b	Rendimiento: 70%, Sólido blanco Punto de fusión = 172 – 175°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.87 (s, 3H), 6.7 (m, 4H), RMN-¹³C (CDCl₃, 60 MHz) δ: 149.65, 115.62
p - Metoxifenol 1c:	 1c	Rendimiento: 76 %, Sólido blanco Punto de fusión = 55 – 57°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.76 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.78 (m, 4H) RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 55.7, 114.8, 116.0, 149.4, 153.5
o - Metoxifenol 1d:	 1d	Rendimiento: 65 %, Líquido incoloro Punto de fusión = 55 – 57 °C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.8 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.9 (m, 2H),

<i>p</i> – Metilfenol 1e:	 1e RMN-¹³C (DMSO-d₆, 60 MHz) δ: 146.54, 145.59, 121.38, 120.19, 114.53, 110.72, 55.80 Rendimiento: 75 %, Sólido incoloro Punto de fusión = 32 – 34°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.27 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 20.4, 115.0, 129.9, 130.0, 153.1
<i>p</i> –Fluorfenol 1f:	 1f Rendimiento: 93 %, Sólido blanco Punto de fusión = 43 – 45°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.18 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.93 (m, 2H) RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 115.8, 116.0, 116.1, 116.2, 119.0, 120.3, 151.4, 156.0, 158.3
<i>p</i>-Bromofenol 1g:	 1g Rendimiento: 96 %, Sólido blanco Punto de fusión = 64 – 66°C RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.47(s, 1H), 6.71 (m, 2H), 7.32 (m, 2H) 112.8, 117.1, 132.4, 154.4 RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 112.8, 117.1, 132.4, 154.4
<i>p</i>-Hidroxi-benzaldehído 1h:	 1h Rendimiento: 89%, Sólido amarillo Punto de fusión = 112 – 116°C

p – Trifluoro-
metilfenol 1i:



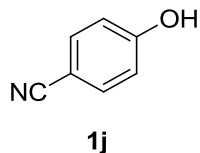
$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 6.86 (s, 1H),
6.98 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 9.86 (s, 1H)
 $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 116.0, 129.5,
132.5, 161.9, 191.3

Rendimiento: 97%, Sólido blanco

Punto de fusión = 44 – 46°C

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.99 (s, 1H),
6.90 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)
 $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 115.4, 122.8,
123.0, 123.1, 125.6, 127.0, 127.1, 127.2,
158.2

p–Hidrox-
benzonitrilo 1j :

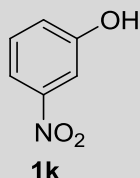


Rendimiento: 93%, Sólido amarillo

Punto de fusión = 110 – 113°C

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 6.95 (m, 2H),
7.54 (m, 2H), 8.00 (s, 1H)
 $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 102.4, 116.4,
119.3, 134.2, 160.5.

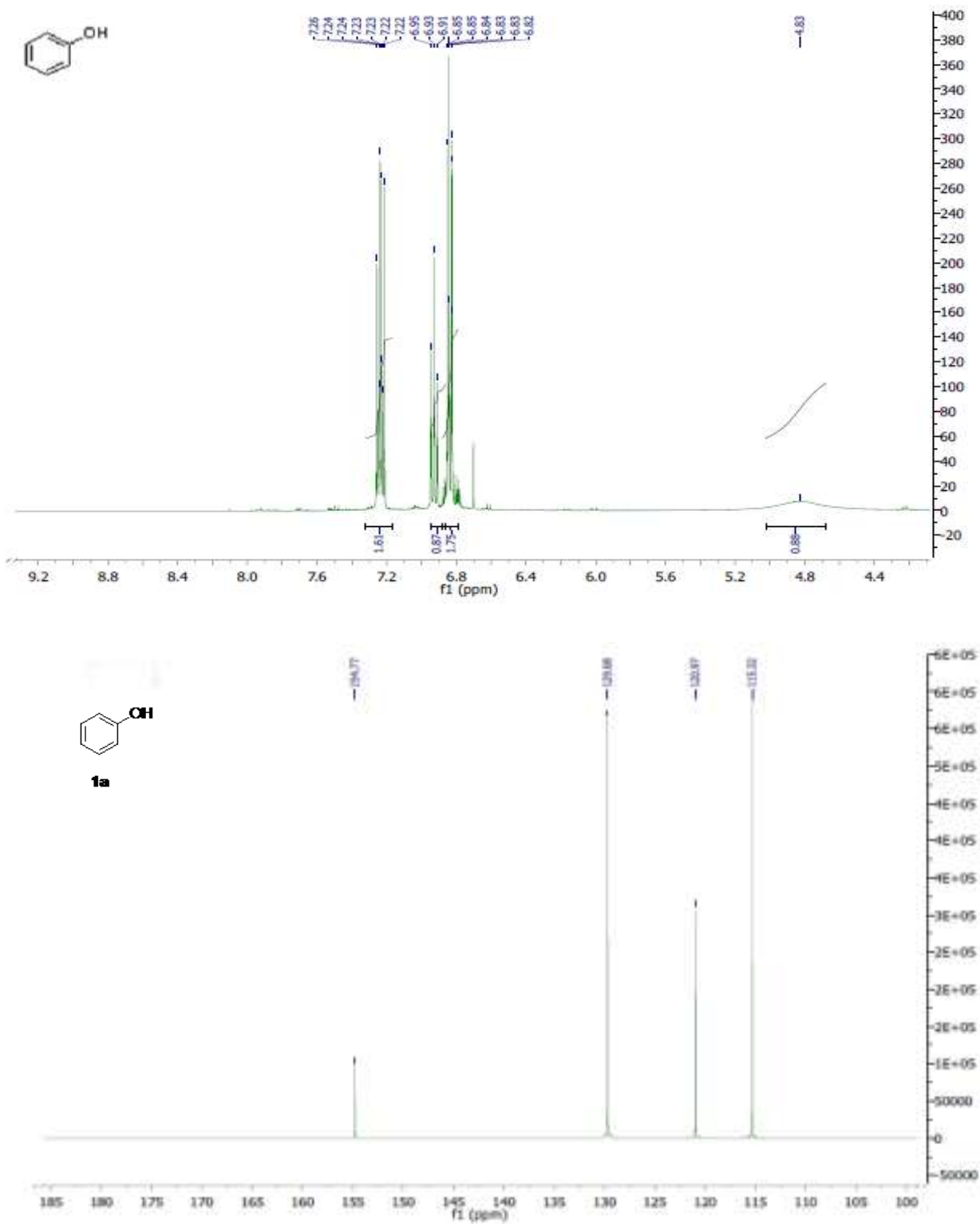
m- Nitrofenol 1k:



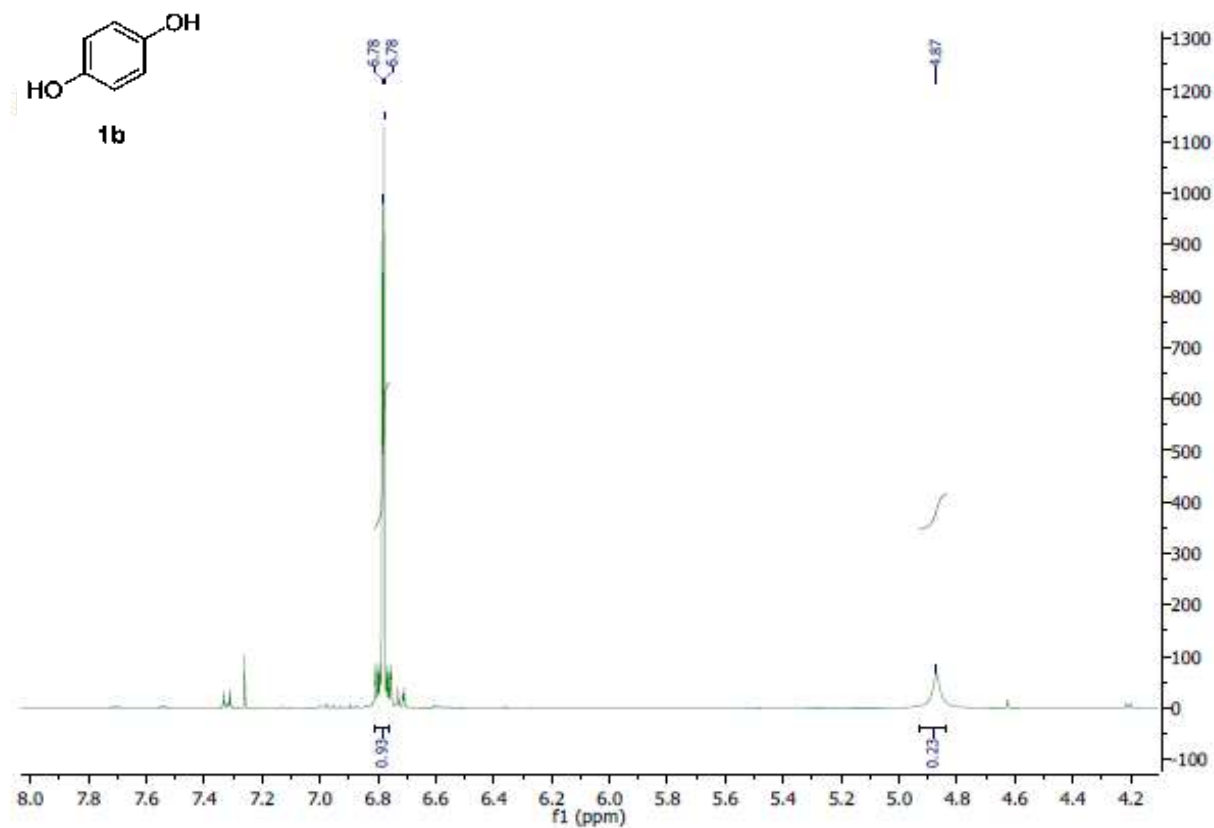
Rendimiento: 99%, Sólido amarillo claro

Punto de fusión = 96 – 98°C

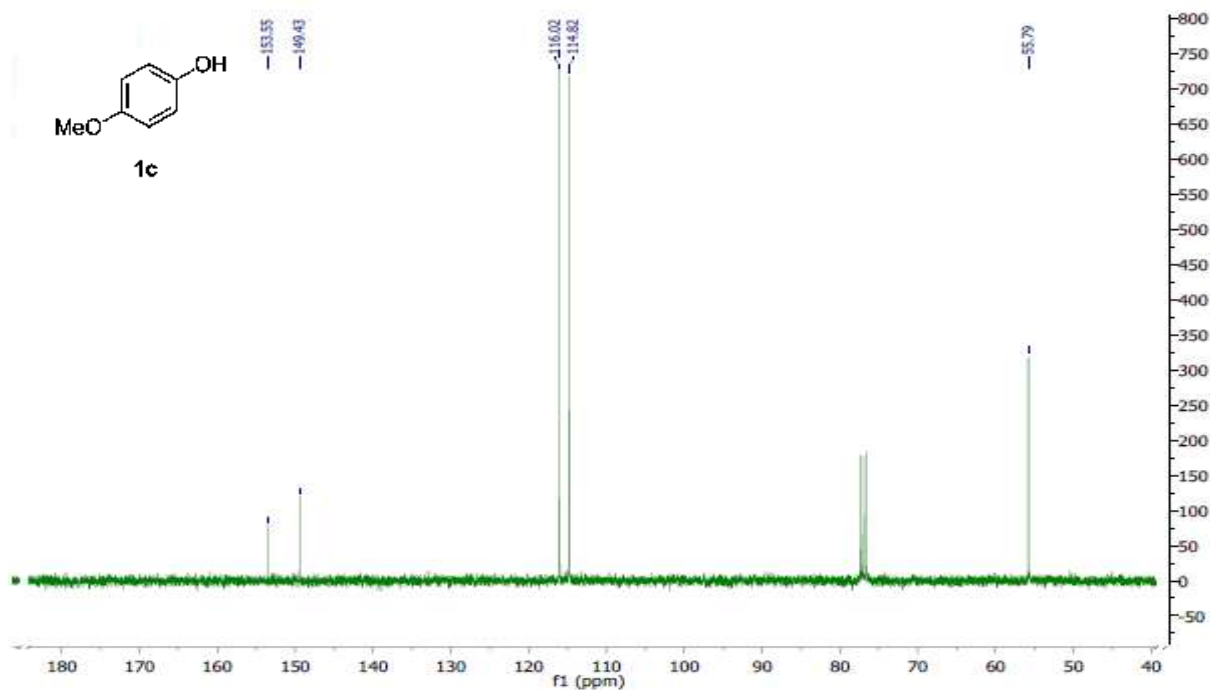
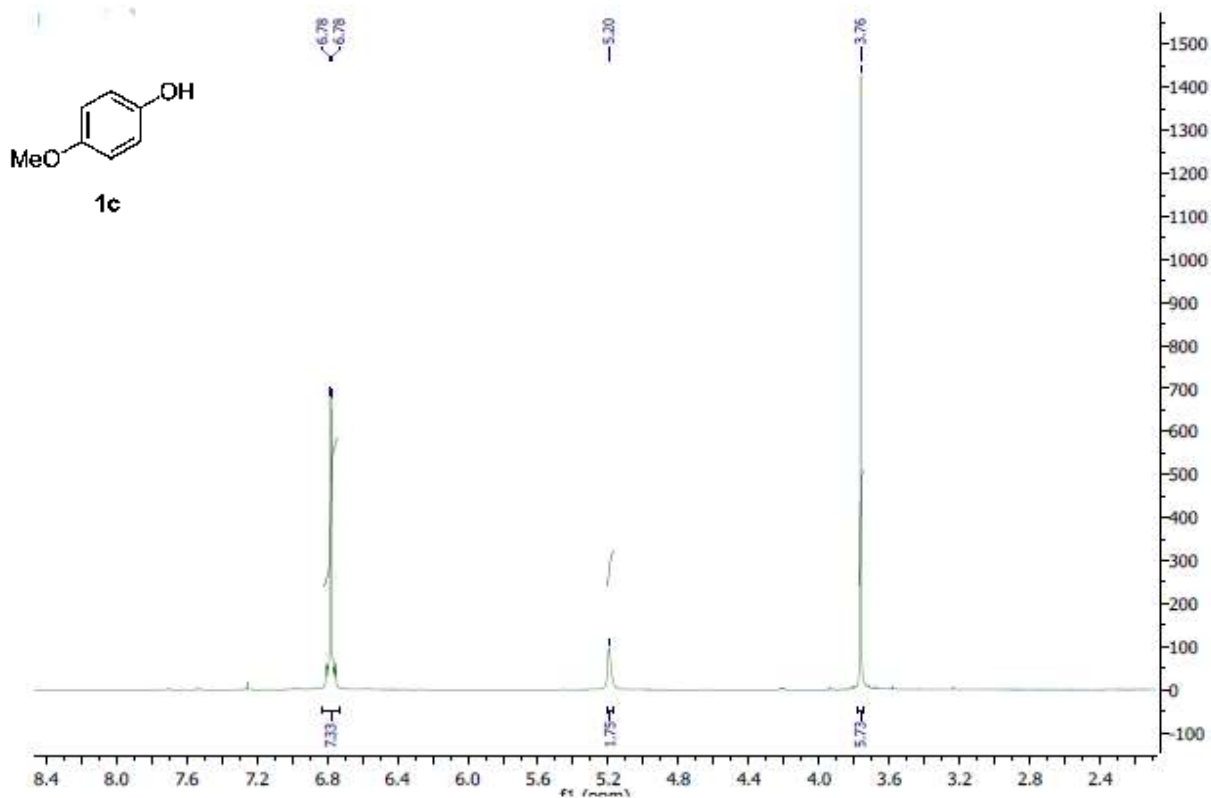
$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.95 (s, 1H),
7.19 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.71 (m, 1H),
7.81 (m, 1H),
 $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 110.45,
115.5, 122.1, 130.1, 148.9, 156.6



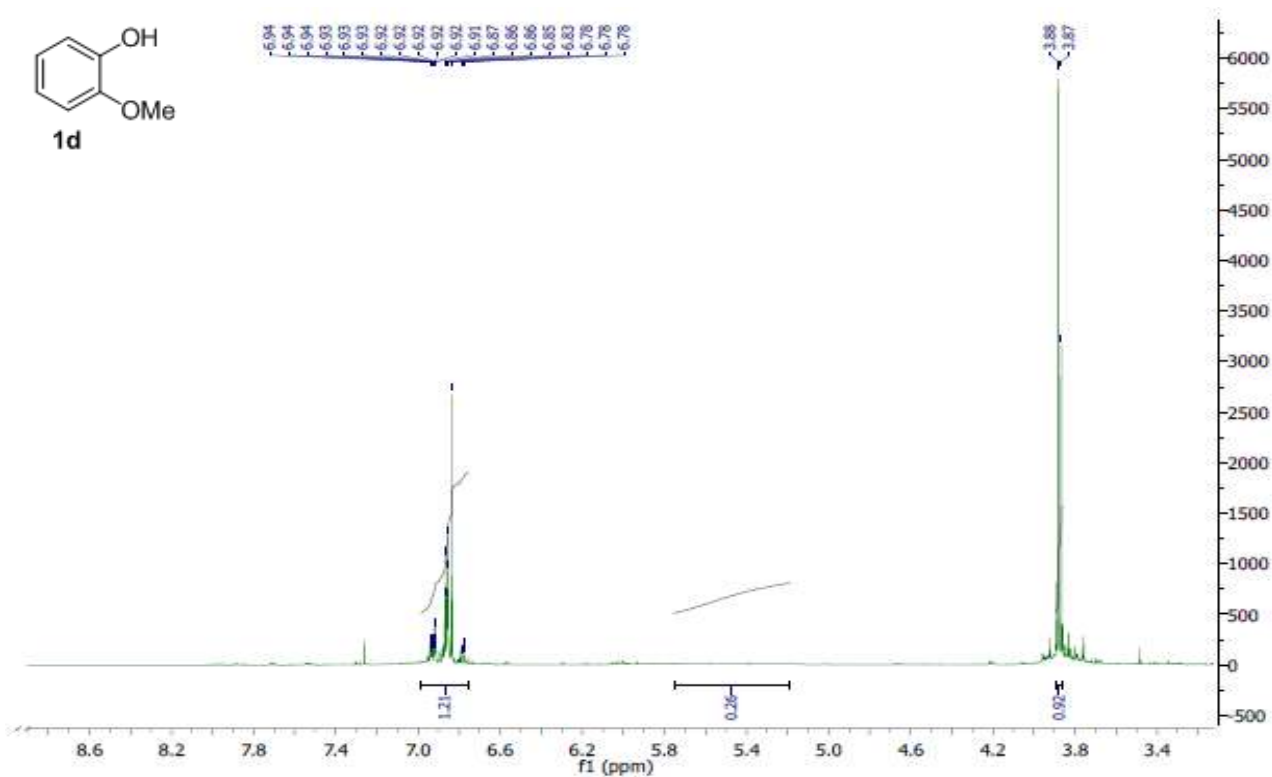
Espectro RMN- ^1H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN- ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de fenol **1a**



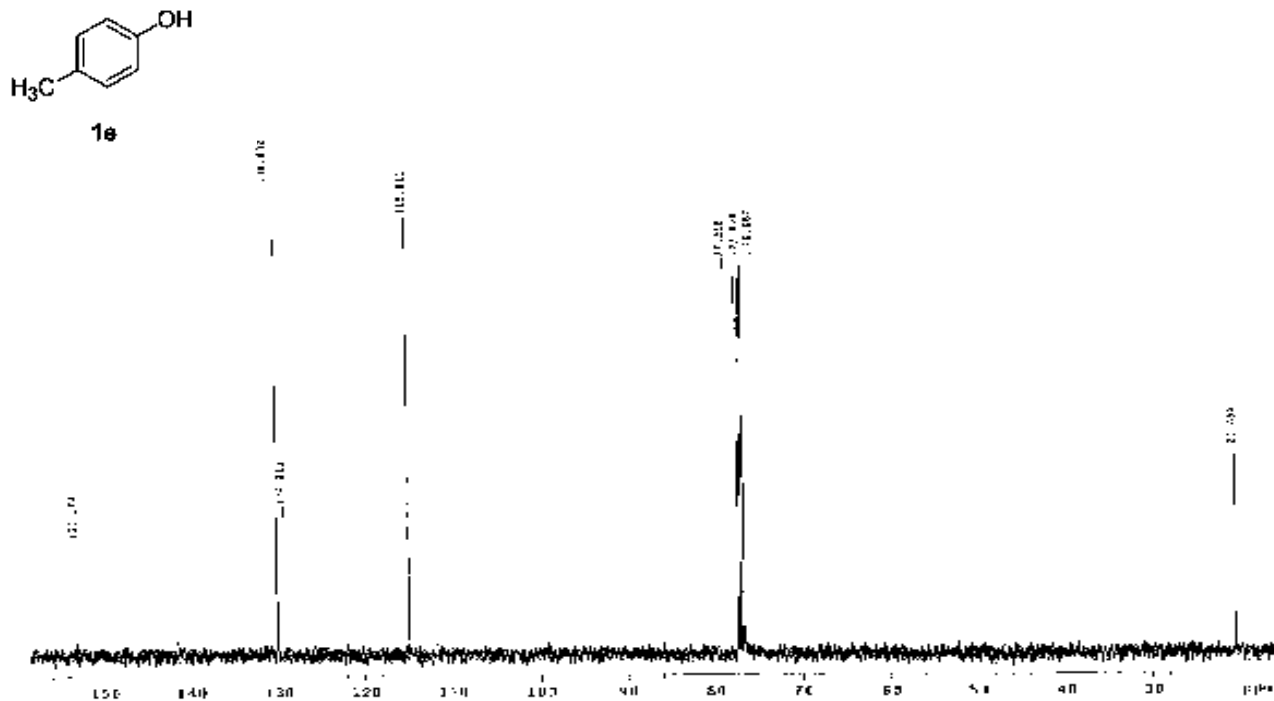
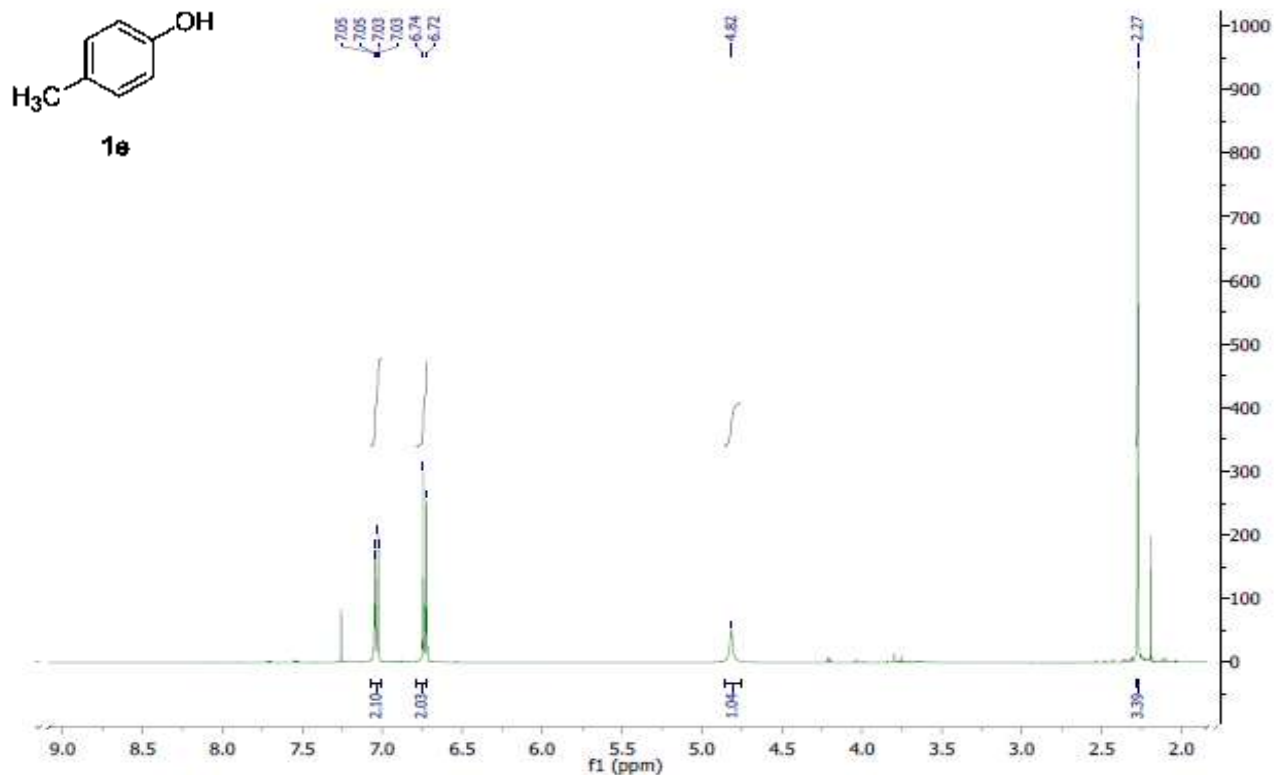
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de p-Hidroxifenol **1b**



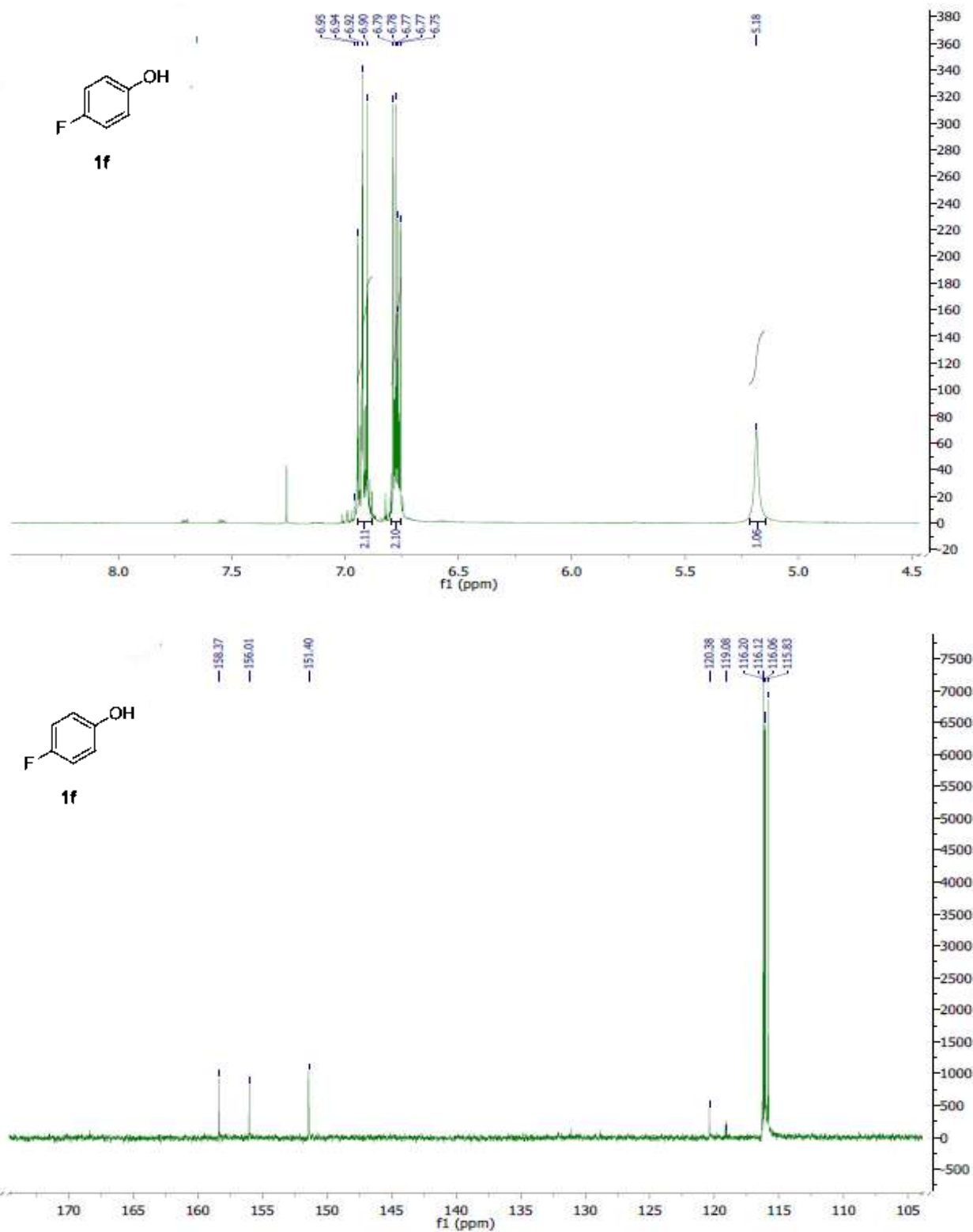
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Metoxifenol **1c**



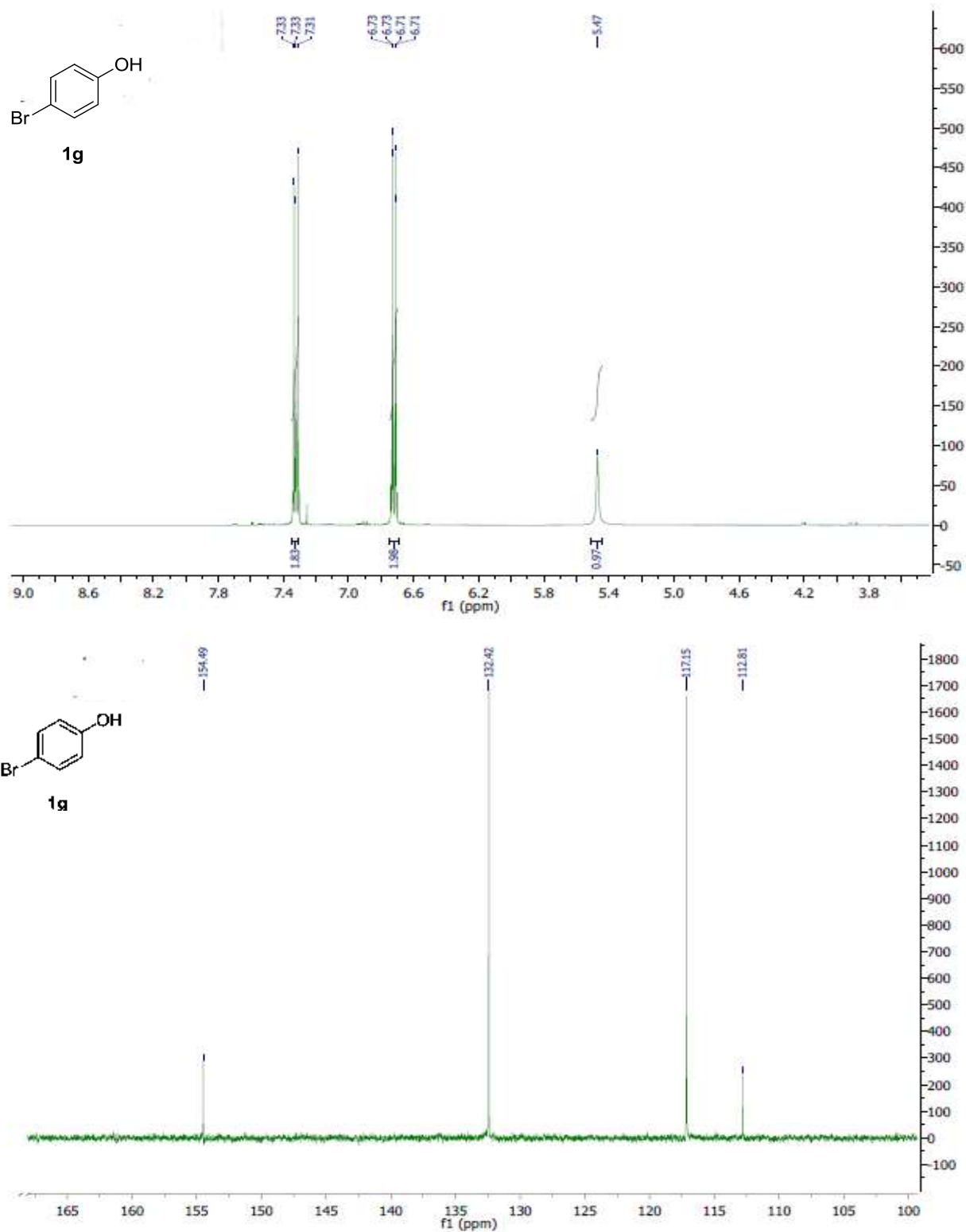
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) de o-Metoxifenol **1d**



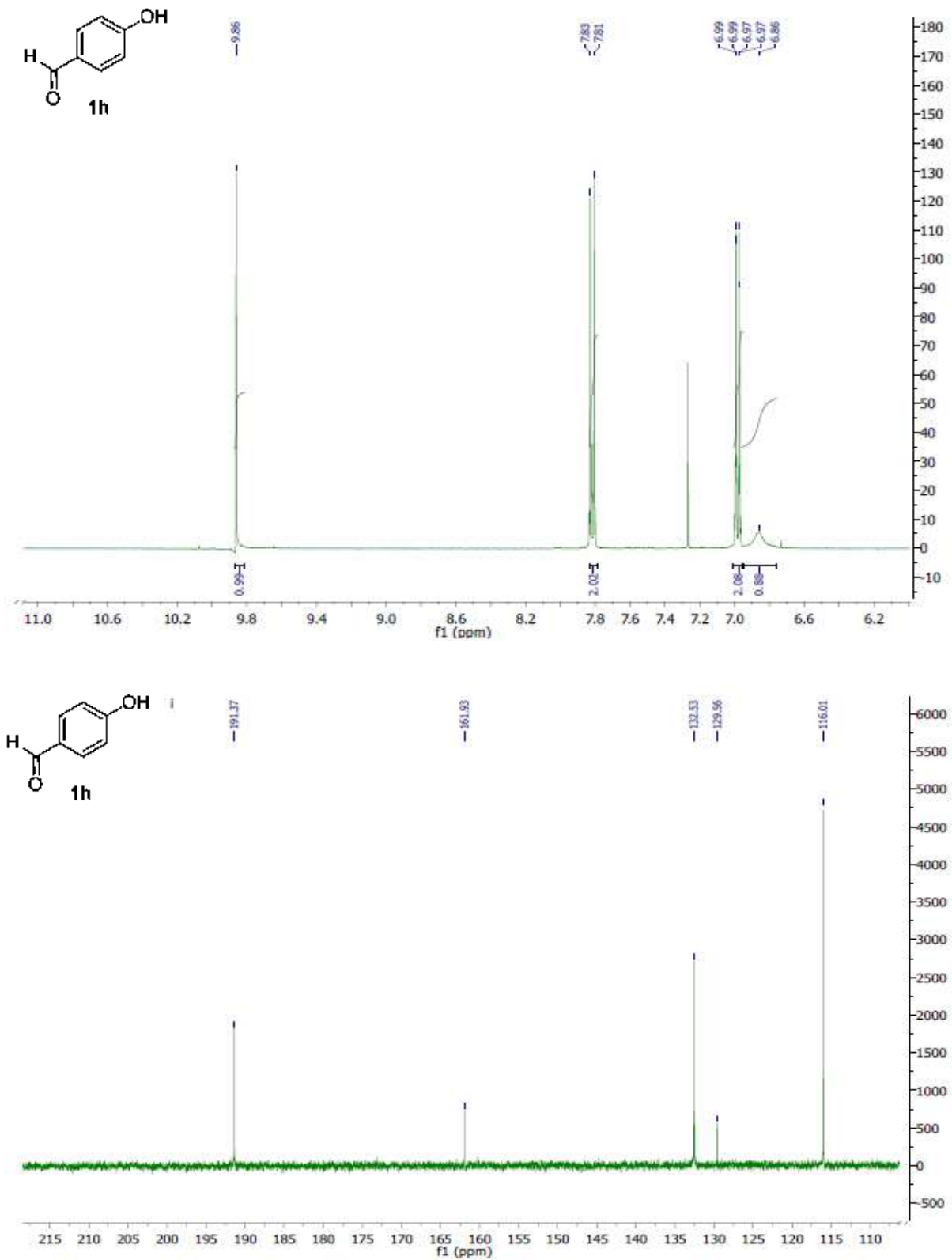
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Metilfenol **1e**



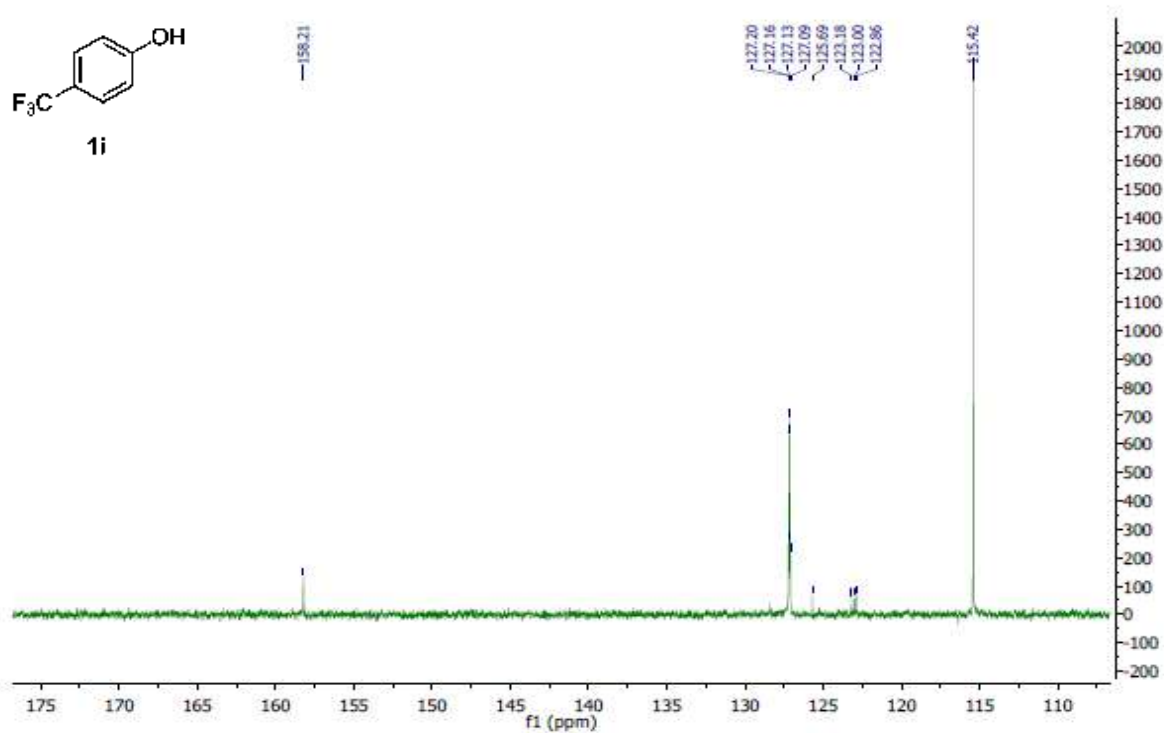
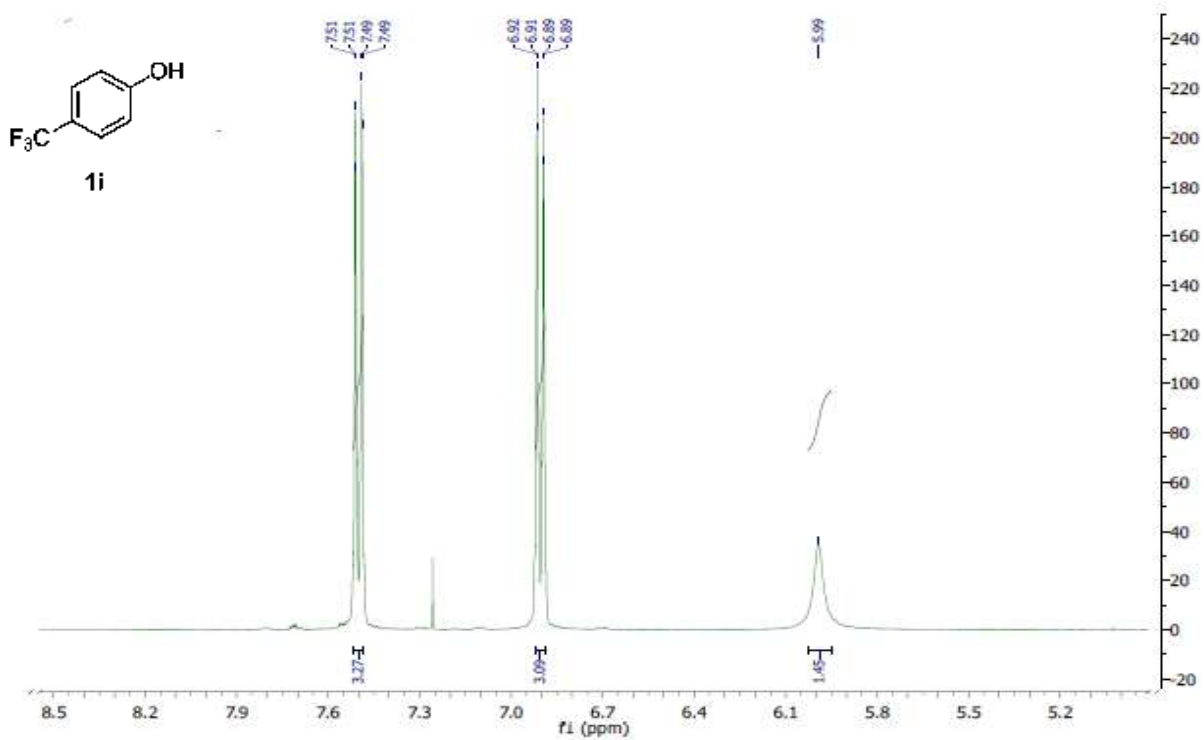
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Fluorofenol **1f**



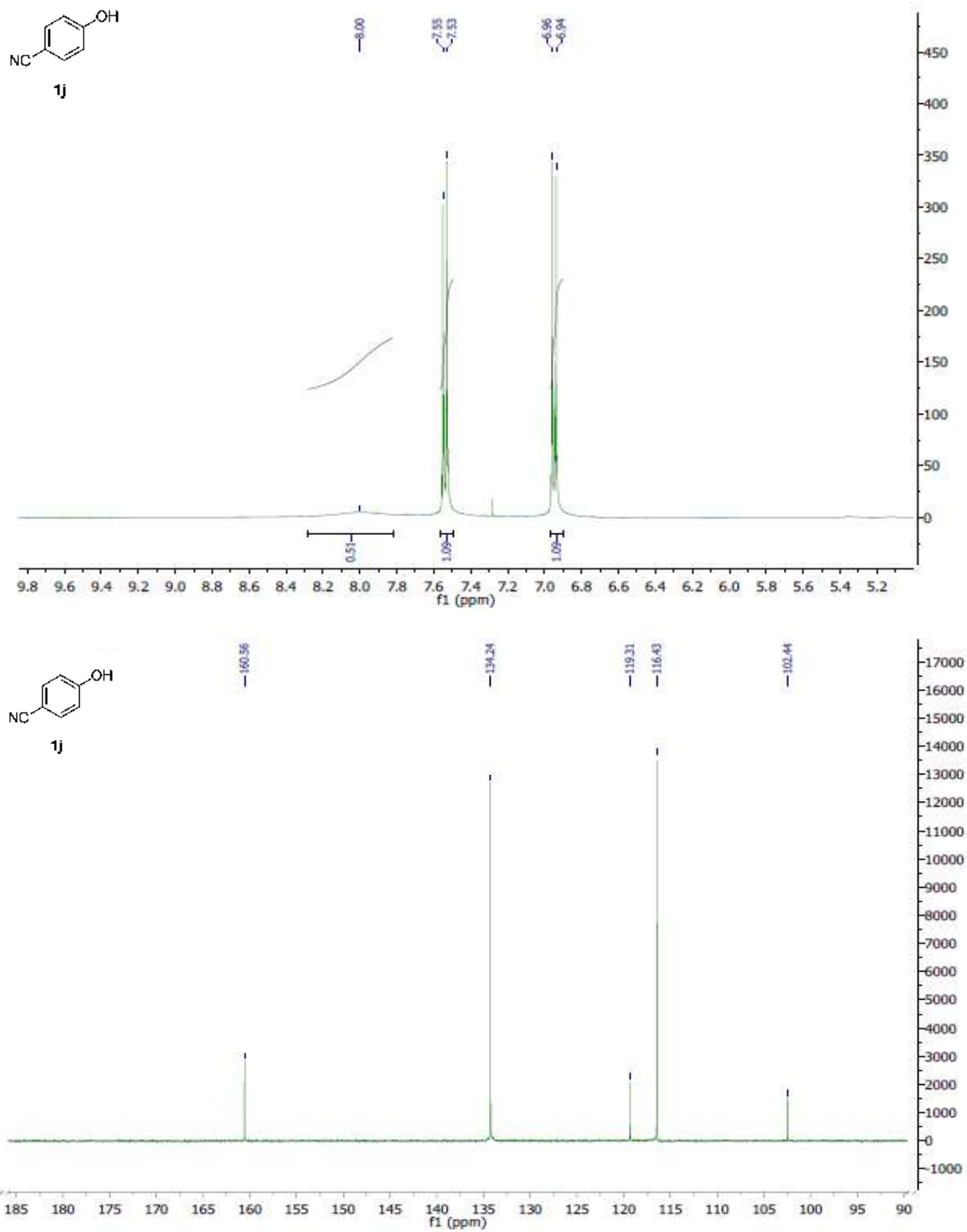
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p* Bromofenol **1g**



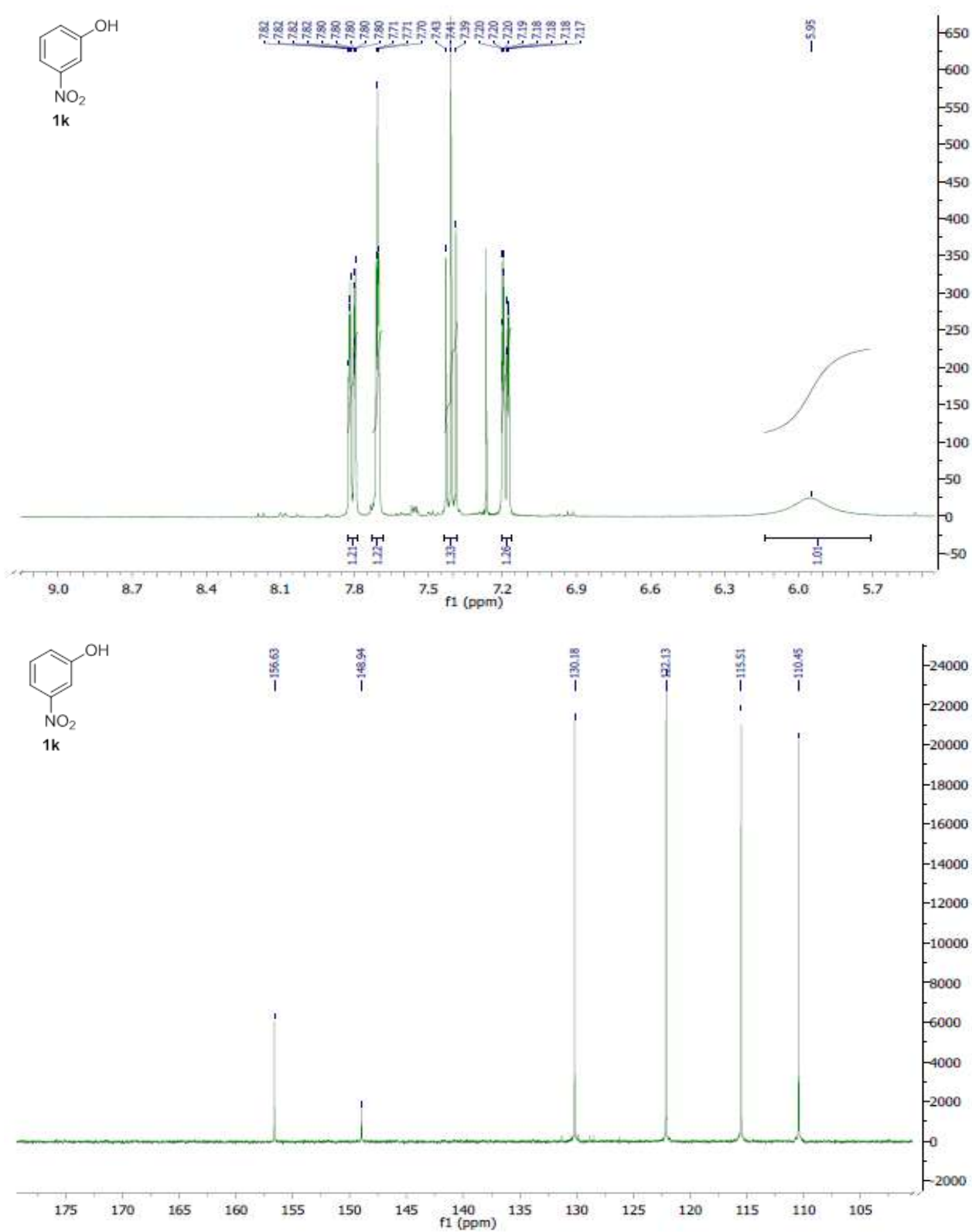
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Hidroxibenzaldehído **1h**



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Trifluorometilfenol **1i**



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *p*-Hidroxibenzonitrilo **1j**



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) y RMN-¹³C(CDCl₃, 100MHz) de *m*- Nitrofenol **1k**