



Síntesis del 3-*p*-metoxibenzoil-4-hidroxi-6-*p*-metoxifenil-2H-piran-2-ona

María Soledad Ortiz¹, Jean Fricke¹, Iris Santos¹, J. Andrés Abad Reyes^{1*}, Alí Bahsas^{1,2}

- 1) Laboratorio de Productos Naturales. Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida–Venezuela.
- 2) Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear. Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida–Venezuela

(*) abadjos@ula.ve

Recibido: 06/02/2013

Revisado: 22/04/2013

Aceptado: 30/04/2013

Resumen

Durante el estudio de preparación del *p*-metoxibenzoilacetato de metilo, a partir de *p*-metoxiacetofenona y carbonato de metilo, utilizando hidruro de sodio en éter etílico a reflujo se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 82%. Adicionalmente, una variación en las condiciones de reacción, tales como solvente y temperatura, condujo a la formación de un producto inesperado, 3-*p*-metoxibenzoil-4-hidroxi-6-*p*-metoxifenil-2H-piran-2-ona.

Palabras clave: Síntesis; 3-*p*-metoxibenzoil-4-hidroxi-6-*p*-metoxifenil-2H-piran-2-ona.

Abstract

During the study of conditions to prepare *p*-methoxybenzoyl acetic acid methyl ester from *p*-methoxyacetophenone and methyl carbonate using sodium hydride in refluxing ethyl ether, the desired product was obtained with 82% yield. Moreover, a slight variation in reaction conditions, such as solvent and temperature, the 3-*p*-methoxybenzoyl-4-hydroxy-6-*p*-methoxyphenyl-2H-pyran-2-one was obtained as an unexpected major product

Keywords: Synthesis; 3-*p*-methoxybenzoyl-4-hydroxy-6-*p*-methoxyphenyl-2H-pyran-2.

Introducción

Los β -cetoésteres son importantes intermediarios en la síntesis de compuestos orgánicos. La presencia de dos carbonilos electrofílicos y de un metileno activo los convierte en reactivos versátiles, pues a la vez que pueden experimentar adiciones y sustituciones en el acilo, también pueden actuar como nucleófilos, a través de la formación de un enolato.

Los métodos para obtener β -cetoésteres frecuentemente consisten en la condensación tipo Claisen entre dos ésteres¹, o en la acilación de un enolato proveniente de una cetona mediante el uso de ésteres u otros agentes acilantes² como anhídridos, cloruros de ácido, dióxido de carbono, monoetilcarbonato de magnesio, carbonato de etilo, oxalato de etilo o cianoformato de alquilo³.

Los catalizadores comúnmente usados pueden ser ácidos o básicos y aunque a veces puede ser conveniente preformar el enolato con LDA cuando se usan agentes acilantes reactivos, como cianoformato de alquilo u oxalato de etilo, también es posible generar el enolato de cetona *in situ*, mediante el uso de alcóxido de sodio, hidruro de sodio⁴, dimsil sodio, amiduro de sodio o potasio, o sodio

metálico⁵. Los β -cetoésteres también han sido obtenidos a partir de la reacción de dicetenas con alcoholes⁶.

El dioxano es un solvente adecuado para efectuar este tipo de condensación^{6,7}. Al igual que el éter etílico que permite obtener excelentes rendimientos⁸.

Siguiendo la línea de investigación de síntesis de cumarinas, requeríamos de un intermediario cuya estructura se asemeja al *p*-metoxibenzoilacetato de metilo (I); con la finalidad de obtener este compuesto se ensayaron varias condiciones de reacción.

Parte experimental

Procedimiento a:

Se coloca hidruro de sodio (NaH, 1,443g, 60mmol) en un balón de tres bocas que contiene éter etílico anhidro. El aire dentro del balón se reemplaza con argón. A través de un *septum* se añade con una jeringa el carbonato de metilo (1,67mL, 20mmol). Posteriormente, se añade lentamente una solución de *p*-metoxiacetofenona en éter etílico (1,481g en 4mL, 10mmol). La temperatura de reacción se mantiene entre 40 y 50°C. Al finalizar la reacción, se añade una solución que contiene 2,5mL de ácido acético

glacial en 15mL de agua. La fase acuosa es sometida a extracción con tres porciones de 20mL de acetato de etilo. El extracto orgánico es reunido con el resto de la fase orgánica. La fase orgánica es lavada con agua fresca, y luego con una solución diluida de NaHCO_3 . A continuación, se remueve el solvente por evaporación al vacío.

Los componentes de este extracto fueron separados por cromatografía de adsorción en columna empacada con gel de sílice, Merck, 70–230 Mesh, 60Å. Finalmente, lograron separarse 0,129g de *p*-metoxiacetofenona que no reaccionó y 1,694g (82%) del compuesto que posteriormente fue identificado como *p*-metoxibenzoilacetato de metilo.

Procedimiento b:

Una solución de *p*-metoxiacetofenona (5,004g, 33,32 mmol) y carbonato de metilo (11,0g, 131mmol) en 1,4-dioxano seco, se vierte, gota a gota, en atmósfera de argón y por espacio de 3,5 horas a 80°C, sobre otra solución de NaH (2,400g, 100 mmol) y carbonato de metilo (31,0mL, 368mmol) en 1,4-dioxano (15mL). La mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. Posteriormente, el dioxano y el carbonato en exceso son removidos en un evaporador rotatorio. El residuo que se obtiene, una suspensión de color marrón oscuro, se disuelve en agua (5mL) y se neutraliza con ácido acético. La solución es extraída con acetato de etilo (3x20mL). El extracto se lava con agua (3x25mL) y posteriormente se le añade MgSO_4 anhidro. El extracto se filtra y se evapora, obteniéndose un residuo pastoso de color marrón. Mediante destilación al vacío, se obtiene un aceite liviano (I), minoritario). El residuo de la destilación es lavado con etanol, dando como resultado 3,992g (68%) de un sólido amarillo brillante (II), mayoritario).

p-metoxibenzoilacetato de metilo (I):

Líquido transparente, viscoso, ligeramente amarillento. IR (película): 2954, 1746, 1682, 1602, 1514, 1436, 1330, 1262, 1218, 1174, 1020, 988, 842 cm^{-1} . RMN- ^1H

(400MHz, CDCl_3) δ : 3,69 (s, 3H, **OMe éster**), 3,81 (s, 3H, **OMe anillo**), 3,91 (s, 2H, **H2**), 6,89 (d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H, **H6 y H8**), 7,87 (d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H, **H5 y H9**). RMN- ^{13}C (400MHz, CDCl_3) δ : 45,44 (**C2**), 52,34 (**OMe éster**), 55,50 (**OMe Anillo**), 113,97 (**C6 y C8**), 129,06 (**C7**), 130,89 (**C5 y C9**), 164,06 (**C4**), 168,16 (**C1**), 190,84 (**C3**).

3-*p*-metoxi-benzoil-4-hidroxi-6-*p*-metoxi-fenil-2H-piran-2-ona (II):

Cristales amarillos. p.f.: 188–190°C. IR (pastilla de KBr): 3078, 3008, 2962, 1735, 1621, 1600, 1545, 1511, 1438, 1259, 1178, 845, 826 cm^{-1} . RMN- ^1H (DMSO- d_6): 3,84(s, 6H, **2xOMe**), 6,77 (s, 1H, **H5**), 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H, **H4' y H6'**), 7,11 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H, **H3'' y H5''**), 7,82 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H, **H3' y H7'**), 7,84 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H, **H2'' y H6''**). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 55,50 (**2xOMe**), 96,17 (**C5**), 101,34 (**C3**); 113,71 (**C4' y C6'**); 114,67 (**C3'' y C5''**), 122,79 (**C1''**), 127,70 (**C2'' y C6''**), 130,11 (**C2'**), 131,35 (**C3' y C7'**), 160,75 (**C6**), 161,46 (**C4**), 162,02 (**C4''**), 163,29 (**C5'**), 170,61 (**C2**), 191,51 (**C1'**).

Resultados y discusión

Tal como se muestra en la figura 1, la síntesis se efectuó por dos procedimientos. En el procedimiento (a) la reacción se efectuó con una relación molar NaH:carbonato: cetona igual a 6:2:1 y usando éter etílico a reflujo como medio de reacción. En este caso el rendimiento obtenido fue de 82% del producto deseado, *p*-metoxibenzoilacetato de metilo (I). Para observar el efecto del solvente y de la temperatura sobre el rendimiento, la reacción se efectuó por un segundo procedimiento (b) con una relación molar NaH:carbonato:cetona igual a 3:15:1, en dioxano a 80 °C, para nuestra sorpresa se obtiene un compuesto inesperado (II), 3-*p*-metoxibenzoil- 4- hidroxi – 6- *p*- metoxifenil-2H-piran-2-ona, con un 68% de rendimiento y cantidades insignificantes del compuesto (I).

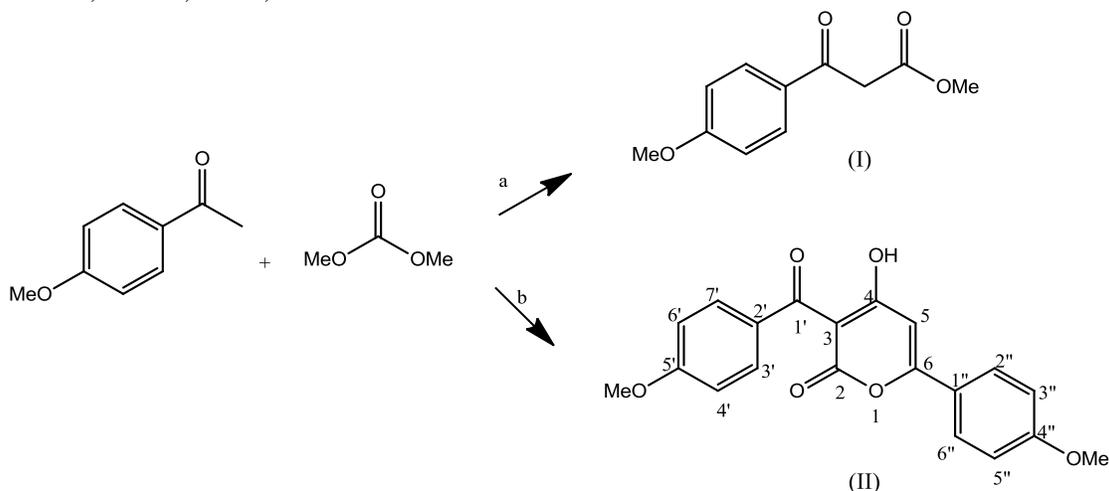


Fig. 1: a) NaH, éter etílico a reflujo; b) NaH, dioxano a 80°C.

Es evidente que los factores que pudieron dirigir la reacción hacia la formación de (II) son la temperatura y la relación NaH:carbonato:cetona. Como se puede apreciar en el mecanismo propuesto para la obtención de (II) (figura 2), se podría explicar por la pérdida de metanol a partir del compuesto (I) para formar α -aroil-

cetena, la cual puede sufrir una dimerización o una reacción 4+2 para generar el compuesto (II)^{9,10}, la cetena puede actuar como heterodieno y como dienófilo. Esto es posible debido a la alta temperatura que alcanza la reacción cuando se usa dioxano como solvente.

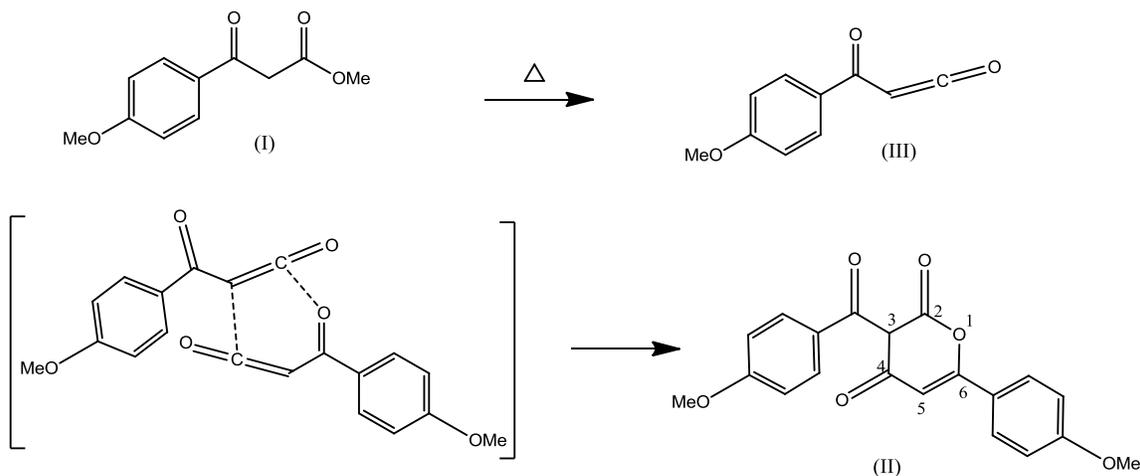


Fig. 2: Mecanismo para la formación de 3-*p*-metoxibenzoil-4-hidroxi-6-*p*-metoxifenil-2H-piran-2-ona

Conclusiones

Este estudio tiene su relevancia en cuanto al control de formación de los compuestos (I) y (II) mediante la variación del solvente. El compuesto (I) tiene su importancia como precursor en la síntesis de cumarinas, la variación en los grupos funcionales del anillo aromático generaría una gran diversidad de derivados de cumarinas que pueden tener mucho interés terapéutico. Actualmente estamos realizando estudios farmacológicos para determinar la importancia del compuesto (II).

Agradecimientos

Se agradece el financiamiento del CDCHTA-ULA (Proyecto C-1808-12-08-A).

Referencias

1. DH Hua, Y Chen, HS Sin, M J Maroto, PD Robinson, SW Newell, EM Perchellet, JB Ladesich, JA Freeman, JP Perchellet, PK Chiang. *J. Org. Chem.*, **62**, 6888-6896 (1997).
2. M Gordaliza, JM del Corral, MA Castro, MA Salinero, A San Feliciano, JM Dorado, F Valle. A New Synthesis of 3-Methylidenetetrahydrofurans. *Synlett*, 1201-1202 (1996).
3. F Carey and RJ Sundberg. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 4th Edition, p. 103 (2001).
4. L Crombie, RC Jones, C Palmer. Synthesis of the *Mammea* coumarins. Part 1. The coumarins of the *mammea* A, B, and

C series. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*, 317-331 (1987).

5. BM Trost, I Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press LTD, Vol. 2, p. 829 (1993).
6. P Hartmann. Preparation of aroyl acidic esters. United States Patent 3950381 (1976).
7. AT Vu, ST Cohn, ES Manas, HA Harris, RE Mewshaw. ER β ligands. Part 4: Synthesis and structure-activity relationships of a series of 2-phenylquinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 4520-4525 (2005).
8. SB Soloway, FB La Forge. The Synthesis of Some β -Keto Esters. *Journal of the American Chemical Society*, **69**, 2677-2678 (1947).
9. JA Seijas, MP Vázquez-Tato, R Carballido-Reboredo. Solvent-free synthesis of functionalized flavones under microwave irradiation. *J. Org. Chem.*, **70**, 2855-2858 (2005).
10. EV Pimenova, VV Zalesov, SS Kataev, DD Nekrasov. Synthesis of Pyranones by Dimerization of Aroylketenes. *Russian Journal of General Chemistry*, **67(4)**, 630-633 (1997)