

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**




**Síntesis del compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato a partir de bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona.**

**MARIA ISABEL AMORIN CABRERA**

**Química**

**Guatemala, octubre de 2018**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure of a saint, likely St. Charles, holding a book. Above the shield is a papal tiara. The shield is flanked by two lions and two columns. The Latin motto "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACCADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**Síntesis del compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato a partir  
de bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona.**

**Proyecto de Investigación**

**Presentado por**

**MARIA ISABEL AMORIN CABRERA**

**Para optar al título de**

**Química**

**Guatemala, octubre de 2018**

## JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

Decano

M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza

Secretaria

MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo

Vocal I

Dr. Juan Francisco Pérez Sabino

Vocal II

Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera

Vocal III

Br. Carol Andrea Betancourt Herrera

Vocal V

## DEDICATORIA

A MIS PADRES

Julián Darío Amorín Montes y

Jayne Eunice Cabrera De León, todo lo que hago es por ustedes y para ustedes.

## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS Y A LA VIDA

A MI PAPÁ Julián Amorín, por ser mi ejemplo a seguir, por haberme enseñado el amor a la ciencia y a nunca dejar de aprender. Es por ti que descubrí mi pasión por la química. Gracias por ser mi maestro, tanto de ciencias como de la vida, por haber formado una mujer que es capaz de pensar y opinar, y por apoyarme hasta lograr este sueño.

A MI MAMÁ Jayne Cabrera, por enseñarme la fuerza que puede tener una mujer, a mantenerme estable a pesar de las adversidades, gracias por toda tu dulcura y amor, por tu apoyo y consejos en toda esta etapa, por haber sido mi fiel compañera en cada nuevo reto.

A MIS ABUELOS Rubén Amorín (†) por haberme enseñado el valor del trabajo, el estudio y la disciplina. Paquita por tu amor y apoyo a lo largo de este camino, por soñar con este día siempre. Carlos por tus consejos y por enseñarme a sonreír incluso en momentos de adversidad. Hilda por tus oraciones diarias, amor y por estar siempre pendiente de mi.

A TI Álvaro García, por ser mi compañero en esta lucha, por formar parte de mi equipo desde que me conociste, por explicarme y enseñarme. Por creer en mi capacidad, más de lo que yo lo hacía. Finalmente pasamos la montaña, gracias por todo. Este logro también es tuyo.

### A MIS TIOS y PRIMOS

A el Lic. Eduardo Robles y al Lic. Manuel Muñoz, por haberme hecho parte de este proyecto de investigación además a Panchito Barrios por toda su ayuda durante la realización del mismo.

A MIS MAESTROS Jimena Castañeda, Eugenia Natareno y Juan Carlos Marroquín. A MIS CATEDRÁTICOS Y MENTORES, en especial a la Dra. Silvia Echeverría, Dr. Óscar Cobar, Dr. Francisco Pérez, Lic. Carlos Suhul, Licda. Aura Osorio, Lic. Sergio Molina por sus enseñanzas, apoyo y sobre todo por su amistad.

Al Ing. Murphy Paiz, por su apoyo y por la gran amistad hacia mi y mi familia.

A MIS AMIGOS DE LA UNIVERSIDAD Jorge Solís, Rodrigo Wolford, Oscar Abac y Criss Castro, gracias por todas las risas y la fuerte amistad, que permieron sentir el camino menos duro.

A MIS AMIGAS DE TODA LA VIDA Nathaly Marroquín y Leslie Orozco, gracias por estar a mi lado desde el principio. Por vivir como propio, cada uno de mis esfuerzos, tristezas, enojos, logros y alegrías.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, por darme la oportunidad de estudiar Química y e inculcarme la conciencia social.

AL PUEBLO DE GUATEMALA, por haber pagado mis estudios, mi entrega siempre estará destinada a retribuiles.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma fueron de ayuda en mi formación profesional y culminación de mis estudios.

# ÍNDICE

Sección de Contenido	No. Pág.
I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN .....	1
II. RESUMEN .....	2
III. ANTECEDENTES .....	4
A. Ácidos Carboxílicos Alfa Halogenados.....	4
B. Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky .....	4
C. Mecanismo de Reacción Hell-Volhard-Zelinsky .....	4
D. Esterificación de Fischer.....	5
E. Mecanismo de reacción esterificación de Fischer .....	6
F. Trabajos previos para la preparación de ácidos orgánicos alfa halogenados.....	6
G. Reacción Acetoacética .....	9
H. Mecanismo de reacción Acetoacética.....	10
I. Trabajos Previos en la Síntesis Acetoacética.....	10
J. Reacción de Reformatsky.....	11
K. Mecanismo Reacción de Reformatsky .....	12
L. Trabajos Previos en la Reacción de Reformatsky.....	13
IV. JUSTIFICACIÓN.....	24
V. OBJETIVOS .....	26
VI. HIPÓTESIS .....	28
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
A. Recursos Humanos.....	29
B. Recursos Institucionales.....	29
C. Recursos Materiales .....	29
1. Cristalería .....	29
2. Equipo .....	30
3. Reactivos .....	30
4. Consumibles .....	31
D. Métodos .....	31
1. Diseño de la Investigación.....	31
2. Diseño Estadístico .....	31
3. Metodología .....	32

3.1	Síntesis de bromoacetato de etilo.....	32
3.1.1	Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky para la síntesis de Ácido Bromoacético.....	32
3.1.2	Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS para la síntesis de ácido bromoacético 33	
3.1.3	Caracterización de bromoacetato de etilo.....	33
3.2	Síntesis de 4-fenil-2-butanona .....	34
3.2.1	Reacción acetoacética para la síntesis de <i>4-fenil-2-butanona</i> .....	34
3.1.1	Caracterización de 4-fenil-2-butanona.....	35
3.2	Síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	37
3.2.1	Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3- metilpentanoato de etilo .....	37
3.2.2	Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3- hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	38
3.2.3	Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3- hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	39
3.2.4	Caracterización de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo .....	40
VIII.	AVAL DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.....	41
IX.	RESULTADOS .....	42
	Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky.....	42
	Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS.....	45
	Caracterización del producto .....	46
	Reacción Acetoacética para la síntesis de <i>4-fenil-2-butanona</i> .....	47
	Caracterización del producto .....	48
	Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	50
	Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3- metilpentanoato de etilo .....	51
	Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3- metilpentanoato de etilo .....	54
X.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	56
	Reacción Acetoacética para la síntesis de <i>4-fenil-2-butanona</i> .....	59
	Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	61
	Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3- metilpentanoato de etilo .....	63
	Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3- metilpentanoato de etilo .....	66
XI.	CONCLUSIONES .....	68

XII.	RECOMENDACIONES .....	70
XIII.	REFERENCIAS .....	71
XIV.	Anexos .....	73
	Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky .....	73
	Reacción Acetoacética para la síntesis de <i>4-fenil-2-butanona</i> .....	76
	Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.....	79
	Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo .....	81
	Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo .....	86

### ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1	Reacción de Hell- Volhard-Zelinsky .....	4
Ilustración 2	Mecanismo de reacción Hell- Volhard-Zelinsky .....	5
Ilustración 3	Reacción de Esterificación de Fischer .....	5
Ilustración 4	Mecanismo de reacción Esterificación de Fisher .....	6
Ilustración 5	Halogenación en alfa de ácidos carboxílicos .....	7
Ilustración 6	Halogenación en alfa de ácidos carboxílicos usando NXS.....	7
Ilustración 7	Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky para la síntesis de alfa-bromoésteres. ....	8
Ilustración 8	Reacción Acetoacética.....	9
Ilustración 9	Mecanismo de reacción Acetoacética.....	10
Ilustración 10	Reacción acetoacética para la síntesis de hexan-2-ona .....	11
Ilustración 11	Reacción de Reformatsky .....	12
Ilustración 12	Mecanismo de Reacción de Reformatsky .....	13
Ilustración 13	Síntesis C6-C2 beta hidroxíésteres .....	13
Ilustración 14	Saponificación de beta hidroxíésteres a beta hidroxíácidos.....	14
Ilustración 15	síntesis de $\beta$ -fenil- $\beta$ -hidroxipropionato de etilo por reacción de Reformatsky .....	14
Ilustración 16	Reacción de Reformatsky promovida por ultrasonido usando Fenilcetonas y Bromoésteres .....	15
Ilustración 17	Publicaciones en síntesis por microondas en el tiempo .....	16
Ilustración 18	Comparación de la temperatura en el tiempo y de la temperatura en el recipiente de reacción, usando microondas y baño de aceite.....	17
Ilustración 19	Reacción de Reformatsky promovida por microondas .....	18
Ilustración 20	Reacción de Reformatsky sobre alfa cloroésteres .....	20
Ilustración 21	Síntesis Química en lote y Química de Flujo .....	20
Ilustración 22	Alcance de la reacción de Reformatsky por Química de Flujo .....	22



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Preparación de $\beta$ -hidroxiesteres de compuestos carbonílicos usando polvo de cinc, bromoacetato de etilo y Cloruro de amonio con radiación de microondas.....	18
Tabla 2 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii .....	42
Tabla 3 Prueba a pequeña escala utilizando Fósforo rojo purificado: Características presentadas en las etapas de la reacción. ....	43
Tabla 4 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky con fósforo rojo purificado y sustitución nucleofílica con etanol .....	44
Tabla 5 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS .....	45
Tabla 6 Prueba química del Ácido Hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster ...	46
Tabla 7 Información física y espectral obtenida del producto de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky .....	46
Tabla 8 Porcentaje de Rendimiento de la Reacción Hell-Volhard- Zelinskii .....	47
Tabla 9 Porcentaje de Rendimiento de la Reacción $\alpha$ -halogenación utilizando NBS .....	47
Tabla 10 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción Acetoacética .....	47
Tabla 11 Prueba de caracterización de carbonilos utilizando 2,4-DNFH .....	48
Tabla 12 Prueba de caracterización (grupo funcional metilcetona). Prueba del yodoformo.....	49
Tabla 13 Determinación del punto de fusión del precipitado. Prueba del yodoformo .....	49
Tabla 14 Información física y espectral obtenida del producto de la reacción Acetoacética.....	49
Tabla 15 Porcentaje de rendimiento.....	50
Tabla 16 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky Tradicional.....	50
Tabla 17 Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky Tradicional .....	51
Tabla 18 Información física y espectral obtenida del producto de la Reacción de Reformatsky Tradicional.....	51
Tabla 19 Porcentaje de rendimiento Reacción de Reformatsky Tradicional .....	51
Tabla 20 Determinación de la potencia real del horno microondas.....	51
Tabla 21 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	52
Tabla 22 Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	52
Tabla 23 Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	52
Tabla 24 Interpretación fragmentación GC/MS del producto 3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	53
Tabla 25 Información física y espectral obtenida del producto de reacción de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	53
Tabla 26 Porcentaje de rendimiento Reacción de Reformatsky asistida por Microondas .....	53
Tabla 27 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido.....	54
Tabla 28 Cromatografía en capa fina del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido.....	54

Tabla 29 Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido.....	54
Tabla 30 Interpretación fragmentación GC/MS del producto Succinato de dietilo de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido.....	55
Tabla 31 Información física y espectral obtenida del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido .....	55

## I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

---

En el 2010 Carrascosa, Cobar y Vargas desarrollaron con éxito un derivado de Calixaminas A y B, inhibidor de la actividad de la acetilcolinesterasa por simulación en computadora, concluyendo que el derivado acetato de 5-fenil-3-metilpentilo es, dentro de los derivados realizados, el mejor inhibidor teórico de la enzima acetilcolinesterasa. (Carrascosa, Vargas, & Cobar, 2011)

Considerando además que el acetato de 5-fenil-3-metilpentilo posee una estructura química sencilla, el proyecto de investigación pretende, como objetivo general, sintetizar el acetato de 5-fenil-3-metilpentilo en el laboratorio, con el fin de realizarle posteriormente pruebas *in vitro*, para demostrar experimentalmente la inhibición de la enzima, y demostrar si este compuesto puede ser un medicamento contra la enfermedad de Alzheimer.

Además se espera desarrollar una metodología adecuada para la síntesis del compuesto acetato de 5-fenil-3-metilpentilo a nivel de gramo, y contar con información científica, que respalde la síntesis de dicho compuesto con el fin de crear la tecnología necesaria para realizar la síntesis de manera económica y con adecuada calidad.

Dentro de este proyecto, se realizará la síntesis, caracterización y purificación de los compuestos: bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo, lo cual corresponde al 40% de la ruta sintética para obtención del compuesto final acetato de 5-fenil-3-metilpentilo.

Además, para la síntesis de estos compuestos, se hará uso de distintos métodos, los cuales van, desde los tradicionales, hasta métodos que cumplen con los principios de la Química Verde, con lo que se pretende, no sólo sintetizar los compuestos, sino además, encontrar el método adecuado que garantice la obtención del producto de manera más eficiente, económica y ambientalmente responsable.

## II. RESUMEN

---

Con el fin de hacer investigación en torno a la síntesis orgánica de intermediarios de moléculas candidato a fármacos. Se sintetizó el compuesto químico bromoacetato de etilo a partir de ácido acético, bromo y fósforo rojo mediante una reacción de Hell-Volhard-Zelinsky. Dicho compuesto fue caracterizado mediante sus propiedades fisicoquímicas y mediante la prueba química del ácido hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster, así como mediante espectroscopia infrarroja.

Con el interés de sintetizar este mismo compuesto, con condiciones de reacción más suaves y menos tóxicas a las utilizadas en la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky, se ensayó una reacción de alfa-Halogenación con N-Bromosuccinimida y ácido trifluoroacético. Mediante esta reacción fue posible sintetizar el compuesto, sin embargo, los tiempos de reacción fueron prolongados y el porcentaje de rendimiento muy bajo.

También se sintetizó el compuesto químico 4-fenil-2-butanona a partir de acetoacetato de etilo, cloruro de bencilo y etóxido de sodio mediante una reacción acetoacética. El cual fue caracterizado mediante sus propiedades fisicoquímicas, la prueba química de 2,4-Dinitrofenilhidracina y la prueba del Yodoformo, para la identificación del grupo carbonilo y de metilcetona, respectivamente. Además, por sus propiedades químicas de espectroscopia infrarroja.

Por último, se sintetizó el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc, mediante una reacción de Reformatsky. Dicha reacción se practicó de tres formas distintas: tradicional, asistida por microondas y asistida por ultrasonido. Esto con el fin de generar investigación en torno al uso de metodologías que cumplan con los principios de la química verde y que permitan obtener el producto de la forma más adecuada.

Mediante la síntesis tradicional se obtuvo el compuesto químico esperado, el cual fue caracterizado mediante espectroscopía infrarroja.

Además de la síntesis tradicional, la asistida por microondas también obtuvo el producto esperado, el cuál es el producto de deshidratación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo. Este producto se caracterizó mediante el análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón.

Durante el ensayo de la reacción de Reformatsky asistida por ultrasonido se obtuvo el compuesto químico succinato de dietilo por lo que se comprueba que la la irradiación de ultrasonido no promovió la formación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo y en su lugar promovió la formación del producto de autocondensación.

### III. ANTECEDENTES

---

#### A. ÁCIDOS CARBOXÍLICOS ALFA HALOGENADOS

Los ácidos bromocarboxílicos tienen una amplia utilidad, tanto como productos, y como intermediarios sintéticos. Utilizados en tintes, polímeros y otras materias primas químicas, particularmente en la investigación farmacéutica, como lo es esta investigación.

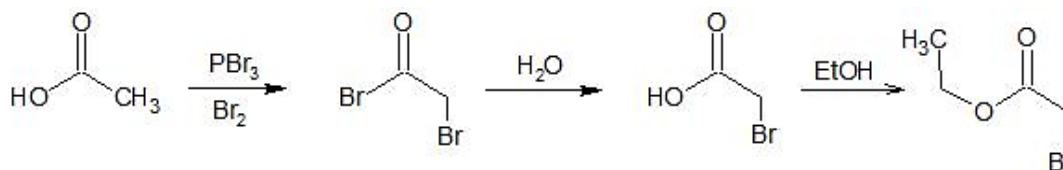
La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky, incluyendo variaciones más recientes, es actualmente, el método más conveniente para la preparación de tales compuestos.

#### B. REACCIÓN DE HELL-VOLHARD-ZELINSKY

La preparación de ácidos orgánicos halogenados se informó por primera vez en la década de 1880, y se conoce como la reacción Hell-Volhard-Zelinsky.

La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky es una reacción orgánica de sustitución, utilizada para convertir un ácido carboxílico con un hidrógeno en  $\alpha$ , en un ácido carboxílico  $\alpha$  halogenado, usando un catalizador de fósforo y agua. (Hell, 1881) (Volhard, 1887) (Zelinsky, 1887)

*Ilustración 1 Reacción de Hell- Volhard-Zelinsky*



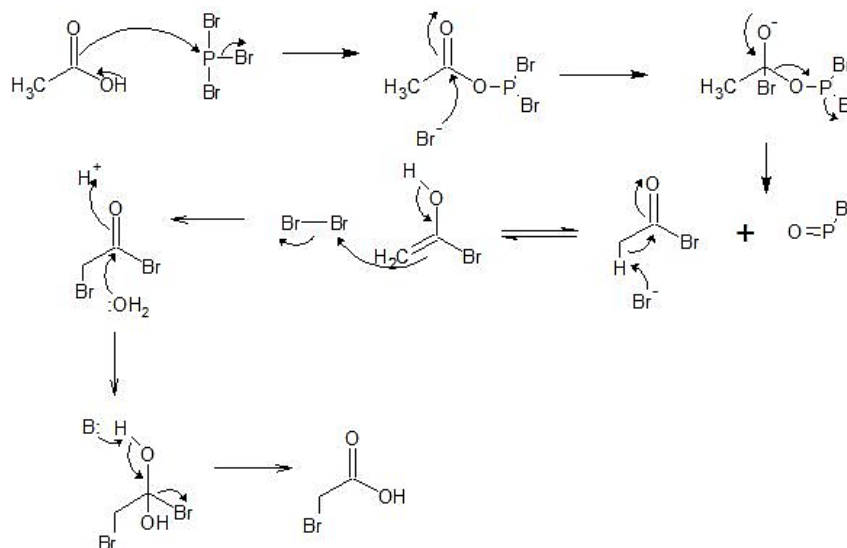
Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chems sketch/ACD Labs, 2017

#### C. MECANISMO DE REACCIÓN HELL-VOLHARD-ZELINSKY

El mecanismo comienza con la reacción del oxígeno carbonílico del ácido carboxílico con tribromuro de fósforo, para formar un enlace P-O y liberar un anión bromuro. El bromuro ataca entonces al carbonilo, para formar un intermedio que se reorganiza para liberar un bromuro de acilo, una molécula de ácido y un óxido de fosfina, véase Ilustración 2.

A continuación, el bromuro de acilo se tautomeriza a la forma de enol, que posteriormente ataca a la molécula de bromo para formar un bromuro de  $\alpha$ -halo-acilo. La hidrólisis en agua produce el ácido carboxílico  $\alpha$ -bromado final, como se puede observar en la Ilustración 2. (Hell, 1881) (Volhard, 1887) (Zelinsky, 1887)

Ilustración 2 Mecanismo de reacción Hell- Volhard-Zelinsky

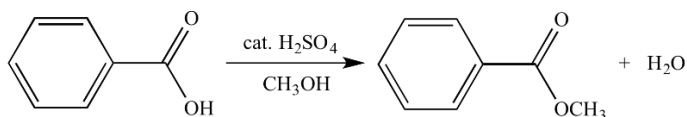


Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chems sketch/ACD Labs, 2017

#### D. ESTERIFICACIÓN DE FISCHER

La esterificación de Fischer convierte los ácidos carboxílicos y los alcoholes en ésteres por sustitución nucleofílica en el grupo acilo, catalizada por un ácido. En la reacción global el grupo OH de la función carboxílica es reemplazado por el grupo OR del alcohol. (Fischer & Speier, 1895)

Ilustración 3 Reacción de Esterificación de Fischer



Fuente: (<http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/E/esterification.html>)

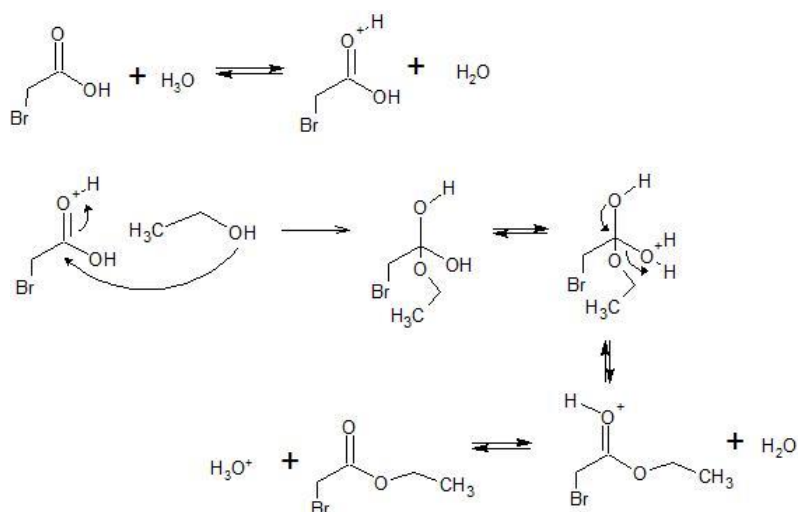
### E. MECANISMO DE REACCIÓN ESTERIFICACIÓN DE FISCHER

El mecanismo se inicia con la protonación del grupo carbonilo del ácido carboxílico, lo que provoca un aumento de la electrofilia de este grupo.

A continuación, el etanol ataca al grupo carbonilo protonado para formar un intermedio tetraédrico, que rápidamente, mediante un proceso de intercambio protónico, forma un nuevo intermedio tetraédrico que contiene un excelente grupo saliente: el agua.

La regeneración del grupo carbonilo provoca la expulsión de agua y la formación del éster protonado. Finalmente, el intercambio protónico con una molécula de agua regenera el catalizador ácido. Véase ilustración 4 (Fischer & Speier, 1895)

Ilustración 4 Mecanismo de reacción Esterificación de Fisher



Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chemskech/ACD Labs,2017

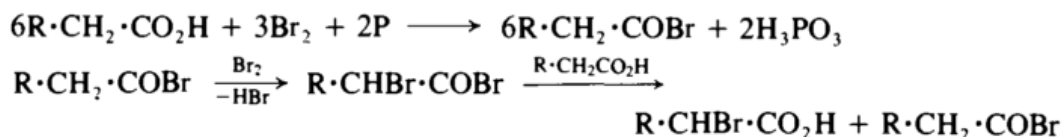
### F. TRABAJOS PREVIOS PARA LA PREPARACIÓN DE ÁCIDOS ORGÁNICOS ALFA HALOGENADOS

Al clorar el ácido acético con cloro gaseoso y utilizando fósforo rojo, se produce la mono cloración, dicloración y tricloración, formándose ácido mono-, di- y tricloroacético, lo que hace de este método el más conveniente y, por lo tanto, comercial, para la formación de estos compuestos. (Furniss, Hannaford, Smith, & Tatchell, 1989)



La bromación, por otra parte, es altamente selectiva y sólo se obtiene el  $\alpha$ -bromo ácido cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo que produce un bromuro de acilo, tal como fósforo rojo o tricloruro de fósforo. El bromuro de acilo sufre halogenación, en la posición  $\alpha$ , mucho más fácilmente que el ácido parental. Véase Ilustración 5 (Furniss et al., 1989)

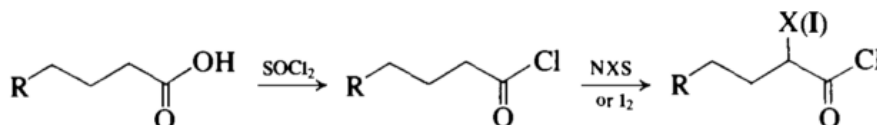
Ilustración 5 Halogenación en alfa de ácidos carboxílicos



Fuente: (Furniss et al., 1989)

Un método alternativo, que tiene la ventaja de ser aplicable a la formación de ácidos  $\alpha$ -cloro,  $\alpha$ -bromo y  $\alpha$ -yodo, implica la formación inicial del cloruro de ácido seguido de tratamiento con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o yodo. (Furniss et al., 1989)

Ilustración 6 Halogenación en alfa de ácidos carboxílicos usando NXS



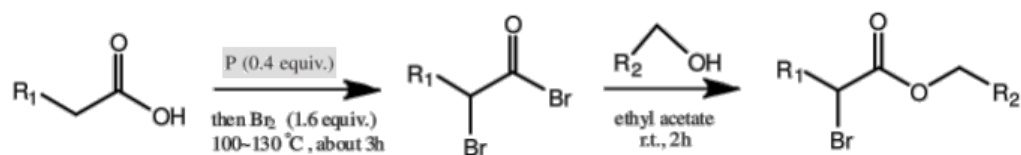
Fuente: (Furniss et al., 1989)

Posteriormente se puede realizar una transformación del bromuro de ácido sustituido en el correspondiente ácido carboxílico.

Según Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, quienes realizaron estas síntesis en 1989, la bromación en  $\alpha$  de ácidos carboxílicos utilizando bromo molecular y tricloruro de fósforo, presenta un rendimiento del 86% y la bromación en  $\alpha$  de ácidos carboxílicos utilizando cloruro de tionilo y NBS presenta un rendimiento del 83%. (Furniss et al., 1989).

Recientemente Sun, Peng, Dong, y Shi, en el 2012, utilizaron la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky catalizada por fósforo rojo en lugar del usual tribromuro de fósforo, para la síntesis de diversos  $\alpha$ -bromoésteres. (Sun, Peng, Dong, & Shi, 2012)

Ilustración 7 Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky para la síntesis de alfa-bromoésteres.



Fuente: (Sun et al., 2012)

En este estudio, se presenta una metodología eficiente y útil para la síntesis de  $\alpha$ -bromoésteres, mostrando la regioselectividad química y excelentes rendimientos con una variedad de sustratos. Este procedimiento logró rendimientos mejorados, tiempos de reacción más cortos, simplicidad operacional y facilidad de aislamiento de productos. (Sun et al., 2012)

En comparación con el tribromuro de fósforo, el fósforo es más conveniente, por su menor riesgo, facilidad de manejo y el mantenimiento de la relación estequiométrica durante la realización de las reacciones. (Sun et al., 2012)

En este estudio se obtuvo el 2-bromopropionato de etilo, utilizando ácido propanoico, fósforo rojo, bromo molecular y etanol, con una temperatura de 110°C y en un tiempo de reacción de una hora. Obteniéndose un rendimiento del 69.2% (Sun et al., 2012)

De forma alternativa al método reportado por Furniss et al, presentado anteriormente, Zhang, Duan, Xu, y Dolbier Jr, del Departamento de Química de la Universidad de Florida, describen un método nuevo y conveniente para la bromación de ácidos carboxílicos alifáticos. Dicho método fue descubierto por casualidad en la investigación de nuevas rutas para la bromación electrofílica aromática. (Zhang, Duan, Xu, & Dolbier Jr, 1998)

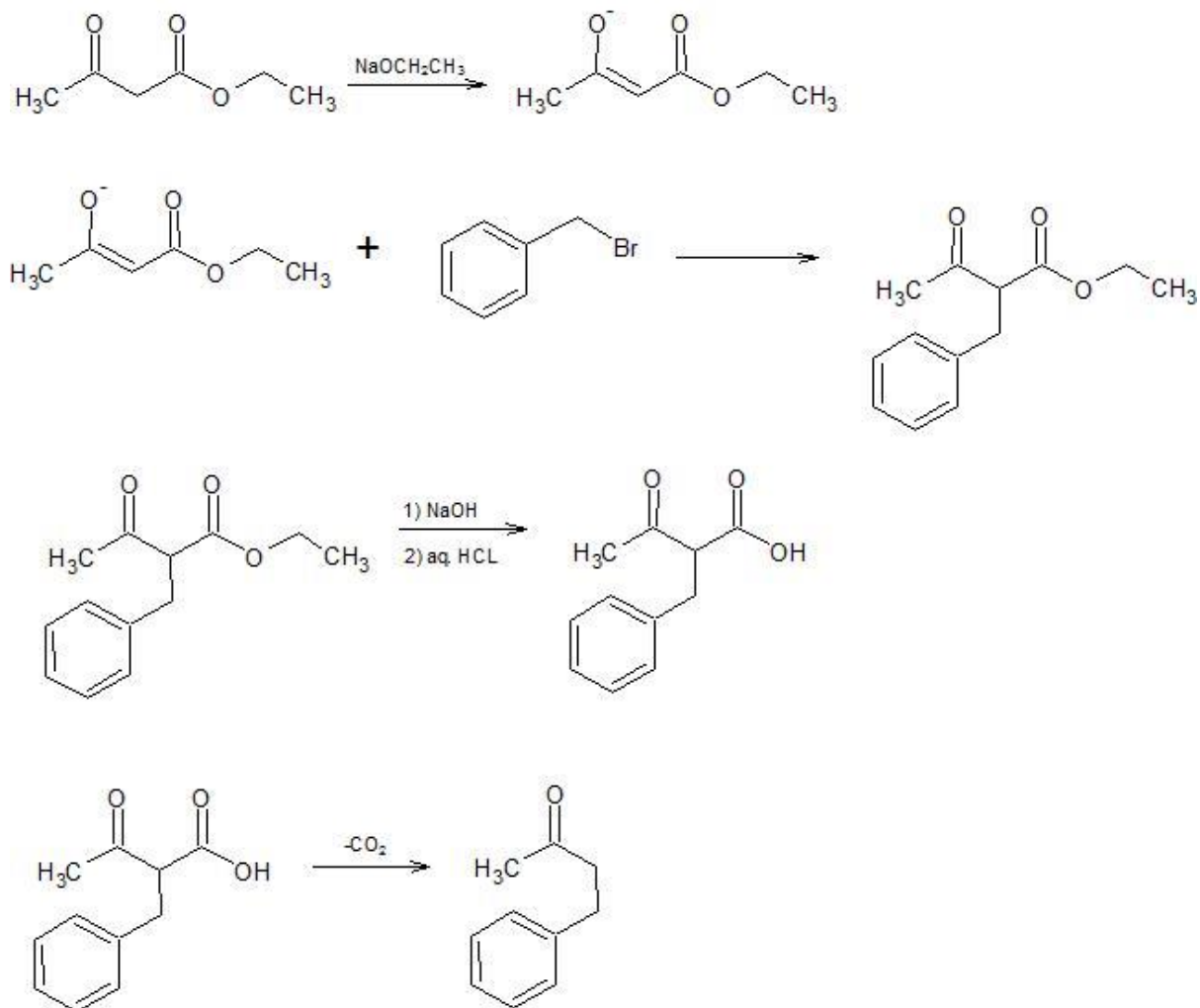
Este método consiste en calentar ácidos carboxílicos durante 16 horas a 85 ° C en ácido trifluoroacético con 1,5 equivalentes de N-bromosuccinimida y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, lo cual conduce a buenos rendimientos de los respectivos ácidos  $\alpha$ -bromocarboxílicos. (Zhang et al., 1998).

Con esta metodología fue posible sintetizar el ácido  $\alpha$ -bromoacético con un rendimiento del 88%. (Zhang et al., 1998)

## G. REACCIÓN ACETOACÉTICA

La síntesis del éster acetoacético es una reacción química donde el acetoacetato de etilo es alquilado en carbono  $\alpha$  de ambos grupos carbonilo y luego, es convertido en una cetona, o más específicamente, en una acetona sustituida en  $\alpha$ . Véase Ilustración 8. (Hauser & Hudson, 1942)

Ilustración 8 Reacción Acetoacética



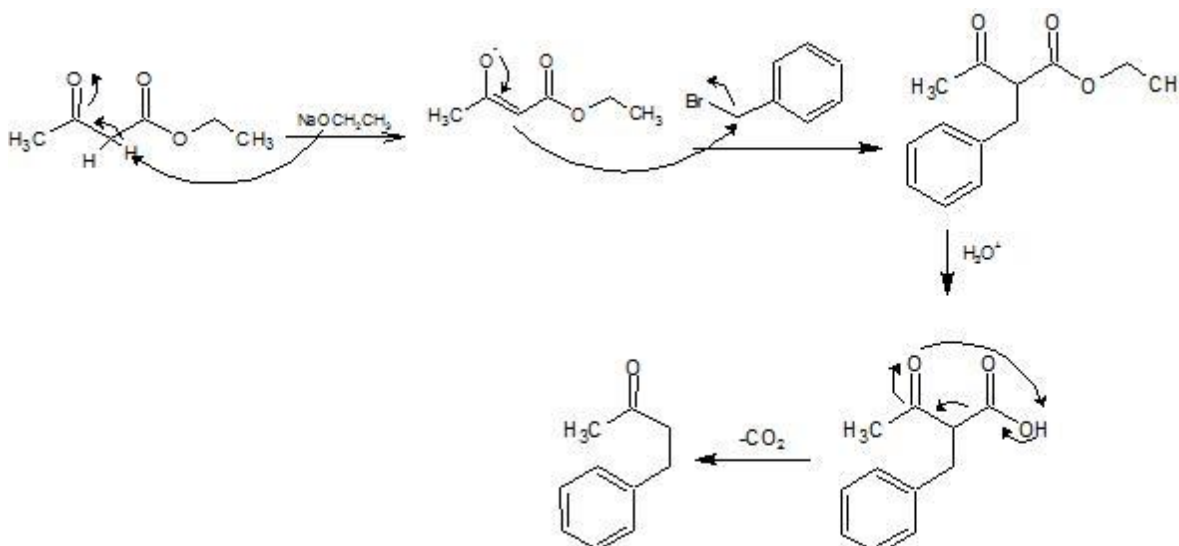
Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chems sketch/ACD Labs, 2017

## H. MECANISMO DE REACCIÓN ACETOACÉTICA

Como puede observarse en la Ilustración 9, en el mecanismo de la reacción acetoacética, una base fuerte desprotona al carbono  $\alpha$  dicarbonílico. Este átomo de carbono es preferido al carbono metílico, debido a que el enolato formado es un sistema conjugado, y en consecuencia, está estabilizado por resonancia.

El átomo de carbono sufre luego una sustitución nucleofílica. Cuando se calienta con ácido acuoso, el nuevo éster alquilado es hidrolizado a un  $\beta$ -cetoácido, que se decarboxila para formar una metilcetona. (Hauser & Hudson, 1942)

Ilustración 9 Mecanismo de reacción Acetoacética



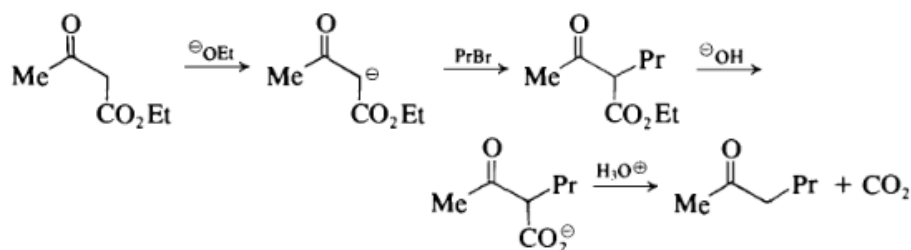
Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chemskech/ACD Labs,2017

## I. TRABAJOS PREVIOS EN LA SÍNTESIS ACETOACÉTICA

Se puede preparar cetonas de gran variedad estructural mediante una cuidadosa selección del  $\beta$ -cetoéster de partida y de los haluros de alquilo.

Furniss et al, reporta el procedimiento estándar de la síntesis acetoacética. En este trabajo se ilustra para la preparación de la hexan-2-ona a partir de acetoacetato de etilo, con un rendimiento del 65%. Este procedimiento puede adaptarse adecuadamente a la preparación de distintas metilcetonas. (Furniss et al., 1989)

Ilustración 10 Reacción acetoacética para la síntesis de hexan-2-ona



Fuente: (Furniss et al., 1989)

Hudson y Hauser, del Departamento de Química de la Universidad de Duke, describieron un método general, conveniente para la preparación de metil cetonas. (Hudson & Hauser, 1941)

Los ésteres, en forma de sus enolatos sódicos, se condensan con cloruros ácidos para dar cetoésteres, que, por hidrólisis, dan las cetonas. Los rendimientos de las cetonas a partir de los  $\beta$ -cetoésteres, varían de 69 a 81% y, los rendimientos globales de las cetonas a partir de los ésteres y cloruros de ácido varían de 38 a 58%. (Hudson & Hauser, 1941)

El artículo reporta que el procedimiento puede extenderse a la preparación de fenil cetonas con sustituyentes en el anillo. (Hudson & Hauser, 1941)

Reinhold y McElvain, realizaron la condensación acetoacética para la síntesis de los siguientes cetoésteres:  $\alpha$ -valerilvalerato de etilo,  $\alpha$ -caprolato de etilo,  $\alpha$ -heptoilheptoato de etilo, caprilato de etilo,  $\alpha$ -pélgargonilo de etilo,  $\alpha$ -caprilato de etilo y  $\alpha$ -lauril-laurato de etilo. Dado que estos ésteres ceto se hidrolizan fácilmente a las cetonas correspondientes, este procedimiento ofrece un método de preparación satisfactoria de este último tipo de compuestos, con rendimientos de 74 a 84%. (Reinhold & McElvain, 1933)

## J. REACCIÓN DE REFORMATSKY

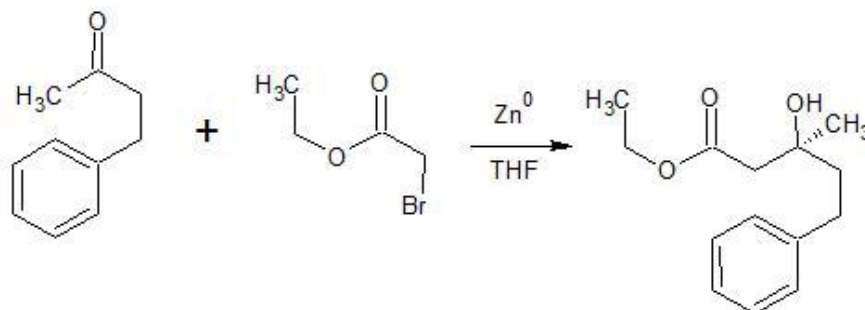
Las reacciones de Reformatsky se han reconocido como uno de los métodos más útiles para la formación de enlaces carbono-carbono, convirtiéndose en una herramienta valiosa en la síntesis orgánica moderna, con una amplia aplicabilidad y gran versatilidad en numerosas reacciones inter e intramoleculares, que implican una gran variedad de electrófilos. (Ocampo & Dolbier, 2004)

Una de las ventajas de la reacción de Reformatsky es que la reacción procede bajo condiciones neutras, en contraste con la reacción de aldol que, en general, requiere una base para generar el enolato o un ácido para activar el electrófilo. (Ocampo & Dolbier, 2004)

De hecho, cuando se necesitan condensaciones en la planificación de la síntesis orgánica, hay varios factores que hacen que la reacción de Reformatsky sea una opción que vale la pena considerar. Entre los factores especiales que merecen destacarse además de las condiciones neutras, se encuentran: (i) una adición C-C fácil y predecible sin formación de enlaces C-O (con muy pocas excepciones), (ii) suavidad de los reactivos de Reformatsky (en comparación con los reactivos de Grignard), y (iii) la posibilidad de buenos niveles de estereoselectividad. (Ocampo & Dolbier, 2004)

La reacción de Reformatsky se lleva a cabo entre un carbonilo, un  $\alpha$ -haloéster y zinc elemental, para formar  $\beta$ -hidroxiésteres. Véase Ilustración 11. (Shriner, 2011)

Ilustración 11 Reacción de Reformatsky



Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chems sketch/ACD Labs, 2017

## K. MECANISMO REACCIÓN DE REFORMATSKY

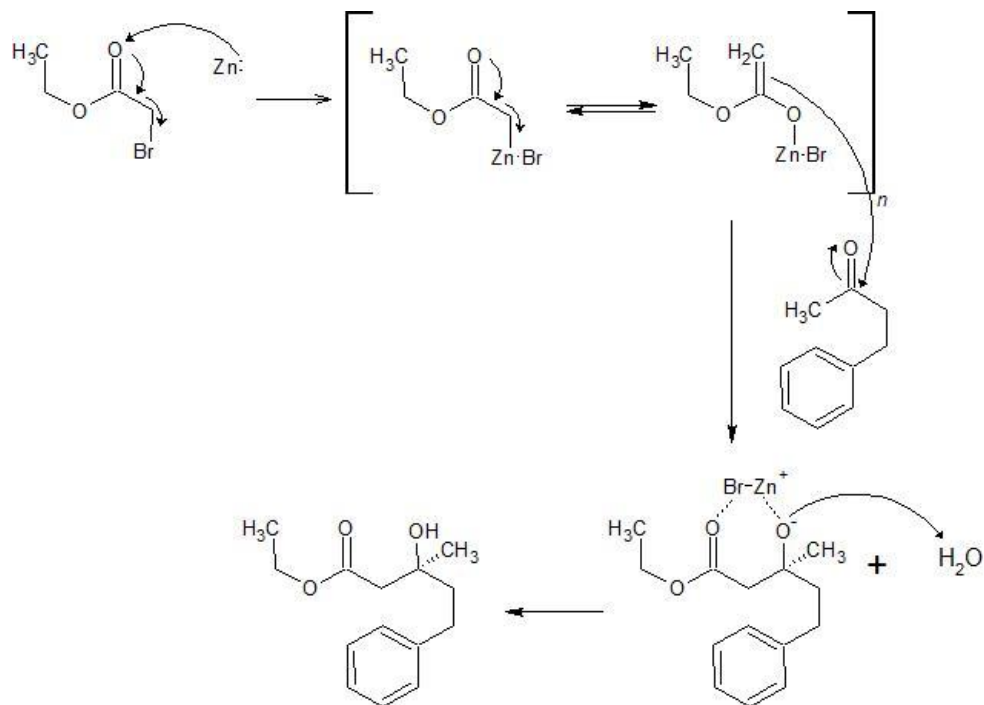
Tal y como se muestra en la Ilustración 12, la reacción comienza con la adición oxidativa del cinc al enlace carbono-halógeno del  $\alpha$ -haloéster.

Dos de los compuestos resultantes se coordinan entre sí, formando un dímero, el cual luego se somete a un reordenamiento, para dar dos moléculas de enolatos de O-cinc. (Shriner, 2011)

El oxígeno del reactivo aldehído o cetona se coordina entonces con el cinc, y se produce otro reordenamiento, el cual reacciona con el compuesto carbonílico formando un enlace carbono-carbono. (Shriner, 2011)

Un tratamiento ácido a continuación rompe el enlace cinc-oxígeno para dar el producto beta-hidroxiéster final y una sal de cinc (II). (Shriner, 2011)

Ilustración 12 Mecanismo de Reacción de Reformatsky

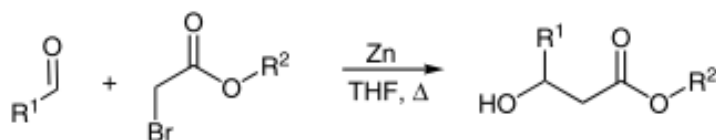


Fuente: Ilustración creada por María Isabel Amorín con Chems sketch/ACD Labs, 2017

#### L. TRABAJOS PREVIOS EN LA REACCIÓN DE REFORMATSKY

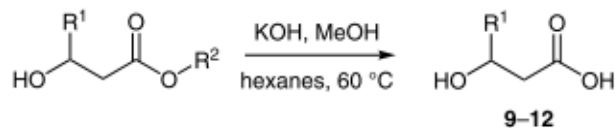
Recientemente Sailer, Dubicki y Sorensen, en Canadá, realizaron un estudio en donde se describe la síntesis de  $\beta$ -hidroxi ésteres de cadena media con un buen rendimiento, a través de la reacción de Reformatsky. Este trabajo se realizó para la potencial producción de biocombustibles. La reacción se completó en 20 minutos con altos rendimientos de 85 a 95%. La posterior saponificación presentó rendimientos de 72 a 86%. (Sailer, Dubicki, & Sorensen, 2015)

Ilustración 13 Síntesis C6-C2 beta hidroxiésteres



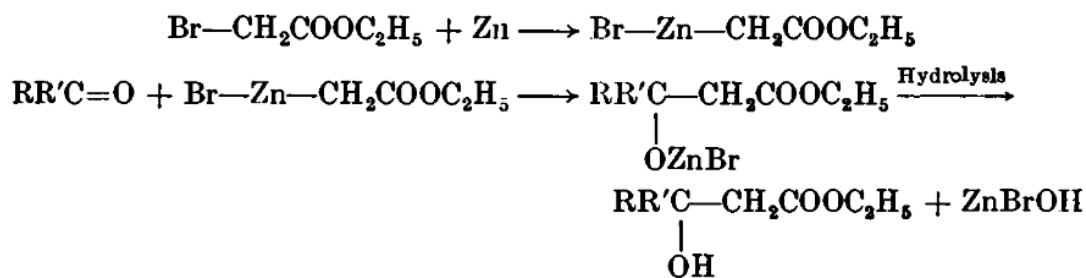
Fuente: (Sailer et al., 2015)

Ilustración 14 Saponificación de beta hidroxíesteres a beta hidroxíácidos



Fuente: (Sailer et al., 2015)

Furniss et al reporta el procedimiento estándar de la síntesis, ilustrado por la síntesis de  $\beta$ -fenil- $\beta$ -hidroxipropionato de etilo, utilizando bromoacetato de etilo, benzaldehído y zinc activado, presentando un 53.95% de rendimiento. (Furniss et al., 1989)

Ilustración 15 síntesis de  $\beta$ -fenil- $\beta$ -hidroxipropionato de etilo por reacción de Reformatsky

Fuente: (Furniss et al., 1989)

Una reacción de Reformatsky se lleva a cabo, típicamente, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente en el que se lleva a cabo la reacción. Sin embargo, actualmente, hay numerosos informes de reacciones de Reformatsky ejecutadas en condiciones no convencionales, como lo son: condiciones de reacción que implican el ultrasonido, la alta presión y el calentamiento por microondas. (Ocampo & Dolbier, 2004)

Las reacciones sin solventes, o las reacciones acuosas, ofrecen ventajas evidentes que provienen de evitar la necesidad de disolventes inflamables o anhidros, mitigando, al mismo tiempo, las preocupaciones ambientales y económicas. Además, que las reacciones sin disolvente tienen la ventaja adicional de que no es necesaria la separación del disolvente por destilación. (Ocampo & Dolbier, 2004)



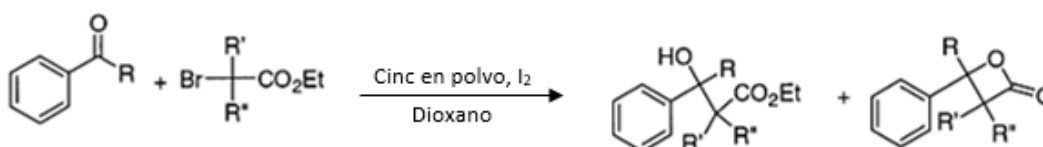
Este progreso significativo ha rescatado la metodología de Reformatsky, de modo que ahora es aún más útil que antes, para la síntesis orgánica moderna, logrando cumplir con los principios de la química verde.

En este sentido, Han y Boudjouk, desde 1982, exploraron sistemáticamente los efectos en la velocidad de las reacciones químicas llevadas a cabo en presencia de ondas sonoras, describiendo los efectos beneficiosos que la irradiación ultrasónica tiene en la reacción de Reformatsky.

Los altos rendimientos y los tiempos de reacción muy cortos son las ventajas obvias de esta técnica. Sin embargo, quizás sea más importante, la eliminación de la necesidad de preparar polvo de cinc, mediante la reducción del metal activo del cloruro de cinc anhidro y la eliminación del uso de trimetilbenzeno. (Han & Boudjouk, 1982)

Más recientemente durante el año 2003, Ross y Bartsch de la Universidad de Texas concluyeron que la irradiación de una mezcla de una fenil cetona, un bromoéster, polvo de cinc y yodo en dioxano, asistida por irradiación de ultrasonido, dio rendimientos muy altos de  $\beta$ -hidroxiésteres, en tiempos de reacción cortos. Sólo cuando los reactivos se volvieron extremadamente voluminosos, la reacción Reformatsky, promovida por ultrasonido, fracasó. Además, no fue necesario activar el zinc, y se utilizó dioxano de grado reactivo no destilado. Estos factores, así como la purificación mínima de los productos crudos, hacen que el método sea atractivo para la realización de reacciones de Reformatsky. (Ross & Bartsch, 2003)

*Ilustración 16 Reacción de Reformatsky promovida por ultrasonido usando Fenilcetonas y Bromoésteres*



Fuente: (Ross & Bartsch, 2003)

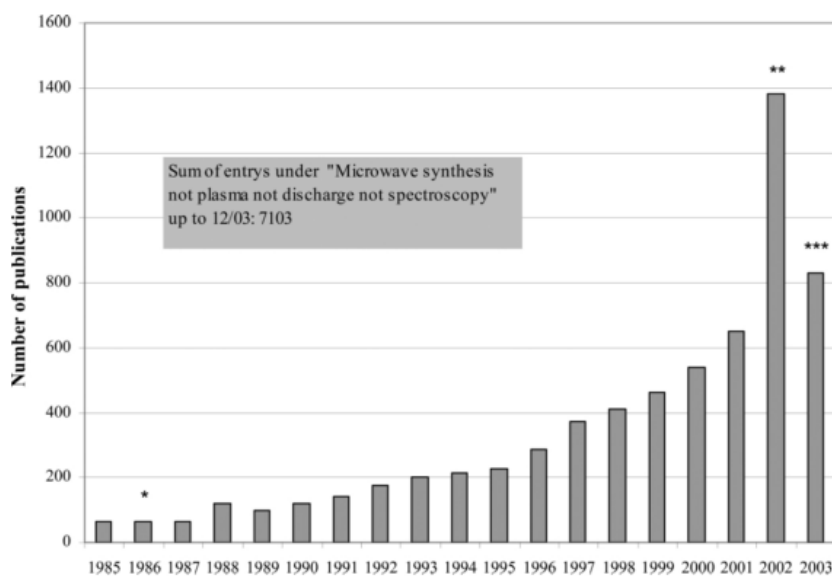
En la síntesis orgánica moderna, los esfuerzos se dirigen hacia desarrollos rápidos, seguros, baratos y respetuosos con el medio ambiente.

Uno de los mayores desafíos actuales ante los químicos es desarrollar metodologías sintéticas, donde el valor óptimo de los recursos es alcanzado, y el consumo de energía es minimizado. Para lograr estos objetivos, se ha encontrado que el uso de energía de microondas es útil, produciéndose transformaciones químicas rápidas y respetuosas con el medio ambiente con excelentes rendimientos, con disminuciones notables en el tiempo de reacción. (Gholap & Chavan, 2003)

En los últimos años, el uso de la energía de microondas para calentar y conducir reacciones químicas se ha vuelto cada vez más popular en la comunidad de química medicinal, como se observa en la Ilustración 17.

Descrita por primera vez hace 20 años, este método de calentamiento no clásico ha pasado de ser una curiosidad de laboratorio, a una técnica establecida que se utiliza mucho en la academia y la industria. (Kappe & Dallinger, 2006)

*Ilustración 17 Publicaciones en síntesis por microondas en el tiempo*



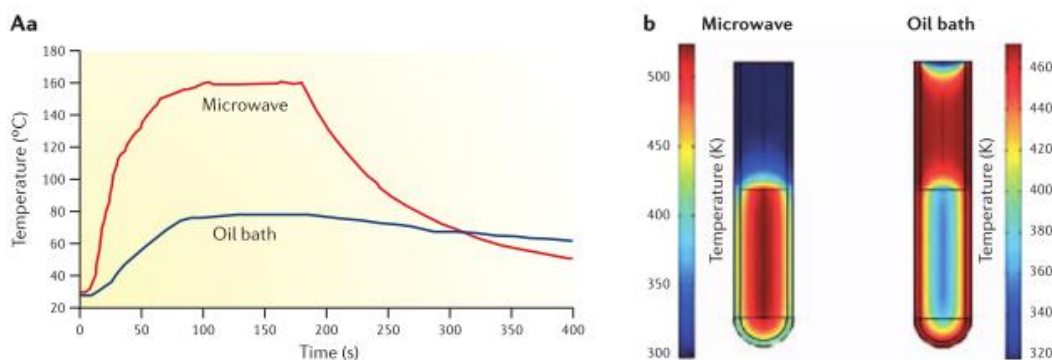
**Fig. 1** Number of publications identified by keyword "microwave synthesis ..." plotted against publication year \* Includes only two publications about organic synthesis. \*\* Includes 483 chinese patents concerning microwave assisted extraction of medicine plants. \*\*\* Search results up to December 2003.

Fuente: (Nüchter, Ondruschka, Bonrath, & Gum, 2004)

Como se mencionó anteriormente una de las muchas ventajas de usar un calentamiento con microondas para la síntesis química es la reducción drástica de los tiempos de reacción: de días y horas a minutos y segundos. (Kappe & Dallinger, 2006)

Tradicionalmente, las reacciones orgánicas se calientan usando una fuente de calor externa (como un baño de aceite) y, por lo tanto, el calor se transfiere por conductancia. Este es un método comparativamente lento e ineficiente para transferir energía al sistema porque depende de la conductividad térmica de los diversos materiales que deben ser penetrados, y da como resultado que la temperatura del recipiente de reacción sea más alta que el de la mezcla de reacción. Por el contrario, la irradiación de microondas produce un calentamiento interno eficiente mediante el acoplamiento directo de la energía de microondas con las moléculas polares (por ejemplo, disolventes, reactivos y catalizadores) que están presentes en la mezcla de reacción. Véase la Ilustración 18 (Kappe & Dallinger, 2006) (Baig & Varma, 2012)

*Ilustración 18 Comparación de la temperatura en el tiempo y de la temperatura en el recipiente de reacción, usando microondas y baño de aceite.*



Fuente: (Kappe & Dallinger, 2006)

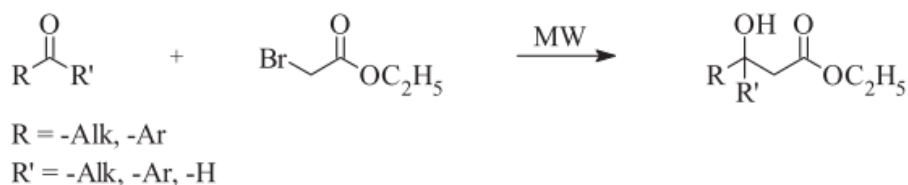
Otras de las razones por las cuales muchas compañías farmacéuticas están incorporando la química de microondas en sus esfuerzos de descubrimiento de fármacos, son que:

- Se experimentan tiempos de reacción significativamente reducidos, mayores rendimientos y perfiles de reacción más limpios, lo que permite una optimización más rápida de la reacción.
- Se pueden explotar los efectos de microondas específicos, que no pueden reproducirse por calentamiento convencional.

- Es posible controlar fácilmente en línea los perfiles de temperatura y presión, lo que conduce a condiciones de reacción más reproducibles.
- El calentamiento por microondas es más eficiente energéticamente que el calentamiento clásico de baño de aceite debido al calentamiento molecular directo y a los gradientes de temperatura invertida.
- Se puede adaptar fácilmente a la síntesis automática secuencial o paralela. (Kappe & Dallinger, 2006)

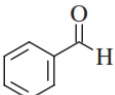
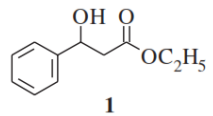
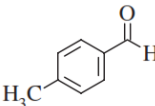
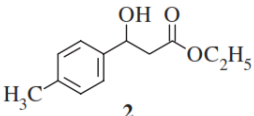
En el 2003, Gholap y Chavan reportan el desarrollo de una reacción de Reformatsky promovida por microondas provenientes de un horno convencional, en la que, aldehídos y cetonas con bromoacetato de etilo, en ausencia de disolvente, usando metal de cinc activado y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido, véase ilustración 19, proporcionó los  $\beta$ -hidroxiésteres correspondientes, en rendimientos de buenos a excelentes (90-95%), en tiempos no mayores a 1 minuto, como puede observarse en la tabla 1 (Gholap & Chavan, 2003).

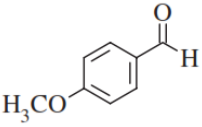
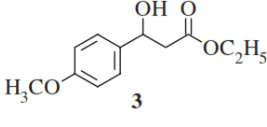
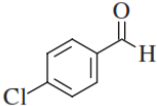
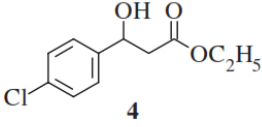
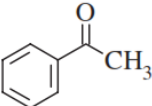
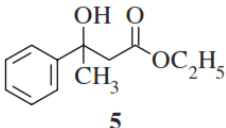
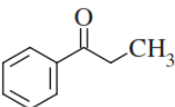
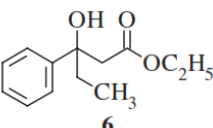
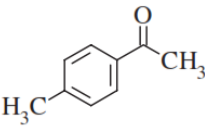
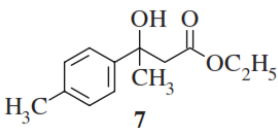
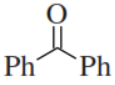
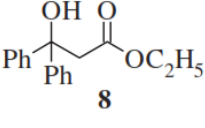
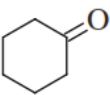
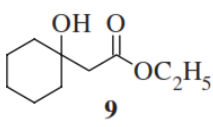
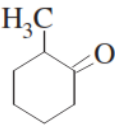
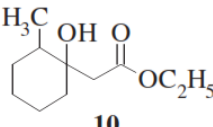
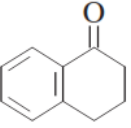
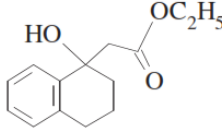
*Ilustración 19 Reacción de Reformatsky promovida por microondas*



Fuente: (Gholap & Chavan, 2003)

*Tabla 1 Preparación de  $\beta$ -hidroxiésteres de compuestos carbonílicos usando polvo de cinc, bromoacetato de etilo y Cloruro de amonio con radiación de microondas.*

Compuesto	Tiempo (s)	Producto	Rendimiento (%)
	50	 1	92
	50	 2	90

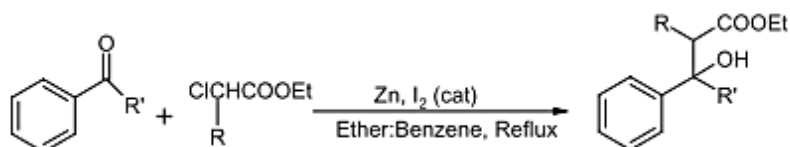
	55	 3	95
	50	 4	92
	55	 5	92
	60	 6	90
	60	 7	92
	50	 8	95
	60	 9	92
	60	 10	92
	50	 11	60

Fuente:(Gholap &amp; Chavan, 2003)

Otros avances en cuanto a química verde, para las reacciones de Reformatsky, han sido el uso de catalizadores y la química de flujo.

Chavan, Shivasankar y Sivappa (2004) informan de la condensación de  $\alpha$ -cloroésteres con cetonas alifáticas y aromáticas con cinc, comercialmente disponible, sin aditivos metálicos externos. La reacción implica el uso de la combinación de benceno y éter (1:1) como sistema disolvente, y yodo como catalizador. Véase ilustración 20.

Ilustración 20 Reacción de Reformatsky sobre alfa cloroésteres



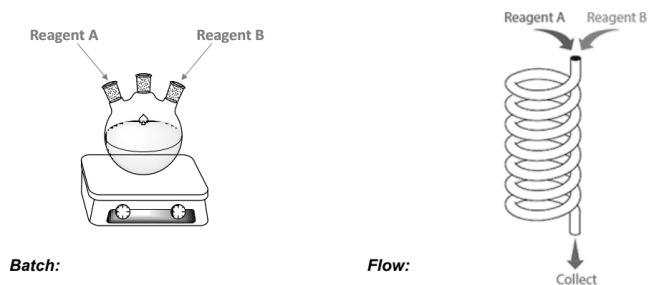
Fuente: (Chavan, Shivasankar, & Sivappa, 2004)

Obteniendo muy buenos rendimientos, dadas las ventajas obvias de los cloroésteres sobre los bromoésteres, en términos de manipulación, estabilidad y disponibilidad económica, lo que hacen de este estudio una alternativa atractiva, sencilla y conveniente. (Chavan et al., 2004)

Las investigaciones más recientes de la reacción de Reformatsky radican en la “química de flujo”, específicamente, para el desarrollo de intermediarios de productos medicinales.

La síntesis orgánica se ha realizado tradicionalmente en lotes que significa en frascos de fondo redondo, tubos de ensayo o recipientes cerrados, véase Ilustración 21. En donde se da una adición instantánea de reactivos a un contenedor (reactor) equipado con medios de control / mezcla de temperatura / presión. El control de mezcla y condiciones se aplica para el tiempo de reacción deseado. (Porta, Benaglia, & Puglisi, 2016)

Ilustración 21 Síntesis Química en lote y Química de Flujo



Fuente: (<http://www.flowchemistrysociety.com>)

Por otro lado, la química de flujo la adición de reactivos se da de forma continua usando bombas o compresores y el reactor consiste en un tubo. Véase Ilustración 21. El tiempo de reacción es el tiempo que el medio de reacción pasa dentro del reactor (tiempo de residencia). (Jas & Kirschning, 2003)

Recientemente, las metodologías de flujo continuo han llamado mucho la atención de los químicos orgánicos sintéticos. Hasta hace unos años, los procesos de flujo continuo eran usados de las industrias petroquímicas y de productos químicos a granel, donde las plantas continuas dedicadas existen y resultan ser las más económicas. La aplicación de estos sistemas para la preparación de sustancias químicas finas, como productos naturales o ingredientes farmacéuticos activos (API) se ha vuelto muy popular, especialmente en la academia. (Porta et al., 2016)

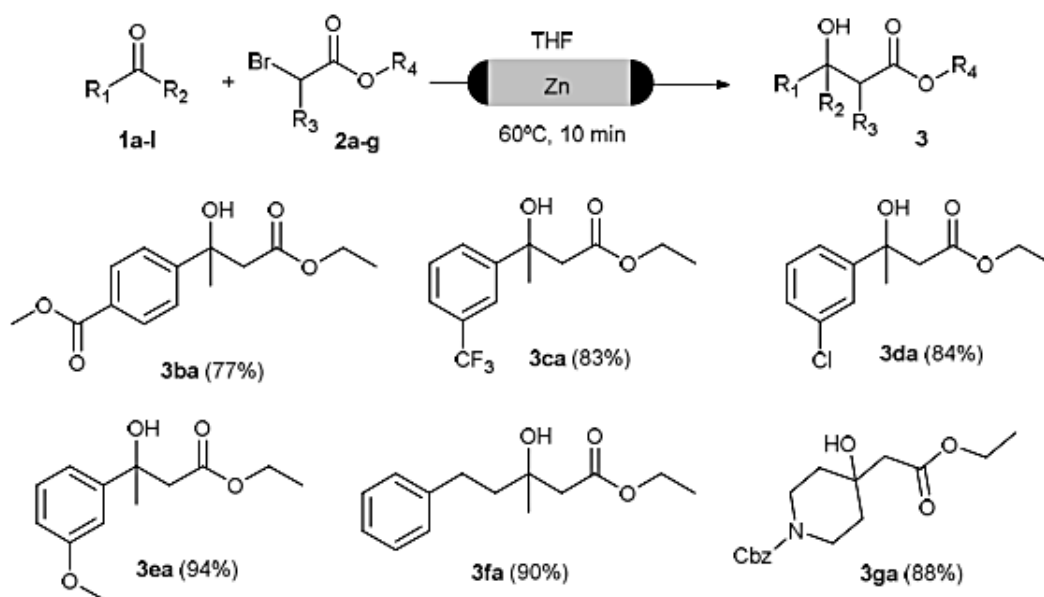
Los reactores continuos han sido utilizados por ingenieros químicos durante más de un siglo. Solo recientemente, las versiones reducidas están disponibles para el químico orgánico sintético. Estos reactores de flujo ofrecen ventajas que incluyen: (1) transferencia de calor controlada, (2) mezcla controlada (tanto rápida como lenta), (3) aumento del flujo de fotones en reacciones fotoquímicas, (4) aumento de la relación del volumen de la superficie del electrodo al reactor (electroquímica), (5) aumento de la interacción de la fase sólida, (6) uso controlado de materiales altamente reactivos / tóxicos, y (7) aumento de la capacidad para ejecutar reacciones seriales. Las pequeñas dimensiones de un reactor de flujo son responsables de las seis primeras ventajas, mientras que la función continua inherente permite la creación de procesos continuos de múltiples pasos con la promesa de una ampliación fácil aumentando el número de reactores o las dimensiones del reactor. (McQuade & Seeberger, 2013)

Los sistemas de flujo proporcionan un beneficio adicional porque reducen la brecha entre la química de laboratorio y la ingeniería química de procesos industriales, imitando la producción a gran escala en la escala de laboratorio. (Wegner, Ceylan, & Kirschning, 2012)

El uso de los reactores de flujo también tiene desafíos tales como la gestión de sólidos en el flujo, la integración de los componentes del reactor (bombas, reactores, reguladores de contrapresión) y la integración de nuevas características (monitoreo y purificación en línea). (McQuade & Seeberger, 2013)

Durante el año 2017 Huck, Berton, de la Hoz, Díaz-Ortiz y Alcázar desarrollaron un protocolo de activación más verde para el cinc, en condiciones de flujo, para introducir este metal de forma eficiente en  $\alpha$ -bromoacetatos. Los compuestos de organocinc se añadieron a un conjunto diverso de cetonas y nitrilos, para obtener una amplia gama de grupos funcionales y sistemas heterocíclicos. El uso seguro de los compuestos de organocinc, la reducción de la necesidad de disolventes, la transferencia de calor y masa eficiente y el aumento de escala simple, hacen de este procedimiento una alternativa más ecológica a los protocolos sintéticos tradicionales (Huck, Berton, de la Hoz, Díaz-Ortiz, & Alcázar, 2017)

Ilustración 22 Alcance de la reacción de Reformatsky por Química de Flujo



Fuente: (Huck et al., 2017)

Si bien la química de flujo presenta grandes ventajas en la síntesis de fármacos, también presenta grandes desafíos en el desarrollo de la tecnología adecuada. Dicho procedimiento requiere de condiciones controladas como el tamaño de partícula, la activación correcta del metal, un buen empaquetamiento de la columna y lo más importante que el calentamiento del reactor sea uniforme, requiriendo equipo especializado y sofisticado.



Por estas razones este proyecto de investigación se va limitar a sintetizar las moléculas objetivo desde las reacciones tradicionales hasta procedimientos con tecnología más avanzada como la irradiación por ultrasonido y por microondas, antes de incursionar en el campo de la química de flujo, sin embargo, es importante tener presente estas nuevas metodologías pues se espera que al ir avanzando en el campo de la síntesis orgánica, posteriormente los esfuerzos se dirijan hacia el desarrollo de esta disciplina.

## IV. JUSTIFICACIÓN

---

El descubrimiento de nuevos fármacos es un proceso largo, que incluye muchos pasos como: comprender una enfermedad, descubrir moléculas potenciales de fármacos, sintetizar estas moléculas, realizar ensayos clínicos, alcanzar aprobaciones regulatorias y comercializarlas.

Dentro de estos pasos, los laboratorios de investigación en la academia están equipados y capacitados para ayudar a avanzar en el descubrimiento de nuevos fármacos mediante la comprensión de una enfermedad, el descubrimiento de moléculas potenciales y la síntesis de éstas.

En este sentido, la Escuela de Química puede aportar a esta área de investigación, mediante el desarrollo de metodologías y tecnologías necesarias, especialmente, en el diseño de rutas sintéticas para la síntesis de principios activos en la formulación de medicamentos.

Actualmente, la investigación de medicamentos en Guatemala se ha limitado principalmente a la extracción de principios activos, y a la síntesis de compuestos presentes en la naturaleza. Por lo que la síntesis del 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo permitirá incursionar en el campo de síntesis de principios activos.

Además, esta investigación, aportará información científica que respalde rutas sintéticas para obtener un precursor del fármaco, que garanticen la obtención del producto, de la manera más eficiente, económica y ambientalmente responsable, dado que se estarán ensayando metodologías que cumplen con los principios de la química verde.

Así mismo es importante resaltar que este proyecto de investigación dará continuidad al proyecto desarrollado en la Escuela de Química durante el año 2010 por Carrascosa, Cobar y Vargas, quienes desarrollaron con éxito el diseño por simulación en computadora de un derivado de Calixaminas A y B como inhibidor de la actividad de la Acetilcolinesterasa, concluyendo que el derivado 3-metil-5-fenilpentilacetato (molécula 5082) es dentro de los derivados realizados, el mejor inhibidor teórico de la enzima. (Carrascosa, Vargas, & Cobar, 2011), con lo que se pretende que al dar continuidad a la investigación, la Escuela de Química, logre el desarrollo de un principio activo, desde su simulación *in silico*, hasta la síntesis a nivel de gramos del mismo, contribuyendo así, de forma completa, a esta área de investigación.

Al avanzar en los pasos para el desarrollo de un fármaco, la complejidad del proceso aumenta, siendo las principales compañías farmacéuticas las que presentan la experiencia y la capacidad para manejar el reto de los ensayos clínicos, las aprobaciones regulatorias y la comercialización.

Normalmente, una vez que el laboratorio académico tiene un potencial fármaco, se establece el valor del candidato y ya sea que este se venda a una compañía farmacéutica o que se establezcan convenios de colaboración entre la academia y la industria.

En cualquier caso, la compañía farmacéutica tendrá la carga administrativa de asegurarse de que los ensayos clínicos estén diseñados adecuadamente para establecer el escenario para la aprobación del candidato a fármaco. Y la academia la responsabilidad de promover ideas valiosas y contribuir al descubrimiento de nuevas drogas.

Por lo cual, culminar la síntesis a nivel de gramos del potencial fármaco promoverá a que posteriormente se establezcan relaciones entre la academia y la industria con lo que se podrá elevar el nivel de investigación de ambos sectores.

El desarrollo de principios activos de medicamentos permitirá que la Escuela de Química trabaje en el campo de la salud, el cual es prioritario dentro de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, y propiciará al trabajo de forma multidisciplinaria con las demás escuelas especialmente con la Escuela de Química Farmacéutica, elevando así la participación científica del país, dentro del campo de la química medicinal.

## V. OBJETIVOS

---

### General

- Sintetizar el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo. a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc, mediante una reacción de Reformatsky.
- Ensayar la reacción de Reformatsky asistida por microondas para verificar si la energía de microondas promueve la formación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc.
- Ensayar la reacción de Reformatsky asistida por ultrasonido para para verificar si la irradiación de ultrasonido promueve la formación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo. a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc.
- Purificar el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo con la técnica de cromatografía en columna utilizando hexano: acetato de etilo (80:20) como eluente.
- Caracterizar el compuesto químico compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo mediante propiedades fisicoquímicas, pruebas químicas para grupos funcionales y las técnicas espectrofotométricas que se encuentren al alcance.

### Específicos

- Sintetizar el compuesto químico bromoacetato de etilo a partir de ácido acético, bromo y fósforo rojo mediante una reacción de Hell-Volhard-Zelinsky.
- Sintetizar el compuesto químico bromoacetato de etilo a partir de ácido acético, N-Bromosuccinimida y un ácido prótico mediante una reacción de alfa-Halogenación con N-Bromosuccinimida.
- Purificar con la técnica de destilación el bromoacetato de etilo.
- Caracterizar el compuesto químico bromoacetato de etilo mediante sus propiedades fisicoquímicas, pruebas químicas para grupos funcionales y las técnicas espectrofotométricas que se encuentren al alcance.

- Sintetizar el compuesto químico 4-fenil-2-butanona a partir de acetoacetato de etilo, cloruro de bencilo y etóxido de sodio mediante una reacción acetoacética.
- Purificar con la técnica de destilación la 4-fenil-2-butanona.
- Caracterizar el compuesto químico 4-fenil-2-butanona mediante sus propiedades fisicoquímicas, pruebas químicas para grupos funcionales y las técnicas espectrofotométricas que se encuentren al alcance.

## VI. HIPÓTESIS

---

Se puede sintetizar el compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo, con un rendimiento  $\geq$  al 25%, mediante una reacción de Reformatsky.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

---

### A. RECURSOS HUMANOS

Br. María Isabel Amorín Cabrera

Lic. Manuel Muñoz

Lic. Eduardo Robles

### B. RECURSOS INSTITUCIONALES

Laboratorio de Fisicoquímica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

### C. RECURSOS MATERIALES

#### 1. Cristalería

Balones fondo redondo de 1 L, 500 mL, 250 mL y 100 mL Esmerilado 24/40

Condensador Esmerilado 24/40

Tubo Cleisen Esmerilado 24/40

Tubo en Y Esmerilado 24/40

Adaptador para vacío Esmerilado 24/40

Dedo Frío Esmerilado 24/40

Balón de dos bocas de 250 mL Esmerilado 24/40

Balón de tres bocas de 250 mL Esmerilado 24/40

Embudo de decantación Esmerilado 24/40

Ampolla de decantación de 500, 250 y 100 mL

Trampa de gas

Columna de fraccionamiento

Adaptador para termómetro

Balones aforados 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 mL

Erlenmayer 250 mL

Embudo Buchner

Mortero

Columna cromatográfica de vidrio, para cromatografía en columna

Cámara cromatográfica

Embudo

## 2. Equipo

Estufa con agitación magnética Marca SCIOLOGEX, Modelo MS-H280-Pro (1- 280°C)

Agitador magnético

Balanza analítica Marca Radwag, Modelo AS 220/C2 (Capacidad: 220 g, Legibilidad: 0,1 mg, Repetibilidad: 0,1 mg)

Microondas Doméstico, Marca Magic Chef, Modelo MCD770RW (700W)

Ultrasonido Marca Branson, Modelo 220 (117 V, 150 W, 50/60 Hz)

Horno Marca Lab-Line Modelo 3511 L-C Oven (+5°C to 210°C)

Pinzas

Soporte Universal

## 3. Reactivos

Ácido acético glacial,  $\geq 99.8$  %, grado reactivo

Anhídrido acético,  $\geq 99.8$  %, grado reactivo

Piridina,  $\geq 98.0$  %, grado reactivo

Cloruro de Calcio,  $\geq 98.0$  %, grado reactivo

Bromo,  $\geq 98.0$  %, grado reactivo

Etanol Absoluto  $\geq 99.5$  %, grado reactivo

Benceno,  $\geq 99.8$  %, grado reactivo

Ácido Sulfúrico, 95-97%, grado reactivo

Bicarbonato de sodio,  $\geq 98.0$  %, grado reactivo

Fósforo rojo,  $\geq 97.0$  %, grado reactivo

Hidróxido de sodio,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo

Acetato de etilo,  $\geq 99.5$  %, grado reactivo

NBS,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo

Ácido trifluoroacético,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo

Sodio metálico,  $\geq 99.9$  %, grado reactivo



Cloruro de bencilo,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo  
Cloruro de sodio,  $\geq 99.5$  %, grado reactivo  
Carbonato de potasio,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo  
Bromoacetato de etilo (1) sintetizado en el laboratorio  
4-fenil-2-butanona (2) sintetizado en el laboratorio  
Cinc en polvo,  $\geq 99.9$  %, grado reactivo  
Cloruro de amonio,  $\geq 99.8$  %, grado reactivo  
Éter dietílico,  $\geq 99.0$  %, grado reactivo  
Sílica gel,  $\geq 99.0$  %, grado cromatografía en columna  
Hexano,  $\geq 96.0$  %, grado reactivo  
Yodo metálico,  $\geq 99.5\%$ , grado reactivo  
Dioxano  $\geq 99.5$  %, grado reactivo  
Ácido Clorhídrico Fumante 37.0 %, grado reactivo  
Diclorometano  $\geq 99.5$  %, grado reactivo  
Tetrahidrofurano  $\geq 99.5$  %, grado reactivo  
Tolueno  $\geq 99.5$  %, grado reactivo

#### **4. Consumibles**

Papel pH

Papel Filtro

Placas cromatográficas de sílica

Núcleos de ebullición

### **D. MÉTODOS**

#### **1. Diseño de la Investigación**

Investigación de tipo prospectiva, transversal y descriptiva.

#### **2. Diseño Estadístico**

Esta investigación utilizará el método de ensayo y error.

### 3. Metodología

#### 3.1 Síntesis de bromoacetato de etilo

##### 3.1.1 Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky para la síntesis de Ácido Bromoacético

Se utilizó la metodología propuesta por (Sun et al., 2012)

Se colocó una mezcla de (4,36 moles, 262 g, 250 mL) de ácido acético glacial, (0,53 moles, 54g, 50 mL) de anhídrido acético, y (20,98 mmol, 0,65 g) de fósforo rojo, en un matraz de 1 litro de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo conectado a una trampa de gas conteniendo una solución de hidróxido de sodio y un embudo de goteo, cuyo vástago alcanzó por debajo del nivel del líquido (*Anexos, Figura 1*).

Se introdujeron núcleos de ebullición en el matraz y se calentó la mezcla hasta ebullición. Posteriormente, se retiró el calentamiento, y se añadieron aproximadamente (39, 04 mmol, 1 mL) de bromo, permitiendo que la reacción avanzara hasta que el líquido se volvió incoloro.

Se agregó el resto del bromo (3,51 moles, 90 mL) gota a gota, evitando pérdidas a través del condensador; durante este período (aproximadamente 2 horas), se mantuvo el ácido hirviendo suavemente a 100 - 130°C. Al añadir aproximadamente la mitad del bromo, el líquido adquirió un color rojo cereza que se retuvo durante el resto de la bromación. Finalmente, se calentó la mezcla hasta que se tornó ligeramente amarilla o incolora.

Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron muy lentamente (4,6 g, 100 mmol) de etanol y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Una vez completada la reacción, se lavó la mezcla resultante con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 1%. A la capa acuosa se le realizaron extracciones líquido-líquido con acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante destilación al vacío.

Para la purificación se destiló y recogió el bromoacetato de etilo a 154-155°. (Sun et al., 2012)

### 3.1.2 Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS para la síntesis de ácido bromoacético

Como metodología alternativa se implementó la síntesis propuesta por (Zhang et al., 1998) Se colocaron (0,1 moles, 11,6 g) de ácido acético, (0,15 moles, 26,7g ) de NBS, 2,5 g de  $H_2SO_4$  concentrado y 50 mL de  $CF_3CO_2H$  en un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con agitador magnético y condensador de reflujo que se ventiló en una trampa de absorción de gases contenida de agua.

La mezcla de reacción se calentó a 85 ° C, temperatura a la que comenzó la reacción. Después de mantener en agitación durante 16 horas, se separó el disolvente bajo presión de aspirador y se destiló el producto. (Zhang et al., 1998)

Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron muy lentamente (4,6 g, 100 mmol) de etanol y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Una vez completada la reacción, se lavó la mezcla resultante con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 1%. A la capa acuosa se le realizaron extracciones líquido-líquido con acetato de etilo (20 mL x 3) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante destilación al vacío.

Para la purificación se destiló y recogió el bromoacetato de etilo a 154-155°. (Sun et al., 2012)

### 3.1.3 Caracterización de bromoacetato de etilo

El producto se caracterizó mediante propiedades fisicoquímicas, la prueba química del ácido hidroxámico para el grupo funcional éster y mediante espectroscopia infrarroja.

Estado físico: Líquido

Color: Incoloro, transparente

Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en alcohol, benceno y éter.

Olor: Pungente, lacrimógeno

Densidad: 1.5032 g/mL

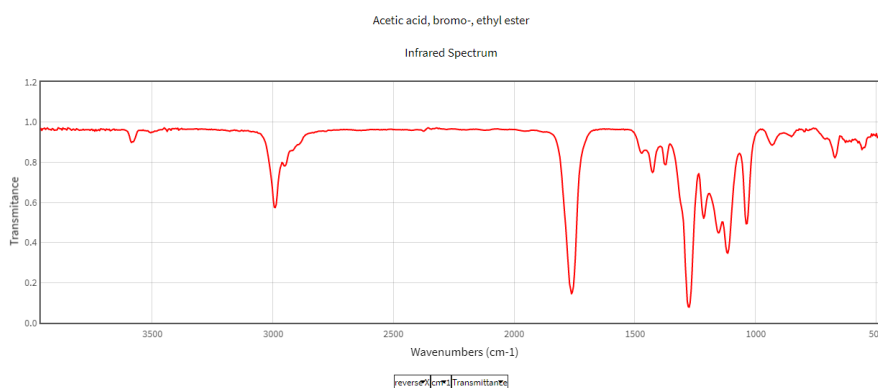
Punto de ebullición: 158 °C

### Prueba del ácido hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster

Se calentó a ebullición una mezcla de una gota del compuesto, 1 mL de clorhidrato de hidroxilmanina 0,5 M en etanol al 95% y 0,2 mL de hidróxido de sodio 6 M. Después de que la solución se enfrió ligeramente, se añadieron 2 mL de ácido clorhídico 1M. Los ésteres reaccionan con la hidroxilamina para formar el ácido hidroxámico. Se agregó una gota de cloruro férrico al 5%. La prueba positiva es un color vino tinto distintivo del complejo de hidroxamato férrico.

### Espectro infrarrojo simulado del bromoacetato de etilo

A continuación, se observa el espectro infrarrojo del bromoacetato de etilo.



## 3.2 Síntesis de 4-fenil-2-butanona

### 3.2.1 Reacción acetoacética para la síntesis de 4-fenil-2-butanona

Se utilizó la metodología propuesta por (Reinhold & McElvain, 1933) y (Furniss et al., 1989)

En un balón de tres bocas, se colocó en una boca un condensador, en otra una ampolla de separación y se cerró con un tapón la boca central. Se colocaron 3,5 g etóxido de sodio en 20 mL de etanol absoluto y se agitó durante 5 minutos.

Se introdujo al balón un agitador magnético. Y se añadieron (0,12 moles, 15,38 g, 15 mL) de acetoacetato de etilo, esta mezcla se calentó con agitación magnética hasta ebullición. Luego se añadieron (0,0435 moles, 5,5 g, 5,0 mL) de cloruro de bencilo goteando durante 20 minutos.

Se continuó el reflujo y la agitación hasta que una muestra de la solución alcanzó un pH neutro, utilizando tiras de papel pH.

Se dejó enfriar la mezcla y se decantó la solución del cloruro de sodio; se lavó la sal con dos porciones de 20 mL de etanol absoluto y se juntaron con la solución. Se destiló el etanol, el cual contenía un exceso de cloruro de bencilo. El residuo corresponderá al 2-bencil-3-oxobutanoato de etilo.

Para preparar la 4-fenil-2-butanona, se añadió el éster a 40 mL de una solución al 5% de hidróxido de sodio en un balón con un agitador magnético. Continuó la agitación a temperatura ambiente por 4 horas; en este tiempo el éster se hidrolizó y pasó a la solución.

Se transfirió la mezcla a una ampolla de decantación, se dejó separar y se removió la porción no saponificada que se separó como una capa oleosa. Se colocó la solución acuosa en un balón de dos bocas, con un embudo de separación y un tubo ancho de suministro conectado a un condensador.

Se añadieron 15 mL solución al 50% en peso de ácido sulfúrico, a través de un embudo de separación, con agitación. Ocurrió un desprendimiento vigoroso de dióxido de carbono.

Se calentó la mezcla de reacción, lentamente hasta ebullición y se destiló lentamente hasta que se redujo el volumen a la mitad. El destilado contenía la 4-fenil-2-butanona, etanol y pequeñas cantidades de ácidos carboxílicos. Se añadieron pequeñas porciones de hidróxido de sodio al destilado hasta que la solución esté alcalina y se redestiló la solución hasta obtener el 90% del volumen inicial.

Se separó la cetona del agua mediante un "salting out" con carbonato de potasio

Se lavaron las fracciones de cetona cuatro veces con una solución al 40% de cloruro de calcio, para remover el alcohol. Y se secaron con 15 gramos de sulfato de sodio; se filtró y se destiló para obtener la fracción de 234-236°C. (Reinhold & McElvain, 1933) (Furniss et al., 1989)

### **3.1.1 Caracterización de 4-fenil-2-butanona**

El producto se caracterizó mediante propiedades fisicoquímicas, la prueba química de la 2,4-Dinitrofenilhidracina para la identificación del grupo funcional carbonilo, la prueba

química del yodoformo para la identificación de metilcetonas y mediante espectroscopia infrarroja.

Estado Físico: líquido

Color: Incoloro

Olor: Dulce

Punto de ebullición: 235°C

Densidad: 0,98 g/mL

#### Prueba de 2,4-dinitrofenilhidracina para la identificación del grupo funcional carbonilo

Se añadieron 3 mL del reactivo de 2,4-dinitrofenilhidracina, a una solución de dos gotas del producto de reacción en 2 mL de etanol al 95%. Se agitó de manera vigoroso y, se dejó reposar.

Una prueba positiva se identifica con la formación de precipitado amarillo.

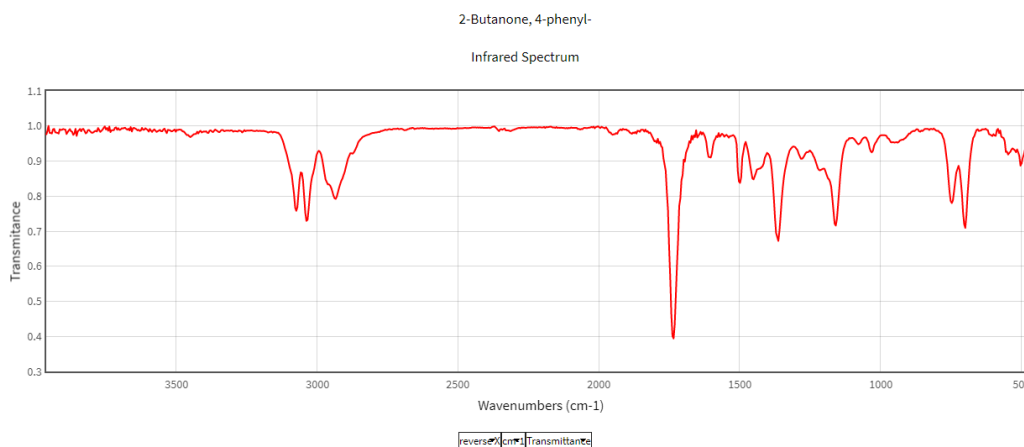
#### Prueba del yodoformo para la identificación de metilcetonas

Se pusieron cuatro gotas del líquido y se añadieron 5 mL de dioxano, hasta disolución. Se añadió mL de solución de hidróxido de sodio al 10% y luego se le agregó poco a poco solución de yodo-yoduro de potasio, agitando hasta que un ligero exceso originó el color del yodo. Ya que menos de 2 mL de la solución de yodo se decoloraron, se calentó en baño María a 60°C. Se continuó la adición de yodo hasta que el color oscuro no desapareció en dos minutos de calentamiento. Se eliminó el exceso de yodo añadiendo algunas gotas de solución de hidróxido de sodio al 10% y con agitación. Se llenó el tubo con agua y se dejó reposar.

La prueba positiva está indicada por la formación de un precipitado amarillo. Se colectó el precipitado mediante filtración, se secó y se determinó su punto de fusión. El yodoformo se funde entre 119 y 121°C.

## Espectro infrarrojo simulado del bromoacetato de etilo

A continuación, se observa el espectro infrarrojo de la 4-fenil-2-butanona.



### 3.2 Síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

#### 3.2.1 Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

Se utilizó la metodología propuesta por (Sailer et al., 2015)

Se secaron 200 mL de THF añadiendo pequeñas piezas de sodio en un matraz contenido del solvente. Se colocó un globo lleno de N<sub>2</sub> en la salida del condensador. Se agregó una cucharada de benzofenona a la solución para visualizar un cambio de color cuando el agua y el O<sub>2</sub> reaccionaran con el sodio y el solvente se secará.

Se destiló el solvente en atmósfera de nitrógeno a 66°C.

Se agregaron 200 mL de THF seco a un balón de 500 mL previamente seco en un horno, y se adicionó un condensador. Se reflujo a 66°C en un baño de agua y manteniendo agitación magnética. Se agregaron (0,99 moles, 6,5 g) de cinc en polvo, (0,1 moles, 14,82g, 14,99 mL) de 4-fenil-2-butanona y (0,2 moles, 33,4 g, 22,26 mL) de bromoacetato de etilo.

Se reflujo la mezcla y se monitoreó la reacción mediante cromatografía en capa fina (eluyente: hexano:acetato de etilo 80:20) cada 10 minutos, hasta que se formó el producto. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Se destiló el producto para eliminar el THF. Luego se disolvió la capa oleosa en hexano y se detuvo la reacción (quenching) con agua hasta formar un precipitado oleoso amarillo.

Se filtró la mezcla y la capa orgánica se lavó dos veces con 50 mL de solución 1M de HCl, posteriormente con 100 mL de agua y por último con 50 mL de agua con NaCl.

Se secó la fase con sulfato de sodio. Se removió el hexano por destilación. (Sailer et al., 2015)

### **3.2.2 Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo**

#### Determinación de la parte más caliente del horno microondas

Se colocó una toalla de papel cubierta con sílica gel hidratada (color rosado) dentro del horno microondas y se calentó durante 1 minuto.

Se observó el área que cambió a la coloración azul por la deshidratación de la sílica.

#### Determinación de la potencia real del horno microondas

Se vertieron exactamente 1000 mililitros (mL) de agua fría del grifo en un recipiente beaker. Usando el termómetro, se agitó el agua por alrededor de 10 segundos, luego se midió y se registró la temperatura. Para obtener resultados precisos, la temperatura inicial del agua debe estar entre 15.6 ° C y 26.7 ° C.

Se colocó el recipiente en el centro del estante de cocción del horno.

Se calentó el agua durante exactamente 62 segundos a máxima potencia.

Después de que se completó el tiempo de calentamiento, se retiró inmediatamente el recipiente, y se agitó el agua durante aproximadamente 10 segundos, se volvió a medir y registrar la temperatura del agua calentada.

Se restó la temperatura del agua de inicio de la temperatura del agua final para obtener el aumento de temperatura.

Para determinar la potencia de salida en vatios, se multiplicó el aumento de temperatura total por un factor de 70.



### Reacción de Reformatsky asistida por microondas

Como metodología alternativa se implementó la síntesis propuesta por (Gholap & Chavan, 2003)

Se hizo una mezcla de 4-fenil-2-butanona (1 mmol, 0,14 g, 0,15 mL), bromoacetato de etilo (3 mmol, 0,5 g, 0,33 mL), polvo de cinc (7,64 mmol, 0,5 g) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (18,70 mmol, 1,0 g) en un mortero.

Se transfirió la mezcla, a un matraz cónico de 25 mL y se colocó en un horno microondas convencional durante 60 segundos a 450W.

Se trató la mezcla de reacción con solución saturada de aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL) y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL).

Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL).

Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro.

Se eliminó el solvente por evaporación y se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 5: 1). (Gholap & Chavan, 2003)

### **3.2.3 Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo**

Como metodología alternativa se implementó la síntesis propuesta por (Ross & Bartsch, 2003)

Se añadieron a un matraz polvos de cinc (1,18 g, 18 mmol) y cristales de yodo (0,50 g, 2,0 mmol). Se añadió la mitad del dioxano (12,5 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución.

Se añadió la 4-fenil-2-butanona (10 mmol, 1,48 g, 1,50 mL) y el bromoacetato de etilo (15 mmol, 2,5g, 1,67 mL), seguido por el disolvente restante (12,5 mL).

Se sumergió en un baño de temperatura constante de agua (1:1) a 20°C.

Se sonicó la mezcla de reacción durante 60 minutos a la máxima potencia del baño ultrasónico.

Al final del período de reacción, se vertió el contenido en un vaso de precipitados con agua destilada / hielo (200 mL). Y se transfirió la mezcla a una ampolla de decantación.

Se enjuagó el vaso de precipitados con HCl acuoso al 2% (100 mL) y se añadieron los enjuagues al embudo de separación.

La mezcla se separó mediante extracción líquido-líquido utilizando diclorometano (2 x 200 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro.

Se evaporó el solvente de extracción y se purificó con cromatografía en columna utilizando hexano: acetato de etilo (80:20) como eluente. (Ross & Bartsch, 2003)

### **3.2.4 Caracterización de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo**

Se caracterizó mediante propiedades fisicoquímicas y mediante espectroscopia IR

Estado físico: Líquido

Apariencia: Oleosa

Color: Incoloro


IR 3500(bs), 2980, 2937, 1728(s, C=O), 1371, 1334, 1216(s), 1190(s), 1031, 923, 749  $\text{cm}^{-1}$

## VIII. AVAL DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

---

En cumplimiento al INSTRUCTIVO PARA LA EVALUACION TERMINAL DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA EN SU MODALIDAD DE "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"

Se extiende el presente aval a: MARÍA ISABEL AMORÍN CABRERA, para la publicación de los resultados obtenidos en la investigación titulada: " Síntesis del compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato a partir de bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona.", los cuáles constituyen resultados parciales del Proyecto de Investigación Macro denominado: "Síntesis de 3-metil-5-fenilpentilacetato, un derivado de Calyxaminas A y B, desarrollado por simulación en computadora como producto inhibidor de la enzima Acetilcolinesterasa para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer" que realiza el Grupo de Investigación Ambiental -GIA-.



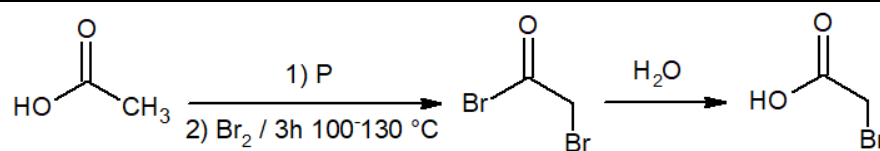
---

Dr. Juan Francisco Pérez Sabino  
Coordinador GIA

## IX. RESULTADOS

## Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky

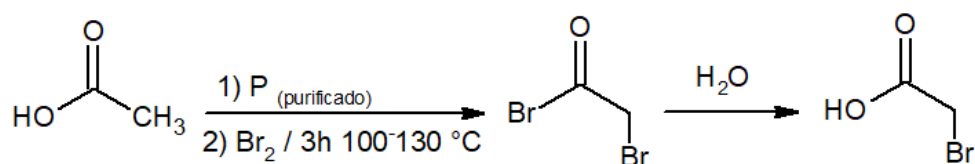
Tabla 2 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii



Etapa de Reacción Hell-Volhard-Zelinskii	Características observadas	Inferencias
Adición 1 mL de Br <sub>2</sub>	Cambio de coloración rojo brillante a incoloro, tiempo 15 minutos.	Formación <i>in situ</i> de tribromuro de fósforo y formación completa del producto de α-halogenación.
Adición total de Br <sub>2</sub>	Coloración rojo cereza, que se mantuvo durante 8 horas.	Bromo remanente en el medio de reacción, formación incompleta del producto de alfa halogenado.
Adición de fósforo rojo (extra)	Cambio de coloración de rojo cereza a rojo brillante. Mantuvo la coloración roja constante.	Formación <i>in situ</i> de una mayor cantidad de tribromuro de fósforo, pero insuficiente para la reacción completa de halogenación en alfa.
Residuo en baño de hielo.	Ligera formación de cristales amorfos.	Reacción de alfa Halogenación con bajo porcentaje de rendimiento.

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

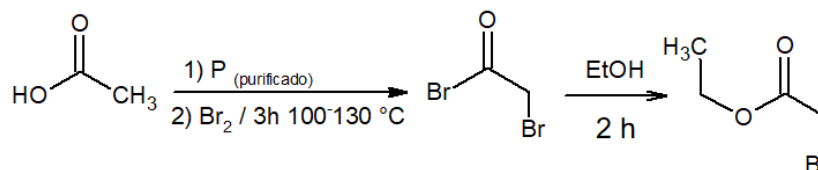
Tabla 3 Prueba a pequeña escala utilizando Fósforo rojo purificado: Características presentadas en las etapas de la reacción.



Etapa de Reacción Hell-Volhard-Zelinskii	Características observadas	Inferencias
Adición 1 mL de Br <sub>2</sub>	Cambio de coloración rojo brillante a incoloro, tiempo 7 minutos.	Formación <i>in situ</i> de tribromuro de fósforo y formación completa del producto de α-halogenación
Adición total de Br <sub>2</sub>	Cambio de coloración rojo cereza a anaranjado, tiempo aproximado 1 hora. Cambio de coloración anaranjado a amarillo brillante, tiempo aproximado 1 hora. Cambio de coloración amarillo brillante a amarillo ligero, tiempo aproximado 1 hora.	Reacción de α-halogenación completa.
Residuo en baño de hielo	Formación de cristales grandes incoloros, transparentes, con punto de fusión de 47°C.	Formación del producto de α-halogenación.

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 4 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky con fósforo rojo purificado y sustitución nucleofílica con etanol

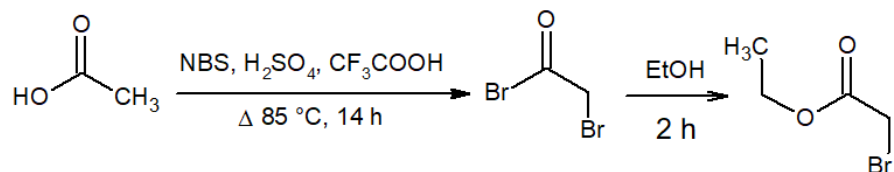


Etapa de Reacción Hell-Volhard-Zelinskii	Características observadas	Inferencias
Adición 1 mL de Br <sub>2</sub>	Cambio de coloración rojo brillante a incoloro, tiempo 7 minutos.	Formación <i>in situ</i> de tribromuro de fósforo y formación completa del producto de α-halogenación.
Adición total de Br <sub>2</sub>	Cambio de coloración rojo cereza a anaranjado, tiempo aproximado 1 hora. Cambio de coloración anaranjado a amarillo brillante, tiempo aproximado 1 hora. Cambio de coloración amarillo brillante a amarillo ligero, tiempo aproximado 1 hora.	Reacción de α-halogenación completa.
Reacción de sustitución con etanol	Solución color amarillo	Formación del producto de sustitución nucleofílica.
Fase orgánica sin secar	Solución turbia color amarillo ligero.	Fase orgánica emulsionada con agua subproducto de la reacción.
Fase orgánica seca	Solución transparente color amarillo ligero.	Correcta eliminación del agua de la fase orgánica
Producto purificado por destilación	Líquido transparente, ligeramente amarillo.	Producto con características físicas esperadas

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

## Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS

Tabla 5 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de  $\alpha$ -halogenación utilizando NBS

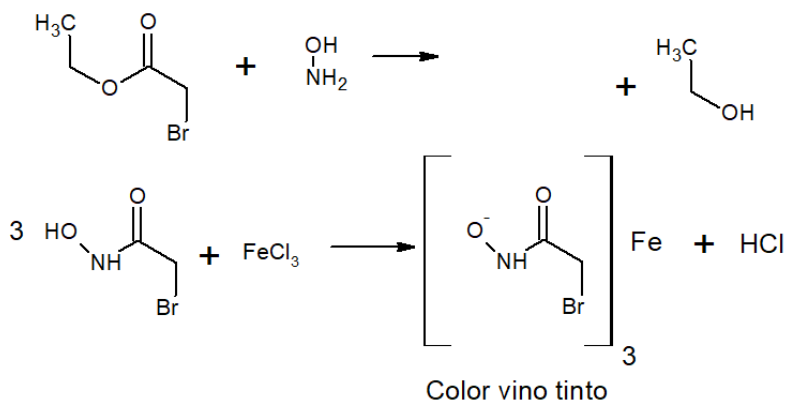


Etapa de Reacción $\alpha$ -halogenación utilizando NBS	Características observadas	Inferencias
Mezcla de reacción	Coloración anaranjada	Liberación constante de bajas cantidades de bromo.
Reflujo	Coloración anaranjada oscuro y desprendimiento por medio del condensador	Exceso de bromo liberado, Desprendimiento vigoroso de bromo.
Fin del reflujo	Coloración amarilla	Reacción completa de alfa Halogenación.
Reacción de sustitución con etanol	Coloración amarilla	Formación del producto de sustitución nucleofílica.
Fase orgánica sin secar	Solución amarilla turbia	Fase orgánica emulsionada con agua subproducto de la reacción.
Fase orgánica seca	Solución amarilla	Correcta eliminación del agua de la fase orgánica
Producto purificado por destilación	Líquido transparente, amarillo	Producto con características físicas esperadas

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

## Caracterización del producto

Tabla 6 Prueba química del Ácido Hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster



Sustancia	Característica	Interpretación
Control Positivo (acetato de etilo)	Coloración vino tinto	Positivo para ésteres
Control Negativo (etanol)	Coloración amarilla	Negativo para ésteres
Producto Reacción HVZ	Coloración vino tinto	Positivo para ésteres
Producto Reacción NBS	Coloración vino tinto	Positivo para ésteres

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 7 Información física y espectral obtenida del producto de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky

<b>Estado Físico</b>	Líquido	
<b>Apariencia</b>	Ligeramente amarillo	
<b>Olor</b>	Frutal, lacrimógeno	
<b>IR (ATR) (neat) cm<sup>-1</sup></b>	1025.05; 1273.52; 1367.89; 1408.21; 1445.87; 1466.25; 1733.61; 2983.86	

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala/ Laboratorio Químico Fiscal SAT



Tabla 8 Porcentaje de Rendimiento de la Reacción Hell-Volhard- Zelinskii

Porcentaje de Rendimiento
59,3%

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

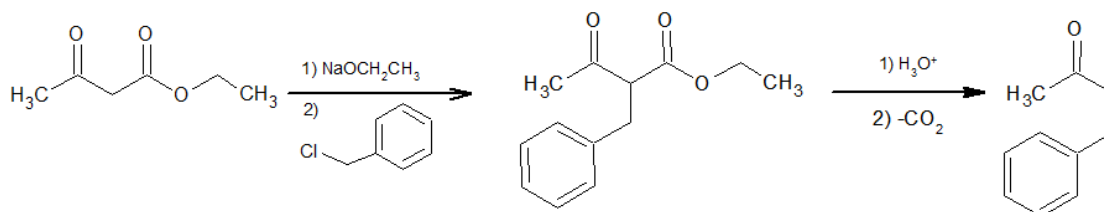
Tabla 9 Porcentaje de Rendimiento de la Reacción  $\alpha$ -halogenación utilizando NBS

Porcentaje de Rendimiento
23,2%

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

### Reacción Acetoacética para la síntesis de 4-fenil-2-butanona

Tabla 10 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción Acetoacética



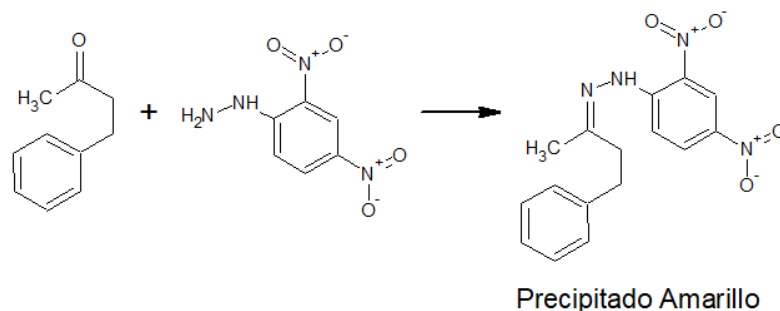
Proceso	Características	Inferencias
Mezcla de etóxido de sodio con etanol y calentamiento con acetoacetato de etilo	Solución turbia color crema	Formación del ion enolato mediante el etóxido de sodio.
Inicio del reflujo de solución de acetoacetato de etilo, etóxido de sodio y cloruro de bencilo.	Solución turbia color amarilla suave, pH 14	Inicio de la formación de alquilación. La mezcla de reacción presentó pH básico por la presencia de etóxido de sodio sin reaccionar.
Fin del reflujo de solución de acetoacetato de etilo, etóxido de sodio y cloruro de bencilo.	Solución turbia color amarilla suave, pH 7	Reacción de alquilación completa, el pH neutro alcanzado indica formación de sal neutra cloruro de sodio y el éster 2-bencil-3-oxobutanoato de etilo.
Hidrólisis del éster	Solución amarilla suave con formación de fase oleosa	Reacción de hidrólisis y formación de fase oleosa no saponificada.

Descarboxilación	Solución amarilla suave, desprendimiento de gas.	Eliminación de $\text{CO}_2$ , descarboxilación del $\beta$ -cetoácido
Salting out	Separación de dos fases	Separación de cetona del agua, mediante interacción electrolito-noelectrolito.
Purificación	Líquido ligeramente amarillo	Producto de reacción con las características físicas esperadas.

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

### Caracterización del producto

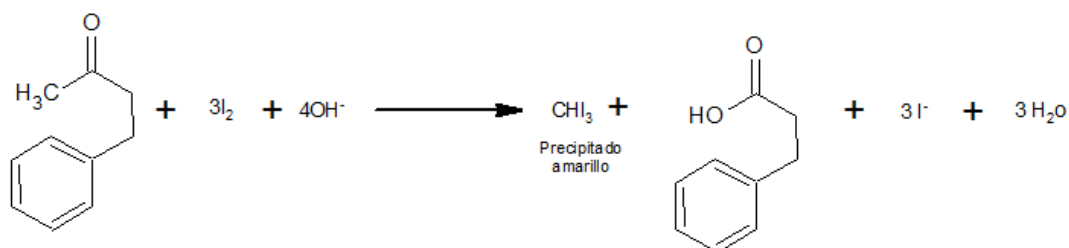
Tabla 11 Prueba de caracterización de carbonilos utilizando 2,4-DNFH



Ensayo	Característica	Interpretación
Control Positivo (acetona)	Precipitado amarillo	Positivo a carbonilo de aldehídos o cetonas
Control Negativo (acetato de etilo)	Solución amarilla sin formación de precipitado	Negativo a carbonilo de aldehídos o cetonas
Producto	Precipitado amarillo	Positivo a carbonilo de aldehídos o cetonas

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 12 Prueba de caracterización (grupo funcional metilcetona). Prueba del yodoformo



Ensayo	Característica	Interpretación
Control Positivo (acetona)	Precipitado amarillo	Positivo a metilcetonas
Control Negativo (acetato de etilo)	Solución incolora sin formación de precipitado	Negativo a metilcetonas
Producto	Precipitado amarillo	Positivo a metilcetonas

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 13 Determinación del punto de fusión del precipitado. Prueba del yodoformo

Ensayo	Punto de fusión	Interpretación
Precipitado amarillo del producto	119°C	Positivo a yodoformo

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 14 Información física y espectral obtenida del producto de la reacción Acetoacética

<b>Estado Físico</b>	Líquido	
<b>Apariencia</b>	Ligeramente amarillo	
<b>Olor</b>	Dulce, floral	
<b>IR (ATR) (neat) cm<sup>-1</sup></b>	748.55; 1160.79; 1355.79; 1408.39; 1453.20; 1496.63; 1602.61; 1713.90; 2926.40; 3027.45	

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala/ Laboratorio Químico Fiscal SAT

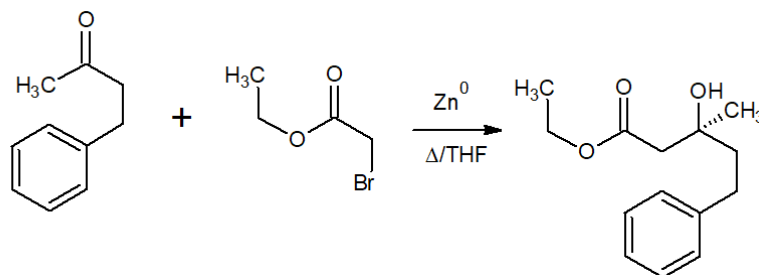
Tabla 15 Porcentaje de rendimiento

Porcentaje de Rendimiento
84.48%

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

### Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

Tabla 16 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky Tradicional



Proceso	Características	Inferencias
Inicio de la reacción	Incolora con partículas de cinc en suspensión	Características de los reactivos sin reaccionar. Reacción requiere de calor para ser promovida.
Reflujo de la reacción	Coloración amarilla	Formación de un nuevo compuesto en el medio de reacción. Formación del enlace carbono-carbono.
Fin de la reacción	Coloración amarillo oscuro, partículas de cinc sin reaccionar al fondo	Formación incompleta del enolato de cinc.
Quenching	Formación de líquido oleoso amarillo	Ruptura enlace cinc-oxígeno formación del $\beta$ -hidroxiéster final y una sal de cinc. Producto con las características físicas esperadas.

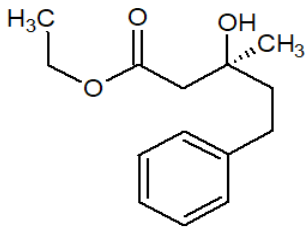
Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 17 Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky Tradicional

Sustancia	R <sub>f</sub>
Bromoacetato de etilo (reactivo)	0.66
4-fenil-2-butanona (reactivo)	0.47
Sustancia formada 1	0.14
Sustancia formada 2	0.047

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 18 Información física y espectral obtenida del producto de la Reacción de Reformatsky Tradicional

<b>Estado Físico</b>	Líquido	
<b>Apariencia</b>	Ligeramente amarillo	
<b>Olor</b>	Pungente	
<b>IR (ATR) (neat) cm<sup>-1</sup></b>	748.38; 952.84; 1026.13; 1161.15; 1280.73; 1369.46; 1408.04; 1450.47; 1739.79; 2900; 3400	

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala/ Laboratorio de Análisis y Servicios, S.A.

Tabla 19 Porcentaje de rendimiento Reacción de Reformatsky Tradicional

Porcentaje de Rendimiento
39%

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

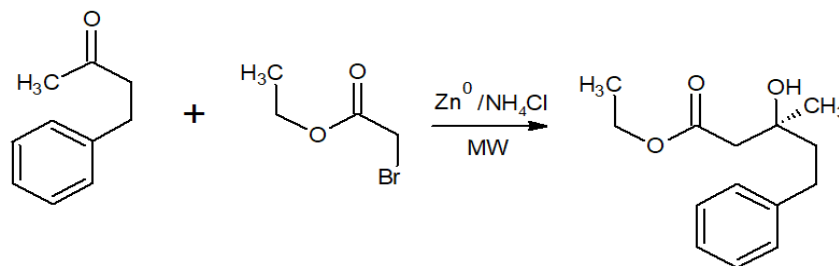
### Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

Tabla 20 Determinación de la potencia real del horno microondas

Temperatura Inicial	Temperatura Final	$(T_{final} - T_{inicial}) * 70$	Potencia real
25 °C	35 °C	$(35 \text{ °C} - 25 \text{ °C}) * 70$	700 W
25 °C	35 °C	$(35 \text{ °C} - 25 \text{ °C}) * 70$	700 W
25 °C	35 °C	$(35 \text{ °C} - 25 \text{ °C}) * 70$	700 W
			$\bar{X} = 700 \text{ W}$

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 21 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Proceso	Características	Inferencias
Antes de la irradiación por microondas	Incolora con partículas de cinc en suspensión	Características de los reactivos sin reaccionar.
Luego de la irradiación por microondas	Coloración amarilla	Formación de un nuevo compuesto en el medio de reacción. Formación del enlace carbono-carbono
Quenching	Formación de líquido oleoso amarillo	Ruptura enlace cinc-oxígeno formación del $\beta$ -hidroxiéster final y una sal de cinc. Producto con las características físicas esperadas.

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 22 Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

Sustancia	Rf
Bromoacetato de etilo (reactivo)	0.6
4-fenil-2-butanona (reactivo)	0.43
Sustancia formada 1	0.285
Sustancia formada 2	0.047

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 23 Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

Tiempo de Retención	Fragmentos Espectrometría Masas	Sustancia
15.400	31,43,65,91,92,144,173,203,218	3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo
15.684	43,65,91,117,138	Etanoato de 1-metil-3-fenilpropilo (subproducto)

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

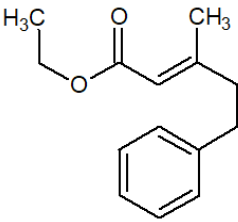
Tabla 24 Interpretación fragmentación GC/MS del producto 3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

Fragmentos Espectrometría Masas (m/z)	Interpretación
218	PM* C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
203	PM-15: pérdida de metilo C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub>
173	PM-45: pérdida de etoxilo C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O
144	PM-74: pérdida de éster C <sub>11</sub> H <sub>13</sub>
91	Tropílo C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>
92	Transposición de McLafferty del tropílo
65	Pérdida de acetileno del tropílo
43	Acetilo CH <sub>3</sub> CO
31	CH <sub>3</sub> O

\*PM= Peso molecular

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 25 Información física y espectral obtenida del producto de reacción de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

<b>Estado Físico</b>	Líquido	
<b>Apariencia</b>	Ligeramente amarillo	
<b>Olor</b>	Pungente	
<b>E.M. m/z (% a.r.):</b>	31,43,65,91,92,144,173,203,218	
<b>IR (ATR) (neat) cm<sup>-1</sup></b>	750.25; 1026.04; 1275.53; 1161.91; 1276.73; 1367.96; 1408.54; 1453.80; 1603.23; 1735.01; 2983.41; 3028	
<b>RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm</b>	1.35 (3H, t), 2.2 (3H,s), 2.92 (2H,t), 4.0 (2H,q), 5.5 (1H,s), 7.4 (5H, m, ArH).	

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala / Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala / Laboratorio de Análisis Químico Universidad del Valle de Guatemala.

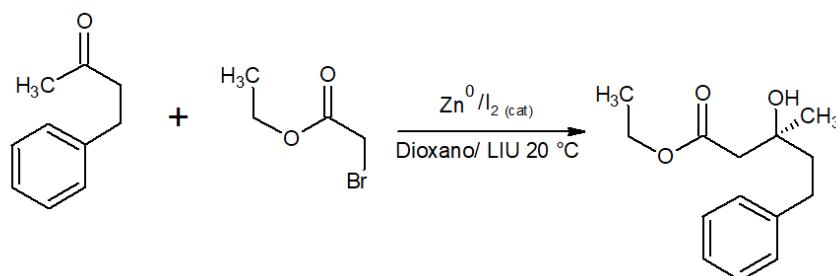
Tabla 26 Porcentaje de rendimiento Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

Porcentaje de Rendimiento
87,6%

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

## Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

Tabla 27 Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido



Proceso	Características	Inferencias
Antes de la irradiación con ultrasonido	Coloración café oscuro	Coloración producto de la utilización de yodo como catalizador.
Luego de la irradiación con ultrasonido	Coloración amarilla	Formación de un nuevo compuesto en el medio de reacción. Formación del enlace carbono-carbono.
Quenching	Formación de líquido oleoso amarillo	Producto con las características físicas esperadas.

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 28 Cromatografía en capa fina del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

Sustancia	R <sub>f</sub>
Bromoacetato de etilo (reactivo)	0.64
4-fenil-2-butanona (reactivo)	0.47
Producto	0.058

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 29 Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

Tiempo de Retención	Iones Espectrometría Masas	Sustancia
8.618	73,101,129,147	Succinato de dietilo

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.



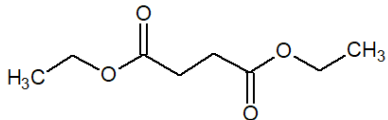
Tabla 30 Interpretación fragmentación GC/MS del producto Succinato de dietilo de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

Fragmentos Espectrometría Masas (m/z)	Interpretación
147	PM-27: pérdida de etilo C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub>
129	PM-45: pérdida de etoxilo C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub>
101	PM-73: pérdida de éster C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O
73	Reordenamiento McLafferty de ésteres CH <sub>3</sub> COH=CH <sub>2</sub>

\*PM= Peso molecular

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tabla 31 Información física y espectral obtenida del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

<b>Estado Físico</b>	Líquido	
<b>Apariencia</b>	Ligeramente amarillo	
<b>Olor</b>	Pungente	
<b>E.M. m/z (% a.r.):</b>	55,73,101,129,147	
<b>IR (ATR) (neat) cm<sup>-1</sup></b>	1027.80; 1277.94; 1367.28; 1408.89; 1453.85; 1715.35; 2982.47	

Fuente: Datos experimentales, Laboratorio Físicoquímica, Edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala / Laboratorio de Toxicología CIAT de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala / Laboratorio de Análisis Químico Universidad del Valle de Guatemala.

## X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

### **Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky y Reacción de $\alpha$ -halogenación utilizando NBS para la síntesis de Bromoacetato de etilo**

La síntesis del compuesto químico bromoacetato de etilo, se llevó a cabo mediante una reacción de Hell-Volhard-Zelinsky. Los ácidos, ésteres y amidas no se pueden bromar directamente con  $\text{Br}_2$  en ácido acético, como lo hacen las cetonas y aldehídos, ya que éstos no se enolizan al grado suficiente para que ocurra una halogenación. Por lo que se necesita una mezcla de  $\text{Br}_2$  y  $\text{PBr}_3$ . (Shriner, 2011)

De esta manera la primera etapa de la reacción de HVZ se efectúa entre el  $\text{PBr}_3$  y un ácido carboxílico, resultando en un bromuro de ácido intermediario y  $\text{HBr}$ . El  $\text{HBr}$  formado cataliza la enolización del bromuro de ácido y el enol producido reacciona con rapidez con el  $\text{Br}_2$  en una reacción de sustitución en alfa. (Shriner, 2011)

En el procedimiento utilizado propuesto por (Sun et al., 2012) se ensayó la reacción utilizando fósforo rojo en vez del tradicional tribromuro de fósforo.

En la primera etapa del procedimiento se dejó que la reacción avanzara hasta que el líquido se tornó incoloro, lo cual indica que la reacción fue completa. Posterior a esto, se procedió a continuar la reacción con el resto del bromo. Al añadir aproximadamente la mitad del bromo, el líquido adquirió el color rojo cereza característico, que se retuvo durante el resto de la bromación. Al completarse la reacción la solución debe adquirir un color amarillo, contrario a lo esperado, este color no se alcanzó durante el tiempo de reacción. (*Anexos Serie de Imágenes 2*)

Como se mencionó anteriormente en este procedimiento se utilizó fósforo rojo, para formar *in situ* el tribromuro de fósforo, por lo que, en este punto del procedimiento, se agregó otra cantidad igual a la inicial de fósforo rojo, esperando que la cantidad anterior no haya reaccionado completamente y no se haya formado el tribromuro de fósforo necesario para la reacción. Con esta cantidad añadida, el color rojo de la mezcla disminuyó en intensidad, sin embargo, este color se mantuvo y no se llegó hasta la coloración amarilla o incolora característica. (*Anexos Serie de Imágenes 2*)

En esta etapa de la reacción, el añadir agua, da como resultado la hidrólisis del bromuro de ácido alfa bromado y se da la formación del ácido alfa-bromocarboxílico, es decir el ácido bromoacético. Al realizar esta acción se dio la cristalización de una pequeña cantidad de producto. (*Anexos Serie de Imágenes 3*)

Debido a que los resultados no fueron los esperados, se procedió a repetir la reacción, a pequeña escala, utilizando esta vez, una purificación del fósforo rojo. (*Anexos Serie de Imágenes 4*)

Esta purificación fue necesaria debido a que el fósforo rojo comercial generalmente está contaminado con pequeñas cantidades de productos ácidos, los cuales pudieron impedir que la reacción procediera correctamente.

Utilizando el fósforo rojo purificado, esta vez se manifestó un cambio de color de rojo cereza a anaranjado en un tiempo de aproximadamente una hora, a las dos horas la coloración se tornó amarillo brillante y por último se alcanzó un color amarillo ligero, el cual se mantuvo constante. (*Anexos Serie de Imágenes 5*)

Finalmente, al realizar la hidrólisis del bromuro de ácido alfa bromado, se obtuvieron cristales incoloros y transparentes, con un punto de fusión de 47 °C. Características presentadas por el ácido bromoacético esperado. (*Anexos Imagen 6 y 7*)

Dichas características evidencian la necesidad de purificar el fósforo rojo para la correcta reacción con el bromo, en la formación de tribromuro de fósforo *in situ*.

Habiendo optimizado la primera etapa de la reacción, y para evitar dificultades en la recuperación y cristalización del producto, se aprovechó la posibilidad de añadir etanol en lugar de agua, ya que el bromuro de  $\alpha$ -bromo-ácido experimenta una sustitución nucleofílica de acilo para dar el  $\alpha$ -bromo éster esperado, directamente.

La primera parte de la reacción se desarrolló de la misma forma anteriormente mencionada y presentó las mismas características. Una vez obtenida la solución de color amarillo ligero, al final de la bromación, se desarrolló la sustitución nucleofílica con etanol obteniéndose un líquido amarillo con olor frutal y lacrimógeno, luego de su secado y purificación por destilación. (*Anexos Serie de Imágenes 8*)

El bromo ha sido usado previamente para la bromación en alfa de compuestos carbonilos, sin embargo, no se considera una opción segura debido a sus propiedades desfavorables, tales como; ser irritante, tóxico, corrosivo y difícil de manejar.

Además, su alta reactividad puede conducir a ser altamente exotérmico y no selectivo. Con el propósito de ensayar una reacción en condiciones más suaves, este proyecto de investigación planteó la síntesis del bromoacetato de etilo utilizando NBS como fuente de bromo.

Los compuestos carbonilo pueden ser bromados por NBS a través de una vía radicalar mediado por iniciadores de radicales o por vía iónica catalizada por ácidos. En este trabajo se ensayó, esta última, utilizando ácido trifluoroacético.

Durante la reacción la mezcla a reflujo presentó una coloración anaranjada y un desprendimiento vigoroso de bromo a través del condensador. Dicho desprendimiento fue constante, durante el prolongado tiempo de reacción, de 14 horas, que necesitó la bromación. Al finalizar el reflujo se observó una coloración amarilla ligera. . (*Anexos Serie de Imágenes 9*)

El producto purificado presentó la apariencia de un líquido transparente amarillo, el cual fue obtenido en una pequeña cantidad. Obteniéndose un porcentaje de rendimiento del 23,2%. Aunque esta síntesis fue planteada, con el fin de ensayar un proceso que involucrara condiciones de reacción más suaves, el desprendimiento constante de bromo, el tiempo de reacción prolongado y la dificultad de eliminar el ácido trifluoroacético del producto, por destilación, dificultaron la obtención del producto final y provocaron un bajo rendimiento.

Para la caracterización del producto se utilizó la prueba química del ácido hidroxámico, útil en la identificación del grupo funcional éster. Esta prueba química funciona debido a que los ésteres al combinarse con la hidroxilamina dan un alcohol y ácido hidroxámico. A continuación, la solución se trata con cloruro férrico para obtener el complejo de hidroxamato férrico, el cual posee un color vino tinto.

Los productos presentaron la coloración vino tinto característica, por lo que se puede confirmar que poseen el grupo funcional éster. (*Anexos Serie de Imágenes 10*)

Adicionalmente, este compuesto fue caracterizado mediante espectroscopia infrarroja, obteniéndose la siguiente información.

En el espectro IR del producto se observan las bandas intensas, características del grupo funcional éster, en  $1025.05\text{ cm}^{-1}$  y en  $1273.52\text{ cm}^{-1}$ .

Además se observan las bandas en  $1367.89\text{ cm}^{-1}$  y  $1408.21\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes al  $\text{CH}_2$  junto al oxígeno de éster y al  $\text{CH}_2$  junto a carbonilo, respectivamente. En  $1445.87\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda correspondiente al tijereteo del  $\text{CH}_2$  y las dos bandas en  $1466.25\text{ cm}^{-1}$  y  $2983.86\text{ cm}^{-1}$  del alcano  $-\text{CH}_3$ . También se observa en  $1733.61\text{ cm}^{-1}$ , la banda del estiramiento del grupo carbonilo. (*Anexos Imagen 11*)

El porcentaje de rendimiento presentado por la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky fue del 59,3%.

Utilizar este procedimiento, el cual utiliza fósforo rojo, en comparación con tradicional, que utiliza tribromuro de fósforo. Es más conveniente ya que éste presenta menor riesgo, es de fácil manejo y se logra mantener la relación estequiométrica durante la realización de las reacciones, sin embargo, como se evidenció en la práctica, es importante su purificación previa.

### **Reacción Acetoacética para la síntesis de 4-fenil-2-butanona**

Debido a que la síntesis del éster acetoacético es un método para convertir un halogenuro de alquilo en una metil cetona, este método fue utilizado para sintetizar la 4-fenil-2-butanona.

Esta reacción comienza con la formación del ion enolato, para lo cual se mezcló etóxido de sodio en etanol, al cual posteriormente se le agregó acetoacetato de etilo y se llevó hasta ebullición. En esta parte de la reacción el etóxido de sodio desprotona al carbono  $\alpha$ -dicarbonílico. Dado que en el 3-oxobutanoato de etilo, sus hidrógenos están flanqueados por los dos grupos carbonilo, es fácil convertirlo en su ion enolato. Además, este átomo de carbono es preferido al carbono metílico, debido a que el enolato formado es un sistema conjugado, y en consecuencia, está estabilizado por resonancia. (Reinhold & McElvain, 1933)

Una vez formado el ion enolato, la siguiente fase de la reacción acetoacética corresponde a la alquilación. El ion enolato es un buen nucleófilo que reacciona rápidamente con un halogenuro de alquilo para dar un éster sustituido. Esta etapa de la reacción se logró al agregar gota a gota el cloruro de bencilo y mantener el reflujo y la agitación hasta que una muestra de la solución alcanzó pH neutro, lo cual indica que la

reacción se completó, formándose la sal neutra cloruro de sodio y el éster 2-bencil-3-oxobutanoato de etilo. (*Anexos Serie de Imágenes 12*)

Como tercera etapa de la reacción acetoacética, se realiza la hidrólisis del éster alquilado para formar un  $\beta$ -cetoácido. Lo cual se consiguió, agregando 40 mL de solución de hidróxido de sodio al 5% y manteniendo en agitación durante 3 horas, para asegurar una hidrólisis completa. (*Anexos Serie de Imágenes 12*)

En este momento el éster hidrolizado se encontraba en la solución, por lo que se separó la fase oleosa no saponificada. (*Anexos Serie de Imágenes 12*)

Por último, la reacción acetoacética convierte el  $\beta$ -cetoácido en una metilcetona, por medio de una descarboxilación. Esta descarboxilación ocurre en los compuestos que tienen un segundo grupo carbonilo a dos átomos de distancia del ácido carboxílico, ya que la reacción de descarboxilación se efectúa mediante un mecanismo cíclico y comprende la formación inicial de un enol. Lo cual explica la necesidad de tener un segundo grupo carbonilo en la posición adecuada. Dicha etapa de la reacción se consiguió mediante la adición de 15 mL de ácido sulfúrico al 50% gota a gota, perdiéndose dióxido de carbono por calentamiento. Durante este proceso el desprendimiento de gas se observó en la trampa de agua del condensador. La reacción se completó cuando no se desprendió más gas. (*Anexos Serie de Imágenes 12*)

Luego de la separación del producto, mediante "salting out" con carbonato de potasio. Se removió el alcohol con 40% de cloruro de calcio y el agua con sulfato de sodio. Obteniéndose un producto líquido, ligeramente amarillo y con olor dulce. (*Anexos Serie de Imágenes 12*)

Para la caracterización del producto se utilizaron dos pruebas de identificación química de grupos funcionales, siendo estas, la prueba de la 2,4-Dinitrofenilhidracina y la prueba del Yodoformo.

La prueba de la 2,4-Dinitrofenilhidracina, es utilizada para identificar aldehídos y cetonas, ya que la mayor parte de estos producen dinitrofenilhidrazonas, que son sólidos insolubles. El color de una 2,4-dinitrofenilhidrazona puede dar indicios sobre la estructura del aldehído o cetona del que se deriva. Las dinitrofenilhidrazonas de cetonas en las cuales el grupo carbonilo no está conjugado con otro grupo funcional, son amarillas.

Al realizar dicha prueba, el producto presentó la formación de precipitado amarillo, confirmándose la presencia del grupo funcional carbonilo. (*Anexos Serie de Imágenes 13*)

También se utilizó la prueba del yodoformo para la identificación de metilcetonas. Esta reacción se basa en la formación de yodoformo (sustancia de color amarillo pálido con olor desagradable) por halogenación exhaustiva en presencia de una base.

El producto presentó la formación de precipitado amarillo pálido, el cual se filtró y se le determinó su punto de fusión el cual fue de 119 °C, lo cual está muy cercano al teórico de 121°C. Confirmándose la formación de yodoformo y por lo tanto la identificación del producto como metilcetona. (*Anexos Serie de Imágenes 14*)

Adicional a las pruebas de grupos funcionales, el producto fue caracterizado mediante espectroscopia infrarroja, obteniéndose las bandas espectrales que se describen a continuación.

La banda en 748.55  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a un aromático con un sustituyente. Las dos bandas de torsión del grupo carbonilo situadas en 1160.79 y 1355.79  $\text{cm}^{-1}$ . Las bandas de 1408.39 y 1453.20  $\text{cm}^{-1}$  pertenecientes al  $-\text{CH}_2$  unido a carbono carbonílico. También se observan, las bandas en 1496.63  $\text{cm}^{-1}$  y 1602.61  $\text{cm}^{-1}$ , del núcleo de benceno. Así como la banda en 2926.40  $\text{cm}^{-1}$  proveniente del metilo y la banda en 3027.45  $\text{cm}^{-1}$  del anillo aromático. (*Anexos Imagen 15*)

El porcentaje de rendimiento presentado por esta reacción fue del 84,48%.

### **Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo**

El compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo fue sintetizado por medio de una reacción de Reformatsky. Reacción en la cual un compuesto carbonilo, un  $\alpha$ -haloéster y zinc elemental provocan la formación de  $\beta$ -hidroxiésteres.

Para la formación del enol del éster, es necesaria la formación de un enolato de zinc, por lo que la reacción comienza con la adición oxidativa del cinc, al enlace carbonohalógeno del  $\alpha$ -haloéster. Dos de los compuestos resultantes se coordinan entre sí, formando un dímero, el cual luego se somete a un reordenamiento, para dar dos moléculas de enolatos de O-cinc.

La correcta formación del enolato de cinc, requiere el empleo de atmósfera inerte y condiciones anhidras, las cuales se alcanzaron secando previamente el solvente con sodio metálico y utilizando argón en el sistema de síntesis.

El oxígeno del reactivo aldehído o cetona se coordina entonces con el cinc, y se produce otro reordenamiento, el cual reacciona con el compuesto carbonílico formando un enlace carbono-carbono.

Por último, un tratamiento ácido, a continuación, rompe el enlace cinc-oxígeno para dar el producto beta-hidroxiéster final y una sal de cinc. Este proceso se observó como la formación de un líquido oleoso color amarillo. (*Anexos Serie de Imágenes 16*)

La monitorización de la formación de productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina revelada a 254 y a 366 nm, en donde los reactivos bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona presentaron Rf de 0.66 y 0.47, respectivamente. Y visualizándose la formación de dos sustancias con Rf de 0.14 y 0.047. (*Anexos Serie de Imágenes 16*)

El compuesto purificado fue caracterizado mediante espectroscopia infrarroja, obteniéndose la siguiente información.

En el espectro IR del producto se observa una banda a  $748.38\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la vibración del enlace C-aromático – C-Alifático del anillo aromático mono-substituido, las bandas intensas en  $952.84$  y  $1280.73\text{ cm}^{-1}$  provenientes de la vibración entre el oxígeno del éster con la parte alifática, la banda en  $1026.13\text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración carbono-oxígeno del alcohol terciario. También la banda  $1369.46\text{ cm}^{-1}$  de la vibración del  $-\text{CH}_2$  junto a oxígeno del éster y la banda en  $1408.04\text{ cm}^{-1}$  del  $-\text{CH}_2$  junto a carbonilo. En  $1450.47\text{ cm}^{-1}$  se observa el núcleo de benceno. La banda en  $1739.79\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo del éster. En  $2900\text{ cm}^{-1}$  la banda del metilo y por último la banda en  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del enlace O-H del alcohol. (*Anexos Imagen 17*)

La reacción de Reformatsky realizada de forma tradicional presentó un porcentaje de rendimiento del 39%, dicho porcentaje pudo deberse a la formación incompleta del enolato de cinc, lo cual se pudo observar en la acumulación de cinc sin reaccionar en el sistema de reacción.



## Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

Uno de los mayores desafíos actuales, es desarrollar metodologías sintéticas, donde el valor óptimo de los recursos es alcanzado, y el consumo de energía es minimizado. Para lograr estos objetivos, se ha encontrado que el uso de energía de microondas es útil. Produciéndose transformaciones químicas rápidas y respetuosas con el medio ambiente, con excelentes rendimientos y con disminuciones notables en el tiempo de reacción. (Gholap & Chavan, 2003)

En esta investigación se ensayó la reacción de Reformatsky sin solvente y asistida por Microondas para verificar si se promovía la formación del compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.

Para el desarrollo de esta metodología, lo primero fue determinar la potencia real del horno microondas en el que se trabajó, determinación que se realizó mediante el registro del aumento de la temperatura de 1000 mililitros de agua, al ser calentados durante 62 segundos y multiplicados por una constante. Dicha determinación se realizó por triplicado obteniéndose una potencia real de 700 W, la cual se encuentra por debajo de la potencia indicada de 1400 W, esto debido a su tiempo de uso. (*Anexos Serie de Imágenes 19*)

Este análisis previo, sirvió para colocar correctamente la potencia de 450 W necesaria para la síntesis. Además, se verificó el punto más caliente del horno, para situar el recipiente de reacción. Esta acción se realizó mediante el calentamiento de sílica gel hidratada, resultando ser el punto central, el área más caliente y observándose como una mancha azul. (*Anexos Serie de Imágenes 18*)

La mezcla de reacción antes de la irradiación por microondas presentó una apariencia incolora y con partículas de cinc en suspensión. Luego de la irradiación por 60 segundos, la mezcla de reacción adquirió un color amarillo y una apariencia oleosa. (*Anexos Serie de Imágenes 20*)

Entre las ventajas presentadas por este método de síntesis se destaca que; evita la necesidad de usar disolventes inflamables o anhidros, como fue necesario en el procedimiento tradicional.

Además, que esta metodología de reacción sin disolvente, presentó la ventaja adicional de no tener que separar el disolvente por destilación, facilitando la purificación del producto.

La monitorización de la formación de productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina revelada a 254 y a 366 nm, en donde los reactivos bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona presentaron  $R_f$  de 0.6 y 0.43, respectivamente. Y visualizándose la formación de dos sustancias con  $R_f$  de 0.285 y 0.047. (*Anexos Serie de Imágenes 21*)

El producto formado en esta reacción asistida por microondas se caracterizó por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, espectroscopía infrarroja y RMN  $^1\text{H}$ . Obteniéndose la siguiente información.

La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas revela la formación de un producto con un tiempo de retención de 15.4, el cual es caracterizado mediante su espectro de masas, como el compuesto 3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo. (*Anexos Imagen 22 y 23*)

En el espectro de masas del compuesto se observa el ion molecular en 218 m/z, que corresponde al peso molecular del compuesto. El pico de 203 m/z el cual corresponde al peso molecular menos 15, generado por la pérdida del último metilo. El pico de 173 m/z correspondiente al peso molecular menos 45, característico de la pérdida de un etoxilo y el pico en 144 m/z generado por la pérdida del éster (Peso molecular menos 74). Además se observa el característico ion tropílo con una m/z de 91 y su correspondiente transposición de McLafferty en 92 m/z. El pico en 65 m/z generado por la pérdida de acetileno del tropílo (91 m/z menos 26) y por último los fragmentos correspondientes al acetilo y al metoxilo, en 43 y 31 m/z, respectivamente. (*Anexos Imagen 24*)

El compuesto químico 3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo, formado en esta reacción e identificado por GC/MS corresponde al producto de deshidratación del compuesto esperado: 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo.

Esto debido a que, en general las reacciones de tipo aldólicas a veces dan el aldol y algunas veces el producto de eliminación. La elección se basa, en parte, a las condiciones: condiciones más vigorosas (temperaturas más altas, tiempos de reacción más prolongados) tienden a dar el producto de eliminación, y, en parte, a la estructura de los reactivos: algunas

combinaciones son fáciles de detener en la etapa aldólica, mientras que otras casi siempre dan la reacción de eliminación.

Otro factor que puede ayudar a la formación del producto de deshidratación es que el aldol es un alcohol terciario y es probable que se elimine mediante un mecanismo E1 en ácido, incluso sin el grupo carbonilo, y más aún con el grupo carbonilo, se asegura que sólo la forma conjugada, estable, sea formada. Además, se debe tener en cuenta que la deshidratación es catalizada por ácidos y que en el último paso de la reacción se utiliza ácido.

En el espectro IR se observa una banda en  $750.25\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la vibración del enlace C-aromático – C-Alifático del anillo aromático mono-substituido. Las dos bandas intensas características del grupo éster en  $1026.04\text{ cm}^{-1}$ ,  $1275.53\text{ cm}^{-1}$  y  $1276.73\text{ cm}^{-1}$ . La torsión del carbonilo en la banda  $1161.91\text{ cm}^{-1}$ . La banda en  $1367.96\text{ cm}^{-1}$  asignada al  $-\text{CH}_2$  junto a oxígeno del éster. La banda en  $1408.54\text{ cm}^{-1}$  asignada al  $-\text{CH}_2$  junto a carbonilo. También se observa la banda en  $1453.80\text{ cm}^{-1}$  del núcleo de benceno. El grupo alqueno C=C en la banda de  $1603.23\text{ cm}^{-1}$ . La banda característica del estiramiento del carbonilo en  $1735.01\text{ cm}^{-1}$ . Y las bandas en  $2983.4\text{ cm}^{-1}$  del metilo y en  $3028$  del alqueno C-H  $\text{cm}^{-1}$ . (*Anexos Imagen 26*)

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto de la síntesis por microondas en 1.35 ppm se encuentra una señal triple que integra para 3 hidrógenos, correspondientes al grupo metilo aislado. En 2.2 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondientes al  $\text{CH}_2$  unido al alqueno. En 2.92 ppm se puede observar una señal triple que integra para 2 hidrógenos correspondientes al  $\text{CH}_2$  unido al anillo aromático. En 4.0 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos correspondientes al  $\text{CH}_2$  unido al oxígeno del éster. En 5.5 ppm una señal simple que integra para 1 hidrógeno correspondiente al que se encuentra sólo, unido al doble enlace. Y finalmente en 7.2 ppm la señal integrada a 5, la cual correspondiente a los hidrógenos del anillo aromático. (*Anexos Imagen 27*)

De esta manera, la síntesis de Reformatsky asistida por microondas, no sólo presentó las ventajas mencionadas debido a la ausencia de solvente y el tiempo de reacción corto sino también presentó un porcentaje de rendimiento del 87,6%.

Durante el análisis de GC/MS de esta reacción, se pudo apreciar la formación de otro producto, en un tiempo de retención de 15.684 correspondiente al Etanoato de 1-metil-3-fenilpropilo, el cual presenta los siguientes iones, en su espectro de masas: 43, 65, 91, 117,138. Por lo que, aunque en las ventajas aludidas a la reacción de Reformatsky se destaca la adición C-C fácil y predecible sin (o con muy pocas excepciones) de formación de enlaces C-O, en este caso se dio la formación de un subproducto de este tipo. (*Anexos Imagen 25*)

### **Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo**

Otra de las técnicas de la Química Verde, es la utilización de irradiación por ondas ultrasónicas, para la promoción de síntesis orgánica. En esta investigación se ensayó la reacción de Reformatsky asistida por ultrasonido de baja intensidad, con el fin de observar si estas ondas promovían la formación del producto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo, de una manera más limpia y energéticamente amigable con el ambiente.

Durante la reacción por ultrasonido, fue necesario el uso de atmósfera inerte y de solventes anhidros, observándose la mezcla de reacción como una solución marrón oscura. Coloración producto de uso de yodo como catalizador. La reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina y revelada a 254 y a 366 nm, en donde los reactivos bromoacetato de etilo y 4-fenil-2-butanona presentaron Rf de 0.64y 0.47, respectivamente, hasta la formación de una nueva sustancia, la cual se formó a las 3 horas de la irradiación por ultrasonido, presentando un Rf de 0.058. (*Anexos Serie de Imágenes 28*) (*Anexos Imagen 29*)

El producto formado en esta reacción asistida por ultrasonido se caracterizó por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y espectroscopía infrarroja. Obteniéndose la siguiente información.

La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas revela la formación de un producto con un tiempo de retención de 8.618, el cual es caracterizado mediante su espectro de masas, como el compuesto Succinato de dietilo. (*Anexos Imagen 30 y 31*)

En el espectro de masas del compuesto se observa el ion molecular en 174 m/z, que corresponde al peso molecular del compuesto. El pico de 147 m/z el cual corresponde

al peso molecular menos 27, es generado por la pérdida del grupo etilo. El pico de 129 m/z correspondiente al peso molecular menos 45, característico de la pérdida de un etoxilo y el pico en 101 m/z generado por la pérdida del éster (Peso molecular menos 73). Además, se observa el característico fragmento en 73 m/z correspondiente a la transposición de McLafferty, que se da en los ésteres. (*Anexos Imagen 32*)

El compuesto químico Succinato de dietilo, formado en esta reacción e identificado por GC/MS corresponde al producto de auto-condensación del bromoacetato de etilo.

En el uso de enolatos de zinc, no hay peligro de autocondensación ya que no reaccionan con ésteres, pero sí reaccionan limpiamente con aldehídos y cetonas. Por lo tanto, la formación del producto succinato de dietilo, debe provenir de otra ruta de síntesis. Lo cual da indicios que la formación del enolato de zinc, no fue promovida durante el ensayo de esta reacción.

En el espectro IR se observan las dos bandas intensas en  $1027.80\text{ cm}^{-1}$  y  $1277.94\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al grupo funcional éster. Se puede observar en  $1367.28\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la vibración del  $-\text{CH}_2$  junto a oxígeno del éster, así como la banda en  $1408.89\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al  $-\text{CH}_2$  que se encuentra junto a carbonilo.

Se aprecia la banda característica del estiramiento del carbonilo en  $1715.35\text{ cm}^{-1}$  y la banda en  $2982.47\text{ cm}^{-1}$ , asignada al metilo. (*Anexos Imagen 33*)

En base a los resultados obtenidos se confirma la hipótesis planteada: se puede sintetizar el compuesto 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo, con un rendimiento  $\geq$  al 25%, mediante una reacción de Reformatsky.

Siendo la reacción asistida por microondas la más favorecida en términos de porcentaje de rendimiento, tiempo de reacción y fácil purificación del producto.

## XI. CONCLUSIONES

---

- Se sintetizó el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc, mediante una reacción de Reformatsky.
- Se ensayó la reacción de Reformatsky asistida por microondas obteniendo como producto el compuesto químico 3-metil-5 fenil-2-pentenoato de etilo por lo que se comprueba que la energía de microondas promueve la formación del producto de deshidratación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc.
- La reacción de Reformatsky asistida por ultrasonido dio como producto el compuesto químico succinato de dietilo por lo que se comprueba que la irradiación de ultrasonido no promovió la formación del compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo a partir de bromoacetato de etilo, 4-fenil-2-butanona y cinc y en su lugar promovió la formación del producto de autocondensación.
- Fue posible purificar el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo con la técnica de cromatografía en columna utilizando hexano: acetato de etilo (80:20) como eluente.
- Se caracterizó el compuesto químico 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo mediante propiedades fisicoquímicas y por las técnicas espectrofotométricas de: cromatografía de masas acoplada a espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón.
- Mediante una modificación a la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky, a partir de ácido acético, bromo y fósforo rojo, se sintetizó el compuesto químico bromoacetato de etilo.
- Fue posible sintetizar el compuesto químico bromoacetato de etilo a partir de ácido acético, N-Bromosuccinimida y un ácido prótico mediante una reacción de alfa-Halogenación con N-Bromosuccinimida.

- Se purificó adecuadamente el bromoacetato de etilo mediante la técnica de destilación.
- Utilizando el análisis de propiedades fisicoquímicas, la prueba química del ácido hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster, así como, la técnica de espectroscopia infrarroja se logró caracterizar adecuadamente el compuesto químico bromoacetato de etilo.
- Se sintetizó el compuesto químico 4-fenil-2-butanona a partir de acetoacetato de etilo, cloruro de bencilo y etóxido de sodio mediante una reacción Acetoacética.
- El compuesto químico 4-fenil-2-butanona se pudo purificar utilizando destilación.
- La caracterización del compuesto químico 4-fenil-2-butanona fue posible gracias al análisis de propiedades fisicoquímicas, la prueba química de 2,4-Dinitrofenilhidracina y la prueba del Yodoformo, para la identificación del grupo carbonilo y de metilcetona, respectivamente. Así como mediante la prueba de espectroscopia infrarroja.

## XII. RECOMENDACIONES

---

- Se recomienda utilizar fósforo rojo recientemente adquirido, en la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky, para facilitar la purificación de este y alcanzar mejores rendimientos de reacción.
- Ensayar la síntesis de alfa-Halogenación con N-Bromosuccinimida utilizando otro ácido prótico, que no sea tan corrosivo como el ácido trifluoroacético y que permita el manejo de condiciones más suaves, así como menores tiempos de reacción.
- Utilizar un flujo constante de argón como atmósfera inerte para la realización de la reacción de Reformatsky, con el fin de asegurar las condiciones óptimas para el desarrollo del enolato de cinc.
- Utilizar Tetrahidrofurano anhidro y recientemente adquirido, con el fin de facilitar el secado del mismo con sodio metálico y así realizar la reacción de Reformatsky de forma inmediata.
- En la realización de la reacción de Reformatsky asistida por microondas siempre utilizar cinc en polvo, evitando colocar el metal en fragmentos puntiagudos para que no se generen chispas peligrosas durante la reacción.
- Ensayar la reacción de Reformatsky asistida por microondas a diferentes tiempos de reacción y potencia, con el fin de optimizar la metodología.



## XIII. REFERENCIAS

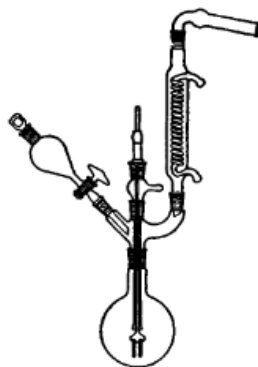
- Baig, R. B. N., & Varma, R. S. (2012). Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1559–1584. <http://doi.org/10.1039/C1CS15204A>
- Carrascosa, F., Vargas, R., & Cobar, Ó. (2011). Elucidación del sitio de reacción de calyxaminas A y B en la acetilcolinesterasa y diseño de un fármaco derivado de calyxaminas A y B potencialmente activo contra Alzheimer, por medio de nanotecnología computacional. *Revista Científica de La Facultad de Ciencias Químicas Y Farmacia*, 21(2), 7–15.
- Chavan, S. P., Shivasankar, K., & Sivappa, R. (2004). Reformatsky reaction of  $\alpha$ -chloroesters with carbonyl compounds with commercially available zinc. *Journal of Chemical Research*, 2004(6), 406–407. <http://doi.org/10.3184/0308234041423790>
- Fischer, E., & Speier, A. (1895). Representation of esters. *Chemische Berichte*, 28, 3252–3258. <http://doi.org/10.1002/cber.189502803176>
- Furniss, B., Hannaford, A., Smith, P., & Tatchell, A. (1989). *Vogel's TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ED Revised - Brian S. Furniss.pdf*. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* (Vol. 29). <http://doi.org/10.1002/pola.1991.080290821>
- Gholap, A. R., & Chavan, A. P. (2003). Microwave-promoted synthesis of  $\beta$ -hydroxyesters by the Reformatsky reaction in the absence of solvent. *Chem Research*, 3(10), 374–376.
- Han, B. H., & Boudjouk, P. (1982). Organic Sonochemistry. Sonic Acceleration of the Reformatsky Reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 47(25), 5030–5032. <http://doi.org/10.1021/jo00146a044>
- Hauser, C., & Hudson, B. (1942). The Acetoacetic Ester Condensation and Certain Related Reactions. In *Organic Reactions* (pp. 267–297). North Carolina: John Wiley & Sons, Inc. <http://doi.org/doi.org/10.1002/0471264180.or001.09>
- Hell, C. (1881). A new bromination method of organic acids. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 14, 891–893. <http://doi.org/10.1002/cber.188101401187>
- Huck, L., Berton, M., de la Hoz, A., Díaz-Ortiz, A., & Alcázar, J. (2017). Reformatsky and Blaise reactions in flow as a tool for drug discovery. One pot diversity oriented synthesis of valuable intermediates and heterocycles. *Green Chem.*, 19(6), 1420–1424. <http://doi.org/10.1039/C6GC02619B>
- Hudson, B., & Hauser, C. (1941). The Synthesis of Ketones of the Type RCOCHR, from  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $p$ -Keto Esters. An Extension of the Acetoacetic Ester Type of Ketone Synthesis, 1697(1), 1938–1939.
- Jas, G., & Kirschning, A. (2003). Continuous Flow Techniques in Organic Synthesis. *Chemistry - A European Journal*, 9(23), 5708–5723. <http://doi.org/10.1002/chem.200305212>
- Kappe, C. O., & Dallinger, D. (2006). The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1), 51–63. <http://doi.org/10.1038/nrd1926>

- McQuade, D. T., & Seeberger, P. H. (2013). Applying flow chemistry: Methods, materials, and multistep synthesis. *Journal of Organic Chemistry*, 78(13), 6384–6389. <http://doi.org/10.1021/jo400583m>
- Nüchter, M., Ondruschka, B., Bonrath, W., & Gum, A. (2004). Microwave assisted synthesis – a critical technology overview. *Green Chem.*, 6(3), 128–141. <http://doi.org/10.1039/B310502D>
- Ocampo, R., & Dolbier, W. R. (2004). The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances. *Tetrahedron*, 60(42), 9325–9374. <http://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.018>
- Porta, R., Benaglia, M., & Puglisi, A. (2016). Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Organic Process Research and Development*, 20(1), 2–25. <http://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00325>
- Reinhold, B., & McElvain, S. (1933). The Acetoacetic Ester Condensation. V. The Condensation of Higher Esters, 3124(1), 2–5.
- Ross, N. A., & Bartsch, R. A. (2003). High-intensity ultrasound-promoted reformatsky reactions. *Journal of Organic Chemistry*, 68(2), 360–366. <http://doi.org/10.1021/jo0261395>
- Sailer, M., Dubicki, K. I., & Sorensen, J. L. (2015). The synthesis of medium-chain-length beta-hydroxy esters via the reformatsky reaction. *Synthesis (Germany)*, 47(1), 79–82. <http://doi.org/10.1055/s-0034-1379479>
- Shriner, R. (2011). The Reformatsky reaction. In *Organic Reactions* (pp. 2–36). New York: John Wiley and Sons, Inc. <http://doi.org/10.1002/0471264180.or001.01>
- Sun, Z., Peng, X., Dong, X., & Shi, W. (2012). Highly selective synthesis of  $\alpha$ -bromoesters using molecular bromine catalyzed by phosphorus. *Asian Journal of Chemistry*, 24(2), 929–930.
- Volhard, J. (1887). The Preparation of  $\alpha$ -Brominated Acids. *Liebigs Annalen Der Chemie*, 242(1-2), 141–163. <http://doi.org/10.1002/jlac.18872420107>
- Wegner, J., Ceylan, S., & Kirschning, A. (2012). Flow chemistry - A key enabling technology for (multistep) organic synthesis. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 354(1), 17–57. <http://doi.org/10.1002/adsc.201100584>
- Zelinsky, N. (1887). Ueber eine bequeme Darstellungsweise von  $\alpha$ -Brompropionsäureester. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20(1), 2026–2026. <http://doi.org/10.1002/cber.188702001452>
- Zhang, L. H., Duan, J., Xu, Y., & Dolbier Jr, W. R. (1998). A simple and efficient method of preparing  $\alpha$ -bromo carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*, 39(52), 9621–9622. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02204-7](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02204-7)

## XIV. ANEXOS

---

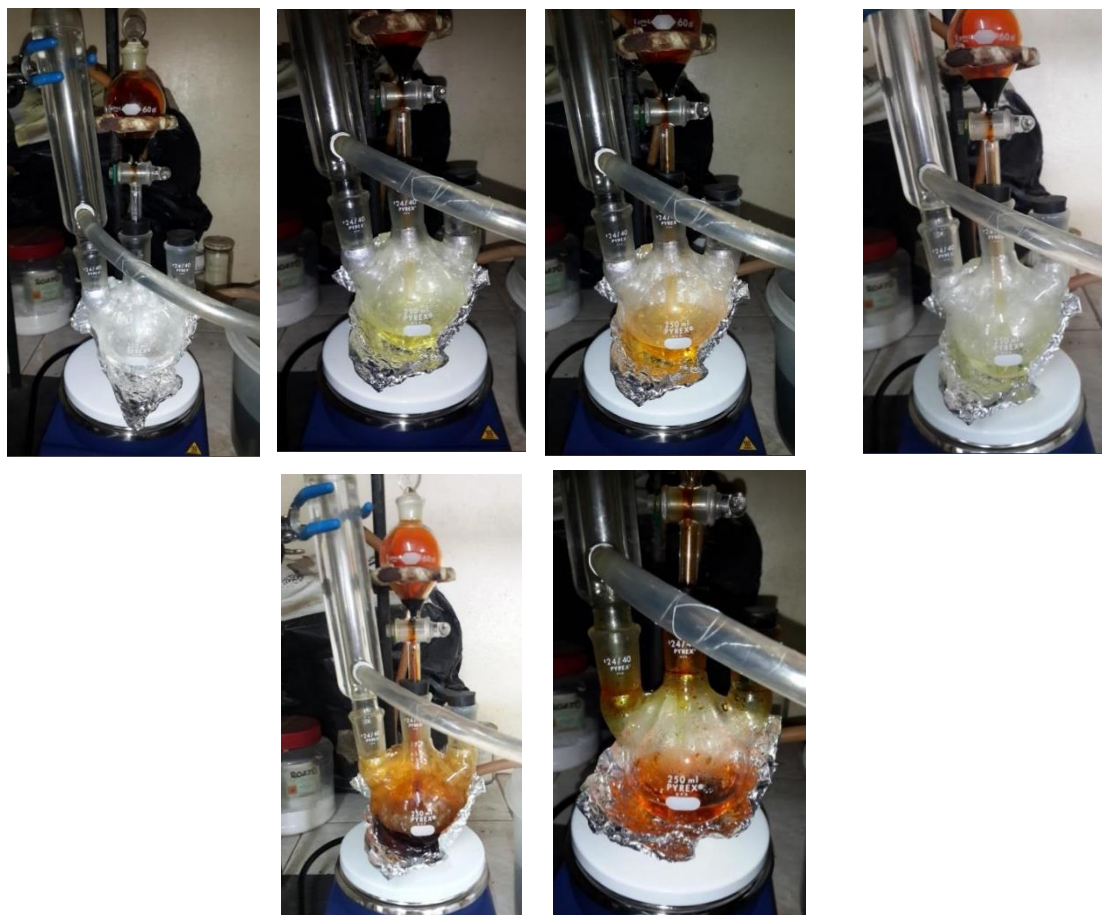
*Imagen 1: Aparato reacción Hell-Volhard-Zelinsky*



Fuente: (Furniss et al., 1989)

### Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky

*Serie de Imágenes 2: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky*



*Serie de Imágenes 3: Producto cristalizado en frío*



*Serie de Imágenes 4: Purificación de Fósforo Rojo*

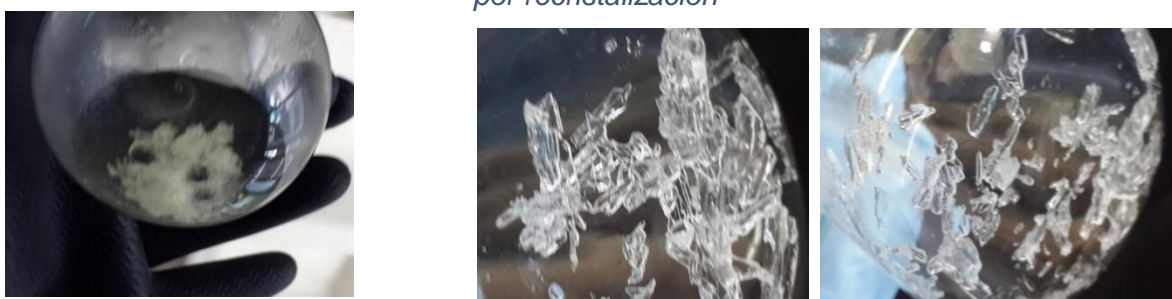


*Serie de Imágenes 5: Prueba a pequeña escala utilizando Fósforo rojo purificado: Características presentadas en las etapas de la reacción.*



*Imagen 6 Producto cristalizado en frío*

*Serie de Imágenes 7: Producto purificado por recrystalización*





*Serie de Imágenes 8: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky con fósforo rojo purificado y sustitución nucleofílica con etanol*



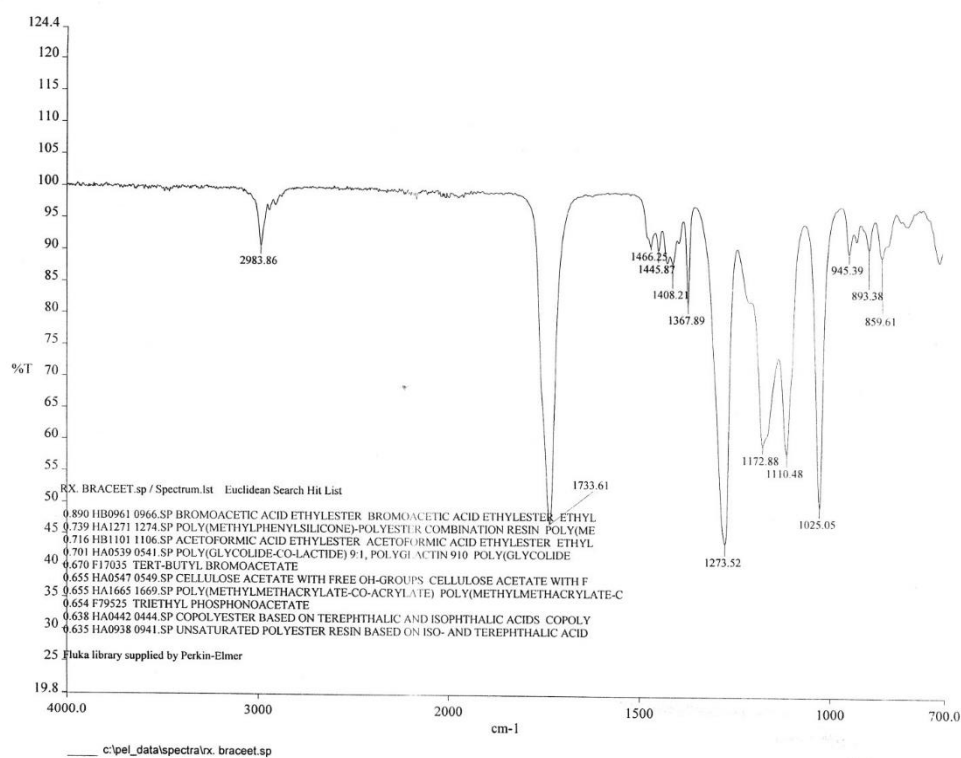
*Serie de Imágenes 9: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de  $\alpha$ -halogenación utilizando NBS*



*Serie de Imágenes 10: Prueba química del Ácido Hidroxámico para la identificación del grupo funcional éster*



Imagen 11: Espectro IR del producto de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky



Fuente: Laboratorio Químico Fiscal, SAT.

### Reacción Acetoacética para la síntesis de 4-fenil-2-butanona

*Serie de Imágenes 12: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción Acetoacética*

*Mezcla de etóxido de sodio con etanol y Calentamiento de acetoacetato de etilo con etóxido de sodio*



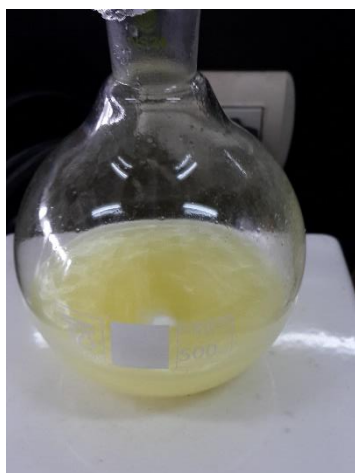
*Inicio del reflujo de solución de acetoacetato de etilo, etóxido de sodio y cloruro de bencilo.*



*Fin del reflujo de solución de acetoacetato de etilo, etóxido de sodio y cloruro de bencilo.*



*Hidrólisis del éster*

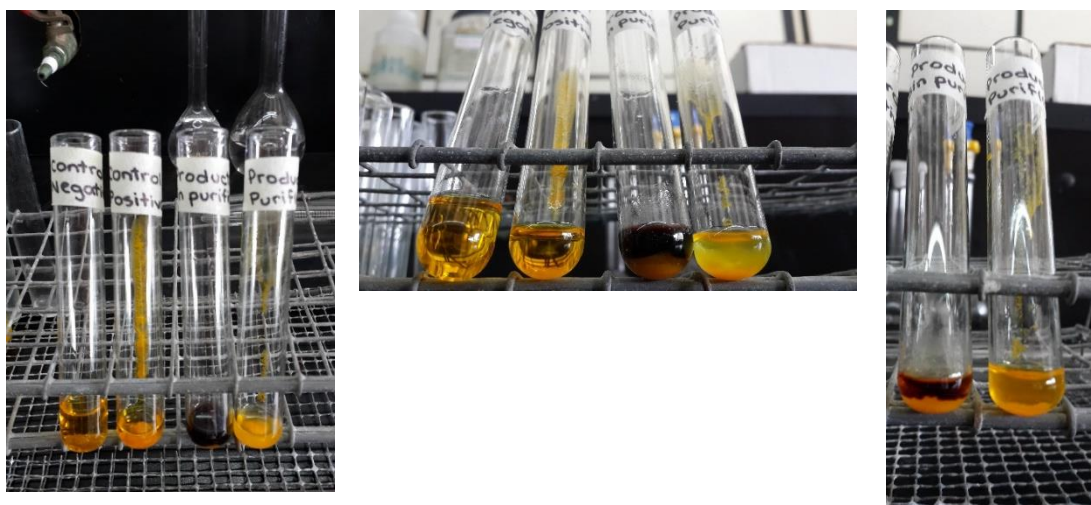




*Descarboxilación y Salting out*



*Serie de Imágenes 13: Prueba de caracterización de carbonilos utilizando 2,4-DNFH*



*Serie de Imágenes 14: Prueba de caracterización (grupo funcional metilcetona). Prueba del yodoformo*

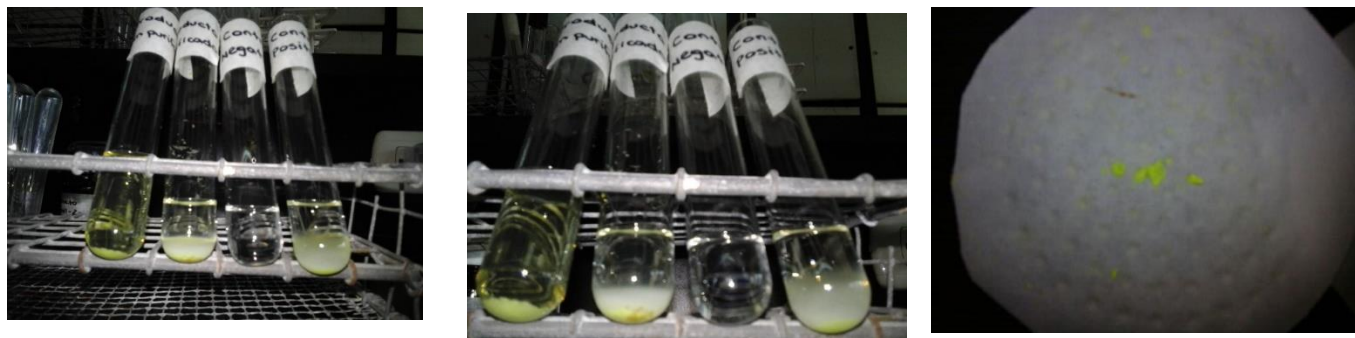
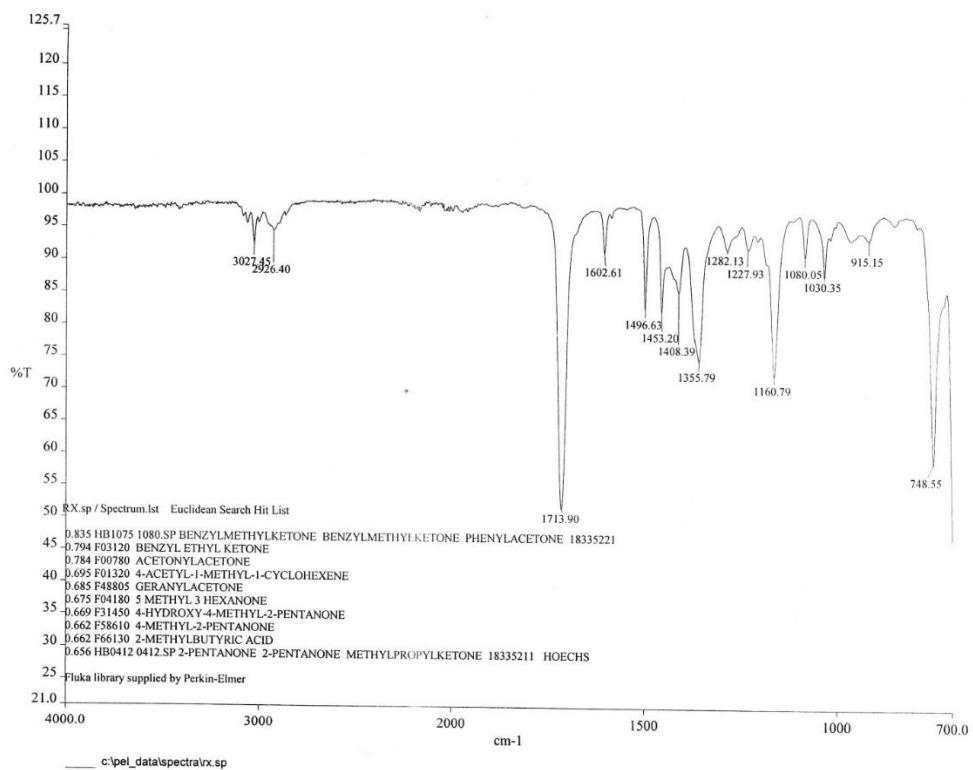




Imagen 15: Espectro IR producto de la reacción acetoacética



Fuente: Laboratorio Químico Fiscal, SAT.

### Reacción de Reformatsky tradicional para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

*Serie de Imágenes 16: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky Tradicional Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky Tradicional*

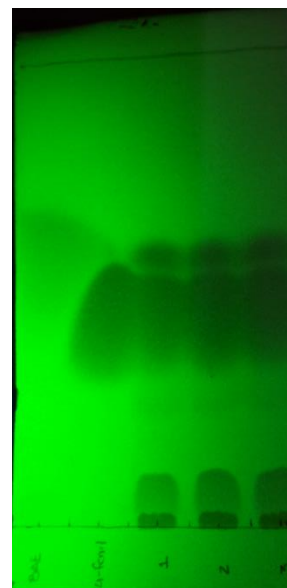


Imagen 17: Espectro IR del producto de la Reacción de Reformatsky Tradicional



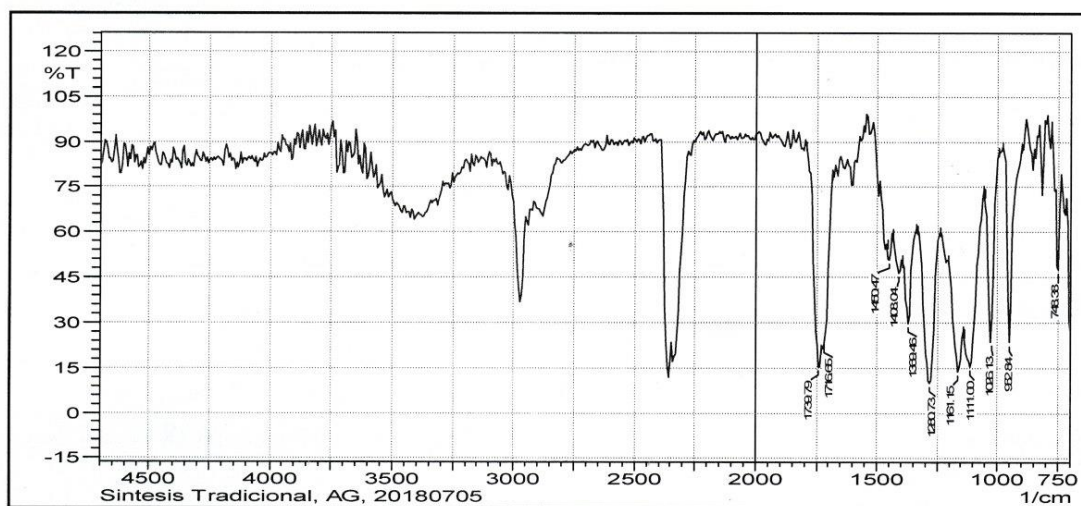
### Laboratorio de Análisis y Servicios, S. A.

5a. Avenida 2-84 Zona 1, Lomas de Portugal • Mixco, Guatemala, 01057  
 Tels.: 2212-5927 • 2438-5873 • FAX: 2438-7385  
 E-mail: lablaser@grupolaser.com

Peak	Intensity	Corr.intensity	Base(H)	Base (L)	Area	Corr.Area
748.38	47.381	33.732	775.38	736.81	6.821	3.812
952.84	23.356	65.021	975.98	902.69	15.817	11.853
1026.13	23.583	55.701	1053.13	995.27	16.179	10.54
1111	15.496	26.843	1138	1056.99	39.516	11.778
1161.15	13.952	20.568	1203.58	1141.86	37.014	9.93
1280.73	10	50.28	1330.88	1238.3	48.136	27.793
1369.46	29.561	25.068	1392.61	1338.6	19.29	5.503
1408.04	46.279	6.841	1431.18	1396.46	10.602	1.258
1450.47	50.748	6.338	1458.18	1435.04	6.233	0.753
1716.65	21.423	6.347	1720.5	1685.79	11.941	0.361
1739.79	15.327	18.433	1789.94	1728.22	26.802	4.861

Fecha inicio	Hora	Resolución	No escaneos	Usuario	Analista	Ident.
2018-07-05	11:07:00 a.m.	8 (1/cm)	20	Lab. Laser	AG	Corrimiento

Sintesis Tradicional



11:16 a.m. 05/07/2018

Fuente: Laboratorio de Análisis y Servicios, S.A.

## Reacción de Reformatsky asistida por Microondas para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

*Serie de Imágenes 18: Determinación del área más caliente del horno microondas*



*Serie de Imágenes 19: Determinación de la potencia real del horno microondas*



*Serie de Imágenes 20: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas*



Imagen 21: Cromatografía en capa fina del producto crudo de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

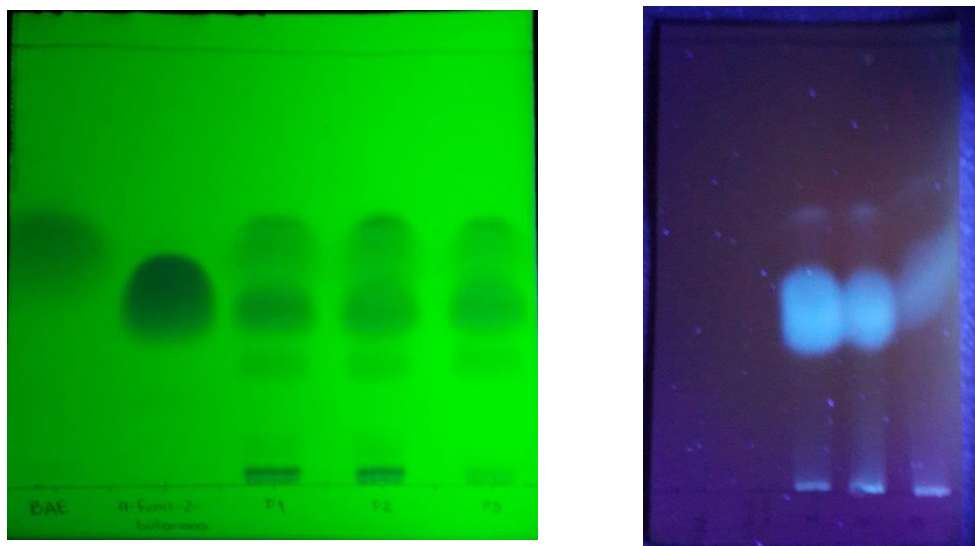
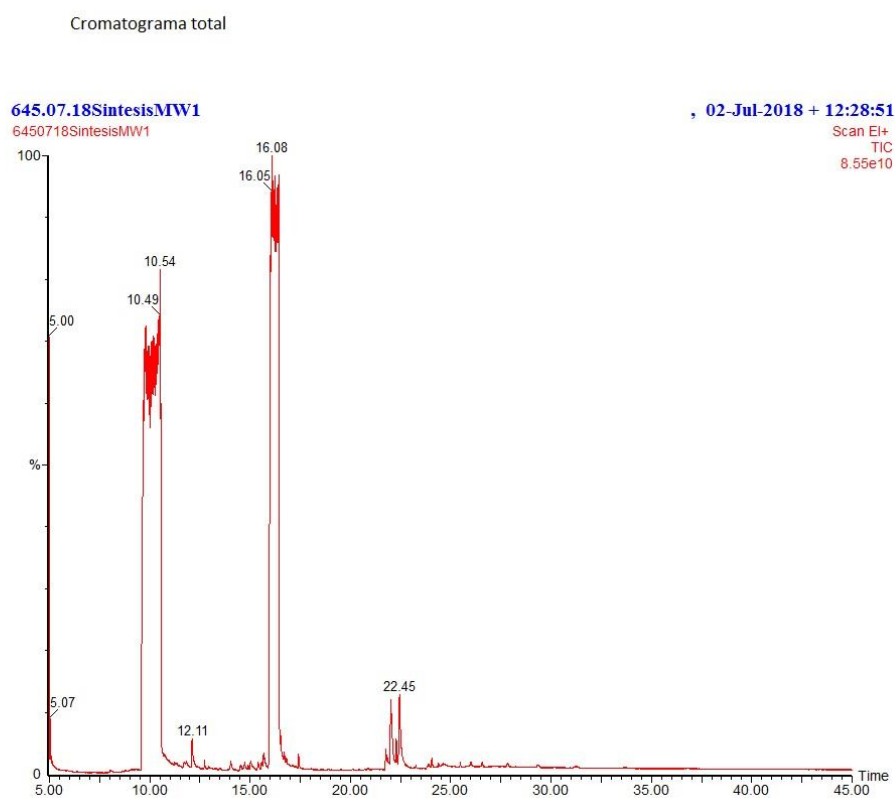


Imagen 22: Cromatograma Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Fuente: Laboratorio de Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.



Imagen 23: Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

### Library Search Report

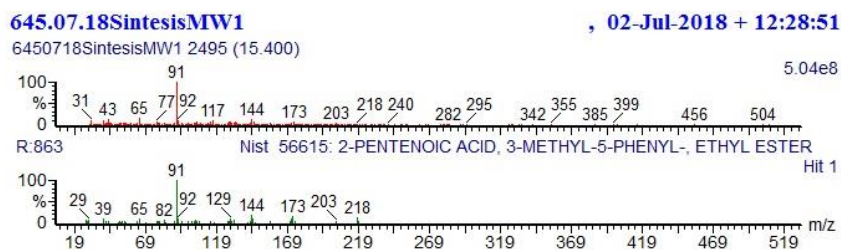
File: C:\TURBOMASS\SEMIVOCES.PRO\Data\6450718\SintesisMW1.raw  
 Acquired: 02-Jul-18 12:28:51 PM Printed: 04-Jul-18 07:08 AM  
 Description: 645.07.18\SintesisMW1  
 GC/MS Method: GC: SemiVocs Manual Alto Volumen2.mth MS: SemiVocs auto Page 4 of 11  
 Sample ID: 645.07.18\SintesisMW1 Vial Number: 0

Pk #	RT	Hit	Compound Name	Match	R.Match	Prob.	CAS	Library
		3	1,4-Methanonaphthalen-9-one, 1,2,3,4-tetrahydro-	359	820	0.0	6165-88-4	mainlib
31	14.725	1	Sulfoxide, methyl phenethyl	456	981	0.0	7714-32-1	mainlib
		2	3-Methyl-2-nitrobenzyl alcohol	480	962	0.0	80866-76-8	nist_msms
		3	N-Benzoyloxy-2-carbomethoxyaziridine	459	959	0.0	53084-33-6	mainlib
32	14.896	1	2-Ethyl-1-H-indene	656	858	0.0	17059-50-6	mainlib
		2	Benzene, (2-cyclopropylethenyl)-	672	844	0.0		mainlib
		3	Naphthalene, 1,2-dihydro-4-methyl-	581	838	0.0	4373-13-1	mainlib
33	15.021	1	Thiazole, 5-bromo-	136	904	0.0	3034-55-7	mainlib
		2	Triethyl citrate	473	903	0.0	77-93-0	replib
		3	Triethyl citrate	427	899	0.0	77-93-0	replib
34	15.400	1	2-Pentenoic acid, 3-methyl-5-phenyl-, ethyl ester	864	923	0.0	34188-63-1	mainlib
		2	Benzene, 3-heptynyl-	673	913	0.0	56293-04-0	mainlib
		3	Tosyl-L-phenylalanyl-chloromethane	657	886	0.0	402-71-1	nist_msms
35	15.584	1	Pentyl ethylphosphonofluoridate	549	905	0.0	162085-84-9	mainlib
		2	Uridine	529	902	0.0	58-96-8	nist_msms
36	15.684	1	Benzenepropanol, à-methyl-, acetate	873	967	0.0	10415-88-0	replib
		2	Benzenepropanol, à-methyl-, acetate	902	961	0.0	10415-88-0	mainlib
		3	Aziridine, 1-(phenylmethyl)-	435	933	0.0	1074-42-6	mainlib
37	16.084	1	Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester, cis-	242	866	0.0	19464-95-0	replib
		2	Sinapyl alcohol	157	850	0.0	537-33-7	nist_msms
		3	Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester, trans-	243	848	0.0	19464-92-7	replib
38	16.539	1	Sulfoxide, methyl phenethyl	422	970	0.0	7714-32-1	mainlib
		2	N-Benzoyloxy-2-carbomethoxyaziridine	379	885	0.0	53084-33-6	mainlib
		3	1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)aziridine	346	867	0.0	106240-89-5	mainlib
39	16.714	1	N-Heptanoyl-DL-homoserine lactone	152	901	0.0	106983-26-0	nist_msms
		2	N-Heptanoyl-DL-homoserine lactone	145	862	0.0	106983-26-0	nist_msms
		3	N-Heptanoyl-DL-homoserine lactone	157	861	0.0	106983-26-0	nist_msms
40	16.818	1	Sulfoxide, methyl phenethyl	321	896	0.0	7714-32-1	mainlib
		2	Coumarin	299	863	0.0	91-64-5	nist_msms

#### Inst() ACQUISITION PARAMETERS

Oven: Initial temp 45°C for 1 min, ramp 10°C/min to 290°C, hold 20 min, Inj=280°C, Volume=0 µL, Split=10:1, Carrier Gas=He, Solvent Delay=1.00 min, Transfer Temp=230°C, Source Temp=230°C, Scan: 29 to 600Da, Column 30.0m x 320µm

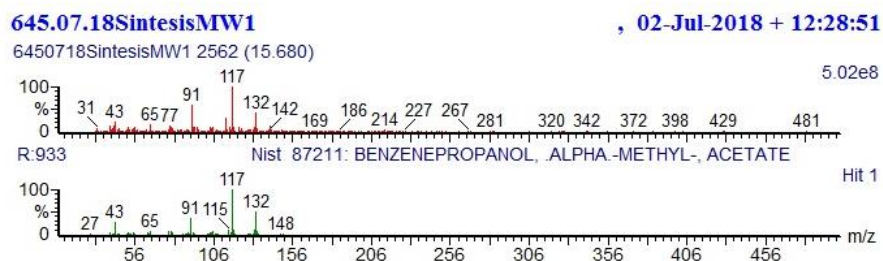
Imagen 24: Espectro de iones del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Hit	REV	for	Compound Name
1	863	768	2-PENTENOIC ACID, 3-METHYL-5-PHENYL-, ETHYL ESTER
2	838	653	BENZENE, 3-BUTENYL-
3	809	559	BENZENE, 3-HEPTYNYL-
4	779	616	BENZENE, 1,1'-[3-(2-PHENYLETHYLIDENE)-1,5-PENTANEDIYL]BIS-
5	778	577	BENZENE, (4-CHLOROBUTYL)-
6	768	609	3-HEXEN-2-ONE, 6-PHENYL-
7	768	527	N-NITROSO-N-CYANOMETHYLAMPHETAMINE
8	755	581	CYCLOPROPYPHENYLMETHANE
9	754	598	2-TROPYLPROPANAL TOSYLHYDRAZONE

Fuente: Laboratorio de Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

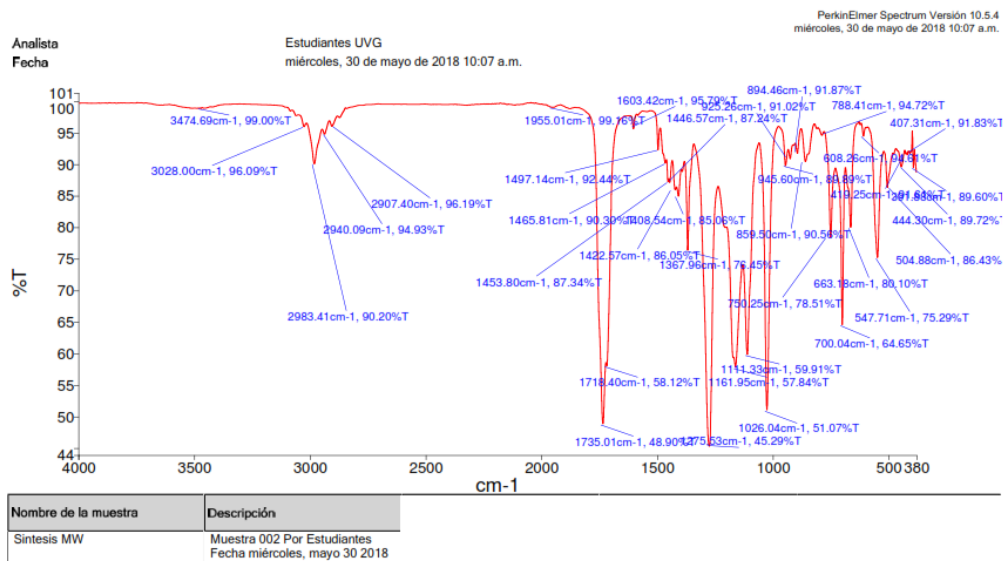
Imagen 25: Espectro de iones del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Hit	REV	for	Compound Name
1	933	726	BENZENEPROPANOL, ALPHA-METHYL-, ACETATE
2	866	597	2-AZETIDINONE, 3,3-DIMETHYL-4-PHENYL-1-(2-PHENYLETHYL)-
3	862	676	4-PHENYL-2-BUTANOL
4	851	696	BENZENEPROPANOL, ALPHA-METHYL-, ACETATE
5	842	608	BENZENE, (2-METHYL-1-PROPENYL)-
6	836	610	1-PHENYL-1-BUTENE
7	833	514	BENZENE, 4-ETHENYL-1,2-DIMETHYL-
8	831	589	BENZENE, 1-METHYL-2-(2-PROPENYL)-
9	829	682	4-PHENYLBUTAN-2-OL TRIFLUOROACETATE

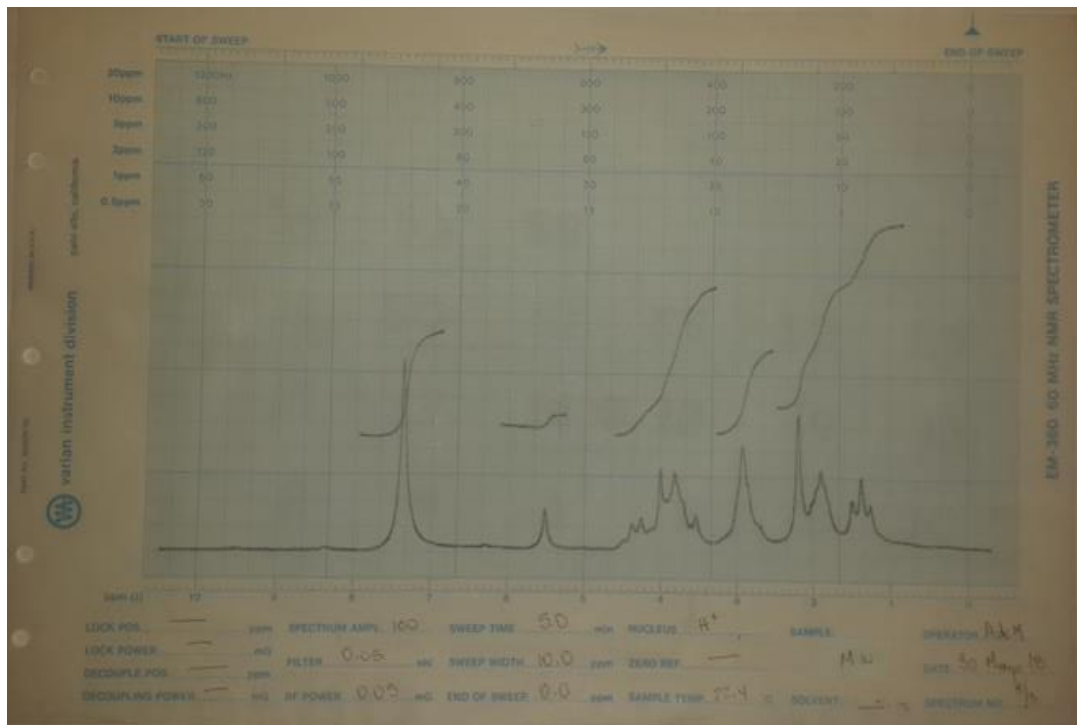
Fuente: Laboratorio de Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Imagen 26: Espectro IR del producto de reacción de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Fuente: Laboratorio de Químico Analítico, Universidad del Valle de Guatemala.

Imagen 27: Espectro RMN <sup>1</sup>H del producto de reacción de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas



Fuente: Laboratorio de Químico Analítico, Universidad del Valle de Guatemala.

## Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido para la síntesis de 5-fenil-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

*Serie de Imágenes 28: Características Presentadas en las Etapas de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido*





Imagen 29: Cromatografía en capa fina del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

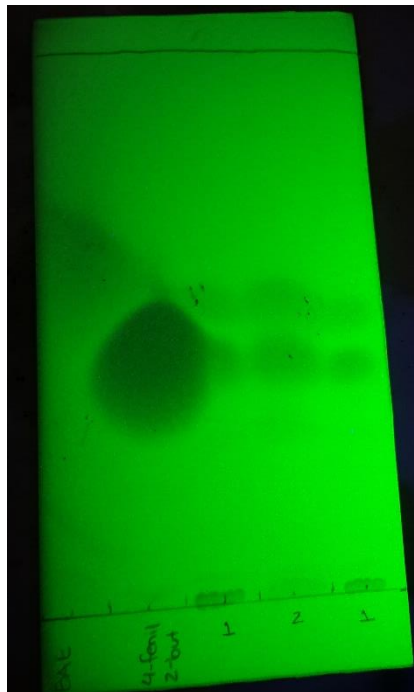
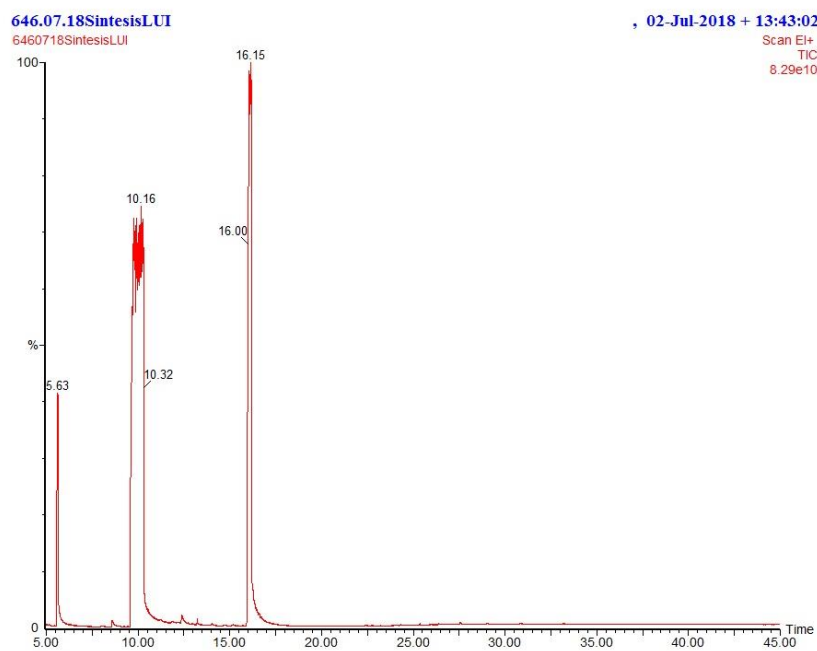


Imagen 30: Cromatograma Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido



Fuente: Laboratorio de Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Imagen 31: Resultados Análisis de GC/MS del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Microondas

### Library Search Report

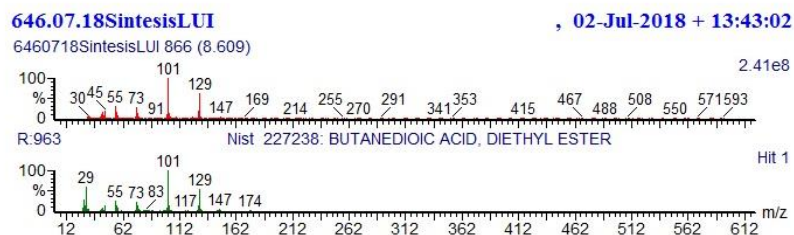
File: C:\TURBOMASS\SEMIVOCS.PRO\Data\6460718SintesisLUI.raw  
 Acquired: 02-Jul-18 01:43:02 PM Printed: 04-Jul-18 08:56 AM  
 Description: 646.07.18SintesisLUI  
 GC/MS Method: GC: SemiVocs Manual Alto Volumen2.mth MS: SemiVocs auto Page 2 of 11  
 Sample ID: 646.07.18SintesisLUI Vial Number: 0

Pk #	RT	Hit	Compound Name	Match	R.Match	Prob.	CAS	Library
11	8.205	1	5,10-Pentadecadienal, (E,Z)-	143	823	0.0	64275-54-3	mainlib
		2	5,10-Pentadecadienal, (E,E)-	146	819	0.0	64275-42-9	mainlib
		3	5,10-Pentadecadienal, (Z,Z)-	141	812	0.0	64275-49-6	mainlib
12	8.618	1	Butanedioic acid, diethyl ester	970	991	0.0	123-25-1	replib
		2	Butanedioic acid, diethyl ester	970	990	0.0	123-25-1	mainlib
		3	Butanedioic acid, diethyl ester	963	984	0.0	123-25-1	replib
13	9.456	1	D-Gluconic acid	265	955	0.0	526-95-4	nist_msms
		2	Butanoic acid, 2-methylcyclohexyl ester, cis-	501	867	0.0	54714-35-1	mainlib
		3	1-Allyl-cyclohexane-1,2-diol	218	863	0.0		mainlib
14	9.768	1	Styrene	271	871	0.0	100-42-5	nist_msms
		2	Styrene	254	859	0.0	100-42-5	nist_msms
		3	3-Hexen-1-yne	309	853	0.0	2806-56-6	mainlib
15	9.927	1	Isonicotinic acid	375	708	0.0	55-22-1	nist_msms
		2	Nicotinamide N-oxide	431	702	0.0	1986-81-8	nist_msms
		3	Niacinamide	368	695	0.0	98-92-0	nist_msms
16	10.164	1	8-Chloro-1-octanol	243	973	0.0	23144-52-7	nist_msms
		2	8-Chloro-1-octanol	241	912	0.0	23144-52-7	nist_msms
		3	8-Chloro-1-octanol	237	864	0.0	23144-52-7	nist_msms
17	10.323	1	4-Phenyl-2-butanol	917	929	0.0	2344-70-9	mainlib
		2	5,8-Dimethylenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene	876	913	0.0		mainlib
		3	Benzenepropanol, á-methyl-	758	908	0.0	7384-80-7	replib
18	11.190	1	Germacrene D	366	909	0.0	23986-74-5	nist_msms
		2	Hydrocinnamic acid	351	844	0.0	501-52-0	nist_msms
		3	Hydrocinnamic acid	342	824	0.0	501-52-0	nist_msms
19	11.453	1	Benzene, 1-ethynyl-4-methoxy-	190	781	0.0	768-60-5	mainlib
		2	L-Glutamic acid	232	735	0.0	56-86-0	nist_msms
		3	Ephedrine	190	715	0.0	299-42-3	nist_msms
20	11.832	1	Methaqualone	285	929	0.0	72-44-6	nist_msms
		2	1,2-Indandione, 3,3-dimethyl-	672	809	0.0	20651-88-1	mainlib
		3	4-Methylene-3,4-dihydroisocoumarin	315	791	0.0	92608-98-5	mainlib
21	11.899	1	3-Methoxybenzyl alcohol	264	796	0.0	6971-51-3	nist_msms

#### Inst() ACQUISITION PARAMETERS

Oven: Initial temp 45°C for 1 min, ramp 10°C/min to 290°C, hold 20 min, Inj=280°C, Volume=0 µL, Split=10:1, Carrier Gas=He, Solvent Delay=1.00 min, Transfer Temp=230°C, Source Temp=230°C, Scan: 29 to 600Da, Column 30.0m x 320µm

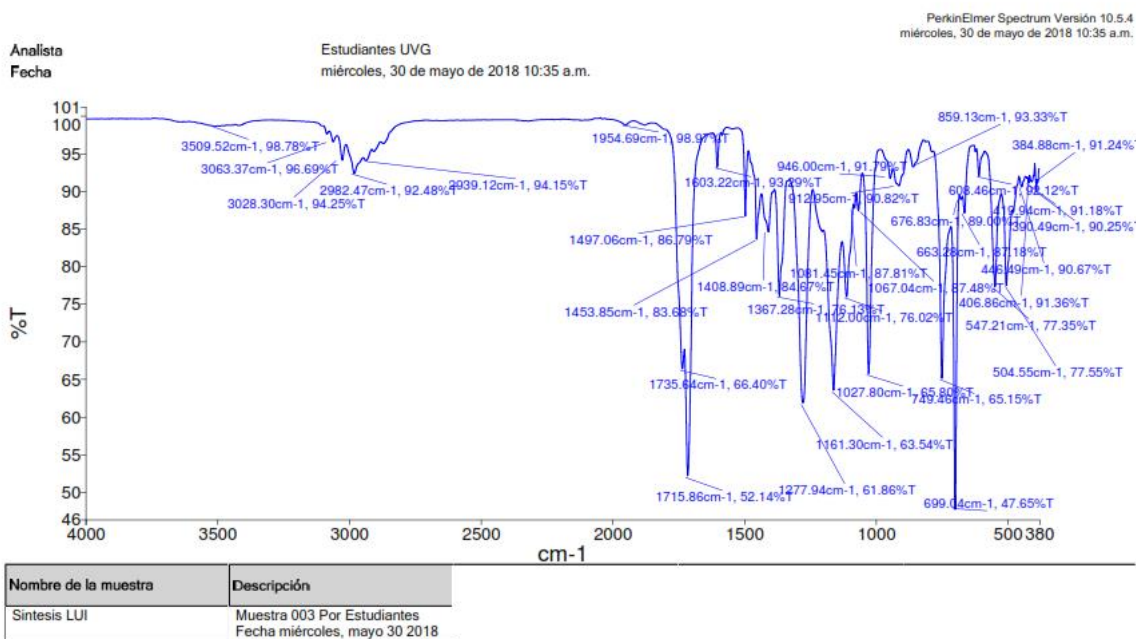
Imagen 32: Espectro de iones del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido



Hit	REV	for	Compound Name
1	963	906	BUTANEDIOIC ACID, DIETHYL ESTER
2	957	917	BUTANEDIOIC ACID, DIETHYL ESTER
3	943	897	BUTANEDIOIC ACID, DIETHYL ESTER
4	927	872	BUTANEDIOIC ACID, DIETHYL ESTER
5	847	805	ETHYL HYDROGEN SUCCINATE
6	831	317	Bicyclane-MI isomer-2 2AC P1054
7	802	724	SUCCINIC ACID, 2-CHLOROPROPYL ETHYL ESTER
8	802	734	ETHYL HYDROGEN SUCCINATE
9	797	759	SUCCINIC ACID, ETHYL 2-HEXYL ESTER

Fuente: Laboratorio de Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Imagen 33: Espectro IR del producto de la Reacción de Reformatsky asistida por Ultrasonido

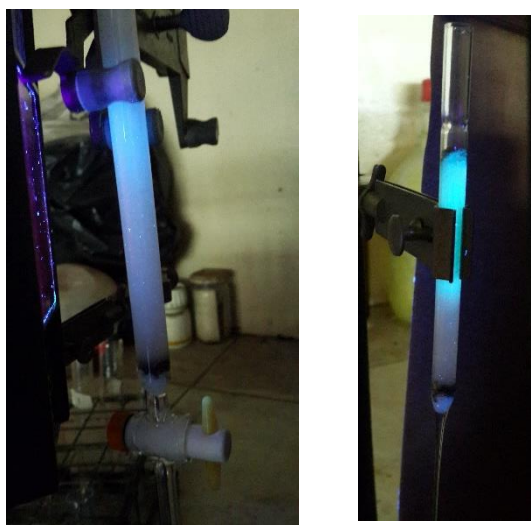


Fuente: Laboratorio Químico Analítico, Universidad del Valle de Guatemala.

*Serie de Imágenes 34: Activación del cinc, para las diferentes reacciones de Reformatsky*



*Serie de Imágenes 35: Cromatografía en columna para la purificación de los productos*






---

María Isabel Amorín Cabrera  
Autor



---

Lic. Manuel Muñoz Wug  
Asesor



---

Lic. Eduardo Robles Aguirre  
Coordinador



---

M.A. Irma Nohemí Orozco Godínez  
Directora de Escuela de Química



---

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda  
Decano