



UNIVERSIDAD TECNICA  
FEDERICO SANTA MARIA



Magíster en Ciencias  
Mención **Química**



Departamento  
de **Química**

Universidad Técnica Federico Santa María

Programa de Magister en Ciencias, mención Química

**“Nuevos compuestos de tipo alil-fenol: Síntesis y optimización  
del proceso de purificación mediante prep-HPLC”**

**Manuel Ulises Díaz Maldonado**

Valparaíso, Chile  
2023



UNIVERSIDAD TÉCNICA  
FEDERICO SANTA MARÍA



Magíster en Ciencias  
Mención **Química**



Departamento  
de **Química**

Universidad Técnica Federico Santa María

Programa de Magister en Ciencias, mención Química

**“Nuevos compuestos de tipo alil-fenol: Síntesis y optimización  
del proceso de purificación mediante prep-HPLC”**

Tesis de grado presentada por  
**Manuel Ulises Díaz Maldonado**

Como requisito parcial para optar al grado de  
Magister en Ciencias, mención Química.

Director(a) de Tesis  
**Dr. Lautaro Taborga**

Codirector(a) de tesis  
**Dra. Susana Restrepo**

Valparaíso, Chile  
2023



UNIVERSIDAD TÉCNICA  
FEDERICO SANTA MARÍA



Magíster en Ciencias  
Mención **Química**



Departamento  
de **Química**

## Universidad Técnica Federico Santa María

### Programa de Magister en Ciencias, mención Química

Título de la Tesis:

“Nuevos compuestos de tipo alil-fenol: Síntesis y optimización del proceso de purificación mediante prep-HPLC”

Autor:

**Manuel Ulises Díaz Maldonado**

Trabajo de Tesis, presentado en cumplimiento parcial de los requisitos para el Grado de Magister en Ciencias, mención Química de la Universidad Técnica Federico Santa María.

Dr. Fabián Guerrero

.....

Dr. Jan Bergmann

.....

Dr. Luis Espinoza

.....

.....

Valparaíso, Chile 2023

**A mis padres y a mis profesores, por toda su paciencia.**

## *Agradecimientos*

Especiales agradecimientos a todos los colegas y colaboradores del grupo de investigación; a Karol por toda su ayuda como jefa de laboratorio, a mis compañeros Dioni, Laura, Mauricio, Gabriela, María por todos sus consejos. A los profesores Dr. Lautaro Taborga y Dra. Susana Restrepo por toda su guía consejos y paciencia como directores de tesis, también lo profesores del departamento de química Dr. Luis Espinoza y Dr. Mauricio por toda su ayuda guía y acceso a dependencias. A mis Padres; Ana Maldonado y Manuel Jesús Díaz, mi hermana Bianca Díaz por todo su apoyo incondicional. Especiales agradecimientos a al proyecto FONDECYT regular 1201097 de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID). Agradecimientos a la Dirección de Programas y Postítulo (DPP) de la Universidad Técnica Federico Santa María (UTFSM) por el financiamiento. Al Programa de Inicio a la Investigación Científica PIIC-2021 de la DPP - UTFSM. Especiales agradecimientos al departamento de química de la UTFSM por su importante apoyo en el desarrollo de esta tesis en fondos, dependencias y guía académica.

# Resumen

## **Nuevos compuestos de tipo alil-fenol: Síntesis y optimización del proceso de purificación mediante prep-HPLC**

La síntesis de alilfenoles ha sido explorada solo por algunos grupos de investigación motivados por la actividad biológica encontrada en el 2-alilfenol de origen natural. Se ha intentado sintetizar compuestos biomiméticos, como también mejorar la actividad antifúngica del 2-alilfenol y otros alilfenoles de origen natural al sustituir distintos grupos químicos en el grupo aromático como en la cadena lateral. En el presente trabajo se desarrolló un método expedito y simple de síntesis de Alilfenoles, la aceleración de la síntesis por microondas y las técnicas avanzadas de separación por cromatografía *flash* hacen posible la síntesis y purificación de estos compuestos en reducidos tiempos y gastos de insumos. La metodología incluye un proceso directo en la agregación de reactivos, sin necesidad de atmosfera inerte, en comparación con la complejidad de una reacción de Friedel-Crafts convencional a reflujo. Se sintetizaron 5 compuestos en un sistema de reacción acelerada por microondas en etanol, a 85°C por 15 minutos. Se obtuvieron rendimientos moderados de 4-30%

*Palabras Claves: Alilfenoles – cromatografía preparativa – síntesis por microondas*

## Abstract

### **New allylphenol type compounds: Synthesis and purification optimization through preparative chromatography**

The synthesis of allylphenols has been explored by only a few research groups, motivated by the biological activity and properties of 2-allylphenol, a natural origin product. There has been research into synthesizing biomimetic molecules, improving the anti-fungal activity of 2-allylphenol and other allylphenols of natural origin, substituting different chemical groups in the aromatic nucleus and the lateral chain. The present work demonstrates an expedient simple method for the synthesis of allylphenols is developed. The acceleration by microwave synthesis and *flash* chromatography separation made possible the preparation of the compounds in reduced time and reduced materials. The method consists in a direct aggregation of products and no need for inert atmosphere, quite simple compared to a conventional Friedel-Crafts reaction heated by reflux. 5 allylphenol type of compounds were synthesized in a microwave accelerated reaction in ethanol solvent at 85°C, 15 min in reactor time. Medium yields of 4-30% were obtained.

*Keywords: allylphenols, preparative chromatography, microwave synthesis*

# Contenido

1	Introducción .....	1
2	Marco teórico .....	5
2.1	Alquilación de Friedel-Crafts .....	5
2.2	Síntesis acelerada por microondas .....	5
2.3	Separación y purificación de compuestos por cromatografía flash en síntesis orgánica. ..	8
3	Antecedentes .....	12
3.1	Actividad biológica de los Prenilfenoles.....	12
3.2	Obtención de alilfenoles y terpenilfenoles .....	13
3.2.1	Síntesis organometálica de Alilfenoles.....	13
3.2.2	Síntesis de Alilfenoles por reordenamiento de Claisen .....	15
3.2.3	Síntesis de prenil-fenoles por Friedel-Crafts .....	17
3.2.4	Alilación con fotocatalisis.....	19
3.3	Síntesis asistida por microondas .....	19
3.4	Separación y purificación de prenilfenoles por técnicas cromatográficas: .....	20
4	Planteamiento del problema .....	22
4.1	Hipótesis.....	22
4.2	Objetivo General .....	22
4.2.1	Objetivos específicos.....	22
5	Metodología .....	24
5.1	Equipos y materiales. ....	25
5.1.1	Reactivos e insumos .....	25
5.1.2	Solventes para cromatografía y síntesis.....	26
5.1.3	Equipos .....	26
5.2	Estrategia de síntesis compuestos 13-23 .....	27

6	Resultados .....	31
6.1	Sintetizar compuestos del 13 al 23 con reacción de Friedel-Crafts. ....	31
6.2	Síntesis de los compuestos 13, 14, 15, 16, 19 y 22 (según la Figura 13) vía reordenamiento de Claisen. ....	39
6.3	Separar y purificar productos de reacción utilizando cromatografía preparativa.....	41
6.3.1	Modos de inyección de muestras para cromatografía preparativa.....	41
6.4	Identificar compuestos por técnicas espectroscópicas.....	44
7	Conclusiones.....	50
8	Abreviaturas .....	52
9	Referencias.....	53
10	Anexos .....	58
10.1	Espectros RMN compuesto 2-alil-5-metilfenil-1,3-diol (13) .....	58
10.2	Espectro RMN compuesto 2-alilfenil-1,4-diol (14).....	62
10.3	Espectro RMN compuesto 2-alilfenil-1,3,5-triol (15) .....	65
10.4	Espectro RMN compuesto 4-alilfenil-1,2-diol (18).....	70
10.5	Espectro RMN compuesto 5-alilfenil-1,2,4-triol (19) .....	71
10.6	Espectro RMN compuesto 3-alil-4-metilfenil-1,2-diol (21) .....	72
10.7	Espectro RMN compuesto 4-alil-2-metilfenil-1,3-diol (22) .....	73
10.8	Espectro RMN compuesto 2-alil-5-metilfenil-1,4-diol (23a) .....	77
10.9	Espectro RMN compuesto 3-alil-5-metilfenil-1,4-diol (23b).....	81

## Lista de Figuras

Figura 1 Estructura química de los alilfenoles 1, 2 y el compuesto 3 de origen natural Ginkgol. ....	2
Figura 2 alil-fenoles hidratados.....	3
Figura 3 alilhidroquinona di-hidratada.....	3
Figura 4 Geranillfenoles con actividad biológica.....	4
Figura 5 N° de publicaciones en química con uso de palabra clave “microonda” (barras grises: uso de microondas general, barras negras: uso de reactores de microondas dedicados) [21] .....	6
Figura 6 Rango espectral de microondas. ....	7
Figura 7 Mecanismos de transporte de energía en radiación por microondas. ....	8
Figura 8 Ejemplo sistema de separación por cromatografía Flash o HPLC. ....	9
Figura 9 Ejemplo de CCF ideal para separación en cromatografía flash. ....	11
Figura 10 Estructura química de geranil-fenoles (9-12) los cuales fueron previamente estudiados. ....	13
Figura 11 Mezclas de fenoles, producto de alquilación de Friedel-Crafts. ....	18
Figura 12 Sistema de purificación flash Gilson (fuente: <a href="https://www.gilson.com/plc-purification-systems.html">https://www.gilson.com/plc-purification-systems.html</a> ) .....	20
Figura 13 Alilfenoles en estudio. ....	23
Figura 14 Polifenoles en estudio y sus nombres comunes .....	24
Figura 15 2-alilbencen-1,3-diol, alil-orsinol ( <b>13</b> ) .....	27
Figura 16 2-alilbencen-1,4-diol, alil-hidroquinona ( <b>14</b> ) .....	28
Figura 17 2-alilbencen-1,3,5-triol, alil-floroglucinol ( <b>15</b> ) .....	29
Figura 18 6-metil-2-alilbencen-1,5-diol, alil-metilresorcinol ( <b>22</b> ) .....	29
Figura 19 5-metil-2-alilbencen-1,4-diol, alil-metilhidroquinona ( <b>23</b> ) .....	30
Figura 20 Reacción de F-C con $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ . ....	31
Figura 21 Reacción de F-C con $\text{ZnCl}_2$ en AcOEt. ....	32
Figura 22 reacción de F-C con $\text{ZnCl}_2$ , Cloruro de alilo en AcOEt.....	33
Figura 23 Reacción de F-C con $\text{ZnCl}_2$ y cloruro alilo en EtOH. ....	35
Figura 24 Sistema de separación cromatografía flash .....	41
Figura 25 Cromatograma de separación flash compuesto 14 alil-hidroquinona. (línea en negro: 254 nm, línea en naranja 280 nm y línea en rosa scan 200-600 nm) .....	42
Figura 26 Asignación de señales de proton al espectro del compuesto 11 Alil-orsinol. ....	44

Figura 27 Árbol desdoblamiento señal e (fuente: Roman A. Valiulin, “NMR multiplet interpretation”) .....	45
Figura 28 Espectro 2D HSQC y esquema de interacciones para el compuesto <b>11</b> Alil-orcinol. ....	46
Figura 29 Espectro 2D HMBC y esquema de interacciones para el compuesto <b>11</b> Alil-orcinol. ....	47
Figura 30 asignación de señales de protón al espectro del compuesto <b>11</b> Alil-orcinol. ....	48

## Lista de tablas

Tabla 1 Secuencia típica y CV de una ejecución flash .....	11
Tabla 2 Resultados reacción de F-C con $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .....	31
Tabla 3 Resultados reacción de F-C con $\text{ZnCl}_2$ .....	33
Tabla 4 Resultados reacción de Friedel-Crafts con $\text{ZnCl}_2$ y cloruro alilo .....	34
Tabla 5 Resultados reacción de Friedel-Crafts con $\text{ZnCl}_2$ y cloruro alilo en EtOH (*Compuesto no purificado, aSe obtuvieron 2 compuestos) .....	36

## Lista de esquemas

Esquema 1 Alquilación de Friedel-Crafts. ....	5
Esquema 2 Síntesis de alilfenoles vía acoplamiento con haluros de arilo. ....	14
Esquema 3 Acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y compuesto con estaño catalizado con [Pd2(dba)2].....	14
Esquema 4 Síntesis de alilfenoles con compuestos aril-borados.....	15
Esquema 5 Síntesis de éter y reordenamiento de Claisen [17]. ....	16
Esquema 6 Reordenamiento de Claisen. ....	16
Esquema 7 Síntesis de éter vía reacción de Mitsunobu.....	17
Esquema 8 Alquilación de Friedel-Crafts; Ejemplo geraniol acoplado a hidroquinona [15].....	18
Esquema 9 Síntesis de alilfenoles por fotocatalisis.....	19
Esquema 10 Organización de metodología de Tesis.....	25
Esquema 11 Esquema de síntesis general de los compuestos 13-23 .....	27
Esquema 12 Acoplamiento compuesto <b>15</b> alil-floroglucinol. ....	32
Esquema 13 Acoplamiento compuesto <b>17</b> alil-hidroxiquinol .....	34
Esquema 14 Acoplamiento compuesto <b>21</b> 2-alil-4-metil-catecol. ....	35
Esquema 15 Acoplamiento compuesto <b>15</b> alil-floroglucinol. ....	36
Esquema 16 Acoplamiento compuesto <b>14</b> alil-hidroquinona.....	37
Esquema 17 Acoplamiento compuesto <b>18</b> alil-catecol. ....	37
Esquema 18 Acoplamiento compuesto <b>13</b> alil-orcinol.....	38
Esquema 19 Acoplamiento compuesto <b>23a</b> y <b>23b</b> alil-metilhidroquinona.....	38
Esquema 20 Acoplamiento compuesto <b>22</b> alil-metilresorcinol. ....	39
Esquema 21 Reacción de sustitución para generar el éter de hidroquinona. ....	40
Esquema 22 Reordenamiento de Claisen. ....	40



# 1 Introducción

---

En Chile, la agricultura ha mantenido un proceso constante de modernización y progreso desde 1980, este fenómeno se ha materializado en la exitosa diversificación agraria además de la inserción y posicionamiento de sus productos en mercados internacionales. La agricultura representó un 3% del Producto Interno Bruto (PIB) durante el 2021 [1][2] este porcentaje se tradujo en una producción de 6192 millones de pesos para el país durante ese año. De esta producción silvoagropecuaria un 33% corresponde a producción frutícola y un 22% a agricultura de productos anuales y hortalizas.

Un obstáculo mayor a la producción agraria son las plagas y enfermedades, las cuales reducen la productividad de los cultivos en varias formas, al atacar a los cultivos durante y después de las cosechas [3], estas pérdidas representan en 40% del potencial de producción/cosecha [4]. A pesar del marcado incremento en el uso de pesticidas, las pérdidas en cultivos no han disminuido significativamente en los últimos 40 años.

El uso de fungicidas modernos ha contribuido en el incremento de la producción de alimentos a través de la protección de los cultivos contra pestes. Sin embargo, este incremento está siempre amenazado por la aparición de patógenos resistentes a los pesticidas [5]. El control químico de las enfermedades causadas por *Botrytis cinerea* pasa por este tipo de problema debido a la existencia de cepas de *B. cinerea* resistentes a fungicidas además de la percepción pública negativa de los pesticidas [6], [7]. Esta situación genera la motivación e interés en producir fungicidas nuevos que sean efectivos como inocuos al medio ambiente y aptos como ingredientes de productos de comerciales. Desde este contexto muchos grupos de investigación se dedican a identificar y caracterizar compuestos de origen natural que tengan propiedades antifúngicas y/o biocidas para luego encontrar la forma de sintetizarlos en laboratorio, mejorar su reactividad si es posible y finalmente llevarlos a su uso industrial como productos protectores antifúngicos [8][9].

## 1.1 Alilfenoles con actividad biológica

El eugenol (**1** Figura 1), es un compuesto fenólico que se presenta en forma de un líquido incoloro o ligeramente ámbar. Aceites ricos en eugenol son utilizados en suplementos alimenticios, cosméticos, aromaterapia y fitoterapia por sus propiedades anestésicas, antifúngicas e insecticidas [10].

El 2-alilfenol (**2** Figura 1) es un fungicida biomimético y su estructura es similar a la del ginkgol (**3** Figura 1), es el compuesto bioactivo antifúngico presente en la especie Ginko (*Ginkgo biloba* L.) [11], [12]. En un estudio previo, se determinó la actividad antifúngica del 2-alilfenol (**2**) contra un amplio espectro de hongos, incluyendo *B. cinérea* [13], *Phytophthora cinnamomi* [14], *Rhizoctonia cerealis* [15], *Valsa mali*, *Magnaporthe oryzae* y *Pythium aphanidermatum* [12]. Estudios recientes han demostrado que el compuesto **1** exhibe potente actividad preventiva y baja actividad residual contra hongo gris en tomates causado por *B. cinerea*. El compuesto 2-alilfenol (**2**) ha sido patentado/registrado bajo el nombre Yinguo® y se encuentra comercialmente disponible como un concentrado emulsionable para controlar el hongo gris (*B. cinerea*) en China, alcanzando más de 12 millones de hectáreas durante el periodo 2001-2009 [13].

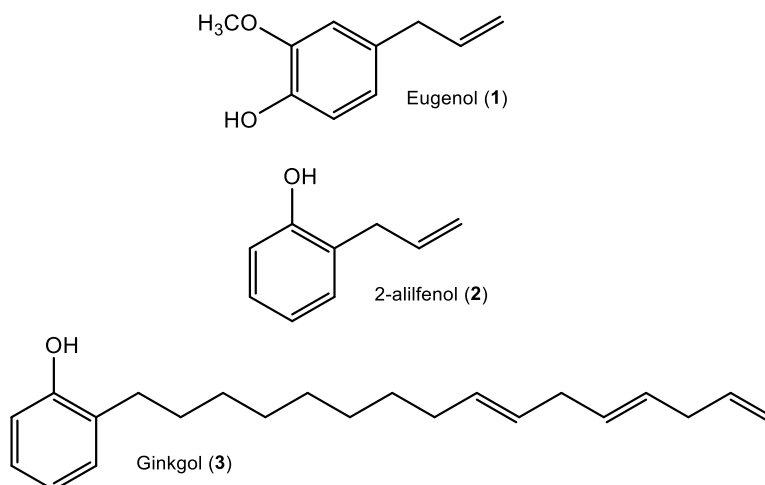


Figura 1 Estructura química de los alilfenoles 1, 2 y el compuesto 3 de origen natural Ginkgol.

La síntesis de alilfenoles ha sido explorada por diversos grupos de investigación motivados por la actividad biológica encontrada en el 2-alilfenol de origen natural, se ha intentado sintetizar compuestos biomiméticos, como también mejorar la actividad antifúngica de 2-alilfenol (**2**) y otros alilfenoles de origen natural al sustituir distintos grupos químicos en el grupo aromático [16] como en la cadena lateral [12].

Algunos alil-fenoles hidratados como el compuesto **4** (2-[2-hidroxiopropil]-fenol - Figura 2) exhiben actividad antifúngica contra *Pythium aphanidermatum*, *Valsa mali*, *Botrytis cinerea* y *Rhizoctonia cerealis* [12]. Los investigadores en este estudio sintetizaron los compuestos **4** y **5** (2-[2-

hidroxipropil]-fenol y 2-[3-hidroxipropil]-fenol) (Figura 2) pero sólo **4** demostró tener actividad antifúngica, la cual fue mayor a la del 2-alilfenol.

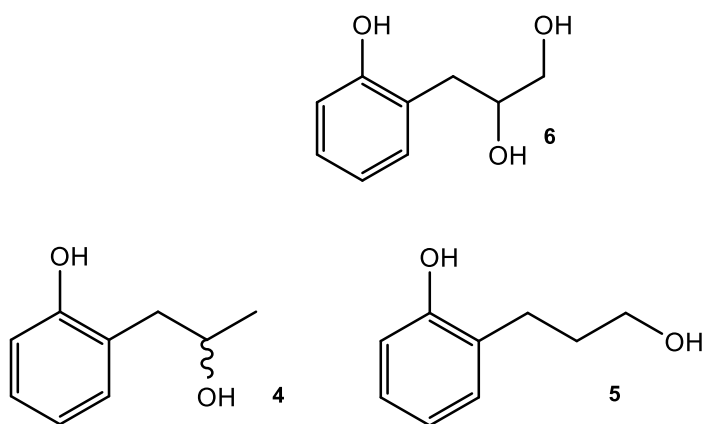


Figura 2 alil-fenoles hidratados.

Por otra parte, existen otros derivados de alilfenoles que tienen actividad biológica como inhibidores de enzimas parte del proceso de apoptosis en mamíferos. En una publicación realizada por Lindsey *et al.* [17] se sintetizaron una serie de compuestos entre ellos hidroquinonas con cadena lateral dihidratada, es decir, un derivado de un alilfenol tras un paso de hidratación (compuesto **6** 2-(2,3-Dihidroxypropil)-1,4-bencenodiol). Tales compuestos fueron evaluados por los investigadores en su actividad de inhibición de la enzima esfingomielina fosfodiesterasa, la cual es clave en el proceso de apoptosis natural y se encuentra en la membrana plasmática de todo tipo de células humanas.

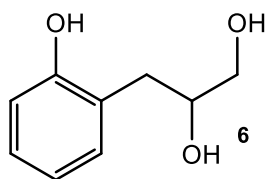


Figura 3 alilhidroquinona di-hidratada.

Los investigadores confirmaron que el compuesto más simple **6** (Figura 3) y sus derivados son inhibidores micromolares de la enzima N-SMasa y que el núcleo aromático hidroquinona es importante para tener tal bioactividad. Compuestos inhibidores de esta enzima son candidatos a tratamientos contra herpes, paro cardíaco e infección por VIH.

Otras investigaciones encontraron metabolitos tipo geranilfenoles con actividad biológica durante los 80's. Los metabolitos con actividad biológica fueron la 2-geranilhidroquinona (**7**) y el diacetato de 2-geranilhidroquinona (**8** Figura 4) extraídos de las especies *Phacelia crenulata* [18] [19]. Los cuales causan reacciones alérgicas de tipo dermatitis, estas investigaciones representan las primeras apariciones de estos compuestos en el contexto de investigación química moderna.

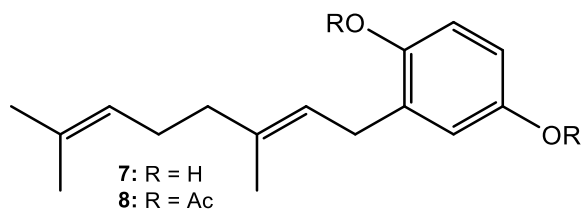


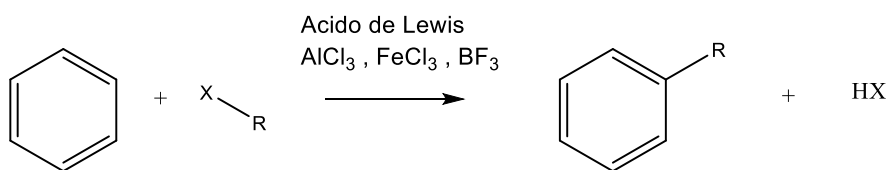
Figura 4 Geranilfenoles con actividad biológica.

## 2 Marco teórico

---

### 2.1 Alquilación de Friedel-Crafts

Descrita en 1877 por Charles Friedel y James Mason Crafts la alquilación de Friedel-Crafts ha sido una invaluable herramienta en el repertorio de la síntesis química [15]. Su utilidad radica en generar nuevos enlace C-C en sistemas aromáticos de baja reactividad, ha sido objeto de revisiones y alteraciones con distintos catalizadores y/o condiciones de reacción [20]. En su forma más general es una sustitución electrofílica aromática entre un carbono electrofílico y un carbono parte de un sistema aromático (Esquema 1).



*Esquema 1 Alquilación de Friedel-Crafts.*

### 2.2 Síntesis acelerada por microondas

Durante los últimos 30 años se ha observado un aumento en el uso de reactores de microondas dedicados la investigación [21] y en los últimos 20 años su consolidación en la investigación en síntesis orgánica como sistemas de aceleración de reacciones [22] (Figura 5). Como se puede observar en la Figura 5 el número de publicaciones con uso de microondas (barras grises) aumentaron hasta el año 2008-2009 y en la actualidad están consolidados como herramienta en la síntesis de productos químicos, encontrando aplicaciones en nichos específicos de industria y/o investigación[23].

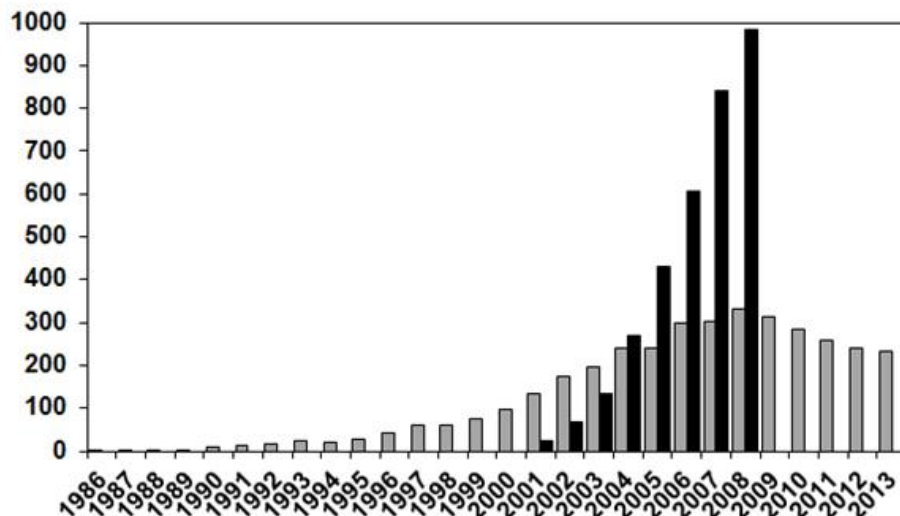


Figura 5 N° de publicaciones en química con uso de palabra clave "microonda" (barras grises: uso de microondas general, barras negras: uso de reactores de microondas dedicados) [21]

Los reactores de microondas modernos/dedicados están diseñados para resistir altas temperaturas y presiones lo que permite conseguir condiciones de energía mucho más altas que las de un reactor de reflujo convencional [24]. La forma más común de conseguir velocidades de reacción mayores es aumentar la temperatura, en un reactor de balón con reflujo esta temperatura está limitada por la temperatura de ebullición del solvente y la cantidad de presión que resista el material de vidrio [25].

La catálisis asistida por microondas corresponde a un traspaso de energía por radiación en el cual una onda electromagnética tiene longitud de onda entre 1 m y 1 mm (Figura 6) es dirigida a un balón reactor, esta radiación traspasa energía cuando las moléculas del solvente y los reactivos se alinean con el campo eléctrico de la onda electromagnética, siempre y cuando las moléculas sean polares o medianamente polares [26]. Muy diferente es el caso con traspaso de energía por conducción en el que el recipiente de reacción recibe la mayoría de la energía y el traspaso no es necesariamente uniforme, generándose gradientes de temperatura, ya que en la pared del balón y el solvente existe una temperatura no necesariamente igual que a la del centro del balón.

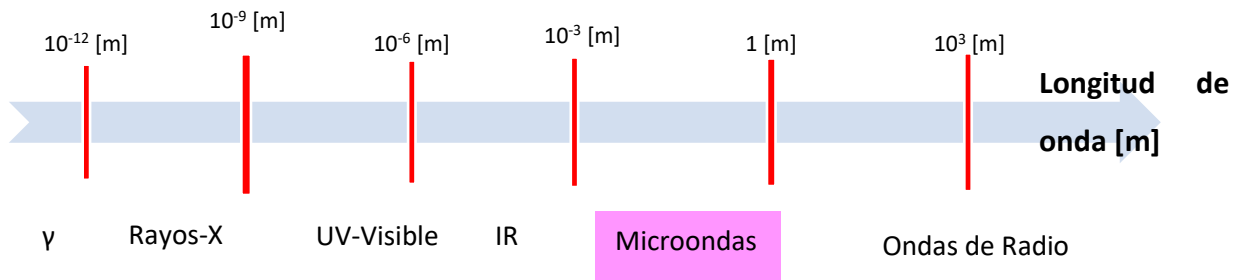


Figura 6 Rango espectral de microondas.

El transporte de energía en microondas ocurre por el calentamiento eficiente dieléctrico el cual ocurre por dos mecanismos (Figura 6)

1. Polarización

Cuando una molécula tiene un dipolo debido a su estructura y esta es expuesta a radiación por microondas, la onda de microondas está oscilando y las moléculas tienden a alinear su dipolo a la onda electromagnética, causando movimiento en la molécula y fricción en las moléculas alrededor lo que se traduce en energía y aumento de la temperatura.

2. Conducción iónica

Cualquier ion en disuelto en una sustancia que es expuesto a la radiación por microondas tienden a oscilar lo que también causa movimiento y fricción lo que se traduce en energía y aumento de la temperatura.

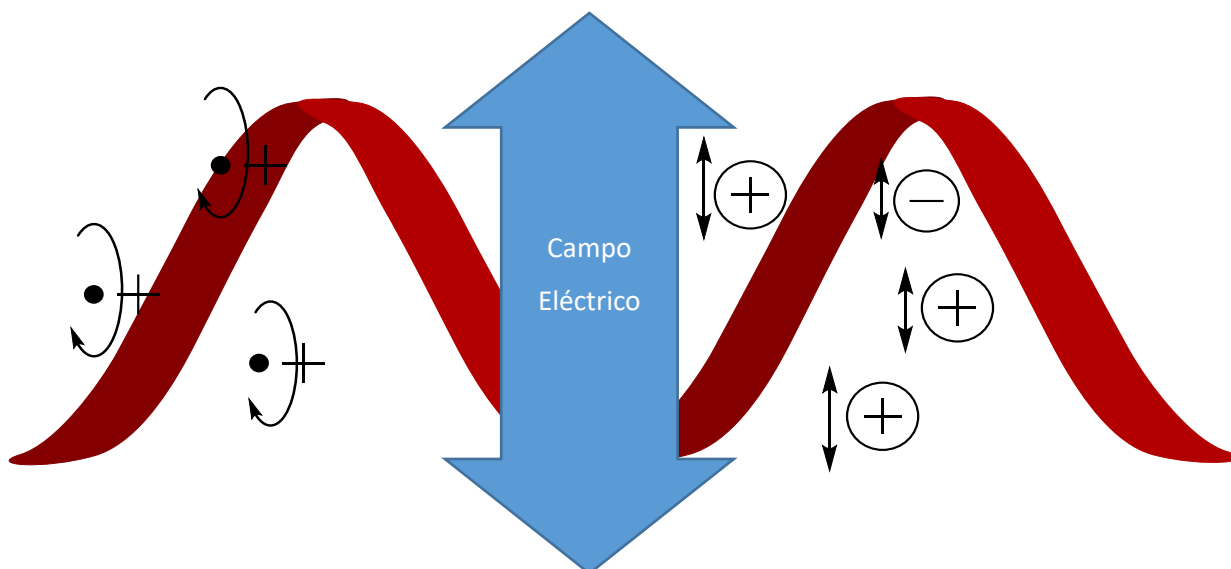


Figura 7 Mecanismos de transporte de energía en radiación por microondas.

### 2.3 Separación y purificación de compuestos por cromatografía flash en síntesis orgánica.

Es común que en síntesis orgánica las reacciones produzcan más de un producto, obteniéndose mezclas de productos. Para la separación de éstas es común el uso de técnicas cromatográficas, una técnica clásica es la cromatografía en columna. Esta técnica a pesar de ser muy usada tiene sus desventajas como limitada capacidad de separación, alto consumo de solvente y altos tiempos de retención lo que alarga el trabajo de laboratorio.

En el ámbito de la purificación de compuestos orgánicos en investigación y desarrollo se han desarrollado sistemas de separación más avanzados, teniendo como objetivo separaciones cada vez más selectivas y costos operacionales más bajos, la cromatografía líquida preparativa (prep-HPLC) y la cromatografía *flash* son las técnicas actualmente preferidas para la separación de compuestos[27], tanto en la síntesis orgánica [28] como en la búsqueda productos naturales [29].

Estos sistemas de separación tienen un esquema general (Figura 8) en el que la muestra es inyectada a una línea de solvente, el cual es bombeado por el sistema por una bomba hacia la columna, de acuerdo con la afinidad de los compuestos a la fase estacionaria -columna- o fase móvil -solvente- estos son separados, al salir de la columna la línea pasa por un detector, el cual acciona el colector de fracciones para recibir finalmente el compuesto purificado.

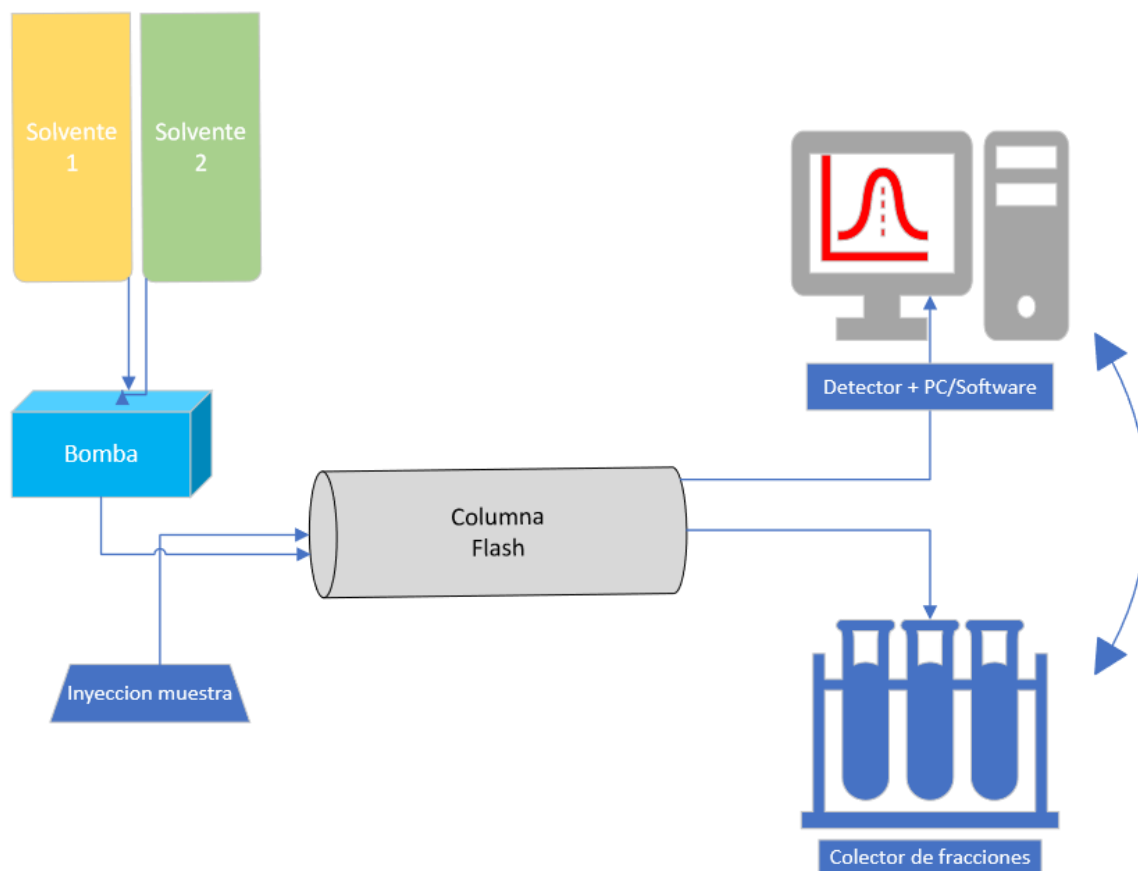


Figura 8 Ejemplo sistema de separación por cromatografía Flash o HPLC.

Antes de realizar una separación por cromatografía *flash*, existen 3 parámetros clave que deben ser considerados antes para que la tarea se aplicable y practica:

- Flujo: Se debe elegir que tan “rápida” será la separación en mL/min. Este parámetro siempre está limitado a la presión máxima que acepta la columna/cartucho, usualmente se elige un flujo que levanta una presión cercana pero nunca igual a la presión máxima que soporta la columna. La presión máxima siempre viene informada en el cartucho *flash* o en el packaging de la columna correspondiente.
- Volumen de Solvente: Este parámetro es calculado con el flujo máximo y el tiempo total del método de separación que se planea aplicar. Los equipos de cromatografía *flash* usualmente paran automáticamente el flujo al llegar a un límite crítico de solvente, para no dañar los pistones de la bomba ni la columna. Habiendo previamente ingresado el volumen

actual en los recipientes de solvente en el software del programa, antes de comenzar la separación.

- Detección: Cómo el equipo detecta los peaks y recibe las fracciones en el rack de tubos de ensayo. El detector más simple y utilizado en cromatografía *flash* es el detector de absorbancia UV-Vis. Para utilizarlo es necesario saber a qué longitud de onda  $\lambda$  [nm] los compuestos de interés absorben o pueden ser detectados por el equipo. Al realizar un rápido ensayo de CCF previo de la muestra, podemos saber al utilizar una linterna si los compuestos de interés absorben en alguna longitud de onda UV-Vis. Usualmente la mayoría de los compuestos orgánicos de bajo-mediano peso molecular (<1000 mg/mol) absorben en 280 nm. Si es necesario un espectro UV-Vis de la muestra puede entregar la longitud de onda ideal donde absorben los compuestos de interés. Es importante notar que la longitud de onda seleccionada debe ser tal que los compuestos buscados absorban y no el solvente de la reacción ni tampoco los solventes de la fase móvil.

Todos los métodos encontrados en la literatura [30] [31] para “escalar” el análisis de CCF a cromatografía *flash* se basan en una ecuación que relaciona el  $R_f$ ; la relación entre la distancia que recorre el compuesto de interés vs la distancia recorrida por el solvente en la placa de CCF, y el CV; el volumen de vacío interior de la columna flash.

$$R_f = \frac{1}{CV} \Leftrightarrow CV = \frac{1}{R_f}$$

Esta ecuación tiene una importante interpretación en el proceso de separación por cromatografía *flash*; comparando los que ocurrirá si se aplica para una misma separación la misma fase móvil (mezcla de solventes) y fase estacionaria.

Si el  $R_f$  es un número cercano a cero el CV es un número cercano a infinito y lo que ocurrirá es que la fase estacionaria tanto en la CCF como en la separación *flash* retiene excesivamente los compuestos y la fase móvil no logrará extraerlos de la columna; en otras palabras, necesitaríamos infinitos “volúmenes” de columna para sacar los compuestos de la columna, utilizando una cantidad excesiva de solvente. Un ejemplo de esta situación se muestra en la Figura 9, en la que los 3 compuestos en la CCF están cercanos al punto de siembra.

Si el  $R_f$  es un número cercano a uno el CV es un número cercano a cero y lo que ocurrirá es que la fase estacionaria tanto en la CCF como en la separación *flash* en esas condiciones no retendrá los

compuestos los que serán rápidamente eluidos de la columna y probablemente en una mezcla de compuestos, como se muestra en la Figura 9 en la segunda placa de CCF.

La interpretación de la ecuación también aplica para la separación de varios compuestos entre sí; si el  $R_f$  de dos compuestos es cercano, también serán cercanos sus CV's y saldrán de la columna a tiempos de retención parecidos en una mezcla, para tener una separación ideal de compuestos los  $R_f$  deben ser suficientemente diferentes como se muestra en la Figura 9 en la tercera placa de CCF. Idealmente para comenzar a escalar de CCF a cromatografía flash se necesita una mezcla de solventes que logue generar una placa de CCF con los compuestos con un  $\Delta R_f = 0,1$  idealmente en el centro de la placa, es decir que la fase estacionaria pueda retenerlos adecuadamente y la fase móvil eluirlos eventualmente también.

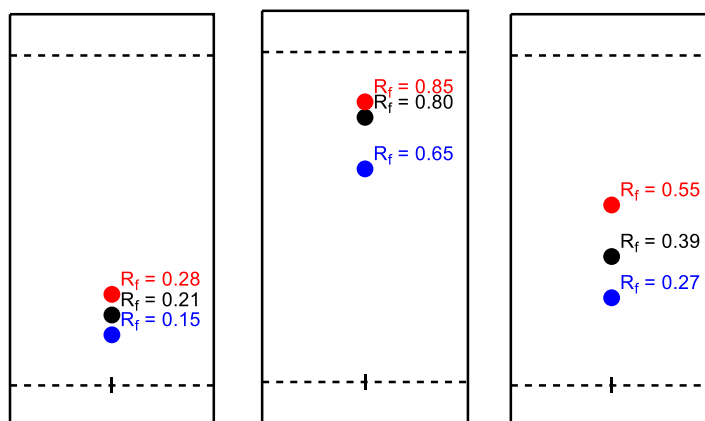


Figura 9 Ejemplo de CCF ideal para separación en cromatografía flash.

En las condiciones ideales de solventes se puede elegir 2 modos de trabajo, aplicar la misma mezcla de solventes en un método isocrático o generar un método de gradiente para estas condiciones. Tal gradiente se genera usualmente según la Tabla 1; metodología encontrada en la referencia [31]

Tabla 1 Secuencia típica y CV de una ejecución flash

Etapa	Procedimiento
Equilibrio	2-3 CV con condición inicial del gradiente (solvente débil, ej: 100% solvente más apolar)
Separación	4-6 CV de gradiente de disolvente débil a fuerte (ej: desde la mitad del porcentaje de solventes de la CCF hasta el doble de tal porcentaje)
Enjuague	Enjuague: 2-3 CV de solvente fuerte (ej: 100% del solvente más polar)

## 3 Antecedentes

---

### 3.1 Actividad biológica de los Prenilfenoles

Recientemente el grupo de investigación de Productos Naturales de la UTFSM, ha estudiado varios geranilfenoles por sus interesantes efectos biológicos (Figura 10), determinando de forma *in vitro* la actividad biológica citotóxica en una serie de líneas celulares neoplásicas [32]–[34], adicionalmente se evaluó los efectos inhibitorios en el crecimiento micelar del fitopatógeno *B. cinerea* [14], [35], [36].

Entre los compuestos estudiados en estas publicaciones se observan los compuestos **9-12**, en la Figura 8. Tales compuestos fueron evaluados *in vitro* contra el crecimiento micelar de la cepa GM7 de *B. cinerea* utilizando el ensayo de crecimiento radial en agar de papa dextrosa (PDA). Los datos de la referencia [34] indican que el centro aromático hidroquinona enlazado al geraniol (compuesto **9** en la Figura 10) tiene el mayor efecto en el crecimiento micelar de *B. cinerea*. El compuesto **10** en la Figura 10 es un derivado metoxilado del florigliucinol, tiene dos cadenas de geraniol unidas y tiene la peor inhibición de crecimiento.

Este resultado concuerda con investigaciones anteriores donde una familia de derivados metoxigeranilados fueron estudiados [14]. En este artículo se determinó la actividad inhibitoria de una multitud de centros aromáticos; hidroquinona, resorcinol, hidroxiquinol y sus correspondientes derivados metoxilados en una o en varias posiciones. Todos unidos a una cadena lateral de geraniol. Entre tales compuestos el compuesto **11** en la Figura 10 es un derivado acetilado del catecol unido a la cadena lateral de geraniol y presenta la mejor actividad inhibitoria entre los compuestos de ese estudio. El compuesto **12** es un derivado metoxilado (en las posiciones 4 y 6) del hidroxiquinol y tiene la peor actividad inhibitoria contra *B. cinerea* en ese estudio.

Estas investigaciones en conjunto llegan a las conclusiones; los compuestos con más de una cadena de geraniol ligada al centro aromático presentan baja actividad inhibitoria contra *B. cinerea*. Los centros aromáticos unidos a la cadena de geranio aumentan su actividad al tener mayor número de hidroxilos en el centro aromático.

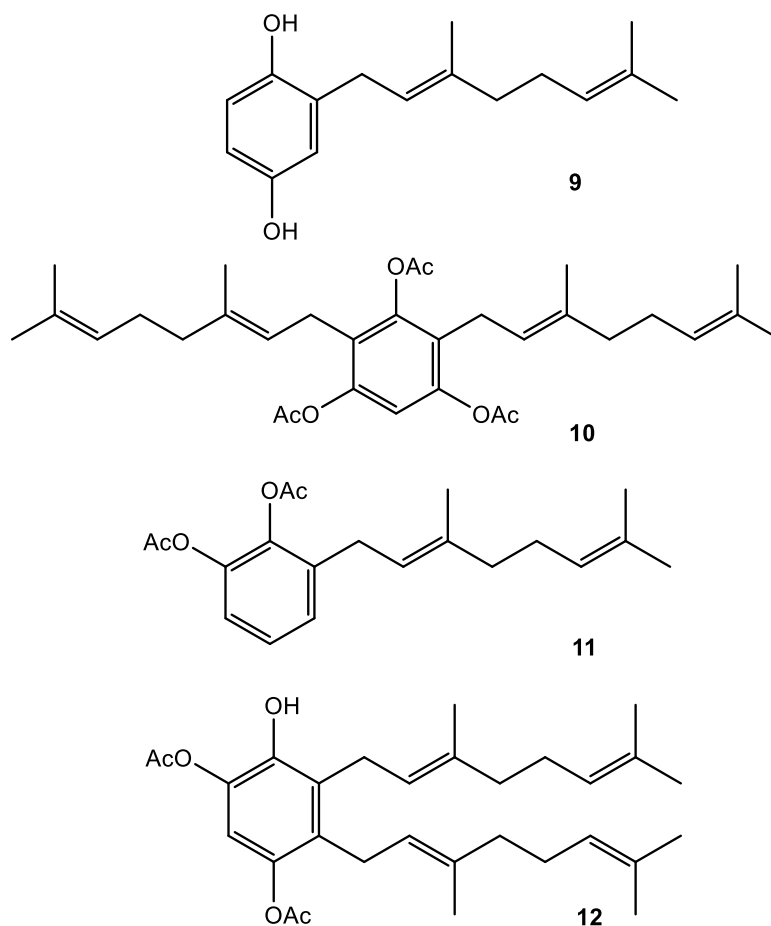


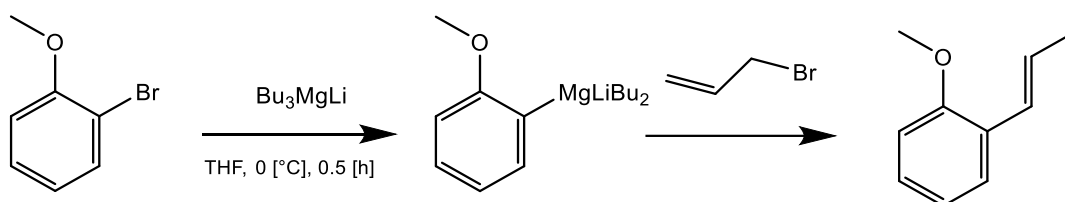
Figura 10 Estructura química de geranyl-fenoles (9-12) los cuales fueron previamente estudiados.

## 3.2 Obtención de alilfenoles y terpenilfenoles

### 3.2.1 Síntesis organometálica de Alilfenoles

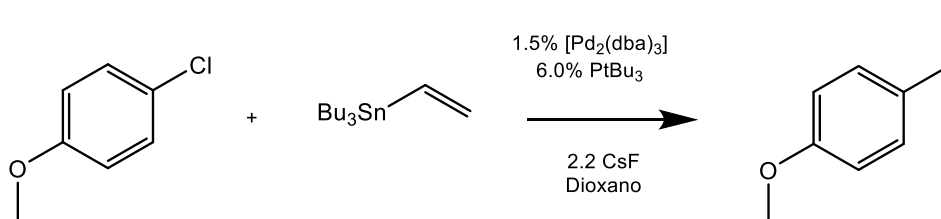
Los primeros procedimientos para la síntesis de alilfenoles y compuestos similares fueron publicados durante los años 1990-2000. Estos trabajos investigaban estrategias para generar enlaces C-C, utilizando reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y compuestos organometálicos [37]–[39].

Inoue *et al.*[37] reportaron el uso de bromuro de arilo al cual se le agregó  $(\text{Bu})_3\text{MgLi}$  para formar un reactivo de Grignard, este sufrió una reacción de acoplamiento cruzado con un bromuro de alilo, obteniéndose el compuesto según el Esquema 2. Los investigadores usaron esta estrategia para acoplar diversos grupos a una cadena alílica manteniendo la configuración de los grupos conectados a esta. En este estudio se llevaron a cabo un gran número de reacciones de acoplamiento con la misma estrategia, para los compuestos tipo alilfenol se obtuvieron el compuesto del Esquema 2, más el grupo alcoxi en posición para y disustituido, en rendimientos entre 74-84%.



Esquema 2 Síntesis de alilfenoles vía acoplamiento con haluros de arilo.

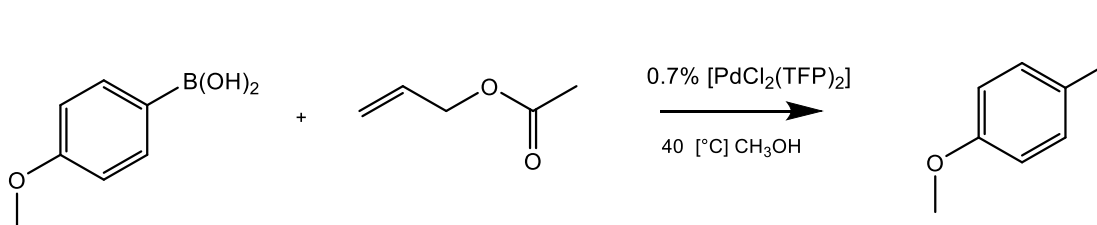
Otras investigaciones desarrolladas por Littke *et al.* también utilizaron reacciones de acoplamiento cruzado. Aprovechando la reacción de Stille entre un compuesto organoestaño y un cloruro de arilo, la reacción es catalizada con  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  [40], como se muestra en el Esquema 3. Los investigadores aplicaron esta estrategia para acoplar distintos arilos, es decir, centros aromáticos con distintos sustituyentes como; *o*-Me,  $\text{NH}_2$  y *O*-Me. Como también distintas cadenas laterales; R= Vinil, alil, fenil y butil. La reacción requiere de catalizador como de tritert-butilfosfina ( $\text{PtBu}_3$ ) y una fuente de flúor, fluoruro de Cesio, en dioxano como solvente. El compuesto alilfenol del Esquema 3 se obtuvo con 87% de rendimiento.



Esquema 3 Acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y compuesto con estaño catalizado con  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_2]$ .

Otros trabajos similares realizados por Bouyssi *et al.* utilizaron compuestos aril-borados en una reacción de acoplamiento con la misma estrategia de acoplamiento cruzado[41]. El sistema de

reacción consiste en un compuesto aril-borado más acetato de alilo, un compuesto de coordinación de paladio como catalizador y una sal como fuente de flúor, KF o CsF, como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4 Síntesis de alilfenoles con compuestos aril-borados.

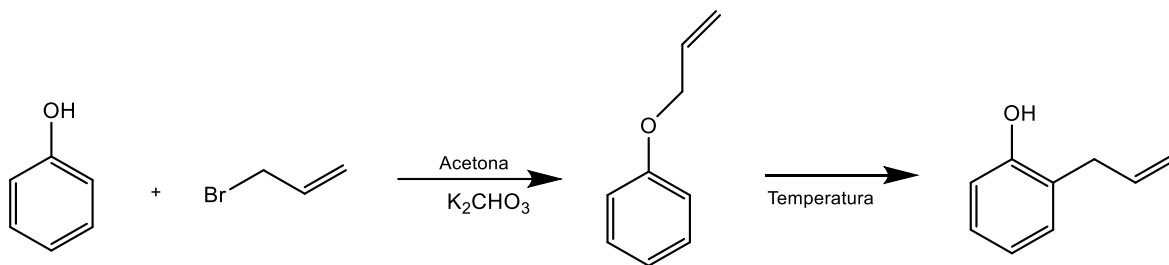
Los investigadores lograron acoplar una serie de grupos aromáticos con distintos sustituyentes como: O-Me, formil, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, flúor. Los compuestos se obtuvieron con 59-79% de rendimiento

Aunque estas publicaciones reportaban rendimientos altos, su aplicación tiene significativas desventajas, tales como; el uso de catalizadores costosos e inestables, requerimiento de ambiente anhidro y uso reactivos tóxicos.

Por otra parte debido a la nucleofilia del grupo hidroxilo estas estrategias realizan su síntesis sobre el centro aromático con grupo funcional éter, en vez de fenol, ya que muchos de sus reactivos y/o catalizadores reaccionarían con el grupo hidroxilo en una reacción de sustitución de no ser así. Para obtener algún alilfenol, un paso extra debe ser añadido a la síntesis, para transformar el éter en fenol. Este paso extra de desprotección implica un paso extra comparando a un posible acoplamiento directo entre el fenol y la cadena lateral.

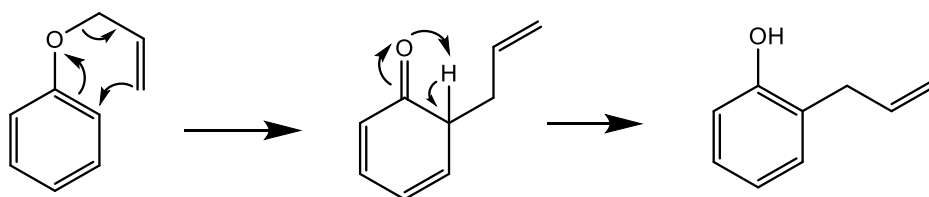
### 3.2.2 Síntesis de Alilfenoles por reordenamiento de Claisen

Una de las estrategias encontradas en la bibliografía para la síntesis de alilfenoles es combinar la síntesis de éter de Williamson con un reordenamiento de Claisen posterior [42], por ejemplo, en este trabajo llevado a cabo por Sanford *et al.* primero sintetizaron un éter a partir de fenol, bromuro de alilo en acetona y carbonato de potasio en reflujo (Esquema 5), en esta reacción primero el fenol se comporta como ácido frente al carbonato generando un fenolato, y luego este sustituye el halógeno en el bromuro de alilo, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), resultando en el éter correspondiente, como se muestra en el Esquema 5.



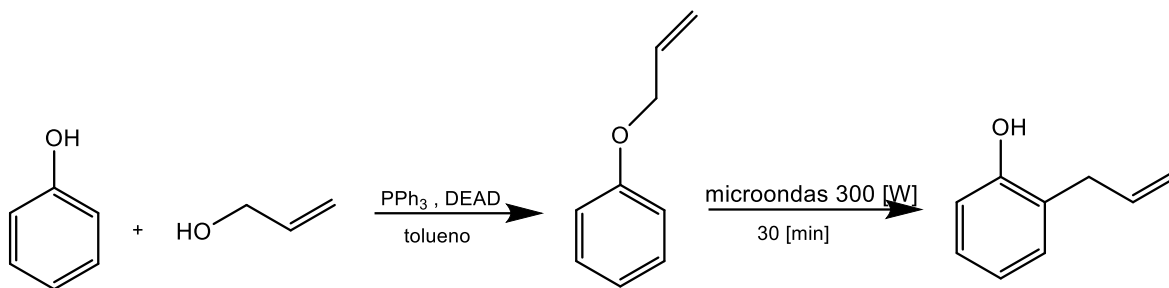
Esquema 5 Síntesis de éter y reordenamiento de Claisen [17].

El segundo paso consiste en, una vez extraído el éter de la reacción anterior, calentar a reflujo por 3 horas, esta adición de energía es suficiente para catalizar el reordenamiento de Claisen que resulta en el alilfenol correspondiente, se muestra el mecanismo del reordenamiento en el Esquema 6. El compuesto alil-fenol se obtiene con un 70% de rendimiento.



Esquema 6 Reordenamiento de Claisen.

Otro grupo de investigación dirigido por Jacob A. *et al.* utilizó una estrategia parecida, en este enfoque sintético, se aplicó una reacción de Mitsunobu con un posterior reordenamiento de Claisen para obtener nuevos alilfenoles [43]. Específicamente, primero se sintetizó el éter a través de una reacción de Mitsunobu (ver Esquema 7) la cual consiste en la reacción entre trifenilfosfina ( $PPh_3$ ) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) para generar un intermediario fosfonio el cual reacciona con un alcohol, en este caso alcohol alílico, generando un buen grupo saliente. La segunda parte de la reacción ocurre entre este intermediario fosfonio y un fenol (los investigadores usaron distintos fenoles), la reacción de sustitución genera el éter correspondiente.



Esquema 7 Síntesis de éter vía reacción de Mitsunobu.

En un tercer paso el éter producto de la reacción de la reacción de Mitsunobu es calentado en un reactor de microondas por 30 min a 220-290 [°C], lo cual fue suficiente para producir un reordenamiento de Claisen y obtener el alilfenol correspondiente con rendimientos entre 28-99%, como se muestra en la segunda reacción del Esquema 7.

Una observación importante es que los alilfenoles objetivos de estos trabajos fueron mayormente los alilfenoles en posición orto, limitando su uso para otro tipo de sistemas de sustitución.

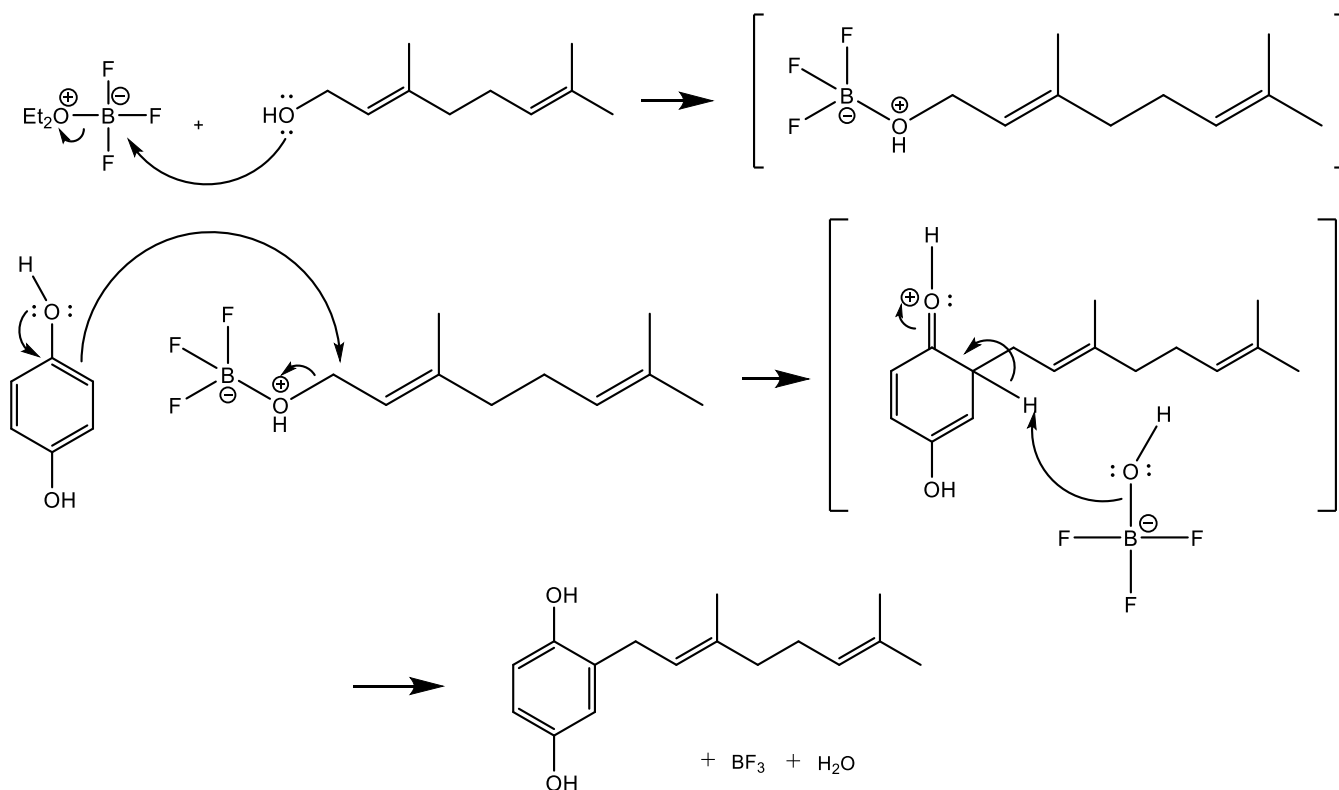
### 3.2.3 Síntesis de prenil-fenoles por Friedel-Crafts

En las investigaciones realizadas por nuestro grupo de investigación, la síntesis de geranilfenoles, tiene una estrategia de síntesis asociada, esta consiste en unir directamente esta cadena lateral al fenol o grupo aromático deseado a través de una alquilación de Friedel-Crafts [44].

La síntesis de estos compuestos se ha concretado a través de una reacción de alquilación de Friedel-Crafts, este tipo de reacción genera un enlace C-C entre un compuesto aromático y un compuesto halogenuro de alquilo (en este caso un grupo hidroxilo toma su lugar) a través de un catalizador, un ácido de Lewis capaz de mejorar la electrofilia del geraniol para que el grupo aromático del polifenol reaccione [45].

Esta alquilación ocurre según el mecanismo de reacción de sustitución electrofílica aromática S<sub>E</sub>Ar; un ácido de Lewis (BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>) reacciona con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del geraniol dando lugar a una especie muy reactiva que tiene la suficiente electrofilia para ser atacada por el sistema aromático, dando lugar a un intermediario de reacción el cual es estabilizado por resonancia (este intermediario es también conocido como complejo σ o ion arenio)

Luego, este intermediario recupera su aromaticidad por la acción de la base conjugada, dando lugar al geranilfenol correspondiente [44], se muestra el mecanismo de reacción en el Esquema 8.



Esquema 8 Alquilación de Friedel-Crafts; Ejemplo geraniol acoplado a hidroquinona [15].

Una desventaja de la reacción de Friedel-Crafts es que su producto de reacción, el polifenol sustituido puede seguir reaccionando por la activación del grupo alilo/alquilo, además la cadena lateral puede también sufrir reacciones de ciclación, todo esto genera mezclas de productos, como se muestra en la Figura 10. Posteriormente estas mezclas deben ser separadas a través de técnicas cromatográficas.

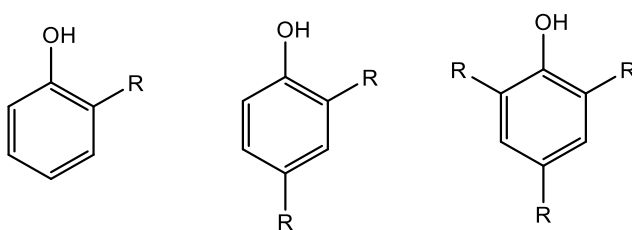
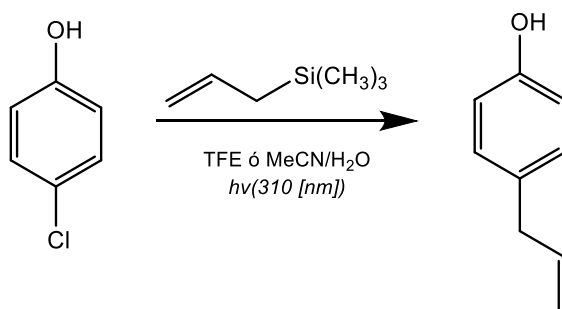


Figura 11 Mezclas de fenoles, producto de alquilación de Friedel-Crafts.

### 3.2.4 Alilación con fotocátalisis.

Otra técnica es la aplicación de fotocátalisis intentando reemplazar el uso de catalizadores metálicos [46]. En la investigación desarrollada por Protti *et al.* se demuestra la utilidad de la química del silicio y la fotocátalisis, los investigadores sintetizaron una serie de Alilfenoles e incluso algunos compuestos tipo productos naturales.

El sistema de reacción consiste en; fenoles halogenados en la posición *orto* más alil-trimetilsilano (ATMS) en presencia de radiación UV y acetonitrilo/agua o trifluoroetanol como solvente. los investigadores encontraron que irradiar estos compuestos con luz UV a una longitud de onda de 310 [nm] efectivamente da lugar a una reacción de sustitución del grupo alilo en la posición del halógeno en el fenol obteniéndose un alilfenol, como se muestra la reacción en el Esquema 9. Los investigadores evaluaron el efecto de distintos solventes como también distintos halógenos sustituyentes en el centro aromático, los rendimientos en condiciones óptimas fueron entre 64-87%



Esquema 9 Síntesis de alilfenoles por fotocátalisis.

### 3.3 Síntesis asistida por microondas

Procurando siempre optimizar los tiempos y aumentar los rendimientos de reacción, una tendencia actual en síntesis consiste en catalizar reacciones a través de uso de microondas. El uso de una fuente de radiación en vez de calor conductivo para acelerar una reacción química tiene sus ventajas como menos tiempos de reacción y uso reducido de solventes [25].

Actualmente la técnica se ha posicionado como forma de acelerar y/o incluso catalizar reacciones químicas. Empresas y firmas tienen establecidas líneas de productos de reactores de microondas para su uso en investigación en síntesis química y química analítica. Las investigaciones actuales se enfocan en adaptar métodos antes realizados a reflujo en solvente a métodos en reactores de microondas en una fracción de tiempo original, también se han enfocado las investigaciones en acelerar reacciones en nichos antes no explorados como síntesis inorgánica y aplicaciones industriales.

### 3.4 Separación y purificación de prenilfenoles por técnicas cromatográficas:

Como mencionábamos en la sección anterior debido al problema habitual de mezclas en los productos de reacción los sistemas modernos de cromatografía son clave en la investigación en síntesis orgánica, tanto así que también son usados en la producción a escala industrial de muchos compuestos químicos en el sector farmacéutico[47].

Recientemente han emergido nuevas tecnologías separativas como la cromatografía líquida contracorriente preparativa (CPC) y la cromatografía de fluido supercrítico (SFC)[48], como también sistemas de separación *flash* modernos que apuntan a la miniaturización y automatización del proceso de purificación (Figura 11)



Figura 12 Sistema de purificación flash Gilson (fuente: <https://www.gilson.com/plc-purification-systems.html>)

En particular, para compuestos alifenícos existen investigaciones donde la cromatografía líquida preparativa ha demostrado su utilidad para separar mezclas de polifenoles (incluyendo alifenícos) en productos naturales [49], como también la separación de alifenícos en estudios metabólicos [11]. Aplicaremos estas tecnologías en este proyecto a las reacciones que den lugar a mezclas de productos.

## 4 Planteamiento del problema

---

Tomando en cuenta las estrategias de síntesis antes mencionadas, podemos ver que algunas tienen ventajas respecto a otras en términos de costos, tiempo y principios de química verde. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento de Friedel-Crafts que hasta ahora nuestro grupo de investigación de Productos Naturales ha aplicado en la síntesis de geranilfenoles. Aunque esta reacción tiene desventajas como generación de compuestos secundarios y mezclas de productos, es una reacción de solo un paso y utiliza catalizadores que son fáciles de utilizar y de relativo bajo costo. Además, representa un aporte al conocimiento ya que esta reacción nunca ha sido reportada a la síntesis de alilfenoles. Los antecedentes descritos por nuestro grupo de investigación sobre los distintos centros aromáticos enlazados a una cadena lateral nos indican que es interesante explorar la reacción de Friedel-Crafts sobre centros aromáticos con 2 y 3 grupos hidroxilo en distintas posiciones. Es posible aplicar las técnicas avanzadas de síntesis anteriormente descritas como aceleración por microondas y purificación por cromatografía flash para potenciar la búsqueda de compuestos tipo alilfenol.

### 4.1 Hipótesis

Se puede sintetizar una serie de nuevos alilfenoles y derivados hidratados a partir de distintos polifenoles y alcohol alílico mediante un acoplamiento directo de Friedel-Crafts o mediante una obtención indirecta vía reordenamiento de Claisen, aplicando técnicas de síntesis avanzadas como aceleración por microondas y purificación por cromatografía *flash*.

### 4.2 Objetivo General

Sintetizar una serie de nuevos alilfenoles y derivados hidratados, usando una estrategia sintética vía alilación de Friedel-Crafts o reordenamiento de Claisen para la obtención de los acoplados aromáticos y posterior hidratación de la cadena lateral.

#### 4.2.1 Objetivos específicos

1. Sintetizar compuestos del **13** al **22** (según la Figura 13) con reacción de Friedel-Crafts.
2. Sintetizar los compuestos **13**, **14**, **15**, **16**, **19** y **22** (según la Figura 13) vía reordenamiento de Claisen.

3. Separar y purificar productos de reacción utilizando cromatografía preparativa.

4. Identificar compuestos por técnicas espectroscópicas.

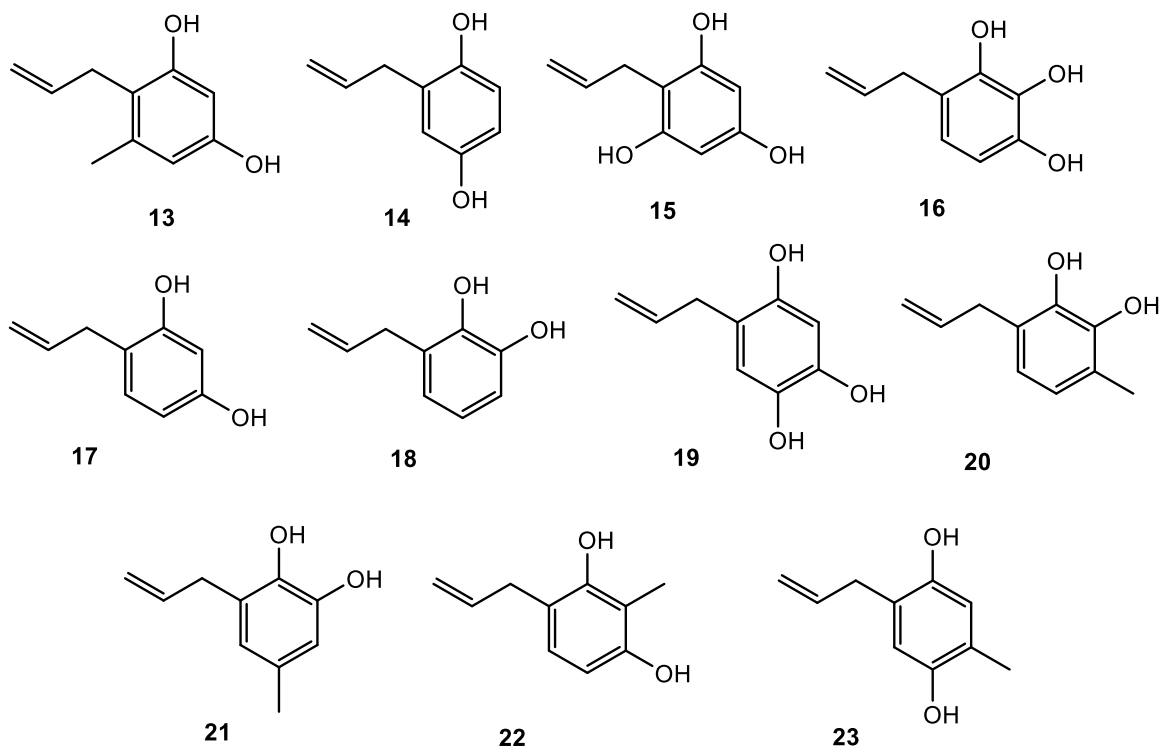
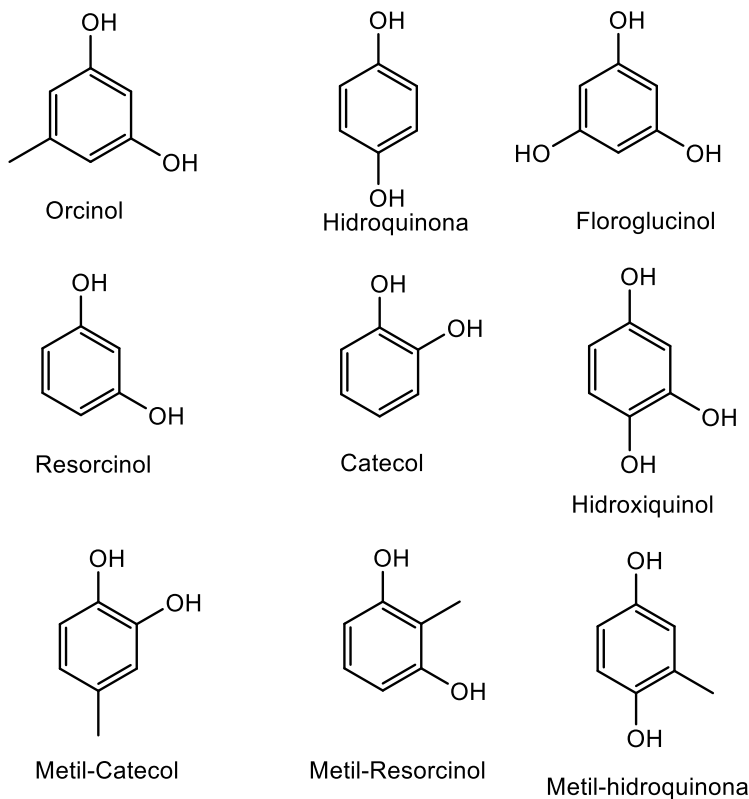


Figura 13 Alilfenoles en estudio.

## 5 Metodología

---

En el presente trabajo de tesis se sintetizaron 5 compuestos tipo alilfenol, todos consisten en un núcleo aromático distinto (hidroquinona, metilhidroquinona, floroglucinol, resorcinol y metilresorcinol) acoplado a una cadena lateral de alilo.

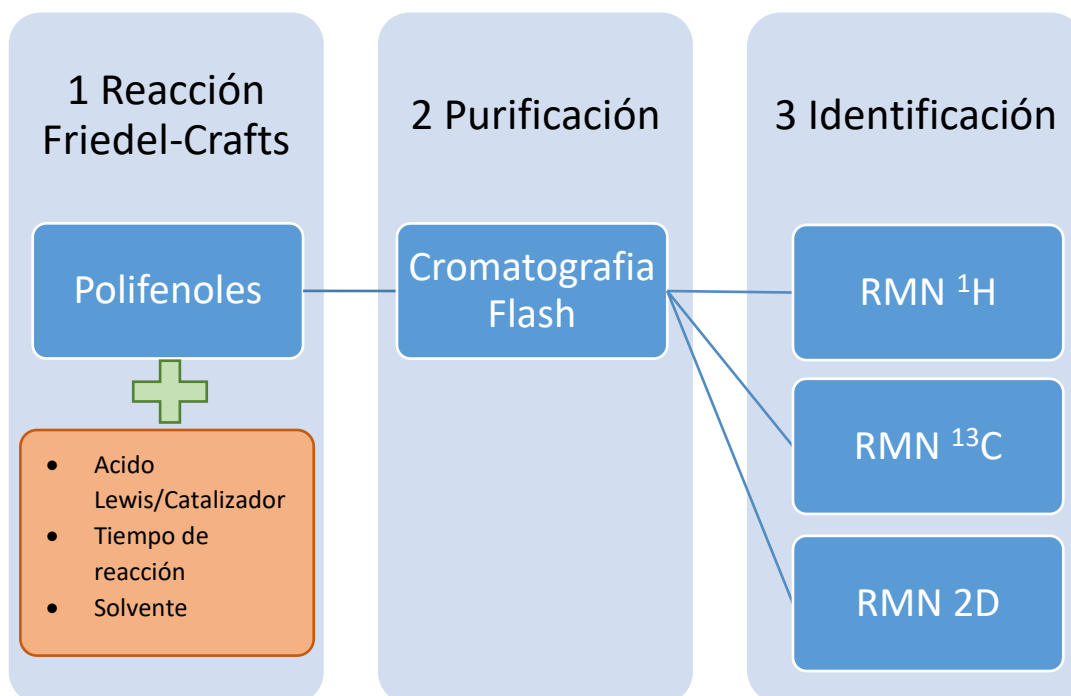


*Figura 14 Polifenoles en estudio y sus nombres comunes*

A través de un acoplamiento con una alquilación de Friedel-Crafts acelerada en un reactor de microondas, se investigaron las reacciones de síntesis de Alilfenoles para estos núcleos aromáticos. En la metodología se aplicó un orden de síntesis-purificación-identificación secuencial para cada reacción y sus compuestos obtenidos según el Esquema 10.

1. Se realizó la reacción en determinadas condiciones (tiempo de reacción, catalizador, temperatura, solvente), la reacción se monitoreó con CCF para determinar la formación de productos

2. El producto de reacción se separó en el sistema de cromatografía *flash*, utilizando como fase estacionaria columna de sílica Sillcycle y como fase móvil un gradiente hexano-acetato de etilo.
3. Finalmente, los productos puros fueron identificados por RMN de hidrógeno, el espectro también nos confirma la pureza del producto, la identificación de los compuestos es confirmada por RMN de carbono y experimentos RMN bidimensionales.



Esquema 10 Organización de metodología de Tesis.

En las siguientes secciones se describen las estrategias para sintetizar los compuestos **13** al **23** en la Sección 5.2. También se describen, todos los instrumentos, insumos y equipos que se usaron en el laboratorio, en la Sección 5.1

## 5.1 Equipos y materiales.

### 5.1.1 Reactivos e insumos

- Cromatoplasmas de silicagel 60 F<sub>254</sub> (TLC), Merck.
- Cloruro de zinc, Sigma-Aldrich.
- Cloruro de alilo 98%, Sigma-Aldrich.

- Alcohol alílico, Sigma-Aldrich.
- Orcinol, Sigma-Aldrich.
- Hidroquinona, Sigma-Aldrich.
- Resorcinol, Merck.
- Catecol, Sigma-Aldrich.
- 4-metilcatecol, Sigma-Aldrich.
- 2-metilresorcinol, Sigma-Aldrich.
- Metilhidroquinona, Sigma-Aldrich.
- Floroglucinol, Sigma-Aldrich.
- Hidroxiquinol, Sigma-Aldrich.

### 5.1.2 Solventes para cromatografía y síntesis.

Solventes utilizados, en síntesis, marca Merck, reagent grade.

- Acetato de etilo
- Alcohol etílico
- Acetonitrilo

Solventes grado técnico, destilados en laboratorio para purificación por cromatografía *flash*.

- Acetato de etilo
- Hexano

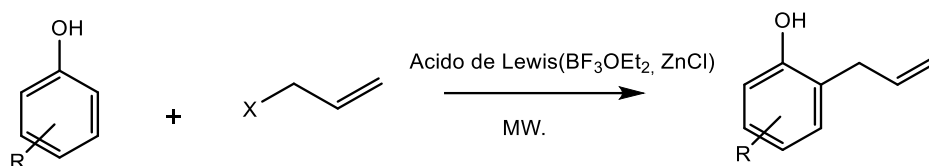
### 5.1.3 Equipos

- Reactor de Microondas, Anton-Paar.
- PLC 2250, Gibson. (Flash chromatography System/Purification system)
- Rotavapor R-300, Buchi.
- Espectrómetro RMN de Bruker Avance 400

El registro de los espectros de los compuestos puros se realizó en el espectrómetro RMN de Bruker Avance 400. Para el procesamiento de espectros se utilizó el software TOPSPIN (versión 4.1.4). Para la adquisición de los espectros se utilizaron como solventes los estándares RMN cloroformo  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$   $\delta=7,26$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta= 77$  ppm) y Acetona-D6 ( $^1\text{H}$   $\delta= 2,05$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta= 29,92$  ppm)

## 5.2 Estrategia de síntesis compuestos 13-23

Se muestra la estrategia general de reacción en el Esquema 11:



Esquema 11 Esquema de síntesis general de los compuestos 13-23

### 5-metil-2-alilbencen-1,3-diol, alil-orcino (13)

A una solución de orcino (1,95 g, 16 mmol) y cloruro de alilo (1,3 mL 131,2 mmol) en etanol (10 mL), se agregó 4,4 g de cloruro de Zinc (ZnCl<sub>2</sub>). La mezcla se dejó reaccionar en reactor de microondas, por 15 min a 85 °C con agitación. La solución resultante fue lavada con agua y después con lavados sucesivos de solución saturada de carbonato de sodio (NaCO<sub>3</sub>) en agua, hasta alcanzar pH neutro en la fase acuosa. Se colectó la fase orgánica en acetato de etilo y se agregó desecante sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash usando cartuchos de sílica gel y un gradiente de acetato de etilo y hexano. La separación entregó una fracción de 81,2 mg (4,2% de rendimiento) de un sólido café (compuesto **13**, Figura 15).

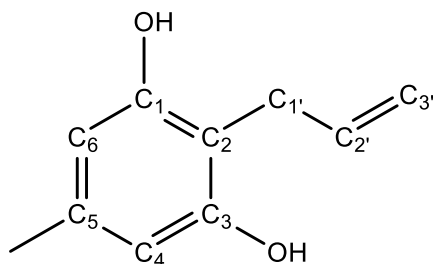


Figura 15 2-alilbencen-1,3-diol, alil-orcino (13)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz) δ (ppm): 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 3.43 (d, *J*=5,72 Hz, 2H, H-1'); 4.99 (dd, *J*<sub>1</sub>=17,1 Hz *J*<sub>2</sub>= 1,72 Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3'); 5.07 (dd, *J*<sub>1</sub>=10,1 Hz *J*<sub>2</sub>= 1,60 Hz, 1H, H<sub>cis</sub>-3'); 5.95 (ddt, *J*<sub>1</sub>=5,3 Hz *J*<sub>2</sub>= 10,2 Hz *J*<sub>3</sub>= 17,1 Hz, 1H, H-2'); 6.58 (s, 2H, H-4 y H-6). RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz) δ (ppm): 11,8 (CH<sub>3</sub>-Ar), 30,9 (C-1'), 113,3 (C-6), 113,5 (C-4), 115,4 (C-3'), 123,9 (C-2), 125,4 (C-5), 135,4 (C-2'), 147,7 (C-1), 147,8 (C-3).

### **2-alilbencen-1,4-diol, alil-hidroquinona (14)**

A una solución de hidroquinona (2,02 g, 18 mmol) y cloruro de alilo (1,5 mL 151,2 mmol) en etanol (10 mL), se agregó 5 g de cloruro de Zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ). La mezcla se dejó reaccionar en reactor de microondas, por 60 min a 85 °C con agitación. La solución resultante fue lavada con agua y después con lavados sucesivos de solución saturada de carbonato de sodio ( $\text{NaCO}_3$ ) en agua, hasta alcanzar pH neutro en la fase acuosa. Se colectó la fase orgánica en acetato de etilo y se agregó desecante sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* usando cartuchos de sílica gel y un gradiente de acetato de etilo y hexano. La separación entregó una fracción de 606 mg (30.1% de rendimiento) de un sólido café (compuesto **14**, Figura 16)

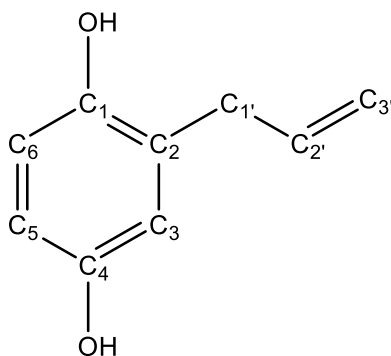


Figura 16 2-alilbencen-1,4-diol, alil-hidroquinona (14)

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,35 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H, H-1'); 5,14 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2=5,6$  Hz, 1H, H- $cis$ -3'); 5,17 (d,  $J_1=0,8$ , 1H, H- $trans$ -3'); 5,99 (ddt,  $J_1=6,4$  Hz  $J_2=5,1$ ,  $J_3=16,7$  Hz, 1H, H-2'); 6,60 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H, H-5); 6,62 (s, 1H, H-3); 6,70 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-6). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm) 35,1 (C-1'), 114,2 (C-3), 116,7 (C-3'), 116,7 (C-6), 117,0 (C-5), 126,7 (C-2), 136,1 (C-2'), 147,9 (C-1), 149,5 (C-4).

### **2-alilbencen-1,3,5-triol, alil-floroglucinol (15)**

A una solución de floroglucinol (2,00 g, 16 mmol) y cloruro de alilo (1,3 mL 131,2 mmol) en etanol (10 mL), se agregó 4,4 g de cloruro de Zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ). La mezcla se dejó reaccionar en reactor de microondas, por 15 min a 85 °C con agitación. La solución resultante fue lavada con agua y después con lavados sucesivos de solución saturada de carbonato de sodio ( $\text{NaCO}_3$ ) en agua, hasta alcanzar pH neutro en la fase acuosa. Se colectó la fase orgánica en acetato de etilo y se agregó desecante sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* usando cartuchos de

sílica gel y un gradiente de acetato de etilo y hexano. La separación entregó una fracción de 270 mg (13,5% de rendimiento) de un aceite café (compuesto **15**, Figura 17)

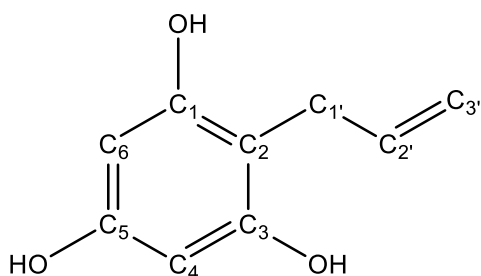


Figura 17 2-alilbencen-1,3,5-triol, alil-floroglucinol (**15**)

RMN- $^1\text{H}$  (Acetona- $\text{D}_6$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,30 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H, H-1'); 4,83 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2=10,4$  Hz, 1H, H-3'); 4,96 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2=17,1$  Hz, 1H, H-3'); 5,91 (ddt,  $J_1=10,0$  Hz  $J_2=6,3$  Hz, 1H, H-2'); 5,96 (s, 2H, H-4, H-6); 7,89 (s, 1H, H-O-C-5); 7,95 (s, 2H, H-O-C-1. H-O-C-3). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 26,8 (C-1'), 94,5 (C-6, C-4), 104,4 (C-2), 112,7 (C-3'), 137,7 (C-2'), 156,5 (C-1), 156,6 (C-3), 205,3 (C-5).

#### **6-metil-2-alilbencen-1,5-diol, alil-metilresorcinol (**22**)**

A una solución de metilresorcinol (2,0 g, 16 mmol) y cloruro de alilo (1,3 mL 131,2 mmol) en etanol (10 mL), se agregó 4,4 g de cloruro de Zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ). La mezcla se dejó reaccionar en reactor de microondas, por 15 min a 85 °C con agitación. La solución resultante fue lavada con agua y después con lavados sucesivos de solución saturada de carbonato de sodio ( $\text{NaCO}_3$ ) en agua, hasta alcanzar pH neutro en la fase acuosa. Se colectó la fase orgánica en acetato de etilo y se agregó desecante sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* usando cartuchos de sílica gel y un gradiente de acetato de etilo y hexano. La separación entregó una fracción de 220 mg (11,0% de rendimiento) de un aceite café (compuesto **22**, Figura 18)

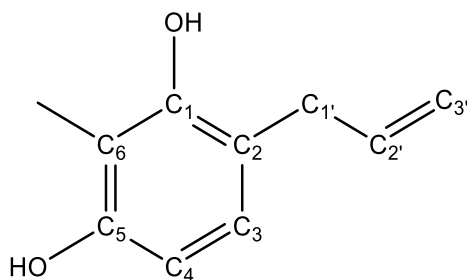


Figura 18 6-metil-2-alilbencen-1,5-diol, alil-metilresorcinol (**22**)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2,15 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar); 3,35 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H, H-1'); 5,16 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2= 3,8$  Hz, 1H,  $H_{cis-3'}$ ); 5,18 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2= 10,9$  Hz, 1H,  $H_{trans-3'}$ ); 6,01 (ddt,  $J_1=6,9$  Hz  $J_2= 10,2$  Hz  $J_3= 17,1$ , 1H, H-2'); 6,37 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-3); 6,80 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-4). RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 8,1 ( $CH_3$ -Ar), 35,4 (C-1'), 107,2 (C-3), 110,9 (C-6), 116,5 (C-3'), 116,8 (C-2), 127,3 (C-4), 136,9 (C-2'), 153,3 (C-1), 153,4 (C-5).

**5-metil-2-alilbencen-1,4-diol, alil-metilhidroquinona (23)**

A una solución de metilhidroquinona (1,95 g, 16 mmol) y cloruro de alilo (1,3 mL 131,2 mmol) en etanol (10 mL), se agregó 4,4 g de cloruro de Zinc ( $ZnCl_2$ ). La mezcla se dejó reaccionar en reactor de microondas, por 60 min a 85 °C con agitación. La solución resultante fue lavada con agua y después con lavados sucesivos de solución saturada de carbonato de sodio ( $NaCO_3$ ) en agua, hasta alcanzar pH neutro en la fase acuosa. Se colectó la fase orgánica en acetato de etilo y se agregó desecante sulfato de sodio ( $Na_2SO_4$  anhidro). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* usando cartuchos de sílica gel y un gradiente de acetato de etilo y hexano. La separación entregó una fracción de 79,3 mg (4,1% de rendimiento) de un sólido café (compuesto **23a**, Figura 19)

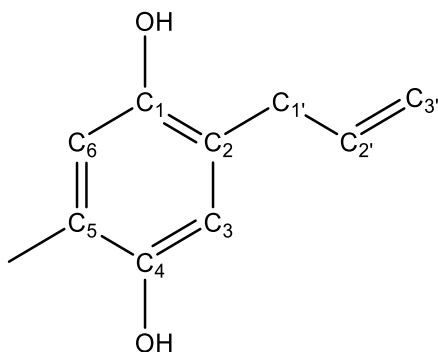


Figura 19 5-metil-2-alilbencen-1,4-diol, alil-metilhidroquinona (23)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2,18 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar); 3,43 (d,  $J=5,7$  Hz, 2H, H-1'); 4,99 (dd,  $J_1=1,8$  Hz  $J_2= 17,1$  Hz, 1H,  $H_{trans-3'}$ ); 5,07 (dd,  $J_1=1,7$  Hz  $J_2= 10,2$  Hz, 1H,  $H_{cis-3'}$ ); 5,95 (ddt,  $J_1=5,7$  Hz  $J_2= 10,2$  Hz  $J_3= 17,1$ , 1H, H-2'); 6,57 (s, 2H, H-3 H-6). RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 11,8 ( $CH_3$ -Ar), 30,9 (C-1'), 113,4 (C-6), 113,6 (C-3), 115,5 (C-3'), 124,0 (C-5), 125,4 (C-2), 135,5 (C-2'), 147,8 (C-1), 147,9 (C-4).

## 6 Resultados

### 6.1 Sintetizar compuestos del 13 al 23 con reacción de Friedel-Crafts.

Los primeros experimentos se enfocaron en encontrar condiciones para una alquilación Friedel-Crafts con los reactivos y catalizador adecuados para el sistema del reactor de microondas -ya que no todos los sistemas de reacción y/o reactivos son compatibles con éste- y que también formara los compuestos acoplados con un rendimiento aceptable.

Comenzamos probando con el reactivo  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  y observamos que los mejores resultados se obtienen al utilizar 1,1 eq. molar de catalizador a  $80^\circ\text{C}$  y 15 minutos (Figura 20) sin embargo, este sistema de reacción generaba considerables productos secundarios, y no ocurría reacción para la mayoría de los polifenoles (Tabla 2)



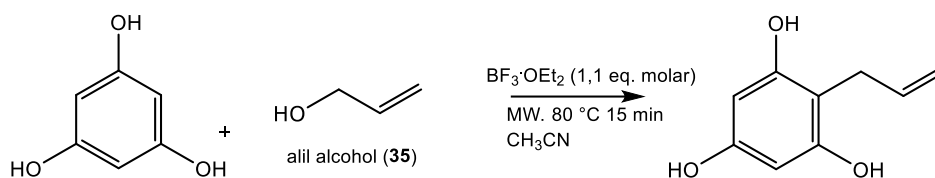
Figura 20 Reacción de F-C con  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .

Tabla 2 Resultados reacción de F-C con  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$

Polifenol	Condiciones	Rendimiento %
1. Floroglucinol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	5,98
2. Pirogalol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR
3. Hidroquinona	$80^\circ\text{C}$ , 60 min	14,7
4. Catecol	$80^\circ\text{C}$ , 60 min	36,7
5. Hidroxiquinol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR
6. Resorcinol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR
7. Orcinol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR
8. Metilhidroquinona	$80^\circ\text{C}$ , 60 min	1,28
9. Metilcatecol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR
10. Metilresorcinol	$80^\circ\text{C}$ , 15 min	NR

Como ejemplo se detalla la reacción y obtención de datos experimentales de la reacción de acoplamiento entre el floroglucinol y alil-alcohol (Tabla 2, entrada 1)

Este fue el primer esquema de reacción en que acoplamos exitosamente una cadena corta alilo con un fenol acelerando la reacción en el reactor de microondas -seleccionamos el floroglucinol por su simetría y triple activación de los grupos hidroxilos para la reacción de Friedel-Crafts, obtuvimos el compuesto **15** con 5,98% de rendimiento. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 12.



Esquema 12 Acoplamiento compuesto **15** alil-floroglucinol.

Desde el espectro de protón se observó la señal doblete en  $\delta = 3,30$  ppm (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H) la cual indica el acoplamiento entre el núcleo aromático y la cadena alílica. El espectro muestra una única señal en  $\delta = 7,95$  ppm (s, 2H) del sistema aromático debido a la simetría del fenol, las señales  $\delta = 7,89$  ppm (s, 1H) y  $\delta = 7,95$  ppm (s, 2H) de los protones aromáticos y alrededor de  $\delta = 5$  ppm las señales de la cadena alílica;  $\delta = 4,83$  ppm (dd,  $J_1=2,4$  Hz y  $J_2= 10,4$  Hz, 1H),  $\delta = 4,96$  ppm (dd,  $J_1=2,4$  Hz y  $J_2= 10,4$  Hz, 1H) y  $\delta = 5,91$  ppm (ddt,  $J_1= 10,0$  Hz y  $J_2= 6,3$  Hz, 1H)

Se decidió explorar otras opciones de catalizador; probando con un metal, cloruro de Zinc (Figura 21). No ocurrió reacción al utilizar el catalizador con alcohol alílico a 80°C por 15 minutos (Tabla 3).

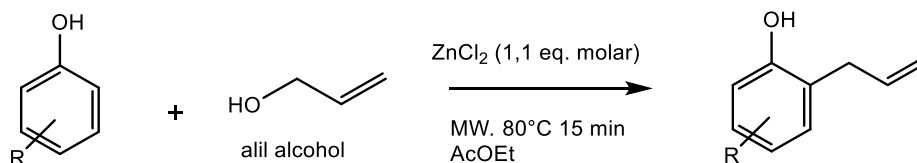


Figura 21 Reacción de F-C con  $ZnCl_2$  en AcOEt.

Tabla 3 Resultados reacción de F-C con  $ZnCl_2$

Polifenol	Condiciones	Rendimiento %
1. Floroglucinol	80 °C, 15 min	NR
2. Pirogalol	80°C, 15 min	NR
3. Hidroquinona	80°C, 15 min	NR
4. Catecol	80°C, 15 min	NR
5. Hidroxiquinol	80 °C, 15 min	NR
6. Resorcinol	80°C, 15 min	NR
7. Orcinol	80°C, 15 min	NR
8. Metilhidroquinona	80°C, 15 min	NR
9. Metilcatecol	80°C, 15 min	NR
10. Metilresorcinol	80°C, 15 min	NR

Se obtuvo resultados moderados al utilizar en lugar del alcohol alílico, el cloruro de alilo (Figura 22). Observamos una mejora en el rendimiento y la selectividad de la reacción (Tabla 4). Al comparar los resultados de la Tabla 3 con la Tabla 4, la reacción conduce a un compuesto acoplado para los polifenoles floroglucinol, hidroquinona y catecol (más hidroxiquinol, orcinol y metilcatecol en menor medida) un aumento del aproximadamente el 10% comparado con la tabla anterior en la que no ocurrió la reacción para ningún polifenol.

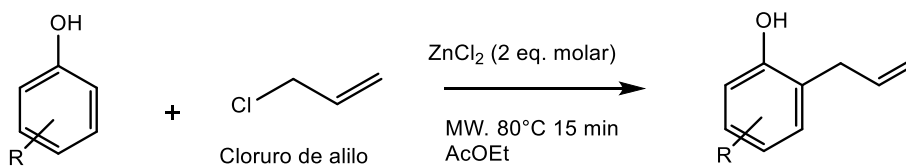
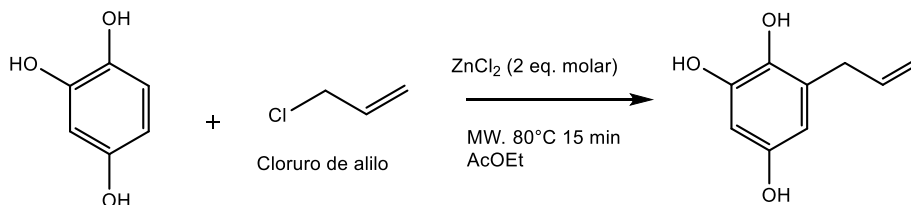


Figura 22 reacción de F-C con  $ZnCl_2$ , Cloruro de alilo en AcOEt

Tabla 4 Resultados reacción de Friedel-Crafts con ZnCl<sub>2</sub> y cloruro alilo

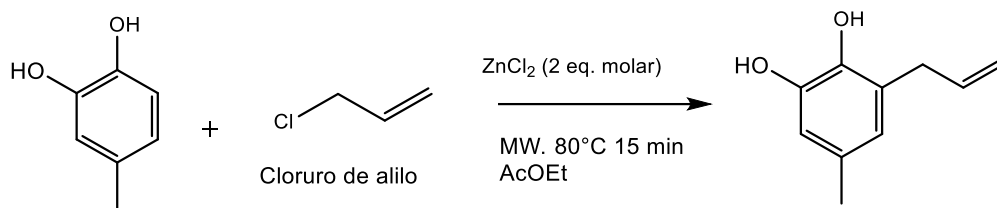
Polifenol	Condiciones	Rendimiento %
1. Floroglucinol	80 °C, 15 min	9,50
2. Pirogalol	80°C, 15 min	NR
3. Hidroquinona	80°C, 15 min	15,3
4. Catecol	80°C, 15 min	9,4
5. Hidroxiquinol	80 °C, 15 min	6,6
6. Resorcinol	80°C, 15 min	NR
7. Orcinol	80°C, 15 min	0,65
8. Metilhidroquinona	80°C, 15 min	NR
9. Metilcatecol	80°C, 15 min	4,9
10. Metilresorcinol	80°C, 15 min	NR

Como ejemplo se detalla la reacción y obtención de datos experimentales de la reacción de acoplamiento entre el hidroxiquinol y cloruro de alilo (Tabla 4, entrada 5) y el 4-metil-catecol con cloruro de alilo (Tabla 4, entrada 9)



Esquema 13 Acoplamiento compuesto 17 alil-hidroxiquinol

La reacción de acoplamiento del hidroxiquinol con la cadena alilica muestra destacada dificultad en su separación con el fenol de partida, en el espectro se observan la señal en  $\delta = 3,26$  ppm (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), que corresponde al doblete de acoplamiento más existen varias señales que muestran que existe una mezcla, no de contaminantes si no de compuesto de partida con el producto acoplado. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 13



Esquema 14 Acoplamiento compuesto **21** 2-alil-4-metil-catecol.

La reacción de acoplamiento del 4-metil-catecol con la cadena alilica muestra destacada dificultad en su separación con el fenol de partida, en el espectro se observan la señal en  $\delta = 3,21$  ppm (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), que corresponde al doblete de acoplamiento más existen varias señales que muestran que existe una mezcla, no de contaminantes si no de compuesto de partida con el producto acoplado. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 14.

Nuevamente nos enfocamos en encontrar las condiciones óptimas de sistema de reacción y encontramos que los mejores rendimientos se obtienen al utilizar el catalizador cloruro de zinc en etanol, a 80°C por 15 minutos, reacción en la Figura 23 y resultados en la Tabla 5.

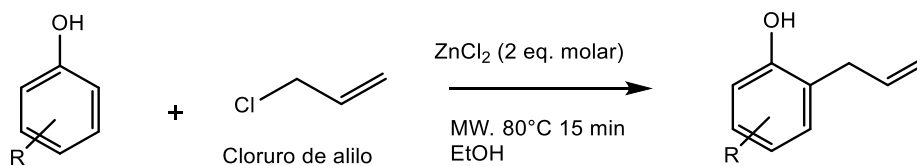
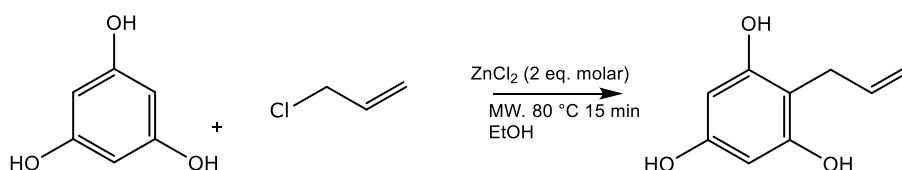


Figura 23 Reacción de F-C con ZnCl<sub>2</sub> y cloruro alilo en EtOH.

Tabla 5 Resultados reacción de Friedel-Crafts con ZnCl<sub>2</sub> y cloruro alilo en EtOH (\*Compuesto no purificado, aSe obtuvieron 2 compuestos)

Polifenol	Condiciones	Rendimiento %
1. Floroglucinol	80 °C, 15 min	13,5
2. Pirogalol	80°C, 15 min	NR
3. Hidroquinona	80°C, 60 min	30,1
4. Catecol	80°C, 15 min	50,2*
5. Hidroxiquinol	80 °C, 15 min	NR
6. Resorcinol	80°C, 15 min	NR
7. Orcinol	80°C, 15 min	4,2
8. Metilhidroquinona	80°C, 15 min	4,1 / 0,86 <sup>a</sup>
9. Metilcatecol	80°C, 15 min	NR
10. Metilresorcinol	80°C, 15 min	11,0

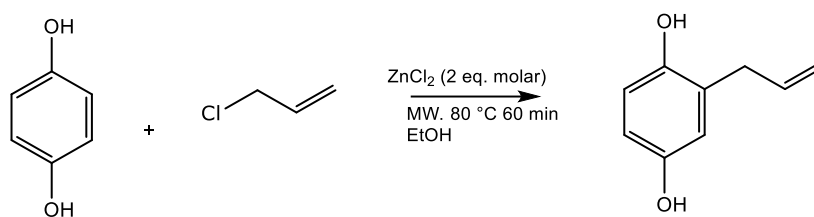
Como ejemplo se detalla la reacción y obtención de datos experimentales de la reacción de acoplamiento entre el floroglucinol con cloruro de alilo (Tabla 4 entrada 1), hidroquinona con cloruro de alilo (Tabla 5 entrada 3), catecol con cloruro de alilo (Tabla 4 entrada 4) orcinol con cloruro de alilo (Tabla 5 entrada 7), metil-hidroquinona con cloruro de alilo (Tabla 5 entrada 8) y el metil-resorcinol con cloruro de alilo (Tabla 5 entrada 10)



Esquema 15 Acoplamiento compuesto 15 alil-floroglucinol.

Desde el espectro de protón observamos la señal doblete en  $\delta = 3,30$  ppm (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H) la cual nos indica el acoplamiento entre el núcleo aromático y la cadena alilica. El espectro muestra una única señal en  $\delta = 7,95$  ppm (s, 2H) del sistema aromático debido a la simetría del fenol, las señales  $\delta = 7,89$  ppm (s, 1H) y  $\delta 7,95$  (s, 2H) de los grupos hidroxilos, alrededor de 5 las señales de la cadena alilica;  $\delta = 4,83$  ppm (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 10,4$  Hz, 1H),  $\delta = 4,96$  ppm (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 10,4$  Hz, 1H)

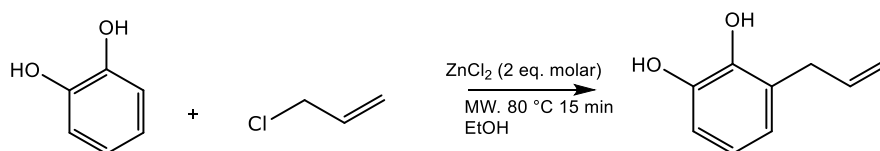
y  $\delta = 5,91$  (ddt,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 6,3$  Hz y  $J_3 = 17,1$  Hz 1H) Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 15.



Esquema 16 Acoplamiento compuesto **14** alil-hidroquinona.

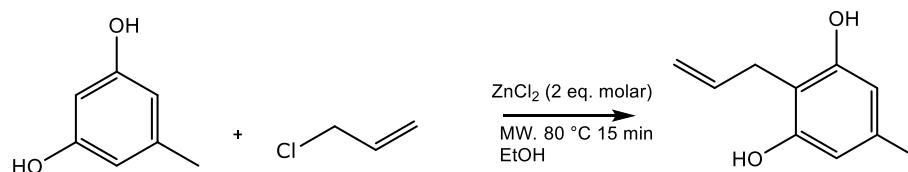
Similar a los experimentos anteriores, el acoplamiento de la hidroquinona a la cadena alílica requirió un aumento en el tiempo de reacción para observar un cambio y a la formación de un compuesto - verificación por CCF.

Después de la purificación el espectro de protón mostro una señal en  $\delta = 3,35$  ppm (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), la cual demuestra el acoplamiento entre el núcleo aromático y la cadena alílica, el espectro también muestra 3 señales alrededor de  $\delta = 6$  ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos,  $\delta = 6,60$  ppm (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H),  $\delta = 6,61$  ppm (s, 1H) y  $\delta = 6,70$  ppm (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), la configuración de las posiciones de cada protón solo se identificó con el experimento HMBC. Alrededor de  $\delta = 5$  ppm se observan las tres señales de la cadena lateral; los hidrógenos geminales  $\delta = 5,14$  ppm (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz y  $J_2 = 5,6$  Hz, 1H) y  $\delta = 5,17$  ppm (dd,  $J_1 = 0,8$ ,  $J_2 = 13,4$  Hz, 1H), además de la señal del hidrógeno vinílico interno a  $\delta = 5,99$  ppm (ddt,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 9,4$  Hz y  $J_3 = 17,8$  Hz, 1H) Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 16.



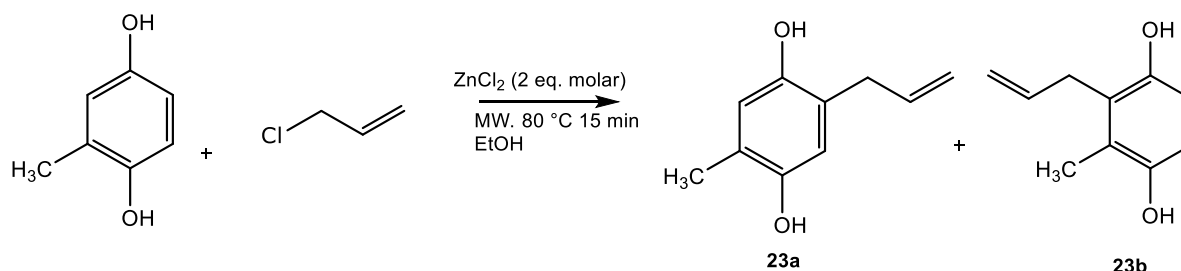
Esquema 17 Acoplamiento compuesto **18** alil-catecol.

Similar a los experimentos anteriores con BF<sub>3</sub>EtO<sub>3</sub> la reacción de acoplamiento del catecol con la cadena alílica muestra destacada dificultad en su separación con el fenol de partida, en el espectro se observan la señal a  $\delta 3,27$  ppm (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), que corresponde a la señal doblete que corresponde al carbono acoplado directamente al catecol, sin embargo, existen varias señales que muestran que existe una mezcla, de compuesto de partida con el producto acoplado. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 17.



Esquema 18 Acoplamiento compuesto **13** alil-orchinol.

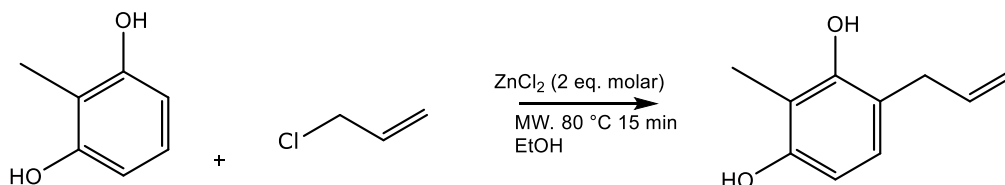
El espectro de protón para el compuesto **13** alil-orchinol muestra la señal de acoplamiento a en  $\delta = 3,43$  ppm (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), como también las tres señales de la cadena lateral; los hidrógenos geminales del enlace doble terminal a  $\delta = 4,99$  ppm (dd,  $J_1 = 17,1$  Hz y  $J_2 = 1,7$  Hz, 1H) y  $\delta = 5,07$  ppm (dd,  $J_1 = 10,1$  Hz y  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H), además de la señal del hidrógeno vinílico interno a  $\delta = 5,95$  ppm (ddt,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 10,2$  Hz y  $J_3 = 17,1$ , 1H). Se observa una única señal a  $\delta = 6,58$  ppm (s, 2H) para el sistema aromático que integra para dos hidrógenos, lo que indica que el acoplamiento produce un compuesto simétrico con la cadena alílica entre las posiciones de los grupos hidroxilos. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 18.



Esquema 19 Acoplamiento compuesto **23a** y **23b** alil-metilhidroquinona.

La reacción produjo dos compuestos, uno con la cadena alílica acoplada a la metilhidroquinona en posición para al grupo metilo y otro con la cadena alílica en posición orto al grupo metilo, se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 19. En el espectro de protón del primero -compuesto **23a**- observamos la señal a  $\delta = 3,43$  ppm (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H) que corresponde a los protones bencílicos, confirmación del acoplamiento entre la cadena alílica y el núcleo aromático, también se observan las señales de la cadena alílica a  $\delta = 4,99$  ppm (dd,  $J_1 = 1,8$  Hz y  $J_2 = 17,1$  Hz, 1H) y  $\delta = 5,07$  ppm (dd,  $J_1 = 1,7$  Hz y  $J_2 = 10,2$  Hz, 1H) de los hidrógenos geminales y la señal a  $\delta = 5,95$  ppm (ddt,  $J_1 = 5,7$  Hz,  $J_2 = 10,2$  Hz y  $J_3 = 17,1$ , 1H) del hidrogeno restante de la cadena. Similar al acoplamiento de la hidroquinona este espectro muestra las señales de los hidrógenos aromáticos en una señal que integra para los dos, aunque en este caso la molécula no es completamente simétrica las señales colapsan como si lo fuera.

El compuesto **23b** fruto de esta síntesis tiene un espectro muy similar solo cambiando en las señales de los hidrógenos aromáticos, en este caso la molécula no es simétrica y los protones, señales a  $\delta = 6,46$  ppm (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H) y  $6,53$  ppm (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H) tienen una constante de acoplamiento ( $J$ ) que indica que están en posición *meta* entre ellos. Lamentablemente más señales en este espectro indicaron que el producto no estaba completamente puro.

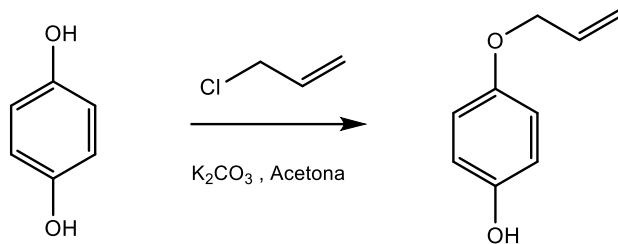


Esquema 20 Acoplamiento compuesto **22** alil-metilresorcinol.

Desde el espectro de hidrógeno observamos la señal doblete a  $\delta = 3,35$  ppm (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H) la cual nos indica el acoplamiento entre el núcleo aromático y la cadena alílica, el espectro muestra dos señales a  $\delta = 6,37$  ppm (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H) y  $6,80$  ppm (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H) del sistema aromático con una constante de acoplamiento que muestra que esos hidrógenos están en posición *orto* entre sí. También están las señales de la cadena alílica a  $\delta = 5,16$  ppm (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz y  $J_2 = 3,8$  Hz, 1H) y  $\delta = 5,18$  ppm (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz y  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H), que corresponden a los hidrógenos geminales de la cadena, la señal observada a  $\delta = 6,01$  ppm (ddt,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 10,2$  Hz y  $J_3 = 17,1$  Hz, 1H) corresponde al hidrógeno restante de la cadena. Se muestra la reacción de acoplamiento y condiciones en el Esquema 20.

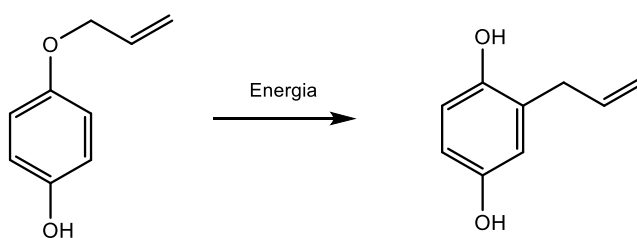
## 6.2 Síntesis de los compuestos **13**, **14**, **15**, **16**, **19** y **22** (según la Figura 13) vía reordenamiento de Claisen.

El segundo esquema de reacción ocurre en 2 subreacciones; en primer lugar, nos enfocamos en sintetizar efectivamente el éter a partir de una reacción de sustitución; obtuvimos el compuesto mono-sustituído a partir de la hidroquinona con un 40% de rendimiento. Las condiciones de reacción fueron carbonato de potasio con 1,0 equivalente molar en acetona a reflujo por 24 horas (Esquema 21).



Esquema 21 Reacción de sustitución para generar el éter de hidroquinona.

En la segunda reacción intentamos diversos sistemas para producir el reordenamiento de Claisen en el reactor de microondas; dioxano, alcohol y dimetilformamida por 1 hora a 80°C (Esquema 22)), sin embargo, no hubo reacción.



Esquema 22 Reordenamiento de Claisen.

## 6.3 Separar y purificar productos de reacción utilizando cromatografía preparativa.

### 6.3.1 Modos de inyección de muestras para cromatografía preparativa

Los compuestos fueron separados en el equipo cromatógrafo líquido Gilson, por cromatografía líquida en fase normal, cartuchos de sílica para cromatografía *flash* SilliaSep (Silicycle). Este equipo fue ingresado al laboratorio durante el 2021, durante el periodo 2021-2022 se ha trabajado intensamente con el equipo, en su puesta en marcha y el desarrollo de protocolos de trabajo tales como:



Figura 24 Sistema de separación cromatografía flash

Inyección en seco; el método consiste en abrir y vaciar un cartucho *flash* de 12 gramos SilliaSep (Silicycle) y luego rellenarlo con la muestra previamente dispersada en sílica, como se muestra en la Figura 24. La muestra es mezclada con sílica en un solvente apropiado y luego secada bajo campana o en un rotavapor cuidadosamente.

Este modo de inyección permite inyectar cantidades más grandes de muestra como también muestras que no son solubles en las condiciones de solvente con las que comienza el cromatograma, muchos compuestos no son solubles en 100% hexano, por ejemplo.

Una vez que el crudo de una reacción está listo para inyectarse ya sea por inyección directa o inyección seca, se programa la rampa de gradiente. La metodología para encontrar un gradiente adecuado es escasamente encontrada en la bibliografía, guías como [30] [31] describen un método para desarrollar un gradiente a partir de CCF.

Aunque estas metodologías representan un buen punto de partida, muchas veces no separan exitosamente los compuestos de una muestra. La separación exitosa de una muestra de compuestos desconocidos usualmente toma algunos intentos.

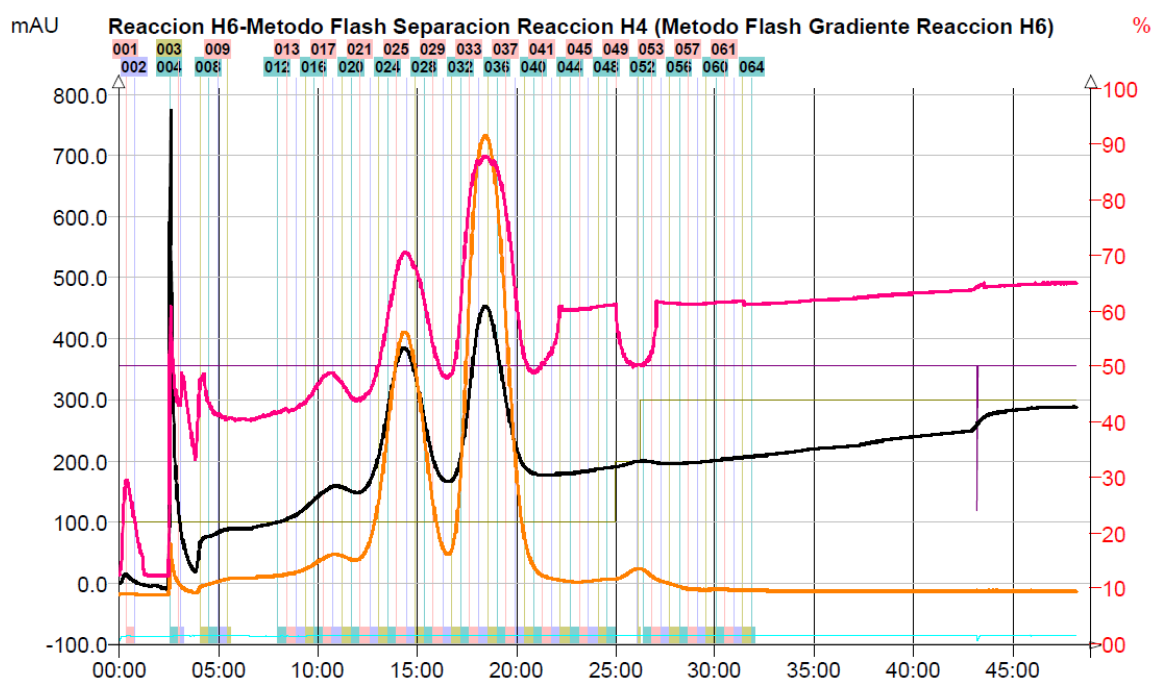


Figura 25 Cromatograma de separación flash compuesto 14 alil-hidroquinona. (línea en negro: 254 nm, línea en naranja 280 nm y línea en rosa scan 200-600 nm)

Por ejemplo, en la Figura 25 se muestra la separación de una muestra correspondiente a la entrada 3, de la Tabla 5. En el cromatograma el eje x corresponde al tiempo en minutos y el eje y a la absorbancia en mAU. El detector del equipo es un detector UV-Vis con arreglo de diodo, por lo cual puede recibir datos de distintas longitudes de onda simultáneamente, como también recibir datos de todas (en el rango de trabajo 200-600 nm) al mismo tiempo en el modo scan. Las curvas de los cromatogramas corresponden a la línea en negro  $\lambda = 254$  nm, línea en naranja  $\lambda = 280$  nm y línea en rosa

scan 200-600 nm. En el cromatograma aparecen 2 peaks; el primer peak observado a tiempo de retención 14 min corresponde al compuesto **14** alilhidroquinona (2-alil-1,4 benzenodiol) y el siguiente peak a tiempo de retención 18 min corresponde al compuesto inicial hidroquinona que quedo de la reacción sin reaccionar. Como es de esperarse el compuesto hidroquinona es mas polar que su derivado enlazado a la cadena lateral alilo, por lo que la columna de sílica lo retiene por un tiempo mas prolongado y su tiempo de retención es mayor, la situación opuesta ocurre con el compuesto **14** alilhidroquinona (2-alil-1,4 benzenodiol).

## 6.4 Identificar compuestos por técnicas espectroscópicas.

Todos los compuestos fueron identificados por la técnica de espectroscopia magnética nuclear RMN en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, para identificar y corroborar la pureza de los compuestos purificados por cromatografía *flash* se utilizaron las técnicas de RMN- $H^1$ , RMN- $C^{13}$  y los experimentos bidimensionales HMBC y HSQC.

En la Figura 26 como ejemplo se muestra la identificación del compuesto acoplado **13**, el cual corresponde al alil-orcinol.

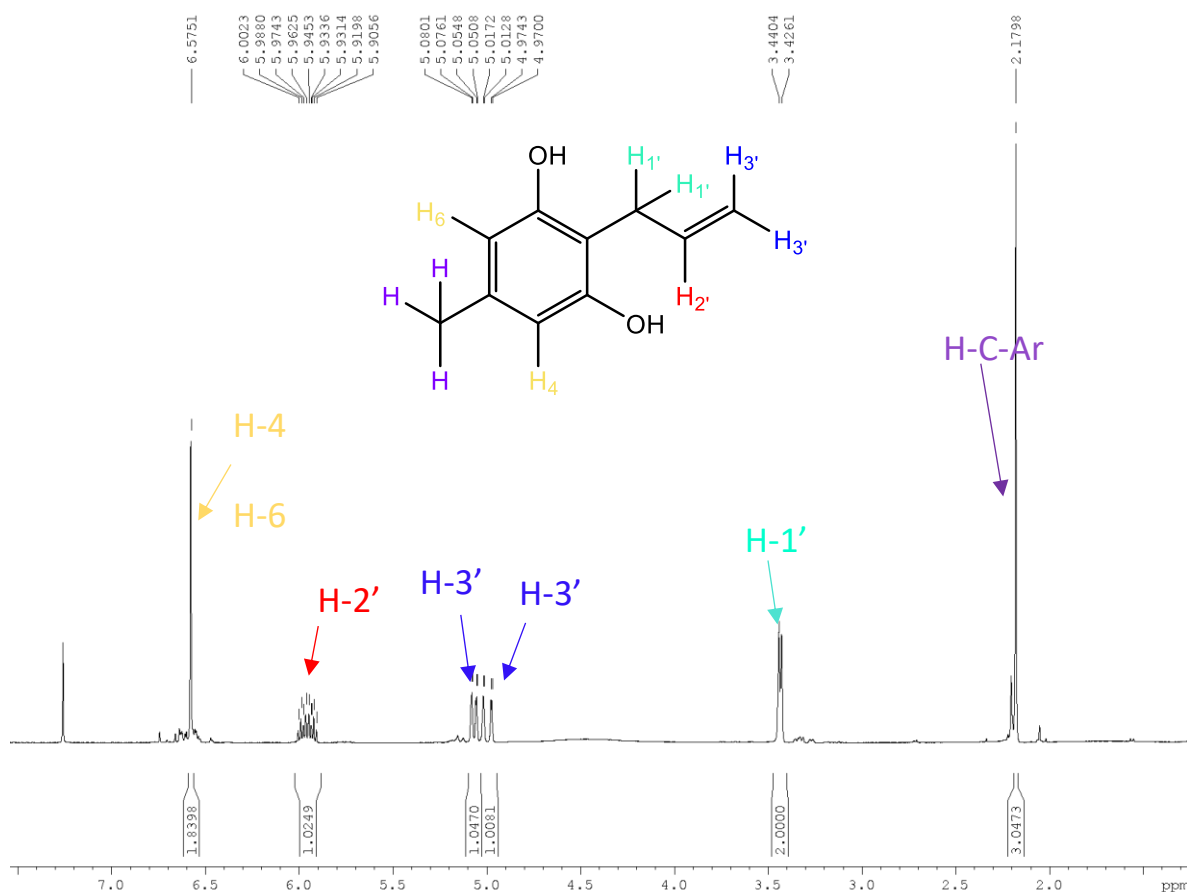


Figura 26 Asignación de señales de proton al espectro del compuesto 11 Alil-orcinol.

Es interesante notar el desdoblamiento de la señal H-2' correspondiente a un ddt por los protones H-3' y los protones en el carbono enlazado al sistema aromático H-1', como se muestra en la Figura 27.

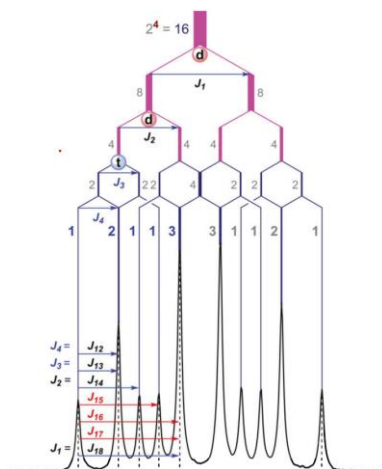


Figura 27 Árbol desdoblamiento señal e (fuente: Roman A. Valiulin, "NMR multiplet interpretation")

La señal H-2' corresponde a un ddt y tiene tres constantes de acoplamiento, una  $J_1$  de 17,1 Hz que corresponde al desdoblamiento por el protón del alqueno en posición *trans*, una  $J_2$  de 10,2 Hz que corresponde al desdoblamiento por el protón del alqueno en posición *cis* y una  $J_3$  de 5,3 Hz que corresponde a los dos protones de acoplamiento en el carbono unido al sistema aromático

Con ayuda de los experimentos bidimensionales HMBC y HSQC se logró asociar cada señal de protón a una señal de carbono correspondiente. A continuación, se muestran los experimentos bidimensionales y sus respectivas figuras donde se muestran las interacciones entre señales de protón y carbono (Figuras 28 y 29)

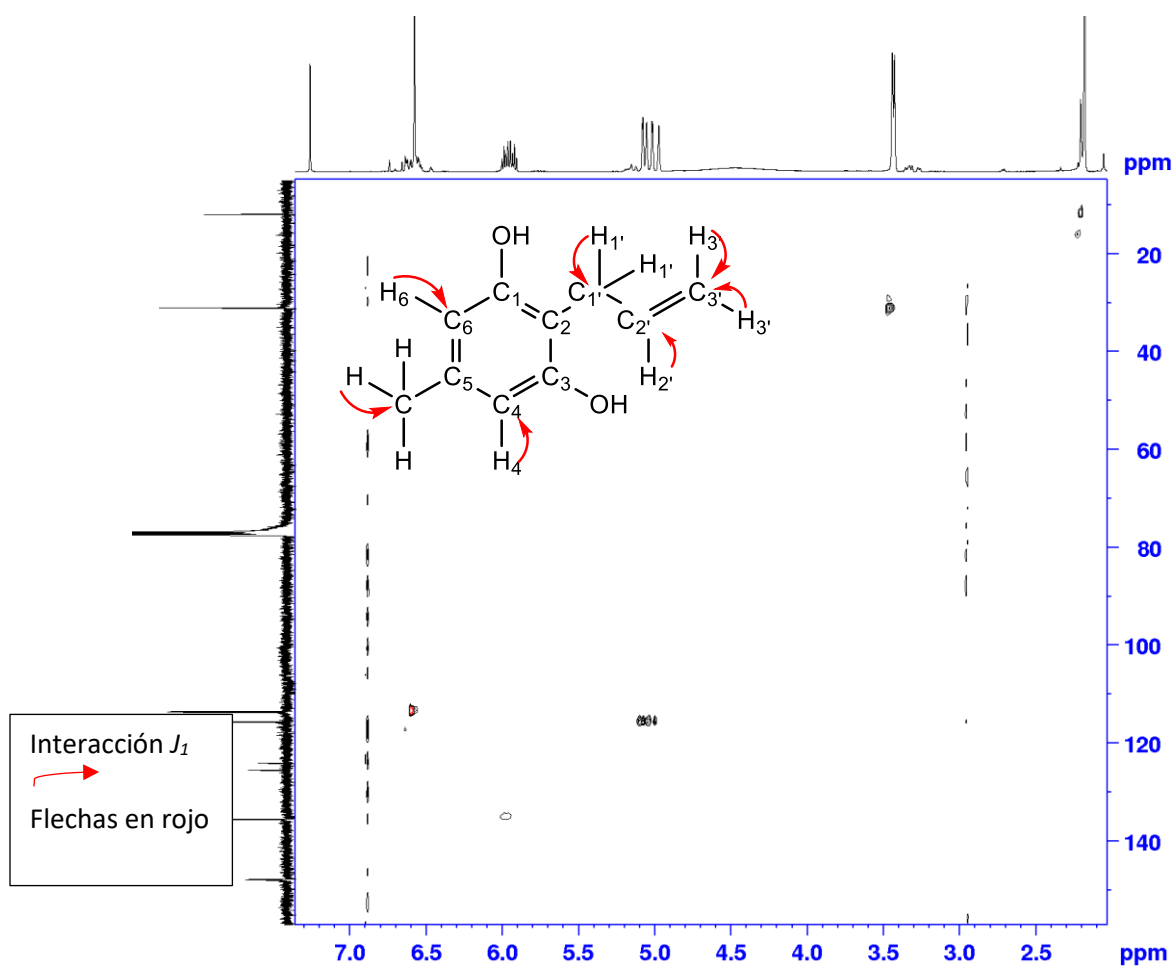


Figura 28 Espectro 2D HSQC y esquema de interacciones para el compuesto 11 Alil-ornicol.

En la Figura 27 podemos ver el espectro bidimensional de HSQC, en el cual por ejemplo la señal del espectro de protón a  $\delta = 2,18$  ppm tiene interacción  $J_1$  con la señal de espectro de carbono a  $\delta = 11,8$  ppm. Los tres protones asociados a esta señal corresponden al carbono más alifático de la molécula, lo cual tiene sentido para el grupo metilo  $\text{CH}_3$ - en la molécula. También podemos observar, la señal en espectro de protón a  $\delta = 3,43$  ppm corresponde al doblete de acoplamiento, está asociada a la señal de carbono a  $\delta = 30,9$  ppm.

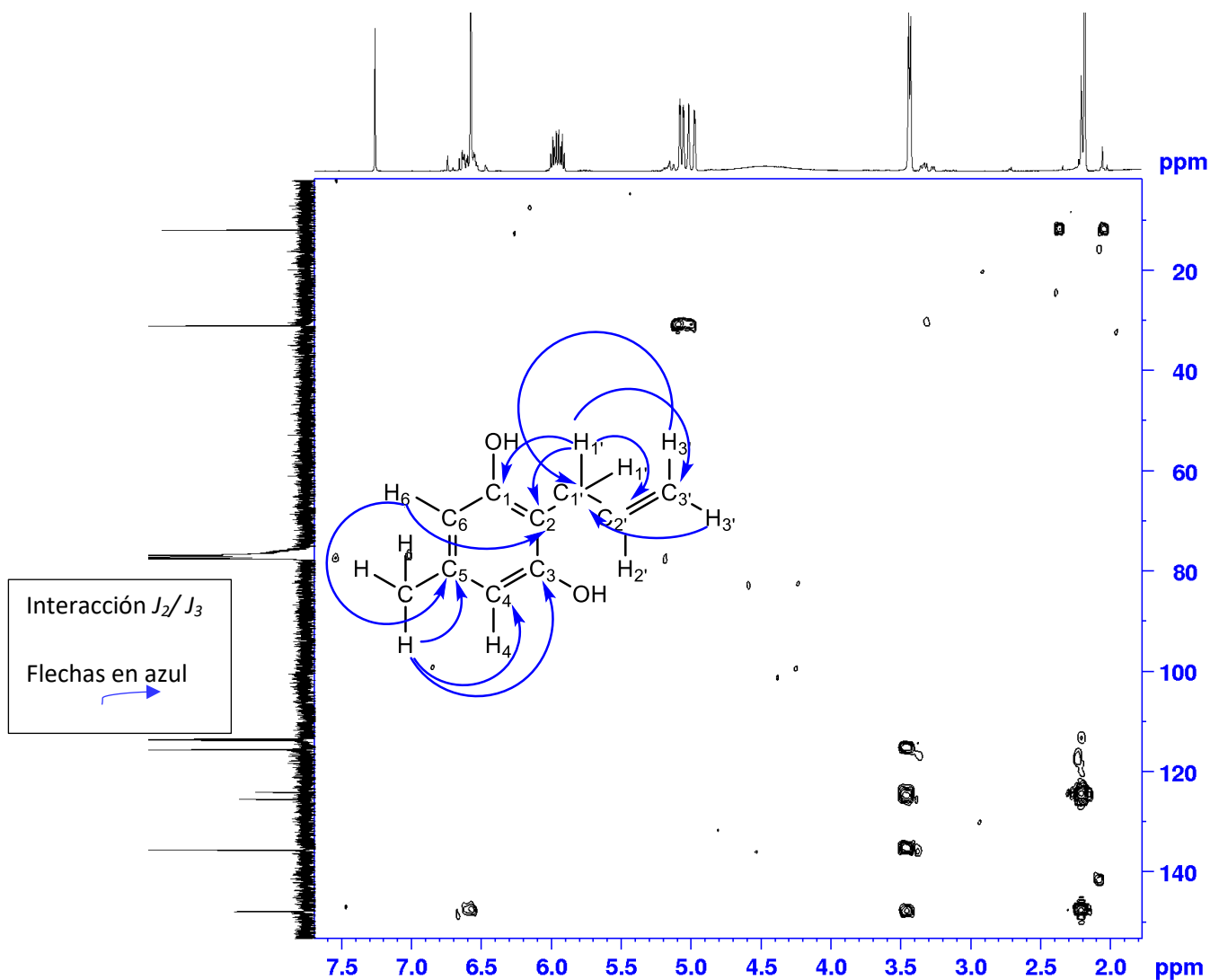


Figura 29 Espectro 2D HMBC y esquema de interacciones para el compuesto 11 Allil-orninol.

En la Figura 28 podemos ver el espectro bidimensional de HMBC, en el cual por ejemplo la señal del espectro de protón a  $\delta = 2,18$  ppm tiene interacción  $J_2/J_3$  con las señales de espectro de carbono a  $\delta = 113,5$  ppm,  $125,4$  ppm y  $147$  ppm (estas son las que fueron seleccionadas, pero en la figura se puede apreciar que esta señal presenta interacción con todas las señales de carbono del sistema aromático).

También podemos observar, la señal en espectro de protón a  $\delta = 3,43$  ppm corresponde al doblete de acoplamiento, tiene interacción  $J_2/J_3$  con las señales de carbono a  $\delta = 115,4$  ppm,  $123,9$  ppm,  $135,4$  ppm y  $147,8$  ppm.

Los experimentos bidimensionales entregaron suficiente información para asignar finalmente cada una de las señales de carbono como se muestra en la Figura 30.

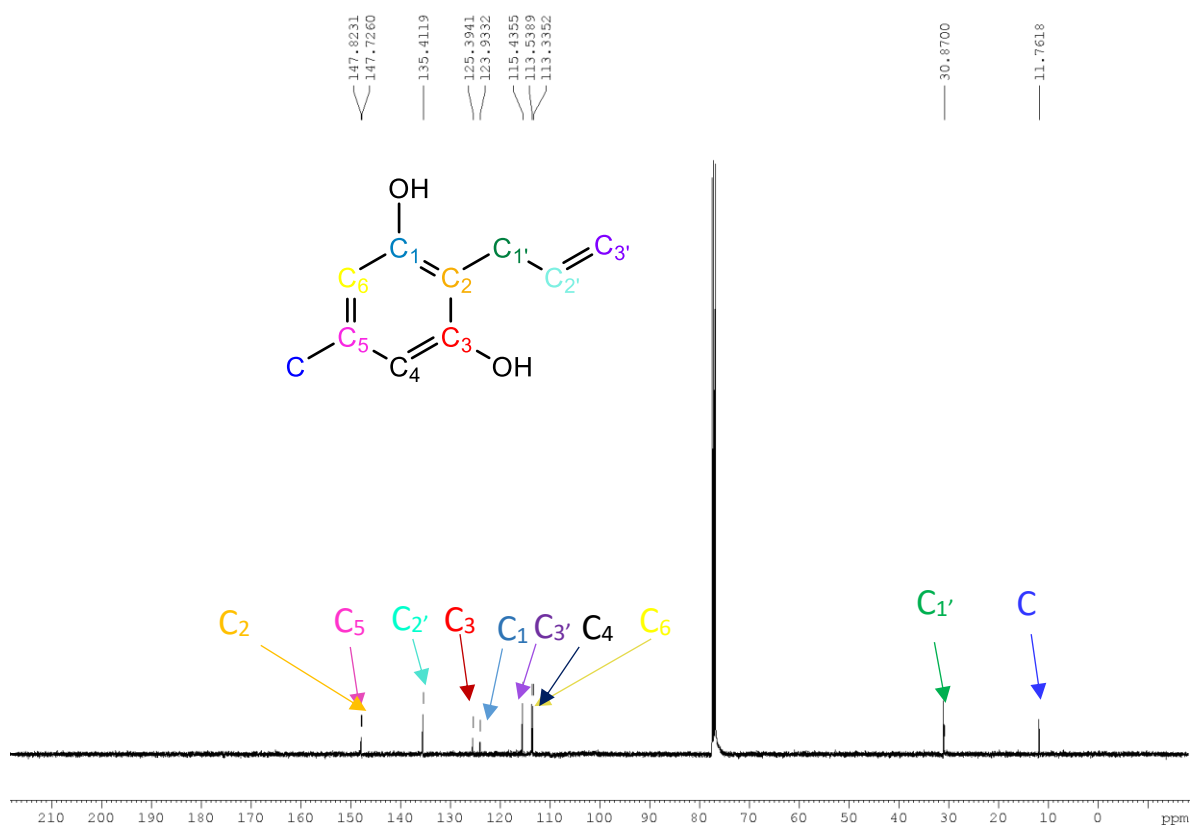


Figura 30 asignación de señales de protón al espectro del compuesto 11 Alil-ornicol.

Se sintetizaron exitosamente siete compuestos (RMN- $\text{H}^1$ , RMN- $\text{C}^{13}$ , HMBC y HSQC). Cinco compuestos se identificaron completamente y dos compuestos tienen su purificación aún pendiente, todos los espectros se encuentran en la sección 10 de Anexos.

Para los cinco compuestos purificados exitosamente, fue clave la información de las constantes de acoplamiento de la señal de ddt correspondiente al protón entre el sistema alílico y el centro aromático, para tres de ellos las constantes de acoplamiento fueron congruentes con la estructura de la molécula esperada, con lo que la información adicional de los experimentos bidimensionales se corroboró la estructura de las moléculas.

Para los otros dos compuestos restantes las constantes de acoplamiento no fueron las esperadas y la información de los experimentos bidimensionales y el experimento DEPT-135 fueron clave para descifrar la estructura de la molécula.



## 7 Conclusiones

---

En el presente trabajo se desarrolló un método expedito y simple de síntesis de Alilfenoles, las reacciones y condiciones exploradas favorecen a los productos que tienen un grado de simetría en el polifenol -por ejemplo, hidroquinona y floroglucinol-. Debido a que estas moléculas aromáticas son simétricas se restringen las posibilidades de obtener compuestos distintos ya que las posiciones son equivalentes. En cambio, los polifenoles asimétricos tienen más posibilidades de sustitución lo que resulta en una mezcla de productos más compleja y baja el rendimiento individual de cada compuesto acoplado.

La aceleración de la síntesis por microondas y las técnicas avanzadas de separación hacen posible la síntesis y purificación de estos compuestos en reducidos tiempos y gastos de insumos. La metodología incluye un proceso directo en la agregación de reactivos y no tiene necesidad de atmosfera inerte, todo esto en comparación con la complejidad de una reacción de Friedel-Crafts convencional a reflujo.

En el proyecto de investigación se sintetizaron cinco compuestos; 2-alilbencen-1,3,5-triol, 2-alilbencen-1,4-diol, 5-metil-2-alilbencen-1,3-diol, 5-metil-2-alilbencen-1,4-diol y 6-metil-2-alilbencen-1,5-diol. El sistema de reacción que entregó los mejores resultados fue la reacción acelerada por microondas en etanol, a 85°C por 15 minutos. El núcleo aromático que produjo el rendimiento más alto fue la hidroquinona y el del rendimiento más bajo fue observado para el orcinol.

El mejor sistema de separación para todos los compuestos fue la inyección en seco y posteriormente la separación en sistema de cromatografía *flash*. Para esta separación se utilizó una columna *flash* con cartuchos de 40 gramos SilliaSep (Silicycle) de sílica y un gradiente de solventes hexano y acetato de etilo. La separación de cada compuesto requirió un gradiente particular; con una separación y una re-separación consecutiva de purificación o una sola separación más recristalización para eliminar impurezas.

Considerando todos los resultados del estudio, es importante destacar que la síntesis de compuestos tipo alilfenol no está del todo explorada, tal y como en otros estudios el acoplamiento de esta cadena es un desafío debido a la inestabilidad del posible intermediario (carbocación)

asociado. Este trabajo presenta rendimientos de alrededor del 4-30% lo cual es similar o menor a los estudios en la bibliografía.

El aumento considerable en la efectividad de la síntesis de estos compuestos es en los tiempos de reacción y proceso de separación. Las reacciones expuestas tienen una duración de 15-30 min en reactor más una purificación cromatográfica de 1 hora. Considerando todo el proceso de síntesis desde el inicio hasta el producto final, es factible obtener cantidades de mg a g de un compuesto en 2-5 horas (considerando extracción post reacción, preparación de muestra para separación etc.)

Considerando lo anterior, el panorama de las fases siguientes para el desarrollo de esta síntesis es; optimización de los rendimientos con las condiciones, bajo una metodología de diseño de experimentos de superficie de respuesta, por ejemplo. Explorar catalizadores más sofisticados y/o mezclas de solventes que aumenten el rendimiento. En el proceso de separación se puede mejorar el proceso optimizando el gradiente. Esto se puede lograr cortando los tiempos del gradiente en que no eluyen los compuestos y hacer aún más lento el gradiente en los momentos clave de la separación. También se puede mejorar la separación aumentando el flujo para acortar en general el tiempo del cromatograma.

## 8 Abreviaturas

• CC	:	Cromatografía en columna
• CCF	:	Cromatografía en capa fina
• DCM	:	Diclorometano
• HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
• Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	:	Sulfato de sodio.
• AcOEt	:	Acetato de etilo.
• RMN	:	Resonancia Magnética Nuclear
• $\delta$	:	Desplazamiento químico
• ppm	:	Partes por millón
• s	:	Singlete
• d	:	Doblete
• t	:	Triplete
• dd	:	Doble doblete
• ddt	:	Doble doblete de triplete
• m	:	Multiplete
• $J$	:	<i>Constante de acoplamiento</i>
• ${}^2J$ y ${}^3J$	:	Acoplamiento escalar heteronuclear a dos y tres enlaces respectivamente
• DEPT	:	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
• NOESY	:	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
• HSQC	:	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
• HMBC	:	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivities</i>
• 1D	:	Espectro mono-dimensional
• 2D	:	Espectro bidimensional

## 9 Referencias

---

- [1] ODEPA, *Panorama de la agricultura Chilena (Chilean agriculture overview)*. 2019.
- [2] ODEPA, “Producto interno bruto (PIB) silvoagropecuario y nacional,” [https://www.odepa.gob.cl/wp-content/uploads/2022/04/cuadro\\_PIB2022.xlsx](https://www.odepa.gob.cl/wp-content/uploads/2022/04/cuadro_PIB2022.xlsx), Apr. 01, 2022.
- [3] F. E. Vega *et al.*, “Fungal entomopathogens: new insights on their ecology,” *Fungal Ecol*, vol. 2, no. 4, pp. 149–159, 2009, doi: 10.1016/j.funeco.2009.05.001.
- [4] K.-B. G. Scholthof, “An Introduction to Arthropod Pest Control,” *Agric Hist*, vol. 77, no. 4, pp. 623–626, 2003, doi: 10.1525/ah.2003.77.4.623.2.
- [5] H. Ishii, “Impact of fungicide resistance in plant pathogens on crop disease control and agricultural environment,” *Japan Agricultural Research Quarterly: JARQ*, vol. 40, no. December 2005, pp. 205–211, 2006.
- [6] L. Gullino and L. Kuijpers, “Social and Political Implication of Managing Plant Diseases With Restricted Fungicides in Europe,” *Annu. Rev. Phytopathol*, vol. 32, pp. 559–579, 1994.
- [7] P. Leroux, “Chemical control of Botrytis and its resistance to chemical fungicides,” *Botrytis: Biology, pathology and control*, pp. 208–222, 2007.
- [8] M. Lodovica Gullino, P. Leroux, and C. M. Smith, “Uses and challenges of novel compounds for plant disease control,” *Crop Protection*, vol. 19, pp. 1–11, 2000, doi: 10.1016/S0261-2194(99)00095-2.
- [9] K. Beutement, J. M. Clough, J. Paul, J. de Fraine, and C. R. A. Godfrey, “Fungicidal  $\beta$ -methoxyacrylates: From natural products to novel synthetic agricultural fungicides,” *Pestic Sci*, vol. 31, no. 4, pp. 499–519, 1991, doi: 10.1002/ps.2780310406.
- [10] M. Kowalczak and M. Jakubowska, “Multivariate approach in voltammetric identification and simultaneous determination of eugenol, carvacrol, and thymol on boron-doped diamond electrode,” *Monatsh Chem*, vol. 150, no. 6, pp. 991–1002, 2019, doi: 10.1007/s00706-019-02394-7.

- [11] T. Qu *et al.*, "Metabolism of fungicide 2-allylphenol in *Rhizoctonia cerealis*," *Ecotoxicol Environ Saf*, vol. 102, no. 1, pp. 136–141, 2014, doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.01.025.
- [12] T. Qu, S. Gao, J. Li, J. J. Hao, and P. Ji, "Synthesis and antifungal activity of 2-allylphenol derivatives against fungal plant pathogens," *Pestic Biochem Physiol*, vol. 135, pp. 47–51, 2017, doi: 10.1016/j.pestbp.2016.06.006.
- [13] S. Gong, J. Hao, Y. Xia, X. Liu, and J. Li, "Inhibitory effect of bionic fungicide 2-allylphenol on *Botrytis cinerea* (Pers. ex Fr.) in vitro," *Pest Manag Sci*, vol. 65, no. 12, pp. 1337–1343, 2009, doi: 10.1002/ps.1820.
- [14] M. Chávez *et al.*, "Synthesis and in Vitro Antifungal Activity against *Botrytis cinerea* of Geranylated Phenols and Their Phenyl Acetate Derivatives," *Int J Mol Sci*, vol. 16, no. 8, pp. 19130–19152, Aug. 2015, doi: 10.3390/ijms160819130.
- [15] T. Qu *et al.*, "Metabolism of fungicide 2-allylphenol in *Rhizoctonia cerealis*," *Ecotoxicol Environ Saf*, vol. 102, no. 1, pp. 136–141, 2014, doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.01.025.
- [16] L. I. S. De Carvalho *et al.*, "Antifungal Activity of New Eugenol-Benzoxazole Hybrids against *Candida spp.*," *J Chem*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5207439.
- [17] C. C. Lindsey, C. Gómez-Díaz, J. M. Villalba, and T. R. R. Pettus, "Synthesis of the F11334's from o-prenylated phenols: MM inhibitors of neutral sphingomyelinase (N-SMase)," *Tetrahedron*, vol. 58, no. 22, pp. 4559–4565, 2002, doi: 10.1016/S0040-4020(02)00391-5.
- [18] G. Reynolds and E. Rodriguez, "Geranylhydroquinone: A contact allergen from trichomes of *Phacelia crenulata*," *Phytochemistry*, vol. 18, no. 9, pp. 1567–1568, Jan. 1979, doi: 10.1016/S0031-9422(00)98500-5.
- [19] G. Reynolds, W. Epstein, D. Terry, and E. Rodriguez, "A potent contact allergen of *Phacelia (Hydrophyllaceae)*," *Contact Dermatitis*, vol. 6, no. 4, pp. 272–274, Aug. 1980.
- [20] M. Bandini, A. Melloni, and A. Umani-Ronchi, "New Catalytic Approaches in the Stereoselective Friedel-Crafts Alkylation Reaction," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 43, no. 5, pp. 550–556, Jan. 23, 2004. doi: 10.1002/anie.200301679.
- [21] C. Oliver Kappe, Stadler Alexander, and Dallinger Doris, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2nd ed. Wiley-VCH, 2012.

- [22] S. Gulati, S. E. John, and N. Shankaraiah, "Microwave-assisted multicomponent reactions in heterocyclic chemistry and mechanistic aspects," *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 17. Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, pp. 819–865, Apr. 19, 2021. doi: 10.3762/bjoc.17.71.
- [23] R. Jakhar, J. E. Yap, and R. Joshi, "Microwave reduction of graphene oxide," *Carbon*, vol. 170. Elsevier Ltd, pp. 277–293, Dec. 01, 2020. doi: 10.1016/j.carbon.2020.08.034.
- [24] C. Sparr Eskilsson and E. Björklund, "Analytical-scale microwave-assisted extraction," *J Chromatogr A*, vol. 902, no. 1, pp. 227–250, 2000, doi: 10.1016/S0021-9673(00)00921-3.
- [25] B. L. Hayes, "Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light." CEM Pub., 2002. [Online]. Available: [https://books.google.cl/books/about/Microwave\\_Synthesis.html?id=8xEpAQAAIAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.cl/books/about/Microwave_Synthesis.html?id=8xEpAQAAIAAJ&redir_esc=y)
- [26] B. Bimal Krishna and B. Debasish, *Advances in Microwave Chemistry*, vol. №3. CRC Press, 2018. doi: 10.1201/9781351240499.
- [27] M. M. M. Pinto, C. Fernandes, and M. E. Tiritan, "Chiral Separations in Preparative Scale : A Medicinal," *Molecules*, vol. 25, no. 1931, pp. 1–16, 2020.
- [28] L. E. Keown *et al.*, "Novel Orally Bioavailable  $\gamma$ -Secretase Inhibitors with Excellent in Vivo Activity," *J Med Chem*, vol. 52, no. 11, pp. 3441–3444, Jun. 2009, doi: 10.1021/jm900056p.
- [29] M. Brenes *et al.*, "Pinoresinol and 1-acetoxypinoresinol, two new phenolic compounds identified in olive oil," *JAOCS, Journal of the American Oil Chemists' Society*, vol. 77, no. 7, pp. 715–720, 2000, doi: 10.1007/s11746-000-0115-4.
- [30] Inc. Teledyne Isco, "Effective Organic Compound Purification Guidelines & Tactics for Flash Chromatography," 2010. [Online]. Available: [www.combiflash.com](http://www.combiflash.com)
- [31] BÜCHI Labortechnik AG, "Chromapedia La guía completa," 2020. Accessed: Jun. 30, 2023. [Online]. Available: [www.buchi.com](http://www.buchi.com)
- [32] E. Baeza, K. Catalán, H. Peña-Cortés, and L. Espinoza, "Synthesis of geranylhydroquinone derivatives with potencial cytotoxic activity," *Quim. Nova*, vol. 35, no. 3, pp. 523–526, 2012.

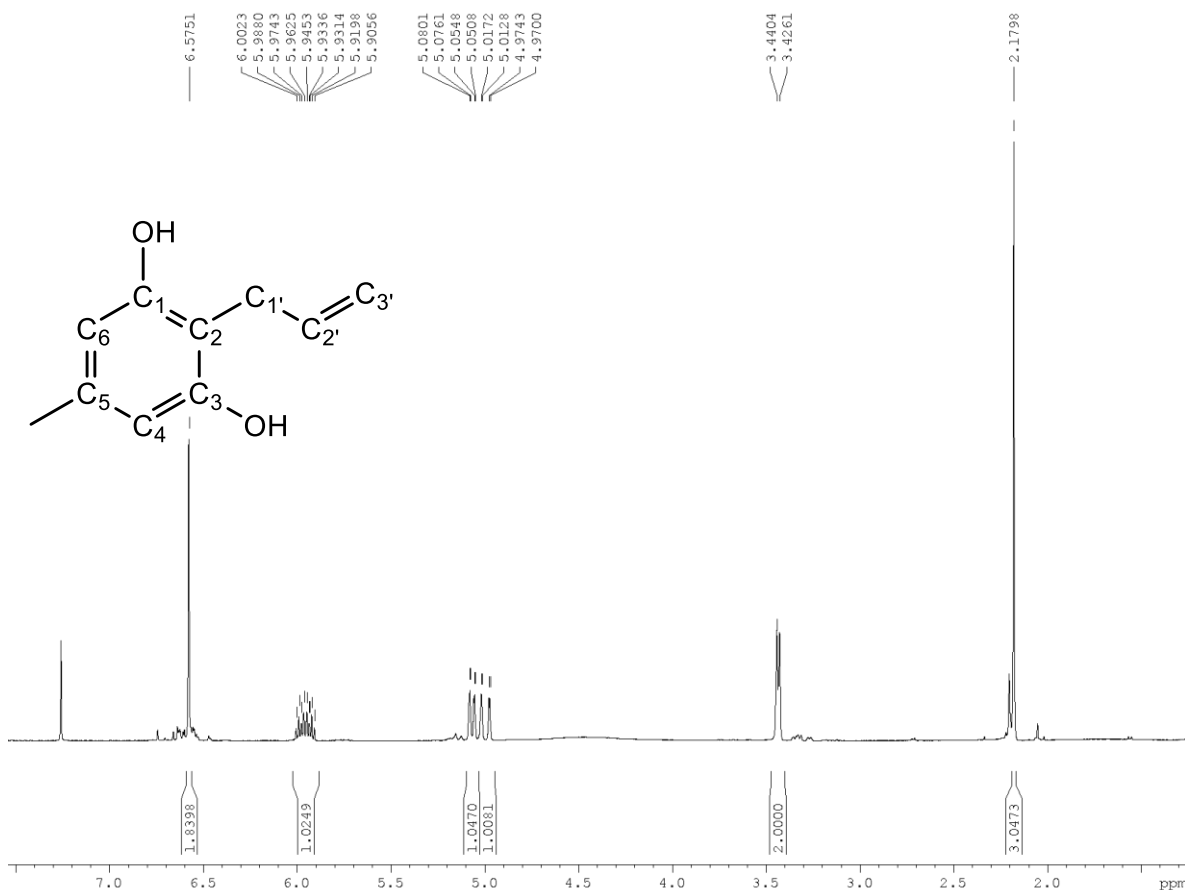
- [33] E. Baeza, K. Catalán, J. Villena, H. Carrasco, M. Cuellar, and L. Espinoza, "Synthesis and cytotoxic activity of geranylmethoxyhydroquinone derivatives," *J. Chil. Chem. Soc.*, vol. 3, pp. 3–7, 2012.
- [34] J. Taborga, L., Espinoza, L., Moller, A., Carrasco, H., Cuellar, M., Villena *et al.*, "Antiproliferative effect and apoptotic activity of linear geranylphenol derivatives from phloroglucinol and orcinol.," *Chem Biol Interact*, vol. 247, pp. 22–29, Mar. 2016.
- [35] L. Taborga *et al.*, "Effect of Polymer Micelles on Antifungal Activity of Geranylorsinol Compounds against *Botrytis cinerea*," *J Agric Food Chem*, vol. 63, no. 31, pp. 6890–6896, 2015, doi: 10.1021/acs.jafc.5b01920.
- [36] L. Espinoza, L. Taborga, K. Díaz, A. F. Olea, and H. Peña-Cortés, "Synthesis of linear Geranylphenols and their effect on mycelial growth of plant pathogen *Botrytis cinerea*," *Molecules*, vol. 19, no. 2, pp. 1512–26, Jan. 2014, doi: 10.3390/molecules19021512.
- [37] A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, and K. Oshima, "Selective halogen - Magnesium exchange reaction via organomagnesium ate complex," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 66, no. 12, pp. 4333–4339, 2001, doi: 10.1021/jo015597v.
- [38] Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, and T. Sakamoto, "Halogen-Zinc Exchange Reaction of Haloaromatics with Lithium Trimethylzincate," *J Org Chem*, vol. 59, no. 17, pp. 4717–4718, Aug. 1994, doi: 10.1021/jo00096a005.
- [39] P. Gomes, C. Gosmini, and J. Périchon, "Cobalt-Catalyzed Direct Electrochemical Cross-Coupling between Aryl or Heteroaryl Halides and Allylic Acetates or Carbonates," *J Org Chem*, vol. 68, no. 3, pp. 1142–1145, Feb. 2003, doi: 10.1021/jo026421b.
- [40] A. F. Littke and G. C. Fu, "The first general method for Stille cross-couplings of aryl chlorides," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 38, no. 16, pp. 2411–2413, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990816)38:16<2411::AID-ANIE2411>3.0.CO;2-T.
- [41] D. Bouyssi, V. Gerusz, and G. Balme, "A novel palladium catalyst for cross-coupling of allyl acetates with arylboronic acids," *European J Org Chem*, no. 15, pp. 2445–2448, 2002, doi: 10.1002/1099-0690(200208)2002:15<2445::AID-EJOC2445>3.0.CO;2-S.

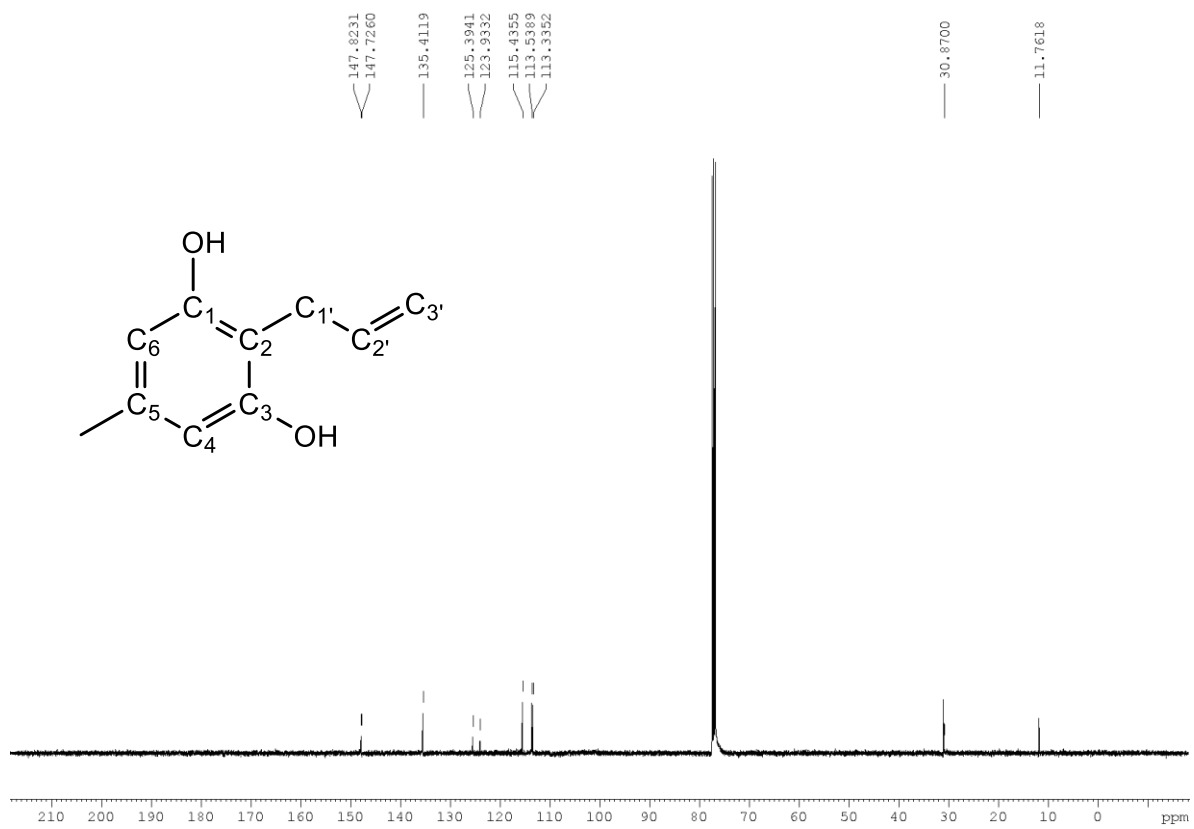
- [42] E. M. Sanford, C. C. Lis, and N. R. McPherson, "The preparation of allyl phenyl ether and 2-allylphenol using the williamson ether synthesis and claisen rearrangement," *J Chem Educ*, vol. 86, no. 12, pp. 1422–1423, 2009, doi: 10.1021/ed086p1422.
- [43] A. M. Jacob and C. J. Moody, "Microwave-assisted combined Mitsunobu reaction-Claisen rearrangement and microwave-assisted phenol oxidation: Rapid synthesis of 2,6-disubstituted-1,4- benzoquinone natural products," *Tetrahedron Lett*, vol. 46, no. 51, pp. 8823–8825, 2005, doi: 10.1016/j.tetlet.2005.10.096.
- [44] E. Catalán, "Synthesis of New Linear Geranylphenols (CBGO)," *J,Chil.Chem.Soc*, vol. 58, no. 2, pp. 1553–1559, 2013.
- [45] E. Catalán, "Synthesis of New Linear Geranylphenols (CBGO)," *J,Chil.Chem.Soc*, vol. 58, no. 2, pp. 1553–1559, 2013.
- [46] S. Protti, M. Fagnoni, and A. Albini, "Expeditious synthesis of bioactive allylphenol constituents of the genus Piper through a metal-free photoallylation procedure," *Org Biomol Chem*, vol. 3, no. 15, pp. 2868–2871, 2005, doi: 10.1039/b506735a.
- [47] A. N. Hobbs and R. J. Young, "Practical purification of hydrophilic fragments and lead/drug-like molecules by reverse phase flash chromatography: Tips, tricks and contemporary developments," *Drug Discovery Today*, vol. 18, no. 3–4, pp. 148–154, Feb. 2013. doi: 10.1016/j.drudis.2012.09.006.
- [48] D. Wu, F. Pan, W. Tan, L. Gao, Y. Tao, and Y. Kong, "Recent progress of enantioseparation under scale production (2014–2019)," *J Sep Sci*, vol. 43, no. 1, pp. 337–347, 2020, doi: 10.1002/jssc.201900682.
- [49] S. Chiu, T. Wang, M. Belski, and E. A. Abourashed, "HPLC-guided isolation, purification and characterization of phenylpropanoid and phenolic constituents of nutmeg kernel (*Myristica fragrans*)," *Nat Prod Commun*, vol. 11, no. 4, pp. 483–488, 2016, doi: 10.1177/1934578x1601100416.

## 10 Anexos

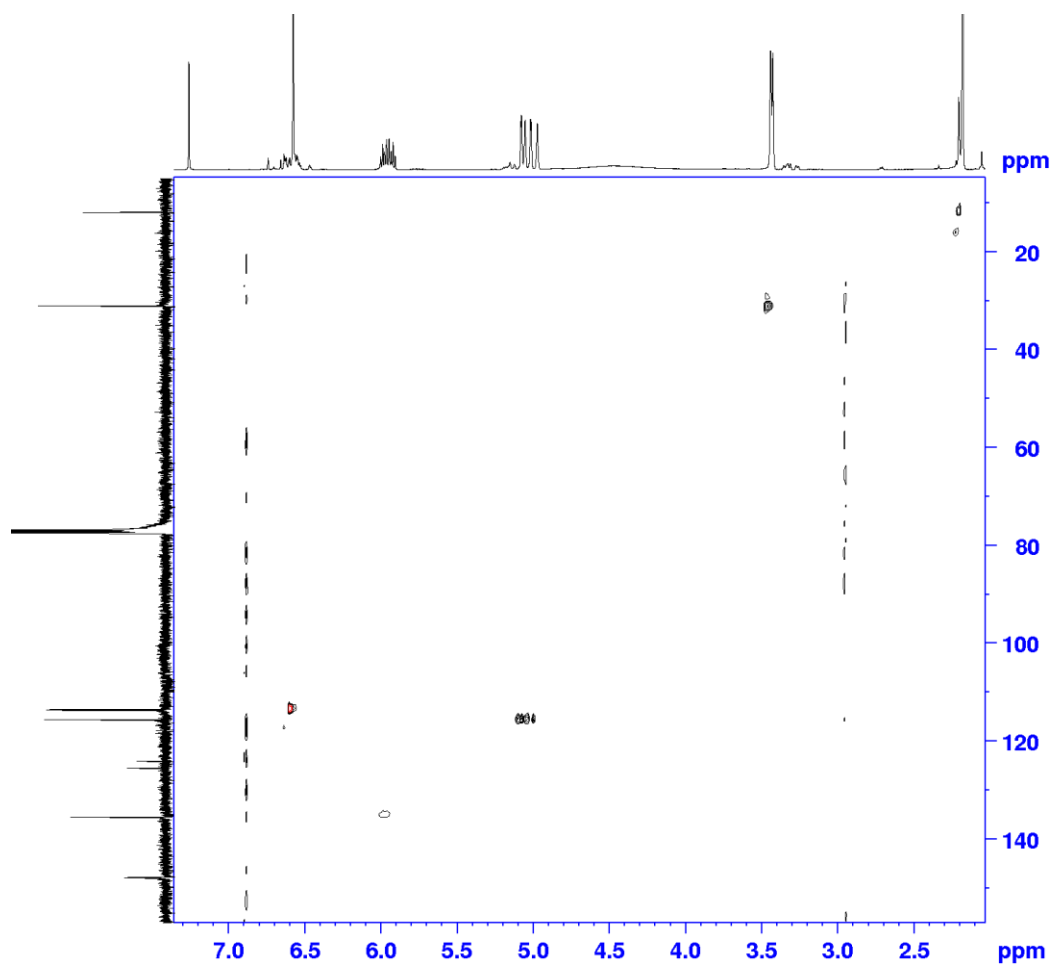
### 10.1 Espectros RMN compuesto 2-alil-5-metilfenil-1,3-diol (13)

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz) δ (ppm): 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar); 3.43 (d,  $J=5,72$  Hz, 2H, H-1'); 4.99 (dd,  $J_1=17,1$  Hz  $J_2=1,72$  Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3'); 5.07 (dd,  $J_1=10,1$  Hz  $J_2=1,60$  Hz, 1H, H<sub>cis</sub>-3'); 5.95 (ddt,  $J_1=5,3$  Hz  $J_2=10,2$  Hz  $J_3=17,1$  Hz, 1H, H-2'); 6.58 (s, 2H, H-4 y H-6). RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz) δ (ppm): 11,8 (CH<sub>3</sub>-Ar), 30,9 (C-1'), 113,3 (C-6), 113,5 (C-4), 115,4 (C-3'), 123,9 (C-2), 125,4 (C-5), 135,4 (C-2'), 147,7 (C-1), 147,8 (C-3).

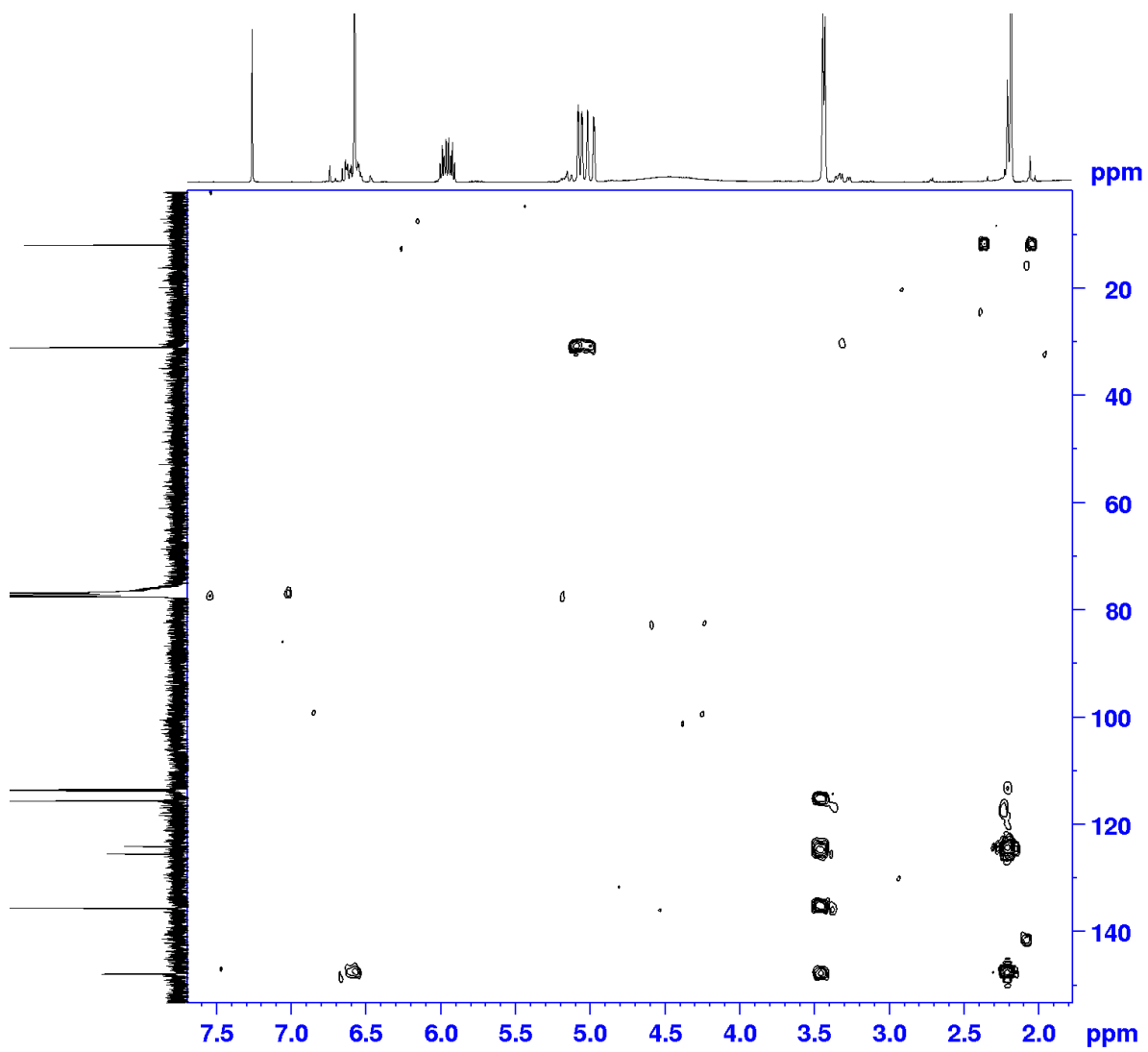




2D-HSQC

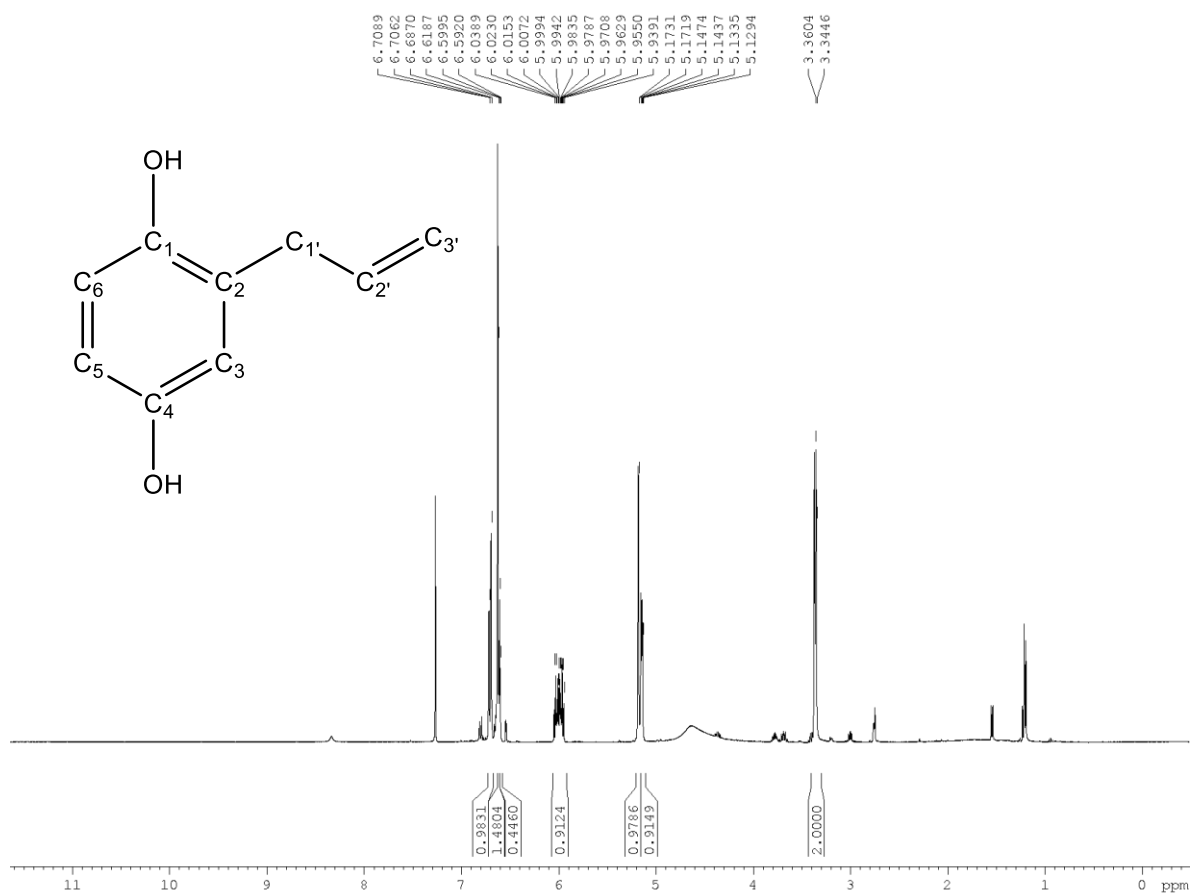


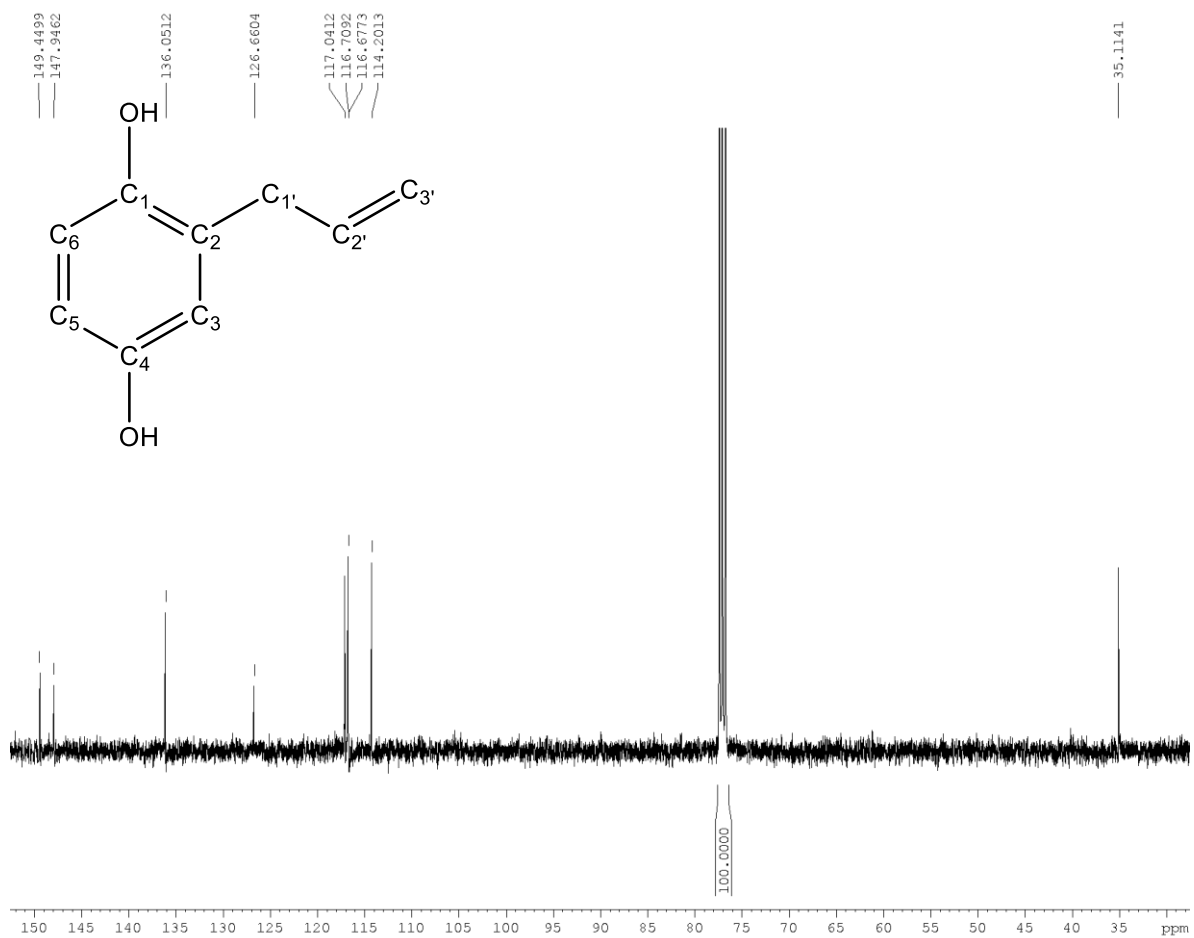
2D HMBC



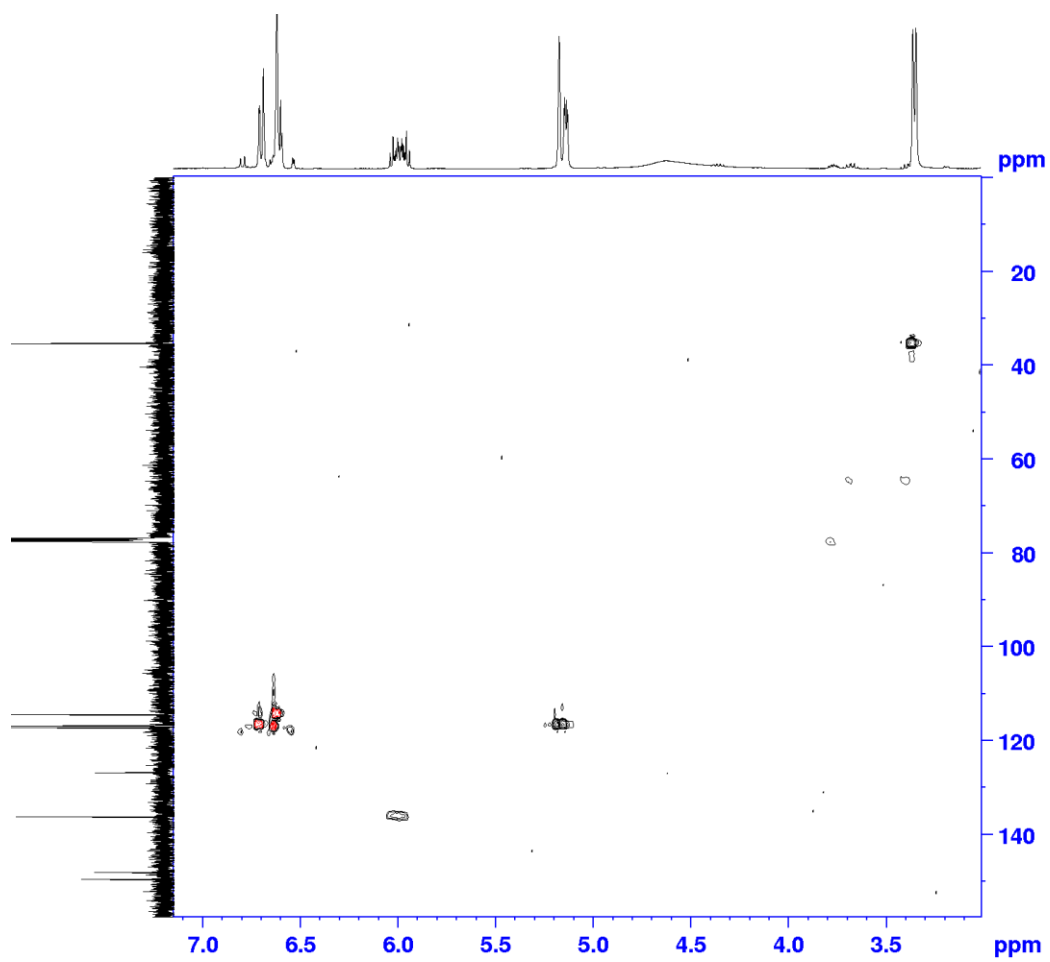
## 10.2 Espectro RMN compuesto 2-alilfenil-1,4-diol (14)

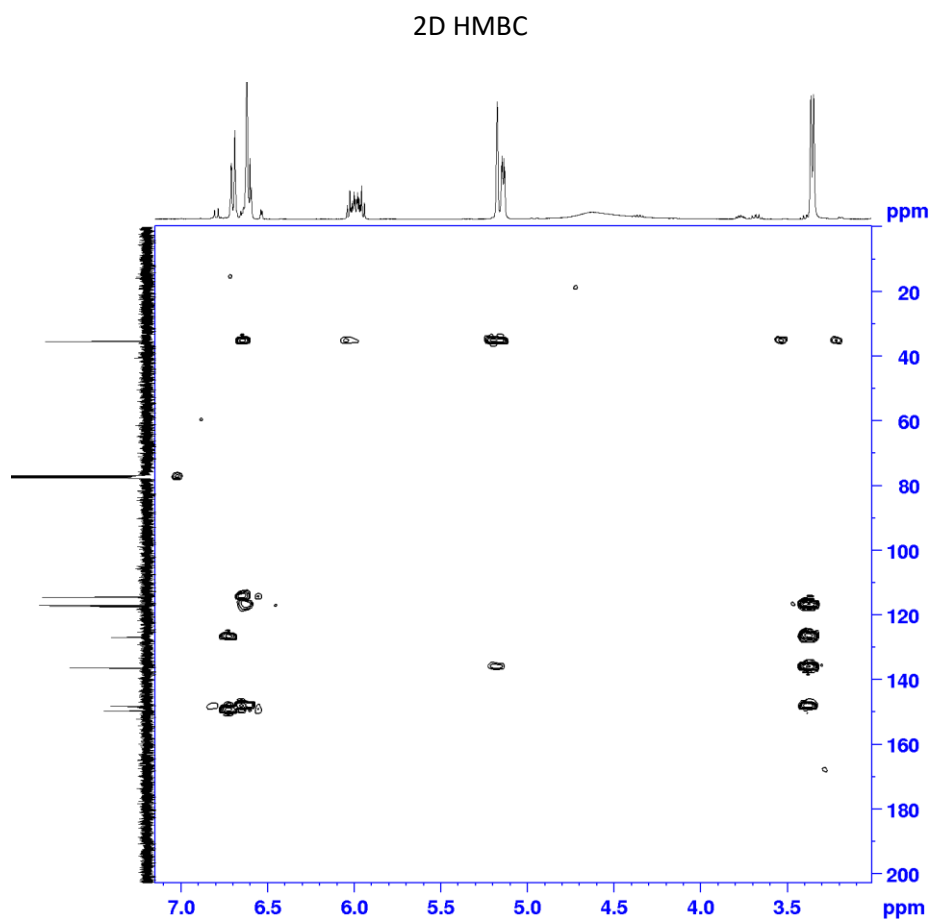
RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,35 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H, H-1'); 5,14 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2=5,6$  Hz, 1H, H- $cis$ -3'); 5,17 (d,  $J_1=0,8$ , 1H, H- $trans$ -3'); 5,99 (ddt,  $J_1=6,4$  Hz  $J_2=5,1$ ,  $J_3=16,7$  Hz, 1H, H-2'); 6,60 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H, H-5); 6,62 (s, 1H, H-3); 6,70 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-6). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 35,1 (C-1'), 114,2 (C-3), 116,7 (C-3'), 116,7 (C-6), 117,0 (C-5), 126,7 (C-2), 136,1 (C-2'), 147,9 (C-1), 149,5 (C-4).





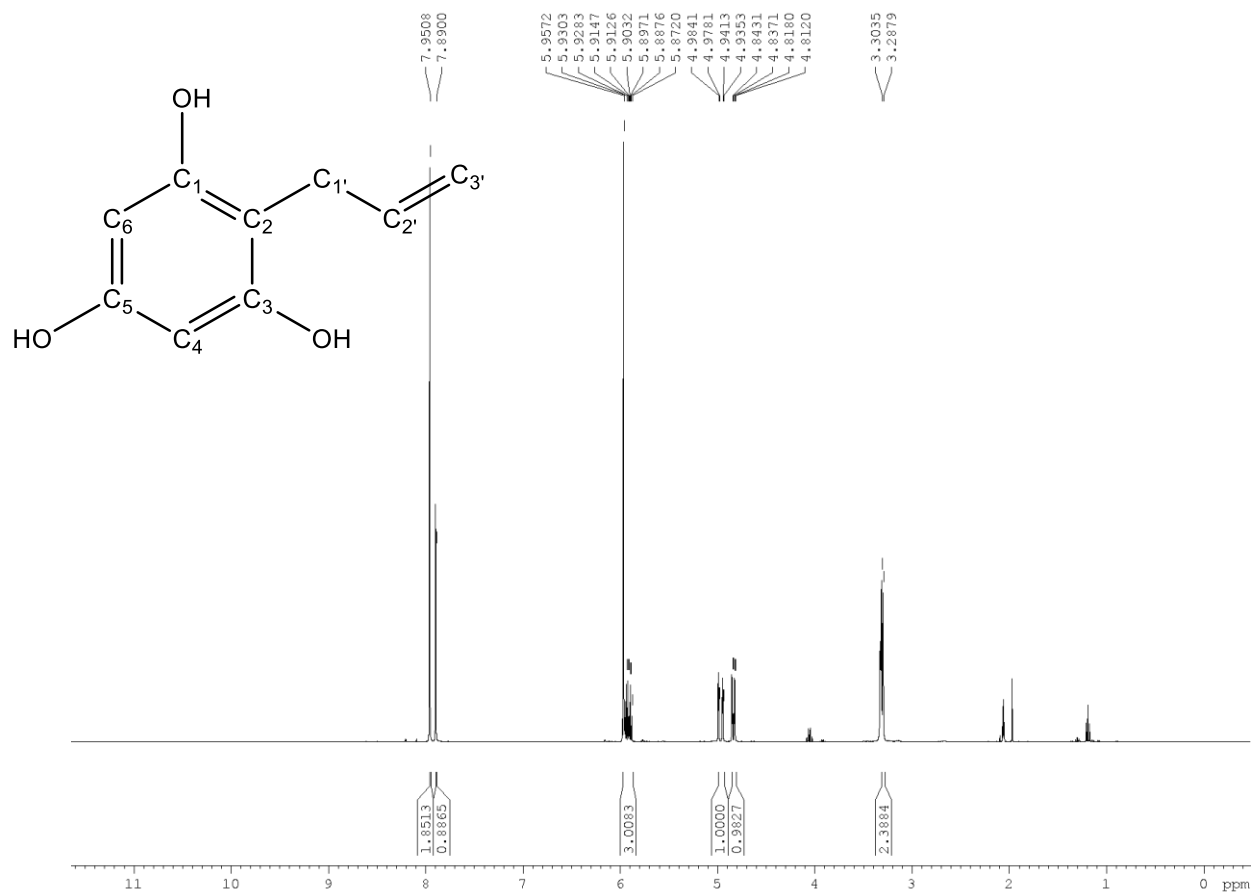
2D HSQC

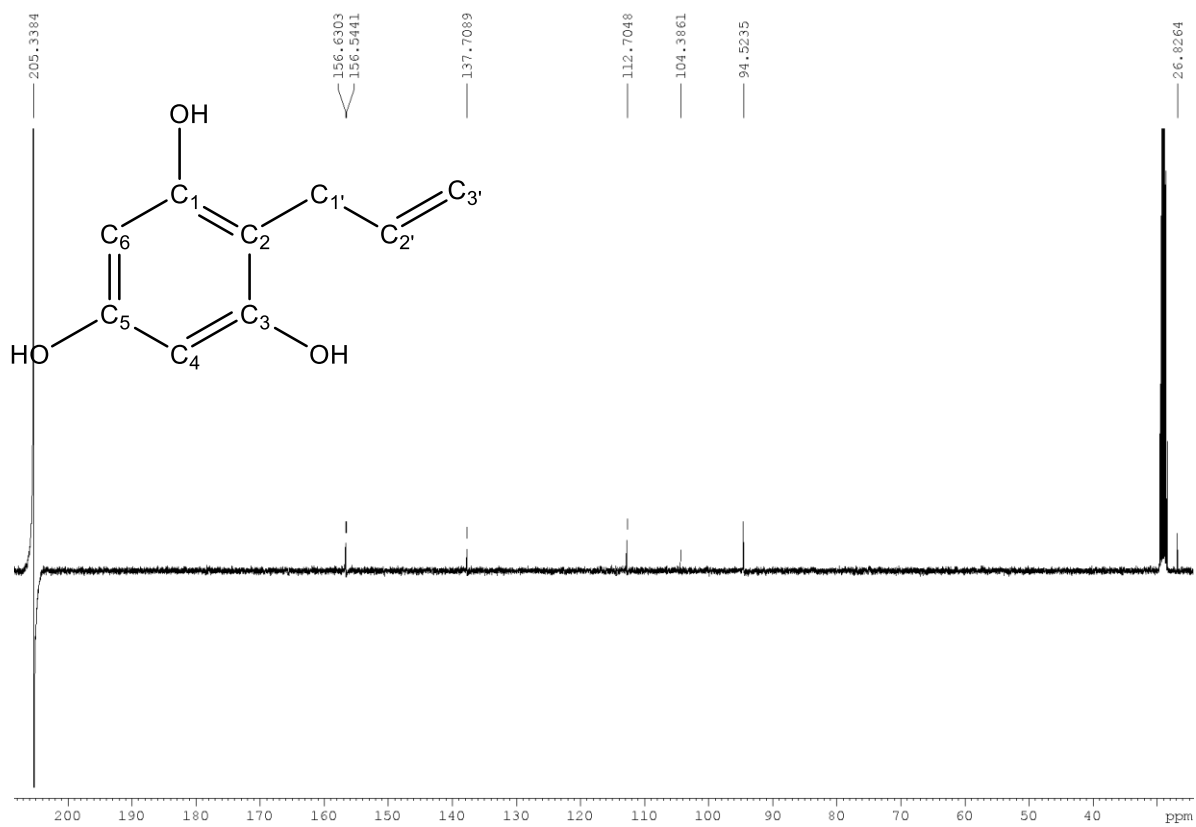




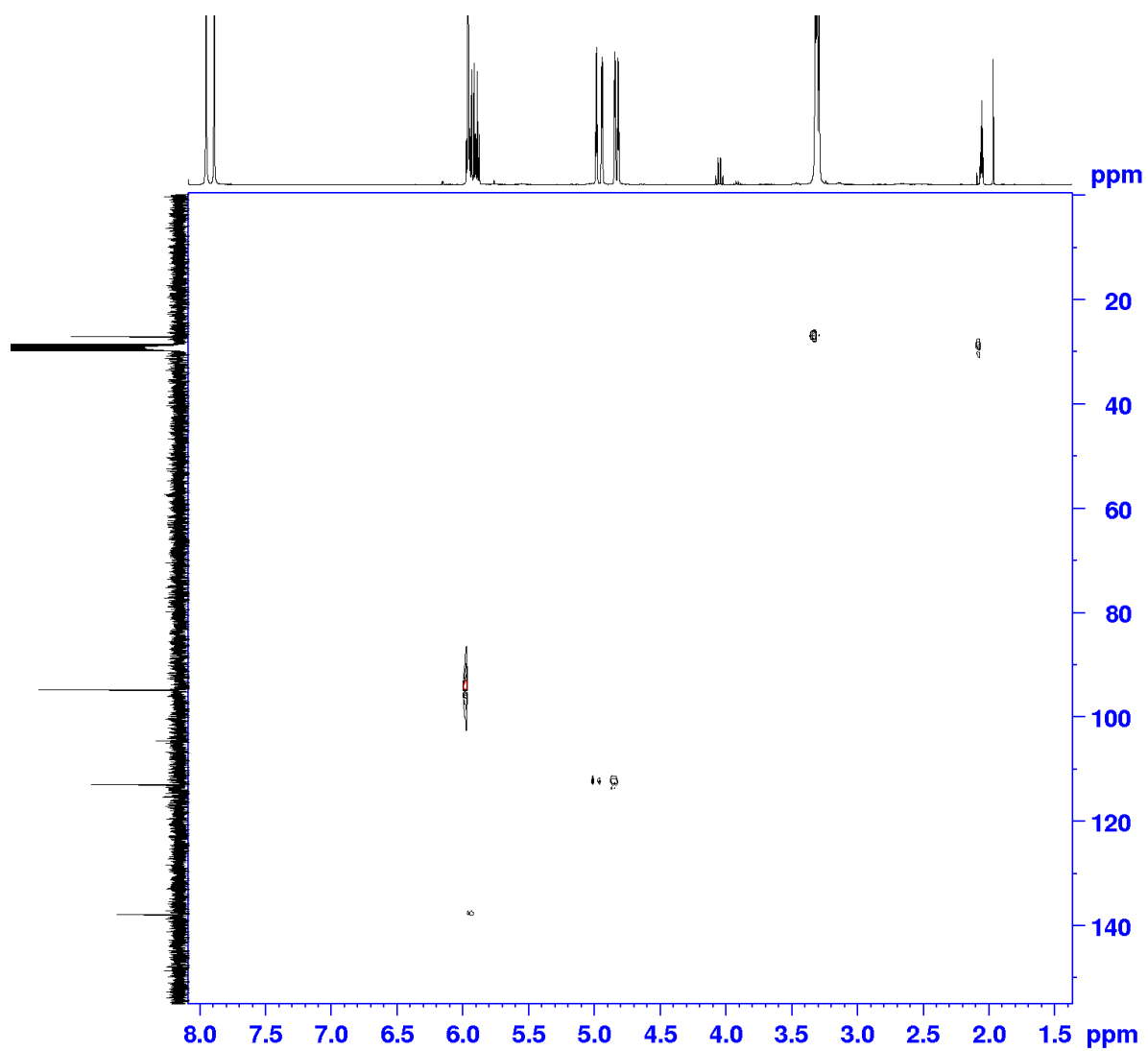
### 10.3 Espectro RMN compuesto 2-alilfenil-1,3,5-triol (15)

RMN- $H^1$  (Acetona-D<sub>6</sub>, 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,30 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H, H-1'); 4,83 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2= 10,4$  Hz, 1H, H-*cis*-3'); 4,96 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2= 17,1$  Hz, 1H, H-*trans*-3'); 5,91 (ddt,  $J_1=10,0$  Hz  $J_2= 6,2$  Hz  $J_3= 17,1$  Hz, 1H, H-2'); 5,96 (s, 2H, H-4, H-6); 7,89 (s, 1H, H-O-C-5); 7,95 (s, 2H, H-O-C-1 H-O-C-3). RMN- $C^{13}$  (Acetona-D<sub>6</sub>, 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 26,8 (C-1'), 94,5 (C-6, C-4), 104,4 (C-2), 112,7 (C-3'), 137,7 (C-2'), 156,5 (C-1), 156,6 (C-3), 205,3 (C-5).

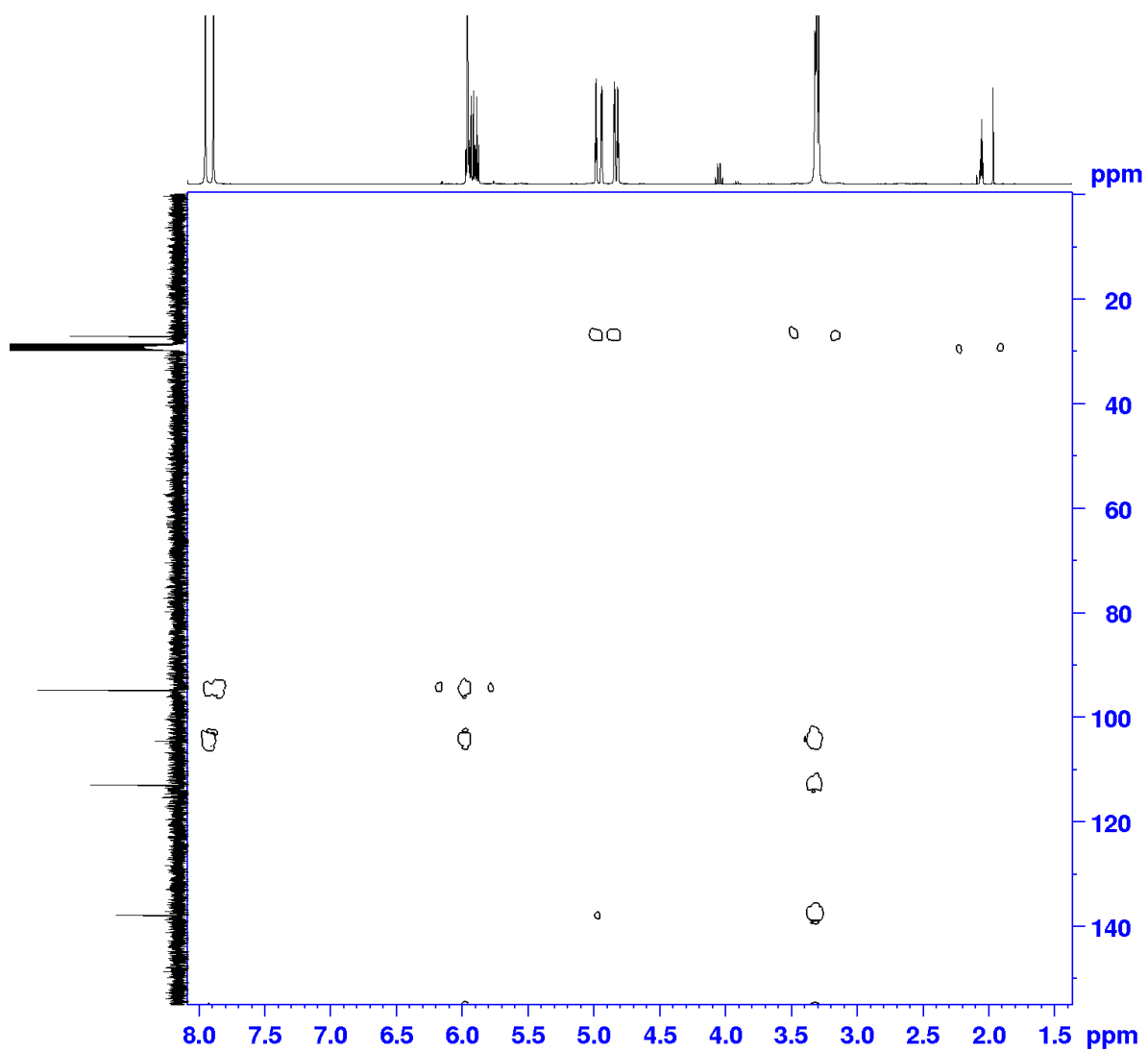




2D HSQC

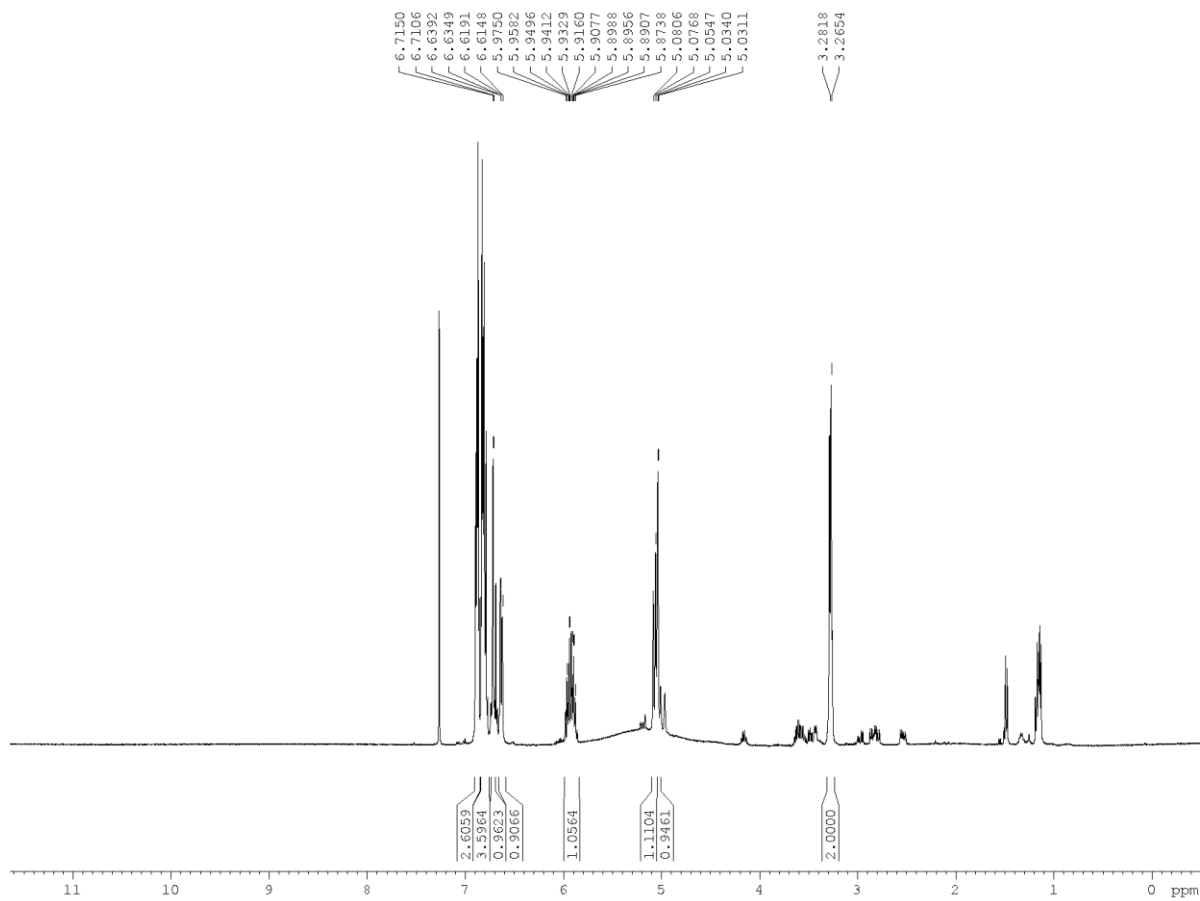


2D HMBC



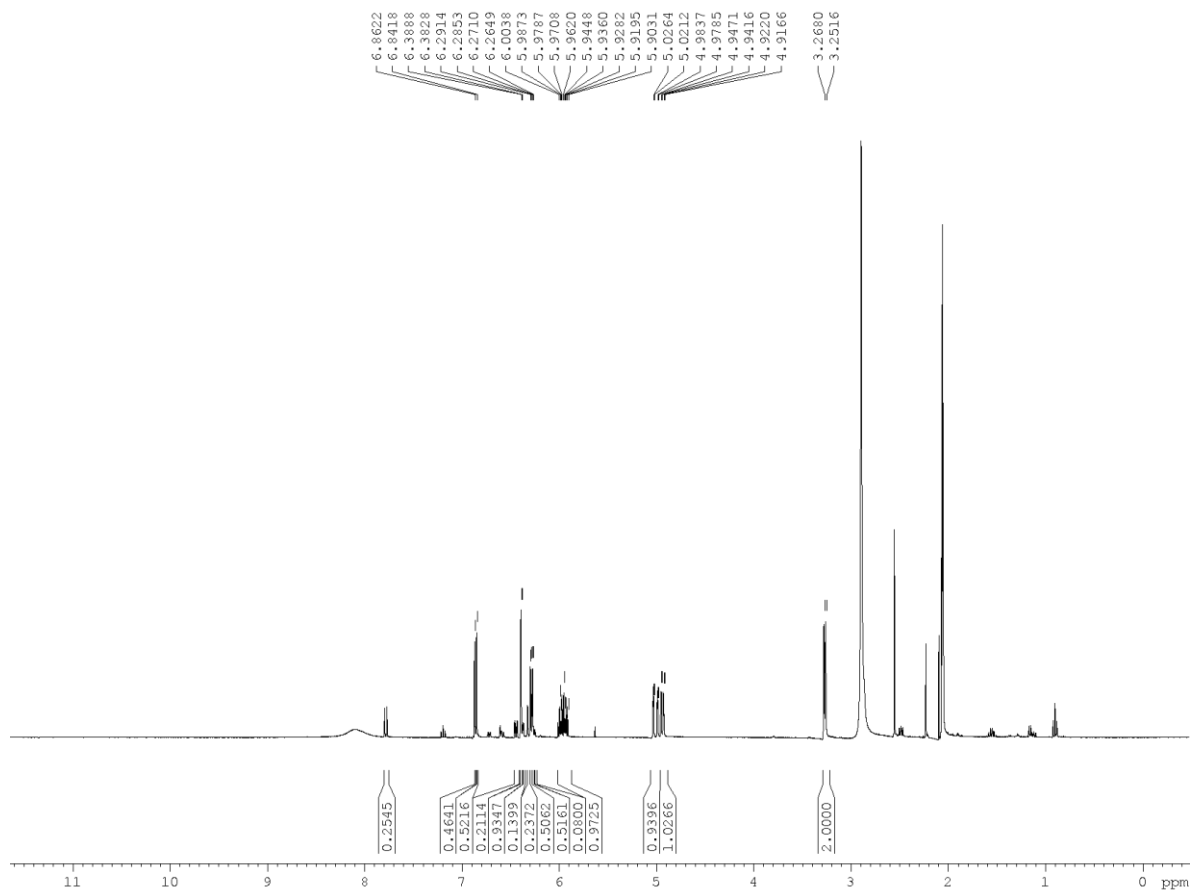
## 10.4 Espectro RMN compuesto 4-alilfenil-1,2-diol (18)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,27 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H); 5,03 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2= 10,4$  Hz, 1H); 5,07 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2= 10,4$  Hz, 1H); 5,92 (m, 1H); 6,63 (dd,  $J_1=1,7$  Hz  $J_2= 8,0$  Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,71 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H).



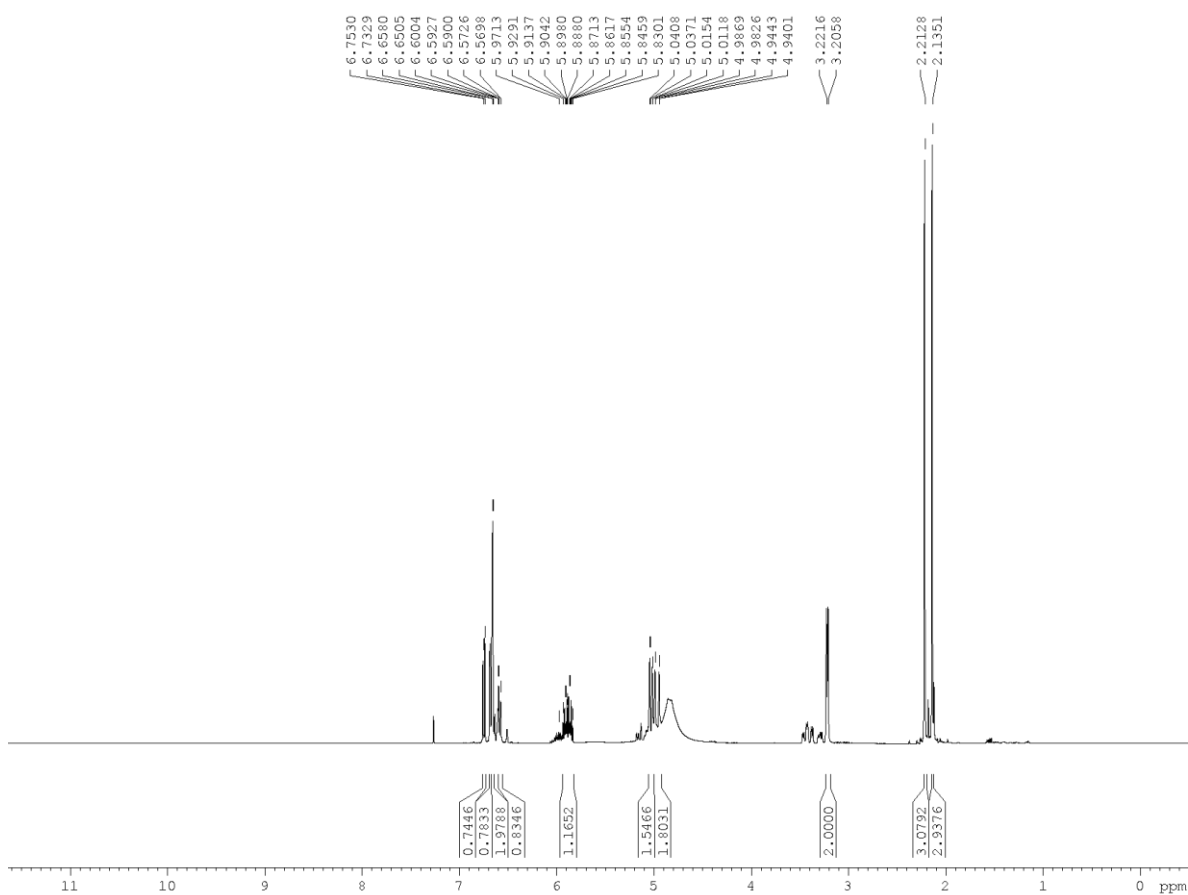
### 10.5 Espectro RMN compuesto 5-alilfenil-1,2,4-triol (19)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 3,26 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H); 4,93 (dd,  $J_1=2,2$  Hz  $J_2= 10,0$  Hz, 1H); 5,00 (dd,  $J_1=2,1$  Hz  $J_2= 17,0$  Hz, 1H); 5,95 (ddt,  $J_1=6,6$  Hz  $J_2= 10,1$  Hz  $J_3= 17,0$  Hz 1H); 6,28 (dd,  $J_1=2,4$  Hz  $J_2= 8,2$  Hz, 1H); 6,39 (d,  $J_1=2,4$  Hz, 1H)



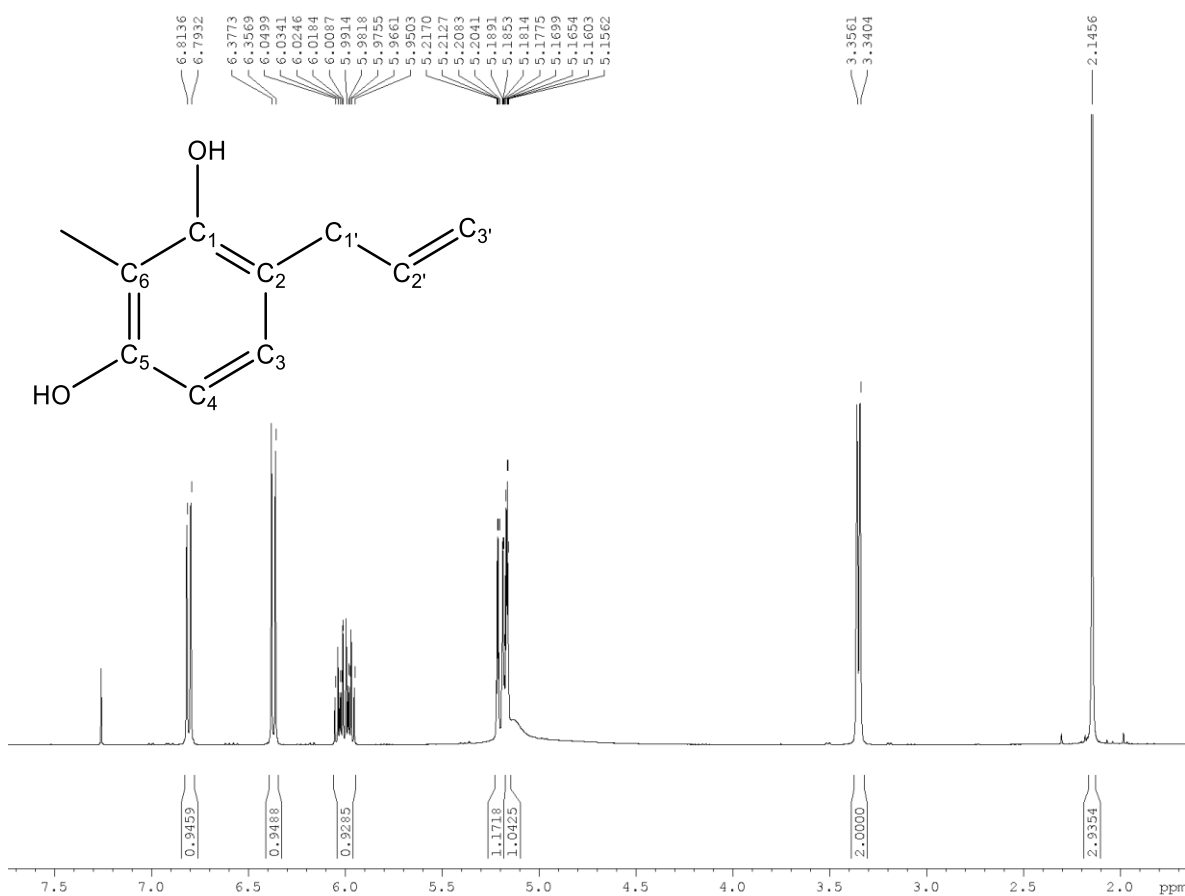
## 10.6 Espectro RMN compuesto 3-alil-4-metilfenil-1,2-diol (21)

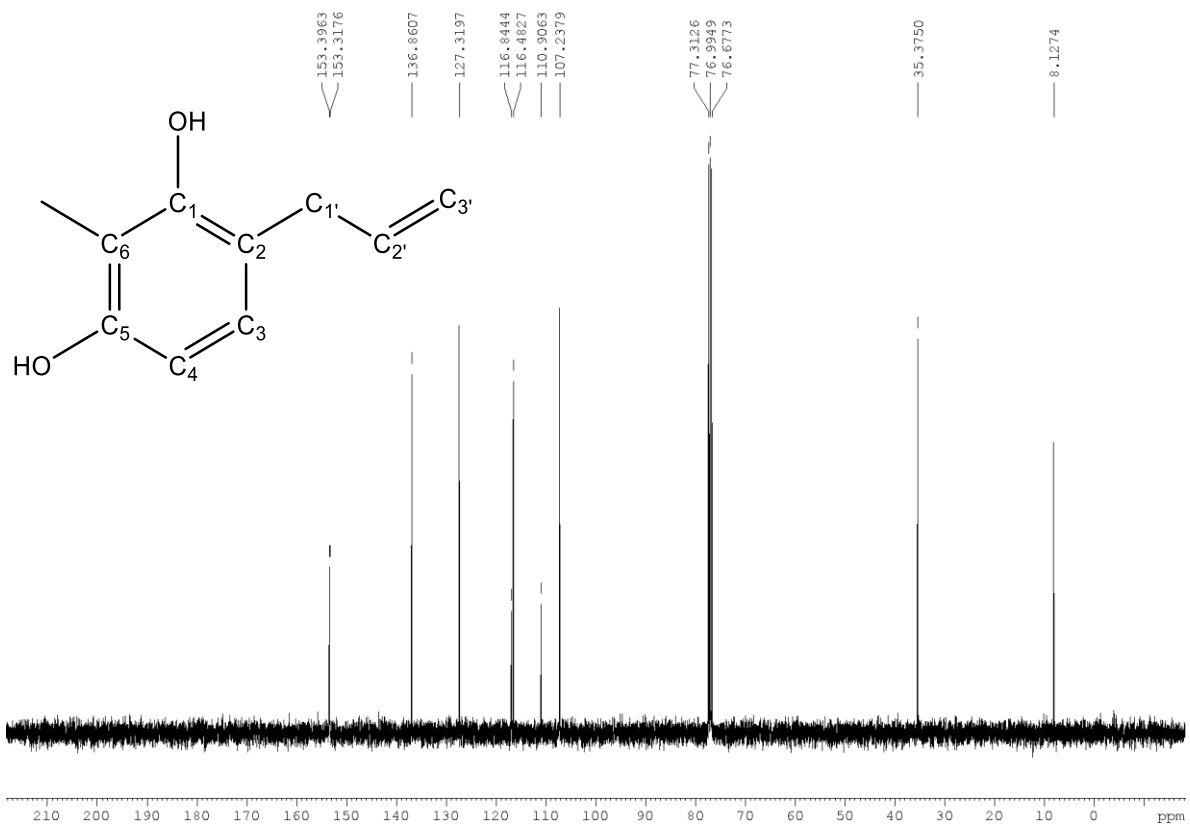
RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2,14 (s, 3H); 3,21 (d,  $J_1=5,7$  Hz, 2H); 4,96 (dd,  $J_1=1,8$  Hz  $J_2= 17,1$  Hz, 1H); 5,03 (dd,  $J_1=1,7$  Hz  $J_2= 10,2$  Hz, 1H); 5,88 (ddt,  $J_1=5,7$  Hz  $J_2= 10,2$  Hz  $J_3= 17,0$  Hz, 1H); 6,58 (dd,  $J_1=1,1$  Hz  $J_2= 8,1$  Hz, 1H); 6,74 (d,  $J_1=8,0$  Hz, 1H).



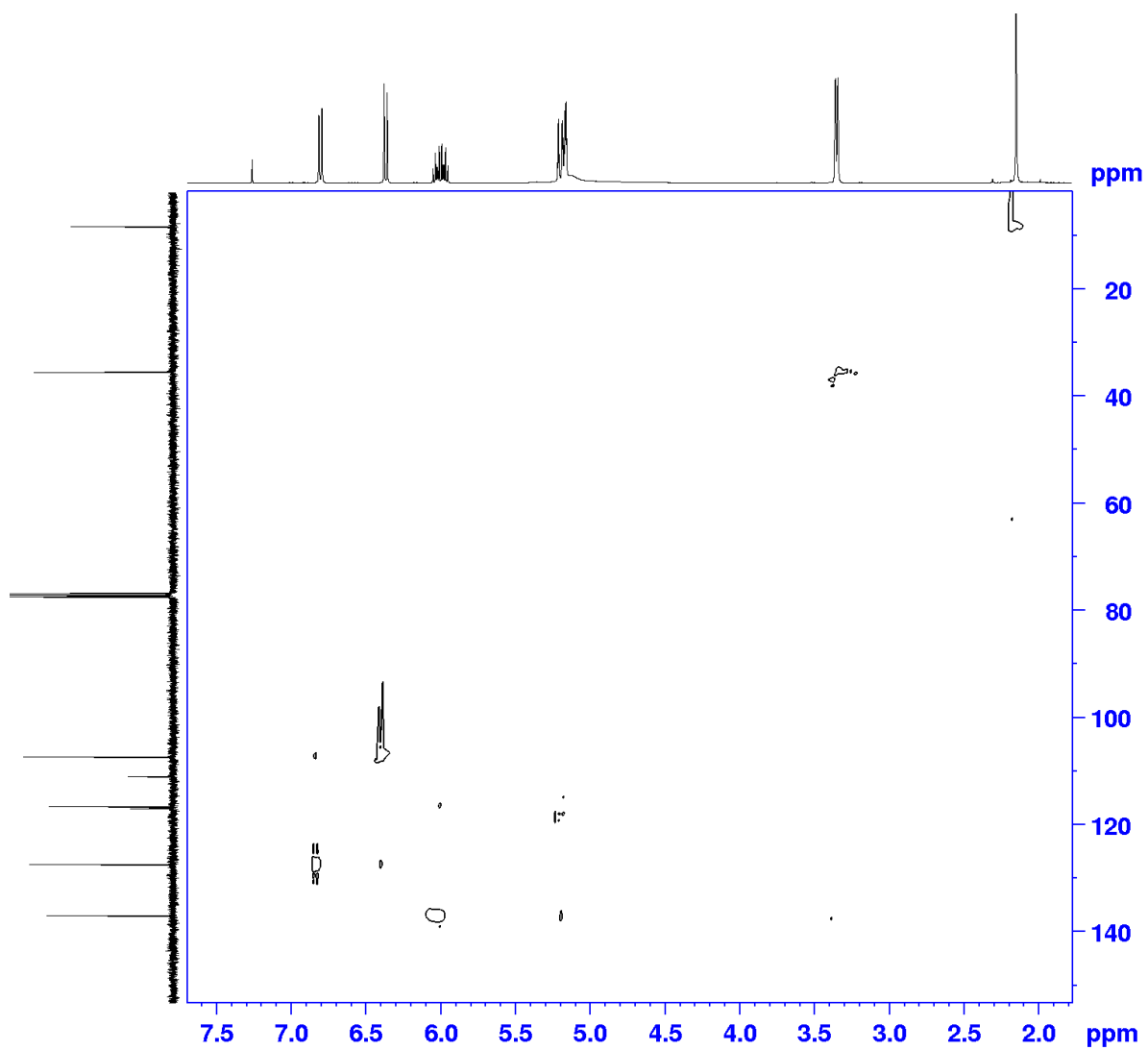
### 10.7 Espectro RMN compuesto 4-alil-2-metilfenil-1,3-diol (22)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2,15 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar); 3,35 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H, H-1'); 5,16 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2=3,8$  Hz, 1H, H- $cis$ -3'); 5,18 (dd,  $J_1=1,6$  Hz  $J_2=10,9$  Hz, 1H, H- $trans$ -3'); 6,01 (ddt,  $J_1=6,9$  Hz  $J_2=10,2$  Hz  $J_3=17,1$ , 1H, H-2'); 6,37 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-3); 6,80 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-4). RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 8,1 ( $CH_3$ -Ar), 35,4 (C-1'), 107,2 (C-3), 110,9 (C-6), 116,5 (C-3'), 116,8 (C-2), 127,3 (C-4), 136,9 (C-2'), 153,3 (C-1), 153,4 (C-5).

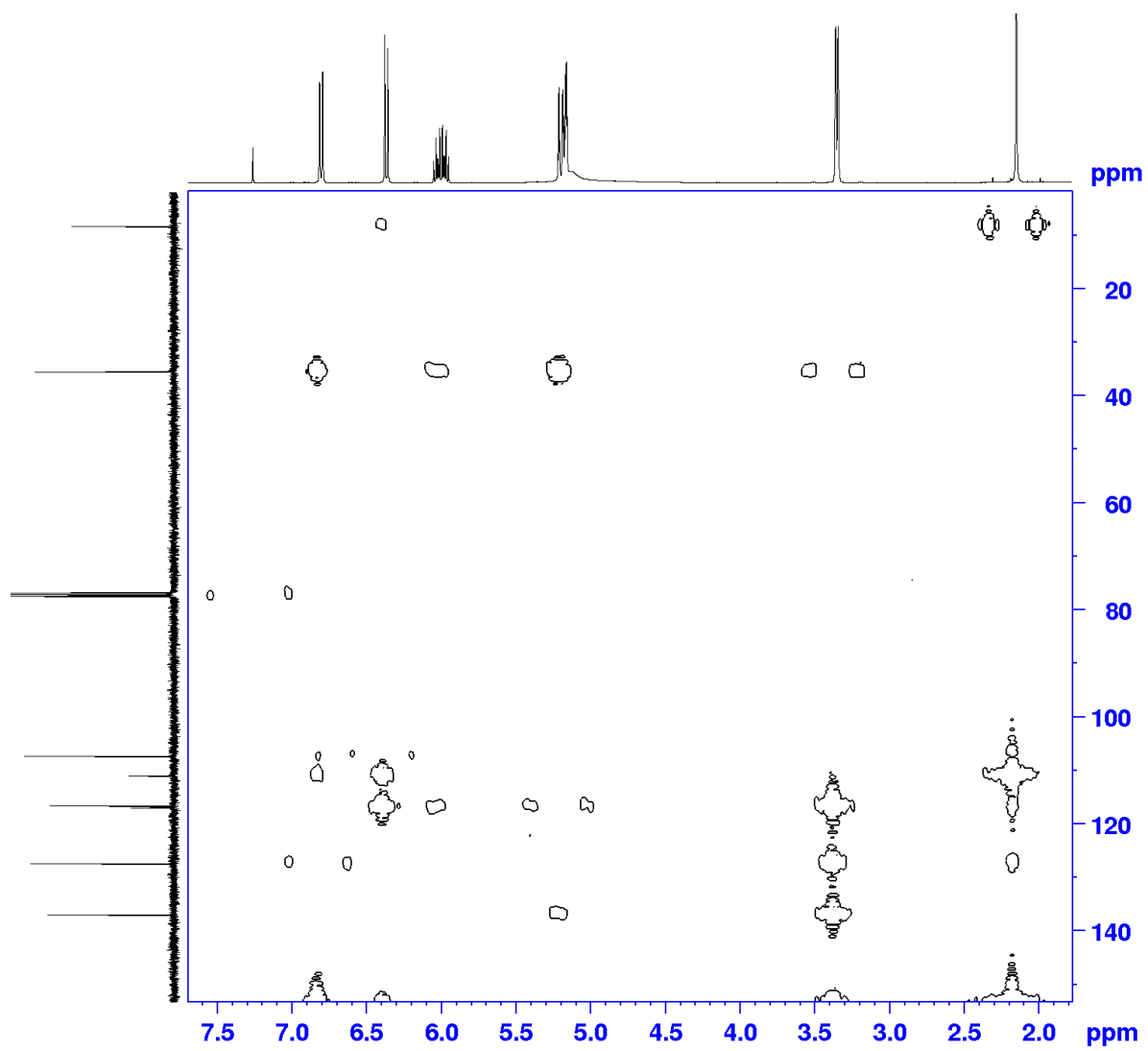




2D HSQC

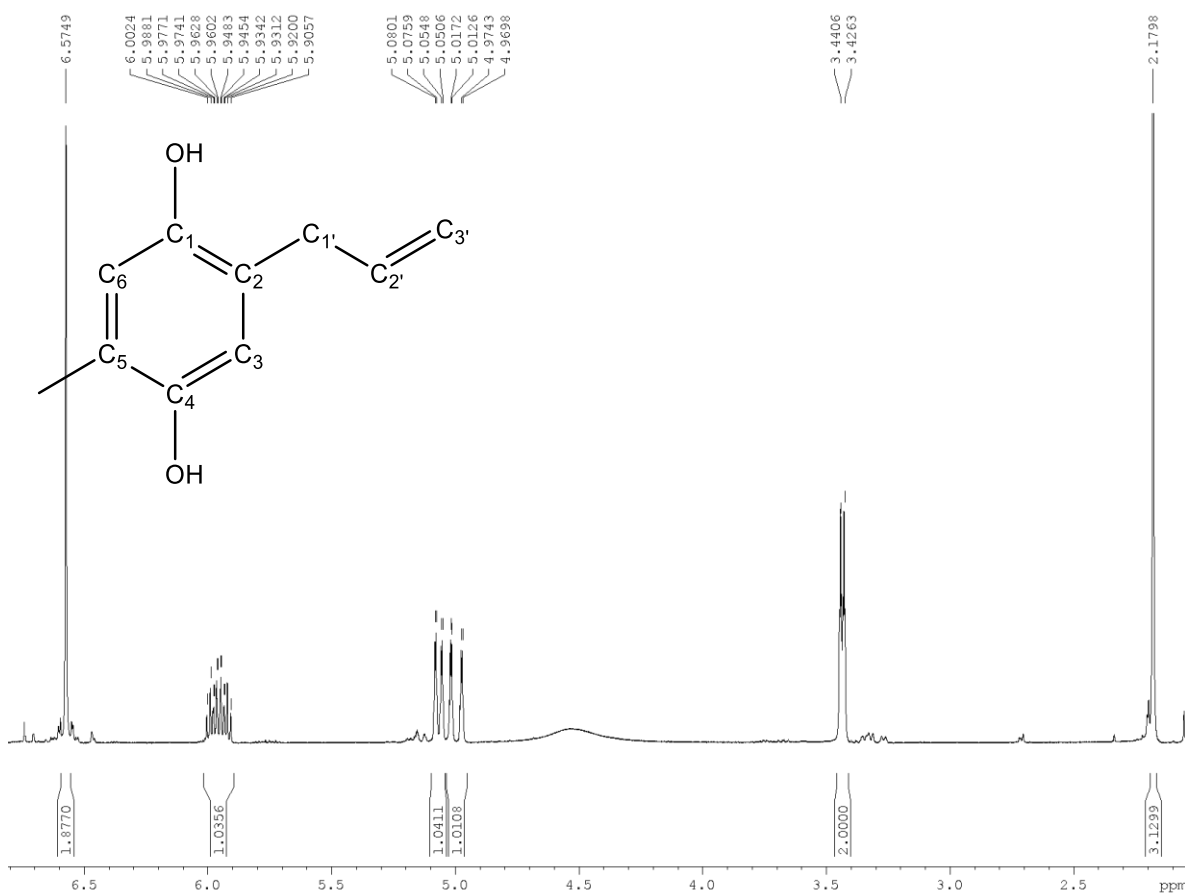


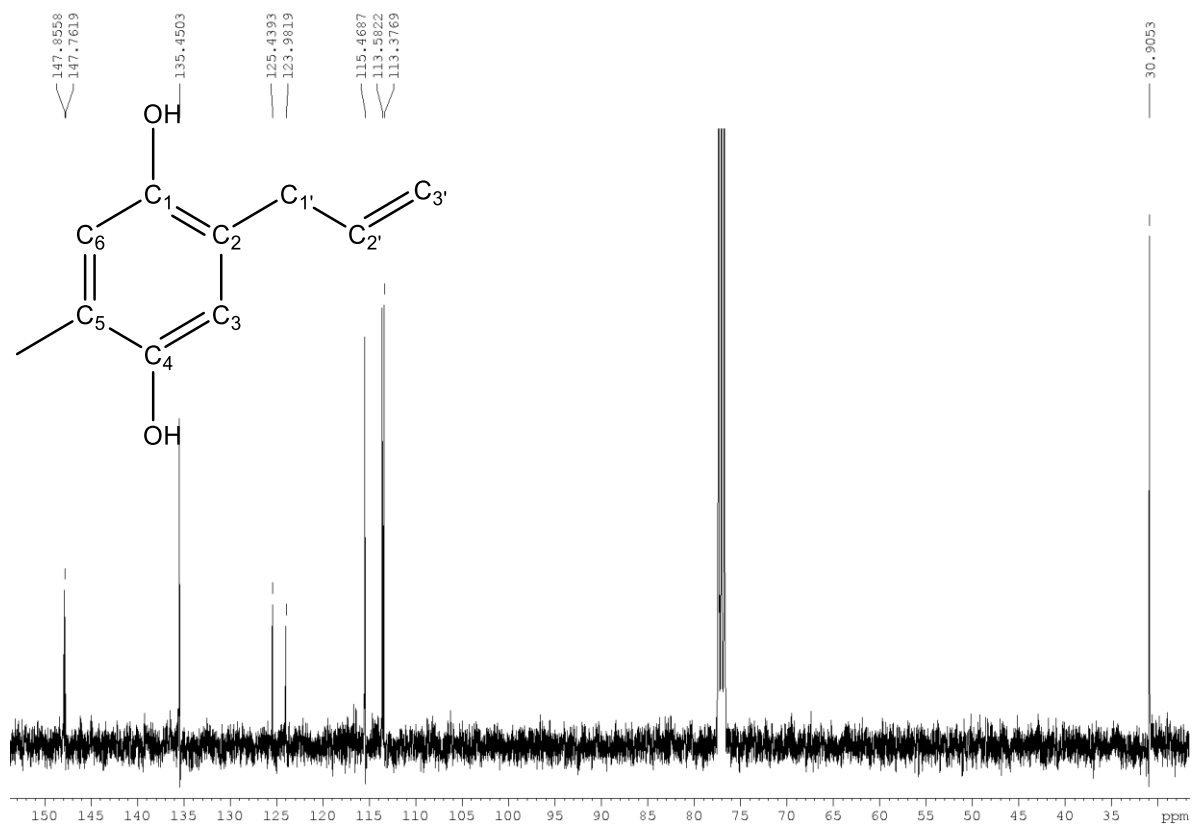
2D HMBC



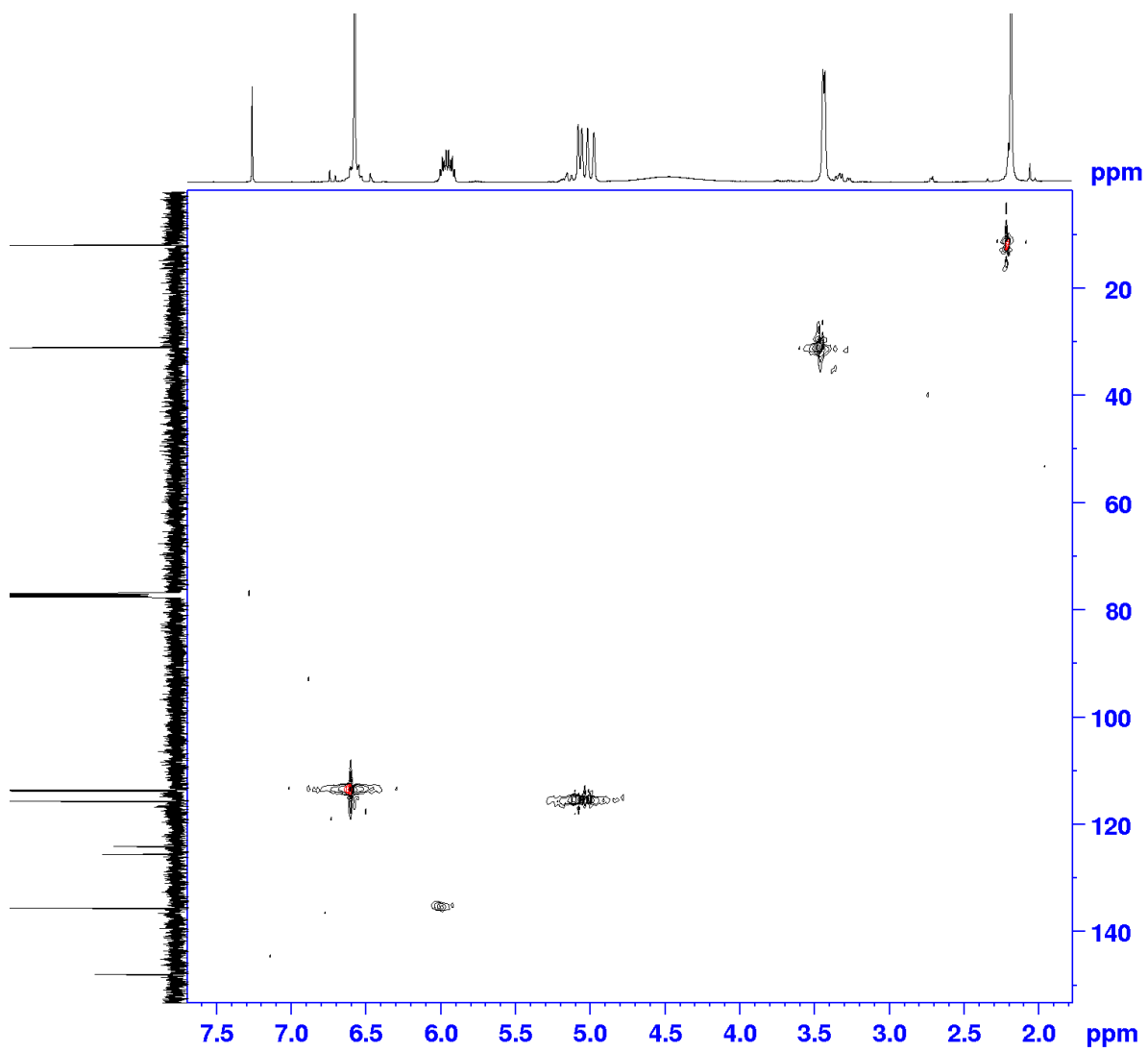
## 10.8 Espectro RMN compuesto 2-alil-5-metilfenil-1,4-diol (23a)

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ); 3.43 (d,  $J=5,7$  Hz, 2H, H-1'); 4.99 (dd,  $J_1=1,8$  Hz  $J_2=17,1$  Hz, 1H, H $_{\text{trans-3}'}$ ); 5.07 (dd,  $J_1=1,7$  Hz  $J_2=10,2$  Hz, 1H, H $_{\text{cis-3}'}$ ); 5.95 (ddt,  $J_1=5,7$  Hz  $J_2=10,2$  Hz  $J_3=17,1$ , 1H, H-2'); 6.57 (s, 2H, H-3 H-6). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 11,8 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 30,9 (C-1'), 113,4 (C-6), 113,6 (C-3), 115,5 (C-3'), 124,0 (C-5), 125,4 (C-2), 135,5 (C-2'), 147,8 (C-1), 147,9 (C-4).

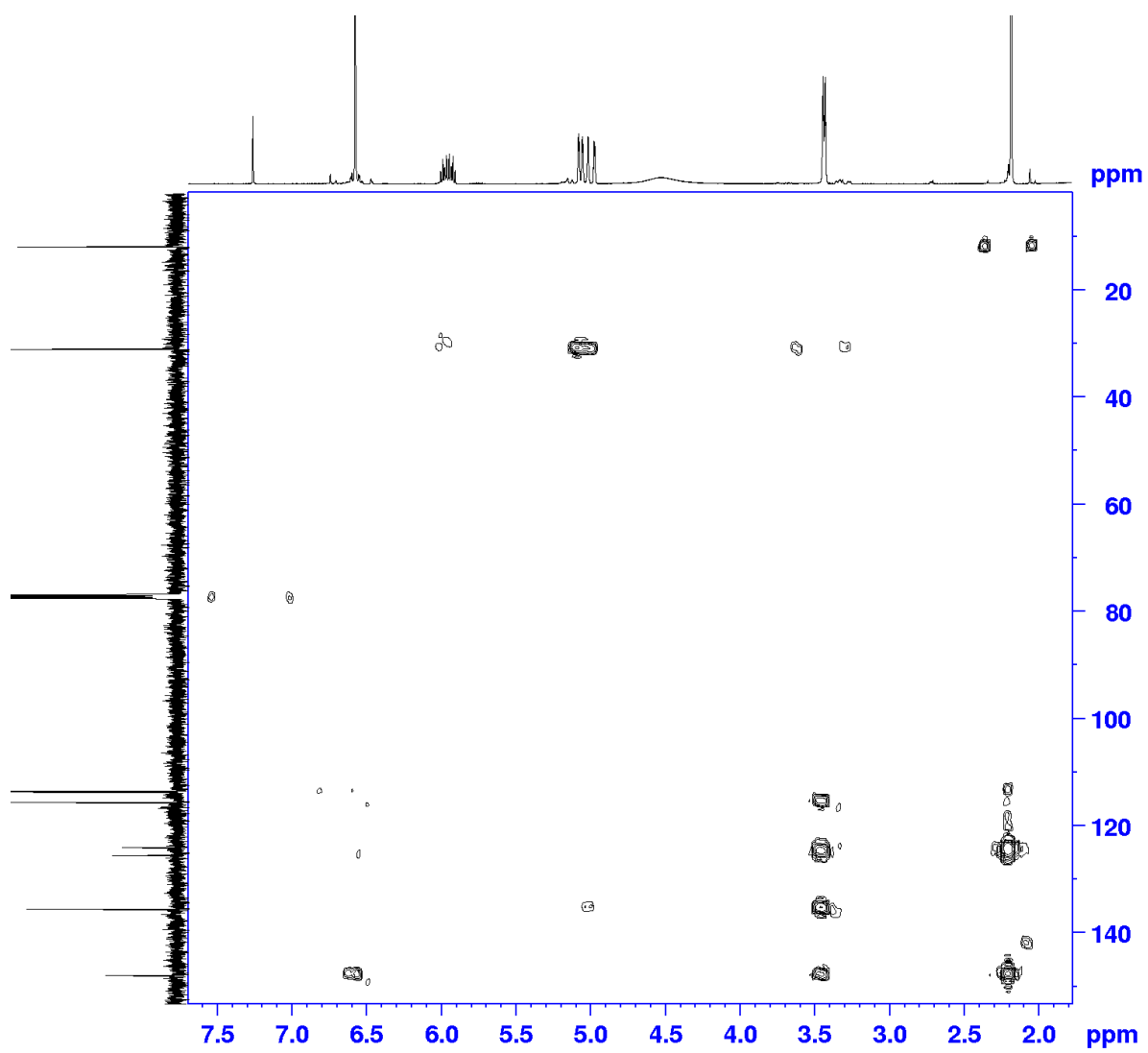




2D HSQC



2D HMBC



### 10.9 Espectro RMN compuesto 3-alil-5-metilfenil-1,4-diol (23b)

RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 Hz)  $\delta$  (ppm): 2,20 (s, 3H); 3,34 (d,  $J_1=6,4$  Hz, 2H); 5,15 (s, 1H); 5,18 (dd,  $J_1=1,2$  Hz  $J_2=5,8$  Hz, 1H); 5,98 (ddt,  $J_1=6,4$  Hz  $J_2=9,6$  Hz  $J_3=17,6$  Hz 1H); 6,46 (d,  $J_1=2,9$  Hz, 1H); 6,53 (d,  $J_1=2,9$  Hz, 1H).

