

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA**



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL 2,3,4,5-TETRAMETOXITOLUENO COMO
PRECURSOR EN LA SÍNTESIS DE LA COENZIMA Q₁₀**

Trabajo Especial de grado
presentado ante la ilustre
Universidad Central de
Venezuela, por la Br.
Kimberly China, para optar
por el título de Licenciado en
Química

Caracas, Octubre 2008

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: "Síntesis y caracterización del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno como precursor en la síntesis de la Coenzima Q₁₀". Presentado por la Br. Kimberly China, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

Ajoy. K. Banerjee
(Director)

Gustavo Cabrera
(Director)

William Vera
(Jurado)

María Rodríguez
(Jurado)

AGRADECIMIENTOS

Como primer responsable de todos mis logros se encuentra Dios todo poderoso que me dio la sabiduría y la inteligencia necesaria para cumplir mis ambiciones y metas de vida.

A mis padres por darme la vida y haberme formado como una persona íntegra y capaz de alcanzar todo lo que me propongo. A mi grandiosa madre por su apoyo incondicional, sus consejos y también regaños fue lo que permitió en muchas etapas de mi vida superar los obstáculos más difíciles.

A mi hermano que a pesar de todo siempre me brinda su apoyo y cariño sincero.

A mi novio, que por cinco años me ha dado su comprensión, amor, confianza y sobretodo apoyo en los momentos más difíciles.

A mis abuelos, tías y primos que siempre estuvieron cerca cuando lo necesité.

A mi tutor Ajoy Banerjee por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme la oportunidad de trabajar en el IVIC, la cual fue una experiencia muy bonita y enriquecedora. A William Vera por mostrarse en todo momento dispuesto a prestarme su colaboración y sus conocimientos en toda la trayectoria de mi proyecto de investigación.

A mi tutor y profesor Gustavo Cabrera, que despertó en mi persona el interés por la síntesis orgánica, su colaboración, apoyo y amistad lograron que culminara exitosamente algunas materias, tesis y la pasantía de investigación.

A todos los profesores de la escuela de Química los cuales lograron formarme como químico profesional: Marisol Ortega por recibirme con su amabilidad y cariño desde el principio, Julio Osuna por ser uno de los profesores más fuertes que me enseñó que con la perseverancia y el esfuerzo se logra derribar los obstáculos. Pedro Sojo, María Rodríguez, María Antonieta, Gustavo Cabrera, Tania Córdova, Mary Lorena, Rosa Amaro, Luis Gómez, Héctor Gutiérrez, Masahisa Hasegawa y a los profesores de la escuela de Física y Matemática.

Por supuesto e indiscutiblemente tengo que agradecer al profesor que más esfuerzo y tiempo dedicó desde el principio hasta el final de mi carrera, asegurándose siempre de hacerme entender las cosas más difíciles buscando los medios para hacerlo mucho más fácil. El profesor que desde la comodidad de mi casa me enseñaba sus conocimientos y experiencias, Carlos China mi padre.

A mis compañeros de estudio con la que compartí toda mi carrera y fue la mejor experiencia haberlos conocido: Jesús, Daniel, Patricia, Fabiola, Mariale, Janeth, Michi, Greydi, Luciano, Oscar, Neydher, Adriana, Jessica, Alberto, Jacquelin, Dainelys, Daniela Kanzler, en fin, a todos los que fueron parte importante de mi vida les deseo el mejor de los éxitos y una vida llena de alegrías y satisfacciones.

A mis compañeros de CEBECUGEO, que me brindaron su amistad a pesar de lo poco que nos conocíamos. Los mejores viajes y reuniones a lo largo de la carrera los he tenido con ustedes.

Y por su puesto gracias a la magna casa de estudio, mi querida Universidad Central de Venezuela, donde la mejor etapa de mi vida tuvo lugar aquí y la volvería a vivir si fuera posible.

RESUMEN

En el siguiente Trabajo Especial de Grado se presenta una nueva metodología sintética que permitió obtener el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno. Este compuesto es una molécula muy sencilla y a la vez muy importante, ya que es el precursor en la síntesis total de la Coenzima Q₁₀, compuesto que actualmente posee un gran número de aplicaciones clínicas, como por ejemplo, su utilización como suplemento alimenticio y su recomendación para el tratamiento de personas con enfermedades cardíacas. Por estas razones se convierte en una de las sustancias más comercializadas a nivel mundial.

La síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno consta de cuatro pasos sintéticos. Se utilizó como materia prima el 2,3,4-trimetoxibenzaldehído, el cual está disponible comercialmente. A través de una reacción de Dakin, una formilación, hidrogenación catalítica y por último una metilación se logró obtener el compuesto deseado con un rendimiento moderado.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Enzimas	3
2.2 Coenzima.....	4
2.3 Coenzimas Q	4
2.4 Coenzima Q ₁₀	5
2.4.2 Deficiencia de la CoQ ₁₀ en el cuerpo humano	7
2.5 Aplicaciones clínicas de la Coenzima Q ₁₀	8
2.5.1 Tratamiento de enfermedades cardíacas	8
2.5.2 CoQ ₁₀ como agente antioxidante	9
2.5.3 Otras aplicaciones.....	10
2.6 Síntesis total de la coenzima Q ₁₀	12
3. ANTECEDENTES.....	18
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo general.....	21
4.2 Objetivos Específicos.....	21
5. PARTE EXPERIMENTAL	23
5.1 Reactivos comerciales y solventes empleados.....	23
5.2 Generalidades	23
5.3 Síntesis	25
5.3.1 Síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol (40)	25
5.3.2 Síntesis del 3,4,5-trimetoxi-2-hidroxi-benzaldehído (41)	25

5.3.3 Síntesis del 2,3,4-trimetoxi-6-metil-fenol (42)	26
5.3.4 Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno (14)	26
6. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	27
6.1 Síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol (40).....	27
6.2 Síntesis del 3,4,5-trimetoxi-2-hidroxi-benzaldehído (41)	31
6.3 Síntesis del 2,3,4-trimetoxi-6-metil-fenol (42)	38
6.4 Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno (14)	43
7. CONCLUSIONES.....	47
8. ESPECTROS.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA.....	66

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: estructura del isopreno.....	4
Figura 2: Estructura química de la vitamina K.....	5
Figura 3: Estructura química de la coenzima Q ₁₀	6
Figura 4: Transformaciones químicas de la Ubiquinona	9

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: síntesis de la CoQ ₁₀ propuesta por Bruce H. Lipshutz <i>et al.</i>	12
Esquema 2: secuencia general propuesta por Bruce H. Lipshutz <i>et al.</i>	13
Esquema 3: Síntesis de la clorometilquinona.....	13
Esquema 4: Síntesis del vinil alano.....	14
Esquema 5: Ruta sintética de la CoQ ₁₀ planteada por Freng, <i>W et al.</i>	15
Esquema 6: Síntesis de la CoQ ₁₀ propuesta por Jin wen-hu <i>et al.</i>	16
Esquema 7: Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno propuesta por Yafei Ji <i>et al.</i>	18
Esquema 8: Ruta sintética de 14 planteada por Jian Yang <i>et al.</i>	19
Esquema 9: Síntesis de 14 desarrollada por Yang Cui-ying <i>et al.</i>	20
Esquema 10: Ruta sintética realizada en el presente trabajo de investigación.....	22
Esquema 11: Mecanismo de reacción para la síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol	30
Esquema 12: Mecanismo de reacción para la reacción de formilación.....	35
Esquema 13: Mecanismo de reacción de la Vilsmeier-Haack.....	37
Esquema 14: Mecanismo de reacción para la hidrogenación catalítica	42
Esquema 15: Mecanismo de reacción para la metilación	46

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Datos espectroscópicos RMN ¹³ C (CDCl ₃) para el 2,3,4-trimetoxifenol.....	28
Tabla 2: Datos espectroscópicos RMN ¹ H (CDCl ₃) para el 2,3,4-trimetoxifenol.	29
Tabla 3 y Tabla 4: Datos espectroscópicos RMN ¹³ C (CDCl ₃). Formilación.....	32
Tabla 5 y Tabla 6: Datos espectroscópicos RMN ¹ H (CDCl ₃). Formilación	33
Tabla 7: Datos espectroscópicos RMN ¹³ C (CDCl ₃). Hidrogenación catalítica.....	40
Tabla 8: Datos espectroscópicos RMN ¹ H (CDCl ₃). Hidrogenación catalítica.	41
Tabla 9: Datos espectroscópicos RMN ¹³ C (CDCl ₃). Metilación.....	44
Tabla 10: Datos espectroscópicos RMN ¹ H (CDCl ₃). Metilación	45

1. INTRODUCCIÓN

Todas las personas, animales y en general todos los seres vivos necesitan energía para realizar sus funciones vitales. La energía es producida, en parte, a través de procesos de combustión de carbohidratos y grasas mediante reacciones con el oxígeno. Sin embargo, estas reacciones de descomposición con el oxígeno, también generan especies reactivas, que dañan progresivamente las células y por lo tanto su actividad ¹. Este tipo de generación de energía, a la larga, traerá como consecuencia un proceso general de deterioro en las células, que es la causa principal, por ejemplo, del envejecimiento en los seres humanos.

Gracias a un compuesto llamado coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), también conocida como ubiquinona, el organismo posee otro medio importante para la síntesis de energía, ya que esta coenzima juega un papel relevante en el proceso de transferencia de electrones necesaria para la respiración, la cual se lleva a cabo en las mitocondrias de todas las células. Además, la forma reducida de este compuesto (ubiquinol) funciona como un potente antioxidante, ² atrapando radicales libres, que son agentes dañinos que poco a poco deterioran la membrana de las células hasta producir la muerte de éstas.

Por otro lado, la coenzima Q₁₀ es utilizada actualmente como un suplemento alimenticio y es recomendada para el tratamiento de personas con enfermedades cardíacas. Se ha reportado que la deficiencia de este compuesto en la sangre y en los tejidos guarda una estrecha relación con la gravedad de este tipo de enfermedades. ³

Pruebas clínicas dan evidencia que el cuerpo humano presenta un efecto beneficioso cuando ingiere este compuesto a través de suplementos alimenticios, ya que la contribución proveniente de la dieta diaria y la contribución de la biosíntesis de

este compuesto no son muy altas, además que la biosíntesis se ve afectada con la edad del individuo.

Investigaciones recientes han encontrado un número importante de aplicaciones clínicas de la coenzima Q₁₀. Entre las enfermedades en la cual esta sustancia se utiliza como un tratamiento alternativo se encuentran: la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, enfermedades cardíacas, entre otras.⁴

En vista de las grandes aplicaciones de la coenzima Q₁₀, actualmente investigadores en todo el mundo, específicamente en Japón, buscan sintetizar de manera sencilla y económica este compuesto a gran escala, para realizar pruebas clínicas que contribuyan con el beneficio de la salud humana, además de sintetizar suficientes cantidades que permitan comercializar este compuesto como un suplemento alimenticio.

Con la finalidad de contribuir a la síntesis de tan importante compuesto como lo es la CoQ₁₀, el siguiente trabajo se investigación propone encontrar una nueva ruta sintética que permita obtener de forma práctica y económica el precursor más importante en la síntesis total de esta coenzima, el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Enzimas

Se llaman **enzimas** las sustancias de naturaleza proteica que catalizan reacciones químicas, siempre que sea termodinámicamente posible. En estas reacciones, las moléculas sobre las que actúa la enzima en el comienzo del proceso son llamadas sustratos, las cuales son convertidas en diferentes moléculas, los productos. Casi todos los procesos en las células necesitan enzimas para que ocurran en tasas significativas. A las reacciones mediadas por enzimas se les denomina reacciones enzimáticas.⁵

Como todos los catalizadores, las enzimas funcionan disminuyendo la energía de activación (E_a) para una reacción, así se acelera substancialmente la velocidad de ésta. Las enzimas no alteran el balance energético de las reacciones en que intervienen, ni modifican, por lo tanto, el equilibrio de la reacción, pero consiguen acelerar el proceso incluso millones de veces. Una reacción que se produce bajo el control de una enzima o de un catalizador en general, alcanza el equilibrio mucho más deprisa que la correspondiente reacción no catalizada. Al igual que ocurre con otros catalizadores, las enzimas no son consumidas por las reacciones que ellas catalizan. Además, las enzimas tienen la propiedad de ser más específicas.

Casi todas las enzimas son capaces de catalizar sólo unas pocas reacciones químicas estrechamente relacionadas ó, en muchos casos, una sola reacción. Por ejemplo, la enzima ureasa, que descompone la urea en amoníaco y dióxido de carbono, no actúa en ningún otro sustrato. De igual modo, la enzima sacarasa desdobla sólo la sacarosa, sin actuar en ningún otro disacárido, como maltosa o lactosa.⁶

2.2 Coenzima

Las **coenzimas** son cofactores orgánicos no proteicos, termoestables, que unidos a la apoenzima (parte proteica de la enzima) constituyen una holoenzima (unión de la apoenzima y el cofactor) o forma catalíticamente activa de la enzima. Tienen en general baja masa molecular y son claves en el mecanismo de catálisis, por ejemplo, aceptando o donando electrones o grupos funcionales, que son transportados de una enzima a otra. Estas se unen de manera temporal o permanente a la enzima, en general, se encuentran bastante cerca del sitio activo.

2.3 Coenzimas Q

Las coenzimas Q son una serie de quinonas que están extensamente distribuidas en animales, plantas y microorganismos. Estas quinonas han mostrado realizar una función de transporte electrónico en sistemas biológicos las cuales son responsables de la conversión de energía y respiración dentro de las células vivas.⁷

En cuanto a su estructura, el grupo de coenzimas Q se asemejan estrechamente a los miembros del grupo de la vitamina K y E, el cual todos ellos presentan un anillo de tipo quinona conectado a una larga cadena de hidrocarburos, especialmente en las coenzimas Q esta cadena de hidrocarburos la constituyen varias unidades de isopreno que pueden ir de 6 a 10 unidades.

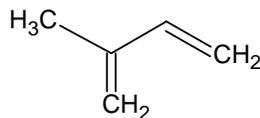


Figura 1: estructura del isopreno

Con el fin designar cada coenzima se presenta un número después de la Q para denotar el número de unidades de isopreno que contiene la cadena.

Los miembros del grupo que se encuentran naturalmente van desde la CoQ₆ hasta la CoQ₁₀, dependiendo de este número las propiedades biológicas de cada coenzima son diferentes.

Entre las funciones del grupo de coenzimas Q se encuentra realizar procesos de oxido-reducción dentro de las células. Estos procesos son llevados a cabo en las mitocondrias de células de organismos superiores, por ejemplo, seres humanos. En organismos como bacterias (inferiores) no se ha encontrado la presencia de estas coenzimas, sin embargo estos organismos poseen como responsable del transporte electrónico a la vitamina K, la cual estructuralmente es similar a las coenzimas Q.⁸

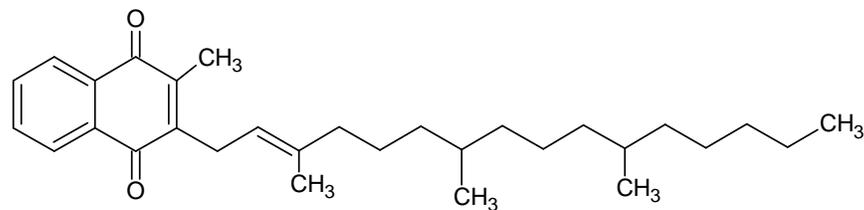


Figura 2: Estructura química de la vitamina K

Por otro lado, plantas y cloroplastos no contienen coenzimas Q, en su lugar, presentan plastoquinonas la cual funcionan en el transporte electrónico que envuelve el proceso de fotosíntesis.

2.4 Coenzima Q₁₀

La coenzima Q₁₀, también llamada ubiquinona es esencialmente una sustancia vitamínica. Las vitaminas son definidas como compuestos orgánicos esenciales para cumplir las funciones normales del cuerpo humano, actuando como coenzimas o precursores de estas. La coenzima Q₁₀ se encuentra presente naturalmente en alimentos y también es sintetizada por el organismo a través de transformaciones de otras coenzimas. Respecto a ésta última, el proceso de envejecimiento del ser humano

reduce la capacidad de obtener la CoQ₁₀ a través de la biosíntesis y únicamente se cuenta con la fuente alimenticia para su obtención.⁸

Esta coenzima juega un papel importante en el transporte de electrones y protones dentro de las células de todos los organismos aeróbicos, ayudando a la producción de energía bioquímica para llevar a cabo muchas de las funciones vitales.

2.4.1 Historia

La coenzima Q₁₀ fue aislada por primera vez de las mitocondrias de un corazón de ternera por el Dr. Frederick Crane en 1957⁹. El mismo año, el profesor Morton de Inglaterra definió un compuesto obtenido de un hígado de rata deficiente en vitamina A, como la misma CoQ₁₀. Morton introdujo el nombre de ubiquinona, queriendo decir quinona ubiqa¹⁰.

En 1958, Karl Folkers y colaboradores⁸, determinaron la estructura química de la coenzima Q₁₀: 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenilbenzoquinona.

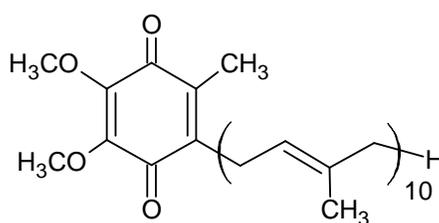


Figura 3: Estructura química de la coenzima Q₁₀

A mediados de 1960, el profesor Yamamura de Japón⁸, fue el primero en comenzar el uso mundial de la CoQ₇ para el tratamiento de enfermedades en los seres humanos.

En 1966, Mellors y Tappel mostraron que la forma reducida de la CoQ₁₀ funciona como un efectivo antioxidante ¹¹.

En 1972, Gian Paolo Littarru ¹² de Italia junto con el profesor Karl Folkers presentaron resultados de la deficiencia de la CoQ₁₀ en enfermedades cardíacas en humanos.

En 1970, Japón perfeccionó la industria tecnológica para producir suficientes cantidades de CoQ₁₀ pura, con la finalidad de llevar a cabo diversas pruebas clínicas. ⁸

En 1978, Peter Mitchell recibió el premio Nobel por su contribución al entendimiento de la transferencia de energía biológica a través de la formulación de la teoría quimiosmótica, la cual incluye el importante rol de la CoQ₁₀ en la transferencia de energía en sistemas vitales. ¹³

2.4.2 Deficiencia de la CoQ₁₀ en el cuerpo humano

Los niveles normales de CoQ₁₀ en la sangre y tejidos han sido bien establecidos por numerosos investigadores alrededor del mundo ⁸. Se ha encontrado que los niveles de CoQ₁₀ decrecen significativamente debido a una gran variedad de enfermedades, tanto en animales como en humanos. Sin embargo, esta deficiencia también puede ser causada por insuficiencia alimenticia de la CoQ₁₀, deterioro en la biosíntesis, excesiva utilización de este compuesto por el cuerpo, o cualquier combinación de las tres.

La contribución relativa de la biosíntesis de CoQ₁₀ vs la proveniente de la alimentación está actualmente bajo estudio. El investigador Karl Folkers ⁸ toma la posición de que la fuente dominante de CoQ₁₀ en el hombre es la biosíntesis. Este complejo se sintetiza por el organismo en 17 pasos, requiriendo al menos siete

vitaminas (vitamina B2- riboflavina, vitamina B3-niacinamida, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, y ácido pantoténico) y varios elementos traza.

Por otra parte, los productos químicos tales como las estatinas, usadas para inhibir la HMG-CoA reductasa en el tratamiento para personas con niveles altos de colesterol en la sangre, bloquean la biosíntesis del colesterol, pero a la vez bloquean la biosíntesis de la CoQ₁₀¹⁴. La excesiva prescripción y el arribo de nuevas estatinas de mayor potencia, han contribuido al aumento de la prevalencia y severidad de la deficiencia de CoQ₁₀, lo que ha sido bien documentado mediante estudios clínicos en humanos¹⁵.

En base a estudios en animales y seres humanos, varios autores han comprobado que la deficiencia de CoQ₁₀ inducida por estatinas puede ser prevenida ingiriendo este compuesto, sin que esto afecte la capacidad de disminuir el colesterol de las estatinas. Además, los suplementos de CoQ₁₀ pueden contribuir a mejorar la función cardíaca y a contrarrestar los efectos adversos de estos productos.

2.5 Aplicaciones clínicas de la Coenzima Q₁₀

2.5.1 Tratamiento de enfermedades cardíacas

La CoQ₁₀ regula los procesos catalíticos energéticos, es por tanto, responsable de la producción de energía de todas las células. En este sentido, es de especial importancia su acción a nivel de las células cardíacas, debido a que en este tipo de células se requiere alta producción de energía.¹⁶

Durante 14 años la gran mayoría de los trabajos médicos con CoQ₁₀ se han enfocado a tratar enfermedades del corazón. Específicamente, el fallo congestivo

cardíaco, que ha sido fuertemente relacionado con bajos niveles de CoQ₁₀ en la sangre y en los tejidos. La severidad de las enfermedades cardíacas va de la mano con la deficiencia de CoQ₁₀ que posea el individuo, la cual conduce a la sugerencia de que la suplementación con esta coenzima sería de ayuda en el tratamiento de estas enfermedades. Teóricamente la CoQ₁₀ podría funcionar en el corazón de dos maneras; como agente antioxidante, para contrarrestar el daño provocado por los radicales libres que contribuyen a la obstrucción arterial y contribuir a impulsar la acción del músculo del corazón, mejorando la eficiencia energética de este. ⁷

2.5.2 CoQ₁₀ como agente antioxidante

Debido a la propiedad de aceptar y donar electrones, la coenzima Q₁₀ está pasando continuamente por un proceso de oxido-reducción. Durante este proceso la coenzima acepta un electrón para formar un radical libre (semiquinona), el cual por reducción de este intermediario con la ganancia de un segundo electrón lo convierte en ubiquinol, un potente agente antioxidante tal como la vitamina E.

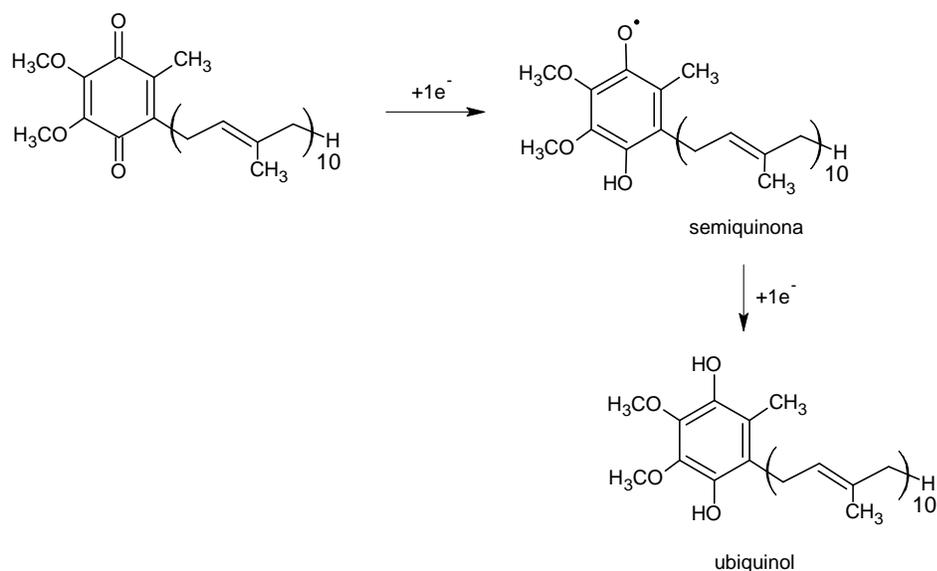


Figura 4: Transformaciones químicas de la Ubiquinona

Un antioxidante actúa neutralizando los radicales libres potencialmente dañinos, creados en parte, en el proceso de generación de energía en las células. Su principal función es en la mitocondria, donde por primera vez los radicales libres son generados. Este compuesto ayuda a amortiguar los radicales libres que amenazan a los componentes celulares tales como ADN, ARN y minimiza el daño de la membrana celular actuando como estabilizador de ésta.⁷

2.5.3 Otras aplicaciones

La coenzima Q₁₀ ha sido utilizada en el tratamiento de la degeneración muscular (distrofia o atrofia) ya que el acompañamiento de las complicaciones cardíacas suelen aparecer en estos pacientes. La suplementación con CoQ₁₀ puede mejorar la calidad de vida de estos individuos.

Otras alteraciones en la salud que se pueden beneficiar con la administración de suplementos de CoQ₁₀ son: alteraciones musculares, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, hipertensión arterial, lupus, esquizofrenia, dolor, fatiga e intolerancia al ejercicio físico.

Por otra parte, se ha encontrado eficacia en el alivio de ciertos trastornos cerebrales. La razón de esto es que la coenzima Q₁₀ restablece temporalmente la actividad mitocondrial de las células. Hay pruebas de que la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y otras enfermedades neurológicas puede afectar a las mitocondrias de todo el cuerpo, pero en particular en los nervios y las células del cerebro.

Como un potente antioxidante, la coenzima Q₁₀ también podría ayudar a prevenir la muerte celular que ocurre en el cerebro debido a la acumulación de sustancias tóxicas que producen este tipo de enfermedades. Adicionalmente se ha demostrado,

que la coenzima Q₁₀ disminuye los niveles de lactato en el cerebro de personas con la enfermedad de Huntington. El aumento de lactato sugiere un problema con la energía en el metabolismo de las células cerebrales.⁸

Por último, la CoQ₁₀ fortalece el sistema inmune ya que incrementa la capacidad fisiológica de utilización de oxígeno sobre todo ante situaciones de estrés, esto favorece la función de las células del sistema inmunológico.

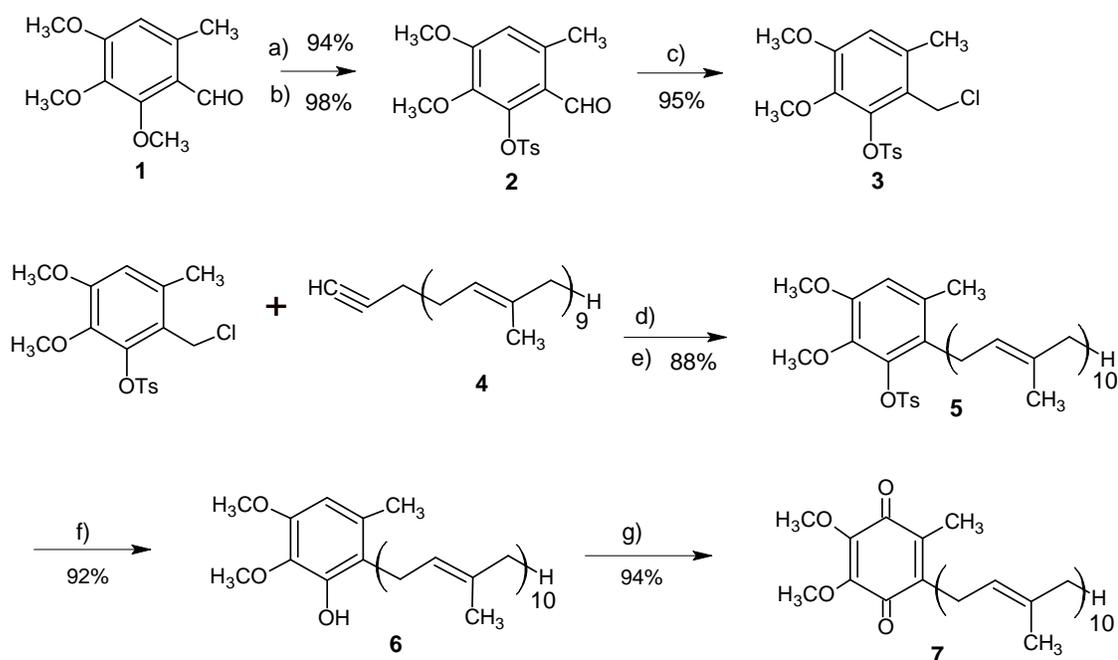
Existen muchos productos que contienen este suplemento alimenticio con dosificaciones de 30 mg, 50 mg, 60 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg por cápsula. La dosis diaria recomendada por investigadores es variable y dependerá del objetivo que persiga el consumidor: si el individuo busca una dosis de mantenimiento o preventiva ellos recomiendan consumir de 50 a 100 mg al día; si lo que se requiere es una dosis rehabilitatoria, o el individuo padece de alguna enfermedad se recomienda una dosis de 150 a 300 mg al día.¹⁷

En algunos países, por ejemplo en Japón, la CoQ₁₀ es recomendada especialmente para aquellas personas que sufren de enfermedades cardíacas y está entre los principales farmacéuticos vendidos. En los Estados Unidos, sin embargo es considerada como un suplemento alimenticio.¹⁸

Ya que la coenzima Q₁₀ juega un papel importante en el mantenimiento de la salud humana, investigadores en todo el mundo dedican un esfuerzo considerable a crear nuevas rutas sintéticas para obtener económicamente este compuesto tan solicitado. Algunas de ellas se presentan a continuación:

2.6 Síntesis total de la coenzima Q₁₀

En el 2002, Bruce H. Lipshutz *et al*, crearon una corta y eficiente síntesis de la coenzima Q₁₀.¹⁹

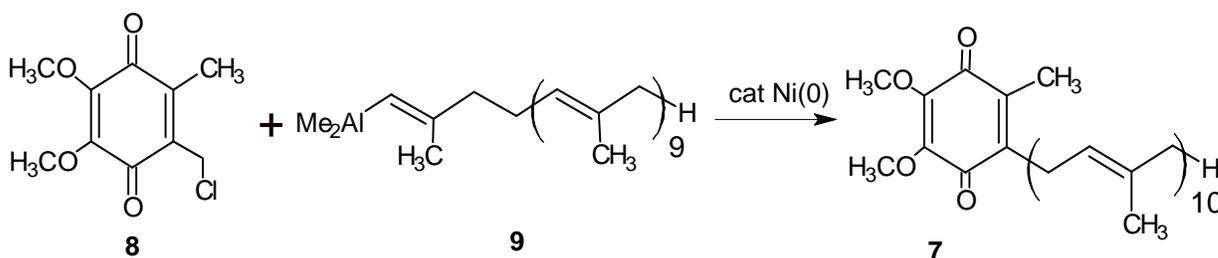


a) AlCl₃; b) TsCl; c) DIBAL, HCl; d) Me₃Al, cat Cp₂ZrCl₂, e) cat Ni(0); f) nBuLi/EtO₂; g) cat Co(salen), DMF, PhMe, O₂, 24h, reflujo.

Esquema 1: síntesis de la CoQ₁₀ propuesta por Bruce H. Lipshutz *et al*.

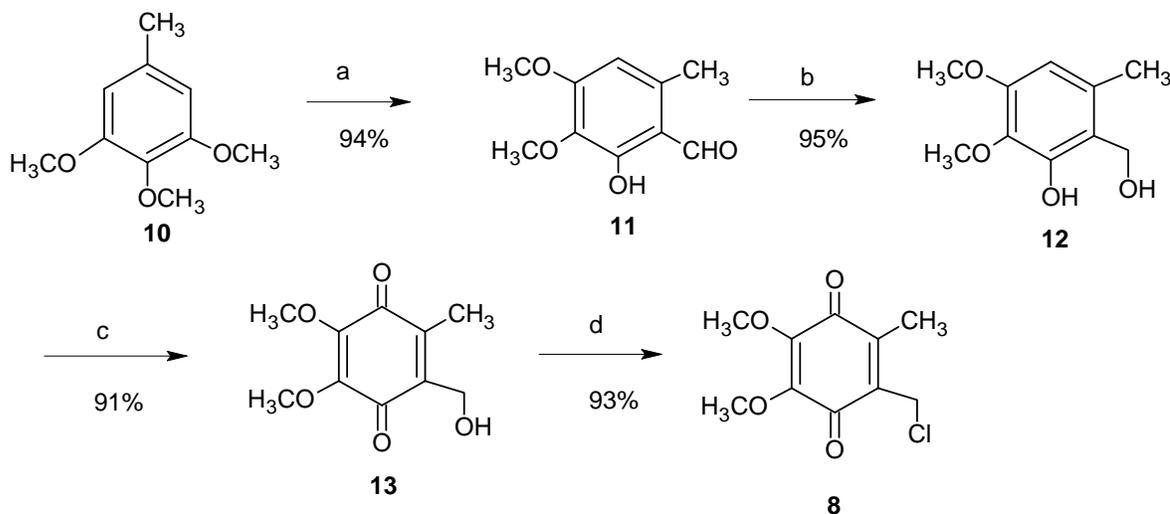
Este procedimiento se lleva a cabo en un total de 5 pasos, para dar como producto final la CoQ₁₀ en un 64% total de rendimiento. A pesar del hecho de que la secuencia sintética es bien resumida, impurezas tales como la correspondiente cis-isomerización y la CoQ₉ se hacen presentes en el transcurso de las reacciones, disminuyendo el rendimiento total de la reacción. Aún así esta secuencia constituye la síntesis más eficiente reportada hasta ese año.

En el 2005, este mismo investigador debido a la gran demanda del compuesto, mejoró la síntesis de la CoQ₁₀ donde reporta la unión de la clorometilquinona **8** y el vinil alano **9**, en presencia de un catalizador de níquel, el cual es empleado para generar ubiquinonas directamente.²⁰



Esquema 2: secuencia general propuesta por Bruce H. Lipshutz *et al*

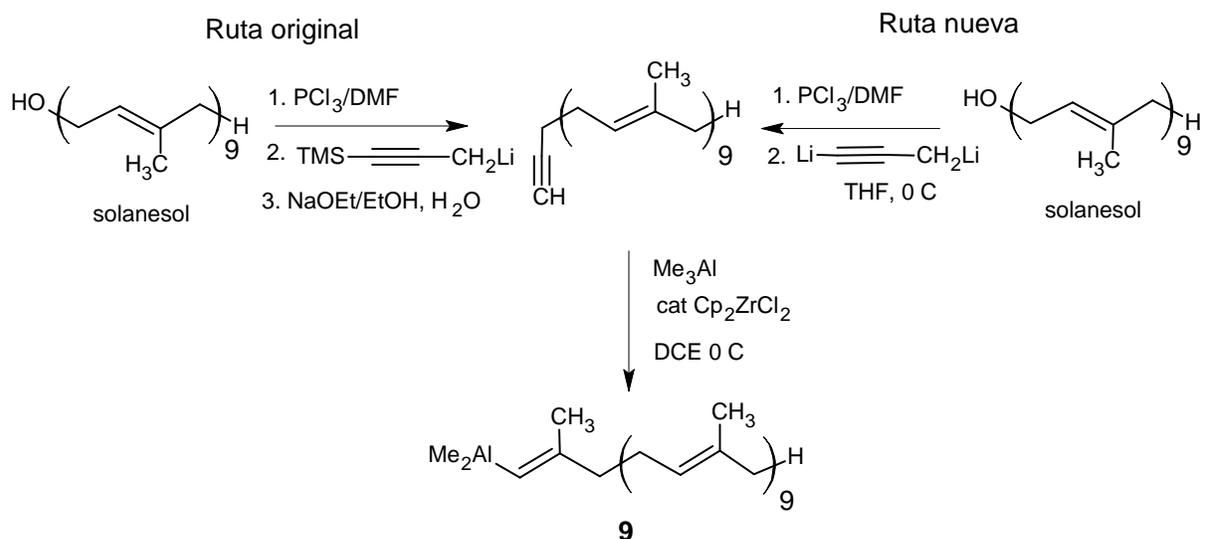
Para sintetizar el compuesto **8** el autor cuenta con la siguiente metodología:



a) POCl₃/DMF, AlCl₃, PhMe (dos pasos); b) NaBH₄, MeOH; c) O₂, cat Co(salen), DMF, PhMe; d) PCl₃/DMF, THF

Esquema 3: Síntesis de la clorometilquinona

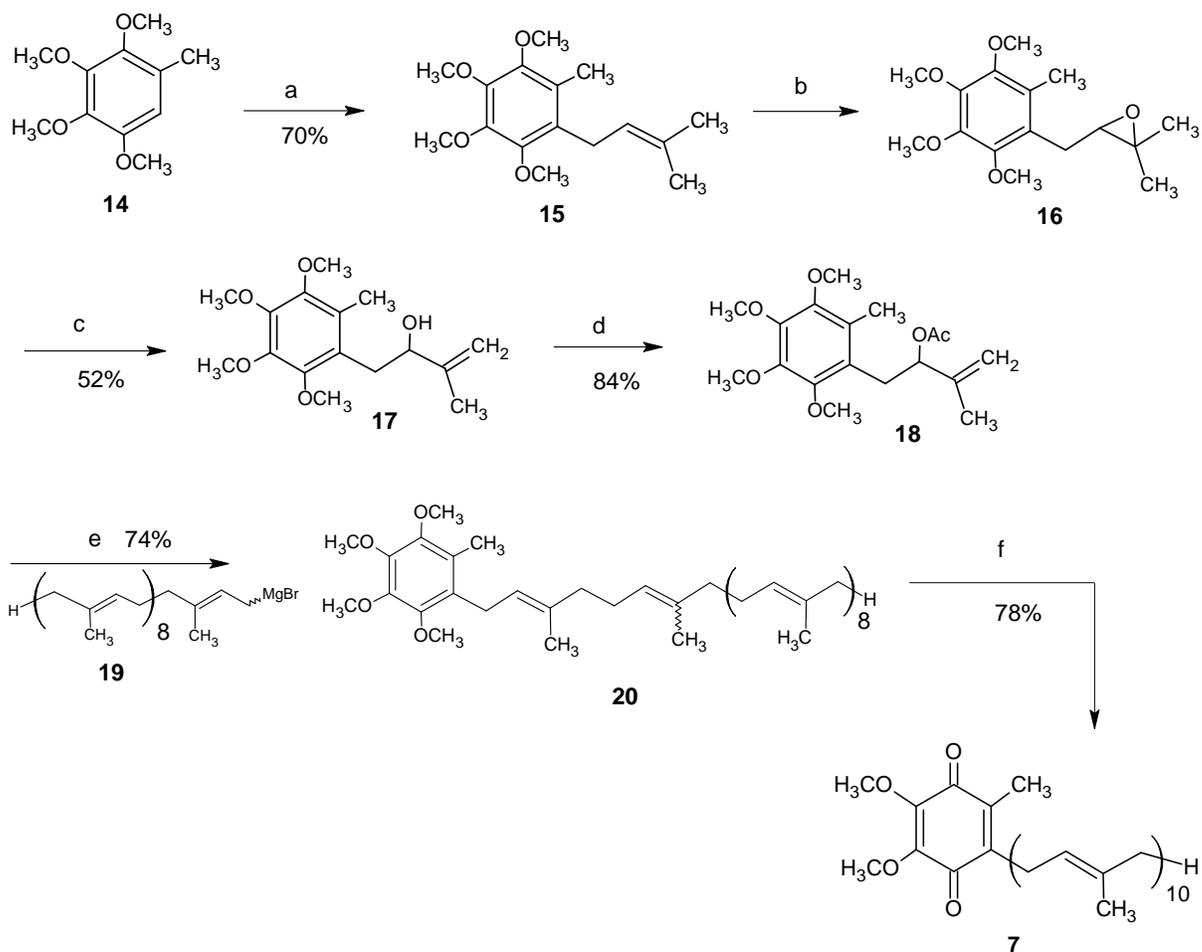
Para el compuesto **9** los autores proponen una nueva ruta sintética:



Esquema 4: Síntesis del vinil alano

En resumen, varias mejoras fueron realizadas a la síntesis de la CoQ_{10} , reduciendo la manipulación de los reactivos costosos para generar la cadena de hidrocarburos lateral que contiene este compuesto y eliminando al final dos pasos sintéticos. Esto realza las oportunidades para que la industria sintetice este compuesto esencial a gran escala.

En el 2006, Freng, W *et al*²¹, proponen la siguiente síntesis de la CoQ_{10} . Esta secuencia es conveniente para la producción de este compuesto a gran escala ya que se usan condiciones de reacción suaves, reactivos de bajo costo, alta estereoselectividad del nuevo doble enlace formado y además se obtienen rendimientos satisfactorios.

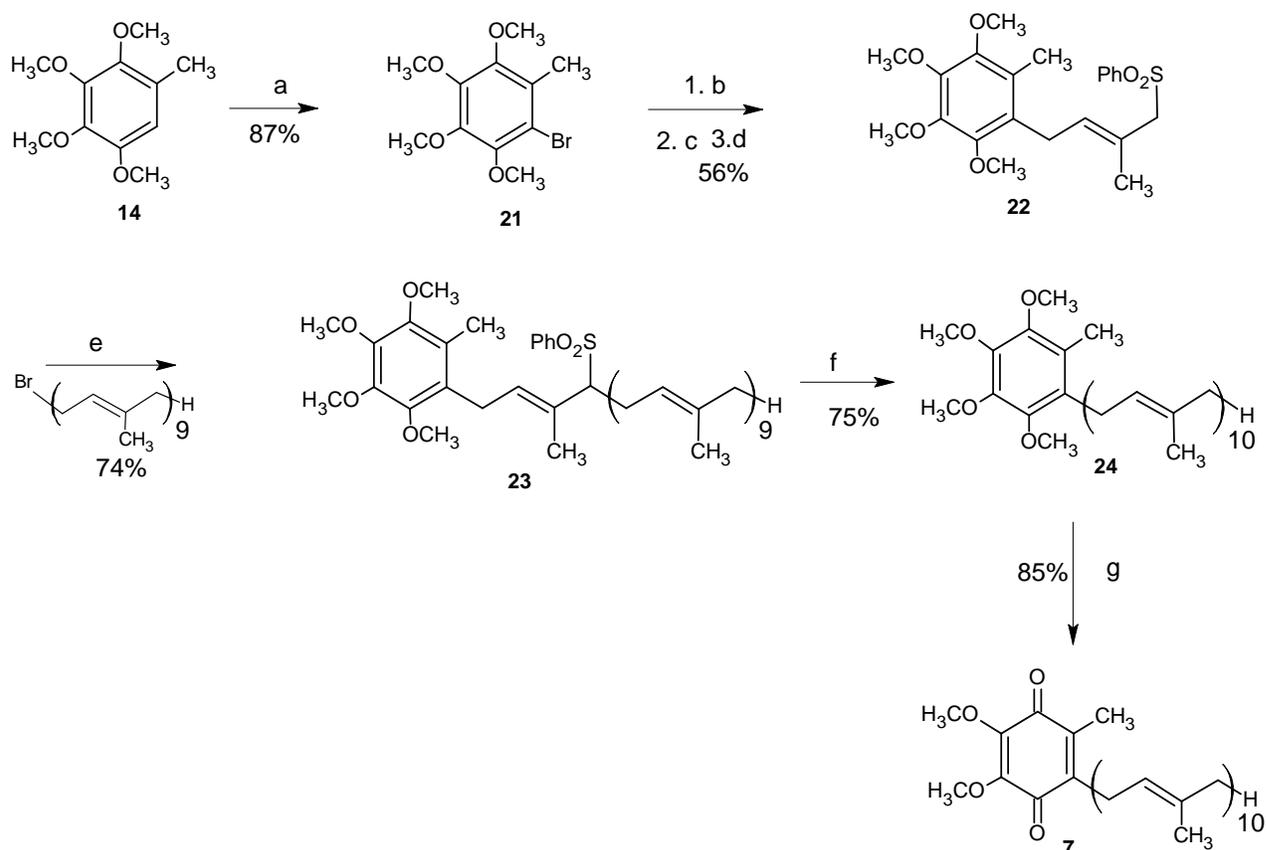


a) *n*-BuLi, hexano, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, 4-bromo-2-metil-2-buteno, CuI, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 1 h; c) Al(*O-i*-Pr)₃, tolueno, reflujo, 30 h, (dos pasos); d) CH₃COOH, DCC, DMAP, reflujo, 3 h; e) CuCN•2LiCl (0.1 equiv), éter, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, luego **19**, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; f) CAN, CH₃CN, CH₂Cl₂, H₂O, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h.

Esquema 5: Ruta sintética de la CoQ₁₀ planteada por Freng, W *et al*

En el 2008, **Jin wen-hu *et al***²², usan un método que utiliza el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno y el solanesol como materias primas para la síntesis de la CoQ₁₀. Estos investigadores buscan mejorar la demanda de la industria y para ello prueban

otras condiciones de reacción que permitan disminuir el número de pasos totales y obtener un mejor rendimiento.



a) Br₂; b) Mg/THF; c) CuI; d) (*E*)-4-cloro-2-metil-1-fenilsulfonil-2-buteno; e) *t*BuOK/THF; f) Mg/HgCl₂/EtOH; g) (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, MeCN/CH₂Cl₂/H₂O

Esquema 6: Síntesis de la CoQ₁₀ propuesta por Jin wen-hu *et al*

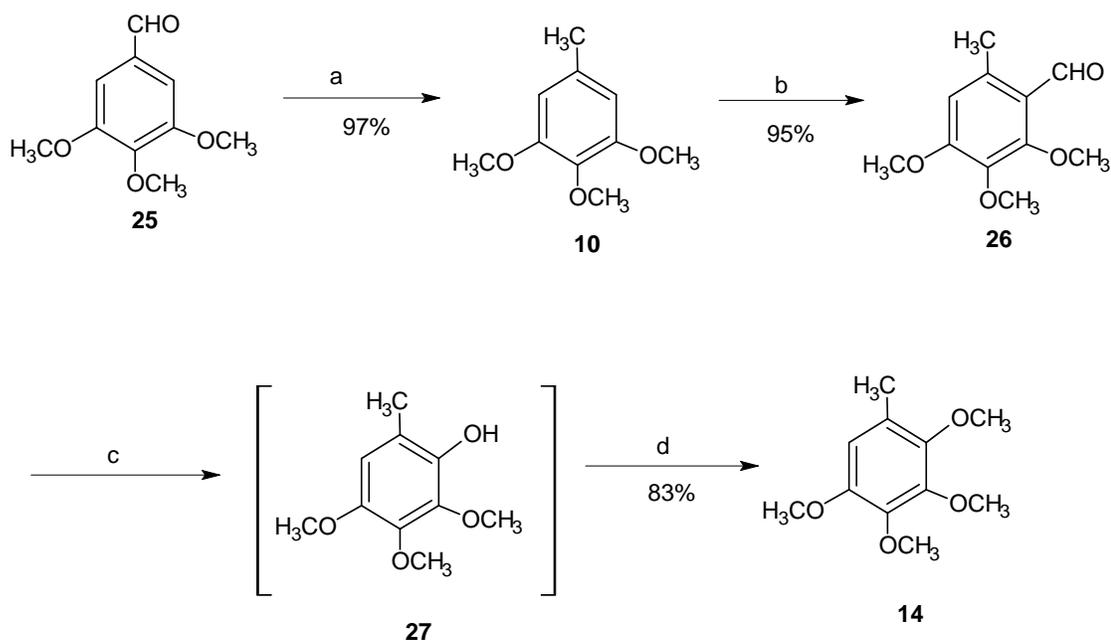
Como se observa en los esquemas anteriores, prácticamente todos las secuencias sintéticas propuestas por los investigadores tienen en común el material de

partida, bien sea el 3,4,5-trimetoxitolueno, o el más usado, el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno uno de los precursores más importante en la síntesis de esta coenzima.

En este trabajo investigación se propone crear una nueva metodología para obtener de forma económica y práctica el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno, precursor de gran importancia en la síntesis de la coenzima Q₁₀.

3. ANTECEDENTES

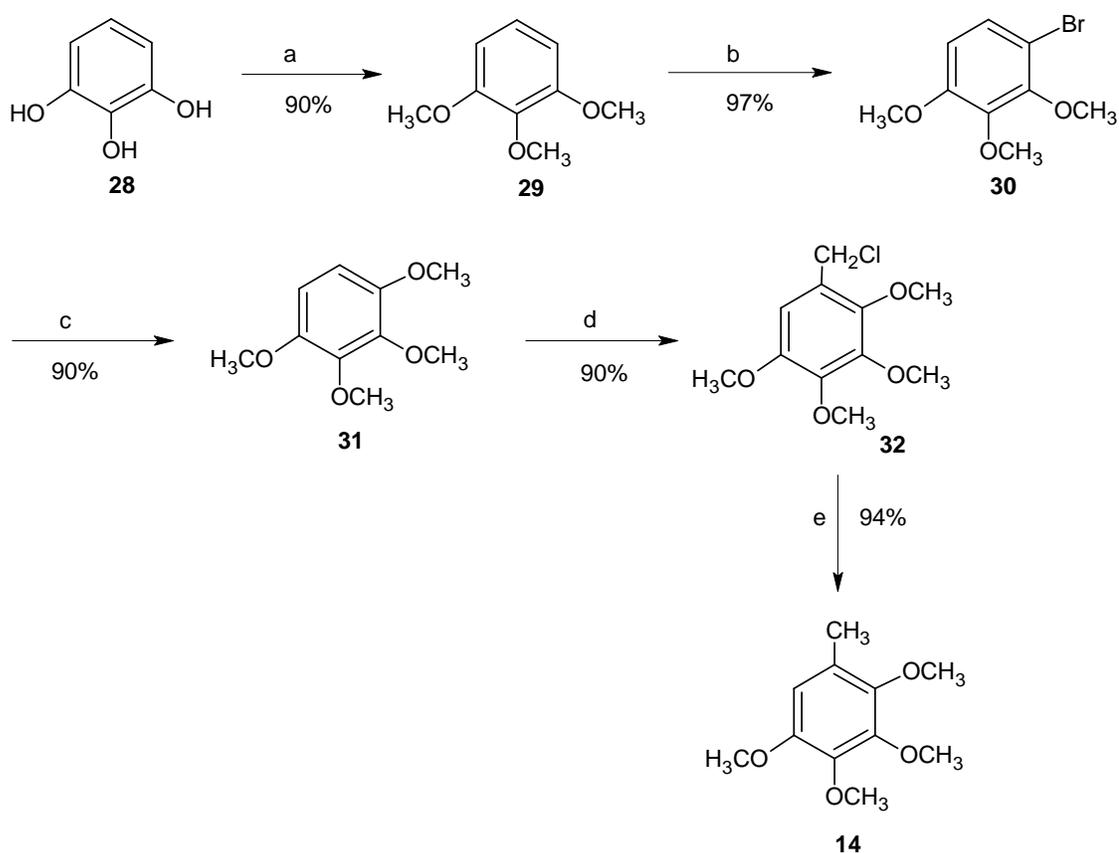
Entre los trabajos de investigación que sintetizan el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno como precursor en la síntesis de la CoQ₁₀ se destaca el de **Yafei Ji *et al***²³, que en el año 2006 proponen una nueva y práctica secuencia para obtener este compuesto vía reducción de Wolff-Kishner, reacción de Vilsmeier-Haack, reacción de Dakin y por último una reacción de metilación para dar el compuesto deseado en un 76,5%.



a) Hidrato de hidracina, etilenglicol, KOH; b) POCl₃, DMF; c) H₂O₂ 50%, H₂SO₄, 15°C, 0.5h; d) Me₂SO₄, NaOH.

Esquema 7: Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno propuesta por Yafei Ji *et al*.

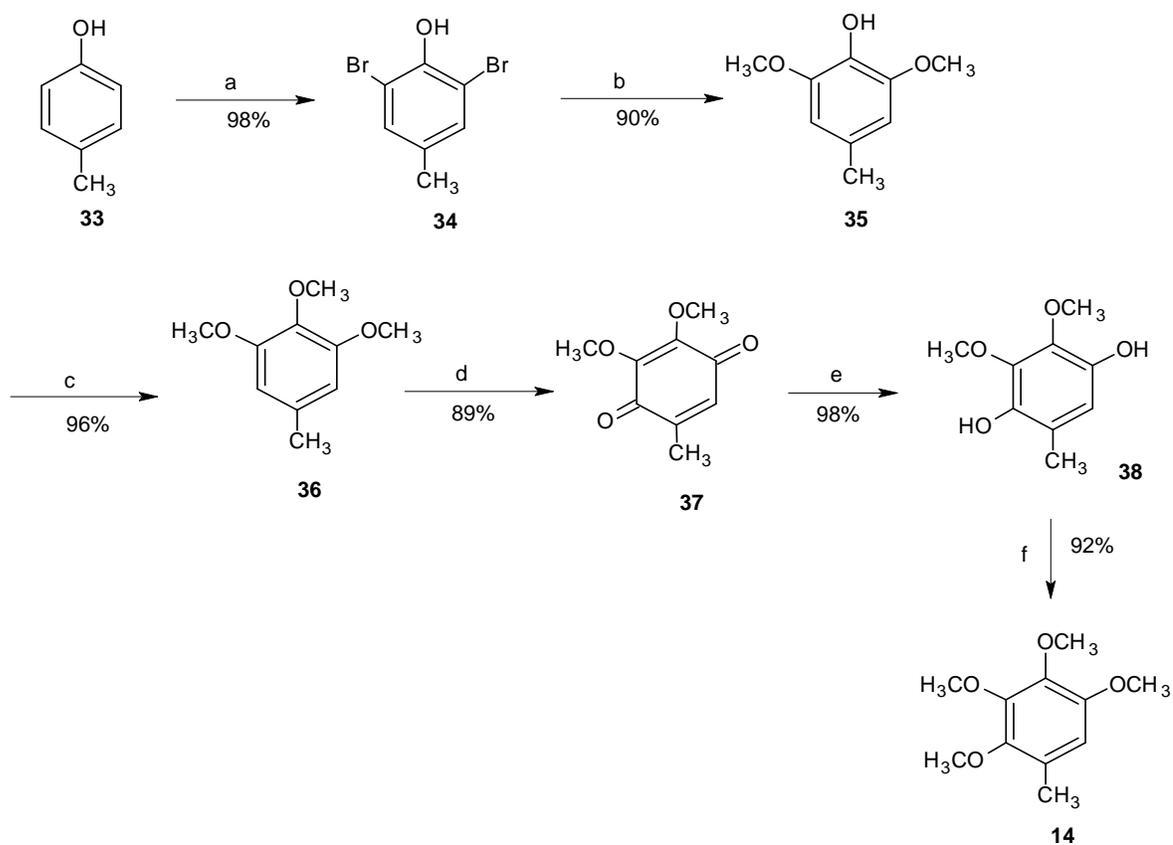
En el mismo año (2006) **Jian Yang et al**²⁴, presentan un nuevo método el cual utilizan como materia prima un reactivo de bajo costo como lo es el pirogarol o el 1,2,3-trihidroxibenceno **28**, que mediante una reacción de metilación, bromación, metoxilación, clorometilación y por último una deshalogenación reductiva consiguieron el producto deseado con un rendimiento exitoso y sin la formación de productos colaterales.



a) Me_2SO_4 , NaOH 30%; b) NaBr, H_2O_2 30%, HOAc; c) CH_3ONa , CH_3OH , CuCl, DMF; d) $(\text{HCHO})_n$, Hexano, HCl; e) Mg, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Esquema 8: Ruta sintética del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno planteada por Jian Yang *et al.*

En el 2006, **Yang Cui-ying *et al***²⁵, desarrollaron otro eficiente método para la síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno utilizando el p-cresol como material de partida. La secuencia sintética consistió en realizar una reacción de bromación, seguido de una metoxilación, metilación, oxidación, reducción y por último una metilación nuevamente para obtener el producto deseado con muy buen rendimiento. Lo importante de este trabajo es que se cuenta con reactivos de bajo costo, suaves condiciones de reacción, es simple y la purificación de los productos intermedios es fácil.



a) Br/H₂O; b) NaOCH₃, CuI/DMF; c) Me₂SO₄, NaOH; d) H₂O₂, HCO₂H; e) Na₂S₂O₄ aq; f) Me₂SO₄/NaOH.

Esquema 9: Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno desarrollada por Yang Cui-ying *et al*

4. OBJETIVOS

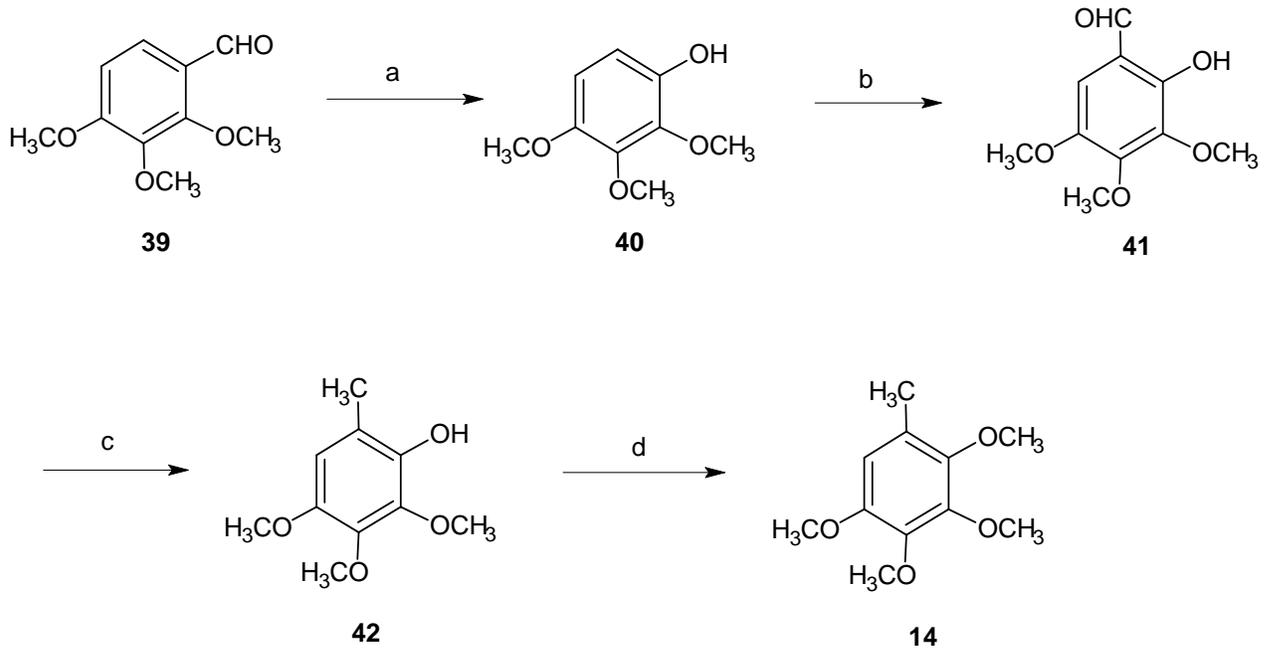
4.1 Objetivo general

Encontrar una nueva metodología que permita la síntesis y caracterización del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno como precursor en la síntesis de la coenzima Q₁₀

4.2 Objetivos Específicos

- Síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol **40**
- Síntesis del 3,4,5-trimetoxi-2-hidroxi-benzaldehído **41**
- Síntesis del 2,3,4-trimetoxi-6-metil-fenol **42**

Para cumplir los objetivos propuestos, se empleó la siguiente estrategia sintética.



a) H_2O_2 30%, H_2SO_4 (c), agitación 24h, 25°C ; b) MgCl_2 , Et_3N , $(\text{HCHO})_n$, THF, reflujo 4h;
 c) Pd/C, H_2 500psi; d) $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{NaOH}$.

Esquema 10: Ruta sintética del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno realizada en el presente trabajo de investigación

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Reactivos comerciales y solventes empleados.

Silica Gel, 60 A 0,06-0,2 mm, para cromatografía en columna (70-230 mesh ASTM)

Peróxido de hidrogeno H_2O_2 (Merk)

Ácido sulfúrico 98% (Merk)

Sulfito de sodio 5% Na_2SO_3

Bicarbonato de sodio 5% $NaHCO_3$

Cloruro de sodio $NaCl$

Sulfato de magnesio anhidro (J.T. Baker)

Cloruro de magnesio $MgCl_2$

Trietilamina Et_3N

Paraformaldehído (HCHO)_n

Catalizador de Pd/C 10%

Sulfato de metilo Me_2SO_4

Hidróxido de sodio $NaOH$

Metanol CH_3OH

Etanol CH_3CH_2OH

Diclorometano CH_2Cl_2 (Merck)

Cloroformo $CHCl_3$ (Merck)

Acetato de etilo

Hexano

Tetrahidrofurano

5.2 Generalidades

- Todos los solventes que lo requieren fueron destilados y secados

- Cada reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (TLC)
- Todos los compuestos sintetizados fueron purificados por cromatografía en columna.
- La caracterización de los compuestos obtenidos fue a través de análisis espectroscópicos tales como: RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, espectrometría de masas.

5.3 Síntesis

5.3.1 Síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol (40)

En un balón de 100 mL se colocó (2.0g; 10.2 mmol) del material de partida **39** (disponible comercialmente) disuelto en 20 mL de metanol; se añadió a esta solución (0.5 mL; 6.4mmol) de H₂SO₄ concentrado y gota a gota se agregó (1 mL; 32.6 mmol) de H₂O₂ 30% en un período de 30 minutos a 10 °C. Se mantuvo bajo agitación y transcurrido este tiempo se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente. El monitoreo de la reacción se realizó por cromatografía de capa fina (TLC) requiriendo 24 horas para que se completara la misma. El producto fue extraído con diclorometano, se lavó con dos porciones de 15 mL c/u de Na₂SO₃ 5%, luego una porción de 15 mL de agua saturada en NaCl, y posteriormente con una porción de 15 mL de NaHCO₃ 5%. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida.²⁶ No fue necesario emplear técnicas de purificación para obtener 1.78g del compuesto **40**. Rendimiento: 95%.

5.3.2 Síntesis del 3,4,5-trimetoxi-2-hidroxi-benzaldehído (41)

En un balón de tres bocas, (1.01g; 5.4 mmol) del compuesto (**40**) se disolvió en 50 mL de tetrahidrofurano (THF) el cual fue previamente secado empleando sodio y benzofenona. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió (1.0g; 10.5 mmol) de cloruro de magnesio anhidro, (1.5 mL; 10.8 mmol) de trietilamina y (0.5 g; 16.7 mmol) de paraformaldehído, seguido por calentamiento y agitación bajo reflujo por 4 horas aproximadamente. Luego de transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico 5%, se diluyó con suficiente agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio, agua saturada en NaCl, y luego fue secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada a sequedad²⁷. Se obtuvo 1.03 g del crudo, el

cual no fue posible purificar con la utilización de técnicas cromatográficas convencionales. El rendimiento de esta reacción se determinará una vez realizado el tercer paso sintético

5.3.3 Síntesis del 2,3,4-trimetoxi-6-metil-fenol (42)

1.01g de una mezcla de los compuestos (41) y (40) se disolvieron en 40 mL de etanol, posteriormente se le agregó 0,27 g del catalizador de Pd/C al 10%. Esta mezcla de reactivos fue transferida a un reactor para llevar a cabo la hidrogenación catalítica el cual fue cargado con hidrogeno a 500psi (35atm). Se dejó transcurrir un período de 4 horas aproximadamente y se detuvo la reacción liberando la presión de hidrogeno restante. Posteriormente se eliminó el catalizador de la mezcla de reacción mediante filtración simple, luego la solución resultante fue evaporada a presión reducida. El compuesto 42 fue purificado empleando una columna de silica gel utilizando hexano como solvente eluyente donde se obtuvo 400mg del compuesto reducido.

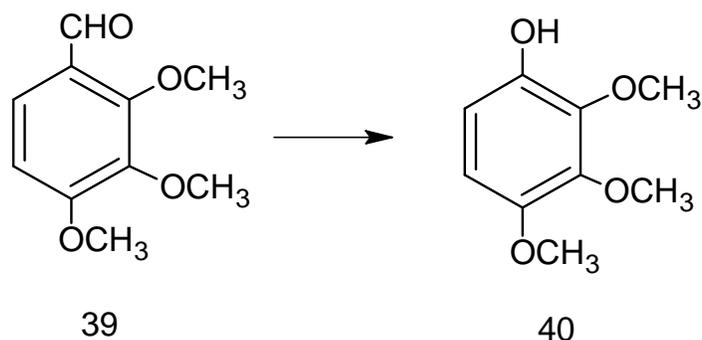
5.3.4 Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno (14)

En un balón de tres bocas se disolvieron (400mg; 2.02mmol) del compuesto (42) en 100 mL de etanol, luego se añadió (13 mL; 0.13mol) de sulfato de metilo recién destilado y 13 mL de hidróxido de sodio al 10 %. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por una hora aproximadamente. Posteriormente se aumentó la temperatura a 80°C y se dejó bajo reflujo por dos horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar, se concentró, se diluyó con suficiente agua y se extrajo el producto con éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada a presión reducida.²⁸ El compuesto 14 fue purificado empleando placas preparativas de silica gel con una mezcla de solventes 6:4 hexano-cloroformo obteniendo 0.31g. Rendimiento: 73%

6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

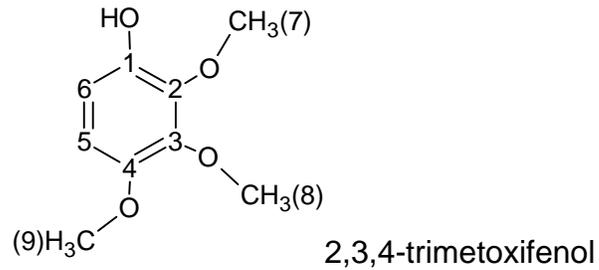
6.1 Síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol (**40**)

La reacción de Dakin es un fácil procedimiento para llevar a cabo la transformación de un aldehído aromático a un fenol, utilizando reactivos accesibles y suaves condiciones de reacción. La obtención del 2,3,4-trimetoxifenol a partir del 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (disponible comercialmente), se realizó empleando este sencillo método, el cual consistió en la agitación a temperatura ambiente del material de partida disuelto en metanol con ácido sulfúrico concentrado y peróxido de hidrogeno al 30%. La reacción fue monitoreada empleando cromatografía de capa fina (TLC), observándose que necesitó un tiempo de 24 horas para lograr que el compuesto **39** reaccionara completamente. Se obtuvo el producto **40** como un líquido de color amarillo, el cual no necesitó ser purificado. El rendimiento fue del 95%.



El espectro de IR de **40** (Espectro N°1), muestra una banda ancha e intensa en 3418 cm^{-1} atribuida a la vibración de estiramiento O-H de un grupo hidroxilo. Por otro lado, se nota la ausencia de la banda en 1700 cm^{-1} característica de un grupo carbonilo, que corrobora la desaparición completa del material de partida **39**.

El espectro de RMN de ^{13}C de **40** (Espectro N°2) mostró una serie de señales que fueron asignadas de la siguiente manera:

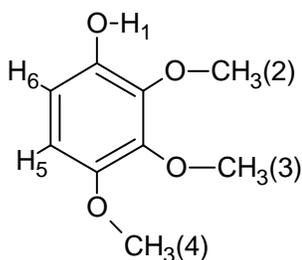


Señal (ppm)	Asignación
143.37	C-1
142.28	C-2
140.52	C-3
146.86	C-4
107.64	C-5
108.67	C-6
61.13	C-7
60.82	C-8
56.64	C-9

Tabla 1: Datos espectroscópicos RMN ^{13}C (CDCl_3) para el 2,3,4-trimetoxifenol

La característica más importante es que no se observa señal cercana a 200 ppm atribuida al grupo carbonilo presente en la molécula inicial.

En el espectro de RMN de ^1H de **40** (Espectro N°3) se asignaron las señales de la siguiente manera:



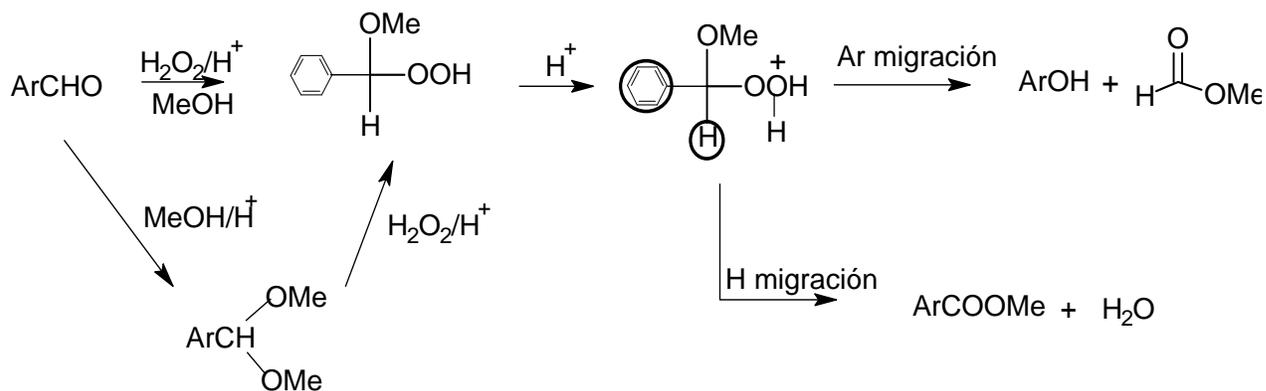
Señal (ppm)	Multiplicidad	Asignación
5.67	(s)	H-1
3.89	(s)	H-2
3.75	(s)	H-3
3.85	(s)	H-4
6.49-6.52	(Cab)*	H-5
6.57-6.60	(Cab)*	H-6

Tabla 2: Datos espectroscópicos RMN ^1H (CDCl_3) para el 2,3,4-trimetoxifenol.*
J=8.9Hz. Cab: cuarteto ab

El espectro de protones nos brinda un poco más de información acerca del producto formado, ya que en 5.67 ppm se observa una señal que integra para un protón y es característica de protones fenólicos.

El espectro de masa (Espectro N°4), muestra el ión molecular m/z 184 que efectivamente es el peso molecular del 2,3,4-trimetoxifenol, un pico con m/z 169 que corresponde al fraccionamiento con la pérdida de un grupo metilo y otro pico de m/z 151 correspondiente a la pérdida de una molécula de agua. El cromatograma anexo al espectro de masa muestra un sólo pico la cual nos indica que el compuesto obtenido está totalmente puro.

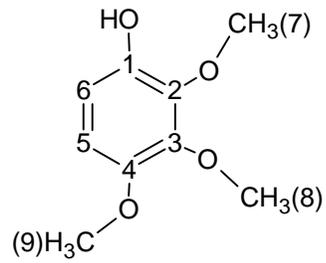
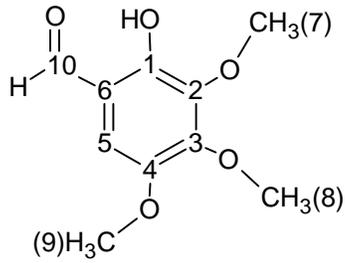
El mecanismo propuesto para la reacción de Dakin es el siguiente:



Esquema 11: Mecanismo de reacción para la síntesis del 2,3,4-trimetoxifenol

Este mecanismo de reacción muestra la posibilidad de formación de dos productos; el fenol, la cual es el producto deseado y el éster metílico. Este hecho se explica ya que en la estructura química del intermediario de la reacción existen dos especies que pueden migrar, tanto el grupo fenilo para dar el fenol, como el hidruro para dar el éster. Sin embargo, el investigador Nikaido, M *et al*²⁹ reporta que para sustratos tales como aldehídos aromáticos trisustituídos con grupos metoxi, el cual es el empleado en el presente trabajo, no se ha encontrado la formación del producto proveniente de la migración del hidruro cuando se somete ese tipo de sustrato a las condiciones de Dakin. Este resultado también se puede justificar si consideramos la

El espectro de RMN de ^{13}C (Espectro N°6) de la mezcla de reacción, mostró las siguientes señales y fueron asignadas de la siguiente manera:



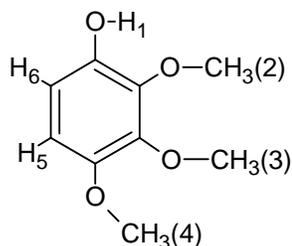
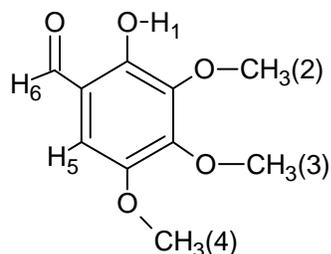
Señal (ppm)	Asignación
151.71	C-1
140.92	C-2
143.34	C-3
150.31	C-4
107.63	C-5
115.20	C-6
61.06	C-7
60.82	C-8
56.43	C-9
194.81	C-10

Señal (ppm)	Asignación
146.29	C-1
142.26	C-2
140.47	C-3
146.87	C-4
108.56	C-5
109.25	C-6
61.14	C-7
61.28	C-8
56.51	C-9

Tabla 3 y Tabla 4: Datos espectroscópicos RMN ^{13}C (CDCl_3). Formilación

Donde efectivamente se observa una totalidad de 19 señales y la más importante es a 194.81 ppm atribuida a el grupo carbonilo del compuesto esperado.

En cuanto al espectro de RMN de ^1H (Espectro N°7), se asignaron las señales observadas de la siguiente manera:



Señal (ppm)	Multiplicidad	Asignación	Señal (ppm)	Multiplicidad	Asignación
10.93	(s)	H-1	5.54	(s)	H-1
3.84	(s)	H-2	3.99	(s)	H-2
3.89	(s)	H-3	3.80	(s)	H-3
3.75	(s)	H-4	3.88	(s)	H-4
6.73	(s)	H-5	6.46-6.51	(Cab)*	H-5
9.72	(s)	H-6	6.56-6.59	(Cab)*	H-6

Tabla 5 y Tabla 6: Datos espectroscópicos RMN ^1H (CDCl_3) Mezcla de reacción. Formilación.* $J=8.9\text{Hz}$. Cab: Cuarteto ab

En este espectro la señal más relevante es a 9.72 ppm correspondiente al protón unido al carbono carbonílico del aldehído. Se observa además, que el protón H-5 en la molécula **41** aparece como un singlete ya que el protón H-6 presente en la molécula inicial **40** ha sido sustituido y por lo tanto ya no existe acoplamiento. También es importante destacar el desplazamiento que sufre el protón del grupo hidroxilo debido a la inserción del grupo aldehído en el anillo aromático, esto ocurre ya que un grupo carbonilo en posición orto a un grupo hidroxilo modifica la absorción del protón fenólico a un rango entre 12-10 ppm, atribuido a la formación de enlaces de hidrogeno intramoleculares.

El espectro de masas (Espectro N°8), muestra el ión molecular a m/z de 212 el cual corresponde al peso molecular del producto formilado. Por otro lado, en el cromatograma anexo al espectro de masa, se observan dos picos, uno con mayor intensidad que el otro y estos son atribuidos al material de partida **40** y al producto **41** respectivamente. Con la finalidad de conocer la proporción relativa de cada uno de los compuestos, se tomó del espectro de protones (Espectro N°7) el valor de la integral de las señales de los protones fenólicos de cada uno de los compuestos, se hizo la reacción de estos valores y se tiene como resultado que aproximadamente es 2:1 siendo el producto mayoritario el material de partida.

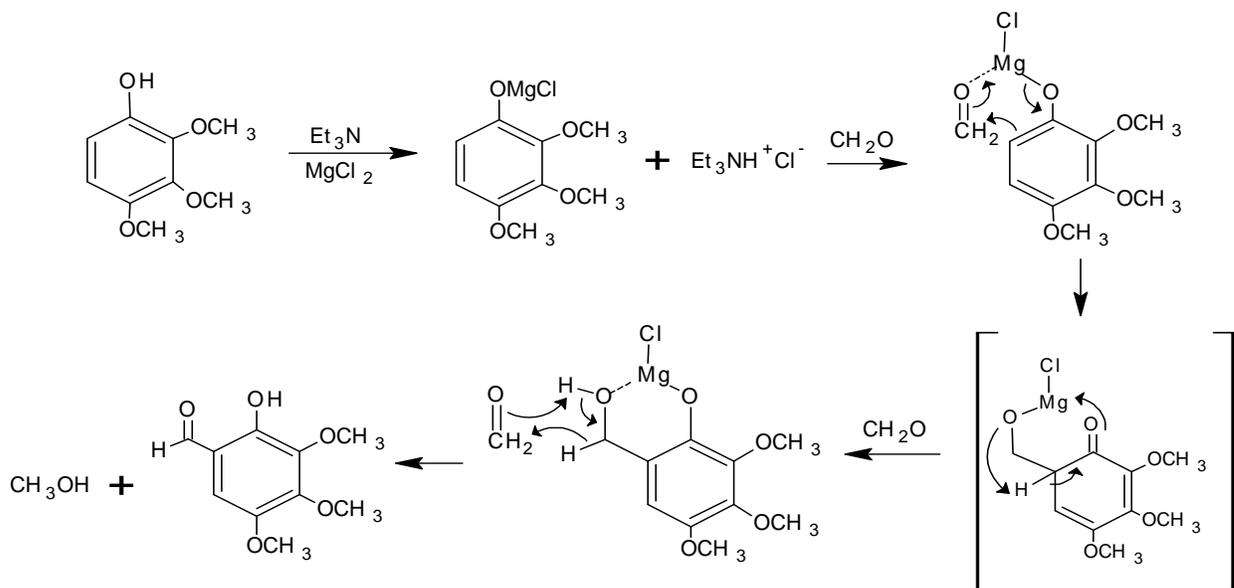
Por todo lo antes discutido, es notable que las condiciones de reacción empleadas no permitieron la reacción completa del 2,3,4-trimetoxifenol **40** para formar el compuesto deseado, por lo que se repitió el procedimiento manteniendo las mismas relaciones estequiométricas y duplicando el tiempo de reacción a 8 horas.

El resultado de este experimento se muestra en el espectro de RMN de ^1H (Espectro N°9) en el cual se observa que sigue quedando material de partida. Además, se puede notar la presencia de muchas señales que no fueron apreciadas en el procedimiento de 4 horas. En conclusión, no es recomendable duplicar el tiempo de la

reacción debido a la formación de mayor cantidad de productos colaterales y/o de descomposición.

Se procedió a realizar el tercer paso sintético con la mezcla de compuestos que produjo el procedimiento de 4 horas, que consiste en la reducción del aldehído a un grupo metilo mediante una hidrogenación catalítica. Se esperaba que la transformación del grupo funcional permitiera una diferencia significativa en la polaridad de **40** y el producto de reducción **42** logrando así, separar los compuestos por cromatografía.

El mecanismo propuesto para la formación del 2,3,4-trimetoxi-2-hidroxibenzaldehído, se presenta a continuación:



Esquema 12: Mecanismo de reacción para la reacción de formilación.

Esta reacción de formilación es una sustitución electrofílica aromática y en este caso en particular el sustrato posee dos posiciones posibles para que se lleve a cabo la sustitución. Analizando detalladamente, la posición más activada para este proceso es en el carbono cinco, es decir, orto al grupo metoxi, la cual no es la posición deseada

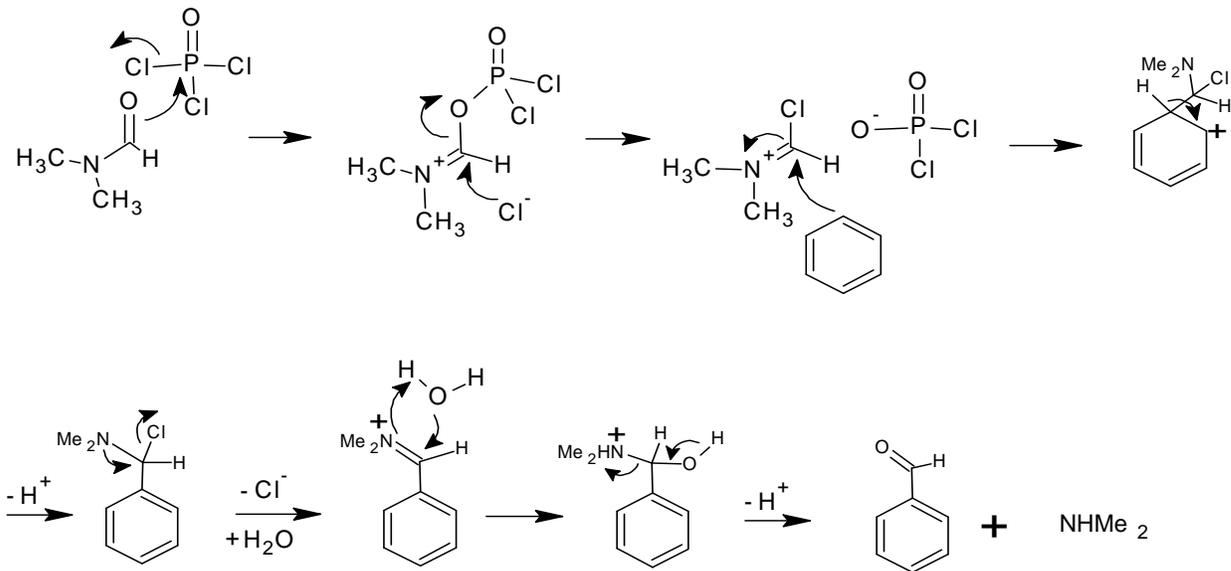
para los fines de la síntesis planteada. Sin embargo, como podemos observar la sustitución se lleva a cabo en la posición orto al grupo hidroxilo. Esto ocurre debido a que el primer paso del proceso es una reacción ácido-base entre el fenol y la trietilamina, posteriormente el ion fenóxido ataca nucleofílicamente al átomo de magnesio de la molécula de $MgCl_2$ para dar la segunda especie. El nuevo enlace covalente entre el átomo de magnesio y el átomo de oxígeno obliga a que en el segundo paso del proceso la molécula de formaldehído se acerque por ese lado ya que el magnesio y su deficiencia de electrones y afinidad por el oxígeno permite un enlace de coordinación que le confiere estabilidad a la molécula. Por lo tanto, se consigue de esta forma que la sustitución se lleve a cabo en posición orto. Este resultado también se puede justificar si consideramos los efectos estéricos, siendo el grupo hidroxilo menos voluminoso que el grupo metoxi se favorece aún más la sustitución en esta posición.

Adicionalmente y con la finalidad de optimizar este paso de formilación se intentó otro procedimiento conocido como la reacción de Vilsmeier-Haack. La misma se llevó a cabo disolviendo (200 mg; 1.1mmol) del compuesto **40** en (0.5mL; 6.5mmol) de dimetilformamida, luego se agregó gota a gota (0.2mL; 2,1mmol) de $POCl_3$ recién destilado. Posteriormente esta mezcla de reacción se calentó a una temperatura de $100^\circ C$ aproximadamente y se mantuvo por cinco horas bajo reflujo y en atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de acetato de sodio y se calentó nuevamente por 10 minutos. Se extrajo el producto con éter, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad.³⁰

El producto fue analizado por cromatografía de capa fina observándose la aparición de dos compuestos. Éstos fueron separados a través de una columna cromatográfica empleando una mezcla de solventes 7:3 hexano-cloroformo. Se realizaron los análisis espectroscópicos de cada producto y desafortunadamente ninguno de los compuestos separados corresponde al producto de formilación

esperado. Sólo se encuentra presente material de partida y un compuesto colateral no identificado.

Estudiando a fondo este método de formilación e intentando justificar estos hechos se presenta el mecanismo de reacción de la reacción de Vilsmeier-Haack:



Esquema 13: Mecanismo de reacción de la Vilsmeier-Haack

Se propone que la reacción de una amida sustituida con oxicloruro de fosforo produce el catión electrofílico cloroiminium, el cual es un complejo que se forma in situ y es llamado el reactivo de Vilsmeier. La subsecuente sustitución electrofílica aromática y varios pasos posteriores producen el ión iminium intermediario, el cual es hidrolizado para dar el correspondiente aryl aldehído esperado.

Se puede observar que la etapa determinante del procedimiento es la formación del complejo precursor entre la amida sustituida y el oxicloruro de fosforo. Si el experimento realizado no dio resultados satisfactorios se puede argumentar que no se

llevo a cabo la formación del catión electrofílico para el posterior ataque del anillo aromático.

Por otro lado y de importancia destacar, es que el sustrato empleado está lo suficientemente activado para llevar a cabo la sustitución electrofílica aromática, sin embargo en su estructura existe la presencia de un grupo hidroxilo que fácilmente se puede asumir que el par de electrones del oxígeno sea el que ataque nucleofílicamente al átomo de fósforo, obteniendo así algo completamente diferente a lo que se desea.

Se realizó una revisión de la literatura donde se encontró un trabajo de investigación que realiza el procedimiento de Vilsmeier empleando sustratos aromáticos que presentan en su estructura varios grupos hidroxilo y obtienen resultados exitosos, es decir, lograron introducir un grupo aldehído en el anillo aromático³¹. Por lo que el argumento planteado anteriormente no sería válido.

En conclusión las razones por la que posiblemente no se dio la reacción serían:

- No se formó el complejo entre la dimetilformamida y el oxiclóruo de fósforo por la que tampoco se llevaría a cabo la sustitución electrofílica aromática.
- No se llevo a cabo la etapa de hidrólisis del intermediario de la reacción.

6.3 Síntesis del 2,3,4-trimetoxi-6-metil-fenol (42)

La siguiente síntesis consistió en la reducción del grupo aldehído presente en el anillo aromático a un grupo metilo. Para lograr esto, se llevó a cabo una hidrogenación catalítica. Al sustrato disuelto en etanol, se le agregó Pd/C al 10% como catalizador y esta mezcla se sometió a una elevada presión de hidrógeno, específicamente 500 psi ó 35 atmósferas. Esta reacción tuvo lugar en un reactor adecuado para soportar altas

presiones y el monitoreo de la misma se realizó observando el descenso de la presión de hidrogeno hasta que ésta se mantuvo constante, la cual indica que el sustrato dejó de consumir hidrógeno y por lo tanto, la reacción a llegado a su final. Para lograr esto se necesitó un tiempo aproximado de 4 horas.

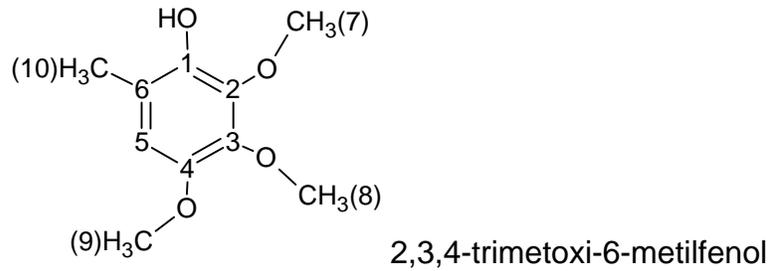
La principal ventaja de realizar la reducción con este método es la utilización de reactivos sencillos y de baja toxicidad. Existen otros procedimientos para realizar este tipo de reducción, por ejemplo, el método de Wolff-Kishner que emplea el sustrato disuelto en etilenglicol, hidrato de hidracina e hidróxido de potasio como reactivos; aparte de temperaturas elevadas aproximadamente de 200 °C. La principal desventaja de la Wolff-Kishner es la utilización de reactivos tóxicos como lo es el hidrato de hidracina que es cancerígeno. Por esta razón se hizo más accesible y seguro realizar la síntesis empleando hidrogeno y un catalizador.

Al reducirse el grupo carbonilo a grupo metilo, la polaridad de ambos compuestos, el 2,3,4-trimetoxifenol **40** y el 2,3,4-trimetoxi-3-metilfenol **42**, es diferente. Esto pudo observarse a través de un TLC corrido en hexano. Aunque la separación no es muy marcada, fue posible separar estos dos compuestos por cromatografía en columna utilizando hexano como solvente eluyente.

Luego de realizar el procedimiento de purificación, se obtuvo el producto deseado **42** como un líquido de color amarillo que pesó 400mg.

El IR del compuesto **42** (Espectro N°10) muestra claramente la ausencia de una banda cercana a 1700 cm^{-1} lo que corrobora la completa reducción del grupo carbonilo. La señal observada en 1600 cm^{-1} se atribuye a la vibración C=C del anillo aromático. Por otro lado sigue existiendo la presencia de la banda ancha en 3400 cm^{-1} que corresponde a la vibración del enlace O-H del grupo hidroxilo.

En el espectro de RMN ^{13}C de **42** (Espectro N°11) las señales fueron asignadas de la siguiente manera:

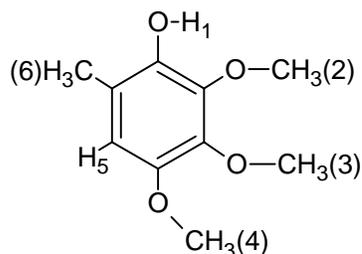


Señal (ppm)	Asignación
141.10	C-1
140.01	C-2
139.92	C-3
145.90	C-4
109.54	C-5
118.09	C-6
60.87	C-7
61.09	C-8
56.53	C-9
15.42	C-10

Tabla 7: Datos espectroscópicos RMN ^{13}C (CDCl_3). Hidrogenación catalítica

Donde claramente se observa en el espectro la ausencia de la señal cercana a 200 ppm debida al grupo carbonilo de la molécula inicial. También se nota la presencia de la señal en 15.42 ppm atribuida al nuevo grupo metilo formado.

El espectro de RMN de ^1H de **42** (Espectro N°12) mostró una serie de señales y se asignaron de la siguiente manera:



Señal (ppm)	Multiplicidad	Asignación
5.65	(s)	H-1
3.94	(s)	H-2
3.75	(s)	H-3
3.89	(s)	H-4
6.40	(s)	H-5
2.16	(s)	H-6

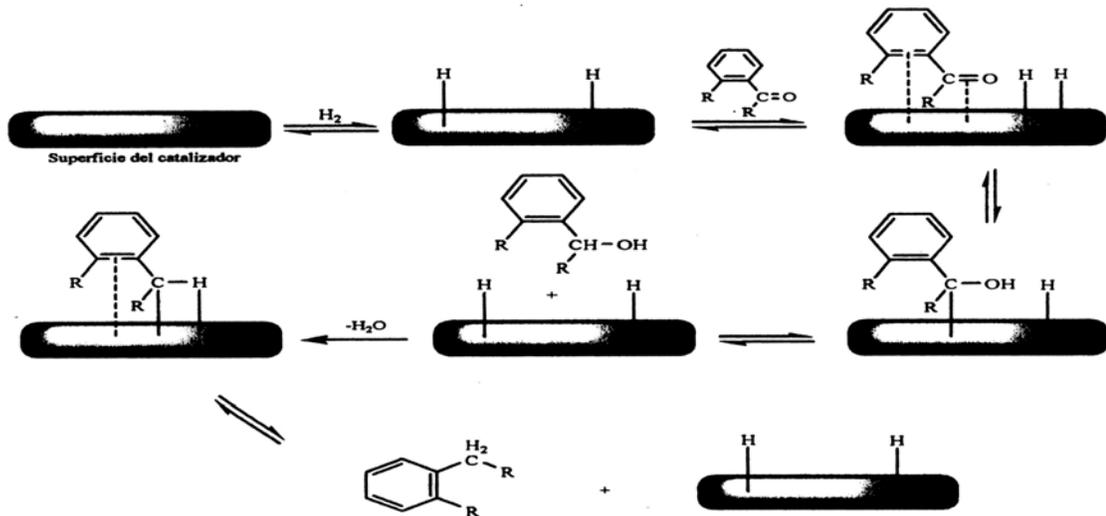
Tabla 8: Datos espectroscópicos RMN ^1H (CDCl_3). Hidrogenación catalítica.

En el espectro de protones la señal más importante es en 2.16 ppm, la cual integra para tres protones y es atribuida a el grupo metilo producto de la reducción del aldehído.

En el espectro de masas del compuesto **42** (Espectro N°13) se puede observar el ión molecular a un m/z 198 la cual corresponde al peso molecular del producto esperado, siendo la característica más relevante.

Todo indica que se llevó a cabo exitosamente la reducción del grupo carbonilo a través de la hidrogenación catalítica. También se logró el objetivo de separar el compuesto **40** del medio de reacción a través de la técnica cromatográfica.

El mecanismo propuesto para la reducción del grupo carbonilo es el siguiente:



Esquema 14: Mecanismo de reacción para la hidrogenación catalítica

En el mecanismo de hidrogenación de un grupo carbonilo el primer paso de la reacción es la adsorción de las moléculas de hidrogeno sobre la superficie del catalizador. Posteriormente, se forma un complejo entre el catalizador y el compuesto

mediante enlaces del tipo transferencia de carga, el cual evoluciona hasta la formación del enlace con el átomo de carbono en la superficie del catalizador (intermediario hemihidrogenado). Luego de la inserción de otro hidrogeno, el producto saturado se separa del catalizador, se repite el mismo mecanismo pero esta vez involucra la pérdida de una molécula de agua para dar el compuesto completamente reducido.

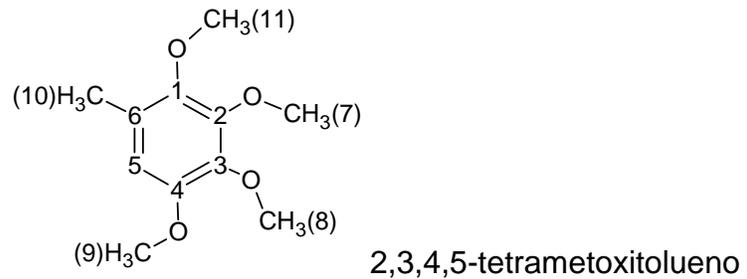
Una vez realizada la hidrogenación catalítica y conocida la cantidad del compuesto **42** que se formó, fue posible calcular a través de la estequiometría de la reacción que cantidad del compuesto **41** produjo la reacción de formilación, la cual era una incógnita. Si se formó 400 mg del compuesto **42** esto equivale a 2.01mmol del mismo y ya que la reacción es 1:1 esta misma cantidad proviene del compuesto **41**, por lo tanto, se produjo 0.43g de **41** en el segundo paso sintético lo que se transforma en un 37%de rendimiento.

6.4 Síntesis del 2,3,4,5-tetrametoxitolueno (14)

El próximo paso para obtener el compuesto final **14** fue metilar el grupo hidroxilo presente en el carbono uno del anillo aromático. Para esto se empleó un método que consistió en disolver el sustrato **42** en etanol, se le agregó sulfato de metilo previamente destilado y una solución de hidróxido de sodio al 10%. Esta mezcla se mantuvo en agitación por una hora a temperatura ambiente y luego se aumentó la temperatura a 80°C por dos horas. El compuesto se purificó a través de placas preparativas de sílica gel utilizando una mezcla de solventes 6:4 hexano-cloroformo. Se obtuvo 0.31g del producto **14** el cual es un líquido incoloro. Rendimiento: 73%.

El IR del compuesto **14** (Espectro N°14) muestra que efectivamente desapareció la banda ancha e intensa en 3400 cm^{-1} atribuida a la vibración O-H del grupo hidroxilo el cual fue convertido en un grupo metoxi. Este es el primer indicio que la reacción se llevo a cabo satisfactoriamente.

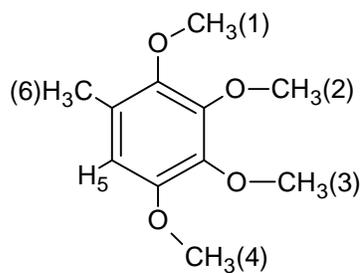
El espectro de RMN de ^{13}C de **14** (Espectro N °15) se observaron un grupo de señales y fueron asignadas de la siguiente manera:



Señal (ppm)	Asignación
145.45	C-1
147.01	C-2
140.87	C-3
149.12	C-4
108.40	C-5
125.82	C-6
61.08	C-7
61.55	C-8
56.08	C-9
15.77	C-10
60.55	C-11

Tabla 9: Datos espectroscópicos RMN ^{13}C (CDCl_3). Metilación

El espectro de RMN de ^1H de **14** (Espectro N°16) mostró las siguientes señales y se asignaron de la siguiente manera:



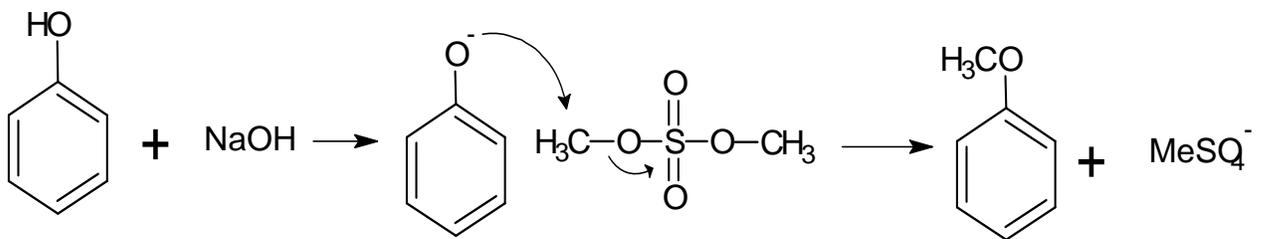
Señal (ppm)	Multiplicidad	Asignación
3.73	(s)	H-1
3.81	(s)	H-2
3.76	(s)	H-3
3.87	(s)	H-4
6.39	(s)	H-5
2.17	(s)	H-6

Tabla 10: Datos espectroscópicos RMN ^1H (CDCl_3). Metilación

En el espectro de protones podemos observar claramente la ausencia de la señal en 5.67 ppm característica del protón del grupo hidroxilo la cual ha sido sustituido por un grupo metilo. Por otro lado, aparecen las cuatro señales entre 3.73 y 3.87 ppm las cuales son atribuidas a los cuatro grupos metoxi presentes en el anillo aromático.

El espectro de masas (Espectro N°17), la característica más importante es el ión molecular a m/z 212 el cual corresponde al peso molecular del compuesto **14**.

El mecanismo propuesto para esta reacción es el siguiente:



Esquema 15: Mecanismo de reacción para la metilación

Como podemos observar en el esquema anterior, este es un proceso sencillo que consiste en una reacción típica ácido-base entre el hidróxido de sodio y el fenol. Posterior a la formación del ión fenolato, ocurre un ataque nucleofílico por parte de éste a un grupo metilo del Me₂SO₄ para dar el compuesto deseado.

Los espectros anteriormente mostrados confirman que se logró sintetizar el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno, molécula precursora de gran importancia para la síntesis de la Coenzima Q₁₀.

7. CONCLUSIONES

Se sintetizó el 2,3,4-trimetoxifenol a través del método de Dakin, obteniendo un rendimiento exitoso del 95% para el primer paso sintético.

Se sintetizó el 2,3,4-trimetoxi-2-hidroxibenzaldehído, donde el método de formilación empleado arrojó un 37% de rendimiento del compuesto deseado.

Se sintetizó el 2,3,4-trimetoxi-6-metilfenol a través de un método accesible y seguro como lo es la hidrogenación catalítica.

Se sintetizó el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno, molécula precursora de gran importancia para llevar a cabo la posterior síntesis de uno de los compuestos más cotizados, la Coenzima Q₁₀.

La nueva metodología diseñada para sintetizar el 2,3,4,5-tetrametoxitolueno resultó ser una buena estrategia para la obtención de este compuesto. Se recomienda estudiar la reacción de formilación empleada, a fin de encontrar una manera de aumentar el rendimiento de la reacción.