



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**
FACULTAD DE QUÍMICA



Estudios para la síntesis
de derivados del dietilestilbestrol,
haciendo uso de la reacción de Heck.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O
PRESENTA
HÉCTOR JACOBO RÍOS QUIROZ

MÉXICO D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado

Presidente José Manuel Méndez Stivalet
Secretario Yvonne Maria Antonieta Grillasca Rangel
Vocal Fernando León Cedeño
1er Suplente José Gustavo Ávila Zarraga
2do Suplente Bernardo Antonio Frontana Uribe

División de Estudios de Posgrado, Departamento de Química Orgánica,
Laboratorio 203, Edificio B, Facultad de Química UNAM.

Q. Fernando León Cedeño
Asesor

M. en C. Martha Menes Arzate
Supervisor Técnico

Héctor Jacobo Ríos Quiroz
Sustentante

*La realidad no es otra cosa, que la capacidad
que tienen nuestros sentidos de engañarse.*

Albert Einstein

Agradecimientos

A mi madre Beatriz Quiroz Caldera; por su sacrificio, por el apoyo, por la comprensión, pero sobre todo por permanecer siempre al pie del cañón, soportando todas las situaciones adversas que se pudieran presentar, en el cumplimiento del trabajo más difícil de todos: ser madre. A mi padre Pedro Héctor Ríos Trejo por que de algún modo si las cosas no hubieran sido de esa manera tal vez no estaría aquí.

A mi hermano Francisco por ser uno de los más grandes apoyos en mi vida y que espero siempre siga ahí.

Agradezco al Q. Fernando León Cedeño; por su compromiso, por su sencillez, por su exigencia, por su apoyo, por la paciencia, por la confianza que depositó en mí, pero más que nada le doy gracias por la amistad y los consejos, por que todo eso son cosas que han dejado huella y las tomaré en cuenta toda la vida.

A la Dra. Martha Menes Arzate; por su paciencia y compañerismo, así como también por la amistad y confianza que me brindo, gracias por el apoyo y por darme ánimos cuando más lo necesitaba.

Gracias al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, en especial a mis compañeros del Laboratorio 203: la M. en C. Cristina Jiménez, de quién agradezco su paciencia y Angel Contreras por todo su apoyo. Como siempre se aprende algo nuevo todos agradezco también a Israel, Efraín, Paul y Laura.

A todos mis amigos que estuvieron de una u otra forma durante toda la carrera brindándome su apoyo incondicionalmente: Margarita, Mauricio, Alma, Ricardo, María de Jesús, Nidia, Julio, Silvia, Ana; muchas gracias sobre todo por la gran e infinita

paciencia que han tenido para conmigo. También agradezco a todas las personas que desde fuera han visto este proceso.

Gracias al Maestro José Manuel Méndez Stivalet y la profesora Yvonne Grillasca por el tiempo dedicado y las contribuciones al presente trabajo.

Muchas gracias a la personas que colaboraron directamente en la realización de este trabajo: Q. Patricia Elizalde, M en C Margarita Romero, QFB Margarita Juarez, Q Georgina Duarte, Q Maricela Rodríguez.

La última línea, la dedico a uno de los agradecimientos más importantes:

"Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, por todo lo que me ha dado."

Índice general

Capítulo 1 Introducción	10
1.1. Cáncer y su definición	11
1.2. Tratamientos.....	13
1.3. Importancia de los estilbenos naturales.....	17
Capítulo 2 Objetivos.....	21
2.1. Objetivo general.....	21
2.2. Objetivos particulares	22
Capítulo 3 Antecedentes	24
3.1. Síntesis de Williamson	24
3.2. Sustitución Electrofílica Aromática	26
3.3. Revisión de las síntesis de derivados estilbenoides.....	32
Capítulo 4 Hipótesis.....	50
Capítulo 5 Análisis de Resultados	51
5.1. Ruta sintética.	51
5.2. Reacción de prueba.....	52
5.3. Síntesis de <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	72
5.4. Síntesis de 1,2-dimetoxibenceno	78
5.5. Síntesis de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	82
5.6. Síntesis de 4-bromo-1-metoxibenceno	90
5.7. Síntesis de <i>trans</i> -3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	94
Capítulo 6 Desarrollo Experimental.....	103
6.1. Síntesis de <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	103
6.2. Síntesis de 1,2-dimetoxibenceno.....	105
6.3. Síntesis de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	106
6.4. Síntesis del 4-bromo-1-metoxibenceno	108
6.5. Síntesis de <i>trans</i> -3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	109
Capítulo 7 Conclusiones.....	110
Bibliografía	112
Espectroscopia.....	115

Índice de Esquemas

Esquema 1. Ruta sintética.....	21
Esquema 2. Reacción de bromación de 1,2-dimetoxibenceno 10	23
Esquema 3. Reacción de Williamson	24
Esquema 4. Mecanismo de la reacción de Williamson	25
Esquema 5. Sustitución electrofílica aromática.....	26
Esquema 6. Reacción de bromación del benceno 14.....	27
Esquema 7. Mecanismo de la reacción de adición a alquenos.	27
Esquema 8. Formación del electrófilo.....	28
Esquema 9. Formas resonantes del benceno 13 en la reacción de bromación.....	28
Esquema 10. Mecanismo de la reacción de bromación del benceno 13.....	30
Esquema 11. Reacción de bromación usando HBr y H ₂ O ₂	31
Esquema 12. Reacción de bromación usando NBS y zeolita.....	31
Esquema 13. Reacción de bromación usando NH ₄ Br y H ₂ O ₂	32
Esquema 14. Secuencia general de la reacción de Wittig.....	33
Esquema 15. Ejemplo de la reacción de Wittig.....	34
Esquema 16. Reacción general de Mc Murry.....	34
Esquema 17. Síntesis de tamoxifeno 25.....	35
Esquema 18. Ejemplo de reacción de Heck.....	36
Esquema 19. Regioselectividad en la reacción de Heck.....	36
Esquema 20. Reacción general de Suzuki.....	37
Esquema 21. Síntesis de <i>trans</i> -estilbeno, usando la reacción de Suzuki.....	37
Esquema 22. Reacción general de Stille.....	38
Esquema 23. Reacción de Stille en la síntesis de <i>trans</i> -estilbeno 22.....	38
Esquema 24. Reacción general de Negishi.....	39
Esquema 25. Reacción de Negishi en la síntesis de estilbenos.....	40
Esquema 26. Metátesis de alquenos en la síntesis de estilbenos.....	41
Esquema 27. Aplicaciones de la metátesis de alquenos.....	41
Esquema 28. Reacción general de Heck.....	42
Esquema 29. Mecanismo de la reacción de Heck.....	43
Esquema 31. Reacción de Heck a altas temperaturas.....	46
Esquema 32. Reacción de Heck en PEG 2000.....	47
Esquema 33. Reacción de Heck con alquenos disustituídos.....	48
Esquema 34. <i>Tedicyp</i> en la síntesis de alquenos polisustituídos.....	48
Esquema 35. Condiciones para la síntesis de alquenos polisustituídos.....	49
Esquema 36. Condiciones de reacción de Larock.....	49
Esquema 37. Ruta sintética.....	51
Esquema 38. Reacción de prueba.....	52
Esquema 39. Condiciones de reacción para la determinación de la temperatura.....	52

Esquema 40. Condiciones para la determinación del tiempo de reacción.....	54
Esquema 41. Reacción propuesta para la síntesis del derivado del DES.	55
Esquema 42. Condiciones de reacción para determinar la cantidad de Pd(OAc) ₂ optimas..	58
Esquema 43. Condiciones de reacción para la determinación de la cantidad de sustrato. ..	59
Esquema 44. Condiciones de reacción para determinar la influencia del disolvente.	61
Esquema 45. Condiciones de reacción cuando se usan glicoles como disolventes.	62
Esquema 46. Condiciones de reacción para la determinación de la base usando DMF.	64
Esquema 47. Catalizador de transferencia de fase para determinar la base ideal.....	65
Esquema 48. Condiciones de reacción para la determinación de la base usando tetraetilenglicol	66
Esquema 49. Condiciones para determinar la influencia de los aditivos A.....	67
Esquema 50. Condiciones de reacción para la elección del ligante.....	69
Esquema 51. Síntesis de <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.	72
Esquema 52. Fragmentación del <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.	74
Esquema 53. Síntesis de 1,2 dimetoxibenceno (veratrol).....	78
Esquema 54. Fragmentación del 1,2-dimetoxibenceno	79
Esquema 55. Formación del hipobromito de acilo.	83
Esquema 56. Síntesis de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno, usando NH ₄ Br.	84
Esquema 57. Síntesis del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno. Reacción libre de disolvente.	85
Esquema 58. Fragmentación del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	86
Esquema 59. Síntesis de 4-bromo-1-metoxibenceno.....	90
Esquema 60. Fragmentación del 4-bromo-1-metoxibenceno.	91
Esquema 61. Reacción de obtención del derivado del dietilstilbestrol.....	94
Esquema 62. Síntesis del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.	95
Esquema 63. Reacción de síntesis de <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno en DMF.	96
Esquema 64. Reacción final de síntesis de <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno. ...	97
Esquema 65. Fragmentación del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	98

Índice de Figuras

Figura 1. División celular y el cáncer	11
Figura 2. Origen del cáncer.....	12
Figura 3. Derivados estilbenoides con actividad fitolexica	18
Figura 4. Estructura de dietiestilbestrol 5	19
Figura 7. Estructura <i>tedicyp</i> 51.	48
Figura 9. Cromatograma de la reacción a las 24 hrs.....	56
Figura 10. Cromatograma de la reacción a las 72 hrs.....	56
Figura 11. Cromatograma de la reacción a las 96 hrs.....	57
Figura 12. Semejanza estructural de tetraetilenglicol con los éteres corona.	71

Índice de Tablas

Tabla 1. Determinación de la temperatura.....	53
Tabla 2. Cantidad de Pd(OAc) ₂ optima.....	58
Tabla 3. Determinación de la cantidad de sustrato.....	59
Tabla 4. Determinación de la influencia del disolvente.....	61
Tabla 5. Determinación del disolventes. Uso de glicoles.....	62
Tabla 6. Determinación de la base ideal.....	64
Tabla 7. Determinación de la base ideal usando Et ₄ Ni.....	65
Tabla 8. Determinación de la base ideal cuando se usa tetraetilenglicol.....	66
Tabla 9. Influencia de los aditivos en la reacción de Heck.....	68
Tabla 10. Determinación del mejor ligante en DMF.....	70
Tabla 11. Espectrometría de masas del <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	73
Tabla 12. Espectroscopia de IR del <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	74
Tabla 13. RMN- ¹ H del <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	75
Tabla 14. RMN- ¹³ C del <i>trans</i> -3,4-difenil-3-hexeno.....	77
Tabla 15. Espectrometría de masas del 1,2-dimetoxibenceno.....	79
Tabla 16. Espectroscopia de IR del 1,2-dimetoxibenceno.....	80
Tabla 17. RMN - ¹ H del 1,2-dimetoxibenceno.....	81
Tabla 18. RMN- ¹³ C del 1,2-dimetoxibenceno.....	82
Tabla 19. Espectrometría de masas del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	86
Tabla 20. Espectroscopia de IR del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	87
Tabla 21. RMN- ¹ H del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	88
Tabla 22. RMN- ¹³ C del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.....	89
Tabla 23. Espectrometría de masas del 4-bromo-1-metoxibenceno.....	91
Tabla 24. Espectroscopia de IR de 4-bromo-1-metoxibenceno.....	92
Tabla 25. RMN- ¹ H del 4-bromo-1-metoxibenceno.....	93
Tabla 26. RMN- ¹³ C del 4-bromo-1-metoxibenceno.....	94
Tabla 27. Espectrometría de masas del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	98
Tabla 28. Espectroscopia de IR del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	99
Tabla 29. RMN- ¹ H del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	100
Tabla 30. RMN- ¹³ C del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.....	101

Capítulo 1

Introducción

En México el cáncer se ubica entre las primeras cuatro causas de muerte; es por ello que la investigación en la síntesis de nuevos agentes antitumorales se convierte en una necesidad social. La importancia de sintetizar nuevos medicamentos anticancerígenos radica esencialmente en encontrar fármacos que disminuyan los efectos colaterales que presentan los que se están empleando en la actualidad.

En este trabajo se detallan los estudios realizados para llevar a cabo la síntesis de agentes con actividad a nivel del sistema inmune, los cuales se espera puedan ser usados en tratamientos para combatir cáncer o SIDA. Como un objetivo secundario en este trabajo, se analizaron las condiciones de reacción que se requieren para obtener un derivado del dietilestilbestrol, entrando con ello a la investigación en síntesis de fármacos que se requieren para enfrentar a las enfermedades que aquejan a la población mundial.

Con el objeto de trabajar en la investigación de fármacos que puedan llegar a ser utilizados en el tratamiento de enfermedades como: cáncer y/o SIDA, el proyecto se plantea como un ejercicio interdisciplinario en el que se realizarán los estudios de síntesis en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México para posteriormente realizar los estudios de actividad farmacológica en la Facultad de Medicina de esta misma Universidad.

En este sentido, el presente trabajo representa un avance en la síntesis de nuevos agentes con posible actividad biológica; ya que se estudian nuevas rutas de síntesis (reacción de Heck) con sustratos poco estudiados con anterioridad en la literatura. El compuesto

sintetizado es elegido con base a la semejanza estructural de medicamentos ya utilizados anteriormente; como el dietilestilbestrol; se espera que estos compuestos puedan contribuir a implementar nuevos tratamientos contra el cáncer, beneficiando con ello a muchas personas que actualmente padecen esta enfermedad y posiblemente otras como SIDA.

1.1 Cáncer y su definición

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una división y crecimiento descontrolado de las células. Dichas células poseen la capacidad de invadir el órgano donde se originaron, de viajar a través de la sangre y el líquido linfático pudiendo llegar hasta otros órganos más alejados y crecer en ellos.

La palabra cáncer es un término muy amplio que abarca más de 200 tipos de enfermedades. Cada una de ellas posee características particulares, que en algunos casos son completamente diferentes al resto de los otros cánceres, pudiendo considerarse enfermedades independientes, con sus causas, su evolución y su tratamiento específico.

Nuestro organismo está constituido por un conjunto de células que se dividen periódicamente y de forma regular con el fin de reemplazar a las ya envejecidas o muertas, y mantener así la integridad y el correcto funcionamiento de los distintos órganos.

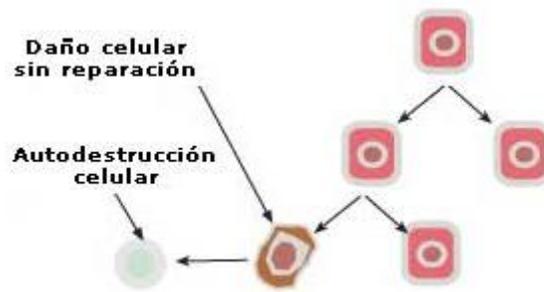


Figura 1. División celular y el cáncer

El proceso de división de las células está regulado por una serie de mecanismos de control que indican a la célula cuando comenzar a dividirse y cuando permanecer estática. Cuando estos mecanismos de control se alteran en una célula, ésta y sus descendientes inician una división descontrolada, que con el tiempo dará lugar a un tumor o nódulo.

El cáncer se origina cuando las células normales se transforman en cancerígenas, es decir, adquieren la capacidad de multiplicarse descontroladamente e invadir tejidos y otros órganos. Este proceso se denomina carcinogénesis. La carcinogénesis dura años y pasa por diferentes fases. Las sustancias responsables de producir esta transformación se llaman agentes carcinógenos. Un ejemplo de ellos es la radiación ultravioleta del sol, el asbesto o el virus del papiloma humano.

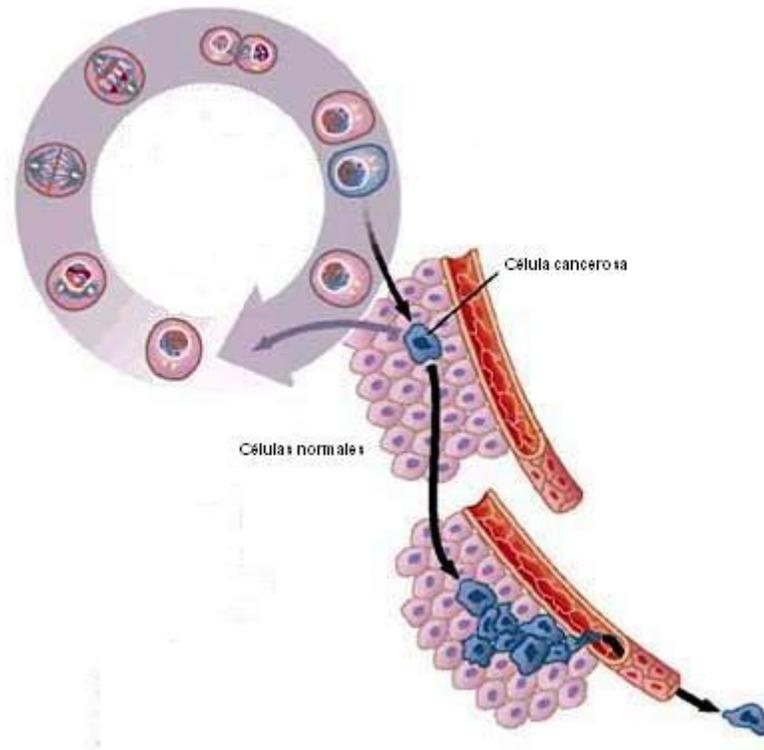


Figura 2. Origen del cáncer

La primera fase comienza cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el inicio del proceso. La condición indispensable, es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una rapidez ligeramente superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación. A esto se le llama fase de iniciación tumoral y las células involucradas en esta fase se llaman células iniciadas. La alteración producida es irreversible, pero insuficiente para desarrollar el cáncer.

Si sobre las células iniciadas actúan los agentes carcinógenos de nuevo y de forma repetida, la multiplicación celular comienza a ser más rápida y la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones aumenta. A esto se le llama fase de promoción y las células involucradas en esta fase se denominan células promocionadas.

Por último, tanto las células iniciadas como las promocionadas sufren nuevas mutaciones. Cada vez se hacen más anómalas en su crecimiento y comportamiento. Adquieren la capacidad de invasión, tanto a nivel local infiltrándose en los tejidos de alrededor, como a distancia, originando las metástasis, a esta etapa se le denomina fase de progresión.^[1]

1.2. Tratamientos

Los avances científicos y tecnológicos de los últimos años han proporcionado nuevos conocimientos sobre la aparición, desarrollo y crecimiento del cáncer, lo que se traduce en una mejora en los tratamientos de la enfermedad y una disminución de los efectos secundarios derivados ellos.

Por ejemplo, la cirugía que se realiza en nuestros días permite tratar los tumores malignos con igual eficacia pero siendo más conservadora (permite preservar el órgano y su función) que hace unas décadas.

Asimismo, en la actualidad, se dispone de aparatos complejos de alta precisión, que permiten administrar altas dosis de radiación sobre un tumor maligno, con efectos secundarios mínimos. El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer o para reducir los efectos de la quimioterapia, permite utilizar terapias más intensivas y eficaces.

Las principales modalidades de tratamiento son: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Aunque también pueden administrarse otro tipo de terapias específicas para algunos tumores como la hormonoterapia, la inmunoterapia, el tratamiento con láser, etc.

1.2.1. Cirugía

La cirugía es la modalidad terapéutica más antigua empleada en el tratamiento del cáncer. De hecho, hasta el inicio de la radioterapia a principios del siglo XX y el empleo de fármacos quimioterápicos en las últimas décadas, la cirugía suponía el único tratamiento curativo y paliativo del cáncer.

La cirugía es utilizada cuando los tumores se encuentran perfectamente localizados y accesibles a las técnicas quirúrgicas. En la actualidad la cirugía se utiliza en combinación con otras técnicas terapéuticas, para la remoción de todas las células cancerosas. De hecho, el cirujano oncólogo actual debe estar familiarizado con la evolución, principios y posibilidades terapéuticas quirúrgicas, radiantes, químicas, inmunológicas y las nuevas posibilidades derivadas de la biotecnología moderna (como anticuerpos monoclonales).

También debe conocer la historia natural y el comportamiento de cada tipo de cáncer, ya que muchas veces el cirujano continúa siendo el principal punto de referencia para los enfermos de cáncer. Asimismo, es imprescindible que lleve a cabo la más minuciosa y

competente evaluación del tumor para una confirmación histológica, un adecuado monitoreo del mismo y una correcta selección de la técnica quirúrgica.

1.2.2. Radioterapia

La radioterapia es el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento, local o corregional, de determinados tumores.

La radiación es un proceso discontinuo en el cual se aplica energía que lleva asociado una onda electromagnética. La radiación incide sobre las células alterando su ADN (material genético), que controla la división celular. Una célula es más o menos radiosensible dependiendo de la duración del ciclo de la división; ya que las radiaciones dañan la célula fundamentalmente cuando está dividiéndose activamente. De esta forma es posible destruir a las células cancerosas. Sin embargo el proceso no es del todo selectivo y con este tratamiento también se dañan células sanas.

1.2.3. Quimioterapia

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer. Su objetivo es destruir las células tumorales con el fin de lograr reducir la enfermedad, empleando una gran variedad de fármacos. A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos.

Durante la división, la célula es más frágil a cualquier modificación que pudiera surgir en su entorno. En general, esta es la fase en la que actúa la quimioterapia, alterando la división

de las células tumorales e impidiendo su multiplicación y por lo tanto destruyéndolas. Con el tiempo esto se traduce en una disminución o desaparición del tumor maligno.

Estos fármacos llegan a prácticamente todos los tejidos del organismo y ahí es donde ejercen su acción, tanto sobre las células malignas como en las sanas. Debido a la repercusión de los medicamentos sobre éstas últimas, pueden aparecer reacciones adversas más o menos intensos pero en general son transitorios.^[2]

1.2.4. Inmunoterapia

La terapia biológica (también llamada inmunoterapia, terapia modificadora de la respuesta biológica o bioterapia) utiliza al propio sistema inmunológico del organismo para combatir el cáncer. Las células, anticuerpos y órganos del sistema inmunológico actúan para proteger y defender al organismo de invasores externos, como bacterias y virus. Los médicos y los investigadores han encontrado que el sistema inmunológico también podría diferenciar entre las células sanas y las cancerosas en el organismo y eliminar a estas últimas.

Las terapias biológicas están diseñadas para mejorar el sistema inmunológico, ya sea de manera directa o indirecta ayudando con lo siguiente:

- haciendo que las células cancerosas sean más reconocibles por el sistema inmunológico y, por consiguiente, más susceptibles para su destrucción
- aumentando la potencia letal de las células del sistema inmunológico
- cambiando la manera en que se desarrollan las células del cáncer, para que regresen a la normalidad
- deteniendo el proceso que transforma a una célula normal en una cancerosa
- mejorando la capacidad del cuerpo para reparar o reemplazar células normales dañadas o destruidas por otros tipos de tratamiento de cáncer, como la quimioterapia o la radioterapia
- evitando que las células cancerígenas se propaguen a otros lugares del organismo

Hay muchos tipos distintos de terapias biológicas que se utilizan para el tratamiento del cáncer.^[3]

1.3. Importancia de los estilbenos naturales

A pesar de que el estilbeno (1,2-difeniletano) no es un producto natural, un gran número de sus derivados han sido aislados de varias especies de plantas. Entre estos compuestos estilbenoides, los polihidroxiestilbenos y sus glucósidos han sido de especial interés, debido a su amplia gama de actividades biológicas y a la evaluación de su potencial terapéutico. Numerosas variaciones estructurales han sido identificadas, dependiendo de la configuración del doble enlace carbono-carbono, del número de grupos hidroxilo y el sustituyente del fenol tales como azúcares, metóxidos u otros grupos alcóxidos.

Se han encontrado estilbenos hidroxilados naturales como: el resveratrol **1** (*E*-3,5,4'-trihidroxiestilbeno), el cual ha sido identificado en más de 70 diferentes especies de plantas, el pterostilbeno **2** (un derivado dimetilado del resveratrol), el piceid **3** (el 3-β-D-glucósido del resveratrol) y finalmente las viniferinas **4**, que son oligómeros del resveratrol. La gran importancia de las viniferinas **4** radica en la propiedad que tienen de actuar como los antibióticos de las plantas, inhibiendo el crecimiento de hongos patógenos; es por ello que son clasificados como fitoalexinas. Las fitoalexinas son compuestos que las plantas sintetizan en respuesta a agentes patógenos y estrés abiótico. Entre este tipo de compuestos se encuentra el resveratrol y sus glucósidos, los cuales han sido identificados como dos de los compuestos con mayor actividad fitoléxica.

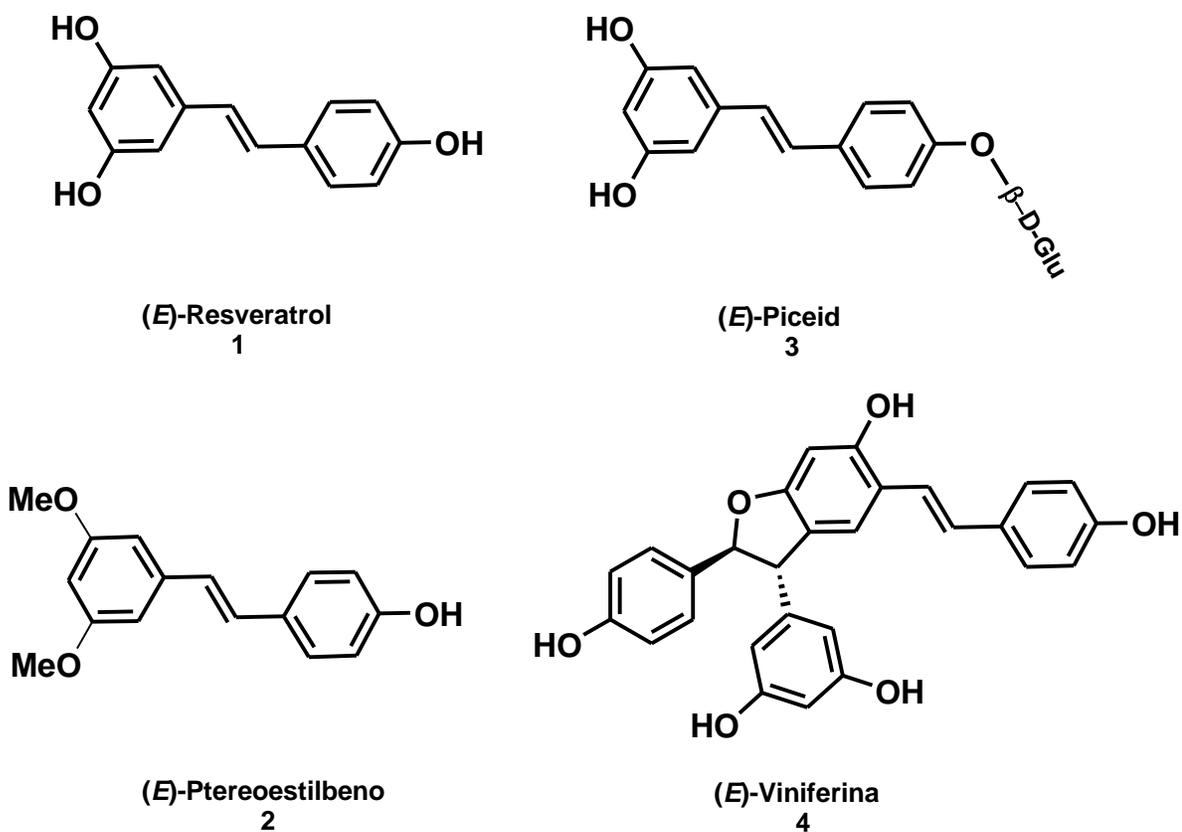


Figura 3. Derivados estilbenoides con actividad fitoléxica

En décadas pasadas se hicieron muchos estudios sobre la actividad biológica de fenoles naturales, ya que muchos de los compuestos estudiados poseen estructuras de tipo flavonoide; sin embargo dentro de estos estudios también se incluyen compuestos con estructura estilbenoide.

El resveratrol **1** ha sido uno de los derivados estilbenoides más estudiados por su abundancia. Dentro de los estudios hechos sobre esta molécula, se encuentran los realizados sobre la salud humana; se sabe además que este compuesto natural se encuentra como constituyente de las medicinas orientales tradicionales. Debido a que el resveratrol se

encuentra en abundancia en las uvas, se ha estudiado la relación que tienen con la dieta de países mediterráneos en los que el vino tinto forma parte de su alimentación diaria. El resveratrol de las uvas se asocia a la disminución de las enfermedades cardíacas y cáncer, en los países en los que se consume frecuentemente vino tinto.^[4]

1.3.1. Dietilestilbestrol

El dietilestilbestrol (DES) **5** es un estrógeno sintético que fue desarrollado como suplemento en la producción de estrógenos para mujeres. Fue prescrito por primera vez en 1938 para usarse en mujeres con riesgo de aborto o nacimiento prematuro. Inicialmente el dietilestilbestrol **5** fue considerado efectivo y seguro, tanto para la mujer embarazada como para el desarrollo del bebé.^[5]

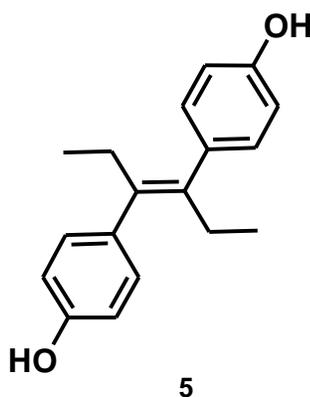


Figura 4. Estructura de dietilestilbestrol **5**

Después de aparecer el DES **5** en el mercado, no se realizaron más estudios hasta el año de 1958, continuándose su prescripción hasta el año de 1971 cuando fue descubierto que las personas expuestas a esta fármaco eran propensas a presentar síntomas de un tipo extraño

de cáncer vaginal. Se estima que en Estados Unidos entre 5 y 10 millones de personas fueron expuestas a este fármaco.

Más de 30 años de investigación confirmaron los efectos colaterales y clasificaron al dietilestilbestrol **5** como un teratógeno. Entre los principales efectos colaterales del dietilestilbestrol se encuentran:

- Las mujeres que habían tomado DES **5** en el embarazo eran propensas a presentar cáncer después de los cuarenta años de edad.
- Las hijas de las mujeres que habían tomado DES **5** durante el embarazo, en muchos casos presentaron cáncer cervicouterino en edades tempranas (desde los 20 años en adelante), tuvieron problemas de infertilidad y presentaron desórdenes en el sistema inmune.
- Los hijos de las mujeres que habían tomado DES **5** durante el embarazo, en muchos casos presentaron desórdenes en el sistema inmune.

Se continúan haciendo estudios acerca de posibles efectos en una tercera generación expuestas al dietilestilbestrol **5**. Actualmente el DES **5** es prescrito en el tratamiento de cáncer de próstata, encontrándose resultados bastante favorables.

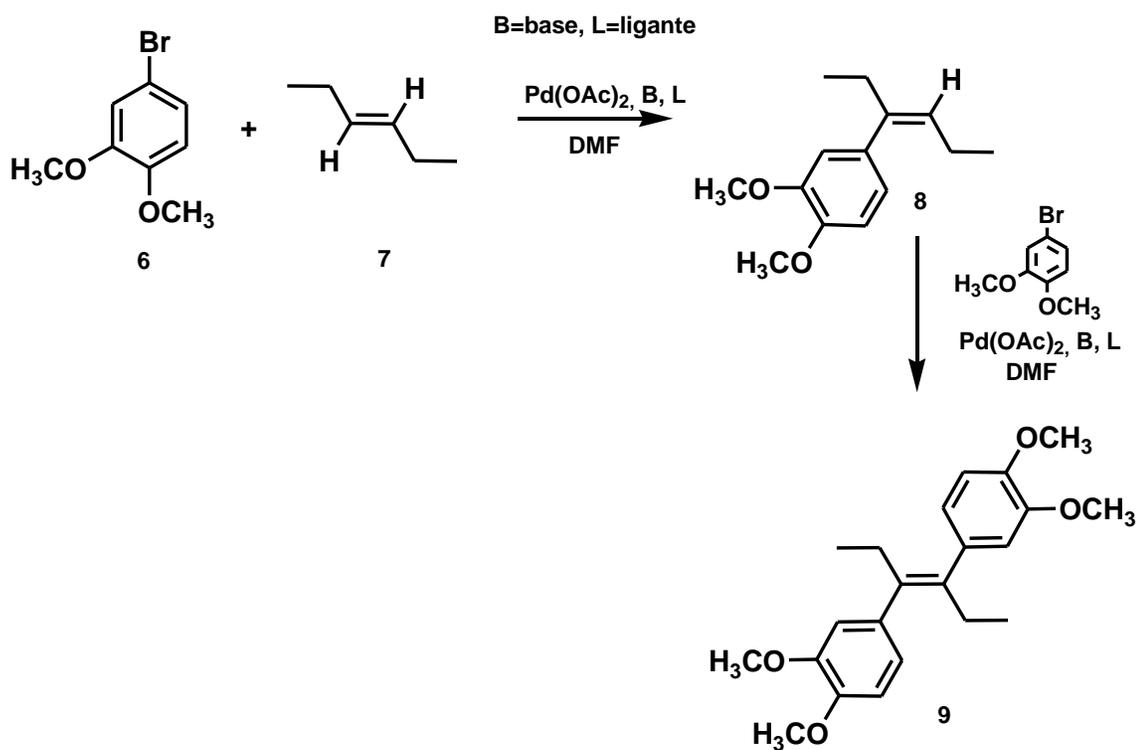
El efecto del dietilestilbestrol **5** sobre el sistema inmune permite plantear el reto de encontrar derivados del dietilestilbestrol **5** seguros, minimizando sus efectos colaterales, permitiendo su uso en enfermedades como cáncer o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Capítulo 2

Objetivo

2.1. Objetivo general

Obtener un derivado del dietilestilbestrol **5**, utilizando como materia prima el *trans*-3-hexeno **7** y el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**; para lo cual se propone la siguiente ruta sintética:



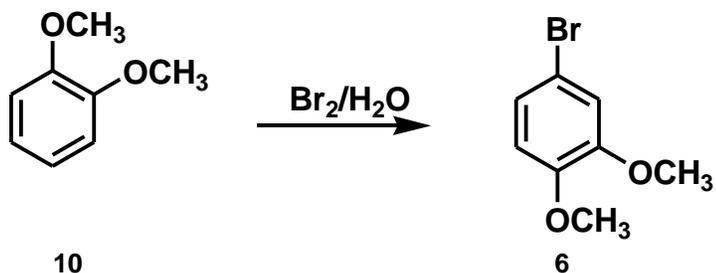
Esquema 1. Ruta sintética

En esta ruta de síntesis se plantea efectuar la reacción de Heck entre el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** y el *trans*-3-hexeno **7** para formar el producto de monoarilación **8**, el cual se pretende aislar y someter posteriormente a una nueva reacción de Heck para finalmente obtener el producto de diarilación **9** (*trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno).

2.1.2. Objetivos particulares

- 1) Efectuar la síntesis de derivados de dietilestilbestrol en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y después evaluar la posible actividad inmunoactivadora de dicho compuesto en el Departamento de Farmacología en la Facultad de Medicina, de la misma Universidad.
- 2) Estudiar la reacción de Heck entre el *trans*-3-hexeno **7** y el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**. Determinar cuales son las principales variables independientes de la reacción: concentración de la base, tiempo y temperatura. Purificar y caracterizar por métodos espectroscópicos el producto.

- 3) Estudiar la reacción de obtención del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**, el cual se utiliza como materia prima en la reacción de Heck. Determinar cuales son las principales variables de la reacción: fuente de bromo, disolvente, temperatura. Finalmente purificar y caracterizar el producto con base a sus propiedades espectroscópicas.



Esquema 2. Reacción de bromación de 1,2-dimetoxibenceno 10

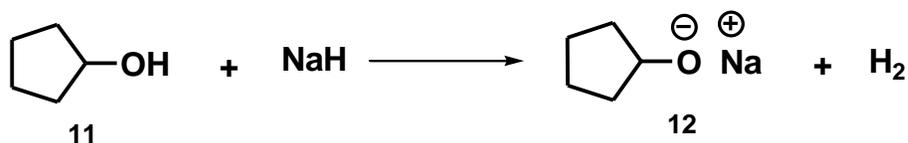
Capítulo 3

Antecedentes

3.1. Síntesis de Williamson

Williamson llevó a cabo una reacción entre alcoholes metálicos y halogenuros primarios a través de un mecanismo S_N2 para producir éteres. Descubierta en 1850, la síntesis de Williamson aún es el mejor método para preparar éteres, tanto simétricos como asimétricos.

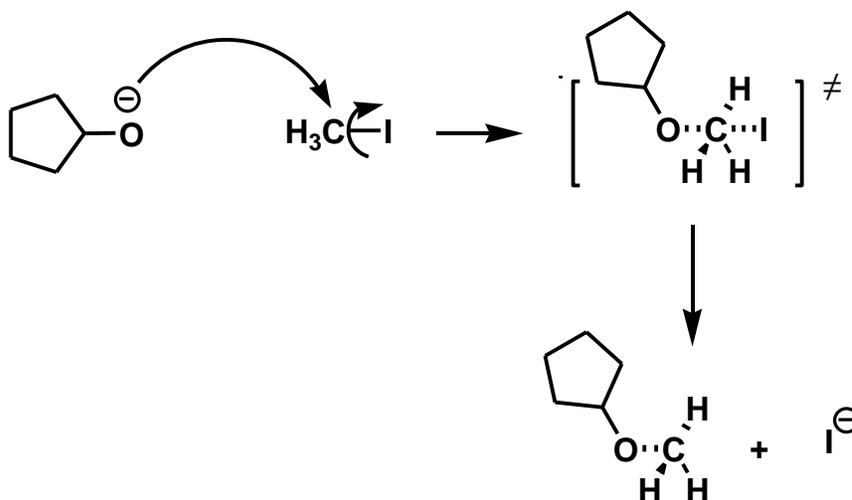
Los iones alcóxido necesarios en la reacción de Williamson se preparan normalmente por medio de la reacción de un alcohol con una base fuerte, por ejemplo el hidruro de sodio (NaH). Se efectúa una reacción ácido – base entre el alcohol y el hidruro de sodio para generar la sal de sodio del alcohol (Esquema 3).



Esquema 1. Reacción de Williamson

La síntesis de Williamson también se aplica exitosamente en la preparación de éteres aromáticos en los cuales se utilizan fenoles como materia prima. En este caso el carácter ácido de los fenoles, los cuales tienen un pKa entre 7-11 dependiendo del sustituyente, permite que se puedan usar bases más débiles como hidróxidos de sodio y potasio o bien el carbonato de potasio en el caso de los nitrados^[6].

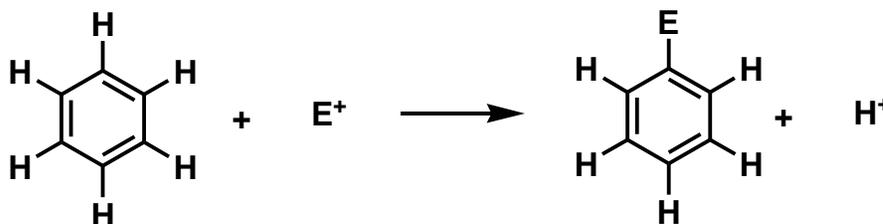
Desde del punto de vista del mecanismo, la reacción solo implica solo el desplazamiento S_N2 de un ion halogenuro por un ión alcóxido nucleofílico (Esquema 4). La síntesis de Williamson esta sujeta a todas las restricciones usuales de las reacciones S_N2 . Los halogenuros y los tosilatos primarios funcionan mejor porque la reacción de eliminación en competencia E_2 , esta favorecida con los sustratos mas sustituidos. En consecuencia, los éteres asimétricos se deben sintetizar por una reacción en la que el reactivo alcóxido este más impedido y el halogenuro este menos impedido, y no de la forma inversa.



Esquema 2. Mecanismo de la reacción de Williamson

3.2. Sustitución Electrofílica Aromática

La reacción más conocida y común de los compuestos aromáticos es la sustitución electrofílica aromática (S_{EA}); esto es, un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye uno de los hidrógenos (Esquema 5).



Esquema 3. Sustitución electrofílica aromática

Se pueden introducir en el anillo aromático muchos sustituyentes diferentes por este tipo de reacciones. Si se seleccionan los reactivos apropiados, es posible: halogenar el anillo aromático, nitrarlo, sulfonarlo, alquilarlo o acilarlo (Figura 5). La importancia de esta reacción radica en que es posible obtener miles de compuestos aromáticos sustituidos partiendo de materias primas sencillas y accesibles.

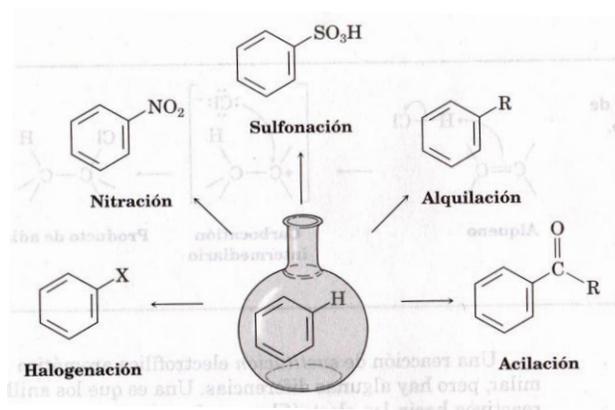
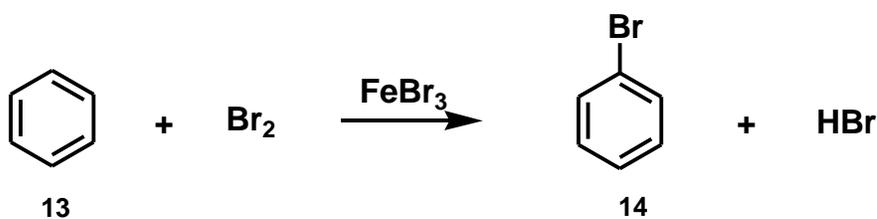


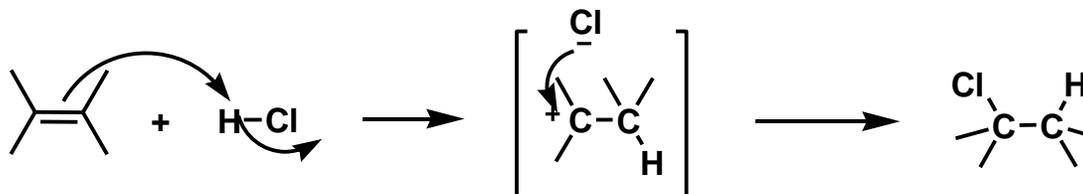
Figura 1. Reacciones de sustitución electrofílica aromática.

3.2.1 Bromación

Un anillo aromático, con sus seis electrones π en un sistema cíclico conjugado, es un sitio de alta densidad electrónica. Además los electrones π del benceno son accesibles estéricamente a los electrófilos, debido a que estos se encuentran arriba y abajo del plano del anillo conjugado. Así, el anillo del benceno actúa como un donador de electrones (una base de Lewis) lo que determina sus propiedades químicas, y la mayoría de estas reacciones tienen lugar con receptores de electrones (ácidos de Lewis). Por ejemplo el benceno **13** reacciona con Br_2 en presencia de FeBr_3 como catalizador y genera el producto de sustitución que es el bromobenceno **14** (Esquema 6).

Esquema 4. Reacción de bromación del benceno **14**.

Las reacciones de sustitución electrofílica aromática son características de todos los anillos aromáticos, no solo del benceno y los bencenos sustituidos. Más aún, la capacidad de un compuesto para presentar sustitución electrofílica aromática es una prueba de su aromaticidad.



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de adición a alquenos.

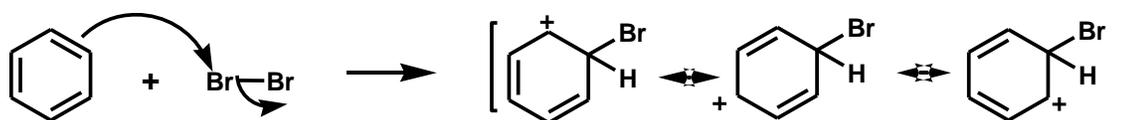
Una reacción de sustitución electrofílica aromática se inicia de manera similar a las reacciones de adición electrofílica que sufren los alquenos (Esquema 7), pero hay algunas diferencias. Una de ellas es que los anillos aromáticos son menos reactivos hacia los electrófilos que los alquenos. En el caso del Br_2 , en solución en CH_2Cl_2 , este reacciona inmediatamente con la mayor parte de los alquenos, pero no reacciona a temperatura ambiente con el benceno. Para bromar el benceno es necesaria la presencia de un catalizador como el FeBr_3 . El catalizador hace que la molécula de Br_2 sea más electrofílica polarizándola, ya que se forma la sal $\text{FeBr}_4^- \text{Br}^+$, que es la especie que reacciona como si fuera Br^+ (Esquema 8).



Esquema 6. Formación del electrófilo.

La elección del catalizador en la reacción de bromación de un anillo bencénico, depende de los sustituyentes presentes en el anillo aromático; ya que cuando se encuentra sustituido con grupos electrodonadores como: hidroxilos, metoxilos o aminas, basta con que la reacción se lleve a cabo en medio acuoso para que esto ocurra; mientras que cuando tiene grupos electroattractores como: nitro o acilo, se requiere de un catalizador más fuerte como el cloruro de aluminio.^[7]

La molécula polarizada de Br_2 es atacada por los electrones π del anillo aromático en un paso lento, limitante de la rapidez para producir un carbocatión intermediario no aromático. Este carbocatión es doblemente arílico y tiene tres formas de resonancia (Esquema 9).



Esquema 7. Formas resonantes del benceno 13 en la reacción de bromación.

Aunque este carbocatión es estable en comparación con los carbocationes alílicos típicos, el intermediario en la sustitución electrofílica aromática es mucho menos estable que el anillo del benceno que cuenta con 36 Kcal/mol de estabilidad de resonancia (Figura 6). Esta es la razón por la que el ataque electrofílico a un anillo bencénico es endergónico, tiene una energía de activación apreciable y es una reacción lenta. La reacción es mas lenta, en comparación con un alqueno, porque la materia de partida es mucho mas estable.

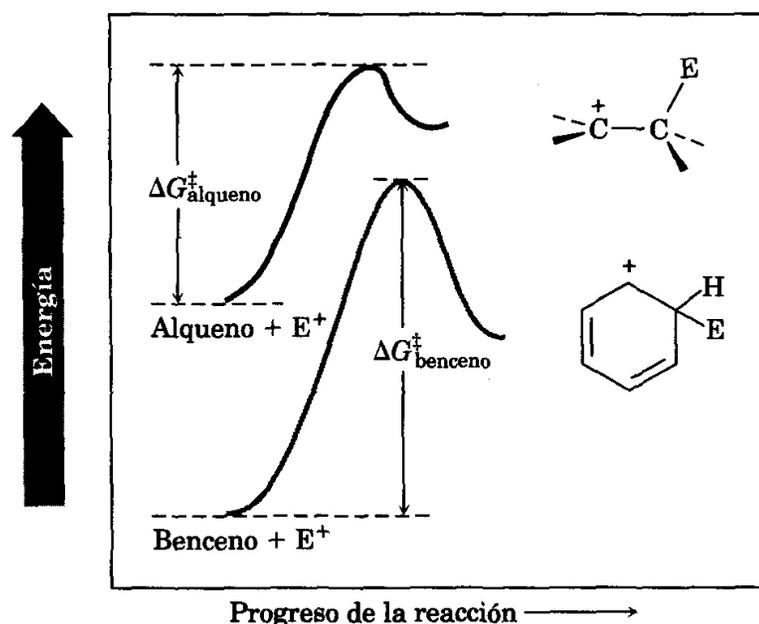
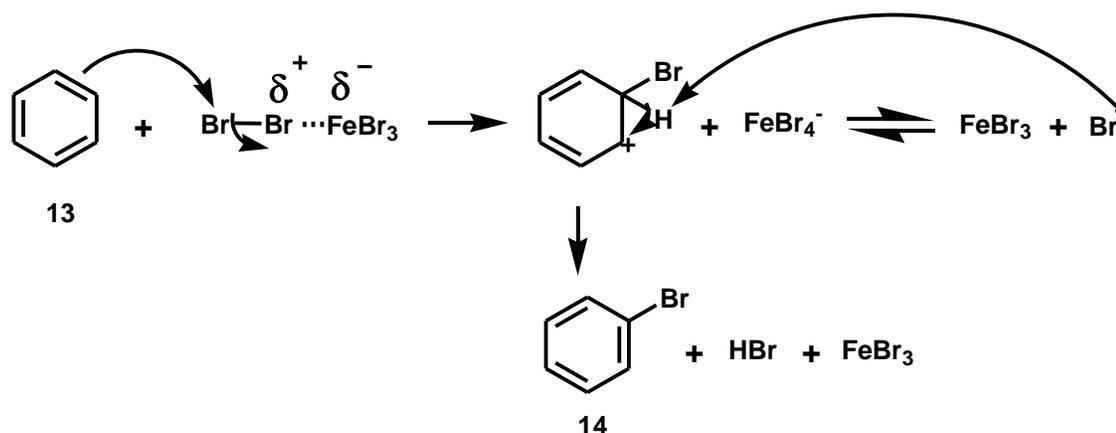


Figura 2. Intermediarios en las reacciones de adición y en las SEAr.

Una segunda diferencia entre la adición a un alqueno y la sustitución electrofílica aromática se presenta después de que se ha formado el carbocatión intermediario. Ya que en lugar de que se adicione Br⁻ como sucede en el caso de los alquenos, el carbocatión intermediario en la sustitución electrofílica aromática pierde un protón H⁺ del átomo carbono que lleva el bromo, lo que conduce al producto de sustitución. Este proceso es a grandes rasgos el mecanismo de reacción que sigue la reacción de bromación del benceno (Esquema 10).



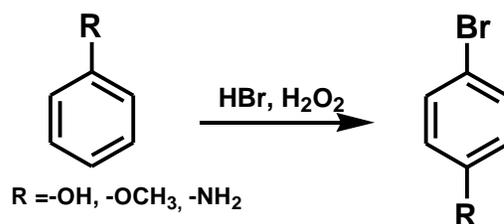
Esquema 8. Mecanismo de la reacción de bromación del benceno 13.

3.2.2. Síntesis de Halogenuros de Arilo.

Los halogenuros de arilo son compuestos importantes como agentes farmacéuticos, agroquímicos, retardadores de flama y especialmente como químicos; ya que ellos pueden formar enlaces C-C vía reacción de transmetalación como en las reacciones de Heck, Still y Suzuki. Además la manufactura a gran y pequeña escala de antibacteriales, desinfectantes y drogas antivirales incluye procesos de bromación de compuestos aromáticos. Debido a la importancia de estas sustancias, una gran variedad de métodos para llevar a cabo la bromación de compuestos aromáticos ha sido reportada en la literatura.^[8]

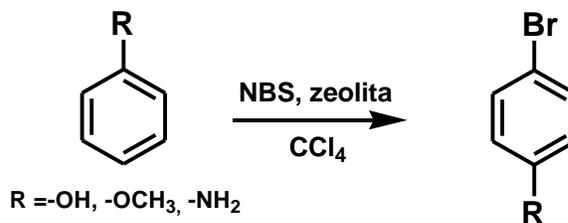
Los métodos tradicionales para la bromación de compuestos aromáticos incluyen agentes ácidos peligrosos y poco selectivos, tales como los ácidos minerales y los haluros metálicos, los cuales pueden ser difíciles de separar o bien se puedan generar desechos con niveles de toxicidad y corrosión inaceptables. El método clásico de bromación de sistemas aromáticos emplea un exceso de bromo para llevarse a cabo. Otro método incluye el uso de bromuro de hidrogeno HBr y H₂O₂/ TBHP como oxidantes (Esquema 11), esta técnica es

un problema ecológico y ambiental; ya que el HBr es una molécula tóxica y corrosiva además es tan dañina como el bromo para el ambiente.^[31]



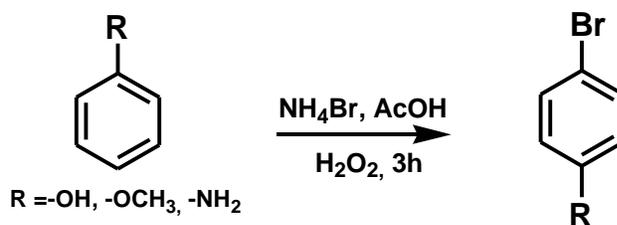
Esquema 9. Reacción de bromación usando HBr y H₂O₂.

Con el objeto de llevar a cabo procesos eficientes, sustentables y amigables con el ambiente, se han estudiado nuevos métodos sintéticos para la bromación de arenos. En este marco se han estudiado una serie de metodologías que involucran el uso de reactivos baratos y poco contaminantes como la NBS.^[30] Uno de estos métodos fue encontrado cuando se hacían estudios sobre el uso de zeolita en las transformaciones orgánicas. Se encontró entonces un método regioselectivo y barato que involucra el uso de NBS como fuente de bromo y zeolita como catalizador de la reacción (Esquema 12); sin embargo este método tiene la desventaja de usar disolventes halogenados como medio de reacción.^[9]



Esquema 10. Reacción de bromación usando NBS y zeolita.

Recientemente se han desarrollado métodos alternativos para la síntesis de halogenuros de arilo, que presentan una alta selectividad en la posición *para* en sistemas aromáticos activados; estos métodos incluyen el uso de KBr como fuente de bromo y H₂O₂/Oxono como oxidantes. Desafortunadamente este método genera hidróxido de potasio por lo que no es amigable con el ambiente; debido a eso se ha desarrollado un nuevo método en el cual se usa NH₄Br como fuente de bromo y H₂O₂ como agente oxidante^[8] (Esquema 13).



Esquema 11. Reacción de bromación usando NH₄Br y H₂O₂.

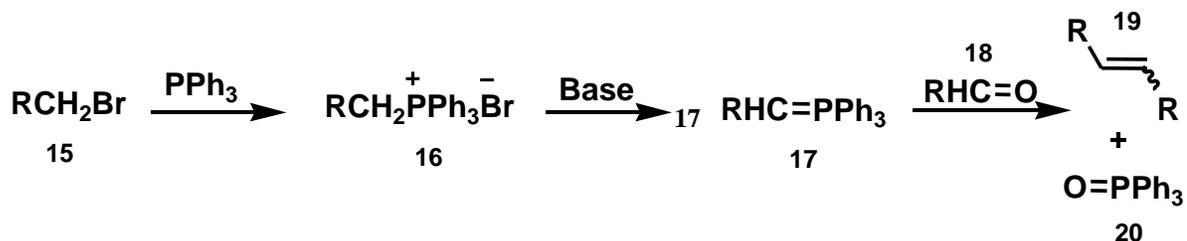
3.3. Revisión de las síntesis de derivados estilbenoides.

Debido a la amplia presencia de los estilbenos en las estructuras de compuestos naturales con actividad biológica, se han desarrollado diferentes rutas sintéticas que permitan obtener eficientemente este tipo de compuestos. A continuación se presentan algunas de las reacciones más importantes que se han utilizado para sintetizar estilbenos desde hace ya algunos años.

3.3.1. Reacción de Wittig.

Una cetona o un aldehído se convierten en un alqueno por medio de la reacción de Wittig. En este proceso se adiciona un iluro de fósforo **17** a una cetona o aldehído para producir un intermediario bipolar que se llama betaína. La betaína no es un intermediario aislable, ya que este compuesto se transforma de manera espontánea en un anillo de cuatro miembros, el cual colapsa para dar lugar a la formación de un alqueno **19** y oxido de trifenilfosfina **20**.

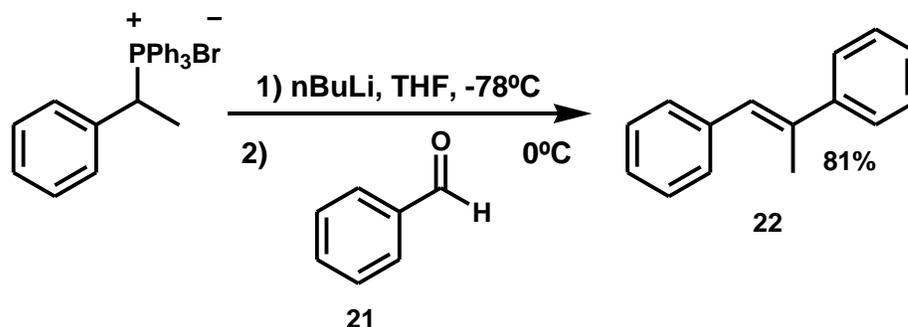
El resultado neto en una reacción de Wittig, es la sustitución del átomo de oxígeno del grupo carbonilo por el grupo $R_2C=$; el cual proviene del átomo de fósforo presente en el metiluro de trifenilfosfonio **17** (Esquema 14).



Esquema 12. Secuencia general de la reacción de Wittig.

La reacción de Wittig es muy general y se pueden preparar muchos alquenos mono, di, tri y tetrasustituídos a partir de la elección de las materias primas: el fosforano y el aldehído o la cetona apropiados.^[10]

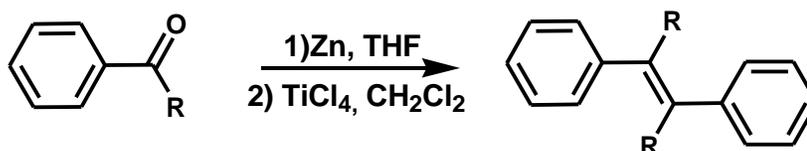
La reacción de Wittig fue reportada por primera vez en el año de 1953 y desde su aparición ha sido utilizada en la síntesis de algunos estilbenos. En uno de estos reportes^[8] se describe la síntesis de 1,2-difenil-1-propeno **22** a partir de benzaldehído **21** y de 1-bromo-1-fenil-etano (Esquema 15).



Esquema 13. Ejemplo de la reacción de Wittig.

3.3.2. Reacción de Mc Murry.

Los aldehídos y las cetonas pueden presentar una reacción de dimerización reductiva cuando se tratan con reactivos de titanio de baja valencia (Esquema 16). Este acoplamiento de los grupos carbonilo es comúnmente conocido como acoplamiento de Mc Murry.

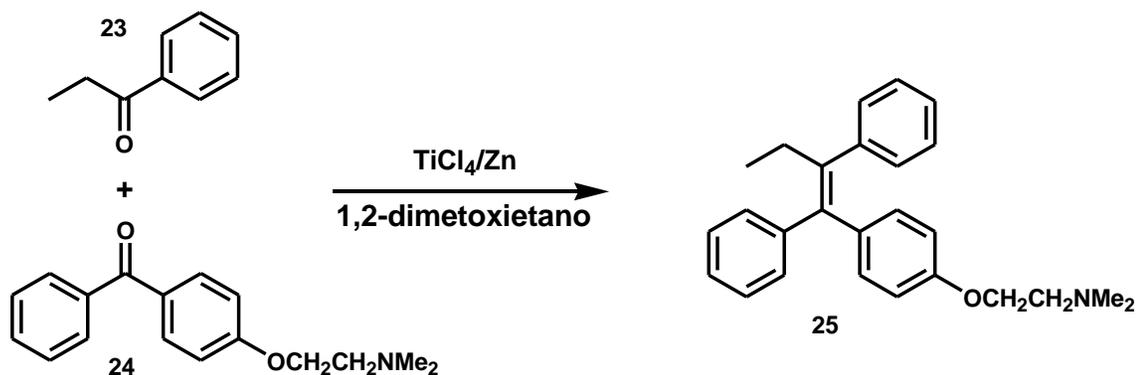


Esquema 14. Reacción general de Mc Murry.

Esta reacción juega un papel muy importante en la síntesis de fitoalexinas, ya que representa un método sencillo para obtener estilbenos simétricos a partir del aldehído o la cetona correspondiente.

Las reacciones de acoplamiento cruzado, usualmente dan una mezcla de todos los alquenos posibles. Sin embargo, se pueden obtener productos de acoplamiento cruzado con

rendimientos razonables si uno de los sustratos es introducido en exceso o si los dos sustratos presentan una diferencia suficientemente grande en sus potenciales redox. Además, los acoplamientos cruzados están favorecidos cuando una de las materias primas es una diarilcetona **24**. La estrategia de utilizar una diarilcetona **24** y una cetona **23** (o un aldehído) para obtener predominantemente el producto de acoplamiento cruzado, se ha usado como el paso clave en la síntesis del agente antitumoral tamoxifeno **25** (Esquema 17), así como en una serie de sus derivados.^[4]



Esquema 15. Síntesis de tamoxifeno 25.

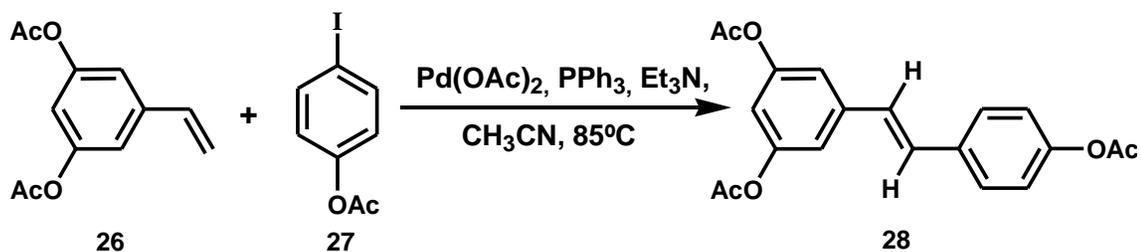
3.3.3. Síntesis de estílbens catalizadas por paladio.

3.3.3.1. Reacción de Heck.

La olefinación de los halogenuros de arilo es conocida como la reacción de Heck o Mizoroki - Heck; esta reacción es un método bien establecido para llevar a cabo un acoplamiento carbono - carbono. La importancia de esta reacción radica en la

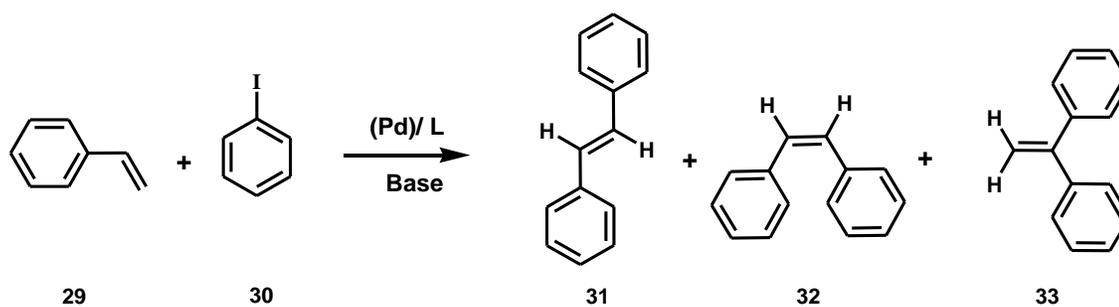
quimioselectividad y en que la metodología permite el uso de una amplia gama de materias primas.^[11]

La reacción es catalizada por un complejo de paladio Pd (0) en solución, usualmente en presencia de una cantidad estequiométrica de una base y un ligante, el cual muchas veces es una fosfina. Una gran cantidad de estilbenos han sido sintetizados por esta ruta,^[15] haciendo reaccionar el estireno o algún derivado de este **26** con un derivado de un halogenuro de arilo **27** (Esquema 18).



Esquema 16. Ejemplo de reacción de Heck.

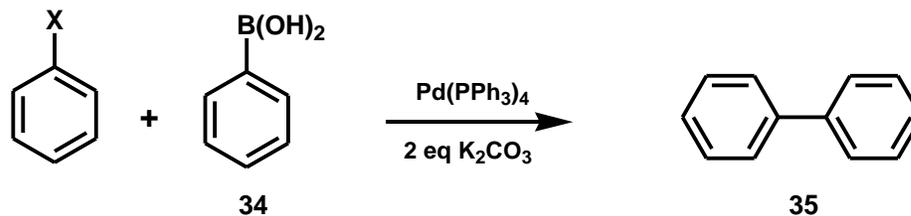
En la síntesis de estilbenos mediante la reacción de Heck, se pueden obtener tres productos: los *cis*- **32** y *trans*-etilbenos **31** y el 1,1-difeniletano **33** (Esquema 19). La regioselectividad de la adición puede ser controlada con la elección cuidadosa de las condiciones de reacción.



Esquema 17. Regioselectividad en la reacción de Heck.

3.3.3.2. Reacción de Suzuki.

La reacción de Suzuki fue descrita inicialmente como un acoplamiento carbono - carbono entre un ácido organoborónico **34** y un halogenuro de arilo (Esquema 20).

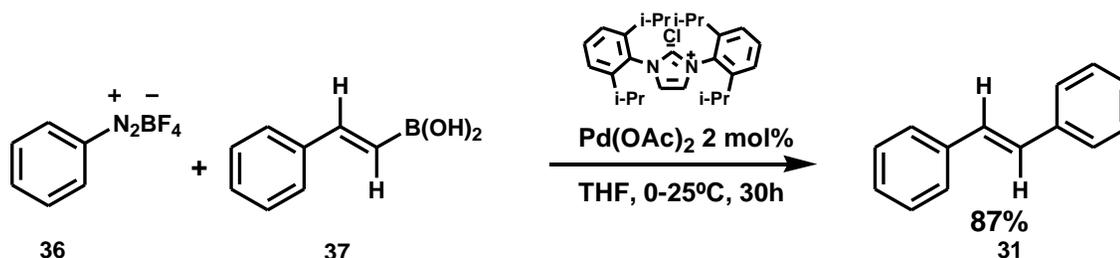


Esquema 18. Reacción general de Suzuki.

El desarrollo y estudio en los métodos catalíticos han ampliado los alcances de esta reacción y han abierto otras posibilidades para que no se restrinja solo al uso de grupos arilos, sino que también se puedan utilizar grupos alquilo y alqueno para este tipo de reacciones. Se ha estudiado conjuntamente el uso de otros grupos como trifluoroboratos de potasio, organoboranos o éteres de boro en lugar de los ácidos borónicos, al igual que triflatos y sales de diazonio en lugar de los halogenuros.

Un ejemplo de la síntesis de Suzuki a la obtención de estilbenos es la reacción que se lleva a cabo entre el ácido estililborónico **37** y la sal de diazonio **36** en presencia de un sistema

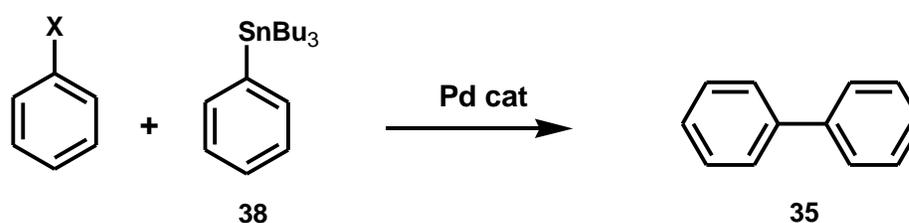
catalítico de acetato de paladio (Esquema 21). La reacción procede bajo condiciones suaves y en general los rendimientos son aceptables.^[4]



Esquema 19. Síntesis de *trans*-estilbena, usando la reacción de Suzuki.

3.3.3.3. Reacción de Stille.

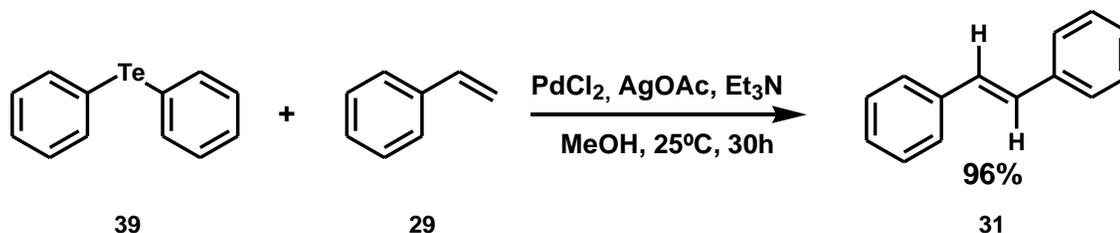
La reacción de acoplamiento, catalizada por paladio, de un estanato **38** con un electrofilo orgánico tal como un halogenuro (o triflato) de arilo (o vinilo) es conocida como la reacción de Stille (Esquema 22). En comparación con el acoplamiento de Suzuki, la reacción de Stille no requiere de la adición de una base y puede ser aplicada en una amplia variedad de electrófilos, incluyendo halogenuros alifáticos saturados y algunos derivados alcohólicos.



Esquema 20. Reacción general de Stille.

A pesar de que los estanatos pueden reaccionar con una amplia variedad de sustratos y de que esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones moderadas, hasta la fecha no se encuentra reportado ninguna síntesis de estilbenos a través de la reacción de Stille. En este

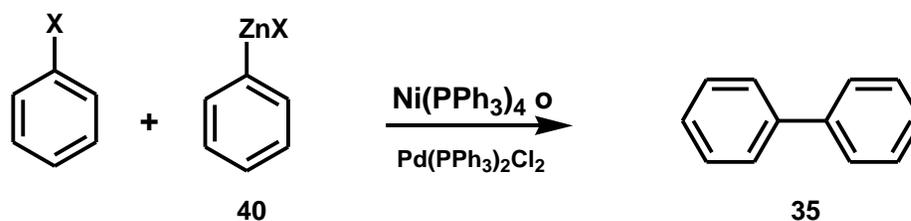
sentido, la única síntesis semejante a través de este mecanismo, es la reportada con organoteluros **39** y varios alquenos en presencia de acetato de paladio (II), para dar estilbenos sustituidos (Esquema 23). Para que esta reacción se lleve a cabo bajo condiciones catalíticas es necesario adicionar un oxidante como el acetato de plata.^[4]



Esquema 21. Reacción de Stille en la síntesis de trans-estilbeno **22**.

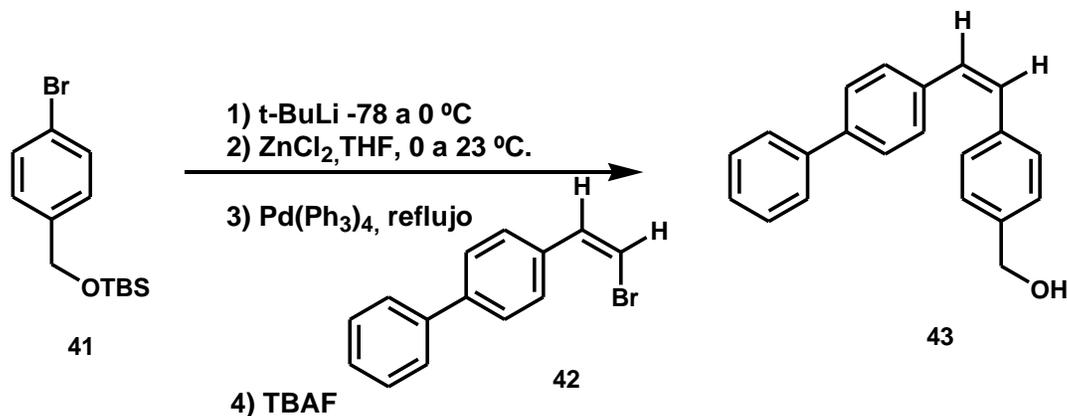
3.3.3.4. Reacción de Negishi.

El acoplamiento de Negishi fue publicado en 1977 y fue la primera reacción que permitió la obtención de diarilos asimétricos con rendimientos aceptables. La reacción es catalizada por níquel o paladio y el producto neto de la reacción es un acoplamiento de un organozinc **40** con varios halogenuros que pueden ser de arilo o vinilo (Esquema 24), por lo que esta reacción no está restringida a la formación de diarilos.



Esquema 22. Reacción general de Negishi.

La mayoría de los métodos descritos para la preparación de estilbenos dan lugar a una mezcla de los isómeros *E* y *Z*, y de esta mezcla generalmente se obtiene el isómero *E* en mayor proporción. Con el objetivo de obtener el isómero de configuración *Z*, se ha llevado a cabo un método aplicando la reacción de Negishi. Este método es un acoplamiento catalizado por paladio, en el que inicialmente se forma un compuesto organozinc y posteriormente se hace reaccionar con un halogenuro de alqueno **42** para dar el aducto *Z* **43** en mayor proporción, el cual se separa del medio de reacción por diferencia de solubilidades con el aducto *E* (Esquema 25).



Esquema 23. Reacción de Negishi en la síntesis de estilbenos.

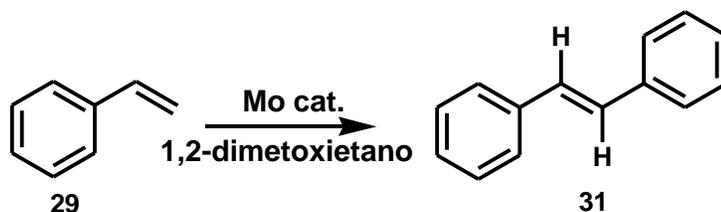
3.3.4. Metátesis de Alquenos.

Las reacciones de metátesis de olefinas se conocen desde hace ya varios años. Sin embargo, las aplicaciones en química orgánica eran limitadas. No fue sino hasta los primeros años de la década de los noventa que con los trabajos de Grubbs y Schrock se pudieron tener iniciadores eficientes y tolerantes a muchas funcionalidades, con lo cual se pudieron dar espectaculares avances en el campo de la química orgánica sintética.^[4]

La metátesis cruzada de alquenos (CM “cross metathesis” por sus siglas en inglés), no ha sido tan estudiada como la metátesis de apertura del anillo (ROM “ring opening

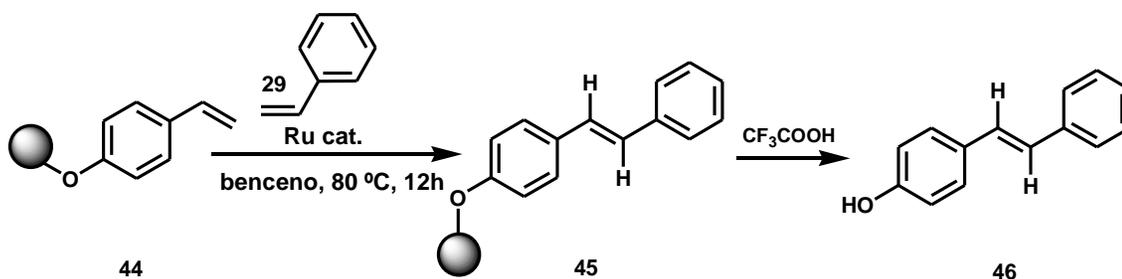
metathesis”). Se han reportado varios estudios al respecto.^[8] La dificultad de la CM radica sobre todo en el control de la estereoquímica del nuevo doble enlace; los trabajos realizados van encaminados a plantear un modelo empírico para la predicción de la quimio, regio y estereoselectividad.

Existen dos ejemplos del uso de la metátesis cruzada de alquenos en la síntesis de estilbenos. El primero de ellos fue reportado por Schrock y colaboradores en 1994^[8]. En este trabajo se usó estireno como materia prima, y el producto obtenido fue el isómero *trans* **31** (Esquema 26). Sin embargo los rendimientos fueron del orden de 4 al 35 %.



Esquema 24. Metátesis de alquenos en la síntesis de estilbenos.

El otro ejemplo corresponde a la síntesis de un estilbeno, la cual se lleva a cabo en fase sólida, y se usa un estirenil éter **44** como materia prima. Este éter el cual se fija a un soporte sólido para que en presencia de un catalizador de rutenio, reaccione con otros derivados de estireno (Esquema 27). Los compuestos obtenidos tienen una configuración *E* y los rendimientos están en el orden de 77 a 98%.



Esquema 25. Aplicaciones de la metátesis de alquenos.

3.3.5. Generalidades de la Reacción de Heck.

Hace mas de tres décadas, Mizoroki y Heck^[13, 14] descubrieron independientemente, una de las mas poderosas herramientas de síntesis en química orgánica, la arilación y vinilación de olefinas mediadas por la acción catalítica de paladio. Esta metodología conocida mundialmente como la reacción de Heck, es atractiva desde el punto de vista sintético ya que es altamente quimioselectiva y sus condiciones de reacción moderadas están asociadas a una baja toxicidad. Las reacciones hechas en la década de los 60, basadas en la asistencia del paladio, ayudaron a entender las reglas que gobiernan la coordinación e inserción de sistemas insaturados sobre complejos de paladio (II). En realidad este último proceso tiene un rol central en la definición del transcurso de la reacción, así como en la estereoselectividad y la regioselectividad de la reacción de Heck intra o intermolecular.

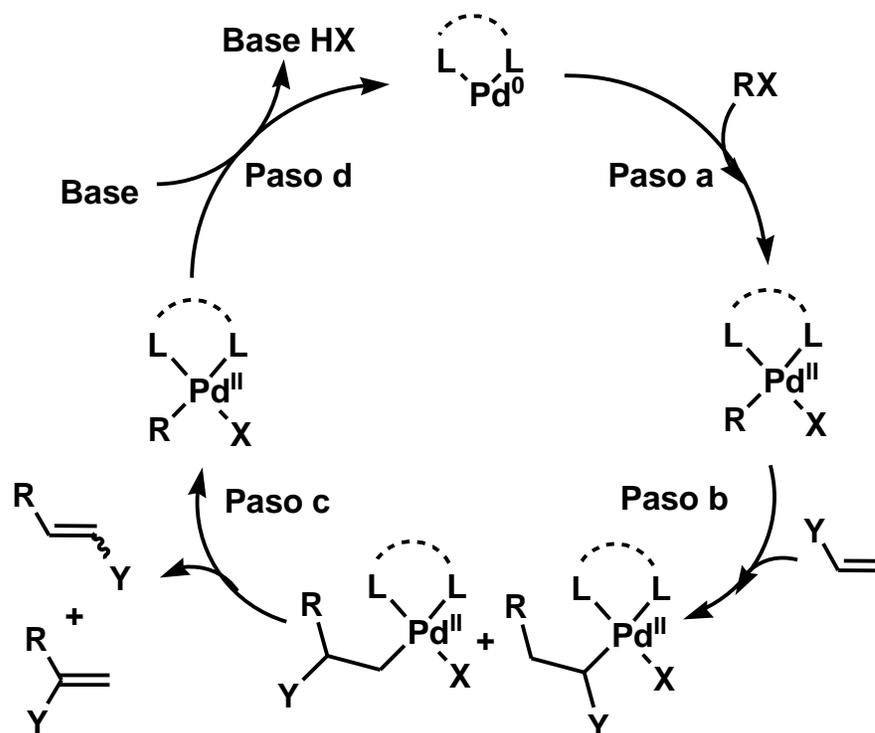
3.3.5.1. Ciclo catalítico de la Reacción de Heck.

En la reacción de Heck, como ya se mencionó anteriormente, se utilizan como sustratos un halogenuro de arilo y una olefina, la reacción requiere de una especie catalítica de paladio y la acción de una base. En general las olefinas utilizadas en la reacción de Heck son de tipo terminal y tienen sustituyentes electroattractores (R = -CN, -COOH, -COOR, etc.).



Esquema 26. Reacción general de Heck

El mecanismo general que rige una reacción de Heck se presenta a continuación^[15] (Esquema 29):



Esquema 27. Mecanismo de la reacción de Heck.

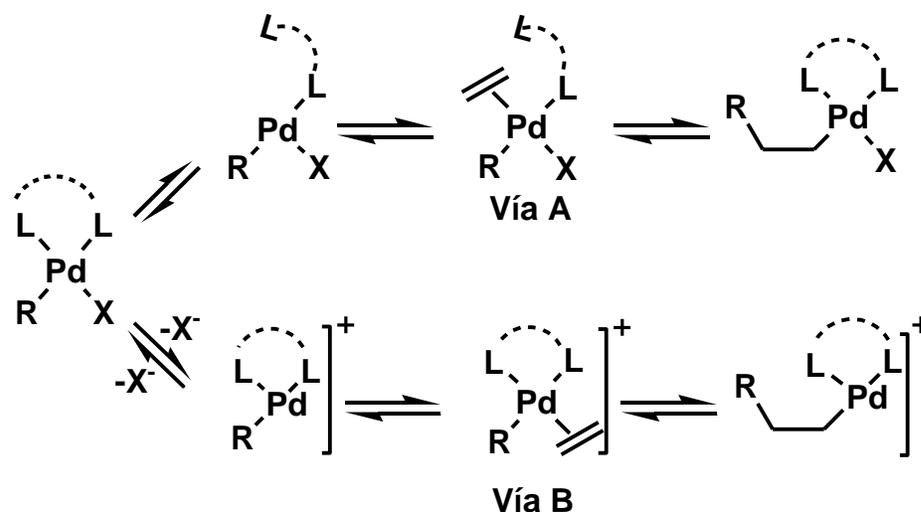
3.3.5.1.1. Adición oxidativa. Paso a.

En el paso a del mecanismo de la reacción de Heck, la especie responsable de la actividad catalítica es un complejo de 14 electrones, $L_2Pd(0)$; la cual sufre una reacción de adición oxidativa, en la que el paladio Pd (0) se oxida a Pd (II) y además se adiciona el halogenuro (o triflato) de arilo al complejo de coordinación .

Los ligandos del complejo de 14 electrones usados comúnmente son: fosfinas monodentadas y bidentadas; la presencia de estas es determinante para poder llevar a cabo la adición oxidativa a una temperatura moderada.

3.3.5.1.2. Coordinación – inserción. Paso b.

En este paso se forma un complejo entre el paladio y la olefina, La geometría de este complejo es un punto crítico de la reacción, y ha sido objeto de numerosos estudios teóricos basándose en la identificación de las especies reactivas en el paso de coordinación – inserción. Los estudios de orbitales moleculares sobre la inserción de etileno a un enlace Pt-H han dado dos importantes puntos de información: 1) el proceso de inserción requiere un ensamble coplanar del metal, el etileno y el hidruro; por lo cual el proceso de inserción es estereoselectivo y ocurre de manera *sin*. Lo anterior es congruente con las observaciones experimentales obtenidas en las reacciones de Heck; 2) La barrera energética para que el sistema adquiera la configuración reactiva en un complejo tetracoordinado es lenta en comparación con uno pentacoordinado.



Esquema 28. Posibles vías de la reacción de Heck

Los resultados de los estudios estequiométricos realizados sobre el proceso de coordinación – inserción de una olefina sobre un complejo de paladio (II) en la reacción de Heck sugieren un mecanismo basado en dos rutas de reacción (Esquema 30): a) La ruta **A** que implica la coordinación de la olefina por medio de la disociación de un ligante neutro, b) La segunda (ruta **B**) que implica la coordinación de la olefina por medio de la disociación del

ligante en forma aniónica. Las dos rutas son válidas para el sistema y el seguimiento de una u otra depende de las características del ligante, así como de las condiciones de reacción.

3.3.5.1.3. β - Eliminación. Paso c.

En el paso c se lleva a cabo la eliminación de un hidrógeno β en forma de hidruro, el cual se une al complejo de paladio formando un enlace paladio hidrógeno. La eliminación del hidrógeno ocurre en forma *syn*, la eficiencia de este proceso está relacionado con la disociación de la olefina del complejo paladio (II) – hidruro. La β -eliminación es un proceso reversible y si la disociación de la olefina es muy lenta puede determinar la formación de varios subproductos originados por la isomerización de la olefina.

3.3.5.1.4. Terminación. Paso d.

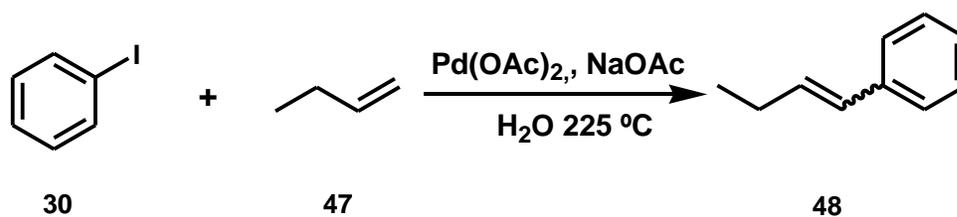
El paso d es el proceso final de la reacción en el cual se cierra el ciclo catalítico, ya que es posible recuperar el complejo de paladio (0) ($L_2Pd(0)$), responsable de la actividad catalítica. Este proceso involucra la acción de una base que se encarga de romper el enlace Pd – H. Se han usado varias bases para llevar cabo este paso, entre las que se reportan frecuentemente en la literatura, se encuentran bases orgánicas como trialkilaminas ó el acetato de sodio, así como bases inorgánicas como el carbonato de potasio.^[16]

3.3.5.2. Disolventes en la reacción de Heck.

Los disolventes han sido ampliamente usados en síntesis orgánica y precisamente esto ha sido causa de preocupación, debido a que están asociados comúnmente a daños ambientales. Las principales desventajas de estas sustancias son su naturaleza pirofórica, su volatilidad y su poca facilidad de recuperación. Con base en esto se han desarrollado nuevos procesos que nos conduzcan a una química libre de disolventes; lo cual hasta ahora solo se ha logrado exitosamente para unos cuantos procesos.

Lo anterior se debe a que en las transformaciones orgánicas el disolvente juega un papel muy importante para tener un medio homogéneo y favorecer la superficie de contacto, haciendo con ello más eficiente la interacción molecular.

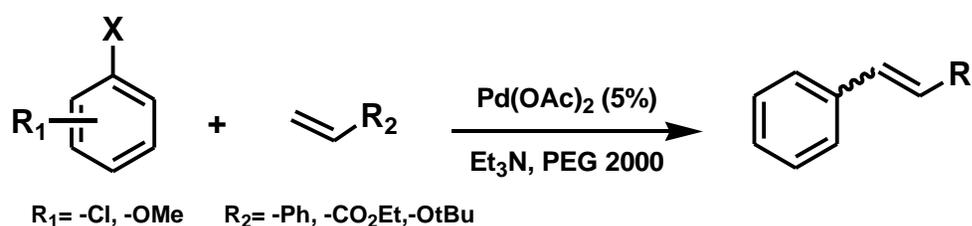
En este sentido, se ha estudiado la posibilidad de utilizar agua como disolvente de reacción^[17], ya que es inocuo para el ambiente. Sin embargo, con esta estrategia los resultados no han sido del todo satisfactorios, pues los rendimientos obtenidos no son los óptimos y la selectividad tampoco es buena. Otro inconveniente de esta metodología radica en que para poder llevar a cabo la reacción es necesario elevar la temperatura hasta 225°C (Esquema 31).



Esquema 29. Reacción de Heck a altas temperaturas.

Tratando de superar la volatilidad y la pobre recuperación de los disolventes comúnmente usados en química orgánica, se ha estudiado el uso de polímeros líquidos en reacciones

tales como la de Heck. Debido a esto, recientemente se han realizado estudios usando polietilenglicol de 2000 unidades (PEG 2000) como disolvente para la reacción de Heck; encontrándose resultados novedosos, ya que en este medio la transformación resulta ser mas rápida y con un rendimiento mas alto. Se encontró también que en este medio no se requiere de fosfinas o algún otro tipo de ligante, además se obtuvieron cambios en la estero y regioselectividad, en comparación con los métodos convencionales^[18] (Esquema 32).

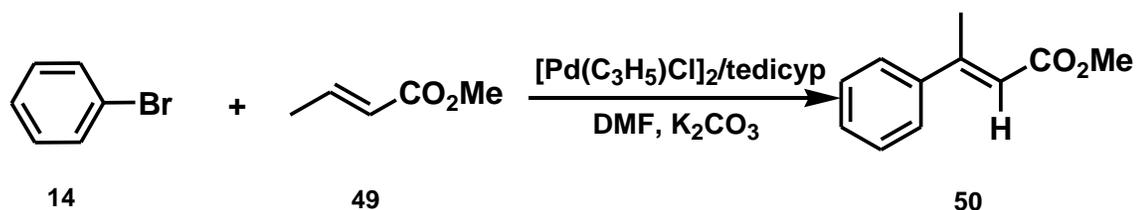


Esquema 30. Reacción de Heck en PEG 2000.

3.3.5.3. Reacción de Heck en la síntesis de alquenos polisustituídos.

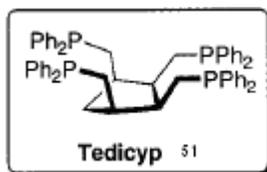
Como se ha revisado hasta el momento en el presente trabajo, la reacción de Heck ha sido usada exitosamente en la síntesis de olefinas disustituídas entre las que destacan los estilbenos y los cinamatos; en la síntesis de dichos compuestos se utilizan como materias primas halogenuros de arilo y alquenos de tipo Terminal, los cuales normalmente están sustituidos por un grupo electroattractor.

A pesar de la importancia de la reacción de Heck, en síntesis orgánica, su uso en la obtención de alquenos polisustituídos ha sido poco estudiado. Uno de los pocos estudios realizados en los últimos años, es el llevado a cabo por Doucet y colaboradores^[19], en el cual se utilizan acrilatos sustituidos **49** (Esquema 33).

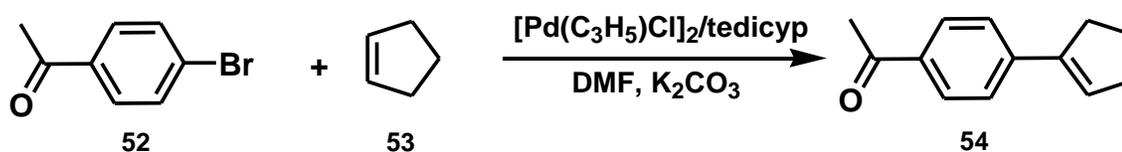


Esquema 31. Reacción de Heck con alquenos disustituídos.

En este método se utiliza un macrociclo de paladio, en el cual se utiliza como ligante un compuesto sintetizado por este mismo grupo de investigación, denominado *tedicyp* **51** (Figura 7); este compuesto es una tetrafosfina. Las fosfinas del ligante se encuentran sustituidas por dos fenilos y un metileno, el cual se encuentra unido a sus vez a un ciclopentano. Las cuatro fosfinas se encuentran en la misma cara del anillo, a través de un metileno.

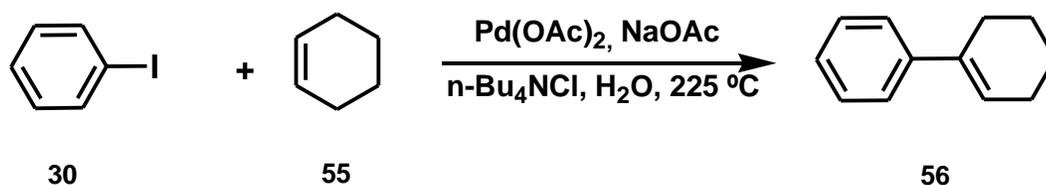
Figura 3. Estructura *tedicyp* 51.

El compuesto *tedicyp* **51** ha sido empleado en la síntesis de alquenos polisustituídos utilizando como materia prima ciclopenteno **53** y 4-bromoacetofenona **52**^[20] obteniendo el alqueno trisustituído con un rendimiento del 90%. (Esquema 34) .

Esquema 32. *Tedicyp* en la síntesis de alquenos polisustituídos.

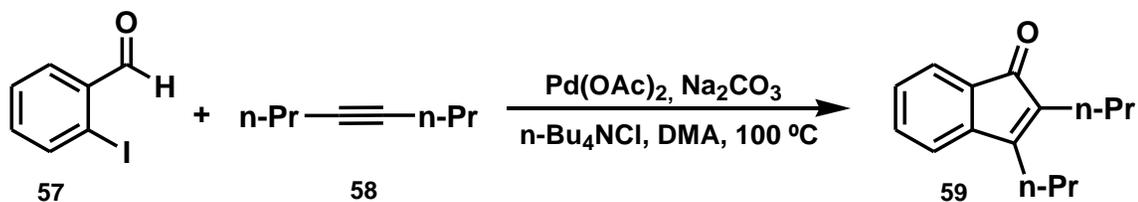
La desventaja de esta metodología radica precisamente en el uso del ligante *tedicyp* **54** para llevarse a cabo, ya que no se encuentra disponible comercialmente y su síntesis consta de una serie de siete pasos de reacción, en la cual el producto se obtiene con un rendimiento global del 5%.

Previamente al trabajo de Doucet, Gron^[17] y colaboradores reportaron una síntesis similar, pero en condiciones de reacción muy distintas. En este trabajo se utilizaron iodobenceno **30** y ciclohexeno **55** como materias primas, acetato de paladio como catalizador y acetato de sodio como base. El rendimiento del alqueno trisustituido **56** fue del 26% (Esquema 35).



Esquema 33. Condiciones para la síntesis de alquenos polisustituídos.

Una de las síntesis de alquenos tetrasustituídos más reciente usando reacciones de Heck, fue llevada a cabo por el grupo de Larock^[27], para sintetizar indenonas **59**. Se utilizaron como materias primas alquinos disustituídos **58** y 2-iodobenzaldehído **57**, acetato de paladio como catalizador en condiciones de reacción suaves (Esquema 36).



Esquema 34. Condiciones de reacción de Larock.

Capítulo 4

Hipótesis

Es posible obtener un derivado del dietilestilbestrol: el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9**, mediante dos reacciones de Heck consecutivas, utilizando como materias primas el *trans*-3-hexeno **7** y el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**. En una primera reacción de Heck se pretende obtener un producto de monoarilación **8**, y mediante una segunda reacción de Heck, utilizando este último compuesto **8** como sustrato y el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**, se pretende obtener el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9**. Para poder llevar a cabo la síntesis del compuesto deseado se estudiarán las variables independientes de la reacción:

- Temperatura de reacción.
- Tiempo de reacción.
- Cantidad de catalizador.
- Cantidad de sustratos.
- Influencia del disolvente.
- Influencia de la base.
- Determinación del ligante.

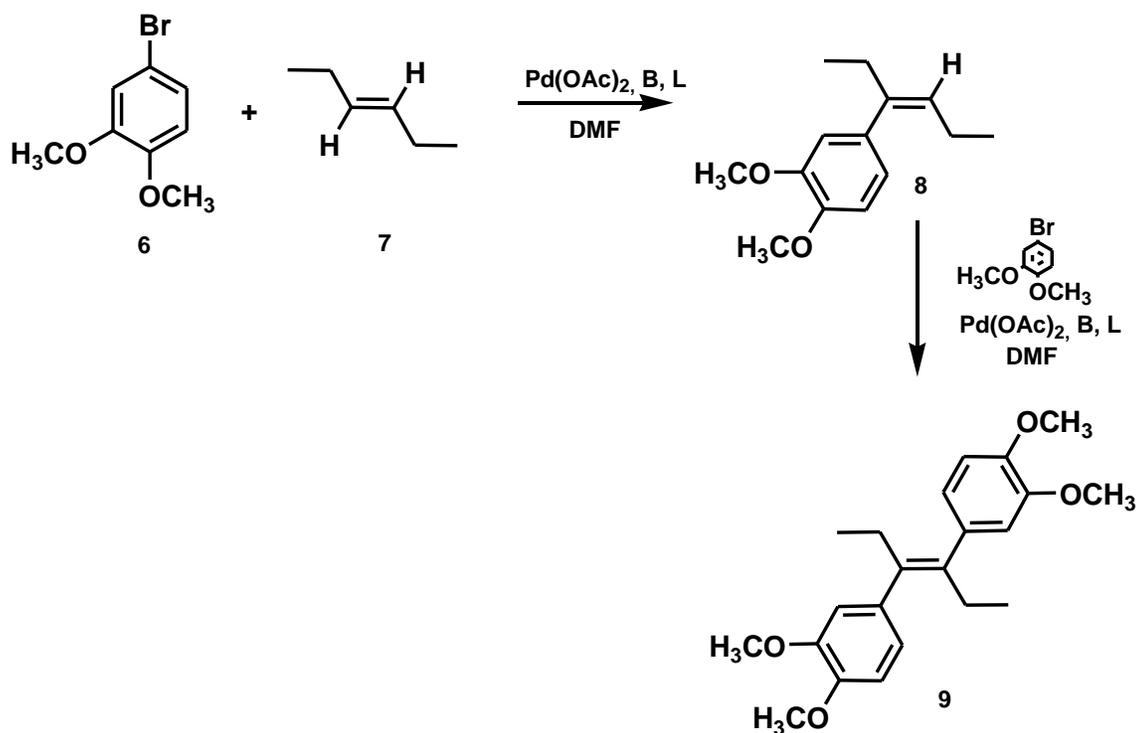
Para llevar a cabo la síntesis de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9**, se requiere de un halogenuro de arilo, que en este caso es el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**, el cual será sintetizado mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática, utilizando el catecol **10** como materia prima.

Capítulo 5

Análisis de Resultados

5.1. Ruta sintética.

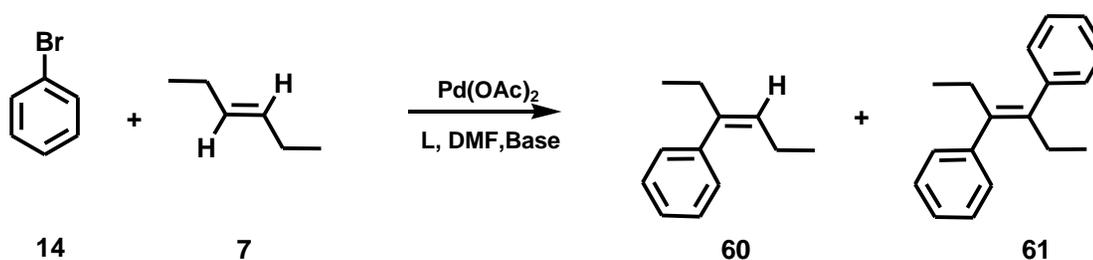
La secuencia de reacciones planteada para obtener el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9**, involucra llevar a cabo una reacción de Heck en la que se utiliza el *trans*-3-hexeno **7** y el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** como sustratos para obtener primero el producto de monoarilación **8** y posteriormente mediante otra reacción de Heck el producto de diarilación **9**.



Esquema 1. Ruta sintética.

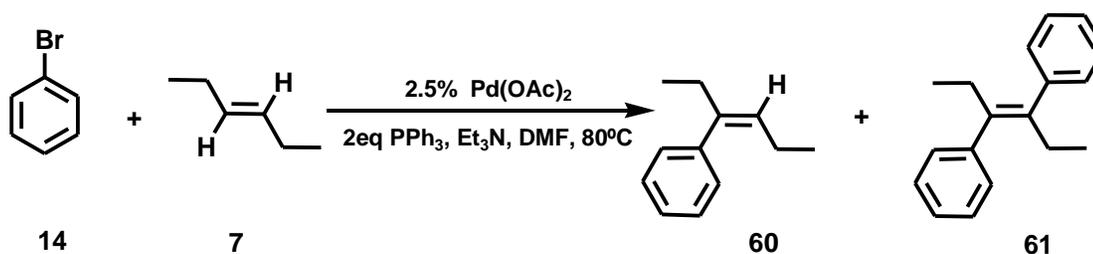
5.2 Reacción modelo.

Debido a que los reportes descritos en la literatura sobre las condiciones de reacción de Heck son muy diversas, se decidió realizar una reacción de prueba entre el *trans*-3-hexeno **7** y el bromo benceno **14** para evaluar la posibilidad de que se pueda llevar a cabo la estrategia de síntesis planteada.



Esquema 2. Reacción de prueba.

Las condiciones de reacción fueron seleccionadas con base a condiciones reportadas en la literatura,^[16] las cuales son utilizadas para una amplia gama de sustratos. De acuerdo a lo anterior, se eligió trifenilfosfina como ligante y trietilamina como base. A partir de estas condiciones de reacción (Esquema 39), se realizó un estudio sistemático de las principales variables de la reacción: temperatura, tiempo, cantidad de catalizador, cantidad de sustrato, ligante, disolvente y base.



Esquema 3. Condiciones de reacción para la determinación de la temperatura.**5.2.1. Determinación de la temperatura de reacción.**

Con base a las condiciones de reacción que se plantearon en la reacción de prueba (Esquema 39), la primera variable que se analizó fue la temperatura. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1:

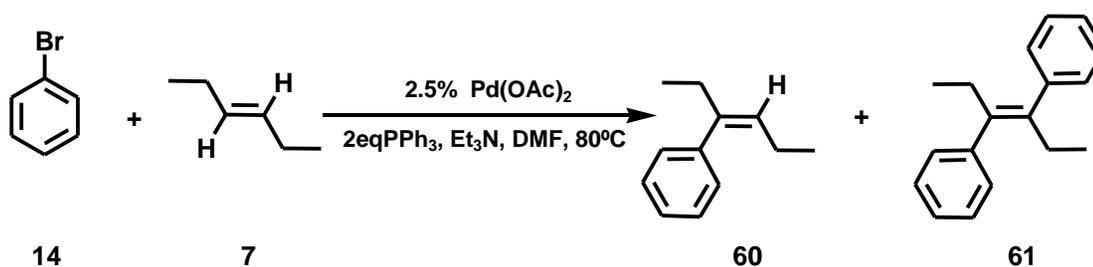
Experimento	T °C	Observaciones	Reacción
1	60	Mezcla de reacción con coloración amarilla	Si
2	80	Mezcla de reacción con coloración rojiza	Si
3	90	Formación de precipitado negro	No
4	100	Mezcla de reacción completamente negra	No

Tabla 1. Determinación de la temperatura.

En la Tabla 1 se reportan las observaciones realizadas por un análisis en cromatografía en capa fina (CCF) comparado con las temperaturas a las cuales se efectuó la reacción. De acuerdo a la tabla anterior, se observa que la temperatura en la que se tienen mejores resultado es la de 80 °C, ya que es posible observar la formación de producto por CCF y la coloración rojiza de la reacción se debe a la formación del complejo de paladio responsable de la actividad catalítica. A temperaturas bajas como 60 °C si hay reacción pero la intensidad observada por CCF es menor. A temperaturas mayores 90 y 100 °C se forma un precipitado negro que corresponde a Pd (0), en este estado el paladio pierde su actividad catalítica, lo cual se refleja en el análisis por cromatografía en capa fina ya que no se observa la formación de producto.

5.2.2. Determinación del tiempo de reacción.

Para determinar el tiempo óptimo de reacción se utilizaron las condiciones iniciales para la reacción modelo. De acuerdo con los resultados anteriores la temperatura se fijó a 80 °C (Experimento 2).



Esquema 4. Condiciones para la determinación del tiempo de reacción.

Para tratar de caracterizar a los productos observados, la mezcla de reacción fue analizada por cromatografía de gases acoplada a un espectrometro de masas, dando los siguientes resultados (Figura 8):

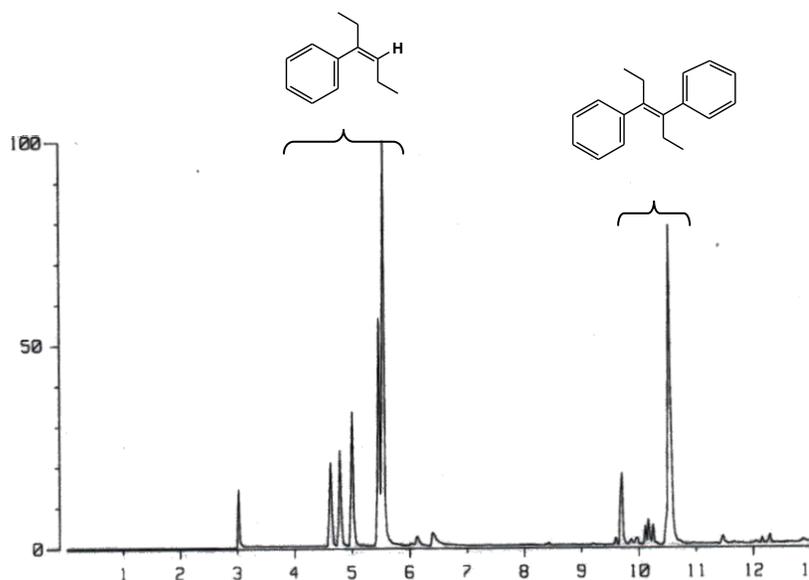
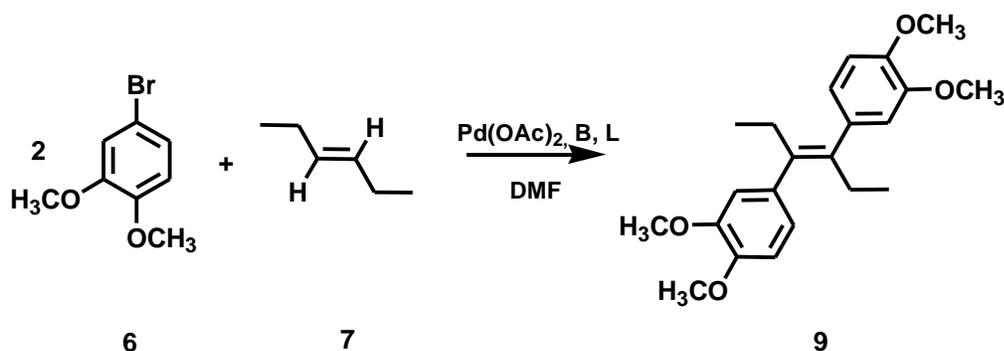


Figura 1. Cromatograma de la mezcla de reacción.

De acuerdo a la Figura 8 los compuestos con tiempo de retención entre 4.5-5.8 min tienen un ión molecular de 160 m/z lo cual corresponde al peso molecular del compuesto de monoarilación **60**, mientras que el compuesto con tiempo de retención en 10.6 min tiene un ión molecular de 236 m/z que corresponde al producto de diarilación **61**.

Es posible observar en el cromatograma, que se forman 5 isómeros diferentes para el producto de monoarilación **60**; los cuales serían difíciles de separar por medio de una cromatografía en columna, por lo que con base en estos resultados, se replanteó la ruta sintética (Esquema 37), ya que se observa que es posible obtener un producto de diarilación **61** en un solo paso, con base a los iones moleculares de las señales que se observan en el cromatograma.



Esquema 5. Reacción propuesta para la síntesis del derivado del DES.

Después de identificar los productos obtenidos por medio de la reacción de Heck, el tiempo óptimo de reacción fue determinado mediante el seguimiento de la reacción por un análisis de cromatografía de gases. Los cromatogramas son mostrados a continuación (Figuras 9-11):

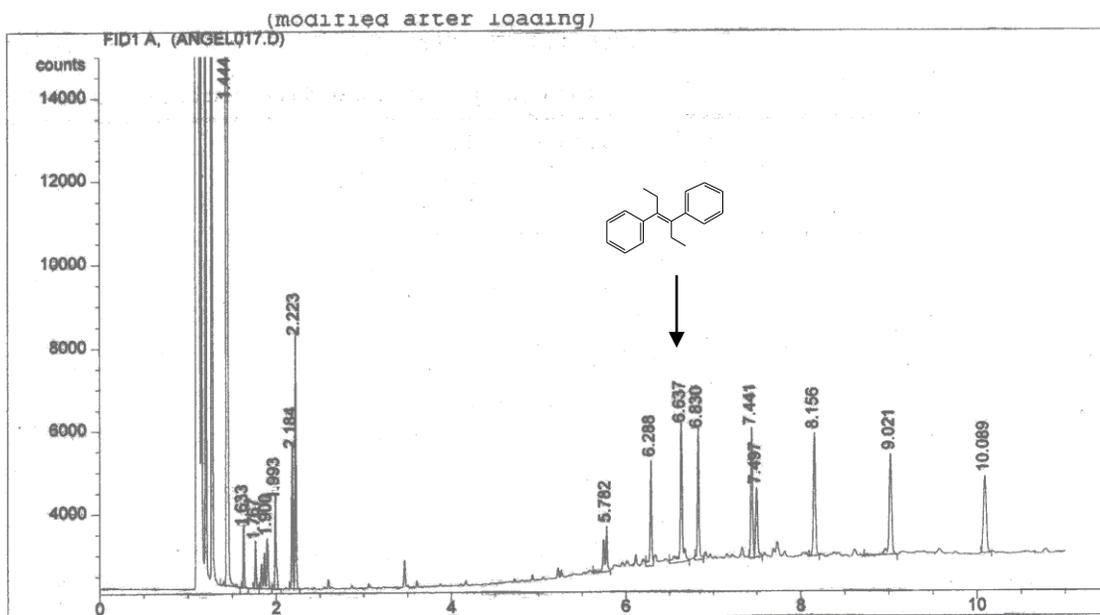


Figura 2. Cromatograma de la reacción a las 24 hrs.

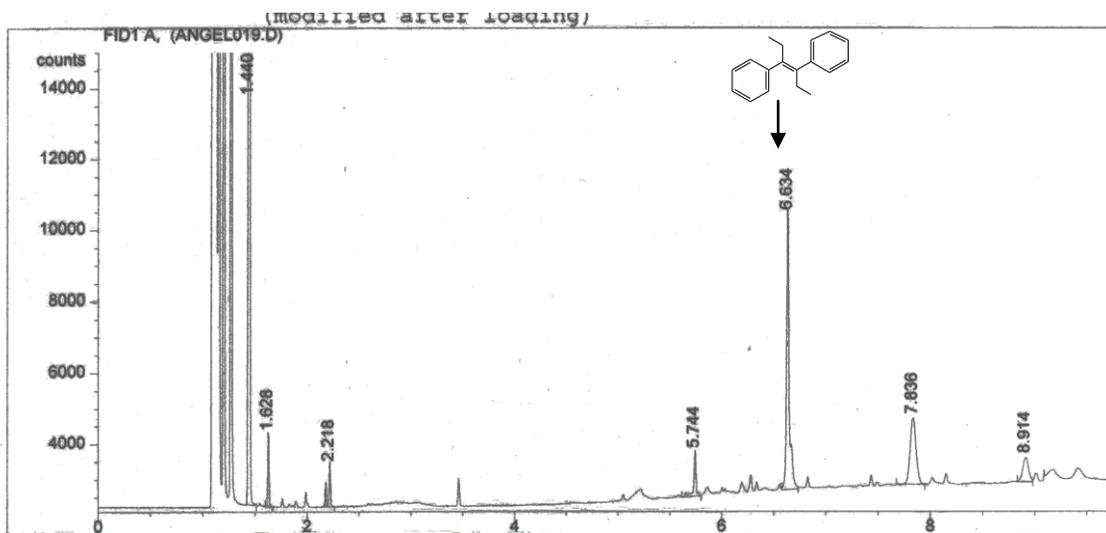


Figura 3. Cromatograma de la reacción a las 72 hrs.

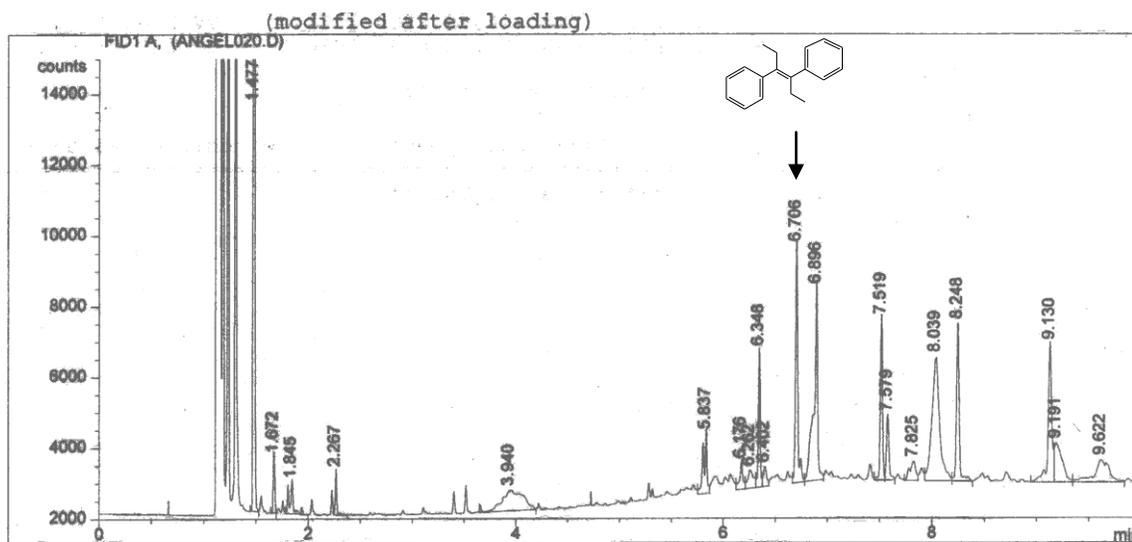


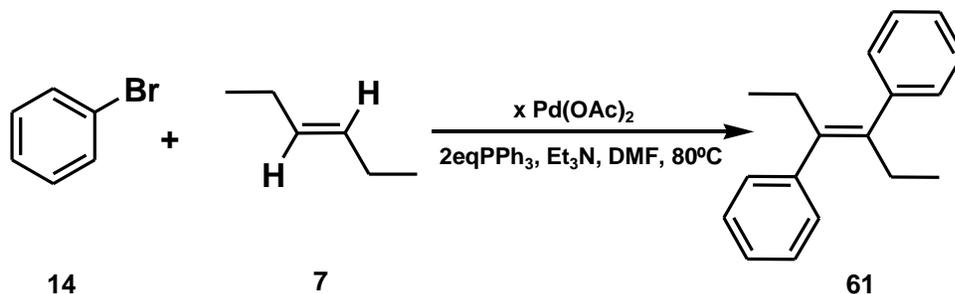
Figura 4. Cromatograma de la reacción a las 96 hrs.

En la Figura 10 se observa que la mayor concentración del producto de diarilación **61**, se tiene a las 72 h de reacción ya que a las 96 h de reacción también se observa la formación de otros productos con tiempos de retención cercanos al del producto deseado.

5.2.3. Cantidad de catalizador.

Para establecer las condiciones óptimas en las que es posible obtener el *trans*-3,4-difenil-3-hexeno, uno de los factores mas importantes, puesto que es el responsable de la actividad catalítica, es la cantidad de acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) que se coloca en la reacción. Los reportes en la literatura^[16] indican emplear cantidades que oscilan entre el 0.1% y el 10% (con relación a la cantidad de sustrato empleada) para este tipo de reacciones.

Para determinar la cantidad adecuada de acetato de paladio que se requiere en esta reacción, se utilizaron las condiciones antes estudiadas (Esquema 42): 2 equivalentes de trifenilfosfina (con relación a la cantidad de paladio), N,N,N-trietilamina como base, DMF a 80 °C y 72 hrs. de reacción.



Esquema 6. Condiciones de reacción para determinar la cantidad de Pd(OAc)_2 óptimas.

Utilizando las condiciones de reacción que se muestran en el (Esquema 42), se varió la cantidad de acetato de paladio usado como catalizador de acuerdo a la Tabla 2:

Experimento	Pd(OAc)_2 (%)	Rendimiento (%)
5	0.1	---
6	1.0	5
2	2.5	10
7	5.0	7
8	10	8

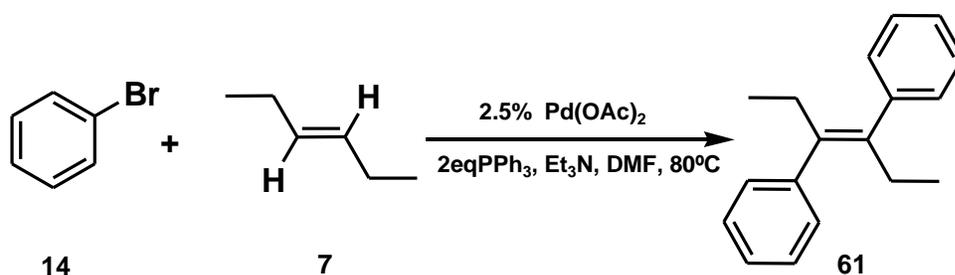
Tabla 2. Cantidad de Pd(OAc)_2 óptima.

Se puede observar, que la concentración ideal de acetato de paladio es al 2.5% para poder llevar a cabo la reacción; ya que con esta cantidad se obtuvo el rendimiento más alto. A cantidades mas bajas de acetato de paladio (Experimento 5) no se observó reacción, así como también empleando cantidades altas (Experimentos 7 y 8) se mantenía el rendimiento entre 7 y 8%.

5.2.4. Determinación de la cantidad de sustrato.

De acuerdo al ciclo catalítico que sigue la reacción de Heck (Esquema 29), se requiere de un equivalente del halogenuro de arilo por un equivalente del alqueno; sin embargo los reportes en la literatura^[22] muestran que en general, se coloca un exceso de alqueno para obtener el producto deseado. En el caso de sustratos poco reactivos como el ciclohexeno, se han llegado a usar hasta 5 equivalentes para llevar a cabo la reacción de Heck.^[23]

Con el objeto de identificar la cantidad de *trans*-3-hexeno **7**, ideal para llevar a cabo la reacción, se fijaron las condiciones de reacción ya obtenidas: temperatura, tiempo de reacción y cantidad de catalizador; variando la proporción de *trans*-3-hexeno **7** con respecto al bromo benceno; los resultados se muestran en la Tabla 3.



Esquema 7. Condiciones de reacción para la determinación de la cantidad de sustrato.

Experimento	3-hexeno (eq) / BrPh (eq)	Rendimiento (%)
9	1:1	7
2	2:1	10
10	3:1	25
11	4:1	28
12	5:1	28

Tabla 3. Determinación de la cantidad de sustrato.

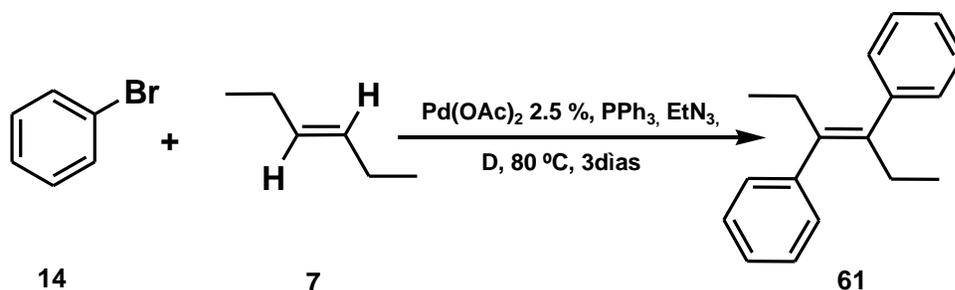
Como se observa en la Tabla 3, conforme se incrementa la concentración de *trans*-3-hexeno **7** aumenta el rendimiento. Sin embargo, con cuatro y cinco equivalentes esta tendencia se detiene y ya no se observa variación en el rendimiento. De acuerdo a los resultados anteriores es posible concluir que la cantidad de *trans*-3-hexeno **7** ideal es de 3 eq (Experimento 10).

5.2.5. Importancia del disolvente.

El disolvente es uno de los factores determinantes en el transcurso de una reacción común en química orgánica, ya que éste determina de manera importante las interacciones entre los reactantes y por ende determina de manera importante la rapidez de la reacción. La elección del disolvente debe estar ligada a factores físicos como la solubilidad o la volatilidad; así como también a factores químicos en donde se analizan variables como la acidez o la polaridad del disolvente mismo. Lo anterior relaciona al disolvente con el mecanismo de reacción que se vaya a seguir.

En la reacción de Heck, que es el objeto de estudio del presente trabajo, se han utilizado, según los reportes de la literatura,^[27] una gran variedad de disolventes con carácter coordinante como: DMF, DMSO, MeCN, dioxano, THF, glima, glicoles, agua, etc.; en los reportes de este tipo de reacciones no existe un patrón directo para la elección de alguno de ellos, sin embargo es conocido^[20] que la elección del disolvente es de gran importancia, pues éste puede (o no) participar en la formación del complejo de Pd (0), responsable de la actividad catalítica.

Para elegir el mejor disolvente que permitiera obtener el compuesto deseado **61**, se realizaron las pruebas que se reportan en la Tabla 4 bajo las condiciones descritas en el Esquema 44.



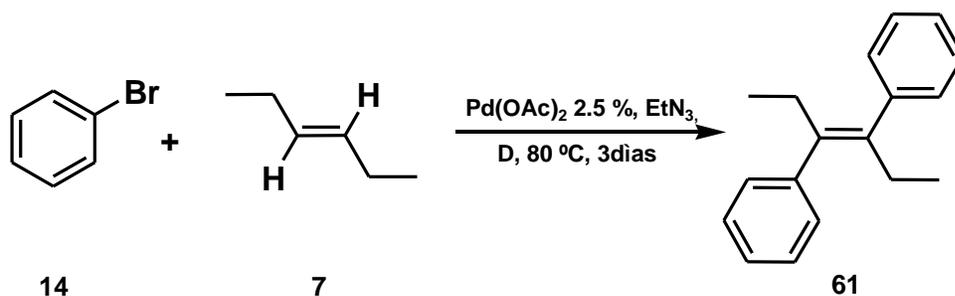
Esquema 8. Condiciones de reacción para determinar la influencia del disolvente.

Experimento	Disolvente (D)	Rendimiento %
13	MeCN	5
14	MeCN/H ₂ O 1:1	----
15	Dioxano	11
10	DMF	25

Tabla 4. Determinación de la influencia del disolvente.

De acuerdo con los resultados obtenidos, bajo las condiciones de reacción del Esquema 44, el mejor disolvente fue DMF, pues bajo estas condiciones se obtiene el mayor rendimiento. Sin embargo, en general los rendimientos obtenidos fueron bajos.

Debido a que el rendimiento obtenido no fue satisfactorio, se decidió probar con disolventes oxigenados derivados de etilenglicol, con el objetivo de optimizar la reacción. Las nuevas condiciones de reacción se muestran en el Esquema 45 y los resultados se registran en la Tabla 5.



Esquema 9. Condiciones de reacción cuando se usan glicoles como disolventes.

Experimento	Disolvente (D)	Conversión %	Rendimiento %
16	Monoetilenglicol	15	7
17	Dietilenglicol	30	25
18	Trietilenglicol	45	10
19	Tetraetilenglicol	46	41
20	Pentaetilenglicol	50	8
21	Hexaetilenglicol	40	7
22	Polietilenglicol 1800	30	8

Tabla 5. Determinación del disolvente. Uso de glicoles.

De acuerdo a la Tabla 5 anterior se obtiene un mejor rendimiento cuando se utiliza tetraetilenglicol como disolvente (Experimento 19). Inicialmente el primero de los disolventes de este tipo que se utilizó por razones de disponibilidad, fue el tetraetilenglicol. Al observar que con este disolvente se incrementaba el rendimiento y la selectividad en la reacción, se decidió probar con otros oligómeros de etilenglicol y observar el efecto del tamaño del oligómero en la reacción Tabla 5.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que del tamaño del oligómero depende tanto el rendimiento como la selectividad de la reacción, pues se observa que a partir del trietilenglicol aumenta el porcentaje de conversión; sin embargo éste último no guarda una

relación directa con el rendimiento, pues en aquellos datos donde el porcentaje de conversión difiere mucho con respecto al rendimiento (Experimentos 20-22), se debe a que además del producto deseado **61** se obtiene una gran cantidad de subproductos, no caracterizados, que se atribuyen a isómeros estructurales.

Las condiciones de reacción en las que se usan oligómeros de etilenglicol (Esquema 45) presentan una ventaja notable con respecto a aquellas en las que se utilizan disolventes como DMF (Esquema 44), pues en el primer caso no fue necesario agregar alguna fosfina u otra sustancia que pudiese actuar como ligante, lo cual se puede atribuir a que los disolventes derivados del etilenglicol participan como ligantes en la formación del complejo de Pd (0).

5.2.6. Determinación de la base.

En el paso c del ciclo catalítico (Esquema 29) se forma un enlace paladio hidrógeno $L_2Pd(H)X$; para que el complejo de paladio recupere la actividad catalítica, es necesario la acción de una base que capture el protón y deje los electrones en el paladio, logrando con ello que esté se vuelva a oxidar y reingrese al ciclo catalítico.

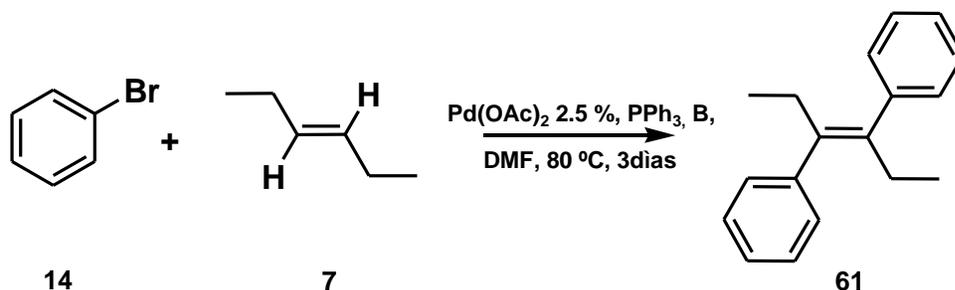
La elección de la base adecuada está determinada por dos factores importantes:

- La solubilidad en los disolventes de trabajo para las reacciones de este tipo. En este sentido se han utilizado típicamente algunas bases orgánicas como: N,N,N-trietilamina, N,N,N-etil,diisopropilamina, N,N-diisopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP);^[16] también se han utilizado algunas bases como: acetato de sodio, carbonato de potasio y “esponjas de protones” como sales de plata (I) y de talio (I).^[15]

- La elección de la base adecuada también depende de la fuerza de la base ya que la acidez del protón depende del complejo de paladio y por ende de los ligantes del mismo.

Tomando en cuenta estos dos factores importantes, se probaron diversas bases con las condiciones de reacción ya estudiadas en los experimentos que hasta el momento habían dado un mayor rendimiento (Experimentos 10 y 19).

En el Experimento 10 se utilizó como disolvente DMF, 2.5% de acetato de paladio, trifenilfosfina como ligante y N,N,N-trietilamina como base (B); esta última es la variable que se estudió y modificó para observar su influencia en la reacción (Esquema 46).



Esquema 10. Condiciones de reacción para la determinación de la base usando DMF.

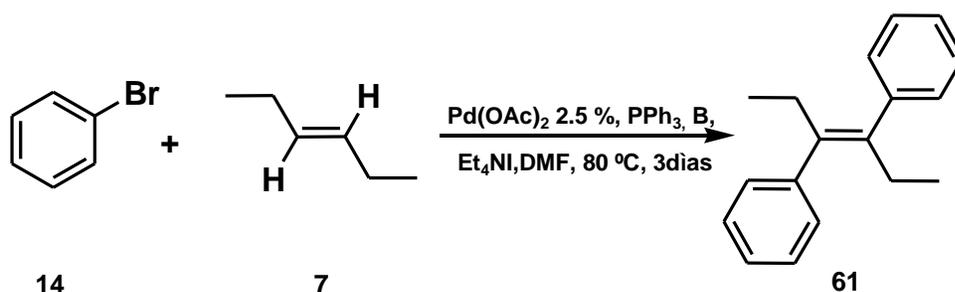
En la Tabla 6 se muestran los rendimientos obtenidos al variar la base, utilizando DMF como disolvente y trifenilfosfina como ligante.

Experimento	Base (B)	pKa ^{*32}	Rendimiento (%)
23	AcONa	4.76	---
24	K ₂ CO ₃	9.32	13
25	DMAP	9.20	29
10	Et ₃ N	10.75	25
26	iPr ₂ NH	11.05	12
27	iPr ₂ EtN	12.31	15
28	KOH	15.7	--

* valores de pKa de los ácidos conjugados³¹

Tabla 6. determinación de la base ideal.

Al analizar los resultados que se muestran en la Tabla 6 se observa que la base que permite obtener el producto con un mayor rendimiento fue la 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP), de la cual su ácido conjugado tiene un $pK_a = 9.20$ (Experimento 25). Al analizar los resultados reportados en la Tabla 6 es notable que cuando se utilizaron bases inorgánicas la reacción no procedió, salvo en el caso del carbonato de potasio, el cual tiene un $pK_a = 9.35$ que es cercano al de DMAP (Experimento 25). El resultado con las otras bases como KOH y AcONa, podría explicarse en términos de sus valores extremos de pK_a . Sin embargo también es importante mencionar que estas bases no son solubles en la N,N-dimetilformamida (DMF), por lo cual para asegurar si los resultados son debidos al pK_a o a la solubilidad, se repitieron esas corridas utilizando un catalizador de transferencia de fase (Esquema 47).



Esquema 11. Catalizador de transferencia de fase para determinar la base ideal.

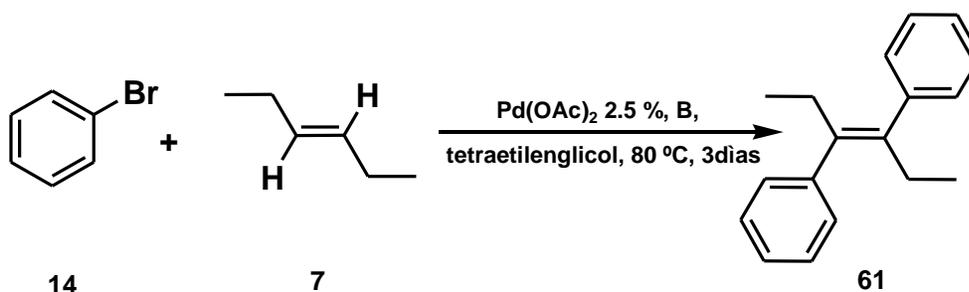
Por razones de disponibilidad se utilizó ioduro de N,N,N,N-tetraetilamonio como catalizador de transferencia de fase, para repetir las condiciones en las que se usó una base inorgánica (Experimentos 23,24 y 28).

Experimento	Base (B)	pK_a^{*32}	Rendimiento(%)
29	AcONa	4.76	7
30	K ₂ CO ₃	9.32	34
31	KOH	15.7	--

Tabla 7. Determinación de la base ideal usando Et₄NI

El uso del catalizador de transferencia de fase en la reacción, produjo resultados satisfactorios, pues se observa que cuando se utiliza el carbonato de potasio y el catalizador de transferencia de fase (Experimento 30), el rendimiento fue mayor que el obtenido con la mejor de las bases orgánicas, DMAP, (Experimento 25). En cuanto a las otras bases utilizadas no hay un cambio significativo en la reactividad.

A pesar de que se logró incrementar el rendimiento usando DMF como disolvente, este todavía no fue superior al conseguido cuando se utilizó tetraetilenglicol (Experimento 19). Por esta razón fue necesario realizar un estudio similar pero con tetraetilenglicol como disolvente (Esquema 48).



Esquema 12. Condiciones de reacción para la determinación de la base usando tetraetilenglicol

Experimento	Base (B)	Rendimiento (%)
32	AcONa*	---
33	K ₂ CO ₃ *	---
34	DMAP	14
19	Et ₃ N	41
35	iPr ₂ NH	23
36	iPr ₂ EtN	25
37	KOH*	---

*En estas corridas se utilizó Et₄NI como catalizador de transferencia de fase

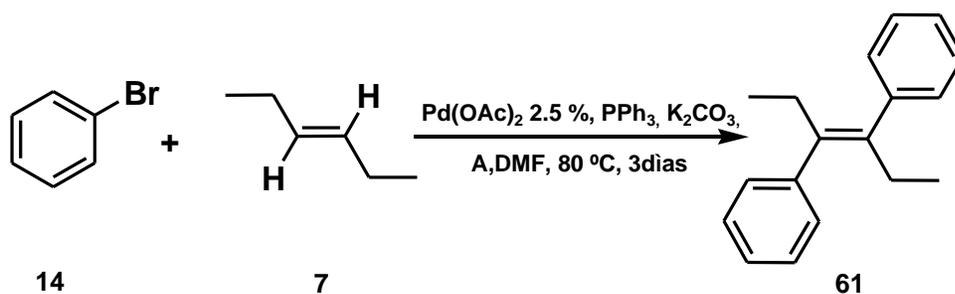
Tabla 8. Determinación de la base ideal cuando se usa tetraetilenglicol.

Cuando se utiliza tetraetilenglicol como disolvente, la base que da un mejor rendimiento es la N,N,N-trietilamina (Experimento 19), lo cual se debe a que al cambiar las condiciones de reacción el complejo de Pd, responsable de la actividad catalítica, también cambia su comportamiento ácido-base y en consecuencia la base también debe ser modificada, tomando en cuenta su constante de basicidad.

5.2.7. Efecto de los aditivos en la reacción.

El uso de sales de tetraalquilamonio en la reacción de Heck, ha sido ampliamente estudiado,^[27] y se ha observado que este tiene repercusiones importantes en la selectividad de la reacción, así como también en el rendimiento de la misma.

Debido a que en la metodología en que se utiliza DMF como disolvente, se requirió del ioduro de N,N,N,N-tetraetilamonio como catalizador de transferencia de fase (Esquema 49), se consideró necesario realizar un estudio del efecto del mismo, probando otras sales de tetraalquilamonio como aditivos en la reacción.



Esquema 13. Condiciones para determinar la influencia de los aditivos A.

Experimento	Aditivo (A)	Conversión %	Rendimiento %
38	nBu ₄ NCl	40	35
39	nBu ₄ NBr	53	---
40	nBu ₄ NI	40	36
41	nBu ₄ NOH	---	---
42	nBu ₄ NHSO ₄	---	---
30	Et ₄ NI	39	34
43	AgI	60	25

Tabla 9. Influencia de los aditivos en la reacción de Heck.

Al analizar los resultados de la Tabla 9 se observa que por lo menos en tres de los casos (Experimentos 30, 38 y 40) no existe un efecto notorio de la sal de tetraalquilamonio en la reacción, pues en los casos mencionados el porcentaje de conversión y el rendimiento son muy similares. Con base en los resultados anteriores, se eligió el ioduro de tetraetilamonio para trabajar en las reacciones siguientes (Experimento 30), debido principalmente a la disponibilidad del reactivo.

Otro resultado que se debe mencionar es el obtenido en el Experimento 39. En este caso se obtiene un resultado muy diferente al de las otras sales de tetrabutylamonio que tienen como contra ión un halogeno; a pesar de lograrse incrementar el porcentaje de conversión se obtiene una mezcla de varios compuestos diferentes al deseado **61**, los cuales no fueron caracterizados, pero es posible observarlos y compararlos por cromatografía en capa fina y cromatografía de gases.

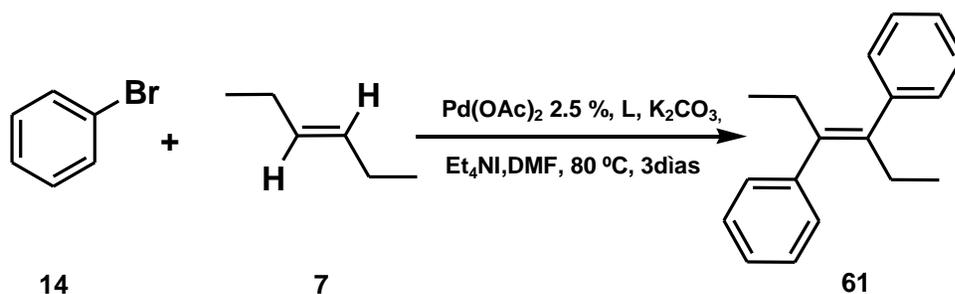
El resultado obtenido en los Experimentos 39 y 43 justifica el haber realizado esta prueba, ya que se observó que en algunos casos el uso de un aditivo en la reacción puede modificar la eficiencia y la selectividad de la misma.

5.2.8. Elección del ligante.

La elección del ligante en una reacción de Heck, es tal vez el paso más importante cuando se quiere usar esta reacción en síntesis orgánica. De la elección del ligante depende el modo de coordinación que este va a tener con el paladio, y de la formación del compuesto de coordinación, depende la eficiencia del ciclo catalítico y por lo tanto la eficiencia de la reacción.

Hasta este punto en el desarrollo de este trabajo, se contaba con dos condiciones de reacción diferentes que nos permitían obtener el compuesto **61** con un rendimiento de reacción moderado. Estas dos condiciones de reacción son las utilizadas en el Experimento 30 en la cual se emplea DMF como disolvente y trifenilfosfina como ligante; además de las condiciones utilizadas en el Experimento 19 en el cual se utiliza tetraetilenglicol como disolvente y no se utiliza ninguna sustancia como ligante, ni tampoco existe la necesidad de agregar algún aditivo, bajo estas últimas condiciones de reacción, se obtiene un rendimiento ligeramente mayor al reportado en el Experimento 30. Sin embargo, presentó como desventaja el tener algunos problemas en la purificación del compuesto. Por esta razón se buscó incrementar el rendimiento con algún cambio en el ligante (L) y trabajar con DMF como disolvente.

La variable a controlar en este caso fue el ligante (L) bajo las condiciones de reacción ya previamente establecidas: DMF como disolvente, 2.5% acetato de paladio, carbonato de potasio, yoduro de trietilamonio y 80 °C como temperatura de reacción (Esquema 50).



Esquema 14. Condiciones de reacción para la elección del ligante.

Corrida	Ligante* (L)	Conversión %	Rendimiento %
44	1 eq PPh ₃	0	---
30	2 eq PPh ₃	39	34
45	4 eq PPh ₃	20	7
46	1 eq etilenglicol	0	---
47	2 eq etilenglicol	7	---
48	3 eq etilenglicol	15	10
49	1 eq 18-Corona-6	10	---
50	2 eq 18-Corona-6	0	---
51	1 eq 12-Corona-4	21	15
52	1 eq N,N'-etilendiamina	---	---
53	1 eq Hexametilentetraamina	23	14

*Cantidad de ligante con respecto al acetato de paladio

Tabla 10. Determinación del mejor ligante en DMF.

Además de estudiar el tipo de ligante que daba un mejor rendimiento en la reacción, es importante estudiar el número de equivalentes que se deben utilizar con relación al acetato de paladio. Se observó que la efectividad del complejo de paladio es afectada por el grado de coordinación; ya que en el caso donde se utilizó trifenilfosfina los rendimientos son

diferentes en función de las cantidades agregadas de este ligante. Un caso similar se observó cuando se utilizaron 3 eq. de etilenglicol, ya que con esta cantidad del ligante fue cuando se obtuvo el mayor rendimiento de todos los casos en los que se utilizó este ligante.

La elección del etilenglicol y de los éteres corona **63** y **64** como posibles ligantes, se basó en la semejanza estructural que estos guardan con el tetraetilenglicol (Figura 12) usado como disolvente en el Experimento 19.

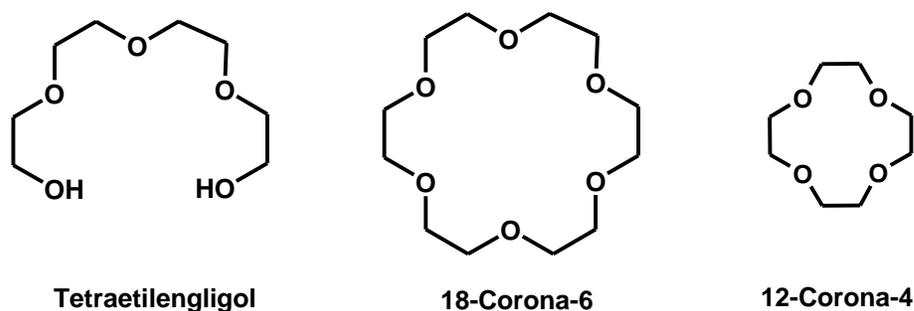


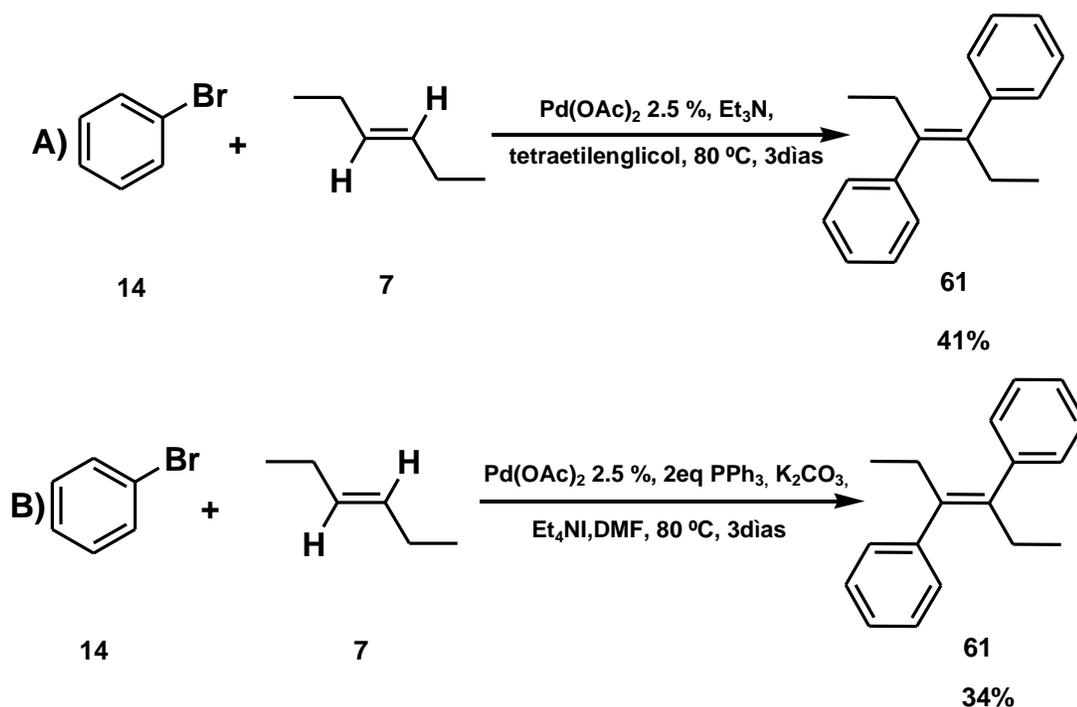
Figura 5. Semejanza estructural de tetraetilenglicol con los éteres corona.

Los resultados obtenidos con esos ligantes no fueron del todo satisfactorios, pues a pesar de que existe conversión de materia prima a productos, la selectividad no fue muy buena. Sin embargo, el rendimiento obtenido en el Experimento 51, indica que existe un efecto del tamaño del ciclo en la formación del complejo, lo que determina que se haya obtenido una mayor selectividad en comparación de el Experimento 49 en el que se usó 18-Corona-6 **63** como ligante.

De todos los resultados reportados en la tabla, se puede observar que cuando se utilizaron 2 equivalentes de trifenilfosfina en DMF (Experimento 30) como disolvente, se obtuvo el mayor rendimiento que fue de 34%.

5.3. Síntesis de *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

Los resultados obtenidos anteriormente se pueden resumir en dos condiciones experimentales para llevar a cabo la síntesis del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno **61**, y en ambas se obtienen rendimientos moderados y muy similares. La principal diferencia entre ambas técnicas es el disolvente, en la técnica A (Esquema 51) se utilizó tetraetilenglicol; mientras que en la técnica B se utilizó DMF como disolvente, en esta última técnica fue necesario adicionar trifenilfosfina, la cual funcionó como ligante



Esquema 15. Síntesis de *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

El producto obtenido por ambas metodologías fue caracterizado en base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C), obteniendo la siguiente información:

5.3.1. Espectrometría masas.

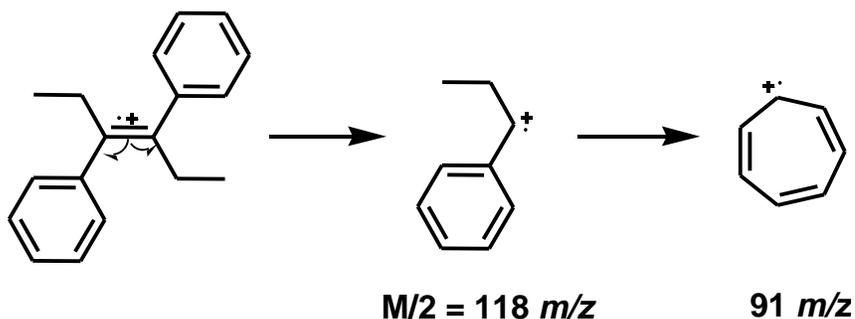
La espectrometría de masas permite determinar el peso molecular del compuesto obtenido y además se obtienen patrones de fragmentación del compuesto, los cuales en algunas ocasiones se utilizan para identificar al halógeno como sustituyente o bien pueden llegar a proporcionar información sobre la geometría del compuesto.

En el espectro de masas (Espectro 1), se obtuvieron los siguientes datos para las masas de los fragmentos mas representativos:

Fragmento	m/z
Ión molecular (M)	236
M – 29	207
M – 58	178
M/2	118
Pico base	91
Fragmentos típicos	77
de un anillo	65
bencénico	51

Tabla 11. Espectrometría de masas del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

El ión molecular que se observa en el espectro corresponde al peso molecular del compuesto **61**, la pérdida de 29 m/z indica la presencia de los etilos en la molécula, la cual se corrobora con la presencia del fragmento M – 58. Una de las señales mas importantes del espectro es la que corresponde al fragmento M/2, pues muestra una abundancia relativa amplia y este tipo de señales son características de sistemas simétricos de este tipo.

Esquema 16. Fragmentación del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

5.3.2. Espectroscopia de Infrarrojo.

La espectroscopia de infrarrojo nos permite obtener información del tipo de enlaces presentes en la molécula; pues dependiendo de los átomos participes del enlace, así como del tipo de enlace, la frecuencia de vibración al someterlos a la energía infrarroja es diferente.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 2) fue posible asignar las siguientes señales de la Tabla 12, con base a las cuales es posible identificar los grupos funcionales presentes en la molécula. El espectro se realizó con la técnica de película sobre una pastilla de KBr.

Vibración	cm ⁻¹
C – H de C sp ² v	3058
C – H de CH ₃ v _{as}	2955
C – H de CH ₂ v _{as}	2919
C = C v aromático	1450
C – H de C sp ² δ	692-761

Tabla 12. Espectroscopia de IR del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

Las bandas presentes en 30176 y 3058 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones del enlace carbono-hidrógeno, de los carbonos sp² de los anillos aromáticos, la presencia de estos en la molécula se corrobora con las bandas que se encuentra en 1450 cm⁻¹ que corresponden a la

vibración del doble enlace carbono-carbono, las cuales tienen una intensidad menor en comparación con las que corresponden a la vibración del enlace hidrógeno carbono de los carbonos sp^3 de la cadena alifática, las cuales se encuentran entre 2849 y 2955 cm^{-1} . Las señales en 692 y 761 cm^{-1} indican de la monosustitución del anillo aromático.

5.3.3. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H).

La espectroscopia de RMN- ^1H proporciona información sobre cada uno de los protones que forman parte de la molécula, por lo que con base al desplazamiento químico, integración y sistemas de acoplamiento, es posible determinar con precisión la estructura de la molécula.

Los resultados obtenidos en el Espectro 3 se resumen en la Tabla 13. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y se corrió a 299.7 MHz y TMS como referencia.

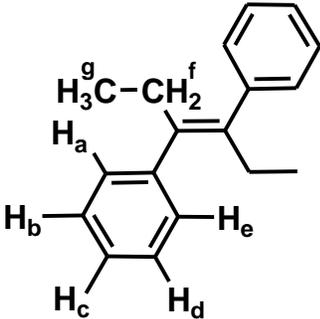
	H		δ ppm		
	H_a y H_e	dd	$J=1.49\text{ Hz}, J=8.39\text{ Hz}$	7.51	4H
	H_b y H_d	d	$J=9.89\text{ Hz}$	7.24	4H
	H_c	t	$J=7.19\text{ Hz}$	7.36	2H
	H_f	c	$J=7.49\text{ Hz}$	2.56	4H
	H_g	t	$J=7.49\text{ Hz}$	0.79	6H

Tabla 13. RMN- ^1H del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

El triplete en 0.79 ppm corresponde a los protones H_g del metilo de la cadena alifática como lo corrobora la constante de acoplamiento $J = 7.49\text{ Hz}$ que es típica para sistemas alifáticos; la multiplicidad de esta señal se debe a los protones H_f del metileno vecino al doble enlace

carbono-carbono. El cuadruplete en 2.56 ppm corresponde a los hidrógenos de los metilenos vecinos al doble enlace, esta señal presenta esta multiplicidad por los hidrógenos de los metilos adyacentes. Los protones H_a y H_e aparecen en 7.51 ppm con una multiplicidad que corresponde a los acoplamientos en *orto* con H_b y H_d y en *meta* consigo mismos y con H_c , lo anterior se corroboró con el cálculo de las constantes de acoplamiento que son: $J=8.39$ Hz y $J=1.49$ Hz respectivamente, las cuales corresponden a sistemas de este tipo. Los protones H_b y H_d aparecen en 7.24 ppm y el cálculo de la constante de acoplamiento del doblete es de $J=9.89$ Hz, que corresponde a un acoplamiento de tipo *orto*. Finalmente H_c aparece en 7.38 ppm como un triplete, con una constante de acoplamiento $J=7.19$ Hz por el acoplamiento con el resto de los hidrógenos presentes en los anillos aromáticos.

5.3.4. Resonancia magnética nuclear de carbono (RMN- ^{13}C)

La RMN- ^{13}C permite obtener información del ambiente de cada uno de los carbonos presentes en la molécula, con base al desplazamiento químico; la intensidad de las señales en el espectro puede proporcionar información sobre la hibridación de los carbonos.

Los resultados obtenidos en el Espectro 4 se resumen en la Tabla 14. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado ($CDCl_3$) a 75.3 MHz, y como referencia el mismo deuterocloroformo a 77 ppm.

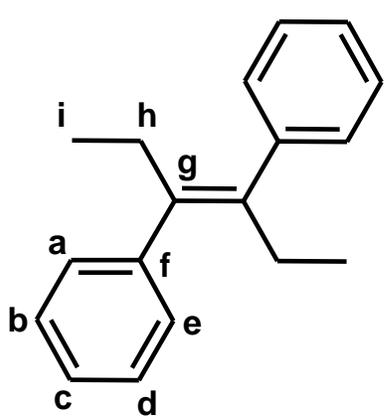
	C	δ ppm
	C _a	129.1
	C _b	127.6
	C _c	123.9
	C _d	127.6
	C _e	129.1
	C _f	146.3
	C _g	137.8
	C _h	29.7
	C _i	12.8

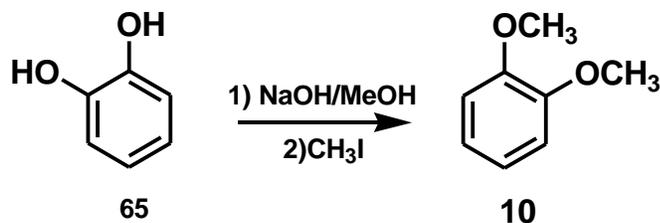
Tabla 14. RMN-¹³C del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Espectro 4, es posible identificar fácilmente los carbonos sp^3 de la cadena alifática los cuales aparecen en 12.8 y 29.7 ppm para metilo y metileno respectivamente, al aparecer solo dos señales en el área de los alifáticos confirma que la adición de los anillos bencénicos se efectuó en los carbonos 3 y 4 del alqueno. El carbono ipso del doble enlace carbono-carbono que se encuentra en 137.8 ppm, esta señal es clave ya que solo se observa una señal de este tipo, lo cual corrobora la simetría del compuesto. El átomo de carbono C_f se encuentra en 146.3 ppm, que por desplazamiento químico corresponde al átomo de carbono que se encuentra unido al alqueno. Los átomos de carbono C_a, C_b, C_d y C_e se localizan en 127.6 y 129.1 ppm por ser equivalentes.

5.4. Síntesis de 1,2-dimetoxibenceno

Para poder llevar a cabo la síntesis del derivado del dietilestilbestrol, que se necesitaba preparar por medio de la reacción de Heck, se requiere de un halogenuro de arilo con metoxilos como sustituyentes en las posiciones 3 y 4, con respecto al halógeno.

Antes de llevar a cabo la reacción de halogenación del anillo aromático se requiere tener los metoxilos en las posiciones deseadas, lo cual se logró mediante una reacción de Williamson utilizando catecol **65** como materia prima, se obtuvo su diéter metílico conocido como veratrol **10** (Esquema 53).



Esquema 17. Síntesis de 1,2 dimetoxibenceno (veratrol).

Para llevar a cabo esta reacción se utilizó una solución de sosa en metanol, la cual con su carácter básico participará en los equilibrios ácido-base sobre el catecol **65**, generando un nucleófilo capaz de sustituir al yodo del yodometano mediante una reacción S_N2 y dando como producto final el veratrol **10**, el cual se obtuvo un rendimiento del 86%.

El producto obtenido por la metodología anterior, fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C), obteniendo como resultado la siguiente información:

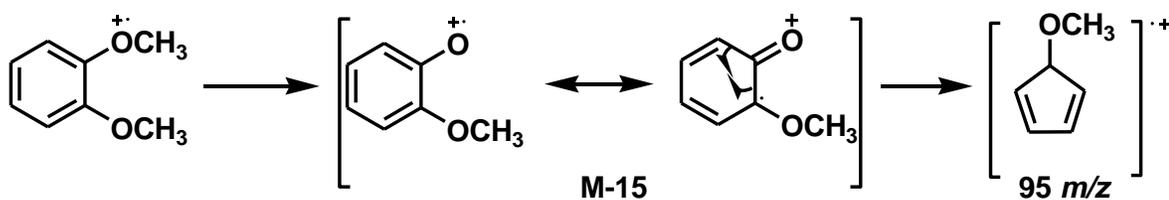
5.4.1. Espectrometría de masas.

En el espectro de masas del 1,2-dimetoxibenceno **10** (Espectro 5), se obtuvieron los siguientes datos para las masas de los fragmentos mas representativos:

Fragmento	m/z
Ión molecular (M)	138
M -15	123
M-31	31
M-43	95
Pico base	
Fragmentos típicos	77
de un anillo	65
bencénico	55

Tabla 15. Espectrometría de masas del 1,2-dimetoxibenceno.

El ión molecular de 138 m/z coincide con el peso molecular del 1,2-dimetoxibenceno **10**, de fragmentación proporciona información sobre la presencia de los metoxilos ya que se observan las pérdidas de 15 y 31. Además el pico base corresponde a una pérdida de 43 que es típica de éteres metílicos.



Esquema 18. Fragmentación del 1,2-dimetoxibenceno

5.4.2. Espectroscopia de Infrarrojo.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 6) se obtuvieron los siguientes datos, que son los más representativos para los grupos funcionales presentes en la molécula. El espectro fue obtenido por la técnica de película sobre una celda de KBr.

Vibración	cm ⁻¹
C – H de C sp ² v	3063
C – H de CH ₃ v _{as}	3000
C – H de CH ₂ v _{as}	2954
CH ₃ – OR v	2835
C = C v aromático	1504
C = C – OR v _{as}	1253
C = C – OR v _s	1027
C – H de C sp ² δ	744
1,2 sustitución	

Tabla 16. Espectroscopia de IR 1,2-dimetoxibenceno.

Las bandas presentes en 3063 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones de los hidrógenos unidos a los carbonos sp² del anillo aromático. Así mismo la banda en 1504 cm⁻¹ que corresponde a las vibraciones del doble enlace carbono-carbono y son típicas en sistemas de este tipo. Las señales en 2906 y 2837 cm⁻¹ son de suma importancia, ya que estas corroboran la presencia del metilo y con ello se comprobó que la reacción se llevó a cabo, esto último se confirma con las señales que aparecen en 1253 y 1027 cm⁻¹ que son características para un éter aromático, ya que corresponden a la vibración del enlace oxígeno carbono; finalmente la señal en 744 cm⁻¹ indica la sustitución del anillo en las posiciones 1 y 2.

5.4.3. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN-¹H).

Los resultados obtenidos en el Espectro 7 se resumen en la Tabla 17. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) a 299.7 MHz y TMS como referencia en 0 ppm

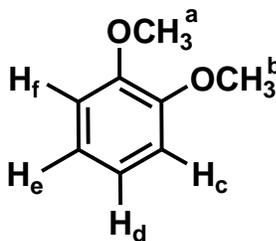
		H	δ ppm	
	H _a	s	3.87	3H
	H _b	s	3.87	3H
	H _c	s	6.91	1H
	H _d	s	6.89	1H
	H _e	s	6.89	1H
	H _f	s	6.91	1H

Tabla 17. RMN ^1H del 1,2-dimetoxibenceno.

En el espectro se observan prácticamente dos señales, la primera se localiza en 3.87 ppm la cual se asignó para los protones de los metilos en los grupos metoxilo del anillo, la señal se encuentra desplazada a campo bajo por el efecto del oxígeno; al expandir esta señal se observa que en realidad corresponde a dos señales, sin embargo se encuentran tan juntas que no es posible diferenciar a qué metilo corresponde cada una. La siguiente señal significativa es la que se encuentra en 6.89 ppm, la cual corresponde a los protones del anillo aromático; al amplificar la señal se observan dos señales claras, lo cual se debe al efecto de la simetría de la molécula; la señal en 6.91 ppm se asignó para los protones H_c y H_f por su cercanía con los metoxilos, finalmente la señal en 6.89 ppm se asignó para los protones H_e y H_d.

5.4.4. Resonancia magnética nuclear de carbono (RMN- ^{13}C)

Los resultados obtenidos en el Espectro 8 se resumen en la Tabla 18. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) a 75.3 MHz, este mismo como referencia a 77 ppm.

C	δ ppm
C_a	55.7
C_b	149.05
C_c	149.05
C_d	55.7
C_e	111.5
C_f	120.9
C_g	120.9
C_h	111.5

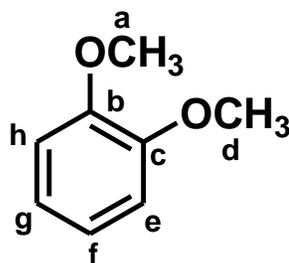


Tabla 18. RMN- ^{13}C del 1,2-dimetoxibenceno.

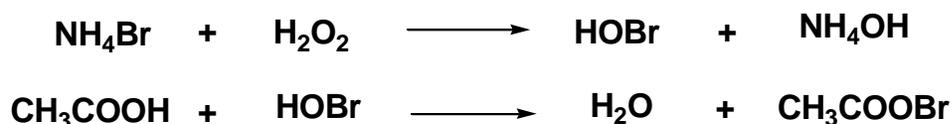
Las señales más representativas del espectro son las que corresponden a los carbonos sp^3 de los grupos éter, los cuales aparecen en el espectro en 55.7 ppm, así como los carbonos *ipso* a los que se encuentran unidos estos sustituyentes, estos aparecen en 149.05 ppm; el resto de las señales corresponde al desplazamiento químico esperado para el resto de los átomos de carbono.

5.5. Síntesis del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

La síntesis del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **10** se realizó utilizando dos metodologías diferentes, en las cuales se utiliza 1,2-dimetoxibenceno **10** como materia prima, pero las fuentes de bromo son diferentes; en la primera de ellas se utiliza como fuente de bromo, bromuro de amonio (NH_4Br) mientras que en la segunda se utiliza N-bromosuccinimida (NBS).

5.5.1. Bromuro de amonio como fuente de bromo.

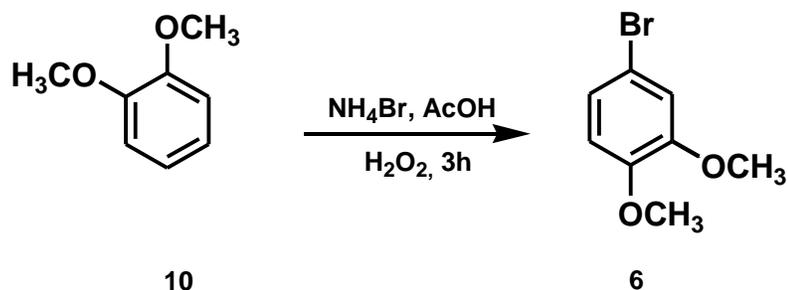
En la primera se colocó bromuro de amonio en ácido acético, el cual es el disolvente de la reacción. A esta mezcla se agregó el 1,2-dimetoxibenceno **6** y posteriormente se adicionó lentamente una solución de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) al 30%; el cual tiene la finalidad de oxidar el bromuro de amonio, generando con ello ácido hipobromoso en el seno de la reacción, el cual a su vez genera el hipobromito de acilo (Esquema 55) el cual es el electrófilo que reacciona con el anillo aromático.^[31]



Esquema 19. Formación del hipobromito de acilo.

En la reacción de bromación (Esquema 56), se siguió el avance de la misma por un análisis de cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo 8:2; sin embargo, la reacción puede ser seguida con base al cambio de color en la reacción; ya que inmediatamente después de agregar el peróxido de hidrógeno, la mezcla tomó una coloración anaranjada intensa, la que desaparece al final de la reacción. Otro

indicador importante de la reacción es la desaparición del bromuro de amonio, el cual es insoluble en ácido acético, por lo cual al inicio de la reacción se observa una suspensión.



Esquema 20. Síntesis de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno, usando NH_4Br .

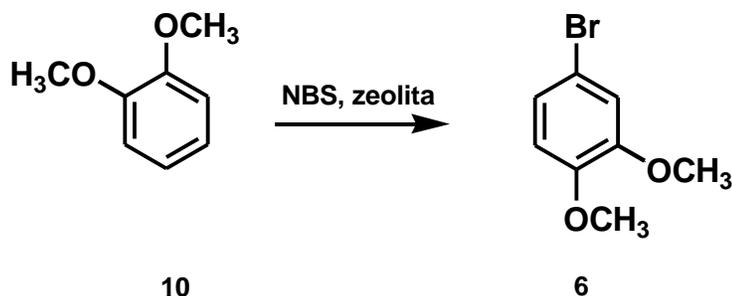
La reacción procede dando un rendimiento del 84%. A pesar de que se obtiene el producto con un buen rendimiento, esta reacción presenta dificultades en el aislamiento y purificación del producto, debido al exceso de ácido acético que se usa como disolvente. Por esta razón se decidió probar otra metodología para comparar los resultados.

5.5.2. Reacción libre de disolvente.

Revisando los antecedentes sobre el uso de N-bromosuccinimida en reacciones de bromación de anillos aromáticos con sustituyentes electrodonadores,^[29] se encontró un método en el cual se utilizaba NBS en presencia de una zeolita (HZSM-5) como catalizador ácido y tetracloruro de carbono como disolvente. Este método reporta rendimientos del 70-99%. El inconveniente de esta metodología es el uso de disolventes halogenados que son poco amigables con el ambiente.

Con el objetivo de mejorar la metodología reportada y tomando en cuenta, la experiencia que se tiene en nuestro laboratorio sobre las técnicas de química verde, en las cuales se trata de evitar el uso de disolventes, se decidió aplicar estas metodologías y utilizar la zeolita como catalizador y soporte de la reacción.

La reacción se realizó mezclando el 1,2-dimetoxibenceno **10** con la zeolita (HZSM-5) y posteriormente se llevó a cabo la adición cuidadosa de la NBS (Esquema 57), ya que la reacción bajo estas condiciones es muy exotérmica.



Esquema 21. Síntesis del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno. Reacción libre de disolvente.

Los resultados obtenidos por esta técnica fueron bastante buenos, pues se consiguió mejorar los rendimientos reportados previamente, así como también la selectividad de la reacción, ya que el rendimiento obtenido con esta metodología fue del 97% y el único compuesto detectado fue el producto de la sustitución en la posición *para*.

El producto obtenido por ambas metodologías, fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C), obteniendo como resultado la siguiente información:

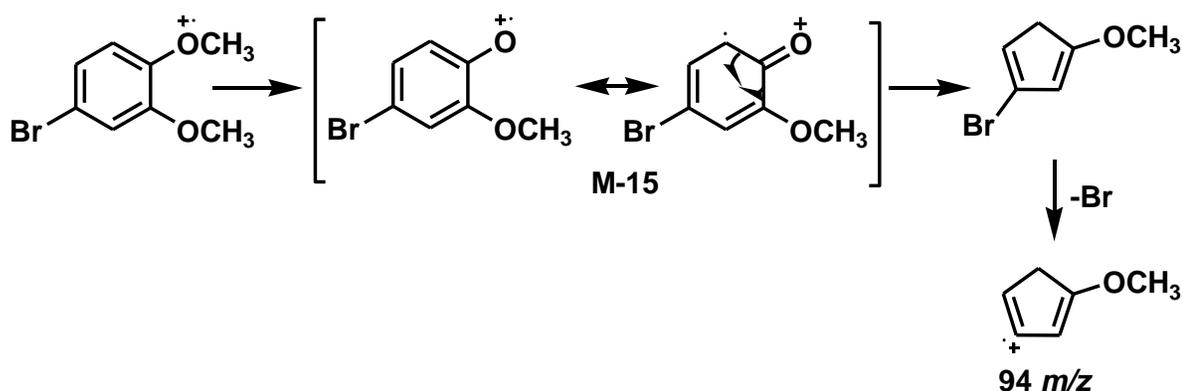
5.5.3. Espectrometría masas.

En el espectro de masas del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** (Espectro 9), se obtuvieron los siguientes datos para los fragmentos más representativos (relación m/z):

Fragmento	m/z
Ión molecular (M)	216
M+2	218
M-15	201
Pico base	94
Fragmentos típicos	79
de un anillo	63
bencénico	51

Tabla 19. Espectrometría de masas del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

La información más importante que se obtiene a partir de este espectro, es la isotopía característica del bromo, donde generalmente se observa el fragmento M+2 con una abundancia relativa similar a la del ión molecular; lo cual se puede apreciar claramente en este espectro. Otro pico importante es el que corresponde a M-15, esta pérdida corresponde a un metilo de uno de los grupos éter que sustituyen al anillo. Los fragmentos restantes en general corresponden a la descomposición del anillo aromático.



Esquema 22. Fragmentación del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

5.5.4. Espectroscopia de Infrarrojo.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 10) fue posible asignar las siguientes señales Tabla 20, con base a las cuales fue posible identificar los grupos funcionales en la molécula. El espectro se realizó con la técnica de película sobre una celda de KBr.

Vibración	cm^{-1}
C – H de C sp^2 v	3080
C – H de CH_3 v_{as}	2906
CH_3 – OR v	2837
C = C v aromático	1502
C = C – OR v_{as}	1252
C = C – OR v_{s}	1024
C – H de C sp^2 δ	852-798

Tabla 20. Espectroscopia de IR del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

Las bandas presentes en 3080 y 1502 cm^{-1} corresponden a las vibraciones los hidrógenos unidos a los átomos de carbono sp^2 del anillo aromático y son típicas en sistemas de este

tipo. La identificación del metilo que forma parte del éter se confirma con las señales en 2906 y 2837 cm^{-1} que corresponden a la vibración del enlace hidrógeno carbono sp^3 ; las señales que aparecen en 1252 y 1024 cm^{-1} son características para un éter pues corresponden a la vibración de los enlaces carbono sp^3 -oxígeno acoplado a su vez a la vibración del doble enlace carbono-carbono del anillo aromático; lo más importante que se observó en el espectro, son las señales que nos dan información sobre la sustitución del anillo, en este caso las señales en 852 y 798 cm^{-1} no son contundentes en cuanto a la forma que se espera para un anillo 1,2,4-trisustituido, por lo que habrá que apoyar la caracterización en otro método espectroscópico como la resonancia magnética nuclear de protón (RMN- ^1H).

5.5.5. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H).

Los resultados obtenidos en el Espectro 11 se resumen en la Tabla 21. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) a 299.7 MHz, y como referencia el TMS a 0 ppm.

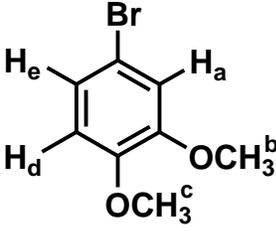
		H		δ ppm	
		H_a	d	$J=2.08$ Hz	6.97 1H
		H_b	s		3.86 3H
		H_c	s		3.85 3H
		H_d	d	$J=8.09$ Hz	6.74 1H
		H_e	dd	$J=2.39$ Hz, $J=8.39$ Hz	7.02 1H

Tabla 21. RMN- ^1H del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

Las señales que se encuentran en 3.85 y 3.86 ppm en el espectro se observan como una sola señal que al ser ampliada permite diferenciar los metoxilos, correspondiendo la señal de 3.85 ppm a los protones H_c del metoxilo en la posición *para* y el singlete en 3.86 a los

protones H_b del metoxilo en la posición *meta*. La siguiente señal es un doblete localizado en 6.74 ppm la cual corresponde al protón H_d del anillo aromático, este protón es el que está mas alejado del bromo en el anillo por lo que se desplaza a campo alto; la constante de acoplamiento $J = 8.09$ Hz es típica para un sistema con un protón acoplado en la posición *orto*. El protón H_a se identifica en el espectro por un doblete en 6.97 ppm, la constante de acoplamiento $J = 2.08$ Hz es característica del acoplamiento con un protón en la posición *meta*. La última señal en 7.02 ppm corresponde al protón H_e el cual por su proximidad con el bromo y su alejamiento de los metoxilos, es la señal que aparece a campo más bajo, esta señal es un doble de dobles, ya que se encuentra acoplado en *orto* con el protón H_d lo que se confirma con la constante de acoplamiento $J=8.39$ Hz y en *meta* con el protón H_a , lo que se confirma también con la constante de acoplamiento $J = 2.39$ Hz la cual es característica de este sistema.

5.5.6. Resonancia magnética nuclear de carbono (RMN- ^{13}C)

Los resultados obtenidos en el Espectro 12 se resumen en la Tabla 22. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado ($CDCl_3$) a 75.3 MHz, y como referencia el propio deuterocloroformo a 77 ppm.

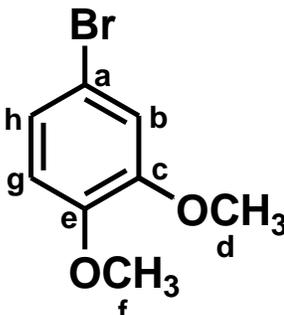
	C	δ ppm
	C _a	115.8
	C _b	112.6
	C _c	149.6
	C _d	56.1
	C _e	148.2
	C _f	55.9
	C _g	114.7
	C _h	123.2

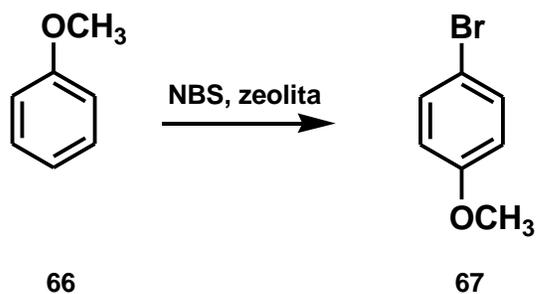
Tabla 22. RMN- ^{13}C del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

Los carbonos sp^3 de los grupos metoxilos aparecen en 55.9 y 56.1 ppm, prácticamente juntos. Sin embargo se esperaría que el carbono C_f del metoxilo que se encuentra en posición *para* con respecto al bromo, se desplace a campo ligeramente mas bajo. Los carbonos sp^2 (C_b , C_g , C_h) del anillo aromático se pueden identificar fácilmente por sus desplazamientos químicos en 112.6, 114.7 y 123.2 respectivamente. Los carbonos ipso del anillo (C_a , C_c , C_e) se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto; por desplazamiento químico la señal que aparece en 115.8 ppm corresponde al carbono C_a unido al bromo, mientras que las señales en 148.2 y 149.6 ppm corresponden a los carbonos unidos a los metoxilos, la diferencia entre estas dos señales se debe a su posición en el anillo aromático.

5.6. Síntesis de 4-bromo-1-metoxibenceno.

Para corroborar la generalidad del método novedoso propuesto en este trabajo, sobre la halogenación de anillos aromáticos sustituidos con grupos metoxilo (activadores del anillo aromático); en el cual se utiliza zeolita como soporte sólido en una reacción libre de disolvente; se llevó a cabo la síntesis de 4-bromo-1-metoxibenceno. El haber contado además con este halogenuro de arilo, permitió evaluar el efecto de la cantidad de sustituyentes metoxilo en la reacción de Heck.

La reacción se llevó a cabo, bajo el mismo procedimiento del caso anterior: se mezcló el 1-metoxibenceno con la zeolita (HZSM-5) y posteriormente se adicionó lentamente en la NBS (Esquema 59), ya que la reacción bajo estas condiciones es exotérmica, aunque en menor medida que la anterior.



Esquema 23. Síntesis de 4-bromo-1-metoxibenceno.

Los resultados obtenidos por esta técnica, al igual que el caso anterior; fueron bastante buenos, ya que se obtuvo el producto bromado puro con un rendimiento del 98%; además el producto obtenido corresponde al producto de la sustitución en la posición *para* del anillo aromático. No se observó algún otro isómero presente en la mezcla de reacción.

El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C), obteniendo los siguientes datos:

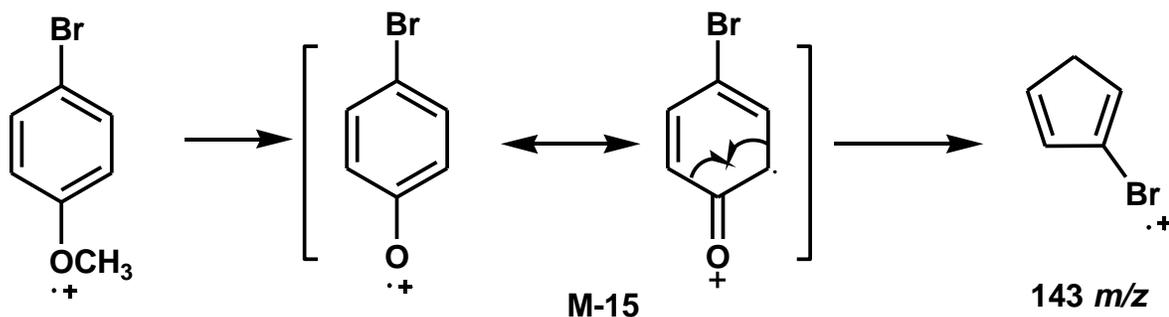
5.6.1. Espectrometría de masas.

En el espectro de masas del 4-bromo-1-metoxibenceno **67** (Espectro 13), se obtuvieron los siguientes datos para las masas de los fragmentos mas representativos:

Fragmento	m/z
Ión molecular (M)	186
Pico base M+2	188
M – 15	173
M – 43	143

Tabla 23. Espectrometría de masas del 4-bromo-1-metoxibenceno.

En este espectro se presenta nuevamente la isotopía característica del bromo, pero la identidad de los sustituyentes en el compuesto se corroboran con el fragmento M-15, el cual corresponde a la pérdida del metilo del grupo éter. Además se observa el fragmento M - 43 característico de los éteres metílicos.



Esquema 24. fragmentación del 4-bromo-1-metoxibenceno.

5.6.2. Espectroscopia de infrarrojo.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 14) fue posible asignar las siguientes señales Tabla 24. El espectro se realizó con la técnica de película sobre una pastilla de KBr.

Vibración	cm ⁻¹
C - H v	3071
C - H ₃ v _{as}	2937
CH ₃ - OR v	2835
C = C v aromático	1488

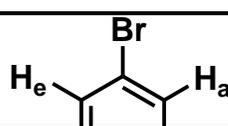
C = C – OR v_{as}	1246
C = C – OR v_s	1032
arC – H δ	820-600

Tabla 24. Espectroscopia de IR del 4-bromo-1-metoxibenceno.

Las bandas presentes en 3071 y 1488 cm^{-1} corresponden a las vibraciones del enlace hidrógeno carbono y al doble enlace carbono-carbono del anillo aromático respectivamente, la identificación del metilo que forma parte del éter se confirma con las señales en 2937 y 2835 cm^{-1} que corresponden a la vibración del enlace hidrogeno carbono sp^3 ; las señales que aparecen en 1246 y 1032 cm^{-1} son características para un éter aromático ya que corresponden a la vibración del enlaces carbono sp^3 -oxígeno acoplado a su vez a la vibración del doble enlace carbono carbono del anillo aromático. La información mas importante del espectro son las bandas en 820 y 600 cm^{-1} , la cuales confirman que se trata de un compuesto aromático 1,4 disustituido.

5.6.3. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H).

La información que se encuentra en el Espectro 15 se resume en la Tabla 25. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) a 299.7 MHz y TMS como referencia a 0 ppm..

	H			δ ppm	
	H_a	td	$J=2.39 \text{ Hz } J=9.29 \text{ Hz}$	6.76	2H
	H_b	td	$J=2.39 \text{ Hz, } J=9.29 \text{ Hz}$	7.02	2H

H _c	s	3.74	3H
H _e = H _a			
H _d = H _b			

Tabla 25. RMN-¹H del 4-bromo-1-metoxibenceno.

La señal que aparece en 3.74 ppm corresponde a los hidrógenos del metilo del grupo éter, los protones H_a y H_e aparecen en 6.76 ppm, la forma de la señal es característica para un sistema A₂X₂, la multiplicidad que presenta esta señal se debe al acoplamiento de estos protones consigo mismos ($J=2.39$) y al acoplamiento con los protones H_b y H_d que se encuentran en posiciones orto a ellos ($J=9.29$). La señal que aparece en 7.02 ppm corresponde a los protones H_b y H_d, la forma e integración se debe a la simetría de la molécula.

5.6.4. Resonancia magnética nuclear de carbono (RMN-¹³C)

La información que se encuentra en el Espectro 16 se resume en la Tabla 26. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) a 75.3 MHz y el propio deuterocloroformo como referencia a 77 ppm.

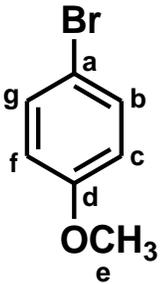
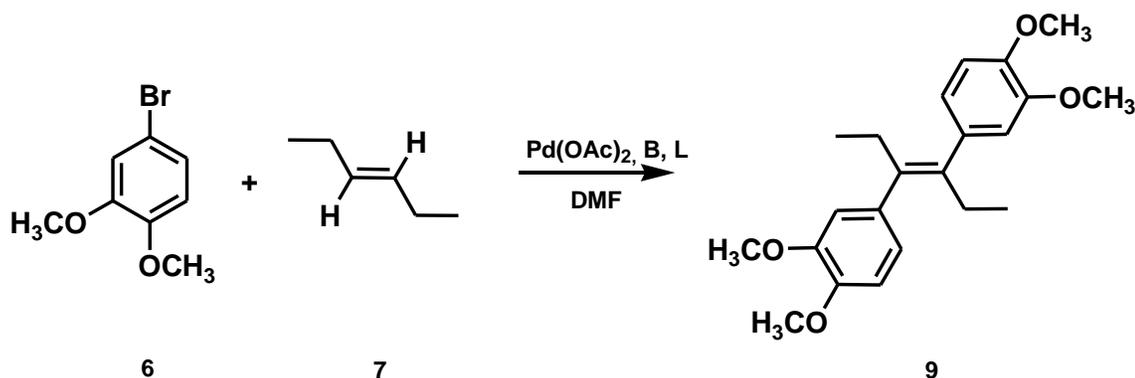
	C	δ ppm
	C _a	112.6
	C _b	132.4
	C _c	115.9
	C _d	158.5
	C _e	55.3
	C _f	115.3
	C _g	132.4

Tabla 26. RMN-¹³C del 4-bromo-1-metoxibenceno.

El único carbono sp^3 de la molécula, presente en el grupo éter, aparece en el espectro en 55.3 ppm, los carbonos ipso C_a y C_d aparecen en 112.6 ppm y 158.5 ppm y corresponden a los carbonos unidos al bromo y al metoxilo respectivamente. Por la simetría de la molécula los carbonos C_b y C_g aparecen en el mismo desplazamiento químico; el mismo efecto se puede observar en los átomos de carbono C_f y C_c .

5.7. Síntesis de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno.

El último paso en la ruta sintética consistió en la obtención del *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **5**, mediante la reacción de Heck (Esquema 61).



Esquema 25. Reacción de obtención del derivado del dietilestilbestrol.

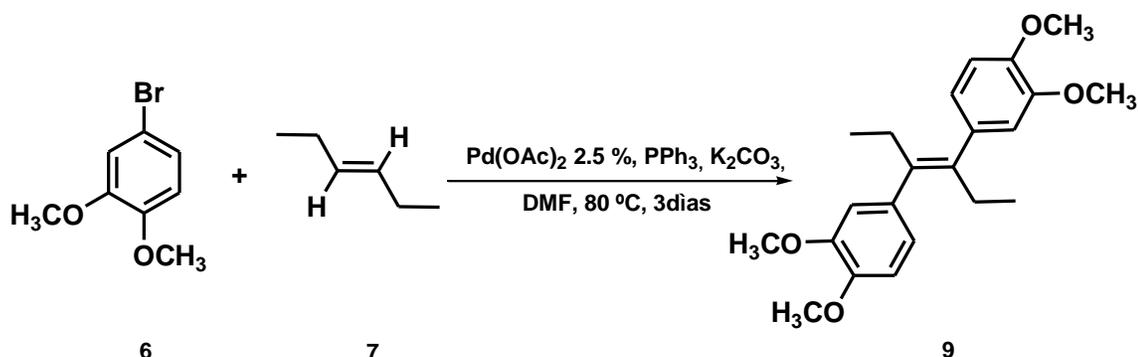
En esta reacción se utilizó el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** y el *trans*-3-hexeno **7** como materias primas. La reacción se llevó a cabo en presencia de acetato de paladio y una base, la cual se varió de acuerdo a las condiciones de reacción seleccionadas. Para llevar a cabo ésta se utilizaron las condiciones previamente probadas en la reacción de obtención del 3,4-difenil-3-hexeno **61** (Experimentos 19 y 30); ya que estas condiciones fueron las que dieron un mayor rendimiento. La diferencia entre ellas fue que en la primera se utilizó DMF como disolvente mientras que en la segunda se utilizó tetraetilenglicol.

La primera prueba que se realizó bajo estas condiciones no dio los resultados esperados ya que inmediatamente después de adicionar el catalizador de transferencia de fase, el ioduro de tetraetilamonio, se observó la precipitación de paladio (0); se agregó otra cantidad equivalente de acetato de paladio y después de 3 hrs. de calentamiento no se observó la formación de producto por cromatografía en capa fina.

La reacción se repitió bajo las mismas condiciones de reacción (Esquema 63) pero en esta ocasión no se adicionó el ioduro de tetraetilamonio. Con esto se consiguió evitar la formación del precipitado de paladio (0), y con esta última modificación la reacción procedió como se esperaba.

Para hacer el seguimiento de la reacción por medio de un análisis por cromatografía en capa fina, se realizaron extracciones líquido - líquido con hexano a alícuotas de la mezcla de reacción, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2. Con la metodología anterior, no se observó la formación de ningún producto. Sin embargo, se observó una disminución en la concentración del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**, lo que sugería que la reacción estaba procediendo. Una vez que finalizó la reacción, se observó en el matraz una cantidad mayor a lo habitual de precipitado; este precipitado se aisló por medio de una filtración al vacío, se lavó con agua y se tomó su punto de fusión que fue de 97-99 °C, el cual es muy cercano al reportado^[28] para el compuesto esperado **9** (99-100°C). Posteriormente se caracterizó por un análisis comparativo por cromatografía en capa fina, comparando el producto obtenido con una muestra de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9** obteniéndose el mismo R_f y observándose la presencia de este compuesto como producto principal.

El rendimiento de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9** después de la purificación en cromatografía en columna fue de 38 %. Las nuevas condiciones utilizadas para la síntesis de este compuesto se describen en el Esquema 64.



Esquema 28. Reacción final de síntesis de *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C), obteniendo como resultados los siguientes datos:

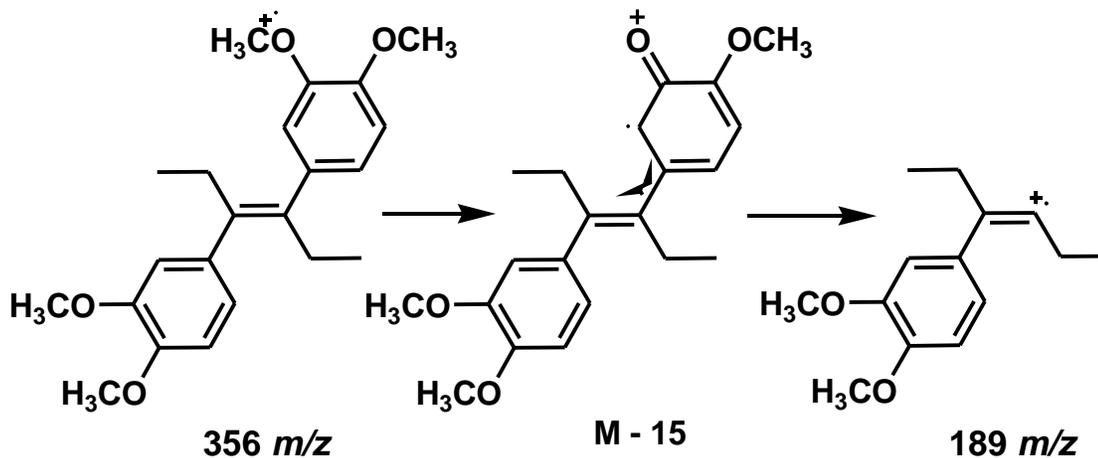
5.7.1. Espectrometría de masas.

En el espectro de masas de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **5** (Espectro 17), se obtuvieron los siguientes datos para los fragmentos mas representativos:

Fragmento	m/z
Ión molecular (M)	356
M – 15	341
M – 29	327
Pico Base	189
Fragmentos típicos	91
de un anillo	77
bencénico	55

Tabla 27. Espectrometría de masas del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

El ión molecular de 356 m/z corresponde con el pico base del espectro, esta señal corresponde con el peso molecular del compuesto esperado **5**, las señales de 341 y 327 m/z, corroboran que la sustitución se ha llevado a cabo en la olefina, pues estas señales corresponden a la cadena alifática del alqueno, específicamente M-15 corresponde a la pérdida de un metilo y M-29 la de un etilo; finalmente las señales de 91, 77, 55 corroboran la presencia del anillo aromático en la molécula.

Esquema 29. Fragmentación del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

5.7.2. Espectroscopia de Infrarrojo.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 18) se obtuvieron los siguientes datos Tabla 28, que son los más representativos para los grupos funcionales presentes en la molécula esperada.

El espectro fue obtenido por la técnica de pastilla de KBr.

Vibración	cm ⁻¹
C – H de C sp ² v	3054
C – H de CH ₃ v _{as}	2977
C – H de CH ₂ v _{as}	2954

CH ₃ – OR v	2840
C = C v aromático	1519
C = C – OR v _{as}	1252
C = C – OR v _s	1025
C – H de C sp ² δ	857-763
Trisustitución	

Tabla 28. Espectroscopia de IR del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

Los resultados obtenidos en el espectro de infrarrojo no son contundentes para la caracterización de este compuesto, pues los grupos funcionales éter que presentan señal en este compuesto (la que corresponde a la vibración del enlaces carbono sp³-oxígeno acoplado a su vez al la vibración del doble enlace carbono-carbono del anillo aromático) también se presentan en la materia prima. Así mismo la sustitución en el anillo es en las mismas posiciones, por lo cual no se observa una diferencia significativa en dichas señales. El grupo alqueno debería presentar bandas correspondientes a la elongación del doble enlace carbono-carbono, sin embargo por ser tetrasustituido, la señal es muy débil y no se distingue en el espectro. Una diferencia importante en este espectro y el correspondiente a la materia prima (Espectro 6), es que en el primero se puede apreciar una mayor intensidad en las señales que se encuentran entre 2820 y 3000 cm⁻¹, las cuales corresponden a las vibraciones del enlace hidrógeno-carbono sp³ del grupo etilo presente en la molécula del producto esperado.

5.7.3. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN-¹H).

Los resultados obtenidos en el Espectro 20 se resumen en la Tabla 29. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y se corrió a 299.7 MHz y TMS como referencia a 0 ppm.

		H			δ ppm	
	H _a	d	$J=1.79$ Hz		6.77	1H
	H _b	s			3.91	3H
	H _c	s			3.91	3H
	H _d	dd	$J= 1.79$ Hz, $J=8.99$ Hz		6.74	1H
	H _e	d	$J=7.79$ Hz		6.88	1H
	H _f	c	$J=7.49$ Hz		2.16	2H
	H _g	t	$J=7.49$ Hz		0.81	3H

Tabla 29. RMN-¹H del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

El espectro refleja un efecto de la simetría de la molécula; pues la suma de las integraciones en el espectro, da la mitad de los protones del compuesto, esto es un buen indicio de la identidad del compuesto, pues confirma que la sustitución del grupo arilo se llevó a cabo en los carbonos 3 y 4 del *trans*-3-hexeno **7** y por ello presenta este efecto. El triplete en 0.81 ppm corresponde a los protones H_g del metilo de la cadena alifática como lo corrobora la constante de acoplamiento $J = 7.49$ Hz que es típica para estos sistemas, la multiplicidad de esta señal se debe a los protones H_f del metileno vecino al doble enlace carbono-carbono. El cuadruplete en 2.16 ppm corresponde a los metilenos vecinos al doble enlace, la señal presenta esta multiplicidad por los metilos adyacentes. Los protones H_b y H_c se esperaba pudieran ser diferenciados con base a sus desplazamientos químicos; sin embargo en el espectro solo se observa un singulete en 3.91 ppm que integraba para 6H.

5.7.4. Resonancia magnética nuclear de carbono (RMN-¹³C)

Los resultados obtenidos en el Espectro 20 se resumen en la Tabla 30. El espectro se obtuvo utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) a 75.3 MHz usando el propio deuterocloroformo como referencia a 77 ppm.

	C	δ ppm
	C _a	112.0
	C _b	148.5
	C _c	55.8
	C _d	147.3
	C _e	55.8
	C _f	110.7
	C _g	120.7
	C _h	135.2
	C _i	138.9
	C _j	28.6
	C _k	13.5

Tabla 30. RMN-¹³C del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el espectro, es posible identificar fácilmente los carbonos sp^3 de la cadena alifática, los cuales aparecen en 13.5 y 28.6 ppm y que corresponden a los carbonos de los grupos metilo y metileno respectivamente. Una señal que proporciona información muy importante para la caracterización del compuesto **5**, es la del carbono ipso del doble enlace carbono-carbono que se encuentra en 135.2 ppm. Esta señal es determinante ya que muestra que solo existe una señal de este tipo, lo cual corrobora la simetría del compuesto, así como la sustitución del grupo arilo en los carbonos 3 y 4 del *trans*-3-hexeno **3**, esta señal se encuentra desplazada a campo bajo debido al efecto del grupo arilo que se encuentra unido al carbono C_h. Otra señal importante es la del carbono C_i en 138.9 ppm, que por desplazamiento químico corresponde a este carbono que se encuentra unido al carbono del doble enlace. Las otras señales en 147.3 y 148.5 ppm confirman la sustitución de los grupos metoxilo en el anillo aromático; los carbonos C_c y C_e de los grupos metoxilo se observan en 55.8 ppm.

Capítulo 6

Desarrollo Experimental

6.1. Síntesis de *trans*-3,4-difenil-3-hexeno.

6.1.1. Técnica que utiliza DMF como disolvente.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con capacidad de 100 ml y provisto con una barra de agitación magnética, se adicionan 5.6 mg (2.5 % mol) de acetato de paladio, 13.4 mg (5 % mol) de trifenilfosfina, 15 ml de N,N-dimetilformamida, posteriormente se adapta un refrigerante en posición de reflujo así como un termómetro con escala de 0-200 °C . Una vez que el sistema esta montado se inicia la agitación y se adicionan 0.147 g (1.05 mmol) de carbonato de potasio, 0.105 ml (1 mmol) de bromobenceno y 0.4 ml (3.1 mmol) de *trans*-3-hexeno, por último se agregan 0.257 g (1 mmol) de ioduro de tetraetilamonio. Es importante que se cuide el orden la adición de los reactivos, ya que de otro modo se puede precipitar el paladio como Pd (0). Después de adicionar todos los reactivos se incrementa la temperatura hasta los 80 °C (± 1) y se mantiene así durante 72 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se filtra al vacío y del filtrado se aísla el producto crudo por medio de una extracción líquido – líquido con 7 fracciones de 15 ml de hexano cada una. Las fracciones de hexano se recolectan y se concentran por destilación a vacío, la DMF remanente se elimina dejando que se evapore a alto vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando silica gel como soporte y heptano como eluyente. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 70-71 °C y fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C). El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 34%.

6.1.2. Técnica que utiliza tetraetilenglicol como disolvente.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con capacidad de 100 ml y provisto con una barra de agitación magnética, se adicionan 5.6 mg (2.5 % mol) de acetato de paladio, 15 ml de tetraetilenglicol, 0.147 g (1.05 mmol) de N,N,N-trietilamina, Posteriormente se adapta un refrigerante en posición de reflujo así como un termómetro con escala de 0-200 °C. Una vez que el sistema esta montado se inicia la agitación y se adicionan 0.105 ml (1 mmol) de bromobenceno y 0.4 ml (3.1 mmol) de *trans*-3-hexeno. Después de adicionar todos los reactivos se eleva la temperatura hasta los 80 °C, manteniéndola así durante 72 h. Al inicio se observa la formación de un precipitado negro en la reacción (Pd(0)), sin embargo después de un tiempo la mezcla de reacción empieza a adquirir una coloración anaranjada. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adicionan 15 ml de una solución saturada de cloruro de amonio para posteriormente aislar el producto por medio de extracciones líquido-líquido con 7 fracciones de 15 ml de hexano cada una. Las fracciones de hexano se recolectan y secan con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se elimina el disolvente por destilación al alto vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna utilizando silica gel como soporte y heptano como eluyente. El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 41%.

EM, IE m/z (abundancia relativa): 236 (8), 119 (76), 91 (100)

IR (película); ν (cm^{-1}): 3058, 2955, 2919, 1450, 692, 761

RMN- ^1H (CDCl_3 , 299.7 MHz, δ (ppm)): 0.79 (t, $J=7.49$, 6H), 2.56 (c, $J=7.49$, 4H), 7.24 (d, $J=9.89$, 4H), 7.38 (t, $J=7.19$, 2H), 7.51 (dd, $J=1.49$, $J=8.39$, 4H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75.3 MHz, δ (ppm)): 12.8, 29.7, 123.9, 127.6, 129.1, 137.8, 146.3.

6.2. Síntesis de 1,2-dimetoxibenceno.

En un matraz de fondo redondo con capacidad de 25 ml con junta 14/23, se coloca una barra de agitación magnética, posteriormente se adiciona 0.22 g (2 mmol) de catecol (2-hidroxifenol) y 2 ml 4.2 mmol de yodometano. Previamente y por separado se prepara una solución de hidróxido de sodio en metanol; esta solución se prepara con 0.17 g (4.25 mmol) de hidróxido de sodio y 5 ml de metanol. La solución de hidróxido de sodio se agrega a la mezcla de reacción en el matraz de fondo redondo; una vez que se hayan agregado todos los reactivos, se coloca un refrigerante en posición de reflujo. La mezcla se calienta a reflujo por 4 hrs. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar la mezcla y posteriormente se adicionan 3 ml de agua, el producto se aísla realizando 6 extracciones líquido – líquido con 15 ml de hexano cada una. Se colectan las fracciones y se secan con sulfato de sodio anhidro, el hexano se evapora al alto vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna, en la cual se usa sílica como soporte y hexano como eluyente. El producto obtenido fue un líquido incoloro con un punto de ebullición de 200-201 °C, El producto puro se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C). El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 86%.

EM, IE m/z (abundancia relativa): 95 (100), 138 (78).

IR (película); ν (cm^{-1}): 3063, 3000, 2954, 2835, 1504, 1253, 1027, 744

RMN- ^1H (CDCl_3 , 299.7 MHz, δ (ppm)): 3.871 (s, 3H), 3.877 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 6.86 (s, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75.3 MHz, δ (ppm)): 55.7, 111.5, 120.9, 149.05.

6.3. Síntesis de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno.

6.3.1. Técnica de química verde

En un vaso de precipitados de 25 ml se colocan 1.36 g (10 mmol) de 1,2-dimetoxibenceno y 100 mg de zeolita HZSM-5 comercial (la cual debe ser calcinada hasta 573 K antes de usarse); posteriormente con ayuda de una varilla de vidrio se homogeniza la mezcla y el vaso de precipitados se coloca en un baño de hielo. Una vez que el vaso se encuentra frío se procede a adicionar poco a poco 1.8 g (10 mmol) de NBS, una vez que se adicionó toda la NBS se retira el vaso de precipitados del hielo y se continua agitando con la varilla de vidrio por espacio de 5 minutos; transcurrido el tiempo de reacción se obtiene una pasta la cual se filtra al vacío lavando el precipitado con 3 fracciones de 10 ml de hexano. El precipitado obtenido es succinimida la cual puede purificarse por recristalización y reutilizarse. El producto de la reacción se recupera del filtrado concentrando por evaporación al vacío. Solo si es necesario, para quitar impurezas coloridas, se purifica por cromatografía en columna usando como soporte sílica gel y hexano como eluyente. El producto es un líquido incoloro con punto de ebullición (147-148 °C). El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 97%.

6.3.2. Técnica convencional:

En un matraz de fondo redondo de 25 ml provisto con una barra de agitación magnética se colocan 0.276 g (2 mmol) de 1,2-dimetoxibenceno con 0.2112 g (2.2 mmol) de bromuro de amonio con 4 ml de ácido acético glacial, el matraz se tapa y se pone bajo agitación vigorosa, posteriormente con ayuda de una jeringa se agregan 0.25 ml (2.2 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% por espacio mínimo de 30 minutos; después de la adición se mantiene la agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Inmediatamente después de la adición la mezcla de reacción tomó una coloración naranja intensa que se va perdiendo en el transcurso del tiempo de reacción. Una vez transcurrido este la mezcla de reacción se trasvasa a un vaso de precipitados de 150 ml para neutralizar el ácido acético de la reacción, con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Una vez que el pH es neutro, el producto es aislado por extracción líquido – líquido con 4 porciones de 15 ml de hexano, se recupera la fase orgánica y se seca con sulfato de sodio anhidro; posteriormente se concentra por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna usando sílica gel como soporte y hexano como eluyente. El rendimiento máximo de producto obtenido mediante esta técnica fue de 84%. El producto es un líquido incoloro con de punto de ebullición (147-148 °C), fue caracterizado en base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C).

EM, IE m/z (abundancia relativa): 216 (54), 94 (100)

IR (película); ν (cm^{-1}): 3080, 3001, 2906, 2837, 1502, 1252, 1024, 852, 798, 623, 457.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 299.7 MHz, δ (ppm)): 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.74 (d, $J=2.08$, 1H), 6.97 (d, $J=8.09$, 1H), 7.025 (dd, $J = 2.39$, $J = 8.39$, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75.3 MHz, δ (ppm)): 55.9, 56.1, 112.6, 114.7, 115.8, 123.2, 148.2, 149.6.

6.4. Síntesis del 4-bromo-1-metoxibenceno.

En un vaso de precipitados de 25 ml se colocan 1.06 g (10 mmol) de anisol (1-metoxibenceno) y 100 mg de zeolita HZSM-5 comercial (la cual debe ser calcinada hasta 573 K antes de usarse); posteriormente con ayuda de una varilla de vidrio se homogeniza la mezcla y el vaso de precipitados se coloca en un baño de hielo. Una vez que el vaso se encuentra frío se procede a adicionar poco a poco 1.8 g (10 mmol) de NBS, habiendo agregado toda la NBS se retira el vaso de precipitados del hielo y se continua agitando con la varilla de vidrio por espacio de 5 minutos; transcurrido el tiempo de reacción se obtiene una pasta la cual se filtra al vacío lavando el precipitado con 3 fracciones de 10 ml de agua. El precipitado obtenido es succinimida la cual puede purificarse por recristalización y reutilizarse. El producto de la reacción se recupera del filtrado por medio de una decantación. El producto es un líquido incoloro con de punto de ebullición de 219-220 °C. El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 98%. El producto fue caracterizado también con base a sus propiedades espectroscópicas.

EM, IE m/z (abundancia relativa): 186 (94), 188 (100), 173 (45), 145 (72).

IR (película); ν (cm^{-1}): 3071, 3003, 2937, 2835, 1488, 1246, 1032, 820, 600, 506.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 299.7 MHz, δ (ppm)): 3.74 (s, 3H), 6.76 (td, $J = 2.39$, $J = 9.29$, 2H), 7.025 (td, $J = 2.39$, $J = 9.29$, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75.3 MHz, δ (ppm)): 55.3, 112.6, 115.9, 132.4, 158.5.

6.5. Síntesis de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno.

En un matraz de fondo redondo de dos bocas con capacidad de 50 ml y provisto con una barra de agitación magnética, se adicionan 5.6 mg (2.5 % mol) de acetato de paladio, 13.4 mg (5 % mol) de trifenilfosfina, 15 ml de N,N-dimetilformamida, 0.147g (1.05 mmol) de carbonato de potasio, 0.216 g (1 mmol) de 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno, posteriormente se adapta un refrigerante en posición de reflujo así como un termómetro con escala de 0-200 °C. Una vez que el sistema está montado se inicia la agitación y se adicionan 0.4 ml (3.1 mmol) de *trans*-3-hexeno. Después de adicionar todos los reactivos se eleva la temperatura hasta los 80 °C manteniéndola constante durante 72 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se filtra al vacío, lavando el precipitado con 3 fracciones de hexano frío. Se recupera el precipitado y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando silica gel como soporte y una mezcla de hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 99-100°C y fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN - ¹H, RMN - ¹³C). El rendimiento máximo obtenido con esta técnica fue de 29%.

EM, IE *m/z* (abundancia relativa): 356 (100), 189 (54)

IR (pastilla KBr); ν (cm⁻¹): 3054, 2997, 2954, 2840, 1519, 1249, 1025, 820, 800.

RMN-¹H (CDCl₃, 299.7 MHz, δ (ppm)): 3.871 (s, 3H), 3.877 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 6.86 (s, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75.3 MHz, δ (ppm)): 55.6, 111.9, 120.8, 149.3.

Capítulo 7

Conclusiones

Se estudiaron las condiciones de reacción para la obtención del *trans*-3,4-difenil-3-hexeno **61**. Se determinó la temperatura, tiempo de reacción, cantidad de sustrato, cantidad de catalizador, base, disolvente y ligante. Como resultado del estudio de las condiciones de reacción, se encontraron dos metodologías por las cuales se puede obtener el compuesto **61**. La principal diferencia entre las técnicas fue el disolvente usado, ya que en la primera de ellas se utiliza DMF como disolvente y en la segunda tetraetilenglicol. En ambas metodologías se obtienen rendimientos de 34 y 41% respectivamente.

Para obtener el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9** primero se llevó a cabo la síntesis del 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6**, para lo cual se requirió primero obtener el 1,2-dimetoxibenceno **10**.

La síntesis del 1,2-dimetoxibenceno **10**, se llevó a cabo por medio de una reacción de Williamson, se obtuvo un rendimiento máximo de 86 % y la identidad del compuesto fue corroborada en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas. Una vez que se obtuvo con este compuesto se procedió a llevar a cabo la reacción de bromación.

Para obtener el 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** se probaron dos metodologías, en la primera de ellas se usó bromuro de amonio como fuente de bromo; mediante esta técnica se obtuvo un rendimiento máximo de 84%. La segunda técnica fue una reacción libre de

disolvente, donde se uso NBS como fuente de bromo y zeolita (HZSM-5) como soporte sólido; mediante esta técnica se obtuvo un rendimiento de 97%. Para corroborar la generalidad del método anterior se sintetizó el 4-bromo-1-metoxibenceno **67**. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados con base a sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Finalmente, se llevó a cabo la síntesis de *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **9** mediante una reacción de Heck, utilizando 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno **6** y *trans*-3-hexeno **7**, para ello se utilizaron las condiciones de reacción determinadas previamente en este trabajo, y dio como resultado la obtención del compuesto **9** con un rendimiento del 25 %. Únicamente se obtuvo el isómero *trans*.

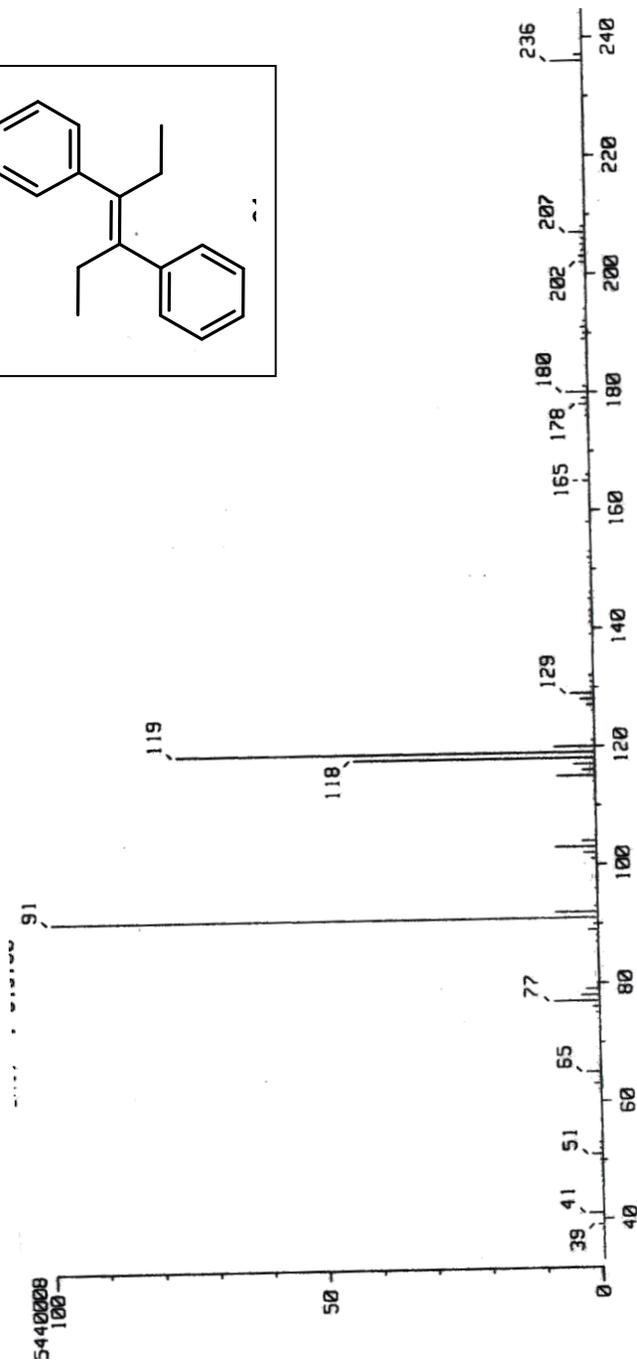
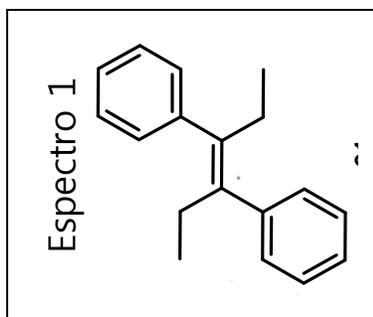
Bibliografía.

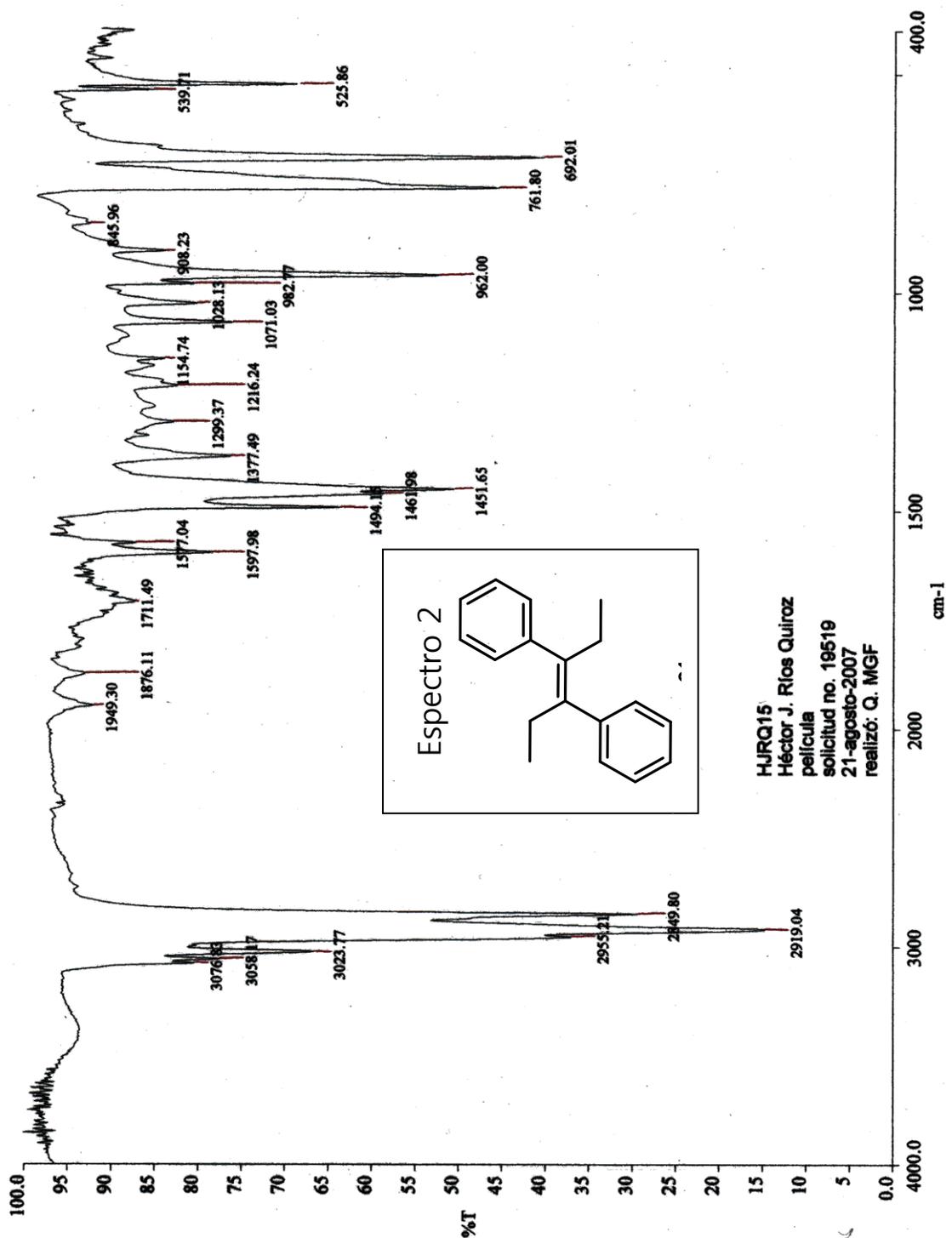
- [1] Murray, R.; Gramer, D., *Bioquímica de Harper*, Ed. El Manual Moderno, México; **1998**, 136.
- [2] Joseph R., Dipalma, M.; *Pharmacology in Medicine*, 4a. Ed; Mc Graw-Hill, Boock Company, New York, **1971**,1618.
- [3] Terasawa, T.; Okada T.; *J. Chem. Soc. Perkin I*; **1978**, 576-584.
- Rasmusson, G., Reynolds G. F.; Steinberg N. G.; *J. Med. Chem.*; 29; **1986**, 2298-2315
- Singh H., Paul D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1973**,1204-1211.
- Boyle F., Costello G. F.; *Chem. Soc. Rev.*; **1998**, 27, 251-261.
- [4] Noels A., Ferré-Filmon k., Delaude L.; *Coordination Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2323-2336.
- [5] Chesnut R., Durham N.; *Steroids*; **1976**, 525-530.
- Meyers M., Sun J., Carlson K., Marriner G; *J. Med. Chem.*; **2001**, 44, 4230-4251
- [6] Mc Murry J., *Química Orgánica*, 5a. Ed., Thomson Ed, México, **2001**.
- [7] Das B., Venkateswarlu K., Majhi A.; *J. Mol. Cat.*; **2006**, 266, 30-33.

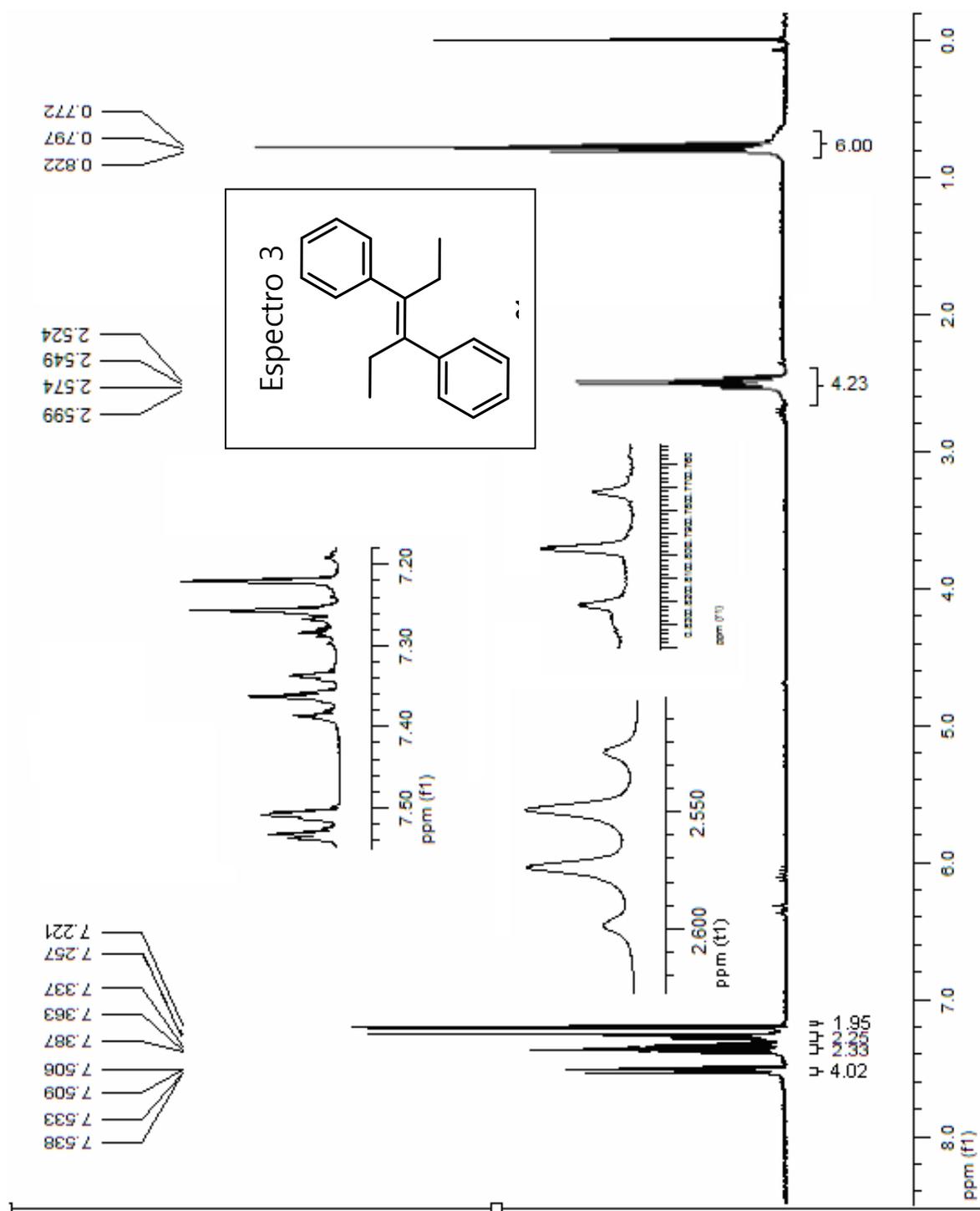
- [8] Mohan K., Narender N., Srinivasu P.; *Synthetic Communications*, **2004**, 34, 12, 2134-2152.
- [9] Srinivasan K. V., Paul V., Sundalai A.; *Tetrahedron Letters*; **1994**, 35, 38, 7055-7556.
- [10] Becker K. B., *Synthesis*, **1983**, 341.
- [11] Meijere A., Meyer F. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1994**, 33, 2379-2411.
- [12] Devasher R. B.; Moore L. R.; *J. Org. Chem.*; **2004**, 69, 7919-1927.
- [13] Heck R. F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 24, 6707-6714.
- [14] Heck R. F., Nolley J. P.; *J. Org. Chem.*; **1972**, 37, 14, 2320-2322.
- [15] Cabri W., Candiani I.; *Acc. Chem. Res.*; **1995**, 28, 2-7.
- [16] Beletskaya r. B.; Moscow L. R.; *Chem Rev*; **2000**; 100; 3009-3066.
- [17] Gron L., Tinsley A.; *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 227-230.
- [18] Zhang S., Li S., Lin Y., Xie H.; *Org. Lett.*; **2006**, 8, 3, 391-394.
- [19] Doucet H., Kondolf I.; *Tetrahedron Letters*; **2003**; 44; 8487-8491.
- [20] Doucet H., Santelli M., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1633-1637
- [21] Doucet H., Zair T., Battace A.; *Tetrahedron Letters*; **2003**; 47; 459-462.

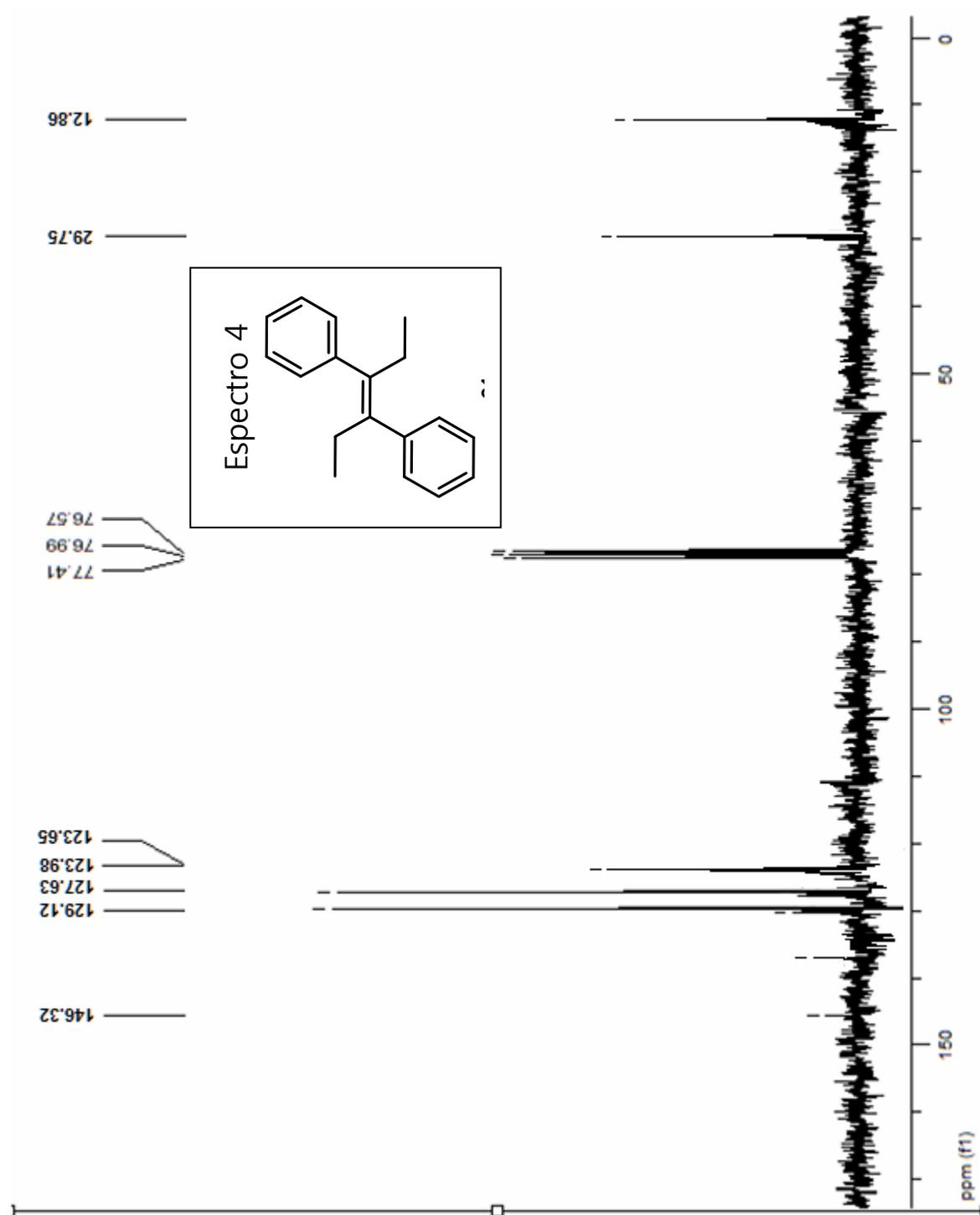
- [22] Chandrasekhar S., Narsihmulu Ch; *Org. Lett.*; **2002**; 4; 25; 4399-4401.
- [23] Doucet H., Florian B.; *Tetrahedron Letters*; **2003**; 44; 1221-1225.
- [24] Larock R., Doty M.; *J. Org. Chem*, **1999**, 58, 4579-4583.
- [25] Collington E. W., Finch H., Hayes K.; United States Patent No. 3039673, **1991**.
- [26] Bhattacharya S., Srivastava A.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3557-3560.
- [27] Jeffery T.; *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 1673-1676.
- [28] Adam F. Gregory C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989-7000
- [29] Contreras G. A; *Estudio sobre la síntesis de 3,4 bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno por medio de la reacción de Mc Murry*; Tesis UNAM, **2007**.
- [31] Evans D. A., Ripin D. H.; *Chem*, **2005**, 206.

Espectroscopia.

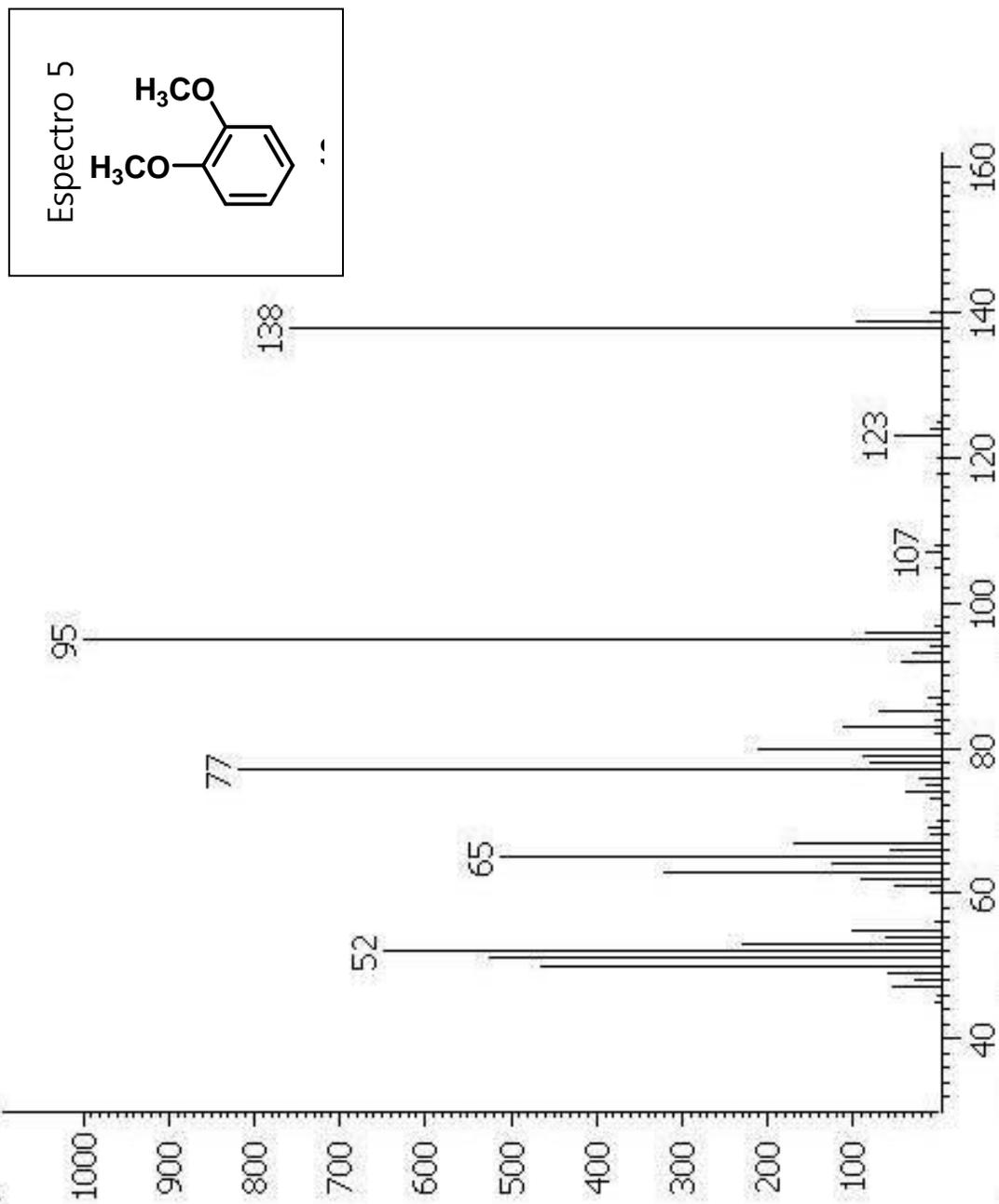


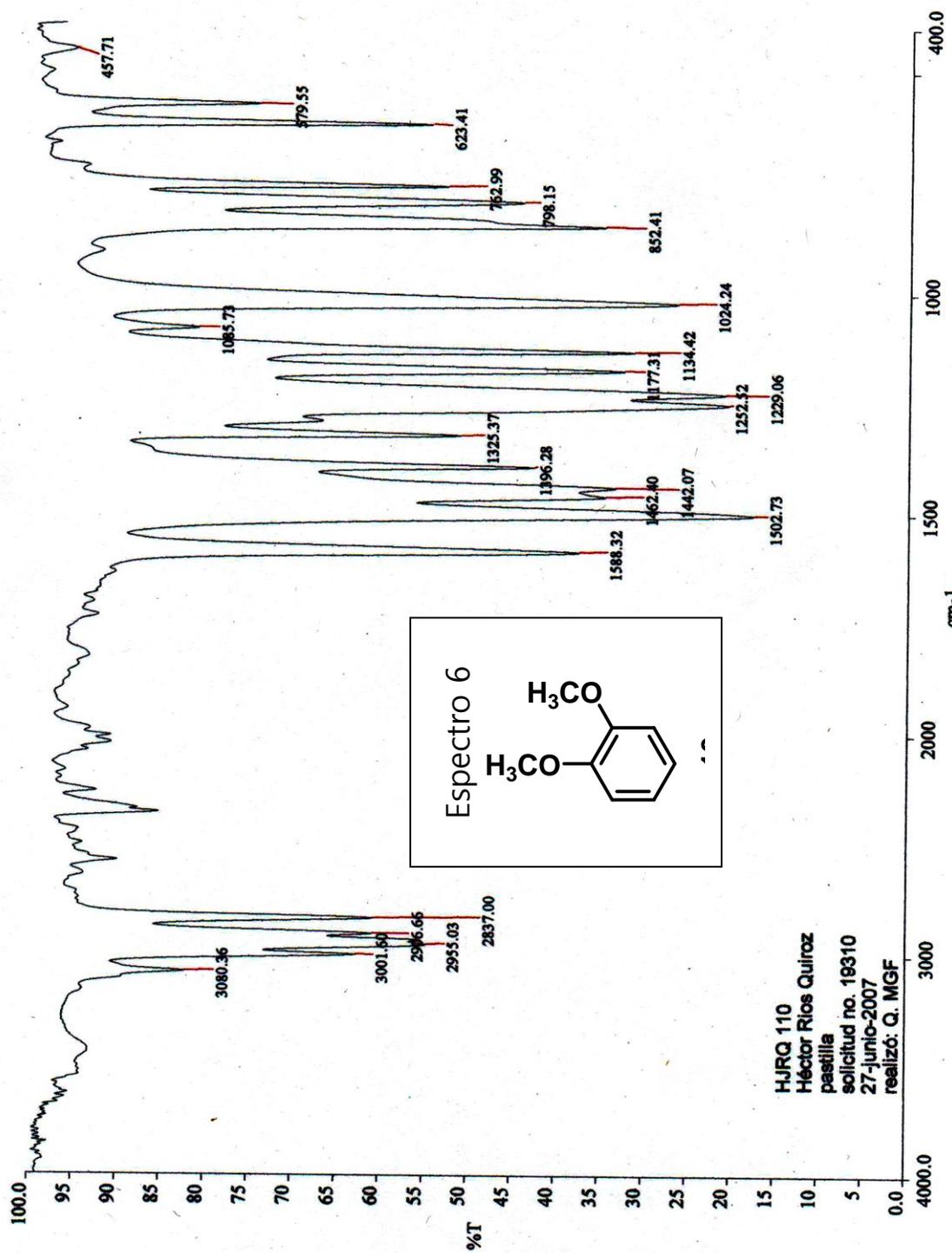


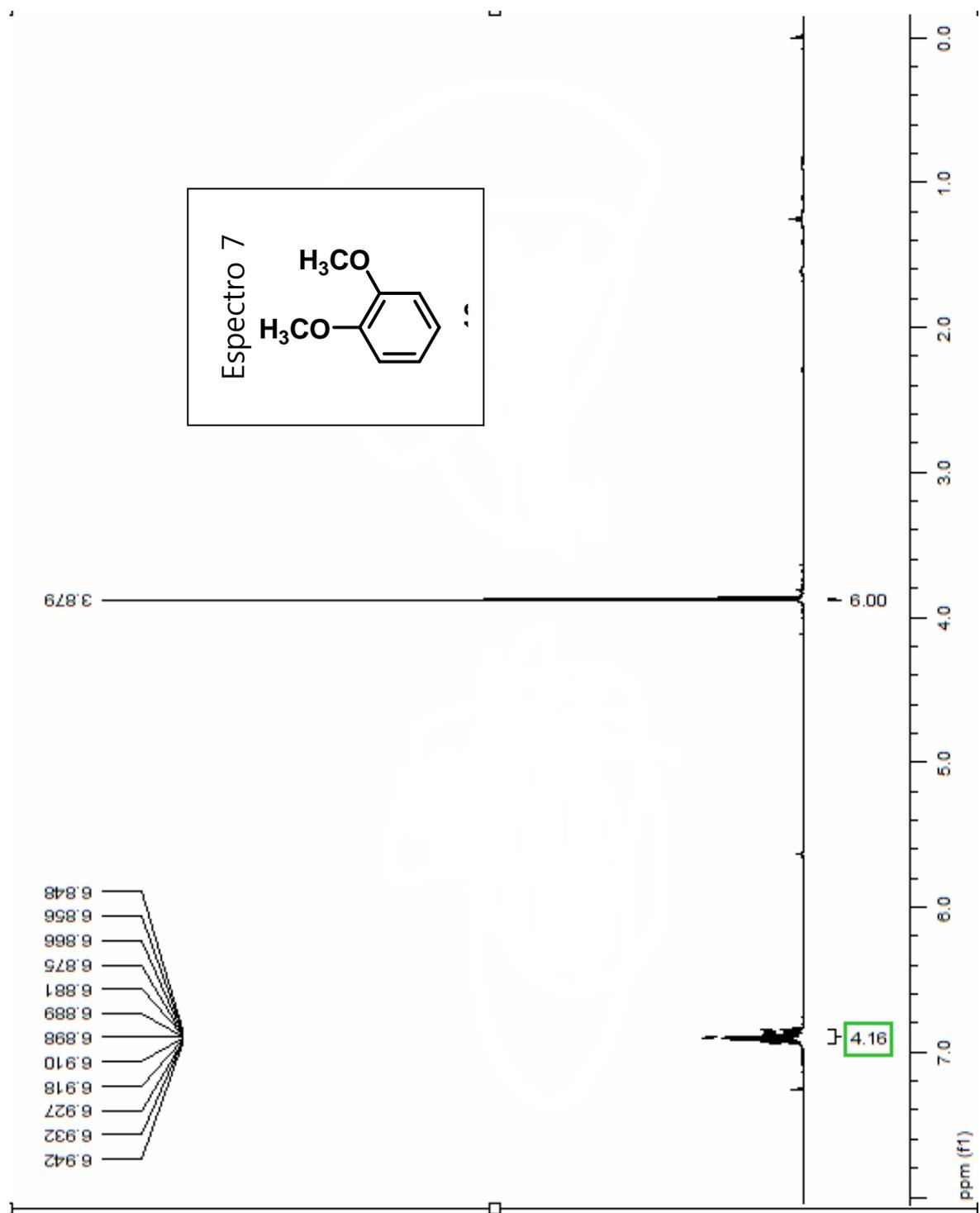


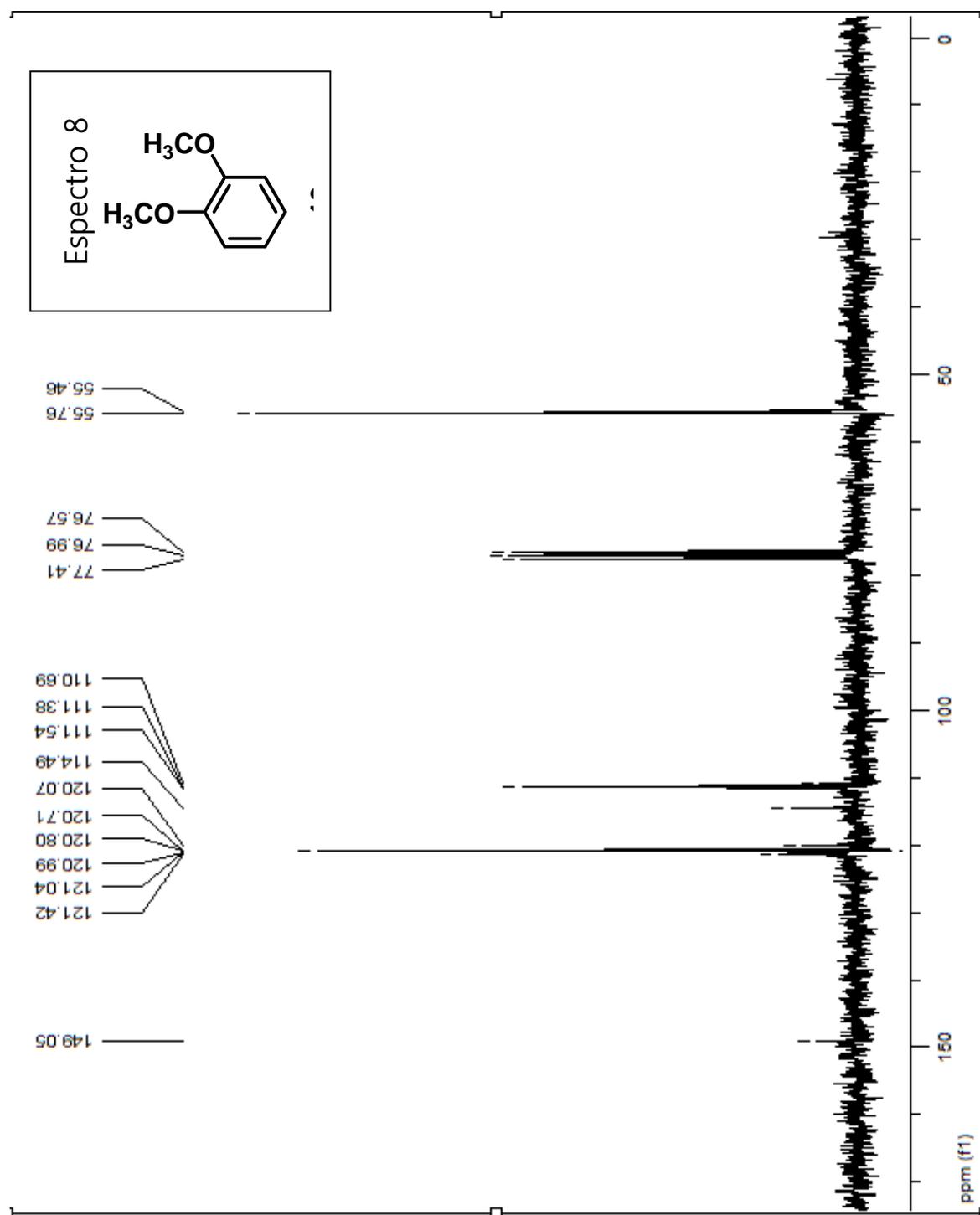


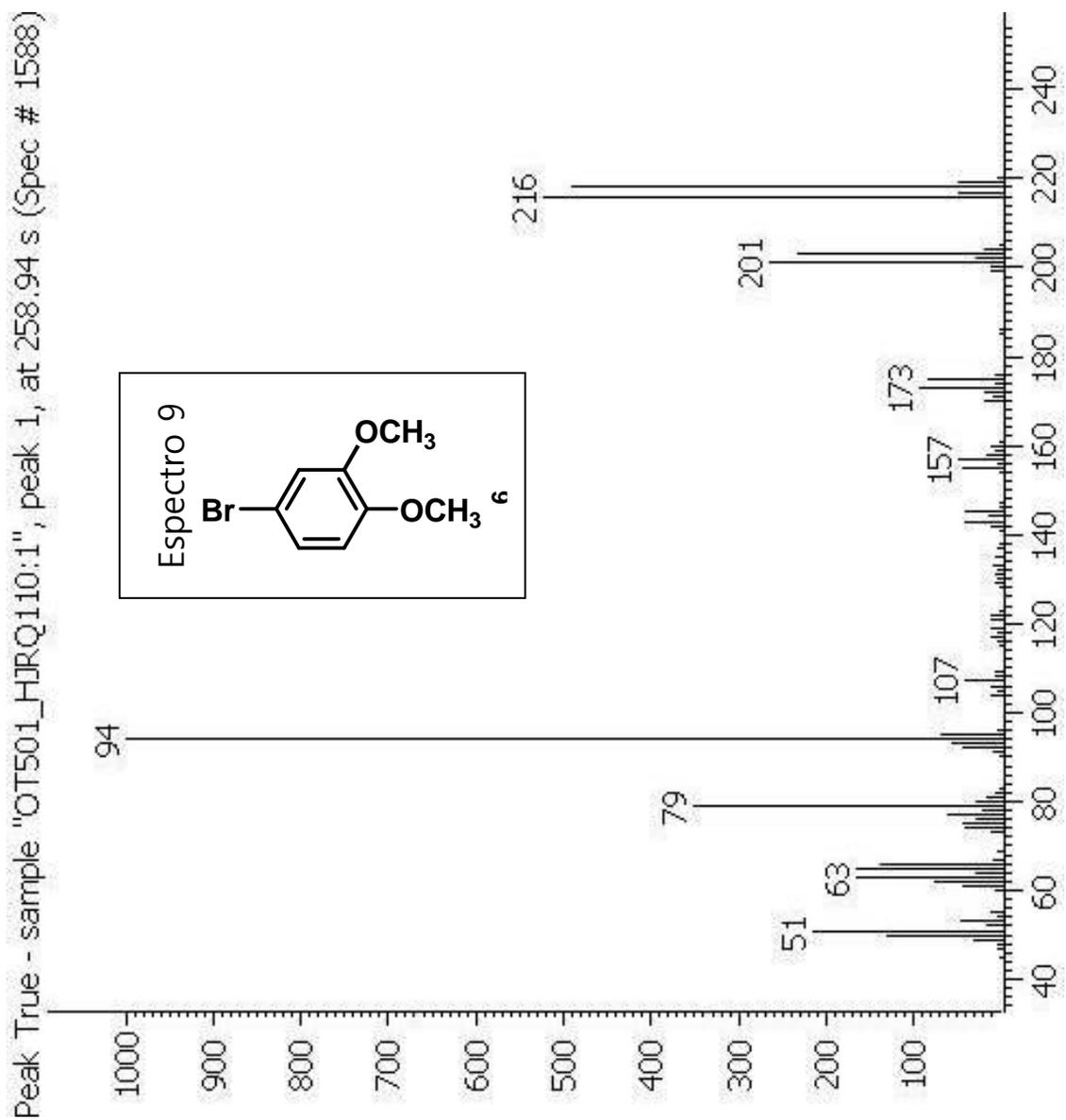
Peak True - sample "OT0159_HJRQ105:2", peak 1, at 135.54 s (Spec # 354)

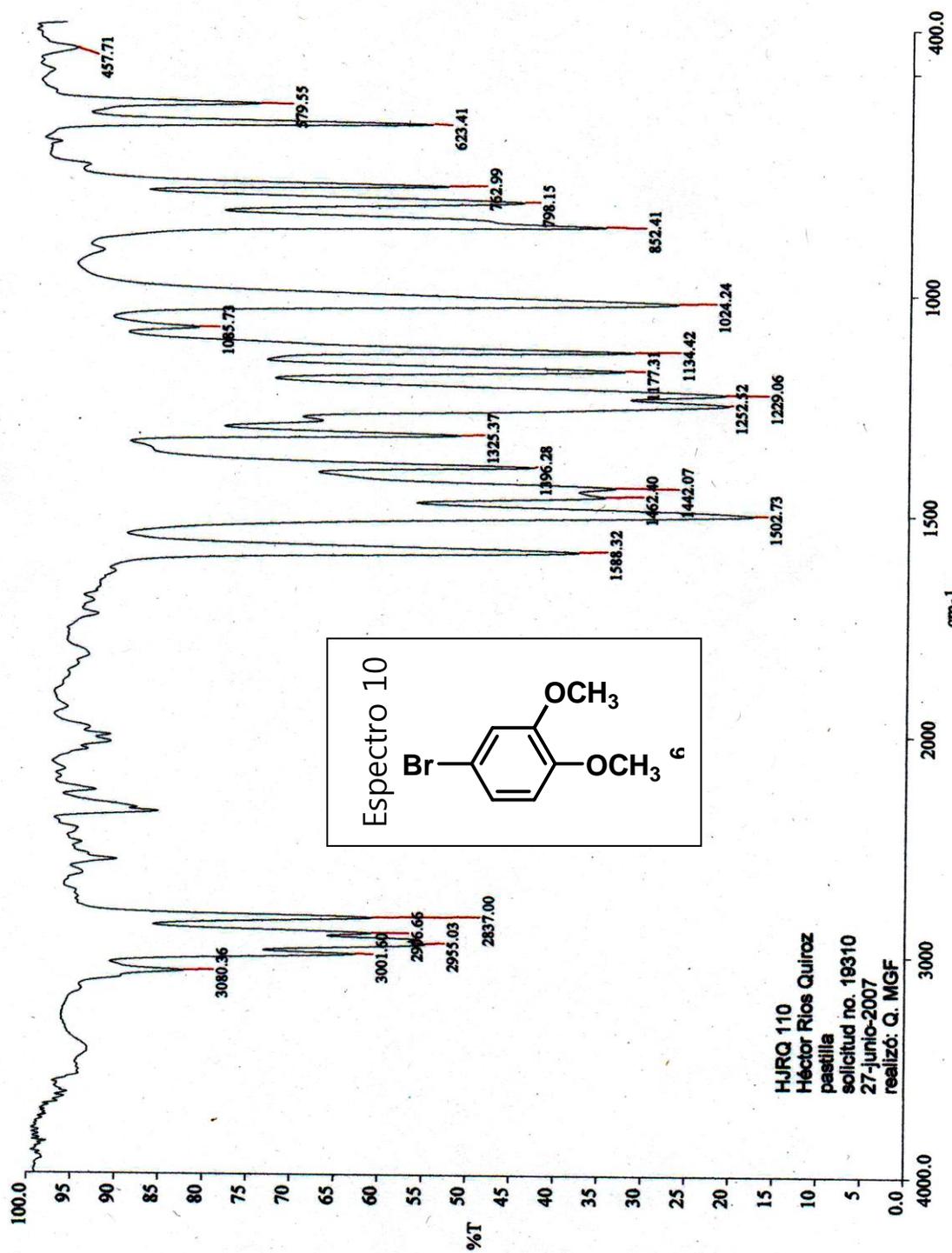


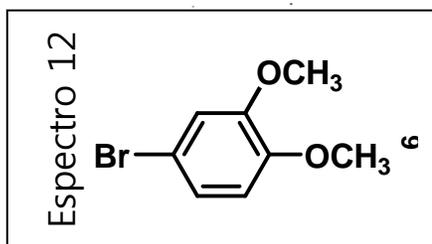




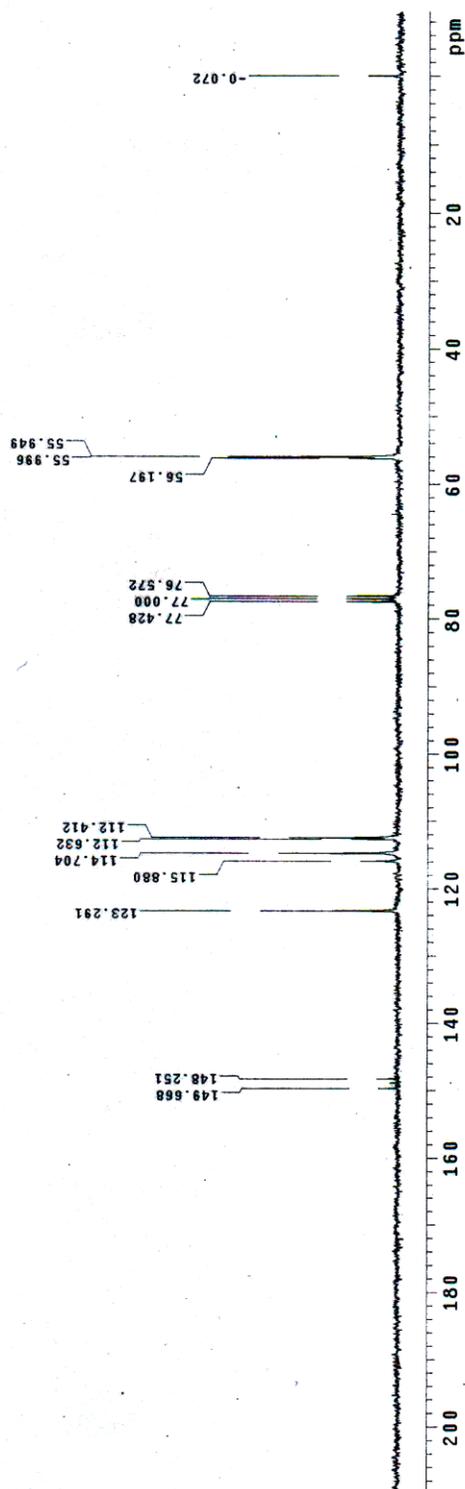


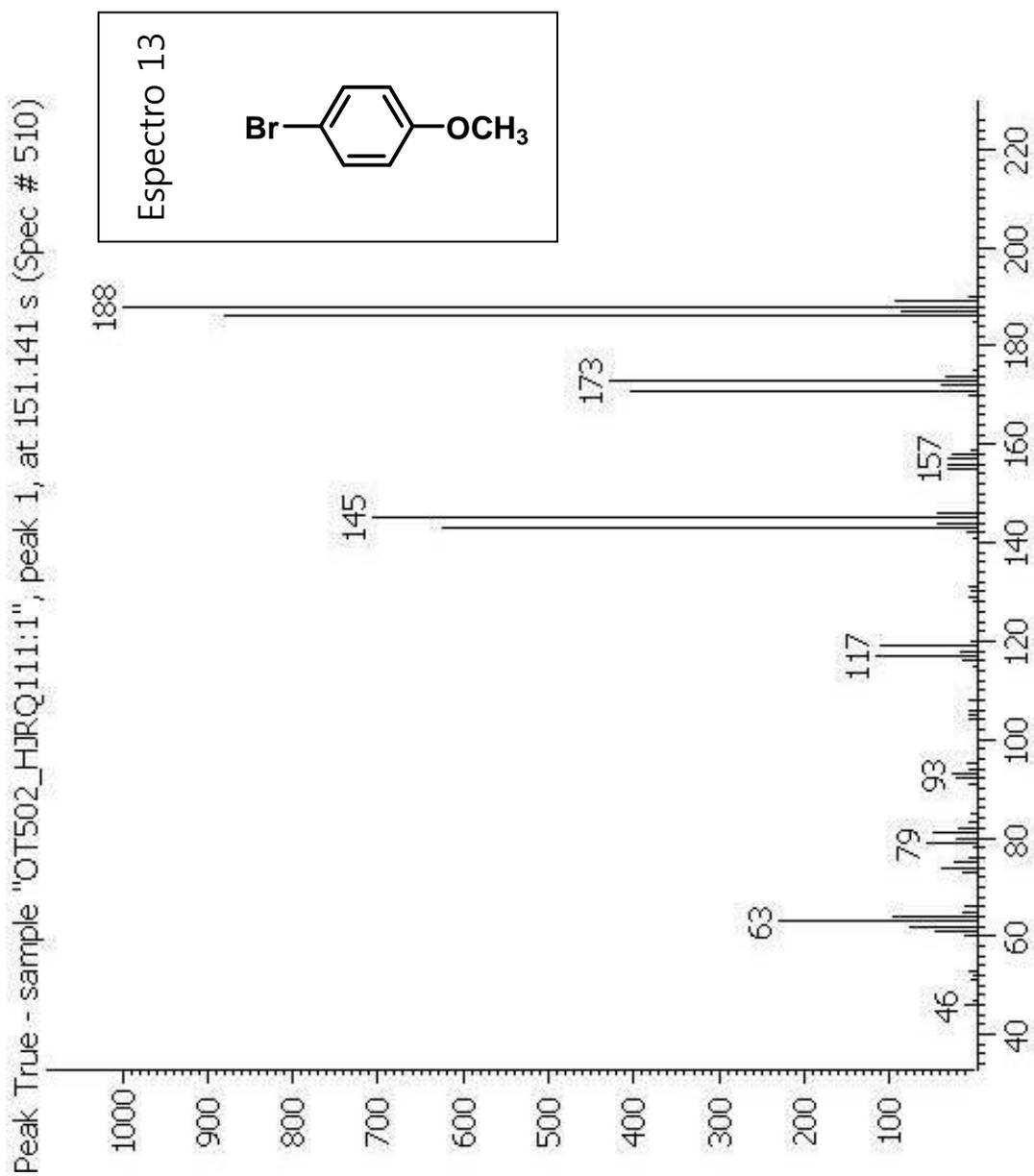


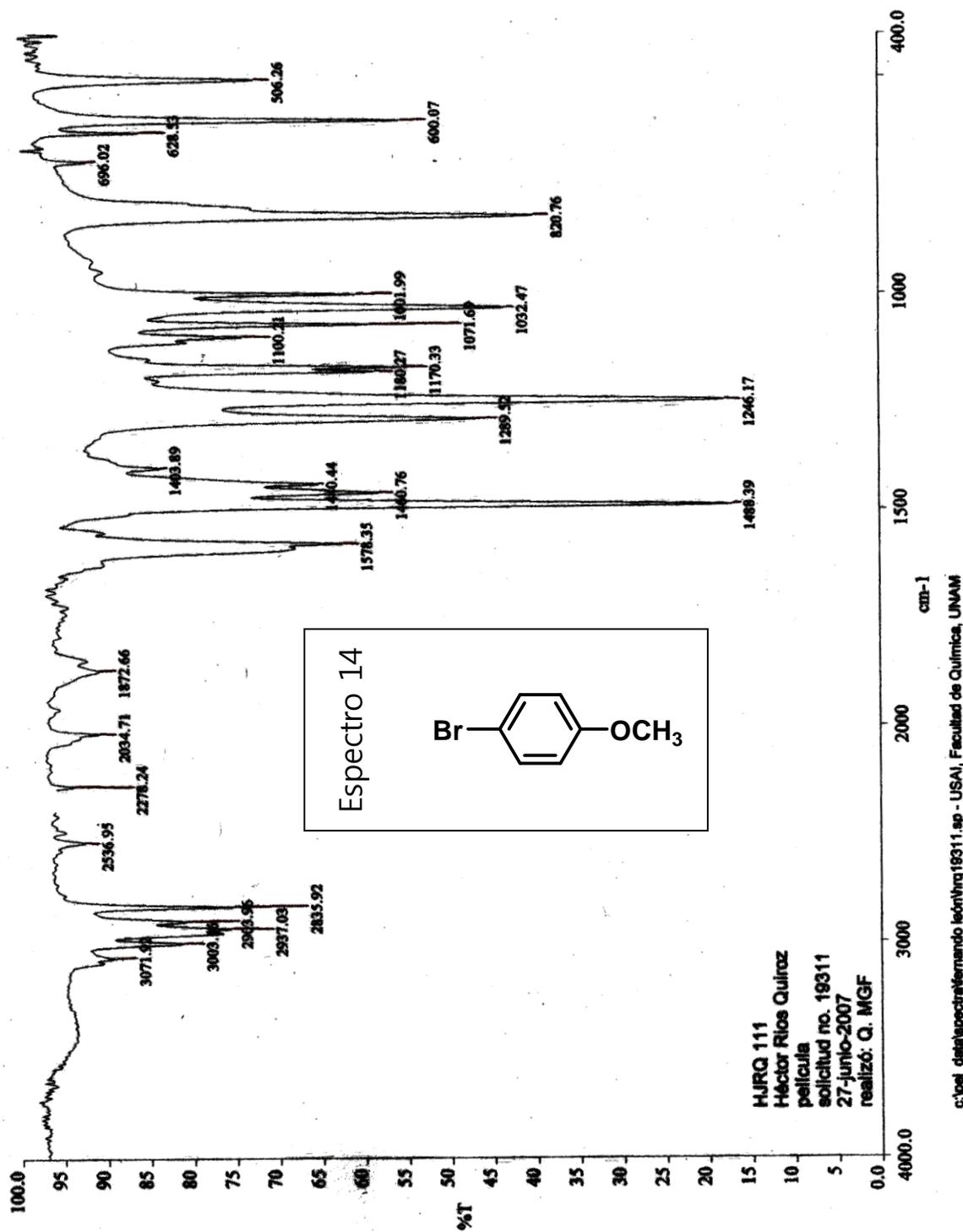


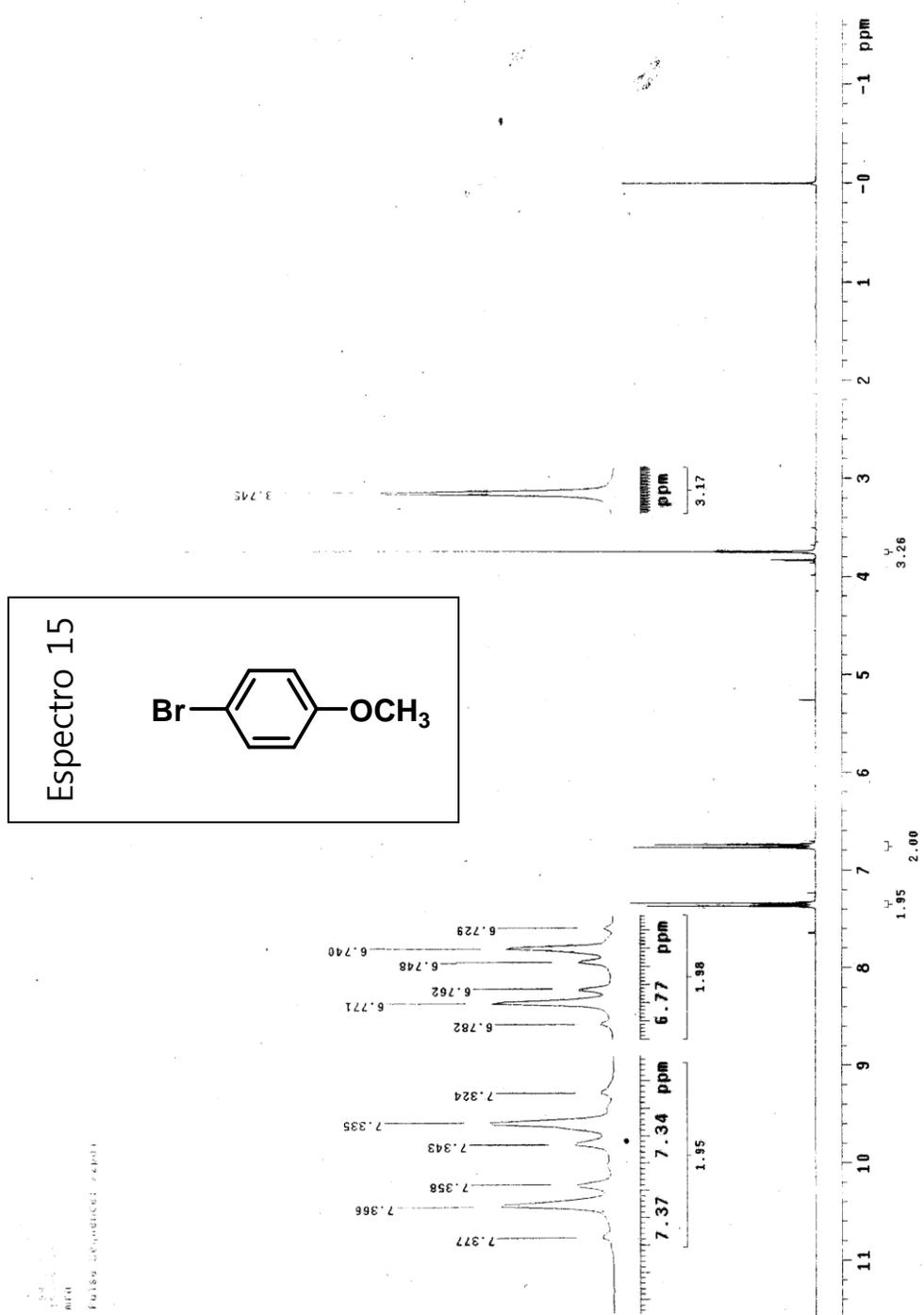


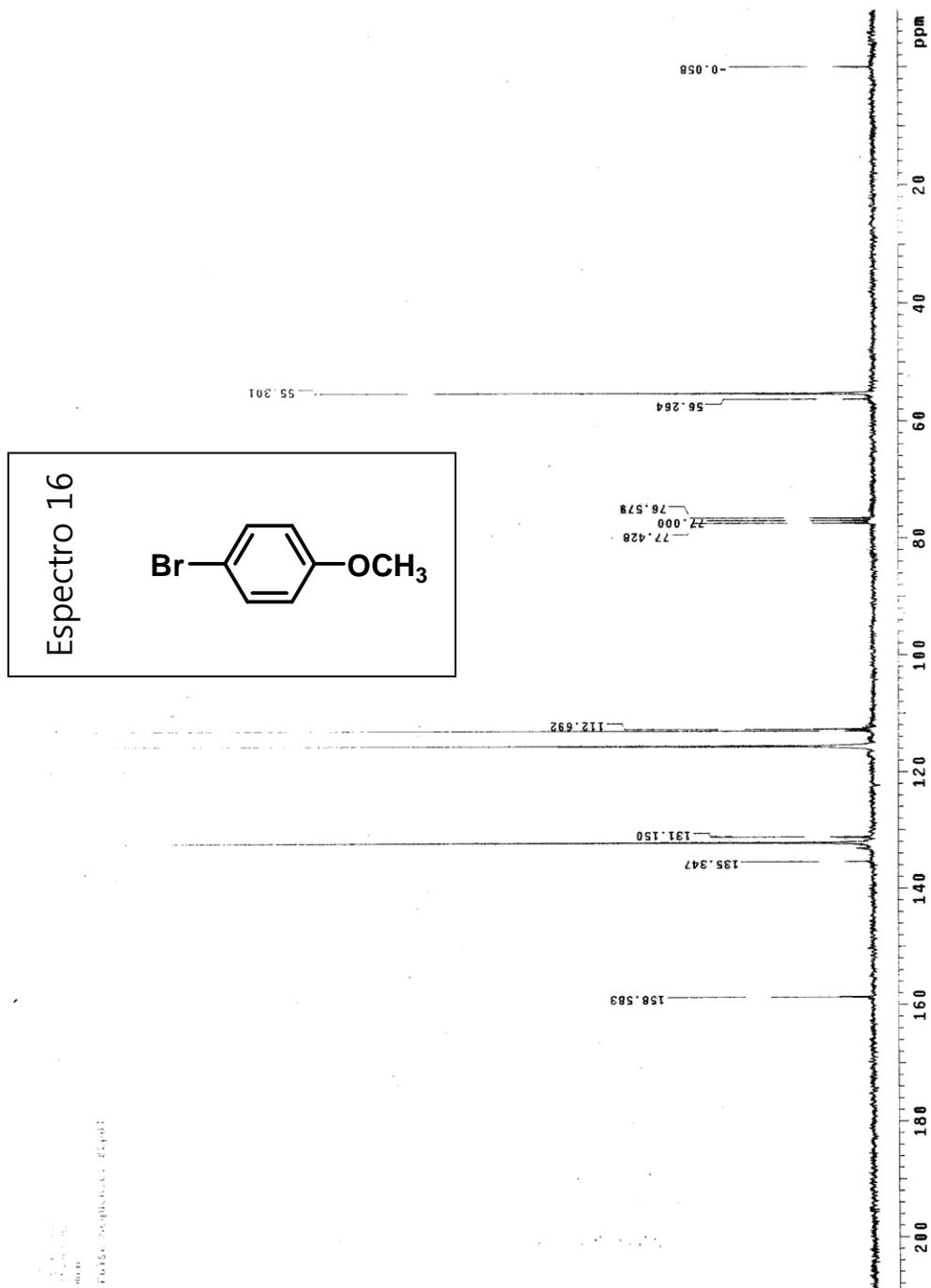
75.3 MHz
 9-05-2007
 MRA
 f1c
 Pulse Sequence: s2pu1



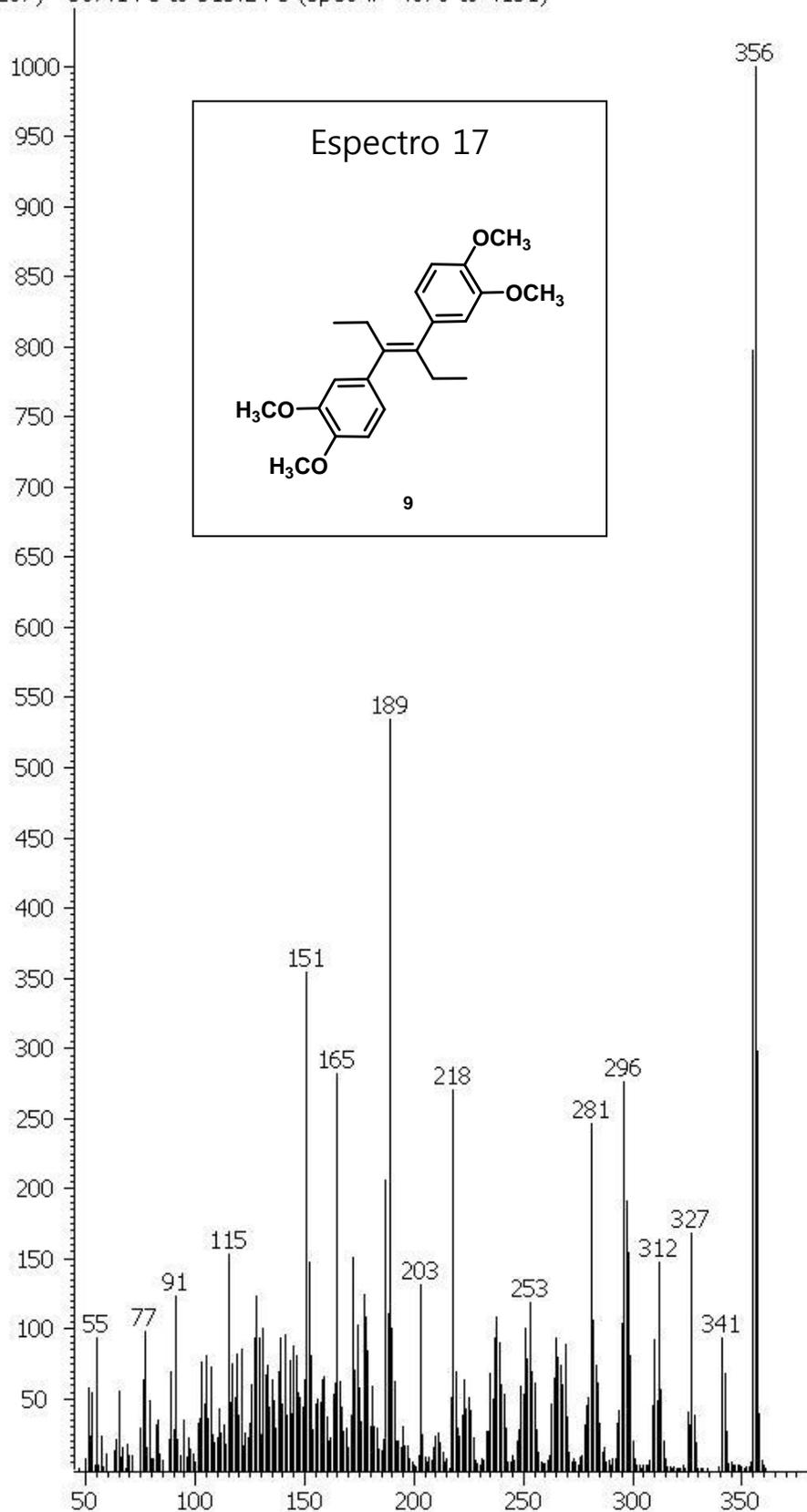


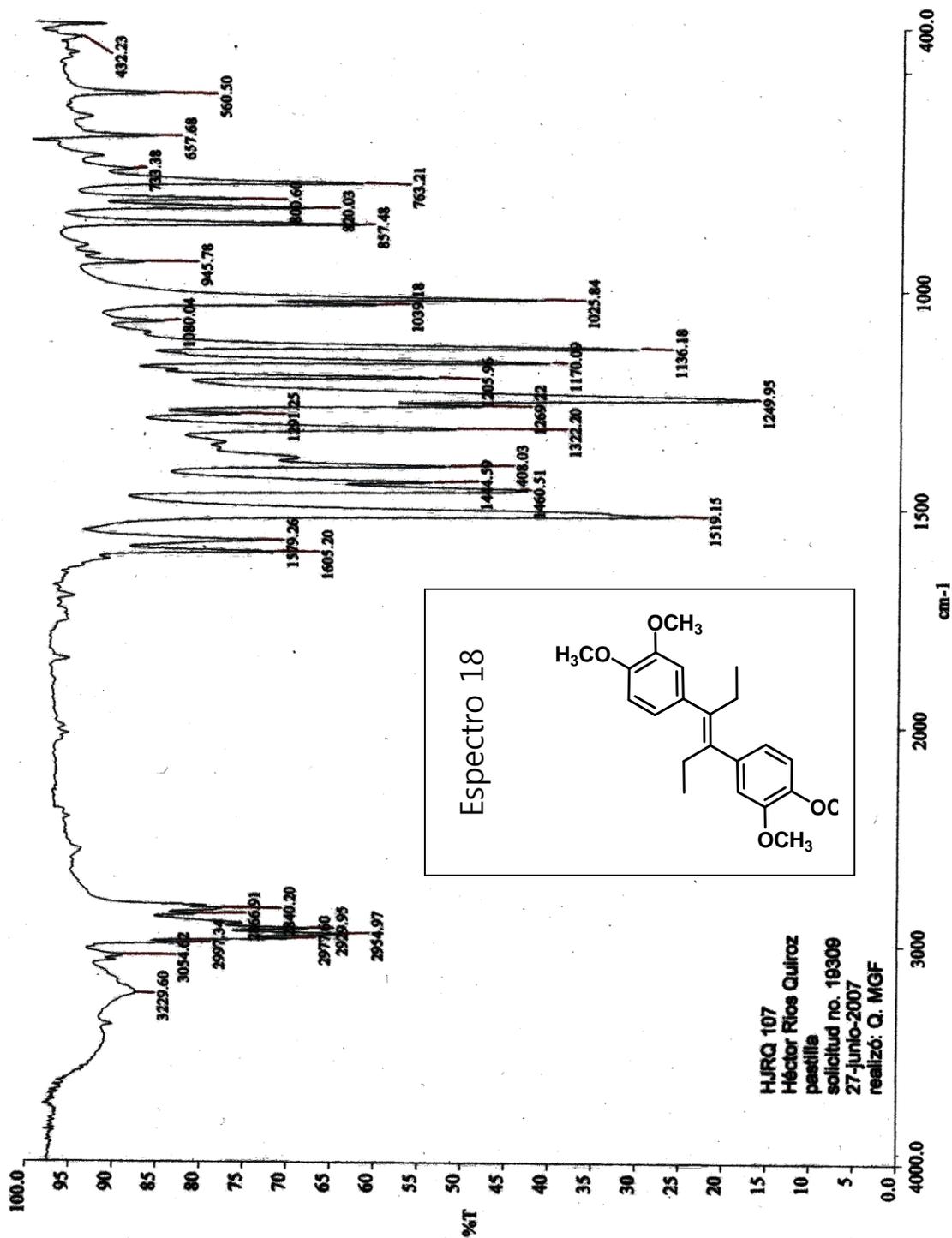






Caliper - sample "OT238-HJRQ-107:1", 520.84 s to 520.84 s (Spec # 4207 to 4207) - 507.14 s to 515.24 s (Spec # 4070 to 4151)





c:\pel_data\spectra\fermario leon\Virq19309.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

