



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIOS PARA LA SÍNTESIS DE  
DERIVADOS DEL ÁCIDO 3,5-DIFENIL-5-  
OXOPENTANOÍCO**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**Q U Í M I C O**  
P R E S E N T A:  
**EFRAÍN GONZÁLEZ LUCIANO**



**MÉXICO, D.F.**

**2009**



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	Dra. Elvira Santos Santos
Vocal	M en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Q. Fernando León Cedeño
1 er. Suplente	Dra. Martha Menes Arzate
2º. Suplente	Dr. Daniel Méndez Iturbide

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química, UNAM.

---

Asesor:

Q. Fernando León Cedeño

---

Supervisor técnico

Dra. Martha Menes Arzate

---

Sustentante:

Efraín González Luciano

# Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por haber permitido terminar esta tesis

A mi Papa Eliseo González por su apoyo, cariño, confianza y fortaleza, aún cuando existen adversidades.

A mi mama Zenaida Luciano González que con su ejemplo, cariño, confianza, dedicación y apoyo incondicional logré culminar mis estudios y la presente tesis.

A mis hermanas Angélica y Olivia por estar conmigo en los momentos mas difíciles y por brindarme su apoyo.

Por su ayuda en la realización de esta tesis quiero agradecer a:

Fernando León Cedeño por la dirección de esta tesis y por compartir su experiencia y conocimientos. Martha Menes Arzate por los buenos consejos en la elaboración de esta tesis.

Margarita Romero por la ayuda en general.

A todos mis hermanos de Copilco. Y a mis amigos: Berenice, Maria Fernanda, Enrique, Ana Lilia, Ana piña, Bianca X, Lilian y Carmina por su apoyo, cariño, gracias por su amistad.

Mis compañeros del laboratorio 203. Jacobo, Laura, Israel, Pedro, Paúl, Olivia, por todos los momentos que pasamos juntos.

Marisela Gutiérrez por los espectros de infrarrojo y Georgina Duarte por los espectros de masas.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>6</b>
1.1. Historia .....	7
1.2. Cáncer en la medicina novohispana a fines del siglo XVI.....	8
1.3. Crecimiento tumoral.....	9
1.4. Características de las células cancerosas.....	9
1.5. Propiedades del crecimiento tumoral .....	10
1.6. Carcinogénesis.....	10
1.6.1. Carcinogénesis hormonal .....	11
1.6.2. Carcinogénesis química.....	11
1.6.3. Carcinogénesis viral .....	11
1.6.4. Carcinogénesis por radiación .....	11
1.6.5. Herencia y carcinogénesis .....	12
1.7. Nomenclatura de los tumores .....	12
1.7.1. Vías de propagación de los tumores.....	12
1.8. Las causas del cáncer.....	13
1.8.1. Factores exógenos .....	13
1.8.2. Factores endógenos .....	14
1.9. Tratamientos contra el cáncer.....	15
1.9.1. Cirugía .....	15
1.9.2. Radioterapia.....	16
1.9.3. Quimioterapia .....	17
1.9.4. Bioterapia .....	17
<b>2. Objetivos</b>	<b>19</b>
<b>3. Antecedentes</b>	<b>21</b>
3.1. Condensación aldólica.....	21
3.2. Reacción de Michael ó reacción de adición-1,4.....	23

3.3.Ácido de Meldrum.....	25
3.3.1. Propiedades físicas del ácido de Meldrum .....	26
3.3.2. Química del ácido de Meldrum .....	26
3.4. Hidrólisis: conversión de ésteres en ácidos carboxílicos.....	27
3.5. Descarboxilación a partir de ácidos dicarboxílicos .....	27
3.6. Síntesis malónica .....	28
<b>4. Hipótesis</b>	<b>29</b>
<b>5. Resultados y discusiones</b>	<b>31</b>
5.1. Estrategia de síntesis para la formación del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoíco y sus derivados metoxilados .....	32
5.1.1. Síntesis del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoíco .....	33
5.1.2. Síntesis del ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoíco .....	50
5.1.3. Síntesis del ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoíco .....	60
<b>6. Parte experimental</b>	<b>77</b>
6.1. Métodos Generales .....	77
6.2. Análisis por espectroscopía .....	78
6.3. Procedimientos experimentales. ....	79
6.3.1. Síntesis del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoíco .....	79
6.3.2. Síntesis del ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoíco .....	82
6.3.3. Síntesis del ácido 3,5-bis(4metoxifenil)-5-oxopentanoíco .....	83
<b>7. Conclusiones</b>	<b>87</b>
<b>8. Anexo</b>	<b>89</b>
8.1. Abreviatura.....	89
<b>Bibliografía</b>	<b>90</b>
<b>Espectroscopia</b>	<b>92</b>

# Capítulo 1.

## Introducción

El cáncer es una enfermedad cuya existencia es conocida desde épocas antiguas, pero ha empezado a tener importancia desde el siglo XX por la magnitud de las cifras de mortalidad que ocasiona. Por lo tanto, la importancia de esta enfermedad radica en la alta incidencia que tiene en la actualidad [1].

La célula es la unidad básica estructural y funcional de todos los seres vivos, y aunque existen muchos tipos de células, todas poseen ciertas características comunes. Por ejemplo necesitan nutrirse para mantener la vida, la mayoría tiene la capacidad de reproducirse y cada vez que se mueren algunas de ellas, las demás del mismo tipo se reproducen hasta que vuelven a alcanzar el número correcto. Esta reposición metódica se rige por un mecanismo de control que se detiene cuando se corrigen la pérdida o el daño. La célula sana es dinámica, activa y ordenada, la cual se copia a la perfección una y otra vez. Pero las células cancerosas no están sujetas a las restricciones usuales impuestas por el huésped con respecto a la proliferación celular. Sin embargo, esta proliferación no siempre indica la presencia de cáncer.

El patrón de crecimiento neoplásico es la *anaplasia* que significa “sin forma”. Las células anaplásicas pierden la capacidad para realizar funciones especializadas y se desorganizan en cuanto a su posición y su citología. El término *neoplasia* significa “crecimiento nuevo” describe una masa anormal que se extiende más allá de las fronteras del tejido sano. Los crecimientos neoplásicos son de dos tipos: *benignas* o *malignas*, las benignas incluyen papilomas o verrugas, mientras que entre las malignas, capaces de destruir al huésped, se encuentran los tumores sólidos y las leucemias. Cáncer es el término común para todas las neoplasias malignas [2].

## 1.1 Historia

La existencia del cáncer se conocía desde el antiguo Egipto. En autopsias realizadas en algunas momias que datan del año 3000 A de C., se ha demostrado la existencia de tumores óseos así como la posibilidad de otros procesos neoplásicos. En las escrituras médicas chinas y árabes también se encuentran descritos síntomas de lo que puede suponerse eran enfermedades malignas.

En tiempo de Hipócrates en el siglo IV A.C., se propuso la teoría humoral de la Medicina. Esta teoría indica que el cuerpo está compuesto de cuatro fluidos: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. Se pensaba que cualquier desequilibrio de estos fluidos causaba una enfermedad. Hipócrates atribuyó el exceso de bilis negra al cáncer.

También fue el primero en usar las palabras “carcinosis” y “carcinomas” para describir los tumores y así nació el uso de la palabra cáncer para referirse a esta enfermedad. La palabra cáncer se deriva de la palabra griega “karkinos” o cangrejo. Se piensa que se refiere a la apariencia de los vasos sanguíneos los cuales se asemejan a las pinzas de un cangrejo. Hipócrates creía que era mejor el dejar al cáncer quieto porque aquellos que recibían tratamiento no sobrevivían tanto como los que no lo recibían. [1,2]

En el siglo XVII el cáncer empezó a ser estudiado intensamente. Bichat (1771-1820) describió la patología de muchas neoplasias en humanos y propuso que el cáncer era una formación accidental de tejido formado como cualquier otra porción del organismo. Unas décadas después estas observaciones fueron ampliadas utilizando el microscopio para demostrar que el tejido canceroso estaba formado por células. Desde entonces los patólogos y clínicos han considerado a los cánceres procedentes de los diferentes órganos del cuerpo, como enfermedades completamente diferentes con morfología propia.

El primer hospital para el estudio y tratamiento del cáncer, fue fundado en Francia en 1779. En estudios realizados por Joseph Claude, quien reconoció por primera vez la metástasis del cáncer; mientras que, Teodoro Billrot (1802-1865) un cirujano alemán, llevó a cabo la primera extirpación pilórica (la extirpación quirúrgica de todo o de una parte del estómago) para extraer un carcinoma.

Steven Paget analizó más de 1000 reportes de autopsias de mujeres que habían tenido cáncer de mama y encontró que los patrones de metástasis no eran al azar. Por esta razón propuso que las células tienen una afinidad específica hacia ciertos órganos. Wilhelm Conrad Rontgen descubrió los rayos X, con lo cual se facilitó la detección de tumores en el cuerpo, utilizando un proceso mucho más fácil y no-invasivo.

Tage Anton Ultimius fue el primero en llevar a cabo y con éxito un tratamiento para combatir al cáncer con los rayos X. Francis Peyton brindó apoyo científico a la teoría Viral del cáncer. Theodor Boveri propuso la teoría de la mutación somática del cáncer, creía que el cáncer se formaba a causa de cromosomas anormales. Louis Goodman estudió agentes químicos de guerra durante la segunda guerra mundial y descubrió que las mostazas nitrogenadas podían utilizarse como los primeros agentes quimioterapéuticos contra la enfermedad de Hodgkin, el linfoma y las leucemias [3]

## **1.2 Cáncer en la medicina novohispana a fines del siglo XVI**

En la población indígena mexicana hay evidencia de que existían tumores, por los hallazgos efectuados en restos humanos y la existencia de vocablos que expresan su conocimiento al respecto. Sin embargo, no le dan importancia, tal vez debido a que les preocupaban más las enfermedades infecciosas y los problemas traumáticos.

La actitud del médico de fines del siglo XVI ante el problema del cáncer como tal, tampoco parecía ser de gran magnitud, puesto que en las fuentes de información provenientes de la época no se le menciona como una de las enfermedades importantes. Juan Cárdenas, uno de los primeros médicos graduados de la Real y Pontificia Universidad de México, no menciona el cáncer ni a ninguna entidad que pudiera identificarse como neoplasia en su estudio sobre las condiciones naturales y las enfermedades que afectan a la población de la nueva España; sin embargo, en el mismo siglo el cáncer está presente en algunos textos médicos. En un libro publicado por Luís Lobera de Ávila “las cuatro enfermedades cortesanas” en el cual se señala que los grandes males de la época eran los catarros, la gota, el mal de orina, los cálculos renales y el mal de bubas (refiriéndose al cáncer de mama).

Alonso López de Hinojosos, cirujano en el hospital Real de indios, y autor del primer tratado de cirugía publicada en México y en el continente americano. *La summa*

y *recopilación de Chirugía*, se hace referencia al cáncer de mama. Todos los autores que escribieron en México a fines del siglo XVI coinciden en señalar que el cáncer de mama era el más frecuente. Son pocos los textos que hablan del cáncer y su tratamiento. Y en todos ellos hay coincidencia en cuanto a la gravedad del problema [1,3].

### **1.3 Crecimiento tumoral**

En la proliferación celular normal, el número de nacimientos celulares es casi igual al de muertes. Un concepto erróneo es que el cáncer consiste en una población de células que se reproducen con mayor rapidez que las células normales. En realidad se sabe que muchos tipos de cáncer son de crecimiento más bien lento en comparación con algunas células normales. Además, no todas las células pueden multiplicarse de manera indefinida, aunque cada neoplasia contiene células que han perdido la capacidad de someterse a las restricciones que controlan la proliferación. Esto da lugar a un crecimiento celular que sobrepasa los límites normales [4].

### **1.4 Características de las células cancerosas**

#### *1.4.1. Pérdida del control de la proliferación*

La proliferación se desencadena una vez que el estímulo inicia el proceso y las células cancerosas crecen de manera continua y sin control.

#### *1.4.2. Pérdida de la capacidad de diferenciación*

La diferenciación es un proceso mediante el cual las células se diversifican y adquieren características estructurales y funcionales específicas. En el cáncer, la diferenciación se refiere al grado en el que las células cancerosas se asemejan a las células normales. Aquellas que se parecen bastante a la célula normal, se denominan como bien diferenciadas. Estas células tienen funciones y estructuras especializadas fáciles de reconocer. Las que crecen de forma rápida y no poseen las características morfológicas ni las funciones celulares especializadas del tejido original se llaman indiferenciadas.

#### *1.4.3. Inestabilidad cromosómica*

La inestabilidad cromosómica produce un número creciente de nuevas mutaciones a medida que las células cancerosas se multiplican.

#### 1.4.5. *Capacidad para hacer metástasis*

Es decir, la propagación de células cancerosas desde un lugar primario hasta otro secundario o más distantes [5].

## 1.5 Propiedades del crecimiento tumoral

En general las células cancerosas poseen las siguientes propiedades:

### 1.5.1. *Inmortalidad de las células transformadas*

Las células cancerosas pueden experimentar un número infinito de duplicaciones de su población, siempre y cuando cuenten con suficientes nutrientes.

### 1.5.2. *Disminución de la inhibición del movimiento por contacto*

Para adaptarse a la proximidad de las células vecinas, las células normales detienen su crecimiento, y cuando se encuentran con otras células interrumpen el movimiento y se ordenan entre sí de forma simétrica. En cambio, las células cancerosas invaden a las otras células vecinas sin respetar estas restricciones.

### 1.5.3. *Disminución de la inhibición de la división celular por contacto*

Las células normales dejan de dividirse cuando están en contacto con otras células no por que se agoten los nutrientes o se acumulen los desechos, si no que cuando están rodeadas simplemente dejan de dividirse. Las células cancerosas no poseen esta propiedad, y continúan dividiéndose e incluso se apilan unas sobre otras.

## 1.6 Carcinogénesis

Es el proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas. Se cree que la carcinogénesis incluye dos o más pasos; iniciación y promoción. La iniciación ocurre en primer lugar y se considera que es rápida. El cambio lo procede un agente iniciador, como una sustancia química. El segundo suceso involucra un agente promotor y se piensa que este ocasiona cambios en el crecimiento, el transporte y el metabolismo celular.

### **1.6.1. Carcinogénesis hormonal.**

Los cambios en el medio hormonal de una persona casi siempre son el resultado de una producción excesiva de hormonas. Hay cuatro tipos de cáncer en humanos (prostático, cerebral, mamario y endometrial). Aunque estos requieren hormonas para su funcionamiento y crecimiento normales, existe muy poca evidencia de que las hormonas produzcan algún efecto carcinogénico directo.

### **1.6.2. Carcinogénesis química.**

Los carcinógenos químicos incluyen compuestos o elementos que alteran el ADN. Los carcinógenos químicos en el medio ambiente van desde los conservadores de alimentos hasta la contaminación atmosférica. Estos pueden dividirse en dos categorías cualquiera que sea su origen. La primera incluye los carcinógenos químicos de acción directa, que actúan sobre los diversos tipos de ácidos nucleicos y las proteínas. La segunda categoría, incluye los procarcinógenos, que no son tan eficaces en su acción directa como los carcinógenos, pero que pueden causar mutaciones en el ADN.

### **1.6.3. Carcinogénesis viral.**

La relación entre los virus y el cáncer en humanos es un tema de investigación más bien reciente, se piensa que los virus contribuyen a la carcinogénesis humana porque infectan el ADN.

### **1.6.4. Carcinogénesis por radiación.**

La primera prueba demostrada de carcinogénesis por radiación se obtuvo cuando se produjo cáncer cutáneo como resultado de exposición crónica a químicos radioactivos. La radiación ionizante como la electromagnética produce cáncer en los animales y en los humanos. Algunas fuentes de exposición a la radiación iónica incluyen minerales radiactivos en el suelo así como los rayos X usados con fines diagnósticos o terapéuticos.

La fuente de radiación ultravioleta incluye el sol y ciertas fuentes industriales. Cuanto más prolongada sea la exposición al sol, mayor será la probabilidad de que se desarrolle un cáncer en la piel.

### **1.6.5. Herencia y carcinogénesis.**

La información clínica y la historia familiar con frecuencia son el medio principal empleado para identificar a los individuos y las familias que tienen una posible predisposición hereditaria a desarrollar algún tipo de cáncer.

## **1.7 Nomenclatura de los tumores**

Los tumores se agrupan de acuerdo con el tejido en el que se originan. Los tumores benignos por lo general terminan con el sufijo *oma*, que es la raíz griega para *tumor*.

Los tumores malignos también utilizan el sufijo *oma* para designar la presencia de un tumor. Sin embargo, los de origen epitelial se designan con la raíz *carcin* (con forma de cangrejo) y los que se originan en el tejido conectivo con la raíz *sarc* (carne). Los sarcomas abarcan cerca del 10% de los tumores malignos [7].

### **1.7.1. Vías de propagación de los tumores**

El cáncer puede permanecer como un proceso de invasión localizada o puede propagarse a lugares distantes a través de vías hematológicas o linfáticas. Al comienzo, crecen sin control alguno y a medida que el crecimiento continúa las células tumorales se diseminan a hacia los ganglios regionales y los colonizan. Por último, se produce metástasis a distancia.

La propagación de las células cancerosas desde un tumor primario se produce por dos procesos principales: *propagación directa* y *propagación metastática*.

*La propagación directa* es la capacidad de un tumor para penetrar y destruir los tejidos vecinos.

*La propagación metastática* es la capacidad de la célula cancerosa para invadir tejidos vecinos y producir metástasis a distancia es su propiedad más peligrosa. La palabra *metástasis* proviene del griego *meta* que indica un cambio.

## **1.8 Las causas del cáncer**

Hay unos factores exógenos cuyo efecto carcinógeno para el hombre esta plenamente demostrado y unos factores endógenos que contribuyen al desarrollo del cáncer. Los factores exógenos podemos clasificarlos en: químicos, físicos y biológicos. Evitar el contacto con estos agentes ayuda a impedir el desarrollo del cáncer (llamado prevención primaria). Los factores endógenos son: la herencia, inmunidad, nutrición y hormonas y estos son los menos modificables [6].

### **1.8.1. Factores exógenos**

#### *1.8.1.1. El hábito de fumar*

Doll y Hill en la década de los 50 demostraron que el consumo de tabaco produce cáncer de pulmón, esófago, vejiga, cavidad oral, laringe, faringe. Se considera que el 30% de todos los cánceres son producidos por el consumo del tabaco y más del 80% de los cánceres de pulmón. El intervalo de tiempo en el cual el fumar produce un efecto carcinógeno en el hombre es de un mínimo de 30 años. Pero este intervalo puede ser menor si han comenzado el hábito de fumar antes de los 16 años de edad. Actualmente este habito se esta iniciando desde la secundaria e incluso antes. El efecto carcinógeno del tabaco se debe fundamentalmente a los alquitranes que contiene [2,6].

#### *1.8.1.2. El consumo de alcohol*

Jensen (1979) fue quien demostró el efecto carcinógeno del alcohol entre los empleados de una famosa fábrica de cerveza de Copenhague, que aumenta la incidencia del cáncer de esófago, laringe e hígado. El cáncer de amígdalas se observa casi exclusivamente en bebedores de licores y vinos.

#### *1.8.1.3. La dieta*

Las dietas con alimentos procesados por la técnica de salazón que incluye bacalao, jamón salado y pescado salado pueden contribuir a la carcinogénesis gástrica. Los alimentos ahumados como las carnes y los pescados asados portan carcinógenos presentes en el humo negro que se derivada de la combustión

Los alimentos protectores contra el cáncer gástrico son los vegetales de hoja verde, como la lechuga, rica en vitamina C; los alimentos ricos en fibras, como el pan integral con el salvado incluido.

#### *1.8.1.4. Quemaduras*

Las quemaduras de piel producen un tipo de cáncer especial, local en la zona de la quemadura. A veces tiene muchos años de incubación y suele originarse en los bordes de la quemadura.

#### *1.8.1.5. Radiación solar*

Son de tres tipos:

a) infrarroja que representa el 40% de la radiación solar, y que puede ocasionar quemaduras de piel.

b) radiación de luz visible que representa el 50% y no tiene efectos carcinógenos.

c) ultravioleta representa el 10% del total de las radiaciones solares y sus efectos son nocivos para la salud.

#### *1.8.1.6. Agentes biológicos*

Virus de la hepatitis B, es un factor importante en el cáncer de hígado, los portadores de esta infección fallecen por cirrosis hepática o por cáncer de hígado en el 51% de los casos. En el Papiloma, existen dos lesiones que son precancerosas: el condiloma acumulado y las verrugas genitales planas y las cuales se transmiten por vía sexual [1,5].

### **1.8.2. Factores endógenos**

Los factores endógenos están relacionados entre si de un modo claro y en algunos casos son interdependientes. Estos son la herencia, predisposición familiar o agregación familiar de casos. El estilo de vida se aprende en la familia y también puede ser este el mecanismo por el que determinados cánceres son más frecuentes en determinadas familias. Por esta razón se le da un valor relativo al término de agregación familiar de casos. Según los estudios de Doll y Peto (1981), la nutrición es otro factor importante,

el 30% de los tumores malignos están relacionados con dietas desequilibradas. El cáncer de estómago es mucho más frecuente en áreas geográficas en donde se excede del consumo de alimentos conservados por salazón y desecación como el jamón, chorizo, salchichón y bacalao. Además contribuye el bajo consumo de verduras y frutas frescas. El cáncer de colon es mas frecuente en países con dietas ricas en grasa animal y pobre en fibra [2, 3, 6]

## **1.9 Tratamientos contra el cáncer**

### **1.9.1. Cirugía**

Las técnicas para el tratamiento del cáncer son: la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la bioterapia. La cirugía puede ser la primera en utilizarse y el tratamiento de elección para casi todos los carcinomas. Es posible resear la mayoría de las masas tumorales en casi cualquier parte del organismo.

Si el cáncer se diagnostica en una etapa temprana y es localizado, es posible curarlo mediante cirugía. Del 40% de los enfermos de cáncer tratados con cirugía excesiva, un tercio se cura; sin embargo, los tratamientos quirúrgicos que no tienen éxito se deben principalmente a la presencia de metástasis al establecerse el diagnostico inicial.

#### **Técnicas quirúrgicas especiales**

En el tratamiento de cáncer se usan diversas técnicas quirúrgicas especiales, como electrocirugía, criocirugía, láser, toracoscopia con apoyo de video y terapia fotodinámica [2,7].

##### ***a) Electrocirugía***

La electrocirugía utiliza los efectos cortantes y coagulantes de una corriente eléctrica de alta frecuencia aplicada con agujas, cuchillas o electrodos para eliminar las células cancerosas

##### ***b) Criocirugía***

Consiste en aplicar nitrógeno líquido mediante sondas para destruir selectivamente el tejido tumoral a temperaturas por debajo del punto de congelación del tejido. El

sistema produce temperaturas inferiores a  $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$  con un efecto letal inmediato para algunas células en el área. Los agentes gaseosos de congelación que más se usan son el dióxido de carbono, el freón y el óxido nitroso, estos compuestos producen temperaturas de congelación inferiores a  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

***c) Láser***

El láser consiste en fotones emitidos y amplificados por átomos y moléculas, para que su uso sea seguro. En el tejido se calientan a temperaturas superiores a  $500^{\circ}\text{C}$ . El resultado inmediato es la desnaturalización de los tejidos tratados. Este procedimiento se usa para evitar la pérdida de sangre cuando se reseca quirúrgicamente un tejido altamente vascularizado.

***d) Taracosopia con apoyo de video***

Los endoscopios permiten incisiones más pequeñas que evitan a los pacientes el traumatismo de la cirugía externa. Hoy en día se utiliza una minicámara con varios chips, acompañada de iluminación intensa, amplifica la imagen y la transmite a un monitor de video. El procedimiento se realiza bajo anestesia general, se introduce un telescopio rígido, la cámara y el instrumento quirúrgico endoscópico. La operación puede durar desde 15 a 20 minutos hasta 2 o 3 horas, según sea la complejidad de la operación.

***e) Terapia fotodinámica***

Consiste en inyectar por vía intravenosa un medicamento fotosensible que será absorbido por las células cancerosas, seguido por exposición al láser 24 a 48 horas después de la inyección. Esto provoca la fluorescencia y la muerte de las células cancerosas.

## **1.9.2. Radioterapia**

Es un tratamiento localizado que se utiliza solo o combinado con otras técnicas como la cirugía o la quimioterapia.

Puede suministrarse antes de la cirugía con el fin de tratar tejidos que no han sido manipulados y reducir el tamaño del tumor para hacer visible su extirpación, o después

de la cirugía para tratar las células cancerosas que pueden haberse diseminado mas allá de los márgenes quirúrgicos o que puedan haber quedado en el lecho tumoral.

La radioterapia tiene diversos propósitos: cura mediante la erradicación de la enfermedad y así la persona lleva una vida normal, controla el crecimiento y diseminación de la enfermedad para lograr un periodo asintomático, previene la enfermedad microscópica, mejorar la calidad de vida al aliviar o disminuir los síntomas asociados con el cáncer avanzado.

La radioterapia es el empleo de partículas o rayos ionizantes de alta energía para tratar el cáncer. Cerca de 60% de las personas con tumores recibirán radioterapia en algún momento de la enfermedad [2,5].

### **1.9.3. Quimioterapia**

Consiste en el empleo de medicamentos citotóxicos para tratar el cáncer, es un tratamiento sistemático. Este tratamiento se puede utilizar de cinco maneras:

a) *Terapia adyuvante*. Se utiliza un ciclo de quimioterapia combinada con otras técnicas (cirugía, radio terapia o bioterapia) con el objetivo de tratar micro metástasis.

b) *Quimioterapia neoadyuvante*. La quimioterapia se administra para disminuir un tumor antes de extirparlo por cirugía.

c) *Terapia primaria*, se usa en pacientes con cáncer localizado y para quienes existe un tratamiento alternativo pero que no es completamente efectivo.

d) *Quimioterapia de inducción*. Terapia farmacológica que se administra como tratamiento primario en pacientes con cáncer que no son candidatos a los tratamientos alternativos.

e) *Quimioterapia combinada*. Administración de dos o más agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer, permite que cada medicamento intensifique la acción del otro o que actúe de manera sinérgica [2,5].

### **1.9.4. Bioterapia**

Los mecanismos biológicos de defensa protegen al organismo mediante la detección y la eliminación de sustancias reconocidas como ajenas.

Los mecanismos de defensa son relativamente débiles en los niños y en los ancianos, por ello la incidencia del cáncer es mayor durante la primera infancia y la vejez.

Los pacientes que sufren inmunodeficiencias tienen una mayor incidencia de enfermedades malignas.

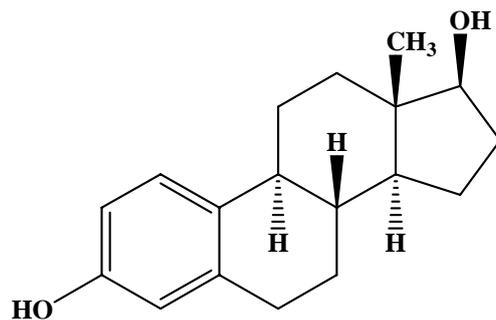
La inmunoterapia se subdivide en dos enfoques: activo y pasivo. La activa, consiste en administrar a los enfermos sustancias diseñadas para provocar una respuesta inmunológica capaz de retrasar o eliminar el crecimiento tumoral. La pasiva, consiste en la administración o la transferencia a un enfermo de reactivos inmunológicos como antisueros (que contienen anticuerpos sensibilizados).

La bioterapia es el tratamiento con agentes derivados de fuentes biológicas que afectan las repuestas orgánicas. La mayoría de las sustancias empleadas son derivadas del genoma de los mamíferos.

## Capítulo 2.

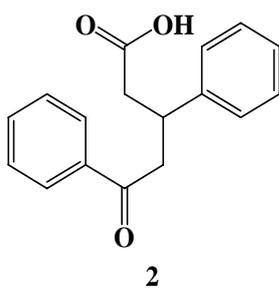
### Objetivos

Este proyecto de investigación es de carácter multidisciplinario de la Universidad Nacional Autónoma de México, para llevar a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, la síntesis de una amplia gama de compuestos orgánicos los cuales por diversos antecedentes se espera que presentes actividad antitumoral por medio de la posible activación del sistema inmunológico. Tal es el caso de algunas chalconas y determinados esteroides. Una vez que se logren sintetizar estos compuestos, serán entregados al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, donde se realizan las pruebas pertinentes que permitirán determinar su posible actividad farmacológica. En el presente trabajo, se pretende comprobar la hipótesis de que es posible sintetizar el ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico y sus derivados los cuales fueron propuestos por el Dr. Juan José Mandoki Weitzner, quien es el diseñador de estas moléculas y que participa en este proyecto por parte del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. Es conocido que los compuestos que presentan la estructura similar al estradiol **1**, la cual es una hormona estrogenica encargada de llevar a cabo muchas funciones. Algunas de ellas son de las de estimular al sistema inmunológico y la actividad fagocitaria. Con base en lo anterior, se espera que los compuestos sintetizados tengan la misma propiedad de estimular el sistema inmunológico. En cuanto a la propuesta de introducir en la molécula padre grupos funcionales metoxilos, tiene dos finalidades la primera es la de proteger al compuesto y la segunda es que ayude a tener una mayor afinidad con el receptor adecuado.

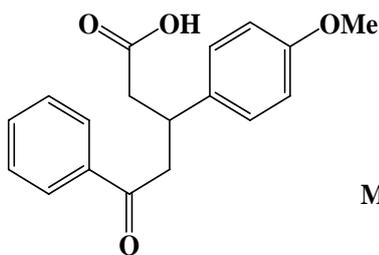


**Estradiol**  
**1**

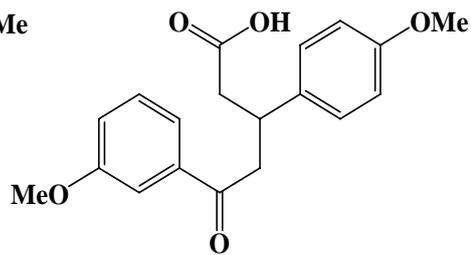
En particular el objetivo es obtener el ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **2**, utilizando como materia prima el benzaldehído y la acetofenona. Una vez llevado a cabo esto se pretende obtener derivados útiles tales como el ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico **3** y el ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico **4**.



**2**



**3**



**4**

# Capítulo 3.

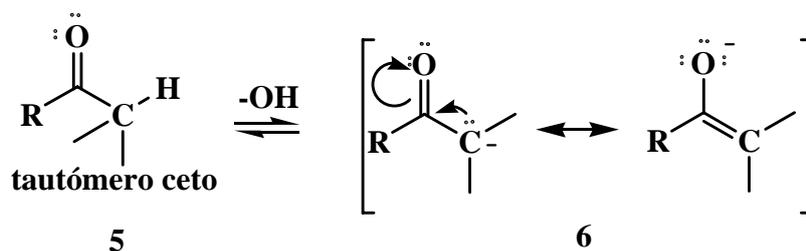
## Antecedentes

### 3.1. Condensación aldólica

Una de las reacciones utilizadas en química orgánica es la condensación aldólica. La condensación aldólica proviene de la combinación de palabras “aldehído-alcohol” [8]. En la condensación aldólica un carbono de aldehído o cetona reacciona con otra molécula que contiene un carbono carbonílico e hidrógenos en la posición  $\alpha$ , esto implica que haya una adición nucleofílica de un ion enolato a otro grupo carbonilo. El producto es una  $\beta$ -hidroxicetona o (aldehído, aldol).

Las condensaciones aldólicas pueden ser catalizadas con ácido, pero es común llevar a cabo la reacción en medio básico. La base más utilizada es el ion hidróxido ( $\text{HO}^-$ ). La primera reacción es de tipo ácido-base en la que se produce un equilibrio ceto-enol **6**.

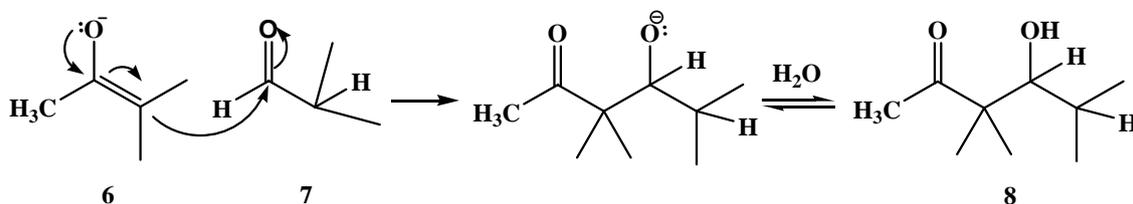
Esquema 1. Equilibrio ceto-enol



Este equilibrio ceto-enol **6** genera un carbanión el cual, se forma cuando el ión hidróxido extrae el hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo, para formar así un carbanión y de esta forma se procede la reacción.

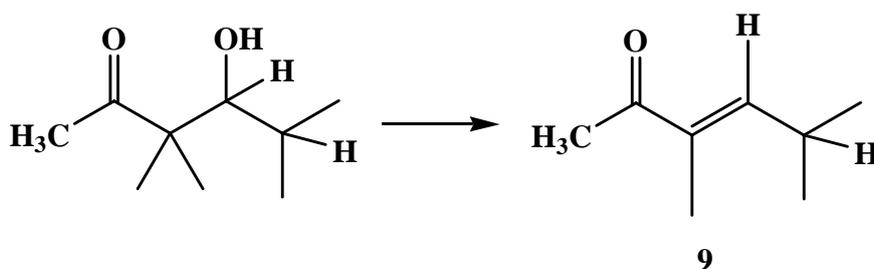
El carbanión formado **6** (y estabilizado como enolato) se adiciona a una segunda molécula de un aldehído (o una cetona) para formar el aldol correspondiente **8**.

Esquema 2. Formación del aldol



Al calentar en medio ácido o básico a un aldol, se efectúa la deshidratación de la función alcohol. El producto es un aldehído o cetona  $\alpha,\beta$ -insaturados **9**

Esquema 3. Reacción de deshidratación.



### 3.1.1. Deshidratación de los productos de aldol

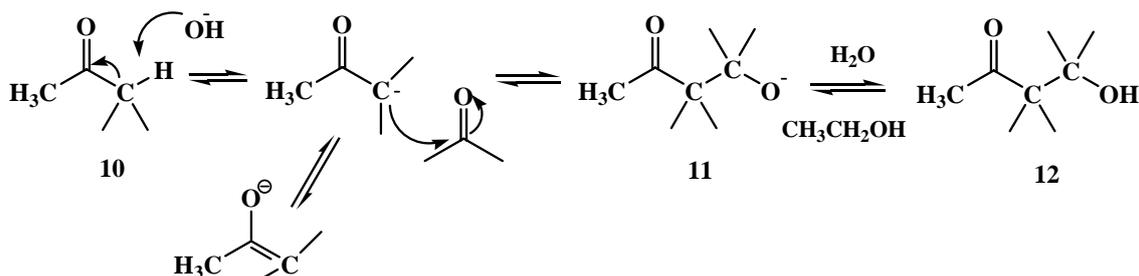
La deshidratación catalizada por base depende de la acidez del protón  $\alpha$  del producto del aldol. La sustracción de un protón  $\alpha$  produce un enolato que puede expulsar al ion hidróxido para formar un producto mas estable.

### 3.1.2 Obtenciones de chalconas mediante la condensación aldólica cruzada.

Las chalconas son sintetizadas por catálisis básica, por medio de una condensación aldólica cruzada entre un aldehído sin protones en la posición  $\alpha$  y una cetona o aldehído con protones en la posición  $\alpha$ . Se utiliza un disolvente que generalmente es polar, es usual emplear metanol.

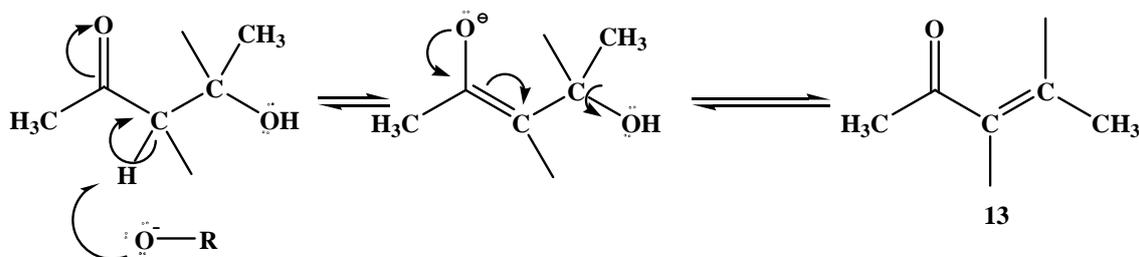
En primer lugar el ión hidróxido abstrae el protón  $\alpha$  al carbonilo de la cetona **10**, formando el enolato **11**:

Esquema 4. Reacción aldólica cruzada.



El carbanión formado actúa como nucleófilo atacando al carbono del carbonilo de la otra molécula de cetona o aldehído para formar el aldol **12**. Por último se forma el alcohol por medio de una reacción ácido-base. Si se deja el aldol en un medio básico ocurre una deshidratación a través de la cual se obtiene la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **13**.

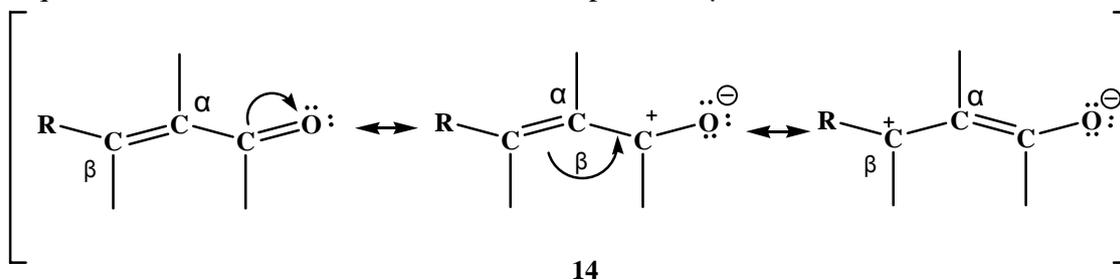
Esquema 5. Deshidratación de un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturada



### 3.2. Reacción de Michael o reacción de adición 1,4

La reacción de Michael es la adición de un nucleófilo a un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Además, es uno de los métodos más empleados para formar enlaces carbono-carbono [10]. El átomo de carbono  $\beta$  es electrofílico porque comparte la carga positiva parcial del carbono carbonílico por resonancia **14**. [9]

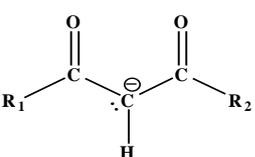
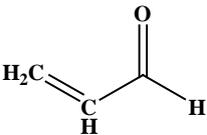
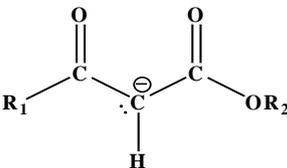
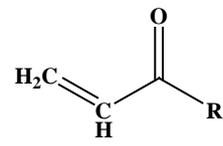
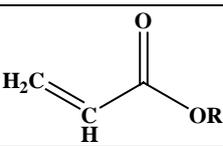
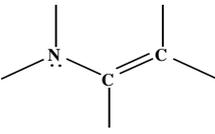
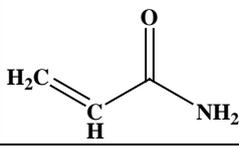
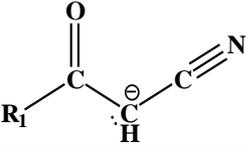
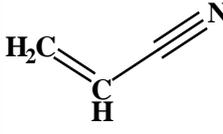
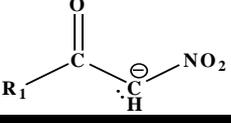
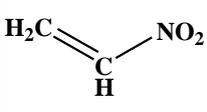
Esquema 6. Estructuras resonantes de un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado.



Un nucleófilo puede atacar a un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado ya sea en el mismo grupo carbonilo (adición-1,2) o en la posición  $\beta$  (adición-1,4). Cuando el ataque nucleofílico se presenta en el carbono del carbonilo se llama reacción de adición-1,2.

Con otros nucleófilos, la adición tiene lugar en el doble enlace carbono-carbono mejor que en el grupo carbonilo. Tales reacciones proceden vía intermedios enólicos y se describen como reacciones de adición de Michael (o adición-1,4). El electrófilo (el carbono  $\beta$  del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado) acepta un par de electrones; esto se denomina aceptor de Michael. El grupo nucleofílico que se adiciona cede un par de electrones y se conoce como donador de electrones. Los donadores más comunes son iones enolato estabilizados por dos grupos que atraen electrones con fuerza como por ejemplo, grupos carbonilos, grupos ciano o grupos nitro. Los aceptores de electrones comunes contienen un doble enlace conjugado con un grupo electroattractor como un grupo carbonilo, un grupo ciano o bien un grupo nitro.

Tabla 1. Donadores y aceptores de Michael más comunes.

Donadores de Michael	Aceptores de Michael
 $\beta$ -dicetonas	 Aldehído conjugado
 $\beta$ -cetoéster	 Cetona conjugada
$R_2CuLi$ Cuprato de dialquilo	 Éster conjugado
 Enamina	 Amida conjugada
 $\beta$ -cetonitrilo	 Nitrilo conjugado
 $\alpha$ -nitrocetona	 Nitroetileno

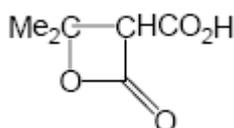
La adición nucleofílica a aldehídos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados pueden estar controlados cinética o bien termodinámicamente. El control cinético opera con nucleófilos fuertemente básicos para dar el producto de la adición-1,2. Por el contrario un nucleófilo débilmente básico y es usual que sea estable por resonancia entra y sale fácilmente del grupo carbonilo y permite que el producto de la adición-1,2 esté en equilibrio con el producto de la adición-1,4, el cual se forma más lentamente pero el producto es más estable. El control termodinámico se observa con nucleófilos débilmente básicos.

### 3.3 Ácido de Meldrum

En 1908, Andrew Norman Meldrum reportó que la condensación del ácido malónico con acetona en anhídrido acético, agregando una pequeña cantidad de ácido sulfúrico, da un producto con la forma molecular  $C_6H_8O_4$ . El propuso que podía ser una  $\beta$ -lactona del ácido  $\beta$ -hidroxi isopropil malónico **15**

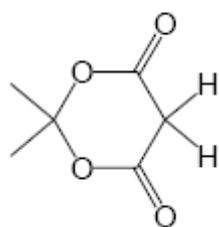


Andrew Norman Meldrum



**15**

Después de 40 años, Davidson y Bernhard [13] asignaron la estructura correcta del ácido de Meldrum la cual es 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **16**



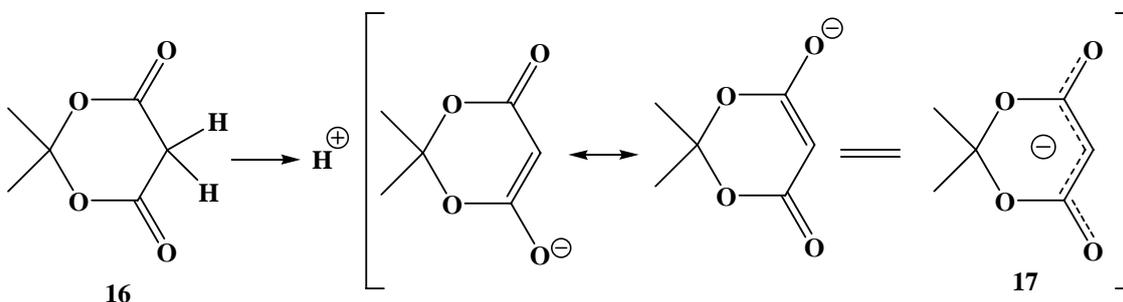
16

### 3.3.1. Propiedades físicas del ácido de Meldrum.

La acidez del ácido de Meldrum **16** es alta (pKa 4.83) y es comparable a la del ácido acético (pKa 4.76).

La alta acidez del ácido de Meldrum se puede atribuir a la presencia de átomos de hidrógeno en el carbono que se encuentra entre los dos grupos carbonilos y que le dan estabilidad al anión resultante **17**

Esquema 7. Estructuras resonantes del ácido de Meldrum.



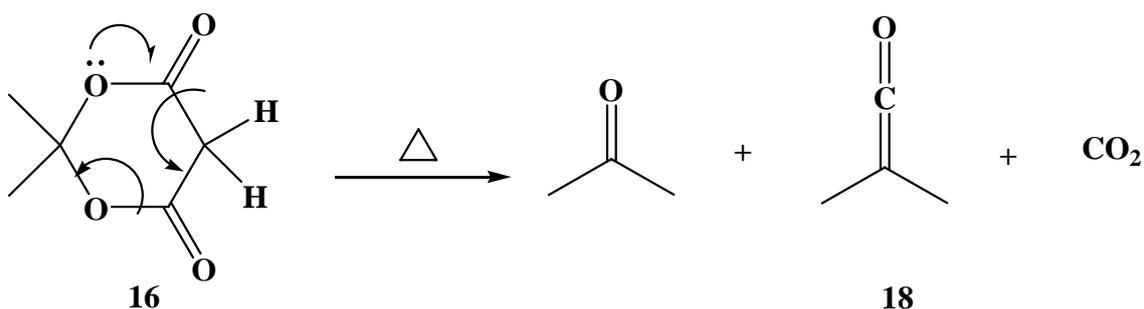
### 3.3.2. Química del ácido de Meldrum

El ácido reacciona con facilidad ante un ataque nucleofílico en los átomos del carbono de los grupos carbonilos, lo cual da lugar a una fragmentación del anillo.

La hidrólisis del ácido malónico es un ejemplo común de un ataque nucleofílico y se puede llevar a cabo tanto en condiciones ácidas como en básicas.

La fragmentación del anillo se puede llevar a cabo directamente a través de una pirólisis. En la pirólisis del ácido de Meldrum se obtiene la cetena **18**. El mecanismo implica posiblemente un rearrreglo concertado en el cual los otros productos resultantes son la acetona y dióxido de carbono.

Esquema 8. Pirólisis del ácido de Meldrum

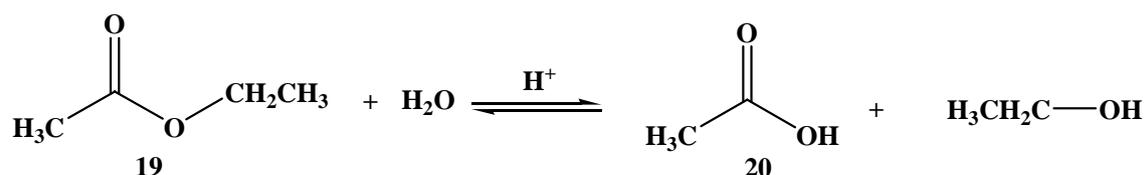


### 3.4. Hidrólisis: conversión de ésteres en ácidos carboxílicos

Los ésteres están entre los compuestos naturales más abundantes. Muchos ésteres sencillos son líquidos de olor agradable que originan los olores fragantes de algunas frutas y flores [11]. Dentro de las estructuras de los compuestos hay grupos funcionales éster los cuales son muy frecuentes entre los productos químicos que utilizan los insectos para comunicarse unos a otros (feromonas ó semioquímicos).

La hidrólisis de los ésteres es uno de los métodos mejor conocidos en la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Los ésteres **19** son bastantes estables en medios acuosos neutros, pero se hidrolizan cuando se calientan con agua en presencia de bases o ácidos fuertes y producen ácidos carboxílicos **20** y alcoholes. [12]

Esquema 9. Hidrólisis de esterres.



### 3.5. Descarboxilación a partir de ácidos dicarboxílicos

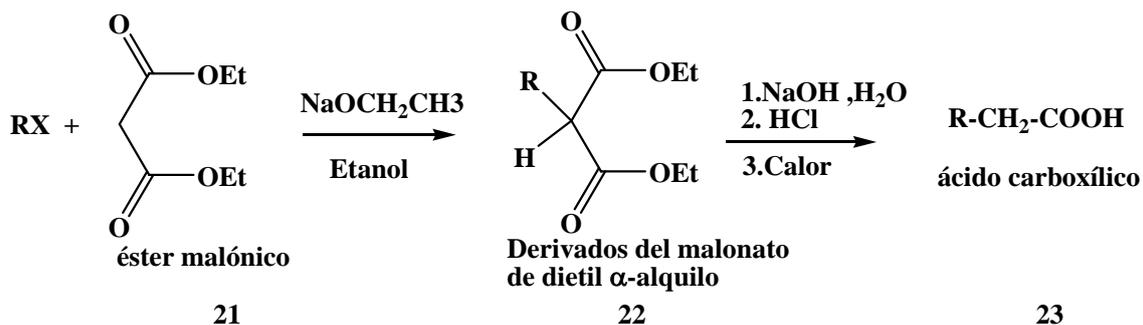
La pérdida de una molécula de dióxido de carbono a partir de los ácidos dicarboxílicos se conoce como una reacción de descarboxilación.

La descarboxilación de un ácido monocarboxílico se da con gran dificultad. Los compuestos que sufren fácilmente la descarboxilación térmica por pirólisis incluyen a los relacionados con el ácido malónico, esto es ácidos carboxílicos que tengan dentro de su estructura un grupo electroattractor en posición  $\beta$

### 3.6. Síntesis malónica

La síntesis malónica es un método de síntesis de ácidos carboxílicos la cual se muestra a continuación.

Esquema 10. Síntesis malónica.



Los protones que se encuentran en medio de los dos grupos carbonilos del éster malónico **21** son relativamente ácidos y se puede abstraer uno de ellos cuando se trata con una base fuerte como el etóxido de sodio.

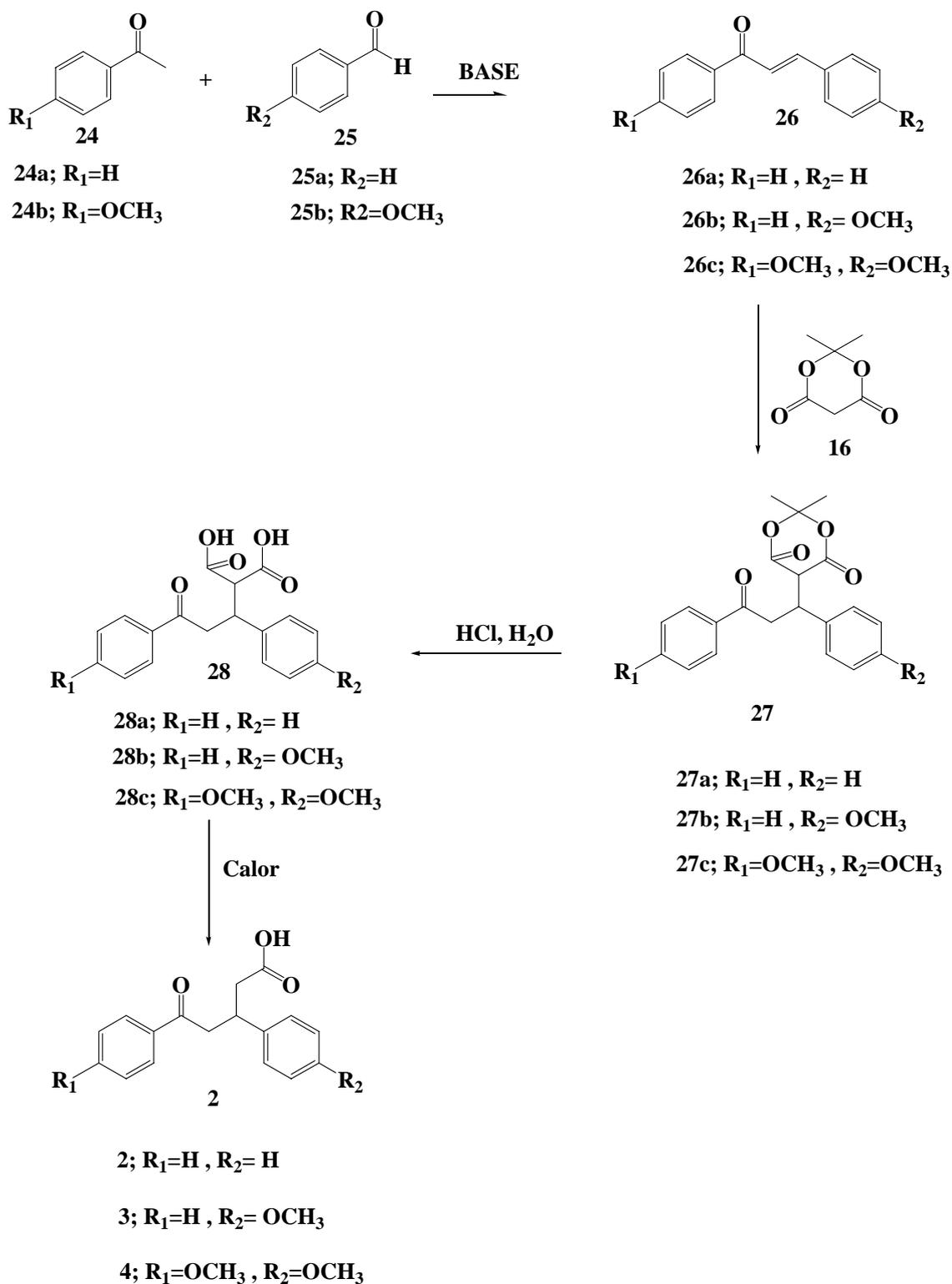
La conversión del derivado C-2 alquilado, en el correspondiente derivado del ácido malónico, por medio de la hidrólisis del éster, para obtener así un derivado del ácido malónico el cual es un compuesto susceptible a una descarboxilación térmica y para ello se requiere normalmente de temperaturas de 180 °C.

## Capítulo 4.

### Hipótesis

Es posible obtener los derivados del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **2** a través de una secuencia de reacciones. La primera reacción de la ruta sintética, consiste en llevar a cabo una condensación aldólica cruzada entre el benzaldehído **25** y la acetofenona **24**, en presencia de una base, para formar un derivado de la chalcona. Una vez que se obtenga la chalcona, esta se hará reaccionar con el 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **16** (conocido como ácido de Meldrum) en presencia de una base, para que a través de una reacción de adición-1,4 de Michael se formen los derivados del ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico **27**. Por medio de una reacción de descarboxilación se obtendrá finalmente los derivados del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **2**; los cuales, por diversos antecedentes se espera que presenten actividad inmunoactivadora. En este trabajo se llevará a cabo la síntesis de dos derivados del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **2**, los compuestos metoxilados **3** y **4**. También se pretende llevar a cabo la síntesis de derivados nitrados.

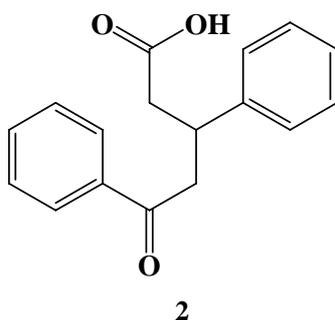
Esquema 11. Secuencia sintética general para obtener el ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico y sus derivados metoxilados.



# Capítulo 5.

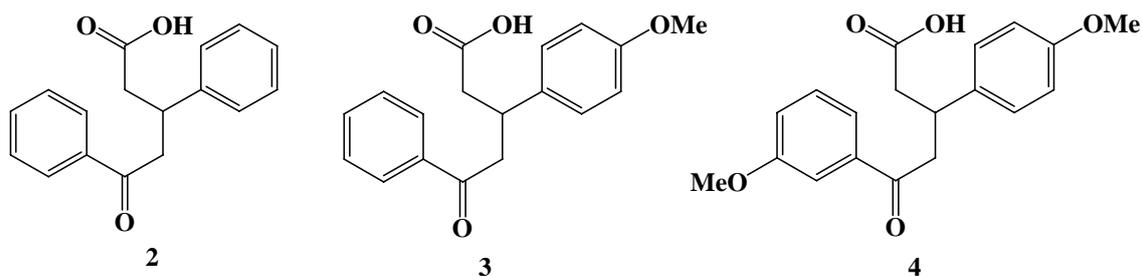
## Resultados y discusión

Para la síntesis del compuesto nos enfocamos en la siguiente estrategia general: Primero se utiliza como materia prima al benzaldehído y la acetofenona, para realizar una condensación aldólica cruzada y formar la chalcona correspondiente **26**, a la cual se adicionara el ácido de Meldrum para llevar a cabo la reacción de adición-1,4, posteriormente se llevara a cabo la hidrólisis y la descarboxilación de la molécula para obtener el ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoíco **2**



En el esquema 12. Se muestran los tres derivados que se pretenden sintetizar partiendo de la acetofenona y el benzaldehído para formar el compuesto **2**, y se parte de la acetofenona y el p-anisaldehído para formar el compuesto **3** y para el **4** se parte del anisaldehído y 4-metoxiacetofenona.

Esquema 12.



## 5.1. Estrategia de síntesis para la formación del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **16** y sus derivados metoxilados

La clave para la síntesis del compuesto **2**, primero fue seleccionar las materias primas, porque de lo contrario se formaría una mezcla de varios productos.

La condensación aldólica cruzada puede ser eficaz si se planea de tal modo que solo uno de los reactivos pueda formar un ión enolato y el otro tenga más tendencia a reaccionar con él.

Los reactivos que se seleccionaron fueron la acetofenona y el benzaldehído, ya que la acetofenona es el único que tiene los hidrógenos  $\alpha$  y solo puede haber un ión enolato en la solución, mientras que el benzaldehído contiene un grupo carbonílico especialmente electrofílico y se encontrara en exceso con esto logramos que haya una mayor probabilidad de que el compuesto con protones  $\alpha$  se adicione al benzaldehído y de esta manera se pueda favorecer la reacción deseada y llevar a cabo la formación de la chalcona. Todo esto se llevará a cabo en medio básico.

Una vez obtenida la chalcona **26a** ésta se hará reaccionar con el ácido de Meldrum **16** por medio de una reacción de adición-1,4. Para ello existen varias reacciones tipo  $\alpha,\beta$ -insaturadas reportadas que permiten formar enlaces C-C. En diferentes publicaciones se mencionan reacciones de adición utilizando bases como  $K_2CO_3$  [15], KOH [16] [17]. En este paso de la reacción lo más importante es encontrar la base adecuada para que extraiga un protón del ácido de Meldrum y poder convertirlo en un nucleófilo capaz de atacar a la doble ligadura del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Una vez realizada la adición se llevará a cabo la hidrólisis en medio ácido para abrir el anillo de seis miembros y formar un diácido el cual se tratará con calor para descarboxilar y llegar al compuesto deseado **2**.

Para la síntesis de compuesto **3** se parte de la acetofenona como compuesto con hidrógenos  $\alpha$  y el *p*-anisaldehído como grupo electrofílico, para favorecer la condensación aldólica cruzada y obtener así la chalcona metoxilada **26b**. En cuanto a la síntesis de la chalcona **26c** se parte del *p*-metoxiacetofenona **24b** y del *p*-anisaldehído **25b**.

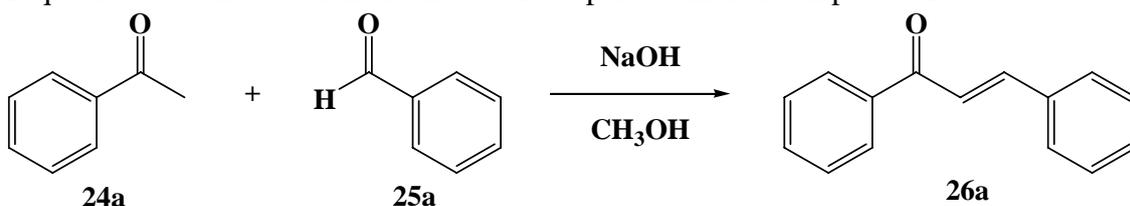
Al obtener la chalcona metoxilada **3** y **4** estas se harán reaccionar con el ácido de Meldrum por medio de una adición-1,4, para ello se necesitara la base adecuada para formar el nucleófilo capaz de reaccionar en la doble ligadura de las chalconas y formar los compuestos de adición **27**. Para finalizar también se llevará a cabo la hidrólisis en medio ácido para formar los diácidos correspondiente **28** los cual se tratarán con la temperatura adecuada para poder llevar a cabo el desprendimiento del dióxido de carbono y obtener los compuestos finales **2b** y **2c** respectivamente.

### 5.1.1. Síntesis del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **1a**.

#### a) Síntesis de la *trans*-chalcona **26a**.

La primera reacción que se llevó a cabo fue la condensación aldólica cruzada entre la acetofenona **24a** y el benzaldehído **25a** para lo cual se adicionó hidróxido de sodio. Inmediatamente la reacción adquiere una coloración amarilla, siendo esta exotérmica. Después de aproximadamente 10 minutos, la reacción se enturbio y entonces se separó en dos fases, siendo la fase inferior de color amarillo y la superior es casi incolora. La mezcla se colocó en un baño de hielo y se indujo la formación de cristales amarillos. El producto crudo **26a** se purificó por medio de una recristalización en par de disolventes etanol-agua en una proporción 40:60.

Esquema 13. Condensación aldólica cruzada para formar el compuesto **26a**.



Esta reacción dio buenos resultados por que la mayoría de producto formado fue la *trans*-chalcona **26a** con un rendimiento del 69%.

El producto obtenido fue caracterizado en base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR y espectrometría de masas).

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

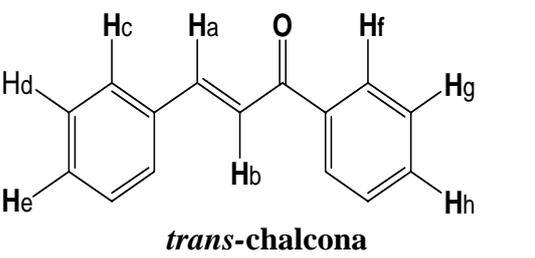
 <i>trans-chalcona</i>	H		constantes	δ ppm	
	a	d	<i>J</i> =15.9 Hz	7.813	1H
b	d	<i>J</i> =14.4 Hz	7.497	1H	
c	m	----	7.655-7.623	2H	
d			7.431-7.409	2H	
e			7.409-7.387	1H	
f			8.037-8.004	2H	
g			7.557-7.469	2H	
h			7.611-7.562	1H	

Tabla 2. RMN-<sup>1</sup>H de la *trans-chalcona*

Espectro 1. Un doblete en 7.813 ppm y un doblete en 7.497 ppm que corresponden a los protones H<sub>a</sub> y H<sub>b</sub> de la doble ligadura, sus constantes de acoplamiento son 15.9 Hz y 14.4 Hz, respectivamente que son característicos de un alqueno *trans*. Siendo el espectro de orden superior los demás hidrógenos de la chalcona se muestran como multipletes, de acuerdo con los cálculos hechos anteriormente se asignó a cada hidrógeno un rango en ppm, y su integración coincidió con el número de hidrógenos.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

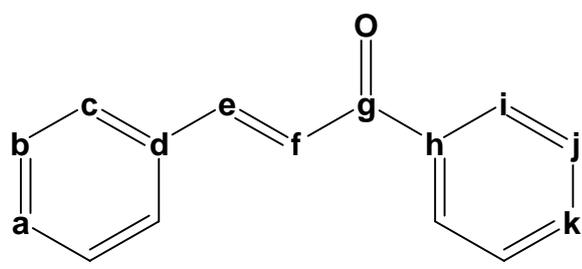
 <i>trans-chalcona</i>	C	δ ppm
	C <sub>a</sub>	130.46
C <sub>b</sub>	128.44	
C <sub>c</sub>	128.55	
C <sub>d</sub>	132.69	
C <sub>e</sub>	144.74	
C <sub>f</sub>	122.10	
C <sub>g</sub>	198.38	
C <sub>h</sub>	138.19	
C <sub>i</sub>	130.89	
C <sub>j</sub>	128.38	
C <sub>k</sub>	134.87	

Tabla 3. RMN-<sup>13</sup>C de la *trans-chalcona*

Espectro 2. Se observa el número total de carbonos que contiene la estructura. La señal que aparece en 198.38 ppm, confirma la presencia del carbono del carbonilo, ya el carbono del carbonilo de una cetona presenta un desplazamiento químico en alrededor de 200 ppm. Para los carbonos C<sub>e</sub> y C<sub>f</sub> aparecen las señales en 144.74 ppm y 122.10 ppm respectivamente, estas señales indican la presencia de la doble ligadura. Los

átomos de carbono ipso  $C_d$  y  $C_h$  se encuentran en 132.69 y 138.19 ppm, que por desplazamiento químico,  $C_d$  corresponde al átomo de carbono que se encuentra unido a la doble ligadura y  $C_h$  se encuentra unido al grupo carbonilo. Los átomos de carbono  $C_a$ ,  $C_b$ ,  $C_c$ ,  $C_i$ ,  $C_j$ , y  $C_k$  corresponde al anillo aromático y se localizan en el rango de 128.44 y 132.69 ppm.

b) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales mas importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto **26a** se muestra en la tabla 4, estos resultados fueron obtenidos del espectro 3.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C = C <i>trans</i> alqueno	965	Indica la presencia de la tensión del enlace C-H de un alqueno <i>trans</i>
C -H v aromático	3059	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un anillo aromático
Anillo monosustituido	1900-1700	Se observan las 4 bandas características que indica la presencia de un anillo mono sustituido.
C=O del carbonilo	1661	Indica el estiramiento del enlace C=O del grupo carbonilo

Tabla 4. Espectroscopia de IR de la *trans*-chalcona

d) Espectrometría de Masas

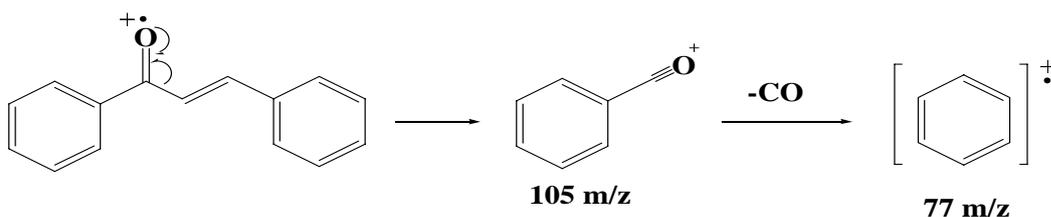
En el espectro 4 se obtuvieron los siguientes datos para las masas de los fragmentos más representativos del compuesto **26a**:

Fragmento	<i>m/z</i>
Ión molecular M <sup>+</sup>	209
M <sup>+</sup> -78	131
M <sup>+</sup> -104	105
dimero	417
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	77 65

Tabla 5. Principales fragmentos de la *trans*-chalcona

El espectro se determino empleando la técnica FAB. Se observa el ion molecular  $[M+1]^+$  a 209 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto mas una unidad, el pico base corresponde con el ion molecular lo que indica que el compuesto es estable. El dimero en 417 m/z confirma la presencia de la chalcona. La señal en 105 m/z corresponde al fragmento del ion benzoilo, y la otra a 77 m/z correspondiente a la señal del benceno.

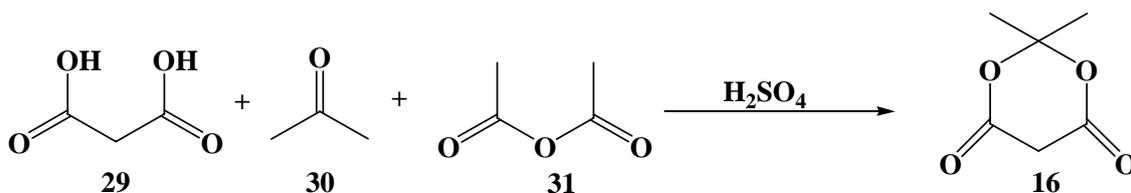
Esquema 14. Fragmentación de la *trans*-chalcona.



### b) Ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) **16**.

El segundo paso consistió en la síntesis del ácido de Meldrum **16** el cual, es la segunda materia prima el ácido de Meldrum [6]. Se obtuvo mediante una técnica modificada en el cual se mezclaron la acetona **30** y el ácido sulfúrico, posteriormente se adicionó el ácido malónico **29** y el anhídrido acético **31**, para formar el compuesto **16**.

Esquema 15. Síntesis del ácido de Meldrum.



El producto obtenido **16** se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , IR y espectrometría de masas).

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN- $^1\text{H}$ ).

H		$\delta$ ppm	
H <sub>a</sub>	s	3.644	2H
H <sub>b</sub>	s	1.792	6H

Tabla 6. RMN- $^1\text{H}$  del Ácido de Meldrum

En el espectro 5. Se observan dos señales, la primera se localiza en 3.644 ppm que integra para 2H lo cual corresponde a los hidrógenos H<sub>a</sub> y H<sub>b</sub>. La segunda señal se observa en 1.792 ppm la cual integra para 6H, lo que confirma la presencia de los hidrógenos del metilo.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

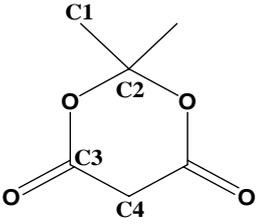
 <p>Ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona)</p>	<b>C</b>	<b>δ ppm</b>
	C <sub>1</sub>	27.490
	C <sub>2</sub>	106.217
	C <sub>3</sub>	162.909
	C <sub>4</sub>	36.088

Tabla 7. RMN-<sup>13</sup>C del Ácido de Meldrum

Espectro 6. Se observan las señales que corresponden a los carbonos con hibridación sp<sup>2</sup> del carbonilo del grupo éster, los cuales aparecen en el espectro en 162.909 ppm, así como el carbonos C<sub>2</sub> al que se encuentra unido a los dos grupos metilo, que aparece en 106.217 ppm; la señal en 27.49 ppm corresponde a los metilos y, la señal del metileno aparece en 36.08 ppm.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del ácido de Meldrum **16** se muestra en la tabla 8. Estos resultados se obtuvieron del espectro 7.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H metileno	2854	Esta banda indica la presencia de un estiramiento simétrico del metileno, enlace C-H
C-H metilo	1376	Indica la torsión simétrica del metilo
C-H sp <sup>3</sup>	2956	Estiramiento asimétrico del metilo, enlace C-H
C=O éster	1735	Esta banda ancha indica el estiramiento del enlace C=O del éster
C-O-R del éster	1256 y 1027	Estas dos bandas anchas son originadas por el estiramiento del enlace C-O-R del éster

Tabla 8. Espectroscopia de IR del Ácido de Meldrum

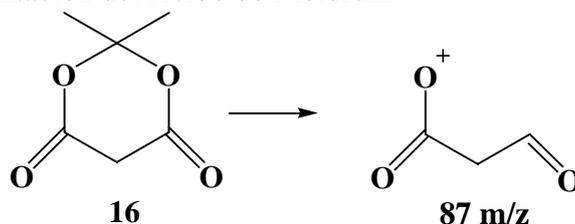
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular ( $M^+$ )	145
$M^+ - 58$	87

Tabla 9. Principales fragmentos del Ácido de Meldrum

Espectro 8. Debido a que el ácido de Meldrum es un compuesto que se descompone fácilmente con el calor, fue complicado determinar el peso molecular por espectrometría de masas, otro problema fue que el ácido de Meldrum resultó ser poco soluble en la matriz empleada, ya que un requisito es que el compuesto sea completamente soluble en la matriz para obtener buenos resultados en la determinación. Por este motivo se sometió a diferentes técnicas para determinar el peso molecular. El que dio mejores resultados fue por FAB, ya que se observó el ión molecular  $[M+1]^+$  en 145 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad. Es difícil determinar el patrón de fragmentación ya que los picos de la matriz interfieren con las señales correspondientes a la fragmentación del ácido de Meldrum. Pero para la señal en 87 m/z se puede proponer lo siguiente.

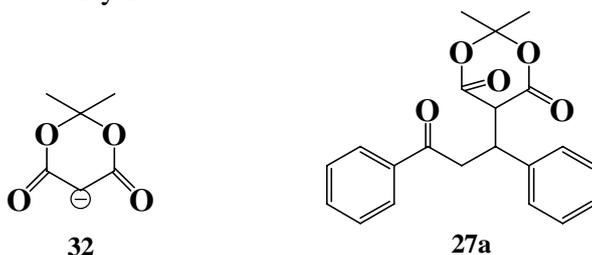
Esquema 16. Fragmentación del Ácido de Meldrum



c) 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona 27a.

En los primeros intentos para llevar a cabo la reacción de adición entre la *trans*-chalcona **26a** y el ácido de Meldrum **16** se usó como base carbonato de potasio  $K_2CO_3$  [8]. La estrategia consistió en utilizar el  $K_2CO_3$  el cual es una base lo suficientemente fuerte como para extraer un protón ácido de **16** y formar el nucleófilo **32**, el cual se le adicionó a la chalcona para llevar a cabo la adición-1,4 y así poder formar el compuesto de adición 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona **27a**.

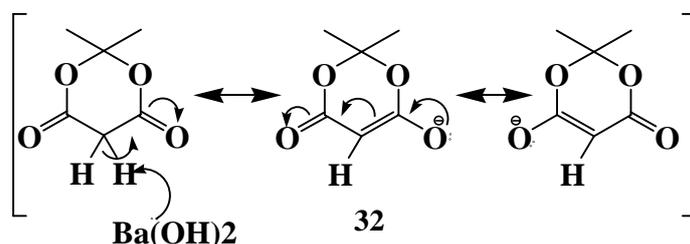
Esquema 17. Compuesto **32** y **27a**.



Esta técnica no dio buenos resultados pues la reacción generó una mezcla compleja de productos (la cual se pudo determinar por medio de una cromatografía en capa fina, la cual se utilizó para seguir el proceso de la reacción), entre los cuales no fue posible detectar el compuesto esperado. Parte del problema podría haber sido una polimerización del compuesto, o bien no se formó el nucleófilo **32** por lo que la ruta no fue explorada en mayor profundidad.

Por esta razón se cambió la base, empleando ahora  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , el cual extrajo un protón ácido del Meldrum y formó la base conjugada, estable por resonancia.

Esquema 18. Formación del nucleófilo **32**.

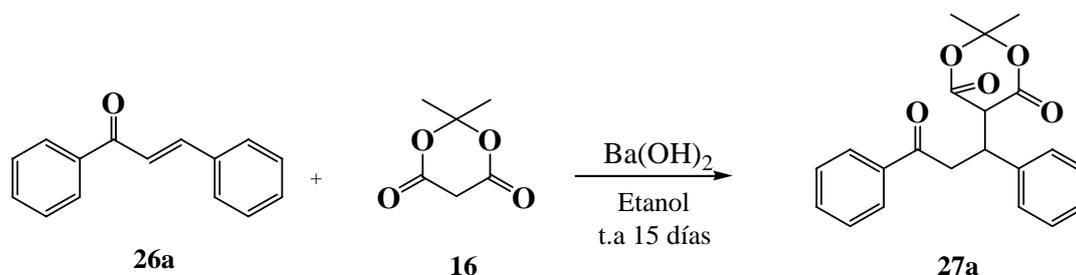


Una vez formado el nucleófilo, éste reaccionó con la chalcona a través de una adición-1,4. Es importante señalar que no se encontró ninguna referencia en la literatura química de una reacción similar a esta, esto es que el ácido de Meldrum fuera adicionado a un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado. No se sabía, por lo tanto, si el ácido soportaría las condiciones de la reacción o si podrían presentar reacciones en competencia con la adición-1,4. Una posibilidad era, por ejemplo la descomposición del ácido de Meldrum debido a que es un compuesto inestable ya que se descompone fácilmente con el calor dando acetona y  $\text{CO}_2$  como productos de su descomposición.

Se determinó experimentalmente que la reacción se llevo a cabo, con un 30 % de rendimiento. En esta reacción como estrategia se adicionó primeramente el ácido de Meldrum seguido de la base  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  disuelto en metanol, se dejó en agitación por 30 minutos. De esta manera se formó el nucleófilo deseado. Todo esto se encontraba bajo

atmósfera inerte. En otro matraz se preparó una solución de la chalcona en metanol y esta se adicionó a la mezcla de reacción y se dejó por 15 días bajo agitación magnética y atmósfera inerte. Cabe señalar que el proceso de la reacción se siguió día tras día y en el día 15 ya no se observó la formación de producto por lo que se decidió detener la reacción. Para esto se utilizó agua y se llevaron a cabo pruebas de extracciones con diferentes disolventes, resultando ser mejor el éter. El producto crudo de la reacción se purificó por medio de una cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>), con un gradiente de elución (hexano/ acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%) para obtener **27a**. El cual es un sólido con un punto de fusión igual a 103-105 °C, se obtuvo con un rendimiento del 20%

Esquema 19. Reacción de adición para formar el compuesto **27a**.



El compuesto obtenido **27a**, se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR y espectrometría de masas)

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

	H	Constantes Hz	δ ppm	
	H <sub>a</sub>		7.59-7.54	1H
	H <sub>b</sub>	m	---	2H
	H <sub>c</sub>		8.01-7.98	2H
	H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =12.6, <i>J</i> =7.8	1H
	H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =13.9 <sub>s</sub> , <i>J</i> =3.9	1H
	H <sub>f</sub>	d		1H
	H <sub>g</sub>	ddd		1H
	H <sub>h</sub>		7.42-7.40	2H
	H <sub>i</sub>	m	---	2H
	H <sub>j</sub>		7.27-7.26	1H
	H <sub>k</sub>	s	---	3H
	H <sub>l</sub>	s	---	3H

Tabla 10. RMN-<sup>1</sup>H del 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona **27a**

Espectro 9. Los hidrógenos  $H_d$  y  $H_e$  aunque se encuentran en el mismo átomo de carbono son hidrógenos diferentes, esto quiere decir que tienen un ambiente químico diferente con diferente desplazamiento químico 4.28 ppm y 3.58 ppm respectivamente, la presencia del doble de dobles tanto para el hidrógeno  $H_d$  como para el hidrógeno  $H_e$  indica que ha desaparecido la doble ligadura, la multiplicidad que presenta esta señal se debe al acoplamiento de estos protones consigo mismos ( $J=3.9$  Hz y  $7.8$  Hz) y al acoplamiento del protón  $H_f$  que se encuentran en posiciones *trans* a ellos ( $J=13.9$  Hz). El hidrógeno clave es  $H_g$  ya que en el espectro se observa un doble de doble de dobles, debido a  $H_d$ ,  $H_e$ ,  $H_f$ . Esto indica claramente que se ha llevado a cabo la adición en el carbono  $\beta$  del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, donde el ácido de Meldrum se unió a la chalcona. Siendo el espectro de orden superior vemos a los hidrógenos de los aromáticos como multipletes, los cuales al ser integrados por intervalos de rango de 8.013 ppm a 7.261 ppm esta región integró para 10H. Esta integración coincidió con el número total de hidrógenos del compuesto, y de esta manera se fue asignando la región más adecuada a cada hidrógeno de los anillos aromáticos, basándonos en cálculos de desplazamiento químicos.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN- $^{13}\text{C}$ ).

C	$\Delta$ ppm
C <sub>1</sub>	133.69
C <sub>2</sub>	129.05
C <sub>3</sub>	129.15
C <sub>4</sub>	136.82
C <sub>5</sub>	199.33
C <sub>6</sub>	40.98
C <sub>7</sub>	40.155
C <sub>8</sub>	49.50
C <sub>9</sub>	165.72
C <sub>10</sub>	105.51
C <sub>11</sub>	28.10
C <sub>12</sub>	140.23
C <sub>13</sub>	128.31
C <sub>14</sub>	128.88
C <sub>15</sub>	128.01
C <sub>16</sub>	28.35

Tabla 11. RMN- $^{13}\text{C}$  del 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 10. Se observa dos señales alrededor de 200 ppm, la primera se encuentra en 199.33 ppm y corresponde al carbono C<sub>5</sub> del carbonilo de la cetona y la segunda en

165.72 ppm, este pertenece al C<sub>9</sub> del carbonilo del éster, Los carbonos sp<sup>3</sup> del ácido de Meldrum C<sub>11</sub> y C<sub>16</sub> aparecen en 28.10 y 28.35 ppm respectivamente. Los carbonos sp<sup>2</sup> C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub> del anillo aromático se pueden identificar fácilmente por sus desplazamientos químicos entre 128.10 y 133.69 ppm. Los carbonos ipso C<sub>4</sub>, C<sub>12</sub>, se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tienen una intensidad menor que el resto de las señales. Los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> se encuentran en 105.5, 40.15 y 40.50 ppm respectivamente.

d) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 12, estos resultados fueron obtenidos del espectro 11.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H metilo	1383	Es una banda de baja intensidad que indica la torsión simétrica del enlace C-H del metilo
C-H metileno	2854	Esta banda indica el estiramiento simétrico del enlace C-H del metileno
C=O éster	1685	Esta banda ancha indica el estiramiento del enlace C=O del éster
C-O-R del éster	1299 y 1016	Estas dos bandas son anchas debidos al estiramiento del enlace C-O-R del éster
C-H v aromático	3063	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un aromático
C=O cetona	1743	Esta banda grande y ancho indica la presencia de un carbonilo de cetona

Tabla 12. Espectroscopia de IR del 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona

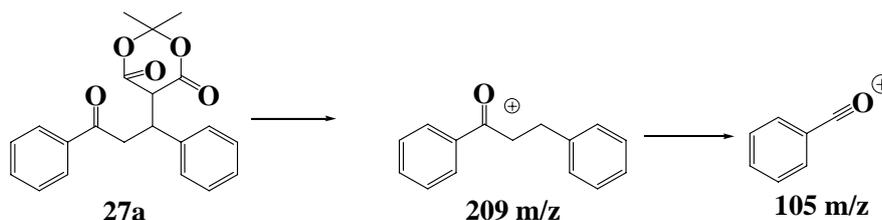
e) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	353
M <sup>+</sup> -144	209
M <sup>+</sup> -248	105
Pico base	105
	79
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	68

Tabla 13. Principales fragmentos del 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 12. El ión molecular que se observa en el espectro corresponde al peso molecular del compuesto **27a**, la pérdida de 144 m/z indica la presencia del ácido de Meldrum. El pico base se observa en 105 m/z que corresponde al fragmento del ión benzoilo.

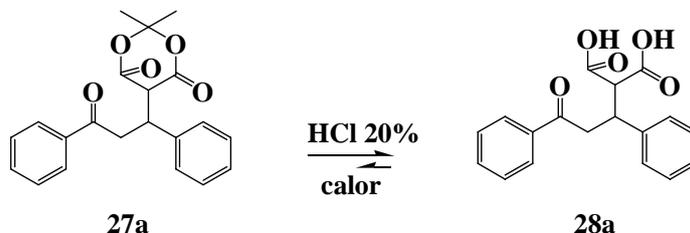
Esquema 20. Fragmentación de la 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona.



### c) Acido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico **28a**.

Una vez que se logró llevar a cabo la reacción de la adición, se realizó la hidrólisis del compuesto **27a** con ácido clorhídrico al 20%. La reacción se calentó a 130 °C, los cristales se disolvieron y la solución se puso de un color ámbar, de forma que ahora el anillo de 6 miembros se hidroliza y forma un ácido dicarboxílico. El producto se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 60% a acetato de etilo 100%) y el disolvente se eliminó por evaporación utilizando un rotavapor formándose cristales blancos con un punto de fusión 156-158 °C. Los cuales se obtuvieron con un rendimiento del 32%.

Esquema 21. Hidrólisis del compuesto de adición-1,4.



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		Constantes Hz	δ ppm	
H <sub>a</sub>	m	---	7.58-7.53	1H
H <sub>b</sub>			7.48-7.42	2H
H <sub>c</sub>			7.93-7.90	2H
H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =15.9, <i>J</i> =6.6	2.87	1H
H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =15.9, <i>J</i> =7.8	2.74	1H
H <sub>f</sub>	m	---	3.93-3.84	1H
H <sub>g</sub>	dd	---	3.40-3.37	1H
H <sub>h, i, j</sub>	m	---	7.33-7.29	5H
OH	Señal ancha		2-1.2	2H

Tabla 14 RMN-<sup>1</sup>H del Ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 13. El H<sub>f</sub>, coincide con la integración y el desplazamiento químico esperado, pero se muestra como un multiplete, aunque se esperaría como un ddd debido a los hidrógenos H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub> y H<sub>g</sub>. Nuevamente el espectro es de orden superior y se observa a los hidrógenos de los anillos aromáticos como multipletes, Al ser integrado el intervalo de 7.93 a 7.29 ppm, se observa que integro para 10H. Esta integración coincidió con el número total de hidrógenos aromáticos, se fue asignando la región más adecuada a cada hidrógeno de los anillos aromáticos, basándonos en cálculos de desplazamiento químicos. Aquí el desplazamiento clave es el observado en 2-1.2 ppm ya que se observa una señal ancha que integra para 2H, esto confirma la presencia del diácido de la estructura **28a**. A este compuesto se le realizó un intercambio con agua deuterada y en el espectro **15** se observa la desaparición de la señal ancha debido al intercambio de hidrógeno del ácido por el deuterio, esto es una muestra fehaciente de que el diácido se había obtenido.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

	<b>C</b>	<b>δ ppm</b>
	C <sub>1</sub>	133.39
	C <sub>2</sub>	128.81
	C <sub>3</sub>	128.89
	C <sub>4</sub>	137.01
	C <sub>5</sub>	198.35
	C <sub>6</sub>	40.34
	C <sub>7</sub>	37.37
	C <sub>8</sub>	176.80
	C <sub>9</sub>	44.75
	C <sub>10</sub>	143.26
	C <sub>11</sub>	127.53
	C <sub>12</sub>	128.27
	C <sub>13</sub>	127.12

Tabla 15. RMN-<sup>13</sup>C del Ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 14. De acuerdo a las señales observadas en el espectro, es posible identificar fácilmente los carbonos del carbonilo donde C<sub>5</sub> representa a la cetona en 198.3 ppm y C<sub>8</sub> al del ácido en 176.80 ppm, las cuales corroboran la presencia del ácido en la molécula. Los carbonos ipso C<sub>4</sub>, y C<sub>10</sub> se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto. Los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>9</sub>, están en 40.34, 37.37 y 44.75 ppm respectivamente.

f) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 16, estos resultados fueron obtenidos del espectro 16.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H metileno	2880	Esta banda indica la presencia de un estiramiento simétrico del enlace C-H del metileno.
C-H v aromático	3031	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un aromático
C=O v cetona	1676	Esta banda ancha indica la presencia de un carbonilo de cetona, enlace C=O
C=O v ácido carboxílico	1707	Indica la presencia de un carbonilo de ácido carboxílico, enlace C=O
O-H v ácido carboxílico	3500-2500	Esta señal ancha es característica del estiramiento del enlace O-H de un ácido carboxílico

Tabla 16. Espectroscopia de IR del Acido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico

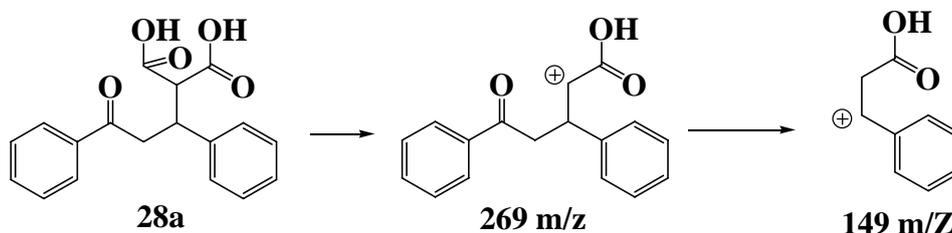
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular $M^+$	313
$M^+ - 44$	269
$M^+ - 164$	149
Pico base	105
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	95
	71
	69

Tabla 17. Fragmentos más importantes del ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 17. Se determinó empleando la técnica FAB. Se observa el ión molecular  $[M+1]^+$  a 313 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad. La señal en 169 m/z correspondiente a la pérdida de  $CO_2$ . La señal en 149 m/z indica la pérdida de la acetofenona. El pico base tiene la señal en 105 m/z que corresponde al ión benzoilo.

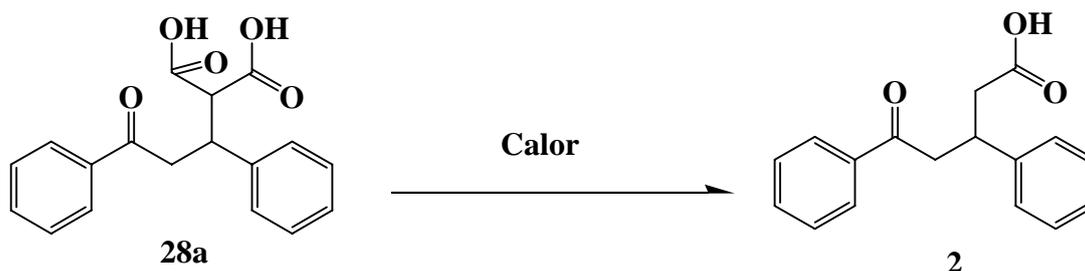
Esquema 22. Fragmentación del Ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico.



**d) Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico 2.**

La última parte de la reacción consistió en la reacción de descarboxilación del derivado del ácido malónico, en la cual se perdió una molécula de dióxido de carbono a partir del diácido 28a. Para llevar a cabo la reacción de descarboxilación se sometió el compuesto a calentamiento, cuando llegó a 130 °C se puso de color ámbar, al llegar a 180 °C el compuesto se encontraba fundido con una coloración ámbar oscura y después de unos minutos se observó el desprendimiento de un gas, el calentamiento se mantuvo durante 3 horas formándose así el monoácido 2.

Esquema 23. Descarboxilación del compuesto **28a**



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		Constantes Hz	δ ppm	
H <sub>a</sub>	m	---	7.28-7.232	1H
H <sub>b</sub>			7.17-7.12	2H
H <sub>c</sub>			7.60-7.59	2H
H <sub>d</sub>	dd	$J=5.7, J=6$	3.126	1H
H <sub>e</sub>	dd	$J=7.8$	3.049	1H
H <sub>f</sub>	ddd		3.536	1H
H <sub>g</sub>	dd	$J=7.2$	2.462	1H
H <sub>h</sub>	dd	$J=7.5$	2.325	1H
H <sub>i</sub>	m	----	6.98-6.97	2H
H <sub>j</sub>			6.95-6.91	2H
H <sub>k</sub>			6.91-6.84	1H
O	Señal ancha		5.4-4.8	1H
H				

Tabla 18 RMN-<sup>1</sup>H del Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 18. Los hidrógenos que más importan son el H<sub>g</sub> y H<sub>h</sub> ya que estos corroboran la presencia del ácido monocarboxílico, los desplazamientos químicos son 2.46 y 2.32 ppm respectivamente, presentan un dd debido a que no son hidrógenos equivalentes, se ven así mismo como un doblete y también debido al H<sub>f</sub>. este hidrógeno f, coincide con la integración y al desplazamiento químico esperado, presenta un ddd debido a los hidrógenos H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub> y H<sub>g</sub>. Nuevamente el espectro es de orden superior se observan a los hidrógenos de los anillos aromáticos como multipletes, el cual al ser integrado el intervalo de 7.60 a 6.84 ppm este integra para 10H, esta integración coincidió con el número total de hidrógenos del los anillos aromáticos, se fue asignando la región más adecuada a cada hidrógeno de los aromáticos, basándonos en cálculos de

desplazamiento químicos. La señal ancha que aparece en 5.4-4.8 ppm es una muestra clara que existe un ácido que integra para 1H. A este compuesto se realizó un intercambio con agua deuterada y en el espectro **20** se observa la desaparición de la señal ancha debido al intercambio de hidrógeno del ácido por el deuterio, esto es una muestra fehaciente de que el compuesto se ha obtenido.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	133.43
C <sub>2</sub>	128.85
C <sub>3</sub>	128.92
C <sub>4</sub>	137.04
C <sub>5</sub>	198.37
C <sub>6</sub>	44.78
C <sub>7</sub>	37.44
C <sub>8</sub>	40.17
C <sub>9</sub>	175.72
C <sub>10</sub>	143.29
C <sub>11</sub>	127.58
C <sub>12</sub>	128.30
C <sub>13</sub>	127.16

Tabla 19. RMN-<sup>13</sup>C del Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 19. De acuerdo a las señales observadas en el espectro, es posible identificar fácilmente los carbonos del carbonilo donde C<sub>5</sub> representa a la cetona en 198.3 ppm y C<sub>9</sub> al del ácido en 175.72 ppm. Este carbono corrobora la presencia del ácido en la molécula. Los carbonos ipso C<sub>4</sub>, C<sub>10</sub> se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto. Para los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>, se observan las señales en 44.78, 37.44 y 40.17 ppm.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 20, estos resultados fueron obtenidos del espectro 21.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H metileno	2879	Indica la presencia de un estiramiento simétrico del enlace C-H del metileno
C-H v aromático	3031	Presencia de un estiramiento del enlace C-H de un carbono aromático
C=O v cetona	1676	Esta banda ancha indica la presencia de un carbonilo de cetona
C=O v ácido carboxílico	1707	Indica la presencia de un estiramiento del enlace C=O del carbonilo de ácido carboxílico
O-H v ácido carboxílico	3500-2500	Esta banda ancha es evidencia de la presencia del enlace O-H del ácido carboxílico

Tabla 20. Espectroscopia de IR del Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico

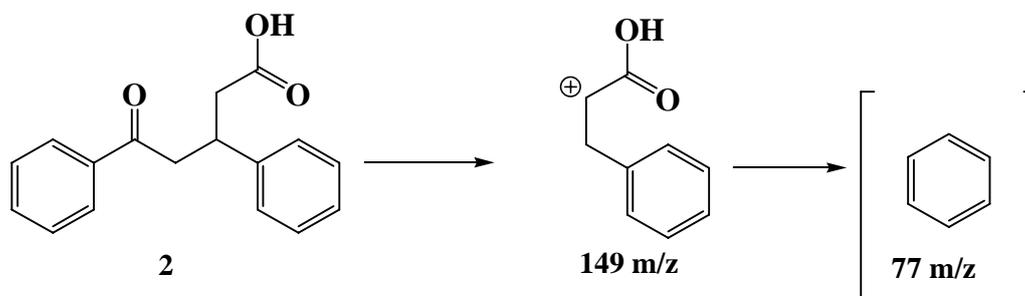
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	267
M <sup>+</sup> -119	149
M <sup>+</sup> -133	135
Pico base	267
	77
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	57

Tabla 21. Principales fragmentos del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico

Espectro 22. Se observa el ión molecular [M+1]<sup>+</sup> a 267 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad. La señal en 149 m/z indica la pérdida de la acetofenona. La señal en 77 m/z corresponde al grupo fenil.

Esquema 24. Fragmentación del Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico



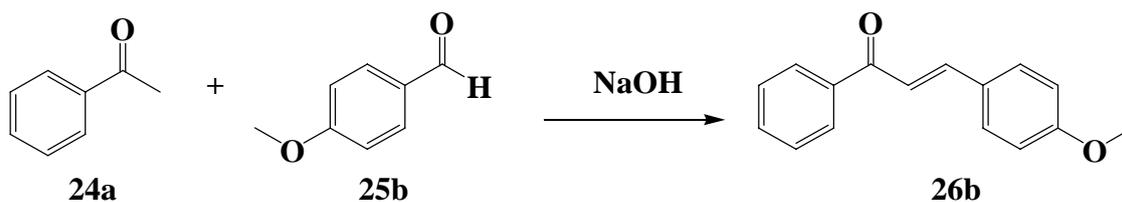
## 5.1.2. Síntesis del ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico

### 3.

#### A) Síntesis de la *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona **23**

Para obtener el compuesto **26b** se parte de la acetofenona **24a** y el *p*-anisaldehído **25b**, en esta reacción estos compuestos son capaces de llevar a cabo una reacción de condensación, ya que la acetofenona es el compuesto que contiene los hidrógenos  $\alpha$  y el *p*-anisaldehído contiene un grupo carbonilo, en presencia de una base es posible llevar a cabo la condensación aldólica cruzada. Esta reacción se llevó a cabo empleando técnicas de química verde, esto quiere decir que se llevó a cabo en ausencia de disolvente. En un vaso de precipitados se agregó tanto la acetofenona como la *p*-anisaldehído, como los dos reactivos son líquidos existe un mayor contacto entre sí, la base que se utilizó para esta condensación fue hidróxido de sodio, la mezcla inicial era translúcida y al momento de agregarle la base tomó una coloración amarilla lo que indica que la reacción se está llevando a cabo. Después de 25 minutos la reacción cambió su coloración a un amarillo lechoso, con una consistencia chiclosa. Al terminar el tiempo de reacción, se adicionó agua para eliminar el exceso de base. Al finalizar el crudo de reacción se purificó por columna flash obteniéndose un rendimiento del 70 %. Con un punto de fusión de 73-76 °C.

Esquema 25. Condensación aldólica cruzada



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		Constantes Hz	δ ppm	
H <sub>a</sub>	m	---	7.67-7.61	1H
H <sub>b</sub>			7.59-7.55	2H
H <sub>c</sub>			8.08-8.04	2H
H <sub>d</sub>	d	J=15.6	7.462	1H
H <sub>e</sub>	d	J=15.6	7.837	1H
H <sub>f</sub>	m	---	7.54-7.51	2H
H <sub>g</sub>	dt	J=8.7, J=4.8,	6.981	2H
H <sub>h</sub>	s	-----	3.892	3H

Tabla 22. RMN-<sup>1</sup>H de la *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona

Espectro 23. Existe una sola señal en la región de 3.892 ppm que corresponde a H<sub>h</sub> del grupo metoxilo. Siendo el espectro de orden superior encontramos a los hidrógenos (H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>) del anillo aromático como multipletes. El H<sub>f</sub> se esperaría como un doblete, ya que solo sentiría la presencia del H<sub>g</sub> en *orto*, pero no es así ya que su señal aparece en 7.54-7.51 ppm y se traslapa con los multipletes de los H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>. Las señales de los H<sub>d</sub> y H<sub>e</sub> aparecen en 7.46 y 7.83 respectivamente con una J=15.6 Hz que corresponde aún alqueno *trans*. En 6.98 ppm se observa un doblete tripleteado de integra para 2H y corresponde al H<sub>g</sub> con una J=8.7 Hz y J=4.8 HZ, esto es porque tiene al H<sub>f</sub> en *orto* y al H<sub>g</sub> en *meta*.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	132.47
C <sub>2</sub>	128.50
C <sub>3</sub>	130.16
C <sub>4</sub>	138.49
C <sub>5</sub>	190.51
C <sub>6</sub>	119.79
C <sub>7</sub>	144.52
C <sub>8</sub>	128.35
C <sub>9</sub>	127.60
C <sub>10</sub>	114.38
C <sub>11</sub>	160.65
C <sub>12</sub>	55.34

Tabla 19. RMN-<sup>13</sup>C de la *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona

Espectro 24. El carbono ipso C<sub>11</sub> aparece en 160.65 ppm y corresponde al carbono unido al metoxilo. Los otros carbonos ipso son C<sub>4</sub> y C<sub>8</sub> aparecen en 138.49 y 128.35 ppm y corresponden a los carbonos unidos al carbonilo y al alqueno respectivamente. El único carbono sp<sup>3</sup> de la molécula, presente en el metoxilo, aparece en el espectro en 55.34 ppm. Los carbonos del alqueno se observan en 119.79 y 144.52 ppm respectivamente. Los carbonos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub> de los anillos aromáticos se observan claramente en la región que los caracteriza, esto es 140-100 ppm. Existe una sola señal en 190.51 ppm debido a la presencia del carbonilo de la cetona.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto **26b** se muestra en la tabla 20, estos resultados fueron obtenidos del espectro 25.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C = C alqueno <i>trans</i>	985	Esta banda indica la presencia de la tensión de un enlace C-H de un alqueno <i>trans</i>
C-H v metilo	2955	Banda de estiramiento simétrico, enlace C-H
C-H v aromático	3057	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un aromático
Anillo monosustituido	1900-1700	Se observan 4 bandas poco intensas que indica la presencia de un anillo aromático
C=O	1658	Esta banda intensa indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
CH <sub>3</sub> -O-R	2842	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo unido directamente al anillo aromático

Tabla 20. Espectroscopia de la IR del *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona

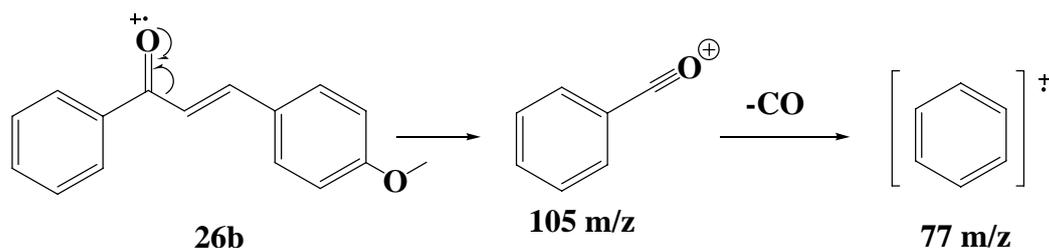
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	238
M <sup>+</sup> -77	161
M <sup>+</sup> -134	105
Pico base	238
	77
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	63
	51

Tabla 21. Fragmentos más importantes de la *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona

Espectro 26. Se observa el ión molecular a 238 m/z que corresponde al peso molecular del *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona. La señal 105 m/z corresponde al fragmento del ión benzoilo. Y la otra en 77 m/z correspondiente a la señal del grupo bencílico. Mientras que la señal en 161 m/z corresponde a un desprendimiento de  $M^+ - 77$  común para un fragmento del ión benzoilo.

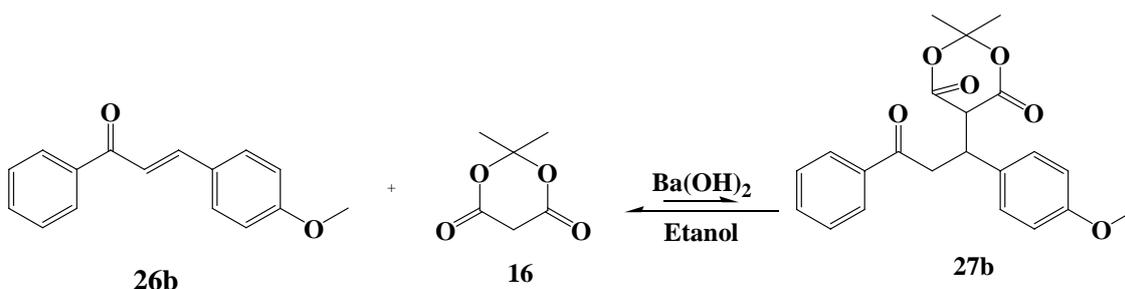
Esquema 26. Fragmentación del *E*-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropil-2-en-1-ona



### B) Síntesis de 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **27b**.

La siguiente reacción consistió en una adición de Michael. Ya habiendo establecido la estrategia para llevar a cabo la adición se utilizó nuevamente  $Ba(OH)_2$  para formar el nucleófilo **16**, para que este reaccione con el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **26b**, donde la reactividad del doble enlace es muy alta ya que el átomo de carbono  $\beta$  es electrofílico. Esta reacción se llevó a cabo en etanol anhidro y bajo atmósfera inerte. Terminado el tiempo de reacción de adición se agregó agua, el producto se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter. El producto crudo de la reacción se purificó por columna flash ( $SiO_2$ , hexano/acetato de etilo 60% a acetato de etilo 100%). La apariencia del compuesto obtenido fue un aceite color amarillo. El cual se determinó con un rendimiento del 20%.

Esquema 27. Reacción de adición-1,4 para formar el compuesto **27b**



a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		constantes	δ ppm	
H <sub>a</sub>	m	---	7.6-7.5	1H
H <sub>b</sub>			7.5-7.4	2H
H <sub>c</sub>			8.0-7.9	2H
H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =10.8, <i>J</i> =8.1	4.2	1H
H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =18, <i>J</i> =4.8	3.6	1H
H <sub>f</sub>	d		4.3	1H
H <sub>g</sub>	ddd	---	4.5-4.4	1H
H <sub>h</sub>	dt	<i>J</i> =8.9, <i>J</i> =3.7	7.3	2H
H <sub>i</sub>	dt	<i>J</i> =9, <i>J</i> =4.4	6.9	2H
H <sub>j</sub>	s	---	3.8	3H
H <sub>k</sub>	s	---	1.7	3H
H <sub>l</sub>	s	---	1.4	3H

Tabla 22 RMN-<sup>1</sup>H de la 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 27. En el espectro se observan tres singuletes, los dos primeros corresponden al H<sub>k</sub> y H<sub>l</sub> de los metilos del ácido de Meldrum, y el H<sub>i</sub> corresponde al metilo del grupo metoxilo. Para el H<sub>d</sub> y H<sub>e</sub> se observa un doble de dobles con una *J*=10.8 y *J*=18 Hz debido a que sienten la presencia del H<sub>g</sub>. El hidrógeno clave es el H<sub>g</sub> ya que confirma que se ha llevado a cabo la adición-1,4 su señal esta 4.51-4.45 ppm con un ddd esto es porque siente a H<sub>f</sub> como doblete, H<sub>d</sub> como doblete, H<sub>e</sub> como doblete.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	132.16
C <sub>2</sub>	128.91
C <sub>3</sub>	130.39
C <sub>4</sub>	133.70
C <sub>5</sub>	199.44
C <sub>6</sub>	41.25
C <sub>7</sub>	39.43
C <sub>8</sub>	55.49
C <sub>9</sub>	165.81
C <sub>10</sub>	105.48
C <sub>11</sub>	28.12
C <sub>12</sub>	136.89
C <sub>13</sub>	128.34
C <sub>14</sub>	114.31
C <sub>15</sub>	159.25
C <sub>16</sub>	49.73
C <sub>17</sub>	28.43

Tabla 23. RMN-<sup>13</sup>C de la 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 28. Los carbonos  $sp^3$  del ácido de Meldrum aparecen en 28.12 y 28.43 ppm. El carbono  $sp^3$  del grupo metoxilo aparece en 49.73 ppm. Los carbonos  $sp^3$   $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  y  $C_{10}$  aparecen en 41.25, 39.43, 55.49 y 105.48 ppm respectivamente. Hay dos señales alrededor de 200 ppm, la primera es de 199.44 ppm que corresponde al carbono  $C_5$  del carbonilo de la cetona y la segunda en 165.81 ppm, este pertenece al  $C_9$  del carbonilo del ester. Los carbonos ipso  $C_4$ ,  $C_{12}$  y  $C_{15}$ ,) se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de cada uno de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto de las señales. Los carbonos  $sp^2$   $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_{13}$ , y  $C_{14}$  del anillo aromático se pueden identificar fácilmente por sus desplazamientos químicos entre 138.34 y 136.89 ppm.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto **27b** se muestra en la tabla 24, estos resultados fueron obtenidos del espectro 29.

Vibración	$cm^{-1}$	Explicación
C-H v metilo	2955	Banda de estiramiento simétrico del enlace C-H
C-H v metileno	2960	Indica estiramiento asimétrico del enlace C-H
	1381	Esta banda muestra la torsión simétrica del enlace C-H
C-H v aromático	3060	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un aromático
C=O cetona	1685	Esta banda intensa indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
C=O v Ester	1744	Esta banda ancha e intensa muestra el estiramiento del enlace C-O del éster
CH <sub>3</sub> -O-R	2842	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo aromático
R-C-O-R v Éster	1300 y 1032	Estas dos bandas de gran intensidad muestran el estiramiento simétrico y asimétrico del éster

Tabla 24. Espectroscopia de IR de la 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-

diona

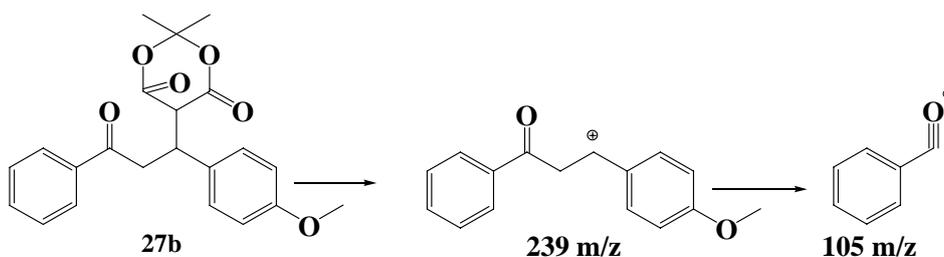
c) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	381
M <sup>+</sup> -142	239
M <sup>+</sup> -268	113
Pico base	105
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	83
	69

**Tabla 25. Fragmentos más importantes del 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.**

Espectro 30. El ión molecular que se observa en el espectro corresponde al peso molecular del compuesto 24, la pérdida de 144 m/z indica la presencia del ácido de Meldrum. El pico base se observa en 105 m/z que corresponde al fragmento del ión benzoilo.

Esquema 28. Fragmentación del 5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

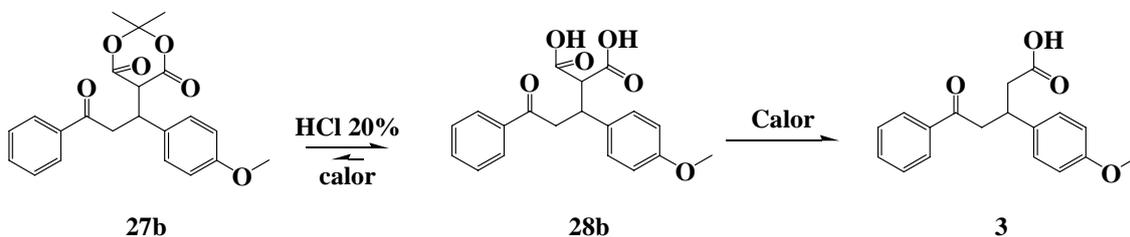


**c) Síntesis del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico 3.**

El siguiente paso consistió en llevar a cabo la hidrólisis con HCl al 20 % del compuesto **27b** y llevar a cabo la reacción de descarboxilación en un solo paso. Para esto, el compuesto **27b** se calentó a 160 °C, el aceite amarillo se solubilizó y cambio su coloración a un café oscuro con un aroma a caramelo. El producto se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter obteniéndose un aceite café oscuro. El producto crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato

de etilo 60% a acetato de etilo 100%). Una vez purificado el compuesto se formó un sólido café claro.

Esquema 29. Hidrólisis y descarboxilación para formar el compuesto **3**.



La última parte de la reacción consistió en una descarboxilación del compuesto **28b**, para ello se sometió a calentamiento a 180 °C, a la temperatura de 170 °C se empezó a observar el desprendimiento de un gas (dióxido de carbono) cuando el desprendimiento de gas cesó, se detuvo el calentamiento de esta forma se obtuvo el compuesto **3**. Con un rendimiento del 90 %. Y un punto de fusión de 121-123 °C.

El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

	H	Constantes Hz	δ ppm		
	H <sub>a</sub>	m	7.58-7.42	1H	
	H <sub>b</sub>		7.47-7.42	2H	
	H <sub>c</sub>		7.99-7.91	2H	
	H <sub>d</sub>	dd		3.90	1H
	H <sub>e</sub>	dd		3.61	1H
	H <sub>f</sub>	sextuplete		4.18-4.10	1H
	H <sub>g</sub>	dd		3.55	1H
	H <sub>h</sub>	dd		3.41	1H
	H <sub>i</sub>	dt	<i>J</i> =8.7, <i>J</i> =5.1	7.26	2H
	H <sub>j</sub>	dt	<i>J</i> =8.7, <i>J</i> =4.8	6.76	2H
	H <sub>k</sub>	s	---	3.71	3H
	OH		Señal ancha	10.5-9.5	1H

Tabla 26 RMN-<sup>1</sup>H del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico

Espectro 31. Los hidrógenos más importantes son el H<sub>g</sub> y H<sub>h</sub>, ya que estos corroboran la presencia del ácido monocarboxílico, los desplazamientos químicos son 3.55 y 3.41 ppm respectivamente, presentan un dd. Para el H<sub>f</sub> coincide con la

integración que es 1H y al desplazamiento químico en 4.18-4.10 ppm, que presenta un sextuplete. Los hidrógenos H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub>, se observan como un dd con un desplazamiento químico de 3.90 y 3.61 ppm respectivamente. Siendo el espectro de orden superior los hidrógenos H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>, H<sub>i</sub> y H<sub>j</sub> se observan como multipletes. La señal ancha que aparece en 10.5-9.5 ppm es una muestra clara que existe un ácido que integra para 1H. A este compuesto se le realizó un intercambio con agua deuterada y en el espectro 34 se observa la desaparición de la señal ancha debido al intercambio de hidrógeno del ácido por el deuterio, esto muestra de una manera clara que el compuesto se ha obtenido.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	133.09
C <sub>2</sub>	128.74
C <sub>3</sub>	129.73
C <sub>4</sub>	137.37
C <sub>5</sub>	206.63
C <sub>6</sub>	54.90
C <sub>7</sub>	40.44
C <sub>8</sub>	42.95
C <sub>9</sub>	197.83
C <sub>10</sub>	158.74
C <sub>11</sub>	128.20
C <sub>12</sub>	113.72
C <sub>13</sub>	169.07
C <sub>14</sub>	57.36

Tabla 27. RMN-<sup>13</sup>C del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico

Espectro 32. El carbono ipso C<sub>13</sub> aparece en 169.07 ppm, los otros carbonos ipso son C<sub>4</sub> y C<sub>10</sub> aparecen en 137.37 y 158.74 ppm, que corresponden a los carbonos unidos al grupo carbonilo de la cetona y al grupo del ácido carboxílico respectivamente. Existe dos señales en aproximadamente 200 ppm, la primera señal en 206.63 ppm debido a la presencia del carbono C<sub>5</sub> del grupo carbonilo de la cetona. Y otra en 197.83 ppm C<sub>9</sub> que corresponde al carbono del ácido carboxílico lo cual confirma la presencia de un ácido. Los carbonos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub> del anillo aromático se observan claramente en la región que los caracteriza. El carbono sp<sup>3</sup> de la molécula, presente en el metoxilo,

aparece en el espectro en 57.36 ppm. Los otros carbonos  $sp^3$   $C_6$ ,  $C_7$  y  $C_8$  aparecen en 54.90, 40.44 y 42.95 ppm respectivamente.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 28, estos resultados fueron obtenidos del espectro 33.

Vibración	$cm^{-1}$	Explicación
C-H v metilo	2952	Banda de estiramiento asimétrico del enlace C-H
C-H $\delta$ metilo	1374	Indica la torsión simétrica del metileno.
C-H v aromático	3060	Es la presencia de un estiramiento del enlace C-H de un aromático
C=C v aromático	1600-1450	Existen 4 bandas que indican el estiramiento del enlace C=C del aromático.
C=O v cetona	1684	Esta banda intensa indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de la cetona
CH <sub>3</sub> -O-R	2832	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo aromático
C=O del ácido	1706	Indica la presencia de un estiramiento del enlace C=O del carbonilo de ácido carboxílico
C-OH v ácido	3500-2500	Existe una banda ancha que indica claramente la presencia del enlace O-H de un ácido carboxílico

**Tabla 28. Espectroscopia de IR del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico**

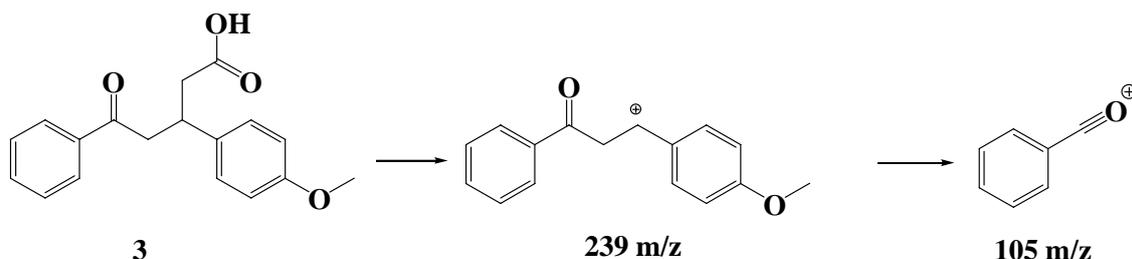
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular $M^+$	297
$M^+ - 58$	239
$M^+ - 193$	104
Pico base	342
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	59
	57
	55

**Tabla 29. Fragmentos representativos del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico**

Espectro 35. Se observa el ión molecular  $[M+1]^+$  a 297 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad, correspondiente al compuesto **3**. La pérdida de 144 m/z indica la presencia del ácido de Meldrum. El pico base se observa en 105 m/z y que corresponde al fragmento del ion benzoilo.

Esquema 30. Fragmentación del Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico

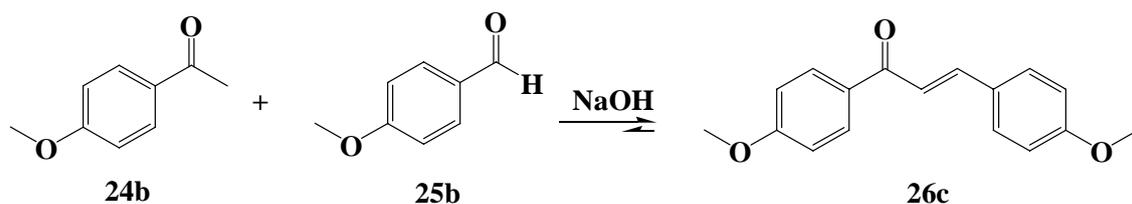


### 5.1.3. Síntesis del ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico **4**.

#### A) Síntesis de la *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **26c**.

Para esta ruta sintética se utilizan como materia prima la *p*-metoxiacetofenona **24b** y el *p*-anisaldehído **25b**. Nuevamente el compuesto **24b** es el único que tiene los hidrógenos  $\alpha$  por lo tanto es el único que genera el ión enolato y este ataca al carbonilo del compuesto **25b** que se encuentra en exceso y favorecer así la condensación aldólica cruzada para obtener el compuesto **26c**. Esta reacción se llevó a cabo por química verde. En un vaso de precipitados se agregó tanto el *p*-metoxiacetofenona **24b** como el *p*-anisaldehído **25b**, la base que se utilizó para esta condensación fue hidróxido de sodio, la mezcla inicial era translúcida al momento de agregarle la base tomó una coloración amarilla tenue lo que indica que la reacción se está llevando a cabo, después de 30 minutos la reacción tomó una consistencia sólida color amarillo. Al final el crudo de reacción se purificó por columna flash utilizando sílice como soporte y como eluyente ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%) un rendimiento del 86%. Punto de fusión 95-97 °C.

Esquema 31. Condensación aldólica cruzada para formar el compuesto **26c**



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		Constantes Hz	δppm	
H <sub>a</sub>	s	----	3.91	1H
H <sub>b</sub>	d	$J=8.7$ orto	8.07	2H
H <sub>c</sub>	d	$J=9$ orto	6.96	2H
H <sub>d</sub>	d	$J=15.6$	7.46	1H
H <sub>e</sub>	d	$J=15.6$	7.81	1H
H <sub>f</sub>	d	$J=9$ orto	7.63	2H
H <sub>g</sub>	d	$J=9$ orto	7.01	2H
H <sub>h</sub>	s	----	3.89	1H

Tabla 30 RMN-<sup>1</sup>H de la *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Espectro 36. Las señales que aparecen en 3.91 y 3.89 ppm corresponde a los hidrógenos del metilo del grupo metoxilo H<sub>a</sub> y H<sub>h</sub> respectivamente. El doblete en 7.46 ppm y el doblete en 7.81 ppm corresponden a los protones H<sub>d</sub> y H<sub>e</sub> de la doble ligadura, sus constantes de acoplamiento de 15.6 Hz, que son característicos de un alqueno *trans*. Para los hidrógenos de anillos aromáticos (H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>, H<sub>f</sub> y H<sub>g</sub>) se observan dobletes con una constante de acoplamiento de  $J=9$  y  $J=8.7$  Hz, que son característicos de un sistema *orto*.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	55.72
C <sub>2</sub>	163.54
C <sub>3</sub>	114.66
C <sub>4</sub>	131.64
C <sub>5</sub>	130.95
C <sub>6</sub>	188.96
C <sub>7</sub>	119.88
C <sub>8</sub>	144.03
C <sub>9</sub>	130.35
C <sub>10</sub>	128.10
C <sub>11</sub>	114.06
C <sub>12</sub>	161.78
C <sub>13</sub>	55.64

Tabla 31. RMN-<sup>13</sup>C de la *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Espectro 37. Los únicos carbonos sp<sup>3</sup> de la molécula, presente en los metoxilos, aparecen en el espectro en 55.72 y 55.64 ppm. Los carbonos ipso C<sub>2</sub> y C<sub>12</sub> aparecen en

163.54 ppm y 161.78 ppm y corresponden a los carbonos unidos al metoxilo, los otros carbonos ipso son C<sub>5</sub> y C<sub>9</sub> aparecen en 130.95 ppm y 161.78 ppm y corresponden a los carbonos unidos al carbonilo y al alqueno respectivamente. Existe una sola señal en 188.96 ppm debido a la presencia del carbonilo de la cetona. Los carbonos del alqueno se observan en 119.8 y 144 ppm C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub> respectivamente. Los carbonos C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>10</sub> y C<sub>11</sub> del anillo aromático se observan claramente en la región que los caracteriza.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 32, estos resultados fueron obtenidos del espectro 38.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C = C alqueno <i>trans</i>	985	Indica la presencia de la tensión del enlace C-H de un alqueno <i>trans</i>
C-H v metilo	2963	Banda de estiramiento simétrico del enlace C-H
C-H v metilo	1459	Esta banda indica la torsión asimétrica del metilo
C -H v aromático	1600-1450	Hay cuatro bandas que indican la presencia de un aromático
Anillo sustituido <i>orto</i>	2044 y 1887	Estas dos bandas son características para un anillo aromático sustituido en la posición <i>orto</i>
C=O	1658	Esta banda intensa indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
CH <sub>3</sub> -O-R	2842	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo aromático

**Tabla 32. Espectroscopia de IR del *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona**

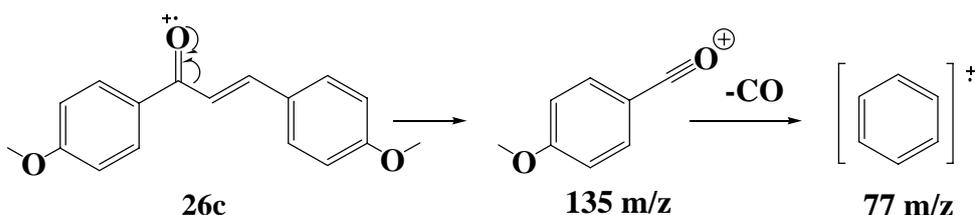
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	268
M <sup>+</sup> -15	253
M <sup>+</sup> -133	135
Pico base	268
	77
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	64
	55

**Tabla 33. Principales fragmentos del *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona**

Espectro 39. Se observa el ión molecular a 268 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto. El pico base corresponde con el ión molecular lo que indica que el compuesto es estable. La señal a m/z 135 correspondiente a la señal del fragmento del ion benzoilo sustituido. Y la otra a 77 m/z correspondiente a la señal del grupo vinílico.

Esquema 32. Fragmentación de 1 *E*-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

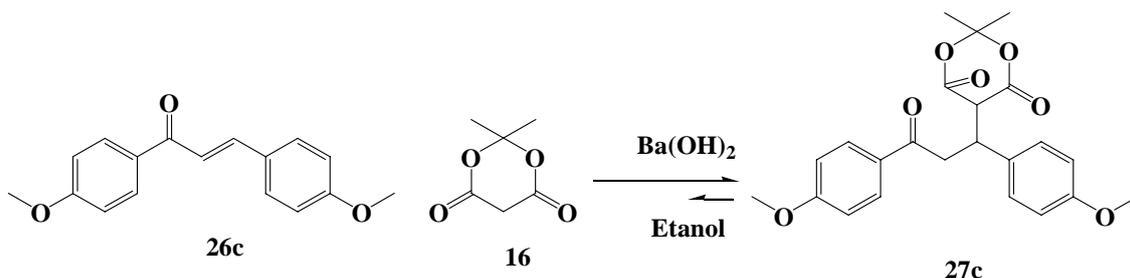


### **B) Síntesis de la 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **27c**.**

Una vez obtenida la enona **26c** esta se hizo reaccionar con el ácido de Meldrum a través de una adición de Michael. La reacción de adición se llevó a cabo usando  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ . Utilizando el conocimiento de la estrategia anterior primero se adicionó el ácido de Meldrum seguido de la base en etanol anhidro esto para favorecer la formación del nucleófilo deseado, todo esto se encontraba bajo atmósfera inerte.

Después de aproximadamente 30 minutos se adicionó la chalcona **26c** y se dejó por 15 días bajo agitación y atmósfera inerte. Terminado el tiempo de reacción se adicionó agua, el producto se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con éter. El producto crudo de la reacción se purificó por columna flash ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 70% a acetato de etilo 100%). Cabe mencionar que las reacciones de Michael (adición-1,4) son de tipo termodinámico, y requiere tiempo para que se lleve a cabo por que retiene el doble enlace carbono-oxígeno, el cual es, en general, una unidad estructural más estable. El producto de la adición es un aceite amarillo compuesto **27c**. Que se obtuvo con un rendimiento del 30%.

Esquema 33. Reacción de adición para formar el compuesto **27c**



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas.

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		Constantes Hz	δ ppm	
H <sub>a</sub>	s	---	3.86	3H
H <sub>b</sub>	d	<i>J</i> =9	6.93	2H
H <sub>c</sub>	dt	<i>J</i> =9 <i>J</i> =4.8	7.98	2H
H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =10.5	4.20	1H
H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =4.8	3.50	1H
H <sub>f</sub>	ddd		4.43	1H
H <sub>g</sub>	d	<i>J</i> =3.3	4.34	1H
H <sub>h</sub>	d	<i>J</i> =9	7.34	2H
H <sub>i</sub>	d	<i>J</i> =9	6.83	2H
H <sub>j</sub>	s	---	3.77	1H
H <sub>k</sub>	s	---	1.67	3H
H <sub>l</sub>	s	---	1.48	3H

Tabla 34 RMN-<sup>1</sup>H del 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 40. El hidrógeno clave es el H<sub>f</sub>, ya que en el espectro se observa un doble de dobles de doble, debido a H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub>, H<sub>g</sub>. Esto indica claramente que se ha llevado a cabo una adición en el carbono β del compuesto α,β-insaturado, donde el ácido de Meldrum se unió a la chalcona. Los hidrógeno H<sub>d</sub> y H<sub>e</sub> son dd, tienen un ambiente químico diferente y con un diferente desplazamiento químico 4.20 y 3.50 ppm respectivamente. Para los H<sub>k</sub>, H<sub>l</sub> se observa un singulete con δ de 1.67 y 1.48 ppm que representa los metilos provenientes del ácido de Meldrum mientras los δ de 3.86 y 3.77 ppm representan los hidrógenos H<sub>a</sub> y H<sub>j</sub> de los metilos unidos al grupo metoxilo.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	55.49
C <sub>2</sub>	165.65
C <sub>3</sub>	114.30
C <sub>4</sub>	130.65
C <sub>5</sub>	132.36
C <sub>6</sub>	197.89
C <sub>7</sub>	39.63
C <sub>8</sub>	31.15
C <sub>9</sub>	55.74
C <sub>10</sub>	165.80
C <sub>11</sub>	105.41
C <sub>12</sub>	28.11
C <sub>13</sub>	159.25
C <sub>14</sub>	130.08
C <sub>15</sub>	114.05
C <sub>16</sub>	164.01
C <sub>17</sub>	49.84
C <sub>18</sub>	28.43

Tabla 35. RMN-<sup>13</sup>C de la 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 41. Los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>1</sub> y C<sub>17</sub> de los grupos metoxilos aparecen en 55.49 y 49.84 ppm, prácticamente con el mismo desplazamiento químico y los carbonos sp<sup>3</sup> de los metilos del ácido Meldrum C<sub>12</sub> y C<sub>18</sub> aparecen en 28.11 y 28.43 ppm ya que estos se encuentran unidos al carbono C<sub>11</sub>. Se observaron dos señales alrededor de 200 ppm, la primera es de 197.89 ppm que corresponde al carbono C<sub>6</sub> del carbonilo de la cetona y la segunda en 165.80 ppm, este pertenece al C<sub>10</sub> del carbonilo del éster. Los carbonos ipso C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>16</sub> se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto. Los carbonos sp<sup>2</sup> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>14</sub> y C<sub>15</sub> de los anillos aromáticos se pueden identificar fácilmente por sus desplazamientos químicos entre 114.05 y 130.08 ppm. Existe un metileno correspondiente a la cadena alifática, el cual es C<sub>7</sub> con un desplazamiento químico de δ 39.63 ppm. Los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>11</sub> se muestran en 39.63, 31.15, 55.74 y 105.41 ppm respectivamente.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 36, estos resultados fueron obtenidos del espectro 42.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H v metilo	2936	Banda de estiramiento simétrico del enlace C-H
C-H v metilo	1461	Esta banda indica la torsión asimétrica del metilo, enlace C-H
C-H v aromático	1600-1450	Hay cinco bandas que indican la presencia de un aromático
C=O cetona	1673	Esta banda indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
C=O v éster	1744	Indica el estiramiento del enlace C-O del éster
	1299 y 1172	Estas dos bandas confirmar la presencia del éster
CH <sub>3</sub> -O-R	2840	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo aromático

Tabla 36. Espectroscopia de IR de la 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

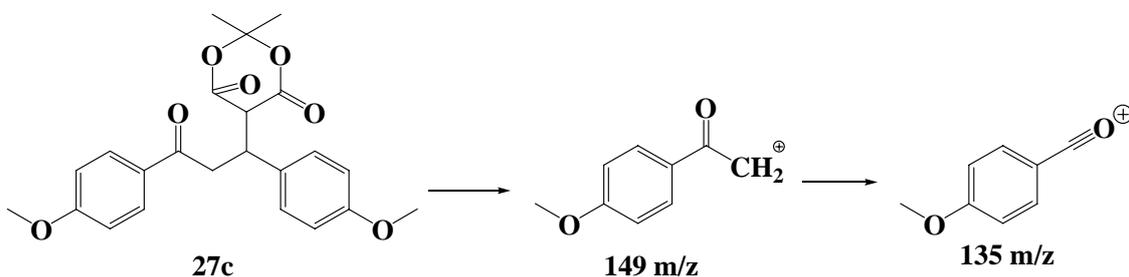
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	413
M <sup>+</sup> -154	259
M <sup>+</sup> -264	149
Pico base	135
Fragmentos típicos	83
de un anillo	71
bencénico	57

Tabla 37. Señales de la 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Espectro 43. El ión molecular que se observa en el espectro corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad 413 m/z. El pico base se observa en 135 m/z que corresponde al fragmento del ión benzoilo sustituido.

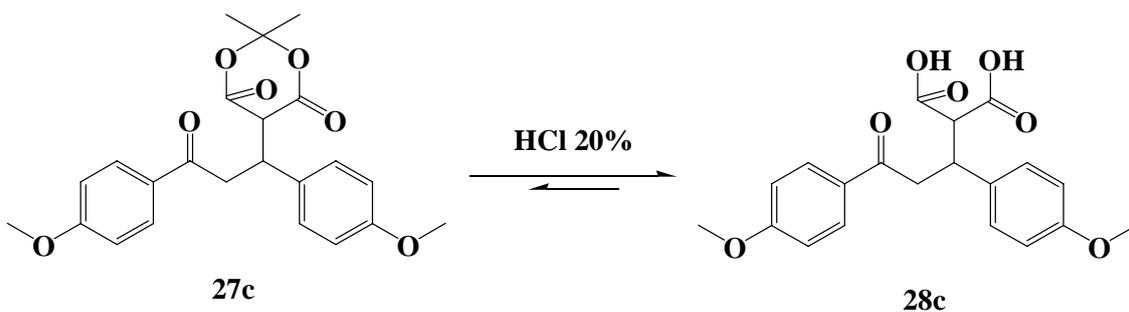
Esquema 34. Fragmentación del 5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



### C) Síntesis del Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico 30

Una vez que se llevó a cabo la adición se realizó la hidrólisis del compuesto con ácido clorhídrico al 20% la reacción se llevo a cabo con calentamiento a 130 °C por 1 día. El compuesto al inicio tenía una coloración amarilla translúcida, al término de la reacción la solución se encontraba con un color café oscuro. A la mezcla se realizaron extracciones líquido-líquido con éter. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 70% a acetato de etilo 100%) Se evaporó en un rotavapor obteniéndose un sólido color crema con un rendimiento del 44%. Y un punto de fusión de 110-112 °C.

Esquema 35. Hidrólisis para formar el compuesto **28c**.



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR) y espectrometría de masas

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		constantes	δ ppm	
H <sub>a</sub>	s	---	3.89	3H
H <sub>b</sub>	d	<i>J</i> =9 <i>orto</i>	6.93	2H
H <sub>c</sub>	d	<i>J</i> =9 <i>orto</i>	7.92	2H
H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =15.9 <i>J</i> =6.9	2.86	1H
H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =15.6 <i>J</i> =8.4	2.70	1H
H <sub>f</sub>	m	----	3.87-3.80	1H
H <sub>g</sub>	dd	<i>J</i> =7.2	3.30	1H
H <sub>h</sub>	d	<i>J</i> =8.7	7.21	2H
H <sub>i</sub>	d	<i>J</i> =8.7	6.85	2H
H <sub>j</sub>	s	---	3.79	3H
OH		Señal ancha	10-8	2H

Tabla 37 RMN-<sup>1</sup>H del Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoíco

Espectro 44. El H<sub>f</sub>, coincide con la integración y al desplazamiento químico esperado pero se muestra como un multiplete, aunque se esperarí­a como un ddd debido a los hidrógenos H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub> y H<sub>g</sub>. Para los hidrógenos H<sub>a</sub> y H<sub>j</sub> se observan dos singuletes que integran para 3H cada uno, esto es por los hidrógenos de los grupos metoxilo. Aquí el desplazamiento clave es el registrado en un intervalo de 8 a 10 ppm ya que se observa una señal ancha que integra para 2H, esto es debido a la presencia del ácido dicarboxílico de la estructura. La señal ancha que aparece en el intervalo de 8 a 10 ppm es una muestra clara que existe un diácido que integra para 2H. A este compuesto se realizó un intercambio con agua deuterada y en el espectro **46** se observa la desaparición de la señal ancha debido al intercambio de hidrógeno del ácido por el deuterio, esto es una muestra fehaciente que se obtuvo el diácido.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	54.12
C <sub>2</sub>	162.19
C <sub>3</sub>	112.66
C <sub>4</sub>	129.08
C <sub>5</sub>	128.60
C <sub>6</sub>	195.72
C <sub>7</sub>	39.15
C <sub>8</sub>	35.36
C <sub>9</sub>	43.09
C <sub>10</sub>	175.70
C <sub>11</sub>	133.86
C <sub>12</sub>	126.96
C <sub>13</sub>	112.40
C <sub>14</sub>	156.98
C <sub>15</sub>	53.84

Tabla 38. RMN-<sup>13</sup>C de 1 Acido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

Espectro 45. Existen dos señales en aproximadamente 200 ppm, la primera esta en 195.7 ppm que corresponde al grupo carbonilo de la cetona C<sub>6</sub>, el segundo se encuentra en 175.70 ppm y es para el carbonilo del ácido C<sub>10</sub>. Los carbonos sp<sup>3</sup> de los grupos metoxilo C<sub>1</sub> y C<sub>15</sub> aparecen en 54.12 y 53.84 ppm, prácticamente con el mismo desplazamiento químico. Los carbonos sp<sup>3</sup> C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> y C<sub>9</sub> aparecen en 39.15, 35.36 y 43.09 ppm respectivamente. Los carbonos ipso C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>11</sub> y C<sub>14</sub> se pueden identificar fácilmente en el espectro, ya que la señal de estos tiene una intensidad generalmente menor al resto. Los carbonos sp<sup>2</sup> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>12</sub> y C<sub>13</sub> del anillo aromático se pueden identificar fácilmente por sus desplazamientos químicos entre 112.40y 129.08 ppm.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 39, estos resultados fueron obtenidos del espectro 47.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H v metilo	2924	Banda de estiramiento simétrico del enlace C-H
C-H v metilo	1462	Esta banda indica la torsión asimétrica del metilo
C -H v aromático	1600-1450	Hay cuatro bandas que indican la presencia de un aromático
C=O cetona	1600	Esta banda indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
C=O v ácido	1726	Indica el estiramiento del enlace C=O del ácido
CH <sub>3</sub> -O-R	2850	Esta banda indica el estiramiento C-O del metoxilo aromático
C-OH v ácido	3500-2500	Existe una banda ancha que indica claramente la presencia del enlace O-H de un ácido carboxílico

Tabla 39. Espectroscopia de IR del Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

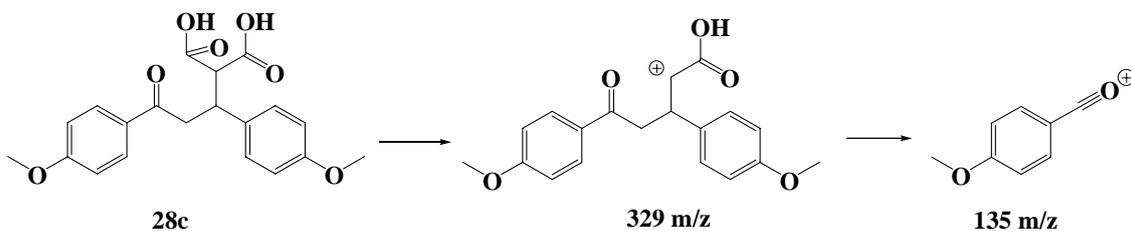
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	373
M <sup>+</sup> -44	329
M <sup>+</sup> -238	135
Pico base	147

Tabla 40. Fragmentación más importante del Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

Espectro 48. La determinación del espectrómetro fue empleando la técnica FAB. Se observa el ión molecular [M+1]<sup>+</sup> a 373 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad. La señal en 329 m/z correspondiente a la pérdida de CO<sub>2</sub>. El pico base tiene la señal en 147 m/z que corresponde al ión benzoilo sustituido.

Esquema 36. Fragmentación del Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico



#### D) Síntesis Ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico **4**

Para finalizar la ruta sintética se llevó a cabo la reacción de descarboxilación del diácido **28c** para obtener el monoácido correspondiente, para llevar a cabo esto, se calentó hasta  $160\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 horas hasta que ceso el desprendimiento del dióxido de carbono.

El producto se dejó enfriando a temperatura ambiente obteniéndose un sólido color ámbar oscuro **4**. El producto crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 60% a acetato de etilo 100%). El compuesto final fue un sólido color ámbar oscuro, con un rendimiento del 75 % y un punto de fusión de  $123\text{-}125\text{ }^\circ\text{C}$ .

Esquema 37. Descarboxilación para obtener el compuesto **4**.



El producto obtenido fue caracterizado con base a sus propiedades espectroscópicas ( $\text{RMN-}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ , IR) y espectrometría de masas

a) Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H).

H		constantes	δ ppm	
H <sub>a</sub>	s	----	3.83	3H
H <sub>b</sub>	d	<i>J</i> =8.7	6.88	2H
H <sub>c</sub>	d	<i>J</i> =9	7.87	2H
H <sub>d</sub>	dd	<i>J</i> =15.9 <i>J</i> =6.9	2.81	1H
H <sub>e</sub>	dd	<i>J</i> =15.9, <i>J</i> =8.1	2.65	1H
H <sub>f</sub>	m	-----	3.882-3.76	1H
H <sub>g</sub>	dd	<i>J</i> =14.4, <i>J</i> =6.9	3.29	1H
H <sub>h</sub>	dd	<i>J</i> =14.4, <i>J</i> =7.2	3.22	1H
H <sub>i</sub>	d	<i>J</i> =8.7	7.16	2H
H <sub>j</sub>	d	<i>J</i> =8.7	6.80	2H
H <sub>k</sub>	s	--	7.74	3H
OH		Señal ancha	10-8	1H

Tabla 41 RMN-<sup>1</sup>H del Ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

Espectro 49. Los hidrógenos más importantes son el H<sub>g</sub> y H<sub>h</sub> ya que estos corroboran la presencia del ácido monocarboxílico, los desplazamientos químicos son 3.29 y 3.22 ppm respectivamente, presentan un dd debido a que son hidrógenos con diferentes ambientes químicos, por ello se ven así mismo como un doblete y el otro hidrógeno que comprueba la existencia del ácido monocarboxílico es el H<sub>f</sub>. este hidrogeno H<sub>f</sub>, coincide con la integración y al desplazamiento químico esperado, presenta un multiplete debido a los hidrógenos H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub> y H<sub>g</sub>. La señal ancha que aparece en un intervalo de 8 a 10 ppm es una muestra clara que existe un ácido que integra para 1H. A este compuesto se realizó un intercambio con deuterio y en el espectro **51** se observa la desaparición de la señal ancha debido al intercambio de hidrógeno del ácido por el deuterio, esto muestra de una manera clara que el compuesto se ha obtenido.

b) Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-<sup>13</sup>C).

C	δ ppm
C <sub>1</sub>	55.61
C <sub>2</sub>	163.66
C <sub>3</sub>	114.14
C <sub>4</sub>	130.57
C <sub>5</sub>	130.09
C <sub>6</sub>	197.12
C <sub>7</sub>	44.56
C <sub>8</sub>	36.83
C <sub>9</sub>	40.74
C <sub>10</sub>	177.77
C <sub>11</sub>	135.34
C <sub>12</sub>	128.45
C <sub>13</sub>	113.87
C <sub>14</sub>	158.44
C <sub>15</sub>	55.33

Tabla 42. RMN-<sup>13</sup>C del Ácido 3,5-bis(4metoxifenil)-5-oxopentanoico

Espectro 50. Los carbonos ipso C<sub>2</sub> y C<sub>14</sub> aparecen en 163.66 y 158.44 ppm y corresponden a los carbonos unidos a los grupos metoxilo, los otros carbonos ipso son C<sub>5</sub> y C<sub>11</sub> aparecen en 130.09 y 135.34 ppm, corresponden a los carbonos unidos al carbonilo y grupo ácido carboxílico respectivamente. Existe una sola señal en 197.12 ppm debido a la presencia del carbonilo de la cetona C<sub>6</sub>, y otra en 177.77 ppm por causa del carbono del ácido carboxílico C<sub>10</sub>, esta señal es clave ya que confirma la presencia de un ácido monocarboxílico. Los carbonos C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>12</sub> y C<sub>13</sub> de los anillos aromáticos se observan claramente en la región que los caracteriza, esto es de 140-110 ppm. Los carbonos sp<sup>3</sup> de la molécula, presentes son los de los grupos metoxilo, aparece en el espectro en 55.61 y 55.33 ppm. Los otros carbonos sp<sup>3</sup> son C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> y C<sub>9</sub> y aparecen en 44.56, 36.83 y 40.74 ppm respectivamente.

c) Espectroscopia de Infrarrojo.

Las señales más importantes que permiten identificar a los grupos funcionales presentes en la molécula del compuesto obtenido se muestra en la tabla 43, estos resultados fueron obtenidos del espectro 52.

Vibración	cm <sup>-1</sup>	Explicación
C-H v metilo	2935	Esta banda indica el estiramiento simétrico del enlace C-H
C-H δ metilo	1373	Esta banda indica la torsión simétrica del metilo
C -H v aromático	1600-1450	Hay cuatro bandas que indican la presencia de un aromático
C=O cetona	1672	Esta banda indica el estiramiento del enlace C=O del carbonilo de cetona
CH <sub>3</sub> -O-R	2838	Esta banda indica el estiramiento del enlace C-O del metoxilo aromático
C=O v ácido	1700	Esta banda indica el estiramiento del enlace C=O del ácido carboxílico
C-OH v ácido	3500-2500	Existe una banda ancha que indica claramente la presencia del enlace OH de un ácido carboxílico

Tabla 43. Espectroscopia de IR del Ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

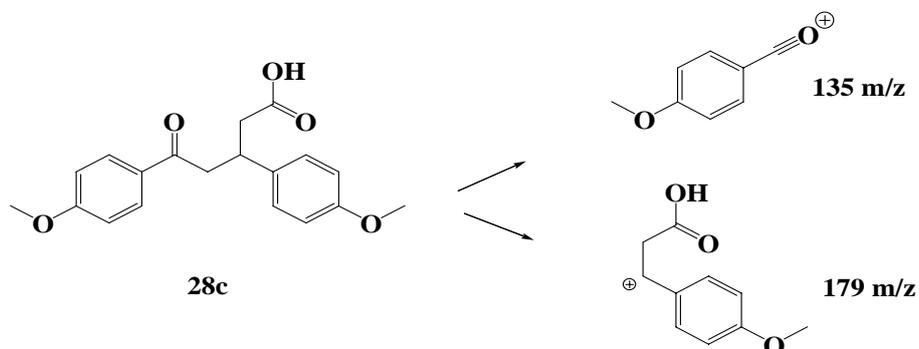
d) Espectrometría de Masas.

Fragmento	m/z
Ión molecular M <sup>+</sup>	329
M <sup>+</sup> -122	207
M <sup>+</sup> -150	179
Pico base	135
	74
Fragmentos típicos de un anillo bencénico	59

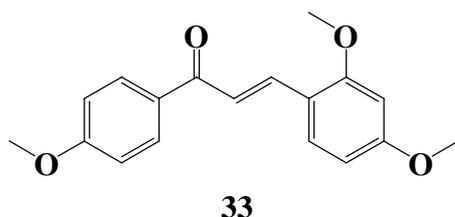
Tabla 44. Fragmentaciones más importantes del Ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico

Espectro 53. La determinación del espectrómetro fue empleando la técnica FAB. Se observa el ión molecular [M+1]<sup>+</sup> en 329 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más una unidad. El fragmento en 179 m/z corresponde a la pérdida de la acetofenona sustituida. La señal del pico base se observa en 135 m/z que corresponde al ión benzoilo sustituido.

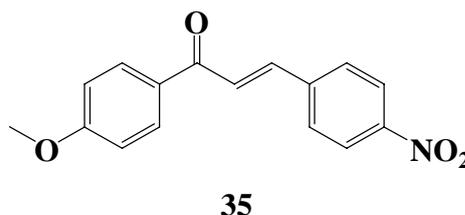
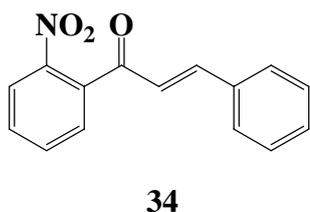
Esquema 38. Fragmentación del Ácido 3,5-bis(4metoxifenil)-5-oxopentanoíco



Cabe mencionar que se llevaron a cabo reacciones de adición-1,4 con el compuesto *E*-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona **33**



También se realizaron reacciones de adición-1,4 (Michael) con chalconas nitradas, estos son *E*-1-(2-nitrofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona **34** y el *E*-1-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona **35**



Una vez obtenidas las enonas **33**, **34** y **35**. Estas se hicieron reaccionar con el ácido de Meldrum a través de una adición de Michael, las reacciones de adición se llevaron a cabo usando Ba(OH)<sub>2</sub>. Experimentalmente se encontró que estas reacciones no dieron buenos resultados pues las reacciones generaron una mezcla de productos (como pudo observarse en el laboratorio por medio de una cromatografía en capa fina, la cual se utilizó para seguir el proceso de la reacción en ella se observaron muchas manchas muy juntas como un rosario), entre los cuales no fue posible detectar el producto de adición

de Michael. En cuanto a la enona **33** el problema podría haber sido una polimerización del compuesto, falta de especificidad por parte de la formación del nucleófilo, por lo que la ruta no fue explorada en mayor profundidad

Mientras que para las reacciones de adición-1,4 donde se emplearon los compuestos nitrados **34** y **35**, tampoco fue posible detectar el compuesto esperado, esto podría deberse a que tiene grupos electroactores ( $-\text{NO}_2$ ) los cuales disminuyen la reactividad del anillo aromático y esto pudo influenciar a que la reacción de adición-1,4 fuera poco selectiva y llevarse a cabo tanto la adición-1,4 como la adición-1,2, y de igual modo pudo haberse llevado una polimerización del compuesto.

# Capítulo 6.

## Parte experimental

### 6.1. Métodos Generales

Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse, para los disolventes anhidros a continuación se describe el proceso de secado.

#### **Anhídrido acético**

En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocaron 400 mL del anhídrido acético, con 10 g de  $Mg^0$ , se adaptó un refrigerante posición de reflujo y se calentó la mezcla por 5 días

#### **Acetona**

En un matraz de fondo redondo de 200 mL, se colocaron 100 mL de acetona y 0.1 g de acetofenona con 10 g de  $Cu_2SO_4$  anhidro y se adaptó un refrigerante posición de reflujo, hasta que el color del  $Cu_2SO_4$  permanezca color verde claro.

#### **Ácido malónico**

Este compuesto necesita condiciones anhidras, para ello se colocó en una estufa con una temperatura inferior a la de su punto de fusión (punto de fusión 132-134 °C). La temperatura a la cual se dejó fue 110 °C durante 12 horas.

#### **Hidróxido de bario.**

Se colocaron 2 g en un crisol y se metió a la estufa a una temperatura de 150 °C por 12 horas.

#### **Etanol.**

En un matraz de fondo redondo de 2 L de capacidad provisto con un refrigerante en posición de reflujo se colocan 5 g de  $Mg^0$  seco y 0.5 g de  $I_2$ , seguidos por 50 a 75 mL de etanol, y la mezcla se calienta hasta que ocurra una reacción vigorosa, en la cual se forma etóxido de magnesio. Cuando todo el magnesio ha reaccionado, el sistema se deja

que llegue a temperatura ambiente y entonces se adiciona 1L de etanol, calentando a reflujo por una hora.

Todos los experimentos que involucran compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo secados en una estufa y provisto de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de Nitrógeno. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron: hielo-agua (0 °C) hielo -NaCl 3:1 g/g (-20 °C), y acetona .Concentración se refiere a remover los volátiles en un evaporador de rotación a la presión de una bomba de membrana marca Büchi. Las cromatografías en capa fina preparativas se llevaron a cabo en placas de vidrio (20 x 20 cm.) con sílica gel SIL G-50 UV<sub>254</sub>. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254nm). En las placas de seguimiento, los compuestos se detectaron por la luz ultravioleta. Las cromatografías en columna s (CCF) se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonord [18] utilizando sílica gel (230-400 mallas). Todas las mezclas de disolventes usadas como eluyentes se reportaron como disoluciones v/v.

## 6.2 Datos espectroscópicos y equipos

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL SMX-102a. La ionización de impacto electrónico (IE), se llevó a cabo a 70eV. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro marca Perkin Elmer modelo 1605 utilizando KBr y solo se reportan las bandas diagnóstico. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se determinaron en un equipo Varian Unity Inova 30, generalmente en soluciones de CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C, utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se determinaron asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad esta indicada por uno o más de las siguientes siglas: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuarteto), m (múltiple), dd (doble de dobles) y ddd (doble de doble de dobles). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) estas expresadas en Hz. Las señales en RMN-<sup>1</sup>H se asignaron con base en desplazamientos químicos, multiplicidad y consistencia con una serie de estructuras similares. Las señales en

RMN-<sup>13</sup>C se asignaron tomando como base el desplazamiento químico, y consistencia con una serie de estructuras similares.

## 6.3 Procedimientos experimentales

### 6.3.1. Síntesis del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico 2

**trans-chalcona 26a:** En un matraz Erlenmeyer con capacidad de 50 mL provisto con un agitador magnético, y bajo una agitación vigorosa se adicionó 0.15 mL de una solución de hidróxido de sodio 16.7 M. Después se adicionó 4 mL de metanol, y posteriormente se adicionó 1.026 g (9.11 mmol) de acetofenona **24a** y 1.29 g (12.16 mmol) de benzaldehído **25a** continuando en todo momento la agitación magnética. Inmediatamente la mezcla de reacción adquiere una coloración amarilla. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enturbia y entonces se separan claramente dos fases, siendo la fase inferior de color amarillo y la superior es incolora. En un baño de hielo se enfría toda la mezcla, con la cual la fase inferior se convierte en un sólido. El producto se aísla por medio de una filtración al vacío, y se purificó por recristalización por par de disolventes etanol-agua. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%) obteniéndose así 1.25 g **26a** lo que corresponde a un rendimiento del 69%. Con un punto de fusión de 56-57 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.497 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 7.813 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.431-8.037 (m, 10H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 122.10, 128.44, 128.55, 128.38, 128.89, 130.46, 132.69, 134.87, 138.19, 144.38, 198.38.

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3059, 1900, 1661, 965.

EM (IE) m/z (intensidad rel): 209 (100), 131 (11), 105 (15).

**Ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) 16:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 3 g (28.8 mmol) de ácido malónico **29** en 3.71 g (34.6 mmol) de anhídrido acético en atmósfera inerte. Y bajo una agitación se agregó 0.09 mL de ácido sulfúrico, se dejó por unos minutos para que se disolviera la mayor cantidad del ácido malónico, a la solución resultante se inyectó 2.3 mL (31.5 mmol) de acetona y se introdujo a un baño de hielo para mantener la temperatura entre 20-25 °C.

Se dejó bajo agitación por 10 minutos. Se tapó con una película de parafilm y se guardó en el refrigerador por 12 horas. Se obtuvieron cristales los cuales se aislaron por filtración al vacío y se lavaron 3 veces con agua fría. El producto crudo se purificó por recristalización disolviendo los cristales en la mínima cantidad de acetona y adicionando la mínima cantidad de agua fría. Se obtuvo 2.7 g de **16** que corresponde a un rendimiento de 65%. Punto de fusión 93-94 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.792 (s, 6H), 3.644 (s, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 27.490, 36.088, 106.217, 162.909.

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2956, 2854, 1735, 1376, 1256, 1027.

EM (FAB) m/z (intensidad rel): 145 (100), 87 (20).

**2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona 27a:** En un matraz de fondo redondo de 125 mL se colocó 2.7 g (18.75 mmol) de ácido de Meldrum en 30 mL de etanol y 0.4 g (2.33 mmol) de Ba(OH)<sub>2</sub> anhidro como catalizador en agitación por 30 minutos, y bajo atmósfera inerte. Por otro lado en un matraz de 50 mL se adicionó chalcona 4 g (19.23 mmol) en 30 mL de etanol hasta solubilizar, después se inyectó el ácido de Meldrum a la mezcla de reacción observándose una coloración amarilla translúcida, se dejó agitando a temperatura ambiente y atmósfera inerte por 15 días. Al terminar el tiempo de reacción se adicionó agua fría y se realizaron extracciones líquido-líquido con éter. Al finalizar el crudo de reacción se purificó por columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%) obteniéndose 1.4 g de **27a** que corresponde a un rendimiento del 20%. Punto de fusión 103-105 °C

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.344 (s, 3H), 1.675 (s, 3H), 3.589 (dd *J*=13.9, 3.9 Hz, 1H), 4.283 (dd *J*=12.6, 7.8 Hz, 1H), 4.334 (d, 1H), 4.517 (ddd, 1H), 7.261-7.428 (m, 5H), 7.441-8.013 (m, 5H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 28.10, 28.35, 40.98, 40.155, 49.50, 105.51, 128.10, 128.31, 128.88, 129.05, 129.15, 133.69, 136.82, 140.23, 165.72, 199.33

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3063, 2854, 1743, 1685, 1383, 1299.

EM (IE) m/z (intensidad rel): 353 (1), 209 (30), 105 (100).

**Ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico 28a:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 0.7 g (2.24 mmol) del producto de adición **27a** y 10.7 mL de ácido clorhídrico al 20%, en agitación constante, la mezcla de reacción se calentó a 130 °C

por 3 horas. Se observó que los cristales se disolvieron y quedó una solución color ámbar, una vez terminada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Sobre la mezcla se llevaron a cabo extracciones líquido-líquido con éter (2x15 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash. (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 50 % a acetato de etilo 50 %) El disolvente se eliminó por evaporación utilizando un rotavapor. Se obtuvieron cristales blancos, obteniéndose así 0.2 g del compuesto **28a** lo que corresponde a un rendimiento del 32 %. Los cristales tienen un punto de fusión de 156-158 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.877 (dd, *J*=15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.877 877 (dd, *J*=15.9, 6.6 Hz, 1H), 3.374-3.840 (dd, 1H) 3.840-3.938 (m, 1H) 7.293-7.338 (m, H5) 7.422-7.905 (m, 5H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 37.37, 40.34, 44.75, 127.12, 127.53, 128.27, 128.81, 128.89, 133.39, 137.01, 143.26, 176.80, 198.35

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3500, 3031, 2880, 1707, 1676

EM (IE) m/z (intensidad rel): 313 (1), 149 (30), 105 (100)

**Ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico 2:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 0.2 g (0.64 mmol) de ácido 2-carboxi-3,5-difenil-5-oxopentanoico **28a**, el sólido se metió a una estufa y se calentó a 180 °C, cuando llegó a 130 °C el sólido se puso de color ámbar, al llegar a 150 °C, se fundió (ya que su punto de fusión es de 156-158 °C) cuando llegó a 180 °C el compuesto empezó a desprender un gas (CO<sub>2</sub>) se dejó calentando a esa temperatura por 20 minutos. Se dejó enfriando a temperatura ambiente y el compuesto solidificó con un color ámbar oscuro. Se obtuvieron 0.15 g del compuesto **2** lo que corresponde a un rendimiento del 75 %, el punto de fusión es de 154-155 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.325 (dd, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.462 (dd, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.049 (dd, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.126 (dd, *J*=5.7, 6 Hz, 1H), 3.536 (ddd, 1H), 6.84-6.98 (m, 5H) 7.12-7.59 (m 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 37.44, 40.17, 44.78, 127.16, 127.58, 128.30, 128.85, 128.92, 133.43, 137.04, 143.29, 175.72, 198.37.

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3500, 3031, 2879, 1707, 1676.

EM (IE) m/z (intensidad rel): 267 (20), 149 (8), 267 (100).

### 6.3.2. Síntesis del ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico 3

***E*-3-(4-metoxifenil)-1-penilpropil-2-en-1-ona 26b:** En un vaso de precipitados de 50 mL se colocó 8.56 g (66.7mmol) de acetofenona **24a** y 7.43 g (66.7mmol) de *p*-anisaldehído **25b**, con un agitador de vidrio se mezclaron los dos reactivos y se fueron adicionando lentamente 2.7 g (66.7 mmol) NaOH en polvo, esto es para tener un mayor contacto entre los reactivos y la base. La mezcla se agito vigorosamente con un agitador de vidrio por 30 minutos, al principio era translúcida, y al momento de agregarle la base se puso de color amarillo, este cambio de color indica que se esta llevando a cabo la reacción. Después de 25 minutos la mezcla empezó a ponerse amarillo lechoso y después de 5 minutos comenzó a tener una textura chiclosa. Al terminar el tiempo de reacción, se adicionó agua para eliminar el exceso de base. Al finalizar el crudo de reacción se purificó por columna flash obteniéndose 11.2 g de compuesto **26b** lo que corresponde a un rendimiento del 70 %. Con un punto de fusión de 73-76 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.892 (s, 3H) 6.981 (dt, *J*=8.7, 4.8 Hz, 2H) 7.462 (d, *J*=15.6 Hz, 1H) 7.51-7.54 (m, 2H) 7.55-8.04 (m, 5H) 7.837 (d, *J*=15.6 Hz, 1H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 55.34, 114.38, 119.79, 127.60, 128.35, 128.50, 130.16, 132.47, 138.49, 144.52, 160.65, 190.51

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3057, 2955, 2842, 1900, 1700, 1658, 985

EM (IE) *m/z* (intensidad rel): 238 (100), 161 (75)

**5-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 27b:** En un matraz de fondo de redondo de 200 mL se colocó 3 g (21 mmol) de ácido de Meldrum **16** y 0.41 g (2.05 mmol) de Ba(OH)<sub>2</sub> en 40 mL de etanol anhidro bajo atmósfera inerte se agitó por 30 minutos para formar el nucleófilo. En otro matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 5 g (21 mmol) de *E*-3-(4-metoxifenil)-1-penilpropil-2-en-1-ona **26b** y 23 mL de etanol anhidro. Una vez disuelta la chalcona se inyectó al matraz de fondo redondo donde se encontraba el nucleófilo y se dejó en agitación y bajo temperatura ambiente por 15 días. Terminado el tiempo de reacción se adicionó agua y se realizaron extracciones líquido-líquido con éter (2 x 50 mL). El crudo de reacción se purificó por columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 75% a acetato de

etilo 100%) el compuesto obtenido fue un aceite amarillo y se obtuvo 1.7 g de **27b** lo que corresponde a un rendimiento del 21%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.406 (s, 3H), 1.709 (s, 3H) 3.600 (dd, *J*=18, 4.8 Hz, 1H) 3.806 (s, 3H), 4.265 (dd, *J*=10.8, 8.1 Hz, 1H), 4.372 (d, 1H), 4.451-4.511 (ddd, 1H) 6.998 (dt, *J*=9, 4.4 Hz, 2H), 7.377 (dt, *J*=8.9, 3.7 Hz, 2H), 7.467-8.009 (m, 5H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 28.12, 28.43, 39.43, 49.73, 55.49, 105.48, 114.31, 128.34, 128.91, 130.39, 132.16, 133.70, 136.89, 159.25, 165.81, 199.44

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3060, 29.60, 29.55, 2842, 1744, 1685, 1381, 1300

EM (IE) m/z (intensidad rel): 381 (22), 239 (43), 105 (100)

**Ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico 3:** En un vaso de precipitados de 50 mL se colocó 0.5 g (1.31 mmol) de **27b**, el aceite se metió a una estufa y se calentó a 180 °C, para llevar a cabo el desprendimiento del dióxido de carbono, cuando el compuesto llegó a 170 °C empezó el desprendimiento de gas (CO<sub>2</sub>), se dejó hasta finalizar el burbujeo, el tiempo de calentamiento fue por 30 minutos. Se dejó enfriar el compuesto **3** a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.45 g lo que corresponde a un rendimiento del 90%. Punto de fusión 121-123 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.412 (dd, 1H), 3.558 (dd, 1H), 3.611 (dd, 1H), 3.711 (s, 3H), 3.905 (dd, 1H), 4.10-4.180 (sextu, 1H), 6.764 (dt, *J*=8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.266 (dt, *J*=8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.421-7.996 (m, 5H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 40.44, 42.95, 54.90, 57.36, 113.72, 128.20, 128.74, 129.73, 133.09, 137.37, 158.74, 169.07, 197.83, 206.63

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3500, 3060, 2952, 2832, 1684. 1450, 1374, 936

EM (IE) m/z (intensidad rel): 297 (8), 239 (35), 342 (100)

### 6.3.3. Síntesis del ácido 3,5-bis(4metoxifenil)-5-oxopentanoico 4.

***E*-1,3-bis(4metoxifenil)prop-2-en-1-ona 26c:** En un vaso de precipitados de 100 mL se colocó 10 g (66.7 mmol) de *p*-metoxiacetofenona **24b** y 8 g (66.7 mmol) de *p*-anisaldehído **25b** con un agitador de vidrio se mezcló los dos reactivos y se añadió 2.7 g de NaOH, y posteriormente se fue adicionando cada 5 minutos aproximadamente 0.5 g de NaOH molido. La mezcla se agitó vigorosamente con una varilla de vidrio por 30

minutos al momento de agregarle la base la mezcla empezó a cambiar su color a un amarillo tenue, después al minuto 20 la reacción empezó a tomar una consistencia chiclosa color amarillo, al llegar al minuto 30 la mezcla tomó la consistencia sólido de color amarillo. Al final el crudo de reacción se purificó por columna flash utilizando sílice como soporte y como eluyente (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%) obteniéndose 15.5 g de **26c** lo que corresponde a un rendimiento del 86%. Punto de fusión 95-97 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.89 (s, 1H) 3.91 (s, 1H) 6.96 (d, *J*=9 Hz, 2H) 7.01 (d, *J*=9 Hz, 2H) 7.46 (d, *J*=15.6 Hz, 1H) 7.63 (d, *J*=9 Hz, 2H) 7.81 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.7 Hz, 2H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 55.64, 55.72, 114.06, 114.66, 119.88, 128.10, 130.35, 130.95, 131.64, 144.03, 161.78, 163.54, 188.96

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2963, 2842, 2044, 1887, 1658, 1459, 985

EM (IE) m/z (intensidad rel): 268 (100), 253 (28), 135 (43)

**5-(1,3-bis(4-metoxifenil)-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 27c:** En un matraz de fondo redondo de 300 mL se colocó 3.7 g (26.11 mmol) de ácido de Meldrum en 50 mL de etanol anhidro y Ba(OH)<sub>2</sub> anhidro como catalizador 0.7 g (3.5 mmol) en agitación por 30 minutos y bajo atmósfera inerte. Por otra parte en otro matraz de 100 mL se colocó 7 g (26.11 mmol) de chalcona metoxilada **26c** y 50 mL de etanol anhidro se agitó hasta solubilizar todo bajo atmósfera inerte, después se inyectó al matraz donde se encontraba el ácido Meldrum la coloración fue amarilla translúcida se dejó agitando a temperatura ambiente y atmósfera inerte por 15 días. Al terminar el tiempo de reacción se adicionó agua fría y se realizaron extracciones líquido-líquido con éter (2x100 mL) de éter. Al finalizar el crudo de reacción se purificó por columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 80% a acetato de etilo 100%). El producto de la adición es un aceite amarillo, obteniéndose 3.1 g de **27c** que corresponde a un rendimiento del 29%.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.679 (s, 3H), 3.504 (dd, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.775 (s, 1H), 3.867 (s, 3H), 4.204 (dd, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.347 (d, *J*=3.3 Hz, 1H) 4.436 (ddd, 1H), 6.833 (d, *J*=9 Hz, 2H), 6.931 (d, *J*=9 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=9 Hz, 2H), 7.983 (d, *J*=9, 4.8 Hz, 2H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 28.11, 28.43, 31.15, 39.63, 40.84, 55.49, 55.74, 105.41, 114.05, 114.30, 130.08, 130.65, 132.36, 159.25, 164.01, 165.65, 165.80, 197.89  
IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2936, 2840, 1744, 1673, 1600, 1461, 1299, 1172  
EM (IE) m/z (intensidad rel): 413 (2), 259 (56), 135 (100)

**Ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico 28c:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 1 g (2.42 mmol) del producto de adición **27c** y 15 mL de ácido clorhídrico al 20 %, en agitación constante, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 1 día, y se observó que la solución amarilla cambio a un color ámbar oscuro. Una vez terminado el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se realizaron extracciones líquido-líquido con éter (2 x 20 mL). El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 70% a acetato de etilo 100%) Se evaporó en un rotavapor obteniéndose un sólido color crema con un peso de 0.4 g de **28c** lo que corresponde a un rendimiento del 44%. Con un punto de fusión de 110-112 °C

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.705 (dd, *J*=15.6, 8.4 Hz, 1H), 2.869 (dd, *J*=15, 8.4 Hz, 1H), 3.304 (dd, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.798 (s, 3H), 3.800-3.870 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 6.853 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.937 (d, *J*=9 Hz, 2H), 7.215 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.925 (d, *J*=9 Hz, 2H)

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 35.36, 39.15, 43.09, 53.84, 54.12, 112.40, 112.66, 126.96, 128.60, 129.08, 133.86, 156.98, 162.19, 175.70

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3500, 2924, 2850, 2500, 1726, 1600, 1462, 1450

EM (IE) m/z (intensidad rel): 373 (2), 329 (14), 147 (100)

**Ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico 4:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 0.4 g (1.075 mmol) del ácido 2-carboxi-3,5-(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico **28c**, el aceite se metió a una estufa y se calentó a 160 °C. Cuando la mezcla llegó a 170 °C empezó a desprender un gas ocasionado por el desprendimiento de dióxido de carbono. Se dejó calentando por 50 minutos. Se dejó enfriando a temperatura ambiente, el compuesto final fue un sólido color ámbar oscuro. El producto crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato

de etilo 60% acetato de etilo 100%). Se obtuvieron 0.3 g lo que corresponde a un rendimiento del 75 % del compuesto **4**. Punto de fusión 123-125 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.656 (dd, *J*=15.9, 8.1 Hz, 1H) 2.819 (dd, *J*=15, 7 Hz, 1H), 3.222(dd, *J*=14, 7 Hz, 1H), 3.293(dd, *J*=14, 7 Hz, 1H), 3.8820-3.760 (m, 1H), 3.837(s, 3H), 6.804(d, *J*=8 7 Hz, 2H), 6.887(d, *J*=8 7 Hz, 2H), 7.168(d, *J*=8 7 Hz, 2H), 7.745(s, 3H), 7.878(d, *J*=9 Hz, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 36.83, 40.74, 44.56, 55.33, 55.61, 113.87, 114.14, 128.45, 130.09, 130.57, 135.34, 158.44, 163.66, 177.77, 197.12.

IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3500, 2935, 2838, 2500, 1700, 1672, 1600, 1450, 1373.

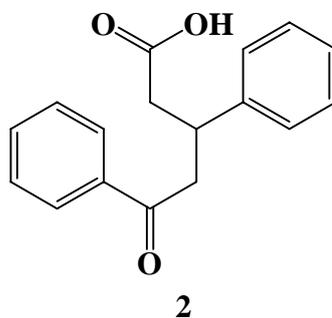
EM (IE) m/z (intensidad rel): 329 (11), 207(39), 135(100).

# Capítulo 7.

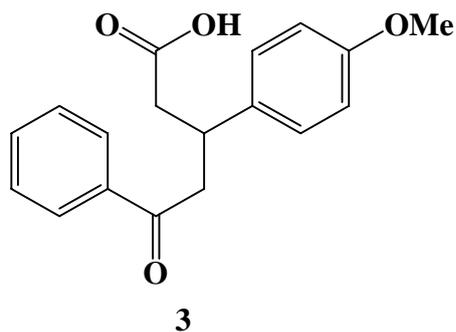
## Conclusiones

1) Se estudiaron las condiciones de reacción para la obtención de los derivados del ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico. Se determinó la temperatura, tiempo de reacción, base y disolvente.

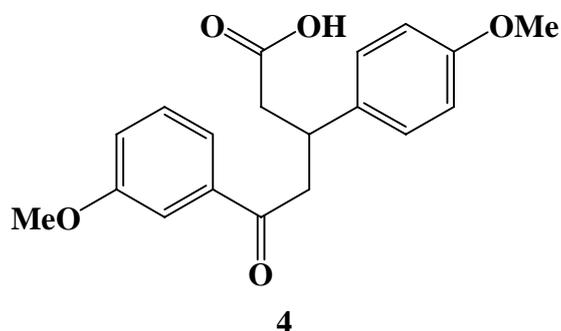
2) El ácido 3,5-difenil-5-oxopentanoico **2** fue sintetizado a partir del benzaldehído y la acetofenona como materias primas, mediante una adición 1,4 se le añadió el ácido de Meldrum seguidos de una hidrólisis y descarboxilación con un rendimiento global del 49% en una síntesis de cuatro pasos.



3) El ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico **3** fue sintetizado a partir del benzaldehído y el p-anisaldehído con un rendimiento global de 56 % en una síntesis de 3 pasos: el primer paso fue la condensación aldólica cruzada, como segundo paso fue la adición de Michael, como ultimo paso fue la hidrólisis y descarboxilación en un sólo paso.



4) El ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico **4** fue sintetizado partir de la *p*-metoxiacetofenona y del *p*-anisaldehído en una síntesis de cuatro pasos con un rendimiento del 57%.



5) Cabe mencionar que no se encontró reportado reacciones de adiciones-1,4 tipo Michael con el ácido de Meldrum en presencia de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  y etanol anhidro, el cual probó ser de utilidad.

6) La síntesis del ácido 3,5-bis(4-metoxifenil)-5-oxopentanoico y el ácido 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-5-oxopentanoico mostraron ser las más eficientes, lo cual se ve reflejado en el rendimiento.

# Capítulo 8.

## Anexo

### Abreviaturas

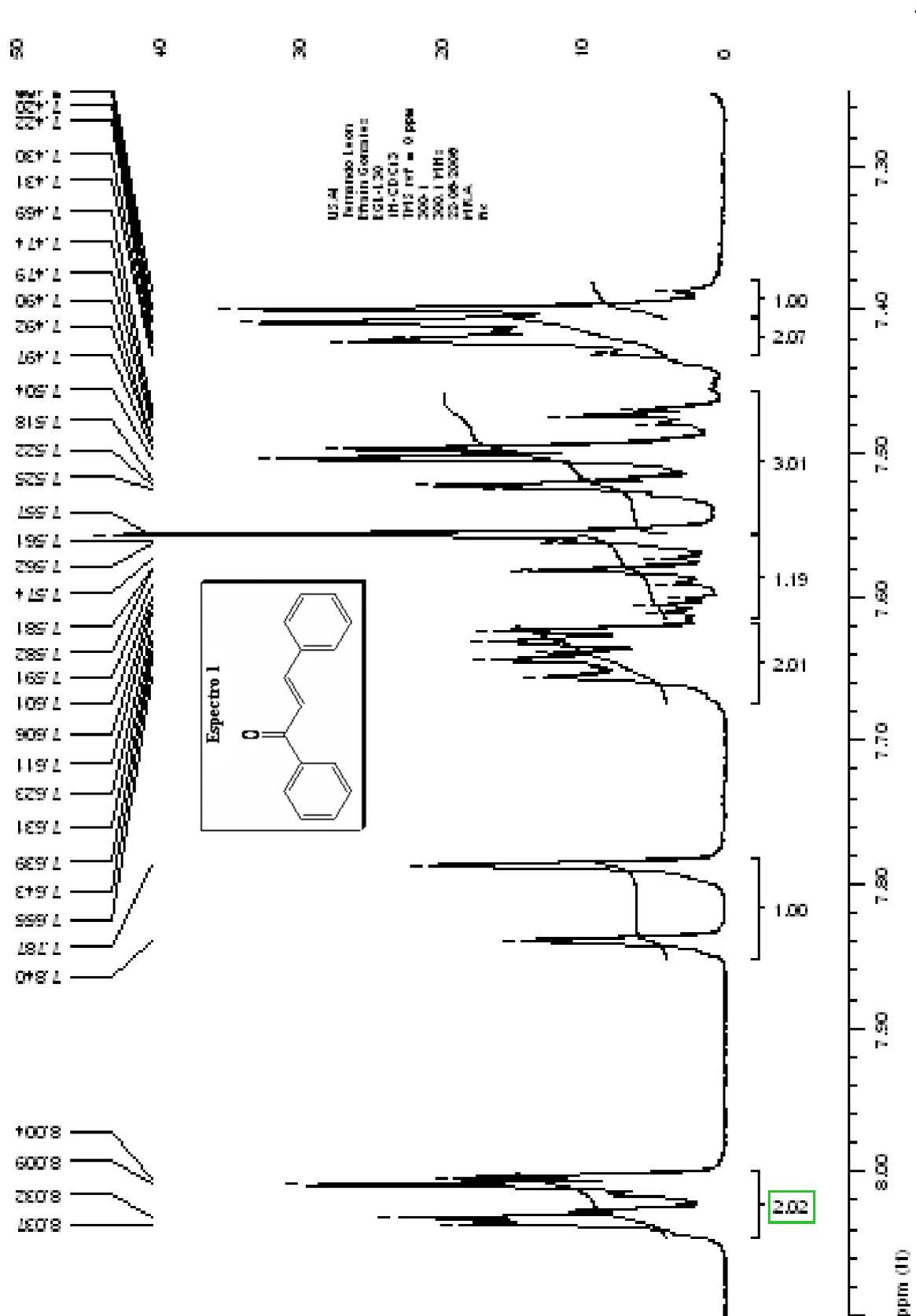
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo.
<b>°C</b>	Grados Celsius.
<b>g</b>	gramos.
<b>h</b>	Hora.
<b>hex</b>	Hexano.
<b>IE</b>	Impacto electrónico.
<b>m</b>	metro.
<b>mg</b>	miligramo.
<b>Min.</b>	Minuto.
<b>mL</b>	mililitro.
<b>mmol</b>	milimol
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
<b>UV</b>	Ultra Violeta
<b>m</b>	multiplete

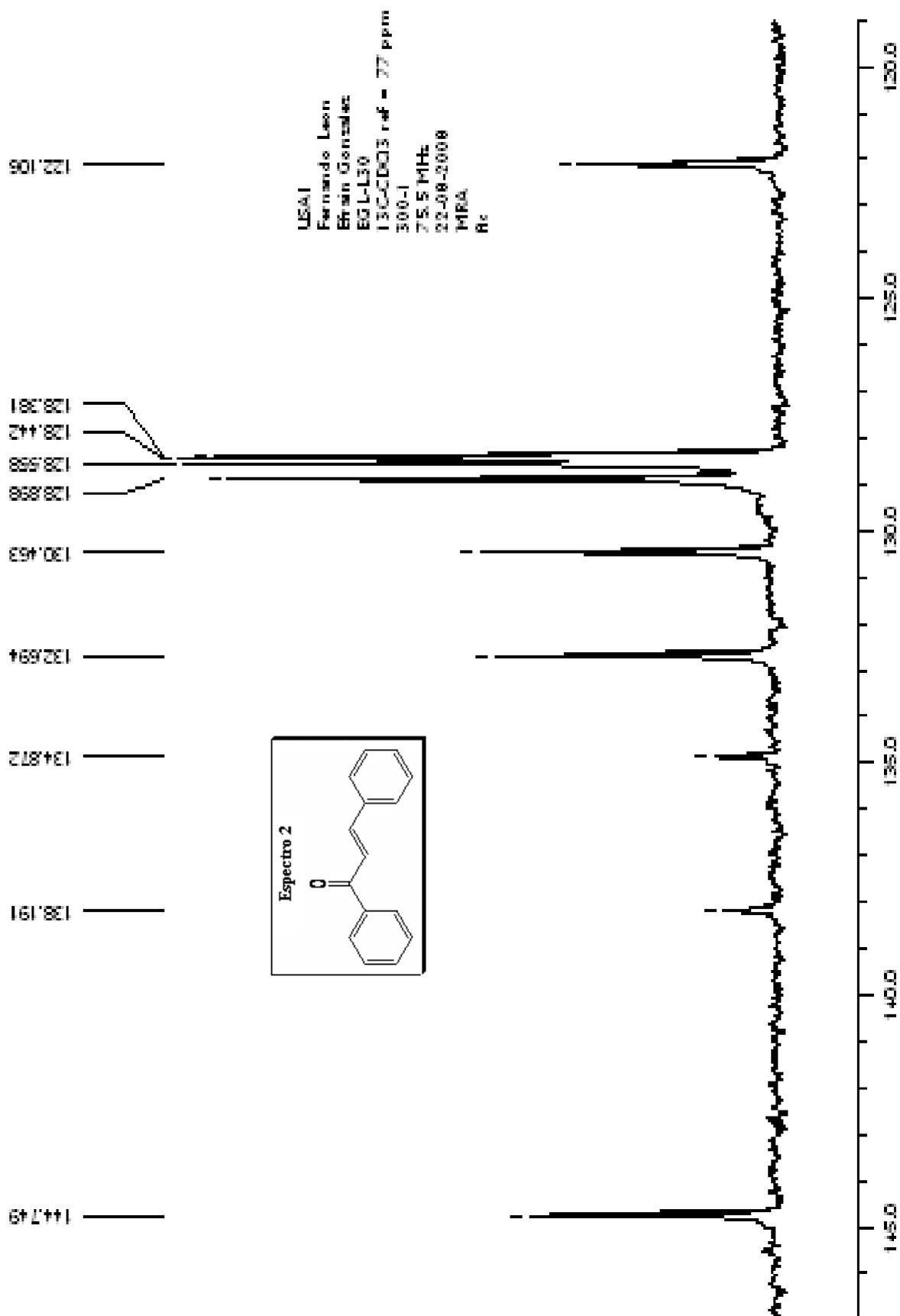
# Bibliografía

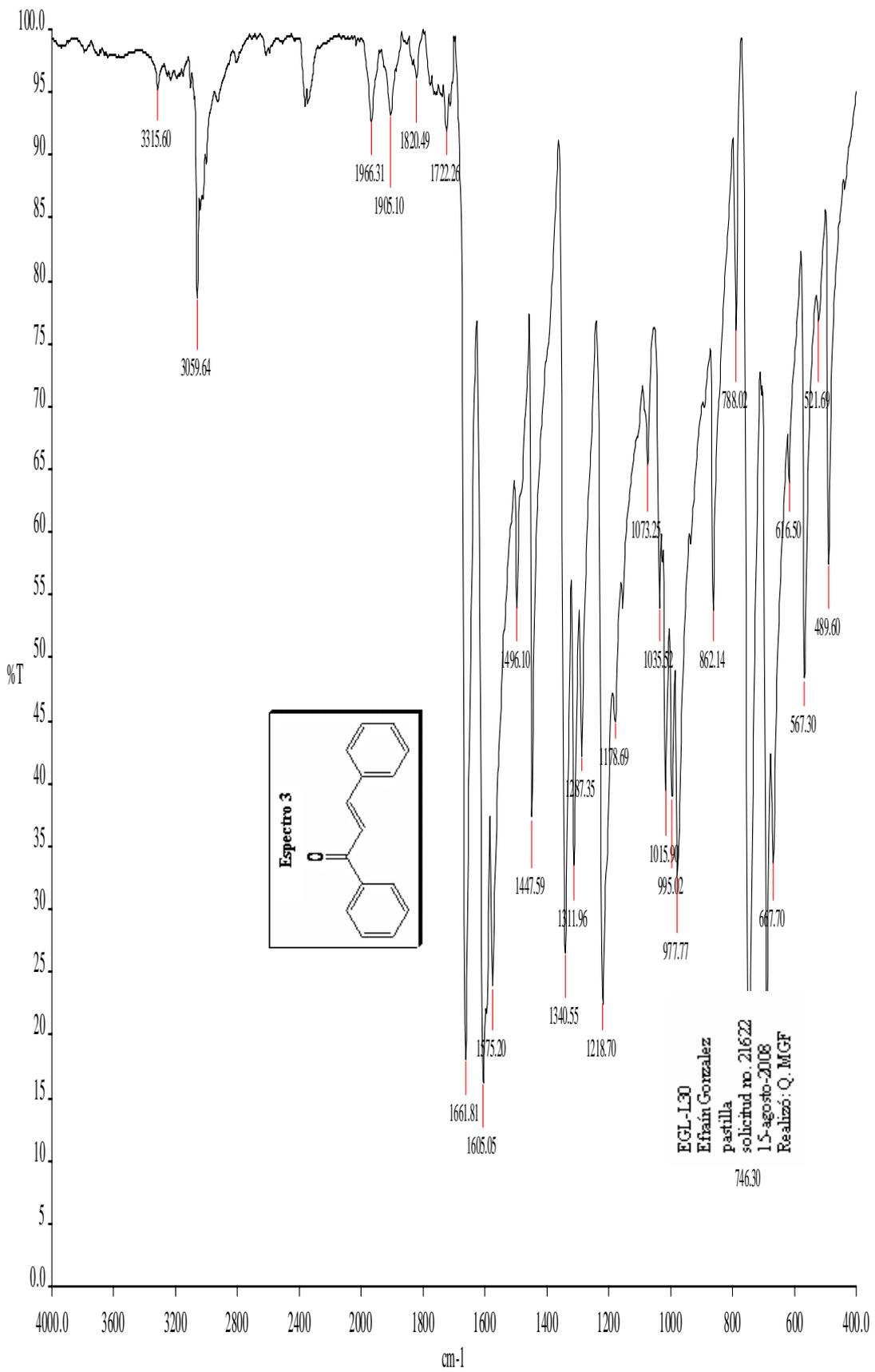
- [1] Senra, A. *El cáncer, epidemiología, etimología, diagnóstico y prevención*, Editorial Harcourt: 2ª ed., 2002, Madrid España, pp. 1-123.
- [2] Shirley, E. O. *Enfermería oncológica*; Editorial Mosby: 3ª ed.; 1999, Madrid España, pp.3-19.
- [3] Garza, F. G. *Cáncer guía para médicos, pacientes y familiares*, editorial Trillas: 1ª ed.; 2006, México, pp. 27-45.
- [4] Donehower, M. G. *El comportamiento de los Tumores Malignos*, editorial Jonson BL: 3ª ed.; 1985, Madrid España, pp. 55-87.
- [5] Holland, M. G. *Características Fisiopatológicas del Cáncer*, editorial Mc Intere: 2ª ed.; 1984, E.U, pp. 215-230.
- [6] Sirica, A. E. *Patogénesis*, Editorial Grune: 2ª ed.; 1983, Madrid España, pp. 45-58.
- [7] Goldforb, S. *Nomenclatura de los tumores*, editorial Macmillan: 2ª ed. 1983, Nueva York E.U, pp. 124-150.
- [8] Tesis de Obregón, M. M. Obtención y elucidación estructurales de sulfitos cíclicos de 1,2-dioles generados a partir de condensaciones aldólicas. **2002**, México, pp. 3-50.
- [9] Wade, P. *Química Orgánica*, Editorial Prentice Hall: 2ª ed.; **2001**, pp. 1062-1067.
- [10] Tesis de Sánchez, R. M. Adición nucleofílica de la sal de potasio del ácido O-etilxantico en aductos Morita-Baylis-Hillman. **2007**, México, pp.5-15

- [11] McMurry, J. *Química Orgánica*; Editorial Thompson: 5<sup>a</sup> ed.; **2003**, Madrid España, pp. 901-917.
- [12] Carey, F. A.; *Química Orgánica*, Editorial Mc Graw Hill: 3<sup>a</sup> ed.; **2001**, pp. 700-775.
- [13] Davidson, S. A.; Bernhard, J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426.
- [14] Pihlaja, K.; M. Seito, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3003.
- [15] Dae, Y. K.; Sun, C. H.; Sung, M. K. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 6299-6301.
- [16] Ji, T. L.; Shu, X. W.; Gou, F. C.; Tong, S. L. *Current Organic* **2005**, *2*, 415-436.
- [17] Li, J. T.; Ciu, Y. C.; Cheng, Z. L.; Li, T. S. *Journal of hebei university* **2002**, *22*, 77-79.
- [18] Leonard, J.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*, editorial Blackie Academic Professional: 2<sup>a</sup> ed.; 1995, Nueva York E.U, pp. 15-45.
- [19] Young, D. K.; Chul, S. H. *Tetrahedron Letters* **2001**, *57*, 8933-8939.
- [20] Bigi, F.; Carloni S.; Ferrari L.; Maggi R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5203-5205.
- [21] Ranu, B. C.; Banerjee, S.; Jana, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 776-782.
- [22] Tai, L. J.; Guo, C. F.; Shuang, L. T. *Journal of Hebei University* **2002**, *22*, 389-391.
- [23] Ina, G. G.; Hastreiter, D.; Everson, L. S.; Andrade, R. R.; Garrido, A. M.; Mckillop, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9095-9100.
- [24] Kaupp, G.; Naimi, M. R. J.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753-3760.

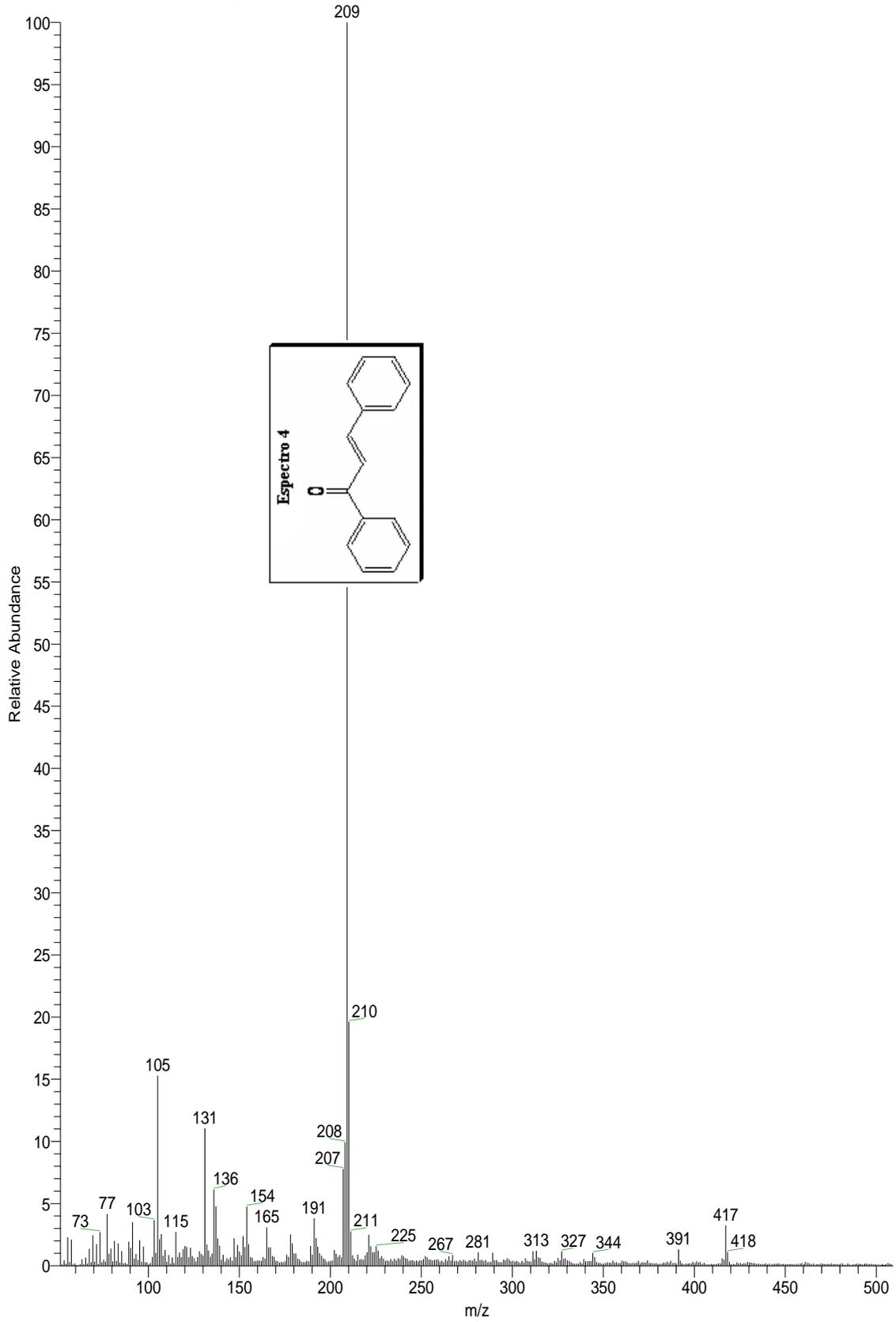
# Espectroscopia

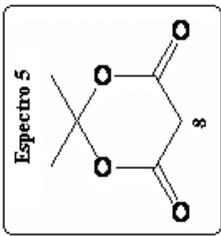






OT1838\_1 #2-3 RT: 0.27-0.55 AV: 2 NL: 1.35E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]

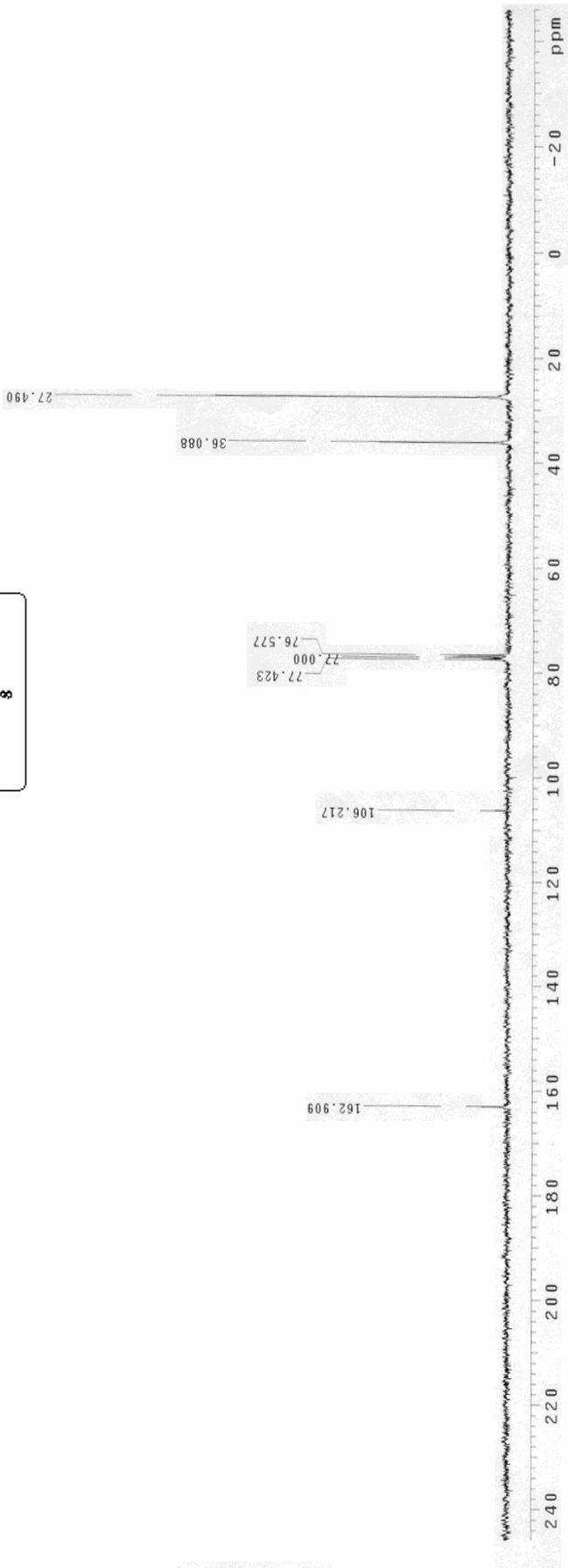
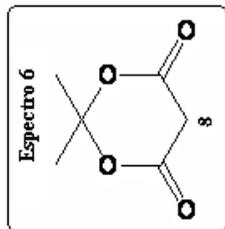


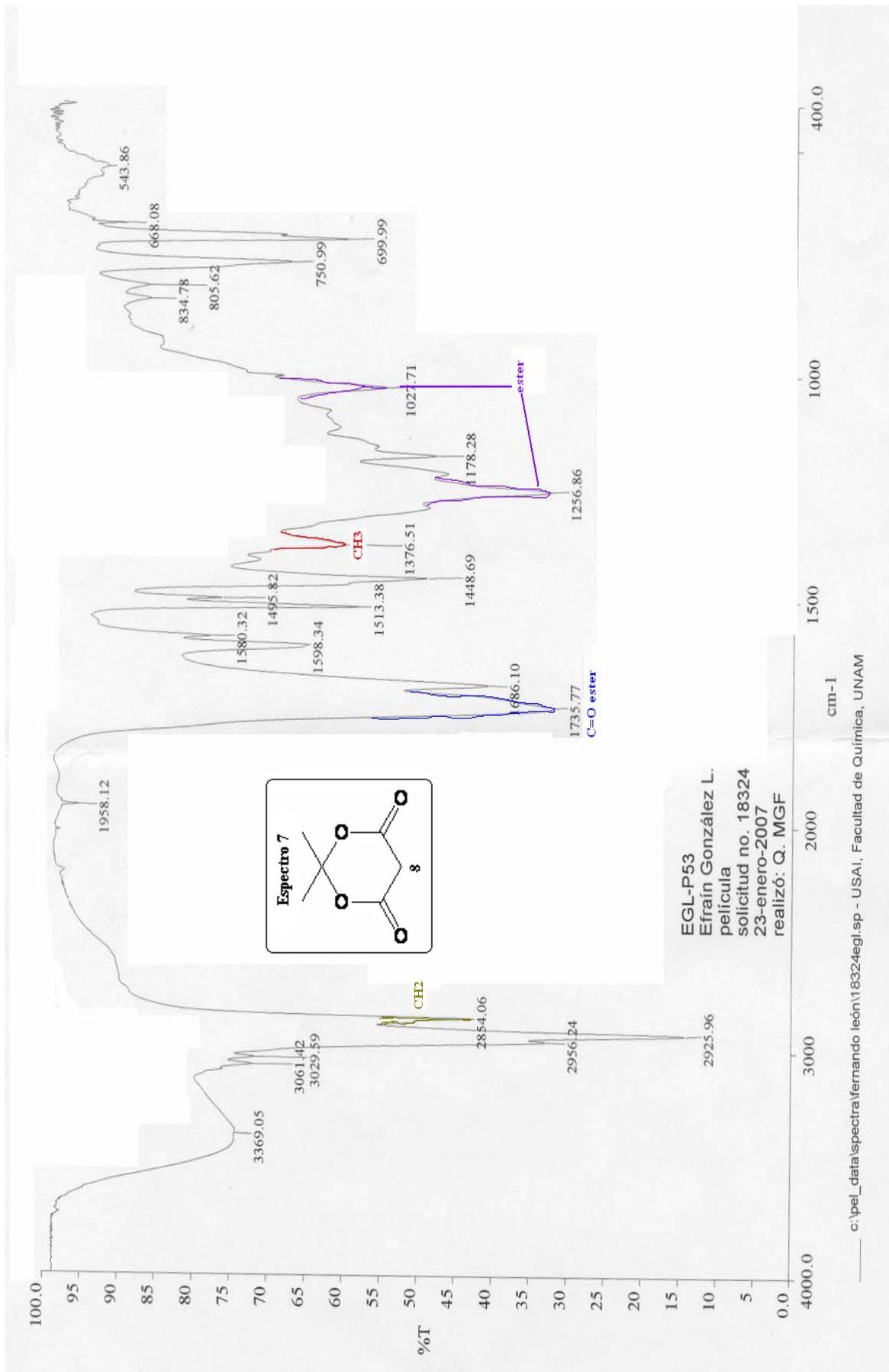


-2 ppm

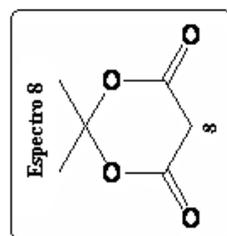
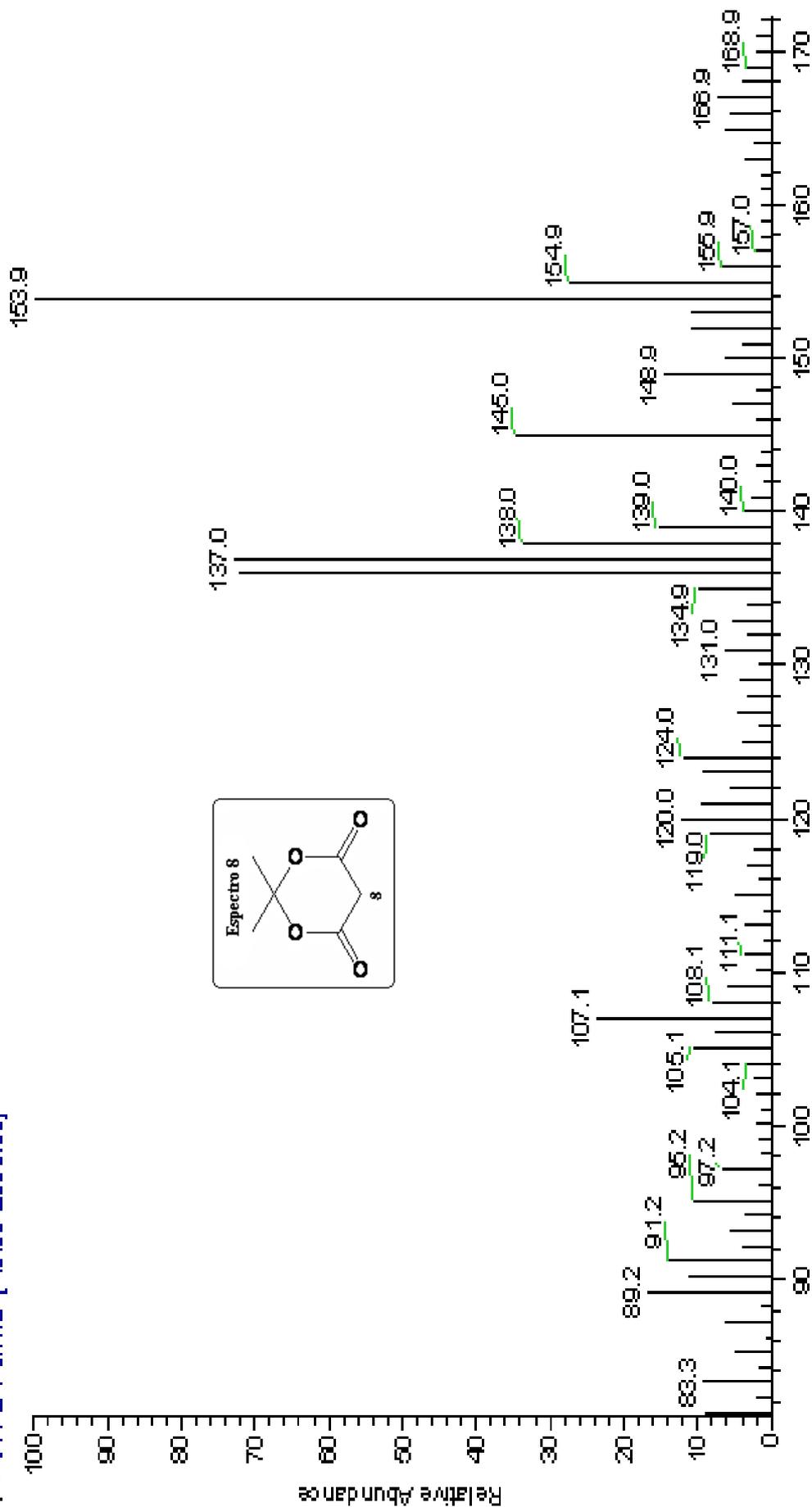


MS01  
Ferreiro, Leon  
Efrain Gt  
EGL-I-A  
13C-CDCl3  
CDCl3 Ref = 77 ppm  
70.32 MHz  
12-09-2006  
MRA  
f1c

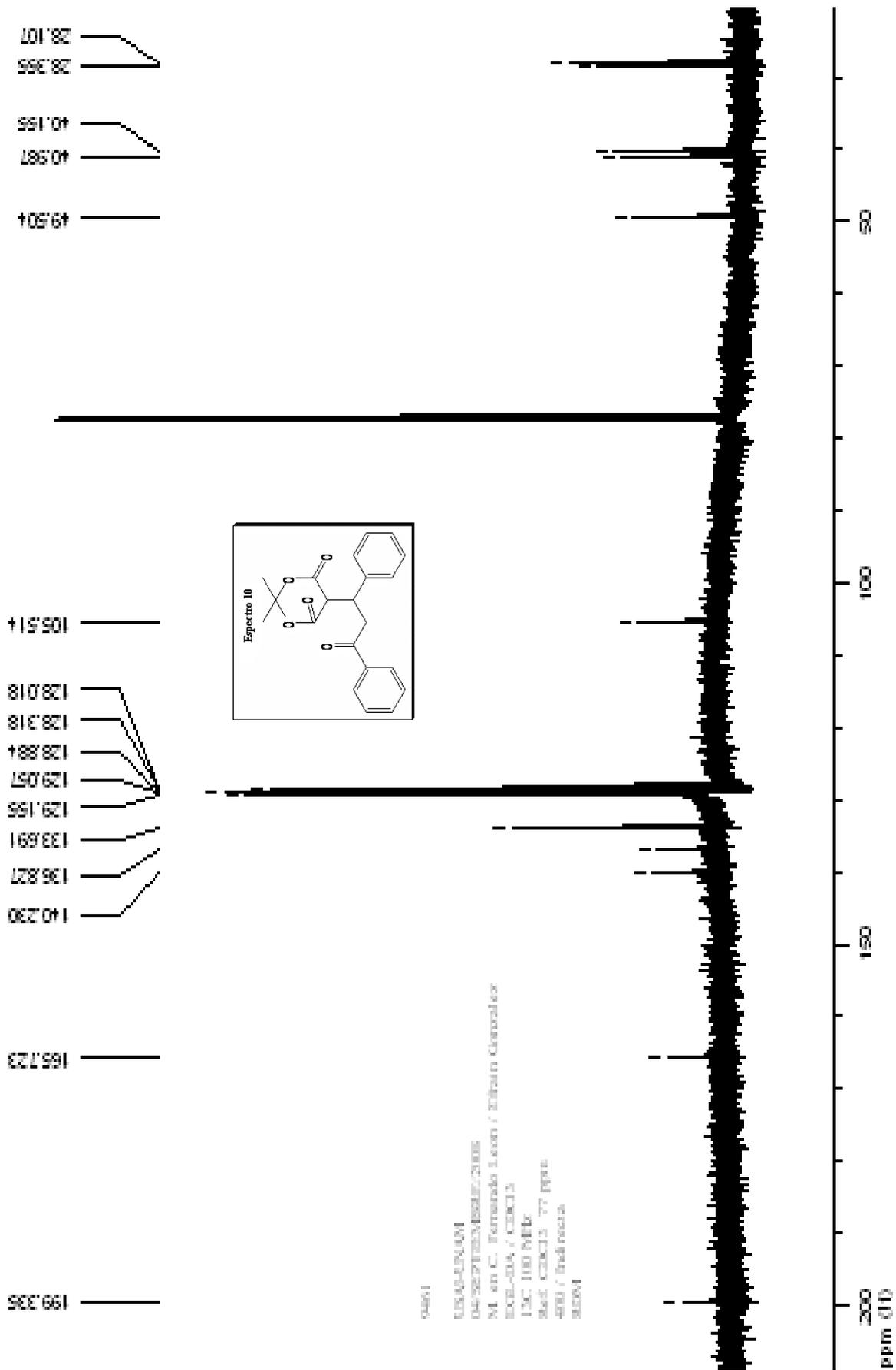


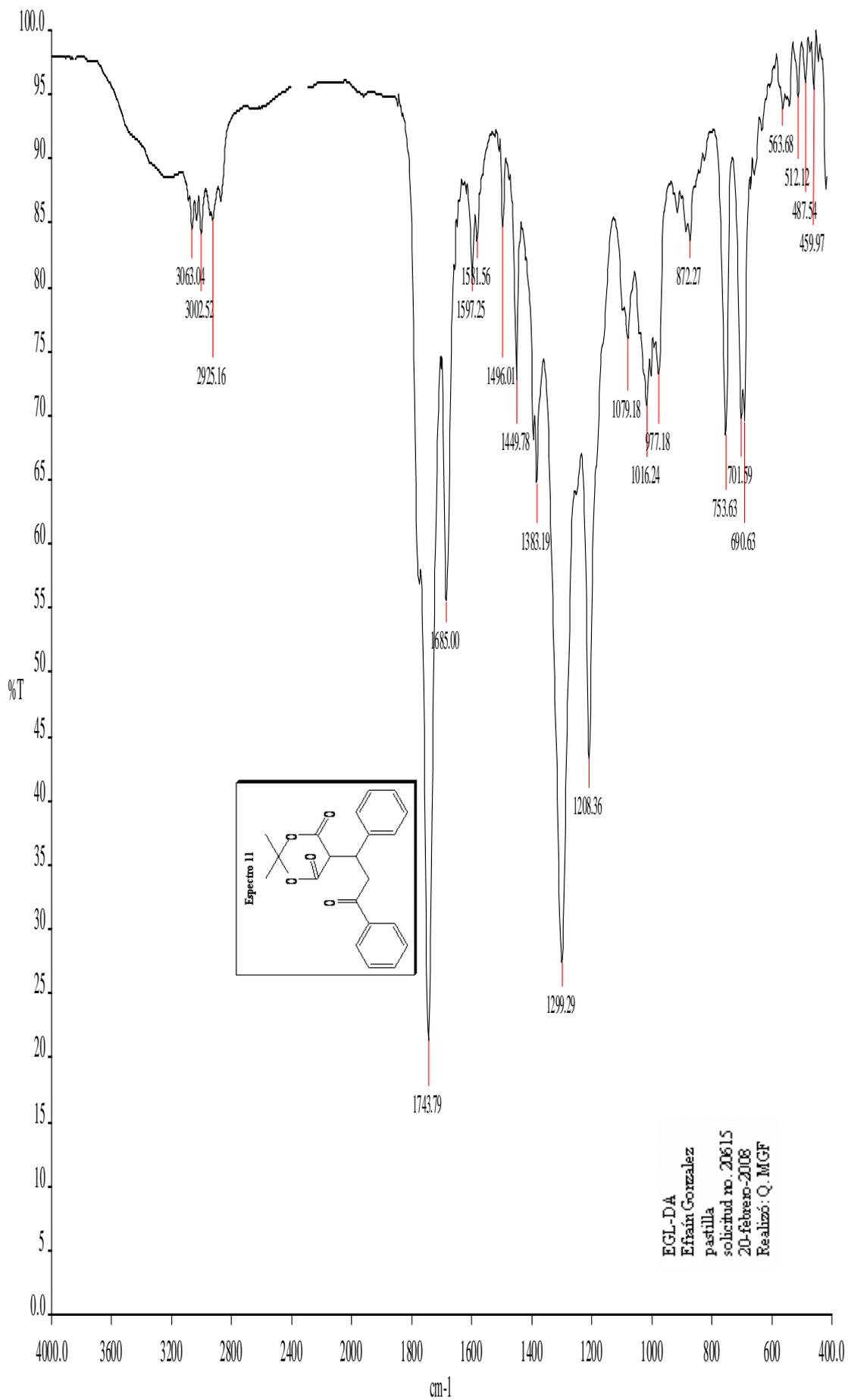


OT1907\_2 #2-4 RT: 0.27-0.82 AV: 3 NL: 9.21B6  
 T: + e FAB Full ms [49.50-2000.50]

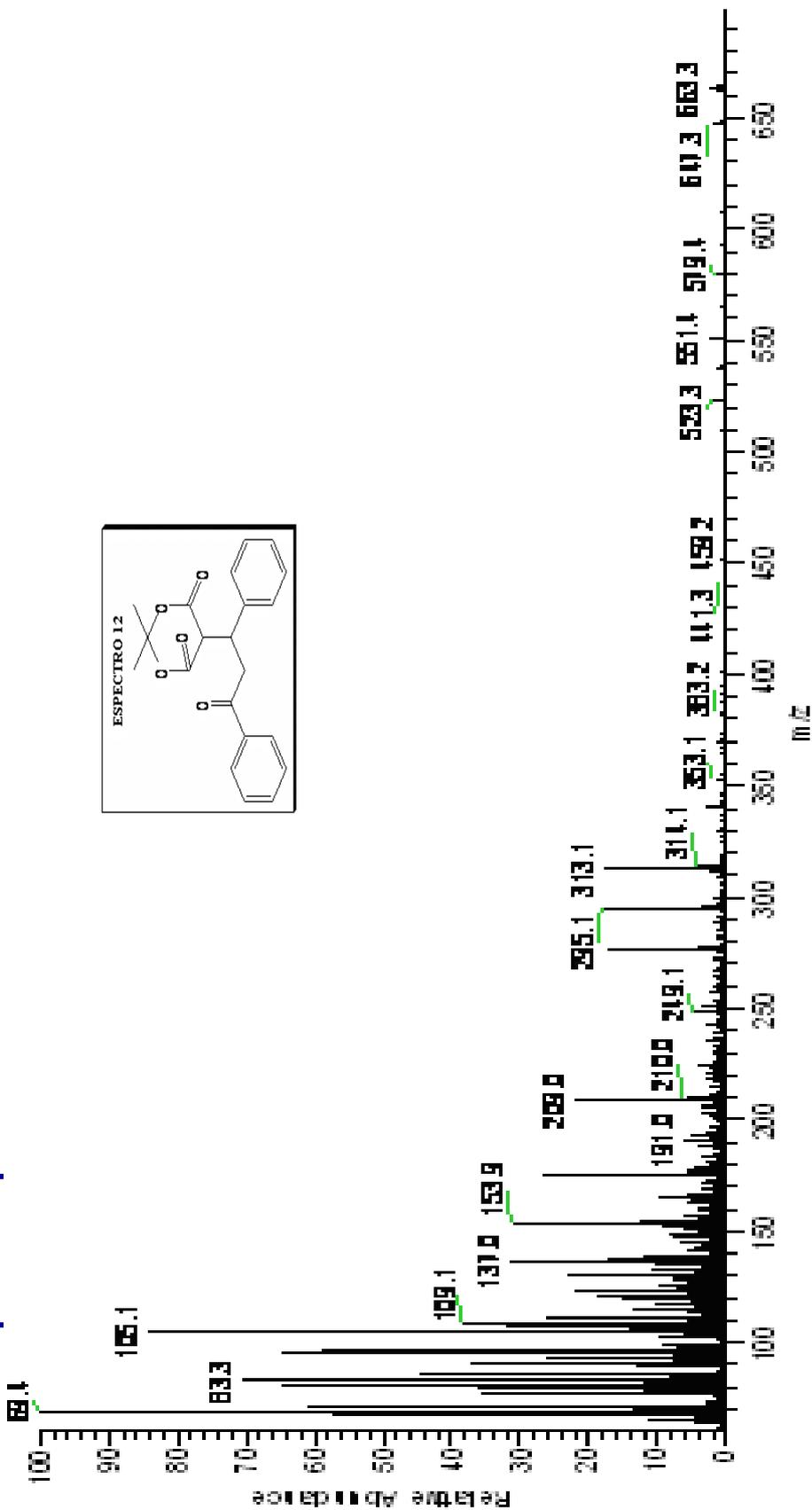




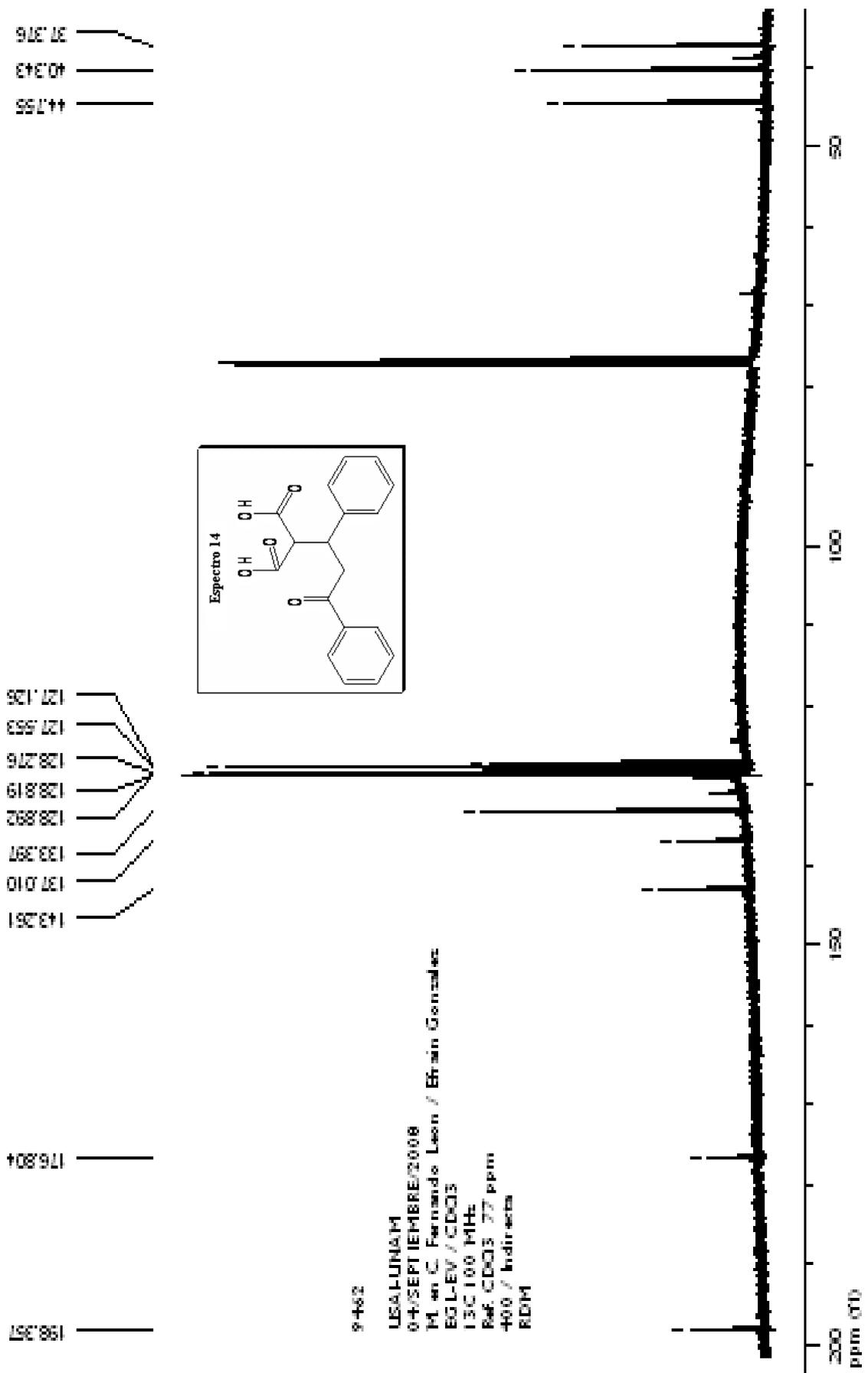




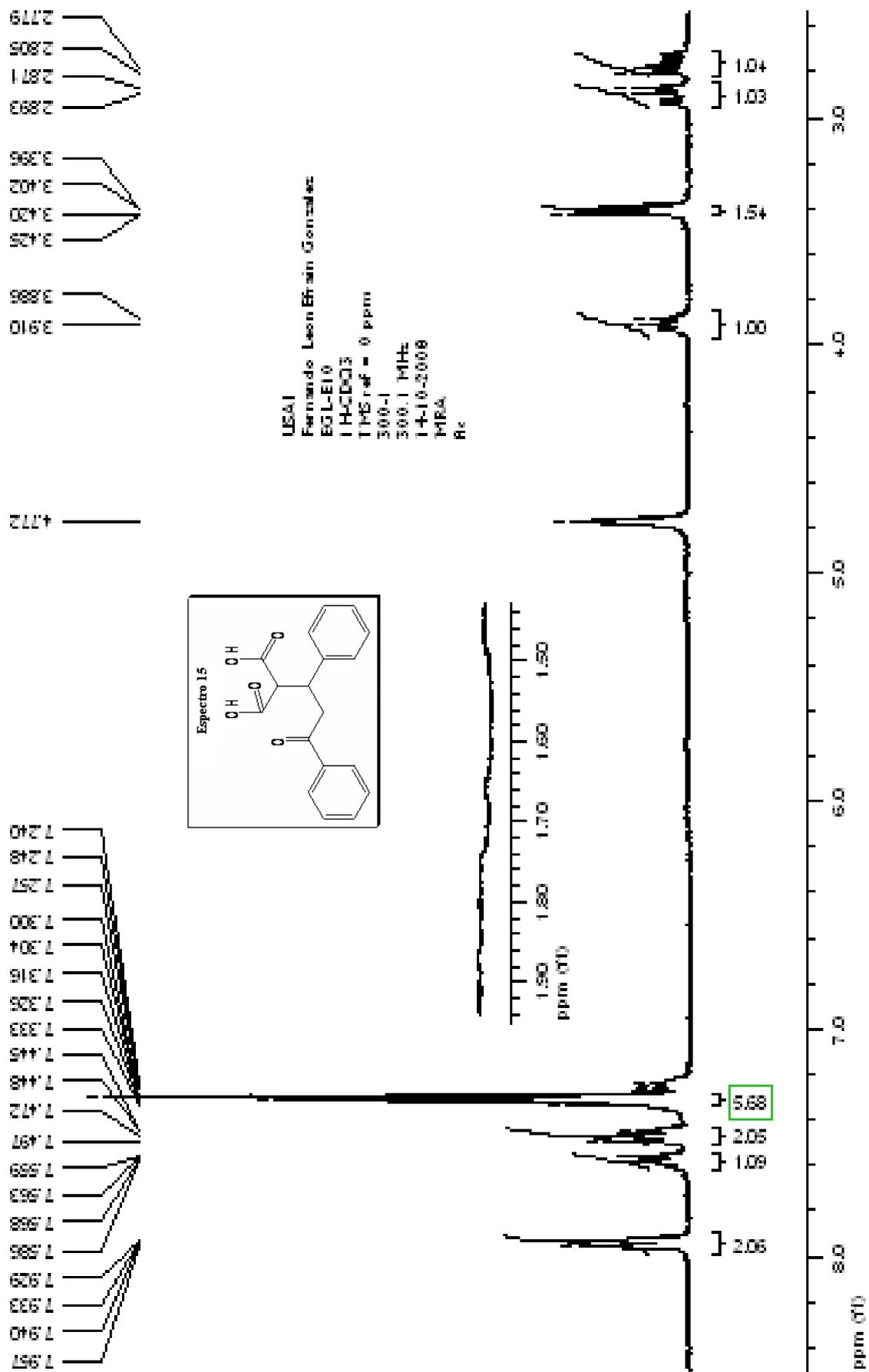
OT1997\_2#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 5.48E5  
T: +C FAB Fullms [49.50-2000.50]

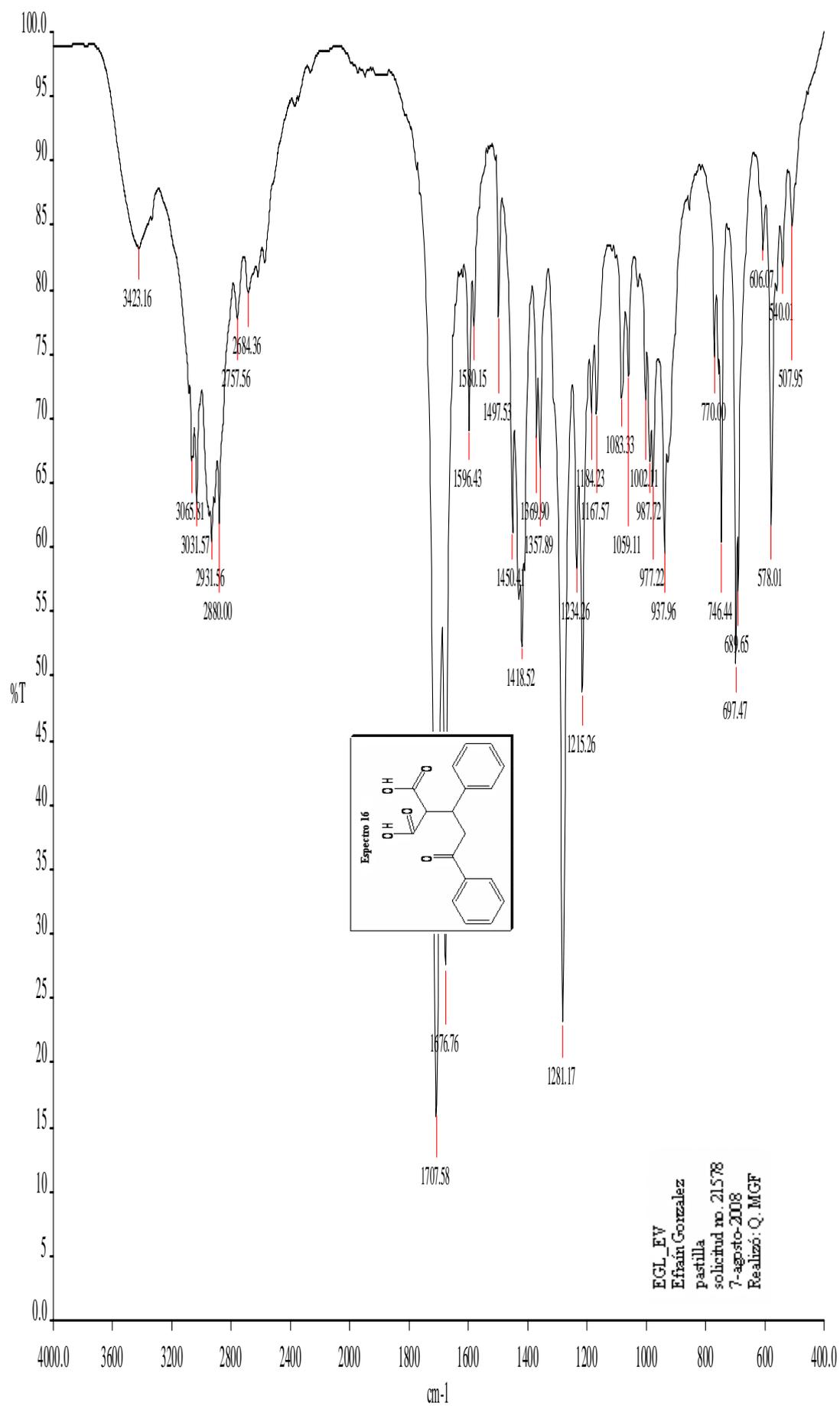






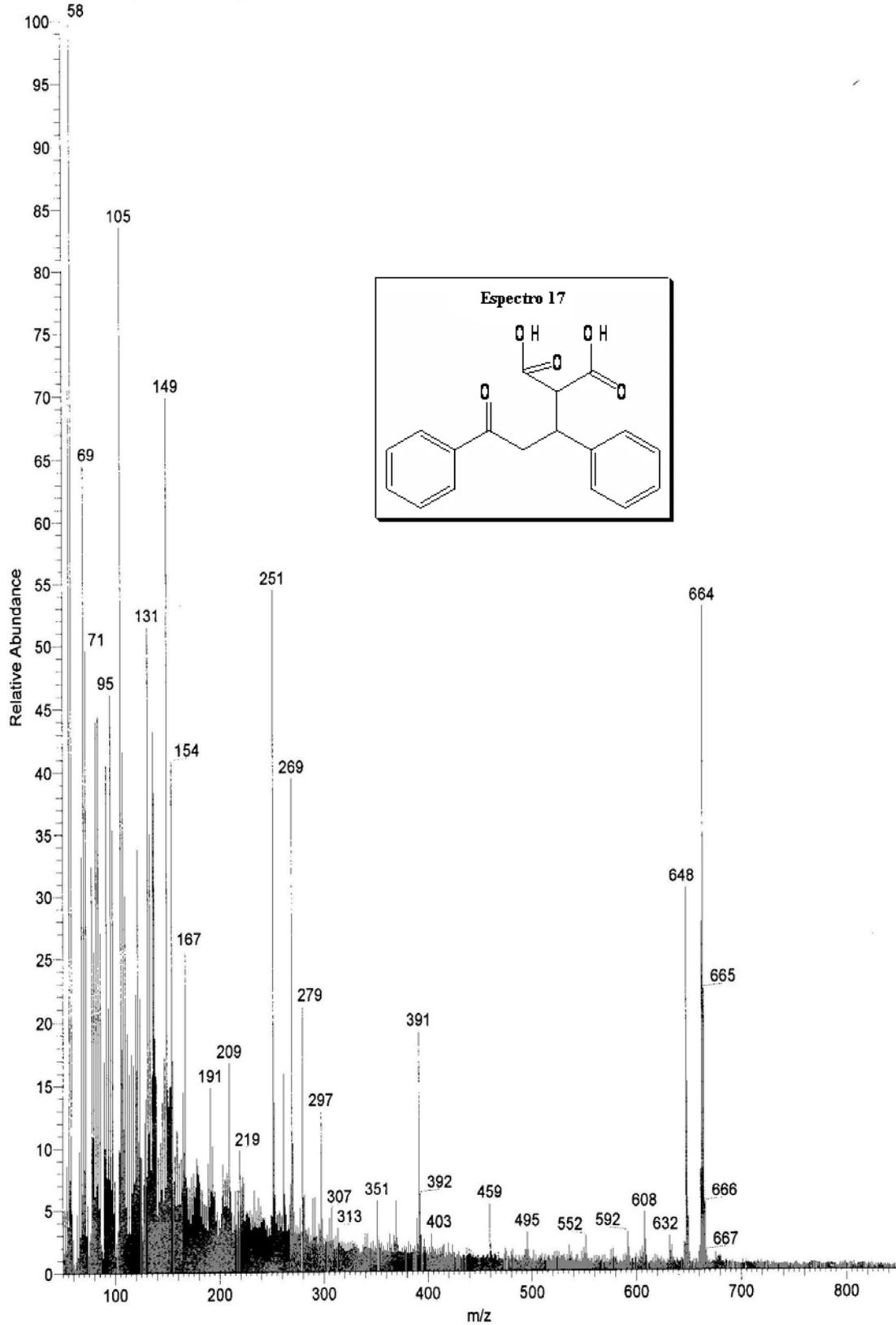
9462  
 USALUNAM  
 04/SEPTIEMBRE/2008  
 M. en C. Fernando León / Brian Gonzalez  
 EGLEY / CDQ3  
 13C 100 MHz  
 Ref. CDQ3 77 ppm  
 +00 / Indirecta  
 RDM



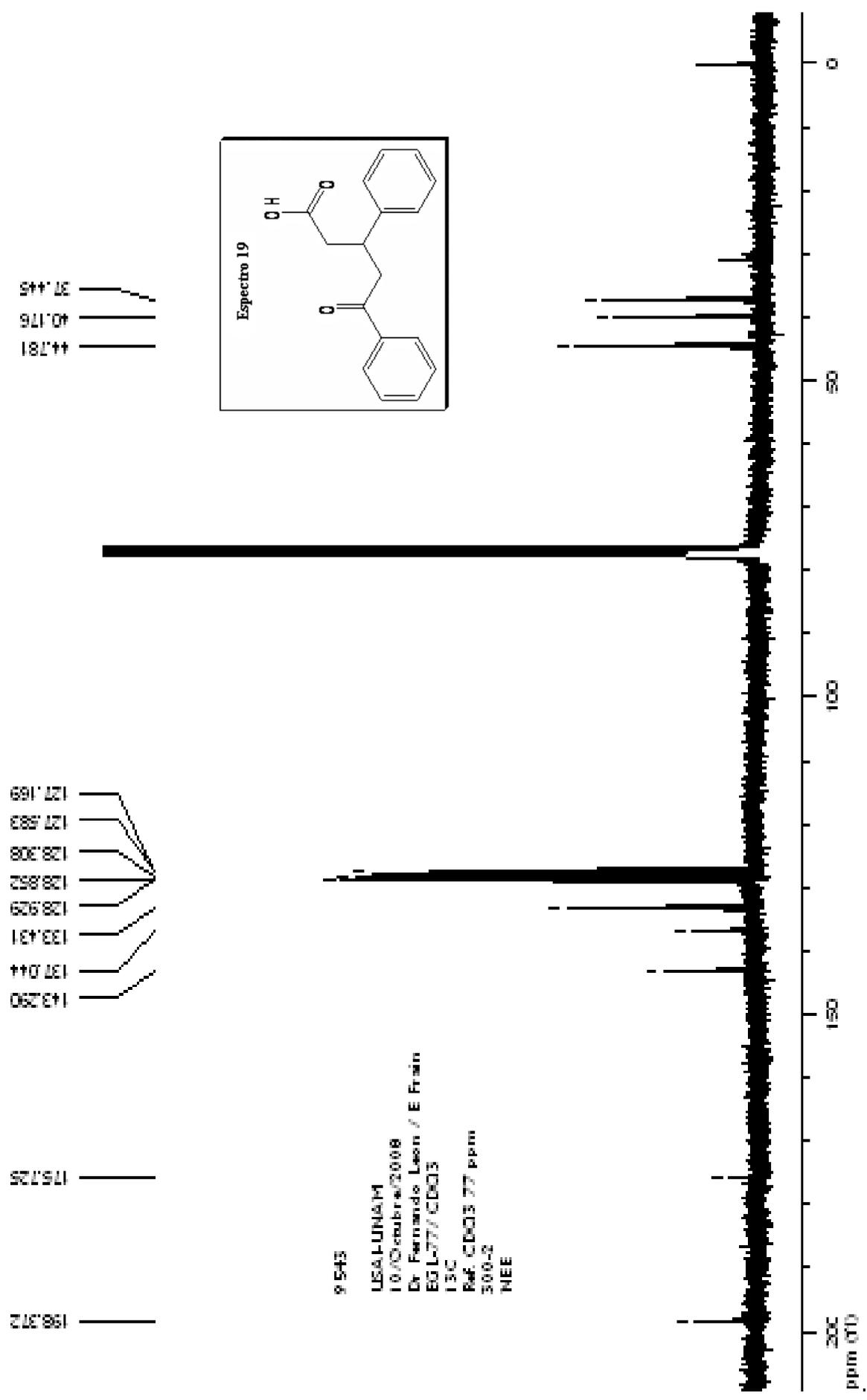


EGL, EV  
 Efraín González  
 pastilla  
 solicitud no. 21578  
 7-agosto-2008  
 Realizó: Q. MGF

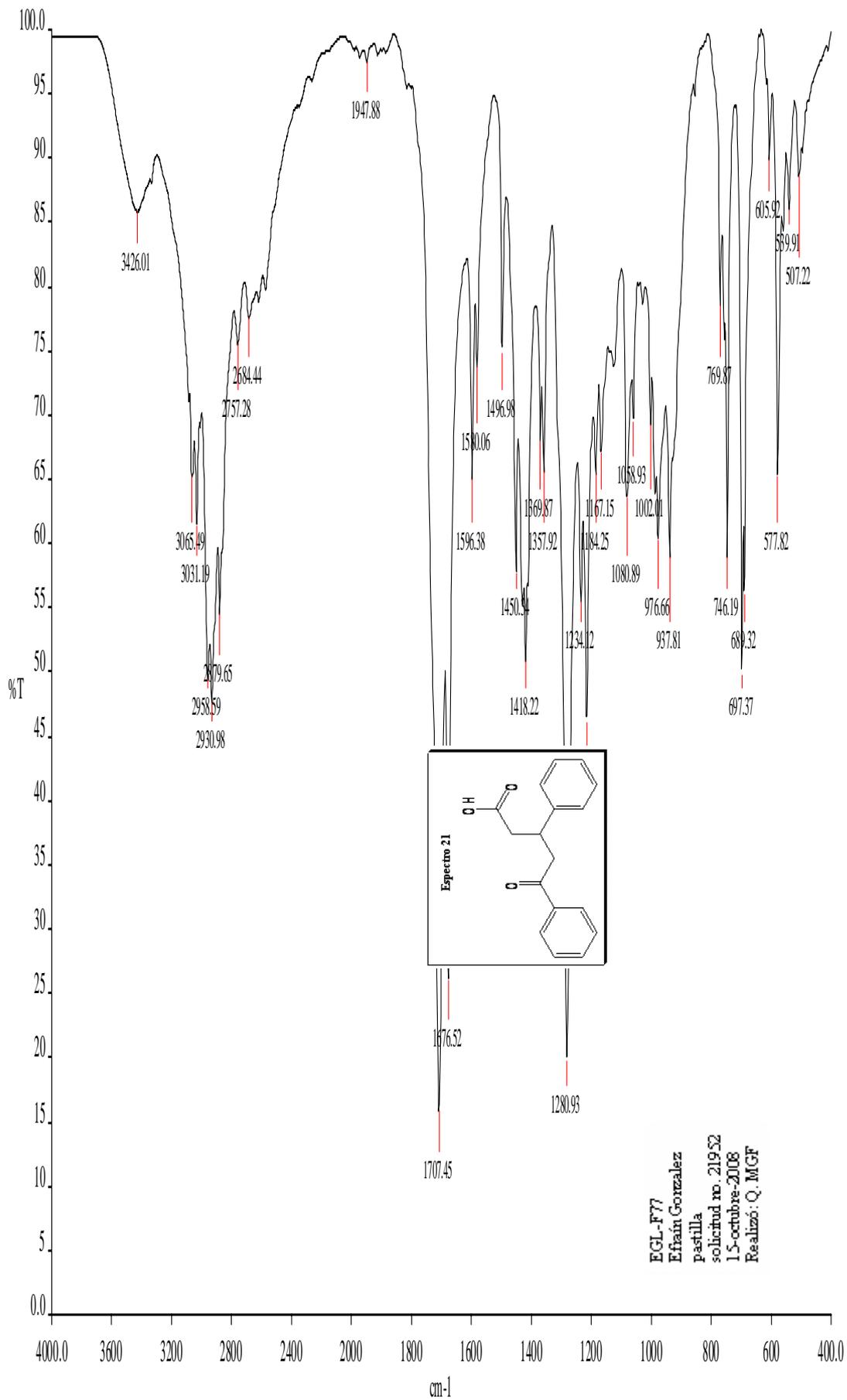
OT1832\_1 #2-4 RT: 0.27-0.82 AV: 3 NL: 4.69E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-2000.50]







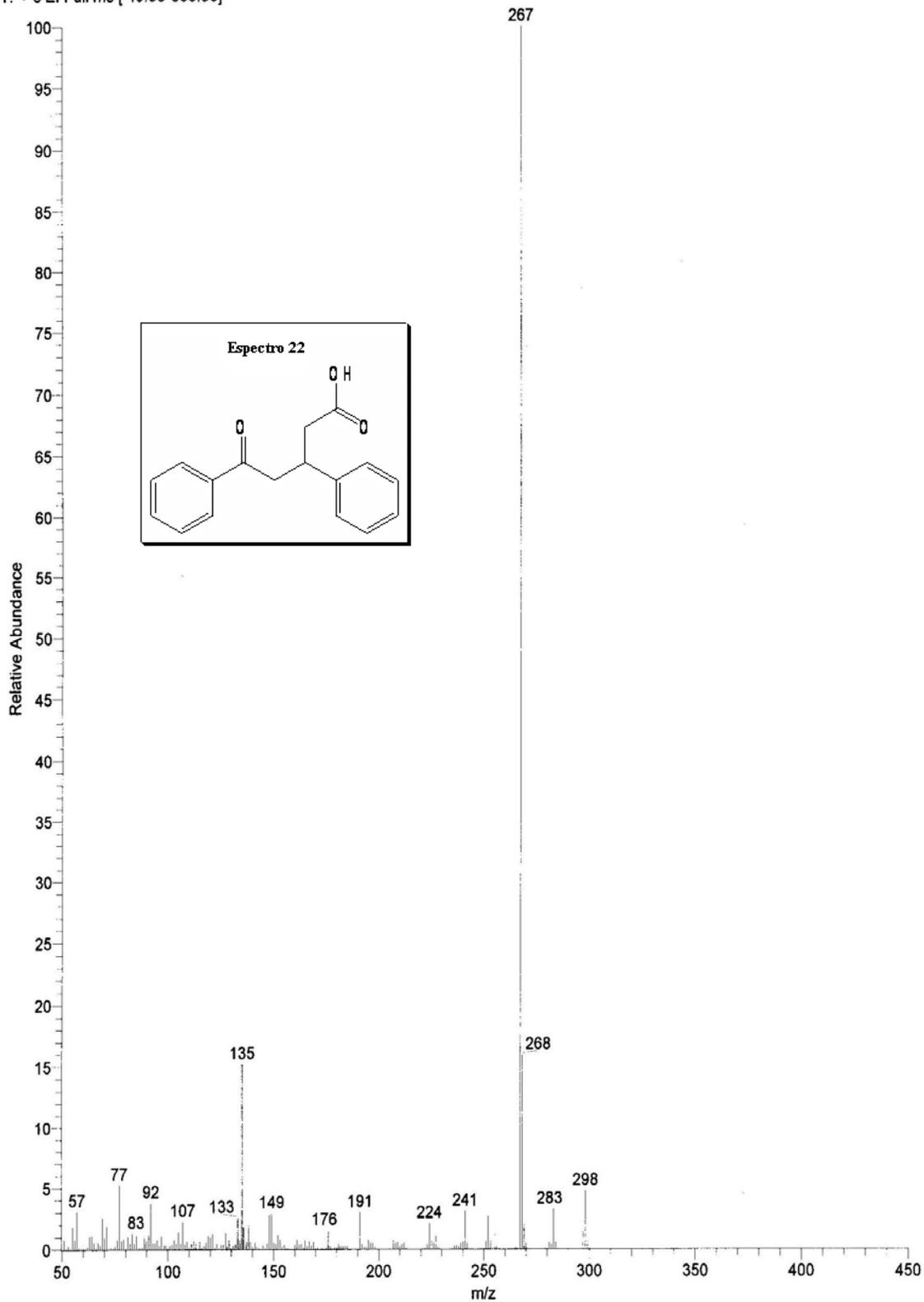


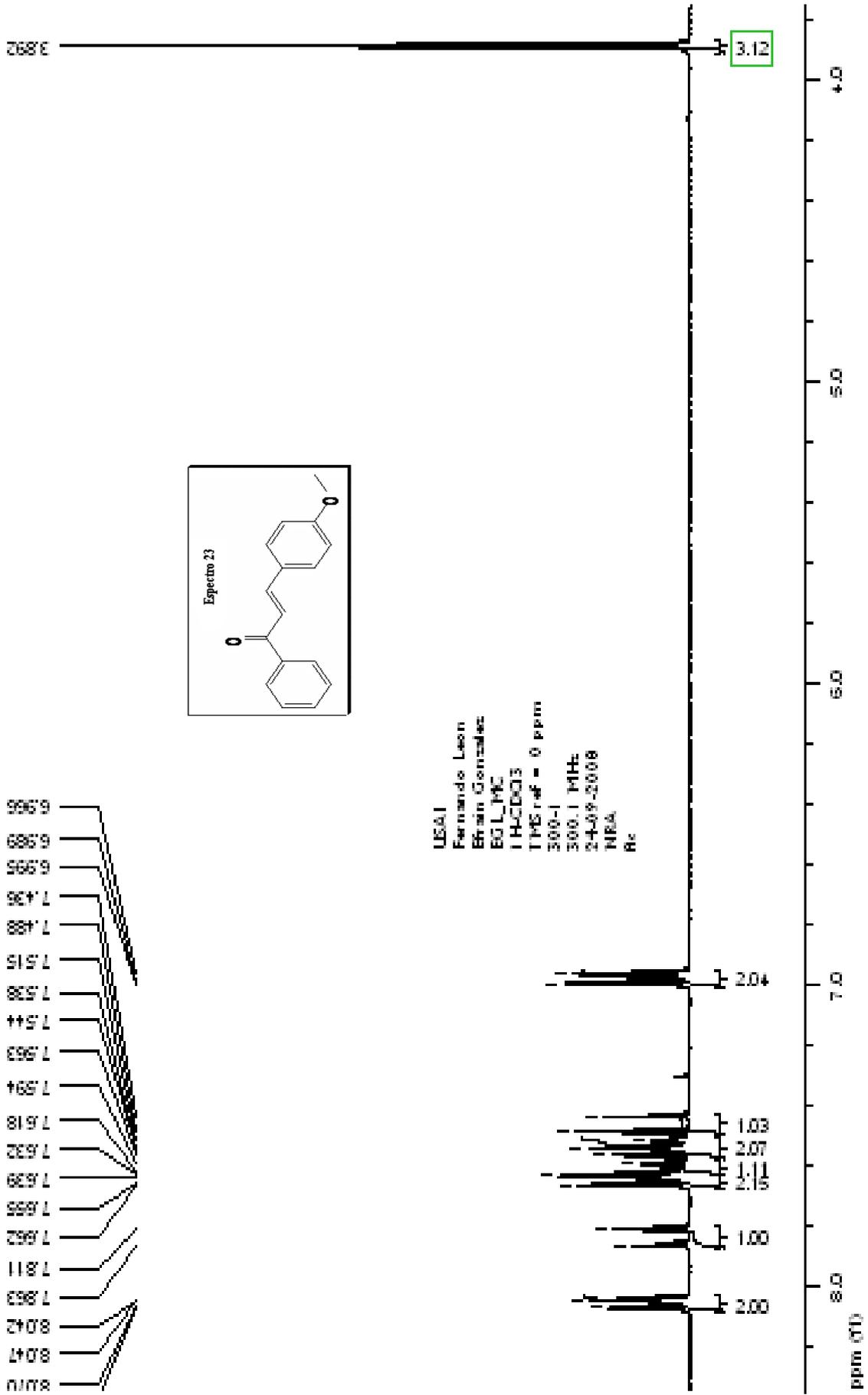


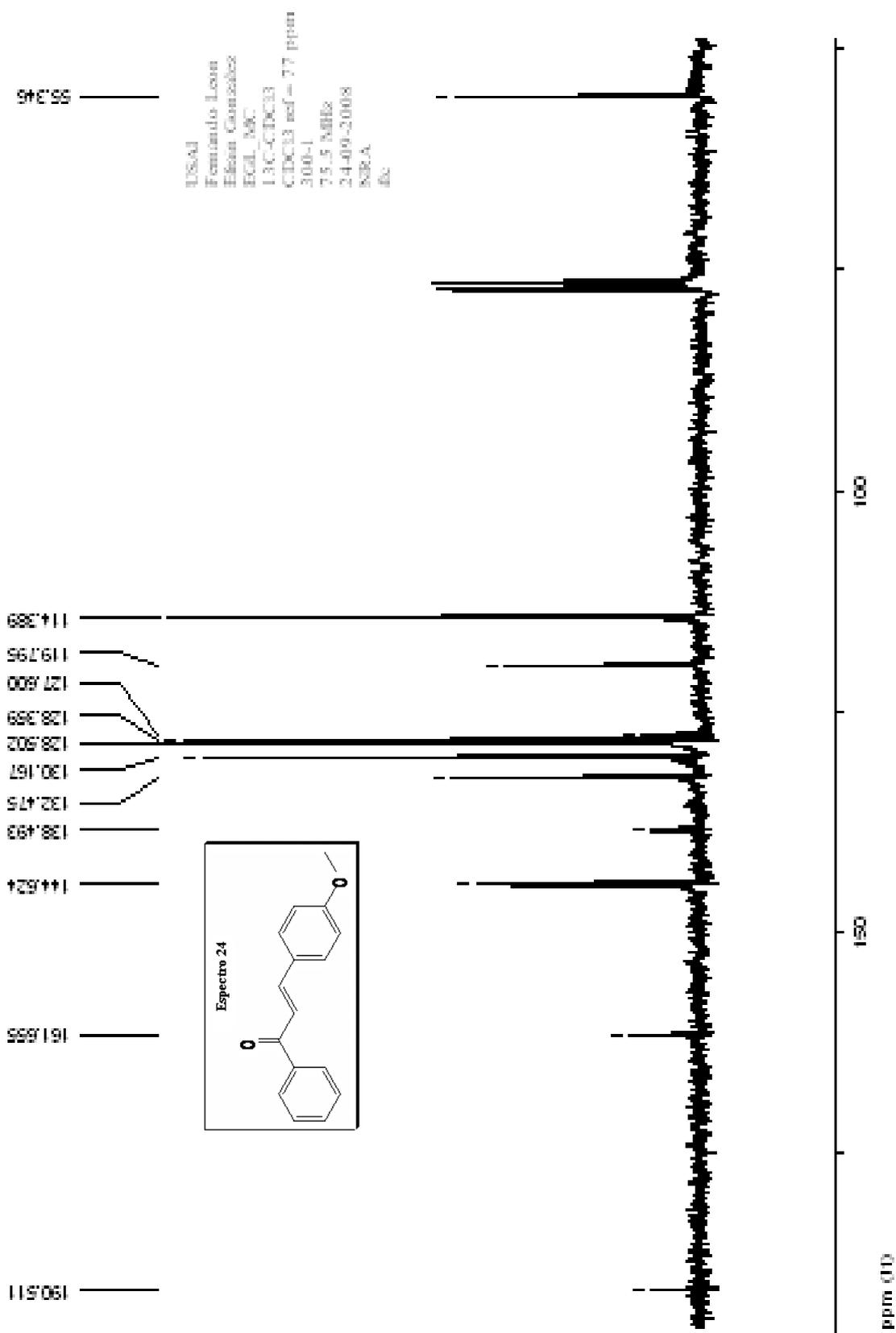
szComment

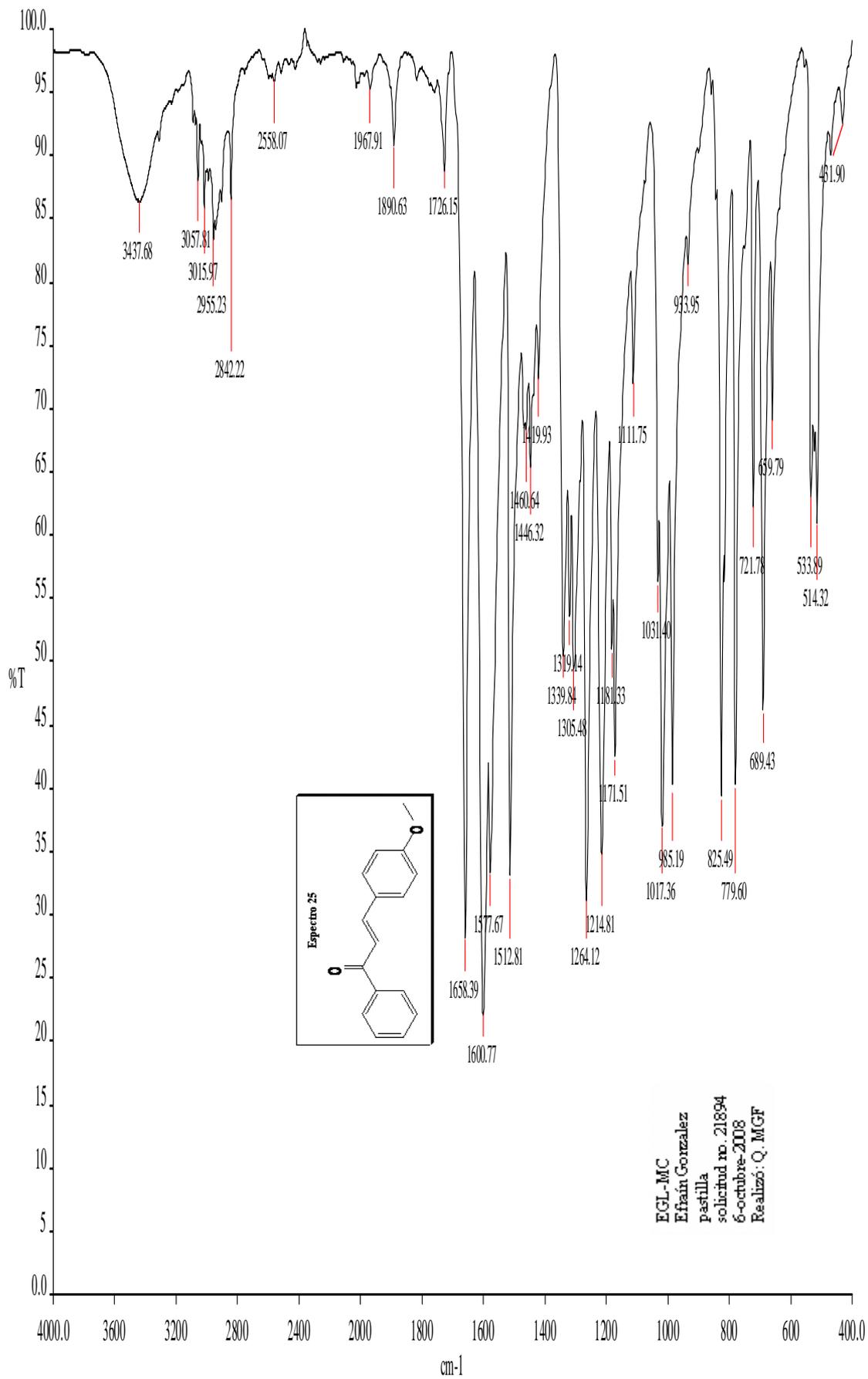
OT518\_1 #10-11 RT: 1.85-2.05 AV: 2 NL: 7.11E7

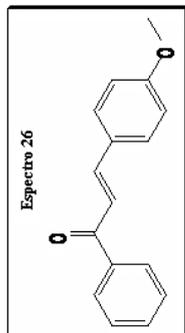
T: + c EI Full ms [ 49.50-800.50]





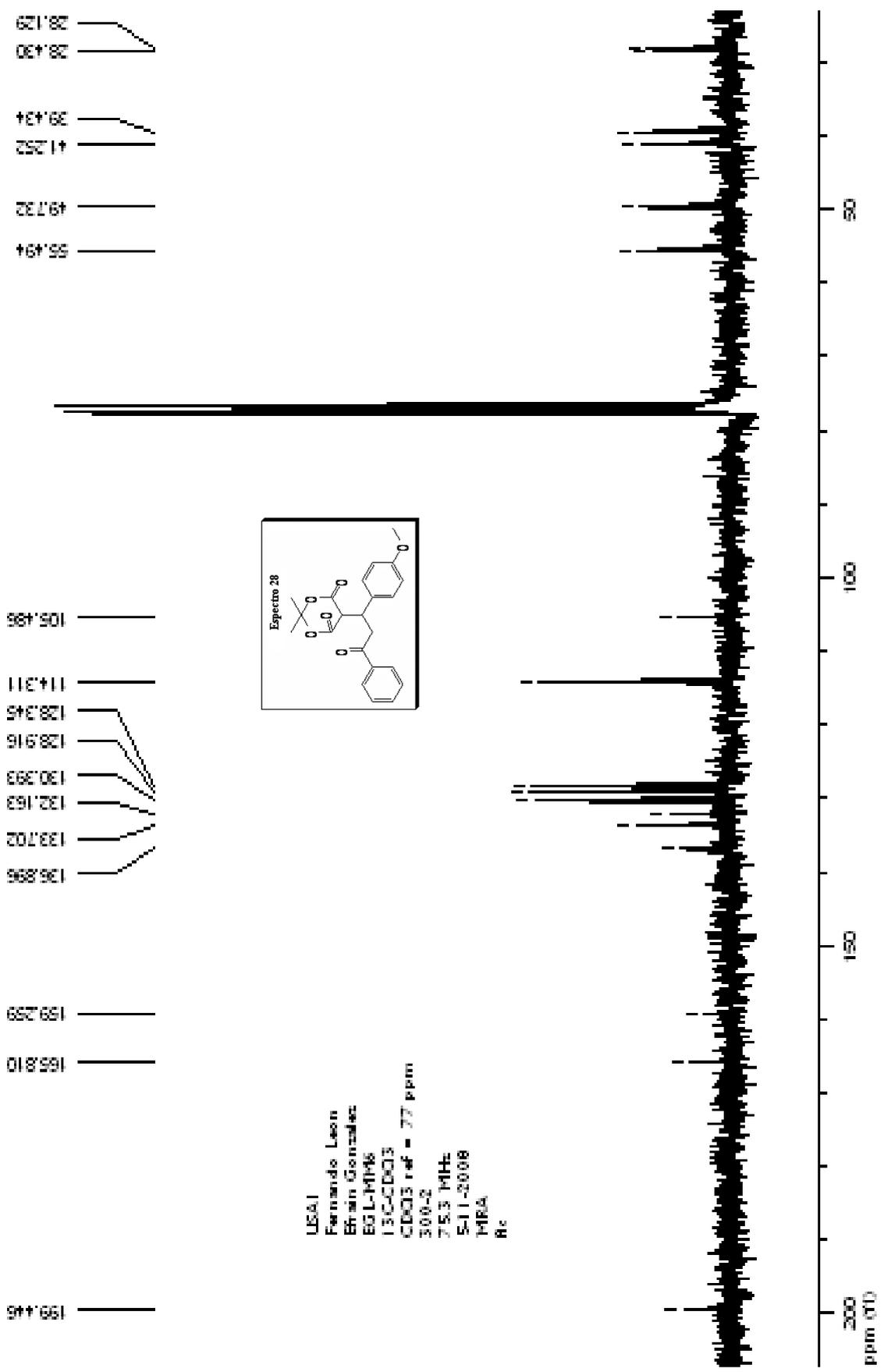


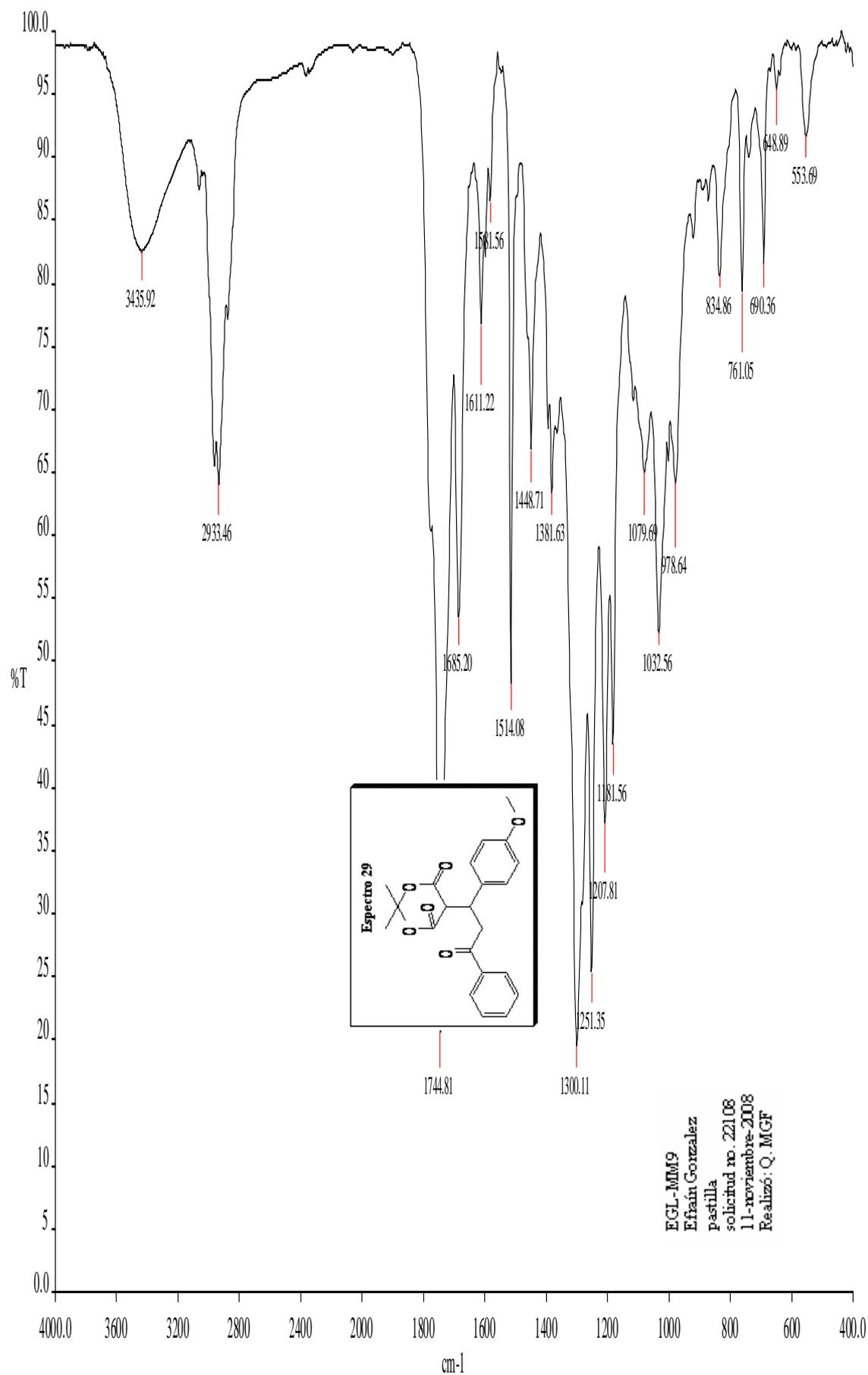












D:\calibr\data\USA\MSD\072238\_1

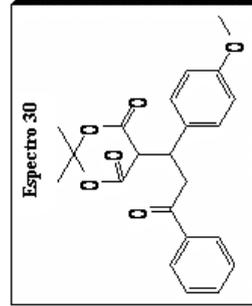
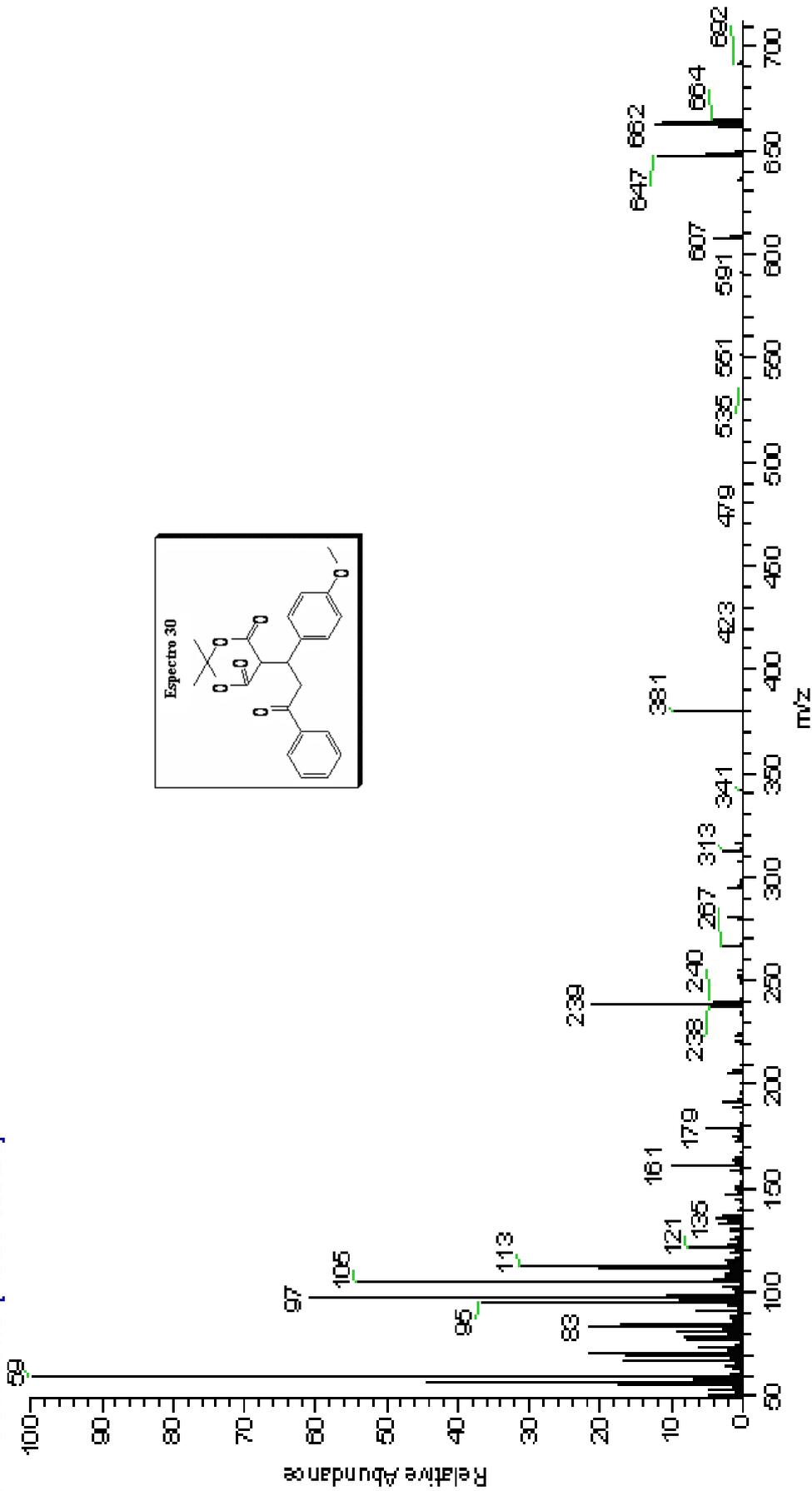
520comment

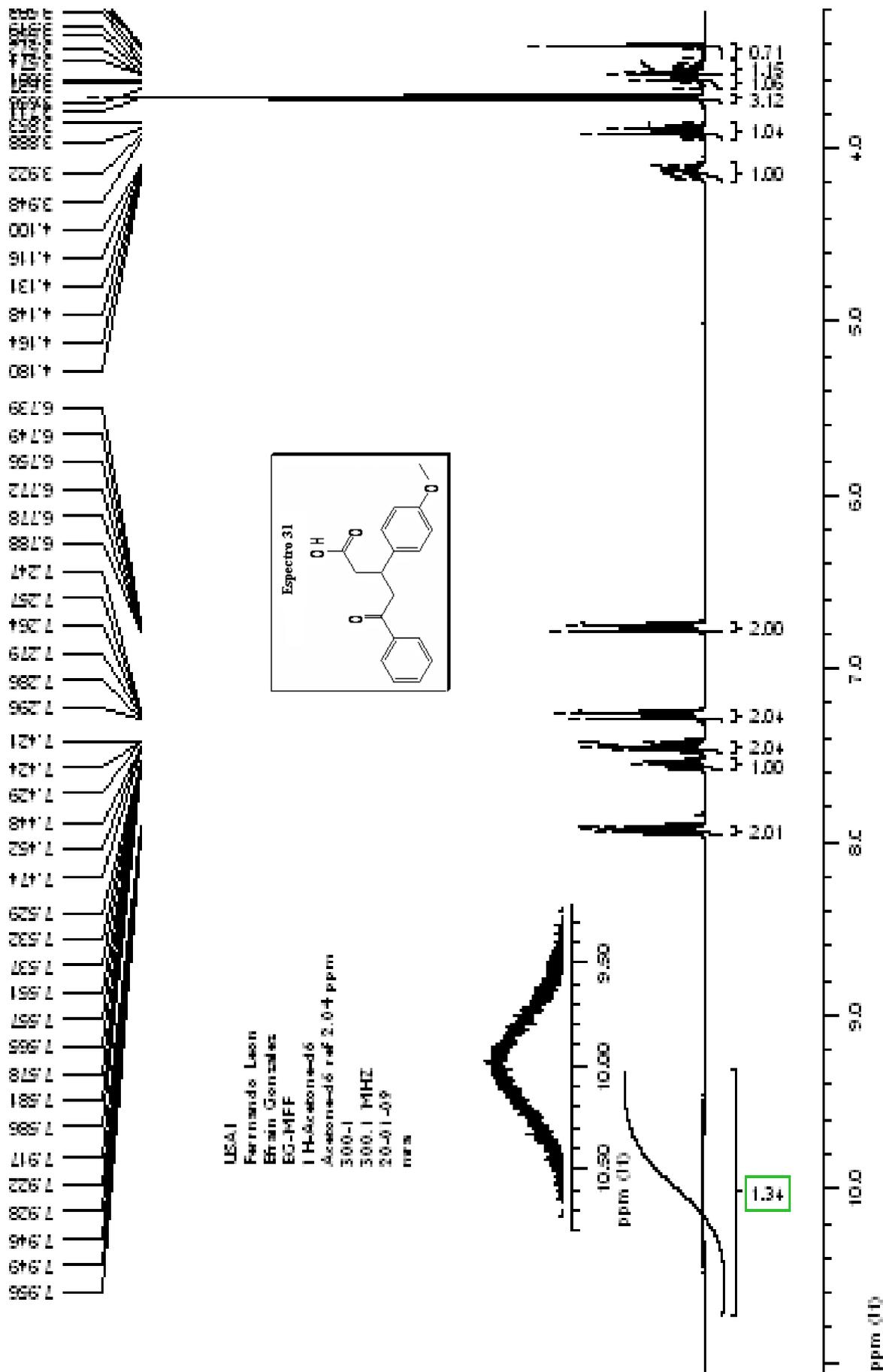
11/12/2008 4:38:58 PM

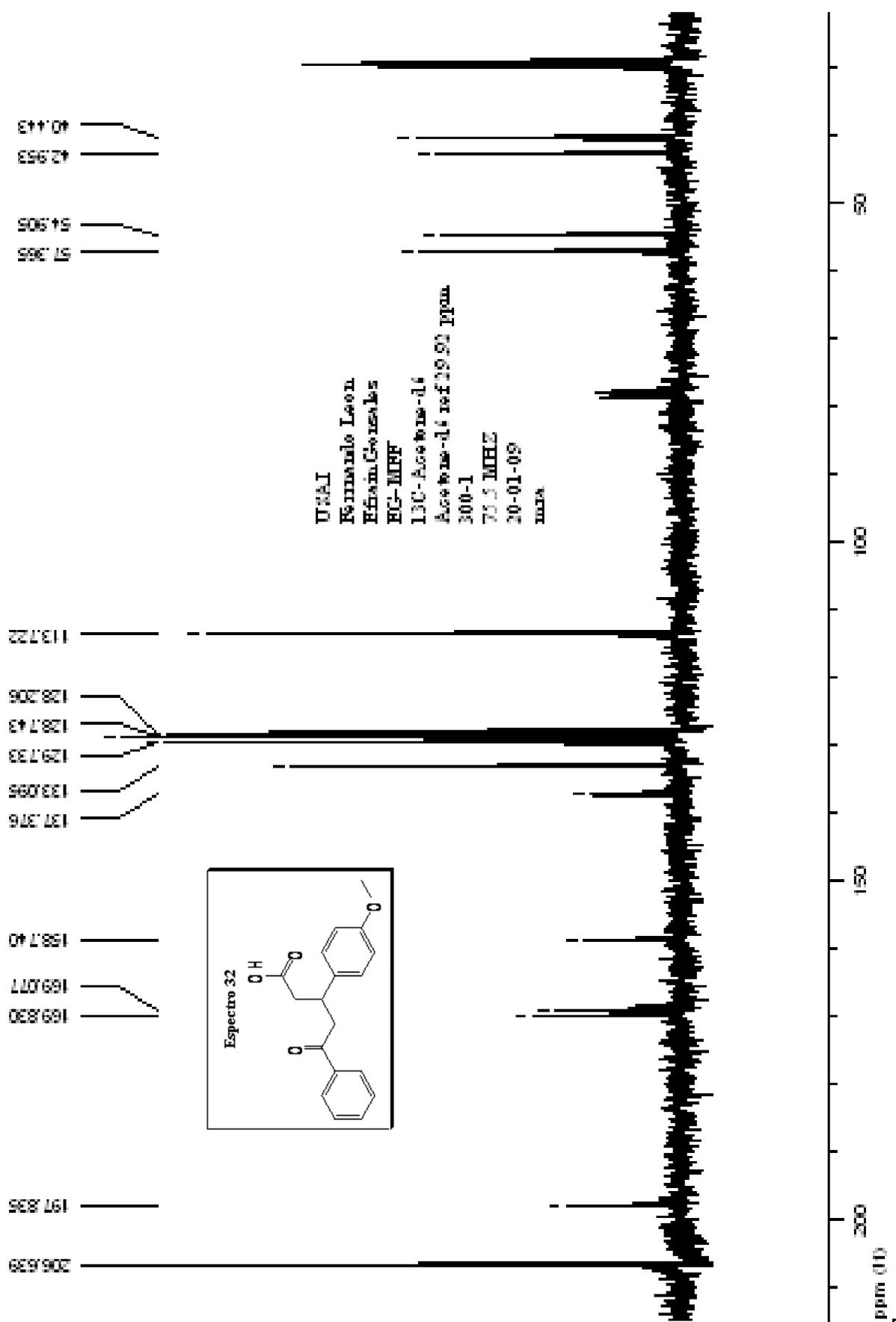
EG-MMS

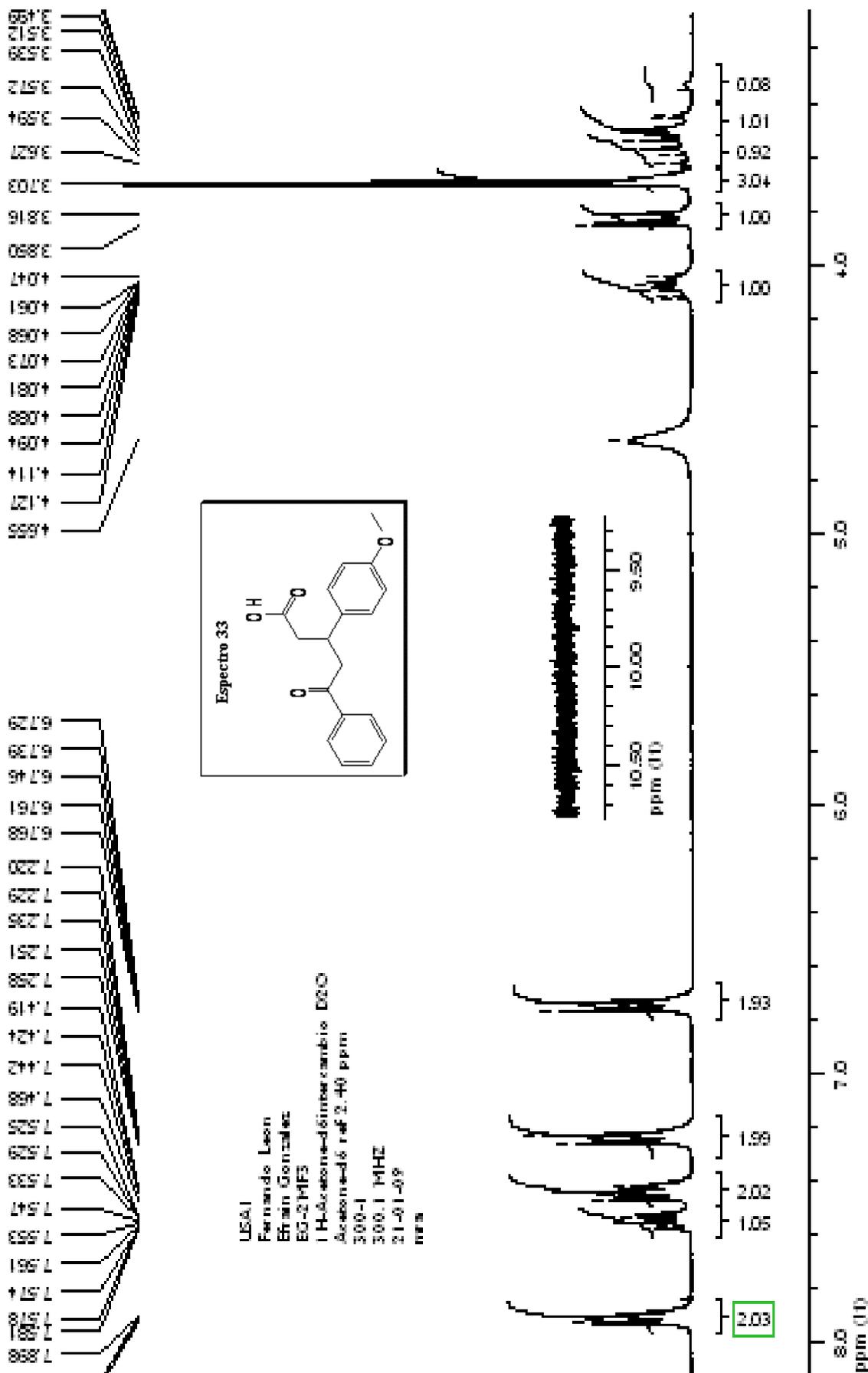
OT2238\_1 #27-32 RT: 2.72-3.24 AV: 6 SB: 4 0.11-0.42 NL: 1.62B8

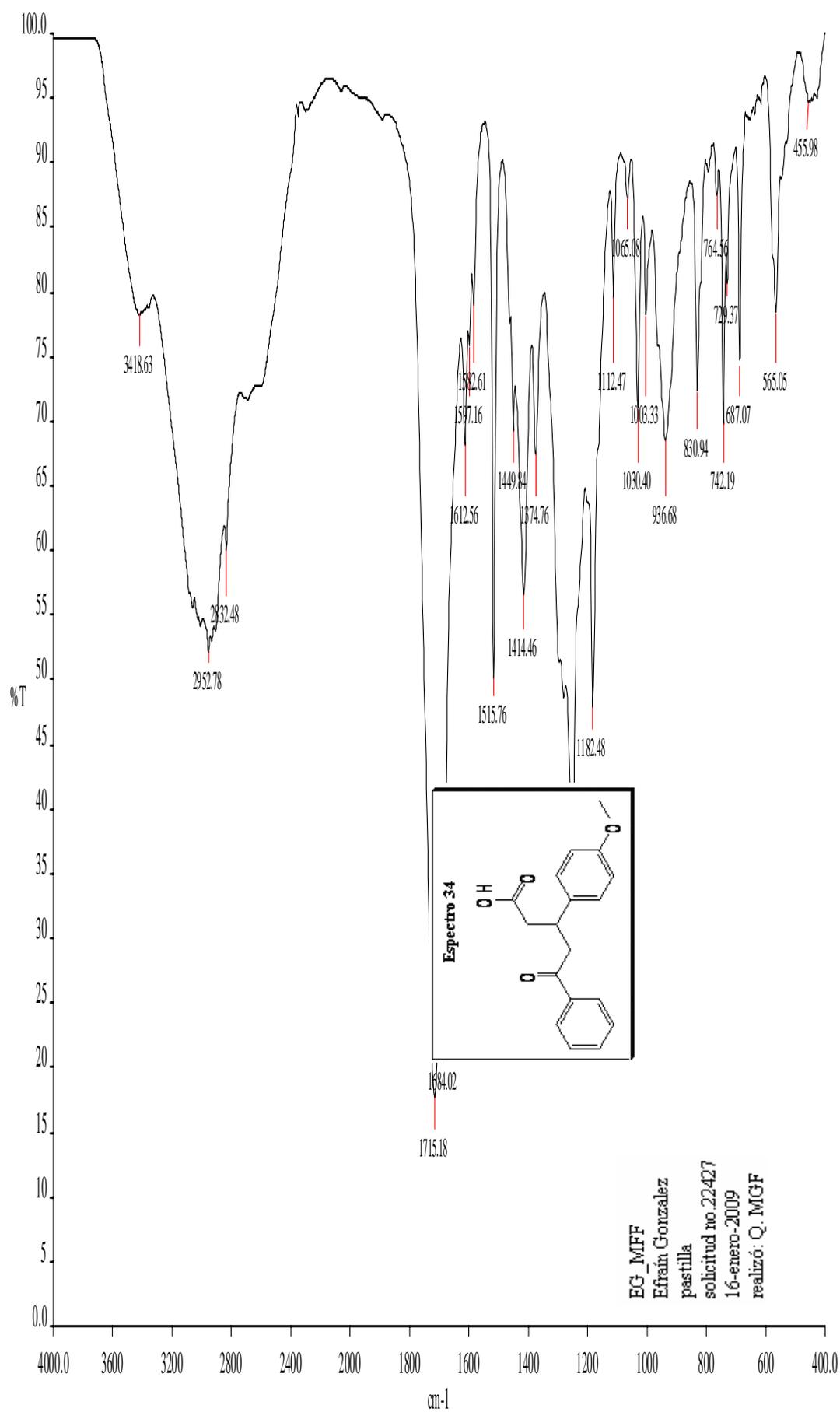
T: + e CI Full ms [49.50-800.50]







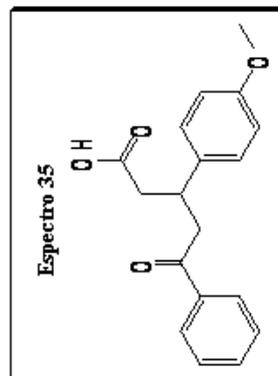
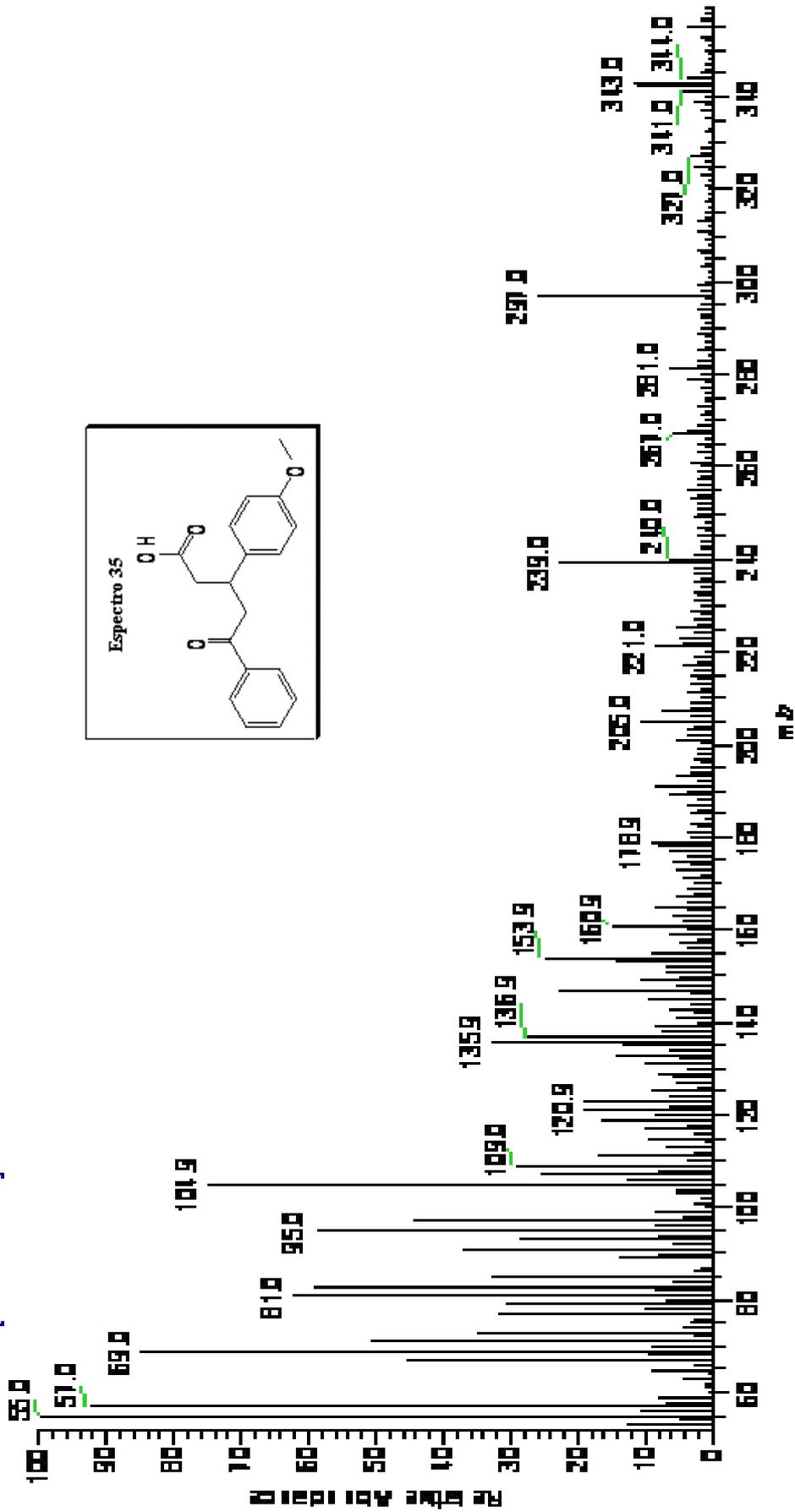


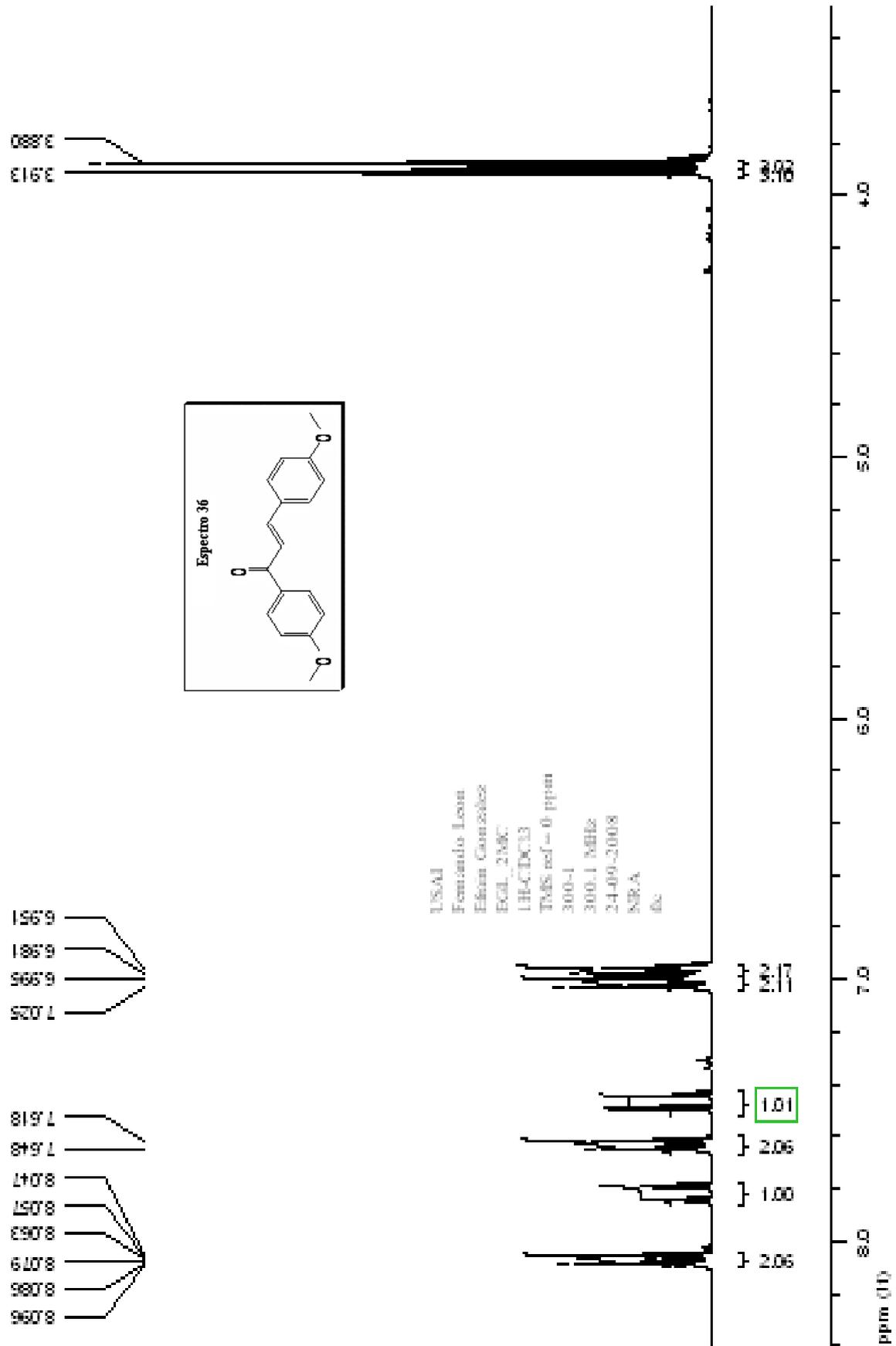


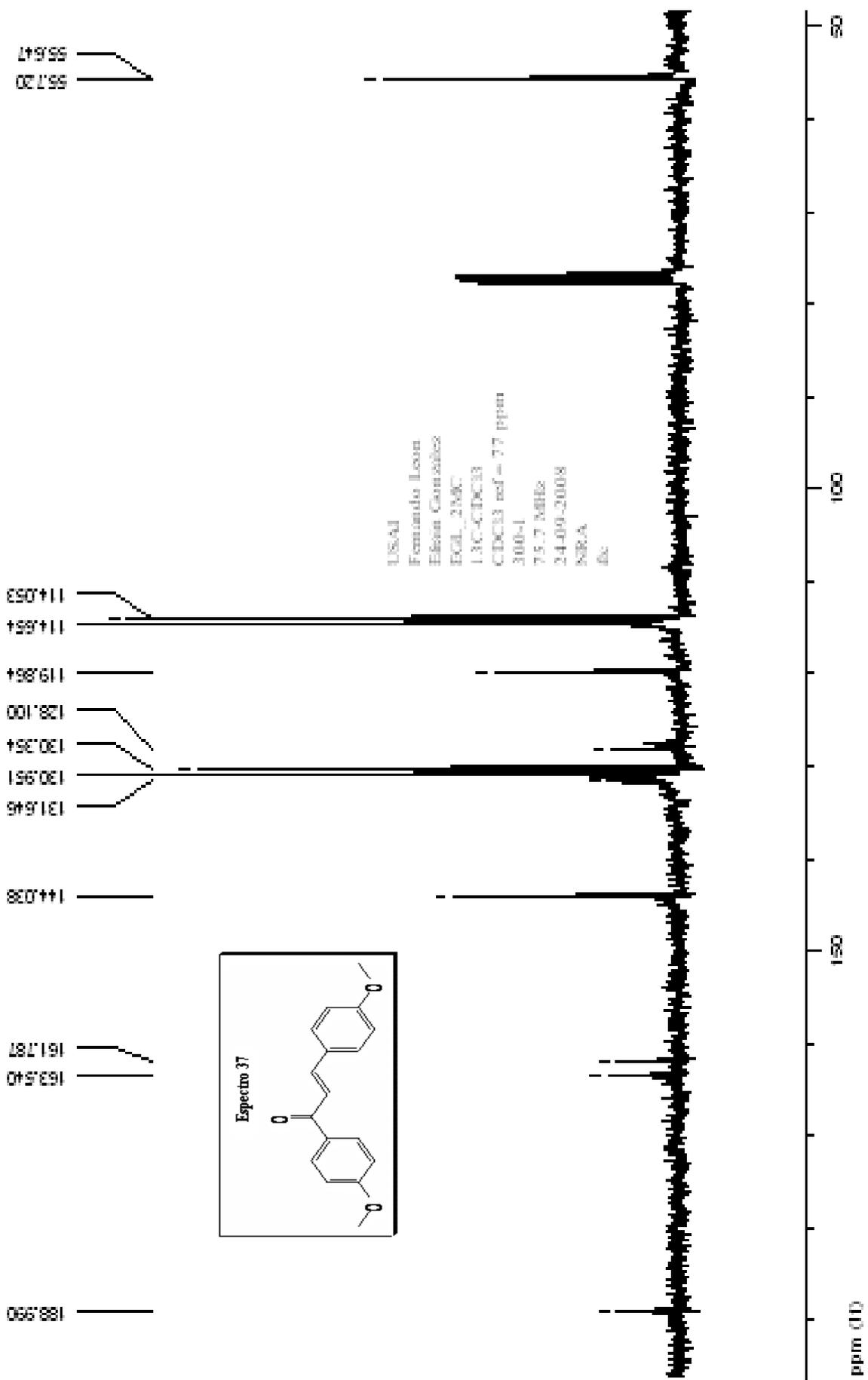
EG\_MFF  
 Efraín Gonzalez  
 pastilla  
 solicitud no. 22427  
 16-enero-2009  
 realizó: Q. MGF

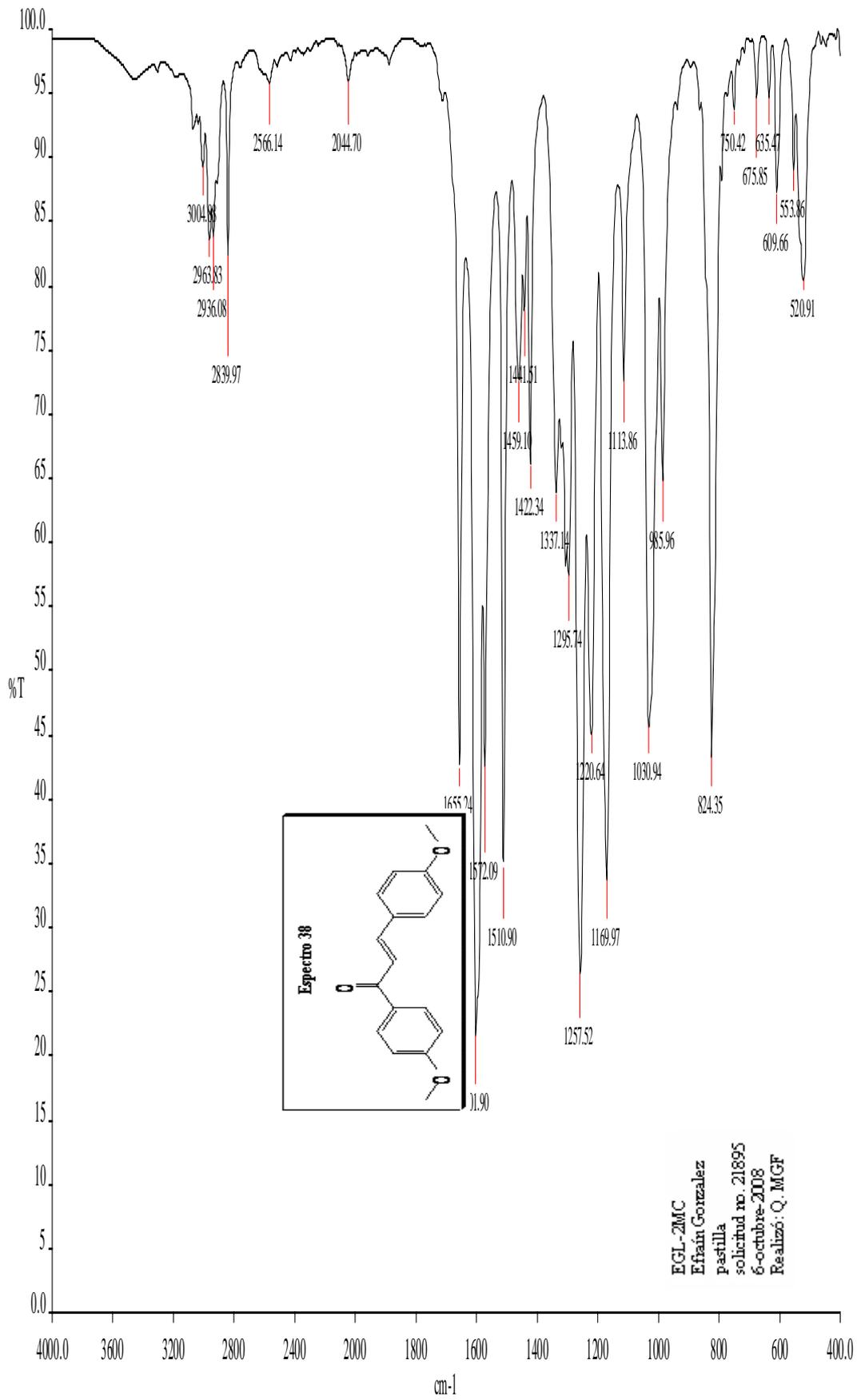
OT244\_2.M14 RT: 0.00-0.02 MV: 4 NL: 85365

T: +e FAB Film6 (19.50-20.00) SQ







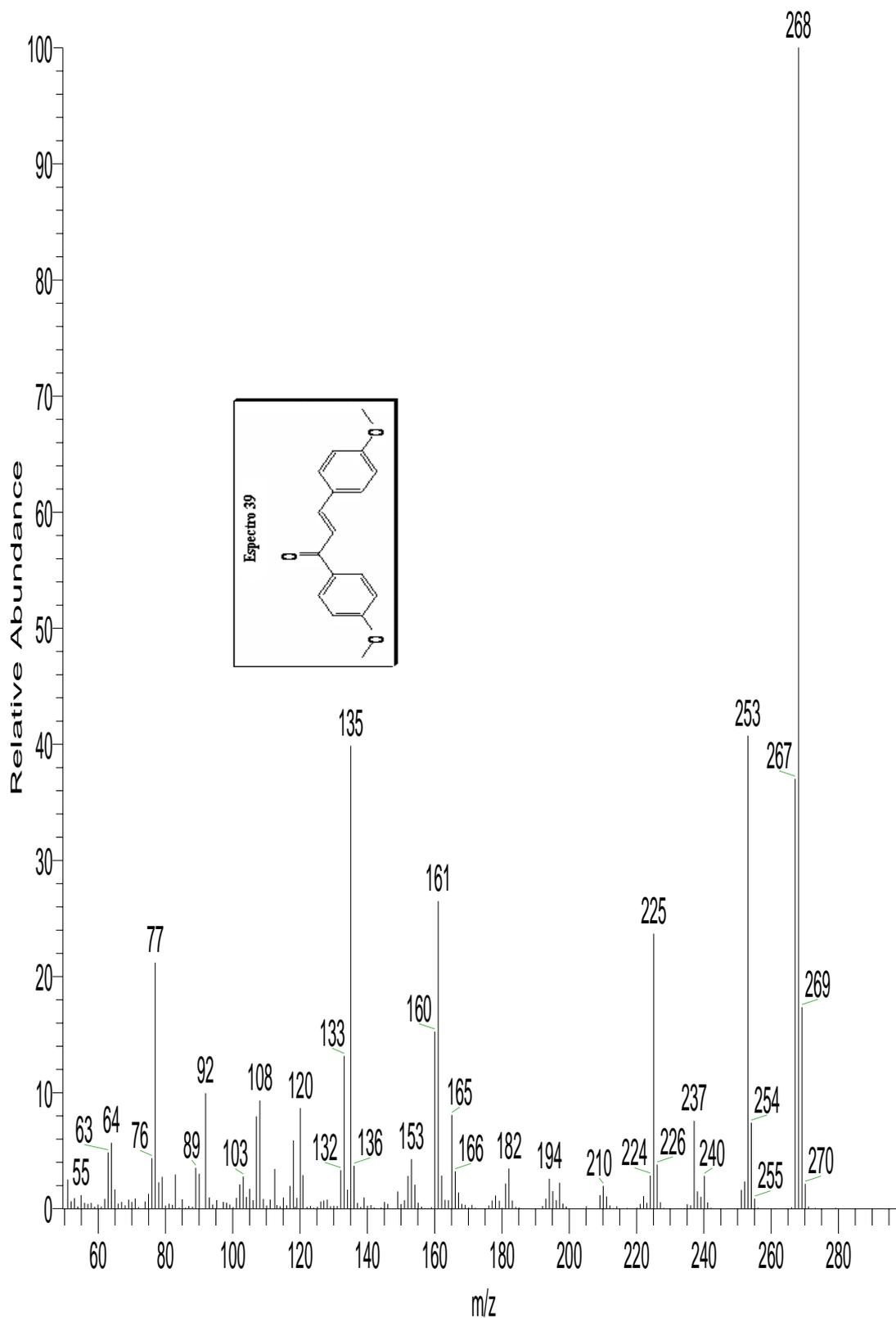


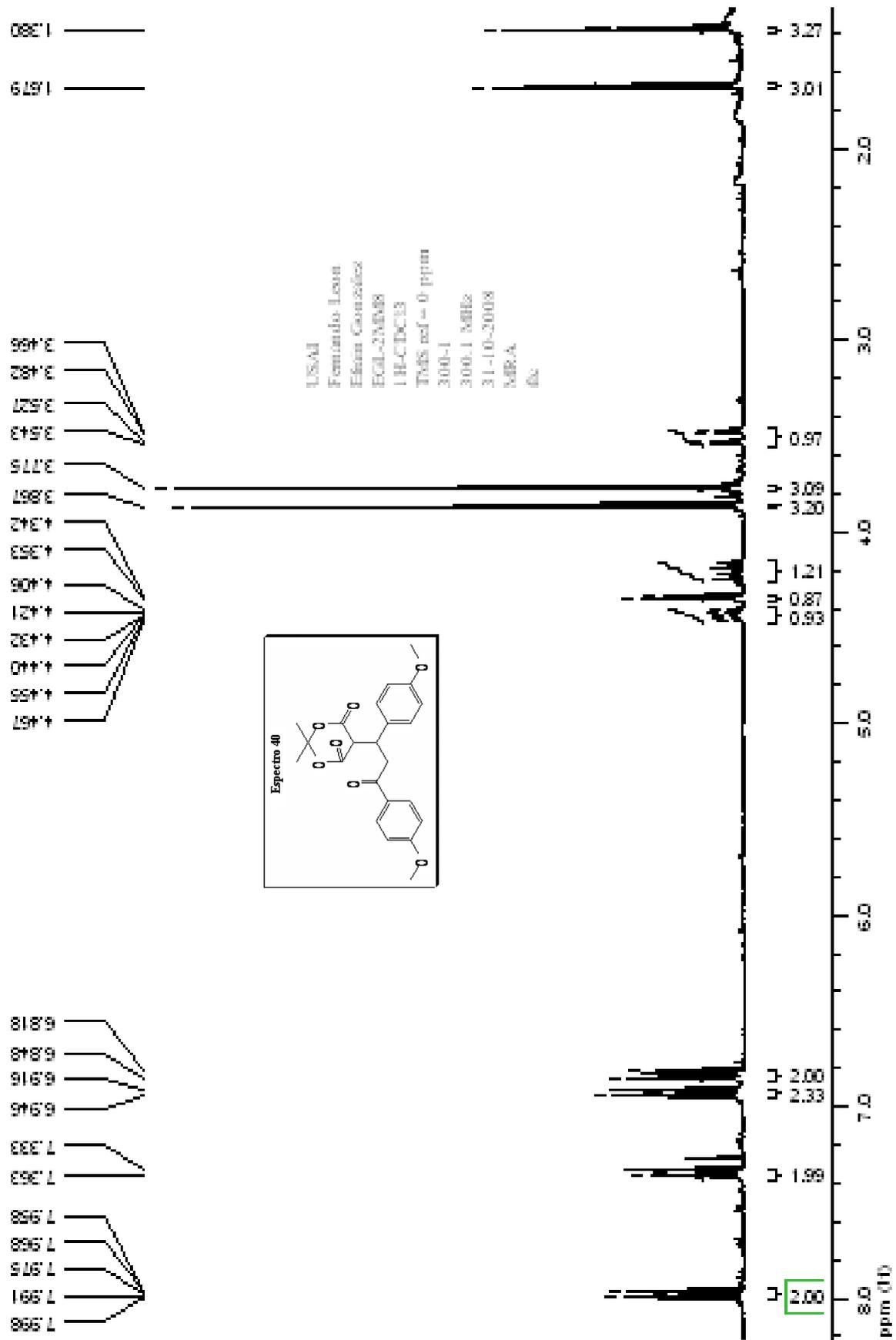
EGL-2MC  
 Efraín González  
 pastilla  
 solicitud no. 21895  
 6-octubre-2008  
 Realizó: Q. MGF

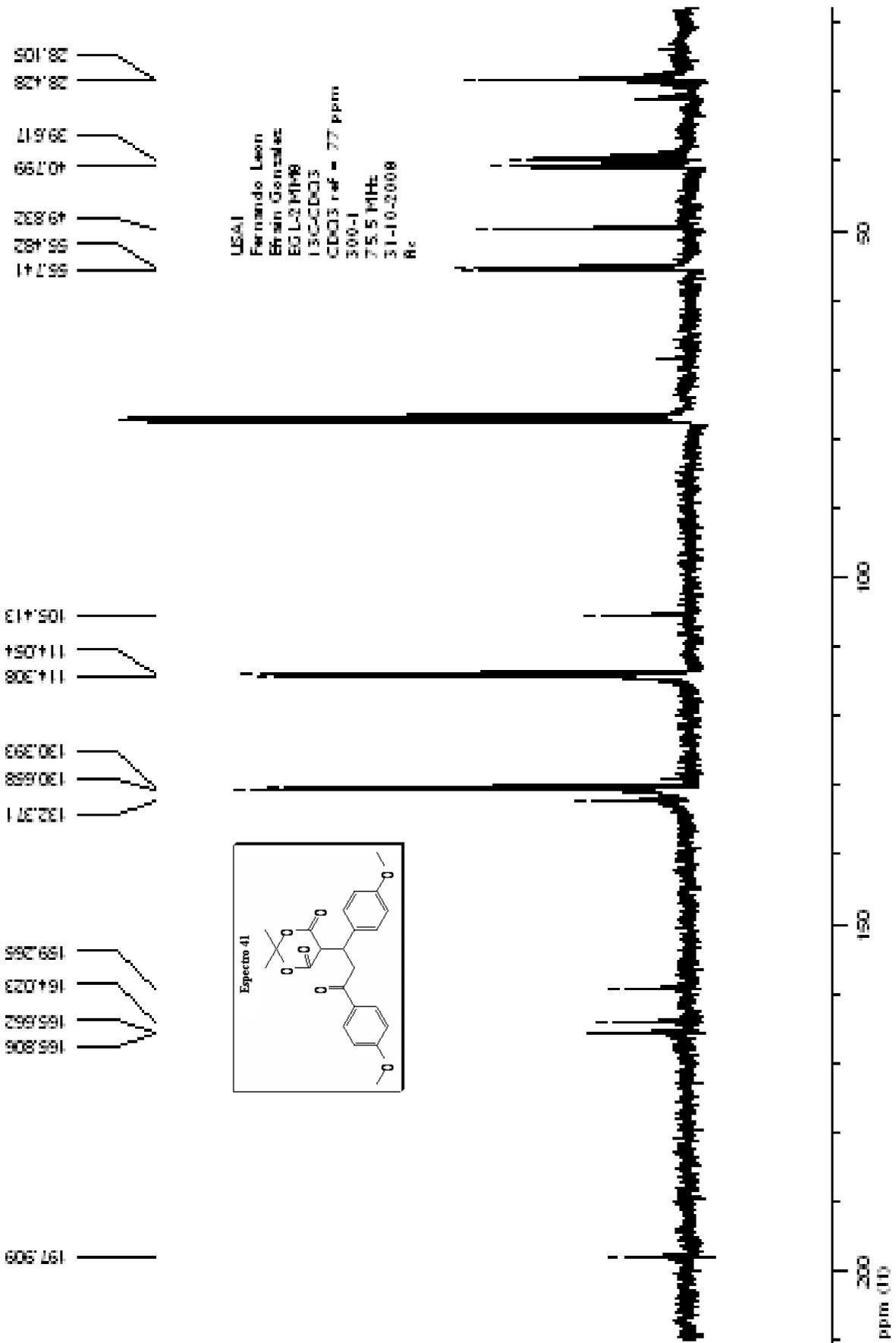
szComment

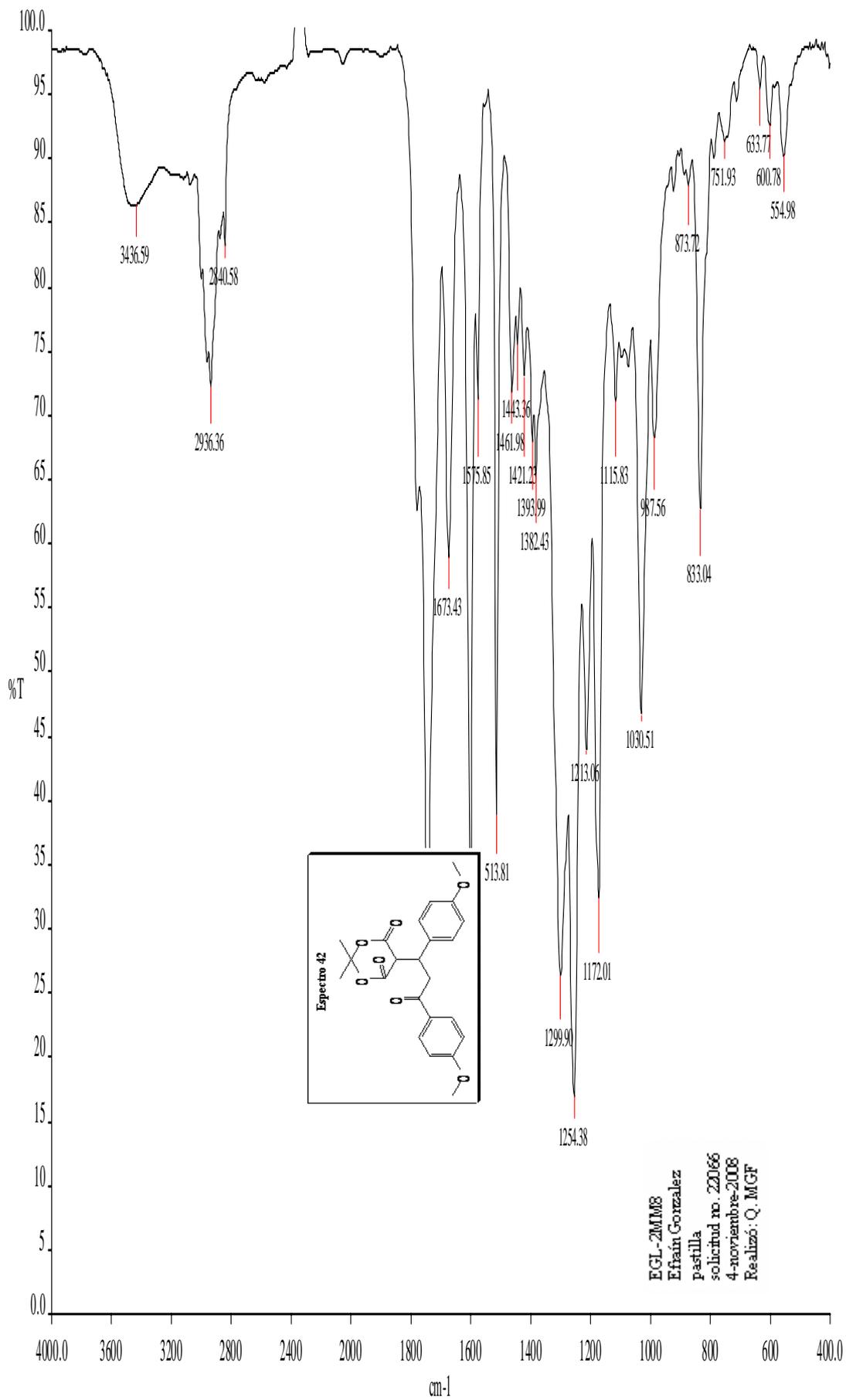
OT2258\_2 #1-2 RT: 0.00-0.21 AV: 2 SB: 4 0.62-1.23 NL: 1.78E7

T: + c EI Full ms [ 49.50-800.50]

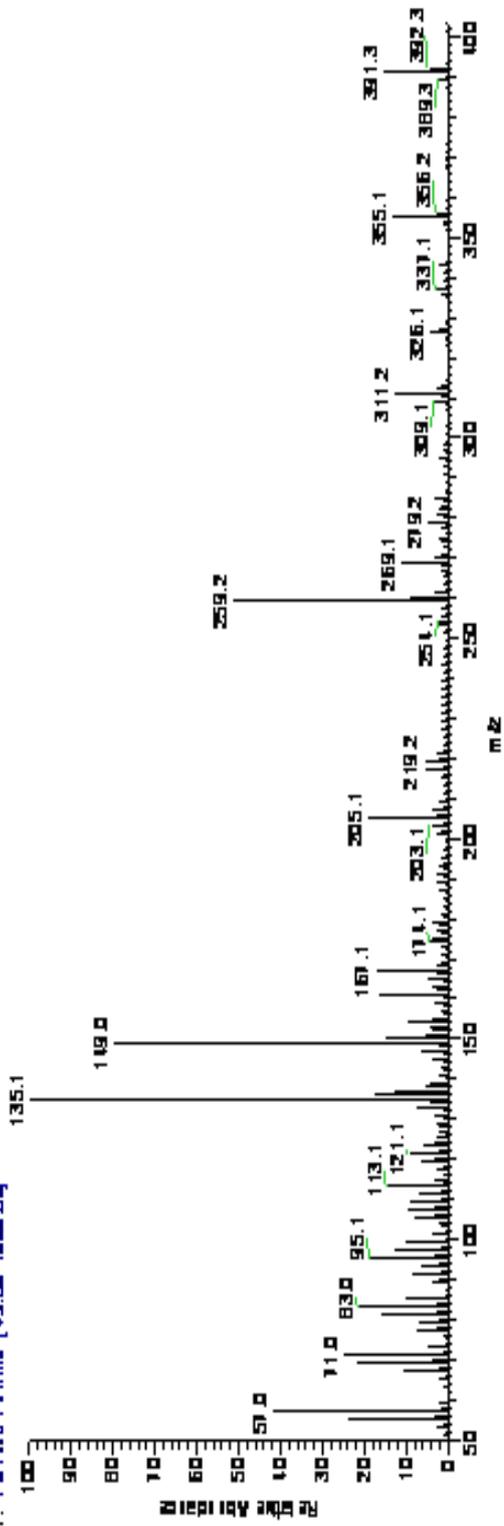




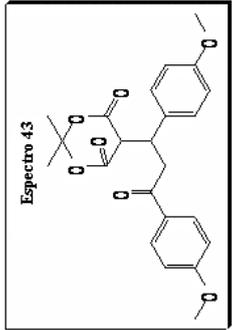
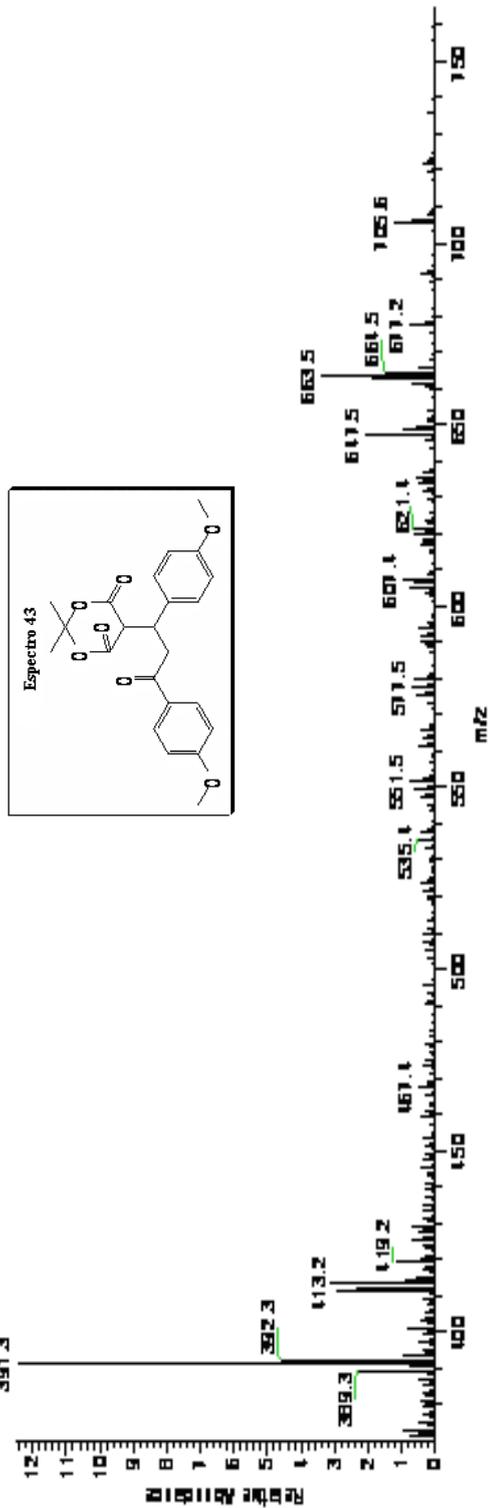


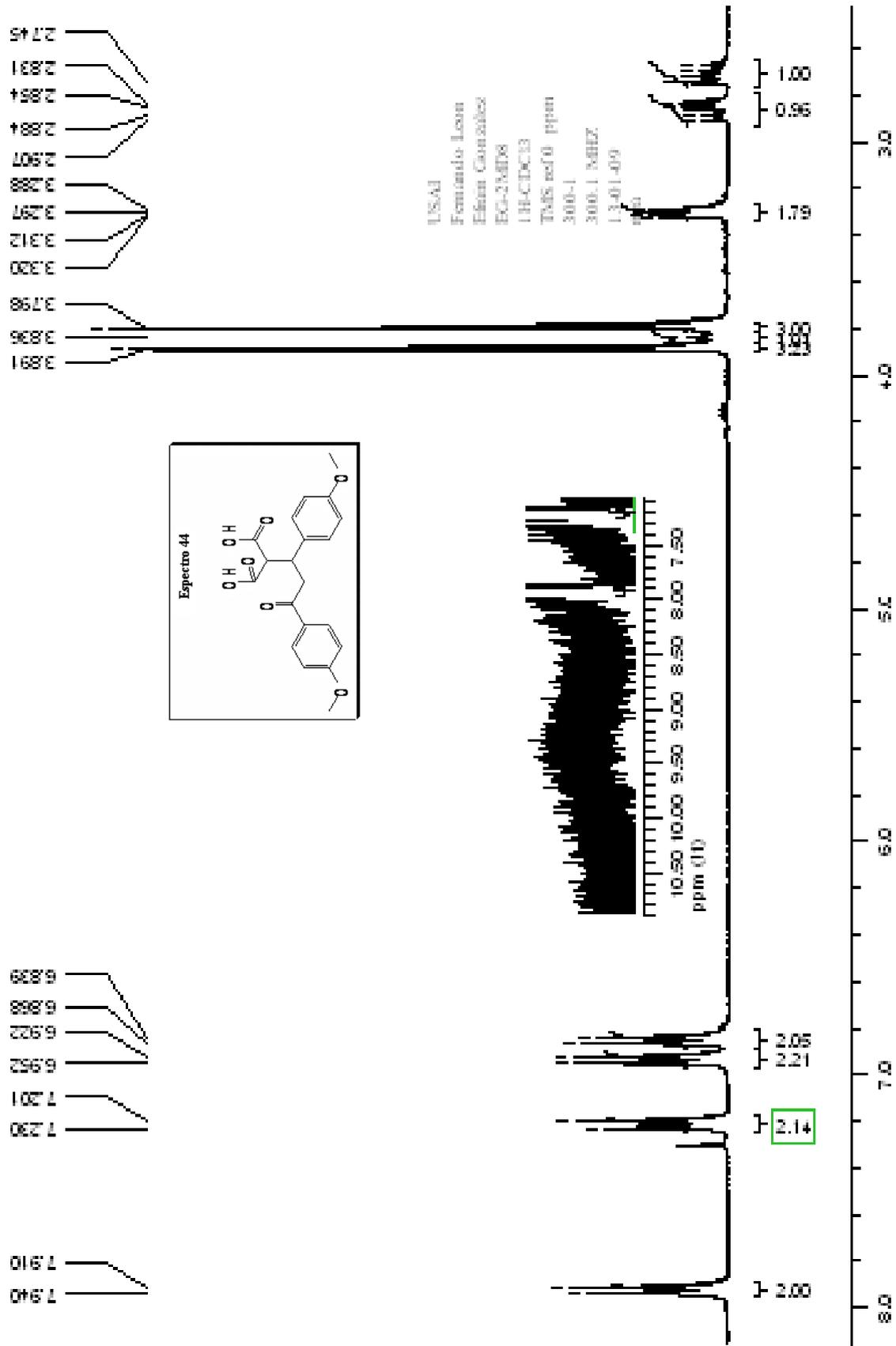


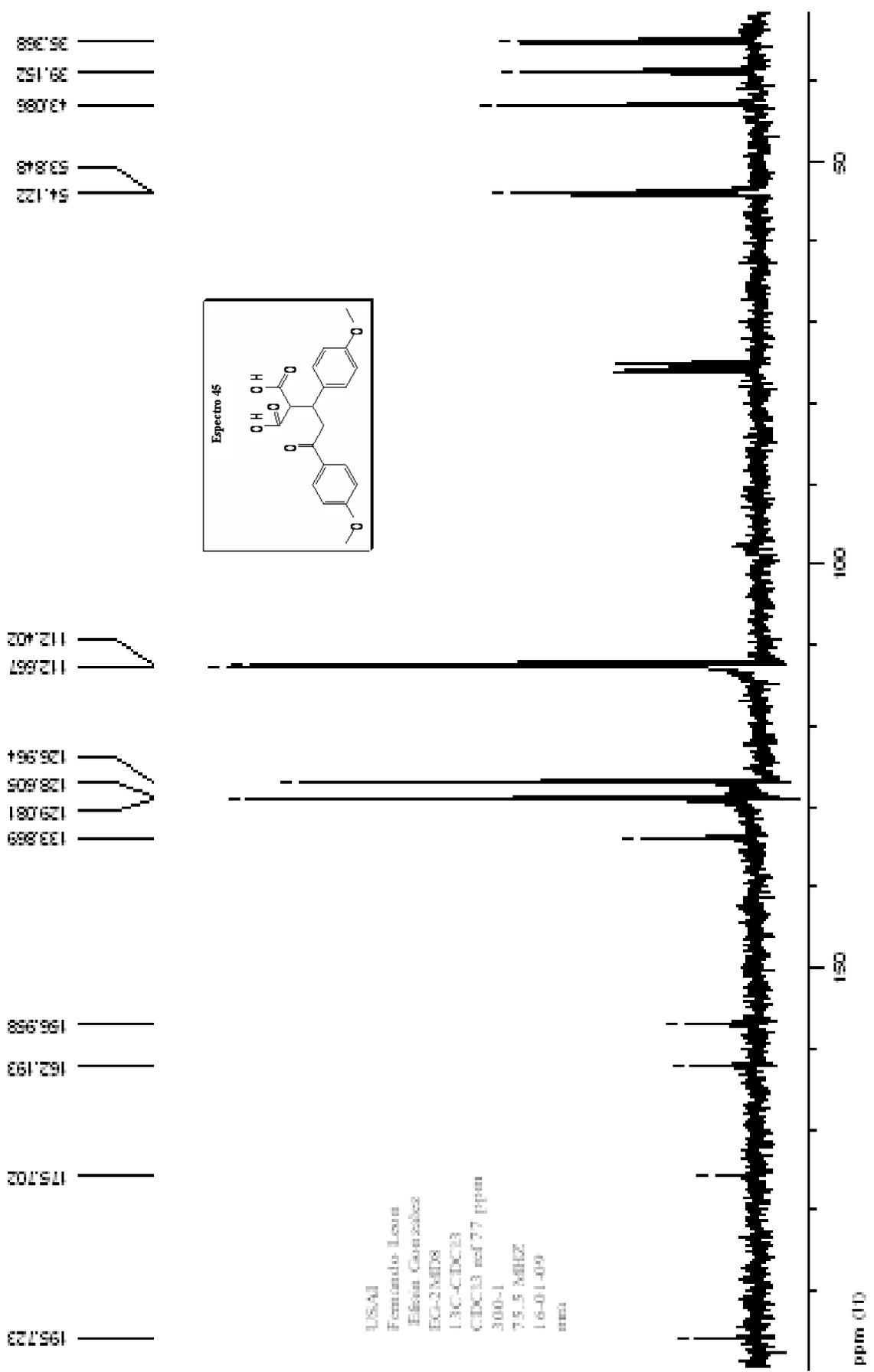
OT2266F\_1.M1-1 RT: 0.00-0.67 MV: 1 NL: 2.10E6  
 T: +E FWHM [19.50-1000.50]

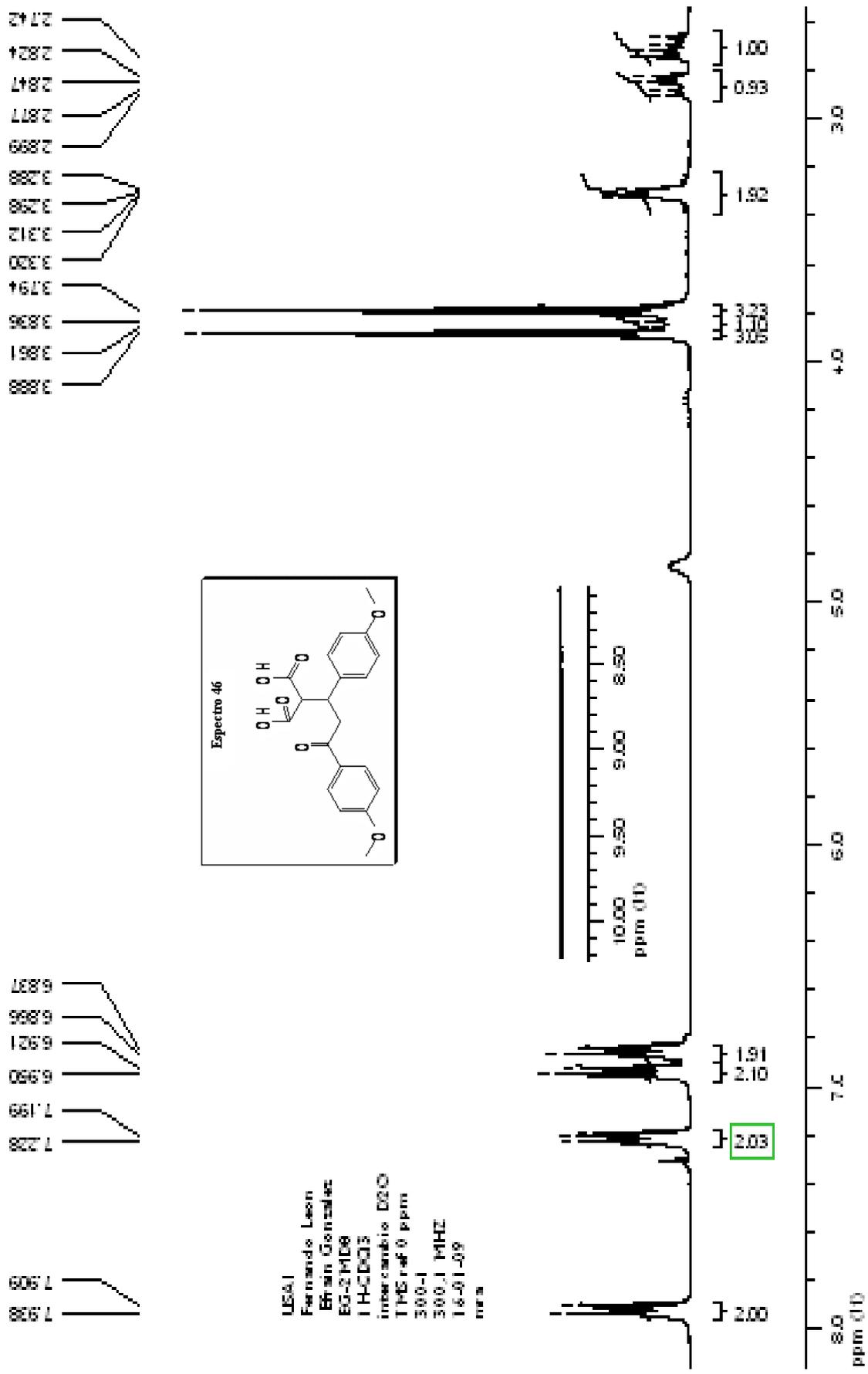


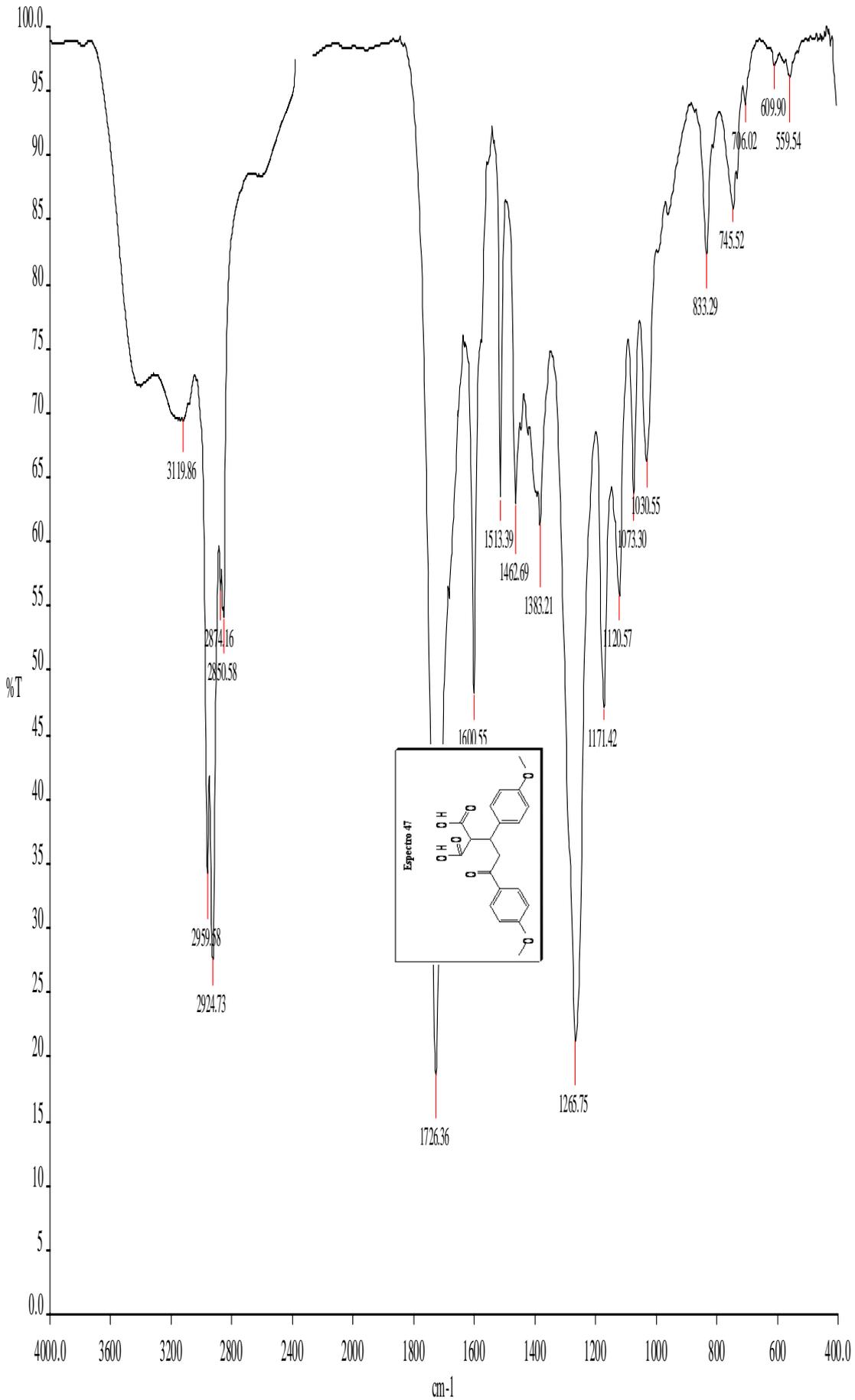
OT2266F\_1.M1-1 RT: 0.00-0.67 MV: 1 NL: 2.10E6  
 T: +E FWHM [19.50-1000.50]



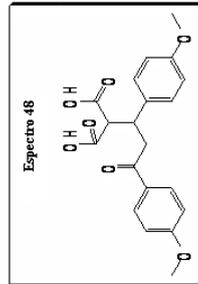
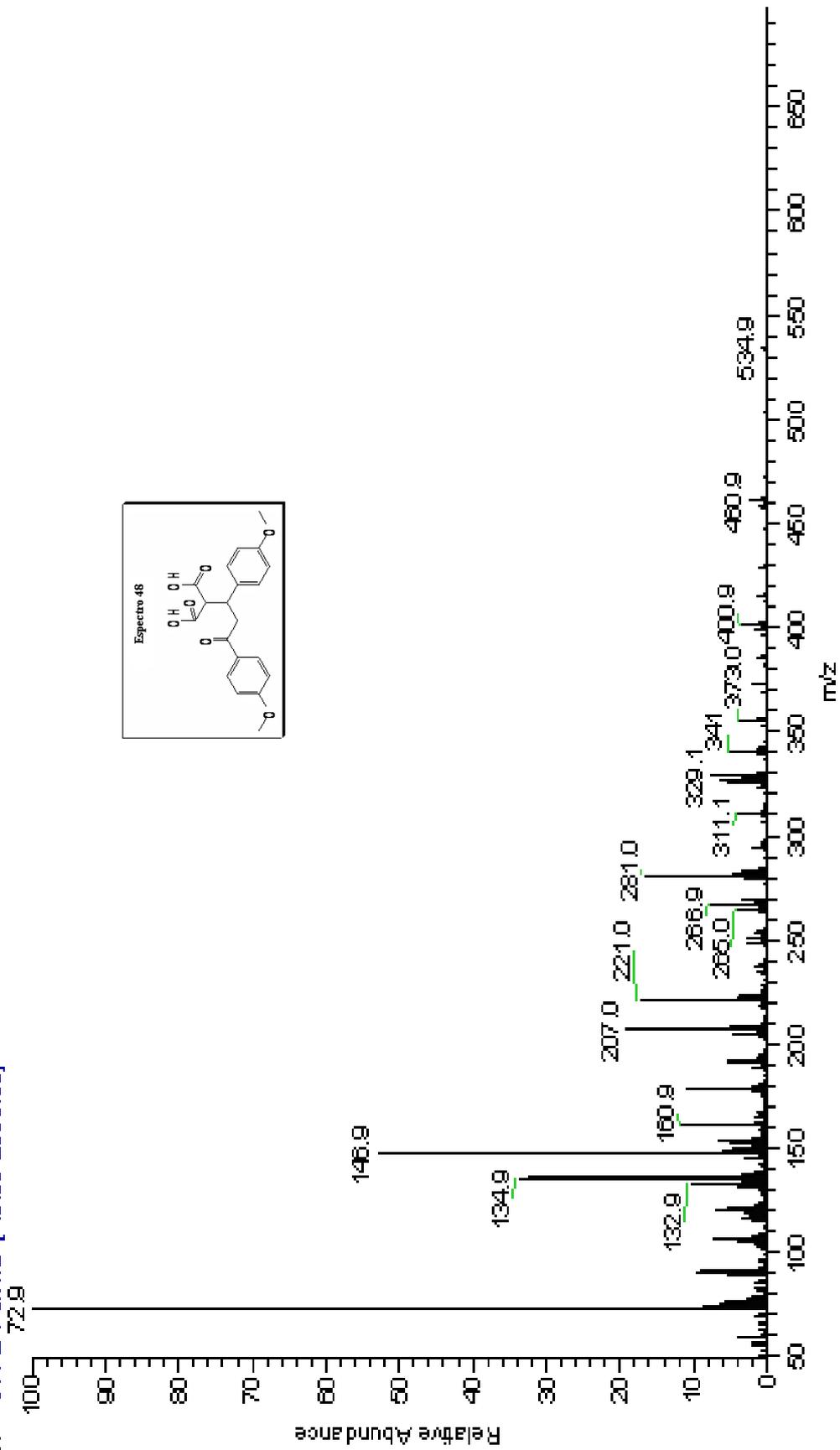


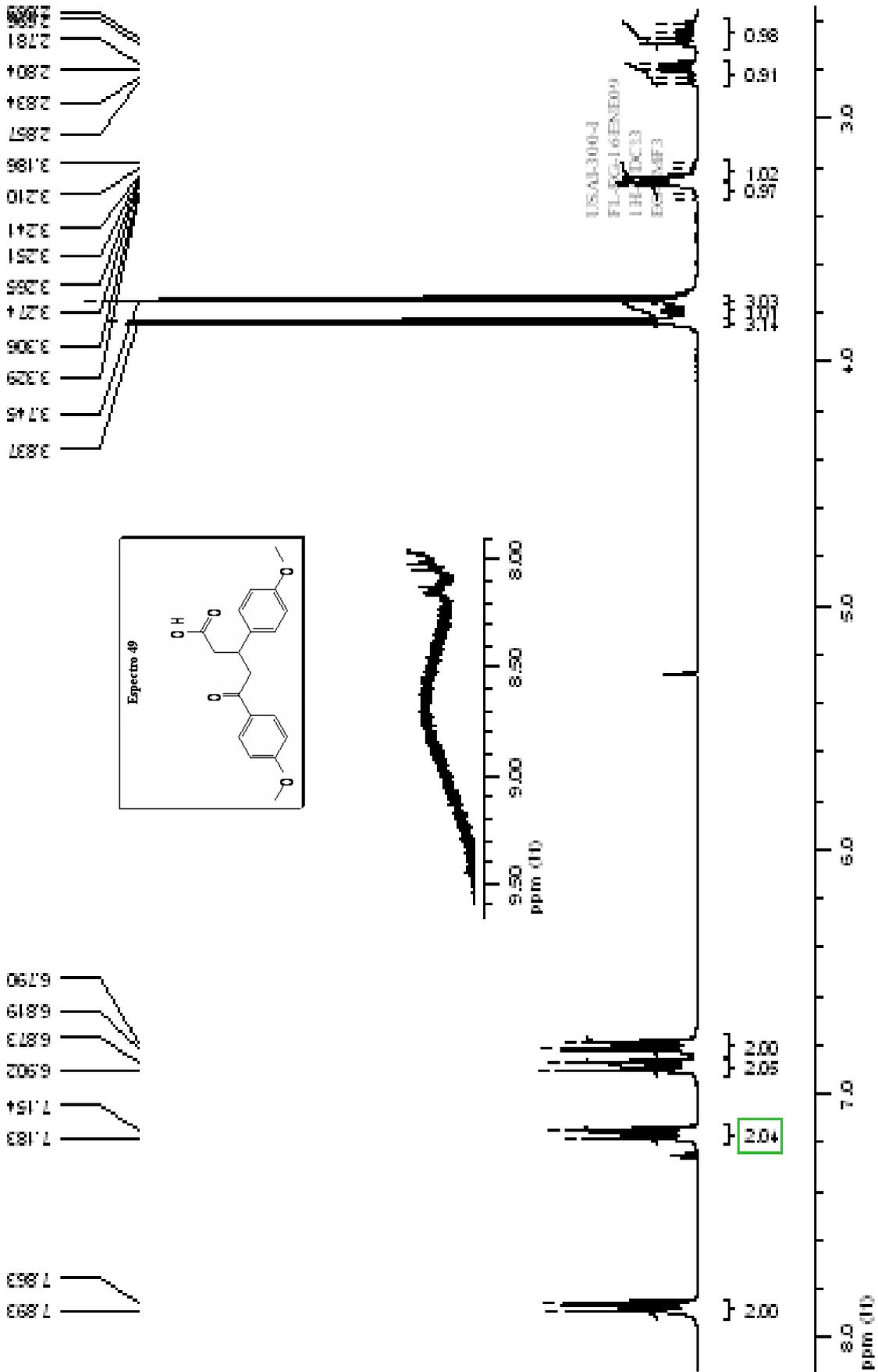


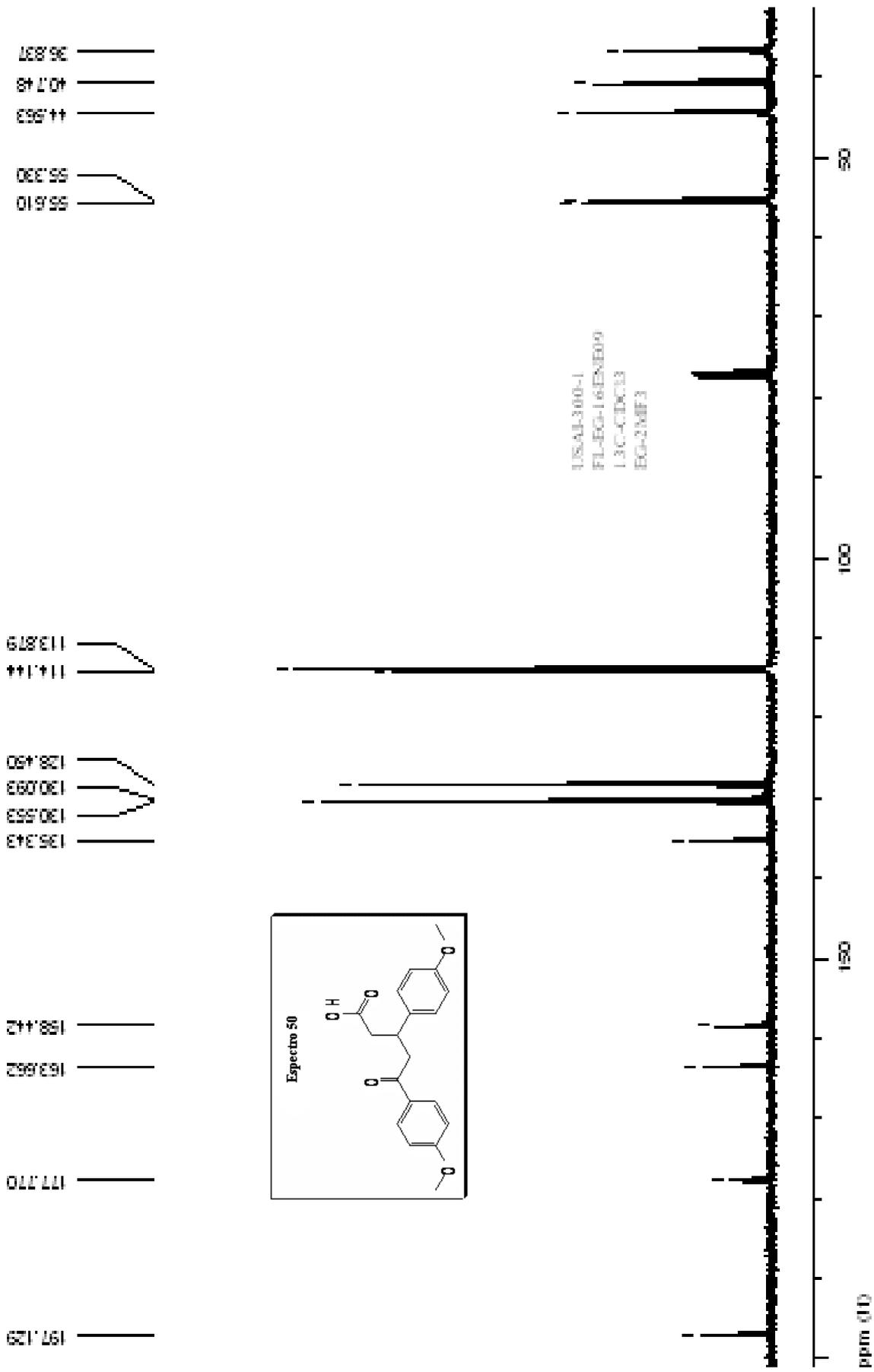


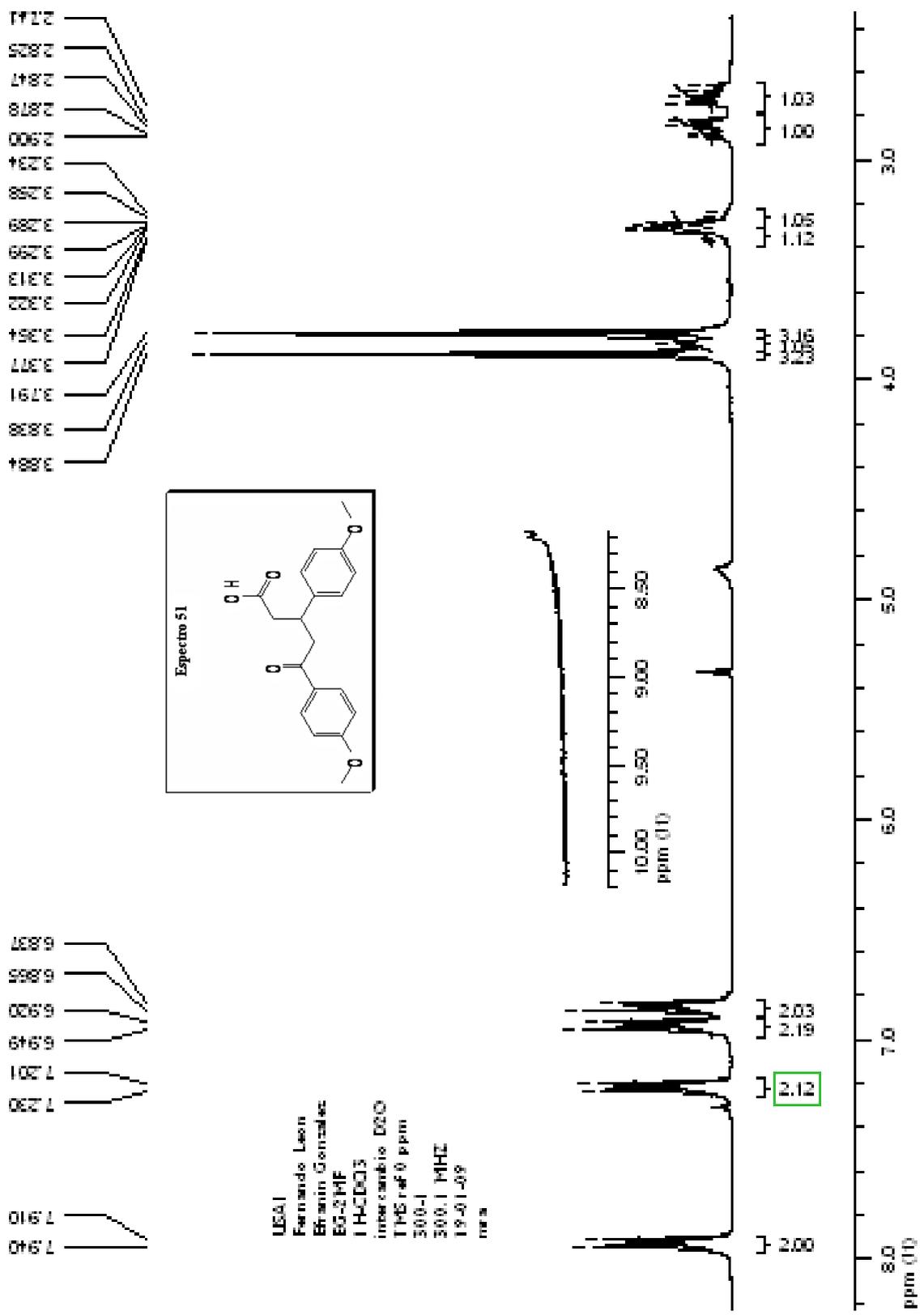


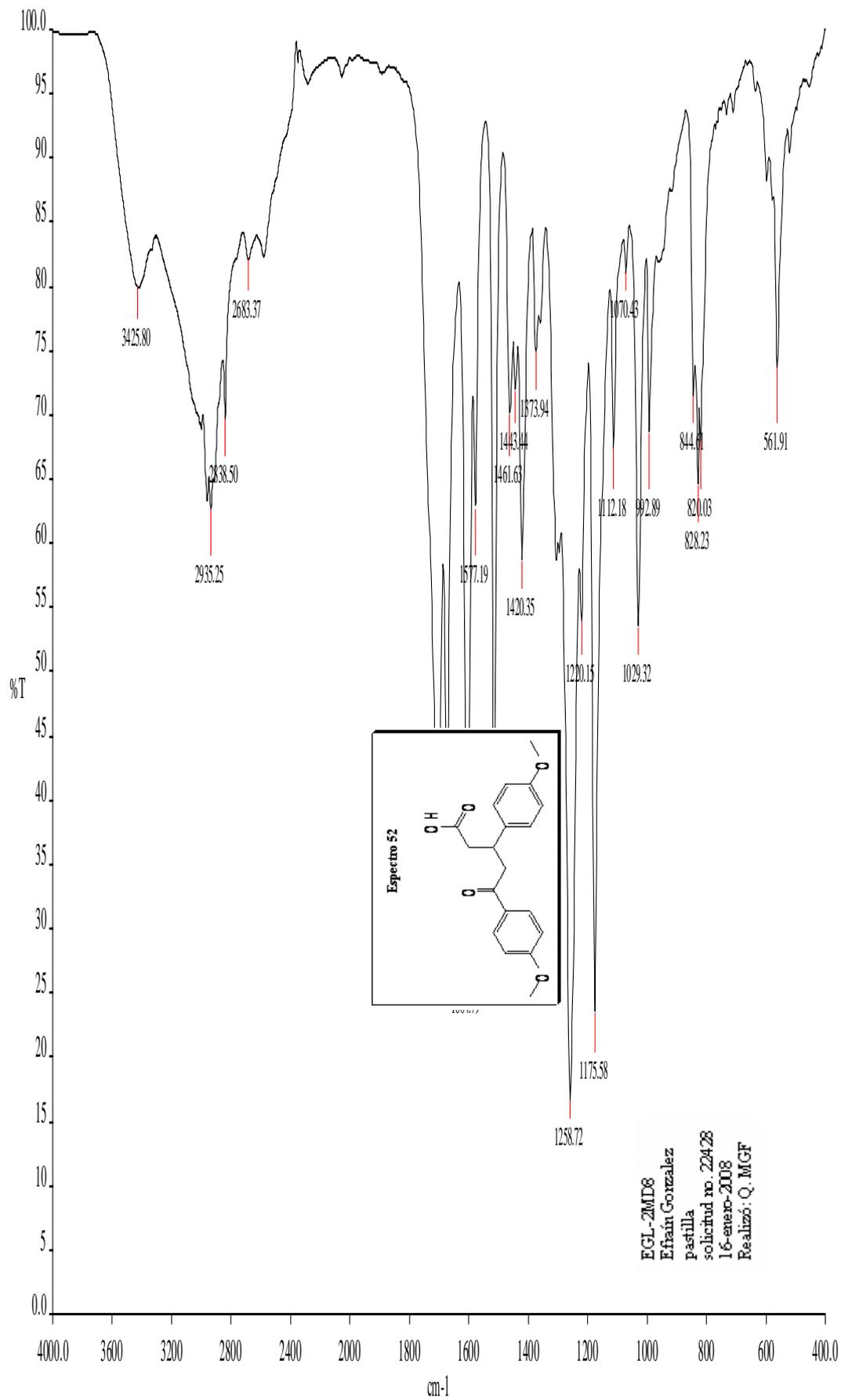
OT2145 1 #1-3 RT: 0.00-0.56 AM: 3 NL: 3.44E6  
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]











OT2455\_1M1-4 RT: 0.00-0.02 MV: 1 NL: 30166  
T: +eFAB Film 6 [48.50-200.50]

