

19
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DERIVADOS DEL
ESTILBENO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C A

P R E S E N T A

EDITH MONTES DE OCA RAMIREZ



MEXICO, D. F.

1999

2003/11

TESIS CON
FALLA DE CRICEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: Prof. Elvira Santos Santos

Vocal: Prof. Carlos Rius Alonso

Secretario: Prof. María del Carmen Pérez Vázquez

1^{er} Suplente: Prof. José Manuel Méndez Stivalet

2^{do} Suplente: Prof. Fernando León Cedeño

Sitio donde se desarrolló el tema:

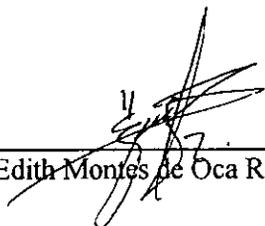
Laboratorio 223, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado Edificio B, Facultad de Química, UNAM.

Asesor:



Q. María del Carmen Pérez Vázquez

Sustentante:



Edith Montes de Oca Ramírez

DEDICATORIA

*A mis padres Porfirio y María
por brindarme su confianza y apoyo incondicional en todo momento,
por todos los valores y sentimientos bellos inculcados en mi.*

A mis hermanos:

*Celia
por su admirable paciencia y la
paz que me inspira su presencia.*

*Carmen
por su carácter noble y fuerte, por
bajarme de las nubes.*

*Porfirio
por darme la certeza de que siempre
contaré con mi admirable amigo
y confidente.*

*Araceli
por compartir conmigo sus sueños y
temores, por su respeto hacia mi.*

*Manuel
por toda la ternura que su inocencia despierta en mi.*

*A mi Tía Acacia
por sus cuidados maternos
su paciencia y comprensión.*

*A mis primas Nayeli y Beatriz
por tolerar mis malos ratos
y transmitirme su alegría.*

*A mis sobrinas María Teresa
y Alejandra con todo mi cariño.*

*A mi cuñado Manuel
por no permitir muecas tristes
en nuestro ser.*

*A Héctor
por darme la dicha de compartir nuestras vidas t l l e m .*

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor la Q. María del Carmen Pérez Vázquez por sus sabios consejos y muestras de amistad.

A mis amigos y compañeros del laboratorio 223: Alfredo, Carolina y Liliana por todos los momentos agradables que compartimos.

A todos los profesores que integran el Departamento de Química Orgánica de Posgrado especialmente a la M. en C. Margarita Romero por su apoyo desinteresado.

A todos mis amigos y compañeros de la facultad.

A la familia Montes de Oca Garfias por todas las buenas vivencias.

A la familia Montes de Oca Téllez por brindarme calor de hogar.

A la familia Ramos Camacho por su trato hospitalario.

A la familia Garibay López por su amistad.

Y por supuesto a la Máxima Casa de Estudios por todas las oportunidades otorgadas para mi desarrollo intelectual.

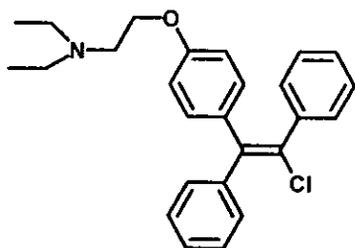
CONTENIDO

1.	INTRODUCCION.....	1
2.	OBJETIVOS.....	3
3.	ANTECEDENTES.....	4
3.1.	Síntesis de derivados del estilbeno presentados en la literatura.....	4
3.2.	Estilbenos a sintetizar.....	7
3.3.	Retrosíntesis de la ruta sintética.....	9
3.4.	Reacciones específicas efectuadas para cada uno de los estilbeno deseados.....	10
4.	HIPOTESIS.....	14
5.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	15
5.1.	Tipo de reacciones de la ruta propuesta.....	15
5.2.	Resultados de análisis espectroscopicos.....	17
5.3.	Discusión.....	37
6.	CONCLUSIONES.....	41
7.	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	44
7.1.	Instrumentación.....	44
7.2.	INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (3).....	45
7.2.1.	R4 Síntesis del ácido difenilacético (15).....	45
7.2.2.	R5 Síntesis del cloruro de ácido difenilacético (16).....	45
7.2.3.	R6 Síntesis de 1,2,2-trifeniletanona (17).....	46
7.2.4.	R7 Síntesis del α -cloro- β -fenilestilbeno (3).....	47
7.3.	INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (24).....	48

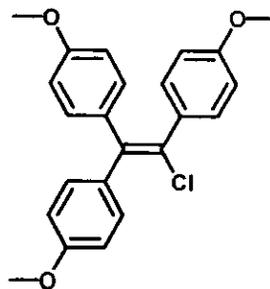
7.3.1. Síntesis de anisol.....	48
7.3.2. R6.I Síntesis de 2,2-difenil-1-(4-metoxifenil)-etanona (23).....	49
7.3.3. R7.I Síntesis del α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (24).....	49
7.4. INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (22).....	49
7.4.1 R9 Síntesis del 4,4'-dimetoxibenzoína (6).....	49
7.4.2. R10 Síntesis de 4,4'-dimetoxibencilo (7).....	50
7.4.3. R11 Síntesis del ácido di (4-metoxi)bencilico (18).....	51
7.4.4. R12 Síntesis del ácido di (4-metoxifenil)acético (19).....	51
7.4.5. R13 Síntesis del cloruro de ácido di (metoxifenil)acético (20).....	52
7.4.6. R14 Síntesis de di (4-metoxifenil)-metil-fenil-cetona (21).....	52
7.4.7. R15 Síntesis de α -cloro- β (4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbeno (22).....	52
7.5. INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (2).....	52
7.5.1. R14.I Síntesis de 1,1,2-tri-(4-metoxifenil)cetona (25).....	52
7.5.2. R15.I Síntesis de α -cloro- β (4- metoxifenil)- 4, 4'-dimetoxiestilbeno (2).....	53
8. TRATAMIENTO DE DESECHOS.....	54
8.1. Importancia de la disposición final de los desechos químicos.....	54
9. BIBLIOGRAFIA.....	57
10. ANEXO.....	59

1. INTRODUCCION.

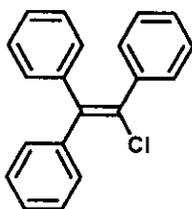
Desde los años 30 ha sido de un gran interés la síntesis de sustancias con actividad estrogénica con estructura no esteroïdal, como los derivados del estilbena. Estos compuestos presentan un alto índice terapéutico debido a su baja toxicidad¹ y pueden ser usados para prevenir y tratar el cáncer de mama, la osteoporosis y otras enfermedades que afectan a la mujer. Estos compuestos son principalmente derivados del trifeniletileno^{2,3} como el Clomifeno (1), Clorotrianiseno¹ (2), el Clorotrifeniletileno⁴ (3) y el Tamoxifeno (4).



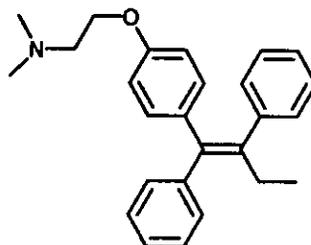
Clomifeno
(1)



Clorotrianiseno
(2)



Clorotrifeniletileno
(3)



Tamoxifeno
(4)

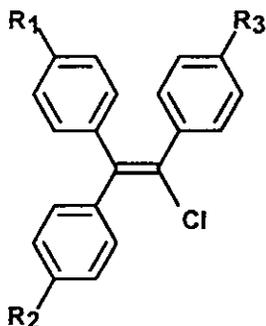
La actividad farmacológica de estos estrógenos determinan que sean empleados en: el Clomifeno (1), es utilizado clínicamente en la infertilidad en la mujer, el Clorotrianiseno (2), es usado cuando se presenta un desorden menstrual¹, en tratamiento del cáncer de próstata y en la inhibición de lactancia⁵ y al igual que el Clorotrifenetileno (3)³ presenta características anticonceptivas; el estrogeno más estudiado recientemente es el Tamoxifeno (4) el cual es utilizado en el tratamiento del cáncer de mama⁶.

De los resultados obtenidos en experimentos realizados en ratas con este tipo de compuestos, se concluye que los compuestos antes mencionados presentan diferente actividad estrogénica dependiendo del tipo de sustituyente presente en la molécula derivada del núcleo del estilbena^{6,7}.

En esta tesis se pretende obtener algunos derivados del estilbena, con el objeto de probar posteriormente su posible actividad inmunoactivadora⁸.

2. OBJETIVOS.

a) Sintetizar derivados del estilbena α -clorosustituídos, los cuales son:



R1, R2 y R3 = H, el α -cloro- β -fenilestilbena (3).

R1, R2 = H, R3 = -OCH₃, el α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbena (24).

R1, R2 = -OCH₃, R3 = H, el α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbena (22).

R1, R2, R3 = -OCH₃, el α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4,4'-dimetoxiestilbena (2).

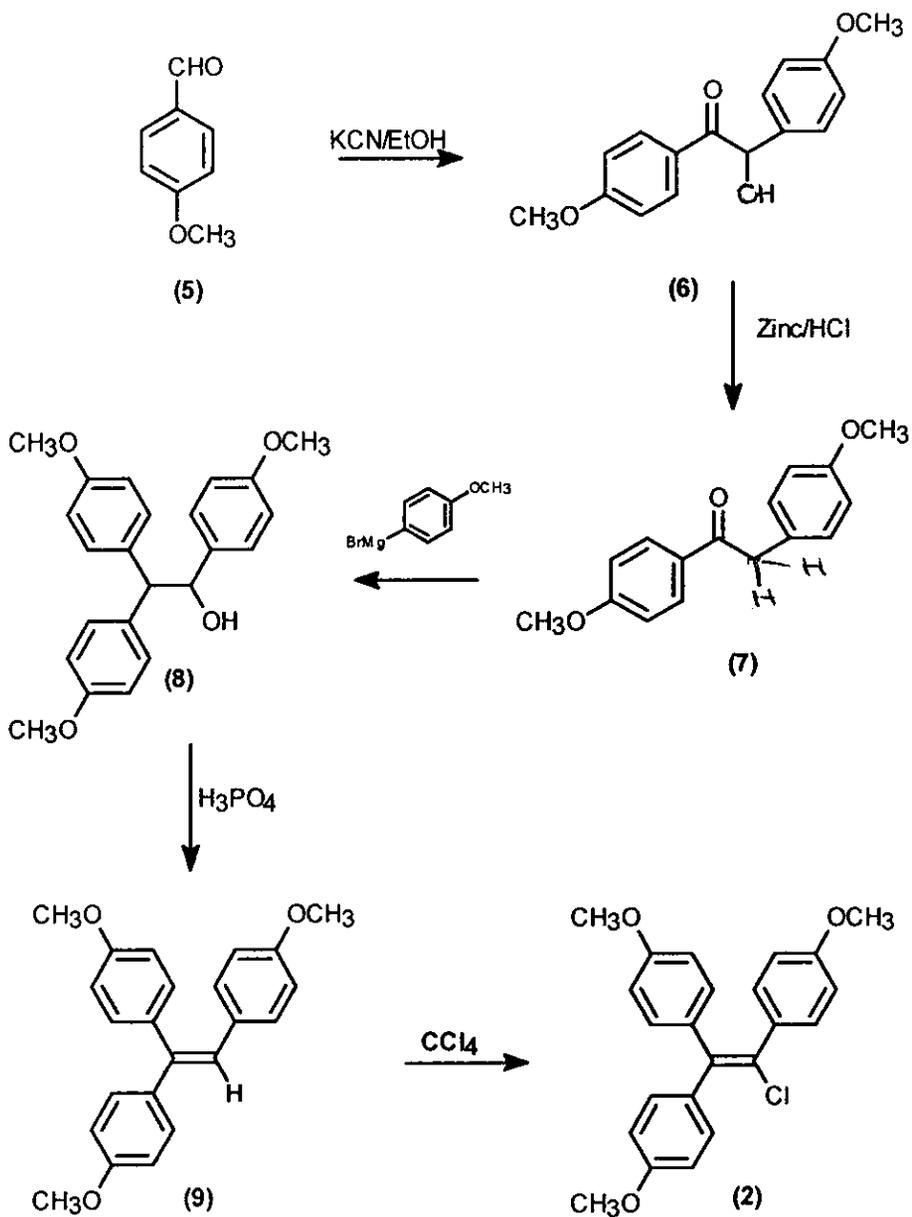
b) Entregar los compuestos obtenidos al departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina para que determinen su posible actividad inmunoactivadora.

3. ANTECEDENTES.

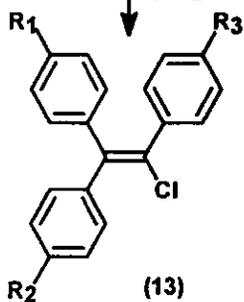
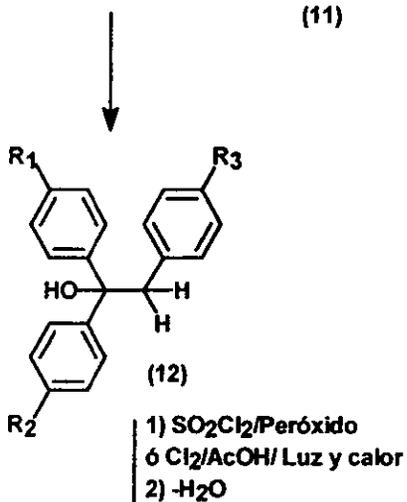
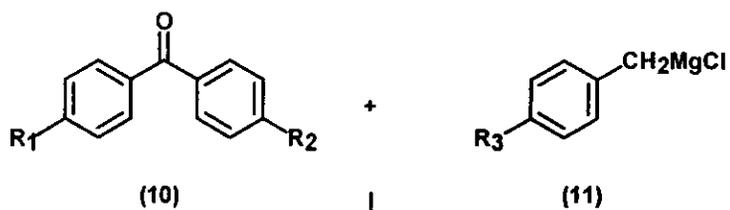
3.1. Síntesis de derivados del estilbeno reportadas en la literatura.

Los compuestos del estilbeno que presentan actividad biológica son derivados del clorotri feniletileno. Se encontraron dos rutas sintéticas para obtener estos compuestos. La primera se presenta en el **ESQUEMA 1** y consiste en la reacción de condensación del anisaldehído (5) con cianuro de potasio de donde se obtuvo la anisoína (6). La reducción de (6) con zinc y ácido clorhídrico permitió obtener la deoxianisoína (7). Cuando el compuesto (7) se trató con el bromuro de p-metoxifenilmagnesio dio lugar al 1,1,2-tri-p-anisiletanol (8). A través de una reacción de deshidratación del compuesto (8) por tratamiento con ácido fosfórico se obtuvo el 1,1,2-tri-p-anisileteno (9), el cual se cloró directamente con una solución de tetracloruro de carbono para obtener al clorotrianiseno¹ (2).

La otra ruta sintética^{9, 10} se muestra en el **ESQUEMA 2**, en donde las materias primas son una cetona y un reactivo de Grignard. La cetona es un derivado de la benzofenona, 4,4'-disustituído (10) y el reactivo de Grignard es el cloruro de bencilmagnesio disustituído en la posición 4, (11). El producto de la reacción de adición es el alcohol terciario (12). Cuando el compuesto (12) se halogena en la posición bencílica empleando el cloruro de sulfurilo y peróxidos ó bien el cloro en presencia de ácido acético luz y calor. La reacción de deshidratación sobre el derivado clorado da lugar al derivado del estilbeno (13).



ESQUEMA 1



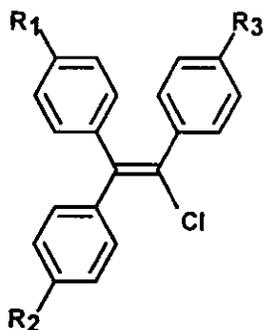
R₁, R₂ = H
 R₃ = H ó OCH₃

ESQUEMA 2

3.2. Estilbenos a sintetizar.

En el Departamento de Química Orgánica-Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, se está trabajando en forma conjunta con el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina en un proyecto de investigación de síntesis de derivados del estilbeno y la realización de pruebas farmacológicas para determinar su posible actividad inmunoadyuvante. Tomando en cuenta los altos rendimientos que se obtienen en las reacciones efectuadas con compuestos carbonílicos^{11,12} así como la fácil adquisición de los mismos, se consideró como una posibilidad para tomarlos como punto de partida en la ruta de síntesis. En este trabajo de investigación se propone la obtención de cuatro derivados del estilbeno de acuerdo a la **TABLA 1**.

TABLA 1. DERIVADOS DE ESTILBENO A SINTETIZAR



DERIVADO DEL ESTILBENO	SUSTITUYENTES	RUTA DE SINTESIS
α -cloro- β -fenil-estilbena (3)	R1, R2, R3 = H	ESQUEMA 3
α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbena (24)	R1, R2 = H y R3 = -OCH ₃	ESQUEMA 3
α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbena (22)	R1, R2 = -OCH ₃ y R3 = H	ESQUEMA 4
α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4,4'-dimetoxiestilbena (2)	R1, R2, R3 = -OCH ₃	ESQUEMA 4

En principio se efectúa una reacción de condensación partiendo de dos moléculas de aldehído aromático apropiado para obtener a través de una condensación benzoínica la α -hidroxicetona correspondiente, la cual a través de una reacción de oxidación permitirá obtener la dicetona. Al tratar esta dicetona con el ion hidróxido se obtendrá un α -hidroxiácido, el cual a su vez se reducirá para llegar al ácido α,α -diarilacético, el cual posee dentro de su estructura dos anillos aromáticos en la posición de interés para formar los estilbenos. Posteriormente se va a obtener el cloruro de ácido correspondiente, para que se pueda efectuar una reacción de acilación Friedel-Crafts para introducir un tercer anillo aromático y obtener así la cetona correspondiente. Al hacer reaccionar la cetona con derivados halogenados del fósforo se obtendrán los derivados del estilbeno.

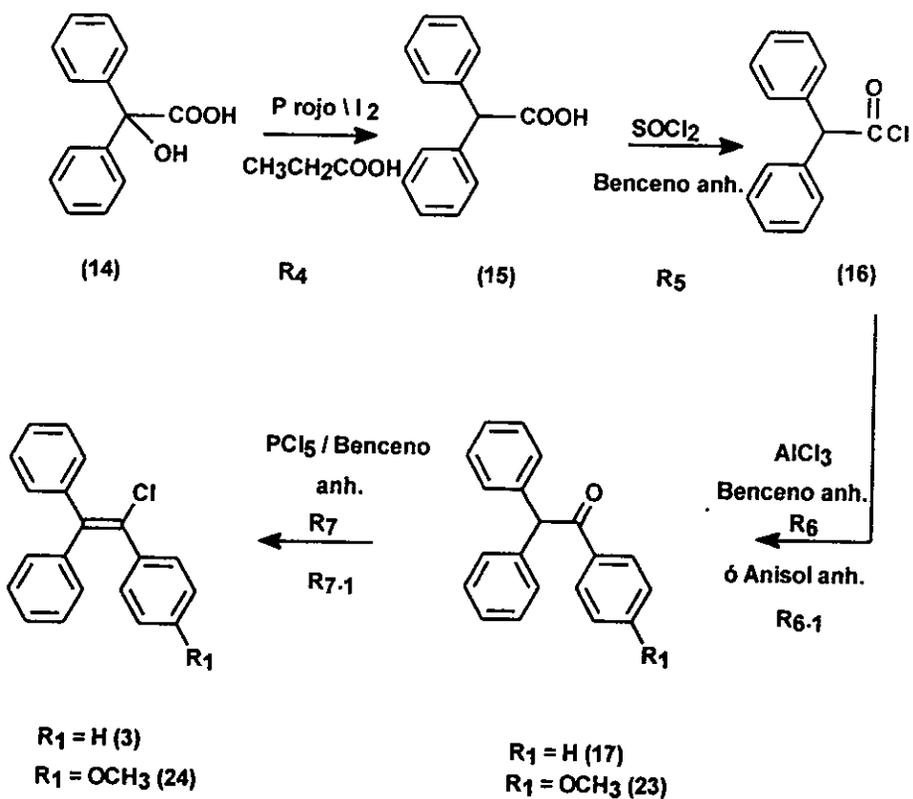
3.4. Reacciones específicas para obtener cada uno de los estilbenos deseados.

a) La ruta sintética para llevar a cabo la obtención del α -cloro- β -fenilestilbeno (3), parte del derivado del ácido bencílico, que es reducido al ácido difenilacético con fósforo rojo/iodo¹³. El producto de reducción se trata con cloruro de tionilo para formar el cloruro de ácido difenilacético¹⁴, que a su vez por medio de una reacción de acilación de Friedel-Crafts¹⁵ con benceno da lugar a la cetona (17). El último paso de la síntesis es la reacción de halogenación con pentacloruro de fósforo^{16, 17, 18, 19}, formándose así el cloroestilbeno (ESQUEMA 3).

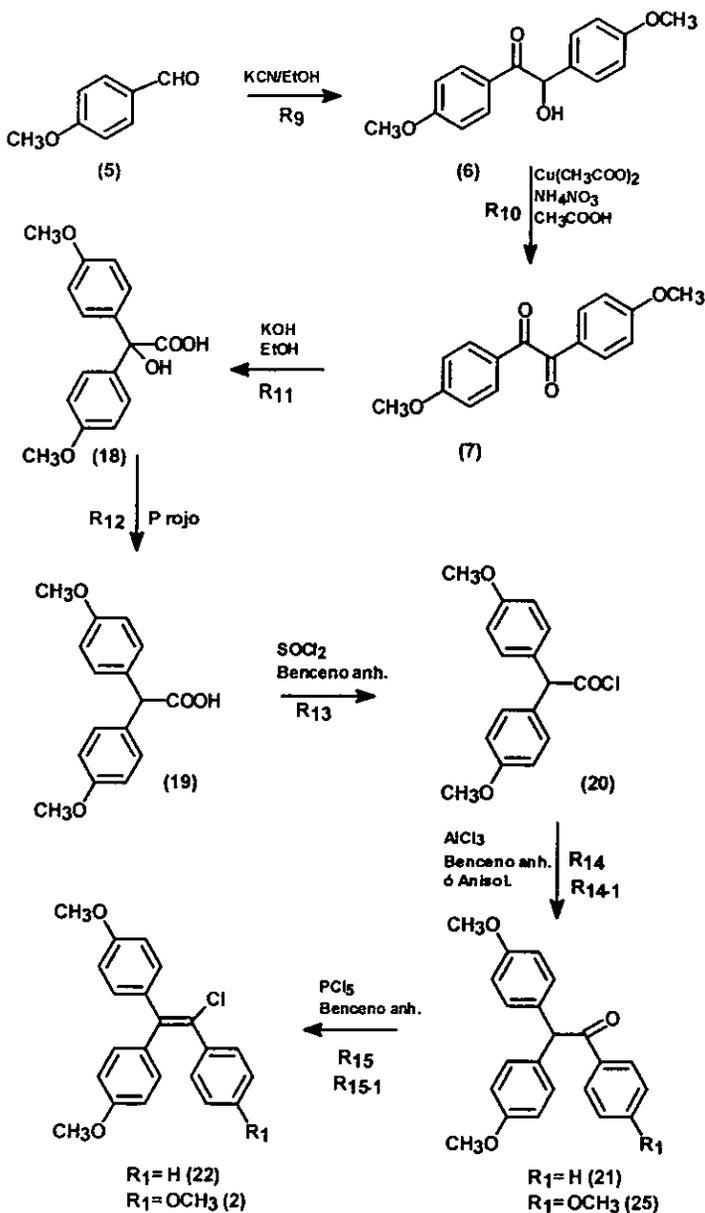
b) Para obtener el compuesto mono metoxilado, el α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbena (24), ahora se emplea el anisol²⁰, que es utilizado en lugar del benceno en la reacción de acilación Friedel-Crafts.

c) La reacción inicial para obtener el compuesto dimetoxilado, α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbena (22) consiste en la reacción de condensación benzoinica del p-anisaldehído (5)^{21, 22} para obtener la 4,4'-dimetoxibenzoina (6), la cual ésta es oxidada para obtener el 4,4'-dimetoxibencilo (7)^{23, 24, 25, 26}. Por medio de una reacción de transposición del compuesto (7)^{12, 27} se obtiene el ácido di(p-metoxi)-bencilico (18), el cual es reducido para obtener al ácido di(p-metoxifenil) acético (19)¹³. El ácido (19) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo para obtener el cloruro de ácido correspondiente (20)¹⁴ y posteriormente se efectua la reacción de acilación de Friedel-Crafts para formar la di(p-metoxifenil)-metil-fenil-cetona (21)¹⁵, la cual finalmente se halogena^{16, 17, 18, 19} para obtener al estilbena dimetoxilado (22), (ESQUEMA 4).

Para llevar a cabo la síntesis del derivado trimetoxilado (2) se parte del cloruro de ácido dimetoxilado (20), el cual es un intermediario común, para llevar a cabo la acilación de Friedel-Crafts con anisol y obtener así la cetona (25), que finalmente se halogena formando el producto deseado (2), (ESQUEMA 4).



ESQUEMA 3



ESQUEMA 4

4. HIPOTESIS.

Comprobar la viabilidad de las rutas sintéticas propuestas en los **ESQUEMAS 3 y 4** para obtener al α -cloro- β -fenilestilbena (**3**), al α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4,4'-dimetoxiestilbena (**2**), al α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbena (**24**) y al α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbena (**22**), respectivamente.

5. RESULTADOS Y DISCUSION.

5.1. Tipo de reacciones de la ruta propuesta.

La ruta sintética propuesta fue una síntesis total a partir de materias primas de fácil adquisición como: benceno, fenol y ácido bencílico, obteniendo diferentes intermediarios, hasta llegar a los estilbenos α -cloro sustituidos correspondientes.

Las diferentes reacciones químicas involucradas se agruparon por tipo de reacción, asignándose una clave para identificarlas fácilmente como se presenta en la TABLA 2, presentando el rendimiento experimental obtenido en cada caso.

TABLA 2. TIPO DE REACCION DE LA RUTA PROPUESTA.

REACCION	ESQUEMA	CLAVE ASIGNADA	RENDIMIENTO %
Reducción con P rojo	3	R4	83
	4	R12	15
Formación de cloruro de ácido	3	R5	83
	4	R13	45
Acilación de Friedel y Crafts	3	R6	24
	3	R6.I	50
	4	R14	-
	4	R14.I	-
Halogenación con PCl_5	3	R7	23
	3	R7.I	78
	4	R15	-
	4	R15.I	-
Condensación benzoínica	4	R9	23
Oxidación benzoínica	4	R10	66
Transposición bencílica	4	R11	72

Se realizaron todas las reacciones indicadas en los **ESQUEMAS 3 Y 4** y se obtuvieron los intermediarios necesarios para llegar a los derivados del estilbena. Los compuestos sintetizados, (15), (16), (17), (3), (23), (24), (6), (7), (18), (19) y (20), se purificaron y caracterizaron por espectroscopia de IR, RMN¹H, CG y espectrometría de masas tal como se describe en el Cap. 7.

5.2. Resultados de análisis espectroscópicos.

Los resultados de los análisis espectroscópicos y cromatográficos de los intermediarios de cada ruta, así como de los productos finales se presentan a continuación:

- **Acido difenilacético (15).**

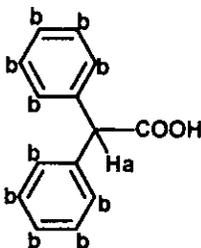
La primer materia prima sintetizada (15), fue caracterizada por: IR y RMN-¹H, la cual tuvo un punto de fusión de 137-138 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
3024	C-H de anillo aromático
1702	Ar-COOH
1498, 1410	C-H bencílico
696, 732	mono sustitución de anillo aromático

Ver ESPECTRO 1 de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(15)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	5.10	singlete	1
Hb	7.35	singlete	10

Se observó una “panza” a 10.5 de desplazamiento la cual desapareció con D₂O, esta señal se debe al grupo COOH. Ver **ESPECTRO 2** de anexo.

• **Cloruro de ácido difenilacético (16).**

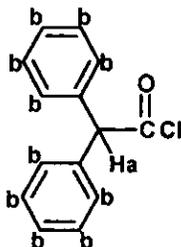
El compuesto (16) fue identificado por espectroscopia de: IR y RMN-¹H, el cual tuvo un punto de fusión de 47-49 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
3024	C-H de anillo aromático
1774	CO-Cl
702, 745	mono sustitución de anillo aromático
800-600	C-Cl

Ver **ESPECTRO 3** de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(16)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	5.45	singulete	1
Hb	7.28	multiplete	10

Ver **ESPECTRO 4** de anexo.

La influencia del grupo electroattractor (COCl) en la molécula ocasionó que la señal del Ha se desplazará a campo alto, comparando con el comportamiento de la materia prima (15) de la cual se partió para sintetizar el cloruro correspondiente (16).

• **1, 2, 2-trifeniletanona (17).**

El compuesto (17) se identificó por medio de espectroscopia de IR, RMN¹H y UV.

Se determinó el punto fusión y fue de 96 ° C

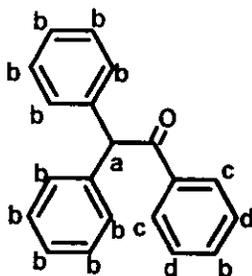
ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm⁻¹	ASIGNACION
3058, 3026	C-H de anillo aromático
1683	Ar-CO
1324	Ar-CO
698, 744	mono sustitución de anillo aromático

Ver **ESPECTRO 5** de anexo.

El resultado de UV fue : $\lambda = 248$ nm. (etanol). Ver **ESPECTRO 6** de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN¹H



(17)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
H a	6.03	singulete	1
Hb	7.30	singulete	11
Hd	7.45	singulete	2
Hc	7.98	($J_{meta} = 3 \text{ Hz}$)	2
	8.00 8.10	multiplete ($J_{orto} = 10 \text{ Hz}$) ($J_{meta} = 3 \text{ Hz}$)	

Ver ESPECTRO 7 de anexo.

• α -cloro- β -fenil-estilbeno (3).

El estilbeno (3), fue identificado por espectroscopias de: IR, UV, RMN-¹H y espectrometría de masas, el cual tuvo un punto de fusión de 103-105 ° C y una pureza cromatografica del 91 %.

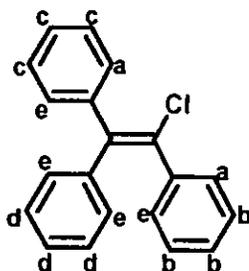
ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
3077, 3051	C-H de anillo aromático
1572, 1441	fenilo
694,746	mono sustitución de anillo aromático

Ver ESPECTRO 8 de anexo.

El resultado de UV fue : $\lambda = 226, 287$ nm (etanol). Ver ESPECTRO 9 de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN¹H.



(3)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	6.90	multiplete	2
Hb	7.10	multiplete	3
Hc	7.20	multiplete	3
Hd	7.32	multiplete	3
He	7.40	multiplete	4

NOTA: No se calcularon los valores de J, debido al traslapamiento de las señales en los multipletes. Ver ESPECTRO 10 de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Con el espectro de masas se confirmó la estructura del compuesto ya que se observó al ion molecular M^+ en 290 con una intensidad del 100 %, así como un fragmento que implica la pérdida de Cl a $m/z = (M^+ - 35) = 255$. Ver ESPECTRO 11 de anexo.

• Anisol.

El anisol se sintetizó para utilizarlo como reactivo y disolvente en las reacciones que involucran grupos metoxilo. Se caracterizó por espectroscopía de IR, comparando con datos teóricos de infrarrojo (IR) y punto de ebullición teórico (152 ° C). El punto de ebullición experimental fue de 142 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm^{-1}	ASIGNACION
3003-3034	C-H de anillo aromático
2835	-OCH ₃
1600	-O-C=C- de grupo metoxilo unido a anillo aromático
1453	C-H de metoxilo
1247	=C-O-C enlace antisimétrico de grupo metoxilo
1039	=C-O-C enlace simétrico de grupo metoxilo
691, 753	monosustitución de anillo aromático

Ver ESPECTRO 12 de anexo.

- **2,2-difenil-1-(4-metoxifenil)etanona (23).**

El precursor del estilbeno monometoxilado, es decir la cetona (23), fue caracterizada por espectroscopia de: IR, UV, RMN-¹H y espectrometría de masas, la cual presentó un punto de fusión de 122-124° C.

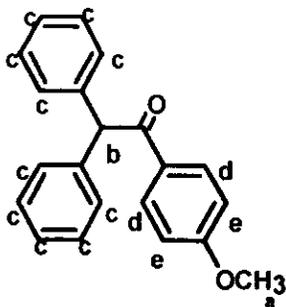
ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm⁻¹	ASIGNACION
3027	C-H de anillo aromático
2835	-OCH ₃
1673	Ar-CO
1595	-O-C=C-
822, 696, 743	sustitución en el anillo

Ver **ESPECTRO 13** de anexo.

El resultado de **UV** es : $\lambda = 253, 324$ nm (etanol). Ver **ESPECTRO14** de anexo

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(19)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.83	singulete	3
Hb	5.90	singulete	1
He	6.80	cuadruplete ($J_{orto} = 9 \text{ Hz}$) ($J_{meta} = 2.1 \text{ Hz}$)	2
Hc	7.25	multiplete	10
Hd	8.00	cuadruplete ($J_{orto} = 9 \text{ Hz}$) ($J_{meta} = 2.1 \text{ Hz}$)	2

Ver **ESPECTRO 15** de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS :

En el espectro de masas se observó al ion molecular (muy pequeño) a $M^+ = 302$. El pico base 100 %, corresponde al fragmento $m/z = 135$ el cual corresponde al carbocación $(\text{CH}_3\text{O}-\text{arCO}^+)$, además se observó otro fragmento $M^+ - 135 = 165$ el cual corresponde al carbocación $(\text{ar}-\text{CH}^+-\text{ar})$. Ver **ESPECTRO 16** de anexo. Corroborando de esta manera la estructura del compuesto.

- α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (24).

El compuesto de interés (24), se caracterizó por espectroscopías de IR, RMN¹H, UV y espectrometría de masas. Punto de fusión experimental de 115-116 ° C, con una pureza cromatografica. del 98 %.

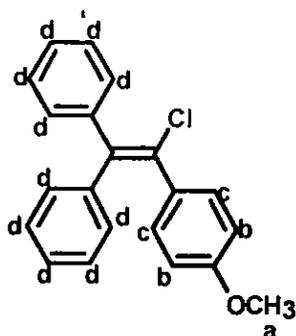
ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm⁻¹	ASIGNACION
3005-2927	C-H de anillo aromático
2834	-OCH ₃
1603	-O-C=C-
840, 813, 698,751	sustitución en el anillo

Ver **ESPECTRO 17** de anexo.

El resultado de UV fue : $\lambda = 235, 296$ nm (etanol). Ver **ESPECTRO 18** de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN¹H.



(24)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.70	singulete	3
Hb	6.60	doblete ($J_{orto} = 9$ Hz)	2
Hc	7.10	multiplete ($J_{orto} = 10$ Hz) ($J_{meta} = 3$ Hz)	2
Hd	7.35	singulete	10

Ver ESPECTRO 19 de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS :

Se detecto el ion molecular $M^+ = 320$ con una intensidad del 100 %, y así mismo se detecto un fragmento que corresponde a la pérdida de Cl, $M^+ - 35$, $m/z = 284$, lo cual corroboró la estructura del compuesto, ver ESPECTRO 20 de anexo.

- 4,4'-dimetoxibenzoína (6).

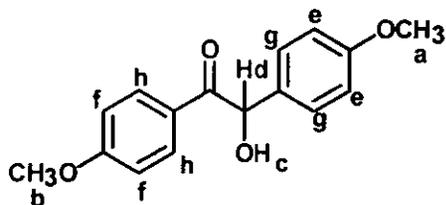
Este compuesto se caracterizó por espectroscopia de: IR y RMN-¹H, el cual tuvo un punto de fusión de 104-105 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
3463	-OH
3076	C-H de anillo aromático
2840	-OCH ₃
1666	Ar-CO-
1170	-OH secundario
832, 794	para sustitución de anillo aromático

Ver ESPECTRO 21 de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(6)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.70	singulete	3
Hb	3.80	singulete	3
Hc	4.50	doblete	1
Hd	5.75	doblete	1
He	6.78	doblete ($J_{orto} = 10 \text{ Hz}$)	2
Hf	6.88	doblete ($J_{orto} = 10 \text{ Hz}$)	2
Hg	7.20	doblete ($J_{orto} = 10 \text{ Hz}$)	2
Hh	7.90	doblete ($J_{orto} = 10 \text{ Hz}$)	2

Ver ESPECTRO 22 de anexo.

• 4,4'-dimetoxibencilo (7).

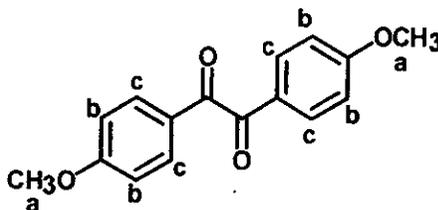
El compuesto bencílico (7) se identificó por: IR, RMN-¹H y espectrometría de masas, con punto de fusión de 132-133 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
2957	C-H aromático
2847	-OCH ₃
1655	-CO-ar
832-788	para sustitución de anillo aromático.

Ver ESPECTRO 23 de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(7)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.85	singulete	6
Hb	6.95	doblete ($J_{orto} = 10$ Hz)	4
Hc	7.95	doblete ($J_{orto} = 10$ Hz)	4

Ver ESPECTRO 24 de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Por espectrometría de masas se confirmó la estructura del compuesto bencilico (7), se observó el ion molecular M^+ en 270 así como el pico base de $m/z=(M^+-135)=135$ correspondiente al fragmento (-CO-ar-OCH₃). Ver **ESPECTRO 25** de anexo.

- **Acido di(4-metoxi) bencilico (18).**

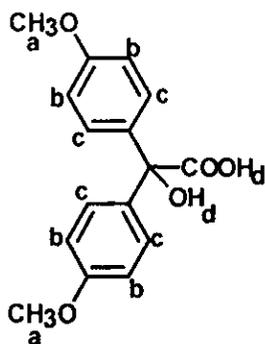
El ácido fue identificado por medio de: IR, RMN-¹H y espectrometría de masas. Este compuesto tuvo un punto de fusión de 149-150 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm⁻¹	ASIGNACION
3212	grupo -OH
3005-2933	C-H de aromático
2838	grupo -OCH ₃
1738	grupo -COOH
1510	-OH terciario
1461	O-H, C-O de -COOH
1179	-OH terciario
831-793	para sustitución de anillo aromático

Ver **ESPECTRO 26** de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(18)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.78	singulete	6
Hb	6.85	doblete ($J_{\text{orto}} = 9 \text{ Hz}$)	4
Hc	7.40	doblete ($J_{\text{orto}} = 9 \text{ Hz}$)	4
Hd	7.90	"panza"	2

Ver **ESPECTRO 27** de anexo.

Por intercambio con agua deuterada (D₂O) en RMN-¹H, la señal en el desplazamiento de 7.90 desapareció. Lo cual nos corroboró la presencia de los grupos -COOH y -OH. Ver **ESPECTRO 28** de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

En este caso se observó que la molécula de peso molecular 288 g/mol pierde H₂O (PM=18 g/mol) por lo cual se tiene el fragmento ($M^+ - 18$)=270 (ar₂-C⁺COO) y el pico base m/z=241 corres pondiente a el fragmento (CH₃O-ar⁺COH-ar-OCH₃), así como al

fragmento en 211 correspondiente a $(\text{CH}_3\text{O}-\text{ar}-\text{C}^+-\text{ar}-\text{OCH}_3)$. Lo cual corroboró la estructura de la molécula. Ver **ESPECTRO 29** de anexo.

- **Acido di (4-metoxifenil) acético (19).**

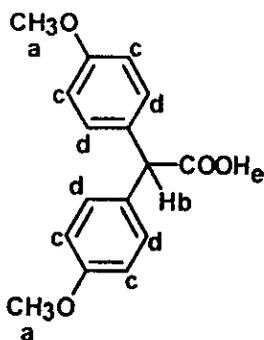
El siguiente compuesto se caracterizó por: IR y RMN- ^1H , el cual tuvo un punto de fusión de 108-110 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm^{-1}	ASIGNACION
3007	C-H de aromático
3007-2730	-COOH
2839	grupo $-\text{OCH}_3$
1704	grupo $-\text{COOH}$
1443	grupo $-\text{COOH}$
922	grupo $-\text{COOH}$
823-743	para sustitución de anillo aromático

Ver **ESPECTRO 30** de anexo

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(19)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.80	singulete	6
Hb	4.99	singulete	1
Hc	6.85	doblete	4
Hd	7.20	doblete	4
He	9.80	“panza”	1

Ver **ESPECTRO 31** de anexo.

Por intercambio con agua deuterada (D₂O) en RMN-¹H, la señal en el desplazamiento de 9.80 desapareció. Lo cual nos corroboró la presencia del grupo -COOH. Ver **ESPECTRO 32** de anexo.

- Cloruro de ácido di(metoxifenil) acético (20).

El compuesto (20) fue identificado por IR y espectrometría de masas, el cual tuvo un punto de fusión de 57-59 ° C.

ESPECTROSCOPIA DE IR.

ABSORCION, cm ⁻¹	ASIGNACION
2962	C-H de aromático
2840	grupo -OCH ₃
1636	grupo-COCl
1251	=C-O-C de grupo -OCH ₃ unido a aromático
849-764	para sustitución de anillo aromático
592	COCl

Ver ESPECTRO 33 de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Por espectrometría de masas no se detectó el ion molecular M⁺=290.5, no se observó el fragmento (M⁺-35.5) debido a la pérdida inmediata del Cl. Se detectó como pico base el fragmento (CH₃O-ar-CHCO-ar=O)⁺ que corresponde al fragmento m/z=242, por la pérdida de (M⁺-35.5) y de un (CH₃)⁺; el siguiente pico en abundancia fue el m/z=135, asignado al fragmento (O=ar-CH-C=O); el otro fragmento observado fue el (ar-CHCO-ar=O)⁺ correspondiente a (242-31=211), así como el fragmento a 199 del fragmento (ar-CHCO-ar), el resto de los fragmentos observados son característicos de aromáticos. Ver ESPECTRO 34 de anexo.

• **Di(4-metoxifenil)-metil-fenil-cetona (21).**

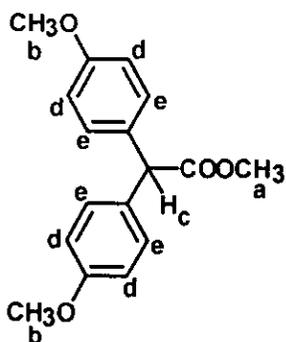
No procedió la reacción, por los resultados obtenidos de: IR, RMN-¹H y espectrometría de masas se observa que se trata del éster metílico del ácido di(metoxifenil) acético, es decir que el cloruro de ácido no reaccionó para formar la cetona correspondiente. Para el caso de la síntesis de la 1,1,2.-tri(4-metoxifenil) cetona (25), se obtuvieron los mismos resultados que en la reacción para obtener a la cetona (21).

ESPECTROSCOPIA DE IR

ABSORCION, cm⁻¹	ASIGNACION
2999	C-H de aromático
2836	grupo -OCH ₃
1736	grupo ar-COO-
1177-1153	grupo ar-COO-
827-757	para sustitución de anillo aromático

Ver **ESPECTRO 35** de anexo.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹H.



(26)

ASIGNACION DE HIDROGENO	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (H)
Ha	3.78	singulete	3
Hb	3.83	singulete	3
Hc	4.95	singulete	1
Hd	6.85	doblete	4
He	7.2	doblete	4

Ver ESPECTRO 36 de anexo.

ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Se observó el fragmento $M^+=286$ correspondiente al éster metílico del ácido di(metoxifenil) acético, así como el pico base $m/z=227$ proveniente de la pérdida del fragmento (-COOCH₃). Ver ESPECTRO 37 de anexo.

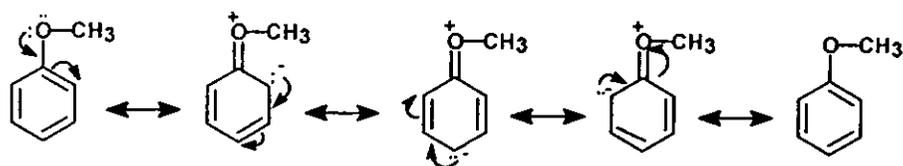
5.3. Discusión

Se consideró muy importante llevar a cabo la síntesis del clorotrifenetileno (3), el cual es un derivado del estilbeno sin sustituyentes $-OCH_3$, con el objetivo de establecer la factibilidad de la ruta de síntesis propuesta.

La ruta sintética planteada en el **ESQUEMA 3**, procedió satisfactoriamente ya que se obtuvieron los estilbenos (3) y (24) con pureza del 91 y 98 % respectivamente. En ambos casos la materia prima utilizada fue el ácido bencílico y mediante 4 pasos de síntesis se llegó al estilbeno (3) con un rendimiento global del 4 % y el estilbeno (24) con rendimiento global del 26 %.

El paso crítico de esta ruta fue la reacción de acilación de Friedel-Crafts, ya que el rendimiento bajó considerablemente, debido al impedimento estérico de los anillos aromáticos. La reacción de (16) con el benceno fue del 24 % de rendimiento y de (16) con el anisol fue del 50 %, lo cual indica que el grupo electrodonador favorece la reacción de acilación para formar la cetona correspondiente

El anillo aromático al estar activado por el sustituyente $-OCH_3$ es más reactivo hacia la Sustitución Electrofilica Aromática (SEA) por lo que al efectuar la reacción en las mismas condiciones que con el benceno, se obtiene un mejor rendimiento con el anisol. En las siguientes estructuras resonantes se observa el efecto activante del $-OCH_3$ ²⁸.

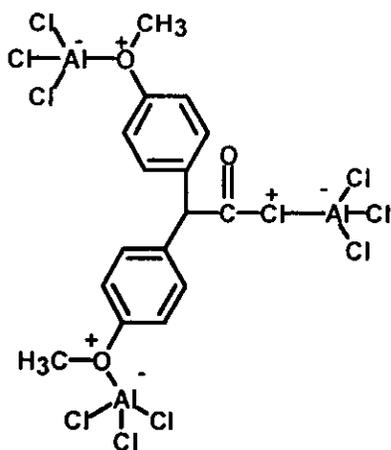


El último paso de síntesis de esta ruta es la reacción de halogenación y formación del doble enlace del estilbano. En este caso el grupo p-metoxilo de la cetona (23) favorece la obtención del estilbano (24) debido nuevamente al efecto resonante del sustituyente, obteniéndose el derivado del estilbano con un rendimiento del 78 %, si se compara esta última reacción con la cetona (17) en la cual no hay sustituyentes en los anillos aromáticos, para obtener el estilbano (3) con rendimiento del 23 %. por lo que la presencia del sustituyente si influye en esta reacción de eliminación.

En la ruta sintética del ESQUEMA 4, se utiliza como materia prima el p-anisaldehído, el cual a través de 7 pasos de síntesis se transforma en los estilbenos (2) y (22). La razón de utilizar el p-anisaldehído fue la de llevar a cabo la síntesis del derivado dimetoxilado del ácido bencílico, el ácido 4,4'-dimetoxibencílico (18), el cual se preparó mediante reacciones de condensación, oxidación y transposición bencílica. La reacción de condensación del p-anisaldehído procedió con un rendimiento bajo, del orden del 23 %, debido al efecto inductivo del sustituyente $-OCH_3$, lo que afectó considerablemente al rendimiento global.

Las reacciones de esta ruta sintética se ven afectadas por la presencia de los grupos metoxilo en los anillos aromáticos, como lo demostraron los resultados experimentales. Se presentó una situación crítica en la reacción de acilación de Friedel-Crafts, ya que el impedimento estérico junto con el efecto inductivo de los grupos metoxilo, inhibió la formación de las cetonas en ambos casos con benceno y con anisol, recuperándose la materia prima esterificada, llevándose a cabo la reacción en condiciones similares a las efectuadas para los compuestos no metoxilados y las cuales si dieron los resultados esperados.

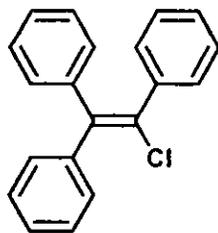
Debido a la baja disponibilidad del cloruro del ácido 4,4'-dimetoxifenilacético (20), que es el intermediario necesario para efectuar las reacciones de acilación de Friedel-Crafts, no fue posible realizar esta prueba con una relación molar más alta de tricloruro de aluminio AlCl_3 con respecto al sustrato, ya que los grupos $-\text{OCH}_3$ forman complejos con el ácido de Lewis y se requiere un exceso adicional que favorezca la reacción desplazándose hacia la formación de los productos. La estructura de la molécula coordinada con el AlCl_3 es la siguiente:



La relación molar utilizada para obtener las cetonas a partir del cloruro de ácido difenilacético (20) y el AlCl_3 fue de 1:2. En base a los resultados obtenidos se sugiere realizar otras pruebas con relaciones molares mayores, por ejemplo de 1:4.

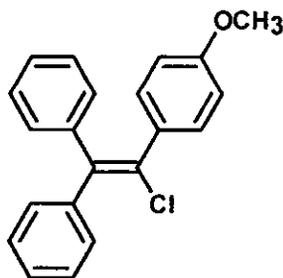
6. CONCLUSIONES

- Es factible obtener los derivados de los cloroestilbenos mediante la ruta de síntesis propuesta en este trabajo.
- Se obtuvieron los dos cloroestilbenos del **ESQUEMA 3**, el α -cloro- β -fenilestilbeno (**3**) con un rendimiento del 23 % y el α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (**24**) con un rendimiento del 78 %.



α -cloro- β -fenilestilbeno

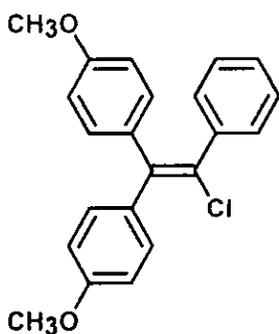
(3)



α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno

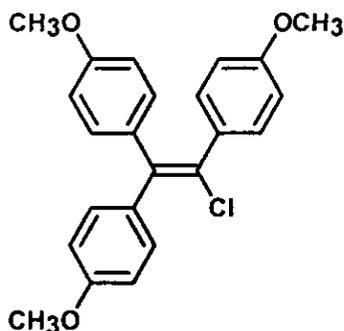
(24)

- No se llegó a la obtención de los dos productos finales del **ESQUEMA 4**, el α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbeno (**22**) y el α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4,4'-dimetoxiestilbeno (**2**).



α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4'-metoxiestilbeno

(22)



α -cloro- β -(4-metoxifenil)-4,4'-

dimetoxiestilbeno (2).

- Los derivados del cloroestilbeno sin sustituyentes en los anillos aromáticos en posición β , se obtuvieron a través de 4 pasos de síntesis a partir del ácido benílico, con rendimientos globales del 4 al 26 %. El incremento observado en el rendimiento se atribuye al grupo $-OCH_3$ en el anillo aromático de la posición α del estilbeno.
- Los derivados del cloroestilbeno con los sustituyentes $-OCH_3$ en los anillos aromáticos en posición β , los cuales se deberían de obtener en 7 pasos a partir de *p*-anisaldehído, ESQUEMA 4, se obtuvieron con rendimientos menores con respecto a los que no tienen sustituyentes.
- En la reacción de acilación de Friedel-Crafts para la obtención de las cetonas di- o trimetoxiladas, (21) y (25), se sugiere realizarlas con exceso de $AlCl_3$ en relaciones molares sustrato/ $AlCl_3$ mayores a 1:4 para comprobar que si proceden satisfactoriamente.

- En el caso de las moléculas con diferentes sustituyentes, presentaron dificultades durante la síntesis y purificación, según la posición de los grupos $-OCH_3$, que en algunos casos favorecen las reacciones, y en otros disminuyen los rendimientos, debido a efectos electrónicos o estéricos.
- Se proporcionaron a la Facultad de Medicina 460 mg del α -cloro- β -fenilestilbeno (3) y 870 mg del α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (24) para la realización de las pruebas farmacológicas y determinar sus posibles propiedades inmunoactivadoras.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

7.1. Instrumentación.

Los puntos de fusión, presentados en grados centígrados, se determinaron en un aparato de Fischer-Johns. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un aparato Perkin Elmer FT IR 1605, en película ó pastilla de KBr, las unidades están dadas en cm^{-1} . Los espectros de ultravioleta (UV) se realizaron en un espectrofotometro UV Lambda 2, la longitud de onda se da en nm. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN- ^1H) se corrieron en un espectrometro Unity Inova Varian de 300 Mhz a 309 MHz; los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dadas en partes por millón (ppm) referidos al TMS y las constantes de acoplamiento (valores de J) están expresadas en Hertz; usando como disolvente CDCl_3 ó CD_3OD . Los espectros de masas fueron registrados en un espectrometro Jeol SX102A Geometría Inversa y Finnigan CGQ Trampa Iónica, mediante la técnica: Cromatografía de gases-impacto electrónico, 70 ev, las unidades m/z se dan en unidades de masa atómica (umas).

Todas las materias primas, así como disolventes, se purificaron y se secaron según las técnicas descritas en la literatura^{15, 29}. Las reacciones se efectuaron bajo condiciones anhidras. En las purificaciones realizadas por cromatografía en columna flash se utilizó sílica gel 60 F₇₀₋₂₃₀. El avance de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (C.C.F) en placas de aluminio de 5 x 2.5 cm cubiertas con sílica gel 60 F₂₅₄, con indicador para revelado en luz ultravioleta. A los residuos generados de cada reacción se les dió un tratamiento adecuado dependiendo de sus características químicas y físicas. (ver capítulo 8 de esta tesis).

7.2. INTERMEDIARIOS PARA OBTENER AL CLOROESTILBENO (3).

7.2.1. R4 Síntesis del ácido difenilacético (15) a partir de ácido bencílico (14)¹³.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 25 mL de ácido acético glacial, 1.5 g (48.4 mmol) de fósforo rojo, y 5 g (1.97 mmol) de yodo. La mezcla se agitó suavemente durante 15 ó 20 minutos hasta que el yodo hubo reaccionado, entonces se adicionó 1 mL de agua y 10 g (43 mmol) de ácido bencílico (14). Posteriormente la mezcla de reacción se dejó con agitación y se calentó a reflujo durante dos horas y media. Al completarse la reacción, se filtró en caliente con vacío para eliminar el exceso de fósforo rojo. El filtrado caliente se adicionó lentamente a una solución fría de bisulfito de sodio (2.5 g en 100 mL de agua). Este procedimiento fue para eliminar el exceso de yodo y precipitar al ácido difenil-acético en forma de un polvo fino de color blanco. El producto se filtró a vacío, se lavó con agua fría y se dejó secar durante 2 horas. Se obtuvo un sólido blanco muy fino con un rendimiento del 83 % (7.7 g) y punto de fusión de 137-138 ° C. IR (cm⁻¹) pastilla de KBr : 3024, 1702, 1498, 1410, 1314, 1224, 696, 732. RMN¹H (ppm) disolvente CDCl₃ : 5.01 (s, 1H), 7.3 (s, 10H).

7.2.2. R5 Síntesis del cloruro de ácido difenilacético (16)¹⁴.

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 250 mL provisto con un embudo de adición y un refrigerante con una trampa de cloruro de calcio anhidro, se adicionaron 20 g (94.33 mmol) de ácido difenil-acético (15) y 60 mL de benceno anhidro, la mezcla se calentó a reflujo, y en este momento se adicionaron gota a gota por espacio de 30 minutos 52 g (32 mL; 442 mmol) de cloruro de tionilo. El calentamiento a reflujo se continuó

durante 7 horas más. Al final del tiempo de calentamiento el cloruro de tionilo y el benceno se separaron de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida. Para eliminar completamente el exceso de cloruro de tionilo se adicionaron 40 mL de benceno anhidro y se destilaron de nuevo bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 60 mL de hexano anhidro. La solución caliente se trató con carbón activado ésta se filtró, el filtrado obtenido se enfrió a 0 ° C . El sólido incoloro obtenido, con un rendimiento del 90 % (19.5 g), se almacenó en un frasco bien tapado, punto de fusión de 47-49 ° C. IR (cm⁻¹) pastilla de KBr, 1774. RMN¹H (ppm), disolvente CDCl₃: 5.45 (s 1H), 7.2-7.45 (m 10H).

7.2.3. R6 Síntesis de la 1,2,2-trifeniletanona (17) a partir del cloruro de ácido difenilacético (16)¹⁵.

La reacción se llevó a cabo en un matraz bola de tres bocas provisto de un termómetro, un refrigerante conectado a una trampa de cloruro de calcio anhidro que a su vez se conectó a una manguera la cual se hizo burbujear en una solución de hidróxido de sodio y un sistema para adición de reactivos (para evitar la entrada de humedad). Se adicionaron al matraz 6.0 g (26 mmol) de cloruro del ácido difenil acético (16) y 25 mL de benceno, con ayuda de un embudo para sólidos se adicionaron poco a poco 7.55 g (57.2 mmol) de tricloruro de aluminio anhidro a temperatura ambiente durante 10 minutos con agitación, y se tapó con un septum calentandose la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas adicionales.

La mezcla de reacción se dejó enfriar, se virtió a 10 g de hielo y se le adicionaron 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. En caso de formarse un sólido se debe filtrar si es

necesario con ayuda de vacío, lavando completamente el sólido residual con benceno. La fase acuosa se extrajo dos veces con benceno; se juntaron todas las fases orgánicas, la cual se lavó una vez con una solución de hidróxido de sodio al 5 %. Se separó la fase orgánica de la acuosa, se continuó lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de magnesio, se destiló el benceno a presión reducida para obtener al producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna. Se utilizaron aproximadamente 250 mL de hexano como eluyente, posteriormente se cambió la polaridad con una mezcla de hexano acetato de etilo 90 :10, en esta relación del eluyente se obtuvo el producto deseado. El producto obtenido fue un sólido de color anaranjado, con rendimiento del 24 % (2.8 g). El punto de fusión fue de 97 ° C . IR (cm⁻¹) pastilla de KBr, 1683. RMN¹H (ppm), disolvente CDCl₃ , 6.05 (s, 1H), 7.3 (s, 11 H), 7.48 (d, 2H), 8.0 (m, 2H). UV λ= 248 nm (EtOH).

7.2.4. R7 Síntesis de α-cloro-β-fenilestilbeno (3)^{16, 17, 18, 19.}

En un matraz de fondo redondo con una capacidad de 20 mL de dos bocas provisto con un refrigerante al cual se le conectó una trampa de cloruro de calcio anhidro que a su vez se adaptó a una solución de hidróxido de calcio con ayuda de una manguera; se adicionaron 250 mg (0.919 mmol) de 1,2,2-trifenil etanona (17) y 5 mL de benceno anhidro, la mezcla se enfrió a 0 ° C, se adicionaron lentamente 382 g (0.0018 mmol) de PCl₅, el matraz se tapó con un tapón esmerilado, se calentó a reflujo por 72 hrs adicionales y bajo una agitación constante. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, ésta se adicionó a una mezcla de hielo-agua, se separaron la fase acuosa de la orgánica. A la fase acuosa se

le efectuaron tres extracciones con éter, las fases orgánicas se juntaron, éstas se lavaron dos veces con una solución de hidróxido de sodio al 5% saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente se lavó con agua varias veces hasta obtener pH neutro; la fase orgánica se trató con sulfato de sodio para eliminar la humedad, se destiló el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna. El sólido obtenido fue de color amarillo claro, del cual se obtuvieron 63.4 mg con un 23 % de rendimiento y 84 % de pureza, punto de fusión de 103-105 ° C. IR (cm⁻¹) pastilla de KBr, 1598-1572; ~3000 varias 2000~1660, 746,694. RMN¹H (ppm), disolvente CDCl₃, 6.95(m, 2H), 7.1(m, 3H), 7.19(m, 3H), 7.31(m, 3H), 7.38(m, 4H). UV λ= 287 nm (EtOH). Espectrometría de masas (m/z) : M⁺(290), 255, 240, 189, 176, 152, 81, 57.

7.3. INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (24).

7.3.1. Síntesis de anisol²⁰.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL con 3 bocas, se conectó un embudo de adición, un agitador electromecánico y un refrigerante de Liebig. Se colocó una solución de 21 g (525.0 mmol) de NaOH en 200 mL de H₂O, 47 g de fenol (510.0 mmol). Se agitó la mezcla, la cual se enfrió a 10 ° C aproximadamente.

Se adicionó posteriormente, a través del embudo de adición 63 g (47 mL) (500.0 mmol) de sulfato de dimetilo (CH₃)₂SO₄ gota a gota durante una hora, con agitación vigorosa. Se calentó a reflujo durante dos horas para completar la reacción de metilación. Se dejó enfriar para adicionar H₂O, se transfirió a un embudo de separación, se quitó la capa inferior (acuosa) se lavó la fase orgánica una vez con H₂O y dos más con H₂SO₄

diluido y se siguió lavando con H₂O hasta que los lavados fueron neutros. Se adicionó NaCl_{Sol Sat.} a cada lavado para facilitar la separación de las dos fases. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló. El punto de ebullición en que destiló el anisol (incoloro) fue de 142 ° C, se obtuvo con un rendimiento del 66 %. IR (cm⁻¹) película : 3003, 2835, 1600, 1453, 1247, 1019-1039, 691, 753.

7.3.2. R6.I Síntesis de 2, 2-difenil-1-(4-metoxifenil)-etanona (23).

Se siguió la misma metodología que la reacción R6, se trabajó con 6 g (26 mmol) de cloruro de ácido difenil acético (16) y 7.6 g (57.5 mmol) de AlCl₃, 25 mL de anisol en vez de benceno. De esta reacción se obtuvo un sólido incoloro con punto de fusión de: 122-124 ° C, y un rendimiento del 49 % (301 mg). IR (cm⁻¹) pastilla : 3027, 2835, 1675, 1595, 696-743. UV λ= 281 (etanol). RMN¹H (ppm), disolvente CDCl₃: 3.83 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.85 (q, 2H), 7.25 (m, 10H), 8.0 (q, 4H). Espectrometría de masas (m/z) : 302, 165, 135, 107, 77, 64, 63, 51.

7.3.3. R7.I. Síntesis de α-cloro-β-fenil-4-metoxi estilbeno (24).

Se siguieron las mismas condiciones de reacción de R7, solo que se trabajó con 0.400 g (1.32 mmol) de la cetona correspondiente (23), 0.551 g (2.64 mmol) de PCl₅ y 8 mL de benceno. En esta reacción se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de : 115-116 ° C, y con un rendimiento del 78 % (330 mg), con pureza del 98 %. IR (cm⁻¹) pastilla : 3052-3005, 2834, 1603, 1441, 840-813, 698-751. UV λ= 235, 296 (etanol). RMN¹H (ppm), disolvente CDCl₃: 3.7 (s, 3H), 6.6 (d, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.2 (d, 2H), 7.35 (s, 6H). Espectrometría de masas (m/z) : M⁺ = m/z = 320, 285, 269, 252, 239, 226, 215, 213, 178, 165, 163, 139, 120, 113, 107, 77, 63, 51.

7.4. INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (22).

7.4.1. R9 Síntesis del 4,4'- dimetoxibenzoína (6)^{21, 22}.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con dos bocas conectado a un refrigerante, se adicionaron 18 mL (20g, 146 mmol) de p-anisaldehído (5), 30 mL de etanol, 16 mL de agua y 4 g de NaCN; se agitó la mezcla de reacción con agitador magnético y se inició el calentamiento a reflujo. Después de dos horas de calentamiento a reflujo se adicionaron otros 4 g de NaCN y se continuó con el calentamiento a reflujo durante dos horas más. La mezcla de reacción aún caliente se adicionó a un vaso de precipitados y se dejó reposar hasta que se formen los cristales (24 horas aproximadamente). El sólido formado se filtró a vacío, se recrystalizó de etanol al 50%. El producto fue un sólido color amarillo claro con punto de fusión de: 104-105, y rendimiento del 26 % (5.3 g). IR (cm⁻¹) pastilla : 3463, 3076, 2840, 1666, 1076, 832, 794. RMN¹H (ppm) : 3.7 (d, 6H), 4.5 (m, 1H), 5.8(s, 1H), 6.8 (d, 4H), 7.2 (t, 2H), 7.9 (d, 2H).

7.4.2. R10 Síntesis de 4,4'- dimetoxi bencilo (7)^{23, 24, 25, 26}.

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL provisto con un refrigerante se adicionaron 5.5 g (98.2 mmol) de KOH y 1.3 g (7.78 mmol) de KBrO₃, se agregó 10 mL de agua y se agitó con un agitador magnético. Se adicionaron 5g (18.3 mmol) de 4,4'- dimetoxi benzoína (6), se calentó a reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción se adicionó a 40 mL de agua y se dejó reposar por una noche, el sólido formado se aisló por filtración, se lavó perfectamente con agua fría. Se obtuvo un sólido en forma de agujas color verde con punto de fusión: 132-133 ° C, y un rendimiento del 88 % (4.9 g). IR (cm⁻¹) pastilla.

2957, 2847, 1655, 832- 788. RMN¹H (ppm): 3.9 (s, 6H), 6.9 (d, 4H), 8.0 (d, 4H). Espectrometría de masas: M⁺= 270 y pico base de m/z = 135 así como los fragmentos, 269, 136, 109, 107, 92, 77, 64, 63, 50, 39.

7.4.3. R11 Síntesis del ácido di (4-metoxi) bencílico (18)^{27,12}.

En un matraz bola de dos bocas provisto a un refrigerante, se adicionaron 2 g (7.4 mmol) del 4,4'-dimetoxibencilo (7), y 40 ml de metanol, posteriormente se adicionaron 16 g (285 mmol) de KOH, se inició el calentamiento a reflujo y se agitó por dos horas, se adicionaron nuevamente 16 g de KOH y continuó el calentamiento a reflujo por dos horas más. Se destiló el metanol. El residuo se transfirió a un vaso de precipitados y se adicionaron 100 mL de agua caliente, se aciduló ésta con HCl concentrado se enfrió en baño de hielo hasta pH=2. El sólido formado se aisló por filtración y se lavó con agua helada. Se recristalizó de agua caliente. Se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 149-150 ° C y rendimiento del 72 % (1.5 g). IR (cm⁻¹) pastilla: 3212, 3005-2933, 2838, 1738, 1510, 1444, 1306, 831 y 793. RMN¹H (ppm) : 3.8 (s, 6H), 6.8 (m, 4H), 7.5(m, 4H) 7.8 (2H) ; intercambio con D₂O : 3.8 (s, 6H), 6.8 (m,4H), 7.5 (m, 4H). Espectrometría de masas (m/z): M⁺ = 270 y pico base m/z = 241, así como los siguientes fragmentos, 255, 227, 211, 198, 184, 168, 156, 139, 129.

7.4.4. R12 Síntesis del ácido di(4-metoxifenil) acético (19).

Se sigue la misma metodología de **R4**, usando como sustrato a **(18)** (1.33 g, 4.6 mmol) Se obtuvo un sólido color café claro, con punto de fusión de 108-110 ° C, y un rendimiento del 15 % (183 mg). IR. (cm^{-1}) película: 3001-2956, 2836, 1706, 1300-1200, 827-790. RMN¹H (ppm) : 3.7 (s, 6H), 4.8 (s, 1H), 6.8 (d, 4H), 7.2 (d, 4H), 9.7 (1H), al intercambiar con D₂O la señal de 9.7 desaparece.

7.4.5. R13 Síntesis del cloruro de ácido di(metoxifenil) acético (20).

La metodología fue la misma que en la reacción **R5**, usando como sustrato a **(19)** (0.53 g , 1.95 mmol). De esta manera se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de: 57-59 ° C, y un rendimiento del 45 % (271 mg). IR (cm^{-1}) pastilla: 2962, 2840, 1636, 1602, 1251 849-664, 592. Espectrometría de masas m/z : M⁺ = m/z = 142 y 211, 199, 135, 128, 107, 92, 77, 64, 63, 50, 39

7.4.6. R14 Síntesis de di(4-metoxifenil)-metil-fenil-cetona (21).

Se siguen las mismas condiciones de la reacción de **R6**, usando como sustrato a **(20)** (0.300 g, 1.0 mmol) el producto crudo se purificó por gradiente en cromatografía en columna, de la cual se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 116-118 ° C y un rendimiento del 4 % (332 mg), se recuperó materia prima **(20)**. IR (cm^{-1}) película: 2999, 2836, 1736, 1177-1153, 827, 757.. UV. Por espectrometría de masas (m/z): M⁺= 286 y pico base m/z = 227, así como los siguientes fragmentos, 212, 196, 184, 169, 152, 141, 115.

7.4.7. R15 Síntesis de α -cloro- β -(4- metoxifenil)-4'-metoxiestilbena (22).

No se realizó por falta de su precursor (21).

7.5. INTERMEDIARIOS PARA SINTETIZAR AL CLOROESTILBENO (2).

7.5.1. R14.I Síntesis de 1,1,2-tri-(4-metoxifenil) cetona (25).

Se siguen las mismas condiciones de reacción de R6, usando como sustrato a (20) (0.195 g, 0.0672 mmol). Se purificó por cromatografía en placa de 20 x 20. Después de aplicar la muestra en la placa se eluyó 2 cm con metanol, se dejó secar por 30 min, esto se hizo con el fin de tener la muestra homogénea sobre la placa, posteriormente se eluyó con hexano/ AcOEt (80:20). De la cual se obtiene un sólido café claro con punto de fusión de 116-118 ° C. Con un rendimiento del 11% (23 mg). IR (cm^{-1}) película 2999, 2836, 1736, 1177-1153, 827-757. RMN¹H (ppm): 3.8 (m, 8H), 4.95 (s, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.23 (m, 4H). Espectrometría de masas (m/z): M⁺= 286, pico base m/z = 227, así como los siguientes fragmentos, 212, 196, 184, 169, 152, 141, 115.

7.5.2. R15.I Síntesis de α -cloro- β (4-metoxifenil)- 4,4'-dimetoxi estilbena (2).

No se realizó por falta del precursor (25).

8. TRATAMIENTO DE DESECHOS.

8.1. Importancia de la disposición final de los desechos.

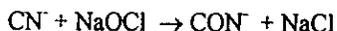
Los motivos por los cuales se insiste en el tratamiento de desechos químicos generados en cualquier tipo de trabajo de investigación son: el reducir y disponer de estos desechos de forma adecuada, de tal manera que se disminuya su acumulación, y en consecuencia se evitan los riesgos de trabajo y la protección del medio ambiente. A su vez se crea una metodología de trabajo para el manejo de ellos. En la **TABLA 3** se resume el tratamiento y disposición final efectuados a los desechos generados en el transcurso de la síntesis.

TABLA 3. TRATAMIENTO DE DESECHOS GENERADOS EN LA SINTESIS.

REACCION	DESECHO	TRATAMIENTO	NOTA
R4, R12	P rojo Solución acuosa ácida	Confinamiento. Neutralizar con carbonato de sodio.	- -
R5, R13	Benceno con SOCl ₂ . Carbón activado. Hexano/AcOEt	Extraer benceno, destilar. Incinerar Incinerar	1, 2 - -
R6, R14	Al(OH) ₃ Benceno Solución acuosa ácida Solución acuosa básica Silicagel MgSO ₄	Inocuo Destilar Neutralizar Neutralizar Regeneración por lavado y calentamiento Lavar, secar	2 - - - -
R7, R7.I, R15 R15.I	Benceno Solución acuosa ácida Solución acuosa básica MgSO ₄ Silicagel	Destilar Neutralizar Neutralizar Lavar, Secar Regeneración por calentamiento	2 - - - -
R6.I, R14.I	Al(OH) ₃ Anisol Solución acuosa ácida Solución acuosa básica Silicagel	Inocuo Destilar Neutralizar Neutralizar Regeneración por lavados y calentamiento	- 2 - - -
R9	Sol. acuosa (Cianuros)	Pasar a cianatos	3
R10	Solución acuosa básica	Neutralizar	-
R11	Solución acuosa ácida	Neutralizar	-

Nota :

1. Se tuvo el cuidado de tener el matraz con el desecho en baño de hielo, a la vez que al matraz se le adaptó una trampa que llevó los gases desprendidos a una solución de NaOH, entonces se adicionó al matraz poco a poco agua para que el SOCl_2 reaccione para formar HCl aq. y SO_2 g. Las fase acuosa se separó de la orgánica (benceno) el cual se destilo, la fase acuosa (ácida)se neutralizó.
2. Las fraccion conocida como “cola de destilación” se envió a incinerar.
3. Se trata con Hipoclorito de sodio para obtener cianatos.



De esta manera todos los residuos obtenidos durante esta síntesis fueron tratados en forma controlada hasta darles un destino final seguro, además de haber aplicado la metodología sobre el manejo adecuado de los residuos peligrosos³⁰.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Gennaro R. Alfonso. **Remington's Pharmaceutical Sciences**. 18th edición. Board. New York. 1990. pp 987-990.
2. Robson, J.M. and Shonberg, A. **Nature**. 1937 (140), 196.
3. Robson, J. M. **Nature**. 1938 (142), 292.
4. Goodman, Louis S. y Alfred, Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 8^a edición. Panamericana 1980.
5. **British Pharmacopeia**. Published under direction of general medical council. London 1980, pp. 104-105.
6. Ganong, William. **Fisiología Médica**. 13^a edición. Manual Moderno. México D.F. 1992. pp. 378-415.
7. Dodds, C. Estrogenic Activity of Hydrocarbon Derivates of ethylene. **Nature**. 1937. (140), 772.
8. **Mandoki, W, J. J.** Comunicación personal. 1998.
9. Wheeler, O. H., Battle, H. n. **J.Org. Chem**. 1965, 1473-1477.
10. Barluenga J. J. **Chem. Soc, Perkin Trans I**. 1989, 691.
11. Morales Valladares Adela. **Tesis Estudio de la Reactividad de Sales de Trifenil, α Toluensulfonio**. 1998. Facultad de Química UNAM.
12. Garcia Manriquez, Consuelo. **Manual de prácticas de laboratorio**. Compuestos carbonílicos. (Química Orgánica IV). Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química UNAM. México 1996.
13. Marvel, C. S. **Organic Syntheses**. Vol. I, 1941, 224.

14. Marvel, C. S. **Organic Syntheses**. Vol. VI, 1998, 54.
15. Vogel, Arthur Israel. **Textbook of Practical Organic Chemistry**. 5ª edición. Longman Scientific technical. New York. 1989. pp.1006.
16. March, J. **Advanced Organic Chemistry**. 3ª edición. Wiley Interscience, NY. 1985.
17. **Synthetic Communications**. 1989. 19 (9 y 10), 1735-1744.
18. Newman y Wood. **J. Am. Chem. Soc.** 1959. 81, 4300.
19. Grovenstein, Erlinng Jr. **J. Am. Chem. Soc.** 1957. 79, 4985.
20. Ballard. D. A. y Dhen w. M., **Org. Syn. Coll. I.** 1941. pp 58.
21. Werner. E. Bachmann. **Organic Reactions**. Vol IV. John Wiley y sons. NY. 1967. pp. 269-280.
22. Bösler, Ger., 1881. 14, 323.
23. **Dictionary of Organic Compounds**. First Supplement. Fithth edition. Chapman y Hall. London. 1983. pp. 72.
24. Leonard N. J. Et. al., **J. Am. Chem. Soc.**, 1949, 71, 2997.
25. Dyke, M. et. al., **J. Org, Chem.**, 1967, 32, 3204.
26. Macaione, D. P. et. al., **Synthesis**, 1974, 716.
27. **Organic Syntheses**. Collective Vol. I 1941. pp.89.
28. March. Jerry. **Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanims and Structure**. Fourth edition. John Wiley y Sons. NY. 1992.
29. Perrin, A. **Purification of Laboratory Chemicals**. 3ª Pergamon Press. Australia. 1989.
30. Edith Montes de Oca Ramírez. Servicio Social. **Manejo de residuos químicos peli grosos** 1997. Facultad de Química. UNAM.

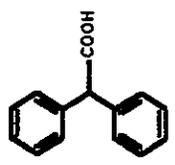
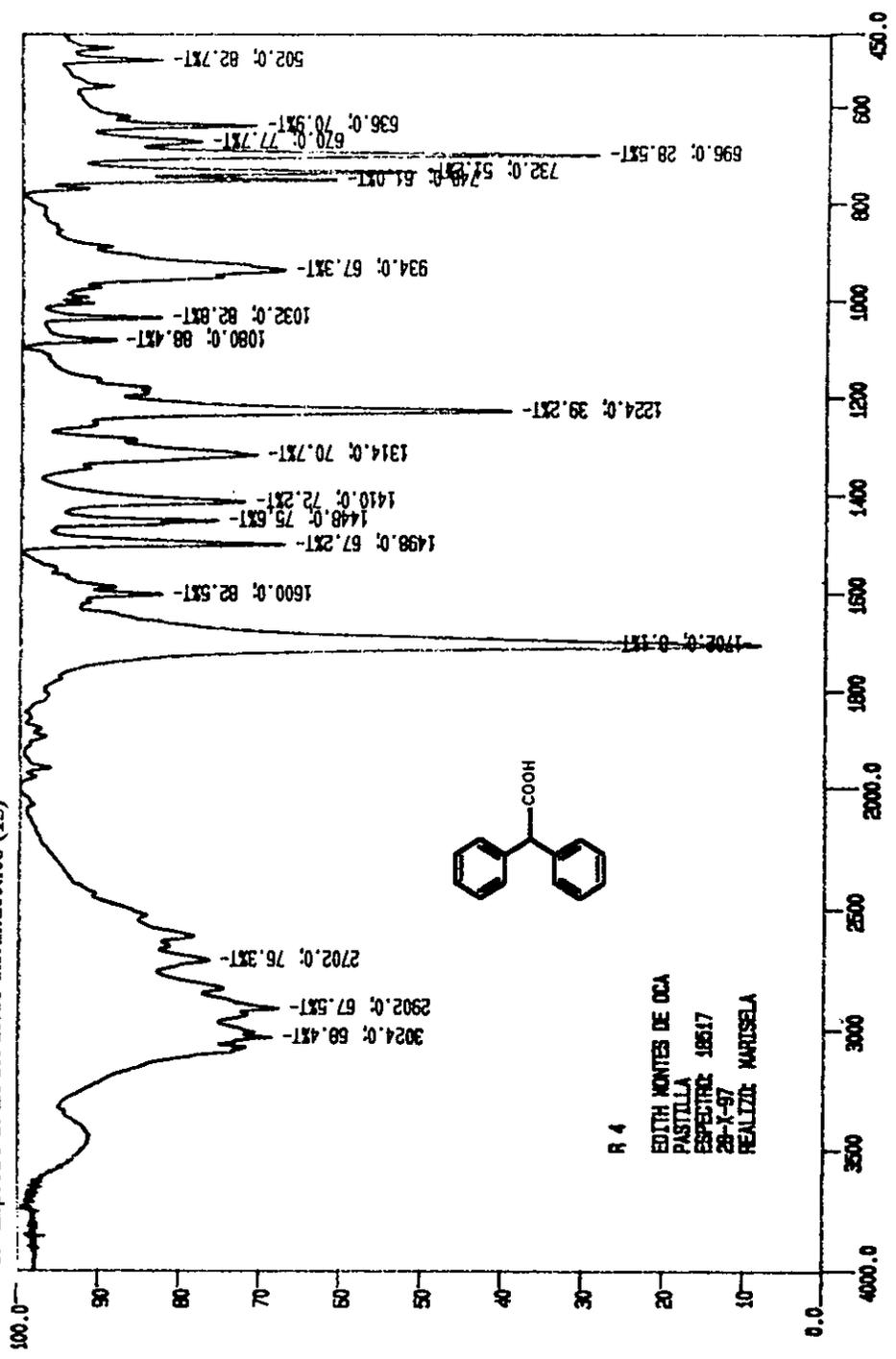
10. ANEXO

1. Espectro de IR del ácido difenilacético (15)
2. Espectro de RMN-¹H de (15)
3. Espectro de IR del cloruro de ácido difenilacético (16)
4. Espectro de RMN-¹H de (16)
5. Espectro de IR de la 1,2,2-trifeniletanona (17)
6. Espectro de UV de (17)
7. Espectro de RMN-¹H de (17)
8. Espectro de IR del α -cloro- β -fenil-estilbeno (3)
9. Espectro de UV de (3)
10. Espectro de RMN-¹H de (3)
11. Espectro de masas de (3)
12. Espectro de IR del anisol
13. Espectro de IR de la 2,2-difenil-1-(4-metoxifenil)etanona (23)
14. Espectro de UV de (23)
15. Espectro de RMN¹H de (23)
16. Espectro de masas de (23)
17. Espectro de IR del α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (24)
18. Espectro de UV de (24)
19. Espectro de RMN¹H de (24)
20. Espectro de masas de (24)
21. Espectro de IR de la 4,4'-dimetoxibenzoína (6)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

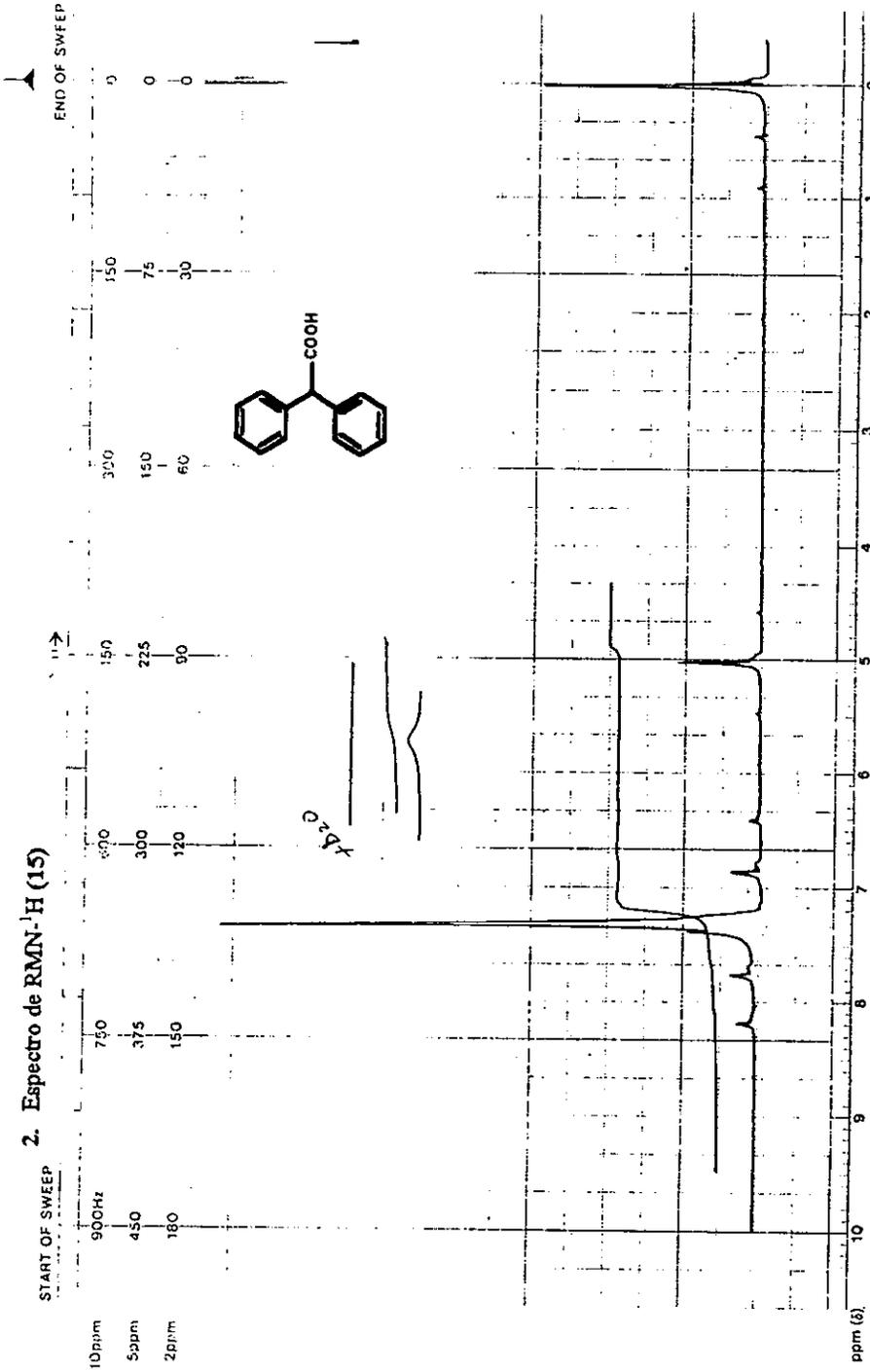
22. Espectro de RMN-¹H de (6)
23. Espectro de IR del 4,4'-dimetoxibencilo (7)
24. Espectro de RMN-¹H de (7)
25. Espectro de masas de (7)
26. Espectro de IR del ácido di(4-metoxi) bencílico (18)
27. Espectro de RMN-¹H de (18)
28. Espectro de RMN-¹H+D₂O de (18)
29. Espectro de masas de (18)
30. Espectro de IR del ácido di(4-metoxifenil) acético (19)
31. Espectro de RMN-¹H de (19)
32. Espectro de RMN-¹H+D₂O de (19)
33. Espectro IR del cloruro de ácido di(metoxifenil) acético (20)
34. Espectro de masas de (20)
35. Espectro de IR del éster metílico del ácido di(metoxifenil) acético (26)
36. Espectro de RMN-¹H de (26)
37. Espectro de masas de (26)

1. Espectro de IR del ácido difenilacético (15)



R 4
EDITH MONTE DE OCA
PASTILLA
ESPECTRO 18517
28-1-97
REALIZO: MARTISELA

2. Espectro de RMN-¹H (15)

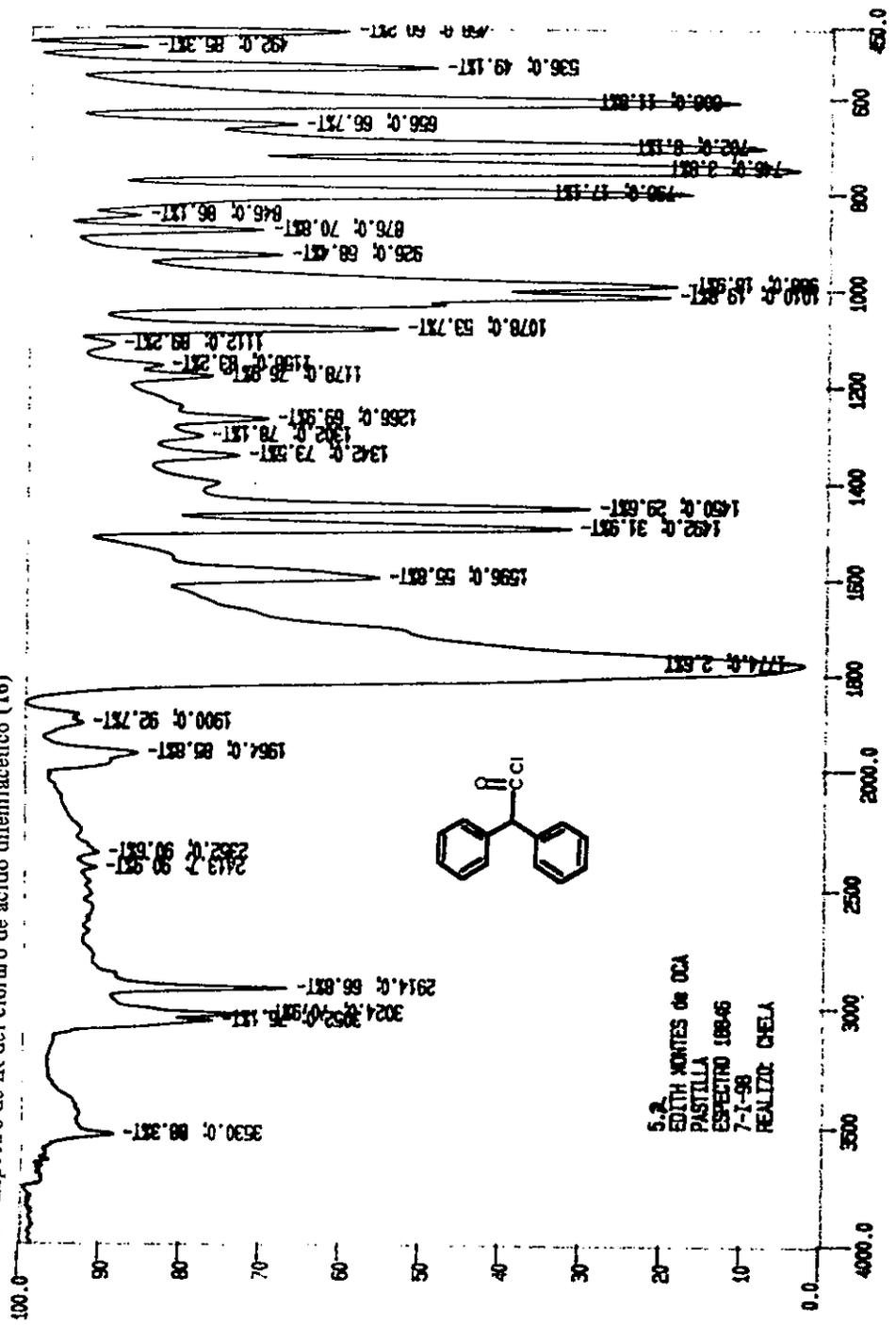


LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 4.50 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: Biphenyl-4-Carboxylic Acid OPERATOR Schae

LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 20 ppm ZERO REF. TMS DATE 7.11.1977

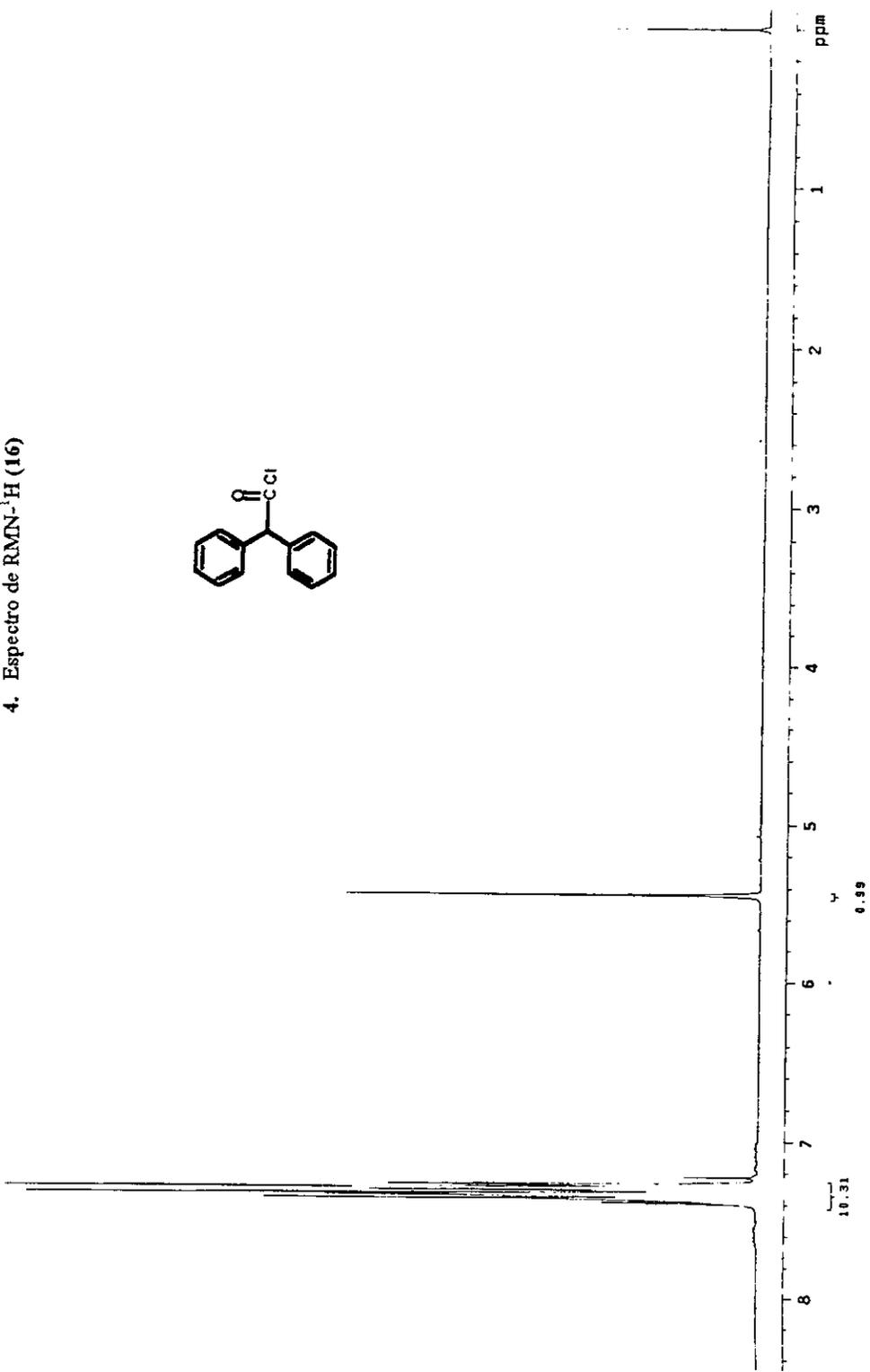
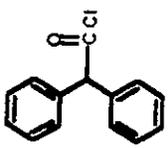
DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 5 ppm SAMPLE TEMP _____ C SOLVENT CDCl3 SPECTRUM NO 66

3. Espectro de IR del cloruro de ácido difenilacético (16)



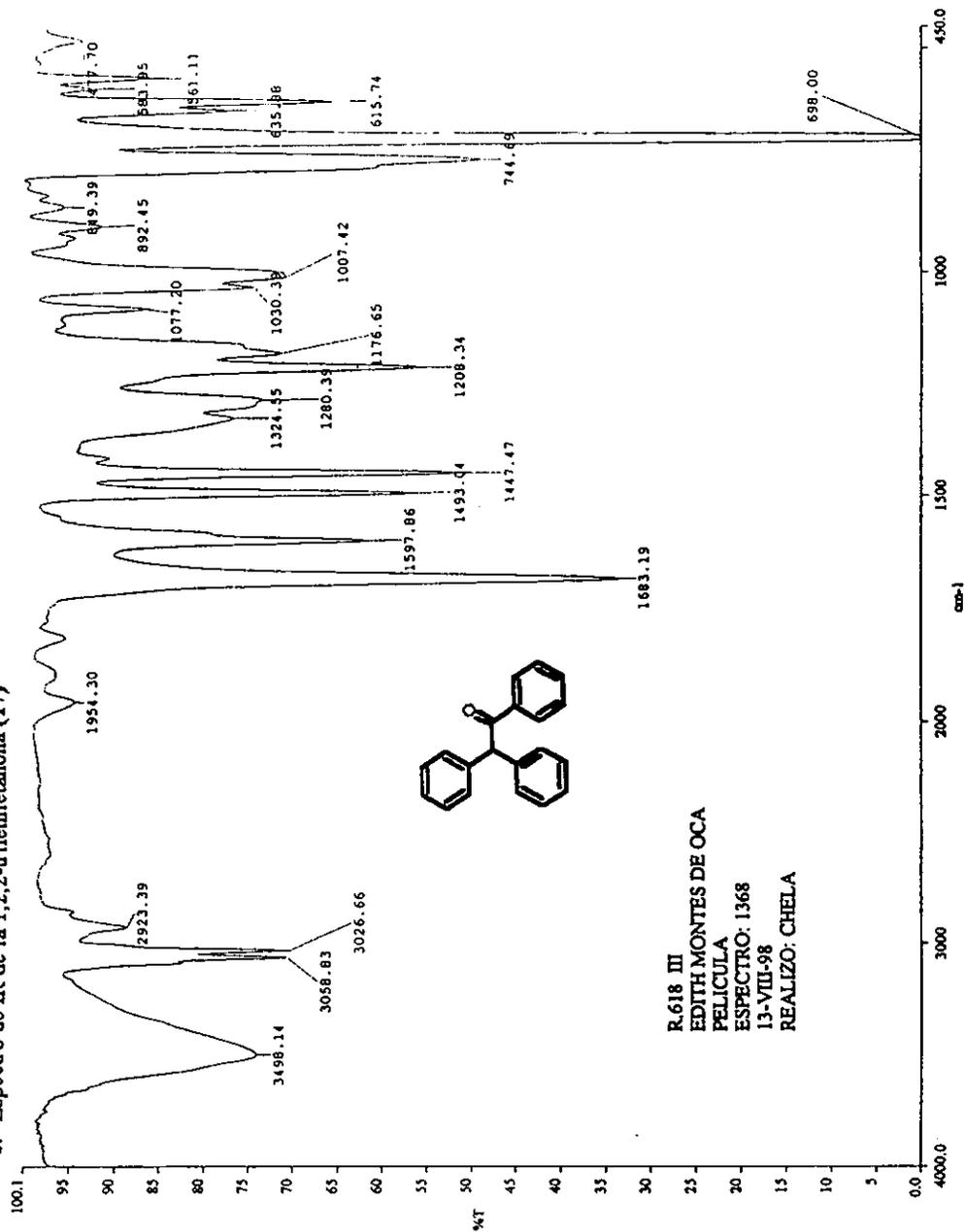
2.
EDITH MONTES DE OCA
PASTILLA
ESPECTRO 188-6
7-1-98
REALIZO: CHELA

4. Espectro de RMN-¹H (16)



USA1
13 Ene 1998
D. Me. Carmen Perez V. / Edith Montes de Oca
Laboratorio de Quimica Organica I / CDCl₃
380-300-2 MHz
Referencia TMS
0.96

5. Espectro de IR de la 1,2,2-trifeniletanona (17)

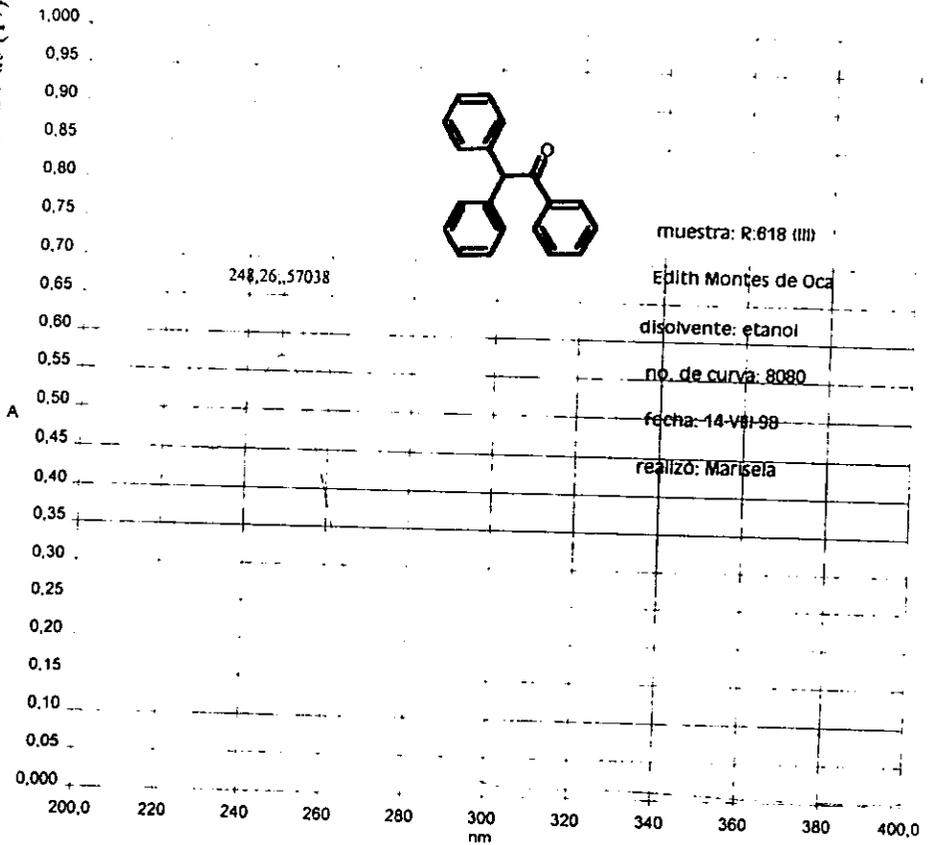


R.618 II
 EDITH MONTES DE OCA
 PELICULA
 ESPECTRO: 1368
 13-VIII-98
 REALIZO: CHELA

Date 14/08/98

Time 9 43 07

6. Espectro de UV de (17)



SCAN352.SP - 14/08/98

START OF SWEEP

10ppm
5ppm
2ppm

750
375
150

300
150
75

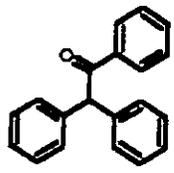
450
225
50

300
150
75

150
75
30

END OF SWEEP

7. Espectro de RMN-¹H de (17)



not division
Palo Alto California

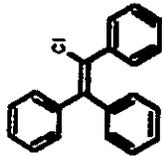
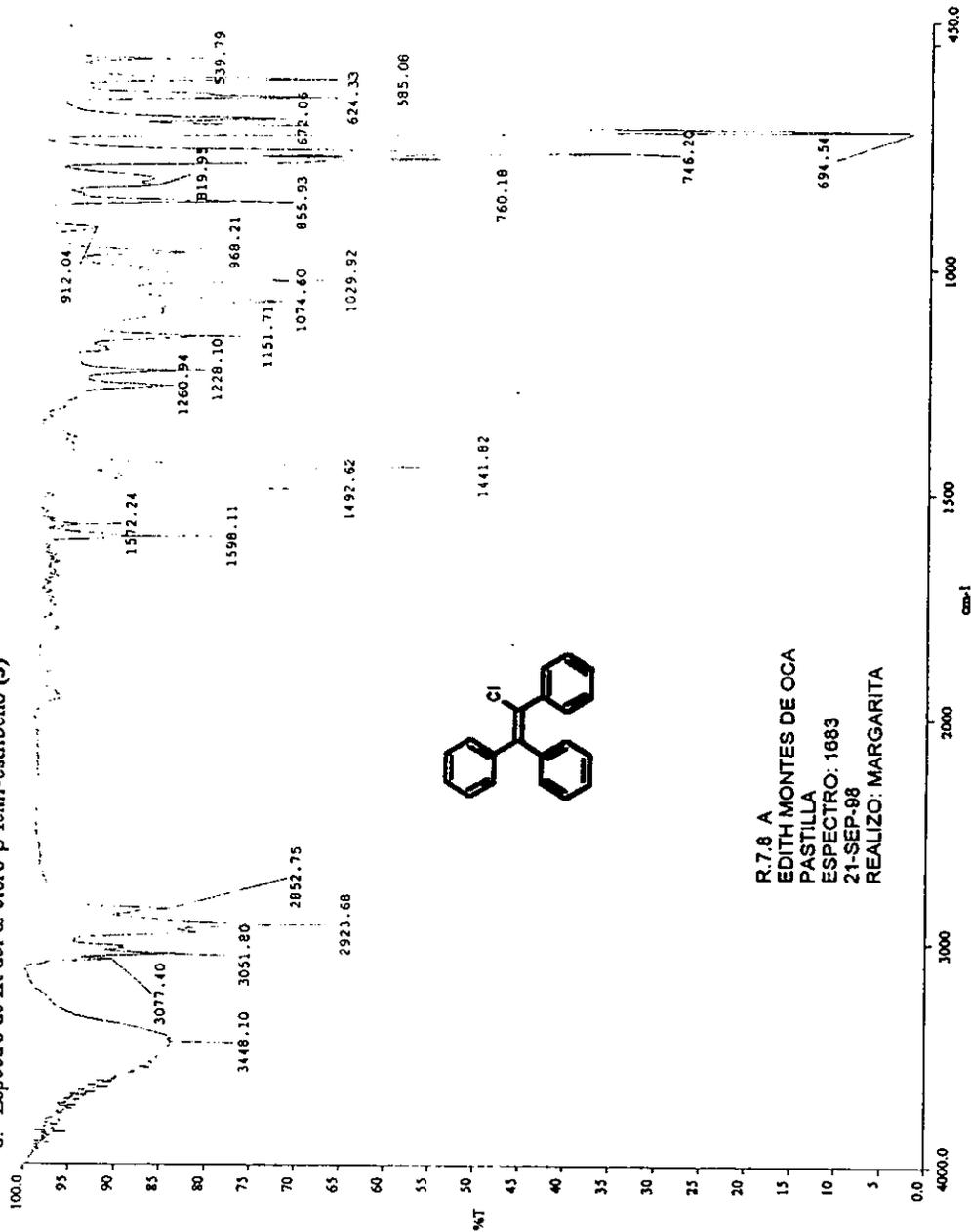
INSTR. U.S.A.

6.2X160
0.05
0.05
5
10
0
H
TMS
A
Solu. a + de 10 ppm

DEC 2 1971
DEC 2 1971

10/192
25

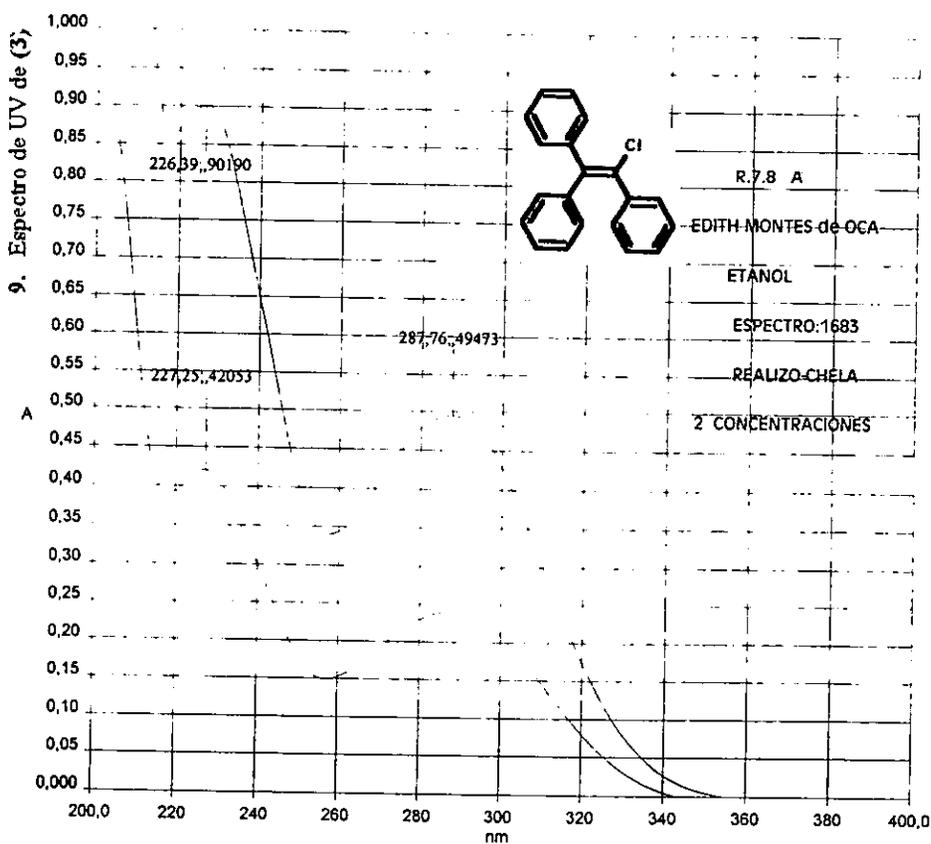
8. Espectro de IR del α -cloro- β -fenil-estilbeno (3)



R.7.8 A
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 1883
 21-SEP-88
 REALIZO: MARGARITA

Date: 22/09/98

Time: 12:48:39

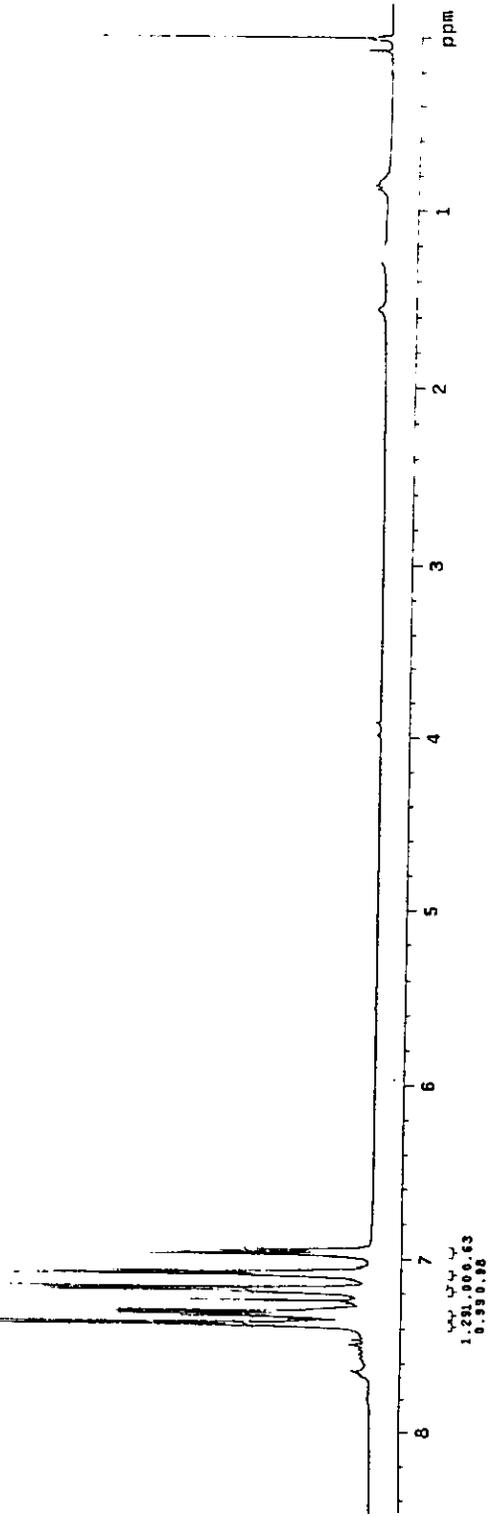
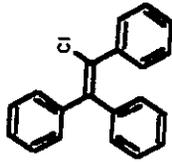


SCAN351.SP - 22/09/98

SCAN354.SP - 22/09/98

USAI
12 Sep. 1998
Dr. Ma Carren Perez / Edith Montes de Oca
M20-41 CUC13
306-2 93.7 MHz
Ref TMS 0 ppm
Oya

10. Espectro de RMN-¹H de (3)

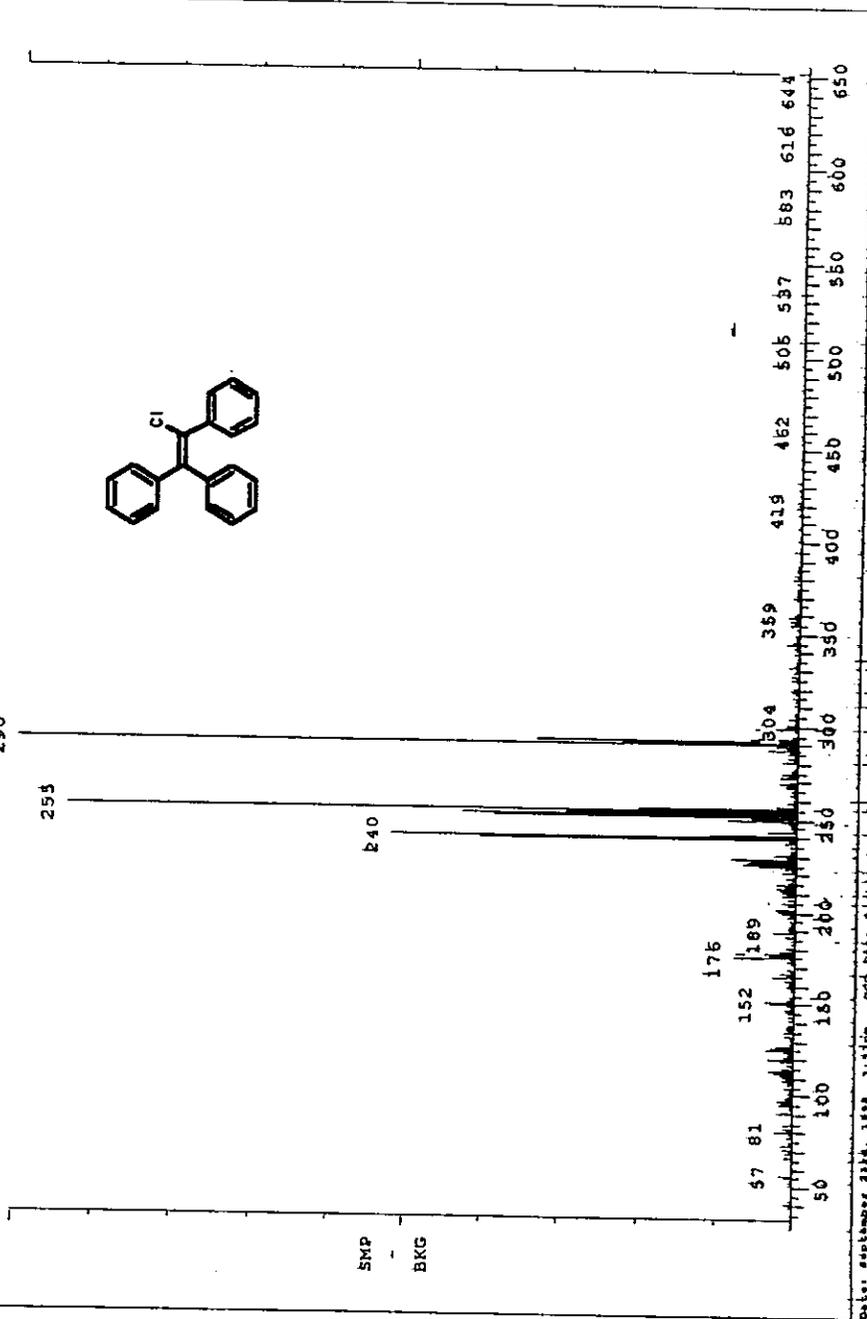
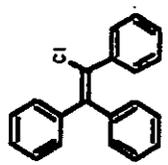


11. Espectro de masas de (3)

Background Subtract
Comment: C:\GEGYDATA\OT1237.2
Via DEP. USAI, F.Q. UNAM, Mtra.: R.7.8 A
Average of; 17 to 21 Minus! 29 to 33
100 % 290

Date: 09/23/98 15:43:37

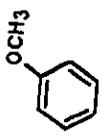
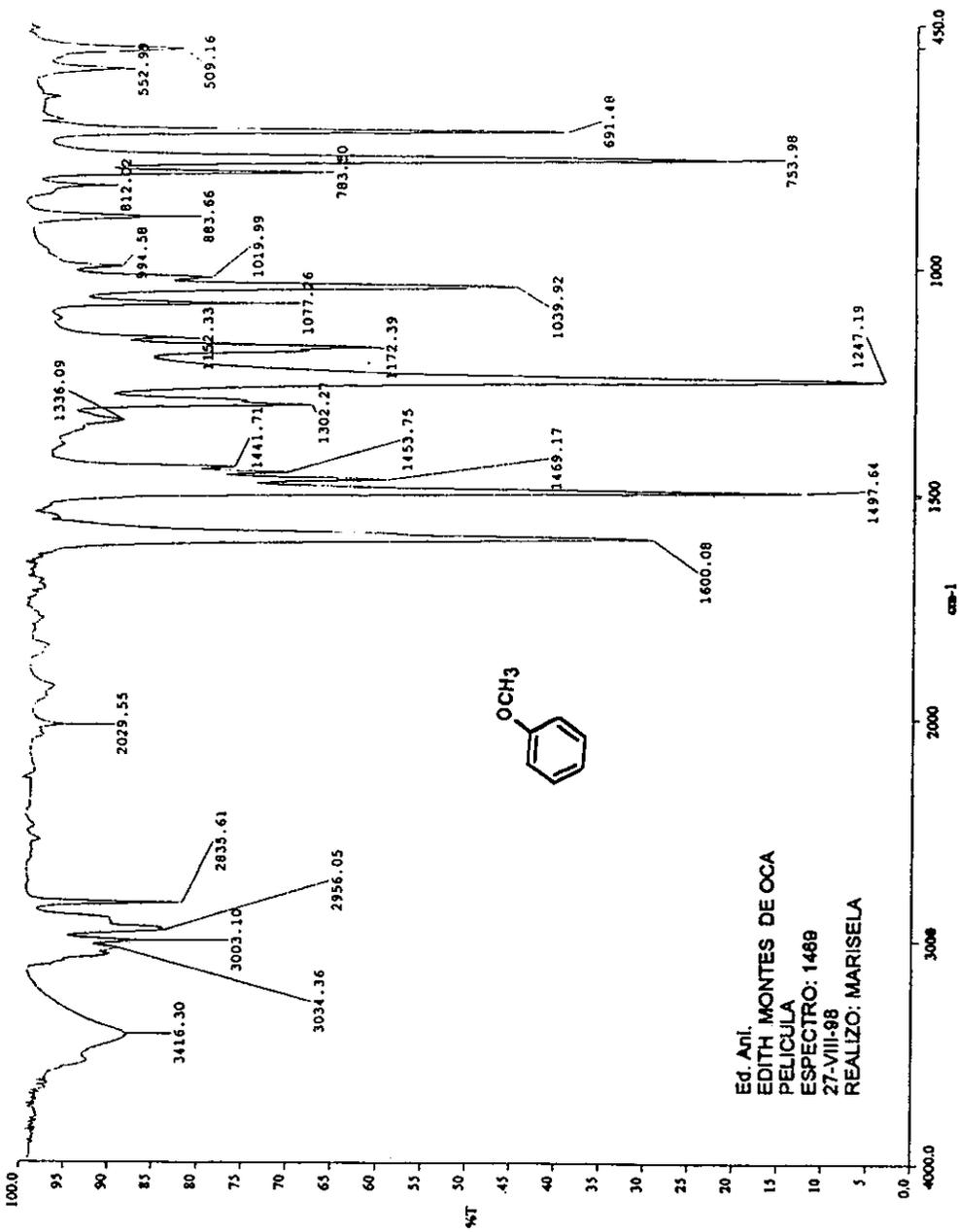
100% = 1454353



SMP
BKG

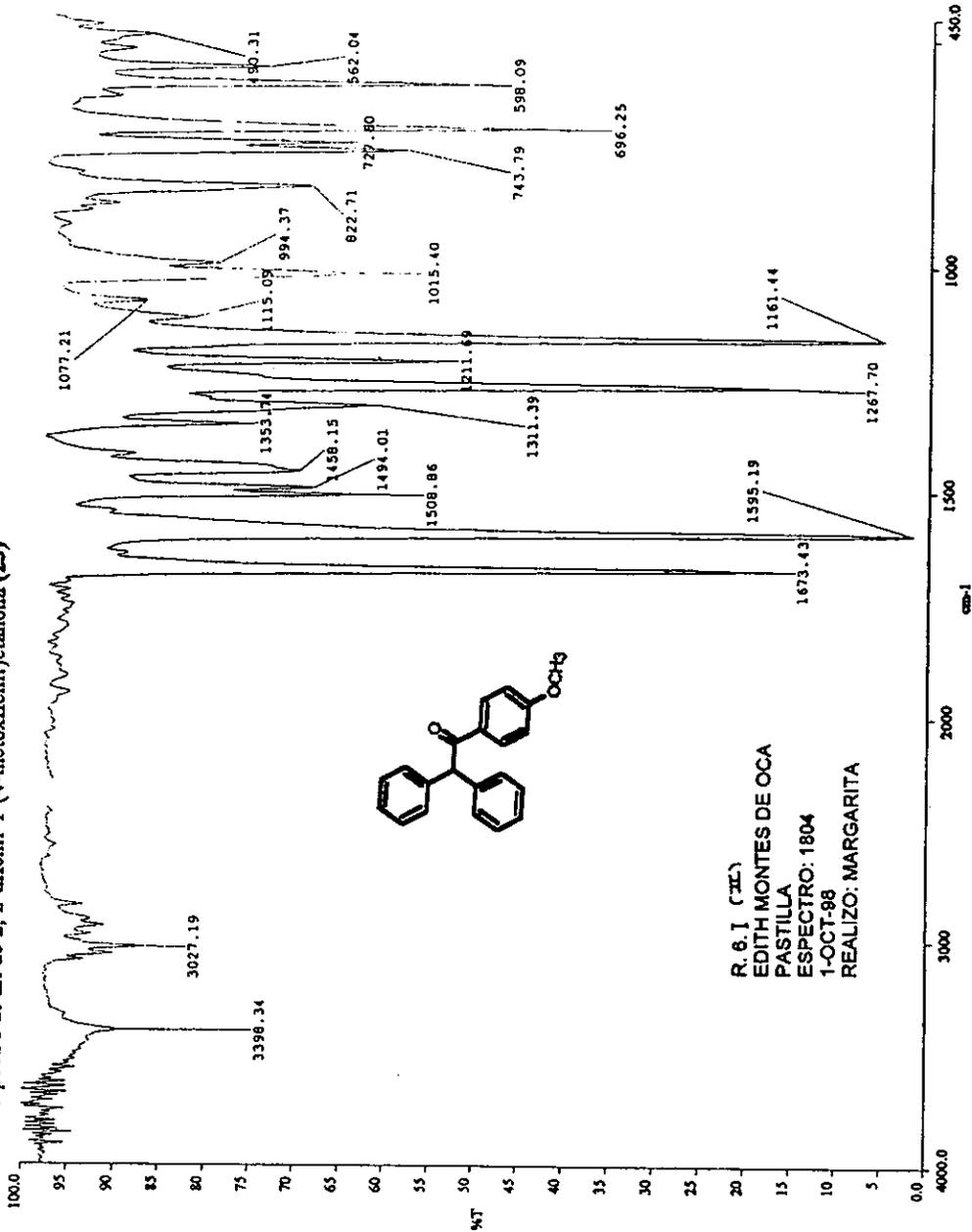
Date: septiembre 23de, 1998 3:53pm and base peak: 290.000

12. Espectro de IR del anisol



Ed. Ani.
 EDITH MONTES DE OCA
 PELICULA
 ESPECTRO: 1489
 27-VIII-88
 REALIZO: MARISELA

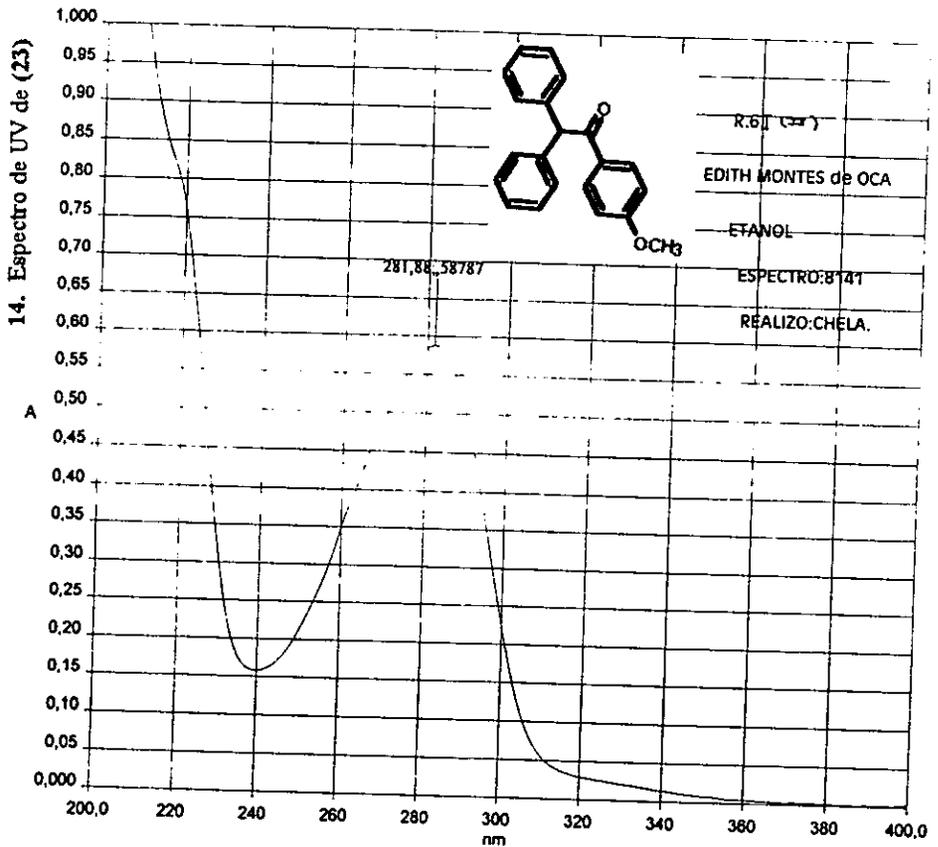
13. Espectro de IR de 2, 2-difenil-1-(4-metoxifenil)etanona (23)



R. G. I. (II)
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 1804
 1-OCT-98
 REALIZO: MARGARITA

Date: 2/10/98

Time: 14:29:02

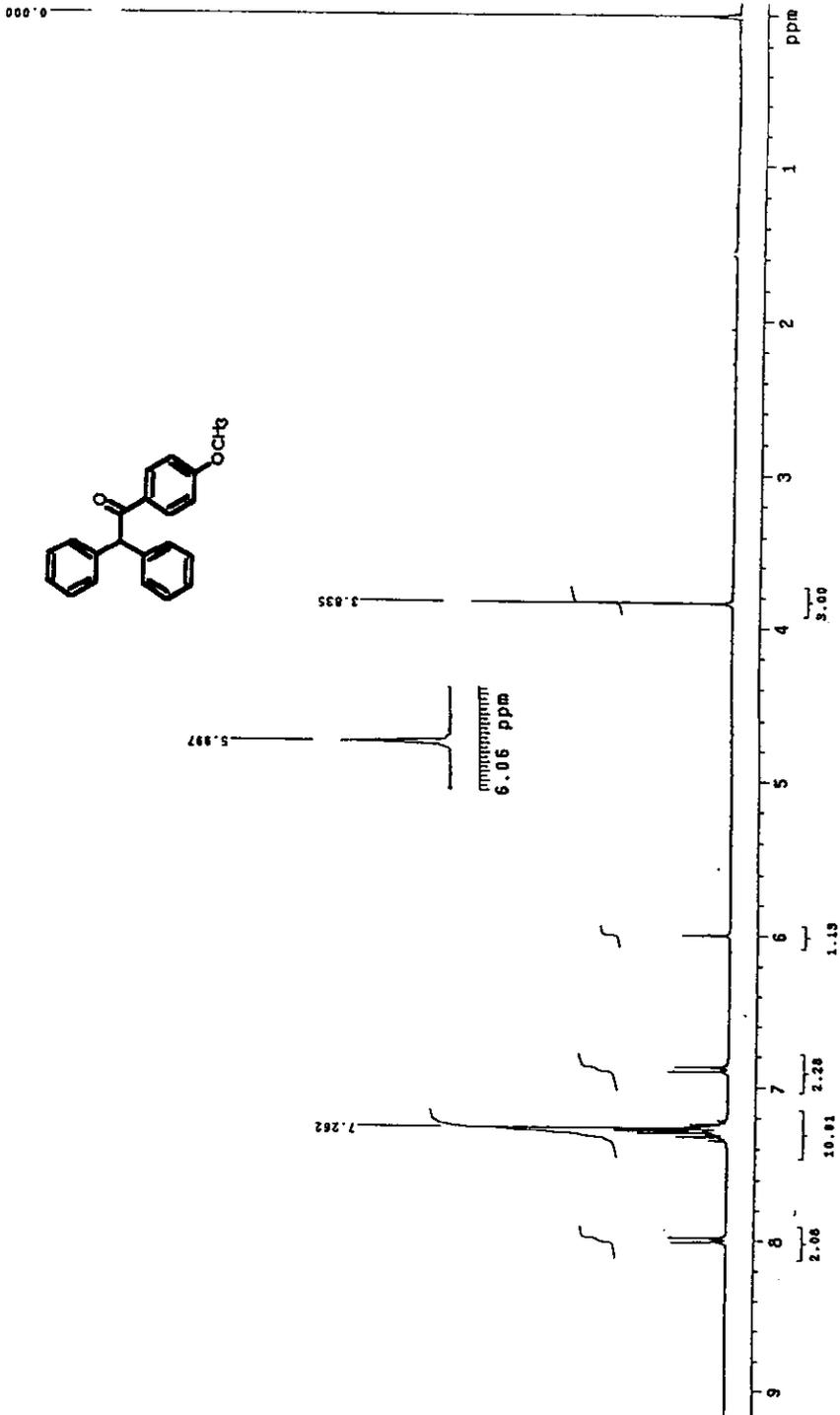
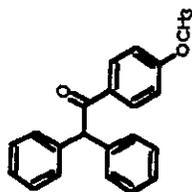


SCAN423.SP - 2/10/98

USAI
2 octubre 1988
Q. Ms. Carsten Perez / Edith montes de Oca
R. 6.1.83 CDC13
M1 300.2 MHz
300-1 FMS 0 ppm
ova

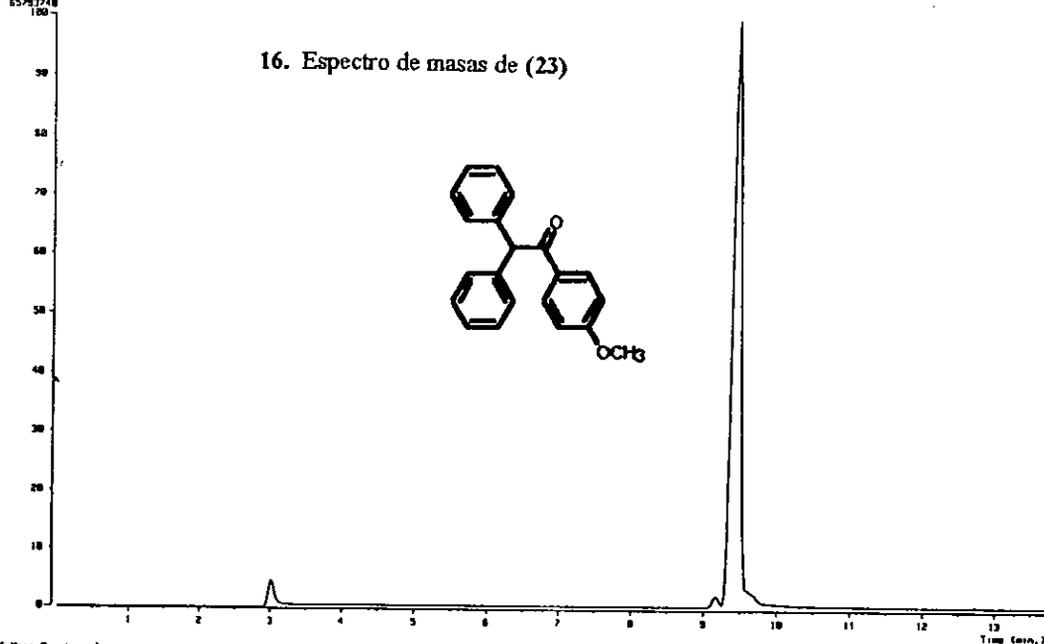
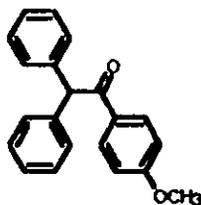
15. Espectro de RMN¹H de (23)

Pulse Sequence: szpul

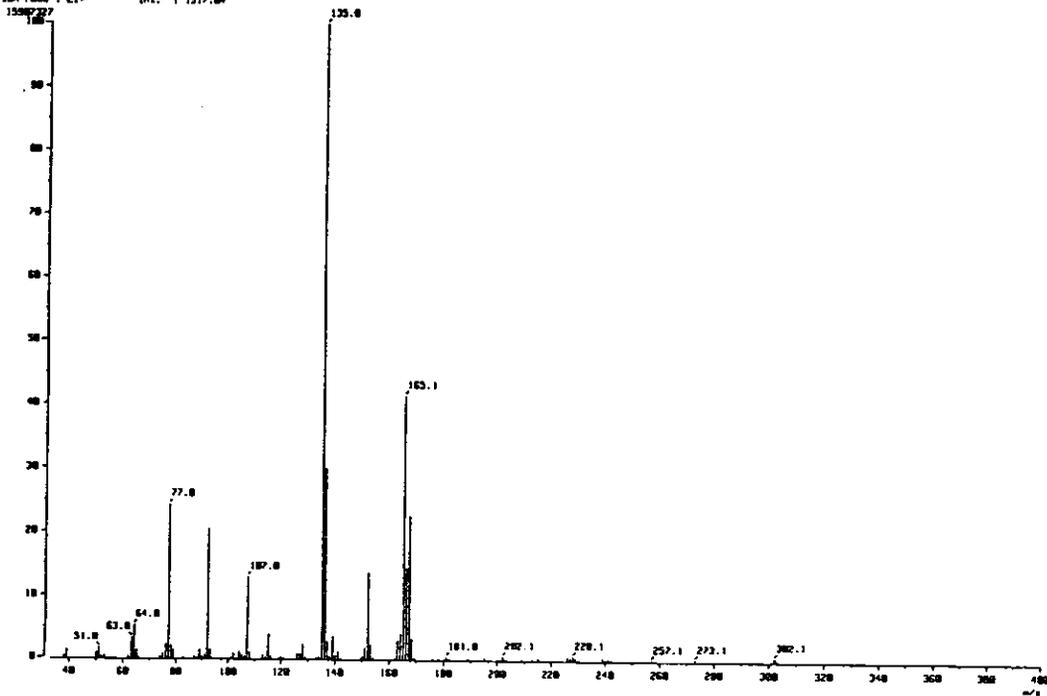


(TIC)
 Date : 071299 (61-11 001) Date : 12-Oct-98 13:30
 Sample: Col.: H²-3, 30mmB.32mm2Dum.
 Note: L291, Fac. de Quimica, UNFM.
 Inlet: GC Ion Mode: EI+
 Ion Species: Merged Ion (HF-Liner)
 TIC Range: m/z 18 to 800 Output RT Range: 0.00 to 12.71 min
 65793748

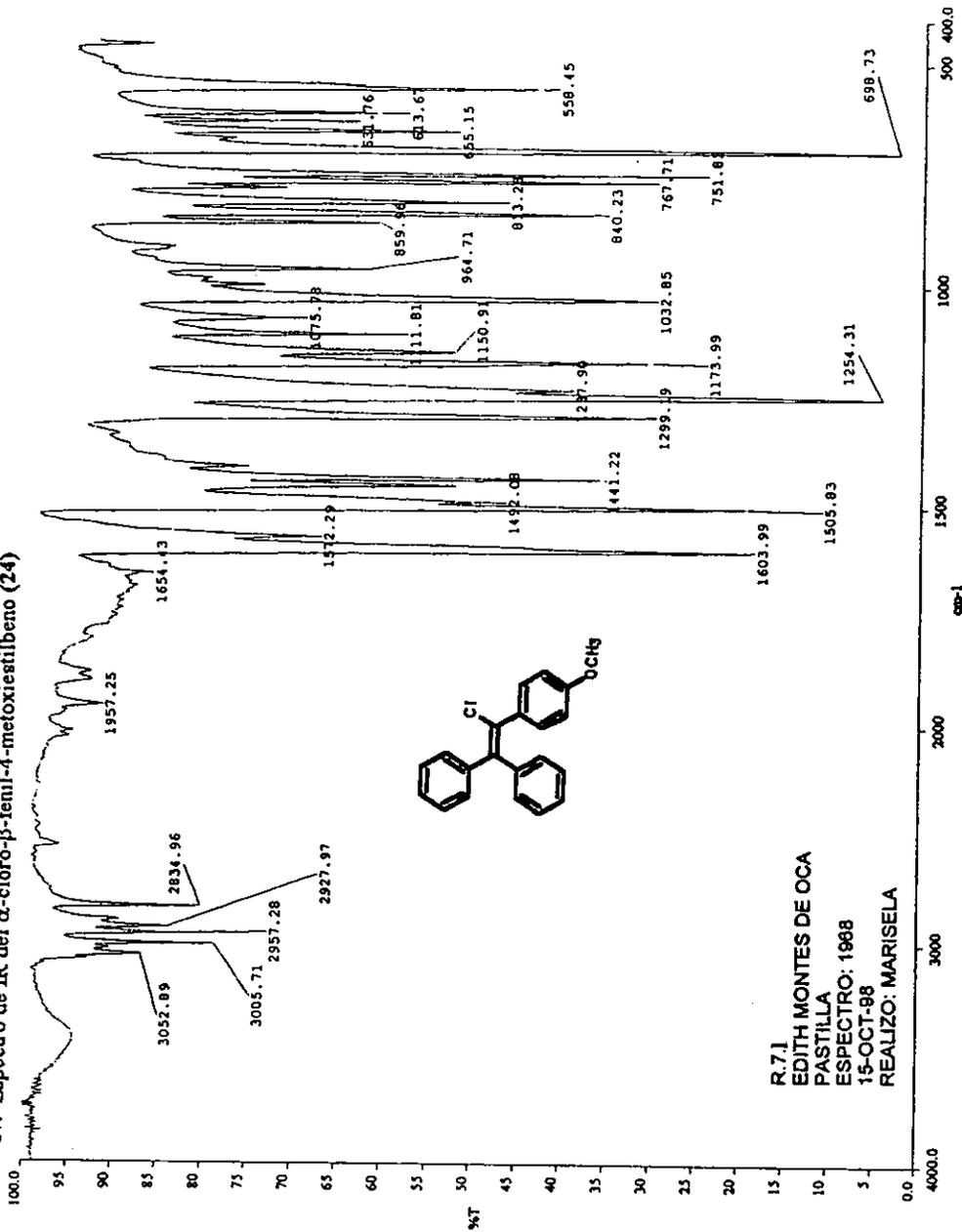
16. Espectro de masas de (23)



(Mass Spectrum)
 RT : 9.43 min Scan# : 311-1263,2993-1206,3361 Temp : 29.2 deg.C
 Ion Mode: EI+ Int.: 1317.06



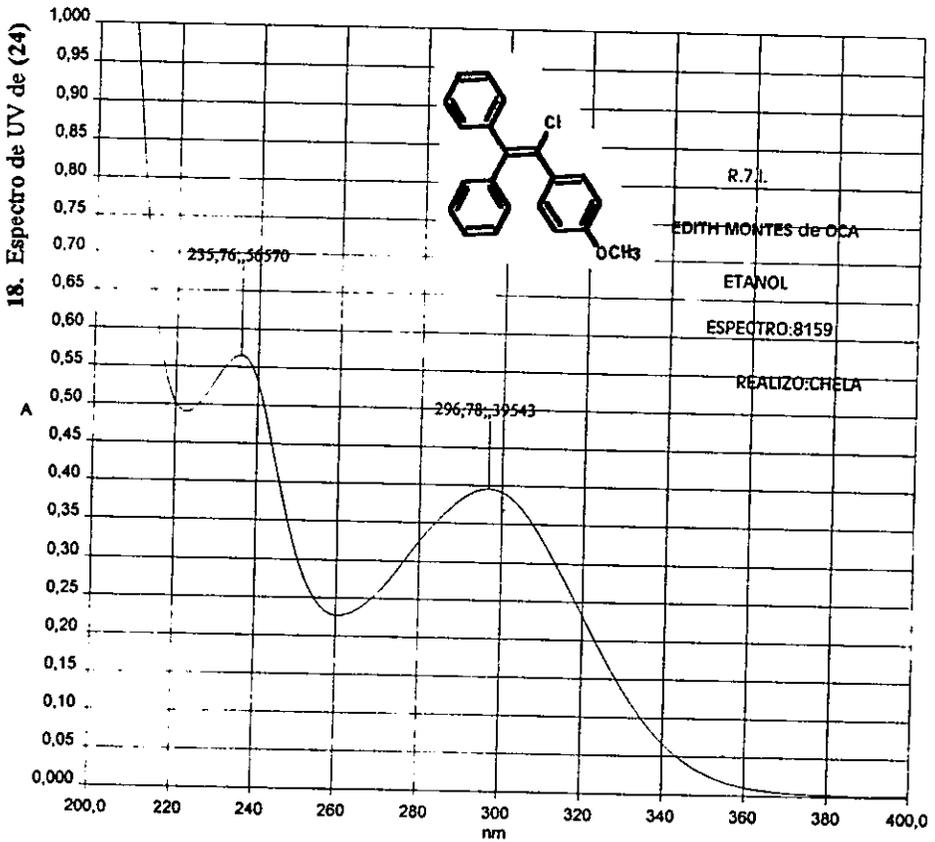
17. Espectro de IR del α -cloro- β -fenil-4-metoxiestilbeno (24)



R.71
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 1988
 15-OCT-88
 REALIZO: MARISELA

Date: 15/10/98

Time: 18.29:32

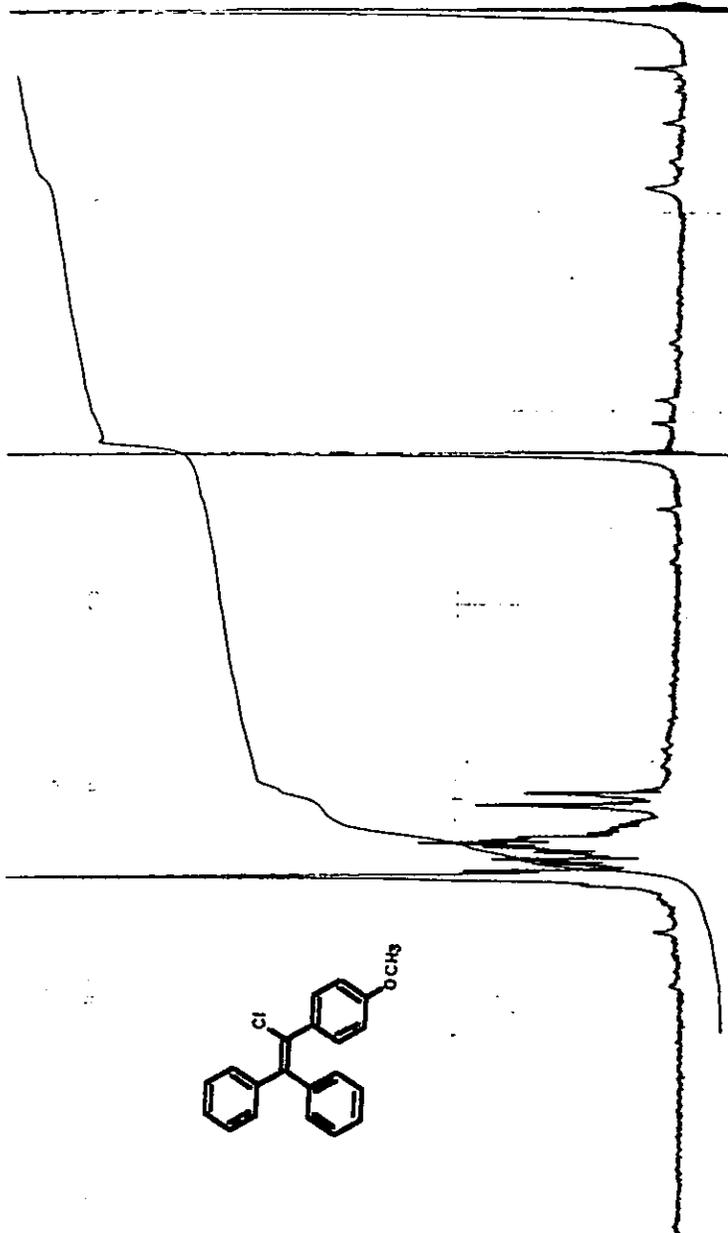
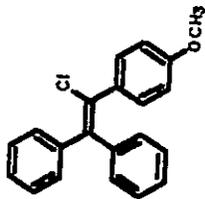


— M53.SP - 15/10/98

19. Espectro de RMN¹H de (24)

EM-390 90 MHz

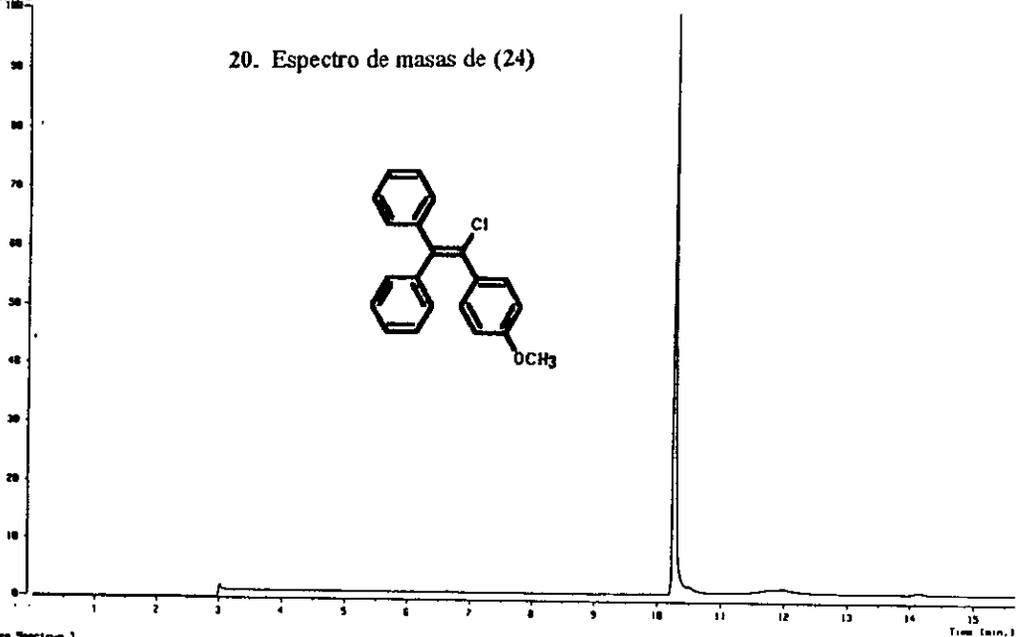
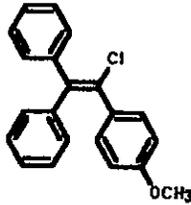
START
END OF SWEEP



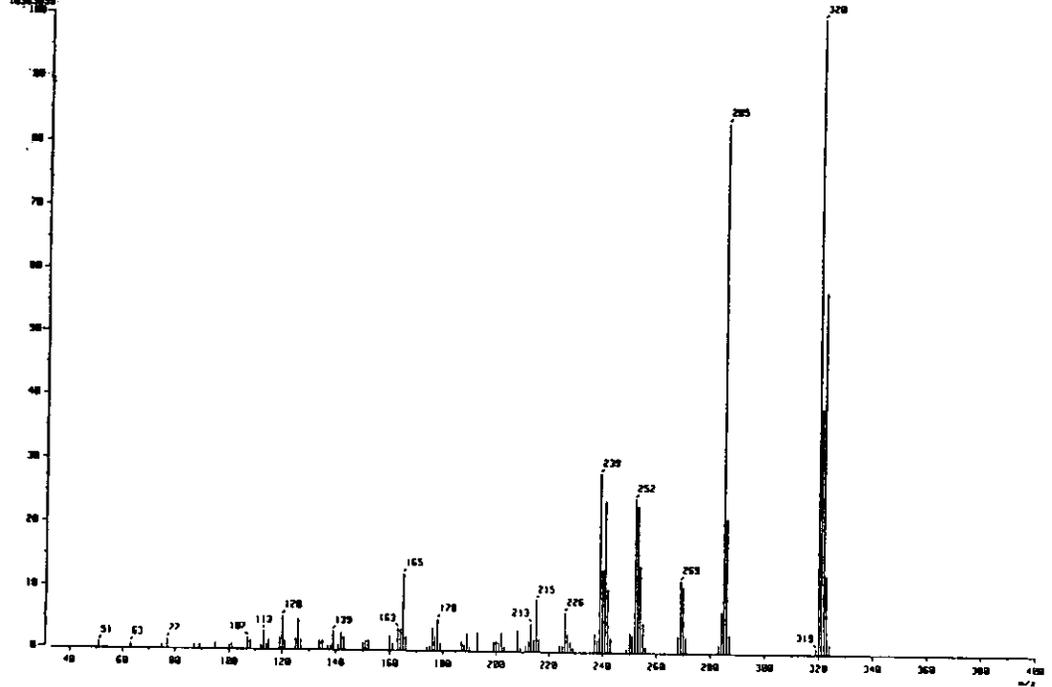
LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. $\times 10^{10}$ SWEEP TIME μ min NUCLEUS ¹H SAMPLE: *Calc. 24th m* OPERATOR: *W. J. ...*
 LOCK POWER ... mW FILTER ... 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm. ZERO REF. 7.45 DATE: *16 Oct 63*
 DECOUPLE POS. ... ppm DECOUPLE POWER 0.05 mW SAMPLING RATE A SOLVENT ...
 DECOUPLE POS. ... ppm DECOUPLE POWER 0.05 mW SAMPLING RATE A SOLVENT ...

(TIC)
 Date : 071258_0-7-1_004 Date : 20-Oct-98 10:44
 Sample :
 Note : USRI, Fac. de Quimica, UNPH
 Inlet : GC Ion Mode : EI+
 Ion Specimen : Normal Ion (M+Linear)
 TIC Range : m/z 10 to 300 Output RT Range : 0.00 to 15.55 min
 11291872

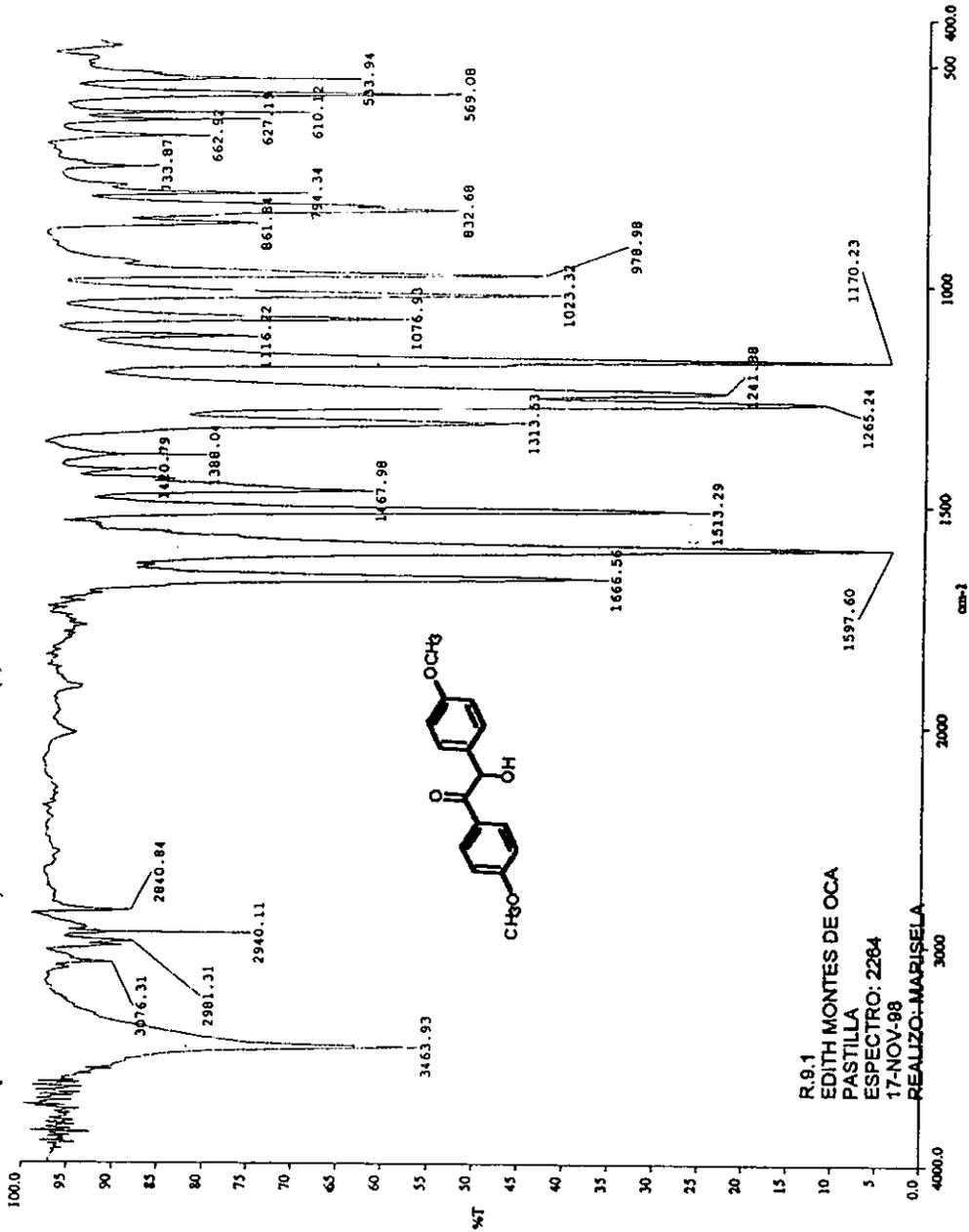
20. Espectro de masas de (24)



(Mass Spectrum)
 RT : 10.25 min Scan : 329-334, 335-(343,347) Temp : 27.9 deg.C
 Ion Mode : EI+ Int. : 1579.63

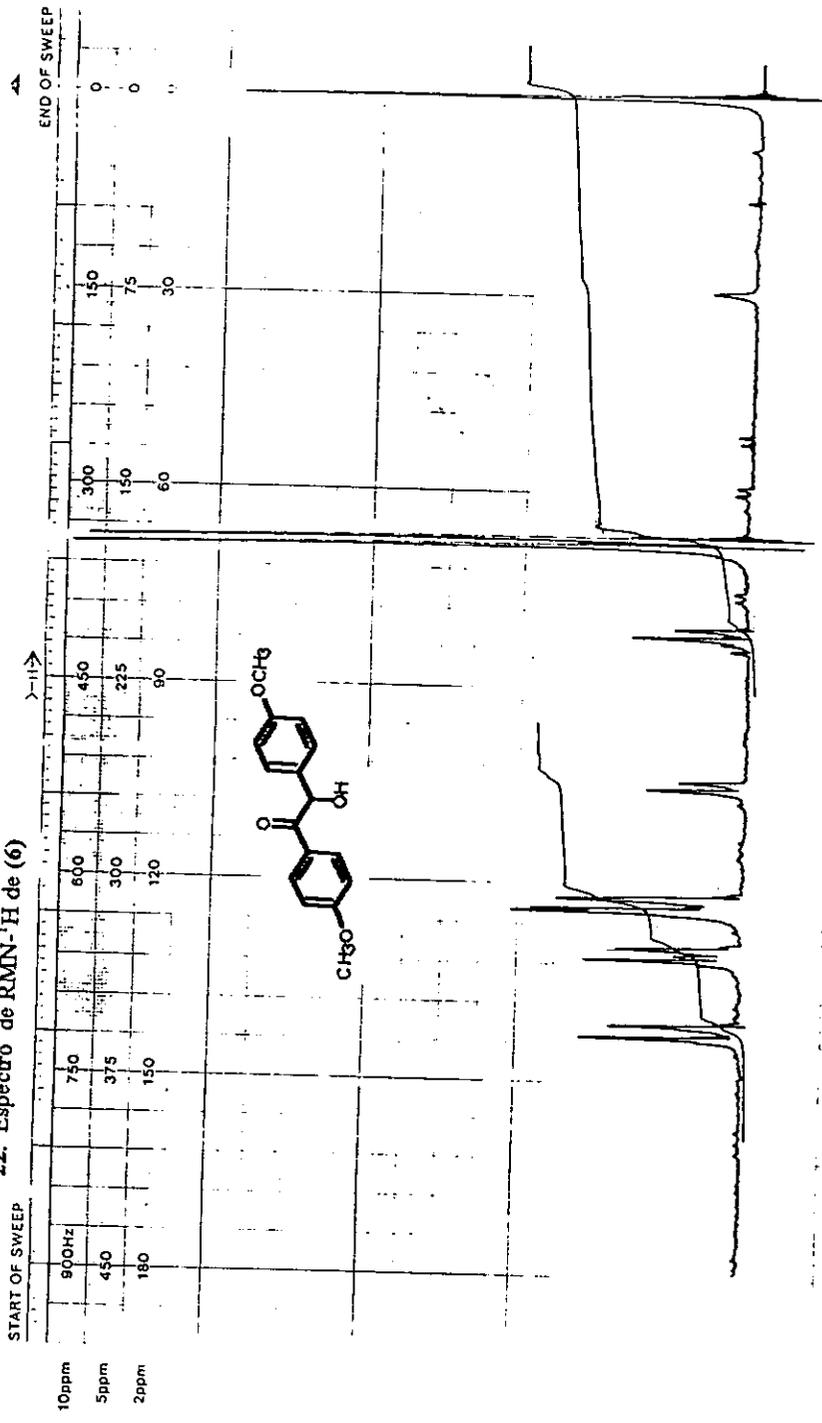


21. Espectro de IR de la 4,4'-dimetoxibenzofina (6)



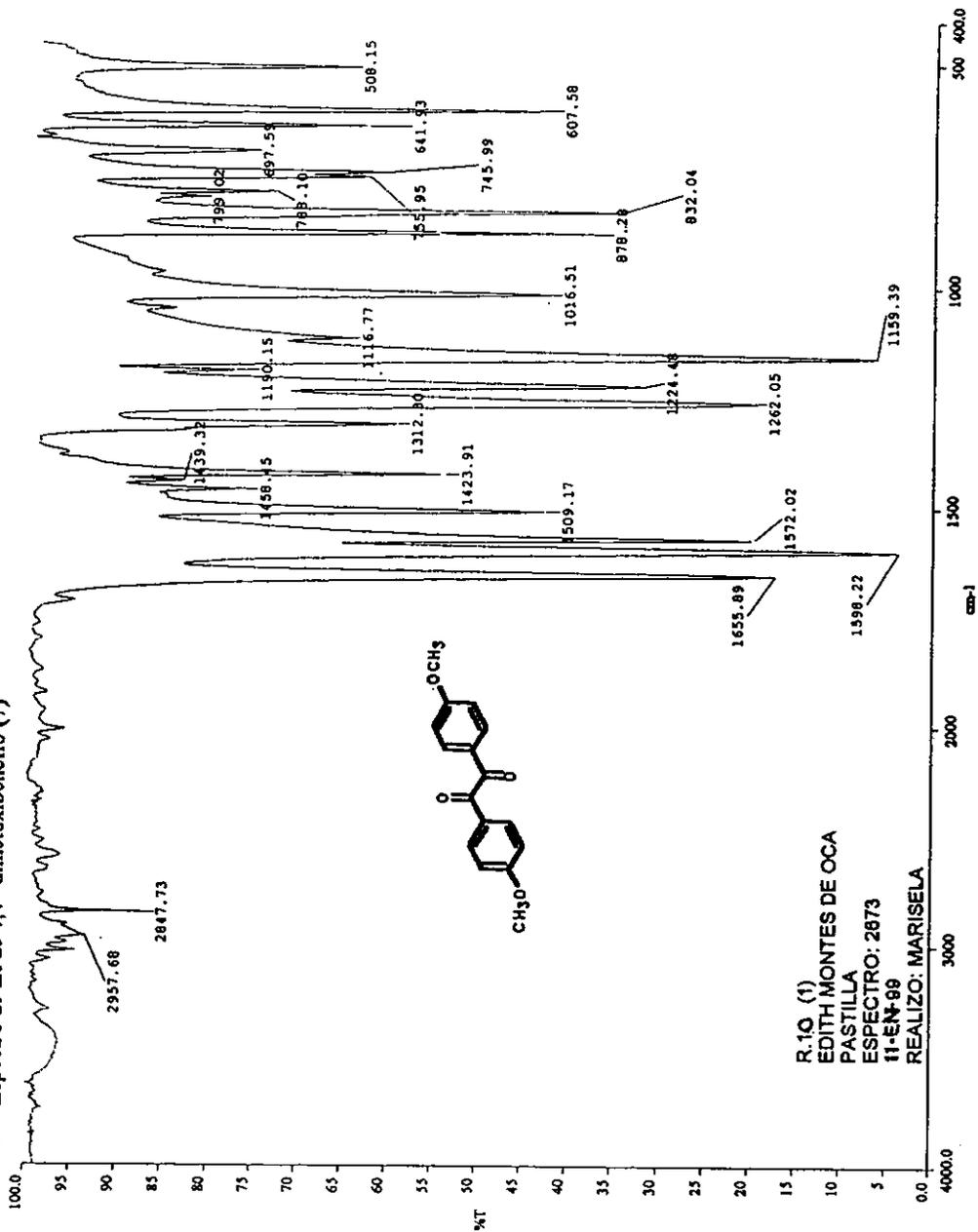
R.9.1
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 2264
 17-NOV-88
 REALIZO: MARISELA

22. Espectro de RMN-H de (6)



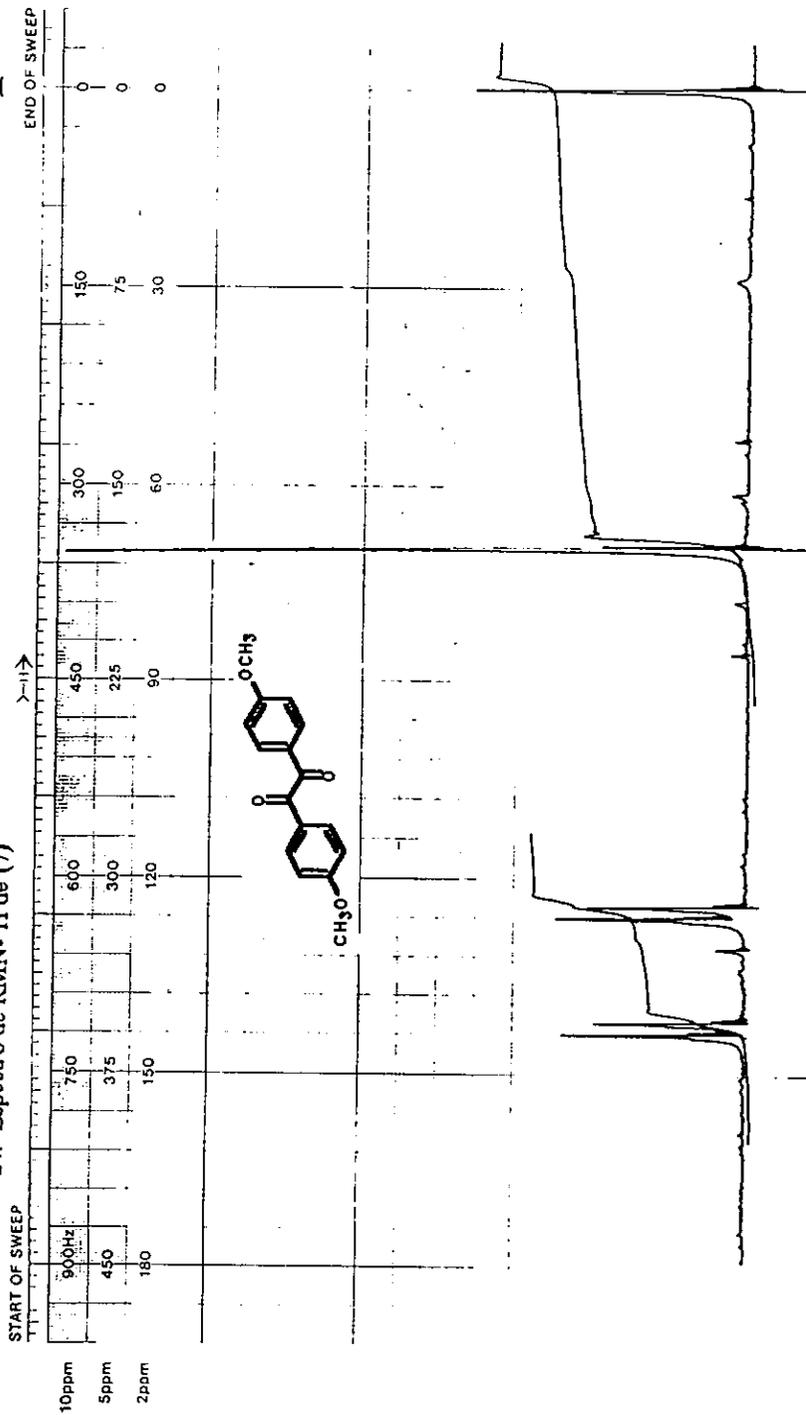
LOCK POS	ppm	SPECTRUM AMPL	8 X 100	SWEEP TIME	5 min	NUCLEUS	¹ H	SAMPLE	6666	OPERATOR	
LOCK POW/LR	mg	FILTER	0.05	sec	SWEEP WIDTH	10	ZERO REF	TI (1)		DATE	
DECOUPLE POS.	ppm	RF POWER	0.05	mg	END OF SWEEP	0	SAMPLE TI (1)	A	C	SOLVENT	D ₂ O

23. Espectro de IR de 4,4'-dimetoxibencilo (7)



R.10 (1)
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 2873
 11-EN-88
 REALIZO: MARISELA

24. Espectro de RMN-¹H de (7)



ppm (δ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

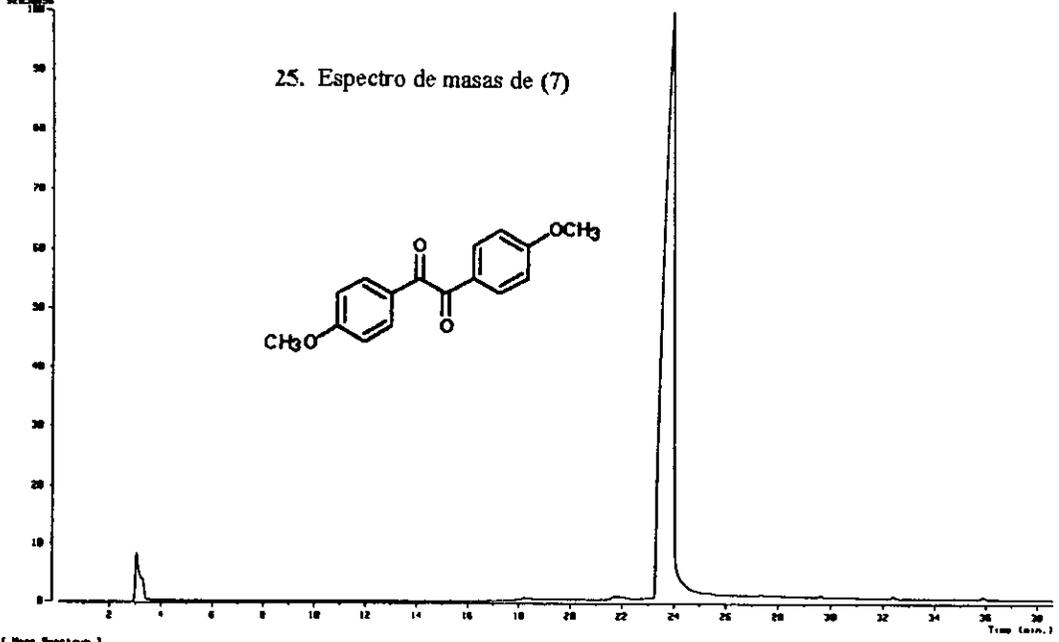
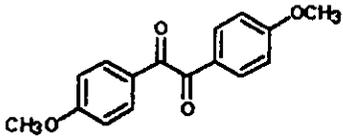
LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL **6.5 X 100** SWEEP TIME **5** SAMPLE NUCLEI **4** SAMPLE **8.111011** OPERATOR

LOCK POWER mG FILTER **0.05** sec SWEEP WIDTH **10** ppm ZERO REF. **1.115** DATE **19 1 99**

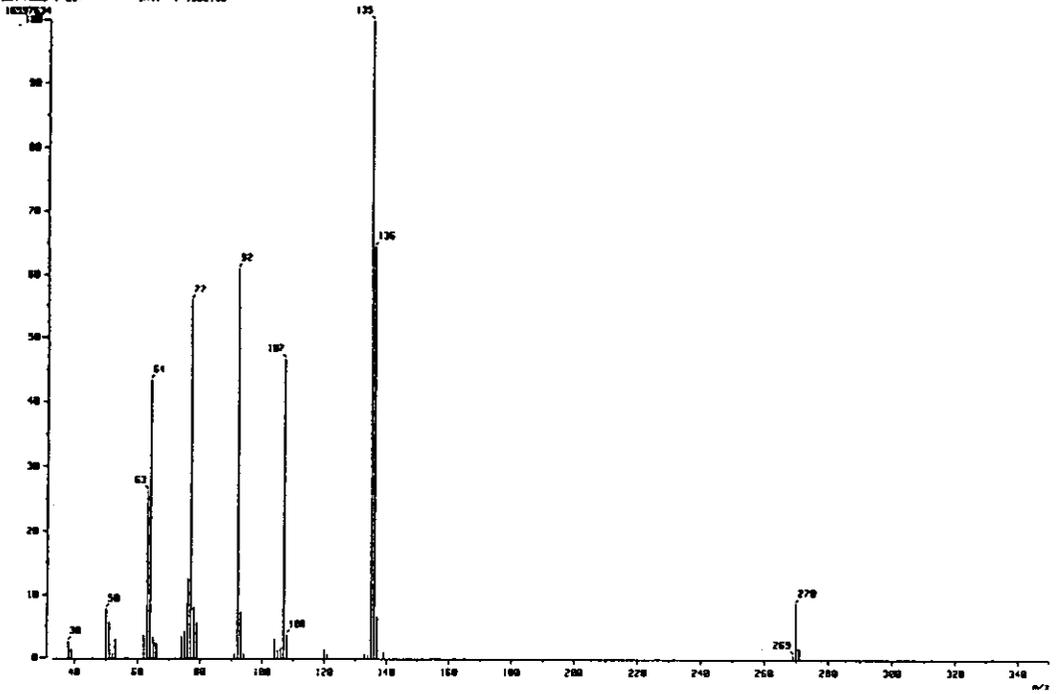
DECOUPLE POS. mG RF POWER **0.05** mG END OF SWEEP **0** ppm SAMPLE TEMP **F** C SOLVENT **CDCl3** SPECTRUM NO **311**

[TIC]
Date : 07/22/01, 091 Date : 08-Feb-99 19:21
Sample:
Note : UERI, Fac. de Quimica, UNFM.
Inlet : GC Ion Mode : EI+
Ion Spectra : Normal Ion (M+Linear)
TIC Range : m/z 33 to 908 Output RT Range : 0.00 to 30.61 min

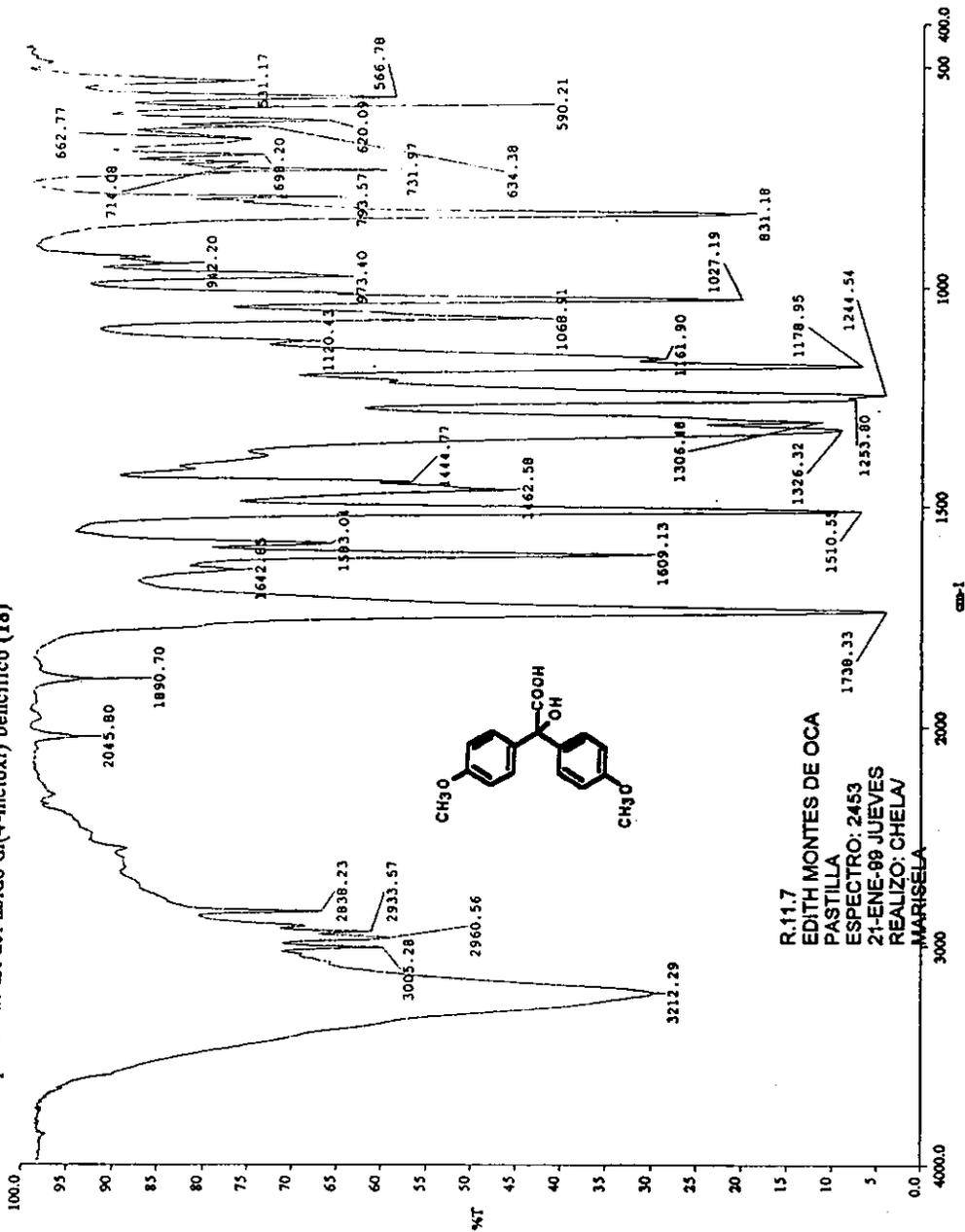
25. Espectro de masas de (7)



[Mass Spectrum]
RT : 23.88 min Scan# : 862-1001, 0151-1519, 1865 Temp : 29.4 deg.C
Ion Mode : EI+ Int. : 1562:00



26. Espectro de IR del ácido di(4-metoxi) benílico (18)

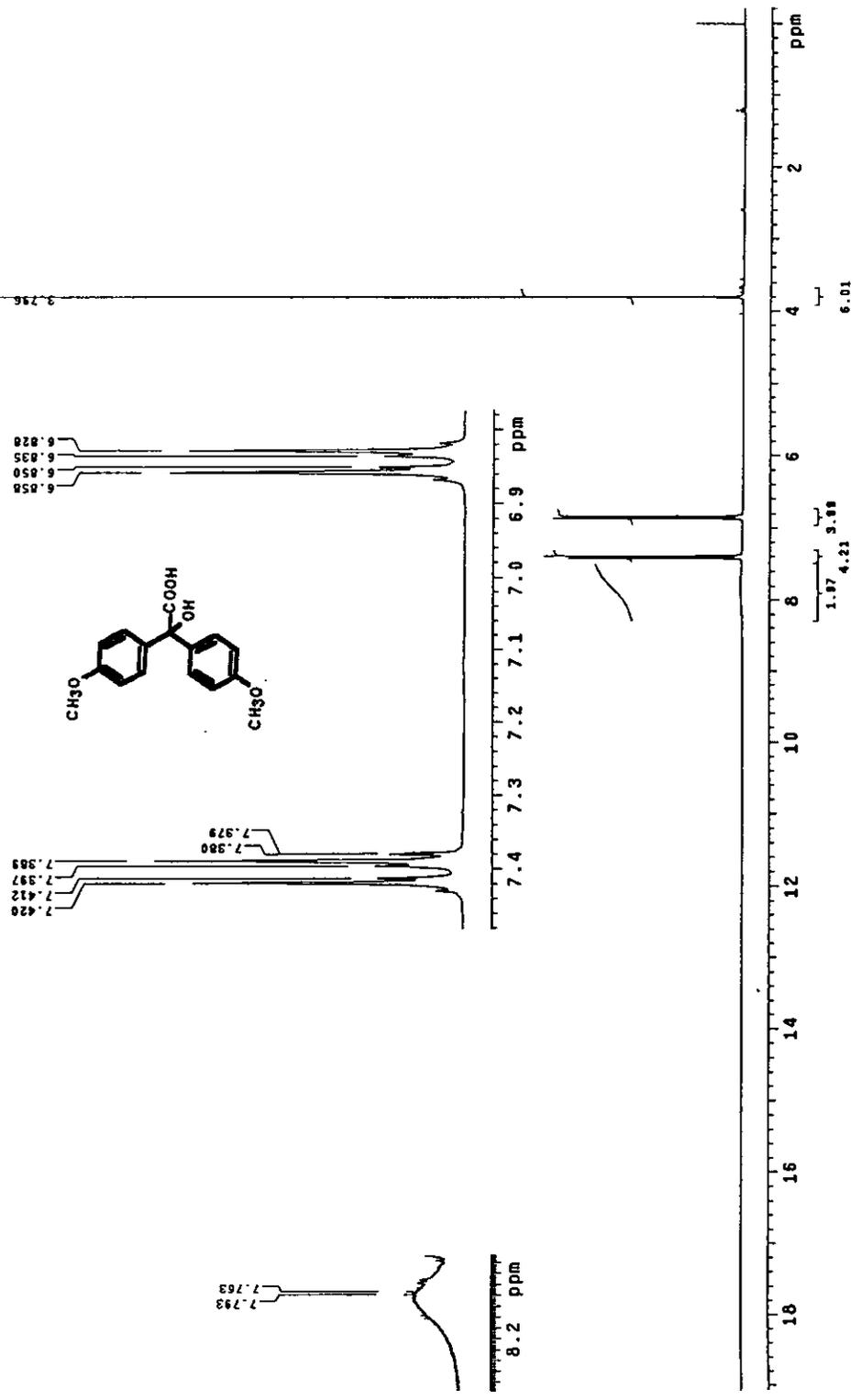


R:11.7
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 2453
 21-ENE-89 JUEVES
 REALIZO: CHELA
 MARISELA

USA1
01 ene 1989
C. de la Cruz
R. de la Cruz
H. de la Cruz
Ref TMS 0 ppm
300-2
oym

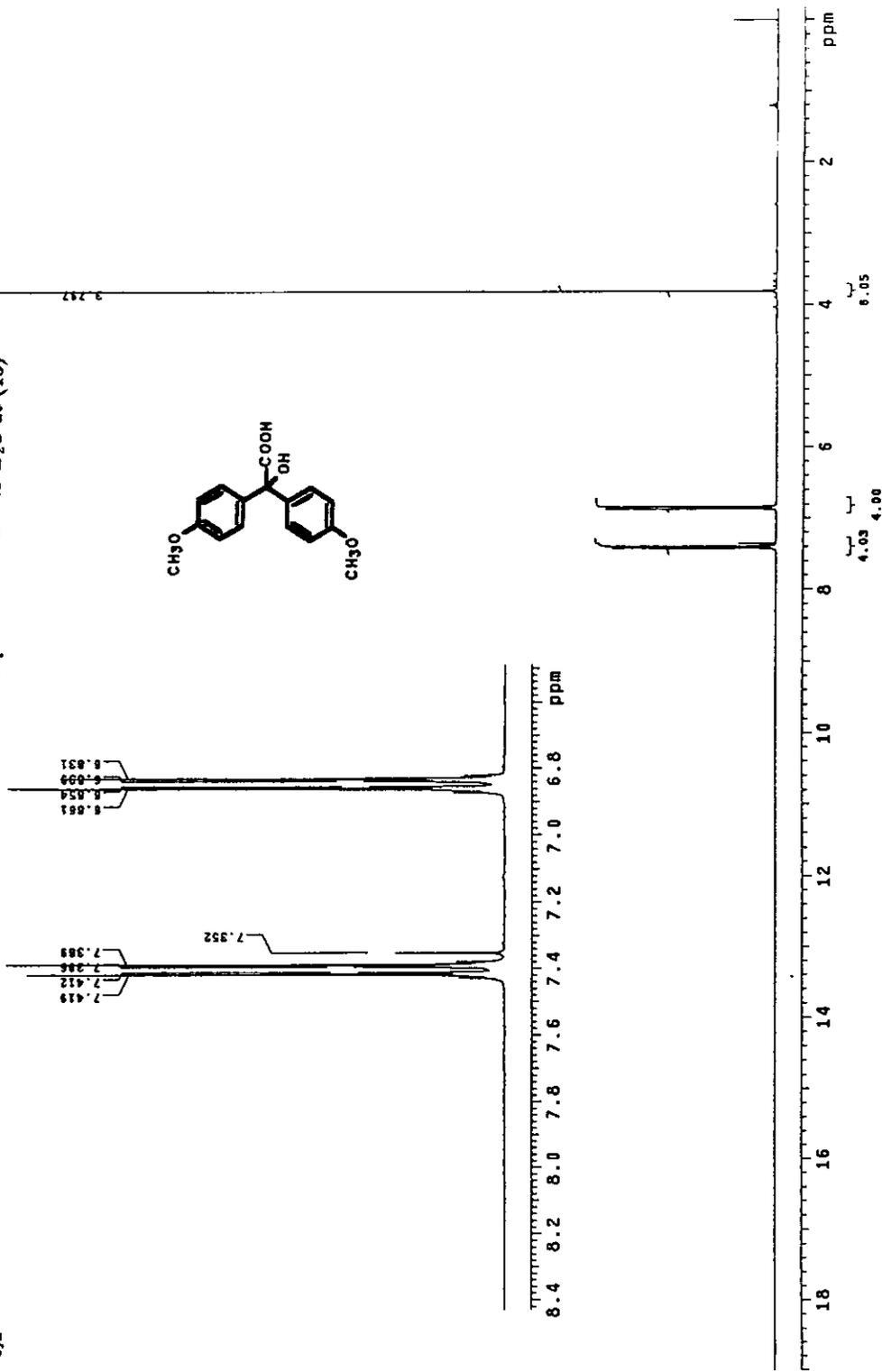
Ol. de la Cruz / Edith Montes de Oca
R. de la Cruz + DRSD
H. de la Cruz
Ref TMS 0 ppm

27. Espectro de RMN-1H de (18)



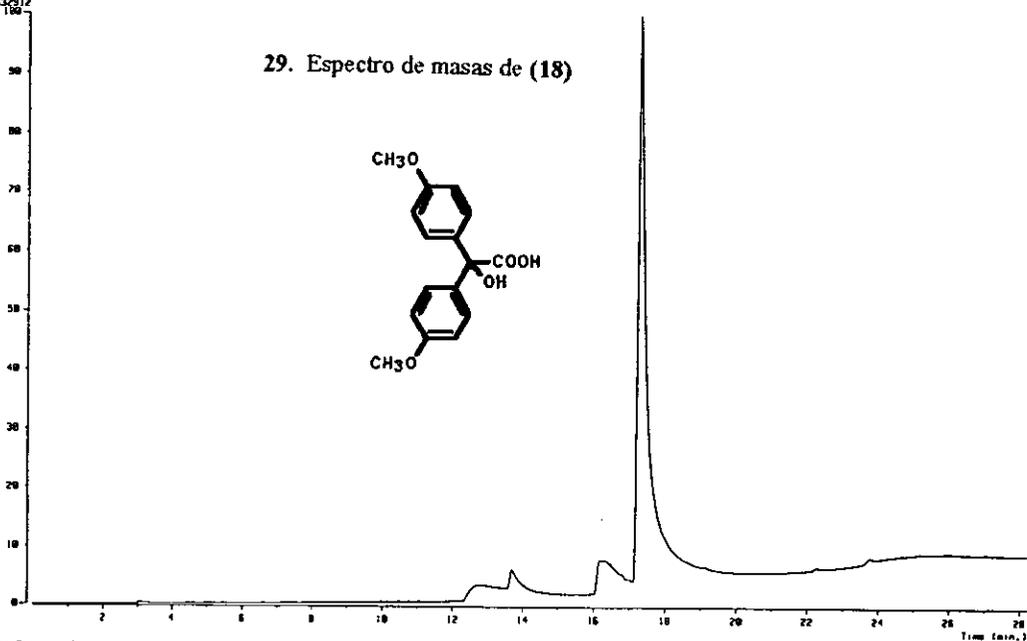
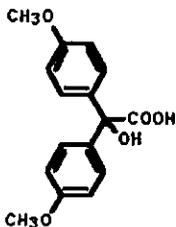
USAI
21 ene 1999
O. Ma. Carmen Perez / Edith Montas de Oca
R.11.7 / CDCl3 + DMSO
H1 299.7 MHz
ref TMS 0 ppm
300-2
Intercambio D2O
oym

28. Espectro de RMN-¹H+D₂O de (18)

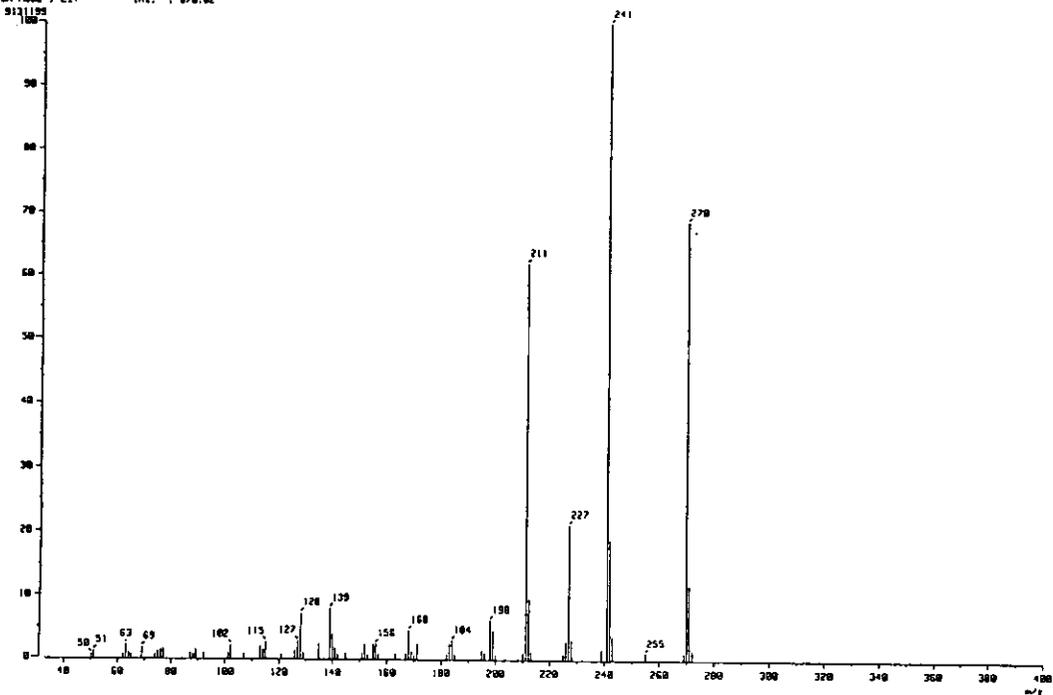


(TIC)
 Date : 01/09/99-12-1-9_052 Date : 18-Feb-99 11:09
 Sample:
 Note : USRI, Fac. de Quimica, UNPR.
 Inlet : GC Ion Mode : EI+
 Ion Species : Methyl Ion (M+Linear)
 TIC Range : m/z 33 to 600 Output RT Range : 0.00 to 26.21 min
 42632912

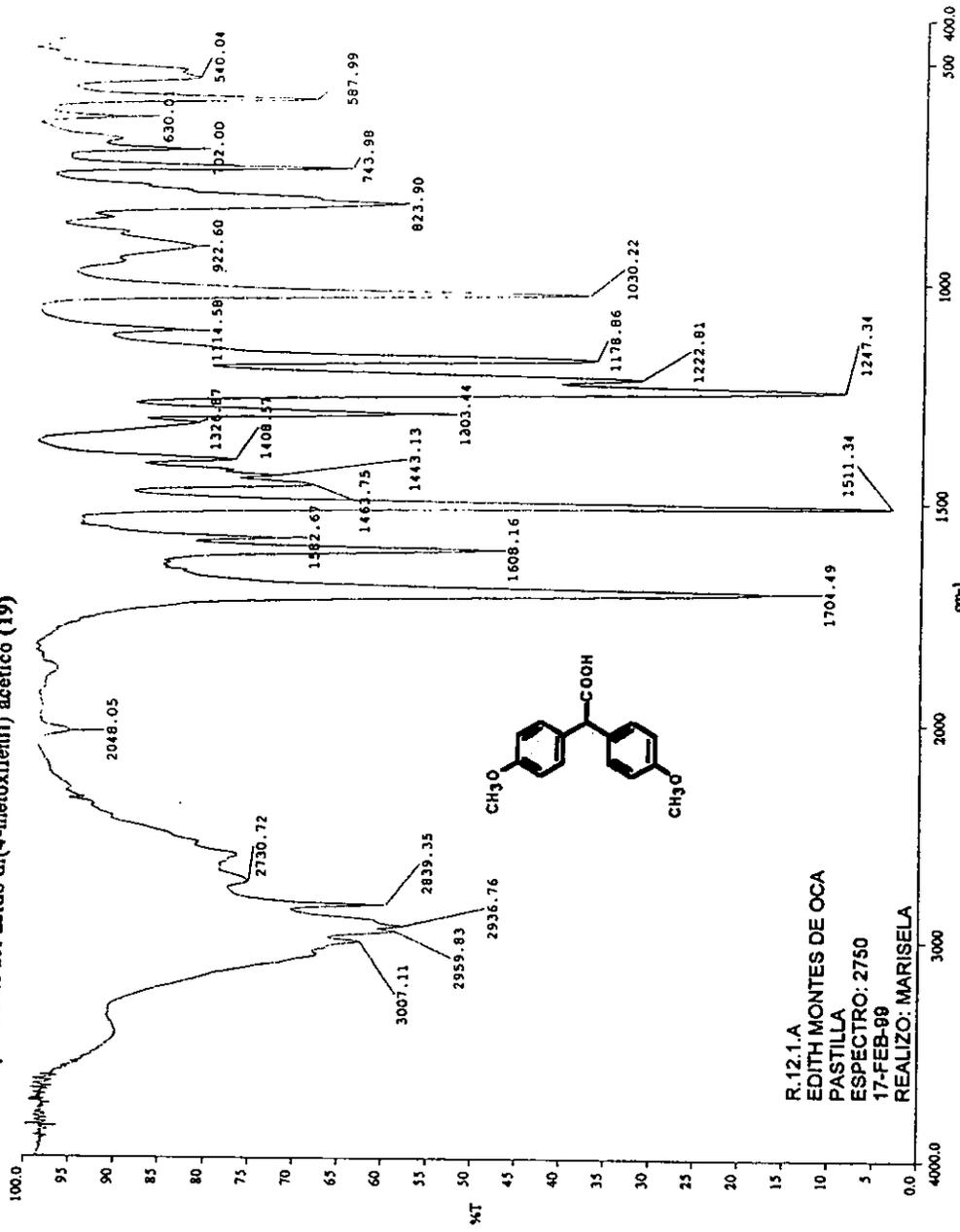
29. Espectro de masas de (18)



[Mass Spectrum]
 RT : 17.28 min Scan : 629-(570,610)-(678,706) Temp : 29.6 deg.C
 Ion Mode : EI+ Int. : 878.82



30. Espectro IR del ácido di(4-metoxifenil) acético (19)



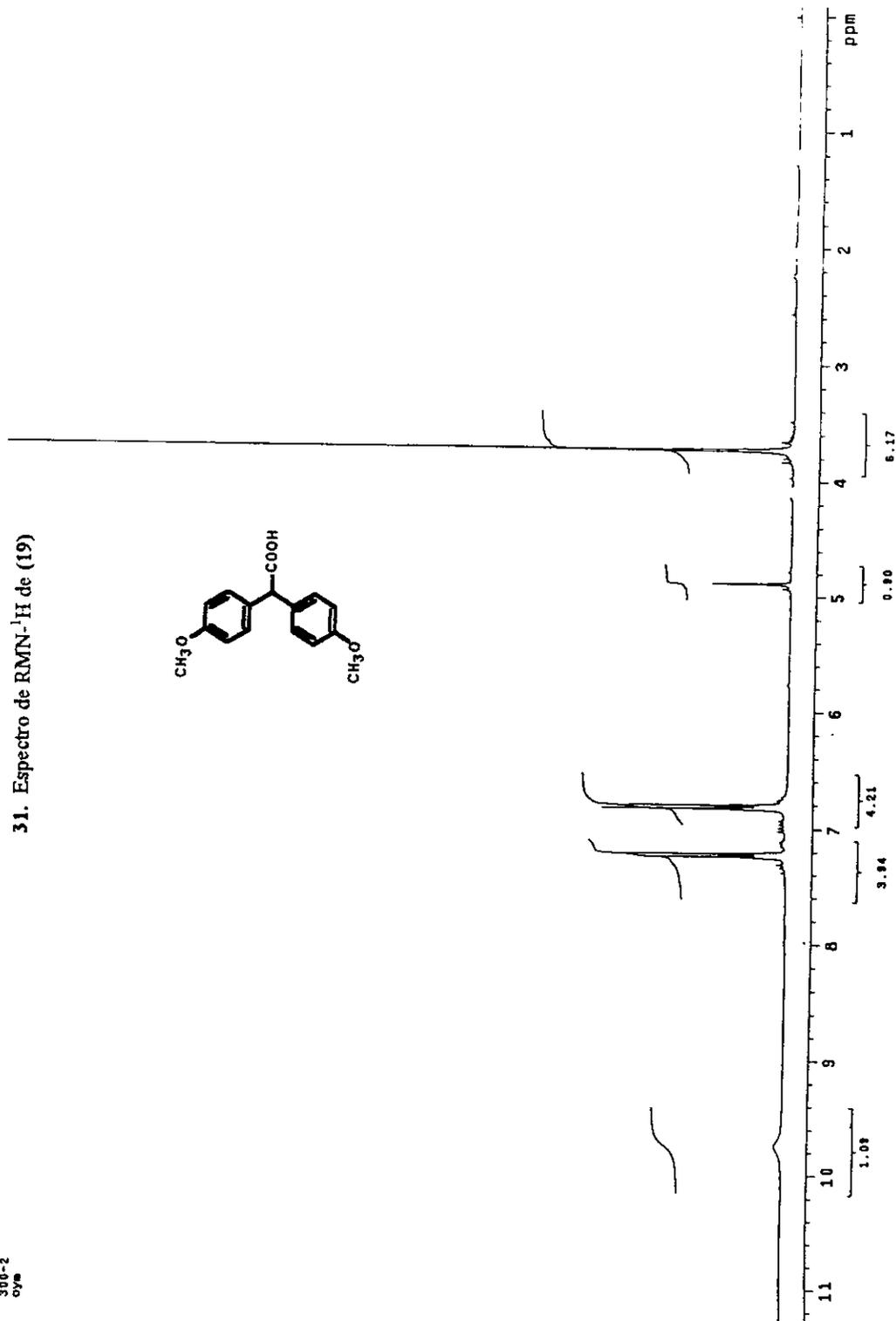
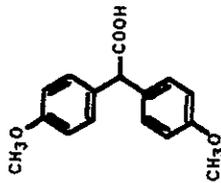
R.12.1.A
 EDITH MONTES DE OCA
 PASTILLA
 ESPECTRO: 2750
 17-FEB-99
 REALIZO: MARISELA

— a: Spectralab 1005

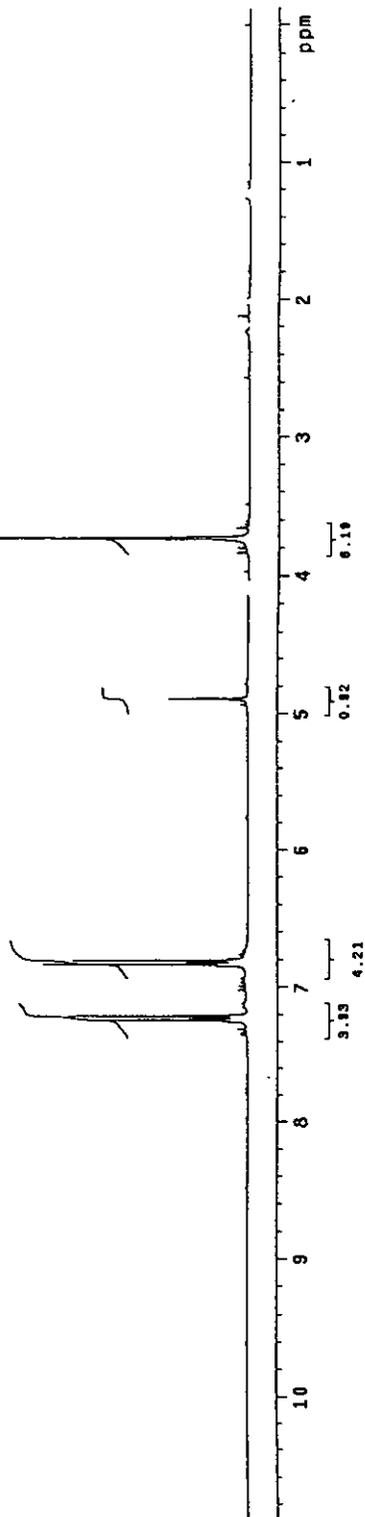
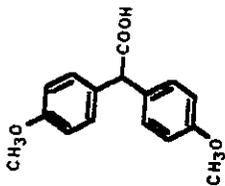
USA1

29 ene 1999
Dr. M. Carmen Perez / Edith Montes de Oca
Hi 234, OC13 + DMSO
Hi 234, 7 MHz
ref TMS 0 ppm
300-2
oye

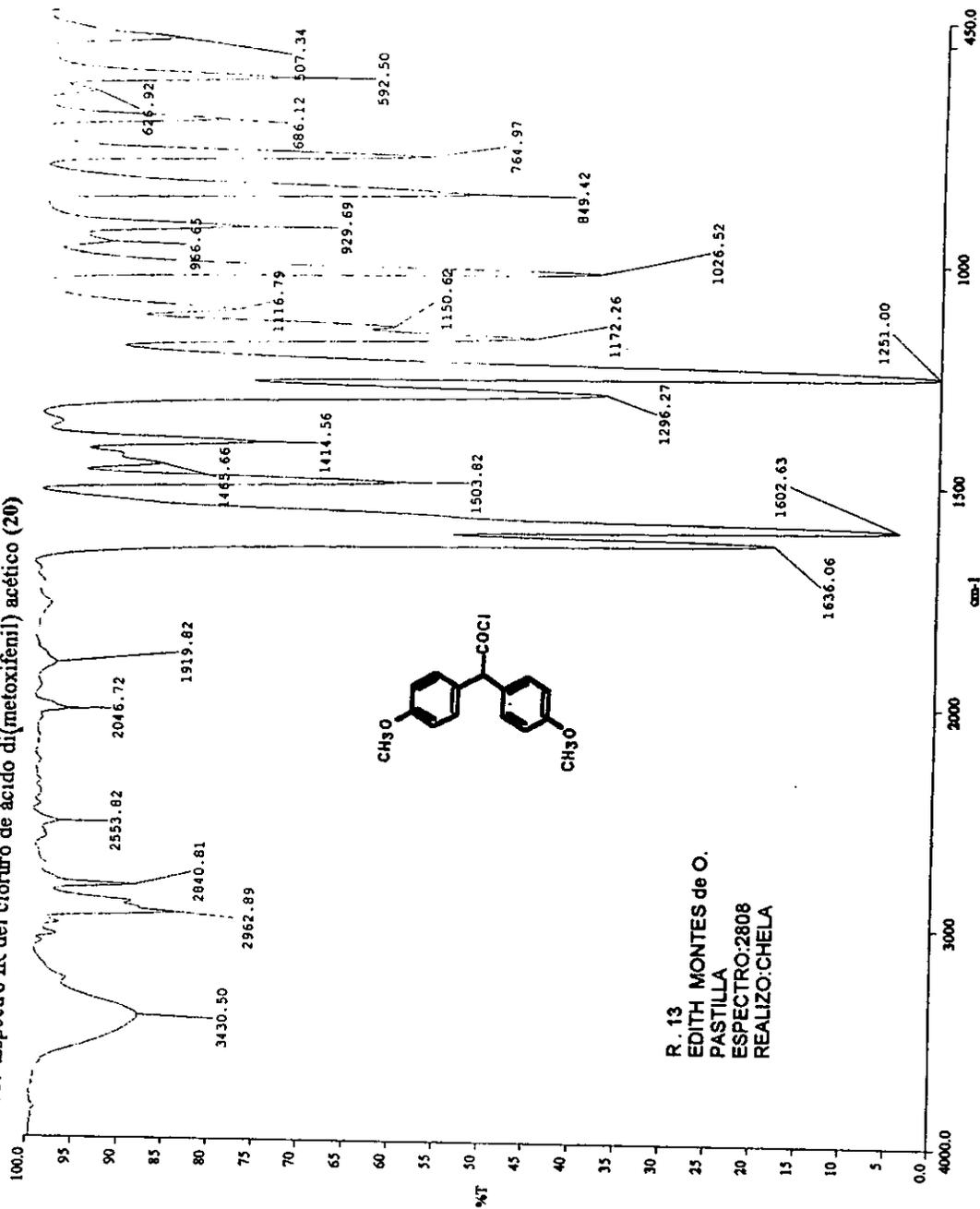
31. Espectro de RMN-¹H de (19)



32. Espectro de RMN-¹H+D₂O de (19)



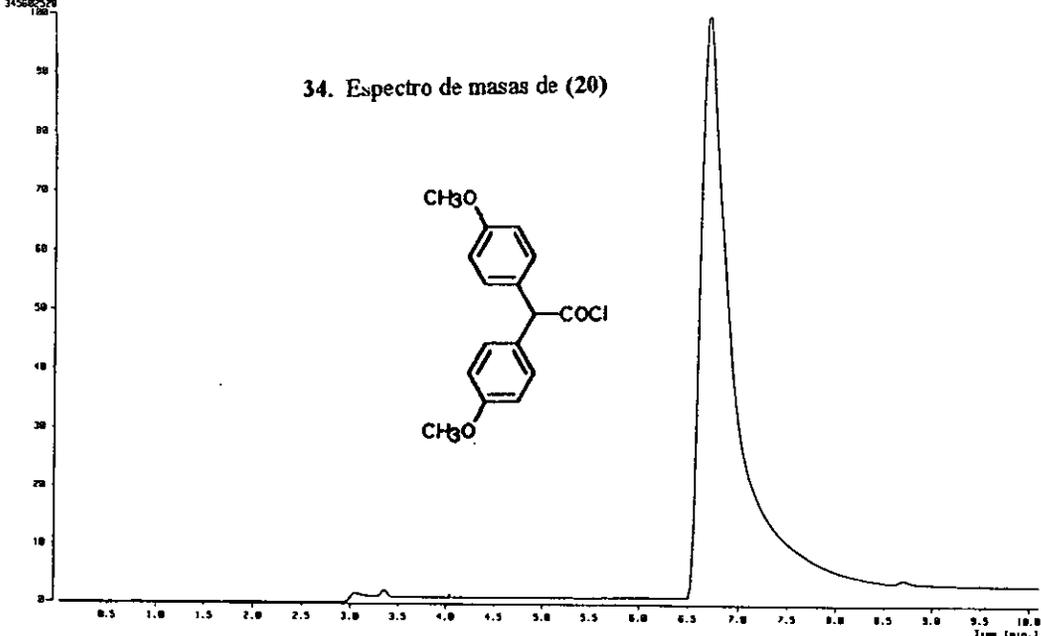
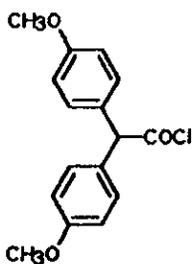
33. Espectro IR del cloruro de ácido di(metoxifenil) acético (20)



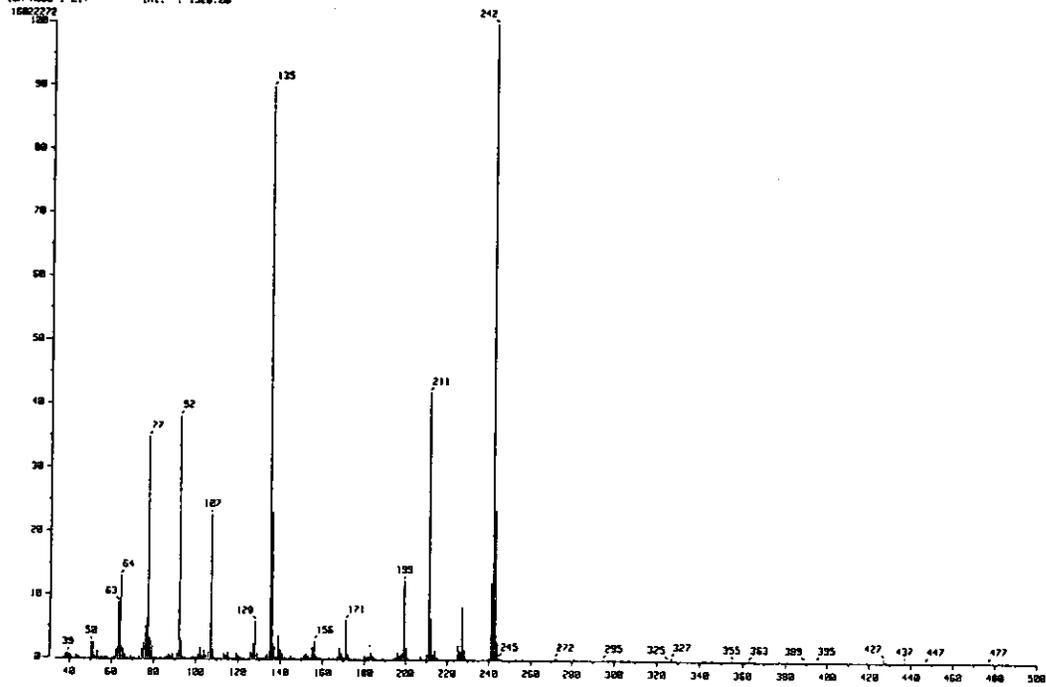
R. 13
 EDITH MONTES de O.
 PASTILLA
 ESPECTRO:2808
 REALIZO:CHELA

[TIC]
Date : 01/02/99 13:02 Date : 25-Feb-99 12:37
Sample:
Note : LGR1, Fac. de Quimica, UNFM.
Inlet : GC Ion Mode : EI+
Ion Specifier : Normal Ion (M+Linear)
TIC Range : m/z 33 to 800 Output RT Range : 0.00 to 10.10 min
345682328

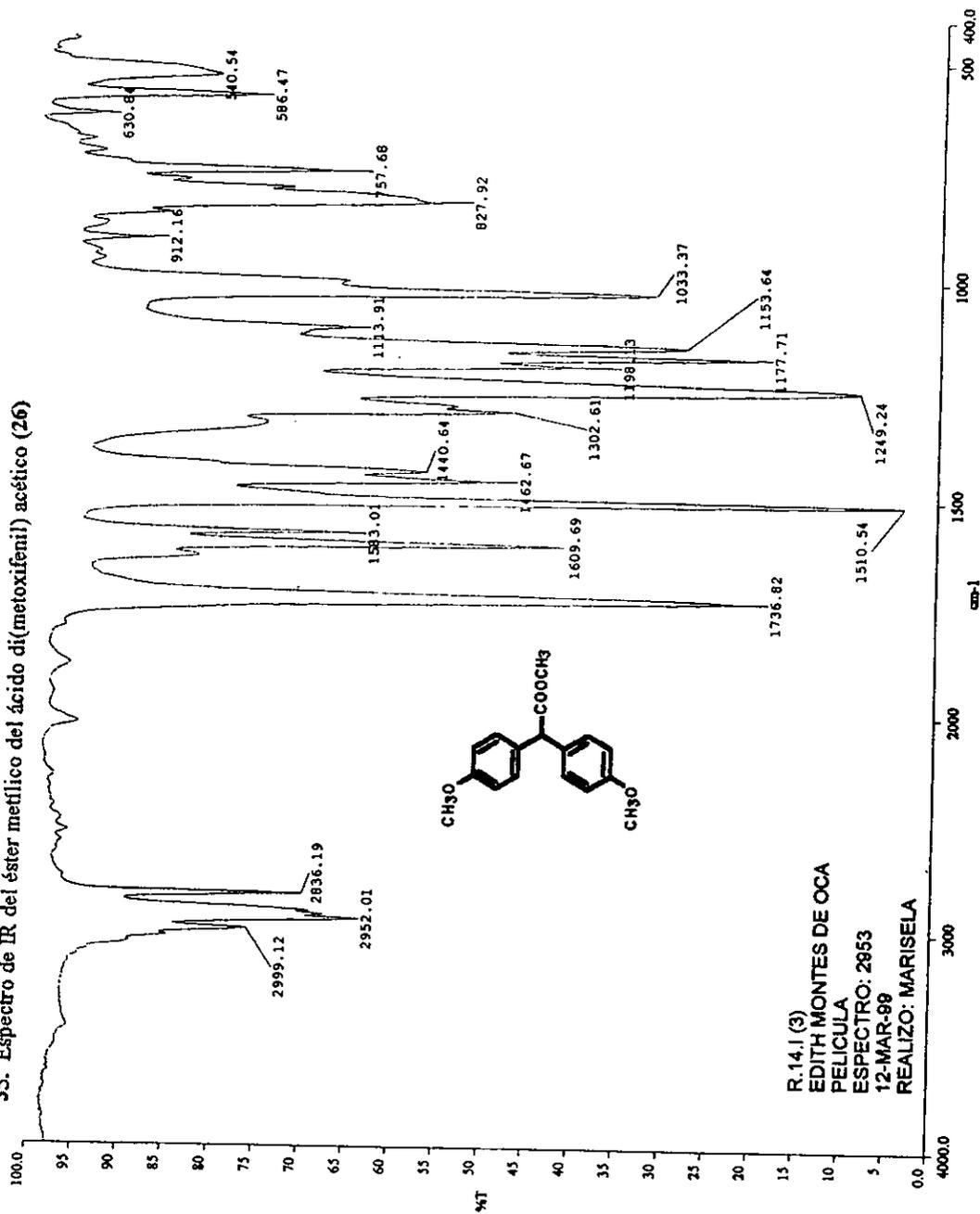
34. Espectro de masas de (20)



[Mass Spectrum]
RT : 7.40 min Scan# : 257
Ion Mode : EI+ Int. : 1320.00
Temp : 20.6 deg.C



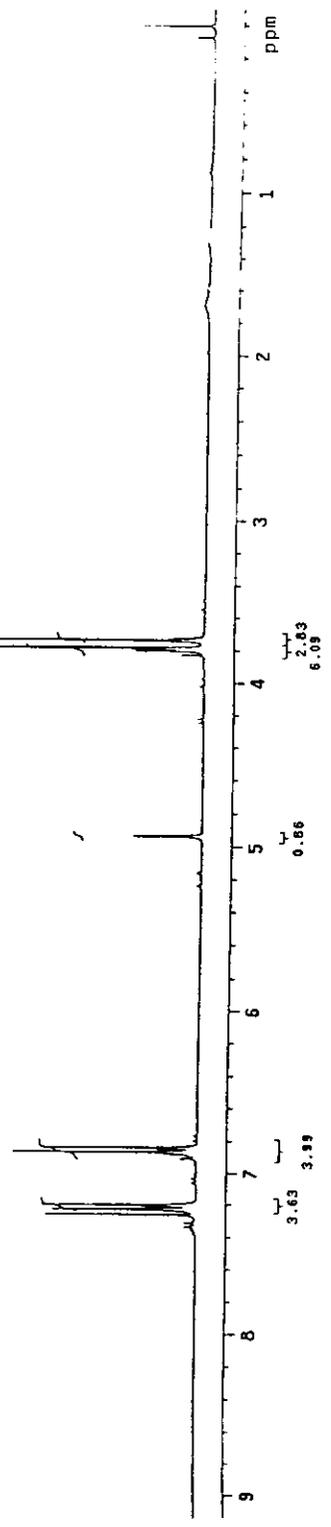
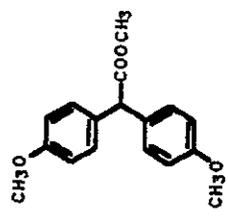
35. Espectro de IR del éster metílico del ácido di(metoxifenil) acético (26)



R. 14.1 (3)
 EDITH MONTES DE OCA
 PELICULA
 ESPECTRO: 2853
 12-MAR-89
 REALIZO: MARISELA

ESL-11 1989
0.50, C61 / Perez / Edith Montes de Oca
R. 99.1(3) / CDCl3
H1 300.2 MHz
ref TMS 0 PPM
300-1
O/M

36. Espectro de RMN-¹H de (26)



(Mass Spectrum)
 Date : 18-V-93 12:18
 Sample: RM-1(3)
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : E1+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 1.30 min Scan# : (39,49)-(39,42)
 BP : m/z 227.0000 Int. : 496.05
 Output m/z range : 35.6883 to 332.3442
 5216447
 Temp : 106.2 deg. C
 Cut Level : 0.80 %

37. Espectro de masas de (26)

