



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

Estudio sobre la síntesis del
3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno
por medio de la reacción de McMurry

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

ANGEL CONTRERAS GARCÍA

México, D. F.

2007



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



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: Q. Alejandrina Acosta Huerta

Vocal: Q. Fernando León Cedeño

Secretario: M. en C. Martha Menes Arzate

1^{er} Suplente: M. en C. Blas Flores Pérez


2^{do} Suplente: Dr. Daniel Méndez Iturbide

Laboratorio 203 del Departamento de Química
Orgánica de la División de Estudios de Posgra-
do, edificio B de la Facultad de Química.



M. en C. Martha Menes Arzate

Tutora



Angel Contreras García

Sustentante

*A la memoria de
Luis Contreras Arroyo.*

Por que sé que este logro llegará
hasta donde ahora te encuentras.

La ausencia de evidencias
no es evidencia de ausencia.

Carl Sagan

Agradecimientos

A mis padres, Ma. Magdalena García Mendieta y José Luis Contreras Rivera que siempre han estado a mi lado a lo largo de mi vida con gran dedicación, brindándome todo el apoyo incondicional.

A mis hermanos, Berenice y Antonio que han sido un modelo de lucha para ser siempre mejor.

A mis abuelos Margarita Rivera y Luis Contreras que con su ejemplo puedo saber que luchando es como se consiguen los triunfos en la vida. A mis abuelos Antonia Mendieta y Joel García que dejaron han dejado en mi un legado que no se aprende en ninguna escuela.

A mis tíos Antonio, Roberto y Abraham que siempre me han brindado su apoyo y compañía. A Edmundo y Montse que espero verlos triunfar.

A Sofía y Adriana que son la razón para seguir luchando en la vida para brindarles toda su felicidad.

Agradezco a la M. en C. Martha Menes Arzate por todo el apoyo brindado durante este proyecto y desde que la conocí, tanto en el ámbito académico como personal, por la pasencia demostrada así como su sabiduría para encaminarme hacia los horizontes de la química y que comparte este logro con todos los creditos que se merece. Gracias por todas las pláticas en las que pasamos muy gratos momentos; gracias por tus consejos y exigencias.

Al maestro Fernando León Cedeño que me permitió realizar este proyecto dentro de su laboratorio, sin embargo, más importante es el hecho de que él es una persona de admirar por su humildad para formar profesionistas con la más alta calidad que se pueda exigir así como los consejos que nunca se borrarán de mi mente.

A todos mis compañeros del Laboratorio 203 del Posgrado de la Facultad de Química: Cristina por su gran ayuda y compañerismo, Tania, Héctor, Laura, Paul, Macías, Efraín por ser unos grande compañeros. Así como Pedro Aben por todos los momentos en los que compartimos muchas opiniones.

A todos mis amigos de la carrera de los que tendré grandes recuerdos a lo largo de mi vida, tanto en las buenas como en las malas, ya que siempre estuvieron ahí para mantener una amistad que perdure por muchos años: Ariel, Diana, Isao, Omar Xinastle, Mirna, Julio, Erika, Noemy, Martín, Paco, Santín, Felipe, Luis, Ana, Ricardo, Agustín, Raúl, Chimpa, Haydee y a todos aquellos con los que tuve la dicha de convivir.

Agradezco al USAI por el apoyo en el análisis espectral: Resonancia magnética nuclear a la M. en C. Margarita Romero y al Q. Fernando León. En espectrometría de masas a la Q. Georgina Duarte. En la difracción de rayos X al Dr. Marcos Flores. En la espectroscopia de infrarrojo a la Q. Maricela Gutiérrez y en el análisis de cromatografía de gases a la M. en C. Patricia Elizalde del laboratorio 224.

Por último a la Universidad Nacional Autónoma de México que es el semillero del futuro de México.

"Por mi raza hablará el espíritu"

Índice general

1. Introducción	14
1.1. Cáncer	14
1.2. Tratamientos contra el cáncer	16
1.2.1. Cirugía	17
1.2.2. Quimioterapia	17
1.2.3. Radioterapia	18
1.2.4. Trasplante de médula ósea	19
1.2.5. Terapias biológicas: El uso del sistema inmune para tratar el cáncer	19
1.3. Dietilestilbestrol como fármaco	20
2. Objetivo	22
2.1. Primera ruta sintética	22
2.2. Segunda ruta sintética	23
3. Antecedentes	25
3.1. Reacción de Grignard	25
3.1.1. Formación de reactivo de Grignard	25
3.1.2. Reacciones del reactivo de Grignard con aldéhdos y cetonas	27
3.2. Oxidación de Corey	28
3.3. Reducción olefínica para sintetizar derivados del estilbena (Reac- ción de McMurry)	30
3.4. Reacción de reducción y condensación de compuestos carboníli- cos aromáticos	34
3.5. Reacción de la formación de un dieno por doble deshidratación de un diol	35

4. Análisis de resultados	37
4.1. Primera ruta sintética	37
4.1.1. Síntesis del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	38
4.1.2. Síntesis de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5	43
4.1.3. Síntesis del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	47
4.1.4. Síntesis del <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	52
4.1.5. Análisis para diferenciar los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno	59
4.2. Segunda ruta sintética	64
4.2.1. Síntesis del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4- hexanodiol 6	65
4.2.2. Reacción entre el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6 y el cloruro de acetilo	71
5. Conclusiones	80
6. Parte experimental	82
6.1. Obtención del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	83
6.2. Obtención de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5	84
6.3. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 medi- ante la reacción de McMurry usando TiCl ₃	85
6.4. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 medi- ante la reacción de McMurry usando TiCl ₄ (variante de Lenoir)	85
6.5. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 medi- ante la reacción de McMurry en microondas	86
6.6. Obtención de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	87
6.7. Reacción para la obtención del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6- dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	88
A. Espectros	89
B. Abreviaturas	115
Bibliografía	117

Índice de figuras

1.1. El cáncer se origina por una pérdida de control del crecimiento normal	16
1.2. Estructura del dietilestilbestrol (DES) 1	20
1.3. Estructura del <i>trans</i> -3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	21
2.1. Propuesta de la primera ruta sintética.	23
2.2. Propuesta de segunda ruta sintética.	24
3.1. Formación del reactivo de Grignard	26
3.2. Reacciones para obtener alcoholes primarios, secundarios y terciarios.	27
3.3. Los reactivos de Grignard pueden reaccionar con una gran variedad de derivados carbonílicos.	28
3.4. Formación del clorocromato de piridinio (PCC) 20	29
3.5. Mecanismo de oxidación de un alcohol con PCC.	30
3.6. Métodos de obtención del <i>trans</i> -estilbeno 29	31
3.7. Ejemplo de reacción de McMurry	32
3.8. Mecanismo de la reacción de McMurry	33
3.9. Reacción de la condensación de cetonas en medio básico para formar un diol.	34
3.10. Mecanismo de reacción de la condensación en medio básico de una cetona para formar un diol.	35
3.11. Mecanismo de reacción de la transposición pinacólica.	36
4.1. Propuesta de la primera ruta sintética.	37
4.2. Obtención del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	38
4.3. 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	40
4.4. 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	41

4.5. Obtención de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5	43
4.6. 3,4-dimetoxipropiofenona 5	45
4.7. 3,4-dimetoxipropiofenona 5	46
4.8. Obtención del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	47
4.9. <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	49
4.10. <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	50
4.11. Obtención del <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	52
4.12. Cromatograma de la reacción de McMurry (variante de Lenoir) a las 6 horas.	54
4.13. Cromatograma de la reacción de McMurry (variante de Lenoir) a las 24 horas.	54
4.14. <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	56
4.15. <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	57
4.16. Rayos X de <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	59
4.17. Mecanismo a través del cual se obtiene el <i>cis</i> -dietilestilbeno 61	61
4.18. Mecanismo a través del cual se obtiene el <i>trans</i> -dietilestilbeno 66	62
4.19. Cromatograma de la reacción de McMurry que se llevó a cabo en microondas.	63
4.20. Propuesta de la segunda ruta sintética para obtener el 2-cloro- 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 8	65
4.21. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	66
4.22. 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	68
4.23. Mezcla de productos enantioméricos y diastereoméricos para el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	69
4.24. 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	69
4.25. Reacción propuesta para obtener el 3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)- 2,4-hexadieno 7	71
4.26. Reacción propuesta para obtener el 2-(3,4-dimetoxifenil)-3- etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	72
4.27. 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	73
4.28. 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	75
4.29. Mecanismo de reacción propuesto para obtener el 2-(3,4-dimetoxifenil)- 3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	79
1. RMN- ¹ H de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	90
2. RMN- ¹ H de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 con intercam- bio de D ₂ O.	91

3.	RMN- ¹³ C de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	92
4.	Espectrometría de masas de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	93
5.	IR de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4	94
6.	RMN- ¹ H de 3,4-dimetoxipropiofenona 5	95
7.	RMN- ¹³ C de 3,4-dimetoxipropiofenona 5	96
8.	Espectrometría de masas de 3,4-dimetoxipropiofenona 5	97
9.	IR de 3,4-dimetoxipropiofenona 5	98
10.	RMN- ¹ H de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	99
11.	RMN- ¹³ C de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	100
12.	Espectrometría de masas de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)- 3-hexeno 2	101
13.	IR de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	102
14.	RMN- ¹ H de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	103
15.	RMN- ¹³ C de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	104
16.	Espectrometría de masas de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3- hexeno 2a	105
17.	IR de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a	106
18.	RMN- ¹ H de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	107
19.	RMN- ¹³ C de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	108
20.	Espectrometría de masas de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4- hexanodiol 6	109
21.	IR de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	110
22.	RMN- ¹ H de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H- indeno 67	111
23.	RMN- ¹³ C de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil- 1H-indeno 67	112
24.	Espectrometría de masas de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi- 1-metil-1H-indeno 67	113
25.	IR de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	114

Índice de cuadros

3.1. Reactivos que se utilizan para realizar la reacción de McMurry	32
4.1. Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 .	39
4.2. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 .	40
4.3. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 .	42
4.4. Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 .	44
4.5. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 .	45
4.6. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 .	46
4.7. Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 .	48
4.8. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 .	49
4.9. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C del <i>trans</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 .	50
4.10. Puntos de fusión y R _f de los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 .	53
4.11. Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a .	55
4.12. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H del <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a .	56
4.13. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C del <i>cis</i> -3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a .	57

4.14. Comparación de las variantes de la reacción de McMurry para obtener el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2	64
4.15. Asignación de las bandas representativas del espectro de infrarrojo del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	67
4.16. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	68
4.17. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6	70
4.18. Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	72
4.19. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹ H del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	74
4.20. Asignación de las señales del espectro de RMN- ¹³ C del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67	75

Capítulo 1

Introducción

Desde hace varios años se creó un proyecto de investigación multidisciplinario entre dos dependencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el propósito de encontrar nuevos fármacos que actúen estimulando el sistema inmunológico y sea este sistema el que controle y erradique enfermedades tales como el cáncer.

El objetivo principal de este proyecto, es el de 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 presenten actividad antitumoral. Tal es el caso de algunas cumarinas, dietil estilbenos y determinados esteroides. Una vez que se logran sintetizar estos compuestos, son entregados al departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, donde se realizan las pruebas biológicas pertinentes que permiten determinar su posible actividad inmunoestimulante.

En el presente trabajo, se estudiará la síntesis de un compuesto derivado del dietilestilbestrol, el cual por sus antecedentes puede presentar actividad biológica como inmunoactivante.

1.1. Cáncer

El cáncer se produce en la mayoría de los casos por una mutación o activación anormal de genes que controlan el crecimiento celular y la mitosis de

las células. Los genes anormales se denominan oncogenes. Se han descubierto al menos 100 tipos de oncogenes diferentes. En las células también existen antioncogenes que suprimen la activación de oncogenes específicos. Es así que la pérdida o la inactivación de los antioncogenes puede permitir la activación de los oncogenes y dar lugar al cáncer.

Sólo una pequeña fracción de las células que mutan en el cuerpo originan un cáncer. Existen varias razones para ello.

Primera, la mayoría de la células que han sufrido una mutación tienen una capacidad de supervivencia menor que las células normales y por lo tanto sencillamente mueren.

Segunda, sólo algunas de las células que mutan y que sobreviven se convierten en cancerosas, ya que la mayoría de éstas células mutadas siguen teniendo controles de retroacción normales que evitan su crecimiento excesivo.

Tercera, las células potencialmente cancerosas suelen ser destruidas por el sistema inmunológico del cuerpo antes de que se produzca un cáncer. Esto sucede de la siguiente manera: la mayoría de la células mutadas producen en su interior proteínas anormales debido a la presencia de genes alterados; dichas proteínas estimulan entonces el sistema inmunológico del cuerpo, apareciendo anticuerpos o linfocitos sensibilizados contra las células cancerosas, que las destruyen. Esta afirmación está respaldada por el hecho de que las personas cuyo sistema inmunológico está suprimido, como las que reciben fármacos inmunosupresores tras un trasplante renal o cardíaco, tienen cinco veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer.

Cuarta, para provocar cáncer, suelen ser necesarios varios oncogenes activados al mismo tiempo. Uno de estos genes, por ejemplo, podría estimular la reproducción rápida de una línea celular, pero no se producirá un cáncer debido a la ausencia de un gen mutante simultáneo imprescindible para formar los vasos sanguíneos necesarios.

La probabilidad de que las células presenten mutaciones puede multiplicarse cuando una persona se expone a ciertos factores químicos, físicos y biológicos. Algunos de éstos son:

1) *Radiaciones ionizantes*, como los rayos X, los rayos gamma y las radiaciones de partículas procedentes de sustancias radioactivas, e incluso la luz ultravioleta.

2) Determinados tipos de *sustancias químicas*, son muy propensas a producir mutaciones.

3) Los *irritantes físicos* pueden dar lugar a un cáncer, como la abrasión mantenida en los revestimientos del tracto intestinal, por diversos tipos de alimentos.

4) En muchas familias existe una *fuerte tendencia hereditaria al cáncer*.

5) Algunos tipos de *virus* pueden producir ciertos tipos de cáncer.^[1]

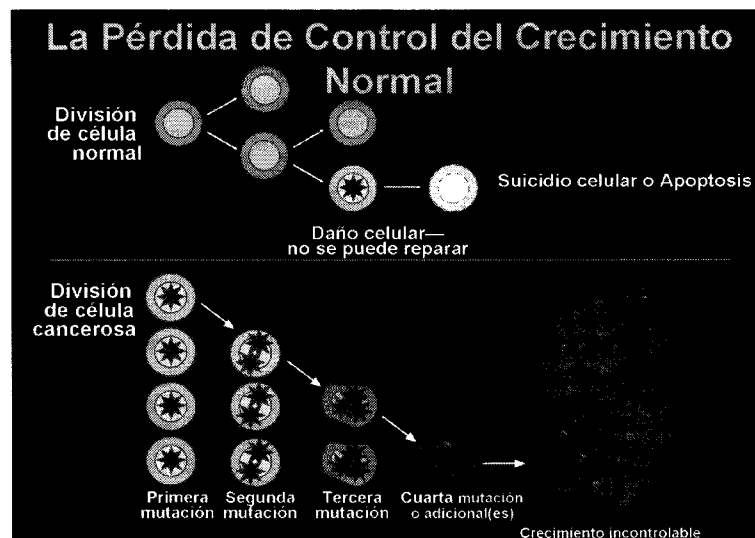


Figura 1.1: El cáncer se origina por una pérdida de control del crecimiento normal

1.2. Tratamientos contra el cáncer

Los tratamientos más utilizados para combatir los diferentes tipos de cáncer, son los que se mencionan a continuación:

1.2.1. Cirugía

La cirugía es el método más empleado para aquellos tumores pequeños y localizados en un lugar concreto. Para que sea completamente eficaz es necesario extirpar parte del tejido que rodea el tumor para asegurar así que todas las células cancerosas han sido extirpadas.

1.2.2. Quimioterapia

La quimioterapia actúa sobre las células que se dividen con gran rapidez, que es lo que suelen hacer las células cancerosas. Pero también existen otras células, que no son cancerosas y que también se dividen de forma rápida. Algunos medicamentos quimioterapéuticos actúan interrumpiendo la fase donde la célula cancerosa se divide y esto hace que el tiempo de crecimiento sea mayor y que la célula muera.

Otros fármacos cambian las condiciones externas del organismo para que les sean desfavorables a esas células. Éste sería el caso de las hormonas que pueden bloquear la acción de determinadas sustancias y con ello no favorecen el crecimiento de las células malignas.

En los últimos años, se están empleando medicamentos anticancerígenos con modos de acción distintos y capacidad para producir efectos diferentes.

Los medicamentos quimioterapéuticos pueden administrarse de diferentes formas: a través de un comprimido por vía oral; mediante un suero o inyección intravenosa; por inyección intramuscular o mediante una inyección a la médula ósea.

Efectos secundarios de la quimioterapia

Los medicamentos quimioterapéuticos al actuar sobre células que se dividen con frecuencia, como las células cancerosas, también pueden actuar sobre aquellas células normales que también se dividen con frecuencia. Estas células son por ejemplo, las células de la médula ósea (donde se fabrican las células sanguíneas) y las membranas mucosas del conducto gastrointestinal. Los folículos pilosos también se dividen con frecuencia y son sensibles a algunos

medicamentos de quimioterapia.

Por este motivo, algunos de estos fármacos producen náuseas, vómitos, diarrea, llagas en la boca. Otros dan lugar a una pérdida temporal del cabello. La médula queda temporalmente perjudicada en su función de producir células sanguíneas. Por esto es fácil que se produzcan infecciones, pues el número de leucocitos es inferior, o que se produzca cansancio o anemia, ya que el número de hematíes también puede disminuir.

Debido a sus efectos secundarios, la quimioterapia se administra en forma de ciclos, durante un período de tiempo se administran los medicamentos y se deja un período de descanso. Este período de descanso, sirve para que se produzca una recuperación hematológica.

1.2.3. Radioterapia

En la radioterapia se utilizan partículas de alta energía capaces de penetrar al cuerpo. A través de una máquina, llamada acelerador lineal, se generan y dirigen las partículas hacia el lugar concreto donde se tenga que aplicar. Las demás zonas del cuerpo se protegen para no recibir la radiación.

Las células cancerosas son sensibles a la radiación. La zona exacta del tumor se localiza a través de pruebas diagnósticas tales como radiografías, biopsias, etc.

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento único en aquellos casos en que los tumores sean especialmente sensibles a la radiación y no haya señales de propagación o metastasis.

El tratamiento conjunto de radioterapia y quimioterapia se utiliza con frecuencia. A veces, el empleo de quimioterapia antes de la radioterapia hace que las células cancerosas sean más sensibles a la radiación. También se emplea la radioterapia después de la quimioterapia para asegurar la eliminación de todas las células cancerosas.

1.2.4. Trasplante de médula ósea

La quimioterapia se administra para destruir las células cancerosas pero, al mismo tiempo, puede dañar la médula ósea y otros órganos. Por esto no se suelen utilizar dosis muy elevadas.

El trasplante de médula ósea se realiza cuando se ha producido un daño en esta, que le impida realizar al paciente, las funciones que antes de la quimioterapia, estaba realizando. Estas funciones consisten en la formación de las células sanguíneas, papel fundamental para la vida humana.

Con este trasplante se administran células madre que son productoras de las células que forman la sangre. Las células madre se pueden conseguir directamente de la médula ósea o de la sangre periférica.

1.2.5. Terapias biológicas: El uso del sistema inmune para tratar el cáncer

La terapia biológica (a veces llamada inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) es relativamente nueva en el tratamiento del cáncer. Las terapias biológicas usan el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden ser causados por algunos de los tratamientos del mismo cáncer ya comentados.

El sistema inmune es una red compleja de células y de órganos que trabajan juntos para defender el cuerpo contra ataques de invasores "extraños" o desconocidos que el cuerpo no reconoce como parte de sí mismo. Esta red es una de las principales defensas del cuerpo contra las enfermedades; trabaja contra la enfermedad, incluyendo el cáncer, en formas diversas. Por ejemplo, el sistema inmune puede reconocer la diferencia entre células sanas y células cancerosas en el cuerpo y puede trabajar para eliminar las que se convierten en cancerosas.

El cáncer se puede desarrollar cuando el sistema inmune deja de funcionar o cuando no funciona adecuadamente. Las terapias biológicas están diseñadas para reparar, estimular o mejorar la respuesta del sistema inmune.

Entre otras ventajas, las terapias biológicas no dañan a las células sanas sino solamente aquellas que presenten mutaciones.

1.3. Dietilestilbestrol como fármaco

El dietil estilbestrol (DES) 1 o stilboestrol[®], es una sustancia semejante a un estrógeno sintético, que se usó entre las décadas de los 40's a los 70's en la creencia errónea de que reduciría el riesgo en la mujer de tener un aborto. Cerca de 3 millones de mujeres embarazadas tomaron DES durante ese tiempo. Esto dio como resultado que las hijas de estas mujeres tuvieran varios problemas ginecológicos tales como el embarazo ectópico (tubal), aborto e inclusive malformaciones de útero que llevaron a problemas reproductivos y a un cierto número muy raro (1:1000) de cáncer vaginal. Las madres que lo tomaron también estuvieron en riesgo de cáncer de seno.

Sin embargo, a pesar de esto, la posibilidad de tener un niño para mujeres con exposición al DES 1 son casi iguales que de mujeres que no han sido expuestas al DES (72% contra 79%).

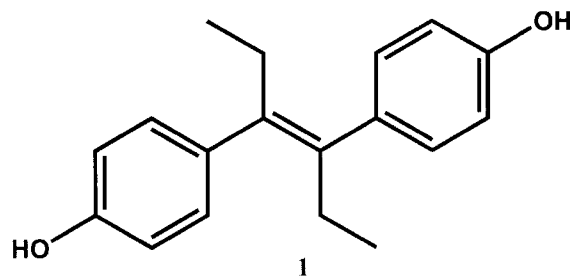


Figura 1.2: Estructura del dietilestilbestrol (DES) 1

En la actualidad el DES 1 es un fármaco similar a la hormona femenina estrona y se usa en el tratamiento del cáncer de próstata, cuando ya está avanzado y ha llegado a los huesos.

Las terapias hormonales intervienen en la producción o en la acción de hormonas particulares del cuerpo. Las hormonas son sustancias producidas

naturalmente en el cuerpo. Las hormonas actúan como mensajeros químicos y ayudan a controlar la actividad de las células y órganos. Muchos tipos de cáncer de próstata necesitan el suministro de la hormona masculina testosterona para crecer. La mayoría de la testosterona es producida por los testículos y una pequeña cantidad por las glándulas suprarrenales. El DES 1 reduce el nivel de testosterona en el cuerpo ya que su presencia, como hormona estrona aumenta. Cuando esto ocurre, la producción de testosterona se reduce (porque el cerebro asume que hay demasiadas hormonas circulando por el cuerpo). Este nivel reducido de testosterona puede ayudar a que el crecimiento de las células de cáncer sea menor y puede producir que el cáncer disminuya de tamaño.^[2]

Por todo lo anteriormente mencionado. Se propone la síntesis de un derivado del dietilestilbeno, el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**, para someterlo a pruebas biológicas, ya que podría tener actividad, como inmunoestimulante y usarlo en terapias biológicas.

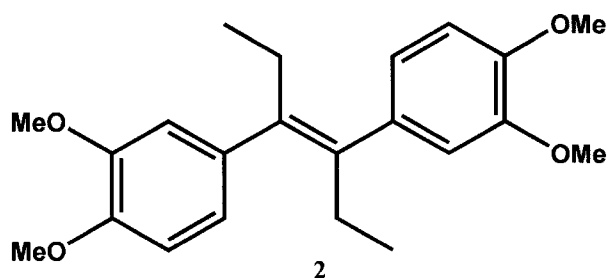


Figura 1.3: Estructura del *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**

Capítulo 2

Objetivo

El objetivo de este trabajo es sintetizar el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** mediante la reacción de McMurry con calentamiento convencional y a través de activación con microondas.

La síntesis del *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se llevará a cabo mediante dos rutas sintéticas.

2.1. Primera ruta sintética

En la primera propuesta de la ruta sintética para obtener el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se utilizará como materia prima el 3,4-dimetoxibenzaldehído **3** el cual, mediante una reacción de Grignard con el bromuro de etilmagnesio en THF anhidro permitirá obtener el 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**. Este alcohol secundario se oxidará utilizando el reactivo de Corey que consta de clorocromato de piridinio (PCC) en CH₂Cl₂ anhidro como disolvente, para obtener la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**. Una vez obtenida la cetona **5** se llevará a cabo una condensación mediante la reacción de McMurry utilizando precursores de titanio de baja valencia (LVT) y un agente reductor tal como una aleación Zn-Cu en THF anhidro, con esto se logrará llevar a cabo una reducción olefínica y se obtendrá el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

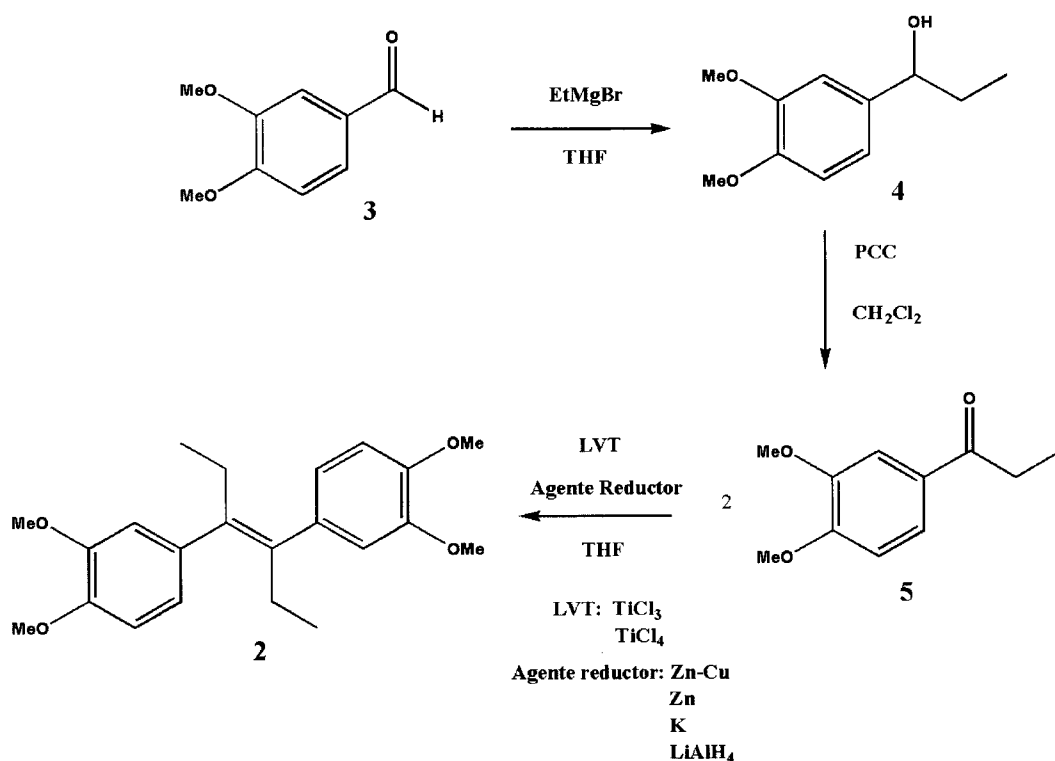


Figura 2.1: Propuesta de la primera ruta sintética.

2.2. Segunda ruta sintética

En ésta propuesta de síntesis se plantea obtener el 2-cloro-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **8**. La materia prima inicial también será el 3,4-dimetoxibenzaldehído **3** el cual se someterá a las condiciones de la reacción de Grignard, utilizando bromuro de etilmagnesio en THF anhidro, obteniendo así el 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**. El alcohol secundario **4** se oxidará con el reactivo de Corey y permitirá obtener la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**. Hasta este punto la primera ruta sintética y la segunda constarán de los mismos pasos. Posteriormente la cetona **5** se hará reaccionar con TiCl_3 en un medio básico, para lo cual se utilizará NaOH al 30 % utilizando como disolvente metanol, para obtener el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**. Una vez obtenido el diol **6** se llevará a cabo una doble deshidratación utilizando cloruro de acetilo y anhídrido acético como disolvente para obtener el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-2,4-hexadieno **7**, el dieno **7** obtenido, será

sometido a una reacción de adición 1,4 con HCl para obtener el 2-cloro-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno 8.

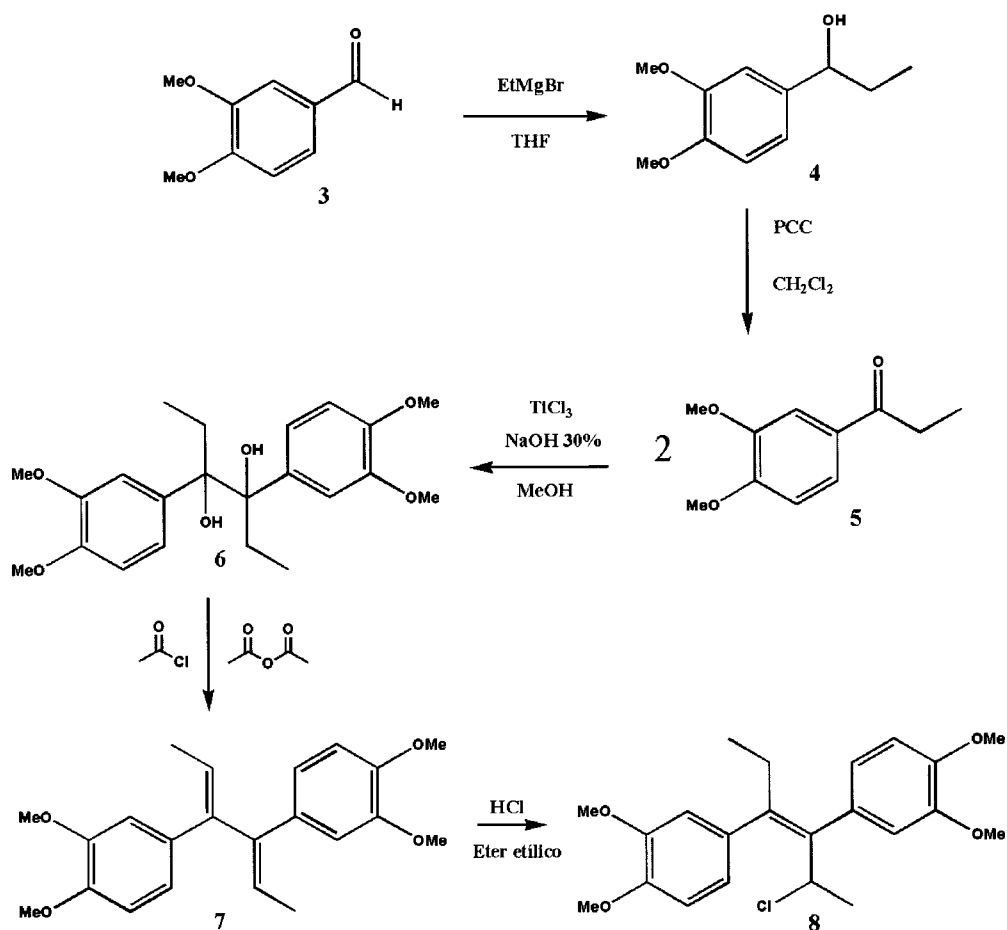


Figura 2.2: Propuesta de segunda ruta sintética.

Capítulo 3

Antecedentes

Para obtener el *trans*-3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se propone una ruta sintética, la cual tiene una secuencia de reacciones que se explicarán a continuación.

3.1. Reacción de Grignard

Victor Grignard fue un entusiasta joven químico francés que descubrió como hacer haluros organometálicos del tipo (RMgX); mientras trabajaba en su tesis doctoral. Su tutor, Barbier, había estado trabajando en este tipo de química por algún tiempo, pero Victor Grignard fue el genio que resolvió el problema. Este descubrimiento en 1901 cambió el curso de la química orgánica y por ello ganó el premio Nobel en 1912.

3.1.1. Formación de reactivo de Grignard

En la actualidad nos referimos a los halogenuros de alquil magnesio (RMgX) como reactivos de Grignard. Victor Grignard hizo dos descubrimientos, el primero es que un disolvente etéreo es vital para formar un reactivo de Grignard y segundo; la química entera para ésta reacción se debe llevar a cabo en medios anhidros.

Para generar el reactivo de Grignard se agrega magnesio en éter anhidro y

después se adiciona un halogenuro de alquilo (preferiblemente un bromuro o un yoduro, también puede ser utilizado un cloruro muy reactivo como cloruro de terbutilo o cloruro de benzilo); y mediante una reacción vigorosa se obtiene el reactivo de Grignard, que generalmente son usados en solución, ya que son solubles en éter o THF y nunca son aislados. Los reactivos de Grignard son nucleófilos fuertes y bases fuertes; sus reacciones más importantes son las adiciones a grupos carbonilo (C=O). Los reactivos de Grignard como R-Mg-X, en solución generalmente contienen dos, tres o cuatro de estas unidades asociadas con varias moléculas de disolvente.

Todas las clases de halogenuros de alquilo reaccionan, y asombrosamente aún el bromobenceno y otros bromuros de arilo y yoduros reaccionan fácilmente con el magnesio.

La formación del reactivo de Grignard **15** comienza cuando el magnesio **10** reacciona con el bromuro de alquilo **9** donándole un electrón para dar lugar al radical alquilo **13**, a un radical catiónico **11** y un bromuro **12**. El bromuro **12** se enlaza con el radical catiónico **11** para formar el radical de bromuro de magnesio **14**. Estos dos radicales **13** y **14** se unen formando un enlace organometálico C-Mg para obtener el bromuro de alquil magnesio **15**(Fig. 3.1)^[9].

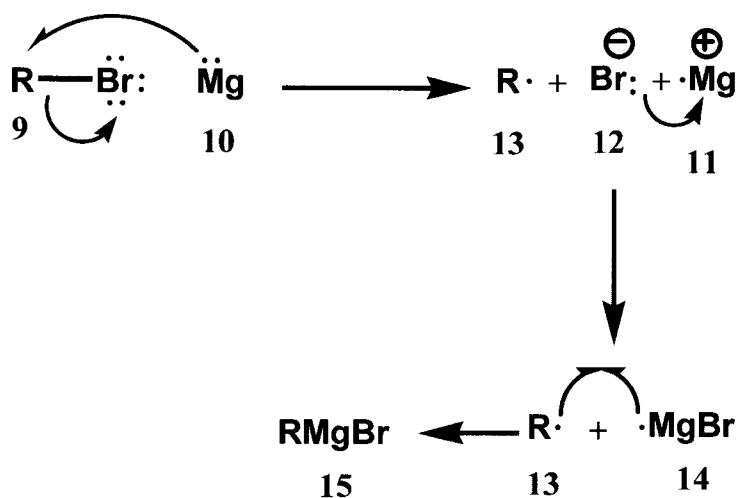


Figura 3.1: Formación del reactivo de Grignard

Una de las grandes ventajas de estas reacciones es que se llevan a cabo por lo general con excelentes rendimientos, para lo cuál es necesario controlar las condiciones anhídras en la reacción. Las reacciones con reactivos de Grignard son muy versátiles para formar una variedad muy amplia de compuestos orgánicos (Fig. 3.3).^[4]

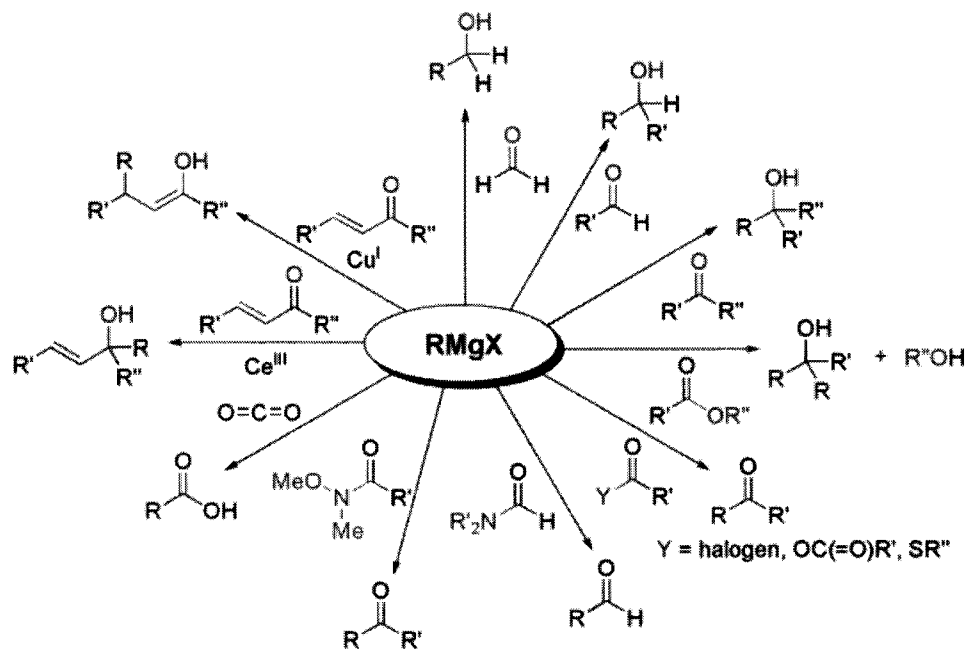


Figura 3.3: Los reactivos de Grignard pueden reaccionar con una gran variedad de derivados carbonílicos.

3.2. Oxidación de Corey

El clorocromato de piridinio (PCC) **20** es un reactivo desarrollado por Elias James Corey y Williams Suggs en 1975, usado principalmente como oxidante. En particular se ha probado como agente oxidante de alcoholes primarios y secundarios para formar aldehídos y cetonas respectivamente. Raramente ocurre que la oxidación forme ácidos carboxílicos, ésta es la ventaja que tiene la oxidación con el reactivo de Corey (PCC) sobre otros oxidantes.^[5]

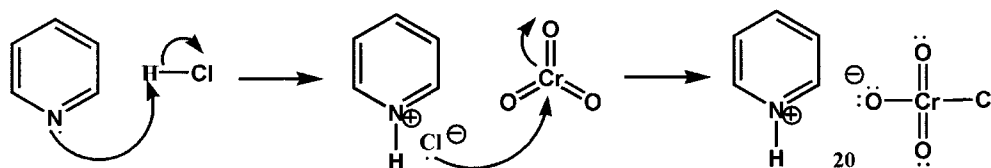


Figura 3.4: Formación del clorocromato de piridinio (PCC) **20**

El clorocromato de piridinio **20** se forma a partir de piridina, HCl y CrO_3 , el cual es un reactivo disponible comercialmente. El mecanismo de reacción a través del cual se oxida un alcohol se puede explicar mediante el ataque nucleofílico del oxígeno del alcohol, sobre el cromo, el cual deslocaliza los electrones hacia el oxígeno, al regresar el par de electrones al cromo, sale el cloruro que actúa como buen grupo saliente, para formar el intermediario **22**. Posteriormente se llevan a cabo los equilibrios ácido-base formando el éster crómico **24**, con la sal de piridinio presente en el medio de reacción se forma el ión de cromo deficiente de electrones **25**. En éste momento el nucleófilo formado (en éste caso la piridina) tomará un hidrógeno alfa al éster crómico para generar el carbonilo, de esa forma el cromo recupera los electrones perdidos mediante una eliminación tipo E_2 **26**. Generando a su vez la cetona **27** y el ácido crómico (IV) **28**. De acuerdo al mecanismo descrito anteriormente se observa la importancia de la presencia del hidrógeno alfa al grupo hidroxilo que se va a oxidar, ese es el motivo por el cual, los alcoholes terciarios no se pueden oxidar por éste método ya que carecen de tal hidrógeno.

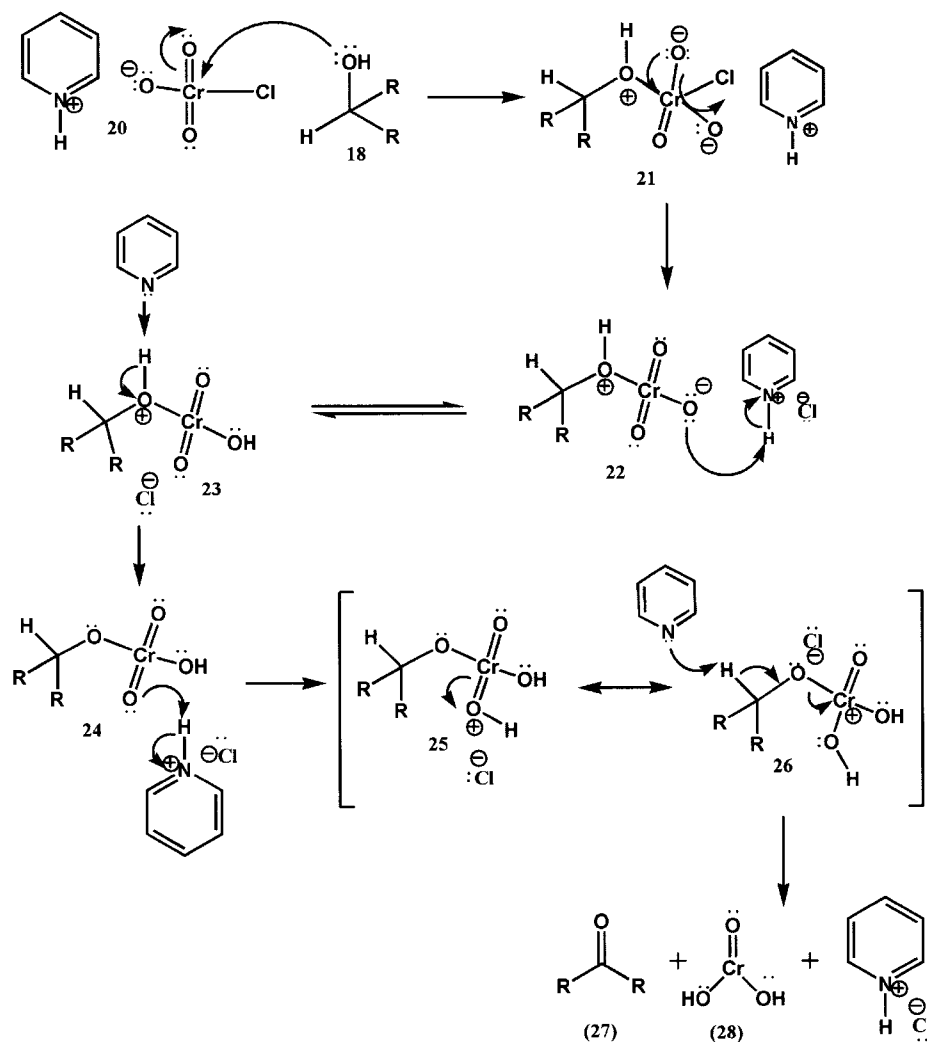


Figura 3.5: Mecanismo de oxidación de un alcohol con PCC.

3.3. Reducción olefínica para sintetizar derivados del estilbeno (Reacción de McMurry)

Los *cis* y *trans* estilbenos son un interesante grupo de compuestos para el estudio del efecto de los sustituyentes de un anillo de benceno por un doble enlace. Hay un gran número de métodos reportados para la síntesis

derivados del estilbena **29** tales como la condensación de benzaldehídos a benzoinas **30** seguido de una reducción de Clemmensen; la deshidratación del 1,2-diariletanol **31** formada por la reacción de benzaldehídos con haluros de bencilmagnesio; la reacción de Meerwein del ácido cinámico **32** con sales de bencendiazonio **33**; reacciones de Wittig **34** y la reacción de condensación olefínica de McMurry con benzaldehído **35**, la cual utiliza precursores de titanio de baja valencia (LVT)^[6] (Fig. 3.6).

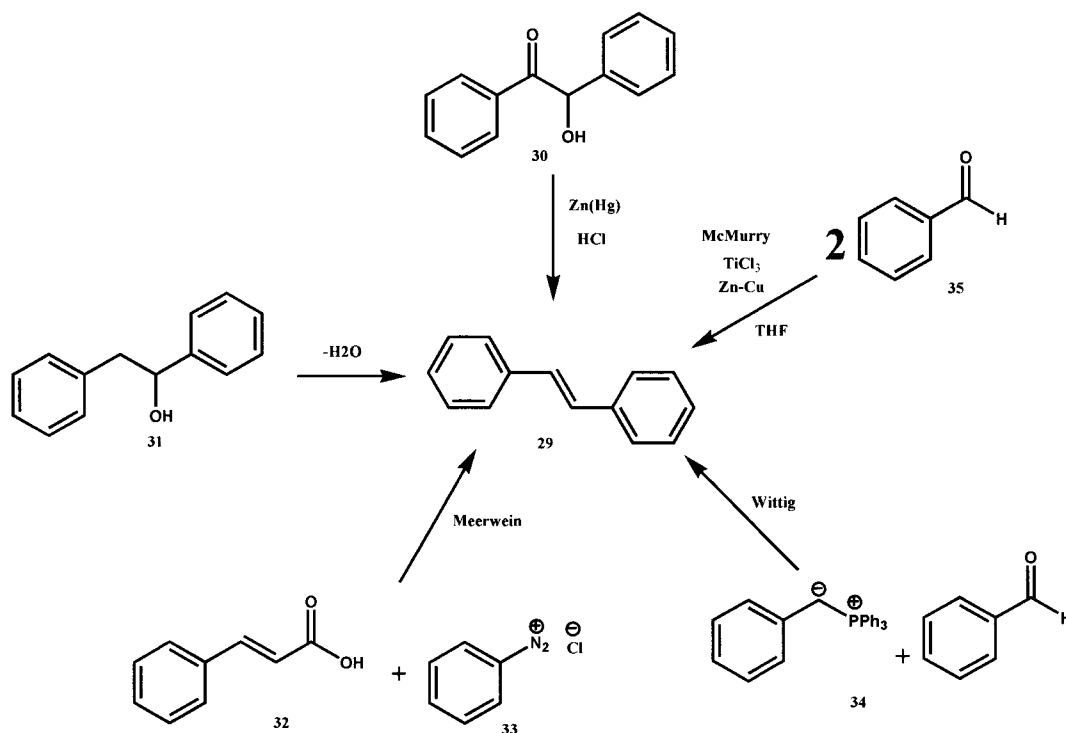


Figura 3.6: Métodos de obtención del *trans*-estilbena **29**.

La reacción de McMurry se lleva a cabo, cuando dos cetonas o aldehídos se condensan para obtener un alqueno en presencia de un compuesto de titanio de baja valencia y un agente reductor (Fig. 3.7)^[7].

La reacción de McMurry fue desarrollada en los años 70's y lleva el nombre de su descubridor, John E. McMurry que actualmente es profesor emérito de la Universidad de Cornell.

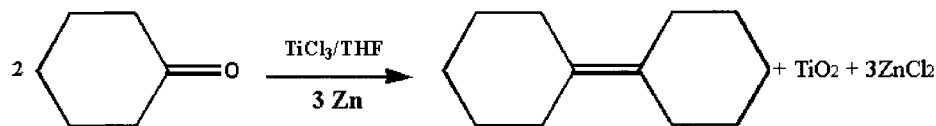


Figura 3.7: Ejemplo de reacción de McMurry

En la reacción originalmente reportada por McMurry se utiliza TiCl_3 como precursor de titanio de baja valencia (LVT) y el LiAlH_4 como agente reductor. Sin embargo se han encontrado otros reactivos que pueden funcionar de la misma manera que este par de compuestos (Cuadro 3.1).

Precursor de LVT	Agente reductor
TiCl_3	Aleación Zn-Cu
TiCl_4	Zn
	Na
	K
	LiAlH_4
	Li
	Cu

Cuadro 3.1: Reactivos que se utilizan para realizar la reacción de McMurry

El mecanismo de reacción a través del cual, ocurre la reacción de McMurry se inicia con la donación de un electrón del agente reductor, en este caso el zinc, hacia el átomo de carbono del grupo carbonilo del aldehído **36a** o cetona **27** para formar el radical aniónico **37**, dos radicales aniónicos se condensan para formar un enlace carbono-carbono generando el intermediario pinacólico **38**. Por otro lado el zinc también reduce al TiCl_3 pasando de Ti^{3+} a Ti^{2+} , una vez reducido, éste puede aceptar dos pares de electrones de cada oxígeno del intermediario pinacólico **38**, generando el intermediario pentacíclico **39**. Posteriormente ocurre una ruptura homolítica del enlace entre el átomo de carbono y el de oxígeno para generar el intermediario **40**. Finalmente otra ruptura homolítica del enlace entre el átomo de carbono y el de oxígeno adyacentes permiten la formación del doble enlace, entre los átomos de carbono que originalmente formaban el grupo carbonilo (Fig. 3.8).

En la reacción de McMurry se obtienen los productos *cis* y *trans*, esto es posible ya que como se observa en el mecanismo, en el último paso 40 se forma un enlace sigma el cual puede tener un libre giro, la relación de esta mezcla de isómeros dependerá de los sustituyentes que estén unidos al grupo carbonilo de la molécula que va a reaccionar. Es posible llevar a cabo condensaciones intramoleculares e intermoleculares a través de esta reacción.

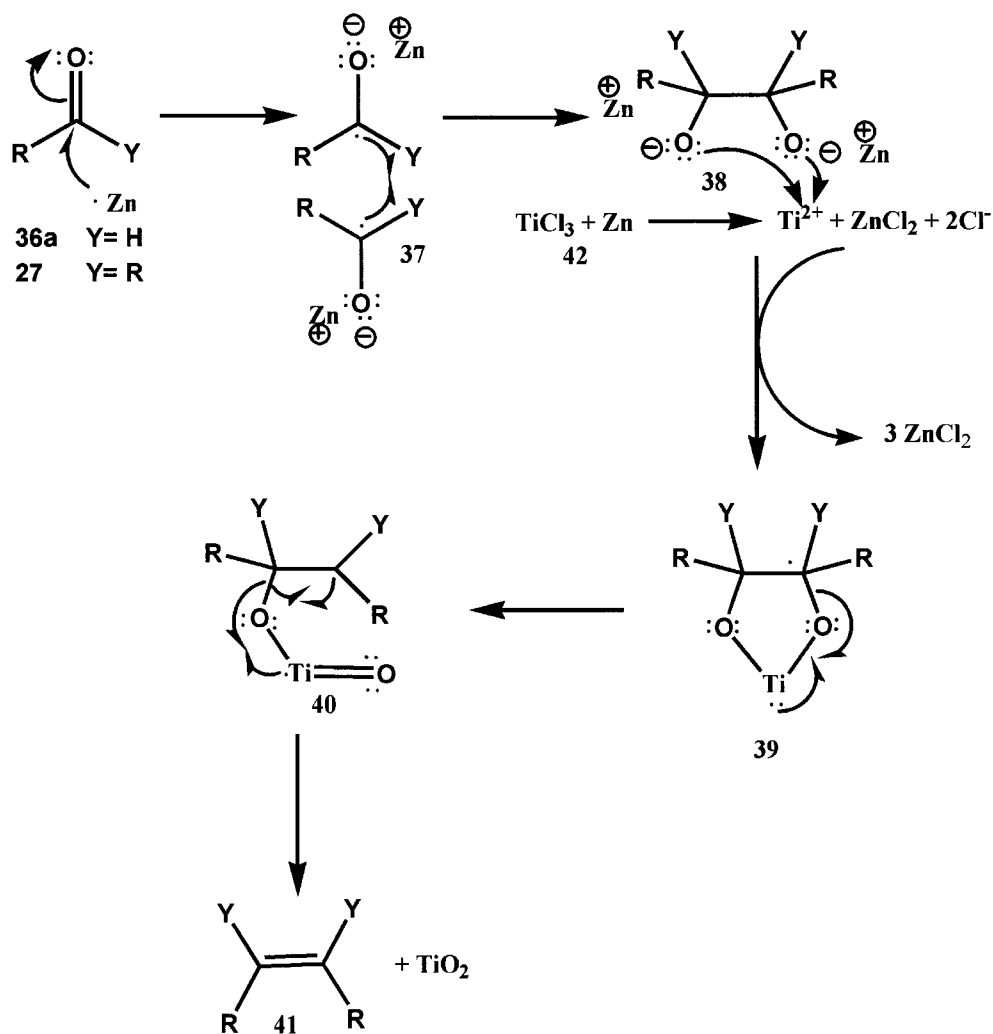


Figura 3.8: Mecanismo de la reacción de McMurry

3.4. Reacción de reducción y condensación de compuestos carbonílicos aromáticos

Se han llevado a cabo un gran número de investigaciones sobre la reacción de McMurry para llevar a cabo la condensación de aldehídos y cetonas, en las que se utilizan $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$, K, Li, Cu, $\text{Zn}^{[3]}$ por mencionar algunos, obteniendo un producto tipo olefina dimérica en el que la reducción se llevaría a cabo hasta el alqueno. Al mismo tiempo las investigaciones se han enfocado también al estudio de ión Ti^{3+} , para reducir compuestos carbonílicos sin el uso de un agente reductor, dando como resultado un producto tipo pinacol dimérico en el que la reducción del grupo carbonilo solamente sería hasta el alcohol, que lo hace diferente a las especies de titanio de baja valencia (LVT) usadas en la reacción de McMurry. El ión Ti^{3+} puede estar presente en solución acuosa y es un agente reductor suave, pero se ha observado que a pH bajo sólo los compuestos carbonílicos con grupos electroattractores (CN, COOH, COOCH_3 , o CHO) se activan hacia la reducción y son condensados a sus correspondientes pinacoles con altos rendimientos. Sin embargo también se ha reportado y enfatizado el poder reductor del ión Ti^{3+} , cuando se incrementa el pH, ya que si el medio es fuertemente básico se puede promover la reducción de compuestos carbonílicos aromáticos simples. Además éste tipo de reacciones se pueden aplicar a compuestos carbonílicos unidos a otros grupos funcionales como éster, alcohol, ácidos, éteres y nitrilos.^[8]

La reacción de condensación para formar el diol se lleva a cabo con Ti^{3+} en solución acuosa e hidróxido de sodio usando metanol como disolvente (Fig. 3.9). En este caso se obtiene la mezcla de productos *dl* y *meso*.

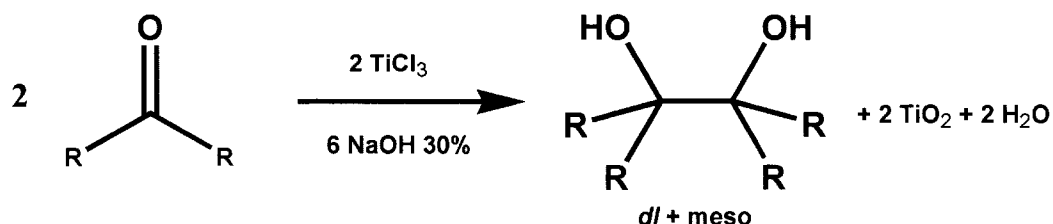


Figura 3.9: Reacción de la condensación de cetonas en medio básico para formar un diol.

En el mecanismo de reacción que se propone, el paso inicial es la coordinación entre el ión Ti^{3+} **43** y el oxígeno del grupo carbonilo para formar el radical **44**, el cual se condensa con otro de la misma naturaleza, generando el intermediario **45**, que a su vez sufre un ataque nucleofílico por el grupo hidroxilo, que sustituye al monóxido de titanio para formar el diol **46**. El titanio finalmente se oxida hasta formar el TiO_2 **49**, por el efecto del hidróxido de sodio (Fig. 3.10)

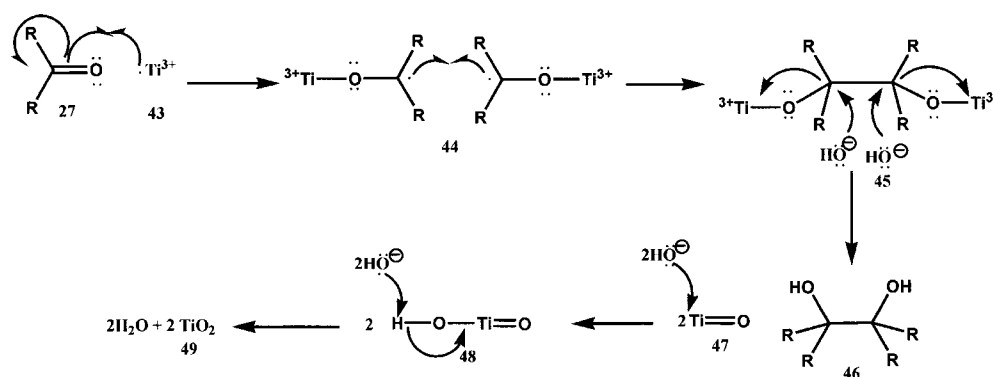


Figura 3.10: Mecanismo de reacción de la condensación en medio básico de una cetona para formar un diol.

3.5. Reacción de la formación de un dieno por doble deshidratación de un diol

La deshidratación de alcoholes es un método común para la obtención de alquenos. La palabra deshidratación significa literalmente "pérdida de agua".

La deshidratación es reversible y de hecho, la reacción opuesta, la hidratación es un método para transformar a los alquenos en alcoholes. El ácido sulfúrico concentrado y/o el ácido fosfórico concentrado a menudo se utilizan como reactivos en la deshidratación, ya que éstos ácidos actúan como catalizadores y como agentes deshidratantes.

Como en otras reacciones E_1 , la deshidratación de alcohol sigue un orden de reactividad que refleja la estabilidad del carbocatión que se forma:

los alcoholes terciarios reaccionan más rápidamente que los secundarios y los alcoholes primarios son los menos reactivos.^[10]

El problema de utilizar un ácido fuerte cuando tenemos un diol en lugar de un alcohol, es que se obtiene un producto de transposición pinacólica, que formalmente también es una deshidratación como se observa en el mecanismo de reacción (Fig. 3.11).

El primer paso en el mecanismo de transposición pinacólica es la protonación de un grupo hidroxilo del diol **50**, el cual pierde una molécula de agua para generar el carbocatión terciario **52**, posteriormente se lleva a cabo la migración intramolecular de un grupo alquílico que se encuentra en la posición alfa al carbocatión, donde los electrones no enlazantes del oxígeno ayudan a estabilizar la carga por resonancia generando los intermediarios **53** y **54**, siendo ésta la fuerza motriz. Esta estabilidad adicional es la que hace que se produzca una transposición. La desprotonación del catión estabilizado por resonancia es el que da lugar al producto de transposición **55**.

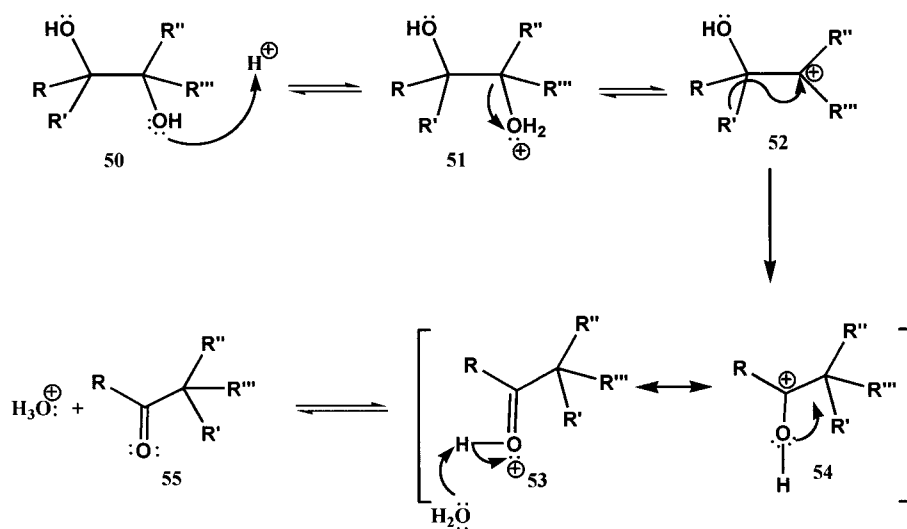


Figura 3.11: Mecanismo de reacción de la transposición pinacólica.

Capítulo 4

Análisis de resultados

4.1. Primera ruta sintética

La síntesis del *trans*-3,4-bis(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se planteó primero mediante la ruta sintética mostrada (Fig. 4.1), la cual presentaba la ventaja de tener solamente tres pasos en la secuencia sintética.

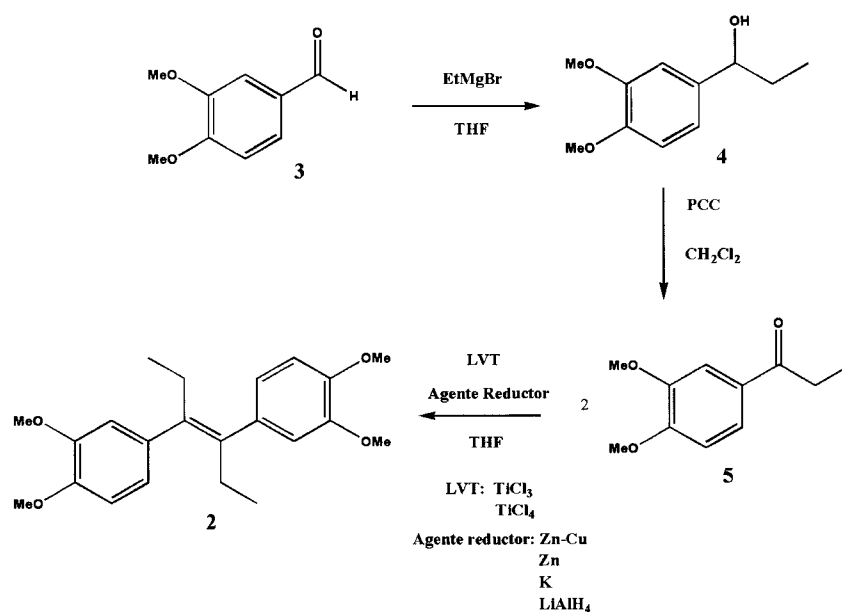


Figura 4.1: Propuesta de la primera ruta sintética.

4.1.1. Síntesis del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**

El primer paso de la secuencia sintética fue la reacción de Grignard, ya que es una de las reacciones más versátiles para obtener alcoholes a partir de un compuesto con un grupo carbonílico presente, es por eso que para obtener el 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4** se utilizó bromuro de etil magnesio y THF anhidro. Se obtuvo el producto con un rendimiento de 85 %. La reacción fue reproducible.^[11]

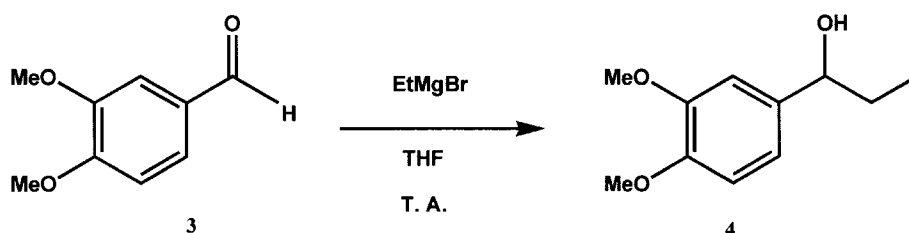


Figura 4.2: Obtención del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**.

El compuesto obtenido fue un líquido viscoso, que después del aislamiento y purificación se obtuvo un sólido puro, lo cual fue un resultado satisfactorio. Sin embargo éste producto tuvo que mantenerse en refrigeración para evitar su descomposición y se utilizó en el menor tiempo posible. Cabe mencionar que fue importante mantener las condiciones anhidras para el buen funcionamiento de ésta reacción.

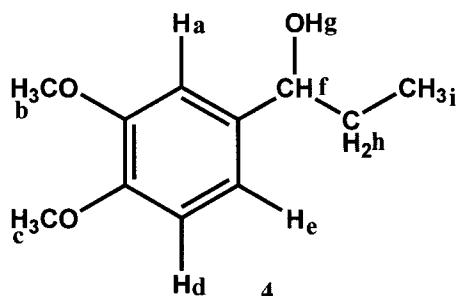
El 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**, se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas, infrarrojo, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas.

Espectroscopia de IR del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4

Grupo funcional	No. de onda (cm^{-1})	Vibración asignada
Alcohol	3414.72	Estiramiento del enlace -O-H
Éter aromático	1262.10	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O
	1027.01	Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	1593.20	Estiramiento del enlace C=C en el núcleo de benceno
	1515.45	
	810.16	Flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido.
	763.59	
Metilos y metilenos	2960.85	Estiramiento del enlace C-H en los grupos -CH ₃ y -CH ₂ -
	2933.62	
	2873.77	
	2835.48	

Cuadro 4.1: Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.

En la espectroscopia de infrarrojo del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 (Espectro 5) cabe destacar la aparición de la banda ancha en 3414.72cm^{-1} característica de la vibración debida al alargamiento del enlace O-H del grupo -OH lo cual significa que se formó el alcohol como producto de la reacción de Grignard.

Espectroscopia de RMN-¹H del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**Figura 4.3: 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**.

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H _a	6.84	d	1	$J_{Hac}=1.8$
H _b y H _c	3.87	s	6	–
H _d	6.82	d	1	$J_{Hde}=8.1$
H _e	6.89	dd	1	$J_{Hed}=8.4$ $J_{Hea}=1.8$
H _f	4.52	t	1	$J_{Hfh}=6.75$
H _g	1.93	<i>Sancho</i>	1	–
H _h	1.76	m	2	–
H _i	0.90	t	3	$J_{Hih}=7.5$

Cuadro 4.2: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**.

En el espectro de RMN-¹H del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4** (Espectro 1) se observa una señal que corresponde a los hidrógenos que aparecen en 3.87 ppm corresponden a los metilos de los grupos metoxilo ubicados en los átomos de carbono 3 y 4 del anillo aromático. La señal en forma de triplete que se observa en 4.52 ppm corresponde al hidrógeno asignado como f, unido al carbono que tiene el grupo -OH e integra para un hidrógeno. La señal que aparece en 1.93 ppm corresponde al hidrógeno del grupo -OH, integra para un hidrógeno y desaparece al adicionar D₂O. La señal que aparece en 1.76

ppm en forma de quintuplete se asignó a los hidrógenos del metileno. La señal que aparece en 0.90 ppm en forma de triplete corresponden a los hidrógenos del grupo metilo. La señal en forma de doblete en 6.84 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_a con una constante de acoplamiento de 1.8 Hz que representa un acoplamiento en *meta*. La señal que aparece en 6.82 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_d que es un doblete con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz que representa un acoplamiento en *orto* H_{de} . Finalmente la señal en 6.89 ppm se desdobra formando un doble de dobles, que se asignó al hidrógeno aromático H_e , con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz que representa un acoplamiento en *orto* y 1.8 Hz que es el acoplamiento con un hidrógeno en *meta*. (Cuadro 4.2).

Espectroscopia de RMN- ^{13}C del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4

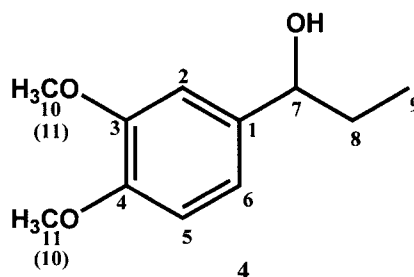


Figura 4.4: 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.

En el espectro de RMN- ^{13}C del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4 (Espectro 3) se observan a campo alto dos señales en 10.15 y 31.71 ppm que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^3 y fueron asignados al metilo y metileno respectivamente. Con un desplazamiento de 55.86 y 55.79 ppm se observan los átomos de carbono correspondientes a los grupos metoxilo que se desplazan a campo bajo por el efecto de desprotección del oxígeno al que están unidos. En 75.70 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de carbón secundario muy desplazado a campo bajo por la unión con el grupo -OH. Las tres señales que se encuentran entre 109.03 y 118.20 ppm se asignaron a los átomos de carbono con hibridación sp^2 que corresponde a los átomos de carbono aromáticos que no están sustituidos. La señal a 137.25 ppm corresponde al átomo de carbono aromático unido a

No. de carbono	δC (ppm)
1	137.25
2	109.03
3	148.98
4	148.32
5	110.88
6	118.20
7	75.70
8	31.71
9	10.15
10 (11)	55.86
11 (10)	55.79

Cuadro 4.3: Asignación de las señales del espectro de RMN- ^{13}C del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**.

la cadena alquílica por lo que se desplaza a campo más bajo. Finalmente las dos señales en 148.32 y 148.98 ppm se asignaron a los átomos de carbono aromáticos unidos a los grupos metoxilo que se desplazan a campo más bajo por el efecto desprotector de los grupos $-OCH_3$ (Cuadro 4.3).

Espectrometría de masas del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**

En el espectro de masas del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4** (Espectro **4**) se observa como ión molecular el fragmento m/z 178 que corresponde al peso molecular del producto menos una molécula de agua, que por la naturaleza de la molécula sufre una deshidratación.

4.1.2. Síntesis de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5

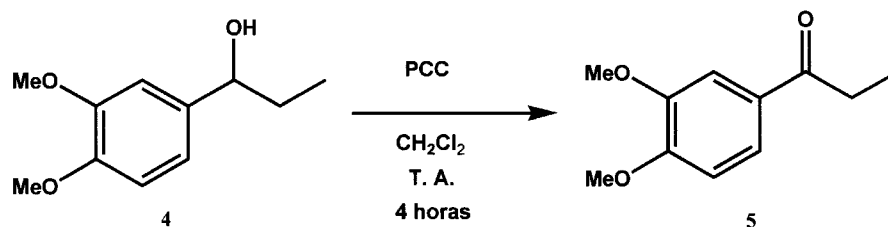


Figura 4.5: Obtención de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5.

La reacción de oxidación se llevó a cabo utilizando PCC y diclorometano anhidro como disolvente, con agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. El rendimiento de ésta reacción es del 77%. Es necesario mantener condiciones anhidras durante la reacción y hacer el aislamiento en un lugar ventilado y con protección tanto en manos y ojos, ya que los vapores de piridina que se generan son tóxicos.

La 3,4-dimetoxipropiofenona 5 se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas, infrarrojo, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas.

Espectroscopia de IR de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5

En el espectro de infrarrojo de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 (Espectro 9) la aparición de la banda en 1667.19 cm⁻¹ característica del alargamiento del enlace -C=O confirma que se formó la cetona correspondiente por la oxidación del alcohol secundario 4 (Cuadro 4.4).

Espectroscopia de RMN-¹H de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5

En el espectro de RMN-¹H de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 (Espectro 6) la señal que aparece en 3.94 ppm corresponde a los hidrógenos de los grupos metoxilo sustituidos en los átomos de carbono 3 y 4 del anillo aromático. La señal que aparece en 2.97 ppm corresponde a los dos hidrógenos de metileno de la cadena alquílica, en forma de cuadruplete. La señal en forma de triplete que aparece en 1.22 ppm corresponde a los hidrógenos del grupo metilo de

Grupo funcional	No. de onda (cm ⁻¹)	Vibración asignada
Cetona	1667.19	Estiramiento del enlace C=O
Éter aromático	1260.99	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O
	1017.01	Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	1584.25	Estiramiento del enlace C=C en el núcleo de benceno
	1515.79	
	798.27	Flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4-trisustituido.
	763.07	
Metilos y metilenos	2977.84	Estiramiento del enlace C-H de los grupos -CH ₃ y -CH ₂ -
	2936.92	
	2901.95	
	2839.91	

Cuadro 4.4: Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo de la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**.

la cadena alifática con una constante de acoplamiento entre el metilo y el metileno de 7.35 Hz. La señal en 7.55 ppm es un doblete que corresponde al hidrógeno aromático H_a con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz que representa un acoplamiento *meta*. La señal que aparece en 6.89 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_a que es un doblete con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz que representa la interacción con un hidrógeno en *orto*. Finalmente la señal en 7.60 ppm que es un doble de dobles representa al hidrógeno aromático H_e, con constantes de acoplamiento, de 8.4 Hz que representa una interacción con un hidrógeno *orto* H_{ed} y de 2.1 Hz que es la interacción con un hidrógeno en *meta* H_{ea}. Estas señales comparadas con las del alcohol de donde proviene este producto se asemejan. Sin embargo cabe destacar el hecho de que los hidrógenos H_f y H_g están más desplazados hacia campo bajo por el efecto electroattractor del grupo carbonilo (Cuadro 4.5).

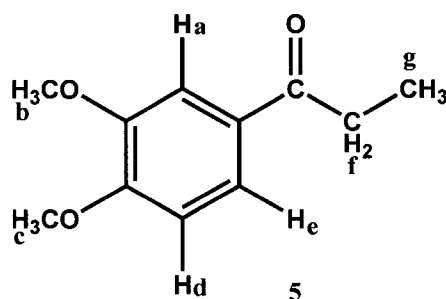


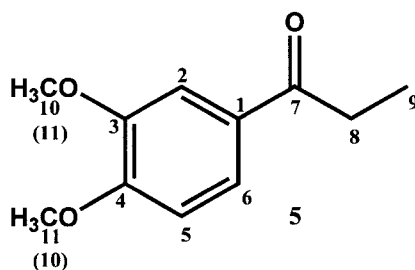
Figura 4.6: 3,4-dimetoxipropiofenona 5.

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H _a	7.55	d	1	$J_{Hae}=2.1$
H _b y H _c	3.94	s	6	—
H _d	6.89	d	1	$J_{Hde}=8.4$
H _e	7.60	dd	1	$J_{Hed}=8.4$ $J_{Hea}=2.1$
H _f	2.97	c	2	$J_{Hfg}=7.35$
H _g	1.22	t	3	$J_{Hgf}=7.35$

Cuadro 4.5: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5.

Espectroscopia de RMN-¹³C de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5

En el espectro de RMN-¹³C de la 3,4-dimetoxipropiofenona 5 (Espectro 7) se observan a campo alto dos señales en 31.23 y 8.51 ppm que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp³ y corresponden al metilo y metileno respectivamente. Con un desplazamiento de 55.97 y 55.90 ppm se observan los átomos de carbono correspondientes a los grupos metoxilo que se desplazan a campo bajo por el efecto de desprotección del oxígeno al que están unidos. Las tres señales que se encuentran entre 109.94 y 122.46 ppm fueron asignados a los átomos de carbono con hibridación sp² del anillo aromático que no están sustituidos. La señal a 130.13 ppm corresponde al átomo de carbono con hibridación sp² unido a la cadena alifática desplazada a campo más bajo. Las dos señales en 148.94 y 153.03 ppm corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp² del anillo aromático unidos a los gru-

Figura 4.7: 3,4-dimetoxipropiofenona **5**.

No. de carbono	δC (ppm)
1	130.13
2	109.94
3	153.03
4	148.94
5	110.11
6	122.46
7	199.46
8	31.23
9	8.51
10 (11)	55.97
11 (10)	55.90

Cuadro 4.6: Asignación de las señales del espectro de RMN- ^{13}C de la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**.

pos metoxilo que se desplazan a campo más bajo por el efecto desprotector de los grupos $-OCH_3$. Por último se observa una señal con desplazamiento de 199.46 ppm que corresponde al grupo carbonilo, siendo ésta señal el cambio más importante con respecto al espectro de la materia prima. Con todo lo anterior se confirma la oxidación del alcohol **4** a la cetona **5**. (Cuadro 4.6).

Espectrometría de masas de la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**

En el espectro de masas de la 3,4-dimetoxipropiofenona **5** (Espectro 8) se observa como ión molecular el fragmento m/z 194 que representa el peso

molecular del producto deseado.

4.1.3. Síntesis del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**

Mediante la reacción de McMurry utilizando TiCl_3 y una aleación de Zn-Cu, se obtuvo el producto de condensación olefínica con una configuración *trans*, como se analizó en la espectroscopia, que a continuación se describe.

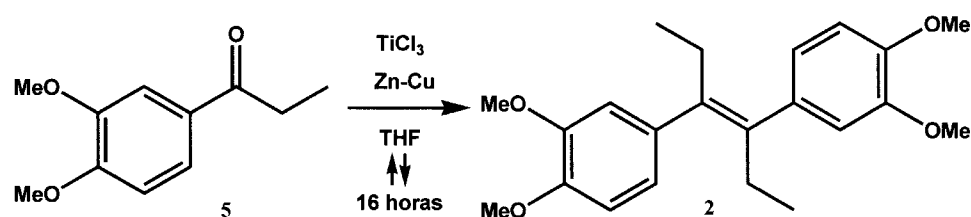


Figura 4.8: Obtención del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

El rendimiento de ésta reacción fue del 7%, lo cual representa una síntesis poco eficiente. Un dato importante es que para poder obtener este producto fue necesario agregar bastante materia prima.

La caracterización del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se realizó en base a sus propiedades espectroscópicas, infrarrojo, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y espectrometría de masas.

Espectroscopia de IR del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**

En el espectro de infrarrojo del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** (Espectro 13), se observa la desaparición de la banda característica del grupo carbonilo y aparece la banda representativa de los alquenos cerca de 1600 cm^{-1} con lo que se confirma que ocurrió la condensación olefínica.

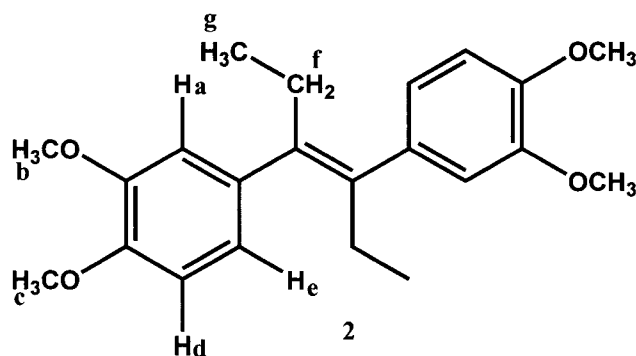
Grupo funcional	No. de onda (cm^{-1})	Vibración asignada
Eter aromático	1249.84	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O
	1025.52	Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	3054.74	Estiramiento del enlace C-H
	1579.87	Estiramiento del enlace C=C en el núcleo de benceno
	1517.85	
	800.56	Flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido.
763.05		
Metilos y metilenos	2955.27	Estiramiento del enlace -CH ₃ y -CH ₂ -
	2929.81	
	2840.41	
Alqueno	1604.84	Estiramiento del enlace C=C

Cuadro 4.7: Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

Espectroscopia de RMN-¹H del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**

El *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** es una molécula simétrica, debido a esto los hidrógenos son químicamente equivalentes de cada lado del plano de simetría, por lo que cada señal, corresponde en cuanto a la integración, al doble de los hidrógenos que se observan en el espectro (Espectro 10) (Fig. 4.9).

En el espectro de RMN-¹H del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** (Espectro 10), se observa una señal que aparece en 3.91 ppm y que corresponde a los hidrógenos de los grupos metoxilo ubicados en los átomos de carbono 3 y 4 del anillo aromático. La señal que aparece en 2.16 ppm corresponde a los hidrógenos de los metilenos de la cadena alifática, esta señal es un cuadruplete. La señal que aparece en 0.81 ppm corresponde a los

Figura 4.9: *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento(Hz)
H _a	6.74	d	2	$J_{H_{ae}}=1.8$
H _b y H _c	3.91	s	12	—
H _d	6.88	d	2	$J_{H_{de}}=7.8$
H _e	6.76	dd	2	$J_{H_{ed}}=8.1$ $J_{H_{ea}}=1.8$
H _f	2.16	c	4	$J_{H_{fg}}=7.45$
H _g	0.81	t	6	$J_{H_{gf}}=7.5$

Cuadro 4.8: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

hidrógenos de los grupos metilo de la cadena alquílica y es un triplete ya que estos hidrógenos tienen dos hidrógenos vecinos, la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de metilo y metileno es de 7.5 Hz. La señal en 6.74 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_a que es un doblete con una constante de acoplamiento de 1.8 Hz por la interacción en posición *meta* H_{ae}. La señal que aparece en 6.88 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_d que es un doblete con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz que representa la interacción con un hidrógeno en *orto* H_{de}. Finalmente la señal en 6.76 ppm muestra un doble de dobles que fue asignado al hidrógeno aromático H_e, con dos constantes que representan un acoplamiento de 8.1 Hz *orto* H_{ed} y otra de 1.8 Hz con un hidrógeno en *meta* H_{ea}. (Cuadro 4.8).

Espectroscopia de RMN-¹³C del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**

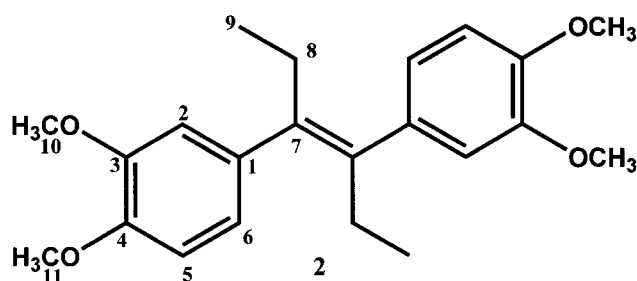


Figura 4.10: *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

En el espectro de RMN-¹³C del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**, se observa el efecto de simetría ya que cada señal muestra dos átomos de carbono con el mismo ambiente químico (Espectro 11) (Fig. 4.10).

No. de carbono	δC (ppm)
1	135.29
2	112.03
3	148.43
4	147.35
5	110.74
6	120.73
7	138.96
8	28.61
9	13.57
10 y 11	55.84

Cuadro 4.9: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹³C del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

En el espectro de RMN-¹³C del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** (Espectro 11). Se observan a campo alto dos señales en 13.57 y 26.61 ppm

que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^3 y corresponden a los metilos y metilenos respectivamente. Con un desplazamiento de 55.84 ppm se observan los átomos de carbono correspondientes a los grupos metoxilo que se desplazan a campo bajo por el efecto de deprotección del oxígeno al que están unidos. Las tres señales que se encuentran entre 110.74 y 120.73 ppm representan a los átomos de carbono con hibridación sp^2 que corresponde a los átomos de carbono aromáticos que no están sustituidos. La señal a 135.29 ppm corresponde al átomo de carbono aromático unido a la cadena alquílica desplazado a campo más bajo. La dos señales en 148.43 y 147.35 ppm corresponden a los átomos de carbono aromáticos unidos a los grupos metoxilo que se desplazan a campo más bajo por el efecto desprotector de los grupos $-OCH_3$. Por último se observa una señal con desplazamiento de 138.96 ppm que representa al átomo de carbono C7 con hibridación sp^2 del doble enlace, señal con la que se confirma la desaparición del grupo carbonilo y formación de la olefina correspondiente (Cuadro 4.9).

Espectrometría de masas del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2

En el espectro de masas del *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 (Espectro 12), se observa como ión molecular el fragmento m/z 356 y también es el pico base que corresponde al peso molecular del compuesto esperado por lo que se confirma que la reacción de McMurry si se llevó a cabo.

4.1.4. Síntesis del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2a

Debido al bajo rendimiento que se obtuvo, al llevar a cabo la condensación de la 3,4-dimetoxipropiofenona **5** bajo las condiciones de reacción de McMurry se realizó la síntesis de McMurry en su variante de Lenoir, en la cual se utiliza TiCl_4 , Zn, piridina y THF anhidro como disolvente. En este caso se obtuvo el producto de condensación olefínica con una configuración *cis*.

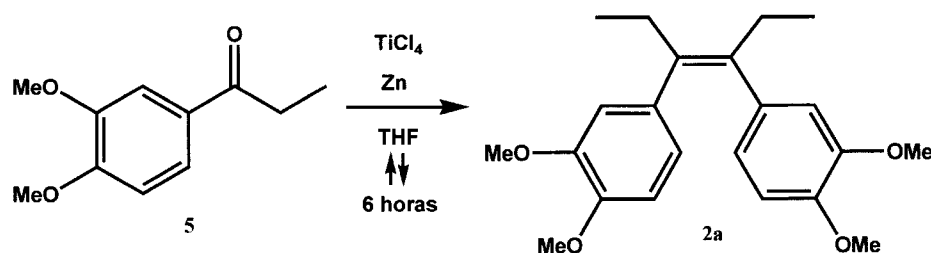


Figura 4.11: Obtención del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

El rendimiento de ésta reacción fue de 52 %, lo que representó una síntesis con una eficiencia media. La ventaja que presentó este método fue la purificación que es muy sencilla y se obtuvieron cristales muy puros. Sin embargo cuando se obtuvieron los resultados espectroscópicos, no fue posible diferenciar los isómeros *cis* y *trans* mediante la espectroscopia de infrarrojo, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y espectrometría de masas, ya que se obtienen espectros muy similares y no hubo un punto de referencia que permitiera hacer una diferenciación clara. Pero existía una diferencia en los valores de R_f , que se observaron al llevar a cabo un análisis comparativo por cromatografía en capa fina, en el que el isómero *cis* sería el más polar. Al comparar los puntos de fusión de los dos isómeros, también se observó que eran diferentes, por lo que se planteó que el isómero *cis* sería el de mayor punto de fusión, con éstas observaciones hacía pensar que verdaderamente eran isómeros geométricos. Una de las confusiones que existían en ese momento era el hecho que en la literatura se sugería que el compuesto más polar y de mayor punto de fusión era el isómero *trans*. Sin embargo, al tener aislados los dos isómeros se sugirió que el isómero *cis* debería de presentar un punto de fusión más alto y por lo tanto un R_f menor debido a su mayor polaridad (Cuadro 4.10), con-

tradiendo a lo ya reportado. Como se mencionó anteriormente, el producto obtenido mediante la reacción de McMurry en su variante de Lenoir forma monocristales, y ésta propiedad se aprovechó para realizar una difracción de rayos X de monocristal, con lo cual se pudo diferenciar concretamente cual era el isómero *cis*, y por eliminación el otro fue el isómero *trans*.

Isómero configuracional	Punto de fusión (°C)	Rf Eluyente Hexano/AcOEt 80:20
<i>cis</i>	119-120	0.17
<i>trans</i>	99-100	0.20

Cuadro 4.10: Puntos de fusión y Rf de los isómeros *cis* y *trans* del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

La variación de la reacción de McMurry que dió mejores resultados, como se mencionó anteriormente fue la variante de Lenoir, en que se utilizaron tres equivalentes de los reactivos TiCl₄, zinc, piridina y THF anhidro como disolvente, bajo calentamiento a reflujo. La reacción se optimizó llevando a cabo un monitoreo del avance de la reacción mediante un análisis comparativo por cromatografía de gases, sacando una muestra de la mezcla de reacción cada hora. Se observó que a las 6 horas de calentamiento a reflujo, la cantidad de materia prima que se transformó a producto era máxima.

En la Fig. 4.12 se observa que la transformación al *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** que está representado por el pico **A** es máxima a las 6 horas. Mientras que a las 24 horas en la Fig. 4.13 se observa que el *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** se ha transformado en el intermediario que está representado por el pico **B**. Sin embargo se observa que no se regenera la materia prima **C**.

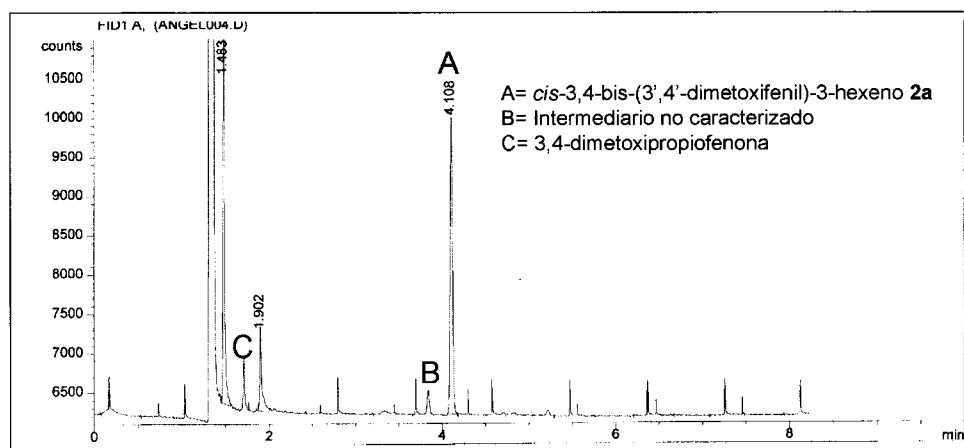


Figura 4.12: Cromatograma de la reacción de McMurry (variante de Lenoir) a las 6 horas.

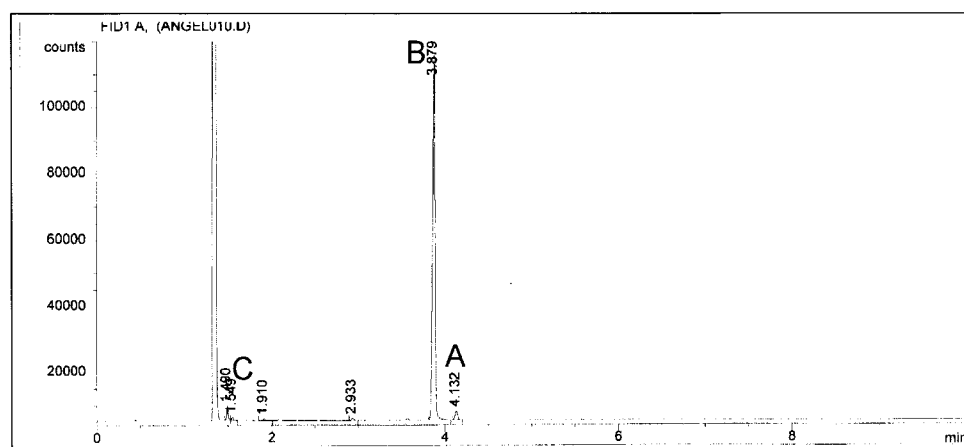


Figura 4.13: Cromatograma de la reacción de McMurry (variante de Lenoir) a las 24 horas.

Espectroscopia de IR del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**

En la espectroscopia infrarrojo del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** (Espectro 17), se observa la desaparición de la banda característica del grupo carbonilo y aparece una banda representativa de los alquenos en 1601cm^{-1} que confirma la condensación olefínica.

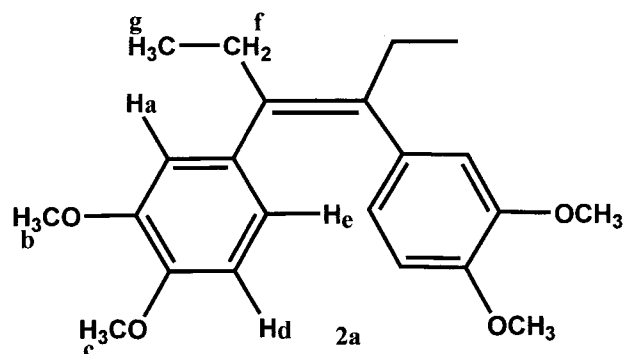
Grupo funcional	No. de onda (cm ⁻¹)	Vibración asignada
Éter aromático	1261.51	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O
	1028.29	Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	1579.03	Estiramiento del enlace C=C en el núcleo de benceno Flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido.
	1512.21	
	805.51	
	762.14	
Metilos y metilenos	2961.06	Estiramiento del enlace C-H en los grupos -CH ₃ y -CH ₂ -
	2932.14	
	2869.42	
	2833.43	
Alqueno	1601.25	Estiramiento del enlace C=C

Cuadro 4.11: Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

Espectroscopia de RMN-¹H del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**

En el *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** los hidrógenos son químicamente equivalentes de cada lado del plano. (Fig. 4.14).

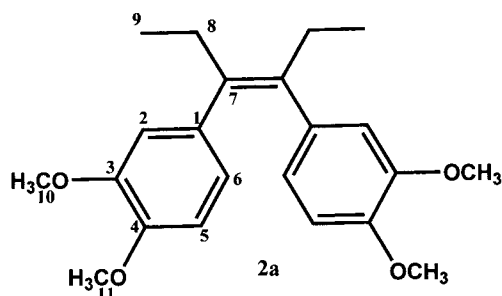
En el espectro de RMN-¹H del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** (Espectro 14), las señales que aparecen en 3.60 y 3.79 ppm corresponden a los grupos metoxilo sustituidos en los átomos de carbono 3 y 4 del anillo aromático. La señal que aparece en 2.54 ppm corresponde a los dos hidrógenos de los metilenos de la cadena alquílica, que es un cuadruplete debido a que estos hidrógenos tienen tres hidrógenos vecinos. La señal que aparece en 0.98 ppm corresponde a los átomos de hidrógeno de los grupos metilo de la cadena alifática y es un triplete, la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de metilo y el metileno es de 7.5 Hz. La señal en 6.44 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_a que es un doblete con una constante de acoplamiento de 1.8 Hz por la interacción con otro hidrógeno en posición *meta* H_{ae}. La

Figura 4.14: *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Acoplamiento (Hz)
H _a	6.44	d	2	$J_{Hae}=1.8$
H _b	3.60	s	6	—
H _c	3.79	s	6	—
H _d	6.63	d	2	$J_{Hde}=8.4$
H _e	6.57	dd	2	$J_{Hed}=8.1$ $J_{Hea}=1.8$
H _f	2.54	c	4	$J_{Hfg}=7.5$
H _g	0.98	t	6	$J_{Hgf}=7.5$

Cuadro 4.12: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

señal doble que aparece en 6.63 ppm corresponde al hidrógeno aromático H_d con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz con un hidrógeno en *orto* H_{de}. Finalmente la señal en 6.57 ppm muestra un doble de dobles que representa al hidrógeno aromático H_e, con constantes de acoplamiento de 8.1 Hz con un hidrógeno *orto* H_{ed} y de 1.8 Hz con un hidrógeno en *meta* H_{ea} (Cuadro 4.12). En este espectro cabe destacar que los hidrógenos de los grupos metoxilo si se diferencian, ya que al tener la molécula una configuración *cis*, los metoxilos sustituidos en el átomo de carbono 3 del anillo aromático tienen interacciones con los hidrógenos de la cadena alifática.

Espectroscopia de RMN-¹³C del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**Figura 4.15: *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

No. de carbono	δC (ppm)
1	136.00
2	113.76
3	147.84
4	146.73
5	110.24
6	121.45
7	138.38
8	27.18
9	13.37
10 y 11	55.61

Cuadro 4.13: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹³C del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

En el espectro de RMN-¹³C del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** (Espectro 15), los átomos de carbono son químicamente equivalentes de cada lado del plano que divide a la molécula, por lo que cada señal representa dos carbonos (Fig. 4.15). En este se observan a campo alto dos señales en 13.37 y 27.18 ppm que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^3 y se asignaron a los metilos y metilenos respectivamente de la cadena alifática. Con un desplazamiento de 55.61 ppm se observan las

señales correspondientes a los átomos de carbono de los grupos metoxilo que se desplazan a campo bajo por el efecto desprotector del oxígeno al que están unidos. Las tres señales que se encuentran en 110.24, 113.76 y 121.45 ppm representan a los átomos de carbono con hibridación sp^2 que corresponden a los átomos de carbono aromáticos que no están sustituidos. La señal en 136.00 ppm fue asignada al átomo de carbono unido a la cadena alifática desplazada a campo más bajo. La dos señales en 148.43 y 147.35 ppm corresponden a los átomos de carbono aromáticos unidos a los grupos metoxilo que se desplazan a campo más bajo por el efecto desprotector de tales grupos. Por último se observa una señal con desplazamiento en 138.38 ppm que fue asignado al átomo de carbono con hibridación sp^2 , correspondiente a los átomos de carbono que están formando el doble enlace, esta señal confirma la desaparición del grupo carbonilo (Cuadro 4.13).

Espectrometría de masas

En el espectro de masas del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** (Espectro 16), se observa el ión molecular m/z 356 que también es el pico base y corresponde al peso molecular del compuesto deseado por lo que se confirma que la reacción de McMurry si se llevó a cabo (Espectro 16).

Difracción de rayos X de monocristal del *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**

El producto *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** cristalizó con facilidad y se obtuvo la cristalografía por difracción de rayos X, esto ayudo a diferenciarlo de su isómero *trans*.

Inicialmente se desconocía la geometría del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno pero una vez que se obtuvo la cristalografía del compuesto (Fig. 4.16), se observó que los dos grupos fenilo se encontraron del mismo lado de la molécula. Este análisis fue contundente y permitió diferenciar a los isómeros *cis* y *trans*. Cabe recordar que el *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** se obtuvo a partir de la reacción de McMurry en su variante de Lenoir.

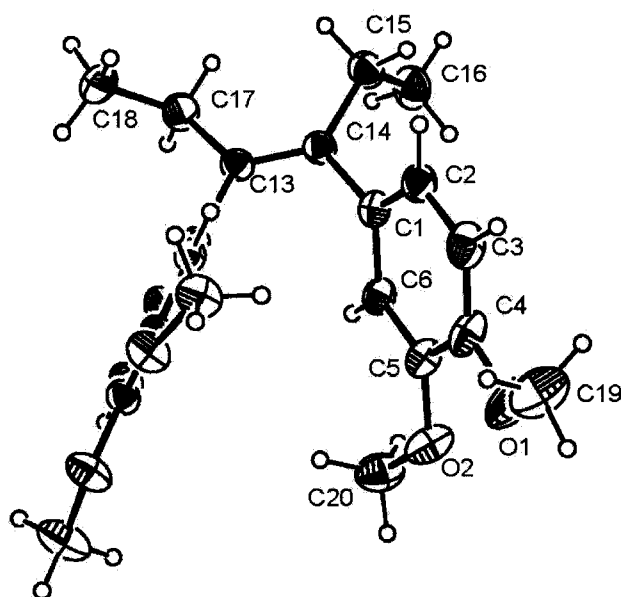


Figura 4.16: Rayos X de *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.

4.1.5. Análisis para diferenciar los isómeros *cis* y *trans* del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno

La primera diferencia que se observó entre los isómeros *cis* y *trans* del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno fue su valor de R_f en cromatografía en capa fina, en la que se observó para el isómero *trans* un R_f de 0.20 y para el isómero *cis* un R_f de 0.17, cuando la placa se eluyó en una mezcla hexano/acetato de etilo 80:20.

La diferencia entre los R_f mostró que los isómeros tienen una polaridad diferente, siendo el de menor polaridad el *trans*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** y el de mayor polaridad el isómero *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**. Esta diferencia en polaridades se explica por el hecho de que la molécula *trans* tiene un momento dipolar menor que el isómero *cis* ya que el isómero *trans* es totalmente simétrico con respecto al doble enlace, mientras que en el isómero *cis* los fenilos no están en el mismo plano.

Otra diferencia que se observó en las propiedades físicas entre los dos

isómeros *cis* y *trans* del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno, fue el punto de fusión, siendo para el isómero *cis* de 120°C, y para el isómero *trans* de 99-100°C, ésta diferencia en el punto de fusión se explica, debido a que el isómero *cis* al tener un momento dipolar mayor, hace que las interacciones de atracción entre las moléculas sean más fuertes, por lo que se necesita de una mayor cantidad de energía para pasar de la fase sólida a la fase líquida (punto de fusión), mientras que en el isómero *trans* las moléculas tienen menor momento dipolar y las interacciones de atracción intermolecular son menores.

En relación a sus propiedades espectroscópicas, una diferencia importante se observó en los espectros de RMN-¹H; ya que los desplazamientos de los metilos y metilenos de la cadena alifática, en el isómero *cis* están más desplazados hacia campo bajo, debido a que los anillos aromáticos al estar del mismo lado, provocan que los átomos de carbono que forman el doble enlace tengan un momento dipolar negativo hacia los sustituyentes aromáticos. Por lo tanto, los hidrógenos de los metilos y metilenos se desprotegen por deficiencia de carga de los átomos de carbono, dando lugar al desplazamiento a campo más bajo, mientras que en el isómero *trans* la densidad electrónica de los anillos aromáticos está más distribuida en toda la molécula, siendo menor el efecto de desprotección. Otra diferencia que se observó en el espectro de RMN-¹H, son los desplazamientos de los hidrógenos aromáticos, ya que en el isómero *cis*, éstos están desplazados ligeramente a campo más alto que en el caso del isómero *trans*, debido a que al estar del mismo lado los dos grupos aromáticos la densidad electrónica aumenta, provocando un efecto protector en los núcleos de hidrógeno. Otra diferencia que se observó en los espectros de RMN-¹H, fue el desplazamiento de los hidrógenos de los grupos metoxilo, ya que para el isómero *cis*, si se diferencian, observándose dos singuletes en 3.60 y 3.79 ppm, en donde cada uno integra para seis hidrógenos. Esto se debe a que los fenilos en el isómero *cis* están en diferente plano. Mientras que para el isómero *trans* no se diferencian y solamente se observa una señal en 3.91 ppm que integra para doce hidrógenos, esto nos indica que el isómero *trans* es totalmente simétrico, y los dos fenilos están en el mismo plano.

Por último la prueba contundente que permitió diferenciar en su totalidad la estructura fue la difracción de rayos X de monocristal, en la que se observó que el producto de la reacción de McMurry en su variante de Lenoir tiene una geometría *cis* y por eliminación el otro producto es el isómero *trans*.

El hecho de que se estén formando dos isómeros geométricos diferentes, dependiendo de los reactivos que se emplean, nos indica que el mecanismo de reacción puede llevarse a cabo, a través de dos rutas distintas, una mediante la eliminación concertada del TiO_2 para obtener el isómero *cis* (Fig. 4.17) y otra que no es concertada para obtener el isómero *trans* (Fig. 4.18).

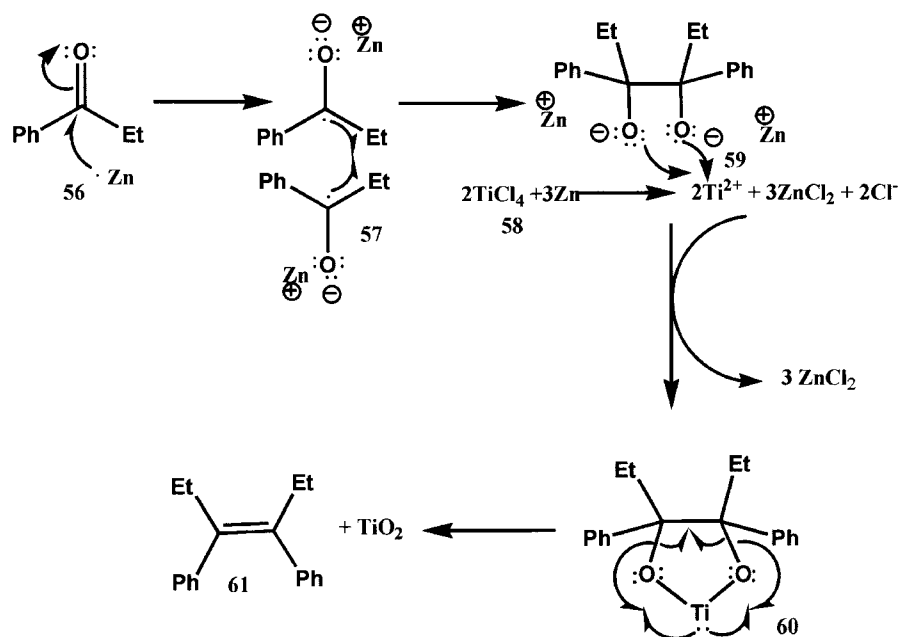


Figura 4.17: Mecanismo a través del cual se obtiene el *cis*-dietilstilbeno **61**.

Ambos mecanismos de la reacción de McMurry con TiCl_3 , Zn-Cu figura 4.18 y la modificación de Lenoir con TiCl_4 , Zn y piridina figura 4.17, se inician con la donación de un electrón del zinc al átomo de carbono del carbonilo para formar el radical iónico **57**, posteriormente dos radicales iónicos se unen para formar un nuevo enlace C-C en el intermediario **59**, los átomos de oxígeno del intermediario **59** se coordinan al titanio, el cual fue reducido previamente por el zinc para formar el intermediario **60** figuras 4.17 y 4.18. Hasta éste momento ambos mecanismos se llevan a cabo de la misma forma, en este paso ocurre una ruptura homolítica concertada entre los átomos de carbono y oxígeno, para formar el isómero *cis* **61**, debido a que no se permite el giro del enlace C-C formado (Fig. 4.17). Mientras que en el mecanismo de

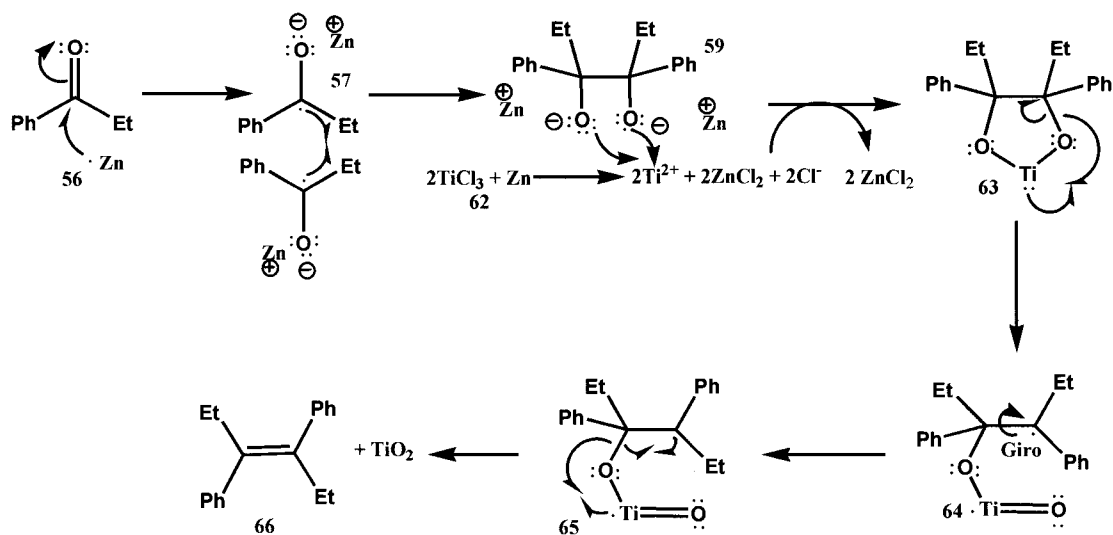


Figura 4.18: Mecanismo a través del cual se obtiene el *trans*-dietilestilbeno **66**.

En la figura 4.18 ocurre la ruptura homolítica de un solo enlace entre el carbono y el oxígeno para formar el radical **64**. Este intermediario tiene un enlace sigma entre los dos átomos de carbono y se permite el libre giro, para que la molécula adopte la conformación más estable. El paso final consiste en la ruptura homolítica del segundo enlace entre los átomos de carbono y el oxígeno para generar el doble enlace, pero ahora se forma el isómero *trans* **66**.

La reacción de McMurry también se llevó a cabo utilizando como fuente alterna de calentamiento, las microondas, utilizando TiCl_4 , Zn y THF anhidro como disolvente. La ventaja que representa éste método es que la reacción ocurre en poco tiempo. Sin embargo por el tamaño de las ampollas, la cantidad de reactivo que se puede utilizar es pequeña y el rendimiento con el que se obtuvo el producto fue de 31 %, siendo más bajo que el que se obtiene cuando la reacción se llevó a cabo bajo calentamiento a reflujo que es de 52 %.

Esta reacción también se analizó por cromatografía de gases. En el cromatograma (Fig. 4.19) se observó que la transformación de la materia prima **C** al *cis*-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** que lo representa el pico **D** es muy alta. Sin embargo se observan más picos que presentan mayores tiempos de retención, lo que demuestra la formación de subproductos no deseados.

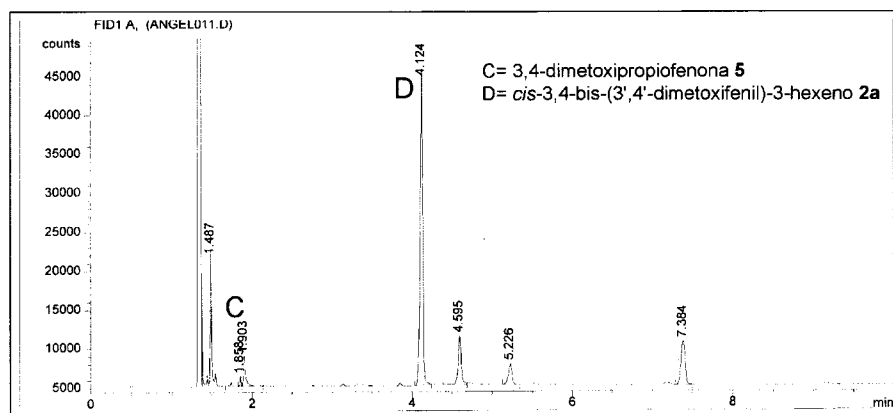


Figura 4.19: Cromatograma de la reacción de McMurry que se llevó a cabo en microondas.

La reacción de McMurry es una reacción muy versátil y que se comporta diferente, dependiendo del método que se utilice. Para la formación del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** se realizaron algunas variantes, obteniendo diferentes resultados que se resumen en el cuadro 4.14.

Variante	Reactivos	Rendimiento	Isómero obtenido	Ventajas	Desventajas
McMurry calentamiento a reflujo	TiCl ₃ Zn-Cu	7%	<i>trans</i>	Formación del isómero <i>trans</i>	Exceso de reactivos Exceso de sustrato Manejo del TiCl ₃ Bajo rendimiento Tiempo de reacción 16 horas Difícil purificación
Lenoir calentamiento a reflujo	TiCl ₄ Zn Piridina	52%	<i>cis</i>	Cristaliza con facilidad Tiempo 4 horas Reproducibilidad	Exceso de reactivos Manejo del TiCl ₄
Microondas	TiCl ₄ Zn	32%	<i>cis</i>	Tiempo de reacción 10 minutos Cristaliza con facilidad	Tamaño de ampolleta

Cuadro 4.14: Comparación de las variantes de la reacción de McMurry para obtener el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.

4.2. Segunda ruta sintética

Como una alternativa para formar el 2-cloro-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **8**, se intentó llevar a cabo la síntesis por otra ruta, que a continuación se presenta (Fig. 4.20).

Esta ruta de síntesis se iniciará con la reacción de Grignard del 3,4-dimetoxibenzaldehído **3** y bromuro de etilmagnesio, para obtener el 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4**, que se hará reaccionar con el reactivo de Corey (PCC) para formar la 3,4-dimetoxipropiofenona **5**. Esta cetona se tratará bajo las condiciones de condensación de McMurry en medio básico. Esta reacción tiene una variante en la que se obtendrá el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**, debido a la presencia de hidróxido de sodio y agua. Una vez que es obtenido el diol **6**, se efectuará una doble deshidratación para obtener el dieno conjugado **7**. Una vez obtenido este dieno conjugado se llevará a cabo una adición 1,4 con HCl para obtener el derivado del dietilestilbeno clorado en la posición 2 de la cadena alifática **8**.

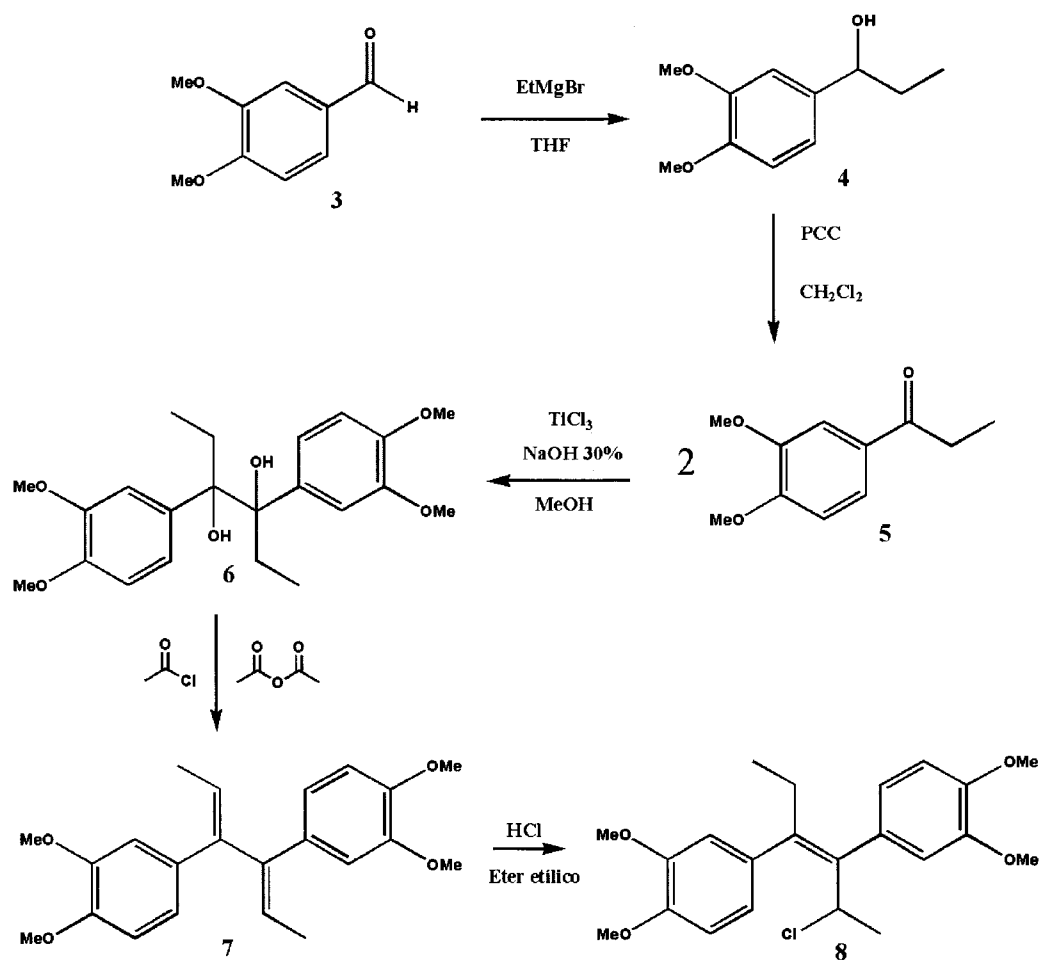


Figura 4.20: Propuesta de la segunda ruta sintética para obtener el 2-cloro-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **8**.

4.2.1. Síntesis del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

La reacción pinacólica de McMurry es excepcionalmente versátil para formar enlaces en síntesis orgánica y es, en muchas instancias, un método singular para la formación de alquenos altamente impedidos o forzados en sistemas macrocíclicos y policíclicos. A pesar del nivel de sofisticación lograda en la reacción de McMurry, las reacciones para obtener productos pinacólicos intermoleculares con éste tipo de reacción, requieren de cantidades estequiométricas

cas altas de TiCl_3 para preparar el agente reductor y se obtienen productos con una baja estereoselección por la formación de centros quirales.

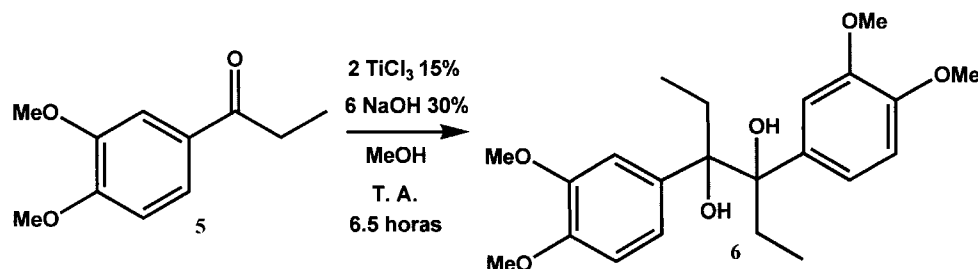


Figura 4.21: Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

La reacción de condensación en este caso se llevó a cabo utilizando TiCl_3 en medio básico metanólico. Una de las desventajas que se presentaron en esta reacción fue que el rendimiento es del 48%. Sin embargo, las ventajas son la reproducibilidad y que no son necesarias condiciones anhidras para llevarla a cabo.

Este producto pinacólico **6** se puede considerar como un intermediario en la síntesis de McMurry, lo que también confirma que el mecanismo de la reacción de McMurry es a través de un intermediario tipo pinacol.

El 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas, espectroscopia de infrarrojo, RMN^{-1}H , RMN^{-13}C y espectrometría de masas.

Espectroscopia de IR del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

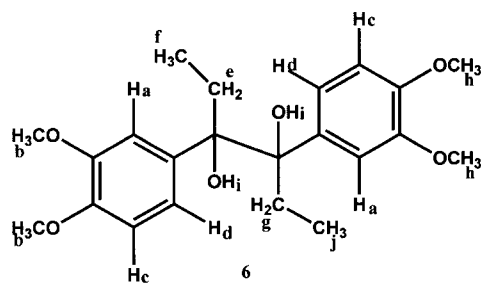
En el espectro de infrarrojo del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** (Espectro 21) se observa la desaparición de la banda característica del grupo carbonilo y aparece una banda ancha representativa de los alcoholes arriba de 3500cm^{-1} , producida por la vibración del enlace $-\text{OH}$, esto confirmó que la condensación para formar el pinacol se llevó a cabo (Cuadro 4.15).

Grupo funcional	No. de onda (cm^{-1})	Vibración asignada
Alcohol	3534.57 2613.55	Estiramiento del enlace -O-H Quelatación intramolecular
Éter aromático	1258.07 1026.97	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	1606.06 1514.92 806.63 765.58	Estiramiento del enlace C-C en el núcleo de benceno Flexión fuera del plano del enlace C-H, correspondiente a un anillo 1,3,4 trisustituido.
Metilos y metilenos	2996.42 2958.70 2934.83 2834.45	Estiramiento del enlace C-H de los grupos -CH ₃ y -CH ₂ -

Cuadro 4.15: Asignación de las bandas representativas del espectro de infrarrojo del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

Espectroscopia de RMN-¹H del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

En el espectro de RMN-¹H del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** (Espectro 18), las señales que aparecen en 3.76 y 3.88 ppm corresponden a los hidrógenos de los grupos metoxilo sustituidos en los átomos de carbono 3 y 4 del anillo aromático. La señal que se observa en 2.47 ppm corresponde a los hidrógenos de los grupos -OH que integra para dos hidrógenos y además desaparece con D₂O. La señal que aparece en 1.65 ppm corresponde a los dos hidrógenos de metileno de la cadena alifática, esta señal se acopla con los hidrógenos de metilo (f) que aparecen en 0.63 ppm con $J_{Hef}=7.35$ Hz. La señal que aparece en 2.09 ppm corresponde a los dos hidrógenos de metileno de la cadena alifática, esta señal se acopla con los hidrógenos (j) de metilo que aparecen en 0.63 ppm con $J_{Hef}=7.35$. El hecho de que los hidrógenos de los metilenos aparezcan a diferentes desplazamientos nos indica que la molécula no es simétrica por lo que cambian sus ambientes químicos. Otra

Figura 4.22: 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H _a	6.79	m	2	—
H _b	3.76	s	6	—
H _h	3.88	s	6	—
H _c	6.79	m	2	—
H _d	6.79	m	2	—
H _e	1.65	sextuplete	2	$J_{Hef}=7.35$
H _f	0.63	t	3	$J_{Hfe}=7.35$
H _i	2.47	s	2	—
H _g	2.09	sextuplete	2	$J_{Hgj}=7.35$
H _j	0.63	t	3	$J_{Hjg}=7.35$

Cuadro 4.16: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

razón que explica este comportamiento, es la diferenciación de los grupos metoxilo de cada lado de la molécula, que también aparecen a distintos desplazamientos químicos en 3.76 y 3.88 ppm. Es importante hacer notar que el producto pinacólico de la reacción de McMurry, se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros *dl-meso* (Fig. 4.23). La señal en 6.79 ppm corresponde a los hidrógenos aromáticos en la que no fue posible apreciar las constantes de acoplamiento, sin embargo integra para seis hidrógenos que corresponde a todos los hidrógenos aromáticos de la estructura (Cuadro 4.16).

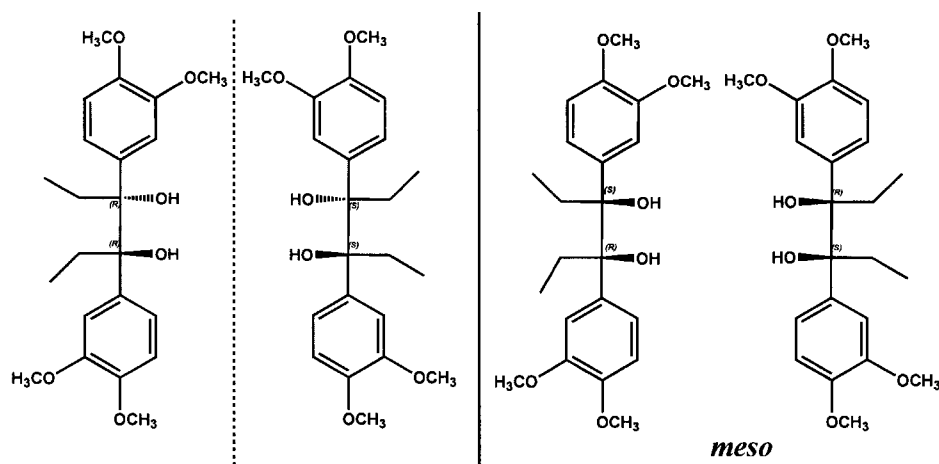


Figura 4.23: Mezcla de productos enantioméricos y diastereoméricos para el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

Espectroscopia de RMN-¹³C del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

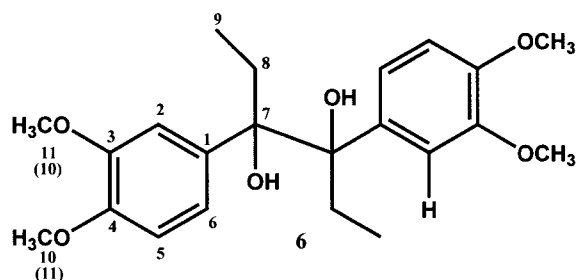


Figura 4.24: 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

Los átomos de carbono son equivalentes de cada lado de la molécula por lo que cada señal indica dos átomos de carbono con el mismo entorno (Fig. 4.28).

En el espectro de RMN-¹³C del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** (Espectro 19), se observan a campo alto dos señales a 7.51 y 27.51 ppm que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^3 y corresponden a los metilos y metilenos respectivamente. Con un desplazamiento de 55.64 y

No. de carbono	δC (ppm)
1	132.82
2	111.93
3	147.70
4	147.41
5	109.52
6	120.75
7	81.82
8	27.51
9	7.51
10 (11)	55.64
11 (10)	55.72

Cuadro 4.17: Asignación de las señales del espectro de RMN- ^{13}C del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.

55.72 ppm se observan las señales de los átomos de carbono correspondientes a los grupos metoxilo que se desplazan a campo bajo por el efecto desprotector del oxígeno al que están unidos, siendo C-10 el que se desplaza hacia campo más alto, ya que están en posición *para* con respecto a la cadena alifática, mientras que el C-11 se encuentra en posición *meta* con respecto a la cadena alifática de la molécula. Las tres señales que se encuentran en 109.52, 111.93 y 120.75 ppm representan seis átomos de carbono que corresponden a los átomos de carbono aromáticos que no están sustituidos. La señal a 132.82 ppm corresponde a los átomos de carbono aromáticos unidos a la cadena alifática. Las dos señales en 147.70 y 147.41 ppm fueron asignadas a los átomos de carbono de los anillos aromáticos sustituidos con los grupos metoxilo que se desplazan a campo más bajo por el efecto desprotector de los grupos $-OCH_3$. Por último se observa una señal con desplazamiento de 81.82 ppm que corresponde a los carbonos sp^3 de los átomos de carbono unidos a los grupos $-OH$, dado que están unidos a un heteroátomo, estas señales se desplazan hacia campo bajo, de esta forma se confirmó la presencia de los grupos OH así como la desaparición de las señales producidas por el grupo carbonilo en la materia prima (Cuadro 4.17).

Espectrometría de masas del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

En el espectro de masas del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** (Espectro 20) se observa el ión molecular m/z 194 que representa la mitad del peso molecular menos un hidrógeno, este fragmento se forma por que la molécula sufre una ruptura exactamente a la mitad.

4.2.2. Reacción entre el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** y el cloruro de acetilo

En la reacción para llevar a cabo la doble eliminación se utilizó el 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**, cloruro de acetilo y anhídrido acético como disolvente, esperando obtener el dieno **7** producto de una doble deshidratación (Fig. 4.25). El rendimiento del producto que se obtuvo fue muy alto (99%). Sin embargo cuando se realizó un análisis detallado de los resultados espectroscópicos, el producto no correspondía al esperado. Por lo que se propuso la estructura probable del producto que se obtuvo, que corresponde al 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**. Una vez que se determinó la estructura del indeno que se obtuvo, se propuso un mecanismo de reacción probable que explique la formación del producto (Fig. 4.26).



Figura 4.25: Reacción propuesta para obtener el 3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-hexadieno **7**.

Cuando se siguió ésta reacción por cromatografía en capa fina, se observó una total conversión de la materia prima al producto, cuando se reveló con luz ultravioleta de onda larga se observó que el producto presentaba fluorescencia. Sin embargo durante la purificación por cromatografía en columna, se perdió la mayor parte del compuesto. Posteriormente la purificación se

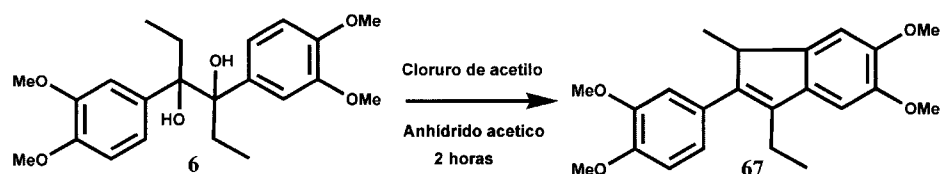


Figura 4.26: Reacción propuesta para obtener el 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

realizó mediante una recristalización simple con etanol.

El 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67** fue caracterizado haciendo un análisis detallado de sus espectros de infrarrojo, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas.

Espectroscopia de IR del el 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**

Grupo funcional	No. de onda (cm ⁻¹)	Vibración asignada
Éter aromático	1253.12	Estiramiento asimétrico del enlace Ar-C-O
	1022.01	Estiramiento simétrico del enlace Ar-C-O
Aromáticos	1600.46	Estiramiento del enlace C=C en el núcleo de benceno
	1511.93	
Metilos y metilenos	2959.57	Estiramiento del enlace C-H de los grupos -CH ₃ y -CH ₂ -
	2930.88	
	2867.27	
	2832.92	

Cuadro 4.18: Asignación de las bandas más representativas del espectro de infrarrojo del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

En el espectro de infrarrojo del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67** (Espectro 25), se puede observar la pérdida de la señal característica del grupo -OH, y la presencia de grupos alifáticos. Sin embargo

no se pueden apreciar las sustituciones de los anillos aromáticos ya que la estructura tiene dos grupos aromáticos diferentes, uno trisustituido y otro tetrasustituido.

Espectroscopia de RMN-¹H del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**

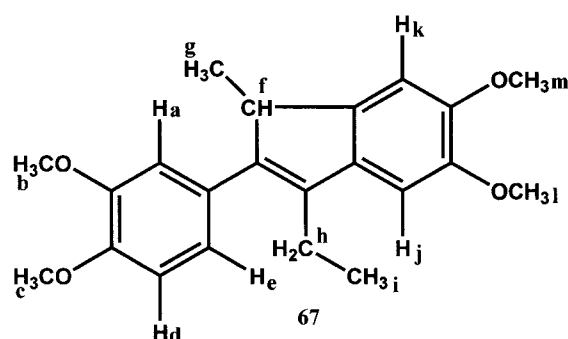


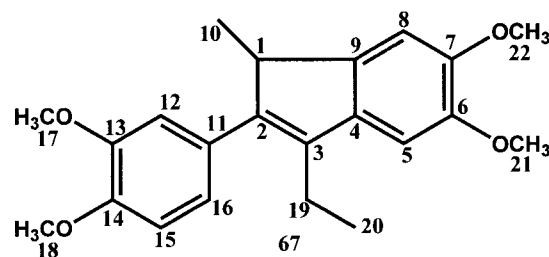
Figura 4.27: 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

En el espectro de RMN-¹H del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67** (Espectro 22), se observan dos señales que aparecen en 6.857 y 7.043 ppm asignadas como Hj y Hk que corresponden a los hidrógenos ubicados en las posiciones 4 y 7 del anillo del indeno y debido a que están en posición *para*, no se observan sus constantes de acoplamiento. La señal centrada en 3.737 ppm corresponde al hidrógeno Hf, de la posición 1 del anillo de indeno, la cual presentó un cuadruplete debido a que tiene tres hidrógenos vecinos e integró para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz. La señal centrada en 1.188 ppm fue asignada a los hidrógenos Hg, señal que se observa en forma de doblete, ya que tiene un hidrógeno vecino e integra para tres hidrógenos con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz; estos dos acoplamientos indican que hay interacción de hidrógeno en átomos de carbono sp³. Las señales que aparecen en 1.296 ppm y 2.672 ppm corresponden a los dos hidrógenos de metilo Hi y metileno Hh del grupo etilo que está sustituido en la posición 3 del anillo del indeno, la cual se desdobra en forma de un triplete que integra para tres hidrógenos y un cuadruplete que integra para dos hidrógenos respectivamente, ambos con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz. Los tres hidrógenos del anillo aromático del grupo

fenilo sustituido en la posición 2 del anillo del indeno aparecen en 6.924 ppm (H_a), 6.950 ppm (H_d) y 6.87 ppm (H_e) con constantes de acoplamiento *orto* ($J_{Hed}=8.25\text{Hz}$) y *meta* ($J_{Hea}=1.8\text{Hz}$). Las señales de los hidrógenos de los grupos metoxilo H_b y H_c aparecen en 3.926 ppm y 3.921 ppm respectivamente, presentando ambientes químicos diferentes. Los hidrógenos del grupo metoxilo H_l de la posición cinco del anillo de indeno aparecen en 3.941 ppm y los hidrógenos del grupo metoxilo H_m sustituido en la posición 6 del anillo del indeno aparecen en 3.957 ppm. Los hidrógenos fueron asignados basándose en el simulador de espectros de RMN-¹H ACDLabs HNMR Predictor (Cuadro 4.19).

H	δ (ppm)	Tipo de señal	Integración (H)	Constantes de acoplamiento (Hz)
H _a	6.924	s	1	–
H _b	3.926	s	3	–
H _c	3.921	s	3	–
H _d	6.950	s	1	–
H _e	6.87	dd	1	$J_{Hed} = 8.25$ $J_{Hea} = 2.1$
H _f	3.737	c	1	$J_{Hfg} = 7.5$
H _g	1.188	d	3	$J_{Hgf} = 7.2$
H _h	2.672	c	2	$J_{Hhi} = 7.5$
H _i	1.296	t	3	$J_{Hih} = 7.5$
H _j	6.857	s	1	–
H _k	7.043	s	1	–
H _l	3.941	s	3	–
H _m	3.957	s	3	–

Cuadro 4.19: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

Espectroscopia de RMN-¹³C del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**Figura 4.28: 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

No. de carbono	δC (ppm)	No. de carbono	δC (ppm)
1	45.79	12	112.03
2	141.10	13	148.65
3	138.11	14	148.40
4	129.65	15	111.14
5	107.20	16	121.10
6	147.21	17	55.81
7	147.76	18	55.81
8	103.21	19	19.33
9	145.11	20	13.96
10	16.76	21	56.28
11	137.48	22	56.36

Cuadro 4.20: Asignación de las señales del espectro de RMN-¹³C del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

En el espectro de RMN-¹³C del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67** (Espectro 23). En la región donde aparecen los átomos de carbono con hibridación sp^3 se observan siete señales, las más desplazadas a campo alto aparecen en 13.96, 19.33 y 16.76 ppm las cuales fueron asignadas a los átomos de carbono C-20, C-19 y C-10 respectivamente, siendo C-20 y C-19 el metilo y metileno del grupo etilo sustituido en la posición 3 y C-10 el metilo sustituido en la posición 1 del anillo del indeno. En 45.79

ppm se observa la señal del átomo de carbono C-1 del anillo del indeno, el cual está desplazado a campo bajo por su cercanía con el doble enlace. Las otras tres señales, las más desplazadas a campo bajo en 55.81, 56.36 y 56.28 ppm corresponden a los átomos de carbono C-17, C-18, C-21 y C-22 respectivamente de los grupos metoxilo, en donde C-17 y C-18 presentan la misma señal en 55.81 ppm y C-21 y C-22 son los que están sustituidos en la posición 5 y 6 del anillo del indeno. De los átomos de carbono con hibridación sp^2 que se encuentran en la zona aromática, los átomos de carbono más desplazados a campo alto son C-5 y C-8 con desplazamientos de 107.20 y 103.21 ppm respectivamente. Los átomos de carbono C-2 y C-3 con desplazamiento en 141.10 y 138.11 respectivamente corresponden al doble enlace del anillo del indeno. Y los átomos más desplazados a campo bajo en 147.21, 147.76, 148.40 y 148.65 fueron asignados a los átomos de carbono C-6, C-7, C-14 y C-13 respectivamente, y corresponden a los átomos de carbono ipso a los cuales están unidos los grupos metoxilo (Cuadro 4.20).

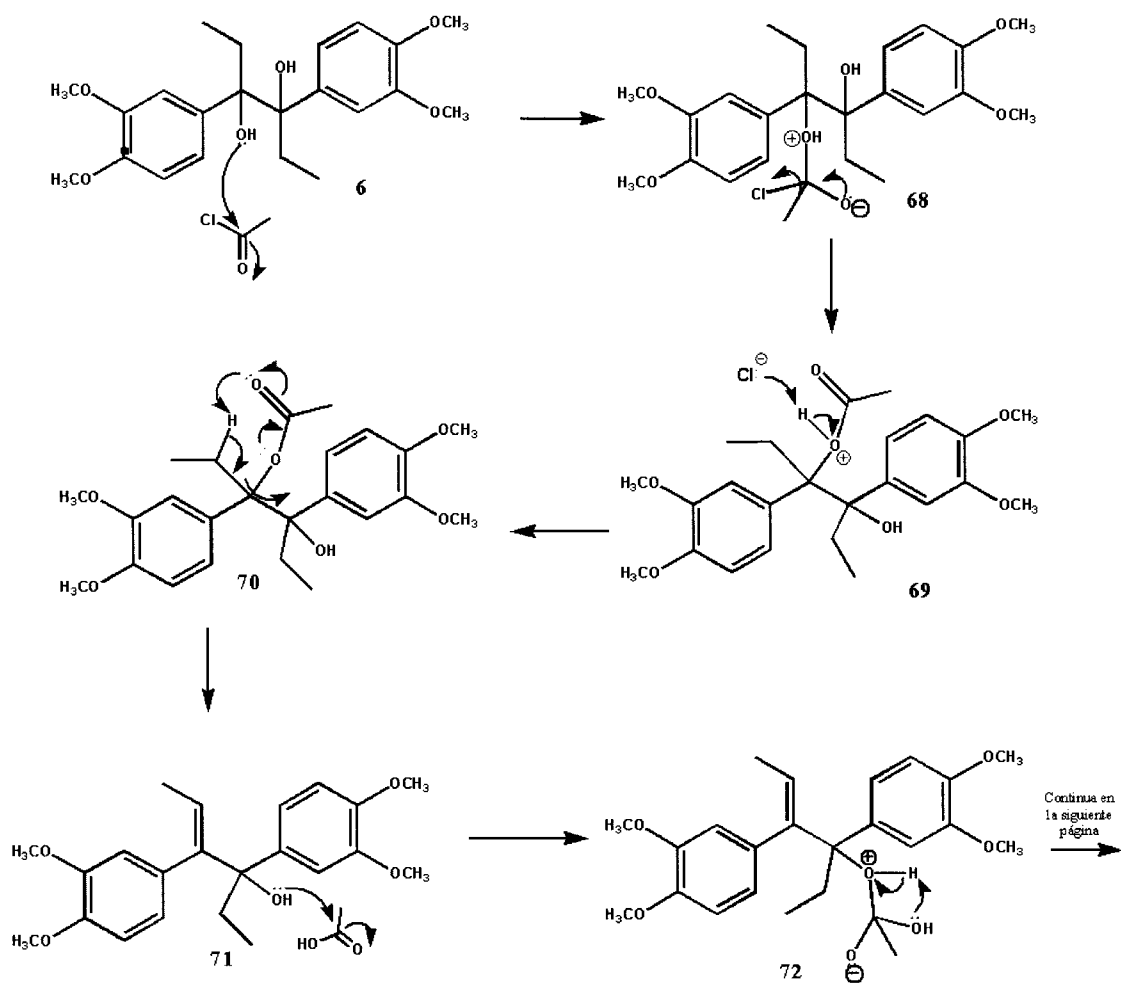
Espectrometría de masas del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67

En el espectro de masas del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67** (Espectro 24), se observa como el ión molecular el fragmento m/z 354, que también es el pico base y corresponde al peso molecular del indeno **67**.

El mecanismo de reacción que se propuso para explicar la formación del indeno **67**. Se inicia con el ataque nucleofílico del grupo -OH del diol **6** sobre el átomo de carbono del cloruro de acetilo para formar el alcóxido **68**. Al regenerarse el grupo carbonilo se elimina el cloruro que es un buen grupo saliente, formándose el intermediario **69**. Posteriormente se lleva a cabo una reacción de eliminación de ácido acético **70**, en donde el átomo de oxígeno toma un hidrógeno para formar un doble enlace, generando el alcohol alílico **71**. El grupo -OH ataca al ácido acético formando un éster **74**, el cual se protona para formar una molécula de ácido acético para funcionar como grupo saliente y se elimina para generar el carbocatión alílico **76**. A partir del intermediario **76** se lleva a cabo una reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular, sobre el carbocatión formado, la cual se ve favorecida por la presencia del grupo metoxilo en posición *para*, ya que es un grupo

activante, esto permite la formación de un nuevo anillo de cinco miembros. Finalmente una molécula de agua toma un protón del intermediario **77** para regenerar la aromaticidad, formando el anillo del indeno **67** (Fig. 4.29).

Cabe señalar que en la literatura se encuentra reportado, la síntesis de indenos en donde utilizan como materia prima el alcohol alílico correspondiente, en medio ácido. Esto confirma nuestra propuesta mecanística, ya que durante el mecanismo de reacción, se genera como intermediario un alcohol alílico.^[12]



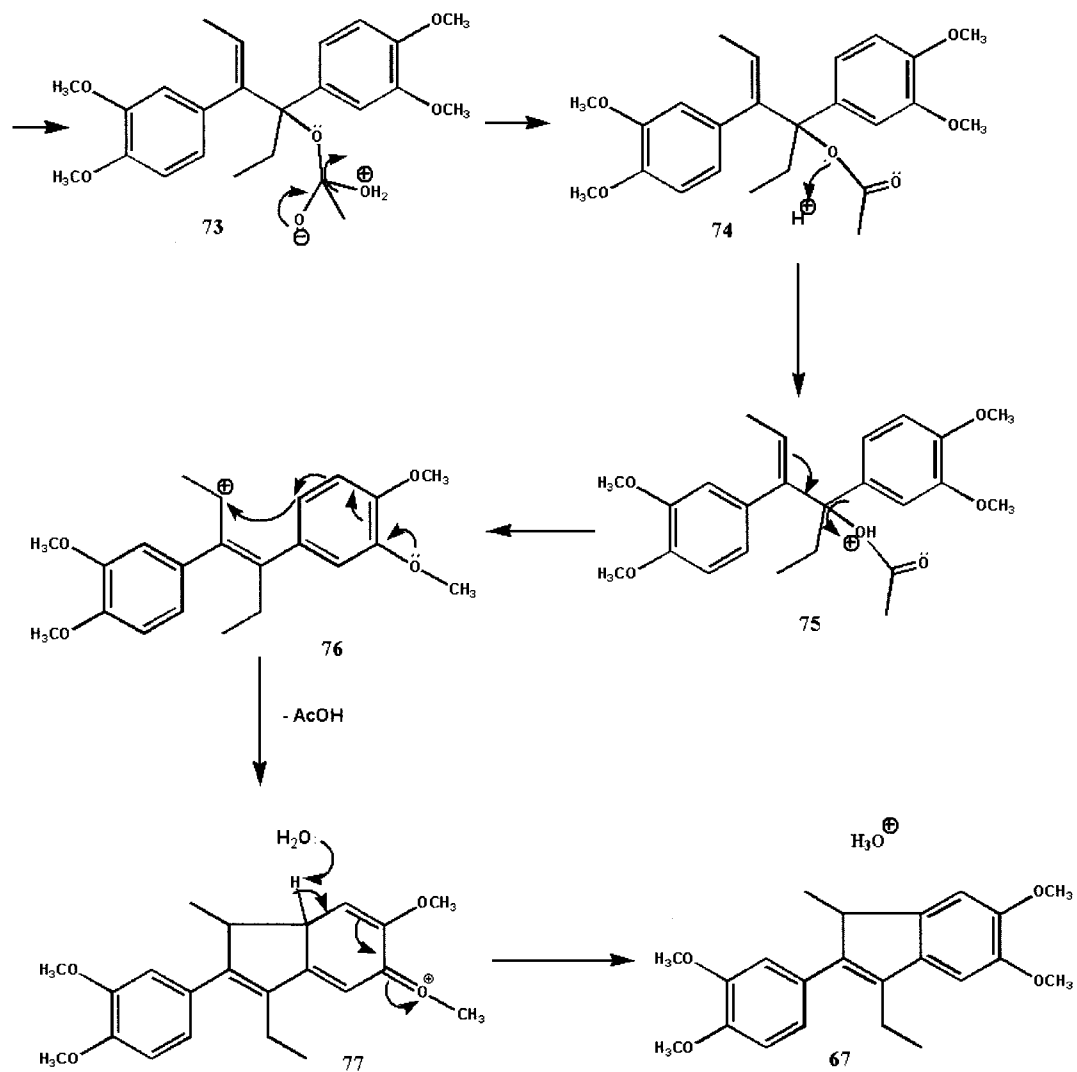


Figura 4.29: Mecanismo de reacción propuesto para obtener el 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

Capítulo 5

Conclusiones

Se logró la síntesis del 3,4-bis(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno utilizando la reacción de McMurry mediante la propuesta sintética que se planteó.

Se encontró que, utilizando las condiciones de reacción reportadas por McMurry, se obtiene un producto de configuración *trans*. Mientras que, cuando se utiliza la variante de Lenoir, el producto obtenido presenta una configuración *cis*.

Se obtuvo el *trans*-3,4-bis(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** utilizando TiCl_3 y una aleación de Zn-Cu en THF anhidro como disolvente con un rendimiento del 7 %.

Se obtuvo el *cis*-3,4-bis(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a** utilizando TiCl_4 , Zn y piridina en THF anhidro como disolvente. La estructura se corroboró mediante difracción de rayos X de monocristal, ya que con la espectroscopía de infrarrojo, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y espectrometría de masas no fue posible diferenciar el isómero *cis* del *trans*.

El mejor método para sintetizar el dietilestilbeno **2a**, fue la variante de Lenoir, ya que con este método se obtuvo un rendimiento del 52 % en menor tiempo, que con las condiciones reportadas por McMurry. La reacción en la que se utilizó como fuente de calentamiento las microondas fue todavía más rápida, sin embargo la cantidad de reactivo que se puede hacer reaccionar es pequeña y el rendimiento fue del 31 %.

Durante la reacción de doble deshidratación del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**, para obtener el dieno **7**, ocurrió una reacción inesperada, que produjo el 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**, lo cual resulta ser un nuevo método para obtener indenos a partir de un diol vecinal. Esto abre la posibilidad de llevar a cabo estudios posteriores sobre esta reacción.

Capítulo 6

Parte experimental

Todos los disolventes utilizados en las reacciones fueron de grado técnico y se purificaron mediante diferentes técnicas, según el tipo de disolvente, así cuando se requirieron disolventes anhidros, estos fueron secados mediante el método correspondiente.

THF: Se secó con sodio metálico y se destiló.

CH₂Cl₂: Se secó con pentóxido de fósforo (P₂O₅) y se destiló.

Anhídrido acético: Se secó con magnesio metálico y se destiló.

Cloruro de acetilo: Se destiló.

Piridina: Se destiló.

El avance de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina con cromatoplasmas Merck de sílica gel 60 F254, 0.25 mm de espesor. Usando para revelar una lámpara de luz ultravioleta y/o una cámara de yodo.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

La purificación por cromatografía en columna se realizó con sílica gel utilizando como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo, a diferentes gradientes de polaridad dependiendo la mezcla de reacción a purificar.

Los espectros de IR fueron generados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo FT IR 1605, con pastillas de KBr.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrofotómetro Unity Inova Varian, empleando tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm).

El análisis de espectrometría de masas se obtuvo con un equipo acoplado de cromatografía de gases-espectrómetro de masas. El cromatógrafo de gases fue marca Hewlett Packard modelo 5890 serie II, mientras que el espectrómetro de masas fue marca JEOL modelo SX-102 A.

Las reflexiones de la difracción de rayos X de monocristal fueron colectadas en un difractómetro marca Siemens P4 de cuatro ciclos.

Los cromatogramas para monitorear el avance de las reacciones se obtuvieron con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 5890 serie II con una columna DB17 de 30 m de longitud, con un diámetro interno de 0.25 mm y un espesor de la película de 0.25 μm .

Las reacciones realizadas en microondas se llevaron a cabo en un aparato de microondas modelo CEM925110 Discover.

6.1. Obtención del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4

El material de vidrio a ocupar se flamea un día antes para evitar la humedad. En un matraz de fondo redondo de 250 mL de una boca se agregan 5 g (0.03 moles) del 3,4-dimetoxibenzaldehído **3** en 20 mL de THF anhidro. Se adicionan gota a gota con una jeringa 45 mL (0.045 moles) de una solución de EtMgBr en THF (1M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después del tiempo de reacción, la solución se vierte sobre hielo, y se le agrega poco a poco una solución de H_2SO_4 al 5% hasta solubilizar la mezcla gelatinosa, posteriormente se aisló la mezcla de reacción por medio de una extracción líquido-líquido con éter (5x25 mL). El producto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílica gel usando como fase móvil Hexano/AcOEt (90:10) obteniéndose un producto líquido puro con 85% de rendimiento. RMN- ^1H

300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 0.903 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, -CH₂CH₃), 1.76 (m, 2H, -CH₂CH₃), 1.93 (s, 1H, -OH)-D₂O, 3.87 (s, 6H, -OCH₃), 4.52 (t, 1H, $J=6.75$ Hz, -CH-OH), 6.82 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, Ar C-5H), 6.84 (d, 1H, $J=1.8$ Hz, Ar C-2H), 6.89 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8$ Hz, Ar C-6H)(Espectro 1 y 2). RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 148.98, 148.32, 137.25, 118.20, 110.88, 109.03, 75.71, 55.86, 55.79, 31.72, 10.16 (Espectro 3). MS: $m/e=178$ (M⁺) (Espectro 4). IR (KBr) cm⁻¹: 3414.72, 2960.85, 2933.62, 2873.77, 2835.48, 1593.2, 1515.45, 1262.10, 1027.01, 810.16, 763.59 (Espectro 5).

6.2. Obtención de la 3,4-dimetoxipropiofenona

5

En un matraz de fondo redondo de una boca de 250 mL se agregaron 8.63 g (0.04 moles) de clorocromato de piridinio **9**, se suspenden en 25 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se adicionan con jeringa 4.65 g (0.024 moles) del 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4** disueltos en 5.0 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Terminado el tiempo de reacción el disolvente se filtra al vacío y el residuo se lava con CH₂Cl₂ (5x20 mL); el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor, para obtener el producto crudo. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando como soporte sílica gel y Hexano/AcOEt (90:10) como eluyente, obteniendo 77% de rendimiento de producto puro. P.f. 59-60°C. RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (t, 3H, $J=7.35$ Hz, -CH₂CH₃), 2.97 (c, 2H, $J=7.35$ Hz -CH₂CH₃), 3.94 (s, 6H, -OCH₃), 6.89 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar C-5H), 7.55 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, Ar C-2H), 7.60 (dd, 1H, $J=8.4, 2.1$ Hz, Ar C-6H) (Espectro 6). RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 199.46, 153.03, 148.94, 130.13, 122.46, 110.11, 109.94, 55.97, 55.90, 31.23, 8.51 (Espectro 7). MS: $m/e=194$ (M⁺) (Espectro 8). IR (KBr) cm⁻¹: 2977.84, 2936.92, 2901.95 2839.91, 1667.19, 1584.25, 1515.79, 1260.99, 1017.01, 798.27, 763.07 (Espectro 9).

6.3. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 mediante la reacción de McMurry usando TiCl_3

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se adicionan 5.0 g de la aleación de Zn-Cu y se agregan 15 mL de THF anhidro. Se pesan 4.7 g (0.03 moles) de TiCl_3 (rápidamente ya que es pirofórico) y se adicionan suspendidos en 25 mL de THF anhidro. Se forma una suspensión la cual se mantiene a reflujo y atmósfera de argón durante media hora. Después de éste tiempo se disuelve 1.0 g (0.005 moles) de 3,4-dimetoxipropiofenona **5** en 20 mL de THF anhidro y se mezclan en el matraz; se deja en agitación por 18 horas a reflujo y atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra a través de celita. A las aguas madres se les agrega AcOEt hasta que se forma un precipitado blanco y se filtra al vacío, lo que queda en disolución es la mezcla con el producto crudo. La purificación se realizó por medio de una cromatografía en columna (sílica gel con Hexano/AcOEt (90:10) como eluyente). Se obtienen 65 mg (1.8×10^{-4} moles) de 3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** que representa un rendimiento del 7.1 % de producto puro p.f. 99-100°C. RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ ppm: 0.81 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.16 (c, 4H, $J = 7.45$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.91 (s, 12H, $-\text{OCH}_3$), 6.74 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz, Ar C-2H), 6.76 (dd, 2H, $J = 8.1, 1.8$ Hz, Ar C-6H), 6.88 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ar C-5H) (Espectro 10). RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) δ ppm: 148.43, 147.35, 138.97, 135.29, 120.73, 112.03, 110.74, 55.84, 28.61, 13.57. (Espectro 11). MS: $m/e = 356$ (M^+) (Espectro 12). IR (KBr) cm^{-1} : 3054.74, 2955.27, 2929.81, 2840.41, 1604.84, 1579.87, 1517.85, 1249.84, 1025.52, 800.56, 763.05 (Espectro 13).

6.4. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2 mediante la reacción de McMurry usando TiCl_4 (variante de Lenoir)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se colocaron 15 mL de THF anhidro. Bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética; se adicionaron 1.8 mL (3.11 g, 0.0164 moles) de TiCl_4 con una jeringa

a 0°C, manteniendo la mezcla de reacción en un baño de hielo. El baño de hielo se remueve y se adicionan 2.2 g (0.033 moles) de polvo de zinc. El color de la mezcla de reacción cambia de amarillo a negro. Después se adicionan 1.2 mL de piridina. Posteriormente se adiciona goteando con una jeringa una solución de 0.5 g (0.0016 moles) de 3,4-dimetoxipropiofenona **5** en 15 mL de THF anhidro. Una vez terminada la adición, la reacción se mantiene bajo calentamiento a reflujo por 6 horas. Terminado el tiempo, el matraz se deja enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se adiciona a 80 mL de una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. La solución resultante se filtra al vacío. El producto crudo se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂ (5x15 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor. Al final se obtiene un líquido viscoso que se deja reposar durante toda una noche para que cristalice el 3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**. Una vez cristalizado el producto se filtra al vacío y se lava con etanol, obteniéndose un sólido transparente con un rendimiento del 52% (0.238 g, 0.67 mmol) con p.f. 119-120°C. RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 0.979 (t, 6H, *J*=7.5 Hz, -CH₂CH₃), 2.54 (c, 4H, *J* 7.5 Hz, -CH₂CH₃), 3.601 (s, 6H, -OCH₃), 3.79 (s, 6H, -OCH₃), 6.44 (d, 2H, *J*=1.8 Hz, Ar C-2H), 6.57 (dd, 2H, *J*=8.1, 1.8 Hz, Ar C-6H), 6.63 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, Ar C-5H) (Espectro 14). RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 147.84, 146.73, 138.38, 136.00, 121.45, 113.76, 110.24, 55.61, 27.18, 13.37. (Espectro 15). MS: m/e=356 (M+) (Espectro 16). IR (KBr) cm⁻¹: 2961.06, 2932.14, 2869.42, 2833.43, 1601.25, 1579.03, 1512.21, 1261.51, 1028.29, 805.51, 762.14. (Espectro 17).

6.5. Obtención del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** mediante la reacción de McMurry en microondas

En un tubo sellado, se agrega el TiCl₄ (0.53 mL, 0.31 g, 1.6 mmol), se adiciona una solución de zinc (0.63 g, 9.6 mmol) en 6 mL de THF anhidro. Posteriormente se adiciona la 3,4-dimetoxipropiofenona **5** (0.776 g, 4.0 mmol) disuelta en 2 mL de THF. La mezcla de reacción resultante se somete a un reactor de microondas a una temperatura de 100°C durante 10 minutos, usando una potencia efectiva de 50W. La mezcla púrpura resultante se vierte

a 80 mL de una solución acuosa de K_2CO_3 al 10 %, a continuación se filtra al vacío. La mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2 (5x15 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío en un rotavapor. Al final se obtiene un líquido viscoso que se deja en reposo por toda una noche para que cristalice el 3,4-bis-(3,4-dimetoxifenil)-3-hexeno **2** puro. Una vez cristalizado el producto se filtra al vacío y se lava con etanol. Se obtienen 0.204 g (0.57mmol) de producto puro que representa un rendimiento de 31.7 % con p.f. 119-120°C. RMN- 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 0.979 (t, 6H, $J=7.5$ Hz, $-CH_2CH_3$), 2.54 (c, 4H, $J=7.5$ Hz, $-CH_2CH_3$), 3.601 (s, 6H, $-OCH_3$), 3.79 (s, 6H, $-OCH_3$), 6.44 (d, 2H, $J=1.8$ Hz, Ar C-2H), 6.57 (dd, 2H, $J=8.1, 1.8$ Hz, Ar C-6H), 6.63 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar C-5H)(Espectro 14). RMN- ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 147.84, 146.73, 138.38, 136.00, 121.45, 113.76, 110.24, 55.61, 27.18, 13.37. (Espectro 15). MS: $m/e=356$ (M+) (Espectro 16). IR (KBr) cm^{-1} : 2961.06, 2932.14, 2869.42, 2833.43, 1601.25, 1579.03, 1512.21, 1261.51, 1028.29, 805.51, 762.14 (Espectro 17).

6.6. Obtención de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de una boca se prepara una solución de 2.83 g (14.5 mmol) de 3,4-dimetoxipropiofenona **5** en 40 mL de MeOH, se le adicionan 39 mL de una solución de NaOH al 30 %. A la solución resultante se le adicionan 1.5 eq de $TiCl_3$ en solución al 15 % (3.4 g de $TiCl_3$ en 22.4 mL de H_2O) goteando con una jeringa durante 2 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, lo cual se logra sumergiendo el matraz en un baño de hielo. Una vez que se termina la adición de la solución de $TiCl_3$, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que cambia de color de morado a blanco, eso tarda aproximadamente 6.5 horas. La mezcla de reacción se filtra al vacío y se lava con MeOH (5x20 mL). La mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2 (5x20 mL). La purificación se llevó a cabo con una columna cromatográfica de sílica gel empleando Hexano/AcOEt (90:10) como eluyente. Se obtiene un rendimiento de 46.7 % del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6** (1.33 g, 3.4 mmol) con p.f. de 160-161°C. RMN: RMN- 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm:

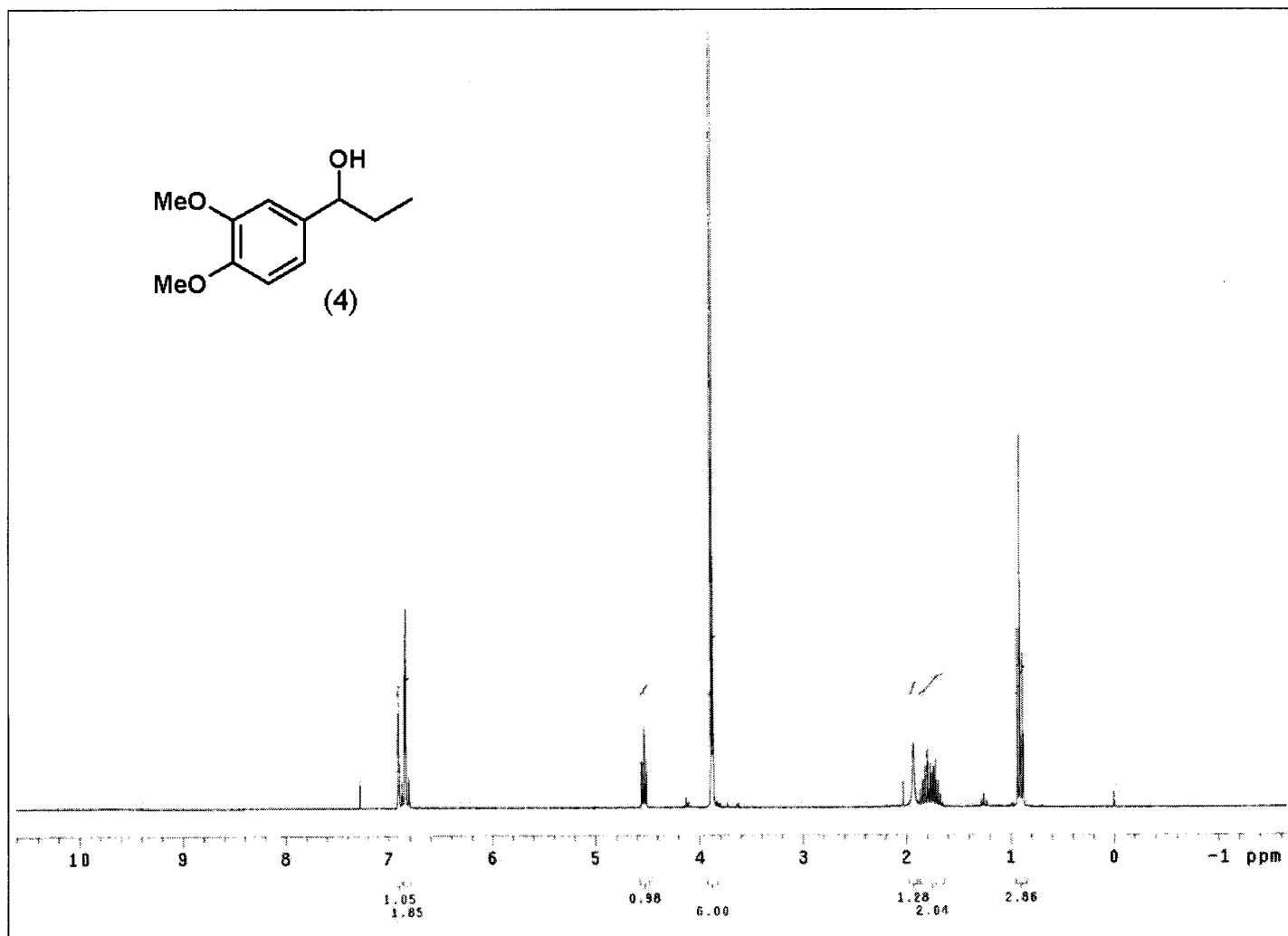
0.63 (t, 6H, $J=7.35$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 (sextuplete, 2H, $J=7.35$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.09 (sextuplete, 2H, $J=7.35$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.47 (s, 2H, $-\text{OH}$)- D_2O , 3.76 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.88 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.79 (m, 6H, Ar) (Espectro 18). RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) δ ppm: 147.71, 147.41, 132.83, 120.75, 111.93, 109.52, 81.83, 55.73, 55.65, 27.52, 7.52 (Espectro 19). MS: m/e 194 (M^+) (Espectro 20). IR (KBr) cm^{-1} : 3534.57, 2996.42, 2958.70, 2934.83, 2834.45, 2613.55, 1606.06, 1514.92, 1258.07, 1026.97, 806.63, 765.58 (Espectro 21).

6.7. Reacción para la obtención del 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno 67

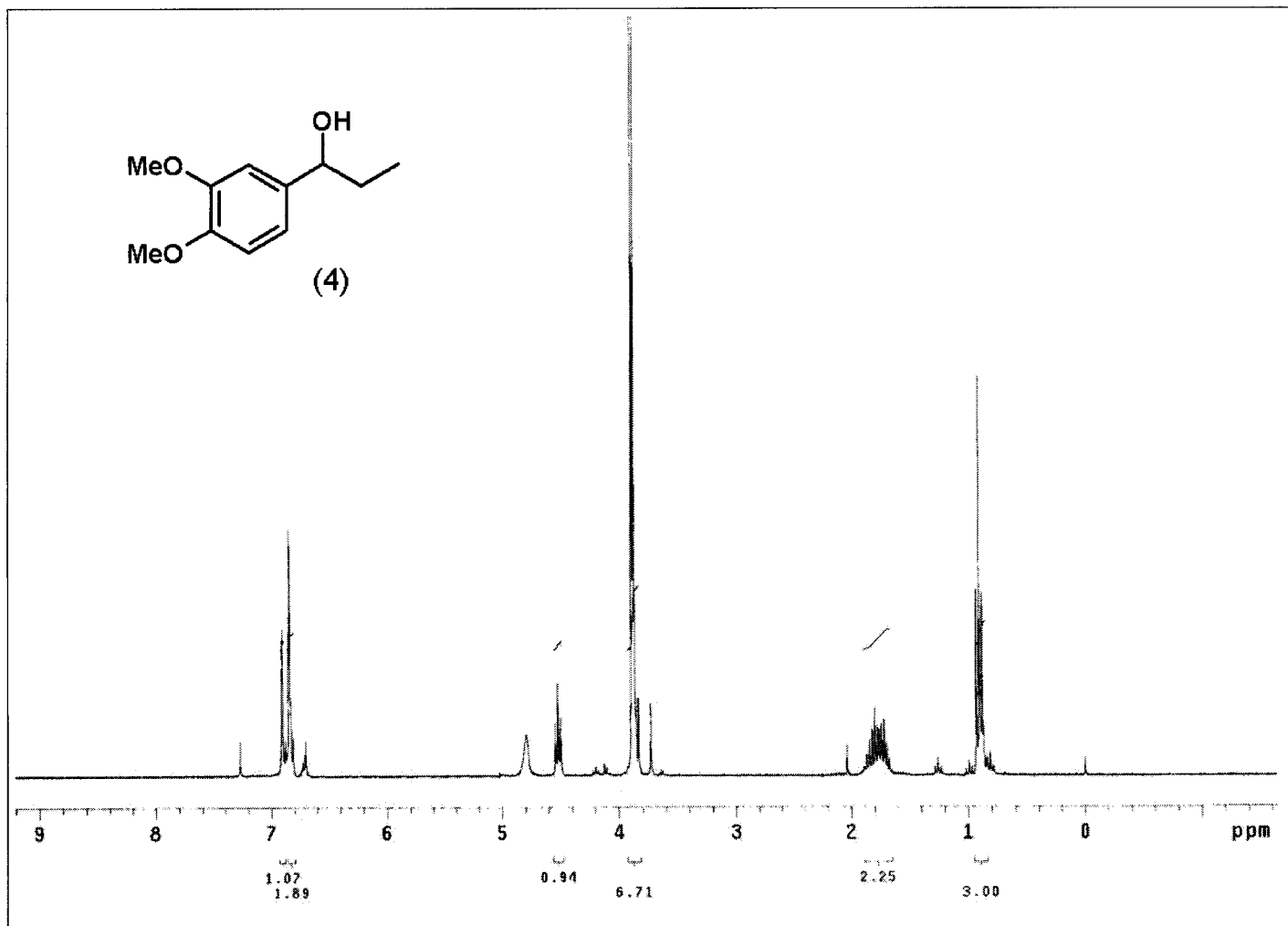
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL se colocan 1 mL (2.56 mmol) de anhídrido acético y 0.61 mL (2.56 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla de disolventes se agita con agitación magnética y se agrega 1.0 g (2.56 mmol) del 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas. Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción que se torna roja, se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte en hielo picado, se deja reposar durante toda una noche, posteriormente la masa amarilla pastosa resultante se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con éter, el extracto etéreo se lava con una solución de NaHCO_3 al 5%, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina por destilación al vacío y se recristaliza el producto crudo de etanol, obteniéndose 0.9 g de producto puro que representa un 99 % de rendimiento. p.f. 93-95°C. RMN: RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ ppm: 1.188 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.296 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.672 (c, 2H, $J=7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.737 (c, 1H, $J=7.5$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.923 (d, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.941 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.957 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.857 (s, 1H, Ar), 6.87 (dd, 1H, $J=8.25, 1.8$ Hz, Ar), 6.924 (s, 1H, Ar), 6.950 (s, 1H, Ar), 7.043 (s, 1H, Ar) (Espectro 22). RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) δ ppm: 148.66, 148.41, 147.77, 147.22, 145.13, 141.10, 138.13, 137.50, 129.66, 121.11, 112.03, 111.14, 107.19, 103.20, 56.38, 56.29, 55.83, 45.81, 19.35, 16.79, 13.98 (Espectro 23). MS: $m/e=354$ (M^+) (Espectro 24). IR (KBr) cm^{-1} : 2959.57, 2930.88, 2867.27, 2832.92, 1600.46, 1511.93, 1253.12, 1022.01 (Espectro 25).

Apéndice A

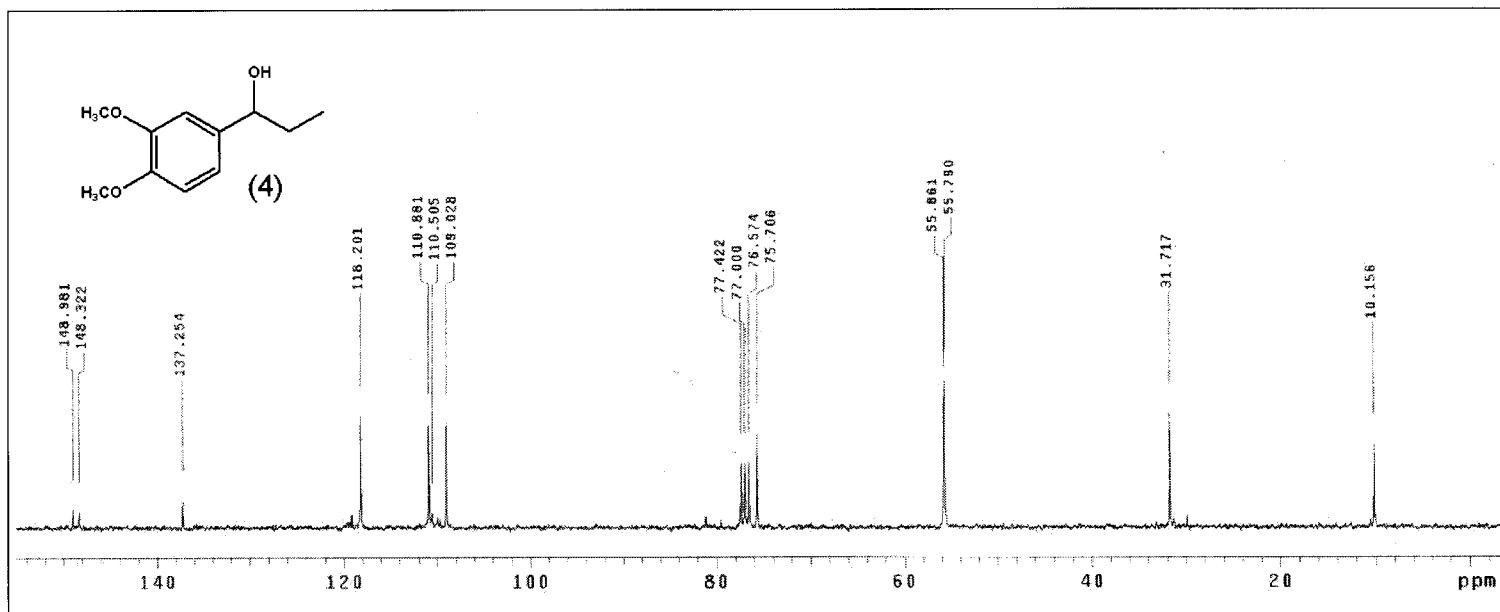
Espectros



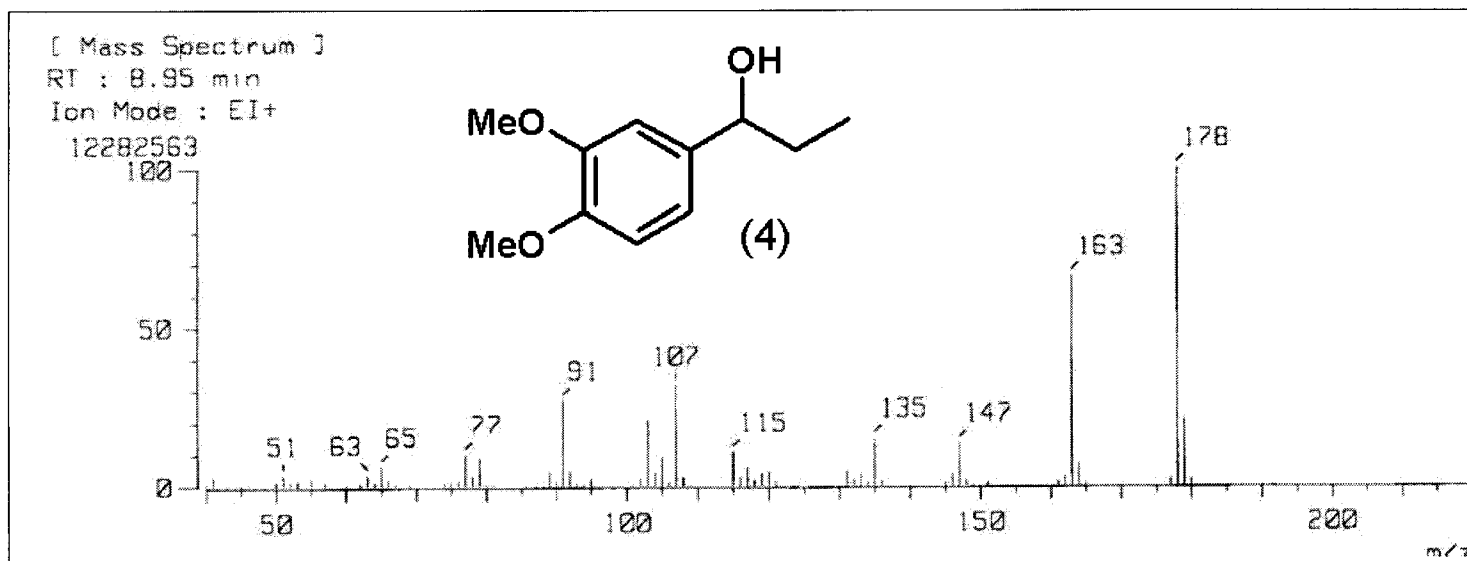
Espectro 1: RMN-¹H de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.



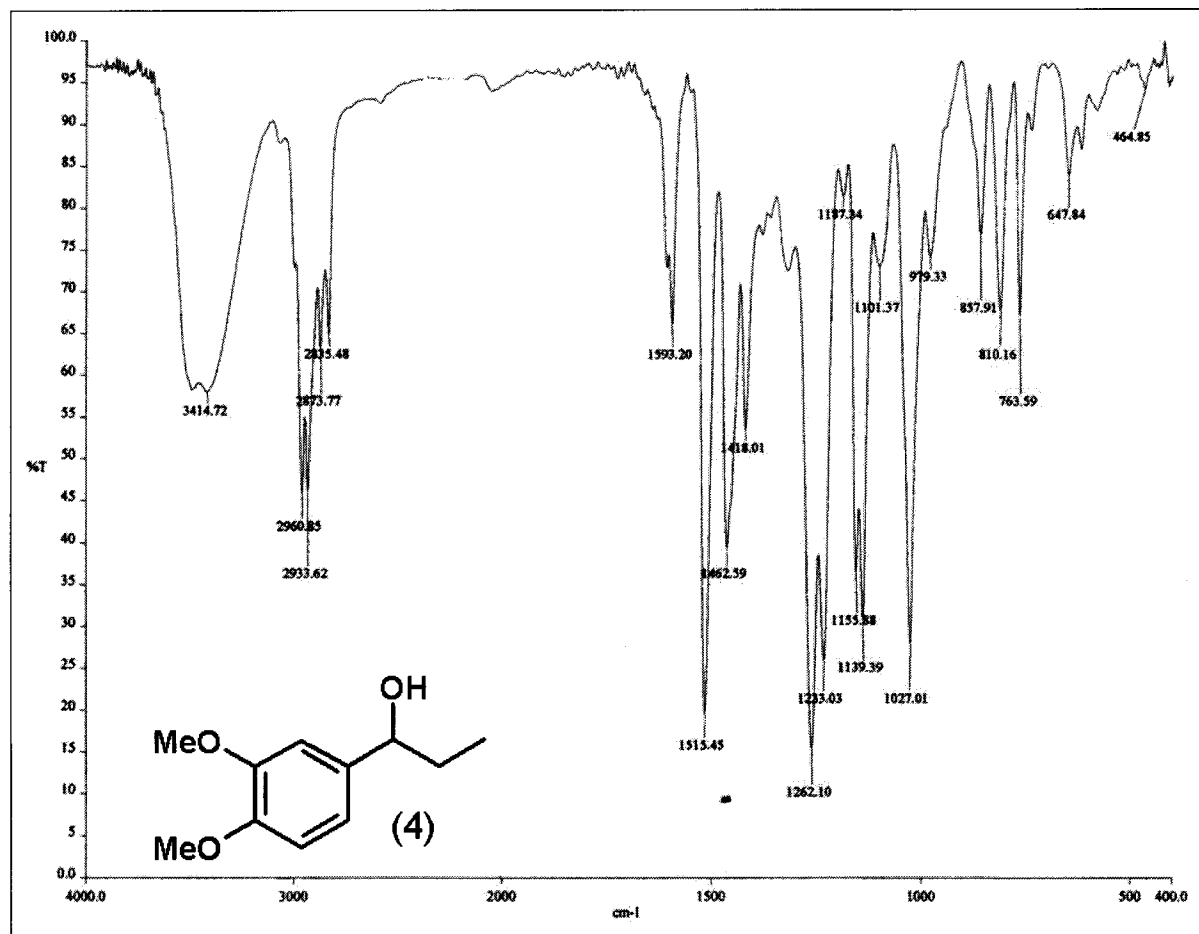
Espectro 2: RMN-¹H de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol **4** con intercambio de D₂O.



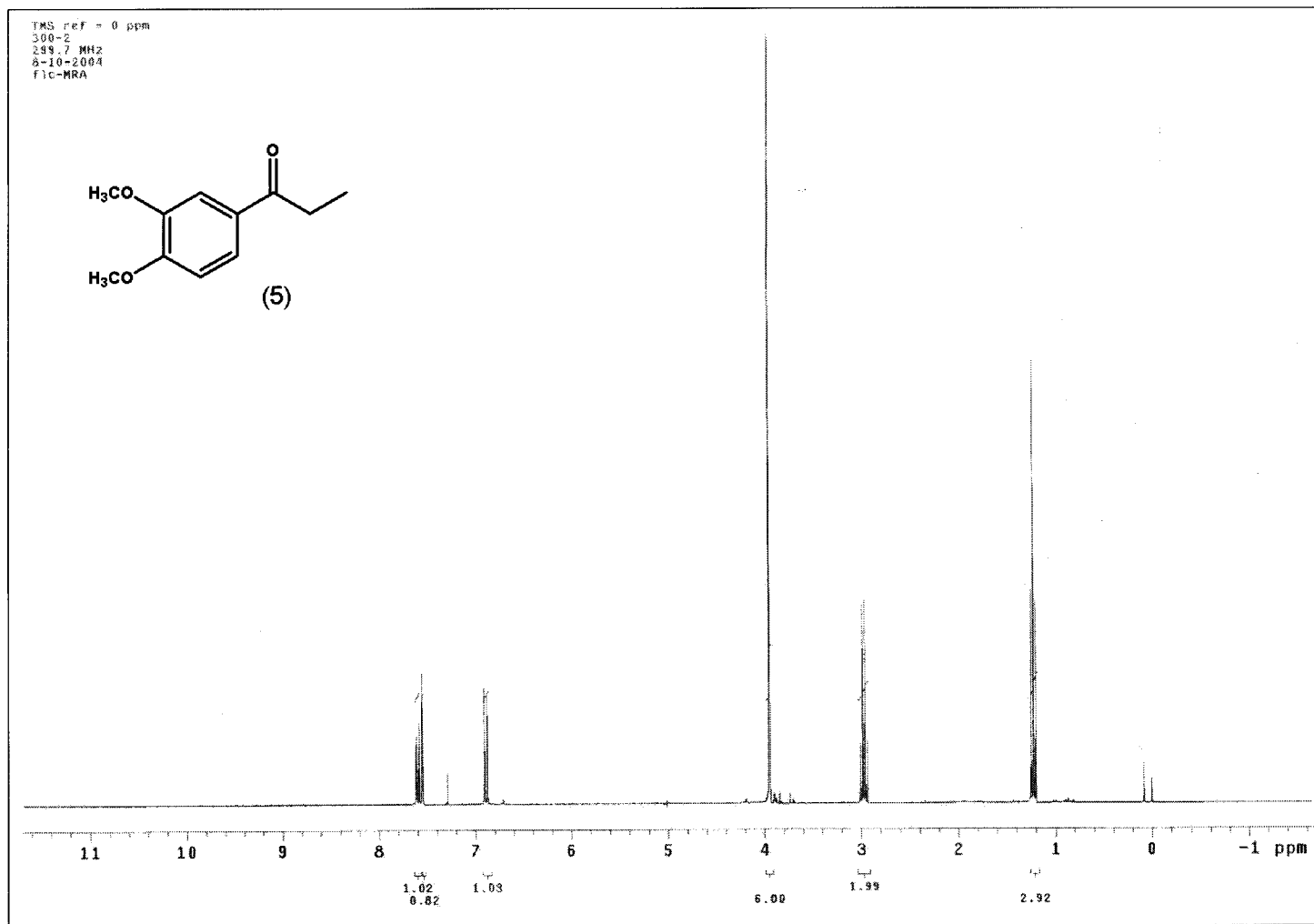
Espectro 3: RMN-¹³C de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.



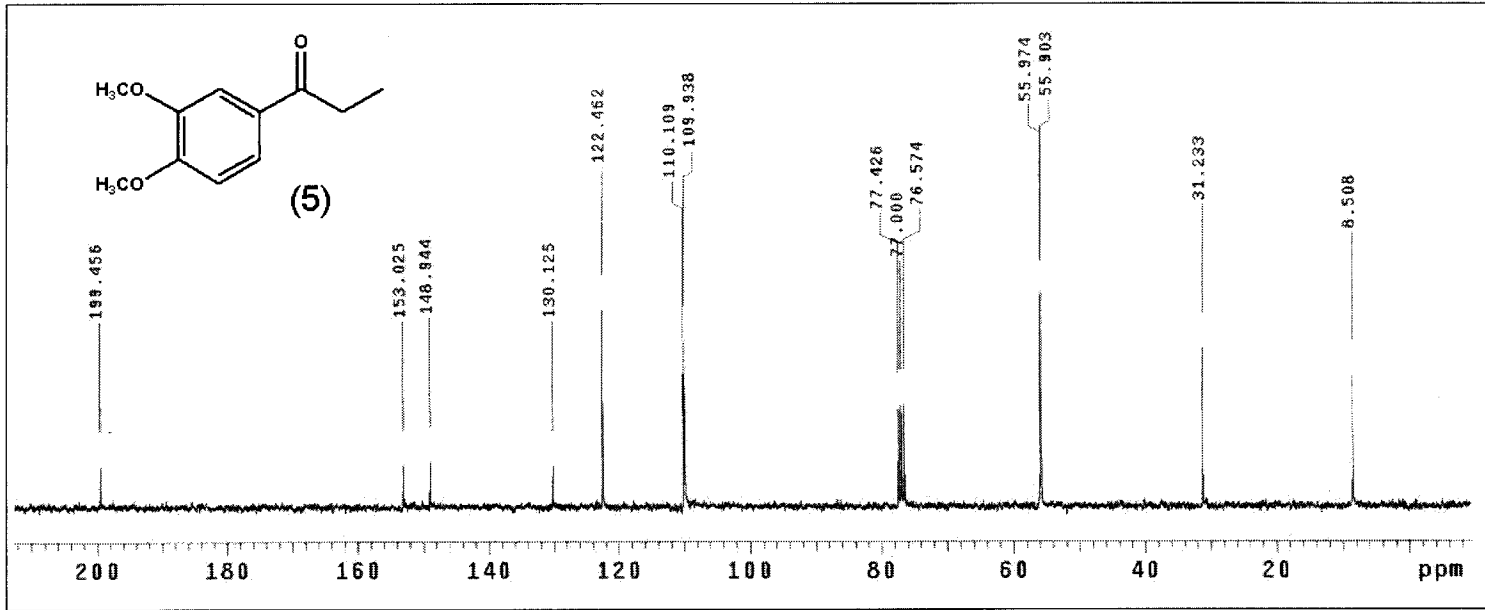
Espectro 4: Espectrometría de masas de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.



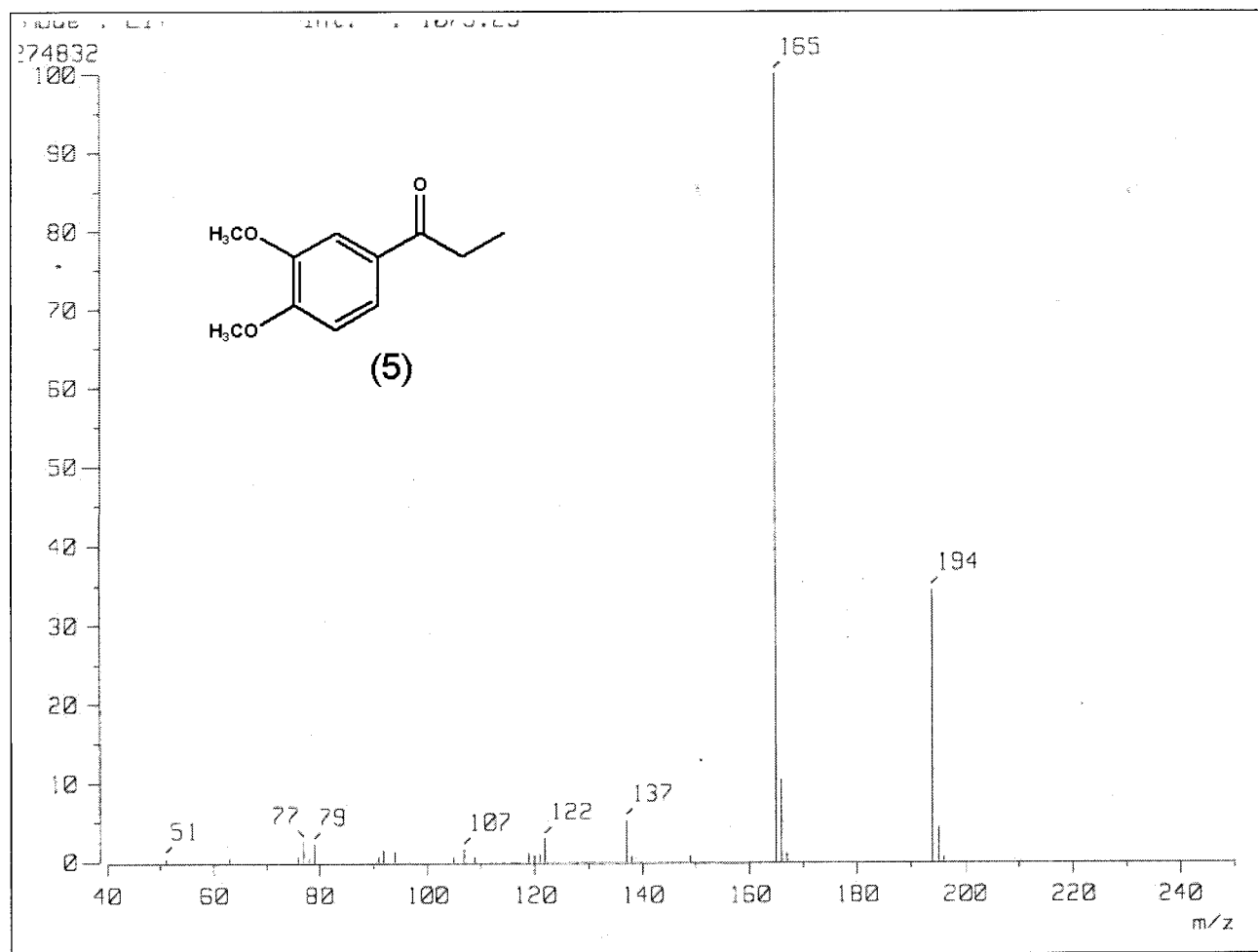
Espectro 5: IR de 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanol 4.



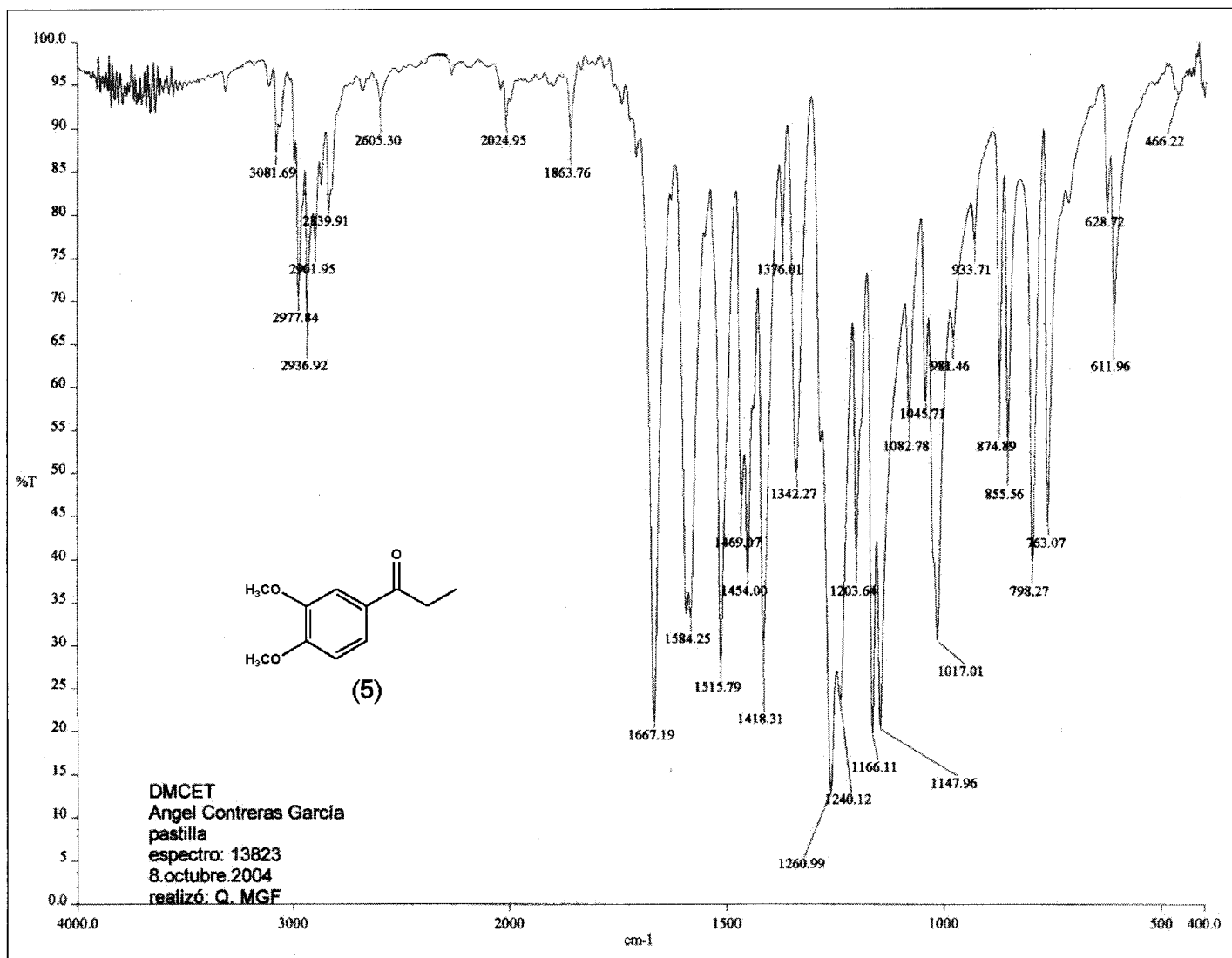
Espectro 6: RMN-¹H de 3,4-dimetoxipropiofenona 5.



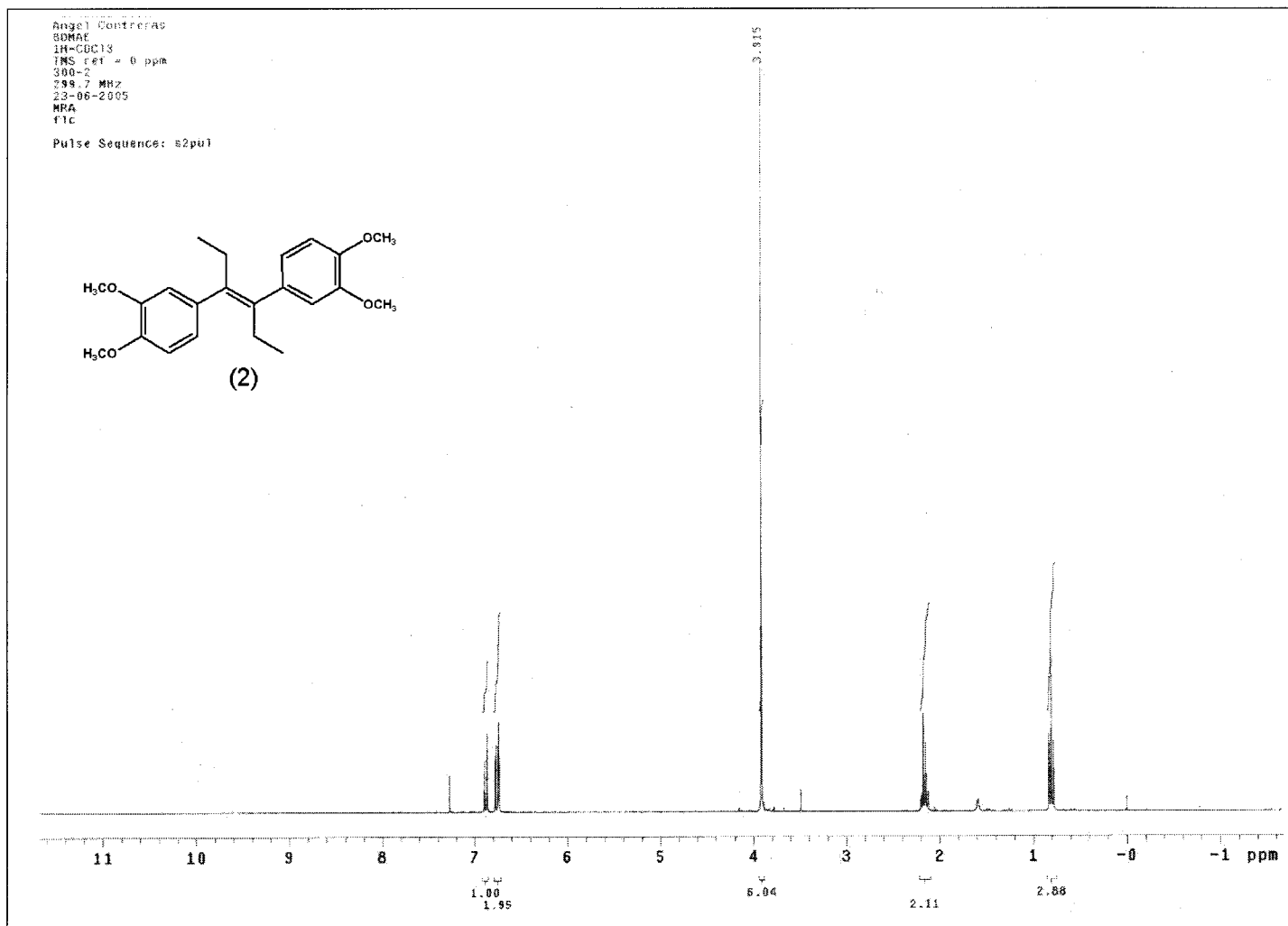
Espectro 7: RMN-¹³C de 3,4-dimetoxipropiofenona 5.



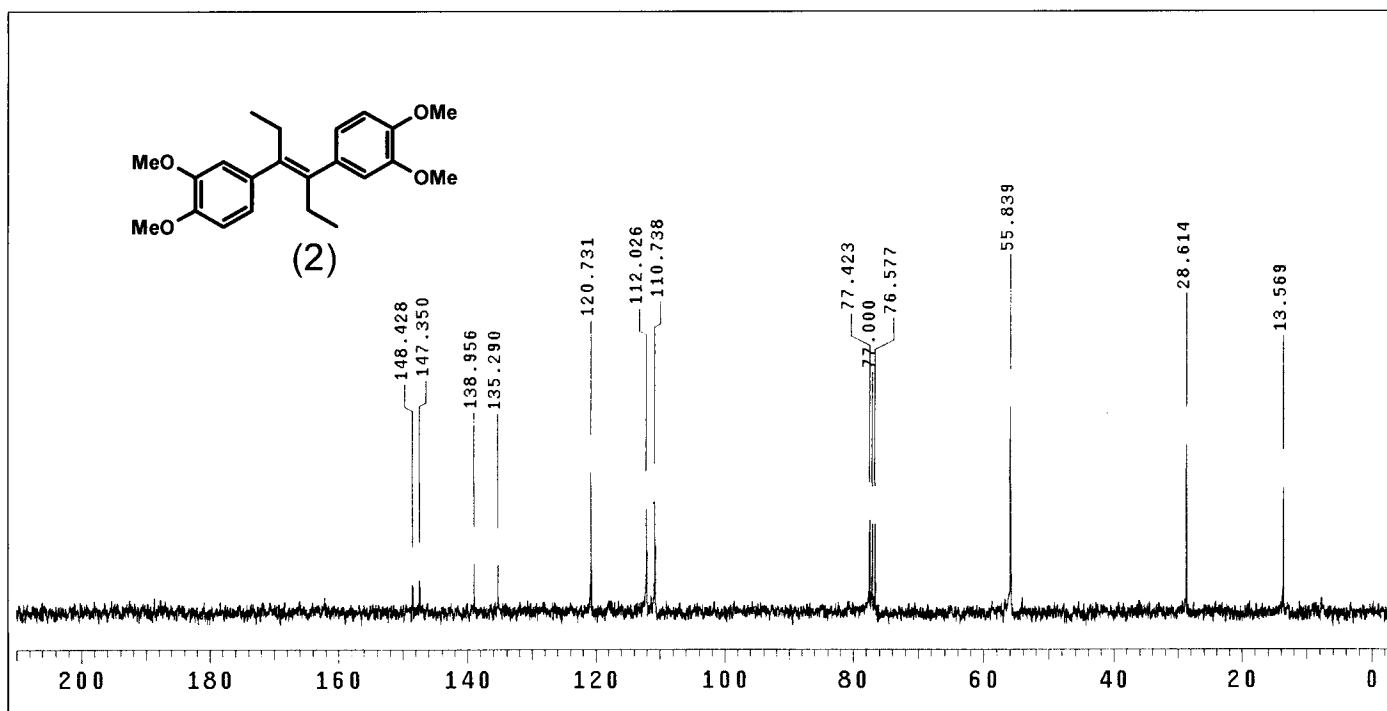
Espectro 8: Espectrometría de masas de 3,4-dimetoxipropiofenona 5.



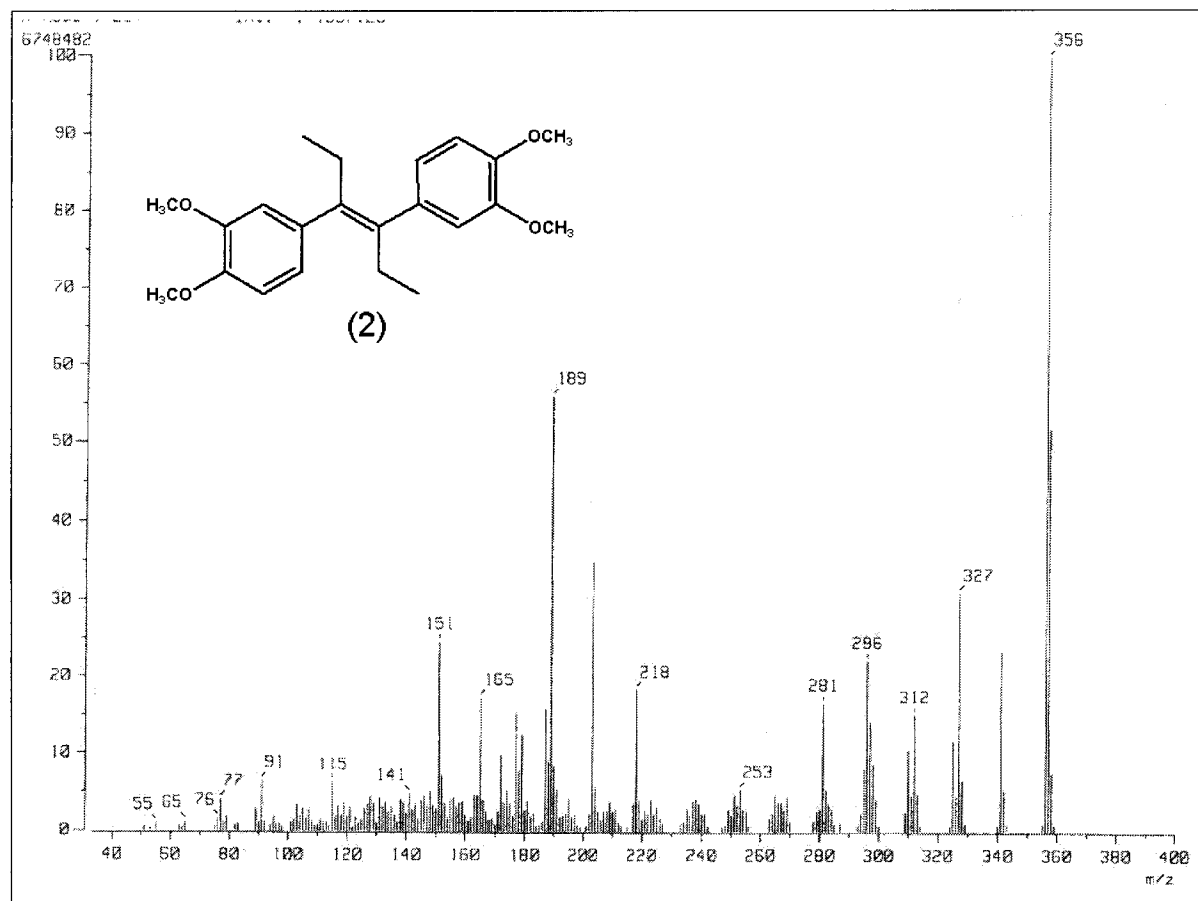
Espectro 9: IR de 3,4-dimetoxipropiofenona 5.



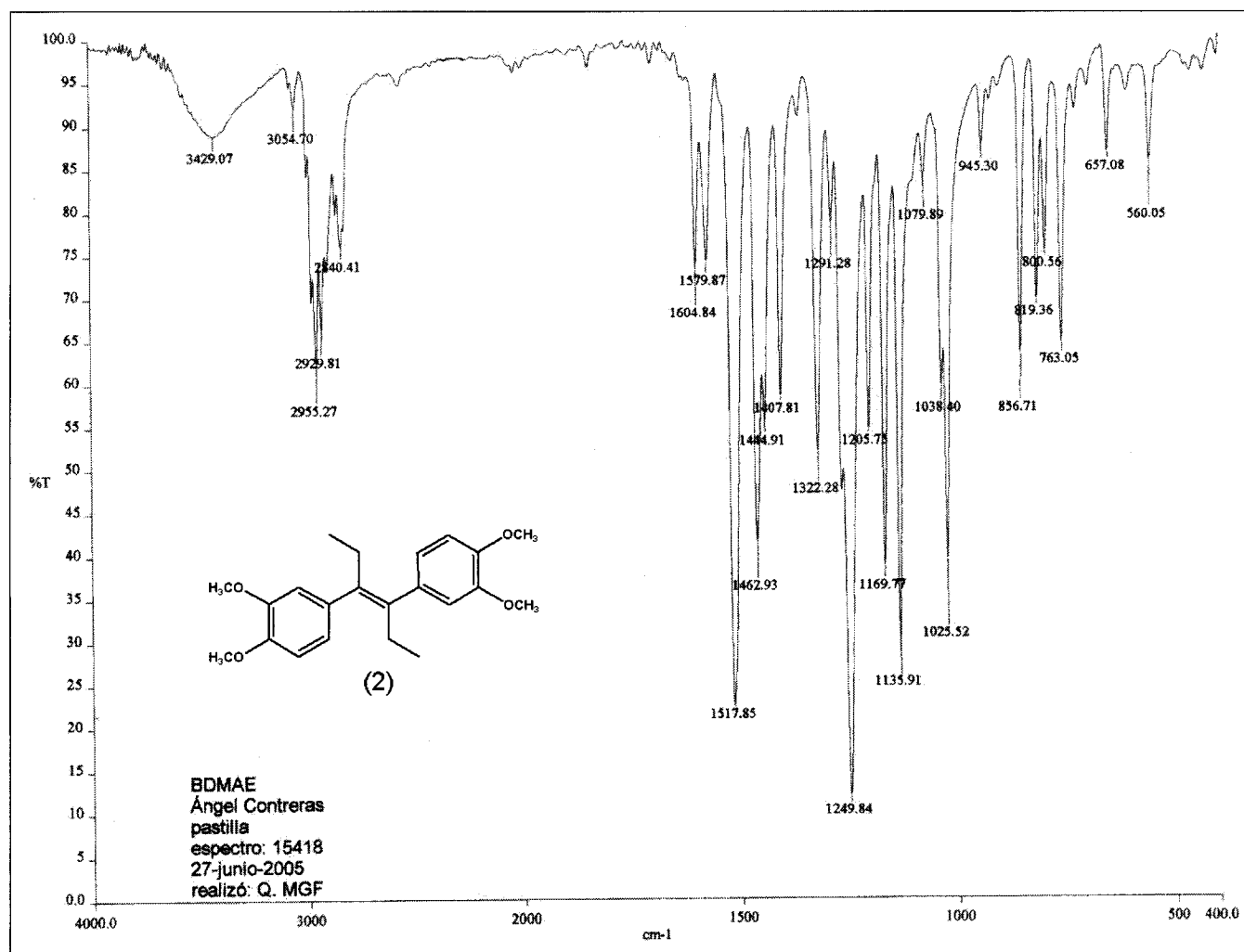
Espectro 10: RMN-¹H de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.



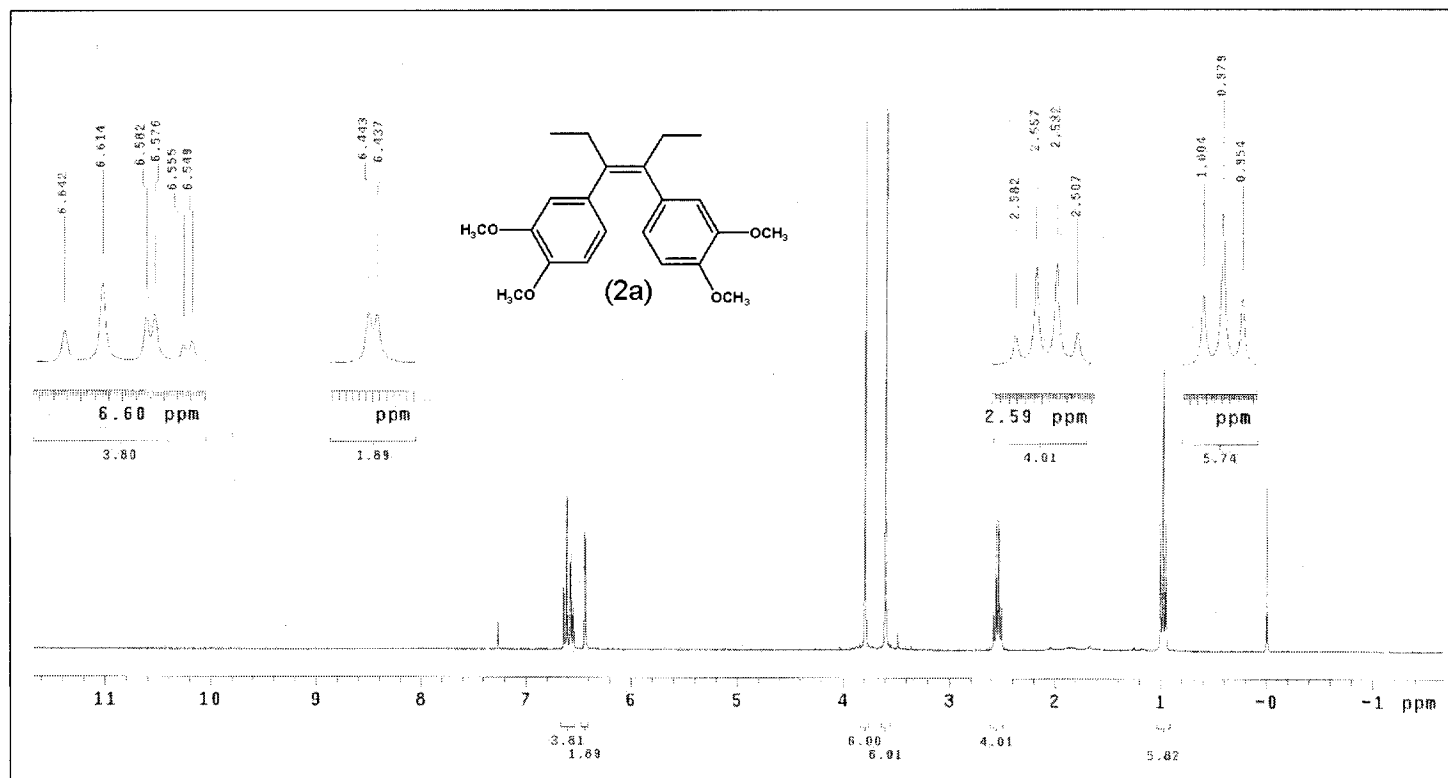
Espectro 11: RMN-¹³C de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2.



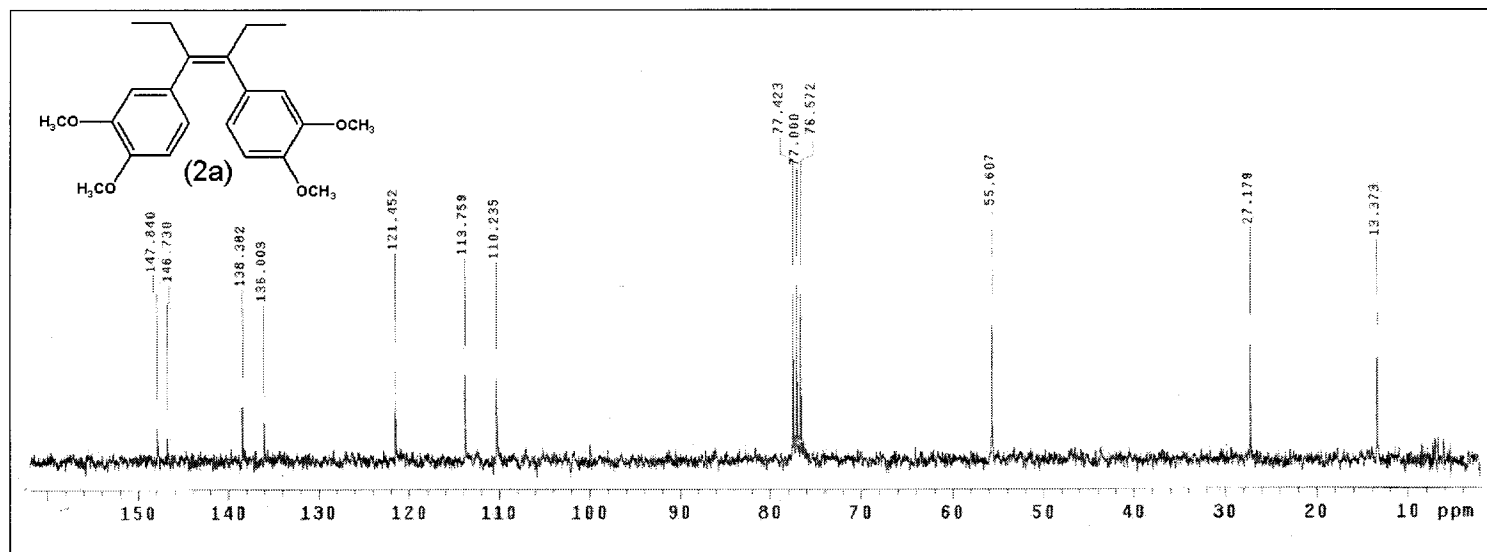
Espectro 12: Espectrometría de masas de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2**.



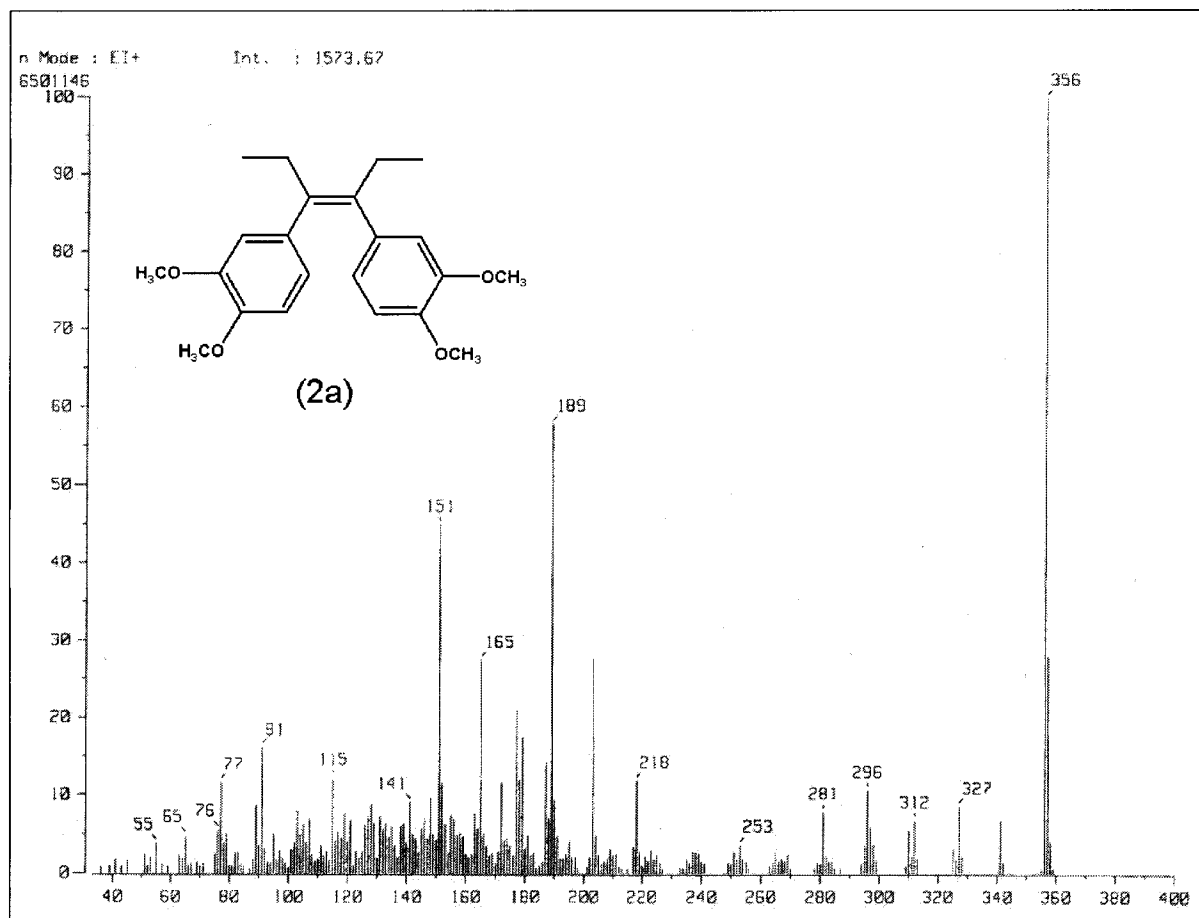
Espectro 13: IR de trans-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno 2.



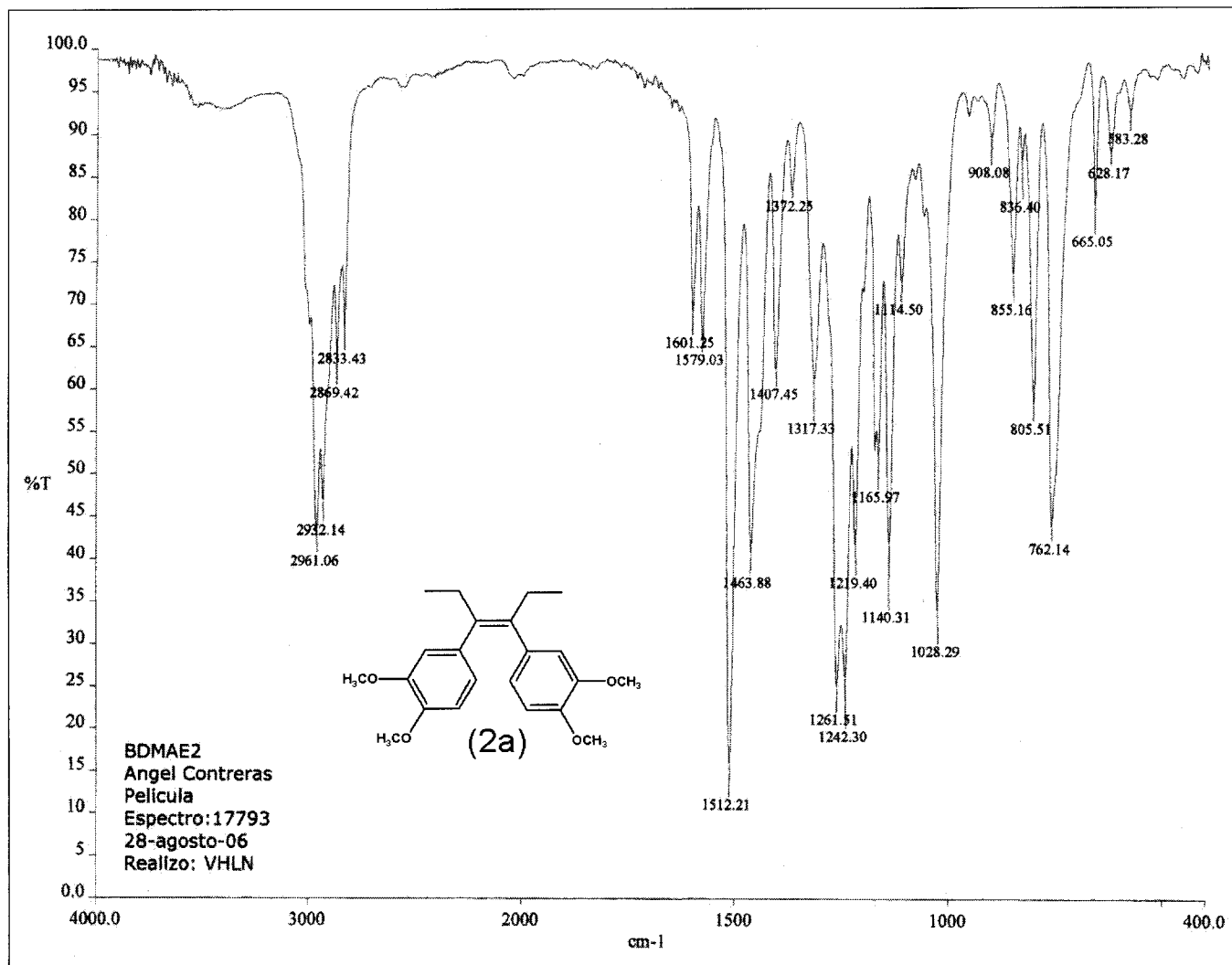
Espectro 14: RMN-¹H de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.



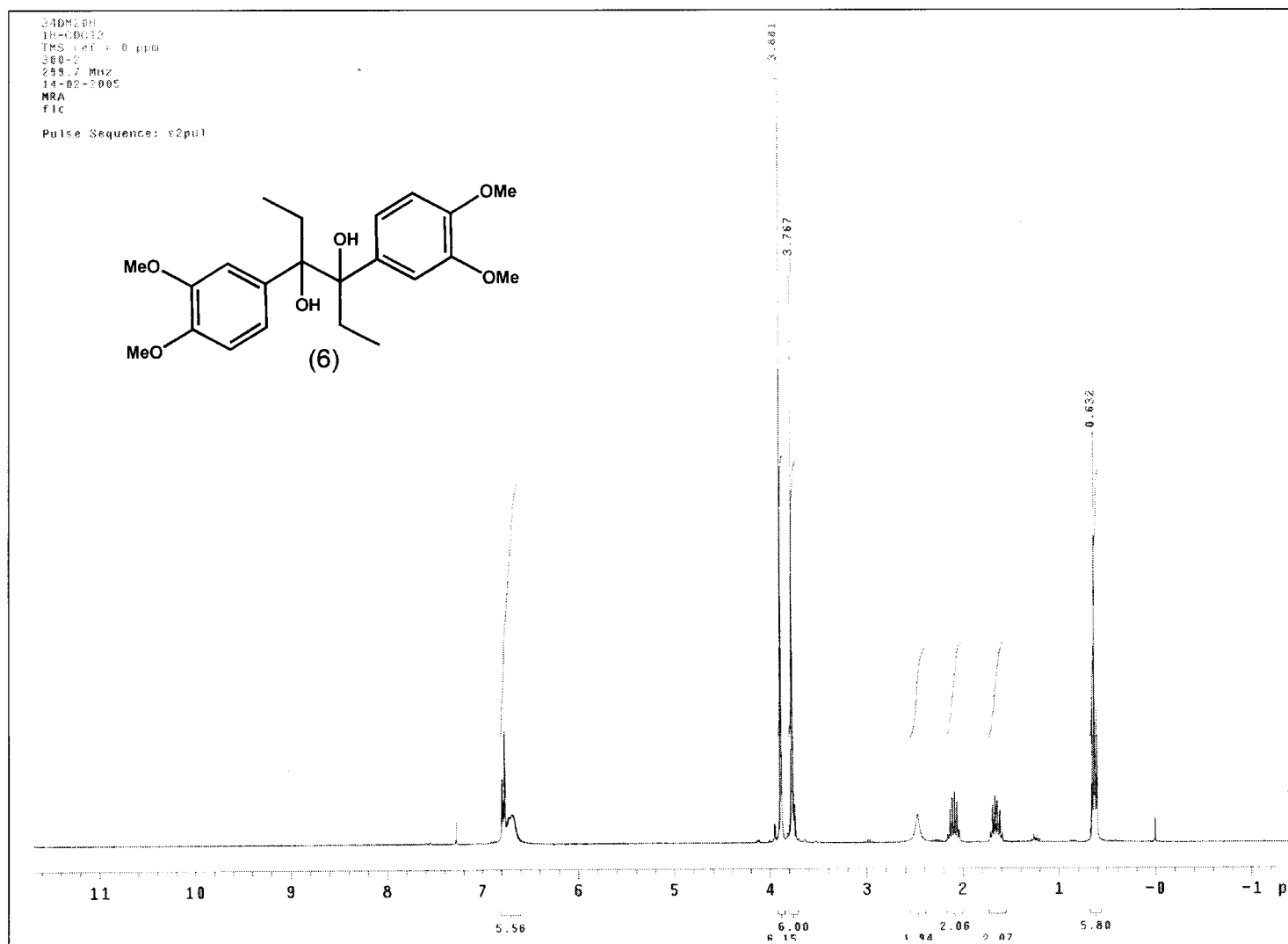
Espectro 15: RMN-¹³C de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.



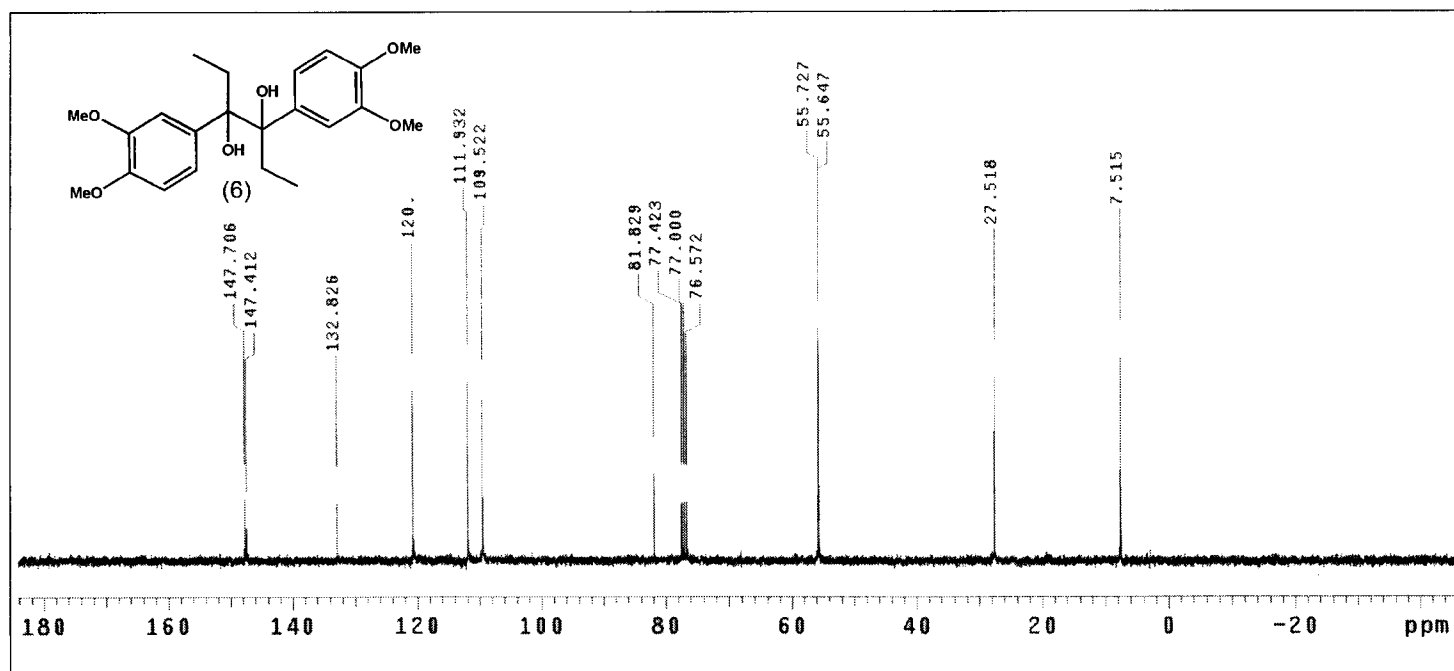
Espectro 16: Espectrometría de masas de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.



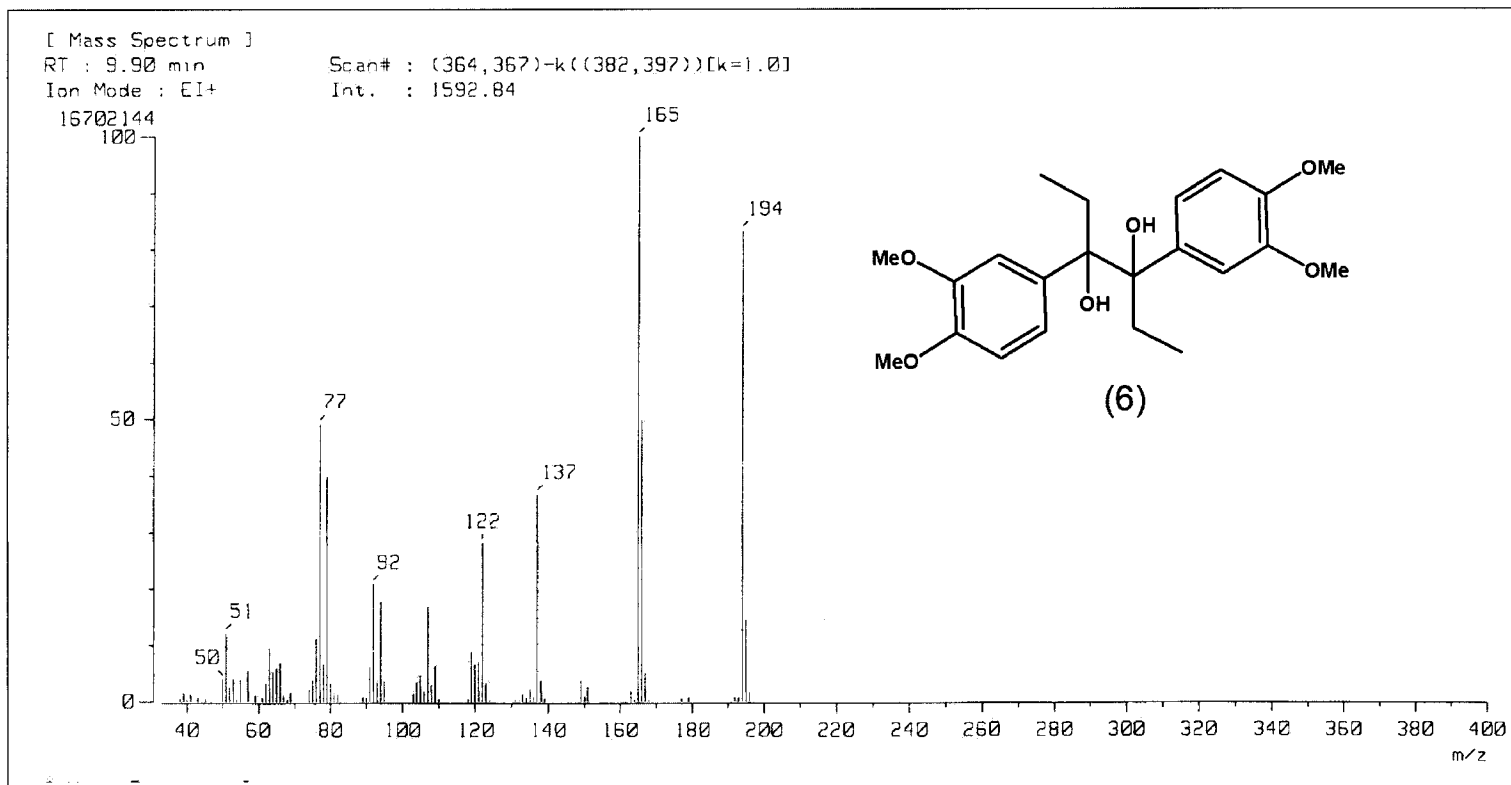
Espectro 17: IR de cis-3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hexeno **2a**.



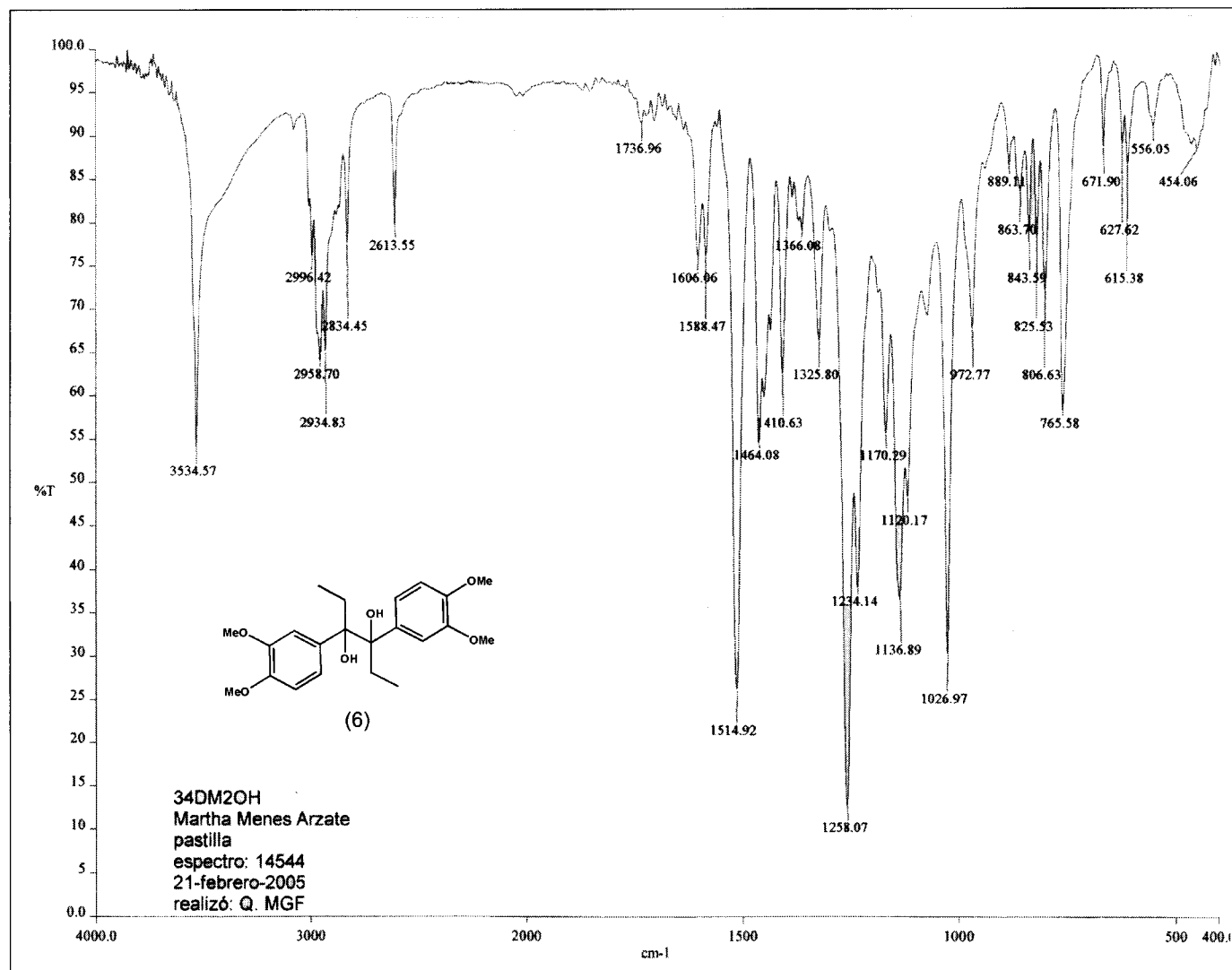
Espectro 18: RMN-¹H de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.



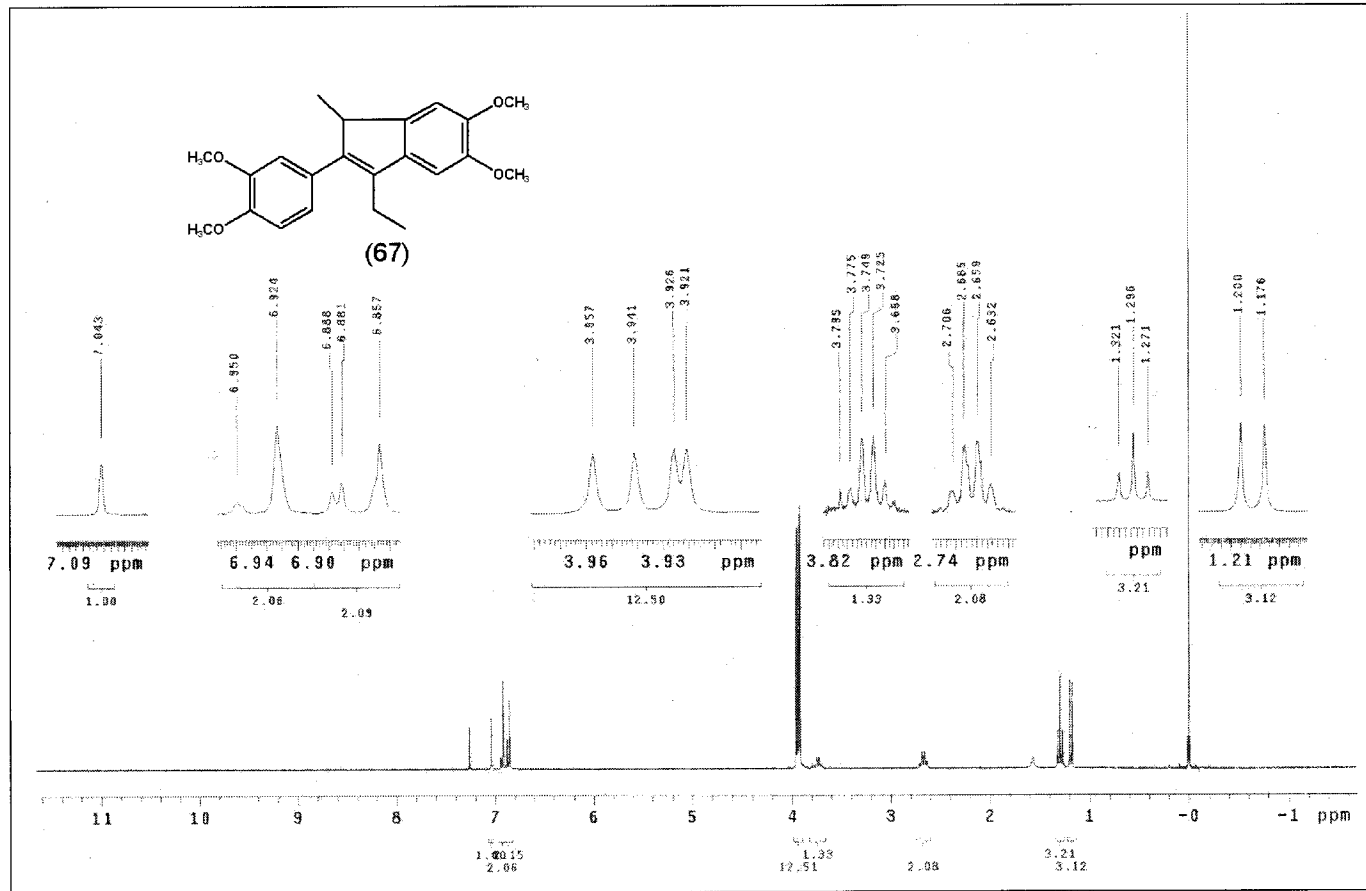
Espectro 19: RMN-¹³C de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6.



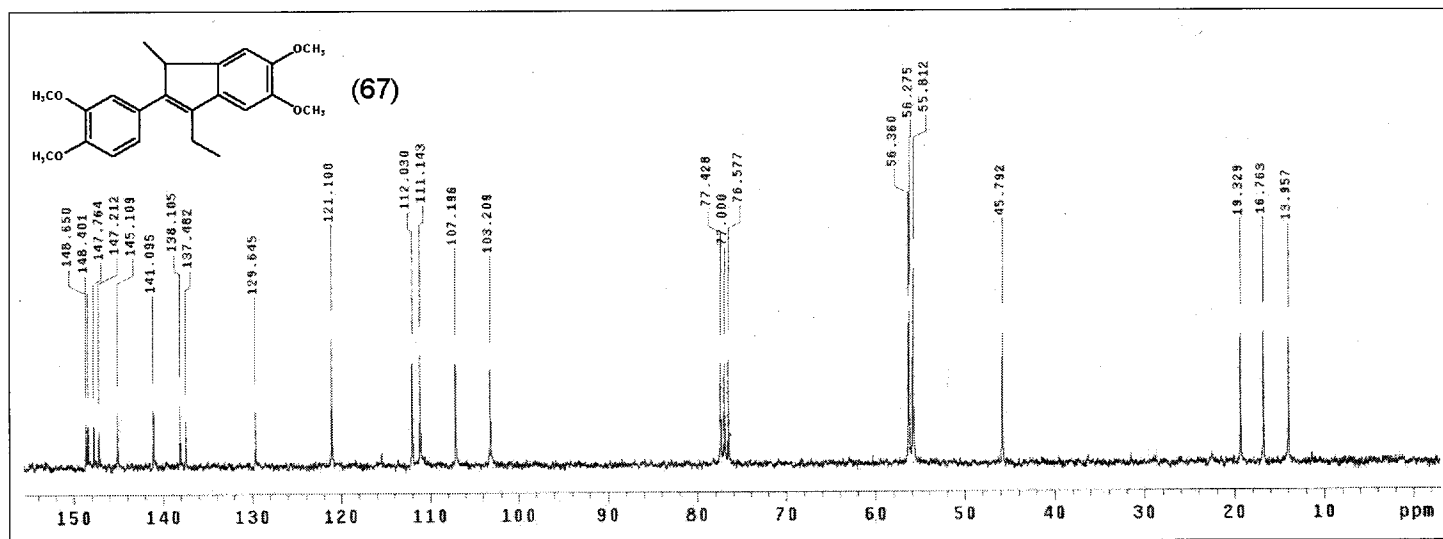
Espectro 20: Espectrometría de masas de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol **6**.



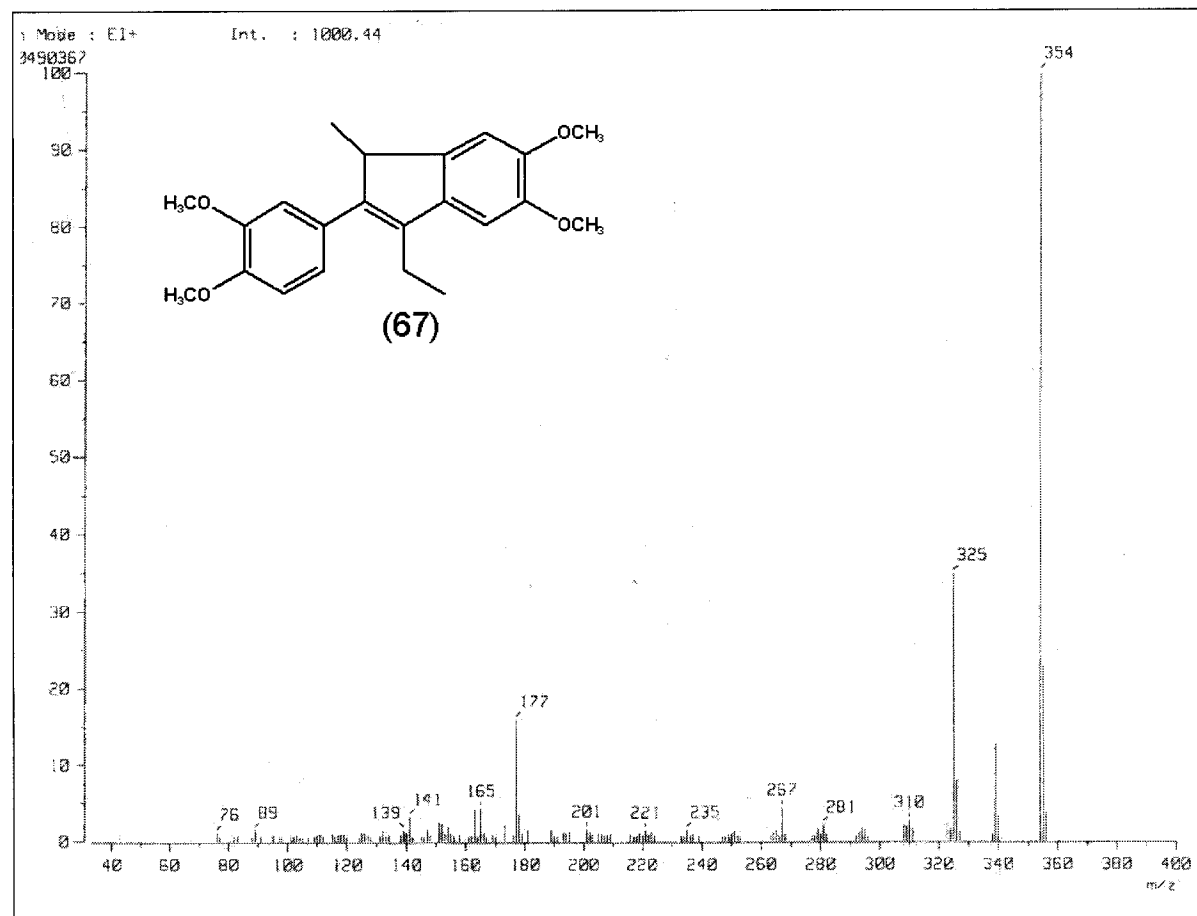
Espectro 21: IR de 3,4-bis-(3',4'-dimetoxifenil)-3,4-hexanodiol 6.



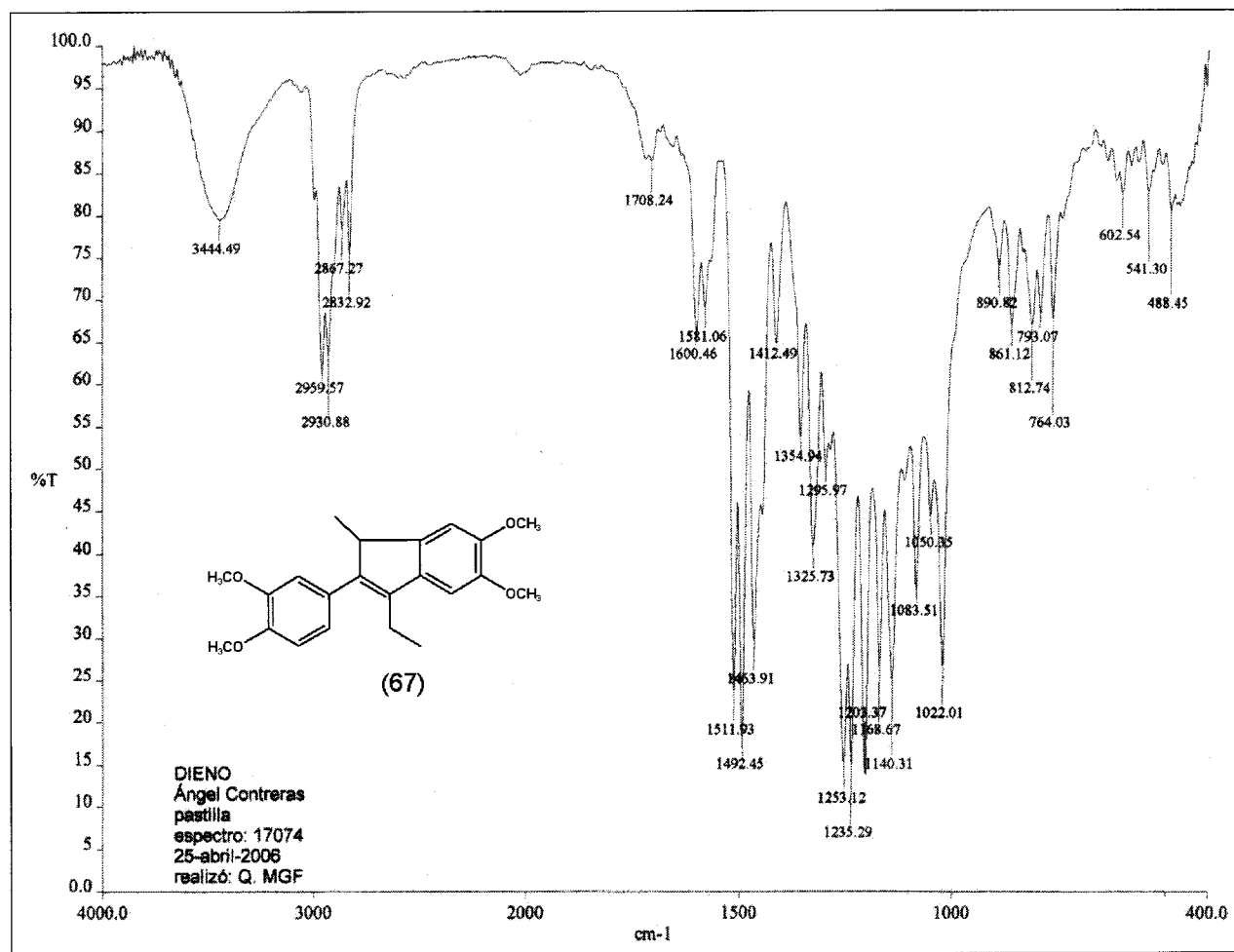
Espectro 22: RMN-¹H de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.



Espectro 23: RMN-¹³C de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.



Espectro 24: Espectrometría de masas de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.



Espectro 25: IR de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indeno **67**.

Apéndice B

Abreviaturas

DES: Dietilestilbestrol.

THF: Tetrahidrofurano.

PCC: Clorocromato de piridinio.

LVT: Titanio de baja valencia (por sus siglas en inglés).

EtMgBr: Bromuro de etil magnesio.

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1.

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

T. A.: Temperatura ambiente.

δ : Desplazamiento químico.

J: Constante de acoplamiento.

s: Singulete.

d: Doblete.

dd: Doble de dobles.

t: Triplete.

c: Cuadruplete.

q: Quintuplete.

sext: Sextuplete.

m: Multiplete ppm: Partes por millón.

Hz: Hertz.

D₂O: Agua deuterada.

Zn-Cu: Aleación de zinc y cobre.

m/z: Masa sobre carga.

Rf: Frente de resistencia.

AcOEt: Acetato de etilo.

Fig.: Figura.

IR: Infrarrojo.

Et: Etilo.

Ph: Fenilo.

pH: Potencial de hidrógeno.

d: Dextrogiro.

l: Levogiro.

-OH: Hidroxilo.

-OCH₃ ó OMe: Metoxilo.

FT-IR: Infrarrojo por transformada de Fourier.

M: Concentración molar.

ml: Mililitro.

cm: Centímetro.

M⁺: Ión molecular.

MS: Espectrometría de masas.

MHz: Megahertz.

p.f.: Punto de fusión.

W: Watts.

Bibliografía

- [1] Guyton, Arthur; Hall, J. E. Tratado de Fisiología Médica. 9a. edición. Mc. Graww Hill Interamericana. **1997**.
- [2] Martindale: The Complete Drug Reference 33va. edición. Sweetman et al. Pharmaceutical Press, **2002**.
- [3] (a) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708. (b) McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; kees, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255. (c) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res* **1983**, 405. (d) Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147. (e) Makuiyama, T.; Sato, T.; Hama, *J. Chem. Lett.* **1973**, 1041.
- [4] Gilman, H.; Kirby, R. H. *Org. Synt. Coll.*; **941**, *1*, 361.
- [5] Corey, E.J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.*; **1975**, *31*, 2647-2650.
- [6] Wheeler, O. H.; Batlle de Pabon, H. N. *J. Org. Chem.*; **ayo 1965**, 1473-1477.
- [7] McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*; **1974**, *96*(14), 4708-4709.
- [8] Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.*; **1984**, *50*, 76-81.
- [9] Avila, J.G.; Química Orgánica. Experimentos con un enfoque ecológico. Primera edición. Dirección General de Publicaciones y fomento Editorial UNAM; **2001**.
- [10] Wade, L.G. Jr. Química Orgánica. Quinta edición. Prentice Hall; **2004**.
- [11] Hill, K. A.; Peterson, D. M.; Damoradan, K. M.; Narasimha, P.R. *Steroids*; **1981**, *37*(3), 327-343.

- [12] Miller, W.G.; Pittman, C. U. Jr. *J. Org. Chem.*; **1974**, *39*(13), 1955.
- [13] Ahmed, S. A. *Toxicology*; **2000**, *150*, 191-206
- [14] Hartmann, R. W.; Schwarz, W.; Schönenberger, H. *J. Med. Chem.*; **1983**, *26*, 1137-1144.
- [15] Kelkar, S. V.; Joshi, G. S.; Kulkarni, G. H.; Mitra R. B. *J. Indian. Chem.*; **1987**, *26B*, 68-70.
- [16] McIntosh, J. M.; Leavitt, R. K.; Mishra, P.; Cassidy, K.C.; Drake, J. E.; Chadha, R. *J. Org. Chem.*; **1988**, *53*, 1947-1952.
- [17] Stuhr-Hansen, N. *Tetrahedron Lett.*; **2005**, *46*, 5491-5494.
- [18] Filmon, K. F.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.*; **2004**, *248*, 2323-2336.
- [19] McMurry, J. E.; Flemming, M.P; Kecs, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.*; **1978**, *43*(17), 3255-3266.
- [20] McMurry, J. E.; Flemming, M.P *J. Am. Chem. Soc.*; **1974**, *96*(14), 4708-4709.
- [21] McMurry, J. E.; Lectka, T.; Rico, J. G. *J. Org. Chem.*; **1989**, *54*, 3748-3749.
- [22] Collins, D. J.; Hobbs, J. J. *Aust. J. Chem.*; **1974**, *27*, 1753-1758.
- [23] Lipski, T. A.; Hilfiker, M. A.; Nelson, S. G. *J. Org. Chem.*; **1997**, *62*, 4566-4567.
- [24] Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.*; **1996**, *118*, 5932-5937.
- [25] Gauthier, S.; Mailhot, J.; Labrie, F. *J. Org. Chem.*; **1996**, *61*, 3890-3893.
- [26] Talukdar, S.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Org. Chem.*; **1998**, *6*, 4925-4929.
- [27] Gies, A. E.; Pfeffer, M. *J. Org. Chem.*; **1999**, *69*, 3650-3654.

- [28] Hu, J.; Jiang, X.; He, T.; Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*; **2001**, *1*, 1820-1825.
- [29] Ephritikhine, M. *Chem. Commun.*; **1998**, 2549-2554.
- [30] Top, S.; Vessières, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclercq, G.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Organometallic Chem.*; **2001**, 500-506.
- [31] Rajakumar, P.; Swaroop, M. G. *Tetrahedron Lett.*; **2004**, *45*, 6165-6167.
- [32] Sabelle, S.; Hydrio, J.; Leclerc, E.; Mioskowski, C.; Renard, P. Y. *Tetrahedron Lett.*; **2002**, *43*, 3645-3648.