

Estudio de pasos intermedios en la síntesis del tamoxifeno como principio activo para el tratamiento del cáncer de mama en Colombia.

Daniela Sánchez Ceballos

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

Julio Roberto Pinzón Joya

Químico, PhD

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2025

### Dedicatoria

*A mi madre, por ser mi soporte y mi apoyo incondicional, por enseñarme a no rendirme cuando las cosas se tornan difíciles y recordarme siempre la importancia de la perseverancia y el amor.*

*A mi padre, que desde el cielo me guía y me envía mariposas amarillas cada día, recordándome que su presencia habita en cada logro y en cada paso de este camino.*

*A mi hermano, por su compañía, por las sonrisas compartidas y por estar presente en los momentos que más lo he necesitado.*

*A Zenit, Motti, Lili y Coral, por llenarme la vida de pelos, ternura y acompañarme fielmente en las noches de estudio.*

*A Robert, mi esposo, por encontrarnos en el camino y llenarlo de luz, de amor inmenso y de ese espíritu aventurero que me impulsa a soñar sin límites.*

*“Calma la mente y el alma hablará”*

*Ma Jaya Sati Bhagavati*

### **Agradecimientos**

Al profesor *Julio R. Pinzón, PhD*, por permitirme vincularme a su grupo de investigación y brindarme la oportunidad de trabajar allí; por la confianza depositada en mí, el apoyo constante y el ánimo que me ofreció cuando las cosas no salían como esperaba.

A mis compañeros del Laboratorio 302 (PTG), *Tatiana Tarazona, Jhon Montañez y Yuneidy Quintero*, con quienes compartí grandes experiencias y aprendizajes. Gracias por la ayuda, la escucha, las charlas interminables, las risas, los cafecitos y por hacer de este proceso una etapa llena de compañerismo.

Y a todas las personas que, a lo largo del pregrado, fueron parte esencial de este recorrido. En especial, a *Laura Jiménez*, por su amistad incondicional y por hacerme reír incluso en los días más difíciles.

**Tabla de Contenido**

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	12
1. Objetivos .....	14
1.1 Objetivo General .....	14
1.2 Objetivos Específicos.....	14
2. Estado del arte.....	15
2.1 Antecedentes .....	15
2.2 Marco teórico .....	23
2.2.1 Importancia farmacológica del tamoxifeno. ....	23
2.2.2 Rutas sintéticas hacia el tamoxifeno .....	25
2.2.3. Ruta reportada en la patente <i>WO1997026234A1</i> para la obtención de Z-TAM. 26	
2.2.4. Análisis retrosintético del tamoxifeno .....	27
2.2.5 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona: condensación benzoínica .....	29
2.2.6 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína).....	30
2.2.7 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona) ..	32
2.2.8 Técnicas de caracterización: espectroscopía y cromatografía .....	33
3. Parte experimental .....	33
3.1 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (Benzoína): condensación benzoínica	35
3.2 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína): Reducción con Sn metálico ..	36
3.3 Preparación de yoduro de etilo .....	37
3.4 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona) .....	38

4. Resultados y Discusión .....	39
4.1 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (Benzoina): condensación benzoínica	39
4.2 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína): Reducción con Sn metálico..	43
4.3 Preparación de yoduro de etilo .....	48
4.4 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona).....	52
5. Conclusiones .....	58
Referencias Bibliográficas .....	59
Anexos Espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados .....	63
Anexos RMN (1D y 2D) para los compuestos sintetizados .....	65

**Lista de Tablas**

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. <i>Ensayos realizados para la condensación benzoínica</i> .....	40
Tabla 2. <i>Ensayos realizados para la obtención de 1,2-difeniletan-1-ona</i> .....	45
Tabla 3. <i>Ensayos realizados para obtener haloalcanos (bromoetano e yodoetano)</i> .....	50
Tabla 4. <i>Ensayos realizados para la obtención de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	53

**Lista de Figuras**

Figura 1. Estructura química de (Z)-tamoxifeno .....	16
Figura 2. Espectro infrarrojo de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona.....	42
Figura 3. Espectro $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona .....	42
Figura 4. Espectro $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona.....	43
Figura 5. Espectro de infrarrojo de 1,2-difeniletan-1-ona .....	47
Figura 6. Espectro $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN 1,2-difeniletan-1-ona .....	47
Figura 7. Espectro $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN 1,2-difeniletan-1-ona.....	48
Figura 8. Espectro $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN yoduro de etilo .....	51
Figura 9. Espectro $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN yoduro de etilo .....	51
Figura 10. Espectro infrarrojo de 1,2-difenilbutan-1-ona.....	54
Figura 11. Espectro $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona .....	55
Figura 12. Espectro $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona .....	55
Figura 13. Espectro COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona.....	56
Figura 14. Espectro HMBC y sus principales correlaciones C-H a dos y tres enlaces ...	57

## Lista de Esquemas

	<b>Pág.</b>
Esquema 1. <i>Síntesis del tamoxifeno a partir de compuestos básicos</i> .....	17
Esquema 2. <i>Síntesis de derivados de tamoxifeno por acoplamiento McMurry</i> .....	18
Esquema 3. <i>Síntesis de derivados del tamoxifeno por acoplamiento Negishi</i> .....	19
Esquema 4. <i>Síntesis de derivados del tamoxifeno por acoplamiento Witting-Horner</i> .....	19
Esquema 5. <i>Síntesis de tamoxifeno usando nanocatálisis de paladio</i> .....	20
Esquema 6. <i>Análogos fluorados del tamoxifeno por reacción de Suzuki-Miyaura</i> .....	21
Esquema 7. <i>Síntesis one-pot del tamoxifeno mediante una reacción de acoplamiento</i> ....	22
Esquema 8. <i>Síntesis de tamoxifeno mediante reacción de condensación aldólica</i> .....	22
Esquema 9. <i>Mecanismo de acción del tamoxifeno (TAM) en células mamarias</i> .....	24
Esquema 10. <i>Ruta sintética patentada hacia el (Z)-tamoxifeno</i> .....	27
Esquema 11. <i>Análisis retrosintético propuesto para el Z-tamoxifeno</i> .....	29
Esquema 12. <i>Reacción general para la condensación benzoínica</i> .....	35
Esquema 13. <i>Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona desde benzoína por reducción Sn/HCl</i> ..	36
Esquema 14. <i>Preparación de yoduro de etilo desde etanol generando HI in situ</i> .....	37
Esquema 15. <i>Síntesis 1,2-difenilbutan-1-ona vía alquilación de desoxibenzoína</i> .....	38
Esquema 16. <i>Mecanismo general para obtención de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona</i> ....	40
Esquema 17. <i>Mecanismo de reacción de formación 1,2-difeniletan-1-ona</i> .....	44
Esquema 18. <i>Mecanismo general de la síntesis de yoduro de etilo</i> .....	49
Esquema 19. <i>Mecanismo de reacción de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	52

**Lista de Anexos**

Anexo A. <i>Espectro infrarrojo de la benzoína</i> .....	63
Anexo B. <i>Espectro infrarrojo de la desoxibenzoína</i> .....	64
Anexo C. <i>Espectro infrarrojo de Alquilacion de (1,2-difenilbutan-1-ona)</i> .....	64
Anexo D. <i>Espectro 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de la benzoína</i> .....	65
Anexo E. <i>Espectro 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de la benzoína</i> .....	65
Anexo F. <i>Espectro COSY RMN de benzoína</i> .....	66
Anexo G. <i>Espectro HMBC RMN de la benzoína</i> .....	67
Anexo H. <i>Espectro 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de desoxibenzoína</i> .....	68
Anexo I. <i>Espectro 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de desoxibenzoína</i> .....	68
Anexo J. <i>Espectro COSY RMN de desoxibenzoína</i> .....	69
Anexo K. <i>Espectro HMBC RMN de desoxibenzoína</i> .....	70
Anexo L. <i>Espectro 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de Yoduro de etilo</i> .....	70
Anexo M. <i>Espectro 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de yoduro de etilo</i> .....	71
Anexo N. <i>Espectro 1H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	71
Anexo O. <i>Espectro 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	72
Anexo P. <i>Espectro COSY RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	72
Anexo Q. <i>Espectro HMBC RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona</i> .....	73

## Resumen

**Título:** Estudio de pasos intermedios en la síntesis del tamoxifeno como principio activo para el tratamiento del cáncer de mama en Colombia\*

**Autor(a):** Daniela Sánchez Ceballos \*\*

**Palabras Clave:** Tamoxifeno, benzoína, desoxibenzoína, alquilación, síntesis orgánica.

### Descripción:

El cáncer de mama constituye una de las principales causas de mortalidad femenina y el tamoxifeno se mantiene como uno de los tratamientos más utilizados gracias a su acción como modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Este trabajo se enfocó en el estudio experimental de pasos intermedios en la ruta de síntesis hacia dicho fármaco, con el propósito de reproducir transformaciones representativas y analizar su comportamiento en condiciones de laboratorio académico.

Se desarrollaron tres etapas principales: la condensación de benzoína, su reducción a desoxibenzoína y la posterior  $\alpha$  alquilación para obtener la 1,2-difenil-1-butanona. Los productos obtenidos presentaron rendimientos satisfactorios y fueron caracterizados mediante espectroscopía infrarroja y resonancia magnética nuclear, confirmando la evolución estructural esperada de cada intermediario.

Este estudio permitió consolidar una secuencia sintética reproducible y comprender los fundamentos experimentales asociados a cada transformación, aportando una base sólida para futuras investigaciones orientadas a continuar la síntesis del tamoxifeno.

---

\*Trabajo de Grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Julio Roberto Pinzón Joya, *PhD*.

### Abstract

**Title:** Study of Intermediate Steps in the Synthesis of Tamoxifen as an Active Pharmaceutical Ingredient for the Treatment of Breast Cancer in Colombia\*

**Author:** Daniela Sánchez Ceballos\*\*

**Key Words:** Tamoxifen, benzoin, desoxybenzoin, alkylation, organic synthesis.

#### Description:

Breast cancer remains as one of the leading causes of female mortality, and tamoxifen continues to be one of the most widely used treatments due to its activity as a selective estrogen receptor modulator. This study focused on the experimental evaluation of intermediate steps in the synthetic route toward this medicament, aiming to reproduce representative transformations and analyze their behavior under academic laboratory conditions.

Three main stages were carried out: the benzoin condensation, its reduction to desoxybenzoin, and the subsequent  $\alpha$ -alkylation to obtain 1,2-diphenyl-1-butanone. The products obtained showed satisfactory yields and were characterized by infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy, confirming the expected structural evolution of each intermediate.

This study allowed the consolidation of a reproducible synthetic sequence and a deeper understanding of the experimental fundamentals involved in each transformation, providing a solid basis for future research aimed at advancing the complete synthesis of tamoxifen.

---

\* Degree Work

\*\* Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Julio Roberto Pinzón Joya, *PhD*.

## Introducción

El cáncer de mama representa uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial, siendo el cáncer más diagnosticado en mujeres y una de las principales causas de mortalidad femenina asociada al cáncer (Sung et al., 2021). Entre las estrategias terapéuticas empleadas, los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (**SERMs**, por sus siglas en inglés) han desempeñado un papel fundamental en el manejo de tumores con receptores hormonales positivos. Dentro de este grupo, el tamoxifeno se ha consolidado como un fármaco pionero y altamente efectivo, cuya utilización se ha extendido, tanto en tratamientos adyuvantes como en estrategias de prevención, en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Jordan, 2003; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011).

En América Latina, el cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una incidencia en aumento asociada tanto a factores genéticos como a cambios en los estilos de vida y envejecimiento poblacional (Pérez-Gómez et al., 2020). En Colombia, se estima que anualmente se diagnostican más de 15.000 casos nuevos, representando aproximadamente el 13% de todos los cánceres en mujeres, con una tasa de mortalidad que continúa siendo elevada en comparación con países de altos ingresos, en parte debido a diagnósticos tardíos y a desigualdades en el acceso a tratamientos (Instituto Nacional de Cancerología, 2022). Este panorama refuerza la necesidad de investigaciones orientadas no solo al ámbito clínico, sino también al desarrollo de fármacos y a la optimización de procesos sintéticos que puedan, en el futuro, contribuir a mejorar la disponibilidad y la eficiencia terapéutica en la región.

La relevancia del tamoxifeno radica en su doble acción: actúa como antagonista de los receptores de estrógeno en el tejido mamario, inhibiendo la proliferación celular, mientras que en

otros tejidos ejerce un efecto agonista parcial, lo que ha permitido ampliar su espectro de uso clínico (Ring & Dowsett, 2004). Desde su aprobación en 1970 como tratamiento contra el cáncer de mama (Jordan, V. C. 2003), este fármaco ha demostrado una notable eficacia, reduciendo significativamente la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en pacientes tratadas con receptores hormonales positivos (EBCTCG, 2011).

A pesar de su historia consolidada, la investigación en nuevas rutas sintéticas hacia el tamoxifeno y sus análogos continúa siendo un campo activo. Este interés responde tanto a la necesidad de desarrollar procesos de síntesis, buscando mejorar el rendimiento, selectividad y costo de producción, como a la posibilidad de generar derivados estructurales con propiedades farmacológicas diferenciadas (Maximov, Lee & Jordan, 2013).

Si bien existen rutas sintéticas establecidas para la obtención del tamoxifeno, muchas de ellas presentan limitaciones relacionadas con la selectividad, el rendimiento y la aplicabilidad a escala industrial (Tomić et al., 2015). En este contexto, el estudio de intermediarios clave como *2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona*, *1,2-difeniletan-1-ona* y su derivado alquilado *1,2-difenilbutan-1-ona* adquiere gran relevancia, ya que no solo constituyen pasos estratégicos en la síntesis total, sino que también permiten evaluar variaciones metodológicas que puedan simplificar y desarrollar el proceso. La elección de centrar esta investigación en dichos intermediarios responde a la importancia de establecer condiciones experimentales más eficientes y reproducibles, que a su vez abran la posibilidad de explorar nuevas rutas hacia análogos estructurales del tamoxifeno con potencial aplicación farmacológica.

La presente investigación se centra en la optimización de tres etapas fundamentales en la ruta sintética hacia el tamoxifeno: la condensación de benzoína, su reducción a desoxibenzoína y la alquilación de esta última, obteniendo un derivado con relevancia estructural en la ruta de

síntesis. La evaluación de estas transformaciones bajo diferentes condiciones experimentales busca no solo identificar alternativas más eficientes, sino también aportar al conocimiento de la química de intermediarios aromáticos aplicables en síntesis farmacéutica.

Finalmente, la caracterización molecular de los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y cromatográficas constituye un aspecto importante de este estudio, dado que asegura la pureza la correcta identificación de los intermediarios y su idoneidad para etapas posteriores en la síntesis del tamoxifeno y análogos relacionados. Este enfoque contribuye al avance de estrategias sintéticas en química orgánica aplicada a la farmacología.

## 1. Objetivos

### 1.1 Objetivo General

Desarrollar experimentalmente y caracterizar intermediarios clave en la ruta sintética hacia el tamoxifeno, con el fin de aportar bases experimentales que fortalezcan futuras investigaciones orientadas a la obtención del principio activo.

### 1.2 Objetivos Específicos

1. Revisar las rutas reportadas en la literatura para la síntesis de tamoxifeno y seleccionar la que mejor se ajuste a las condiciones de trabajo.

2. Sintetizar y caracterizar intermediarios clave en la ruta hacia el tamoxifeno, abarcando la 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (benzoína), la 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína) y el derivado alquilado 1,2-difenilbutan-1-ona, como sustancias clave en la ruta hacia el tamoxifeno.

3. Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y cromatográficas: infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN 1D y 2D) y cromatografía

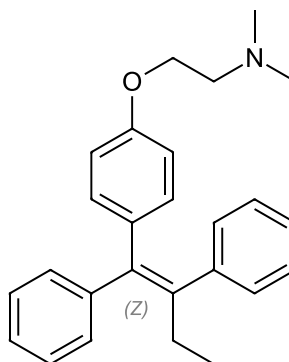
de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), aportando información estructural útil para etapas posteriores en la ruta sintética del tamoxifeno.

## 2. Estado del arte

### 2.1 Antecedentes

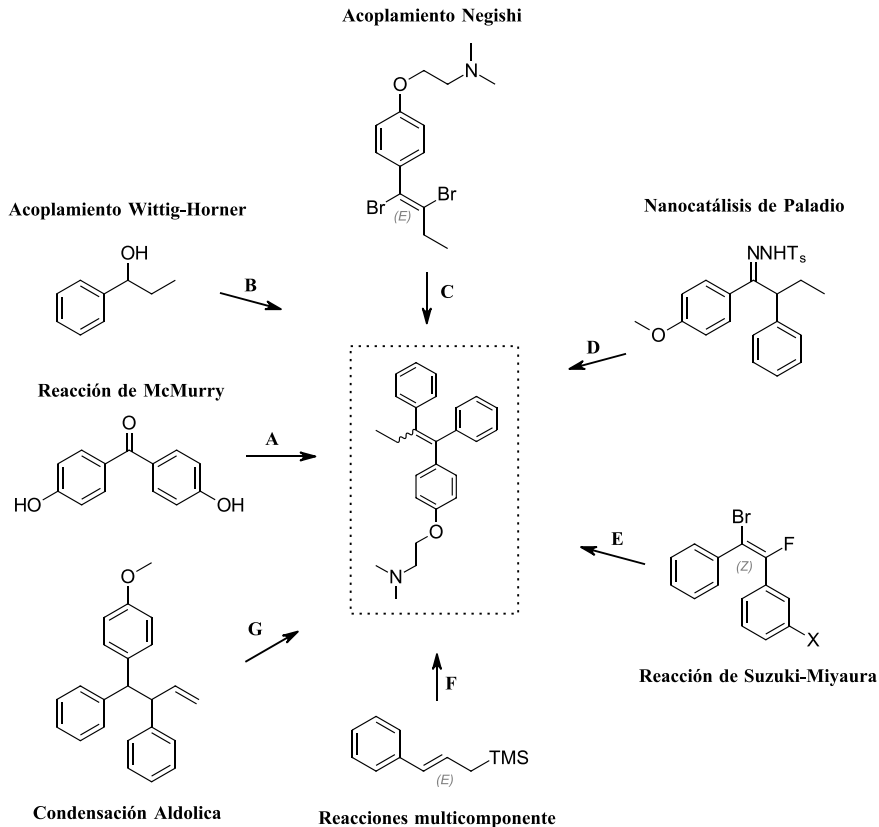
Desde su descubrimiento, el tamoxifeno ha sido objeto de múltiples investigaciones debido a su eficacia como modulador selectivo del receptor de estrógeno (**SERM**), consolidándose como el tratamiento hormonal de referencia para cáncer de mama con receptores positivos desde su aprobación por la FDA en 1998 (Martín-Santamaría et al., 2010). Es importante resaltar que, en sus orígenes, el tamoxifeno fue desarrollado como un anticonceptivo oral, pero al no cumplir con el efecto esperado fue posteriormente redirigido hacia aplicaciones oncológicas, convirtiéndose en uno de los fármacos pioneros en el tratamiento del cáncer de mama (Jordan, 2003). No obstante, la aparición de resistencia intrínseca y adquirida ha impulsado el diseño de rutas sintéticas que permitan acceder no solo al fármaco original, sino también a análogos estructurales con propiedades farmacológicas mejoradas (Tandon et al., 2020).

En términos sintéticos, el tamoxifeno presenta un reto considerable por su núcleo triariletilénico, donde la estereoquímica del doble enlace (isómeros *E/Z*) determina en gran medida su actividad biológica.

**Figura 1.** Estructura química de (Z)-tamoxifeno

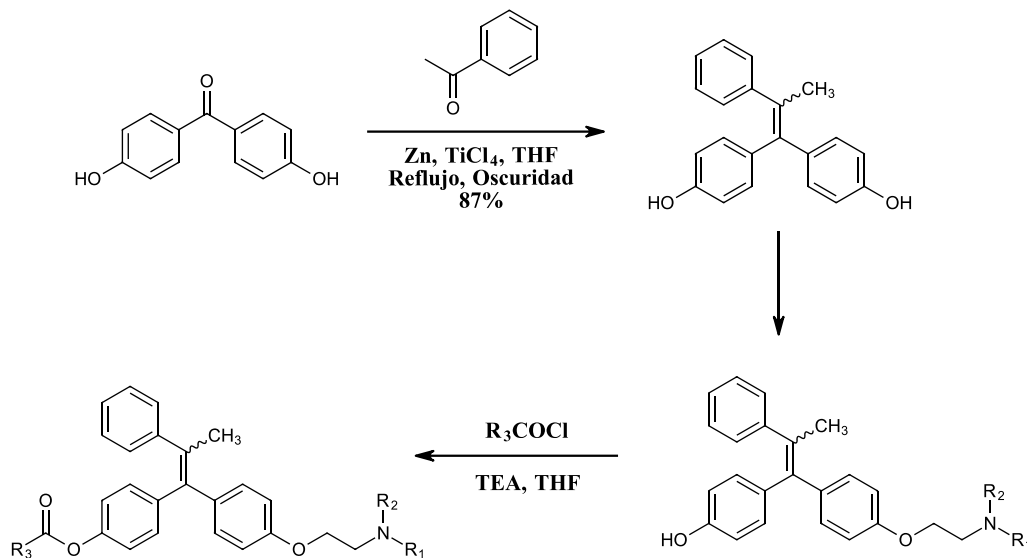
Diversas rutas sintéticas hacia el núcleo triariletilénico del tamoxifeno se han propuesto en la literatura, las cuales difieren en el tipo de acoplamiento empleado, la naturaleza de los intermediarios y la selectividad alcanzada. En la **Figura 1** se resumen algunas de las principales rutas estratégicas descritas (Tandon et al., 2020).

Las metodologías iniciales, como el acoplamiento de McMurry a partir de cetonas aromáticas o las reacciones de deshidratación, ofrecieron acceso a la molécula, pero con rendimientos modestos y baja selectividad estereoquímica (Jordan, 2003). Estas limitaciones estimularon la búsqueda de condiciones más eficientes, que facilitaran tanto el control estereoquímico como la preparación de intermediarios clave para la obtención del principio activo y sus derivados.

**Esquema 1.** Síntesis del tamoxifeno a partir de compuestos básicos

**Nota.** \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

En el **Esquema 2** se ejemplifica el acoplamiento **McMurry (ruta A)** empleado por Elghazawy et al. (citado en Tandon et al., 2020), donde la 4,4'-dihidroxiacetofenona se acopla con una cetona aromática en presencia de Zn/TiCl<sub>4</sub>, dando lugar al sistema etilénico central del tamoxifeno con una mezcla de isómeros *E/Z*.

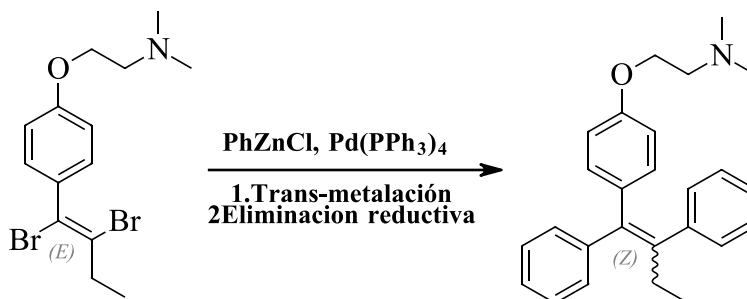
**Esquema 2.** Síntesis de derivados de tamoxifeno por acoplamiento McMurry

**Nota.** \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

Las rutas modernas hacia el tamoxifeno emplean catálisis con metales de transición (Pd, Ni, Cu, Zn, Sn) mediante acoplamientos de *Suzuki*, de *Negishi* y de *Heck*, que mejoran el rendimiento, la estereoselectividad y la diversidad estructural. Paralelamente, las condensaciones aldólicas y las reacciones multicomponente catalizadas por paladio permiten generar intermediarios clave en menos pasos, mientras que la nanocatálisis con paladio favorece acoplamientos limpios y eficientes bajo condiciones suaves. Estas metodologías representan enfoques sostenibles que fortalecen la aplicabilidad del tamoxifeno y sus análogos en el diseño moderno de fármacos (Tandon et al., 2020). En el **Esquema 3** se muestra la reacción de **Negishi** (**ruta C**), considerada una de las rutas más eficientes para la síntesis del tamoxifeno. Este acoplamiento cruzado catalizado por paladio permite enlazar haluros vinílicos con compuestos de

organozinc, formando el esqueleto triariletilénico con altos rendimientos y control estereoquímico hacia el isómero Z, de mayor relevancia farmacológica.

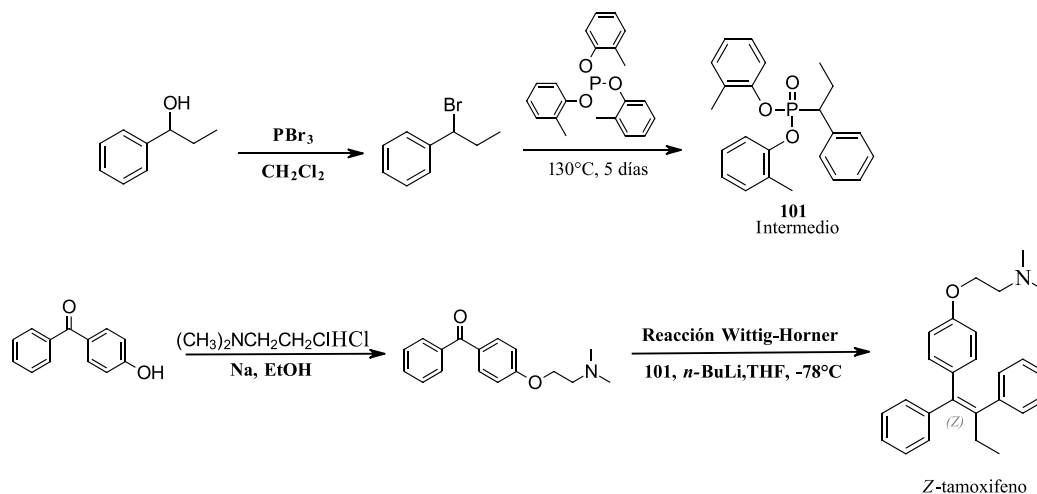
**Esquema 3.** Síntesis de derivados del tamoxifeno por acoplamiento Negishi



*Nota.* \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

Complementario a estos enfoques catalíticos, también se han empleado metodologías organofosforadas como la reacción de **Wittig–Horner (ruta B)**, una variante de la clásica reacción de Wittig que utiliza como intermediarios fosfonatos para establecer enlaces dobles carbono-carbono entre compuestos carbonílicos aromáticos. Esta estrategia ofrece una vía alternativa y altamente estereoselectiva para la obtención del isómero Z del tamoxifeno.

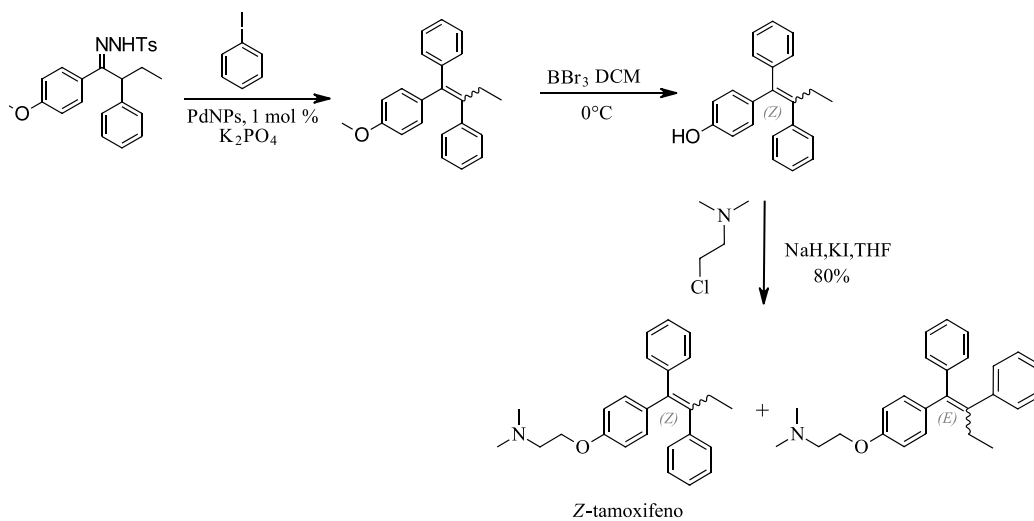
**Esquema 4.** Síntesis de derivados del tamoxifeno por acoplamiento Wittig-Horner



*Nota.* \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

El análisis comparativo de estas metodologías permitió seleccionar la ruta basada en la condensación de benzoína y su posterior reducción como eje de esta investigación, complementada con adaptaciones tomadas de otras estrategias, con el fin de mejorar el rendimiento y la eficiencia global. En continuidad con estas estrategias, la **nanocatálisis de paladio (ruta D)** ha surgido como una alternativa eficiente y sostenible para la síntesis del tamoxifeno. El uso de nanopartículas de Pd soportadas permite realizar acoplamientos cruzados bajo condiciones suaves, mejorando la selectividad, la actividad catalítica y la recuperación del catalizador, con rendimientos superiores y menor generación de residuos.

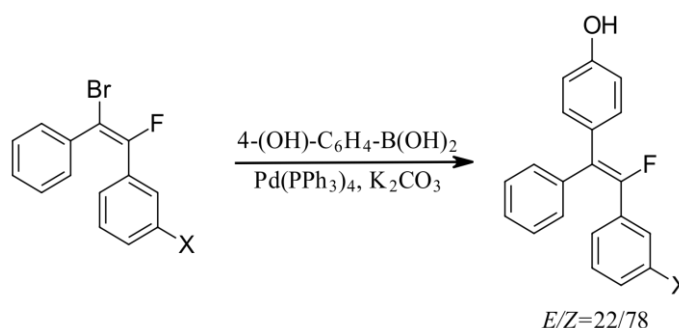
**Esquema 5.** Síntesis de tamoxifeno usando nanocatálisis de paladio



*Nota.* \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

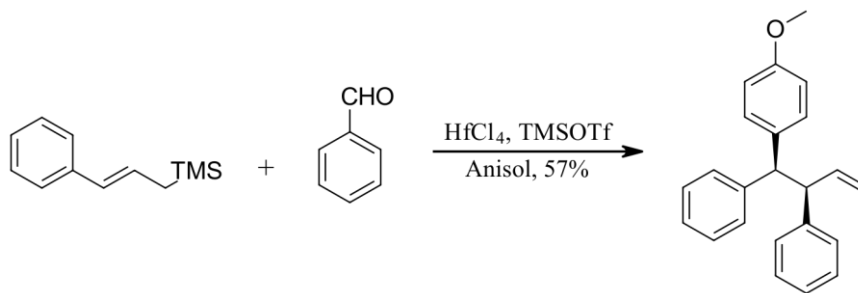
En esta misma línea, la **reacción de Suzuki–Miyaura (ruta E)** ha permitido desarrollar análogos fluorados del tamoxifeno con potencial actividad anticancerígena. Mediante el acoplamiento cruzado entre haluros arílicos y ácidos borónicos, se logra incorporar sustituyentes fluorados al sistema triariletilénico, mejorando sus propiedades electrónicas y biológicas, aunque con rendimientos moderados debido al número de etapas y a la complejidad de los intermediarios formados.

**Esquema 6.** Análogos fluorados del tamoxifeno por reacción de *Suzuki–Miyaura*



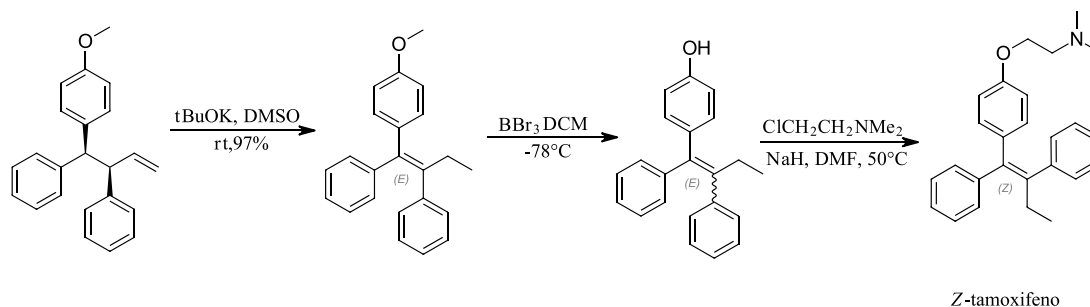
**Nota.** \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

Por otra parte, las **reacciones multicomponente (MCRs) (ruta F)**, representan un avance significativo en la síntesis moderna del tamoxifeno, al permitir la combinación de tres o más reactivos en un solo paso bajo catálisis de paladio. Este proceso promueve la formación directa del esqueleto triariletilénico mediante acoplamiento y migración del doble enlace, reduciendo etapas intermedias y mejorando la economía atómica, lo que las convierte en una alternativa eficiente y sostenible frente a rutas convencionales.

**Esquema 7.** Síntesis one-pot del tamoxifeno mediante una reacción de acoplamiento

**Nota.** \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

Asimismo, la **condensación aldólica (ruta G)**, constituye otra estrategia relevante en la obtención de precursores del tamoxifeno. Mediante una adición nucleofílica entre aldehídos y cetonas aromáticas, se generan intermediarios insaturados que posteriormente pueden transformarse en el sistema triariletilénico.

**Esquema 8.** Síntesis de tamoxifeno mediante reacción de condensación aldólica

**Nota.** \*Figura adaptada de “Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis”, por R. Tandon, V. Luxami, N. Tandon, & K. Paul, 2020, Asian Journal of Organic Chemistry.

En este contexto, tiene especial relevancia la búsqueda de mejora de intermediarios sintéticos, ya que compuestos como la benzoína, la desoxibenzoína y sus derivados alquilados

constituyen bloques fundamentales para la construcción del núcleo triariletilénico. Su adecuado diseño y modulación permiten no solo mejorar el rendimiento global de la síntesis, sino también influir en la selectividad estereoquímica del producto final. Estrategias como la condensación aldólica, acoplamientos reductivos y sustituciones nucleofílicas se han empleado en la preparación de estos precursores, y su optimización representa una vía clave para acceder de manera más controlada a estructuras del tipo tamoxifeno (Tandon et al., 2020).

A pesar de estos avances, persiste la ausencia de protocolos sintéticos estandarizados y de bajo costo que permitan obtener de manera reproducible los intermediarios clave de la ruta hacia el tamoxifeno. Este vacío metodológico constituye una limitación, tanto para estudios académicos como para potenciales aplicaciones industriales, y fundamenta la relevancia de optimizar las etapas intermedias de síntesis, objetivo central de la presente investigación.

## **2.2 Marco teórico**

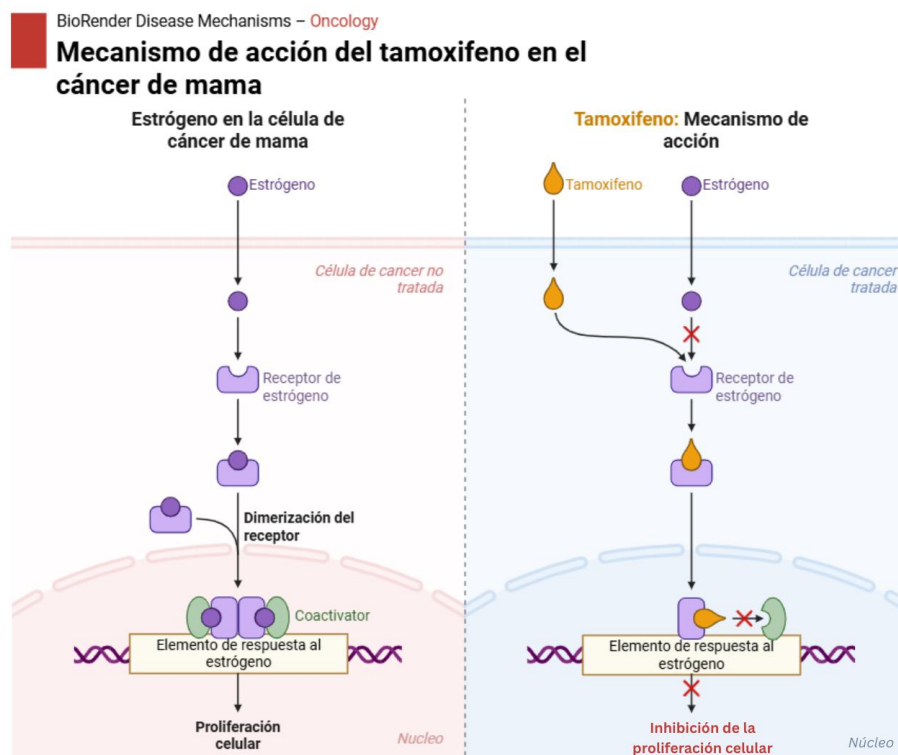
### **2.2.1 Importancia farmacológica del tamoxifeno.**

El cáncer de mama constituye el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial y la principal causa de mortalidad femenina asociada al cáncer (Sung et al., 2021). En este contexto, el desarrollo de terapias endocrinas ha marcado un hito en el manejo de tumores con receptores hormonales positivos, que representan cerca del 70% de los casos diagnosticados (Lin & Winer, 2008). Entre los fármacos disponibles, el tamoxifeno se consolidó como el primer modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) en demostrar eficacia clínica sostenida, convirtiéndose en el tratamiento de referencia desde su introducción en la práctica oncológica (Jordan, 2003).

El mecanismo de acción del tamoxifeno se basa en su capacidad de unirse competitivamente a los receptores de estrógeno (ER), bloqueando la unión del estradiol en células

mamarias y suprimiendo la proliferación celular dependiente de esta hormona (Ring & Dowsett, 2004). A diferencia de un antagonista puro, el tamoxifeno actúa como un modulador, ejerciendo un efecto antagonista en el tejido mamario, pero con actividad agonista parcial en hueso y endometrio. Esta dualidad farmacodinámica explica tanto su eficacia en la reducción del riesgo de recurrencia en cáncer de mama, como algunos de sus efectos secundarios y la necesidad de seguimiento clínico prolongado (Maximov, Lee, & Jordan, 2013).

**Esquema 9.** *Mecanismo de acción del tamoxifeno (TAM) en células mamarias*



**Nota:** \*El fármaco compite con el estradiol (E2) por el sitio de unión del receptor de estrógenos (ER), bloqueando la activación de coactivadores y suprimiendo la transcripción de genes proliferativos. Fuente: *BioRender.com / Adaptado por autora (2025)*

Desde su aprobación por la FDA en la década de 1970, el tamoxifeno ha demostrado una capacidad notable para reducir la recurrencia y mortalidad en mujeres con receptores de estrógeno positivos. Un metaanálisis de la *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (2011), que

incluyó más de 20.000 pacientes, evidenció que cinco años de tratamiento con tamoxifeno reducen a la mitad el riesgo de recurrencia y disminuyen en un tercio la mortalidad por cáncer de mama en los 15 años siguientes. Estos resultados consolidaron su uso no solo como terapia adyuvante, sino también como tratamiento preventivo en mujeres con alto riesgo genético o familiar (Forbes et al., 2008).

A pesar de la introducción de inhibidores de aromatasas y nuevas terapias hormonales, el tamoxifeno continúa siendo ampliamente prescrito, especialmente en pacientes premenopáusicas y en contextos de prevención primaria y secundaria (Lin & Winer, 2008). Su eficacia, bajo costo relativo y amplia disponibilidad lo convierten en un fármaco de referencia, cuyo estudio sigue siendo relevante tanto desde la perspectiva clínica como desde el punto de vista sintético, dada la complejidad de su núcleo triariletilénico y los desafíos asociados a la obtención de sus intermediarios.

### 2.2.2 Rutas sintéticas hacia el tamoxifeno

En la sección de **antecedentes** se revisaron de manera detallada las rutas de síntesis más representativas reportadas en la literatura, que abarcan desde los enfoques clásicos hasta las aproximaciones catalíticas contemporáneas. En términos generales, las estrategias de síntesis tradicionales, como el acoplamiento de McMurry o la reacción de Wittig–Horner, sentaron las bases para la construcción del doble enlace central, aunque presentaron limitaciones en el control estereoquímico y rendimientos moderados.

En contraste, las rutas modernas basadas en la catálisis con metales de transición (Pd, Ni, Cu, Zn, Sn) —particularmente las reacciones de Suzuki, de Negishi y de Heck—, junto con enfoques alternativos como las reacciones multicomponente, la nanocatálisis con paladio y la condensación aldólica, han demostrado una mayor eficiencia, selectividad y compatibilidad con

diversos sustituyentes aromáticos. No obstante, estas metodologías suelen requerir reactivos costosos, equipos especializados o condiciones que exceden la escala de un laboratorio académico.

A partir del análisis comparativo de las rutas descritas en la literatura, esta investigación adoptó como base la secuencia sintética que comprende la condensación de benzoína, su reducción a desoxibenzoína y la alquilación en posición  $\alpha$ , incorporando adaptaciones de otras metodologías más adecuadas a las condiciones experimentales disponibles. Esta elección permite integrar distintos enfoques propuestos en estudios previos, con el propósito de reproducir y comprender los intermediarios fundamentales involucrados en la formación del esqueleto triariletílico característico del tamoxifeno.

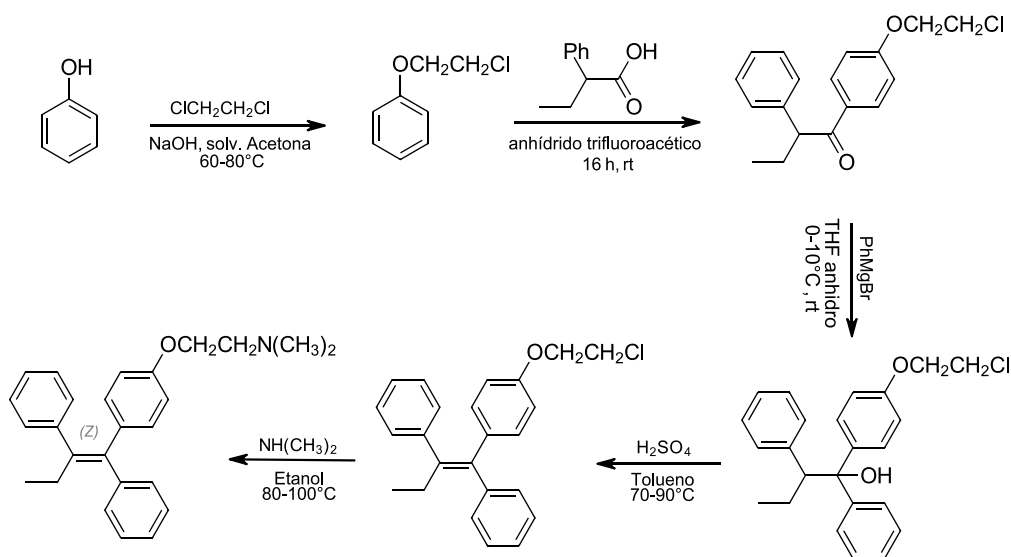
Con el fin de representar de manera más clara la relación entre estos compuestos y su conexión con la estructura final del fármaco, el siguiente apartado presenta el análisis retrosintético del (*Z*)-tamoxifeno, donde se ilustran las desconexiones que sustentan la selección de los intermediarios estudiados en este trabajo.

### **2.2.3. Ruta reportada en la patente *WO1997026234A1* para la obtención de *Z*-TAM**

En la patente *WO1997026234A1*, Birchley y Purdie (1997) constituye uno de los antecedentes industriales más relevantes en la síntesis del (***Z***)-tamoxifeno, al describir una ruta diseñada para controlar de manera eficiente la formación del doble enlace y la construcción del esqueleto triarílico característico del fármaco. El documento detalla una secuencia de reacciones basada en alquilaciones, funcionalizaciones dirigidas y acoplamientos carbono-carbono, optimizados para favorecer la obtención del isómero ***Z***, reconocido como la forma con actividad antiestrogénica.

La revisión de esta patente permite comprender cómo la industria ha abordado históricamente la síntesis del principio activo mediante metodologías reproducibles y adaptables a escala comercial. Su análisis aporta un marco comparativo valioso frente a otras estrategias reportadas en la literatura, y contextualiza la importancia de desarrollar rutas sintéticas alternativas que reduzcan costos, mejoren la eficiencia y ofrezcan mayor control estereoquímico en la producción del tamoxifeno

**Esquema 10.** Ruta sintética patentada hacia el (Z)-tamoxifeno



Nota: Esquema adaptado de Birchley y Purdie (1997), patente WO1997026234A1.

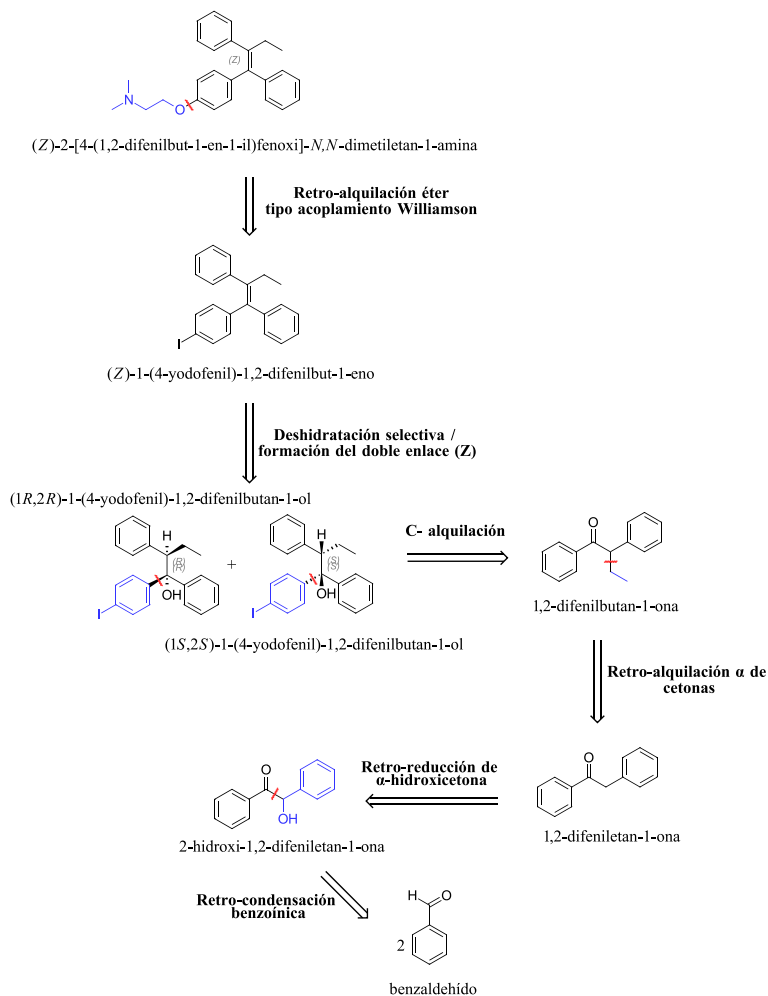
#### 2.2.4. Análisis retrosintético del tamoxifeno

A partir de la estructura del fármaco, se propone su descomposición teórica en compuestos de menor complejidad, identificando las posibles etapas para su construcción. Este enfoque permite visualizar, de manera ordenada, la secuencia de reacciones que conducirían desde moléculas simples, como el benzaldehído, hasta la obtención del tamoxifeno, evidenciando los pasos intermedios más relevantes dentro de la ruta sintética (Tandon et al., 2020; Robertson & Katzenellenbogen, 1982).

Entre los compuestos identificados destacan la benzoína, la desoxibenzoína y la 1,2-difenilbutan-1-ona, considerados intermediarios representativos por conservar la estructura difenólica característica del fármaco. Estos compuestos ilustran la evolución estructural hacia el sistema tri(aril)etilénico del tamoxifeno y sirven como base experimental para comprender las transformaciones químicas que permiten su formación.

De esta manera, el análisis retrosintético se convierte en una herramienta fundamental para comprender la lógica de las transformaciones involucradas en la síntesis del tamoxifeno, justificando la elección de las reacciones de condensación benzoínica, reducción y  $\alpha$ -alquilación como pasos clave para el estudio de los intermediarios desarrollados en esta investigación (Jordan, 2003; Maslyk & Martín-Santamaría et al.2010).

En el siguiente esquema se presenta el análisis retrosintético propuesto para el (*Z*)-tamoxifeno, donde se representan las desconexiones desde la molécula final hasta compuestos de menor complejidad, resaltando los intermedios sintetizados experimentalmente en este trabajo: benzoína, desoxibenzoína y 1,2-difenilbutan-1-ona.

**Esquema 11.** Análisis retrosintético propuesto para el Z-tamoxifeno

### 2.2.5 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona: condensación benzoínica

La condensación de benzoína constituye una de las reacciones clásicas más estudiadas en química orgánica, debido a su relevancia como modelo en la formación de enlaces carbono-carbono y a su aplicación en la síntesis de intermediarios aromáticos. En su versión más tradicional, descrita por primera vez por Adams y Marvel (1921), la benzoína se obtiene mediante la condensación de dos moléculas de benzaldehído en presencia de un catalizador nucleofílico, típicamente el ion cianuro ( $\text{CN}^-$ ). A partir de esta base, en la actualidad se han explorado algunas variaciones catalíticas con el objetivo de mejorar la selectividad; entre ellas se destaca el uso de

yoduro de *N,N*-dimetilbenzimidazolio en presencia de NaOH, el cual permite llevar a cabo la condensación benzónica de aldehídos aromáticos en medios verdes como agua, líquidos iónicos o incluso en condiciones libres de disolvente. Este enfoque ha mostrado rendimientos elevados y la posibilidad de reutilizar el sistema catalítico, lo que lo convierte en una opción atractiva dentro de la química verde (Hahnvajanawong et al., 2013). Adicionalmente, la condensación de benzaldehído catalizada por carbenos N-heterocíclicos (NHC) ha demostrado ser una alternativa, bajo condiciones libres de disolvente y con cargas catalíticas mínimas (0,5–1 mol %), se obtienen altos rendimientos de benzoína mediante una conversión sólido-sólido. Además, el uso de NHCs quirales permite acceder a productos enantioméricamente enriquecidos, destacando el potencial de esta metodología en química verde (Iwai et al., 2020).

A pesar de los avances recientes en metodologías más sostenibles, la catálisis con NaCN conserva plena relevancia como modelo experimental. Su bajo costo, la fácil disponibilidad en laboratorios académicos y la claridad con la que ilustra el principio de inversión de polaridad lo consolidan como una herramienta práctica y con buenos rendimientos de reacción. En este trabajo, su elección no solo responde a criterios de accesibilidad, sino que garantiza reproducibilidad y rigor académico, aportando una base sólida para el estudio de los pasos intermedios en la ruta hacia el tamoxifeno.

### **2.2.6 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína)**

La síntesis de desoxibenzoína a partir de benzoína ha sido abordada en la literatura mediante distintas estrategias experimentales que buscan superar las limitaciones asociadas al carácter poco reactivo del grupo hidroxilo adyacente al carbonilo. En este sentido, Xu et al. (2022) reportaron un procedimiento práctico basado en el uso de  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  en combinación con *N*-clorosuccinimida (NCS) y trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), que permite obtener la desoxibenzoína en altos

rendimientos bajo condiciones suaves. Esta metodología se destaca por su bajo costo, fácil manipulación y reproducibilidad, en procesos de pequeña escala, donde la seguridad y la accesibilidad de los reactivos son factores determinantes.

Por otra parte, Zade et al. (2023) introdujeron una ruta innovadora que emplea reactivos de silil-litio ( $\text{PhMe}_2\text{SiLi}$ ) en presencia de anhídrido acético, logrando la desoxigenación de aciloínas sin requerir preactivación del grupo hidroxilo. Este enfoque constituye un avance significativo, ya que permite transformar directamente diversas  $\alpha$ -hidroxicetonas en los productos desoxigenados correspondientes, con buenos rendimientos y sin necesidad de catalizadores metálicos de transición. Aunque el uso de reactivos organometálicos implica consideraciones de manipulación más rigurosas, la eficiencia y la reducción de pasos sintéticos hacen de esta metodología una opción atractiva para investigaciones orientadas hacia la simplificación y la limpieza de los procesos sintéticos.

En una línea distinta, Speckmeier et al. (2015) propusieron un método foto-catalítico mediado por luz visible que implica la activación previa de la benzoína como acetato, seguida de la ruptura reductiva del enlace C–O en presencia de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ , éster de Hantzsch y trietilamina. Bajo irradiación con luz LED azul, la desoxibenzoína se obtiene en rendimientos superiores al 80 %, con una notable tolerancia a grupos funcionales sensibles, como los halógenos aromáticos. Este enfoque no solo ofrece condiciones suaves y selectivas, sino que también se enmarca dentro de las tendencias de la química sostenible al aprovechar la fotocatalisis como herramienta verde y versátil en síntesis orgánica. En conjunto, estos tres enfoques ilustran la diversidad de estrategias disponibles para la obtención de desoxibenzoína a partir de benzoína, abarcando desde métodos tradicionales, hasta innovaciones basadas en organosilanos y procesos foto-catalíticos. Sin embargo, a pesar de los avances que representan, las condiciones experimentales y los reactivos

implicados, ya sea por sensibilidad al aire, necesidad de preactivación o empleo de fotocátalisis especializada, pueden resultar poco prácticos en un entorno académico de recursos limitados.

En este contexto, la reducción con metales como estaño (Sn) o zinc (Zn) se justifica plenamente: son reactivos de bajo costo, ampliamente disponibles y fáciles de manipular, lo que garantiza la reproducibilidad, la robustez del procedimiento y la obtención de desoxibenzoína en condiciones controlables. De este modo, la elección de la síntesis reductiva con metales no solo responde a criterios de accesibilidad y simplicidad, sino que también asegura un marco experimental confiable y defendible.

### **2.2.7 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona)**

La obtención del derivado alquilado de la desoxibenzoína, 1,2-difenilbutan-1-ona, se ha abordado en la literatura mediante estrategias que buscan controlar la reactividad y la selectividad en la posición  $\alpha$  del carbonilo, desde la alquilación  $S_N2$  con haluros primarios hasta enfoques modernos con alcoholes o inversión de polaridad.

Una primera ruta emplea nanopartículas de paladio soportadas en polímero (Pd@PS) y utiliza alcoholes como fuentes directas del fragmento alquilo. El proceso sigue una secuencia tipo “borrowing hydrogen” (oxidación del alcohol, condensación con la cetona y reducción posterior) y se ha aplicado a cetonas aromáticas y alifáticas. En el caso de la desoxibenzoína, esta aproximación permite plantear metilación o etilación en  $\alpha$  a partir de metanol o etanol, con un catalizador heterogéneo recuperable y sin recurrir a haluros de alquilo (Reddy, Bharti, Kumar, & Das, 2017).

Una segunda ruta recurre a un cambio de polaridad mediado por isoxazolidina, que genera *in situ* una *N*-alcoxi-enamina a partir de la cetona. Ese intermediario invierte el papel del carbono

$\alpha$ , que pasa a comportarse como sitio receptor del fragmento alquilo. La transferencia de etilo u otros grupos puede efectuarse con trialquilaluminio, y el método puede ejecutarse de forma secuencial en un solo recipiente, sin aislar intermediarios. Para la desoxibenzoína, ofrece una vía para introducir etilo o isobutilo con control sobre la formación y consumo del intermediario (Miyoshi, Miyakawa, Ueda, & Miyata, 2011).

En esta investigación se emplea yoduro de etilo para preparar 1,2-difenilbutan-1-ona desde desoxibenzoína, considerando su mayor reactividad  $S_N2$  como haluro primario ( $I^- > Br^- \gg Cl^-$ ), la evidencia previa con este sustrato y su integración bajo condiciones básicas o de transferencia de fase. Esta elección favorece un procedimiento directo y reproducible a pequeña escala, coherente con precedentes metodológicos.

### **2.2.8 Técnicas de caracterización: espectroscopía y cromatografía**

La caracterización de los intermediarios obtenidos en la ruta hacia el tamoxifeno constituye un aspecto esencial para validar su identidad estructural y garantizar la reproducibilidad del proceso sintético. Entre las técnicas más empleadas se encuentran la espectroscopía infrarroja (IR), la resonancia magnética nuclear (RMN 1D y 2D), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

## **3. Parte experimental**

En los antecedentes se presentan las principales rutas sintéticas descritas en la literatura para la obtención del tamoxifeno, entre ellas las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición —como las de Suzuki-Miyaura, de Negishi y de Heck—, acoplamiento de McMurry, la nanocatálisis con paladio, las reacciones multicomponente y la condensación aldólica. Estas metodologías demuestran una alta eficiencia y control estereoquímico en la

construcción del sistema triarílico característico del fármaco; sin embargo, requieren condiciones experimentales rigurosas, catalizadores costosos y atmósferas inertes, lo que limita su aplicabilidad en contextos académicos o de laboratorio a pequeña escala (Tandon, Luxami, Tandon, & Paul, 2020).

En este contexto, el presente trabajo se orientó al estudio experimental de rutas sintéticas alternativas centradas en los pasos intermedios hacia el tamoxifeno, priorizando transformaciones de menor complejidad operativa, el uso de reactivos accesibles y condiciones reproducibles. La secuencia implementada comprende tres etapas consecutivas: la condensación benzoínica, la reducción de la benzoína a desoxibenzoína y la  $\alpha$ -alquilación del carbonilo aromático.

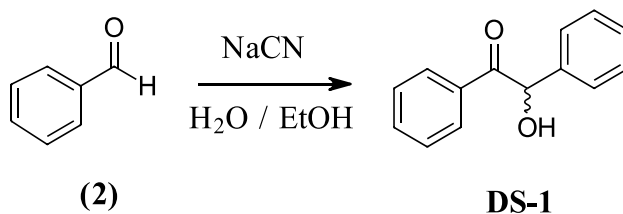
La condensación benzoínica, catalizada por tiamina o por iones cianuro, se selecciona como punto de partida por su sencillez y por generar el intermediario 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (benzoína), compuesto que representa el núcleo carbonílico inicial común en diversas rutas hacia el tamoxifeno (Bag, Paul, & Bhar, 2006). La reducción subsecuente de la benzoína conduce a la 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína), lo que permite modelar la transformación del alcohol  $\alpha$ -hidroxílico en una cetona conjugada, considerada un intermediario estructural esencial en las estrategias modernas de síntesis del tamoxifeno (Tandon et al., 2020). Finalmente, la alquilación en posición  $\alpha$  de la desoxibenzoína amplía la cadena alquílica mediante la introducción del sustituyente etílico que, en rutas más complejas, participa en las etapas de acoplamiento con fragmentos arílicos.

En conjunto, esta aproximación experimental ofrece una representación simplificada y didáctica del proceso de construcción molecular hacia el tamoxifeno, al tiempo que permite analizar la reactividad, el comportamiento químico y la selectividad de los intermediarios clave bajo condiciones controladas de laboratorio. Este enfoque contribuye al fortalecimiento del

conocimiento práctico y formativo en síntesis orgánica aplicada a compuestos de relevancia farmacéutica.

### 3.1 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (Benzoína): condensación benzoínica

**Esquema 12.** *Reacción general para la condensación benzoínica*

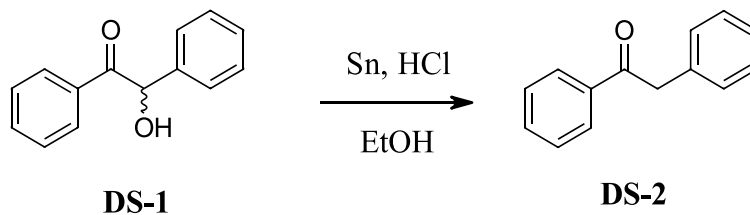


La 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (benzoína) (**DS-1**) se obtuvo a partir de benzaldehído (**2**) mediante una condensación benzoínica catalizada por cianuro.

En un vaso de precipitados se disolvió cianuro de sodio (NaCN) (1 g, 20.4 mmol) en 5 mL de agua destilada, bajo agitación constante. En un balón de fondo redondo de 50 mL se adicionaron benzaldehído (**2**) (10 mL, 97 mmol) y etanol (15 mL). A esta mezcla se incorporó lentamente la solución acuosa de NaCN a temperatura ambiente, manteniendo la agitación. Posteriormente, se acopló un condensador a reflujo y la mezcla se mantuvo a 70 °C durante 2 horas. Durante este tiempo, la solución se tornó turbia y apareció un precipitado blanco-amarillento. Finalizado el reflujo, la mezcla se enfrió en baño de hielo, favoreciendo la cristalización. El sólido se recuperó mediante filtración al vacío, se lavó con pequeñas porciones de agua fría y se purificó por cromatografía flash (hexano:acetato de etilo, 98:2). El producto final se aisló en forma de cristales blanco-amarillentos, con una masa de **7.521 g, 35.43 mmol, 75%**, resultado coherente con lo descrito en la literatura (Bag, Paul, & Bhar, 2006).

### 3.2 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína): Reducción con Sn metálico

**Esquema 13.** Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona desde benzoína por reducción Sn/HCl.



La 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína) (**DS-2**) se preparó mediante la reducción de benzoína utilizando cloruro de estaño (II) generado *in situ*. Este método se fundamenta en la transformación de  $\alpha$ -hidroxicetonas en cetonas aromáticas, procedimiento descrito en literatura como una vía eficiente para la preparación de desoxibenzoína (Hoshino & Sayo, 1961).

Se pesó estaño metálico en polvo (3.0 g, 25.2 mmol) en un vaso de precipitados y se le adicionó lentamente ácido clorhídrico concentrado (8 mL), hasta cesar la liberación de burbujas de hidrógeno. Este fenómeno indicó la formación de  $\text{SnCl}_2$ . Paralelamente, se disolvió benzoína (1.0 g, 4.7 mmol) en 10 mL de etanol absoluto en un balón de 50 mL. La suspensión reductora se transfirió con precaución al balón con la solución de benzoína y se calentó entre 60 y 80 °C bajo agitación constante durante la noche (~12 h).

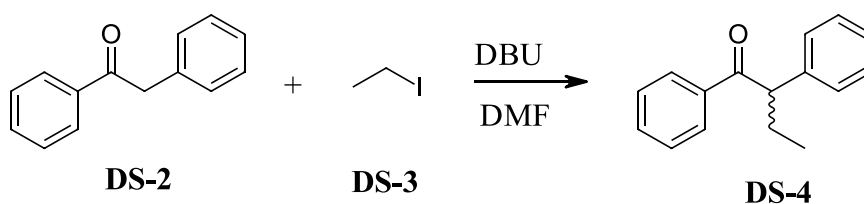
Durante la reacción se observó un cambio de color de amarillo a translúcido, como resultado de la reducción de los contaminantes presentes en el benzaldehído de partida, a su vez sirven como indicador del proceso de reducción. El progreso se verificó por TLC y, en caso necesario, se adicionaron porciones adicionales de  $\text{SnCl}_2$ . La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtraron los residuos sólidos metálicos y el producto crudo se recuperó mediante filtración al vacío. Tras lavados con agua fría y etanol frío, el sólido se purificó por cromatografía flash (hexano:acetato de etilo, 98:2), obteniéndose la desoxibenzoína (**DS-2**) como un sólido blanco o ligeramente beige y lográndose aislar 632.5 mg, 3.22 mmol, 68%.



El producto se aisló mediante destilación simple en el intervalo de 70–75 °C. Las fracciones recolectadas se lavaron con agua destilada y solución saturada de NaCl, secándose posteriormente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El yoduro de etilo (**DS-3**) se almacenó en frasco ámbar bajo refrigeración para evitar su descomposición.

### 3.4 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona)

**Esquema 15.** Síntesis 1,2-difenilbutan-1-ona vía alquilación de desoxibenzoína



La síntesis de 1,2-difenilbutan-1-ona (**DS-4**) se obtuvo mediante una reacción de sustitución nucleofílica utilizando yoduro de etilo (**DS-3**) como agente alquilante y DBU como base. Este procedimiento, adaptado de metodologías empleadas en síntesis de cetonas aromáticas sustituidas, favorece la desprotonación y posterior alquilación del sustrato (Lim et al., 2016).

En un matraz de 25 mL seco bajo atmósfera de argón, se disolvió desoxibenzoína (**DS-2**) (202.7 mg, 1.03 mmol) en 3 mL de dimetilformamida anhidra (DMF). La solución se enfrió a 0 °C en baño de hielo y se añadió DBU (0.5 mL, 3.35 mmol). Posteriormente, se incorporó gota a gota yoduro de etilo (**DS-3**) (0.5 mL, 6.22 mmol), manteniendo la agitación y la temperatura controlada. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h.

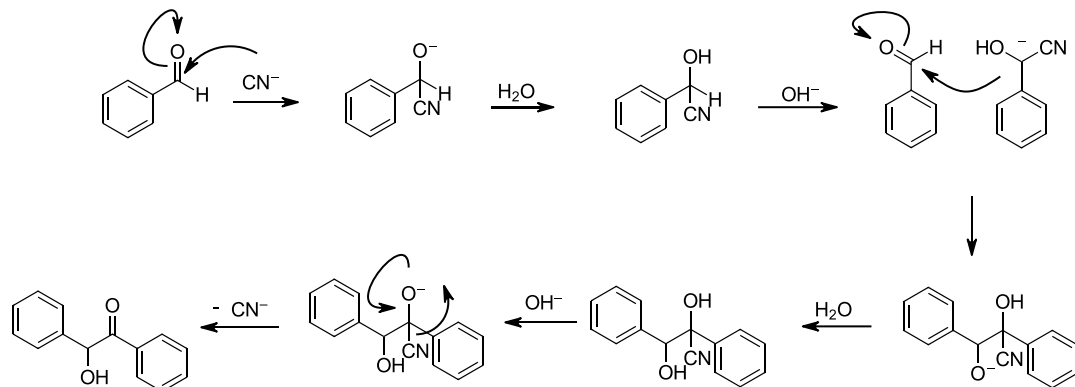
Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió y se adicionó agua destilada fría (~20 mL), lo que indujo la precipitación del producto 1,2-difenilbutan-1-ona (**DS-4**). El sólido se recuperó por filtración al vacío, se lavó con agua fría y se secó primero al aire y luego en desecador al vacío durante 24 h, se obtuvo 140 mg, 0.892 mmol, 60%.

## 4. Resultados y Discusión

### 4.1 Síntesis de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona (Benzoína): condensación benzoínica

La condensación benzoínica constituyó el punto de partida en la ruta sintética hacia los intermediarios del tamoxifeno, mediante la obtención de benzoína a partir de benzaldehído en presencia de una sal de cianuro como catalizador. La reacción se llevó a cabo bajo condiciones suaves y mostró ser altamente selectiva para la formación del  $\alpha$ -hidroxicetona esperada, de acuerdo con reportes recientes en la literatura (Bag, Paul & Bhar, 2006).

En cuanto al mecanismo de reacción (ver **Esquema 14**), la condensación benzoínica se desarrolla mediante la acción catalítica del ion cianuro. Inicialmente, este anión ataca nucleofílicamente al carbono carbonílico del benzaldehído para formar una cianohidrina. El intermediario aniónico resultante se estabiliza por resonancia y adquiere carácter de enolato, lo que le permite atacar a una segunda molécula de benzaldehído generando un nuevo enlace C–C. Finalmente, el intermediario formado se protona y libera nuevamente al ion cianuro, cerrando el ciclo catalítico. Como consecuencia, se obtiene la benzoína, una  $\alpha$ -hidroxicetona, cuyo mecanismo justifica tanto la selectividad de la reacción como la importancia de contar con benzaldehído de alta pureza para alcanzar mejores rendimientos.

**Esquema 16.** Mecanismo general para obtención de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona

**Nota:** \* Esquema adaptado de Benzoin condensation, por Elsevier, en ScienceDirect Topics (s.f.). Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/benzoin-condensation>

El producto se aisló como un sólido cristalino de color blanco amarillento y se purificó mediante cromatografía flash (hexano:acetato de etilo, 98:2), con un valor de **R<sub>f</sub> = 0.3**. El rendimiento de la reacción fue del **75 %**, moderado en comparación con valores reportados en la literatura (hasta 80 %) (Bag et al., 2006).

Un factor determinante en este resultado fue la calidad del material de partida, ya que el benzaldehído presentaba impurezas como ácido benzoico, las cuales debieron eliminarse por destilación. Aunque este tratamiento permitió la reacción, las pérdidas mecánicas y la presencia inicial de subproductos pudieron afectar la eficiencia global.

Aunque en la literatura se reportan rendimientos elevados, tanto con NaCN como con tiamina pura en condiciones controladas, en este trabajo se exploraron ensayos adicionales empleando tiamina en forma de tabletas comerciales, con el fin de evaluar la viabilidad práctica y de bajo costo de esta alternativa.

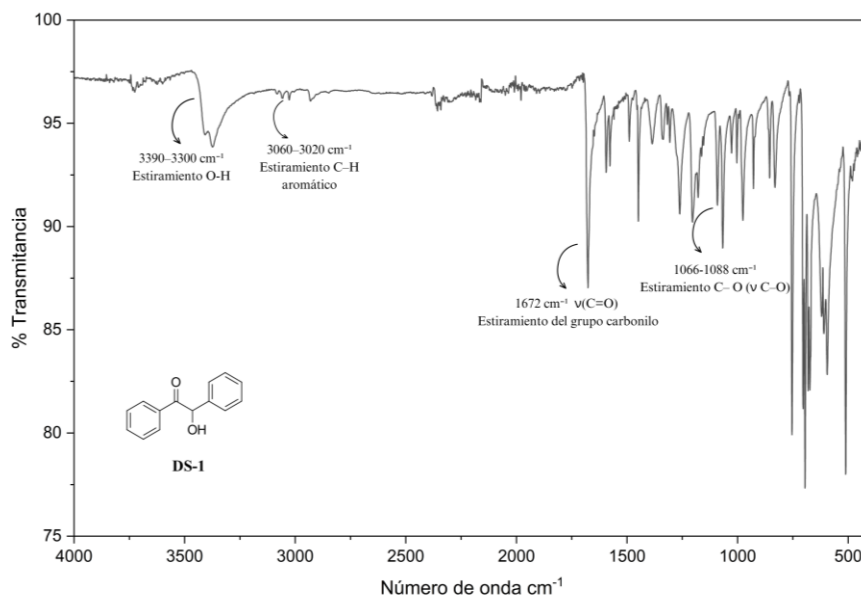
**Tabla 1.** Ensayos realizados para la condensación benzoínica

Ensayo	Fuente de tiamina	Condiciones	Observaciones	Análisis TLC	Resultado
1	Tabletas comerciales (Vit. B1, 3.5 g pulverizadas)	Etanol absoluto (20 mL), agua (10 mL), NaOH 1 M (5 mL)	Formación de pasta blanca tras agitación	Solo se observó mancha correspondiente a benzaldehído (Rf coincidente con el patrón)	No se evidenció formación de benzoína

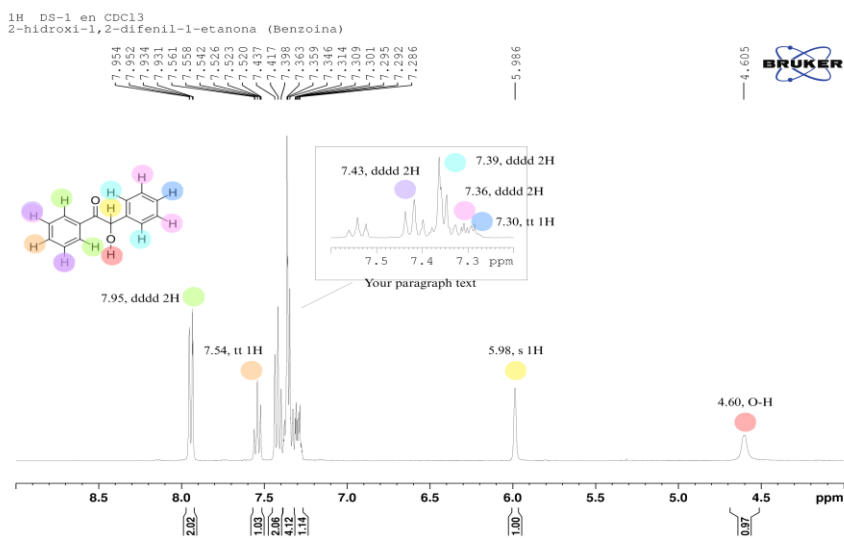
Como se observa en la **Tabla 1**, el ensayo con tabletas de vitamina B1 (tiamina) no condujo a la formación del producto esperado, obteniéndose únicamente una pasta blanca sin características cristalinas. El análisis por cromatografía de capa fina (**CCF**) corroboró la ausencia de nuevas manchas y confirmó la permanencia del benzaldehído sin reaccionar. Este comportamiento puede atribuirse a la presencia de excipientes en las tabletas comerciales y a la menor disponibilidad efectiva de tiamina en la mezcla de reacción, lo cual reduce su eficiencia como catalizador.

Este resultado resalta la importancia de emplear catalizadores puros, como el NaCN o la tiamina (comercial) en condiciones controladas, tal como se reporta en la literatura, para garantizar la obtención de la benzoína. Por ello, los apartados siguientes se enfocan en la caracterización estructural de los productos que sí fueron exitosamente sintetizados bajo condiciones óptimas.

En el espectro de infrarrojo (**IR**) se distinguió claramente la presencia de un estiramiento ancho O–H en  $3390\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ , acompañado de la banda de carbonilo conjugado alrededor de  $1672\text{ cm}^{-1}$  y del estiramiento C–O del alcohol en la región de  $1088\text{-}1066\text{ cm}^{-1}$ , lo cual concuerda con la naturaleza de una  $\alpha$ -hidroxicetona.

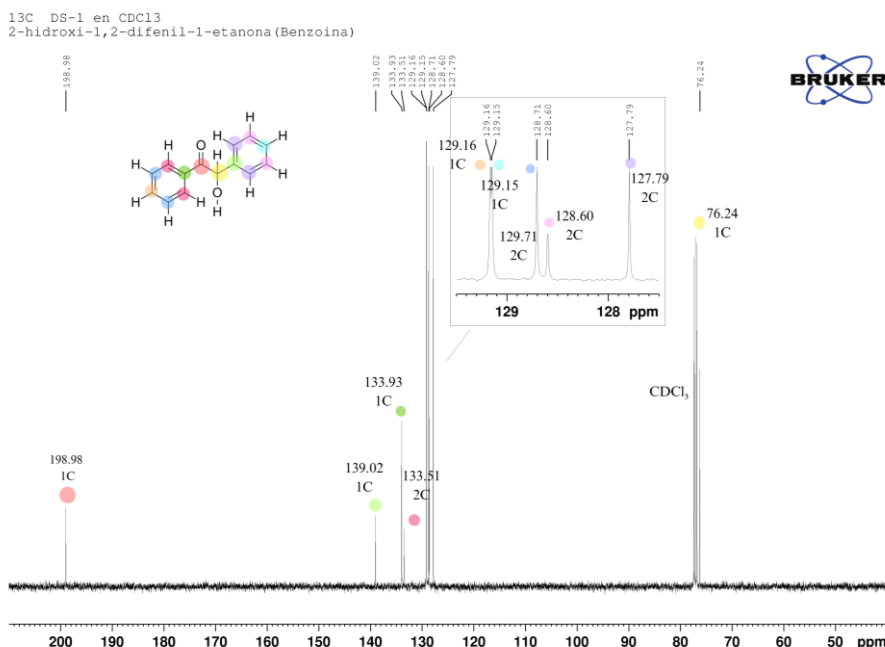
**Figura 2.** Espectro infrarrojo de 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mostró señales características:  $\delta$  7.95 (2H, dddd), 7.54 (1H, t), 7.43 (2H, dddd), 7.43–7.30 (5H, m), correspondientes a los protones aromáticos; 5.98 (1H, s); además, un singulete en  $\delta$  4.30 (s, -OH) que corresponde al sistema –CHOH–CHOH–.

**Figura 3.** Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) se identificaron 10 señales, destacando la resonancia en  $\delta$  198.98 del carbonilo, varias señales entre  $\delta$  127.79-133.51 de los carbonos aromáticos, 139.02 y 133.93 correspondientes a C-C, y la señal en  $\delta$  76.24 correspondiente al carbono portador del hidroxilo.

**Figura 4.** Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN 2-hidroxi-1,2-difeniletan-1-ona



Estos datos confirman la obtención de la benzoína, con pureza suficiente para su empleo en la etapa posterior de reducción hacia desoxibenzoína.

#### 4.2 Síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína): Reducción con Sn metálico

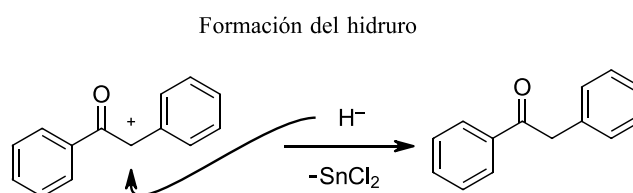
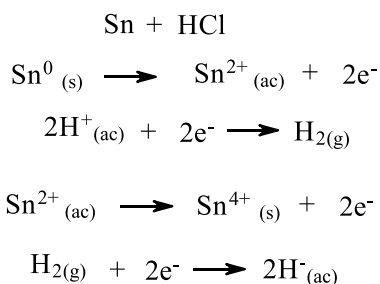
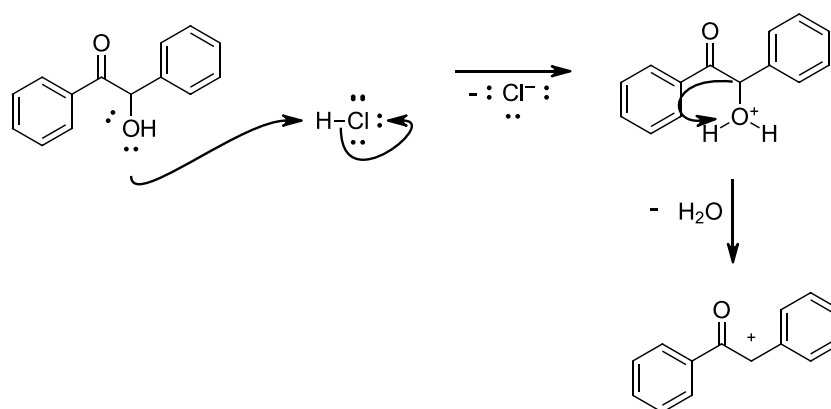
La síntesis de 1,2-difeniletan-1-ona (desoxibenzoína) se realizó mediante la reducción de la benzoína, con el propósito de eliminar el grupo hidroxilo adyacente al carbonilo y obtener la correspondiente cetona. Este proceso constituye un paso intermedio clave en la ruta hacia el tamoxifeno, ya que permite transformar la  $\alpha$ -hidroxicetona obtenida previamente en una  $\alpha$ -cetona

más estable y susceptible de posteriores reacciones de alquilación (Bag, Paul & Bhar, 2006).

En cuanto al mecanismo de reacción (ver **Esquema 15**), la reducción de la benzoína con Sn/HCl ocurre a través de un proceso mediado por un carbocatión. Inicialmente, el grupo hidroxilo de la benzoína se protona en medio ácido, generando agua como buen grupo saliente.

En este punto, los electrones del estaño metálico ( $\text{Sn}^0$ ), que se oxida a  $\text{Sn}^{2+}$ , transfieren un átomo como hidruro al carbocatión, permitiendo su reducción y dando lugar a la formación del puente metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) característico de la desoxibenzoína. El HCl actúa como medio, tanto para protonar como para solubilizar al Sn, favoreciendo la generación de especies reactivas capaces de ceder electrones (Gajda, Sipos, & Gamsjäger, 2009).

**Esquema 17.** Mecanismo de reacción de formación 1,2-difeniletan-1-ona



La 1,2-difeniletan-1-ona(desoxibenzoína) se obtuvo a partir de la reducción de la benzoína mediante el sistema reductor estaño metálico (Sn) y ácido clorhídrico (HCl). El producto se

purificó por cromatografía flash (hexano:acetato de etilo, 98:2), con un valor de **Rf = 0.3** y un rendimiento del **68%**.

Se exploró también un sistema alternativo de reducción con **Zn/ácido acético** bajo reflujo durante 4 horas, pero en estas condiciones no se observó consumo completo del precursor, obteniéndose baja conversión y presencia significativa de material de partida. Esto evidenció que el sistema **Sn/HCl** fue más eficiente y selectivo para esta transformación.

En la etapa de reducción de la benzoína hacia la desoxibenzoína se evaluó la metodología con Zn/ácido acético bajo reflujo, empleando benzoína previamente purificada con el fin de mejorar la conversión. Sin embargo, los resultados obtenidos evidenciaron limitaciones importantes: el reactivo de partida no se consumió completamente y el crudo obtenido correspondió a un aceite en el que se detectaron subproductos adicionales mediante **CCF**. El intento de purificación por recristalización y cromatografía no resultó exitoso, lo que impidió aislar la cetona deseada y calcular un rendimiento experimental. Estos hallazgos se resumen en la **Tabla 2**, y se pone en evidencia la necesidad de optimizar las condiciones reductivas o explorar variantes metodológicas que favorezcan la obtención y aislamiento de la desoxibenzoína de forma reproducible.

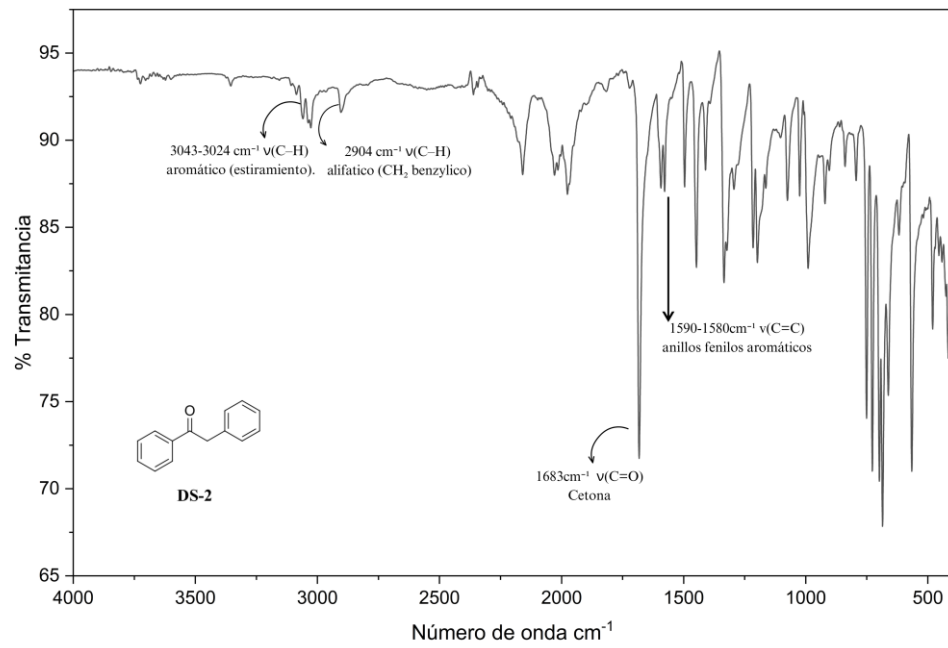
**Tabla 2.** *Ensayos realizados para la obtención de 1,2-difeniletan-1-ona*

Ensayo	Método / condiciones	Carga y tiempos	Observaciones	Trabajo posterior	Rendimiento
1	Zn / Ácido acético, reflujo	Benzoína 1.000 g (4.58 mmol); Zn 1.235 g (18.9 mmol); AcOH 15 mL; reflu 4h	No se consumió completamente la benzoína; se observó aceite con varios subproductos	No fue posible cristalizar ni separar por cromatografía; purificación no exitosa	n.d. (no determinado)

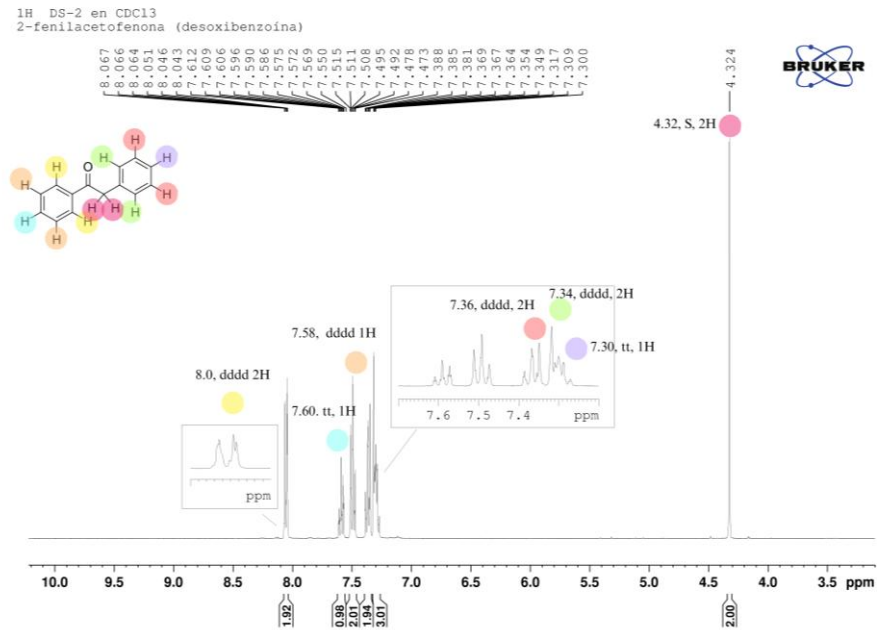
<b>2</b>	<b>Zn / Ácido acético,</b> reflujo	Benzoína 0,9719 g (4.71 mmol); Zn 1.578 g (24.1 mmol); AcOH 15 mL; refl 4h.	No se consumió completamente la benzoína; se observó aceite con varios subproductos	No fue posible cristalizar ni separar por cromatografía; purificación no exitosa	<b>n.d.</b> (no determinado)
----------	---------------------------------------	--	---	--	------------------------------

El espectro de infrarrojo (**IR**) para la desoxibenzoína evidenció la desaparición completa de la banda ancha correspondiente al estiramiento O–H, la cual estaba presente en la benzoína, lo que constituye un primer indicio claro de la reducción llevada a cabo sobre el grupo hidroxilo. La absorción más intensa se localizó entre  $1683\text{ cm}^{-1}$ , atribuida al estiramiento del carbonilo conjugado con el anillo aromático, característica típica de cetonas aril-alquilo y desplazada a menor frecuencia respecto a las cetonas alifáticas simples por efecto de la conjugación  $\pi$ . Se observaron señales  $3043\text{--}3024\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a enlaces C–H de estiramiento aromático, y en  $2904\text{ cm}^{-1}$  se observó un  $\nu(\text{C-H})$  alifático del  $-\text{CH}_2$  bencílico; asimismo, se observaron las bandas en  $1590\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$  que se mantuvieron, correspondientes a los modos vibracionales de los anillos bencénicos, mientras que las absorciones en  $750\text{--}700$  y  $690\text{--}710\text{ cm}^{-1}$  corroboran la monosustitución en los dos anillos aromáticos. En conjunto, estas evidencias espectroscópicas son consistentes con la conversión de la  $\alpha$ -hidroxicetona inicial en el producto esperado, lo cual coincide con lo reportado en la literatura para derivados estructuralmente análogos de la desoxibenzoína.

**Figura 5.** Espectro de infrarrojo de 1,2-difeniletan-1-ona

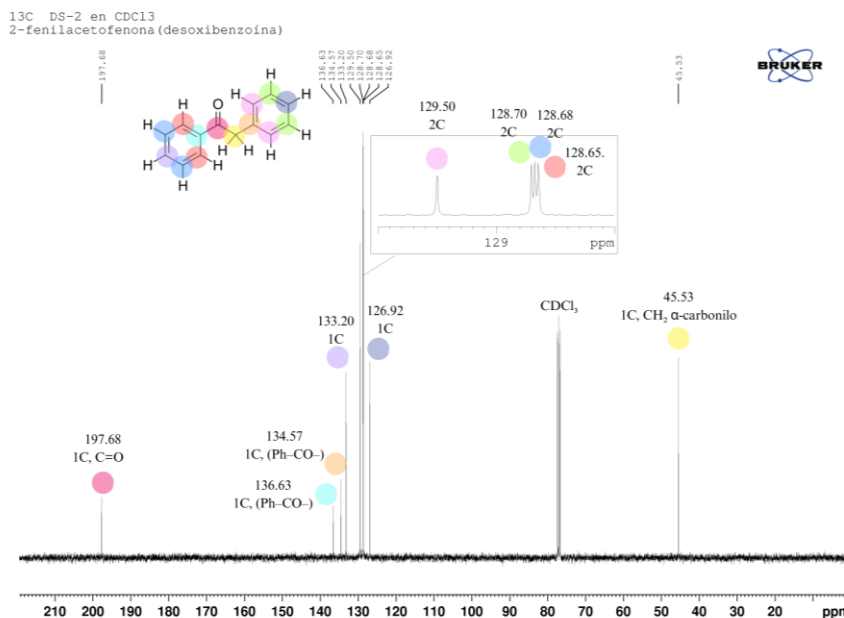


**Figura 6.** Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN 1,2-difeniletan-1-ona



El espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) presentó señales en  $\delta$  8.00 (2H, dddd), 7.60 (1H, tt), 7.58 (1H, dddd) y 7.36–7.30 (5H, m), correspondientes a los protones aromáticos, y un singlete en  $\delta$  4.32 (2H, s), asignado al grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) en  $\alpha$  al carbonilo.

**Figura 7.** Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN 1,2-difeniletan-1-ona



En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) se observó la señal del carbonilo (C=O) en  $\delta$ 197.68, junto con señales aromáticas entre  $\delta$  126.92 y 136.63, y la señal en  $\delta$  45.53 correspondiente al carbono metilénico adyacente al carbonilo.

Estos resultados confirman la conversión de la benzoína a desoxibenzoína, con un rendimiento moderado pero suficiente para avanzar a la etapa de alquilación.

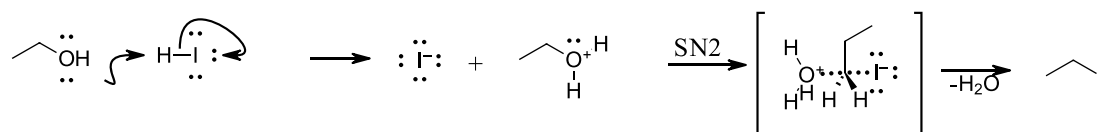
### 4.3 Preparación de yoduro de etilo

La síntesis del yoduro de etilo constituye una reacción fundamental en química orgánica, ampliamente empleada para la obtención de haluros de alquilo utilizados como agentes alquilantes o intermediarios en reacciones de sustitución y acoplamiento. En este procedimiento, el etanol se

convierte en yoduro de etilo mediante una reacción de sustitución nucleofílica, donde el grupo hidroxilo del alcohol es sustituido por un átomo de yodo.

En cuanto al mecanismo (ver **Figura 16**), el pentóxido de fósforo y el ácido fosfórico actúan como deshidratantes y medio ácido, favoreciendo que el yoduro de potasio libere HI. Este ácido fuerte protona al etanol en el grupo –OH, generando un catión oxonio que convierte al agua en un buen grupo saliente. De inmediato, el ion yoduro ( $I^-$ ) ataca nucleofílicamente al carbono C1 del etanol mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica ( $SN_2$ ), desplazando la molécula de agua y dando como producto final el yoduro de etilo.

**Esquema 18.** Mecanismo general de la síntesis de yoduro de etilo



El yoduro de etilo (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I) se sintetizó a partir de etanol en presencia de pentóxido de fósforo (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) y yoduro de potasio (KI), condiciones que permiten generar *in situ* ácido yodhídrico (HI). Este agente halogenante promueve la sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por yodo. El producto se obtuvo como un líquido ligeramente amarillento translúcido, sensible a la luz y al aire, por lo que fue almacenado en frascos ámbar bajo refrigeración y se logró aislar después del tratamiento a este **7 mL** (13.58g, 87.07 mmol) con un rendimiento de **43%**

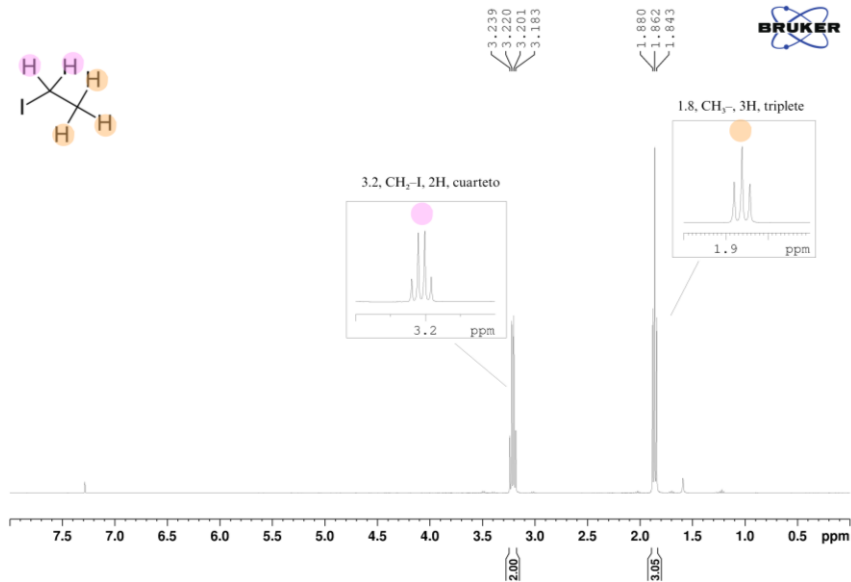
Con el propósito de disponer de halogenuros de etilo como agentes alquilantes, se evaluaron dos rutas sencillas: (i) un enfoque “verde” para obtener bromoetano a partir de etanol, ácido sulfúrico y bromuro de sodio y (ii) la obtención de yoduro de etilo por sustitución de sulfato de dietilo con yoduro de potasio (1:2). (Tanchuk, Yu. V., & Doroshenko, V. A. 2003). En ambos casos, el análisis de las fracciones destiladas mostró únicamente señales correspondientes a etanol

y al éter sulfúrico (sulfato de etilo), sin evidencia del haloetano esperado. Considerando estos resultados, y con el fin de maximizar la conversión, se decidió adoptar un procedimiento alternativo basado en la preparación de yoduro de etilo con ácido fosfórico (adaptación de Vogel), que emplea condiciones más controladas para la activación del alcohol y la generación del halogenuro, así como un esquema de destilación.

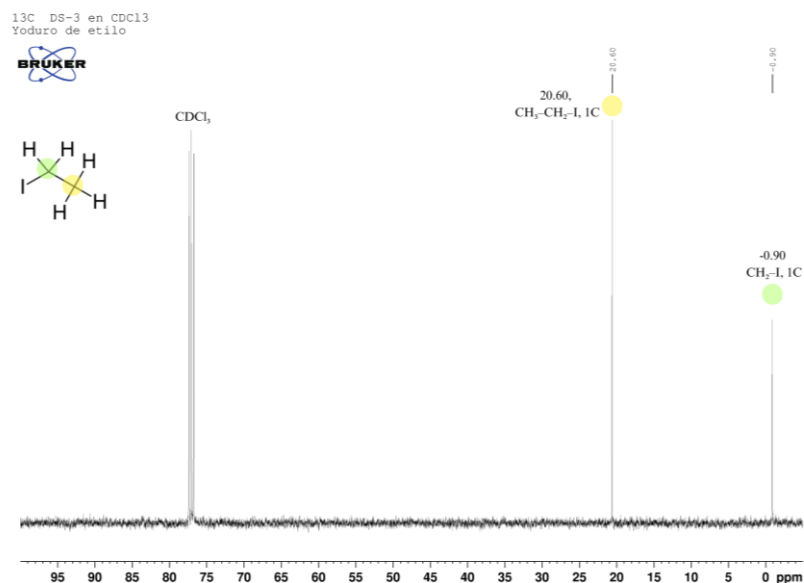
**Tabla 3.** *Ensayos realizados para obtener haloalcanos (bromoetano e yodoetano)*

<b>Ensayo</b>	<b>Vía / Objetivo</b>	<b>Reactivos y relación</b>	<b>Condiciones / Separación</b>	<b>Observaciones de fracciones</b>
<b>1</b>	<b>“Proceso verde”</b> para obtener <b>bromoetano</b> desde una sal de bromuro	Etanol + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + <b>NaBr</b> (sal de bromuro)	Generación <i>in situ</i> del agente bromante; <b>destilación simple</b>	En todas las fracciones: <b>solo señales de etanol y subproductos</b> ; no se evidenció bromoetano
<b>2</b>	Conversión de <b>sulfato de dietilo</b> → <b>yodoetano (EtI)</b> por sustitución	<b>Sulfato de dietilo + KI (1:2)</b>	Intercambio haluro; <b>destilación simple</b>	Fracciones con <b>trazas de etanol y sulfato de etilo</b> ; <b>ausencia</b> de yodoetano

En ambos ensayos no se logró obtener el producto puro, ya que quedó mezclado con los intermediarios (sulfato de monoetilo y sulfato de dietilo) y a que durante la reacción se presentaron procesos de hidrólisis o descomposición que compitieron con la formación del halogenuro. Además, en la destilación pudo haber pérdidas por arrastre o degradación. Sin embargo, en un tercer ensayo siguiendo el procedimiento reportado por Vogel (1989) se logró aislar un producto que fue posteriormente sometido a caracterización espectroscópica.

**Figura 8.** Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN yoduro de etilo

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mostró un cuarteto en  $\delta$  3.20 (2H, q,  $-\text{CH}_2-$ ) y un triplete en  $\delta$  1.80 (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ), típicos de un haluro de alquilo primario. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) presentó dos señales:  $\delta$  20.60 para el carbono metílico y  $\delta$  -0.90 para el carbono metilénico enlazado al yodo, un desplazamiento característico debido al efecto desblindante del halógeno pesado.

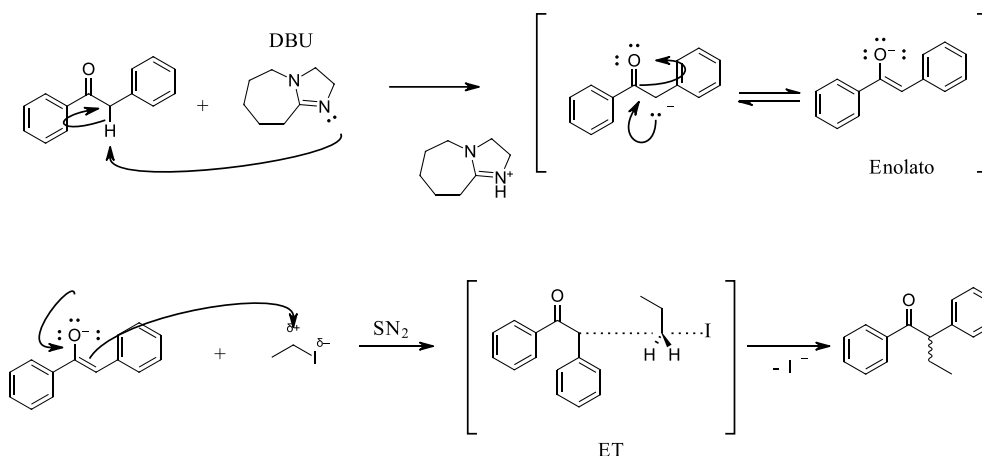
**Figura 9.** Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN yoduro de etilo

La síntesis de yoduro de etilo fue exitosa, con alto rendimiento y pureza confirmada por RMN. Este producto se utilizó como agente alquilante en la síntesis del derivado etilado de la desoxibenzoína, demostrando su aplicabilidad en la ruta experimental desarrollada.

#### 4.4 Síntesis del derivado alquilado de la desoxibenzoína (1,2-difenilbutan-1-ona)

La alquilación  $\alpha$  del carbonilo constituye una estrategia clásica en síntesis orgánica para la construcción de nuevos enlaces carbono-carbono a partir de cetonas o ésteres con hidrógenos en posición  $\alpha$ . En cuanto al mecanismo (ver **Esquema 17**), la reacción se inicia con la abstracción del protón en la posición  $\alpha$  al carbonilo de la desoxibenzoína por la base DBU, generando un enolato estabilizado por resonancia entre el carbono  $\alpha$  y el oxígeno carbonílico. Este enolato actúa como nucleófilo y ataca al carbono electrofílico del yoduro de etilo, promoviendo una sustitución nucleofílica ( $S_N2$ ) en la que el ion yoduro ( $I^-$ ) se libera como grupo saliente. El resultado es la formación de un nuevo enlace C-C en la posición  $\alpha$  de la cetona, incorporando el grupo etilo y originando así la 1,2-difenilbutan-1-ona.

**Esquema 19.** Mecanismo de reacción de 1,2-difenilbutan-1-ona



La 1,2-difenilbutan-1-ona con yoduro de etilo se evaluó con dos bases distintas: DBU y terc-butóxido de sodio ( $NaOtBu$ , preparado *in situ*). En presencia de DBU se obtuvo el producto

deseado, mientras que con NaOtBu no se observó conversión apreciable, aun tras extender el tiempo de reacción.

El rendimiento de la reacción en presencia de DBU fue del **60%**.

Se evaluó la alquilación de la desoxibenzoína con yoduro de etilo bajo dos condiciones de base diferentes. En el primer caso, utilizando t-butóxido de sodio (NaOtBu) generada *in situ* en THF, no se observó la formación del producto deseado: la mezcla permaneció como un líquido espeso y turbio, y en la cromatografía de capa fina (CCF) únicamente se evidenció la presencia de desoxibenzoína sin conversión apreciable. En contraste, al emplear DBU como base en DMF y mantener la reacción bajo agitación durante la noche, se obtuvo un aceite amarillo, y el análisis por cromatografía de capa fina (CCF) mostró consumo parcial del material de partida, lo cual sugiere la posible formación del derivado alquilado. Este resultado indica que DBU, al ser una base fuerte no nucleofílica, favorece en mayor medida la alquilación  $\alpha$  de la cetona, mientras que el tert-butóxido de sodio podría generar reacciones competitivas o desactivar la reacción al tener presencia de humedad en el sistema. Repetir la reacción con desoxibenzoína purificada y las mismas condiciones (DBU/DMF, Ar) mejoró sustancialmente la conversión y permitió aislar **140 mg (60 %)** sin purificación, en claro contraste con el primer intento (**16%** tras cromatografía). Esto sugiere que la pureza del precursor y/o la limpieza del medio impactan de forma decisiva la eficiencia de la alquilación  $\alpha$  con DBU.

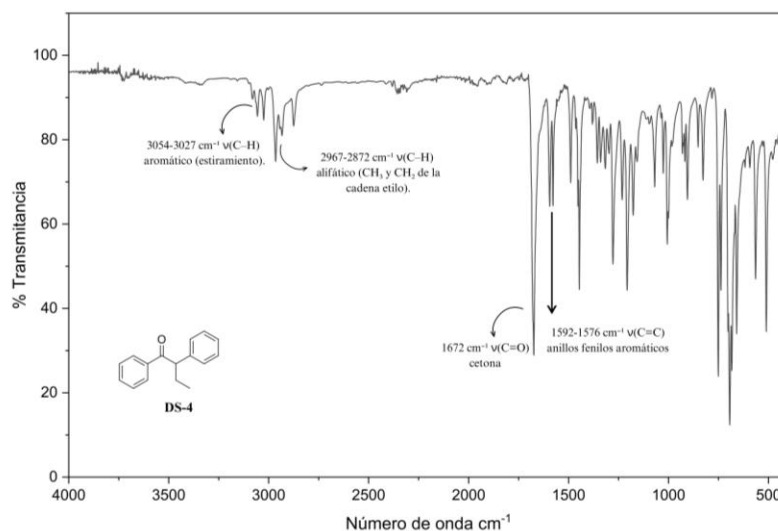
**Tabla 4.** *Ensayos realizados para la obtención de 1,2-difenilbutan-1-ona*

Ensayo	Base / Condiciones	Reactivos y cantidades	Observaciones	Resultado
1	t-BuONa ( <i>in situ</i> , 2 mL, THF)	Desoxibenzoína 200 mg; EtI 0.5 mL; THF 4 mL; atmósfera de Ar; T° controlada	Líquido espeso, turbio blanco; TLC mostró solo desoxibenzoína de partida	<b>No se observó producto nuevo</b>

<b>2</b>	<b>DBU</b> (0.5 mL, DMF)	Desoxibenzoína recristalizada 170 mg; EtI 0.5 mL; DMF 2 mL; atmósfera de Ar; agitación overnight	Aceite amarillo → purificado por cromatografía flash (hexano:AcOEt 98:2)	<b>32 mg (0.14 mmol), 16.4 %</b>
----------	--------------------------	--	--	----------------------------------

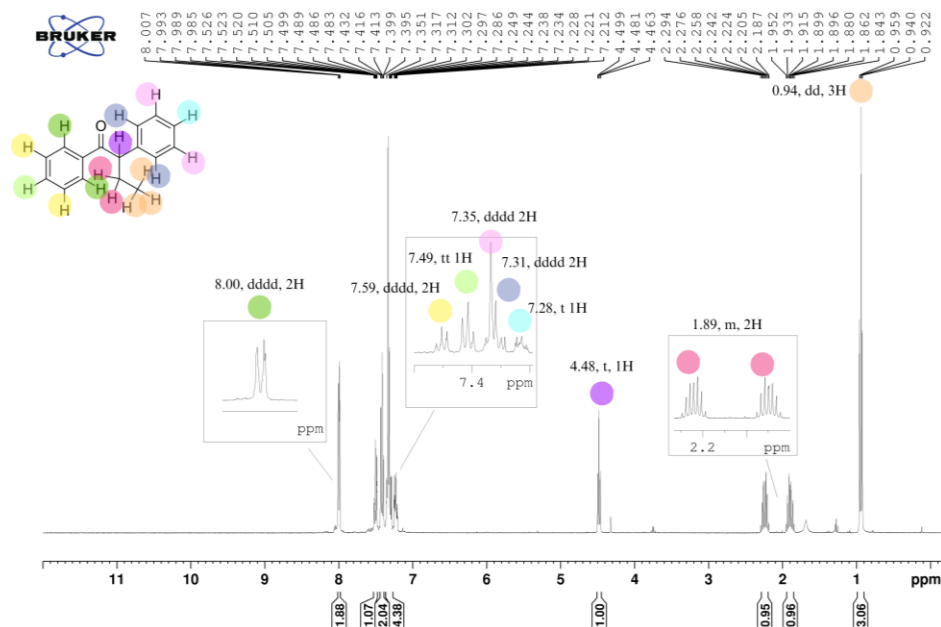
En el espectro infrarrojo (**IR**) de la cetona  $\alpha$ -alquilada se observó como señal principal la absorción del grupo carbonilo en  $1672\text{ cm}^{-1}$ , propia de una cetona conjugada con un sistema aromático y desplazada respecto a las cetonas alifáticas simples ( $\sim 1715\text{ cm}^{-1}$ ) por el efecto de la conjugación con el anillo del fenilo. A diferencia de la desoxibenzoína, este compuesto mostró un aumento en la intensidad de las bandas de C–H alifáticos en  $2967\text{--}2872\text{ cm}^{-1}$ , lo que confirma la presencia de una cadena alquilo en la posición  $\alpha$ . También se identificaron las deformaciones de grupos metilo y metileno en  $1450$  y  $1375\text{ cm}^{-1}$ , ausentes en la benzoína y poco marcadas en la desoxibenzoína, lo cual refuerza la modificación estructural. Finalmente, se conservaron las señales aromáticas en  $1590\text{--}1576\text{ cm}^{-1}$ , así como las flexiones fuera del plano en  $750\text{--}700$  y  $690\text{--}710\text{ cm}^{-1}$ , confirmando la presencia de anillos bencénicos monosustituídos y validando la obtención del producto esperado.

**Figura 10.** Espectro infrarrojo de 1,2-difenilbutan-1-ona

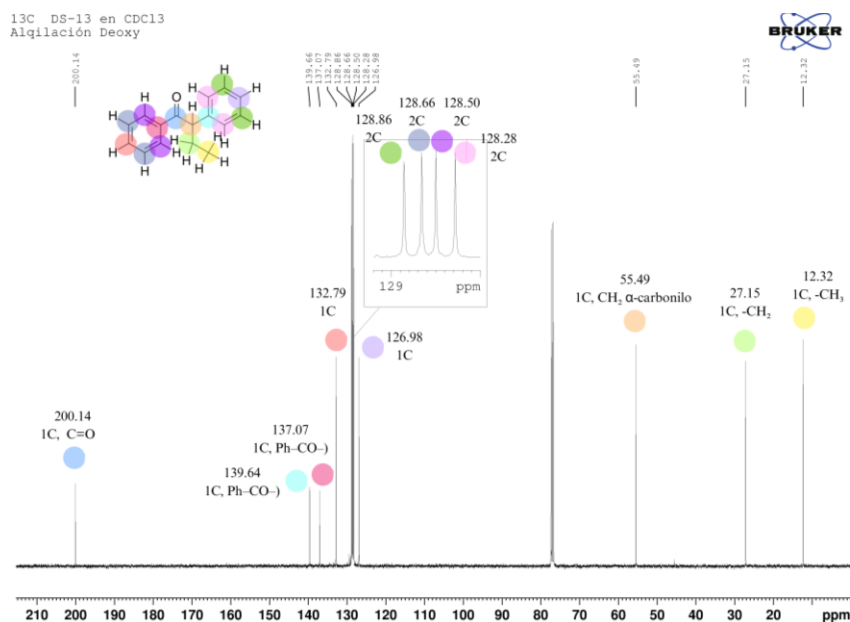


En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) se observó en 8.00 (2H, dddd), 7.59-7.28 (m, 8H), un triplete en  $\delta$  4.48 (t, 1H) y las nuevas señales en 1.98 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ) y  $\delta$  0.94 (3H, dd,  $-\text{CH}_3$ ), confirmando la incorporación del grupo etilo.

**Figura 11.** Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona



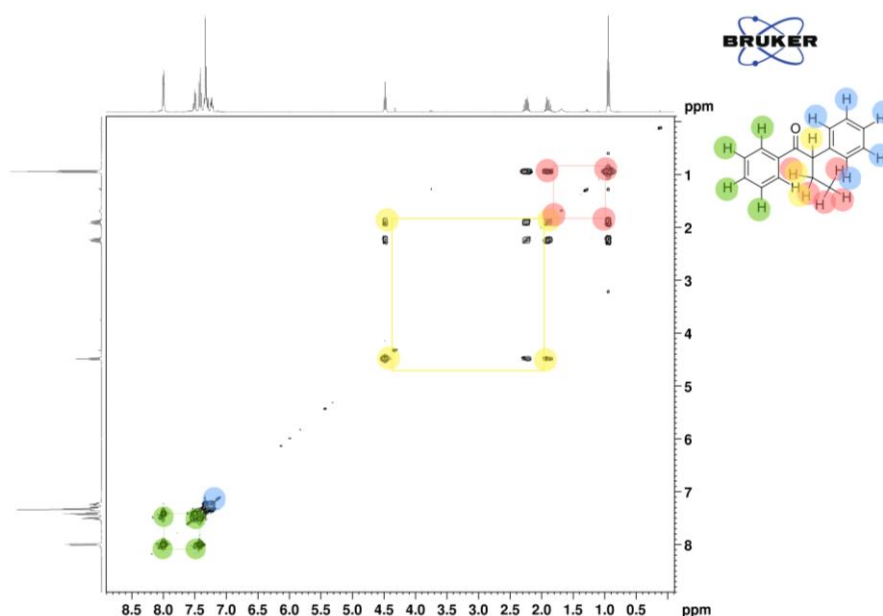
**Figura 12.** Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona

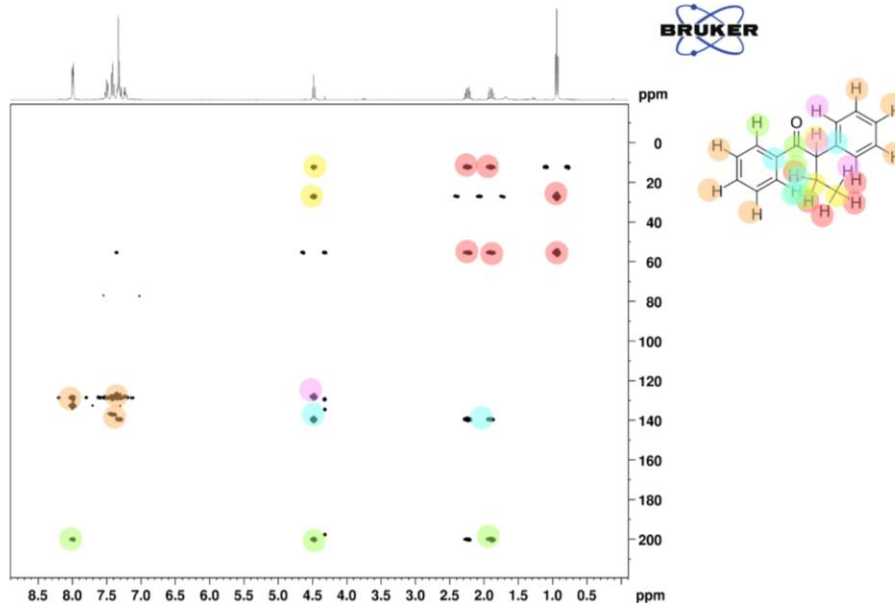


El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mostró la señal del carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) en  $\delta 200.14$ , señales aromáticas entre  $\delta 126.98$ – $132.79$ , en  $139.64$  y  $137.07$  señal característica de ( $\text{Ph}-\text{CO}-$ ) la señal en  $\delta 55.49$  correspondiente al carbono  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  al carbonilo, y las señales en  $\delta 27.51$  y  $12.32$  asignadas al grupo etilo  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

El espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ ) de 1,2-difenil-1-butanona muestra un sistema alifático continuo  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , con correlaciones cruzadas intensas entre  $\text{CH}_3$  (0.9–1.1 ppm) y  $\text{CH}_2$  (1.6–2.1 ppm), así como entre este  $\text{CH}_2$  y el  $\text{CH}$  bencílico  $\alpha$  al carbonilo (4.7–5.2 ppm). En la región aromática se distinguen dos conjuntos: para el anillo acilado ( $\text{Ph}-\text{CO}-$ ) aparecen puntos cruzados *orto-meta* (7.85–7.75  $\leftrightarrow$  7.55–7.40 ppm) y *meta-para* (7.55–7.40  $\leftrightarrow$  7.35–7.25 ppm), más desblindados por el  $\text{C}=\text{O}$ ; mientras que el anillo bencílico ( $\text{Ph}-\text{CH}-$ ) se observa ligeramente más arriba de campo, con puntos *orto-meta* (7.40–7.30  $\leftrightarrow$  7.30–7.20 ppm) y *meta-para* (7.30–7.20  $\leftrightarrow$  7.20–7.10 ppm). El patrón de correlaciones respalda la presencia del sustituyente etilo en C-2 y la conectividad  $\text{Ph}-\text{CO}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ .

**Figura 13.** Espectro COSY  $^1\text{H}-^1\text{H}$  RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona



**Figura 14.** Espectro *HMBC* y sus principales correlaciones C-H a dos y tres enlaces

El espectro **HMBC** ( $\text{CDCl}_3$ ) de 1,2-difenil-1-butanona presenta correlaciones de largo alcance que confirman la conectividad  $\text{Ph-CO-CH(Ph)-CH}_2\text{-CH}_3$ . El protón del CH benzílico (4.5–4.7 ppm) muestra cruces con el carbono del carbonilo (197–199 ppm) y con el carbono del anillo al que está directamente enlazado (140 ppm), además de con el carbono del  $\text{CH}_2$  (28–32 ppm). Los protones del  $\text{CH}_2$  (1.8–2.0 ppm) correlacionan con el carbono del CH vecino (60 ppm), con el carbonilo (200 ppm) y con el carbono del metilo (11–15 ppm), definiendo el tramo etilo. En la región aromática, los protones en posición 2 y 6 del anillo unido al carbonilo (7.85–7.75 ppm) presentan correlaciones con el carbonilo (197–199 ppm) y con el carbono del anillo donde se produce la unión del carbonilo (136–138 ppm); por su parte, los protones 2 y 6 del anillo unido al CH benzílico (7.40–7.30 ppm) correlacionan con el carbono del CH (50–55 ppm). Este patrón de cruces es coherente con una cetona  $\alpha$ -alquilada y respalda la estructura propuesta.

Estos resultados confirman la formación del derivado alquilado, con DBU como base más efectiva. Aunque el rendimiento fue moderado, el producto presentó pureza suficiente para continuar hacia etapas más avanzadas en la ruta sintética hacia tamoxifeno.

## 5. Conclusiones

El desarrollo experimental permitió demostrar la viabilidad de aplicar metodologías clásicas en la obtención de los pasos intermedios hacia la síntesis del tamoxifeno, alcanzando productos con rendimientos satisfactorios y acordes con los valores reportados en la literatura especializada.

Las etapas de condensación, reducción y alquilación evidenciaron un comportamiento reproducible bajo las condiciones controladas de laboratorio, consolidando una secuencia sintética coherente y susceptible de ser optimizada en futuras investigaciones que conduzcan a la síntesis total del fármaco.

La caracterización de los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas confirmó la correcta evolución estructural de cada intermediario, proporcionando información relevante sobre su pureza, composición y transformación química a lo largo de la ruta experimental.

Finalmente, el análisis comparativo de rutas alternativas permitió establecer que las metodologías asistidas por metales de transición, aunque presentan una mayor selectividad y control estereoquímico, demandan infraestructuras más complejas que las disponibles en un entorno académico. En este contexto, el enfoque experimental implementado se consolida como una estrategia válida y didáctica para el estudio de intermediarios representativos en la ruta hacia el tamoxifeno.

**Referencias Bibliográficas**

Armstrong, R. W., & Cummins, T. J. (1996). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes. *Journal of the American Chemical Society*, 118(25), 6012–6020. <https://doi.org/10.1021/ja960655j>

Bag, S., Paul, S., & Bhar, S. K. (2006). Microwave-assisted benzoin condensation using thiamine as catalyst. *Green Chemistry*, 8(10), 972–975. <https://doi.org/10.1039/B607526A>

Bagchi, S., & Banerjee, R. (2015). Diastereoselective Friedel–Crafts alkylation of indoles with chiral  $\alpha$ -phenyl benzylic cations: Asymmetric synthesis of anti-1,1,2-triarylalkanes. *Journal of Organic Chemistry*, 80(18), 9008–9020. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01412>

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 378(9793), 771–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)

Forbes, J. F., Cuzick, J., Buzdar, A., Howell, A., Tobias, J. S., & Baum, M. (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. *The Lancet*, 371(9630), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61034-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61034-1)

Gajda, T., Sipos, P., & Gamsjäger, H. (2009). The standard electrode potential of the  $\text{Sn}^{4+}/\text{Sn}^{2+}$  couple revisited. *Monatshefte für Chemie*, 140(11), 1293–1303. <https://doi.org/10.1007/s00706-009-0188-5>

Gamboa, O., Buitrago, L. A., Lozano, T., Dieleman, S., Gamboa, C., León, É., Gil, M., & Fuentes, J. (2016). Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 20(2), 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.02.003>

Hahnvajawong, C., Thongsornkleeb, C., Ruchirawat, S., & Kuhakarn, C. (2013). N,N-dimethylbenzimidazolium iodide-catalyzed benzoin condensation in water. *Green Chemistry*, 15(9), 2252–2256. <https://doi.org/10.1039/C3GC41313F>

Iwai, T., Taniguchi, T., & Ohashi, M. (2020). Solvent-free solid-state NHC-catalyzed benzoin condensation. *Organic Letters*, 22(4), 1393–1397. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04517>

Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(3), 205–213. <https://doi.org/10.1038/nrd1031>

Martín-Santamaría, S., Rodríguez, J. J., Maslyk, M. M., de Pascual-Teresa, B., & Ramos, A. (2010). SERMs: Un largo camino desde el tamoxifeno hasta nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos. *Anales de Química*, 106(3), 199–206.

Miyoshi, T., Miyakawa, T., Ueda, M., & Miyata, O. (2011). Nucleophilic  $\alpha$ -arylation and  $\alpha$ -alkylation of ketones by polarity inversion of N-alkoxyenamines. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(4), 928–931. <https://doi.org/10.1002/anie.201004374>

Birchley, A., & Purdie, A. (1997). Tamoxifen and analogues thereof (WO 1997/26234 A1). World Intellectual Property Organization. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1997026234>

Reddy, C. B., Bharti, R., Kumar, S., & Das, P. (2017). Supported palladium nanoparticle catalyzed  $\alpha$ -alkylation of ketones using alcohols as alkylating agents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 5(11), 9683–9691. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b00789>

Robertson, D. W., & Katzenellenbogen, J. A. (1982). Synthesis of the E and Z isomers of antiestrogen tamoxifen and its metabolite hydroxytamoxifen in tritium-labeled form. *Journal of Organic Chemistry*, 47(12), 2387–2393.

Speckmeier, E., Padié, C., & Zeitler, K. (2015). Visible-light-mediated reductive cleavage of C–O bonds accessing  $\alpha$ -substituted aryl ketones. *Organic Letters*, 17(19), 4818–4821. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02378>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tandon, R., Luxami, V., Tandon, N., & Paul, K. (2020). Recent advances in the synthesis of tamoxifen and analogues in organic synthesis. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9(5), 1002–1035. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000308>

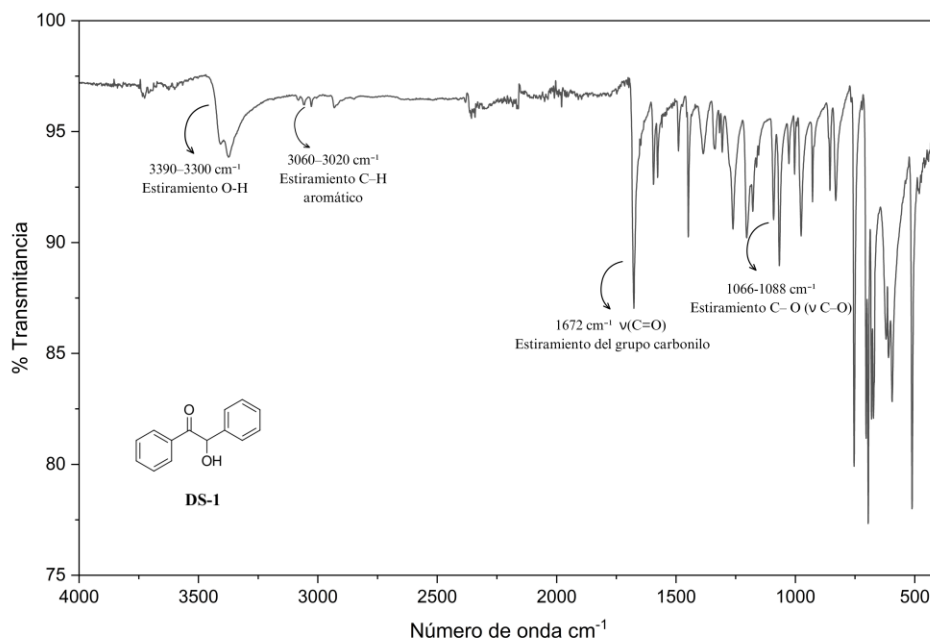
Tanchuk, Y. V., & Doroshenko, V. A. (2003). Synthesis of 2-ethyl-2-phenylacetophenone by a new method. Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine.

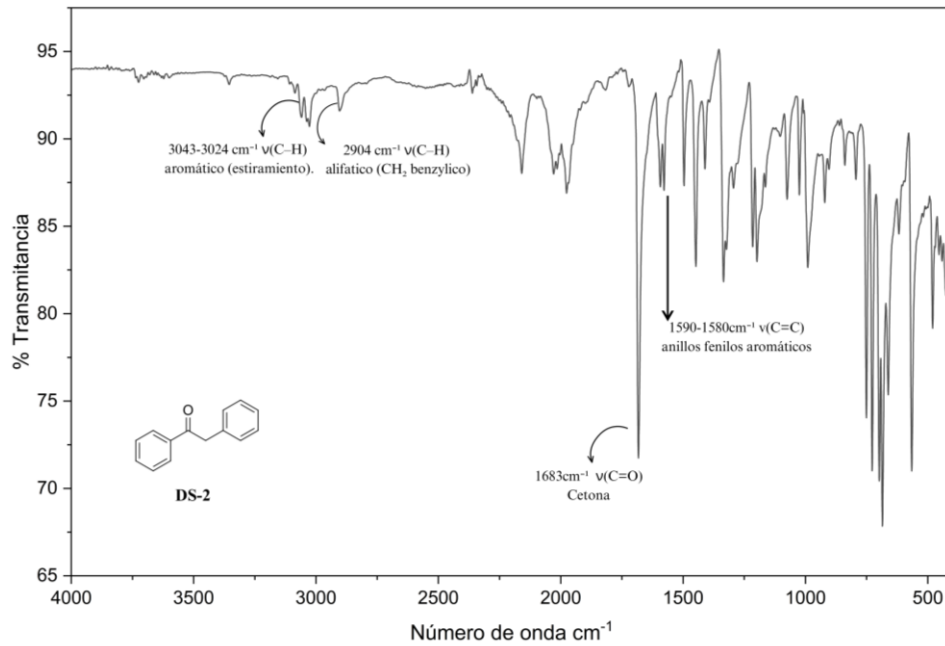
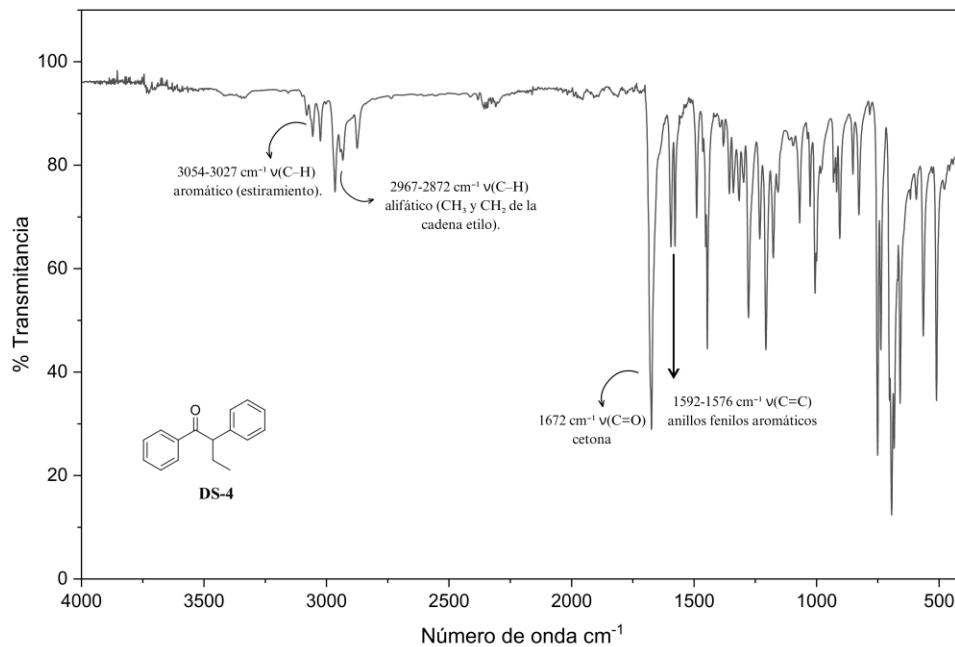
Xu, X., Yan, L., Zhang, Z.-K., Lu, B., Guo, Z., Chen, M., & Cao, Z.-Y. (2022). Na<sub>2</sub>S-mediated one-step selective deoxygenation of  $\alpha$ -hydroxy carbonyl compounds including natural products. *Molecules*, 27(15), 4675. <https://doi.org/10.3390/molecules27154675>

Zade, V. M., Gangnale, L. D., Athawale, P. R., & Reddy, D. S. (2023). Direct deoxygenation of  $\alpha$ -hydroxy and  $\alpha,\beta$ -dihydroxy ketones using a silyl lithium reagent. *Journal of Organic Chemistry*, 88(21), 14227–14235. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01613>

## Anexos Espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados

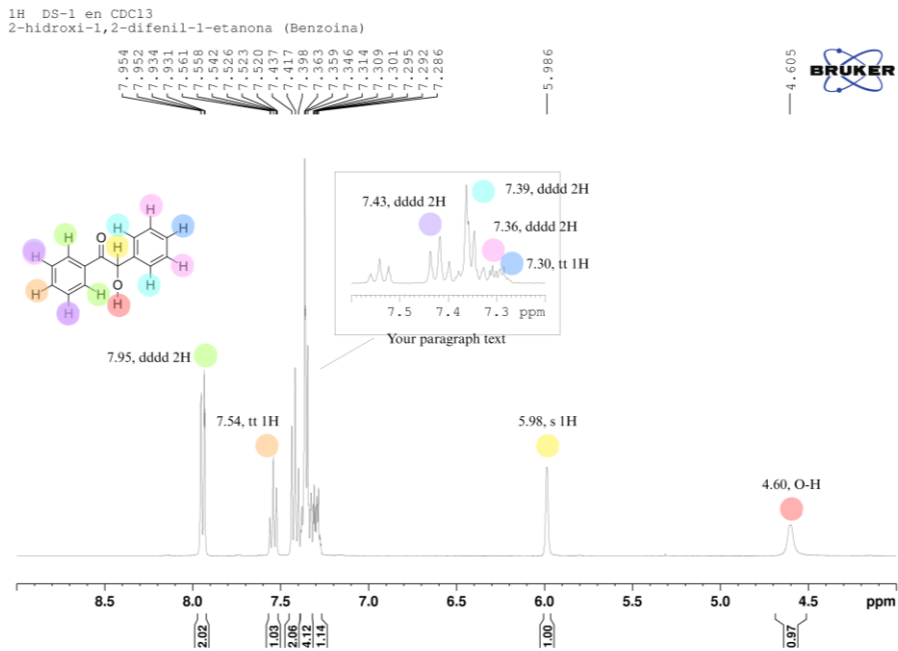
## Anexo A. Espectro infrarrojo de la benzoína



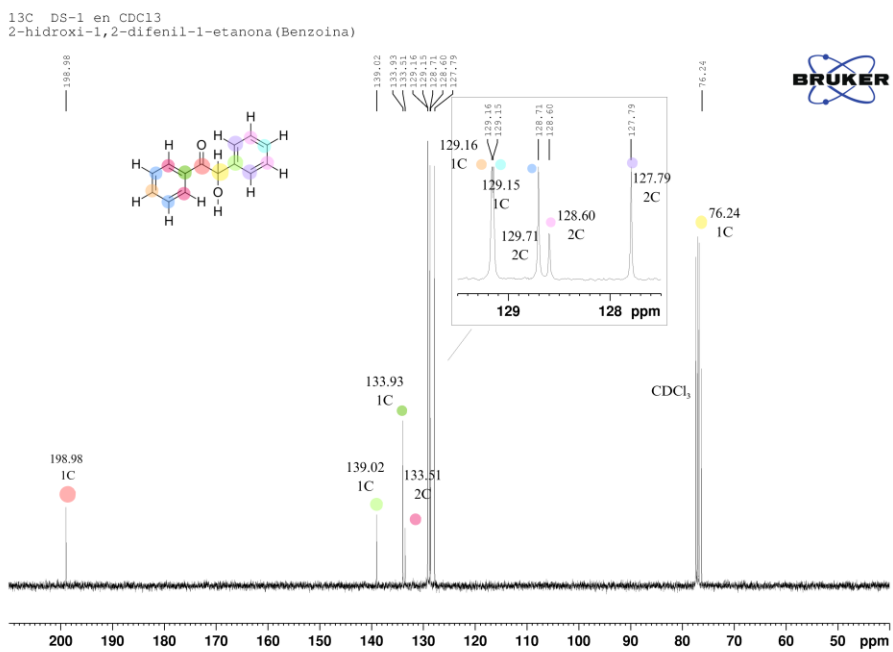
**Anexo B.** *Espectro infrarrojo de la desoxibenzoína***Anexo C.** *Espectro infrarrojo de Alquilacion de (1,2-difenilbutan-1-ona)*

Anexos RMN (1D y 2D) para los compuestos sintetizados

Anexo D. Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de la benzoína

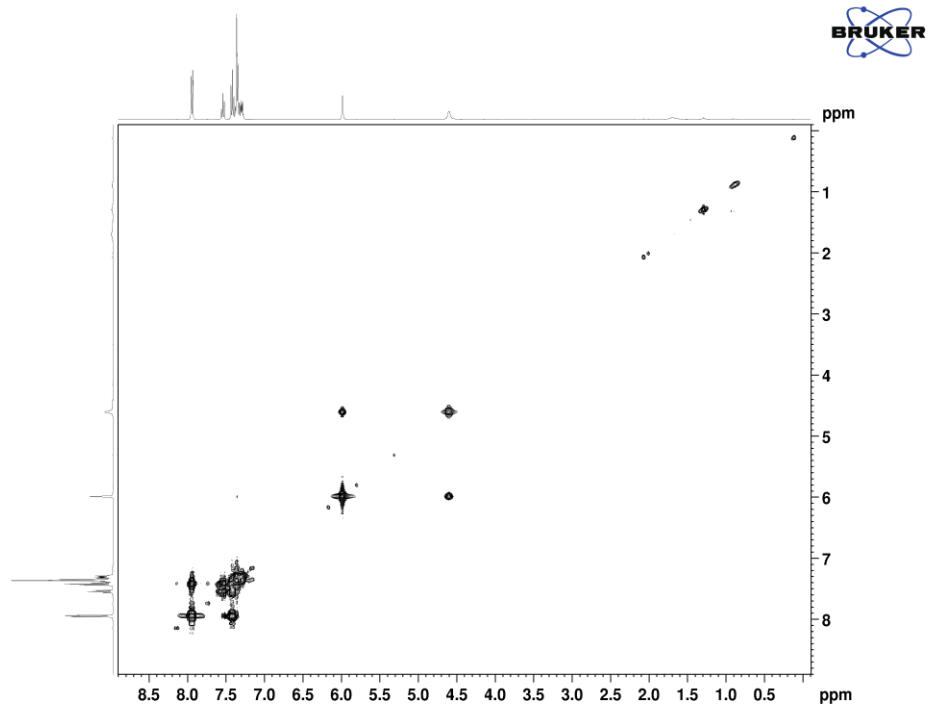


Anexo E. Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de la benzoína



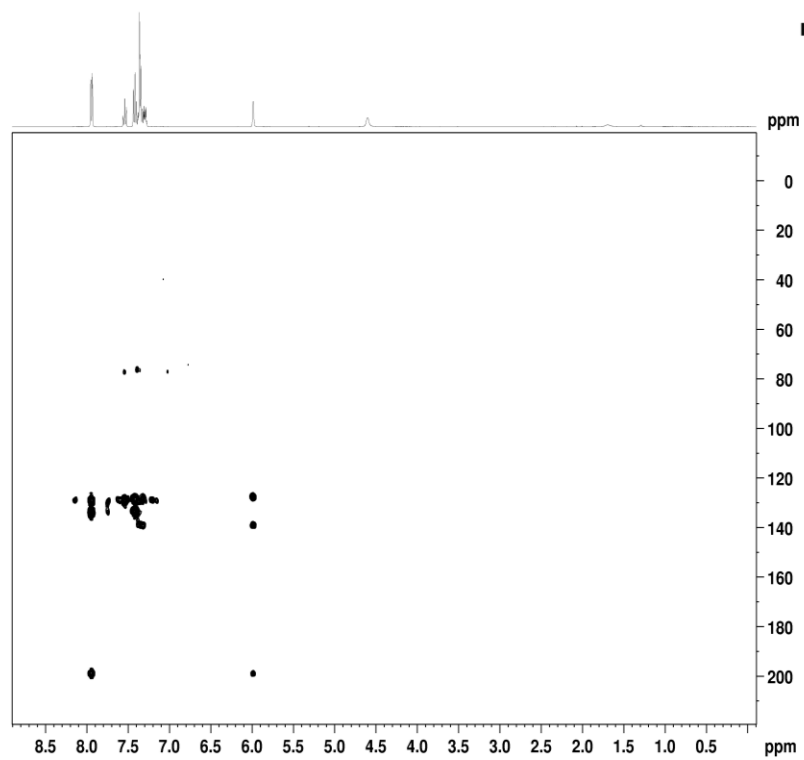
*Anexo F. Espectro COSY RMN de benzoína*

COSY DS-1 en CDCl<sub>3</sub>  
Benzoína



**Anexo G.** *Espectro HMBC RMN de la benzoína*

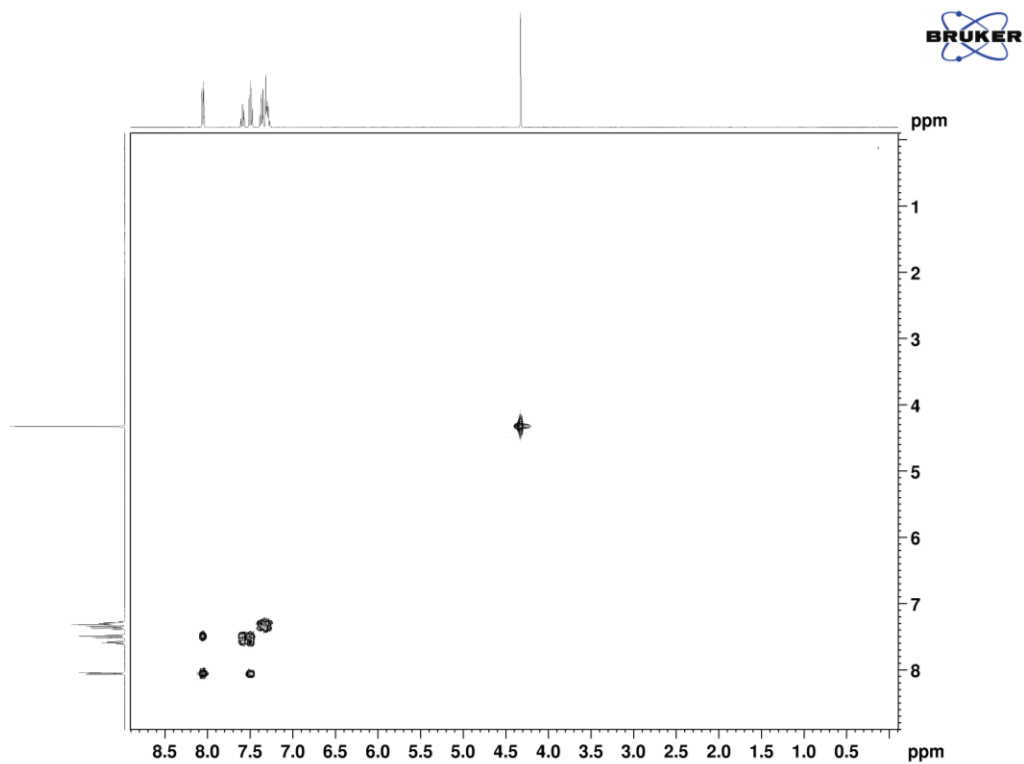
HMBC\_DS-1 en CDCl<sub>3</sub>  
Benzoína



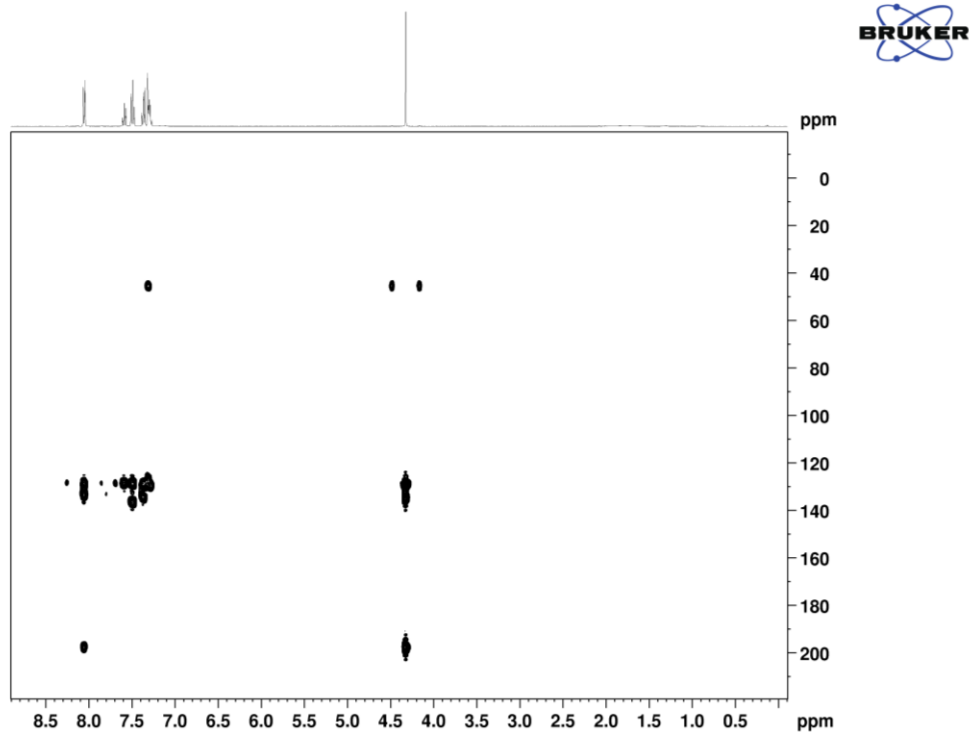


**Anexo J.** *Espectro COSY RMN de desoxibenzoína*

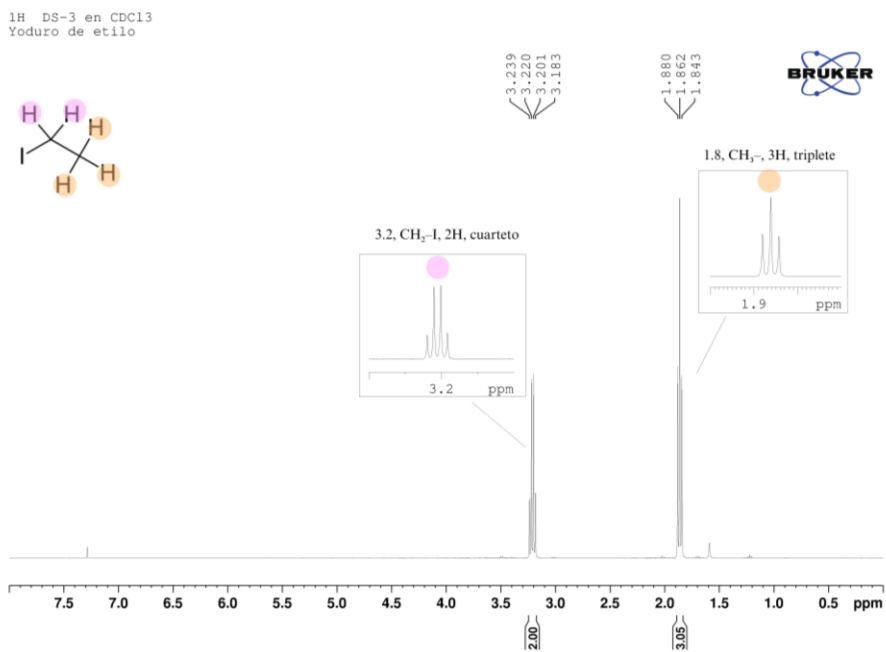
COSY DS-2 en CDCl<sub>3</sub>  
Desoxibenzoína



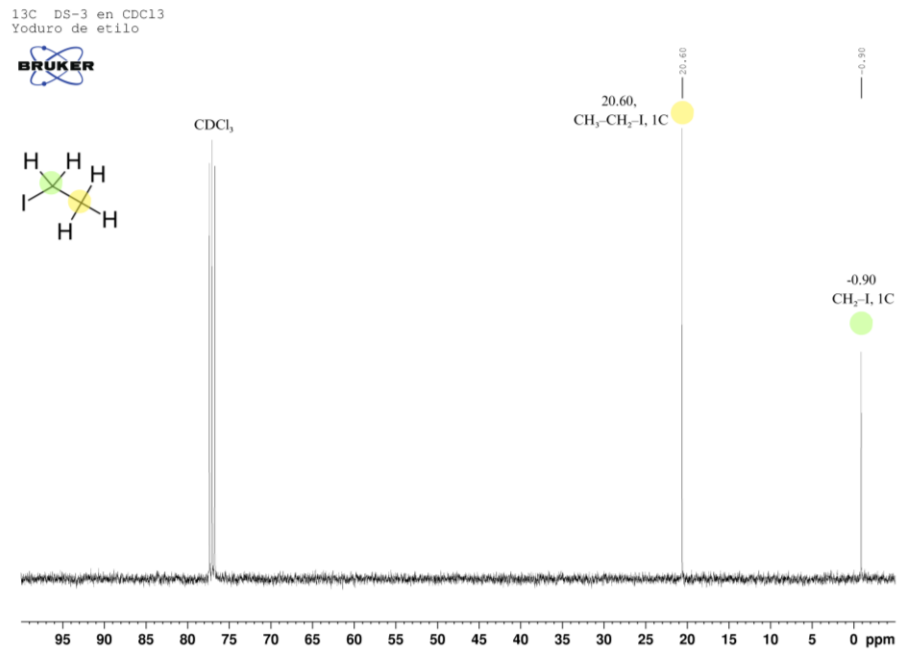
**Anexo K.** Espectro HMBC RMN de desoxibenzoína



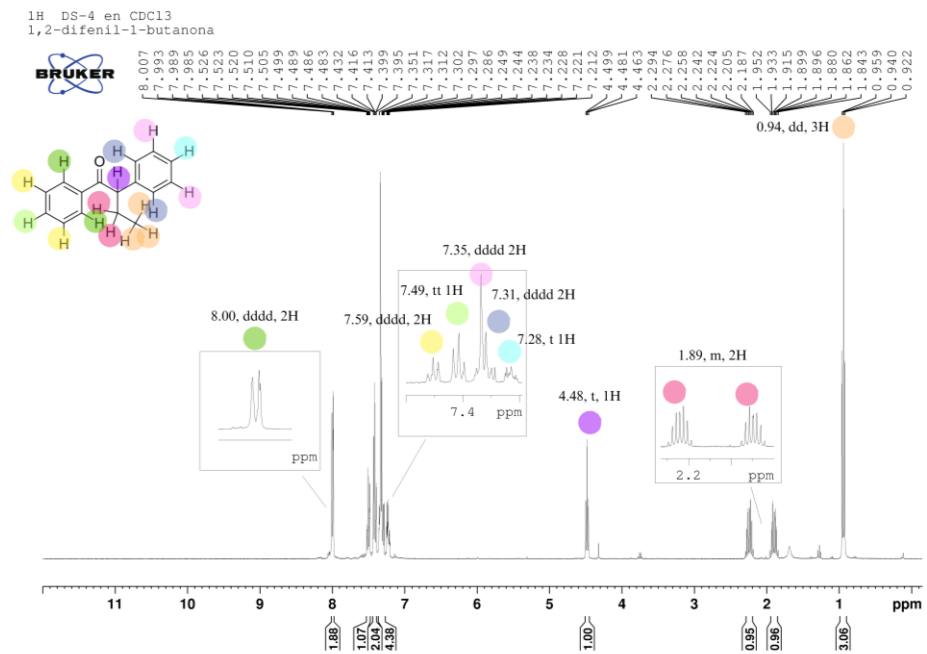
**Anexo L.** Espectro  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de Yoduro de etilo



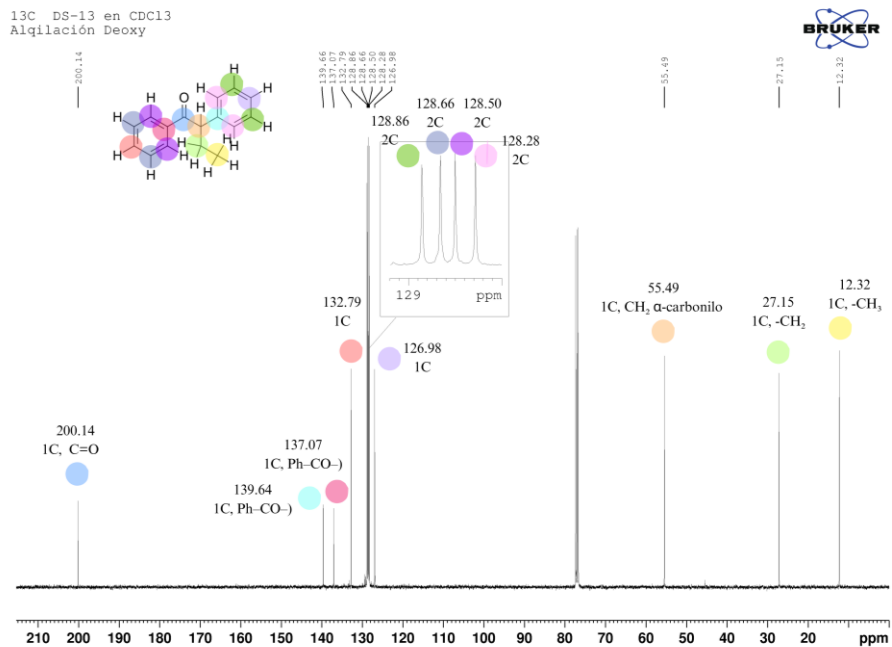
Anexo M. Espectro  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) RMN de yoduro de etilo



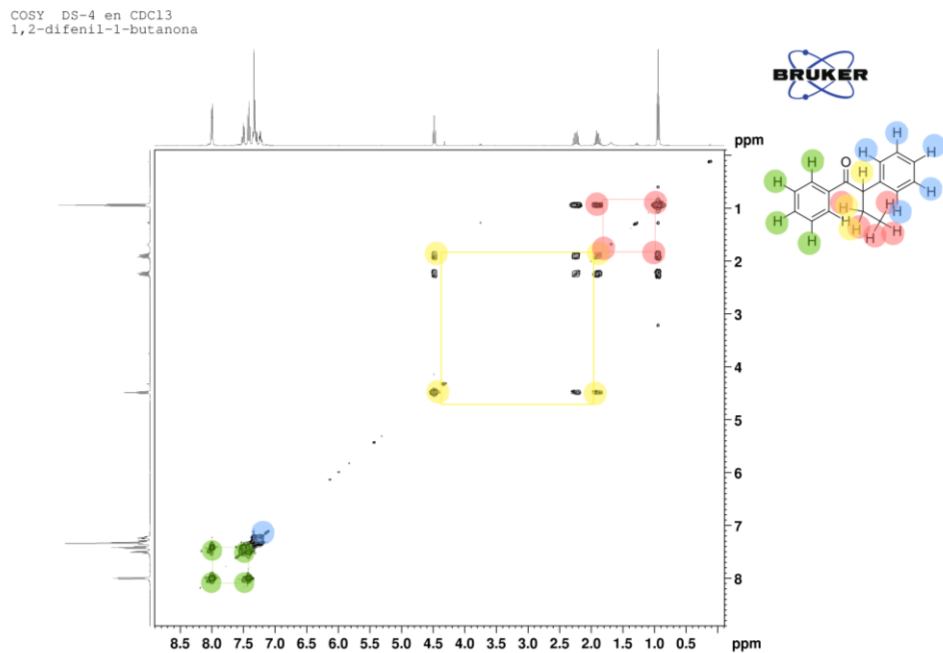
Anexo N. Espectro  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona



**Anexo O.** Espectro  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona



**Anexo P.** Espectro COSY RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona



## Anexo Q. Espectro HMBC RMN de 1,2-difenilbutan-1-ona

HMBC DS-4 en CDCl<sub>3</sub>  
1,2-difenil-1-butanona

