

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE 1,2-DIFENILETANOLAMINAS CON
POSIBLE ACTIVIDAD BIOLOGICA SOBRE EL
SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

FRANCISCO AGULLAR PEREZ

MEXICO, D.F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

	Pág.
I. Introducción	1
II. Parte Teórica	1
III. Discusión	16
IV. Parte experimental y resultados	19
V. Tablas de resultados espectroscópicos	35
VI. Conclusiones	76
VII. Bibliografía	78

I. INTRODUCCION.

La beta-feniletilamina puede considerarse como el compuesto original de las aminas simpaticomiméticas, formada por un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina. Estas sustancias tienen efectos biológicos muy marcados sobre el Sistema Nervioso Central y periférico (músculo liso y músculo cardíaco). Esta estructura permite sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono alfa y beta y el grupo amino terminal, dando gran variedad de compuestos con actividad simpaticomimética, con efectos más selectivos y/o persistentes, ya sea como agonistas o antagonistas.

En el presente trabajo se prepararon una serie de compuestos en los que se han introducido modificaciones en la cadena alifática, (específicamente en lo que se refiere a la sustitución de uno de los hidrógenos alfa del grupo amino por un anillo bencénico) y en el grupo amino, para probar su posible actividad biológica sobre el Sistema Nervioso Periférico.

II. PARTE TEORICA.

El sistema nervioso es un conjunto complejo de estructuras especializadas que sirven para recibir, conservar y transmitir información, integrando de este modo las actividades de células, tejidos y órganos, haciendo posible que un organismo multicelular funcione como una unidad coordinada. Comprende dos partes funcionales: 1) sistema nervioso central, 2) sistema nervioso periférico. Este último se divide a su vez en: a) sistema somático y b) sistema autónomo.

El sistema nervioso autónomo en la periferia, está re-

presentado por nervios, ganglios y plexos que inervan el corazón, los vasos sanguíneos, los músculos lisos y otros órganos viscerales. Controla las funciones denominadas automáticas o vegetativas. Una diferencia entre los nervios autónomos y somáticos consiste en las estructuras inervadas. Los nervios motores del sistema involuntario inervan todas las estructuras del organismo excepto el músculo esquelético, que es inervado por nervios somáticos.

La porción eferente o motora del sistema nervioso autónomo comprende dos grandes divisiones: 1) simpática o toracolumbar y 2) parasimpática o craneosacral. El transmisor neurohumoral de todas las fibras nerviosas autónomas preganglionares, todas las fibras parasimpáticas posganglionares y algunas fibras simpáticas posganglionares, es la acetilcolina. Estas fibras se denominan fibras colinérgicas. Las fibras adrenérgicas comprenden la mayoría de las fibras simpáticas posganglionares; aquí el transmisor es la norepinefrina (noradrenalina). En general, el sistema simpático y el parasimpático se consideran antagonistas fisiológicos. Si un sistema inhibe una función determinada, generalmente el otro la incrementa. Casi todas las vísceras están inervadas por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, y el nivel de actividad en cualquier momento dado, representa la integración de influencias de ambos componentes. Normalmente el sistema simpático es activo en todo momento y su actividad varía de un órgano a otro. También puede actuar como una unidad, especialmente cuando se siente cólera o terror, en cuyas

circunstancias las estructuras simpáticamente inervadas de todo el cuerpo se afectan simultáneamente. El sistema parasimpático está organizado principalmente para descargas discretas y localizadas y no para respuestas masivas. Sus acciones se relacionan especialmente con las funciones de conservación y restauración de la energía.

En la síntesis de acetilcolina interviene la colinacetiltransferasa. La síntesis de epinefrina a partir de fenilalanina fue propuesta por Blaschko en 1939.

Debido a que la acción prolongada de un neurotransmisor sobre la célula postsináptica es altamente nociva, una vez que éste ha ejercido su acción, debe ser removido de la hendidura sináptica.

En la hidrólisis de la acetilcolina actúa la enzima acetilcolinesterasa. Las acciones de la epinefrina y norepinefrina terminan por: 1) recaptación en las terminaciones nerviosas, 2) dilución por difusión fuera de la hendidura sináptica, 3) transformación metabólica.

La norepinefrina, la epinefrina y otras catecolaminas pueden causar excitación o inhibición de la contracción del músculo liso, según el sitio, la dosis y la catecolamina elegida. Casi todas las acciones de estos compuestos pueden clasificarse en seis tipos principales: 1) acción excitatoria periférica sobre ciertos tipos de músculo liso, como los de los vasos sanguíneos que irrigan la piel y las mucosas, y

sobre las células glandulares como las de las glándulas salivales y sudoríparas; 2) acción inhibitoria periférica sobre otros tipos de músculo liso, como el de la pared del intestino, el árbol bronquial y los vasos sanguíneos que irrigan el músculo esquelético; 3) acción excitatoria cardiaca, responsable de un aumento de la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción; 4) acciones metabólicas, como aumento de la glucogenólisis en el hígado y en el músculo, y liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo; 5) acciones endocrinas, como la modulación de la secreción de la insulina, renina y hormonas hipofisarias, y 6) acciones sobre el SNC, como la estimulación respiratoria y, con algunos fármacos, mayor estado de alerta, aumentando la actividad sicomotora y disminuyendo el apetito. Todos los fármacos simpaticomiméticos no muestran todos estos tipos de acción en el mismo grado, pero muchas de las diferencias en sus efectos son sólo cuantitativas¹.

En 1948 Ahlquist² llevó a cabo un estudio sistemático de los efectos de la adrenalina, la noradrenalina y el isoproterenol* en diversos tejidos efectores. Observó en particular que el orden de potencia de estos compuestos dependía del órgano efector examinado. El análisis de los datos lo llevó a proponer que las diferencias de acción de estas catecolaminas podían explicarse por la presencia de dos receptores distintos, con diferente sensibilidad para las catecolaminas, a los que llamó alfa y beta. Lands y colaboradores

*Que es usado como simpatomimético.

dividieron a los receptores beta en β_1 y β_2 ; los receptores adrenérgicos β_1 predominan en los tejidos cardiacos, y los receptores β_2 están presentes principalmente en el músculo liso y las células glandulares. Sin embargo, diferentes tejidos pueden poseer ambos receptores en proporciones variables. Los receptores alfa también parecen ser heterogéneos. Los llamados α_1 predominan en los sitios efectores postsinápticos del músculo liso y las células glandulares; los receptores α_2 , que se suponen existen en las terminaciones nerviosas, se consideran mediadores de la inhibición presináptica por retroalimentación negativa de la liberación neural de noradrenalina y quizás acetilcolina.

La sensibilidad relativa de estos receptores adrenérgicos a la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, es la siguiente: 1) en los receptores α_1 , la adrenalina es tanto o más potente que la noradrenalina que a su vez es mucho más potente que el isoproterenol; 2) en los receptores α_2 la adrenalina es más o menos potente que la noradrenalina, según el tipo, y el isoproterenol es ineficaz; 3) en los receptores β_1 , el isoproterenol es más potente que la adrenalina, cuya potencia es igual a la noradrenalina; 4) en los receptores β_2 el isoproterenol es tanto o más potente que la adrenalina que, a su vez es mucho más potente que la noradrenalina.

En general, el efecto de la activación de los receptores α_1 del músculo liso es excitatorio (excepción hecha al corazón y bronquios) y el de los receptores β_2 en estos si-

tios es inhibitorio, aunque ésta no es regla absoluta. La activación de los receptores beta estimula diversas secreciones (la de la insulina), y los efectos estimulatorios sobre el corazón están mediados por receptores beta₁.

Un factor importante en la respuesta de un órgano a las aminas simpaticomiméticas es la proporción y densidad de receptores alfa y beta en el tejido, así como el ajuste homeostático reflejo del organismo.

Relación estructura-actividad.

La beta-feniletilamina (1) puede considerarse como el compuesto original de las aminas simpaticomiméticas, formada por un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina. La estructura permite sustituciones en el anillo aromático, en los átomos de carbono alfa y beta y en el grupo amino terminal, dando una gran variedad de compuestos con actividad simpaticomimética. Los efectos presores se han investigado más que otras propiedades de los fármacos, pero las respuestas presoras son el resultante de muchos efectos interactuantes que impiden su interpretación exacta. Casi todos los fármacos simpaticomiméticos de acción directa influyen en los receptores alfa y beta, pero la proporción de actividad alfa y beta varía muchísimo en un espectro continuo que va desde la actividad alfa casi pura (fenilefrina) hasta la actividad beta casi pura (isoproterenol). Pese a la multiplicidad de los sitios de acción de las aminas simpaticomiméticas, pueden hacerse varias generalizaciones que se presentan

a continuación.

-Separación del anillo aromático y del grupo amino. Con mucho, la mayor actividad simpaticomimética se produce cuando dos átomos de carbono separan el anillo del grupo amino.

-Sustitución del grupo amino. Los efectos de la aminosustitución se ven más fácilmente en las acciones de las catecolaminas sobre los receptores alfa y beta. El aumento de tamaño del sustituyente alquílico aumenta la actividad beta receptora. Los estimulantes selectivos de receptores beta₂ requieren un grupo amino de gran tamaño como sustituyente, pero depende de otras sustituciones para la selectividad por receptores beta₂ en lugar de beta₁. En general, cuanto más pequeño es el sustituyente del grupo amino, mayor es la selectividad por la actividad de tipo alfa, aunque la N-metilación aumenta la potencia de las aminas primarias. De este modo, la actividad alfa es máxima en la adrenalina, menor en la noradrenalina y casi nula en el isorpoteranol.

-Sustitución en el núcleo aromático. La actividad alfa y beta máxima depende de la presencia de grupos OH en las posiciones 3 y 4. Cuando uno de estos grupos o los dos faltan, sin otra sustitución aromática, la potencia total se reduce. Los grupos hidroxí en las posiciones 3 y 5 confieren selectividad por los receptores beta₂ a los compuestos con grandes grupos amino sustituyentes.

Como la sustitución de grupos polares en la estructura de la feniletilamina hace que los compuestos resultantes sean me-

nos lipofílicos; los compuestos no sustituidos o alquil-sustituidos atraviesan la barrera hemato-encefálica más fácilmente y tienen más actividad central.

-Sustitución en el átomo de carbono alfa. Esta sustitución bloquea la oxidación por la monoaminooxidasa (MAO)*, prolongando más la duración de la acción de las aminas no catecolílicas.

-Sustitución en el átomo de carbono beta. La sustitución de un grupo OH en el carbono beta disminuye generalmente la acción estimulante central, en gran parte debido a la menor liposolubilidad de estos compuestos. Sin embargo, esta sustitución aumenta mucho la actividad agonista en los receptores alfa y beta.

-Ausencia del anillo de benceno. La actividad estimulante sobre el SNC se reduce sin una disminución correspondiente de la actividad alfa y beta cuando el anillo de benceno se reemplaza por una cadena alifática apropiada.

-Isomería óptica. La sustitución en el carbono alfa y beta da isómeros ópticos. La sustitución levógira en el carbono beta confiere mayor actividad periférica. La sustitución dextrógira en el carbono alfa produce generalmente un compuesto más potente que el l-isómero en la actividad estimulante central.

Fármacos que inhiben los nervios adrenérgicos y bloquean receptores adrenérgicos.

Muchas sustancias de diferente estructura y mecanismo de acción interfieren en la función del sistema nervioso simpá-

*Que es la enzima de degradación de las catecolaminas.

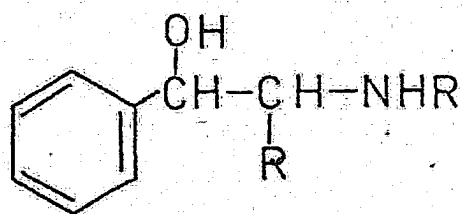
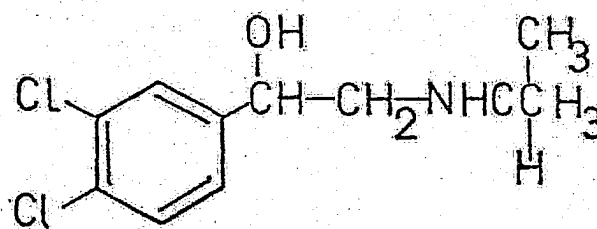
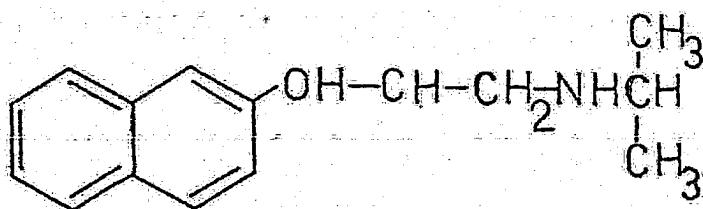
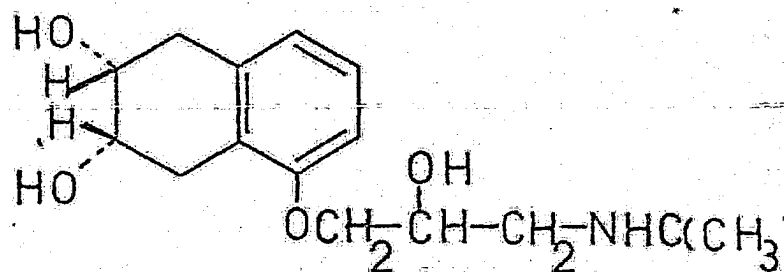
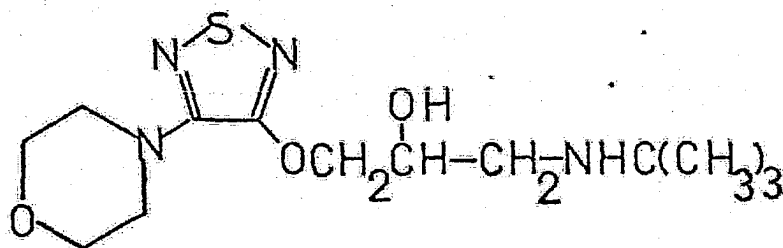
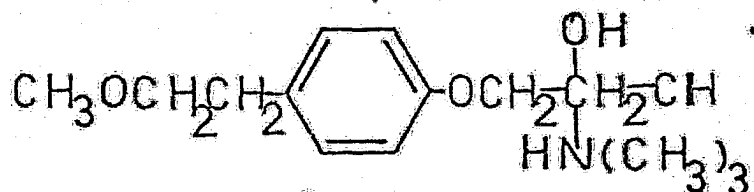
tico. Algunos de estos fármacos son muy valiosos en la medicina clínica, especialmente para el control de la hipertensión y los desórdenes cardíacos. Ciertos fármacos llamados agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas, interfieren en la liberación de noradrenalina consecutiva a la estimulación nerviosa. Pueden producir este efecto por inhibición de la síntesis, el almacenamiento o la liberación del neurotransmisor. Otros fármacos, los agentes bloqueadores de receptores adrenérgicos, inhiben la capacidad del neurotransmisor o de otras aminas simpaticomiméticas para interactuar eficazmente con sus receptores. Existen dos agentes de bloqueo adrenérgico: agentes bloqueadores alfaadrenérgicos y agentes bloqueadores betaadrenérgicos. Aquí se hace referencia a los últimos ya que es uno de los objetivos del presente trabajo.

El primer fármaco que produjo un bloqueo selectivo probado de receptores betaadrenérgicos fué el dicloroisoproterenol (Powell³ y Slater, 1958) (2). El propranolol (3) fué el primer antagonista betaadrenérgico que se usó ampliamente en la clínica. Es un agente bloqueador no selectivo muy potente sin actividad simpaticomimética intrínseca, pero por su capacidad para bloquear betarreceptores en el músculo liso bronquial y esquelético, el propranolol interfiere en la bronquiodilatación producida por adrenalina y otras aminas simpaticomiméticas, y en la glucogenólisis que se produce generalmente durante la hipoglucemia. En consecuencia se

han buscado agentes bloqueadores betaadrenérgicos cardioselectivos.

Casi todos los agentes bloqueantes betaadrenérgicos más efectivos pueden considerarse derivados del agonista del receptor beta, isoproterenol (2).

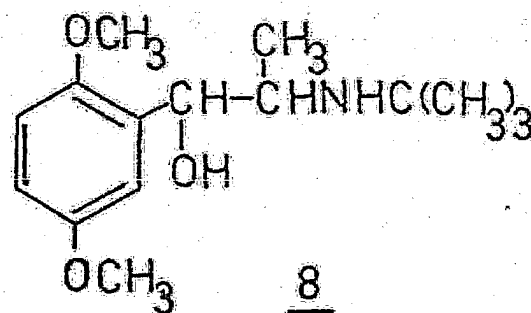
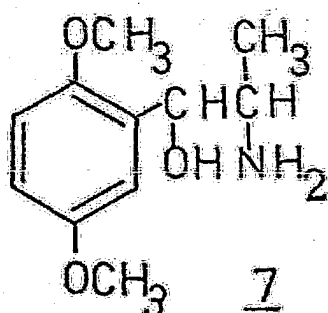
Las fórmulas estructurales de uso más general son además de los dos ya mencionados, el nadolol (4), el timolol (5) y el metaprolol (6).

123456

La semejanza estructural entre los agonistas de los receptores beta y los antagonistas de los mismos es más estre-

cha que en el caso de los fármacos que actúan en los receptores alfa. La cadena lateral con un sustituyente isopropilo o uno más voluminoso en las aminas parece favorecer la interacción con los receptores beta. La naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático determina si el efecto es principalmente de activación o de bloqueo. Estos sustituyentes afectan también la cardioselectividad. El hidroxilo alifático parece ser esencial para la actividad. Da a la molécula actividad óptica y las formas levóginas de agonistas y antagonistas betaadrenérgicos son mucho más potentes que las formas dextróginas.

Dentro del grupo de antagonistas de receptores adrenérgicos se han reportado una serie de compuestos metoxilados, cuya estructura no presenta el grupo propoxifenílico característico del grupo citado en el párrafo anterior especialmente relacionados con receptores β . Entre los más estudiados se encuentran la metoxamina (7) y la butoxamina (8).

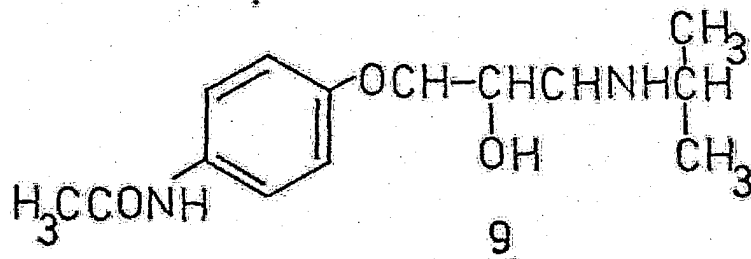


La metoxamina (70) ha sido considerada como un activador específico de receptores α y desprovista de estimulación significativa sobre receptores β (4). La razón principal para tal clasificación fue basada en el hecho de que la mayor par-

te de respuestas adrenérgicas a (7) fueron selectivamente bloqueadas por antagonistas de receptores α . En 1955 Lahti, Brill y Mc Cawley⁵ señalaron que el efecto vasopresor de (7) estaba acompañado de bradicardia; este efecto ha sido utilizado en algunos casos de taquicardia. También se ha publicado que (7) tiene efectos bloqueadores en actividad metabólica semejante al producido por 2, que es bloqueador β . Se acepta que a dosis altas (7) bloquea receptores β (6).

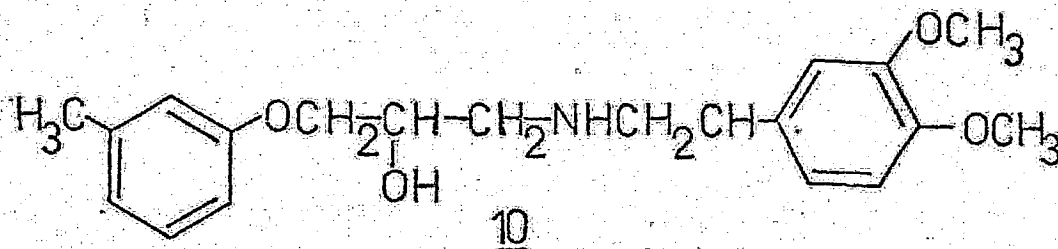
La butoxamina (8) reduce la respuesta vasodilatadora al isoproterenol (2) e invierte el efecto en el aumento de la presión sanguínea (presor a depresor). En el útero aislado de rata 8 produce bloqueo de la respuesta inhibitoria uterina a las catecolaminas, este bloqueo es semejante al producido por 2. La butoxamina (8) es capaz de producir bloqueo selectivo de receptores β (7).

La primera clase de compuestos que demostró poseer algún grado de especificidad para receptores β adrenérgicos en el miocardio fue la de las 3-amino-2-hidroxipropoxianilidas de las que el practolol (9) es el ejemplo más conocido.



Se ha demostrado (8) que es posible incrementar la cardioselectividad en una serie de compuestos con estructura de

1-amino-3-(fenoxi sustituidos)-2-propanol por la selección adecuada del sustituyente del grupo amino y se ha encontrado que el 3,4-dimetoxifenetilo es el que incrementa más la cardioselectividad. Milton L. Hoefle y cols., de una serie de compuestos con variaciones en el grupo fenoxi señalaron que la mayor cardioselectividad correspondió al 1- | (3,4-dimetoxifenetila-
mino) | -3-(m-toliloxi)-2-propanol (10).



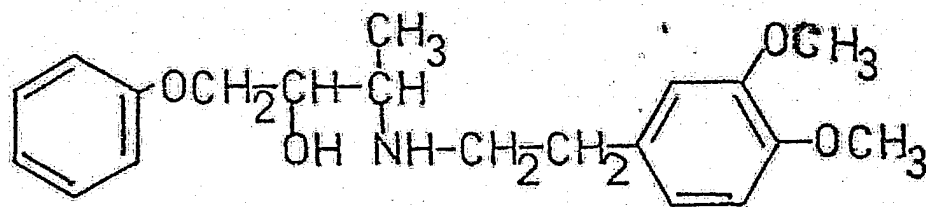
(W.J. Rezeszotarski y cols. 1979)⁹ confirmaron también que con el sustituyente 3,4-dimetoxifenetilo en el nitrógeno de una serie propan-2-oles 3- | 4-ariloxi sustituidos) | tiende a una mayor selectividad para el bloqueo de receptores β .

(Lyal R. Williams y cols. 1978)¹⁰, estudiaron el efecto de la introducción de un grupo metoxilo en la posición 2 del anillo aromático, en una serie de 3 y 4 feniletanolaminas sustituidas con bromo y metilo. En el caso de los compuestos 2-metoxi-4-Br o metil derivados se incrementó la potencia y la selectividad, pero con la sustitución 2,3 ó 2,5 se disminuyó o se perdió la actividad.

La evaluación farmacológica de ariloxipropanolaminas sustituidas en otra posición diferente al núcleo aromático y en el N-amino ha sido limitada. La sustitución en los átomos de

carbono 1 y 3 de la cadena lateral se ha reducido al propranolol (3) y practolol (9)^{11,12} cuyos análogos metil sustituidos en el carbono 3 resultaron ser bloqueadores más débiles pero demostraron mayor selectividad que los compuestos originales.

(Stacher y Rubistein, 1978)²⁵ probaron una serie de $\text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}^*(\text{OH})\text{C}^*\text{H}(\text{R})\text{NHR}$ donde $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ y establecieron que una sustitución adecuada en la cadena lateral de alcanolamina da como resultado una marcada selectividad vascular o cardioselectividad en el antagonismo de receptores β ; esta selectividad la atribuyen a efectos estéricos. Encontraron que d, 1-eritro-1-fenoxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)-butan-2-ol (1') es un antagonista cardioselectivo de adrenorreceptores significativamente mayor que (9) y de la misma potencia. La sustitución del fenilo en C-3 de la cadena lateral de alcanolaminas redujo la actividad en ambos tipos de receptores.



12

En el caso de ariletanolaminas también es limitada la investigación relacionada con la sustitución en el átomo de carbono α de la cadena lateral, reduciéndose casi exclusivamente a la introducción del grupo metilo. Este grupo sustituyente parece tener importancia en la selectividad del bloqueo sobre receptores β ¹⁴.

En el presente trabajo se prepararon compuestos con las siguientes características:

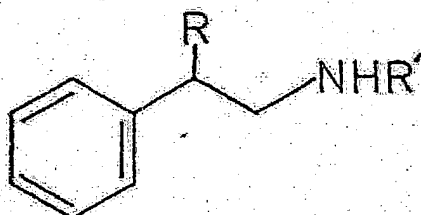
- 1) Se conserva la estructura fundamental de feniletanolamina característica de compuestos adrenérgicos.
- 2) Se introdujeron diferentes grupos alquilo en el nitrógeno de la amina.
- 3) Se introdujo en el átomo de carbono α de la cadena lateral un fenilo como sustituyente.

En otra parte de este trabajo se intentó la preparación de compuestos de fórmula 2-alquilamino-1,2-bis (2,5-dimetoxifenil)-etanol, logrando obtener sólo 2,5,2',5'-tetrametoxi-transetilbena.

III. DISCUSION.

Parte Química

Para la obtención de los compuestos derivados de la beta-feniletilamina de fórmula general:



se partió de trans-estilbeno para formar la bromhidrina correspondiente al hacerlo reaccionar¹⁵ con N-bromosuccinimida (NBS) y dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de trazas de humedad. Esta transformación es estereoespecífica y sólo se obtiene la mezcla racémica correspondiente al eritro-2-bromo-1,2-difeniletanol. Esto puede ser comprobado al analizar el espectro de RMN (Espectro RMN-1) en el que sólo se observan un par de señales dobles en la región de 2.2 ppm ($-\underline{\text{CH}}-\text{NH}_2$) y 5.2 ppm ($-\underline{\text{CH}}\text{Br}$) respectivamente; con una constante de acoplamiento de 0.5 ppm que corresponde a la forma eritro. Esta mezcla racémica puede ser convertida (Método A) en la correspondiente amino treo por sustitución nucleofílica del bromo, tratando la bromhidrina con una amina alifática¹⁶ o aralifática a una presión de 110 lbs/pulg². Esta es también una reacción estereoespecífica, a diferencia de otras reacciones que pueden también utilizarse para obtener aminoalcoholes, como es el caso de la aminación reductiva de benzoínas (Método B) en la que se obtiene una mezcla de los dos compuestos racémicos, eritro y treo, lo que se evidencia por la presencia de

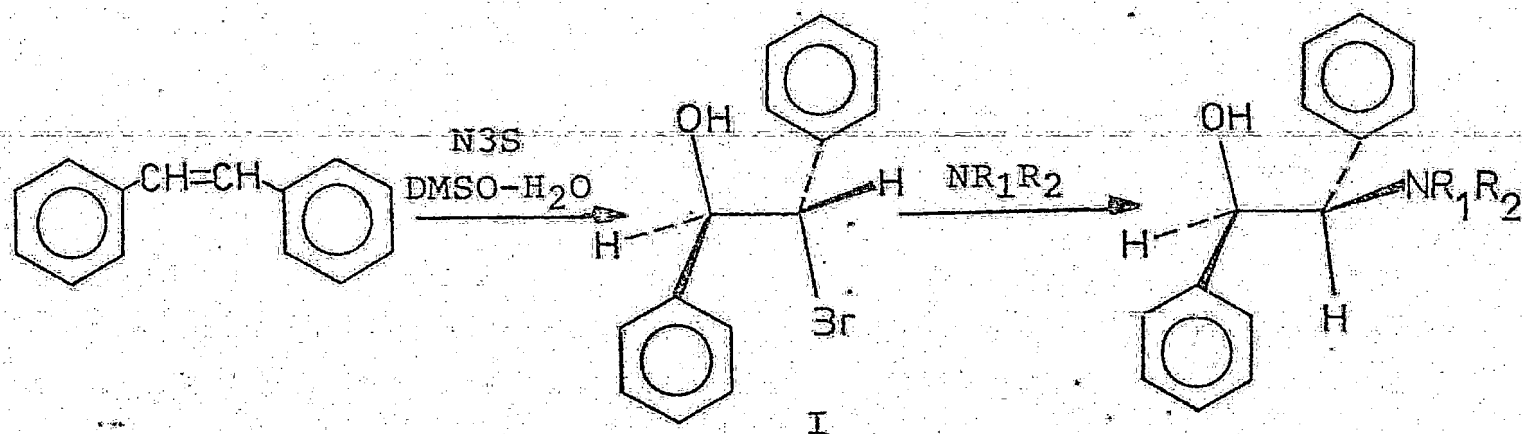
dos pares de dobletes en la región de la resonancia anterior citada con J de 5 cps treo y 9 cps eritro respectivamente.

En la reacción a presión (Método A) solamente se obtiene un producto; que presenta dos pares de señales dobles a ca 3.8 y 4.9 ppm en los derivados de aminas alifáticas y a ca 3.2 y 5.2 ppm en los derivados de aminas cíclicas y de dimetilamina correspondiente como se dijo, a la amina treo racémica, como por ejemplo el del derivado de dimetilamina (Espectro RMN-7).

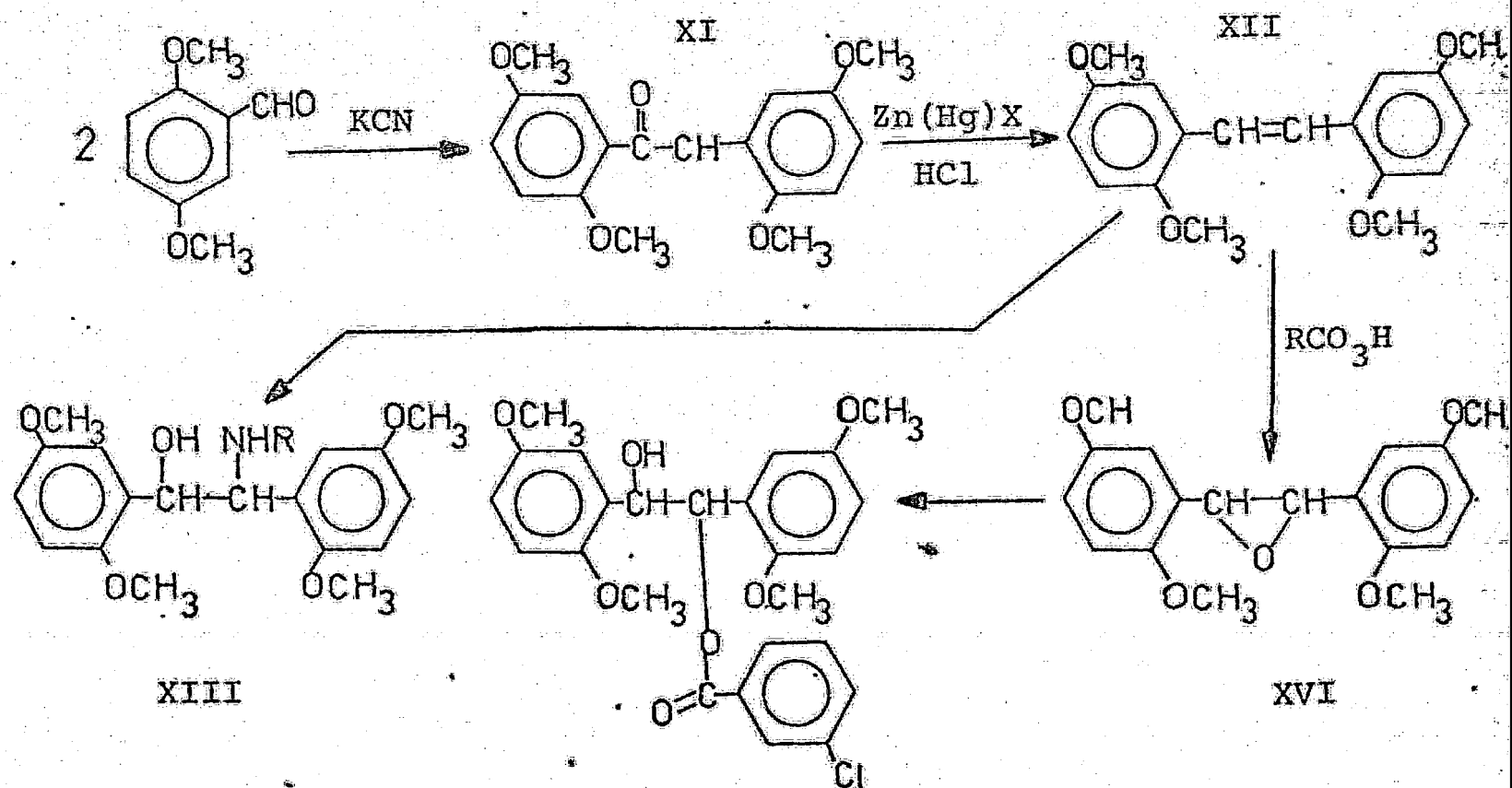
Se intentó la preparación de compuestos del tipo 2-alkilamino-1,2-bis-(2,5-dimetoxifenil)-etanol XIII siguiendo el mismo esquema de reacciones, para lo cual se preparó¹⁷ 2,5,2',5'-tetrametoxibenzoína XI a partir de benzaldehído por una condensación con cianuro de potasio. El 2,5,2',5'-tetrametoxiestilbena XII se obtuvo¹⁸ al tratar XI con amalgama de zinc y ácido clorhídrico.

Se hizo reaccionar¹⁵ XII con NBS y DMSO húmedo. También se ensayó¹⁹ la reacción de XII con NBS y dimetilformamida (DME) húmeda. En ningún caso se obtuvo el producto esperado. Se intentó entonces obtener el epóxido XIV tratando XII con ácido m-cloroperbenzoico, empero, el epóxido no es estable y se abre^{20,21}, dando el hemiester correspondiente XV. Se realizó una aminación reductiva^{22,23} (Método B) en condiciones anhidras haciendo reaccionar XI con un exceso de la amina primaria correspondiente en una solución de metanol-HCl, en presencia de N_aBH_3CN , sin resultados satisfactorios.

Esquema general de reacciones y productos obtenidos:



- | | | |
|-------|---------------------------------|--------------------------|
| II. | $R_1 = H$ | $R_2 = CH_3$ |
| III. | $R_1 = H$ | $R_2 = CH_2CH_3$ |
| IV. | $R_1 = H$ | $R_2 = CH_2CH_2CH_3$ |
| V. | $R_1 = H$ | $R_2 = CH_2CH(CH_3)_2$ |
| VI. | $R_1 = H$ | $R_2 = CH_2(CH_2)_4CH_3$ |
| VII. | $R_1 = CH_3$ | $R_2 = CH_3$ |
| VIII. | $R_1 = CH_2CH_3$ | $R_2 = CH_2CH_3$ |
| IX. | $R_1 = R_2 = \text{piperidina}$ | |
| X. | $R_1 = R_2 = \text{morfolina}$ | |



IV. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.

Puntos de fusión.

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Thomas Hoover (Capillary melting point apparatus) las lecturas se dan en grados centígrados y están corregidas.

Ultravioleta.

Los espectros de UV se determinaron en un aparato Perkin-Elmer Visible modelo 202 de prisma, las lecturas se dan en nanómetros.

Infrarrojo.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 599B de rejilla, utilizando pastilla de bromuro de potasio y aire como referencia, los valores se reportan en cm^{-1} .

Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de RMN se determinaron a 60MHz en un aparato Varian modelo A-60A utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores se reportan en partes por millón.

Preparación de (+) eritro-2-bromo-1,2-difeniletanol (I)¹⁶

Una solución de 9 g (50 mmoles) de transestilbena en 285 ml de dimetilsulfóxido y 225 ml (12.5 mmoles) de agua, bajo atmósfera de nitrógeno se trató con 17.8 g (100 mmoles) de N-bromosuccinimida a una temperatura menor de 20°C con agitación constante durante 15 minutos. Después la mezcla de reacción se vertió en 450 ml de agua, precipitando el producto que fue posteriormente extraído con éter. El extracto resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en hexano separándose cristales de bromhidrina de pf 75-80°C. Se realizaron dos cristalizaciones más, obteniéndose cristales que funden a 83°C. Rendimiento: 9.6 g (cristalizado) 69.3%. El producto da positiva la prueba de Beilstein.

El espectro UV (espectro UV-1) presenta: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 230 nm ($\epsilon = 8896$).

El espectro IR (espectro IR-1) presenta a 3400 cm^{-1} banda correspondiente al -O-H y a 590 cm^{-1} banda correspondiente al -C-Br.

El espectro de RMN (espectro RMN-1) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.35	doblete	1	-CH-OH
5.15	multiplete	2	-CHBr-CHOH
7.32	multiplete	10	CH aromáticos

Preparación de (+) treo-2-metilamino-1,2-difeniletanol (II)
(Método General)

Una mezcla de 2 g (7.22 mmoles) de I, 16 ml de etanol y 25 ml (725.8 mmoles) de metilamina al 35% en agua se puso a reaccionar en un reactor de acero inoxidable de 250 cm³ de capacidad, sumergido en un baño de nujol a una temperatura aproximada de 135°C y a una presión de 120 lb/pulg² por 8 h. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y el producto obtenido se evaporó a presión reducida para eliminar el exceso de metilamina, precipitándose un sólido blanco, el cual se filtró y cristalizó de etanol. Este método se utilizó en forma general con pequeñas variantes que se describen en cada caso. Pf = 136.5°C.
Rendimiento: 148 g (90%).

El espectro UV (espectro UV-2) presenta una absorción máxima a $\lambda_{225\text{nm}}^{\text{EtOH}}$ ($\epsilon = 5219$).

El espectro IR (espectro IR-2) presenta a 3340 cm⁻¹ banda correspondiente al -NH, a 3090 cm⁻¹ banda ancha correspondiente al -OH, a 3050 cm⁻¹ banda correspondiente a -CH aromático y entre 2800 y 2950 cm⁻¹ bandas correspondientes al CH₃ (C-H y N-CH₃).

El espectro de RMN (espectro RMN-2) presenta:

δ (ppm)	Señal	No. de protones	grupo
2.14	singulete	3	-N-CH ₃
2.88	singulete ancho	2	NH y -OH
3.65	doblete	1	-CHNH-
4.75	doblete	1	-CHOH
7.13	multiplete	10	-CH aromático

Preparación de (+) treo-2-etilamino-1,2-difeniletanol (III).

Una mezcla de 2 g (7.22 mmoles) de I, 16 ml de etanol y 31 ml (55 mmoles) de etilamina al 70% en agua se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto obtenido se evaporó a presión reducida, se adicionaron 40 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. El producto de color amarillo paja se disolvió en etanol y se decoloró la solución con carbón activado, filtrándose a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó y el producto se cristalizó en metanol-agua, pf = 139°C. Rendimiento: 1.66 g (66%).

El espectro UV (espectro UV-3) presenta absorción máxima a $\lambda_{225}^{\text{EtOH}}$ ($\epsilon = 5458$).

El espectro IR (espectro IR-3) presenta a 3320 cm^{-1} banda correspondiente al grupo NH, a 3090 cm^{-1} banda correspondiente al grupo -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente a -CH aromático y entre 2900-2990 cm^{-1} bandas correspondientes al CH_2 y CH_3 .

El espectro de RMN (espectro RMN-3) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
1.0	triplete	3	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2$
2.46	cuarteto	2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
2.5	señal ancha	1	$-\text{NH}-$
3.82	doblete	1	$-\text{CH}-\text{OH}$
4.8	doblete	1	$-\text{CH}-\text{OH}$
7.25	multipléte	10	-CH aromático

Preparación de (+) treo-2-propilamino-1,2-difeniletanol (IV).

Una mezcla de 3 g (10.8 mmoles) de I, 24 ml de etanol y 40 ml (484 mmoles) de propilamina se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto obtenido se evaporó a presión reducida, se adicionaron 40 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. El producto de color amarillo paja se disolvió en etanol, se decoloró la solución con carbón activado y se filtró a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó y el producto se cristalizó en metanol-agua, pf = 120.5°C. Rendimiento: 1.66 g (66%).

El espectro UV (espectro UV-4) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 230 nm ($\epsilon = 6120$).

El espectro IR (espectro IR-4) presenta a 3320 cm^{-1} banda correspondiente al -NH, a 3100 cm^{-1} banda correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente a -CH aromático, entre 2880-2990 cm^{-1} bandas correspondientes a CH_2 y CH_3 .

El espectro de RMN (espectro RMN-4) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.8	triplete	3	- CH_3
1.42	multiplete	2	- CH_2 - CH_2 - CH_3
2.45	triplete	2	-NH- CH_2 CH
2.8-3.2	ancha	2	-NH y OH
3.89	doblete	1	-CHNH
4.8	doblete	1	- CH -OH
7.18	multiplete	10	- CH aromático

Preparación de (+) treo-2-isopropilamino-1,2-difeniletanol (V).

Una mezcla de 3.06 g (10.9 mmoles) de I, 25 ml de etanol y 40 ml (46.99 mmoles) de isopropilamina, se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto de reacción se evaporó a presión reducida, se adicionaron 40 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. El producto color azul de prusia se disolvió en etanol, se decoloró la solución con carbón activado y se filtró a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó y cristalizó de metanol-agua, pf = 146°C. Rendimiento: 1.94 g (69%).

El espectro UV (espectro UV-5) presenta absorción máxima a $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 232 nm ($\epsilon = 1156$).

El espectro IR (espectro IR-5) presenta a 3320 cm^{-1} banda correspondiente al -NH, a 3100 cm^{-1} banda correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente al -CH aromático y entre 2880-2990 cm^{-1} bandas correspondientes al CH, CH₂ y CH₃.

El espectro de RMN (espectro RMN-5) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.85	doblete	3	-CH-CH ₃
0.93	doblete	3	-CH-CH ₃
2.54	multiplete	1	-CH(CH ₃) ₂
3.0	singulete ancho	1	-NH Y OH
3.9	doblete	1	-CHNH
4.79	doblete	1	-CHOH
7.19	multiplete	10	-CH aromático

Preparación de (+) treo-2-hexilamino-1,2-difeniletanol (VI).

Una mezcla de 2 g (7.22 mmoles) de I, 20 ml de etanol y 40 ml (300 mmoles) de hexilamina, se pusieron a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto de reacción se evaporó a presión reducida, se adicionaron 42 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. Se cristalizó de etanol-agua, $pf \cong 128^{\circ}C$. Rendimiento: 1.2 g (55.9%).

El espectro UV (espectro UV-6) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} 225$ ($\epsilon = 4773$).

El espectro IR (espectro IR-6) presenta a 3320 cm^{-1} pequeño pico correspondiente al -NH, a 3100 cm^{-1} banda correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente a -CH aromático, entre $2860-2985 \text{ cm}^{-1}$ bandas correspondientes a CH_2 y CH_3 .

El espectro de RMN (espectro RMN-6) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.8	triplete	3	$-\text{CH}_3$
1.14	multiplete	8	$-\text{CH}_2$
2.34	triplete	4	$-\text{CH}_2$ y OH
3.76	dobleto	1	$-\text{CH}-\text{NH}$
4.73	dobleto	1	$-\text{CH}-\text{NH}$
7.14	multiplete	10	-CH aromático

Preparación de (+) treo-2-dimetilamino-1,2-difeniletanol (VII).

Una mezcla de 3.5 g (12.6 mmoles) de I, 25 ml de etanol y 53 ml (800 mmoles) de dimetilamina al 33% en alcohol absoluto se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto de reacción se evaporó a presión reducida, se adicionaron 40 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. El producto de color café oscuro se decoloró con carbón activado y se filtró a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó y cristalizó de metanol, $pf = 87^{\circ}C$. Rendimiento: 1.9 g (62.3%).

El espectro UV (espectro UV-7) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} 233$ ($\epsilon = 1813$).

El espectro IR (espectro IR-8) presenta a 3100 cm^{-1} banda correspondiente al $-OH$, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente al $-CH$ aromático, y entre $2860-2980 \text{ cm}^{-1}$ bandas correspondientes al CH_3 .

El espectro de RMN (espectro RMN-7) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.3	singulete	6	$-CH_3$
3.3	doblete aparente	2	$-CHN$ y OH
5.25	doblete	1	$-CH-OH$
7.04	multiplete	10	$-CH$ aromático

Preparación de (+) treo-2-dietilamino-1,2-difeniletanol (VIII).

Una mezcla de 3.5 g (12.6 mmoles) de I, 27 ml de etanol y 54 ml (337.5 mmoles) de dietilamina se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto obtenido se evaporó a presión reducida, se adicionó 40 ml de sosa al 10% y se hizo una extracción con éter. El producto de color café oscuro se disolvió en etanol, se decoloró la solución con carbón activado y se filtró a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó y cristalizó en metanol-agua, pf = 69.5°C. Rendimiento: 1.67 g (49%).

El espectro UV (espectro UV-8) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{hexano}} = 225 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5557$).

El espectro IR (espectro IR-8) presenta a 3400 cm^{-1} banda ancha correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente -CH aromático a 2820-2980 cm^{-1} bandas correspondientes a CH_3 , CH_2 respectivamente.

El espectro de RMN (espectro RMN-8) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	señal
0.9	triplete	6	$-\text{CH}_3$
2.31	cuadruplete	4	$-\text{CH}_2$
3.25	singulete ancho	1	$-\text{OH}$
3.74	doblete ($J=$)	1	$-\text{CHN}$
4.7	doblete ($J=$)	1	$-\text{CHO}$
7.19	multipléte	10	$-\text{CH}$ aromático

Preparación de (+) treo-2-piperidilamino-1,2-difeniletanol (IX).

Una mezcla de 3.03 g (10.9 mmoles) de I, 26.5 ml de etanol y 55 ml (556.9 mmoles) de piperidina, se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto obtenido se evaporó a presión reducida, se adicionó 40 ml de sosa al 10% y se extrajo con éter. El producto de color café claro se disolvió en etanol, se decoloró la solución con carbón activado y se filtró a través de gel de sílice G. El filtrado se evaporó a presión reducida y se cristalizó de metanol-agua, $p_f = 107^\circ\text{C}$. Rendimiento: 1.9 g (61.9%).

El espectro de UV (espectro UV-9) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 225 nm ($\epsilon = 3424$).

El espectro de IR (espectro IR-9) presenta a 3485 cm^{-1} banda correspondiente al -OH, 3050 cm^{-1} banda correspondiente -CH aromático y entre 2795 y 2985 cm^{-1} bandas correspondientes a CH_2 .

El espectro de RMN (espectro RMN-9) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
1.41	multiplete	6	$-(\text{CH}_2)_n$
2.44	multiplete	4	$-\text{CH}_2\text{N}$
3.25	doblete	2	$-\text{CH}-\text{NH}$
3.31	señal ancha	1	$-\text{OH}-\text{CH}$
5.38	doblete	1	$-\text{CHOH}$
7.02	multiplete	10	$-\text{CH}$ aromático

Preparación de (+) treo-2-N(tetrahidro oxazina)-1,2-difenil etanol (X).

Una mezcla de 3 g (10.8 mmoles) de I, 20 ml de etanol y (575 mmoles) de tetrahidro oxazina (morfolina), se puso a reaccionar siguiendo el método general como en II. El producto obtenido se evaporó a presión reducida, se adicionó sosa al 10% y se filtró lavándose con agua destilada hasta obtener pH neutro. Se cristalizó de etanol-agua, pf = 124°C. Rendimiento = 2.15 g (70%).

El espectro UV (espectro UV-10) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 225 nm ($\epsilon = 3117$).

El espectro IR (espectro IR-10) presenta a 3490 cm^{-1} banda ancha correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente a -CH aromático a 2820-2950 cm^{-1} bandas correspondientes a CH_2 .

El espectro de RMN (espectro RMN-10) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.56	cuatro señales dobles	4	$-\text{CH}_2\text{N}$
3.25	singulete ancho	1	-OH
3.3	doblete	1	$-\text{CH}_2\text{CHN}$
3.68	triplete	4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$
5.3	doblete	1	$-\text{CHOH}$
7.05	multiplete	10	$-\text{CH}$ aromático

Preparación de 2,5,2',5'-tetrametoxibenzoína (XI).

En un matraz bola de 250 ml se disolvieron 10.62 g de 10.62 g de 2,5-dimetoxibenzaldehído en 45 ml de etanol caliente, se adicionó una solución de 2.8 g de cianuro de potasio en 11 ml de agua. La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 2.5 h en un baño de nujol con agitación. Después del tiempo indicado se agregaron 2.83 g de cianuro de potasio nuevamente, continuándose a reflujo otras 2.5 h.

La mezcla de reacción se extrajo con 280 ml de éter y 180 ml de agua en un embudo de separación. Se continúa lavando con porciones de 180 ml de agua hasta pH neutro. Se evaporó el éter a presión reducida, obteniéndose un aceite espeso de color amarillo que pesó 8.29 g que presenta tres manchas por cromatografía en capa fina, utilizando un sistema de hexano: acetato de etilo 1:1.

La separación de 2,5,2',5'-tetrametoxibenzoína se hizo en columna con silica gel.60 para cromatografía en columna tamaño de partícula 0.063-0.200 mm. Se empleó como fase móvil una mezcla hexano-acetato de etilo, aumentando gradualmente la polaridad de ésta. Por este método de separación se obtuvo 4.74 g de 2,5,2',5'-tetrametoxibenzoína (22.32%).

El espectro de IR (espectro IV-11) presenta a 3500 cm^{-1} banda correspondiente al -OH, a 3050 cm^{-1} banda correspondiente a -CH aromático, a 2840 cm^{-1} banda correspondiente al CH_3

a 1780 cm^{-1} banda correspondiente al carbonilo.

El espectro de RMN (espectro RMN-11) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.68	dos singuletes	12	$-(\text{OCH}_3)_3; \text{OCH}_3$
4.36	doblete	1	$-\text{CH}-\text{OH}$
6.07	doblete	1	$-\text{CH}-\text{OH}$
6.70	multiplete	6	$-\text{CH}$ aromático

Preparación de 2,5,2',5'-tetrametoxi-transestilbeno (XII).

a. Preparación de la amalgama de zinc.

En un matraz bola de 250 ml equipado con un agitador mecánico que casi alcanza el fondo del matraz, se pusieron aproximadamente 45 ml de agua y 25 g de cloruro mercurico. Se empieza la agitación y se adiciona rápidamente 10 g de zinc. El líquido sobrenadante se decanta y la amalgama se filtra en un embudo buchner y se lava con aproximadamente 20 ml de agua destilada.

b) Reducción de la benzoina.

La amalgama de zinc se regresa al matraz, el cual se tiene sumergido en un baño de hielo, agregándose 25 ml de etanol al 95% y 4.74 g de XI. Nuevamente se agita la mezcla de reacción y se adiciona gota a gota 25 ml de ácido clorhídrico, de tal modo que el tiempo de adición sea aproximadamente de 2 h. Durante la reacción la temperatura se mantiene abajo de 15°C. Después del tiempo antes indicado se continua la agitación por 2 h más deteniéndose entonces la agitación y añadiéndose posteriormente 95 ml de agua fría a la mezcla de reacción, colectándose el material insoluble en un embudo buchner. El precipitado se transfiere a un vaso de precipitados de 250 ml y se extrae primero con dos porciones de 30 ml de etanol caliente, vertiéndose el volumen extraído en otro vaso de precipitado mantenido en baño de hielo. Se repite la extracción

anterior. Al enfriarse ambos vasos, el producto obtenido en el primer vaso es de color café y aspecto esponjoso, pf 92-93.5°C. En el segundo vaso el producto es de color amarillo paja, pf 93.5-94.5°C. Se recrystalizaron los dos productos en 29 ml de etanol, dando después de filtrar un producto amarillo, pf 93.5°C. Rendimiento: 2.39 g (56%).

El espectro UV (espectro UV-12) presenta $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 225, 293, 355 nm ($\epsilon = 17,699$).

El espectro IR (espectro IR-12) presenta a 3080 y 3020 cm^{-1} bandas correspondientes a -CH aromático, a 3010 cm^{-1} banda correspondiente a la insaturación -HC=CH-, a 2980 cm^{-1} banda correspondiente a -CH, a 2820 cm^{-1} banda correspondiente a -CH₃O-, y no presenta señal del grupo carbonilo (producto de partida).

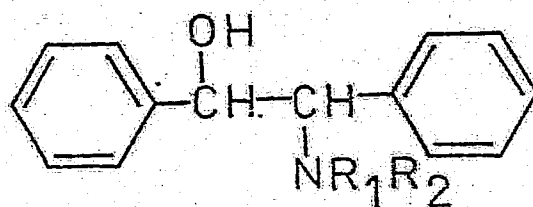
El espectro de RMN (espectro RMN-12) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.85	singulete	12	-OCH ₃
6.8-7.4	multiplete	8	$\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$

Las señales de los protones correspondientes al doble enlace se encuentran incluídas entre las señales de los protones aromáticos y posiblemente puede asignárseles la señal de 7.4 ppm, puesto que los protones aromáticos en la benzoína de partida corresponden a las señales entre 6.8 y 7.2 ppm. Debido a que se trata de un etileno sustituido por dos anillos aromáticos los protones se encuentran muy desprotegidos y por lo tanto muy desplazados hacia campos bajos.

En las tablas se presentan las características espectroscópicas de los productos contenidos en el esquema general de reacciones (Pág. 18) y que comprueban su estructura como se mencionó en la discusión.

TABLA I



Compuesto	R ₁	R ₂	pf. (°C)	rendimiento (%)
II	H	CH ₃	136.5	90
III	H	CH ₂ CH ₃	139	66
IV	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	120.5	66
V	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	146	69
VI	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	128	55.9
VII	CH ₃	CH ₃	87	62.3
VIII	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	69.5	49
IX	R ₁ =R ₂ =piperidina		107	61.9
X	R ₁ =R ₂ =morfolina		124	70

TABLA 2

Espectros de RMN de los compuestos contenidos en la Tabla No. 1, y los compuestos I, XI, XII.

(+) eritro-2-bromo-1,2-difeniletanol (I)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.35	doblete	1	-CH-OH
5.15	multiplete	2	-CHBr-CHOH
7.32	multiplete	10	-CH aromáticos

(+) treo-2-metilamino-1,2-difeniletanol (II)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.14	singulete	3	-N-CH ₃
2.88	singulete ancho	2	NH y -OH
3.65	doblete	1	-CHNH-
4.75	doblete	1	-CHOH
7.13	multiplete	10	-CH aromático

(+) treo-2-etilamino-1,2-difeniletanol (III)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
1.0	triplete	3	-CH ₃ -CH ₂
2.46	cuarteto	2	-CH ₂ -CH ₃
2.5	señal ancha	1	-NH-

3.82	doblete	1	-CH-OH
4.8	doblete	1	-CH-OH
7.25	multiplete	10	-CH aromático

(+) treo-2-propilamino-1,2-difeniletanol (IV)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.8	triplete	3	-CH ₃
1.42	multiplete	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
2.45	triplete	2	-NH-CH ₂ CH
2.8-3.2	ancha	2	-NH y OH
3.89	doblete	1	-CHNH
4.8	doblete	1	-CH-OH
7.18	multiplete	10	-CH aromático

(+) treo-2-isopropilamino-1,2-difeniletanol (V)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.85	doblete	3	-CH-CH ₃
0.93	doblete	3	-CH-CH ₃
2.54	multiplete	1	-CH(CH ₃) ₂
3.0	singulete ancho	1	-NH y OH
3.9	doblete	1	-CHNH
4.79	doblete	1	-CHOH
7.19	multiplete	10	-CH aromático

(+)treo-2-hexilamino-1,2-difeniletanol (VI)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.8	triplete	3	- <u>CH</u> ₃
1.14	multiplete	8	- <u>CH</u> ₂
2.34	triplete	4	- <u>CH</u> ₂ y <u>OH</u>
3.76	doblete	1	- <u>CH</u> -NH
4.73	doblete	1	- <u>CH</u> -NH
7.14	multiplete	10	- <u>CH</u> aromático

(+)treo-2-dimetilamino-1,2-difeniletanol (VII)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.3	singulete	6	- <u>CH</u> ₃
3.3	doblete aparente	2	- <u>CH</u> N y <u>OH</u>
5.25	doblete	1	- <u>CH</u> -OH
7.04	multiplete	10	- <u>CH</u> aromático

(+)treo-2-dietilamino-1,2-difeniletanol (VIII)

δ (ppm)	señal	No. de protones	señal
0.9	triplete	6	- <u>CH</u> ₃
2.31	cuadruplete	4	- <u>CH</u> ₂
3.25	singulete ancho	1	- <u>OH</u>
3.74	doblete (J=)	1	- <u>CH</u> N
4.7	doblete (J=)	1	- <u>CHO</u>
7.19	multiplete	10	- <u>CH</u> aromático

(+) treo-2-piperidilamino-1,2-difeniletanol (IX)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
1.41	multiplete	6	-(CH ₂) _n
2.44	multiplete	4	-CH ₂ N
3.25	doblete	2	-CH-NH
3.31	señal ancha	1	-OH-CH
5.38	doblete	1	-CHOH
7.02	multiplete	10	-CH aromático

(+) treo-2-N(tetrahidro oxazina)-1,2-difeniletanol (X)

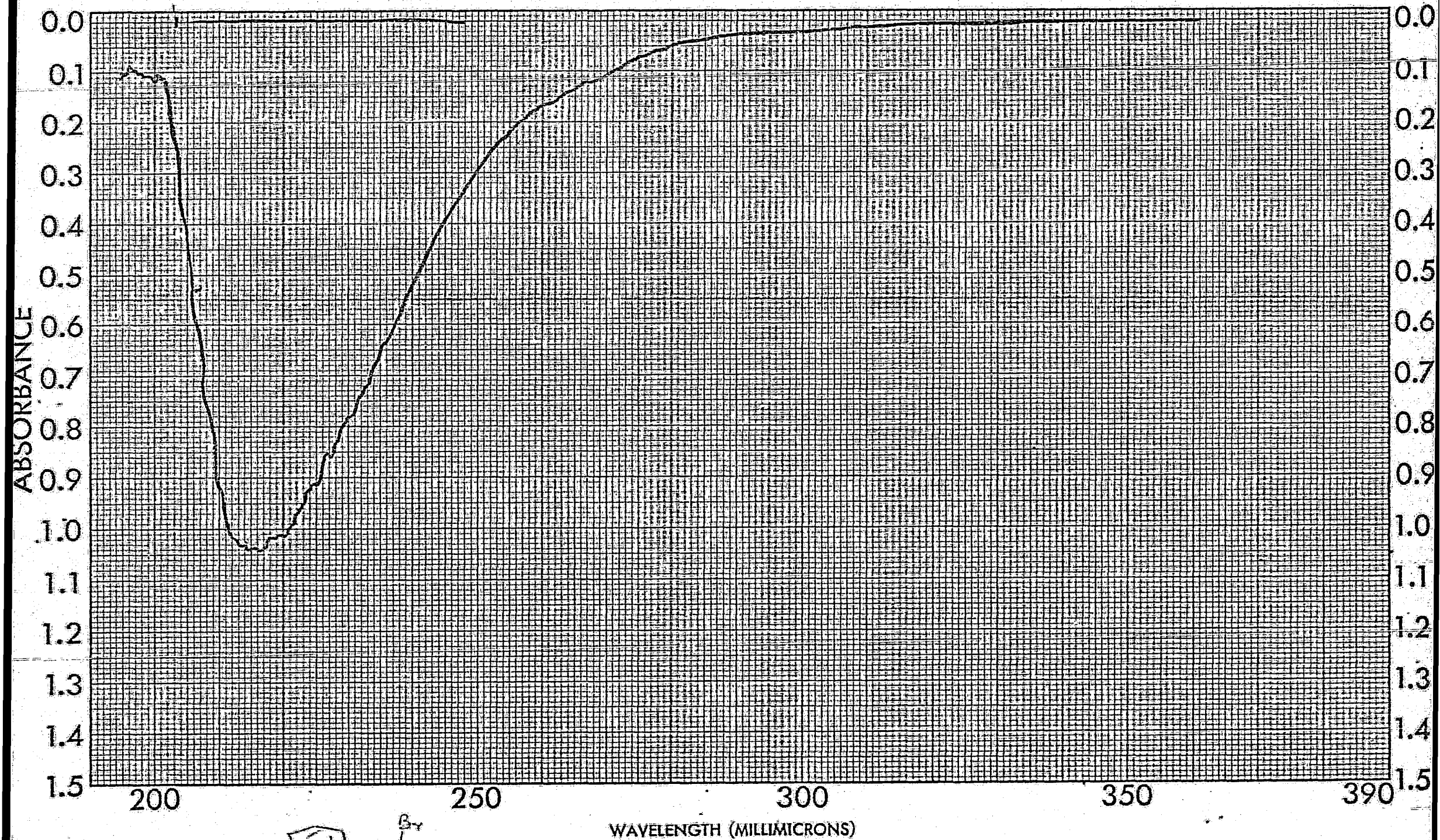
δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
2.56	cuadro señales dobles	4	-CH ₂ N
3.25	singulete ancho	1	-OH
3.3	doblete	1	-CH ₂ CHN
3.68	triplete	4	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5.3	doblete	1	-CHOH
7.05	multiplete	10	-CH aromático

2,5,2',5'-tetrametoxibenzoína (XI)

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.68	dos singuletes	12	-(OCH ₃) ₃ ; OCH ₃
4.36	doblete	1	-CH-OH
6.07	doblete	1	-CH-OH
6.70	multiplete	6	-CH aromático

2,5,2',5'-tetrametoxi-transestilbeno (XII)

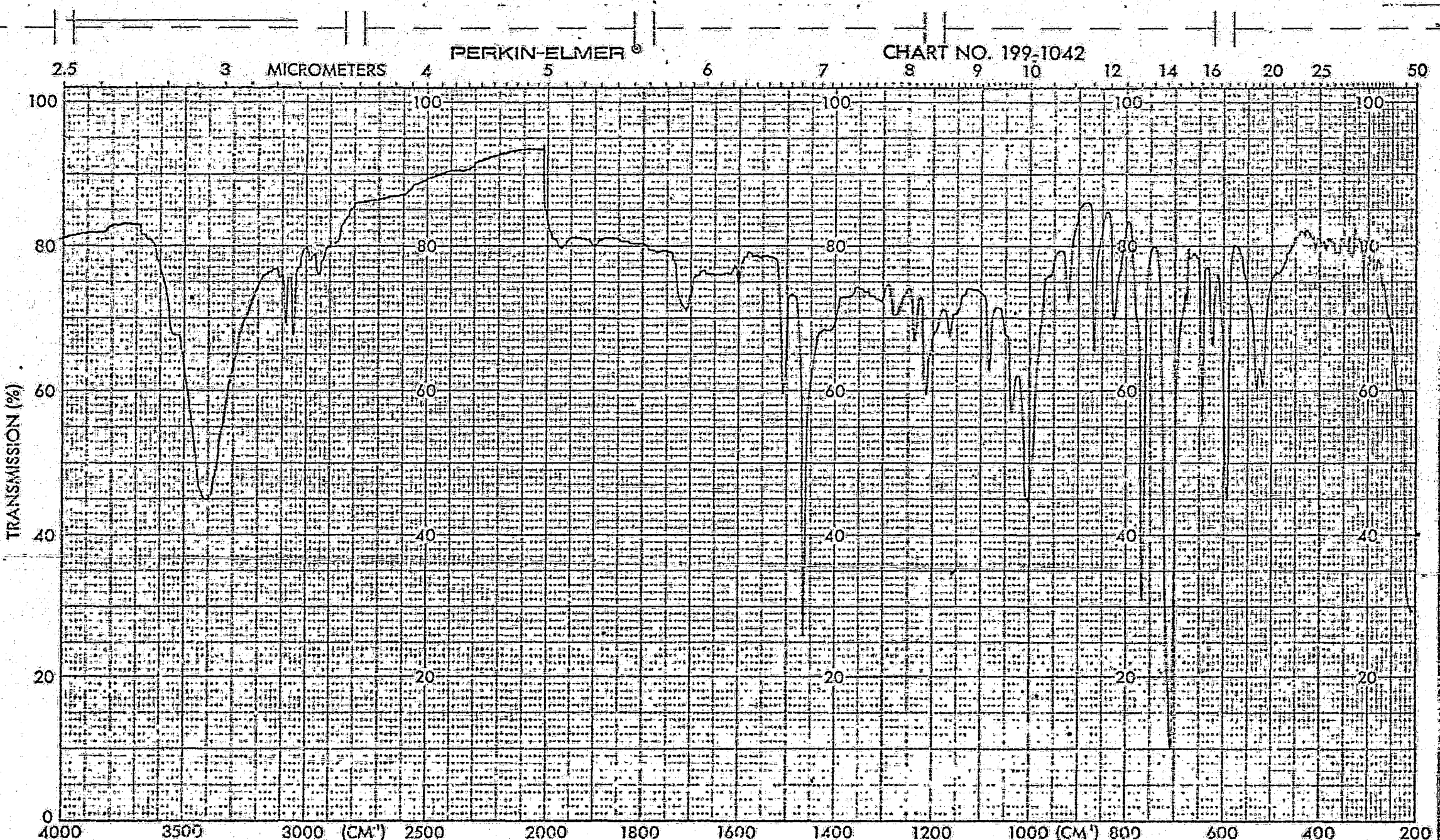
δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.85	singulete	12	-OCH ₃
6.8-7.4	multiplete	8	\emptyset -CH=CH- \emptyset



SAMPLE <u>F-2-8</u>	CURVE NO. <u>4725</u>	SCAN SPEED <u>medium</u>	OPERATOR <u>Selwa</u>
ORIGIN <u>Labul Quila</u>	CONC. <u>1.08-10ml - 3ml - 10ml</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>11/11/52</u>
SOLVENT <u>Toluene</u>	CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>standard</u>			

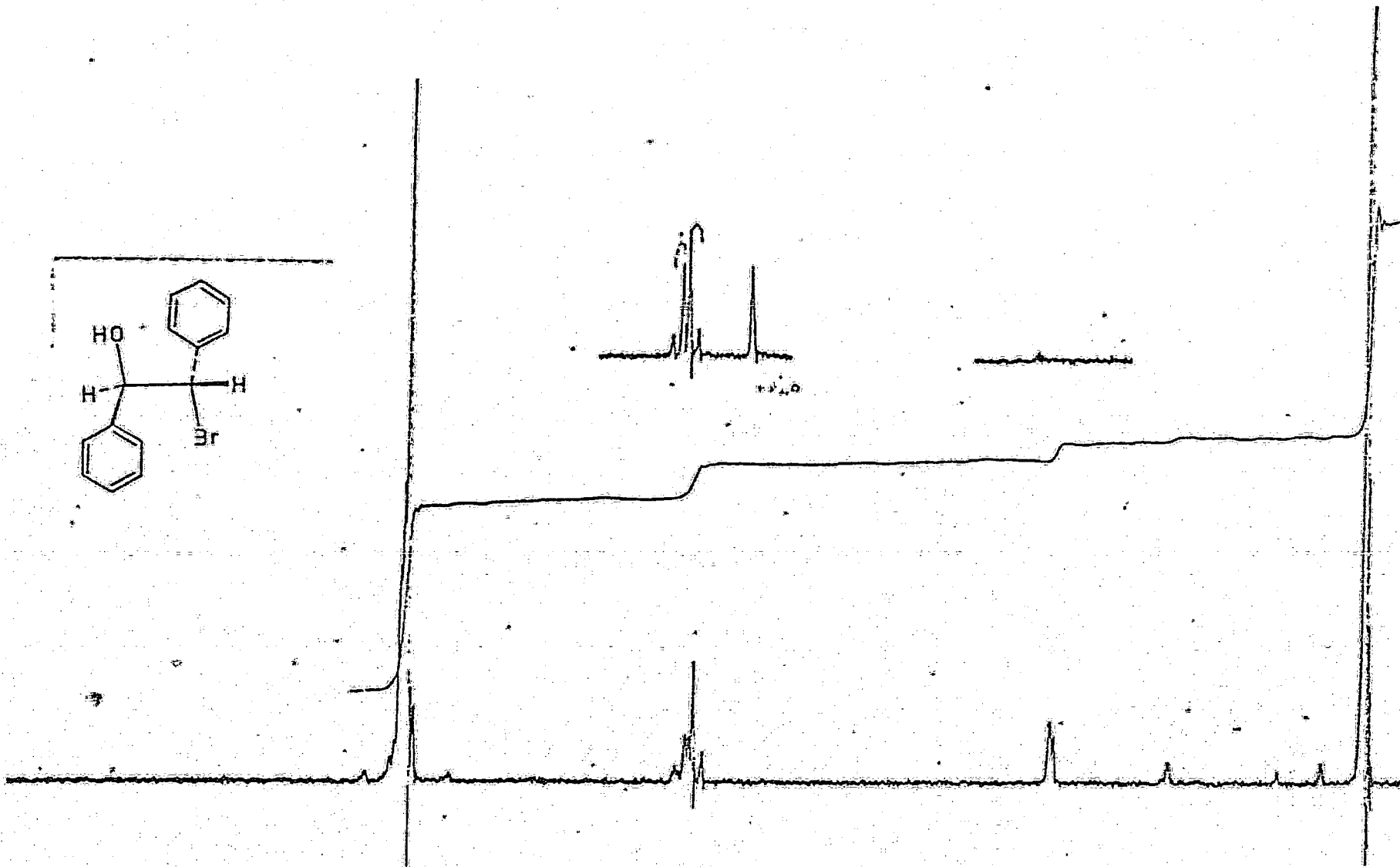
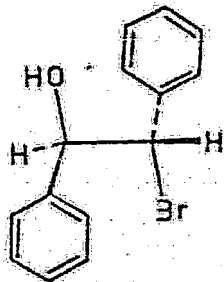
PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE REF. NO.

ASCISSA EXPANSION <u>21</u> <u>8x</u> <u>4726</u>		ORDINATE EXPANSION _____ % T. <input checked="" type="checkbox"/> ABS		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>11</u>		REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> PULSE DRIVE _____ OPERATOR <u>Schae</u> DATE <u>10/11/82</u>	
I SAMPLE <u>P-1-37</u> ORIGIN <u>Labat Aguid</u>		REMARKS <u>patilla</u>		SOLVENT <u>15.21</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>	



10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2+1000

5

5.0000

(Mg) 1.0000

10

10

10

10

10

10

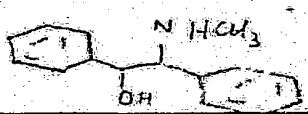
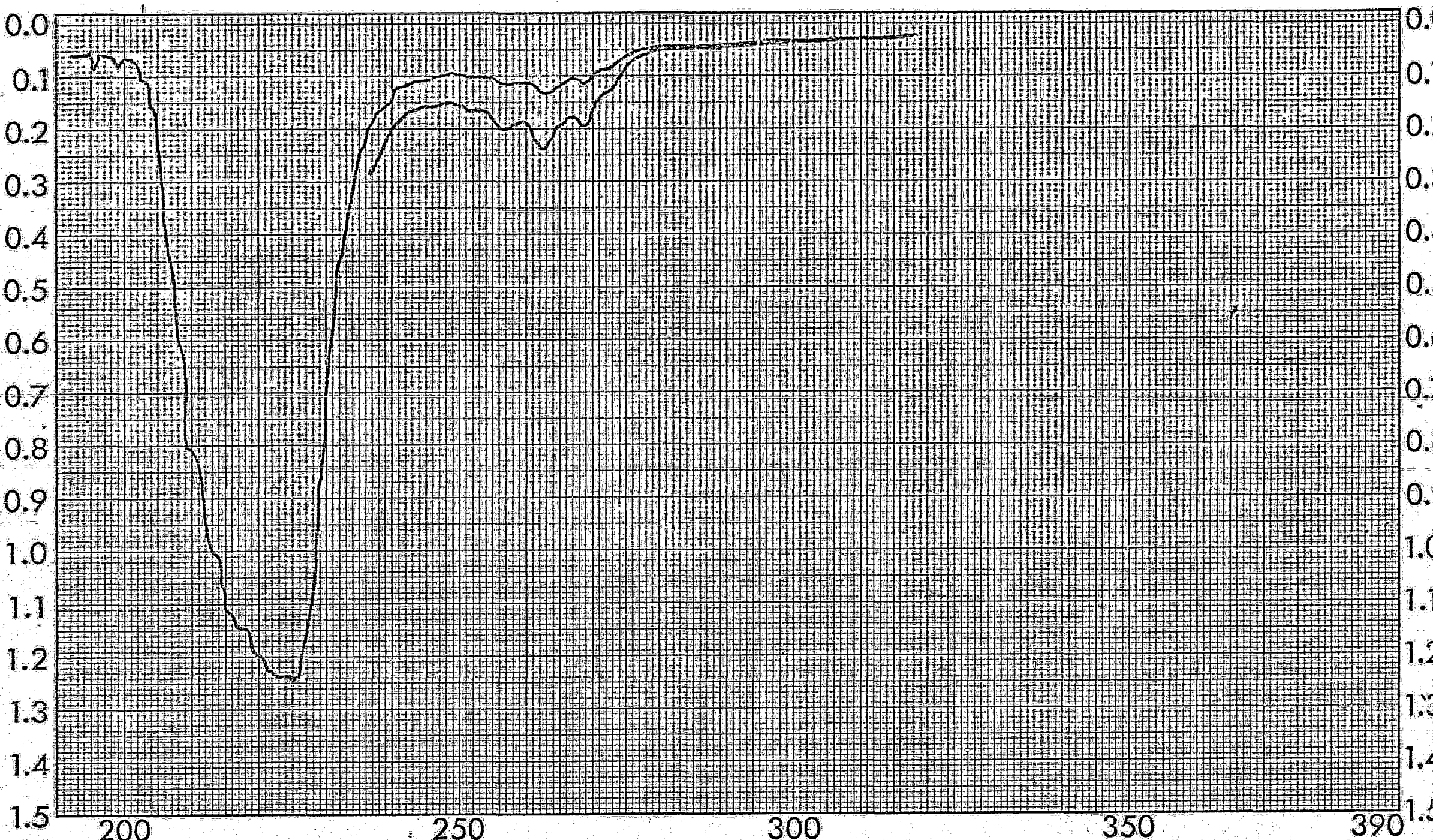
10

10

10

10

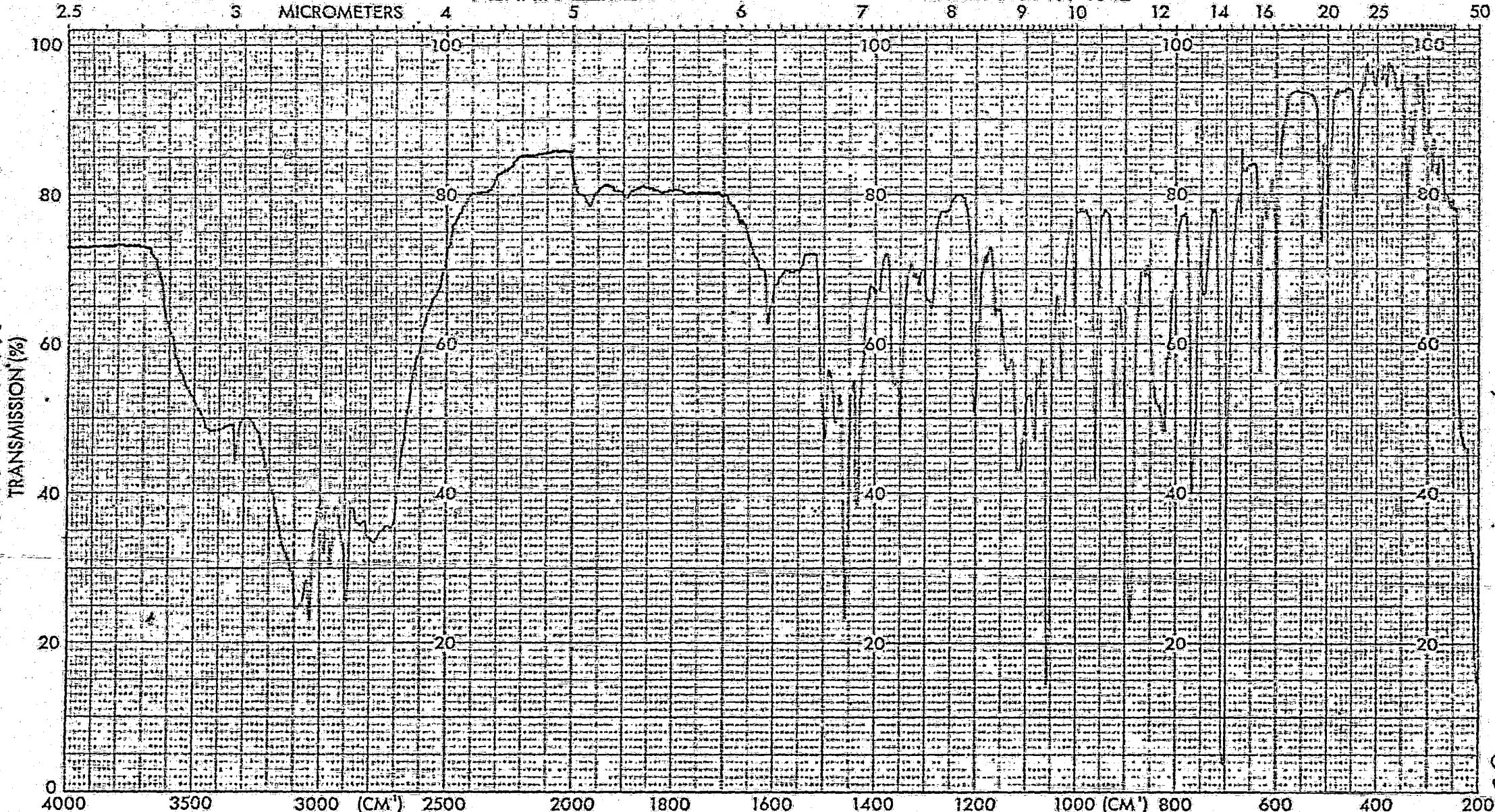
ABSORBANCE



II	SAMPLE <u>F-2-10</u>	CURVE NO. <u>4748</u>	SCAN SPEED <u>reps/10</u>	OPERATOR <u>Schwei</u>
	ORIGIN <u>Labul Quilib</u>	CONC. <u>1.09 mg - 10 ml - 5 ml</u>	SCIT <u>25</u>	DATE <u>5/12/57</u>
	CELL PATH <u>1 cm</u>	REFERENCE <u>absol</u>	REMARKS	

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



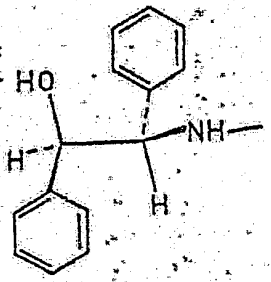
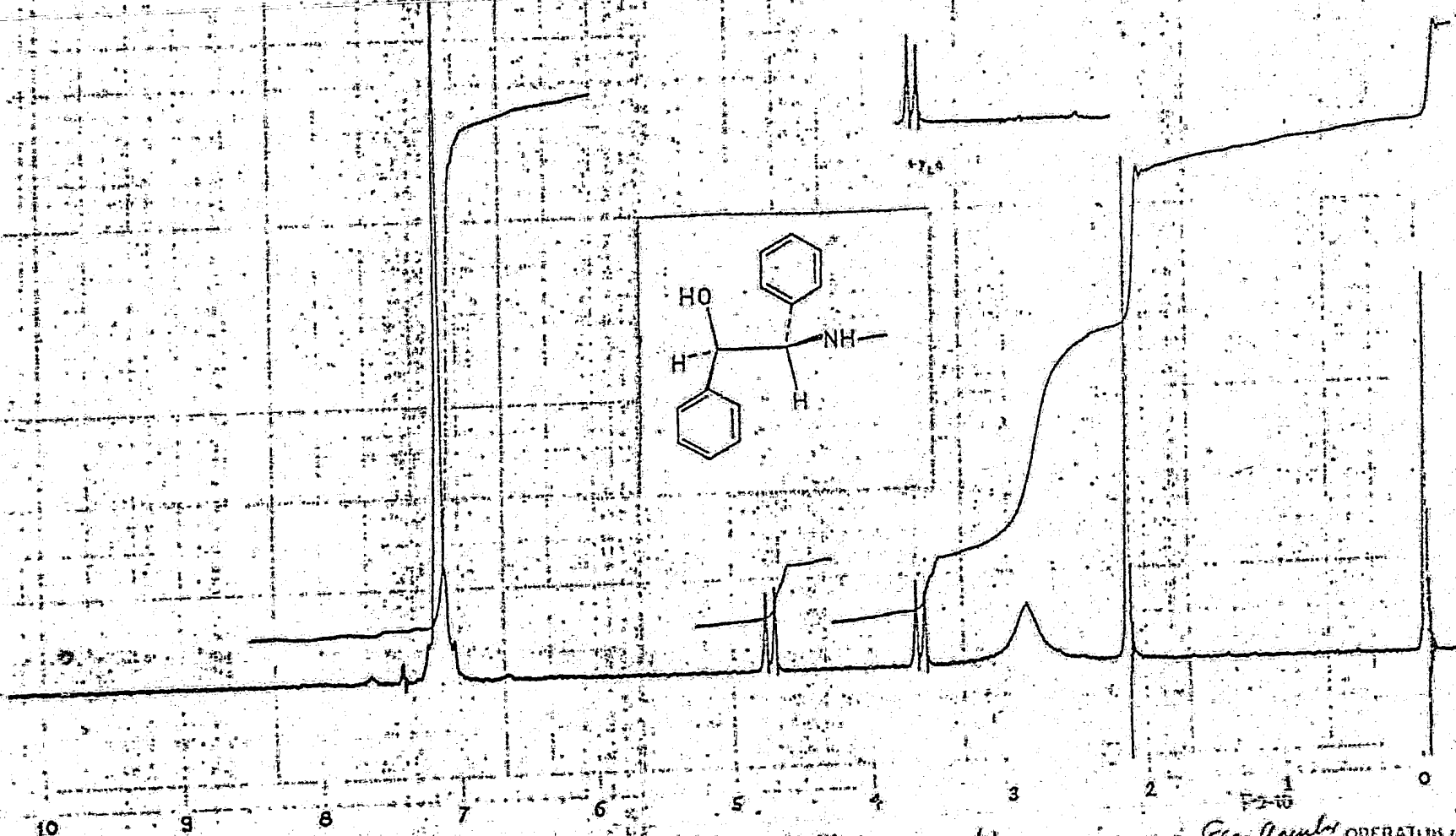
SAMPLE F-2-10

REF. NO. 5042

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>F-2-10</u>		EXPANSION _____		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
SAMPLE <u>OH</u>		% T. <u>ABS</u>		SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Chub</u>
ORIGIN <u>Des Aguilas</u>		REMARKS <u>pastilla</u>		SOLVENT <u>FE Br</u>	DATE <u>9/11/82</u>
				CONCENTRATION _____	CELL PATH _____
					REFERENCE <u>ure</u>

II

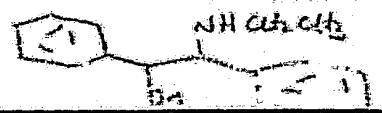
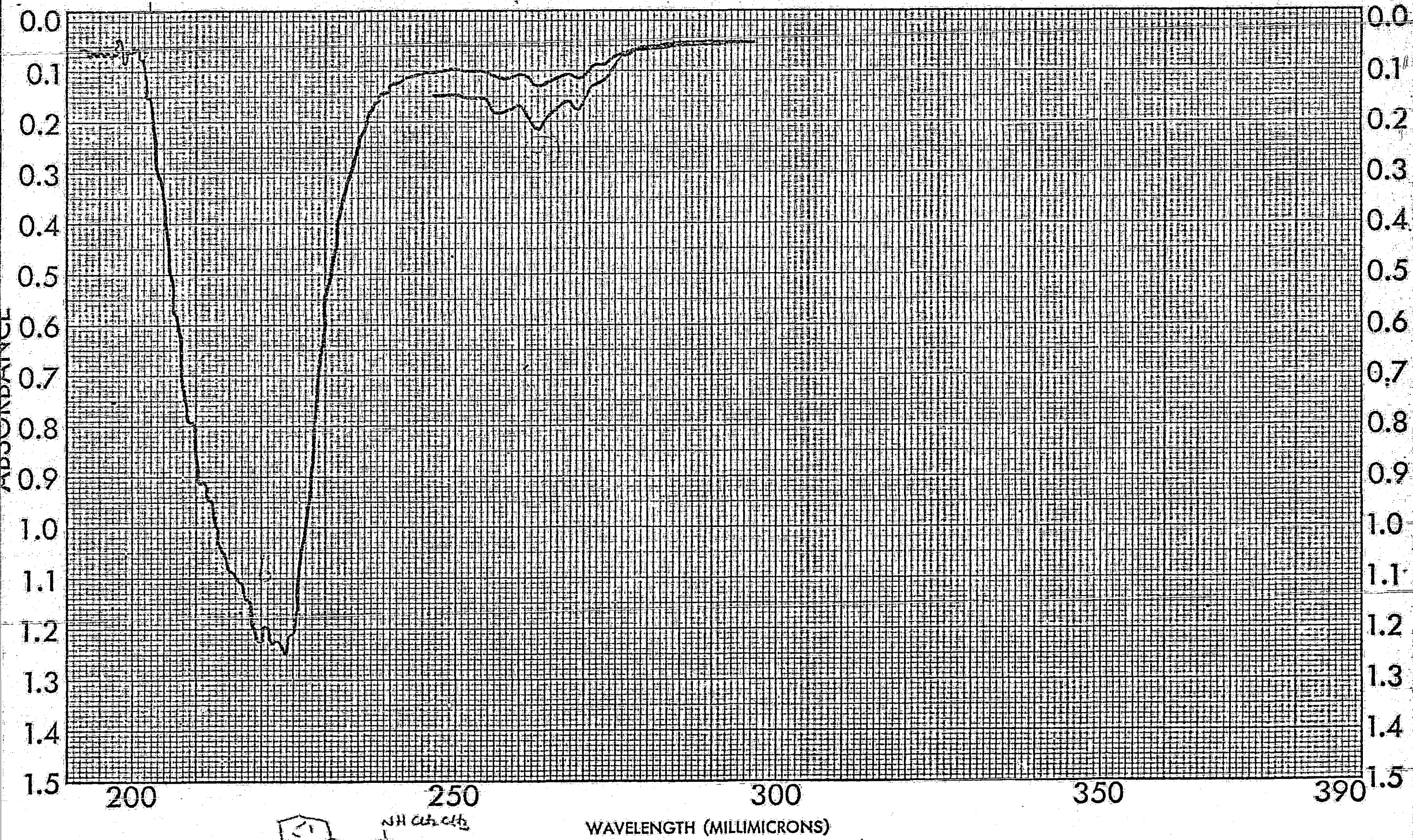
400Hz 750
 400 375
 170 150



WDR. 10.00 MG SPECTRUM AMPL. 5 x 100 SWEEP TIME 5 MIN. NUCLEUS 1H
 F POS. 0.01 sec FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS
 RF POWER 0.00 MG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP A

SAMPLE: *Sec- Alcohol* OPERATION *Lejant...*
 F-2-10
 DATE 13- August - 52
 S. M. V. L. S. only 1952 SPECTRUM # 6729

511-350 90 IANZ NMR SPECTRO... ER



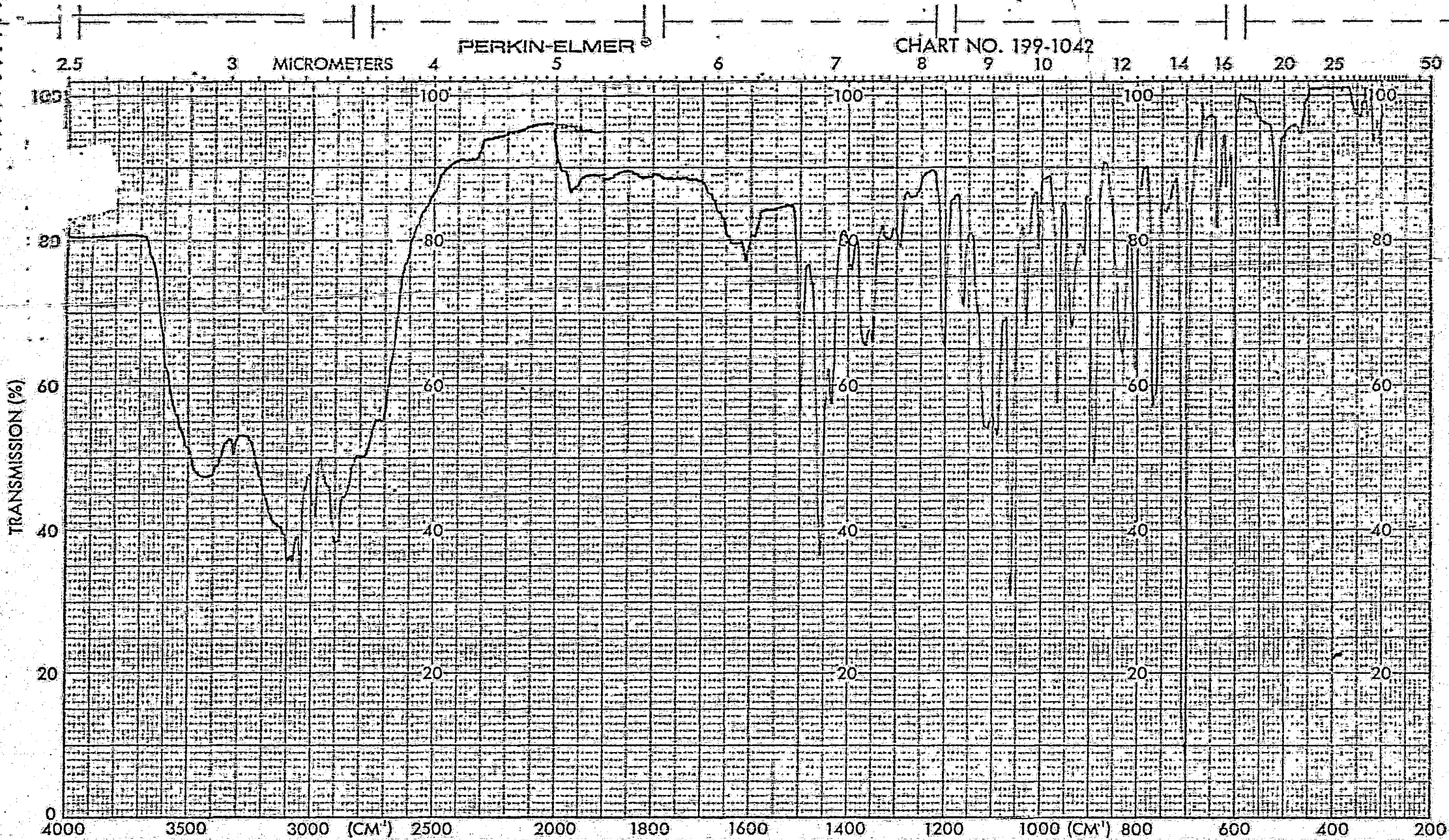
WAVELENGTH (MILLIMICRONS)

SAMPLE <u>F-3-10</u>	CURVE NO. <u>4742 (b)</u>	SCAN SPEED <u>repeat</u>	OPERATOR <u>Selnes</u>
ORIGIN <u>Amphibol Aguarda</u>	CONC. <u>1.07-10 ml - 5 ml - 10 ml</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>5/1/82</u>
SOLVENT <u>etanol</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>etanol</u>			

III

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE

REF. NO.

50065

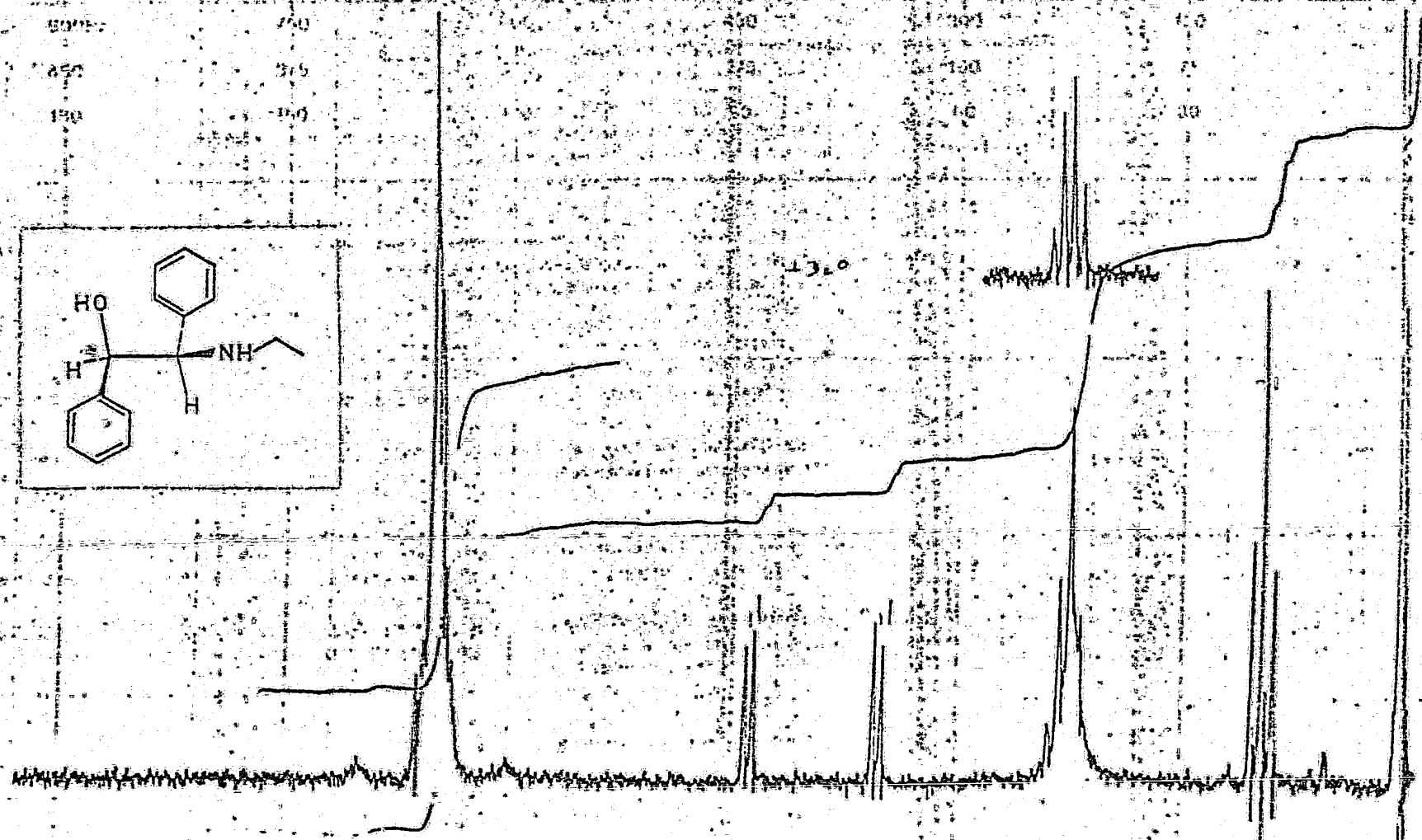
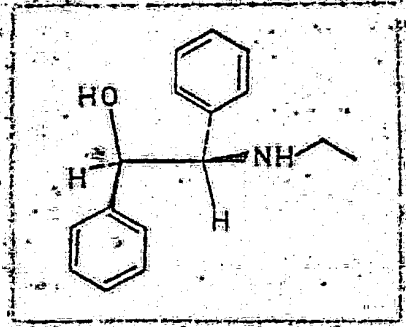
ABSCISSA EXPANSION <u> </u>		ORDINATE EXPANSION <u> </u>		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN <u> </u>
SAMPLE <u>F-3-10</u>		REMARKS <u>pastilla</u>		MULTIPLIER <u>1</u>	SINGLE BEAM
ORIGIN <u>Francisco Aguilar</u>		SOLVENT <u>KBr</u>		SLIT PROGRAM <u>✓</u>	TIME DRIVE <u>12</u>
		CONCENTRATION <u> </u>		OPERATOR <u> </u>	DATE <u>5-08-52</u>
				CELL PATH <u> </u>	
				REFERENCE <u>air</u>	

III

PART OF SWEEP

END OF SWEEP

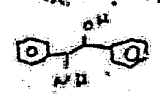
80000 750
450 375
150 110



10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

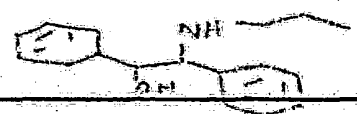
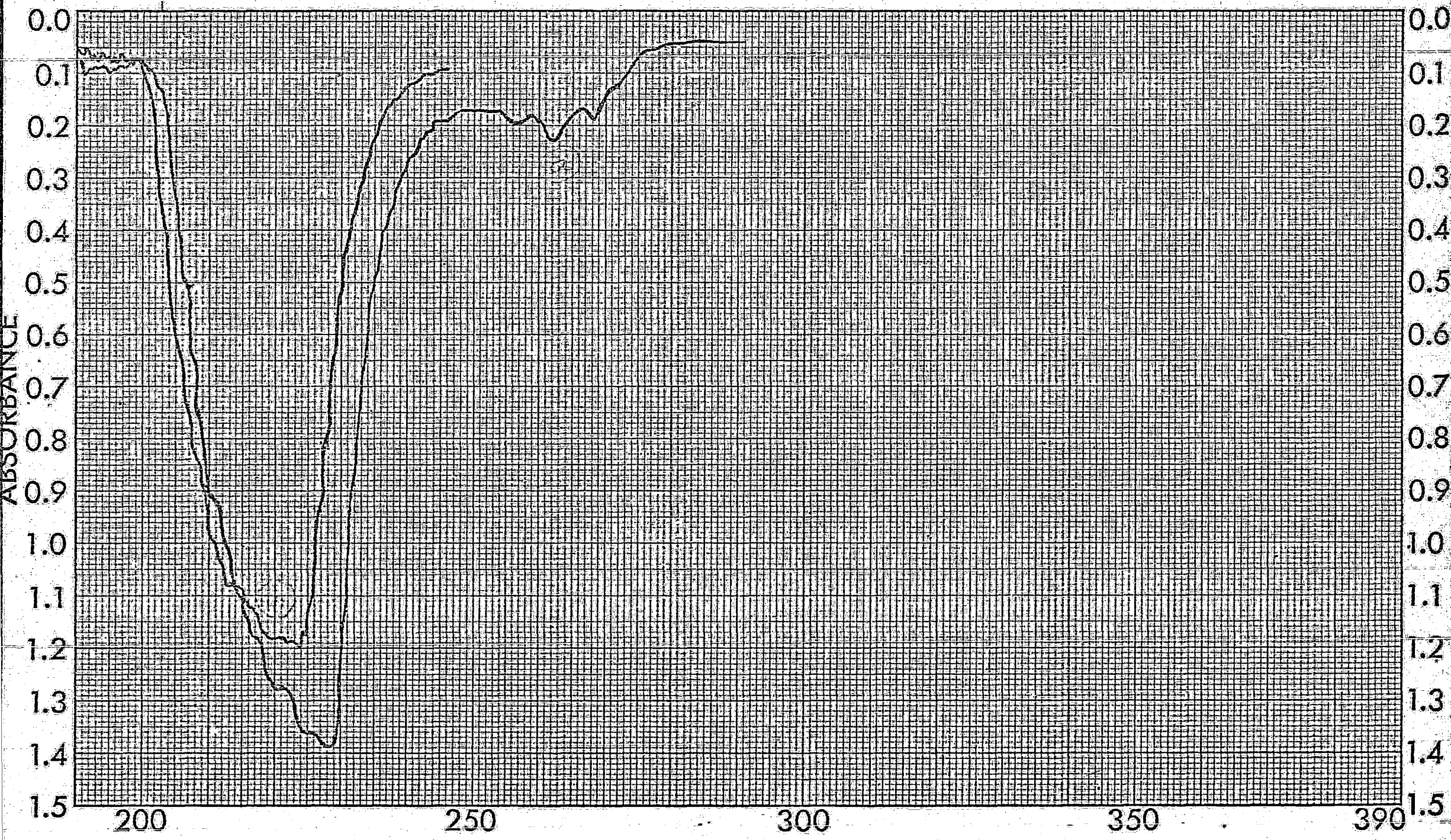
3.7 x 1000

FILTER 0.0 F



PAGE 18 - VIII - 53

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



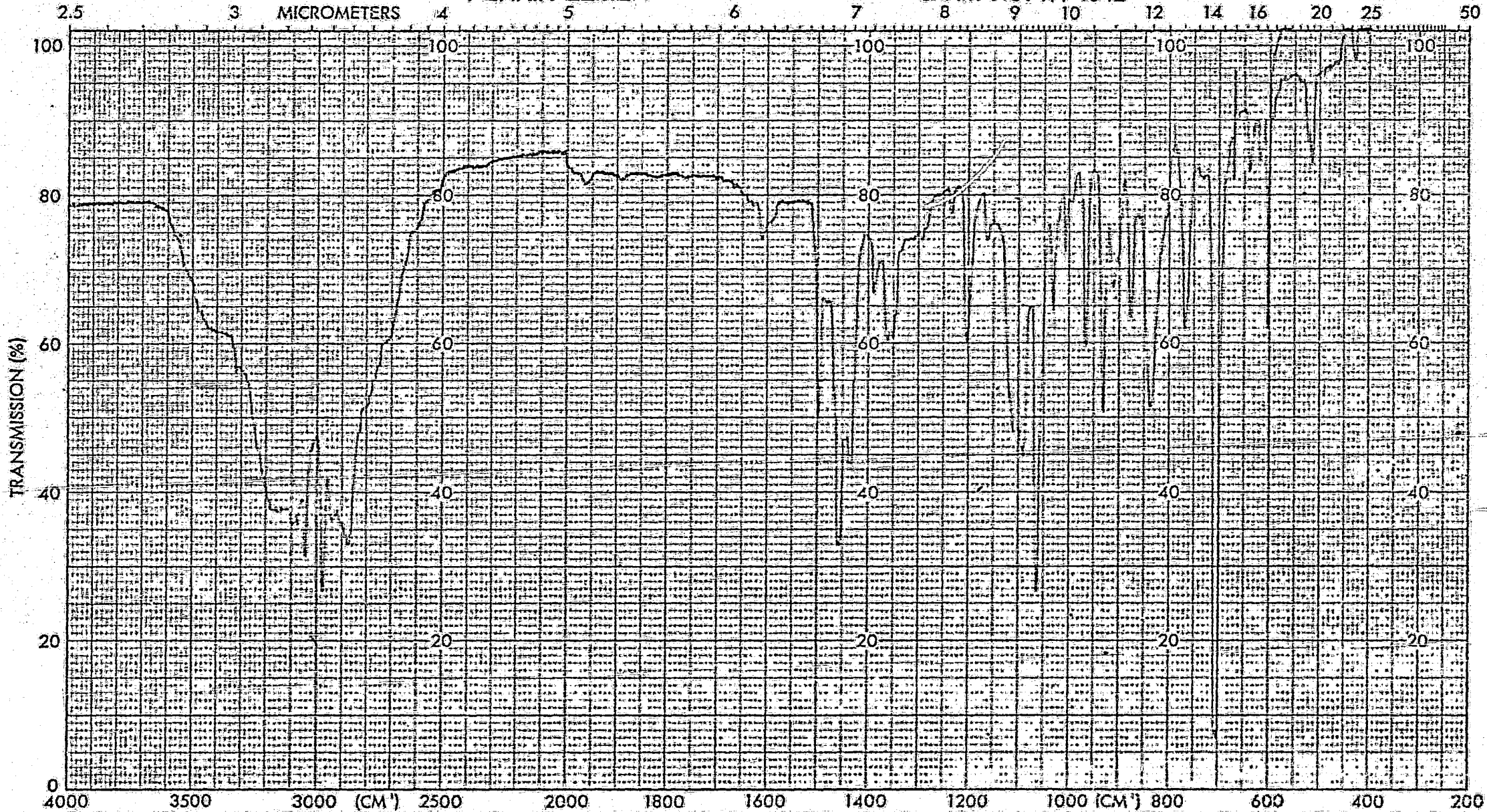
WAVELENGTH (MILLIMICRONS)

IV

SAMPLE <u>F-2-11</u>	CURVE NO. <u>4745 (b)</u>	SCAN SPEED <u>3000</u>	OPERATOR <u>Solucci</u>
ORIGIN <u>Mu. Solut. Aquiles</u>	CONC. <u>1.16 mg - 10 ml - 0.5 ml - 10 ml</u>	SLIT <u>0.5</u>	DATE <u>4/11/62</u>
CELL PATH <u>1 cm</u>	REFERENCE <u>EtOH</u>	REMARKS	


PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE

REF. NO.

W 5096 		ORDINATE EXPANSION _____ % T. <u>ABS</u>		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>R</u>		REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Chata</u>		DATE <u>4/10/1952</u>	
SAMPLE <u>E-2-11</u> ORIGIN <u>Geo. Alquist</u>		REMARKS <u>particulate</u>		SOLVENT <u>KCl</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>vac</u>			

START OF SWEEP



END OF SWEEP

900Hz

750

600

450

300

150

450

375

300

225

150

75

180

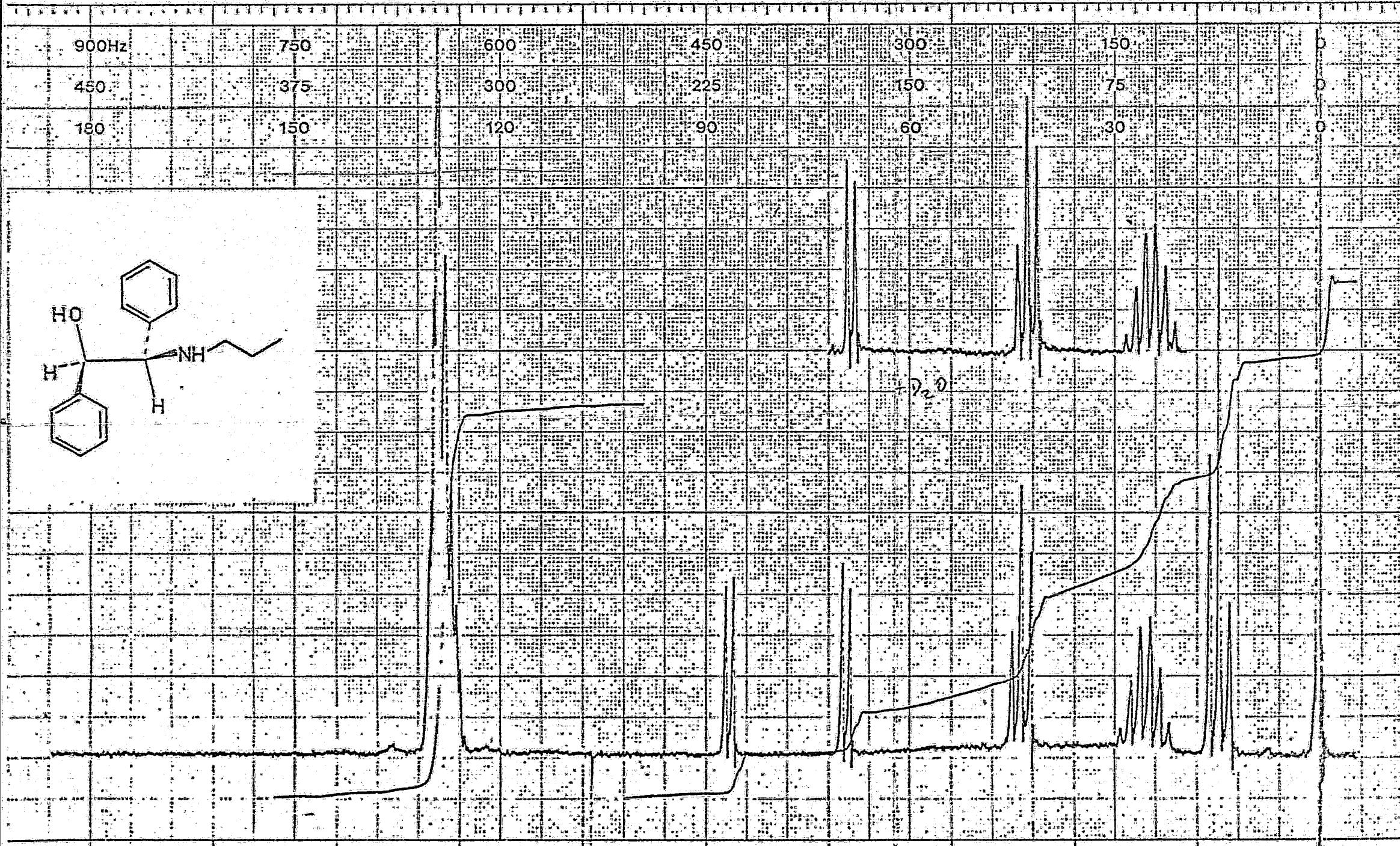
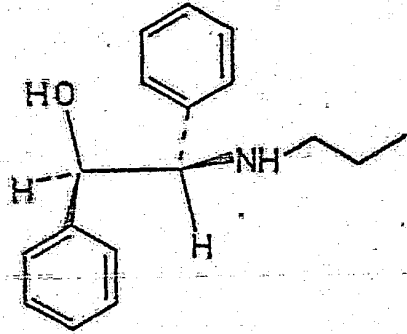
150

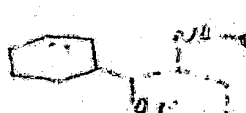
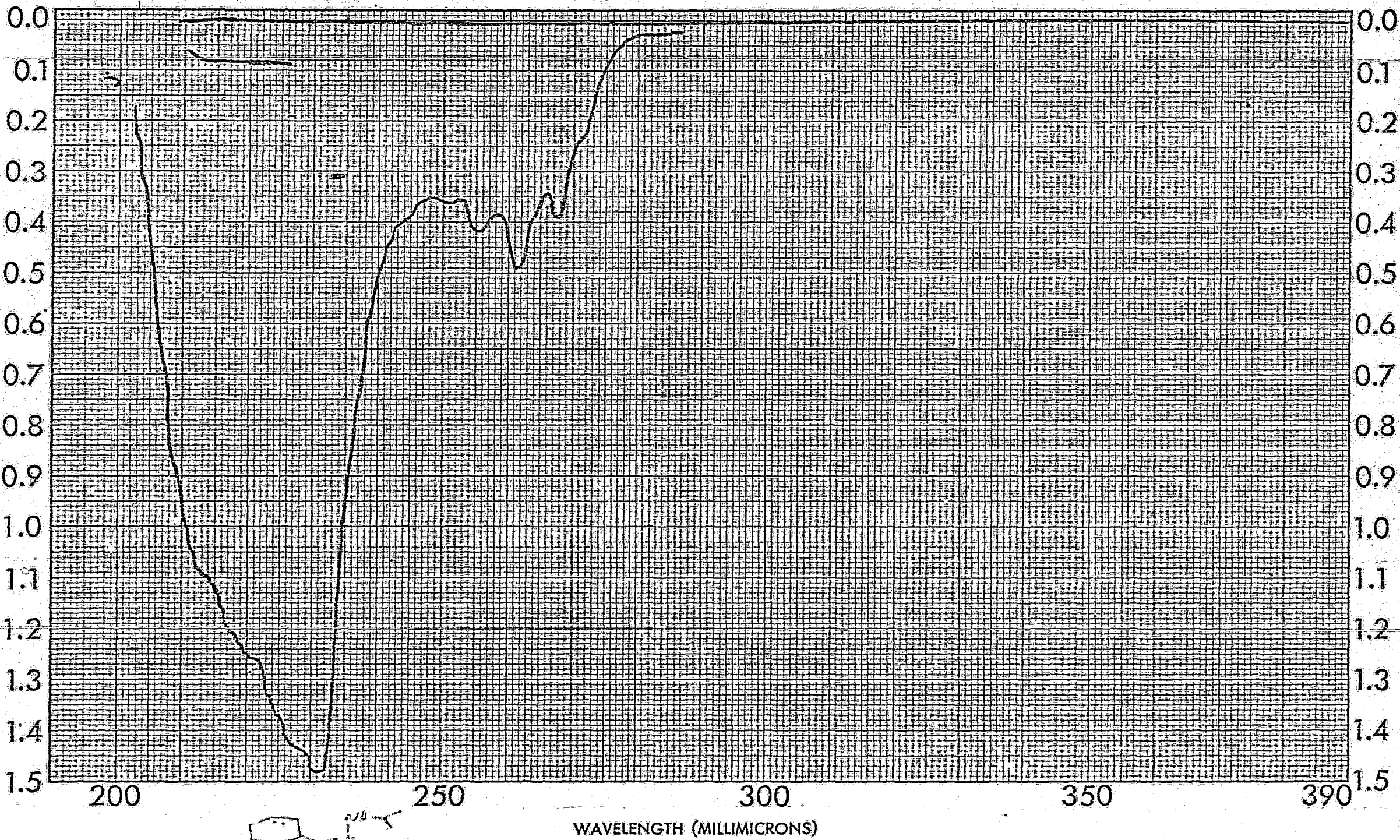
120

90

60

30



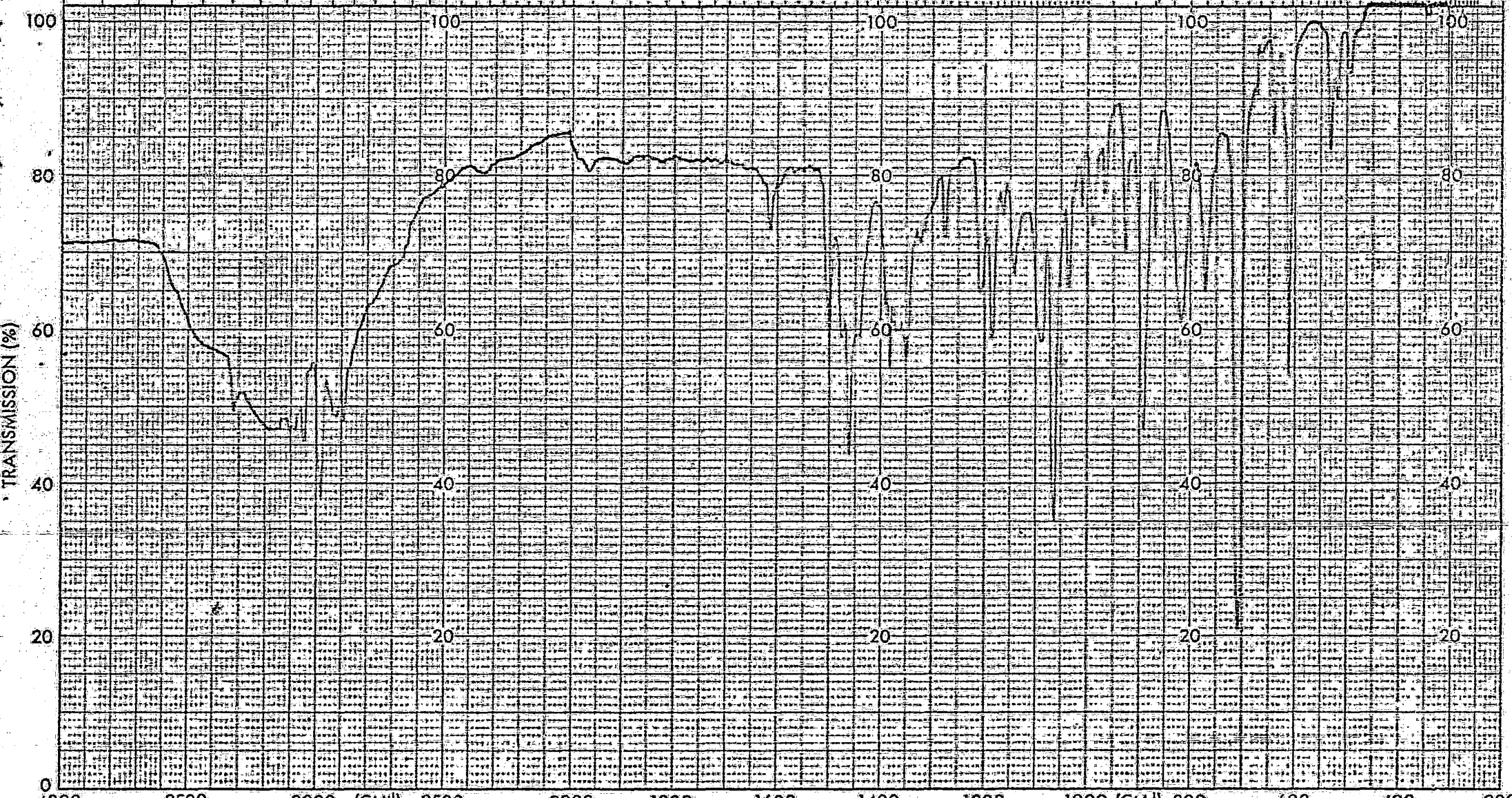


SAMPLE <u>F-3-11</u>	CURVE NO. <u>4794</u>	SCAN SPEED <u>2000</u>	OPERATOR <u>Lin</u>
ORIGIN <u>Acetone</u>	CONC. <u>3.27 mg - 10 ml</u>	SLIT <u>25'</u>	DATE <u>14/11/52</u>
SOLVENT <u>Acetone</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>Acetone</u>		

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042

2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50
MICROMETERS



SAMPLE

REF. NO.

F-3-11
5-12-72

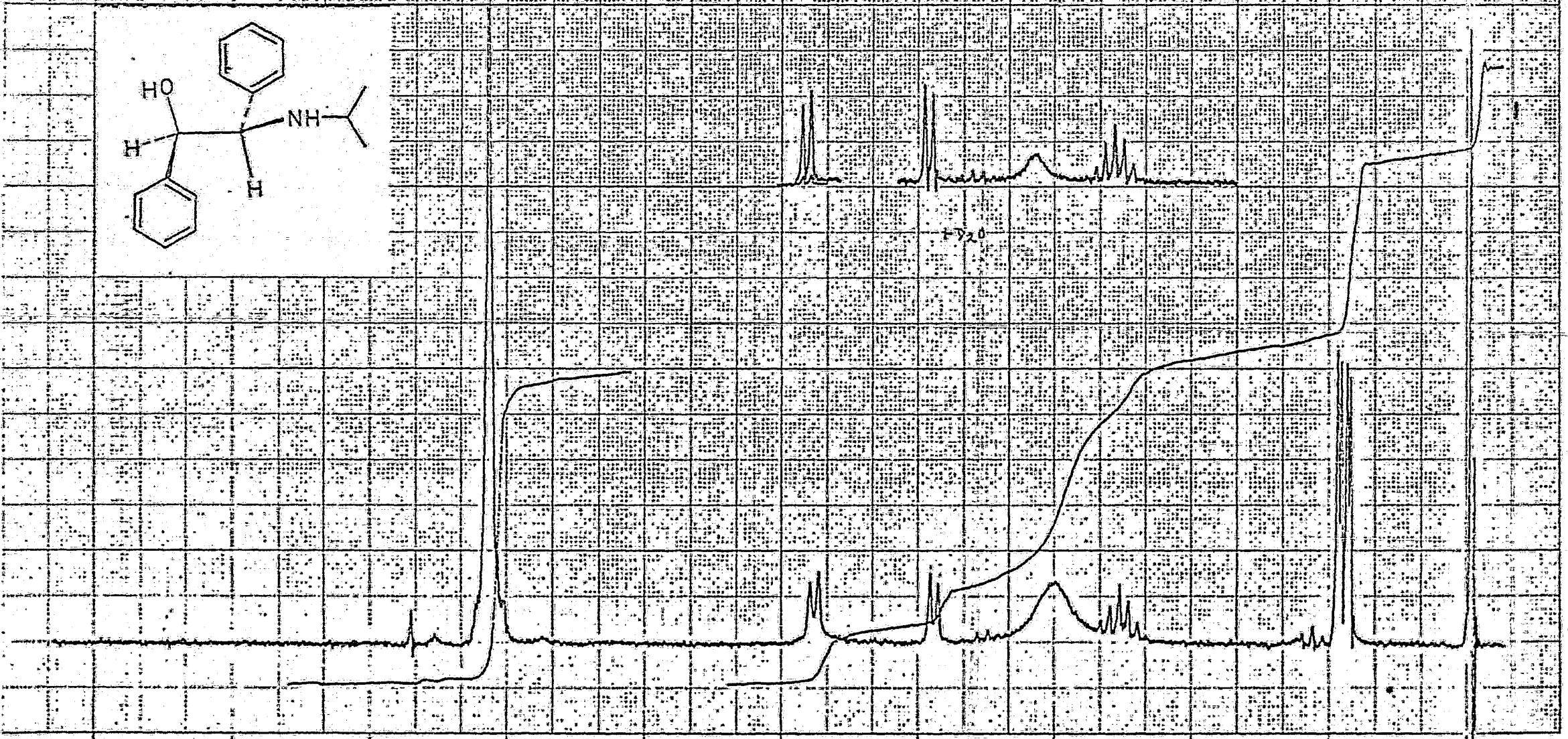
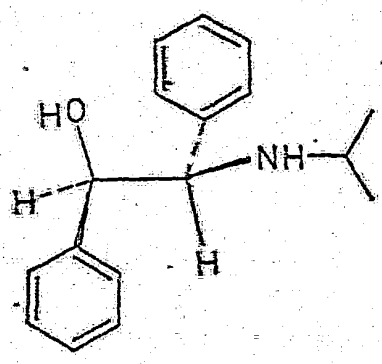
EXPANSION	ABSCISSA NH	ORDINATE	SCAN TIME	12	REP. SCAN	SINGLE BEAM
% T	ABS	EXPANSION	MULTIPLIER	1	TIME DRIVE	
SAMPLE	F-3-11	REMARKS	SLIT PROGRAM	N	OPERATOR	DATE 6/11/72
ORIGIN	Boa Aquilas	SOLVENT	CONCENTRATION	EtBr	CELL PATH	REFERENCE
						ALC

START OF SWEEP

→ H →

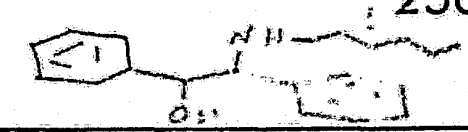
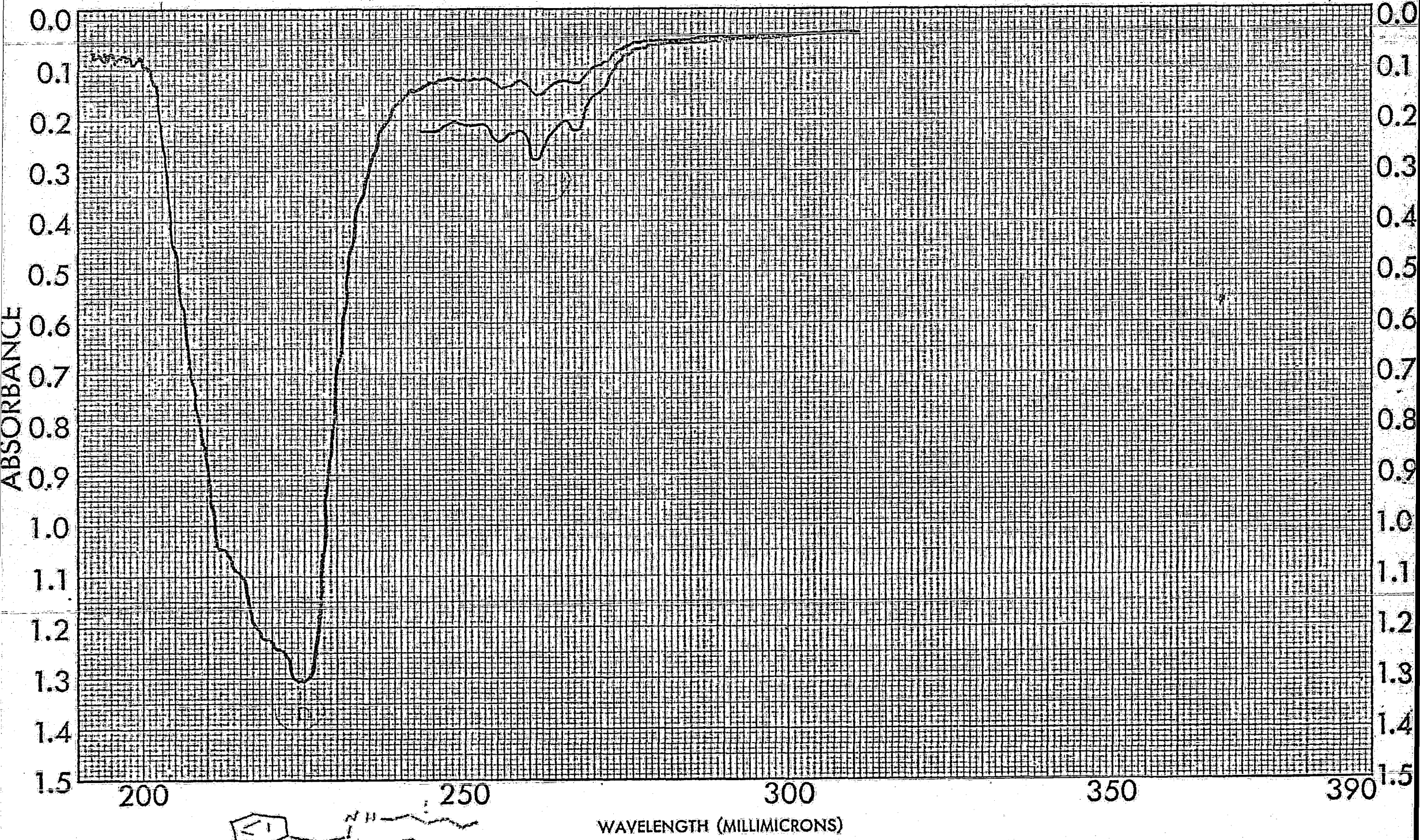
END OF SWEEP

900 Hz	750	600	450	300	150	0
450	375	300	225	150	75	0
180	150	120	90	60	30	0



10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



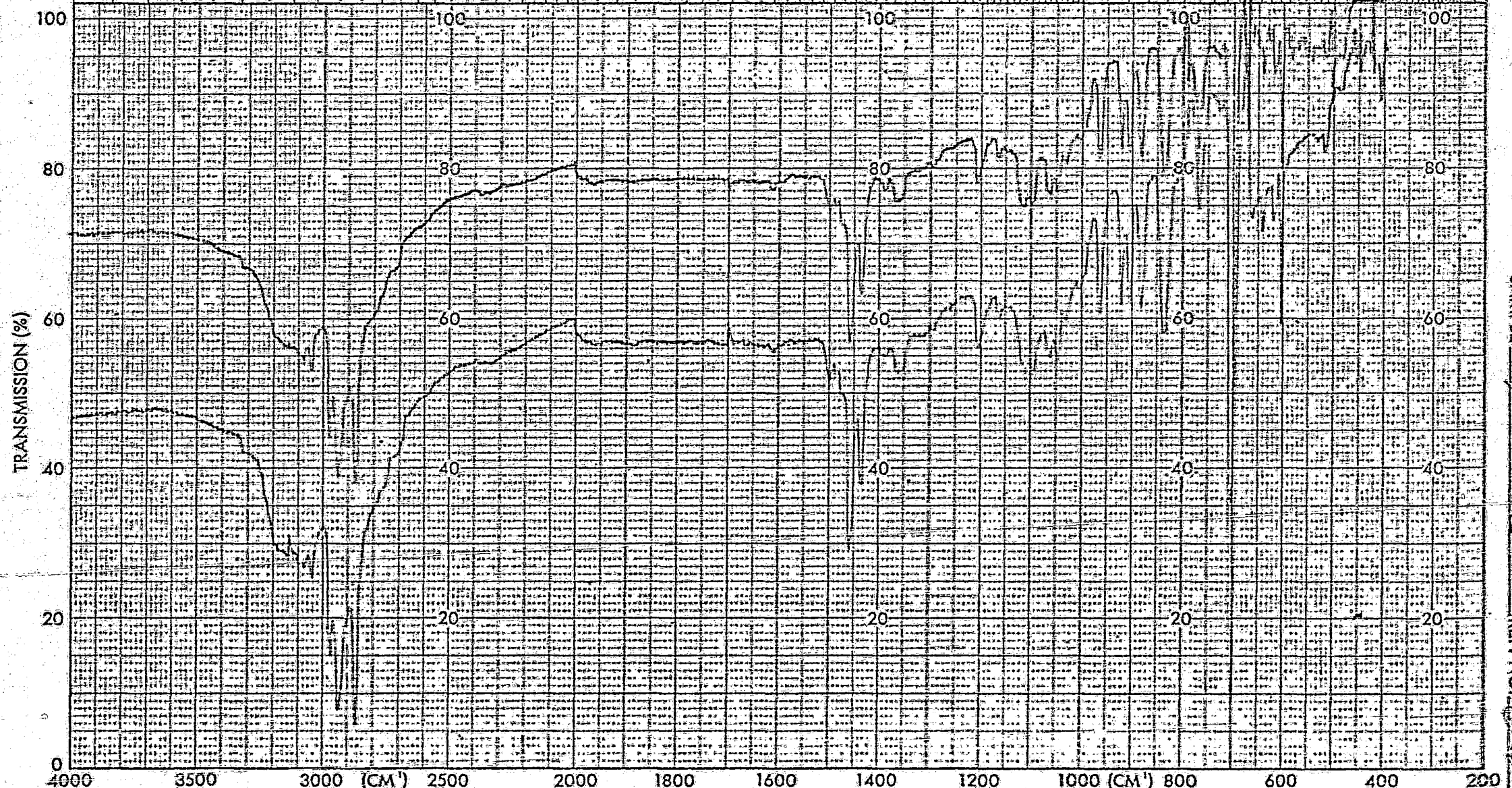
SAMPLE <u>F-2-12</u>	CURVE NO. <u>21744</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Sebrai</u>
ORIGIN <u>Acetone</u>	CONC. <u>1 to 2 → 10 ml → 0.5 ml → 10 ml</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>4/1/82</u>
SOLVENT <u>Ethanol</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>ethanol</u>			

VI

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042

2.5 3 MICROMETERS 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50



SAMPLE F-2-12 REF. NO. 5723

ABSCISSA EXPANSION <u>1</u>		ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS _____		SCAN TIME <u>2</u> MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM <u>N</u>		REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Ctella</u> DATE <u>6/10/52</u>	
SAMPLE <u>F-2-12</u> ORIGIN <u>Geo Leguina</u>		REMARKS <u>facta</u>		SOLVENT <u>R₁₂</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH. _____ REFERENCE <u>air</u>	

START OF SWEEP



END OF SWEEP

900Hz

750

600

450

300

150

0

450

375

300

225

150

75

0

180

150

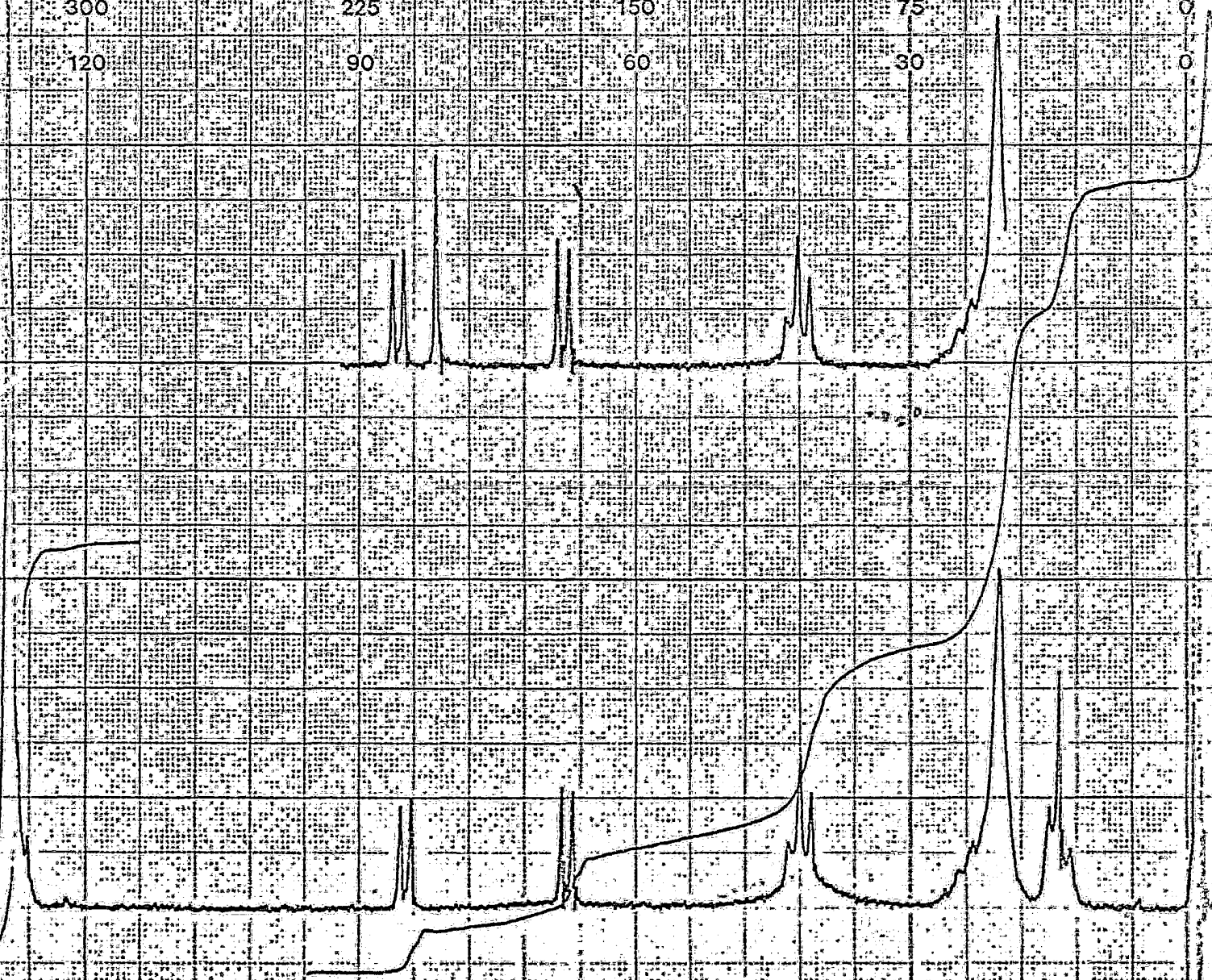
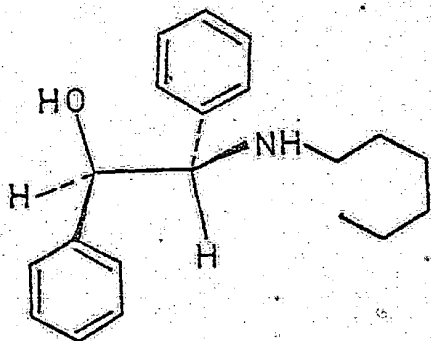
120

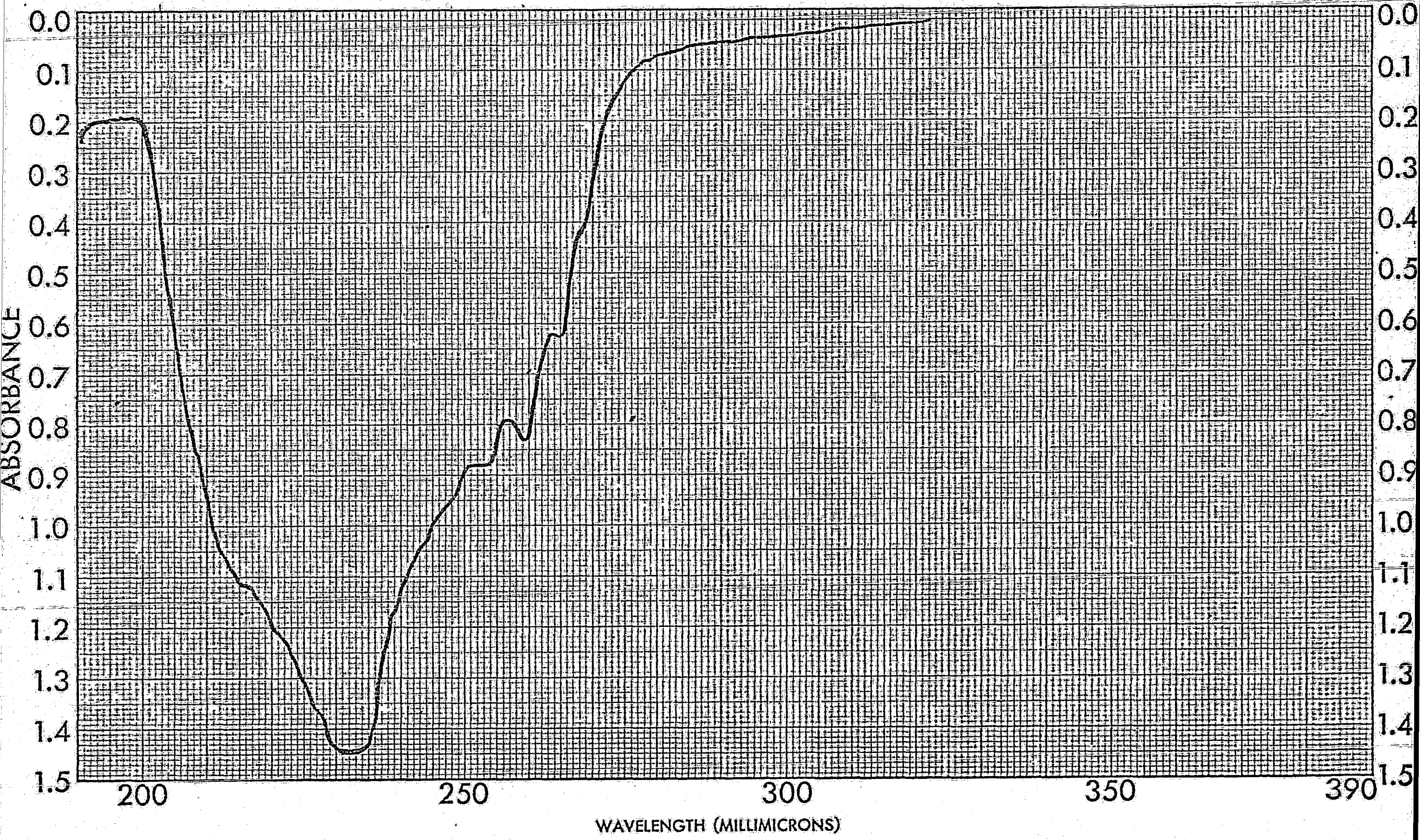
90

60

30

0

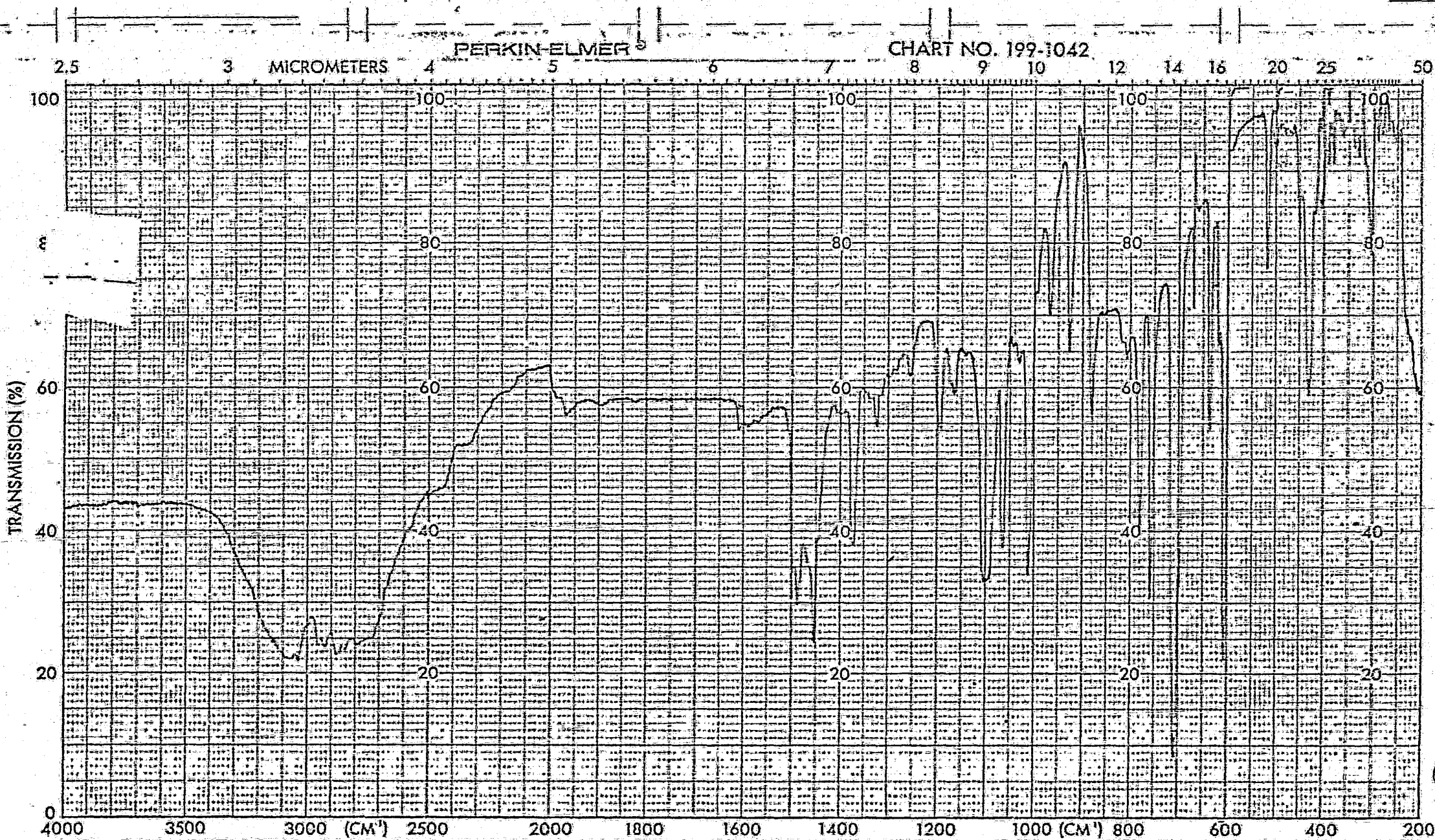




SAMPLE <u>F-4-10</u>	CURVE NO. <u>4859</u>	SCAN SPEED <u>aperture-L</u>	OPERATOR <u>DeVore</u>
ORIGIN <u>Prod. Analytical</u>	CONC. <u>3.47 mg - 10 ml</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>24-11-93</u>
SOLVENT <u>acetone</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>standard</u>		

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE F-9-10

REF. NO. 5167

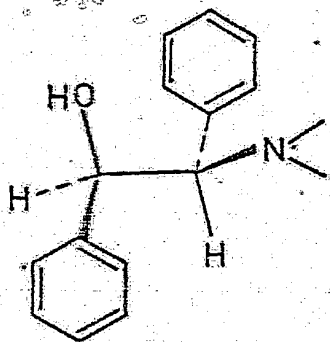
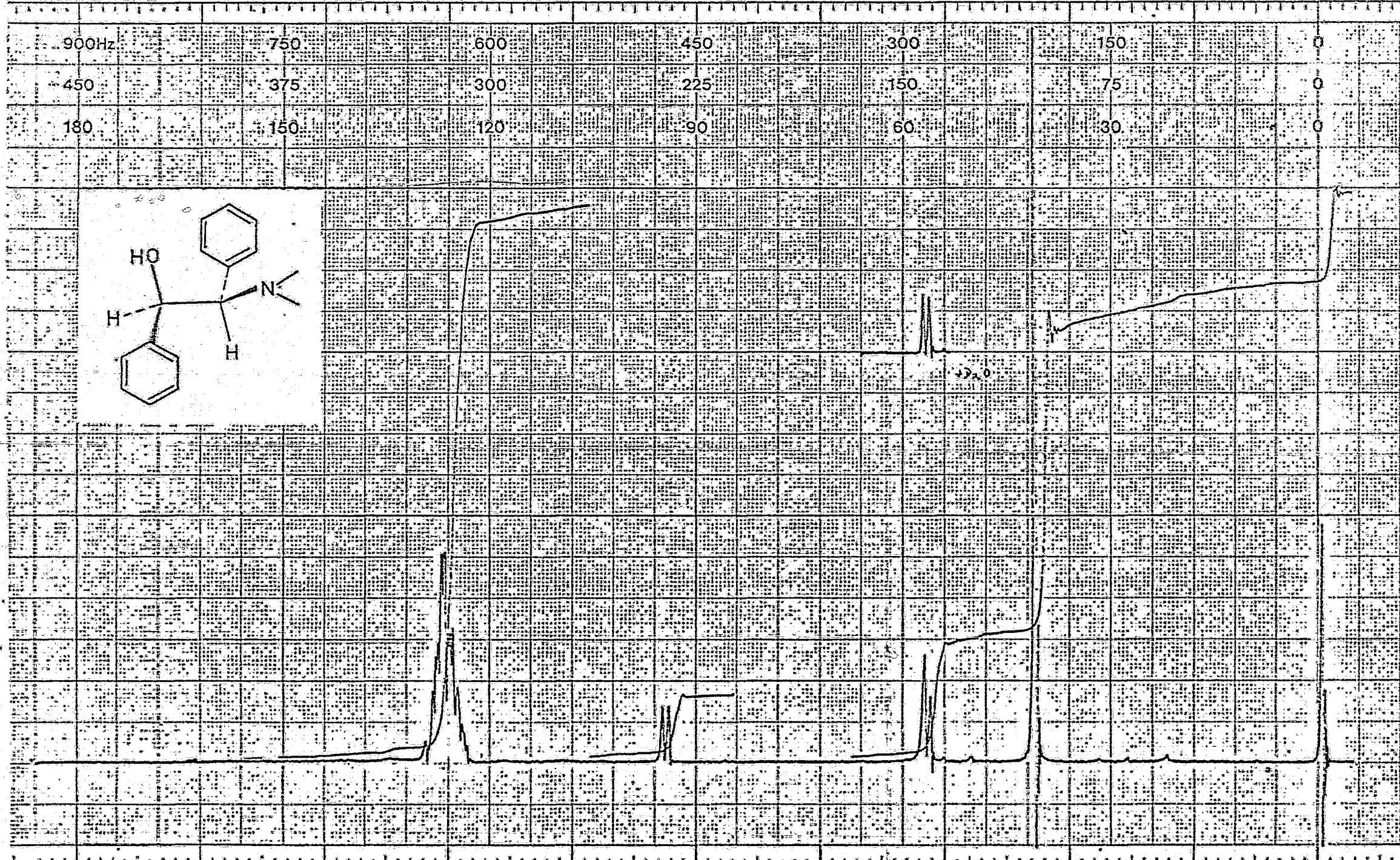
ABCISSA EXPANSION $\times 1$ <chem>N(CH3)2</chem>		ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS _____		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u>		REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Chela</u>		DATE <u>11/10/82</u>	
SAMPLE <u>F-9-10</u> ORIGIN <u>J. Sahel B. Juiroz</u>		REMARKS <u>fractura</u>		SOLVENT <u>KB</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>			

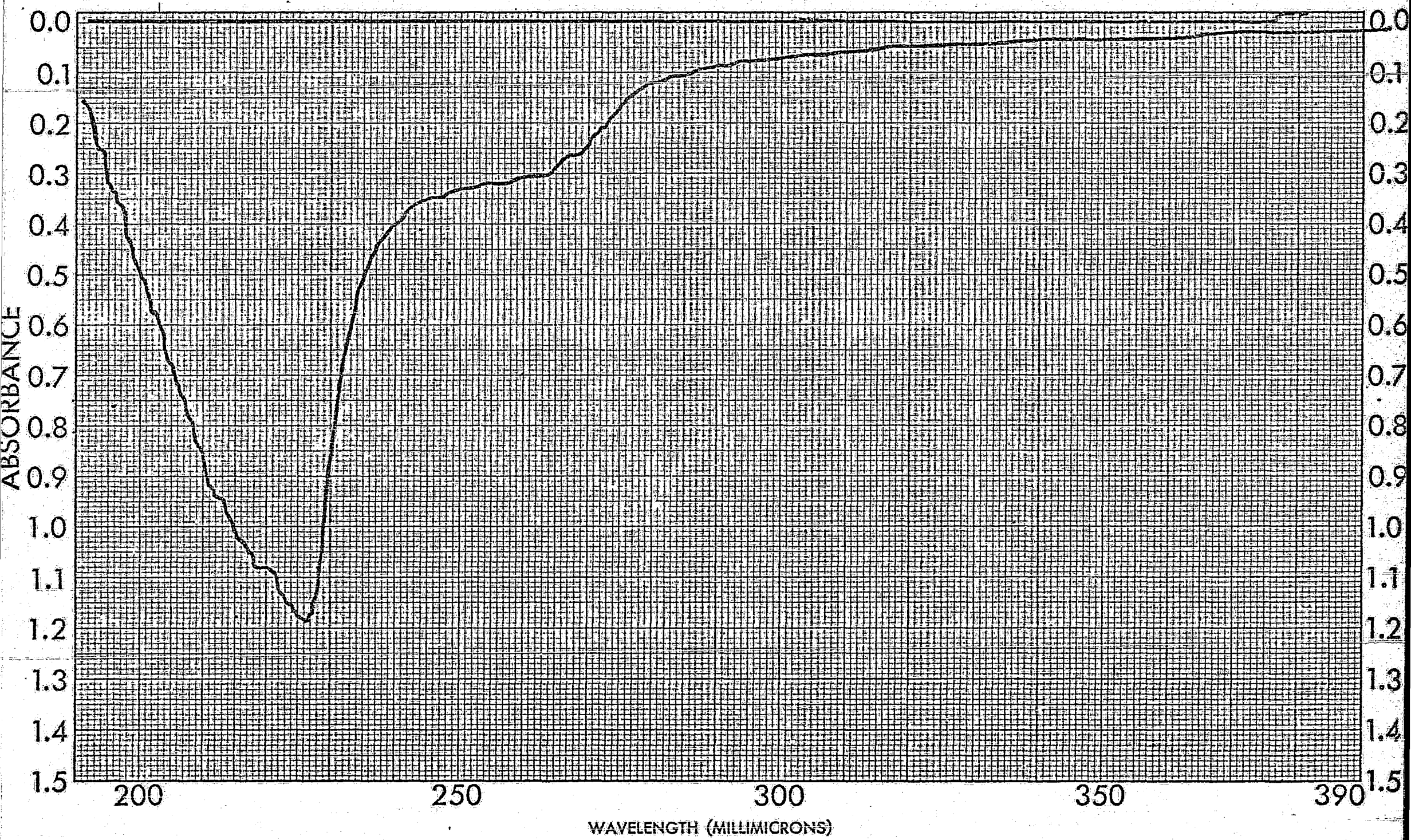
VII

TART OF SWEEP

H

END OF SWEEP

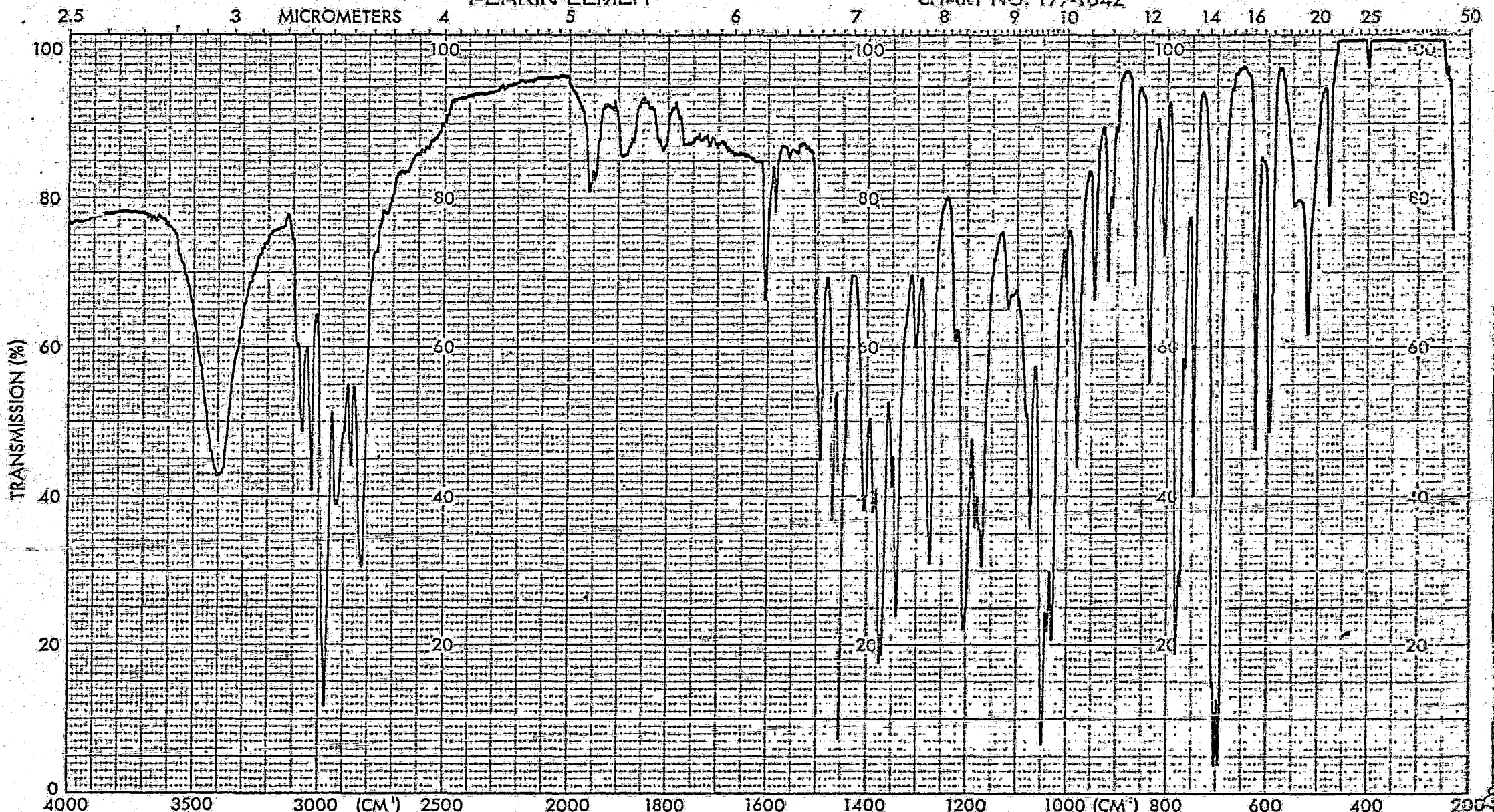




SAMPLE <chem>C1=CC=C(C=C1)C(O)C2=CC=CC=C2</chem> F-1-11	CURVE NO. 4988	SCAN SPEED <i>rapid</i>	OPERATOR <i>P. C. C.</i>
ORIGIN <i>Geo Aquinas</i>	CONC. <i>1mg → 10ml c = .1mg/ml</i>	SLIT <i>25</i>	DATE <i>20/VI/1953</i>
SOLVENT <i>Hexan</i>	CELL PATH <i>1cm</i> REFERENCE <i>Hexan</i>	REMARKS <i>f = A x PH</i> <i>C.</i>	

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE

REF. NO.

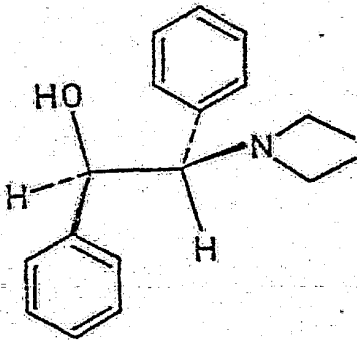
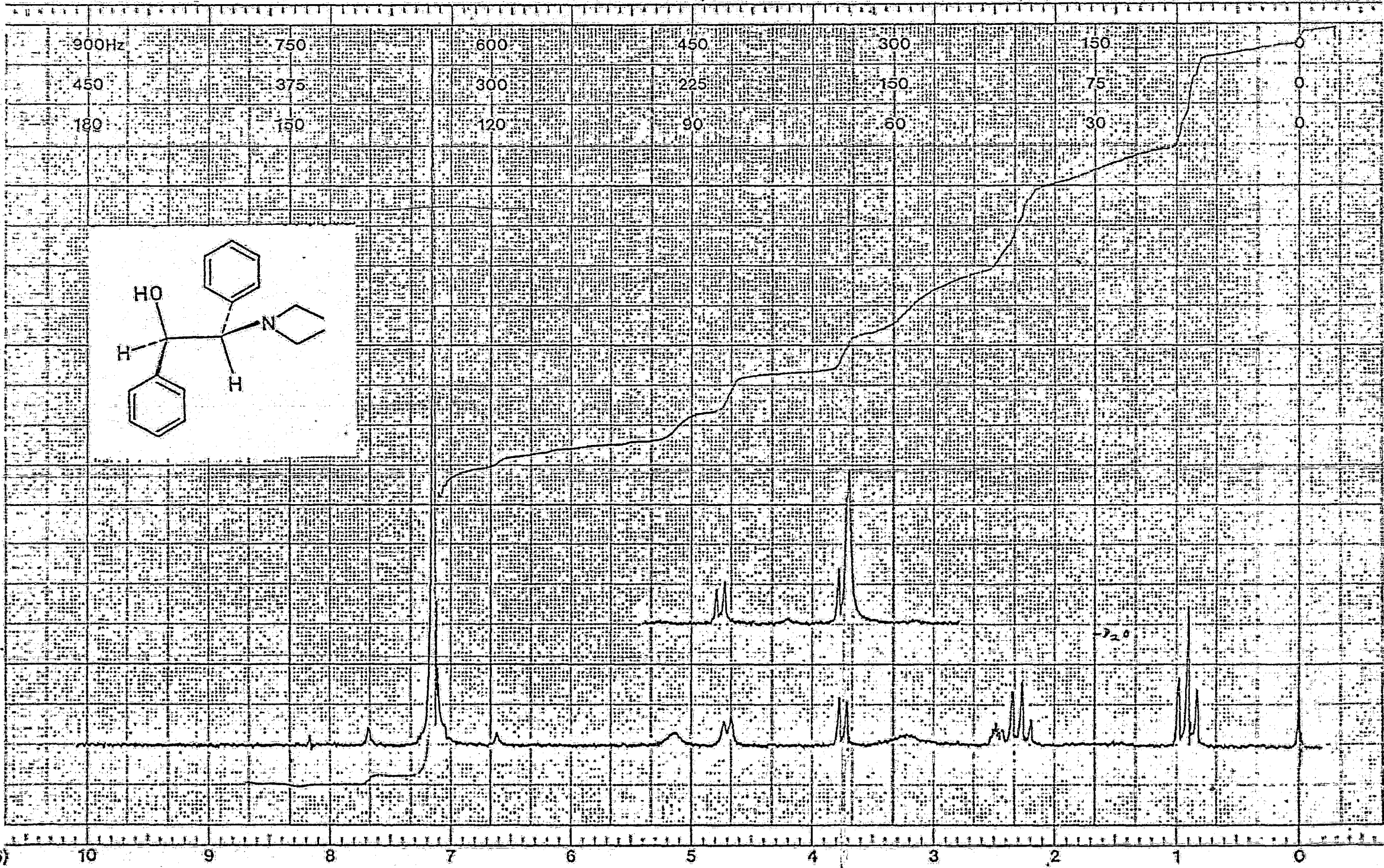
ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>dist</u>		EXPANSION		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME LIVE <u>12</u>
		% T <u>ABS</u>		SLIT PROGRAM <u>J</u>	OPERATOR <u>MARISELA</u> DATE <u>27-V-83</u>
SAMPLE <u>F-1-11</u>		REMARKS <u>PASTILLA</u>		SOLVENT <u>CBC</u>	CELL PATH <u>-</u>
ORIGIN <u>FRANCISCO FIGUEROA</u>				CONCENTRATION <u>-</u>	REFERENCE <u>PIRE</u>

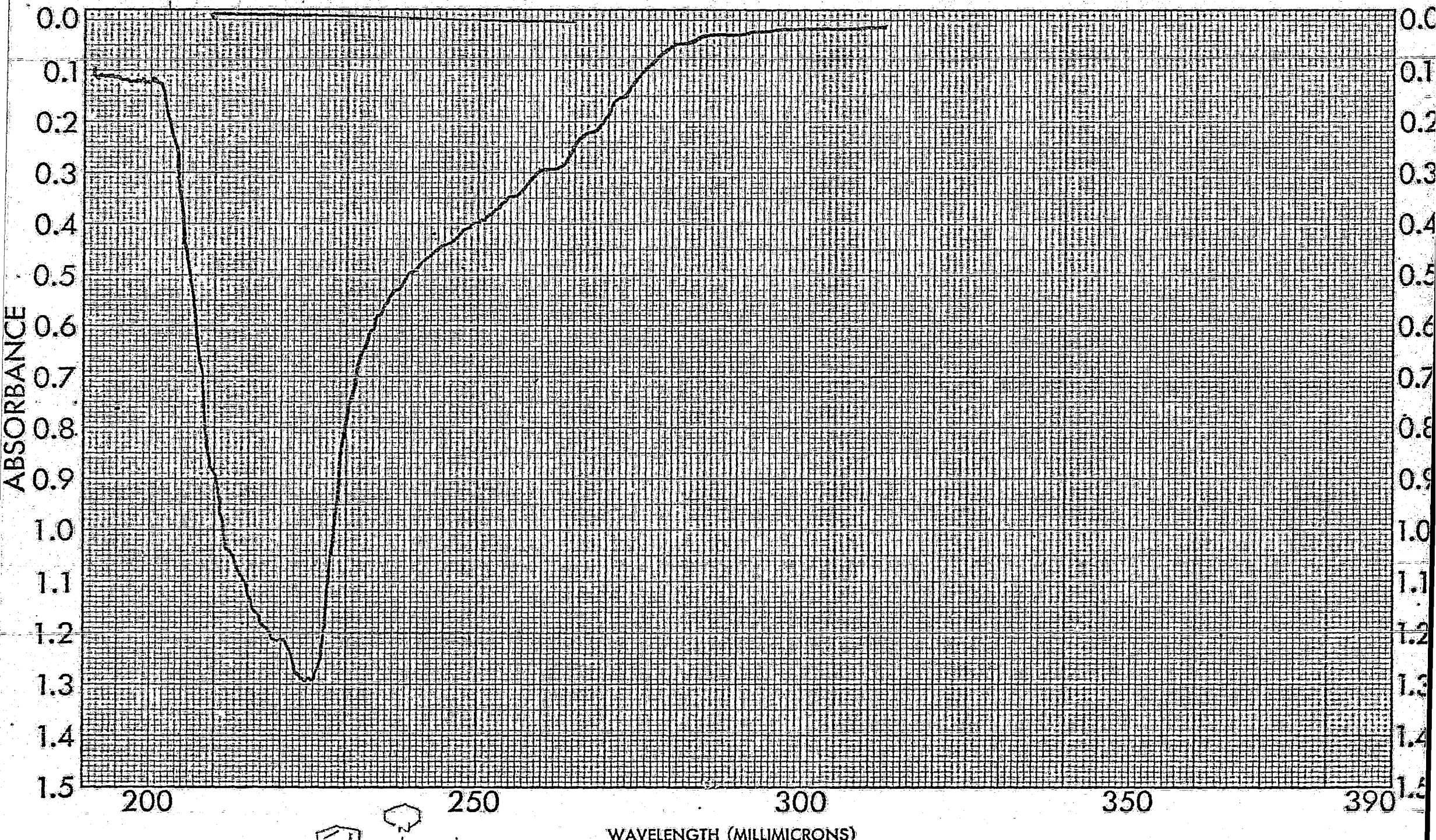
Handwritten signature

START OF SWEEP



END OF SWEEP

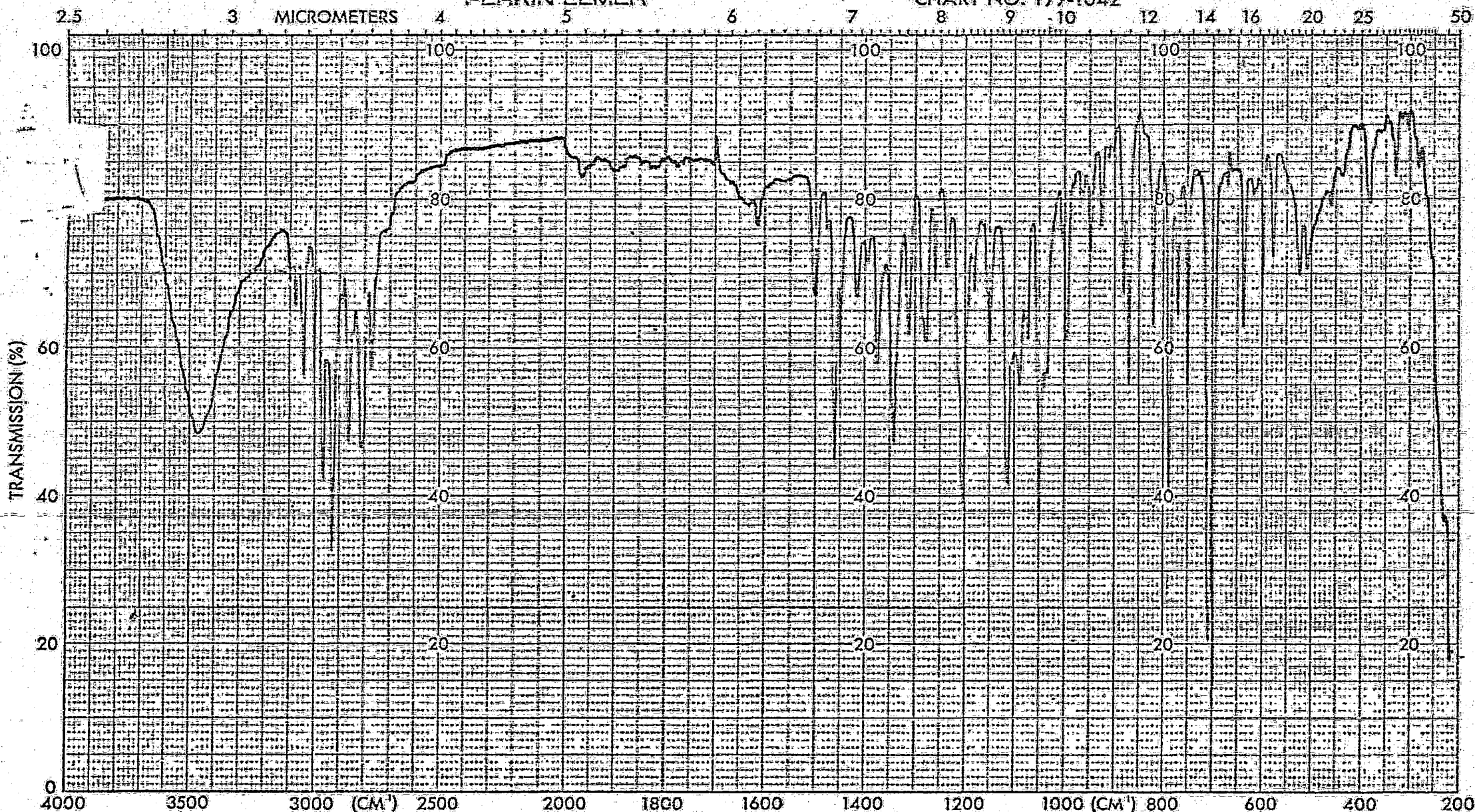




SAMPLE <u>F-4-11</u>	CURVE NO. <u>4726</u>	SCAN SPEED <u>35000</u>	OPERATOR <u>Debra</u>
ORIGIN <u>Isatol (Ames)</u>	CONC. <u>1.06 mg. - 10 ml</u>	SLIT <u>15</u>	DATE <u>11/18/62</u>
SOLVENT <u>chloroform</u>	CELL PATH <u>11mm</u>	REMARKS _____	
	REFERENCE <u>chloroform</u>		

PERKIN-ELMER®

CHART NO. 199-1042



SAMPLE
REF. NO

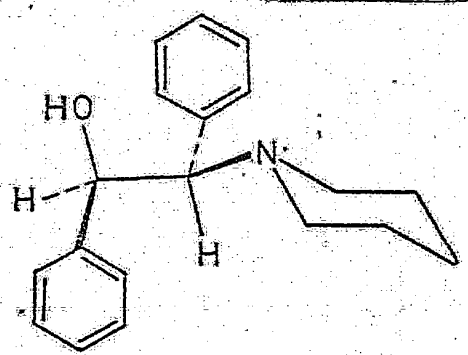
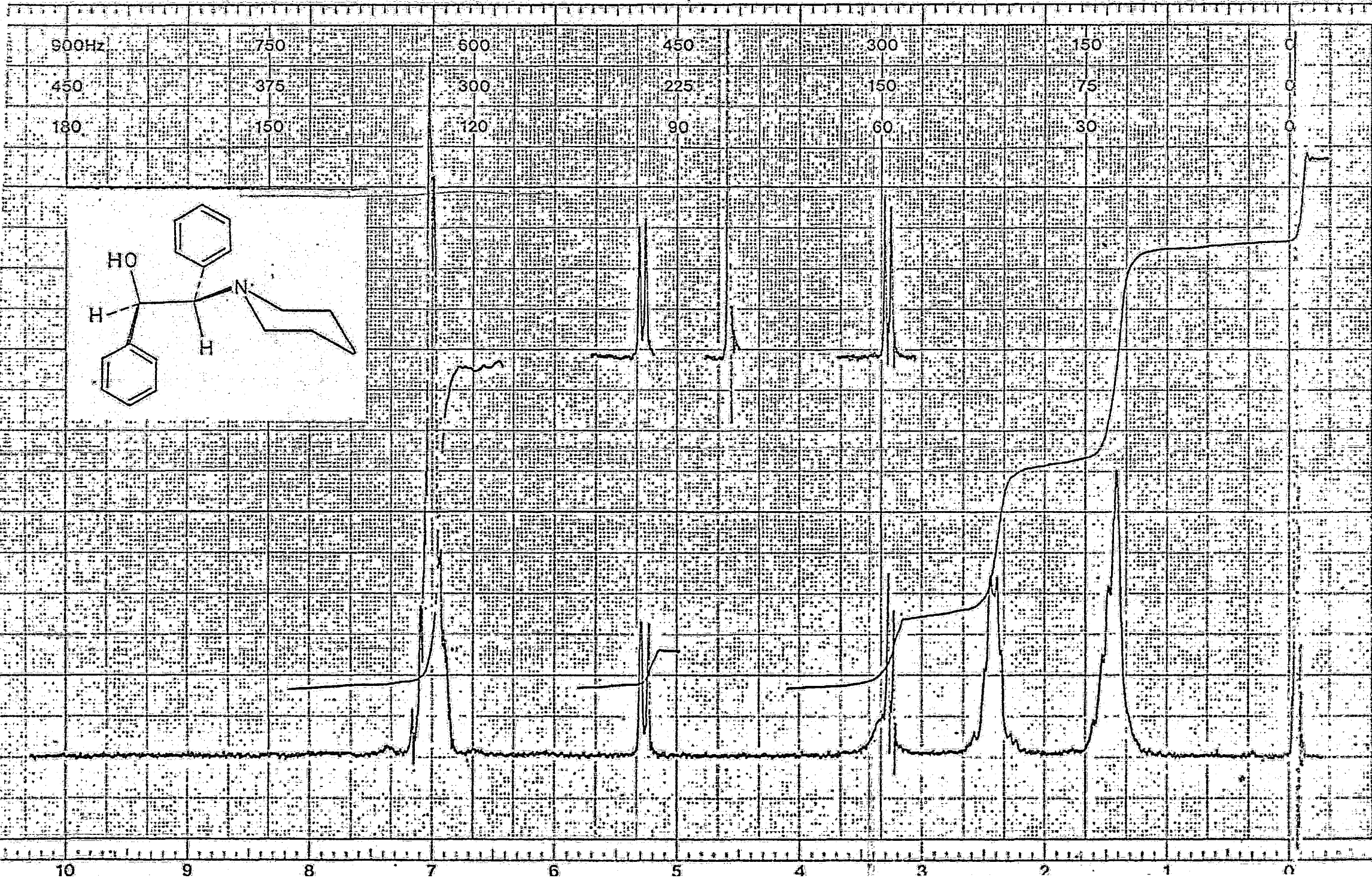
5125

EXPANSION <chem>CC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2</chem>		ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS _____		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>1</u>		REF. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE <u>12</u> OPERATOR <u>Mariseh</u> DATE <u>7-08-82</u>	
SAMPLE <u>F-4-11</u> ORIGIN <u>Francisco Aguilar</u>		REMARKS <u>pos. till</u>		SOLVENT <u>KBr</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>	

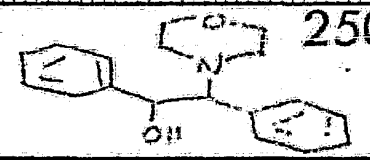
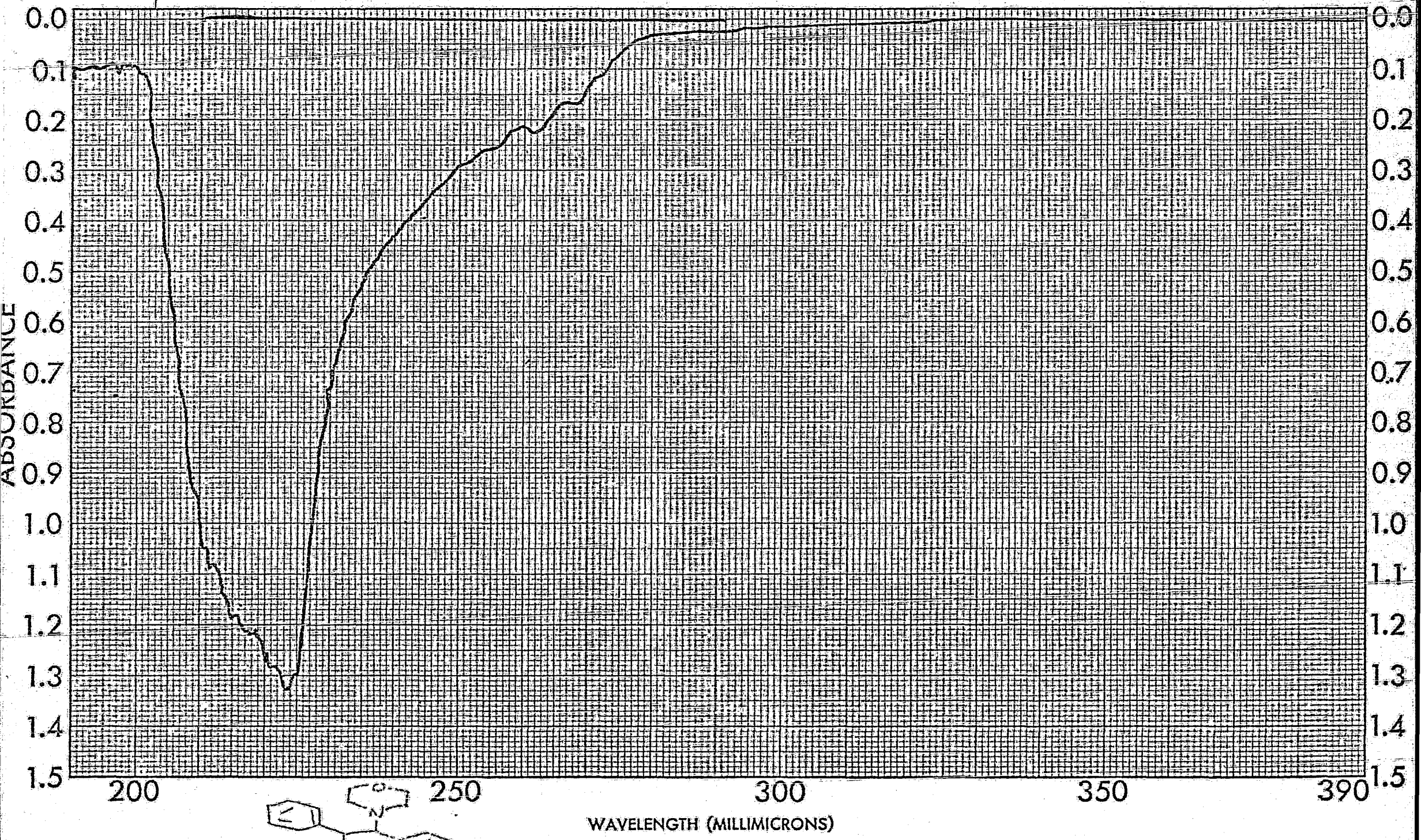
ART OF SWEEP



END OF SWEEP



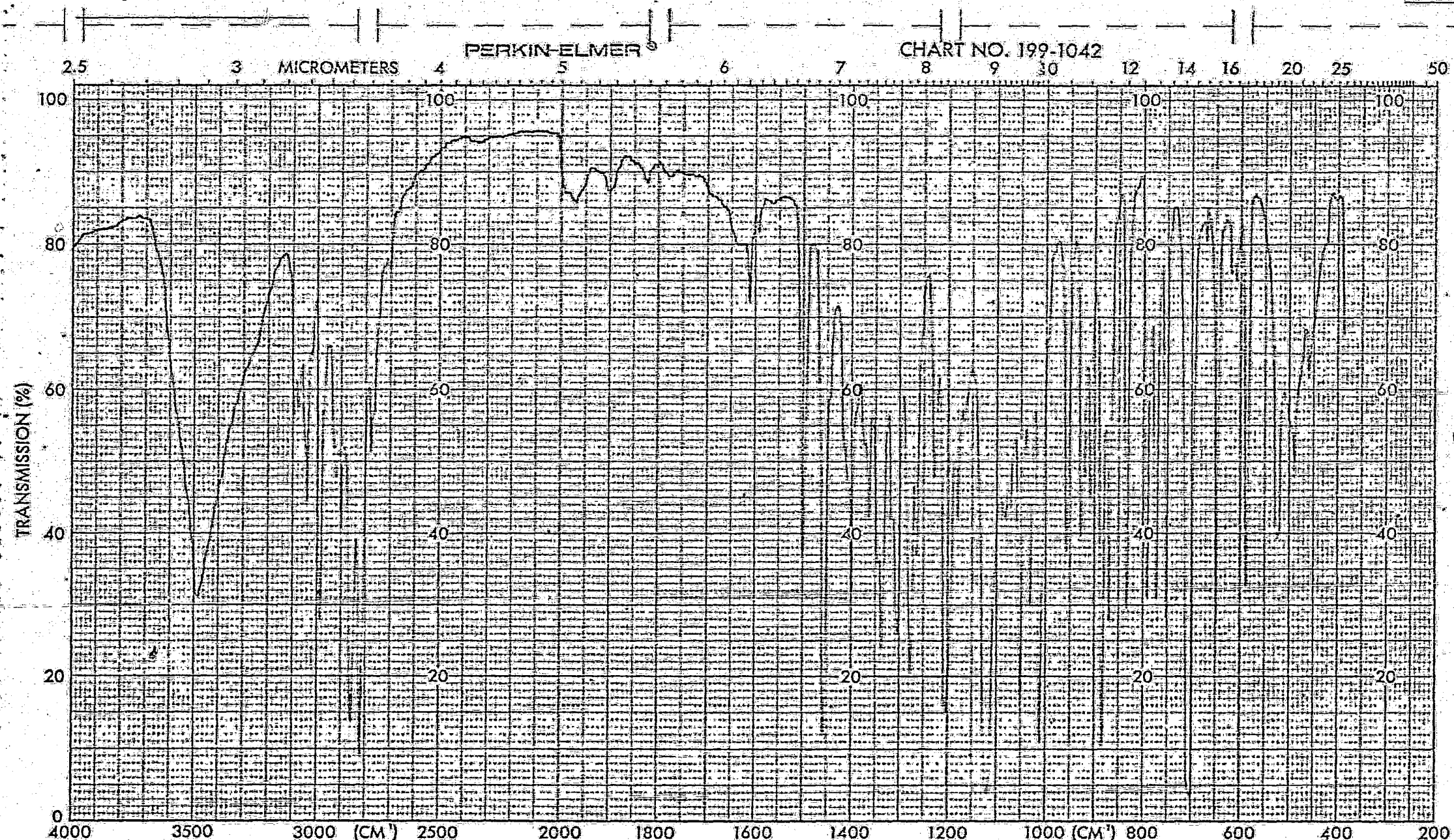
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE <u>F-1-12</u>	CURVE NO. <u>4727</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Levine</u>
ORIGIN <u>Salicylic Acid</u>	CONC. <u>1.2 mg - 10 ml</u>	SLIT <u>AS</u>	DATE <u>14/11/82</u>
SOLVENT <u>THF</u>	CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS	
REFERENCE <u>THF</u>			

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE Q1 F-1-12
 REF. NO. 5056

EXPANSION <u>7</u> SAMPLE <u>F-1-12</u> ORIGIN <u>Doa Baguio</u>	ABSCISSA <u>11</u> ORDINATE <u>ABS</u> REMARKS <u>Patilla</u>	SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u> SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Chela</u> CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u> DATE <u>4/10/82</u>
--	---	---	---



START OF SWEEP



END OF SWEEP

900Hz

750

600

450

300

150

450

375

300

225

150

75

180

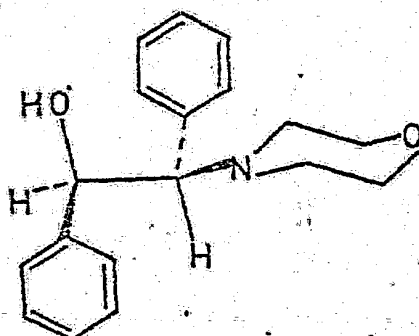
150

120

90

60

30

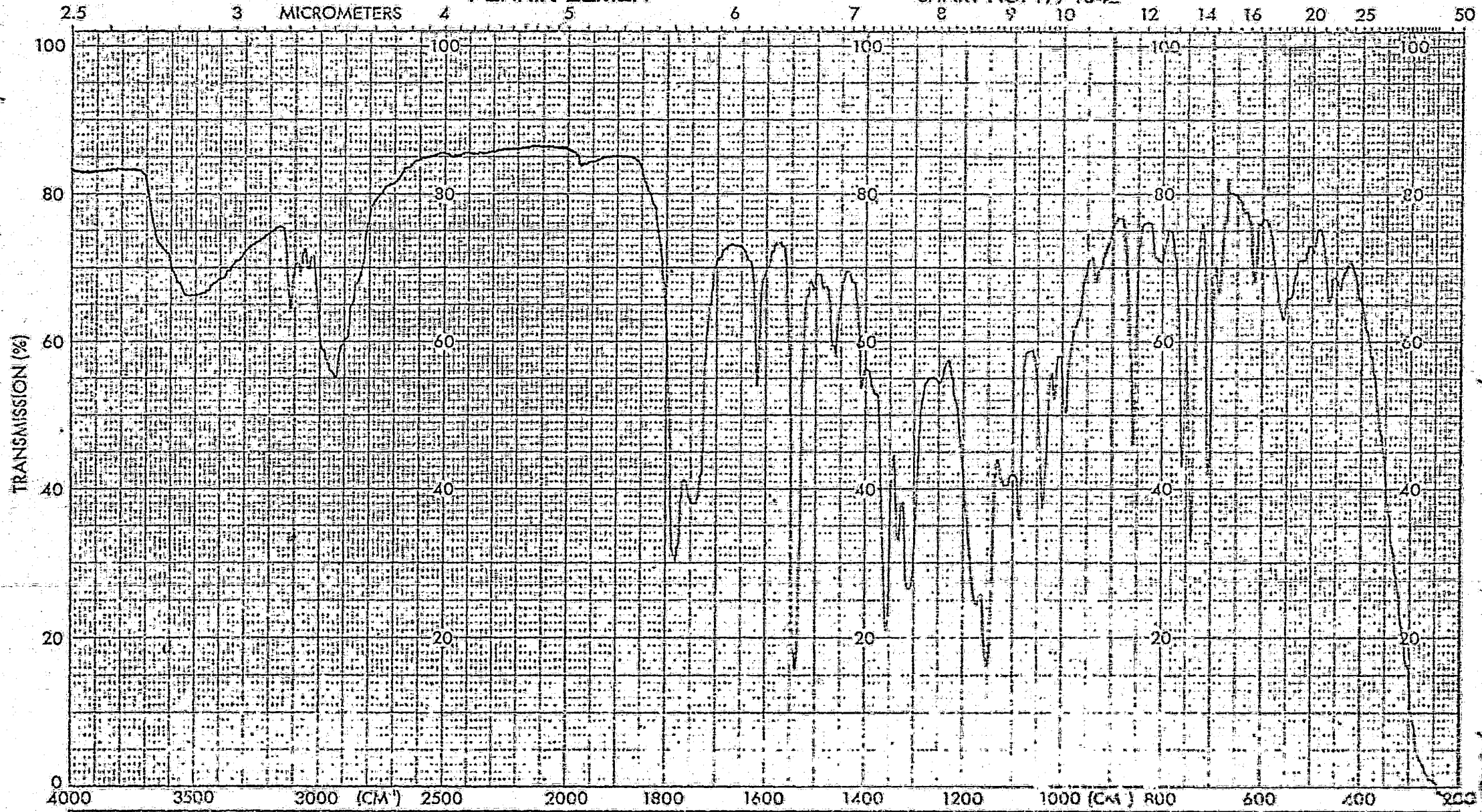


10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



SAMPLE P-1-45

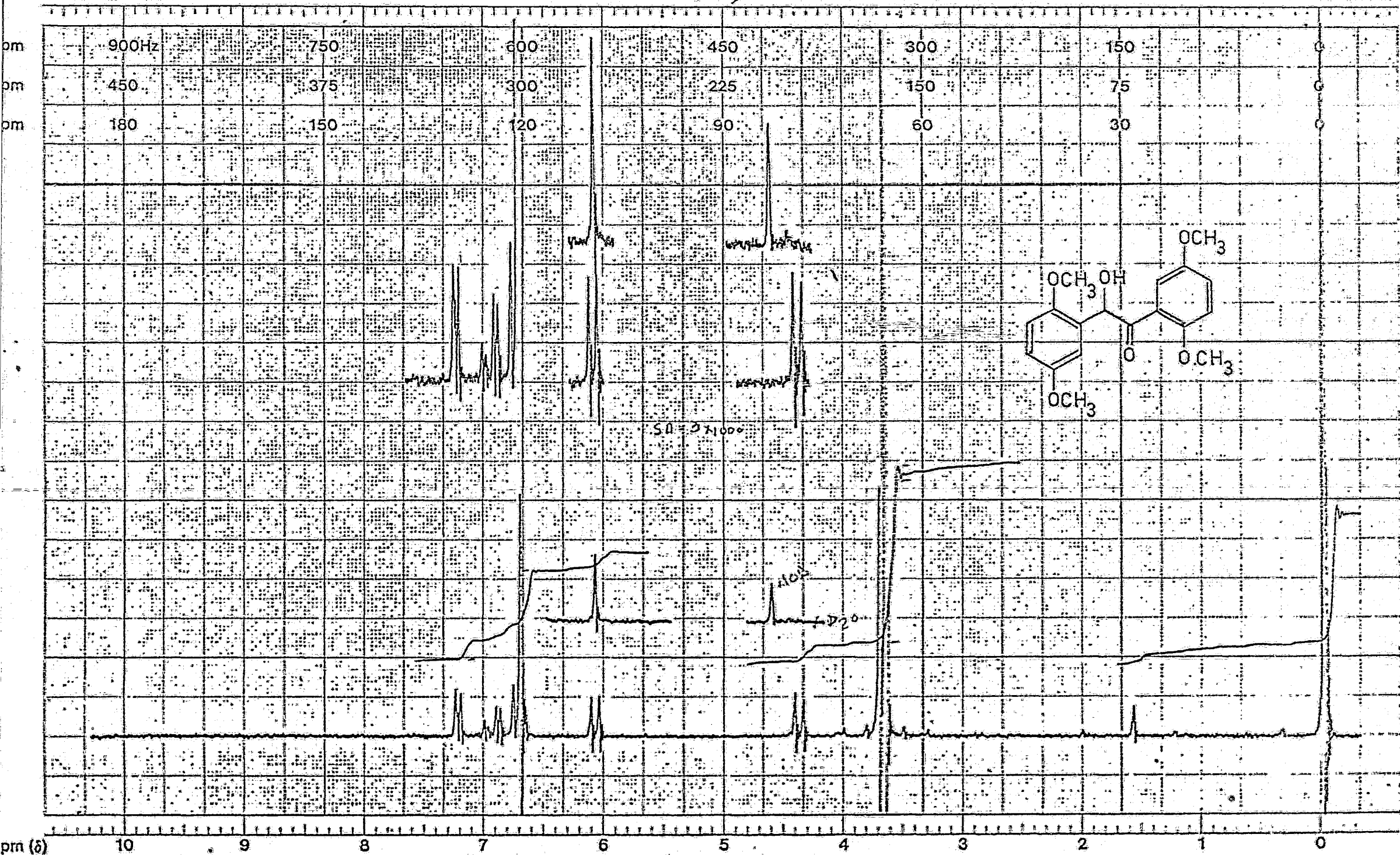
REF. NO. 4838

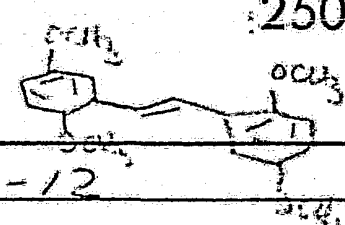
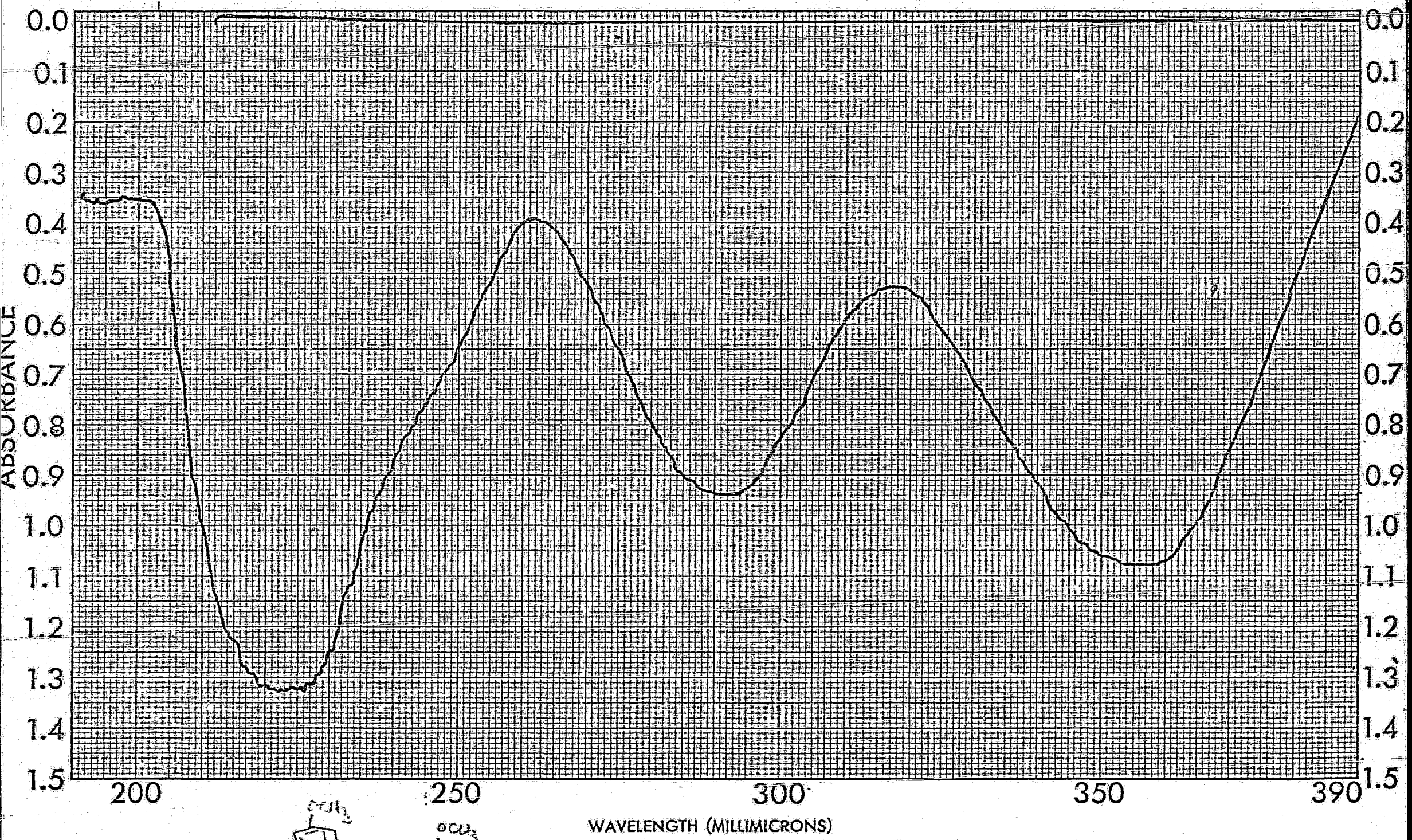
EXPANSION: $\times 1.5$	ORDINATE	SCAN TIME 12	REP. SCAN	SINGLE BEAM
<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem> SAMPLE P-1-45 ORIGIN: Isabel Aguilas	EXPANSION % T. 100	SOLVENT	Chela	12/23/11/82
REMARKS: Pelicula				

START OF SWEEP

→ II →

END OF SWEEP

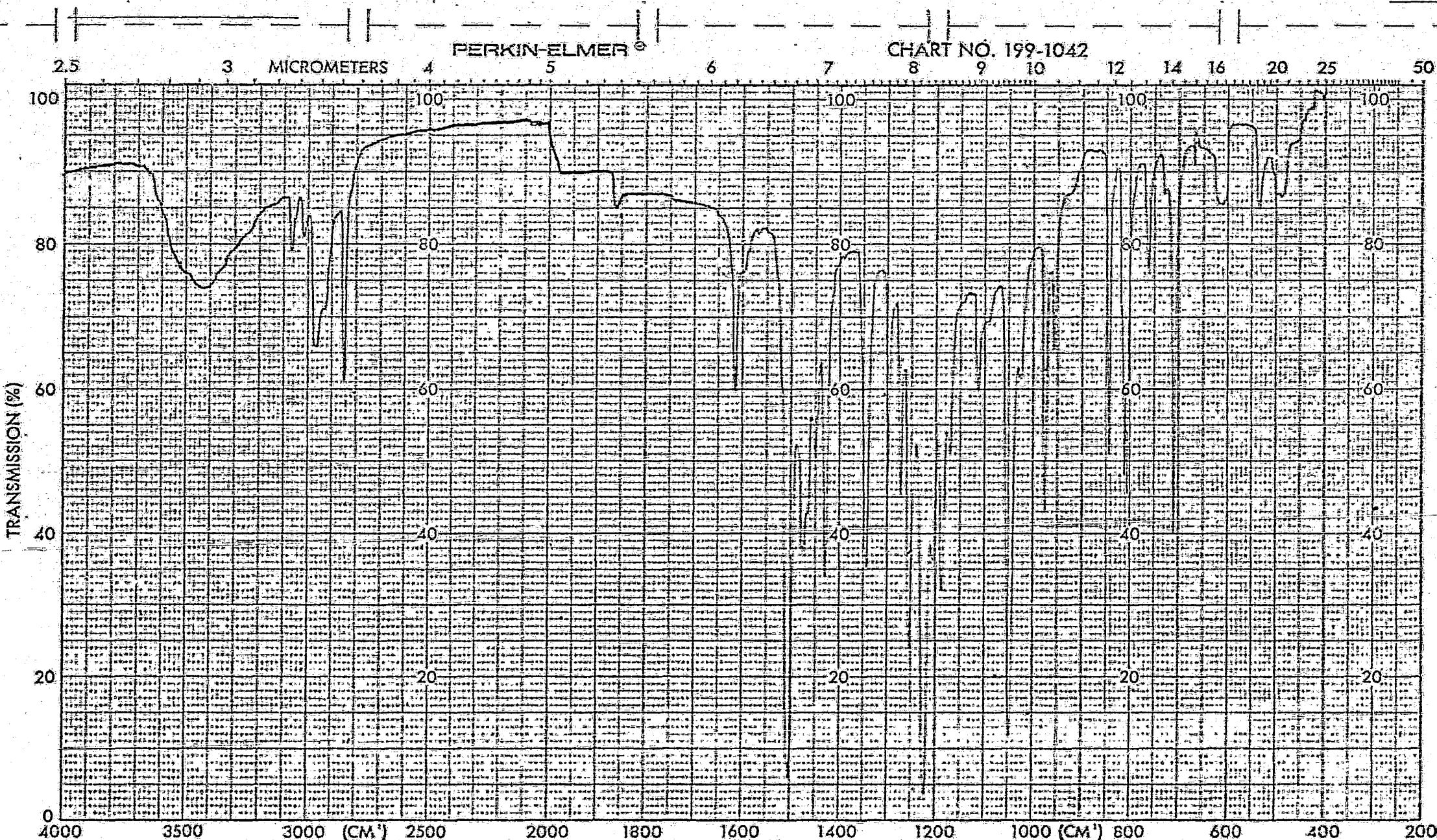




SAMPLE <u>F-3-12</u>	CURVE NO. <u>1728</u>	SCAN SPEED <u>normal</u>	OPERATOR <u>Selmer</u>
ORIGIN <u>Spectral Analytic</u>	CONC. <u>1.12 mg - 10 ml -> 2 ml - 10 ml</u>	SLIT <u>65</u>	DATE <u>14/1/82</u>
SOLVENT <u>hexane</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
REFERENCE <u>hexane</u>			

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



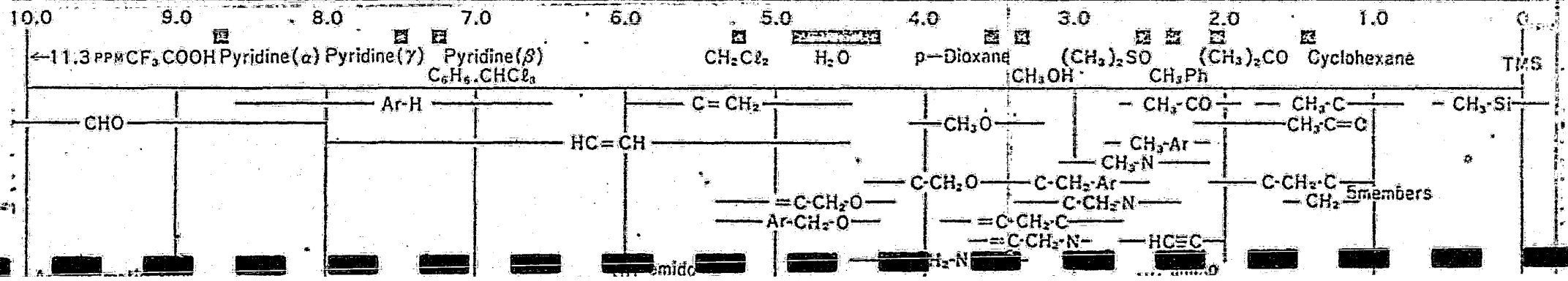
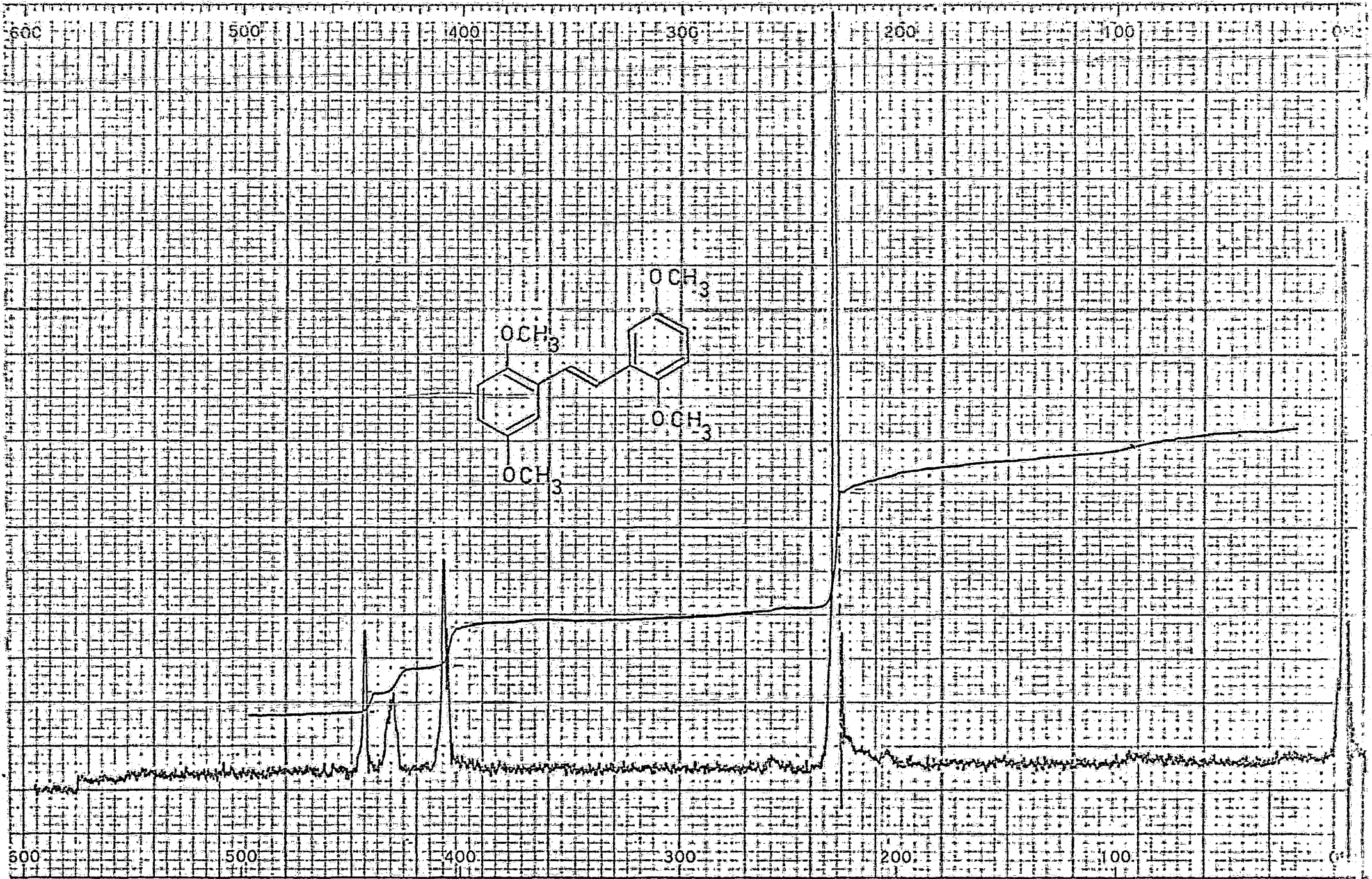
SAMPLE

REF. NO.

MAR 87

ABSCISSA <chem>CC(C)C1=CC=CC=C1</chem> EXPANSION <u>1</u>		ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u>		REP. SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE <u>12</u> OPERATOR <u>MARISELA</u> DATE <u>24-06-87</u>	
SAMPLE <u>PACO PEQUENO</u> ORIGIN <u>PACO PEQUENO</u>		REMARKS <u>PASTILHA</u>		SOLVENT <u>KBr</u> CONCENTRATION <u>-</u>		CELL PATH <u>-</u> REFERENCE <u>AIRC</u>	

X¹



VI. CONCLUSIONES.

1. Se sintetizaron 5 nuevos aminoalcoholes: II, V, VI, VII, IX.
2. Los 9 aminoalcoholes fueron identificados completamente por sus características espectroscópicas y por sus propiedades físicas.
3. Se sintetizaron 9 amonoalcoholes cuya posible actividad farmacológica sobre el sistema nervioso periférico. Se está probando en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM, por el Dr. R. Rodríguez Carranza. En los resultados preliminares realizados en animales íntegros (ratones) se observaron, a dosis que variaron en un amplio margen (10, 30, 100, 300 y 1000 mg/Kg), efectos tales como depresión dosis-dependiente del sistema nervioso central, disminución de la actividad locomotora, ptosis, hipotermia, tremor, así como alteraciones de tipo autonómico, como son: disminución de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, midriasis, oliguria y constipación. En estos casos se considera que es posible que la actividad registrada sea debida a algunos de los siguientes efectos:
 - de tipo anticolinérgico
 - adrenérgico (de tipo clonidínico)
 - bloqueador ganglionar.

Por lo que no puede concluirse si alguno de nuestros compuestos tuviera la acción esperada.

4. El método de obtención general para los aminoalcoholes sin sustitución en el anillo aromático reportado en esta tesis, no es útil para sintetizar los aminoalcoholes con sustituyentes metoxilados en el anillo aromático, probablemente debido al impedimento estérico ocasionado por los grupos metoxilo en posición 2 con respecto a la cadena alifática.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. L.S. Goodman y S. Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Sexta Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V., pág. 72 (1982).
2. A. Burger, Medicinal Chemistry, Quinta Edición, Parte II, Willey-Interscience, Pág. 1053 (1970).
3. C.E. Powell and J.H. Slater, J. Pharmc. Exp. Ther., 122, 480 (1958).
4. B.E. Wilkenfeld and B. Levy, Arch. Inter Pharmacodyn., 167, 218 (1968).
5. R.E. Lahti, I.C. Brill, and McCowley, J. Pharmacol, Exp. Ther., 115, 268 (1955).
6. K.I. Colville, L.A. Lindsay, R.A. Salvador and J.J. Burns. Fed. Proc. 23, 542 (1964).
7. B. Levy, J. Pharm. Exp. Ther., 151, 413 (1965).
8. M.L. Hoefle, S.G. Hastings, R.F. Meyer, M. Corey, A. Holmes and Ch. D. Stratton, J. Med. Chem., 18, 148 (1975).
9. W.J. Rzesztarski, R.E. Gibson, W.C. Eckerman and R.C. Reba, J. Med. Chem., 22, 735 (1979).

10. L.R. Williams, R.V. Lpa, Ch. H. Lin, D.M. Temple, P.A. Easson and G.L. Letts, J. Med. Chem., 21, 1081 (1978).
11. R. Howe, J. Med. Chem., 12, 642 (1969).
12. B. Levy, Br. J. Pharmacol., 49, 514 (1973).
13. B. Levy and B.W. Wilkenfeld, Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 29, 1362 (1970).
14. G.S. Shtacher, R. Rubistein and P. Somani, J. Med. Chem., 21, 678 (1978).
15. David R. Dalton, Ved. P. Dutta, D.C. Jones, J. Am. Chem. Soc., 90:20, 5498 (1968).
16. Silvia Guerrero Dávalos, Tesis, Síntesis de Aminoalcoholes con Actividad sobre Sistema Nervioso (1974).
17. Ma. Reina Gómez Gómez, Tesis, Síntesis y Espectroscopía de asaril derivados (1970).
18. R.L. Shriner, A. Berger and col. Org. Syn. Col. 3, 786.
19. D.R. Dalton, R.C. Smith, D.G. Jones, Tetrahedron, 26, 575 (1970).
20. G. Berti, F. Bottan, J. Am. Chem. Soc., 25, 1286 (1960).

21. D.R. Campbell, J.O. Edwards, J. Maclachlan, K. Polgar,
J. Am. Chem. Soc., 80, 5308 (1958).
22. R.F. Borch, M.D. Bernstein and H.D. Durst, J. Am. Chem.
Soc., 93, 2897 (1970).
23. Samuel Coronel Nuñez, Tesis de Maestría, Síntesis y Acti-
vidad Biológica de Compuestos Derivados de Feniletilamina
(1979).